2.6.4 薬物動態試験の概要文

目次

2.6.4.1 まとめ 4

2.6.4.2 分析法〔Edsbäcker & Andersson, 2004 (2)、Report No. 1006-1893〕 6

2.6.4.3 吸収 7

2.6.4.3.1 ラットへの[^{3}H]ブデソニド静脈内単回投与後の薬物動態〔Jendbro et al., 2001(3)〕 7

2.6.4.3.2 イヌへのブデソニド静脈内及び経口単回投与後の薬物動態〔Ryrfeldt et al., 1979 (4)〕 7

2.6.4.3.3 カニクイザルのFE 999315及びEntocortカプセル28日間経口反復投与後の薬物動態（試験番号 10-178-405ET）［添付資料4.2.3.2-1］ 8

2.6.4.4 分布 9

2.6.4.4.1 マウスの[^{3}H]ブデソニド静脈内投与後の分布〔Andersson et al., 1986 (5)〕 9

2.6.4.4.2 ヒトの血漿タンパク質結合性〔Ryrfeldt et al., 1982 (6)〕 9

2.6.4.5 代謝 9

2.6.4.5.1 雌雄ラットの肝ホモジネートでの[^{3}H]ブデソニドの*In Vitro*代謝〔Andersson et al., 1982 (7)〕 9

2.6.4.5.2 ヒト、ラット、及びマウスでのブデソニドの*In Vitro*肝代謝〔Edsbäcker et al., 1987 (8)〕 10

2.6.4.5.3 ヒト肝CYP3Aによる代謝〔Jonsson et al., 1995 (9)〕 10

2.6.4.5.4 ヒト肺及び肝のミクロソームによるブデソニドの脂肪酸抱合体生成〔Tunek et al., 1997 (10)〕 10

2.6.4.6 排泄 10

2.6.4.6.1 雌イヌへ[^{3}H]ブデソニド静脈内及び経口投与後の排泄〔Ryrfeldt et al., 1979 (4)〕 10

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 11

2.6.4.7.1 ヒトCYP3A4及びマウスCYP3A11の誘導〔Zimmermann et al., 2009 (11)〕 11

2.6.4.7.2 ラット及びヒトの腸及び肝でのCYP3A分子種の調整〔Khan et al., 2009 (12)〕 11

2.6.4.8 その他の薬物動態試験 12

2.6.4.9 考察及び結論 12

2.6.4.10 図表 13

2.6.4.11 参考文献 13

表の目次

表 2.6.4- 1　FE 999315 の薬物動態試験 4
表 2.6.4- 2　薬物動態試験プログラム 5
表 2.6.4- 3　ラットへの[^{3}H]ブデソニド静脈内単回投与後の AUC_{inf} 及び半減期 7
表 2.6.4- 4　雌イヌへの[^{3}H]ブデソニドの静脈内投与後の薬物動態パラメータ 8
表 2.6.4- 5　カニクイザルに FE 999315 及び Entocort カプセル投与後の薬物動態パラメータ 8
表 2.6.4- 6　雌イヌに[^{3}H]ブデソニドを静脈内及び経口投与後の尿及び糞中累積放射活性 11
表 2.6.4- 7　ラット及びヒトの小腸及び肝での CYP3A 分子種発現に対する各種リガンドの作用 12

図の目次

図 2.6.4- 1　カニクイザルに FE 999315 及び Entocort カプセル投与後の血漿ブデソニド濃度の経時変化 9

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）
ATP	Adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	Area under the curve	濃度時間曲線下面積
AUC_{0-24h}	Area under the curve from time 0 to 24 h	0 時間から 24 時間までの濃度時間曲線下面積
AUC_{inf}	Area under the curve from time 0 up to infinity	無限大時間までの濃度時間曲線下面積
CIR	Controlled ileal release	回腸持続放出
CL	Clearance	クリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
LC-MS/MS	Liquid chromatography tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
MMX	Multi matrix system	マルチマトリックスシステム
PXR	Pregnane X receptor	プレグナン X 受容体
T_{max}	Time to maximum observed concentration	最高濃度到達時間
$t_{1/2}$	Terminal elimination half-life	終末相の消失半減期

2.6.4.1　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。ブデソニドの薬物動態は動物で十分に検討されており、また多くの臨床研究により、ヒトの経口バイオアベイラビリティが低いこと及び代謝経路が確認されている(1)。本剤の反復投与後の吸収試験として、カニクイザルを用いた本剤及び回腸持続放出（CIR）製剤の Entocort カプセルの 28 日間経口反復投与毒性試験のトキシコキネティクス試験（Report No. 1006-1893）を実施した。（表 2.6.4- 1）

表 2.6.4- 1　FE 999315 の薬物動態試験

Type of Study	Study System	Route	Test Item	Reference
Absorption				
Toxicokinetics on Days 1 and 28	Cynomolgus monkey	Oral	FE 999315, Entocort capsule	Report No. 1006-1893［添付資料 4.2.3.2-1］

これに加えて、本申請の薬物動態試験パッケージは公表論文を参照して構成した。薬物動態試験プログラムを表 2.6.4- 2 に示す。

雄ラットに[^{3}H]ブデソニド約 7 µg/kg を単回静脈内投与後の血漿中終末相の消失半減期（$t_{1/2}$）は 4.7 時間、無限大時間までの濃度時間曲線下面積（AUC_{inf}）は 1.59 µg·h/L、血漿クリアランス（CL）は 4.4 L/h/kg であった。イヌの経口投与時の生物学的利用率は 20%未満で、強い初回通過効果が示唆された。本剤（MMX 製剤 9 mg × 2 錠）のカニクイザル 28 日間経口反復投与試験では、1 日目のブデソニド最高血漿中濃度（C_{max}）は、雄及び雌でそれぞれ 0.93 及び 3.32 ng/mL、28 日目で 0.90 及び 3.07 ng/mL で、0 時間から 24 時間までの濃度時間曲線下面積（$AUC_{0\ 24h}$）は、1 日目でそれぞれ 9.79 及び 25.66 ng·h/mL、28 日目で 11.79 及び 21.88 ng·h/mL であった。本剤の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は Entocort カプセルの約 2～5 倍低く、最高濃度到達時間（T_{max}）は、Entocort カプセルの約 2～5 倍長かった。Day 28 の値は Day 1 と明らかな違いがなかったことから、いずれの製剤でも反復投与後に蓄積は認められなかった。

[^{3}H]ブデソニドはマウスに静脈内投与後、急速に、組織や臓器に広範囲に分布した。短い排泄半減期と高い血液 CL から、体内からのブデソニドの急速な排泄が示唆された。全身オートラジオグラフィーでは、肝臓、腎臓、肺、及びリンパ組織に大量の放射性が認められた。副腎皮質で高い放射活性がみられたが、髄質は低かった。放射活性は、血液胎盤関門を通過し、血液脳関門をある程度は通過した。ヒト血漿タンパク結合は 88.3%であった。

ラット肝ホモジネート上清でのブデソニドの *in vitro* 代謝には性差があり、雌より雄の方がより早く代謝した。ラット、マウス、及びヒトの肝ホモジネートでブデソニドの 2 つのエピマーを反応させると、異なる代謝物を生成した。酸化的代謝が優勢で、他の合成糖質コルチコステロイドの代謝と類似していた。ヒト肝ミクロソームによる代謝とチトクローム P450（CYP）3A 活性との間に相関がみら

れ、ヒト肝ミクロソームによる代謝は CYP3A に対する抗体で阻害された。これより、ブデソニドの代謝には CYP3A が関与していることが示唆された。また、ヒト肺及び肝ミクロソームと反応させると、脂肪酸抱合体が生成された。

イヌに[^{3}H]ブデソニドを静脈内及び経口投与後に、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。

ブデソニドはヒト遺伝子組換え CYP3A4 による代謝を阻害しなかった。ヒト大腸上皮癌由来 LS180 細胞を用いた CYP 誘導試験ではブデソニドは CYP3A4 mRNA 発現を増加し、トランス活性化アッセイではプレグナン X 受容体（PXR）を介して CYP3A4 プロモーターを活性化した。

表 2.6.4- 2　薬物動態試験プログラム

Type of Study	Study System	Route	Test Item	Reference
Method of analysis	Rat plasma	NA	Budesonide	Edsbäcker & Andersson, 2004 (2)
	Cynomolgus monkey	NA	Budesonide	Report No. 1006-1893 [添付資料 4.2.3.2-1]
Absorption				
Pharmacokinetics, single dose	Rat	Intravenous	[^{3}H]budesonide	Jendbro et al., 2001 (3)
Pharmacokinetics, single dose	Beagle dog	Intravenous	Budesonide	Ryrfeldt et al., 1979 (4)
Toxicokinetics on Days 1 and 28	Cynomolgus monkey	Oral	FE 999315, Entocort capsules	Report No. 1006-1893 [添付資料 4.2.3.2-1]
Distribution				
Tissue distribution	Mouse	Intravenous	[^{3}H]budesonide	Andersson et al., 1986 (5)
Plasma protein binding	Plasma from human, rat, mouse, dog, rabbit	*In vitro*	[^{3}H]budesonide	Ryrfeldt et al., 1982 (6)
Metabolism				

Type of Study	Study System	Route	Test Item	Reference
Sex difference in metabolism between male and female rats	Rat liver homogenate	*In vitro*	[^{3}H]budesonide	Andersson et al., 1982 (7)
Metabolism in liver from human, rat, and mouse	Liver homogenate from human, rat, mouse	*In vitro*	Budesonide	Edsbäcker et al., 1987 (8)
Metabolism by human CYP3A	Human liver microsomes	*In vitro*	budesonide	Jönsson et al., 1995 (9)
Fatty acid conjugates in human lung and liver microsomes	Human lung and liver microsomes	*In vitro*	[^{3}H]budesonide	Tunek et al., 1997 (10)
Excretion				
In vivo excretion	Dog	Intravenous, oral	[^{3}H]budesonide	Ryrfeldt et al., 1979 (4)
Pharmacokinetic Drug Interactions				
Induction of human CYP3A and mouse CYP3A11	Human LS180 colon carcinoma cells, mouse	*In vitro*, oral	Budesonide	Zimmermann et al., 2009 (11)
Regulation of CYP3A isozymes	Slice from human and rat intestine and liver	*In vitro*	Budesonide, dexamethasone, pregnenolone-16α carbonitrile, chenodeoxycholic acid	Khan et al., 2009 (12)

CIR = controlled ileal release, CYP = cytochrome P450, NA = not applicable

2.6.4.2 分析法〔Edsbäcker & Andersson, 2004 (2)、Report No. 1006-1893〕

本剤、CIR カプセル、及び原薬を投与したカニクイザルを用いた薬物動態試験の血漿ブデソニド濃度は、液体クロマトグラフィー及び質量分析法で測定した。[^{3}H]ブデソニドを経口及び静脈内単回投与したラット及びイヌを用いた薬物動態試験の血漿ブデソニド濃度は、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）法及び放射活性で測定した。カニクイザルの本剤及び Entocort カプセルの 28 日間経口反復投与毒性及びトキシコキネティクス試験のブデソニド濃度は液体クロマトグラフィータンデム質量分析法（LC-MS/MS）で測定した。

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 ラットへの[^{3}H]ブデソニド静脈内単回投与後の薬物動態〔Jendbro et al., 2001(3)〕

雄 Sprague-Dawley 系ラット（各時点 3 例）に 3.8%エタノールを含む生理食塩水に溶解した[^{3}H]ブデソニド約 7 µg/kg（16 nmol/kg）を静脈内単回投与後、5、15、30、45 及び 60 分後並びに 1.5、2、4、8、12、及び 24 時間後に安楽死させて、血漿試料を採取した。同時に、肺、気管、及び筋組織を採取し、HPLC で分離後、放射活性を測定し、血漿及び各組織中の[^{3}H]ブデソニド及び[^{3}H]ブデソニド 21-オレイン酸塩濃度を測定した。

血漿及び各組織中のブデソニドの AUC_{inf} 及び $t_{1/2}$ を表 2.6.4- 3 に示す。[^{3}H]ブデソニドの血漿中 $t_{1/2}$ は 4.7 時間、AUC_{inf} は 1.59 µg·h/L、血漿 CL は 4.4 L/h/kg であった。一方、[^{3}H]ブデソニド 21-オレイン酸塩の血漿中 $t_{1/2}$ は 5.4 時間、AUC_{inf} は 0.56 µg·h/L であった。測定した組織の曝露は血漿よりも著しく高く、肺、気管、及び筋の AUC_{inf} はそれぞれ 14.7、10.1、及び 6.07 µg·h/L であった。全ての組織でブデソニド-21-オレイン酸が生成された。

表 2.6.4- 3 ラットへの[^{3}H]ブデソニド静脈内単回投与後の AUC_{inf} 及び半減期

Parameter	Analyte	Plasma	Lung	Trachea	Muscle
AUC_{inf} (µg·h/L)	Budesonide	1.59	14.7	10.1	6.07
	BUD-21-oleate	0.560	9.39	44.8	0.689
$t_{1/2}$ (h)	Budesonide	4.7	4.9	6.9	2.3
	BUD-21-oleate	5.4	5.6	18	2.5

AUC_{inf} = area under the curve from time 0 up to infinity, BUD-21-oleate = budesonide-21-oleate,
$t_{1/2}$ = terminal elimination half-life

2.6.4.3.2 イヌへのブデソニド静脈内及び経口単回投与後の薬物動態〔Ryrfeldt et al., 1979 (4)〕

雌のビーグル犬（n = 2）に[^{3}H]ブデソニド（10 及び 100 µg/kg）を静脈内及び経口投与し、血漿中放射活性を測定した。C_{max} 及び濃度時間曲線下面積（AUC）は報告されていないが、10 及び 100 µg/kg を静脈内投与した時の 2 例の $t_{1/2}$ は、10 µg/kg で 1.9 及び 2.1 h、100 µg/kg で 3.0 及び 1.8 h で、CL は 10 µg/kg で 1.8 及び 2.5 L/h/kg、100 µg/kg で 1.6 及び 1.0 L/h/kg、分布容積は 10 µg/kg で 5.2 及び 7.7 L/kg、100 µg/kg で 6.9 及び 2.5 L/kg であった。用量間で差は認められなかった。静脈内投与に対する経口投与時の生物学的利用率は、20%未満であり、強い初回通過効果が示唆された（表 2.6.4- 4）。

表 2.6.4- 4　雌イヌへの[^{3}H]ブデソニドの静脈内投与後の薬物動態パラメータ

Budesonide	10 µg/kg		100 µg/kg	
Parameter	**Dog A [1]**	**Dog B [1]**	**Dog A [2]**	**Dog C [2]**
$t_{1/2}$ (h)	1.9	2.1	3.0	1.8
Vd (L/kg)	5.2	7.7	6.9	2.5
CL (L/h/kg)	1.8	2.5	1.6	1.0
Bioavailability (%)[3]	16.2	9.2	18.3	18.8

$t_{1/2}$ = terminal elimination half-life, Vd = distributed volume, CL = clearance

1, n = 2 (Dog A and B); 2, n = 2 (Dog A and C); 3, calculated as ratio between AUC after oral to intravenous administration.

2.6.4.3.3　カニクイザルの FE 999315 及び Entocort カプセル 28 日間経口反復投与後の薬物動態（試験番号 10-178-405ET）［添付資料 4.2.3.2-1］

本剤のトキシコキネティクスを Entocort カプセルと直接比較した。雌雄カニクイザル（各 4 例）に本剤 9 mg 錠×2 錠又は Entocort 3 mg カプセル×6 カプセルの固定用量を 1 日 1 回 28 日間経口投与した。トキシコキネティクス用血液試料は Day 1 及び 28 の投与前並びに 1、3、6、9、12、16、及び 24 時間後に採取し、LC-MS/MS 法で測定した。この試験の毒性結果は［2.6.6.3.2 カニクイザルの FE 999315 及び Entocort カプセル 28 日間経口反復投与毒性試験］に示した。

2 つの製剤の Day 1 及び 28 の血漿中の薬物動態パラメータを表 2.6.4- 5、経時変化を図 2.6.4- 1 に示す。本剤の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は Entocort カプセルの約 2～5 倍低かった。本剤の T_{max} は、Entocort カプセルの約 2～5 倍長かった。Day 28 の値は Day 1 と明らかな違いはなかったことから、いずれの製剤でも反復投与後に蓄積は認められなかった。

表 2.6.4- 5　カニクイザルに FE 999315 及び Entocort カプセル投与後の薬物動態パラメータ

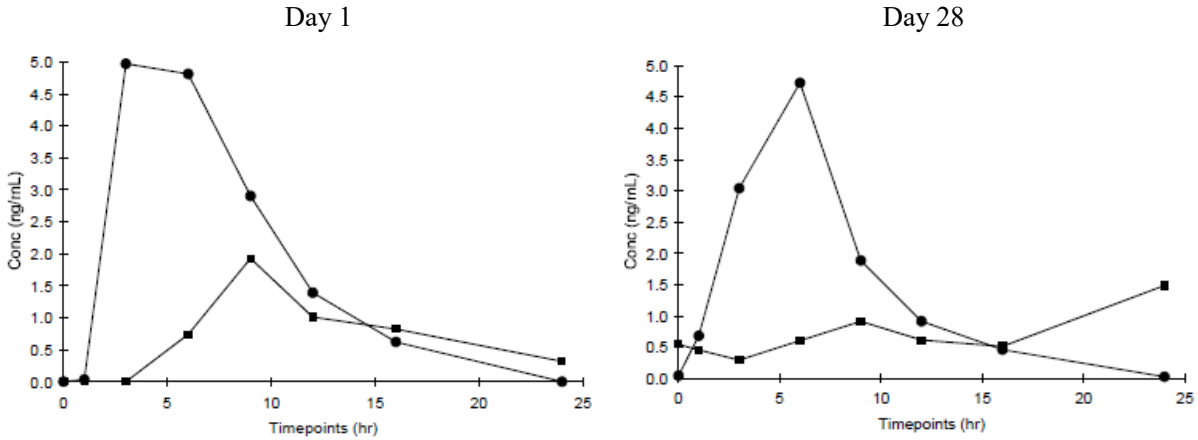
Day	Sex	Compound	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)
1	M	FE 999315 [a]	0.93	12.5	NC	9.79	NC
	M	Entocort [b]	4.86	6.0	3.5	40.28	41.01
	F	FE 999315 [a]	3.32	14.5	4.3	25.66	46.03
	F	Entocort [b]	7.38	3.0	3.1	48.13	48.48
28	M	FE 999315 [a]	0.90	10.0	9.9	11.79	19.40
	M	Entocort [b]	4.00	5.3	5.2	28.81	30.26
	F	FE 999315 [a]	3.07	15.8	NC	21.88	NC
	F	Entocort [b]	6.27	4.5	3.2	40.47	40.73

Values are mean from 4 animals of each sex.

$AUC_{0\text{-}24h}$ = area under the curve from time 0 to 24 h, AUC_{inf} = area under the curve from time 0 to infinity, C_{max} = maximum plasma concentration, F = female, M = male, NC = insufficient data to calculate means, $t_{1/2}$ = terminal elimination half life, T_{max} = Time to maximum observed concentration.

a = Budesonide MMX 9 mg × 2 tables/day, b = Entocort 3 mg Capsule × 6 capsules/day

図 2.6.4- 1　カニクイザルに FE 999315 及び Entocort カプセル投与後の血漿ブデソニド濃度の経時変化



Values are mean from 4 animals of each sex.
■ = Budesonide MMX 9 mg × 2 tablets/day, ● = Entocort 3 mg Capsule × 6 capsules/day

2.6.4.4　分布

2.6.4.4.1　マウスの[^{3}H]ブデソニド静脈内投与後の分布〔Andersson et al., 1986 (5)〕

[^{3}H]ブデソニドをマウスに静脈内投与後の薬物動態と組織分布を検討した。薬物は急速に、組織や臓器に広範囲に分布した。短い排泄半減期（$t_{1/2\beta}$ = 1.55 h）と高い血液クリアランス（CL = 9.04 L/h/kg）は、体内からのブデソニドの急速な排泄が示唆された。全身オートラジオグラフィーでは、排泄器官の肝臓と腎臓に非常に大量の放射活性が見られた。また、肺及びリンパ組織に大量の放射性が認められた。副腎皮質には高い放射活性がみられたが、髄質では低かった。放射活性は、血液胎盤関門を通過し、血液脳関門をある程度は通過した。一部の臓器で放射活性を液体クロマトグラフィで分析した。肺、脾臓、脳のほとんどの放射活性はブデソニド未変化体であった。肝臓の放射活性は、ブデソニドの効率的な生体内変化を反映して、主に極性代謝物で構成されていた。

2.6.4.4.2　ヒトの血漿タンパク質結合性〔Ryrfeldt et al., 1982 (6)〕

ヒト血漿タンパク質結合率は 88.3%で、他の副腎皮質ステロイドと同様の値と報告されている。

2.6.4.5　代謝

2.6.4.5.1　雌雄ラットの肝ホモジネートでの[^{3}H]ブデソニドの *In Vitro* 代謝〔Andersson et al., 1982 (7)〕

[^{3}H]ブデソニドを雌雄ラットから採取した肝ホモジネート 9000 g 上清画分と反応させ、未変化体と代謝物の比率を測定した。反応時間経過に従って代謝物の比率は増加し、雌よりも雄の肝上清での変化が速かった。逆に未変化体は雄の上清でより速く減少し、雄及び雌の上清での半減期はそれぞれ 57 分及び 230 分であった。これより、ブデソニドのラットでの代謝に性差があり、雄でより早く分解されることが示唆された。

2.6.4.5.2 ヒト、ラット、及びマウスでのブデソニドの *In Vitro* 肝代謝〔Edsbäcker et al., 1987 (8)〕

ブデソニドの代謝を、ラット、マウス、及びヒトの肝ホモジネート 9000 g 上清画分で検討した。2 つのブデソニドエピマー（22R 及び 22S）は、異なる代謝物を生成した。これは、非対称の 16α,17α-アセタール置換基の基質選択的な酸化反応によると考えられた。エピマー22R は 16α-ヒドロキシプレドニゾロンを生成し、エピマー22S は 23-ヒドロキシブデソニドとして暫定的に同定された代謝物を生成した。それ以外の場合、ブデソニドは合成糖質コルチコイドで報告されている一般的な代謝経路にたどった。したがって、酸化的代謝が優勢であり、6β-ヒドロキシブデソニド及び Δ^6-ブデソニドが検討した全ての種で同定されている。4,5β-ジヒドロブデソニド及び 3,4,5β-テトラヒドロブデソニドを生成する還元的代謝は、ラットで最も顕著であった。ブデソニド代謝の速度と経路は、マウスとヒトの肝臓で最も類似していた。

2.6.4.5.3 ヒト肝 CYP3A による代謝〔Jonsson et al., 1995 (9)〕

ブデソニドの主要代謝分子種を同定する目的で、CYP の各種分子種の特異的阻害薬の存在下で、ヒト肝ミクロソームとブデソニドを反応させた。ブデソニド 10 µmol/L を、CYP 各分子種を特異的に阻害する薬物と反応させた。ケトコナゾール、トロレアンドマイシン、エリスロマイシン、及びシクロスポリンなどの CYP3A 阻害剤とブデソニドの代謝物生成との間に明らかな相関関係がみられたことから、CYP3A がブデソニドの代謝に関与する分子種であることが示された。また、ブデソニドの代謝は CYP2C 阻害剤や CYP1A サブファミリーに対する抗体により阻害されなかったが、CYP3A に対する抗体により強く阻害された。

2.6.4.5.4 ヒト肺及び肝のミクロソームによるブデソニドの脂肪酸抱合体生成〔Tunek et al., 1997 (10)〕

ヒト肺及び肝ミクロソームによるブデソニドの脂肪酸抱合体生成を検討する目的で実施した。副腎皮ステロイドの脂肪酸アシル化は副腎皮質ステロイド代謝経路の 1 つで、化合物の $t_{1/2}$ を延長し、薬理活性を増強する可能性がある。[^{3}H]ブデソニドをコエンザイム A 及びアデノシン三リン酸（ATP）存在下でヒト肺及び肝のミクロソームと 60 分間反応させた。反応中に経時的に試料を採取し、脂肪酸抱合体を液体クロマトグラフィー質量分析（LC-MS）で分析した。脂肪酸抱合体を加水分解するためにブタ膵臓リパーゼ及びウシ膵臓コレステロールエステラーゼを使用した。

ヒト肺及び肝は共にブデソニドの脂肪酸抱合体を生成した。脂肪酸の抱合はコエンザイム A 及び ATP に依存していた。ブデソニドは主にブデソニドのオレイン酸塩、パルミチン酸塩、リノール酸塩、及びアラキドン酸塩に代謝された。定量的分析は行わなかったが、代謝させやすい環境ではブデソニドは内在系でアシル化されることが明らかになった。

2.6.4.6 排泄

2.6.4.6.1 雌イヌへ[^{3}H]ブデソニド静脈内及び経口投与後の排泄〔Ryrfeldt et al., 1979 (4)〕

雌ビーグル犬（n = 2）に[^{3}H]ブデソニド（10 及び 100 µg/ kg）を静脈内及び経口投与後 72 時間の尿及び糞を採取し、その中の放射活性を測定した。

静脈内及び経口の両方で放射活性の大部分（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。投与後 72 時間の放射活性の総排泄率は 75.8% ± 5.69%（平均±標準偏差、n = 9）であった。

表 2.6.4- 6　雌イヌに[^{3}H]ブデソニドを静脈内及び経口投与後の尿及び糞中累積放射活性

Budesonide	IV 10 µg/kg		IV 100 µg/kg		PO 10 µg/kg		PO 100 µg/kg	
	Dog A[1]	Dog B[1]	Dog A[2]	Dog C[2]	Dog A[1]	Dog B[1]	Dog A[2]	Dog C[2]
Urine								
0 – 24 h	8.9	11.6	8.9	4.6	12.6	11.1	12.1	13.9
0 – 48 h	12.7	16.5	12.9	6.6	18.9	13.6	16.6	18.6
0 – 72 h	15.1	18.7	15.6	7.7	23.3	14.6	19.1	20.7
Feces								
0 – 24 h	32.8	0.1	ND	33.3	ND	47.3	11.1	25.4
0 – 48 h	53.8	50.8	50.2	49.9	32.4	58.3	55.3	56.1
0 – 72 h	62.3	55.1	65.6	53.9	54.3	61.4	59.9	57.4
Total	77.4	73.8	81.2	61.6	77.6	76.0	79.0	78.1

Each value expressed as % of administered doses. IV = intravenous, PO = oral, ND = no data
1, n = 2 (Dog A and B); 2, n = 2 (Dog A and C)

2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用

2.6.4.7.1　ヒト CYP3A4 及びマウス CYP3A11 の誘導〔Zimmermann et al., 2009 (11)〕

ヒト遺伝子組換え CYP3A4 を用いた阻害実験において、ブデソニドは 25 µmol/L までの濃度で発光基質（ルシフェリンーベンジルエーテル）の代謝を阻害しなかった。一方、ヒト大腸上皮癌由来 LS180 細胞を用いた誘導試験では、ブデソニドは 10 µmol/L 以上で CYP3A4 mRNA 発現を増加させた。トランス活性化アッセイでは、ブデソニドは PXR を介して CYP3A4 プロモーターを活性化した。マウスにブデソニドを 25 mg/kg/day をの用量で 4 日間経口投与すると、マウスのホモログ Cyp3a11 が小腸で 3 倍増加したが、肝での発現への影響は小さかった。PXR 欠損ノックアウトマウスでは野生型に比べてブデソニドによる誘導は抑制されていた。これより、ブデソニドは効率的な阻害剤ではなく、むしろ PXR を介した機序で CYP3A を誘導した。しかし、*in vivo* でマウスに経口投与しても、主に小腸で中程度の遺伝子誘導を示すのみであることから、ブデソニドによる薬物相互作用のリスクは完全に無視できないものの、低いと考えられる。

2.6.4.7.2　ラット及びヒトの腸及び肝での CYP3A 分子種の調整〔Khan et al., 2009 (12)〕

ラット及びヒトの腸及び肝の組織切片を用いてブデソニド（副腎皮質ステロイド受容体リガンド）、デキサメサゾン（PXR／副腎皮質ステロイド受容体リガンド）、プレグネノロン-16α-カルボニトリル（PXR リガンド）、及びケノデオキシコール酸（ファルネソイド X 受容体リガンド／ビタミン D 受容体リガンド）の作用を 1,25-ジヒドロキシビタミン D_3（ビタミン D 受容体リガンド）と比較した。ラット腸では、CYP3A1 はデキサメサゾン、プレグネノロン-16α-カルボニトリル、及びケノデオキシコール酸によって回腸に誘導されたが、ブデソニドでは誘導されなかった。CYP3A2 はいずれの

化合物でも誘導されなかった。CYP3A9 はブデソニド、プレグネノロン-16α-カルボニトリル、及びデキサメサゾンによって空腸、回腸、及び結腸に誘導されたが、ケノデオキシコール酸では誘導されなかった。ラット肝では、ケノデオキシコール酸は全ての CYP3A 分子種を抑制したが、プレグネノロン-16α-カルボニトリルでは CYP3A1 と CYP3A9、ブデソニドでは CYP3A9、またデキサメサゾンでは全ての CYP3A 分子種を誘導した。ヒト回腸及び肝では、1,25-ジヒドロキシビタミン D_3 及びデキサメサゾンは CYP3A4 を誘導したが、ケノデオキシコール酸は肝のみで CYP3A4 を誘導し、ブデソニドは CYP3A4 を誘導しなかった（表 2.6.4- 7）。各副腎皮質ステロイドリガンドの作用は、ラット及びヒトの小腸及び肝の切片で異なり、その変動は核内受容体の発現量と比例していなかった。

表 2.6.4- 7　ラット及びヒトの小腸及び肝での CYP3A 分子種発現に対する各種リガンドの作用

Ligands	NR	Rat												Human	
		CYP3A1				CYP3A2				CYP3A9				CYP3A4	
		JE	IL	CO	LI	JE	IL	CO	LI	JE	IL	CO	LI	IL	LI
$1,25(OH)_2D_3$	VDR	↑	↑	↑	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑
PCN	PXR	↑	↑	↔	↑	Not detectable			↔	↑	↑	↑	↑	ND	ND
CDCA	FXR/VDR	↔	↑	↔	↓	Not detectable			↓	↔	↔	↔	↓	↔	↑
BUD	GR	↔	↔	↔	↔	Not detectable			↔	↑	↑	↑	↑	↔	ND
DEX	PXR/GR	↑	↑	↔	↑	Not detectable			↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑

BUD budesonide, CDCA = chenodeoxycholic acid, CO = colon, DEX = dexamethasone, FXR = farnesoid X receptor, GR = glucocorticoid receptor, IL = ileum, JE = jejunum, LI = liver, NR = nuclear receptor, $1,25(OH)_2D_3$ = 1α,25-dihydroxyvitamin D3, PCN = pregnenolone-16α carbonitrile, PXR = pregnane X receptor, VDR = vitamin D receptor

↑: induction, ↓: reduction, ↔: no induction, ND: not done

2.6.4.8　その他の薬物動態試験

その他の薬物動態試験は実施しなかった。

2.6.4.9　考察及び結論

ブデソニドは、主に酸化的及び還元的経路により、強い肝代謝のため、検討した全ての動物種（ラット、イヌ、サル）で速やかに排泄された。

ブデソニドは、経口投与後、肝で副腎皮質ステロイド活性をほとんど持たない代謝物へ変換される。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活性は、ブデソニドの約 1/100 であった［2.6.2.2.1 副腎皮質ステロイド受容体への親和性、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］。これにより、MMX 技術によって、大腸で溶解しブデソニドを放出する本剤は、腸壁における局所的な抗炎症活性は高いが、肝による強い初回通過効果により、全身性の副作用が最小限に抑えられることが示された。

ブデソニドの代謝に関与する CYP 分子種として CYP3A4/5 が同定されている。既知の 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）の併用は注意する。また、グレープフルーツ又はグレープフルーツジュースの併用にも注意する。

2.6.4.10 図表

図表は本文中の適切な場所に記載した。

2.6.4.11 参考文献

(1) ゼンタコート®カプセル 3 mg[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］

(2) Edsbäcker S, Andersson T. Pharmacokinetics of budesonide (Entocort EC) capsules for Crohn's disease. Clin Pharmacokinet. 2004;43(12):803-21［添付資料 4.3-22］

(3) 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. Drug Metab and Disp. 2001;29:769-76.［添付資料 4.3-23］

(4) Ryrfeldt A, Tönnesson M, Nilsson E, Wikby A. Pharmacokinetic studies of a potent glucocorticoid (budesonide) in dogs by high-performance liquid chromatography. J Steroid Biochem. 1979;10(3):317-24. ［添付資料 4.3-24］

(5) Andersson P, Appelgren LE, Ryrfeldt A. Tissue distribution and fate of budesonide in the mouse. Acta Pharmacol Toxicol (Copenh). 1986;59(5):392-402. ［添付資料 4.3-25］

(6) Ryrfeldt A, Andersson P, Edsbäcker S, Tönnesson M, Davies D, Pauwels R. Pharmacokinetics and metabolism of budesonide, a selective glucocorticoid. Eur J Respir Dis Suppl. 1982;122:86-95. ［添付資料 4.3-26］

(7) Andersson P, Brattsand R, Edsbäcker S, Källström L, Ryrfeldt A. Biotransformation rate (*in vitro*) and systemic potency (*in vivo*) of the topical glucocorticoid budesonide in male and female rats. J Steroid Biochem. 1982;17(6):703-6. ［添付資料 4.3-27］

(8) Edsbäcker S, Andersson P, Lindberg C, Paulson J, Ryrfeldt A, Thalén A. Liver metabolism of budesonide in rat, mouse, and man. Comparative aspects. Drug Metab Dispos. 1987;15(3):403-11. ［添付資料 4.3-28］

(9) Jönsson G, Äström A, Andersson P. Budesonide is metabolized by cytochrome P450 3A (CYP3A) enzymes in human liver. Drug Metab Dispos. 1995;23(1):137-42.［添付資料 4.3-29］

(10) Tunek A, Sjödin K, Hallström G. Reversible formation of fatty acid esters of budesonide, an antiasthma glucocorticoid, in human lung and liver microsomes. Drug Metab Dispos. 1997;25(11):1311-7. ［添付資料 4.3-30］

(11) 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. Eur J Pharm Sci. 2009;36(4-5):565-71.［添付資料 4.3-31］

(12) 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.［添付資料 4.3-32］

2.6.5 薬物動態試験概要表

目次

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 3
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 4
2.6.5.3 薬物動態試験： 吸収：単回投与 4
2.6.5.4 薬物動態試験： 吸収：反復投与 5
2.6.5.5 薬物動態試験： 分布 6
2.6.5.6 薬物動態試験： タンパク結合 6
2.6.5.7 薬物動態試験： 妊娠又は授乳動物における試験 6
2.6.5.8 薬物動態試験： その他の分布試験 6
2.6.5.9 薬物動態試験： 代謝：*In Vivo* 6
2.6.5.10 薬物動態試験： 代謝：*In Vitro* 6
2.6.5.11 薬物動態試験： 推定代謝経路 6
2.6.5.12 薬物動態試験： 薬物代謝酵素の誘導／阻害 6
2.6.5.13 薬物動態試験： 排泄 7
2.6.5.14 薬物動態試験： 排泄：胆汁中 7
2.6.5.15 薬物動態試験： 薬物相互作用 7
2.6.5.16 薬物動態試験： その他 7

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

Test Article: FE 999315 (Budesonide MMX 9 mg)

Test of Study	Species and Strain	Test Article	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	Document Number
Absorption	Cynomolgus monkey	FE 999315 (Budesonide MMX 9 mg)	Oral (repeated dose)	[redacted] (Canada)	1006-1893	[4.2.3.2-1]

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

Test Article: FE 999315 (Budesonide MMX 9 mg)

Animal species	Cynomolgus monkey
Analyte	Budesonide
Sample matrix	Monkey plasma [a]
Pretreatment	
Analytical method	LC-MS/MS
Quantification renge	0.250 ng/mL to 250 ng/mL
LLOQ [b]	0.250 ng/mL
Avarage back-calculated calibration standards	
% Differance from theoretical [c]	−3.24 to 1.97
% C.V. [d]	2.32 to 6.94
Inter-assay precision and accuracy	
% Differance from theoretical [c]	−5.11 to 5.27
% C.V. [d]	2.86 to 12.7
Document number	[4.2.3.2-1]

a: Plasma treated with K_3EDTA, b: lower limit of quantification,

c = [(mean caluculated concentration / theoretical concentration) − 1] × 100,

d = (standard deviation / mean) × 100

C.V. = coefficient of variation, LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry, LLOQ = lower limit of quantification

2.6.5.3 薬物動態試験： 吸収：単回投与

該当なし

2.6.5.4 薬物動態試験： 吸収：反復投与

Test Article: FE 999315 (Budesonide MMX 9 mg)

Animal Species	Cynomolgus monkey			
Sex / n	Male + Female / N = 4			
Feeding	Fed			
Test substance	Budesonide MMX 9 mg tablet			
Route of administration	Oral			
Solvent for dosing	Not applicatble			
Dose (mg/animal)	18 (9 mg ×2 tablets)			
Sample	Plasma			
Analytical method	LC-MS/MS			
Sample time	0, 1, 3, 6, 9, 12, 16, and 24 h post dose on Days 1 and 28			
PK parameter	Male		Female	
	Day 1	Day 28	Day 1	Day 28
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	9.7915	11.7863 [a]	25.6573	21.8785
AUC_{inf} (ng·h/mL)	NA	19.3973 [c]	46.0309 [b]	NA
C_{max} (ng/mL)	0.9275	0.8977 [a]	3.3243	3.0675
T_{max} (h)	12.5 [b]	10.0 [a]	14.5	15.75
$t_{1/2}$ (h)	NA	9.8910 [c]	4.3241 [b]	NA
Document number	[4.2.3.2-1]			

a: N = 3, b: N = 2, c: N = 1

AUC_{0-24} = area under the curve from time 0 to 24 h, AUC_{inf} = area under the curve from time 0 up to infinity, C_{max} = maximum plasma concentration, LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry, PK = pharmacokinetic, T_{max} = time to maximum observed concentration, $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life

2.6.5.5　　薬物動態試験：　分布

該当なし

2.6.5.6　　薬物動態試験：　タンパク結合

該当なし

2.6.5.7　　薬物動態試験：　妊娠又は授乳動物における試験

該当なし

2.6.5.8　　薬物動態試験：　その他の分布試験

該当なし

2.6.5.9　　薬物動態試験：　代謝：*In Vivo*

該当なし

2.6.5.10　　薬物動態試験：　代謝：*In Vitro*

該当なし

2.6.5.11　　薬物動態試験：　推定代謝経路

該当なし

2.6.5.12　　薬物動態試験：　薬物代謝酵素の誘導／阻害

該当なし

2.6.5.13　薬物動態試験：　排泄

該当なし

2.6.5.14　薬物動態試験：　排泄：胆汁中

該当なし

2.6.5.15　薬物動態試験：　薬物相互作用

該当なし

2.6.5.16　薬物動態試験：　その他

該当なし