

審議結果報告書

平成 28 年 8 月 17 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] ゼンタコートカプセル3 mg
[一般名] ブデソニド
[申請者名] ゼリア新薬工業株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 10 月 23 日

[審議結果]

平成 28 年 8 月 4 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 6 年、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

[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。

審査報告書

平成 28 年 7 月 14 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] ゼンタコートカプセル 3 mg
[一 般 名] ブデソニド
[申 請 者] ゼリア新薬工業株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 10 月 23 日
[剤形・含量] 1 カプセル中にブデソニド 3 mg を含有するカプセル剤
[申請区分] 医療用医薬品 (3) 新投与経路医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第一部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の軽症から中等症の活動期クローン病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

軽症から中等症の活動期クローン病

[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。

[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。

審査報告 (1)

平成 28 年 6 月 6 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販売名] ゼンタコートカプセル 3 mg

[一般名] ブデソニド

[申請者] ゼリア新薬工業株式会社

[申請年月日] 平成 27 年 10 月 23 日

[剤形・含量] 1 カプセル中にブデソニド 3 mg を含有するカプセル剤

[申請時の効能又は効果] 回腸又は上行結腸に病変を有する軽度から中等度の活動期クローン病

[申請時の用法及び用量] 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。通常 8 週間までの投与とする。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	7
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	8
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	11
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	20
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	20

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACG ガイドライン	American college of gastroenterology guideline	米国消化器病学会ガイドライン (Am J Gastroenterol 104: 465-483, 2009)
ACTH	Adrenocorticotrophic hormone	副腎皮質刺激ホルモン
AGA ガイドライン	American gastroenterological association guideline	米国消化器病学会ガイドライン (Gastroenterol 130: 935-939, 2006)

AUC	Area under the plasma concentration curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
CD	Crohn's disease	クローン病
CDAI	Crohn's disease activity index	クローン病活動性指数
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
ECCO ガイドライン	European Crohn's and colitis organization guideline	欧州クローン病・大腸炎会議ガイドライン (Gut 55: i16-i35, 2006)
F	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
Hb	Hemoglobin	ヘモグロビン量
HPA	Hypothalamic-pituitary-adrenal	視床下部－下垂体－副腎
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
Ht	Hematocrit	ヘマトクリット値
ICH	International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
LC/MS	Liquid chromatography-mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・質量分析
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
LOCF	Last observation carried forward	最終観察データで欠測値を補完する方法
OVA	Ovalbumin	オボアルブミン
MAT	Mean absorption time	平均吸収時間
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MMRM	Mixed model repeated measures	反復測定混合モデル
RBC	Red blood cell	赤血球
RH	Relative humidity	相対湿度
t _{1/2}	Elimination half life	消失半減期
t _{max}	Time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TNF	Tumor Necrosis Factor	腫瘍壊死因子
UV	Ultraviolet	紫外線
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
CD 診療ガイドライン		クローン病診療ガイドライン (日本消化器病学会クローン病診療ガイドライン作成委員会・評価委員会編 2011年10月)
副作用		治験薬との因果関係が否定できない有害事象
本剤		ブデソニド腸溶性徐放製剤 (ゼンタコートカプセル)

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

クローン病（以下、「CD」）は、粘膜に多発するアフタやアフタ様潰瘍から始まり、縦走潰瘍、敷石像、線維化を伴う病変に進展し、口腔から肛門までの全消化管が非連続的に、全層にわたって侵される肉芽腫性炎症性腸疾患である。下痢、腹痛、血便・下血、肛門病変、外瘻等の消化器症状とともに、発熱、倦怠感、貧血などの全身症状を呈し、再燃・再発を繰り返す。

本邦では、CD 診療ガイドライン等に従って、重症度等に応じた治療法（栄養療法、薬物療法、外科的治療）が選択されている。比較的軽症の活動期 CD に対する薬物療法としてはメサラジン製剤が中心であり、軽症から中等症ではステロイド、ステロイドの減量・離脱が困難な場合には免疫抑制剤が使用される。ステロイド等が無効な場合には抗 TNF- α 製剤の使用が考慮される。

本剤は糖質コルチコイドであるブデソニドを小腸及び結腸近位部にて放出するよう設計された腸溶性徐放顆粒を充てんした硬カプセル剤である。本邦においてブデソニドを含有する製剤として吸入剤である「パルミコートタービュヘイラー」等が「気管支喘息」を適応症として承認されている。本剤については、「医療上の必要性の高い未承認の医薬品又は適応の開発の要望に関する意見募集について」（平成 21 年 6 月 18 日 厚生労働省医政局研究開発振興課 医薬食品局審査管理課）に基づき、厚生労働省に要望書が提出され、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議での検討を経て、2010 年 12 月 13 日に厚生労働省から開発要請が行われた。

今般、申請者は、回腸又は上行結腸に病変を有する軽症から中等症の活動期 CD 患者を対象とした国内第 III 相試験により、当該患者に対する本剤の有効性及び安全性が確認できたとして、医薬品製造販売承認申請を行った。

なお、本剤は、1995 年 3 月にスウェーデンで CD に対して承認され、2016 年 4 月現在、CD に対して欧米等の 35 カ国以上で承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

原薬であるブデソニドは、日本薬局方外医薬品規格収載品である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 カプセル中にブデソニドを 3 mg 含有するカプセル剤である。[] を核として []、[] を順に施した腸溶性徐放顆粒がカプセルに充てんされている。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が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、[]、[] の調製、[]、[] の調製、[]、[]、[] 及び []、カプセル充てん、包装、表示、保管及び試験からなる工程により製造される。[]、[] 及び [] が重要工程とされ、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC/UV）、製剤均一性（含量均一性）、崩壊性、溶出性（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

市販予定の包装形態である 135 mL 高密度ポリエチレン製丸形ボトルと 190 mL 高密度ポリエチレン製角形ボトルの水分透過性は同等であり、両ボトルの 6 カ月間の加速試験では同等の安定性が示された。

<表 1 製剤の安定性試験>

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	25℃	60 %RH	135mL 高密度ポリエチレン製 丸形ボトル（乾燥剤 1.1g 入り）	18 カ月
加速試験	実生産 3 ロット	40℃	75 %RH		6 カ月
長期保存試験	実生産 3 ロット	25℃	60 %RH	190mL 高密度ポリエチレン製 角形ボトル（乾燥剤 1g 入り）	36 カ月
加速試験	実生産 3 ロット	40℃	75 %RH		6 カ月

190 mL 高密度ポリエチレン製角形ボトルにおいて、36 カ月までの長期保存試験下での安定性が確認されている。以上より、製剤の有効期間は、乾燥剤入りの 135 mL 高密度ポリエチレン製丸形ボトルに充てんし、室温保存するとき、36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 新添加剤について

製剤には、ジメチルポリシロキサン・二酸化ケイ素混合物が使用されている。

2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

別紙規格のジメチルポリシロキサン・二酸化ケイ素混合物について、機構は、規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと判断した。

2.R.1.2 安全性について

ジメチルポリシロキサン・二酸化ケイ素混合物について、提出された資料から見て、機構は、今回の使用量における安全性上の問題はないと判断した。

以上、機構は本剤におけるこれらの添加剤の使用において、特段問題ないと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、ブデソニドの抗炎症作用並びに腸粘膜系組織への取込み及び貯留性が検討された。本申請は新投与経路に係るものであるが、同一の有効成分である「パルミコートタービュエイラー」の承認申請時に提出された一般薬理試験においてブデソニドを静脈内投与した際の中樞神経系、呼吸・循環器系等への影響について評価済みであり、本剤の臨床使用時の血中曝露量と比較して十分な曝露が確保されていることから、安全性薬理試験に関する新たな資料は提出されていない。なお、いずれの試験においても雄性動物が用いられた。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 抗炎症作用 (CTD 4.2.1.1.1 (参考) : Scand J Gastroenterol 36: 1062-1066, 2001)

OVA 10 µg を腹腔内投与し感作した OVA 感作腸炎モデルラットにブデソニド 0.1 mg/kg、プレドニゾン 1、3.3 及び 10 mg/kg 又は溶媒 (生理食塩水) を単回経口投与した。24 時間後に回腸の両端を結紮し、1.0 µmol/L OVA 含有生理食塩水の灌流により回腸内に炎症反応を惹起したときの、惹起開始後 120 分までの回腸内腔への血漿蛋白質漏出量及び胸腺重量 (全身性の副作用の評価指標) が測定された。

血漿蛋白質漏出量について、ブデソニド 0.1 mg/kg 群及びプレドニゾン 10 mg/kg 群では溶媒対照群に対して惹起開始 0~50 分後の血漿蛋白質漏出量の AUC (平均値±標準誤差) がそれぞれ 53.7±10.2% 及び 81.4±3.6% 減少しており、有意に抑制された。また、胸腺重量について、プレドニゾン 3.3 及び 10 mg/kg 群では溶媒対照群と比較して体重当たりの平均胸腺重量が有意に低下した一方、ブデソニド 0.1 mg/kg 群では低下が認められなかった。

3.1.2 腸粘膜系組織への取込み及び貯留性 (CTD 4.2.1.1.3 : 試験番号 850-RD-0383)

上記 3.1.1 と同様の手法で作製した OVA 感作腸炎モデルラットにおいて、回腸の両端を結紮し、³H]ブデソニド 30 µmol/L 又は³H]プレドニゾン 600 µmol/L で 10 分間灌流したときの、薬物曝露開始 20 分後及び 4 時間後における腸粘膜系組織 (腸粘膜及び腸粘膜下組織)、回腸組織全体及び血漿中の薬物量は表 2 のとおりであった。

ブデソニド群ではプレドニゾン群と比較して、曝露開始 20 分後及び 4 時間後における腸粘膜、腸粘膜下組織及び回腸組織全体での乾燥組織重量及び曝露薬物量当たりの組織中薬物量が高かった。また、腸粘膜及び腸粘膜下組織におけるエステル化しているブデソニドの割合について検討した結果、曝露開始 20 分後における腸粘膜では 6.6%、腸粘膜下組織では 31.9% であった。

<表 2 OVA 感作腸炎モデルラットにおける腸粘膜系組織へのブデソニド及びプレドニゾンの取込み量及び貯留量>

		例数	組織中薬物量 ^{a)} (pmol/g/mol)			
			腸粘膜	腸粘膜下組織	回腸組織全体	血漿
曝露開始 20 分後	ブデソニド 30 µmol/L 群	4	62.46±3.42	15.73±2.39	38.20±3.24	0.065±0.026
	プレドニゾン 600 µmol/L 群	4	4.18±0.63	1.05±0.11	2.71±0.42	0.005±0.001
曝露開始 4 時間後	ブデソニド 30 µmol/L 群	6	10.38±1.77	0.81±0.10	4.93±0.60	0.006±0.001
	プレドニゾン 600 µmol/L 群	5	0.23±0.03	0.07±0.02	0.14±0.02	0.002±0.001

平均値±標準誤差

a) 乾燥組織重量及び曝露薬物量当たりの組織中薬物量

3.R 機構における審査の概略

申請者は、CDに対する本剤の薬理作用について以下のように説明している。

ブデソニドは不活性な脂肪酸エステルとして組織内に貯留され、細胞内リパーゼにより脱エステル化し活性体として徐々に遊離することから、局所での抗炎症作用が持続すると考えられている（「パルミコート吸入液 審査報告書〈平成18年5月17日〉」参照）。今般提出した効力を裏付ける試験（3.1.2）において、腸粘膜系組織への取込み量及び貯留量についてブデソニドはプレドニゾロンと比較して多く取り込まれ、長時間貯留されることが示されていた。また、腸粘膜系組織に取り込まれたブデソニドの一部はエステル化していたことから、腸粘膜系組織においてもブデソニドはエステル体として存在することで病変部位に長時間貯留されることが考えられる。

機構は、今般提出された効力を裏付ける試験成績及び申請者の考察から、CDに対する本剤の薬理作用は期待できると考える。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

サル単回及び反復投与毒性試験におけるトキシコキネティクスデータを用いて本剤の単回及び反復投与時の吸収について検討された。血漿中ブデソニド濃度はLC/MS法を用いて測定され、定量下限値は0.10 nmol/Lであった。なお、本剤の分布、代謝及び排泄に関しては、同一の有効成分である「パルミコートタービュヘイラー」の承認申請時に評価済みである。なお、投与量はブデソニドとしての投与量に換算して表記した。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験（CTD 4.2.3.1.1：試験番号 ARA182）

雄性サルに本剤を単回経口投与したときの本剤の血漿中薬物動態パラメータは表3のとおりであった。

＜表3 サル単回投与時における本剤の血漿中薬物動態パラメータ＞

投与量	グループ	C _{max} (nmol/L)	AUC _{0-∞} (nmol・h/L)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
1 mg/kg	1	1.6	9.6	3.0	2.91
	2	1.4	10.8	3.0	3.37
10 mg/kg	1	19.3	125.6	3.0	3.46
	2	17.9	128.2	3.0	3.49

各グループのサル4匹の血漿サンプルをプールして測定

4.1.2 反復投与試験（CTD 4.2.3.2.1及び4.2.3.2.2：試験番号 ARA181-G及びARA183）

雌雄サルに、本剤を1日1回28日間反復経口投与したときの、投与1日目及び28日目の本剤の血漿中薬物動態パラメータは、表4のとおりであった。

＜表4 反復経口投与時の本剤の血漿中薬物動態パラメータ＞

投与量		C _{max} (nmol/L)	AUC _{0-t} (nmol・h/L) ^{a)}	t _{max} (h)
0.1 mg/kg	1日目	0.23	0.80	3.0
	28日目	0.18	0.69	3.0
0.33 mg/kg	1日目	0.71	2.89	3.0
	28日目	0.91	3.44	3.0
1.0 mg/kg	1日目	2.34	9.10	3.0
	28日目	1.36	8.02	3.0

サル4匹の血漿サンプルをプールして測定

a) 0.1 mg/kg 群は AUC_{0-5.5h}、0.33 及び 1 mg/kg 群では AUC_{0-8h}

雌雄サルに本剤を1日1回26週間反復経口投与したときの、投与1日目、4週目及び26週目の血漿中ブデソニド濃度は、表5のとおりであった。

<表5 反復経口投与時の血漿中ブデソニド濃度>

投与量		血漿中ブデソニド濃度 (nmol/L) ^{a)}	
		雄	雌
0.5 mg/kg	1日目	0.99	0.90
	4週目	0.72	1.01
	26週目	1.15	0.97
2.0 mg/kg	1日目	3.01	3.98
	4週目	2.68	3.76
	26週目	4.19	4.53
5.0 mg/kg	1日目	8.80	6.61
	4週目	7.16	5.11
	26週目	9.42	7.69

雌雄サル各4匹の血漿サンプルをプールして測定

a) 投与3時間後の測定値

4.R 機構における審査の概略

機構は本剤の非臨床薬物動態について現時点では特に問題はないと考える。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤の毒性試験として、カニクイザルにおける単回及び反復経口投与毒性試験が実施された。なお、投与量はブデソニドとしての投与量に換算して表記した。

5.1 単回投与毒性試験

5.1.1 サル単回経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.1.1 : 試験番号 ARA182)

雄性サルに本剤1及び10 mg/kg又は微細化ブデソニド1及び10 mg/kgを単回経口投与した。いずれの群でも一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査(Ht、Hb及びRBC)、剖検及び臓器重量において投与に起因する変化は認められなかった。

5.2 反復投与毒性試験

5.2.1 サル4週間経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2.1 : 試験番号 ARA181-G)

雌雄サルに本剤0.1、0.33及び1 mg/kg/日又はプラセボを4週間経口投与した。いずれの群でも一般状態、体重、摂餌量、血液学的及び血液生化学的検査(血中コルチゾール濃度を含む)、剖検、臓器重量及び病理組織学的検査において投与に起因する変化は認められなかった。以上より、無毒性量は雌雄共に1 mg/kg/日と判断された。

5.2.2 サル26週間経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2.2 : 試験番号 ARA183)

雌雄サルに本剤0.5、2及び5 mg/kg/日又はプラセボを26週間経口投与した。プラセボ群の雄1例で投与過誤による死亡が認められた。2 mg/kg/日以上群で体重減少又は増加抑制、血漿中コルチゾール値の減少、副腎皮質萎縮、5 mg/kg/日群で血漿中蛋白/グロブリン濃度比の上昇、血漿中グルコース濃度の増加、肝臓重量の増加、副腎重量の減少、胸腺の細胞充実性低下等が認められた。なお、病理組織学的検査において消化管の変化は観察されなかった。また0.5 mg/kg/日群においても血漿中コルチゾール値の低下が認められたものの、個体間のばらつきが大きく、ばらつきは対照群と類似していたことから、投与の影響とはみなさなかった。以上より、無毒性量は雌雄共に0.5 mg/kg/日と判断された。

5.R 機構における審査の概略

申請者は、サル 26 週間経口投与毒性試験で認められた所見はブデソニドを経口、皮下又は吸入投与したラット及びイヌ反復投与毒性試験においても認められており、ブデソニドの糖質コルチコイド作用に起因する変化であると説明している。

機構は、今般提出された毒性試験においてブデソニドの糖質コルチコイド作用に起因する所見以外は認められていないことから、腸溶性徐放顆粒化による新たな毒性の発現の可能性は低いと考える。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請において実施された臨床試験では、いずれも申請予定製剤が用いられた。

血漿中ブデソニド及び [²H] 標識ブデソニドの濃度は、オメプラゾールとの薬物相互作用試験 (08-3017 試験) では LC/MS 法を用いて測定された。海外で実施された第 I 相試験 (SD-051-0039 試験) 及びグレープフルーツジュースとの薬物相互作用試験 (SD-052-0244 試験) における定量下限値は、ブデソニドは 0.075 nmol/L、 [²H] 標識ブデソニドは 0.065 nmol/L であった。海外で実施されたオメプラゾール及び経口避妊薬 (デソゲストレル/エチニルエストラジオール) との薬物相互作用試験 (08-3017 及び SD-008-0112 試験) において、ブデソニドの定量下限値はそれぞれ 0.1 nmol/L 及び 0.025 nmol/L であった。国内試験におけるブデソニドの定量下限値は 0.01 nmol/L であった。

6.1.1 食事の影響を検討した試験 (CTD 5.3.1.1.4 (参考) : 試験番号 SD-051-0039 <19■■年■月~19■■年■月>)

18 歳以上の回腸、回盲部又は上行結腸に病変を有する外国人 CD 患者を対象に、本剤の薬物動態に対する食事の影響及び安全性を検討する目的で、非盲検無作為化 2 期クロスオーバー試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、食直後又は空腹時に、本剤 9 mg を単回経口投与することとされ、各期間の休薬期間は 2~4 日間と設定された。また、バイオアベイラビリティ (F) を検討するため、経口投与と同時に本剤の [²H] 標識体 0.5 mg が単回静脈内投与された。

本試験に組み入れられた 8 例全例が薬物動態及び安全性解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤の血漿中薬物動態パラメータを表 6 に示した。

<表 6 空腹時又は食直後投与における本剤の血漿中薬物動態パラメータ>

	C _{max} (nmol/L)	AUC _{0-∞} (nmol・h/L)	t _{max} (h)	MAT (h)	F (%)
空腹時投与	5.0±2.9	31.2±14.8	3.8±0.9	4.5±1.2	11.7±4.6
食直後投与	4.5±2.5	30.7±15.7	6.3±2.1	6.8±1.9	15.1±9.0

n=8、平均値±標準偏差

安全性について、有害事象は認められなかった。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1.1 : 試験番号 D9421C00001 <20■■年■月~20■■年■月> 及び D9421C00006 <20■■年■月~20■■年■月>)

20~50 歳の日本人健康成人を対象に、本剤の薬物動態及び安全性を検討する目的で、プラセボ対照単盲検単回及び反復投与試験が国内 1 施設で実施された。なお、D9421C00001 試験において、本剤 9 mg 単

回投与を実施した時点で、ウシ脊柱骨を含む動物由来原料が本剤製造に使用されていたことが判明したため、牛海綿状脳症のリスクを踏まえ中断された。ウシ脊柱骨を含む動物由来原料を含まない本剤に変更後、D9421C00001 試験の継続試験として、D9421C00006 試験が 9 mg 単回投与から実施された。

① 単回経口投与

用法・用量は、本剤 3 mg、9 mg 及び 15 mg 又はプラセボを空腹時に個体内用量漸増にて単回経口投与することとされた。なお、D9421C00001 試験では、本剤 3 mg 投与後、14 日間の休薬期間を挟んで本剤 9 mg が投与され、D9421C00006 試験では、本剤 9 mg 投与後、7 日間以上の休薬期間を挟んで本剤 15 mg が投与された（D9421C00001 試験及び D9421C00006 試験いずれにおいても、プラセボ群ではプラセボ投与後休薬期間を挟んで再度プラセボが投与された）。

本試験に組み入れられた 20 例全例が安全性解析対象集団とされ、本剤が投与された 14 例が薬物動態解析対象集団とされた。なお、D9421C00001 試験では本剤 3 mg が 7 例及び 9 mg が 6 例に、プラセボが 3 例に投与され、D9421C00006 試験では本剤 9 mg 及び 15 mg が 7 例に、プラセボが 3 例に投与された。中止例は D9421C00001 試験において 1 例（本剤 3 mg 群 1 例）であり、中止理由は「有害事象」であった。

薬物動態について、本剤の血漿中薬物動態パラメータを表 7 に示した。

＜表 7 単回経口投与時の本剤の血漿中薬物動態パラメータ＞

投与量	例数	C _{max} (nmol/L)	AUC _{0-∞} (nmol・h/L)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)
3 mg	7	0.6±0.3	6.1±2.0	6.0 [3.0, 6.0]	6.7±1.8
9 mg	13	1.9±0.7	25.1±9.5	6.0 [3.0, 6.0]	9.8±4.1
15 mg	7	3.8±1.8	45.1±18.9	6.0 [2.0, 6.0]	8.7±2.6

平均値±標準偏差

a) 中央値 [最小値, 最大値]

安全性について、有害事象は本剤 3 mg 投与時の 1 例に「急性咽頭炎」が認められ、試験を中止したものの軽度であり、本剤との因果関係は否定された。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

② 反復経口投与

用法・用量は、本剤 9 mg 及び 15 mg 又はプラセボを空腹時に 1 日 1 回 5 日間反復経口投与することとされた。

ランダムに割り付けられた 20 例（プラセボ群 6 例、本剤 9 mg 群 7 例及び 15 mg 群 7 例）全例が安全性解析対象集団とされ、本剤が投与された 14 例（9 mg 群 7 例及び 15 mg 群 7 例）が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、投与 1 及び 5 日目の本剤の血漿中薬物動態パラメータを表 8 に示した。

＜表 8 反復経口投与時の本剤の血漿中薬物動態パラメータ＞

	投与量	例数	C _{max} (nmol/L)	AUC _{0-∞} ^{a)} (nmol・h/L)	t _{max} (h) ^{b)}	t _{1/2} (h)
1 日目	9 mg	7	2.4±1.9	30.4±21.5	6.0 [4.0, 6.0]	11.7±8.2
	15 mg	7	2.6±0.9	32.8±11.7	6.0 [4.0, 6.0]	9.5±4.0
5 日目	9 mg	7	2.7±1.8	26.0±14.5	4.0 [3.0, 6.0]	7.5±2.9
	15 mg	7	2.4±0.3	29.6±7.3	6.0 [4.0, 9.0]	9.0±4.4

平均値±標準偏差

a) 1 日目は AUC_{0-∞}、5 日目は AUC_{0-24h}

b) 中央値 [最小値, 最大値]

安全性について、有害事象は本剤 9 mg 群 14.3 % (1/7 例：「頭痛」1 例) に認められたが、軽度であり、本剤との因果関係は否定された。死亡例、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

6.2.2 国内第II相試験 (CTD 5.3.5.1.2 : 試験番号 D9421C00002 <2006年10月~2008年3月>)

試験の概略は「7.1.1 国内第 II 相試験」の項参照。

日本人活動期 CD 患者に本剤 9 mg 及び 15 mg を 1 日 1 回 8 週間反復経口投与したときの本剤の薬物動態が検討された。

本剤が投与された 51 例 (9 mg 群 26 例及び 15 mg 群 25 例) が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、投与 2、4 及び 8 週後の本剤の血漿中トラフ濃度を表 9 に示した。

<表 9 日本人活動期 CD 患者における本剤の血漿中トラフ濃度>

	投与量	例数 ^{a)}	血漿中プレドニド濃度 (nmol/L)
投与 2 週後	9 mg 群	24	0.3 [0.1, 11.5]
	15 mg 群	26	0.5 [0.2, 3.2]
投与 4 週後	9 mg 群	23	0.2 [0.0, 1.2]
	15 mg 群	24	0.5 [0.1, 3.3]
投与 8 週後	9 mg 群	21	0.3 [0.0, 2.3]
	15 mg 群	22	0.5 [0.2, 1.9]

中央値 [最小値, 最大値]、治験薬投与前のトラフ濃度

a) 各測定日において、薬物濃度測定が行われた患者数

6.2.3 薬物相互作用を検討した試験 (CTD 5.3.3.4.1~3 (参考) : 試験番号SD-052-0244 <19■■年■■月~19■■年■■月>、SD-008-0112 <19■■年■■月~19■■年■■月>、08-3017 <19■■年■■月~19■■年■■月>)

外国人健康成人を対象に、グレープフルーツジュース、経口避妊薬であるデソゲストレル/エチニルエストラジオール及びオメプラゾールが本剤の薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、海外第 I 相試験 3 試験 (SD-052-0244 試験、SD-008-0112 試験及び 08-3017 試験) が実施された。

本剤の薬物動態パラメータは表 10 のとおりであった。

<表 10 各被験薬を併用時の本剤の血漿中薬物動態パラメータ>

試験番号	本剤の用量	併用薬	例数	C _{max} (nmol/L)		AUC _{0-t} (nmol・h/L) ^{e)}	
				併用	非併用	併用	非併用
SD-052-0244 試験 ^{a)}	3 mg	グレープフルーツ ジュース 200 mL	8	2.5 [2.0, 3.0]	1.1 [0.9, 1.4]	18.4 [15.8, 21.6]	8.1 [6.9, 9.5]
SD-008-0112 試験 ^{b)}	4.5 mg	デソゲストレル 0.15 mg 及びエチ ニルエストラジ オール 0.03 mg	20	2.0 [1.6, 2.4]	1.5 ^{d)} [1.2, 1.9]	14.5 [12.6, 16.6]	11.9 ^{d)} [9.8, 14.4]
08-3017 試験 ^{c)}	9 mg	オメプラゾール 20 mg	11	4.2 [3.3, 5.2]	4.2 [3.3, 5.3]	29.1 [23.6, 36.0]	29.8 [24.1, 36.8]

幾何平均値 [95%信頼区間]

a) 第 I 期は本剤 3 mg を単回投与、第 II 期はグレープフルーツジュース 200 mL を 1 日 3 回 3 日間摂取後、4 日目に本剤 3 mg をグレープフルーツジュース 200 mL と併用投与した

b) 非併用群では本剤 4.5 mg を 1 日 1 回 7 日間投与した。併用群では本剤 4.5 mg とデソゲストレル 0.15 mg 及びエチニルエストラジオール 0.03 mg を併用投与した

c) オメプラゾール 20 mg またはプラセボを 1 日 1 回 5 日間投与し、5 日目は本剤 9 mg を 1 日 1 回併用投与した

d) n=19

e) SD-052-0244 試験では AUC_{0-∞}、SD-008-0112 試験では AUC_{0-24h}、08-3017 試験では AUC_{0-12h}

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 食事の影響について

申請者は、本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響について、以下のように説明している。

食事の影響を検討した海外第 I 相試験 (SD-051-0039 試験) 成績から、食後投与では吸収が遅延する傾向が認められたが、本剤の全身曝露には食事の影響は認められなかったことから (表 6)、本剤は食事のタイミングに関係なく投与可能と考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

国内第 II 相試験 (D9421C00002 試験) 及び国内第 III 相試験 (D9423C00001 試験) が評価資料として提出された。提出された臨床試験の有効性評価指標である CDAI スコア及び効果判定基準は表 11 のとおりであった。

<表 11 CDAI スコア及び効果判定基準>

CDAI スコア (以下の項目について、各係数を乗じた合計とする)		係数
排便	過去 1 週間の水様又は泥状便の回数	×2
腹痛	過去 1 週間の腹痛 (下記スコアで腹痛の状態を毎日評価し、7 日分を合計する) 0: なし、1: 軽度、2: 中等度、3: 高度	×5
一般状態	過去 1 週間の主観的な一般状態 (下記スコアで一般状態を毎日評価し、7 日分を合計する) 0: 良好、1: 軽度不良、2: 不良、3: 重症、4: 激症	×7
合併症状	現在認められている下記項目の数 1) 関節炎/関節痛、2) 虹彩炎/ブドウ膜炎、 3) 結節性紅斑/壞疽性膿瘍/アフタ性口内炎、4) 裂肛、痔瘻又は肛門周囲膿瘍、 5) その他の瘻孔、6) 過去 1 週間の 37.8℃以上の発熱	×20
下痢への対応	下痢に対してロペラミド塩酸塩又はオピオイド受容体作動薬の服薬 0: なし、1: あり	×30
腹部腫痛	0: なし、2: 疑い、5: 確実にあり	×10
ヘマトクリット (Ht)	男性: 47-Ht、女性: 42-Ht	×6
体重	100× (1-体重/標準体重)	×1
CDAI スコアに基づく効果判定基準		
寛解	CDAI スコアが 150 以下	
臨床的改善	寛解又は無作為割付け時から CDAI スコアが 100 以上減少	

7.1 第 II 相試験

7.1.1 国内第 II 相試験 (CTD 5.3.5.1.2: 試験番号 D9421C00002 <2006年10月~2008年3月>)

18~65 歳の主要な病変が回腸から回盲部又は上行結腸に存在し、CDAI スコアが 200 以上である日本人活動期 CD 患者 (目標症例数 75 例: 各群 25 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が国内 21 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 9 mg 及び 15 mg 又はプラセボを 1 日 1 回朝食前に 8 週間経口投与し、その後 2 週間で用量を漸減することとされた。用量漸減について、本剤 9 mg 群では 6 mg に減量し、その 1 週間後に 0 mg に減量、本剤 15 mg 群では 9 mg に減量し、その 1 週間後に 6 mg に減量することとされた。また、組入れ時に栄養療法、スルファサラジン又はメサラジン製剤が投与されていた患者はそのまま継続することとされた。

ランダムに割り付けられた 77 例 (プラセボ群 26 例、本剤 9 mg 群 26 例、本剤 15 mg 群 25 例) 全例が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 14 例 (プラセボ群 4 例、本剤 9 mg 群 6 例、本剤 15 mg 群 4 例) であり、中止理由の内訳は、「疾患増悪 (無効) 」

9例（プラセボ群3例、本剤9mg群5例、本剤15mg群1例）、「有害事象」3例（各群1例）及び「同意撤回」2例（本剤15mg群2例）であった。

有効性について、主要評価項目である「投与8週後の寛解率」の解析について、本剤9mg群とプラセボ群の比較において統計学的有意差が認められた場合に、本剤15mg群とプラセボ群の比較が実施される計画であった。主要評価項目の結果は表12のとおりであり、本剤9mg群とプラセボ群の間に統計学的な有意差は認められなかった（Fisherの直接確率検定、有意水準両側10%¹⁾）。

<表12 投与8週後の寛解率 (FAS) >

	プラセボ群 (26例)	本剤9mg群 (26例)	本剤15mg群 (25例)
投与8週後の寛解率 (%) ^{a)} (例数)	11.5 (3)	23.1 (6)	28.0 (7)
プラセボ群との群間差 (%) [90%信頼区間]		11.5 [-6.1, 28.7]	16.5 [-2.1, 34.2]
p値 ^{b)}		0.4654	0.1729

a) 欠測例は非寛解例として扱った

b) Fisherの直接確率検定、有意水準両側10%

安全性について、有害事象はプラセボ群38.5% (10/26例)、本剤9mg群73.1% (19/26例)、本剤15mg群56.0% (14/25例)に認められ、いずれかの群で2例以上に認められた有害事象は表13のとおりであった。また、副作用はプラセボ群11.5% (3/26例)、本剤9mg群19.2% (5/26例)、本剤15mg群32.0% (8/25例)に認められ、いずれかの群で2例以上に認められた副作用は「ざ瘡」のみで、プラセボ群0% (0/26例)、本剤9mg群3.8% (1/26例)、本剤15mg群12.0% (3/25例)であった。

<表13 いずれかの群で2例以上に認められた有害事象>

	プラセボ群 (26例)	本剤9mg群 (26例)	本剤15mg群 (25例)
全有害事象	38.5 (10)	73.1 (19)	56.0 (14)
ざ瘡	0 (0)	3.8 (1)	12.0 (3)
発疹	0 (0)	0 (0)	12.0 (3)
咽喉頭疼痛	0 (0)	3.8 (1)	8.0 (2)
鼻咽頭炎	7.7 (2)	15.4 (4)	4.0 (1)
貧血	0 (0)	15.4 (4)	4.0 (1)
悪心	7.7 (2)	0 (0)	4.0 (1)
クローン病	3.8 (1)	19.2 (5)	0 (0)
便秘	0 (0)	7.7 (2)	0 (0)
咳嗽	0 (0)	7.7 (2)	0 (0)
嘔吐	7.7 (2)	0 (0)	0 (0)

MedDRA/J ver.10.1 発現割合% (発現例数)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象はプラセボ群で7.7% (2/26例:「肛門周囲膿瘍」及び「クローン病」各1例)、本剤9mg群で7.7% (2/26例:「イレウス」及び「クローン病」各1例)に認められ、プラセボ群の「肛門周囲膿瘍」1例以外は治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象はプラセボ群で7.7% (2/26例:「肛門周囲膿瘍」及び「クローン病」各1例)、本剤9mg群で23.1% (6/26例:「クローン病」5例及び「咽喉頭疼痛」1例)、本剤15mg群で8.0% (2/25例:「背部痛」及び「貧血」各1例)に認められ、プラセボ群の「肛門周囲膿瘍」1例以外は治験薬との因果関係は否定された。

¹⁾ 本邦ではCDの患者数が非常に限られているため、治験に十分な患者を確保することが困難であったこと等から、『臨床試験のための統計的原則』について(平成10年11月30日付 医薬審第1047号)』Q&AのA2に基づき、有意水準は両側10%と設定された

7.2 第 III 相試験

7.2.1 国内第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : 試験番号 D9423C00001 <2012年2月~2014年9月>)

15 歳以上の主要な病変が回腸から回盲部又は上行結腸に存在し、CDAI スコアが 180 以上 400 以下である活動期 CD 患者 (目標症例数 110 例 : 各群 55 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検実薬対照並行群間比較試験が国内 29 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 9 mg を 1 日 1 回朝食前に 8 週間経口投与しその後 2 週間で用量漸減又はメサラジン 1 g を 1 日 3 回毎食後に 10 週間経口投与することとされた。本剤群における用量の漸減については、まず 6 mg に減量し、その 1 週間後に 0 mg に減量することとされた。また、組入れ時に治療を受けている場合は、2.0 mg/kg/日以下のアザチオプリン、1.2 mg/kg/日以下の 6-メルカプトプリン及び 1,200 kcal/日以下の部分栄養療法を受けている患者のみを組み入れ、これらの治療は変更せず継続することとされた。

ランダムに割り付けられた 112 例 (各群 56 例) 全例が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 17 例 (本剤 9 mg 群 6 例、メサラジン 3 g 群 11 例) であり、中止理由の内訳は、「患者の意思」9 例 (本剤 9 mg 群 2 例、メサラジン 3 g 群 7 例) 及び「有害事象」8 例 (各群 4 例) であった。

有効性について、主要評価項目である「投与 8 週後の寛解率」は表 14 のとおりであった。本剤 9 mg 群とメサラジン 3 g 群の群間差 [90%信頼区間] は 5.4% [-8.5, 18.9] であり、90%信頼区間²⁾の下限が事前に設定された非劣性限界値である -10%を上回ったことから、本剤 9 mg 群のメサラジン 3 g 群に対する非劣性が検証された。

<表 14 投与 8 週後の寛解率 (FAS) >

	本剤 9 mg 群 (56 例)	メサラジン 3 g 群 (56 例)
投与 8 週後の寛解率 (%) (例数)	30.4 (17)	25.0 (14)
群間差 (%) [90%信頼区間] ^{a)}	5.4 [-8.5, 18.9]	

a) 欠測例は非寛解例として扱った

安全性について、有害事象は本剤 9 mg 群 46.4% (26/56 例)、メサラジン 3 g 群 44.6% (25/56 例) に認められ、いずれかの群で 2.0%以上に認められた有害事象は表 15 のとおりであった。また、副作用は本剤 9 mg 群 16.1% (9/56 例)、メサラジン 3 g 群 8.9% (5/56 例) に認められ、いずれかの群で 2.0%以上に認められた副作用はなかった。

<表 15 いずれかの群で 2.0%以上に認められた有害事象>

	本剤 9 mg 群 (56 例)	メサラジン 3 g 群 (56 例)
全有害事象	46.4 (26)	44.6 (25)
鼻咽頭炎	10.7 (6)	17.9 (10)
嘔吐	5.4 (3)	0 (0)
頭痛	5.4 (3)	0 (0)
膀胱炎	3.6 (2)	0 (0)
発疹	3.6 (2)	0 (0)
貧血	3.6 (2)	0 (0)
クローン病	1.8 (1)	5.4 (3)
咽頭炎	0 (0)	5.4 (3)

MedDRA ver.17.0 発現割合% (発現例数)

²⁾ 国内第 II 相試験と同様に国内第 III 相試験における有意水準は両側 10%と設定されたため、非劣性の評価に 90%信頼区間を用いた

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は本剤 9 mg 群で 5.4 % (3/56 例：「イレウス」、「下部消化管出血」及び「腸壁気腫症」各 1 例)、メサラジン 3 g 群で 1.8 % (1/56 例：「イレウス」1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は本剤 9 mg 群で 7.1 % (4/56 例：「クローン病」、「イレウス」、「下部消化管出血」及び「ざ瘡様皮膚炎」各 1 例)、メサラジン 3 g 群で 7.1 % (4/56 例：「クローン病」3 例及び「肛門膿瘍」1 例) に認められ、本剤 9 mg 群の「ざ瘡様皮膚炎」1 例及びメサラジン 3 g 群の「クローン病」1 例以外は治験薬との因果関係は否定された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、以下の 7.R.1.1~3 の検討及び確認を行った結果から、本剤の軽症から中等症の活動期 CD に対する有効性は示されたと考える。

本剤の有効性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.1.1 国内第 III 相試験のデザインと主要評価項目の結果について

申請者は、国内第 III 相試験のデザインについて、以下のように説明している。

国内第 II 相試験の主要評価項目である「投与 8 週後の寛解率」は表 12 のとおりであり、いずれの本剤群でもプラセボ群を上回る傾向が認められたものの、統計学的な有意差は認められなかった。この理由としては、国内第 II 相試験において、本剤 9 mg 群の 96.2 % (25/26 例)、本剤 15 mg 群の 100.0 % (25/25 例)、プラセボ群の 88.5 % (23/26 例) が組入れ時に栄養療法やメサラジンを併用しており、栄養療法やメサラジンによる治療を行っても活動期の病態を有しているような、寛解が得られにくい患者が多く組み入れられていたためと推測された。

そこで国内第 III 相試験の併用療法については、組入れ時に治療を受けている場合は 2.0 mg/kg/日以下のアザチオプリン、1.2 mg/kg/日以下の 6-メルカプトプリン又は 1,200 kcal/日以下の部分栄養療法のみとした。

国内第 III 相試験の対照薬については、軽症から中等症の活動期 CD 患者に対する基本的な治療薬であるメサラジン 3 g/日と設定した。国内第 III 相試験の主要評価項目である「投与 8 週後の寛解率」の結果は表 14 のとおりであり、本剤 9 mg 群とメサラジン 3 g 群の群間差 [90 %信頼区間] は 5.4 % [-8.5, 18.9] で 90 %信頼区間の下限が事前に設定した非劣性限界値である -10 %を上回ったことから、本剤 9 mg 群のメサラジン 3 g 群に対する非劣性が検証された。

機構は、以下のように考える。

国内第 II 相試験において本剤 9 mg 群のプラセボ群に対する優越性が統計学的に示されなかった原因として、栄養療法やメサラジンによる治療を行っても活動期の病態を有しているような、寛解が得られにくい患者が多く組み入れられていたことが影響した可能性は否定できない。しかしながら、国内第 II 相試験において寛解率は本剤群でプラセボ群よりも高い傾向が認められたこと、国内第 III 相試験において本剤 9 mg 群のメサラジン 3 g 群に対する非劣性が検証されたことから、軽症から中等症の活動期 CD 患者に対する本剤の有効性は示された。

なお、本邦における CD 患者数は限られていること等から、国内第 II 相試験及び第 III 相試験において有意水準を両側 10%と設定したことはやむを得なかった。

7.R.1.2 副次評価項目について

7.R.1.2.1 臨床的改善について

国内第 III 相試験における「投与 8 週後の臨床的改善率」は表 16 のとおりであり、主要評価項目と同様の傾向であることを確認した。

<表 16 投与 8 週後の臨床的改善率 (FAS) >

	本剤 9 mg 群 (56 例)	メサラジン 3 g 群 (56 例)
投与 8 週後の臨床的改善率 (%) (例数)	42.9 (24)	30.4 (17)
群間差 (%) [90%信頼区間] ^{a)}	12.5 [-2.4, 26.7]	

a) 欠測例は非寛解例として扱った

7.R.1.2.2 CDAI 変化量について

国内第 III 相試験における「投与 8 週後の CDAI 変化量」は表 17 のとおりであり、本剤 9 mg 群はメサラジン 3 g 群に比べて変化量が大きい傾向を示していたことを確認した。

<表 17 投与 8 週後の CDAI 変化量 (FAS) >

	本剤 9 mg 群 (56 例)	メサラジン 3 g 群 (56 例)
投与開始時の CDAI スコア	254.9±54.9	263.3±69.1
投与 8 週後の CDAI スコア ^{a)}	190.9±85.0	225.6±98.2
投与 8 週後の CDAI 変化量 ^{b)} (最小二乗平均値±標準誤差)	-65.2±11.7	-36.5±9.9
群間差 (%) [90%信頼区間] ^{b)}	-28.7 [-54.2, -3.3]	

平均値±標準偏差

a) 中止例は LOCF により欠測値の補完を行った

b) ベースライン時の各スコアを共変量、時間及び投与群を固定効果、時間及び投与群の交互作用を含む繰返し測定値に関する混合効果モデル解析 (MMRM) を用いて解析

7.R.1.3 患者背景別の有効性について

国内第 III 相試験における投与 8 週後の寛解率について、年齢、性別、ベースライン時の CDAI スコア (300 以上又は 300 未満)、病変部位及び併用療法 (栄養療法、アザチオプリン又は 6-メルカプトプリン) の有無による部分集団解析結果は表 18 のとおりであった。

<表 18 国内第 III 相試験における各部分集団の投与 8 週後の寛解率 (FAS) >

層別項目	カテゴリー	本剤 9 mg 群 (56 例)	メサラジン 3 g 群 (56 例)
年齢	30 歳以上	32.4 (12/37)	27.8 (10/36)
	30 歳未満	26.3 (5/19)	20.0 (4/20)
性別	男性	32.4 (12/37)	23.3 (10/43)
	女性	26.3 (5/19)	30.8 (4/13)
ベースライン時の CDAI スコア	CDAI 300 未満	28.9 (13/45)	31.0 (13/42)
	CDAI 300 以上	36.4 (4/11)	7.1 (1/14)
病変部位	回腸及び上行結腸	32.1 (9/28)	14.3 (3/21)
	上行結腸のみ	50.0 (3/6)	33.3 (1/3)
	回腸のみ	22.7 (5/22)	31.3 (10/32)
栄養療法の併用	あり	30.8 (8/26)	18.5 (5/27)
	なし	30.0 (9/30)	31.0 (9/29)
アザチオプリン又は 6-メルカプトプリンの併用	あり	28.6 (4/14)	7.1 (1/14)
	なし	31.0 (13/42)	31.0 (13/42)

寛解率% (寛解例数/総症例数)

機構は、これらの各集団の投与 8 週後の寛解率について、メサラジン 3 g 群に比べて本剤 9 mg 群で明らかに劣る傾向は認められないことを確認した。

7.R.2 安全性について

機構は、以下の 7.R.2.1~3 について検討及び確認を行った結果から、本剤の安全性について許容可能と考える。ただし、糖質コルチコイド関連の有害事象の発現状況については製造販売後調査等で情報収集する必要がある。

本剤の安全性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.2.1 プラセボとの比較について

機構は、プラセボと比較した本剤の安全性について、国内第 II 相試験成績をもとに検討した。

国内第 II 相試験において、プラセボ群に比べて本剤 9 mg 群では「貧血」及び「クローン病」、本剤 15 mg 群では「ざ瘡」及び「発疹」の発現割合が高いが、本剤群で発現したこれらの有害事象はいずれも軽度又は中等度であり、その他の有害事象の発現傾向についても問題となる差異は認められなかった（表 13）。また、本剤 9 mg 群及び 15 mg 群において重篤な副作用及び治験薬の投与中止に至った副作用は認められなかった。

機構は、プラセボとの比較において、本剤 9 mg 群及び 15 mg 群で臨床的に問題となるような事象は認められていないことを確認した。

7.R.2.2 メサラジンとの比較について

機構は、メサラジンと比較した本剤の安全性について、国内第 III 相試験成績をもとに検討した。

第 III 相試験において、メサラジン 3 g 群に比べて本剤 9 mg 群では「嘔吐」及び「頭痛」の発現割合が高い一方、「鼻咽頭炎」及び「咽頭炎」は本剤 9 mg 群に比べてメサラジン 3 g 群で発現割合が高かった（表 15）。その他の有害事象の発現傾向に問題となるような差異は認められなかった。重篤な副作用は認められなかった。治験薬の投与中止に至った副作用は、本剤 9 mg 群の「ざ瘡様皮膚炎」1 例及びメサラジン群の「クローン病」1 例であり、本剤 9 mg 群 1 例で認められた「ざ瘡様皮膚炎」は軽度であった。

機構は、メサラジン 3 g 群との比較において、本剤 9 mg 群で臨床的に問題となるような事象は認められていないことを確認した。

7.R.2.3 糖質コルチコイド関連事象と血漿中コルチゾール値について

本剤は糖質コルチコイド製剤であり、内在性コルチゾールの抑制及び HPA 系機能への影響が懸念されるが、申請者は、糖質コルチコイド関連事象と血漿中コルチゾール値について以下のように説明している。

国内第 II 相試験及び第 III 相試験では、糖質コルチコイド関連事象を「満月様顔貌」、「野牛肩」、「ざ瘡」、「多毛症」、「皮膚線条」、「傷の増加」、「くるぶし腫脹」、「脱毛」、「気分変動」、「うつ病」及び「不眠」として定義し検討した。

国内第 II 相試験における糖質コルチコイド関連事象は表 19 のとおりであり、本剤 9 mg 群の「ざ瘡」1 例及び本剤 15 mg 群の「ざ瘡」3 例は治験薬との因果関係は否定されなかった。また、国内第 III 相試

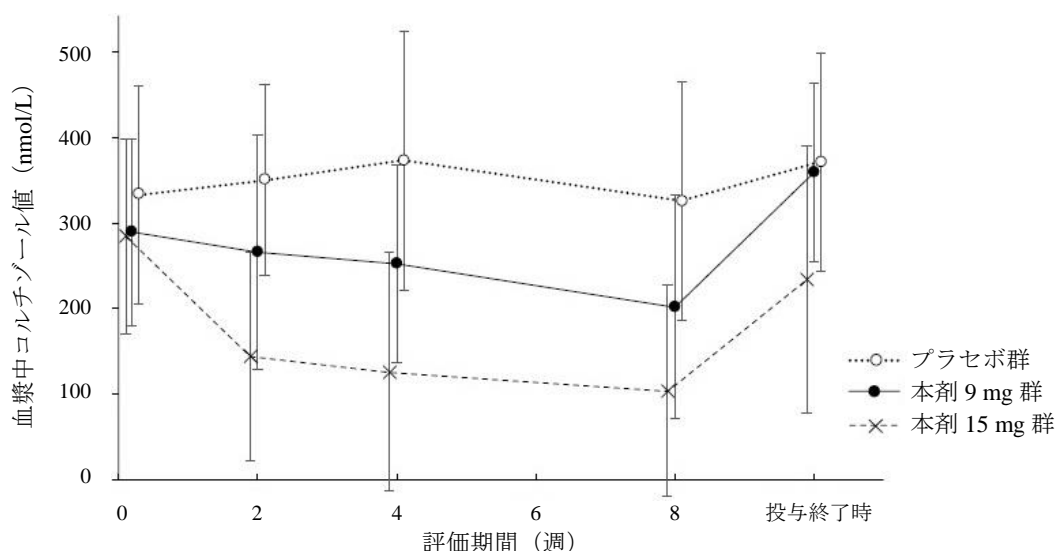
験における糖質コルチコイド関連事象は、本剤 9 mg 群 1.8 % (1/56 例：「ざ瘡様皮膚炎」1 例) に認められ、メサラジン 3 g 群では認められなかった。本剤 9 mg 群 1 例で認められた「ざ瘡様皮膚炎」は本剤との因果関係は否定されなかった。

<表 19 糖質コルチコイド関連事象の発現割合 (国内第 II 相試験) >

	プラセボ群 (26 例)	本剤 9 mg 群 (26 例)	本剤 15 mg 群 (25 例)
糖質コルチコイド関連事象	0 (0)	3.8 (1)	16.0 (4)
ざ瘡	0 (0)	3.8 (1)	12.0 (3)
満月様顔貌	0 (0)	0 (0)	4.0 (1)

MedDRA/J ver.10.1 発現割合% (発現例数)

国内第 II 相試験では血漿中コルチゾール値について検討した。朝の平均血漿中コルチゾール値の推移は図 1 のとおりであり、本剤投与開始後の本剤 9 mg 群の変動は本剤 15 mg 群に比べて小さく、臨床的に問題となる変動ではないと考えられた。また、ACTH 試験では、プラセボ群、本剤 9 mg 群及び本剤 15 mg 群で、一定の傾向は認められなかった。



投与期間 (週)	0	2	4	8	試験終了時
プラセボ群 (26 例)	26 例	26 例	25 例	22 例	26 例
本剤 9 mg 群 (26 例)	26 例	26 例	24 例	22 例	26 例
本剤 15 mg 群 (25 例)	25 例	24 例	23 例	22 例	25 例

<図 1 朝の血漿中コルチゾール値 (平均値±標準偏差) の推移 (国内第 II 相試験) >

なお、海外の製造販売後使用経験 (2016 年 3 月 31 日時点) によると、1995 年 3 月のスウェーデンでの承認以降 2016 年 3 月 31 日まで (推定使用実績は 3 億 1200 万治療日) に 2064 件の副作用が報告されており、糖質コルチコイド関連事象については、重篤な副作用として「クッシング症候群」23 例、「副腎機能不全」16 例、「白内障」9 例、「骨粗鬆症」11 例及び「骨壊死」6 例が報告されている。

機構は、以下のように考える。

国内第 II 相試験及び第 III 相試験成績において、本剤 9 mg 群で認められた糖質コルチコイド関連事象は「ざ瘡」及び「ざ瘡様皮膚炎」各 1 例であった。また、本剤 9 mg 群の血漿中コルチゾール値の変動は小さかった。しかしながら、本剤 9 mg 群においても 8 週まで経時的にコルチゾール値が減少していること、海外市販後データにおいて糖質コルチコイド関連事象について重篤例が報告されていることから、

本剤は全身作用が弱いとされているものの、本剤を長期投与した場合に副腎皮質機能抑制等の全身作用が発現するおそれがあることを添付文書で注意喚起するとともに、糖質コルチコイド関連事象の発現状況については、製造販売後調査等で引き続き情報収集する必要がある。

7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

本邦における CD の治療では、栄養療法を治療の基本とし、薬物治療としては重症度に応じてメサラジン製剤、糖質コルチコイド製剤、免疫抑制剤又は抗 TNF- α 製剤等が使用されている。本邦の CD 診療ガイドラインでは、軽症から中等症の活動期 CD の治療の薬物療法は、メサラジン製剤が第一選択薬と位置付けられている。しかし、メサラジン製剤で十分な寛解導入効果が得られない場合には、より寛解導入効果が高い糖質コルチコイド製剤や免疫抑制剤の使用が考慮される。米国及び欧州のガイドライン（AGA ガイドライン、ECCO ガイドライン）において、本剤は他の糖質コルチコイド製剤より安全性に優れるため、回腸又は上行結腸に病変を有する軽症から中等症の CD 患者の第一選択薬として推奨されている。

国内第 III 相試験成績において本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、本剤は、軽症から中等症の活動期 CD 患者の治療薬として用いられる薬剤と考えられる。

機構は、国内第 III 相試験成績において本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、本剤は軽症から中等症の活動期 CD 患者に対する治療選択肢の一つとなり得ると考える。

7.R.4 効能又は効果について

機構は以下のように考える。

本剤は小腸及び結腸近位部にてブデソニドを放出するよう設計された腸溶性徐放製剤であることから、国内第 III 相試験の対象は、主な病変部位が回腸又は上行結腸に存在する患者とされていたが、本剤の吸収部位を検討した海外第 I 相試験（08-204 試験）において、CD 患者の食後投与群における吸収率は、回腸到達以前、回腸、上行結腸、横行結腸～S 状結腸で、それぞれ $31.3 \pm 24.2\%$ 、 $17.2 \pm 11.4\%$ 、 $25.3 \pm 26.1\%$ 、 $26.0 \pm 36.9\%$ であり本剤は回腸及び上行結腸以外においても吸収が認められていることから、本剤の薬理作用を考慮すると、本剤の効能又は効果において必ずしも病変部位を回腸又は上行結腸に限定する必要はない。ただし、回腸及び上行結腸以外の病変部位に対する本剤の有効性については製造販売後調査等において情報収集し、必要に応じて医療現場へ情報提供することが適切であると考えられる。

本剤の効能・効果については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 用法及び用量について

国内第 III 相試験の用法及び用量の設定根拠について、申請者は以下のように説明している。

国内第 I 相試験（D9421C00001 試験及び D9421C00006 試験）及び海外第 I 相試験（D9421C00007 試験）成績から、日本人と欧米人の安全性及び薬物動態に差異は認められなかったこと、欧米における本剤の CD 寛解導入の承認用法及び用量は 9 mg を 1 日 1 回であることから、日本人 CD 患者においても本剤の至適用量は 9 mg となることが期待された。

本剤 9 mg 及び 15 mg を検討用量とした国内第 II 相試験では、いずれの本剤群もプラセボ群と比較して統計学的な有意差は認められなかったものの、本剤群はプラセボ群よりも寛解率が高い傾向が認めら

れた。また、本剤 15 mg と比較して本剤 9 mg では副作用及び糖質コルチコイド関連事象の発現割合が低く、コルチゾール抑制作用も弱かった（「7.R.2 糖質コルチコイド関連事象と血漿中コルチゾール値について」の項参照）。したがって、国内第 III 相試験では本剤 9 mg を検討用量とし、1 日 1 回朝服用することとした。

国内第 III 相試験成績より、本剤 9 mg 群はメサラジン 3 g 群に対する非劣性が示され、安全性も許容可能であることから、国内第 III 相試験に準じて用法及び用量を設定することは妥当と考える。

機構は、CD は寛解と再燃を繰り返す慢性炎症性疾患である一方、8 週間を超える本剤の日本人に対する使用経験はないことから、本剤が 8 週間を超えて長期投与される可能性について説明を求めたところ、申請者は以下のように説明した。

本剤の投与期間について、本邦における CD 診療ガイドラインでは、糖質コルチコイド製剤は易感染性、耐糖能低下、創傷治癒遅延、骨粗鬆症等の副作用があり、また寛解維持効果は認められないことから、長期投与は避けるべきとされている。海外においても、ACG ガイドラインでは、本剤 6 mg/日による寛解維持療法は 3~6 カ月間は再発までの期間を延長させる効果がみられるが、6 カ月以降はその効果は認められないことから、本剤の長期投与は推奨されていない。このように国内外のガイドラインにおいては CD に対する本剤を含めた糖質コルチコイドによる長期間の治療は推奨されていない。

機構は、以下のように考える。

国内第 III 相試験に準じて用法及び用量を設定することに特段問題ない。

ただし、投与期間について、本剤は糖質コルチコイド製剤であり不必要な長期間投与は避けるべきことから、患者の病態を十分観察し、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。また、一般的に糖質コルチコイドの長期投与後に急に中止又は大幅に減量した場合、副腎機能抑制による有害事象が発現する懸念があることから、本剤は国内第 II 相試験及び第 III 相試験において、8 週間投与後 2 週間漸減し投与終了していた。本剤を中止する場合は、臨床試験に準じて用量を徐々に減量するよう添付文書において注意喚起する必要がある。

本剤の用法及び用量については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後に表 20 のような使用成績調査を計画している。

<表 20 使用成績調査計画骨子（案）>

目 的	活動期 CD 患者を対象に、使用実態下における安全性及び有効性を把握し、未知の副作用及び安全性又は有効性に影響を与える要因等を検討する
調査方法	中央登録方式
対象患者	回腸又は上行結腸に病変を有する軽症から中等症の活動期 CD 患者
目標症例数	200 例（解析対象症例数：165 例）
調査期間	3 年 9 カ月間（登録期間：3 年 6 カ月間）
観察期間	12 週間（治療期間 8 週間、用量漸減期間 4 週間）
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 患者背景（年齢、性別、合併症、既往歴、CD の病歴・病態〈罹患期間、病変部位、重症度、CD の再燃時期、糖質コルチコイドでの治療の有無〉等） ・ 本剤の投与状況（1 回投与量、1 日投与回数、投与期間、投与中止理由等） ・ 併用薬剤の投与状況（併用の有無、薬剤名、投与目的等） ・ 有効性（寛解率、CDAI スコア変化量） ・ 有害事象（発現日、重篤度、処置、転帰、本剤との因果関係等） ・ 臨床検査（副腎皮質機能〈コルチゾール〉、血糖〈空腹時又は随時血糖、HbA1c〉） ・ 重点調査項目：糖質コルチコイド関連事象

機構は、回腸及び上行結腸以外の病変部位に対する有効性について、製造販売後調査等において情報収集する必要があると考えるが、製造販売後調査計画の詳細については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1、CTD 5.3.5.1.2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関及び治験依頼者において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長並びに治験依頼者及び申請者に改善すべき事項として各々通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・治験実施計画書及び説明文書の改訂に係る審議の一部を、標準業務手順書に定められた迅速審査を行う条件に該当しないにもかかわらず、迅速審査により行っていた
- ・一部の被験者が除外基準（無作為割付け前 12 週間以内にインフリキシマブを使用した患者）に抵触していたにもかかわらず、治験に組み入れられ、治験薬が投与されていた

治験依頼者

- ・一部の被験者が除外基準に抵触していたにもかかわらず、治験に組み入れられ治験薬が投与されていた件に関し、モニタリングで把握していたが、必要な対応をとっていなかった

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の軽症から中等症の活動期 CD に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目はブデソニド腸溶性徐放顆粒を充てんしたカプセル剤であり、軽症から中等症の活動期 CD における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。また機構は、有効性、安全性、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 28 年 7 月 12 日

申請品目

[販 売 名] ゼンタコートカプセル 3 mg
[一 般 名] ブデソニド
[申 請 者] ゼリア新薬工業株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 10 月 23 日

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、以下のように考える。

国内第 II 相試験において寛解率は本剤群でプラセボ群よりも高い傾向が認められたこと、また国内第 III 相試験において主要評価項目である「投与 8 週後の寛解率」は本剤 9 mg 群 30.4%、メサラジン 3 g 群 25.0%であり、本剤 9 mg 群のメサラジン 3 g 群に対する非劣性が検証されたことから、軽症から中等症の活動期 CD 患者における本剤の有効性は示された。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

1.2 安全性について

機構は、以下のように考える。

国内第 II 相試験及び第 III 相試験において、本剤群とプラセボ群又はメサラジン 3 g 群を比較して有害事象及びその発現割合に臨床的に問題となるような差異は認められなかったことから、軽症から中等症の活動期 CD 患者に対する本剤の安全性は特段問題ない。ただし、本剤は糖質コルチコイド製剤であること、国内第 II 相試験において本剤 9 mg 群で軽度ではあるものの 8 週まで経時的に血漿中コルチゾール値が減少していること、海外市販後データにおいて重篤な糖質コルチコイド関連事象が報告されていることから、本剤を長期投与した場合に副腎皮質機能抑制等の全身作用が発現するおそれがあることを添付文書で注意喚起するとともに、糖質コルチコイド関連の有害事象の発現状況については製造販売後調査等で引き続き情報収集する必要がある。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

1.3 効能又は効果について

機構は、以下のように考える。

有効性及び安全性の検討結果から、本剤の投与対象を軽症から中等症の活動期 CD 患者とすることに特段問題はない。

国内第 III 相試験の対象は、主な病変部位が回腸又は上行結腸に存在する患者とされていたが、本剤の吸収部位を検討した海外試験（08-204 試験）において本剤は回腸及び上行結腸以外においても吸収が認められていることから、本剤の薬理作用を考慮すると、本剤の効能又は効果において必ずしも病変部位を回腸又は上行結腸に限定する必要はない。ただし、回腸及び上行結腸以外の病変部位に対する本剤の有効性については製造販売後調査等において情報収集し、必要に応じて医療現場へ情報提供することが適切である。

以上の機構の判断は、専門委員から概ね支持されたが、以下のような意見も出された。

- ・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ことを添付文書上に記載することが適切である。

機構は、専門委員の意見を踏まえ、【効能又は効果】を以下のように整備するとともに、重要な基本的注意に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旨を記載するよう申請者に求めたところ適切に対応されたため、これを了承した。

【効能又は効果】

軽症から中等症の活動期クローン病

1.4 用法及び用量について

機構は、以下のように考える。

有効性及び安全性の検討結果から、本剤の用法・用量を国内第 III 相試験に準じて設定することに特段問題はない。

ただし、投与期間について、本剤は糖質コルチコイド製剤であり、漫然と長期間投与することは避けるべきことから、患者の病態を十分観察し、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。臨床現場では一律に 8 週間で投与を中止することが困難な場合も一定程度想定されることから、用法・用量に 8 週間と規定せず、「用法・用量に関連する使用上の注意」で 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が妥当である。また、一般的に糖質コルチコイド製剤を急に中止又は大幅に減量した場合、副腎機能抑制による有害事象が発現する懸念があり、本剤は国内第 II 相試験及び第 III 相試験において 8 週間投与後 2 週間漸減し投与終了していることから、本剤を中止する場合は、臨床試験に準じて用量を徐々に減量するよう添付文書において注意喚起する必要がある。

以上の機構の判断は、専門委員から支持されたことから、機構は、【用法及び用量】及び＜用法・用量に関連する使用上の注意＞を以下のように整備するよう申請者に求めたところ適切に対応されたため、これを了承した。

【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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

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。
2. 本剤を中止する場合は、用量を徐々に減量すること。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、製造販売後調査においては、回腸及び上行結腸以外の病変を有する患者に対する有効性について情報収集する必要があると考える。

以上の機構の判断は、専門委員から支持され、以下のような意見も出された。

- ・本剤は 8 週間を超えて使用される可能性が考えられることから、製造販売後調査において 8 週間を超える投与について情報収集できるよう調査期間を設定する必要がある。

機構は、上記の議論を踏まえ、医薬品リスク管理計画（案）を検討するよう申請者に求めた。申請者より、表 21 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項、表 22 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動、並びに表 23 に示す使用成績調査の実施計画書骨子（案）が提出されたため、機構はこれを了承した。

<表 21 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項>

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・糖質コルチコイド関連事象	・アナフィラキシーを含む過敏症関連事象 ・重篤な感染症 ・水痘ウイルス又は麻疹ウイルス感染時の重篤化 ・B 型肝炎の再活性化	・該当なし
有効性に関する検討事項		
・使用実態下における有効性		

<表 22 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要>

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・使用成績調査	・市販直後調査による情報提供

<表 23 使用成績調査計画骨子（案）>

目的	活動期 CD 患者を対象に、使用実態下における安全性及び有効性を把握し、未知の副作用及び安全性又は有効性に影響を与える要因等を検討する
調査方法	中央登録方式
対象患者	軽症から中等症の活動期 CD 患者
目標症例数	200 例（解析対象症例数：165 例）
調査期間	3 年 9 ヶ月間（登録期間：3 年 6 ヶ月間）
観察期間	16 週間
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・患者背景（年齢、性別、合併症、既往歴、CD の病歴・病態〈罹患期間、病変部位、重症度、CD の再燃時期、糖質コルチコイドでの治療の有無〉等） ・本剤の投与状況（1 回投与量、1 日投与回数、投与期間、投与中止理由等） ・併用薬剤の投与状況（併用の有無、薬剤名、投与目的等） ・有効性（寛解率、CDAI スコア変化量） ・有害事象（発現日、重篤度、処置、転帰、本剤との因果関係等） ・臨床検査（副腎皮質機能〈コルチゾール〉、血糖〈空腹時又は随時血糖、HbA1c〉） ・重点調査項目：糖質コルチコイド関連事象

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能又は効果並びに用法及び用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新投与経路医薬品であることから、再審査期間は6年、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能又は効果]

軽症から中等症の活動期クローン病

[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。

[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。

以上