

審議結果報告書

平成 29 年 9 月 11 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] レクタブル2mg注腸フォーム14回
[一 般 名] ブデソニド
[申 請 者 名] EAファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 10 月 28 日

[審 議 結 果]

平成 29 年 9 月 1 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。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、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 29 年 8 月 21 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] レクタブル 2 mg 注腸フォーム 14 回
[一 般 名] ブデソニド
[申 請 者] EA ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 10 月 28 日
[剤形・含量] 1 プッシュ中にブデソニド 2 mg を含有する注腸フォーム剤
[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潰瘍性大腸炎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]

潰瘍性大腸炎（重症を除く）

[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 2 mg）、1 日 2 回直腸内に噴射する。

[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 29 年 7 月 24 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〕 レクタブル 2 mg 注腸フォーム 14 回

〔一 般 名〕 ブデソニド

〔申 請 者〕 EA ファーマ株式会社

〔申請年月日〕 平成 28 年 10 月 28 日

〔剤形・含量〕 1 プッシュ中にブデソニド 2 mg を含有する注腸フォーム剤

〔申請時の効能又は効果〕 潰瘍性大腸炎（重症を除く）

〔申請時の用法及び用量〕 通常、成人には 1 日 2 回、1 回あたり 1 噴射（ブデソニドとして 2 mg）、直腸内投与する。

〔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	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
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	9
7. 臨床の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	10
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	21
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	21

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
5-ASA	5-aminosalicylic acid	5-アミノサリチル酸
ACTH	Adrenocorticotrophic hormone	副腎皮質刺激ホルモン
AUC	Area under concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
CPK	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CRP	C-reactive protein	C-反応性たん白
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
類縁物質*		—
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
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
ICH	International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
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
LD ₅₀	Lethal dose 50%	半数致死量
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MF	Master file	原薬等登録原簿
MMDAI	Modified mayo disease activity index	—
NC	Not calculated	算出せず
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
RH	Relative humidity	相対湿度
QOL	Quality of life	生活の質
SAR	Structure-activity relationship	構造活性相関
t _{1/2}	Elimination half life	消失半減期
t _{max}	Time to maximum concentration	最高濃度到達時間
UC	Ulcerative colitis	潰瘍性大腸炎
UV	Ultraviolet	紫外線
潰瘍性大腸炎診断基準・治療指針 平成 27 年度改訂版	—	『潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針 平成 27 年度改訂版（平成 28 年 3 月 31 日）』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」（鈴木班） 平成 27 年度分担研究報告書
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	レクタブル 2 mg 注腸フォーム 14 回

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

潰瘍性大腸炎（以下、「UC」）は主として粘膜を侵し、びらんや潰瘍を形成する原因不明の大腸の非特異性炎症性疾患であり、本邦においては難治性疾患克服研究事業の対象疾患に指定されている。臨床症状として、血便、下痢等を呈する活動期と、それらの症状及び病変が消失又は軽快している寛解期を長期にわたり繰り返す。

UC の薬物治療として、メサラジン製剤、ステロイド製剤、免疫調節剤及び生物学的製剤等があり、重症度と罹患範囲に応じて薬剤が選択されている（『潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針 平成 27 年度改訂版（平成 28 年 3 月 31 日）』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」（鈴木班）平成 27 年度分担研究報告書、以下、「潰瘍性大腸炎 診断基準・治療指針 平成 27 年度改訂版」）。軽症から中等症の活動期 UC ではメサラジン製剤及びステロイド製剤が広く使用されており、経口剤及び局所製剤（注腸剤、坐剤）が単独又は併用で用いられている。

本剤は糖質コルチコイドであるブデソニドを有効成分とする注腸フォーム剤である。本邦においてブデソニドを含有する製剤として、経口剤である「ゼンタコートカプセル 3 mg」が「軽症から中等症の活動期クローン病」、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。現在本邦で UC の適応を有する注腸剤はいずれも液剤であり、投与後の肛門からの薬剤漏出や投与時に臥位の姿勢を強いられる等の問題がある。本剤は性状がフォームであり腸管内における薬液の保持性が高いことから、患者のコンプライアンスや利便性の向上等を期待し開発に至った。

なお、本剤は、2006 年 6 月に英国で UC に対して承認され、2017 年 3 月現在、UC に対して欧米等の 36 カ国で承認されている。

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り、MF に登録されている原薬（XXXXXXXXXX）を用いる。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 缶に原薬であるブデソニドを 48 mg 含有する注腸フォーム剤である。製剤には、ブデソニドの他に、精製水、プロピレングリコール、セトステアリアルアルコール・ポリソルベート 60 混合ワックス、ポリオキシエチレン（10）ステアリアルエーテル、セタノール、クエン酸水和物、エドト酸ナトリウム水和物及び液化石油ガスが添加剤として含まれる。原薬を溶解した原液と噴射剤である液化石油ガスが、XXXX mL のアルミニウム缶に充填されている。1 プッシュあたりの噴射容量が XXXX mL である計量用ヘッドがアルミニウム缶に装着されており、投与時にはアプリーケーター（ノズル）を取り付けて使用する。

2.2.2 製造方法

製剤は、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、組立て・包装・表示・試験及び保管工程により製造される。なお、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX工程が重要工程に設定され、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）、pH、純度試験（類縁物質（HPLC））、 、製剤均一性（（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。類縁物質について、加速試験 6 カ月時点で正立 3 ロット及び横倒し 3 ロットで不適合となり、中間的試験において 12 カ月時点で横倒し 1 ロットで不適合であった。製剤の包装形態がアルミニウム缶であることから、光安定性試験は実施していない。

表 1 製剤の安定性試験

保存状態	試験名	基準ロット	温度	湿度	包装形態	保存期間
正立	長期保存試験	実生産 3 ロット	25℃	60%RH	アルミニウム 缶／紙箱	18 カ月
	中間的試験	実生産 3 ロット	30℃	75%RH		12 カ月
	加速試験	実生産 3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月
横倒し	長期保存試験	実生産 3 ロット	25℃	60%RH		18 カ月
	中間的試験	実生産 3 ロット	30℃	75%RH		12 カ月
	加速試験	実生産 3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、アルミニウム缶に充填し、紙箱に包装し、室温保存するとき、18 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 12 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 製剤の安定性について

機構は、中間的試験において、横倒しの条件下では 12 カ月時点で 1 ロットにて類縁物質の増加が認められ不適合となったことから、製造販売後における本剤の保管方法について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

長期保存試験では正立状態及び横倒し状態いずれにおいても 18 カ月まで明確な品質の変化は認められていない。中間的試験において正立状態では明確な品質の変化が認められなかったものの、横倒し状態では 12 カ月時点で不適合となったことから、本剤は正立状態で保管する必要があると判断した。本剤を正立状態で保管できる包装を用い、各包装単位（一次包装：容器（アルミニウム缶）、二次包装：箱（調剤包装単位ケース）、三次包装：箱（販売包装単位ケース））にて上向きに保管するよう表示することで、製造後の保管及び流通過程において正立状態を維持及び管理する。また、添付文書等においても本剤は正立状態で保管するよう注意喚起を行う。

機構は、申請者の回答を了承した。

2.R.2 新添加剤について

製剤には、直腸等に適用する外用剤として使用前例量を超える新添加剤である

が含有されている。

2.R.2.1 規格及び試験方法並びに安定性について

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.2.2 安全性について

について、提出された資料に基づき、機構は、今回の使用量における安全性上の問題はないものと判断した。

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

本申請は新投与経路に係るものであるが、本剤は糖質コルチコイド製剤であり、抗炎症作用につい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」の承認時に評価済みであることから、新たな効力を裏付ける試験成績は提出されていない。

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

雌雄イヌの反復直腸内投与毒性試験におけるトキシコキネティクスのデータを用いて本剤の反復直腸内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/MS法を用いて測定され、定量下限値は0.10 ng/mL (CTD 4.2.3.2-1) 及び0.03 ng/mL (CTD 4.2.3.2-2) 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。

4.1 吸収

4.1.1 反復直腸内投与試験 (CTD 4.2.3.2-1 及び 4.2.3.2-2 : 試験番号 及び)

雌雄イヌに、本剤を1日2回6週間反復直腸内投与したときの、投与1日目及び42日目の本剤の血漿中薬物動態パラメータは、表2のとおりであった。

表2 イヌ6週間反復直腸内投与時の本剤の血漿中薬物動態パラメータ

本剤 投与量	性別	測定時点	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)	t _{max} ^{a)} (h)
0.6 mg	雄	1日目	0.3±0.2	2.0±1.6	7.0 (7.0, 7.0)
		42日目	0.5±0.3	3.7±2.9	4.0 (1.0, 8.0)
	雌	1日目	1.0±0.7	5.1±1.9	7.0 (7.0, 10.0)
		42日目	1.5±1.2	11.2±12.8	8.5 (7.0, 12.0)
2 mg	雄	1日目	1.5±0.5	11.0±2.2	7.0 (2.0, 7.0)
		42日目	1.8±0.7	9.1±1.6	8.0 (7.0, 9.0)
	雌	1日目	2.0±0.5	13.2±3.3	7.0 (1.0, 7.0)
		42日目	1.6±0.1	10.4±3.3	7.0 (7.0, 8.0)

平均値±標準偏差、n=4

a) 中央値 (最小値, 最大値)

雌雄イヌに、本剤を 1 日 2 回 39 週間反復直腸内投与したときの、投与 1 日目及び 269 日目の本剤の血漿中薬物動態パラメータは、表 3 のとおりであり、0.6 mg 及び 2 mg 群では本剤投与 1 日目において、雌性イヌでは雄性イヌよりも本剤の曝露量が高い傾向が認められた。

表 3 イヌ 39 週間反復直腸内投与時の本剤の血漿中薬物動態パラメータ

本剤 投与量	性別	測定時点	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)	t _{max} ^{a)} (h)
0.2 mg	雄	1 日目	0.23±0.13	1.51±0.91	7.0 (1.0, 7.0)
		269 日目	NC ^{b)}	NC ^{b)}	NC
	雌	1 日目	0.24±0.09	1.38±0.56	7.0 (7.0, 8.0)
		269 日目	0.06 ^{c)}	0.10 ^{c)}	7.0 ^{c)}
0.6 mg	雄	1 日目	0.36±0.10	2.81±1.17	7.0 (1.0, 7.0)
		269 日目	0.05±0.02 ^{b)}	0.10±0.07 ^{b)}	6.0 ^{b)} (1.0, 7.0)
	雌	1 日目	1.02±0.66	6.15±2.67	4.0 (1.0, 8.0)
		269 日目	0.10±0.03 ^{b)}	0.23±0.13 ^{b)}	1.0 ^{b)} (1.0, 7.0)
2 mg	雄	1 日目	1.07±0.23	8.27±1.40	7.0 (7.0, 8.0)
		269 日目	0.15±0.15 ^{b)}	0.76±1.06 ^{b)}	1.0 ^{b)} (1.0, 7.0)
	雌	1 日目	2.72±1.36	18.4±12.8	7.0 (7.0, 8.0)
		269 日目	0.22±0.21 ^{b)}	1.64±1.50 ^{b)}	7.0 ^{b)} (1.0, 7.0)

平均値±標準偏差、n=4、NC：全てのサンプルで定量下限値未満（<0.03 ng/mL）のため算出せず

a) 中央値（最小値、最大値）

b) n=3

c) n=1

4.R 機構における審査の概略

申請者は、イヌ 39 週間反復投与試験において雌性イヌでは雄性イヌよりも本剤の曝露量が高い傾向が認められたこと（4.1.1 参照）から、性別の相違が臨床使用時に影響を及ぼす可能性について以下のように説明している。

海外第 I 相試験（BUF-4/BIO 試験）において、本剤の血漿中濃度の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、男性では 0.63 ± 0.34 ng/mL 及び 4.46 ± 1.90 ng・h/mL、女性では 1.05 ± 0.57 ng/mL 及び 6.88 ± 3.08 ng・h/mL であり、女性では男性よりも本剤の曝露がやや高かった。しかしながら、国内第 III 相試験における「6 週時の粘膜治癒率」は男性では 31.3%（10/32 例）、女性では 34.4%（11/32 例）であり、本剤群の有効性について性差は認められなかった（7.R.1.4 参照）。また、国内第 III 相試験におけるプラセボ群及び本剤群の有害事象の発現割合について、男性では 25.8%（8/31 例）及び 34.4%（11/32 例）であった一方、女性では 54.8%（17/31 例）及び 56.3%（18/32 例）であり、女性においてプラセボ群と比較して本剤群で有害事象の発現割合が増加する傾向は特段認められなかった。以上から、薬物動態で認められた性差が本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

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、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験（不純物に関する毒性試験）が実施された。なお、毒性試験の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 マウス単回静脈内投与毒性試験 (CTD 4.2.3.1-1 : 試験番号 ■■■■■)

雌雄マウスにブデソニド 31.6、68.1、147、316 及び 681 mg/kg 又は溶媒 (0.75%カルボキシメチルセルロースナトリウム、0.04% Tween 80 及び 0.07%塩化ナトリウム水溶液) を単回静脈内投与した。681 mg/kg 群で投与後 0.5 分以内に雌雄全例 (各 5/5 例) が死亡した。316 mg/kg の雌雄各 2/5 例が投与後 15～30 分に死亡し、自発運動減少、運動失調、呼吸困難及び体重減少が認められた。68.1 mg/kg 及び 147 mg/kg 群で体重減少が認められた。マウスに単回静脈内投与した際の概略の致死量は 316 mg/kg であった。

5.2 反復投与毒性試験

5.2.1 イヌ6週間直腸内投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-1 : 試験番号 ■■■■■)

雌雄イヌに本剤 1.2 及び 4 mg/日又はプラセボを 1 日 2 回 6 週間直腸内投与した。本剤 1.2 mg/日以上群で網状赤血球数、リンパ球数及び好酸球数の減少、血清コルチゾール濃度の減少、副腎の小型化、肝臓の重量増加、副腎及び胸腺の重量減少、副腎皮質の萎縮、肝細胞肥大、脾臓及び胸腺を含むリンパ系組織でのリンパ球減少、骨髄での骨髄細胞数の減少及び細胞成分の低下並びに皮膚の脱毛及び貧毛、4 mg/日群で摂餌量の増加、尿量の増加及び尿比重の低下並びに胸腺の小型化が認められた。以上より、無影響量は雌雄共に 1.2 mg/日未満と判断された。

5.2.2 イヌ39週間直腸内投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-2 : 試験番号 ■■■■■)

雌雄イヌに本剤 0.4、1.2 及び 4 mg/日又はプラセボを 1 日 2 回 39 週間直腸内投与した。投与 204 日目において 0.4 mg/日群の雄 1/4 例で顕著な体重減少並びに包皮の潰瘍形成及び炎症、4 mg/日群の雌 1/4 例で顕著な体重減少並びに重度の全身性の毛包虫症が認められたため、切迫屠殺した。1.2 mg/日群の雌雄各 1/4 例の生存例でも全身性の毛包虫症が認められた。切迫屠殺例で認められた非回復性の包皮感染及び毛包虫症は長期又は高用量の糖質コルチコイド投与に伴う免疫抑制に起因すると考えられると申請者は説明している。本剤 0.4 mg/日以上群で副腎重量の減少、副腎皮質の萎縮、肝臓の細胞質内グリコーゲンの増加及び皮膚の萎縮、4 mg/日群で副腎の小型化、脾臓重量の減少並びにリンパ節、脾臓及び胸腺の汎発性のリンパ球の減少が認められた。以上より、無影響量は雌雄共に 0.4 mg/日未満と判断された。

5.3 局所刺激性試験

5.3.1 イヌ直腸内投与試験 (CTD 4.2.3.6-1及び2 : 試験番号 ■■■■■ 及び ■■■■■)

雌性イヌに本剤約 3.30 及び 3.34 mg/日又は 0.9%塩化ナトリウム水溶液を 1 日 2 回 14 日間直腸内投与した。肛門部の外観観察、結腸及び直腸の肉眼的検査及び病理組織学的検査において刺激性に関連する所見は本剤 3.30 及び 3.34 mg/日群では認められなかった。

5.4 その他の毒性試験

5.4.1 不純物の単回静脈内投与毒性試験 (CTD 4.2.3.7.6-1 : 試験番号 ■■■■■)

雌雄マウスに本剤の主要な分解物 類縁物質^e 31.6、68.1、147 及び 316 mg/kg 又は溶媒 (0.75%カルボキシメチルセルロースナトリウム、0.04% Tween 80 及び 0.07%塩化ナトリウム水溶液) を単回静脈内投与した。316 mg/kg 群で投与後 5～15 分以内に雌雄全例 (各 5/5 例) が死亡した。147 mg/kg の雌雄各 1/5 例が投与後 15～30 分に死亡し、雌 1/5 例が投与 4 日目に死亡した。68.1 mg/kg 以上の群で自発運動減少、運動失調及び呼吸困難が認められ、316 mg/kg で筋緊張の低下、間代性痙攣及び強直性痙攣が認められ

た。LD₅₀は雄で157 mg/kg、雌で150 mg/kgであった。なお、本試験で得られた 類縁物質e* の最高非致死用量は 68.1 mg/kg であり、本剤の予定臨床用量（4 mg/日）投与時の 2%が 類縁物質e* に分解した場合の 類縁物質e* の曝露量（0.00133 mg/kg に相当）と比較して 51,203 倍であった。

5.4.2 不純物の遺伝毒性試験（CTD 4.2.3.7.6-2：試験番号 []）

本剤の主要な分解物 類縁物質e* について細菌を用いた復帰突然変異試験が実施され、類縁物質e* は遺伝子突然変異誘発性を示さなかった。

5.4.3 本剤の劣化品を用いた局所刺激性試験（CTD 4.2.3.7.6-3：試験番号 []）

雌性イヌに本剤の古いバッチ（ブデソニドの分解産物が認められ、ブデソニドを 97.0%含有するバッチ）約 3.16～3.50 mg/日、本剤の新しいバッチ約 3.12 mg/日（ブデソニド 100%含有）又はプラセボを 1 日 2 回 4 週間直腸内投与した。古いバッチ群及び新しいバッチ群ともに、肛門部の外観観察、結腸及び直腸の肉眼的検査及び病理組織学的検査において、刺激性に関連する所見は認められなかった。

5.4.4 本剤中の不純物に対する *in silico* (Q) SAR解析による変異原性予測（CTD 4.2.3.7.6-4：試験番号 []）

本剤中に存在が認められた 類縁物質e* 以外の 5 つの類縁物質a*、類縁物質b*、類縁物質c*、類縁物質d* 及び 類縁物質f* について、*in silico* (Q) SAR 解析 (Derek Nexus, v.4.1.0、CASE Ultra, v.1.6.0.3) により変異原性が予測された。類縁物質a* は突然変異誘発性に関する警告構造を有することが示されたが、それ以外の不純物では警告構造は認められなかった。

5.R 機構における審査の概略

申請者は、本剤の毒性プロファイルについて以下のように説明している。

イヌ 6 及び 39 週間直腸内投与毒性試験では無影響量は求めることはできなかったが、認められた毒性所見は、マウス、ラット及びイヌにブデソニドを経口、腹腔内、皮下、静脈内及び局所投与した際にも同様に認められていることから、ブデソニドの糖質コルチコイド作用に起因する変化と考えられる。

また、本剤に含まれる類縁物質a* について、ネズミチフス菌 TA100、TA102 及び TA104 株を用いた復帰突然変異試験において TA100 株及び TA104 株では代謝活性化の有無に関わらず陽性であったことから、発がん性が不明の既知の変異原性物質と分類された。しかしながら本剤は一生のうちに [] を超える投与は想定されず、「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理ガイドラインについて」（平成 27 年 11 月 10 日付け薬生審査 発 1110 第 3 号）に従い、類縁物質a* の規格値を [] %（1 日許容摂取量として [] µg/日）と設定していることから、臨床使用時に遺伝毒性を示す可能性は低いと考える。

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変化以外は認められていないことから、注腸フォーム剤とすることによる新たな毒性の発現の可能性は低いと考える。また、類縁物質a* に関する申請者の考察は理解でき、臨床使用時に本剤が遺伝毒性を示す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

国内第 I 相試験 (AJG511/CP1 試験) では申請製剤が用いられ、海外第 I 相試験 (BUF-4/BIO 試験) では [^{99m}Tc] 標識された海外市販製剤¹⁾が用いられた。

血清中の 22R-ブデソニド及び 22S-ブデソニド濃度は LC/MS/MS 法を用いて測定され、定量下限値はそれぞれ 0.17 ng/mL 及び 0.13 ng/mL であった。なお、血清中ブデソニド濃度は 22R-ブデソニド濃度及び 22S-ブデソニド濃度を合算して表記した。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 国内第 I 相単回及び反復投与試験 (CTD 5.3.3.1-1 : 試験番号 AJG511/CP1 <2012 年 1 月～2012 年 2 月>)

20 歳以上 46 歳未満の日本人健康成人男性 (目標症例数 26 例 : プラセボ群 8 例及び本剤群 18 例) を対象に、本剤を直腸内投与した際の安全性及び薬物動態等を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、本剤又はプラセボを投与開始 1 日目に 1 日 1 回、2～5 日目に 1 日 2 回直腸内投与することとされた。なお、本剤の投与 1 回あたりの噴射回数は 1 プッシュとされた (1 プッシュでブデソニド 2 mg を含有するフォーム 25 mL が放出される)。

ランダムに割り付けられた 26 例 (プラセボ群 8 例、本剤群 18 例) 全例が安全性解析対象集団とされ、本剤が投与された 18 例全例が薬物動態解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象はプラセボ群 12.5% (1/8 例) 及び本剤群 22.2% (4/18 例) に認められ、副作用はプラセボ群 0% (0/8 例) 及び本剤群 11.1% (2/18 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は「血中コルチゾール異常」 (プラセボ群 0% (0/8 例)、本剤群 11.1% (2/18 例)) であり、いずれも副作用とされた。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

薬物動態について、本剤の投与 1 日目及び 5 日目における血清中薬物動態パラメータは表 4 のとおりであった。

表 4 本剤単回及び反復直腸内投与時における血清中薬物動態パラメータ

本剤投与		C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
1 日目		0.91±0.55	4.93±2.89	1.5±0.8	4.0±2.2
5 日目	1 回目 ^{a)}	0.78±0.53	4.94±2.70	2.2±1.7	—
	2 回目 ^{a)}	0.69±0.37	4.81±2.52	2.1±1.0	6.5±2.0

平均値±標準偏差、n=18

a) 投与 12 時間後までの検討

6.2.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2-1 (参考) : 試験番号 BUF-4/BIO <1999 年 8 月～2000 年 4 月>)

19～70 歳の軽症から中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者 (目標症例数 12 例) を対象に、海外市販製剤 (ブデソニド注腸フォーム剤) の [^{99m}Tc] 標識体を単回直腸内投与した際の大腸への拡散及び薬物動態等を検討する目的で、非盲検単回投与試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、ブデソニド注腸フォーム剤の [^{99m}Tc] 標識体 2 mg を単回直腸内投与することとされた。

¹⁾ 海外市販製剤 (Budenofalk 2 mg/dose rectal form)

本試験に組み入れられた 12 例全例が安全性及び薬物動態解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は 41.7% (5/12 例) に認められ、2 例以上に認められた有害事象は「悪寒」、「発熱」及び「筋肉痛」各 16.7% (2/12 例) であった。副作用は認められなかった。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

ブデソニド注腸フォーム剤は、直腸内投与後、経時的に下行結腸に向かって拡散し、拡散範囲は投与 4 時間後で最大となった（最大拡散範囲〈平均値±標準偏差〉は 25.4±10.3 cm）。ブデソニド注腸フォーム剤の到達部位について、S 状結腸遠位 2 分の 1 へは 100.0% (12/12 例)、S 状結腸近位 2 分の 1 へは 75.0% (9/12 例)、下行結腸遠位 3 分の 1 へは 58.3% (7/12 例)、下行結腸中間部へは 25.0% (3/12 例)、下行結腸近位 3 分の 1 へは 8.3% (1/12 例) にブデソニド注腸フォーム剤の到達が認められた。横行結腸にブデソニド注腸フォーム剤が到達した患者は認められなかった。

薬物動態について、ブデソニド注腸フォーム剤の血清中薬物動態パラメータは表 5 のとおりであった。

表 5 ブデソニド注腸フォーム剤単回直腸内投与時における血清中薬物動態パラメータ

ブデソニド注腸フォーム剤 投与量	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
2 mg	0.77±0.46	5.18±2.42 ^{a)}	3.1±1.4	3.7±1.8 ^{a)}

平均値±標準偏差、n=12

a) n=10

6.R 機構における審査の概略

機構は、本剤の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。

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 (AJG511/ET1) 及び国内第 III 相試験 (AJG511/CT1) の 2 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として用いられた MMDAI (Modified Mayo Disease Activity Index) スコア及び効果判定基準は表 6 のとおりであった。

表 6 MMDAI スコア及び効果判定基準

MMDAI スコア (以下の 4 つのサブスコアの合計)	
排便回数スコア 評価日前 3 日間の排便回数の平均値 (少数点第 1 位を四捨五入)	0=正常回数 1=正常回数よりも 1~2 回多い 2=正常回数よりも 3~4 回多い 3=正常回数よりも 5 回以上多い
血便スコア 評価日前 3 日間の血便スコアの平均値 (少数点第 1 位を四捨五入)	0=血便なし 1=排便時の半数以下でわずかに血液が付着 (稿状) する 2=ほとんどの排便時に明らかな血液の混入が見られる 3=大部分が血液である
内視鏡所見スコア Mayo Score の内視鏡所見スコア=1 の定義のうち 「軽度の粘膜の脆弱性 (mild friability)」を除外	0=正常又は非活動性所見 1=軽症 (発赤、血管透見像の減少) 2=中等症 (著明に発赤、血管透見像の消失、脆弱、びらん) 3=重症 (自然出血、潰瘍)
医師の全般的評価スコア (各評価日の状態)	0=正常 1=軽症 2=中等症 3=重症
MMDAI による効果判定基準	
寛解	以下の 3 つの条件を満たす 血便スコア=0 内視鏡スコア≤1 排便スコア=0 あるいは 1 以上減少
粘膜治癒	内視鏡所見スコア=0

7.1 国内第II相試験（CTD 5.3.5.1-1：試験番号 AJG511/ET1 <2012年9月～2013年12月>）

16歳以上70歳未満で、軽症から中等症（表7）のUC患者（目標症例数165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並行群間比較試験が国内40施設で実施された。

表7 疾患活動性に関する選択基準

- ・MMDAIのサブスコア（表6）に関する以下の基準値をすべて満たす患者
 - 「排便回数スコア」が0～2点
 - 「血便スコア」が1～2点（調査対象日のスコアの平均値）、かつ、調査対象日の全ての日において1点以上
 - 「内視鏡所見スコア」が2点
- ・大腸内視鏡検査にて現在の病変が直腸からS状結腸の範囲を超えない患者

用法・用量は、本剤を1日1回、1日2回又はプラセボのいずれかを6週間直腸内投与することとされた。なお、本剤の投与1回あたりの噴射回数は1プッシュとされた（1プッシュでブデソニド2mgを含有するフォーム25mLが放出される）。

ランダムに割り付けられた165例（プラセボ群54例、本剤1回群55例及び本剤2回群56例）全例に治験薬が投与され、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7例で、プラセボ群3例（「対象疾患悪化」2例及び「被験者の都合」1例）、本剤1回群1例（「有害事象」）及び本剤2回群3例（「有害事象」2例及び「対象疾患悪化」1例）であった。

有効性について、主要評価項目である「6週の寛解率」〔95%信頼区間〕は、プラセボ群20.4%〔11.8, 32.9〕（11/54例）、本剤1回群50.9%〔38.1, 63.6〕（28/55例）及び本剤2回群48.2%〔35.7, 61.0〕（27/56例）であった。

安全性について、有害事象はプラセボ群29.6%（16/54例）、本剤1回群47.3%（26/55例）及び本剤2回群67.9%（38/56例）に、副作用はプラセボ群11.1%（6/54例）、本剤1回群30.9%（17/55例）及び本剤2回群53.6%（30/56例）に認められた。いずれかの群で2例以上に認められた有害事象は表8のとおりであった。いずれかの群で2例以上に発現した副作用は、「血中コルチゾール減少」（プラセボ群0%〈0/54例〉、本剤1回群21.8%〈12/55例〉及び本剤2回群46.4%〈26/56例〉）、「血中ACTH減少」（プラセボ群0%〈0/54例〉、本剤1回群14.5%〈8/55例〉及び本剤2回群28.6%〈16/56例〉）であった。

表8 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 (54例)	本剤1回群 (55例)	本剤2回群 (56例)
全有害事象	29.6 (16)	47.3 (26)	67.9 (38)
血中コルチゾール減少	0 (0)	21.8 (12)	46.4 (26)
血中ACTH減少	0 (0)	14.5 (8)	28.6 (16)
頭痛	1.9 (1)	0 (0)	10.7 (6)
鼻咽頭炎	5.6 (3)	10.9 (6)	7.1 (4)
嘔吐	0 (0)	0 (0)	3.6 (2)
潰瘍性大腸炎	3.7 (2)	0 (0)	1.8 (1)
発熱	3.7 (2)	3.6 (2)	0 (0)
血中CPK増加	0 (0)	3.6 (2)	0 (0)

MedDRA/J ver.15.0 発現割合%（発現例数）

死亡例及び重篤な有害事象はいずれの群でも認められなかった。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群3.7%（2/54例：「潰瘍性大腸炎」2例）及び本剤2回群3.6%（2/56例：「潰瘍性大腸炎」及び「胃

潰瘍」各 1 例) に認められ、本剤 2 回群で認められた「胃潰瘍」は副作用とされたが転帰は回復であった。本剤 1 回群では投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2 国内第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-3 : 試験番号 AJG511/CT1 <2014 年 12 月～2016 年 3 月>)

16 歳以上の軽症から中等症の活動期 UC 患者 (表 9) (目標症例数 120 例 : 各群 60 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並行群間比較試験が国内 45 施設で実施された。

表 9 疾患活動性に関する選択基準

MMDAI のサブスコア (表 6) に関する以下の基準値をすべて満たす患者
・「排便回数スコア」が 0～2 点
・「血便スコア」が 1～2 点、かつ全ての日において 1 点以上
・「内視鏡所見スコア」が直腸から S 状結腸において最も活動性の高い部位で 2 点、かつ S 状結腸を超えた口側の部位で 1 点以下

用法・用量は、本剤又はプラセボを 1 日 2 回 6 週間直腸内投与することとされた。6 週時の内視鏡所見スコアが 1 点で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場合は、さらに 6 週間 (合計 12 週間) 投与することとされた。なお、本剤の投与 1 回あたりの噴射回数は 1 プッシュとされた (1 プッシュでブデソニド 2 mg を含有するフォーム 25 mL が放出される)。

ランダムに割り付けられた 126 例 (プラセボ群 62 例及び本剤 2 回群 64 例) 全例に治験薬が投与され、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 10 例であり、プラセボ群 6 例 (「有効性欠如」3 例、「有害事象」2 例及び「被験者都合」1 例) 及び本剤 2 回群 4 例 (「有害事象」3 例及び「有効性欠如」1 例) であった。6 週の治験薬投与を完了した 116 例のうち、継続投与に移行したのは 39 例 (プラセボ群 19 例及び本剤 2 回群 20 例) で、39 例全例が継続投与の安全性解析対象集団及び FAS とされた。継続投与パートにおいて中止例はなかった。

有効性について、「6 週の粘膜治癒率 (FAS・中央判定委員会判定)」[95%信頼区間] は、プラセボ群 3.2% [0.9, 11.0]、本剤 2 回群 32.8% [22.6, 45.0] であった (表 10)。6 週の粘膜治癒率を目的変数、投与群及び割付因子を説明変数としたロジスティック回帰モデルにおける本剤 2 回群のプラセボ群に対するオッズ比の点推定値 [95%信頼区間] は 17.2 [4.5, 114.4] であり、本剤 2 回群のプラセボに対する優越性が検証された ($p < 0.0001$ 、尤度比検定、有意水準両側 5%)。

表 10 6 週の粘膜治癒率 (FAS・中央判定委員会判定)

	プラセボ群 (62 例)	本剤 2 回群 (64 例)
粘膜治癒率 (例数) ^{a)}	3.2% (2 例)	32.8% (21 例)
群間差 (本剤 2 回群－プラセボ群) [95%信頼区間]	29.6% [16.7, 42.0]	
オッズ比 [95%信頼区間] ^{b)}	17.2 [4.5, 114.4]	
p 値 ^{b), c)}	<0.0001	

a) 欠測例は未治癒例として取り扱った

b) 6 週の粘膜治癒率を目的変数、投与群及び割付因子 (今回の活動期の治療における局所製剤の有無、登録時の排便回数スコア、血便スコア、内視鏡所見スコアの合計 (3 点以上 4 点以下、5 点以上 6 点以下)、原疾患の病変部位による分類 (直腸及び S 状結腸に限局、S 状結腸を超えて口側に伸展)) を説明変数としたロジスティック回帰モデル

c) b) における投与群についての尤度比検定、有意水準両側 5%

6 週までの安全性²⁾について、有害事象はプラセボ群 40.3% (25/62 例) 及び本剤 2 回群 45.3% (29/64 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 11 のとおりであった。副作用はプラセボ群 9.7% (6/62 例) 及び本剤 2 回群 17.2% (11/64 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「高血圧」(プラセボ群 1.6% (1/62 例) 及び本剤 2 回群 4.7% (3/64 例)) であった。

表 11 6 週までにいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象

	プラセボ群 (62 例)	本剤 2 回群 (64 例)
全有害事象	40.3 (25)	45.3 (29)
鼻咽頭炎	4.8 (3)	10.9 (7)
高血圧	1.6 (1)	4.7 (3)
頭痛	4.8 (3)	3.1 (2)
嘔吐	0 (0)	3.1 (2)
発熱	0 (0)	3.1 (2)
血中 CPK 増加	0 (0)	3.1 (2)
上気道の炎症	11.3 (7)	1.6 (1)
喘息	3.2 (2)	0 (0)

MedDRA/J ver.17.1 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 1.6% (1/62 例: 「喘息」) 及び本剤 2 回群 1.6% (1/64 例: 「甲状腺癌」) 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。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 3.2% (2/62 例: 「炎症」及び「喘息・レンサ球菌感染」各 1 例) 及び本剤 2 回群 6.3% (4/64 例: 「高血圧」、「末梢性浮腫」、「性器出血」及び「甲状腺癌」各 1 例) であり、「炎症」、「高血圧」、「末梢性浮腫」及び「性器出血」は副作用とされたが、転帰はいずれも回復であった。

継続投与例の安全性²⁾について、有害事象はプラセボ群 47.4% (9/19 例) 及び本剤 2 回群 70.0% (14/20 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「鼻咽頭炎」(プラセボ群 0% (0/19 例) 及び本剤 2 回群 30.0% (6/20 例))、「上気道の炎症」(プラセボ群 15.8% (3/19 例) 及び本剤 2 回群 0% (0/20 例)) であった。副作用はプラセボ群 10.5% (2/19 例) 及び本剤 2 回群 15.0% (3/20 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なかった。死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象はいずれの群でも認められなかった。

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.1.1～7.R.1.5 の検討及び確認から、軽症から中等症の直腸から S 状結腸に病変を有する活動期 UC に対する本剤の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 試験デザインについて

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

²⁾ 本試験では盲検性維持のため、血漿コルチゾール濃度及び血漿 ACTH 濃度の結果を治験担当医師及び治験依頼者等に報告しないこととされたため、血漿コルチゾール濃度及び血漿 ACTH 濃度の変動は有害事象とされなかった

本剤は、直腸から S 状結腸に軽症から中等症の活動期病変を有する UC 患者を対象とした海外第 III 相試験 (BUCF3001 試験及び BUCF3002 試験³⁾) で有効性が認められたこと、重症例は高用量のステロイド治療等の適応であり、注腸や坐剤による局所治療の主たる対象は軽症から中等症と考えられること (潰瘍性大腸炎診断基準・治療指針 平成 27 年度改訂版) から、国内試験の対象患者は軽症から中等症の活動期 UC 患者とすることとした。活動期は「血便を訴え、内視鏡的に血管透見像の消失、易出血性、びらん、又は潰瘍などを認める状態」と定義されており (潰瘍性大腸炎診断基準・治療指針 平成 27 年度改訂版)、これに相当する MMDAI のサブスコアとして血便スコア 1 点以上、内視鏡所見スコア 2 点以上を選択基準とした。また、いずれのスコアでも 3 点は重症に相当すると考えられることから除外基準とした。ブデソニド注腸フォーム剤は、外国人 UC 患者に対して単回直腸内投与した場合、全例が S 状結腸遠位 2 分の 1 までは到達していたこと等から (6.2.2 参照)、海外臨床試験では直腸から S 状結腸までの病変を有する患者が対象とされていた。以上より、国内第 III 相試験では、対象とする病変の範囲と疾患活動性 (内視鏡所見スコア) は、直腸から S 状結腸までの最も活動性が高い部位の内視鏡所見スコアが 2 点、S 状結腸を超えた口側の部位の内視鏡所見スコアは 1 点以下とした。

有効性の評価時期について、海外第 II 相試験 (BUF-5/UCA 試験⁴⁾) で 6 週間投与の有用性が確認され、BUF-5/UCA 試験を参考に計画された国内第 II 相試験でも本剤 6 週間投与の有効性が確認されたことから、国内第 III 相試験でも 6 週間とした。

主要評価項目について、粘膜治癒を達成した患者は内視鏡所見スコア 1 点以上の患者に比べ長期の寛解維持率が高いこと等が報告されており (Gastroenterology 141: 1194-201, 2011、Gastroenterol Res Pract. doi: 10.1155/2013/1927942013, 2013 等)、粘膜治癒は長期的な寛解維持の観点からも臨床的意義があること、国内第 II 相試験において「6 週の粘膜治癒率」はプラセボ群 5.6% (3/54 例)、本剤 1 回群 23.6% (13/55 例) 及び本剤 2 回群 46.4% (26/56 例) であったことから、国内第 III 相試験の主要評価項目は粘膜治癒率 (中央判定委員会判定) とした。

機構は、国内第 III 相試験の試験デザインに関する申請者の説明に特段問題はないと考える。

7.R.1.2 主要評価項目について

国内第 III 相試験において、主要評価項目である「6 週の粘膜治癒率 (FAS・中央判定委員会判定)」 [95%信頼区間] は、プラセボ群 3.2% [0.9, 11.0]、本剤 2 回群 32.8% [22.6, 45.0] であり、ロジスティック回帰モデル⁵⁾における本剤 2 回群のプラセボ群に対するオッズ比の点推定値 [95%信頼区間] は 17.2 [4.5, 114.4] であり、本剤 2 回群のプラセボ群に対する優越性が検証された ($p < 0.0001$ 、尤度比検定、有意水準両側 5%) (表 12)。

³⁾ BUCF3001 試験、BUCF3002 試験のいずれも、18 歳以上の、直腸又は S 状結腸に病変を有する軽症から中等症の活動期 UC 患者を対象に、本剤の有効性及び安全性の検討を目的とした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。本剤又はプラセボを 1 日 2 回 2 週間、2 週以降は 1 日 1 回 4 週間直腸内投与することとされた

⁴⁾ 18~70 歳の、直腸又は S 状結腸に病変を有する軽症から中等症の活動期 UC 患者を対象に本剤の有効性及び安全性の検討を目的とした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。本剤 1 日 1 回、1 日 2 回又はプラセボを 6 週間直腸内投与することとされた

⁵⁾ 6 週の粘膜治癒率 (FAS) が目的変数、投与群及び割付因子が説明変数とされた

また、感度分析である「6週の粘膜治癒率（PPS^o・中央判定委員会判定）」[95%信頼区間]は、プラセボ群 3.4% [1.0, 11.7]、本剤2回群 35.0% [24.2, 47.6]であり、オッズ比の点推定値 [95%信頼区間]は 17.9 [4.6, 120.2]で、FASと同様の結果であった。

表 12 6週の粘膜治癒率（国内第Ⅲ相試験）

	FAS		PPS	
	プラセボ群 (62 例)	本剤 2 回群 (64 例)	プラセボ群 (58 例)	本剤 2 回群 (60 例)
粘膜治癒率 (例数)	3.2% (2 例)	32.8% (21 例)	3.4% (2 例)	35.0% (21 例)
群間差(本剤 2 回群－プラセボ群) [95%信頼区間]	29.6% [16.7, 42.0]		31.6% [17.9, 44.4]	
オッズ比 [95%信頼区間] ^{a)}	17.2 [4.5, 114.4]		17.9 [4.6, 120.2]	

a) 6週の粘膜治癒率を目的変数、投与群及び割付因子を説明変数としたロジスティック回帰モデル

7.R.1.3 副次評価項目について

機構は、以下の 7.R.1.3.1～7.R.1.3.2 の検討及び確認から、国内第Ⅲ相試験における副次評価項目の結果について主要評価項目と矛盾する傾向はないことを確認した。

7.R.1.3.1 寛解率について

国内第Ⅲ相試験における「6週の寛解率（FAS）」[95%信頼区間]は表 13 のとおりであり、本剤2回群はプラセボ群に比べ高い傾向が認められた。

表 13 6週の寛解率（国内第Ⅲ相試験：FAS）

	プラセボ群 (62 例)	本剤 2 回群 (64 例)
寛解率 (例数)	16.1% (10/62 例)	40.6% (26/64 例)
群間差(本剤 2 回群－プラセボ群) [95%信頼区間] ^{a)}	24.5% [8.8, 38.6]	

a) 欠測例は非寛解例として取り扱った

7.R.1.3.2 MMDAI スコアについて

国内第Ⅲ相試験における MMDAI スコア及びサブスコアは表 14 のとおりであり、いずれも本剤2回群はプラセボ群に比べスコアが低下する傾向が認められた。

表 14 6週の MMDAI スコア及びサブスコア（国内第Ⅲ相試験：FAS）

評価項目	投与群	0 週	6 週	6 週のスコアの群間差 (本剤 2 回群－プラセボ群)
MMDAI スコア	プラセボ群	6.3 [6.0, 6.7] (62 例)	4.4 [3.9, 4.9] (56 例)	-2.0 [-2.7, -1.3]
	本剤 2 回群	6.0 [5.7, 6.3] (64 例)	2.4 [1.9, 2.8] (60 例)	
サブスコア	排便回数スコア	プラセボ群 1.3 [1.1, 1.5] (62 例)	0.8 [0.6, 1.0] (56 例)	-0.4 [-0.6, -0.2]
		本剤 2 回群 1.1 [0.9, 1.2] (64 例)	0.4 [0.3, 0.6] (60 例)	
	血便スコア	プラセボ群 1.5 [1.3, 1.6] (62 例)	0.7 [0.5, 0.9] (56 例)	-0.4 [-0.6, -0.2]
		本剤 2 回群 1.5 [1.3, 1.6] (64 例)	0.3 [0.2, 0.5] (60 例)	
	内視鏡所見スコア	プラセボ群 1.9 [1.8, 2.1] (62 例)	1.6 [1.5, 1.8] (59 例)	-0.7 [-1.0, -0.5]
		本剤 2 回群 1.9 [1.8, 2.0] (64 例)	0.9 [0.7, 1.1] (62 例)	
	医師の 全般的評価スコア	プラセボ群 1.6 [1.5, 1.8] (62 例)	1.2 [1.1, 1.4] (56 例)	-0.5 [-0.7, -0.3]
		本剤 2 回群 1.6 [1.5, 1.7] (64 例)	0.8 [0.6, 0.9] (60 例)	

平均値 [95%信頼区間] (評価例数)

^oFAS からプラセボ群 4 例及び本剤 2 回群 4 例（「禁止薬剤の使用」プラセボ群 3 例及び本剤 2 回群 2 例、「低い服薬遵守状況」プラセボ群 4 例及び本剤 2 回群 1 例、「割り当てられた薬剤番号と異なる番号の治験薬を投与」本剤 2 回群 1 例）（重複あり）を除外

7.R.1.4 患者背景別の有効性について

国内第 III 相試験において、主な患者背景別の「6 週の粘膜治癒率（FAS）」は表 15 のとおりであり、本剤 2 回群はプラセボ群に比べ概ね高い傾向が認められた。初発例については明確な群間差は認められなかったものの、症例数が限られており検討が困難であった。

表 15 6 週の粘膜治癒率（国内第 III 相試験：FAS）

層別項目	カテゴリー	プラセボ群 (62 例)	本剤 2 回群 (64 例)
性別	男性	0% (0/31 例)	31.3% (10/32 例)
	女性	6.5% (2/31 例)	34.4% (11/32 例)
年齢	65 歳未満	3.4% (2/59 例)	33.3% (20/60 例)
	65 歳以上	0% (0/3 例)	25.0% (1/4 例)
初発・再燃	初発	0% (0/1 例)	0% (0/4 例)
	再燃	3.3% (2/61 例)	35.0% (21/60 例)
0 週の MMDAI	5 以下	5.3% (1/19 例)	42.9% (9/21 例)
	6 以上	2.3% (1/43 例)	27.9% (12/43 例)
併用経口 5-ASA 製剤 の用量	最高用量	2.4% (1/42 例)	29.5% (13/44 例)
	最高用量未満	5.0% (1/20 例)	40.0% (8/20 例)
病変部位	S 状結腸まで	2.0% (1/50 例)	34.0% (16/47 例)
	S 状結腸より口側に進展	8.3% (1/12 例)	29.4% (5/17 例)

粘膜治癒率% (例数)

機構は、患者背景別の有効性については、製造販売後調査等で引き続き情報収集し、本剤の有効性に影響を及ぼす要因について検討する必要があると考える。

7.R.1.5 6 週以降の有効性について

国内第 III 相試験では、6 週時の内視鏡所見スコアが 1 点で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場合は、さらに 6 週間（合計 12 週間）本剤を投与することとされていた。6 週の治験薬投与を完了した 116 例のうち、39 例（プラセボ群 19 例及び本剤 2 回群 20 例）が継続投与に移行した。「12 週の粘膜治癒率（中央判定委員会判定）」は、プラセボ群 0% (0/19 例) 及び本剤 2 回群 30.0% (6/20 例) であり、6 週で粘膜治癒に至らなかった場合に本剤を継続投与することで、粘膜治癒に至る患者が一定数いることを確認した。

7.R.2 安全性について

機構は、以下の 7.R.2.1～7.R.2.3 の検討及び確認から、軽症から中等症の直腸から S 状結腸に病変を有する活動期 UC における本剤の安全性は許容可能と考える。ただし、本剤はステロイド剤であることから、漫然と投与しないよう注意喚起するとともに、ステロ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

申請者は、プラセボと比較した本剤の安全性について、国内第 II 相試験と国内第 III 相試験（投与 6 週まで）の併合解析データに基づき以下のように説明している。

死亡例は認められず、重篤な有害事象はプラセボ群「喘息」1 例と本剤 2 回群の「甲状腺癌」1 例のみであり、本剤 2 回群の「甲状腺癌」は本剤との因果関係が否定された。

本剤2回群では、プラセボ群及び本剤1回群に比べ有害事象及び副作用の発現割合が高い傾向にあり、これは本剤2回群で「血中コルチゾール減少」及び「血中 ACTH 減少」の発現割合が高いことに起因すると考えられたが（表 16）、いずれも重度の事象は認められず、ほとんどが軽度であった。なお、併合解析において、血漿コルチゾール濃度及び血漿 ACTH 濃度については、ベースラインの濃度が基準値下限以上の患者では基準値下限未満となった場合に、ベースラインの濃度が基準値下限未満の患者ではベースラインの 80%未満となった場合に有害事象⁷⁾として集計した。

表 16 いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象の概要
(国内第 II 相試験と国内第 III 相試験^{a)}の併合解析データ)

	プラセボ群 (116 例)	本剤 1 回群 (55 例)	本剤 2 回群 (120 例)
有害事象	36.2 (42)	54.5 (30)	71.7 (86)
副作用	11.2 (13)	40.0 (22)	59.2 (71)
重篤な有害事象	0.9 (1)	0 (0)	0.8 (1)
投与中止に至った事象	3.4 (4)	0 (0)	5.0 (6)
血中コルチゾール減少	1.7 (2)	23.6 (13)	48.3 (58)
血中 ACTH 減少	0.9 (1)	29.1 (16)	35.0 (42)
鼻咽頭炎	5.2 (6)	10.9 (6)	9.2 (11)
頭痛	3.4 (4)	0 (0)	6.7 (8)
嘔吐	0 (0)	0 (0)	3.3 (4)
高血圧	0.9 (1)	0 (0)	2.5 (3)
発熱	1.7 (2)	3.6 (2)	1.7 (2)
血中 CPK 増加	0 (0)	3.6 (2)	1.7 (2)
上気道の炎症	6.0 (7)	1.8 (1)	0.8 (1)

MedDRA/J ver.19.0 発現割合% (発現例数)

a) 国内第 III 相試験は国内第 II 相試験に合わせるため 6 週までのデータを併合

また、国内第 III 相試験の継続投与例の有害事象の発現状況は、本剤 2 回群とプラセボ群とで臨床上問題となる違いは認められなかった（7.2 参照）。

機構は、国内第 II 相試験と国内第 III 相試験（投与 6 週まで）の併合解析データにおいて、プラセボ群に比べ本剤 2 回群で「血中コルチゾール減少」及び「血中 ACTH 減少」以外の有害事象の発現傾向に大きな違いは認められなかったことを確認した。本剤 2 回群で発現割合が高い傾向が認められた「血中コルチゾール減少」及び「血中 ACTH 減少」を含む糖質コルチコイドに関連する有害事象については、「7.R.2.2 糖質コルチコイド関連事象について」の項で検討する。

7.R.2.2 糖質コルチコイド関連事象について

申請者は、本剤は糖質コルチコイド製剤であるため、糖質コルチコイド関連事象の発現状況及び血漿コルチゾール濃度と ACTH 濃度について以下のように説明している。

糖質コルチコイド関連事象として、糖質コルチコイド製剤の既知の副作用である「不安」、「不眠症」、「高血圧」、「胃潰瘍」、「ざ瘡」、「末梢性浮腫」、「血中コレステロール増加」、「血中 ACTH 減少」、「血中コルチゾール減少」、「血圧上昇」、「血中トリグリセリド増加」、「白血球数異常」、「白血球数増加」、「うつ病」及び「倦怠感」について検討した。

国内第 II 相試験と国内第 III 相試験（投与 6 週まで）の併合解析データにおける糖質コルチコイド関連事象の発現状況について、「血中コルチゾール減少」及び「血中 ACTH 減少」以外に本剤 2 回群で発

⁷⁾ 有害事象名としてはそれぞれ「血中コルチゾール減少」及び「血中 ACTH 減少」とされた

現割合が高い有害事象は認められなかった（表 17）。また、いずれの群においても重度の糖質コルチコイド関連事象は認められず、ほとんどが軽度の事象であった。重篤な有害事象は認められず、投与中止に至った有害事象は本剤 2 回群の「胃潰瘍」、「高血圧」及び「末梢性浮腫」各 1 例で、いずれも副作用とされたが、転帰は回復であった。

表 17 糖質コルチコイド関連事象の発現状況（国内第 II 相試験と国内第 III 相試験^{a)}の併合解析データ）

	プラセボ群 (116 例)	本剤 1 回群 (55 例)	本剤 2 回群 (120 例)
有害事象	4.3 (5)	34.6 (19)	51.7 (62)
副作用	3.5 (4)	34.6 (19)	51.7 (62)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	2.5 (3)
血中コルチゾール減少 ^{b)}	1.7 (2)	23.6 (13)	48.3 (58)
血中 ACTH 減少 ^{b)}	0.9 (1)	29.1 (16)	35.0 (42)
高血圧	0.9 (1)	0 (0)	2.5 (3)
末梢性浮腫	0 (0)	0 (0)	1.7 (2)
血中トリグリセリド増加	0 (0)	1.8 (1)	0.8 (1)
不眠症	0 (0)	0 (0)	0.8 (1)
胃潰瘍	0 (0)	0 (0)	0.8 (1)
ざ瘡	0 (0)	0 (0)	0.8 (1)
血圧上昇	0 (0)	0 (0)	0.8 (1)
白血球数異常	0 (0)	0 (0)	0.8 (1)
血中コレステロール増加	0.9 (1)	1.8 (1)	0 (0)
不安	0.9 (1)	0 (0)	0 (0)
白血球数増加	0.9 (1)	0 (0)	0 (0)

MedDRA/J ver.19.0 発現割合%（発現例数）

a) 国内第 III 相試験は国内第 II 相試験に合わせるため 6 週までのデータを併合

b) ベースラインの濃度が基準値下限以上の患者は基準値下限未満となった場合、ベースラインの濃度が基準値下限未満の患者はベースラインの 80%未満となった場合に有害事象とされた

国内第 III 相試験の継続投与例（7～12 週）において、血漿コルチゾール及び ACTH 濃度の変動は有害事象として集計されていないが、それ以外の糖質コルチコイド関連事象について本剤 2 回群では認められなかった。

また、国内第 III 相試験における血漿コルチゾール及び ACTH 濃度の推移は表 18 のとおりであった。本剤 2 回群では 6 週の血漿コルチゾール及び ACTH 濃度が低下する傾向が認められたが、後観察時にはいずれの項目も 0 週と同程度に回復した。0 週、6 週及び後観察での血漿コルチゾール濃度が基準値未満の患者割合は、プラセボ群では 0%（0/62 例）、3.9%（2/51 例）及び 3.3%（1/30 例）である一方、本剤 2 回群では 0%（0/64 例）、50.8%（30/59 例）及び 0%（0/36 例）であった。0 週、6 週及び後観察での血漿 ACTH 濃度が基準値未満の患者割合は、プラセボ群では 4.8%（3/62 例）、2.0%（1/51 例）及び 6.7%（2/30 例）である一方、本剤 2 回群では 7.9%（5/63 例）、30.5%（18/59 例）及び 0%（0/36 例）であった。

表 18 血漿コルチゾール及び ACTH 濃度の推移（国内第 III 相試験：投与 6 週まで）

評価項目	投与群	0 週	6 週	後観察 (投与終了後 2 週)
血漿コルチゾール濃度 ($\mu\text{g/dL}$)	プラセボ群	13.1 $\pm$ 4.9 (62)	12.6 $\pm$ 3.7 (51)	12.3 $\pm$ 5.0 (30)
	本剤 2 回群	13.0 $\pm$ 4.0 (64)	6.8 $\pm$ 6.1 (59)	13.3 $\pm$ 4.4 (36)
血漿 ACTH 濃度 (pg/mL)	プラセボ群	23.9 $\pm$ 16.9 (62)	23.1 $\pm$ 11.5 (51)	23.9 $\pm$ 13.0 (30)
	本剤 2 回群	23.3 $\pm$ 12.6 (63)	18.2 $\pm$ 19.3 (59)	24.5 $\pm$ 11.5 (36)

平均値 $\pm$ 標準偏差（例数）

国内第Ⅲ相試験の継続投与例における血漿コルチゾール及びACTH濃度の推移は表19のとおりであった。血漿コルチゾール濃度について、本剤2回群では6週及び12週に低下傾向を示したが、後観察時には0週と同程度に回復した。血漿ACTH濃度について、6週で低下傾向を示したが、12週には0週と同程度に回復し、後観察でも同様であった。0週、6週、12週及び後観察での血漿コルチゾール濃度が基準値未満の患者割合は、プラセボ群では0% (0/19例)、5.9% (1/17例)、5.3% (1/19例) 及び0% (0/17例) である一方、本剤2回群では0% (0/20例)、75.0% (15/20例)、57.9% (11/19例) 及び10.0% (2/20例) であった。0週、6週、12週及び後観察での血漿ACTH濃度が基準値未満の患者割合は、プラセボ群では認められず、本剤2回群では15.0% (3/20例)、50.0% (10/20例)、42.1% (8/19例) 及び10.0% (2/20例) であった。

表19 血漿コルチゾールとACTH濃度の推移 (国内第Ⅲ相試験：継続投与例)

評価項目	投与群	0週	6週	12週	後観察 (投与終了後2週)
血漿コルチゾール濃度 ($\mu\text{g/dL}$)	プラセボ群	12.2 $\pm$ 3.9 (19)	12.5 $\pm$ 3.7 (17)	12.1 $\pm$ 4.7 (19)	12.2 $\pm$ 3.5 (17)
	本剤2回群	13.9 $\pm$ 4.4 (20)	4.0 $\pm$ 4.6 (20)	6.1 $\pm$ 6.1 (19)	11.8 $\pm$ 4.2 (20)
血漿ACTH濃度 (pg/mL)	プラセボ群	18.0 $\pm$ 9.2 (19)	18.6 $\pm$ 6.3 (17)	19.5 $\pm$ 9.1 (19)	17.9 $\pm$ 8.5 (17)
	本剤2回群	24.3 $\pm$ 14.6 (20)	17.7 $\pm$ 28.0 (20)	24.4 $\pm$ 30.2 (19)	22.5 $\pm$ 14.3 (20)

平均値 $\pm$ 標準偏差 (例数)

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相試験 (投与6週まで) の併合解析データにおいて、本剤2回群で「血中コルチゾール減少」及び「血中ACTH減少」以外にプラセボ群に比べ発現割合が高い糖質コルチコイド関連事象は認められず、ほとんどの糖質コルチコイド関連事象は軽度であった。また、血漿コルチゾール及びACTH濃度は、本剤投与開始後6週時点で低下するものの、投与終了後には投与前と同程度に回復していた。継続投与例についても投与終了後に投与前と同程度に回復していたことから、12週間までの投与であれば臨床的に問題となるような副腎皮質機能抑制が生じる可能性は低い。しかし、本剤を長期投与した場合の副腎皮質機能抑制等の全身作用については評価されていないことから、漫然と投与しないこと、本剤投与中は糖質コルチコイド関連事象の発現に注意することを添付文書で注意喚起する必要がある。また、糖質コルチコイド関連事象の発現状況について、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.2.3 海外の市販後安全性情報

申請者は、海外におけるブデソニド注腸フォーム剤の市販後の安全性情報について、以下のように説明している。

海外では、Dr.Falk社がブデソニドの局所製剤としてBudenofalk rectal foam (効能・効果：直腸及びS状結腸に局限する活動期潰瘍性大腸炎の急性期治療) が販売されている。承認を受けた投与期間 (急性治療期8週間) から算出した1992年4月～2016年4月の累積患者曝露量は208,451患者治療周期、2013年5月～2016年4月の累積患者曝露量は98,493患者治療周期と推定される。Dr.Falk社は、Budenofalk rectal foamの他、ブデソニド製剤として経口剤 (Budenofalk 3 mg gastro-resistant capsule 及び Budenofalk Uno 9 mg gastro-resistant granule) を販売しており、Budenofalk製剤の安全性情報として集計しているが、2016年4月30日までに、新たに追加の安全対策が必要となるような情報は収集されていない。

機構は、現時点までの海外におけるブデソニド注腸フォーム剤の市販後の安全性情報について、特段問題は無いことを確認した。

7.R.3 効能又は効果について

機構は、国内第 III 相試験において、直腸から S 状結腸に一定以上の活動性病変がある軽症から中等症の活動期 UC 患者を対象に本剤の有効性が示され（7.R.1 参照）、安全性は許容可能であること（7.R.2 参照）から、本剤の効能・効果を「潰瘍性大腸炎（重症を除く）」とすることに特段問題は無いと考える。ただし、本剤を直腸内投与した場合の到達範囲も踏まえると（6.2.2 参照）、本剤は直腸部及び S 状結腸部の病変に対して使用するよう添付文書で注意喚起する必要があると考える。

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.4 用法及び用量について

申請者は、本剤の用法及び用量について、以下のように説明している。

国内第 II 相試験では、本剤 2 mg を 1 日 1 回又は 1 日 2 回 6 週間直腸内投与した際の用量反応性、有効性及び安全性について探索的に検討した。その結果、主要評価項目である「6 週の寛解率」は、プラセボ群 20.4%、本剤 1 回群 50.9%及び本剤 2 回群 48.2%であった。また、副次評価項目である「6 週の粘膜治癒率」[95%信頼区間]は、プラセボ群 5.6% [1.9, 15.1]、本剤 1 回群 23.6% [14.4, 36.3] 及び本剤 2 回群 46.4% [34.0, 59.3] であった。本剤群はいずれもプラセボ群と比較して寛解率及び粘膜治癒率が高く、本剤 2 回群では本剤 1 回群と比較して粘膜治癒率が高かった。安全性について、本剤 2 回群は本剤 1 回群と比較し「血中コルチゾール減少」及び「血中 ACTH 減少」の発現割合が高かったもののほとんどは軽度で（表 17）、いずれの群においても重度及び重篤な有害事象は認められなかった。以上より、国内第 III 相試験の用法及び用量を本剤 2 mg を 1 日 2 回直腸内投与とすることとした。

国内第 III 相試験の結果、本剤 2 回群はプラセボ群に対する優越性が示され、12 週間までの安全性も許容可能であることから、国内第 III 相試験に準じて本剤の用法及び用量を設定することは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。

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り、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、本剤を 12 週間を超えて投与した試験成績はないことから、漫然と投与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（7.R.2.2 参照）。

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.5 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 UC 患者を対象に、使用実態下における本剤の安全性及び有効性等を検討する
調査方法	中央登録方式
対象患者	潰瘍性大腸炎患者（重症を除く）
目標症例数	600 例
調査期間	2 年 11 カ月間（登録期間：2 年 3 カ月間）
観察期間	12 週間
主な調査項目	・ 患者背景（年齢、性別、罹患期間、病型、重症度、臨床経過（初回、再燃、慢性持続）、難治性（ステロイド抵抗性・依存性）、合併症、既往歴 ・ 本剤投与状況（投与期間、中止理由） ・ 本剤以外の UC 治療併用薬及び併用療法の使用状況 ・ 有効性（MMDAI、QOL） ・ 有害事象（発現日、重篤性、転帰、本剤の中止の有無、本剤との因果関係等） ・ 臨床検査（CRP、ヘモグロビン）

機構は、以下の点についても製造販売後調査等で情報収集し、検討すべきと考えるが、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。

- ・ 患者背景別の本剤の安全性及び有効性について
- ・ 糖質コルチコイド関連事象の発現状況について

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 5.3.5.1-3）に対して GCP 実地調査を実施した。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。

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 UC 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を有効成分とする注腸フォーム剤であり、軽症から中等症の活動期 UC 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える。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。

審査報告 (2)

平成 29 年 8 月 18 日

申請品目

〔販 売 名〕	レクタブル 2 mg 注腸フォーム 14 回
〔一 般 名〕	ブデソニド
〔申 請 者〕	EA ファーマ株式会社
〔申請年月日〕	平成 28 年 10 月 28 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、安全性、効能又は効果、用法及び用量について

専門協議では、審査報告 (1) に記載した「7.R.1 有効性について」、「7.R.2 安全性について」、「7.R.3 効能又は効果について」及び「7.R.4 用法及び用量について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。なお、専門委員から以下の意見が出された。

- ・本剤は副腎皮質機能抑制が軽度ながらも認められていること（7.R.2.2 参照）、ステロイド製剤は一般的に寛解維持効果に関するエビデンスがないことから、長期にわたり漫然と継続投与するべきではない。

専門協議を踏まえ、機構は、本剤の【効能又は効果】を申請者案のとおりとすることを了承した。また、機構は、【用法及び用量】並びに添付文書の＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞及び＜用法及び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、機構はこれを了承した。

【効能又は効果】

潰瘍性大腸炎（重症を除く）

＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞

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。（【薬物動態】の項参照）

【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 2 mg）、1 日 2 回直腸内に噴射する。

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

本剤投与中は患者の病態を十分観察し、投与開始 6 週間後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。（【臨床成績】の項参照）

1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

審査報告（1）の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、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を設定すること、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を実施すること並びに表 23 に示す使用成績調査を実施することが適切と判断した。

＜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
・該当なし	・糖質コルチコイド関連事象 ・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 型肝炎ウイルスの再活性化	・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

表 23 使用成績調査計画骨子（案）

目 的	活動期 UC 患者を対象に、使用実態下における本剤の安全性及び有効性等を検討する
調査方法	中央登録方式
対象患者	潰瘍性大腸炎患者（重症を除く）
目標症例数	600 例
調査期間	2 年 11 カ月間（登録期間：2 年 3 カ月間）
観察期間	12 週間
主な調査項目	・ 患者背景（年齢、性別、罹患期間、病型、重症度、臨床経過（初回、再燃、慢性持続）、難治性（ステロイド抵抗性・依存性）、合併症、既往歴） ・ 本剤投与状況（投与期間、中止理由） ・ 本剤以外の UC 治療併用薬及び併用療法の使用状況 ・ 有効性（MMDAI、QOL） ・ 有害事象（発現日、重篤性、転帰、本剤の中止の有無、本剤との因果関係等） ・ 臨床検査（CRP、ヘモグロビン）

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]

潰瘍性大腸炎（重症を除く）

[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。

[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