2.2　緒言

ゼンタコート®カプセル 3mg

D9421-C は、ブデソニドを含有する腸溶性徐放顆粒を充填した硬カプセル剤であり、回腸又は上行結腸に病変を有するクローン病の治療を目的とし、1995 年 3 月にスウェーデンで最初に承認されて以来、35 ヵ国以上の国で承認されている（2015 年 4 月末現在）。D9421-C は軽度から中等度のクローン病において、主に寛解導入を目的として投与されるが、寛解維持を目的とした投与も行われる。

日本における本剤の臨床開発は、アストラゼネカ社株式会社により実施され、「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」における有効性及び安全性が確認された。2015 年 7 月 8 日付で、ゼリア新薬工業株式会社の 100%子会社である Tillotts Pharma AG（ティロッツ・ファーマ社）が、AstraZeneca 社が販売している炎症性腸疾患治療剤である Entocort® の米国以外の全世界における権利を取得したことから、日本における本剤の製造販売承認申請はゼリア新薬工業株式会社が行うこととなった。

D9421-C の有効成分であるブデソニドは、局所で強力な抗炎症作用を示す一方で、肝臓における初回通過代謝を受けやすいことから全身性の作用は弱い特徴を有する糖質コルチコイドで、本邦においては、ブデソニド含有製剤であるパルミコートタービュヘイラー、パルミコート吸入液及びシムビコートタービュヘイラーが現在気管支喘息の治療薬として臨床使用されている。

ステロイド反応性の様々な疾患（喘息、アレルギー性鼻炎等）に対するブデソニドの使用では、従来の糖質コルチコイドと同様の効果を示し、ステロイド関連の副作用や視床下部-下垂体-副腎系に対する影響が少ないことが示されている。

外国では、活動期クローン病の寛解導入及び寛解維持の適応取得を目的として臨床試験が実施され、以下の知見が得られた。

- D9421-C を経口投与後、有効成分ブデソニドの 50%～70%が回腸から上行結腸（治療標的部位）に送達された。
- ブデソニドは初回通過代謝を受ける割合が高く、D9421-C の F は 10%～20%と低かった。
- 軽度から中等度のクローン病患者において D9421-C 9 mg/日 8 週間投与後の寛解率（クローン病活動指数（CDAI スコア）150 以下を示した患者の割合）は 42%～69%であった。その効果は、プラセボ群あるいはメサラジン群より有意に高く、プレドニゾロン群とほぼ同程度であった。
- D9421-C はプラセボと比較して血漿中コルチゾール値の低下を引き起こすが、その程度はプレドニゾロンよりはるかに小さかった。
- D9421-C 9 mg/日投与における糖質コルチコイド関連の有害事象発現頻度は、プレドニゾロンに比べて有意に低かった。

これらのことから、D9421-C は軽度から中等度の活動期クローン病に対し有効かつ安全な薬剤と考えられた。

外国における開発状況を踏まえ、国内においても、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の治療薬として D9421-C の開発を計画するに至った。

日本人を対象とした第 I 相試験（試験 D9421C00001／D9421C00006）では、D9421-C 1 日 1 回 15 mg までの単回又は反復投与による安全性上の問題は認められなかった。

軽度から中等度の活動期クローン病日本人患者を対象とした第 II 相臨床試験（試験 D9421C00002）では栄養療法及びメサラジンによる治療によっても活動期の病態を有しているクローン病患者が多く組み入れられた。D9421-C 9 mg 又は 15 mg 1 日 1 回投与の 8 週後の寛解率は、

いずれもプラセボの 2 倍以上であり、他の有効性評価項目においても D9421-C による改善がみられたが、プラセボとの比較において寛解率では有意水準には達しなかった。

2010 年 12 月の厚生労働省医政局研究開発振興課及び医薬食品局審査管理課からの D9421-C の開発要請に基づき、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患者を対象として、第Ⅱ相臨床試験成績を基に設定した D9421-C 9 mg を 1 日 1 回投与したときの有効性及び安全性をメサラジン 3 g/日投与と比較検討する無作為化多施設共同並行群間二重盲検第Ⅲ相試験（試験 D9423C00001）を国内で実施した。本試験において、D9421-C 9 mg を 1 日 1 回投与したときの投与 8 週後の寛解率は、メサラジン 1 g 1 日 3 回投与時の寛解率に対して非劣性であることが検証され、糖質コルチコイド関連有害事象の発現も少なく、安全性において特に問題が認められなかった。

以上のとおり、国内及び外国臨床試験により、D9421-C は回腸又は上行結腸に病変を有する軽度から中等度のクローン病の治療において症状及び重症度を速やかに改善し、その有効性が示されたことから、次の効能・効果、用法・用量で本剤の製造販売承認申請を行うに至った。

効能・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

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。通常 8 週間までの投与とする。