2.2 緒言

2.2 緒言

潰瘍性大腸炎は、大腸に発症する慢性炎症性腸疾患であり、国内の潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療指針　令和 2 年度　改訂版（令和 3 年 3 月 31 日）(1)によると、「主として粘膜を侵し、しばしばびらんや潰瘍を形成する大腸の原因不明のびまん性非特異性炎症である。」と定義されており、世界保健機関（WHO）の Council for International Organization of Medical Science（CIOMS）国際医科学機構評議会で定められた名称と概念は、「主として粘膜と粘膜下層をおかす、大腸、とくに直腸の特発性、非特異性の炎症性疾患。30 歳以下の成人に多いが、小児や 50 歳以上の年齢層にもみられる。原因は不明で、免疫病理学的機序や心理学的要因の関与が考えられている。通常、血性下痢と種々の程度の全身症状を示す。長期にわたり、かつ大腸全体をおかす場合には悪性化の傾向がある。」である。

潰瘍性大腸炎の臨床像として、粘血便、下痢、腹痛、軟便を主症状とし、主症状以外にも腸管合併症や腸管外合併症を伴うことがある。多くの場合は、症状の増悪・再燃（活動期）と無症状期間（寛解期）が断続的に繰り返され、生涯続く慢性疾患であることから、患者の生活の質（QOL）に重大な影響を及ぼし、患者にとって罹患による負担が大きい疾患である(2)。

現在、潰瘍性大腸炎に対する根治的な薬物療法は存在せず、本疾患の治療では寛解の導入と維持、QOL の改善、合併症の抑制が目的となる(3) (4)。治療の中心は内科的治療であり、軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎の寛解導入における薬物療法では、主に重症度と罹患範囲に応じて薬剤を選択する。潰瘍性大腸炎の薬物療法において、副腎皮質ステロイドは、重要な一翼を担っており、従来の全身性副腎皮質ステロイドは、活動期潰瘍性大腸炎の寛解導入に有効であることが知られているが、一方で、臨床的に重大な全身性の副作用も認められている(5) (6) (7)。したがって、軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎の治療においては、寛解導入に有効なだけではなく、従来の副腎皮質ステロイドと比べ、より安全な新規のステロイド治療の治療選択肢が必要であり、アンメットメディカルニーズが存在する。

FE 999315（以下、本剤）は、有効成分として局所作用型の副腎皮質ステロイドであるブデソニドを含有し、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を用いた製剤であり、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。本剤は、2023 年 3 月現在、世界 75 以上の国又は地域で軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎の寛解導入を適応として承認されている。

ブデソニドは、従来の副腎皮質ステロイドと同様の効果を示し、強い肝初回通過効果により経口投与後バイオアベイラビリティが低いために、全身性の副作用を軽減できる合成副腎皮質ステロイドである。この特性により、様々な適応症に対し多くの剤形のブデソニド製剤が治療に用いられており、炎症性腸疾患治療においても使用されている。本剤は、ブデソニドに MMX を応用することにより、大腸全体を標的とし、当該送達システムにより有効成分のブデソニドを持続的に緩徐に放出し、局所薬理作用を発揮することから(8)、他の副腎皮質ステロイド経口剤と比べ遠位大腸病変の治療に適した製剤である。また、従来のステロイド療法と比べ、本剤は、副腎皮質ステロイドの全身曝露量を増やさないため全身性の副作用を軽減でき、また標的臓器へより効果的な送達をすることが可能である。さらに、1 日 1 回経口投与であることから、患者の服薬の利便性を向上させることが期待できる製剤であり、軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者における寛解導入の新たな治療選択肢として有用であると考えられる。

国内での本剤の臨床開発において、日本人の軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした第Ⅲ相試験を実施し、本剤の有効性及び安全性を検討した。その結果、主要評価項目において本剤 9 mg のアサコール 3600 mg 群に対する非劣性は示されなかった。しかしながら、他の評価項目において本剤 9 mg の寛解導入効果を示唆する結果が得られていること、海外で軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした第Ⅲ相試験 2 試験の結果において、いずれも本剤 9 mg はプラセボに対して統計学的に有意な寛解導入効果を示していること、ステロイド剤である本剤のクラス効果や安全性に関するエビデンスが豊富に蓄積されていること、海外 75 ヵ国以上で本剤が潰瘍性大腸炎の治療として広く使用されている実績があること、さらに民族的要因の評価においても潰瘍性大腸炎患者における民族的な差異はないと考えることから、本剤 9 mg は日本人の軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者の寛解導入に対し有効であると判断した。また、国内で実施した臨床試験の結果から、本剤 9 mg が軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者に対する至適用量であることが示され、日本人においても本剤の忍容性は高く、安全性上の問題は認められなかった。

今般、国内外で実施した軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象にした臨床試験の結果から、日本人における寛解導入における本剤の有効性が説明可能であり、また本剤の安全性が確認されたことから、本剤は、潰瘍性大腸炎治療における寛解導入のための新たな治療の選択肢になると考え、以下の効能・効果（案）及び用法・用量（案）で本剤の医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

【一般名】ブデソニド

【申請区分】医療用医薬品（3）新投与経路医薬品

【効能又は効果】活動期潰瘍性大腸炎（重症を除く）

【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。

参考文献

(1) 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」（久松班）：潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療指針令和 2 年度　改訂版（令和 3 年 3 月 31 日）：令和 2 年度分担研究報告書.

(2) Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, Abreu MT, Marshall JK, Talley NJ, et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2011 Apr; 106(4):590-9.

(3) Axel Dignass, James O Lindsay, Andreas Sturm, Alastair Windsor, Jean-Frederic Colombel, Mathieu Allez, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. J Crohns Colitis. 2012 Dec;6(10):991-1030.

(4) Kamm MA, Lichtenstein GR, Sandborn WJ, Schreiber S, Lees K, Barrett K, et al. Randomised trial of once- or twice-daily MMX mesalazine for maintenance of remission in ulcerative colitis. Gut. 2008 Jul;57(7):893-902.

(5) Singleton JW, Law DH, Kelley ML Jr, Mekhjian HS, Sturdevant RA. National Cooperative Crohn's Disease Study: adverse reactions to study drugs. Gastroenterology. 1979 Oct; 77(4 Pt 2):870-82.

(6) Stein RB, Hanauer SB. Comparative tolerability of treatments for inflammatory bowel disease. Drug Saf. 2000 Nov; 23(5):429-48.

(7) Yang YX, Lichtenstein GR. Corticosteroids in Crohn's disease. Am J Gastroenterol. 2002 Apr; 97(4):803-23.

(8) Brunner M, Ziegler S, Di Stefano AFD, Dehghanyar P, Kletter K, Tschurlovits M, et al. Gastrointestinal transit, release and plasma pharmacokinetics of a new oral budesonide formulation. Br J Clin Pharmacol. 2006 Jan;61(1):31-8.