

再審査報告書

令和 6 年 7 月 3 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ゼンタコートカプセル 3 mg
有 効 成 分 名	ブデソニド
申 請 者 名	ゼリア新薬工業株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	軽症から中等症の活動期クローン病
承 認 の 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。
承 認 年 月 日	平成 28 年 9 月 28 日
再 審 査 期 間	6 年（平成 28 年 9 月 28 日～令和 4 年 9 月 27 日）
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。
備 考	

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（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第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、承認条件の医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動は適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ゼンタコートカプセル 3 mg（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動が実施されている。

表 1 再審査申請時の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 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・使用成績調査	・使用成績調査	・該当なし

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

ゼンタコートカプセル 3 mg 使用成績調査	
目的	製造販売後の使用実態下において、本剤を使用した場合の以下の事項について確認することを目的とする。 ・医薬品の使用実態下における副作用の発生状況の把握 ・安全性又は有効性等に影響を与えられ得る要因 ・使用上の注意から予測できない副作用
安全性検討事項	糖質コルチコイド関連事象発現状況、アナフィラキシーを含む過敏症関連事象発現状況、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
有効性に関する検討事項	使用実態下における有効性
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クローン病患者
実施期間	平成 29 年 9 月～令和 2 年 3 月
目標症例数	200 例
観察期間	本剤投与が中止されない限り、本剤投与から 16 週間
実施施設数	75 施設
収集症例数	220 例
安全性解析対象症例数	214 例
有効性解析対象症例数	214 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 安全性検討事項

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用等について、使用成績調査における発現状況は、表4のとおりであった。本調査における副作用発現割合4.7%は、承認時までの国内臨床試験（国内第Ⅱ相試験D9421C00002及び国内第Ⅲ相試験D9423C00001の統合）の副作用発現割合17.1%（14/82例）を上回らず、副作用の種類は同様であり、新たな臨床上の懸念となる副作用の発現はなかった。

使用成績調査において、発現時期別の副作用発現状況を本剤投与8週以内と投与8週超別で集計した結果、副作用発現割合は投与8週以内3.7%（8/214例）、投与8週超1.3%（2/153例）であり、本調査で認められた副作用の多くは本剤投与開始後8週以内に認められ、すべての副作用は非重篤であった。

表4 使用成績調査における副作用・感染症発現状況

安全性解析対象症例数	214	
副作用発現症例数	10	
副作用発現割合%	4.7%	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数 (発現割合)	発現症例数 (発現割合)
重要な特定されたリスク		
糖質コルチコイド関連事象※1	0	7 (3.3%)
重要な潜在的リスク		
アナフィラキシーを含む過敏症関連事象※2	0	1 (0.5%)
重篤な感染症※3	0	0
水痘ウイルス又は麻疹ウイルス感染時の重篤化※4	0	0
B型肝炎の再活性化※5	0	0

MedDRA/J version 24.1

各リスクのMedDRA用語の定義において、器官別大分類をSOC、基本語をPT、標準検索式をSMQと略す。

※1 クッシング様症状、脂肪肥大症、ざ瘡、多毛症、皮膚線条、治癒不良、関節腫脹、脱毛症、気分動揺、うつ病、不眠症、ざ瘡様皮膚炎、感染、高血圧、糖尿病、骨粗鬆症、緑内障、嚢下白内障、副腎障害、コルチゾール異常、グルココルチコイド欠乏症、コルチゾール減少（いずれもPT）

※2 SMQ「アナフィラキシー反応」又はSMQ「過敏症」の狭域検索に該当する事象（PT）

※3 SOC「感染症及び寄生虫症」に該当する事象で、かつ重篤性「重篤」に該当する事象（PT）

※4 「水痘」又は「麻疹」がPT名称に含まれる事象（ただし「蕁麻疹」がPT名称に含まれる事象は除く）

※5 「B型肝炎」がPT名称に含まれる事象

4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作用は、未知¹⁾・重篤9例10件、既知²⁾・重篤10例10件、未知・非重篤30例32件であった。感染症報告はなかった。

再審査期間中における副作用症例報告のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は39例42件であり、そのうち主な副作用³⁾は表5のとおりであった。いずれの副作用に関しても、情報不足により因果関係の評価が困難な症例の報告、合併症などの患者要因の影響が考えられる症例の報告等であり、本剤との関連性が明確な症例の報告が蓄積している副作用は認められていないことから、添付文書の改訂など、新たな安全対策は必要ないと判

1) 添付文書の記載から予測できない副作用

2) 添付文書の記載から予測できる副作用

3) 総数で2件以上発現がみられた副作用事象をまとめた。

断し、今後も情報収集に努めることとした。

表 5 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	39	42	9	10	30	32
感染症および寄生虫症	7	8	4	5	3	3
肺炎	2	2	1	1	1	1
肛門膿瘍	2	2	1	1	1	1
代謝および栄養障害	4	4	1	1	3	3
高血糖	2	2	0	0	2	2
血管障害	4	4	0	0	4	4
高血圧	3	3	0	0	3	3
胃腸障害	6	6	1	1	5	5
悪心	2	2	0	0	2	2
皮膚および皮下組織障害	5	5	0	0	5	5
そう痒症	3	3	0	0	3	3
一般・全身障害および投与部位の状態	5	5	1	1	4	4
倦怠感	2	2	0	0	2	2
末梢性浮腫	2	2	0	0	2	2
臨床検査	4	4	0	0	4	4
コルチゾール減少	3	3	0	0	3	3

MedDRA/J version 25.1

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 使用成績調査

本調査での有効性について、担当医師による総合評価（有効、無効、判定不能）と、Crohn's Disease Activity Index スコア⁴⁾（以下、「CDAI スコア」）により評価を行った。

担当医師による総合評価結果は表 6 のとおりであった。CDAI スコアと変化量は表 7 のとおりであり、投与開始 4 週間後からスコアの減少がみられ、16 週間まで維持されていた。

また、承認時の国内第Ⅲ相試験での有効性評価である寛解率〔投与8週後の寛解率（本剤群）：30.4%（17/56例）〕と比較するため、本調査での寛解率について、国内第Ⅲ相試験と同じ条件の症例⁵⁾を抽出して解析したところ、本調査での寛解率は39.5%（32/81例）であり、国内第Ⅲ相試験の結果と同様であった。

表 6 担当医師による総合評価

解析対象症例数	有効症例数 (有効割合%)	無効症例数 (無効割合%)	判定不能症例数 (判定不能割合%)
214	157 (73.4%)	46 (21.5%)	11 (5.1%)

⁴⁾ CDAI スコアは、「軟便または下痢の回数」、「腹痛」、「一般状態」、「クローン病の状態」、「下痢に対する薬剤の使用」、「腹部腫瘤」、「ヘマトクリット値」及び「体重」の8項目のスコアの合計値で、数字が大きいほど活動性が高いことを示す。

⁵⁾ 承認時の国内第Ⅲ相試験は、主要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以下である活動期クローン病患者を対象に本剤の有効性を検討し、主要評価項目は「投与8週後の寛解率（CDAIスコア≤150の患者の割合）」とした。そのため、本調査においても、病変部位が回腸又は上行結腸のいずれか、又は両方を含み、本剤投与開始時のCDAIスコアが180～400、かつ本剤投与8週（8週までに中止した症例も含む）までのCDAIスコアが存在する症例81例を抽出し、本剤投与8週後（8週までに中止した症例も含む）のCDAIスコアが150以下の症例の割合を算出した。

表7 CDAI スコアの経時的変化及び寛解率

測定時期	症例数	測定値 平均値±標準偏差	本剤投与開始時からの 変化量 平均値±標準偏差	寛解率%
本剤投与開始時	177	188.1±84.7	—	—
投与 4 週時	140	137.6±80.1	－51.6±70.2	49.5
投与 8 週時	131	131.6±81.6	－57.8±71.5	54.4
投与 12 週時	90	123.6±83.9	－60.3±76.5	57.6
投与 16 週時	75	129.6±81.1	－65.7±84.9	54.7
本剤投与 8 週後又は中止時	172	137.6±84.7	－51.2±75.4	49.6

以上のことから、本剤の有効性に関する新たな検討事項や措置は不要と判断した。

6. 措置報告及び研究報告

本剤の措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報等の配布、回収及び出荷停止等の措置を必要とする事案はなかった。

再審査期間中において、外国の措置報告はなく、研究報告は4件あった（表8）。情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表8 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	該当なし
研究報告	① 実験的大腸炎モデルマウスへのブデソニド投与による敗血症のリスクに関する研究報告（平成29年6月） ② 超早産児のうち、気管支肺異形成症予防のため早期に吸入ブデソニドを投与した乳児とプラセボを投与した乳児を比較した研究報告（平成30年2月） ③ 高用量グルココルチコイドによる、副腎機能障害、クッシング症候群及び死亡率に関する研究報告（令和元年9月） ④ ニワトリ胚によるIn Vivoモデルにおける喘息治療薬ホルモテロール・ブデソニド（シムビコート）のリスクに関する研究報告（令和3年6月）
備考	

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、本剤の承認条件の医薬品リスク管理計画について、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動は適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上