

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解（募集対象（1）（2））

1. 要望内容に関連する事項

会社名	ゼリア新薬工業株式会社	
要望された医薬品	要望番号	IV-33
	成分名 (一般名)	ブデソニド (Budesonide)
	販売名	ゼンタコート®カプセル 3mg
	未承認薬・ 適応外薬の 分類 (必ずいずれかを チェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 〔当該企業の外国法人の欧米等 6 カ国いずれかの国における承認取得〕 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
	<input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬	
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果 について記載する。)	自己免疫性肝疾患への使用 (自己免疫性肝炎、原発性胆汁性胆管炎、原発性硬化性胆管炎)
	用法・用量 (要望された用法・用量 について記載する。)	1日1回9mgを経口投与する等 (自己免疫性肝炎)
	備考	(特記事項等)
	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)	

<p>希少疾病用医薬品の該当性（推定対象患者数、推定方法についても記載する。）</p>	<p>約 <u>10,000~20,000 人</u> <推定方法> 自己免疫性肝炎は、2005 年に行われた全国疫学調査（層化無作為抽出法）によると 2004 年 1 年間の患者数は 9,533 人と推定され、以前の同調査と比較して増加している。また、最近 2 次医療圏で行われた疫学調査から推測すると、我が国には約 2 万人の 15 歳以上の患者が存在している可能性がある。しかし、非典型例や診断困難例もあり、正確な患者数は明らかではない。（企業-1）</p>
<p>現在の国内の開発状況</p>	<p><input type="checkbox"/> 現在開発中 { <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 }</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない { <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし }</p> <p>（特記事項等）</p>
<p>企業としての開発の意思</p>	<p><input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし</p> <p>（開発が<u>困難</u>とする場合、その<u>特段の理由</u>） 要望の効能・効果は欧米等 6 か国を始めいずれの国でも承認されておらず、診療ガイドライン等の記載にも標準的使用がなされていると言えるデータがないことから、医療上の有用性があるとの結論には至らない。従って、現時点においては、十分なエビデンスが得られているとは言い難く、開発に着手することは困難である。</p>

「医療上の必要性に係る基準」への該当性
(該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)

1. 適応疾病の重篤性

- ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）
- イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
- ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
- エ 上記の基準に該当しない

（上記に分類した根拠）

自己免疫性肝炎は、適切な治療が行われないと肝硬変や肝不全に進展する疾患である。1980年に報告された臨床試験では、ステロイド治療群の5年生存率82%に対し、プラセボ投与群の5年生存率は32%であった（企業-2）。米国肝臓学会（American Association for the Study of Liver Diseases; AASLD）が作成したガイドライン（企業-3）には、無治療の場合の6ヶ月生存率は60%であるとの報告がされており、自己免疫性肝炎と診断された患者は適切な治療を速やかに受ける必要がある致命的な疾患である。

2. 医療上の有用性

- ア 既存の療法が国内にない
- イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている
- ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる
- エ 上記の基準に該当しない

（上記に分類した根拠）

現在、国内では、自己免疫性肝炎の初期治療および維持療法にプレドニゾロンが用いられている。わが国の最近の全国調査では、80.3%の症例でプレドニゾロン（PSL）投与が行われ、97.7%の症例で効果が認められる（企業-4）。また、副作用や合併症で副腎皮質ステロイドの使用が困難な例、副腎皮質ステロイドを投与してもトランスアミナーゼが基準値範囲内でコントロールされない例にアザチオプリン（AZA）（保険適用外）の投与が行われている。一方、欧米では同一有効成分を含む Budenofalk が自己免疫性肝炎治療薬として承認されているが、欧米等のガイドライン（EASL Clinical Practice Guidelines（学会-7）、AASLD（企業-2）、British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis（企業-10））では、いずれも治療レジメンとして、“PSL+AZA”または“PSL 単独”が記載されており、これらが標準的療法と位置づけられている。一方、ブデソニドは、各ガイドラインに記載があるが、“使用経験が少なく事例報告にとどまる（AASLD）”、“長期有効性、最適な減量法のアプローチに関する情報はほとんどない（EASL）”、“PSL 忍容性がない非肝硬変患者に対する代替治療法（BSG）”、等の記載にとどまり、ガイドラインにおける

	<p>ブデソニドの位置づけは低いと考える。よって、ブデソニドは標準的治療に位置づけられているとは言い難いと判断した。</p> <p>なお、本剤（ゼンタコート、Entocort）および Budenofalk は、いずれも回腸末端および/または上行結腸に病変を有するクローン病患者への適応をもつ腸溶製剤であるが、本剤は、>pH5.5 で溶解する pH および時間依存製剤であり、Budenofalk は、>pH6.4 で溶解する pH 依存製剤であるため、これまで集積されている海外の Budenofalk の自己免疫性肝炎の有効性及び安全性に関するデータと同様の成績が本剤で得られるとはいえない。</p>
備考	<p>要望された効能・効果は、「自己免疫性肝疾患への使用（自己免疫性肝炎、原発性胆汁性胆管炎、原発性硬化性胆管炎）」であるが、3疾患は診断、治療方針の異なる疾患である。これら3疾患のうち、ステロイドの投与が原則として行われる自己免疫性肝炎について、企業見解を述べる。学会見解にも述べられている通り、「原発性胆汁性胆管炎」および「原発性硬化性胆管炎」については、自己免疫性肝炎での評価後に検討すべきと考える。</p>

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p> <p>いずれの国でも要望内容に係る承認はない。</p>		
		<p>欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）</p>	
	米国	販売名（企業名）	ENTOCORT® EC (budesonide) capsules (Perrigo Pharma International DAC)
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	要望内容に係る承認なし 学会見解に同じ
	英国	販売名（企業名）	Entocort CR 3 mg Capsules (Tillotts Pharma GmbH)
		効能・効果	
		用法・用量	
	備考	要望内容に係る承認なし 学会見解に同じ	
独国	販売名（企業名）	Entocort Kapseln (Tillotts Pharma GmbH)	

		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	要望内容に係る承認なし 学会見解に同じ
	仏国	販売名（企業名）	ENTOCORT®3mg (Tillotts Pharma GmbH)
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	要望内容に係る承認なし 学会見解に同じ
	加国	販売名（企業名）	ENTOCORT® (Tillotts Pharma GmbH)
		効能・効果	回腸または上行結腸に病変を有する軽症から中等症の活動期クローン病 回腸または上行結腸に病変を有する軽症から中等症のクローン病の寛解維持。最大3ヵ月間。
		用法・用量	寛解導入療法：推奨用量は1日1回9mgを最大8週間、食前に朝服用する。 寛解維持療法：8週間の寛解導入療法により患者の症状がコントロール（CDAI<150）されたら本剤6mgを最長3ヶ月まで1日1回朝食前に投与する。3ヶ月経過時に症状がコントロールされていたら、段階的に減量をすることが推奨される。減量率は、患者ごとに決められ、医師がモニターする。3ヶ月を超えるEntocort6mg継続投与による臨床的ベネフィットは示されていない。
		備考	要望内容に係る承認なし
	豪国	販売名（企業名）	ENTOCORT® (Emerge Health Pty Ltd)
		効能・効果	回腸または上行結腸に病変を有する軽症から中等症のクローン病
		用法・用量	成人 寛解導入療法：推奨投与量は本剤9mgを1日1回朝経口投与する。食前に投与する。 Entocortカプセルの治療を終了する場合、2-4週かけて徐々に減量し、最大12週間まで治療可能である。
		備考	要望内容に係る承認なし
欧米等6か国での標準	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		

<p>的使用状況 (欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)</p>	〔欧米等6か国での標準的使用内容〕		
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
	米国	ガイドライン名	AASLD PRACTICE GUIDELINES Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	成人の自己免疫性肝炎
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	標準的使用なし
	英国	ガイドライン名	①British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis ②EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis (European Association for the Study of the Liver)
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	自己免疫性肝炎
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	標準的使用なし ②ヨーロッパ肝臓病学会作成ガイドライン学会見解の「(4)学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況」に同じ
	独国	ガイドライン名	EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis (European Association for the Study of the Liver)
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	

		る記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	標準的使用なし ヨーロッパ肝臓病学会作成ガイドライン 学会見解の「(4)学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況」に同じ
仏国		ガイドライン名	EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis (European Association for the Study of the Liver)
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	標準的使用なし ヨーロッパ肝臓病学会作成ガイドライン 学会見解の「(4)学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況」に同じ
加国		ガイドライン名	不明
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
豪州		ガイドライン	不明

	ン名	
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
	ガイドライ ンの根拠論 文	
	備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

自己免疫性肝疾患（自己免疫性肝炎、原発性胆汁性胆管炎、原発性硬化性胆管炎）を対象としたブデソニドに関する無作為化比較試験を、STN (MEDLINE、EMBASE、BIOSIS、DDFU、HCAPLUS) にて検索した。検索式は以下の通り。

(検索日：2017年11月15日)

検索式：(AUTOIMMUNE (3A) HEPATITIS OR AUTOIMMUNE (3A) HEPATITIDES OR PRIMARY BILIARY CHOLANGITIS OR PRIMARY SCLEROSING CHOLANGITIS) AND BUDESONIDE AND CLINICAL TRIAL (関連語含む)

検索結果：重複を除く176件のうち、自己免疫性肝炎に関する公表文献は72件該当した。このうち、無作為化比較試験に関する公表文献は4件が該当したが、すべて学会見解と重複する文献（学会-1、学会-2、学会-3、学会-4）であった。

<海外における臨床試験等>

1) 学会見解以外の該当文献はなし。

<日本における臨床試験等^{*}>

1) 該当なし。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

文献検索の結果、直近で公表されている Systematic review の文献 1 件（企業-5）および、ブデソニドの用法・用量の記載がある総説 1 件（企業-6）を学会見解からの追加文献として以下に報告する。

1) Autoimmune hepatitis: Standard treatment and systematic review of alternative treatments. (企業-5)

本文献は、前半部分で標準治療（プレドニゾロン+アザチオプリン）の根拠となるエビデンスを概括し、後半部分で標準治療とは異なる代替治療に関する公表論文のシステマティックレビュー結果を報告している。後半の代替治療に関するシステマティックレビュー内で、ブデソニドが取り上げられている。

ブデソニドを成人の自己免疫性肝炎の治療に用いている公表データは 6 件が該当した。公表データ 6 件には、1 件の大規模無作為化臨床試験の結果が含まれているが、それ以外の 5 件は少数例で、異なるステージの患者を対象としたものであり、結果として、ブデソニドを代替治療の選択肢とすることについて、一定の見解が得られていない。

現段階ではブデソニドを 1st ライン治療として推奨することはできないが、長期の寛解維持治療にて、特に副腎皮質ステロイドの副作用が生じた患者に対する代替選択肢とすることが妥当かもしれない。また、診断時に肝硬変を併存している患者に対してはブデソニドを投与すべきではない。

2) Diagnosis and management of autoimmune hepatitis: Current status and future directions. (企業-6)

無作為化臨床試験において、未治療の自己免疫性肝炎患者に対して、アザチオプリン（1~2mg/日）との併用下でブデソニド 6~9 mg/日は、対照群（プレドニゾロン+アザチオプリン）と比較して AST および ALT を有意に減少させたとの結果が報告されている（学会-1）。本試験は 6 ヶ月間投与のため、それ以上の長期安全性が明確でない。また、本試験で得られた対照群の有効率が、それまでに報告されているものよりも低く、副作用発現率は高い理由が明確になっていないものの、本試験結果を基に、ブデソニドは、限定された患者層に対する 1st ライン治療薬の代替として用いられている。

標準治療失敗患者に対しては、少数の患者を組み入れた試験ではブデソニドは有効でないとの報告（学会-6）や、肝硬変患者では副作用が生じるとの報告（企業-7、企業-8）がある。ブデソニドによる治療は投与する患者層によって有用性が異なる可能性があり、注意深く患者を選択することが治療成績の明暗を分けると考えられる。

ブデソニドとアザチオプリンの併用療法に適している可能性がある患者層は、肝臓の炎症が軽度で自己免疫疾患を併存していない軽症の未治療患者である。また、肥満、糖尿病、高血圧、骨粗鬆症といったプレドニゾンの投与によって悪化する可能性がある疾患を併存する患者に対しては、ブデソニドの投与

を考慮しても良いかもしれない（企業-9）。

（3）教科書等への標準的治療としての記載状況

＜海外における教科書等＞

1) 該当なし。

＜日本における教科書等＞

1) 該当なし。

（4）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

＜海外におけるガイドライン等＞

1) AASLD PRACTICE GUIDELINES: Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis. (企業-3)

7. Treatment Regimen

プレドニゾン（30mg/日で開始し4週間以内に10mgに漸減する）とアザチオプリン（50mg/日またはEUで広く用いられている1-2mg/kg）を併用する方法、または高用量プレドニゾン単独（40-60mg/日で開始し、4週間以内に20mg/日まで漸減する）の2つの治療レジメンがある。プレドニゾンとアザチオプリンの併用療法のほうがより好まれる。プレドニゾンと等量のプレドニロンを用いても良い。

11. Alternative Drug Therapies for Suboptimal Responses

治療失敗例に対しては、他剤の投与を考える前に、高用量プレドニゾン（60mg/日）またはプレドニゾン（30mg/日）とアザチオプリン（150mg/日）で管理する。

上記以外の治療方法としてシクロスポリン、タクロリムス、ウルソデオキシコール酸、ブデソニド、6-メルカプトプリンメトトレキサート、シクロホスファミドやミコフェノールモフェチルが用いられる。しかし、いずれも使用経験が少なく事例報告にとどまる。ウルソデオキシコール酸の無作為化試験とブデソニドを投与した pilot study (学会-6) ではウルソデオキシコール酸およびブデソニドはそれぞれネガティブな結果であった。

2) British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis (企業-10)

C. Initial Treatment

Recommendations: initial treatment

2. 対照試験の結果に基づき、初期投与はプレドニゾロン 30mg/日（4週以上かけて10mg/日に減量）とアザチオプリン 1mg/kg/日が推奨される。高用量のプレドニゾロン（1mg/kg/日まで）もしばしば初期投与に用いられており、低用量と比較して、より早期にトランスアミナーゼの正常化が期待できる可能性がある。プレドニゾロンの用量は、血清トランスアミナーゼの低下に伴い、10mg/日まで徐々に減量すべきである。（推奨度 II-3/C2）

6. プレドニゾロンに忍容性がない非肝硬変患者に対する代替の治療法はブデソニドである。（推奨度 II/B1）

<日本におけるガイドライン等>

1) 学会見解に記載されている以外に該当するガイドラインはなし。

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1) 該当なし。

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 要望された自己免疫性肝疾患（自己免疫性肝炎、原発性胆汁性胆管炎、原発性硬化性胆管炎）のうち、自己免疫性肝炎については海外で承認取得しているブデソニド製剤が存在し、ブデソニドが本疾患に効果を示すことが示唆されている。しかし、原発性胆汁性胆管炎及び原発性硬化性胆管炎については、副腎皮質ステロイドが効果を示す報告がなく、要望効能・効果は「自己免疫性肝炎」を対象を絞ることが適当と考える。

<要望用法・用量について>

1) 本邦における自己免疫性肝疾患を対象とした臨床使用経験がないことから、用法・用量の根拠を示すことが不可能である。しかし、主にヨーロッパで承認されているブデソニド製剤の用量が、寛解導入（9mg/日）、寛解維持（6mg/日もしくは9mg/日）であることを考慮すると、要望された9mg/日および現在1stラインとして用いられているプレドニゾロンの用量を基に検討し、本邦での有効性・安全性を確認する必要があると考える。

<臨床的位置づけについて>

1) 本剤は、海外において実施された二重盲検比較臨床試験で、アザチオプリン併用下プレドニゾロンまたはブデソニド群に割り付けをして6ヵ月間治療を行った結果、プレドニゾロン群よりも寛解導入率が高く、安全性でもステロイド特有の副作用が少なかったとの報告もあることから、本剤は自己免疫性肝炎治療薬としての有用性が期待される。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 現時点のエビデンスだけでは、ブデソニドの自己免疫性肝炎に対する医療上の有用性が高いとはいえないことから、臨床試験計画の立案は不要と考える。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

- 企業-1) 厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班. 自己免疫性肝炎(AIH)診療ガイドライン(2016年).
- 企業-2) Kirk AP, Jain S, Pocock S, Thomas HC, Sherlock S. Late results of the royal free hospital prospective controlled trial of prednisolone therapy in hepatitis B surface antigen negative chronic active hepatitis. *Gut* 1980;21:78-83.
- 企業-3) Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. AASLD PRACTICE GUIDELINES: Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010;51(6):2193-2213.
- 企業-4) 厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班. 自己免疫性肝炎全国調査の集計結果報告. 平成27年度 総括・分担研究報告書.
- 企業-5) Beretta-Piccoli BT, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis: Standard treatment and systematic review of alternative treatments. *World J Gastroenterol* 2017;23(33):6030-6048.
- 企業-6) Czaja AJ. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis: Current status and future directions. *Gut and Liver* 2016;10(2):177-203.
- 企業-7) Geier A, Gartung C, Dietrich CG, Wasmuth HE, Reinartz P, Matern S. Side effects of budesonide in liver cirrhosis due to chronic autoimmune hepatitis: effect of hepatic metabolism versus portosystemic shunts on a patient complicated with HCC. *World J Gastroenterol* 2003;9:2681-2685.
- 企業-8) Efe C, Ozaslan E, Kav T, et al. Liver fibrosis may reduce the efficacy of budesonide in the treatment of autoimmune hepatitis and overlap syndrome. *Autoimmune Rev* 2012;11:330-334.
- 企業-9) Czaja AJ. Current and prospective pharmacotherapy for autoimmune

hepatitis. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15:1715-1736.

企業-10) Gleeson D, Heneghan MA. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut* 2011;60:1611-1629.

学会-1) Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, Lurie Y, Rust C, Zuckerman E, et al. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2010;139:1198-1206.

学会-2) Danielsson A, Prytz H. Oral budesonide for treatment of autoimmune chronic active hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8:585-590.

学会-3) Wiegand J, Schüler A, Kanzler S, Lohse A, Beuers U, Kreisel W, et al. Budesonide in previously untreated autoimmune hepatitis. *Liver Int.* 2005;25(5):927-934.

学会-4) Cespregi A, Rochen C, Treiber G, Malfertheiner P. Budesonide induces complete remission in autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2006;12:1362-1366.

学会-5) Zandieh I, Krygier D, Wong V, Howard J, Worobetz L, Minuk G, et al. The use of budesonide in the treatment of autoimmune hepatitis in Canada. *Can J Gastroenterol.* 2008;22(4):388-392.

学会-6) Czaja AJ, Lindor KD. Failure of budesonide in a pilot study of treatment-dependent autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2000;119:1312-1316.

学会-7) European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2015;63:971-1004