

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する学会見解

1. 要望内容に関連する事項

| | | |
|----------|----------------------------------|--|
| 会社名 | 味の素製薬株式会社 | |
| 要望された医薬品 | 要望番号 | |
| | 成分名 (一般名) | ブデソニド |
| | 販売名 | Budenofalk rectal foam (英国) |
| 要望内容 | 未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。) | <input type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品 <input type="checkbox"/> 上記以外のもの <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 <input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B(ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。)にて実施され、結果がまとめられたもの <input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの |
| | 効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。) | 潰瘍性大腸炎 |
| | 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2mgを直腸内投与する |
| | 備考 (該当する場合はチェックする。) | <input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等) |
| | 希少疾病用医薬品の該当性 (推定対 | 約 143,733 人 (平成 24 年度末) <推定方法> 特定疾患医療受給者証所持者数より (厚生労働省 平成 24 年度衛生行政報告例 特定疾患(難病)関係) |

| | |
|--|--|
| 象患者数、推定方法について記載する。) | |
| 現在の国内の開発状況 | <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発中 <input type="checkbox"/> 現在開発していない <input type="checkbox"/> 開発状況不明 (特記事項等) 2014年4月現在、国内第Ⅱ相臨床試験が終了し、良好な有効性・安全性データが得られた旨、報告を受けている。 |
| 「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。) | <p>1. 適応疾病の重篤性</p> <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <input checked="" type="checkbox"/> 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 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) 潰瘍性大腸炎の原因は不明であり、血便、粘血便、下痢に加えて種々の全身症状を示す。根本治療がなく、多くの患者は再燃と寛解を繰り返し、長期的な医学管理が必要となる。 |
| | <p>2. 医療上の有用性</p> <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <input type="checkbox"/> 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 <input checked="" type="checkbox"/> 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 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) ステロイド治療は潰瘍性大腸炎の治療において有効であるが、全身作用による副作用を軽減するために、病変が存在する直腸粘膜に直接的に作用させることも重要な治療戦略である。特に直腸病変は、テネスマス・便回数増加や出血と直接関連する。しかし、国内で使用されているベタメサゾン(注腸)「ステロネマ注腸」は、ステロイドに起因する副作用が多く発現するため、その高い有効性にもかかわらず使用しにくい。一方、ブデソニドは体内への吸収性が抑えられ、また、肝臓における高い一次通過効果により全身作用が低減されるため、全身性の副作用を低減しつつ投与局所での効果が得られる。欧州を中心にブデソニドの注腸剤が発売されているが、臨床試験の報告においては、ベタメサゾン注腸液に比べてブデソニド注腸フォーム(本剤)の有効性は同程度であるが、全身性の副作用を示す「血中コルチゾール濃度低下」を示した患者の割合が著しく少なかった。 |

| | |
|----|---|
| | <p>(Hepatogastroenterology2004;51:1345-1349.)。</p> <p>また、国内で使用されている注腸剤はすべて液体を直腸内に投与する方法であるため、漏れや刺激性があり、さらに投与に長時間を要するため患者にとってその使用が困難な場合が多い。一方、本剤は泡状の薬剤を直腸内に投与するため、液剤と比べて高い簡便性ならびに受容性が期待できる。実際、海外での比較調査においても、より多くの患者がブデソニド注腸液に比べて本剤を好んでいる (Aliment Pharmacol Ther. 2006; 23:303-312.)。</p> <p>ブデソニド注腸剤は、欧州では潰瘍性大腸炎の局所治療の選択肢となっている基本的な薬剤であるが、液剤ならびに泡剤（本剤）ともに国内では未承認であるため、国内の患者はこのベネフィットを享受できない状況である。</p> |
| 備考 | |

以下、タイトルが網かけされた項目は、個人又は患者団体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 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 国での承認内容]</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" data-bbox="410 1220 1383 1256">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="410 1256 507 1451" rowspan="4">米国</td> <td data-bbox="507 1256 1383 1308">販売名 (企業名)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1308 1383 1359">効能・効果</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1359 1383 1411">用法・用量</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1411 1383 1462">備考</td> </tr> <tr> <td data-bbox="410 1462 507 1644" rowspan="4">英国</td> <td data-bbox="507 1462 1383 1514">販売名 (企業名)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1514 1383 1565">効能・効果</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1565 1383 1617">用法・用量</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1617 1383 1668">備考</td> </tr> <tr> <td data-bbox="410 1668 507 1850" rowspan="4">独国</td> <td data-bbox="507 1668 1383 1720">販売名 (企業名)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1720 1383 1771">効能・効果</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1771 1383 1823">用法・用量</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1823 1383 1874">備考</td> </tr> <tr> <td data-bbox="410 1874 507 2020" rowspan="4">仏国</td> <td data-bbox="507 1874 1383 1926">販売名 (企業名)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1926 1383 1977">効能・効果</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1977 1383 2029">用法・用量</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 2029 1383 2080">備考</td> </tr> </tbody> </table> | 欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線) | | 米国 | 販売名 (企業名) | 効能・効果 | 用法・用量 | 備考 | 英国 | 販売名 (企業名) | 効能・効果 | 用法・用量 | 備考 | 独国 | 販売名 (企業名) | 効能・効果 | 用法・用量 | 備考 | 仏国 | 販売名 (企業名) | 効能・効果 | 用法・用量 | 備考 |
| 欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 米国 | 販売名 (企業名) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 効能・効果 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 用法・用量 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 備考 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 英国 | 販売名 (企業名) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 効能・効果 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 用法・用量 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 備考 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 独国 | 販売名 (企業名) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 効能・効果 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 用法・用量 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 備考 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 仏国 | 販売名 (企業名) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 効能・効果 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 用法・用量 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 備考 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | | | |
|--|----|----------|--|
| | 加国 | 販売名（企業名） | |
| | | 効能・効果 | |
| | | 用法・用量 | |
| | | 備考 | |
| | 豪州 | 販売名（企業名） | |
| | | 効能・効果 | |
| | | 用法・用量 | |
| | | 備考 | |

| | | | |
|---|---|---------------------------------------|--|
| <p>欧米等 6 か国での標準的使用状況 <u>（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</u> <u>み、該当国にチェックし、</u> <u>該当国の標準的使用内容を記載する。）</u></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 か国での標準的使用内容〕</p> | | |
| | <p>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）</p> | | |
| | 米国 | ガイドライ 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 | |
| | 英国 | ガイドライ 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 | |
| | 独国 | ガイドライ 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 | |
| | 仏国 | ガイドライ 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 | |
| | 加国 | ガイドライ 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 | |
| | 豪州 | ガイドライ 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>

1)

<海外における臨床試験等>

1)

<日本における臨床試験等>

1)

※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

1)

(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)

<日本における教科書等>

1)

(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)

<日本におけるガイドライン等>

1)

(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)

(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>

「潰瘍性大腸炎」

本邦の治療指針では、ステロイド注腸ならびにメサラジン注腸は、直腸炎型のみならず左側大腸炎型・全大腸炎型に対しても使用が推奨されている(平成24年度潰瘍性大腸炎治療指針難治性疾患克服研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班（渡辺班）)。

海外の治療指針（英国）でも、ステロイド注腸ならびにメサラジン注腸は、遠位大腸炎型のみならず左側大腸炎型・全大腸炎型に対しても経口剤との併用療法として使用が推奨されている(Gut 2004;53:v1-v16)。

このように、国内および海外ともに、病型にかかわらず、活動期の潰瘍性大腸炎治療においては経口メサラジン製剤が基本治療薬として選択され、加えて潰瘍性大腸炎では病変が直腸から連続的に広がるが多いため、直腸を含む遠位大腸の炎症を集中的に改善する目的で局所治療薬（坐剤・注腸剤）を併用することが推奨されている。このような位置づけから、本剤の効能・効果を病型にかかわらず「潰瘍性大腸炎」とすることは妥当である。

<要望用法・用量について>

「1日2回2mgを直腸内投与する」

欧州では、1日1回2mgを投与した際の有効性・安全性が示されており、この用法・用量にて承認されている。

一方、米国では（承認申請済み）、「2mgを1日2回2週間投与した後に1日1回4週間投与する」の用法・用量にて、有効性・安全性が検証されている(Sandborn WJ. ACG Annual Scientific Meeting 2013 (Poster: P441))。

これらの海外試験結果からは、1日1回投与と1日2回投与の間の用量反応性は不明であるが、至適用法用量を確認するためには、現在国内開発中の味の素製薬(株)が実施した第Ⅱ相試験結果（プラセボ、1日1回投与、1日2回投与の並行群間試験）が参考になると考えられる。

すなわち、国内で実施された第Ⅱ相試験の結果では、プラセボ群に対する1日1回投与群ならびに1日2回投与群の有意な寛解導入効果が示された。特に、完全粘膜治癒率は用量依存的に高まり、寛解導入後の長期予後を考慮すると1日2回投与によって得られる臨床的価値は高いと考える。安全性についても、既存のステロイド製剤に見られるような副腎機能抑制の懸念は極めて小さい

と考える。

この試験結果から、日本人における至適用法・用量を確認できると考え、海外（米国）臨床試験結果と併せて、本剤の1日2回投与の有効性は粘膜治癒率から説明可能と考える。安全性に関しても、1日2回投与は許容可能と考えるが、海外試験結果との差異をよく考察し、適切な使用方法を検討する必要がある。

<臨床的位置づけについて>

「ペンタサ注腸、ステロネマ注腸、プレドネマ注腸と同様の位置づけ」

海外臨床試験では、メサラジン注腸に対して効果不十分な患者に対する本剤の有効率が約50%であった（Bar-Meir S et al. Dis Colon Rectum. 2003 Jul;46(7):929-36）。ペンタサ注腸は有効性・安全性が高く、局所治療における第一選択薬として推奨されているが、活動期の潰瘍性大腸炎治療においては早期に寛解導入に至らしめることが重要であるため、本剤が簡便に投与でき既存ステロイド注腸剤に比べて安全性が高いことを踏まえれば、ペンタサ注腸と同様の位置づけで、本剤を第一に選択することは妥当である。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

先述のとおり、国内第Ⅱ相試験結果と海外（米国）試験結果を併せて考察することで、適切な用法・用量や有効性・安全性が確認されている。

本邦においては10年以上前から潰瘍性大腸炎に対する注腸治療が取り入れられており、海外と国内の医療環境的要因が本剤の安全な使用に及ぼす影響は殆どないと考えられる。必要性は殆どない。

また、患者数10万人を超えた潰瘍性大腸炎といえども、活動期患者数は限定されるため、投与方法が特殊である注腸剤の治験実施は容易ではない。

以上より、本邦のみでの独自の第Ⅲ相試験の必要性は少ないと考える。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

1)