



# ブデソニド腸溶性徐放錠コレチメント<sup>®</sup>錠 9 mg の特徴および臨床試験成績

川崎 藍<sup>1)</sup> / 太田拓巳<sup>1)</sup> / 武部隆宏<sup>1)</sup> / 米嶋直道<sup>2)</sup> / 井村 太<sup>2)</sup> / 日比紀文<sup>3)</sup>

## ● 要旨

ブデソニドは、強力な抗炎症作用を有しつつ、バイオアベイラビリティの低い局所作用型の合成副腎皮質ステロイドであり、潰瘍性大腸炎 (Ulcerative colitis : UC) を適応症として局所製剤が使用されている。コレチメント<sup>®</sup>錠 9 mg は、Multi Matrix System (MMX<sup>®</sup>) 技術を用いることで UC の患部である大腸にブデソニドを長くかつ広範囲に放出するように設計された 1 日 1 回 1 錠の経口剤である。2013 年に米国で承認されて以降、世界 75 以上の国または地域で軽症～中等症の活動期 UC の寛解導入を適応として承認されており、海外および本邦の臨床試験成績を基に、本邦でも 2023 年 6 月に承認、同年 9 月に発売された。本剤は UC の基本治療である 5-アミノサリチル酸 (5-ASA) 経口剤が奏効しない軽症～中等症の活動期 UC 患者に対し一定の有効性が認められたこと、従来の副腎皮質ステロイドと比べ全身性の副作用を軽減できることから、ステロイド製剤の第一選択薬として、5-ASA 不応・不耐の軽症～中等症の活動期 UC 患者に対する寛解導入治療に貢献できる可能性がある。また、利便性の高い経口剤であり、かつ MMX<sup>®</sup> 技術を用いた腸溶性徐放錠であるため、全身性の副作用を懸念する UC 患者や副腎皮質ステロイドの局所製剤がアドヒアランスや病変領域により適さない UC 患者の新たな治療選択肢となることが期待される。

キーワード：潰瘍性大腸炎、コレチメント<sup>®</sup>、ブデソニド、Multi Matrix System (MMX<sup>®</sup>)

## 1. はじめに

潰瘍性大腸炎 (UC) は、「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」と定義<sup>1)</sup>される慢性難治性炎症性腸疾患であり、発症原因は十分な解明には至っていない。代表的な臨床症状は、持続性または反復性の血便もしくは粘血便で、下痢、腹痛、発熱などを伴うが、罹患部位・罹患範囲および炎症の程度によって多彩な臨床症状を呈する<sup>2)</sup>。根本治療がないため、多くの場合は症状の増悪・再燃と寛解を繰り返し、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す疾患である<sup>3)</sup>。本邦における UC 患者数は年々増加しており<sup>4)</sup>、厚生労働省難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班が 2014 年に行った疫学調査では約 22 万人以上と推察された<sup>5)</sup>。

現在、UC は原因不明で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、合併症の抑制が重要である<sup>6)7)</sup>。重症度や罹患範囲ならびに QOL を考慮し、活動期には炎症を速やかに抑え、早期に寛解導入を行い、寛解導入後は、再燃を防ぎ、より長期に寛解が維持できるような治療を継続する。UC の治療指針によると、軽症

1) 持田製薬株式会社 メディカルアフェアーズ部

2) フェリング・ファーマ株式会社 研究開発本部

3) 北里大学北里研究所病院 炎症性腸疾患先進治療センター (IBD センター)

～中等症の活動期 UC の寛解導入における治療では、左側大腸炎型ならびに全大腸炎型に対しては、5-アミノサリチル酸 (5-ASA) 経口剤、5-ASA および副腎皮質ステロイドの局所製剤 (注腸剤, 注腸フォーム剤) を用い、中等症で炎症反応が強い場合や、これらの製剤により改善が認められない場合は、副腎皮質ステロイド剤 (プレドニゾロン) やカロテグラストメチルを経口投与することが推奨されている<sup>1)</sup>。副腎皮質ステロイド剤は強力な抗炎症作用を有し、UC 治療において重要な一翼を担っている一方、特に長期投与時において副腎抑制、耐糖能障害、骨粗鬆症をはじめとした、多くの臨床的に重大な全身性の副作用の危険性がある<sup>8)~10)</sup>。副腎皮質ステロイドの局所製剤は全身性曝露が少ないことから、全身性の副作用は大きな問題とならない<sup>1)</sup>ものの、治療範囲に限られるだけでなく、使用方法が簡便でないため、アドヒアランスが低下する懸念が考えられる。また近年、5-ASA 不耐症患者数が増加していること<sup>11)</sup> や、5-ASA 不応の軽症例に対する治療オプションに限られることが問題となっている<sup>12)</sup> ことから、従来の副腎皮質ステロイド剤と比べ、より安全で利便性の高い新規の治療選択肢が求められる。

以上の背景から、局所作用型ステロイドであるブデソニドを有効成分とする経口剤のコレチメント<sup>®</sup>錠 (本剤) 9 mg が開発され、本邦において 2023 年 6 月に製造販売承認を取得した。本剤は Multi Matrix System (MMX<sup>®</sup>) 技術を用いた Drug Delivery System (DDS) 製剤で、UC の患部である大腸でブデソニドを長くかつ広範囲に放出するように設計されている。

本稿では、本剤の開発の経緯や主な臨床成績および臨床的位置づけなどを紹介する。

## 2. 開発の経緯

本剤の有効成分であるブデソニドは、従来の副腎皮質ステロイドと同様の作用を示す一方、バイオアベイラビリティが低い<sup>13)</sup> ことにより、全身性の副作用を軽減できる合成副腎皮質ステロイドとして炎症性腸疾患 (Inflammatory Bowel Disease : IBD) 治療において使用されてきた。本剤はブデソニドを UC の病変部である大腸にのみ分布させる目的で、持続放出型薬物送達技術である MMX<sup>®</sup> 技術と組み

合わせた薬剤であり、ブデソニドを親水性基剤および親油性基剤からなるマトリックス中に分散させた素錠部に pH 応答性の高分子フィルムによるコーティングを施している。これにより、胃内および小腸付近でのブデソニドの放出は抑制され、小腸下部付近の pH 7 以上でコーティングが溶解し、UC の標的部位である大腸にブデソニドを送達する。そして、本剤が大腸付近へ移行すると、素錠部が腸液にさらされ、親水性基剤がゲル化して膨潤化することでブデソニドを緩やかに放出し、また、親油性基材が腸液の侵入を抑制することでブデソニドの放出をより緩やかにさせる (図 1)。上記のメカニズムにより、UC の標的臓器である大腸にブデソニドを到達させ、持続的に放出させることができる。本剤は既存の副腎皮質ステロイド剤と比べ全身性の副作用の軽減が期待できる薬剤として開発され、実際にネットワークメタ解析の結果から、従来の経口全身性副腎皮質ステロイドよりもステロイド関連有害事象の発生率が低いことが示されている<sup>14)</sup>。本剤は 2013 年に米国で承認されて以降、2023 年 3 月現在、世界 75 以上の国または地域で軽症～中等症の活動期 UC の寛解導入を適応として承認されており、本邦においては 2023 年 6 月に承認、同年 9 月に発売された。

## 3. 臨床試験

### 1) 海外臨床成績

#### (1) 海外第 I 相薬物動態試験 (CRO-01-28 試験)<sup>15)</sup>

<sup>152</sup>酸化サマリウム (Sm) で標識した本剤 9 mg (以下、<sup>152</sup>Sm-FE 999315) のシンチグラフィおよび薬物動態により、消化管での薬物放出および吸収を評価した。外国人の健康成人男性 12 名を対象に <sup>152</sup>Sm-FE 999315 を単回経口投与した結果、各部位に到達してから通過するまでの時間 (最短～最長) は、胃で 17～117 分、小腸で 37 分～9.95 時間、回腸で 0.5～12 時間、上行結腸で 1.5～> 15.5 時間、横行結腸で 2～> 17 時間、下行結腸で 12～> 17 時間であった (図 2)。錠剤の崩壊開始部位は主に回腸 (5/12 名, 42%) または上行結腸および横行結腸 (4/12 名, 33%) であった。また、単回投与後の T<sub>lag</sub> (血漿中に薬物が定量されるまでの時間, 平均値 ± SD) は 6.8 ± 3.2 時間, T<sub>max</sub> (最高血漿中濃度到達時間, 平均値 ± SD) は 14.0 ± 7.7 時

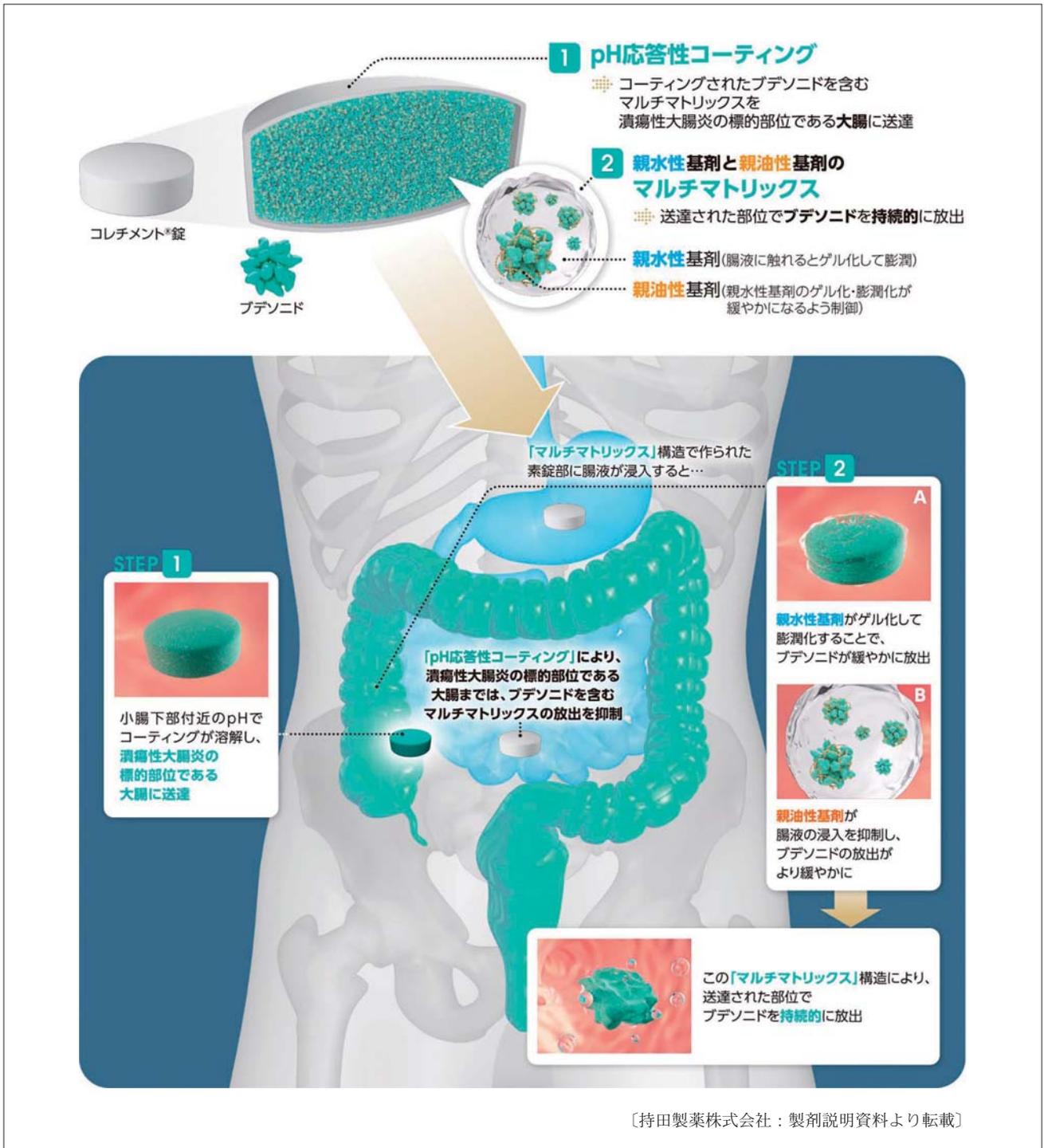


図1 コレチメント®錠9 mgのMulti Matrix System (MMX®) 技術模式図

間であり、吸収が排泄されるよりも優位になる放出持続時間は  $T_{max}$  と  $T_{lag}$  の差より  $7.2 \pm 5.5$  時間であった。また、全体の吸収に対する大腸における吸収の割合は95.9%であり、ほとんどが標的臓器に放出されたと考えられた。

以上より、本剤は、標的臓器を大腸全体として、高濃度かつ持続的な有効成分の放出に適した送達シ

ステムであると考えられ、局所的な薬理作用が期待される結果であった。

(2) 海外第Ⅲ相試験

(CB-01-02/01 および CB-01-02/02 試験)<sup>16)~18)</sup>

軽症～中等症の活動期 UC 患者を対象に本剤6, 9 mg を8週間投与した際の有効性および安全性を評価するため、多施設共同、無作為化、二重盲検、

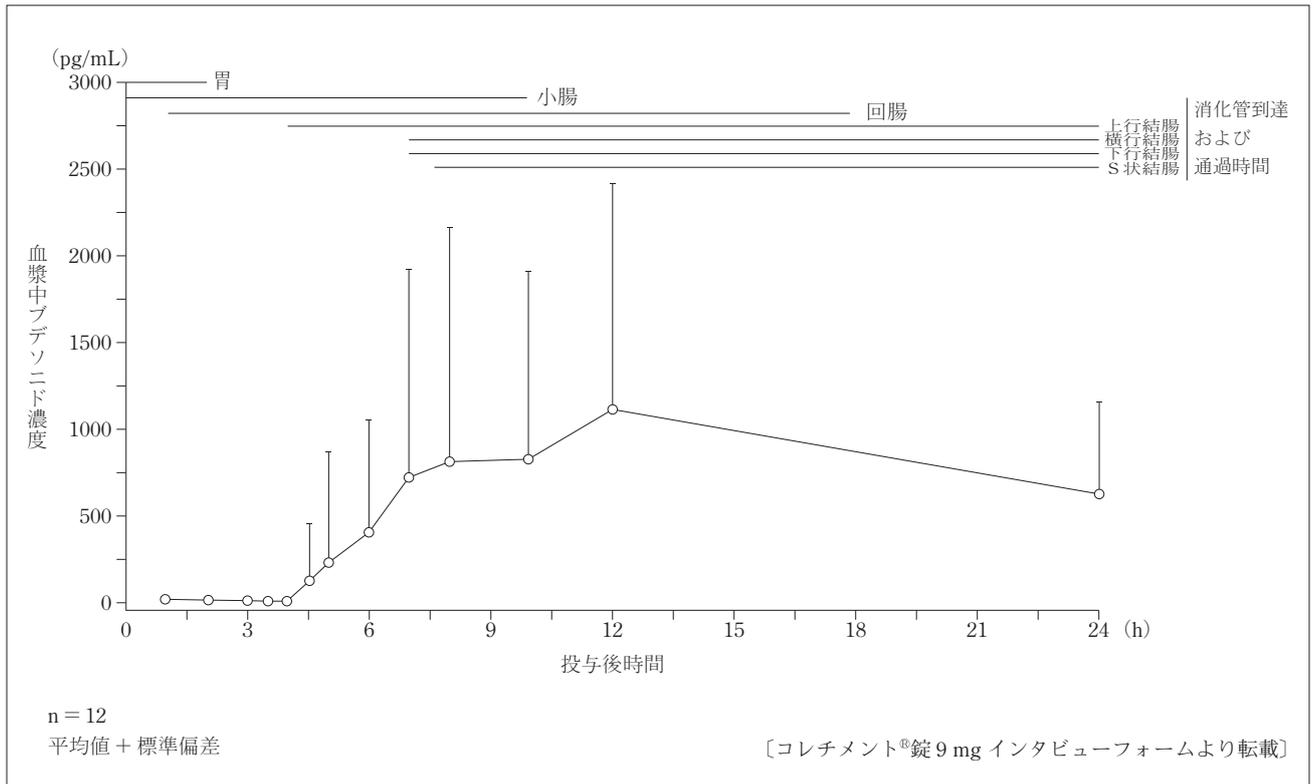


図2 海外第I相薬物動態試験 (CRO-01-28 試験) における  $^{152}\text{Sm}$ -FE 999315 9 mg 単回経口投与後の平均血漿中ブデソニド濃度推移および消化管到達および通過時間

プラセボ対照, 並行群間比較試験を実施した。CB-01-02/01 試験ではアサコール® (有効成分: メサラジン) 2,400 mg/日 を, CB-01-02/02 試験では Entocort® (有効成分: ブデソニド) 9 mg/日 を参照薬として設定した。主要評価項目の投与後8週時に臨床的・内視鏡的寛解 [Ulcerative Colitis Disease Activity Index (UCDAI) 総スコアが1以下で, 血便サブスコア, 排便回数サブスコア, 粘膜所見サブスコアが0, ならびに内視鏡的粘膜所見の重症度スコアがベースラインから1以上減少] が認められた被験者の割合は, CB-01-02/01 試験で, プラセボ群 7.4% (9/121名), 本剤 9 mg 群 17.9% (22/123名), 本剤 6 mg 群 13.2% (16/121名) であり, CB-01-02/02 試験で, プラセボ群 4.5% (4/89名), 本剤 9 mg 群 17.4% (19/109名), 本剤 6 mg 群 8.3% (9/109名) であった。両試験とも本剤 9 mg は, プラセボより有意に優れた治療効果を示した ( $\chi^2$  検定,  $p = 0.0143$ ,  $p = 0.0047$ )。参照薬のアサコール®群は 12.1% (15/124名), Entocort®群は 12.6% (13/103名) の臨床的・内視鏡的寛解率であった (表1)。

両試験を統合し, 病変範囲別の部分集団解析を行った結果, 遠位大腸の左側大腸炎および直腸・S状結腸炎の集団において, 本剤 9 mg 群の臨床的・内視鏡的寛解の割合はプラセボ群と比べ有意に高く [(直腸・S状結腸炎:  $p = 0.0349$ , 左側大腸炎:  $p = 0.0018$ ) コクランマンテルヘンツェル (CMH) 検定], 本剤は遠位大腸まで薬剤が到達し効果を発揮したと考えられた。なお, 全大腸炎の集団では被験者数が少なかったために考察は困難であった。

本試験における主な副作用は, 潰瘍性大腸炎 (原疾患の悪化) であり, プラセボ群 7.8% (20/258名), 本剤 9 mg 群 5.5% (14/255名), 本剤 6 mg 群 6.7% (17/254名), アサコール®群 4.7% (6/127名), Entocort®群 5.6% (7/126名) に認められた。次いで, よくみられた副作用は頭痛であり全体で 3.3% (34/1020名) であった。いずれの副作用の発現割合も投与群間で特筆すべき差は認められなかった。

以上より, 軽症~中等症の活動期 UC 患者に対し, プラセボより有意に高い寛解導入効果が認められ, 忍容性は良好であった。

**表1** 海外第Ⅲ相試験 (CB-01-02/01 試験および CB-01-02/02 試験) における投与後8週時の臨床的・内視鏡的寛解<sup>a</sup>が認められた被験者の割合 (主要評価項目)

	プラセボ群	本剤6 mg 群	本剤9 mg 群	アサコール <sup>®</sup> 群 <sup>b</sup>	Entocort <sup>®</sup> 群 <sup>b</sup>
CB-01-02/01 試験	7.4% (9/121名) 95% CI : 2.8, 12.1	13.2% (16/121名) 95% CI : 7.2, 19.3 p = 0.1393	17.9% (22/123名) 95% CI : 11.1, 24.7 p = 0.0143*	12.1% (15/124名) 95% CI : 6.4, 17.8 p = 0.2200	—
CB-01-02/02 試験	4.5% (4/89名) 95% CI : 0.2, 8.8	8.3% (9/109名) 95% CI : 3.1, 13.4 p = 0.2876	17.4% (19/109名) 95% CI : 10.3, 24.6 p = 0.0047*	—	12.6% (13/103名) 95% CI : 6.2, 19.0 p = 0.0481 <sup>#</sup>

a : UCDAI 総スコアが1以下で、血便、排便回数、粘膜所見サブスコアが0、ならびに内視鏡的粘膜所見の重症度スコアがベースラインから1以上減少

b : 本剤群と参照薬群の比較では、統計学的有意差を示す検出力は設定しなかった。

p 値は  $\chi^2$  検定に基づき算出し、95% CI は正規近似に基づき求めた。\*p < 0.025 vs プラセボ, #p < 0.05 vs プラセボ

[コレチメント<sup>®</sup>錠 CTD 2.7.6.8 および 2.7.6.9 より作表]

**表2** 海外第Ⅲb相試験 (C2011-0401 試験) における投与後8週時の主な有効性評価 (主要および副次評価項目)

	プラセボ群	本剤9 mg 群	p 値
臨床的寛解 <sup>a</sup> が認められた被験者の割合 <sup>*1</sup>	25.5% (52/204名)	28.6% (56/196名)	0.4877
臨床的反応 <sup>b</sup> が認められた被験者の割合	42.8% (86/201名)	52.3% (101/193名)	0.0579
UCDAI 総スコアによる評価での寛解 <sup>c</sup> (臨床的・内視鏡的寛解) が認められた被験者の割合	8.5% (17/199名)	15.6% (30/192名)	0.0313
内視鏡的寛解 <sup>d</sup> が認められた被験者の割合	13.3% (28/211名)	22.8% (46/202名)	0.0118
組織学的治癒 <sup>e</sup> が認められた被験者の割合	19.5% (40/205名)	32.5% (62/191名)	0.0032

a : UCDAI の血便、排便回数サブスコア0

b : UCDAI 総スコアがベースラインから3以上減少し、血便サブスコア1以下

c : UCDAI 総スコアが1以下で、血便、排便回数、粘膜所見サブスコア0

d : UCDAI の粘膜サブスコア0

e : 盲検下で病理学的検査により組織学的活動性グレードが0

※1 : ベースラインに臨床的寛解が認められた被験者は臨床的寛解が認められた被験者として集計しなかった。

投与後8週時のデータが欠測の被験者は解析から除外した。

p 値は  $\chi^2$  検定に基づき算出した。

[コレチメント<sup>®</sup>錠 CTD 2.7.6.11 より作表]

(3) 海外第Ⅲb相試験 (C2011-0401 試験)<sup>19)</sup>

5-ASA 経口剤の上乗せ治療における本剤の有効性および安全性を検討するため、5-ASA 経口剤 (メサラジン 2,400 mg/ 日以上) が奏効しない軽症~中等症の活動期 UC 患者 510 名を対象に本剤 9 mg 群 255 名またはプラセボ群 255 名を 5-ASA 経口剤に上乗せし、8 週間投与した。その結果、主要評価項目である投与後 8 週時に臨床的寛解 (UCDAI の血便および排便回数サブスコア 0) が認められた被験者の割合は、プラセボ群 25.5% (52/204 名)、本剤群 28.6% (56/196 名) であり、両群間に有意差は認められなかったが、副次評価項目である臨床的・内視鏡的寛解はプラセボ群 8.5% (17/199 名)、本

剤群 15.6% (30/192 名) (p = 0.0313,  $\chi^2$  検定)、内視鏡的寛解はプラセボ群 13.3% (28/211 名)、本剤群 22.8% (45/202 名) (p = 0.0118,  $\chi^2$  検定)、組織学的治癒はプラセボ群 19.5% (40/205 名)、本剤群 32.5% (62/191 名) (p = 0.0032,  $\chi^2$  検定) で、本剤群で有意に高かった (表 2)。

本試験における主な副作用は、本剤群のみに認められたコレチゾール減少であり、発現割合は 3.5% (9/255 名) であったが、これにより投与中止となった症例はなかった。

以上より、5-ASA 経口剤が奏効しない軽症~中等症の UC 患者に対する本剤 9 mg を用いた上乗せ治療において、一定の有効性が認められ、忍容性は

表3 海外非介入試験(000217試験)における主な有効性評価(主要および副次評価項目)

	コホート1	コホート2	コホート3	計
臨床的改善 <sup>a</sup>	64.3% (36/56名) 95% CI : 50.4, 76.6	62.1% (151/243名) 95% CI : 55.7, 68.3	33.3% (9/27名) 95% CI : 16.5, 54.0	60.1% (196/326名) 95% CI : 54.6, 65.5
SIBDQ スコアのベースラインからの変化量	11.4 ± 11.0 95% CI : 8.4, 14.3 (55名)	10.1 ± 12.7 95% CI : 8.5, 11.8 (230名)	5.4 ± 10.4 95% CI : 1.2, 9.6 (26名)	10.0 ± 12.3 95% CI : 8.6, 11.3 (311名)
WPAI スコア(一般的な労働の低下率)のベースラインからの変化量	-26.1 ± 32.3 95% CI : -36.9, -15.4 (37名)	-25.7 ± 34.4 95% CI : -31.3, -20.1 (148名)	0.3 ± 37.4 95% CI : -19.7, 20.2 (16名)	-23.7 ± 34.8 95% CI : -28.6, -18.9 (201名)
治療満足度評価(VAS) VAS 8以上	62.7% (37/59名)	53.1% (138/260名)	36.7% (11/30名)	53.3% (186/349名)

【コホート1】5-ASA製剤への本剤後期上乗せ治療群：本剤投与15日以上前に5-ASA製剤の投与量を増量/最適化または5-ASA製剤の投与を開始した症例

【コホート2】5-ASA製剤への本剤早期上乗せ治療群：本剤投与前14日以内に5-ASA製剤の投与量を増量/最適化または5-ASA製剤の投与開始もしくは同用量で継続した症例

【コホート3】単剤療法群：5-ASA製剤の投与を受けていない症例

a : partial UCDAI スコア (UCDAI の血便, 排便回数, 医師による全般的評価サブスコアの合計) がベースラインから3以上減少  
SIBDQ : Short Inflammatory Bowel Disease Quality of Life, WPAI : Work Productivity and Activity Impairment, VAS : Visual Analog Scale

VASは0(不満足)から10(非常に満足)の範囲で評価された。

データ欠測により当該評価ができなかった被験者は、解析対象から除外した。

[コレチメント<sup>®</sup>錠 CTD 2.7.6.13 より作表]

良好であった。

#### (4) 海外非介入試験(000217試験)<sup>20)21)</sup>

軽症～中等症の活動期 UC 患者に対する日常診療における本剤の有効性および安全性をコホート1(5-ASA製剤への本剤後期上乗せ治療群：本剤投与15日以上前に5-ASA製剤の投与量を増量/最適化または5-ASA製剤の投与を開始した症例), コホート2(5-ASA製剤への本剤早期上乗せ治療群：本剤投与前14日以内に5-ASA製剤の投与量を増量/最適化または5-ASA製剤の投与開始もしくは同用量で継続した症例), コホート3(単剤療法群：5-ASA製剤の投与を受けていない症例)別に評価した。その結果, 主要評価項目である臨床的改善(partial UCDAI スコアがベースラインから3以上改善)が認められた被験者の割合は60.1%(196/326名)であり, コホート1が64.3%(36/56名), コホート2が62.1%(151/243名), コホート3が33.3%(9/27名)であった。いずれのコホートにおいても, QOLを評価した Short Inflammatory Bowel Disease Quality of Life (SIBDQ) スコアはベースラインから有意に改善し, 上乗せ治療群(コホート1および2)は単剤療法群のコホート3と比べ大きな改善が認められた。労働生産性に関する Work Productivity and Activity Impairment

(WPAI) スコアにおいては, 上乗せ治療群でベースラインからの統計学的に有意な改善が認められた。また, 治療満足度についても単剤療法群と比べ上乗せ治療群で高かった(表3)。

本試験における主な副作用は, 薬効欠如であり, コホート1で10.2%(6/59名), コホート2で8.5%(22/260名), コホート3で16.7%(5/30名)に認められた。

以上より, 単剤療法群と比べ上乗せ療法群の方が高い有効性を示し, 忍容性は良好であった。

## 2) 国内臨床成績

### (1) 国内第I相試験(000232試験)<sup>22)</sup>

本剤の薬物動態プロファイルにおける人種差の有無を確認するため, 健康成人男性(日本人12名, 白人12名, プラセボ日本人2名)を対象に本剤6, 9, 15 mgを単回投与した際の薬物動態プロファイル, 安全性および忍容性を評価した。その結果, 本剤の単回経口投与後の平均血漿中濃度は, 投与後約11～14時間でC<sub>max</sub>に到達し, 投与後48～60時間で消失し, 日本人および白人の血漿中濃度-時間推移は, 同様の傾向を示した。日本人および白人コホートのいずれにおいても, 本剤6～15 mgの用量範囲において, 用量の増加に伴い, 曝露量(AUC, AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub>)は増加した。いずれの投与量

表4 国内第Ⅲ相試験 (000234 試験) における投与後8週時のUCDAI総スコアのベースラインからの変化量 (主要評価項目)

		N	調整平均 (95% CI)	アサコール <sup>®</sup> 群との 投与群間差 (95% CI)	p 値
FAS	本剤6 mg 群	91	-0.02 (-0.57; 0.54)	1.38 (-0.59; 2.16)	0.0007
	本剤9 mg 群	91	-0.87 (-1.42; -0.31)	0.53 (-0.26; 1.31)	0.1885
	アサコール <sup>®</sup> 群	90	-1.39 (-1.95; -0.84)		
Completer (FAS)	本剤6 mg 群	54	-1.39 (-2.05; -0.73)	0.55 (-0.32; 1.41)	0.2146
	本剤9 mg 群	65	-1.71 (-2.32; -1.11)	0.22 (-0.60; 1.04)	0.5946
	アサコール <sup>®</sup> 群	77	-1.93 (-2.49; -1.38)		

投与群を固定効果, ベースラインのUCDAI総スコアを共変量としたANCOVAモデルによる解析

p値は対立仮説 'different effect' に対し帰無仮説 'equal effect' の検定に対応している。

FAS: UCDAIサブスコアの欠測値はLOCFを用いて補完した。

Completer (FAS): UCDAIサブスコアの欠測値は補完しなかった。

[コレチメント<sup>®</sup>錠CTD 2.7.6.5より作表]

でも, 日本人および白人ともに個体間変動が大きく, また, 曝露量の平均値は, 白人と比較し日本人で高い傾向が認められたが, 曝露量の分布は, いずれの投与量においても人種間で視覚的に重なっており, 日本人および白人で類似していることが示された。

主な副作用は, 15 mg 群に最も多く発現したコルチゾール減少であったが重症度はいずれも軽度で, その他, 重篤な有害事象, 中止に至った有害事象ならびに重度の有害事象は認められなかった。

以上より, 本剤6, 9および15 mg 単回投与後の薬物動態プロファイルは日本人および白人で類似し, いずれの用量とも忍容性は良好であった。

#### (2) 国内第Ⅲ相試験 (000234 試験)<sup>23)24)</sup>

日本人の軽症~中等症の活動期 UC 患者を対象に本剤のアサコール<sup>®</sup>に対する非劣性を検証するため, 本剤6, 9 mg ならびにアサコール<sup>®</sup>3,600 mg を8週間投与した際の有効性および安全性を評価した。なお, 被験者が5-ASA経口剤を継続して使用している場合は, その治療薬をスクリーニング来院後から初回の治験薬投与日の前日まで同量または減量した投与量で継続できることとした (増量は不可)。その結果, FASを対象とした主要評価項目である投与後8週時のUCDAI総スコアのベースラインからの変化量 (調整平均) は, 本剤9 mg 群-0.87 [95% CI (-1.42, -0.31)], 本剤6 mg 群-0.02 [95% CI (-0.57, 0.54)], アサコール<sup>®</sup>群-1.39 [95% CI (-1.95, -0.84)] であり, 本剤9 mg 群, アサコール<sup>®</sup>群ではベースラインからの有意な

改善が認められたものの, アサコール<sup>®</sup>群の変化量は同用量のメサラジンをを用いた過去の報告<sup>25)26)</sup>よりも小さかった。本剤9 mg 群およびアサコール<sup>®</sup>群の投与群間差およびその95% CIは0.53 [95% CI (-0.26, 1.31)] であり, 95% CIの上限值は事前に規定した非劣性マージンの1.3をわずかに上回り, 本剤9 mg のアサコール<sup>®</sup>3,600 mg に対する非劣性は検証されなかった (表4)。一方, Completer (データ欠測により評価できなかった被験者を解析から除外した集団) を対象とした解析結果では, 本剤9 mg 群-1.71 [95% CI (-2.32, -1.11)], アサコール<sup>®</sup>群-1.93 [95% CI (-2.49, -1.38)] で, 投与群間差およびその95% CIは0.22 [95% CI (-0.60, 1.04)] であり, 95% CIの上限值は非劣性マージンの1.3を下回る結果であった (表4)。また, 副次評価項目である投与後8週時の臨床的・内視鏡的寛解率, 臨床的改善率, 内視鏡的改善率, 臨床的寛解率, 内視鏡的寛解率は, いずれも本剤9 mg 群およびアサコール<sup>®</sup>群で同程度であった (表5)。

さらに, 前治療のメサラジン用量別の部分集団解析結果において, 前治療が3,600 mg 以上であったアサコール<sup>®</sup>群の部分集団では, 投与後8週時のUCDAI総スコアのベースラインからの変化量は小さく, 3,600 mg 未満の集団では変化量は大きい傾向が確認されたのに対し, 本剤9 mg 群では, いずれの部分集団でも同程度の変化量であった (表6)。

本試験における主な副作用は, 潰瘍性大腸炎 (原疾患の悪化) であり, 本剤9 mg 群2.2% (2/92

表5 国内第Ⅲ相試験(000234試験)における投与後8週時の主な有効性の結果(副次評価項目)

			N	各項目を達成した 被験者の割合(調整値) (95% CI)	アサコール®群との 投与群間差(95% CI) オッズ比(95% CI)	p値
臨床的・内視鏡的寛解 <sup>a</sup>	FAS	本剤6mg群	91	0.05(0.02;0.12)	2.58(0.49;13.75)	0.2661
		本剤9mg群	92	0.03(0.01;0.09)	1.49(0.24;9.21)	0.6650
		アサコール®群	90	0.02(0.01;0.08)		
	Completer (FAS)	本剤6mg群	54	0.09(0.04;0.20)	3.76(0.70;20.26)	0.1228
		本剤9mg群	65	0.04(0.01;0.13)	1.84(0.30;11.43)	0.5113
		アサコール®群	77	0.02(0.01;0.10)		
臨床的改善 <sup>b</sup>	FAS	本剤6mg群	91	0.18(0.12;0.28)	0.51(0.25;1.01)	0.0539
		本剤9mg群	91	0.32(0.23;0.42)	1.03(0.55;1.94)	0.9152
		アサコール®群	90	0.31(0.22;0.41)		
	Completer (FAS)	本剤6mg群	54	0.31(0.20;0.45)	0.82(0.39;1.73)	0.6000
		本剤9mg群	65	0.44(0.32;0.56)	1.40(0.71;2.78)	0.3294
		アサコール®群	77	0.36(0.26;0.47)		
内視鏡的改善 <sup>c</sup>	FAS	本剤6mg群	90	0.24(0.17;0.34)	0.46(0.24;0.88)	0.0185
		本剤9mg群	91	0.27(0.19;0.37)	0.54(0.29;1.01)	0.0544
		アサコール®群	90	0.41(0.31;0.51)		
	Completer (FAS)	本剤6mg群	54	0.39(0.27;0.52)	0.69(0.34;1.39)	0.2978
		本剤9mg群	64	0.38(0.27;0.50)	0.65(0.33;1.28)	0.2096
		アサコール®群	77	0.48(0.37;0.59)		
臨床的寛解 <sup>d</sup>	FAS	本剤6mg群	91	0.07(0.04;0.15)	0.45(0.17;1.18)	0.1034
		本剤9mg群	91	0.17(0.11;0.26)	1.16(0.53;2.57)	0.7074
		アサコール®群	90	0.15(0.09;0.24)		
	Completer (FAS)	本剤6mg群	54	0.13(0.06;0.24)	0.66(0.24;1.76)	0.4041
		本剤9mg群	66	0.23(0.14;0.34)	1.33(0.59;3.02)	0.4957
		アサコール®群	77	0.18(0.11;0.28)		
内視鏡的寛解 <sup>e</sup>	FAS	本剤6mg群	91	0.09(0.05;0.17)	0.99(0.38;2.59)	0.9866
		本剤9mg群	92	0.06(0.03;0.13)	0.65(0.23;1.84)	0.4169
		アサコール®群	90	0.09(0.05;0.17)		
	Completer (FAS)	本剤6mg群	54	0.16(0.08;0.28)	1.49(0.55;4.02)	0.4336
		本剤9mg群	65	0.08(0.03;0.17)	0.69(0.23;2.07)	0.5031
		アサコール®群	77	0.11(0.06;0.21)		

a: UCDAI 総スコアが1以下で、血便、排便回数、粘膜所見サブスコア0

b: UCDAI 総スコアがベースラインから3以上減少

c: UCDAI 粘膜所見サブスコアがベースラインから1以上減少

d: UCDAI の血便、排便回数サブスコア0

e: UCDAI の粘膜所見サブスコア0

投与群および病変の重症度を固定効果とするロジスティック回帰分析モデルを用いて解析した。

p値は対立仮説‘different effect’に対し帰無仮説‘equal effect’の検定に対応している。

四捨五入した UCDAI 総スコア、血便、排便回数サブスコアを用いた。

FAS: UCDAI サブスコアの欠測値は LOCF を用いて補完した。

Completer (FAS): UCDAI サブスコアの欠測値は補完しなかった。

[コレチメント®錠 CTD 2.7.6.5 より作表]

名)、本剤6mg群5.5%(5/91名)、アサコール®群2.2%(2/91名)に認められ、投与群間で特筆すべき差は認められなかった。また、投与期間終了後2

週間の追跡調査期間において、ステロイド離脱症状が疑われる副作用は認められなかった。

以上より、主要評価項目である投与後8週時の

表6 国内第Ⅲ相試験 (000234 試験) における前治療のメサラジン用量別の投与後8週時の UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量 (主要評価項目, 部分集団解析)

	本剤 6 mg 群 N = 91	本剤 9 mg 群 N = 91	アサコール <sup>®</sup> 群 N = 90
3,600 mg 未満 または前治療なし	0.37 [- 0.50, 1.24] (32 名)	- 0.88 [- 1.72, - 0.04] (34 名)	- 2.12 [- 3.10, - 1.13] (25 名)
3,600 mg 以上	- 0.22 [- 0.94, 0.50] (59 名)	- 0.86 [- 1.59, - 0.13] (57 名)	- 1.12 [- 1.81, - 0.44] (65 名)

変化量の調整平均 [95%信頼区間]

血便, 排便回数, 医師による全般的評価サブスコアの少なくとも1つがベースラインより後に一度も測定されなかったために, 8週時の UCDAI スコアが欠測となり補完もできなかった2名 (本剤9 mg 群1名およびアサコール<sup>®</sup>群1名) が解析から除外された。

血便, 排便回数, 医師による全般的評価サブスコアの欠測値はベースラインより後に測定された直前の値を用いて補完され, 粘膜所見サブスコアの欠測値はベースラインの値を用いて補完された。

[コレチメント<sup>®</sup>錠審査報告書より作表]

UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量において, 本剤9 mg のアサコール<sup>®</sup>3,600 mg に対する非劣性は検証されなかったものの, Completer の解析結果や副次評価項目などの結果からは一定の有効性が示唆されたと考えられ, 忍容性も良好であった。さらに, 前治療のメサラジン用量別の部分集団解析結果から, 本剤9 mg はメサラジンの前治療用量によらず有効性を示すことが期待される。

(3) 臨床試験成績を踏まえた日本人 UC 患者における有効性<sup>24)</sup>

国内第Ⅲ相試験において, アサコール<sup>®</sup>3,600 mg に対する本剤9 mg の非劣性は検証されなかった。ただし, 国内第Ⅲ相試験におけるアサコール<sup>®</sup>3,600 mg 群の投与後8週時の UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量は, 当初計画していた非劣性マージンの設定根拠から大きく乖離していたため, 非劣性試験としての分析感度が十分であるとはいえず, 当該試験成績のみで本剤の日本人における有効性を評価することは限界があると考えられた。そこで, 海外試験成績に基づき, 日本人に対する本剤の有効性を検討した。その結果, 日本人と外国人の UC 患者において有効性評価に影響を及ぼすような民族的要因が認められていないこと, 海外第Ⅲ相試験においてプラセボに対する本剤9 mg の優越性が検証されていることなどから, 軽症~中等症の日本人 UC 患者に対しても本剤の有効性が期待されると考えられた。なお, 国内第Ⅲ相試験の分析感度は十分でなく解釈に限りがあるものの, 本剤6 mg 群では認められなかった UCDAI 総スコアの減少が本剤

9 mg 群では一定程度認められることや, 副次評価項目の結果は, 日本人 UC 患者における本剤9 mg の有効性を支持するものであった。

#### 4. 臨床的位置づけ

UC の治療指針において, 軽症~中等症の UC 患者には, まず5-ASA 経口剤を使用し, 必要に応じて5-ASA・ステロイド局所製剤を併用, 5-ASA 不応・不耐であった場合には, 全身性の経口ステロイド製剤またはカロテグラストの使用が推奨されている<sup>1)</sup>。しかし, 全身性の経口ステロイド製剤での副作用や, 1日の服用回数・錠数が多く服薬アドヒアランスの低下が予想されることなど, これらの治療では問題点が存在する。本剤は, 全身性副腎皮質ステロイド剤と比較し全身性の副作用を軽減でき<sup>14)</sup>, また1日1回1錠の経口投与であるため, 服薬アドヒアランスの向上に寄与する利便性の高い製剤である。また, これまでの臨床試験成績から軽症~中等症の活動期 UC に対する有効性, ならびに5-ASA 経口剤への上乗せ治療効果が認められている。以上のことから, 本剤の臨床的位置づけは, UC の寛解導入におけるステロイド製剤の第一選択薬として, 主に軽症または中等症でも軽症に近い5-ASA 不応例や5-ASA 不耐例に対し, 5-ASA 経口剤へ上乗せ, あるいは5-ASA 経口剤の置き換えとして使用するレジメンが想定される。さらに, 他の UC 治療薬で部分的な有効性が得られたものの寛解導入に至らない患者において, 寛解導入のために本剤を上乗せし, 寛解導入を目指すレジメンも想定される。

実際に欧米の治療ガイドラインには軽症～中等症の活動期 UC に対する本剤の位置づけとして、「5-ASA 不耐または不応の成人患者に対する寛解導入を目的とした使用が考えられる」<sup>27)</sup> や「5-ASA 不応の成人患者に対する寛解導入を目的とした 5-ASA への追加使用が推奨される、全身性副腎皮質ステロイドの使用前に本剤の使用を検討する」<sup>28)</sup> と記載されている。

なお、本剤は副腎皮質ステロイド剤であり、長期の寛解維持効果が乏しいこと、長期投与により全身性の副作用が発現する懸念があることから、漫然と投与を継続しないよう注意が必要である。

## 5. ま と め

これまでの臨床成績より、本剤は軽症～中等症の活動期 UC 患者における寛解導入効果が認められている。従来の全身性副腎皮質ステロイドと比較し全身性作用に基づく副作用を軽減できることや、1日1回1錠の経口投与であり局所製剤と比べ利便性が良いことから、軽症～中等症の活動期 UC の寛解導入におけるステロイド製剤の第一選択薬としての使用が期待される薬剤である。

### 利益相反開示

川崎 藍, 太田拓巳, 武部隆宏: 持田製薬株式会社社員  
米嶋直道, 井村 太: フェリング・ファーマ株式会社社員  
日比紀文: 田辺三菱製薬株式会社, 武田薬品工業株式会社,  
サンド (アスペンジャパン) 株式会社, ヤンセンファーマ株式会社,  
ファイザー株式会社より講演料, アッヴィ合同会社,  
Activaid 株式会社, アルフレッサファーマ株式会社,  
EA ファーマ株式会社, 株式会社 JIMRO, ギリアドサイエンス株式会社,  
日本化薬株式会社, 日本イーライリリー株式会社,  
田辺三菱製薬株式会社, 持田製薬株式会社, ヤンセンファーマ株式会社,  
ファイザー株式会社, 武田薬品工業株式会社, フェリング・ファーマ株式会社,  
プリストルマイヤーズスクイブ株式会社より研究費・助成金等,  
キョーリン製薬, ゼリア新薬工業株式会社, ミヤリサン製薬,  
持田製薬株式会社, 株式会社 JIMRO より企業等が提供する寄附講座

### 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4年度改訂版(令和5年3月31日): 令和4年度分担研究報告書。
- 2) 井上拓也, 村野実之, 梅垣英次, 他: 日本臨牀 2012;

70 (suppl 1): 185-8.

- 3) Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, et al: Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; **106** (4): 590-9.
- 4) Yamazaki M, Chung H, Xu Y, et al: Trends in the prevalence and incidence of ulcerative colitis in Japan and the US. *Int J Colorectal Dis* 2023; **38** (1): 135.
- 5) 厚生労働省難病情報センターホームページ <http://www.nanbyou.or.jp> (2023年6月30日閲覧)
- 6) Murakami Y, Nishiwaki Y, Oba MS, et al: Estimated prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in Japan in 2014: an analysis of a nationwide survey. *J Gastroenterol* 2019; **54** (12): 1070-7.
- 7) Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, et al: Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis* 2012; **6** (10): 991-1030.
- 8) Singleton JW, Law DH, Kelley ML Jr, et al: National Cooperative Crohn's Disease Study: adverse reactions to study drugs. *Gastroenterology* 1979; **77** (4 Pt 2): 870-82.
- 9) Stein RB, Hanauer SB: Comparative tolerability of treatments for inflammatory bowel disease. *Drug Saf* 2000; **23** (5): 429-48.
- 10) Yang YX, Lichtenstein GR: Corticosteroids in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002; **97** (4): 803-23.
- 11) Hiraoka S, Fujiwara A, Toyokawa T, et al: Multicenter survey on mesalamine intolerance in patients with ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2021; **36** (1): 137-43.
- 12) Mikami Y, Tsunoda J, Suzuki S, et al: Significance of 5-Aminosalicylic Acid Intolerance in the Clinical Management of Ulcerative Colitis. *Digestion* 2023; **104** (1): 58-65.
- 13) Abdalla MI, Herfarth H: Budesonide for the treatment of ulcerative colitis. *Expert Opin Pharmacother* 2016; **17** (11): 1549-59.
- 14) Bonovas S, Nikolopoulos GK, Lytras T, et al: Comparative safety of systemic and low-bioavailability steroids in inflammatory bowel disease: Systematic review and network meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2018; **84** (2): 239-51.
- 15) Brunner M, Ziegler S, Di Stefano AFD, et al: Gastrointestinal transit, release and plasma pharmacokinetics of a new oral budesonide formulation. *Br J Clin Pharmacol* 2006; **61** (1): 31-8.
- 16) Sandborn WJ, Travis S, Moro L, et al: Once-daily budesonide MMX<sup>®</sup> extended-release tablets induce remission in patients with mild to moderate ulcerative colitis: results from the CORE I study. *Gastroenterology*

- 2012; **143** (5) : 1218-26.e2.
- 17) Travis SP, Danese S, Kupcinkas L, et al: Once-daily budesonide MMX in active, mild-to-moderate ulcerative colitis: results from the randomised CORE II study. *Gut* 2014; **63** (3) : 433-41.
- 18) 持田製薬社内資料. 海外第Ⅲ相試験 (コレチメント<sup>®</sup>錠 9 mg : 2023年6月26日承認, CTD 2.7.6.8 および 2.7.6.9)
- 19) 持田製薬社内資料. 海外第Ⅲb相試験 (コレチメント<sup>®</sup>錠 9 mg : 2023年6月26日承認, CTD 2.7.6.11)
- 20) Danese S, Hart A, Dignass A, et al: A multicentre prospective cohort study assessing the effectiveness of budesonide MMX<sup>®</sup> (Cortiment<sup>®</sup>MMX<sup>®</sup>) for active, mild-to-moderate ulcerative colitis. *United European Gastroenterol J* 2019; **7** (9) : 1171-82.
- 21) 持田製薬社内資料. 海外非介入試験 (コレチメント<sup>®</sup>錠 9 mg : 2023年6月26日承認, CTD 2.7.6.13)
- 22) 持田製薬社内資料. 国内第Ⅰ相試験 (コレチメント<sup>®</sup>錠 9 mg : 2023年6月26日承認, CTD 2.5.3.1.3 および 2.7.6.2)
- 23) 持田製薬社内資料. 国内第Ⅲ相試験 (コレチメント<sup>®</sup>錠 9 mg : 2023年6月26日承認, CTD 2.7.6.5)
- 24) コレチメント<sup>®</sup>錠 9 mg 審査報告書. (令和5年5月24日)
- 25) アサコール<sup>®</sup>錠 400 mg 添付文書. [2023年5月改訂 (第2版)]
- 26) リアルダ<sup>®</sup>錠 1200 mg 審査報告書. (平成28年8月17日)
- 27) Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, et al: Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis* 2017; **11** (7) : 769-84.
- 28) Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, et al: ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol* 2019; **114** (3) : 384-413.

## Clinical Features and Clinical Trial Results of Cortiment<sup>®</sup> 9 mg Tablet, an Enteric Coated Extended-Release Budesonide Preparation

### Summary

Budesonide is a synthesized glucocorticosteroid with potent local anti-inflammatory activity and low bioavailability. Its rectal form is available for the treatment of ulcerative colitis (UC). Cortiment<sup>®</sup> 9 mg is a once-daily oral tablet that was designed to release budesonide for a longer time throughout the colon with Multi Matrix System (MMX<sup>®</sup>) technology. Since receiving approval in the United States in 2013, Cortiment<sup>®</sup> has received approval in more than 75 countries and regions for the treatment of mild to moderate active UC. Based on its clinical results overseas and in Japan, Cortiment<sup>®</sup> 9 mg was approved by the Japanese Ministry of Health in June 2023 and launched in September 2023. As Cortiment<sup>®</sup> 9 mg showed a certain efficacy in patients with mild to moderate active UC that was refractory to treatment with 5-aminosalicylic acid (5-ASA) and features fewer systemic side effects than conventional glucocorticosteroids, this preparation might contribute to the induction therapy for 5-ASA refractory or intolerant UC patients without systemic steroid. Moreover, as it is a convenient oral formulation and release budesonide throughout the colon, it will provide a new treatment option for UC patients inappropriate for systemic corticosteroid due to its side effect or local corticosteroid due to patient's poor adherence or disease extent.

**Key words:** ulcerative colitis, Cortiment<sup>®</sup>, budesonide, Multi Matrix System (MMX<sup>®</sup>)