2.5　臨床に関する概括評価

ゼンタコート®カプセル 3mg

目次　　頁

	目次	2
	略語及び専門用語一覧表	6
2.5.1	製品開発の根拠	7
2.5.1.1	はじめに	7
2.5.1.2	開発の背景及び根拠	7
2.5.1.2.1	疾患の背景	7
2.5.1.2.2	軽度から中等度の活動期クローン病治療の現況	7
2.5.1.2.2.1	国内の現況	8
2.5.1.2.2.2	外国の現況	8
2.5.1.2.3	活動期クローン病治療としての D9421-C 開発の根拠	9
2.5.1.3	D9421-C の臨床開発プログラム	9
2.5.1.3.1	外国における D9421-C の開発状況	9
2.5.1.3.2	国内における D9421-C の開発状況	9
2.5.1.4	予測される治療効果	18
2.5.1.5	医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の遵守	19
2.5.2	生物薬剤学に関する概括評価	19
2.5.2.1	D9421-C 経口投与時のブデソニドの消化管吸収	19
2.5.2.2	D9421-C 投与時のブデソニドのバイオアベイラビリティ	21
2.5.2.3	食事の影響	22
2.5.2.4	生物薬剤学に関する結論	22
2.5.3	臨床薬理に関する概括評価	22
2.5.3.1	緒言	22
2.5.3.2	既提出資料の要約	23
2.5.3.3	健康成人における D9421-C の薬物動態	23
2.5.3.4	クローン病患者における D9421-C の薬物動態	24
2.5.3.5	薬物相互作用	24
2.5.3.6	薬力学	24
2.5.3.7	臨床薬理に関する結論	24
2.5.4	有効性の概括評価	25
2.5.4.1	評価資料とする臨床試験	25
2.5.4.1.1	有効性及び安全性評価に関する臨床試験	25
2.5.4.1.1.1	国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001 [5.3.5.1.1]）	25

2.5.4.1.1.2　国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002[5.3.5.1.2]）.....25
2.5.4.2　試験デザインの考察.....26
2.5.4.2.1　試験デザイン.....26
2.5.4.2.1.1　国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001[5.3.5.1.1]）の試験デザイン.....26
2.5.4.2.1.2　国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002[5.3.5.1.2]）の試験デザイン.....26
2.5.4.2.2　対象患者.....26
2.5.4.2.2.1　国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）.....26
2.5.4.2.2.2　国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）.....27
2.5.4.2.3　有効性の評価項目及び解析.....27
2.5.4.3　主な有効性の結果の考察.....29
2.5.4.3.1　有効性主要評価項目：投与 8 週後の寛解率.....29
2.5.4.3.1.1　国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001[5.3.5.1.1]）.....29
2.5.4.3.1.2　国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002[5.3.5.1.2]）.....29
2.5.4.3.2　有効性副次的評価項目.....30
2.5.4.3.2.1　国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）.....30
2.5.4.3.2.2　国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）.....30
2.5.4.3.3　人口統計学的特性及び他の基準値の特性の影響.....30
2.5.4.4　有効性の結論.....31
2.5.5　安全性の概括評価.....31
2.5.5.1　安全性の評価方法―評価項目及び解析.....31
2.5.5.2　主要な安全性の結果の考察.....34
2.5.5.2.1　有害事象プロファイル.....34
2.5.5.2.1.1　国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001[5.3.5.1.1]）.....34
2.5.5.2.1.2　国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002[5.3.5.1.2]）.....35
2.5.5.2.1.3　外国短期二重盲検試験.....36
2.5.5.2.2　糖質コルチコイド関連の有害事象.....38
2.5.5.2.2.1　国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001[5.3.5.1.1]）.....38
2.5.5.2.2.2　国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002[5.3.5.1.2]）.....38
2.5.5.2.2.3　外国短期二重盲検試験.....39
2.5.5.2.3　糖質コルチコイド関連の安全性の懸念に関する評価.....40
2.5.5.2.4　臨床検査.....41
2.5.5.2.4.1　国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001[5.3.5.1.1]）.....41
2.5.5.2.4.2　国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002[5.3.5.1.2]）.....41
2.5.5.2.4.3　外国短期二重盲検試験.....41
2.5.5.2.5　副腎機能抑制.....42
2.5.5.2.5.1　国内第Ⅰ相臨床試験（試験 D9421C00006[5.3.3.1.1]）.....42
2.5.5.2.5.2　外国臨床薬理試験.....42
2.5.5.2.5.3　国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001[5.3.5.1.1]）.....42
2.5.5.2.5.4　国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002[5.3.5.1.2]）.....42
2.5.5.2.5.5　外国短期二重盲検試験.....43
2.5.5.2.6　その他の安全性の評価.....43
2.5.5.2.7　外国の長期投与臨床試験における主な安全性の所見.....44
2.5.5.2.8　特別な患者集団及び状況下における安全性.....45

2.5.5.2.8.1　高齢者 45
2.5.5.2.8.2　安全性に関する性差 45
2.5.5.2.8.3　肝機能障害患者 45
2.5.5.2.8.4　妊娠及び授乳時の使用 45
2.5.5.2.8.5　過量投与 46
2.5.5.2.9　製造販売後の使用経験 46
2.5.5.3　安全性に関する結論 46
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 47
2.5.6.1　ベネフィットの要約 47
2.5.6.2　安全性及び忍容性の要約 48
2.5.6.2.1　クローン病患者を対象とした臨床試験における安全性及び忍容性 48
2.5.6.2.2　糖質コルチコイド関連の安全性の懸念の評価 52
2.5.6.2.2.1　副腎抑制の薬力学評価 52
2.5.6.2.2.2　その他の安全性評価の結果 52
2.5.6.3　活動期クローン病における D9421-C のベネフィットとリスクに関する結論 53
2.5.6.4　予定される投与 54
2.5.6.4.1　予定される効能・効果 54
2.5.6.4.2　予定される用法・用量 54
2.5.7　参考文献 55

表目次

表 1　D9421-C 臨床データパッケージの一覧表 12
表 2　健康成人及びクローン病患者に D9421-C を経口投与したときの消化管通過時間（算術平均±標準偏差）（試験 08-0204 [5.3.1.1.1]） 20
表 3　健康成人及びクローン病患者に D9421-C を経口投与したときの消化管各部位におけるブデソニドの吸収率（算術平均±標準偏差）（試験 08-0204 [5.3.1.1.1]） 20
表 4　健康成人に D9421-C を経口投与したときの消化管の各部位からのブデソニドの吸収における食事の影響（算術平均±標準偏差）（試験 08-3029 [5.3.1.1.2]） 22
表 5　有効性についての部分集団解析 28
表 6　国内第Ⅲ相臨床試験での投与 8 週後の寛解率（LOCF）（試験 D9423C00001、FAS） 29
表 7　国内第Ⅱ相臨床試験での投与 8 週後の寛解率（LOCF）（試験 D9421C00002、FAS） 29
表 8　活動期クローン病患者を対象とした短期二重盲検臨床試験 7 試験の安全性評価項目と評価時期 33

表 9　国内第Ⅲ相臨床試験における主な有害事象（いずれかの投与群において 2 例以上で発現した事象）（試験 D9423C00001、安全性解析対象集団）.....35
表 10　国内第Ⅱ相臨床試験における主な有害事象（いずれかの投与群において 2 例以上で発現した事象）（試験 D9421C00002、安全性解析対象集団）.....36
表 11　外国短期二重盲検試験 5 試験[a]における主な有害事象（投与群のいずれかで発現率 5%以上）.....37
表 12　国内第Ⅱ相臨床試験における糖質コルチコイド関連有害事象（報告された有害事象事象から抽出）（試験 D9421C00002、安全性解析対象集団）.....39
表 13　活動期クローン病患者を対象とした外国短期二重盲検試験[a]における糖質コルチコイド関連有害事象（チェックリストにより収集）.....40
表 14　国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）における朝の血漿中コルチゾール値が正常範囲内であった患者の割合.....43
表 15　外国短期二重盲検試験における投与 8 週後に朝の血漿中コルチゾール値が正常範囲内であった患者の割合*.....43
表 16　クローン病患者を対象とした臨床試験における D9421-C 9 mg/日の安全性プロファイル.....49
表 17　クローン病患者を対象とした外国の D9421-C 比較試験における主な有害事象（D9421-C 9 mg/日群で発現率 5%以上）：プラセボ群との比較.....51

図目次

図 1　D9421-C 臨床データパッケージ.....11
図 2　D9421-C 及びブデソニド原末カプセルを経口投与したときの消化管各部位におけるブデソニドの吸収率（算術平均及び標準偏差、n=6）（試験 08-3029 [5.3.1.1.2]）.....21

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
ACTH	Adrenocorticotropic Hormone：副腎皮質刺激ホルモン
AUC	Area Under the Plasma Concentration Curve from Time Zero to Infinity after Dosing：投与後無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24h}$	Area Under the Plasma Concentration Curve from Time Zero to 24 hours after Dosing：投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
bid	bis in die：1 日 2 回
CDAI	Crohn’s Disease Activity Index：クローン病活動性指数
CL	Total Clearance：全身クリアランス
C_{max}	Maximum Plasma Concentration：最高血漿中濃度
CRP	C-Reactive Protein：C 反応性蛋白質
CYP	Cytochrome P450：チトクローム P450
D9421-C	Budesonide Modified-Release Capsules：ブデソニド腸溶性徐放顆粒を充填したカプセル
DHEA-S	Dehydroepiandrosterone-sulfate：デヒドロエピアンドロステロンサルフェート
F	Bioavailability：バイオアベイラビリティ
FAS	Full Analysis Set：最大の解析対象集団
^{2}H	Deuterium：重水素
^{3}H	Tritium：トリチウム
IBD	Inflammatory Bowel Disease：炎症性大腸炎
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
ICH	International Conference on Harmonisation：日米 EU 医薬品規制調和国際会議
^{111}In	^{111}Indium：^{111}インジウム
LLT	Lower Level Terms：下層語
LOCF	Last Observation Carried Forward
MAT	Mean Absorption Time：平均吸収時間
MRT	Mean Residence Time：平均滞留時間
qd	quaque die：1 日 1 回
QOL	Quality of Life：生活の質
$t_{½}$	Elimination Half-Life：消失半減期
t_{max}	The Time (Observed Time Point) of C_{max}：最高血漿中濃度到達時間
^{99m}Tc	^{99m}Technetium：^{99m}テクネチウム
V/F	Apparent Volume of Distribution：見かけの分布容積
V_{ss}	Volume of Distribution at Steady-State：定常状態分布容積
5-ASA	5-aminosalicylic acid：5-アミノサリチル酸

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 はじめに

ブデソニドは、局所で強力な抗炎症作用を示すが全身性の作用は弱いという特徴を有する糖質コルチコイドである。ブデソニド吸入製剤が喘息治療薬として最初に 1981 年に英国で承認され、日本では 1999 年に承認され、世界で広く使用されている。

D9421-C（外国での販売名：ENTOCORT®）は、ブデソニドを含有する腸溶性徐放顆粒を充填した硬カプセル剤であり、回腸又は上行結腸に病変を有するクローン病の治療を目的とした経口製剤である。D9421-C は 1995 年 3 月にスウェーデンで最初に承認され、米国では 2001 年 10 月に回腸又は上行結腸に病変を有する軽度から中等度の活動期クローン病の治療薬として承認された。

D9421-C は外国において回腸又は上行結腸に局在するクローン病の寛解導入と寛解維持の 2 つの効能・効果で使用されており、2015 年 4 月末現在、35 ヵ国以上で承認されている。

2.5.1.2 開発の背景及び根拠

2.5.1.2.1 疾患の背景

クローン病は原因不明の、免疫が関連する消化管の慢性炎症性疾患である。主として小腸下部（回腸）及び大腸（右結腸）に生じることが多いが、口から肛門までの消化管いずれの部位でも発生する可能性がある。

クローン病は消化管の粘膜に慢性の炎症又は潰瘍を引き起こし、腹痛及び下痢を生じる。直腸出血、体重減少、発熱も発現することがあり、出血は貧血に至るほど重度で持続する場合がある。

また、クローン病で生じた瘻が消化管を突き抜け、膀胱、膣、皮膚等の隣接組織にまで至ることがあり、瘻孔からの感染をきたしやすく多くの場合手術が行われる。関節痛、栄養不良、皮膚疾患、腎結石、胆石及び眼や口の炎症等の腸外及び全身性の合併症を伴うこともある。更に、狭窄、穿孔、膿瘍、腹膜炎及び出血等の重篤で生命を脅かす消化管合併症に進展することがあり、クローン病の患者の死亡率は同世代のそれと比べ有意に高い傾向が認められる（Canavan et al 2007）。

クローン病は年齢を問わず発病するが、主として若年層の疾患であり、大半が 30 歳前に発症する。日本におけるクローン病の患者数は、特定疾患医療受給者証交付件数でみると近年急激に増加しており、2013 年度は約 40000 人と報告されている（平成 25 年度 衛生行政報告例）。

2.5.1.2.2 軽度から中等度の活動期クローン病治療の現況

クローン病はしばしば、生涯治療を要し、手術も必要なことがあり、日常生活に対する影響が大きく、患者の生活の質（QOL）をかなり低下させる。現在のところ、クローン病を根治させる治療法はない。そのため、治療の目的は炎症反応の抑制、組織の治癒、症状の軽減となる。

2.5.1.2.2.1 国内の現況

クローン病治療指針（渡辺 2014）及びクローン病診療ガイドライン（渡辺 2011）では、栄養療法を治療の基本とし、薬物治療としては、メサラジン製剤、糖質コルチコイド、免疫抑制剤、抗ヒト TNF-αモノクローナル抗体製剤等が推奨されている。しかし、栄養療法は食事制限等により患者の生活の質（QOL）を低下させるため、QOL を低下させない治療法が望まれている。

軽度から中等度の活動期クローン病の薬物治療においてメサラジン製剤は有効かつ安全な薬剤とされているが、その寛解導入効果は D9421-C 等の糖質コルチコイドよりも劣るとされている（Hanauer 2004、Thomsen et al 1998）。クローン病の病態は多彩で患者により薬剤反応性も異なるため（城 他 2004）、必要に応じてより高い効果が得られる糖質コルチコイドや免疫抑制剤が使用される。糖質コルチコイドとしては、国内においてプレドニゾロンが汎用されているが、副腎皮質機能低下や満月様顔貌、ざ瘡、男性型多毛症等、その全身性作用に伴う副作用が問題となっている。免疫抑制剤は重篤な副作用が懸念され、使用が制限されている。また、抗ヒト TNF-α モノクローナル抗体製剤は、全例に有効ではなく、効果が認められた症例においてもその後効果が減弱することが報告されている。更に結核、敗血症を含む重篤な感染症や脱髄疾患の悪化等、重度の副作用のためその使用は既存治療に効果不十分な場合に制限されている（レミケード®添付文書. 2015、ヒュミラ®皮下注添付文書. 2015）。

クローン病診療ガイドライン（渡辺 2011）でも、治療指針（渡辺 2014）と同様、糖質コルチコイドは寛解導入効果に優れており、中等度以上の症例や軽症でもメサラジン製剤に反応しない活動性症例に適応となる旨のステートメントが掲載されており、これらステートメントは推奨グレードも高く根拠となった文献情報のエビデンス・レベルも高い。その他、特記すべきこととして、クローン病診療ガイドライン（渡辺 2011）では、軽症あるいは中等症例の寛解導入に全身性副作用を軽減したブデソニド 9 mg/日の投与が有効であることにも言及されている。

2.5.1.2.2.2 外国の現況

炎症性大腸炎（IBD）の薬物治療に関する American Gastroenterological Association Institute のガイドラインによれば、回腸から上行結腸に病変を有する軽度から中等度のクローン病患者に対しては D9421-C の使用を第一選択薬として推奨している（Lichtenstein et al 2006）。プレドニゾロン等の通常の糖質コルチコイドは、一般的に D9421-C で効果のなかった中等度から重度の患者に使用すべきと述べられている。プレドニゾロン等の全身性糖質コルチコイド治療は症状のコントロールに有効であるが、多くの患者で糖質コルチコイド治療への抵抗性や依存性を示す。このような患者に対して、このガイドラインでは免疫抑制剤及び抗ヒト TNF-αモノクローナル抗体製剤の使用を推奨しており、これらの薬剤の有効性、使用法について解説されている。

また European Crohn’s and Colitis Oraganisation においても、クローン病に対し同様の治療が解説されており、回盲部周辺に病変を有する軽度から中等度のクローン病患者においては D9421-C の 1 日 9 mg 投与を推奨している（Travis et al 2006）。

以上のとおり、D9421-C は米国及び欧州のガイドラインにおいて、回腸から上行結腸に病変を有する軽度から中等度のクローン病患者の治療薬として推奨されている薬剤である。海外においては 15 年以上前から使用されており、平均 1 日用量を WHO による 1 日規定量である 9 mg と想定した場合、上市から 2015 年 4 月末までの推定納入量から算出した曝露量は約 3 億 900 万投与日である。

2.5.1.2.3 活動期クローン病治療としての D9421-C 開発の根拠

活動期クローン病の現在の知見及び全身性糖質コルチコイドの安全性プロファイルから、以下の特徴を有する改善された治療薬が期待される。1）炎症部位において局所的作用を示す、2）バイオアベイラビリティ（F）が低い、3）副腎皮質機能抑制作用が小さい、4）他の器官系並びに代謝機能に対する影響が小さいか全くない、5）有効性が既存の全身性糖質コルチコイドと同程度である。ブデソニドはこれらの望ましい特徴を示す新しいタイプの糖質コルチコイドで最も広範に評価されている薬剤である。

ブデソニドは局所において強力な抗炎症作用を示し、また初回通過代謝により高い割合で不活性代謝物に代謝されるため低い F を示す。D9421-C はこのブデソニドの特性を生かして開発された製剤であり、活動期クローン病治療において全身性糖質コルチコイドと有効性はほぼ同じで、全身性の有害事象や副腎機能抑制を生じる可能性が低いと考えられた。

2.5.1.3 D9421-C の臨床開発プログラム

2.5.1.3.1 外国における D9421-C の開発状況

活動期クローン病の寛解導入及び寛解維持の適応取得を目的として、臨床試験が実施された。その結果、以下の知見が得られ、D9421-C は軽度から中等度の活動期クローン病に対し有効かつ安全な薬剤と考えられた。

- D9421-C を経口投与後、有効成分ブデソニドの 50%～70%が回腸から上行結腸（治療標的部位）に送達された。
- ブデソニドは初回通過代謝を受ける割合が高く、D9421-C の F は 10～20%と低かった。
- 軽度から中等度のクローン病患者において D9421-C 9 mg/日 8 週間投与後の寛解率（クローン病活動指数（CDAI スコア）≦150 を示した患者の比率）は 42%～69%であった。その効果は、プラセボ群あるいはメサラジン群より有意に高く、プレドニゾロン群とほぼ同程度であった。
- D9421-C はプラセボと比較して血漿中コルチゾール値の低下を引き起こすが、その程度はプレドニゾロンよりはるかに小さかった。
- D9421-C 9 mg/日投与における糖質コルチコイド関連の有害事象発現頻度は、プレドニゾロンに比べて有意に低かった。

2.5.1.3.2 国内における D9421-C の開発状況

外国における開発状況を踏まえ、国内においても、回腸又は上行結腸に病変を有する軽度から中等度の活動期クローン病の治療薬として D9421-C の開発を計画するに至った。

通常、日本人における用法・用量及び効能・効果を設定するにあたっては、臨床第 I 相試験に続いて用量設定試験並びに既存薬との比較試験が必要となるが、開発計画当時、クローン病患者が約 2 万人と限られていた国内においては、外国での臨床試験と同様に数百例規模の試験を実施することは困難と考えられた。一方、外国では D9421-C の至適用量（9 mg/日）、並びに標準薬であるメサラジン製剤及びプレドニゾロンに対する D9421-C の有用性が確認されており、さらに長期投与を含む多くの臨床試験により D9421-C の有効性及び安全性が確認されていた。

D9421-C は局所作用が主で全身作用が少ないことから、初回通過代謝等の内因性要因の影響が少ないと考えられ、また、本薬の有効成分であるブデソニドの抗炎症作用は日本人と欧米人で差がないことは気管支喘息患者に対するブデソニド吸入製剤で確認されていた。

クローン病の病態、診断基準、予後及び治療法の評価方法についても国内と外国で同様であった。

日本人クローン病患者が少数例であること、及び国内におけるプラセボ対照及び実薬対照とした大規模な臨床試験の実施が困難であることから、国内での D9421-C の開発に際し、当初は、[redacted]で開発を進めることとした。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、アストラゼネカ株式会社は D9421-C の国内開発について医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構（当時）と[redacted]相談を実施した。その結果を受け、[redacted]、[redacted]を実施することとした。

第 I 相臨床試験（試験 D9421C00001[5.3.3.1.1]）は、初回治験届を 20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日に提出し、3 用量（3、9、15 mg）の単回経口投与並びに 2 用量（9、15 mg）の反復経口投与時の安全性及び薬物動態を検討する計画であった。2 用量の単回投与が終了し 3 用量目の投与が予定されていた 20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日、アストラゼネカ株式会社は当該試験に使用していた治験薬の有効成分ブデソニドがウシ脊柱骨を含む動物由来原料（以下、ウシ等由来原料）から合成されていたとの報告をスウェーデン本社から受け、牛海綿状脳症（BSE）の危険性を考慮して、試験を中止した。その後、ウシ等由来原料を含まないブデソニドを用いて改めて第 I 相試験（試験 D9421C00006[5.3.3.1.1]）を実施した。試験 D9421C00001 と試験 D9421C00006 の被験者背景及び薬物動態的特徴が類似していたことから、試験 D9421C00001 と試験 D9421C00006 のデータを合わせて安全性評価、全般的薬物動態的評価及びその他の評価を行うことは妥当と考えた。これら日本人を対象とした第 I 相試験では、D9421-C 1 日 1 回 15 mg までの単回又は反復投与による安全性上の問題は認められなかった。

日本人被験者における[redacted]、20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、医薬品医療機器総合機構）と医薬品[redacted]相談を行い、助言に従い、臨床開発計画に反映して、軽度から中等度の活動期クローン病日本人患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002[5.3.5.1.2]）を実施した。

外国臨床試験では栄養療法、メサラジン製剤等のクローン病治療法の併用されていない患者を対象としたが、国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）では国内の医療実態を考慮して、対象患者を栄養療法、スルファサラジン、メサラジン製剤投与中の患者も組入れ可とし、治験薬投与期間中もその治療法を継続することとした。

D9421C00002 試験では栄養療法及びメサラジンによる治療によっても活動期の病態を有しているクローン病患者が多く組み入れられ、治験薬投与期間中も併用可としたが、D9421-C は 9 mg 1 日 1 回及び 15 mg 1 日 1 回はプラセボとの比較で、寛解率で有意水準には達しなかったものの、いずれもプラセボの 2 倍以上の寛解率を示し、他の有効性評価項目においても D9421-C による改善がみられた。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日、医薬品医療機器総合機構と医薬品[redacted]相談を行い、[redacted]を提示し、[redacted]について協議した。D9421C00002 試験では、全ての有効性評価項目において、D9421-C 9 mg 群と 15 mg 群は、数値的にはプラセボ群に比較して優れていたが、各用量群ともにプラセボ群に対して統計学的に有意な差は認められなかった。このことから、[redacted]、また[redacted]ため、[redacted]との見解が示された。

その後、2010 年 12 月 13 日付の厚生労働省医政局研究開発振興課及び医薬食品局審査管理課からの D9421-C の開発要請に基づき、回腸又は上行結腸に病変を有する軽度から中等度の活動期ク

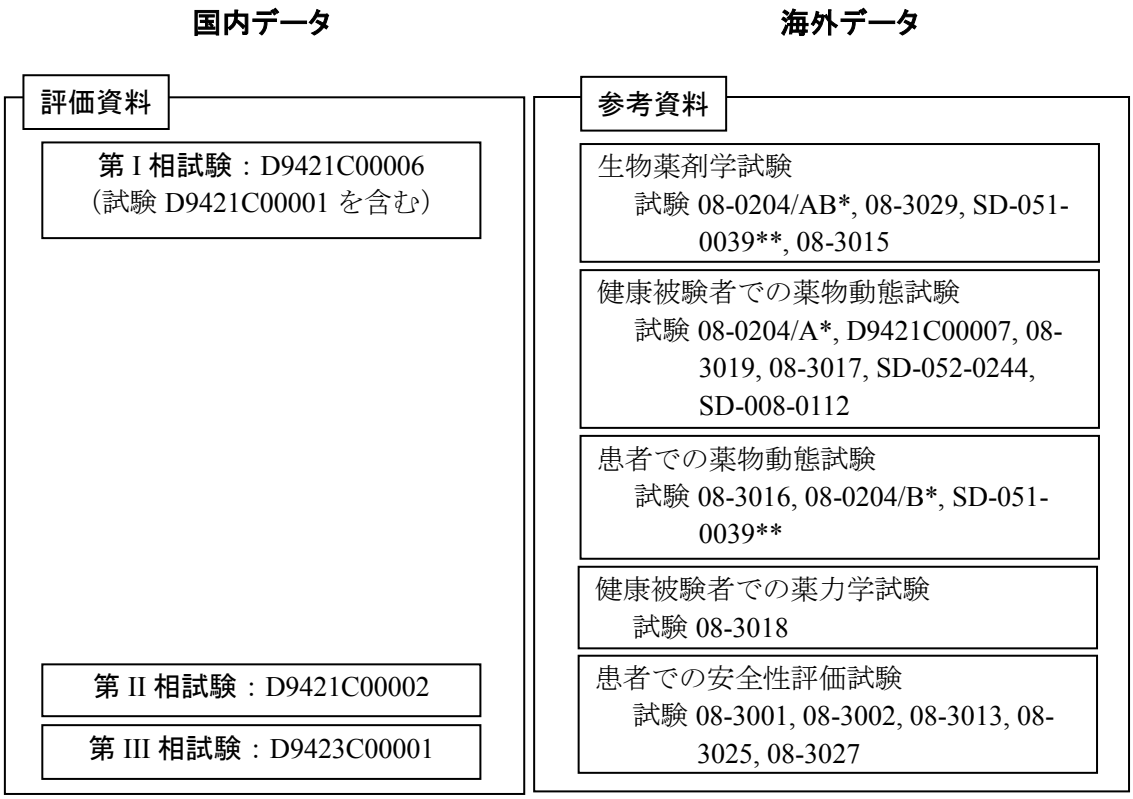
ローン病患者を対象として、D9421C00002 試験成績を基に設定した D9421-C 9 mg を 1 日 1 回投与したときの有効性及び安全性をメサラジン 1 g 1 日 3 回投与と比較検討する無作為化多施設共同並行群間二重盲検第Ⅲ相試験（試験 D9423C00001[5.3.5.1.1]）を国内で実施した。

D9423C00001 試験は 2014 年 9 月に終了し、本試験において、D9421-C 9 mg のメサラジン 3 g に対する非劣性が検証され、糖質コルチコイド関連有害事象の発現も少なく、安全性において特に問題が認められなかった。

また、試験に組入れられた被験者数自体が少なかったが、D9421C00002 試験では栄養療法やメサラジンによっても寛解が得られていないクローン病患者に対しても、それらの療法と併用した場合も D9421-C 9 mg 1 日 1 回は有効性を示すことが示唆された。さらに、QOL 評価尺度である IBDQ に関しては D9423C00001 試験及び D9421C00002 試験いずれの試験においても改善がみられた。

以上を踏まえ、国内臨床試験成績を評価資料とし、海外で実施された臨床試験成績を D9421-C の安全性を支持するための参考資料とする以下の臨床データパッケージ（図 1、表 1 ）にて D9421-C の承認申請を行うこととした。申請に用いる臨床データパッケージの概念図を図 1 に示す。

図 1　　D9421-C 臨床データパッケージ



*08-0204/A：白人健康成人における D9421-C 投与時のブデソニドの吸収部位及び吸収量

08-0204/B：白人クローン病患者における D9421-C 投与時のブデソニドの吸収部位及び吸収量

**活動期クローン病患者における絶食時及び高脂肪食直後 D9421-C 投与における薬物動態を検討した試験

D9421-C の臨床データパッケージの試験一覧を表 1 に示す。

表 1　　D9421-C 臨床データパッケージの一覧表

試験/資料番号 実施国・地域 施設数	試験の表題/ 試験デザイン	治験薬/ 用法・用量	投与期間/ 投与スケジュール	割付け例数 (安全性評価例) 性別(男/女)	年齢（歳） （範囲）
評価資料					
健康被験者での薬物動態試験					
D9421C00001 及び D9421C00006 [5.3.3.1.1] 日本 1 施設	日本人健康男性被験者を対象として、D9421-C の単回及び反復経口投与時の安全性及び薬物動態を検討する無作為化、単盲検、プラセボ対照、単一施設、用量漸増、第 I 相試験	D9421-C 3、9、15 mg 及びプラセボを単回経口投与 D9421-C 9、15 mg 及びプラセボを反復経口投与	空腹時単回投与 空腹時 5 日間投与	20 (20) (20/0) 20 (20/0)	21-30 21-33
患者での有効性と安全性試験 ・短期二重盲検試験					
D9423C00001 [5.3.5.1.1] 日本 29 施設	クローン病患者を対象として、D9421-C 9 mg 1 日 1 回経口投与したときの有効性及び安全性をメサラジン 1 g 1 日 1 回経口投与したときと比較する無作為化、多施設共同、並行群間、第Ⅲ相二重盲検試験	・D9421-C 9 mg qd ・メサラジン 1 g tid	計 10 週 漸減期間： 2 週間	112 (112) (80/32)	16-77
D9421C00002 [5.3.5.1.2] 日本 21 施設	日本人クローン病患者を対象として、D9421-C 9 mg 及び 15 mg を 1 日 1 回経口投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較する無作為化、多施設共同、並行群間、第Ⅱ相二重盲検試験	・D9421-C 9 mg qd ・D9421-C 15 mg qd ・プラセボ	計 10 週 漸減期間： 2 週間	77 (77) (55/22)	18-67

表 1　　D9421-C 臨床データパッケージの一覧表

試験/資料番号 実施国・地域 施設数	試験の表題/ 試験デザイン	治験薬/ 用法・用量	投与期間/ 投与スケジュール	割付け例数 (安全性評価例) 性別(男/女)	年齢（歳） （範囲）
参考資料					
生物薬剤学試験					
08-0204 [5.3.1.1.1] スウェーデン 1 施設（パート B）	クローン病患者におけるブデソニド腸溶性徐放顆粒の薬物動態と消化管移行（オープン）	放射性インジウム（^{111}In）標識顆粒 0.5 g を含む D9421-C 18 mg を単回経口投与 重水素（$^{2}H_{8}$）標識ブデソニド水溶液 0.5 mg を単回静脈内持続投与	単回投与 2 回	6 (6) (3/3)	21-63
08-0204 [5.3.1.1.1] スウェーデン 2 施設（パート A）	健康被験者におけるブデソニド腸溶性徐放顆粒の薬物動態と消化管移行（オープン）	^{111}In 標識顆粒 0.5 g を含む D9421-C 18 mg を単回経口投与 $^{2}H_{8}$ 標識ブデソニド水溶液 0.5 mg を単回静脈内持続投与	単回投与 2 回	8 (8) (8/0)	40-65
08-3029 [5.3.3.1.2] スウェーデン 1 施設	健康被験者での朝食前又は朝食後ブデソニド CIR カプセル投与における消化管移行と薬物動態（オープン、無作為クロスオーバー）	^{111}In 標識 D9421-C 4.5 mg を単回経口投与 対照：$^{2}H_{8}$ 標識ブデソニド原末カプセル 4.5 mg を単回経口投与	単回投与	6 (6) (6/0)	43-56
SD-051-0039 [5.3.1.1.4] オランダ 1 施設	活動期クローン病患者における絶食時及び高脂肪朝食後ブデソニド CIR カプセル投与における薬物動態	D9421-C 9 mg を単回経口投与 $^{2}H_{8}$ 標識ブデソニド水溶液 0.5 mg を単回静脈内持続投与	単回投与 2 回	8 (8) (4/4)	24-50
08-3015 [5.3.1.1.3] スウェーデン 1 施設	ブデソニド原末カプセルと静脈内投与を対照としたブデソニド回腸溶出カプセルのバイオアベイラビリティ	D9421-C 9 mg を単回経口投与 ブデソニド原末カプセル 9 mg を単回経口投与 ブデソニド水溶液 0.5 mg を単回静脈内持続投与	単回投与	12 (12) (7/5)	21-44

表 1　　D9421-C 臨床データパッケージの一覧表

試験/資料番号 実施国・地域 施設数	試験の表題/ 試験デザイン	治験薬/ 用法・用量	投与期間/ 投与スケジュール	割付け例数 (安全性評価例) 性別(男/女)	年齢（歳） （範囲）
健康被験者での薬物動態試験					
08-0204 [5.3.1.1.1]	生物薬剤学試験参照 [5.3.1.1.1]				
D9421C00007 *[5.3.3.1.2] ドイツ 1 施設	白人健康成人男性被験者を対象として、D9421-C（Entocort® カプセル）の単回及び反復経口投与時の薬物動態を検討するオープン、非無作為化、非対照、単一施設、1 期第 I 相試験	D9421-C 9 mg を反復経口投与	空腹時 5 日間投与	7 (7) (7/0)	26-41
08-3019 *[5.3.3.1.3] スウェーデン 1 施設	健康被験者におけるブデソニド CIR カプセル反復投与後の用量比例性（オープン）	D9421-C 3、9 及び 15 mg を反復経口投与	5 日間投与、3 期	13 (13) (5/8)	22-33
08-3017 [5.3.3.4.3] スウェーデン 1 施設	健康被験者におけるブデソニドとオメプラゾールの相互作用の検討（二重盲検、無作為化、クロスオーバー、プラセボ対照）	D9421-C 9 mg を単回経口投与 オメプラゾール 20 mg を反復経口投与 オメプラゾールに対するプラセボを反復経口投与	12 週間以上の間隔で 6 日投与、2 期	13 (13) (6/7)	21-42
SD-052-0244 [5.3.3.4.1] スウェーデン 1 施設	ブデソニドのバイオアベイラビリティに対するグレープフルーツジュースの影響	D9421-C 3 mg を単回経口投与 ブデソニド原末カプセル 3 mg を単回経口投与 $^{2}H_{8}$ 標識ブデソニド水溶液 0.2 mg を単回静脈内投与	単回投与	8 (8) (8/0)	24-42

表 1　　D9421-C 臨床データパッケージの一覧表

試験/資料番号 実施国・地域 施設数	試験の表題/ 試験デザイン	治験薬/ 用法・用量	投与期間/ 投与スケジュール	割付け例数 (安全性評価例) 性別(男/女)	年齢（歳） （範囲）
SD-008-0112 [5.3.3.4.2] スウェーデン 1 施設	経口避妊薬服用者におけるブデソニドとプレドニゾロンの血漿中濃度（プラセボ対照、無作為化、2 群並行、単盲検）	D9421-C 4.5 mg を反復経口投与 プレドニゾロン錠 20 mg を反復経口投与 D9421-C 及びプレドニゾロンに対するプラセボを反復経口投与	7 日間	40 (40) (0/40)	19-38
患者での薬物動態試験					
08-3016 *[5.3.3.2.1] スウェーデン、 オランダ 2 施設	患者におけるブデソニド CIR 4.5 mg カプセル単回投与及び 1 日 2 回反復投与後の薬物動態（オープン）	D9421-C 9 mg/日を 8 週間反復経口投与 D9421-C 4.5 mg を 2 週間反復経口投与	10 週間	18 (18) (10/8)	17-70
08-0204 [5.3.1.1.1]	生物薬剤学試験参照				
SD-051-0039 [5.3.1.1.4]	生物薬剤学試験参照				
健康被験者での薬力学試験					
08-3018 [5.3.4.1.1] スウェーデン 1 施設	反復投与におけるプレドニゾロンと比較したブデソニド CIR カプセルの全身性作用（二重盲検、無作為化、クロスオーバー、プラセボ対照）	D9421-C 及びプレドニゾロンに対するプラセボを反復経口投与 D9421-C： 3 mg、4.5 mg × 2、9 mg、15 mg を反復経口投与 プレドニゾロン 20 mg を反復経口投与	8 週間以上の間隔で 5 日投与、6 期	24 (24) (12/12)	21-52
患者での有効性と安全性試験 ・短期二重盲検試験					
08-3001 [5.3.5.1.3] カナダ 27 施設	クローン病におけるプラセボ対照ブデソニド用量設定試験（無作為化、プラセボ対照、4 群並行群間、二重盲検）	・D9421-C 15 mg bid ・D9421-C 4.5 mg bid ・D9421-C 7.5 mg bid ・プラセボ	計 10-12 週間 漸減期間 ：2～4 週	258 (258) (97/161)	17-66

表 1　　D9421-C 臨床データパッケージの一覧表

試験/資料番号 実施国・地域 施設数	試験の表題/ 試験デザイン	治験薬/ 用法・用量	投与期間/ 投与スケジュール	割付け例数 (安全性評価例) 性別(男/女)	年齢（歳） （範囲）
08-3025[5.3.5.1.6] 米国 27 施設	活動期クローン病に対するプラセボ対照の D9421-C 1 日 1 回投与及び 1 日 2 回投与比較試験（無作為化、プラセボ対照、3 群並行群間、二重盲検）	･D9421-C 9 mg qd ･D9421-C 4.5 mg bid ･プラセボ	計 10 週 漸減期間： 2 週間	200 (200) (72/128)	18-73
08-3002[5.3.5.1.4] ヨーロッパ 11 施設	活動期回盲部クローン病に対する D9421-C とプレドニゾロンの比較試験（無作為化、プラセボ対照、2 群並行群間、二重盲検）	･D9421-C 9 mg qd ･プレドニゾロン 40 mg qd (5 mg qd まで漸減)	計 10 週 漸減期間： 2 週間	176 (175) (67/108)	18-85
08-3013[5.3.5.1.5] ヨーロッパ、 オーストラリア、 ニュージーランド 26 施設	活動期クローン病に対する経口 D9421-C 1 日 1 回投与、1 日 2 回投与と経口プレドニゾロン 1 日 1 回投与の比較試験（無作為化、3 群並行群間、二重盲検）	･D9421-C 9 mg qd ･D9421-C 4.5 mg bid ･プレドニゾロン 40 mg qd	計 12 週間 漸減期間： 4 週間	178 (177) (72/105)	17-71
08-3027[5.3.5.1.7] ヨーロッパ、 南アフリカ、 オーストラリア 25 施設	活動期クローン病患者を対象とした D9421-C とメサラジン徐放錠との比較試験（無作為化、2 群並行群間、二重盲検）	･D9421-C 9 mg qd ･メサラジン 2 g bid	16 週間	182 (181) (58/123)	18-67
･長期投与試験：寛解維持試験					
08-3003[**] カナダ 23 施設	クローン病に対する経口ブデソニドの維持療法（無作為化、プラセボ対照、3 群並行群間、二重盲検）	･D9421-C 6 mg qd ･D9421-C 3 mg qd ･プラセボ	12 ヵ月	105 (104) (41/63)	19-63

表 1　　D9421-C 臨床データパッケージの一覧表

試験/資料番号 実施国・地域 施設数	試験の表題/ 試験デザイン	治験薬/ 用法・用量	投与期間/ 投与スケジュール	割付け例数 (安全性評価例) 性別(男/女)	年齢（歳） （範囲）
08-3004** ヨーロッパ 11 施設	クローン病に対する経口ブデソニドの維持療法 （無作為化、プラセボ対照、3 群並行群間、二重盲検）	・D9421-C 6 mg qd ・D9421-C 3 mg qd ・プラセボ	12 ヵ月	90 (88) (36/52)	18-71
08-3014** ヨーロッパ、 オーストラリア 20 施設	クローン病に対する経口ブデソニドの維持療法 （無作為化、プラセボ対照、3 群並行群間、二重盲検）	・D9421-C 6 mg qd ・D9421-C 3 mg qd ・プラセボ	12 ヵ月	75 (74) (33/41)	17-71
08-3046** 米国 22 施設	クローン病に対する経口 D9421-C の維持療法 （無作為化、プラセボ対照、2 群並行群間、二重盲検）	・D9421-C 6 mg qd ・プラセボ	12 ヵ月	110 (110) (41/69)	18-73
・長期投与試験：特殊条件下での試験					
08-3008** ヨーロッパ 13 施設	クローン病に対する経口ブデソニドの術後再発防止比較試験 （無作為化、プラセボ対照、2 群並行群間、二重盲検）	・D9421-C 6 mg qd ・プラセボ	12 ヵ月	129 (129) (62/67)	17-81
08-3038** ヨーロッパ、 南アフリカ、 イスラエル 24 施設	プレドニゾロン依存性クローン病患者を対象とした D9421-C 投与試験 （無作為化、プラセボ対照、2 群並行群間、二重盲検）	・D9421-C 6 mg qd ・プラセボ	16～22 週	118 (118) (48/70)	18-71
BU-008-0005** ヨーロッパ 37 施設	クローン病患者を対象とした用量固定及び可変のブデソニド投与における寛解維持比較試験 (無作為化、二重盲検、2 群並行群間)	・D9421-C 可変用量 (3～6 mg qd) ・D9421-C 固定用量 (6 mg qd)	52 週	143 (142) (56/86)	18-76

表 1　　D9421-C 臨床データパッケージの一覧表

試験/資料番号 実施国・地域 施設数	試験の表題/ 試験デザイン	治験薬/ 用法・用量	投与期間/ 投与スケジュール	割付け例数 (安全性評価例) 性別(男/女)	年齢（歳） （範囲）
08-3039** ヨーロッパ、 イスラエル 35 施設	クローン病患者を対象とした D9421-C 及びプレドニゾロン投与療法における骨密度、骨代謝障害及び骨粗鬆症への影響 (無作為化、オープン、2 群並行群間)	･D9421-C 最高用量 9 mg qd ･プレドニゾロン最高用量 40 mg qd	2 年	272 (272) (132/140)	17-69
08-3046B** 米国 13 施設	臨床試験 08-3046 の継続投与試験 (オープン)	D9421-C 3～9 mg qd	最長 5 年	29 (29) (14/15)	20-70

*：　参考資料, qd：1 日 1 回、bid：1 日 2 回、tid：1 日 3 回
**：　これらの試験から得られた安全性情報は安全性併合解析結果（5.3.5.3.2）を基にした。

2.5.1.4　　予測される治療効果

海外においては、回腸又は上行結腸に病変を有する軽度から中等度の活動期クローン病患者の治療薬として、D9421-C 9 mg 1 日 1 回はメサラジン製剤に比べて有効性が高く、また安全性についてはプレドニゾロンに比べて糖質コルチコイド関連の副作用が少ないことが確認されている。したがって、D9421-C は回腸又は上行結腸に病変を有する軽度から中等度の活動期クローン病の寛解導入における第一選択薬に位置付けられると考えられる。また、米国をはじめ多くの国では、D9421-C がクローン病の寛解維持療法にも使用されている。

一方、国内ではクローン病治療指針（渡辺 2014）によると初診・診断時及び急性増悪期の活動期クローン病の治療として原則として栄養療法を行うこととされている。しかし、初診時でも炎症の程度によっては、メサラジン製剤、あるいは糖質コルチコイドによる薬物治療や、両者の併用療法から開始してもよいとされている。

D9421-C は、軽度から中等度の初診・診断時及び急性増悪期のクローン病で回腸から上行結腸に病変を有する場合、栄養療法に併用、あるいはそれの代替薬として処方される薬剤と考えられる。例えば、栄養療法を遵守困難あるいは栄養療法で治療困難な症例においては欧米と同様に単独で投与されることも想定される。またメサラジン製剤等の薬物治療されている症例においても併用あるいはその代替薬として処方される薬剤と考えられる。更に既存のプレドニゾロンのような糖質コルチコイドで治療されていた症例においては、D9421-C はプレドニゾロンよりも副作用が少ない為、その代替薬として処方されると思われる。

クローン病の病態は多彩であり、また患者ごとに薬剤反応性も異なるため、個々の患者に適した治療を慎重に選択する必要がある。国内で D9421-C が使用可能となることにより、クローン病の薬物治療の選択肢が増え、より患者に適した治療が行われるようになることが期待される。

なお、海外で D9421-C の優れた有効性及び安全性が認められていることから、20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日付けで患者団体（[redacted]）から国内での早期承認の要望書が出

ており、それを受けて、第 14 回 未承認薬使用問題検討会議（2007 年 10 月 29 日）においても早期承認が要請された。その後、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、ブデソニドは「医療上の必要性高い」との評価を受け、2010 年 12 月 13 日付で厚生労働省医政局研究開発振興課及び医薬食品局審査管理課より、ブデソニドの回腸又は上行結腸に病変を有する軽度から中等度の活動期クローン病に対する経口剤の開発要請がなされた。

2.5.1.5 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の遵守

本承認申請で評価資料及び参考資料として提出する臨床試験は、ヘルシンキ宣言に基づいた倫理原則、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）の「医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）のガイドライン」及び各地域で適応される規制要件並びに治験依頼者の生命倫理に関する方針に準拠した倫理原則に従って実施された。このことは、アストラゼネカ社及びアストラゼネカ株式会社の標準業務手順書、品質管理対策、及び監査プログラムによって保証されている。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

D9421-C は回腸又は上行結腸に病変を有する活動期クローン病患者を対象とした局所治療薬として開発した製剤である。D9421-C のゼラチンカプセル中にはブデソニド腸溶性徐放顆粒が充填されており、この顆粒は胃液中ではブデソニドを放出せず、回腸及び上行結腸通過時に放出し、局所的に抗炎症効果を発揮するように設計されている。この詳細は第 2.3.P.2.2.1 項に記載した。D9421-C の製剤学的特性を評価するために外国臨床試験 2 試験を実施し、健康成人及びクローン病患者における D9421-C 投与後のブデソニドの吸収部位及び吸収量を評価した。

2.5.2.1 D9421-C 経口投与時のブデソニドの消化管吸収

健康成人及びクローン病患者における D9421-C 投与時のブデソニドの吸収部位及び吸収量を検討するためにシンチグラフィー技術を適用し、消化管内の移動に関するマーカーとして ^{111}In 標識顆粒、並びに胃の輪郭を視覚的に捉える目的で放射性テクネチウム（^{99m}Tc）標識アルブミンコロイドを用いた（試験 08-0204[5.3.1.1.1]、試験 08-3029[5.3.1.1.2]）。^{111}In 標識顆粒は D9421-C 顆粒と同じ密度と浮力を持ち、消化管内における ^{111}In 標識顆粒の移動は前面からの経時的なシンチグラフにより追跡できた。被験者ごとの胃の輪郭は ^{99m}Tc 画像から判別した。放射能は胃から排出された後、すべての被験者で小腸に沿って広がり、盲腸、上行結腸に高濃度で分布し、その後、結腸を通過していく。同時に、ブデソニドの血漿中濃度推移も評価した。薬物動態及び消化管通過の結果を統合し、消化管における吸収部位及び吸収量を評価した。

クローン病患者において、回腸及び結腸からの総吸収量は健康成人とほぼ同じであったが、クローン病患者では消化管通過速度が速いため（表 2）、健康成人よりも吸収部位の個体間変動が大きく、ブデソニドはより消化管下部で吸収されている傾向にあった（試験 08-0204[5.3.1.1.1]、表 3）。

表 2　健康成人及びクローン病患者に D9421-C を経口投与したときの消化管通過時間（算術平均±標準偏差）（試験 08-0204 [5.3.1.1.1]）

	n	小腸通過時間（時間）	上行結腸通過時間（時間）
健康成人 [1)]	8	3.0 ± 1.5	14.3 ± 6.7
健康成人 [2)]	8	3.0 ± 1.8	15.5 ± 8.3
クローン病患者 [2)]	6	2.4 ± 1.6	8.1 ± 6.2

1) 食事 1 時間前投与、2) 食直後投与
引用元：CSR 08-0204/A Table 12 改編、CSR 08-0204/B Table 13 改編

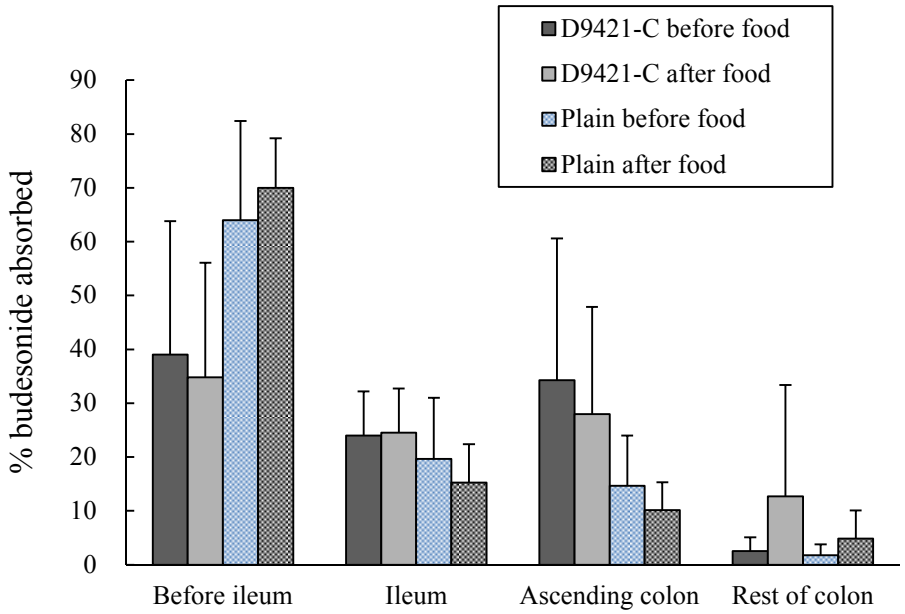
表 3　健康成人及びクローン病患者に D9421-C を経口投与したときの消化管各部位におけるブデソニドの吸収率（算術平均±標準偏差）（試験 08-0204 [5.3.1.1.1]）

	n	回腸到達以前	回腸	上行結腸	横行結腸～S 状結腸
健康成人 [1)]	8	24.8 ± 12.8	26.6 ± 12.0	41.8 ± 14.4	6.9 ± 13.6
健康成人 [2)]	8	29.0 ± 16.2	32.2 ± 17.1	36.9 ± 26.2	1.9 ± 2.2
クローン病患者 [2)]	6	31.3 ± 24.2	17.2 ± 11.4	25.3 ± 26.1	26.0 ± 36.9

結果は消化管全体からの総吸収量に占める割合(%)で記載した
1) 食事 1 時間前投与、2) 食直後投与
引用元：CSR 08-0204/A Table 13 改編、CSR 08-0204/B Table 15 改編

また、消化管内における腸溶性徐放顆粒からのブデソニドの放出率を検討するため、対照としてブデソニド原末カプセル投与時のブデソニドの吸収部位及び吸収量を評価した（試験 08-3029 [5.3.1.1.2]）。健康成人に D9421-C を経口投与したとき、消化管のターゲット部位である回腸及び上行結腸からのブデソニドの吸収量は、食事摂取のタイミング（投与前及び投与後）とは無関係に、消化管全体の総吸収量の約 55%であった。一方、ブデソニド原末カプセル経口投与時は約 30%であり、残りの約 70%は消化管のターゲット部位到達前に吸収されていた（図 2）。

図 2　D9421-C 及びブデソニド原末カプセルを経口投与したときの消化管各部位におけるブデソニドの吸収率（算術平均及び標準偏差、n=6）（試験 08-3029[5.3.1.1.2]）



上記の結果はすべて白人を対象に行われた試験成績をもとに導き出されたものである。日本人に D9421-C を経口投与した際のブデソニドの結腸における吸収を検討した試験は実施していないが、小腸通過時間には日本人及び白人で差がないことが知られているため（中村 他 2007）、日本人における D9421-C 投与後のブデソニドの吸収部位及び吸収量は白人と同じであることが予想される。また、日本人は高い胃内 pH（胃酸分泌が少ない）を示すが、D9421-C 投与後のブデソニドの薬物動態にオメプラゾールの併用による影響は見られなかった（第 2.5.3.5 項参照）ことから、高い胃内 pH により徐放性顆粒からのブデソニドの放出に人種間差が生じる可能性は少ないと考えられる。

2.5.2.2　D9421-C 投与時のブデソニドのバイオアベイラビリティ

白人健康成人に D9421-C を経口投与したときの F は食事条件の違いに関わりなく、およそ 5～20%の範囲内にあった（試験 08-3015[5.3.1.1.3]、試験 08-0204[5.3.1.1.1]）。健康成人における D9421-C 投与時のブデソニドの F はブデソニド原末カプセル投与時と同じ（試験 08-3029[5.3.1.1.2]）であり、腸溶性徐放顆粒からブデソニドが完全に放出されたと推測された。クローン病患者における F はおよそ 5%～35%の範囲内にあり（試験 08-0204[5.3.1.1.1]、試験 SD-051-0039[5.3.1.1.4]）、健康成人より個体間差が大きかった。患者における F は健康成人と比較してほぼ同じか、やや大きい傾向にあったが、静脈内投与後の薬物動態は患者と健康成人で類似しており、炎症疾患そのものが F に影響していると考えられ（第 2.7.2 項の試験 08-3016[5.3.3.2.1] 参照）、消化管での代謝及び／又はチトクローム P450（CYP）3A4 による肝代謝の炎症による抑制（Morgan 2001, Slaviero et al 2003）が起因していると推察された。

2.5.2.3 食事の影響

白人クローン病患者に D9421-C 9 mg を経口投与したときの薬物動態における食事の影響を検討した結果、F は絶食下で 12%、非絶食下で 15%と統計学的有意差は認められず、最高血漿中濃度（C_{max}）も絶食下で 5.0 nmol/L、非絶食下で 4.5 nmol/L と統計学的有意差は認められなかった。一方、平均吸収時間（MAT）及び最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）には有意差が認められ、食事摂取により MAT は 4.5 時間から 6.8 時間に、t_{max} は 3.8 時間から 6.3 時間に延伸した（試験 SD-051-0039[5.3.1.1.4]）。白人健康成人に D9421-C を経口投与したときの食事の影響を検討した結果、吸収部位、吸収速度及び吸収量には影響を与えなかった（試験 08-3029[5.3.1.1.2]、表 4）。以上の結果から、本剤は食事に関係なく投与可能であると考えられた。

表 4 健康成人に D9421-C を経口投与したときの消化管の各部位からのブデソニドの吸収における食事の影響（算術平均±標準偏差）（試験 08-3029[5.3.1.1.2]）

	n	回腸到達以前	回腸	上行結腸	横行結腸～S 状結腸
食直前	6	39.0 ± 24.8	24.0 ± 8.2	34.3 ± 26.3	2.5 ± 2.6
食直後	6	34.8 ± 21.3	24.5 ± 8.2	28.0 ± 19.9	12.7 ± 20.7

結果は消化管全体からの総吸収量に占める割合(%)で記載した
引用元：CSR 08-3029 Table 13 改編

2.5.2.4 生物薬剤学に関する結論

健康成人及びクローン病患者のいずれにおいても、D9421-C として投与されたブデソニドの大部分は回腸及び上行結腸で徐放性顆粒から放出され、速やかに吸収される。その後、ブデソニドは消化管粘膜及び肝臓中の CYP3A4 による初回通過効果を受けた後に体循環系に到達する。D9421-C の薬物動態に臨床上問題となるような食事の影響はないと考えられ、D9421-C は食事に関係なく投与可能であると考えられた。D9421-C の経口投与において、健康成人と一部のクローン病患者でブデソニドの吸収には異なる傾向が認められたが、静脈内投与後のブデソニドの薬物動態に違いはなかった。さらにクローン病患者におけるブデソニドの吸収部位は健康成人に比較してより消化管下部であり、各消化管部位からの吸収にはより大きな個体間変動があることが推察された。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 緒言

ヒトにおけるブデソニド静脈内投与及び経口投与時の薬物動態特性はパルミコート®タービュヘイラー®、パルミコート®吸入液及びシムビコート®タービュヘイラー®の承認申請時に既に提出しており、それらに関しては第 2.5.3.2 項に概略を記載した。また、健康成人における D9421-C の薬物動態を第 2.5.3.3 項に、クローン病患者における D9421-C の薬物動態を第 2.5.3.4 項に、併用薬（グレープフルーツジュースを含む）との薬物相互作用を第 2.5.3.5 項に、薬力学を第 2.5.3.6 項に記載した。

2.5.3.2 既提出資料の要約

(a) ブデソニドの薬物動態特性（パルミコート®タービュヘイラー®概要[1.13.1]）

- 静脈内投与において、血漿中濃度の消失半減期（$t_{½}$）は 2.3 時間、全身クリアランス（CL）は 1.2～1.3 L/min、体重あたりの定常状態分布容積（V_{ss}）は約 2.5 L/kg であった。
- 経口投与後の F は約 10%である一方、消化管から完全に吸収されていたことから、消化管及び肝初回通過代謝により約 90%が消失すると考えられた。
- 血漿蛋白結合率は 1～100 nmol/L の濃度範囲で 85～90%であり、主結合蛋白はアルブミンであった。
- ブデソニドは主として CYP3A4 で代謝され、主代謝物は 16α-ヒドロキシプレドニゾロン及び 6β-ヒドロキシブデソニドであり、主代謝物の糖質コルチコイド活性はブデソニドの 1%以下であった。
- 健康成人男性にトリチウム（^{3}H）-ブデソニド 100 μg を静脈内投与したとき、96 時間までに放射能は尿及び糞中に約 2：1 の割合（それぞれ 57%及び 34%）で排泄された。ブデソニドの未変化体は尿中に認められなかった。
- 肝機能障害者にブデソニド 4 mg を経口投与したとき、血漿中濃度は健康成人に比べて有意に上昇した。ブデソニドの F 及び C_{max} は、健康成人のそれぞれ 2.5 倍及び約 3 倍であった。
- シメチジン併用下でブデソニドを経口及び静脈内投与したとき、ブデソニド単独投与時と比べてブデソニドの薬物動態パラメータに有意な変化は認められなかった。
- 日本人健康成人及び外国人健康成人間で静脈内投与及び吸入後のブデソニドの薬物動態に違いは認められなかった。

(b) D9421-C の薬物動態特性（パルミコート®吸入液概要[1.13.1]）

- D9421-C 3 mg とケトコナゾール 200 mg を同時併用投与したとき、ブデソニドの投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-24h}）及び C_{max} は、ブデソニド単剤投与時に比べそれぞれ 6.8 倍及び 7.7 倍上昇したが、$t_{½}$に有意な変動は見られなかった。

2.5.3.3 健康成人における D9421-C の薬物動態

日本人健康成人に D9421-C 3、9 又は 15 mg を単回経口投与したとき、ブデソニドの t_{max} は投与後 6 時間以内であり、その後、6.7～9.8 時間の $t_{½}$で減少した。平均滞留時間（MRT）は 11.4～15.7 時間であった。投与後無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）及び C_{max} の増加率は検討した用量範囲（3～15 mg）において、用量比よりわずかに大きかった。D9421-C 経口投与後のブデソニドの $t_{½}$はブデソニドを静脈内投与したときよりも長かったことから、D9421-C 投与時のブデソニドの全身循環系からの消失は吸収律速であることが推察された。

日本人健康成人に D9421-C 9 又は 15 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したとき、ブデソニドの血漿中濃度は初回投与後 2～3 日で定常状態に達した。投与初日と投与 5 日目の $t_{½}$、MRT 及び t_{max} に大きな違いは認められなかった（試験 D9421C00001 及び試験 D9421C00006[5.3.3.1.1]）。

日本人及び白人における D9421-C の薬物動態に臨床上問題となるような人種間差は認められなかったが、いずれの人種においても、全身曝露量の個体間変動は大きかった。

2.5.3.4 クローン病患者における D9421-C の薬物動態

国内第Ⅱ相試験（試験 D9421C00002[5.3.5.1.2]）において、母集団薬物動態解析の結果、患者であること及び治療期間は見かけの分布容積（V/F）に対する有意な共変量であった。日本人クローン病患者における全身曝露量は D9421-C による治療開始時には健康成人よりも 2.5 倍高かったが、治療開始後 2 週間までに治療開始時と比べ 30%低下した。

白人クローン病患者に D9421-C 4.5 mg を 1 日 2 回 8 週間経口投与したとき、反復投与後の平均 AUC は単回投与よりも 26%有意に低下した。平均 C_{max} も反復投与後に 21%有意に低下した（試験 08-3016[5.3.3.2.1]）。

生物薬剤学試験成績（第 2.5.2.2 項）も踏まえれば、回腸又は上行結腸における炎症はブデソニドの F の増加に関与しており、クローン病患者における治療初期のブデソニドの全身曝露は健康成人よりも高いが、疾患の改善に伴って低下することが推測される。

2.5.3.5 薬物相互作用

グレープフルーツジュース飲用における相互作用試験及び経口避妊薬（デソゲストレル＋エチニルエストラジオール）又はオメプラゾールとの併用における相互作用試験の 3 試験が、今回新たに追加された（Edsbäcker et al 2004）。グレープフルーツ並びにグレープフルーツジュースは消化管粘膜内の CYP3A4 を阻害することがよく知られている。グレープフルーツジュースの飲用によってブデソニドの全身曝露は約 2 倍まで増加し、この曝露の上昇は消化管粘膜内の CYP3A4 の阻害によるものと考えられた（試験 SD-052-0244[5.3.3.4.1]）。経口避妊薬も CYP3A4 の阻害剤のひとつであるが、経口避妊薬の併用はブデソニドの曝露に有意な影響を及ぼさなかった（試験 SD-008-0112[5.3.3.4.2]）。D9421-C のコーティングの溶解は pH 依存的（pH5.5 以上で溶解する）であるため、胃内 pH に影響を及ぼす薬物との併用によって、ブデソニドの放出特性や吸収が変化する懸念がもたれるが、胃酸抑制薬であるオメプラゾールの併用は D9421-C の薬物動態に影響を及ぼさなかった（試験 08-3017[5.3.3.4.3]）。

2.5.3.6 薬力学

投与後 24 時間までの血漿中コルチゾール抑制は 3～15 mg の用量範囲で用量依存的であり、投与後 24 時間までの尿中コルチゾール排泄量も用量依存的であった。血漿中コルチゾール値への影響と尿中コルチゾール排泄量への影響との間には良好な相関がみられた。

血漿中コルチゾール値に与える影響は、D9421-C 1 日 1 回 15 mg 投与に比べてプレドニゾロン 1 日 1 回 20 mg 投与で有意に大きかった。D9421-C 4.5 mg 1 日 2 回と 9 mg 1 日 1 回投与の間には投与後 24 時間までの血漿中コルチゾール値－時間曲線下面積で有意差はなかったが、血漿中コルチゾール値の日内変動については 1 日 1 回投与の方がプラセボに近い推移を示した（試験 08-3018[5.3.4.1.1]。

2.5.3.7 臨床薬理に関する結論

D9421-C 経口投与後のブデソニドの $t_{½}$はブデソニドを静脈内投与したときの $t_{½}$よりも長く、D9421-C の薬物動態は吸収律速であると考えられた。D9421-C を経口投与したときの全身曝露量の個体間変動は大きく、ブデソニドは肝臓及び消化管粘膜中の CYP3A4 によって代謝を受けることから、この個体間変動は個々の被験者における肝臓及び消化管での初回通過効果の大きさの差によって引き起こされていると考えられた。日本人健康成人及びクローン病患者における D9421-

C の薬物動態は白人と類似していた。クローン病患者において初回投与時の全身曝露は健康成人よりも高かったが、8 週間の治療後には初回投与時よりも低下していた。これはクローン病患者において治療初期のブデソニドの初回通過代謝が消化管の炎症により抑制されるためと考えられた。

ケトコナゾールのような強力な CYP3A4 阻害薬との経口併用投与によりブデソニドの全身曝露は大きくなったが、経口避妊薬との併用ではブデソニドの全身曝露は影響を受けなかった。また、グレープフルーツジュースの飲用により、消化管粘膜の CYP3A4 が阻害されるため、ブデソニドの全身曝露は約 2 倍まで上昇した。オメプラゾールとの併用はブデソニドの全身曝露に影響を及ぼさなかった。

D9421-C の血漿中及び尿中コルチゾール値への影響は 3～15 mg の範囲で用量依存的であったが、D9421-C 15 mg 1 日 1 回の血漿中コルチゾールへの影響はプレドニゾロン 20 mg 1 日 1 回に比べて有意に小さかった。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 評価資料とする臨床試験

2.5.4.1.1 有効性及び安全性評価に関する臨床試験

回腸又は上行結腸に病変を有する軽度から中等度の活動期クローン病に対する D9421-C の有効性を検討した国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）と国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）を有効性評価資料とした。いずれも活動期クローン病の寛解導入を目的とした二重盲検試験である。

2.5.4.1.1.1 国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001 5.3.5.1.1）

本試験は主要な病変が回腸から回盲部及び上行結腸又はそのいずれかに存在する軽度から中等度の日本人活動期クローン病患者での D9421-C 9 mg を 1 日 1 回投与したときの有効性及び安全性をメサラジン 1 g を 1 日 3 回投与したときと比較する並行群間、二重盲検比較試験であった。本試験の対象選択基準、有効性評価項目（主要有効性評価項目：投与 8 週後の寛解率）、評価基準等は日本人クローン病患者での D9421-C の用法・用量設定の根拠となった国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）と可能な限り同様にして試験デザインを決定した。ただし、治験組入れ前に治療を受けている場合は、無作為割付けの 12 週前から治験終了又は中止時［用量漸減期間を含む］まで用法用量を固定することを条件に 2.0 mg/kg/日以下のアザチオプリン、1.2 mg/kg/日以下の 6-メルカプトプリン及び 1200 kcal/日以下の部分栄養療法の併用を可とした以外はクローン病の治療を目的とした薬剤又は療法の併用は禁止した。

2.5.4.1.1.2 国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002 5.3.5.1.2）

本試験は日本人活動期クローン病患者を対象とした D9421-C の初めての臨床試験であり、日本人患者での反応を検討するため、プラセボと D9421-C の 2 用量の 3 群並行群間比較試験であった。D9421-C は外国では既に承認されており、その有効性が確立していたことから、対象選択基準、有効性評価項目（主要有効性評価項目：投与 8 週後の寛解率）、投与期間、評価基準等を外国臨床試験と可能な限り同様にして試験デザインを決定した。ただし、日本におけるクローン病治療

実態及び対照がプラセボであることを考慮して、外国臨床試験では併用が禁止された栄養療法、メサラジン、スルファサラジンによる併用治療を可とした。

2.5.4.2 試験デザインの考察

2.5.4.2.1 試験デザイン

2.5.4.2.1.1 国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001 5.3.5.1.1）の試験デザイン

本試験の目的は、国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）成績を基に選択した臨床用量（D9421-C 9 mg［1 日 1 回投与］）での有効性及び安全性を軽度から中等度の活動性クローン病患者での標準的な治療薬であるメサラジン 3 g（1 g 1 日 3 回投与）と比較することであるため、本試験のデザインは国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）と可能な限り同様にして実施した。

本試験は国内 29 施設で実施した。投与前観察期（1～2 週間）後、適格患者を D9421-C 9 mg 群又はメサラジン 3 g 群に無作為に割り付けた。割り付けられた治験薬を 8 週間投与後、2 週間の用量漸減期で 1 週ごとに D9421-C 9 mg 群ではそれぞれ 1 日 6 mg と 0 mg（プラセボ）を投与し、メサラジン 3 g 群では 1 日 3 g を 2 週間投与した。患者は治療期の投与開始 2、4、8 及び 10 週後に受診し、有効性及び安全性の評価が実施された。

2.5.4.2.1.2 国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002 5.3.5.1.2）の試験デザイン

本試験は回腸又は上行結腸に病変を有する日本人活動期クローン病患者を対象とした D9421-C の初めての臨床試験であり、外国のプラセボ対照短期二重盲検試験の試験 08-3001 5.3.5.1.3 とほぼ同様の治験実施計画書で実施した。

本試験は国内の 21 施設で実施した。投与前観察期（1～3 週間）後、適格患者を D9421-C 9 mg 1 日 1 回群、15 mg 1 日 1 回群又はプラセボ群に無作為に割り付けた。割り付けた治験薬を 8 週間投与後、2 週間の用量漸減期で 1 週ごとに D9421-C 9 mg 1 日 1 回群では 1 日 6 mg、0 mg（プラセボ）と、D9421-C 15 mg 1 日 1 回群では 1 日 9 mg、6 mg と減量した。患者は治療期の投与開始 2、4、8 及び 10 週後に受診し、有効性及び安全性の評価が実施された。なお、薬物動態測定サブグループの患者は投与 2 日目及び 4 週後に薬物濃度の測定を実施した。

2.5.4.2.2 対象患者

D9421-C 製剤は、回腸及び上行結腸で有効成分（ブデソニド）の大部分を放出するように設計されている。従って、クローン病に対する D9421-C の有効性と安全性を評価する臨床試験においては、回腸及び上行結腸以外に活動性病変がある患者は除外した。また、軽度から中等度の活動期クローン病患者を対象とした。

2.5.4.2.2.1 国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）

国内臨床第Ⅲ相試験（試験 D9423C00001）の主要な組入れ基準は CDAI スコアが 180 以上 400 以下で、X 線検査、内視鏡検査又は組織学的検査により主要な病変が回腸から回盲部及び上行結腸又はそのいずれかに存在する活動期クローン病患者であった。主な除外基準は人工肛門又は回腸嚢を有する患者、合計で 100 cm 以上の回腸を切除した患者、全身性の感染症を有する患者、食道炎や胃潰瘍、十二指腸潰瘍などの活動性消化器疾患を有する患者、無作為割付けの 14 日前から治験終了又は中止時に糖質コルチコイドが投与された、又は必要とする患者、無作為割付け

前 8 週間以内に TNF-αモノクローナル抗体を使用した患者、無作為割付け前 12 週間以内に免疫抑制剤、クローン病治療のための抗生剤を必要とする患者であった。

無作為割付け例の計 112 例の平均年齢は 36.9 歳、男女比（%）は約 70%対 30%であり、クローン病の罹病期間は平均 8.2 年であった。約半数の患者（52%）は栄養療法又は免疫療法の投与を受けており、栄養療法及び免疫療法による治療を受けていた患者は約 15%であった。無作為割付け時（ベースライン）の計 112 例の CDAI の平均スコアは 259.1 であった。各投与群の対象患者の人口統計学的特性及び他の基準の特性は類似していた。

2.5.4.2.2.2 国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）

国内臨床第Ⅱ相試験（試験 D9421C00002）の主要な組入れ基準は CDAI スコアが 200 以上で、主要な病変が X 線検査、内視鏡検査又は組織学的検査により回腸から回盲部及び上行結腸又はそのいずれかに存在する活動期クローン病患者であった。主な除外基準は人工肛門又は回腸嚢を有する患者、合計で 100 cm 以上の回腸を切除した患者、全身性の感染症を有する患者、食道炎や胃潰瘍、十二指腸潰瘍などの活動性消化性疾患を有する患者、無作為割付けの 14 日前から治験終了又は中止時に糖質コルチコイドが投与された、又は必要とする患者、無作為割付け前 12 週間以内に免疫抑制剤、TNF-αモノクローナル抗体を使用した患者、クローン病治療のための抗生剤を必要とする患者であった。なお、日本の医療実態及び対照薬がプラセボであることを考慮して、外国臨床試験と異なり、900 kcal/日以下の栄養療法、4 g/日以下のスルファサラジン、3 g/日以下のメサラジン投与中の患者も組入れ可とし、治験薬投与期間中もその治療法を継続することとした。

無作為割付け例の計 77 例の平均年齢は 36.5 歳、男女比（%）は約 70%対 30%であり、クローン病の罹病期間は平均 4.9 年であった。ほとんどの患者（95%）は栄養療法、又はメサラジンの投与を受けており、栄養療法及びメサラジンによる治療を受けている患者は約 70%を占めた。無作為割付け時（ベースライン）の計 77 例の CDAI の平均スコアは 264.3 であった。各投与群の対象患者の人口統計学的特性及び他の基準の特性は類似していた。

2.5.4.2.3 有効性の評価項目及び解析

(a) 主要解析集団

国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）及び第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）での有効性の主要解析集団は、ベースライン値が得られ、1 回以上の治験薬投与を受け、ベースライン後の評価がある患者（FAS）とした。

(b) 主要評価項目

国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）及び第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）では、CDAI を治験薬の有効性の主要な評価に用い、寛解を CDAI スコアが 150 以下と定義した。各試験における有効性主要評価項目は、投与 8 週後に寛解を示した患者の割合（寛解率）とした。

(c) 副次的評価項目

国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）及び第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）で設定した有効性副次的評価項目は以下のとおりであった。

- 投与 2 週後及び 4 週後の寛解率
- CDAI スコアの変化量

- 最初の寛解までの期間
- 臨床的改善率（臨床的寛解とは、寛解又は CDAI スコアがベースラインから 100 以上減少と定義）
- Inflammatory Bowel Disease Questionnaire（IBDQ）のトータルスコア及び全てのサブスコアの変化量

(d) 解析方法

国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）及び国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）ともに有効性の解析集団は、ベースライン値が得られ、1 回以上の治験薬投与を受け、ベースライン後の評価がある患者（FAS）とした。欠損データがある場合は、Last Observation Carried Forward（LOCF）でデータを補完した。なお、主要な有効性変数については、最大解析集団の中から治験実施計画書に適合した部分集団（PPS）についても解析した。ただし、PPS での解析結果は最大解析集団での結果とほぼ同じであったため、臨床的有効性の概要には PPS での解析結果は示さなかった。

クローン病患者数が非常に限られている日本では十分な患者を確保することが困難であったことから、ICH E9「臨床試験のための統計学的原則」Q & A の Q1 の記載『稀少疾病用医薬品にみられる例のように十分な患者を集めることが困難な場合は有意水準を緩くする、などの措置をとってもよい』に基づき、検定における有意水準は、いずれの試験も両側 10%とした。

(e) 部分集団解析

国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）及び第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）では、寛解率について、各種人口統計学的特性及び他のベースラインの疾患特性による部分集団解析を行った。有効性変数について解析した部分集団を試験別に表 5 に示す。なお、国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）及び国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）では、例数が少なかったため、各部分集団の寛解率と差の 90%信頼区間を求め、各因子の影響を検討した。

表 5 有効性についての部分集団解析

	解析した有効性評価項目	
	試験 D9423C00001	試験 D9421C00002
部分集団	寛解率	寛解率
性別（男性/女性）	X	X
ベースライン重症度（CDAI<300、≥300）		X
年齢（<30 歳、≥30 歳）	X	X
喫煙状況（なし、喫煙歴あり、喫煙中）	X	
病変部位	X	X
併用療法の有無（栄養療法、メサラジン）	X	X
罹病期間（<10 年、≥10 年）	X	X
Body Mass Index（<25、≥25 kg/m^2）	X	X

X：部分集団解析の実施

2.5.4.3 主な有効性の結果の考察

2.5.4.3.1 有効性主要評価項目：投与 8 週後の寛解率

2.5.4.3.1.1 国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001 5.3.5.1.1）

投与 8 週後の寛解率（CDAI スコアが 150 以下の患者の割合）の解析結果を表 6 に示す。

投与 8 週後の寛解率は、D9421-C 9 mg 群で 30.4%、メサラジン 3 g 群で 25.0%であり、数値的には D9421-C 9 mg 群がメサラジン 3 g 群と比較して高値であった。また、寛解率の差の 90%信頼区間の下限値（−8.49%）が非劣性マージンである−10%を上回っていたことから、D9421-C 9 mg のメサラジン 3 g に対する非劣性が示された。

表 6 国内第Ⅲ相臨床試験での投与 8 週後の寛解率（LOCF）（試験 D9423C00001、FAS）

		寛解率			群間比較	
投与群	例数	例（%）	90%信頼区間 [a]	差	90%信頼区間 [a]	p 値 [b]
D9421-C 9 mg 群	56	17 (30.4)	(21.35,41.17)	5.4	(-8.49,18.94)	0.526
メサラジン 3 g 群	56	14 (25.0)	(16.79,35.52)			

a 90%信頼区間は連続修正なしの Newcombe-Wilson スコア法を用いて算出した。
b p 値はカイ二乗検定を用いて算出した。
引用元：CSR D9423C00001 Table 17

2.5.4.3.1.2 国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002 5.3.5.1.2）

D9421-C 15 mg 1 日 1 回投与群及び 9 mg 1 日 1 回投与群の投与 8 週後の寛解率（CDAI スコアが 150 以下の患者の割合）は、それぞれ 28.0%及び 23.1%とほぼ同じであり、プラセボ投与群の寛解率（11.5%）の 2 倍以上を示したが、プラセボ投与群との比較で有意水準には達しなかった（表 7）。なお、D9421-C 15 mg 1 日 1 回投与群と 9 mg 1 日 1 回投与群との寛解率の差は 4.9%に過ぎなかった。

表 7 国内第Ⅱ相臨床試験での投与 8 週後の寛解率（LOCF）（試験 D9421C00002、FAS）

投与群	例数	投与 8 週後の寛解例		寛解率の 90%信頼区間 [a]	
D9421-C 15 mg 1 日 1 回投与群	25	7	(28.0%)	16.0～44.3%	
D9421-C 9 mg 1 日 1 回投与群	26	6	(23.1%)	12.4～38.8%	
プラセボ投与群	26	3	(11.5%)	4.7～25.6%	
寛解率の差（90%信頼区間）	D9421-C 15 mg－プラセボ	:16.5%（-2.1～34.2%）			p=0.1729 [b]
	D9421-C 9 mg－プラセボ	:11.5%（-6.1～28.7%）			p=0.4654 [b]
	D9421-C 15 mg－9 mg	: 4.9%（-14.9～24.4%）			p=0.7554 [b]

a 90%信頼区間は連続修正なしの Newcombe-Wilson スコア法を用いて算出した。
b Fisher の直接確率検定
引用元：CSR D9421C00002 Table 11.2.1.1.2 及び Table 11.2.1.2.2 改編

2.5.4.3.2 有効性副次的評価項目

2.5.4.3.2.1 国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）

D9421-C 9 mg 群の投与 2 週後及び 4 週後の寛解率はそれぞれ、12.5%及び 21.4%であった。メサラジン 3 g 群の投与 2 週後及び 4 週後の寛解率はそれぞれ、10.7%及び 12.5%であった。投与 2 週後及び 4 週後の寛解率は D9421-C 9 mg 群がメサラジン 3 g 群に比べて数値的に高値であった。

投与 2 週後、4 週後及び 8 週後の CDAI スコアのベースライン時からの平均変化量は、D9421-C 9 mg 群で、それぞれ−40.1、−57.4 及び−63.9、メサラジン 3 g 群で、それぞれ−17.3、−25.1 及び−37.7 であった。

投与 8 週後の臨床的改善率は D9421-C 9 mg 群では 42.9%、メサラジン 3 g 群では、30.4%であり、D9421-C 9 mg 群の臨床的改善率はメサラジン 3 g 群より高かった。

疾患特有の QOL 評価尺度である IBDQ の投与 8 週後の平均変化量は D9421-C 9 mg 群では 19.8、メサラジン 3 g 群では、8.2 であり、D9421-C 9 mg 群のスコアの増加（改善）はメサラジン 3 g 群より大きかった。

2.5.4.3.2.2 国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）

投与 2 週後の寛解率はプラセボ投与群の 0%に対して D9421-C 15 mg 1 日 1 回投与群及び D9421-C 9 mg 1 日 1 回投与群では、それぞれ 12.0%及び 7.7%、投与 4 週後の寛解率はプラセボ投与群の 11.5%に対して D9421-C 15 mg 1 日 1 回投与群及び 9 mg 1 日 1 回投与群では、それぞれ 24.0%及び 19.2%と、D9421-C 投与群がプラセボ投与群より高い寛解率を示した。投与 8 週後における累積改善率（少なくとも一度は寛解した患者の累積）は、D9421-C 15 mg 1 日 1 回投与群（36.0%）及び 9 mg 1 日 1 回投与群（38.5%）でプラセボ投与群（19.2%）の約 2 倍の数値を示した。

投与 8 週後における CDAI トータルスコアのベースラインから平均変化量は、D9421-C 15 mg 1 日 1 回投与群及び 9 mg 1 日 1 回投与群で、それぞれ−49.5 及び−42.5 であり、プラセボ投与群の−23.8 に比べて大きかった。CDAI サブスコアでは、「軟便又は下痢の回数」、「腹痛」及び「一般状態」のスコアの減少が CDAI トータルスコアの減少に寄与していた。

D9421-C 15 mg 1 日 1 回投与群、9 mg 1 日 1 回投与群及びプラセボ投与群の投与 8 週後の臨床的改善率は、それぞれ 36.0%、23.1%及び 15.4%であった。

IBDQ のトータルスコアのベースラインから投与 8 週後の平均変化量は、D9421-C 15 mg 1 日 1 回投与群、9 mg 1 日 1 回投与群及びプラセボ投与群で、それぞれ 23.2、10.8 及び 6.5 であり、D9421-C 15 mg 1 日 1 回の増加（改善）が最も大きかった。

2.5.4.3.3 人口統計学的特性及び他の基準値の特性の影響

国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）では、投与 8 週後の寛解率について年齢層（30 歳以上／30 歳未満）、性別（女性／男性）、病変部位、喫煙状況、ベースライン時の併用療法、罹病期間及び Body Mass Index（25 kg/m^2 以上／25 kg/m^2 未満）による部分集団解析を実施した。

部分集団の患者数が少なかったことから、部分集団解析結果は注意して解釈する必要がある。

患者数が 10 例以上であった部分集団の投与 8 週後の寛解率については、病変部位及び喫煙状況を除き、いずれの部分集団においても試験全体の結果と大きく変わることはなかった。

病変部位が回腸のみであった D9421-C 9 mg 群の患者での投与 8 週後の寛解率は 22.7%（5/22 例）であり、病変部位が複数部位であった D9421-C 9 mg 群の患者（32.1%［9/28 例］）と比較して低値であった。

喫煙状況が過去に喫煙ありであった D9421-C 9 mg 群の患者での投与 8 週後の寛解率は 14.3%（2/14 例）であり、非喫煙者（投与 8 週後の寛解率：36.7%［11/30 例］）と比較すると低値であった。しかしながら、現在喫煙あり（投与 8 週後の寛解率：33.3%［4/12 例］）の患者と比較しても低値であったことから、当該集団での投与 8 週後の寛解率が低値であったことは偶発的なものであると思われる。

国内臨床第Ⅱ相試験（試験 D9421C00002）では患者数が少ないため、投与 8 週後の寛解率に対する人口統計学的特性及び他の基準値の特性の影響について十分に検討することはできなかった。D9421-C 9 mg 1 日 1 回群で患者数が 10 例以上であった部分集団の投与 8 週後の寛解率が D9421-C 9 mg 1 日 1 回群全体の寛解率の 90%信頼区間下限値（12.4%）より低値であった部分集団は男性（11.8%［2/17 例］）であった。

2.5.4.4　有効性の結論

国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）において、主要な病変が回腸から回盲部及び上行結腸又はそのいずれかに存在し、CDAI スコアが 180 以上 400 以下である軽度から中等度の活動期クローン病患者に対し、D9421-C 9 mg を 1 日 1 回投与したときの投与 8 週後の寛解率は、メサラジン 1 g 1 日 3 回投与時の寛解率に対して非劣性であることが検証された。

また、国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）では大部分が栄養療法及びメサラジンによる治療によっても活動期の病態を有しているクローン病患者を組み入れ、治験薬投与期間中も併用可としたが、D9421-C は 9 mg 1 日 1 回及び 15 mg 1 日 1 回はプラセボとの比較で、寛解率で統計学的に有意な差は認められなかったものの、いずれもプラセボの 2 倍以上の寛解率を示し、他の有効性評価項目においても D9421-C による改善がみられた。また、D9421-C は 1 日 9 mg と 15 mg でほぼ同程度の有効性を示した。

以上のことから、軽度から中等度の活動期クローン病患者に対し、当該患者集団での標準治療であるメサラジン等の 5-アミノサリチル酸（5-ASA）製剤と同様に寛解導入において D9421-C の単独投与で有効であることが確認された。また、国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）及び第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）の部分集団解析から、栄養療法やメサラジンによっても寛解が得られていないクローン病患者に対して、D9421-C を追加投与することは有効であることが示唆された。

2.5.5　安全性の概括評価

2.5.5.1　安全性の評価方法—評価項目及び解析

活動期クローン病患者に対する D9421-C の臨床的安全性評価は主に評価資料に含めた国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）及び国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）並びに参考資料に含めた外国短期二重盲検試験 5 試験の結果に基づいている。これらの試験では治験薬を少なくとも 1 回投与された患者すべてを安全性解析の対象とした。D9421-C の安全性を検討するための臨床評価項目は、有害事象、糖質コルチコイド関連有害事象、投与の中止に至った有害事象、死亡を含む重篤な有害事象、臨床検査値（血液学検査、血液生化学検査、炎症マーカー、尿検査）、

血漿中コルチゾール（国内第Ⅲ相臨床試験は除く）、ACTH 試験（国内第Ⅲ相臨床試験は除く）、バイタルサイン、及び身体所見であった。国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）では血漿中コルチゾール測定／ACTH 試験を実施せず DHEA-S を測定した。

なお、参考資料に含めた寛解維持試験を含む外国長期投与試験における安全性についても併記している。

国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）、国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）及び外国短期二重盲検試験 5 試験における安全性評価項目及びその評価時期を表 8 に示す。

表 8　活動期クローン病患者を対象とした短期二重盲検臨床試験 7 試験の安全性評価項目と評価時期

安全性評価・測定 [a]	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	2 週後	4 週後	8 週後	10 週後	12 週後	16 週後
身体所見							
D9423C00001 5.3.5.1.1	X	X	X	X	X		
D9421C00002 5.3.5.1.2	X	X	X	X	X		
08-3025 5.3.5.1.6	X				X		
有害事象の評価		X	X	X	X	X[c]	X[c]
糖質ｺﾙﾁｺｲﾄﾞ関連有害事象 [b]		X	X	X	X	X[c]	X[c]
臨床検査							
D9423C00001	X	X	X	X	X		
D9421C00002	X	X	X	X	X		
08-3001 5.3.5.1.3	X	X	X	X	X	X	
08-3002 5.3.5.1.4	X	X	X	X	X		
08-3013 5.3.5.1.5	X	X	X	X		X	
08-3025	X		X		X	X	
08-3027 5.3.5.1.7	X	X	X	X			X
バイタルサイン測定							
D9423C00001	X	X	X	X	X		
D9421C00002	X	X	X	X	X		
08-3001	X	X	X	X	X	X	
08-3002	X	X	X	X	X		
08-3013	X			X		X	
08-3025	X	X	X	X	X		
08-3027 5.3.5.1.7	X	X	X	X		X	
体重測定	X	X	X	X	X	X[c]	X[c, d]
血漿中コルチゾール検査							
D9421C00002	X	X	X	X	X		
08-3001	X	X	X	X	X	X	
08-3002	X	X	X	X	X		
08-3013	X	X		X			
08-3025	X			X	X		
ACTH 試験							
D9421C00002	X			X			
08-3001	X			X		X	
08-3002							
08-3013	X			X			X
08-3025	X			X			

a　すべての試験で評価した安全性パラメータは、個々の試験別に記載していない。
b　試験 08-3027 では糖質コルチコイド関連有害事象の評価を実施しなかった。
c　D9423C00001 及び試験 D9421C00002 には該当しない。
d　試験 08-3027 のみ実施。　　X：実施

国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）、国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）及び外国臨床試験の安全性データについては、併合しないで別々に評価した。外国臨床試験の安全性データについては、短期二重盲検試験 5 試験のデータを併合[5.3.5.3.2]して有害事象発現率はすべての投与別の値及び D9421-C の全用量を合わせた値を算出した。また、5 試験の有害事象データは性別（男性、女性）、年齢（65 歳未満、65 歳以上）、及び人種（白人、黒人、アジア人、その他）について解析した。

国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）及び第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）での糖質コルチコイド関連有害事象の評価は、報告された有害事象の中から、規定していた糖質コルチコイド関連有害事象用語（下層語、LLT）に該当する事象を抽出して評価した。外国の臨床試験である試験 08-3001、08-3002、08-3013 及び 08-3025 では、糖質コルチコイド関連有害事象に対する投与の影響を評価するために規定のチェックリストを用いた。チェックリストの項目は、満月様顔貌、ざ瘡、くるぶし腫脹、挫傷発生の増加傾向、男性型多毛症、野牛肩、皮膚線条及びその他の徴候であった。試験 08-3025 では、そのチェックリストに 4 つの事象（毛髪脱落、気分動揺、うつ病、不眠症）を追加した。

国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）、国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）及び外国臨床試験 5 試験における臨床検査データは、要約統計量（平均値、標準偏差、範囲、ベースラインからの変化の平均値）及び患者ごとのベースラインと投与中の最終測定値とを比較するシフト表を用いてその推移を検討した。基準値（extended reference range, D9421-C 開発時に設定した基準値）を外れるか又は顕著な変動についての基準を満たした臨床的に重要と考えられる値を表にまとめた。バイタルサイン（脈拍数及び血圧）を上記に示した臨床検査値と同様の方法で評価した。体重の変化の解析は実施しなかった。血漿中コルチゾールは、各患者の推移及び 8 週後の正常・異常値を示す患者の割合を評価した。ACTH 試験は、8 週後の機能正常・異常の患者の割合を示した。

寛解維持試験を含む外国長期投与試験における安全性データについては、併合可能な試験については併合した。

2.5.5.2 主要な安全性の結果の考察

2.5.5.2.1 有害事象プロファイル

2.5.5.2.1.1 国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001[5.3.5.1.1]）

回腸から回盲部及び上行結腸又はそのいずれかに主要病変を有する軽度から中等度の活動性クローン病患者に対する D9421-C 9 mg 1 日 1 回及びメサラジン 1 g 1 日 3 回、8 週間投与は安全で、忍容性は良好であった。

本試験で死亡例はなかった。重篤な有害事象は 4 例で報告された。D9421-C 9 mg 群では、3 例（5.4%、イレウス、下部消化管出血、腸壁気腫症、各 1 例）、メサラジン 3 g 群で 1 例（1.8%、イレウス 1 例）であった。報告された有害事象は全て「胃腸障害」に分類される事象であった。治験担当医師により治験薬との因果関係がありと判定された重篤な有害事象はなかった。有害事象による中止例は D9421-C 9 mg 群及びメサラジン 3 g 群でそれぞれ 4 例であった。D9421-C 9 mg 群の 2 例の患者は重篤な有害事象（それぞれイレウス及び下部消化管出血）により治験薬を中止した。これらの治験薬中止に至った有害事象のうち D9421-C 9 mg 群のざ瘡様皮膚炎 1 件及びメサラジン 3 g 群のクローン病 1 件以外は治験薬との因果関係はなしと判定された。

有害事象を発現した患者の割合は両群で同様であった（表 9）。有害事象を発現した患者はD9421-C 9 mg 群及びメサラジン 3 g 群で、それぞれ 26 例（46.4%）及び 25 例（44.6%）であった。頻度の高い有害事象（発現率 10%以上）は鼻咽頭炎（D9421-C 9 mg 群 6 例［10.7%］、メサラジン 3 g 群 10 例［17.9%］）であった。治験薬との因果関係があると判定された有害事象の発現率は、D9421-C 9 mg 群で 16.1%及びメサラジン 3 g 群で 8.9%であった。いずれかの群で 2 件以上発現した治験薬との因果関係があると判定された有害事象はなかった。

表 9　国内第Ⅲ相臨床試験における主な有害事象（いずれかの投与群において 2 例以上で発現した事象）（試験 D9423C00001、安全性解析対象集団）

例（%）

器官別大分類／ 有害事象（基本語）	D9421-C 9 mg 群 （N=56）	メサラジン 3 g 群 （N=56）
有害事象発現例	26 (46.4)	25 (44.6)
感染症および寄生虫症		
鼻咽頭炎	6 (10.7)	10 (17.9)
咽頭炎	0	3 (5.4)
膀胱炎	2 (3.6)	0
胃腸障害		
クローン病	1 (1.8)	3 (5.4)
嘔吐	3 (5.4)	0
皮膚および皮下組織障害		
発疹	2 (3.6)	0
神経系障害		
頭痛	3 (5.4)	0
血液およびリンパ系障害		
貧血	2 (3.6)	0

MedDRA Ver. 17.0 引用元：CSR D9423C00001 Table 28 改編

2.5.5.2.1.2　国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002 [5.3.5.1.2]）

主要な病変が回腸から回盲部及び上行結腸又はそのいずれかに存在する軽度から中等度の日本人活動期クローン病患者に対する D9421-C 15 mg 1 日 1 回及び 9 mg 1 日 1 回の 8 週間投与は安全であり、忍容性は良好であった。

本治験において死亡例はなかった。重篤な有害事象は D9421-C 9 mg 1 日 1 回投与群で 2 例（イレウス、クローン病）に、プラセボ投与群で 2 例（肛門周囲膿瘍、クローン病）に発現したが、プラセボ投与群での肛門周囲膿瘍を除いて、いずれも治験薬との関連性は否定された。D9421-C 15 mg 1 日 1 回投与群では重篤な有害事象はみられなかった。重度の有害事象はプラセボで 1 例に発現したが、D9421-C 15 mg 1 日 1 回投与群及び 9 mg 1 日 1 回投与群では認められなかった。有害事象による中止例は D9421-C 15 mg 1 日 1 回投与群で 2 例、D9421-C 9 mg 1 日 1 回投与群で 6 例及びプラセボ投与群で 2 例であった。D9421-C 9 mg 1 日 1 回投与群の有害事象による中止例 6 例中 5 例はクローン病の悪化であった。計 10 例の有害事象による中止例のうち、プラセボ投与群の 1 例を除いていずれも治験薬の因果関係は否定された。

有害事象発現率はD9421-C 9 mg 1日1回投与群は73.1%であり、D9421-C 15 mg 1日1回投与群の56.0%及びプラセボ投与群の38.5%に比較して高かった（表 10）。D9421-C 9 mg 1日1回投与群での主な有害事象はクローン病（19.2%）、貧血（15.4%）、鼻咽頭炎（15.4%）であった。しかし、D9421-C 9 mg 1日1回投与群における治験薬との因果関係があると判定された有害事象発現率は 19.2%であり、D9421-C 15 mg 1日1回投与群（32.0%）よりも低く、プラセボ投与群（11.5%）と大きな差はみられなかった。また、D9421-C 9 mg 1日1回で治験薬との因果関係がありと判定された有害事象は、いずれも1例のみでの発現であった。

表 10　国内第Ⅱ相臨床試験における主な有害事象（いずれかの投与群において 2 例以上で発現した事象）（試験 D9421C00002、安全性解析対象集団）

有害事象（基本語）[a]	D9421-C 15 mg 1日1回投与群	D9421-C 9 mg 1日1回投与群	プラセボ投与群
安全性評価例	25	26	26
有害事象発現例	14 (56.0%)	19 (73.1%)	10 (38.5%)
クローン病	0	5 (19.2%)	1 (3.8%)
貧血	1 (4.0%)	4 (15.4%)	0
鼻咽頭炎	1 (4.0%)	4 (15.4%)	2 (7.7)
便秘	0	2 (7.7%)	0
咳嗽	0	2 (7.7%)	0
ざ瘡	3 (12.0%)	1 (3.8%)	0
発疹	3 (12.0%)	0	0
悪心	1 (4.0%)	0	2 (7.7%)
嘔吐	0	0	2 (7.7%)

a　MedDRA Version 10.1
引用元：CSR D9421C00002 Table 32 改編

2.5.5.2.1.3　外国短期二重盲検試験

回腸又は上行結腸に病変を有する軽度から中等度の活動期クローン病患者において、最長 16週の D9421-C の短期投与における安全性は良好であり、忍容性はプラセボとほぼ同じであった。

短期二重盲検試験 5 試験において試験期間中の死亡例はなかった（試験終了後の死亡例は 2 例の報告があった）。死亡以外の重篤な有害事象は D9421-C 群（全用量）61 例（9%）、プラセボ群 6 例（6%）、プレドニゾロン 40 mg/日群 19 例（13%）、メサラジン 4 g/日群 17 例（19%）に認められた。D9421-C 群で認められた死亡以外の重篤な有害事象の大半は、入院が必要なクローン病増悪に伴った消化管症状であった。D9421-C 9 mg/日群の 1 例に発現した死亡以外の重篤な有害事象 1 件（攻撃的反応）のみが治験担当医師により治験薬投与との関連ありと判断された。

短期二重盲検試験 5 試験で D9421-C の投与を受け安全性評価の対象となった 651 例のうち、大半（520 例、80%）は 9 mg/日の 1 日 2 回投与又は 1 日 1 回投与を受けた。有害事象が発現した患者の割合は D9421-C 9 mg/日群（83%）、プラセボ群（82%）、及びプレドニゾロン 40 mg/日群（88%）間でほぼ同じであった。メサラジン 4 g/日群の有害事象発現率は 73%であった。

短期二重盲検試験 5 試験を併合した D9421-C 9 mg/日群、プラセボ群、プレドニゾロン 40 mg/日群又はメサラジン 4 g/日群のおける主な有害事象（いずれかの投与群で発現率 5%以上）を表

11 に示す。5 試験のうち 4 試験（試験 08-3001[5.3.5.1.3]、08-3002[5.3.5.1.4]、08-3013[5.3.5.1.5] 及び 08-3025[5.3.5.1.6]）では、糖質コルチコイド関連有害事象を、チェックリストを用いて調査し、該当する症状が 1 症状でも認められた場合、基本語でクッシング症候群として取り上げたが、1 試験（試験 08-3027[5.3.5.1.7]）では糖質コルチコイド関連有害事象についてチェックリストで調査しなかったため、有害事象としてクッシング症候群は取り上げられなかった。したがって、表 11 では 4 試験でクッシング症候群がみられた患者は、有害事象発現例に加えたが、有害事象としてのクッシング症候群は示していない（糖質コルチコイド関連有害事象は第 2.5.5.2.2 項に記載した）。

頭痛が最も多く報告された有害事象であり、その発現率は、D9421-C 9 mg/日群で 21%であり、プラセボ群（18%）及びプレドニゾロン 40 mg/日（21%）と変わらなかった。なお、メサラジン 4 g/日群の頭痛の発現率は 13%であった。消化管系の有害事象（主に嘔気、消化不良、腹痛）も D9421-C 9 mg/日の短期投与後に多く発現した。これらの事象のいずれも D9421-C 9 mg/日群の発現率がプラセボ群の 1.5 倍以上になることはなく、プレドニゾロン群より低いか、同程度であった。消化不良、疼痛、不眠（症）、メレナ及び多汗は D9421-C 9 mg 群よりも、プレドニゾロン 40 mg/日群での発現率が高かった。

表 11　外国短期二重盲検試験 5 試験[a]における主な有害事象（投与群のいずれかで発現率 5%以上）

有害事象（基本語）	D9421-C 9 mg/日群	プラセボ群	プレドニゾロン 40 mg/日群	メサラジン 4 g/日群
安全性評価対象例数	520	107	145	88
有害事象発現例[b]	434 (83%)	88 (82%)	127 (88%)	64 (73%)
頭痛	107 (21%)	19 (18%)	31 (21%)	11 (13%)
嘔気	57 (11%)	10 (9%)	18 (12%)	7 (8%)
呼吸器感染	55 (11%)	7 (7%)	20 (14%)	5 (6%)
浮動性めまい	38 (7%)	5 (5%)	18 (12%)	5 (6%)
背（部）痛	36 (7%)	10 (9%)	17 (12%)	5 (6%)
腹痛	32 (6%)	18 (17%)	6 (4%)	10 (11%)
消化不良	31 (6%)	4 (4%)	17 (12%)	3 (3%)
鼓腸放屁	30 (6%)	6 (6%)	12 (8%)	5 (6%)
嘔吐	29 (6%)	6 (6%)	6 (4%)	6 (7%)
疲労	25 (5%)	8 (7%)	11 (8%)	0 (0%)
疼痛	24 (5%)	8 (7%)	17 (12%)	2 (2%)
筋痙攣	21 (4%)	0 (0%)	10 (7%)	0 (0%)
発熱	20 (4%)	6 (6%)	4 (3%)	2 (2%)
不眠（症）	20 (4%)	3 (3%)	16 (11%)	0 (0%)
咽頭炎	19 (4%)	8 (7%)	7 (5%)	0 (0%)
発疹	17 (3%)	9 (8%)	3 (2%)	0 (0%)
メレナ	17 (3%)	4 (4%)	10 (7%)	0 (0%)
多汗	16 (3%)	2 (2%)	26 (18%)	0 (0%)

a　試験 08-3001[5.3.5.1.3]、08-3027[5.3.5.1.7]、08-3025[5.3.5.1.6]、08-3002[5.3.5.1.4]、08-3013[5.3.5.1.5]

b　糖質コルチコイド関連有害事象は有害事象（1 件以上）の総発現例数に含まれるが、個々の糖質コルチコイド関連有害事象については第 2.5.5.2.2 項で考察する。

引用元：併合データ[5.3.5.3.2] Appendix 2 Table 2 改編

活動期クローン病患者を対象とした短期二重盲検試験で報告された有害事象の大半は、軽度又は中等度であり、重度の有害事象発現率は D9421-C 9 mg/日群、プラセボ群、プレドニゾロン 40 mg/日群でほぼ同じであった（それぞれ、20%、18%、14%）。有害事象による投与中止例の割合も、D9421-C 9 mg 群（22 例、4%）及びプラセボ群（6 例、6%）又はプレドニゾロン群（5 例、3%）とほぼ同じであった。D9421-C 9 mg/日群の投与中止に至った有害事象の約半数が消化器症状であり、そのほとんどがクローン病の症状と考えられた。短期二重盲検試験の 1 試験（試験 08-3001）では、D9421-C の用量 9 mg/日の他に 3 mg/日と 15 mg/日についても検討した。有害事象の発現率について用量間にほとんど違いはなかった（15 mg/日 88%、9 mg/日 83%、3 mg/日 81%）。さらに、糖質コルチコイド関連の有害事象以外に特定の有害事象の発現頻度に一貫して用量依存性は認められなかった。

短期二重盲検試験 5 試験における有害事象の発現率を、性別、年齢及び人種別に検討した。すべての投与群全体で 1 件以上の有害事象を報告した割合は男性より女性の方が多かった。頻回に認められた有害事象の発現率も男性に比べ女性の方が高かったが、有害事象の種類は同様であった。活動期クローン病患者を対象とした対照試験 5 試験において、安全性評価の対象となった年齢 65 歳以上の患者はほとんどなく（全投与群で 0%～3%）、またほとんどの患者（97%）が白人であったため、これらの人口統計学的特性別の部分集団間で有害事象発現率の差について意味のある結論を出すのは難しい。

2.5.5.2.2 糖質コルチコイド関連の有害事象

2.5.5.2.2.1 国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001 5.3.5.1.1）

国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）では、外国短期二重盲検試験（試験 08-3001、08-3025、08-3002 及び 08-3013）で用いた糖質コルチコイド関連の有害事象についてのチェックリストは使用せず、報告された有害事象の中から、規定していた糖質コルチコイド関連有害事象用語（下層語、LLT）に該当する事象を抽出して評価した。

糖質コルチコイド関連有害事象は、D9421-C 9 mg 群の 1 例のみ（ざ瘡様皮膚炎）に発現した。当該事象の重症度は軽度であったが、治験担当医師により治験薬との因果関係があると判断され、治験薬を中止した。

2.5.5.2.2.2 国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002 5.3.5.1.2）

国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）では、外国短期二重盲検試験（試験 08-3001、08-3025、08-3002 及び 08-3013）で用いた糖質コルチコイド関連の有害事象についてのチェックリストは使用せず、報告された有害事象の中から、規定していた糖質コルチコイド関連有害事象用語（下層語、LLT）に該当する事象を抽出して評価した。

糖質コルチコイド関連有害事象の認められた例は D9421-C 15 mg 1 日 1 回投与群及び D9421-C 9 mg 1 日 1 回投与群で、それぞれ 4 例（16.0%）及び 1 例（3.8%）で、プラセボ投与群では認められなかった（表 12）。糖質コルチコイド関連有害事象の発現率は外国短期二重盲検試験に比較して、低い結果であったが、本試験ではチェックリストを使用した調査を行わなかったことによると考えられた。

表 12　国内第Ⅱ相臨床試験における糖質コルチコイド関連有害事象（報告された有害事象事象から抽出）（試験 D9421C00002、安全性解析対象集団）

有害事象（下層語）	D9421-C 15 mg 1 日 1 回投与群	D9421-C 9 mg 1 日 1 回投与群	プラセボ投与群
安全性評価例	25	26	26
糖質コルチコイド関連有害事象発現例	4 (16.0%)	1 (3.8%)	0 (0.0%)
ざ瘡	2 (8.0%)	1 (3.8%)	0 (0.0%)
ざ瘡悪化	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
満月様顔貌	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

引用元：CSR D9421C00002 Table 34

2.5.5.2.2.3　外国短期二重盲検試験

外国短期二重盲検試験 5 試験のうち 4 試験（試験 08-3001、08-3002、08-3013 及び 08-3025）において糖質コルチコイド関連の有害事象の発現を、チェックリストを用いて評価し、これらの糖質コルチコイド関連の有害事象の D9421-C 群（15 mg/日、9 mg/日及び 3 mg/日）、プラセボ群、プレドニゾロン 40 mg/日群別の発現率の要約を表 13 に示した。試験 08-3027 では糖質コルチコイド関連の有害事象の情報を収集しなかったため、メサラジン 4 g/日群の結果はこの表に示していない。糖質コルチコイド関連の有害事象発現率は、D9421-C 群（全用量、31%）とプラセボ群（27%）とでほぼ同じであったが、プレドニゾロン 40 mg/日群では明らかに高かった（48%）。D9421-C 群では、糖質コルチコイド関連の有害事象 1 件以上を報告した患者の割合が 3 mg/日群（10%）で、9 mg/日群（34%）又は 15 mg/日群（36%）より低く、発現率に明らかな用量関連性が認められた。すべての投与群全体で最も頻回に認められた有害事象はざ瘡で、発現率は D9421-C 9 mg/日群とプラセボ群とで同様であった（それぞれ、15%及び 13%）。D9421-C 9 m/日群の満月様顔貌の発現率は 11%で、プラセボ群（4%）より高かったが、プレドニゾロン 40 mg/日群（37%）の約 1/3 であった。試験 08-3025 では、不眠症、気分動揺、うつ病、毛髪脱落の糖質コルチコイド関連の有害事象もチェックリストに含めて検討した。これらの事象の発現率は、同試験の D9421-C 9 mg/日群とプラセボ群間でほぼ同じで、約半数の患者にこれらの 4 つの有害事象のうち少なくとも 1 件が発現した。

表 13　活動期クローン病患者を対象とした外国短期二重盲検試験 [a] における糖質コルチコイド関連有害事象（チェックリストにより収集）

	D9421-C 群 合計	D9421-C 15 mg/日 群	D9421-C 9 mg/日 群	D9421-C 3 mg/日 群	プラセボ 群	ﾌﾟﾚﾄﾞﾆｿﾞﾛﾝ 40 mg/日群
安全性評価対象例数	558	64	427	67	107	145
糖質ｺﾙﾁｺｲﾄﾞ関連有害事象発現例数	175 (31)	23 36%	145 34%	7 10%	29 (27)	69 (48)*
ざ瘡	79 (14)	11 (17)	63 (15)	5 (7)	14 (13)	33 (23)*
挫傷発生の増加傾向	70 (13)	6 (9)	63 (15)	1 (1)	12 (11)	13 (9)
満月様顔貌	54 (10)	7 (11)	46 (11)	1 (1)	4 (4)	53 (37)*
くるぶし腫脹	41 (7)	8 (13)	32 (7)	1 (1)	6 (6)	13 (9)
男性型多毛症	22 (4)	3 (5)	22 (5)	0	2 (2)	5 (3)
野牛肩	6 (1)	0	6 (1)	0	2 (2)	5 (3)
皮膚線条	4 (1)	0	4 (1)	0	2 (2)	0
その他糖質ｺﾙﾁｺｲﾄﾞ関連有害事象 [b]						
評価対象例数		159			41	
不眠症			57 (36)		16 (39)	
気分動揺			54 (34)		15 (37)	
うつ病			43 (27)		9 (22)	
毛髪脱落			13 (8)		2 (5)	

a　試験 08-3001、08-3025、08-3002、08-3013　　例数（%）
b　これらの症状は試験 08-3025 のみで評価された。
*　プレドニゾロン群と D9421-C 群（全群併合）との差は有意であった（p<0.05）。
引用元：併合データ [5.3.5.3.2] Table 23

2.5.5.2.3　糖質コルチコイド関連の安全性の懸念に関する評価

糖質コルチコイド関連有害事象発現に関する情報の収集方法が国内外の臨床試験で異なったこと及び試験実施時に用いた有害事象用語が異なったことから、国内外の臨床試験結果の比較検討は行わなかった。したがって、糖質コルチコイド関連の安全性の懸念に関する評価は、外国臨床試験の併合解析結果を用いて実施した。

プレドニゾロン等の全身性糖質コルチコイドの投与は、他の臨床的に重要な、ときには重篤となりうる有害事象を伴う。これには、視床下部-下垂体-副腎系抑制及び副腎不全（アジソンクリーゼ）、高血圧、耐糖能異常、精神障害、体液及び電解質異常、感染、上部消化管症状、白内障、骨粗鬆症、骨壊死、血栓症、及び動脈塞栓症等がある。このような糖質コルチコイド投与に関連すると考えられる有害事象の発現状況を、D9421-C のクローン病を対象とした外国臨床試験で、また、まれな事象（副腎不全、白内障、骨粗鬆症及び骨壊死）については製造販売後調査も含めて検討した。

D9421-C を投与した患者から入手可能なすべてのデータを使用した包括的な評価において、既知の糖質コルチコイドと関連すると考えられる臨床的に重要な有害事象のほとんどの事象の発現率は、D9421-C 群とプラセボ群でほとんど変わらなかった（第 2.7.4.2.1.5 項、表 90 参照）。

D9421-C 群で特にクッシング様症状（副腎皮質機能亢進症）、上部消化管症状、精神障害及び月経障害等一部の有害事象の発現率はプラセボ群より高かったが、これらの事象の発現率はプレドニゾロン 40 mg/日群より D9421-C 群の方がかなり低かった。

したがって、クローン病患者を対象とした臨床試験及び製造販売後調査からの広範な安全性に関する経験（第 2.7.4.2.1.5 項）から、D9421-C 投与に伴う臨床的に重要な糖質コルチコイド関連の有害事象の発現のリスクは小さく、大半の事象についてそのリスクは従来の全身性糖質コルチコイドであるプレドニゾロンよりも低いことが示唆される。

2.5.5.2.4 臨床検査

2.5.5.2.4.1 国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001 5.3.5.1.1）

C 反応性蛋白（CRP）及びデヒドロエピアンドロステロンサルフェート（Dehydroepiandrosterone-sulfate、DHEA-S）を除き、臨床上重要な臨床検査値の変動傾向はみられなかった。

D9421-C 9 mg 群ではメサラジン 3 g 群と比較して投与期間中の CRP 及び DHEA-S が低値であったが、用量漸減期間後にはベースライン時の値に回復した。

臨床検査値に関連した有害事象は、D9421-C 9 mg 群（56 例）で貧血が 2 例（3.6%）、肝機能検査異常が 1 例（1.8%）に認められた。

2.5.5.2.4.2 国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002 5.3.5.1.2）

D9421-C 投与例で、ベースラインからの平均変化量で血液学的検査では用量依存的な白血球数の増加と好酸球の減少が、血液生化学検査では用量依存的な血清カリウムの低下と総コレステロールの上昇がみられたが、臨床的に重要な変動とは考えられなかった。

臨床検査値に関連した有害事象として、D9421-C 15 mg 1 日 1 回投与群（25 例）で貧血、白血球増加症、白血球数増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、低カリウム血症及び低蛋白血症が各 1 例、D9421-C 9 mg 1 日 1 回投与群（26 例）で貧血が 4 例、鉄欠乏性貧血、血中アルブミン減少、総蛋白減少、肝機能異常が各 1 例報告された。これらの臨床検査値異常の多くはクローン病の病状に関連しているものと考えられた。

2.5.5.2.4.3 外国短期二重盲検試験

短期二重盲検試験 5 試験で評価した血液学及び血液生化学検査項目のいずれにもベースラインからの平均変化量に臨床的に意味のあるものは、血清カリウム減少以外に認められず、D9421-C 9 mg/日と対照群でほぼ同じであった。血清カリウムは投与終了時にベースラインと比較してプラセボ群で 0.04 mmol/L 増加し、D9421-C 9 mg/日群で 0.10 mmol/L 減少した。D9421-C 9 mg/日群での減少は D9421-C 15 mg/日及びプレドニゾロン 40 mg/日群とほぼ同じであった（それぞれ 0.16 mmol/L、0.12 mmol/L）。

ベースライン時に血清カリウムが正常値で、投与終了時に基準値下限を下回る値（<3.0 mmol/L）となった患者の割合は、D9421-C 9 mg/日群及びプレドニゾロン 40 mg/日群で 1%、プラセボ群で 0%であった。カリウム値における投与後見られた変化（投与終了時に 3.00 mmol/L を下回る値又は減少幅が 1.0 mmol/L を超えた変化）は、D9421-C 9 mg/日群及びプレドニゾロン 40 mg/日群でほぼ同じ割合で認められた（それぞれ 2.5%及び 2.4%）。短期二重盲検試験 5 試験

全体で、低カリウム血症は D9421-C 9 mg/日群（2%）とプレドニゾロン 40 mg/日群（1%）でほぼ同じ割合の患者に有害事象として報告された。

2.5.5.2.5 副腎機能抑制

全身性糖質コルチコイドの投与は内在性コルチゾール濃度の抑制及び視床下部-下垂体-副腎系機能障害を伴う。この抑制の間接的及び直接的なマーカーは血漿中又は尿中コルチゾール濃度並びに ACTH 刺激反応である。

2.5.5.2.5.1 国内第Ⅰ相臨床試験（試験 D9421C00006 [5.3.3.1.1]）

日本人健康男性被験者における D9421-C 9 mg/日及び 15 mg/日反復投与による血漿中コルチゾール値に対する影響を検討した（試験 D9421C00006）。D9421-C 9 mg/日及び 15 mg/日の 5 日間反復投与により血漿中コルチゾール濃度 $AUC_{0\text{-}24h}$ はベースラインに比較して低下した。血漿中コルチゾール濃度 $AUC_{0\text{-}24h}$ の中央値は D9421-C 9 mg/日群及び 15 mg/日群で用量依存性の低下がみられた。なお、副腎不全を示唆する症状がみられた被験者はなかった。

2.5.5.2.5.2 外国臨床薬理試験

第Ⅰ相臨床試験（試験 08-3018 [5.3.4.1.1]）では、D9421-C 投与後の血漿中コルチゾール抑制をプレドニゾロン投与後と比較した。コルチゾール抑制の程度は D9421-C 3～15 mg/日投与群よりプレドニゾロン 20 mg/日投与群の方が大きかった。3 日間の治験薬投与後における血漿中コルチゾール濃度 $AUC_{0\text{-}24h}$ の平均減少率は、プレドニゾロン 20 mg/日投与群が 78%、D9421-C 15 mg 1 日 1 回投与群、9 mg 1 日 1 回投与群、4.5 mg 1 日 2 回投与群及び 3 mg 1 日 1 回投与群がそれぞれ 68%、51%、45%、26%であった（プレドニゾロン群との比較、$p<0.05$）。

2.5.5.2.5.3 国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001 [5.3.5.1.1]）

国内第Ⅲ臨床試験（試験 D9423C00001）では血漿中コルチゾール値の検討は実施しなかった。

D9421-C 9 mg 群の DHEA-S 値は試験期間を通じてメサラジン 3 g 群と比較して低かった。DHEA-S 値は用量漸減期間後には概ねベースライン時の値に回復した。

2.5.5.2.5.4 国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002 [5.3.5.1.2]）

投与 8 週後における朝の平均血漿中コルチゾール値は、D9421-C 15 mg 1 日 1 回投与群及び D9421-C 9 mg 1 日 1 回投与群で用量依存的にベースラインから低下した（変化量、D9421-C 15 mg 1 日 1 回投与群：−181 nmol/L、D9421-C 9 mg 1 日 1 回投与群：−89 nmol/L、プラセボ投与群：5 nmol/L）。また、投与 8 週後の朝の血漿コルチゾールが正常範囲（150 nmol/L 以上）であった患者の割合は、D9421-C 15 mg 1 日 1 回投与群で 27.3%、D9421-C 9 mg 1 日 1 回投与群で 63.6%であった。このように D9421-C はコルチゾール抑制作用を示したが、D9421-C 9 mg 1 日 1 回投与群の作用は D9421-C 15 mg 1 日 1 回投与群と比較して弱かった。

なお、投与 8 週後に実施した ACTH 試験において、副腎機能が正常であった患者の割合は、D9421-C 15 mg 1 日 1 回投与群で 72.2%（ベースライン：55.6%）D9421-C 9 mg 1 日 1 回投与群で 37.5%（ベースライン：62.5%）及びプラセボ投与群で 53.8%（ベースライン：61.5%）であり、コルチゾール抑制作用に一定の傾向はみられなかった。

表 14　国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）における朝の血漿中コルチゾール値が正常範囲内であった患者の割合

	ベースライン		投与 8 週後	
	例数	正常例（≥150 nmol/L）	例数	正常例（≥150 nmol/L）
D9421-C 15 mg 1 日 1 回投与群	25	24 (96.0%)	22	6 (27.3%)
D9421-C 9 mg 1 日 1 回投与群	26	25 (96.2%)	22	14 (63.6%)
プラセボ投与群	26	25 (96.2%)	22	20 (90.9%)

引用元：CSR D9421C00002 Table 11.3.7.1.12 改編

2.5.5.2.5.5　外国短期二重盲検試験

短期二重盲検試験でプレドニゾロンを対照薬とした 2 試験（試験 08-3002 及び 08-3013）において、プレドニゾロン 40 mg/日群のコルチゾール抑制作用は D9421-C 9 mg/日群よりかなり著明であり、投与 8 週後の朝の血漿コルチゾールが正常範囲下限を下回った患者数は、プレドニゾロン 40 mg/日投与群では D9421-C 9 mg/日群の約 2 倍であった（表 15）。

ACTH 試験を治験薬投与の前後で実施した試験 08-3013 において、投与 8 週後に副腎機能正常であった患者の割合は、プレドニゾロン 40 mg/日群 16%、D9421-C 9 mg 1 日 1 回投与群 42%（対プレドニゾロン 40 mg/日群、p=0.013）、D9421-C 4.5 mg 1 日 2 回投与群 50%（対プレドニゾロン 40 mg/日群、p=0.0015）であった。

表 15　外国短期二重盲検試験における投与 8 週後に朝の血漿中コルチゾール値が正常範囲内であった患者の割合*

試験番号	D9421-C 9 mg/日群	プラセボ群	プレドニゾロン 40 mg/日（漸減）群	メサラジン 4 g/日群
08-3001	54%	81%	NA	NA
08-3002	66%	NA	28%	NA
08-3013	60%	NA	26%	NA
08-3025	64%	83%	NA	NA
08-3027	67%	NA[a]	NA	83%

*　試験 08-3002 5.3.5.1.4、08-3013 5.3.5.1.5、08-3025 5.3.5.1.6 では、≥150 nmol/L、試験 08-3001 5.3.5.1.3 、試験 08-3027 5.3.5.1.7 では、≥200 nmol/L

NA = 該当なし（これらの試験ではプラセボ、プレドニゾロン、又はメサラジン群が含まれていない）

a　試験 08-3027 5.3.5.1.7 では、メサラジンを対照群として用いた

引用元：有効性併合解析結果 5.3.5.3.1,併合データ 5.3.5.3.2 Table 101

2.5.5.2.6　その他の安全性の評価

活動期クローン病患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）、国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）及び外国短期二重盲検試験において臨床的に重要なバイタルサインの変化は認められなかった。

2.5.5.2.7 外国の長期投与臨床試験における主な安全性の所見

長期投与試験として、長期寛解維持試験 4 試験と特殊条件下での長期投与試験 5 試験でクローン病患者に対する D9421-C の長期投与における安全性を検討した。

長期投与試験 9 試験において、試験期間中の死亡例はなかった。なお、試験 BU-008-0005 の患者 1 例（D9421-C 3～9 mg/日可変用量群）が、試験終了 1.5 ヵ月後にクローン病の手術後多臓器不全のため死亡した（D9421-C の関連性なし）。

長期寛解維持試験 4 試験は、活動期クローン病患者を対象とした短期二重盲検試験（試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025）終了時に CDAI スコア≤150 であった患者を対象として、長期での寛解維持を検討した試験（それぞれ、試験 08-3003、08-3004、08-3014、08-3046）であった。、3 試験（試験 08-3003、08-3004、08-3014）では D9421-C 6 mg/日群、3 mg/日群及びプラセボ群を比較し、他の 1 試験（試験 08-3046）は D9421-C 6 mg/日群とプラセボ群を比較した。投与期間はいずれも 52 週間であった。

長期寛解維持試験 4 試験における安全性評価例数は D9421-C 6 mg/日群が 145 例、D9421-C 3 mg/日群が 88 例及びプラセボ群が 143 例で、曝露期間の中央値は、それぞれ 271 日、176 日及び 131 日であった。有害事象による中止例の割合は D9421-C 6 mg/日群で 8%、D9421-C 3 mg/日群で 5%及びプラセボ群で 3%であり、D9421-C の忍容性は良好であった。有害事象発現率は D9421-C 6 mg/日群で 81%、D9421-C 3 mg/日群で 67%及びプラセボ群で 78%であった。D9421-C 群の有害事象プロファイルは短期二重盲検試験と類似していた。D9421-C 群で、糖質コルチコイド関連有害事象以外で発現率の高かった有害事象は腹痛（15%）、呼吸器感染（10%）、頭痛（10%）であったが、腹痛の発現率はプラセボ（21%）に比べて低かった。

重篤な有害事象、有害事象による中止例及び糖質コルチコイド関連有害事象については、長期寛解維持試験 4 試験がプラセボ対照二重盲検法であり、試験方法が類似した試験 08-3008 を併合して検討した。5 試験併合における安全性評価例は D9421-C 6 mg/日群が 208 例、D9421-C 3 mg/日群が 88 例及びプラセボ群が 209 例であり、曝露期間の中央値は、それぞれ 341 日、175 日及び 283 日であった。

重篤な有害事象の発現した患者の割合は D9421-C 6 mg/日群及び D9421-C 3 mg/日群で、それぞれ 13%及び 9%であり、プラセボ群の 13%と変わらなかった。D9421-C 群及びプラセボ群ともに重篤な有害事象の大半は消化器症状であった。有害事象による中止例の割合も D9421-C 群とプラセボ群でほぼ同じであった（D9421-C 6 mg/日群：8%、D9421-C 3 mg/日群：5%、プラセボ群：10%）。

チェックリストを用いて収集した糖質コルチコイド関連有害事象は D9421-C 6 mg/日群及び 3 mg/日群の計（296 例）の 30%、プラセボ群（209 例）の 20%の患者に認められた。ざ瘡の発現率が最も高く、D9421-C 群で 13%、プラセボ群で 9%であった。野牛肩及び皮膚線条の発現率は D9421-C 群及びプラセボ群ともに低かった（1%～2%）。糖質コルチコイド関連有害事象（クッシング症候群）により投与中止となった患者は、D9421-C 群で 2 例、プラセボ群で 3 例であった。

D9421-C の視床下部-下垂体-副腎系への作用をプラセボ対照長期投与試験の 5 試験（試験 08-3003、08-3004、08-3008、08-3014、08-3046）で検討した。5 試験すべてで ACTH 試験を用いて評価し、3 試験（試験 08-3003、08-3004、08-3008）では、血漿中コルチゾールへの影響を調べた。D9421-C（6 mg/日又は 3 mg/日）の長期投与（最長 12 ヵ月）において、正常値以下の血漿中コルチゾール濃度を示した患者の割合はプラセボ投与例と変わらなかった。ACTH 試験結果から、D9421-C の長期投与においても、多くの患者の副腎機能は正常であることか確認された。

特殊条件下での長期投与試験 4 試験（試験 08-3038、BU-008-0005、08-3039 及び 08-3046B）は、試験方法（対象患者、用量、投与期間等）がそれぞれ異なるため併合せず、試験ごとに重篤な有

害事象及び中止に至った有害事象について検討した。各試験における D9421-C 投与例での重篤な有害事象の発現率は 7～36%と幅があったが、特に特記すべき重篤な有害事象はみられなかった。中止に至った有害事象としてはクローン病増悪が多かったが、試験 08-3046B で 1 例が骨粗鬆症のため中止となった。

2.5.5.2.8 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.2.8.1 高齢者

65 歳以上の患者における使用経験は国内外ともに限られていたため、D9421-C の有害事象プロファイルについて十分に明らかにすることは難しいと考えられた。

2.5.5.2.8.2 安全性に関する性差

臨床試験での女性患者における D9421-C 投与群での有害事象全体の発現頻度は男性患者に比較して高く、ほとんどの器官別大分類の有害事象においても女性患者での発現頻度が高かった。D9421-C 投与例において女性患者で発現頻度が高かった有害事象の多くは、プラセボ投与例においても同様に女性患者で男性患者に比べて発現頻度が高かった。しかしながら、重篤な有害事象、有害事象による中止例の発現頻度には性別による違いが特に見られなかったことから、有害事象発現頻度に性別で違いが見られたことは臨床上特に重要ではないと思われる。

2.5.5.2.8.3 肝機能障害患者

肝臓で大きく代謝される薬物の血漿中濃度は肝機能の程度に影響される。D9421-C を経口投与したときのブデソニドのバイオアベイラビリティは健康成人で平均約 10%であるため、肝機能障害のある患者では、ブデソニドのバイオアベイラビリティの増加並びに作用の増強が予測される。

2.5.5.2.8.4 妊娠及び授乳時の使用

動物実験で母獣に糖質コルチコイドを投与すると、胎児傷害（先天性口蓋裂、骨格奇形）のリスクが増加することが示されているが、ヒトでは不明である。

D9421-C の製造販売後使用経験において、妊娠の報告を含む自発報告は 51 件であった。このうち 2 件は母親とその子の報告が別々に提出されていたことから、妊娠の報告は計 49 件であった。これら 49 件のうち、22 件で健常児が産まれ、19 件の結果が不明であった。5 件の報告で胎児の先天性異常が報告された（第 2.7.4.5.1.3 項、表 113）。残る 3 件の妊娠報告には人工中絶による羊水過少を伴う胎児の成長遅延 1 件、出産した三つ子の免疫機能の影響 1 件（追加報告なし）及び妊娠中 D9421-C 投与を受けていた母親の子どもが痙攣を発現した 1 件（追加報告なし）であった。

妊婦への D9421-C の影響については適切に臨床試験で検討されていないので、臨床的ベネフィットが胎児へのリスクに上回る場合にのみ D9421-C を使用すべきである。

ブデソニドはヒト乳汁に移行するため、授乳中の婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すべきである。

2.5.5.2.8.5 過量投与

D9421-C の過量投与で急性毒性、死亡等の重篤な事象が発現することは稀である。本剤の過量投与に特異的な解毒剤はないので、過量投与の症状があらわれた場合には、胃洗浄、催吐等の適切な処置を行う。

2.5.5.2.9 製造販売後の使用経験

製造販売後のデータを検討したが、D9421-C の長期使用に伴う新たな安全性の兆候は確認されていない。

2.5.5.3 安全性に関する結論

回腸又は上行結腸に病変を有する軽度から中等度の活動期クローン病患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）、国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）及び外国短期二重盲検試験における D9421-C 9 mg/日の安全性に特に危惧される点は認められなかった。

国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）の D9421-C 9 mg 群での重篤な有害事象は 3 例（イレウス、下部消化管出血、腸壁気腫症、各 1 例）に発現したが、いずれも治験薬との関連性は否定された。有害事象を発現した被験者は D9421-C 9 mg 群及びメサラジン 3 g 群で、それぞれ 26 例（46.4%）及び 25 例（44.6%）であった。頻度の高い有害事象（発現率 10%以上）は鼻咽頭炎（D9421-C 9 mg 群 6 例［10.7%］、メサラジン 3 g 群 10 例［17.9%］）であった。治験薬との因果関係があると判定された有害事象の発現率は、D9421-C 9 mg 群で 16.1%及びメサラジン 3 g 群で 8.9%であった。いずれかの群で 2 件以上発現した治験薬との因果関係があると判定された有害事象はなかった。

国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）における D9421-C 9 mg 1 日 1 回投与群での重篤な有害事象は 2 例（イレウス、クローン病）に発現したが、いずれも治験薬との関連性は否定された。D9421-C 9 mg 1 日 1 回投与群の有害事象発現率はプラセボの約 2 倍近く、クローン病、貧血及び鼻咽頭炎の発現率が比較的高かった。しかし、治験薬との関連が否定されなかった有害事象の発現率はプラセボと大きな差はみられず、D9421-C 9 mg 1 日 1 回投与群での治験薬との関連性が否定されなかった各有害事象は、いずれも 1 例のみでの発現であった。報告された糖質コルチコイド関連有害事象の発現頻度は低かったが、発現に用量依存性がみられた。D9421-C はコルチゾール抑制作用を示したが、D9421-C 9 mg 1 日 1 回投与群は D9421-C 15 mg 1 日 1 回投与群に比較して弱かった。臨床検査値では臨床的に重要な変動は特にみられなかった。

D9421-C 9 mg/日の 16 週までの外国短期二重盲検投与における重篤な有害事象の大半は入院が必要なクローン病増悪に伴った消化管症状であり、ほとんどが D9421-C の因果関係は否定された。D9421-C 9 mg/日群における有害事象の発現率はプラセボ群とほぼ同じであった。外国臨床試験では頭痛、消化器系の有害事象（嘔気、消化不良、腹痛など）の発現頻度が高かった。頭痛の発現率はプラセボ群と変わらず、消化器系の有害事象の発現率はプラセボ群より高かったが（1.5 倍以下）、プレドニゾロン 40 mg/日群より低いか同程度であった。糖質コルチコイド関連の有害事象発現率は、D9421-C 9 mg/日群とプラセボ群とでほとんど変わらず、プレドニゾロン 40 mg/日群と比較して明らかに低かった。特に D9421-C 9 mg/日群における満月様顔貌の発現率は、プレドニゾロン 40 mg/日群の 1/3 以下であった。D9421-C 9 mg/日群による血漿中コルチゾール抑制作用が認められたが、プレドニゾロン 40 mg/日群と比較して明らかに弱く、投与 8 週後に ACTH 試験において検討した副腎機能正常例の割合も、プレドニゾロン 40 mg/日群に比較して有意に高かっ

た。臨床検査値では血清カリウム減少がみられたが、その影響はプレドニゾロン 40 mg/日群と同程度であった。

D9421-C 6 mg 又は 3 mg 1 日 1 回長期投与（最長 1 年）における忍容性も良好で、有害事象プロファイルは D9421-C 9 mg/日の 16 週までの短期投与と同様であった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 ベネフィットの要約

回腸又は上行結腸に病変を有する軽度から中等度の活動期クローン病の治療として D9421-C の有効性の検討は、活動期クローン病患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001[5.3.5.1.1]）及び国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002[5.3.5.1.2]）の成績に基づき行った。

これら 2 試験の結果から、D9421-C 9 mg/日は回腸又は上行結腸に病変を有する軽度から中等度の活動期クローン病の治療として有効であると考えられた。いずれの試験においても D9421-C 9 mg/日は回腸又は上行結腸に病変を有する活動期クローン病の症状並びに重症度を速やかに改善した。D9421-C による寛解効果は、CDAI スコアの減少と QOL の改善を伴った。

国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）では投与 8 週後の寛解率（CDAI≤150 の患者の割合）は D9421-C 9 mg 群で 30.4%、メサラジン 3 g 群で 25.0%であり、メサラジン 1 g 1 日 3 回投与時の寛解率に対する非劣性が検証された。

国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）では投与 8 週後の D9421-C 9 mg 1 日 1 回投与群の寛解率は 23.1%で、統計学的有意差は認められなかったが、プラセボ投与群の寛解率（11.5%）に約 2 倍を示した。

国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）は、国内第 I 相臨床試験（試験 D9421C00001 及び D9421C00006）で日本人と白人の安全性及び薬物動態が同様であることが示唆されたことから、国内においても D9421-C 9 mg 投与が至適用量となることが期待されたが、D9421-C（9 mg 1 日 1 回及び 15 mg 1 日 1 回）とプラセボ間の寛解率に統計学的有意差が認められなかった。これは、無作為割付けした被験者の大多数（各群で 60.0%～84.6%）が栄養療法及びメサラジンによる治療によっても活動期の病態を有しており、これらの治療の併用を禁止した外国臨床試験の対象と比較して寛解が得られにくい患者集団であったことで、実質試験の検出力が不足したためと考えられる。

国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）の結果から、軽度から中等度の活動期クローン病患者に対し、当該患者集団での標準治療であるメサラジン等の 5-ASA 製剤と同様に寛解導入において D9421-C 9 mg の 1 日 1 回投与は有効であることが確認された。

D9421-C による臨床的に意味のある寛解率とともに、実質的な CDAI スコアの減少と患者の QOL の改善がみられた。国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）では、投与 2 週後、4 週後及び 8 週後の CDAI スコアのベースライン時からの平均変化量は、D9421-C 9 mg 群で、それぞれ−40.1、−57.4 及び−63.9、メサラジン 3 g 群で、それぞれ−17.3、−25.1 及び−37.7 であり、CDAI スコアの減少はメサラジン 3 g 群より数値的には大きかった。国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）の D9421-C 9 mg 1 日 1 回での CDAI トータルスコアの平均減少量は、プラセボに比べて数値的に大きかった。

国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）での疾患特有の QOL 評価尺度である Inflammatory Bowel Disease Questionnaire（IBDQ）の投与 8 週後の平均変化量は D9421-C 9 mg 群では 19.8、メ

サラジン 3 g 群では、8.2 であり、D9421-C 9 mg 群のスコアの増加（改善）はメサラジン 3 g 群より大きかった。国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）での IBDQ トータルスコアのベースラインから投与 8 週後の平均変化量は、D9421-C 9 mg 1 日 1 回、15 mg 1 日 1 回及びプラセボで、それぞれ 10.8、23.2 及び 6.5 であった。

軽度から中等度の活動期クローン病患者での D9421-C 9 mg/日の有効性は、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性の部分集団別にみてもおおむね試験全体の成績と一致していた。したがって、これらの部分集団の患者に対して D9421-C を使用する際、使用上の注意で有効性の観点から特に喚起する事項はないと判断した。また、国内臨床試験（第Ⅲ相及び第Ⅱ相臨床試験）において、併用療法の有無で D9421-C 9 mg の 1 日 1 回投与時の寛解率が変わることがなかったことから、D9421-C は単独投与及び既に栄養療法やメサラジン等の軽度から中等度の活動性クローン病治療で用いられている標準的な治療法との併用投与が可能であると考える。

以上のことから、D9421-C 9 mg 1 日 1 回は単独療法で、回腸又は上行結腸に病変を有する軽度から中等度の活動期クローン病患者の寛解導入において当該患者集団での第 1 選択薬であるメサラジン等の 5-ASA 製剤と同様に有効であると判断された。また、栄養療法やメサラジンによっても寛解が得られていないクローン病患者に対し、それらの療法と併用した場合も D9421-C 9 mg 1 日 1 回は有効性を示すと考えられた。

2.5.6.2　安全性及び忍容性の要約

2.5.6.2.1　クローン病患者を対象とした臨床試験における安全性及び忍容性

クローン病患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）、国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）、外国の短期二重盲検試験 5 試験及び長期寛解維持試験 4 試験における D9421-C 9 mg/日の全般的な忍容性プロファイルを表 16 に示した。

表 16　クローン病患者を対象とした臨床試験における D9421-C 9 mg/日の安全性プロファイル

試験別／治験薬	発現率				
	死亡	死亡以外の重篤な有害事象	有害事象による投与中止	1 件以上の有害事象	1 件以上の GCS 関連有害事象 [a]
国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）					
D9421-C 9 mg/日（56 例）	0%	5%	7%	46%	2%
メサラジン 3 g/日（56 例）	0%	2%	7%	45%	0%
国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）					
D9421-C 9 mg/日（26 例）	0%	8%	23%	73%	4%
プラセボ （26 例）	0%	8%	8%	39%	0%
外国の短期二重盲検試験 [b]					
D9421-C 9 mg/日（520 例）	0%	10%	4%	83%	34%
プラセボ （107 例）	0%	6%	6%	82%	27%
プレドニゾロン (145 例)	0%	13%	3%	88%	48%
メサラジン（88 例）	0%	19%	9%	73%	-[d]
長期寛解維持試験 [c]					
D9421-C 全用量 (233 例)	0%	11%	7%	76%	36%
プラセボ（143 例）	0%	13%	10%	78%	24%

a　糖質コルチコイド（GCS）関連有害事象はチェックリストを用いて収集した外国の短期二重盲検試験での D9421-C 9 mg/日の例数は 427 例。国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）及び国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）ではチェックリストは使用していない。
b　試験 08-3001、08-3027、08-3025、08-3002、08-3013 の併合結果。試験 08-3001 及び 08-3025 の対照薬はプラセボ、試験 08-3002 及び 08-3013 の対照薬はプレドニゾロン。
c　試験 08-3003、08-3004、08-3014、08-3046 の併合データ。用量 3 又は 6 mg/日の D9421-C を投与。
d　チェックリストを用いた調査を実施しなかった。

クローン病を対象とした国内及び外国臨床試験において試験期間中の死亡例はなかった。

国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）では重篤な有害事象は 4 例で報告された。D9421-C 9 mg 群では、3 例（5.4%、イレウス、下部消化管出血、腸壁気腫症、各 1 例）、メサラジン 3 g 群で 1 例（1.8%、イレウス 1 例）であった。報告された有害事象は全て「胃腸障害」に分類される事象であった。治験担当医師により治験薬との因果関係がありと判定された重篤な有害事象はなかった。有害事象による中止例は D9421-C 9 mg 群及びメサラジン 3 g 群でそれぞれ 4 例であった。D9421-C 9 mg 群の 2 例の被験者は重篤な有害事象（それぞれイレウス及び下部消化管出血）により治験薬を中止した。これらの治験薬中止に至った有害事象のうち D9421-C 9 mg 群のざ瘡様皮膚炎 1 件及びメサラジン 3 g 群のクローン病 1 件以外は治験薬との因果関係はなしと判定された。

有害事象を発現した被験者の割合は両群で同様であった。有害事象を発現した被験者は D9421-C 9 mg 群及びメサラジン 3 g 群で、それぞれ 26 例（46.4%）及び 25 例（44.6%）であった。頻度の高い有害事象（発現率 10%以上）は鼻咽頭炎（D9421-C 9 mg 群 6 例［10.7%］、メサラジン

3 g 群 10 例［17.9%］）であった。治験薬との因果関係があると判定された有害事象の発現率は、D9421-C 9 mg 群で 16.1%及びメサラジン 3 g 群で 8.9%であった。いずれかの群で 2 件以上発現した治験薬との因果関係があると判定された有害事象はなかった。本試験では外国臨床試験のようなチェックリストは使用せず、報告された有害事象の中から規定していた糖質コルチコイド関連有害事象用語に該当する事象を抽出した。糖質コルチコイド関連有害事象は、D9421-C 9 mg 群の 1 例のみ（ざ瘡様皮膚炎）に発現した。当該事象の重症度は軽度であったが、治験担当医師により治験薬との因果関係があると判断され、治験薬を中止した。

国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）では重篤な有害事象は D9421-C 9 mg 1 日 1 回投与群で 2 例（イレウス、クローン病）にみられたが、いずれも D9421-C と関連なしと判断された。なお、プラセボでも重篤な有害事象が 2 例（肛門周囲膿瘍、クローン病）にみられた。D9421-C 9 mg 1 日 1 回投与群における有害事象による中止例は 6 例であったが、うち 5 例はクローン病の悪化であり、6 例での中止に至った有害事象は D9421-C との関連性は否定された。

有害事象発現率は D9421-C 9 mg 1 日 1 回投与群は 73.1%であり、D9421-C 15 mg 1 日 1 回投与群の 56.0%及びプラセボ投与群の 38.5%に比較して高かった（表 10）。しかし、D9421-C 9 mg 1 日 1 回投与群における治験薬との関連性が否定されなかった有害事象発現率は 19.2%であり、D9421-C 15 mg 1 日 1 回投与群（32.0%）よりも低く、プラセボ投与群（11.5%）と大きな差はみられなかった。本試験では外国臨床試験のようなチェックリストは使用せず、報告された有害事象の中から規定していた糖質コルチコイド関連有害事象用語に該当する事象を抽出した。糖質コルチコイド関連有害事象の発現率は外国臨床試験より低かった。D9421-C 9 mg 1 日 1 回投与群では糖質コルチコイド関連有害事象は 1 例（3.8%）のみの発現であり、D9421-C 15 mg 1 日 1 回投与群の 4 例（16.0%）に比較して少なかった（表 12）。

外国臨床試験では短期及び長期試験ともに、死亡以外の重篤な有害事象の発現頻度は D9421-C と対照薬（プラセボ、プレドニゾロン）とでほぼ同じであった。クローン病を対象とした臨床試験で、死亡以外の重篤な有害事象は主に、クローン病の病態の悪化に伴ったと考えられる消化管症状であった。死亡以外の重篤な有害事象の大半は D9421-C と関連なしと判断された。クローン病を対象としたクローン病患者で D9421-C の有効性と安全性を評価した外国臨床試験 14 試験（短期二重盲検試験 5 試験、長期寛解維持試験 4 試験、特殊条件下での長期投与試験 5 試験）で、D9421-C の投与を受け死亡以外の重篤な有害事象が発現した患者のうち 7 例のみ（1315 例中、0.5%）が投与と関連があるかもしれないと判断された。内訳は、攻撃的反応、腹腔内膿瘍、メレナ、無菌性骨壊死、肛門周囲膿瘍（バルトリン嚢腫）、歯牙障害、及び腸管穿孔で各 1 件であった。これには用量を問わずこれらの試験で D9421-C を受けた患者が含まれている。これらの臨床試験における死亡以外の重篤な有害事象で D9421-C と関連があるかもしれないとされた事象の発現状況はプラセボ群とほぼ同じであった。外国の短期二重盲検試験及び長期寛解維持試験のプラセボ投与 375 例のうち、死亡以外の重篤な有害事象で治験薬投与と関連ありとされた事象は 4 例（1.0%）に認められた。

クローン病患者を対象とした臨床試験において D9421-C 投与例で報告された有害事象の大半は軽度から中等度であった。投与中止に至った有害事象の発現率は D9421-C とプラセボとでほぼ同じであった。投与中止に至った有害事象の大半はすべての投与群でクローン病の病態を反映したと考えられる消化管症状であった。クッシング様有害事象（外国の試験で糖質コルチコイド関連有害事象のチェックリストに含まれた症状の基本語）による投与中止例は、外国臨床試験 14 試験で D9421-C の投与を受けた 1315 例中 4 例（0.3%）のみであった。この発現率はこれらの試験でプラセボと同様であった（3 例、0.8%）。

クローン病を対象とした短期及び長期対照試験において、クッシング様有害事象を除き、D9421-C 投与例に認められた有害事象の種類と発現頻度はプラセボ投与例と同様であった（表 17）。

表 17　クローン病患者を対象とした外国の D9421-C 比較試験における主な有害事象（D9421-C 9 mg/日群で発現率 5%以上）：プラセボ群との比較

器官別大分類/有害事象（基本語）[c]	短期二重盲検試験 [a]		長期投与試験 [b]	
	D9421-C 9 mg/日群	プラセボ群	D9421-C 全用量群	プラセボ群
安全性評価例数	520	107	233	143
消化管障害	42%	44%	43%	50%
嘔気	11%	9%	8%	5%
消化不良	6%	4%	7%	3%
腹痛	6%	17%	15%	21%
嘔吐	6%	6%	6%	6%
下痢	3%	3%	7%	7%
鼓腸放屁	6%	6%	5%	6%
中枢・末梢神経系障害	28%	22%	15%	8%
頭痛	21%	18%	10%	6%
浮動性めまい	7%	5%	3%	2%
内分泌障害	36%	37%	36%	26%
クッシング症候群 [d]	35%	37%	36%	24%
一般的全身障害	30%	38%	24%	26%
背（部）痛	7%	9%	8%	6%
疲労	5%	7%	5%	5%
疼痛	5%	7%	6%	4%
呼吸器系障害	21%	20%	20%	17%
呼吸器感染	11%	7%	10%	7%
抵抗機構障害	6%	7%	10%	7%
ウイルス感染	3%	4%	6%	3%

a　試験 08-3001[5.3.5.1.2]、08-3027[5.3.5.1.6]、08-3025[5.3.5.1.5]、08-3002[5.3.5.1.3]、08-3013[5.3.5.1.4]の併合データ[5.3.5.3.2]。プラセボデータは試験 08-3001[5.3.5.1.2]及び 08-3025[5.3.5.1.5]のみ。
b　試験 08-3003、08-3004、08-3014、08-3046 の併合データ[5.3.5.3.2]。用量 3 又は 6 mg/日の D9421-C を投与。
c　D9421-C 投与群で報告された発現頻度 5%以上の有害事象のみを示す。
d　7～11 種類の症状に対する基本語が糖質コルチコイド関連有害事象チェックリストに含まれている。

活動期クローン病を対象とした外国短期二重盲検試験でチェックリストを用いて収集した糖質コルチコイド関連の有害事象について、D9421-C 9 mg/日群での発現率は同様の治療効果が得られた（有意差なし）プレドニゾロン 40 mg/日群より明らかに低かった（表 13）。これらの試験では、プレドニゾロン 40 mg/日投与のほぼ半数（48%）にクッシング様症状が認められたのに対し、D9421-C 9 mg/日群での発現率は 34%であり、この差の p 値は 0.01 未満であった。特に、ざ瘡及び満月様顔貌で D9421-C 9 mg/日群とプレドニゾロン 40 mg/日群との差は明確であり、これらの有害事象のプレドニゾロン 40 mg/日群での発現率は、D9421-C 9 mg/日群の 1.5 倍～3 倍であった。

2.5.6.2.2 糖質コルチコイド関連の安全性の懸念の評価

プレドニゾロン等の全身性糖質コルチコイドの投与は、他の臨床的に重要な、ときには重篤となりうる有害事象を伴う。これには、視床下部-下垂体-副腎系抑制及び副腎不全（副腎クリーゼ）、高血圧、耐糖能異常、精神障害、体液及び電解質異常、感染、上部消化管症状、白内障、骨粗鬆症、骨壊死、血栓症、及び動脈塞栓症がある。このような糖質コルチコイド投与に関連する有害事象の発現状況を、D9421-C のクローン病を対象とした国内外の臨床試験で、また稀な事象（副腎機能不全、白内障、骨粗鬆症及び骨壊死）については製造販売後データを含めて検討した。

D9421-C を投与した患者から入手可能なすべてのデータを使用した包括的な評価において、既知の臨床的に重要な糖質コルチコイド関連の有害事象の大半については、D9421-C 群の発現率はプラセボ群とほとんど変わらなかった。D9421-C 群でクッシング様症状、上部消化管症状、精神障害、及び月経障害等一部の有害事象の発現率はプラセボ投与より高かったが、これらの事象の D9421-C 群の発現率はプレドニゾロン 40 mg/日群よりかなり低かった。

2.5.6.2.2.1 副腎抑制の薬力学評価

全身性糖質コルチコイドの投与は内在性コルチゾール濃度の抑制及び視床下部-下垂体-副腎系機能障害を伴う。この抑制の間接的及び直接的なマーカーは血漿中又は尿中コルチゾール並びに ACTH 刺激反応である。

国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）において、投与 8 週後における朝の血漿中コルチゾール値が正常範囲（150 nmol/L 以上）であった患者の割合は、D9421-C 9 mg 1 日 1 回投与群で 63.6%であり、プラセボ投与群（90.9%）よりも低いものの、D9421-C 15 mg 1 日 1 回投与群の 27.3%より高く（表 14）、D9421-C 9 mg 1 日 1 回投与でのコルチゾール抑制作用は D9421-C 15 mg 1 日 1 回投与よりも弱いことが確認された。なお、ACTH 試験では D9421-C 15 mg 1 日 1 回投与群、D9421-C 9 mg 1 日 1 回投与群及びプラセボ間に一定の傾向はみられなかった。

外国の短期二重盲検試験でプレドニゾロンを対照薬とした 2 試験（試験 08-3002 及び 08-3013）において、プレドニゾロンのコルチゾール抑制作用は D9421-C 9 mg/日群より著明であり、投与 8 週後の朝の血漿コルチゾールが正常範囲下限（150 nmol/L）を下回った患者は、プレドニゾロン 40 mg/日群では D9421-C 9 mg/日群の約 2 倍であった（表 15）。ACTH 試験を治験薬投与の前後で実施した試験 08-3013 において、投与 8 週後に副腎機能正常であった患者の割合は、プレドニゾロン 40 mg/日群 16%、D9421-C 9 mg 1 日 1 回群 44%（対プレドニゾロン 40 mg/日群、p=0.013）、D9421-C 4.5 mg 1 日 2 回群 50%（対プレドニゾロン 40 mg/日群、p=0.0015）であった。

2.5.6.2.2.2 その他の安全性評価の結果

プラセボに比べ、D9421-C 投与による臨床検査値の臨床的に意味のある変化や投与後の臨床検査値異常又は臨床検査値の有害事象に一貫した傾向は認められなかった。外国の短期二重盲検試験では、少数の患者に血清カリウムの減少が示唆された。臨床試験で D9421-C を投与した患者すべてでカリウム減少の発現状況について包括的な検討を行ったが、D9421-C 投与により有害事象として低カリウム血症が生じる傾向はみられず（第 2.7.4 項、表 108）、外国の短期二重盲検試験で、血清カリウム減少を示した又は低カリウム血症が報告された患者の割合は、D9421-C とプレドニゾロンとでほぼ同じであった。しかし、国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）で D9421-C 15 mg 1 日 1 回投与群で 1 例に低カリウム血症の有害事象がみられ、また、外国短期二重盲検試験でブデソニドを含め糖質コルチコイドのカリウム減少作用に対する感受性が高まる患者もいることが示された。

クローン病を対象とした国内外の二重盲検試験で D9421-C 投与患者において、血圧又は脈拍数に一貫した臨床的に意味のある変化は認められなかった。糖質コルチコイドの硬質コルチコイドの作用により塩貯留及び水分貯留が生じ、高血圧の発現に至る場合がある。国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）で、D9421-C 15 mg 1 日 1 回投与群で、1 例に高血圧（中等度）の有害事象の報告があったが、D9421-C 9 mg 1 日 1 回投与群ではみられなかった。外国の短期二重盲検試験及び長期投与試験で D9421-C 投与の少数（2%）に血圧上昇が報告された。この割合は、プレドニゾロン 40 mg/日群での高血圧の発現率（1%）と明らかな差はなかった。

2.5.6.3 活動期クローン病における D9421-C のベネフィットとリスクに関する結論

D9421-C の臨床プログラムから、回腸又は上行結腸に病変を有する軽度から中等度のクローン病患者の治療として D9421-C 9 mg/日は有効であり、症状及び重症度を速やかに減少させることが示された。臨床試験から対象患者における D9421-C の良好な安全性及び忍容性のプロファイルも確認されている。

国内ではクローン病治療指針（渡辺 2014）において、軽症～中等症には 5-ASA 製剤、栄養療法が寛解導入を目的とした治療に推奨されている。また、クローン病診療ガイドライン（日本消化器病学会 2011）において、ステロイドに関する 2 つのステートメント（①ステロイドは強力な抗炎症作用を有し、寛解導入効果に優れるが、寛解維持効果はない、②中等度以上の症例や、軽症でも 5-ASA 製剤に反応しない活動性症例に適応となる）についてはエビデンスレベルが高く、強く推奨するとされており、ステロイドはクローン病の寛解導入効果に優れており、寛解導入時の重要な治療選択肢の 1 つとなっている。

ブデソニドは、局所で強力な抗炎症作用を示すが全身性の作用は弱いという特徴を有する糖質コルチコイドである。D9421-C は、ブデソニドを含有する腸溶性徐放顆粒を充填した硬カプセル剤であり、回腸又は上行結腸に病変を有するクローン病の治療を目的とした経口製剤である。

国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）成績から、D9421-C は 9 mg 1 日 1 回投与は、回腸又は上行結腸に病変を有する軽度から中等度の活動期クローン病患者の寛解導入において当該患者集団での標準治療薬であるメサラジン等の 5-ASA 製剤と同様に有効であると判断された。また、QOL 評価尺度である IBDQ に関しては国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）及び国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）いずれの試験においても改善がみられた。

安全性に関しては、国内外の臨床試験から D9421-C 9 mg 1 日 1 回 8 週間投与で問題となる所見は認められなかった。さらに、既存のプレドニゾロンのような糖質コルチコイドで治療されていた患者においては、D9421-C はプレドニゾロンよりも副作用が少ないことが外国臨床試験で示唆されており、その代替薬として使用することができると考える。

以上のことから、入手可能なすべてのデータを十分に注意深く検討したところ、D9421-C は、回腸又は上行結腸に病変を有する軽度から中等度の活動期クローン病患者の寛解導入治療の選択肢として考慮する上で良好なベネフィット・リスクバランスを有することが示唆された。

2.5.6.4　予定される投与

2.5.6.4.1　予定される効能・効果

回腸又は上行結腸に病変を有する軽度から中等度の活動期クローン病

2.5.6.4.2　予定される用法・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。通常 8 週間までの投与とする。

2.5.7 参考文献

Canavan et al 2007

Canavan C, Abrams KR, Mayberry JF. Meta-analysis: mortality in Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 2007; 25 (8): 861-870.

Edsbäcker et al 2004

Edsbäcker S and Andersson T. Pharmacokinetics of budesonide (Entocort™ EC) capsules for Crohn's disease. 2004; 43: 803-21

Hanauer 2004

Hanauer SB. Review article: aminosalicylates in inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2004; 20 (Suppl 4):60-65.

Lichtenstein et al 2006

Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W. American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association Institute medical position statement on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2006;130: 935-939.

Morgan 2001

Morgan ET. Regulation of cytochrome P450 by inflammatory mediators: Why and how?, Drug Metab. Disp., 29, 207-12 (2001)

Slaviero et al 2003

Slaviero K, Clarke SJ, Rivory L. Inflatomy response: an unrecognised source of variability in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of cancer chemotherapy, Lancet, 4, 224-32 (2003)

Thomsen et al 1998

Thomsen OO, Cortot A, Jewell D, Wright JP, Winter T, Veloso FT, et al. A comparison of budesonide and mesalamine for active Crohn's disease. N Engl J Med. 1998;339 (6):370-374.

Travis et al 2006

Travis SP, Stange EF, Lémann M, Oresland T, Chowers Y, Forbes A, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. Gut. 2006; 55 (Suppl 1): i16-i35.

城 他 2004

城由起彦、松本主之、飯田三雄　クローン病の内科的治療 活動期の薬物療法. 消化器病セミナー94. 2004; 65-75.

中村 他 2007

中村哲也、荒川哲男、後藤秀実、桜井幸弘、田尻久雄、高橋信一、飯田三雄、千葉勉、日比紀文、寺野彰　小腸用カプセル内視鏡の日本人における多施設共同研究報告－原因不明消化管出血症例を中心に－　日本消化器内視鏡学会雑誌、49 巻 3 号、324-334 (2007)

渡辺 2011

クローン病診療ガイドライン、厚生労働科学研究費補助金 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）平成 23 年度分担研究報告書 別冊

渡辺 2014

「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班（渡辺班）平成 25 年度分担研究費報告書 p450-453, 2014

平成 25 年度 衛生行政報告例

平成 25 年度 衛生行政報告例.（7 特定疾患（難病）関係 表 8 特定疾患医療受給者証の所持者数）

ヒュミラ®皮下注添付文書. 2015

ヒュミラ®皮下注 20mg シリンジ 0.4mL／ヒュミラ®皮下注 40mg シリンジ 0.8mL 添付文書. 2015 年 6 月改訂版.

レミケード®添付文書. 2015

レミケード®点滴静注用 100 添付文書. 2015 年 4 月改訂版.