2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法
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 4
2.7.1.1　生物薬剤学及び関連する分析法の概要 5
2.7.1.1.1　背景及び概観 5
2.7.1.1.2　生物薬剤学試験の概要 5
2.7.1.1.3　血漿中ブデソニド濃度測定法の概要 8
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 10
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 15
2.7.1.3.1　健康成人及びクローン病患者における D9421-C の薬物動態比較 15
2.7.1.3.1.1　静脈内投与後のブデソニドの薬物動態 15
2.7.1.3.1.2　D9421-C 投与時のブデソニドのバイオアベイラビリティ 17
2.7.1.3.2　食事の影響 17
2.7.1.4　付録 18

表目次

表 1　生物薬剤学試験の一覧 6
表 2　血漿中ブデソニド濃度の定量法 9
表 3　健康成人に D9421-C を食事 1 時間前又は食直後経口投与したときのブデソニドの薬物動態パラメータ（算術平均±標準偏差、n=8）（試験 08-0204/A [5.3.1.1.1]） 11
表 4　健康成人に D9421-C を食事 1 時間前又は食直後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、n=8）（試験 08-0204/A [5.3.1.1.1]） 11
表 5　クローン病患者に D9421-C 及びブデソニド原末カプセルを高カロリー・高脂肪食摂取後経口投与したときのブデソニドの薬物動態パラメータ（算術平均±標準偏差、n=6）（試験 08-0204/B [5.3.1.1.1]） 11
表 6　クローン病患者に D9421-C を食直後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、n=6）（試験 08-0204/B [5.3.1.1.1]） 12
表 7　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ブデソニドの消化管通過時間（算術平均±標準偏差）（試験 08-0204 [5.3.1.1.1]） 12

表 8　健康成人に D9421-C 及びブデソニド原末カプセルを食直前又は食直後経口投与したときのブデソニドの薬物動態パラメータ（算術平均±標準偏差、n=6）（試験 08-3029 [5.3.1.1.2]）.....13
表 9　健康成人に D9421-C 及びブデソニド原末カプセルを食直前又は食直後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（算術平均±標準偏差、n=6）（試験 08-3029 [5.3.1.1.2]）.....14
表 10　健康成人に 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ブデソニドの薬物動態パラメータ（算術平均±標準偏差、n=12）（試験 08-3015 [5.3.1.1.3]）.....14
表 11　クローン病患者に D9421-C を絶食下及び非絶食下で経口投与したときのブデソニドの薬物動態パラメータ（算術平均±標準偏差、n=8）（試験 SD-051-0039 [5.3.1.1.4]）.....15
表 12　健康成人及びクローン病患者にブデソニドを静脈内投与したときの薬物動態パラメータ（算術平均±標準偏差）.....16
表 13　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バイオアベイラビリティ（算術平均及び範囲）.....17
表 14　健康成人に 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における食事摂取の影響（算術平均±標準偏差）.....18
表 15　生物薬剤学試験の要約（経口投与試験）（算術平均±標準偏差）.....19
表 16　生物薬剤学試験の要約（静脈内投与試験）（算術平均±標準偏差）.....20

図目次

図 1　健康成人に D9421-C 及びブデソニド原末カプセルを食直前又は食直後経口投与したときの血漿中ブデソニド濃度推移（算術平均及び標準偏差、n=6）（試験 08-3029 [5.3.1.1.2]）.....13

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
APCI	Atmospheric Pressure Chemical Ionisation：大気圧化学イオン化法
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
BUD	Budesonide Plain Capsule：ブデソニド原末カプセル
BUDS	Budesonide Solution for Intravenous Administration：ブデソニド静脈内投与液
CL	Total Clearance：全身クリアランス
C_{max}	Maximum Plasma Concentration：最高血漿中濃度
CV	Coefficient of Variation：変動係数
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
F	Bioavailability：バイオアベイラビリティ
GCS	Glucocorticosteroid：糖質コルチコイド
^{2}H	Deuterium：重水素
^{111}In	^{111}Indium：^{111}インジウム
LC-MS	Liquid Chromatography-Thermospray Mass Spectrometry：液体クロマトグラフィー－熱スプレー質量分析
LC-MS-MS	Liquid Chromatography-Atmospheric Pressure Chemical Ionisation-Tandem Mass Spectrometry：液体クロマトグラフィー－大気圧化学イオン化タンデム質量分析
LLOQ	Lower Limit of Quantification：定量下限
MAT	Mean Absorption Time：平均吸収時間
MRT	Mean Residence Time：平均滞留時間
n	Number of Subject：症例数
NC	Not Calculated：算出せず
$t_{½}$	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_{β}	Volume of Distribution at Terminal Phase：消失相分布容積
V_{ss}	Volume of Distribution at Steady-State：定常状態分布容積

2.7.1.1　生物薬剤学及び関連する分析法の概要

2.7.1.1.1　背景及び概観

ブデソニドは糖質コルチコイド（GCS）であり、免疫疾患の治療に幅広く使用されている。ブデソニド腸溶性徐放顆粒を充填したカプセル（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に対する局所作用薬として開発され、第 2.3.P.2.2.1 項に記載されているように、ブデソニドの腸溶性徐放顆粒がゼラチンカプセル中に充填されている。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されるように設計されている。消化管内で放出されたブデソニドは消化管粘膜内で抗炎症作用を示す（詳細は第 2.4.2 項参照）。一方で、主だった安全性（特に GCS 関連の副作用）についてはブデソニドの全身曝露と関連するものと考えられる。

本項では、生物薬剤学試験について記述する。

2.7.1.1.2　生物薬剤学試験の概要

本申請において提出する生物薬剤学試験の一覧を表 1 に示した。

試験 08-0204[5.3.1.1.1] では白人健康成人及び白人クローン病患者を対象に D9421-C を経口投与し、ブデソニドの吸収部位を評価した。本試験の健康成人を対象としたパートでは、食事 1 時間前投与及び食直後投与の 2 つの食事条件下において薬物動態と吸収部位を評価した。また、クローン病患者を対象としたパートでは、D9421-C 及びブデソニド原末カプセルの薬物動態と吸収部位を評価した。

試験 08-3029[5.3.1.1.2] では白人健康成人を対象に食直前及び食直後に D9421-C を経口投与し、ブデソニドの吸収部位の差異を検討した。

試験 08-3015[5.3.1.1.3] では白人健康成人を対象に D9421-C を経口投与及びブデソニドを静脈内持続投与し、D9421-C 経口投与時のブデソニドのバイオアベイラビリティ（F）を検討した。

試験 SD-051-0039[5.3.1.1.4] では白人活動期クローン病患者を対象に D9421-C を経口投与し、ブデソニドの F 及び薬物動態への食事の影響の有無を検討した。

表 1　　生物薬剤学試験の一覧

試験番号	試験目的	デザイン	被験者 年齢 症例数（男/女）	投与量及び投与方法
健康成人を対象とした試験				
08-0204[5.3.1.1.1] （パート A）	健康成人における D9421-C 投与後のブデソニドの吸収部位及び吸収量の評価	オープン試験	白人健康成人 40～65 歳、 8 例 (8 / 0)	1) 放射性インジウム（^{111}In）標識顆粒 0.5 g を含む D9421-C 18 mg（Lot. [redacted]、[redacted]及び[redacted]）及び放射性テクネチウム（^{99m}Tc）標識アルブミンコロイド 50 mL を食事 1 時間前に単回経口投与。 2) ^{111}In 標識顆粒 0.5 g を含む D9421-C 18 mg（Lot. [redacted]、[redacted] 及び [redacted]）及び ^{99m}Tc 標識アルブミンコロイド 50 mL を食直後（高カロリー・高脂肪食）に単回経口投与。 3) 重水素（$^{2}H_{8}$）標識ブデソニド水溶液（25 µg/mL、Lot. [redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]）20 mL を単回静脈内持続投与。
08-3029[5.3.1.1.2]	D9421-C の消化管通過及び薬物動態に及ぼす食事の影響試験	無作為化、オープン、クロスオーバー試験	白人健康成人 43～56 歳、 6 例 (6 / 0)	1) ^{111}In 標識 D9421-C 4.5 mg（Lot. [redacted]）及び $^{2}H_{8}$ 標識ブデソニド原末カプセル 4.82 mg（Lot. [redacted]）を ^{99m}Tc 標識アルブミンコロイド 50 mL とともに食直前に単回経口投与。 2) ^{111}In 標識 D9421-C 4.5 mg（Lot. [redacted]）及び $^{2}H_{8}$ 標識ブデソニド原末カプセル 4.82 mg（Lot. [redacted]）を ^{99m}Tc 標識アルブミンコロイド 50 mL とともに食直後に単回経口投与。
08-3015[5.3.1.1.3]	D9421-C 投与後のブデソニドのバイオアベイラビリティ試験	無作為化、オープン、クロスオーバー試験	白人健康成人 21～44 歳、 12 例 (7 / 5)	1) D9421-C 3 mg（Lot. [redacted]）3 カプセルを食直前に単回経口投与。 2) ブデソニド原末カプセル 3 mg（Lot. [redacted]）3 カプセルを食直前に単回経口投与。 3) ブデソニド水溶液 25 µg/mL（Lot. [redacted] 及び [redacted]）20 mL を単回静脈内持続投与。

表 1　　生物薬剤学試験の一覧

試験番号	試験目的	デザイン	被験者 年齢 症例数（男/女）	投与量及び投与方法
クローン病患者を対象とした試験				
SD-051-0039 [5.3.1.1.4]	活動期クローン病患者における食事の影響試験	オープン、無作為化、クロスオーバー試験	白人活動期クローン病患者 24～50 歳、 8 例 (4 / 4)	1) $^{2}H_{8}$ 標識ブデソニド水溶液 25 µg/mL（Lot. [redacted] 及び [redacted]）20 mL を単回静脈内持続投与、D9421-C 3 mg（Lot. [redacted]）3 カプセルを絶食下に単回経口投与。 2) $^{2}H_{8}$ 標識ブデソニド水溶液 25 µg/mL（Lot. [redacted] 及び [redacted]）20 mL を単回静脈内持続投与、D9421-C 3 mg（Lot. [redacted]）3 カプセルを食直後（高カロリー・高脂肪食）に単回経口投与。
08-0204 [5.3.1.1.1]（パート B）	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の評価	オープン試験	白人クローン病患者 21～63 歳、 6 例 (3 / 3)	1) 高カロリー・高脂肪食摂取後、$^{2}H_{8}$ 標識ブデソニド原末カプセル 4 mg（Lot. [redacted] 及び [redacted]）を ^{99m}Tc 標識アルブミンコロイド 50 mL とともに単回経口投与、^{111}In 標識顆粒 0.5 g を含む D9421-C 3 mg（Lot. [redacted]）6 カプセルを単回経口投与。 2) $^{2}H_{8}$ 標識ブデソニド水溶液 25 µg/mL（Lot. [redacted]）20 mL を単回静脈内持続投与。

2.7.1.1.3　　血漿中ブデソニド濃度測定法の概要

血漿中ブデソニド濃度の測定は液体クロマトグラフィー－熱スプレー質量分析（LC-MS）法又は液体クロマトグラフィー－大気圧化学イオン化タンデム質量分析（LC-MS-MS）法のいずれかを用いて行った。

試験 08-3017[5.3.3.4.3]では 3.0 mL の血漿試料を用いてブデソニドを固相抽出し、LC-MS 法により定量した。定量下限（LLOQ）は 0.10 nmol/L であった。日内変動は変動係数（CV）で 18%以内、真度は 85%～95%であった（報告書番号 850-RD-0292[パルミコート®吸入液概要、1.13.1]）。

試験 08-3029[5.3.1.1.2]及び 08-0204[5.3.1.1.1]では 3.0 mL の血漿試料を用いてブデソニドを固相抽出し、LC-MS 法により定量した。LLOQ は *22R* 体ブデソニドでは 0.10～0.11 nmol/L、*22S* 体ブデソニドでは 0.09～0.10 nmol/L、$^{2}H_{8}$ 標識 *22R* 体ブデソニドでは 0.07～0.10 nmol/L、$^{2}H_{8}$ 標識 *22S* 体ブデソニドでは 0.08～0.10 nmol/L であった。LLOQ における日内変動の CV 及び真度は、*22R* 体ブデソニドで 5%～12%及び 85%～109%、*22S* 体ブデソニドで 5%～18%及び 85%～99%、$^{2}H_{8}$ 標識 *22R* 体ブデソニドで 5%～17%及び 77%～101%、$^{2}H_{8}$ 標識 *22S* 体ブデソニドで 4%～20%及び 81%～96%であった（報告書番号 850-RD-0313[5.3.1.4.1]）。

試験 08-3015[5.3.1.1.3]では 3.0 mL の血漿試料を用いてブデソニドを固相抽出し、LC-MS 法により定量した。LLOQ は 0.10 nmol/L であった。日内変動の CV は LLOQ で 11%～16%、検量線の上限（4.0 nmol/L）で 4%～5%であった。真度は LLOQ で 98.4%～101.3%、4.0 nmol/L で 101.8%～102.4%であった（報告書番号 850-RD-0333[5.3.1.4.2]）。

試験 SD-008-0112[5.3.3.4.2]では、1.0 mL の血漿試料を用いてブデソニドを固相抽出し、LC-MS-MS 法により定量した。LLOQ は 0.025 nmol/L であった。日内変動の CV は 3%～14%（LLOQ では 15%）、日間変動の CV は 5%～6%（LLOQ では 27%）であった。真度は 99.3%～114%であった（報告書番号 850-RD-0388[パルミコート®吸入液概要、1.13.1]）。

試験 SD-052-0244[5.3.3.4.1]及び試験 SD-051-0039[5.3.1.1.4]では、1.0 mL の血漿試料を用いてブデソニド及び $^{2}H_{8}$ 標識ブデソニドを固相抽出し、LC-MS-MS 法により定量した。本測定法におけるヒト血漿中ブデソニドの LLOQ は 0.075 nmol/L、$^{2}H_{8}$ 標識ブデソニドの LLOQ は 0.065 nmol/L であった。ブデソニドの日内変動の CV は 8.4%（評価濃度：0.1 nmol/L）、3.5%（3 nmol/L）、5.0%（5 nmol/L）であり、$^{2}H_{8}$ 標識ブデソニドの日内変動の CV は 15.3%（0.0864 nmol/L）、2.7%（2.59 nmol/L）、4.6%（4.32 nmol/L）であった（報告書番号 850-RD-0398[5.3.1.4.3]）。

試験 D9421C00001 及び D9421C00006[5.3.3.1.1]、試験 D9421C00002[5.3.5.1.2]並びに試験 D9421C00007[5.3.3.1.2]では、1.0 mL の血漿試料を用いてブデソニドを固相抽出し、LC-MS-MS 法により定量した。本測定法におけるヒト血漿中ブデソニドの LLOQ は 0.01 nmol/L であった。5 濃度で評価した日内変動の CV は 2.4%（評価濃度：10 nmol/L）～13.0%（0.010 nmol/L）、真度は 95.9%（10 nmol/L）～100.2%（8.0 nmol/L）であった（報告書番号 V3130[シムビコート®タービュヘイラー®概要、1.13.1]）。

表 2　　血漿中ブデソニド濃度の定量法

定量法 （報告書番号）	イオン化法	分析対象	血漿量 (mL)	定量下限 （nmol/L）	臨床試験番号
LC-MS （850-RD-0292 パルミコート®吸入液概要、1.13.1）	熱スプレー	ブデソニド	3.0	0.10	08-3017 5.3.3.4.3
LC-MS （850-RD-0313 5.3.1.4.1）	熱スプレー	*22R* 体ブデソニド	3.0	0.10-0.11	08-3029 5.3.1.1.2
		22S 体ブデソニド		0.09-0.10	08-0204 5.3.1.1.1
		$^{2}H_{8}$ 標識 *22R* 体ブデソニド		0.07-0.10	
		$^{2}H_{8}$ 標識 *22S* 体ブデソニド		0.08-0.10	
LC-MS （850-RD-0333 5.3.1.4.2）	熱スプレー	ブデソニド	3.0	0.10	08-3015 5.3.1.1.3
LC-MS-MS （850-RD-0388 パルミコート®吸入液概要、1.13.1）	APCI	ブデソニド	1.0	0.025	SD-008-0112 5.3.3.4.2
LC-MS-MS （850-RD-0398 5.3.1.4.3）	APCI	ブデソニド	1.0	0.075	SD-052-0244 5.3.3.4.1
		$^{2}H_{8}$ 標識ブデソニド		0.065	SD-051-0039 5.3.1.1.4
LC-MS-MS （V3130 シムビコート®タービュヘイラー®概要、1.13.1）	APCI	ブデソニド	1.0	0.010	D9421C00001 D9421C00002 5.3.5.1.2 D9421C00006 5.3.3.1.1 D9421C00007 5.3.3.1.2

APCI: 大気圧化学イオン化法

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

(a) 試験 08-0204 [5.3.1.1.1]：白人健康成人及び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

目的及び試験系：本試験は白人健康成人及び白人クローン病患者を対象とした 2 試験から構成されており、いずれもオープン試験として実施された。本試験では、シンチグラフィーを活用し、消化管内の移動マーカーとして腸溶性徐放顆粒と同じ密度及び浮力を有する ^{111}In 標識顆粒、並びに胃の輪郭を視覚的に捉える目的で ^{99m}Tc 標識アルブミンコロイドを用いて、D9421-C 投与時のブデソニドの吸収部位及び吸収量を評価した。消化管内における ^{111}In 標識顆粒の移動は前面から経時的なシンチグラフにより追跡でき、その様子は視覚的に評価できる。放射能は胃から排出された後、すべての被験者で小腸に添って広がり、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。腸溶性徐放顆粒の小腸通過時間は放射能の 50%が胃から排出された時間と結腸に到達した時間との差で求められる。回腸は小腸の 60%を占めることから、回腸通過時間は小腸通過時間の 60%として求めた。また上行結腸通過時間も同様にして算出した。ブデソニド及び $^{2}H_{8}$ 標識ブデソニドの累積 F は経口及び静脈内投与後の血漿中濃度を用いてデコンボリューション法により推定した。各消化管部位におけるブデソニドの吸収量は、腸溶性徐放顆粒が当該部位に到達した時間から排出されるまでの時間における累積 F の増加量として算出した。

パート A：本試験は健康成人を対象に腸溶性徐放顆粒から放出されたブデソニドの吸収部位と吸収量を評価することを目的とし、加えて D9421-C 経口投与時の食事摂取によるブデソニドの薬物動態の変化についても検討した。本試験では、8 名の健康成人男性に ^{111}In 標識顆粒を含む D9421-C 18 mg を 50 mL の ^{99m}Tc 標識アルブミンコロイドとともに食事 1 時間前又は食直後に単回経口投与した。

F 及び吸収速度を評価するために、0.5 mg のブデソニドを含む静脈注射製剤を投与した。

パート B：本試験は、クローン病患者を対象に腸溶性徐放顆粒から放出されたブデソニドの吸収部位と吸収量を評価するために実施した。本試験では、高カロリー・高脂肪食（総カロリー：900~1000 kcal、脂肪含有量：60～75 g）摂取直後の 6 名のクローン病患者男女に 4 mg の $^{2}H_{8}$ 標識ブデソニド原末カプセルを対照製剤として 50 mL の ^{99m}Tc 標識アルブミンコロイドとともに投与し、その後に ^{111}In 標識顆粒を含む D9421-C 18 mg を投与した。2 カ月半以上の休薬期間の後、0.27 mg のブデソニド及び 0.25 mg の $^{2}H_{8}$ 標識ブデソニドの混合溶液を静脈内持続投与した。

結果：

パート A：食直後投与では食事 1 時間前投与に比較して、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）の算術平均は 3.1 時間から 5.4 時間に遅延し、最高血漿中濃度（C_{max}）は 6.7 nmol/L から 9.5 nmol/L へと上昇した（表 3）。しかしながら、F は食直後（11.8%）と食事 1 時間前投与（9.7%）で類似していた。回腸及び上行結腸から吸収された薬物の全吸収量に対する割合は食事 1 時間前投与では 68%、食直後投与では 69%であった（表 4）。

表 3　健康成人に D9421-C を食事 1 時間前又は食直後経口投与したときのブデソニドの薬物動態パラメータ（算術平均±標準偏差、n=8）（試験 08-0204/A [5.3.1.1.1]）

パラメータ	食事 1 時間前投与	食直後投与
投与量 (mg)	18	18
AUC (nmol·h/L)	54.1 ± 31.8	62.4 ± 17.9
C_{max} (nmol/L)	6.71 ± 4.44	9.51 ± 3.20
t_{max} (h) [1)]	3.1 (2.0, 6.0)	5.4 (3.0, 8.0)
MAT (h)	5.8 ± 0.9	6.4 ± 1.2
F (%)	9.7 ± 4.1	11.8 ± 2.5

AUC：投与後無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、MAT：平均吸収時間、n：症例数
1) 算術平均（範囲）
引用元：CSR 08-0204/A Table 9、Table 10 改編

表 4　健康成人に D9421-C を食事 1 時間前又は食直後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、n=8）（試験 08-0204/A [5.3.1.1.1]）

	回腸到達以前	回腸	上行結腸	横行結腸～S 状結腸
食事 1 時間前投与	24.8 ± 12.8	26.6 ± 12.0	41.8 ± 14.4	6.9 ± 13.6
食直後投与	29.0 ± 16.2	32.2 ± 17.1	36.9 ± 26.2	1.9 ± 2.2

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 08-0204/A Table 13 改編

パート B：D9421-C 経口投与後のブデソニドの MAT はブデソニド原末カプセル投与時よりも長く（表 5）、腸溶性徐放顆粒からのブデソニドの徐放性に起因する違いと考えられた。一方、D9421-C 投与時のブデソニドの F は 22.2%であり、ブデソニド原末カプセルの F（22.7%）と類似していた。このことから、D9421-C として経口投与されたブデソニドのほとんどが消化管通過時に放出されることが推察された。クローン病患者に D9421-C を経口投与したときの回腸及び上行結腸からのブデソニドの吸収には大きな個体間変動が認められ、吸収率はそれぞれ 17.2±11.4%及び 25.3±26.1%であった（表 6）。

表 5　クローン病患者に D9421-C 及びブデソニド原末カプセルを高カロリー・高脂肪食摂取後経口投与したときのブデソニドの薬物動態パラメータ（算術平均±標準偏差、n=6）（試験 08-0204/B [5.3.1.1.1]）

パラメータ	D9421-C	$^{2}H_{8}$ 標識ブデソニド原末カプセル
投与量 (mg)	18	4
AUC (nmol·h/L)	126.4 ± 65.4	36.7 ± 18.9
C_{max} (nmol/L)	17.57 ± 12.01	4.50 ± 2.23
t_{max} (h) [1)]	8.0 (6.0, 16.0)	3.5 (2.0, 4.0)
MAT (h)	9.0 ± 2.3	5.5 ± 0.9
F (%)	22.2 ± 9.0	22.7 ± 8.5

1) 算術平均（範囲）
引用元：CSR 08-0204/B Table 8、Table 9 改編

表 6　　クローン病患者に D9421-C を食直後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、n=6）（試験 08-0204/B [5.3.1.1.1]）

	回腸到達以前	回腸	上行結腸	横行結腸～S 状結腸
食直後投与	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
引用元：CSR 08-0204/B Table 15 改編

両パートの比較：クローン病患者に D9421-C を経口投与したときのブデソニドの全身曝露量は健康成人よりも高かった。また、クローン病患者における回腸及び結腸からの総吸収量は健康成人と同程度であった。しかしながら、クローン病患者では消化管通過速度が速いために、クローン病患者における吸収部位の個体間変動は大きく、ブデソニドはより消化管下部で吸収される傾向にあった（表 7）。

表 7　　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ブデソニドの消化管通過時間（算術平均±標準偏差）（試験 08-0204 [5.3.1.1.1]）

	n	小腸通過時間 (h)	上行結腸通過時間 (h)
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

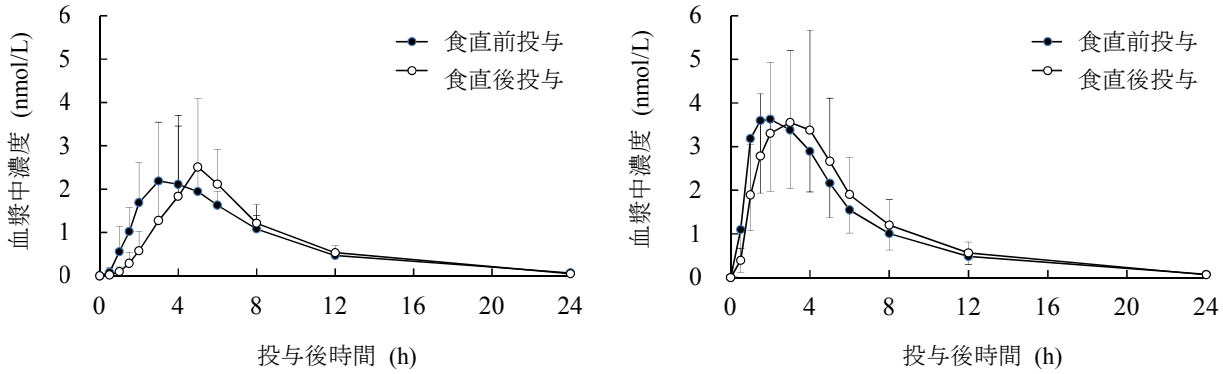
1) 食事 1 時間前投与、2) 食直後投与
引用元：CSR 08-0204/A Table 12 改編、CSR 08-0204/B Table 13 改編

(b)　　試験 08-3029 [5.3.1.1.2]：白人健康成人を対象とした D9421-C 投与時のブデソニドの消化管通過及び薬物動態に及ぼす食事の影響

目的及び試験系：本試験は食前及び食後投与による D9421-C 投与時のブデソニドの消化管通過と薬物動態の違いを検討するために、オープン、無作為化クロスオーバー試験として実施された。^{111}In 標識顆粒を含む D9421-C 4.5 mg とともに、$^{2}H_8$ 標識ブデソニド原末カプセル 4.5 mg（実際の量は 4.82 mg）を 6 名の白人健康成人男性に食直前又は食直後に投与した。消化管通過を視覚的に評価するために、50 mL の ^{99m}Tc 標識アルブミンコロイドを同時に投与した。

結果：D9421-C 投与時のブデソニドの薬物動態パラメータは用法の違い（食前及び食後投与）に影響されなかった。D9421-C 投与時の t_{max} 及び平均滞留時間（MRT）はブデソニド原末カプセル投与時よりも長かったが、D9421-C 投与時のブデソニドの全身曝露は $^{2}H_8$ 標識ブデソニド原末カプセル投与時と、投与量及び同位体質量差で補正すれば類似していた（表 8）。したがって、D9421-C 投与時のブデソニドの相対的 F（原末カプセル対照）はほぼ 100%であった。

図 1　健康成人に D9421-C 及びブデソニド原末カプセルを食直前又は食直後経口投与したときの血漿中ブデソニド濃度推移（算術平均及び標準偏差、n=6）（試験 08-3029 5.3.1.1.2）



（D9421-C：左、ブデソニド原末カプセル：右）
ブデソニド原末カプセル投与時の血漿中濃度推移の投与量及び同位体質量差による補正はしなかった

表 8　健康成人に D9421-C 及びブデソニド原末カプセルを食直前又は食直後経口投与したときのブデソニドの薬物動態パラメータ（算術平均±標準偏差、n=6）（試験 08-3029 5.3.1.1.2）

	用法	投与量 (mg)	AUC (nmol·h/L)	C_{max} (nmol/L)	t_{max} 2) (h)	MRT (h)
D9421-C	食直前投与	4.5	18.0 ± 3.8	2.62 ± 1.11	4.5 (3.0, 6.0)	7.9 ± 2.1
	食直後投与	4.5	16.9 ± 7.0	2.68 ± 1.47	5.2 (3.0, 6.0)	8.0 ± 1.3
原末カプセル	食直前投与	4.82	18.0 ± 6.0 1)	3.25 ± 1.13 1)	1.8 (1.0, 4.0)	6.0 ± 1.2
	食直後投与	4.82	18.5 ± 9.0 1)	2.85 ± 1.62 1)	2.9 (1.5, 4.0)	6.4 ± 0.5

1) 投与量及び同位体質量差で補正したパラメータ、2) 算術平均（範囲）
引用元：CSR 08-3029 Table 7, Table 8, Table 9, Table 10 改編

また、用法の違いは上行結腸及び横行結腸以降からのブデソニドの吸収量にわずかながら影響したが、臨床上大きな問題となるような変化ではないと考えられた。健康成人に D9421-C を食前又は食後経口投与したとき、それぞれ総吸収量の 58%及び 52%がターゲット部位である回腸及び上行結腸から吸収された。一方、原末カプセル経口投与時の全吸収量に占める回腸及び上行結腸からの吸収量の割合は約 30%に留まり、残りの約 70%はターゲット部位到達前に吸収されていた（表 9）。

結果として、D9421-C として投与されたブデソニドは原末カプセルとして投与された場合よりも消化管下部で吸収されるが、消化管内を通過する間に腸溶性徐放顆粒から完全に放出されていた。また食事摂取は D9421-C 投与後の薬物動態パラメータに影響せず、ブデソニドの吸収部位及び吸収量に臨床的に問題となるような変化を及ぼさないと考えられた。

表 9　健康成人に D9421-C 及びブデソニド原末カプセルを食直前又は食直後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（算術平均±標準偏差、n=6）（試験 08-3029 [5.3.1.1.2]）

	用法	回腸到達以前	回腸	上行結腸	横行結腸～S 状結腸
D9421-C	食直前投与	39.0 ± 24.8	24.0 ± 8.2	34.3 ± 26.3	2.5 ± 2.6
	食直後投与	34.8 ± 21.3	24.5 ± 8.2	28.0 ± 19.9	12.7 ± 20.7
原末カプセル	食直前投与	64.0 ± 18.4	19.6 ± 11.4	14.6 ± 9.4	1.7 ± 2.1
	食直後投与	70.0 ± 9.2	15.2 ± 7.2	10.1 ± 5.2	4.8 ± 5.3

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, Table 14 改編

(c)　試験 08-3015 [5.3.1.1.3]：D9421-C のバイオアベイラビリティ

目的及び試験系：本試験ではブデソニドの F の評価を目的として、12 名の白人健康成人男女を用いたオープン、無作為化クロスオーバー試験として実施した。食直前に D9421-C 9 mg 及びブデソニド原末カプセル 9 mg を経口投与し、またブデソニド 0.5 mg を静脈内持続投与した。

結果：D9421-C 投与時のブデソニドの F は 9.6%であり、原末カプセル投与時と同程度であった（表 10）。

表 10　健康成人に 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ブデソニドの薬物動態パラメータ（算術平均±標準偏差、n=12）（試験 08-3015 [5.3.1.1.3]）

	投与量 (mg)	AUC (nmol·h/L)	C_{max} (nmol/L)	t_{max} [1)] (h)	MAT (h)	F (%)
D9421-C	9	30.8 ± 14.4	4.88 ±1.89	3.2 (0.5, 6.0)	4.1 ± 1.5	9.6 ± 3.6
原末カプセル	9	31.4 ± 17.1	5.11 ± 2.60	4.0 (3.0, 6.0)	4.2 ± 1.3	9.7 ± 4.0

1) 算術平均（範囲）
引用元：CSR 08-3015 Table 8, Table 9 改編

(d)　試験 SD-051-0039 [5.3.1.1.4]：白人活動期クローン病患者を対象とした D9421-C の薬物動態における食事の影響試験

目的及び試験系：本試験では 8 名の白人活動期クローン病患者男女を対象として、絶食下及び非絶食下での F を比較した。本試験はオープン、無作為化クロスオーバー試験として実施された。活動期クローン病患者に絶食下及び高カロリー・高脂肪食（総カロリー：900~1000 kcal、脂肪含有量：60～75 g）摂取直後に D9421-C 9 mg を経口投与し、また $^{2}H_{8}$ 標識ブデソニド 0.5 mg を静脈内持続投与した。

結果：D9421-C 経口投与時のブデソニドの全身曝露には、消化管の生理学的挙動に最も影響を与える高カロリー・高脂肪食摂取による有意な変化は認められなかった。一方、MAT 及び t_{max} は有意に延伸した（表 11）。

表 11 クローン病患者に D9421-C を絶食下及び非絶食下で経口投与したときのブデソニドの薬物動態パラメータ（算術平均±標準偏差、n=8）（試験 SD-051-0039 [5.3.1.1.4]）

パラメータ	絶食下	非絶食下	絶食条件との差 ［95%信頼区間］	P 値
投与量 (mg)	9	9		
AUC (nmol·h/L)	31.2 ± 14.8	30.7 ± 15.7	-0.5 [-8.8, 7.9]	0.8996
C_{max} (nmol/L)	4.98 ± 2.87	4.51 ± 2.54	-0.5 [-2.1, 1.2]	0.5095
t_{max} (h)	3.8 ± 0.9	6.3 ± 2.1	2.5 [1.1. 3.9]	0.0046
MAT (h)	4.5 ± 1.2	6.8 ± 1.9	2.3 [1.3, 3.3]	0.0012
F (%)	11.7 ± 4.6	15.1 ± 9.0	3.5 [-2.5, 9.4]	0.2017

引用元：CSR SD-051-0039 Table 4, Table 15, Table 16 改編

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

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に対する局所作用薬であり、回腸及び上行結腸で投与されたブデソニドの大部分を腸溶性徐放顆粒から放出するように設計されている。したがって、腸溶性徐放顆粒からのブデソニドの放出部位及び放出量は D9421-C の薬効に影響すると考えられる。一方、GCS に起因する副作用のような D9421-C の安全性プロファイルはブデソニドの全身曝露量と主に関連する。

2.7.1.3.1 健康成人及びクローン病患者における D9421-C の薬物動態比較

幾つかの生物薬剤学試験は健康成人を対象として実施されているが、クローン病患者における D9421-C からのブデソニドの消化管吸収特性は健康成人と異なる可能性も考えられる。健康成人における臨床試験成績を患者に外挿するためには、健康成人とクローン病患者間で D9421-C 投与時のブデソニドの薬物動態を比較する必要がある。

2.7.1.3.1.1 静脈内投与後のブデソニドの薬物動態

静脈内投与後の薬物動態パラメータを表 12 に示す。クローン病患者の消失半減期（$t_{½}$）は健康成人よりもやや長かったが、クローン病患者における全身クリアランス（CL）、定常状態分布容積（V_{ss}）、消失相分布容積（V_{β}）及び MRT は健康成人と類似していた。クローン病患者と健康成人におけるブデソニド静脈内投与時の薬物動態には違いはないと結論付けられた。

表 12　　健康成人及びクローン病患者にブデソニドを静脈内投与したときの薬物動態パラメータ（算術平均±標準偏差）

試験番号	08-0204	08-3015	08-0204	SD-051-0039 [2)]	SD-051-0039 [3)]
対象症例	健康成人	健康成人	クローン病患者	クローン病患者	クローン病患者
例数	8	12	6	8	8
投与量 (mg)	0.5	0.5	0.5 [1)]	0.5	0.5
CL (L/min)	1.36 ± 0.36	1.15 ± 0.26	1.22 ± 0.39	1.37 ± 0.22	1.75 ± 0.40
MRT (h)	2.2 ± 0.2	2.1 ± 0.5	2.0 ± 0.3	2.5 ± 0.9	2.5 ± 0.8
$t_{½}$ (h)	2.2 ± 0.1	2.1 ± 0.3	2.7 ± 0.4	2.9 ± 0.7	2.9 ± 0.9
V_{ss} (L)	177 ± 39	147 ± 48	146 ± 39	209 ± 92	253 ± 82
V_{β} (L)	264 ± 69	204 ± 47	274 ± 66	350 ± 95	434 ± 125

1) $^{2}H_{8}$ 標識ブデソニド 0.25 mg＋ブデソニド 0.27 mg を投与したときの $^{2}H_{8}$ 標識ブデソニドの結果のみを示した、2) 絶食条件下、3) 非絶食条件下

2.7.1.3.1.2 D9421-C 投与時のブデソニドのバイオアベイラビリティ

バイオアベイラビリティ試験（試験 08-3015[5.3.1.1.3]）が健康成人を対象として実施されているほか、他の臨床試験においても健康成人及びクローン病患者における F が評価されている（表 13）。健康成人における F の平均値は約 10%で、個別値は 5%～20%の範囲内であった。クローン病患者における F の平均値は試験間でばらつきが認められ、10%～20%と健康成人とほぼ同じであるか、わずかながら高かった（Edsbäcker et al 2003, Edsbäcker and Andersson 2004）。患者における F の個体間変動は健康成人よりも大きかった（個別値は 5%～35%の範囲内）。試験 08-0204[5.3.1.1.1] 及び試験 08-3029[5.3.1.1.2] で示されたように、消化管通過時における腸溶性徐放顆粒からのブデソニドの放出は健康成人、クローン病患者ともにほぼ完全であることから、この F の増加は、消化管より取り込まれたブデソニドの消化管粘膜及び／又は肝臓中で受ける初回通過効果が一部のクローン病患者において抑制されていることを示唆している。

表 13 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バイオアベイラビリティ（算術平均及び範囲）

試験番号	n	対象症例	F (%)
08-3015 [1)]	12	健康成人	9.6 (6.1, 16.7)
08-0204 [2)]	8	健康成人	9.7 (5.8, 19.0)
08-0204 [3)]	8	健康成人	11.8 (7.8, 14.9)
08-0204 [3)]	6	患者	22.2 (9.6, 35.81)
SD-051-0039 [4)]	8	患者	11.7 (4.7, 17.0)
SD-051-0039 [3)]	8	患者	15.1 (6.3, 34.3)

1) 朝食直前投与、2) 朝食 1 時間前、3) 朝食直後投与（高カロリー・高脂肪食）、4) 絶食下

2.7.1.3.2 食事の影響

食事の影響試験は、白人クローン病患者を対象に実施されており（試験 SD-051-0039[5.3.1.1.4]）、食事摂取は全身曝露には有意な影響を及ぼさないが、吸収速度には有意な影響を及ぼすことが示された。

ブデソニドの消化管吸収部位及び吸収量に対する食事摂取の影響は健康成人においてのみ実施されており（表 14）、D9421-C の食前及び食後投与において、消化管のターゲット部位におけるブデソニドの吸収量は類似していた。また、吸収速度も食事摂取に影響されなかった。

クローン病患者では消化管内移動速度が速く、より多くのブデソニドが健康成人よりもより消化管下部で吸収されることが示されている（試験 08-0204[5.3.1.1.1]、表 4 及び表 6）。クローン病患者でみられた速い消化管通過速度は回腸及び／又は上行結腸での炎症に起因するものと推測される。

以上の結果から、D9421-C は食事に関係なく投与可能であると考えられた。

表 14　健康成人に 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における食事摂取の影響（算術平均±標準偏差）

試験番号		n	回腸到達以前	回腸	上行結腸	横行結腸～S 状結腸
08-0204	食事 1 時間前投与	8	24.8 ± 12.8	26.6 ± 12.0	41.8 ± 14.4	6.9 ± 13.6
08-0204	食直後投与	8	29.0 ± 16.2	32.2 ± 17.1	36.9 ± 26.2	1.9 ± 2.2
08-3029	食直前投与	6	39.0 ± 24.8	24.0 ± 8.2	34.3 ± 26.3	2.5 ± 2.6
08-3029	食直後投与	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

2.7.1.4　付録

表 15　　生物薬剤学試験の要約（経口投与試験）（算術平均±標準偏差）

試験番号 実施国 施設数	試験デザイン	対象集団 人種 年齢 例数（男/女）	使用製剤、投与量 用法	薬物動態パラメータ AUC (nmol·h/L)	 C_{max} (nmol/L)	 t_{max} [1)] (h)	 MRT (h)	 MAT (h)	 F (%)	試験報告書 添付場所
08-0204/A スウェーデン 1 施設	オープン試験	健康成人 白人 40～65 歳 8 例 (8 / 0)	D9421-C、18 mg 食事 1 時間前投与	54.1 ± 31.8	6.71 ± 4.44	3.1 (2.0, 6.0)	8.0 ± 0.9	5.8 ± 0.9	9.7 ± 4.1	5.3.1.1.1
			D9421-C、18 mg 食直後投与 （高カロリー・高脂肪食）	62.4 ± 17.9	9.51 ± 3.20	5.4 (3.0, 8.0)	8.6 ± 1.4	6.4 ± 1.2	11.8 ± 2.5	
08-0204/B スウェーデン 1 施設	オープン試験	クローン病患者 白人 21～63 歳 6 例 (3 / 3)	D9421-C、18 mg 食直後投与 （高カロリー・高脂肪食）	126.4 ± 65.4	17.57 ± 12.01	8.0 (6.0, 16.0)	10.9 ± 2.4	9.0 ± 2.3	22.2 ± 9.0	5.3.1.1.1
			($^2H_8$)BUD、4 mg 食直後投与 （高カロリー・高脂肪食）	36.7 ± 18.9	4.50 ± 2.23	3.5 (2.0, 4.0)	7.5 ± 0.7	5.5 ± 0.9	22.7 ± 8.5	
08-3029 スウェーデン 1 施設	無作為化、オープン、 クロスオーバー試験	健康成人 白人 43～56 歳 6 例 (6 / 0)	D9421-C、4.5 mg 食直前投与	18.0 ± 3.8	2.62 ± 1.11	4.5 (3.0, 6.0)	7.9 ± 2.1	NC	NC	5.3.1.1.2
			($^2H_8$)BUD、4.82 mg 食直前投与	18.0 ± 6.0[2)]	3.25 ± 1.13[2)]	1.8 (1.0, 4.0)	6.0 ± 1.2	NC	NC	
			D9421-C、4.5 mg 食直後投与	16.9 ± 7.0	2.68 ± 1.47	5.2 (3.0, 6.0)	8.0 ± 1.3	NC	NC	
			($^2H_8$)BUD、4.82 mg 食直後投与	18.5 ± 9.0[2)]	2.85 ± 1.62[2)]	2.9 (1.5, 4.0)	6.4 ± 0.5	NC	NC	
08-3015 スウェーデン 1 施設	無作為化、オープン、 クロスオーバー試験	健康成人 白人 21～44 歳 12 例 (7 / 5)	D9421-C、9 mg 食直前投与	30.8 ± 14.4	4.88 ± 1.89	3.2 (0.5, 6.0)	NC	4.1 ± 1.5	9.6 ± 3.6	5.3.1.1.3
			BUD、9 mg 食直前投与	31.4 ± 17.1	5.11 ± 2.60	4.0 (3.0, 6.0)	NC	4.2 ± 1.3	9.7 ± 4.0	

表 15　　生物薬剤学試験の要約（経口投与試験）（算術平均±標準偏差）

試験番号 実施国 施設数	試験デザイン	対象集団 人種 年齢 例数（男/女）	使用製剤、投与量 用法	薬物動態パラメータ AUC (nmol·h/L)	 C_{max} (nmol/L)	 t_{max} [1)] (h)	 MRT (h)	 MAT (h)	 F (%)	試験報告書 添付場所
SD-051-0039	オープン、無作為化、	クローン病患者	D9421-C、9 mg	31.2	4.98	3.8	7.0	4.5	11.7	5.3.1.1.4
オランダ	クロスオーバー試験	白人	絶食下投与	± 14.8	± 2.87	± 0.9	± 1.1	± 1.2	± 4.6	
1 施設		24～50 歳	D9421-C、9 mg	30.7	4.51	6.3	9.3	6.8	15.1	
		8 例 (4 / 4)	食直後投与 （高カロリー・高脂肪食）	± 15.7	± 2.54	± 2.1	± 1.8	± 1.9	± 9.0	

NC：算出せず、($^2H_8$)BUD：重水素標識ブデソニド原末カプセル、BUD：ブデソニド原末カプセル
1) 算術平均（範囲）、2）投与量及び同位体質量差で補正したパラメータ

表 16　　生物薬剤学試験の要約（静脈内投与試験）（算術平均±標準偏差）

試験番号 実施国 施設数	試験デザイン	対象集団 人種 年齢 例数（男/女）	使用製剤、投与量 用法	薬物動態パラメータ AUC (nmol·h/L)	 CL (L/min)	 $t_{½}$ (h)	 MRT (h)	 V_{ss} (L)	 $V_{β}$ (L)	試験報告書 添付場所
08-0204/A	オープン試験	健康成人	($^2H_8$)BUDS、0.5 mg	15.5	1.36	2.2	2.2	177	264	5.3.1.1.1
スウェーデン		白人		± 3.4	± 0.36	± 0.1	± 0.2	± 39	± 69	
1 施設		40～65 歳								
		8 例 (8 / 0)								
08-0204/B	オープン試験	クローン病患者	BUDS、0.27 mg	8.52	1.29	2.4	2.0	155	263	5.3.1.1.1
スウェーデン		白人		± 1.84	± 0.40	± 0.3	± 0.2	± 40	± 66	
1 施設		21～63 歳	($^2H_8$)BUDS、0.25 mg	8.22	1.22	2.7	2.0	146	274	
		6 例 (3 / 3)		± 1.86	± 0.39	± 0.4	± 0.3	± 39	± 66	

表 16　　生物薬剤学試験の要約（静脈内投与試験）（算術平均±標準偏差）

試験番号 実施国 施設数	試験デザイン	対象集団 人種 年齢 例数（男/女）	使用製剤、投与量 用法	薬物動態パラメータ AUC (nmol·h/L)	CL (L/min)	$t_{½}$ (h)	MRT (h)	V_{ss} (L)	V_{β} (L)	試験報告書 添付場所
08-3015 スウェーデン 1 施設	無作為化、オープン、 クロスオーバー試験	健康成人 白人 21～44 歳 12 例 (7 / 5)	BUDS、0.5 mg	17.7 ± 3.8	1.15 ± 0.26	2.1 ± 0.3	2.1 ± 0.5	147 ± 48	204 ± 47	5.3.1.1.3
SD-051-0039 オランダ 1 施設	オープン、無作為化、 クロスオーバー試験	クローン病患者 白人 24～50 歳 8 例 (4 / 4)	($^{2}H_{8}$)BUDS、0.5 mg 絶食下投与	12.1 ± 1.9	1.37 ± 0.22	2.9 ± 0.7	2.5 ± 0.9	209 ± 92	350 ± 95	5.3.1.1.4
			($^{2}H_{8}$)BUDS、0.5 mg 食直後投与 （高カロリー・高脂肪食）	9.79 ± 2.36	1.75 ± 0.40	2.9 ± 0.9	2.5 ± 0.8	253 ± 82	434 ± 125	

($^{2}H_{8}$)BUDS：重水素標識ブデソニド静脈内投与液、BUDS：ブデソニド静脈内投与液

2.7.2　臨床薬理試験
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 5
2.7.2.1 背景及び概要 7
2.7.2.1.1 薬物動態／薬力学特性の評価 7
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 13
2.7.2.2.1 臨床薬物動態試験 13
2.7.2.2.2 薬物相互作用試験 18
2.7.2.2.3 母集団薬物動態 21
2.7.2.2.4 薬力学試験 21
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 23
2.7.2.3.1 D9421-C 経口投与後のブデソニドの薬物動態における人種間差 23
2.7.2.3.1.1 ブデソニドの静脈内投与（パルミコート®タービュヘイラー®概要） 23
2.7.2.3.1.2 D9421-C の経口投与 24
2.7.2.3.1.2.1 健康被験者における吸収及び消失 27
2.7.2.3.1.2.2 健康被験者における曝露量 28
2.7.2.3.1.2.3 クローン病患者における曝露量 31
2.7.2.3.1.3 薬物動態の人種間差に関する結論 31
2.7.2.3.2 D9421-C 経口投与後のブデソニドの薬物動態における性差 32
2.7.2.3.2.1 健康被験者における曝露量 32
2.7.2.3.2.2 クローン病患者における曝露量 33
2.7.2.3.2.3 薬物動態の性差に関する結論 34
2.7.2.3.3 D9421-C 経口投与後のブデソニドの薬力学 34
2.7.2.3.3.1 コルチゾール抑制とブデソニドの AUC との相関 34
2.7.2.3.3.2 血漿及び尿中コルチゾールに関する結論 36
2.7.2.4 特別な試験 36
2.7.2.5 付録 36

表目次

表 1 臨床薬物動態／薬力学試験の一覧 9
表 2 日本人健康被験者に D9421-C を単回経口投与したときのブデソニドの薬物動態パラメータ（算術平均±標準偏差、n=7）（試験 D9421C00001 及び試験 D9421C00006 [5.3.3.1.1]） 14

表 3　日本人健康被験者に D9421-C を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときのブデソニドの薬物動態パラメータ（算術平均±標準偏差、n=7）（試験 D9421C00006[5.3.3.1.1]）……15
表 4　白人健康被験者に D9421-C 9 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときのブデソニドの薬物動態パラメータ（算術平均±標準偏差、n=7）（試験 D9421C00007[5.3.3.1.2]）……16
表 5　白人健康被験者に D9421-C 3、9 又は 15 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの投与 5 日目のブデソニドの薬物動態パラメータ（算術平均±標準偏差、n=13）（試験 08-3019[5.3.3.1.3]）……16
表 6　D9421-C 経口投与時のブデソニドの母集団薬物動態パラメータ（試験 D9421C00002[5.3.5.1.2]）……17
表 7　日本人クローン病患者に D9421-C 9 又は 15 mg を 1 日 1 回投与したときのブデソニドの全身曝露量（算出平均±標準偏差）（試験 D9421C00002[5.3.5.1.2]）……17
表 8　白人クローン病患者に D9421-C 4.5 mg を 1 日 2 回 8 週間反復経口投与したときのブデソニドの薬物動態パラメータ（幾何平均及び 95%信頼区間、n=17）（試験 08-3016[5.3.3.2.1]）……18
表 9　グレープフルーツジュース飲用／非飲用時に D9421-C 3 mg を経口投与したときのブデソニドの薬物動態パラメータ（幾何平均及び 95%信頼区間、n=8）（試験 SD-052-0244[5.3.3.4.1]）……19
表 10　グレープフルーツジュース飲用／非飲用時に $^{2}H_{8}$ 標識ブデソニド 0.2 mg を静脈内投与したときのブデソニドの薬物動態パラメータ（幾何平均及び 95%信頼区間、n=8）（試験 SD-052-0244[5.3.3.4.1]）……19
表 11　経口避妊薬使用被験者及び不使用被験者に D9421-C 4.5 mg 又はプレドニゾロン 20 mg を反復経口投与したときの 7 日目のブデソニド及びプレドニゾロンの薬物動態パラメータ（幾何平均及び 95%信頼区間、n=20）（試験 SD-008-0112[5.3.3.4.2]）……20
表 12　オメプラゾール反復経口投与時に、D9421-C 9 mg を経口投与したときのブデソニドの薬物動態パラメータ（幾何平均値及び 95%信頼区間、n=11）（試験 08-03017[5.3.3.4.3]）……21
表 13　日本人及び白人健康被験者にブデソニド 0.5 mg を単回静脈内投与したときのブデソニドの薬物動態パラメータ（算術平均±標準偏差）……23
表 14　薬物動態の比較に用いた、日本人及び白人健康被験者に D9421-C を経口投与したときのブデソニドの薬物動態パラメータ（算術平均±標準偏差）……25
表 15　薬物動態の比較に用いた、日本人及び白人クローン病患者に D9421-C を経口投与したときのブデソニドの薬物動態パラメータ（算術平均±標準偏差）……26
表 16　日本人及び白人健康被験者に D9421-C を経口投与したときのブデソニドの薬物動態パラメータ（算術平均±標準偏差）……27
表 17　日本人及び白人健康被験者に D9421-C 9 mg を経口投与したときの AUC 及び C_{max}（算術平均±標準偏差）……30
表 18　男性及び女性健康被験者に D9421-C を経口投与したときの投与量 9 mg 換算の AUC 及び C_{max}（算術平均±標準偏差）……33
表 19　臨床薬理試験の要約（経口投与試験①）（算術平均±標準偏差）……37

表 20　臨床薬理試験の要約（経口投与試験②）（幾何平均及び 95%信頼区間）.....40
表 21　臨床薬理試験の要約（静脈内投与試験）（算術平均±標準偏差）.....41

図目次

図 1　日本人健康被験者に D9421-C 3、9 又は 15 mg を単回経口投与したときの血漿中ブデソニド濃度推移（算術平均±標準偏差、n=7（9 mg 投与群のみ n=13））（試験 D9421C00001 及び試験 D9421C00006[5.3.3.1.1]）.....14
図 2　日本人健康被験者に D9421-C 9 又は 15 mg を反復経口投与したときの初日及び 5 日目の血漿中ブデソニド濃度推移（算術平均±標準偏差、n=7）（試験 D9421C00006[5.3.3.1.1]）.....15
図 3　日本人及び白人健康被験者にブデソニド 0.5 mg を単回静脈内投与したときの血漿中ブデソニド濃度推移.....23
図 4　日本人及び白人健康被験者に D9421-C を経口投与したときのブデソニドの $t_{½}$.....28
図 5　日本人及び白人健康被験者に D9421-C を経口投与したときのブデソニドの MRT.....28
図 6　日本人健康被験者に D9421-C を単回経口投与したときのブデソニドの AUC（左図）及び C_{max}（右図）と投与量との関係.....29
図 7　日本人及び白人健康被験者に D9421-C を経口投与したときのブデソニドの AUC（投与量 9 mg に換算、単回：AUC、反復：AUC_{0-24h}）.....30
図 8　日本人及び白人健康被験者に D9421-C を経口投与したときのブデソニドの C_{max}（投与量 9 mg に換算）.....30
図 9　日本人及び白人患者に D9421-C を経口投与したときのブデソニドの AUC（投与量 9 mg に換算、単回：AUC、反復：$AUC_{0-\tau}$）.....31
図 10　男性及び女性健康被験者に D9421-C を経口投与したときのブデソニドの AUC（投与量 9 mg に換算、単回：AUC、反復：AUC_{0-24h}）.....32
図 11　男性及び女性健康被験者に D9421-C を経口投与したときのブデソニドの C_{max}（投与量 9 mg に換算）.....33
図 12　男性及び女性クローン病患者に D9421-C を経口投与したときの AUC（投与量 9 mg に換算、単回：AUC、反復：$AUC_{0-\tau}$）.....34
図 13　D9421-C 反復投与後の C-AUC_{0-24h} を指標とした血漿中コルチゾール抑制と投与後 5 日目の AUC との関連性（対数目盛り）（試験 D9421C00006[5.3.3.1.1]）.....35
図 14　D9421-C 反復投与後の C-Ae_{0-24h} を指標とした尿中コルチゾール抑制と投与後 5 日目の AUC との関連性（対数目盛り）（試験 D9421C00006[5.3.3.1.1]）.....35

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
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
$AUC_{0\text{-}12h}$	Area Under the Plasma Concentration Curve from Time Zero to 12 hours after Dosing：投与後 12 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
$AUC_{0\text{-}3h}$	Area Under the Plasma Concentration Curve from Time Zero to 3 hours after Dosing：投与後 3 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\tau}$	Area Under the Plasma Concentration Curve during a Dosing Interval at Steady-State：定常状態における 1 投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積
bid	bis in die：1 日 2 回
BUD	Budesonide Plain Capsule：ブデソニド原末カプセル
$C\text{-}Ae_{0\text{-}24h}$	Urinary Excretion of Free Cortisol during 24 hours：投与後 24 時間までの遊離コルチゾール尿中排泄量
$C\text{-}AUC_{0\text{-}24h}$	Area Under the Plasma Cortisol Concentration Curve from Time Zero to 24 hours after Dosing：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
CL	Total Clearance：全身クリアランス
C_{max}	Maximum Plasma Concentration：最高血漿中濃度
C_{ss}	Mean Plasma Concentration at Steady-State：定常状態における平均血漿中濃度
$C_{ss,max}$	Maximum Plasma Concentration during a Dosing Interval at Steady-State：定常状態における最高血漿中濃度
CV	Coefficient of Variation：変動係数
CYP	Cytochrome P450：チトクローム P450
D9421-C	Budesonide Modified-Release Capsule：ブデソニド腸溶性徐放顆粒を充填したカプセル
F	Bioavailability：バイオアベイラビリティ
GFJ	Grapefruit Juice：グレープフルーツジュース
^2H	Deuterium：重水素
$(^2H_8)$BUDS	Deuterium Labeled Budesonide Solution for Intravenous Administration：重水素標識ブデソニド静脈内投与液
k_a	Absorption Rate Constant：吸収速度定数
k_e	Elimination Rate Constant：消失速度定数
MRT	Mean Residence Time：平均滞留時間
n	Number of Subject：症例数
NA	Not Available：該当なし
NC	Not Calculated：算出せず

略語及び専門用語	用語の説明
OC	Oral Contraceptive：経口避妊薬
OPZ	Omeprazole：オメプラゾール
PPK	Population Pharmacokinetic(s) ：母集団薬物動態
qd	quaque die：1 日 1 回
$t_{½}$	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
V_{β}	Volume of Distribution at Terminal Phase：消失相分布容積
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

2.7.2.1　背景及び概要

本項（第 2.7.2 項）では臨床薬物動態、薬物相互作用試験に重点をおいた。個々の試験成績は第 2.7.2.2 項に記載した。臨床薬理試験内においても薬力学的指標としてコルチゾール抑制を評価しているが、安全性との関わりが深いため本項には要約のみを記載し、詳細は第 2.7.4 項に記載した。第 2.7.2.3.1 項にはブデソニド腸溶性徐放顆粒を充填したカプセル（D9421-C）経口投与時のブデソニドの薬物動態における人種間差を記載した。

2.7.2.1.1　薬物動態／薬力学特性の評価

健康成人を対象としたブデソニドの静脈内及び経口投与時の薬物動態については、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®の承認申請時に提出している。また、シメチジン又はケトコナゾールとブデソニドとの薬物相互作用については、それぞれパルミコート®タービュヘイラー®及びパルミコート®吸入液の承認申請時に提出している。ここでは、上記の既提出分を除いた D9421-C の臨床薬理試験の背景及び概要について記載する。

今回新たに提出した臨床薬物動態／薬力学試験の一覧を表 1 に示す。日本人健康被験者を対象とした 2 試験及び白人健康被験者を対象とした薬物相互作用試験（3 試験）を含む 5 試験が実施されている。また、日本人クローン病患者における薬物動態は国内第Ⅱ相試験において母集団薬物動態（PPK）解析を用いて評価されており、外国第Ⅱ相試験においてはノンコンパートメント解析により薬物動態が評価されている。加えて、白人健康被験者を対象とした薬力学試験が実施されている。これら試験の目的を以下に記載する。

(a)　健康被験者を対象とした薬物動態評価

試験 D9421C00001 及び D9421C00001 の継続試験である D9421C00006[5.3.3.1.1] では、日本人健康成人に D9421-C 3、9 又は 15 mg を単回経口投与し、ブデソニドの薬物動態、3～15 mg での線形性及び薬力学を評価した。また、D9421-C 9 又は 15 mg を反復経口投与したときの初回投与時及び定常状態の薬物動態を評価した。さらに、D9421-C 9 又は 15 mg を反復経口投与して、血漿中及び尿中コルチゾールに対する影響を検討した。

試験 D9421C00007[5.3.3.1.2] では、白人健康成人に D9421-C 9 mg を反復経口投与し、初回投与時及び定常状態の薬物動態を評価した。

試験 08-3019[5.3.3.1.3] では、白人健康成人に D9421-C 3、9 又は 15 mg を反復経口投与し、定常状態の薬物動態とその線形性を評価した。

(b)　クローン病患者を対象とした薬物動態評価

試験 D9421C00002[5.3.5.1.2] では、日本人活動期クローン病患者に D9421-C 9 又は 15 mg を反復経口投与し、ブデソニドの曝露量を PPK 解析により推定するとともに、D9421-C 経口投与時のブデソニドの薬物動態に影響を及ぼす共変量の探索を行った。

試験 08-3016[5.3.3.2.1] では、白人活動期クローン病患者に D9421-C 4.5 mg の単回投与時と 1 日 2 回 8 週間反復投与の最終時の薬物動態を比較した。

(c)　　薬物相互作用

試験 SD-052-0244[5.3.3.4.1] では、白人健康成人に D9421-C 3 mg 又はブデソニド原末カプセル 3 mg を単回経口投与及び重水素（$^{2}H_{8}$）標識ブデソニド 0.2 mg を単回静脈内持続投与し、ブデソニドの薬物動態に及ぼすグレープフルーツジュース飲用の影響を評価した。

試験 SD-008-0112[5.3.3.4.2] では、白人健康成人女性の経口避妊薬使用者と不使用者に D9421-C 4.5 mg を反復経口投与し、定常状態におけるブデソニド及びプレドニゾロンの薬物動態に及ぼす経口避妊薬の影響を評価した。

試験 08-3017[5.3.3.4.3] では、白人健康成人に D9421-C 9 mg を単回経口投与し、ブデソニドの薬物動態に及ぼすオメプラゾール併用の影響を評価した。

(d)　　健康被験者を対象とした薬力学評価

試験 08-3018[5.3.4.1.1] では、白人健康成人に D9421-C 3、9 又は 15 mg 1 日 1 回、D9421-C 4.5 mg 1 日 2 回、プレドニゾロン 20 mg 1 日 1 回、及びプラセボを反復経口投与し、薬力学を評価した。

表 1　　臨床薬物動態／薬力学試験の一覧

試験番号	試験目的	デザイン	被験者 年齢 症例数（男/女） 1)	投与量及び投与方法
健康成人を対象とした試験				
D9421C00001	日本人における D9421-C 単回投与後の薬物動態評価	プラセボ対照、無作為化、単盲検試験、単施設、漸増	日本人健康成人 21～30 歳 7 例 (7 / 0)	D9421-C 3 mg（Lot. [redacted]）1 カプセル又は 3 カプセルを単回経口投与。
D9421C00006 5.3.3.1.1	日本人における D9421-C 単回投与後の薬物動態及び薬力学評価	プラセボ対照、無作為化、単盲検試験、単施設、漸増	日本人健康成人 20～25 歳 7 例 (7 / 0)	D9421-C 3 mg（Lot. [redacted]）3 カプセル又は 5 カプセルを単回経口投与。
	日本人における D9421-C 反復投与後の薬物動態及び薬力学評価	プラセボ対照、無作為化、単盲検試験、単施設、漸増	日本人健康成人 21～33 歳 14 例 (14 / 0)	D9421-C 3 mg（Lot. [redacted]）3 カプセル又は 5 カプセルを 1 日 1 回 5 日間反復経口投与。
D9421C00007 5.3.3.1.2 （参考データ）	D9421-C 単回及び反復投与後の薬物動態評価	オープン試験、単施設	白人健康成人 26～41 歳 10 例 (10 / 0)	D9421-C 3 mg （Lot. [redacted]）3 カプセルを 1 日 1 回 5 日間反復経口投与。
08-3019 5.3.3.1.3 （参考データ）	D9421-C 反復投与後の薬物動態の線形性評価	無作為化、クロスオーバー、オープン試験	白人健康成人 22～33 歳 13 例 (5 / 8)	D9421-C 3 mg（Lot. [redacted]）1 カプセル、3 カプセル又は 5 カプセルを 1 日 1 回 5 日間反復経口投与。

表 1　　臨床薬物動態／薬力学試験の一覧

試験番号	試験目的	デザイン	被験者 年齢 症例数（男/女） 1)	投与量及び投与方法
クローン病患者を対象とした試験				
D9421C00002 5.3.5.1.2	日本人クローン病患者における曝露量評価	プラセボ対照、無作為化、並行群間、二重盲検試験、多施設	日本人活動期クローン病患者 18～63 歳 51 例 (35 / 16)	D9421-C 3 mg（Lot. [redacted]、[redacted]）3 カプセル又は 5 カプセルを 1 日 1 回 8 週間反復経口投与。その後、用量漸減期間として 2 カプセル（又は 3 カプセル）を 1 日 1 回 1 週間反復経口投与。15 mg 治療群には、更に漸減期間として 2 カプセルを 1 日 1 回 1 週間反復経口投与。
08-3016 5.3.3.2.1 （参考データ）	クローン病患者における D9421-C 単回及び反復投与後の薬物動態評価	オープン試験	白人活動期クローン病患者 17～70 歳 18 例 (10 / 8)	D9421-C 4.5 mg［D9421-C 1.5 mg（Lot. [redacted]）及び D9421-C 3 mg（Lot. [redacted]）］を 1 日 2 回 8 週間反復経口投与（ただし、薬物動態評価日の初日及び 56 日目は 4.5 mg を朝 1 回のみ経口投与）。その後 2 週間、用量漸減期間として 4.5 mg を 1 日 1 回反復経口投与。

表 1　　臨床薬物動態／薬力学試験の一覧

試験番号	試験目的	デザイン	被験者 年齢 症例数（男/女） 1)	投与量及び投与方法
薬物相互作用試験				
SD-052-0244 5.3.3.4.1 （参考データ）	グレープフルーツジュースとの相互作用試験	無作為化、オープン、クロスオーバー試験	白人健康成人 24～42 歳 8 例 (8 / 0)	第Ⅰ期：D9421-C 3 mg（Lot. [redacted]）を単回経口投与及び $^{2}H_{8}$ 標識ブデソニド 25 µg/mL × 8 mL（Lot. [redacted]）を単回静脈内持続投与。 第Ⅱ期：グレープフルーツジュース 200 mL を 1 日 3 回 4 日間飲用。4 日目朝にグレープフルーツジュース飲用直後に、D9421-C 3 mg（Lot. [redacted]）を単回経口投与及び $^{2}H_{8}$ 標識ブデソニド 25 µg/mL×8 mL（Lot. [redacted]）を単回静脈内持続投与。 第Ⅲ期：ブデソニド原末カプセル 3 mg（Lot. [redacted]）を単回経口投与及び $^{2}H_{8}$ 標識ブデソニド 25 µg/mL×8 mL（Lot. [redacted]）を単回静脈内持続投与。 第Ⅳ期：グレープフルーツジュース 200 mL を 1 日 3 回 4 日間飲用。4 日目朝にグレープフルーツジュース飲用直後に、ブデソニド原末カプセル 3 mg（Lot. [redacted]）を単回経口投与及び $^{2}H_{8}$ 標識ブデソニド 25 µg/mL×8 mL（Lot. [redacted]）を単回静脈内持続投与。
SD-008-0112 5.3.3.4.2 （参考データ）	経口避妊薬（デソゲストレル＋エチニルエストラジオール）との相互作用試験	プラセボ対照、無作為化、単盲検、並行群間、クロスオーバー試験	白人健康成人 19～38 歳 40 例 (0 / 40)	D9421-C 2.25 mg（Lot. [redacted]）2 カプセル、プレドニゾロン 10 mg（Lot. [redacted]）2 錠、又はプラセボを月経後 11～14 日に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与。経口避妊薬投与群にはデソゲストレル 0.15 mg 及びエチニルエストラジオール 30 µg を 1 日 1 回経口投与。

表 1　　臨床薬物動態／薬力学試験の一覧

試験番号	試験目的	デザイン	被験者 年齢 症例数（男/女） 1)	投与量及び投与方法
08-3017 5.3.3.4.3 （参考データ）	オメプラゾールとの相互作用試験	（オメプラゾールに関して）プラセボ対照、無作為化、二重盲検、クロスオーバー試験	白人健康成人 21～42 歳 11 例 (6 / 5)	オメプラゾール 20 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 6 日間反復経口投与。D9421-C 3 mg（Lot. [redacted]、[redacted]）3 カプセルを 5 日目朝（オメプラゾールとともに）及び 6 日目夕方に経口投与。
薬力学試験				
08-3018 5.3.4.1.1 （参考データ）	D9421-C 反復投与後の薬力学評価	プラセボ対照、クロスオーバー、二重盲検試験	白人健康成人 21～52 歳 24 例 (12 / 12)	D9421-C 3 mg（Lot. [redacted]）1、3 又は 5 カプセル、プレドニゾロン 10 mg（Lot. [redacted]）2 錠、又はプラセボを 1 日 1 回 5 日間反復経口投与。D9421-C 1.5 mg（Lot. [redacted]）及び D9421-C 3 mg カプセル（Lot. [redacted]）を 1 日 2 回 5 日間反復経口投与。

1) D9421-C 投与群のみの集計

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 臨床薬物動態試験

(a) 試験 D9421C00001 及び試験 D9421C00006[5.3.3.1.1]：日本人における薬物動態評価

目的及び試験系：これらの試験は D9421-C を単回又は反復経口漸増投与したときの日本人健康成人男性における薬物動態及び薬力学を評価するとともに、単回経口漸増投与時の日本人健康成人男性における薬物動態の線形性を投与後無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）及び最高血漿中濃度（C_{max}）から評価する目的で行われた。これらの試験は単盲検、無作為化、プラセボ対照、単一施設、用量漸増試験で、単回投与（パート A）及び反復投与（パート B）の 2 パートから構成されている。即ち、パート A においては、D9421-C 3、9 又は 15 mg 又はプラセボを単回経口投与し、パート B においては D9421-C 9、15 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 5 日間反復経口投与した。試験 D9421C00001 は、治験薬供給に問題があったため、パート A の最初の 2 用量（3 及び 9 mg）を投与したところで試験が中断された（詳細は第 2.5.1.3.2 項に記載した）。試験 D9421C00006[5.3.3.1.1] は試験 D9421C00001 の継続試験として、パート A の 9 mg の単回投与から再実施された。試験 D9421C00006[5.3.3.1.1] における結果は中断した日本人健康成人男性を対象とした試験（試験 D9421C00001）とともに解析し、報告している。

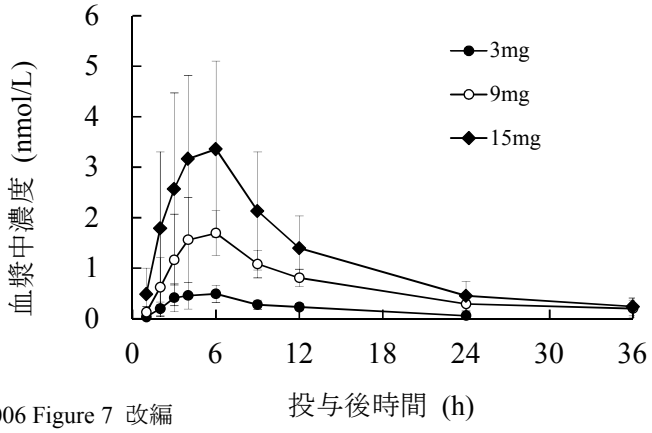
結果：D9421-C 3、9 又は 15 mg を単回経口投与したときの血漿中ブデソニド濃度推移及び薬物動態パラメータをそれぞれ図 1 及び表 2 に示した。ブデソニドの最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）は投与後 6 時間以内であり、その後、血漿中ブデソニド濃度は 6.7～9.8 時間（平均値）の消失半減期（$t_{½}$）で減少した。平均滞留時間（MRT）は 11.4～15.7 時間（平均値）であった。曝露量（AUC 及び C_{max}）は用量とともに増加したが、その増加率は用量比よりもわずかに大きかった。

D9421-C 9 又は 15 mg、1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの血漿中ブデソニド濃度推移及び薬物動態パラメータをそれぞれ図 2 及び表 3 に示した。初日と投与 5 日目で $t_{½}$、MRT 及び t_{max} に大きな違いは認められず、投与 5 日目の投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24h}$）と初日の AUC との比は 1 に近かった。これらの結果から、D9421-C を 1 日 1 回反復経口投与したときのブデソニドの薬物動態に反復投与による影響がみられないことが示された。また、トラフ濃度推移から血漿中濃度は初回投与後 2～3 日で定常状態に達すると考えられた。

D9421-C 3、9 又は 15 mg を単回経口投与したときの朝 8 時の血漿中コルチゾール値はいずれの用量においても投与前と投与翌日でほぼ同程度であったが、投与後 24 時間までの遊離コルチゾール尿中排泄量（$C\text{-}Ae_{0\text{-}24h}$）には用量依存的な低下が認められた。

D9421-C 9 又は 15 mg、1 日 1 回 5 日間反復経口投与の投与 5 日目の血漿中コルチゾール値はベースラインに比較して低下した。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（$C\text{-}AUC_{0\text{-}24h}$）の中央値で表すと、コルチゾール抑制は用量依存的であった。一方、投与 5 日目の $C\text{-}Ae_{0\text{-}24h}$ は 9 mg 投与及び 15 mg 投与ともにベースラインに比較して低下した。詳細については第 2.7.4.2.1.4.2 項に記載した。

図 1　日本人健康被験者に D9421-C 3、9 又は 15 mg を単回経口投与したときの血漿中ブデソニド濃度推移（算術平均±標準偏差、n=7（9 mg 投与群のみ n=13））（試験 D9421C00001 及び試験 D9421C00006 [5.3.3.1.1]）



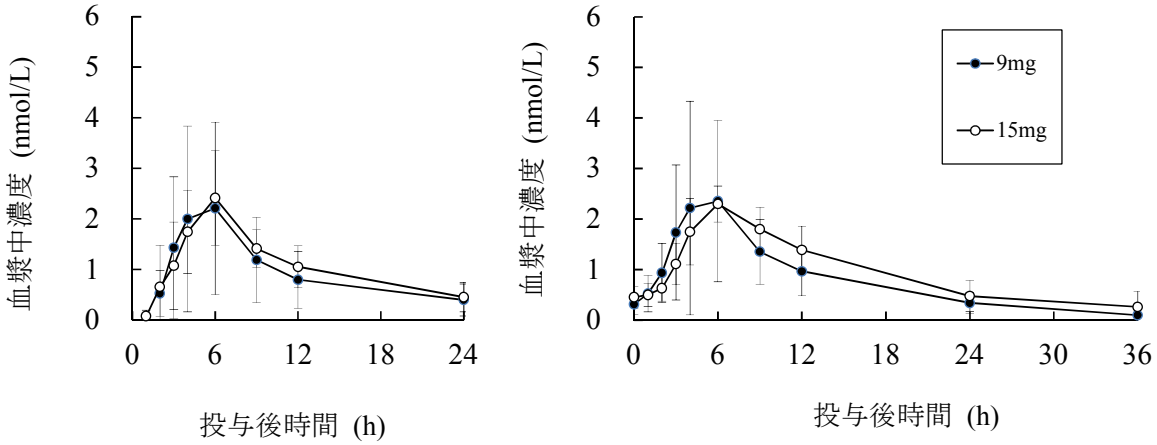
引用元：CSR D9421C00006 Figure 7 改編

表 2　日本人健康被験者に D9421-C を単回経口投与したときのブデソニドの薬物動態パラメータ（算術平均±標準偏差、n=7）（試験 D9421C00001 及び試験 D9421C00006 [5.3.3.1.1]）

パラメータ	3 mg	9 mg [1)]	15 mg
AUC (nmol· h/L)	6.1 ± 2.0	25.1 ± 9.5	45.1 ± 18.9
C_{max} (nmol/L)	0.55 ± 0.25	1.86 ± 0.68	3.83 ± 1.82
t_{max} (h) [2)]	6.0 (3.0, 6.0)	6.0 (3.0, 6.0)	6.0 (2.0, 6.0)
$t_{½}$ (h)	6.7 ± 1.8	9.8 ± 4.1	8.7 ± 2.6
MRT (h)	11.4 ± 2.4	15.7 ± 5.9	13.5 ± 4.2

1) n=13, 2) 中央値（範囲）
引用元：CSR D9421C00006 Table 11.2.3.1 改編

図 2　日本人健康被験者に D9421-C 9 又は 15 mg を反復経口投与したときの初日及び 5 日目の血漿中ブデソニド濃度推移（算術平均±標準偏差、n=7）（試験 D9421C00006 5.3.3.1.1）



（左図：投与初日、右図：投与 5 日目）
引用元：CSR D9421C00006 Figure 10 改編

表 3　日本人健康被験者に D9421-C を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときのブデソニドの薬物動態パラメータ（算術平均±標準偏差、n=7）（試験 D9421C00006 5.3.3.1.1）

パラメータ	9 mg		15 mg	
	投与初日	投与 5 日	投与初日	投与 5 日
AUC (nmol· h/L) 1)	30.4 ± 21.5	26.0 ± 14.5	32.8 ± 11.7	29.6 ± 7.3
C_{max} (nmol/L)	2.39 ± 1.94	2.71 ± 1.83	2.61 ± 0.90	2.36 ± 0.34
t_{max} (h) 2)	6.0 (4.0, 6.0)	4.0 (3.0, 6.0)	6.0 (4.0, 6.0)	6.0 (4.0, 9.0)
$t_{½}$ (h)	11.7 ± 8.2	7.5 ± 2.9	9.5 ± 4.0	9.0 ± 4.4
MRT (h)	17.8 ± 12.0	12.1 ± 2.4	15.7 ± 6.0	15.6 ± 6.9

1) 投与 5 日目は $AUC_{0\text{-}24h}$ を算出、2) 中央値（範囲）
引用元：CSR D9421C00006 Table 11.2.4.1 改編

(b)　試験 D9421C00007 5.3.3.1.2（参考データ）：白人における薬物動態

目的及び試験系：本試験は D9421-C を単回及び反復経口投与したときの白人健康成人男性における薬物動態を評価するために、オープン、単施設、非対照試験として実施された。D9421-C 9 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 5 日間反復経口投与し、投与初日と 5 日目に薬物動態を評価した。

結果：D9421-C 9 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときのブデソニドの薬物動態パラメータを表 4 に示した。投与 5 日目の曝露量は、投与初日に比べて低下していた。投与初日及び投与 5 日目において、それぞれ 4.0 時間及び 3.5 時間で血漿中ブデソニド濃度は C_{max} に達し、これらの時間は D9421-C が消化管通過して吸収された時間を反映する。本試験では、血漿中ブデソニドは約 7～9 時間の $t_{½}$ で消失した。

表 4　白人健康被験者に D9421-C 9 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときのブデソニドの薬物動態パラメータ（算術平均±標準偏差、n=7）（試験 D9421C00007 5.3.3.1.2）

パラメータ	投与初日	投与 5 日
AUC (nmol· h/L) 1)	19.8 ± 11.7	13.2 ± 8.3
C_{max} (nmol/L)	1.67 ± 1.11	1.18 ± 0.63
t_{max} (h) 2)	4.0 (3.0, 6.0)	3.5 (2.0, 6.0)
$t_{½}$ (h)	7.3 ± 2.5	8.7 ± 4.0
MRT (h)	12.7 ± 3.9	13.7 ± 5.8

1) 投与 5 日目は $AUC_{0\text{-}24h}$ を算出、2) 中央値（範囲）
引用元：CSR D9421C00007 Table 5 改編

(c)　試験 08-3019 5.3.3.1.3（参考データ）：白人における薬物動態

目的及び試験系：白人健康成人男女に D9421-C を反復経口投与したときのブデソニドの薬物動態の線形性を評価することを目的として、オープン、無作為化 3 期クロスオーバー試験として実施された。D9421-C は 3 用量（3 mg カプセル×1、3 及び 5 カプセル）で 1 日 1 回 5 日間投与され、いずれも投与 5 日目に薬物動態を評価した。

結果：D9421-C 3、9 又は 15 mg 投与時のブデソニドの薬物動態パラメータを表 5 に示した。$AUC_{0\text{-}24h}$ を投与量で除した後、対数変換した値について、被験者、時期、投与量を要因とした多重性を考慮した分散分析を行ったところ、統計的に $AUC_{0\text{-}24h}$ の用量比例性からの逸脱は認められなかった。D9421-C 反復経口投与後のブデソニドの血漿中濃度は、検討した用量範囲内で投与量に対して線形的な増加が認められた。

表 5　白人健康被験者に D9421-C 3、9 又は 15 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの投与 5 日目のブデソニドの薬物動態パラメータ（算術平均±標準偏差、n=13）（試験 08-3019 5.3.3.1.3）

投与量 (mg)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (nmol·h/L)	C_{max} (nmol/L)	t_{max} 1) (h)	MRT (h)
3	11.5 ± 3.5	1.94 ± 0.66	1.5 (1.5, 5.0)	12.3 ± 4.0
9	37.0 ± 14.6	5.28 ± 1.77	1.5 (1.5, 6.0)	7.8 ± 1.8
15	60.2 ± 16.5	7.98 ± 2.29	3.0 (1.5, 6.0)	8.0 ± 1.5

1) 中央値（範囲）
引用元：CSR 08-3019 Table 3 改編

(d)　試験 D9421C00002 5.3.5.1.2：日本人活動期クローン病患者における薬物動態

目的及び試験系：本試験では、日本人健康被験者データ（試験 D9421C00001 及び試験 D9421C00006 5.3.3.1.1）を含めた PPK 解析により日本人クローン病患者におけるブデソニドの曝露量を評価することを目的とした。本試験は二重盲検、無作為化、多施設、並行群間、プラセボ対照試験で実施された。クローン病患者に D9421-C 9、15 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 56 日間投与し、その後 2 週間の用量漸減期間を設けた。PPK 解析のための血漿試料は投与 2 週、4 週及び 8 週の投与前（トラフ）に全患者から採取し、更に別途同意の得られた患者からは投与 2 日の投与前、投与初日及び投与 4 週の投与 1～3 時間、4～6 時間後にも試料を採取した。

結果：日本人クローン病患者及び日本人健康成人被験者での D9421-C 経口投与後の血漿中ブデソニド濃度は、t_{max} 近辺での濃度を過小評価したことを除いて、1 次吸収を伴う 1－コンパートメントモデルによく当てはまった。

PPK パラメータを表 6 に示した。患者であること及び治療期間は見かけの分布容積（V/F）の有意な因子であったが、吸収速度定数（k_a）には有意な共変量及び因子は見出されなかった。患者における V/F は初回投与時には健康成人の 40%であったが、その後は D9421-C による治療開始後 2 週間までに 1.4 倍に増加し、健康成人の 57%に達した。その結果、患者における全身曝露は初回投与時と比べて治療 2 週間後には 70%に低下していた（表 7）。

表 6　D9421-C 経口投与時のブデソニドの母集団薬物動態パラメータ（試験 D9421C00002 5.3.5.1.2）

パラメータ		推定値
k_a		0.106 h^{-1}
V/F	（健康成人）	3870 L
	（クローン病患者、D9421-C の初回投与時）	1540 L
	（クローン病患者、D9421-C 治療 2 週目以降）	2200 L
k_e		0.287 h^{-1}
V/F における個体間変動（CV）		51.8%
k_a における個体間変動（CV）		37.8%
k_e における個体間変動（CV）		定義せず
残差変動（CV）		49.6%

k_e：消失速度定数、CV：変動係数
引用元：Population Pharmacokinetic Analysis Report D9421C00002 Table 8 改編

表 7　日本人クローン病患者に D9421-C 9 又は 15 mg を 1 日 1 回投与したときのブデソニドの全身曝露量（算出平均±標準偏差）（試験 D9421C00002 5.3.5.1.2）

投与量 (mg)	n		AUC 1) (nmol·h/L)	C_{max} 2) (nmol/L)
9	26	初回投与時	60.2 ± 44.9	3.50 ± 1.71
	25	投与 2 週目以降	42.8 ± 32.1	2.90 ± 1.71
15	25	初回投与時	81.7 ± 31.5	4.94 ± 1.63
	23	投与 2 週目以降	58.2 ± 22.8	3.99 ± 1.38

1) 投与 2 週目以降は $AUC_{0\text{-}24h}$ を算出、2) 過小評価のため参考値
引用元：Population Pharmacokinetic Analysis Report D9421C00002 Table 9

(e)　試験 08-3016 5.3.3.2.1（参考データ）：白人活動期クローン病患者における薬物動態

目的及び試験系：本試験は単回及び反復投与後のクローン病患者におけるブデソニドの吸収速度及び程度を比較するために、オープン試験として実施された。D9421-C 4.5 mg を 1 日 2 回 8 週間経口投与（ただし、薬物動態評価日の初日及び 56 日目は 4.5 mg を朝 1 回のみ経口投与）し、その後、用量漸減期間として 4.5 mg を 1 日 1 回朝に 2 週間経口投与した。

結果：D9421-C 4.5 mg を 1 日 2 回 8 週間反復経口投与したときのブデソニドの薬物動態パラメータを表 8 に示した。反復投与後の平均 AUC は単回投与時に比べて、26%（95%信頼区間：10～39%）有意に低下した。平均 C_{max} も 21%（95%信頼区間 5～35%）有意に低下した。

表 8　白人クローン病患者に D9421-C 4.5 mg を 1 日 2 回 8 週間反復経口投与したときのブデソニドの薬物動態パラメータ（幾何平均及び 95%信頼区間、n=17）（試験 08-3016 5.3.3.2.1）

パラメータ	投与初日	投与 56 日
投与量 (mg)	4.5	4.5
AUC (nmol·h/L) 1)	28.5 [22.5, 36.0]	21.1 [17.3, 25.7]
C_{max} (nmol/L)	4.1 [3.4, 5.0]	3.2 [2.7, 3.8]
t_{max} (h) 2)	4.7 (1.6, 8.0)	4.4 (1.5, 8)
MRT (h) 3)	8.0 [6.8, 9.2]	9.2 [8.0, 10.4]

1)投与 56 日目は $AUC_{0\text{-}12h}$ を算出、2) 算術平均（範囲）、3) 算術平均［95%信頼区間］
$AUC_{0\text{-}12h}$：投与後 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
引用元：Clinical Study Synopsis 08-3016

2.7.2.2.2　薬物相互作用試験

(a)　試験 SD-052-0244 5.3.3.4.1：グレープフルーツジュースとの相互作用

目的及び試験系：本試験はグレープフルーツジュース飲用によるブデソニドの初回通過効果の阻害を検討する目的で、オープン、無作為化、4 期クロスオーバー試験として実施された。グレープフルーツジュース非飲用群では、投薬 6 日前からグレープフルーツジュースの飲用を禁じた後に D9421-C 3 mg 又はブデソニド原末カプセル 3 mg を単回経口投与した。また、グレープフルーツジュース飲用群では、1 日 3 回グレープフルーツジュース 200 mL を 4 日間飲用し、その 4 日目に D9421-C 3 mg 又はブデソニド原末カプセル 3 mg をグレープフルーツジュース飲用直後に単回経口投与した。いずれの投与群においても、経口投与と同時に $^{2}H_{8}$ 標識ブデソニド 0.2 mg を静脈内投与した。

結果：グレープフルーツジュース飲用／非飲用時に D9421-C 3 mg を経口投与したときのブデソニドの薬物動態パラメータを表 9 に示した。ブデソニドのバイオアベイラビリティ（F）はグレープフルーツジュースの飲用によって有意に上昇し、D9421-C 投与時のブデソニドの F は 118%（95%信頼区間：76～169%）増加し、ブデソニド原末カプセルでは 74%（95%信頼区間：41~114%）増加した。消化管下部で溶出する D9421-C と上部で溶出する原末カプセルとの間では、F に有意な差は認められなかった。グレープフルーツジュース飲用／非飲用時に $^{2}H_{8}$ 標識ブデソニド 0.2 mg を静脈内投与したときのブデソニドの薬物動態パラメータを表 10 に示した。MRT が約 30 分延伸した以外には静脈内投与でグレープフルーツジュースの影響は見られなかった。

表 9　グレープフルーツジュース飲用／非飲用時に D9421-C 3 mg を経口投与したときのブデソニドの薬物動態パラメータ（幾何平均及び 95%信頼区間、n=8）（試験 SD-052-0244 5.3.3.4.1）

パラメータ	投与薬剤	グレープフルーツジュース非飲用時	グレープフルーツジュース飲用時	飲用時と非飲用時とのパラメータ比
AUC (nmol·h/L)	D9421-C	8.1 [6.9, 9.5]	18.4 [15.8, 21.6]	227% [181%, 283%]
	BUD	10.8 [9.2, 12.7]	18.3 [15.6, 21.4]	169% [135%, 212%]
C_{max} (nmol/L)	D9421-C	1.14 [0.93, 1.40]	2.45 [2.00, 3.01]	216% [161%, 288%]
	BUD	1.90 [1.55, 2.33]	3.39 [2.76, 4.15]	178% [133%, 238%]
$t_{½}$ (h)	D9421-C	4.1 [3.6, 4.8]	4.7 [4.1, 5.5]	115% [93%, 140%]
	BUD	4.7 [4.1, 5.4]	4.9 [4.3, 5.7]	104% [85%, 128%]
MAT (h)	D9421-C	5.4 [4.6, 6.3] 1)	5.5 [4.7, 6.3] 1)	0.07 [-1.10, 1.24] 2)
	BUD	3.4 [2.6, 4.2] 1)	3.0 [2.2, 3.9] 1)	-0.37 [-1.54, 0.80] 2)
F (%)	D9421-C	12.3 [10.6, 14.3]	26.8 [23.1, 31.1]	218% [176%, 269%]
	BUD	16.1 [13.9, 18.7]	28.0 [24.2, 32.5]	174% [141%, 214%]

BUD：ブデソニド原末カプセル
1) 算術平均［95%信頼区間］、2) 差［95%信頼区間］
引用元：CSR SD-052-0244 Table 3 改編

表 10　グレープフルーツジュース飲用／非飲用時に $^{2}H_{8}$ 標識ブデソニド 0.2 mg を静脈内投与したときのブデソニドの薬物動態パラメータ（幾何平均及び 95%信頼区間、n=8）（試験 SD-052-0244 5.3.3.4.1）

パラメータ	併用薬剤	グレープフルーツジュース非飲用時	グレープフルーツジュース飲用時	飲用時と非飲用時とのパラメータ比
CL (L/min)	D9421-C	1.76 [1.60, 1.93]	1.69 [1.54, 1.85]	96% [84%, 109%]
	BUD	1.73 [1.58, 1.90]	1.78 [1.62, 1.95]	103% [90%, 117%]
$t_{½}$ (h)	D9421-C	3.0 [2.5, 3.6]	3.2 [2.7, 3.8]	106% [82%, 136%]
	BUD	3.0 [2.5, 3.6]	3.3 [2.8, 4.0]	110% [85%, 142%]
MRT (h)	D9421-C	3.1 [2.8, 3.4] 1)	3.6 [3.3, 3.8] 1)	0.47 [0.05, 0.89] 2)
	BUD	3.1 [2.8, 3.4] 1)	3.6 [3.3, 3.9] 1)	0.46 [0.04, 0.88] 2)
V_{ss} (L)	D9421-C	320 [295, 347]	354 [326, 384]	111% [99%, 124%]
	BUD	315 [290, 341]	374 [345, 406]	119% [106%, 134%]

BUD：ブデソニド原末カプセル、CL：全身クリアランス、V_{ss}：定常状態分布容積
1) 算術平均［95%信頼区間］、2) 差［95%信頼区間］
引用元：CSR SD-052-0244 Table 2 改編

(b)　試験 SD-008-0112 5.3.3.4.2：経口避妊薬（デソゲストレル＋エチニルエストラジオール）との相互作用

目的及び試験系：本試験はブデソニド及びプレドニゾロンの血漿中濃度に及ぼす経口避妊薬の影響を検討するために単盲検、無作為化、プラセボ対照、経口避妊薬使用群と不使用群の 2 群並行群間、クロスオーバー試験として実施された。健康成人女性に D9421-C 4.5 mg、プレドニゾロン 20 mg 又はプラセボを 1 日 1 回朝に 7 日間経口投与した。経口避妊薬使用群は、デソゲストレ

ル 0.15 mg 及びエチニルエストラジオール 30 μg を 1 日 1 回経口投与した。薬物動態評価用の血漿試料は最終投与日である投与 7 日目に採取した。

結果：経口避妊薬使用被験者及び不使用被験者に D9421-C 4.5 mg 又はプレドニゾロン 20 mg を反復経口投与したときの 7 日目のブデソニド及びプレドニゾロンの薬物動態パラメータを表 11 に示した。経口避妊薬使用群のプレドニゾロン及びブデソニドの AUC は不使用群よりも、それぞれ 2.31 倍（p<0.001）及び 1.22 倍（p=0.0816）高かった。経口避妊薬の使用はブデソニドの曝露に有意な影響を及ぼさなかった。

表 11　経口避妊薬使用被験者及び不使用被験者に D9421-C 4.5 mg 又はプレドニゾロン 20 mg を反復経口投与したときの 7 日目のブデソニド及びプレドニゾロンの薬物動態パラメータ（幾何平均及び 95%信頼区間、n=20）（試験 SD-008-0112 [5.3.3.4.2]）

パラメータ	経口避妊薬使用者	経口避妊薬不使用者
ブデソニド		
AUC (nmol·h/L)	14.5 [12.6, 16.6]	11.9 [9.8, 14.4] [1)]
C_{ss} (nmol/L)	0.60 [0.53, 0.69]	0.49 [0.41, 0.60] [1)]
C_{max} (nmol/L)	1.98 [1.63, 2.39]	1.51 [1.19, 1.90] [1)]
t_{max} (h) [2)]	3.7 (1.0, 6.1)	4.8 (1.0, 9.0) [1)]
プレドニゾロン		
AUC (μmol·h/L)	14.3 [13.3, 15.4]	6.2 [5.8, 6.6]
C_{ss} (μmol/L)	0.60 [0.55, 0.64]	0.26 [0.24, 0.27]
C_{max} (μmol/L)	1.78 [1.64, 1.94]	0.96 [0.89, 1.04]
t_{max} (h) [2)]	0.9 (0.5, 4.0)	1.1 (0.5, 2.0)

C_{ss}：定常状態における平均血漿中濃度
1) n=19、2) 算術平均（範囲）
引用元：CSR SD-008-0112 Table 23, Table 24 改編

(c)　試験 08-3017 [5.3.3.4.3]：オメプラゾールとの相互作用

目的及び試験系：本試験は胃内 pH が D9421-C 投与時のブデソニドの薬物動態に及ぼす影響を検討することを目的として実施された。本試験はオメプラゾールに関して二重盲検であり、プラセボ対照、無作為化、クロスオーバー試験で実施された。健康成人にオメプラゾール 20 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 6 日間経口投与した。投与 5 日目には D9421-C 9 mg をオメプラゾール又はプラセボとともに経口投与し、投与 6 日目にはオメプラゾール又はプラセボの投与から 12 時間後に、D9421-C 9 mg を経口投与した。

結果：オメプラゾール反復経口投与時に、D9421-C 9 mg を経口投与したときのブデソニドの薬物動態パラメータを表 12 に示した。いずれの D9421-C 投与期においても、オメプラゾール投与群とプラセボ投与群の間でブデソニドの薬物動態には有意差が認められなかった。

表 12　オメプラゾール反復経口投与時に、D9421-C 9 mg を経口投与したときのブデソニドの薬物動態パラメータ（幾何平均値及び 95%信頼区間、n=11）（試験 08-03017 [5.3.3.4.3]）

パラメータ	併用薬と D9421-C を同時投与		併用薬投与 12 時間後に D9421-C を投与	
	オメプラゾール併用群	プラセボ併用群	オメプラゾール併用群	プラセボ併用群
$AUC_{0\text{-}12h}$ (nmol·h/L) [2)]	29.1 [23.6, 36.0]	29.8 [24.1, 36.8]	3.4 [1.5, 7.7] [3)]	2.6 [1.2, 5.9] [3)]
C_{max} (nmol/L)	4.17 [3.32, 5.23]	4.19 [3.34, 5.27]	2.59 [1.34, 5.00] [3)]	1.84 [0.95, 3.56] [3)]
t_{max} (h) [4)]	3.2 (1.0, 6.0)	2.9 (1.0, 5.0)	2.6 (1.5, 3.0) [1, 3)]	2.8 (2.0, 3.0) [1, 3)]
MRT (h) [5)]	7.5 [6.7, 8.4]	7.9 [7.0, 8.7]	NC [6)]	NC [6)]

1) n=10、2) 12 時間後投与では投与後 3 時間以降は夜間の採血を避けたため、$AUC_{0\text{-}3h}$ を算出、
3) D9421-C 投与後 3 時間までに定量下限未満の濃度しか得られなかった症例は集計から除外、
4) 算術平均（範囲）、5) 算術平均［95%信頼区間］、6) 該当なし
$AUC_{0\text{-}3h}$：投与後 3 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
引用元：CSR 08-3017 The study in summary

2.7.2.2.3　母集団薬物動態

試験 D9421C00002 [5.3.5.1.2] において日本人活動期クローン病患者における曝露量を評価するために、日本人健康被験者を対象にした試験（試験 D9421C00001 及び試験 D9421C00006 [5.3.3.1.1]）を含めて PPK 解析を行った。また、本解析ではブデソニドの薬物動態に影響を及ぼす有意な要因並びに共変量を探索的に検討した。詳細については第 2.7.2.2.1 項 (d)を参照。

2.7.2.2.4　薬力学試験

(a)　試験 D9421C00001 及び試験 D9421C00006 [5.3.3.1.1]：日本人における薬力学

試験 D9421C00001 及び試験 D9421C00006 [5.3.3.1.1] において日本人健康成人における薬力学を評価した。詳細については第 2.7.2.2.1 項 (a)を参照。

(b)　試験 08-3018 [5.3.4.1.1]（参考データ）：白人における薬力学

目的及び試験系：本試験は白人健康成人を対象として、二重盲検、クロスオーバー法、無作為化、プラセボ対照で D9421-C 3、9 又は 15 mg 1 日 1 回、D9421-C 4.5 mg 1 日 2 回、プレドニゾロン 20 mg 1 日 1 回、及びプラセボを 5 日間反復経口投与し、血漿及び尿中コルチゾール値に対する影響を検討した。

結果：D9421-C 3～15 mg による投与後 24 時間までの血漿中コルチゾール抑制は用量依存的で、C-$AUC_{0\text{-}24h}$ はプラセボに比べて 26%～68%低下し、D9421-C 3 mg でプラセボと有意差が認められた（第 2.7.4.2.1.4.2.2 項、図 6 参照）。また、D9421-C 4.5 mg 1 日 2 回投与と 9 mg 1 日 1 回投与の間には投与後 24 時間までのコルチゾール抑制に有意な差はなかった。しかし、1 日 1 回投与に比べて 1 日 2 回投与は血漿中コルチゾール値の日内変動に対する影響が強く、1 日 1 回投与での変動の方がよりプラセボに近い推移を示した。血漿中コルチゾール値に与える影響は、プレドニゾロン 20 mg 1 日 1 回投与に比べて D9421-C 15 mg 1 日 1 回投与で有意に小さかった。

血漿中コルチゾールと同様に、健康成人に D9421-C 3～15 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与後の C-$Ae_{0\text{-}24h}$ は用量依存的に減少した。抑制率は用量依存的に 31%～77%まで増加し、D9421-C 3 mg でプラセボと有意差が認められた。本試験では、尿中コルチゾール排泄に与える影響と血漿中コルチゾール値に与える影響との間には良好な相関が認められた。詳細については第 2.7.4.2.1.4.2 項を参照。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 D9421-C 経口投与後のブデソニドの薬物動態における人種間差

2.7.2.3.1.1 ブデソニドの静脈内投与（パルミコート®タービュヘイラー®概要）

日本人健康男性被験者 12 例及び白人健康被験者 24 例（男性 12 例、女性 12 例）にブデソニド 0.5 mg を単回静脈内投与したときの血漿中ブデソニド濃度推移を図 3 に、薬物動態パラメータを表 13 に示す。

いずれの薬物動態パラメータも日本人及び白人被験者でほぼ同じ値を示した。ブデソニドの主代謝酵素であるチトクローム P450（CYP）3A4 の活性は、日本人と白人との間で差がないことが示されている（Tateishi et al 1999）。

図 3 日本人及び白人健康被験者にブデソニド 0.5 mg を単回静脈内投与したときの血漿中ブデソニド濃度推移

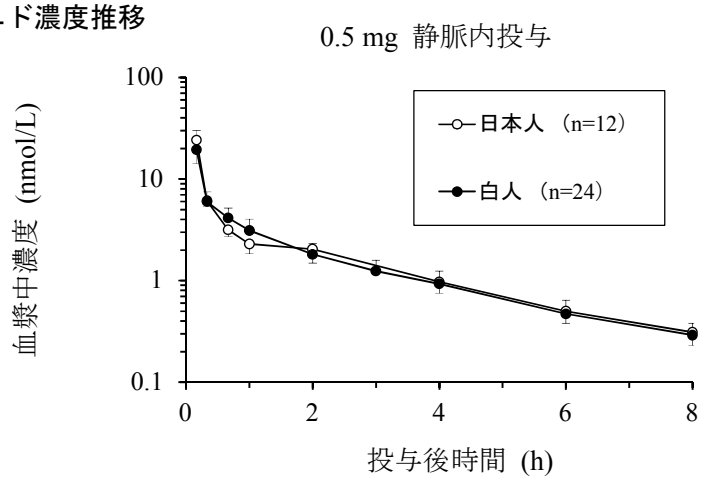


表 13 日本人及び白人健康被験者にブデソニド 0.5 mg を単回静脈内投与したときのブデソニドの薬物動態パラメータ（算術平均±標準偏差）

パラメータ	日本人（n=12）	白人（n=24）
AUC (nmol·h/L)	15.5 ± 1.8	15.3 ± 3.0
CL (L/min)	1.24 ± 0.14	1.34 ± 0.28
$t_{½}$ (h)	2.3 ± 0.3	2.3 ± 0.3
MRT (h)	2.3 ± 0.4	2.2 ± 0.4
V_{ss} (L/kg)	2.73 ± 0.64	2.69 ± 0.84
V_{β} (L/kg)	3.94 ± 0.65	3.98 ± 1.12

V_{β}：消失相分布容積

2.7.2.3.1.2　　D9421-C の経口投与

ブデソニドは、水溶液中又は人工腸液内で高い溶解性を示すステロイドである。本剤はブデソニドを含有する腸溶コーティングの球状顆粒を充填した硬ゼラチンカプセル剤であり、この球状顆粒は胃液中ではブデソニドを放出せず、小腸及び近接結腸を通過する間にブデソニドを徐々に放出するように設計された徐放性顆粒である。

本剤を経口投与したときのブデソニドの F の平均値は健康成人で 10%であるが、ある程度の個体差による変動が認められる（範囲：5%～20%）。ブデソニドは経口投与後の初回通過効果が大きいことから、初回通過代謝のわずかな違いが血漿中ブデソニド濃度に大きな個体差を生じさせると考えられる。また、本剤を経口投与した場合の製剤からの溶出性、消化管内における生理的条件（胃内容排出速度、消化管運動、消化管内 pH、腸内の CYP3A4 等）における個体差も、ブデソニドの吸収及び F に影響して血漿中ブデソニド濃度の個体差を生じさせると考えられる。実際に D9421-C の薬物動態を検討した種々の外国試験において、血漿中ブデソニド濃度に大きな個体差が認められているが、このような個体差は F が低い薬物の徐放性製剤で同様に認められている。

薬物動態の比較に用いた、日本人及び白人健康被験者に D9421-C を経口投与したときのブデソニドの薬物動態パラメータを表 14 に示す。また、薬物動態の比較に用いた、日本人及び白人クローン病患者に D9421-C を経口投与したときのブデソニドの薬物動態パラメータを表 15 に示す。

表 14　薬物動態の比較に用いた、日本人及び白人健康被験者に D9421-C を経口投与したときのブデソニドの薬物動態パラメータ（算術平均±標準偏差）

	試験番号	投与量 (mg)	例数	AUC [1] (nmol·h/L)	C_{max} (nmol/L)	t_{max} [2] (h)	$t_{½}$ (h)	MRT (h)
単回投与								
日本人	D9421C00001	3	7	6.1 ± 2.0	0.55 ± 0.25	6.0 (3.0, 6.0)	6.7 ± 1.8	11.4 ± 2.4
	/D9421C00006	9	13	25.1 ± 9.5	1.86 ± 0.68	6.0 (3.0, 6.0)	9.8 ± 4.1	15.7 ± 5.9
	（単回投与）	15	7	45.1 ± 18.9	3.83 ± 1.82	6.0 (2.0, 6.0)	8.7 ± 2.6	13.5 ± 4.2
	D9421C00006	9	7	30.4 ± 21.5	2.39 ± 1.94	6.0 (4.0, 6.0)	11.7 ± 8.2	17.8 ± 12.0
	（反復投与初日）	15	7	32.8 ± 11.7	2.61 ± 0.90	6.0 (4.0, 6.0)	9.5 ± 4.0	15.7 ± 6.0
白人	D9421C00007	9	10	19.8 ± 11.7	1.67 ± 1.11	4.0 (3.0, 6.0)	7.3 ± 2.5	12.7 ± 3.9
	08-0204	18	16	58.3 ± 25.3	8.11 ± 4.01	4.0 (2.0, 8.0)	NC	8.3 ± 1.2
	08-3015	9	12	30.8 ± 14.4	4.88 ±1.89	3.2 (0.5, 6.0)	NC	6.3 ± 1.5
	08-3029	4.5	12	17.4 ± 5.4	2.65 ± 1.24	5.0 (3.0, 6.0)	NC	7.9 ± 1.7
	SD-052-0244 [3]	3	8	8.7 ± 3.2	1.20 ± 0.36	5.0 (3.0, 8.0)	4.3 ± 1.2	8.5 ± 1.3
	08-3017 [4]	9	11	32.8 ± 13.9	4.79 ± 2.16	3.0 (1.0, 5.0)	4.9 ± 2.8	7.9 ± 3.0
反復投与								
日本人	D9421C00006	9	7	26.0 ± 14.5	2.71 ± 1.83	4.0 (3.0, 6.0)	7.5 ± 2.9	12.1 ± 2.4
		15	7	29.6 ± 7.3	2.36 ± 0.34	6.0 (4.0, 9.0)	9.0 ± 4.4	15.6 ± 6.9
白人	D9421C00007	9	10	13.2 ± 8.3	1.18 ± 0.63	3.5 (2.0, 6.0)	8.7 ± 4.0	13.7 ± 5.8
	08-3019	3	12	11.5 ± 3.5	1.94 ± 0.66	1.5 (1.5, 5.0)	NC	12.3 ± 4.0
		9	12	37.0 ± 14.6	5.28 ± 1.77	1.5 (1.5, 6.0)	NC	7.8 ± 1.8
		15	12	60.2 ± 16.5	7.98 ± 2.29	3.0 (1.5, 6.0)	6.1 ± 1.9	8.0 ± 1.5
	SD-008-0112 [5]	4.5	19	12.9 ± 6.3	1.69 ± 0.87	6.0 (1.0, 9.0)	NC	NC

NC：算出せず
1) 単回投与時：AUC、反復投与時：$AUC_{0\text{-}24h}$、2) 中央値（範囲）、3) グレープフルーツジュース非飲用時、4) プラセボ投与時、5) 経口避妊薬不使用者

表 15　薬物動態の比較に用いた、日本人及び白人クローン病患者に D9421-C を経口投与したときのブデソニドの薬物動態パラメータ（算術平均±標準偏差）

	試験番号	投与量 (mg)	例数	AUC [1] (nmol·h/L)	C_{max} (nmol/L)	t_{max} [2] (h)	$t_{½}$ (h)	MRT (h)
単回投与								
日本人	D9421C00002 [3]	9	26	60.2 ± 44.9	NA [4]	NC	NC	NC
	（治療初日）	15	25	81.7 ± 31.5	NA [4]	NC	NC	NC
白人	08-0204	18	6	126.4 ± 65.4	17.57 ±12.01	6.0 (6.0, 16.0)	NC	10.9 ± 2.4
	SD-051-0039	9	16	31.0 ± 14.7	4.74 ± 2.62	5.0 (3.0,10.0)	NC	8.2 ± 1.8
	08-3016　（投与初日）	4.5	17	31.5 ± 14.9	4.41 ± 1.78	5.0 (1.57, 8.0)	4.0 ± 1.6	8.0 ± 2.4
反復投与								
日本人	D9421C00002 [3]	9	25	42.8 ± 32.1	NA [4]	NC	NC	NC
	（治療 2 週目以降）	15	23	58.2 ± 22.8	NA [4]	NC	NC	NC
白人	08-3016　（投与後 56 日）	4.5	18	21.9 ± 9.9	3.29 ± 1.34	4.0 (0.0, 8.0)	4.9 ± 2.1	9.3 ± 2.3

NC：算出せず、NA：該当なし
1) 単回投与時：AUC、反復投与時：$AUC_{0\text{-}24h}$（試験 D9421C00002 [5.3.5.1.2]）、$AUC_{0\text{-}12h}$（試験 08-3016 [5.3.3.2.1]）2) 中央値（範囲）、3) ベイズ推定値を用いて算出、4) 過小評価のため記載せず

2.7.2.3.1.2.1 健康被験者における吸収及び消失

日本人被験者に D9421-C 3、9 又は 15 mg を単回経口投与したときの $t_{½}$、MRT 及び t_{max} は、いずれの用量においても同程度の値を示した。また、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の 5 日目における $t_{½}$、MRT 及び t_{max} は 1 日目とほぼ同じであったことから、日本人被験者に D9421-C を反復投与したときのブデソニドの吸収及び消失速度には反復投与による影響はないと考えられた。白人被験者に D9421-C を単回及び反復経口投与した場合も、$t_{½}$、MRT 及び t_{max} は用量に依存せず同程度の値を示し、反復投与による影響はみられなかった（表 14）。

人種間差を比較するため、外国試験を試験 D9421C00007[5.3.3.1.2] とその他の外国試験（19[redacted] 年代以前に実施された試験）に分けた。試験 D9421C00007[5.3.3.1.2] は最新の外国試験であり、試験デザイン及び定量法が国内試験と同じであるため、その他の外国試験のデータと統合せずに人種間差の比較に用いた。その他の外国試験は、単回投与では試験 08-0204[5.3.1.1.1]、試験 08-3015[5.3.1.1.3]、試験 08-3029[5.3.1.1.2]、試験 SD-052-0244[5.3.3.4.1] 及び試験 08-3017[5.3.3.4.3] から構成され、反復投与では試験 08-3019[5.3.3.1.3] 及び試験 SD-008-0112[5.3.3.4.2] から構成された。上記の通り、$t_{½}$、MRT 及び t_{max} は用量に依存せずほぼ同じであったことから、日本人被験者（試験 D9421C00001 及び D9421C00006[5.3.3.1.1]）及び白人被験者（試験 D9421C00007[5.3.3.1.2] 及びその他の外国試験）それぞれにおいて、各用量における $t_{½}$、MRT 及び t_{max} のデータを統合して、日本人被験者と白人被験者の比較を行った。本剤を単回及び反復経口投与したときの $t_{½}$、MRT 及び t_{max} を表 16 に、各被験者の $t_{½}$及び MRT をそれぞれ図 4 及び図 5 に示す。

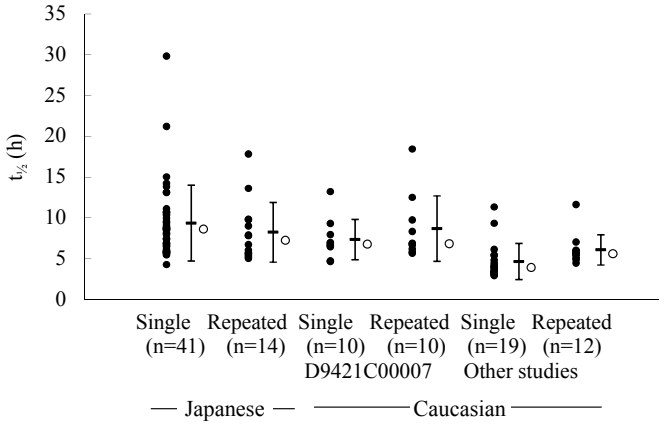
国内試験（試験 D9421C00001 及び D9421C00006[5.3.3.1.1]）及び外国試験 D9421C00007[5.3.3.1.2] とその他の外国試験との間にみられた薬物動態パラメータ値の差の程度は、日本人及び白人被験者それぞれにおいて認められた個体間差の程度よりも小さく、薬物動態パラメータ値に明らかな民族差を示唆する傾向はみられなかった。

表 16 日本人及び白人健康被験者に D9421-C を経口投与したときのブデソニドの薬物動態パラメータ（算術平均±標準偏差）

	試験番号		例数	$t_{½}$ (h)	MRT (h)	t_{max} (h) [1)]
日本人	D9421C00001 /D9421C00006	単回投与	41	9.4 ± 4.6	15.0 ± 6.7	6.0 (2.0, 6.0)
	D9421C00006	反復投与	14	8.2 ± 3.7	13.9 ± 5.3	6.0 (3.0, 9.0)
白人	D9421C00007	単回投与	10	7.3 ± 2.5	12.7 ± 3.9	4.0 (3.0, 6.0)
		反復投与	10	8.7 ± 4.0	13.7 ± 5.8	3.5 (2.0, 6.0)
	Other studies	単回投与	59	4.6 ± 2.2 [2)]	7.8 ± 1.9	4.0 (0.5, 8.0)
		反復投与	55	6.1 ± 1.9 [3)]	9.4 ± 3.4 [4)]	3.0 (1.0, 9.0)

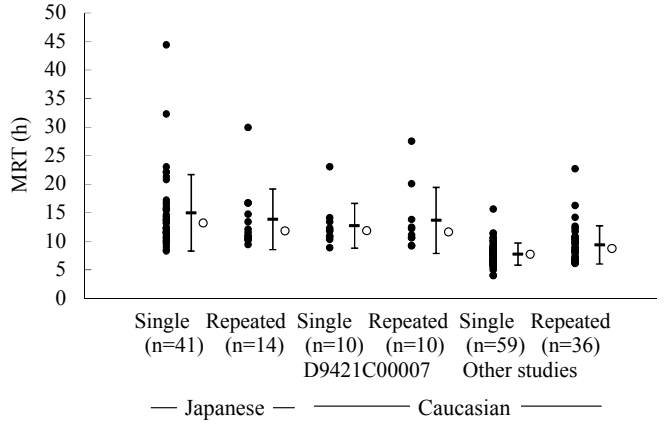
1) 中央値（範囲）、2) n=19、3) n=12、4) n=36、Other studies：19[redacted] 年代以前に実施された試験

図 4　　日本人及び白人健康被験者に D9421-C を経口投与したときのブデソニドの $t_{½}$



●：各被験者の個別値、−及びＩ：算術平均±標準偏差、○：中央値

図 5　　日本人及び白人健康被験者に D9421-C を経口投与したときのブデソニドの MRT

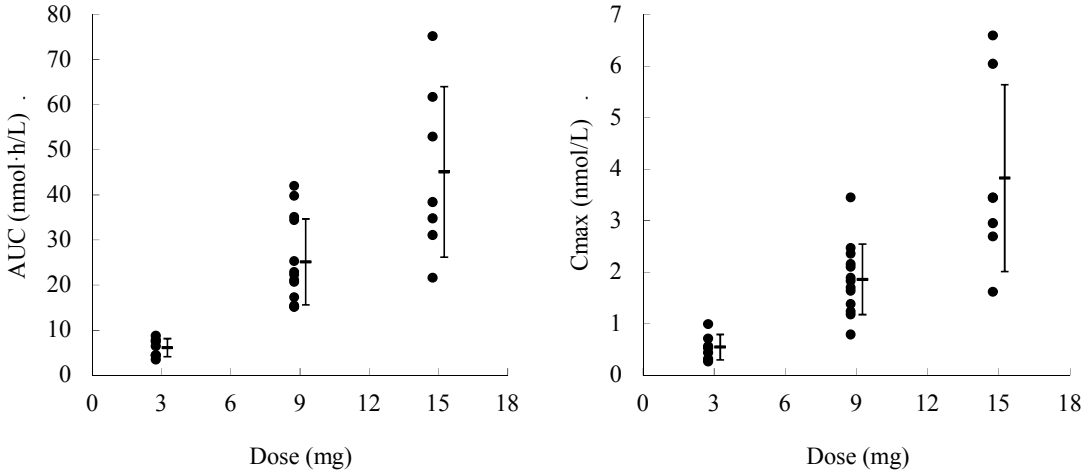


●：各被験者の個別値、−及びＩ：算術平均±標準偏差、○：中央値

2.7.2.3.1.2.2　　健康被験者における曝露量

日本人健康被験者に D9421-C 3、9 又は 15 mg を単回経口投与したとき、ブデソニドの曝露量（AUC 及び C_{max}）の増加はわずかながら用量比よりも大きかったが、用量に対してほぼ直線的な増加を示した（図 6）（試験 D9421C00001 及び D9421C00006[5.3.3.1.1]）。また、白人健康被験者に D9421-C 3、9 又は 15 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときのブデソニドの曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$ 及び C_{max}）は、この用量範囲内において用量に比例して増加した（試験 08-3019[5.3.3.1.3]）。

図 6　　日本人健康被験者に D9421-C を単回経口投与したときのブデソニドの AUC（左図）及び C_{max}（右図）と投与量との関係

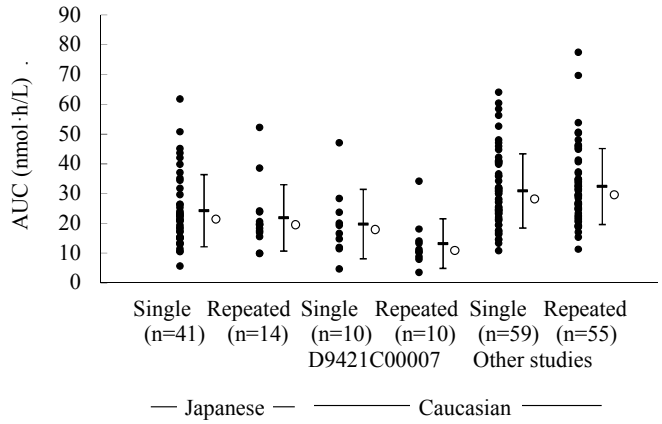


●：各被験者の個別値、−及びＩ：算術平均±標準偏差

したがって、D9421-C 経口投与後のブデソニドの曝露量における日本人被験者と白人被験者との類似性について、各用量の AUC 及び C_{max} のデータを本邦での申請用量である 9 mg に用量補正して検討した。各被験者における用量補正した AUC 及び C_{max} をそれぞれ図 7 及び図 8 に示す。

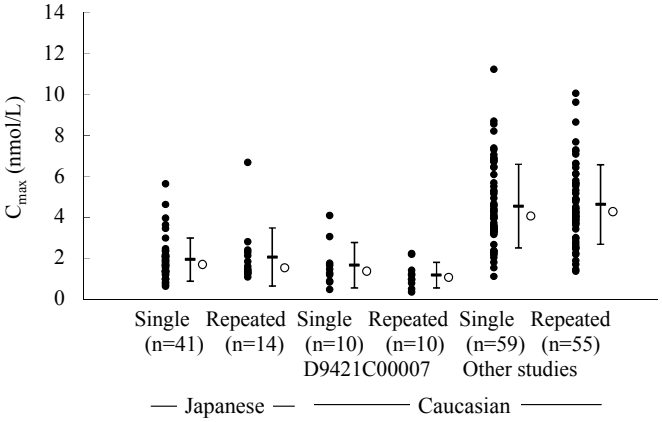
D9421-C を経口投与したとき、日本人被験者（試験 D9421C00001 及び D9421C00006[5.3.3.1.1]）及び白人被験者（試験 D9421C00007[5.3.3.1.2]）におけるブデソニドの曝露量（AUC 及び C_{max}）には、その他の外国試験の結果と同様に、大きな個体差がみられた（図 7 及び図 8）。日本人被験者（試験 D9421C00001 及び D9421C00006[5.3.3.1.1]）における曝露量の平均値は、その他の外国試験の結果より低い傾向を示したが、外国試験 D9421C00007[5.3.3.1.2] に比べると高い傾向がみられた。国内試験及びその他の外国試験では、いずれも単回投与後と反復投与後の曝露量に顕著な差は認められなかった。国内試験及び外国試験 D9421C00007[5.3.3.1.2] での AUC 及び C_{max} 値を比較したところ、投与 5 日目に比べて投与初日では相対的に類似していたが、白人被験者では、投与 5 日目の曝露量は投与初日の 2/3 に低下していた（表 17）。これらの差異について、特に国内試験（試験 D9421C00006[5.3.3.1.1]）と同時期に実施した外国試験 D9421C00007[5.3.3.1.2] で反復投与後に予期しない曝露量の低下がみられたことについては、その原因は不明である。しかし、日本人被験者の結果を白人被験者全体の結果（試験 D9421C00007[5.3.3.1.2] 及びその他の外国試験）と比較したところ、日本人被験者における曝露量の個体差の程度は、白人被験者でみられた個体間のばらつきの範囲内にあり、外国試験 D9421C00007[5.3.3.1.2] 及びその他の外国試験から得られたブデソニドの曝露量のデータからは明らかな民族差を示唆する傾向はみられなかった。

図 7　日本人及び白人健康被験者に D9421-C を経口投与したときのブデソニドの AUC（投与量 9 mg に換算、単回：AUC、反復：$AUC_{0\text{-}24h}$）



●：各被験者の個別値、–及びＩ：算術平均±標準偏差、○：中央値

図 8　日本人及び白人健康被験者に D9421-C を経口投与したときのブデソニドの C_{max}（投与量 9 mg に換算）



●：各被験者の個別値、–及びＩ：算術平均±標準偏差、○：中央値

表 17　日本人及び白人健康被験者に D9421-C 9 mg を経口投与したときの AUC 及び C_{max}（算術平均±標準偏差）

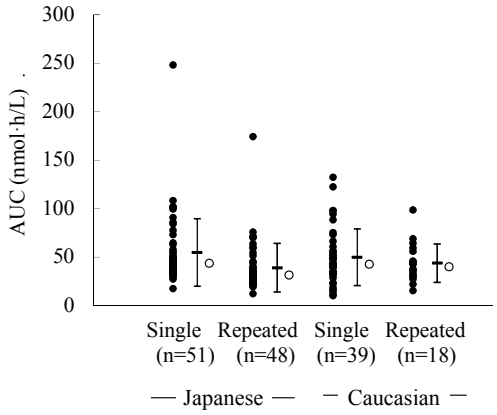
		例数	AUC (nmol･h/L) [1)]	C_{max} (nmol/L)
日本人	単回投与	20	27.0 ± 14.5	2.05 ± 1.24
(D9421C00001/00006)	反復投与	7	26.0 ± 14.5	2.71 ± 1.83
白人	単回投与	10	19.8 ± 11.7	1.66 ± 1.11
(D9421C00007)	反復投与	10	13.2 ± 8.3	1.18 ± 0.63

1) 単回投与時：AUC、反復投与時：$AUC_{0\text{-}24h}$

2.7.2.3.1.2.3　　クローン病患者における曝露量

白人患者における AUC 及び C_{max} はノンコンパートメントモデル法により算出されたのに対し、日本人患者では PPK 解析から推定されたものであるため、これらパラメータは質的に異なるものであり、両者の比較に際しては解析法の違いによる影響の有無を考える必要がある。しかしながら、試験 D9421C00002[5.3.5.1.2] で実施した PPK 解析では、t_{max} 近辺の血漿中濃度のモデル予測値は実測値を下回っており、日本人患者における C_{max} は過小評価されていたが、AUC に関しては高い推定精度が得られた（第 2.7.2.2.1 項 (d)参照）。したがって、本項では日本人患者と白人患者の薬物動態の類似性を AUC でのみ議論する。投与量 9 mg に換算した AUC の個別値、平均値及び中央値を図 9 に示す。

図 9　　日本人及び白人患者に D9421-C を経口投与したときのブデソニドの AUC（投与量 9 mg に換算、単回：AUC、反復：$AUC_{0-\tau}$）



●：各被験者の個別値、–及びＩ：算術平均±標準偏差、○：中央値
$AUC_{0-\tau}$：定常状態における 1 投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積

健康成人と同様に、日本人患者及び白人患者ともに全身曝露に大きな個体間変動が見られた。D9421-C 治療によって曝露量が低下することは両人種で確認されており、日本人の全身曝露量は単回投与（初回投与）ならびに反復投与時のいずれにおいても白人患者に類似していると考えられた。

2.7.2.3.1.3　　薬物動態の人種間差に関する結論

要約すると、ブデソニドを静脈内投与又は D9421-C を経口投与したとき、日本人健康被験者と白人健康被験者とでブデソニドの吸収及び消失速度に顕著な差は認められなかった。D9421-C を経口投与したときのブデソニドの曝露量は、日本人健康被験者及び白人健康被験者ともに個体差が大きかった。ブデソニドの AUC 及び C_{max} の平均値において、日本人健康被験者と白人健康被験者との間で差が認められたが、その差の程度は、外国におけるこれまでの臨床経験から得られている D9421-C の薬物動態成績の範囲内にあった。日本人患者と白人患者における曝露量も類似していた。したがって、本剤を経口投与したときのブデソニドの薬物動態において、日本人と白人との民族差を示唆する傾向はみられず、日本人被験者におけるブデソニドの曝露量はこれまでに得られている白人被験者における曝露量と顕著な違いはないものと考えられる。

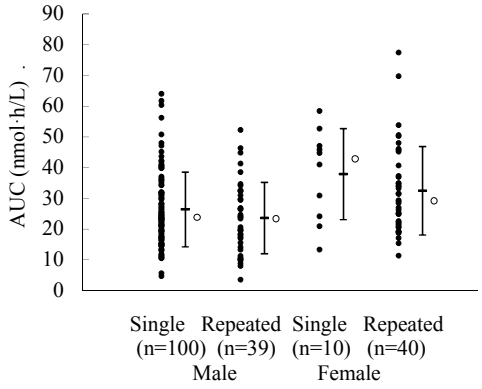
2.7.2.3.2 D9421-C 経口投与後のブデソニドの薬物動態における性差

D9421-C 投与時のブデソニドの薬物動態における性差を検討するための特別な臨床試験は実施していないが、幾つかの臨床試験に女性被験者が組み入れられている。そこで本項では、第 2.7.2.3.1.2 項の人種間比較に使用した試験を用いて性差を検討した。しかしながら、$t_{½}$及び MRT は女性被験者の大部分で算出されていないため、曝露量の比較に基づいて性差について述べた。

2.7.2.3.2.1 健康被験者における曝露量

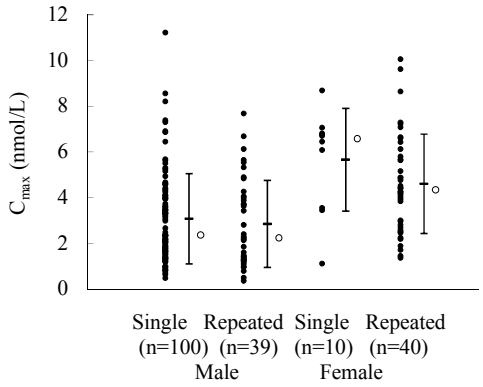
男性及び女性被験者における曝露量の類似性を評価するために、AUC 及び C_{max} を投与量 9 mg（外国での承認用量）に換算した。図 10 及び図 11 に投与量 9 mg に換算した AUC 及び C_{max} の個別値ならびに記述統計量をそれぞれ示す。女性における AUC 及び C_{max} の平均値は男性よりもやや高かったが、個体差が大きく、男性及び女性被験者の多くで曝露量は重なり合っていた。一方で、体重においても男女間で差が認められ、女性の体重は男性よりも平均値で 10%程度軽かった。曝露量を体重 60 kg を基準に換算したとき、AUC 及び C_{max} の平均値の性差は幾分か解消された（表 18）。

図 10 男性及び女性健康被験者に D9421-C を経口投与したときのブデソニドの AUC（投与量 9 mg に換算、単回：AUC、反復：$AUC_{0\text{-}24h}$）



●：各被験者の個別値、−及びＩ：算術平均±標準偏差、○：中央値

図 11　男性及び女性健康被験者に D9421-C を経口投与したときのブデソニドの C_{max}（投与量 9 mg に換算）



●：各被験者の個別値、−及びＩ：算術平均±標準偏差、○：中央値

表 18　男性及び女性健康被験者に D9421-C を経口投与したときの投与量 9 mg 換算の AUC 及び C_{max}（算術平均±標準偏差）

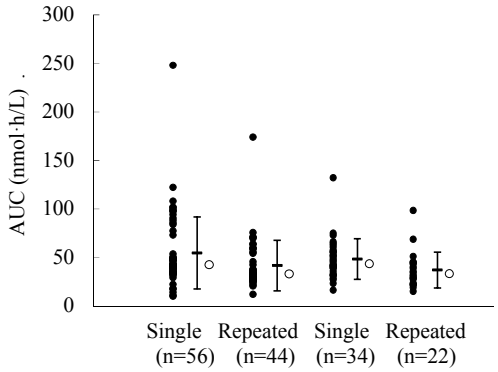
性別		例数	体重 (kg)	AUC [1)] (nmol·h/L)	C_{max} (nmol/L)	AUC /60kg [1, 2)] (nmol·h/L)	C_{max} /60kg [2)] (nmol/L)
男性	単回投与	100	73.0 ± 12.1	26.4 ± 12.1	3.08 ± 1.97	31.9 ± 15.3	3.83 ± 2.65
	反復投与	39	70.8 ± 7.5	23.6 ± 11.6	2.85 ± 1.90	27.3 ± 12.7	3.33 ± 2.19
女性	単回投与	10	64.7 ± 11.3	37.9 ± 14.8	5.66 ± 2.25	41.4 ± 19.7	6.10 ± 2.80
	反復投与	40	62.2 ± 8.0	32.5 ± 14.4	4.60 ± 2.18	33.9 ± 17.0	4.80 ± 2.44

1) 単回投与時：AUC、反復投与時：$AUC_{0\text{-}24h}$、2) 体重 60 kg あたりの曝露量

2.7.2.3.2.2　クローン病患者における曝露量

男性及び女性患者における AUC を図 12 に示す。AUC の個体間変動は女性患者に比べ男性患者で幾分か大きかったが、AUC の平均値及び中央値は男性患者と女性患者とでほぼ同じであった。

図 12　男性及び女性クローン病患者に D9421-C を経口投与したときの AUC（投与量 9 mg に換算、単回：AUC、反復：$AUC_{0-\tau}$）



●：各被験者の個別値、−及びＩ：算術平均±標準偏差、○：中央値

2.7.2.3.2.3　薬物動態の性差に関する結論

健康成人における曝露量は男性よりも女性でやや高かったが、この曝露量の違いの一因は男女間での体重差であると推察された。一方、クローン病患者における AUC は男性及び女性患者でほぼ同程度であった。これらのことから、D9421-C を経口投与したときのブデソニドの曝露量に性差はないものと考えられた。

2.7.2.3.3　D9421-C 経口投与後のブデソニドの薬力学

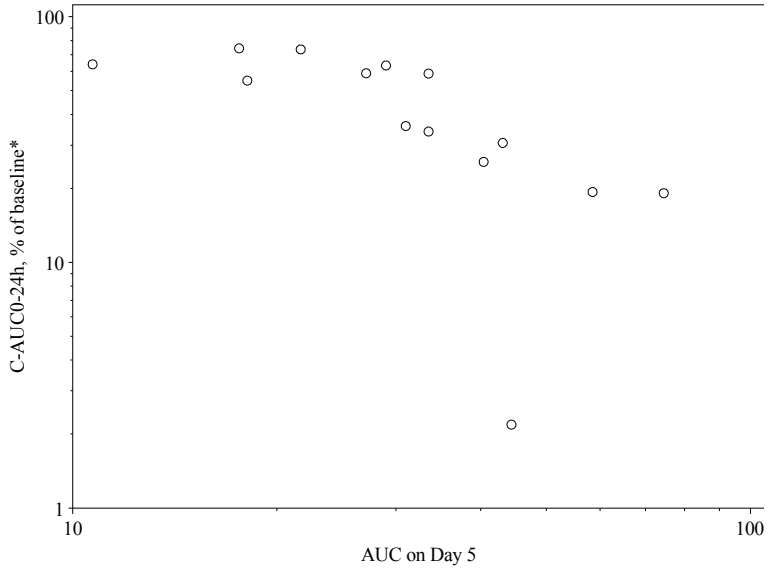
2.7.2.3.3.1　コルチゾール抑制とブデソニドの AUC との相関

D9421-C 反復投与後の $C\text{-}AUC_{0-24h}$ 及び $C\text{-}Ae_{0-24h}$ を指標とした血漿及び尿中コルチゾール抑制と投与 5 日目のブデソニドの AUC との関連性を、対数目盛りで被験者ごとにそれぞれ図 13 及び図 14 に示す（試験 D9421C00006 [5.3.3.1.1]）。

ブデソニドに対する応答が逸脱した被験者 1 例（被験者番号 A*）を除き、血漿及び尿中コルチゾール抑制は投与 5 日目のブデソニドの AUC と相関した。なお、投与 5 日目の定常状態における最高血漿中濃度（$C_{ss,max}$）と血漿及び尿中コルチゾールには相関はみられなかった。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

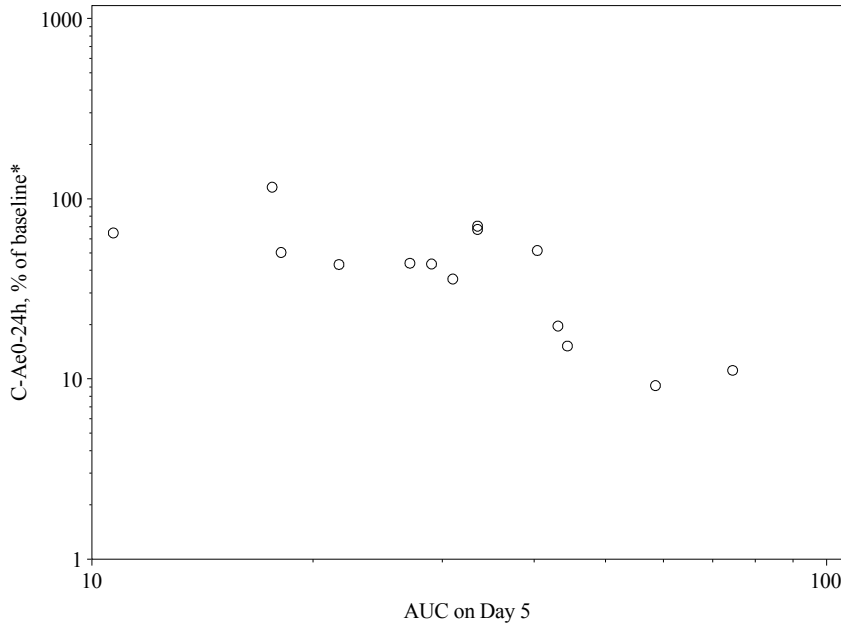
図 13　　D9421-C 反復投与後の C-$AUC_{0\text{-}24h}$ を指標とした血漿中コルチゾール抑制と投与後 5 日目の AUC との関連性（対数目盛り）（試験 D9421C00006 [5.3.3.1.1]）



*: (C-AUC0-24h on Day 5 / baseline) *100

引用元：CSR D9421C00006 Figure 16

図 14　　D9421-C 反復投与後の C-$Ae_{0\text{-}24h}$ を指標とした尿中コルチゾール抑制と投与後 5 日目の AUC との関連性（対数目盛り）（試験 D9421C00006 [5.3.3.1.1]）



*: (C-Ae0-24h on Day 5 / baseline) *100

引用元：CSR D9421C00006 Figure 17

2.7.2.3.3.2 血漿及び尿中コルチゾールに関する結論

コルチゾール抑制は糖質コルチコイドの全身曝露と安全性に関する重要な薬力学的指標であるため、幾つかの臨床薬理試験及び臨床試験において血漿及び尿中コルチゾールが測定された。詳細については第 2.7.4.2.1.4.2 項を参照。

- 血漿中コルチゾール
  日本人健康被験者を対象とした臨床第 I 相試験において、D9421-C 9 又は 15 mg の 1 日 1 回 5 日間反復投与後の C-$AUC_{0\text{-}24h}$ の中央値より、血漿中コルチゾール抑制は用量依存的であった。白人健康成人においても、3～15 mg の範囲で血漿中コルチゾール抑制は用量依存的であった。血漿中コルチゾール値に与える影響は、プレドニゾロン 20 mg 1 日 1 回投与より D9421-C 15 mg 1 日 1 回投与で有意に小さかった。
- 尿中コルチゾール
  健康被験者に D9421-C を 1 日 1 回 5 日間反復投与後の C-$Ae_{0\text{-}24h}$ は、日本人健康被験者では 9 及び 15 mg でベースラインに比較して低下し、外国健康被験者で 3～15 mg の範囲で用量依存的であった。血漿中コルチゾール値に与える影響と尿中コルチゾール排泄量に与える影響との間には良好な相関がみられた。

2.7.2.4 特別な試験

実施していない。

2.7.2.5 付録

表 19　　臨床薬理試験の要約（経口投与試験①）（算術平均±標準偏差）

試験番号 実施国 施設数	試験デザイン	対象集団 人種 年齢 例数（男/女）	使用製剤、投与量 用法	反復投与時の 投与後日数 又は併用薬等	薬物動態パラメータ AUC [1)] (nmol·h/L)	 C_{max} (nmol/L)	 t_{max} (h)	 $t_{½}$ (h)	 MRT (h)	試験報告書 添付場所
D9421C00001 日本 1 施設	プラセボ対照、無作為化、単盲検試験、漸増	健康成人 日本人 21～30 歳 7 例 (7 / 0)	D9421-C、3 mg 単回投与		6.1 ± 2.0	0.55 ± 0.25	6.0 (3.0, 6.0) [2)]	6.7 ± 1.8	11.4 ± 2.4	5.3.3.1.1
			D9421-C、9 mg 単回投与		25.1 ± 9.5	1.86 ± 0.68	6.0 (3.0, 6.0) [2)]	9.8 ± 4.1	15.7 ± 5.9	
D9421C00006 日本 1 施設	プラセボ対照、無作為化、単盲検試験、漸増	健康成人 日本人 20～25 歳 7 例 (7 / 0)	D9421-C、9 mg 単回投与							
			D9421-C、15 mg 単回投与		45.1 ± 18.9	3.83 ± 1.82	6.0 (2.0, 6.0) [2)]	8.7 ± 2.6	13.5 ± 4.2	
		健康成人 日本人 21～33 歳 14 例 (14 / 0)	D9421-C、9 mg 反復投与（qd.）	1	30.4 ± 21.5	2.39 ± 1.94	6.0 (4.0, 6.0) [2)]	11.7 ± 8.2	17.8 ± 12.0	
				5	26.0 ± 14.5	2.71 ± 1.83	4.0 (3.0, 6.0) [2)]	7.5 ± 2.9	12.1 ± 2.4	
			D9421-C、15 mg 反復投与（qd.）	1	32.8 ± 11.7	2.61 ± 0.90	6.0 (4.0, 6.0) [2)]	9.5 ± 4.0	15.7 ± 6.0	
				5	29.6 ± 7.3	2.36 ± 0.34	6.0 (4.0, 9.0) [2)]	9.0 ± 4.4	15.6 ± 6.9	
D9421C00007 ドイツ 1 施設	オープン試験	健康成人 白人 26～41 歳 10 例 (10 / 0)	D9421-C、9 mg 反復投与（qd.）	1	19.8 ± 11.7	1.67 ± 1.11	4.0 (3.0, 6.0) [2)]	7.3 ± 2.5	12.7 ± 3.9	5.3.3.1.2
				5	13.2 ± 8.33	1.18 ± 0.63	3.5 (2.0, 6.0) [2)]	8.7 ± 4.0	13.7 ± 5.8	

表 19　　臨床薬理試験の要約（経口投与試験①）（算術平均±標準偏差）

試験番号 実施国 施設数	試験デザイン	対象集団 人種 年齢 例数（男/女）	使用製剤、投与量 用法	反復投与時の 投与後日数 又は併用薬等	薬物動態パラメータ					試験報告書 添付場所
					AUC [1)] (nmol·h/L)	C_{max} (nmol/L)	t_{max} (h)	$t_{½}$ (h)	MRT (h)	
08-3019 スウェーデン 1 施設	無作為化、オープン、クロスオーバー試験	健康成人 白人 22～33 歳 13 例 (5 / 8)	D9421-C、3 mg 反復投与（qd.）	5	11.5 ± 3.5	1.94 ± 0.66	1.5 (1.5, 5.0) [2)]	NC	12.3 ± 4.0	5.3.3.1.3
			D9421-C、9 mg 反復投与（qd.）	5	37.0 ± 14.6	5.28 ± 1.77	1.5 (1.5, 6.0) [2)]	NC	7.8 ± 1.8	
			D9421-C、15 mg 反復投与（qd.）	5	60.2 ± 16.5	7.98 ± 2.29	3.0 (1.5, 6.0) [2)]	6.1 ± 1.9	8.0 ± 1.5	
D9421C00002 日本	プラセボ対照、無作為化、並行群間、二重盲検試験	クローン病患者 日本人 18～63 歳 51 例 (35 / 16)	D9421-C、9 mg 反復投与（qd.）	1	60.2 ± 44.9 [3)]	3.50 ± 1.71 [3,4)]	NC	NC	NC	5.3.5.1.2
				2 週目以降	42.8 ± 32.1 [3)]	2.90 ± 1.71 [3,4)]	NC	NC	NC	
			D9421-C、15 mg 反復投与（qd.）	1	81.7 ± 31.5 [3)]	4.94 ± 1.63 [3,4)]	NC	NC	NC	
				2 週目以降	58.2 ± 22.8 [3)]	3.99 ± 1.38 [3,4)]	NC	NC	NC	
08-3016 スウェーデン オランダ 2 施設	オープン試験	クローン病患者 白人 17～70 歳 18 例 (10 / 8)	D9421-C、4.5 mg 反復投与（bid.）	1	28.5 [22.5, 36.0] [5)]	4.1 [3.4, 5.0] [5)]	4.7 (1.6, 8.0) [6)]	NC	8.0 [6.8, 9.2] [7)]	5.3.3.2.1
				56	21.1 [17.3, 25.7] [5)]	3.2 [2.7, 3.8] [5)]	4.4 (1.5, 8) [6)]	NC	9.2 [8.0, 10.4] [7)]	
SD-008-0112 スウェーデン 1 施設	プラセボ対照、無作為化、並行群間、単盲検、クロスオーバー試験	健康成人 白人 19～38 歳 40 例(0 / 40)	D9421-C、4.5 mg 反復投与（qd.）	7 OC 不使用群	14.5 [12.3, 17.1] [5)]	1.98 [1.43, 2.74] [5)]	3.7 (1.0, 6.1) [6)]	NC	NC	5.3.3.4.2
			D9421-C、4.5 mg 反復投与（qd.）	7 OC 使用群	11.9 [8.8, 16.1] [5)]	1.51 [0.96, 2.39] [5)]	4.8 (1.0, 9.0) [6)]	NC	NC	

表 19　　臨床薬理試験の要約（経口投与試験①）（算術平均±標準偏差）

試験番号 実施国 施設数	試験デザイン	対象集団 人種 年齢 例数（男/女）	使用製剤、投与量 用法	反復投与時の 投与後日数 又は併用薬等	薬物動態パラメータ AUC [1)] (nmol·h/L)	 C_{max} (nmol/L)	 t_{max} (h)	 $t_{½}$ (h)	 MRT (h)	試験報告書 添付場所
08-3017 スウェーデン 1 施設	（オメプラゾールに関して）プラセボ対照、無作為化、二重盲検、クロスオーバー試験	健康成人 白人 21～42 歳 11 例 (6 / 5)	D9421-C、9 mg 単回投与	プラセボ [8)] 同時投与	29.8 [24.1, 36.8] [5)]	4.19 [3.34, 5.27] [5)]	2.9 (1.0, 5.0) [6)]	NC	7.9 [7.0, 8.7] [7)]	5.3.3.4.3
				プラセボ [8)] 12 時間後投与	2.6 [1.2, 5.9] [5)]	1.84 [0.95, 3.56] [5)]	2.8 (2.0, 3.0) [6)]	NA	NA	
			D9421-C、9 mg 単回投与	OPZ 同時投与	29.1 [23.6, 36.0] [5)]	4.17 [3.32, 5.23] [5)]	3.2 (1.0, 6.0) [6)]	NC	7.5 [6.7, 8.4] [7)]	
				OPZ 投与後 12 時間後投与	3.4 [1.5, 7.7] [5)]	2.59 [1.34, 5.00] [5)]	2.6 (1.5, 3.0) [6)]	NA	NA	

NC、算出せず、NA：該当なし、qd.：1 日 1 回、bid.：1 日 2 回、OC：経口避妊薬、OPZ：オメプラゾール
1) 試験 D9421C00006、試験 D9421C00007 及び試験 08-3019 の投与 5 日目、並びに試験 D9421C00002 の投与 2 週目以降では $AUC_{0\text{-}24h}$ を算出。
試験 08-3016 の投与 56 日目及び試験 08-3017 の同時投与では $AUC_{0\text{-}12h}$ を算出。試験 08-3017 の 12 時間後投与では $AUC_{0\text{-}3h}$ を算出、2) 中央値（範囲）、
3) ベイズ推定値を用いて算出、4) 過小評価のため参考値、5) 幾何平均［95%信頼区間］、6) 算術平均（範囲）、
7) 算術平均［95%信頼区間］、8) OPZ に対するプラセボ

表 20　臨床薬理試験の要約（経口投与試験②）（幾何平均及び 95%信頼区間）

試験番号 実施国 施設数	試験デザイン	対象集団 人種 年齢 例数（男/女）	使用製剤、投与量 用法	併用薬等	薬物動態パラメータ AUC (nmol·h/L)	 C_{max} (nmol/L)	 $t_{½}$ (h)	 MAT (h)	 F (%)	試験報告書 添付場所
SD-052-0244 スウェーデン 1 施設	無作為化、オープン、クロスオーバー試験	健康成人 白人 24～42 歳 8 例 (8 / 0)	D9421-C、3 mg 単回投与	GFJ 飲用なし	8.1 [6.9, 9.5]	1.14 [0.93, 1.40]	4.1 [3.6, 4.8]	5.4 [4.6, 6.3] 1)	12.3 [10.6, 14.3]	5.3.3.4.1
			D9421-C、3 mg 単回投与	GFJ 飲用時	18.4 [15.8, 21.6]	2.45 [2.00, 3.01]	4.7 [4.1, 5.5]	5.5 [4.7, 6.3] 1)	26.8 [23.1, 31.1]	
			BUD、3 mg 単回投与	GFJ 飲用なし	10.8 [9.2, 12.7]	1.90 [1.55, 2.33]	4.7 [4.1, 5.4]	3.4 [2.6, 4.2] 1)	16.1 [13.9, 18.7]	
			BUD、3 mg 単回投与	GFJ 飲用時	18.3 [15.6, 21.4]	3.39 [2.76, 4.15]	4.9 [4.3, 5.7]	3.0 [2.2, 3.9] 1)	28.0 [24.2, 32.5]	

GFJ：グレープフルーツジュース、BUD：ブデソニド原末カプセル
1) 算術平均［95%信頼区間］

表 21　　臨床薬理試験の要約（静脈内投与試験）（算術平均±標準偏差）

試験番号 実施国 施設数	試験デザイン	対象集団 人種 年齢 例数（男/女）	使用製剤、投与量 用法	併用薬等	薬物動態パラメータ						試験報告書 添付場所
					AUC (nmol·h/L)	CL (L/min)	$t_{½}$ (h)	MRT (h)	V_{ss} (L)	V_{β} (L)	
SD-052-0244 スウェーデン 1 施設	無作為化、オープン、クロスオーバー試験	健康成人 白人 24～42 歳 8 例 (8 / 0)	($^{2}H_{8}$)BUDS 0.2 mg	D9421-C 投与 GFJ 飲用なし	4.33 ± 0.79	1.79 ± 0.33	3.0 ± 0.4	3.1 ± 0.6	325 ± 61	461 ± 46	5.3.3.4.1
			($^{2}H_{8}$)BUDS 0.2 mg	D9421-C 投与 GFJ 飲用時	4.61 ± 1.17	1.74 ± 0.45	3.3 ± 0.7	3.6 ± 0.7	360 ± 66	473 ± 93	
			($^{2}H_{8}$)BUDS 0.2 mg	BUD 投与 GFJ 飲用なし	4.49 ± 1.20	1.79 ± 0.48	3.2 ± 1.0	3.1 ± 0.7	326 ± 88	470 ± 126	
			($^{2}H_{8}$)BUDS 0.2 mg	BUD 投与 GFJ 飲用時	4.30 ± 0.84	1.81 ± 0.36	3.4 ± 0.7	3.6 ± 0.6	389 ± 108	535 ± 168	

GFJ：グレープフルーツジュース、($^{2}H_{8}$)BUDS：重水素標識ブデソニド静脈内投与液、BUD：ブデソニド原末カプセル

2.7.3　臨床的有効性

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 5
2.7.3.1 背景及び概観 6
2.7.3.1.1 臨床開発の概観 6
2.7.3.1.1.1 臨床的有効性の概要の構成 10
2.7.3.1.1.2 試験デザイン 10
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 21
2.7.3.2.1 国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001） 22
2.7.3.2.2 国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002） 24
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 25
2.7.3.3.1 試験対象集団 26
2.7.3.3.1.1 国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001） 26
2.7.3.3.1.2 国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002） 28
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 29
2.7.3.3.2.1 有効性主要評価項目：投与 8 週後の寛解率 30
2.7.3.3.2.1.1 国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001） 30
2.7.3.3.2.1.2 国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002） 30
2.7.3.3.2.2 有効性副次的評価項目 31
2.7.3.3.2.2.1 投与 2 週後及び 4 週後の寛解率 31
2.7.3.3.2.2.1.1 国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001） 31
2.7.3.3.2.2.1.2 国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002） 32
2.7.3.3.2.2.2 CDAI スコアの変化 32
2.7.3.3.2.2.2.1 国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001） 32
2.7.3.3.2.2.2.2 国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002） 32
2.7.3.3.2.2.3 臨床的改善率 35
2.7.3.3.2.2.3.1 国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001） 35
2.7.3.3.2.2.3.2 国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002） 35
2.7.3.3.2.2.4 IBDQ（Inflammatory Bowel Disease Questionnaire）スコアの変化 36
2.7.3.3.2.2.4.1 国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001） 36
2.7.3.3.2.2.4.2 国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002） 36
2.7.3.3.2.3 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）の有効性の比較 39
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 39
2.7.3.3.3.1 国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001） 39
2.7.3.3.3.2 国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002） 40
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 46

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性.....46

表目次

表 1　D9421-C の有効性に関する評価資料.....6
表 2　D9421-C の有効性に関する評価資料とした臨床試験の一覧.....7
表 3　臨床試験 2 試験（評価資料）における治験対象例数（有効性評価例）.....9
表 4　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）の治験実施計画書の要約.....11
表 5　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）の除外基準の比較.....13
表 6　CDAI スコアの算出項目と算出法.....18
表 7　CDAI 関連の有効性副次的評価項目.....19
表 8　有効性の統計解析手法.....20
表 9　有効性についての部分集団解析.....21
表 10　試験ごとの有効性の要約.....21
表 11　国内第Ⅲ相臨床試験の対象患者の人口統計学的及び他の基準値の特性（試験 D9423C00001、FAS）.....27
表 12　国内第Ⅱ相臨床試験の対象患者の人口統計学的及び他の基準値の特性（試験 D9421C00002、FAS）.....29
表 13　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）.....30
表 14　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）.....31
表 15　国内第Ⅲ相臨床試験での投与 2 週後及び 4 週後の寛解率（LOCF）（試験 D9423C00001、FAS）.....31
表 16　国内第Ⅱ相臨床試験での投与 2 週後及び 4 週後の寛解率（LOCF）（試験 D9421C00002、FAS）.....32
表 17　国内第Ⅲ相臨床試験での各評価時期の CDAI スコア（LOCF）の記述統計量（試験 D9423C00001、FAS）.....33
表 18　国内第Ⅱ相臨床試験での各評価時期の CDAI スコア（LOCF）の記述統計量（試験 D9421C00002、FAS）.....34
表 19　国内第Ⅲ相臨床試験での評価時別の臨床的改善率（LOCF）（試験 D9423C00001、FAS）.....35
表 20　国内第Ⅱ相臨床試験での評価時別の臨床的改善率（LOCF）（試験 D9421C00002、FAS）.....35
表 21　国内第Ⅲ相臨床試験での各評価時期の IBDQ トータルスコアの記述統計量（試験 D9423C00001、FAS）.....37
表 22　国内第Ⅱ相臨床試験での各評価時期の IBDQ トータルスコアの記述統計量（試験 D9421C00002、FAS）.....38
表 23　国内第Ⅲ相臨床試験での部分集団別、投与 8 週後の寛解率（LOCF）（試験 D9423C00001、FAS）.....41

表 24　　国内第Ⅱ相臨床試験での部分集団別、投与 8 週後の寛解率（LOCF）（試験 D9421C00002、FAS）.....43

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
BMI	Body Mass Index：肥満度指数
CDAI	Crohn’s Disease Activity Index：クローン病活動性指数
CRP	C-reactive Protein：C 反応性蛋白質
CSR	Clinical Study Report：治験総括報告書
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
FAS	Full Analysis Set：最大の解析対象集団
GCAP	Granulocytapheresis：顆粒球除去療法
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
ICH	International Conference on Harmonisation：日米 EU 医薬品規制調和国際会議
LCAP	Leukocytapheresis：白血球除去療法
LOCF	Last Observation Carried Forward
MSZ	Mesalazine：メサラジン
NSAID	Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug：非ステロイド系抗炎症薬
PL	Placebo：プラセボ
PPS	Per-Protocol Set：治験実施計画書に適合した解析対象集団
qd	quaque die　：1 日 1 回
QOL	Quality of Life：生活の質
tid	ter in die：1 日 3 回

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 臨床開発の概観

D9421-C の活動期クローン病の適応症を取得のため、日本で実施された第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002[5.3.5.1.2]）及び第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001[5.3.5.1.1]）の計 2 試験（表 1）の成績に基づき、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に対する D9421-C の有効性を評価した。

有効性に関する評価資料とした 2 試験のうち、試験 D9423C00001 は、D9421-C 9 mg を投与したときの有効性及び安全性をメサラジン 3 g と比較した無作為化、多施設共同、並行群間、第Ⅲ相二重盲検試験、試験 D9421C00002 は、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した無作為化、多施設共同、並行群間、第Ⅱ相二重盲検試験であった。

表 1　D9421-C の有効性に関する評価資料

試験番号	治験の課題	治験実施国
D9423C00001[5.3.5.1.1]	日本における活動期クローン病患者を対象として、D9421-C 9 mg を投与したときの有効性及び安全性をメサラジン 3 g 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	日本
D9421C00002[5.3.5.1.2]	日本人活動期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 回経口投与した時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	日本

表 2に活動期クローン病に対する D9421-C の有効性に関する評価資料の臨床試験 2 試験について、試験デザイン、治験薬及び用法・用量、投与期間、症例数等についての一覧を示す。

表 2　　D9421-C の有効性に関する評価資料とした臨床試験の一覧

試験番号/ 実施国･地域 施設数	試験実施期間	試験デザイン	対象 （主要選択基準）	治験薬 （用法・用量） 投与期間	有効性評価項目	割付け 症例数
D9423C00001[5.3.5.1.1]/ 日本/29 施設	2012 年 2 月～ 2014 年 9 月	無作為化、 実薬対照、 2 群並行群間、二重盲検法	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	･D9421-C 9 mg qd ･メサラジン 1 g tid 投与期間：10 週間 8 週間＋漸減期（2 週間）	主要評価項目 ・投与 8 週後の寛解率 副次的評価項目 ・投与 2 及び 4 週後の寛解率 ・CDAI スコアの変化量 ・寛解までの期間 ・臨床的改善率 ・IBDQ スコアの変化量	D9421-C 9 mg qd ：　56 例 メサラジン 1 g tid ：　56 例
D9421C00002[5.3.5.1.2]/ 日本/21 施設	2006 年 10 月 ～2008 年 3 月	無作為化 プラセボ対照 3 群並行群間 二重盲検法	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 200 以上である活動期クローン病患者	･D9421-C 15 mg qd ･D9421-C 9 mg qd ･プラセボ 投与期間：10 週間 8 週間+漸減期（2 週間）	主要評価項目 ・投与 8 週後の寛解率 副次的評価項目 ・投与 2 及び 4 週後の寛解率 ・CDAI スコアの変化量 ・寛解までの期間 ・臨床的改善率 ・IBDQ スコアの変化量	D9421-C 15 mg qd ：　25 例 D9421-C 9 mg qd ：　26 例 プラセボ ：　26 例

CDAI：クローン病活動性指数、IBDQ：Inflammatory Bowel Disease Questionnaire、qd：1 日 1 回投与、tid：1 日 3 回投与

活動期クローン病を対象とした D9421-C の臨床開発プログラムは当初、ヨーロッパで承認を得る目的で計画された。ヨーロッパでの開発プログラムには活動期クローン病患者を対象としたプラセボ対照二重盲検用量設定試験（試験 08-3001[5.3.5.1.3]）が含まれていた。試験 08-3001 の成績から、活動期クローン病の寛解（CDAI スコアが 150 以下に低下）のための D9421-C 最小有効用量は 9 mg/日であると考えられた。次に、D9421-C（9 mg/日）と標準治療薬であるプレドニゾロン（40 mg/日、その後 5 mg/日に漸減）と有効性及び安全性を比較、検討するため、二重盲検並行群間比較の 2 試験（試験 08-3002[5.3.5.1.4] 及び試験 08-3013[5.3.5.1.5]）を実施した。試験 08-3002 は D9421-C 9 mg 1 日 1 回投与とプレドニゾロンとの 2 群比較試験であり、また、試験 08-3013 は D9421-C 9 mg 1 日 1 回投与、4.5 mg 1 日 2 回投与及びプレドニゾロンの 3 群比較試験であった。4 番目の試験は、D9421-C 9 mg 1 日 1 回投与と腸管全体に治療量のメサラジンが行き渡るように設計されたメサラジン徐放製剤の二重盲検 2 群並行群間比較試験であった（試験 08-3027[5.3.5.1.7]）。

5 番目の試験 08-3025[5.3.5.1.6] は米国で実施した活動期クローン病患者を対象とした D9421-C 9 mg 1 日 1 回投与、4.5 mg 1 日 2 回投与及びプラセボの二重盲検 3 群並行群間比較で、2 つめのプラセボ対照試験であった。本試験における D9421-C 投与群の寛解率は先に実施した臨床試験における D9421-C 9 mg/日群の寛解率とほぼ同じであり、プラセボ群より高かったが、プラセボ群の寛解率が試験 08-3001[5.3.5.1.3] から想定した寛解率よりも高かったため、有効性主要評価項目である寛解率において D9421-C 群とプラセボ群間で統計学的に有意な差は認められなかった。また、プラセボ群の症例数が少なかったことも統計学的に有意な差が得られなかった一因と考えられた。

これらの試験成績に基づき、米国、ヨーロッパ諸国において D9421-C は活動期クローン病の適応症の承認を得ている。

上記のような外国での開発状況を踏まえて、アストラゼネカ株式会社は日本においても、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 を臨床開発することとした。

日本人患者における新医薬品の効能・効果並びに用法・用量を設定するにあたっては、通常、日本人での第 I 相臨床試験、日本人患者での用量設定試験に加えて既存医薬品との比較試験が必要である。しかしながら、クローン病患者数が約 23000 人と限られている（平成 16 年度 衛生行政報告例）日本においては、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であると考えられた。

D9421-C の初回治験届を 20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日に提出し、臨床第 I 相試験（試験 D9421C00001[5.3.3.1.1]）として、日本人健康成人男子を対象にした 3 用量（3 mg、9 mg 及び 15 mg）の単回経口投与並びに 2 用量（9 mg 及び 15 mg）の反復経口投与時の安全性と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] 日にアストラゼネカ株式会社は当該試験に使用され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アストラゼネカスウェーデン本社から受け、牛海綿状脳症（BSE）の危険性を踏まえて、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含有する治験薬を用いて改めて第 I 相臨床試験（試験 D9421C00006[5.3.3.1.1]）を実施した。

日本人を対象とした第 I 相臨床試験において、D9421-C 1 日 1 回 15 mg までの単回又は反復経口投与による安全性の問題は認められなかった。日本人健康成人における D9421-C の薬物動態は外国人（白人）と概ね類似していた。

[redacted]を踏まえて、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にアストラゼネカ株式会社は独立法人医薬品医療機器総合機構の医薬品[redacted]相談を実施した。医薬品[redacted]

[redacted]相談の助言に従い、日本人クローン病患者における D9421-C 1 日 1 回 9 mg 及び 15 mg 投与の有効性と安全性を確認する目的で、比較のため外国の用量設定試験（試験 08-3001）と同様の試験デザインを用いたプラセボ対照の二重盲検第Ⅱ相試験を実施した。

20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日、独立行政法人医薬品医療機器総合機構と医薬品[redacted]相談を行い、[redacted]（[redacted]）[redacted]を提示し、[redacted]について協議した。国内第 II 相臨床試験（試験 D9421C00002）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、D9421-C 9 mg を投与したときの有効性及び安全性をメサラジン 3 g 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）を国内で実施した。

国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）では投与 8 週後の寛解率（CDAI スコアが 150 以下の患者の割合）を指標として D9421-C 9 mg のメサラジン 3 g に対する非劣性が検証され、安全性において特に問題が認められなかった。このことから、国内臨床試験を評価資料とし、海外で実施された臨床試験を D9421-C の安全性を支持するための参考資料とする臨床データパッケージにて D9421-C の承認申請を行うこととした。

評価資料の臨床試験 2 試験で、D9421-C の投与を受け、有効性評価の対象となった活動期クローン病患者は計 107 例であった（表 3）。

表 3　　臨床試験 2 試験（評価資料）における治験対象例数（有効性評価例）

試験	D9421-C	対照薬	
		プラセボ	メサラジン
D9423C00001	56	0	56
D9421C00002	51	26	0
計	107	26	56

評価資料にした 2 試験（表 3）の他に下記に示した D9421-C の 14 臨床試験が外国で実施されている。これらの外国臨床試験成績は参考資料とし、安全性に関するデータを「2.7.4 臨床的安全性の概要」に要約している。

- 活動期クローン病患者を対象とした外国の短期二重盲検試験 5 試験（試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027）
- クローン病患者に対する D9421-C 長期投与（12 ヵ月）の有効性と安全性を検討したプラセボ対照二重盲検比較の 4 試験（長期寛解維持試験：試験 08-3003、08-3004、08-3014、08-3046）
- 特殊状況下でのクローン病治療における D9421-C の臨床的有用性を評価した長期投与試験の 5 試験（試験 08-3008、08-3038、BU-008-0005、08-3039、08-3046B）

2.7.3.1.1.1　　臨床的有効性の概要の構成

「2.7.3 臨床的有効性」において、以下の順序で記載している。

- 国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）
- 国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）

有効性評価項目の結果について、試験ごと及び投与群ごとに示し、それぞれについて比較検討している。また、重要な有効性評価項目について、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性によるサブグループ解析結果を示している。

2.7.3.1.1.2　　試験デザイン

(a)　　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）の試験デザインの比較

国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）の目的は、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を対象として、投与 8 週後の寛解（寛解とは CDAI スコアが 150 以下と定義する）をメサラジン 1 g 1 日 3 回投与と比較することにより、D9421-C 9 mg を 1 日 1 回投与したときの有効性を検討することであった。国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）では、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 を 1 日 3 回投与）と比較するため、デザインは国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）と可能な限り同じにした。

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）の治験実施計画書の要約を表 4に示す。

両試験とも試験対象は回腸から回盲部及び上行結腸又はそのいずれかに主要な病変を有する軽度から中等度の活動性クローン病患者であった。なお、国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）では CDAI スコアが 180 以上 400 以下、国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）では CDAI スコアが 200 以上の患者を組み入れた。また、対象患者の年齢は国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）では 15 歳以上とし、国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）では 18～65 歳とした。

両試験とも有効性主要評価項目は投与 8 週後の寛解率（CDAI スコアが 150 以下に減少した患者の割合）である。有効性副次的評価項目は、投与 2 及び 4 週後の寛解率、CDAI スコア及び IBDQ スコアの変化量、並びに寛解までの期間、臨床的改善率を設定した。

表 4　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）の治験実施計画書の要約

	国内第Ⅲ相臨床試験 （試験 D9423C00001）	国内第Ⅱ相臨床試験 （試験 D9421C00002）
試験デザイン	多施設共同、無作為化、並行群間、二重盲検	多施設共同、無作為化、並行群間、二重盲検
治験対象	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で、年齢が 15 歳以上の男女	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 200 以上の軽度から中等度の活動期クローン病患者で、年齢が 18 歳から 65 歳の男女
投与群	2 群（D9421-C 9 mg/日、メサラジン 3 g/日）	3 群（D9421-C 9 mg/日、15 mg/日、プラセボ）
1 日投与回数	D9421-C 9 mg/日：1 日 1 回 メサラジン 3 g/日：1 日 3 回	1 日 1 回
スクリーニング期間	1～2 週間	1～3 週間
治療期間	8 週間	8 週間
用量漸減期間	2 週間 ・D9421-C 9 mg 群：6 mg/日（1 週間）→プラセボ（1 週間） ・メサラジン 3 g 群：メサラジン 3 g/日（2 週間）	2 週間 ・D9421-C 15 mg 1 日 1 回群：9 mg/日（1 週間）→6 mg/日（1 週間） ・D9421-C 9 mg 1 日 1 回群：6 mg/日（1 週間）→プラセボ（1 週間） ・プラセボ群：プラセボ（2 週間）
主要目的	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を対象として、投与 8 週後の寛解（寛解とは CDAI スコアが 150 以下と定義する）をメサラジン 1 g 1 日 3 回投与と比較することにより、D9421-C 9 mg を 1 日 1 回投与したときの有効性を検討すること	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 200 以上である軽度から中等度の日本人活動期クローン病患者を対象として、投与 8 週後の寛解（寛解とは CDAI スコアが 150 以下と定義する）をプラセボと比較することにより、D9421-C 9 mg 及び 15 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの有効性を検討すること
主要評価項目	<u>有効性</u> 投与 8 週後の寛解率（CDAI スコアが 150 以下に減少した患者の割合）	<u>有効性</u> 投与 8 週後の寛解率（CDAI スコアが 150 以下に減少した患者の割合）
副次的目的	・副次的評価項目に関して、メサラジン 3 g/日と比較することにより、D9421-C 9 mg/日を投与したときの有効性及び安全性を検討	・副次的評価項目に関して、プラセボと比較することにより、D9421-C 9 mg/日及び 15 mg/日を投与したときの有効性及び安全性を検討 （探索的目的） ・母集団薬物動態の探索的検討

表 4　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）の治験実施計画書の要約

	国内第Ⅲ相臨床試験 （試験 D9423C00001）	国内第Ⅱ相臨床試験 （試験 D9421C00002）
副次的評価項目	有効性 ・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（臨床的改善とは、①寛解又は CDAI スコアがベースラインから 100 以上減少、②寛解又は CDAI スコアがベースラインから 70 以上減少、と定義） ・IBDQ のトータルスコア及び全てのサブスコアの変化量 安全性 ・有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、身体所見	有効性 ・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（臨床的改善とは、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） ・IBDQ スコアのトータルスコア及び全てのサブスコアの変化量 安全性 ・有害事象、臨床検査値、ECG、バイタルサイン、身体所見、朝の血漿中コルチゾール濃度、ACTH 試験における血漿中コルチゾール濃度（0 週及び 8 週） 薬物動態 血漿中ブデソニド濃度
症例数	計画時：110 例（1 群 55 例） 無作為割付け例数：112 例（D9421-C 9 mg 群：56 例、メサラジン 3 g 群：56 例）	計画時：75 例（1 群 25 例） 無作為割付け例数：計 77 例（D9421-C 15 mg 1 日 1 回群：25 例、D9421-C 9 mg 1 日 1 回群：26 例、プラセボ群：26 例）
併用薬	・無作為割付けの 14 日前から前日までの 2250 mg/日以下のメサラジンの使用可 ・2.0 mg/kg/日以下のアザチオプリン、1.2 mg/kg/日以下の 6-メルカプトプリンの使用可（無作為割付けの 12 週前からの投与例は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）	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は併用可（無作為割付けの 14 日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）。ただし、スルファサラジンとメサラジンの療法の併用は不可。その他のクローン病治療薬は併用禁止
栄養療法	1200 kcal/日以下の部分栄養療法の併用は可（無作為割付けの 14 日前からの施行例は治験終了又は中止時［用量漸減期間を含む］までカロリーを固定する）	900 kcal/日以下の栄養療法の併用は可（無作為化 14 日前から治験終了又は中止時［用量漸減期間を含む］まで固定する）

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）における除外基準の比較を表 5に示す。両試験の除外基準で相違点も幾つかみられるが、全体的にみれば、ほぼ同様の除外基準である。

表 5　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）の除外基準の比較

国内第Ⅲ相臨床試験 （試験 D9423C00001）の除外基準	国内第Ⅱ相臨床試験 （試験 D9421C00002）の除外基準
病状、合併症等に関する項目	病状、合併症等に関する項目
・人工肛門又は回腸嚢を有する患者	・人工肛門又は回腸嚢を有する患者
・直腸又は肛門のいずれかに活動期クローン病の病変を有する患者	・無作為割付け日の 28 日前から 8 日前までの間に実施した直腸 S 状結腸内視鏡検査で直腸又は肛門のいずれかに活動期クローン病の病変を有する患者
・上部消化管のみに活動期クローン病の病変を有する患者	
・合計で 100 cm 以上の回腸を切除した患者	・合計で 100 cm 以上の回腸を切除した患者、又は遠位から中央ー横行結腸までを切除した患者
・過去に胃全摘出術を受けた患者	・過去に胃の手術を受けた患者
・全身性の感染症を有する患者	・全身性の感染症を有する患者
・消化管に膿瘍、閉塞、近位の拡張を伴う狭窄、及び／又は、活動性瘻などの合併症を有する患者	・消化管に膿瘍、閉塞、近位の拡張を伴う狭窄、及び／又は、活動性瘻などの合併症を有する患者
・大手術を予定している患者（抜歯、白内障の手術等は可。内視鏡的治療は不可）、又は全身状態が悪いために治験を完了することが不可能と考えられる患者	・手術を予定している患者、又は全身状態が悪いため治験を完了することが不可能と考えられる患者
・無作為割付け前 5 年以内に、組織学検査で消化器の悪性腫瘍、又は高度の異形成と診断された患者	・無作為割付け前 5 年以内に、組織学検査で消化器の悪性腫瘍、又は高度の異形成と診断された患者
・無作為割付け前 5 年以内に、癌（皮膚の基底細胞癌及び有棘細胞癌を除く）の既往を有する患者	・無作為割付け前 5 年以内に、癌（皮膚の基底細胞癌及び有棘細胞癌を除く）の既往を有する患者
・コントロール不良の糖尿病を有する患者	・コントロール不良の糖尿病を有する患者
・食道炎や胃潰瘍、十二指腸潰瘍、感染性下痢などの活動性消化性疾患を有する患者	・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
・関節リウマチを合併している患者	・関節リウマチを合併している患者
・強直性脊椎炎を合併している患者	・強直性脊椎炎を合併している患者
・副甲状腺疾患を合併している患者	・副甲状腺疾患を合併している患者
・Visit 1 のの身体所見、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査において、臨床上問題となる異常が認められ、治験に参加することが患者にとってリスクになると判断された患者	・Visit 1 の身体所見、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、心電図検査において、臨床上問題となる異常が認められ、治験に参加することが患者にとってリスクになると判断された患者

表 5　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）の除外基準の比較

国内第Ⅲ相臨床試験 （試験 D9423C00001）の除外基準	国内第Ⅱ相臨床試験 （試験 D9421C00002）の除外基準
・臨床的に問題となる腎臓、肝臓、心臓血管、又は精神疾患を有すると判断された患者	・臨床的に問題となる腎臓、肝臓、心臓血管、又は精神疾患を有すると判断された患者
治験実施上の一般的な項目	治験実施上の一般的な項目
・妊娠又は授乳中の患者	・妊娠又は授乳中の患者
・ブデソニド、その他の糖質コルチコイド、D9421-C カプセルの賦形剤、メサラジン等のサリチル酸エステル類、サリチル酸塩類又はサラゾスルファピリジンに対して過敏症である患者	・ブデソニド、その他の糖質コルチコイド、又は D9421-C カプセルの賦形剤に過敏症である患者
・治験期間中に、侵襲性のある治療を受ける予定のある患者	・治験期間中に、侵襲性のある治療を受ける予定のある患者
・アルコール依存や薬物依存などのために、本治験の手順を遵守できないと判断された患者	・アルコール依存や薬物依存のために、本治験の手順を遵守できないと判断された患者
・無作為割付け前 4 週間以内に他の治験薬の治験に参加した患者	・無作為割付け前 28 日以内に他の治験薬を用いた臨床試験に参加した患者。
・無作為割付け前 12 週間以内に、新たな生物学的研究、研究段階の外科的治療、白血球除去療法（LCAP）、その他の研究的な治療を受けた患者	・無作為割付け前 12 週間以内に、新たな生物学的研究、研究段階の外科的治療、LCAP、顆粒旧除去療法（GCAP）、その他の研究的な治療を受けた患者
・過去に、本治験に無作為割付けされた患者。	・過去に、本治験に無作為割付けされた患者。
・本治験の計画及び実施に関与する者（治験依頼者及び実施医療機関の従業員又は職員）	・本治験の計画及び実施に関与する者（治験依頼者及び実施医療機関の従業員又は職員）
・医学的な理由により本治験へ参加すべきでないと判断された患者	
前治療、併用薬、併用療法に関する項目	前治療、併用薬、併用療法に関する項目
・無作為割付けの 2 週間前から治験期間中に糖質コルチコイド又はクローン病の治療目的として使用される抗生物質（スルファサラジン、メトロニダゾール、シプロフロキサシン等）を投与された、又は必要とする患者（ステロイドの局所使用は可）	・無作為割付けの 14 日前から治験終了又は中止時（用量漸減期間を含む）に糖質コルチコイド、クローン病の治療目的として使用される抗生物質（メトロニダゾール、シプロフロキサシン等）、又は 1 週間あたり 3 日以上の NSAID（COX-2 阻害薬を含む）を投与された、又は必要とする患者（ステロイドの局所使用は可）
・無作為割付けの 14 日前から前日までに 2251 mg/日以上のメサラジンが投与された又は必要とする患者	
	・NSAID の長期使用を必要とする患者。ただし、心血管疾患又は虚血性脳疾患の予防のための低用量アセチルサリチル酸（100 mg/日以下）を除く。NSAID の塗布薬の使用は可とする。

表 5　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）の除外基準の比較

国内第Ⅲ相臨床試験 （試験 D9423C00001）の除外基準	国内第Ⅱ相臨床試験 （試験 D9421C00002）の除外基準
・インフリキシマブ、アダリムマブのそれぞれ無作為割付け前 8 週間、2 週間以内の使用 ・無作為割付け前 12 週間以内に、以下の薬剤を使用した患者 メトトレキサート、シクロスポリン、タクロリムス水和物（軟膏等の局所治療を除く）	・無作為割付け前 12 週間以内に、以下の薬剤を使用した患者 アザチオプリン、6-メルカプトプリン、メトトレキサート、インフリキシマブ、シクロスポリン、サイトカイン、タクロリムス水和物
・無作為割付け前 4 週間以内に、GCAP を受けた患者	
・無作為割付け前 12 週間以内に、生ワクチン（例：ポリオ、BCG など）による予防接種を受けた患者	・無作為割付け前 12 週間以内に、生ワクチン（例：ポリオ、BCG など）による予防接種を受けた患者
・以下の併用禁止薬を必要とする患者 インフリキシマブ、アダリムマブ、メトトレキサート、シクロスポリン、タクロリムス水和物、LCAP、GCAP、スルファサラジン、治験薬以外の糖質コルチコイド（避妊用ステロイドを除く）、クローン病の治療目的として使用される抗生物質（メトロニダゾール、シプロフロキサシン等）、メサラジン（治験薬を除く）、CYP3A4 阻害剤（イミダゾール系抗真菌剤［ケトコナゾール、イトラコナゾール、フルコナゾール、ミコナゾール、クロトリマゾール等］、プロテアーゼ阻害剤［リトナビル、インディナビル、ネルフィナビル等］、マクロライド系抗生物質［トロレアンドマイシン、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、ジョサマイシン等］、カルシウム拮抗剤［ベラパミル、ジルチアゼム等］、イソニアジド、エチニルエストラジオール、添付文書中に CYP3A4 阻害作用を有すると表示されているその他の薬剤）	・以下の併用禁止薬を必要とする患者 治験薬以外の糖質コルチコイド（避妊用ステロイド、ステロイド含有の点眼薬及び点鼻薬、低力価のステロイド軟膏を除く）、クローン病の治療目的として使用される抗生物質、NSAID（COX-2 阻害薬を含む）の 1 週間あたり 3 日以上の使用、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、メトトレキサート、インフリキシマブ、シクロスポリン、サイトカイン、タクロリムス水和物、LCAP、GCAP、CYP3A4 阻害剤（イミダゾール系抗真菌剤［ケトコナゾール、イトラコナゾール、フルコナゾール、ミコナゾール、クロトリマゾール等］、プロテアーゼ阻害剤［リトナビル、インディナビル、ネルフィナビル等］、マクロライド系抗生物質［エリスロマイシン、トロレアンドマイシン、クラリスロマイシン、ジョサマイシン等］、カルシウム拮抗剤［ベラパミル、ジルチアゼム等］、イソニアジド、エチニルエストラジオール、添付文書中に CYP3A4 阻害作用を有すると表示されているその他の薬剤）

(b)　評価資料とした国内臨床試験の試験デザイン

(i)　試験デザインと対照薬

評価資料とした D9421-C の国内臨床試験 2 試験では、各投与群への患者の割付けに偏りが生じる可能性を最小限にするため、また、効果に影響を与える可能性のある既知、未知の患者背景因

子（人口統計学的特性及び他の基準値の特性）が投与群間で等しく分布するようにする無作為割付け法を用いた。また、データ収集及び評価の際の偏りを小さくするため二重盲検法を用いた。

対象疾患に広く汎用されている既存の治療薬と有効性及び安全性を比較検討することは、新医薬品の臨床的有用性の検討に必要である。厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服対策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班（渡辺班）」平成 20 年度分担研究報告書 別冊の潰瘍性大腸炎・クローン病 治療指針平成 20 年度改訂案（渡辺 2009）の中で、軽度から中等度の活動期クローン病の治療においては「重篤な副作用が少なく投与しやすいことからメサラジン製剤が第一選択薬として用いられる。」と記載されている。また、クローン病診療ガイドライン（日本消化器病学会 2010）でも「メサラジン製剤は活動期クローン病に対して臨床的効果がある」がグレード A（レベルの高い科学的根拠があり，行うよう強く奨められる）、「大腸の軽症～中程度活動期クローン病に対しては、サラゾスルファピリジンを投与する」がグレード A と記載されている。また、実臨床においてもメサラジン製剤が第一選択薬として広く使用されている。以上のことから、国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）の試験対象とした主要な病変が回腸から回盲部及び上行結腸またはそのいずれかに存在し、CDAI スコアが 180～400 である軽度から中等度の活動期クローン病患者での第一選択薬はメサラジン製剤であると考えられることから、メサラジン 3 g を対照薬とした。

国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）では、プラセボを対照薬として設定し、実薬治療が行われない状況で生じる評価項目の変化量をみた。無症状の時やその後の再発や変化に富み、予測できない経緯を辿る活動期クローン病に対する新医薬品の効果を評価する場合は、プラセボを対照薬として設定することが特に必要であると考えられた。

評価資料とした国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）及び国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）の試験デザインの下記に示す。

- 国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）

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を対象として、二重盲検、並行群間の試験デザインで実施した。スクリーニング後、適格患者を D9421-C 9 mg 群（1 日 1 回投与）又はメサラジン 3 g 群（1 日 3 回投与）に無作為に割付け、8 週間投与した。その後その後 2 週間の用量漸減期に入った。患者は投与開始 0、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。

- 国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）

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日本人活動期クローン病患者を対象として、二重盲検、並行群間の試験デザインで実施した。スクリーニング後、適格患者を D9421-C 9 mg/日、15 mg/日又はプラセボ（いずれも 1 日 1 回投与）に無作為に割付け、8 週間投与した。その後 2 週間の用量漸減期に入った。患者は投与開始 0、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、薬物動態測定対象患者に対しては投与開始 2 日目に薬物動態測定用の採血が行われた。

(ii)　　対象患者

D9421-C の製剤は、回腸及び上行結腸で有効成分であるブデソニドを放出するように設計されている。したがって、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の病変の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（表 4参照）。

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）の除外基準は表 5に示したとおりである。

(iii)　有効性評価項目

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）での有効性評価項目にはいずれも CDAI スコア及び IBDQ スコアを用いた。

クローン病活動性指数（CDAI）

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、CDAI（Crohn’s Disease Activity Index）を治験薬の有効性の主要な評価に用いた。CDAI はクローン病の兆候及び症状、身体所見及びヘマトクリット値に基づいて疾患の活動性を評価する加重指標であり、その信頼性及び妥当性は検証されている。CDAI は疾患活動性の測定のための標準化された指標であり、クローン病の臨床試験における標準的な有効性の評価法として受け入れられている（Best et al 1976）。各臨床試験において、患者の治験中及び追跡の受診時に CDAI スコアを計算した。CDAI の項目によっては、患者日誌から計算されるものもあり、それは過去 1 週間の疾患活動性を反映している。

CDAI スコアの算出に用いる項目と算出法を表 6に示す。

表 6　　CDAI スコアの算出項目と算出法

a)　　過去 1 週間の軟便または下痢の回数	×2
b)　　過去 1 週間の腹痛（下記スコアで腹痛の状態を毎日評価し、7 日分を合計する） 0=なし、1=軽度、2=中等度、3=高度	×5
c)　　過去 1 週間の主観的な一般状態（下記スコアで一般状態を毎日評価し 7 日分を合計する） 0=良好、1=軽度不良、2=不良、3=重症、4=激症	×7
d)　　患者が持っている下記項目の数 －関節炎、関節痛 －虹彩炎、ブドウ膜炎 －結節性紅斑、壊疽性膿皮症、アフタ性口内炎 －裂肛、痔瘻、肛門周囲膿瘍 －腸管の他の瘻孔 －過去 1 週間 100ºF（37.8ºC）以上の発熱	×20
e)　　下痢に対して diphenoxylate[a]、ロペミン又はオピアトの服用 0＝なし、1＝あり	×30
f)　　腹部腫瘤 0＝なし、2＝疑い、5＝確実にあり	×10
g)　　ヘマトクリット (Ht) 男（47－Ht）、女（42－Ht）	×6
h)　　体重：標準体重；100×(1－体重/標準体重)	×1
CDAI スコア	計

a　　日本で承認されていないため、日本では CDAI スコア算出には含まれていない。

- 有効性主要評価項目：投与 8 週後の寛解率

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）の有効性主要評価項目は投与 8 週後の各投与群における CDAI スコアが 150 以下と定義した寛解患者の割合（寛解率）とした。

- CDAI 関連の有効性副次的評価項目

CDAI に関連した以下の有効性副次的評価を各試験で設定した（表 7）。

表 7　　CDAI 関連の有効性副次的評価項目

CDAI 関連の有効性副次的評価項目
・投与 2 及び 4 週後の寛解率
・寛解までの期間 （治験薬投与開始日から CDAI スコアが 150 以下になった最初の受診日までの期間）
・平均 CDAI スコア及びベースラインからの各評価時期の CDAI スコア変化量
・CDAI 項目別スコアのベースラインからの各評価時期の変化量
・臨床的改善率 （各評価時期で CDAI スコアが 150 以下に減少、又はベースラインから 100 以上減少した患者の割合 [a]）

a　試験 D9423C00001 では、CDAI スコアが 150 以下に減少、又はベースラインから 70 以上減少した患者の割合も算出

QOL 評価

- Inflammatory Bowel Disease Questionnaire（IBDQ）

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、IBDQ（Guyatt et al 1989）を用いて疾患特有の QOL を評価した。IBDQ は腸管症状（10 項目）、全身症状（5 項目）、感情・気分（12 項目）及び社会生活（5 項目）に関連した 32 項目の質問からなる質問票である。各質問には 1（最も悪い）から 7（最も良い）の回答があり、合計スコアは 32～224 である。各受診日に患者自身が IBDQ 質問票に記入した。

(iv)　　統計手法

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、主要な有効性評価項目については，FAS の中から治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）についても解析した。ただし、PPS での解析結果は FAS での結果とほぼ同じであるため本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。

各臨床試験における有効性評価項目の統計解析手法の要約を表 8に示した。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。

表 8　　有効性の統計解析手法

有効性評価項目		各試験において用いた統計解析手法	
		試験 D9423C00001	試験 D9421C00002
投与群	D9421-C 対照薬	9 mg/日（qd） メサラジン 3 g/日（tid）	15 mg/日（qd）、9 mg/日（qd） プラセボ
投与 8 週後の寛解率 [a]		連続修正なしの Newcombe-Wilson スコア法による 90%信頼区間、 カイ二乗検定	連続修正なしの Newcombe-Wilson スコア法による 90%信頼区間、 Fisher の直接確率検定
投与 2 週及び 4 週後の寛解率		連続修正なしの Newcombe-Wilson スコア法による 90%信頼区間	連続修正なしの Newcombe-Wilson スコア法による 90%信頼区間
CDAI スコア（合計及びサブスコア）のベースラインからの変化量		最小二乗平均値及びその 90%信頼区間、平均値	最小二乗平均値及びその 90%信頼区間、平均値
寛解までの期間（累積寛解率）		Kaplan-Meier 法 90%信頼区間	Kaplan-Meier 法 90%信頼区間
臨床的改善率 [b]		連続修正なしの Newcombe-Wilson スコア法による 90%信頼区間	連続修正なしの Newcombe-Wilson スコア法による 90%信頼区間
IBDQ スコアのベースラインからの変化量		最小二乗平均値及びその 90%信頼区間、平均値	最小二乗平均値及びその 90%信頼区間、平均値

qd：1 日 1 回投与、tid：1 日 3 回投与

a　CDAI スコアが 150 以下に減少した患者の割合

b　CDAI スコアが 150 以下に減少、又はベースラインから 100 以上減少した患者の割合。試験 D9423C00001 では、CDAI スコアが 150 以下に減少、又はベースラインから 70 以上減少した患者の割合も算出

<u>症例数の設定</u>

- 試験 D9423C00001（実薬対照比較試験）

D9421-C 9 mg 群とメサラジン 3 g 群との間における投与 8 週後の寛解率の差の両側 90%信頼区間の下限が−10%以上であれば、メサラジン 3 g に対する D9421-C 9 mg の非劣性が示されたと結論付けることとした。国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）と海外第 III 相試験（試験 D9423C00001）の結果を基に、投与 8 週後の寛解率を D9421-C 9 mg 群は 28%、メサラジン 3 g 群は 15%と仮定した場合に、投与 8 週後の寛解率の差の両側 90%信頼区間の下限が−10%以上となる確率（検出力）を 90%以上にするためには、各群 54 例必要となる。

FAS から 2%の患者が除外されると仮定し、この評価可能例数を確保するために、本試験では合計 110 例（各群 55 例）を無作為割付けすることとした。

- 試験 D9421C00002（プラセボ対照比較試験）

日本人と欧米人のクローン病患者に対する D9421-C の有効性と安全性に明らかに人種差はないと仮定して、外国臨床試験の結果から、D9421-C 9 mg/日及びプラセボの寛解率をそれぞれ 52.5%及び 20%と設定した。カイ二乗検定により、D9421-C 9 mg/日とプラセボの寛解率の差を両側有意水準 10%、検出力 75%で検出するためには、少なくとも 1 群 23 例が主要解析に必要となる。この評価可能例数を確保するために計 75 例（1 群 25 例）を本試験に無作為割付けることとした。

<u>部分集団解析</u>

各臨床試験では寛解率について、各種人口統計学的特性及び他の基準値の特性による部分集団解析を行った。有効性評価項目について解析した部分集団を試験別に表 9に示した。各試験で実施した部分集団解析での統計解析手法は、表 8に示した該当の臨床試験おける同様の評価項目で行った手法と同じである。

表 9　　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

2.7.3.2　　個々の試験結果の要約

この項では評価資料の試験デザインと有効性の結果について記載している。主要な有効性の結果は本項に、個々の試験成績の要約は 2.7.6 に詳細に記載している。

各試験における主な有効性の要約を表 10に示す。

表 10　　試験ごとの有効性の要約

	試験 D9423C00001 [5.3.5.1.1]	試験 D9421C00002 [5.3.5.1.2]
主要評価項目		
投与 8 週後の寛解率（LOCF）	9 mg qd: 30.4% MSZ 1 g tid: 25.0% 群間差: 5.4% 90%信頼区間: (-8.49,18.94) p=0.526	15 mg qd: 28.0% 9 mg qd: 23.1% PL: 11.5% 15 mg qd vs. PL: p=0.1729 9 mg qd vs. PL: p=0.4654 9 mg qd vs. 15 mg qd: p=0.7554

表 10　試験ごとの有効性の要約

	試験 D9423C00001 [5.3.5.1.1]		試験 D9421C00002 [5.3.5.1.2]		
副次的評価項目					
投与 2 週後及び 4 週後の寛解率（LOCF）		2 週後	4 週後		2 週後	4 週後
	9 mg qd:	12.5%	21.4%	15 mg qd:	12.0 %	24.0 %
	MSZ 1 g tid:	10.7%	12.5%	9 mg qd:	7.7 %	19.2 %
				PL:	0.0 %	11.5%
投与 8 週後の CDAI スコア（LOCF）の変化量（平均値）	9 mg qd:	-63.9		15 mg qd:	-49.5	
	MSZ 1 g tid:	-37.7		9 mg qd:	-42.5	
				PL:	-23.8	
投与 8 週後の臨床的改善率（LOCF）	9 mg qd:	42.9%		15 mg qd:	36.0%	
	MSZ 1 g tid:	30.4%		9 mg qd:	23.1%	
				PL:	15.4%	
投与 8 週後の IBDQ トータルスコアの変化量（平均値）	9 mg qd:	19.8		15 mg qd:	23.2	
	MSZ 1 g tid:	8.2		9 mg qd:	10.8	
				PL:	6.5	

MSZ：メサラジン、PL：プラセボ

2.7.3.2.1　国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）

－日本における活動期クローン病患者を対象として、D9421-C 9 mg を投与したときの有効性及び安全性をメサラジン 3 g 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－

目的

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を対象として、投与 8 週後の寛解（寛解とは CDAI スコアが 150 以下と定義する）をメサラジン 1 g 1 日 3 回投与と比較することにより、D9421-C 9 mg を 1 日 1 回投与したときの有効性を検討する

試験デザイン

試験デザインは無作為化、実薬対照、2 群並行群間、二重盲検試験である。本試験は国内の 29 施設で実施された。1～2 週間のスクリーニング期の後、適格患者を D9421-C 9 mg 1 日 1 回又はメサラジン 1 g 1 日 3 回の 8 週間投与の 2 群に無作為に割り付けた。8 週間投与後、D9421-C 9 mg 群の患者は、D9421-C 6 mg 1 日 1 回を 1 週間、次の 1 週間はプラセボの投与を受け、メサラジン 3 g 群の患者は、引き続きメサラジン 1 g 1 日 3 回の 2 週間投与を受けた。計 10 週間の治療期間中、患者は 5 回（投与 0、2、4、8 及び 10 週後）受診して、有効性と安全性の評価を受けた。

対象患者

D9421-C 9 mg 群及びメサラジン 3 g 群に、それぞれ 56 例が割付けられ、全例が治験薬の投与を受けた。各群における患者の平均年齢は、D9421-C 9 mg 群及びメサラジン 3 g 群でそれぞれ 38.1 歳及び 35.8 歳、男性の占める割合はそれぞれ 66.1%及び 76.8%であり、平均罹病期間は、それぞれ 8.6 年及び 7.8 年であった。ベースラインでの平均 CDAI スコアは、それぞれ 254.9 及び 263.3 であった。各投与群の対象患者の人口統計学的特性及び基準値の特性は類似していた。

結果

治験薬投与例全例を有効性評価対象例とした。D9421-C 9 mg 群及びメサラジン 3 g 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 30.4%及び 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。寛解率の差の両側 90%信頼区間（−8.49, 18.94）の下限が−10%を上回ったことから、D9421-C 9 mg 群のメサラジン 3 g 群に対する非劣性が検証された。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。

CDAI スコアのベースラインから投与 8 週後の平均減少量は、D9421-C 9 mg 群及びメサラジン 3 g 群で、それぞれ 65.2 及び 36.5 であった。また、投与 8 週後における臨床的改善率は、それぞれの群で 42.9%及び 30.4%であった。

IBDQ 平均トータルスコアは、いずれの群とも投与後に増加し、投与 8 週後におけるベースラインからの増加量の最小二乗平均値は D9421-C 9 mg 群及びメサラジン 3 g 群で、それぞれ 18.3 及び 5.8 であった。

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。治験責任医師により治験薬と因果関係があると判断された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 9 例（16.1%）及び 5 例（8.9%）であった。本試験では死亡例は認められなかった。重篤な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 3 例（5.4%）及び 1 例（1.8%）であった。有害事象により治験薬中止に至った患者は D9421-C 9 mg 群及びメサラジン 3 g 群で、それぞれ 4 例（7.1%）であった。

頻度の高い有害事象（基本語）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。糖質コルチコイド関連有害事象は、D9421-C 9 mg 群の 1 例（ざ瘡様皮膚炎）で発現した。当該事象の重症度は軽度であったが、治験責任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。

C 反応性蛋白（CRP）及び血清デヒドロエピアンドロステロンサルフェート（DHEA-S）を除き、臨床検査値、身体所見及びバイタルサインに関し、臨床上重要な変動の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。

結論

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 回投与ときの寛解率に対して非劣性であることが検証された。D9421-C 9 mg 群に安全性上の問題はなかった。

2.7.3.2.2　国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）

－日本人活動期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 回経口投与した時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－

目的

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 200 以上である軽度から中等度の日本人活動期クローン病患者を対象として、投与 8 週後の寛解（寛解とは CDAI スコアが 150 以下と定義する）をプラセボと比較することにより、D9421-C 9 mg 及び 15 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの有効性を検討する。

試験デザイン

試験デザインは無作為化、プラセボ対照、3 群並行群間、二重盲検試験である。本試験は国内の 21 施設で実施された。1～3 週間のスクリーニング期の後、適格患者を D9421-C 15 mg 1 日 1 回、D9421-C 9 mg 1 日 1 回又はプラセボの 8 週間投与の 3 群に無作為に割り付けた。8 週間投与後、D9421-C 15 mg 1 日 1 回群の患者は、D9421-C 9 mg 1 日 1 回を 1 週間、次の 1 週間は D9421-C 6 mg 1 日 1 回の投与を受け、D9421-C 9 mg 1 日 1 回群の患者は、D9421-C 6 mg 1 日 1 回を 1 週間、次の 1 週間はプラセボの投与を受けた。なお、プラセボ群の患者は、8 週間投与後、引き続きプラセボの投与を 2 週間受けた。計 10 週間の治療期間中、患者は 5 回（投与 0、2、4、8 及び 10 週後）受診して、有効性と安全性の評価を受けた。なお、薬物動態測定のサブグループ患者に対しては、投与開始日、投与 2 日目及び投与 4 週後に薬物動態測定用の採血を行った。

対象患者

D9421-C 15 mg 1 日 1 回群、D9421-C 9 mg 1 日 1 回群及びプラセボ群に、それぞれ 25、26 及び 26 例が割付けられ、全例が治験薬の投与を受けた。各群における患者の平均年齢は 35.4～37.7 歳、男性患者の占める割合（%）は 65.4%～76.9%であり、平均罹病期間は 4.6～5.2 年であった。ほとんどの患者（計 73 例［95%］）が栄養療法、又はメサラジンの投与を受けており、ベースラインでの平均 CDAI スコアは 258.2～270.8 の範囲であった。各投与群の患者の人口統計学的特性及び基準値の特性は類似していた。

結果

治験薬投与例全例を有効性評価対象例とした。D9421-C 15 mg 1 日 1 回群及び D9421-C 9 mg 1 日 1 回群の投与 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、有意水準両側 10%で統計的に有意な差は認められなかったが、プラセボ群の寛解率（11.5%）の 2 倍以上を示した。投与 2 週後に D9421-C 投与群では寛解例が認められたのに対し、プラセボ群では認められなかった。その後、D9421-C 投与群ではいずれの群とも投与期間とともに寛解率は増加した。

CDAI スコアのベースラインから投与 8 週後の平均減少量は、D9421-C 15 mg 1 日 1 回群、D9421-C 9 mg 1 日 1 回群及びプラセボ群で、それぞれ 49.5、42.5 及び 23.8 であった。また、投与 8 週後における臨床的改善率は、それぞれの群で 36.0%、23.1%及び 15.4%であった。

IBDQ 平均トータルスコアは、いずれの群とも投与後に増加し、投与 8 週後におけるベースラインからの平均増加量は D9421-C 15 mg 1 日 1 回群、D9421-C 9 mg 1 日 1 回群及びプラセボ群で、それぞれ 23.2、10.8 及び 6.5 であった。

有害事象を発現した患者は、D9421-C 15 mg 1 日 1 回群、D9421-C 9 mg 1 日 1 回群及びプラセボ群で、それぞれ 14 例（56.0%）、19 例（73.1%）及び 10 例（38.5%）であった。プラセボ群の 1 例を除き、重度の有害事象を発現した患者はいなかった。D9421-C 投与群で発現頻度が高かった（5%以上）有害事象はクローン病（5 例［9.8%］）、貧血（5 例［9.8%］）、鼻咽頭炎（5 例［9.8%］）、ざ瘡（4 例［7.8%］）、発疹（3 例［5.9%］）及び咽喉頭疼痛（3 例［5.9%］）であった。

治験薬と因果関係がある有害事象を発現した患者は、D9421-C 15 mg 1 日 1 回群、D9421-C 9 mg 1 日 1 回群及びプラセボ群で、それぞれ 8 例（32.0%）、5 例（19.2%）及び 3 例（11.5%）であり、発現頻度は D9421-C 9 mg 1 日 1 回群が D9421-C 15 mg 1 日 1 回群と比べて低かった。

死亡例はみられなかった。重篤な有害事象は D9421-C 9 mg 1 日 1 回群で 2 例（イレウス、クローン病）に、プラセボ群で 2 例（肛門周囲膿瘍、クローン病）に発現した。プラセボ群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 回群で重篤な有害事象は認められなかった。

有害事象により治験薬を中止した患者は 10 例（D9421-C 15 mg 1 日 1 回群、D9421-C 9 mg 1 日 1 回群及びプラセボ群で、それぞれ 2 例［8.0%］、6 例［23.1%］及び 2 例［7.7%］）であった。プラセボ群の 1 例を除いて、いずれも治験薬との関連性は否定された。

糖質コルチコイド関連有害事象を発現した患者は、D9421-C 15 mg 1 日 1 回群、D9421-C 9 mg 1 日 1 回群及びプラセボ群で、それぞれ 4 例（16.0%）、1 例（3.8%）及び 0 例であった。報告された糖質コルチコイド関連有害事象は、ざ瘡 3 例（D9421-C 15 mg 1 日 1 回群：2 例、D9421-C 9 mg 1 日 1 回：1 例）、ざ瘡増悪 1 例（D9421-C 15 mg 1 日 1 回群）及び満月様顔貌 1 例（D9421-C 15 mg 1 日 1 回群）であった。糖質コルチコイド関連有害事象により試験中止に至った患者はなかった。

試験期間中を通して臨床検査値、バイタルサイン（脈拍、血圧及び体温）及び心電図に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

結論

D9421-C 15 mg 1 日 1 回群及び D9421-C 9 mg 1 日 1 回群は、両側有意水準 10%で統計的な有意な差は認められなかったもののプラセボの 2 倍以上の高い寛解率を示し、D9421-C 9 mg 1 日 1 回は栄養療法、メサラジンによる治療中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患者に対して有効であると考えられた。D9421-C 15 mg 1 日 1 回及び D9421-C 9 mg 1 日 1 回投与は安全であり、良好な忍容性を示した。糖質コルチコイド関連有害事象を除き、投与量に関連した有害事象発現傾向は認められなかった。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本臨床的有効性の概要は、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]）の計 2 試験の成績に基づいている。

2.7.3.3.1　試験対象集団

2.7.3.3.1.1　国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）

(i)　人口統計学的特性及び他の基準値の特性

国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）の対象患者の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 11に示す。

D9421-C 9 mg 群及びメサラジン 3 g 群に、それぞれ 56 例が割付けられ、全例が治験薬の投与を受けた。各群における患者の平均年齢は、D9421-C 9 mg 群及びメサラジン 3 g 群でそれぞれ 38.1 歳及び 35.8 歳、男性の占める割合はそれぞれ 66.1%及び 76.8%であり、平均罹病期間は、それぞれ 8.6 年及び 7.8 年であった。患者の大半（64 例［57.1%］）が栄養療法のみ又は免疫抑制療法のみ若しくは栄養療法及び免疫抑制療法の併用療法を受けていた。ベースラインでの平均 CDAI スコアは、それぞれ 254.9 及び 263.3 であった。各投与群の対象患者の人口統計学的特性及び基準値の特性は類似していた。D9421-C の予定効能・効果は、軽度から中等度の活動性クローン病患者であり、本試験に組み入れられた患者はこの患者集団を反映しているものと考えられる。

表 11　国内第Ⅲ相臨床試験の対象患者の人口統計学的及び他の基準値の特性（試験 D9423C00001、FAS）

		D9421-C 9 mg 群（56 例）	メサラジン 3 g 群（56 例）	計（112 例）
性別・例	男性（%）	37 (66.1)	43 (76.8)	80 (71.4)
	女性（%）	19 (33.9)	13 (23.2)	32 (28.6)
年齢（歳）	平均値（範囲）	38.1（16～77）	35.8（19～64）	36.9（16～77）
体重（cm）	平均値（範囲）	57.3（37.1～109.4）	58.2（42.4～84.6）	57.8（37.1～109.4）
身長（cm）	平均値（範囲）	164.7（142～182）	166.9（150～185）	165.8（142～185）
BMI（kg/m^2）	平均値（範囲）	21.0（15～33）	21.0（14～36）	21.0（14～36）
CDAI スコア	平均値（範囲）	254.9（181～397）	263.3（180～398）	259.1（180～398）
罹病期間（年）	平均値（範囲）	8.6（0～40.7）	7.8（0～34.9）	8.2（0～40.7）
病変部位・例	複数部位（%）	28 (50.0)	21 (37.5)	49 (43.8)
	上行結腸のみ（%）	6 (10.7)	3 (5.4)	9 (8.0)
	回腸のみ（%）	22 (39.3)	32 (57.1)	54 (48.2)
併用療法・例	なし（%）	22 (39.3)	26 (46.4)	48 (42.9)
	栄養療法のみ（%）	20 (35.7)	16 (28.6)	36 (32.1)
	免疫抑制療法のみ（%）	8 (14.3)	3 (5.4)	11 (9.8)
	栄養療法及び免疫抑制療法（%）	6 (10.7)	11 (19.6)	17 (15.2)

引用元：CSR D9423C00001 Table 12 及び 13 改編

(ii)　試験完了例と中止例

治験薬投与例 112 例中 95 例（84.8%）が試験を完了した。中止例は計 17 例（15.2%）で、D9421-C 9 mg 群及びメサラジン 3 g 群で、それぞれ 6 例及び 11 例であった。中止理由は患者の意思（D9421-C 9 mg 群：2 例、メサラジン 3 g 群：7 例）及び有害事象（D9421-C 9 mg 群：4 例、メサラジン 3 g 群：4 例）であった。

(iii)　投与期間（曝露期間）

治験薬の平均投与期間は、D9421-C 9 mg 群が 61.2 日、メサラジン 3 g 群が 62.4 日であり、各群ともに同様であった。

2.7.3.3.1.2　　国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）

(i)　　人口統計学的特性及び他の基準値の特性

国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）の対象患者の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 12に示す。

15 mg 1 日 1 回群、D9421-C 9 mg 1 日 1 回群及びプラセボ群に、それぞれ 25 例、26 例及び 26 例が割付けられ、全例が治験薬の投与を受けた。各群における患者の平均年齢は 35.4～37.7 歳、男女比（%）は 65.4%～76.9%対 23.1%～34.6%であり、平均罹病期間は 4.6～5.2 年であった。ほとんどの患者（計 73 例で 95%）が栄養療法又はメサラジンの投与を受けており、ベースラインでの平均 CDAI スコアは 258.2～270.8 であった。各投与群の対象患者の人口統計学的特性及び基準値の特性は類似していた。D9421-C の予定効能・効果は、軽度から中等度の活動性クローン病患者であり、本試験に組み入れられた患者はこの患者集団を反映しているものと考えられる。

表 12　国内第Ⅱ相臨床試験の対象患者の人口統計学的及び他の基準値の特性（試験 D9421C00002、FAS）

		D9421-C 15 mg 1日1回群（25例）	D9421-C 9 mg 1日1回群（26例）	プラセボ群（26例）
性別・例	男性 (%)	18 (72.0)	17 (65.4)	20 (76.9)
	女性 (%)	7 (28.0)	9 (34.6)	6 (23.1)
年齢（歳）	平均値（範囲）	35.4 (18-56)	37.7 (18-63)	36.4 (18-57)
体重（kg）	平均値（範囲）	56.5 (40-74)	52.7 (34-79)	54.9 (41-77)
身長（cm）	平均値（範囲）	166.6 (139-184)	165.3 (145-182)	168.9 (154-182)
BMI (kg/m^2)	平均値（範囲）	20.35 (16.7-25.9)	19.12 (15.4-24.5)	19.20 (15.8-24.4)
CDAI スコア	平均値（範囲）	258.2 (200-407)	270.8 (202-450)	263.7 (201-360)
罹病期間(年)	平均値（範囲）	4.553 (0.12-20.78)	4.983 (0.04-16.36)	5.212 (0.04-20.08)
病変部位・例	回腸 (%)	15 (60.0)	17 (65.4)	14 (53.8)
	結腸を含む (%)	10 (40.0)	9 (34.6)	12 (46.2)
クローン病治療療法の併用・例	なし (%)	0 (0.0)	1 (3.8)	3 (11.5)
	あり (%)	25 (100.0)	25 (96.2)	23 (88.5)
	栄養療法 (%)	1 (4.0)	1 (3.8)	2 (7.7)
	ﾒｻﾗｼﾞﾝ (%)	9 (36.0)	2 (7.7)	4 (15.4)
	栄養療法+ﾒｻﾗｼﾞﾝ(%)	15 (60.0)	22 (84.6)	17 (65.4)

引用元：CSR D9421C00002 Table 18 及び 19 改編

(ii)　試験完了例と中止例

治験薬投与例 77 例中 63 例が試験を完了した。中止例は計 14 例（18.2%）で、D9421-C 15 mg 1 日 1 回群、D9421-C 9 mg 1 日 1 回群及びプラセボ群で、それぞれ 4 例、6 例及び 4 例であった。中止理由は有害事象（D9421-C 15 mg 1 日 1 回群、D9421-C 9 mg 1 日 1 回群及びプラセボ群、各 1 例）、同意の撤回（D9421-C 15 mg 1 日 1 回群：2 例）及び疾患増悪（D9421-C 15 mg 1 日 1 回群：1 例、D9421-C 9 mg 1 日 1 回群：5 例、プラセボ群：3 例）であった。

(iii)　投与期間（曝露期間）

治験薬の平均投与期間は、D9421-C 15 mg 1 日 1 回が 63.5 日、D9421-C 9 mg 1 日 1 回が 63.1 日及びプラセボが 65.3 日であり、各投与群ともにほぼ同じであった。

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

以下に国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）及び国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）の有効性評価項目の結果を示す。

2.7.3.3.2.1　有効性主要評価項目：投与 8 週後の寛解率

2.7.3.3.2.1.1　国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）

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 13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。

表 13　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

2.7.3.3.2.1.2　国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）

D9421-C 15 mg 1 日 1 回群及び D9421-C 9 mg 1 日 1 回群の投与 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、プラセボ群の寛解率（11.5%）の 2 倍以上を示したが、プラセボ群との比較で有意な差はなかった（表 14）。なお、D9421-C 15 mg 1 日 1 回群と D9421-C 9 mg 1 日 1 回群と寛解率の差は 4.9%に過ぎなく、寛解例数も 1 例しか違いがなかった。

表 14　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 回群	25	7 (28.0%)	16.0～44.3%	
D9421-C 9 mg 1 日 1 回群	26	6 (23.1%)	12.4～38.8%	
プラセボ群	26	3 (11.5%)	4.7～25.6%	
寛解率の差（90%信頼区間 [a]）	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%信頼区間は連続補正なしの 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

2.7.3.3.2.2　有効性副次的評価項目

有効性副次的評価項目のうち CDAI スコア及び IBDQ トータルスコアの投与 8 週後のベースライン時からの変化量については、平均値を示した。

2.7.3.3.2.2.1　投与 2 週後及び 4 週後の寛解率

2.7.3.3.2.2.1.1　国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）

投与 2 週後及び 4 週後の寛解率を表 15に示す。

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。

表 15　国内第Ⅲ相臨床試験での投与 2 週後及び 4 週後の寛解率（LOCF）（試験 D9423C00001、FAS）

			寛解率		群間比較		
評価時期	投与群	例数	例（%）	90%信頼区間 [a]	差	90%信頼区間 [a]	p 値 [b]
投与 2 週後	D9421-C 9 mg 群	56	7 (12.5)	(6.92,21.54)	1.8	(-8.54,12.15)	0.768
	メサラジン 3 g 群	56	6 (10.7)	(5.64,19.41)			
投与 4 週後	D9421-C 9 mg 群	56	12 (21.4)	(13.84,31.65)	8.9	(-2.87,20.58)	0.208
	メサラジン 3 g 群	56	7 (12.5)	(6.92,21.54)			

a　90%信頼区間は連続補正なしの 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 19

2.7.3.3.2.2.1.2 国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）

投与 2 週後及び 4 週後の寛解率を表 16に示す。

いずれの群とも投与期間とともに寛解率は増加した。D9421-C 15 mg 1 日 1 回群、D9421-C 9 mg 1 日 1 回群及びプラセボ群における寛解率は、それぞれ投与 2 週後で 12.0%、7.7%及び 0%、投与 4 週後で 24.0%、19.2%及び 11.5%であった。

表 16 国内第Ⅱ相臨床試験での投与 2 週後及び 4 週後の寛解率（LOCF）（試験 D9421C00002、FAS）

評価時期	投与群	例数	寛解率 例 (%)	寛解率 90%信頼区間 [a]
投与 2 週後	D9421-C 15 mg 1 日 1 回群	25	3 (12.0)	(4.9, 26.5)
	D9421-C 9 mg 1 日 1 回群	26	2 (7.7)	(2.6, 20.8)
	プラセボ群	26	0 (0.0)	(0.0, 9.4)
投与 4 週後	D9421-C 15 mg 1 日 1 回群	25	6 (24.0)	(13.0, 40.1)
	D9421-C 9 mg 1 日 1 回群	26	5 (19.2)	(9.7, 34.6)
	プラセボ群	26	3 (11.5)	(4.7, 25.6)

a 90%信頼区間は連続補正なしの Newcombe-Wilson スコア法を用いて算出した。
引用元：CSR D9421C00002 Table 11.2.1.5.2

2.7.3.3.2.2.2 CDAI スコアの変化

2.7.3.3.2.2.2.1 国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）

CDAI スコアの評価時期ごとの記述統計量を表 17に示す。

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。

2.7.3.3.2.2.2.2 国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）

CDAI スコアの評価時期ごとの記述統計量を表 18に示す。

投与 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 15 mg 1 日 1 回群、D9421-C 9 mg 1 日 1 回群及びプラセボ群で、それぞれ−49.5、−42.5 及び−23.8 であった。

表 17　　国内第Ⅲ相臨床試験での各評価時期の CDAI スコア（LOCF）の記述統計量（試験 D9423C00001、FAS）

								ベースラインからの変化					
投与群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
D9421-C 9 mg 群	ベースライン	56	254.9	54.87	251.0	181	397						
	投与 2 週後	53	214.0	67.30	201.0	77	405	53	-40.1	73.08	-34.0	-238	88
	投与 4 週後	56	197.4	71.51	188.0	74	405	56	-57.4	79.55	-41.5	-244	88
	投与 8 週後	56	190.9	84.96	169.0	44	435	56	-63.9	93.16	-55.5	-271	177
メサラジン 3 g 群	ベースライン	56	263.3	69.13	248.0	180	398						
	投与 2 週後	55	246.8	85.24	227.0	100	450	55	-17.3	54.99	-12.0	-142	127
	投与 4 週後	56	238.1	83.74	229.5	100	450	56	-25.1	61.92	-16.5	-169	160
	投与 8 週後	56	225.6	98.18	210.0	29	450	56	-37.7	73.69	-29.0	-260	160

引用元：CSR D9423C00001, Table 11.2.1.3.1.2

表 18　　国内第Ⅱ相臨床試験での各評価時期の CDAI スコア（LOCF）の記述統計量（試験 D9421C00002、FAS）

								ベースラインからの変化					
投与群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
D9421-C 15 mg	ベースライン	25	258.2	55.2	247.0	200	407						
1 日 1 回群	投与 2 週後	25	220.3	69.6	204.0	141	396	25	-38.0	62.9	-30.0	-201	84
	投与 4 週後	25	207.1	69.7	196.0	90	329	25	-51.2	74.2	-49.0	-202	110
	投与 8 週後	25	208.7	84.6	189.0	89	386	25	-49.5	84.7	-68.0	-187	167
D9421-C 9 mg	ベースライン	26	270.8	64.8	253.0	202	450						
1 日 1 回群	投与 2 週後	26	242.2	79.6	231.5	64	416	26	-28.6	52.5	-43.0	-138	106
	投与 4 週後	26	227.7	84.3	221.0	86	428	26	-43.1	53.4	-44.5	-143	135
	投与 8 週後	26	228.3	97.0	223.5	39	482	26	-42.5	73.1	-40.5	-225	166
プラセボ群	ベースライン	26	263.7	49.5	267.0	201	360						
	投与 2 週後	26	248.2	78.8	223.0	163	464	26	-15.5	58.5	-28.5	-95	128
	投与 4 週後	26	222.7	80.8	220.5	47	383	26	-41.0	59.5	-35.0	-179	49
	投与 8 週後	26	239.8	104.3	218.5	12	543	26	-23.8	83.8	-11.5	-214	216

引用元：CSR D9421C00002, Table 11.2.1.8.2

2.7.3.3.2.2.3 臨床的改善率

2.7.3.3.2.2.3.1 国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）

臨床的改善率（CDAI スコアが 150 以下に減少、又はベースラインから 100 以上減少した患者の割合）の推移を表 19に示す。

D9421-C 9 mg 群での臨床的改善率は投与 2 週後、4 週後及び 8 週後で、それぞれ 25.0%、33.9%及び 42.9%であった。メサラジン 3 g 群では、それぞれ 17.9%、19.6%及び 30.4%であり、いずれの評価時期でも 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。

表 19 国内第Ⅲ相臨床試験での評価時別の臨床的改善率（LOCF）（試験 D9423C00001、FAS）

			臨床的改善率		群間比較	
評価時期	投与群	例数	例（%）	90%信頼区間 [a]	差	90%信頼区間 [a]
投与 2 週後	D9421-C 9 mg 群	56	14 (25.0)	(16.79,35.52)	7.1	(-5.67,19.71)
	メサラジン 3 g 群	56	10 (17.9)	(10.98,27.69)		
投与 4 週後	D9421-C 9 mg 群	56	19 (33.9)	(24.48,44.86)	14.3	(0.50,27.40)
	メサラジン 3 g 群	56	11 (19.6)	(12.40,29.68)		
投与 8 週後	D9421-C 9 mg 群	56	24 (42.9)	(32.56,53.82)	12.5	(-2.44,26.68)
	メサラジン 3 g 群	56	17 (30.4)	(21.35,41.17)		

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。
引用元：CSR D9423C00001 Table 22

2.7.3.3.2.2.3.2 国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）

臨床的改善率（CDAI スコアが 150 以下に減少、又はベースラインから 100 以上減少した患者の割合）を表 20に示した。投与 8 週後における臨床的改善率は、D9421-C 15 mg 1 日 1 回群、D9421-C 9 mg 1 日 1 回群及びプラセボ群で、それぞれ 36.0%、23.1%及び 15.4%であった。

表 20 国内第Ⅱ相臨床試験での評価時別の臨床的改善率（LOCF）（試験 D9421C00002、FAS）

	例数	臨床的改善率（%）（90%信頼区間 [a]）					
		投与 2 週後		投与 4 週後		投与 8 週後	
D9421-C 15 mg 1 日 1 回群	25	24.0	(13.0～40.1)	24.0	(13.0～40.1)	36.0	(22.3～52.4)
D9421-C 9 mg 1 日 1 回群	26	7.7	(2.6～20.8)	23.1	(12.4～38.8)	23.1	(12.4～38.8)
プラセボ	26	0.0	(0.0～9.4)	19.2	(9.7～34.6)	15.4	(7.1～30.2)

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。
引用元：CSR D9421C00002 Table 11.2.1.16.2 改編

2.7.3.3.2.2.4　IBDQ（Inflammatory Bowel Disease Questionnaire）スコアの変化

2.7.3.3.2.2.4.1　国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）

投与 2 週後、4 週後及び 8 週後の IBDQ トータルスコアのベースライン時からの平均変化量は、D9421-C 9 mg 群では、それぞれ、16.8、20.4 及び 19.8、メサラジン 3 g 群では、それぞれ、5.9、8.4 及び 8.2 であった（表 21）。

2.7.3.3.2.2.4.2　国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）

投与 2 週後、4 週後及び 8 週後の IBDQ トータルスコアのベースライン時からの平均変化量は、D9421-C 15 mg 1 日 1 回群で、それぞれ 16.8、23.1 及び 23.2、D9421-C 9 mg 1 日 1 回群で、それぞれ 6.8、15.1 及び 10.8、プラセボ群で、それぞれ 10.3、10.1 及び 6.5 であった（表 22）。

表 21　　国内第Ⅲ相臨床試験での各評価時期の IBDQ トータルスコアの記述統計量（試験 D9423C00001、FAS）

								ベースラインからの変化					
投与群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
D9421-C 9 mg 群	ベースライン	56	154.7	27.75	159.0	95	207						
	投与 2 週後	56	171.5	25.97	178.5	92	208	56	16.8	19.87	12.5	-23	80
	投与 4 週後	55	175.9	26.54	180.0	79	219	55	20.4	25.41	16.0	-52	83
	投与 8 週後	51	175.7	26.12	179.0	84	215	51	19.8	24.08	15.0	-16	89
	投与 10 週後	50	178.7	25.46	186.0	95	217	50	22.9	26.14	15.0	-30	106
メサラジン 3 g 群	ベースライン	56	154.3	27.97	158.5	85	196						
	投与 2 週後	54	162.1	29.36	167.0	68	208	54	5.9	18.04	6.5	-35	68
	投与 4 週後	50	166.5	25.83	172.5	120	215	50	8.4	17.59	9.0	-43	43
	投与 8 週後	45	168.9	28.24	175.0	81	217	45	8.2	21.76	8.0	-59	62
	投与 10 週後	45	170.5	27.63	174.0	102	215	45	9.7	20.36	10.0	-44	52

引用元：CSR D9423C00001, Table 11.2.2.1

表 22　　国内第Ⅱ相臨床試験での各評価時期の IBDQ トータルスコアの記述統計量（試験 D9421C00002、FAS）

								ベースラインからの変化					
投与群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
D9421-C 15 mg	ベースライン	25	156.4	21.8	160.0	111	197						
1 日 1 回群	投与 2 週後	24	171.7	28.7	179.0	88	205	24	16.8	26.3	14.0	-40	70
	投与 4 週後	23	179.2	24.3	183.0	105	220	23	23.1	27.7	14.0	-22	91
	投与 8 週後	22	179.2	20.6	181.0	121	214	22	23.2	24.6	19.5	-22	85
D9421-C 9 mg	ベースライン	26	152.6	33.8	159.5	74	205						
1 日 1 回群	投与 2 週後	26	159.4	28.0	161.5	100	214	26	6.8	25.0	2.0	-48	86
	投与 4 週後	24	167.9	25.8	171.5	104	213	24	15.1	21.9	8.5	-10	82
	投与 8 週後	22	168.5	19.4	170.5	125	205	22	10.8	33.6	0.5	-32	101
プラセボ群	ベースライン	26	154.3	26.0	157.0	94	201						
	投与 2 週後	26	164.6	22.2	165.5	118	207	26	10.3	20.8	7.0	-19	80
	投与 4 週後	25	163.1	25.9	165.0	112	206	25	10.1	25.7	9.0	-29	98
	投与 8 週後	22	159.9	32.3	159.0	92	212	22	6.5	29.4	6.0	-65	84

引用元：CSR D9421C00002, Table 11.2.2.1

2.7.3.3.2.3 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）の有効性の比較

有効性主要評価項目及びいずれの有効性副次的評価項目においても、国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）の D9421-C 9 mg 群での成績は、国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）の D9421-C 9 mg 1 日 1 回群と比較して良好であった。

この相違は、国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）では栄養療法やメサラジン等によるクローン病治療が行われていない状態の患者が D9421-C 9 mg 群で 39.3%（22/56 例）であったのに対し、国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）では、栄養療法やメサラジンで基礎治療が行われていた患者が大多数（D9421-C 9 mg 1 日 1 回群の 96.2%［25/26 例］）であり、このため国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）の患者は国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）の患者と比較して、クローン病の症状・所見の変動が少ない患者であったことによると考えられた。また、国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）ではメサラジン及びスルファサラジンの併用を認めなかったのに対して、国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）ではプラセボを対照薬としたことから、試験期間中も用量固定下で 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の併用を認めたことも症状・所見の変動が少ない要因のひとつであったと考えられる。

国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）での、D9421-C 9 mg 1 日 1 回の寛解率は国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）と比較して低く、プラセボと有意な差は認められなかったが、プラセボ群と比較して約 2 倍の寛解率を示していることから、D9421-C 9 mg 1 日 1 回は栄養療法やメサラジンで基礎治療が行われている軽度から中等度の活動期クローン病患者に対しても有効であると考えられる。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1 国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）

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）による部分集団別の解析を実施した（表 23）。

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大きく変わることはなく、試験全体の結果と整合していた。

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。

2.7.3.3.3.2　　国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）

国内第Ⅱ相臨床試験（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（表 24）。

表 23　　国内第Ⅲ相臨床試験での部分集団別、投与 8 週後の寛解率（LOCF）（試験 D9423C00001、FAS）

部分集団		投与群	患者数	寛解を示した患者 例 (%)	寛解を示した患者 90%信頼区間 [a]	群間比較 差	群間比較 90%信頼区間 [a]	群間比較 p 値 [b]
年齢	30 歳以上	D9421-C 9 mg 群	37	12(32.4)	(21.35,45.91)	4.7	(-12.81,21.67)	0.665
		メサラジン 3 g 群	36	10(27.8)	(17.39,41.27)			
	30 未満	D9421-C 9 mg 群	19	5(26.3)	(13.44,45.09)	6.3	(-15.68,27.92)	0.640
		メサラジン 3 g 群	20	4(20.0)	(9.31,37.84)			
性別	女性	D9421-C 9 mg 群	19	5(26.3)	(13.44,45.09)	-4.5	(-30.60,20.30)	0.783
		メサラジン 3 g 群	13	4(30.8)	(14.64,53.52)			
	男性	D9421-C 9 mg 群	37	12(32.4)	(21.35,45.91)	9.2	(-7.14,25.28)	0.359
		メサラジン 3 g 群	43	10(23.3)	(14.44,35.24)			
病変部位	複数部位	D9421-C 9 mg 群	28	9(32.1)	(19.76,47.67)	17.9	(-2.83,35.52)	0.150
		メサラジン 3 g 群	21	3(14.3)	(5.86,30.87)			
	上行結腸のみ	D9421-C 9 mg 群	6	3(50.0)	(22.13,77.87)	16.7	(-33.17,54.45)	0.635
		メサラジン 3 g 群	3	1(33.3)	(7.83,74.65)			
	回腸のみ	D9421-C 9 mg 群	22	5(22.7)	(11.53,39.90)	-8.5	(-26.83,12.18)	0.492
		メサラジン 3 g 群	32	10(31.3)	(19.69,45.74)			
喫煙状況	現在喫煙あり	D9421-C 9 mg 群	12	4(33.3)	(15.95,56.85)	0.0	(-27.38,28.48)	1.000
		メサラジン 3 g 群	15	5(33.3)	(17.28,54.48)			
	過去に喫煙あり	D9421-C 9 mg 群	14	2(14.3)	(4.85,35.29)	0.0	(-32.35,23.73)	1.000
		メサラジン 3 g 群	7	1(14.3)	(3.25,45.23)			
	非喫煙者	D9421-C 9 mg 群	30	11(36.7)	(23.87,51.67)	13.1	(-5.56,31.02)	0.251
		メサラジン 3 g 群	34	8(23.5)	(13.80,37.16)			
併用療法／栄養療法	なし	D9421-C 9 mg 群	30	9(30.0)	(18.37,44.94)	-1.0	(-20.20,18.12)	0.931
		メサラジン 3 g 群	29	9(31.0)	(19.04,46.26)			
	あり	D9421-C 9 mg 群	26	8(30.8)	(18.30,46.87)	12.3	(-7.21,30.79)	0.300
		メサラジン 3 g 群	27	5(18.5)	(9.32,33.45)			

表 23　　国内第Ⅲ相臨床試験での部分集団別、投与 8 週後の寛解率（LOCF）（試験 D9423C00001、FAS）

部分集団		投与群	患者数	寛解を示した患者 例 (%)	寛解を示した患者 90%信頼区間 [a]	群間比較 差	群間比較 90%信頼区間 [a]	群間比較 p 値 [b]
併用薬/ Azath./ Merca.	なし	D9421-C 9 mg 群	42	13(31.0)	(20.67,43.54)	0.0	(-16.25,16.25)	1.000
		メサラジン 3 g 群	42	13(31.0)	(20.67,43.54)			
	あり	D9421-C 9 mg 群	14	4(28.6)	(13.53,50.55)	21.4	(-3.13,44.09)	0.139
		メサラジン 3 g 群	14	1(7.1)	(1.61,26.56)			
罹病期間	10 年以上	D9421-C 9 mg 群	21	7(33.3)	(19.20,51.27)	19.7	(-1.67,39.36)	0.126
		メサラジン 3 g 群	22	3(13.6)	(5.58,29.65)			
	10 年未満	D9421-C 9 mg 群	35	10(28.6)	(17.91,42.31)	-3.8	(-21.43,14.11)	0.733
		メサラジン 3 g 群	34	11(32.4)	(20.89,46.42)			
Body Mass Index	25 kg/m^2 以上	D9421-C 9 mg 群	4	2(50.0)	(18.24,81.76)	25.0	(-25.59,62.12)	0.465
		メサラジン 3 g 群	4	1(25.0)	(5.79,64.38)			
	25 kg/m^2 未満	D9421-C 9 mg 群	52	15(28.8)	(19.76,40.02)	3.8	(-10.38,17.87)	0.658
		メサラジン 3 g 群	52	13(25.0)	(16.53,35.95)			

Azath：アザチオプリン、Merca：6-メルカプトプリン治療
a　90%信頼区間は連続補正を行わない Newcombe-Wilson score 法を用いて算出した。
b　p 値はカイ二乗検定で算出した。
引用元：CSR D9423C00001 Table 18

表 24　　国内第Ⅱ相臨床試験での部分集団別、投与 8 週後の寛解率（LOCF）（試験 D9421C00002、FAS）

部分集団		投与群	例数	寛解を示した患者 n (%)	90%信頼区間 [a] 下限	上限
年齢	30 歳以上	D9421-C 15 mg 1 日 1 回群	18	5 (27.8)	14.2	47.1
		D9421-C 9 mg 1 日 1 回群	18	5 (27.8)	14.2	47.1
		プラセボ群	22	3 (13.6)	5.6	29.7
	30 歳未満	D9421-C 15 mg 1 日 1 回群	7	2 (28.6)	10.0	59.1
		D9421-C 9 mg 1 日 1 回群	8	1 (12.5)	2.8	41.1
		プラセボ群	4	0	0.0	40.3
性別	女性	D9421-C 15 mg 1 日 1 回群	7	1 (14.3)	3.3	45.2
		D9421-C 9 mg 1 日 1 回群	9	4 (44.4)	21.8	69.7
		プラセボ群	6	0	0.0	31.1
	男性	D9421-C 15 mg 1 日 1 回群	18	6 (33.3)	18.3	52.7
		D9421-C 9 mg 1 日 1 回群	17	2 (11.8)	4.0	30.1
		プラセボ群	20	3 (15.0)	6.2	32.2
病変部位	回腸のみ	D9421-C 15 mg 1 日 1 回群	15	2 (13.3)	4.5	33.4
		D9421-C 9 mg 1 日 1 回群	17	3 (17.6)	7.3	36.9
		プラセボ群	14	2 (14.3)	4.8	35.3
	結腸を含む	D9421-C 15 mg 1 日 1 回群	10	5 (50.0)	26.9	73.1
		D9421-C 9 mg 1 日 1 回群	9	3 (33.3)	14.2	60.2
		プラセボ群	12	1 (8.3)	1.9	30.1

表 24　　国内第Ⅱ相臨床試験での部分集団別、投与 8 週後の寛解率（LOCF）（試験 D9421C00002、FAS）

部分集団		投与群	例数	寛解を示した患者 n (%)		90%信頼区間 [a] 下限	上限
併用療法	なし	D9421-C 15 mg 1 日 1 回群	0				
		D9421-C 9 mg 1 日 1 回群	1	0		0.0	73.0
		プラセボ群	3	0		0.0	47.4
	あり	D9421-C 15 mg 1 日 1 回群	25	7	(28.0)	16.0	44.3
		D9421-C 9 mg 1 日 1 回群	25	6	(24.0)	13.0	40.1
		プラセボ群	23	3	(13.0)	5.3	28.5
	栄養療法	D9421-C 15 mg 1 日 1 回群	1	0		0.0	73.0
		D9421-C 9 mg 1 日 1 回群	1	0		0.0	73.0
		プラセボ群	2	1	(50.0)	12.1	87.9
	スルファサラジン及びメサラジン	D9421-C 15 mg 1 日 1 回群	9	4	(44.4)	21.8	69.7
		D9421-C 9 mg 1 日 1 回群	2	0		0.0	57.5
		プラセボ群	4	0		0.0	40.3
	栄養療法、スルファサラジン及びメサラジン	D9421-C 15 mg 1 日 1 回群	15	3	(20.0)	8.3	40.9
		D9421-C 9 mg 1 日 1 回群	22	6	(27.3)	14.8	44.7
		プラセボ群	17	2	(11.8)	4.0	30.1
罹病期間	10 年以上	D9421-C 15 mg 1 日 1 回群	3	1	(33.3)	7.8	74.6
		D9421-C 9 mg 1 日 1 回群	5	1	(20.0)	4.6	56.5
		プラセボ群	6	2	(33.3)	11.7	65.3
	10 年未満	D9421-C 15 mg 1 日 1 回群	22	6	(27.3)	14.8	44.7
		D9421-C 9 mg 1 日 1 回群	21	5	(23.8)	12.1	41.5
		プラセボ群	20	1	(5.0)	1.1	19.6
Body Mass Index	25 kg/m^2 以上	D9421-C 15 mg 1 日 1 回群	2	2	(100.0)	42.5	100.0
		D9421-C 9 mg 1 日 1 回群	0				
		プラセボ群	0				
	25 kg/m^2 未満	D9421-C 15 mg 1 日 1 回群	23	5	(21.7)	11.0	38.4
		D9421-C 9 mg 1 日 1 回群	26	6	(23.1)	12.4	38.8
		プラセボ群	26	3	(11.5)	4.7	25.6

表 24　　国内第Ⅱ相臨床試験での部分集団別、投与 8 週後の寛解率（LOCF）（試験 D9421C00002、FAS）

部分集団		投与群	例数	寛解を示した患者 n (%)	90%信頼区間 [a] 下限	上限
CDAI スコア	300 以上	D9421-C 15 mg 1 日 1 回群	4	0	0.0	40.3
		D9421-C 9 mg 1 日 1 回群	8	1 (12.5)	2.8	41.1
		プラセボ群	6	0	0.0	31.1
	300 未満	D9421-C 15 mg 1 日 1 回群	21	7 (33.3)	19.2	51.3
		D9421-C 9 mg 1 日 1 回群	18	5 (27.8)	14.2	47.1
		プラセボ群	20	3 (15.0)	6.2	32.2

a　90%信頼区間は連続補正を行わない Newcombe-Wilson score 法を用いて算出した。
Source: CSR D9421C00002, Table 11.2.1.3.2

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

欧米における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の寛解導入を目的とした D9421-C の承認用法・用量は、9 mg を 1 日 1 回、8 週間までの経口投与であり、その有効性及び安全性は広く確認されている。

国内で実施された第 I 相試験（試験 D9421C00001 及び D9421C00006[5.3.3.1.1]）の成績から、日本人と欧米人の安全性及び薬物動態が同様であることが示唆され、日本人クローン病患者においても D9421-C 9 mg が至適用量となることが期待された。外国で実施された 3 用量の D9421-C 及びプラセボによる用量反応試験（試験 08-3001[5.3.5.1.3]）では、D9421-C 3 mg 投与における寛解率はプラセボと比較して統計学的有意差は示されず、D9421-C 9 mg 及び 15 mg 投与では有意差が得られた。この結果を踏まえ、D9421-C 9 mg 及び 15 mg を検討用量とし、その有効性及び安全性についてプラセボを対照として検討する国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002[5.3.5.1.2]）を実施した。

国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）おいて D9421-C 15 mg/日及び 9 mg/日投与は、プラセボの 2 倍以上の高い寛解率を示した。また、D9421-C 15 mg 群と比較して、D9421-C 9 mg 1 日 1 回群では治験薬と因果関係のある有害事象の発現率が低く、糖質コルチコイド関連有害事象の発現率も低かった。さらに 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 回群は D9421-C 15 mg 1 日 1 回群と比較してその作用が弱かった。

当該結果に基づき、国内での D9421-C の臨床用量を 9 mg と設定し、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を対象として、投与 8 週後の寛解率をメサラジン 1 g 1 日 3 回投与と比較する国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001[5.3.5.1.1]）を実施した。

国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）での D9421-C 9 mg を 1 日 1 回 8 週間投与時の寛解率は、メサラジン 1 g 1 日 3 回投与ときの寛解率に対して非劣性であることが検証され、安全性において特に問題が認められなかった。

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、寛解導入を目的とした D9421-C の単独投与又は既に栄養療法や薬物治療が行われている患者に対して併用投与する場合、推奨用法・用量は 9 mg 1 日 1 回、8 週間投与であることが示された。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

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]）いずれの試験においても、D9421-C 9 mg 1 日 1 回投与の寛解率は、投与期間とともに増加した（投与 2 週後、4 週後及び 8 週後の寛解率は、国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）で、それぞれ 12.5%、21.4%及び 30.4%、国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）で、それぞれ 7.7%、19.2%及び 23.1%）。当該結果は CDAI スコアのベースライン時からの変化や IBDQ スコアの推移等の副次的評価項目でも裏付けられた。

以上のことから、D9421-C 9 mg 1 日 1 回の 8 週間投与での D9421-C による活動期クローン病の寛解は持続し、耐薬性もないものと考えられる。

2.7.4　臨床的安全性
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 13
2.7.4.1 医薬品への曝露 14
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 14
2.7.4.1.1.1 安全性評価データを構成する臨床試験の概略 14
2.7.4.1.1.1.1 国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001） 14
2.7.4.1.1.1.2 国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002） 14
2.7.4.1.1.1.3 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（試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027） 15
2.7.4.1.1.1.4 クローン病患者を対象とした外国長期投与試験 16
2.7.4.1.1.1.5 健康成人における臨床第Ⅰ相薬物動態/薬力学試験 19
2.7.4.1.1.1.6 製造販売後使用経験 19
2.7.4.1.1.2 試験デザインと安全性評価法 19
2.7.4.1.1.2.1 試験デザイン 19
2.7.4.1.1.2.2 安全性データの収集法 30
2.7.4.1.1.2.3 安全性データの併合 30
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 31
2.7.4.1.2.1 国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001） 31
2.7.4.1.2.1.1 患者の内訳 31
2.7.4.1.2.1.2 曝露期間 31
2.7.4.1.2.2 国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002） 31
2.7.4.1.2.2.1 患者の内訳 31
2.7.4.1.2.2.2 曝露期間 31
2.7.4.1.2.3 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（試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027） 31
2.7.4.1.2.3.1 患者の内訳 31
2.7.4.1.2.3.2 曝露期間 32
2.7.4.1.2.4 クローン病患者を対象とした外国の長期投与試験 33
2.7.4.1.2.4.1 長期寛解維持試験（試験 08-3003、08-3004、08-3014 及び 08-3046） 34
2.7.4.1.2.4.2 特殊条件下での長期投与試験（試験 08-3008、08-3038、BU-008-0005、08-3039 及び 08-3046B） 35
2.7.4.1.2.5 健康成人における第Ⅰ相薬物動態/薬力学試験 37
2.7.4.1.2.5.1 国内第Ⅰ相臨床試験（試験 D9421C00006） 37
2.7.4.1.2.5.2 外国臨床第Ⅰ相臨床試験（試験 08-3018） 37
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 38
2.7.4.1.3.1 国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001） 38
2.7.4.1.3.2 国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002） 40

2.7.4.1.3.3　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（試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027）　41
2.7.4.1.3.4　クローン病患者を対象とした外国の長期投与試験　44
2.7.4.1.3.4.1　長期寛解維持試験（試験 08-3003、08-3004、08-3014 及び 08-3046）　44
2.7.4.1.3.4.2　特殊条件下での長期投与試験（試験 08-3008、08-3038、BU-008-0005、08-3039 及び 08-3046B）　44
2.7.4.1.3.5　健康成人における臨床第Ⅰ相薬物動態/薬力学試験　47
2.7.4.1.3.5.1　国内第Ⅰ相臨床試験（試験 D9421C00006）　47
2.7.4.1.3.5.2　外国臨床第Ⅰ相臨床試験（試験 08-3018）　47
2.7.4.2　有害事象　47
2.7.4.2.1　有害事象の解析　47
2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象　54
2.7.4.2.1.1.1　国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）　54
2.7.4.2.1.1.1.1　有害事象の概略　54
2.7.4.2.1.1.1.2　有害事象の要約　55
2.7.4.2.1.1.1.3　糖質コルチコイド関連有害事象　57
2.7.4.2.1.1.1.4　重症度別有害事象　57
2.7.4.2.1.1.1.5　発現時期別有害事象　58
2.7.4.2.1.1.1.6　治験薬との因果関係のある有害事象　60
2.7.4.2.1.1.1.7　部分集団別の有害事象　63
2.7.4.2.1.1.2　国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）　69
2.7.4.2.1.1.2.1　有害事象の概略　69
2.7.4.2.1.1.2.2　有害事象の要約　70
2.7.4.2.1.1.2.3　糖質コルチコイド関連有害事象　72
2.7.4.2.1.1.2.4　重症度別有害事象　73
2.7.4.2.1.1.2.5　発現時期別有害事象　74
2.7.4.2.1.1.2.6　治験薬との因果関係のある有害事象　74
2.7.4.2.1.1.2.7　部分集団別の有害事象　75
2.7.4.2.1.1.3　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（試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027）　78
2.7.4.2.1.1.3.1　有害事象の概略　78
2.7.4.2.1.1.3.2　有害事象の要約　79
2.7.4.2.1.1.3.3　糖質コルチコイド関連有害事象　83
2.7.4.2.1.1.3.4　重症度別有害事象　84
2.7.4.2.1.1.3.5　発現時期別有害事象　86
2.7.4.2.1.1.3.6　有害事象の治験薬との因果関係　86
2.7.4.2.1.1.3.7　部分集団別の有害事象　86
2.7.4.2.1.1.4　クローン病患者を対象とした外国の長期投与試験　99
2.7.4.2.1.1.4.1　長期寛解維持試験（試験 08-3003、08-3004、08-3014 及び 08-3046）　99
2.7.4.2.1.1.4.2　特殊条件下での長期投与試験（試験 08-3008、08-3038、BU-008-0005、08-3039 及び 08-3046B）　103
2.7.4.2.1.1.5　比較的よく見られる有害事象の要約　109
2.7.4.2.1.2　死亡　111

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象 111
2.7.4.2.1.3.1　国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001） 111
2.7.4.2.1.3.2　国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002） 112
2.7.4.2.1.3.3　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（試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027） 113
2.7.4.2.1.3.4　クローン病患者を対象とした外国の長期投与試験 119
2.7.4.2.1.3.4.1　長期寛解維持試験（試験 08-3003、08-3004､08-3014 及び 08-3046）と試験 08-3008 119
2.7.4.2.1.3.4.2　特殊条件下での長期投与試験（試験 08-3038、BU-008-0005、08-3039 及び 08-3046B） 121
2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象 124
2.7.4.2.1.4.1　有害事象による中止例 124
2.7.4.2.1.4.1.1　国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001） 124
2.7.4.2.1.4.1.2　国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002） 125
2.7.4.2.1.4.1.3　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（試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027） 126
2.7.4.2.1.4.1.4　クローン病患者を対象とした外国の長期投与試験 131
2.7.4.2.1.4.2　副腎機能への影響 133
2.7.4.2.1.4.2.1　国内臨床試験 133
2.7.4.2.1.4.2.2　外国の臨床試験 138
2.7.4.2.1.4.3　血液学的パラメータ及び炎症マーカーに対する影響 145
2.7.4.2.1.4.4　骨代謝に対する影響 145
2.7.4.2.1.4.5　結論及び臨床上の意義 146
2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析 147
2.7.4.2.1.5.1　副腎皮質機能亢進症 152
2.7.4.2.1.5.1.1　背景 152
2.7.4.2.1.5.1.2　結果 152
2.7.4.2.1.5.1.3　結論 153
2.7.4.2.1.5.2　消化管粘膜の損傷及び消化管出血による症状 153
2.7.4.2.1.5.2.1　背景 153
2.7.4.2.1.5.2.2　結果 154
2.7.4.2.1.5.2.3　結論 154
2.7.4.2.1.5.3　感染、呼吸器系及び抵抗機構障害 154
2.7.4.2.1.5.3.1　背景 154
2.7.4.2.1.5.3.2　結果 154
2.7.4.2.1.5.3.3　結論 154
2.7.4.2.1.5.4　精神障害 154
2.7.4.2.1.5.4.1　背景 155
2.7.4.2.1.5.4.2　結果 155
2.7.4.2.1.5.4.3　結論 155
2.7.4.2.1.5.5　月経障害 156
2.7.4.2.1.5.5.1　背景 156
2.7.4.2.1.5.5.2　結果 156
2.7.4.2.1.5.5.3　結論 156
2.7.4.2.1.5.6　体液及び電解質障害 156
2.7.4.2.1.5.6.1　背景 156

2.7.4.2.1.5.6.2　結果 157
2.7.4.2.1.5.6.3　結論 157
2.7.4.2.1.5.7　高血圧 157
2.7.4.2.1.5.7.1　背景 157
2.7.4.2.1.5.7.2　結果 157
2.7.4.2.1.5.7.3　結論 158
2.7.4.2.1.5.8　副腎不全 158
2.7.4.2.1.5.8.1　背景 158
2.7.4.2.1.5.8.2　結果 158
2.7.4.2.1.5.8.3　結論 161
2.7.4.2.1.5.9　白内障 161
2.7.4.2.1.5.9.1　背景 162
2.7.4.2.1.5.9.2　結果 162
2.7.4.2.1.5.9.3　結論 163
2.7.4.2.1.5.10　高血糖 163
2.7.4.2.1.5.10.1　背景 163
2.7.4.2.1.5.10.2　結果 163
2.7.4.2.1.5.10.3　結論 163
2.7.4.2.1.5.11　骨粗鬆症及び骨折 164
2.7.4.2.1.5.11.1　背景 164
2.7.4.2.1.5.11.2　結果 164
2.7.4.2.1.5.11.3　結論 165
2.7.4.2.1.5.12　無菌性骨壊死 165
2.7.4.2.1.5.12.1　背景 166
2.7.4.2.1.5.12.2　結果 166
2.7.4.2.1.5.12.3　結論 167
2.7.4.2.1.5.13　血栓症及び動脈塞栓症 167
2.7.4.2.1.5.13.1　背景 167
2.7.4.2.1.5.13.2　結果 167
2.7.4.2.1.5.13.3　結論 167
2.7.4.2.1.5.14　器官別又は症候群別の有害事象の要約 168
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明 170
2.7.4.3　臨床検査値の評価 170
2.7.4.3.1　国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001） 170
2.7.4.3.1.1　臨床検査値のベースラインからの変動 170
2.7.4.3.1.2　有害事象として報告された臨床検査値異常 170
2.7.4.3.2　国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002） 171
2.7.4.3.2.1　臨床検査値のベースラインからの変動 171
2.7.4.3.2.2　個々の患者の変動 171
2.7.4.3.2.3　有害事象として報告された臨床検査値異常 173
2.7.4.3.3　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（試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027） 175
2.7.4.3.3.1　臨床検査値のベースラインからの変動 175
2.7.4.3.3.2　個々の患者の変動 176

2.7.4.3.3.3　個々の臨床的に重要な異常 177
2.7.4.3.3.4　有害事象として報告された臨床検査値異常 179
2.7.4.3.4　クローン病患者を対象とした外国の長期寛解維持試験（試験 08-3003、08-3004、08-3014 及び 08-3046）と試験 08-3008 180
2.7.4.3.4.1　臨床検査値のベースラインからの変動 180
2.7.4.3.4.2　個々の患者の変動 181
2.7.4.3.4.3　個々の臨床的に重要な異常 183
2.7.4.3.5　臨床検査値の要約 184
2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 185
2.7.4.4.1　国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001） 185
2.7.4.4.2　国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002） 185
2.7.4.4.3　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（試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027） 185
2.7.4.4.4　クローン病患者を対象とした外国の長期寛解維持試験（試験 08-3003、08-3004、08-3014 及び 08-3046）と試験 08-3008 186
2.7.4.4.5　バイタルサイン、身体的所見、及び安全性に関する他の観察項目の要約 186
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 186
2.7.4.5.1　内因性要因 186
2.7.4.5.1.1　高齢者 186
2.7.4.5.1.2　性別 196
2.7.4.5.1.2.1　安全性に関する性差 196
2.7.4.5.1.3　妊娠 197
2.7.4.5.1.4　肝機能障害患者 198
2.7.4.5.2　外因性要因 198
2.7.4.5.2.1　併用薬、併用療法 198
2.7.4.5.3　薬物相互作用 199
2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用 199
2.7.4.5.5　過量投与 199
2.7.4.5.6　薬物乱用 200
2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象 200
2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 200
2.7.4.6　市販後データ 200
2.7.4.6.1　国内製造販売後使用経験 200
2.7.4.6.2　外国製造販売後使用経験 200

表目次

表 1　活動期クローン病患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験の要約 （試験 D9423C00001）....14
表 2　活動期クローン病患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験の要約 （試験 D9421C00002）....15
表 3　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の要約（試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027）....15
表 4　クローン病患者を対象とした外国長期寛解維持試験の要約 （試験 08-3003、08-3004、08-3014 及び 08-3046）....17
表 5　特殊条件下での長期投与試験の要約（試験 08-3008、08-3038、BU-008-0005、08-3039 及び 08-3046B）....18
表 6　国内第Ⅲ相臨床試験の試験目的と試験方法の要約（試験 D9423C00001）....20
表 7　国内第Ⅲ相臨床試験における安全性評価項目と評価時期（試験 D9423C00001）....20
表 8　国内第Ⅱ相臨床試験の試験目的と試験方法の要約（試験 D9421C00002）....21
表 9　国内第Ⅱ相臨床試験における安全性評価項目と評価時期（試験 D9421C00002）....22
表 10　外国短期二重盲検試験の試験目的と試験方法の要約（試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027）....22
表 11　外国短期二重盲検試験における安全性評価項目と評価時期....24
表 12　外国の長期寛解維持試験における安全性評価項目と評価時期....25
表 13　試験 08-3008 における安全性評価項目と評価時期....26
表 14　試験 08-3038 における安全性評価項目と評価時期....27
表 15　試験 BU-008-0005 における安全性評価項目と評価時期....27
表 16　試験 08-3039 における安全性評価項目と評価時期....28
表 17　試験 08-3046B における安全性評価項目と評価時期....28
表 18　国内第Ⅰ相臨床試験、単回投与（試験 D9421C00006）における安全性評価項目と評価時期....29
表 19　国内第Ⅰ相臨床試験、反復投与（試験 D9421C00006）における安全性評価項目と評価時期....29
表 20　外国臨床第Ⅰ相臨床試験（試験 08-3018）における安全性評価項目と評価時期....30
表 21　外国短期二重盲検試験における患者の内訳....32
表 22　外国短期二重盲検試験における累積投与期間と投与期間の記述統計量....33
表 23　外国の長期投与試験における D9421-C と対照薬の安全性解析対象例....34
表 24　外国の長期寛解維持試験における症例の内訳....35
表 25　外国の長期寛解維持試験における曝露期間（試験 08-3003、08-3004、08-3014 及び 08-3046 の併合）....35
表 26　外国の特殊条件下での長期投与試験における症例の内訳....36
表 27　外国の特殊条件下での長期投与試験における曝露期間....37
表 28　国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）における患者の人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）....38

表 29　国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）における対象患者の人口統計学的及び他の基準値の特性（解析対象集団 FAS）.....41
表 30　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における対象患者の人口統計学的及び基準値の特性（試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027 の併合）.....42
表 31　外国の長期寛解維持試験における対象患者の人口統計学的特性（試験 08-3003、08-3004、08-3014 及び 08-3046 の併合）.....44
表 32　外国の特殊条件下での長期投与試験における対象患者の人口統計学的特性（試験別）.....46
表 33　国内外の D9421-C 臨床試験における有害事象の定義.....48
表 34　臨床試験で測定した臨床検査項目.....51
表 35　国内第Ⅲ相臨床試験における有害事象の概略（試験 D9423C00001、安全性解析対象集団）.....55
表 36　国内第Ⅲ相臨床試験における有害事象の器官別大分類（試験 D9423C00001、安全性解析対象集団）.....56
表 37　国内第Ⅲ相臨床試験における主な有害事象（試験 D9423C00001、安全性解析対象集団）.....57
表 38　国内第Ⅲ相臨床試験における重症度別有害事象（試験 D9423C00001、安全性解析対象集団）.....58
表 39　国内第Ⅲ相臨床試験における発現時期別有害事象（試験 D9423C00001、安全性解析対象集団）.....58
表 40　国内第Ⅲ相臨床試験における治験薬との因果関係のある有害事象*（試験 D9423C00001、安全性解析対象集団）.....61
表 41　国内第Ⅲ相臨床試験における男女別の有害事象（試験 D9423C00001、安全性解析対象集団）.....64
表 42　国内第Ⅲ相臨床試験における年齢層別有害事象（試験 D9423C00001、安全性解析対象集団）.....67
表 43　国内第Ⅱ相臨床試験における有害事象の概略（試験 D9421C00002、安全性解析対象集団）.....70
表 44　国内第Ⅱ相臨床試験における有害事象の器官別大分類（試験 D9421C00002、安全性解析対象集団）.....71
表 45　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）.....72
表 46　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（試験 D9421C00002、安全性解析対象集団）.....73
表 47　国内第Ⅱ相臨床試験における重症度別有害事象（試験 D9421C00002、安全性解析対象集団）.....73
表 48　国内第Ⅱ相臨床試験における発現時期別有害事象（試験 D9421C00002、安全性解析対象集団）.....74
表 49　国内第Ⅱ相臨床試験における治験薬との因果関係のある有害事象（試験 D9421C00002、安全性解析対象集団）.....74
表 50　国内第Ⅱ相臨床試験における男女別の有害事象、治験薬との因果関係のある有害事象、重篤な有害事象及び有害事象による中止例の頻度（試験 D9421C00002、安全性解析対象集団）.....76

表 51　国内第Ⅱ相臨床試験における男女別の主な有害事象（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）.....77
表 52　外国短期二重盲検試験における有害事象、死亡例、死亡以外の重篤な有害事象及び有害事象による中止例の概略（試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027）.....79
表 53　外国短期二重盲検試験における有害事象の器官別大分類（D9421-C のいずれかの用量において器官別大分類で発現頻度 10%超）（試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027）.....80
表 54　外国短期二重盲検試験における有害事象（D9421-C 9 mg/日群において基本語で発現頻度 2%以上）（試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027）.....81
表 55　チェックリストによる糖質コルチコイド関連有害事象発現頻度（試験 08-3001、08-3002、08-3013 及び 08-3025）.....84
表 56　外国短期二重盲検試験における重症度別有害事象（試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027）.....85
表 57　外国短期二重盲検試験における重度の有害事象（D9421-C 9 mg/日において基本語で発現頻度 2%以上）（試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027）.....86
表 58　外国短期二重盲検試験における男女別の有害事象、重篤な有害事象及び有害事象による中止例の頻度（試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027）.....87
表 59　外国短期二重盲検試験における男女別の有害事象（D9421-C 9 mg/日の男性又は女性において基本語で発現頻度 2%以上）（試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027）.....88
表 60　外国短期二重盲検試験における年齢層別（65 歳未満、65 歳以上）の有害事象、重篤な有害事象及び有害事象による中止例の頻度（試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027）.....93
表 61　外国短期二重盲検試験における年齢層別（65 歳未満、65 歳以上）の有害事象（D9421-C 9 mg/日のいずれかの年齢層において基本語で発現頻度 2%以上）（試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027）.....94
表 62　外国の長期寛解維持試験における有害事象、死亡例、死亡以外の重篤な有害事象、有害事象による中止例及び重度の有害事象の要約（試験 08-3003、08-3004、08-3014 及び 08-3046）.....99
表 63　外国の長期寛解維持試験における主な有害事象（D9421-C 6 mg/日群において基本語で発現頻度 5%以上）（試験 08-3003、08-3004、08-3014 及び 08-3046）.....100
表 64　外国の長期寛解維持試験における投与後発現した糖質コルチコイド関連有害事象の 7 事象（試験 08-3003、08-3004、08-3014 及び 08-3046）.....102
表 65　試験 08-3046 でチェックリストに追加された糖質コルチコイド関連有害事象の 4 事象（投与後発現）.....102

表 66　特殊条件下での長期投与試験における有害事象、死亡例、死亡以外の重篤な有害事象、有害事象による中止例及び重度の有害事象の要約（試験 08-3008、08-3038、BU-008-0005、08-3039 及び 08-3046B）.....104
表 67　試験 08-3008 における糖質コルチコイド関連有害事象（7 事象）.....107
表 68　試験 08-3038 における糖質コルチコイド関連有害事象の重症度の計の平均値の推移.....108
表 69　試験 08-3038 のプレドニゾロン投与中止期における糖質コルチコイド関連有害事象（11 事象）.....108
表 70　試験 08-3039 における投与開始後に発現した糖質コルチコイド関連有害事象.....109
表 71　国内第Ⅲ相臨床試験における重篤な有害事象の一覧表（試験 D9423C00001、安全性解析対象集団）.....112
表 72　国内第Ⅱ相臨床試験における重篤な有害事象の一覧表（試験 D9421C00002）.....112
表 73　外国短期二重盲検試験における死亡例以外の重篤な有害事象発現件数と発現例数（試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027）.....113
表 74　外国短期二重盲検試験における重篤な有害事象（試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027）.....114
表 75　外国短期二重盲検試験の投与中又は投与後に発現した重篤な有害事象の一覧表（試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027）.....115
表 76　長期寛解維持試験及び試験 08-3008 における重篤な有害事象.....120
表 77　試験 08-3038 における重篤な有害事象.....121
表 78　試験 BU-008-0005 における重篤な有害事象.....122
表 79　試験 08-3039 における重篤な有害事象.....123
表 80　試験 08-3046B における重篤な有害事象.....124
表 81　国内第Ⅲ相臨床試験における有害事象による中止例の一覧表（試験 D9423C00001、安全性解析対象集団）.....125
表 82　国内第Ⅱ相臨床試験における有害事象による中止例の一覧表（試験 D9421C00002、安全性解析対象集団）.....125
表 83　外国短期二重盲検試験における有害事象による中止例数（試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-30279）.....126
表 84　外国短期二重盲検試験における中止に至った有害事象（試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027）.....127
表 85　外国短期二重盲検試験における有害事象による中止例の一覧表（試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027）.....129
表 86　長期寛解維持試験及び試験 08-3008 における投与中止に至った有害事象.....131
表 87　朝の血漿中コルチゾール値が異常値（<150 nmol/L）であった患者の割合（試験 D9421C00002、安全性解析対象集団）.....137
表 88　外国短期二重盲検試験での性別及び 65 歳超の患者における視床下部－下垂体－副腎皮質系機能に対する D9421-C 及びプレドニゾロンの影響.....145

表 89　外国臨床試験での活動期クローン病患者における血清オステオカルシンに対する D9421-C 及びメチルプレドニゾロンの影響 146
表 90　クローン病患者を対象とした D9421-C 臨床試験における糖質コルチコイドと関連する可能性のある有害事象 150
表 91　チェックリストによる糖質コルチコイド関連有害事象 153
表 92　チェックリストで評価された精神症状の有害事象 155
表 93　D9421-C 製造販売後使用経験における副腎不全に関する有害事象報告例　（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点） 159
表 94　投与 8 週後の血漿中コルチゾール値が正常値 [a] であった患者の割合 160
表 95　投与 8 週後で副腎機能が正常 [a] であった患者の割合 161
表 96　D9421-C 製造販売後使用経験における白内障報告例（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点） 162
表 97　D9421-C 製造販売後使用経験における骨粗鬆症報告例（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点） 164
表 98　外国臨床試験における骨壊死発現例の詳細 166
表 99　D9421-C 製造販売後使用経験における骨壊死報告例（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点） 167
表 100　プラセボ投与群との比較で変動に相違がみられた臨床検査値　（試験 D9421C00002） 171
表 101　血液学的及び血液生化学検査値のシフトテーブル（ベースラインにおいて基準値[extended reference range]内で治療期最終測定時に基準値を超えた患者の割合）（試験 D9421C00002） 172
表 102　尿検査結果－定性－（試験 D9421C00002） 173
表 103　有害事象として報告された臨床検査値異常の患者での検査値の推移（試験 D9421C00002） 174
表 104　短期二重盲検試験においてプラセボと比較で注目すべき差（p<0.05）がみられた臨床検査値（併合） 175
表 105　臨床検査値のシフトテーブル（ベースラインから治療期最終測定時に悪化方向に基準値 [extended reference range] を超えた患者の割合 [%][b]） 176
表 106　各臨床検査値が投与後に悪化/規定以上の変動（TELC）を示した患者数と、D9421-C 9 mg/日とプラセボにおける TELC の患者の割合の比較 178
表 107　血清 K が投与後規定以上の低下（TELC）した患者数と、D9421-C 9 mg/日とプラセボにおけるその患者の割合の比較 179
表 108　有害事象として報告され、試験での既定の測定で確認された臨床検査値異常 179
表 109　長期寛解維持試験及び試験 08-3008 においてプラセボと比較で注目すべき差（p<0.05）がみられた臨床検査値（併合） 181
表 110　臨床検査値のシフトテーブル（ベースラインから治療期の最終測定時に悪化方向に基準値［extended reference range］を超えた患者の割合［%］[b]） 182
表 111　各臨床検査値が投与後に悪化/規定以上の変動（TELC）を示した患者数と、D9421-C 3 mg/日、6 mg/日とプラセボにおける TELC の患者の割合の比較 183

表 112　D9421-C 製造販売後使用経験における 65 歳以上の患者で発現した重篤な有害事象一覧表（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点）.....187
表 113　製造販売後使用経験で報告された胎児奇形（20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日現在）.....197
表 114　D9421-C の製造販売後使用経験における副作用報告件数の概要（20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日時点）.....200
表 115　D9421-C の製造販売後使用経験で報告された副作用の器官別報告件数 （20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点）.....201
表 116　D9421-C の製造販売後使用経験で報告された個々の副作用の報告件数 （20[redacted]年 [redacted]月 [redacted] 日時点、上位 20 事象）.....202

図目次

図 1　日本人健康男性被験者における D9421-C 1 日 9 mg、15 mg 及びプラセボ反復経口投与時の血漿中コルチゾール値（幾何平均）の推移（試験 D9421C00006）.....134
図 2　D9421-C 反復投与後の C-$AUC_{0\text{-}24h}$ を指標とした血漿中コルチゾール抑制と投与後 5 日目の AUC との関連性（対数目盛り）（試験 D9421C00006）.....135
図 3　D9421-C 反復投与後の C-$Ae_{0\text{-}24h}$ を指標とした尿中コルチゾール抑制と投与後 5 日目の AUC との関連性（対数目盛り）（試験 D9421C00006）.....136
図 4　朝の平均血漿中コルチゾール値の推移（試験 D9421C00002、安全性解析対象集団）.....137
図 5　D9421-C 3、9 及び 15 mg 1 日 1 回、4.5 mg 1 日 2 回、プレドニゾロン 20 mg 1 日 1 回並びにプラセボ 5 日間反復経口投与後の血漿中コルチゾール値（幾何平均）の推移（試験 08-3018）.....139
図 6　D9421-C 3、9 及び 15 mg 1 日 1 回、4.5 mg 1 日 2 回、プレドニゾロン 20 mg 1 日 1 回並びにプラセボ 5 日間反復経口投与後の C-$AUC_{0\text{-}24h}$ の幾何平均（試験 08-3018）.....139
図 7　D9421-C 1 日 1 回 3、9 及び 15 mg、4.5 mg 1 日 2 回並びにプラセボ 5 日間反復経口投与後の被験者ごとの尿中コルチゾール排泄量（0-24 時間）と幾何平均（試験 08-3018）.....141
図 8　D9421-C の用量別血漿中コルチゾール $AUC_{0\text{-}24h}$（幾何平均）と D9421-C 用量反応の対数回帰直線（試験 08-3018）.....142
図 9　D9421-C 又はプレドニゾロン投与患者における血漿中コルチゾール値の推移（試験 08-3013）.....143
図 10　健康被験者（男性：12 例、女性：12 例）における 5 日間反復経口投与後のプラセボに対する D9421-C 各用量及びプレドニゾロンの 24 時間平均血漿中コルチゾール値の比（試験 08-3018）.....144

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
AAED	Astra Adverse Event Dictionary：アストラ有害事象用語集
ACTH	Adrenocorticotropic Hormone：副腎皮質刺激ホルモン
ALP	Alikaline Phasphatase：アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine Aminotransferase：アラニン・アミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate Aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area Under the Plasma Concentration-Time Curve：血漿中濃度時間曲線下面積
BMI	Body Mass Index：肥満度指数
BUN	Blood Urea Nitrogen：血中尿素窒素
$C\text{-}Ae_{0\text{-}24h}$	Urinary Excretion of Free Cortisol during 24 hours：投与後 24 時間までの遊離コルチゾール尿中排泄量
$C\text{-}AUC_{0\text{-}24h}$	Area Under the Plasma Cortisol Concentration vs. Time Curve from Time Zero to 24 hours after Dosing Calculated by the Lineartrapezoidal Method：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
CDAI	Crohn's Disease Activity Index：クローン病活動性指数
CK	Creatine Kinase：クレアチンキナーゼ
CRP	C-Reactive Protein：C 反応性蛋白質
$C_{ss,max}$	Maximum Observed Plasma Concentration during a Dosing Interval at Steady State：定常状態における最高血漿中濃度
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
ESR	Erythrocyte Sedimentation Rate：赤血球沈降速度
GCS	Glucocorticosteroid：糖質コルチコイド
γ-GTP	γ-Glutamyl Transpeptidase： γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
ICH	International Conference on Harmonisation：日米 EU 医薬品規制調和国際会議
LDH	乳酸脱水素酵素、Lactate Dehydrogenase
LLT	Lowest Level Terms：下層語
LOCF	Last Observation Carried Forward
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：国際医薬用語集
TEAE	Treatment emergent adverse events：有害事象
TELC	Treatment emergent laboratory abnormalities/changes：投与後に生じた悪化／規定以上変動した臨床検査値

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価データを構成する臨床試験の概略

本臨床的安全性では、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）、外国短期二重盲検試験 5 試験（試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025、08-3027）並びに外国長期投与試験 9 試験（長期寛解維持試験 4 試験：08-3003、08-3004、08-3014、08-3046、及び特殊条件下での長期投与試験 5 試験：08-3008、08-3038、BU-008-0005、08-3039、08-3046B）の 3 つに分類して D9421-C の安全性について記載する。国内第 I 相臨床試験（試験 D9421C00006）及び外国第 I 相臨床試験（試験 08-3018）における D9421-C の副腎機能に対する影響に関する成績も記載する。

2.7.4.1.1.1.1 国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）

D9421-C の安全性を評価した日本人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）の要約を表 1に示す。

表 1　活動期クローン病患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験の要約（試験 D9423C00001）

試験番号/ (資料番号) 実施国・地域/ 施設数	試験デザイン	投与期間	治験薬/ 用量/ 投与法	安全性 評価例数 性別(男/女)	年齢(歳) (範囲)
D9423C00001/ （5.3.5.1.1） 日本/ 29 施設	無作為化、 実薬対照 並行群間、 二重盲検法	計 10 週間 投与 8 週後、 2 週間の漸減 期間	・D9421-C 9 mg/日（1 日 1 回） ・メサラジン 3 g/日（1 日 3 回）	計 112 例 56 (37/19) 56 (43/13)	 16-77 19-64

2.7.4.1.1.1.2 国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）

D9421-C の安全性を評価した日本人活動期クローン病患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）の要約を表 2に示す。

表 2　活動期クローン病患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験の要約
（試験 D9421C00002）

試験番号/ (資料番号) 実施国・地域/ 施設数	試験デザイン	投与期間	治験薬/ 用量/ 投与法	安全性 評価例数 性別(男/女)	年齢(歳) (範囲)
D9421C00002/ （5.3.5.1.2） 日本/ 21 施設	無作為化 プラセボ対照 3 群並行群間 二重盲検法	計 10 週間 投与 8 週後、 2 週間の漸減期間	・D9421-C 9 mg/日(1 日 1 回) ・D9421-C 15 mg/日(1 日 1 回) ・プラセボ(1 日 1 回)	計 77 例 26 (17/9) 25 (18/7) 26 (20/6)	 18-63 18-56 18-67

2.7.4.1.1.1.3　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（試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027）

D9421-C の安全性を評価した活動期クローン病患者対象の外国の短期二重盲検試験 5 試験の要約を表 3に示す。

表 3　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の要約
（試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027）

試験番号/ (資料番号) 実施国・地域/ 施設数	試験デザイン	投与期間	治験薬/ 用量/ 投与法	安全性 評価例数 性別(男/女)	年齢(歳) (範囲)
08-3001/ （5.3.5.1.3） カナダ/ 27 施設	無作為化 プラセボ対照 4 群並行群間 二重盲検法	計 10～12 週間 投与 8 週後、 2～4 週間の漸減期間	・D9421-C 3 mg/日(1 日 2 回) ・D9421-C 9 mg/日(1 日 2 回) ・D9421-C 15 mg/日(1 日 2 回) ・プラセボ(1 日 2 回)	計 258 例 67 (20/47) 61 (23/38) 64 (29/35) 66 (25/41)	 17-63 18-65 18-66 19-62
08-3002/ （5.3.5.1.4） ヨーロッパ/ 11 施設	無作為化 2 群並行群間 二重盲検法	計 10 週間 D9421-C は最終 2 週間を 6 mg/日に減量	・D9421-C 9 mg/日(1 日 1 回) ・ﾌﾟﾚﾄﾞﾆｿﾞﾛﾝ 40 mg/日→5 mg/日に漸減(1 日 1 回)	計 175 例 88 (30/58) 87 (37/50)	 18-67 18-85

表 3　　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の要約
（試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027）

試験番号/ (資料番号) 実施国・地域/ 施設数	試験デザイン	投与期間	治験薬/ 用量/ 投与法	安全性 評価例数 性別(男/女)	年齢(歳) (範囲)
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	無作為化 3 群並行群間 二重盲検法	計 12 週間 D9421-C は 8 週間後、2 週間を 6 mg/日、次の 2 週間を 3 mg/日に漸減	・D9421-C 9 mg/日(1 日 1 回) ・D9421-C 9 mg/日(1 日 2 回) ・ﾌﾟﾚﾄﾞﾆｿﾞﾛﾝ 40 mg/日→5 mg/日に漸減(1 日 1 回)	計 177 例 58 (21/37) 61 (28/33) 58 (23/35)	 17-71 20-71 19-70
08-3025 （5.3.5.1.6） 米国/ 27 施設	無作為化 プラセボ対照 3 群並行群間 二重盲検法	計 10 週間 D9421-C は最終 2 週間を 6 mg/日に減量	・D9421-C 9 mg/日(1 日 1 回) ・D9421-C 9 mg/日(1 日 2 回) ・プラセボ(1 日 2 回)	計 200 例 80（19/61） 79（35/44） 41（18/23）	 18-73 18-71 18-63
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	無作為化 2 群並行群間 二重盲検法	計 16 週間	・D9421-C 9 mg/日(1 日 1 回) ・ﾒｻﾗｼﾞﾝ 4 g/日(1 日 2 回)	計 181 例 93（30/63） 88（28/60）	 19-74 18-67

2.7.4.1.1.1.4　　クローン病患者を対象とした外国長期投与試験

(a)　　長期寛解維持試験（試験 08-3003、08-3004、08-3014 及び 08-3046）

長期寛解維持試験（試験 08-3003、08-3004、08-3014 及び 08-3046）はクローン病患者の症状コントロールの維持に対する D9421-C の有効性の評価を主要目的とした 52 週間投与のプラセボ対照二重盲検試験である。長期寛解維持試験の要約を表 4に示す。

対象患者は、直前の D9421-C とプレドニゾロン又はプラセボの比較臨床試験において寛解したクローン病患者である。組入れ基準、評価法、用量及び評価項目はいずれの長期寛解維持試験においてもほぼ同じである。これらの試験の結果は併合して評価した。

表 4　　クローン病患者を対象とした外国長期寛解維持試験の要約
（試験 08-3003、08-3004、08-3014 及び 08-3046）

試験番号/ (資料番号) 実施国・地域/ 施設数	試験 デザイン	投与期間	治験薬/ 用量/ 投与法	安全性 評価例数 性別（男/女）	年齢(歳) （範囲）
08-3003/ （該当なし*） カナダ/ 23 施設	無作為化 プラセボ対照 3 群並行群間 二重盲検法	12 ヵ月 （52 週間）	 ・D9421-C 6 mg/日(1 日 1 回) ・D9421-C 3 mg/日(1 日 1 回) ・プラセボ(1 日 1 回)	計 104 例 36（18/18） 33（10/23） 35（13/22）	 19-63 22-62 19-60
08-3004/ （該当なし*） ヨーロッパ/ 11 施設	無作為化 プラセボ対照 3 群並行群間 二重盲検法	12 ヵ月 （52 週間）	 ・D9421-C 6 mg/日(1 日 1 回) ・D9421-C 3 mg/日(1 日 1 回) ・プラセボ(1 日 1 回)	計 88 例 32（15/17） 30（10/20） 26（11/15）	 21-71 18-69 22-52
08-3014/ （該当なし*） ヨーロッパ、 オーストラリア/ 20 施設	無作為化 プラセボ対照 3 群並行群間 二重盲検法	12 ヵ月 （52 週間）	 ・D9421-C 6 mg/日(1 日 1 回) ・D9421-C 3 mg/日(1 日 1 回) プラセボ(1 日 1 回)	計 74 例 22（9/13） 25（14/12） 27（11/16）	 20-63 20-71 19-61
08-3046/ （該当なし*） 米国/ 22 施設	無作為化 プラセボ対照 2 群並行群間 二重盲検法	12 ヵ月 （52 週間）	 ・D9421-C 6 mg/日(1 日 1 回) ・プラセボ(1 日 1 回)	計 110 例 55（17/38） 55（24/31）	 18-73 18-72

*：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。

(b)　　特殊条件下での長期投与試験（試験 08-3008、08-3038、BU-008-0005、08-3039 及び 08-3046B）

長期投与試験の 4 試験（試験 08-3008、08-3038、BU-008-0005 及び 08-3039）はクローン病の特殊条件下での D9421-C の使用における検討であるため、それぞれ試験デザインは異なる。これら 4 試験と試験 08-3046 の非盲検継続投与試験である試験 08-3046B の計 5 試験は、特殊条件下での長期投与試験として、長期寛解維持試験とは別として取り扱う。

特殊条件下での長期投与試験 5 試験の要約を表 5に示す。

表 5　特殊条件下での長期投与試験の要約（試験 08-3008、08-3038、BU-008-0005、08-3039 及び 08-3046B）

試験番号/ (資料番号) 実施国･地域/ 施設数	試験対象 (試験目的)	試験 デザイン	投与 期間	治験薬/ 用量/ 投与法	安全性 評価例数 性別 (男/女)	年齢 (歳) (範囲)
08-3008/ （該当なし*） ヨーロッパ/ 13 施設	手術後のクローン病患者での再発防止	無作為化 プラセボ対照 2 群並行群間 二重盲検法	12 ヵ月 (52 週間)	･D9421-C 6 mg/日 ･プラセボ 1 日 1 回投与	計 129 例 63 (35/28) 66 (27/39)	 20-76 17-81
08-3038/ （該当なし*） ヨーロッパ、南アフリカ、イスラエル/ 24 施設	ﾌﾟﾚﾄﾞﾆｿﾞﾛﾝ依存クローン病患者	無作為化 プラセボ対照 2 群並行群間 二重盲検法	16～22 週 (組入れ時のﾌﾟﾚﾄﾞﾆｿﾞﾛﾝ用量による)	･D9421-C 6 mg/日 ･プラセボ ･ﾌﾟﾚﾄﾞﾆｿﾞﾛﾝ 10～30 mg/ 日 → 0 mg/ 日に漸減(1 日 1 回) 1 日 1 回投与	計 118 例 59 (28/31) 59 (20/39)	 19-71 18-70
BU-008-0005/ （該当なし*） ヨーロッパ/ 33 施設	クローン病患者の寛解の維持	二重盲検法 2 群並行群間 無作為化	12 ヵ月 (52 週間)	･D9421-C 可変用量 (3～9 mg/日) ･D9421-C 固定用量 (6 mg/日) 1 日 1 回投与	計 142 例 67 (28/39) 75 (28/47)	 21-74 18-76
08-3039/ （該当なし*） ヨーロッパ、イスラエル/ 35 施設	活動期及び寛解期クローン病患者における骨塩密度、骨代謝及び骨粗鬆症に対する影響	非盲検法 2 群並行群間 無作為化	2 年	･D9421-C 最高用量 9 mg/日 ･ﾌﾟﾚﾄﾞﾆｿﾞﾛﾝ最高用量 40 mg/日 1 日 1 回投与	計 272 例 138 (68/70) 134 (64/70)	 17-66 18-69
08-3046B （該当なし*） 米国/ 13 施設	長期投与試験で臨床的改善の維持が得られた患者での継続投与	非盲検法	最長 5 年	D9421-C 3～9 mg/日 1 日 1 回投与	計 29 例 29 (14/15)	 20-70

*：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。

2.7.4.1.1.1.5 健康成人における臨床第Ⅰ相薬物動態/薬力学試験

(a) 国内第Ⅰ相臨床試験（試験 D9421C00006）

日本人健康成人における第Ⅰ相臨床試験は、試験 D9421C00001 として、D9421-C を低用量から 3、9 及び 15 mg 単回投与をプラセボ対照の単盲検法により実施する計画であったが、9 mg 単回投与が終了した時点で、治験薬の有効成分ブデソニドがウシ等由来原料から合成されていることが判明したため、試験を中止して、新たにウシ等由来原料を含まないブデソニドを含有する D9421-C を用いて、プラセボ対照の単盲法により 9 及び 15 mg 単回投与の検討（試験 D9421C00006）を行った。両試験成績を併合して国内第Ⅰ相臨床試験（試験 D9421C00006）として、各用量の単回経口投与における血漿中及び尿中コルチゾールを含めた安全性をブデソニドの薬物動態とともに検討した。

引き続いて、日本人健康成人を対象として、単盲検法により 1 日 1 回 D9421-C 9 mg、15 mg 又はプラセボを 5 日間反復経口投与して、各用量の反復経口投与における血漿中及び尿中コルチゾールを含めた安全性をブデソニドの薬物動態とともに検討した。

(b) 外国臨床第Ⅰ相反復経口投与試験（試験 08-3018）

外国人健康成人を対象として、二重盲検、クロスオーバー法で D9421-C 3、9 及び 15 mg 1 日 1 回、D9421-C 4.5 mg 1 日 2 回、プレドニゾロン 20 mg 1 日 1 回、及びプラセボを 5 日間反復経口投与し、血漿中及び尿中コルチゾール並びに血清中オステオカルシン値に対する影響を検討した。

2.7.4.1.1.1.6 製造販売後使用経験

D9421-C は、外国では 1995 年から市販されている。製造販売後使用経験で報告された有害事象（もしくは副作用）については「2.7.4.6 市販後データ」に記載している。

2.7.4.1.1.2 試験デザインと安全性評価法

2.7.4.1.1.2.1 試験デザイン

(a) 国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）

本試験は活動期クローン病患者を対象とした多施設共同、無作為化、並行群間、実薬対照二重盲検試験であり、D9421-C の用法・用量は 9 mg 1 日 1 回投与、対照薬であるメサラジン錠の用法・用量は 1 g 1 日 3 回投与であった。

試験対象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し、クローン病活動性指数（Crohn’s Disease Activity Index、CDAI）スコアが 180 以上 400 以下の活動期クローン病患者とした。なお、治験組入れ前に治療を受けている場合は、試験期間中治療内容を固定することを条件に 1200 kcal/日以下の部分栄養療法、2.0 mg/kg/日以下のアザチオプリン、1.2 mg/kg/日以下の 6-メルカプトプリンの使用を可とした。

(i) 試験目的と試験方法

本試験の目的と試験方法（試験開始前のステロイド使用の規定、投与期間及び治療群）の要約を表 6に示す。

表 6 国内第Ⅲ相臨床試験の試験目的と試験方法の要約（試験 D9423C00001）

試験番号 (資料番号)	試験目的	試験開始前のステロイドのウォッシュアウト	投与期間	治療群
D9423C 00001 （5.3.5.1.1）	軽度から中等度の活動期クローン病患者に対して、D9421-C 9 mg を 1 日 1 回投与したときの有効性について投与 8 週後の寛解率をメサラジン 1 g 1 日 3 回投与と比較することによりの検討	無作為割付け前 14 日以降､避妊用ステロイドを除くステロイドの使用の禁止	10 週間 (8 週後から D9421-C は漸減)	･D9421-C 9 mg/日 (1 日 1 回) ･メサラジン 3 g/日 (1 日 3 回)

(ii) 安全性評価項目と評価時期の要約

国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）における安全性評価項目と評価時期を表 7に示す。治験薬投与開始前にベースライン CDAI スコアの算出に使用する 7 日間の「軟便又は下痢の回数」、「腹痛の程度」、「主観的な一般状態」を患者日誌につけるスクリーニング期間（1～2 週間）を設定し、患者の適格性を確認した。

表 7 国内第Ⅲ相臨床試験における安全性評価項目と評価時期（試験 D9423C00001）

	ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ (-2～-1 週)	割付け (0 週)	2 週	4 週	8 週	10 週
身体所見、体重	x	x	x	x	x	x
臨床検査	x	x	x	x	x	x
有害事象	◄					►
血圧、脈拍数、体温	x	x	x	x	x	x

x：検査、評価実施

(b)　国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）

本試験は活動期クローン病患者を対象とした多施設共同、無作為化、並行群間、プラセボ対照二重盲検試験であり、D9421-C の用法・用量は 9 mg 又は 15 mg の 1 日 1 回投与であった。

試験対象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し、CDAI スコアが 200 以上の活動期クローン病患者とした。なお、スルファサラジン、メサラジン又は部分栄養で治療中の患者も可とした。

(i)　試験目的と試験方法

本試験の目的と試験方法（試験開始前のステロイド使用の規定、投与期間及び治療群）の要約を表 8に示す。

表 8　国内第Ⅱ相臨床試験の試験目的と試験方法の要約（試験 D9421C00002）

試験番号 (資料番号)	試験目的	試験開始前の ステロイドのウォッシュアウト	投与期間	治療群
D9421C00002 （5.3.5.1.2）	活動期クローン病患者に対する D9421-C の 2 用量の有効性と安全性をプラセボを対照として検討	無作為割付け前 14 日以降､避妊用ステロイド、局所ステロイド（点鼻･点眼ステロイド、低力価ステロイド軟膏）を除くステロイドの使用の禁止	10 週間 (8 週後から D9421-C は漸減)	･D9421-C 9 mg/日 (1 日 1 回) ･D9421-C 15 mg/日 (1 日 1 回) ･プラセボ

(ii)　安全性評価項目と評価時期の要約

国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）における安全性評価項目と評価時期を表 9に示す。治験薬投与開始前にベースライン CDAI スコアの算出に使用する 7 日間の「軟便又は下痢の回数」、「腹痛の程度」、「主観的な一般状態」を患者日誌につけるスクリーニング期間（1～3 週間）を設定し、患者の適格性を確認した。

表 9　国内第Ⅱ相臨床試験における安全性評価項目と評価時期（試験 D9421C00002）

	ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ (-3～-1 週)	割付け (0 週)	2 週	4 週	8 週	10 週
身体所見、体重	x	x	x	x	x	x
臨床検査	x	x	x	x	x	x
12 誘導心電図	x					x
朝の血漿中ｺﾙﾁｿﾞｰﾙ濃度		x	x	x	x	x
ACTH 試験		x			x	
有害事象	◀	—	—	—	—	▶
脈拍数、血圧、体温	x	x	x	x	x	x

x：検査、評価実施

(c)　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（試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027）

活動期クローン病患者に対する D9421-C の有効性と安全性を検討する短期二重盲検試験 5 試験を外国で実施した。これらの試験は多施設共同、無作為化、並行群間、二重盲検試験であり、D9421-C の用法は 1 日 1 回又は 1 日 2 回投与であった。

試験対象は病変が回腸又は上行結腸に限局されたクローン病であることが試験開始前 6 ヵ月以内に確認された患者で、試験組入れ時に CDAI スコアが 200 以上の活動期クローン病患者であることとした。

(i)　試験目的と試験方法

外国短期二重盲検試験 5 試験の試験目的と試験方法（試験開始前のステロイド使用の規定、投与期間及び治療群）の要約を表 10に示す。いずれの試験においても試験開始 1 ないし 2 週前からステロイド薬の使用を禁止した。

表 10　外国短期二重盲検試験の試験目的と試験方法の要約（試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027）

試験番号 (資料番号)	試験目的	試験開始前のステロイドのウォッシュアウト	投与期間	治療群
08-3001/（5.3.5.1.3）	活動期クローン病患者に対する D9421-C の 3 用量の有効性と安全性をプラセボを対照として検討	スクリーニング前 14 日以降､経口又は直腸ステロイドの使用の禁止	10～12 週間 (規定用量で 8 週間､2～4 週間の漸減期)	･D9421-C 3 mg/日 (1 日 2 回) ･D9421-C 9 mg/日 (1 日 2 回) ･D9421-C 15 mg/日 (1 日 2 回) ･プラセボ

表 10　外国短期二重盲検試験の試験目的と試験方法の要約（試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027）

試験番号 (資料番号)	試験目的	試験開始前の ステロイドのウォッシュアウト	投与期間	治療群
08-3002/（5.3.5.1.4）	活動期クローン病患者における 1 日 D9421-C 9 mg とﾌﾟﾚﾄﾞﾆｿﾞﾛﾝ 40 mg (漸減)の有効性と安全性の検討	組入れ前 14 日以降､ステロイドの使用の禁止	10 週間 (8 週後から D9421-C は減量、2 週後からﾌﾟﾚﾄﾞﾆｿﾞﾛﾝは漸減)	･D9421-C 9 mg/日 (1 日 1 回) ･プレドニゾロン 40 mg/日 (1 日 1 回) 漸減
08-3013/（5.3.5.1.5）	活動期クローン病患者における D9421-C 9 mg の 1 日 1 回、4.5 mg 1 日 2 回とﾌﾟﾚﾄﾞﾆｿﾞﾛﾝ 40 mg (漸減)の有効性と安全性の検討	スクリーニング前 1 週間以内の経口/吸入/皮下/直腸/皮膚ステロイドの使用の禁止	12 週間 (D9421-C は 8 週後から減量､ﾌﾟﾚﾄﾞﾆｿﾞﾛﾝは 2 週後から漸減)	･D9421-C 9 mg/日 (1 日 1 回) ･D9421-C 9 mg/日 (1 日 2 回) ･プレドニゾロン 40 mg/日　(1 日 1 回) 漸減
08-3025（5.3.5.1.6）	活動期クローン病患者における D9421-C 9 mg の 1 日 1 回、4.5 mg 1 日 2 回の有効性と安全性をプラセボを対照として検討	スクリーニング前 14 日以内の経口/点鼻/吸入/非経口/直腸/その他局所ステロイドの使用の禁止	10 週間 (D9421-C は 8 週後から減量)	･D9421-C 9 mg/日 (1 日 1 回) ･D9421-C 9 mg/日 (1 日 2 回) ･プラセボ
08-3027（5.3.5.1.7）	活動期クローン病患者における D9421-C 9 mg の 1 日 1 回とメサラジン 2 g 1 日 2 回の有効性と安全性の検討	投与 14 日前以降、ステロイドの使用の禁止（避妊用ステロイド、エストロゲン点眼、低力価ステロイド軟膏は可）	16 週間	･D9421-C 9 mg/日 (1 日 1 回) ･メサラジン 4 g/日 (1 日 2 回)

(ii)　安全性評価項目と評価時期の要約

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の安全性評価項目と評価時期の要約を表 11に示す。試験 08-3001、08-3013 及び 08-3025 では、治験薬投与開始前の 1～2 週間にベースライン CDAI スコアの算出に使用する 7 日間の「軟便又は下痢の回数」、「腹痛」の程度、「general well-being」を患者日誌に記録し、次の受診日（Visit 2）から治験薬の投与を開始した。

試験 08-3002 及び 08-3027 においては、ベースライン CDAI スコアの算出のための患者日誌の記載は患者の記憶に基づき行われ、最初の受診日（Visit 1）から治験薬の投与を開始した。

表 11　　外国短期二重盲検試験における安全性評価項目と評価時期

	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ[a] (-1/0 週)	2 週	4 週	8 週	10 週[b]	12 週[c]	16 週[d]
身体所見 (08-3025)	x				x		
体重	x	x	x	x	x	x	x
臨床検査							
08-3001	x	x	x	x	x	x	
08-3002	x	x	x	x	x		
08-3013	x	x	x	x		x	
08-3025	x		x		x		
08-3027	x	x	x	x		x	x
朝の血漿中ｺﾙﾁｿﾞｰﾙ濃度							
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		
08-3027							
ACTH 試験							
08-3001	x			x	x	x	
08-3002							
08-3013	x			x			
08-3025	x			x			
08-3027							x
妊娠検査							
08-3001	x				x	x	
08-3002							
08-3013							
08-3025	x				x		
08-3027							
有害事象	x[f]	x	x	x	x	x	x
GCS 関連有害事象[e]	x	x	x	x	x	x	x
脈拍数・血圧							
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	x	x	x	x		x	

a：ベースライン値は試験 08-3001、08-3013 及び 08-3025 ではほとんどが-1 週（又は-2 週）で測定。試験 08-3002 及び 08-3027 では全てのベースライン値は 0 週に測定
b：試験 08-3013 及び 08-3027 では 10 週の受診はなし。
c：試験 08-3002 及び 08-3025 では 12 週の受診はなし。
d：16 週の測定、評価は試験 08-3027 でのみ実施
e：糖質コルチコイド（GCS）関連有害事象の評価は試験 08-3027 ではなし。

f : 治験薬投与前に患者が有していたベースラインでの徴候、症状をみるため、投与前に有害事象及び GCS 関連有害事象を評価した。　　x：検査、評価実施
引用元：安全性併合解析結果 [5.3.5.3.2], Table 7

(d)　クローン病患者を対象とした外国の長期投与試験

(i)　長期寛解維持試験（試験 08-3003、08-3004、08-3014 及び 08-3046）

長期寛解維持試験における安全性評価項目と評価時期の要約を表 12に示す。

表 12　外国の長期寛解維持試験における安全性評価項目と評価時期

	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ [a]	13 週	26 週	39 週	52 週
身体所見(08-3046 のみ)	x[b]				x
体重	x	x	x	x	x
臨床検査	x[a]	x	x	x	x
朝の血漿中ｺﾙﾁｿﾞｰﾙ濃度					
08-3003	x[b]	x	x	x	x
08-3004	x[b]	x	x	x	x
08-3014	x[b]	x	x	x	x
08-3046	x[b]	x			x
ACTH 試験					
08-3003	x[b]	x			
08-3004	x[b]	x			
08-3014		x			
08-3046		x			x
妊娠検査					
08-3003	x				
08-3004					
08-3014					
08-3046	x	x	x	x	x
有害事象	x[c]	x	x	x	x
GCS 関連有害事象	x[c]	x	x	x	x
脈拍数・血圧	x[a]	x	x	x	x

a :　ベースライン=Visit 1（投与前の受診）。ベースラインデータは先行試験の最終データ
b :　試験 08-3003 及び 08-3004 のみ。ベースラインデータは先行試験の最終データ
c :　治験薬投与前に患者が有していたベースラインでの徴候、症状をみるため、投与前に有害事象及び GCS 関連有害事象を評価した。

x：検査、評価実施

引用元：sNDA [5.3.5.3.5] M2.7.4, Table 9 改編

(ii)　特殊条件下での長期投与試験（試験 08-3008、08-3038、BU-008-0005、08-3039 及び 08-3046B）

試験 08-3008 は、手術後寛解したクローン病患者を対象として、D9421-C（6 mg/日）が再発を防止するか、又は再発までの期間を延長するかどうかを検討した 52 週間投与のプラセボ対照比較試験であった。

試験 08-3038 は、プレドニゾロン依存（プレドニゾロン投与量：10～30 mg/日）のクローン病患者の D9421-C（6 mg/日）への切り替えの可能性を検討する 16～22 週投与のプラセボ対照比較試験であった。対象患者は D9421-C 又はプラセボに無作為に割付けられ、プレドニゾロン又はプレドニゾンを組入れ時の用量に応じて、投与 4～10 週間で投与中止まで用量を漸減した。用量漸減期における有害事象はプレドニゾロン又はプレドニゾン投与による影響も考えられるのため、本資料ではプレドニゾロン又はプレドニゾン投与中止後の有害事象について記載する。

試験 BU-008-0005 は、クローン病の寛解維持についての D9421-C の可変用量（3～9 mg/日）と固定用量（6 mg/日）の効果を検討する 52 週間投与試験であった。

試験 08-3039 は、活動期及び寛解期クローン病における骨塩密度、骨代謝及び骨粗鬆症に対する D9421-C とプレドニゾロンの影響を検討する非盲検の 2 年間投与試験である。1 日最高用量は D9421-C を 9 mg、プレドニゾロンを 40 mg とした。両剤の用量は、治験担当医師の判断で、疾患の活動性に応じて増減し、活動性が低ければ用量を 0 mg に、必要があれば増量することとした。

試験 08-3046B は、試験 08-3046 の 52 週投与でクローン病の臨床的改善の維持が得られた患者を対象とした非盲検での継続投与試験である。D9421-C の 3～9 mg/日を最長 5 年間（又は、本剤が市販されるまで）投与した。

特殊条件下での長期投与試験 5 試験は試験デザイン又は投与期間が異なるため、試験ごとに、それぞれ評価項目と評価時期の要約を表 13～表 17に示す。

表 13　試験 08-3008 における安全性評価項目と評価時期

	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ[a]	13 週	26 週	39 週	52 週
体重	x	x	x	x	x
臨床検査	x	x	x	x	x
ACTH 試験	x	x			x
有害事象	x[b]	x	x	x	x
GCS 関連有害事象	x[b]	x	x	x	x
脈拍数・血圧	x	x	x	x	x

a：　ベースライン=Visit 1（投与前の受診）。試験 08-3008 では投与前に受診を 3 回実施。試験 08-3008 における visit 1～3 において、ベースラインに記載した評価項目について検査、評価を実施

b：　治験薬投与前に患者が有していたベースラインでの徴候、症状をみるため、投与前に有害事象及び GCS 関連有害事象を評価した。　　x：検査、評価実施

引用元：sNDA[5.3.5.3.5] M2.7.4, Table 9 改編

表 14　　試験 08-3038 における安全性評価項目と評価時期

	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ (0 週)	漸減期（プレドニゾロン投与量 0 まで 4 週毎）			プレドニゾロン投与なし	
		4 週	8 週	減量期最終（ﾌﾟﾚﾄﾞﾆｿﾞﾛﾝ最終投与 1 週後）	6 週	12 週
身体所見	x					x
体重	x	x	x	x	x	x
臨床検査	x			x		x
ACTH 試験	x					x
妊娠検査	x					x
有害事象	x[a]	x	x	x	x	x
GCS 関連有害事象	x[a]	x	x	x	x	x
脈拍数・血圧	x	x	x	x	x	x

a：　治験薬投与前に患者が有していたベースラインでの徴候、症状をみるため、投与前に有害事象及び糖質コルチコイド（GCS）関連有害事象を評価した。　　x：検査、評価実施

引用元：sNDA [5.3.5.3.5] M2.7.4, Table 4

表 15　　試験 BU-008-0005 における安全性評価項目と評価時期

	0 週	13 週	26 週	39 週	52 週	規定外
身体所見	x					
体重	x	x	x	x	x	x
臨床検査	x	x	x	x	x	x
有害事象		x	x	x	x	x
脈拍数・血圧	x					

x：検査、評価実施

引用元：sNDA [5.3.5.3.5] M2.7.4, Table 5

表 16　試験 08-3039 における安全性評価項目と評価時期

	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	1 ヵ月	3 ヵ月	6 ヵ月	12 ヵ月	18 ヵ月	24 ヵ月
身体所見	x						x
体重	x	x	x	x	x	x	x
臨床検査	x	x	x	x	x	x	x
ACTH 試験	x				x		x
妊娠検査	x						x
有害事象	x[a]	x	x	x	x	x	x
GCS 関連有害事象	x[a]	x	x	x	x	x	x
脈拍数・血圧	x	x	x	x	x	x	x
骨塩密度	x			x	x	x	x
胸郭及び腰椎 X 線	x						x
骨代謝マーカー	x			x	x	x	x

a：　治験薬投与前に患者が有していたベースラインでの徴候、症状をみるため、投与前に有害事象及び糖質コルチコイド（GCS）関連有害事象を評価した。　　x：検査、評価実施

引用元：sNDA [5.3.5.3.5] M2.7.4, Table 6

表 17　試験 08-3046B における安全性評価項目と評価時期

Visit No	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
年	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	4.5	5
身体所見	x										x
簡易身体所見(脈拍数、血圧、尿検査を含む)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
臨床検査	x		x		x		x		x		x
妊娠尿検査		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
有害事象	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

x：検査、評価実施

引用元：sNDA [5.3.5.3.5] M2.7.4, Table 7

(e)　健康成人における臨床第Ⅰ相薬物動態/薬力学試験

(i)　国内第Ⅰ相臨床試験（試験 D9421C00006）

国内第Ⅰ相臨床試験の単回投与パートは、試験 D9421C00001 で同一被験者に低用量から 2 用量（3 mg 及び 9 mg）又はプラセボを投与した後中止し、その後、試験 D9421C00006 で同様に 2 用量（9 mg 及び 15 mg）又はプラセボを投与した。本資料では両試験まとめて、試験 D9421C00006 と表示する。

各用量又はプラセボ単回投与時における安全性評価項目と評価時期を表 18に示す。

表 18　国内第Ⅰ相臨床試験、単回投与（試験 D9421C00006）における安全性評価項目と評価時期

	投与前	投与後									追跡
		1	2	3	4	6	9	12	24	36	
有害事象	◄	―	―	―	―	―	―	―	―	―	►
血圧･脈拍数･体温	x		x		x	x			x		x
12 誘導心電図	x		x		x	x			x		x
臨床検査	x								x		x
血漿中コルチゾール濃度	x								x		x
尿中コルチゾール(蓄尿)	►	◄	―	―	―	―	―	―	►		

a：　投与前日から 24 時間蓄尿、身体的検査：投与前、投与 3、6、9、24、48 時間後に実施

x：検査、評価実施

引き続いて実施した反復投与パート（試験 D9421C00006）における安全性評価項目と評価時期を表 19に示す。

表 19　国内第Ⅰ相臨床試験、反復投与（試験 D9421C00006）における安全性評価項目と評価時期

Visit No.	Visit 1 (事前検査)	Visit 2 （Day 1～6、9 mg or 15 mg 1 日 1 回投与）							Visit 3 (事後検査)
日		Day -1	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 12-14
治験薬投与（8:00）			x	x	x	x	x		
身体所見	x		x	x	x	x	x	x	x
12 誘導心電図	x		x		x		x	x	x
血圧、脈拍数、体温	x		x		x		x	x	x
臨床検査	x		x		x		x	x	x
血漿中コルチゾール [a]	x	x	x		x		x	x	x
尿中コルチゾール [b]		◄	►		◄	►	◄	►	
有害事象			◄	―	―	―	―	―	►

a：　Day -1～1 及び Day 5～6 で、8:00、11:00、14:00、17:00、20:00、23:00、2:00、5:00 及び 8:00 に測定、Day 3 は 8:00 のみ測定

b：　Day -1、Day 3 及び Day 5 に、8:00 から翌朝 8:00 まで 24 時間蓄尿

x：検査、評価実施

(ii) 外国臨床第Ⅰ相臨床試験（試験 08-3018）

外国臨床第Ⅰ相臨床試験（試験 08-3018）における安全性評価項目と評価時期を表 20に示す。クロスオーバー法で D9421-C 3、9 及び 15 mg 1 日 1 回、D9421-C 4.5 mg 1 日 2 回、プレドニゾロン 20 mg 1 日 1 回、及びプラセボを 5 日間反復経口投与した（Visit 2～7）。各 5 日間投与の間に 2 週間以上の wash-out 期間を設けた。

表 20 外国臨床第Ⅰ相臨床試験（試験 08-3018）における安全性評価項目と評価時期

	Visit 1	Vist 2-7 （投与後、時間)[a]										Visit 8
		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	
治験薬投与[a]		x				x				x		
身体的検査	x											x
臨床検査	x											x
血漿中ｺﾙﾁｿﾞｰﾙ濃度		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
血清中ｵｽﾃｵｶﾙｼﾝ値		x		x		x		x		x		
尿中ｺﾙﾁｿﾞｰﾙ[b]		←	—	—	—	→	←	—	—	→		
有害事象		←	—	—	—	—	—	—	—	—	→	x

a：Visit 2～7
b：12 時間区間蓄尿　　x：検査、評価実施

2.7.4.1.1.2.2 安全性データの収集法

本臨床的安全性の概要における安全性データは、有害事象、臨床検査値（ACTH 試験を含む）、バイタルサイン及び身体的所見から成り立っている。それぞれのデータの収集法は「第2.7.4.2.1 項(a) 有害事象の定義と安全性データの収集法」に記載している。

2.7.4.1.1.2.3 安全性データの併合

併用治療を含めた試験方法で国内第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間に異なる点がみられるため、それぞれの結果を併合はしないで、別々に提示する。外国臨床試験については、症例の内訳（中止例、中止理由、完了例）、人口統計学的及びその他の基準値、曝露期間、有害事象、糖質コルチコイド関連有害事象について、短期二重盲検試験 5 試験と長期寛解維持試験 4 試験をそれぞれ併合して検討した。特殊条件下での長期投与試験の 1 試験（試験 08-3008）は、試験デザインが長期寛解維持試験に類似しているため、重篤な有害事象、有害事象による中止例、並びに臨床検査値及びバイタルサインの変動について長期寛解維持試験に併合して検討した。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）

2.7.4.1.2.1.1 患者の内訳

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）における安全性解析対象例（治験薬を少なくとも 1 回以上服薬し、安全性に関する評価が行われた患者）は、D9421-C 9 mg 投与群及びメサラジン 3 g 投与群ともに 56 例であった。

中止例は計 17 例（15.2%）で、D9421-C 9 mg 投与群及びメサラジン 3 g 投与群で、それぞれ 6 例及び 11 例であった。

2.7.4.1.2.1.2 曝露期間

治験薬の平均投与期間は、D9421-C 9 mg 投与群及びメサラジン 3 g 投与群で、それぞれ 61.2 日及び 62.4 日であり、投与群間で同様であった。

2.7.4.1.2.2 国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）

2.7.4.1.2.2.1 患者の内訳

軽度から中等度の日本人活動期クローン病患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）における安全性解析対象例（治験薬を少なくとも 1 回以上服薬し、安全性に関する評価が行われた患者）は、D9421-C 15 mg 1 日 1 回投与群が 25 例、D9421-C 9 mg 1 日 1 回投与群が 26 例及びプラセボ投与群が 26 例であった。

中止例は計 14 例（18.2%）で、D9421-C 15 mg 1 日 1 回群、D9421-C 9 mg 1 日 1 回投与群及びプラセボ投与群で、それぞれ 4 例、6 例及び 4 例であった。

2.7.4.1.2.2.2 曝露期間

治験薬の平均投与期間は、D9421-C 15 mg 1 日 1 回投与群が 63.5 日、D9421-C 9 mg 1 日 1 回投与群が 63.1 日及びプラセボ投与群が 65.3 日であり、各投与群ともにほぼ同様であった。

2.7.4.1.2.3 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（試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027）

2.7.4.1.2.3.1 患者の内訳

活動期クローン病患者を対象とした短期二重盲検試験 5 試験における安全性解析対象例（治験薬を少なくとも 1 回以上服薬し、安全性に関する評価が行われた患者）の内訳を表 21に示す。

計 991 例中、D9421-C 投与例は 15 mg/日、9 mg/日及び 3 mg/日がそれぞれ、64 例、520 例及び 67 例であり、対照薬のプラセボ、プレドニゾロン及びメサラジン投与例はそれぞれ、107 例、145 例及び 88 例であった。

D9421-C 投与例 651 例のうち 488 例（75%）が試験期間を完了した。試験を完了した患者の割合が最も高かった用量群は 9 mg/日群で 81%の患者が完了した。プラセボ、プレドニゾロン 40 mg/日（漸減）及びメサラジン 4 g/日の各群における試験を完了した患者の割合はそれぞれ、52%、82%及び 57%であった。

計 278 例の中止例のうち、最も頻度の高かった中止理由（症例報告書に記載された中止理由から治験担当医師が選択した理由）は無効/増悪であり、計 195 例がこの理由により試験途中に中止となった。無効/増悪により中止した患者の割合が最も高かった群は、D9421-C 3 mg/日（45%）であり、プレドニゾロン 40 mg/日（漸減）群が最も低かった（11%）。D9421-C 15 mg/日群、D9421-C 9 mg/日群、プラセボ群及びメサラジン 4 g/日群の無効/増悪による中止した患者の割合はそれぞれ、28%、13%、37%及び 30%であった。

計 48 例が有害事象のため中止となった。各群における有害事象のため中止となった患者の割合は、プレドニゾロン 40 mg/日（漸減）群及び D9421-C 3 mg/日群の 3%からメサラジン群の 9%の範囲にあった。D9421-C 9 mg/日群では 520 例中 22 例（4%）が有害事象のため中止となった。

無効/増悪又は有害事象以外による中止例は計 35 例であった。無効/増悪又は有害事象以外により中止となった患者の割合は、D9421-C 投与群全体で 3%、また、D9421-C 9 mg/日群で 2%、プラセボ群で 5%、プレドニゾロン群で 4%、メサラジン群で 5%であった。

表 21　外国短期二重盲検試験における患者の内訳

		D9421-C 計		D9421-C 15 mg/日		D9421-C 9 mg/日		D9421-C 3 mg/日		プラセボ		ﾌﾟﾚﾄﾞﾆｿﾞﾛﾝ 40 mg/日 [b]		ﾒｻﾗｼﾞﾝ 4 g/日	
安全性解析対象例		651		64		520		67		107		145		88	
中止例		163	(25)	26	(41)	101	(19)	36	(54)	51	(48)	26	(18)	38	(43)
中止理由	有害事象	29	(4)	5	(8)	22	(4)	2	(3)	6	(6)	5	(3)	8	(9)
	無効/増悪	114	(18)	18	(28)	66	(13)	30	(45)	40	(37)	15	(10)	26	(30)
	その他 [a]	20	(3)	3	(5)	13	(3)	4	(6)	5	(5)	6	(4)	4	(5)
完了例		488	(75)	38	(59)	419	(81)	31	(46)	56	(52)	119	(82)	50	(57)

a：服薬不遵守、組入れ違反、同意撤回、追跡不能等　　(　)：%
b：漸減
引用元：安全性併合解析結果 [5.3.5.3.2], Table 16 改編

2.7.4.1.2.3.2　曝露期間

外国短期二重盲検試験 5 試験での計 991 例における累積投与期間別の例数と投与期間の記述統計量を各投与群別に表 22に示す。

各投与群で 57～88%の患者に各治験薬が 8 週間以上投与された。D9421-C 9 mg/日群では患者の 84%が 8 週間以上の投与を受けた。プラセボ群、プレドニゾロン群及びメサラジン群では、そ

れぞれ 57%、88%及び 69%の患者が 8 週間以上、各治験薬の投与を受けた。投与期間が 1 週未満の患者は各投与群においてわずか 3%未満であった。

D9421-C 9 mg/日群、プラセボ群及びプレドニゾロン群における投与期間の中央値はほぼ同じであった（68～72 日間）。これに対して、メサラジン群の投与期間の中央値は 110 日と長かったが、これはメサラジンとの比較試験の投与期間が 16 週間と他の試験（10～12 週間）に比べ長かったことによる。

D9421-C 9 mg/日群とメサラジン群の最長投与期間が、それぞれ 125 日及び 128 日と他の試験よりも長かったが、これも D9421-C 9 mg/日とメサラジンとの比較試験の投与期間が 16 週と長かったことによる。

表 22　外国短期二重盲検試験における累積投与期間と投与期間の記述統計量

	D9421-C				プラセボ (107 例)	プレドニゾロン 40 mg/日 [b] (145 例)	メサラジン 4 g/日 (88 例)
	計 (651 例)	15 mg/日 (64 例)	9 mg/日 (520 例)	3 mg/日 (67 例)			
累積投与期間							
≥ 1 週	641 (98)	63 (98)	512 (98)	66 (99)	105 (98)	145 (100)	85 (97)
≥ 2 週	628 (96)	61 (95)	505 (97)	62 (93)	98 (92)	144 (99)	81 (92)
≥ 4 週	596 (92)	54 (84)	486 (93)	56 (84)	81 (76)	134 (92)	72 (82)
≥ 6 週	546 (84)	45 (70)	460 (88)	41 (61)	66 (62)	132 (91)	67 (76)
≥8 週	522 (80)	44 (69)	439 (84)	39 (58)	61 (57)	128 (88)	61 (69)
記述統計量（日）							
平均値	69.2	55.5	73.4	49.9	50.4	69.2	80.9
標準偏差	26.3	22.2	25.5	22.5	24.4	17.9	42.1
中央値	71	69	72	58	68	71	110
範囲	0-125	5-82	0-125	0-77	6-78	11-103	0-128

a：投与期間は Visit 2（試験 08-3002 及び 08-3027 では Visit 1）からその試験での最終受診日までで計算した。
( )：%

引用元：安全性併合解析結果 5.3.5.3.2, Table 18

2.7.4.1.2.4　クローン病患者を対象とした外国の長期投与試験

長期寛解維持試験 4 試験及び特殊条件下での長期投与試験 5 試験における D9421-C と対照薬の安全性解析対象例数を試験ごとに表 23に要約する。

表 23　外国の長期投与試験における D9421-C と対照薬の安全性解析対象例

	試験番号	D9421-C				ﾌﾟﾚﾄﾞﾆｿﾞﾛﾝ ≤ 40 mg/日	プラセボ
		6 mg/日	3 mg/日	3～9 mg/日 可変用量	≤ 9 mg/日		
長期寛解	08-3003	36	33	-	-	-	35
維持試験 [a]	08-3004	32	30	-	-	-	26
	08-3014	22	25	-	-	-	27
	08-3046	55	-	-	-	-	55
長期寛解維持試験の計		145	88	-	-	-	143
特殊条件下	08-3008	63	-	-	-	-	66
試験	08-3038	59	-	-	-	-	59
	BU-008-0005	75	-	67	-	-	-
	08-3039	-	-	-	138	134	-
	08-3046B	-	-	29	-	-	-
特殊条件下試験の計		197	-	96	138	134	125
合計		342	88	96	138	134	268

a：　長期寛解維持試験における 4 例（試験 08-3003：症例番号 DL*、試験 08-3004：症例番号 DM* 及び DN*、試験 08-3014：症例番号 DO*）は初回受診後、追跡不能で安全性情報が得られなかったため、本資料での評価から除外している。

引用元：sNDA [5.3.5.3.5] M2.7.4, Table 8

なお、治験担当医師が症例報告書に 2 種以上の中止理由を記載し、中止理由のひとつに有害事象を挙げている場合は、有害事象による中止として取り扱った。

2.7.4.1.2.4.1　長期寛解維持試験（試験 08-3003、08-3004、08-3014 及び 08-3046）

(a)　患者の内訳

長期寛解維持試験における安全性解析対象例の内訳を表 24に示す。D9421-C 3 mg/日又は 6 mg/日が投与された 233 例中 93 例（40%）が 52 週間の投与期間を完了した。プラセボ群では、52 週間の投与期間を完了した患者は 143 例中 48 例（34%）であった。有害事象による中止例の割合は、D9421-C 3 mg/日投与例で 5%、6 mg/日投与例で 8%であり、プラセボ投与例では 10%であった。

表 24　外国の長期寛解維持試験における症例の内訳

		D9421-C						プラセボ	
		計		3 mg/日		6 mg/日			
安全性解析対象例		233		88		145		143	
中止例		140	(60)	56	(64)	84	(58)	95	(66)
中止理由	有害事象	16	(7)	4	(5)	12	(8)	15	(10)
	無効/増悪	110	(47)	50[b]	(57)	60	(41)	76[d]	(53)
	その他[a]	14	(6)	2	(2)	12	(8)	4[c]	(3)
完了例		93	(40)	32	(36)	61	(42)	48	(34)

a：組入れ違反、同意撤回、追跡不能等
b：2 例（試験 08-3004：症例番号 DM*、試験 3014：症例番号 DO*）は初回受診後、追跡不能で安全性情報が得られなかったため、本資料での評価から除外している。
c：試験 08-3004 の症例番号 DN* は安全性情報が得られなかったため、本資料での評価から除外している。
d：試験 08-3003 の症例番号 DL* は安全性情報が得られなかったため、本資料での評価から除外している。

(　)：%

引用元：sNDA [5.3.5.3.5] M2.7.4, Table 9

(b)　曝露期間

長期寛解維持試験 4 試験を併合した D9421-C 3 mg/日、6 mg/日及びプラセボ投与群のそれぞれの曝露期間を表 25に示す。

D9421-C 6 mg/日投与群の投与期間が平均値及び中央値においても、D9421-C 3 mg/日投与群及びプラセボ投与群に比較して長かった。

表 25　外国の長期寛解維持試験における曝露期間（試験 08-3003、08-3004、08-3014 及び 08-3046 の併合）

	D9421-C		プラセボ
	3 mg/日	6 mg/日	
安全性解析対象例	88	145	143
平均曝露期間（日）	207	231	182
曝露期間中央値（日）	176	271	131
曝露期間の範囲（日）	6～400	5～440	4～391

引用元：sNDA [5.3.5.3.5] M2.7.4, Table 10

2.7.4.1.2.4.2　特殊条件下での長期投与試験（試験 08-3008、08-3038、BU-008-0005、08-3039 及び 08-3046B）

(a)　症例の内訳

特殊条件下での長期投与試験における症例の内訳を試験ごとに表 26に示す。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

試験 08-3008 における投与 52 週の完了例の割合は、D9421-C 6 mg/日群で 63%、プラセボ群で 73%であった。有害事象による中止例は両群ともに 5 例（8%）であった。

試験 08-3038 では、長期寛解維持試験と異なり D9421-C 6 mg/日群とプラセボ群間に無効による中止例及び完了例の割合の差が大きかった（無効：22% vs. 54%、完了例：64% vs. 39%）。増悪以外の有害事象による中止例は D9421-C 6 mg/日群で 7%、プラセボ群で 3%であった。

試験 BU-008-0005 において、可変用量群の 17 例（25%）が他治療を要するクローン病の合併症のため、中止となった。また、他の有害事象により固定用量で 3 例（4%）、可変用量群で 9 例（13%）が中止となった。固定用量群及び可変用量群でともに、52%の患者が 52 週の投与期間を完了した。

試験 08-3039 では、D9421-C 群で 30%、プレドニゾロン群で 26%の患者が増悪による症状と判断された有害事象のため中止となった。他の有害事象による中止例は D9421-C 群で 5%、プレドニゾロン群で 1%であった。D9421-C 群で 48%、プレドニゾロン群で 52%の患者が 2 年の投与期間を完了した。

試験 08-3046B では、4 例（14%）が有害事象のため中止となった。29 例中 11 例（38%）が D9421-C の 5 年の継続投与期間を完了又は製造販売後まで継続投与された。

表 26　　外国の特殊条件下での長期投与試験における症例の内訳

		08-3008				08-3038				BU-008-0005				08-3039				08-3046B	
		D9421-C 6 mg/日		プラセボ		D9421-C 6 mg/日		プラセボ		D9421-C 6 mg/日 固定用量		D9421-C 3-9 mg/日 可変用量		D9421-C ≤9 mg/日		ﾌﾟﾚﾄﾞﾆｿﾞﾛﾝ ≤40 mg/日		D9421-C 3-9 mg/日	
安全性解析対象例		63		66		59		59		75		67		138		134		29	
中止例		23	(37)	18	(27)	21	(36)	36	(61)	36	(48)	32	(48)	72	(52)	64	(48)	18	(62)
中止理由	有害事象	5	(8)	5	(8)	4	(7)	2	(3)	3	(4)	9	(13)	7	(5)	2	(1)	4	(14)
	無効/増悪	14	(22)	10	(15)	13	(22)	32	(54)	25	(33)	17	(25)	42	(30)	35	(26)	6	(21)
	その他	4	(6)	3	(5)	4	(7)	2	(3)	8	(11)	6	(9)	23	(17)	27	(20)	8	(28)
完了例		40	(63)	48	(73)	38	(64)	23	(39)	39	(52)	35	(52)	66	(48)	70	(52)	11	(38)

(　)：%

(b)　　曝露期間

各臨床試験における D9421-C 及び対照薬の暴露期間を表 27に示す。D9421-C の最長投与期間は試験 08-3046B の 1674 日であった。

表 27　外国の特殊条件下での長期投与試験における曝露期間

	08-3008		08-3038		BU-008-0005		08-3039		08-3046B
投与期間	52 週		16～22 週		52 週		2 年		最長 5 年
投与群	D9421-C 6 mg/日	プラセボ	D9421-C 6 mg/日	プラセボ	D9421-C 6 mg/日 固定用量	D9421-C 3-9 mg/日 可変用量	D9421-C ≤9 mg/日	ﾌﾟﾚﾄﾞﾆｿﾞﾛﾝ ≤40 mg/日	D9421-C 3-9 mg/日
安全性解析対象例	63	66	59	59	75	67	138	134	29
平均暴露期間（日）	287	304	102	84	251	260	483	522	869
暴露期間中央値（日）	363	360	113	85	NA	NA	669	711	782
暴露期間の範囲（日）	26-386	14-392	2-165	8-145	0-427	10-432	0-815	0-854	83-1674

NA=Not Available
引用元：sNDA [5.3.5.3.5] M2.7.4, Table 11. 12, 13, 14 and 15 改編

2.7.4.1.2.5　健康成人における第Ⅰ相薬物動態/薬力学試験

2.7.4.1.2.5.1　国内第Ⅰ相臨床試験（試験 D9421C00006）

試験 D9421C00006 は試験 D9421C00001（D9421-C 3 mg 及び 9 mg 単回投与で中止）の再試験であり、両試験成績を併合して評価した。

単回口投与パートにおける D9421-C 3 mg、9 mg、15 mg 及びプラセボ投与例は、それぞれ 7 例、13 例、7 例及び 6 例であった。試験 D9421C00001 において D9421-C 3 mg 投与例の 1 例が有害事象のため中止となり、次のステップ（9 mg 投与）に入らなかった。

反復経口投与パートにおける D9421-C 9、15 mg 1 日 1 回及びプラセボ投与例は、それぞれ 7 例、7 例及び 6 例であり、中止例はなかった。

2.7.4.1.2.5.2　外国臨床第Ⅰ相臨床試験（試験 08-3018）

試験 08-3018 では、6 つの投与レジメン（D9421-C 3 mg 1 日 1 回、9 mg 1 日 1 回、15 mg 1 日 1 回、4.5 mg 1 日 2 回、プレドニゾロン 20 mg 1 日 1 回及びプラセボ）が各 5 日間投与された。各投与期の間には 2 週間以上のウォッシュアウト期間を設けた。24 例が試験 08-3018 に組入れられ、全例に治験薬が投与された。うち、2 例が有害事象のため投与中止となった結果、D9421-C 9 mg 及び 15 mg 1 日 1 回、並びに D9421-C 4.5 mg 1 日 2 回投与例は各 23 例となった。D9421-C 3 mg 1 日 1 回、プレドニゾロン 20 mg 1 日 1 回及びプラセボ投与例は各 24 例であった。

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）

国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）における FAS（安全性解析対象集団と同じ）の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 28に示す。人口統計学的及びその他の基準値の特性は両群で類似していた。

軽 112 例の患者の平均年齢は 36.9 歳であり、ほとんどの患者（104 例［92.9%］）が肥満度指数（Body-Mass Index, BMI）25 kg/m^2 未満であった。男性患者（80 例［71.4%］）が女性患者（32 例［28.6%］）に比べて多かった。罹病期間の中央値は 6.5 年（範囲：0～40.7 年）であった。CDAI スコア及び Inflammatory Bowel Disease Questionnaire （IBDQ）トータルスコアの平均値はそれぞれ、259.1 及び 154.5 であった。患者の大半（87 例［77.7%］）が CDAI スコア 300 未満であった。48 例（42.9%）の患者がベースライン時に食事療法又は免疫抑制療法を受けていなかった。

表 28 国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）における患者の人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

		D9421-C 9 mg 群（56 例）	メサラジン 3 g 群（56 例）	計（112 例）
年齢（歳）	例数	56	56	112
	平均値	38.1	35.8	36.9
	標準偏差	13.43	10.71	12.15
	中央値	35.5	34.0	34.5
	最小	16	19	16
	最大	77	64	77
性別・例（%）	男性	37 (66.1)	43 (76.8)	80 (71.4)
	女性	19 (33.9)	13 (23.2)	32 (28.6)
	計	56 (100.0)	56 (100.0)	112 (100.0)
身長（cm）	例数	56	56	112
	平均値	164.7	166.9	165.8
	標準偏差	8.72	8.26	8.52
	中央値	165.0	167.5	166.0
	最小	142	150	142
	最大	182	185	185

表 28　国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）における患者の人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

		D9421-C 9 mg 群（56 例）	メサラジン 3 g 群（56 例）	計（112 例）
体重（cm）	例数	56	56	112
	平均値	57.3	58.2	57.8
	標準偏差	12.49	9.58	11.09
	中央値	56.0	57.4	56.4
	最小	37.1	42.4	37.1
	最大	109.4	84.6	109.4
BMI（kg/m^2）	例数	56	56	112
	平均値	21.0	21.0	21.0
	標準偏差	3.22	3.50	3.35
	中央値	20.1	20.9	20.5
	最小	15	14	14
	最大	33	36	36
BMI 層別・例（%）	25 kg/m^2 未満	52 (92.9)	52 (92.9)	104 (92.9)
	25 kg/m^2 以上	4 (7.1)	4 (7.1)	8 (7.1)
罹病期間（年）	例数	56	56	112
	平均値	8.6	7.8	8.2
	標準偏差	8.94	7.31	8.14
	中央値	6.3	6.7	6.5
	最小	0	0	0
	最大	40.7	34.9	40.7
CDAI スコア	例数	56	56	112
	平均値	254.9	263.3	259.1
	標準偏差	54.87	69.13	62.27
	中央値	251.0	248.0	249.0
	最小	181	180	180
	最大	397	398	398

表 28　国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）における患者の人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

		D9421-C 9 mg 群（56 例）	メサラジン 3 g 群（56 例）	計（112 例）
IBDQ スコア	例数	56	56	112
	平均値	154.7	154.3	154.5
	標準偏差	27.75	27.97	27.73
	中央値	159.0	158.5	159.0
	最小	95	85	85
	最大	207	196	207
併用療法・例（%）	なし	22 (39.3)	26 (46.4)	48 (42.9)
	栄養療法のみ	20 (35.7)	16 (28.6)	36 (32.1)
	免疫抑制療法のみ	8 (14.3)	3 (5.4)	11 (9.8)
	栄養療法及び免疫抑制療法	6 (10.7)	11 (19.6)	17 (15.2)
病変部位・例（%）	複数部位	28 (50.0)	21 (37.5)	49 (43.8)
	上行結腸のみ	6 (10.7)	3 (5.4)	9 (8.0)
	回腸のみ	22 (39.3)	32 (57.1)	54 (48.2)

引用元：CSR D9423C00001 Table 12、Table 13 改編

2.7.4.1.3.2　国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）

国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）における FAS（安全性解析集団と同じ）の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 29に示す。計 77 例の平均年齢は 36.5 歳、男性が約 70%を占め、平均罹病期間は 4.9 年であった。ほとんどの患者は栄養療法又はメサラジンによる治療を受けていて、それらの治療によっても平均 CDAI スコアが約 260（範囲：200～450）の軽症から中等症の活動期クローン病患者であった。各投与群の対象患者の人口統計学的特性及び他の基準値の特性は類似していた。

表 29　国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）における対象患者の人口統計学的及び他の基準値の特性（解析対象集団 FAS）

		D9421-C 15 mg 1 日 1 回群（25 例）		D9421-C 9 mg 1 日 1 回群（26 例）		プラセボ群（26 例）	
性別	男性	18	(72.0%)	17	(65.4%)	20	(76.9%)
	女性	7	(28.0%)	9	(34.6%)	6	(23.1%)
年齢（歳）	平均値（範囲）	35.4	(18-56)	37.7	(18-63)	36.4	(18-57)
体重（kg）	平均値（範囲）	56.5	(40-74)	52.7	(34-79)	54.9	(41-77)
身長（cm）	平均値（範囲）	166.6	(139-184)	165.3	(145-182)	168.9	(154-182)
BMI (kg/m^2)	平均値（範囲）	20.35	(16.7-25.9)	19.12	(15.4-24.5)	19.20	(15.8-24.4)
CDAI スコア	平均値（範囲）	258.2	(200-407)	270.8	(202-450)	263.7	(201-360)
罹病期間(年)	平均値（範囲）	4.553	(0.12-20.78)	4.983	(0.04-16.36)	5.212	(0.04-20.08)
病変部位	回腸	15	(60.0%)	17	(65.4%)	14	(53.8%)
	結腸を含む	10	(40.0%)	9	(34.6%)	12	(46.2%)
クローン病治療療法の併用	なし	0	(0.0%)	1	(3.8%)	3	(11.5%)
	あり	25	(100.0%)	25	(96.2%)	23	(88.5%)
	栄養療法	1	(4.0%)	1	(3.8%)	2	(7.7%)
	ﾒｻﾗｼﾞﾝ	9	(36.0%)	2	(7.7%)	4	(15.4%)
	栄養療法+ﾒｻﾗｼﾞﾝ	15	(60.0%)	22	(84.6%)	17	(65.4%)

引用元：CSR D9421C00002 Table 18、Table 19 改編

2.7.4.1.3.3　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（試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027）

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 5 試験における D9421-C 及び対照薬（プラセボ、プレドニゾロン、メサラジン）の安全性解析対象例 991 例について、D9421-C の 1 日用量群、対照薬ごとに併合した人口統計学的及び基準値の特性の要約を表 30に示す。

各群における年齢の中央値は 30～35.5 歳であり、各群ともに 95%以上の患者が 19～64 歳の範囲にあり、年齢に関して各群ともに類似していた。人種は白人の割合がメサラジン群で 91%であった他は、いずれの群ともに白人が 95%以上を占めた。体重及び身長は中央値で各群ともにそれぞれ、59.5～66.9 kg、166.5～170 cm の範囲にあり、各群でほぼ類似していた。性別では、各群ともに女性の占める割合が高かった。試験への組入れ時の CDAI スコアの中央値は、プラセボ群の 267 から D9421-C 15 mg 群の 279 の範囲にあった。クローン病の罹病期間（中央値）は、各群で 4.6～6.9 年であり、また、腸管切除歴のない患者の割合は、プラセボ群の 48%を除いて、全ての群で 50%以上であった。なお、対象患者は原則、栄養療法、メサラジン又はスルファサラジンによる治療を受けていない患者であった。

以上のように、D9421-C の各 1 日用量群及び対照薬の人口統計学的及び基準値の特性は類似していた。

表 30　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における対象患者の人口統計学的及び基準値の特性（試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027 の併合）

		D9421-C				プラセボ	ﾌﾟﾚﾄﾞﾆｿﾞﾛﾝ 40 mg/日 (漸減)	メサラジン 4 g/日
		計	15 mg/日	9 mg/日	3 mg/日			
安全性解析対象例		651	64	520	67	107	145	88
年齢（歳）	平均（標準偏差）	36.4 (12.2)	32.2 (10.1)	37.3 (12.5)	32.9 (10.6)	35.3 (11.5)	36.4 (13.1)	34.2 (11.1)
	中央値	34	31	35.5	30	32	34	31.5
	範囲	17-74	18-66	17-74	17-63	18-63	18-85	18-67
・例数(%)	≤18	13 (2%)	2 (3%)	10 (2%)	1 (1%)	2 (2%)	1 (1%)	1 (1%)
	19～64	621 (95%)	61 (95%)	494 (95%)	66 (99%)	105 (98%)	139 (96%)	86 (98%)
	≥65	17 (3%)	1 (2%)	16 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (3%)	1 (1%)
性別・例数	男性	235 (36%)	29 (45%)	186 (36%)	20 (30%)	43 (40%)	60 (41%)	28 (32%)
(%)	女性	416 (64%)	35 (55%)	334 (64%)	47 (70%)	64 (60%)	85 (59%)	60 (68%)
人種・例数	白人	631 (97%)	64 (100%)	500 (96%)	67 (100%)	106 (99%)	144 (99%)	80 (91%)
(%)	黒人	4 (1%)	0 (0%)	4 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	1 (1%)	0 (0%)
	東洋人	3 (0%)	0 (0%)	3 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	その他	13 (2%)	0 (0%)	13 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	8 (9%)
体重（kg）	平均（標準偏差）	65.5 (14.7)	67 (15.0)	65.2 (14.8)	66.1 (14.2)	68.3 (18.3)	62.7 (13.3)	62.5 (11.9)
	中央値	63	62.9	63	63.4	66.9	60.8	59.5
	範囲	35-135.2	41.7-102.3	35-135.2	35.5-103	40-137.4	37.5-113	39.4-96.5
身長（cm）	平均（標準偏差）	168.6 (9.4)	168.5 (10.4)	168.6 (9.4)	169.3 (8.5)	169.0 (9.4)	168.9 (9.1)	166.3 (9.8)
	中央値	168	166.5	168	169	170	168	166.5
	範囲	147-203	150-196	147-203	155-188	148-188	152-193	148-194
組入れ時	平均（標準偏差）	280.7 (62.9)	285.4 (55.8)	278.5 (62.8)	293.0 (69.1)	281.2 (67.8)	279.7 (55.6)	283 (57.0)
CDAI スコア	中央値	270	279	269	275	267	272	276.5
	範囲	107-518	203-427	107-497	189-518	119-479	196-479	193-394
罹病期間（	平均（標準偏差）	8.5 (7.8)	6.7 (5.8)	8.9 (8.2)	7.1(6.2)	8.8 (8.0)	7.1 (6.1)	6.2 (5.9)
年）	中央値	6.3	6.1	6.4	5.3	6.9	5.4	4.6
	範囲	0.0-39.8	0.1-24.5	0.0-39.8	0.0-26.0	0-36.3	0.0-27.3	0.0-23.6

表 30　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における対象患者の人口統計学的及び基準値の特性（試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027 の併合）

		D9421-C				プラセボ	ﾌﾟﾚﾄﾞﾆｿﾞﾛﾝ 40 mg/日 (漸減)	メサラジン 4 g/日
		計	15 mg/日	9 mg/日	3 mg/日			
安全性解析対象例		651	64	520	67	107	145	88
今回の発症期間（月）	平均（標準偏差）	5.6 (15.2)	5.0 (6.4)	5.9 (16.7)	3.5 (5.7)	4.6 (6.8)	7.1 (18.8)	4.0 (7.3)
	中央値	2.1	2.7	2.0	1.9	2.2	1.4	2.1
	範囲	0-273.1	0-33.7	0-273.1	0.1-34.9	0-38.3	0-176.9	0-52.3
腸管切除歴	あり	299 (46%)	30 (47%)	244 (47%)	25 (37%)	56 (52%)	66 (45%)	37 (42%)
・例数(%)	なし	352 (54%)	34 (53%)	276 (53%)	42 (63%)	51 (48%)	80 (55%)	52 (58%)

引用元：安全性併合解析結果 [5.3.5.3.2], Table 17

2.7.4.1.3.4 クローン病患者を対象とした外国の長期投与試験

2.7.4.1.3.4.1 長期寛解維持試験（試験 08-3003、08-3004、08-3014 及び 08-3046）

長期寛解維持試験 4 試験における D9421-C 及び対照薬（プラセボ）の安全性解析対象例 376 例について、D9421-C の 1 日用量群、プラセボごとに併合した人口統計学的特性の要約を表 31に示す。

各群における対象患者の年齢、性別、人種、体重及び身長は極めて類似していた。

表 31 外国の長期寛解維持試験における対象患者の人口統計学的特性（試験 08-3003、08-3004、08-3014 及び 08-3046 の併合）

		D9421-C			プラセボ
		計	3 mg/日	6 mg/日	
安全性解析対象例		233	88	145	143
年齢（歳）	平均（標準偏差）	37.1 (11.8)	35.7 (11.8)	38.0 (11.8)	36.6 (11.2)
	中央値	35	34	35	36
	範囲	18-73	18-71	18-73	18-72
・例数(%)	≤18	2 (1%)	1 (1%)	1 (1%)	2 (1%)
	19～64	225 (97%)	84 (95%)	141 (97%)	138 (97%)
	≥65	6 (3%)	3 (3%)	3 (2%)	3 (2%)
性別	男性	92 (39%)	33 (38%)	59 (41%)	59 (41%)
・例数(%)	女性	141 (61%)	55 (62%)	86 (59%)	84 (59%)
人種	白人	231 (99%)	88 (100%)	143 (99%)	141 (99%)
・例数(%)	黒人	1 (0%)	0 (0%)	1 (1%)	1 (1%)
	その他	1 (0%)	0 (0%)	1 (1%)	1 (1%)
体重（kg）	平均（標準偏差）	67.9 (14.6)	65.7 (12.0)	69.2 (15.9)	68.7 (15.6)
	中央値	65	63.5	66	65
	範囲	40-142	44-114	40-142	43-113
身長（cm）	平均（標準偏差）	170.2 (9.1)	169.6 (9.5)	170.6 (8.8)	169.3 (9.3)
	中央値	170	169	170	168
	範囲	150-196	150-196	152-193	150-191

引用元：sNDA [5.3.5.3.5] M2.7.4, Table 16

2.7.4.1.3.4.2 特殊条件下での長期投与試験（試験 08-3008、08-3038、BU-008-0005、08-3039 及び 08-3046B）

特殊条件下での長期投与試験 5 試験における D9421-C 及び対照薬（プラセボ、プレドニゾロン）群の対象患者の人口統計学的特性を試験ごとに表 32に示す。

試験 BU-008-0005 及び 08-3046B の対象患者の平均年齢が他の試験に比較してやや高かったが、その他の人口統計学的特性は、試験間、各群でほぼ類似していた。

表 32　　外国の特殊条件下での長期投与試験における対象患者の人口統計学的特性（試験別）

		08-3008		08-3038		BU-008-0005		08-3039		08-3046B
		D9421-C 6 mg/日	プラセボ	D9421-C 6 mg/日	プラセボ	D9421-C 6 mg/日 固定用量	D9421-C 3～9 mg/日 可変用量	D9421-C ≤9 mg/日	ﾌﾟﾚﾄﾞﾆｿﾞﾛﾝ ≤40 mg/日	D9421-C 3～9 mg/日
安全性解析対象例		63	66	59	59	75	66[a]	138	134	29
年齢（歳）	平均 (標準偏差)	34.5 (11.6)	36.2 (14.7)	35.5 (13.1)	32.6 (11)	42.5 (15.8)	42.1 (12.1)	36.6 (13.0)	37.1 (12.5)	43 (NA)
	中央値	32	31.5	32	31	NA	NA	34	33.5	NA
	範囲	20-76	17-81	19-71	18-70	18-76	21-74	17-66	18-69	20-70
	≤18 例数(%)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	1 (2)			2 (1)	1 (1)	
	19～64 例数(%)	62 (98)	61 (92)	57 (97)	56 (95)	NA	NA	134 (97)	129 (96)	NA
	≥65 例数(%)	1 (2)	4 (6)	2 (3)	2 (3)			2 (1)	4 (3)	
性別	男性 例数(%)	35 (56)	27 (41)	28 (47)	20 (34)	28 (37)	27 (41)	68 (49)	64 (48)	14 (48)
	女性 例数(%)	28 (44)	39 (59)	31 (53)	39 (66)	47 (63)	39 (59)	70 (51)	70 (52)	15 (52)
人種	白人 例数(%)	63 (100)	66 (100)	54 (92)	54 (92)			137 (99)	134 (100)	27 (93)
	黒人 例数(%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA	NA	0 (0)	0 (0)	2 (7)
	その他 例数(%)	0 (0)	0 (0)	5 (8)	5 (8)			1 (1)	0 (0)	0 (0)
体重（kg）	平均 (標準偏差)	63.7 (12.0)	63.1 (9.5)	66.6 (10.9)	64.9 (14.4)	66.8 (13.0)	68.7 (14.9)	64.6 (12.9)	65.4 (12.8)	65.7 (NA)
	中央値	64	63	66.0	64.0	NA	NA	63	63	NA
	範囲	38-96	39-83	46-91	42-106	44.6-107.4	43.2-111.0	38-104	40-99	46.3-108
身長（cm）	平均 (標準偏差)	171.0 (9.0)	170.1 (8.8)	169.5 (8.8)	167.7 (8.2)	168.6 (9.8)	167.9 (9.3)	169.9 (9.1)	168.2 (9.6)	168.7(NA)
	中央値	171	170	170	168	NA	NA	169	168	NA
	範囲	150-188	150-191	154-193	148-187	148-190	148-186	150-194	130-192	152-190

a：可変用量の症例番号 EF* は 11 日間、D9421-C の投与を受けたが、有効性について評価されなかったので、本表には含まれていない。しかし、D9421-C の投与を受けているため、本「臨床的安全性」では、安全性の解析には組入れた。

NA：データ未入手

引用元：sNDA [5.3.5.3.5] M2.7.4, Table 17

2.7.4.1.3.5 健康成人における臨床第Ⅰ相薬物動態/薬力学試験

2.7.4.1.3.5.1 国内第Ⅰ相臨床試験（試験 D9421C00006）

単回投与パートにおいては、中止した試験 D9421C0001 の計 10 例の平均年齢は 23.4 歳（範囲：21～30 歳）、再開した試験 D9421C0006 の計 10 例の平均年齢は 21.7 歳（範囲：20～25 歳）で、いずれも日本人男性であった。

反復投与パートにおける計 20 例の平均年齢は 22.8 歳（範囲：20～33 歳）で、全例が日本人男性であった。

2.7.4.1.3.5.2 外国臨床第Ⅰ相臨床試験（試験 08-3018）

被験者 24 例（男性：12 例、女性:12 例）の平均年齢は 28.2 歳（範囲：21～52 歳）で、全例が白人であった。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

(a) 有害事象の定義と安全性データの収集法

クローン病患者を対象とした D9421-C の主たる臨床試験は、外国では 19[redacted] 年代初頭から後半にかけて実施されたが、国内第Ⅰ相臨床試験（試験 D9421C00006）、第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）及び第Ⅲ臨床試験（試験 D9423C00001）は 20[redacted] 年から 20[redacted] 年にかけて実施された。この間に 1995 年に International Conference on Harmonisation（ICH）E2A（「治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて」）が公表され、それに準じた有害事象の取り扱いに対応するようになったため、D9421-C の外国臨床試験と国内臨床試験における有害事象、重篤な有害事象及びその他重要な有害事象の定義等には若干の相違がみられる。また、外国の D9421-C 臨床試験を実施した約 10 年間において、規制当局のその時点の有害事象に関する要求条件を満たすため、アストラ社（現アストラゼネカ社）は有害事象の収集・報告標準作業手順書を数回改訂した。その結果、有害事象の定義、収集方法などが本剤の臨床開発中に若干変更された。

D9421-C の安全性評価に用いた国内及び外国の臨床試験において用いた有害事象、重篤な有害事象及びその他重要な有害事象の定義、有害事象収集法、用語並びに有害事象のコーディング法を以下に示す。

(i) 有害事象の定義

D9421C の全ての臨床試験における有害事象の定義は ICH ガイドラインにおける定義と基本的に同じであるが、治験実施計画書に明記した定義は、試験実施時期によって内容、表現に若干の相違がみられる。

表 33　国内外の D9421-C 臨床試験における有害事象の定義

臨床試験	有害事象の定義
国内第第Ⅰ相臨床試験 （試験 D9421C00006） 国内第Ⅱ相臨床試験、 （試験 D9421C00002） 国内第Ⅲ相臨床試験 （試験 D9423C00001）	有害事象とは、医薬品の投与中及び投与後に生じた好ましくない医療上のできごと、又は投与前からの症状・兆候の悪化をいい、当該医薬品との因果関係の有無に関わらず全ての事象を含む。好ましくない医療上のできごととは、症状（例えば、悪心、胸痛）、徴候（例えば、頻脈、肝腫大）又は検査結果（例えば、臨床検査値、心電図）の異常をいう。臨床試験においては、有害事象とは治験薬が投与されなくても、観察期間又はウォッシュアウト期間を含め、治験期間中に発生する医療のできごとをいう。生体由来の医薬品への病原体の混入が疑われる場合は、上記の医療上のできごと（感染症による事象を含む）に関する情報を収集する。
外国短期二重盲検試験 外国長期寛解維持試験 (試験 08-3046 を除く) 試験 08-3008	有害事象とは治験薬が投与された際に起こる好ましくないあるいは意図しないできごと（徴候、症状、臨床検査値の変化）で、当該治験薬との因果関係の有無は問わない。治験薬の直近の投与から 14 日を超えて発現した有害事象を示唆する事象は、因果関係が示す明らかな証拠がない場合は、有害事象としない。
試験 08-3046 試験 08-3046B	有害事象とは意図しない、好ましくない臨床徴候、症状、他覚所見又は臨床検査値の臨床的に重要な変動をいい、当該治験薬との因果関係の有無は問わない。
試験 08-3038 試験 BU-008-0005 試験 08-3039	有害事象の定義は下記のとおり。 ・あらゆる意図しない、好ましくない臨床徴候、症状 ・発現した病気、疾患、又は病気、疾患の悪化 ・臨床検査（血液学的、生化学的、ホルモン）又は他の検査（心電図、X 線）の臨床的に重要な悪化で、当該治験薬との因果関係の有無は問わない。

(ii)　重篤な有害事象の定義

国内の D9421-C 臨床試験

国内第Ⅰ相臨床試験（試験 D9421C00006）、第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）及び第Ⅲ臨床試験（試験 D9423C00001）においては、重篤な有害事象の定義は ICH ガイドラインの定義と同一であった。

外国の D9421-C 臨床試験

外国の D9421-C の臨床試験に関しては、試験を実施中にアストラ社は重篤な有害事象の定義を 2 度（19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日及び 19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）改訂した。

19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日前に開始した臨床試験では、重篤な有害事象を患者（又はその子）に明らかに危険又は障害を起こす有害事象と定義した。その有害事象として下記の事象を含むが、これに限定されたものではなかった。

- 死亡
- 永続的又は重大な障害
- 治療のための入院又は入院期間の延長

又は

- 生命を脅かすもの
- 先天異常

- 癌
- 過量投与

19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にアストラ社は重篤な有害事象の定義を改訂し、上記の事象に「被験者への永続的な機能障害又は永続的な損傷を防ぐため医学的又は外科的介入を必要とする事象」を追加した。試験 08-3038、BU-008-0005、08-3039 及び 08-3046B では、この定義が使用された。

19[redacted] 年 [redacted] 月にアストラ社は、上記の「被験者への永続的な機能障害又は永続的な損傷を防ぐため医学的又は外科的介入を必要とする事象」を「直ぐに生命を脅かしたり、死亡又は入院に至らない事象であっても、患者又は被験者を危険に晒す事象、又は重篤な事象を防ぐために介入を必要とする事象もまた重篤と考えるべき」に改訂した。この定義が適用された試験は試験 BU-008-0005 の 19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から試験終了（19[redacted] 年 [redacted] 月）までのみであった。

(iii) 有害事象の収集法

国内の D9421-C 臨床試験

国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）及び第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）においては、治験担当医師は「治験参加中に前回の来院以来、健康状態に関し何らかの問題がありましたか？」という質問をし、その回答、患者の自発的訴え及び観察から有害事象を記録した。

外国の D9421-C 臨床試験

外国で 19[redacted] 年以降に実施した臨床試験では、治験担当医師は患者に治験薬投与前、投与中に「前回の来院以来、腸障害/クローン病と通常関連しない健康上の問題がありましたか？」という質問をした。治験担当医師はこの質問に対する患者の回答、患者の自発的な訴え及び治験担当医師による観察結果を、投与前の症状、徴候の有無にかかわらず症例報告書に有害事象として記入した。

19[redacted] 年前に実施した試験では、治験担当医師の観察結果、患者/被験者の自発的な訴えを有害事象として記録した。

(iv) クローン病の症状

国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）及び第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）並びに外国臨床試験いずれにおいても、クローン病の症状、徴候は有害事象としないこととした。ただし、重篤な有害事象に該当する症状、徴候は有害事象とすることとした（国内臨床試験では、中止に至ったクローン病の症状、徴候も有害事象とすることとした）。また、外国臨床試験においては、クローン病の症状、徴候が患者の通常の臨床状態と異なった場合、また、症状、徴候が治験薬によって引き起こされた合理的な可能性がある場合は、有害事象として報告することとした。

(v) 試験終了後の有害事象

外国の主な臨床試験では、「治験薬の直近の投与から 14 日を超えて発現した有害事象を示唆する事象は、因果関係が示す明らかな証拠がない場合は、有害事象としない」と規定した。少数の臨床試験では「治験薬投与終了後発現した有害事象を示唆する事象は、治験薬との関連性があると治験担当医師が判断した場合は、有害事象とする」と規定していた。

(vi)　有害事象の追跡調査

国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）及び第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）並びに外国臨床試験いずれにおいても、治験薬投与中に発現した有害事象は回復するまで、又は追跡調査の必要がないと判断されるまで追跡調査を行うこととした。

(vii)　糖質コルチコイド関連有害事象

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、報告された有害事象の中から、あらかじめ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）に該当するものを抽出して評価した。

外国臨床試験（試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025、08-3003、08-3004、08-3008、08-3014、08-3038 及び 08-3046）においては、糖質コルチコイド関連有害事象の評価が治験担当医師により積極的に実施された。

試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3003、08-3004、08-3008 及び 08-3014 では、「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（局所又は全身の多毛）」、「野牛肩」、「皮膚線条」及び「その他の徴候」についてのチェックリストを用いて調査した。患者の来院日に治験担当医師は、これらの徴候の有無及び程度を調べた。その他の徴候は、チェックリストに記載されていない徴候で、治験担当医師が糖質コルチコイド関連有害事象と判断した事象である。あらかじめ規定した徴候は、アストラ有害事象用語集（AAED）に基づき基本語として「クッシング症候群」に分類した。その他の徴候については、アストラ有害事象用語の他の基本語に分類した。

試験 08-3025、08-3038 及び 08-3046 では、糖質コルチコイド関連有害事象とした上記の徴候に、「毛髪脱落」、「気分動揺」、「うつ病」及び「不眠（症）」をチェックリストに追加し、「その他の徴候」を除いた。治験担当医師が糖質コルチコイド関連有害事象と判断した徴候がチェックリストに記載されていない場合、治験担当医師は他の有害事象名を症例報告書に記録することとした。

(viii)　臨床検査、身体所見、バイタルサイン、心電図所見に関連した有害事象

国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）及び第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）においては、身体所見の結果は、ベースラインと比較して新たな所見又は悪化した所見が認められた場合、有害事象として記録した。臨床検査値及びバイタルサインの異常は有害事象として報告しないこととした。ただし、その異常が中止の原因となるか、重篤な有害事象の定義に合致するか、又は治験担当医師の判断による場合、有害事象とした。

19[redacted] 年以降に実施された外国臨床試験では、治験担当医師が臨床的に意味のある有害所見と判断したバイタルサイン及び臨床検査値は症例報告書に記載された。ベースラインと比較して治験担当医師/治験依頼会社により臨床的に意味のある有害な変動と判断された所見は安全性データベースに有害事象として組み入れた。治験担当医師がクローン病の所見とした事象は、糖質コルチコイド関連有害事象に該当しない限り、有害事象としなかった。

試験 08-3025 及び 08-3046 においては、身体的検査において新たに発現した所見又は悪化した所見は症例報告書に有害事象として記録された。この所見は自発的に報告された有害事象と極めて類似していたため、本概要では別々に検討しなかった。

国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）及び第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）並びに外国の二重盲検比較試験で測定した臨床検査値を表 34に示す。

表 34　　臨床試験で測定した臨床検査項目

	国内第Ⅲ相臨床試験	国内第Ⅱ相臨床試験	外国二重盲検比較試験
血液学的検査	ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、血小板数	ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、白血球数、血小板数、白血球分画（好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、単球）	ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、血小板数、白血球分画（好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、単球）
炎症マーカー	CRP	CRP	ERS、CRP、オロソムコイド
血液生化学検査	血清 Na、血清 K、クレアチニン、血糖、総ビリルビン、総蛋白、総コレステロール、ALP、AST、ALT、γ-GTP、DHEA-S	血清 Na、血清 K、血清 Ca、血清 Cl、クレアチニン、BUN、血糖、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、総コレステロール、中性脂肪、ALP、AST、ALT、γ-GTP、LDH、クレアチンキナーゼ（CK）	血清 Na、血清 K、血清 Ca、血清 Cl、血清 P、尿素、クレアチニン、血糖、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、ALP、ALT、AST
尿検査	糖、蛋白、潜血	糖、蛋白、潜血	－
その他	－	血漿中コルチゾール、ACTH 試験	血漿中コルチゾール、ACTH 試験

(ix)　　因果関係

国内臨床試験においては治験担当医師は有害事象と治験薬との関連性を「あり」又は「なし」のいずれかで判定した。

外国の全ての臨床試験において、治験担当医師は重篤な有害事象については治験薬との因果関係を判定した。しかし、試験 08-3025、08-3046 及び BU-008-0005 を除いた臨床試験では、非重篤の有害事象については治験薬との因果関係は判定されなかった。治験薬との因果関係は下記の 3 段階で判定された。

1. 多分関係あり
   治験薬投与と有害事象発現、悪化との間に時間的関係がある。他に原因が考えられない。治験薬の投与中止、減量（実施した場合）で有害事象が回復。再投与（実施した場合）で症状が再発。特異的テスト（実施した場合）で関連性を確認。
2. 関連あるかもしれない
   治験薬投与と有害事象発現、悪化との間に時間関係がある。他に原因がある可能性もある。治験薬の投与中止、減量で有害事象の回復がみられたり、みられない場合がある。

3. 関連なし
治験薬投与と有害事象発現、悪化との間に時間関係がない、又は疑わしい。他に明らかな又は可能性の高い原因がある。

(x) 重症度

国内臨床試験及び外国の臨床試験ともに下記の 3 段階で有害事象の重症度を判定した。

1. 軽度：徴候もしくは症状の自覚はあるが、容易に耐えられる。
2. 中等度：日常生活に支障をきたす程度の不快感がある。
3. 重度：日常生活を送ることができない。

(xi) 用語とコーディング

国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）では治験担当医師から報告された有害事象を ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J Ver.17.0）に従って器官別大分類及び基本語別に分類した。

国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）では治験担当医師から報告された有害事象を MedDRA/J Ver.10.1 に従って器官別大分類及び基本語別に分類した。

外国臨床試験では、治験担当医師から報告された有害事象を WHOART 1980 版に基づき作成された AAED に従って器官別大分類及び基本語別に分類した。

(xii) 有害事象の併合

有害事象の発現頻度の推定精度及び発現頻度の低い有害事象への感度を高めるために、試験対象患者、投与期間、安全性データ集積方法及び投与量が類似した試験の有害事象を併合して検討した。

有害事象は国内第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（試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027）の併合及び外国の長期寛解維持試験 4 試験（試験 08-3003、08-3004、08-3014 及び 08-3046）の併合で示し、個々の有害事象の発現頻度、糖質コルチコイド関連有害事象、重症度別有害事象、サブグループ別有害事象等を比較、検討した。重篤な有害事象及び中止に至った有害事象では、特殊条件下での長期投与試験 5 試験のうち 1 試験（試験 08-3008）は長期寛解維持試験と試験方法が類似しているため長期寛解維持試験 4 試験と併合して検討した。

(b) 有害事象の分析

(i) 有害事象の頻度

有害事象及び重篤な有害事象の発現例、並びに有害事象による中止例を試験分類ごとに各投与群別に示した。有害事象及び重篤な有害事象の要約では、投与終了後に発現した事象も含まれている（「2.7.4.2.1、(a) 有害事象の定義と安全性データの収集法 (v) 試験終了後の有害事象」参照）。有害事象は基本語で示し、その発現頻度を各投与群別に示した。ただし、糖質コルチコイド関連有害事象については LLT（国内第Ⅲ相臨床試験及び国内第Ⅱ相臨床試験）又は慣用語（外国臨床試験）で示した。

国内臨床試験では、治験薬投与下で発現又は悪化した徴候、症状を有害事象（Treatment-emergent AEs）として示した。

外国臨床試験では投与中に認められた全ての有害事象を、ベースラインでの有無にかかわらず集計し、糖質コルチコイド関連有害事象を除いて、特に治験薬投与下で発現又は悪化した徴候、症状を有害事象（Treatment-emergent AEs）とした集計は行わなかった。

有害事象は器官別大分類（一人の患者にひとつの器官別大分類に属する複数の有害事象が発現しても、その器官別大分類では 1 例で数えた）と基本語（一人の患者にひとつの基本語に属する複数の有害事象が発現しても、その基本語では 1 例で数えた）で要約した。

本文中の表では国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）及び第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）ではいずれかの投与群において 2 例以上で発現した有害事象を、外国の短期二重盲検試験 5 試験では、併合して申請用量である D9421-C 9 mg/日投与例で 2%以上の発現頻度の有害事象を示している。外国の長期寛解維持試験 4 試験では、併合して高用量の D9421-C 6 mg/日投与例で 5%以上の発現頻度の有害事象を本文中の表で示している。外国の特殊条件下での長期投与試験では、試験方法が異なるため、有害事象は併合しないで試験ごとにまとめている。重篤な有害事象発現例、有害事象による中止例については、有害事象と同様に外国の短期二重盲検試験、長期寛解維持試験及び特殊条件下での長期投与試験に分類してまとめているが、特殊条件下での長期投与試験の 1 試験（試験 08-3008）は、手術後の再発防止であり、試験目的が異なるが、試験方法が長期寛解維持試験と同じであるため、長期寛解維持試験 4 試験と併合してまとめている。ただし、糖質コルチコイド関連有害事象については国内及び外国臨床試験ともに全ての有害事象を、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）での治験薬との因果関係がある有害事象については全ての事象を本文中の表で示している。また、全ての有害事象を第 2.7.4.7 項に示している。

(ii) 投与期間別の有害事象の発現頻度

国内及び外国の短期二重盲検試験では有害事象発現時期を投与 14 日以内と 14 日超で分けて、発現時期別の有害事象を検討した。

外国の 1 年間投与の長期寛解維持試験については、有害事象発現時期を投与 180 日以内と 180 日超で分けて発現時期別の有害事象を検討した。2 年間投与の試験 08-3039 については、投与 1 年目と 2 年目に発現した有害事象について比較した。

(iii) 重症度別有害事象

有害事象を重症度（軽度、中等度、重度及び重症度未判定）に分類して示した。一人の患者である有害事象が複数回発現し、それぞれ重症度が異なっていた場合は、高い方の重症度で集計した。

(iv) 有害事象についての人口統計学的特性による部分集団解析

有害事象を性別、年齢（65 歳未満、65 歳以上）で分け、投与群ごとに集計した。なお、特殊条件下での長期投与試験については、人口統計学的特性による部分集団解析を実施していない。

(v) 糖質コルチコイド関連有害事象－コード化

外国臨床試験で使用した糖質コルチコイド関連有害事象のチェックリストでは 7 又は 11 の徴候及び症状が慣用語で示されており、これらの徴候、症状が認められた場合、AAED において基本語でクッシング症候群となった。

AAED 基本語のクッシング症候群は D9421-C の臨床試験で、チェックリストに示された糖質コルチコイド症状のコード化したものである。したがって、本資料で示す有害事象の基本語であるクッシング症候群は必ずしも患者がクッシング様特徴を示したということではなく、チェックリストに示した徴候、症状のひとつ以上がみられたということである。糖質コルチコイド関連有害事象についての能動的質問の結果、D9421-C の臨床試験におけるクッシング症候群の発現頻度がかなり高くなったと言える。そのため、クッシング症候群の発現頻度は投与群間の比較に用いて、自発報告の他の有害事象との発現頻度の比較は行っていない。

長期寛解維持試験（試験 08-3003、08-3004、08-3014 及び 08-3046）においては、試験対象が D9421-C とプレドニゾロン又はプラセボとの比較試験で寛解した患者であり、ベースライン時において糖質コルチコイド関連有害事象がみられる患者の割合が高いため、治験薬投与後に発現又は悪化した（Treatment-emergent）糖質コルチコイド関連有害事象の発現頻度を示した。

特殊条件下での長期投与試験の試験 08-3038 では、糖質コルチコイド関連有害事象の 11 事象における各事象の重症度（0-3）の平均値の推移を示した。

(vi) 重篤な有害事象（致死的/非致死的）

死亡例、死亡例以外の重篤な有害事象を一覧表で示し、その詳細は叙述形式で第 2.7.4.7 項に示している。

(vii) 有害事象による中止例

外国の短期二重盲検試験、並びに長期寛解維持試験及び試験 08-3008 の併合データにおける有害事象による中止例、中止に至った有害事象の頻度を表で示した。また、有害事象による中止例を一覧表で示した。

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

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、長期寛解維持試験及び特殊条件下での長期投与試験別に、比較的発現頻度が高かった有害事象について示す。

2.7.4.2.1.1.1 国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）

2.7.4.2.1.1.1.1 有害事象の概略

国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）における有害事象、重篤な有害事象、有害事象による中止例、治験薬との因果関係のある有害事象（治験担当医師の判定）及び重度の有害事象の概略を表 35に示す。

有害事象を発現した患者の割合は両群で同様であった。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。D9421-C 9 mg 群で計 40 件、メサラジン 3 g 群で計 32 件の有害事象が報告された。

治験担当医師により治験薬と因果関係があると判断された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 9 例（16.1%）及び 5 例（8.9%）であった。本試験では死亡例は認められなかった。重篤な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 3 例（5.4%）及び 1 例（1.8%）であった。有害事象により治験薬中止に至った患者は D9421-C 9 mg 群及びメサラジン 3 g 群で、それぞれ 4 例（7.1%）であった。

表 35　国内第Ⅲ相臨床試験における有害事象の概略（試験 D9423C00001、安全性解析対象集団）

	例数（%）[a]	
	D9421-C 9 mg 群（56 例）	メサラジン 3 g 群（56 例）
有害事象	26 (46.4)	25 (44.6)
治験薬と因果関係がある有害事象[c]	9 (16.1)	5 (8.9)
転帰が死亡となった有害事象	0	0
重篤な有害事象（転帰が死亡となった事象を含む）	3 (5.4)	1 (1.8)
治験薬中止に至った有害事象	4 (7.1)	4 (7.1)
その他の重要な有害事象[b]	0	0
重度の有害事象	0	1 (1.8)

a　同一カテゴリーで複数の事象を発現した患者は該当するカテゴリー内では 1 例とした。複数のカテゴリーの事象を発現した患者は該当するカテゴリーごとに 1 例として数えた。
b　重篤な有害事象及び治験薬中止に至った有害事象以外の臨床上特に重要な有害事象をその他の重要な有害事象とした。
c　因果関係は治験担当医師が判定した。
引用元：CSR D9423C00001 Table 26

2.7.4.2.1.1.1.2　有害事象の要約

(a)　有害事象の器官別大分類

国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）において発現した有害事象を器官別大分類（MedDRA Ver. 17.0）で表 36に示す。1 例の患者で同一の器官別大分類に属する異なる基本語の有害事象が複数発現した場合も、その器官別大分類では 1 事象として集計した。

頻度の高い有害事象の器官別大分類は「感染症および寄生虫症」（D9421-C 9 mg 群 8 例［14.3%］、メサラジン 3 g 群 15 例［26.8%］）、「胃腸障害」（D9421-C 9 mg 群 9 例［16.1%］、メサラジン 3 g 群 7 例［12.5%］）であった。

表 36　国内第Ⅲ相臨床試験における有害事象の器官別大分類（試験 D9423C00001、安全性解析対象集団）

例数（%）

器官別大分類	D9421-C 9 mg 群（56 例）	メサラジン 3 g 群（56 例）
有害事象発現例	26 (46.4)	25 (44.6)
感染症および寄生虫症	8 (14.3)	15 (26.8)
胃腸障害	9 (16.1)	7 (12.5)
皮膚および皮下組織障害	5 (8.9)	4 (7.1)
神経系障害	4 (7.1)	1 (1.8)
傷害、中毒および処置合併症	3 (5.4)	1 (1.8)
血液およびリンパ系障害	2 (3.6)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (3.6)
臨床検査	1 (1.8)	0
代謝および栄養障害	1 (1.8)	0
腎および尿路障害	1 (1.8)	0
生殖系および乳房障害	1 (1.8)	0

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

(b)　有害事象（器官別大分類／基本語）の発現頻度

国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）において発現した主な有害事象（MedDRA Ver. 17.0 の基本語でいずれかの投与群において 2 例以上で発現した事象）を器官別大分類別及び基本語別に表 37に示す。

頻度の高い有害事象（発現頻度 10%以上）は鼻咽頭炎（D9421-C 9 mg 投与群 6 例［10.7%］、メサラジン 3 g 投与群 10 例［17.9%］）であった。

発現した全ての有害事象は第 2.7.4.7 項に示している。

表 37　国内第Ⅲ相臨床試験における主な有害事象（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（56 例）	メサラジン 3 g 群（56 例）
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

2.7.4.2.1.1.1.3　糖質コルチコイド関連有害事象

国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）では、報告された有害事象の中から、あらかじめ規定していた糖質コルチコイド関連有害事象用語（LLT）に該当するもの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 投与群の 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。

2.7.4.2.1.1.1.4　重症度別有害事象

国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）における重症度別の有害事象発現例数を表 38に示す。

重度の有害事象を発現した被験者はメサラジン 3 g 投与群の 1 例（重度のクローン病）のみであった（第 2.7.4.7 項）。

表 38　国内第Ⅲ相臨床試験における重症度別有害事象（試験 D9423C00001、安全性解析対象集団）

		D9421-C 9 mg 群（56 例）	メサラジン 3 g 群（56 例）
重度の有害事象	例数 [a]	0　(0.0)	1　(1.8)
中等度の有害事象	例数 [a]	3　(5.4)	6　(10.7)
軽度の有害事象	例数 [a]	23　(41.1)	18　(32.1)

a：最も重い重症度で分類　　(　)：%
引用元：CSR D9423C00001 Table 11.3.2.5 改編

2.7.4.2.1.1.1.5　発現時期別有害事象

国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）における発現時期別の有害事象発現例数を表 39に示す。

D9421-C 9 mg 投与群及びメサラジン 3 g 群ともに、投与開始 14 日以内よりも 14 日超で有害事象が発現した患者が多かった。

表 39　国内第Ⅲ相臨床試験における発現時期別有害事象（試験 D9423C00001、安全性解析対象集団）

	D9421-C 9 mg 群（56 例）		メサラジン 3 g 群（56 例）	
器官別大分類／有害事象（基本語）	投与 14 日以内	投与 14 日超	投与 14 日以内	投与 14 日超
有害事象発現例	6 (10.7)	20 (35.7)	8 (14.3)	17 (30.4)
感染症および寄生虫症	**2 (3.6)**	**6 (10.7)**	**7 (12.5)**	**8 (14.3)**
鼻咽頭炎	2 (3.6)	4 (7.1)	4 (7.1)	6 (10.7)
咽頭炎	0	0	1 (1.8)	2 (3.6)
膀胱炎	0	2 (3.6)	0	0
インフルエンザ	0	1 (1.8)	0	1 (1.8)
肛門膿瘍	0	0	1 (1.8)	0
胃腸炎	0	0	1 (1.8)	0
胃腸障害	**3 (5.4)**	**6 (10.7)**	**0**	**7 (12.5)**
クローン病	0	1 (1.8)	0	3 (5.4)
嘔吐	1 (1.8)	2 (3.6)	0	0
イレウス	0	1 (1.8)	0	1 (1.8)

表 39　国内第Ⅲ相臨床試験における発現時期別有害事象（試験 D9423C00001、安全性解析対象集団）

器官別大分類／有害事象（基本語）	D9421-C 9 mg 群（56 例）		メサラジン 3 g 群（56 例）	
	投与 14 日以内	投与 14 日超	投与 14 日以内	投与 14 日超
腹部膨満	0	0	0	1 (1.8)
便秘	0	1 (1.8)	0	0
齲歯	0	1 (1.8)	0	0
消化不良	1 (1.8)	0	0	0
痔出血	0	0	0	1 (1.8)
下部消化管出血	0	1 (1.8)	0	0
口腔内潰瘍形成	0	0	0	1 (1.8)
悪心	1 (1.8)	0	0	0
耳下腺腫大	0	0	0	1 (1.8)
腸壁気腫症	0	1 (1.8)	0	0
皮膚および皮下組織障害	**0**	**5 (8.9)**	**1 (1.8)**	**3 (5.4)**
発疹	0	2 (3.6)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	0	1 (1.8)	0	0
アトピー性皮膚炎	0	1 (1.8)	0	0
皮膚乾燥	0	0	0	1 (1.8)
湿疹	0	1 (1.8)	0	0
寝汗	0	0	0	1 (1.8)
光線過敏性反応	0	0	1 (1.8)	0
そう痒症	0	0	0	1 (1.8)
神経系障害	**2 (3.6)**	**2 (3.6)**	**1 (1.8)**	**0**
頭痛	1 (1.8)	2 (3.6)	0	0
緊張性頭痛	1 (1.8)	0	0	0
振戦	0	0	1 (1.8)	0
傷害、中毒および処置合併症	**0**	**3 (5.4)**	**0**	**1 (1.8)**
眼内異物	0	1 (1.8)	0	0
靱帯捻挫	0	0	0	1 (1.8)
肉離れ	0	1 (1.8)	0	0

表 39　国内第Ⅲ相臨床試験における発現時期別有害事象（試験 D9423C00001、安全性解析対象集団）

器官別大分類／有害事象（基本語）	D9421-C 9 mg 群（56 例）		メサラジン 3 g 群（56 例）	
	投与 14 日以内	投与 14 日超	投与 14 日以内	投与 14 日超
頚部損傷	0	1 (1.8)	0	0
血液およびリンパ系障害	**0**	**2 (3.6)**	**0**	**0**
貧血	0	2 (3.6)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	**0**	**0**	**0**	**2 (3.6)**
筋肉痛	0	0	0	1 (1.8)
腱痛	0	0	0	1 (1.8)
臨床検査	**0**	**1 (1.8)**	**0**	**0**
肝機能検査異常	0	1 (1.8)	0	0
代謝および栄養障害	**0**	**1 (1.8)**	**0**	**0**
糖尿病	0	1 (1.8)	0	0
腎および尿路障害	**1 (1.8)**	**0**	**0**	**0**
頻尿	1 (1.8)	0	0	0
生殖系および乳房障害	**0**	**1 (1.8)**	**0**	**0**
不正子宮出血	0	1 (1.8)	0	0

MedDRA Ver. 17.0　　( ) : %

2.7.4.2.1.1.1.6　治験薬との因果関係のある有害事象

国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）における治験薬との因果関係があると治験担当医師が判定した全ての有害事象を表 40に示す。

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頻度は、D9421-C 9 mg 投与群で 9 例（16.1%）及びメサラジン 3 g 投与群で 5 例（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 40　国内第Ⅲ相臨床試験における治験薬との因果関係のある有害事象*（試験 D9423C00001、安全性解析対象集団）

器官別大分類／有害事象（基本語）	D9421-C 9 mg 群（56 例）			メサラジン 3 g 群（56 例）		
	関係あり	関係なし	計	関係あり	関係なし	計
有害事象発現例	9 (16.1)	17 (30.4)	26 (46.4)	5 (8.9)	20 (35.7)	25 (44.6)
感染症および寄生虫症	0	8 (14.3)	8 (14.3)	1 (1.8)	14 (25.0)	15 (26.8)
鼻咽頭炎	0	6 (10.7)	6 (10.7)	0	10 (17.9)	10 (17.9)
咽頭炎	0	0	0	1 (1.8)	2 (3.6)	3 (5.4)
膀胱炎	0	2 (3.6)	2 (3.6)	0	0	0
インフルエンザ	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0	1 (1.8)	1 (1.8)
肛門膿瘍	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
胃腸炎	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
胃腸障害	3 (5.4)	6 (10.7)	9 (16.1)	1 (1.8)	6 (10.7)	7 (12.5)
クローン病	0	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (3.6)	3 (5.4)
嘔吐	1 (1.8)	2 (3.6)	3 (5.4)	0	0	0
イレウス	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0	1 (1.8)	1 (1.8)
腹部膨満	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
便秘	1 (1.8)	0	1 (1.8)	0	0	0
齲歯	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0	0
消化不良	1 (1.8)	0	1 (1.8)	0	0	0
痔出血	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
下部消化管出血	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0	0
口腔内潰瘍形成	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
悪心	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0	0
耳下腺腫大	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
腸壁気腫症	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0	0

表 40　国内第Ⅲ相臨床試験における治験薬との因果関係のある有害事象*（試験 D9423C00001、安全性解析対象集団）

器官別大分類／有害事象（基本語）	D9421-C 9 mg 群（56 例）			メサラジン 3 g 群（56 例）		
	関係あり	関係なし	計	関係あり	関係なし	計
皮膚および皮下組織障害	3 (5.4)	2 (3.6)	5 (8.9)	1 (1.8)	3 (5.4)	4 (7.1)
発疹	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (3.6)	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (1.8)	0	1 (1.8)	0	0	0
アトピー性皮膚炎	1 (1.8)	0	1 (1.8)	0	0	0
皮膚乾燥	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
湿疹	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0	0
寝汗	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
光線過敏性反応	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.8)
そう痒症	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
神経系障害	0	4 (7.1)	4 (7.1)	1 (1.8)	0	1 (1.8)
頭痛	0	3 (5.4)	3 (5.4)	0	0	0
緊張性頭痛	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0	0
振戦	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.8)
傷害、中毒および処置合併症	0	3 (5.4)	3 (5.4)	0	1 (1.8)	1 (1.8)
眼内異物	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0	0
靭帯捻挫	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
肉離れ	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0	0
頚部損傷	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	0	2 (3.6)	2 (3.6)	0	0	0
貧血	0	2 (3.6)	2 (3.6)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (3.6)
筋肉痛	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.8)
腱痛	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
臨床検査	1 (1.8)	0	1 (1.8)	0	0	0
肝機能検査異常	1 (1.8)	0	1 (1.8)	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (1.8)	0	1 (1.8)	0	0	0
糖尿病	1 (1.8)	0	1 (1.8)	0	0	0

表 40　国内第Ⅲ相臨床試験における治験薬との因果関係のある有害事象*（試験 D9423C00001、安全性解析対象集団）

器官別大分類／有害事象（基本語）	D9421-C 9 mg 群（56 例）			メサラジン 3 g 群（56 例）		
	関係あり	関係なし	計	関係あり	関係なし	計
腎および尿路障害	1 (1.8)	0	1 (1.8)	0	0	0
頻尿	1 (1.8)	0	1 (1.8)	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0	0
不正子宮出血	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0	0

MedDRA Ver. 17.0　　( ) : %
*　治験担当医師による判定

2.7.4.2.1.1.1.7　部分集団別の有害事象

(a)　男女別の有害事象

国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）での男女別の有害事象発現頻度を表 41に示す。

国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）に組み入れられた患者の約 70%が男性であった。D9421-C 9 mg 群では女性での有害事象発現頻度が男性に比較して高く、メサラジン 3 g 群では男性での有害事象発現頻度が女性より高かった（D9421-C 9 mg 群：男性 40.5%、女性 57.9%、メサラジン 3 g 群：男性 48.8%、女性 30.8%）。

表 41　国内第Ⅲ相臨床試験における男女別の有害事象（試験 D9423C00001、安全性解析対象集団）

	D9421-C 9 mg 群（56 例）		メサラジン 3 g 群（56 例）	
	男性	女性	男性	女性
器官別大分類／有害事象（基本語）	（37 例）	（19 例）	（43 例）	（13 例）
有害事象発現例	15 (40.5)	11 (57.9)	21 (48.8)	4 (30.8)
感染症および寄生虫症	4 (10.8)	4 (21.1)	11 (25.6)	4 (30.8)
鼻咽頭炎	3 (8.1)	3 (15.8)	7 (16.3)	3 (23.1)
咽頭炎	0	0	3 (7.0)	0
膀胱炎	1 (2.7)	1 (5.3)	0	0
インフルエンザ	0	1 (5.3)	1 (2.3)	0
肛門膿瘍	0	0	0	1 (7.7)
胃腸炎	0	0	1 (2.3)	0
胃腸障害	4 (10.8)	5 (26.3)	7 (16.3)	0
クローン病	1 (2.7)	0	3 (7.0)	0
嘔吐	0	3 (15.8)	0	0
イレウス	1 (2.7)	0	1 (2.3)	0
腹部膨満	0	0	1 (2.3)	0
便秘	0	1 (5.3)	0	0
齲歯	0	1 (5.3)	0	0
消化不良	1 (2.7)	0	0	0
痔出血	0	0	1 (2.3)	0
下部消化管出血	1 (2.7)	0	0	0
口腔内潰瘍形成	0	0	1 (2.3)	0
悪心	0	1 (5.3)	0	0
耳下腺腫大	0	0	1 (2.3)	0
腸壁気腫症	0	1 (5.3)	0	0

表 41　国内第Ⅲ相臨床試験における男女別の有害事象（試験 D9423C00001、安全性解析対象集団）

	D9421-C 9 mg 群（56 例）		メサラジン 3 g 群（56 例）	
	男性	女性	男性	女性
器官別大分類／有害事象（基本語）	（37 例）	（19 例）	（43 例）	（13 例）
皮膚および皮下組織障害	4 (10.8)	1 (5.3)	4 (9.3)	0
発疹	2 (5.4)	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (2.7)	0	0	0
アトピー性皮膚炎	1 (2.7)	0	0	0
皮膚乾燥	0	0	1 (2.3)	0
湿疹	0	1 (5.3)	0	0
寝汗	0	0	1 (2.3)	0
光線過敏性反応	0	0	1 (2.3)	0
そう痒症	0	0	1 (2.3)	0
神経系障害	2 (5.4)	2 (10.5)	0	1 (7.7)
頭痛	2 (5.4)	1 (5.3)	0	0
緊張性頭痛	0	1 (5.3)	0	0
振戦	0	0	0	1 (7.7)
傷害、中毒および処置合併症	1 (2.7)	2 (10.5)	0	1 (7.7)
眼内異物	1 (2.7)	0	0	0
靱帯捻挫	0	0	0	1 (7.7)
肉離れ	0	1 (5.3)	0	0
頚部損傷	0	1 (5.3)	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (2.7)	1 (5.3)	0	0
貧血	1 (2.7)	1 (5.3)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	2 (4.7)	0
筋肉痛	0	0	1 (2.3)	0
腱痛	0	0	1 (2.3)	0
臨床検査	1 (2.7)	0	0	0
肝機能検査異常	1 (2.7)	0	0	0

表 41　国内第Ⅲ相臨床試験における男女別の有害事象（試験 D9423C00001、安全性解析対象集団）

	D9421-C 9 mg 群（56 例）		メサラジン 3 g 群（56 例）	
	男性	女性	男性	女性
器官別大分類／有害事象（基本語）	（37 例）	（19 例）	（43 例）	（13 例）
代謝および栄養障害	1 (2.7)	0	0	0
糖尿病	1 (2.7)	0	0	0
腎および尿路障害	1 (2.7)	0	0	0
頻尿	1 (2.7)	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	1 (5.3)	0	0
不正子宮出血	0	1 (5.3)	0	0

MedDRA Ver. 17.0　　( ) : %

(b)　年齢層別（65 歳未満、65 歳以上）の有害事象

国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）における年齢層別の有害事象発現頻度を表 42に示す。

国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）ではほとんどの患者が 65 歳未満であり、65 歳以上の患者は D9421-C 9 mg 群の 2 例のみであったことから、年齢層別での有害事象発現頻度について考察することはできなかった。

表 42　国内第Ⅲ相臨床試験における年齢層別有害事象（試験 D9423C00001、安全性解析対象集団）

器官別大分類／有害事象（基本語）	D9421-C 9 mg 群（56 例）		メサラジン 3 g 群（56 例）	
	65 歳未満（54 例）	65 歳以上（2 例）	65 歳未満（56 例）	65 歳以上（0 例）
有害事象発現例	24 (44.4)	2 (100.0)	25 (44.6)	0
感染症および寄生虫症	8 (14.8)	0	15 (26.8)	0
鼻咽頭炎	6 (11.1)	0	10 (17.9)	0
咽頭炎	0	0	3 (5.4)	0
膀胱炎	2 (3.7)	0	0	0
インフルエンザ	1 (1.9)	0	1 (1.8)	0
肛門膿瘍	0	0	1 (1.8)	0
胃腸炎	0	0	1 (1.8)	0
胃腸障害	8 (14.8)	1 (50.0)	7 (12.5)	0
クローン病	1 (1.9)	0	3 (5.4)	0
嘔吐	2 (3.7)	1 (50.0)	0	0
イレウス	1 (1.9)	0	1 (1.8)	0
腹部膨満	0	0	1 (1.8)	0
便秘	1 (1.9)	0	0	0
齲歯	1 (1.9)	0	0	0
消化不良	1 (1.9)	0	0	0
痔出血	0	0	1 (1.8)	0
下部消化管出血	1 (1.9)	0	0	0
口腔内潰瘍形成	0	0	1 (1.8)	0
悪心	1 (1.9)	0	0	0
耳下腺腫大	0	0	1 (1.8)	0
腸壁気腫症	0	1 (50.0)	0	0

表 42　国内第Ⅲ相臨床試験における年齢層別有害事象（試験 D9423C00001、安全性解析対象集団）

器官別大分類／有害事象（基本語）	D9421-C 9 mg 群（56 例）		メサラジン 3 g 群（56 例）	
	65 歳未満（54 例）	65 歳以上（2 例）	65 歳未満（56 例）	65 歳以上（0 例）
皮膚および皮下組織障害	4 (7.4)	1 (50.0)	4 (7.1)	0
発疹	2 (3.7)	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (1.9)	0	0	0
アトピー性皮膚炎	1 (1.9)	0	0	0
皮膚乾燥	0	0	1 (1.8)	0
湿疹	0	1 (50.0)	0	0
寝汗	0	0	1 (1.8)	0
光線過敏性反応	0	0	1 (1.8)	0
そう痒症	0	0	1 (1.8)	0
神経系障害	4 (7.4)	0	1 (1.8)	0
頭痛	3 (5.6)	0	0	0
緊張性頭痛	1 (1.9)	0	0	0
振戦	0	0	1 (1.8)	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (3.7)	1 (50.0)	1 (1.8)	0
眼内異物	1 (1.9)	0	0	0
靱帯捻挫	0	0	1 (1.8)	0
肉離れ	0	1 (50.0)	0	0
頚部損傷	1 (1.9)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	2 (3.7)	0	0	0
貧血	2 (3.7)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	2 (3.6)	0
筋肉痛	0	0	1 (1.8)	0
腱痛	0	0	1 (1.8)	0
臨床検査	1 (1.9)	0	0	0
肝機能検査異常	1 (1.9)	0	0	0

表 42　国内第Ⅲ相臨床試験における年齢層別有害事象（試験 D9423C00001、安全性解析対象集団）

器官別大分類／有害事象（基本語）	D9421-C 9 mg 群（56 例）		メサラジン 3 g 群（56 例）	
	65 歳未満（54 例）	65 歳以上（2 例）	65 歳未満（56 例）	65 歳以上（0 例）
代謝および栄養障害	1 (1.9)	0	0	0
糖尿病	1 (1.9)	0	0	0
腎および尿路障害	1 (1.9)	0	0	0
頻尿	1 (1.9)	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (1.9)	0	0	0
不正子宮出血	1 (1.9)	0	0	0

MedDRA Ver. 17.0　　( ) : %

2.7.4.2.1.1.2　国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）

2.7.4.2.1.1.2.1　有害事象の概略

国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）における有害事象、重篤な有害事象、有害事象による中止例、治験薬の因果関係のある有害事象及び重度の有害事象の概略を表 43に示す。

有害事象発現頻度は D9421-C 9 mg 1 日 1 回投与群で 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。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のある有害事象の発現頻度は 19.2%であり、D9421-C 15 mg 1 日 1 回投与群（32.0%）に比べ低く、プラセボ群（11.9%）と大きな差はみられなかった。死亡例はなく、重篤な有害事象は D9421-C 9 mg 1 日 1 回投与群で 2 例、プラセボ投与群で 2 例に発現した。ほとんどの有害事象の重症度は軽度ないし中等度であり、重度の有害事象はプラセボ群で 1 例に発現したのみであった。有害事象による中止例は D9421-C 9 mg 1 日 1 回投与群、D9421-C 15 mg 1 日 1 回投与群及びプラセボ投与群で、それぞれ 6 例（23.1%）、2 例（8.0%）及び 2 例（7.7%）であった。

表 43　国内第Ⅱ相臨床試験における有害事象の概略（試験 D9421C00002、安全性解析対象集団）

	D9421-C			プラセボ
	計	15 mg 1 日 1 回	9 mg 1 日 1 回	
安全性解析対象例	51	25	26	26
有害事象発現例	33 (64.7)	14 (56.0)	19 (73.1)	10 (38.5)
重篤な有害事象の発現例	2 (3.9)	0 (0.0)	2 (7.7)	2 (7.7)
有害事象による中止例	8 (15.7)	2 (8.0)	6 (23.1)	2 (7.7)
治験薬の因果関係のある有害事象の発現例 [a]	13 (25.5)	8 (32.0)	5 (19.2)	3 (11.5)
重度の有害事象の発現例	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)

a：治験担当医師判定　　( )：%
引用元：CSR D9421C00002 Table 31 改編

2.7.4.2.1.1.2.2　有害事象の要約

(a)　有害事象の器官別大分類

国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）において発現した有害事象を器官別大分類（MedDRA Ver. 10.1）で表 44に示す。1 例の患者で同一の器官別大分類に属する異なる基本語の有害事象が複数発現した場合も、その器官別大分類では 1 事象として集計した。

D9421-C 投与例（D9421-C 投与群の計）及びプラセボ投与例において、器官別大分類で最も発現頻度の高かった有害事象は胃腸障害であった。発現頻度が高かった有害事象の器官別大分類（発現頻度 10%以上）は D9421-C 9 mg 1 日 1 回投与群で胃腸障害（38.5%）、血液およびリンパ系障害（19.2%）、感染症および寄生虫症（15.4%）及び呼吸器、胸郭および縦隔障害（11.5%）であり、D9421-C 15 mg 1 日 1 回投与群では皮膚および皮下組織障害（24.0%）であった。プラセボ投与群では胃腸障害（19.2%）及び感染症および寄生虫症（15.4%）であった。

表 44　国内第Ⅱ相臨床試験における有害事象の器官別大分類（試験 D9421C00002、安全性解析対象集団）

	D9421-C			プラセボ
器官別大分類[a]	計	15 mg 1 日 1 回	9 mg 1 日 1 回	
安全性解析対象例	51	25	26	26
有害事象発現例	33 (64.7)	14 (56.0)	19 (73.1)	10 (38.5)
胃腸障害	11 (21.6)	1 (4.0)	10 (38.5)	5 (19.2)
皮膚および皮下組織障害	8 (15.7)	6 (24.0)	2 (7.7)	1 (3.8)
血液およびリンパ系障害	7 (13.7)	2 (8.0)	5 (19.2)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	6 (11.8)	2 (8.0)	4 (15.4)	4 (15.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (9.8)	2 (8.0)	3 (11.5)	0 (0.0)
臨床検査	3 (5.9)	2 (8.0)	1 (3.8)	1 (3.8)
代謝および栄養障害	3 (5.9)	2 (8.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	2 (3.9)	1 (4.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
神経系障害	2 (3.9)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (0.0)
内分泌障害	1 (2.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身障害および投与局所様態	1 (2.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (2.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	2 (7.7)
血管障害	1 (2.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

a：MedDRA Ver. 10.1　　( )：%
引用元：CSR D9421C00002 Table 11.3.2.2.1

(b)　有害事象（基本語）の発現頻度

国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）において発現した主な有害事象（MedDRA Ver. 10.1 の基本語でいずれかの投与群において 2 例以上で発現した事象）を表 45に示す。

主な有害事象（発現頻度 10%以上）は、D9421-C 9 mg 1 日 1 回投与群でクローン病（19.2%）、貧血（15.4%）、鼻咽頭炎（15.4%）であり、D9421-C 15 mg 1 日 1 回投与群では、ざ瘡（12.0%）及び発疹（12.0%）であった。なお、プラセボ投与群では発現頻度が 10%以上の有害事象はなかった。

発現した全ての有害事象は第 2.7.4.7 項に示している。

表 45　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）

器官別大分類／有害事象（基本語）[a]	D9421-C			プラセボ
	計	15 mg 1 日 1 回	9 mg 1 日 1 回	
安全性解析対象例	51	25	26	26
有害事象発現例	33 (64.7)	14 (56.0)	19 (73.1)	10 (38.5)
胃腸障害				
クローン病	5 (9.8)	0 (0.0)	5 (19.2)	1 (3.8)
便秘	2 (3.9)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (0.0)
悪心	1 (2.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	2 (7.7)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)
皮膚および皮下組織障害				
ざ瘡	4 (7.8)	3 (12.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
発疹	3 (5.9)	3 (12.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害				
貧血	5 (9.8)	1 (4.0)	4 (15.4)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症				
鼻咽頭炎	5 (9.8)	1 (4.0)	4 (15.4)	2 (7.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	2 (3.9)	0 (0.0)	2 (7. 7)	0 (0.0)

a：MedDRA Ver. 10.1　　( )：%
引用元：CSR D9421C00002 Table 32 改編

2.7.4.2.1.1.2.3　糖質コルチコイド関連有害事象

国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）では、報告された有害事象の中から、あらかじめ規定していた糖質コルチコイド関連有害事象用語（LLT）に該当するもの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 1 日 1 回投与群で 1 例（ざ瘡）、D9421-C 15 mg 1 日 1 回投与群で 4 例（ざ瘡：2 例、ざ瘡悪化：1 例、満月様顔貌：1 例）に発現した。プラセボ投与群では糖質コルチコイド関連有害事象はみられなかった（表 46）。糖質コルチコイド関連有害事象の発現頻度は外国短期二重盲検試験に比較して、かなり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ためによると考えられた。

表 46　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（試験 D9421C00002、安全性解析対象集団）

	D9421-C			プラセボ
有害事象（LLT）[a]	計	15 mg 1 日 1 回	9 mg 1 日 1 回	
安全性解析対象例	51	25	26	26
糖質コルチコイド関連有害事象発現例	5 (9.8)	4 (16.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
ざ瘡	3 (5.9)	2 (8.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
ざ瘡悪化	1 (2.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
満月様顔貌	1 (2.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

a：MedDRA Ver. 10.1　　( )：%
引用元：CSR D9421C00002 Table 34

2.7.4.2.1.1.2.4　重症度別有害事象

国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）における重症度別の有害事象の件数及び例数を表47に示す。

いずれの投与群ともに発現した有害事象の約 80%が軽度であった。重度の有害事象はプラセボ投与群で 1 例（肛門周囲膿瘍）に発現したが、D9421-C 9 mg 1 日 1 回投与群及び 15 mg 1 日 1 回投与群では認められなかった（第 2.7.4.7 項）。

表 47　国内第Ⅱ相臨床試験における重症度別有害事象（試験 D9421C00002、安全性解析対象集団）

有害事象（基本語）		D9421-C 15 mg 1 日 1 回	D9421-C 9 mg 1 日 1 回	プラセボ
安全性解析対象例		25	26	26
有害事象の総件数		23	35	16
重度の有害事象	例数 [a]	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)
	件数 [b]	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
中等度の有害事象	例数 [a]	3 (12.0)	7 (26.9)	2 (7.7)
	件数 [b]	4 (17.4)	8 (22.9)	2 (12.5)
軽度の有害事象	例数 [a]	11 (44.0)	12 (46.2)	7 (26.9)
	件数 [b]	19 (82.6)	27 (77.1)	13 (81.3)

a：最も重い重症度で分類　　( )：%
b：件数の( )は、総件数における該当重症度の有害事象の割合
引用元：CSR D9421C00002 Table 11.3.2.6.1 及び Table 11.3.2.6.3 改編

2.7.4.2.1.1.2.5 発現時期別有害事象

国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）における有害事象の発現時期（投与開始 14 日以内と 14 日超）を表 48に示す。

D9421-C 投与群及びプラセボ投与群ともに、投与開始 14 日以内よりも 14 日超で有害事象が発現した患者が多かった。

表 48 国内第Ⅱ相臨床試験における発現時期別有害事象（試験 D9421C00002、安全性解析対象集団）

		D9421-C 15 mg 1 日 1 回	D9421-C 9 mg 1 日 1 回	プラセボ
安全性解析対象例		25	26	26
有害事象発現例		14	19	10
発現日 [a]	投与 14 日以内	4 (16.0)	4 (15.4)	4 (15.4)
	投与 14 日超	10 (40.0)	15 (57.7)	6 (23.1)

a：同一患者で複数の有害事象が発現した場合、最初の有害事象発現日　　( ) : %
引用元：CSR D9421C00002 Table 11.3.2.8.1 改編

2.7.4.2.1.1.2.6 治験薬との因果関係のある有害事象

国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）における治験薬との因果関係があると治験担当医師が判定した全ての有害事象を表 49に示す。

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頻度は、D9421-C 9 mg 1 日 1 回投与群で 19.2%、D9421-C 15 mg 1 日 1 回投与群で 32.0%及びプラセボ投与群で 11.5%であった。ざ瘡が D9421-C 15 mg 1 日 1 回投与群で 3 例（12.0%）に認められた他は、治験薬との因果関係があると判定された有害事象はいずれも各投与群で 1 例のみの発現であった。

表 49 国内第Ⅱ相臨床試験における治験薬との因果関係のある有害事象（試験 D9421C00002、安全性解析対象集団）

器官別大分類／有害事象（基本語）[a]	D9421-C 計	D9421-C 15 mg 1 日 1 回	D9421-C 9 mg1 日 1 回	プラセボ
安全性解析対象例	51	25	26	26
治験薬との因果関係のある有害事象発現例	13 (25.5)	8 (32.0)	5 (19.2)	3 (11.5)
皮膚および皮下組織障害				
ざ瘡	4 (7.8)	3 (12.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
発疹	1 (2.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 49　国内第Ⅱ相臨床試験における治験薬との因果関係のある有害事象（試験 D9421C00002、安全性解析対象集団）

器官別大分類／有害事象（基本語）[a]	D9421-C 計	D9421-C 15 mg 1 日 1 回	D9421-C 9 mg1 日 1 回	プラセボ
安全性解析対象例	51	25	26	26
臨床検査				
ALT 増加	1 (2.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (3.8)
血中アルブミン減少	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
総蛋白減少	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
白血球数増加	1 (2.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
AST 増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)
血液およびリンパ系障害				
貧血	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
白血球増加症	1 (2.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害				
便秘	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
メレナ	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
代謝および栄養障害				
低カリウム血症	1 (2.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食欲増加	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
内分泌障害				
クッシング様	1 (2.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身障害および投与局所様態				
末梢性浮腫	1 (2.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害				
肝機能異常	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
血管障害				
高血圧	1 (2.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症				
肛門周囲膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)
傷害、中毒および処置合併症				
手骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)

a：MedDRA Ver. 10.1　　( )：%
引用元：CSR D9421C00002 Table 33 改編

2.7.4.2.1.1.2.7　部分集団別の有害事象

(a)　男女別の有害事象

国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）における男女別の有害事象、治験薬との因果関係のある有害事象、重篤な有害事象及び有害事象による中止例の頻度を表 50に示す。

国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）に組入れられた患者の約 70%が男性であった。いずれの投与群ともに女性の有害事象発現頻度が男性に比較して高く、D9421-C 9 mg 1 日 1 回投与群での有害事象発現頻度は女性で 77.8%、男性で 70.6%であった。治験薬との因果関係のある有害事象は、D9421-C 15 mg 1 日 1 回投与群及びプラセボ投与群では、女性の方が高かったが、D9421-C 9 mg 1 日 1 回群では男性で 23.5%であり、女性の 11.1%よりも高かった。

D9421-C 9 mg 1 日 1 回投与群における重篤な有害事象の発現例は 2 例とも男性であり、プラセボ投与群では男性及び女性にそれぞれ 1 例であった。有害事象による中止例の割合は、男性と女性で明らかな差はみられなかった。

表 50　国内第Ⅱ相臨床試験における男女別の有害事象、治験薬との因果関係のある有害事象、重篤な有害事象及び有害事象による中止例の頻度（試験 D9421C00002、安全性解析対象集団）

		D9421-C			プラセボ
		計	15 mg 1 日 1 回	9 mg 1 日 1 回	
安全性解析対象例		51	25	26	26
性別	男性	35 (68.6)	18 (72.0)	17 (65.4)	20 (76.9)
	女性	16 (31.4)	7 (28.0)	9 (34.6)	6 (23.1)
有害事象発現例	男性	21 (60.0)	9 (50.0)	12 (70.6)	6 (30.0)
	女性	12 (75.0)	5 (71.4)	7 (77.8)	4 (66.7)
治験薬との因果関係のある有害事象	男性	9 (25.7)	5 (27.8)	4 (23.5)	2 (10.0)
	女性	4 (25.0)	3 (42.9)	1 (11.1)	1 (16.7)
重篤な有害事象発現例	男性	2 (5.7)	0 (0.0)	2 (11.8)	1 (5.0)
	女性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
有害事象による中止例	男性	5 (14.3)	1 (5.6)	4 (23.5)	1 (5.0)
	女性	3 (18.8)	1 (14.3)	2 (22.2)	1 (16.7)

( ) : %

引用元：CSR D9421C00002 Table11.3.2.9.1、Table 11.3.2.9.2、Table 11.3.4.2.1、Table 11.3.5.2.1 改編

国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）の 3 投与群のいずれかにおいて、2 例以上で発現した有害事象（9 事象）を男女別に表 51に示す。

D9421-C 9 mg 1 日 1 回投与群では、男性におけるクローン病（23.5%）、ざ瘡（5.9%）及び咳嗽（11.8%）の発現頻度が女性（それぞれ、11.1%、0.0%及び 0.0%）に比較して高かったが、他の有害事象はいずれも女性が高いか、ほぼ同じであった。D9421-C 15 mg 1 日 1 回投与群では発現した有害事象のいずれにおいても、女性の発現頻度が男性に比べて高かった。

男女別で分類した全有害事象については、第 2.7.4.7 項に示している。

表 51　国内第Ⅱ相臨床試験における男女別の主な有害事象（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）

器官別大分類／有害事象（基本語）[a]	D9421-C						プラセボ	
	計		15 mg1 日 1 回		9 mg 1 日 1 回			
	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性
安全性解析対象例	35	16	18	7	17	9	20	6
有害事象発現例	21 (60.0)	12 (75.0)	9 (50.0)	5 (71.4)	12 (70.6)	7 (77.8)	6 (30.0)	4 (66.7)
胃腸障害	7 (20.0)	4 (25.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	7 (41.2)	3 (33.3)	2 (10.0)	3 (50.0)
クローン病	4 (11.4)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (23.5)	1 (11.1)	1 (5.0)	0 (0.0)
便秘	1 (2.9)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)
皮膚および皮下組織障害	5 (14.3)	3 (18.8)	4 (22.2)	2 (28.6)	1 (5.9)	1 (11.1)	1 (5.0)	0 (0.0)
ざ瘡	3 (8.6)	1 (6.3)	2 (11.1)	1 (14.3)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	2 (5.7)	1 (6.3)	2 (11.1)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	3 (8.6)	4 (25.0)	1 (5.6)	1 (14.3)	2 (11.8)	3 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
貧血	1 (2.9)	4 (25.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (5.9)	3 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	2 (5.7)	4 (25.0)	0 (0.0)	2 (28.6)	2 (11.8)	2 (22.2)	1 (5.0)	3 (50.0)
鼻咽頭炎	2 (5.7)	3 (18.8)	0 (0.0)	1 (14.3)	2 (11.8)	2 (22.2)	1 (5.0)	1 (16.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (8.6)	2 (12.5)	1 (5.6)	1 (14.3)	2 (11.8)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
咳嗽	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

a：MedDRA Ver. 10.1　　(　)：%
引用元：CSR D9421C00002 Table11.3.2.9.1 改編

(b) 年齢層別（65 歳未満、65 歳以上）の有害事象

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、15 mg 1 日 1 回投与群及びプラセボ投与群の対象患者は、全例 65 歳未満であった。

2.7.4.2.1.1.3 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（試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027）

2.7.4.2.1.1.3.1 有害事象の概略

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 5 試験における投与群ごとに併合した有害事象、死亡例、重篤な有害事象及び有害事象による中止例の要約を表 52に示す。

有害事象発現頻度はメサラジン 4 g/日群を除いて、いずれの投与群ともに 80%以上で、ほぼ同程度であった。D9421-C 9 mg/日群の有害事象発現頻度は 83%であり、プレドニゾロン 40 mg/日（漸減）群及びプラセボ群はそれぞれ、88%及び 82%であった。メサラジン 4 g/日群の有害事象発現頻度は 73%と他の投与群と比較して低かったが、これはメサラジンとの比較試験（試験 08-3027）では、糖質コルチコイド関連有害事象調査のチェックリストを使用しなかったことによると考えられる。チェックリストを使用した他の 4 試験では、チェックリストにマークされた症状を基本語としてクッシング症候群にまとめて集計した結果、有害事象の発現頻度は試験 08-3027 よりも 10%程度高かった。

治験薬投与期間中の死亡例はなかった。D9421-C 9 mg/日群における重篤な有害事象の発現頻度は 10%であった。プラセボ群、プレドニゾロン群における重篤な有害事象の発現頻度はそれぞれ 6%、13%であり、メサラジン群における発現頻度が 19%と最も高かった。

有害事象により投与中止となった患者の割合は、D9421-C 9 mg/日群で 4%、プラセボ群で 6%、プレドニゾロン群で 3%であり、メサラジン群では 9%であった。

D9421-C の各用量群で比較すると、15 mg/日群の有害事象発現頻度及び有害事象による中止例の割合は、9 mg/日群及び 3 mg/日群よりもやや高かったが、重篤な有害事象の発現頻度は 15 mg/日群（9%）と 9 mg/日群（10%）がほぼ同じであり、3 mg/日群（6%）がやや低かった。

表 52　外国短期二重盲検試験における有害事象、死亡例、死亡以外の重篤な有害事象及び有害事象による中止例の概略（試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027）

	D9421-C				プラセボ	ﾌﾟﾚﾄﾞﾆｿﾞﾛﾝ 40 mg/日 漸減	ﾒｻﾗｼﾞﾝ 4 g/日
	計	15 mg/日	9 mg/日	3 mg/日			
安全性解析対象例	651	64	520	67	107	145	88
有害事象発現例	544 (84)	56 (88)	434 (83)	54 (81)	88 (82)	127 (88)	64 (73)
死亡例	1[a]	0	1[a]	0	0	0	0
死亡以外の重篤な有害事象発現例	61 (9)	6 (9)	51 (10)	4 (6)	6 (6)	19 (13)	17 (19)
有害事象による中止例	29 (4)	5 (8)	22 (4)	2 (3)	6 (6)	5 (3)	8 (9)

a：試験終了 5 ヵ月後に死亡　　( )：%
引用元：併合データ 5.3.5.3.2 Table 19

2.7.4.2.1.1.3.2　有害事象の要約

(a)　有害事象の器官別大分類

外国短期二重盲検試験 5 試験において発現した有害事象を発現頻度が比較的高かった器官別大分類（D9421-C のいずれかの用量において器官別大分類で発現頻度>10%）を表 53に示す。1 例の患者で同一の器官別大分類に属する異なる基本語の有害事象が複数発現した場合も、その器官別大分類では 1 事象として集計した。全ての有害事象の器官別大分類での発現頻度は第 2.7.4.7 項に掲載している。

最も発現頻度が高かった有害事象の器官別大分類は消化管障害であった。D9421-C 9 mg/日群の消化管障害の発現頻度は 42%であり、プラセボ群（44%）及びメサラジン群（42%）とほぼ同じであった。プレドニゾロン群の消化管障害の発現頻度はやや高かった（53%）。

次いで有害事象の頻度が高かった器官別大分類は内分泌障害であった。D9421-C 9 mg/日群の 36%の患者に内分泌障害の有害事象がみられ、プラセボ群及びプレドニゾロン群では、それぞれ 37%及び 48%の患者にみられた。内分泌障害のほとんどは、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）で使用された糖質コルチコイド関連有害事象調査のチェックリストから取り上げられたものであった。

以下、D9421-C 9 mg/日群において、一般的全身障害、中枢・末梢神経系障害、呼吸器系障害、精神障害、皮膚・皮膚付属器障害及び筋・骨格系障害の発現が 10%以上の患者で認められたが、プラセボ群との比較ではいずれも発現頻度に特記すべき差はみられなかった。プレドニゾロン群との比較では、一般全身障害、中枢・末梢神経系障害、精神障害及び皮膚・皮膚付属器障害の D9421-C 9 mg/日群における発現頻度がやや低かった。

表 53　外国短期二重盲検試験における有害事象の器官別大分類（D9421-C のいずれかの用量において器官別大分類で発現頻度 10%超）（試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027）

器官別大分類	D9421-C				プラセボ	ﾌﾟﾚﾄﾞﾆｿﾞﾛﾝ 40 mg/日 漸減	ﾒｻﾗｼﾞﾝ 4 g/日
	計	15 mg/日	9 mg/日	3 mg/日			
安全性解析対象例	651	64	520	67	107	145	88
消化管障害	269 (41)	26 (41)	218 (42)	25 (37)	47 (44)	77 (53)	37 (42)
内分泌障害	217 (33)	23 (36)	186 (36)	8 (12)	40 (37)	69 (48)	0 (0)
一般的全身障害	195 (30)	20 (31)	156 (30)	19 (28)	41 (38)	53 (37)	21 (24)
中枢・末梢神経系障害	182 (28)	20 (31)	146 (28)	16 (24)	24 (22)	51 (35)	17 (19)
呼吸器系障害	145 (22)	18 (28)	108 (21)	19 (28)	21 (20)	29 (20)	8 (9)
精神障害	106 (16)	15 (23)	80 (15)	11 (16)	11 (10)	38 (26)	8 (9)
皮膚・皮膚付属器障害	93 (14)	12 (19)	75 (14)	6 (9)	17 (16)	35 (24)	7 (8)
筋・骨格系障害	81 (12)	12 (19)	61 (12)	8 (12)	10 (9)	22 (15)	6 (7)

( ) : %

引用元：安全性併合解析結果 [5.3.5.3.2], Table 20

(b)　有害事象（基本語）の発現頻度

外国短期二重盲検試験 5 試験における主な有害事象（D9421-C 9 mg/日群における基本語で発現頻度 2%以上）を表 54に示す。なお、試験 08-3027 では、他の試験でクローン病増悪とされた有害事象は小腸炎として集計された。

D9421-C 投与群における消化管障害の有害事象の発現頻度はプラセボ群、プレドニゾロン群及びメサラジン群と大きな違いがなかった。これは消化管障害の有害事象は治験薬によるのではなく、クローン病の症状を反映しているものと考えられる。これに対して、D9421-C 9 mg/日群における頭痛（21%）、呼吸器感染（11%）、食欲亢進（3%）及び筋痙攣（4%）の発現頻度はプラセボ群に比較してやや高かった。しかし、D9421-C 9 mg/日群におけるこれらの有害事象の発現頻度は、プレドニゾロン群に比較してほぼ同じか、低かった。

5 試験のうち 4 試験で使用された糖質コルチコイド関連有害事象チェックリストの 7 又は 11 の徴候及び症状の基本語であるクッシング症候群の発現頻度は、D9421-C 9 mg/日群で 35%、プラセボ群で 37%、プレドニゾロン群で 48%であった。しかし、D9421-C 9 mg/日とメサラジン 4 g/日との比較試験（試験 08-3027）では糖質コルチコイド関連有害事象チェックリストを使用していないため、糖質コルチコイド関連有害事象チェックリストを使用した 4 試験（試験 08-3001、08-3002、08-3013 及び 08-3025）での糖質コルチコイド関連有害事象については後述する。

D9421-C の各用量群で比較すると、15 mg/日群におけるクッシング症候群、頭痛、背（部）痛、消化不良、不眠症、発疹等の有害事象の発現頻度が、低用量群（9 mg/日群及び 3 mg/日群）よりも高かった。

表 54　外国短期二重盲検試験における有害事象（D9421-C 9 mg/日群において基本語で発現頻度 2%以上）（試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027）

器官別大分類/ 有害事象（基本語）	D9421-C				プラセボ	ﾌﾟﾚﾄﾞﾆｿﾞﾛﾝ 40 mg/日 漸減	ﾒｻﾗｼﾞﾝ 4 g/日
	計	15 mg/日	9 mg/日	3 mg/日			
安全性解析対象例	651	64	520	67	107	145	88
消化管障害							
嘔気	75 (12)	8 (13)	57 (11)	10 (15)	10 (9)	18 (12)	7 (8)
消化不良	41 (6)	9 (14)	31 (6)	1 (1)	4 (4)	17 (12)	3 (3)
腹痛	39 (6)	1 (2)	32 (6)	6 (9)	18 (17)	6 (4)	10 (11)
鼓腸放屁	38 (6)	5 (8)	30 (6)	3 (4)	6 (6)	12 (8)	5 (6)
嘔吐	37 (6)	3 (5)	29 (6)	5 (7)	6 (6)	6 (4)	6 (7)
メレナ	19 (3)	2 (3)	17 (3)	0 (0)	4 (4)	10 (7)	0 (0)
便秘	19 (3)	3 (5)	15 (3)	1 (1)	3 (3)	5 (3)	1 (1)
心窩部痛	18 (3)	3 (5)	14 (3)	1 (1)	0 (0)	6 (4)	1 (1)
下痢	16 (2)	1 (2)	13 (3)	2 (3)	3 (3)	1 (1)	2 (2)
胃腸炎	13 (2)	1 (2)	12 (2)	0 (0)	2 (2)	2 (1)	0 (0)
腸管閉塞	13 (2)	1 (2)	11 (2)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	5 (6)
歯牙障害	13 (2)	0 (0)	11 (2)	2 (3)	0 (0)	2 (1)	2 (2)
小腸炎	12 (2)	0 (0)	12 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	5 (6)
クローン病増悪	11 (2)	2 (3)	9 (2)	0 (0)	1 (1)	4 (3)	0 (0)
痔核	9 (1)	1 (2)	8 (2)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)
一般的全身障害							
背（部）痛	52 (8)	11 (17)	36 (7)	5 (7)	10 (9)	17 (12)	5 (6)
疲労	33 (5)	4 (6)	25 (5)	4 (6)	8 (7)	11 (8)	0 (0)
疼痛	32 (5)	4 (6)	24 (5)	4 (6)	8 (7)	17 (12)	2 (2)
発熱	20 (3)	0 (0)	20 (4)	0 (0)	6 (6)	4 (3)	2 (2)
ｲﾝﾌﾙｴﾝｻﾞ様疾患	17 (3)	0 (0)	17 (3)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	3 (3)
事故による外傷	13 (2)	2 (3)	10 (2)	1 (1)	3 (3)	0 (0)	0 (0)
無力症	11 (2)	1 (2)	10 (2)	0 (0)	1 (1)	3 (2)	0 (0)
胸痛	10 (2)	2 (3)	8 (2)	0 (0)	1 (1)	8 (6)	1 (1)
中枢・末梢神経系障害							
頭痛	136 (21)	16 (25)	107 (21)	13 (19)	19 (18)	31 (21)	11 (13)
浮動性めまい	40 (6)	0 (0)	38 (7)	2 (3)	5 (5)	18 (12)	5 (6)
片頭痛	12 (2)	1 (2)	9 (2)	2 (3)	3 (3)	1 (1)	1 (1)
錯感覚	9 (1)	0 (0)	9 (2)	0 (0)	0 (0)	5 (3)	2 (2)

表 54　外国短期二重盲検試験における有害事象（D9421-C 9 mg/日群において基本語で発現頻度 2%以上）（試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027）

器官別大分類/ 有害事象（基本語）	D9421-C				プラセボ	ﾌﾟﾚﾄﾞﾆｿﾞﾛﾝ 40 mg/日 漸減	ﾒｻﾗｼﾞﾝ 4 g/日
	計	15 mg/日	9 mg/日	3 mg/日			
安全性解析対象例	651	64	520	67	107	145	88
内分泌障害							
クッシング症候群[a]	214 (33)	23 (36)	184 (35)	7 (10)	40 (37)	69 (48)	0 (0)
呼吸器系障害							
呼吸器感染	78 (12)	9 (14)	55 (11)	14 (21)	7 (7)	20 (14)	5 (6)
咽頭炎	26 (4)	4 (6)	19 (4)	3 (4)	8 (7)	7 (5)	0 (0)
副鼻腔炎	17 (3)	1 (2)	16 (3)	0 (0)	4 (4)	1 (1)	1 (1)
呼吸困難	10 (2)	0 (0)	10 (2)	0 (0)	0 (0)	3 (2)	0 (0)
鼻炎	10 (2)	1 (2)	9 (2)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	3 (3)
精神障害							
不眠（症）	34 (5)	8 (13)	20 (4)	6 (9)	3 (3)	16 (11)	0 (0)
食欲亢進	15 (2)	2 (3)	13 (3)	0 (0)	0 (0)	6 (4)	0 (0)
不安	14 (2)	1 (2)	12 (2)	1 (1)	2 (2)	1 (1)	2 (2)
神経過敏（症）	13 (2)	1 (2)	11 (2)	1 (1)	0 (0)	6 (4)	0 (0)
食欲不振	11 (2)	1 (2)	9 (2)	1 (1)	2 (2)	1 (1)	0 (0)
皮膚・皮膚付属器障害							
発疹	24 (4)	6 (9)	17 (3)	1 (1)	9 (8)	3 (2)	0 (0)
多汗	19 (3)	1 (2)	16 (3)	2 (3)	2 (2)	26 (18)	0 (0)
筋・骨格系障害							
関節痛	27 (4)	5 (8)	19 (4)	3 (4)	4 (4)	6 (4)	3 (3)
筋痙攣	25 (4)	1 (2)	21 (4)	3 (4)	0 (0)	10 (7)	0 (0)
筋（肉）痛	15 (2)	2 (3)	12 (2)	1 (1)	1 (1)	6 (4)	1 (1)
泌尿器系障害							
尿路感染	10 (2)	1 (2)	9 (2)	0 (0)	2 (2)	2 (1)	2 (2)
視覚障害							
結膜炎	17 (3)	3 (5)	12 (2)	2 (3)	2 (2)	3 (2)	1 (1)
視覚異常	13 (2)	1 (2)	12 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
抵抗機構障害							
ウイルス感染	15 (2)	1 (2)	14 (3)	0 (0)	4 (4)	4 (3)	1 (1)
代謝・栄養障害							
低カリウム血症	10 (2)	0 (0)	10 (2)	0 (0)	0 (0)	3 (2)	1 (1)
赤血球障害							
貧血	15 (2)	2 (3)	10 (2)	3 (4)	2 (2)	1 (1)	4 (5)
心拍数・心ﾘｽﾞﾑ障害							
心悸亢進	10 (2)	1 (2)	9 (2)	0 (0)	0 (0)	12 (8)	0 (0)

表 54　外国短期二重盲検試験における有害事象（D9421-C 9 mg/日群において基本語で発現頻度 2%以上）（試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027）

器官別大分類/ 有害事象（基本語）	D9421-C				プラセボ	ﾌﾟﾚﾄﾞﾆｿﾞﾛﾝ 40 mg/日 漸減	ﾒｻﾗｼﾞﾝ 4 g/日
	計	15 mg/日	9 mg/日	3 mg/日			
安全性解析対象例	651	64	520	67	107	145	88
心･血管障害（一般）							
高血圧	8 (1)	0 (0)	8 (2)	0 (0)	1 (1)	2 (1)	1 (1)

a：短期二重盲検試験 5 試験のうち 4 試験で使用した糖質コルチコイド関連有害事象チェックリスト中の 7～11 症状のいずれかがみられたものの基本語　　( )：%

引用元：安全性併合解析結果 [5.3.5.3.2], Table 21

2.7.4.2.1.1.3.3　糖質コルチコイド関連有害事象

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 5 試験のうち糖質コルチコイド関連有害事象に関するチェックリストを使用した 4 試験（試験 08-3001、08-3002、08-3013 及び 08-3025）における糖質コルチコイド関連有害事象（慣用語）を表 55に示す。これら 11 種類の慣用語での有害事象は、基本語ではクッシング症候群とひとつにまとめられる。なお、短期二重盲検試験 5 試験におけるクッシング症候群（基本語）の発現頻度は、糖質コルチコイド関連有害事象に関するチェックリストが 5 試験のうち 4 試験でのみ使用されたため、必ずしも発現頻度を正確に反映したものではない。

チェックリストを使用した 4 試験の併合におけるプレドニゾロン群において、患者の約半数（48%）に糖質コルチコイド関連有害事象が認められた。これに対して、D9421-C 9 mg/日群及びプラセボ群の糖質コルチコイド関連有害事象の発現頻度は、それぞれ 34%及び 27%であり、プレドニゾロン群に比較して低かった。慣用語における個々の有害事象では、D9421-C 9 mg/日群におけるざ瘡、満月様顔貌の発現頻度はプレドニゾロン群に比較して低く、特に満月様顔貌の発現頻度は 1/3 以下であった（D9421-C 9 mg/日群：11%、プレドニゾロン群：37%）。糖質コルチコイド関連有害事象、ざ瘡及び満月様顔貌の発現頻度において、D9421-C 9 mg/日群とプレドニゾロン群間に有意な差が認められた。なお、挫傷発生の増加傾向及び男性型多毛（症）の発現頻度は D9421-C 9 mg/日群がプレドニゾロン群よりやや高かった。

プラセボ群において多くの糖質コルチコイド関連有害事象の発現頻度は低く、特に挫傷発生の増加傾向及び満月様顔貌の発現頻度は、D9421-C 9 mg/日群と 3%以上の差がみられた（それぞれ、15% vs.11%及び 11% vs. 4%）。

試験 08-3025 のみで評価された不眠（症）、気分動揺、うつ病及び毛髪脱落の D9421-C 9 mg/日群の発現頻度はプラセボ群とほぼ同程度であった。

表 55　チェックリストによる糖質コルチコイド関連有害事象発現頻度（試験 08-3001、08-3002、08-3013 及び 08-3025）

有害事象（慣用語）	D9421-C				プラセボ	ﾌﾟﾚﾄﾞﾆｿﾞﾛﾝ 40 mg/日 漸減
	計	15 mg/日	9 mg/日	3 mg/日		
糖質コルチコイド関連有害事象評価例	558	64	427	67	107	145
下記の糖質コルチコイド関連有害事象の発現例	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）[a]	22 (4)	3 (5)	22 (5)	0 (0)	2 (2)	5 (3)
野牛肩	6 (1)	0 (0)	6 (1)	0 (0)	2 (2)	5 (3)
皮膚線条	4 (1)	0 (0)	4 (1)	0 (0)	2 (2)	0 (0)
糖質コルチコイド関連有害事象評価例[b]		159			41	
下記の糖質コルチコイド関連有害事象の発現例		86 (54)			23 (56)	
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：男性の多毛（症）を含む。
b：試験 08-3025 では、不眠（症）、気分動揺、うつ病及び毛髪脱落の有無も評価
( )：%
*：p<0.05 (vs. D9421-C 9 mg 群)、**：p<0.01 (vs. D9421-C 9 mg 群)、***：p<0.001 (vs. D9421-C 9 mg 群)
引用元：安全性併合解析結果 [5.3.5.3.2], Table 23

2.7.4.2.1.1.3.4　重症度別有害事象

重症度別の有害事象の発現件数及び発現例数を表 56に示す。

各投与群ともに、有害事象の多くは重症度が軽度から中等度の事象であった。D9421-C 9 mg/日群では 20%の患者に、またプラセボ群では 18%の患者に重度の有害事象が認められた。プレドニゾロン群及びメサラジン群では、重度の有害事象がみられた患者の割合は、それぞれ 14%及び 25%であった。

表 56　外国短期二重盲検試験における重症度別有害事象（試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027）

有害事象（基本語）		D9421-C 計	D9421-C 15 mg/日	D9421-C 9 mg/日	D9421-C 3 mg/日	プラセボ	ﾌﾟﾚﾄﾞﾆｿﾞﾛﾝ 40 mg/日 漸減	ﾒｻﾗｼﾞﾝ 4 g/日
安全性解析対象例		651	64	520	67	107	145	88
有害事象の総件数		1985	228	1600	157	306	615	159
重度の	件数[a]	204 (10)	31 (14)	145 (9)	28 (18)	31 (10)	26 (4)	31 (19)
有害事象	例数[b]	131 (20)	12 (19)	102 (20)	17 (25)	19 (18)	21 (14)	22 (25)
中等度の	件数[a]	588 (30)	68 (30)	479 (30)	41 (26)	101 (33)	140 (23)	46 (29)
有害事象	例数[b]	319 (49)	32 (50)	262 (50)	25 (37)	51 (48)	62 (43)	31 (35)
軽度の	件数[a]	746 (38)	84 (37)	609 (38)	53 (34)	142 (46)	208 (34)	41 (26)
有害事象	例数[b]	376 (58)	41 (64)	304 (58)	31 (46)	69 (64)	99 (68)	26 (30)
重症度	件数[a]	447 (22)	45 (20)	367 (23)	35 (22)	32 (10)	241 (39)	41 (26)
未判定の有害事象[c]	例数[b]	181 (28)	19 (30)	145 (28)	17 (25)	19 (18)	77 (53)	26 (30)

a：件数の(　)は、総件数における該当重症度の有害事象の割合　　(　)：%
b：それぞれの重症度の有害事象が発現した患者数で、重症度間に重複例がある。
c：患者日誌等からの有害事象で、重症度が記載されていない事象
引用元：安全性併合解析結果 [5.3.5.3.2], Table 24

重症度別の有害事象を第 2.7.4.7 項に示している。なお、一人の患者が基本語で同じ有害事象を発現した場合は、最も重症度の高い事象を示している。

主な重度の有害事象（D9421-C 9 mg/日群において基本語で発現頻度 2%以上）を表 57に示す。各投与群ともに、重度の有害事象の多くは器官別大分類で消化管障害に属するものであり、ほとんどはクローン病の症状であると考えられた。他の器官別大分類においては重度の有害事象は少なく、その発現頻度は D9421-C の各群、プラセボ群、プレドニゾロン群及びメサラジン群でほぼ同じであった。

表 57　外国短期二重盲検試験における重度の有害事象（D9421-C 9 mg/日において基本語で発現頻度 2%以上）（試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027）

器官別大分類/ 有害事象（基本語）	D9421-C				プラセボ	ﾌﾟﾚﾄﾞﾆｿﾞﾛﾝ 40 mg/日 漸減	ﾒｻﾗｼﾞﾝ 4 g/日
	計	15 mg/日	9 mg/日	3 mg/日			
安全性解析対象例	651	64	520	67	107	145	88
消化管障害							
腹痛	13 (2)	0 (0)	10 (2)	3 (4)	7 (7)	1 (1)	4 (5)
腸管閉塞	11 (2)	1 (2)	9 (2)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	4 (5)
小腸炎	10 (2)	0 (0)	10 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (3)
中枢・末梢神経系障害							
頭痛	16 (2)	2 (3)	11 (2)	3 (4)	2 (2)	1 (1)	3 (3)
内分泌障害							
クッシング症候群 [a]	9 (1)	0 (0)	9 (2)	0 (0)	1 (1)	3 (2)	0 (0)

a：短期二重盲検試験 5 試験のうち 4 試験で使用した糖質コルチコイド関連有害事象チェックリスト中の 7～11 症状のいずれかがみられたものの基本語　　( )：%
引用元：安全性併合解析結果 [5.3.5.3.2], Table 25

2.7.4.2.1.1.3.5　発現時期別有害事象

外国短期二重盲検試験における有害事象を投与開始 14 日以内と 14 日超の発現時期別に第 2.7.4.7 項に示している。

投与開始 14 日以内よりも投与開始 14 日超で発現した有害事象が多く、発現時期に傾向がみられた有害事象は特にみられなかった。

2.7.4.2.1.1.3.6　有害事象の治験薬との因果関係

重篤な有害事象については治験薬の因果関係が判定されたが、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 08-3027）においては、重篤でない有害事象について治験薬の因果関係は判定されなかった。重篤な有害事象についての治験薬の因果関係は重篤な有害事象の項（第2.7.4.2.1.3.3項）で示す。

2.7.4.2.1.1.3.7　部分集団別の有害事象

(a)　男女別の有害事象

外国短期二重盲検試験 5 試験における男女別の有害事象、重篤な有害事象及び有害事象による中止例の頻度を表 58に示す。

短期二重盲検試験に組入れられた患者において、女性が D9421-C 15 mg/日群の 55%から D9421-C 3 mg/日群の 70%といずれの投与群ともに女性が過半数を占めた。

いずれの投与群ともに女性の有害事象発現頻度が男性に比較して高く、D9421-C 9 mg/日群では、有害事象発現頻度は女性で 87%、男性で 77%であった。女性と男性での有害事象発現頻度の差は、プラセボ群、プレドニゾロン群及びメサラジン群でより顕著であった。

D9421-C の各群における重篤な有害事象発現頻度及び有害事象による中止例の割合は、男性と女性で明らかな差はみられなかった。

表 58　外国短期二重盲検試験における男女別の有害事象、重篤な有害事象及び有害事象による中止例の頻度（試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027）

		D9421-C				プラセボ	ﾌﾟﾚﾄﾞﾆｿﾞﾛﾝ 40 mg/日 漸減	ﾒｻﾗｼﾞﾝ 4 g/日
		計	15 mg/日	9 mg/日	3 mg/日			
安全性解析対象例		651	64	520	67	107	145	88
性別	男性	235 (36)	29 (45)	186 (36)	20 (30)	43 (40)	60 (41)	28 (32)
	女性	416 (64)	35 (55)	334 (64)	47 (70)	64 (60)	85 (59)	60 (68)
有害事象発現例	男性	183 (78)	24 (83)	144 (77)	15 (75)	32 (74)	46 (77)	18 (64)
	女性	361 (87)	32 (91)	290 (87)	39 (83)	56 (88)	81 (95)	46 (77)
重篤な有害事象発現例	男性	24 (10)	3 (10)	19 (10)	2 (10)	2 (5)	5 (8)	6 (21)
	女性	37 (9)	3 (9)	32 (10)	2 (4)	5 (6)	14 (16)	11 (18)
有害事象による中止例	男性	13 (6)	3 (10)	9 (5)	1 (5)	1 (2)	1 (2)	3 (11)
	女性	16 (4)	2 (6)	13 (4)	1 (2)	5 (8)	4 (5)	5 (8)

( ) : %

引用元：安全性併合解析結果 [5.3.5.3.2], Table 28

ほとんどの器官別大分類において、女性での有害事象の発現頻度が男性に比較して高かった（第 2.7.4.7 項参照）。

D9421-C 9 mg/日群の男性又は女性において基本語で発現頻度が 2%以上であった有害事象を表 59に示す。

D9421-C 9 mg/日群において、女性における嘔気、腹痛、鼓腸放屁、嘔吐、便秘、心窩部痛等の消化管障害の有害事象の発現頻度が男性に比較して高かった。嘔気、鼓腸放屁及び嘔吐については、プラセボ群においても同様であった。D9421-C 9 mg/日群においては、他の器官別大分類の有害事象である浮動性めまい、頭痛、不眠（症）、発疹、多汗、視覚異常及びインフルエンザ様疾患においても女性の発現頻度が男性より高かった。頭痛、不眠（症）、発疹及び多汗については、プラセボ群においても同様の傾向がみられた。

表 59　外国短期二重盲検試験における男女別の有害事象（D9421-C 9 mg/日の男性又は女性において基本語で発現頻度 2%以上）（試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027）

器官別大分類／有害事象名（基本語）	D9421-C								プラセボ		プレドニゾロン 40 mg/日、漸減		メサラジン 4 g/日	
	合計		15 mg/日		9 mg/日		3 mg/日							
	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性
安全性解析対象例	235	416	29	35	186	334	20	47	43	64	60	85	28	60
発現例数	183 (78)	361 (87)	24 (83)	32 (91)	144 (77)	290 (87)	15 (75)	39 (83)	32 (74)	56 (88)	46 (77)	81 (95)	18 (64)	46 (77)
消化管障害														
消化不良	14 (6)	27 (6)	3 (10)	6 (17)	10 (5)	21 (6)	1 (5)	0	0	4 (6)	8 (13)	9 (11)	2 (7)	1 (2)
嘔気	12 (5)	63 (15)	1 (3)	7 (20)	10 (5)	47 (14)	1 (5)	9 (19)	2 (5)	8 (13)	4 (7)	14 (16)	1 (4)	6 (10)
腹痛	8 (3)	31 (7)	0	1 (3)	7 (4)	25 (7)	1 (5)	5 (11)	7 (16)	11 (17)	2 (3)	4 (5)	3 (11)	7 (12)
鼓腸放屁	8 (3)	30 (7)	0	5 (14)	8 (4)	22 (7)	0	3 (6)	1 (2)	5 (8)	3 (5)	9 (11)	0	5 (8)
腸管閉塞	8 (3)	5 (1)	1 (3)	0	6 (3)	5 (1)	1 (5)	0	0	1 (2)	0	1 (1)	2 (7)	3 (5)
嘔吐	6 (3)	31 (7)	0	3 (9)	6 (3)	23 (7)	0	5 (11)	0	6 (9)	5 (8)	1 (1)	2 (7)	4 (7)
下痢	6 (3)	10 (2)	1 (3)	0	5 (3)	8 (2)	0	2 (4)	0	3 (5)	1 (2)	0	0	2 (3)
メレナ	4 (2)	15 (4)	0	2 (6)	4 (2)	13 (4)	0	0	3 (7)	1 (2)	5 (8)	5 (6)	0	0
胃腸炎	4 (2)	9 (2)	0	1 (3)	4 (2)	8 (2)	0	0	1 (2)	1 (2)	1 (2)	1 (1)	0	0
歯牙障害	4 (2)	9 (2)	0	0	4 (2)	7 (2)	0	2 (4)	0	0	0	2 (2)	2 (7)	0
小腸炎	4 (2)	8 (2)	0	0	4 (2)	8 (2)	0	0	0	0	0	1 (1)	1 (4)	4 (7)
直腸出血	4 (2)	2 (<0.5)	0	0	4 (2)	2 (1)	0	0	2 (5)	1 (2)	0	1 (1)	0	1 (2)
便秘	3 (1)	16 (4)	1 (3)	2 (6)	2 (1)	13 (4)	0	1 (2)	1 (2)	2 (3)	1 (2)	4 (5)	1 (4)	0
心窩部痛	3 (1)	15 (4)	1 (3)	2 (6)	2 (1)	12 (4)	0	1 (2)	0	0	2 (3)	4 (5)	0	1 (2)
痔核	3 (1)	6 (1)	0	1 (3)	3 (2)	5 (1)	0	0	0	1 (2)	0	1 (1)	0	0
クローン病増悪	2 (1)	9 (2)	1 (3)	1 (3)	1 (1)	8 (2)	0	0	0	1 (2)	2 (3)	2 (2)	0	0

表 59　外国短期二重盲検試験における男女別の有害事象（D9421-C 9 mg/日の男性又は女性において基本語で発現頻度 2%以上）（試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027）

器官別大分類／有害事象名（基本語）	D9421-C								プラセボ		プレドニゾロン 40 mg/日、漸減		メサラジン 4 g/日	
	合計		15 mg/日		9 mg/日		3 mg/日							
	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性
安全性解析対象例	235	416	29	35	186	334	20	47	43	64	60	85	28	60
発現例数	183 (78)	361 (87)	24 (83)	32 (91)	144 (77)	290 (87)	15 (75)	39 (83)	32 (74)	56 (88)	46 (77)	81 (95)	18 (64)	46 (77)
一般的全身障害														
背(部)痛	21 (9)	31 (7)	4 (14)	7 (20)	17 (9)	19 (6)	0	5 (11)	4 (9)	6 (9)	6 (10)	11 (13)	1 (4)	4 (7)
疲労	10 (4)	23 (6)	2 (7)	2 (6)	8 (4)	17 (5)	0	4 (9)	0	8 (13)	2 (3)	9 (11)	0	0
疼痛	9 (4)	23 (6)	2 (7)	2 (6)	6 (3)	18 (5)	1 (5)	3 (6)	4 (9)	4 (6)	3 (5)	14 (16)	0	2 (3)
発熱	7 (3)	13 (3)	0	0	7 (4)	13 (4)	0	0	0	6 (9)	2 (3)	2 (2)	0	2 (3)
事故による外傷	6 (3)	7 (2)	1 (3)	1 (3)	4 (2)	6 (2)	1 (5)	0	1 (2)	2 (3)	0	0	0	0
無力症	5 (2)	6 (1)	1 (3)	0	4 (2)	6 (2)	0	0	0	1 (2)	1 (2)	2 (2)	0	0
胸痛	4 (2)	6 (1)	0	2 (6)	4 (2)	4 (1)	0	0	1 (2)	0	3 (5)	5 (6)	0	1 (2)
ｲﾝﾌﾙｴﾝｻﾞ様疾患	3 (1)	14 (3)	0	0	3 (2)	14 (4)	0	0	1 (2)	1 (2)	0	1 (1)	0	3 (5)
内分泌障害														
クッシング症候群 [a]	63 (27)	151 (36)	8 (28)	15 (43)	52 (28)	132 (40)	3 (15)	4 (9)	14 (33)	26 (41)	19 (32)	50 (59)	0	0
呼吸器系障害														
呼吸器感染	28 (12)	50 (12)	3 (10)	6 (17)	20 (11)	35 (10)	5 (25)	9 (19)	1 (2)	6 (9)	8 (13)	12 (14)	1 (4)	4 (7)
咽頭炎	10 (4)	16 (4)	1 (3)	3 (9)	8 (4)	11 (3)	1 (5)	2 (4)	3 (7)	5 (8)	3 (5)	4 (5)	0	0
副鼻腔炎	7 (3)	10 (2)	1 (3)	0	6 (3)	10 (3)	0	0	4 (9)	0	1 (2)	0	0	1 (2)
呼吸困難	5 (2)	5 (1)	0	0	5 (3)	5 (1)	0	0	0	0	0	3 (4)	0	0
鼻炎	3 (1)	7 (2)	1 (3)	0	2 (1)	7 (2)	0	0	0	2 (3)	1 (2)	0	1 (4)	2 (3)

表 59　外国短期二重盲検試験における男女別の有害事象（D9421-C 9 mg/日の男性又は女性において基本語で発現頻度 2%以上）（試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027）

器官別大分類／有害事象名（基本語）	D9421-C								プラセボ		プレドニゾロン 40 mg/日、漸減		メサラジン 4 g/日	
	合計		15 mg/日		9 mg/日		3 mg/日							
	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性
安全性解析対象例	235	416	29	35	186	334	20	47	43	64	60	85	28	60
発現例数	183 (78)	361 (87)	24 (83)	32 (91)	144 (77)	290 (87)	15 (75)	39 (83)	32 (74)	56 (88)	46 (77)	81 (95)	18 (64)	46 (77)
中枢・末梢神経系障害														
頭痛	36 (15)	100 (24)	4 (14)	12 (34)	29 (16)	78 (23)	3 (15)	10 (21)	7 (16)	12 (19)	4 (7)	27 (32)	2 (7)	9 (15)
浮動性めまい	5 (2)	35 (8)	0	0	5 (3)	33 (10)	0	2 (4)	2 (5)	3 (5)	3 (5)	15 (18)	1 (4)	4 (7)
錯感覚	3 (1)	6 (1)	0	0	3 (2)	6 (2)	0	0	0	0	2 (3)	3 (4)	0	2 (3)
片頭痛	2 (1)	10 (2)	1 (3)	0	1 (1)	8 (2)	0	2 (4)	0	3 (5)	0	1 (1)	1 (4)	0
精神障害														
不安	8 (3)	6 (1)	0	1 (3)	7 (4)	5 (1)	1 (5)	0	0	2 (3)	1 (2)	0	1 (4)	1 (2)
不眠(症)	7 (3)	27 (6)	3 (10)	5 (14)	3 (2)	17 (5)	1 (5)	5 (11)	0	3 (5)	3 (5)	13 (15)	0	0
神経過敏(症)	7 (3)	6 (1)	1 (3)	0	6 (3)	5 (1)	0	1 (2)	0	0	1 (2)	5 (6)	0	0
感情不安定	4 (2)	7 (2)	1 (3)	2 (6)	3 (2)	4 (1)	0	1 (2)	1 (2)	2 (3)	0	4 (5)	0	1 (2)
傾眠	4 (2)	4 (1)	1 (3)	0	3 (2)	4 (1)	0	0	0	0	1 (2)	0	1 (4)	0
食欲亢進	2 (1)	13 (3)	0	2 (6)	2 (1)	11 (3)	0	0	0	0	3 (5)	3 (4)	0	0
食欲不振	1 (<0.5)	10 (2)	0	1 (3)	1 (1)	8 (2)	0	1 (2)	1 (2)	1 (2)	0	1 (1)	0	0
うつ病	1 (<0.5)	6 (1)	0	0	1 (1)	6 (2)	0	0	0	1 (2)	1 (2)	5 (6)	0	3 (5)
筋・骨格系障害														
関節痛	10 (4)	17 (4)	3 (10)	2 (6)	7 (4)	12 (4)	0	3 (6)	1 (2)	3 (5)	3 (5)	3 (4)	0	3 (5)
筋痙攣	7 (3)	18 (4)	0	1 (3)	6 (3)	15 (4)	1 (5)	2 (4)	0	0	1 (2)	9 (11)	0	0
筋(肉)痛	7 (3)	8 (2)	2 (7)	0	5 (3)	7 (2)	0	1 (2)	0	1 (2)	4 (7)	2 (2)	0	1 (2)
皮膚・皮膚付属器障害														
発疹	6 (3)	18 (4)	2 (7)	4 (11)	4 (2)	13 (4)	0	1 (2)	0	9 (14)	1 (2)	2 (2)	0	0
多汗	2 (1)	17 (4)	0	1 (3)	2 (1)	14 (4)	0	2 (4)	0	2 (3)	10 (17)	16 (19)	0	0

表 59　外国短期二重盲検試験における男女別の有害事象（D9421-C 9 mg/日の男性又は女性において基本語で発現頻度 2%以上）
（試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027）

器官別大分類／有害事象名（基本語）	D9421-C								プラセボ		プレドニゾロン 40 mg/日、漸減		メサラジン 4 g/日	
	合計		15 mg/日		9 mg/日		3 mg/日							
	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性
安全性解析対象例	235	416	29	35	186	334	20	47	43	64	60	85	28	60
発現例数	183 (78)	361 (87)	24 (83)	32 (91)	144 (77)	290 (87)	15 (75)	39 (83)	32 (74)	56 (88)	46 (77)	81 (95)	18 (64)	46 (77)
泌尿器系障害														
腎結石	6 (3)	1 (<0.5)	2 (7)	0	4 (2)	1 (<0.5)	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0
尿路感染	1 (<0.5)	9 (2)	0	1 (3)	1 (1)	8 (2)	0	0	1 (2)	1 (2)	0	2 (2)	0	2 (3)
抵抗機構障害														
ウイルス感染	5 (2)	10 (2)	0	1 (3)	5 (3)	9 (3)	0	0	1 (2)	3 (5)	0	4 (5)	0	1 (2)
視覚障害														
結膜炎	5 (2)	12 (3)	1 (3)	2 (6)	4 (2)	8 (2)	0	2 (4)	0	2 (3)	0	3 (4)	0	1 (2)
視覚異常	2 (1)	11 (3)	1 (3)	0	1 (1)	11 (3)	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0
代謝・栄養障害														
低ｶﾘｳﾑ血症	3 (1)	7 (2)	0	0	3 (2)	7 (2)	0	0	0	0	1 (2)	2 (2)	1 (4)	0
白血球・網内系障害														
白血球増多(症)	3 (1)	5 (1)	0	0	3 (2)	4 (1)	0	1 (2)	0	0	0	1 (1)	2 (7)	0
心・血管障害（一般）														
高血圧	4 (2)	4 (1)	0	0	4 (2)	4 (1)	0	0	1 (2)	0	0	2 (2)	0	1 (2)
心拍数・心リズム障害														
心悸亢進	1 (<0.5)	9 (2)	0	1 (3)	1 (1)	8 (2)	0	0	0	0	2 (3)	10 (12)	0	0
赤血球障害														
貧血	4 (2)	11 (3)	1 (3)	1 (3)	3 (2)	7 (2)	0	3 (6)	1 (2)	1 (2)	0	1 (1)	0	4 (7)

表 59　外国短期二重盲検試験における男女別の有害事象（D9421-C 9 mg/日の男性又は女性において基本語で発現頻度 2%以上）（試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027）

器官別大分類／有害事象名（基本語）	D9421-C								プラセボ		プレドニゾロン 40 mg/日、漸減		メサラジン 4 g/日	
	合計		15 mg/日		9 mg/日		3 mg/日							
	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性
安全性解析対象例	235	416	29	35	186	334	20	47	43	64	60	85	28	60
発現例数	183 (78)	361 (87)	24 (83)	32 (91)	144 (77)	290 (87)	15 (75)	39 (83)	32 (74)	56 (88)	46 (77)	81 (95)	18 (64)	46 (77)
女性生殖（器）障害														
月経障害	0	8 (2)	0	1 (3)	0	7 (2)	0	0	0	0	0	2 (2)	0	0
月経困難(症)	0	7 (2)	0	0	0	6 (2)	0	1 (2)	0	1 (2)	0	2 (2)	0	0

a：　短期二重盲検試験 5 試験のうち 4 試験で使用した糖質コルチコイド関連有害事象チェックリスト中の 7 もしくは 11 症状のうちいずれかがみられたものの基本語　　( )：%

引用元：安全性併合解析結果 5.3.5.3.2, Table 29

(b) 年齢層別（65 歳未満、65 歳以上）の有害事象

外国短期二重盲検試験 5 試験における年齢層別（65 歳未満、65 歳以上）の有害事象、重篤な有害事象及び有害事象による中止例の頻度を表 60に示す。

短期二重盲検試験 5 試験での 65 歳以上の患者の占める割合は、各投与群で 0%～3%と小さかった。74 歳を超える患者はプレドニゾロン群で 2 例（女性）いたが、その他の各投与群ではいなかった。

65 歳以上の患者の例数が少ないため、65 歳未満の患者との比較は難しいが、D9421-C の各投与群において、65 歳以上の患者で重篤な有害事象や有害事象による中止例の頻度が高くなる傾向はみられなかった。

表 60 外国短期二重盲検試験における年齢層別（65 歳未満、65 歳以上）の有害事象、重篤な有害事象及び有害事象による中止例の頻度（試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027）

		D9421-C				プラセボ	ﾌﾟﾚﾄﾞﾆｿﾞﾛﾝ 40 mg/日 漸減	ﾒｻﾗｼﾞﾝ 4 g/日
		計	15 mg/日	9 mg/日	3 mg/日			
安全性解析対象例		651	64	520	67	107	145	88
年齢	<65 歳	634 (97)	63 (98)	504 (97)	67 (100)	107 (100)	140 (97)	87 (99)
	≥65 歳	17 (3)	1 (2)	16 (3)	0 (0)	0 (0)	5 (3)	1 (1)
有害事象発現例	<65 歳	527 (83)	55 (87)	418 (83)	54 (81)	88 (82)	122 (87)	63 (72)
	≥65 歳	17 (100)	1 (100)	16 (100)	-	-	5 (100)	1 (100)
重篤な有害事象発現例	<65 歳	60 (9)	6 (10)	50 (10)	4 (6)	6 (6)	17 (12)	17 (20)
	≥65 歳	1 (6)	0 (0)	1 (6)	-	-	2 (40)	0 (0)
有害事象による中止例	<65 歳	28 (4)	5 (8)	21 (4)	2 (3)	6 (6)	5 (4)	8 (9)
	≥65 歳	1 (6)	0 (0)	1 (6)	-	-	0 (0)	0 (0)

( ) : %

引用元：安全性併合解析結果 [5.3.5.3.2], Table 30

D9421-C 9 mg/日群の 65 歳未満又は 65 歳以上の患者において基本語で発現頻度が 2%以上であった有害事象を表 61に示す。

D9421-C 9 mg/日群では 65 歳未満の患者に比較して 65 歳以上の患者において、腹痛、嘔吐、疼痛、関節痛、発疹、メレナ、多汗、便秘、関節症、鼻炎、錯感覚、痔核、高血圧、うつ病及び排尿困難の発現が多い傾向がみられた。気管炎及び下肢硬直は 65 歳以上の患者においてのみ発現した。しかし、前述したように 65 歳以上の患者数が少なかったため、有害事象に関して年齢層別での発現傾向について結論を示すことは困難である。

表 61　外国短期二重盲検試験における年齢層別（65 歳未満、65 歳以上）の有害事象（D9421-C 9 mg/日のいずれかの年齢層において基本語で発現頻度 2%以上）（試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027）

器官別大分類／有害事象名（基本語）	D9421-C								プラセボ		プレドニゾロン 40 mg/日、漸減		メサラジン 4 g/日	
	合計		15 mg/日		40 mg/日、漸減		4 g/日							
	<65 歳	≥65 歳	<65 歳	≥65 歳	<65 歳	≥65 歳	<65 歳	≥65 歳	<65 歳	≥65 歳	<65 歳	≥65 歳	<65 歳	≥65 歳
安全性解析対象例	634	17	63	1	504	16	67	0	107	0	140	5	87	1
発現例数	527 (83)	17 (100)	55 (87)	1 (100)	418 (83)	16 (100)	54 (81)	-	88 (82)	-	122 (87)	5 (100)	63 (72)	1 (100)
消化管障害														
嘔気	74 (12)	1 (6)	8 (13)	0	56 (11)	1 (6)	10 (15)	-	10 (9)	-	17 (12)	1 (20)	7 (8)	0
消化不良	41 (6)	0	9 (14)	0	31 (6)	0	1 (1)	-	4 (4)	-	16 (11)	1 (20)	3 (3)	0
腹痛	37 (6)	2 (12)	1 (2)	0	30 (6)	2 (13)	6 (9)	-	18 (17)	-	6 (4)	0	10 (11)	0
鼓腸放屁	37 (6)	1 (6)	5 (8)	0	29 (6)	1 (6)	3 (4)	-	6 (6)	-	11 (8)	1 (20)	5 (6)	0
嘔吐	34 (5)	3 (18)	3 (5)	0	26 (5)	3 (19)	5 (7)	-	6 (6)	-	6 (4)	0	6 (7)	0
メレナ	18 (3)	1 (6)	2 (3)	0	16 (3)	1 (6)	0	-	4 (4)	-	10 (7)	0	0	0
便秘	17 (3)	2 (12)	3 (5)	0	13 (3)	2 (13)	1 (1)	-	3 (3)	-	5 (4)	0	1 (1)	0
心窩部痛	17 (3)	1 (6)	2 (3)	1 (100)	14 (3)	0	1 (1)	-	0	-	5 (4)	1 (20)	1 (1)	0
下痢	16 (3)	0	1 (2)	0	13 (3)	0	2 (3)	-	3 (3)	-	1 (1)	0	2 (2)	0
胃腸炎	13 (2)	0	1 (2)	0	12 (2)	0	0	-	2 (2)	-	2 (1)	0	0	0
腸管閉塞	13 (2)	0	1 (2)	0	11 (2)	0	1 (1)	-	1 (1)	-	1 (1)	0	5 (6)	0
歯牙障害	13 (2)	0	0	0	11 (2)	0	2 (3)	-	0	-	2 (1)	0	2 (2)	0
小腸炎	12 (2)	0	0	0	12 (2)	0	0	-	0	-	1 (1)	0	5 (6)	0
クローン病増悪	11 (2)	0	2 (3)	0	9 (2)	0	0	-	1 (1)	-	4 (3)	0	0	0
痔核	8 (1)	1 (6)	1 (2)	0	7 (1)	1 (6)	0	-	1 (1)	-	1 (1)	0	0	0

表 61　外国短期二重盲検試験における年齢層別（65 歳未満、65 歳以上）の有害事象（D9421-C 9 mg/日のいずれかの年齢層において基本語で発現頻度 2%以上）（試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027）

器官別大分類／有害事象名（基本語）	D9421-C								プラセボ		プレドニゾロン 40 mg/日、漸減		メサラジン 4 g/日	
	合計		15 mg/日		40 mg/日、漸減		4 g/日							
	<65 歳	≥65 歳	<65 歳	≥65 歳	<65 歳	≥65 歳	<65 歳	≥65 歳	<65 歳	≥65 歳	<65 歳	≥65 歳	<65 歳	≥65 歳
安全性解析対象例	634	17	63	1	504	16	67	0	107	0	140	5	87	1
発現例数	527 (83)	17 (100)	55 (87)	1 (100)	418 (83)	16 (100)	54 (81)	-	88 (82)	-	122 (87)	5 (100)	63 (72)	1 (100)
一般的全身障害														
背(部)痛	51 (8)	1 (6)	11 (17)	0	35 (7)	1 (6)	5 (7)	-	10 (9)	-	16 (11)	1 (20)	5 (6)	0
疲労	33 (5)	0	4 (6)	0	25 (5)	0	4 (6)	-	8 (7)	-	10 (7)	1 (20)	0	0
疼痛	31 (5)	1 (6)	4 (6)	0	23 (5)	1 (6)	4 (6)	-	8 (7)	-	15 (11)	2 (40)	2 (2)	0
発熱	20 (3)	0	0	0	20 (4)	0	0	-	6 (6)	-	4 (3)	0	2 (2)	0
ｲﾝﾌﾙｴﾝｻﾞ様疾患	16 (3)	1 (6)	0	0	16 (3)	1 (6)	0	-	2 (2)	-	1 (1)	0	3 (3)	0
事故による外傷	12 (2)	1 (6)	2 (3)	0	9 (2)	1 (6)	1 (1)	-	3 (3)	-	0	0	0	0
無力症	11 (2)	0	1 (2)	0	10 (2)	0	0	-	1 (1)	-	3 (2)	0	0	0
胸痛	10 (2)	0	2 (3)	0	8 (2)	0	0	-	1 (1)	-	8 (6)	0	1 (1)	0
中枢・末梢神経系障害														
頭痛	132 (21)	4 (24)	16 (25)	0	103 (20)	4 (25)	13 (19)	-	19 (18)	-	30 (21)	1 (20)	11 (13)	0
浮動性めまい	39 (6)	1 (6)	0	0	37 (7)	1 (6)	2 (3)	-	5 (5)	-	18 (13)	0	5 (6)	0
片頭痛	12 (2)	0	1 (2)	0	9 (2)	0	2 (3)	-	3 (3)	-	1 (1)	0	1 (1)	0
錯感覚	8 (1)	1 (6)	0	0	8 (2)	1 (6)	0	-	0	-	5 (4)	0	2 (2)	0
回転性めまい	5 (1)	1 (6)	0	0	5 (1)	1 (6)	0	-	0	-	1 (1)	0	1 (1)	0

表 61　外国短期二重盲検試験における年齢層別（65 歳未満、65 歳以上）の有害事象（D9421-C 9 mg/日のいずれかの年齢層において基本語で発現頻度 2%以上）（試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027）

器官別大分類／有害事象名（基本語）	D9421-C								プラセボ		プレドニゾロン 40 mg/日、漸減		メサラジン 4 g/日	
	合計		15 mg/日		40 mg/日、漸減		4 g/日							
	<65 歳	≥65 歳	<65 歳	≥65 歳	<65 歳	≥65 歳	<65 歳	≥65 歳	<65 歳	≥65 歳	<65 歳	≥65 歳	<65 歳	≥65 歳
安全性解析対象例	634	17	63	1	504	16	67	0	107	0	140	5	87	1
発現例数	527 (83)	17 (100)	55 (87)	1 (100)	418 (83)	16 (100)	54 (81)	-	88 (82)	-	122 (87)	5 (100)	63 (72)	1 (100)
内分泌障害														
クッシング症候群 [a]	204 (32)	10 (59)	22 (35)	1 (100)	175 (35)	9 (56)	7 (10)	-	40 (37)	-	68 (49)	1 (20)	0	0
呼吸器系障害														
呼吸器感染	77 (12)	1 (6)	9 (14)	0	54 (11)	1 (6)	14 (21)	-	7 (7)	-	20 (14)	0	5 (6)	0
咽頭炎	26 (4)	0	4 (6)	0	19 (4)	0	3 (4)	-	8 (7)	-	7 (5)	0	0	0
副鼻腔炎	16 (3)	1 (6)	1 (2)	0	15 (3)	1 (6)	0	-	4 (4)	-	1 (1)	0	1 (1)	0
呼吸困難	10 (2)	0	0	0	10 (2)	0	0	-	0	-	2 (1)	1 (20)	0	0
鼻炎	8 (1)	2 (12)	1 (2)	0	7 (1)	2 (13)	0	-	2 (2)	-	1 (1)	0	3 (3)	0
喉頭炎	2 (<0.5)	1 (6)	0	0	1 (<0.5)	1 (6)	1 (1)	-	0	-	0	0	0	0
気管炎	0	1 (6)	0	0	0	1 (6)	0	-	0	-	0	0	0	0
精神障害														
不眠(症)	32 (5)	2 (12)	7 (11)	1 (100)	19 (4)	1 (6)	6 (9)	-	3 (3)	-	15 (11)	1 (20)	0	0
食欲亢進	15 (2)	0	2 (3)	0	13 (3)	0	0	-	0	-	6 (4)	0	0	0
不安	14 (2)	0	1 (2)	0	12 (2)	0	1 (1)	-	2 (2)	-	1 (1)	0	2 (2)	0
神経過敏(症)	13 (2)	0	1 (2)	0	11 (2)	0	1 (1)	-	0	-	5 (4)	1 (20)	0	0
食欲不振	11 (2)	0	1 (2)	0	9 (2)	0	1 (1)	-	2 (2)	-	1 (1)	0	0	0
うつ病	6 (1)	1 (6)	0	0	6 (1)	1 (6)	0	-	1 (1)	-	6 (4)	0	3 (3)	0
皮膚・皮膚付属器障害														
発疹	22 (3)	2 (12)	6 (10)	0	15 (3)	2 (13)	1 (1)	-	9 (8)	-	3 (2)	0	0	0
多汗	18 (3)	1 (6)	1 (2)	0	15 (3)	1 (6)	2 (3)	-	2 (2)	-	26 (19)	0	0	0
せつ(腫)症	1 (<0.5)	1 (6)	0	0	1 (<0.5)	1 (6)	0	-	0	-	0	0	0	0
蕁麻疹	1 (<0.5)	1 (6)	0	0	1 (<0.5)	1 (6)	0	-	1 (1)	-	0	0	0	0

表 61　外国短期二重盲検試験における年齢層別（65 歳未満、65 歳以上）の有害事象（D9421-C 9 mg/日のいずれかの年齢層において基本語で発現頻度 2%以上）（試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027）

器官別大分類／ 有害事象名（基本語）	D9421-C								プラセボ		プレドニゾロン 40 mg/日、漸減		メサラジン 4 g/日	
	合計		15 mg/日		40 mg/日、漸減		4 g/日							
	<65 歳	≥65 歳	<65 歳	≥65 歳	<65 歳	≥65 歳	<65 歳	≥65 歳	<65 歳	≥65 歳	<65 歳	≥65 歳	<65 歳	≥65 歳
安全性解析対象例	634	17	63	1	504	16	67	0	107	0	140	5	87	1
発現例数	527 (83)	17 (100)	55 (87)	1 (100)	418 (83)	16 (100)	54 (81)	-	88 (82)	-	122 (87)	5 (100)	63 (72)	1 (100)
筋・骨格系障害														
関節痛	26 (4)	1 (6)	5 (8)	0	18 (4)	1 (6)	3 (4)	-	4 (4)	-	6 (4)	0	3 (3)	0
筋痙攣	25 (4)	0	1 (2)	0	21 (4)	0	3 (4)	-	0	-	9 (6)	1 (20)	0	0
筋(肉)痛	15 (2)	0	2 (3)	0	12 (2)	0	1 (1)	-	1 (1)	-	6 (4)	0	1 (1)	0
関節障害	10 (2)	1 (6)	4 (6)	0	6 (1)	1 (6)	0	-	1 (1)	-	1 (1)	0	0	0
関節炎悪化	3 (<0.5)	1 (6)	0	0	3 (1)	1 (6)	0	-	0	-	0	0	0	0
下肢硬直	0	1 (6)	0	0	0	1 (6)	0	-	0	-	0	0	0	0
泌尿器系障害														
尿路感染	10 (2)	0	1 (2)	0	9 (2)	0	0	-	2 (2)	-	2 (1)	0	2 (2)	0
排尿困難	6 (1)	1 (6)	1 (2)	0	2 (<0.5)	1 (6)	3 (4)	-	0	-	1 (1)	0	0	0
排尿障害	3 (<0.5)	1 (6)	2 (3)	0	1 (<0.5)	1 (6)	0	-	1 (1)	-	2 (1)	0	0	0
視覚障害														
結膜炎	17 (3)	0	3 (5)	0	12 (2)	0	2 (3)	-	2 (2)	-	3 (2)	0	1 (1)	0
視覚異常	13 (2)	0	1 (2)	0	12 (2)	0	0	-	0	-	1 (1)	0	0	0
抵抗機構障害														
ｳｲﾙｽ感染	15 (2)	0	1 (2)	0	14 (3)	0	0	-	4 (4)	-	4 (3)	0	1 (1)	0
代謝・栄養障害														
低ｶﾘｳﾑ血症	10 (2)	0	0	0	10 (2)	0	0	-	0	-	3 (2)	0	1 (1)	0
赤血球障害														
貧血	15 (2)	0	2 (3)	0	10 (2)	0	3 (4)	-	2 (2)	-	1 (1)	0	4 (5)	0
心拍数・心リズム障害														
心悸亢進	10 (2)	0	1 (2)	0	9 (2)	0	0	-	0	-	11 (8)	1 (20)	0	0

表 61　外国短期二重盲検試験における年齢層別（65 歳未満、65 歳以上）の有害事象（D9421-C 9 mg/日のいずれかの年齢層において基本語で発現頻度 2%以上）（試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027）

器官別大分類／有害事象名（基本語）	D9421-C								プラセボ		プレドニゾロン 40 mg/日、漸減		メサラジン 4 g/日	
	合計		15 mg/日		40 mg/日、漸減		4 g/日							
	<65 歳	≥65 歳	<65 歳	≥65 歳	<65 歳	≥65 歳	<65 歳	≥65 歳	<65 歳	≥65 歳	<65 歳	≥65 歳	<65 歳	≥65 歳
安全性解析対象例	634	17	63	1	504	16	67	0	107	0	140	5	87	1
発現例数	527 (83)	17 (100)	55 (87)	1 (100)	418 (83)	16 (100)	54 (81)	-	88 (82)	-	122 (87)	5 (100)	63 (72)	1 (100)
心・血管障害（一般）														
高血圧	7 (1)	1 (6)	0	0	7 (1)	1 (6)	0	-	1 (1)	-	2 (1)	0	1 (1)	0

a：　短期二重盲検試験 5 試験のうち 4 試験で使用した糖質コルチコイド関連有害事象チェックリスト中の 7 もしくは 11 症状のうちいずれかがみられたものの基本語

( )：%

引用元：安全性併合解析結果 [5.3.5.3.2], Table 31

(c) 人種別の有害事象

外国短期二重盲検試験 5 試験において、白人以外の患者は 991 例中わずか 30 例（黒人：6 例、アジア人：3 例、その他：21 例）に過ぎなかった（表 32）。白人以外の患者数が少なく、また、不均一であるため、人種別の有害事象について意味のある結論は出せない。

白人の患者以外で有害事象のため試験を中止した患者はいなかった。D9421-C 9 mg/群でアジア人 1 例（試験 08-3001：患者番号 T* ）及び黒人 1 例（試験 08-3001：患者番号 EG*）、メサラジン群でその他の 2 例（試験 08-3027：患者番号 DC* 及び DD*）に重篤な有害事象（いずれも、腸管閉塞）が発現して、これらの事象と関連して中止に至った。治験担当医師が判定したこの 4 例の中止理由は、いずれも無効であった。

2.7.4.2.1.1.4 クローン病患者を対象とした外国の長期投与試験

2.7.4.2.1.1.4.1 長期寛解維持試験（試験 08-3003、08-3004、08-3014 及び 08-3046）

(a) 有害事象の概略

クローン病患者を対象とした外国の長期寛解維持試験 4 試験における投与群ごとに併合した有害事象、死亡例、重篤な有害事象、有害事象による中止例及び重度の有害事象の要約を表 62に示す。

D9421-C 投与群の計 233 例における有害事象発現頻度は 76%であり、プラセボ群では 78%であった。D9421-C 3 mg/日群の有害事象発現頻度は 67%であり、D9421-C 6 mg/日群及びプラセボ群に比較して低かった。重篤な有害事象の発現頻度は D9421-C の全投与群で 11%、プラセボ群で 13%とほぼ同じであった。有害事象による中止例の割合は、D9421-C 3 mg/日群、D9421-C 6 mg/日群及びプラセボ群でそれぞれ、5%、8%及び 10%であった。

表 62 外国の長期寛解維持試験における有害事象、死亡例、死亡以外の重篤な有害事象、有害事象による中止例及び重度の有害事象の要約（試験 08-3003、08-3004、08-3014 及び 08-3046）

	D9421-C			プラセボ
	計	3 mg/日	6 mg/日	
安全性解析対象例	233	88	145	143
曝露期間（中央値）（日）		176	271	131
有害事象発現例	177 (76)	59 (67)	118 (81)	112 (78)
死亡例	0	0	0	0
死亡以外の重篤な有害事象発現例	26 (11)	9 (10)	17 (12)	19 (13)
有害事象による中止例	16 (7)	4 (5)	12 (8)	15 (10)
重度の有害事象発現例	44 (19)	14 (16)	30 (21)	32 (22)

( ) : %

引用元：sNDA [5.3.5.3.5] M2.7.4, Table 18

(b) 有害事象（基本語）の発現頻度

外国の長期寛解維持試験 4 試験の併合で、D9421-C 6 mg/日群において基本語で発現頻度 5%以上の有害事象を表 63に示す。

最も発現頻度が高かった有害事象は各投与群ともに、各試験で糖質コルチコイド関連有害事象チェックリスト中の 7 又は 11 の徴候及び症状のうちいずれかがみられたクッシング症候群（基本語）であった。クッシング症候群の発現頻度は D9421-C 3 mg/日群、D9421-C 6 mg/日群及びプラセボ群でそれぞれ、24%、43%及び 24%であった。なお、糖質コルチコイド関連有害事象チェックリストで挙げられた個々の症状（慣用語）については、本項の「(c) 糖質コルチコイド関連有害事象」で詳述する。

クッシング症候群以外でプラセボ群と比較して D9421-C 投与群（3 mg/日群と 6 mg/日群の計）の発現頻度が高かった有害事象（両群の発現頻度の差が 3%以上）は嘔気（8% vs 5%）、消化不良（7% vs 3%）、呼吸器感染（10% vs 7%）、頭痛（10% vs 6%）、関節痛（6% vs 1%）及びウイルス感染（6% vs 3%）、背（部）痛（8% vs 6%）、疼痛（6% vs 4%）であった。その他の有害事象の発現頻度は、D9421-C 投与群とプラセボ群でほぼ同じであった。

表 63 外国の長期寛解維持試験における主な有害事象（D9421-C 6 mg/日群において基本語で発現頻度 5%以上）（試験 08-3003、08-3004、08-3014 及び 08-3046）

器官別大分類／有害事象（基本語）	D9421-C 計	D9421-C 3 mg/日	D9421-C 6 mg/日	プラセボ
安全性解析対象例	233	88	145	143
曝露期間（中央値）（日）		176	271	131
消化管障害				
腹痛	36 (15)	10 (11)	26 (18)	30 (21)
下痢	17 (7)	3 (3)	14 (10)	10 (7)
嘔気	18 (8)	5 (6)	13 (9)	7 (5)
消化不良	16 (7)	5 (6)	11 (8)	5 (3)
嘔吐	15 (6)	4 (5)	11 (8)	9 (6)
鼓腸放屁	12 (5)	3 (3)	9 (6)	8 (6)
内分泌障害				
クッシング症候群 [a]	83 (36)	21 (24)	62 (43)	35 (24)
一般的全身障害				
背（部）痛	18 (8)	6 (7)	12 (8)	8 (6)
疼痛	13 (6)	4 (5)	9 (6)	6 (4)
疲労	11 (5)	3 (3)	8 (6)	7 (5)
インフルエンザ様疾患	8 (3)	1 (1)	7 (5)	3 (2)
呼吸器系障害				
呼吸器感染	24 (10)	7 (8)	17 (12)	10 (7)
副鼻腔炎	12 (5)	0 (0)	12 (8)	6 (4)

表 63　外国の長期寛解維持試験における主な有害事象（D9421-C 6 mg/日群において基本語で発現頻度 5%以上）（試験 08-3003、08-3004、08-3014 及び 08-3046）

器官別大分類／ 有害事象（基本語）	D9421-C			プラセボ
	計	3 mg/日	6 mg/日	
中枢・末梢神経系障害				
頭痛	23 (10)	10 (11)	13 (9)	8 (6)
筋・骨格系障害				
関節痛	13 (6)	6 (7)	7 (5)	2 (1)
抵抗機構障害				
ウイルス感染	13 (6)	4 (5)	9 (6)	4 (3)

a：4 試験で使用した糖質コルチコイド関連有害事象チェックリスト中の 7 もしくは 11 症状のうちいずれかがみられたものの基本語　　( )：%

引用元：sNDA [5.3.5.3.5] M2.7.4, Table 19

(c)　糖質コルチコイド関連有害事象

長期寛解維持試験において、糖質コルチコイド関連有害事象の 7 症状（挫傷発生の増加傾向、ざ瘡、満月様顔貌、男性型多毛（症）、くるぶし腫脹、野牛肩及び皮膚線条）について、各受診時にチェックリストを使用して評価した。試験 08-3046 においては、上記の 7 事象に 4 事象（気分動揺、不眠（症）、うつ病及び毛髪脱落）を加えたチェックリストを使用した。

表 64及び表 65に治験薬投与後に発現した糖質コルチコイド関連有害事象（治験薬投与後にベースラインから悪化した事象を含む）を示す。対象患者の多くは、活動期クローン病患者を対象とした先行の臨床試験で、糖質コルチコイド（D9421-C 又はプレドニゾロン）の投与を受けているため、長期寛解維持試験のベースラインにおいて、糖質コルチコイド関連有害事象のみられる患者が多かった。

全体的にみて、D9421-C 6 mg/日投与群では、糖質コルチコイド関連有害事象の発現頻度がプラセボ群より高かったが、いずれの事象も発現頻度で両群間に統計学的に有意な差はみられなかった。D9421-C 3 mg/日群における糖質コルチコイド関連有害事象の発現頻度はプラセボ群とあまり変わらなかった。

表 64　外国の長期寛解維持試験における投与後発現した糖質コルチコイド関連有害事象の 7 事象（試験 08-3003、08-3004、08-3014 及び 08-3046）

有害事象（慣用語）	D9421-C 3 mg/日	D9421-C 6 mg/日	プラセボ
安全性解析対象例	88	145	143
挫傷発生の増加傾向	4 (5)	15 (10)	5 (4)
ざ瘡	4 (5)	14 (10)	3 (2)
満月様顔貌	3 (3)	6 (4)	0 (0)
男性型多毛（症）[a]	2 (2)	5 (3)	1 (1)
くるぶし腫脹	2 (2)	3 (2)	3 (2)
野牛肩	1 (1)	1 (1)	0 (0)
皮膚線条	2 (2)	0 (0)	0 (0)

a：男性の多毛（症）を含む。　　( )：%
引用元：sNDA [5.3.5.3.5] M2.7.4, Table 26

表 65　試験 08-3046 でチェックリストに追加された糖質コルチコイド関連有害事象の 4 事象（投与後発現）

有害事象（慣用語）	D9421-C 6 mg/日	プラセボ
安全性解析対象例	55	55
気分動揺	7 (13)	6 (11)
不眠症	6 (11)	7 (13)
うつ病	7 (13)	4 (7)
毛髪脱落	3 (5)	1 (2)

( )：%
引用元：sNDA [5.3.5.3.5] M2.7.4, Table 27

(d)　重症度別有害事象

D9421-C 6 mg/日群、D9421-C 3 mg/日群及びプラセボ群において、それぞれ 21%、16%及び 22%の患者に重度の有害事象が発現したが、いずれの投与群ともに有害事象のほとんどは軽度から中等度の事象であった。D9421-C 投与群及びプラセボ群ともに、発現した重度の有害事象の大多数は消化器症状であり、これは薬剤によるのではなく、クローン病の症状を反映しているものと考えられる。消化器症状以外の重度の有害事象の発現頻度は、D9421-C 投与群とプラセボ群でほぼ同じであった。

(e)　投与期間別有害事象

長期寛解維持試験における有害事象を投与開始 180 日以内と 180 日超の発現時期分類して検討した（第 2.7.4.7 項参照）。

D9421-C 6 mg/日群において、投与開始 180 日超に発現した有害事象は、投与開始 180 日以内に発現した有害事象より少なかった。また、同種の有害事象が複数の患者で発現したものはほとん

どなく、長期投与で発現することが示唆される有害事象もなかった。なお、投与開始 180 日超で発現頻度が数%増加した有害事象は、下痢、歯牙障害、事故による外傷及び発熱であった。

(f) 部分集団別の有害事象

男女別の有害事象

女性患者での有害事象発現頻度は D9421-C 6 mg/日群及びプラセボ群で、ともに 85%であり、男性患者（それぞれ、76%及び 69%）よりも高かった。

D9421-C 6 mg/日群における個々の有害事象では、腹痛（女性：22%、男性：12%）、嘔吐（女性：12%、男性：2%）及び嘔気（女性：12%、男性：5%）の発現頻度で性差が大きかった。また、糖質コルチコイド関連有害事象の基本語であるクッシング症候群の発現頻度は、D9421-C 6 mg/日群において、男性患者の 34%に対して女性患者では 49%であった。6 mg/日群において、他に男性患者に比較して女性患者で発現頻度が高かった有害事象（発現頻度で 3%以上の差）は、歯牙障害、咽頭障害、副鼻腔炎、睡眠障害、尿路感染、関節痛、ウイルス感染及び紫斑（病）であった。逆に、D9421-C 6 mg/日群において女性患者に比べ男性患者で発現頻度が高かった有害事象（発現頻度で 3%以上の差）は、疼痛、悪寒、呼吸器感染、咽頭炎、多汗及び膿瘍であった。

年齢層別（65 歳未満、65 歳以上）の有害事象

長期寛解維持試験 4 試験において、65 歳以上の患者数は 6 例（D9421-C 6 mg/日群：3 例、D9421-C 3 mg/日群：3 例）と少なかった。65 歳以上の患者 6 例中 2 例に有害事象が認められ、65 歳未満の患者に比べ発現頻度が高かった有害事象はクッシング症候群（糖質コルチコイド関連有害事象をまとめた基本語）、便秘、胸痛及び尿路感染であった。65 歳未満の患者では帯状疱疹の報告はなかったが、65 歳以上の患者の 1 例にみられた。しかしながら、65 歳以上の患者数が少なかったため、高齢者での有害事象について結論を得ることは困難である。

人種別の有害事象

長期寛解維持試験 4 試験において、白人以外の患者は 376 例中わずか 4 例に過ぎなかった（表 31）ため、人種別の有害事象について意味のある結論を得ることができない。

2.7.4.2.1.1.4.2 特殊条件下での長期投与試験（試験 08-3008、08-3038、BU-008-0005、08-3039 及び 08-3046B）

(a) 有害事象の概要

特殊条件下での長期投与試験 5 試験における有害事象、重篤な有害事象、有害事象による中止例及び重度の有害事象について試験ごとの要約を表 66に示す。

表 66　特殊条件下での長期投与試験における有害事象、死亡例、死亡以外の重篤な有害事象、有害事象による中止例及び重度の有害事象の要約（試験 08-3008、08-3038、BU-008-0005、08-3039 及び 08-3046B）

	08-3008		08-3038		BU-008-0005		08-3039		08-3046B
	D9421-C 6 mg/日	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ	D9421-C 6 mg/日	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ	D9421-C 固定用量 6 mg/日	D9421-C 可変用量 6-9 mg/日	D9421-C ≤9 mg/日	ﾌﾟﾚﾄﾞﾆｿﾞﾛﾝ ≤40 mg/日	D9421-C 3-9 mg/日
安全性解析対象例	63	66	59	59	75	67	138	134	29
曝露期間(日)	363[a]	360[a]	113[a]	85[a]	251[b]	260[b]	669[a]	711[a]	782[a]
有害事象	44	51	55	56	73	67	133	131	27
発現例	(70)	(77)	(93)	(95)	(97)	(100)	(96)	(98)	(93)
死亡例	0	0	0	0	0	1[c]	0	0	0
重篤な有害	9	9	4	6	13	13[d]	49	38	5
事象発現例	(14)	(14)	(7)	(10)	(17)	(19)	(36)	(28)	(17)
有害事象に	5	5	4	2	4	9	7	2	4
よる中止例	(8)	(8)	(7)	(3)	(5)	(13)	(5)	(1)	(14)
重度の有害	9	13	13	17	39	40[e]	57	47	11
事象発現例	(14)	(20)	(22)	(29)	(52)	(60)	(41)	(35)	(38)

a：中央値、b：平均値　　(　)：%
c：試験終了 1.5 ヵ月後に死亡
d：患者番号 EH* で発現した重篤な有害事象は、投与前観察期に生じたため、加えていない。
e：試験終了後にみられた重度の有害事象を含む。
引用元：sNDA[5.3.5.3.5] M2.7.4, Table 21～25

有害事象について、試験ごとに以下に記載する。

試験 08-3008

D9421-C 群の有害事象発現頻度は 70%であり、プラセボ群（77%）に比べわずかに低かったが、重篤な有害事象の発現頻度（14%）及び有害事象により中止となった患者の割合（8%）は、D9421-C 群とプラセボ群で同じであった。

器官別大分類で最も発現頻度の高かった有害事象は消化管障害であった（D9421-C 群：18 例、29%、プラセボ群：21 例、32%）。D9421-C 群において器官別大分類で内分泌障害、抵抗機構障害、視覚障害及び泌尿器系障害に属する有害事象がプラセボ群に比べ多かった（発現頻度で 3%以上の差）。他の器官別大分類の有害事象の発現頻度は、D9421-C 群とプラセボ群でほぼ同じか、プラセボ群の方が高かった。

最も発現頻度が高かった有害事象はチェックリストで挙げられた糖質コルチコイド関連有害事象 7 症状の基本語のクッシング症候群であり、その発現頻度は D9421-C 群で 29%、プラセボ群で 24%であった。なお、糖質コルチコイド関連有害事象チェックリストで挙げられた個々の徴候、症状（慣用語）については、本項の「(b) 糖質コルチコイド関連有害事象」で詳述する。

その他の有害事象で、プラセボ群に比べて D9421-C 群で発現頻度が高かった事象（発現頻度の差が 2%以上）は、腸管閉塞（3%）、嘔吐（3%）、ウイルス感染（5%）、皮膚乾燥（3%）、結膜炎（8%）及び高血圧（3%）であった。

有害事象の多くは重症度が軽度から中等度であった。D9421-C 群で 14%、プラセボ群で 20%の患者に重度の有害事象が発現した。

試験 08-3038

有害事象発現頻度は D9421-C 群で 93%、プラセボ群で 95%であった。重篤な有害事象は D9421-C 群で 7%の患者に、プラセボ群では 10%の患者にみられた。また、有害事象による中止例の割合は D9421-C 群及びプラセボ群でそれぞれ、7%及び 3%であった。本試験における D9421-C 群の有害事象による中止例の割合は、長期寛解維持試験における D9421-C 6 mg/日群の割合（8%）とほぼ同じであった。

最も発現頻度が高かった有害事象はチェックリストで挙げられた糖質コルチコイド関連有害事象 11 症状の基本語であるクッシング症候群であった。プレドニゾロンの投与中止後に D9421-C 群で 53%、プラセボ群で 59%の患者に、糖質コルチコイド関連有害事象が少なくとも 1 症状が認められた。なお、糖質コルチコイド関連有害事象チェックリストで挙げられた個々の症状（慣用語）については、本項の「(b) 糖質コルチコイド関連有害事象」で詳述する。

その他の有害事象で、全投与期間でプラセボ群に比べて D9421-C 群で多く認められた事象（発現頻度で差が 2%以上）は、ESR 亢進（12%）、下腿浮腫（5%）、関節痛（31%）、副鼻腔炎（5%）、鼻炎（5%）、頭痛（10%）及び高血圧（3%）であった。

ほとんどの有害事象の重症度は軽度から中等度であった。

試験 BU-008-0005

長期寛解維持試験 4 試験及び試験 08-3008 の D9421-C 群に比較して、投与期間 1 年間の本試験における有害事象発現頻度は D9421-C 固定用量群及び可変用量群ともに高く（それぞれ、97%及び 100%）、また、患者 1 例あたりの有害事象発現件数もかなり多かった。試験中での死亡例はなかったが、試験終了後の死亡例が 1 例あった（可変用量群）。重篤な有害事象の発現頻度は、固定用量群で 17%、可変用量群で 19%であり、長期寛解維持試験 4 試験における D9421-C 6 mg/日群の 12%に比較して幾分高かった。有害事象による中止例の割合は、長期寛解維持試験 4 試験における D9421-C 6 mg/日群の 8%に比べて、固定用量群ではわずかに低く（5%）、可変用量群ではやや高かった（13%）。

器官別大分類の消化管障害に含まれる有害事象の発現頻度が高く、その幾つかの有害事象は投与期間 52 週間の長期寛解維持試験 4 試験における D9421-C 群よりもかなり発現頻度は高かった。疲労、疼痛、背（部）痛などの一般的全身障害は固定用量群で 23～25%の患者に、また、可変用量群では 21～24%の患者に認められた。固定用量群及び可変用量群で、それぞれ呼吸器感染は 43%及び 37%、咽頭炎は 15%及び 19%、頭痛は 32%及び 28%、関節痛は 21%及び 22%の患者にみられた。本試験における有害事象全体の発現頻度は他の試験に比べて高かったが、有害事象プロファイルは他の試験と同様であった。なお、本試験において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を用いて調査しなかったため、糖質コルチコイド関連有害事象の基本語であるクッシング症候群は挙げられなかった。

ほとんどの有害事象の重症度は軽度から中等度であった。重度の有害事象は主に消化管障害又は全身症状であり、その発現頻度は固定用量群と可変用量群でほぼ同じであった。

試験 08-3039

投与期間 2 年の本試験における有害事象発現頻度は、D9421-C 群で 96%、プレドニゾロン群で 98%であった。D9421-C 群及びプレドニゾロン群において、それぞれ 36%及び 28%の患者に重篤な有害事象が発現し、また、それぞれ 5%及び 1%の患者が有害事象のため投与中止となった。

プレドニゾロン群に比べて D9421-C 群で多く認められた事象（発現頻度で差が 2%超）は、腹痛（38%）、下痢（25%）、ESR 亢進（14%）、貧血（12%）、嘔気（11%）、嘔吐（10%）、消化不良（7%）、低蛋白血症（6%）、ウイルス感染（5%）及び疼痛（4%）であった。これらの有害事象の多くはクローン病に起因するものであった。

ほとんどの有害事象の重症度は軽度から中等度であった。D9421-C 群及びプレドニゾロン群の重度の有害事象の多くは消化器症状であり、その多くはクローン病の病態を反映したものであった。重度の消化器障害の有害事象の発現頻度は、プレドニゾロン群に比較して D9421-C 群でやや高かった（D9421-C 群：53 件、プレドニゾロン群：39 件）。チェックリストで挙げられた糖質コルチコイド関連有害事象 11 症状の基本語のクッシング症候群は、D9421-C 群で 5 例（4%）に、プレドニゾロン群で 23 例（17%）にみられ、発現頻度に有意な差が認められた（p=0.0002）。

有害事象の発現時期を投与 1 年目と 2 年目で比較すると、D9421-C 群で投与 2 年目に初めて発現した有害事象は極めて少なかった。投与 2 年目に初めて発現した有害事象のほとんどは 1 例のみでの発現であり、器官別大分類でみても長期投与における特有の発現傾向は認められなかった。腎臓痛（2 年目に各投与群で 1 例ずつ発現）及び胆石症（2 年目に D9421-C 群で 1 例、プレドニゾロン群で 2 例発現）を除いて、D9421-C 群で報告された事象はプレドニゾロン群ではみられなかった。

試験 08-3046B

非盲検長期継続投与である試験 08-3046B において、27 例（93%）に有害事象がみられた。本試験での D9421-C の有害事象プロファイルは他の試験での D9421-C 投与群と同様であり、有害事象の多くはクローン病の症状を反映していた。本試験における D9421-C の曝露期間は最高 5 年間であったが、特に新たな有害事象の報告はなかった。患者 5 例以上（17%以上）に発現した有害事象は腹痛、クローン病増悪、不眠（症）、下痢、消化不良、嘔気、副鼻腔炎及び関節痛であった。

ほとんどの有害事象の重症度は軽度から中等度であった。重度の有害事象は主に消化管障害に属する事象であった。

(b) 糖質コルチコイド関連有害事象

試験 08-3008

本試験において使用した糖質コルチコイド関連有害事象 7 事象のチェックリストで挙げられた有害事象を表 67に示す。D9421-C 群で 29%の患者に、また、プラセボ群では 24%の患者に糖質コルチコイド関連有害事象が認められた。糖質コルチコイド関連有害事象の各事象の発現頻度で D9421-C 群とプラセボ群の間に顕著な差異は認められなかった。

表 67　試験 08-3008 における糖質コルチコイド関連有害事象（7 事象）

有害事象（慣用語）	D9421-C 6 mg/日	プラセボ
安全性解析対象例	63	66
下記の糖質コルチコイド関連有害事象の発現例	18　(29)	16　(24)
ざ瘡	10　(16)	10　(15)
満月様顔貌	7　(11)	7　(11)
挫傷発生の増加傾向	2　(3)	2　(3)
男性型多毛（症）[a]	2　(3)	1　(2)
くるぶし腫脹	1　(2)	1　(2)
野牛肩	0　(0)	1　(2)
皮膚線条	0　(0)	1　(2)

a：男性の多毛（症）を含む。　　( )：%
引用元：sNDA [5.3.5.3.5] M2.7.4, Table 28

試験 08-3038

本試験はプレドニゾロン投与中の患者に D9421-C 又はプラセボを割付け、プレドニゾロンを漸減していくプレドニゾロン離脱試験である。組入れ時にプレドニゾロンが投与されているため、ベースラインで多くの患者において糖質コルチコイド関連有害事象が認められていた（D9421-C 群：78%、プラセボ群：88%）。両群ともプレドニゾロンの漸減とともに糖質コルチコイド関連有害事象の頻度は減少した。

糖質コルチコイド関連有害事象 11 事象における各事象の重症度（なし：0：軽度：1、中等度：2、重度：3）の計（平均値）の推移を表 68に示す。D9421-C 群における糖質コルチコイド関連有害事象の計の減少はプラセボ群に比較して大きかった。

表 68　試験 08-3038 における糖質コルチコイド関連有害事象の重症度の計の平均値の推移

		ベースライン	プレドニゾロン漸減期又は投与中止期		
		Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4
LOCF [a]	D9421-C 群	3.7	2.2	1.8	1.4
	プラセボ群	4.1	2.5	2.5	2.4
LOCF [a] を適用せず	D9421-C 群	3.7	2.2	1.4	0.9
	プラセボ群	4.1	2.5	2.0	2.0

a：Last Observation Carried Forward
引用元：sNDA [5.3.5.3.5] M2.7.4, Table 29

プレドニゾロン投与中止後の D9421-C 投与期及びプラセボ投与期での投与例における糖質コルチコイド関連有害事象 11 事象のチェックリストで挙げられた有害事象を表 69に示す。この期間において、糖質コルチコイド関連有害事象は D9421-C 群で 53%の患者に、また、プラセボ群では 59%の患者に認められた。プラセボ群に比べて高率であった D9421-C 群の糖質コルチコイド関連有害事象は男性型多毛（症）（11%）及び野牛肩（9%）のみであった。満月様顔貌、ざ瘡及び毛髪脱落は両群でほぼ同率の患者でみられた。精神症状（気分動揺、うつ病、不眠（症））がみられた患者の割合は D9421-C 群よりもプラセボ群が高かった。

表 69　試験 08-3038 のプレドニゾロン投与中止期における糖質コルチコイド関連有害事象（11 事象）

	プレドニゾロン投与中止後	
有害事象（慣用語）	D9421-C 6 mg/日	プラセボ
安全性解析対象例	47	39
下記の糖質コルチコイド関連有害事象の発現例	25　(53)	23　(59)
満月様顔貌	13　(28)	11　(28)
気分動揺	7　(15)	9　(23)
ざ瘡	7　(15)	6　(15)
男性型多毛（症）[a]	5　(11)	1　(3)
うつ病	4　(9)	5　(13)
毛髪脱落	4　(9)	4　(10)
野牛肩	4　(9)	0　(0)
不眠症	3　(6)	7　(18)
挫傷発生の増加傾向	3　(6)	4　(10)
くるぶし腫脹	3　(6)	4　(10)
皮膚線条	2　(4)	5　(13)

a：男性の多毛（症）を含む。　　(　)：%
引用元：sNDA [5.3.5.3.5] M2.7.4, Table 30

試験 BU-008-0005

本試験ではチェックリストを使用した糖質コルチコイド関連有害事象の調査を実施しなかった。

試験 08-3039

本試験において、投与開始後に発現又はベースラインから悪化した糖質コルチコイド関連有害事象を表 70に示す。D9421-C 群の糖質コルチコイド関連有害事象発現頻度は 51%で、プレドニゾロン群（71%）に比較して有意に低かった。個々の糖質コルチコイド関連有害事象（慣用語）においても D9421-C 群の発現頻度はプレドニゾロン群に比べ低く、不眠（症）、ざ瘡、満月様顔貌及び挫傷発生の増加傾向の発現頻度で有意な差が認められた。

表 70　試験 08-3039 における投与開始後に発現した糖質コルチコイド関連有害事象

有害事象（慣用語）	D9421-C ≤ 9 mg/日	プレドニゾロン ≤ 40 mg/日
安全性解析対象例	138	134
下記の糖質コルチコイド関連有害事象の発現例	71 (51)	95 (71)**
不眠（症）	25 (18)	42 (31)*
気分動揺	24 (17)	34 (25)
ざ瘡	21 (15)	35 (26)*
満月様顔貌	12 (9)	44 (33)**
うつ病	25 (18)	30 (22)
挫傷発生の増加傾向	16 (12)	31 (23)*
男性型多毛（症）[a]	10 (7)	18 (13)
くるぶし腫脹	11 (8)	18 (13)
毛髪脱落	7 (5)	13 (10)
皮膚線条	2 (1)	4 (3)
野牛肩	1 (1)	3 (2)

a：男性の多毛（症）を含む。　　( )：%
*：p<0.05、**：p<0.001
引用元：sNDA 5.3.5.3.5 M2.7.4, Table 31

試験 08-3046B

本試験ではチェックリストを使用した糖質コルチコイド関連有害事象の調査を実施しなかった。

2.7.4.2.1.1.5　比較的よく見られる有害事象の要約

- 国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）における D9421-C 9 mg 群の有害事象発現頻度は 46.4%で、メサラジン 3 g 群（44.6%）と同様であった。治験担当医師により治験薬と因果関係があると判断された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 9 例（16.1%）及び 5 例（8.9%）であった。国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）における D9421-C 9 mg 1 日 1 回投与群の有害事象発現頻度は 73.1%で、D9421-C 15 mg 1 日 1 回投与群（56.0%）及びプラセボ群（38.5%）に比較して高かったが、治験薬との因果関係のある有害事象の発現頻度は 19.2%であり、D9421-C 15 mg 1 日 1 回投与群（32.0%）に比べ低く、プラセボ投与群（11.9%）と大きな差はみられなかった。外国

短期二重盲検試験における D9421-C 9 mg/日の有害事象発現頻度は 83%であり、プラセボ群（82%）とほぼ同じで、プレドニゾロン群（88%）よりやや低かった。メサラジン群の有害事象は 73%と低かったが、これはメサラジンとの比較試験では糖質コルチコイド関連有害事象調査のチェックリストを使用しなかったことによると考えられた。D9421-C の用量間の比較では 3～15 mg/日の発現頻度は 81%～88%と大きな違いはなかった。長期寛解維持試験における D9421-C 投与群（3 又は 6 mg/日）の有害事象発現頻度（76%）はプラセボ投与群（78%）とほぼ同じであった。

- 国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）の D9421-C 9 mg 群で発現頻度が高かった有害事象の器官別大分類は「胃腸障害」（16.1%）及び「感染症および寄生虫症」（14.3%）であった。メサラジン 3 g 群では「感染症および寄生虫症」（26.8%）及び「胃腸障害」（12.5%）であった。国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）の D9421-C 9 mg 1 日 1 回投与群で発現頻度が高かった有害事象の器官別大分類は「胃腸障害」（38.5%）、「血液およびリンパ系障害」（19.2%）、「感染症および寄生虫症」（15.4%）及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害の発現頻度」（11.5%）であり、D9421-C 15 mg 1 日 1 回投与群では「皮膚および皮下組織障害」（24.0%）であった。プラセボ投与群では「胃腸障害」（19.2%）及び「感染症および寄生虫症」（15.4%）であった。外国短期二重盲検試験における D9421-C 9 mg/日群において、器官別大分類で発現頻度が比較的高かった有害事象は、「消化管障害」（42%）、「内分泌障害」（36%）、「一般的全身障害」（30%）、「中枢・末梢神経系障害」（28%）であったが、その発現頻度はプラセボ群とほぼ同じで、プレドニゾロン群よりも低かった。
- 胃腸障害（消化管障害）の D9421-C 9 mg/日投与群での主な有害事象は、国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）では、嘔吐（5.4%）であった。国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）では、クローン病（19.2%）、便秘（7.7%）であった。外国短期二重盲検試験では嘔気（11%）、消化不良（6%）、腹痛（6%）、鼓腸放屁（6%）、嘔吐（6%）であり、これらの有害事象の発現頻度はプラセボ群及びプレドニゾロン群とほぼ同じであった。外国長期寛解維持試験における D9421-C 投与群ではこれら 5 症状に加えて下痢が主な有害事象であった。
- 外国臨床試験における内分泌障害はいずれの投与群ともにほとんどが糖質コルチコイド関連有害事象であるクッシング症候群であった。D9421-C 9 mg/日投与群での糖質コルチコイド関連有害事象として、短期二重盲検試験ではチェックリストでざ瘡、挫傷発生の増加傾向、満月様顔貌、不眠（症）、気分動揺、うつ病の事象が比較的高頻度（11%～36%）であったが、発現頻度は満月様顔貌を除いてプラセボ群とほぼ同程度であり、ざ瘡及び満月様顔貌の発現頻度はプレドニゾロン群に比較して有意に低かった。国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）においては、糖質コルチコイド関連有害事象は D9421-C 9 mg 1 日 1 回投与群で 1 例（3.8%、ざ瘡）、D9421-C 15 mg 1 日 1 回投与群で 4 例（16.0%、ざ瘡：2 例、ざ瘡悪化：1 例、満月様顔貌：1 例）に発現した。国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）では内分泌障害に分類される有害事象の発現は D9421-C 9 mg 群の 1 例でみられたざ瘡様皮膚炎のみであった。
- 国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）における D9421-C 9 mg 1 日 1 回投与群で血液およびリンパ系障害として貧血の発現頻度は 15.4%と比較的高かったが、国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001、D9421-C 9 mg 群：3.6%）、外国臨床試験（D9421-C 投与群全体：2%）における発現は少なかった。
- 外国臨床試験における D9421-C の一般的全身障害の主な有害事象は背（部）痛、疲労、疼痛であり、中枢・末梢系障害では頭痛、浮動性めまいであったが、これらの有害事象は、

国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）の D9421-C 9 mg 投与群では頭痛（3 例［5.4%］）のみの発現であり、国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）では、D9421-C 9 mg 1 日 1 回投与群の 1 例のみであった。

- D9421-C 投与群で発現した有害事象の多くの重症度は軽度から中等度であった。
- D9421-C の長期投与で発現することが示唆される有害事象はなかった。
- 有害事象に特に留意すべき性差はみられなかった。また、高齢者（65 歳以上）の例数は少なかったが、高齢者で重篤な有害事象や有害事象による中止例の頻度が高くなる傾向はみられなかった。

2.7.4.2.1.2 死亡

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）、外国短期二重盲検比較試験 5 試験、長期寛解維持試験 4 試験及び特殊条件下での長期投与試験 5 試験において、試験期間中の死亡例はなかった。

試験 08-3025 における 1 例（患者番号 BS*、女性、3[redacted] 歳）が D9421-C 9 mg/日の投与を 10 週間受け、試験を完了した 4.5 ヵ月後に重度のクローン病（小腸炎）が再発したため入院し、入院 2 週後に術後ショックのため死亡した。治験担当医師は本事象に D9421-C との因果関係はないと判定した。

また、試験 BU-008-0005 の患者 1 例が試験終了後に死亡した。この患者（患者番号 DP*、男性、6[redacted] 歳）は、D9421-C 3～9 mg/日の可変用量を受け、試験終了 1 ヵ月後にクローン病の増悪のため入院し、活動期クローン病及び瘻孔形成と診断された。手術が施行され、2 週後に術後多臓器不全のため死亡した。本事象と D9421-C には関連性がないと治験担当医師は判定した。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.3.1 国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）

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（表 71）。

表 71　国内第Ⅲ相臨床試験における重篤な有害事象の一覧表（試験 D9423C00001、安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	年齢（性別）	投与期間	重篤な有害事象（基本語）[a]	試験中止の有無	治験薬との因果関係[b]
D9421-C 9 mg 群	DH*	5[redacted]歳（男）	48 日	下部消化管出血	中止	なし
（3 例、3 件）	DI*	7[redacted]歳（女）	73 日	腸壁気腫症	－	なし
	DJ*	4[redacted]歳（男）	43 日	イレウス	中止	なし
メサラジン 3 g 群（1 例、1 件）	DK*	4[redacted]歳（男）	74 日	イレウス	－	なし

a：MedDRA Version 17.0
b：治験担当医師の判定
引用元：CSR D9423C00001 Table 11.3.4.3

2.7.4.2.1.3.2　国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）

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、プラセボ群で 2 例（肛門周囲膿瘍、クローン病）に発現した（表 72）。プラセボ群の肛門周囲膿瘍を除いて、いずれも治験薬との因果関係は否定され、回復が確認された。

表 72　国内第Ⅱ相臨床試験における重篤な有害事象の一覧表（試験 D9421C00002）

投与群	被験者番号	年齢（性別）	投与期間	重篤な有害事象（基本語）[a]	試験中止の有無	治験薬との因果関係[b]
D9421-C 1 日 1 回 9 mg 群	B*	2[redacted]歳（男）	70 日	イレウス	－	なし
（2 例、2 件）	C*	2[redacted]歳（男）	42 日	クローン病	中止	なし
プラセボ群	D*	3[redacted]歳（女）	61 日	肛門周囲膿瘍	中止	あり
（2 例、2 件）	E*	4[redacted]歳（男）	27 日	クローン病	中止	なし

a：MedDRA Version 10.1
b：治験担当医師の判定
引用元：CSR D9421C00002 Table 11.3.4.2.1

＊新薬承認情報提供時に置換えた

2.7.4.2.1.3.3 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（試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027）

外国短期二重盲検試験における死亡例以外の重篤な有害事象発現件数と発現例数を表 73に示す。重篤な有害事象の小腸炎の手術後、合併症のため死亡した 1 例も表 73に含まれている。短期二重盲検試験 5 試験の計 991 例中 103 例に 113 件の重篤な有害事象が発現した。重篤な有害事象の発現頻度は、D9421-C 9 mg/日群で 10%であり、プレドニゾロン 40 mg/日（漸減）群、メサラジン群 4 g/日群及びプラセボ群で、それぞれ 13%、19%及び 6%であった。

表 73 外国短期二重盲検試験における死亡例以外の重篤な有害事象発現件数と発現例数（試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027）

	D9421-C				プラセボ	ﾌﾟﾚﾄﾞﾆｿﾞﾛﾝ 40 mg/日 漸減	ﾒｻﾗｼﾞﾝ 4 g/日
	計	15 mg/日	9 mg/日	3 mg/日			
安全性解析対象例	651	64	520	67	107	145	88
08-3001	19	6	8	5	4		
08-3002	12		12			15	
08-3013	12		12			7	
08-3025	11		11[a]		2		
08-3027	12		12				19
計	66	6	55	5	6	22	19
重篤な有害事象発現例 (%)	61 (9)	6 (9)	51 (10)	4 (6)	6 (6)	19 (13)	17 (19)

a： 試験 08-3025 の患者番号 BS* において、D9421-C 投与完了 4.5 ヵ月後に重篤な有害事象の報告があった。その後患者は術後合併症のため、D9421-C 投与完了 5 ヵ月後に死亡。治験担当医師は本有害事象に D9421-C の因果関係はないと判定。

引用元：安全性併合解析結果 [5.3.5.3.2], Table 32

個々の重篤な有害事象（基本語）の発現頻度を表 74に、患者ごとの重篤な有害事象の一覧を表 75に示す。

D9421-C 投与群で発現した重篤な有害事象の大多数（50/66 件）はクローン病の増悪に関連した消化器障害であり、入院治療を要した。重篤な有害事象が発現した 103 例中 69 例（D9421-C 投与群：40 例、プレドニゾロン群：9 例、メサラジン群：16 例、プラセボ群：4 例）は、重篤な有害事象の発現により投与中止となった。

D9421-C 投与群で発現した 66 件の重篤な有害事象のうち 2 件（3%）のみが、D9421-C との関連性が否定されなかった。

試験 08-3001 の 1 例（患者番号 N* 、女性、2[redacted] 歳）は D9421-C 15 mg/日投与例で、治療に反応しなかった腹腔内膿瘍のため、投与 3 週後に入院となり、手術により回復した。治験担当医師は腹腔内膿瘍を「D9421-C と関連あるかもしれない」事象と判定した。

D9421-C との関連が否定されなかったもう 1 件の重篤な有害事象は、試験 08-3027 の 1 例（患者番号 CM*、男性、2[redacted] 歳）で発現した攻撃的反応（治験担当医師報告名：気分障害）であった。

D9421-C 9 mg/日投与 51 日後に本事象が発現し、D9421-C の投与が中止され、数日後に消失した。治験担当医師は本事象を「D9421-C と関連あるかもしれない」事象と判定した。

対照薬（プレドニゾロン、メサラジン、プラセボ）投与例において、対照薬の関連性が否定されなかった重篤な有害事象は下記の 9 事象であった。

- 試験 08-3001、患者番号 AC*、イレウス（プラセボ）
- 試験 08-3002、患者番号 AF*、高血糖（プレドニゾロン）
- 試験 08-3002、患者番号 AG*、下肢血栓性静脈炎（プレドニゾロン）
- 試験 08-3002、患者番号 AI*、食道炎（プレドニゾロン）
- 試験 08-3002、患者番号 AI*、イレウス（プレドニゾロン）
- 試験 08-3002、患者番号 AI*、イレウス（プレドニゾロン）
- 試験 08-3027、患者番号 CX*、発熱（メサラジン）
- 試験 08-3027、患者番号 CQ*、嘔吐（メサラジン）
- 試験 08-3027、患者番号 DE*、嘔吐（メサラジン）

表 74　外国短期二重盲検試験における重篤な有害事象（試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027）

	D9421-C				プラセボ	ﾌﾟﾚﾄﾞﾆｿﾞﾛﾝ 40 mg/日 漸減	ﾒｻﾗｼﾞﾝ 4 g/日
	計	15 mg/日	9 mg/日	3 mg/日			
安全性解析対象例	651	64	520	67	107	145	88
重篤な有害事象発現例 (%)	61 (9)	6 (9)	51 (10)	4 (6)	6 (6)	19 (13)	17 (19)
重篤な有害事象発現件数	66	6	55	5	6	22	19
小腸炎	12		12[a]				6
腸管閉塞	12	1	10	1	1	1	6
クローン病増悪	11	1	10		1	4	
消化管瘻	5		5			2	
腹腔内膿瘍	3	1	1	1			
腹痛	2		2		2	1	3
発熱	2		2				1
イレウス	2		2		1	6	1
攻撃的反応	1		1				
貧血	1		1				
関節炎	1		1				
関節炎悪化	1		1				
胸痛	1		1				
下痢	1		1				
腸管穿孔	1		1			1	
肺炎	1		1				

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 74　外国短期二重盲検試験における重篤な有害事象（試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027）

	D9421-C				プラセボ	ﾌﾟﾚﾄﾞﾆｿﾞﾛﾝ 40 mg/日 漸減	ﾒｻﾗｼﾞﾝ 4 g/日
	計	15 mg/日	9 mg/日	3 mg/日			
腎結石	1		1				
精巣疾患	1		1				
嘔吐	1		1				2
事故による外傷	1			1	1		
背（部）痛	1	1					
片頭痛	1			1			
大葉性肺炎	1	1					
呼吸抑制	1			1			
失神	1	1					
流産						1	
動脈塞栓症						1	
高血糖						1	
超高熱						1	
食道炎						1	
フレグモーネ						1	
下肢血栓性静脈炎						1	

a：　試験 08-3025 の患者番号 BS* において、D9421-C 投与完了 4.5 ヵ月後に重篤な有害事象の報告があった。その後患者は術後合併症のため、D9421-C 投与完了 5 ヵ月後に死亡。治験担当医師は本有害事象に D9421-C の因果関係はないと判定。
引用元：安全性併合解析結果 [5.3.5.3.2], Table 33

表 75　外国短期二重盲検試験の投与中又は投与後に発現した重篤な有害事象の一覧表（試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027）

薬剤 用量	試験 番号	患者 番号	性別/ 年齢	発現日 （日）	重篤な有害事象 （基本語）	投与期間 （日）	試験 中止	因果関係 [a]
D9421-C	08-3001	J*	男/3[redacted]	45	大葉性肺炎	81	-	なし
15 mg/日	08-3001	K*	男/3[redacted]	7	腸管閉塞	29	-	なし
	08-3001	L*	女/3[redacted]	58	クローン病増悪	58	中止	なし
	08-3001	M*	女/4[redacted]	最終投与 3 日後	失神	75	-	なし
	08-3001	N*	女/2[redacted]	19	腹腔内膿瘍	19	中止	あるかもしれない
	08-3001	I*	男/4[redacted]	最終投与 2 日後	背（部）痛	93	-	なし

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 75　外国短期二重盲検試験の投与中又は投与後に発現した重篤な有害事象の一覧表（試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027）

薬剤 用量	試験 番号	患者 番号	性別/ 年齢	発現日 （日）	重篤な有害事象 （基本語）	投与期間 （日）	試験 中止	因果関係 [a]
D9421-C	08-3001	T*	女/2	47	腸管閉塞	48	中止	なし
9 mg/日	08-3001	U*	女/3	36	嘔吐	70	-	なし
	08-3001	O*	女/2	52	腸管穿孔	54	中止	なし
	08-3001	V*	男/5	63	腸管閉塞	74	中止	なし
	08-3001	P*	男/3	27	腸管閉塞	44	中止	なし
	08-3001	Q*	女/2	32	腹腔内膿瘍	52	中止	なし
	08-3001	R*	男/3	25	腸管閉塞	26	中止	なし
	08-3001	S*	女/4	3	胸痛	88	-	なし
	08-3002	AJ*	女/3	不明	消化管瘻	34	中止	なし
	08-3002	AK*	男/2	26	腸管閉塞	26	中止	なし
	08-3002	AE*	男/3	59	腎結石	69	-	なし
	08-3002	AQ*	女/3	1	腸管閉塞	1	中止	なし
	08-3002	AR*	男/2	6	クローン病増悪	72	-	なし
				60	クローン病増悪	72	-	なし
	08-3002	AS*	男/3	25	関節炎	28	中止	なし
	08-3002	AL*	女/3	29	クローン病増悪	39	中止	なし
	08-3002	AM*	男/4	61	腸管閉塞	70	-	なし
	08-3002	AN*	女/5	41	クローン病増悪	42	中止	なし
	08-3002	AO*	男/6	23	腹痛	70	-	なし
	08-3002	AP*	女/3	39	クローン病増悪	48	中止	なし
	08-3013	BB*	女/5	84	クローン病増悪	84	-	なし
	08-3013	BC*	女/4	56	貧血	83	-	なし
	08-3013	BD*	女/3	29	イレウス	30	中止	なし
	08-3013	EI*	女/2	84	発熱	87	-	なし
	08-3013	BG*	男/2	5	関節炎悪化	87	-	なし
	08-3013	BE*	女/4	24	クローン病増悪	41	中止	なし
	08-3013	BI*	女/4	34	クローン病増悪	58	中止	なし
	08-3013	BF*	女/5	30	クローン病増悪	85	-	なし
	08-3013	BK*	女/2	12	消化管瘻	14	中止	なし
	08-3013	BH*	女/3	71	クローン病増悪	78	中止	なし
	08-3013	BJ*	男/2	6	精巣疾患	53	-	なし
				36	消化管瘻	53	中止	なし
	08-3025	BZ*	男/5	27	小腸炎	27	中止	なし
	08-3025	BU*	女/5	50	腸管閉塞	49	中止	なし
	08-3025	CA*	男/6	59	小腸炎	62	中止	なし
	08-3025	BV*	男/3	37	肺炎	72	-	なし
	08-3025	BS*	女/3	12	腹痛	70	-	なし
	08-3025	EE*	女/3	22	腸管閉塞	72	-	なし

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 75　外国短期二重盲検試験の投与中又は投与後に発現した重篤な有害事象の一覧表（試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027）

薬剤 用量	試験 番号	患者 番号	性別/ 年齢	発現日 （日）	重篤な有害事象 （基本語）	投与期間 （日）	試験 中止	因果関係 [a]
D9421-C	08-3025	BT*	女/2[redacted]	13	小腸炎	12	中止	なし
9 mg/日	08-3025	BY*	女/2[redacted]	38	小腸炎	38	中止	なし
	08-3025	BS*	女/3[redacted]	最終投与 4.5 ヵ月後	小腸炎	70	-	なし
	08-3025	BW*	女/2[redacted]	最終投与 4 日後	小腸炎	16	中止	なし
	08-3025	BX*	女/3[redacted]	70	小腸炎	69	中止	なし
	08-3027	CI*	女/5[redacted]	17	小腸炎	21	中止	なし
	08-3027	CJ*	女/3[redacted]	41	消化管瘻	41	中止	なし
	08-3027	CK*	男/5[redacted]	24	発熱	114	-	なし
	08-3027	CL*	女/3[redacted]	96	イレウス	96	中止	なし
	08-3027	CM*	男/2[redacted]	51	攻撃的反応	65	中止	あるかもしれない
	08-3027	CN*	男/2[redacted]	8	小腸炎	10	中止	なし
	08-3027	CO*	男/2[redacted]	5	下痢	8	中止	なし
	08-3027	CE*	男/4[redacted]	103	小腸炎	104	中止	なし
	08-3027	CF*	女/3[redacted]	94	小腸炎	94	中止	なし
	08-3027	CG*	女/5[redacted]	32 最終投与 2 日後	消化管瘻 小腸炎	58 58	- 中止	なし なし
	08-3027	CH*	女/2[redacted]	35	腸管閉塞	35	中止	なし
D9421-C	08-3001	Y*	男/6[redacted]	1	腸管閉塞	1	中止	なし
3 mg/日	08-3001	Z*	女/2[redacted]	47 最終投与 9 日後	腹腔内膿瘍 呼吸抑制	48 48	中止 -	なし なし
	08-3001	W*	女/4[redacted]	12	片頭痛	76	-	なし
	08-3001	X*	男/2[redacted]	18	事故による外傷	87	-	なし
プラセボ	08-3001	AD*	女/2[redacted]	51	クローン病増悪	51	中止	なし
	08-3001	AA*	男/3[redacted]	40	事故による外傷	75	-	なし
	08-3001	AB*	女/4[redacted]	49	腸管閉塞	49	中止	なし
	08-3001	AC*	女/4[redacted]	6	イレウス	7	中止	あるかもしれない
	08-3025	CC*	女/1[redacted]	31	腹痛	31	中止	なし
	08-3025	CB*	男/5[redacted]	21	腹痛	75	-	なし

表 75　外国短期二重盲検試験の投与中又は投与後に発現した重篤な有害事象の一覧表（試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027）

薬剤 用量	試験 番号	患者 番号	性別/ 年齢	発現日 （日）	重篤な有害事象 （基本語）	投与期間 （日）	試験 中止	因果関係 [a]
ﾌﾟﾚﾄﾞﾆｿﾞﾛﾝ 40 mg/日 漸減	08-3002	AF*	女/7[redacted]	4	高血糖	59	-	あるかもしれない
				50	イレウス	59	中止	なし
	08-3002	AT*	男/2[redacted]	3	消化管瘻	14	中止	なし
	08-3002	AU*	女/5[redacted]	46	イレウス	47	中止	なし
	08-3002	AZ*	女/6[redacted]	63	クローン病増悪	64	中止	なし
	08-3002	BA*	男/5[redacted]	32	クローン病増悪	67	-	なし
	08-3002	AG*	女/8[redacted]	68	下肢血栓性静脈炎	72	-	あるかもしれない
	08-3002	AH*	女/3[redacted]	最終投与 8 日後	流産	59	-	なし
	08-3002	AV*	女/3[redacted]	50	クローン病増悪	54	中止	なし
	08-3002	AI*	女/5[redacted]	33	食道炎	67	-	あるかもしれない
				55	イレウス	67	-	あるかもしれない
				68	イレウス	67	中止	あるかもしれない
	08-3002	AW*	女/3[redacted]	22	腸管穿孔	21	中止	なし
	08-3002	AX*	女/2[redacted]	67	イレウス	71	-	なし
	08-3002	AY*	女/2[redacted]	64	腹痛	71	-	なし
	08-3013	BL*	女/3[redacted]	36	腸管閉塞	35	中止	なし
	08-3013	BM*	女/5[redacted]	16	動脈塞栓症	85	-	なし
	08-3013	BN*	女/2[redacted]	64	消化管瘻	85	-	なし
	08-3013	BO*	男/3[redacted]	60	クローン病増悪	67	中止	なし
	08-3013	BP*	男/3[redacted]	23	超高熱	50	-	なし
	08-3013	BQ*	女/2[redacted]	31	フレグモーネ	84	-	なし
	08-3013	BR*	男/2[redacted]	15	イレウス	81	-	なし
メサラジン 4 g/日	08-3027	CP*	女/4[redacted]	57	小腸炎	56	中止	なし
	08-3027	CS*	女/3[redacted]	38	腸管閉塞	43	中止	なし
	08-3027	CT*	女/3[redacted]	19	腹痛	24	中止	なし
	08-3027	CU*	女/2[redacted]	105	腸管閉塞	105	中止	なし
	08-3027	CV*	男/3[redacted]	21	小腸炎	43	-	なし
				41	小腸炎	43	中止	なし
	08-3027	CW*	女/2[redacted]	111	小腸炎	110	-	なし
	08-3027	CX*	女/4[redacted]	9	発熱	15	中止	あるかもしれない
	08-3027	CY*	女/3[redacted]	14	イレウス	14	中止	なし

表 75　外国短期二重盲検試験の投与中又は投与後に発現した重篤な有害事象の一覧表（試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027）

薬剤 用量	試験 番号	患者 番号	性別/ 年齢	発現日 （日）	重篤な有害事象 （基本語）	投与期間 （日）	試験 中止	因果関係 [a]
メサラジン	08-3027	CZ*	女/2[redacted]	51	小腸炎	63	中止	なし
4 g/日	08-3027	DA*	女/2[redacted]	62	小腸炎	62	中止	なし
	08-3027	DB*	男/2[redacted]	16	腹痛	17	中止	なし
	08-3027	DC*	女/4[redacted]	49	腸管閉塞	71	-	なし
				68	腸管閉塞	71	中止	なし
	08-3027	DD*	男/4[redacted]	27	腸管閉塞	29	中止	なし
	08-3027	DE*	女/2[redacted]	59	嘔吐	68	中止	あるかもしれない
	08-3027	DF*	男/2[redacted]	3	腹痛	3	中止	なし
	08-3027	CQ*	男/2[redacted]	24	嘔吐	27	中止	あるかもしれない
	08-3027	CR*	男/4[redacted]	30	腸管閉塞	29	中止	なし

a：治験担当医師の判定
引用元：安全性併合解析結果 [5.3.5.3.2], Table 34

2.7.4.2.1.3.4　クローン病患者を対象とした外国の長期投与試験

特殊条件下での長期投与試験 08-3008 は、試験デザインが長期寛解維持試験 4 試験と類似しているため、長期寛解維持試験と併合して重篤な有害事象を示した。

2.7.4.2.1.3.4.1　長期寛解維持試験（試験 08-3003、08-3004、08-3014 及び 08-3046）と試験 08-3008

長期寛解維持試験 4 試験と試験 08-3008 において発現した重篤な有害事象を表 76に示す。

重篤な有害事象発現例は、D9421-C 6 mg/日群及び 3 mg/日群で、それぞれ 26 例（13%）及び 8 例（9%）であり、プラセボ群では 28 例（13%）であった。

最も多く発現した重篤な有害事象は、器官別大分類で消化管障害に属する事象であった。基本語で、腸管閉塞が最も多く、D9421-C 6 mg/日群及び 3 mg/日群で、それぞれ 4 例（2%）及び 4 例（5%）に発現し、プラセボ群では 5 例（2%）に発現した。他の器官別大分類の重篤な有害事象のほとんどは、いずれも 1 例のみでの発現であった。

D9421-C 投与群で、試験 08-3008 におけるメレナ（患者番号 EJ*）及び無菌性骨壊死（患者番号 DQ*）の 2 件が D9421-C の関連が否定できないと治験担当医師が判定した。プラセボ群では、試験 08-3008 での 2 件（患者番号 EK*：肺膿瘍、患者番号 EL*：十二指腸潰瘍）及び試験 08-3046 での 1 件（患者番号 EM*：腸管閉塞）の計 3 件が治験薬の関連が否定できないと治験担当医師は判定した。

表 76　長期寛解維持試験及び試験 08-3008 における重篤な有害事象

器官別大分類／有害事象（基本語）		D9421-C		プラセボ
		6 mg/日	3 mg/日	
安全性解析対象例		208	88	209
重篤な有害事象発現例		26 (13)	8 (9)	28 (13)
消化管障害	腸管閉塞	4 (2)	4 (5)	5 (2)
	腹痛	3 (1)	0	2 (1)
	クローン病増悪	3 (1)	1 (1)	5 (2)
	胃腸出血	2 (1)	0	0
	十二指腸潰瘍	1 (0.5)	0	1 (0.5)
	心窩部痛	1 (0.5)	0	0
	胃腸炎	1 (0.5)	0	1 (0.5)
	消化管瘻	1 (0.5)	0	0
	イレウス	1 (0.5)	1 (1)	3 (1)
	腸管狭窄	1 (0.5)	1 (1)	0
	メレナ	1 (0.5)	0	0
	小腸炎	0	0	4 (2)
	直腸出血	0	0	1 (0.5)
	直腸障害	0	0	1 (0.5)
一般的全身障害	アレルギー反応	1 (0.5)	0	0
	背（部）痛	0	0	1 (0.5)
	発熱	0	0	1 (0.5)
	術後合併症	0	0	1 (0.5)
泌尿器系障害	腎臓痛	2 (1)	1 (1)	0
	膀胱脱	0	0	1 (0.5)
筋・骨格系障害	無腐性骨壊死	1 (0.5)	0	0
	関節症	0	1 (1)	0
	骨折	0	0	1 (0.5)
呼吸器系障害	過換気	1 (0.5)	0	0
	気管支痙攣	0	0	1 (0.5)
	肺膿瘍	0	0	1 (0.5)
中枢・末梢神経系障害	痙攣	1 (0.5)	0	0
	多発性硬化症様症候群	0	0	1 (0.5)
新生物（腫瘍）	脳悪性腫瘍	1 (0.5)	0	0
	腎癌	1 (0.5)	0	0
皮膚・皮膚付属器障害	血管浮腫	1 (0.5)	0	0
	結節性紅斑	1 (0.5)	0	0
心・血管障害（一般）	高血圧	1 (0.5)	0	0
肝臓・胆管系障害	胆石症	0	0	1 (0.5)
代謝・栄養障害	体重減少	0	0	1 (0.5)
血小板・出血凝血障害	肺塞栓症	0	0	1 (0.5)
女性生殖（器）障害	月経困難（症）	1 (0.5)	0	0
抵抗機構障害	膿瘍	0	0	1 (0.5)

注） 投与終了後の重篤な有害事象を含む。同一患者で同一の基本語の重篤な有害事象が複数回生じた場合は、ひとつの事象として集計した。 ( ) : %
引用元：sNDA [5.3.5.3.5] M2.7.4, Table 32

2.7.4.2.1.3.4.2 特殊条件下での長期投与試験（試験 08-3038、BU-008-0005、08-3039 及び 08-3046B）

試験 08-3038

試験 08-3038 において発現した重篤な有害事象を表 77に示す。

本試験において D9421-C 群で 4 例（7%）に 4 件、プラセボ群で 6 例（10%）に 7 件の重篤な有害事象が認められた。計 11 件のうち 4 件は、治験薬の最終投与を受けた 3 日後以降又は試験の最終受診後に発現した事象であった。全て入院を要したため、重篤な有害事象となった。また、全ての重篤な有害事象の治験薬との関連性は治験担当医師により否定された。

表 77 試験 08-3038 における重篤な有害事象

器官別大分類／有害事象（基本語）		D9421-C 6 mg/日	プラセボ
安全性解析対象例		59	59
重篤な有害事象発現例		4 (7)	6 (10)
消化管障害	クローン病増悪	1 (2)	5 (8)
抵抗機構障害	膿瘍	1 (2)	0
	消化器結核	0	1 (2)
一般的全身障害	背（部）痛	0	1 (2)
肝臓・胆管系障害	胆汁うっ滞性肝炎	1 (2)	0
血小板・出血凝血障害	肺塞栓症	1 (2)	0

注） 投与終了後の重篤な有害事象を含む。同一患者で同一の基本語の重篤な有害事象が複数回生じた場合は、ひとつの事象として集計した。 ( ) : %
引用元：sNDA [5.3.5.3.5] M2.7.4, Table 33

試験 BU-008-0005

試験 BU-008-0005 において発現した重篤な有害事象を表 78に示す。

本試験において、D9421-C 6 mg/日固定用量群で 13 例（17%）、D9421-C 3～9 mg/日可変用量群で 14 例に計 32 件の重篤な有害事象が認められた。ほとんどの重篤な有害事象は器官別大分類の消化管障害に属する事象であり、他の器官別大分類の重篤な有害事象のほとんどは、いずれも 1 例のみでの発現であった。重篤なクローン病増悪は D9421-C 3～9 mg/日可変用量群で 7 例（10%）、D9421-C 6 mg/日固定用量で 2 例（3%）に発現した。

D9421-C 3～9 mg/日可変用量群で認められた歯牙障害（患者番号 EN*）及び腸管穿孔（患者番号 EO*）について D9421-C の「関連があるかもしれない」と治験担当医師は判定した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 78　試験 BU-008-0005 における重篤な有害事象

器官別大分類／有害事象（基本語）		D9421-C 6 mg/日固定用量	D9421-C 3-9 mg/日可変用量
安全性解析対象例		75	67
重篤な有害事象発現例		13 (17)	14[a] (21)
消化管障害	腹痛	3 (4)	3 (4)
	クローン病増悪	2 (3)	7 (10)
	胃腸炎	2 (3)	0
	便秘	1 (1)	1 (1)
	腸管閉塞	1 (1)	2 (3)
	消化管瘻	0	1 (1)
	腸管穿孔	0	1 (1)
	歯牙障害	0	1 (1)
筋・骨格系障害	骨折	2 (3)	0
中枢・末梢神経系障害	浮動性めまい	1 (1)	0
代謝・栄養障害	糖尿病性ケトアシドーシス	1 (1)	0
新生物	腫瘍	0	1 (1)
血管（心臓外）障害	深在性静脈血栓症	1 (1)	0

a：　試験終了 1 ヵ月後にクローン病悪化のため入院し、その後死亡した患者番号 DP* の患者を含む。
注）　投与終了後の重篤な有害事象を含む。同一患者で同一の基本語の重篤な有害事象が複数回生じた場合は、ひとつの事象として集計した。　( ) : %
引用元：sNDA [5.3.5.3.5] M2.7.4, Table 34

試験 08-3039

試験 08-3039 において発現した重篤な有害事象を表 79に示す。

本試験において、治験薬投与後に D9421-C 群で 49 例（36%）に 61 件、プレドニゾロン群で 38 例（28%）に 58 件の重篤な有害事象が発現した。その有害事象の多くは入院を要したため重篤と判定された事象であった。重篤な有害事象の発現頻度は他の 1 年の投与期間の試験に比較して高かったが、これは本試験の投与期間が 2 年と長かったことによると考えられる。

D9421-C 9 mg/日投与群の 1 例（患者番号 EP*）で発現した肛門周囲膿瘍（基本語：膿瘍）は治験担当医師の判定で D9421-C の関連性が否定されなかった。また、プレドニゾロン群で発現した肺炎も同様に治験担当医師の判定でプレドニゾロンの関連性が否定されなかった。

表 79　試験 08-3039 における重篤な有害事象

器官別大分類／有害事象（基本語）		D9421-C ≤9 mg/日	プレドニゾロン ≤40 mg/日
安全性解析対象例		138	134
重篤な有害事象発現例		49 (36)	38 (28)
消化管障害	クローン病増悪	18 (13)	12 (9)
	腹痛	9 (7)	7 (5)
	腸管閉塞	5 (4)	4 (3)
	腹腔内膿瘍	4 (3)	2 (1)
	腸管狭窄	3 (2)	2 (1)
	腹部腫瘤	1 (1)	0
	便秘	1 (1)	0
	回腸炎	1 (1)	0
	イレウス	1 (1)	3 (2)
	下痢	0	1 (1)
	消化管瘻	0	1 (1)
	腸管穿孔	0	2 (1)
	直腸障害	0	1 (1)
一般的全身障害	胸痛	1 (1)	0
	発熱	1 (1)	1 (1)
	倦怠（感）	1 (1)	0
	術後合併症	1 (1)	0
	末梢性浮腫	0	1 (1)
抵抗機構障害	膿瘍	2 (1)	3 (2)
	敗血症	0	1 (1)
血管（心臓外）障害	脳血管障害	1 (1)	1 (1)
	深在性静脈血栓症	1 (1)	0
肝臓・胆管系障害	胆石症	0	2 (1)
新生物	腺癌	1 (1)	0
	女性乳房悪性腫瘍	1 (1)	0
女性生殖（器）障害	膣脱	1 (1)	0
	女性性器感染	0	1 (1)
呼吸器系障害	気管支炎	0	1 (1)
	肺炎	0	1 (1)
中枢・末梢神経系障害	痙攣	1 (1)	0
胎児障害	胎児死亡	0	1 (1)
代謝・栄養障害	肥満	0	1 (1)
筋・骨格系障害	強直性脊椎炎	1 (1)	0
血小板・出血凝血障害	肺塞栓症	1 (1)	0
精神障害	自殺企図	0	1 (1)
視覚障害	ぶどう膜炎	0	1 (1)

注） 投与終了後の重篤な有害事象を含む。同一患者で同一の基本語の重篤な有害事象が複数回生じた場合は、ひとつの事象として集計した。 ( ) : %
引用元：sNDA [5.3.5.3.5] M2.7.4, Table 35

試験 08-3046B

試験 08-3046B において発現した重篤な有害事象を表 80に示す。

本非盲検長期投与試験において、5 例（17%）に 11 件の重篤な有害事象が報告された。本試験での重篤な有害事象のプロファイルは他の試験と同様であった。

表 80 試験 08-3046B における重篤な有害事象

器官別大分類／有害事象（基本語）		D9421-C 3-9 mg/日
安全性解析対象例		29
重篤な有害事象発現例		5 (17)
一般的全身障害	アレルギー反応	1 (3)
	瘻孔	1 (3)
消化管障害	腸管閉塞	2 (7)
	胃腸炎	1 (3)
代謝・栄養障害	電解質異常	1 (3)
	低カルシウム血症	1 (3)
	低カリウム血症	1 (3)
赤血球障害	貧血	1 (3)
女性生殖（器）障害	卵巣嚢胞	1 (3)
抵抗機構障害	膿瘍	1 (3)

注） 投与終了後の重篤な有害事象を含む。同一患者で同一の基本語の重篤な有害事象が複数回生じた場合は、ひとつの事象として集計した。 ( ) : %
引用元：sNDA [5.3.5.3.5] M2.7.4, Table 36

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1 有害事象による中止例

2.7.4.2.1.4.1.1 国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）

治験薬中止に至った有害事象を発現した患者の一覧を表 81に示す。

計 8 例の患者が有害事象により治験薬を中止した（各群 4 例［7.1%］）。治験薬中止に至った有害事象の多くは「胃腸障害」に分類される事象であった（各群 3 例［5.4%］）。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。

表 81　国内第Ⅲ相臨床試験における有害事象による中止例の一覧表（試験 D9423C00001、安全性解析対象集団）

投与群	症例番号	年齢（性別）	発現日	中止に至った有害事象（基本語）[a]	投与期間（日）	重篤度	治験薬との因果関係[b]
D9421-C 9 mg 群（4 例、4 件）	EQ*	3[redacted] 歳 (男)	38	クローン病	38	非重篤	なし
	DH*	5[redacted] 歳 (男)	48	下部消化管出血	48	重篤	なし
	ER*	4[redacted] 歳 (男)	19	ざ瘡様皮膚炎	29	非重篤	あり
	DJ*	4[redacted] 歳 (男)	41	イレウス	43	重篤	なし
メサラジン 3 g 群（4 例、4 件）	ES*	3[redacted] 歳 (女)	5	肛門膿瘍	5	非重篤	なし
	ET*	3[redacted] 歳 (男)	17	クローン病	24	非重篤	あり
	EU*	3[redacted] 歳 (男)	15	クローン病	15	非重篤	なし
	EV*	5[redacted] 歳 (男)	15	クローン病	20	非重篤	なし

a：MedDRA Version 17.0
b：治験担当医師の判定
引用元：CSR D9423C00001 Table 11.3.5.1.1 改編

2.7.4.2.1.4.1.2　国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）

中止に至った有害事象は D9421-C 9 mg 1 日 1 回投与群で 6 例 6 件（クローン病：5 件、咽喉頭痛：1 件）、D9421-C 15 mg 1 日 1 回投与群で 2 例 2 件（背部痛、貧血）、プラセボ投与群で 2 例 2 件（肛門周囲膿瘍、クローン病）であった（表 82）。これらの中止に至った有害事象のうち、プラセボ群で発現した肛門周囲膿瘍を除いて、いずれも治験薬との因果関係はなしと判定された。

表 82　国内第Ⅱ相臨床試験における有害事象による中止例の一覧表（試験 D9421C00002、安全性解析対象集団）

投与群	症例番号	年齢（性別）	発現日	中止に至った有害事象（基本語）[a]	投与期間（日）	重篤度	治験薬との因果関係[b]
D9421-C 15 mg 1 日 1 回投与群（2 例、2 件）	EW*	3[redacted] 歳 (男)	3 日	背部痛	6	非重篤	なし
	EX*	3[redacted] 歳 (女)	57 日	貧血	70	非重篤	なし
D9421-C 9 mg 1 日 1 回投与群（6 例、6 件）	EY*	2[redacted] 歳 (女)	20 日	咽喉頭疼痛	26	非重篤	なし
	EZ*	5[redacted] 歳 (男)	57 日	クローン病	63	非重篤	なし
	FA*	4[redacted] 歳 (男)	62 日	クローン病	63	非重篤	なし
	FB*	5[redacted] 歳 (男)	38 日	クローン病	37	非重篤	なし
	FC*	5[redacted] 歳 (女)	16 日	クローン病	15	非重篤	なし
	C*	2[redacted] 歳 (男)	29 日	クローン病	42	重篤	なし
プラセボ投与群（2 例、2 件）	D*	3[redacted] 歳 (女)	48 日	肛門周囲膿瘍	61	重篤	あり
	E*	4[redacted] 歳(男)	23 日	クローン病	23	重篤	なし

a：MedDRA Version 10.1
b：治験担当医師の判定
引用元：CSR D9421C00002 Table 38

＊新薬承認情報提供時に置換えた

2.7.4.2.1.4.1.3 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（試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027）

短期二重盲検比較試験 5 試験における投与群別の有害事象による中止例数を表 83に、中止に至った有害事象の発現頻度を表 84に、また、有害事象による中止例の一覧表を表 85に示す。

D9421-C 9 mg/日投与群の計 520 例中 22 例（4%）が有害事象のため試験途中に中止となった。プラセボ群、プレドニゾロン群及びメサラジン群における有害事象による中止例の割合は、それぞれ 6%、3%及び 9%であった。D9421-C 9 mg/日群において、中止に至った有害事象の約半数（18 件）は消化器症状であり、そのほとんどはクローン病の症状であると考えられた。D9421-C 9 mg/日群における中止に至った有害事象で、消化器症状以外の事象は発熱、アレルギー反応、冷汗、ESR 亢進、全身浮腫、悪寒、白血球増多（症）、好中球形態異常、リンパ球減少（症）、発疹及び攻撃的反応であったが、これらの多くは 1 例のみでの発現であった。また、これらの有害事象のうちアレルギー反応、全身浮腫、白血球増多（症）、リンパ球減少（症）、発疹及び攻撃的反応は糖質コルチコイド関連有害事象と分類した。

表 83 外国短期二重盲検試験における有害事象による中止例数（試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-30279）

	D9421-C				プラセボ	ﾌﾟﾚﾄﾞﾆｿﾞﾛﾝ 40 mg/日 漸減	ﾒｻﾗｼﾞﾝ 4 g/日
	計	15 mg/日	9 mg/日	3 mg/日			
安全性解析対象例	651	64	520	67	107	145	88
試験 08-3001	10	5	3	2	3		
試験 08-3002	1		1			3	
試験 08-3013	1		1			2	
試験 08-3025	14		14		3		
試験 08-3027	3		3				8
計（%）	29 (4)	5 (8)	22 (4)	2 (3)	6 (6)	5 (3)	8 (9)

引用元：安全性併合解析結果 [5.3.5.3.2], Table 35

表 84　外国短期二重盲検試験における中止に至った有害事象（試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027）

器官別大分類／ 有害事象（基本語）	D9421-C				プラセボ	ﾌﾟﾚﾄﾞﾆｿﾞﾛﾝ 40 mg/日 漸減	ﾒｻﾗｼﾞﾝ 4 g/日
	計	15 mg/日	9 mg/日	3 mg/日			
安全性解析対象例	651	64	520	67	107	145	88
有害事象による中止例	29 (4)	5 (8)	22 (4)	2 (3)	6 (6)	5 (3)	8 (9)
有害事象の件数	42	5	35	2	11	11	10
患者一人あたりの 最大有害事象数	4	1	4	1	5	6	2
消化管障害							
小腸炎	6 (1)	0	6 (1)	0	0	0	1 (1)
腹痛	4 (1)	0	3 (1)	1	3 (3)	0	1 (1)
腸管閉塞	3 (0.5)	0	3 (1)	0	1 (1)	0	0
下痢	2 (0.3)	0	2 (0.4)	0	0	0	0
嘔気	2 (0.3)	0	2 (0.4)	0	1 (1)	0	1 (1)
腸管穿孔	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	1 (1)	0
嘔吐	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (1)	0	2 (2)
クローン病増悪	1 (0.2)	1 (2)	0	0	0	0	0
消化不良	1 (0.2)	1 (2)	0	0	0	0	0
心窩部痛	1 (0.2)	1 (2)	0	0	0	0	0
腹腔内膿瘍	1 (0.2)	1 (2)	0	0	0	0	0
血性下痢	0	0	0	0	1 (1)	0	0
消化管瘻	0	0	0	0	0	1 (1)	0
一般的全身障害							
発熱	2 (0.3)	0	2 (0.4)	0	2 (2)	0	1 (1)
アレルギー反応	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0
冷汗	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0
ESR 亢進	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0
全身浮腫	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0
悪寒	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0
無力症	0	0	0	0	0	1 (1)	0
白血球・網内系障害							
白血球増多（症）	2 (0.3)	0	2 (0.4)	0	0	0	0
好中球形態異常	2 (0.3)	0	2 (0.4)	0	0	0	0
リンパ球減少（症）	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0
皮膚・皮膚付属器障害							
発疹	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	1 (1)	0	0
筋・骨格系障害							
関節障害	1 (0.2)	1 (2)	0	0	0	0	0

表 84　外国短期二重盲検試験における中止に至った有害事象（試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027）

器官別大分類／有害事象（基本語）	D9421-C				プラセボ	ﾌﾟﾚﾄﾞﾆｿﾞﾛﾝ 40 mg/日 漸減	ﾒｻﾗｼﾞﾝ 4 g/日
	計	15 mg/日	9 mg/日	3 mg/日			
中枢・末梢神経系障害							
頭痛	1 (0.2)	0	0	1	1 (1)	1 (1)	1 (1)
浮動性めまい	0	0	0	0	0	1 (1)	1 (1)
錯感覚	0	0	0	0	0	0	1 (1)
精神障害							
攻撃的反応	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0
うつ病	0	0	0	0	0	1 (1)	0
感情不安定	0	0	0	0	0	1 (1)	0
不眠（症）	0	0	0	0	0	1 (1)	0
代謝・栄養障害							
低カリウム血症	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0
内分泌障害							
クッシング症候群 [a]	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	1 (1)	0
呼吸器系障害							
呼吸困難	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0
心拍数・心リズム障害							
心悸亢進	0	0	0	0	0	1 (1)	0
女性生殖（器）障害							
予定外妊娠	0	0	0	0	0	1 (1)	1 (1)

a：　短期二重盲検試験 5 試験のうち 4 試験で使用した糖質コルチコイド関連有害事象チェックリスト中の 7 もしくは 11 症状のいずれかがみられたものの基本語　　(　)：%

引用元：安全性併合解析結果 [5.3.5.3.2], Table 36

表 85　外国短期二重盲検試験における有害事象による中止例の一覧表（試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027）

薬剤 用量	試験 番号	患者 番号	性別/ 年齢	発現日 （日）	中止に至った有害事象 （基本語）	投与期間（ 日）	重篤度
D9421-C	08-3001	FD*	男/2	34	心窩部痛	43	非重篤
15 mg/日	08-3001	FE*	男/2	13	関節障害	20	非重篤
	08-3001	FG*	男/5	10	消化不良	14	非重篤
	08-3001	L*	女/3	55	クローン病増悪	58	重篤
	08-3001	N*	女/2	14	腹腔内膿瘍	19	重篤
D9421-C	08-3001	O*	女/2	52	腸管穿孔	54	重篤
9 mg/日	08-3001	R*	男/3	26	腸管閉塞	26	重篤
	08-3001	V*	男/5	64	腸管閉塞	74	重篤
	08-3002	FH*	女/2	1	アレルギー反応	1	非重篤
					呼吸困難		非重篤
	08-3013	FI*	男/6	37	全身浮腫	40	非重篤
	08-3025	BZ*	男/5	27	小腸炎	27	重篤
	08-3025	BT*	女/2	6	小腸炎	12	重篤
	08-3025	FF*	女/2	40	クッシング症候群	40	非重篤
	08-3025	CD*	女/5	28	低カリウム血症	33	非重篤
				32	悪寒		非重篤
				33	発熱		非重篤
	08-3025	BY*	女/2	31	発熱	38	重篤
				35	小腸炎		重篤
	08-3025	BU*	女/5	48	腸管閉塞	49	重篤
	08-3025	FJ*	女/2	27	腹痛、嘔気	51	非重篤
	08-3025	FK*	女/2	32	腹痛（痙性）	45	非重篤
	08-3025	FL*	女/3	2	下痢、嘔気	5	非重篤
	08-3025	FM*	男/2	34	腹痛、冷汗	48	非重篤
	08-3025	CA*	男/6	59	小腸炎	62	重篤
	08-3025	FN*	女/7	1	発疹	3	非重篤
				8	嘔吐		非重篤
	08-3025	FO*	女/5	29	ESR 亢進、 白血球増多（症） リンパ球減少（症） 好中球形態異常	31	非重篤
	08-3025	BW*	女/2	14 20	小腸炎 白血球増多（症） 好中球形態異常	16	重篤
	08-3027	CE*	男/4	93	小腸炎	104	重篤
	08-3027	CM*	男/2	51	攻撃的反応	65	重篤
	08-3027	CO*	男/2	5	下痢	8	重篤

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 85　外国短期二重盲検試験における有害事象による中止例の一覧表（試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027）

薬剤 用量	試験 番号	患者 番号	性別/ 年齢	発現日 （日）	中止に至った有害事象 （基本語）	投与期間（ 日）	重篤度
D9421-C	08-3001	FP*	男/4	24	腹痛	28	非重篤
3 mg/日	08-3001	FQ*	女/2	1	頭痛	22	非重篤
プラセボ	08-3001	FR*	女/3	16	発熱	22	非重篤
	08-3001	FS*	女/2	2	蕁麻疹	41	非重篤
	08-3001	AB*	女/4	49	腸管閉塞	49	重篤
	08-3025	FT*	男/5	27	腹痛、血性下痢	27	非重篤
	08-3025	CC*	女/1	31	腹痛	31	重篤
	08-3025	FU*	女/2	6	腹痛	8	非重篤
					頭痛		
					嘔気		
					嘔吐		
				8	発熱		非重篤
ﾌﾟﾚﾄﾞﾆｿﾞﾛﾝ	08-3002	AT*	男/2	2	消化管瘻	14	重篤
40 mg/日	08-3002	AH*	女/3	29	予定外妊娠	59	非重篤
	08-3002	AW*	女/3	22	腸管穿孔	21	重篤
	08-3013	FV*	女/2	1	無力症	14	非重篤
				3	頭痛		非重篤
				3	不眠（症）		非重篤
				3	心悸亢進		非重篤
				8	浮動性めまい		非重篤
				15	うつ病		非重篤
	08-3013	FW*	女/3	14	感情不安定	35	非重篤
				23	クッシング症候群		非重篤
メサラジン	08-3027	FX*	女/2	71	予定外妊娠	71	非重篤
4 g/日	08-3027	CQ*	男/2	24	嘔吐	25	重篤
	08-3027	FY*	女/2	37	錯感覚	51	非重篤
	08-3027	CX*	女/4	5	発熱	15	重篤
	08-3027	FZ*	男/2	2	頭痛	10	非重篤
				7	浮動性めまい		非重篤
	08-3027	DA*	女/2	62	小腸炎	62	重篤
	08-3027	DE*	女/1	51	嘔吐	68	重篤
					嘔気		
	08-3027	DF*	男/2	3	腹痛	3	重篤

引用元：安全性併合解析結果 5.3.5.3.2, Table 37

＊新薬承認情報提供時に置換えた

2.7.4.2.1.4.1.4 クローン病患者を対象とした外国の長期投与試験

特殊条件下での長期投与試験 08-3008 は、試験デザインが長期寛解維持試験 4 試験と類似しているため、長期寛解維持試験と併合して中止に至った有害事象を示した。

(a) 長期寛解維持試験（試験 08-3003、08-3004、08-3014 及び 08-3046）と試験 08-3008

長期寛解維持試験 4 試験及び試験 08-3008 においては、CDAI に記録されているようなクローン病の症状・兆候は、それが重篤な有害事象でない限り、また、その事象が患者の通常の臨床状態と一致していない場合を除き、さらにその事象が治験薬によって引き起こされたという妥当な可能性がない限り、有害事象とはみなさなかった。しかし、治験依頼者は治験担当医師が症例報告書に有害事象として記載したクローン病の症状・兆候を有害事象から除くことは行わなかった。

長期寛解維持試験 4 試験及び試験 08-3008 を併合した投与群ごとの中止に至った有害事象の発現頻度を表 86に示す。

有害事象による中止例は、D9421-C 6 mg/日投与群で 17 例（8%）、D9421-C 3 mg/日投与群で 4 例（5%）及びプラセボ投与群で 21 例（10%）であった。D9421-C 6 mg/日投与群で中止に至った有害事象の多くは消化器症状であり、その有害事象の発現頻度はプラセボ投与群と同程度であった。

表 86 長期寛解維持試験及び試験 08-3008 における投与中止に至った有害事象

器官別大分類／有害事象（基本語）		D9421-C		プラセボ
		6 mg/日	3 mg/日	
安全性解析対象例		208	88	209
有害事象による中止例		17 (8)	4 (5)	21 (10)
有害事象の件数		20	4	25
患者一人あたりの最大有害事象数		2	1	3
消化管障害	クローン病増悪	3 (1)	0	1 (0.5)
	腹痛	2 (1)	0	3 (1)
	下痢	2 (1)	0	1 (0.5)
	十二指腸潰瘍	1 (0.5)	0	0
	消化管瘻	1 (0.5)	0	0
	腸管閉塞	1 (0.5)	0	2 (1)
	腸管狭窄	1 (0.5)	0	0
	メレナ	1 (0.5)	0	0
	腹部腫瘤	0	0	1 (0.5)
	便秘	0	0	1 (0.5)
	小腸炎	0	0	1 (0.5)
	鼓腸放屁	0	0	2 (1)
	直腸出血	0	0	1 (0.5)
	直腸炎	0	0	1 (0.5)
内分泌障害	クッシング症候群 [a]	1 (0.5)	1 (1)	3 (1)
	副腎不全	0	1 (1)	0

表 86　　長期寛解維持試験及び試験 08-3008 における投与中止に至った有害事象

器官別大分類／有害事象（基本語）		D9421-C		プラセボ
		6 mg/日	3 mg/日	
皮膚・皮膚付属器障害	結節性紅斑	1 (0.5)	0	0
	発疹	1 (0.5)	0	0
	脱毛	0	0	1 (0.5)
	そう痒（症）	0	0	1 (0.5)
	急性蕁麻疹	0	0	1 (0.5)
筋・骨格系障害	関節痛	0	1 (1)	0
	関節炎	0	0	1 (0.5)
女性生殖（器）障害	予定外妊娠	1 (0.5)	0	1 (0.5)
抵抗機構障害	ウイルス感染	1 (0.5)	0	0
	水痘	1 (0.5)	0	0
呼吸器系障害	咽頭炎	1 (0.5)	0	0
	肺膿瘍	0	0	1 (0.5)
中枢・末梢神経系障害	多発性硬化性様症候群	0	0	1 (0.5)
肝臓・胆管系障害	胆石症	0	0	1 (0.5)
新生物	脳悪性腫瘍	1 (0.5)	0	0
視覚障害	視覚異常	0	1 (1)	0

注） 同一患者で同一の基本語に属する有害事象が複数回生じた場合は、ひとつの事象として集計した。 ( ) : %
a : 対象となった試験で認められた糖質コルチコイド関連有害事象チェックリスト内の 7〜11 事象の基本語
引用元：安全性併合解析結果 [5.3.5.3.2], Table 60

(b)　　特殊条件下での長期投与試験（試験 08-3038、BU-008-0005、08-3039 及び 08-3046B）

試験 08-3038

本試験においては、治験担当医師にクローン病の症状・兆候を有害事象から除くように指示されていない。有害事象による中止例の多くはクローン病の増悪によるものであった（D9421-C 群：13 例［22%］、プラセボ群：32 例［54%］）。クローン病増悪以外の有害事象による中止例は D9421-C 群で 4 例（7%）（膿瘍、嘔気、下痢、胆汁うっ滞性肝炎）、プラセボ群で 2 例（3%）（消化管結核、クッシング症候群）であった。

試験 BU-008-0005

本試験においては、治験担当医師にクローン病の症状・兆候を有害事象から除くように指示されていない。D9421-C 可変用量群の 6 例（9%）がクローン病の合併症のため中止となった。D9421-C 可変用量群の他の 3 例（4%）は他の有害事象（腫瘍、クローン病増悪、関節痛）のため中止となった。D9421-C 固定用量群では、4 例（5%）が有害事象（湿疹増悪、胸痛、頭痛 2 例、潮紅、浮動性めまい、疲労、うつ病）のため中止となった。

試験 08-3039

本試験においては、治験担当医師にクローン病の症状・兆候を有害事象から除くように指示されていない。D9421-C 群の 42 例（30%）、プレドニゾロン群の 35 例（26%）が疾患悪化の症状と判断された有害事象のため中止となった。D9421-C 群で 7 例（5%）が疾患悪化以外による有害事象（体重減少、高血圧悪化、クッシング症候群、クローン病増悪、背（部）痛、喘息悪化、高血圧、心窩部痛、γ-GTP 上昇、膿瘍、バルトリン腺嚢胞）のため中止となった。プレドニゾロン群では 2 例（1%）が増悪以外による有害事象（激越、骨痛、クッシング症候群、アレルギー）で中止した。

試験 08-3046B

本試験においては CDAI に記録されているようなクローン病の症状・兆候は、それが重篤な有害事象でない限り、また、その事象が患者の通常の臨床状態と一致していない場合を除き、さらにその事象が治験薬によって引き起こされたという妥当な可能性がない限り、有害事象とはみなさなかった。しかし、治験依頼者は治験担当医師が症例報告書に有害事象として記載したクローン病の症状・兆候を有害事象から除くことは行わなかった。

4 例（14%）が有害事象のため中止となった。中止に至った有害事象の 3 例はクローン病の症状、徴候であった。なお、1 例（患者番号 GA*）が骨粗鬆症のため中止となった。

2.7.4.2.1.4.2 副腎機能への影響

2.7.4.2.1.4.2.1 国内臨床試験

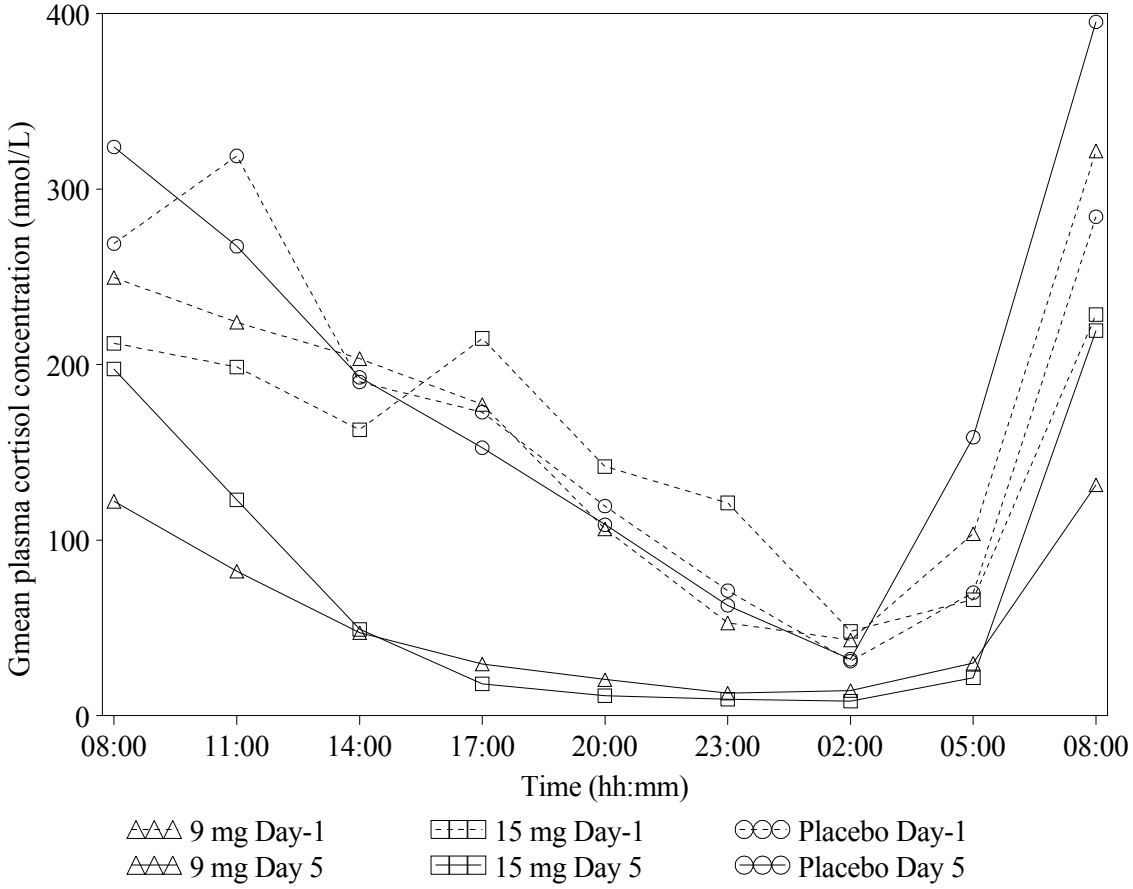
(a) 健康成人に対する D9421-C の反復経口投与後の血漿中及び尿中コルチゾール（試験 D9421C00006）

日本人健康男性被験者における D9421-C 1 日 9 mg、15 mg 及びプラセボ反復経口投与時の血漿中コルチゾール値（幾何平均）の推移を図 1に示す。

D9421-C 9 又は 15 mg、1 日 1 回 5 日間反復経口投与後、血漿中コルチゾール値はベースラインに比較して低下した。また、反復経口投与 5 日目の血漿中コルチゾール値は、投与 1 日目に比較してさらに低下した。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（$C\text{-}AUC_{0\text{-}24h}$）の幾何平均では血漿中コルチゾール値抑制は D9421-C 9 mg/日と 15 mg/日で大きな差はみられなかったが、$C\text{-}AUC_{0\text{-}24h}$ の中央値で表すと、コルチゾール抑制は用量依存的であった。これは血漿中コルチゾール値の大きな個人差によると考えられ、特に被験者の 1 例（被験者番号 A*）の血漿中コルチゾール値が極めて低かったことが影響していると考えられる。D9421-C 9 mg の反復経口投与を受けたこの被験者の血漿中コルチゾール値が低かったため、D9421-C 9 mg 投与と D9421-C 15 mg 投与間の幾何平均があまり変わらなかったが、中央値で用量依存性がみられたと考えられる。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。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

図 1　日本人健康男性被験者における D9421-C 1 日 9 mg、15 mg 及びプラセボ反復経口投与時の血漿中コルチゾール値（幾何平均）の推移
（試験 D9421C00006）



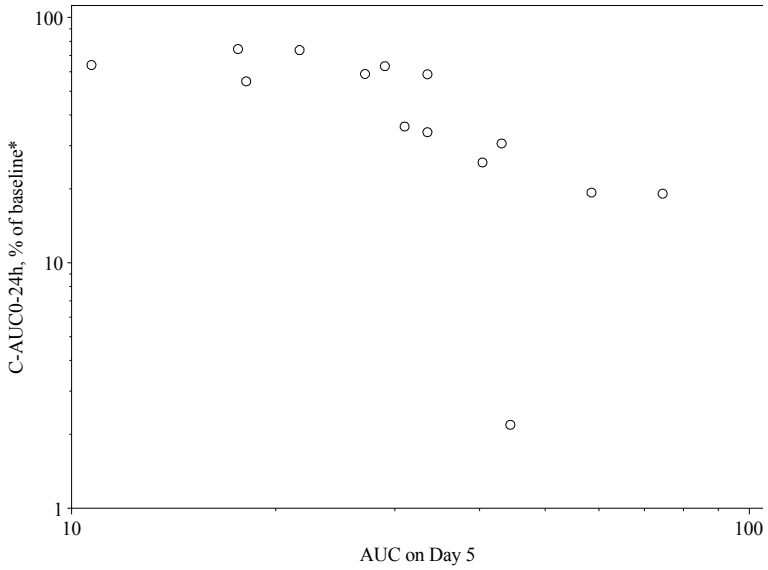
引用元：CSR D9421C00006 Figure 13

D9421-C 反復経口投与後の被験者ごとの薬物動態パラメータ（血漿中濃度時間曲線下面積［AUC］）と C-$AUC_{0\text{-}24h}$ 及び投与後 24 時間までの遊離コルチゾール尿中排泄量（C-$Ae_{0\text{-}24h}$）を指標とした血漿及び尿中コルチゾール抑制との関係を図 2及び図 3に示す。

血漿中コルチゾール値が極めて低く、ブデソニドに対する応答が逸脱した被験者 1 例（被験者番号 A*）を除き、血漿中及び尿中コルチゾール抑制はブデソニドの AUC と相関した。なお、投与 5 日目の定常状態における最高血漿中濃度（$C_{ss,max}$）と血漿中及び尿中コルチゾール値の間には相関はみられなかった。

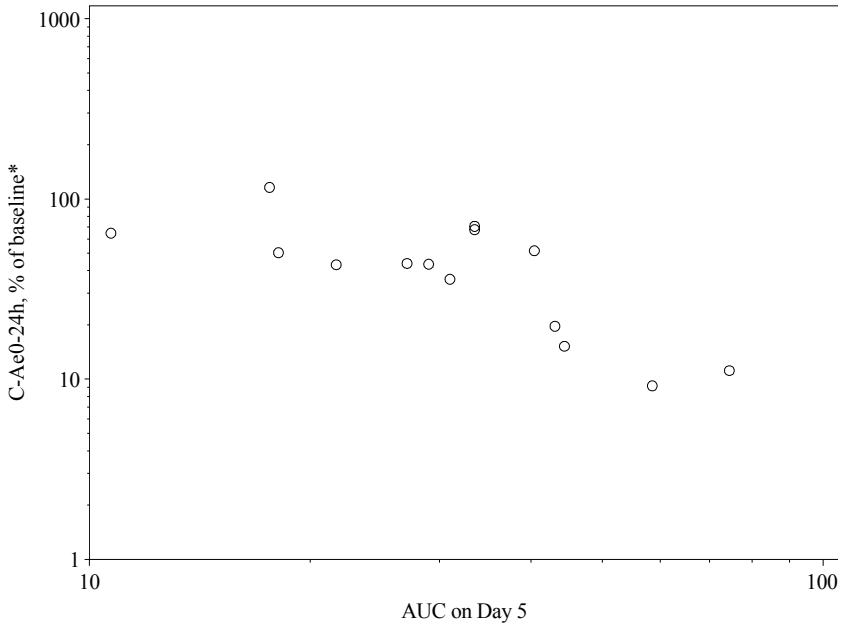
＊新薬承認情報提供時に置換えた

図 2　　D9421-C 反復投与後の C-AUC$_{0\text{-}24h}$ を指標とした血漿中コルチゾール抑制と投与後 5 日目の AUC との関連性（対数目盛り）（試験 D9421C00006）



引用元：CSR D9421C00006 Figure 16

図 3　　D9421-C 反復投与後の C-Ae$_{0\text{-}24h}$ を指標とした尿中コルチゾール抑制と投与後 5 日目の AUC との関連性（対数目盛り）（試験 D9421C00006）



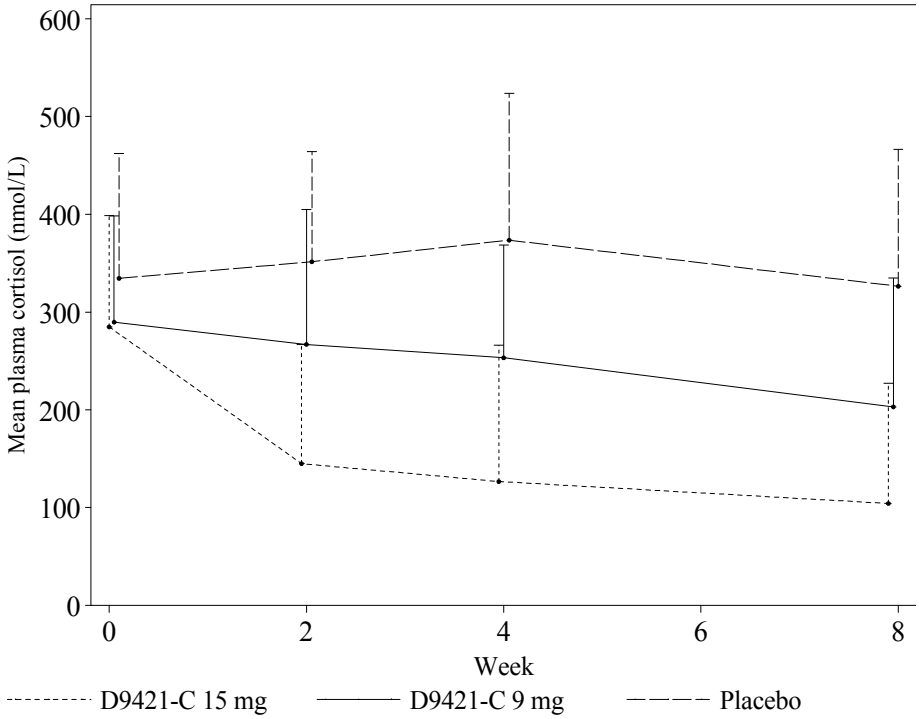
引用元：CSR D9421C00006 Figure 17

(b)　　国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）

血漿中コルチゾール

朝の平均血漿中コルチゾール値の推移を図 4に示した。D9421-C 9 mg 1 日 1 回投与群及び D9421-C 15 mg 1 日 1 回投与群の朝の平均血漿中コルチゾール値は用量依存的に減少し、投与 8 週後のベースラインからの平均減少量は、それぞれ 89.02 及び 181.07 nmol/L であった。平均血漿中コルチゾール値は試験終了時（漸減期終了）には、D9421-C 15 mg 1 日 1 回投与群では増加したが、ベースライン値には回復せず、D9421-C 9 mg 1 日 1 回投与群ではベーラインよりも高値を示した。なお、漸減期間中、D9421-C 9 mg 1 日 1 回投与群では 0 mg、D9421-C 15 mg 1 日 1 回投与群では 6 mg を内服していた。プラセボ投与群の投与 8 週後の朝の平均血漿中コルチゾール値はベースラインとほとんど変わらなかった。

図 4　朝の平均血漿中コルチゾール値の推移（試験 D9421C00002、安全性解析対象集団）



平均値 ± 標準偏差
引用元：CSR D9421C00002 Figure 8

朝の血漿中コルチゾール値が異常値（<150 nmol/L）であった患者の割合を表 87に示す。投与 8 週後における朝の血漿中コルチゾール値が異常値を示した患者の割合は、D9421-C 9 mg 1 日 1 回投与群、D9421-C 15 mg 1 日 1 回投与群及びプラセボ投与群で、それぞれ 36.4%、72.7%及び 9.1%であった。

表 87　朝の血漿中コルチゾール値が異常値（<150 nmol/L）であった患者の割合（試験 D9421C00002、安全性解析対象集団）

	投与前（0 週）		投与 8 週後	
	例数	異常例（< 150 nmol/L）	例数	異常例（< 150 nmol/L）
D9421-C 15 mg 1 日 1 回群	25	1 (4.0%)	22	16 (72.7%)
D9421-C 9 mg 1 日 1 回群	26	1 (3.8%)	22	8 (36.4%)
プラセボ群	26	1 (3.8%)	22	2 (9.1%)

引用元：CSR D9421C00002 Table11.3.7.1.12 改編

ACTH 試験

投与前（0 週）及び投与 8 週後に実施した ACTH 試験における副腎皮質機能正常例と異常例の正常又は異常の変動において、D9421-C 9 mg 1 日 1 回投与群、D9421-C 15 mg 1 日 1 回投与群及びプラセボ投与群で一定の傾向はみられなかった。

(c) 国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）

当該試験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 群のデヒドロエピアンドロステロンサルフェート（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。

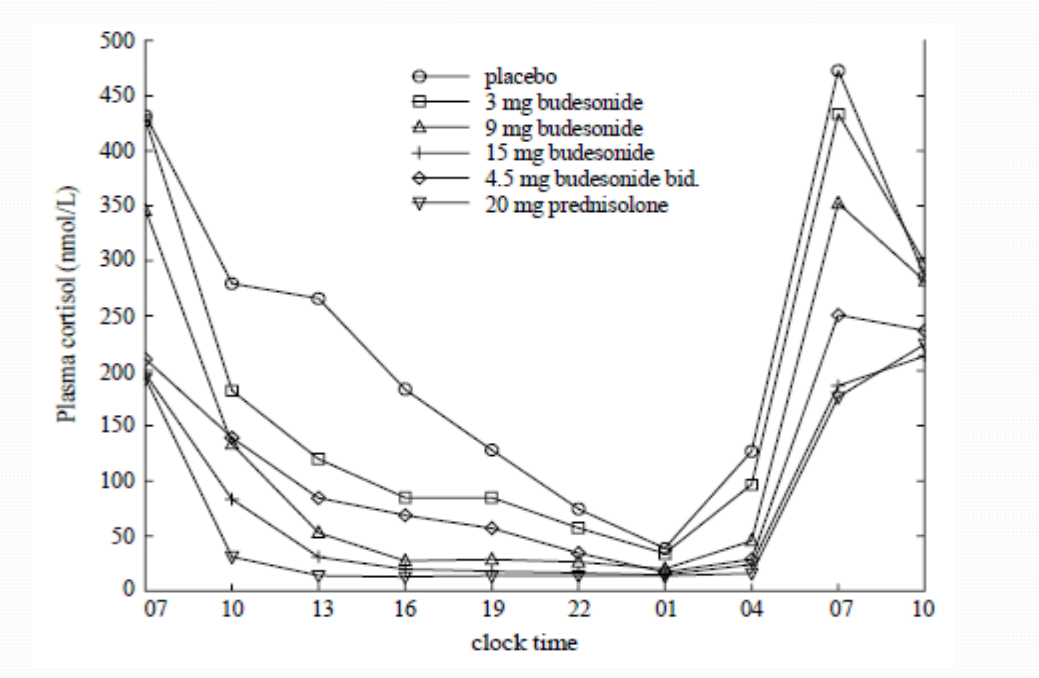
2.7.4.2.1.4.2.2 外国の臨床試験

(a) 血漿中コルチゾール

外国第 I 相臨床試験（試験 08-3018）において健康被験者 24 例を対象にして、D9421-C 朝 1 日 1 回 3、9 及び 15 mg、D9421-C 4.5 mg 1 日 2 回、プレドニゾロン朝 1 日 1 回 20 mg 並びにプラセボを 5 日間反復経口投与して、血漿中コルチゾール値に対する影響を検討した。最終投与後 27 時間にわたって、3 時間ごとに測定した血漿中コルチゾール値を図 5に、また、反復経口投与 5 日後の C-$AUC_{0\text{-}24h}$ の幾何平均を図 6に示す。

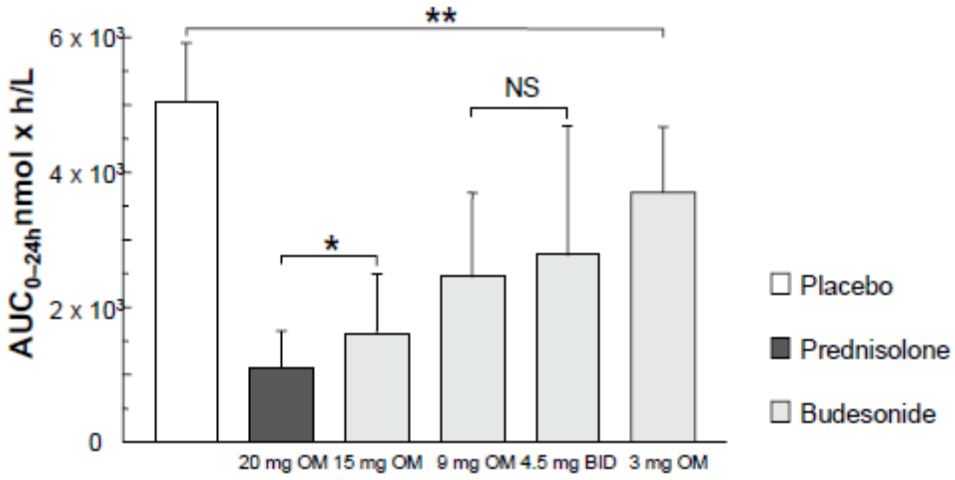
D9421-C 3～15 mg による投与後 24 時間までの血漿中コルチゾール抑制は用量依存的で、C-$AUC_{0\text{-}24h}$ はプラセボに比べて 26%～68%低下し、D9421-C 3 mg でプラセボとの有意な差が認められた（図 6）。また、D9421-C 4.5 mg 1 日 2 回と 9 mg 1 日 1 回投与の間には投与後 24 時間までのコルチゾール抑制で有意な差はなかった。しかし、1 日 2 回投与は 1 日 1 回投与に比べ血漿中コルチゾール値の日内変動を抑制しており、この点において、1 日 1 回投与での変動はよりプラセボに近い推移を示した。

図 5　　D9421-C 3、9 及び 15 mg 1 日 1 回、4.5 mg 1 日 2 回、プレドニゾロン 20 mg 1 日 1 回並びにプラセボ 5 日間反復経口投与後の血漿中コルチゾール値（幾何平均）の推移（試験 08-3018）



引用元：CSR 08-3018 Figure 2

図 6　　D9421-C 3、9 及び 15 mg 1 日 1 回、4.5 mg 1 日 2 回、プレドニゾロン 20 mg 1 日 1 回並びにプラセボ 5 日間反復経口投与後の C-$AUC_{0\text{-}24h}$ の幾何平均（試験 08-3018）



引用元：有効性併合解析結果 [5.3.5.3.1], Figure 12

臨床試験においては、血漿中コルチゾールに対する影響は、主に朝の血漿中コルチゾールが正常より低い患者を対象にして検討された。D9421-C 9 mg 1 日 1 回 8 週間投与後、又はその後の漸減期 2～4 週間後において、血漿中コルチゾール値抑制は試験間で一定した結果ではなかった（試験 08-3001、08-3002、08-3013 及び 08-3025）。試験 08-3001 では血漿中コルチゾール値の用量依存的な低下がみられた（D9421-C 1 日 3、9 及び 15 mg）。正常値以下の血漿中コルチゾール値の患者においては、D9421-C 投与中の血漿中コルチゾール値はベースライン値よりもわずかに高かったが、D9421-C 1 日 9 mg 投与後においては、一定した結果ではなかった。D9421-C 1 日 1 回 9 mg 投与と 1 日 2 回 4.5 mg 投与では血漿中コルチゾール抑制に差はみられなかった。

D9421-C 1 日 1 回 3 又は 6 mg、又はプラセボの長期投与試験において、投与 1 年間にわたり血漿中コルチゾール測定を行った（試験 08-3003、08-3004 及び 08-3008）。正常値以下の血漿中コルチゾール値の患者においては、1 年間投与で D9421-C 投与患者の血漿中コルチゾール値はプラセボ投与患者とほぼ同じであった。

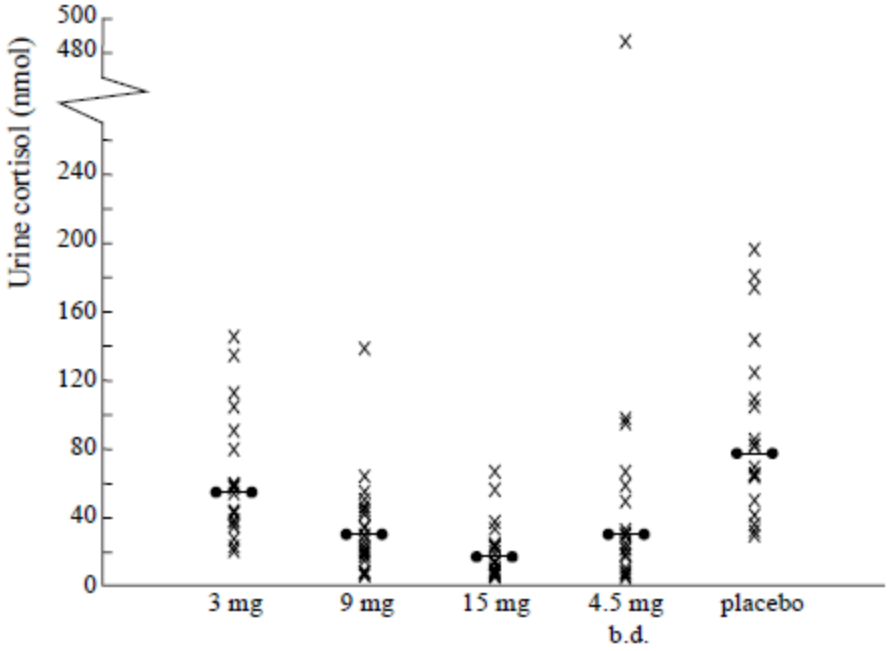
D9421-C を長期投与（8 週間～1 年）した患者での血漿中コルチゾール測定から、D9421-C を長期投与しても多くの患者は正常な朝の血漿中コルチゾール値を示すといえる。

(b)　尿中コルチゾール

被験者が規定の手順を遵守すると、遊離コルチゾールの尿中排泄の測定は視床下部－下垂体－副腎皮質系機能の評価に血漿中総コルチゾール測定と同程度の感度を示す。尿中コルチゾールは外国第 I 相臨床試験（試験 08-3018）で評価された。

D9421-C 1 日 1 回 3、9 及び 15 mg、4.5 mg 1 日 2 回並びにプラセボ 5 日間反復経口投与後の尿中コルチゾール排泄量を図 7に示す。血漿中コルチゾールと同様に、D9421-C（3～15 mg/日）の反復経口投与後の尿中コルチゾール排泄は用量依存的に減少した。D9421-C 1 日 3～15 mg で抑制率は 31%～77%であり、D9421-C 3 mg でプラセボと有意な差が認められた。また、尿中コルチゾールに与える影響と血漿中コルチゾール値に与える影響の間の相関性は高かった。

図 7　　D9421-C 1 日 1 回 3、9 及び 15 mg、4.5 mg 1 日 2 回並びにプラセボ 5 日間反復経口投与後の被験者ごとの尿中コルチゾール排泄量（0-24 時間）と幾何平均（試験 08-3018）



引用元：有効性併合解析結果 [5.3.5.3.1], Figure 13

(c)　　ACTH 試験

外国臨床試験では投与 52 週後まで ACTH 試験を実施した。ほとんどの試験で基礎血漿中コルチゾールの測定と ACTH 試験を実施したが、両者の結果は比較的一致していた。ACTH 試験を実施した臨床試験（試験 08-3001、08-3013、08-3025、08-3003、08-3004、08-3014 及び 08-3008）の結果において、基礎血漿中コルチゾールでの結果と同様に、D9421-C 1 日 9 mg の 4 ヵ月投与までの患者の多くでは、正常な副腎機能を維持していた。D9421-C 3 又は 6 mg 1 日 1 回、又はプラセボを長期間投与した臨床試験（試験 08-3003、08-3004、08-3014、08-3008 及び 08-3046）では、D9421-C の用量の増加とともに副腎機能が異常な患者の割合が増した。しかし、維持用量の最高用量である 6 mg 1 日 1 回においても、多くの患者の副腎機能は正常であった。

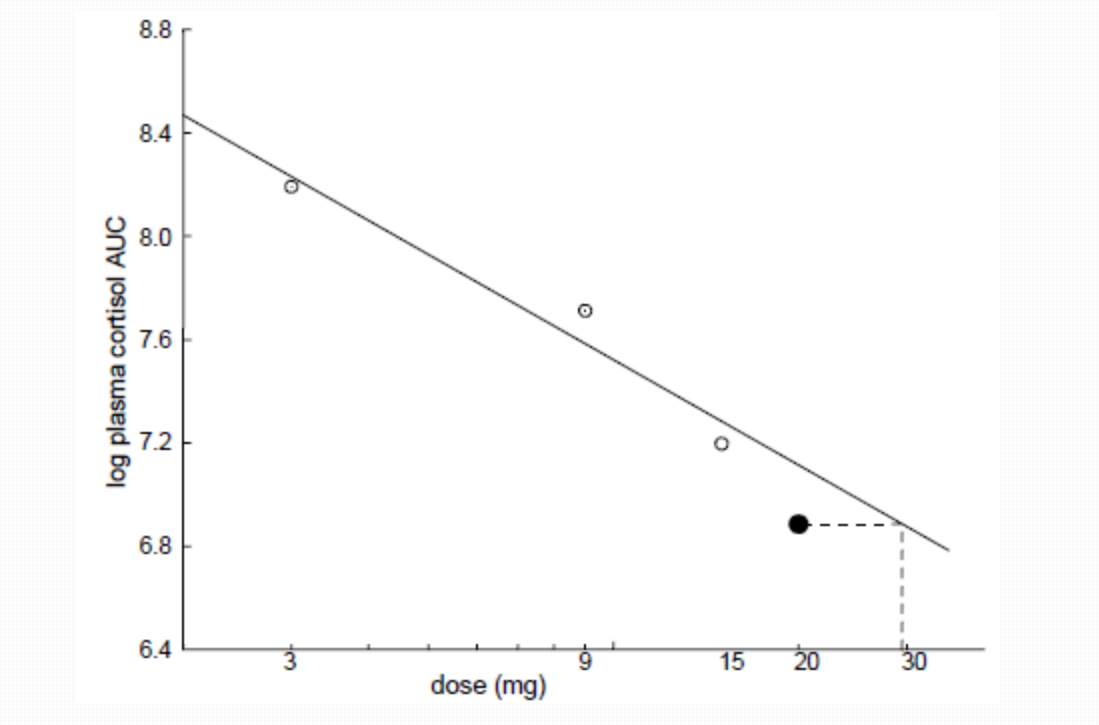
(d)　　プレドニゾロンとの比較

外国第 I 相臨床試験（試験 08-3018）において、対照としてプレドニゾロンの中用量（1 日 1 回 20 mg）を用いた。

D9421-C の用量別 C-$AUC_{0\text{-}24h}$（幾何平均）と D9421-C 用量反応の対数回帰直線を図 8に示す。プレドニゾロン 1 日 1 回 20 mg における C-$AUC_{0\text{-}24h}$ を指標としたコルチゾール抑制は D9421-C 15 mg 1 日 1 回よりも有意に大きかった。D9421-C 3～15 mg 1 日 1 回投与後の血漿中コルチゾー

ル値の対数回帰直線から計算すると、プレドニゾロン 20 mg 1 日 1 回は血漿中コルチゾール抑制に関して D9421-C 29 mg 1 日 1 回に相当した。

図 8　　D9421-C の用量別血漿中コルチゾール $AUC_{0\text{-}24h}$（幾何平均）と D9421-C 用量反応の対数回帰直線（試験 08-3018）

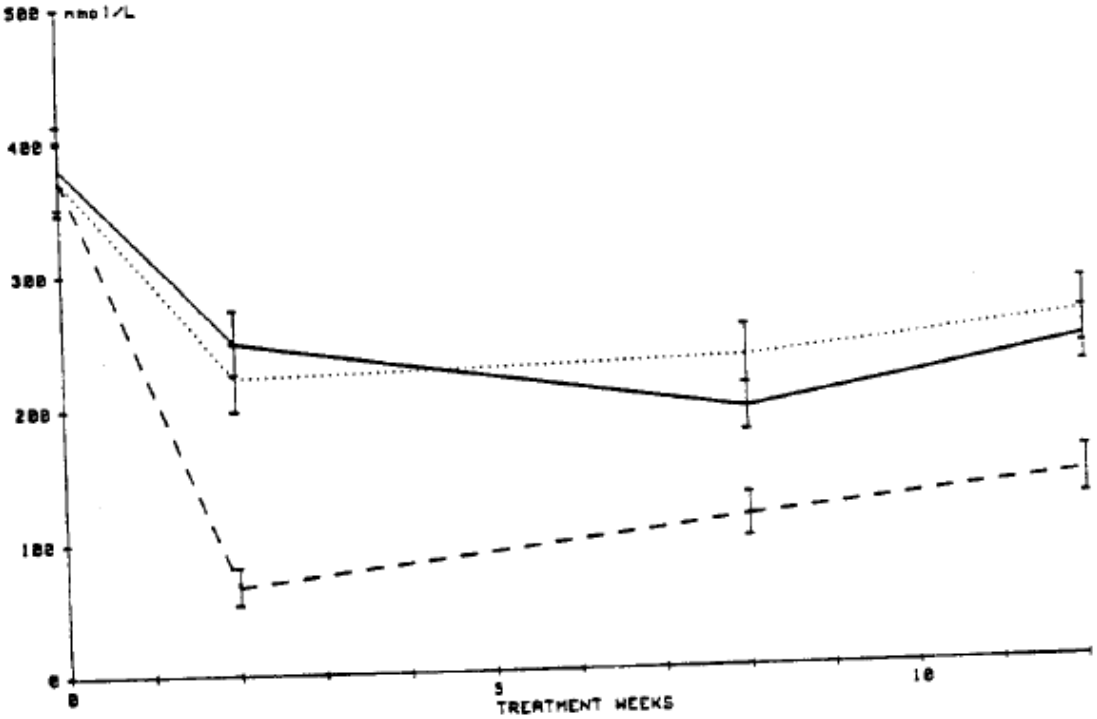


○：D9421-C 3 mg、9 mg 及び 15 mg 1 日 1 回、●：プレドニゾロン 20 mg 1 日 1 回
破線は血漿中コルチゾール抑制に関するプレドニゾロン 20 mg 1 日 1 回に相当する D9421-C の推定用量
引用元：有効性併合解析結果 [5.3.5.3.1], Figure 14

臨床試験 2 試験（試験 08-3002 及び 08-3013）においては、対照薬としてプレドニゾロンを用いた。このうち試験 08-3013 では血漿中コルチゾール測定と ACTH 試験を実施した。両臨床試験ともプレドニゾロンの 1 日用量（1 日 1 回投与）は、投与開始 2 週間は 40 mg で、漸減し、投与 10～12 週の最終用量は 5 mg であった。

各評価時期において、プレドニゾロン群の血漿中コルチゾール抑制作用は D9421-C 9 mg/日群に比べ明らかに強く、D9421-C 9 mg/日群（1 日 1 回又は 2 回投与ともに）との比較で統計的に有意な差が認められた（図 9）。活動期クローン病患者に対するプレドニゾロン投与で副腎不全を示した患者の多くは、D9421-C 3 mg 又は 6 mg 1 日 1 回への変更で視床下部－下垂体－副腎皮質系機能は正常化した。

図 9　D9421-C 又はプレドニゾロン投与患者における血漿中コルチゾール値の推移（試験 08-3013）



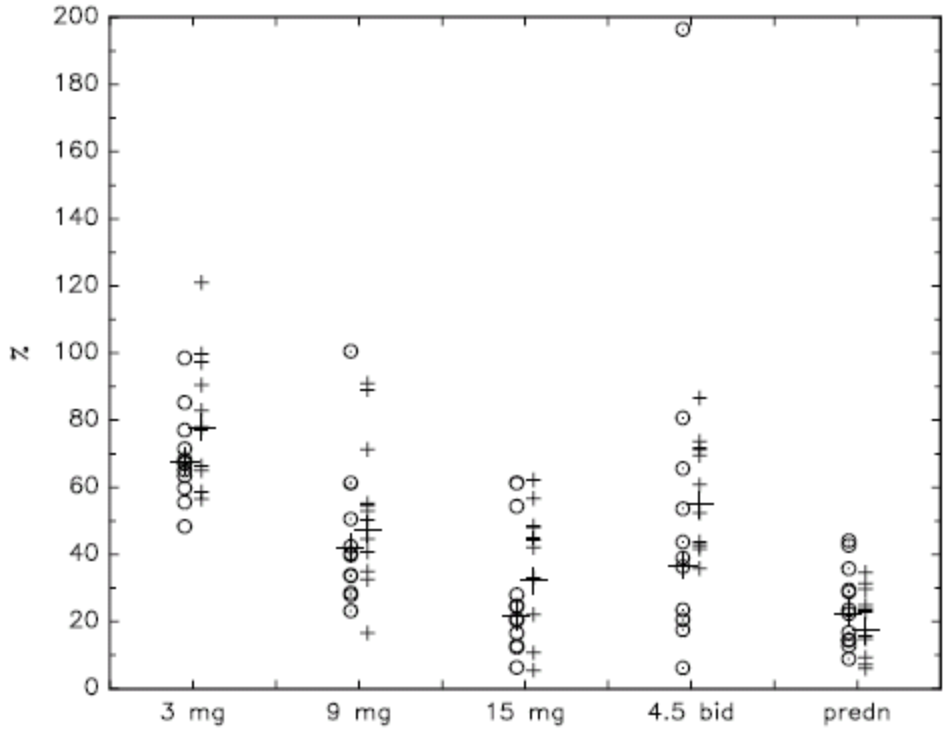
D9421-C 9 mg 1 日 1 回 8 週間→6 mg 1 日 1 回 2 週間→3 mg 1 日 1 回 2 週間投与（———）、
D9421-C 4.5 mg 1 日 2 回 8 週間→3 mg 1 日 2 回 2 週間→ 1.5 mg 1 日 2 回 2 週間投与（･････）、
プレドニゾロン 40 mg 1 日 1 回 40 mg 2 週間投与後、5 mg 1 日 1 回まで漸減し、5 mg 1 日 1 回 3 週間投与（－－－）
引用元：CSR 08-3013 Figure 4

(e)　部分集団

<u>性別</u>

経口又は静脈内投与後のブデソニドの体内動態に性差はない。また、健康被験者 24 名（男女各 12 例）における外国第 I 相臨床試験（試験 08-3018）で、D9421-C 3～15 mg/日、プレドニゾロン 20 mg/日又はプラセボの 5 日間投与において、血漿中コルチゾール抑制に性差はみられなかった（図 10）。女性と男性間のコルチゾール抑制の比（平均値）は、D9421-C 群（全用量の計）が 0.77（95%信頼区間：0.52～1.12）、プレドニゾロン群が 1.31（95%信頼区間：0.81～2.12）であった。

図 10　健康被験者（男性：12 例、女性：12 例）における 5 日間反復経口投与後のプラセボに対する D9421-C 各用量及びプレドニゾロンの 24 時間平均血漿中コルチゾール値の比（試験 08-3018）



○：男、＋：女、＋：平均
引用元：有効性併合解析結果 [5.3.5.3.1], Figure 17

臨床試験において、女性の基礎血漿中コルチゾールの平均値は男性よりも高かった。これは女性の多くは基礎コルチゾール値を上昇させる経口避妊薬を服用しているためであると考えられる。しかし、基礎コルチゾール値の抑制又は ACTH 試験結果による副腎機能障害の患者の割合から評価された視床下部－下垂体－副腎皮質系機能に対する D9421-C の影響には性差がみられなかった（表 88）。表 88に示した併合データでは、プレドニゾロン投与後のコルチゾール抑制に性差がみられ、女性における抑制が男性に比較して有意に大きかった。

高齢者における副腎機能に対する D9421-C の影響も非高齢者とほぼ同程度であった（表 88）。

表 88　外国短期二重盲検試験での性別及び 65 歳超の患者における視床下部－下垂体－副腎皮質系機能に対する D9421-C 及びプレドニゾロンの影響

	D9421-C				プレドニゾロン			
	計	男性	女性	>65 歳	計	男性	女性	>65 歳
基礎血漿中コルチゾールの抑制 (nmol/L)	145 (n=462)	129 (n=171)	154 (n=291)	144 (n=12)	255 (n=103)	215 (n=47)	289* (n=56)	174 (n=4)
副腎機能障害の患者の割合（%）	45 (n=416)	48 (n=156)	43 (n=260)	62 (n=13)	84 (n=44)	90 (n=20)	79 (n=24)	0 (n=1)

試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3027 及び 08-3025 の併合データであり、D9421-C 又はプレドニゾロン投与後の基礎血漿中コルチゾール抑制と ACTH 試験での副腎機能障害の患者の割合（%）を示す。
*：　統計学的有意差あり（男性 vs.女性）
引用元：有効性併合解析結果 [5.3.5.3.1], Table 8

2.7.4.2.1.4.3　血液学的パラメータ及び炎症マーカーに対する影響

血液細胞の再分配により、糖質コルチコイドは好中球を増加させ、好塩基球、好酸球、リンパ球及び単球を減少させる（Scott 1981）。D9421-C 3～15 mg/日の 8 週間投与又は 3～6 mg/日の 1 年間投与により、循環細胞及び全身性炎症マーカー（CRP 及びオロソムコイド）がわずかに影響を受けるか、ほとんど影響を受けなかった（試験 08-3001、08-3027、08-3002、08-3013、08-CR3003 及び 08-3004）。D9421-C 1.5、4.5 及び 7.5 mg 1 日 2 回投与により、全ての用量で好酸球が減少した（試験 08-3001）。しかし、後に実施された試験 08-3013 における D9421-C 9 mg 1 日 1 回投与で、好酸球の減少はみられなかった。プレドニゾロンと比較して、D9421-C の循環血液細胞及び炎症マーカーに対する影響は明白ではなかった（試験 08-3002 及び 08-3013）。

2.7.4.2.1.4.4　骨代謝に対する影響

炎症性腸疾患における骨粗鬆症の有病率は増加している。この原因として、ステロイド治療、カルシウム吸収不良、性ホルモン状況の変化、栄養不良、ビタミン D 欠乏などが考えられている（Compston et al 1987）。腫瘍壊死因子（TNFα）のような炎症メディエーターもまた骨代謝に影響しているようである（Bertolini et al 1986）。

骨芽細胞活性と骨形成のマーカーであるオステオカルシンは糖質コルチコイドの影響を受ける。活動期クローン病患者に対する D9421-C 9 mg 1 日 1 回の 10 週間投与で、血清オステオカルシン値は影響を受けなかった。また、骨吸収マーカーである尿中ピリジノリン又はデオキシピリジノリンも影響を受けなかった。これに対して、メチルプレドニゾロン 32 mg/日の 3 週間及びそれに続く漸減投与により、血清オステオカルシン値は有意に減少した（D'Haens et al 1998、表 89）。

表 89　外国臨床試験での活動期クローン病患者における血清オステオカルシンに対する D9421-C 及びメチルプレドニゾロンの影響

	オステオカルシン（ng/mL）		
	投与 0 週	投与 4 週	投与 10 週
メチルプレドニゾロン (8 例)	28.9 ±2.6	19.9 ±2.8 (p <0.01)	21.0 ±2.0 (p <0.01)
D9421-C (11 例)	31.2 ±2.1	28.0 ±2.9 (NS)	30.6 ±2.6 (NS)

平均値±標準偏差
引用元：D Haens G, et al 1998

また、血清オステオカルシンに対する影響は試験 08-3018 で健康被験者を対象として D9421-C 3、9 及び 15 mg 1 日 1 回、4.5 mg 1 日 2 回、プレドニゾロン 1 日 20 mg 及びプラセボ投与により検討された。D9421-C 9 及び 15 mg 1 日 1 回投与はプレドニゾロン 1 日 20 mg 投与と同程度に血清オステオカルシン値に影響した。D9421-C 3 mg 1 日 1 回はプラセボと変わらず、4.5 mg 1 日 2 回の影響は 9 mg 1 日 1 回に比較して有意に弱かった。

全身曝露に関して D9421-C の約 12 mg に相当する高用量（1 日 3.2 mg まで）の吸入ブデソニドの短期投与では、カルシウム及びリン代謝、骨代謝マーカーに対する影響は経口プレドニゾロン 20 mg 1 日 1 回投与に比較して有意に弱かった（Jennings et al 1991 [1]、Jennings et al 1991 [2]）。経口プレドニゾロンに依存していた喘息患者において、吸入ブデソニドの長期高用量の治療により脊椎骨折のリスクが減少した（Baskerville et al 1994）。

以上、骨代謝におけるオステオカルシンの関連性、また全身作用でのマーカーとしてオステオカルシンの関連性について明らかにする必要がある。総合的にみると、治療用量では D9421-C はプレドニゾロンに比較して、骨粗鬆症を引き起こすリスクは低いと考えられる。

2.7.4.2.1.4.5　結論及び臨床上の意義

- 中止に至った有害事象
  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）での中止に至った有害事象の発現は、9 mg 1 日 1 回投与した場合、ぞれぞれ 4 例（7.1%）4 件及び 6 例（23.1%）6 件であったが、いずれの事象も D9421-C との因果関係はなしと判定された。国内臨床試験で認められた中止に至った有害事象のほとんどがクローン病の症状であった。外国での短期二重盲検試験 5 試験では、D9421-C 9 mg/日投与例の計 520 例中 22 例（4%）が中止に至った有害事象を発現した（35 件）。中止に至った有害事象の約半数（18 件）は消化器症状であり、そのほとんどはクローン病の症状であると考えられた。
- 血漿中コルチゾール
  日本人健康被験者を対象とした第 I 相臨床試験において、D9421-C 9 又は 15 mg の 5 日間反復投与後の C-$AUC_{0\text{-}24h}$ の中央値より、血漿中コルチゾール抑制は用量依存的であった。白人健康成人においても、D9421-C の 5 日間反復投与後で 3～15 mg の範囲で血漿中コルチゾール抑制は用量依存的であった。
  日本人活動期クローン病患者を対象とした臨床試験で、D9421-C 9 mg 1 日 1 回 8 週間投与後の血漿中コルチゾール値が異常値であった患者の割合は 36.4%で、プラセボ投与（9.1%）に比較して高かったが、D9421-C 15 mg 1 日 1 回投与（72.7%）の約半分であった。

クローン病患者を対象とした外国臨床試験（投与期間：8 週間～1 年間）において、D9421-C の投与を受けた大多数の患者における朝の血漿中コルチゾールは正常であった。

- 尿中コルチゾール
  血漿中コルチゾールと同様に、健康被験者における 5 日間反復投与後の C-$Ae_{0\text{-}24h}$ は、日本人健康被験者では D9421-C 9 mg 及び 15 mg 1 日 1 回でベースラインに比較して低下し、外国健康被験者で 3～15 mg/日の範囲で用量依存性であった。血漿中コルチゾール値に与える影響と尿中コルチゾール排泄量に与える影響との間に良好な相関がみられた。尿中コルチゾール排泄量は、D9421-C 投与終了 24 から 48 時間以内に正常に戻った。
- ACTH 試験
  多くの臨床試験で実施された ACTH 試験において、D9421-C 9 mg/日の 16 週間までの投与、及び D9421-C 3～6 mg/日の 1 年間投与で大多数の患者の血漿中コルチゾールは正常に反応した。
- プレドニゾロンとの比較
  D9421-C の血漿中コルチゾールへの影響及び ACTH 試験による副腎機能への影響はプレドニゾロンに比べて有意に弱かった。
- 部分集団
  データは限られてはいるが、D9421-C の副腎機能への影響は高齢者と非高齢者で異ならないと示唆された。同様に副腎機能への影響に性差はみられなかった。
- プレドニゾロンと比較して、D9421-C の循環血液細胞及び炎症マーカーに対する影響は明白ではなかった。
- データは限られてはいるが、D9421-C の骨マーカーへの影響は全身性ステロイドに比較して弱いと示唆された。

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）ともに中止に至った有害事象はすべて治験薬との因果関係が否定された。また、これらのほとんどはクローン病の症状であり、外国での臨床試験成績と同様であった。

D9421-C の副腎皮質機能への影響は臨床的に同等用量であるプレドニゾロンに比較して有意に弱かった。このため D9421-C で糖質コルチコイド関連有害事象の発現がプレドニゾロンに比較して少なかったと考えられる。D9421-C の長期投与では副腎機能への影響がみられたが、その程度は弱く、D9421-C 3～6 mg/日の 1 年間投与を受けた患者の大多数は ACTH 試験に正常に反応した。2.7.3 で示した有効性データとともに、これらの結果は D9421-C は良好な治療比（治療効果と全身性有害事象間の関係）を有した薬剤であると判断される。

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では、糖質コルチコイドの安全性に関する特に注目される点として、糖質コルチコイド関連有害事象発現状況について、D9421-C の国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）及び国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）の結果を述べる。また、糖質コルチコイドの既知の有害事象については、外国臨床試験の併合解析結果から検討した。なお、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。製造販売後使用経験の結果については、臨床試験で発現頻度の低い有害事象（副腎不全、白内障、骨粗鬆症、骨壊死）に関してのみ分析した。

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）ともに糖質コルチコイド関連有害事象については、MedDRA の LLT で以下の有害事象にコード化された有害事象を糖質コルチコイド関連の有害事象と定義し、集計した。

MOON FACE（満月様顔貌）、BUFFALO HUMP（野牛肩）、ACNE（ざ瘡）、HIRSUTISM（多毛症）、SKIN STRIAE（皮膚線条）、INCREASED TENDENCY TO BRUISE（傷の増加）、ANKLES SWELLING（くるぶし腫脹）、HAIR LOSS（脱毛）、MOOD SWINGS（気分変動）、DEPRESSION（うつ病）及び INSOMNIA（不眠）

国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）での D9421-C 9 mg 群の糖質コルチコイド関連有害事象は 1 例で報告されたざ瘡様皮膚炎（1.8%）のみであった。また、国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）においても D9421-C 9 mg 1 日 1 回投与群での糖質コルチコイド関連有害事象の発現例は 1 例（ざ瘡、3.8%）のみであった。なお、D9421-C 15 mg 1 日 1 回投与群では、4 例（16.0%）で糖質コルチコイド関連有害事象がみられた。

プレドニゾロン等の全身性糖質コルチコイドはクローン病、特に活動期クローン病の治療に重要な治療薬である。しかしながら、全身性糖質コルチコイドは視床下部－下垂体－副腎皮質系機能抑制及び副腎クリーゼ、高血圧、耐糖能異常、白内障、発育遅延、骨粗鬆症、無血管性骨壊死、ミオパシー、精神障害、クッシング症候群などの臨床的に重大な有害事象を引き起こすことがある。

下記に示す糖質コルチコイドの既知の有害事象について、外国での臨床試験成績を器官別大分類及び基本語で分析した。

外国短期二重盲検試験において、D9421-C 9 mg/日投与例で発現頻度が 2%以上であった有害事象

- 副腎皮質機能亢進症
- 上部消化管症状（消化管粘膜損傷又は消化管出血による症状）
- 感染、呼吸器系及び抵抗機構障害
- 精神障害
- 月経障害
- 体液及び電解質異常
- 高血圧

外国短期投与二重盲検試験において、D9421-C 9 mg/日投与例で発現頻度が 2%未満であるが、全身性糖質コルチコイドで既知、かつ重篤となる可能性のある有害事象

- 副腎不全
- 白内障
- 高血糖
- 骨粗鬆症及び骨折
- 骨壊死
- 血栓症及び動脈塞栓症

可能な場合は、D9421-C で発現した有害事象をプレドニゾロン、プラセボと比較した。

D9421-C の使用用量及び投与期間が試験によって異なり、比較を容易にするため、試験を下記の 2 つに分類して有害事象を分析した。

- クローン病患者を対象とした外国短期二重盲検試験（試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025、08-3027）
- クローン病患者を対象とした外国長期寛解維持試験（試験 08-3003、08-3004、08-3014、08-3046）及び試験 08-3008

外国短期二重盲検投与試験においては、D9421-C 9 mg/日投与群の有害事象を分析した。長期二重盲検試験においては、D9421-C の全用量での有害事象を併合して分析した。

外国短期投与試験並びに長期寛解維持試験及び試験 08-3008 における糖質コルチコイドと関連する可能性のある有害事象の発現頻度を表 90に示す。

表 90　　クローン病患者を対象とした D9421-C 臨床試験における糖質コルチコイドと関連する可能性のある有害事象

	外国短期投与試験（16 週以下）[a]			外国長期投与試験（1 年以下）[b]	
糖質コルチコイドと関連する可能性のある有害事象 (慣用語)	D9421-C 9 mg/日	ﾌﾟﾚﾄﾞﾆｿﾞﾛﾝ 40 mg/日	プラセボ	D9421-C 全用量群	プラセボ
安全性解析対象例	520	145	107	296	209
副腎皮質機能亢進症（ざ瘡、満月様顔貌、挫傷発生の増加傾向、くるぶし腫脹、男性型多毛症、皮膚線条、野牛肩）	145 (34%)[c]	69 (48%)*	29 (27%)	90 (30%)	42 (20%)
副腎不全[d]（副腎不全）	5 (1%)	0	1 (1%)	2 (1%)	1 (<0.5%)
上部消化管症状（嘔気、消化不良、嘔吐、心窩部痛、胃腸炎、おくび、胃食道逆流、胃潰瘍、食道炎、十二指腸潰瘍、十二指腸炎、嚥下障害、消化性潰瘍）	150 (29%)	54 (37%)	23 (21%)	69 (23%)	38 (18%)
感染- 呼吸器系（呼吸器感染、咽頭炎、副鼻腔炎、鼻炎、咳嗽、気管支炎、喉頭炎、肺炎、気管炎、肺炎大葉性肺炎、肺膿瘍、膿胸）	112 (22%)	34 (23%)	24 (22%)	57 (19%)	44 (21%)
抵抗機構障害（器官分類内の全基本語）	37 (7%)	10 (7%)	9 (8%)	32 (11%)	10 (5%)
精神障害（器官分類内の全基本語)	109 (21%)	62 (43%)*	12 (11%)	43 (15%)	29 (14%)
月経障害[e]（月経障害、月経困難（症）、月経過多、月経中間期出血、無月経）	19/334 (7%)	9/85 (11%)	1/64 (2%)	9/169 (5%)	1/123 (1%)
体液及び電解質異常					
浮腫(末梢性浮腫、二次性浮腫、浮腫、全身浮腫、下腿浮腫)	14 (3%)	6 (4%)	3 (3%)	3 (1%)	2 (1%)
低カリウム血症 (低カリウム血症)	10 (2%)	3 (2%)	0	4 (1%)	2 (1%)
尿結石 (尿結石)	5 (1%)	0	1 (1%)	1 (<0.5%)	1 (<0.5%)
高血圧（高血圧）	8 (2%)	2 (1%)	1 (1%)	6 (2%)	1 (<0.5%)
白内障[f]（白内障）	2 (<0.5%)	0	0	0	1 (<0.5%)

表 90　　クローン病患者を対象とした D9421-C 臨床試験における糖質コルチコイドと関連する可能性のある有害事象

	外国短期投与試験（16 週以下）[a]			外国長期投与試験（1 年以下）[b]	
糖質コルチコイドと関連する可能性のある有害事象 (慣用語)	D9421-C 9 mg/日	ﾌﾟﾚﾄﾞﾆｿﾞﾛﾝ 40 mg/日	プラセボ	D9421-C 全用量群	プラセボ
高血糖（高血糖）	2 (<0.5%)	3 (2%)	0	1 (<0.5%)	0
骨粗鬆症及び骨折					
骨折 (骨折、病的骨折)	1 (<0.5%)	0	0	3 (1%)	3 (1%)
骨粗鬆症[g] (骨粗鬆症)	0	0	0	0	2 (1%)
骨壊死[h] (骨壊死、無腐性骨壊死)	0	0	0	1 (<0.5%)	0
血栓症及び動脈塞栓症（動脈塞栓症、肺塞栓症）	0	1 (1%)	0	0	1 (<0.5%)

a　外国短期二重盲検試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025、08-3027 を含む。
b　長期寛解維持試験（試験 08-3003、08-3004、08-3014、08-3046）及び試験 08-3008 を含む。試験 08-3003、08-3004 及び 08-3014 では用量 3 及び 6 mg/日を投与したが、試験 08-3046 及び 08-3008 では用量 6 mg/日のみを投与した。
c　糖質コルチコイド関連有害事象質問票は試験 08-3027（D9421-C 9 mg/日群、93 例）では実施していない。
d　副腎不全は、製造販売後使用経験で 18 件報告されている。
e　発現頻度は女性での割合のみを示す。
f　白内障は、製造販売後使用経験で 24 件報告されている。
g　骨粗鬆症は、製造販売後使用経験の D9421-C 投与例で 32 件報告された。
h　製造販売後使用経験では無菌性骨壊死が 6 件報告されている。また、試験 08-3001 には無菌壊死の診断を受けた被験者 1 例が組み入れられた。これらの患者（3001 試験の 1 例及び長期投与試験の 1 例）にはそれぞれ過去に別の全身性糖質コルチコイドの使用歴があった。
*　D9421-C 9 mg/日投与群との差は統計学的に有意
引用元：安全性併合解析結果 5.3.5.3.2, Table 98 改編

2.7.4.2.1.5.1 副腎皮質機能亢進症

2.7.4.2.1.5.1.1 背景

全身性糖質コルチコイドは医原性クッシング症候群を引き起こすことがある。満月様顔貌、浮腫、ざ瘡、男性型多毛（症）のような特徴的なクッシング様症状は単独又は組み合わさって発現する。本項では、短期二重盲検試験並びに長期寛解維持試験及び試験 08-3008 において、チェックリストで調査した D9421-C、プレドニゾロン及びプラセボ投与例での糖質コルチコイド関連の各種有害事象について述べる。

2.7.4.2.1.5.1.2 結果

外国の短期二重盲検試験 5 試験のうち 4 試験（08-3001、08-3002、08-3013 及び 08-3025）及び外国の長期寛解維持試験 4 試験（試験 08-3003、08-3004、08-3014 及び 08-3046）及び試験 08-3008 において、治験担当医師は CDAI スコアの計算に必要な観察に関連してチェックリストを用いて積極的に糖質コルチコイド関連有害事象の有無を評価した。治験担当医師はチェックリストのあらかじめ記載された症状（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）［局所及び全身の多毛］、野牛肩及び皮膚線条）について調査した。あらかじめ指定された症状は臨床試験で発現したクッシング様症状の基本語である薬物性クッシング症候群としてデータベースに登録された。

チェックリストから得られた糖質コルチコイド関連有害事象を表 91に示す。

短期二重盲検試験では D9421-C 9 mg/日群の糖質コルチコイド関連有害事象の発現頻度は 34%であり、プラセボ投与群での 27%に比較してわずかに高かったが、プレドニゾロン群における 48%に比較すると統計学的に有意に低かった。また、個々の糖質コルチコイド関連有害事象において、D9421-C 9 mg/日群におけるざ瘡及び満月様顔貌の発現頻度はプレドニゾロン群に比較して有意に低かった。

長期寛解維持試験及び試験 08-3008 においては、D9421-C 群における糖質コルチコイド関連有害事象の発現頻度はプラセボ群に比較して高かった（30% vs. 20%）。また、個々の事象（ざ瘡、満月様顔貌、挫傷発生の増加傾向及び男性型多毛症）の発現頻度は、プラセボ群に比べて高かったが、発現頻度に統計的に有意な差はなく、これらの事象の D9421-C 群とプラセボ群の発現頻度の差は短期二重盲検試験とほぼ同じであった。

表 91　チェックリストによる糖質コルチコイド関連有害事象

	外国短期投与試験（≤16 週）			外国長期投与試験 (≤1 年)	
	D9421-C 9 mg/日（427 例）[a]	ﾌﾟﾚﾄﾞﾆｿﾞﾛﾝ 40 mg/日漸減（145 例）	プラセボ（107 例）	D9421-C 全用量[b]（296 例）	プラセボ（209 例）
糖質コルチコイド関連有害事象発現例	145 (34)	69 (48)**	29 (27)	90 (30)	42 (20)
ざ瘡	63 (15)	33 (23)*	14 (13)	39 (13)	19 (9)
満月様顔貌	46 (11)	53 (37)***	4 (4)	28 (9)	12 (6)
挫傷発生の増加傾向	63 (15)	13 (9)	12 (11)	32 (11)	15 (7)
くるぶし腫脹	32 (7)	13 (9)	6 (6)	11 (4)	7 (3)
男性型多毛（症）[c]	22 (5)	5 (3)	2 (2)	16 (5)	5 (2)
皮膚線条	4 (1)	0 (0)	2 (2)	3 (1)	2 (1)
野牛肩	6 (1)	5 (3)	2 (2)	5 (2)	4 (2)

a：試験 08-3001、08-3002、08-3013 及び 08-3025 の併合。試験 08-3027 ではチェックリストを使用しなかった。
b：試験 08-3003、08-3004 及び 08-3014 における 3 mg/日及び 6 mg/日投与例と試験 08-3008 及び 08-3046 における 6 mg/日投与例
c：男性における多毛（症）も含む。
*p<0.05（vs.D9421-C 9 mg/日）、**p<0.01（vs.D9421-C 9 mg/日）、***p<0.001（vs.D9421-C 9 mg/日）　(　)：%
引用元：安全性併合解析結果 [5.3.5.3.2], Table 99

2.7.4.2.1.5.1.3　結論

D9421-C 群における糖質コルチコイド関連有害事象の発現頻度はプラセボ群に比べ高かったが、プレドニゾロン群と比較すると低かった。この発現頻度の相違は満月様顔貌で特に明らかであった。糖質コルチコイドで最も発現しやすい満月様顔貌が D9421-C 群とプレドニゾロン群で最も発現頻度に差がみられた事象であった。D9421-C 群、プレドニゾロン群及びプラセボ群の有害事象の発現頻度の差は、他の器官別有害事象（上部消化管症状、精神障害、月経障害）においても同様であり、発現頻度はプレドニゾロン群で最も高く、プラセボ群が最も低く、D9421-C 群の発現頻度はその中間であった。

2.7.4.2.1.5.2　消化管粘膜の損傷及び消化管出血による症状

取り上げた有害事象：基本語

- 嘔気、消化不良、嘔吐、心窩部痛、胃腸炎、おくび、胃食道逆流、胃潰瘍、食道炎、十二指腸潰瘍、十二指腸炎、嚥下障害、消化性潰瘍

2.7.4.2.1.5.2.1　背景

高用量の糖質コルチコイドは消化性潰瘍や消化管出血を引き起こす可能性が危惧される。この項では、消化管粘膜の損傷や消化管出血による考えられる上部消化管症状・兆候について記載する。

2.7.4.2.1.5.2.2 結果

外国短期二重盲検試験においては D9421-C 9 mg/日群での上部消化管症状の有害事象発現頻度はプラセボ群に比較してやや高かった。しかし、D9421-C 9 mg/日群における発現頻度はプレドニゾロン群に比べて低かった（29% vs. 37%）。

2.7.4.2.1.5.2.3 結論

上部消化管症状は D9421-C 群で比較的多くみられた症状であったが、プラセボ群においても多くみられた。プレドニゾロン群では D9421-C 群に比べてその発現頻度は高かった。また、消化性潰瘍又は消化管出血の発現頻度は、極めて少ない発現例に基づいているが、D9421-C は消化性潰瘍又は消化管出血のリスクを増加させないと考えられる。

2.7.4.2.1.5.3 感染、呼吸器系及び抵抗機構障害

取り上げた有害事象：基本語

- 呼吸器感染、咽頭炎、副鼻腔炎、鼻炎、咳嗽、気管支炎、喉頭炎、肺炎、気管炎、大葉性肺炎、肺膿瘍、肺蓄膿
- 抵抗機構障害に属する全ての基本語

2.7.4.2.1.5.3.1 背景

糖質コルチコイドは免疫反応に関連する多くの機序を阻害し、感染は糖質コルチコイド投与により悪化する。D9421-C は感染に対して患者の抵抗性が低下するかどうか、感染を反映する呼吸器系障害の有害事象を基本語で併合して評価した。さらに、抵抗機構障害に属する全ての有害事象（基本語）について分析した。

2.7.4.2.1.5.3.2 結果

外国短期二重盲検試験並びに長期寛解維持試験及び試験 08-3008 における呼吸器系の感染に関連する有害事象の発現頻度は、D9421-C、プレドニゾロン群及びプラセボ群においてほぼ同程度であった（約 20%）。

外国短期二重盲検試験における抵抗機構障害に属する有害事象（基本語）発現頻度も、D9421-C 群、プレドニゾロン群及びプラセボ群においてほぼ同程度であったが（7%～8%）、長期寛解維持試験及び試験 08-3008 における D9421-C 群の発現頻度はプラセボ群に比べて高かった（11% vs. 5%）。

2.7.4.2.1.5.3.3 結論

呼吸器系の感染及び抵抗機構障害の有害事象に関する結果から、D9421-C は感染の頻度に臨床的に重要な影響を及ぼさないと考えられた。

2.7.4.2.1.5.4 精神障害

取り上げた有害事象：基本語

- 精神障害に属する全ての基本語

2.7.4.2.1.5.4.1 背景

高用量の糖質コルチコイドは神経過敏（症）、不眠（症）、多幸症又は気分動揺から躁鬱状態、パラノイア状態及び急性中毒性精神病を含む精神病エピソードにわたる行動及び人格変化を引き起こすことがある。これらの作用は用量依存性であり、通常、投与開始数週間に発現し、可逆的であることが知られている（Brown et al 1998）。

吸入、経鼻及び経口ブデソニドは時に行動及び精神状態変化をもたらすことがある。このような変化は典型的に投与開始数日以内に発現し、投与中止又は減量によって消失し、後遺症を残さない。ブデソニドは慢性精神疾患を引き起こさないことが知られている。

2.7.4.2.1.5.4.2 結果

外国短期二重盲検試験における D9421-C 9 mg/日群における精神障害の有害事象の発現頻度は、プラセボ群に比べて高かった（21% vs. 11%）が、プレドニゾロン群（43%）に比較して明らかに低かった（p<0.001）。外国長期寛解維持試験及び試験 08-3008 における D9421-C 群の精神障害の発現頻度はプラセボ群とほぼ同じであった（15% vs.14%）。

外国短期二重盲検試験の 1 試験（試験 08-3025）及び長期寛解維持試験及び試験 08-3008 の 1 試験（試験 08-3046）において、治験担当医師はチェックリストを用いて患者ごとに不眠（症）、気分動揺及びうつ病について評価した。これら 3 症状の発現頻度は D9421-C 群とプラセボ群でほぼ同じであった。長期寛解維持試験の 1 試験（試験 08-3046）では、気分動揺で D9421-C 群の発現頻度がプラセボ群より高かったが、他の 2 症状については両群でほぼ同じであった（表 92）。

表 92　チェックリストで評価された精神症状の有害事象

	外国短期投与試験（試験 08-3025） 8 週間		外国長期寛解維持試験（試験 08-3046） ≤1 年	
	D9421-C 9 mg/日 （159 例）	プラセボ （41 例）	D9421-C 6 mg/日 （55 例）	プラセボ （55 例）
精神症状の 有害事象発現例	86 (54%)	23 (56%)	26 (47%)	23 (42%)
不眠（症）	57 (36%)	16 (39%)	16 (29%)	16 (29%)
気分動揺	54 (34%)	15 (37%)	18 (33%)	11 (20%)
うつ病	43 (27%)	9 (22%)	12 (22%)	13 (24%)

引用元：安全性併合解析結果 [5.3.5.3.2], Table 100

2.7.4.2.1.5.4.3 結論

短期二重盲検試験における精神障害に属する有害事象の発現頻度は、プラセボ群に比べて D9421-C 群で高かったが、長期寛解維持試験及び試験 08-3008 ではほぼ同じ発現頻度であった。プラセボ群で精神障害の有害事象の比較的高い発現頻度は、クローン病に関連していると考えられる。クローン病患者におけるうつ病の点有病率は 22%（Andrews et al 1987）、生涯有病率は 36%と報告されている（Helzer et al 1984）。

精神障害の有害事象発現頻度において、D9421-C 9 mg/日群とプレドニゾロン群の間に大きな差がみられ（D9421-C 9 mg/日群：21%、プレドニゾロン群：43%）、発現頻度で統計的に有意な差が認められた（p<0.001）。このことから、D9421-C の精神障害の有害事象の発現リスクはプレドニゾロンの治療用量に比較して低いと考えられる。

2.7.4.2.1.5.5 月経障害

取り上げた有害事象：基本語

- 月経障害、月経困難（症）、月経過多、月経中間期出血、無月経

2.7.4.2.1.5.5.1 背景

無月経はクッシング症候群のひとつの症候であり、月経障害は全身性コルチコイドステロイドを服用している女性で比較的多い症状である。

2.7.4.2.1.5.5.2 結果

外国短期二重盲検試験に組込まれた女性患者における月経障害の発現頻度は、D9421-C 9 mg/日群で 7%であり、プラセボ群の 2%に比べて高かった。しかし、プラセボ群に比較して D9421-C 群で発現頻度が高かった他の有害事象と同様に、プレドニゾロン群での発現頻度（11%）より低かった。

2.7.4.2.1.5.5.3 結論

D9421-C による月経障害の発現頻度はプラセボより高かったが、プレドニゾロンに比べて低かった。

2.7.4.2.1.5.6 体液及び電解質障害

取り上げた有害事象：基本語

- 末梢性浮腫、二次性浮腫、浮腫、全身浮腫、下腿浮腫
- 低カリウム血症
- 尿結石

2.7.4.2.1.5.6.1 背景

ステロイドの鉱質コルチコイド活性は塩類及び水分貯留を引き起こすとこがあり、その結果、浮腫が生じる。また、カリウム、カルシウム及びリンの排泄が促される。ブデソニドは他の合成糖質コルチコイドと同様に鉱質コルチコイド活性は弱いが、感受性の高い患者ではその極めて弱い鉱質コルチコイド活性に反応することがある。したがって、浮腫、低カリウム血症、及びカルシウムとリンの排泄増加により発現する尿結石について検討する。

2.7.4.2.1.5.6.2 結果

(a) 浮腫

外国の短期二重盲検試験並びに長期寛解維持試験及び試験 08-3008 において、浮腫の発現頻度は D9421-C 群とプラセボ群でほぼ同じであった。

(b) 低カリウム血症

外国の短期二重盲検試験においては、D9421-C 群及びプレドニゾロン群における低カリウム血症の発現頻度はやや高かったが、長期寛解維持試験及び試験 08-3008 における低カリウム血症の発現頻度は D9421-C 群とプラセボ群でほぼ同じであった。

(c) 尿結石

外国の短期二重盲検試験並びに長期寛解維持試験及び試験 08-3008 における D9421-C 群の尿結石の発現は低く（≤1%）、プラセボ群とほぼ同じであった。

2.7.4.2.1.5.6.3 結論

D9421-C 投与例における浮腫の発現は、プラセボ群と同様に少なく、D9421-C によって浮腫発現のリスクは高まらないと考えられる。

D9421-C による治療で、クローン病患者に低カリウム血症が発現する傾向はみられなかった。しかし、糖質コルチコイドの低カリウム作用に感受性が増す患者もいることが考えられる。

糖質コルチコイドの投与によりカルシウムとリンの尿中排泄が増加するため尿結石のリスクが上がることに加えて、クローン病患者では腎結石の頻度が高いことが知られている（Greenstein et al 1976、Nightingale et al 1992）。しかし、D9421-C 群における尿結石の頻度はプラセボ群と同様に低いことから、クローン病患者に対する D9421-C による治療で、尿結石の発現が高まるリスクはないと考える。

2.7.4.2.1.5.7 高血圧

取り上げた有害事象：基本語

- 高血圧

2.7.4.2.1.5.7.1 背景

ステロイドの鉱質コルチコイド活性により塩類及び水分が貯留し、その結果、高血圧を引き起こすことがある。

2.7.4.2.1.5.7.2 結果

外国の短期二重盲検試験並びに長期寛解維持試験及び試験 08-3008 における D9421-C 群の高血圧の発現頻度は 2%であった。プラセボ群における高血圧の発現頻度は、短期二重盲検試験では 1%、長期寛解維持試験及び試験 08-3008 では 0.5%未満であった。短期二重盲検試験におけるプレドニゾロン群の発現頻度は 1%であった。

2.7.4.2.1.5.7.3 結論

外国の短期二重盲検試験並びに長期寛解維持試験及び試験 08-3008 において、D9421-C 群で血圧上昇が有害事象とされた患者が少数例みられた。しかし、D9421-C 投与中のクローン病患者において、高血圧が発現する傾向はみられなかった。

2.7.4.2.1.5.8 副腎不全

取り上げた有害事象：基本語

- 副腎不全

2.7.4.2.1.5.8.1 背景

副腎不全は糖質コルチコイドの反復投与中止後に見られるよく知られた所見であり、視床下部の阻害から始まり、副腎皮質が委縮する病態である。糖質コルチコイド投与中止後の離脱症状としてみられる。副腎不全は直接危険というよりしばしば不快な症状（頭痛、嘔気、浮動性めまい、食欲不振、倦怠感、感情変化など）を発現する。これらの症状は糖質コルチコイドの再投与、あるいは特に治療しなくても数日で自然に消失する。しかし、副腎皮質の委縮が重度で副腎クリーゼが発現したり、ストレス（手術、急性疾患）下に置かれたりすると、副腎不全の重篤な状態になる場合がある。このような場合は、全身性ステロイドを追加投与による保護治療が必要である。

2.7.4.2.1.5.8.2 結果

(a) 有害事象

外国の短期二重盲検試験の 1 試験（試験 08-3025）で、血漿中コルチゾールが正常値以下であった D9421-C 9 mg 1 日 1 回群の 3 例、4.5 mg 1 日 2 回群の 2 例、及びプラセボ群の 1 例が副腎不全と報告された。また、長期寛解維持試験の 1 試験（試験 08-3046）で血漿中コルチゾールが正常値以下の 2 例（D9421-C 6 mg 1 日 1 回群の追跡期間の 1 例、及びプラセボ群の 1 例）が副腎不全として報告された。

長期寛解維持試験の 1 試験（試験 08-3003）では D9421-C 3 mg/日群の 1 例が副腎不全のため投与 25 日後に投与中止となった。この患者は、先行の臨床試験 08-3001 で D9421-C 3 mg/日の 8 週間投与を受け、その後の 2 週間で減量後、投与が中止された。投与中止時の他の症状として嘔気、疲労、倦怠感及び筋（肉）痛がみられており、この患者は離脱症状を示していたと考えられる。

製造販売後使用経験において D9421-C 群で 18 件の副腎不全に関する有害事象の報告があった（表 93）。

表 93　　D9421-C 製造販売後使用経験における副腎不全に関する有害事象報告例
（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点）

安全性データベース番号	性別	年齢	有害事象名（基本語）	重篤度
GB*	男性	4[redacted]	副腎不全	重篤
GC*	女性	[redacted]	副腎不全	非重篤
GD*	女性	不明	副腎不全	重篤
GE*	男性	不明	副腎不全	非重篤
DR*	女性	不明	副腎不全	重篤
DS*	女性	3[redacted]	副腎不全	重篤
GF*	男性	2[redacted]	副腎不全	重篤
GG*	男性	4[redacted]	副腎不全	重篤
GH*	男性	3[redacted]	副腎不全	重篤
DT*	男性	6[redacted]	副腎不全	重篤
GI*	不明	不明	副腎不全	重篤
GJ*	不明	不明	副腎不全	重篤
DU*	女性	3[redacted]	副腎不全	重篤
GK*	女性	2[redacted]	副腎不全	重篤
DV*	男性	1[redacted]	副腎不全	重篤
EB*	男性	1[redacted]	副腎不全	重篤
GL*	女性	不明	副腎不全	重篤
GM*	女性	5[redacted]	副腎不全	非重篤

(b)　　血漿中コルチゾール、ACTH 試験

糖質コルチコイドの有害事象は、その全身への活性と結びついており、視床下部－下垂体－副腎皮質系機能への影響の測定は全身性活性の評価として一般的に受け入れられている。視床下部－下垂体－副腎皮質系機能を評価するために、D9421-C の臨床試験（国内第Ⅱ相臨床試験［試験 D9421C00002］、試験 08-3002、08-3013、08-3025、08-3001 及び 08-3027）において基礎血漿中コルチゾール値の測定及び ACTH 試験を実施した。

D9421-C 9 mg/日投与 8 週後で血漿中コルチゾール値が正常値であった患者の割合は、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 試験とも同様であった（54%～67%）。プラセボと比較して D9421-C 9 mg/日は血漿中コルチゾール抑制作用を示したが、対照薬としてプレドニゾロンを用いた 2 試験（試験 08-3002 及び 08-3013）では、投与開始 2 週間はプレドニゾロン 1 日 1 回 40 mg を投与し、投与 10～12 週後に最終用量の 1 日 1 回 5 mg まで漸減

した。プレドニゾロンの血漿中コルチゾール抑制作用は D9421-C 9 mg/日に比較して明らかに強く、投与 8 週後に基礎血漿中コルチゾール値が正常（150 nmol/L 以上）の患者の割合は、D9421-C 9 mg/日群の 1 /2 以下であった（表 94）。

表 94　投与 8 週後の血漿中コルチゾール値が正常値 [a] であった患者の割合

試験番号	D9421-C			プラセボ	プレドニゾロン	メサラジン
	15 mg/日	9 mg /日	3 mg /日			
国内第 II 相臨床試験	6/22 (27 %)	14/22 (64%)		20/22 (90%)		
08-3001	44/61 (72%)	33/61 (54%)	49/64 (77%)	51/63 (81%)		
08-3002		48/73 (66%)			20/ (28%)	
08-3013		65/109 (60%)			14/54 (26%)	
08-3025		84/132 (64%)		24/29 (83%)		
08-3027 [b]		51/76 (67%)				38/46 (83%)

a：　国内第 II 相臨床試験（試験 D9421C00002）、試験 08-3002、08-3013 及び 08-3025 では≥150 nmol/L、試験 08-3001 及び 08-3027 では≥200 nmol/L

b：　試験 08-3027 では投与 16 週後の血漿中コルチゾール値

引用元：CSR D9421C00002 Table Table 11.3.7.1.12, 安全性併合解析結果 [5.3.5.3.2], Table 101 改編

治験薬投与前後で ACTH 試験を実施した試験 08-3013 では、投与 8 週後における副腎機能が正常であった患者の割合は、プレドニゾロン群でわずか 16%であったが、D9421-C 群では 46%の患者が正常な副腎機能を示した（表 95）。なお、投与前（0 週）及び投与 8 週後に ACTH 試験を実施した国内第 II 相臨床試験（試験 D9421C00002）では、副腎皮質機能正常例と異常例の正常又は異常の変動において、D9421-C 9 mg 1 日 1 回群、D9421-C 15 mg 1 日 1 回群及びプラセボ群で一定の傾向はみられなかった。

表 95　投与 8 週後で副腎機能が正常[a]であった患者の割合

試験番号	D9421-C			プラセボ	プレドニゾロン	メサラジン
	15 mg/日	9 mg /日	3 mg /日			
08-3001	36/61 (59%)	31/61 (50%)	47/64 (74%)	51/63 (81%)		
08-3013		50/109(46%)			9/54 (16%)	
08-3025		70/132(53%)		24/29 (83%)		
08-3027[b]		49/76 (64%)				38/46 (83%)

a：　正常副腎機能は下記のように定義した。なお、試験 08-3002 では ACTH 試験を実施しなかった。
試験 08-3013 及び 08-3025（高速液体クロマトグラフィー法）
①ACTH 刺激前の血漿中コルチゾール値が 150 nmol/L 以上（正常ベースライン値）、かつ②刺激後の血漿中コルチゾール値（刺激 30 分後及び 60 分後の最大値）が 400 nmol/L 以上又は刺激前から 200 nmol/L 以上増加（正常増加）の場合、「正常副腎機能」とした。
試験 08-3001 及び 08-3027（ラジオイムノアッセイ法）
①ACTH 刺激前の血漿中コルチゾール値が 200 nmol/L 以上（正常ベースライン値）、かつ②刺激後の血漿中コルチゾール値（刺激 30 分後及び 60 分後の最大値）が 500 nmol/L 以上又は刺激前から 200 nmol/L 以上増加（正常増加）の場合、「正常副腎機能」とした。
b：　試験 08-3027 では投与 16 週後の評価
引用元：安全性併合解析結果 [5.3.5.3.2], Table 102

2.7.4.2.1.5.8.3　結論

D9421-C の臨床試験において副腎不全に関する報告は稀であり、主に検査値所見によるもので臨床徴候はみられなかった。製造販売後使用経験において、少数例での副腎機能低下症状や離脱症状の報告があった。D9421-C 投与により臨床徴候がみられるような副腎抑制を生じることは極めて稀ではあるが、糖質コルチコイドに高い感受性を有する患者もいることに留意することが必要である。

臨床試験において、D9421-C の投与を受けた多くの患者は朝の血漿中コルチゾール値が正常であった。また、ACTH 試験において、D9421-C 9 mg/日 16 週間投与、また、D9421-C 3～6 mg/日 1 年間投与を受けた患者の多くは ACTH 試験において正常値を示した。D9421-C 9 mg/日 16 週間投与で、漸減することなく試験を終了した試験 08-3027 において、投与完了後に副腎不全や関連する症状はみられた患者はいなかった。

D9421-C は血漿中コルチゾール値及び副腎機能（ACTH 試験による評価）に対する影響は、臨床治療用量のプレドニゾロンに比較して、明らかに弱かった。

2.7.4.2.1.5.9　白内障

取り上げた有害事象：基本語

- 白内障

2.7.4.2.1.5.9.1 背景

経口糖質コルチコイドと後嚢下白内障（眼へのステロイドの主要な悪影響）の関連性については、1960 年以来、知られるようになった。他の幾つかの糖質コルチコイドの有害事象と同様に、白内障の発症リスクは糖質コルチコイドの投与期間及び累積投与量と関連している。

2.7.4.2.1.5.9.2 結果

外国短期二重盲検試験において、D9421-C 群で白内障に関する 2 件の報告があった。なお、2 件とも重篤ではなかった。外国長期投与試験の D9421-C 群において白内障の報告はなかった。

外国の製造販売後使用経験では 20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で 24 件の白内障に関する報告があった（表 96）。

表 96 D9421-C 製造販売後使用経験における白内障報告例（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日時点）

安全性データベース番号	性別	年齢	有害事象名（基本語*）	重篤度
GN*	不明	不明	白内障	非重篤
GO*	不明	不明	白内障	非重篤
GP*	女性	5[redacted]	白内障	非重篤
GQ*	女性	2[redacted]	嚢下白内障	非重篤
GR*	男性	3[redacted]	白内障	重篤
GS*	女性	不明	白内障	非重篤
GT*	女性	4[redacted]	白内障	非重篤
GU*	男性	6[redacted]	白内障	非重篤
DW*	男性	8[redacted]	白内障	重篤
GV*	男性	5[redacted]	白内障	重篤
GW*	女性	8[redacted]	白内障	非重篤
DX*	女性	6[redacted]	白内障	重篤
GX*	男性	5[redacted]	白内障	重篤
GY*	女性	6[redacted]	白内障	非重篤
GZ*	男性	1[redacted]	白内障	重篤
HA*	男性	6[redacted]	白内障	非重篤

＊新薬承認情報提供時に置換えた

HB*	男性	4[redacted]	白内障	重篤
HC*	男性	6[redacted]	白内障	非重篤
DY*	女性	8[redacted]	白内障	非重篤
HD*	女性	不明	白内障	重篤
HE*	男性	3[redacted]	白内障	非重篤
HF*	男性	不明	白内障	非重篤
DZ*	女性	8[redacted]	白内障	重篤
HG*	女性	7[redacted]	白内障	非重篤

*： 白内障（基本語）には、アトピー性白内障、白内障、皮質白内障、核性白内障、嚢下白内障、水晶体白内障、中毒性白内障を含めた。

2.7.4.2.1.5.9.3 結論

D9421-C 群における白内障に関する報告は少なく、D9421-C 投与により白内障が発現する可能性は少ないと考えられる。

2.7.4.2.1.5.10 高血糖

取り上げた有害事象：基本語

- 高血糖

2.7.4.2.1.5.10.1 背景

糖質コルチコイドにより糖新生が増加する。また糖質コルチコイドにより耐糖能及びインスリン感受性は低下するが、膵島機能が正常な場合、糖代謝はあまり影響を受けない。

2.7.4.2.1.5.10.2 結果

外国短期二重盲検試験における D9421-C 群における高血糖の発現頻度は 0.5%未満で、プラセボ（0%）と同様に低かった。プレドニゾロン群での発現頻度は 2%であった。

2.7.4.2.1.5.10.3 結論

D9421-C 群での高血糖の発現頻度は極めて低く、また、臨床検査値データからも D9421-C により高血糖のリスクが増すことはないと考えられる。しかし、糖尿病患者や糖尿病の家族歴のある患者に対して D9421-C を投与する際には、血糖値に注意することが必要であると考えられる。

2.7.4.2.1.5.11 骨粗鬆症及び骨折

取り上げた有害事象：基本語

- 骨粗鬆症
- 骨折、病的骨折

2.7.4.2.1.5.11.1 背景

全身性糖質コルチコイドの骨量減少に関する有害事象はよく知られており、脊椎圧迫、脊柱側弯、長骨骨折など医学的に重大な問題となっている。骨量減少は糖質コルチコイドの累積投与量に依存しており、投与の早期に急速に生じ、その後、骨量減少速度は遅くなる（Jehle 2003）。

2.7.4.2.1.5.11.2 結果

外国の長期寛解維持試験及び試験 08-3008 において、D9421-C 群の 3 例で骨折があり、いずれも重篤な有害事象に分類された。3 例とも D9421-C の投与は継続され、いずれも回復した。

製造販売後使用経験で、D9421-C 投与の 32 例で骨粗鬆症の報告があった。

表 97 D9421-C 製造販売後使用経験における骨粗鬆症報告例（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点）

安全性データベース番号	性別	年齢	有害事象名（基本語）*	重篤度
HH*	不明	不明	骨粗鬆症	非重篤
HI*	男性	不明	骨粗鬆症	非重篤
HJ*	女性	不明	骨粗鬆症	非重篤
DX*	女性	6[redacted]	骨粗鬆症	非重篤
DS*	女性	3[redacted]	骨粗鬆症	重篤
HK*	女性	8[redacted]	骨粗鬆症	非重篤
HL*	男性	3[redacted]	骨粗鬆症	非重篤
HM*	男性	2[redacted]	骨密度減少	重篤
EA*	女性	7[redacted]	骨粗鬆症	重篤
HN*	女性	7[redacted]	骨粗鬆症	非重篤
HO*	男性	不明	骨粗鬆症	非重篤
HP*	男性	4[redacted]	骨粗鬆症	重篤
HQ*	女性	5[redacted]	骨粗鬆症	非重篤
HR*	不明	不明	骨粗鬆症	非重篤
HS*	男性	3[redacted]	骨粗鬆症	重篤
HT*	女性	4[redacted]	骨粗鬆症	非重篤

表 97　D9421-C 製造販売後使用経験における骨粗鬆症報告例（20■ 年 ■ 月 ■■日時点）

安全性データベース番号	性別	年齢	有害事象名（基本語）*	重篤度
HU*	女性	不明	骨粗鬆症	重篤
DU*	女性	3■	骨粗鬆症	重篤
DV*	男性	1■	骨粗鬆症	重篤
EB*	男性	1■	骨粗鬆症	重篤
HV*	男性	1■	骨粗鬆症	重篤
HW*	女性	6■	骨粗鬆症	非重篤
HX*	女性	5■	骨粗鬆症	非重篤
EC*	女性	7■	骨粗鬆症	重篤
HY*	女性	不明	骨粗鬆症	非重篤
HZ*	男性	2■	骨密度減少	非重篤
IA*	女性	1■	骨密度減少	非重篤
IB*	不明	不明	骨粗鬆症	非重篤
IC*	男性	不明	骨粗鬆症	非重篤
DZ*	女性	8■	骨粗鬆症	非重篤
ID*	女性	5■	骨粗鬆症	非重篤
IE*	不明	不明	骨密度減少	非重篤

*：　基本語には、骨粗鬆症、骨粗鬆症性骨折及び骨密度減少を含めた。

2.7.4.2.1.5.11.3　結論

製造販売後使用経験での D9421-C 投与例で、骨粗鬆症は 32 例に認められたのみであることから、D9421-C が骨粗鬆症を引き起こす可能性は極めて低いと思われる。さらに、D9421-C の因果関係があると判断された脊椎圧迫、脊柱側弯、骨折などの事象の報告はなかった。プラセボ投与例で 2 例に骨粗鬆症が認められたことから、クローン病がリスクファクターであると考えられる。

2.7.4.2.1.5.12　無菌性骨壊死

取り上げた有害事象：基本語

- 骨壊死、無菌性骨壊死

＊新薬承認情報提供時に置換えた

2.7.4.2.1.5.12.1 背景

全身性糖質コルチコイドは大関節の無血管性骨壊死の重要な原因であると幾つかの研究で報告されているが、そのリスクの程度は不明であり、低用量の糖質コルチコイドに関しては一致した見解はない（Bradbury et al 1994、Fisher et al 1971）。

2.7.4.2.1.5.12.2 結果

D9421-C 投与例で、計 8 例の骨壊死の報告例（外国臨床試験：2 例、製造販売後使用経験［20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点］：6 例）がある。外国臨床試験での詳細を表 98に示す。

表 98 外国臨床試験における骨壊死発現例の詳細

試験番号（症例番号）	性別	年齢（歳）	経過
試験 08-3001（IF*）	女	3[redacted]	D9421-C 投与開始前から腸の吸収不良及び無菌性骨壊死（右股関節及び左肩）の病歴を有していた。
試験 08-3008（DQ*）	男	2[redacted]	2[redacted] 歳の男性クローン病患者で、1[redacted] 歳時に初回クローン病を発症。クローン病手術後の寛解期間に対する D9421-C の効果を検討する臨床試験中に、無菌性骨壊死と診断された。試験の割付け時に、患者はメチルプレドニゾロン（開始用量：32 mg/日）の漸減用量を 50 日間服用していた。D9421-C 6 mg/日投与約 2 週間後に関節痛が顕著になった（この時、患者はメチルプレドニゾロンと D9421-C の投与を受けていた。両剤の投与は試験開始後 25 日間行われた）。持続性の関節痛のため、投与約 6 ヵ月後にレントゲン写真を撮り、投与 9 ヵ月後に関節鏡検査を実施したが、いずれも異常は認められなかった。組入れ 1 年後に実施した MRI で左膝に骨壊死に相当する骨梗塞が見つかった。 試験終了時に患者は D9421-C 6 mg/日を 375 日間服用していた。試験中に 3 回実施した ACTH 試験において、コルチゾール反応は徐々に増し、試験終了時の最終 ACTH 試験は正常であった。 *コメント* 関節痛は比較的高用量のメチルプレドニゾロン投与後で、D9421-C 投与開始わずか数日後に発現した。このことから骨壊死はメチルプレドニゾロンによって引き起こされ、D9421-C 投与中に進展したか、又はクローン病の兆候であると考えられる。

表 99　D9421-C 製造販売後使用経験における骨壊死報告例（20■ 年 ■ 月 ■■日時点）

安全性データベース番号	性別	年齢	有害事象名（基本語）*	重篤度
IG*	女性	2■	骨壊死	重篤
ED*	男性	8■	骨壊死	重篤
IH*	男性	4■	骨壊死	重篤
DS*	女性	3■	骨壊死	重篤
II*	男性	4■	骨壊死	重篤
IJ*	女性	3■	骨壊死	重篤

2.7.4.2.1.5.12.3　結論

全身性糖質コルチコイドの他に、コルチコイド関節内投与、腎移植、クローン病等の幾つかの治療及び病態もまた骨壊死に関与する。近年の研究（Bauer et al 2000）で、プレドニゾロンの用量 430 mg 未満でリスクの増大なしから 440～1290 mg での相対リスク 6、及び 1290 mg 超では相対リスクが不明確までプレドニゾロンの累積用量が関連した影響が示されている。無菌性骨壊死の発現には累積用量関連リスクがあるため、このリスクは糖質コルチコイドによって示される全身作用の程度に関連すると考えられる。D9421-C の全身性作用はプレドニゾロン等の従来のコルチコイドに比較してかなり弱いことが示されており、D9421-C 投与による無菌性骨壊死のリスクは弱い全身性作用と同程度に低下すると考えられる。

2.7.4.2.1.5.13　血栓症及び動脈塞栓症

取り上げた有害事象：基本語

- 動脈血栓症、肺塞栓症

2.7.4.2.1.5.13.1　背景

クローン病と同様に糖質コルチコイドは、血栓症のリスクを上げることが知られている。

2.7.4.2.1.5.13.2　結果

外国の臨床試験において、血栓症又は動脈塞栓症がみられた患者は、D9421-C 群及びプラセボ群で、それぞれわずか 1 例のみであった。

2.7.4.2.1.5.13.3　結論

D9421-C 群における血栓症又は動脈塞栓症の発現頻度は極めて低いことから、D9421-C は血栓症又は動脈塞栓症の発現リスクを増さないと考えられる。しかし、この発現頻度は非常に少数の事象に基づいていることに注意する必要がある。

2.7.4.2.1.5.14 器官別又は症候群別の有害事象の要約

- 本項で分析した器官別及び基本語別のほとんどの有害事象において、D9421-C での有害事象の発現頻度はプラセボとあまり変わらなかった。いくつかの有害事象（副腎皮質機能亢進症、上部消化器症状、精神障害、月経不順）は、プラセボに比較して D9421-C で発現頻度が高かった。したがって、これらの有害事象の発現頻度はプレドニゾロンに比べて低かったが、全身性糖質コルチコイドに関する一般的注意を D9421-C の使用の際にも推奨すべきである。特に、結核、高血圧、糖尿病、骨粗鬆症、消化性潰瘍、緑内障又は白内障、又は糖尿病又は緑内障の家族歴のある患者に対しては D9421-C の使用の際には、これらの事象に注意を払うべきである。
- 外国短期二重盲検試験において、D9421-C 9 mg/日での糖質コルチコイド関連有害事象の発現頻度（34%）はプラセボ群（27%）に比較してやや高かった。しかし、D9421-C 9 mg/日での糖質コルチコイド関連有害事象の発現頻度は、プレドニゾロンでの 48%に比較して統計的に有意に低かった。また、糖質コルチコイド関連の個々の有害事象のざ瘡、満月様顔貌の発現頻度においても D9421-C 9 mg/日はプレドニゾロンよりも有意に低かった。国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）の D9421-C 9 mg 群及び国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）の D9421-C 9 mg 1 日 1 回投与群での糖質コルチコイド関連有害事象（副腎皮質機能亢進症）の発現例は、各 1 例（それぞれ、ざ瘡様皮膚炎［1.8%］及びざ瘡［3.8%］のみであった。なお、国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）の D9421-C 15 mg 1 日 1 回投与群では、4 例（16.0%）で糖質コルチコイド関連有害事象がみられた。
- 外国長期寛解維持試験及び試験 08-3008 においても、D9421-C 群の糖質コルチコイド関連有害事象の発現頻度はプラセボ群に比べてやや高かった（30% vs. 20%）。また、個々の有害事象であるざ瘡、満月様顔貌、挫傷発生の増加傾向及び男性型多毛症の発現頻度においても D9421-C 群はプラセボ群に比し高かった（統計的には有意な差なし）。これらの事象の D9421-C 群とプラセボ群の発現頻度の差は外国短期二重盲検試験とほぼ同じであった。
- D9421-C 群において上部消化管症状の発現頻度は比較的高かったが、プラセボ群においても同様に高かった。D9421-C は消化性潰瘍又は消化管出血のリスクを上げることはないと考えられた。外国短期二重盲検試験における D9421-C 9 mg/日群の上部消化管症状の発現頻度はプレドニゾロン群に比べ低かった（29% vs. 37%）。
- 外国の短期二重盲検試験並びに長期寛解維持試験及び試験 08-3008 における呼吸器系感染の有害事象発現頻度は D9421-C 群、プレドニゾロン群及びプラセボ群でほぼ同じであった（約 20%）。抵抗機構障害に属する有害事象（基本語）は長期寛解維持試験及び試験 08-3008 では D9421-C 群の発現頻度がプラセボ群よりも高かったが（11% vs. 5%）、外国短期二重盲検試験では D9421-C 群、プレドニゾロン群及びプラセボ群ともほぼ同じ発現頻度であった（7%～8%）。
- 精神障害に属する有害事象は、外国の短期二重盲検試験では D9421-C の発現頻度がプラセボ群に比較して高かったが、長期寛解維持試験及び試験 08-3008 では D9421-C 群とプラセボ群の発現頻度は同程度であった。
- 外国短期二重盲検試験における D9421-C 9 mg/日群の精神障害の有害事象発現頻度は、プレドニゾロン群に比べて明らかに低く、両剤間に統計的に有意の差が認められ（21% vs. 43%、$p<0.001$）、D9421-C 群の精神系有害事象の発現リスクは臨床的同等用量のプレドニゾロン群に比較してかなり低いと判断された。
- 外国短期二重盲検試験の D9421-C 9 mg/日の女性患者における月経異常の発現頻度は 7%でプラセボ群（2%）に比べて高かったが、プレドニゾロン群（11%）より低かった。

- 外国の短期二重盲検試験並びに長期寛解維持試験及び試験 08-3008 における浮腫の発現頻度は D9421-C 群はプラセボ群と同様に低く、浮腫の発現リスクは D9421-C により上がることはないと考えられる。
- D9421-C 投与中にクローン病患者で低カリウム血症の発現する傾向はみられなかった。しかし、糖質コルチコイドの低カリウム作用に感受性の高い患者もいると考えられる。
- 外国の短期二重盲検試験並びに長期寛解維持試験及び試験 08-3008 の D9421-C 群における尿結石の発現頻度はプラセボ群と同様に極めて低かったことから D9421-C は腎結石の発現リスクを高めないと考えられる。
- 外国の短期二重盲検試験並びに長期寛解維持試験及び試験 08-3008 で高血圧は 2%の患者で発現した。しかし、D9421-C 投与中のクローン病患者で高血圧が発現する一般的な傾向はみられなかった。
- 臨床試験において D9421-C 群での副腎不全の有害事象は主に臨床検査所見に基づくものであり、臨床徴候はみられなかった。製造販売後使用経験において、18 件で副腎機能低下又は離脱症候群の症状がみられたとの報告があった。D9421-C は臨床徴候を伴う副腎抑制を引き起こすことは極めて稀であるが、糖質コルチコイドに極めて感受性の高い患者もいることに留意する必要がある。
- 臨床試験において、D9421-C の投与を受けた多くの患者は朝の血漿中コルチゾール値が正常であった。外国の二重盲検試験並びに長期寛解維持試験及び試験 08-3008 における D9421-C 9 mg/日の 16 週間までの投与後及び D9421-C 3～6 mg/日の 1 年までの投与後に実施された ACTH 試験は、多くの患者で正常であった。D9421-C 9 mg/日 16 週間投与で、漸減することなく試験を終了した試験 08-3027 において、投与終了後に副腎不全や関連する症状はみられた患者はいなかった。
- D9421-C は臨床的同等用量のプレドニゾロンに比べて、血漿中コルチゾール値及び ACTH 試験で評価した副腎機能に対する影響は有意に弱かった。
- D9421-C 群における白内障に関する報告は少なく、D9421-C 投与により白内障が発現するリスクは増すことはないと考えられる。
- 外国の D9421-C 製造販売後使用経験で骨粗鬆症は 32 例に認められたのみであることから、D9421-C が骨粗鬆症を引き起こす可能性は極めて低いと思われる。さらに、D9421-C 投与例で因果関係があると判断された脊椎圧迫、脊柱側弯、骨折などの事象の報告はなかった。
- D9421-C 投与例での高血糖の発現頻度は極めて低く、また、臨床検査値データからも D9421-C により高血糖のリスクが増すことはないと考えられる。しかし、糖尿病患者や糖尿病の家族歴のある患者に対して D9421-C を投与する際には、血糖値に注意することが必要であると考えられる。
- 外国臨床試験及び製造販売後使用経験で D9421-C 投与例において 8 例で骨壊死の報告があった。しかし、これらのうち 3 例は D9421-C 投与前に他の全身性ステロイドの治療を受けていた患者であった。
- 外国の臨床試験において、血栓症又は動脈塞栓症がみられた患者は、D9421-C 群及びプラセボ群で、それぞれわずか 1 例のみであった。血栓症又は動脈塞栓症の発現頻度は極めて低いことから、D9421-C は血栓症又は動脈塞栓症の発現リスクを増さないと考えられる。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

評価資料に含めた国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）及び第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）で重篤な有害事象を発現した患者の叙述については第 2.7.6 項の付録に掲載した。有害事象による中止した患者の叙述は第 5 部に含まれる個別の治験総括報告書に掲載している。

また、参考資料に含めた外国短期臨床試験での重篤な有害事象発現例及び有害事象による中止例の叙述は第 5 部に含まれる個別の治験総括報告書に掲載している。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）では、臨床検査の連続変数データについて、ベースライン、投与 2 週、4 週、8 週、及び 10 週後のすべてのデータを、投与群ごとに記述統計量を用いて集計した。ベースラインから投与 2 週、4 週、8 週及び 10 週後の変化量についても記述統計量を用いて集計した。また、臨床検査の分類変数については、ベースライン、投与 2 週、4 週、8 週、及び 10 週後の各カテゴリーの頻度を投与群ごとに算出した。国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）では臨床検査値について、各時点のデータ及びベースラインからの変動、個々の患者での変化及び有害事象として報告された臨床検査値異常について評価を行った。

外国臨床試験では、短期二重盲検試験 5 試験及び長期投与試験 5 試験（長期寛解維持試験 4 試験及び試験 08-3008）の臨床検査値をそれぞれ投与群ごとに併合して検討した。試験 08-3008 は長期寛解維持試験と同じ投与期間であり、同様の時期に臨床検査値測定を行ったため、長期寛解維持試験と併合することとした。臨床検査値はベースラインからの変動、個々の患者での変動及び個々の臨床的に重要な異常について評価を行った。なお、本項では、特殊条件下での長期投与試験における臨床検査値についての総合評価は行っていない。

2.7.4.3.1 国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）

2.7.4.3.1.1 臨床検査値のベースラインからの変動

CRP 及び 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概ねベースライン時の値に回復した。

2.7.4.3.1.2 有害事象として報告された臨床検査値異常

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。

2.7.4.3.2 国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）

2.7.4.3.2.1 臨床検査値のベースラインからの変動

D9421-C 投与群で、ベースラインから最終測定時の変動においてプラセボ投与群と違いがみられた臨床検査値を表 100に示す。

プラセボ投与群と比較して、D9421-C 投与群のベースライン値からの平均変化量で血液学的検査では白血球数の増加及び好酸球の減少が、血液生化学検査では血清 K の低下と総コレステロールの増加がみられた。しかし、これらは臨床的重要な変動とは考えられなかった。なお、その他の臨床検査項目では変動に一定の傾向はみられなかった。測定した全ての臨床検査値のベースラインからの変動は、2.7.4.7 に示している。

表 100 プラセボ投与群との比較で変動に相違がみられた臨床検査値
（試験 D9421C00002）

臨床検査項目	薬剤	例数	ベースラインから最終測定時の変化量			
			平均	標準偏差	最小	最大
白血球数	D9421-C 15 mg 1 日 1 回	25	104.8	1468.5	-3360	2960
（/μL）	D9421-C 9 mg 1 日 1 回	26	105.8	1851.3	-2200	5200
	プラセボ	26	-193.8	1896.0	-4800	3510
好酸球	D9421-C 15 mg 1 日 1 回	25	-2.44	3.11	-12.6	0.3
（%）	D9421-C 9 mg 1 日 1 回	26	-1.15	2.36	-9.8	1.3
	プラセボ	26	-0.33	2.46	-5.6	4.5
血清 K	D9421-C 15 mg 1 日 1 回	25	-0.04	0.37	-0.6	0.9
（mEq/L）	D9421-C 9 mg 1 日 1 回	26	-0.05	0.40	-0.6	0.8
	プラセボ	26	0.17	0.39	-0.4	1.1
総ｺﾚｽﾃﾛｰﾙ	D9421-C 15 mg 1 日 1 回	25	24.7	19.4	-11	81
（mg/dL）	D9421-C 9 mg 1 日 1 回	26	11.5	25.4	-54	56
	プラセボ	26	4.1	15.6	-20	36

引用元：CSR D9421C00002 Table 11.3.7.1.1 及び 11.3.7.1.2 改編

2.7.4.3.2.2 個々の患者の変動

ベースラインにおいて血液学的及び血液生化学検査値が基準範囲（extended reference range）内で、治療期最終測定時に基準値を超えた患者の割合を表 101に示す。

血液学的検査では、ヘモグロビンがベースラインにおいて基準値内で治療期最終測定時に基準値外に低下した患者は D9421-C 9 mg 1 日 1 回投与群及び 15 mg 1 日 1 回投与群で、それぞれ 2 例（7.7%）、3 例（12.0%）であり、プラセボ投与群の 1 例（3.8%）に比べやや多かった。その他の血液学的検査値では D9421-C 投与群で基準値内から基準値外に変動した検査値はなかった。

血液生化学検査では、血清 Ca が D9421-C 15 mg 1 日 1 回投与群で 3 例（12.0%）が基準値内から基準値外に低下したが、その他の検査値では D9421-C 9 mg 1 日 1 回投与群で 0 ないし 1 例であった。

表 101　血液学的及び血液生化学検査値のシフトテーブル（ベースラインにおいて基準値[extended reference range]内で治療期最終測定時に基準値を超えた患者の割合）（試験 D9421C00002）

	変動	D9421-C		プラセボ（26 例）
		15 mg 1 日 1 回（25 例）	9 mg 1 日 1 回（26 例）	
赤血球数	NL	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)
	NH	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)
ヘモグロビン	NL	3 (12.0)	2 (7.7)	1 (3.8)
白血球数	NL,NH	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数	NL,NH	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ALT	NH	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
AST	NH	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ-GTP	NH	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)
ALP	NH	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
LDH	NH	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
CK	NH	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
クレアチニン	NH	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
総ビリルビン	NH	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血清 Na	NL,NH	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血清 K	NL,NH	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血清 Ca	NL	3 (12.0)	1 (3.8)	1 (3.8)
血清 Cl	NL,NH	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アルブミン	NL,NH	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
総蛋白	NH	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)
CRP	NH	1 (4.0)	0 (0.0)	2 (7.7)
総コレステロール	NL,NH	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中性脂肪	NL,NH	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血糖（空腹時）	NL,NH	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

a　NH：ベースラインで基準値（extended reference range）内で、投与終了時に基準値上限を超えたもの
NL：ベースラインで基準値（extended reference range）内で、投与終了時に基準値下限を超えたもの
引用元：CSR D9421C00002 Table 11.3.7.1.3 改編　例数（%）

投与前（0 週）及び治療期最終検査時の尿検査結果（定性）を表 102に示す。

D9421-C 9 mg 1 日 1 回投与群で、治療期最終測定時の尿蛋白が陽性であった患者の割合が24.0%と投与前の 8.0%に比較して増加した他は、いずれの検査項目ともに投与前後で、またプラセボ投与群との比較で、大きな変動はみられなかった。

表 102　尿検査結果－定性－（試験 D9421C00002）

検査項目	薬剤	時期	例数	陰性	痕跡	陽性
尿糖	D9421-C	0 週	25	25 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	15 mg 1 日 1 回	治療期最終	25	25 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	D9421-C	0 週	26	26 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	9 mg 1 日 1 回	治療期最終	26	26 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	プラセボ	0 週	26	26 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		治療期最終	26	26 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿蛋白	D9421-C	0 週	25	19 (76.0)	4 (16.0)	2 (8.0)
	15 mg 1 日 1 回	治療期最終	25	15 (60.0)	4 (16.0)	6 (24.0)
	D9421-C	0 週	26	18 (69.2)	7 (26.9)	1 (3.8)
	9 mg 1 日 1 回	治療期最終	26	21 (80.8)	3 (11.5)	2 (7.7)
	プラセボ	0 週	26	18 (69.2)	5 (19.2)	3 (11.5)
		治療期最終	26	18 (69.2)	6 (23.1)	2 (7.7)
尿潜血	D9421-C	0 週	25	18 (72.0)	3 (12.0)	4 (16.0)
	15 mg 1 日 1 回	治療期最終	25	19 (76.0)	2 (8.0)	4 (16.0)
	D9421-C	0 週	26	19 (73.3)	5 (19.2)	2 (7.7)
	9 mg 1 日 1 回	治療期最終	26	21 (80.8)	3 (11.5)	2 (7.7)
	プラセボ	0 週	26	24 (92.3)	2 (7.7)	0 (0.0)
		治療期最終	26	24 (92.3)	0 (0.0)	2 (7.7)

引用元：CSR D9421C00002 Table 11.3.7.1.5

2.7.4.3.2.3　有害事象として報告された臨床検査値異常

臨床検査値に関連した有害事象として、D9421-C 9 mg 1 日 1 回投与群で貧血が 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 例で、D9421-C 15 mg 1 日 1 回投与群で貧血、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 例で、また、プラセボ投与群でアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 1 例で報告された。これらの臨床検査値異常のいくつかはクローン病の病状に関連しているものもあると考えられた。

有害事象として報告された臨床検査値異常の患者での各検査値の推移を表 103に示す。

表 103　有害事象として報告された臨床検査値異常の患者での検査値の推移（試験 D9421C00002）

薬剤	患者番号	有害事象	臨床検査値（基準値）	治療期				漸減期
				0 週	2 週	4 週	8 週	
D9421-C 15 mg 1 日 1 回	IK*	低蛋白血症	総蛋白：6.0-10 (g/dL)	5.7L			5.3L (W2)	5.1L
	IL*	白血球増加症	白血球数：3000-15000 (/μL)	7310	11720	8290	7990	7510
	IM*	白血球数増加	白血球数：3000-15000 (/μL)	7000	10700	6400	8000	6000
	IN*	ｱﾗﾆﾝ･ｱﾐﾉﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ増加	ALT：≤ 90(IU/L)	25	15	17	32	28
		低カリウム血症	K:：3.0-5.5 (mEq/L)	3.9	4.1	3.9	2.9L	3.7
	IO*	貧血	ﾍﾓｸﾞﾛﾋﾞﾝ：10.5-16.5 (g/dL)	13.2	13	11.5	6.5L	8.6L
D9421-C 9 mg 1 日 1 回	IP*	貧血	ﾍﾓｸﾞﾛﾋﾞﾝ：10.5-16.5 (g/dL)	10.1L	9.3L	8.8L	9.7L	9.5L
	IQ*	貧血	ﾍﾓｸﾞﾛﾋﾞﾝ：10.5-16.5 (g/dL)	10.8	12.2	9.3L	9.1L	9.4L
		肝機能異常	ALT：≤ 90 (IU/L)	30	23	23	19	23
			AST：≤ 90 (IU/L)	43	26	26	30	40
			総ﾋﾞﾘﾙﾋﾞﾝ：≤ 2.2 (mg/dL)	0.4	0.5	1.6	1	0.9
			γ-GTP：≤ 90 (IU/L)	62	47	45	47	62
		血中アルブミン減少	アルブミン：3.2-5.5 (g/dL)	3.7	4	3.6	3.3	3.5
		総蛋白減少	総蛋白：6.0-10 (g/dL)	7	7.3	6.6	6.2	6.7
	IR*	鉄欠乏症貧血	ﾍﾓｸﾞﾛﾋﾞﾝ：11.5-18.5 (g/dL)	11.7	11.4L	11.5	8.8L	10.9L
	IS*	貧血	ﾍﾓｸﾞﾛﾋﾞﾝ：10.5-16.5 (g/dL)	11.4	9.4L	10.5	10.2L	11.7
	IT*	貧血	ﾍﾓｸﾞﾛﾋﾞﾝ：11.5-18.5 (g/dL)	15.3	14.5	15.4	11.1L	13
プラセボ	IU*	ｱﾗﾆﾝ･ｱﾐﾉﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ増加	ALT：≤ 90 (IU/L)	24	28	23	47	65
		ｱｽﾊﾟﾗｷﾞﾝ酸ｱﾐﾉﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ増加	AST：≤ 90 (IU/L)	19	18	19	26	39

L:　基準値（extended reference limit）下限以下
(W): week for analysis

＊新薬承認情報提供時に置換えた

2.7.4.3.3 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（試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027）

2.7.4.3.3.1 臨床検査値のベースラインからの変動

臨床検査値のベースラインからの変化量の比較（変化量の平均値、最小、最大、95%信頼区間及びプラセボ群との比較の p 値）を 2.7.4.7.2.2.2 に示している。なお、表中に示した p 値は事前に規定した仮説に基づたものではなく、注目すべきプラセボ群との差を示すひとつの指標として示したものである。

プラセボ群と比較で注目すべき差（$p<0.05$）がみられた臨床検査値の変化量の統計量を表 104 に示す。

表 104 短期二重盲検試験においてプラセボと比較で注目すべき差（$p<0.05$）がみられた臨床検査値（併合）

臨床検査項目	薬剤	例数	ベースラインから変化量			
			平均	標準偏差	最少	最大
血小板 (10^9/L)	プラセボ	101	12.1	54.4	-83	163
	D9421-C 9 mg/日	474	-3.3	61.5	-228	275
AST (μkat/L)	プラセボ	102	0.001	0.231	-0.74	1.26
	D9421-C 9 mg/日	60	-0.122	0.299	-1.42	0.48
ALP (μkat/L)	プラセボ	102	0.07	0.49	-0.5	4.3
	D9421-C 15 mg /日	60	-0.15	0.34	-1.8	0.5
	D9421-C 9 mg /日	471	-0.13	0.50	-4.4	3.5
血清 K (mmol/L)	プラセボ	102	0.04	0.46	-1.7	1.2
	D9421-C 15 mg /日	59	-0.16	0.51	-2.1	0.8
	D9421-C 9 mg /日	477	-0.10	0.50	-3.0	1.8
	ﾌﾟﾚﾄﾞﾆｿﾞﾛﾝ 40 mg/日 漸減	125	-0.12	0.50	-1.4	1.5

引用元：安全性併合解析結果 [5.3.5.3.2], Table 38

血小板数での D9421-C 9 mg/日群とプラセボ群と有意な差は、プラセボ群で平均値が増加したことによる。AST 及び ALP は、D9421-C 15 mg/日、又は 9 mg/日及び 15 mg/日の平均値がわずかであるが低下したことで有意な差となった。これらの所見は臨床的に重要ではないと考える。

血清 K は D9421-C 15 mg/日群、9 mg/日群及びプレドニゾロン群で、平均値がそれぞれベースラインから 0.16、0.10 及び 0.12 mmol/L 減少したが、プラセボ群では 0.04 mmol/L 増加して有意な差となった。なお、D9421-C 3 mg/日及びメサラジン 4 g/日では、いずれも平均値で 0.01 mmol/L の減少であった。

2.7.4.3.3.2 個々の患者の変動

ベースラインと治療期の最終測定時のシフトテーブルは併合データ [5.3.5.3.2] Appendix 3、Table 3.1 に示している。

ベースラインから治療期の最終測定時に悪化方向に基準値 （extended reference range）を超えた患者の割合を示したシフトテーブルを表 105に示す。

表 105 臨床検査値のシフトテーブル（ベースラインから治療期最終測定時に悪化方向に基準値 [extended reference range] を超えた患者の割合[%][b]）

臨床検査項目	変動[a]	D9421-C			プラセボ	プレドニゾロン	メサラジン
		15 mg/日	9 mg/日	3 mg/日			
ESR	NH	na	7%	na	na	5%	6%
ヘマトクリット	NL	2%	3%	1%	2%	3%	5%
ヘモグロビン (男)	NL	15%	3%	0	0	0	11%
ヘモグロビン (女)	NL	0	5%	9%	5%	5%	9%
白血球	NL	0	0%	0	0	0	0
	NH	7%	3%	2%	2%	5%	1%
血小板	NH	2%	1%	6%	3%	0	1%
好中球	NL	0	0	0	0	1%	na
	NH	5%	8%	3%	5%	14%	na
好酸球	NH	0	0%	0	0	0	na
好塩基球	NH	2%	0%	2%	1%	0	na
リンパ球	NL	0	0	2%	2%	1%	na
	NH	2%	0	0	0	0	na
単球	NL	7%	4%	5%	7%	4%	na
	NH	0	1%	2%	0	0	na
ALT	NH	2%	0%	0	4%	0	3%
AST	NH	0	0%	2%	3%	0	0
ALP	NL	0	1%	0	0	2%	0
	NH	0	0%	1	1%	0	0
クレアチニン	NL	2%	3%	2%	0	2%	5%
	NH	0	0%	0	0	1%	0
総ビリルビン	NH	0	0%	0	0	0	1%
血清 Na	NL	0	0	2%	0	1%	0
血清 K	NL	0	1%	0	0	1%	0
	NH	0	0%	0	0	0	0
血清 Ca	NL	3%	2%	2%	0	2%	na
血清 Cl	NL,NH	0	0	0	0	na	na
血清 P	NH	0	0	0	2%	na	na
アルブミン	NL	2%	1%	2%	0	2%	2%
総蛋白	NL	2%	0%	3%	4%	na	na

表 105　臨床検査値のシフトテーブル（ベースラインから治療期最終測定時に悪化方向に基準値 [extended reference range] を超えた患者の割合[%][b]）

臨床検査項目	変動 [a]	D9421-C			プラセボ	プレドニゾロン	メサラジン
		15 mg/日	9 mg/日	3 mg/日			
血糖	NL	0	1%	0	2%	0	0
	NH	0	0%	0	2%	3%	1%
尿素	NH	0	0	0	1%	na	na
CRP	NH	4%	6%	12%	5%	5%	9%
オロソムコイド	NL	0	0	2%	0	0	na
	LH	0	0	0	0	2%	na
	NH	4%	6%	2%	0	2%	na

a: NH：ベースラインで基準値（extended reference range）内で、投与終了時に基準値上限を超えたもの
NL：ベースラインで基準値（extended reference range）内で、投与終了時に基準値下限を超えたもの
LH：ベースラインで基準値（extended reference range）下限より低く投与終了時に基準値上限を超えたもの
HL：ベースラインで基準値（extended reference range）上限より高く投与終了時に基準値下限を超えたもの
シフトが 1 方向のみの臨床検査値もある。この臨床検査値では、もう一方の方向は表に入れていない。
例：ESR の NL

b: 表中の 0 はそれに該当する例がなかったことを示す。0%は 1 例以上みられたが、計算上 0%になったことを示す。na は未測定

引用元：安全性併合解析結果 [5.3.5.3.2], Table 39

シフトテーブルでみた D9421-C 9 mg/日群の血液学的検査の諸検査値の個々の患者の変動はプラセボ群又は赤血球沈降速度（ESR）の変動と類似していた。

肝酵素及び総ビリルビンの個々の患者のシフトテーブルにおける変動はプラセボ群と同様であった。血清 Ca、Cl、P、K 及び Na については、基準値内から基準値外（NL 又は NH）に変動した患者の割合は、いずれの投与群ともに 3%以下であった。血清 K は D9421-C 9 mg/日群で 477 例中 6 例（1%）が、プレドニゾロン 40 mg/日（漸減）群の 125 例中 1 例（1%）で 基準値内から異常低値（3.0 mmol/L 未満）になったが、プラセボ（102 例）では基準値内から異常低値（3.0 mmol/L 未満）になった例はなかった。

D9421-C の各群におけるアルブミン、総蛋白、尿素及びクレアチニンの基準値内から基準値外（NL 又は NH）に変動した患者の割合は 3%以下であった。

D9421-C 9 mg/日各群の急性炎症蛋白（CRP 及びオロソムコイド）が基準値内から異常高値（NH）に変動した例の割合は、プラセボより高かったが、この所見は臨床的に重要ではないと考えられた。

2.7.4.3.3.3　個々の臨床的に重要な異常

個々の臨床的に重要な異常は臨床検査値の一定の基準値（extended reference range、第 2.7.4.7 項、表 32）に従い、取り決めた。

投与後に生じた臨床検査値の個々の変動は、ベースラインでの基準値内から基準値外への変動又は各臨床検査値について事前に取り決めた基準を超えて変動した検査値を臨床的に重要な異常と規定した。

このように規定した「投与後に生じた臨床検査値の悪化/規定以上の変動（TELC）」の例数及び D9421-C 9 mg/日群とプラセボ群における TELC の患者の割合の比較を表 106に示す。

表 106　各臨床検査値が投与後に悪化/規定以上の変動（TELC）を示した患者数と、D9421-C 9 mg/日とプラセボにおける TELC の患者の割合の比較

臨床検査項目	患者数		投与後悪化/規定以上の変動（TELC）を示した患者数						TELC の患者の割合	
			D9421-C							
	D9421-C 9 mg/日	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ	15 mg /日	9 mg /日	3 mg /日	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ	ﾌﾟﾚﾄﾞﾆｿﾞﾛﾝ 40 mg /日、漸減	ﾒｻﾗｼﾞﾝ 4 g/日	D9421-C 9 mg/日	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ
ESR	269		-	28	-	-	8	17	10%	-
ﾍﾏﾄｸﾘｯﾄ	483	101	1	22	4	3	6	5	5%	3%
ﾍﾓｸﾞﾛﾋﾞﾝ (女)	306	60	2	34	5	6	7	7	11%	10%
ﾍﾓｸﾞﾛﾋﾞﾝ(男)	170	41	5	12	1	3	6	6	7%	7%
白血球	475	101	5	33	1	5	25	3	7%	5%
血小板	474	101	4	65	10	17	33	17	14%	17%
好中球	284	100	8	40	5	11	39	-	14%	11%
好酸球	279	100	0	4	1	0	2	-	1%	0%
好塩基球	277	100	10	31	12	14	14	-	11%	14%
リンパ球	284	100	4	7	5	4	14	-	2%	4%
単球	277	100	16	37	20	18	21	-	13%	18%
ALT	454	102	3	13	1	5	6	6	3%	5%
AST	453	102	3	9	2	7	2	2	2%	7%
ALP	471	102	1	11	0	2	6	1	2%	2%
クレアチニン	464	93	4	26	2	4	8	7	6%	4%
総ビリルビン	469	102	3	7	1	0	2	3	1%	0%
Na	478	102	2	11	3	2	2	0	2%	2%
K	477	102	5	48	5	4	13	4	10%	4%
Ca	372	102	2	11	2	0	4	-	3%	0%
Cl	200	90	0	3	1	1	-	-	2%	1%
P	60	62	1	0	2	2	-	-	0%	3%
アルブミン	468	102	3	22	4	3	8	6	5%	3%
総蛋白	212	102	13	37	7	12	-	-	17%	12%
血糖	453	102	2	7	0	3	7	2	2%	3%
尿素	199	85	0	0	0	1	-	-	0%	1%
CRP	296	44	6	42	10	4	12	18	14%	9%
ｵﾛｿﾑｺｲﾄﾞ	139	44	2	19	4	0	9	-	14%	0%

引用元：安全性併合解析結果 5.3.5.3.2, Table 40

血清 K、総蛋白及びオロソムコイドを除いて、D9421-C 群とプラセボ群との TELC の発現頻度の相違はわずかであった。全ての TELC の一覧表（安全性併合解析結果 5.3.5.3.2, Appendix 3、PartA 1、Table 4.1）で、血清 K、総蛋白及びオロソムコイドの TELC の発現頻度が高かった。これらの異常値のいくつかは有害事象として報告されている（第2.7.4.3.3.4項参照）。

血清 K の TELC のうち、異常低下（ベースラインの 3.00 mmol/L 超から 2.99 mmol/L 未満に低下、又は 1.0 mmol/L 超低下し、3.5 mmol/L 未満になった例）の頻度とその割合を表 107に示す。

表 107　血清 K が投与後規定以上の低下（TELC）した患者数と、D9421-C 9 mg/日とプラセボにおけるその患者の割合の比較

臨床検査項目	患者数		投与後悪化/規定以上の変動（TELC）を示した患者数						TELC の割合	
	D9421-C 9 mg/日	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ	D9421-C 15 mg/日	D9421-C 9 mg/日	D9421-C 3 mg/日	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ	ﾌﾟﾚﾄﾞﾆｿﾞﾛﾝ 40 mg/日、漸減	ﾒｻﾗｼﾞﾝ 4 g/日	D9421-C 9 mg/日	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ
血清 K	477	102	2	12	1	0	3 (2.4%)	0	2.5%	0%

引用元：安全性併合解析結果 [5.3.5.3.2], Table 41

2.7.4.3.3.4　有害事象として報告された臨床検査値異常

試験で規定された測定で確認された臨床検査値異常において、治験担当医師が判定した有害事象を表 108に示す。

D9421-C 群で有害事象として判定された臨床検査値の発現頻度はプラセボ群とほぼ同様であった。唯一プラセボと発現頻度が異なった臨床検査値の有害事象は低カリウム血症で、発現頻度はプラセボ群の 0%に対して、D9421-C 9 mg/日群では 2%であった。

表 108　有害事象として報告され、試験での既定の測定で確認された臨床検査値異常

	D9421-C				プラセボ	ﾌﾟﾚﾄﾞﾆｿﾞﾛﾝ 40 mg/日	ﾒｻﾗｼﾞﾝ 4 g/日
	計	15 mg/日	9 mg /日	3 mg /日			
安全性解析対象例	651	64	520	67	107	145	88
代謝・栄養障害							
低カリウム血症	10(2)	0(0)	10(2)	0(0)	0(0)	2(1)	1(1)
ｱﾙｶﾘﾌｫｽﾌｧﾀｰｾﾞ増加	3(0)	0(0)	3(1)	0(0)	3(3)	0(0)	0(0)
高血糖	2(0)	0(0)	2(0)	0(0)	0(0)	2(1)	3(3)
低蛋白血症	2(0)	0(0)	1(0)	1(1)	0(0)	1(1)	1(1)
低血糖	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)
白血球・網内系障害							
白血球増多（症）	8(1)	0(0)	7(1)	1(1)	0(0)	1(1)	2(2)
好中球形態異常	3(0)	0(0)	3(1)	0(0)	1(1)	0(0)	0(0)
白血球減少症	2(0)	0(0)	2(0)	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)
好酸球増多（症）	1(0)	0(0)	1(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
リンパ球減少（症）	1(0)	0(0)	1(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)

表 108　有害事象として報告され、試験での既定の測定で確認された臨床検査値異常

	D9421-C				プラセボ	ﾌﾟﾚﾄﾞﾆｿﾞﾛﾝ 40 mg/日	ﾒｻﾗｼﾞﾝ 4 g/日
	計	15 mg/日	9 mg /日	3 mg /日			
赤血球障害							
貧血	12(2)	2(3)	8(2)	2(3)	2(2)	1(1)	3(3)
低色素性貧血	2(0)	1(2)	1(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
赤血球異常	1(0)	0(0)	1(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
泌尿器系障害							
血尿	4(1)	0(0)	4(1)	0(0)	1(1)	0(0)	0(0)
膿尿	4(1)	0(0)	4(1)	0(0)	3(3)	0(0)	0(0)
尿路感染	2(0)	0(0)	2(0)	0(0)	1(1)	0(0)	0(0)
尿円柱	1(0)	0(0)	1(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
尿異常	1(0)	0(0)	1(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
一般的全身障害							
ESR 亢進	4(1)	0(0)	4(1)	0(0)	1(1)	1(1)	7(8)
C-反応性蛋白増加	3(0)	0(0)	3(1)	0(0)	0(0)	0(0)	6(7)
内分泌障害							
副腎不全 [a]	5(1)	0(0)	5(1)	0(0)	1(1)	0(0)	0(0)
糖質ｺﾙﾁｺｲﾄﾞ増加 [a]	1(0)	0(0)	1(0)	0(0)	2(2)	0(0)	0(0)
肝臓・胆管系障害							
血清 GOT 増加	3(0)	1(2)	2(0)	0(0)	3(3)	1(1)	0(0)
ビリルビン血症	1(0)	0(0)	1(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
血清 GPT 増加	1(0)	0(0)	1(0)	0(0)	4(4)	1(1)	1(1)
血小板･出血凝血障害							
血小板血症	3(0)	0(0)	2(0)	1(1)	1(1)	0(0)	1(1)

a：　試験 08-3025 においてのみ、試験中に治験担当医師に血漿中コルチゾール濃度及び ACTH 試験結果が知らされた。その結果、試験 08-3025 においてのみ、副腎不全及び糖質コルチコイド増加が有害事象として報告された。

引用元：安全性併合解析結果 [5.3.5.3.2], Table 42

2.7.4.3.4　クローン病患者を対象とした外国の長期寛解維持試験（試験 08-3003、08-3004、08-3014 及び 08-3046）と試験 08-3008

1 年間投与の長期寛解維持試験 4 試験と試験 08-3008 を併合した計 505 例（うち、D9421-C 投与例：296 例）において、臨床検査に対する影響について検討した。

2.7.4.3.4.1　臨床検査値のベースラインからの変動

臨床検査値のベースラインからの変化量において、D9421-C 群とプラセボ群と比較で注目すべき差（$p<0.05$）がみられた臨床検査値の変化量の統計量を表 109に示す。

表 109　長期寛解維持試験及び試験 08-3008 においてプラセボと比較で注目すべき差（p<0.05）がみられた臨床検査値（併合）

臨床検査値	薬剤	例数	ベースラインからの変化量			
			平均	標準偏差	最小	最大
ESR (mm/h)	プラセボ	140	-2.16	20.68	-75.0	65.0
	D9421-C 6 mg/日	132	-7.67	20.53	-110.0	49.0
	D9421-C 3 mg/日	52	4.21	15.46	-45.0	50.0
ヘモグロビン (g/L) (男)	プラセボ	77	6.5	15.0	-20	53
	D9421-C 3 mg/日	29	-1.3	7.2	-14	15
血小板 (10^9/L)	プラセボ	187	-24.4	95.4	-406	281
	D9421-C 6 mg/日	186	-45.3	101.2	-542	136
	D9421-C 3 mg/日	81	18.8	63.9	-287	237
好酸球 (10^9/L)	プラセボ	141	-0.01	0.21	-0.6	1.0
	D9421-C 3 mg/日	50	0.06	0.13	-0.2	0.5
クレアチニン (μmol/L)	プラセボ	182	2.3	12.4	-33	41
	D9421-C 3 mg/日	77	-2.6	26.1	-212	32
血清 P (mmol/L)	プラセボ	30	0.096	0.204	-0.25	0.66
	D9421-C 6 mg/日	33	-0.062	0.191	-0.49	0.23
	D9421-C 3 mg/日	28	-0.031	0.109	-0.26	0.21
血糖 (mmol/L)	プラセボ	179	-0.14	1.31	-12.1	2.9
	D9421-C 6 mg/日	181	0.10	1.08	-3.3	4.5

引用元：安全性併合解析結果 [5.3.5.3.2], Table 62

D9421-C 6 mg/日群の ESR の減少は、治療効果と関連していると考えられる。ヘモグロビン（男）のプラセボと D9421-C 3 mg/日群との差は、プラセボ群で平均値が増加したことによる。血小板は、D9421-C 3 mg/日群で増加し、逆に D9421-C 6 mg/日群ではプラセボ群と同様に減少した。また、D9421-C 3 mg/日群で、好酸球が増加、クレアチニンが減少して、プラセボ群との間に差が認められた。これらの変動に臨床的意義はないと考えられる。

D9421-C 3 mg/日群及び 6 mg/日群でともに血清 P がやや減少し、D9421-C 6 mg/日群で血糖が増加した。糖質コルチコイドは P の排泄を高め、血糖を上昇させることはよく知られている。これらは臨床的に重要な変動ではなかった。

2.7.4.3.4.2　個々の患者の変動

ベースラインから治療期の最終測定時に悪化方向に基準値（extended reference range）を超えた患者の割合を示したシフトテーブルを表 110に示す。

表 110　臨床検査値のシフトテーブル（ベースラインから治療期の最終測定時に悪化方向に基準値［extended reference range］を超えた患者の割合［%］[b]）

臨床検査項目	変動 [a]	D9421-C		Placebo
		6 mg	3 mg	
ESR	NH	7%	12%	8%
ヘマトクリット	NL	1%	0	3%
ヘモグロビン (男)	NL	5%	0	1%
ヘモグロビン (女)	NL	2%	0	4%
白血球	NL	1%	0	3%
	NH	3%	2%	3%
血小板	NL	1%	0	0
	NH	0	2%	0
好中球	NH	6%	5%	6%
好酸球	NH	0	0	1%
好塩基球	NH	1%	0	0
リンパ球	NL	2%	0	1%
単球	NL	3%	6%	3%
	LH	0	0	1%
	NH	1%	0	2%
ALT	NH	0	0	1%
AST	NH	0	0	0
ALP	NH	1%	0	2%
クレアチニン	NH	1%	0	0
総ビリルビン	NH	2%	0	1%
血清 Na	NL	1%	1%	0
血清 K	NL	0	1%	0
	NH	1%	0	0
血清 Ca	NL	2%	1%	3%
血清 Ca	NH	1%	0	1%
血清 Cl	NL,NH	0	0	0
血清 P	NL,NH	0	0	0
アルブミン	NL	0	2%	0
総蛋白	NL	1%	0	2%
血糖	NL	0	0	1%
	NH	1%	0	0
尿素	NL,NH	0	0	0
CRP	NH	13%	24%	17%
オロソムコイド	NH	13%	20%	9%

a:　NH：ベースラインで基準値（extended reference range）内で、投与終了時に基準値上限を超えたもの
NL：ベースラインで基準値（extended reference range）内で投与終了時に基準値下限を超えたもの
LH：ベースラインで基準値（extended reference range）下限より低く投与終了時に基準値上限を超えたもの
HL：ベースラインで基準値（extended reference range）上限より高く投与終了時に基準値下限を超えたもの
シフトが 1 方向のみの臨床検査値もある。この臨床検査値では、もう一方の方向は表に入れていない。
例：ESR の NL

b: 表中の 0 はそれに該当する例がなかったことを示す。0%は 1 例以上みられたが、計算上 0%になったことを示す。
引用元：安全性併合解析結果 5.3.5.3.2, Table 63

ほとんどの臨床検査値において、ベースラインから治療期最終測定時に悪化方向に基準値を超えた患者の割合は D9421-C 3 mg/日群及び 6 mg/日群とプラセボと群でほぼ同じであった。ヘモグロビン（男、女）、単球及びオロソムコイドでみられた D9421-C 群とプラセボ群の相違は臨床的に重要でないと考えられた。

2.7.4.3.4.3 個々の臨床的に重要な異常

個々の臨床的に重要な異常は臨床検査値の一定の基準値（extended reference range、第 2.7.4.7 項、表 32）に従い、取り決めた。

投与後に生じた臨床検査値の個々の変動は、ベースラインでの基準値内から基準値外への変動又は各臨床検査値について事前に取り決めた基準を超えて変動した検査値を臨床的に重要な異常と規定した。

このように規定した「投与後に生じた臨床検査値の悪化／規定以上の変動（TELC）」の例数並びに D9421-C 6 mg/日群、3 mg/日群及びプラセボ群における TELC の患者の割合の比較を表 111に示す。

表 111 各臨床検査値が投与後に悪化/規定以上の変動（TELC）を示した患者数と、D9421-C 3 mg/日、6 mg/日とプラセボにおける TELC の患者の割合の比較

臨床検査項目	患者数			投与後悪化/規定以上の変動（TELC）を示した患者数			TELC の患者の割合		
	D9421-C 6 mg/日	D9421-C 3 mg/日	プラセボ	D9421-C 6 mg/日	D9421-C 3 mg/日	プラセボ	D9421-C 6 mg/日	D9421-C 3 mg/日	プラセボ
ESR	132	52	140	14	10	21	11%	19%	15%
ﾍﾏﾄｸﾘｯﾄ	187	83	188	18	1	17	10%	1%	9%
ﾍﾓｸﾞﾛﾋﾞﾝ (女)	83	29	77	27	2	22	33%	7%	29%
ﾍﾓｸﾞﾛﾋﾞﾝ(男)	105	52	110	24	2	23	23%	4%	21%
白血球	188	81	187	11	4	14	6%	5%	7%
血小板	186	81	187	54	12	54	29%	15%	29%
好中球	158	55	145	18	4	16	11%	7%	11%
好酸球	147	50	141	0	0	1	0%	0%	1%
好塩基球	146	49	141	24	9	28	16%	18%	20%
リンパ球	157	51	150	4	0	4	3%	0%	3%
単球	150	51	147	18	8	29	12%	16%	20%
ALT	174	79	172	2	1	4	1%	1%	2%
AST	178	77	180	3	1	4	2%	1%	2%
ALP	182	81	176	3	1	6	2%	1%	3%
クレアチニン	172	77	182	9	4	13	5%	5%	7%
総ビリルビン	184	82	178	11	1	10	6%	1%	6%

表 111　各臨床検査値が投与後に悪化/規定以上の変動（TELC）を示した患者数と、D9421-C 3 mg/日、6 mg/日とプラセボにおける TELC の患者の割合の比較

臨床検査項目	患者数			投与後悪化/規定以上の変動（TELC）を示した患者数			TELC の患者の割合		
	D9421-C 6 mg/日	D9421-C 3 mg/日	プラセボ	D9421-C 6 mg/日	D9421-C 3 mg/日	プラセボ	D9421-C 6 mg/日	D9421-C 3 mg/日	プラセボ
血清 Na	186	82	185	6	2	3	3%	2%	2%
血清 K	186	82	184	18	5	21	10%	6%	11%
血清 Ca	174	81	175	11	2	13	6%	2%	7%
血清 Cl	82	25	79	1	0	1	1%	0%	1%
血清 P	33	28	30	1	0	2	3%	0%	7%
アルブミン	131	81	123	3	2	3	2%	2%	2%
総蛋白	84	28	81	11	4	6	13%	14%	7%
血糖	181	81	179	7	0	0	4%	0%	0%
尿素	82	25	80	0	0	0	0%	0%	0%
CRP	72	74	64	15	25	18	21%	34%	28%
ｵﾛｿﾞﾑｺｲﾄﾞ	71	71	64	14	16	9	20%	23%	14%

引用元：安全性併合解析結果 [5.3.5.3.2], Table 64

ほとんどの臨床検査項目において、TELC の患者の割合は D9421-C 3 mg/日群及び 6 mg/日群とプラセボ群でほぼ同じであった。D9421-C 3 mg/日群及び 6 mg/日群における総蛋白、血糖及びオロソムコイドの TELC の患者の割合はプラセボ群に比較して高かったが、特に臨床的意義はないと考えられた。

2.7.4.3.5　臨床検査値の要約

- 臨床検査値のベースラインからの変動で、D9421-C 群とプラセボ群で有意の差がみられた臨床検査値もあったが、いずれもその変動はわずかで、臨床的に意味のあるものではなかった。
- D9421-C 投与後、各臨床検査値の基準値を超えた患者の割合において、プラセボ群と比較してほとんど差はなく、臨床的に特記すべき臨床検査値はなかった。
- 外国臨床試験で投与後に悪化又は規定以上の変動を示した臨床的に重要な異常値の割合は、D9421-C 群において血清 K（短期二重盲検試験のみ）、総蛋白、血糖（長期投与試験のみ）、オロソムコイドでプラセボ群よりやや高かったが、特に臨床的意義はないと考えられた。
- 国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）において、D9421-C 群で有害事象として貧血、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、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の報告があった。
- 外国短期二重盲検試験において、有害事象と判定された臨床検査値異常は低カリウム血症（D9421-C 群：2%、プラセボ群：2%）を除いて、D9421-C 投与群とプラセボ投与群の発現頻度はほぼ同じであった。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）ではベースライン、投与 2 週、4 週、8 週、及び 10 週後のすべてのデータを、記述統計量を用いて集計した。また、ベースラインから投与 2 週、4 週、8 週及び 10 週後の変化量についても記述統計量を用いて集計した。

国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）では血圧、脈拍数、体重及び体温について、各時点の値及びベースラインからの変動、個々の患者での変動及び個々の臨床的に重要な異常について評価を行った。

外国臨床試験では、短期二重盲検試験 5 試験及び長期投与試験 5 試験（長期寛解維持試験 4 試験及び試験 08-3008）の血圧及び脈拍数を、それぞれ投与群ごとに併合して検討した。試験 08-3008 は長期寛解維持試験と同じ投与期間であり、バイタルサインの測定間隔も同様であったため、長期寛解維持試験と併合することとした。なお、本項では、特殊条件下での長期投与試験におけるバイタルサインについての総合評価は行っていない。

2.7.4.4.1 国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）

D9421-C 9 mg 群及びメサラジン 3 g 群いずれの群においても身体所見及びバイタルサインに関し、臨床上重要な変動の傾向はみられなかった。

2.7.4.4.2 国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）

D9421-C 9 mg 1 日 1 回投与群、15 mg 1 日 1 回投与群及びプラセボ投与群の血圧、脈拍数及び体温は平均値でベースラインからの投与後に臨床的に意味のある変動を示さなかった。

D9421-C 15 mg 1 日 1 回投与群の 1 例に高血圧の有害事象の報告があったが、D9421-C 9 mg 1 日 1 回投与群及びプラセボ投与群では血圧の有害事象の報告はなかった。

2.7.4.4.3 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（試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027）

収縮期及び拡張期血圧並びに脈拍数のベースラインからの変動、個々の患者の変動及び臨床的に重要な異常についての解析結果は安全性併合解析結果 [5.3.5.3.2], Appemdix 3 に示している。

収縮期及び拡張期血圧並びに脈拍数の平均値の推移は D9421-C 群及び対照薬群（プラセボ群、プレドニゾロン群、メサラジン群）でほぼ同じであった。これらのバイタルサインのベースラインからの変化量はわずかで、臨床的に意義のあるものではなった。

高血圧の発現頻度は D9421-C 9 mg/日群、プレドニゾロン 40 mg/日（漸減）群で 1%であった。なお、プラセボでは高血圧の報告はなかった（安全性併合解析結果 [5.3.5.3.2], Appendix 2, Table12）。

2.7.4.4.4 クローン病患者を対象とした外国の長期寛解維持試験（試験 08-3003、08-3004、08-3014 及び 08-3046）と試験 08-3008

プラセボ群と比較して D9421-C 3 mg/日群及び 6 mg/日で収縮期血圧が、また、プラセボ群と比較して D9421-C 6 mg/日群で拡張期血圧が上昇したが、その変化量はわずかで、いずれも臨床的な意義はなかった。脈拍数のベスラインからの変化量は D9421-C 群とプラセボ群とほぼ同じであった。

投与中に悪化方向にあらかじめ取り決めた基準値を超えた患者の割合の、変化量は D9421-C 群とプラセボ群の差に臨床的な意義はみられなかった。投与後に生じた臨床検査悪化/規定以上の変動（TELC）の患者の割合は、D9421-C 3 mg/日群及び 6 mg/日群並びにプラセボ群でほぼ同じであった。

試験 3038 及び 3046 で有害事象として報告された身体所見は全体の有害事象に含まれている。

2.7.4.4.5 バイタルサイン、身体的所見、及び安全性に関する他の観察項目の要約

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及び長期投与試験において、血圧及び脈拍数のベースラインからの変動、個々の患者の変化及び臨床的に重要な異常について検討した結果、安全性に関して特に臨床的に問題となる所見は認められなかった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 高齢者

クローン病患者を対象とした D9421-C の臨床試験において、65 歳以上の患者の例数は限られていた。

国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）ではほとんどの患者が 65 歳未満であり、65 歳以上の患者は D9421-C 9 mg 群の 2 例のみであったことから、年齢層別での有害事象発現頻度について考察することはできなかった。

国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）では、D9421-C 9 mg 1 日 1 回投与群及び 15 mg 1 日 1 回投与群の対象患者は、全例 65 歳未満であり、高齢者はいなかった。

活動期クローン病患者における外国短期二重盲検試験 5 試験において、D9421-C の投与を受けた 65 歳以上の患者は 17 例であった。幾つかの有害事象（腹痛、嘔吐、疼痛、関節痛、発疹、メレナ、多汗、便秘、関節症、鼻炎、錯感覚、痔核、高血圧、うつ病及び排尿困難）の 65 歳以上の患者での発現頻度が 65 歳未満の患者に比較して高い傾向がみられた。気管炎及び下肢硬直は

65 歳以上の患者においてのみ発現した。しかし、65 歳以上の患者数が少なかったため、D9421-C の有害事象に関して年齢別の発現傾向について結論を示すことは困難であった。重篤な有害事象発現頻度、有害事象による中止例の割合は、65 歳以上と 65 歳未満の患者で同様であった。なお、D9421-C が投与された患者の内、74 歳以上の患者は短期二重盲検試験 5 試験に組み込まれていなかった。

長期寛解維持試験及び試験 08-3008 の計 5 試験において D9421-C が投与された 65 歳以上の患者は 7 例であった。7 例中 2 例に有害事象（体重減少、クッシング症候群）の報告があった。クッシング症候群（くるぶし腫脹）が発現した患者は、7[redacted] 歳の患者であった。なお、体重減少は 65 歳未満の患者では報告がなかった。

製造販売後使用経験では、65 歳以上の患者で重篤な有害事象が 89 例で報告された。重篤な有害事象の一覧表を表 112に示す。

表 112　D9421-C 製造販売後使用経験における 65 歳以上の患者で発現した重篤な有害事象一覧表（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点）

安全性データベース番号	報告のあった国	性別	年齢	D9421-C 1 日投与量	有害事象(基本語)	因果関係（報告者判定）
IV*	英国	女性	7[redacted] 歳	9 mg	低カリウム血症 低マグネシウム血症	おそらく関連あり
IW*	スイス	男性	7[redacted] 歳	9 mg 6 mg	ざ瘡 クッシング様症状 クッシング症候群 薬物相互作用 高血圧 血栓性静脈炎 体重増加	おそらく関連あり
IX*	フランス	男性	6[redacted] 歳	9 mg	間質性肺疾患	おそらく関連あり
IY*	デンマーク	女性	6[redacted] 歳	9 mg	穿孔性潰瘍	不明
IZ*	米国	男性	6[redacted] 歳	9 mg	膿瘍 胃腸管瘻 高カリウム血症	不明
JA*	米国	女性	6[redacted]歳	3 mg 9 mg	血中ブドウ糖増加 膵炎	不明
JB*	米国	女性	6[redacted] 歳	不明	脳血管発作	不明

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 112　D9421-C 製造販売後使用経験における 65 歳以上の患者で発現した重篤な有害事象一覧表（20■ 年 ■ 月 ■ 日時点）

安全性データベース番号	報告のあった国	性別	年齢	D9421-C 1 日投与量	有害事象(基本語)	因果関係（報告者判定）
JC*	米国	女性	7■ 歳	9 mg	穿孔性潰瘍	不明
JD*	米国	男性	6■ 歳	不明	死亡	不明
JE*	ドイツ	女性	6■ 歳	6 mg 9 mg	末梢性浮腫 顔面腫脹 体重増加	不明
JF*	英国	女性	7■ 歳	9 mg	胃潰瘍 胃腸出血	不明
JG*	米国	女性	7■ 歳	不明	死亡	不明
JH*	米国	女性	7■ 歳	9 mg	十二指腸潰瘍	不明
JI*	フランス	女性	8■歳	9 mg	肝細胞損傷	不明
DR*	米国	女性		不明	副腎機能不全	不明
DW*	米国	男性	8■歳	6 mg 9 mg	副腎障害 血中ナトリウム減少 白内障	不明
ED*	オランダ	男性	8■歳	6 mg	骨壊死	不明
JJ*	ドイツ	女性	6■ 歳	不明	狭心症 血圧上昇 浮動性めまい 高血圧クリーゼ 動悸 末梢冷感 振戦	関連あり
JK*	米国	女性	7■ 歳	9 mg	胸痛 呼吸困難 注射部位浮腫 国際標準比増加 運動障害	不明

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 112　D9421-C 製造販売後使用経験における 65 歳以上の患者で発現した重篤な有害事象一覧表（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点）

安全性データベース番号	報告のあった国	性別	年齢	D9421-C 1 日投与量	有害事象(基本語)	因果関係（報告者判定）
DX*	米国	女性	6[redacted] 歳	9 mg	白内障 腸閉塞	不明
JL*	オーストリア	女性	6[redacted] 歳	9 mg	高カリウム血症 腎不全	関連あり
JM*	ノルウェー	女性	6[redacted] 歳	不明	敗血症 脊髄膿瘍	不明
JN*	米国	女性	6[redacted]歳	9 mg	発疹	不明
JO*	米国	女性	6[redacted] 歳	不明	出血	不明
JP*	米国	女性	6[redacted] 歳	9 mg	腸閉塞	不明
JQ*	米国	女性	7[redacted]歳	9 mg	貧血 心臓弁膜疾患 うつ病 慢性膵炎 尿路感染	不明
JR*	米国	女性	7[redacted] 歳	9 mg	一過性失明 一過性失明	関連あり 関連あり
JS*	米国	女性	8[redacted]歳	9 mg	単純ヘルペス 顔面腫脹 歯痛	不明
JT*	米国	女性	8[redacted] 歳	9 mg	大腸炎 胃腸出血 腸閉塞 過少量投与	不明
JU*	フランス	女性	7[redacted] 歳	不明	蕁麻疹	不明
JV*	米国	女性	7[redacted]歳	9 mg	悪寒 下痢 心拍数減少	不明

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 112　D9421-C 製造販売後使用経験における 65 歳以上の患者で発現した重篤な有害事象一覧表（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点）

安全性データベース番号	報告のあった国	性別	年齢	D9421-C 1 日投与量	有害事象(基本語)	因果関係（報告者判定）
					低血圧 不明確な障害 末梢性浮腫 肺炎 発熱 振戦 悪寒 下痢 心拍数減少 低血圧 不明確な障害 末梢性浮腫 肺炎 発熱 振戦	不明
EA*	フランス	女性	7[redacted]歳	6 mg 9 mg	骨粗鬆症 骨粗鬆症	不明 不明
JW*	フランス	女性	6[redacted]歳	不明	低カリウム血症	不明
JX*	イタリア	男性	7[redacted]歳	9 mg	Ｂ型肝炎 肝損傷	不明
JY*	米国	女性	7[redacted]歳	不明	セリアック病 腎不全 嘔吐	不明
JZ*	米国	女性	7[redacted]歳	不明	アナフィラキシー反応	不明
KA*	フランス	男性	6[redacted]歳	6 mg 9 mg	躁病 躁病	不明 不明

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 112　D9421-C 製造販売後使用経験における 65 歳以上の患者で発現した重篤な有害事象一覧表（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点）

安全性データベース番号	報告のあった国	性別	年齢	D9421-C 1 日投与量	有害事象(基本語)	因果関係（報告者判定）
KB*	米国	女性	8[redacted]歳	不明	脳血管発作 死亡	不明
DT*	米国	男性	6[redacted]歳	6 mg 9 mg	副腎機能不全 血液量減少性ショック 副腎機能不全 血液量減少性ショック	不明 不明
KC*	米国	女性	6[redacted]歳	不明	倦怠感	不明
KD*	米国	女性	8[redacted]歳	不明	膵炎	不明
KE*	米国	男性	7[redacted]歳	3 mg	胃腸管挿入	不明
KF*	カナダ	男性	8[redacted]歳	不明	無力症 糖尿病 高血糖 高血圧 椎間板突出 筋萎縮 霧視	不明
KG*	米国	男性	7[redacted]歳	9 mg	クッシング症候群 薬物相互作用	不明
KH*	フランス	女性	6[redacted]歳	6 mg	脊椎圧迫骨折	不明
KI*	ベルギー	男性	8[redacted]歳	不明	片側失明 網膜梗塞 霧視 視力障害	不明
KJ*	米国	女性	6[redacted]歳	不明	脊椎障害	不明

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 112　D9421-C 製造販売後使用経験における 65 歳以上の患者で発現した重篤な有害事象一覧表（20[redacted]年 [redacted]月 [redacted] 日時点）

安全性データベース番号	報告のあった国	性別	年齢	D9421-C 1 日投与量	有害事象(基本語)	因果関係（報告者判定）
DY*	米国	女性	8[redacted] 歳	3 mg 9 mg	血管障害 悪寒 虚血性大腸炎 多汗症 意識消失 身体障害者 絶叫 振戦 嘔吐	不明
KK*	デンマーク	女性	6[redacted] 歳	不明	網脈絡膜症	不明
KL*	米国	女性	7[redacted] 歳	不明	下痢	不明
KM*	ブラジル	女性	6[redacted] 歳	3 DF	胃腫瘤	不明
KN*	オランダ	男性	7[redacted] 歳	9 mg	アジソン病 処方過誤	不明
KO*	米国	男性	6[redacted] 歳	不明	クッシング症候群 薬物相互作用	不明
KP*	米国	女性	6[redacted] 歳	不明	憩室 倦怠感	不明
KQ*	フランス	女性	6[redacted] 歳	9 mg	血小板減少症	不明
KR*	米国	男性	8[redacted] 歳	9 mg	膀胱癌 交通事故	不明
KS*	米国	男性	6[redacted] 歳	不明	移植片合併症 移植片対宿主病 骨髄異形成症候群 移植不全	不明

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 112　D9421-C 製造販売後使用経験における 65 歳以上の患者で発現した重篤な有害事象一覧表（20■ 年 ■ 月 ■ 日時点）

安全性データベース番号	報告のあった国	性別	年齢	D9421-C 1 日投与量	有害事象(基本語)	因果関係（報告者判定）
KT*	ノルウェー	女性	6■ 歳	9 mg	浮動性めまい 潮紅 頭部不快感 悪心 失神寸前の状態	不明
KU*	米国	女性	6■ 歳	不明	腎不全	不明
KV*	カナダ	男性	8■ 歳	3 mg 27 mg	内出血発生の増加傾向 皮膚萎縮 皮膚脆弱性	不明
KW*	米国	女性	7■ 歳	不明	腸出血	不明
KX*	フィンランド	女性	7■ 歳	6 mg 9 mg	無力症 血中コルチゾール減少 ヘモグロビン減少	関連あり
KY*	米国	女性	9■ 歳	3 mg 6 mg 9 mg	ミオパチー ミオパチー ミオパチー ミオパチー	不明 不明 不明 不明
KZ*	米国	女性	6■ 歳	3 mg	腸閉塞	不明
LA*	米国	女性	7■ 歳	27 mg	呼吸困難 心嚢液貯留 胸水 呼吸困難 心嚢液貯留 胸水	不明 不明
EC*	スウェーデン	女性	7■ 歳	6 mg	骨粗鬆症	不明

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 112　D9421-C 製造販売後使用経験における 65 歳以上の患者で発現した重篤な有害事象一覧表（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点）

安全性データベース番号	報告のあった国	性別	年齢	D9421-C 1 日投与量	有害事象(基本語)	因果関係（報告者判定）
LB*	米国	女性	6[redacted] 歳	3 DF 9 mg	健忘 健忘 健忘	不明 不明 不明
LC*	米国	女性	8[redacted] 歳	不明	大動脈瘤 冠動脈疾患 血栓症	不明
LD*	米国	男性	8[redacted] 歳	9 mg	痙攣発作	不明
LE*	米国	女性	7[redacted] 歳	9 mg	血中ブドウ糖減少 期外収縮 意識消失 刺激無反応	不明
LF*	フランス	女性	8[redacted] 歳	9 mg	体液貯留 全身性浮腫	不明
LG*	米国	女性	7[redacted] 歳	不明	脱水 下痢 薬物過敏症 悪性新生物 適応外使用 パニック発作 全身性皮疹 体重減少	不明
LH*	米国	女性	7[redacted] 歳	9 mg	大動脈瘤 下痢 大動脈瘤 下痢	不明 不明

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 112　D9421-C 製造販売後使用経験における 65 歳以上の患者で発現した重篤な有害事象一覧表（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点）

安全性データベース番号	報告のあった国	性別	年齢	D9421-C 1 日投与量	有害事象(基本語)	因果関係（報告者判定）
LI*	カナダ	女性	7[redacted]歳	9 mg	浮動性めまい 頭痛	不明
LJ*	米国	男性	8[redacted]歳	9 mg	潰瘍性出血	不明
LK*	米国	女性	7[redacted]歳	3 DF	失神	不明
DZ*	米国	女性	8[redacted]歳	3 DF	白内障 頭蓋内動脈瘤 脾臓動脈瘤	不明
LL*	英国	女性	不明	不明	有害事象 異常感 全身健康状態低下	不明
LM*	米国	男性	8[redacted]歳	9 mg	クッシング様症状 クッシング症候群 クッシング様症状 クッシング症候群	不明 不明
LN*	カナダ	女性	6[redacted]歳	3 mg	悪寒 咳嗽 腎感染 疼痛 発熱 嘔吐	不明
LO*	米国	女性	6[redacted]歳	9 mg	腹部癒着	不明
LP*	英国	男性	7[redacted]歳	不明	上腹部痛	不明
LQ*	米国	男性	6[redacted]歳	9 mg	腎結石症	不明
LR*	オランダ	女性	7[redacted]歳	9 mg	膵炎	不明
LS*	フランス	女性	8[redacted]歳	9 mg	十二指腸潰瘍	不明
LT*	フランス	男性	8[redacted]歳	3 DF	胃腸管閉塞 胃腸管閉塞	不明 不明

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 112　D9421-C 製造販売後使用経験における 65 歳以上の患者で発現した重篤な有害事象一覧表（20■ 年 ■ 月 ■ 日時点）

安全性データベース番号	報告のあった国	性別	年齢	D9421-C 1 日投与量	有害事象(基本語)	因果関係（報告者判定）
LU*	フランス	女性	9■ 歳	1 DF	胃腸出血	不明
LV*	米国	女性	7■ 歳	9 mg	無力症 顔面骨骨折 転倒 低カリウム血症 失神	不明
LW*	デンマーク	男性	8■ 歳	3 DF	無力症 真菌性下気道感染 肺炎球菌性肺炎 敗血症	不明

D9421-C の投与を受けた高齢の患者で見られた有害事象の多くは基礎疾患、経口糖質コルチコイド又は患者の年齢に関連する事象と考えられた。高齢者集団での新規又は予測できない安全性の懸念はみられていない。高齢者のための特別の用法・用量が設定された既存の糖質コルチコイド製剤はない。肝機能障害患者と健康被験者で D9421-C の薬物動態及び全身作用を検討した臨床薬理試験（試験 10-3002）において、ブデソニドの経口及び静脈内投与後における高齢者における薬物動態は非高齢者と変わらなかったことが示されている。

臨床試験では 65 歳以上の患者で死亡例はみられなかった。D9421-C 投与を受けた 65 歳以上の患者において、重篤な有害事象発現頻度及び有害事象による中止例の割合は、65 歳未満の患者と変わらなかった。

しかし、65 歳以上の患者における使用経験は限られているため、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。

2.7.4.5.1.2　性別

2.7.4.5.1.2.1　安全性に関する性差

外国の臨床試験での女性患者における D9421-C 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 群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、プラセボ群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。なお、国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）のメサラジン 3 g 群では男性での有害事象発現頻度が女性より高かった。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

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。

2.7.4.5.1.3 妊娠

臨床試験において、妊婦に対する D9421-C の安全性は積極的には検討されていない。妊婦及び授乳婦は D9421-C の臨床試験では、対象から除外されていたため、臨床試験で生じた偶発的な妊娠例、並びに製造承認後の自発報告例から評価できるのみであった。

臨床試験においては、7 例で妊娠の報告があった。うち 1 例は経口避妊薬を服用中にもかかわらず妊娠した。D9421-C の投与中止又は終了後、妊娠例 7 例中 5 例は正常出産をし、1 例は人工妊娠中絶、他の 1 例は試験終了後の転帰は不明である。

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。これらの報告を表 113に示す。

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。表 113には 20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日までの「先天性、家族性および遺伝性障害」に含まれれる胎児の先天性異常に関する報告を含めた。

表 113　製造販売後使用経験で報告された胎児奇形（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日現在）

安全性データベース番号/国	年齢	D9421-C 1 日用量	経緯
LX* / オーストラリア	不明	6 mg	3[redacted] 歳のクローン病女性患者が 20[redacted]年 [redacted] 月にピエールロバン症候群の男子出産。患者は 1[redacted] 歳でクローン病を発病し、2[redacted] 歳の時に右半結腸切除、プレドニゾロン及びイムラン投与。中止日は不明であるが、イムランは投与中止され、19[redacted] 年から D9421-C 3 mg を 1 日 2 回投与。D9421-C 投与により劇的に症状改善した。妊娠中は D9421-C3mg/日、Mesasal（メサラジン）6 錠/日を服用。報告医のコメントは、先天性異常は D9421-C に関連あるかもしれないとのことであった。
LY* / デンマーク	不明	不明	潰瘍性大腸炎の患者が先天性肺動脈弁狭窄の子供を満産期前に出産した。患者は妊娠初期にメサラジン、D9421-C、アザチオプリンを服用していた。
LZ* / デンマーク	不明	不明	クローン病の患者が先天性後頭部脳瘤の子供を出産した。患者は妊娠初期に D9421-C、葉酸、アザチオプリンを服用していた。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 113　製造販売後使用経験で報告された胎児奇形（20■ 年 ■月 ■ 日現在）

安全性データベース番号/国	年齢	D9421-C 1 日用量	経緯
MA* / 米国	■	不明	患児の母親がクローン病治療のため D9421-C 及びイムラン（アザチオプリン）経口剤（150 mg/日）を服用していた。イムランは 20■ 年 ■ 月 ■ 日から開始し、妊娠 3 ヵ月時に中止した。 20■ 年 ■ 月に患児を出産し、患児は先天性心疾患であると診断された。先天性心疾患の転帰は不明であった。
MB* / ノルウェー	■	9 mg	患児の家族の病歴には骨粗鬆症及び自己免疫性肝炎が含まれていた。 患児の母親は自己免疫性肝炎治療の目的で D9421-C（9 mg/日）、プレドニゾロン（2.5～5 mg/日）及びアザチオプリン経口剤（150 mg/日）を、妊娠期間を通して服用していた。また、骨粗鬆症治療の目的でアレンドロン酸ナトリウムを受胎前まで使用していた。 歯科医の定期受診時（時期不明）、患児は臼歯のエナメル質形成不全（基本語：歯牙形成不全）と診断された。 臼歯のエナメル質形成不全の転帰は継続中であった。 報告時点で、患児の母親での関連が疑われた薬剤に対する処置は不明であった。

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 の投与を受けた患者の 5 例で、上記の胎児奇形の報告があったが、その原因となる他の因子もあると考えられた。D9421-C 投与例での妊娠例は限られているが、妊娠中に D9421-C の使用でリスクが増大する可能性は少ないと思われる。

2.7.4.5.1.4　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値はおよそ 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並びに作用が増大することが予測される。

2.7.4.5.2　外因性要因

2.7.4.5.2.1　併用薬、併用療法

栄養療法等の併用を条件付きで認めた国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）、ほとんどの患者でメサラジン及び栄養療法が併用されていた国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）及びメサラジン、栄養療法の併用を禁止した外国臨床試験において、D9421-C 9 mg/日投与における安

＊新薬承認情報提供時に置換えた

全性評価項目（有害事象、臨床検査値及びバイタルサイン）に大きな質的、量的な違いがみられなかったことから、メサラジン、栄養療法との併用による安全性への影響は特に問題はないと考えられた。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

エストロゲン又は経口避妊薬を服用している女性において、副腎皮質ステロイドの血漿中濃度増加及び作用増強が報告されている。低用量配合経口避妊薬と併用した場合、経口プレドニゾロンでは血漿中濃度の 2 倍の増加が認められているが、経口ブデソニドでは血漿中濃度への有意な影響は認められていない。

推奨用量において、オメプラゾールは経口ブデソニドの薬物動態に影響を及ぼさなかった。一方、シメチジンは臨床的に有意ではないもののわずかながら影響が認められた。

ブデソニドは主にチトクローム P450 の分子種である CYP3A4 を介して代謝される。ブデソニドは CYP3A4 に対する親和性が低いことから、CYP3A4 を介し代謝される薬剤を阻害する可能性は極めて低い。しかし、CYP3A4 を阻害するケトコナゾール、グレープフルーツジュース等は、ブデソニドの全身曝露を増加させる。

2.7.4.5.4 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（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。

2.7.4.5.5 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。

製造販売後使用経験として、D9421-C の過量投与の 6 例の報告があった。

2.7.4.5.6 薬物乱用

D9421-C は、薬物乱用性がある既知の薬剤と薬理学的又は構造的に関連しないため、D9421-C による薬物乱用の可能性は低い。いずれの臨床試験でも D9421-C 依存の報告はない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

離脱又は反跳症状は通常、これまでに乱用性及び離脱現象が認められている薬物群で発生する（鎮静薬／催眠薬及び抗不安薬など）。その他の薬物群では、薬剤の投与中止後に発現する有害事象を離脱現象として評価することが可能である。

D9421-C の離脱又は反跳作用について、正式な臨床試験は行われていない。しかし、D9421-C の中止後に発現する有害事象について、識別可能なパターンはなかった。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

D9421-C は運転又は機械操作に対して影響を与えない。

2.7.4.6 市販後データ

2.7.4.6.1 国内製造販売後使用経験

現在、D9421-C は国内で販売されていない。

2.7.4.6.2 外国製造販売後使用経験

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日現在、D9421-C の外国での製造販売後使用実績は 3 億 1200 万治療日と推定されている。また、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までにアストラゼネカ外国本社に報告があった製造販売後使用経験からの副作用は計 2064 件であった。副作用報告件数に関する概要は表 114に示した。

表 114 D9421-C の製造販売後使用経験における副作用報告件数の概要（20[redacted]年 [redacted]月 [redacted] 日時点）

重篤性	重篤（死亡を含む）	非重篤	計
副作用報告件数 [a]	474	1590	2064

a： 1 つの報告に複数の副作用が含まれることがあり、表 115で示した副作用報告件数と本表で示した報告件数は一致しない。

次に、副作用報告件数に関する器官別集計は表 115に示した。さらに表 116では、主に報告されている個別の副作用（基本語、上位 20 事象）の件数の集計を示した。

製造販売後使用経験における副作用の分布は臨床試験でみられた副作用と全般的に類似していた。副作用の器官別報告件数は胃腸障害（消化管系の障害）が最も多かった。主にみられた個々の副作用は、下痢、頭痛、悪心、薬効欠如などであった。

表 115　D9421-C の製造販売後使用経験で報告された副作用の器官別報告件数（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点）

器官別大分類	重篤	非重篤
感染症および寄生虫症	43	106
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	19	4
血液およびリンパ系障害	24	22
免疫系障害	11	37
内分泌障害	65	64
代謝および栄養障害	46	87
精神障害	22	254
神経系障害	75	328
眼障害	34	122
耳および迷路障害	1	15
心臓障害	19	46
血管障害	32	74
呼吸器、胸郭および縦隔障害	31	94
胃腸障害	175	833
肝胆道系障害	20	12
皮膚および皮下組織障害	54	398
筋骨格系および結合組織障害	52	327
腎および尿路障害	6	30
妊娠、産褥および周産期の状態	3	0
生殖系および乳房障害	9	76
先天性、家族性および遺伝性障害	5	1
一般・全身障害および投与部位の状態	114	623
臨床検査	59	279
傷害、中毒および処置合併症	34	397
外科および内科処置	9	11
社会環境	1	11

a：MedDRA Ver.18.1

表 116　D9421-C の製造販売後使用経験で報告された個々の副作用の報告件数
（20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日時点、上位 20 事象）

基本語[a]	重篤	非重篤	計
下痢	10	150	160
頭痛	8	99	107
悪心	9	92	101
薬効欠如	6	89	95
投薬欠落	2	81	83
クローン病	21	61	82
製品使用の問題	0	79	79
腹痛	10	68	78
浮動性めまい	9	67	76
倦怠感	9	63	72
疲労	3	67	70
筋痙縮	5	65	70
適応外使用	1	69	70
体重増加	6	63	69
発疹	5	58	63
企図的製品誤用	5	57	62
体重減少	3	55	58
不眠症	2	47	49
挫傷	3	45	48
そう痒症	2	45	47

a：　MedDRA Ver.18.1

2.7.4.7 臨床的安全性　付録
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
2.7.4.7.1 有害事象の集計 7
2.7.4.7.1.1 全有害事象の器官別大分類別集計 7
2.7.4.7.1.2 全有害事象の器官別大分類別、基本語別集計 11
2.7.4.7.1.3 D9421-C 合計群における発現頻度順に示した全有害事象の基本語別集計 30
2.7.4.7.1.4 全有害事象の発現時期別集計（最初の発現時期が「投与後 14 日以内」又は「投与後 14 日超」で分類） 47
2.7.4.7.1.5 全有害事象の重症度別集計 68
2.7.4.7.1.6 全有害事象の因果関係別集計 130
2.7.4.7.1.7 全有害事象の男女別集計 157
2.7.4.7.1.8 全有害事象の年齢層別集計（「65 歳未満」又は「65 歳以上」で分類） 179
2.7.4.7.1.9 糖質コルチコイドの有害事象の集計 198
2.7.4.7.1.10 外国プラセボ／実薬対照二重盲検試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027 における全有害事象の器官別大分類別、基本語別集計 200
2.7.4.7.2 臨床検査値 224
2.7.4.7.2.1 臨床検査値の評価 224
2.7.4.7.2.1.1 外国試験における臨床検査値に関する安全性解析：解析方法 224
2.7.4.7.2.1.2 国内試験における臨床検査値に関する拡大基準値 226
2.7.4.7.2.2 臨床検査値の要約データ 228
2.7.4.7.2.2.1 国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）における臨床検査値の要約データ 228
2.7.4.7.2.2.2 国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）における臨床検査値の要約データ 234
2.7.4.7.2.2.3 外国プラセボ／実薬対照二重盲検試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027 における臨床検査値の要約データ 259

表目次

表 1　国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）における全有害事象の器官別大分類別集計（MedDRA 17.0）.....7
表 2　国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）における全有害事象の器官別大分類別集計（MedDRA 10.1）.....8
表 3　外国プラセボ／実薬対照二重盲検試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027 における全有害事象の器官分類別集計（アストラ有害事象用語集［AAED］）.....9
表 4　国内第Ⅲ相臨床試験 D9423C00001 における全有害事象の器官別大分類別、基本語別集計（MedDRA 17.0）.....11
表 5　国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）における全有害事象の器官別大分類別、基本語別集計（MedDRA 10.1）.....14
表 6　外国プラセボ／実薬対照二重盲検試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027 における全有害事象の器官別大分類別、基本語別集計（アストラ有害事象用語集［AAED］）.....17
表 7　国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）における発現頻度順に示した全有害事象の基本語別集計（MedDRA 17.0）.....30
表 8　国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）における発現頻度順に示した全有害事象の基本語別集計（MedDRA 10.1）.....32
表 9　外国プラセボ／実薬対照二重盲検試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027 における発現頻度順に示した全有害事象の基本語別集計（アストラ有害事象用語集［AAED］）.....35
表 10　国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）における全有害事象の発現時期別集計 （最初の発現時期が「投与後 14 日以内」又は「投与後 14 日超」で分類、MedDRA 17.0）.....47
表 11　国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）における全有害事象の発現時期別集計 （最初の発現時期が「投与後 14 日以内」又は「投与後 14 日超」で分類、MedDRA 10.1）.....50
表 12　外国プラセボ／実薬対照二重盲検試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027 における全有害事象の発現時期別集計（最初の発現時期が「投与後 14 日以内」又は「投与後 14 日超」で分類、アストラ有害事象用語集［AAED］）.....54
表 13　国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）における全有害事象の重症度別集計（MedDRA 17.0）.....68
表 14　国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）における全有害事象の重症度別集計（MedDRA 10.1）.....71
表 15　外国プラセボ／実薬対照二重盲検試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027 における全有害事象の重症度別集計（アストラ有害事象用語集［AAED］）.....75
表 16　外国プラセボ対照二重盲検試験 08-3025 における全副作用の重症度別集計（アストラ有害事象用語集［AAED］）.....125
表 17　国内第Ⅲ相臨床試験 D9423C00001 における全有害事象の因果関係別集計（MedDRA 17.0）.....130

表 18　国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）における全有害事象の因果関係別集計（MedDRA 10.1） 133
表 19　外国プラセボ対照二重盲検試験 08-3025 における全有害事象の因果関係別集計（アストラ有害事象用語集［AAED］） 137
表 20　外国プラセボ対照二重盲検試験 08-3025 における全有害事象の因果関係有無別集計（アストラ有害事象用語集［AAED］） 148
表 21　国内第Ⅲ相臨床試験 D9423C00001 における全有害事象の男女別集計（MedDRA 17.0） 157
表 22　国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）における全有害事象の男女別集計（MedDRA 10.1） 160
表 23　外国プラセボ／実薬対照二重盲検試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027 における全有害事象の男女別集計（アストラ有害事象用語集［AAED］） 164
表 24　国内第Ⅲ相臨床試験 D9423C00001 における全有害事象の年齢層別集計（「65 歳未満」又は「65 歳以上」で分類、MedDRA 17.0） 179
表 25　国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）における全有害事象の年齢層別集計（「65 歳未満」又は「65 歳以上」で分類、MedDRA 10.1） 182
表 26　外国プラセボ／実薬対照二重盲検試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027 における全有害事象の年齢層別集計（「65 歳未満」又は「65 歳以上」で分類、アストラ有害事象用語集［AAED］） 183
表 27　国内第Ⅲ相臨床試験 D9423C00001 における糖質コルチコイドの有害事象の集計（MedDRA 17.0） 198
表 28　国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）における糖質コルチコイドの有害事象の集計（MedDRA 10.1） 198
表 29　外国プラセボ／実薬対照二重盲検試験 08-3001、08-3002、08-3013 及び 08-3025 においてチェックリストにより得られた糖質コルチコイドの有害事象（7 種類）の集計 199
表 30　外国プラセボ対照二重盲検試験 08-3025 においてチェックリストにより得られた糖質コルチコイドの有害事象（4 種類）の集計 199
表 31　外国プラセボ／実薬対照二重盲検試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027 における全有害事象の器官別大分類別、基本語別集計（MedDRA version 10.1） 200
表 32　拡大基準値、及び投与後発現した（treatment-emergent）変化の基準（Δ） 225
表 33　拡大基準値 226
表 34　血液学検査値：国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001） 228
表 35　生化学検査値：国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001） 230
表 36　血液学検査値：国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002） 234
表 37　生化学検査値：国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002） 244
表 38　血液学検査値の投与前から投与期間における最終観察時の変化量：外国プラセボ／実薬対照二重盲検試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027 259

表 39　血液学検査値の推移：外国プラセボ／実薬対照二重盲検試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027.....262
表 40　生化学検査値の投与前から投与期間における最終観察時の変化量：外国プラセボ／実薬対照二重盲検試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027.....270
表 41　生化学検査値の推移：外国プラセボ／実薬対照二重盲検試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027.....274

略語及び専門用語一覧表

本付録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
AAED	Astra Adverse Event Dictionary：World Health Organisation Adverse Reaction Terminology（WHOART）を基に Astra 社（現 AstraZeneca 社）が独自に作成した有害事象辞書（アストラ有害事象用語集）
ALAT	Alanine aminotransferase (glutamic pyruvic transaminase, GPT)：アラニンアミノトランスフェラーゼ
ALP	Alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
ASAT	Aspartate aminotransferase (glutamic oxaloacetic transaminase, GOT)：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CI	Confidence Internal：信頼区間
CRP	C-Reactive Protein：C 反応性蛋白
ESR	Erythrocyte Sedimentation Rate：赤血球沈降速度
GCS	Glucocorticosteroid：糖質コルチコイド
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：医薬規制用語集
SD	Standard Deviation：標準偏差

2.7.4.7.1　有害事象の集計

2.7.4.7.1.1 全有害事象の器官別大分類別集計

表 1　　国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）における全有害事象の器官別大分類別集計（MedDRA 17.0）

例（%）

器官別大分類	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	8 (14.3)	15 (26.8)
胃腸障害	9 (16.1)	7 (12.5)
皮膚および皮下組織障害	5 (8.9)	4 (7.1)
神経系障害	4 (7.1)	1 (1.8)
傷害、中毒および処置合併症	3 (5.4)	1 (1.8)
血液およびリンパ系障害	2 (3.6)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	2 (3.6)
臨床検査	1 (1.8)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	1 (1.8)	0 (0.0)
腎および尿路障害	1 (1.8)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	1 (1.8)	0 (0.0)

表 2　　国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）における全有害事象の器官別大分類別集計（MedDRA 10.1）

器官別大分類	D9421-C 合計		D9421-C 15 mg		D9421-C 9 mg		プラセボ	
	n=51		n=25		n=26		n=26	
	n	%	n	%	n	%	n	%
胃腸障害	11	21.6	1	4.0	10	38.5	5	19.2
皮膚および皮下組織障害	8	15.7	6	24.0	2	7.7	1	3.8
血液およびリンパ系障害	7	13.7	2	8.0	5	19.2	0	0.0
感染症および寄生虫症	6	11.8	2	8.0	4	15.4	4	15.4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	9.8	2	8.0	3	11.5	0	0.0
臨床検査	3	5.9	2	8.0	1	3.8	1	3.8
代謝および栄養障害	3	5.9	2	8.0	1	3.8	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	2	3.9	1	4.0	1	3.8	0	0.0
神経系障害	2	3.9	0	0.0	2	7.7	0	0.0
内分泌障害	1	2.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0
全身障害および投与局所様態	1	2.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0
肝胆道系障害	1	2.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	1	2.0	1	4.0	0	0.0	2	7.7
血管障害	1	2.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0

表 3　外国プラセボ／実薬対照二重盲検試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027 における全有害事象の器官分類別集計（アストラ有害事象用語集［AAED］）

器官名	D9421-C				プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=145)	メサラジン 4 g (n=88)	プラセボ (n=107)
	合計 (n=651)	15 mg (n=64)	9 mg (n=520)	3 mg (n=67)			
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
消化管障害	269 (41)	26 (41)	218 (42)	25 (37)	77 (53)	37 (42)	47 (44)
一般的全身障害	195 (30)	20 (31)	156 (30)	19 (28)	53 (37)	21 (24)	41 (38)
中枢・末梢神経系障害	182 (28)	20 (31)	146 (28)	16 (24)	51 (35)	17 (19)	24 (22)
内分泌障害	217 (33)	23 (36)	186 (36)	8 (12)	69 (48)	0	40 (37)
呼吸器系障害	145 (22)	18 (28)	108 (21)	19 (28)	29 (20)	8 (9)	21 (20)
精神障害	106 (16)	15 (23)	80 (15)	11 (16)	38 (26)	8 (9)	11 (10)
皮膚・皮膚付属器障害	93 (14)	12 (19)	75 (14)	6 (9)	35 (24)	7 (8)	17 (16)
筋・骨格系障害	81 (12)	12 (19)	61 (12)	8 (12)	22 (15)	6 (7)	10 (9)
泌尿器系障害	47 (7)	6 (9)	36 (7)	5 (7)	12 (8)	3 (3)	6 (6)
視覚障害	39 (6)	4 (6)	33 (6)	2 (3)	5 (3)	1 (1)	2 (2)
女性生殖（器）障害	36 (6)	6 (9)	26 (5)	4 (6)	13 (9)	3 (3)	2 (2)
抵抗機構障害	34 (5)	3 (5)	31 (6)	0	10 (7)	2 (2)	8 (7)
代謝・栄養障害	26 (4)	2 (3)	22 (4)	2 (3)	10 (7)	5 (6)	4 (4)
白血球・網内系障害	15 (2)	2 (3)	12 (2)	1 (1)	2 (1)	2 (2)	2 (2)
赤血球障害	16 (2)	2 (3)	11 (2)	3 (4)	1 (1)	4 (5)	2 (2)
心拍数・心リズム障害	16 (2)	1 (2)	15 (3)	0	12 (8)	0	0
心・血管障害（一般）	15 (2)	1 (2)	14 (3)	0	2 (1)	2 (2)	3 (3)
血小板・出血凝血障害	15 (2)	1 (2)	13 (3)	1 (1)	6 (4)	1 (1)	4 (4)
聴覚・前庭障害	11 (2)	1 (2)	9 (2)	1 (1)	2 (1)	0	0
血管（心臓外）障害	6 (1)	0	6 (1)	0	5 (3)	0	1 (1)
肝臓・胆管系障害	4 (1)	1 (2)	3 (1)	0	2 (1)	1 (1)	5 (5)
その他の特殊感覚障害	3 (<0.5)	1 (2)	2 (<0.5)	0	6 (4)	0	1 (1)
男性生殖（器）障害	3 (<0.5)	1 (2)	2 (<0.5)	0	1 (1)	0	0

器官名	D9421-C				プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=145)	メサラジン 4 g (n=88)	プラセボ (n=107)
	合計 (n=651)	15 mg (n=64)	9 mg (n=520)	3 mg (n=67)			
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
胎児障害	0	0	0	0	1 (1)	0	0
適用部位障害	0	0	0	0	1 (1)	0	0

2.7.4.7.1.2 全有害事象の器官別大分類別、基本語別集計

表 4　　国内第Ⅲ相臨床試験 D9423C00001 における全有害事象の器官別大分類別、基本語別集計（MedDRA 17.0）

例（%）

器官別大分類／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	**8 (14.3)**	**15 (26.8)**
鼻咽頭炎	6 (10.7)	10 (17.9)
咽頭炎	0 (0.0)	3 (5.4)
膀胱炎	2 (3.6)	0 (0.0)
インフルエンザ	1 (1.8)	1 (1.8)
肛門膿瘍	0 (0.0)	1 (1.8)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (1.8)
胃腸障害	**9 (16.1)**	**7 (12.5)**
クローン病	1 (1.8)	3 (5.4)
嘔吐	3 (5.4)	0 (0.0)
イレウス	1 (1.8)	1 (1.8)
腹部膨満	0 (0.0)	1 (1.8)
便秘	1 (1.8)	0 (0.0)
齲歯	1 (1.8)	0 (0.0)
消化不良	1 (1.8)	0 (0.0)
痔出血	0 (0.0)	1 (1.8)
下部消化管出血	1 (1.8)	0 (0.0)
口腔内潰瘍形成	0 (0.0)	1 (1.8)
悪心	1 (1.8)	0 (0.0)
耳下腺腫大	0 (0.0)	1 (1.8)
腸壁気腫症	1 (1.8)	0 (0.0)

例（%）

器官別大分類／基本語	D9421-C 9 mg 群 （N=56）	メサラジン 3 g 群 （N=56）
皮膚および皮下組織障害	**5 (8.9)**	**4 (7.1)**
発疹	2 (3.6)	0 (0.0)
ざ瘡様皮膚炎	1 (1.8)	0 (0.0)
アトピー性皮膚炎	1 (1.8)	0 (0.0)
皮膚乾燥	0 (0.0)	1 (1.8)
湿疹	1 (1.8)	0 (0.0)
寝汗	0 (0.0)	1 (1.8)
光線過敏性反応	0 (0.0)	1 (1.8)
そう痒症	0 (0.0)	1 (1.8)
神経系障害	**4 (7.1)**	**1 (1.8)**
頭痛	3 (5.4)	0 (0.0)
緊張性頭痛	1 (1.8)	0 (0.0)
振戦	0 (0.0)	1 (1.8)
傷害、中毒および処置合併症	**3 (5.4)**	**1 (1.8)**
眼内異物	1 (1.8)	0 (0.0)
靭帯捻挫	0 (0.0)	1 (1.8)
肉離れ	1 (1.8)	0 (0.0)
頚部損傷	1 (1.8)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	**2 (3.6)**	**0 (0.0)**
貧血	2 (3.6)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	**0 (0.0)**	**2 (3.6)**
筋肉痛	0 (0.0)	1 (1.8)
腱痛	0 (0.0)	1 (1.8)
臨床検査	**1 (1.8)**	**0 (0.0)**
肝機能検査異常	1 (1.8)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	**1 (1.8)**	**0 (0.0)**
糖尿病	1 (1.8)	0 (0.0)
腎および尿路障害	**1 (1.8)**	**0 (0.0)**
頻尿	1 (1.8)	0 (0.0)

例（%）

器官別大分類／基本語	D9421-C 9 mg 群 （N=56）	メサラジン 3 g 群 （N=56）
生殖系および乳房障害	**1 (1.8)**	**0 (0.0)**
不正子宮出血	1 (1.8)	0 (0.0)

表 5　　国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）における全有害事象の器官別大分類別、基本語別集計（MedDRA 10.1）

器官別大分類／基本語		D9421-C 合計		D9421-C 15 mg		D9421-C 9 mg		プラセボ	
		n=51		n=25		n=26		n=26	
		n	%	n	%	n	%	n	%
発現例数	全事象	33	64.7	14	56.0	19	73.1	10	38.5
胃腸障害	クローン病	5	9.8	0	0.0	5	19.2	1	3.8
	便秘	2	3.9	0	0.0	2	7.7	0	0.0
	肛門びらん	1	2.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0
	胃炎	1	2.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0
	イレウス	1	2.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0
	メレナ	1	2.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0
	悪心	1	2.0	1	4.0	0	0.0	2	7.7
	逆流性食道炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8
	嘔吐	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	7.7
皮膚および皮下組織障害	ざ瘡	4	7.8	3	12.0	1	3.8	0	0.0
	発疹	3	5.9	3	12.0	0	0.0	0	0.0
	湿疹	1	2.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0
	皮下出血	1	2.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0
	そう痒症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8
血液およびリンパ系障害	貧血	5	9.8	1	4.0	4	15.4	0	0.0
	鉄欠乏性貧血	1	2.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0
	白血球増加症	1	2.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0

器官別大分類／基本語		D9421-C 合計		D9421-C 15 mg		D9421-C 9 mg		プラセボ	
		n=51		n=25		n=26		n=26	
		n	%	n	%	n	%	n	%
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	5	9.8	1	4.0	4	15.4	2	7.7
	インフルエンザ	1	2.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0
	咽頭炎	1	2.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0
	感染性小腸結腸炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8
	毛包炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8
	肛門周囲膿瘍	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咽喉頭疼痛	3	5.9	2	8.0	1	3.8	0	0.0
	咳嗽	2	3.9	0	0.0	2	7.7	0	0.0
臨床検査	ｱﾗﾆﾝ・ｱﾐﾉﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ増加	1	2.0	1	4.0	0	0.0	1	3.8
	血中アルブミン減少	1	2.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0
	総蛋白減少	1	2.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0
	白血球数増加	1	2.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0
	ｱｽﾊﾟﾗｷﾞﾝ酸ｱﾐﾉﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8

器官別大分類／基本語		D9421-C 合計		D9421-C 15 mg		D9421-C 9 mg		プラセボ	
		n=51		n=25		n=26		n=26	
		n	%	n	%	n	%	n	%
代謝および栄養障害	低カリウム血症	1	2.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0
	低蛋白血症	1	2.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0
	食欲亢進	1	2.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	1	2.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0
	背部痛	1	2.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0
神経系障害	頭痛	1	2.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0
	片頭痛	1	2.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0
内分泌障害	クッシング様	1	2.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0
全身障害および投与局所様態	末梢性浮腫	1	2.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0
肝胆道系障害	肝機能異常	1	2.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	擦過傷	1	2.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0
	挫傷	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8
	手骨折	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8
血管障害	高血圧	1	2.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0

表 6　外国プラセボ／実薬対照二重盲検試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027 における全有害事象の器官別大分類別、基本語別集計（アストラ有害事象用語集［AAED］）

器官別大分類／基本語		D9421-C				プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=145)	メサラジン 4 g (n=88)	プラセボ (n=107)
		合計 (n=651)	15 mg (n=64)	9 mg (n=520)	3 mg (n=67)			
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
発現例数		544 (84)	56 (88)	434 (83)	54 (81)	127 (88)	64 (73)	88 (82)
消化管障害	嘔気	75 (12)	8 (13)	57 (11)	10 (15)	18 (12)	7 (8)	10 (9)
	消化不良	41 (6)	9 (14)	31 (6)	1 (1)	17 (12)	3 (3)	4 (4)
	腹痛	39 (6)	1 (2)	32 (6)	6 (9)	6 (4)	10 (11)	18 (17)
	鼓腸放屁	38 (6)	5 (8)	30 (6)	3 (4)	12 (8)	5 (6)	6 (6)
	嘔吐	37 (6)	3 (5)	29 (6)	5 (7)	6 (4)	6 (7)	6 (6)
	メレナ	19 (3)	2 (3)	17 (3)	0	10 (7)	0	4 (4)
	便秘	19 (3)	3 (5)	15 (3)	1 (1)	5 (3)	1 (1)	3 (3)
	心窩部痛	18 (3)	3 (5)	14 (3)	1 (1)	6 (4)	1 (1)	0
	下痢	16 (2)	1 (2)	13 (3)	2 (3)	1 (1)	2 (2)	3 (3)
	胃腸炎	13 (2)	1 (2)	12 (2)	0	2 (1)	0	2 (2)
	腸管閉塞	13 (2)	1 (2)	11 (2)	1 (1)	1 (1)	5 (6)	1 (1)
	歯牙障害	13 (2)	0	11 (2)	2 (3)	2 (1)	2 (2)	0
	小腸炎	12 (2)	0	12 (2)	0	1 (1)	5 (6)	0
	クローン病増悪	11 (2)	2 (3)	9 (2)	0	4 (3)	0	1 (1)
	痔核	9 (1)	1 (2)	8 (2)	0	1 (1)	0	1 (1)
	直腸出血	6 (1)	0	6 (1)	0	1 (1)	1 (1)	3 (3)
	肛門疾患	6 (1)	0	4 (1)	2 (3)	4 (3)	0	0
	消化管瘻	5 (1)	0	5 (1)	0	2 (1)	0	0
	口腔障害	5 (1)	1 (2)	4 (1)	0	2 (1)	0	1 (1)
	咽頭障害	5 (1)	1 (2)	4 (1)	0	0	0	1 (1)
	口内乾燥	4 (1)	0	4 (1)	0	7 (5)	0	1 (1)
	舌炎	4 (1)	0	3 (1)	1 (1)	1 (1)	0	0

器官別大分類／基本語		D9421-C				プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=145)	メサラジン 4 g (n=88)	プラセボ (n=107)
		合計 (n=651)	15 mg (n=64)	9 mg (n=520)	3 mg (n=67)			
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
	舌浮腫	4 (1)	1 (2)	3 (1)	0	0	0	0
	腹腔内膿瘍	4 (1)	1 (2)	2 (<0.5)	1 (1)	0	0	1 (1)
	潰瘍性口内炎	3 (<0.5)	0	3 (1)	0	3 (2)	0	1 (1)
	直腸障害	3 (<0.5)	0	2 (<0.5)	1 (1)	0	0	1 (1)
	腹部腫瘤	2 (<0.5)	0	2 (<0.5)	0	0	0	1 (1)
	おくび	2 (<0.5)	0	2 (<0.5)	0	1 (1)	0	0
	胃食道逆流	2 (<0.5)	0	2 (<0.5)	0	1 (1)	1 (1)	0
	歯肉（齦）炎	2 (<0.5)	0	2 (<0.5)	0	0	0	0
	イレウス	2 (<0.5)	0	2 (<0.5)	0	5 (3)	1 (1)	1 (1)
	過敏性大腸	2 (<0.5)	0	2 (<0.5)	0	0	0	0
	嘔気（増悪）	2 (<0.5)	0	2 (<0.5)	0	0	0	0
	しぶり（腹）	2 (<0.5)	0	2 (<0.5)	0	2 (1)	0	0
	頻便	2 (<0.5)	0	2 (<0.5)	0	0	0	0
	舌変色	2 (<0.5)	1 (2)	1 (<0.5)	0	0	0	0
	便異常	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
	胃炎	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	1 (1)	0	0
	腸管穿孔	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	1 (1)	0	0
	脂肪便	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
	肛門周囲痛	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
	胃潰瘍	1 (<0.5)	1 (2)	0	0	0	0	1 (1)
	血性下痢	0	0	0	0	0	0	1 (1)
	変色便	0	0	0	0	1 (1)	0	0
	食道炎	0	0	0	0	2 (1)	0	0
	唾液増加	0	0	0	0	0	1 (1)	0
	口内炎	0	0	0	0	1 (1)	0	0
	舌疾患	0	0	0	0	1 (1)	0	0

器官別大分類／基本語		D9421-C				プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=145)	メサラジン 4 g (n=88)	プラセボ (n=107)
		合計 (n=651)	15 mg (n=64)	9 mg (n=520)	3 mg (n=67)			
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
一般的全身障害	背（部）痛	52 (8)	11 (17)	36 (7)	5 (7)	17 (12)	5 (6)	10 (9)
	疲労	33 (5)	4 (6)	25 (5)	4 (6)	11 (8)	0	8 (7)
	疼痛	32 (5)	4 (6)	24 (5)	4 (6)	17 (12)	2 (2)	8 (7)
	発熱	20 (3)	0	20 (4)	0	4 (3)	2 (2)	6 (6)
	インフルエンザ様疾患	17 (3)	0	17 (3)	0	1 (1)	3 (3)	2 (2)
	事故による外傷	13 (2)	2 (3)	10 (2)	1 (1)	0	0	3 (3)
	無力症	11 (2)	1 (2)	10 (2)	0	3 (2)	0	1 (1)
	末梢性浮腫	11 (2)	3 (5)	6 (1)	2 (3)	1 (1)	0	3 (3)
	胸痛	10 (2)	2 (3)	8 (2)	0	8 (6)	1 (1)	1 (1)
	悪寒	8 (1)	1 (2)	4 (1)	3 (4)	2 (1)	0	1 (1)
	顔面浮腫	7 (1)	1 (2)	5 (1)	1 (1)	5 (3)	0	0
	腹部腫脹	5 (1)	0	5 (1)	0	3 (2)	0	2 (2)
	ほてり	5 (1)	0	5 (1)	0	4 (3)	1 (1)	1 (1)
	二次性浮腫	5 (1)	0	4 (1)	1 (1)	1 (1)	0	0
	ESR 亢進	4 (1)	0	4 (1)	0	1 (1)	7 (8)	1 (1)
	CRP 増加	3 (<0.5)	0	3 (1)	0	0	6 (7)	0
	倦怠（感）	3 (<0.5)	0	3 (1)	0	1 (1)	1 (1)	0
	胸骨下痛	3 (<0.5)	2 (3)	1 (<0.5)	0	0	0	0
	熱感	2 (<0.5)	0	2 (<0.5)	0	0	0	0
	浮腫	2 (<0.5)	0	2 (<0.5)	0	3 (2)	0	0
	詳細不明の有害事象	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
	処置に伴う有害事象	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
	アレルギー反応	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
	アレルギー	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (1)
	冷汗	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
	口臭	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0

器官別大分類／基本語		D9421-C				プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=145)	メサラジン 4 g (n=88)	プラセボ (n=107)
		合計 (n=651)	15 mg (n=64)	9 mg (n=520)	3 mg (n=67)			
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
	花粉症	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	1 (1)	0
	昆虫咬傷/引っかき傷	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
	全身浮腫	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
	下腿浮腫	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	1 (1)	0	0
	体力低下	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
	下肢不快感	1 (<0.5)	0	0	1 (1)	1 (1)	0	0
	熱射病	1 (<0.5)	1 (2)	0	0	0	0	0
	過敏症反応	1 (<0.5)	0	0	1 (1)	0	0	0
	術後合併症	1 (<0.5)	1 (2)	0	0	0	0	0
	異常号泣	0	0	0	0	2 (1)	0	0
	腕不快感	0	0	0	0	1 (1)	0	0
	超高熱	0	0	0	0	1 (1)	0	0
	眼窩周囲浮腫	0	0	0	0	1 (1)	0	0
中枢・末梢神経系障害	頭痛	136 (21)	16 (25)	107 (21)	13 (19)	31 (21)	11 (13)	19 (18)
	浮動性めまい	40 (6)	0	38 (7)	2 (3)	18 (12)	5 (6)	5 (5)
	片頭痛	12 (2)	1 (2)	9 (2)	2 (3)	1 (1)	1 (1)	3 (3)
	錯感覚	9 (1)	0	9 (2)	0	5 (3)	2 (2)	0
	振戦	7 (1)	0	7 (1)	0	4 (3)	0	0
	回転性めまい	6 (1)	0	6 (1)	0	1 (1)	1 (1)	0
	知覚減退	6 (1)	2 (3)	2 (<0.5)	2 (3)	2 (1)	0	1 (1)
	運動過多	5 (1)	2 (3)	3 (1)	0	0	0	0
	協調異常	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
	音声障害	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	1 (1)	0	0
	不全麻痺	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	1 (1)	0	1 (1)
	痙攣	1 (<0.5)	1 (2)	0	0	0	0	0
	緊張亢進	1 (<0.5)	1 (2)	0	0	2 (1)	0	0

器官別大分類／基本語		D9421-C				プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=145)	メサラジン 4 g (n=88)	プラセボ (n=107)
		合計 (n=651)	15 mg (n=64)	9 mg (n=520)	3 mg (n=67)			
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
	運動失調	0	0	0	0	1 (1)	0	0
	後弓反張	0	0	0	0	1 (1)	0	0
	昏迷	0	0	0	0	0	1 (1)	0
	攣縮	0	0	0	0	2 (1)	0	0
内分泌障害	クッシング症候群	214 (33)	23 (36)	184 (35)	7 (10)	69 (48)	0	40 (37)
	副腎不全	5 (1)	0	5 (1)	0	0	0	1 (1)
	グルココルチコイド上昇	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	2 (2)
	月経前障害	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
	甲状腺機能低下（症）	1 (<0.5)	0	0	1 (1)	0	0	0
呼吸器系障害	呼吸器感染	78 (12)	9 (14)	55 (11)	14 (21)	20 (14)	5 (6)	7 (7)
	咽頭炎	26 (4)	4 (6)	19 (4)	3 (4)	7 (5)	0	8 (7)
	副鼻腔炎	17 (3)	1 (2)	16 (3)	0	1 (1)	1 (1)	4 (4)
	呼吸困難	10 (2)	0	10 (2)	0	3 (2)	0	0
	鼻炎	10 (2)	1 (2)	9 (2)	0	1 (1)	3 (3)	2 (2)
	咳嗽	7 (1)	3 (5)	3 (1)	1 (1)	4 (3)	0	3 (3)
	気管支炎	6 (1)	0	5 (1)	1 (1)	1 (1)	0	0
	気管支痙攣	3 (<0.5)	1 (2)	2 (<0.5)	0	0	1 (1)	1 (1)
	喉頭炎	3 (<0.5)	0	2 (<0.5)	1 (1)	0	0	0
	肺炎	2 (<0.5)	0	2 (<0.5)	0	0	0	0
	喀血	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
	過換気	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
	肺うっ血	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (1)
	気管炎	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
	大葉性肺炎	1 (<0.5)	1 (2)	0	0	0	0	0
	呼吸抑制	1 (<0.5)	0	0	1 (1)	0	0	0
精神障害	不眠（症）	34 (5)	8 (13)	20 (4)	6 (9)	16 (11)	0	3 (3)

器官別大分類／基本語		D9421-C				プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=145)	メサラジン 4 g (n=88)	プラセボ (n=107)
		合計 (n=651)	15 mg (n=64)	9 mg (n=520)	3 mg (n=67)			
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
	食欲亢進	15 (2)	2 (3)	13 (3)	0	6 (4)	0	0
	不安	14 (2)	1 (2)	12 (2)	1 (1)	1 (1)	2 (2)	2 (2)
	神経過敏（症）	13 (2)	1 (2)	11 (2)	1 (1)	6 (4)	0	0
	食欲不振	11 (2)	1 (2)	9 (2)	1 (1)	1 (1)	0	2 (2)
	感情不安定	11 (2)	3 (5)	7 (1)	1 (1)	4 (3)	1 (1)	3 (3)
	傾眠	8 (1)	1 (2)	7 (1)	0	1 (1)	1 (1)	0
	激越	8 (1)	1 (2)	6 (1)	1 (1)	5 (3)	0	0
	うつ病	7 (1)	0	7 (1)	0	6 (4)	3 (3)	1 (1)
	睡眠障害	4 (1)	0	4 (1)	0	5 (3)	0	0
	錯乱	3 (<0.5)	0	3 (1)	0	0	0	0
	健忘（症）	3 (<0.5)	2 (3)	0	1 (1)	1 (1)	0	0
	攻撃的反応	2 (<0.5)	0	2 (<0.5)	0	0	0	0
	集中力障害	2 (<0.5)	0	2 (<0.5)	0	1 (1)	0	0
	魔夢	2 (<0.5)	0	2 (<0.5)	0	1 (1)	0	0
	リビドー減退	2 (<0.5)	1 (2)	1 (<0.5)	0	1 (1)	0	1 (1)
	多幸症	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	1 (1)	1 (1)	0
	インポテンス	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	1 (1)	0	0
	躁的反応	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
	無感情	1 (<0.5)	0	0	1 (1)	1 (1)	0	0
	神経症	0	0	0	0	2 (1)	0	0
	人格障害	0	0	0	0	1 (1)	0	0
	異常行動	0	0	0	0	1 (1)	0	0
皮膚・皮膚付属器障害	発疹	24 (4)	6 (9)	17 (3)	1 (1)	3 (2)	0	9 (8)
	多汗	19 (3)	1 (2)	16 (3)	2 (3)	26 (18)	0	2 (2)
	皮膚障害	7 (1)	1 (2)	6 (1)	0	2 (1)	0	0
	ざ瘡	6 (1)	1 (2)	5 (1)	0	1 (1)	1 (1)	0

器官別大分類／基本語		D9421-C				プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=145)	メサラジン 4 g (n=88)	プラセボ (n=107)
		合計 (n=651)	15 mg (n=64)	9 mg (n=520)	3 mg (n=67)			
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
	そう痒（症）	6 (1)	1 (2)	5 (1)	0	1 (1)	1 (1)	2 (2)
	湿疹	4 (1)	0	4 (1)	0	1 (1)	0	0
	皮膚乾燥	4 (1)	1 (2)	2 (<0.5)	1 (1)	3 (2)	1 (1)	1 (1)
	脱毛（症）	3 (<0.5)	0	3 (1)	0	1 (1)	1 (1)	0
	皮膚炎	3 (<0.5)	0	3 (1)	0	0	0	0
	せつ（腫）症	2 (<0.5)	0	2 (<0.5)	0	0	0	0
	紅斑性発疹	2 (<0.5)	0	2 (<0.5)	0	2 (1)	2 (2)	0
	皮膚感染	2 (<0.5)	0	2 (<0.5)	0	0	0	0
	蕁麻疹	2 (<0.5)	0	2 (<0.5)	0	0	0	1 (1)
	出血性皮膚潰瘍	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
	水疱性皮疹	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
	蜂巣炎	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
	湿疹増悪	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
	結節性紅斑	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
	毛包炎	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (1)
	爪の障害	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
	光線過敏性反応	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
	肛門周囲そう痒症	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
	発疹増悪	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
	斑状丘疹性皮疹	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
	皮膚色素脱失	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
	ｽﾃｨｰﾌﾞﾝｽ･ｼﾞｮﾝｿﾝ症候群	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
	疣贅	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
	乾癬	1 (<0.5)	1 (2)	0	0	0	0	0
	膿疱性皮疹	1 (<0.5)	0	0	1 (1)	1 (1)	0	0
	皮膚潰瘍形成	1 (<0.5)	0	0	1 (1)	1 (1)	0	0

器官別大分類／基本語		D9421-C				プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=145)	メサラジン 4 g (n=88)	プラセボ (n=107)
		合計 (n=651)	15 mg (n=64)	9 mg (n=520)	3 mg (n=67)			
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
	接触（性）皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (1)
	過角化	0	0	0	0	0	0	1 (1)
	異常色素沈着	0	0	0	0	0	1 (1)	0
	酒さ	0	0	0	0	0	0	1 (1)
	脂漏	0	0	0	0	0	0	1 (1)
	皮膚肥厚	0	0	0	0	1 (1)	0	0

器官別大分類／基本語		D9421-C				プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=145)	メサラジン 4 g (n=88)	プラセボ (n=107)
		合計 (n=651)	15 mg (n=64)	9 mg (n=520)	3 mg (n=67)			
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
筋・骨格系障害	関節痛	27 (4)	5 (8)	19 (4)	3 (4)	6 (4)	3 (3)	4 (4)
	筋痙攣	25 (4)	1 (2)	21 (4)	3 (4)	10 (7)	0	0
	筋（肉）痛	15 (2)	2 (3)	12 (2)	1 (1)	6 (4)	1 (1)	1 (1)
	関節障害	11 (2)	4 (6)	7 (1)	0	1 (1)	0	1 (1)
	関節炎悪化	4 (1)	0	4 (1)	0	0	0	0
	関節炎	2 (<0.5)	1 (2)	1 (<0.5)	0	0	2 (2)	1 (1)
	骨折	2 (<0.5)	1 (2)	0	1 (1)	0	0	3 (3)
	骨嚢胞	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
	病的骨折	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
	ミオパシー	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
	下肢硬直	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
	腱障害	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
	結合織炎	1 (<0.5)	0	0	1 (1)	0	0	0
	ガングリオン	1 (<0.5)	0	0	1 (1)	0	0	0
	骨壊死	1 (<0.5)	1 (2)	0	0	0	0	0
	脊椎関節症	0	0	0	0	0	1 (1)	0
泌尿器系障害	尿路感染	10 (2)	1 (2)	9 (2)	0	2 (1)	2 (2)	2 (2)
	腎結石	7 (1)	2 (3)	5 (1)	0	0	0	1 (1)
	排尿困難	7 (1)	1 (2)	3 (1)	3 (4)	1 (1)	0	0
	血尿	6 (1)	0	6 (1)	0	0	0	1 (1)
	排尿頻回	5 (1)	0	5 (1)	0	5 (3)	0	0
	膿尿	4 (1)	0	4 (1)	0	0	0	3 (3)
	夜間頻尿	4 (1)	1 (2)	3 (1)	0	0	1 (1)	0
	膀胱炎	4 (1)	0	2 (<0.5)	2 (3)	0	0	0
	排尿障害	4 (1)	2 (3)	2 (<0.5)	0	2 (1)	0	1 (1)
	多尿	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	2 (1)	0	0

器官別大分類／基本語		D9421-C				プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=145)	メサラジン 4 g (n=88)	プラセボ (n=107)
		合計 (n=651)	15 mg (n=64)	9 mg (n=520)	3 mg (n=67)			
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
	腎盂腎炎	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
	有痛性排尿困難	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
	尿道炎	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
	尿円柱	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
	尿異常	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
	腎臓痛	0	0	0	0	0	0	1 (1)
視覚障害	結膜炎	17 (3)	3 (5)	12 (2)	2 (3)	3 (2)	1 (1)	2 (2)
	視覚異常	13 (2)	1 (2)	12 (2)	0	1 (1)	0	0
	眼の異常	3 (<0.5)	0	3 (1)	0	1 (1)	0	0
	白内障	2 (<0.5)	0	2 (<0.5)	0	0	0	0
	眼痛	2 (<0.5)	0	2 (<0.5)	0	0	0	0
	流涙異常	2 (<0.5)	0	2 (<0.5)	0	0	0	0
	ぶどう膜炎	2 (<0.5)	0	2 (<0.5)	0	0	0	0
	調節異常	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
	眼症状	1 (<0.5)	0	0	1 (1)	0	0	0
女性生殖（器）障害	月経障害	8 (1)	1 (2)	7 (1)	0	2 (1)	0	0
	月経困難（症）	7 (1)	0	6 (1)	1 (1)	2 (1)	0	1 (1)
	膣部真菌感染	7 (1)	3 (5)	3 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)
	月経過多	4 (1)	2 (3)	2 (<0.5)	0	3 (2)	1 (1)	0
	月経中間期出血	3 (<0.5)	0	3 (1)	0	1 (1)	0	0
	無月経	2 (<0.5)	1 (2)	1 (<0.5)	0	1 (1)	0	0
	子宮内膜炎	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
	陰唇嚢胞	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
	白帯下	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
	卵巣嚢胞	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
	膣部不快感	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0

器官別大分類／基本語		D9421-C				プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=145)	メサラジン 4 g (n=88)	プラセボ (n=107)
		合計 (n=651)	15 mg (n=64)	9 mg (n=520)	3 mg (n=67)			
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
	膣出血	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
	膣炎	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
	女性乳房痛	1 (<0.5)	0	0	1 (1)	2 (1)	0	0
	予定外妊娠	1 (<0.5)	0	0	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0
抵抗機構障害	ウイルス感染	15 (2)	1 (2)	14 (3)	0	4 (3)	1 (1)	4 (4)
	モニリア症	5 (1)	0	5 (1)	0	1 (1)	0	0
	単純ヘルペス	4 (1)	2 (3)	2 (<0.5)	0	2 (1)	0	0
	感染	3 (<0.5)	0	3 (1)	0	2 (1)	0	1 (1)
	アフタ性口内炎	3 (<0.5)	0	3 (1)	0	0	0	1 (1)
	膿瘍	2 (<0.5)	0	2 (<0.5)	0	0	1 (1)	2 (2)
	帯状疱疹	2 (<0.5)	0	2 (<0.5)	0	0	0	0
	中耳炎	2 (<0.5)	0	2 (<0.5)	0	0	0	1 (1)
	治癒不良	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
	細菌感染	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
	真菌感染（症）	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
	乳様突起炎	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
	フレグモーネ（蜂巣炎, 蜂窩織炎）	0	0	0	0	1 (1)	0	0
代謝・栄養障害	低カリウム血症	10 (2)	0	10 (2)	0	3 (2)	1 (1)	0
	体重増加	6 (1)	2 (3)	3 (1)	1 (1)	2 (1)	0	0
	ALP 上昇	3 (<0.5)	0	3 (1)	0	0	0	3 (3)
	高血糖	2 (<0.5)	0	2 (<0.5)	0	3 (2)	3 (3)	0
	口渇	2 (<0.5)	0	2 (<0.5)	0	2 (1)	0	0
	低蛋白血症	2 (<0.5)	0	1 (<0.5)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0
	脱水（症）	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (1)
	低カルシウム血症	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0

器官別大分類／基本語		D9421-C				プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=145)	メサラジン 4 g (n=88)	プラセボ (n=107)
		合計 (n=651)	15 mg (n=64)	9 mg (n=520)	3 mg (n=67)			
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
	体重減少	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
	低血糖	0	0	0	0	0	1 (1)	0
	ビタミン欠乏	0	0	0	0	0	1 (1)	0
白血球・網内系障害	白血球増多（症）	8 (1)	0	7 (1)	1 (1)	1 (1)	2 (2)	0
	リンパ節症	4 (1)	2 (3)	2 (<0.5)	0	0	0	1 (1)
	好中球形態異常	3 (<0.5)	0	3 (1)	0	0	0	1 (1)
	白血球減少症	2 (<0.5)	0	2 (<0.5)	0	1 (1)	0	0
	好酸球増多（症）	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
	リンパ球減少（症）	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
赤血球障害	貧血	15 (2)	2 (3)	10 (2)	3 (4)	1 (1)	4 (5)	2 (2)
	低色素性貧血	2 (<0.5)	1 (2)	1 (<0.5)	0	0	0	0
	赤血球異常	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
心拍数・心リズム障害	心悸亢進	10 (2)	1 (2)	9 (2)	0	12 (8)	0	0
	頻脈	4 (1)	0	4 (1)	0	1 (1)	0	0
	房室ブロック	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
	期外収縮	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
	動悸増悪	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
心・血管障害（一般）	高血圧	8 (1)	0	8 (2)	0	2 (1)	1 (1)	1 (1)
	低血圧	4 (1)	0	4 (1)	0	0	0	1 (1)
	蒼白	2 (<0.5)	0	2 (<0.5)	0	0	0	1 (1)
	失神	2 (<0.5)	1 (2)	1 (<0.5)	0	0	1 (1)	0
血小板・出血凝血障害	紫斑（病）	7 (1)	0	7 (1)	0	1 (1)	0	2 (2)
	鼻出血	4 (1)	1 (2)	3 (1)	0	4 (3)	0	1 (1)
	血小板血症	3 (<0.5)	0	2 (<0.5)	1 (1)	0	1 (1)	1 (1)
	口内出血	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
	動脈塞栓症	0	0	0	0	1 (1)	0	0

器官別大分類／基本語		D9421-C				プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=145)	メサラジン 4 g (n=88)	プラセボ (n=107)
		合計 (n=651)	15 mg (n=64)	9 mg (n=520)	3 mg (n=67)			
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
聴覚・前庭障害	耳感染症	3 (<0.5)	0	3 (1)	0	0	0	0
	耳痛	3 (<0.5)	1 (2)	2 (<0.5)	0	0	0	0
	耳症状	2 (<0.5)	0	2 (<0.5)	0	0	0	0
	耳鳴	2 (<0.5)	0	1 (<0.5)	1 (1)	2 (1)	0	0
	難聴	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
	迷路障害	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
血管（心臓外）障害	潮紅	4 (1)	0	4 (1)	0	4 (3)	0	0
	血管拡張術	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
	静脈痛	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (1)
	下肢血栓性静脈炎	0	0	0	0	1 (1)	0	0
肝臓・胆管系障害	血清 GOT 上昇	3 (<0.5)	1 (2)	2 (<0.5)	0	1 (1)	0	3 (3)
	ビリルビン血症	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
	血清 GPT 上昇	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	1 (1)	1 (1)	4 (4)
	胆道痛	0	0	0	0	1 (1)	0	0
その他の特殊感覚障害	味覚倒錯	3 (<0.5)	1 (2)	2 (<0.5)	0	5 (3)	0	1 (1)
	味覚喪失	0	0	0	0	1 (1)	0	0
男性生殖（器）障害	前立腺障害	2 (<0.5)	1 (2)	1 (<0.5)	0	0	0	0
	精巣疾患	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	1 (1)	0	0
胎児障害	流産	0	0	0	0	1 (1)	0	0
適用部位障害	投与部位反応	0	0	0	0	1 (1)	0	0

2.7.4.7.1.3 D9421-C 合計群における発現頻度順に示した全有害事象の基本語別集計

表 7　　国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）における発現頻度順に示した全有害事象の基本語別集計（MedDRA 17.0）

例（%）

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)
鼻咽頭炎	6 (10.7)	10 (17.9)
嘔吐	3 (5.4)	0 (0.0)
頭痛	3 (5.4)	0 (0.0)
膀胱炎	2 (3.6)	0 (0.0)
発疹	2 (3.6)	0 (0.0)
貧血	2 (3.6)	0 (0.0)
クローン病	1 (1.8)	3 (5.4)
インフルエンザ	1 (1.8)	1 (1.8)
イレウス	1 (1.8)	1 (1.8)
便秘	1 (1.8)	0 (0.0)
齲歯	1 (1.8)	0 (0.0)
消化不良	1 (1.8)	0 (0.0)
下部消化管出血	1 (1.8)	0 (0.0)
悪心	1 (1.8)	0 (0.0)
腸壁気腫症	1 (1.8)	0 (0.0)
ざ瘡様皮膚炎	1 (1.8)	0 (0.0)
アトピー性皮膚炎	1 (1.8)	0 (0.0)
湿疹	1 (1.8)	0 (0.0)
緊張性頭痛	1 (1.8)	0 (0.0)
眼内異物	1 (1.8)	0 (0.0)
肉離れ	1 (1.8)	0 (0.0)
頚部損傷	1 (1.8)	0 (0.0)

例（%）

基本語	D9421-C 9 mg 群 （N=56）	メサラジン 3 g 群 （N=56）
肝機能検査異常	1 (1.8)	0 (0.0)
糖尿病	1 (1.8)	0 (0.0)
頻尿	1 (1.8)	0 (0.0)
不正子宮出血	1 (1.8)	0 (0.0)
咽頭炎	0 (0.0)	3 (5.4)
肛門膿瘍	0 (0.0)	1 (1.8)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (1.8)
腹部膨満	0 (0.0)	1 (1.8)
痔出血	0 (0.0)	1 (1.8)
口腔内潰瘍形成	0 (0.0)	1 (1.8)
耳下腺腫大	0 (0.0)	1 (1.8)
皮膚乾燥	0 (0.0)	1 (1.8)
寝汗	0 (0.0)	1 (1.8)
光線過敏性反応	0 (0.0)	1 (1.8)
そう痒症	0 (0.0)	1 (1.8)
振戦	0 (0.0)	1 (1.8)
靭帯捻挫	0 (0.0)	1 (1.8)
筋肉痛	0 (0.0)	1 (1.8)
腱痛	0 (0.0)	1 (1.8)

表 8　　国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）における発現頻度順に示した全有害事象の基本語別集計（MedDRA 10.1）

基本語	D9421-C 合計		D9421-C 15 mg		D9421-C 9 mg		プラセボ	
	n=51		n=25		n=26		n=26	
	n	%	n	%	n	%	n	%
全事象	33	64.7	14	56.0	19	73.1	10	38.5
貧血	5	9.8	1	4.0	4	15.4	0	0.0
クローン病	5	9.8	0	0.0	5	19.2	1	3.8
鼻咽頭炎	5	9.8	1	4.0	4	15.4	2	7.7
ざ瘡	4	7.8	3	12.0	1	3.8	0	0.0
咽喉頭疼痛	3	5.9	2	8.0	1	3.8	0	0.0
発疹	3	5.9	3	12.0	0	0.0	0	0.0
便秘	2	3.9	0	0.0	2	7.7	0	0.0
咳嗽	2	3.9	0	0.0	2	7.7	0	0.0
ｱﾗﾆﾝ・ｱﾐﾉﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ増加	1	2.0	1	4.0	0	0.0	1	3.8
肛門びらん	1	2.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0
関節痛	1	2.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0
背部痛	1	2.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0
血中アルブミン減少	1	2.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0
クッシング様	1	2.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0
湿疹	1	2.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0
擦過傷	1	2.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0
胃炎	1	2.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0
皮下出血	1	2.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0

基本語	D9421-C 合計		D9421-C 15 mg		D9421-C 9 mg		プラセボ	
	n=51		n=25		n=26		n=26	
	n	%	n	%	n	%	n	%
頭痛	1	2.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0
肝機能異常	1	2.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0
高血圧	1	2.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0
低カリウム血症	1	2.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0
低蛋白血症	1	2.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0
イレウス	1	2.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0
食欲亢進	1	2.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0
インフルエンザ	1	2.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0
鉄欠乏性貧血	1	2.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0
白血球増加症	1	2.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0
メレナ	1	2.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0
片頭痛	1	2.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0
悪心	1	2.0	1	4.0	0	0.0	2	7.7
末梢性浮腫	1	2.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0
咽頭炎	1	2.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0
総蛋白減少	1	2.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0
白血球数増加	1	2.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0
ｱｽﾊﾟﾗｷﾞﾝ酸ｱﾐﾉﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8
挫傷	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8
感染性小腸結腸炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8

基本語	D9421-C 合計		D9421-C 15 mg		D9421-C 9 mg		プラセボ	
	n=51		n=25		n=26		n=26	
	n	%	n	%	n	%	n	%
毛包炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8
手骨折	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8
肛門周囲膿瘍	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8
そう痒症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8
逆流性食道炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8
嘔吐	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	7.7

表 9　外国プラセボ／実薬対照二重盲検試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027 における発現頻度順に示した全有害事象の基本語別集計（アストラ有害事象用語集［AAED］）

基本語	D9421-C				プレドニゾロン 40 mg 用量漸減	メサラジン 4 g	プラセボ
	合計 (n=651)	15 mg (n=64)	9 mg (n=520)	3 mg (n=67)	(n=145)	(n=88)	(n=107)
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
発現例数	544 (84)	56 (88)	434 (83)	54 (81)	127 (88)	64 (73)	88 (82)
クッシング症候群	214 (33)	23 (36)	184 (35)	7 (10)	69 (48)	0	40 (37)
頭痛	136 (21)	16 (25)	107 (21)	13 (19)	31 (21)	11 (13)	19 (18)
呼吸器感染	78 (12)	9 (14)	55 (11)	14 (21)	20 (14)	5 (6)	7 (7)
嘔気	75 (12)	8 (13)	57 (11)	10 (15)	18 (12)	7 (8)	10 (9)
背（部）痛	52 (8)	11 (17)	36 (7)	5 (7)	17 (12)	5 (6)	10 (9)
消化不良	41 (6)	9 (14)	31 (6)	1 (1)	17 (12)	3 (3)	4 (4)
浮動性めまい	40 (6)	0	38 (7)	2 (3)	18 (12)	5 (6)	5 (5)
腹痛	39 (6)	1 (2)	32 (6)	6 (9)	6 (4)	10 (11)	18 (17)
鼓腸放屁	38 (6)	5 (8)	30 (6)	3 (4)	12 (8)	5 (6)	6 (6)
嘔吐	37 (6)	3 (5)	29 (6)	5 (7)	6 (4)	6 (7)	6 (6)
不眠（症）	34 (5)	8 (13)	20 (4)	6 (9)	16 (11)	0	3 (3)
疲労	33 (5)	4 (6)	25 (5)	4 (6)	11 (8)	0	8 (7)
疼痛	32 (5)	4 (6)	24 (5)	4 (6)	17 (12)	2 (2)	8 (7)
関節痛	27 (4)	5 (8)	19 (4)	3 (4)	6 (4)	3 (3)	4 (4)
咽頭炎	26 (4)	4 (6)	19 (4)	3 (4)	7 (5)	0	8 (7)
筋痙攣	25 (4)	1 (2)	21 (4)	3 (4)	10 (7)	0	0
発疹	24 (4)	6 (9)	17 (3)	1 (1)	3 (2)	0	9 (8)
発熱	20 (3)	0	20 (4)	0	4 (3)	2 (2)	6 (6)
メレナ	19 (3)	2 (3)	17 (3)	0	10 (7)	0	4 (4)
多汗	19 (3)	1 (2)	16 (3)	2 (3)	26 (18)	0	2 (2)
便秘	19 (3)	3 (5)	15 (3)	1 (1)	5 (3)	1 (1)	3 (3)
心窩部痛	18 (3)	3 (5)	14 (3)	1 (1)	6 (4)	1 (1)	0
インフルエンザ様疾患	17 (3)	0	17 (3)	0	1 (1)	3 (3)	2 (2)

基本語	D9421-C				プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=145)	メサラジン 4 g (n=88)	プラセボ (n=107)
	合計 (n=651)	15 mg (n=64)	9 mg (n=520)	3 mg (n=67)			
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
副鼻腔炎	17 (3)	1 (2)	16 (3)	0	1 (1)	1 (1)	4 (4)
結膜炎	17 (3)	3 (5)	12 (2)	2 (3)	3 (2)	1 (1)	2 (2)
下痢	16 (2)	1 (2)	13 (3)	2 (3)	1 (1)	2 (2)	3 (3)
ウイルス感染	15 (2)	1 (2)	14 (3)	0	4 (3)	1 (1)	4 (4)
食欲亢進	15 (2)	2 (3)	13 (3)	0	6 (4)	0	0
筋（肉）痛	15 (2)	2 (3)	12 (2)	1 (1)	6 (4)	1 (1)	1 (1)
貧血	15 (2)	2 (3)	10 (2)	3 (4)	1 (1)	4 (5)	2 (2)
不安	14 (2)	1 (2)	12 (2)	1 (1)	1 (1)	2 (2)	2 (2)
胃腸炎	13 (2)	1 (2)	12 (2)	0	2 (1)	0	2 (2)
視覚異常	13 (2)	1 (2)	12 (2)	0	1 (1)	0	0
腸管閉塞	13 (2)	1 (2)	11 (2)	1 (1)	1 (1)	5 (6)	1 (1)
神経過敏（症）	13 (2)	1 (2)	11 (2)	1 (1)	6 (4)	0	0
歯牙障害	13 (2)	0	11 (2)	2 (3)	2 (1)	2 (2)	0
事故による外傷	13 (2)	2 (3)	10 (2)	1 (1)	0	0	3 (3)
小腸炎	12 (2)	0	12 (2)	0	1 (1)	5 (6)	0
片頭痛	12 (2)	1 (2)	9 (2)	2 (3)	1 (1)	1 (1)	3 (3)
無力症	11 (2)	1 (2)	10 (2)	0	3 (2)	0	1 (1)
食欲不振	11 (2)	1 (2)	9 (2)	1 (1)	1 (1)	0	2 (2)
クローン病増悪	11 (2)	2 (3)	9 (2)	0	4 (3)	0	1 (1)
関節障害	11 (2)	4 (6)	7 (1)	0	1 (1)	0	1 (1)
感情不安定	11 (2)	3 (5)	7 (1)	1 (1)	4 (3)	1 (1)	3 (3)
末梢性浮腫	11 (2)	3 (5)	6 (1)	2 (3)	1 (1)	0	3 (3)
呼吸困難	10 (2)	0	10 (2)	0	3 (2)	0	0
低カリウム血症	10 (2)	0	10 (2)	0	3 (2)	1 (1)	0
心悸亢進	10 (2)	1 (2)	9 (2)	0	12 (8)	0	0
鼻炎	10 (2)	1 (2)	9 (2)	0	1 (1)	3 (3)	2 (2)
尿路感染	10 (2)	1 (2)	9 (2)	0	2 (1)	2 (2)	2 (2)

基本語	D9421-C				プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=145)	メサラジン 4 g (n=88)	プラセボ (n=107)
	合計 (n=651)	15 mg (n=64)	9 mg (n=520)	3 mg (n=67)			
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
胸痛	10 (2)	2 (3)	8 (2)	0	8 (6)	1 (1)	1 (1)
錯感覚	9 (1)	0	9 (2)	0	5 (3)	2 (2)	0
痔核	9 (1)	1 (2)	8 (2)	0	1 (1)	0	1 (1)
高血圧	8 (1)	0	8 (2)	0	2 (1)	1 (1)	1 (1)
白血球増多（症）	8 (1)	0	7 (1)	1 (1)	1 (1)	2 (2)	0
月経障害	8 (1)	1 (2)	7 (1)	0	2 (1)	0	0
傾眠	8 (1)	1 (2)	7 (1)	0	1 (1)	1 (1)	0
激越	8 (1)	1 (2)	6 (1)	1 (1)	5 (3)	0	0
悪寒	8 (1)	1 (2)	4 (1)	3 (4)	2 (1)	0	1 (1)
うつ病	7 (1)	0	7 (1)	0	6 (4)	3 (3)	1 (1)
紫斑（病）	7 (1)	0	7 (1)	0	1 (1)	0	2 (2)
振戦	7 (1)	0	7 (1)	0	4 (3)	0	0
月経困難（症）	7 (1)	0	6 (1)	1 (1)	2 (1)	0	1 (1)
皮膚障害	7 (1)	1 (2)	6 (1)	0	2 (1)	0	0
顔面浮腫	7 (1)	1 (2)	5 (1)	1 (1)	5 (3)	0	0
腎結石	7 (1)	2 (3)	5 (1)	0	0	0	1 (1)
咳嗽	7 (1)	3 (5)	3 (1)	1 (1)	4 (3)	0	3 (3)
排尿困難	7 (1)	1 (2)	3 (1)	3 (4)	1 (1)	0	0
膣部真菌感染	7 (1)	3 (5)	3 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)
血尿	6 (1)	0	6 (1)	0	0	0	1 (1)
直腸出血	6 (1)	0	6 (1)	0	1 (1)	1 (1)	3 (3)
回転性めまい	6 (1)	0	6 (1)	0	1 (1)	1 (1)	0
ざ瘡	6 (1)	1 (2)	5 (1)	0	1 (1)	1 (1)	0
気管支炎	6 (1)	0	5 (1)	1 (1)	1 (1)	0	0
そう痒（症）	6 (1)	1 (2)	5 (1)	0	1 (1)	1 (1)	2 (2)
肛門疾患	6 (1)	0	4 (1)	2 (3)	4 (3)	0	0
体重増加	6 (1)	2 (3)	3 (1)	1 (1)	2 (1)	0	0

基本語	D9421-C				プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=145)	メサラジン 4 g (n=88)	プラセボ (n=107)
	合計 (n=651)	15 mg (n=64)	9 mg (n=520)	3 mg (n=67)			
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
知覚減退	6 (1)	2 (3)	2 (<0.5)	2 (3)	2 (1)	0	1 (1)
腹部腫脹	5 (1)	0	5 (1)	0	3 (2)	0	2 (2)
副腎不全	5 (1)	0	5 (1)	0	0	0	1 (1)
消化管癒	5 (1)	0	5 (1)	0	2 (1)	0	0
ほてり	5 (1)	0	5 (1)	0	4 (3)	1 (1)	1 (1)
排尿頻回	5 (1)	0	5 (1)	0	5 (3)	0	0
モニリア症	5 (1)	0	5 (1)	0	1 (1)	0	0
口腔障害	5 (1)	1 (2)	4 (1)	0	2 (1)	0	1 (1)
二次性浮腫	5 (1)	0	4 (1)	1 (1)	1 (1)	0	0
咽頭障害	5 (1)	1 (2)	4 (1)	0	0	0	1 (1)
運動過多	5 (1)	2 (3)	3 (1)	0	0	0	0
関節炎悪化	4 (1)	0	4 (1)	0	0	0	0
湿疹	4 (1)	0	4 (1)	0	1 (1)	0	0
ESR 亢進	4 (1)	0	4 (1)	0	1 (1)	7 (8)	1 (1)
潮紅	4 (1)	0	4 (1)	0	4 (3)	0	0
低血圧	4 (1)	0	4 (1)	0	0	0	1 (1)
口内乾燥	4 (1)	0	4 (1)	0	7 (5)	0	1 (1)
膿尿	4 (1)	0	4 (1)	0	0	0	3 (3)
睡眠障害	4 (1)	0	4 (1)	0	5 (3)	0	0
頻脈	4 (1)	0	4 (1)	0	1 (1)	0	0
鼻出血	4 (1)	1 (2)	3 (1)	0	4 (3)	0	1 (1)
舌炎	4 (1)	0	3 (1)	1 (1)	1 (1)	0	0
夜間頻尿	4 (1)	1 (2)	3 (1)	0	0	1 (1)	0
舌浮腫	4 (1)	1 (2)	3 (1)	0	0	0	0
膀胱炎	4 (1)	0	2 (<0.5)	2 (3)	0	0	0
単純ヘルペス	4 (1)	2 (3)	2 (<0.5)	0	2 (1)	0	0
腹腔内膿瘍	4 (1)	1 (2)	2 (<0.5)	1 (1)	0	0	1 (1)

基本語	D9421-C				プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=145)	メサラジン 4 g (n=88)	プラセボ (n=107)
	合計 (n=651)	15 mg (n=64)	9 mg (n=520)	3 mg (n=67)			
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
リンパ節症	4 (1)	2 (3)	2 (<0.5)	0	0	0	1 (1)
月経過多	4 (1)	2 (3)	2 (<0.5)	0	3 (2)	1 (1)	0
排尿障害	4 (1)	2 (3)	2 (<0.5)	0	2 (1)	0	1 (1)
皮膚乾燥	4 (1)	1 (2)	2 (<0.5)	1 (1)	3 (2)	1 (1)	1 (1)
脱毛（症）	3 (<0.5)	0	3 (1)	0	1 (1)	1 (1)	0
CRP 増加	3 (<0.5)	0	3 (1)	0	0	6 (7)	0
錯乱	3 (<0.5)	0	3 (1)	0	0	0	0
皮膚炎	3 (<0.5)	0	3 (1)	0	0	0	0
耳感染症	3 (<0.5)	0	3 (1)	0	0	0	0
眼の異常	3 (<0.5)	0	3 (1)	0	1 (1)	0	0
感染	3 (<0.5)	0	3 (1)	0	2 (1)	0	1 (1)
月経中間期出血	3 (<0.5)	0	3 (1)	0	1 (1)	0	0
倦怠（感）	3 (<0.5)	0	3 (1)	0	1 (1)	1 (1)	0
好中球形態異常	3 (<0.5)	0	3 (1)	0	0	0	1 (1)
ALP 上昇	3 (<0.5)	0	3 (1)	0	0	0	3 (3)
アフタ性口内炎	3 (<0.5)	0	3 (1)	0	0	0	1 (1)
潰瘍性口内炎	3 (<0.5)	0	3 (1)	0	3 (2)	0	1 (1)
気管支痙攣	3 (<0.5)	1 (2)	2 (<0.5)	0	0	1 (1)	1 (1)
耳痛	3 (<0.5)	1 (2)	2 (<0.5)	0	0	0	0
喉頭炎	3 (<0.5)	0	2 (<0.5)	1 (1)	0	0	0
直腸障害	3 (<0.5)	0	2 (<0.5)	1 (1)	0	0	1 (1)
血清 GOT 上昇	3 (<0.5)	1 (2)	2 (<0.5)	0	1 (1)	0	3 (3)
味覚倒錯	3 (<0.5)	1 (2)	2 (<0.5)	0	5 (3)	0	1 (1)
血小板血症	3 (<0.5)	0	2 (<0.5)	1 (1)	0	1 (1)	1 (1)
胸骨下痛	3 (<0.5)	2 (3)	1 (<0.5)	0	0	0	0
健忘（症）	3 (<0.5)	2 (3)	0	1 (1)	1 (1)	0	0
腹部腫瘤	2 (<0.5)	0	2 (<0.5)	0	0	0	1 (1)

基本語	D9421-C				プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=145)	メサラジン 4 g (n=88)	プラセボ (n=107)
	合計 (n=651)	15 mg (n=64)	9 mg (n=520)	3 mg (n=67)			
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
膿瘍	2 (<0.5)	0	2 (<0.5)	0	0	1 (1)	2 (2)
攻撃的反応	2 (<0.5)	0	2 (<0.5)	0	0	0	0
白内障	2 (<0.5)	0	2 (<0.5)	0	0	0	0
集中力障害	2 (<0.5)	0	2 (<0.5)	0	1 (1)	0	0
耳症状	2 (<0.5)	0	2 (<0.5)	0	0	0	0
おくび	2 (<0.5)	0	2 (<0.5)	0	1 (1)	0	0
眼痛	2 (<0.5)	0	2 (<0.5)	0	0	0	0
熱感	2 (<0.5)	0	2 (<0.5)	0	0	0	0
せつ（腫）症	2 (<0.5)	0	2 (<0.5)	0	0	0	0
胃食道逆流	2 (<0.5)	0	2 (<0.5)	0	1 (1)	1 (1)	0
歯肉（齦）炎	2 (<0.5)	0	2 (<0.5)	0	0	0	0
帯状疱疹	2 (<0.5)	0	2 (<0.5)	0	0	0	0
高血糖	2 (<0.5)	0	2 (<0.5)	0	3 (2)	3 (3)	0
イレウス	2 (<0.5)	0	2 (<0.5)	0	5 (3)	1 (1)	1 (1)
過敏性大腸	2 (<0.5)	0	2 (<0.5)	0	0	0	0
流涙異常	2 (<0.5)	0	2 (<0.5)	0	0	0	0
白血球減少症	2 (<0.5)	0	2 (<0.5)	0	1 (1)	0	0
嘔気（増悪）	2 (<0.5)	0	2 (<0.5)	0	0	0	0
浮腫	2 (<0.5)	0	2 (<0.5)	0	3 (2)	0	0
中耳炎	2 (<0.5)	0	2 (<0.5)	0	0	0	1 (1)
蒼白	2 (<0.5)	0	2 (<0.5)	0	0	0	1 (1)
魔夢	2 (<0.5)	0	2 (<0.5)	0	1 (1)	0	0
肺炎	2 (<0.5)	0	2 (<0.5)	0	0	0	0
紅斑性発疹	2 (<0.5)	0	2 (<0.5)	0	2 (1)	2 (2)	0
皮膚感染	2 (<0.5)	0	2 (<0.5)	0	0	0	0
頻便	2 (<0.5)	0	2 (<0.5)	0	0	0	0
しぶり（腹）	2 (<0.5)	0	2 (<0.5)	0	2 (1)	0	0

基本語	D9421-C				プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=145)	メサラジン 4 g (n=88)	プラセボ (n=107)
	合計 (n=651)	15 mg (n=64)	9 mg (n=520)	3 mg (n=67)			
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
口渇	2 (<0.5)	0	2 (<0.5)	0	2 (1)	0	0
蕁麻疹	2 (<0.5)	0	2 (<0.5)	0	0	0	1 (1)
ぶどう膜炎	2 (<0.5)	0	2 (<0.5)	0	0	0	0
無月経	2 (<0.5)	1 (2)	1 (<0.5)	0	1 (1)	0	0
低色素性貧血	2 (<0.5)	1 (2)	1 (<0.5)	0	0	0	0
関節炎	2 (<0.5)	1 (2)	1 (<0.5)	0	0	2 (2)	1 (1)
低蛋白血症	2 (<0.5)	0	1 (<0.5)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0
リビドー減退	2 (<0.5)	1 (2)	1 (<0.5)	0	1 (1)	0	1 (1)
前立腺障害	2 (<0.5)	1 (2)	1 (<0.5)	0	0	0	0
失神	2 (<0.5)	1 (2)	1 (<0.5)	0	0	1 (1)	0
耳鳴	2 (<0.5)	0	1 (<0.5)	1 (1)	2 (1)	0	0
舌変色	2 (<0.5)	1 (2)	1 (<0.5)	0	0	0	0
骨折	2 (<0.5)	1 (2)	0	1 (1)	0	0	3 (3)
調節異常	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
詳細不明の有害事象	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
処置に伴う有害事象	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
アレルギー反応	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
アレルギー	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (1)
房室ブロック	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
ビリルビン血症	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
出血性皮膚潰瘍	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
骨嚢胞	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
水疱性皮疹	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
蜂巣炎	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
冷汗	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
協調異常	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
難聴	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0

基本語	D9421-C				プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=145)	メサラジン 4 g (n=88)	プラセボ (n=107)
	合計 (n=651)	15 mg (n=64)	9 mg (n=520)	3 mg (n=67)			
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
脱水（症）	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (1)
音声障害	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	1 (1)	0	0
湿疹増悪	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
子宮内膜炎	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
好酸球増多（症）	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
結節性紅斑	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
赤血球異常	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
多幸症	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	1 (1)	1 (1)	0
期外収縮	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
便異常	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
毛包炎	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (1)
病的骨折	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
胃炎	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	1 (1)	0	0
グルココルチコイド上昇	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	2 (2)
喀血	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
口臭	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
花粉症	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	1 (1)	0
治癒不良	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
過換気	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
低カルシウム血症	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
インポテンス	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	1 (1)	0	0
細菌感染	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
真菌感染（症）	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
昆虫咬傷/引っかき傷	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
腸管穿孔	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	1 (1)	0	0
陰唇嚢胞	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
迷路障害	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0

基本語	D9421-C				プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=145)	メサラジン 4 g (n=88)	プラセボ (n=107)
	合計 (n=651)	15 mg (n=64)	9 mg (n=520)	3 mg (n=67)			
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
白帯下	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
リンパ球減少（症）	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
躁的反応	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
乳様突起炎	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
ミオパシー	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
爪の障害	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
全身浮腫	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
下腿浮腫	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	1 (1)	0	0
口内出血	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
卵巣嚢胞	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
動悸増悪	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
不全麻痺	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	1 (1)	0	1 (1)
光線過敏性反応	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
体力低下	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
多尿	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	2 (1)	0	0
月経前障害	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
肛門周囲痛	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
肛門周囲そう痒症	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
肺うっ血	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (1)
腎盂腎炎	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
発疹増悪	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
斑状丘疹性皮疹	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
血清 GPT 上昇	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	1 (1)	1 (1)	4 (4)
皮膚色素脱失	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
脂肪便	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
スティーブンス・ジョンソン症候群	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
下肢硬直	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0

基本語	D9421-C				プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=145)	メサラジン 4 g (n=88)	プラセボ (n=107)
	合計 (n=651)	15 mg (n=64)	9 mg (n=520)	3 mg (n=67)			
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
有痛性排尿困難	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
腱障害	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
精巣疾患	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	1 (1)	0	0
気管炎	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
尿道炎	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
尿円柱	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
尿異常	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
膣部不快感	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
膣出血	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
膣炎	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
血管拡張術	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
静脈痛	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (1)
疣贅	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
体重減少	1 (<0.5)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0
無感情	1 (<0.5)	0	0	1 (1)	1 (1)	0	0
女性乳房痛	1 (<0.5)	0	0	1 (1)	2 (1)	0	0
痙攣	1 (<0.5)	1 (2)	0	0	0	0	0
下肢不快感	1 (<0.5)	0	0	1 (1)	1 (1)	0	0
眼症状	1 (<0.5)	0	0	1 (1)	0	0	0
結合織炎	1 (<0.5)	0	0	1 (1)	0	0	0
ガングリオン	1 (<0.5)	0	0	1 (1)	0	0	0
胃潰瘍	1 (<0.5)	1 (2)	0	0	0	0	1 (1)
熱射病	1 (<0.5)	1 (2)	0	0	0	0	0
過敏症反応	1 (<0.5)	0	0	1 (1)	0	0	0
緊張亢進	1 (<0.5)	1 (2)	0	0	2 (1)	0	0
甲状腺機能低下（症）	1 (<0.5)	0	0	1 (1)	0	0	0
骨壊死	1 (<0.5)	1 (2)	0	0	0	0	0

基本語	D9421-C				プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=145)	メサラジン 4 g (n=88)	プラセボ (n=107)
	合計 (n=651)	15 mg (n=64)	9 mg (n=520)	3 mg (n=67)			
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
大葉性肺炎	1 (<0.5)	1 (2)	0	0	0	0	0
術後合併症	1 (<0.5)	1 (2)	0	0	0	0	0
予定外妊娠	1 (<0.5)	0	0	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0
乾癬	1 (<0.5)	1 (2)	0	0	0	0	0
膿疱性皮疹	1 (<0.5)	0	0	1 (1)	1 (1)	0	0
呼吸抑制	1 (<0.5)	0	0	1 (1)	0	0	0
皮膚潰瘍形成	1 (<0.5)	0	0	1 (1)	1 (1)	0	0
流産	0	0	0	0	1 (1)	0	0
投与部位反応	0	0	0	0	1 (1)	0	0
運動失調	0	0	0	0	1 (1)	0	0
胆道痛	0	0	0	0	1 (1)	0	0
異常号泣	0	0	0	0	2 (1)	0	0
接触（性）皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (1)
血性下痢	0	0	0	0	0	0	1 (1)
腕不快感	0	0	0	0	1 (1)	0	0
動脈塞栓症	0	0	0	0	1 (1)	0	0
変色便	0	0	0	0	1 (1)	0	0
過角化	0	0	0	0	0	0	1 (1)
超高熱	0	0	0	0	1 (1)	0	0
低血糖	0	0	0	0	0	1 (1)	0
神経症	0	0	0	0	2 (1)	0	0
眼窩周囲浮腫	0	0	0	0	1 (1)	0	0
食道炎	0	0	0	0	2 (1)	0	0
後弓反張	0	0	0	0	1 (1)	0	0
人格障害	0	0	0	0	1 (1)	0	0
フレグモーネ（蜂巣炎，蜂窩織炎）	0	0	0	0	1 (1)	0	0
異常色素沈着	0	0	0	0	0	1 (1)	0

基本語	D9421-C				プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=145)	メサラジン 4 g (n=88)	プラセボ (n=107)
	合計 (n=651)	15 mg (n=64)	9 mg (n=520)	3 mg (n=67)			
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
腎臓痛	0	0	0	0	0	0	1 (1)
酒さ	0	0	0	0	0	0	1 (1)
唾液増加	0	0	0	0	0	1 (1)	0
脂漏	0	0	0	0	0	0	1 (1)
皮膚肥厚	0	0	0	0	1 (1)	0	0
脊椎関節症	0	0	0	0	0	1 (1)	0
口内炎	0	0	0	0	1 (1)	0	0
昏迷	0	0	0	0	0	1 (1)	0
味覚喪失	0	0	0	0	1 (1)	0	0
下肢血栓性静脈炎	0	0	0	0	1 (1)	0	0
舌疾患	0	0	0	0	1 (1)	0	0
攣縮	0	0	0	0	2 (1)	0	0
異常行動	0	0	0	0	1 (1)	0	0
ビタミン欠乏	0	0	0	0	0	1 (1)	0

2.7.4.7.1.4 全有害事象の発現時期別集計（最初の発現時期が「投与後 14 日以内」又は「投与後 14 日超」で分類）

表 10　国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）における全有害事象の発現時期別集計
（最初の発現時期が「投与後 14 日以内」又は「投与後 14 日超」で分類、MedDRA 17.0）

器官別大分類／基本語	D9421-C 9 mg 群（56 例）		メサラジン 3 g 群（56 例）	
	投与 14 日目以内	投与 14 日目超	投与 14 日目以内	投与 14 日目超
有害事象発現例	6 (10.7)	20 (35.7)	8 (14.3)	17 (30.4)
感染症および寄生虫症	**2 (3.6)**	**6 (10.7)**	**7 (12.5)**	**8 (14.3)**
鼻咽頭炎	2 (3.6)	4 (7.1)	4 (7.1)	6 (10.7)
咽頭炎	0	0	1 (1.8)	2 (3.6)
膀胱炎	0	2 (3.6)	0	0
インフルエンザ	0	1 (1.8)	0	1 (1.8)
肛門膿瘍	0	0	1 (1.8)	0
胃腸炎	0	0	1 (1.8)	0
胃腸障害	**3 (5.4)**	**6 (10.7)**	**0**	**7 (12.5)**
クローン病	0	1 (1.8)	0	3 (5.4)
嘔吐	1 (1.8)	2 (3.6)	0	0
イレウス	0	1 (1.8)	0	1 (1.8)
腹部膨満	0	0	0	1 (1.8)
便秘	0	1 (1.8)	0	0

器官別大分類／基本語	D9421-C 9 mg 群（56 例）		メサラジン 3 g 群（56 例）	
	投与 14 日目以内	投与 14 日目超	投与 14 日目以内	投与 14 日目超
齲歯	0	1 (1.8)	0	0
消化不良	1 (1.8)	0	0	0
痔出血	0	0	0	1 (1.8)
下部消化管出血	0	1 (1.8)	0	0
口腔内潰瘍形成	0	0	0	1 (1.8)
悪心	1 (1.8)	0	0	0
耳下腺腫大	0	0	0	1 (1.8)
腸壁気腫症	0	1 (1.8)	0	0
皮膚および皮下組織障害	**0**	**5 (8.9)**	**1 (1.8)**	**3 (5.4)**
発疹	0	2 (3.6)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	0	1 (1.8)	0	0
アトピー性皮膚炎	0	1 (1.8)	0	0
皮膚乾燥	0	0	0	1 (1.8)
湿疹	0	1 (1.8)	0	0
寝汗	0	0	0	1 (1.8)
光線過敏性反応	0	0	1 (1.8)	0
そう痒症	0	0	0	1 (1.8)
神経系障害	**2 (3.6)**	**2 (3.6)**	**1 (1.8)**	**0**
頭痛	1 (1.8)	2 (3.6)	0	0
緊張性頭痛	1 (1.8)	0	0	0

器官別大分類／基本語	D9421-C 9 mg 群（56 例）		メサラジン 3 g 群（56 例）	
	投与 14 日目以内	投与 14 日目超	投与 14 日目以内	投与 14 日目超
振戦	0	0	1 (1.8)	0
傷害、中毒および処置合併症	**0**	**3 (5.4)**	**0**	**1 (1.8)**
眼内異物	0	1 (1.8)	0	0
靭帯捻挫	0	0	0	1 (1.8)
肉離れ	0	1 (1.8)	0	0
頚部損傷	0	1 (1.8)	0	0
血液およびリンパ系障害	**0**	**2 (3.6)**	**0**	**0**
貧血	0	2 (3.6)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	**0**	**0**	**0**	**2 (3.6)**
筋肉痛	0	0	0	1 (1.8)
腱痛	0	0	0	1 (1.8)
臨床検査	**0**	**1 (1.8)**	**0**	**0**
肝機能検査異常	0	1 (1.8)	0	0
代謝および栄養障害	**0**	**1 (1.8)**	**0**	**0**
糖尿病	0	1 (1.8)	0	0
腎および尿路障害	**1 (1.8)**	**0**	**0**	**0**
頻尿	1 (1.8)	0	0	0
生殖系および乳房障害	**0**	**1 (1.8)**	**0**	**0**
不正子宮出血	0	1 (1.8)	0	0

表 11　　国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）における全有害事象の発現時期別集計
（最初の発現時期が「投与後 14 日以内」又は「投与後 14 日超」で分類、MedDRA 10.1）

器官別大分類／基本語		D9421-C 合計 (n=51)				D9421-C 15 mg (n=25)				D9421-C 9 mg (n=26)				プラセボ (n=26)			
		<= 14		> 14		<= 14		> 14		<= 14		> 14		<= 14		> 14	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
発現例数	全事象	8	15.7	25	49.0	4	16.0	10	40.0	4	15.4	15	57.7	4	15.4	6	23.1
胃腸障害	全事象	4	7.8	7	13.7	1	4.0	0	0.0	3	11.5	7	26.9	2	7.7	3	11.5
	クローン病	0	0.0	5	9.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	5	19.2	0	0.0	1	3.8
	便秘	1	2.0	1	2.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8	1	3.8	0	0.0	0	0.0
	肛門びらん	1	2.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	胃炎	1	2.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	イレウス	0	0.0	1	2.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0
	メレナ	0	0.0	1	2.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0
	悪心	1	2.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8	1	3.8
	逆流性食道炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8
	嘔吐	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8	1	3.8
皮膚および皮下組織障害	全事象	1	2.0	7	13.7	1	4.0	5	20.0	0	0.0	2	7.7	1	3.8	0	0.0
	ざ瘡	1	2.0	3	5.9	1	4.0	2	8.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0
	発疹	1	2.0	2	3.9	1	4.0	2	8.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	湿疹	0	0.0	1	2.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0
	皮下出血	0	0.0	1	2.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

器官別大分類／基本語		D9421-C 合計 (n=51)				D9421-C 15 mg (n=25)				D9421-C 9 mg (n=26)				プラセボ (n=26)			
		<= 14		> 14		<= 14		> 14		<= 14		> 14		<= 14		> 14	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	そう痒症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0
血液およびリンパ系障害	全事象	0	0.0	7	13.7	0	0.0	2	8.0	0	0.0	5	19.2	0	0.0	0	0.0
	貧血	0	0.0	5	9.8	0	0.0	1	4.0	0	0.0	4	15.4	0	0.0	0	0.0
	鉄欠乏性貧血	0	0.0	1	2.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0
	白血球増加症	0	0.0	1	2.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
感染症および寄生虫症	全事象	1	2.0	5	9.8	0	0.0	2	8.0	1	3.8	3	11.5	0	0.0	4	15.4
	鼻咽頭炎	1	2.0	4	7.8	0	0.0	1	4.0	1	3.8	3	11.5	0	0.0	2	7.7
	インフルエンザ	0	0.0	1	2.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	咽頭炎	0	0.0	1	2.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0
	感染性小腸結腸炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8
	毛包炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8
	肛門周囲膿瘍	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全事象	1	2.0	4	7.8	1	4.0	1	4.0	0	0.0	3	11.5	0	0.0	0	0.0
	咽喉頭疼痛	1	2.0	2	3.9	1	4.0	1	4.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0
	咳嗽	0	0.0	2	3.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	7.7	0	0.0	0	0.0
臨床検査	全事象	0	0.0	3	5.9	0	0.0	2	8.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0	1	3.8
	ｱﾗﾆﾝ・ｱﾐﾉﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ増加	0	0.0	1	2.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8
	血中アルブミン減少	0	0.0	1	2.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0
	総蛋白減少	0	0.0	1	2.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0

器官別大分類／基本語		D9421-C 合計 (n=51)				D9421-C 15 mg (n=25)				D9421-C 9 mg (n=26)				プラセボ (n=26)			
		<= 14		> 14		<= 14		> 14		<= 14		> 14		<= 14		> 14	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	白血球数増加	0	0.0	1	2.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	ｱｽﾊﾟﾗｷﾞﾝ酸ｱﾐﾉﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8
代謝および栄養障害	全事象	0	0.0	3	5.9	0	0.0	2	8.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0
	低カリウム血症	0	0.0	1	2.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	低蛋白血症	0	0.0	1	2.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	食欲亢進	0	0.0	1	2.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	全事象	1	2.0	1	2.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0
	関節痛	0	0.0	1	2.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0
	背部痛	1	2.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
神経系障害	全事象	1	2.0	1	2.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8	1	3.8	0	0.0	0	0.0
	頭痛	1	2.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	片頭痛	0	0.0	1	2.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0
内分泌障害	全事象	1	2.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	クッシング様	1	2.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
全身障害および投与局所様態	全事象	1	2.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	末梢性浮腫	1	2.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
肝胆道系障害	全事象	0	0.0	1	2.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0
	肝機能異常	0	0.0	1	2.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0

器官別大分類／基本語		D9421-C 合計 (n=51)				D9421-C 15 mg (n=25)				D9421-C 9 mg (n=26)				プラセボ (n=26)			
		<= 14		> 14		<= 14		> 14		<= 14		> 14		<= 14		> 14	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
傷害、中毒および処置合併症	全事象	1	2.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8	1	3.8
	擦過傷	1	2.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	挫傷	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0
	手骨折	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8
血管障害	全事象	0	0.0	1	2.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	高血圧	0	0.0	1	2.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

表 12　外国プラセボ／実薬対照二重盲検試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027 における全有害事象の発現時期別集計（最初の発現時期が「投与後 14 日以内」又は「投与後 14 日超」で分類、アストラ有害事象用語集［AAED］）

		D9421-C								プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=145)		メサラジン 4 g (n=88)		プラセボ (n=107)	
		合計 (n=651)		15 mg (n=64)		9 mg (n=520)		3 mg (n=67)							
発現時期（日）		<=14	>14	<=14	>14	<=14	>14	<=14	>14	<=14	>14	<=14	>14	<=14	>14
器官別大分類／基本語名		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
発現例数		343 (53)	469 (72)	35 (55)	45 (70)	268 (52)	386 (74)	40 (60)	38 (57)	98 (68)	112 (77)	39 (44)	49 (56)	57 (53)	72 (67)
消化管障害	嘔気	36 (6)	39 (6)	3 (5)	5 (8)	28 (5)	29 (6)	5 (7)	5 (7)	12 (8)	6 (4)	4 (5)	3 (3)	6 (6)	4 (4)
	消化不良	22 (3)	19 (3)	5 (8)	4 (6)	17 (3)	14 (3)	0	1 (1)	11 (8)	6 (4)	2 (2)	1 (1)	0	4 (4)
	鼓腸放屁	21 (3)	17 (3)	3 (5)	2 (3)	16 (3)	14 (3)	2 (3)	1 (1)	8 (6)	4 (3)	2 (2)	3 (3)	1 (1)	5 (5)
	嘔吐	14 (2)	23 (4)	0	3 (5)	11 (2)	18 (3)	3 (4)	2 (3)	5 (3)	1 (1)	1 (1)	5 (6)	3 (3)	3 (3)
	腹痛	12 (2)	27 (4)	0	1 (2)	9 (2)	23 (4)	3 (4)	3 (4)	3 (2)	3 (2)	3 (3)	7 (8)	6 (6)	12 (11)
	便秘	10 (2)	9 (1)	1 (2)	2 (3)	8 (2)	7 (1)	1 (1)	0	2 (1)	3 (2)	0	1 (1)	1 (1)	2 (2)
	心窩部痛	8 (1)	10 (2)	2 (3)	1 (2)	6 (1)	8 (2)	0	1 (1)	3 (2)	3 (2)	0	1 (1)	0	0
	下痢	5 (1)	11 (2)	1 (2)	0	3 (1)	10 (2)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0	0	2 (2)	0	3 (3)
	口内乾燥	4 (1)	0	0	0	4 (1)	0	0	0	6 (4)	1 (1)	0	0	1 (1)	0
	メレナ	3 (<0.5)	16 (2)	0	2 (3)	3 (1)	14 (3)	0	0	2 (1)	8 (6)	0	0	3 (3)	1 (1)
	腸管閉塞	3 (<0.5)	10 (2)	1 (2)	0	1 (<0.5)	10 (2)	1 (1)	0	0	1 (1)	0	5 (6)	0	1 (1)
	小腸炎	3 (<0.5)	8 (1)	0	0	3 (1)	8 (2)	0	0	0	1 (1)	0	5 (6)	0	0
	痔核	3 (<0.5)	6 (1)	0	1 (2)	3 (1)	5 (1)	0	0	0	1 (1)	0	0	1 (1)	0
	胃腸炎	2 (<0.5)	11 (2)	0	1 (2)	2 (<0.5)	10 (2)	0	0	0	2 (1)	0	0	1 (1)	1 (1)
	ｸﾛｰﾝ病増悪	2 (<0.5)	9 (1)	1 (2)	1 (2)	1 (<0.5)	8 (2)	0	0	0	4 (3)	0	0	0	1 (1)
	おくび	2 (<0.5)	0	0	0	2 (<0.5)	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0
	嘔気(増悪)	2 (<0.5)	0	0	0	2 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	歯牙障害	1 (<0.5)	12 (2)	0	0	1 (<0.5)	10 (2)	0	2 (3)	0	2 (1)	0	2 (2)	0	0
	消化管瘻	1 (<0.5)	4 (1)	0	0	1 (<0.5)	4 (1)	0	0	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0
	口腔障害	1 (<0.5)	4 (1)	1 (2)	0	0	4 (1)	0	0	2 (1)	0	0	0	0	1 (1)
	咽頭障害	1 (<0.5)	4 (1)	1 (2)	0	0	4 (1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)
	腹腔内膿瘍	1 (<0.5)	3 (<0.5)	1 (2)	0	0	2 (<0.5)	0	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (1)

		D9421-C								プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=145)		メサラジン 4 g (n=88)		プラセボ (n=107)	
		合計 (n=651)		15 mg (n=64)		9 mg (n=520)		3 mg (n=67)							
発現時期（日）		<=14	>14	<=14	>14	<=14	>14	<=14	>14	<=14	>14	<=14	>14	<=14	>14
器官別大分類／基本語名		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
	胃食道逆流	1 (<0.5)	1 (<0.5)	0	0	1 (<0.5)	1 (<0.5)	0	0	0	1 (1)	1 (1)	0	0	0
	歯肉(齦)炎	1 (<0.5)	1 (<0.5)	0	0	1 (<0.5)	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	過敏性大腸	1 (<0.5)	1 (<0.5)	0	0	1 (<0.5)	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	頻便	1 (<0.5)	1 (<0.5)	0	0	1 (<0.5)	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	舌変色	1 (<0.5)	1 (<0.5)	1 (2)	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	便異常	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	胃炎	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0
	肛門疾患	0	6 (1)	0	0	0	4 (1)	0	2 (3)	1 (1)	3 (2)	0	0	0	0
	直腸出血	0	6 (1)	0	0	0	6 (1)	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)	0	3 (3)
	舌炎	0	4 (1)	0	0	0	3 (1)	0	1 (1)	0	1 (1)	0	0	0	0
	舌浮腫	0	4 (1)	0	1 (2)	0	3 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0
	直腸障害	0	3 (<0.5)	0	0	0	2 (<0.5)	0	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (1)
	潰瘍性口内炎	0	3 (<0.5)	0	0	0	3 (1)	0	0	1 (1)	2 (1)	0	0	1 (1)	0
	腹部腫瘤	0	2 (<0.5)	0	0	0	2 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)
	イレウス	0	2 (<0.5)	0	0	0	2 (<0.5)	0	0	0	5 (3)	1 (1)	0	1 (1)	0
	しぶり(腹)	0	2 (<0.5)	0	0	0	2 (<0.5)	0	0	0	2 (1)	0	0	0	0
	胃潰瘍	0	1 (<0.5)	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)
	腸管穿孔	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0
	肛門周囲痛	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	脂肪便	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	血性下痢	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)
	変色便	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0
	食道炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0
	唾液増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0
	口内炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0

		D9421-C								プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=145)		メサラジン 4 g (n=88)		プラセボ (n=107)	
		合計 (n=651)		15 mg (n=64)		9 mg (n=520)		3 mg (n=67)							
発現時期（日）		<=14	>14	<=14	>14	<=14	>14	<=14	>14	<=14	>14	<=14	>14	<=14	>14
器官別大分類／基本語名		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
	舌疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0
中枢・末梢神経系障害	頭痛	69 (11)	67 (10)	6 (9)	10 (16)	56 (11)	51 (10)	7 (10)	6 (9)	21 (14)	10 (7)	9 (10)	2 (2)	14 (13)	5 (5)
	浮動性めまい	19 (3)	21 (3)	0	0	18 (3)	20 (4)	1 (1)	1 (1)	10 (7)	8 (6)	5 (6)	0	3 (3)	2 (2)
	片頭痛	8 (1)	4 (1)	1 (2)	0	5 (1)	4 (1)	2 (3)	0	0	1 (1)	1 (1)	0	2 (2)	1 (1)
	振戦	3 (<0.5)	4 (1)	0	0	3 (1)	4 (1)	0	0	1 (1)	3 (2)	0	0	0	0
	錯感覚	2 (<0.5)	7 (1)	0	0	2 (<0.5)	7 (1)	0	0	2 (1)	3 (2)	1 (1)	1 (1)	0	0
	知覚減退	2 (<0.5)	4 (1)	1 (2)	1 (2)	1 (<0.5)	1 (<0.5)	0	2 (3)	1 (1)	1 (1)	0	0	0	1 (1)
	回転性めまい	2 (<0.5)	4 (1)	0	0	2 (<0.5)	4 (1)	0	0	1 (1)	0	0	1 (1)	0	0
	運動過多	1 (<0.5)	4 (1)	0	2 (3)	1 (<0.5)	2 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	緊張亢進	1 (<0.5)	0	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0
	痙攣	0	1 (<0.5)	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	協調異常	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	音声障害	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0
	不全麻痺	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
	運動失調	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0
	後弓反張	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0
	昏迷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0
	攣縮	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0
一般的全身障害	背(部)痛	21 (3)	31 (5)	6 (9)	5 (8)	13 (3)	23 (4)	2 (3)	3 (4)	9 (6)	8 (6)	3 (3)	2 (2)	5 (5)	5 (5)
	疲労	19 (3)	14 (2)	1 (2)	3 (5)	14 (3)	11 (2)	4 (6)	0	6 (4)	5 (3)	0	0	2 (2)	6 (6)
	発熱	6 (1)	14 (2)	0	0	6 (1)	14 (3)	0	0	0	4 (3)	2 (2)	0	3 (3)	3 (3)
	疼痛	5 (1)	26 (4)	0	4 (6)	4 (1)	19 (4)	1 (1)	3 (4)	6 (4)	11 (8)	1 (1)	1 (1)	4 (4)	4 (4)
	ｲﾝﾌﾙｴﾝｻﾞ様疾患	4 (1)	13 (2)	0	0	4 (1)	13 (3)	0	0	1 (1)	0	2 (2)	1 (1)	0	2 (2)

		D9421-C								プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=145)		メサラジン 4 g (n=88)		プラセボ (n=107)	
		合計 (n=651)		15 mg (n=64)		9 mg (n=520)		3 mg (n=67)							
発現時期（日）		<=14	>14	<=14	>14	<=14	>14	<=14	>14	<=14	>14	<=14	>14	<=14	>14
器官別大分類／基本語名		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
	事故による外傷	3 (<0.5)	10 (2)	1 (2)	1 (2)	2 (<0.5)	8 (2)	0	1 (1)	0	0	0	0	2 (2)	1 (1)
	無力症	3 (<0.5)	8 (1)	0	1 (2)	3 (1)	7 (1)	0	0	2 (1)	1 (1)	0	0	0	1 (1)
	顔面浮腫	3 (<0.5)	4 (1)	1 (2)	0	1 (<0.5)	4 (1)	1 (1)	0	1 (1)	4 (3)	0	0	0	0
	二次性浮腫	3 (<0.5)	2 (<0.5)	0	0	3 (1)	1 (<0.5)	0	1 (1)	0	1 (1)	0	0	0	0
	末梢性浮腫	2 (<0.5)	9 (1)	1 (2)	2 (3)	1 (<0.5)	5 (1)	0	2 (3)	0	1 (1)	0	0	2 (2)	1 (1)
	胸痛	2 (<0.5)	8 (1)	0	2 (3)	2 (<0.5)	6 (1)	0	0	4 (3)	4 (3)	0	1 (1)	0	1 (1)
	悪寒	2 (<0.5)	6 (1)	0	1 (2)	1 (<0.5)	3 (1)	1 (1)	2 (3)	0	2 (1)	0	0	0	1 (1)
	腹部腫脹	2 (<0.5)	3 (<0.5)	0	0	2 (<0.5)	3 (1)	0	0	0	3 (2)	0	0	1 (1)	1 (1)
	ほてり	2 (<0.5)	3 (<0.5)	0	0	2 (<0.5)	3 (1)	0	0	2 (1)	2 (1)	0	1 (1)	0	1 (1)
	ESR 亢進	2 (<0.5)	2 (<0.5)	0	0	2 (<0.5)	2 (<0.5)	0	0	0	1 (1)	1 (1)	6 (7)	0	1 (1)
	倦怠(感)	2 (<0.5)	1 (<0.5)	0	0	2 (<0.5)	1 (<0.5)	0	0	0	1 (1)	1 (1)	0	0	0
	CRP 増加	1 (<0.5)	2 (<0.5)	0	0	1 (<0.5)	2 (<0.5)	0	0	0	0	2 (2)	4 (5)	0	0
	熱感	1 (<0.5)	1 (<0.5)	0	0	1 (<0.5)	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	ｱﾚﾙｷﾞｰ反応	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	下肢不快感	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1 (1)	0	0	0	0
	口臭	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	昆虫咬傷/引っかき傷	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	体力低下	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	胸骨下痛	0	3 (<0.5)	0	2 (3)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	浮腫	0	2 (<0.5)	0	0	0	2 (<0.5)	0	0	1 (1)	2 (1)	0	0	0	0
	詳細不明の有害事象	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	処置に伴う有害事象	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0

		D9421-C								プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=145)		メサラジン 4 g (n=88)		プラセボ (n=107)	
		合計 (n=651)		15 mg (n=64)		9 mg (n=520)		3 mg (n=67)							
発現時期（日）		<=14	>14	<=14	>14	<=14	>14	<=14	>14	<=14	>14	<=14	>14	<=14	>14
器官別大分類／基本語名		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
	ｱﾚﾙｷﾞｰ	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)
	冷汗	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	花粉症	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0
	熱射病	0	1 (<0.5)	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	過敏症反応	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0	0
	全身浮腫	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	下腿浮腫	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0
	術後合併症	0	1 (<0.5)	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	異常号泣	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	0	0	0
	腕不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0
	超高熱	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0
	眼窩周囲浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0
精神障害	不眠(症)	20 (3)	14 (2)	2 (3)	6 (9)	13 (3)	7 (1)	5 (7)	1 (1)	10 (7)	6 (4)	0	0	1 (1)	2 (2)
	神経過敏(症)	8 (1)	5 (1)	1 (2)	0	7 (1)	4 (1)	0	1 (1)	2 (1)	4 (3)	0	0	0	0
	食欲亢進	7 (1)	8 (1)	2 (3)	0	5 (1)	8 (2)	0	0	4 (3)	2 (1)	0	0	0	0
	不安	6 (1)	8 (1)	1 (2)	0	4 (1)	8 (2)	1 (1)	0	1 (1)	0	1 (1)	1 (1)	0	2 (2)
	食欲不振	5 (1)	6 (1)	1 (2)	0	4 (1)	5 (1)	0	1 (1)	1 (1)	0	0	0	1 (1)	1 (1)
	激越	5 (1)	3 (<0.5)	1 (2)	0	3 (1)	3 (1)	1 (1)	0	4 (3)	1 (1)	0	0	0	0
	傾眠	5 (1)	3 (<0.5)	1 (2)	0	4 (1)	3 (1)	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)	0	0
	感情不安定	3 (<0.5)	8 (1)	0	3 (5)	3 (1)	4 (1)	0	1 (1)	1 (1)	3 (2)	1 (1)	0	2 (2)	1 (1)
	うつ病	1 (<0.5)	6 (1)	0	0	1 (<0.5)	6 (1)	0	0	2 (1)	4 (3)	2 (2)	1 (1)	0	1 (1)
	睡眠障害	1 (<0.5)	3 (<0.5)	0	0	1 (<0.5)	3 (1)	0	0	2 (1)	3 (2)	0	0	0	0
	錯乱	1 (<0.5)	2 (<0.5)	0	0	1 (<0.5)	2 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	攻撃的反応	1 (<0.5)	1 (<0.5)	0	0	1 (<0.5)	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0

		D9421-C								プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=145)		メサラジン 4 g (n=88)		プラセボ (n=107)	
		合計 (n=651)		15 mg (n=64)		9 mg (n=520)		3 mg (n=67)							
発現時期（日）		<=14	>14	<=14	>14	<=14	>14	<=14	>14	<=14	>14	<=14	>14	<=14	>14
器官別大分類／基本語名		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
	集中力障害	1 (<0.5)	1 (<0.5)	0	0	1 (<0.5)	1 (<0.5)	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0
	ﾘﾋﾞﾄﾞｰ減退	1 (<0.5)	1 (<0.5)	0	1 (2)	1 (<0.5)	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1 (1)	0
	多幸症	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)	0	0	0
	ｲﾝﾎﾟﾃﾝｽ	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0
	躁的反応	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	健忘(症)	0	3 (<0.5)	0	2 (3)	0	0	0	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0	0
	魔夢	0	2 (<0.5)	0	0	0	2 (<0.5)	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0
	無感情	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)	0	0	0	0
	神経症	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	0	0	0	0
	人格障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0
	異常行動	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0
呼吸器系障害	呼吸器感染	24 (4)	54 (8)	2 (3)	7 (11)	14 (3)	41 (8)	8 (12)	6 (9)	10 (7)	10 (7)	4 (5)	1 (1)	3 (3)	4 (4)
	咽頭炎	8 (1)	18 (3)	2 (3)	2 (3)	5 (1)	14 (3)	1 (1)	2 (3)	3 (2)	4 (3)	0	0	6 (6)	2 (2)
	副鼻腔炎	6 (1)	11 (2)	0	1 (2)	6 (1)	10 (2)	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)	2 (2)	2 (2)
	呼吸困難	4 (1)	6 (1)	0	0	4 (1)	6 (1)	0	0	2 (1)	1 (1)	0	0	0	0
	咳嗽	4 (1)	3 (<0.5)	2 (3)	1 (2)	2 (<0.5)	1 (<0.5)	0	1 (1)	0	4 (3)	0	0	2 (2)	1 (1)
	鼻炎	2 (<0.5)	8 (1)	0	1 (2)	2 (<0.5)	7 (1)	0	0	1 (1)	0	2 (2)	1 (1)	2 (2)	0
	気管支炎	1 (<0.5)	5 (1)	0	0	0	5 (1)	1 (1)	0	0	1 (1)	0	0	0	0
	喉頭炎	1 (<0.5)	2 (<0.5)	0	0	0	2 (<0.5)	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0
	気管支痙攣	0	3 (<0.5)	0	1 (2)	0	2 (<0.5)	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1 (1)
	肺炎	0	2 (<0.5)	0	0	0	2 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	喀血	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	過換気	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	大葉性肺炎	0	1 (<0.5)	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	肺うっ血	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)

		D9421-C								プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=145)		メサラジン 4 g (n=88)		プラセボ (n=107)	
		合計 (n=651)		15 mg (n=64)		9 mg (n=520)		3 mg (n=67)							
発現時期（日）		<=14	>14	<=14	>14	<=14	>14	<=14	>14	<=14	>14	<=14	>14	<=14	>14
器官別大分類／基本語名		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
	呼吸抑制	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0	0
	気管炎	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
筋・骨格系障害	筋(肉)痛	10 (2)	5 (1)	1 (2)	1 (2)	8 (2)	4 (1)	1 (1)	0	2 (1)	4 (3)	0	1 (1)	0	1 (1)
	関節痛	9 (1)	18 (3)	1 (2)	4 (6)	6 (1)	13 (3)	2 (3)	1 (1)	4 (3)	2 (1)	1 (1)	2 (2)	1 (1)	3 (3)
	関節障害	8 (1)	3 (<0.5)	4 (6)	0	4 (1)	3 (1)	0	0	0	1 (1)	0	0	0	1 (1)
	筋痙攣	5 (1)	20 (3)	0	1 (2)	3 (1)	18 (3)	2 (3)	1 (1)	5 (3)	5 (3)	0	0	0	0
	関節炎悪化	2 (<0.5)	2 (<0.5)	0	0	2 (<0.5)	2 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	病的骨折	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ｶﾞﾝｸﾞﾘｵﾝ	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0
	腱障害	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	関節炎	0	2 (<0.5)	0	1 (2)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	2 (2)	1 (1)	0
	骨折	0	2 (<0.5)	0	1 (2)	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0	3 (3)
	骨嚢胞	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	結合織炎	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0	0
	ﾐｵﾊﾟｼｰ	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	骨壊死	0	1 (<0.5)	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	下肢硬直	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	脊椎関節症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0
内分泌障害	ｸｯｼﾝｸﾞ症候群	35 (5)	179 (27)	1 (2)	22 (34)	31 (6)	153 (29)	3 (4)	4 (6)	12 (8)	57 (39)	0	0	8 (7)	32 (30)
	副腎不全	0	5 (1)	0	0	0	5 (1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)
	ｸﾞﾙｺｺﾙﾁｺｲﾄﾞ上昇	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	2 (2)
	甲状腺機能低下(症)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0	0
	月経前障害	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0

		D9421-C								プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=145)		メサラジン 4 g (n=88)		プラセボ (n=107)	
		合計 (n=651)		15 mg (n=64)		9 mg (n=520)		3 mg (n=67)							
発現時期（日）		<=14	>14	<=14	>14	<=14	>14	<=14	>14	<=14	>14	<=14	>14	<=14	>14
器官別大分類／基本語名		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
皮膚・皮膚付属器障害	発疹	9 (1)	15 (2)	2 (3)	4 (6)	7 (1)	10 (2)	0	1 (1)	1 (1)	2 (1)	0	0	3 (3)	6 (6)
	多汗	7 (1)	12 (2)	0	1 (2)	6 (1)	10 (2)	1 (1)	1 (1)	16 (11)	10 (7)	0	0	1 (1)	1 (1)
	そう痒(症)	4 (1)	2 (<0.5)	1 (2)	0	3 (1)	2 (<0.5)	0	0	1 (1)	0	0	1 (1)	1 (1)	1 (1)
	皮膚障害	2 (<0.5)	5 (1)	0	1 (2)	2 (<0.5)	4 (1)	0	0	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0
	ざ瘡	1 (<0.5)	5 (1)	0	1 (2)	1 (<0.5)	4 (1)	0	0	0	1 (1)	1 (1)	0	0	0
	皮膚乾燥	1 (<0.5)	3 (<0.5)	1 (2)	0	0	2 (<0.5)	0	1 (1)	1 (1)	2 (1)	1 (1)	0	0	1 (1)
	脱毛(症)	1 (<0.5)	2 (<0.5)	0	0	1 (<0.5)	2 (<0.5)	0	0	1 (1)	0	0	1 (1)	0	0
	せつ(腫)症	1 (<0.5)	1 (<0.5)	0	0	1 (<0.5)	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	紅斑性発疹	1 (<0.5)	1 (<0.5)	0	0	1 (<0.5)	1 (<0.5)	0	0	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0	0
	蕁麻疹	1 (<0.5)	1 (<0.5)	0	0	1 (<0.5)	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0
	水疱性皮疹	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	蜂巣炎	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	斑状丘疹性皮疹	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	膿疱性皮疹	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1 (1)	0	0	0	0
	皮膚潰瘍形成	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)	0	0	0	0	0
	ｽﾃｨｰﾌﾞﾝｽ・ｼﾞｮﾝｿﾝ症候群	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	湿疹	0	4 (1)	0	0	0	4 (1)	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0
	皮膚炎	0	3 (<0.5)	0	0	0	3 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0
	皮膚感染	0	2 (<0.5)	0	0	0	2 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	出血性皮膚潰瘍	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	湿疹増悪	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0

		D9421-C								プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=145)		メサラジン 4 g (n=88)		プラセボ (n=107)	
		合計 (n=651)		15 mg (n=64)		9 mg (n=520)		3 mg (n=67)							
発現時期（日）		<=14	>14	<=14	>14	<=14	>14	<=14	>14	<=14	>14	<=14	>14	<=14	>14
器官別大分類／基本語名		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
	結節性紅斑	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	毛包炎	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)
	爪の障害	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	光線過敏性反応	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	肛門周囲そう痒症	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	乾癬	0	1 (<0.5)	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	発疹増悪	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	皮膚色素脱失	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	疣贅	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	接触(性)皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)
	過角化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)
	異常色素沈着	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0
	酒さ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)
	脂漏	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0
	皮膚肥厚	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0
泌尿器系障害	尿路感染	4 (1)	6 (1)	1 (2)	0	3 (1)	6 (1)	0	0	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0	2 (2)
	排尿困難	2 (<0.5)	5 (1)	0	1 (2)	1 (<0.5)	2 (<0.5)	1 (1)	2 (3)	0	1 (1)	0	0	0	0
	腎結石	2 (<0.5)	5 (1)	0	2 (3)	2 (<0.5)	3 (1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)
	排尿頻回	2 (<0.5)	3 (<0.5)	0	0	2 (<0.5)	3 (1)	0	0	3 (2)	2 (1)	0	0	0	0
	排尿障害	2 (<0.5)	2 (<0.5)	0	2 (3)	2 (<0.5)	0	0	0	2 (1)	0	0	0	1 (1)	0
	夜間頻尿	2 (<0.5)	2 (<0.5)	0	1 (2)	2 (<0.5)	1 (<0.5)	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0

		D9421-C								プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=145)		メサラジン 4 g (n=88)		プラセボ (n=107)	
		合計 (n=651)		15 mg (n=64)		9 mg (n=520)		3 mg (n=67)							
発現時期（日）		<=14	>14	<=14	>14	<=14	>14	<=14	>14	<=14	>14	<=14	>14	<=14	>14
器官別大分類／基本語名		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
	血尿	1 (<0.5)	5 (1)	0	0	1 (<0.5)	5 (1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)
	腎盂腎炎	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	有痛性排尿困難	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	膀胱炎	0	4 (1)	0	0	0	2 (<0.5)	0	2 (3)	0	0	0	0	0	0
	膿尿	0	4 (1)	0	0	0	4 (1)	0	0	0	0	0	0	1 (1)	2 (2)
	多尿	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	2 (1)	0	0	0	0	0
	尿道炎	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	尿円柱	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	尿異常	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	腎臓痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)
視覚障害	結膜炎	6 (1)	11 (2)	1 (2)	2 (3)	4 (1)	8 (2)	1 (1)	1 (1)	2 (1)	1 (1)	1 (1)	0	0	2 (2)
	視覚異常	2 (<0.5)	11 (2)	0	1 (2)	2 (<0.5)	10 (2)	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0
	眼痛	1 (<0.5)	1 (<0.5)	0	0	1 (<0.5)	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	流涙異常	1 (<0.5)	1 (<0.5)	0	0	1 (<0.5)	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	ぶどう膜炎	1 (<0.5)	1 (<0.5)	0	0	1 (<0.5)	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	調節異常	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	眼の異常	0	3 (<0.5)	0	0	0	3 (1)	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0
	白内障	0	2 (<0.5)	0	0	0	2 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	眼症状	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0	0
女性生殖（器）障害	月経障害	3 (<0.5)	5 (1)	1 (2)	0	2 (<0.5)	5 (1)	0	0	0	2 (1)	0	0	0	0
	月経困難(症)	3 (<0.5)	4 (1)	0	0	3 (1)	3 (1)	0	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0	0	0	1 (1)
	膣部真菌感染	1 (<0.5)	6 (1)	1 (2)	2 (3)	0	3 (1)	0	1 (1)	1 (1)	0	1 (1)	0	0	1 (1)
	無月経	1 (<0.5)	1 (<0.5)	1 (2)	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0

		D9421-C								プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=145)		メサラジン 4 g (n=88)		プラセボ (n=107)	
		合計 (n=651)		15 mg (n=64)		9 mg (n=520)		3 mg (n=67)							
発現時期（日）		<=14	>14	<=14	>14	<=14	>14	<=14	>14	<=14	>14	<=14	>14	<=14	>14
器官別大分類／基本語名		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
	女性乳房痛	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0
	白帯下	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	膣部不快感	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	膣出血	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	月経過多	0	4 (1)	0	2 (3)	0	2 (<0.5)	0	0	2 (1)	1 (1)	0	1 (1)	0	0
	月経中間期出血	0	3 (<0.5)	0	0	0	3 (1)	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0
	子宮内膜炎	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	陰唇嚢胞	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	卵巣嚢胞	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	予定外妊娠	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)	0	1 (1)	0	0
	膣炎	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
心拍数・心リズム障害	心悸亢進	4 (1)	6 (1)	0	1 (2)	4 (1)	5 (1)	0	0	7 (5)	5 (3)	0	0	0	0
	頻脈	2 (<0.5)	2 (<0.5)	0	0	2 (<0.5)	2 (<0.5)	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0
	房室ﾌﾞﾛｯｸ	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	動悸増悪	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	期外収縮	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
抵抗機構障害	ｳｲﾙｽ感染	4 (1)	11 (2)	0	1 (2)	4 (1)	10 (2)	0	0	1 (1)	3 (2)	0	1 (1)	2 (2)	2 (2)
	ﾓﾆﾘｱ症	1 (<0.5)	4 (1)	0	0	1 (<0.5)	4 (1)	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0
	単純ﾍﾙﾍﾟｽ	1 (<0.5)	3 (<0.5)	0	2 (3)	1 (<0.5)	1 (<0.5)	0	0	0	2 (1)	0	0	0	0
	感染	1 (<0.5)	2 (<0.5)	0	0	1 (<0.5)	2 (<0.5)	0	0	2 (1)	0	0	0	0	1 (1)
	ｱﾌﾀ性口内炎	1 (<0.5)	2 (<0.5)	0	0	1 (<0.5)	2 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)
	膿瘍	0	2 (<0.5)	0	0	0	2 (<0.5)	0	0	0	0	0	1 (1)	0	2 (2)
	帯状疱疹	0	2 (<0.5)	0	0	0	2 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	中耳炎	0	2 (<0.5)	0	0	0	2 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)

		D9421-C								プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=145)		メサラジン 4 g (n=88)		プラセボ (n=107)	
		合計 (n=651)		15 mg (n=64)		9 mg (n=520)		3 mg (n=67)							
発現時期（日）		<=14	>14	<=14	>14	<=14	>14	<=14	>14	<=14	>14	<=14	>14	<=14	>14
器官別大分類／基本語名		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
	治癒不良	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	細菌感染	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	真菌感染(症)	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	乳様突起炎	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	ﾌﾚｸﾞﾓｰﾈ(蜂巣炎，蜂窩織炎)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0
代謝・栄養障害	体重増加	2 (<0.5)	4 (1)	1 (2)	1 (2)	0	3 (1)	1 (1)	0	0	2 (1)	0	0	0	0
	低ｶﾘｳﾑ血症	1 (<0.5)	9 (1)	0	0	1 (<0.5)	9 (2)	0	0	0	3 (2)	0	1 (1)	0	0
	ALP 上昇	1 (<0.5)	2 (<0.5)	0	0	1 (<0.5)	2 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	1 (1)	2 (2)
	口渇	1 (<0.5)	1 (<0.5)	0	0	1 (<0.5)	1 (<0.5)	0	0	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0
	低ｶﾙｼｳﾑ血症	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	高血糖	0	2 (<0.5)	0	0	0	2 (<0.5)	0	0	1 (1)	2 (1)	0	3 (3)	0	0
	低蛋白血症	0	2 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	1 (1)	0	1 (1)	0	1 (1)	0	0
	脱水(症)	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)
	体重減少	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	低血糖	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0
	ﾋﾞﾀﾐﾝ欠乏	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0
心・血管障害（一般）	高血圧	3 (<0.5)	5 (1)	0	0	3 (1)	5 (1)	0	0	0	2 (1)	0	1 (1)	0	1 (1)
	低血圧	2 (<0.5)	2 (<0.5)	0	0	2 (<0.5)	2 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)
	蒼白	0	2 (<0.5)	0	0	0	2 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)
	失神	0	2 (<0.5)	0	1 (2)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0
赤血球障害	貧血	5 (1)	10 (2)	1 (2)	1 (2)	3 (1)	7 (1)	1 (1)	2 (3)	0	1 (1)	1 (1)	3 (3)	0	2 (2)

		D9421-C								プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=145)		メサラジン 4 g (n=88)		プラセボ (n=107)	
		合計 (n=651)		15 mg (n=64)		9 mg (n=520)		3 mg (n=67)							
発現時期（日）		<=14	>14	<=14	>14	<=14	>14	<=14	>14	<=14	>14	<=14	>14	<=14	>14
器官別大分類／基本語名		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
	低色素性貧血	0	2 (<0.5)	0	1 (2)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	赤血球異常	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
血小板・出血凝血障害	鼻出血	3 (<0.5)	1 (<0.5)	1 (2)	0	2 (<0.5)	1 (<0.5)	0	0	1 (1)	3 (2)	0	0	0	1 (1)
	紫斑(病)	2 (<0.5)	5 (1)	0	0	2 (<0.5)	5 (1)	0	0	0	1 (1)	0	0	0	2 (2)
	血小板血症	0	3 (<0.5)	0	0	0	2 (<0.5)	0	1 (1)	0	0	1 (1)	0	0	1 (1)
	口内出血	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	動脈塞栓症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0
血管（心臓外）障害	潮紅	2 (<0.5)	2 (<0.5)	0	0	2 (<0.5)	2 (<0.5)	0	0	2 (1)	2 (1)	0	0	0	0
	血管拡張術	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	静脈痛	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0
	下肢血栓性静脈炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0
白血球・網内系障害	白血球増多(症)	2 (<0.5)	6 (1)	0	0	1 (<0.5)	6 (1)	1 (1)	0	0	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0	0
	ﾘﾝﾊﾟ節症	2 (<0.5)	2 (<0.5)	1 (2)	1 (2)	1 (<0.5)	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)
	好中球形態異常	0	3 (<0.5)	0	0	0	3 (1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)
	白血球減少症	0	2 (<0.5)	0	0	0	2 (<0.5)	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0
	好酸球増多（症）	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	ﾘﾝﾊﾟ球減少(症)	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
聴覚・前庭障害	耳痛	1 (<0.5)	2 (<0.5)	1 (2)	0	0	2 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	耳症状	1 (<0.5)	1 (<0.5)	0	0	1 (<0.5)	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0

		D9421-C								プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=145)		メサラジン 4 g (n=88)		プラセボ (n=107)	
		合計 (n=651)		15 mg (n=64)		9 mg (n=520)		3 mg (n=67)							
発現時期（日）		<=14	>14	<=14	>14	<=14	>14	<=14	>14	<=14	>14	<=14	>14	<=14	>14
器官別大分類／基本語名		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
	耳鳴	1 (<0.5)	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	1 (1)	0	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0
	耳感染症	0	3 (<0.5)	0	0	0	3 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0
	難聴	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	迷路障害	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
男性生殖（器）障害	前立腺障害	2 (<0.5)	0	1 (2)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	精巣疾患	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0
その他の特殊感覚障害	味覚倒錯	2 (<0.5)	1 (<0.5)	0	1 (2)	2 (<0.5)	0	0	0	4 (3)	1 (1)	0	0	0	1 (1)
	味覚喪失	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0
肝臓・胆管系障害	血清 GOT 上昇	0	3 (<0.5)	0	1 (2)	0	2 (<0.5)	0	0	0	1 (1)	0	0	1 (1)	2 (2)
	ﾋﾞﾘﾙﾋﾞﾝ血症	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	血清 GPT 上昇	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)	1 (1)	3 (3)
	胆道痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0
胎児障害	流産	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0
適用部位障害	投与部位反応	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0

2.7.4.7.1.5 全有害事象の重症度別集計

表 13　　国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）における全有害事象の重症度別集計（MedDRA 17.0）

器官別大分類／基本語）	D9421-C 9 mg 群（n=56）			メサラジン 3 g 群（n=56）		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n %	n %	n %	n %	n %	n %
有害事象発現例	23 (41.1)	3 (5.4)	0 (0.0)	18 (32.1)	6 (10.7)	1 (1.8)
血液およびリンパ系障害	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
貧血	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	6 (14.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	4 (7.1)	2 (3.6)	1 (1.8)
腹部膨満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
クローン病	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.8)
齲歯	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化不良	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痔出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
イレウス	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)
下部消化管出血	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔内潰瘍形成	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳下腺腫大	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸壁気腫症	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	3 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類／基本語）	D9421-C 9 mg 群（n=56）			メサラジン 3 g 群（n=56）		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n %	n %	n %	n %	n %	n %
感染症および寄生虫症	8 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (19.6)	4 (7.1)	0 (0.0)
肛門膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)
膀胱炎	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)
インフルエンザ	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	6 (10.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (16.1)	1 (1.8)	0 (0.0)
咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	3 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼内異物	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
靭帯捻挫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
肉離れ	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚部損傷	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能検査異常	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	4 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	3 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
緊張性頭痛	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻尿	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不正子宮出血	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類／基本語）	D9421-C 9 mg 群（n=56）			メサラジン 3 g 群（n=56）		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n %	n %	n %	n %	n %	n %
皮膚および皮下組織障害	5 (8.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
ざ瘡様皮膚炎	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アトピー性皮膚炎	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿疹	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
寝汗	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
光線過敏性反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 14　　国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）における全有害事象の重症度別集計（MedDRA 10.1）

器官別大分類／基本語		D9421-C 15 mg (n=25)								D9421-C 9 mg (n=26)								プラセボ (n=26)							
		軽度		中等度		重度		計		軽度		中等度		重度		計		軽度		中等度		重度		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
発現例数	全事象	11	44.0	3	12.0	0	0.0	14	56.0	12	46.2	7	26.9	0	0.0	19	73.1	7	26.9	2	7.7	1	3.8	10	38.5
胃腸障害	全事象	1	4.0	0	0.0	0	0.0	1	4.0	5	19.2	5	19.2	0	0.0	10	38.5	4	15.4	1	3.8	0	0.0	5	19.2
	クローン病	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8	4	15.4	0	0.0	5	19.2	0	0.0	1	3.8	0	0.0	1	3.8
	便秘	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	7.7	0	0.0	0	0.0	2	7.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	肛門びらん	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	胃炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	イレウス	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	メレナ	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	悪心	1	4.0	0	0.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	7.7	0	0.0	0	0.0	2	7.7
	逆流性食道炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	1	3.8
	嘔吐	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	7.7	0	0.0	0	0.0	2	7.7
皮膚および皮下組織障害	全事象	6	24.0	0	0.0	0	0.0	6	24.0	2	7.7	0	0.0	0	0.0	2	7.7	1	3.8	0	0.0	0	0.0	1	3.8
	ざ瘡	3	12.0	0	0.0	0	0.0	3	12.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	発疹	3	12.0	0	0.0	0	0.0	3	12.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	湿疹	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	皮下出血	1	4.0	0	0.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	そう痒症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	1	3.8
血液およびリン	全事象	1	4.0	1	4.0	0	0.0	2	8.0	3	11.5	2	7.7	0	0.0	5	19.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

器官別大分類／基本語		D9421-C 15 mg (n=25)								D9421-C 9 mg (n=26)								プラセボ (n=26)							
		軽度		中等度		重度		計		軽度		中等度		重度		計		軽度		中等度		重度		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
パ系障害	貧血	0	0.0	1	4.0	0	0.0	1	4.0	2	7.7	2	7.7	0	0.0	4	15.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	鉄欠乏性貧血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	白血球増加症	1	4.0	0	0.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
感染症および寄生虫症	全事象	2	8.0	0	0.0	0	0.0	2	8.0	4	15.4	0	0.0	0	0.0	4	15.4	3	11.5	0	0.0	1	3.8	4	15.4
	鼻咽頭炎	1	4.0	0	0.0	0	0.0	1	4.0	4	15.4	0	0.0	0	0.0	4	15.4	2	7.7	0	0.0	0	0.0	2	7.7
	インフルエンザ	1	4.0	0	0.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	咽頭炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	感染性小腸結腸炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	1	3.8
	毛包炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	1	3.8
	肛門周囲膿瘍	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8	1	3.8
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全事象	2	8.0	0	0.0	0	0.0	2	8.0	3	11.5	0	0.0	0	0.0	3	11.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	咽喉頭疼痛	2	8.0	0	0.0	0	0.0	2	8.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	咳嗽	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	7.7	0	0.0	0	0.0	2	7.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
臨床検査	全事象	2	8.0	0	0.0	0	0.0	2	8.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	1	3.8	1	3.8	0	0.0	0	0.0	1	3.8
	ｱﾗﾆﾝ･ｱﾐﾉﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ増加	1	4.0	0	0.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	1	3.8
	血中アルブミン減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	総蛋白減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	白血球数増加	1	4.0	0	0.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	ｱｽﾊﾟﾗｷﾞﾝ酸ｱﾐﾉﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	1	3.8

器官別大分類／基本語		D9421-C 15 mg (n=25)								D9421-C 9 mg (n=26)								プラセボ (n=26)							
		軽度		中等度		重度		計		軽度		中等度		重度		計		軽度		中等度		重度		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
代謝および栄養障害	全事象	2	8.0	0	0.0	0	0.0	2	8.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	低カリウム血症	1	4.0	0	0.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	低蛋白血症	1	4.0	0	0.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	食欲亢進	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	全事象	1	4.0	0	0.0	0	0.0	1	4.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	関節痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	背部痛	1	4.0	0	0.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
神経系障害	全事象	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8	1	3.8	0	0.0	2	7.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	頭痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	片頭痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
内分泌障害	全事象	0	0.0	1	4.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	クッシング様	0	0.0	1	4.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
全身障害および投与局所様態	全事象	0	0.0	1	4.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	末梢性浮腫	0	0.0	1	4.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
肝胆道系障害	全事象	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	肝機能異常	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	全事象	1	4.0	0	0.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8	1	3.8	0	0.0	2	7.7
	擦過傷	1	4.0	0	0.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	挫傷	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	1	3.8
	手骨折	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0	1	3.8

器官別大分類／基本語		D9421-C 15 mg (n=25)								D9421-C 9 mg (n=26)								プラセボ (n=26)							
		軽度		中等度		重度		計		軽度		中等度		重度		計		軽度		中等度		重度		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
血管障害	全事象	0	0.0	1	4.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	高血圧	0	0.0	1	4.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

表 15　外国プラセボ／実薬対照二重盲検試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027 における全有害事象の重症度別集計（アストラ有害事象用語集［AAED）

試験 08-3001

器官別大分類／基本語		D9421-C 7.5 mg bid (n=64)										D9421-C 4.5 mg bid (n=61)										D9421-C 15 mg bid (n=67)										プラセボ (n=66)									
		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
発現例数	全事象	17	26.6	24	37.5	12	18.8	3	4.7	56	87.5	10	16.4	26	42.6	18	29.5	1	1.6	55	90.2	14	20.9	18	26.9	17	25.4	5	7.5	54	80.6	19	28.8	19	28.8	10	15.2	2	3.0	50	75.8
消化管障害	全事象	3	4.7	9	14.1	8	12.5	6	9.4	26	40.6	7	11.5	10	16.4	10	16.4	3	4.9	30	49.2	6	9.0	7	10.4	8	11.9	4	6.0	25	37.3	3	4.5	9	13.6	7	10.6	6	9.1	25	37.9
	嘔気	2	3.1	1	1.6	1	1.6	4	6.3	8	12.5	2	3.3	1	1.6	1	1.6	1	1.6	5	8.2	0	0.0	6	9.0	0	0.0	4	6.0	10	14.9	2	3.0	2	3.0	1	1.5	0	0.0	5	7.6
	消化不良	0	0.0	6	9.4	2	3.1	1	1.6	9	14.1	1	1.6	0	0.0	0	0.0	2	3.3	3	4.9	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	1	1.5	0	0.0	1	1.5	0	0.0	1	1.5	2	3.0
	鼓腸放屁	1	1.6	1	1.6	1	1.6	2	3.1	5	7.8	0	0.0	1	1.6	0	0.0	3	4.9	4	6.6	1	1.5	2	3.0	0	0.0	0	0.0	3	4.5	1	1.5	1	1.5	0	0.0	2	3.0	4	6.1
	腹痛	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	2	3.3	0	0.0	2	3.3	0	0.0	4	6.6	0	0.0	2	3.0	3	4.5	1	1.5	6	9.0	1	1.5	2	3.0	3	4.5	1	1.5	7	10.6
	嘔吐	1	1.6	1	1.6	1	1.6	0	0.0	3	4.7	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	1.6	2	3.3	1	1.5	2	3.0	0	0.0	2	3.0	5	7.5	0	0.0	3	4.5	1	1.5	1	1.5	5	7.6
	メレナ	1	1.6	0	0.0	0	0.0	1	1.6	2	3.1	3	4.9	0	0.0	0	0.0	2	3.3	5	8.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	1	1.5	0	0.0	2	3.0	4	6.1
	腸管閉塞	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	1	1.6	0	0.0	1	1.6	3	4.9	0	0.0	4	6.6	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	1	1.5
	下痢	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	1.6	1	1.6	0	0.0	1	1.6	0	0.0	2	3.3	0	0.0	0	0.0	2	3.0	0	0.0	2	3.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	1	1.5
	心窩部痛	0	0.0	1	1.6	2	3.1	0	0.0	3	4.7	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	便秘	0	0.0	1	1.6	0	0.0	2	3.1	3	4.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	2	3.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	3	4.5
	胃腸炎	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	1.6	1	1.6	1	1.6	0	0.0	3	4.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	1	1.5

器官別大分類／基本語		D9421-C 7.5 mg bid (n=64)										D9421-C 4.5 mg bid (n=61)										D9421-C 15 mg bid (n=67)										プラセボ (n=66)									
		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	歯牙障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.3	0	0.0	0	0.0	2	3.3	2	3.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	肛門疾患	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	1.6	0	0.0	0	0.0	2	3.0	0	0.0	2	3.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	痔核	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	1.6	1	1.6	0	0.0	0	0.0	2	3.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5
	腹腔内膿瘍	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	ｸﾛｰﾝ病増悪	0	0.0	1	1.6	1	1.6	0	0.0	2	3.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	1	1.5
	口腔障害	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	1	1.5
	便異常	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	胃潰瘍	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	1	1.5
	舌炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	直腸出血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	1	1.5	0	0.0	0	0.0	2	3.0
	腸管穿孔	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	嘔気（増悪）	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	咽頭障害	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

器官別大分類／基本語		D9421-C 7.5 mg bid (n=64)										D9421-C 4.5 mg bid (n=61)										D9421-C 15 mg bid (n=67)										プラセボ (n=66)									
		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	直腸障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5
	潰瘍性口内炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	しぶり（腹）	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	舌変色	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	舌浮腫	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	イレウス	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	1	1.5
	口内乾燥	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	1	1.5
中枢・末梢神経系障害	全事象	4	6.3	12	18.8	2	3.1	2	3.1	20	31.3	9	14.8	8	13.1	4	6.6	1	1.6	22	36.1	4	6.0	6	9.0	4	6.0	2	3.0	16	23.9	8	12.1	5	7.6	3	4.5	1	1.5	17	25.8
	頭痛	2	3.1	9	14.1	2	3.1	3	4.7	16	25.0	7	11.5	7	11.5	4	6.6	1	1.6	19	31.1	3	4.5	5	7.5	3	4.5	2	3.0	13	19.4	7	10.6	4	6.1	1	1.5	2	3.0	14	21.2
	浮動性めまい	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	4.9	2	3.3	0	0.0	1	1.6	6	9.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.0	2	3.0	1	1.5	2	3.0	1	1.5	0	0.0	4	6.1
	知覚減退	1	1.6	1	1.6	0	0.0	0	0.0	2	3.1	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	1.5	1	1.5	0	0.0	0	0.0	2	3.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	運動過多	1	1.6	1	1.6	0	0.0	0	0.0	2	3.1	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	片頭痛	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	1	1.5	0	0.0	2	3.0	0	0.0	1	1.5	1	1.5	0	0.0	2	3.0
	振戦	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	1.6	0	0.0	0	0.0	2	3.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

器官別大分類／基本語		D9421-C 7.5 mg bid (n=64)										D9421-C 4.5 mg bid (n=61)										D9421-C 15 mg bid (n=67)										プラセボ (n=66)									
		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	痙攣	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	音声障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	緊張亢進	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	錯感覚	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	不全麻痺	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	1	1.5
一般的全身障害	全事象	5	7.8	6	9.4	5	7.8	4	6.3	20	31.3	6	9.8	6	9.8	4	6.6	1	1.6	17	27.9	3	4.5	7	10.4	3	4.5	6	9.0	19	28.4	9	13.6	10	15.2	2	3.0	4	6.1	25	37.9
	背（部）痛	1	1.6	4	6.3	3	4.7	3	4.7	11	17.2	1	1.6	2	3.3	1	1.6	0	0.0	4	6.6	1	1.5	2	3.0	1	1.5	1	1.5	5	7.5	0	0.0	4	6.1	1	1.5	1	1.5	6	9.1
	疼痛	0	0.0	1	1.6	1	1.6	2	3.1	4	6.3	2	3.3	1	1.6	1	1.6	1	1.6	5	8.2	1	1.5	1	1.5	1	1.5	1	1.5	4	6.0	2	3.0	2	3.0	1	1.5	1	1.5	6	9.1
	疲労	2	3.1	0	0.0	1	1.6	1	1.6	4	6.3	0	0.0	2	3.3	1	1.6	1	1.6	4	6.6	1	1.5	3	4.5	0	0.0	0	0.0	4	6.0	1	1.5	2	3.0	0	0.0	2	3.0	5	7.6
	末梢性浮腫	3	4.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	4.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	1	1.5	2	3.0	3	4.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	4.5
	悪寒	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	1.5	0	0.0	0	0.0	2	3.0	3	4.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	1	1.5
	胸痛	0	0.0	1	1.6	1	1.6	0	0.0	2	3.1	0	0.0	1	1.6	1	1.6	0	0.0	2	3.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	顔面浮腫	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	2	3.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.3	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	事故による外傷	2	3.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	1	1.5	2	3.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	3	4.5

器官別大分類／基本語		D9421-C 7.5 mg bid (n=64)										D9421-C 4.5 mg bid (n=61)										D9421-C 15 mg bid (n=67)										プラセボ (n=66)									
		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	胸骨下痛	0	0.0	1	1.6	1	1.6	0	0.0	2	3.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	発熱	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	1.6	0	0.0	0	0.0	2	3.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	2	3.0	0	0.0	1	1.5	4	6.1
	二次性浮腫	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	ｱﾚﾙｷﾞｰ	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	無力症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	下肢不快感	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	ｲﾝﾌﾙｴﾝｻﾞ様疾患	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	熱射病	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	ほてり	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	過敏症反応	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	術後合併症	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	腹部腫脹	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	1	1.5	0	0.0	0	0.0	2	3.0
呼吸器系	全事象	12	18.8	6	9.4	0	0.0	0	0.0	18	28.1	8	13.1	7	11.5	2	3.3	1	1.6	18	29.5	10	14.9	4	6.0	4	6.0	1	1.5	19	28.4	6	9.1	2	3.0	0	0.0	2	3.0	10	15.2

器官別大分類／基本語		D9421-C 7.5 mg bid (n=64)										D9421-C 4.5 mg bid (n=61)										D9421-C 15 mg bid (n=67)										プラセボ (n=66)									
		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
障害	呼吸器感染	6	9.4	3	4.7	0	0.0	0	0.0	9	14.1	7	11.5	3	4.9	0	0.0	0	0.0	10	16.4	7	10.4	3	4.5	3	4.5	1	1.5	14	20.9	4	6.1	1	1.5	0	0.0	1	1.5	6	9.1
	咽頭炎	4	6.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	4	6.3	1	1.6	1	1.6	2	3.3	0	0.0	4	6.6	2	3.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	3	4.5	1	1.5	1	1.5	0	0.0	1	1.5	3	4.5
	咳嗽	2	3.1	0	0.0	0	0.0	1	1.6	3	4.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	気管支炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	1	1.6	2	3.3	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	喉頭炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.3	0	0.0	0	0.0	2	3.3	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	気管支痙攣	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	喀血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	大葉性肺炎	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	呼吸抑制	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	鼻炎	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	副鼻腔炎	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.0	0	0.0	0	0.0	2	3.0
	気管炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
内分泌障害	全事象	18	28.1	4	6.3	0	0.0	1	1.6	23	35.9	12	19.7	2	3.3	1	1.6	0	0.0	15	24.6	7	10.4	0	0.0	0	0.0	1	1.5	8	11.9	14	21.2	2	3.0	0	0.0	0	0.0	16	24.2
	ｸｯｼﾝｸﾞ症候群	18	28.1	4	6.3	0	0.0	1	1.6	23	35.9	12	19.7	2	3.3	1	1.6	0	0.0	15	24.6	7	10.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	7	10.4	14	21.2	2	3.0	0	0.0	0	0.0	16	24.2

器官別大分類／基本語		D9421-C 7.5 mg bid (n=64)										D9421-C 4.5 mg bid (n=61)										D9421-C 15 mg bid (n=67)										プラセボ (n=66)									
		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	甲状腺機能低下（症）	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
精神障害	全事象	2	3.1	9	14.1	0	0.0	4	6.3	15	23.4	6	9.8	2	3.3	1	1.6	1	1.6	10	16.4	2	3.0	4	6.0	2	3.0	3	4.5	11	16.4	3	4.5	2	3.0	0	0.0	3	4.5	8	12.1
	不眠（症）	1	1.6	4	6.3	0	0.0	3	4.7	8	12.5	5	8.2	1	1.6	1	1.6	0	0.0	7	11.5	1	1.5	2	3.0	1	1.5	2	3.0	6	9.0	1	1.5	1	1.5	0	0.0	1	1.5	3	4.5
	感情不安定	2	3.1	1	1.6	0	0.0	0	0.0	3	4.7	1	1.6	1	1.6	0	0.0	0	0.0	2	3.3	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	1	1.5	1	1.5	1	1.5	0	0.0	1	1.5	3	4.5
	食欲亢進	0	0.0	1	1.6	0	0.0	1	1.6	2	3.1	2	3.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	健忘（症）	1	1.6	0	0.0	0	0.0	1	1.6	2	3.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	食欲不振	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	1.6	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	1	1.5
	不安	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	1.6	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	1	1.5
	傾眠	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	1.6	0	0.0	0	0.0	1	1.6	2	3.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	激越	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	神経過敏（症）	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	無感情	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

器官別大分類／基本語		D9421-C 7.5 mg bid (n=64)										D9421-C 4.5 mg bid (n=61)										D9421-C 15 mg bid (n=67)										プラセボ (n=66)									
		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	集中力障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	うつ病	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5
	ﾘﾋﾞﾄﾞｰ減退	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
筋・骨格系障害	全事象	3	4.7	5	7.8	2	3.1	2	3.1	12	18.8	6	9.8	2	3.3	0	0.0	3	4.9	11	18.0	2	3.0	2	3.0	2	3.0	2	3.0	8	11.9	4	6.1	2	3.0	1	1.5	1	1.5	8	12.1
	関節痛	1	1.6	2	3.1	2	3.1	0	0.0	5	7.8	2	3.3	1	1.6	0	0.0	0	0.0	3	4.9	2	3.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	3	4.5	3	4.5	1	1.5	0	0.0	0	0.0	4	6.1
	筋痙攣	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	1	1.6	2	3.3	0	0.0	0	0.0	2	3.3	4	6.6	0	0.0	1	1.5	1	1.5	1	1.5	3	4.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	関節障害	2	3.1	2	3.1	0	0.0	0	0.0	4	6.3	1	1.6	1	1.6	0	0.0	1	1.6	3	4.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5
	筋（肉）痛	1	1.6	0	0.0	0	0.0	1	1.6	2	3.1	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	1	1.5
	骨折	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	1	1.5	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	1	1.5
	関節炎	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	1	1.5
	結合織炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	ｶﾞﾝｸﾞﾘｵﾝ	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	骨壊死	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚・皮膚付属器	全事象	7	10.9	2	3.1	0	0.0	3	4.7	12	18.8	6	9.8	2	3.3	0	0.0	2	3.3	10	16.4	4	6.0	1	1.5	0	0.0	1	1.5	6	9.0	3	4.5	3	4.5	1	1.5	1	1.5	8	12.1
	発疹	3	4.7	2	3.1	0	0.0	1	1.6	6	9.4	3	4.9	1	1.6	0	0.0	1	1.6	5	8.2	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	1	1.5	1	1.5	2	3.0	0	0.0	1	1.5	4	6.1

器官別大分類／基本語		D9421-C 7.5 mg bid (n=64)										D9421-C 4.5 mg bid (n=61)										D9421-C 15 mg bid (n=67)										プラセボ (n=66)									
		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
障害	多汗	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	1.6	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	1.5	0	0.0	0	0.0	1	1.5	2	3.0	1	1.5	1	1.5	0	0.0	0	0.0	2	3.0
	そう痒（症）	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	1	1.5
	皮膚障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	皮膚乾燥	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	ざ瘡	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	脱毛（症）	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	湿疹	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	乾癬	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	膿疱性皮疹	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	皮膚潰瘍形成	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	接触（性）皮膚炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	1	1.5
	脂漏	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5
	蕁麻疹	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	1	1.5
泌尿器系	全事象	2	3.1	1	1.6	2	3.1	1	1.6	6	9.4	2	3.3	1	1.6	0	0.0	0	0.0	3	4.9	3	4.5	1	1.5	1	1.5	0	0.0	5	7.5	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5

器官別大分類／基本語		D9421-C 7.5 mg bid (n=64)										D9421-C 4.5 mg bid (n=61)										D9421-C 15 mg bid (n=67)										プラセボ (n=66)									
		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
障害	排尿困難	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	1	1.6	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	3	4.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	4.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	膀胱炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	1	1.5	1	1.5	0	0.0	2	3.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	排尿障害	1	1.6	1	1.6	0	0.0	0	0.0	2	3.1	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	1	1.5
	腎結石	1	1.6	0	0.0	1	1.6	0	0.0	2	3.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	夜間頻尿	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	尿路感染	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
女性生殖（器）障害	全事象	4	6.3	1	1.6	1	1.6	0	0.0	6	9.4	0	0.0	2	3.3	0	0.0	0	0.0	2	3.3	0	0.0	2	3.0	0	0.0	2	3.0	4	6.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	1	1.5
	膣部真菌感染	3	4.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	4.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	月経困難（症）	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	1	1.5	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	1	1.5
	月経過多	0	0.0	2	3.1	0	0.0	0	0.0	2	3.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	月経障害	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	1	1.6	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	無月経	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

器官別大分類／基本語		D9421-C 7.5 mg bid (n=64)										D9421-C 4.5 mg bid (n=61)										D9421-C 15 mg bid (n=67)										プラセボ (n=66)									
		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	女性乳房痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	予定外妊娠	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
視覚障害	全事象	1	1.6	0	0.0	1	1.6	2	3.1	4	6.3	3	4.9	1	1.6	0	0.0	1	1.6	5	8.2	1	1.5	1	1.5	0	0.0	0	0.0	2	3.0	2	3.0	0	0.0	0	0.0	2	3.0
	結膜炎	1	1.6	0	0.0	1	1.6	1	1.6	3	4.7	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	1.5	1	1.5	0	0.0	0	0.0	2	3.0	2	3.0	0	0.0	0	0.0	2	3.0
	白内障	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	眼痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	眼症状	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	流涙異常	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	ぶどう膜炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	視覚異常	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

器官別大分類／基本語		D9421-C 7.5 mg bid (n=64)										D9421-C 4.5 mg bid (n=61)										D9421-C 15 mg bid (n=67)										プラセボ (n=66)									
		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
抵抗機構障害	全事象	1	1.6	0	0.0	1	1.6	1	1.6	3	4.7	1	1.6	3	4.9	0	0.0	0	0.0	4	6.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5
	ｳｨﾙｽ感染	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	1	1.6	1	1.6	1	1.6	0	0.0	0	0.0	2	3.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5
	単純ﾍﾙﾍﾟｽ	1	1.6	0	0.0	0	0.0	1	1.6	2	3.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	ﾓﾆﾘｱ症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.3	0	0.0	0	0.0	2	3.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
代謝・栄養障害	全事象	2	3.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.3	2	3.3	1	1.5	0	0.0	0	0.0	1	1.5	2	3.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	体重増加	2	3.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	低ｶﾘｳﾑ血症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.3	2	3.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	低蛋白血症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
赤血球障害	全事象	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.1	2	3.1	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	4.5	3	4.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	貧血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.1	2	3.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	4.5	3	4.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	低色素性貧血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	1.6	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血小板・出血凝血障害	全事象	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	1	1.6	2	3.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	鼻出血	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	1	1.6	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	紫斑（病）	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

器官別大分類／基本語		D9421-C 7.5 mg bid (n=64)										D9421-C 4.5 mg bid (n=61)										D9421-C 15 mg bid (n=67)										プラセボ (n=66)									
		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	血小板血症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
白血球・網内系障害	全事象	1	1.6	1	1.6	0	0.0	0	0.0	2	3.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	1	1.5	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5
	白血球増多（症）	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	ﾘﾝﾊﾟ節症	1	1.6	1	1.6	0	0.0	0	0.0	2	3.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5
聴覚・前庭障害	全事象	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	耳感染症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	耳痛	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	耳鳴	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
肝臓・胆管系障害	全事象	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.3	2	3.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	1	1.5
	血清GOT上昇	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	1	1.5
	ﾋﾞﾘﾙﾋﾞﾝ血症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
男性生殖（器）障害	全事象	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	前立腺障害	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

器官別大分類／基本語		D9421-C 7.5 mg bid (n=64)										D9421-C 4.5 mg bid (n=61)										D9421-C 15 mg bid (n=67)										プラセボ (n=66)									
		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
その他の特殊感覚障害	全事象	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	1.6	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5
	味覚倒錯	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	1.6	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5
心・血管障害（一般）	全事象	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.0	2	3.0
	失神	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	高血圧	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	1	1.5
	低血圧	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	1	1.5
心拍数・心リズム障害	全事象	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	心悸亢進	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血管（心臓外）障害	全事象	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	1	1.5
	潮紅	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	静脈痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	1	1.5

試験 08-3002

器官別大分類／基本語		D9421-C 9 mg qd (n=88)										プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=87)									
		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
発現例数	全事象	23	26.1	36	40.9	10	11.4	4	4.5	73	83.0	30	34.5	28	32.2	14	16.1	3	3.4	75	86.2
消化管障害	全事象	8	9.1	17	19.3	8	9.1	9	10.2	42	47.7	13	14.9	13	14.9	9	10.3	13	14.9	48	55.2
	嘔気	4	4.5	2	2.3	0	0.0	10	11.4	16	18.2	3	3.4	4	4.6	0	0.0	4	4.6	11	12.6
	嘔吐	1	1.1	3	3.4	1	1.1	4	4.5	9	10.2	1	1.1	2	2.3	0	0.0	1	1.1	4	4.6
	消化不良	1	1.1	5	5.7	1	1.1	1	1.1	8	9.1	4	4.6	6	6.9	1	1.1	2	2.3	13	14.9
	鼓腸放屁	2	2.3	0	0.0	0	0.0	5	5.7	7	8.0	2	2.3	0	0.0	0	0.0	5	5.7	7	8.0
	腹痛	3	3.4	3	3.4	0	0.0	0	0.0	6	6.8	0	0.0	2	2.3	1	1.1	0	0.0	3	3.4
	心窩部痛	1	1.1	2	2.3	1	1.1	1	1.1	5	5.7	2	2.3	1	1.1	0	0.0	1	1.1	4	4.6
	便秘	0	0.0	0	0.0	1	1.1	3	3.4	4	4.5	1	1.1	0	0.0	0	0.0	3	3.4	4	4.6
	クローン病増悪	0	0.0	2	2.3	1	1.1	1	1.1	4	4.5	0	0.0	1	1.1	0	0.0	2	2.3	3	3.4
	腸管閉塞	0	0.0	1	1.1	3	3.4	0	0.0	4	4.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	口内乾燥	3	3.4	0	0.0	0	0.0	1	1.1	4	4.5	2	2.3	2	2.3	0	0.0	2	2.3	6	6.9
	メレナ	1	1.1	1	1.1	0	0.0	1	1.1	3	3.4	2	2.3	0	0.0	0	0.0	2	2.3	4	4.6
	肛門疾患	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.3	2	2.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	3.4	3	3.4
	おくび	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.3	2	2.3	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1
	下痢	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	消化管瘻	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	1	1.1
	直腸出血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1
	痔核	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

器官別大分類／基本語		D9421-C 9 mg qd (n=88)										プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=87)									
		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	過敏性大腸	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	口腔障害	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1
	咽頭障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	肛門周囲痛	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	しぶり（腹）	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1
	舌浮腫	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	小腸炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1
	変色便	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1
	胃炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1
	胃腸炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	1	1.1
	胃食道逆流	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1
	舌炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1
	イレウス	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	4	4.6	0	0.0	4	4.6
	腸管穿孔	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	1	1.1
	食道炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1	0	0.0	0	0.0	2	2.3
	口内炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1
	潰瘍性口内炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.3	2	2.3
	舌疾患	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1
	歯牙障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1
中枢・末梢神経系障害	全事象	16	18.2	12	13.6	0	0.0	9	10.2	37	42.0	13	14.9	8	9.2	0	0.0	12	13.8	33	37.9

器官別大分類／基本語		D9421-C 9 mg qd (n=88)										プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=87)									
		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	頭痛	11	12.5	12	13.6	0	0.0	9	10.2	32	36.4	7	8.0	6	6.9	0	0.0	9	10.3	22	25.3
	浮動性めまい	8	9.1	3	3.4	0	0.0	4	4.5	15	17.0	5	5.7	4	4.6	0	0.0	4	4.6	13	14.9
	片頭痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.3	2	2.3	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1
	錯感覚	1	1.1	1	1.1	0	0.0	0	0.0	2	2.3	1	1.1	0	0.0	0	0.0	2	2.3	3	3.4
	振戦	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	2	2.3	0	0.0	0	0.0	1	1.1	3	3.4
	運動失調	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1
	音声障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1
	緊張亢進	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1
	知覚減退	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.3	2	2.3
	不全麻痺	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1
	攣縮	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1	2	2.3
	回転性めまい	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1
一般的全身障害	全事象	7	8.0	9	10.2	1	1.1	19	21.6	36	40.9	7	8.0	10	11.5	0	0.0	15	17.2	32	36.8
	疲労	1	1.1	1	1.1	0	0.0	11	12.5	13	14.8	1	1.1	1	1.1	0	0.0	6	6.9	8	9.2
	背（部）痛	1	1.1	3	3.4	0	0.0	8	9.1	12	13.6	1	1.1	2	2.3	0	0.0	10	11.5	13	14.9
	発熱	0	0.0	4	4.5	1	1.1	1	1.1	6	6.8	0	0.0	1	1.1	0	0.0	2	2.3	3	3.4
	疼痛	1	1.1	0	0.0	0	0.0	5	5.7	6	6.8	3	3.4	2	2.3	0	0.0	8	9.2	13	14.9
	胸痛	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1	2	2.3	1	1.1	1	1.1	0	0.0	2	2.3	4	4.6
	熱感	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1	2	2.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	インフルエンザ様疾患	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.3	2	2.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

器官別大分類／基本語		D9421-C 9 mg qd (n=88)										プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=87)									
		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	末梢性浮腫	1	1.1	1	1.1	0	0.0	0	0.0	2	2.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	腹部腫脹	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	1	1.1	0	0.0	1	1.1	2	2.3
	アレルギー反応	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	顔面浮腫	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1	0	0.0	0	0.0	2	2.3	3	3.4
	口臭	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	花粉症	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	倦怠（感）	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1
	浮腫	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1	2	2.3	0	0.0	0	0.0	1	1.1	3	3.4
	二次性浮腫	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	悪寒	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1
	異常号泣	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.3	0	0.0	0	0.0	2	2.3
	ほてり	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1	0	0.0	1	1.1	3	3.4
内分泌障害	全事象	19	21.6	2	2.3	1	1.1	0	0.0	22	25.0	31	35.6	6	6.9	1	1.1	1	1.1	39	44.8
	クッシング症候群	19	21.6	2	2.3	1	1.1	0	0.0	22	25.0	31	35.6	6	6.9	1	1.1	1	1.1	39	44.8
	月経前障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
精神障害	全事象	5	5.7	5	5.7	1	1.1	8	9.1	19	21.6	8	9.2	7	8.0	2	2.3	5	5.7	22	25.3
	食欲不振	1	1.1	0	0.0	0	0.0	6	6.8	7	8.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1
	食欲亢進	1	1.1	0	0.0	0	0.0	2	2.3	3	3.4	2	2.3	1	1.1	1	1.1	2	2.3	6	6.9
	不眠（症）	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.3	2	2.3	2	2.3	1	1.1	1	1.1	2	2.3	6	6.9
	神経過敏（症）	0	0.0	2	2.3	0	0.0	0	0.0	2	2.3	3	3.4	1	1.1	0	0.0	0	0.0	4	4.6

器官別大分類／基本語		D9421-C 9 mg qd (n=88)										プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=87)									
		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	睡眠障害	1	1.1	1	1.1	0	0.0	0	0.0	2	2.3	2	2.3	2	2.3	0	0.0	0	0.0	4	4.6
	傾眠	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1	2	2.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1
	攻撃的反応	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	激越	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1	0	0.0	0	0.0	2	2.3	3	3.4
	不安	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	集中力障害	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	うつ病	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1	0	0.0	1	1.1	0	0.0	1	1.1	2	2.3
	感情不安定	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1
	インポテンス	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1
	魔夢	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	1	1.1
	健忘（症）	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1
	多幸症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1
	神経症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.3	0	0.0	0	0.0	2	2.3
	異常行動	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1
呼吸器系障害	全事象	8	9.1	5	5.7	0	0.0	5	5.7	18	20.5	8	9.2	6	6.9	0	0.0	7	8.0	21	24.1
	呼吸器感染	4	4.5	3	3.4	0	0.0	3	3.4	10	11.4	5	5.7	2	2.3	0	0.0	7	8.0	14	16.1
	呼吸困難	2	2.3	1	1.1	0	0.0	1	1.1	4	4.5	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1	2	2.3
	咽頭炎	2	2.3	0	0.0	0	0.0	2	2.3	4	4.5	2	2.3	3	3.4	0	0.0	1	1.1	6	6.9
	過換気	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	肺炎	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

器官別大分類／基本語		D9421-C 9 mg qd (n=88)										プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=87)									
		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	気管支炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1
	咳嗽	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.3	2	2.3
	副鼻腔炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1
皮膚・皮膚付属器障害	全事象	8	9.1	5	5.7	0	0.0	4	4.5	17	19.3	11	12.6	6	6.9	3	3.4	8	9.2	28	32.2
	多汗	2	2.3	1	1.1	0	0.0	4	4.5	7	8.0	10	11.5	4	4.6	3	3.4	4	4.6	21	24.1
	皮膚炎	0	0.0	2	2.3	0	0.0	0	0.0	2	2.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	発疹	2	2.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	3.4	3	3.4
	ざ瘡	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	脱毛（症）	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1
	湿疹	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1
	光線過敏性反応	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	そう痒（症）	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	紅斑性発疹	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1
	皮膚障害	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	ｽﾃｨｰﾌﾞﾝｽ･ｼﾞｮﾝｿﾝ症候群	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	膿疱性皮疹	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1
	皮膚乾燥	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	2	2.3	3	3.4
	皮膚肥厚	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1
	皮膚潰瘍形成	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1
筋・骨格系障害	全事象	4	4.5	3	3.4	2	2.3	2	2.3	11	12.5	7	8.0	1	1.1	0	0.0	6	6.9	14	16.1

器官別大分類／基本語		D9421-C 9 mg qd (n=88)										プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=87)									
		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	筋（肉）痛	2	2.3	2	2.3	0	0.0	2	2.3	6	6.8	1	1.1	0	0.0	0	0.0	3	3.4	4	4.6
	関節痛	0	0.0	4	4.5	1	1.1	0	0.0	5	5.7	3	3.4	0	0.0	0	0.0	2	2.3	5	5.7
	筋痙攣	2	2.3	0	0.0	0	0.0	1	1.1	3	3.4	2	2.3	1	1.1	0	0.0	2	2.3	5	5.7
	関節炎	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	関節障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1
視覚障害	全事象	7	8.0	1	1.1	0	0.0	3	3.4	11	12.5	2	2.3	0	0.0	0	0.0	2	2.3	4	4.6
	視覚異常	3	3.4	0	0.0	0	0.0	4	4.5	7	8.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1
	眼の異常	2	2.3	1	1.1	0	0.0	0	0.0	3	3.4	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1
	結膜炎	2	2.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.3	2	2.3
	眼痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
心拍数・心リズム障害	全事象	3	3.4	3	3.4	0	0.0	1	1.1	7	8.0	3	3.4	2	2.3	0	0.0	4	4.6	9	10.3
	心悸亢進	2	2.3	3	3.4	0	0.0	1	1.1	6	6.8	3	3.4	2	2.3	0	0.0	4	4.6	9	10.3
	期外収縮	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	頻脈	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1
泌尿器系障害	全事象	3	3.4	3	3.4	0	0.0	1	1.1	7	8.0	2	2.3	3	3.4	0	0.0	1	1.1	6	6.9
	血尿	2	2.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	排尿頻回	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1	2	2.3	0	0.0	1	1.1	0	0.0	1	1.1	2	2.3
	腎結石	0	0.0	2	2.3	0	0.0	0	0.0	2	2.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	排尿困難	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1
	尿路感染	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1

器官別大分類／基本語		D9421-C 9 mg qd (n=88)										プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=87)									
		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	排尿障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1
	多尿	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1
女性生殖（器）障害	全事象	3	3.4	2	2.3	0	0.0	1	1.1	6	6.8	2	2.3	3	3.4	1	1.1	3	3.4	9	10.3
	月経過多	0	0.0	2	2.3	0	0.0	0	0.0	2	2.3	0	0.0	1	1.1	1	1.1	1	1.1	3	3.4
	月経障害	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1	2	2.3	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1
	無月経	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1
	膣部真菌感染	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1
	女性乳房痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	1	1.1	2	2.3
	予定外妊娠	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1
聴覚・前庭障害	全事象	2	2.3	0	0.0	0	0.0	2	2.3	4	4.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1
	難聴	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	耳症状	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	迷路障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	耳鳴	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1
代謝・栄養障害	全事象	0	0.0	2	2.3	0	0.0	2	2.3	4	4.5	2	2.3	1	1.1	0	0.0	3	3.4	6	6.9
	体重増加	0	0.0	2	2.3	0	0.0	0	0.0	2	2.3	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1
	低カリウム血症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1
	ALP 上昇	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	口渇	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1	2	2.3
	高血糖	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	1	1.1	2	2.3

器官別大分類／基本語		D9421-C 9 mg qd (n=88)										プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=87)									
		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	低蛋白血症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1
血管（心臓外）障害	全事象	1	1.1	0	0.0	0	0.0	2	2.3	3	3.4	1	1.1	2	2.3	0	0.0	0	0.0	3	3.4
	潮紅	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1	1	1.1	0	0.0	0	0.0	2	2.3
	血管拡張術	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	静脈痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	下肢血栓性静脈炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1
心・血管障害（一般）	全事象	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.3	2	2.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.3	2	2.3
	高血圧	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.3	2	2.3
	失神	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血小板・出血凝血障害	全事象	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1	2	2.3	2	2.3	1	1.1	0	0.0	1	1.1	4	4.6
	鼻出血	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	2	2.3	0	0.0	0	0.0	1	1.1	3	3.4
	紫斑（病）	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1
赤血球障害	全事象	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.3	2	2.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1
	貧血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.3	2	2.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1
抵抗機構障害	全事象	0	0.0	2	2.3	0	0.0	0	0.0	2	2.3	0	0.0	2	2.3	0	0.0	1	1.1	3	3.4
	ウイルス感染	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	2	2.3	0	0.0	0	0.0	2	2.3
	モニリア症	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	感染	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1
適用部位障害	全事象	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	1	1.1
	投与部位反応	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	1	1.1

器官別大分類／基本語		D9421-C 9 mg qd (n=88)										プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=87)									
		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
胎児障害	全事象	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1
	流産	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1
肝臓・胆管系障害	全事象	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	1	1.1	2	2.3
	胆道痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1
	血清 GOT 上昇	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1
	血清 GPT 上昇	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1
その他の特殊感覚障害	全事象	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.3	1	1.1	0	0.0	1	1.1	4	4.6
	味覚喪失	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1
	味覚倒錯	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1	0	0.0	1	1.1	3	3.4

試験 08-3013

器官別大分類／基本語		D9421-C 9 mg qd (n=58)										D9421-C 4.5 mg bid (n=61)										プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=58)									
		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
発現例数	全事象	9	15.5	20	34.5	11	19.0	5	8.6	45	77.6	17	27.9	19	31.1	10	16.4	9	14.8	55	90.2	17	29.3	22	37.9	7	12.1	6	10.3	52	89.7
消化管障害	全事象	7	12.1	10	17.2	5	8.6	7	12.1	29	50.0	7	11.5	5	8.2	7	11.5	10	16.4	29	47.5	7	12.1	8	13.8	1	1.7	13	22.4	29	50.0
	嘔気	1	1.7	0	0.0	0	0.0	2	3.4	3	5.2	3	4.9	3	4.9	1	1.6	4	6.6	11	18.0	2	3.4	0	0.0	0	0.0	5	8.6	7	12.1
	消化不良	3	5.2	1	1.7	0	0.0	4	6.9	8	13.8	2	3.3	0	0.0	0	0.0	3	4.9	5	8.2	1	1.7	1	1.7	0	0.0	2	3.4	4	6.9
	メレナ	1	1.7	0	0.0	0	0.0	4	6.9	5	8.6	1	1.6	0	0.0	1	1.6	2	3.3	4	6.6	0	0.0	1	1.7	0	0.0	5	8.6	6	10.3
	腹痛	1	1.7	1	1.7	1	1.7	0	0.0	3	5.2	0	0.0	3	4.9	1	1.6	1	1.6	5	8.2	0	0.0	3	5.2	0	0.0	0	0.0	3	5.2
	鼓腸放屁	0	0.0	2	3.4	1	1.7	2	3.4	5	8.6	0	0.0	1	1.6	1	1.6	1	1.6	3	4.9	1	1.7	1	1.7	0	0.0	3	5.2	5	8.6
	嘔吐	1	1.7	0	0.0	0	0.0	2	3.4	3	5.2	0	0.0	1	1.6	0	0.0	4	6.6	5	8.2	0	0.0	1	1.7	0	0.0	1	1.7	2	3.4
	便秘	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.4	2	3.4	0	0.0	0	0.0	1	1.6	3	4.9	4	6.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.7
	クローン病増悪	0	0.0	2	3.4	1	1.7	1	1.7	4	6.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	1.6	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	1	1.7
	心窩部痛	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	3	4.9	0	0.0	1	1.6	0	0.0	4	6.6	2	3.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.4
	胃腸炎	0	0.0	2	3.4	1	1.7	0	0.0	3	5.2	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.7
	歯牙障害	1	1.7	1	1.7	0	0.0	1	1.7	3	5.2	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	1.7
	直腸出血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.4	2	3.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	消化管瘻	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.3	0	0.0	2	3.3	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7
	直腸障害	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	潰瘍性口内炎	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	1.7	2	3.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.7
	肛門疾患	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.7
	舌炎	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

器官別大分類／基本語		D9421-C 9 mg qd (n=58)										D9421-C 4.5 mg bid (n=61)										プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=58)									
		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	痔核	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.7
	イレウス	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	1.7
	腹腔内膿瘍	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	過敏性大腸	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	咽頭障害	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	脂肪便	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	舌変色	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	舌浮腫	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	下痢	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7
	腸管閉塞	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	1.7
	口腔障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	1.7
	口内乾燥	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7
	しぶり（腹）	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.7
内分泌障害	全事象	19	32.8	4	6.9	0	0.0	1	1.7	24	41.4	21	34.4	1	1.6	0	0.0	0	0.0	22	36.1	23	39.7	5	8.6	2	3.4	0	0.0	30	51.7
	クッシング症候群	19	32.8	4	6.9	0	0.0	1	1.7	24	41.4	21	34.4	1	1.6	0	0.0	0	0.0	22	36.1	23	39.7	5	8.6	2	3.4	0	0.0	30	51.7
一般的全身障害	全事象	3	5.2	3	5.2	4	6.9	8	13.8	18	31.0	2	3.3	6	9.8	2	3.3	13	21.3	23	37.7	6	10.3	5	8.6	1	1.7	9	15.5	21	36.2
	背（部）痛	1	1.7	1	1.7	0	0.0	2	3.4	4	6.9	0	0.0	3	4.9	0	0.0	3	4.9	6	9.8	0	0.0	1	1.7	0	0.0	3	5.2	4	6.9
	疼痛	0	0.0	0	0.0	1	1.7	2	3.4	3	5.2	0	0.0	2	3.3	1	1.6	3	4.9	6	9.8	2	3.4	0	0.0	0	0.0	2	3.4	4	6.9
	無力症	1	1.7	1	1.7	0	0.0	2	3.4	4	6.9	0	0.0	1	1.6	0	0.0	2	3.3	3	4.9	1	1.7	0	0.0	0	0.0	2	3.4	3	5.2

器官別大分類／基本語		D9421-C 9 mg qd (n=58)										D9421-C 4.5 mg bid (n=61)										プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=58)									
		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	疲労	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.7	2	3.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	4.9	3	4.9	0	0.0	1	1.7	0	0.0	2	3.4	3	5.2
	発熱	1	1.7	0	0.0	1	1.7	0	0.0	2	3.4	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	1.6	2	3.3	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	1.7
	腹部腫脹	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.3	2	3.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.7
	ほてり	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.4	2	3.4	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7
	事故による外傷	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	詳細不明の有害事象	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	胸痛	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	3	5.2	4	6.9
	胸骨下痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	ESR 亢進	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.7
	顔面浮腫	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.4	2	3.4
	インフルエンザ様疾患	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	1.6	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	1.7
	倦怠（感）	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	二次性浮腫	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	1.7
	全身浮腫	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	末梢性浮腫	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.7
	体力低下	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	腕不快感	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.7
	下肢不快感	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7

器官別大分類／基本語		D9421-C 9 mg qd (n=58)										D9421-C 4.5 mg bid (n=61)										プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=58)									
		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	超高熱	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	1	1.7
	下腿浮腫	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	1.7
	眼窩周囲浮腫	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7
	悪寒	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.7
中枢・末梢神経系障害	全事象	5	8.6	3	5.2	3	5.2	6	10.3	17	29.3	5	8.2	6	9.8	0	0.0	8	13.1	19	31.1	5	8.6	4	6.9	1	1.7	8	13.8	18	31.0
	頭痛	4	6.9	0	0.0	2	3.4	4	6.9	10	17.2	2	3.3	5	8.2	0	0.0	7	11.5	14	23.0	3	5.2	1	1.7	1	1.7	4	6.9	9	15.5
	浮動性めまい	1	1.7	1	1.7	1	1.7	1	1.7	4	6.9	1	1.6	0	0.0	0	0.0	1	1.6	2	3.3	1	1.7	2	3.4	0	0.0	2	3.4	5	8.6
	錯感覚	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.4	2	3.4	0	0.0	1	1.6	0	0.0	2	3.3	3	4.9	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	1.7	2	3.4
	回転性めまい	0	0.0	2	3.4	0	0.0	0	0.0	2	3.4	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	振戦	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	1	1.6	2	3.3	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	1.7
	協調異常	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	片頭痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	緊張亢進	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.7
	後弓反張	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.7
呼吸器系障害	全事象	4	6.9	6	10.3	0	0.0	1	1.7	11	19.0	4	6.6	3	4.9	0	0.0	4	6.6	11	18.0	4	6.9	0	0.0	0	0.0	4	6.9	8	13.8
	呼吸器感染	4	6.9	4	6.9	0	0.0	0	0.0	8	13.8	2	3.3	0	0.0	0	0.0	5	8.2	7	11.5	3	5.2	0	0.0	0	0.0	3	5.2	6	10.3
	咽頭炎	1	1.7	2	3.4	0	0.0	1	1.7	4	6.9	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.7
	呼吸困難	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.7	2	3.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.7
	気管支炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	気管支痙攣	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

器官別大分類／基本語		D9421-C 9 mg qd (n=58)										D9421-C 4.5 mg bid (n=61)										プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=58)									
		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	咳嗽	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.4	2	3.4
	鼻炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7
皮膚・皮膚付属器障害	全事象	7	12.1	1	1.7	0	0.0	3	5.2	11	19.0	4	6.6	2	3.3	0	0.0	4	6.6	10	16.4	3	5.2	4	6.9	0	0.0	0	0.0	7	12.1
	多汗	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	1.7	2	3.4	0	0.0	2	3.3	0	0.0	2	3.3	4	6.6	1	1.7	3	5.2	0	0.0	1	1.7	5	8.6
	発疹	2	3.4	1	1.7	0	0.0	1	1.7	4	6.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	そう痒（症）	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	1.7	2	3.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	1.7
	皮膚障害	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	1.6	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	1.7	2	3.4
	皮膚乾燥	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	ざ瘡	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.7
	脱毛（症）	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	水疱性皮疹	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	湿疹	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	結節性紅斑	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	せつ（腫）症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	爪の障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	皮膚感染	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	蕁麻疹	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	紅斑性発疹	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7
精神障害	全事象	2	3.4	4	6.9	1	1.7	2	3.4	9	15.5	2	3.3	2	3.3	1	1.6	6	9.8	11	18.0	7	12.1	7	12.1	0	0.0	2	3.4	16	27.6
	不眠（症）	0	0.0	2	3.4	0	0.0	2	3.4	4	6.9	1	1.6	2	3.3	0	0.0	1	1.6	4	6.6	5	8.6	4	6.9	0	0.0	1	1.7	10	17.2

器官別大分類／基本語		D9421-C 9 mg qd (n=58)										D9421-C 4.5 mg bid (n=61)										プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=58)									
		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	神経過敏（症）	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	4.9	3	4.9	0	0.0	2	3.4	0	0.0	0	0.0	2	3.4
	激越	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	1.7	2	3.4	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	1.7	1	1.7	0	0.0	0	0.0	2	3.4
	感情不安定	0	0.0	1	1.7	1	1.7	0	0.0	2	3.4	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	1.7	2	3.4	0	0.0	0	0.0	3	5.2
	食欲亢進	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	傾眠	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	食欲不振	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	不安	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.7
	うつ病	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	1.6	1	1.7	1	1.7	0	0.0	2	3.4	4	6.9
	多幸症	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	無感情	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.7
	集中力障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.7
	リビドー減退	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.7
	人格障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.7
	睡眠障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7
筋・骨格系障害	全事象	2	3.4	1	1.7	2	3.4	2	3.4	7	12.1	1	1.6	2	3.3	0	0.0	3	4.9	6	9.8	3	5.2	1	1.7	2	3.4	2	3.4	8	13.8
	筋痙攣	0	0.0	2	3.4	0	0.0	1	1.7	3	5.2	0	0.0	1	1.6	0	0.0	1	1.6	2	3.3	3	5.2	0	0.0	1	1.7	1	1.7	5	8.6
	関節痛	1	1.7	0	0.0	1	1.7	1	1.7	3	5.2	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	1.7
	筋（肉）痛	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	1.7	2	3.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	1.6	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.7	2	3.4
	関節炎悪化	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	関節障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

器官別大分類／基本語		D9421-C 9 mg qd (n=58)										D9421-C 4.5 mg bid (n=61)										プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=58)									
		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	ミオパシー	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	下肢硬直	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
泌尿器系障害	全事象	1	1.7	2	3.4	2	3.4	0	0.0	5	8.6	1	1.6	4	6.6	0	0.0	1	1.6	6	9.8	3	5.2	1	1.7	0	0.0	2	3.4	6	10.3
	尿路感染	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.6	2	3.3	0	0.0	0	0.0	3	4.9	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7
	腎結石	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	1	1.7	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	膀胱炎	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	排尿障害	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7
	夜間頻尿	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	多尿	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.7
	腎盂腎炎	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	有痛性排尿困難	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	排尿頻回	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.7	0	0.0	1	1.7	3	5.2
視覚障害	全事象	4	6.9	0	0.0	0	0.0	3	5.2	7	12.1	1	1.6	0	0.0	0	0.0	3	4.9	4	6.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.7
	結膜炎	2	3.4	0	0.0	0	0.0	2	3.4	4	6.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	4.9	3	4.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.7
	視覚異常	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.7	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	調節異常	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	流涙異常	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	ぶどう膜炎	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
抵抗機構障害	全事象	1	1.7	2	3.4	1	1.7	1	1.7	5	8.6	1	1.6	2	3.3	1	1.6	1	1.6	5	8.2	2	3.4	2	3.4	1	1.7	2	3.4	7	12.1
	ウイルス感染	1	1.7	0	0.0	1	1.7	1	1.7	3	5.2	0	0.0	2	3.3	1	1.6	1	1.6	4	6.6	1	1.7	1	1.7	0	0.0	0	0.0	2	3.4

器官別大分類／基本語		D9421-C 9 mg qd (n=58)										D9421-C 4.5 mg bid (n=61)										プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=58)									
		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	治癒不良	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	単純ヘルペス	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	1	1.7	2	3.4
	モニリア症	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.7
	アフタ性口内炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	感染	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7
	フレグモーネ（蜂巣炎，蜂窩織炎）	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	1	1.7
女性生殖（器）障害	全事象	0	0.0	2	3.4	0	0.0	3	5.2	5	8.6	0	0.0	2	3.3	0	0.0	0	0.0	2	3.3	1	1.7	0	0.0	0	0.0	3	5.2	4	6.9
	月経困難（症）	0	0.0	2	3.4	0	0.0	1	1.7	3	5.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.4	2	3.4
	月経中間期出血	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7
	月経障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.7	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.7
	子宮内膜炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
代謝・栄養障害	全事象	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.4	2	3.4	0	0.0	1	1.6	0	0.0	2	3.3	3	4.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	4	6.9	4	6.9
	低カルシウム血症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	低カリウム血症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.4	2	3.4
	低蛋白血症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	体重減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	体重増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.7

器官別大分類／基本語		D9421-C 9 mg qd (n=58)										D9421-C 4.5 mg bid (n=61)										プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=58)									
		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	高血糖	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.7
心・血管障害（一般）	全事象	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.7	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	低血圧	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.7	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
聴覚・前庭障害	全事象	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.7
	耳感染症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	耳症状	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	耳痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	耳鳴	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.7
心拍数・心リズム障害	全事象	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	1	1.6	2	3.3	1	1.7	1	1.7	0	0.0	1	1.7	3	5.2
	心悸亢進	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	1.7	1	1.7	0	0.0	1	1.7	3	5.2
	頻脈	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血小板・出血凝血障害	全事象	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	1	1.6	2	3.3	0	0.0	1	1.7	0	0.0	1	1.7	2	3.4
	口内出血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	紫斑（病）	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	動脈塞栓症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	1.7
	鼻出血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.7
赤血球障害	全事象	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	貧血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
男性生殖（器）障害	全事象	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.7
	精巣疾患	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.7

器官別大分類／基本語		D9421-C 9 mg qd (n=58)										D9421-C 4.5 mg bid (n=61)										プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=58)									
		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
その他の特殊感覚障害	全事象	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	1.7	2	3.4
	味覚倒錯	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	1.7	2	3.4
血管（心臓外）障害	全事象	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.4	0	0.0	0	0.0	2	3.4
	潮紅	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.4	0	0.0	0	0.0	2	3.4
白血球・網内系障害	全事象	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.4	2	3.4
	白血球増多（症）	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.7
	白血球減少症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.7

試験 08-3025

器官別大分類／基本語		D9421-C 9 mg qd (n=80)										D9421-C 4.5 mg bid (n=79)										プラセボ (n=41)									
		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
発現例数	全事象	13	16.3	36	45.0	23	28.8	1	1.3	73	91.3	19	24.1	37	46.8	18	22.8	0	0.0	74	93.7	11	26.8	18	43.9	9	22.0	0	0.0	38	92.7
内分泌障害	全事象	24	30.0	21	26.3	5	6.3	1	1.3	51	63.8	26	32.9	23	29.1	2	2.5	1	1.3	52	65.8	12	29.3	11	26.8	1	2.4	0	0.0	24	58.5
	クッシング症候群	24	30.0	21	26.3	5	6.3	0	0.0	50	62.5	26	32.9	23	29.1	2	2.5	0	0.0	51	64.6	12	29.3	11	26.8	1	2.4	0	0.0	24	58.5
	副腎不全	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	3.8	3	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4	1	2.4
	グルココルチコイド上昇	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	1	2.4	0	0.0	0	0.0	1	2.4	2	4.9
消化管障害	全事象	8	10.0	14	17.5	12	15.0	0	0.0	34	42.5	7	8.9	10	12.7	11	13.9	1	1.3	29	36.7	8	19.5	9	22.0	5	12.2	0	0.0	22	53.7
	嘔気	5	6.3	7	8.8	2	2.5	0	0.0	14	17.5	1	1.3	3	3.8	1	1.3	0	0.0	5	6.3	1	2.4	3	7.3	1	2.4	0	0.0	5	12.2
	腹痛	1	1.3	1	1.3	2	2.5	1	1.3	5	6.3	0	0.0	4	5.1	3	3.8	0	0.0	7	8.9	2	4.9	5	12.2	4	9.8	0	0.0	11	26.8
	鼓腸放屁	2	2.5	1	1.3	0	0.0	0	0.0	3	3.8	4	5.1	1	1.3	1	1.3	0	0.0	6	7.6	1	2.4	1	2.4	0	0.0	0	0.0	2	4.9
	下痢	2	2.5	4	5.0	1	1.3	0	0.0	7	8.8	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	2	4.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	4.9
	嘔吐	1	1.3	3	3.8	1	1.3	0	0.0	5	6.3	0	0.0	2	2.5	1	1.3	0	0.0	3	3.8	0	0.0	1	2.4	0	0.0	0	0.0	1	2.4
	小腸炎	0	0.0	0	0.0	2	2.5	1	1.3	3	3.8	0	0.0	0	0.0	4	5.1	0	0.0	4	5.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	消化不良	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	2	2.5	1	1.3	2	2.5	0	0.0	0	0.0	3	3.8	1	2.4	0	0.0	1	2.4	0	0.0	2	4.9
	胃腸炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	2	2.5	1	1.3	1	1.3	5	6.3	0	0.0	1	2.4	0	0.0	0	0.0	1	2.4
	便秘	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	痔核	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	歯牙障害	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	腹部腫瘤	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	2	2.5	1	2.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4
	歯肉（齦）炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

器官別大分類／基本語		D9421-C 9 mg qd (n=80)										D9421-C 4.5 mg bid (n=79)										プラセボ (n=41)									
		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	腸管閉塞	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	口腔障害	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	咽頭障害	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	2.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4
	頻便	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	心窩部痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	舌炎	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	直腸出血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	2.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4
	嘔気（増悪）	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	舌浮腫	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	血性下痢	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4	0	0.0	0	0.0	1	2.4
	腹腔内膿瘍	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4	0	0.0	1	2.4
	潰瘍性口内炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4	0	0.0	0	0.0	1	2.4
一般的全身障害	全事象	14	17.5	7	8.8	1	1.3	1	1.3	23	28.8	9	11.4	9	11.4	3	3.8	0	0.0	21	26.6	8	19.5	7	17.1	1	2.4	0	0.0	16	39.0
	インフルエンザ様疾患	5	6.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	5	6.3	1	1.3	3	3.8	2	2.5	0	0.0	6	7.6	1	2.4	1	2.4	0	0.0	0	0.0	2	4.9
	事故による外傷	3	3.8	2	2.5	0	0.0	0	0.0	5	6.3	3	3.8	1	1.3	0	0.0	0	0.0	4	5.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	発熱	2	2.5	1	1.3	0	0.0	0	0.0	3	3.8	2	2.5	2	2.5	0	0.0	0	0.0	4	5.1	1	2.4	1	2.4	0	0.0	0	0.0	2	4.9
	背（部）痛	2	2.5	3	3.8	1	1.3	0	0.0	6	7.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	4.9	2	4.9	0	0.0	0	0.0	4	9.8
	疼痛	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	2	2.5	1	2.4	1	2.4	0	0.0	0	0.0	2	4.9
	無力症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	2.4	0	0.0	0	0.0	1	2.4
	胸痛	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	2.4	0	0.0	1	2.4

器官別大分類／基本語		D9421-C 9 mg qd (n=80)										D9421-C 4.5 mg bid (n=79)										プラセボ (n=41)									
		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	ESR 亢進	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	2.4	0	0.0	0	0.0	1	2.4
	疲労	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	2	4.9	1	2.4	0	0.0	0	0.0	3	7.3
	悪寒	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	冷汗	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	顔面浮腫	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	ほてり	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4
	昆虫咬傷/引っかき傷	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	倦怠（感）	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	二次性浮腫	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	下腿浮腫	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	末梢性浮腫	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	アレルギー	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4
呼吸器系障害	全事象	6	7.5	11	13.8	3	3.8	0	0.0	20	25.0	11	13.9	9	11.4	1	1.3	0	0.0	21	26.6	7	17.1	4	9.8	0	0.0	0	0.0	11	26.8
	呼吸器感染	2	2.5	7	8.8	1	1.3	0	0.0	10	12.5	3	3.8	5	6.3	0	0.0	0	0.0	8	10.1	1	2.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4
	副鼻腔炎	2	2.5	2	2.5	2	2.5	0	0.0	6	7.5	5	6.3	4	5.1	1	1.3	0	0.0	10	12.7	2	4.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	4.9
	鼻炎	3	3.8	2	2.5	0	0.0	0	0.0	5	6.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	2.4	1	2.4	0	0.0	0	0.0	2	4.9
	呼吸困難	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	咽頭炎	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	2	2.5	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	2	4.9	3	7.3	0	0.0	0	0.0	5	12.2
	気管支炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	気管支痙攣	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4

器官別大分類／基本語		D9421-C 9 mg qd (n=80)										D9421-C 4.5 mg bid (n=79)										プラセボ (n=41)									
		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	咳嗽	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	2.4	2	4.9	0	0.0	0	0.0	3	7.3
	肺炎	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	肺うっ血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	2.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4
中枢・末梢神経系障害	全事象	3	3.8	7	8.8	3	3.8	0	0.0	13	16.3	8	10.1	5	6.3	3	3.8	0	0.0	16	20.3	3	7.3	2	4.9	2	4.9	0	0.0	7	17.1
	頭痛	3	3.8	2	2.5	1	1.3	0	0.0	6	7.5	4	5.1	2	2.5	3	3.8	0	0.0	9	11.4	3	7.3	1	2.4	1	2.4	0	0.0	5	12.2
	浮動性めまい	0	0.0	2	2.5	0	0.0	1	1.3	3	3.8	3	3.8	2	2.5	0	0.0	0	0.0	5	6.3	0	0.0	1	2.4	0	0.0	0	0.0	1	2.4
	片頭痛	0	0.0	1	1.3	2	2.5	0	0.0	3	3.8	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	2.4	0	0.0	1	2.4
	運動過多	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	振戦	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	知覚減退	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4
	回転性めまい	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
精神障害	全事象	2	2.5	4	5.0	1	1.3	1	1.3	8	10.0	3	3.8	8	10.1	0	0.0	0	0.0	11	13.9	1	2.4	2	4.9	0	0.0	0	0.0	3	7.3
	不安	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	2	2.5	2	2.5	3	3.8	0	0.0	0	0.0	5	6.3	0	0.0	1	2.4	0	0.0	0	0.0	1	2.4
	神経過敏（症）	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	2	2.5	2	2.5	1	1.3	0	0.0	0	0.0	3	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	食欲亢進	2	2.5	1	1.3	0	0.0	0	0.0	3	3.8	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	錯乱	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	睡眠障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	激越	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	リビドー減退	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	2.4	0	0.0	0	0.0	1	2.4
	躁的反応	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

器官別大分類／基本語		D9421-C 9 mg qd (n=80)										D9421-C 4.5 mg bid (n=79)										プラセボ (n=41)									
		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	魔夢	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	傾眠	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	食欲不振	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4
筋・骨格系障害	全事象	6	7.5	4	5.0	1	1.3	0	0.0	11	13.8	1	1.3	6	7.6	0	0.0	0	0.0	7	8.9	0	0.0	1	2.4	1	2.4	0	0.0	2	4.9
	関節痛	2	2.5	1	1.3	0	0.0	0	0.0	3	3.8	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	筋痙攣	1	1.3	1	1.3	1	1.3	0	0.0	3	3.8	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	関節炎悪化	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	関節障害	2	2.5	1	1.3	0	0.0	0	0.0	3	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	骨嚢胞	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	病的骨折	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	筋（肉）痛	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	腱障害	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	骨折	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4	1	2.4	0	0.0	2	4.9
皮膚・皮膚付属器障害	全事象	5	6.3	2	2.5	1	1.3	0	0.0	8	10.0	6	7.6	1	1.3	2	2.5	0	0.0	9	11.4	7	17.1	2	4.9	0	0.0	0	0.0	9	22.0
	発疹	2	2.5	0	0.0	1	1.3	0	0.0	3	3.8	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	2	2.5	4	9.8	1	2.4	0	0.0	0	0.0	5	12.2
	多汗	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	蜂巣炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	湿疹	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	湿疹増悪	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	毛包炎	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4

器官別大分類／基本語		D9421-C 9 mg qd (n=80)										D9421-C 4.5 mg bid (n=79)										プラセボ (n=41)									
		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	せつ（腫）症	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	そう痒（症）	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	2.4	0	0.0	0	0.0	1	2.4
	肛門周囲そう痒症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	発疹増悪	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	皮膚色素脱失	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	皮膚障害	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	皮膚感染	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	疣贅	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	過角化	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4
	酒さ	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4
	皮膚乾燥	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4
泌尿器系障害	全事象	5	6.3	1	1.3	1	1.3	0	0.0	7	8.8	2	2.5	3	3.8	1	1.3	0	0.0	6	7.6	3	7.3	1	2.4	1	2.4	0	0.0	5	12.2
	血尿	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	2	2.5	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	1	2.4	0	0.0	0	0.0	1	2.4
	膿尿	1	1.3	1	1.3	0	0.0	1	1.3	3	3.8	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	2	4.9	1	2.4	0	0.0	0	0.0	3	7.3
	尿路感染	1	1.3	1	1.3	1	1.3	0	0.0	3	3.8	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	2.4	1	2.4	0	0.0	0	0.0	2	4.9
	排尿頻回	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	夜間頻尿	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	腎結石	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	1	2.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4
	尿道炎	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	尿円柱	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

器官別大分類／基本語		D9421-C 9 mg qd (n=80)										D9421-C 4.5 mg bid (n=79)										プラセボ (n=41)									
		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	尿異常	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	腎臓痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4	0	0.0	1	2.4
抵抗機構障害	全事象	0	0.0	4	5.0	1	1.3	0	0.0	5	6.3	5	6.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	6	7.6	2	4.9	4	9.8	1	2.4	0	0.0	7	17.1
	感染	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	2	2.5	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	2.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4
	ウイルス感染	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	2	2.5	1	2.4	2	4.9	0	0.0	0	0.0	3	7.3
	中耳炎	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4	0	0.0	1	2.4
	帯状疱疹	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	細菌感染	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	乳様突起炎	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	モニリア症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	アフタ性口内炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	2.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4
	膿瘍	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	4.9	0	0.0	0	0.0	2	4.9
心・血管障害（一般）	全事象	5	6.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	5	6.3	1	1.3	1	1.3	1	1.3	0	0.0	3	3.8	0	0.0	1	2.4	0	0.0	0	0.0	1	2.4
	高血圧	3	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	3.8	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	低血圧	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	蒼白	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	2.4	0	0.0	0	0.0	1	2.4
代謝・栄養障害	全事象	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	2	2.5	4	5.1	0	0.0	0	0.0	1	1.3	5	6.3	3	7.3	1	2.4	0	0.0	0	0.0	4	9.8
	低カリウム血症	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	2	2.5	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	脱水（症）	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	2.4	0	0.0	0	0.0	1	2.4
	ALP 上昇	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	3	7.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	7.3

器官別大分類／基本語		D9421-C 9 mg qd (n=80)										D9421-C 4.5 mg bid (n=79)										プラセボ (n=41)									
		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	口渇	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
女性生殖（器）障害	全事象	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	2	2.5	3	3.8	2	2.5	0	0.0	0	0.0	5	6.3	0	0.0	1	2.4	0	0.0	0	0.0	1	2.4
	月経困難（症）	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	膣部真菌感染	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	2.4	0	0.0	0	0.0	1	2.4
	陰唇嚢胞	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	白帯下	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	膣部不快感	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	腟出血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	腟炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
白血球・網内系障害	全事象	3	3.8	1	1.3	0	0.0	1	1.3	5	6.3	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	1	2.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4
	白血球増多（症）	2	2.5	0	0.0	0	0.0	1	1.3	3	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	好中球形態異常	2	2.5	0	0.0	0	0.0	1	1.3	3	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4
	リンパ節症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	好酸球増多（症）	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	白血球減少症	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	リンパ球減少（症）	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血小板・出血凝血障害	全事象	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	3	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	3.8	4	9.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	4	9.8
	紫斑（病）	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	2	4.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	4.9
	血小板血症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	1	2.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4
	鼻出血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4

器官別大分類／基本語		D9421-C 9 mg qd (n=80)										D9421-C 4.5 mg bid (n=79)										プラセボ (n=41)									
		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
赤血球障害	全事象	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	2	2.5	1	2.4	1	2.4	0	0.0	0	0.0	2	4.9
	貧血	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	2	2.5	1	2.4	1	2.4	0	0.0	0	0.0	2	4.9
	赤血球異常	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
視覚障害	全事象	2	2.5	1	1.3	0	0.0	0	0.0	3	3.8	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	視覚異常	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	白内障	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	結膜炎	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
心拍数・心リズム障害	全事象	0	0.0	3	3.8	0	0.0	0	0.0	3	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	頻脈	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	房室ブロック	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	動悸増悪	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
聴覚・前庭障害	全事象	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	耳感染症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	耳痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
肝臓・胆管系障害	全事象	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	4	9.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	4	9.8
	血清 GOT 上昇	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	2	4.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	4.9
	血清 GPT 上昇	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	4	9.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	4	9.8

試験 08-3027

器官別大分類／基本語		D9421-C 9 mg qd (n=93)										メサラジン 2g bid (n=88)									
		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
発現例数	全事象	20	21.5	26	28.0	12	12.9	1	1.1	59	63.4	11	12.5	23	26.1	22	25.0	8	9.1	64	72.7
消化管障害	全事象	5	5.4	9	9.7	10	10.8	1	1.1	25	26.9	5	5.7	15	17.0	14	15.9	3	3.4	37	42.0
	小腸炎	0	0.0	1	1.1	4	4.3	0	0.0	5	5.4	0	0.0	2	2.3	3	3.4	0	0.0	5	5.7
	嘔気	1	1.1	2	2.2	0	0.0	0	0.0	3	3.2	1	1.1	2	2.3	2	2.3	2	2.3	7	8.0
	腹痛	0	0.0	1	1.1	1	1.1	0	0.0	2	2.2	2	2.3	3	3.4	4	4.5	1	1.1	10	11.4
	便秘	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1	2	2.2	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1
	下痢	1	1.1	1	1.1	0	0.0	0	0.0	2	2.2	1	1.1	0	0.0	1	1.1	0	0.0	2	2.3
	消化不良	1	1.1	1	1.1	0	0.0	0	0.0	2	2.2	1	1.1	2	2.3	0	0.0	0	0.0	3	3.4
	心窩部痛	0	0.0	2	2.2	0	0.0	0	0.0	2	2.2	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1
	鼓腸放屁	0	0.0	1	1.1	0	0.0	1	1.1	2	2.2	1	1.1	2	2.3	1	1.1	1	1.1	5	5.7
	胃食道逆流	0	0.0	1	1.1	1	1.1	0	0.0	2	2.2	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1
	消化管瘻	0	0.0	0	0.0	2	2.2	0	0.0	2	2.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	歯牙障害	1	1.1	1	1.1	0	0.0	0	0.0	2	2.2	0	0.0	2	2.3	0	0.0	0	0.0	2	2.3
	嘔吐	0	0.0	1	1.1	1	1.1	0	0.0	2	2.2	0	0.0	2	2.3	3	3.4	1	1.1	6	6.8
	胃炎	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	舌炎	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	痔核	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	イレウス	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	1	1.1
	腸管閉塞	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	1	1.1	0	0.0	1	1.1	4	4.5	0	0.0	5	5.7

器官別大分類／基本語		D9421-C 9 mg qd (n=93)										メサラジン 2g bid (n=88)									
		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	直腸出血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1
	唾液増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1
中枢・末梢神経系障害	全事象	10	10.8	9	9.7	1	1.1	2	2.2	22	23.7	7	8.0	5	5.7	4	4.5	1	1.1	17	19.3
	頭痛	7	7.5	7	7.5	1	1.1	2	2.2	17	18.3	4	4.5	3	3.4	3	3.4	1	1.1	11	12.5
	浮動性めまい	1	1.1	2	2.2	0	0.0	0	0.0	3	3.2	2	2.3	3	3.4	0	0.0	0	0.0	5	5.7
	片頭痛	1	1.1	1	1.1	0	0.0	0	0.0	2	2.2	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1
	回転性めまい	1	1.1	1	1.1	0	0.0	0	0.0	2	2.2	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	1	1.1
	錯感覚	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	2	2.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.3
	昏迷	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	1	1.1
一般的全身障害	全事象	6	6.5	6	6.5	0	0.0	6	6.5	18	19.4	5	5.7	3	3.4	3	3.4	10	11.4	21	23.9
	背（部）痛	1	1.1	3	3.2	0	0.0	0	0.0	4	4.3	3	3.4	1	1.1	0	0.0	1	1.1	5	5.7
	CRP 増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	3.2	3	3.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	6	6.8	6	6.8
	インフルエンザ様疾患	2	2.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.2	2	2.3	0	0.0	1	1.1	0	0.0	3	3.4
	末梢性浮腫	2	2.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	腹部腫脹	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	処置に伴う有害事象	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	無力症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	胸痛	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1
	ESR 亢進	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	7	8.0	7	8.0
	疲労	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

器官別大分類／基本語		D9421-C 9 mg qd (n=93)										メサラジン 2g bid (n=88)									
		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	発熱	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	1	1.1	1	1.1	0	0.0	2	2.3
	浮腫	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	疼痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1	2	2.3
	花粉症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1
	ほてり	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1
	倦怠（感）	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	1	1.1
精神障害	全事象	4	4.3	8	8.6	0	0.0	0	0.0	12	12.9	3	3.4	2	2.3	1	1.1	2	2.3	8	9.1
	うつ病	1	1.1	3	3.2	0	0.0	0	0.0	4	4.3	2	2.3	1	1.1	0	0.0	0	0.0	3	3.4
	不眠（症）	2	2.2	1	1.1	0	0.0	0	0.0	3	3.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	不安	0	0.0	2	2.2	0	0.0	0	0.0	2	2.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.3	2	2.3
	食欲亢進	2	2.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	攻撃的反応	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	激越	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	感情不安定	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1
	多幸症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	1	1.1
	傾眠	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1
皮膚・皮膚付属器障害	全事象	5	5.4	5	5.4	0	0.0	0	0.0	10	10.8	6	6.8	1	1.1	0	0.0	0	0.0	7	8.0
	ざ瘡	2	2.2	1	1.1	0	0.0	0	0.0	3	3.2	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1
	出血性皮膚潰瘍	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	皮膚炎	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

器官別大分類／基本語		D9421-C 9 mg qd (n=93)										メサラジン 2g bid (n=88)									
		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	発疹	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	紅斑性発疹	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	2	2.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.3
	斑状丘疹性皮疹	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	皮膚障害	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	蕁麻疹	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	脱毛（症）	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1
	異常色素沈着	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1
	そう痒（症）	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1
	皮膚乾燥	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1
呼吸器系障害	全事象	6	6.5	3	3.2	0	0.0	0	0.0	9	9.7	5	5.7	3	3.4	0	0.0	0	0.0	8	9.1
	咽頭炎	1	1.1	2	2.2	0	0.0	0	0.0	3	3.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	呼吸器感染	1	1.1	1	1.1	0	0.0	0	0.0	2	2.2	4	4.5	1	1.1	0	0.0	0	0.0	5	5.7
	鼻炎	2	2.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.2	0	0.0	3	3.4	0	0.0	0	0.0	3	3.4
	気管支炎	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	咳嗽	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	気管支痙攣	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1
	副鼻腔炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1
筋・骨格系障害	全事象	3	3.2	4	4.3	1	1.1	0	0.0	8	8.6	1	1.1	2	2.3	2	2.3	1	1.1	6	6.8
	筋痙攣	2	2.2	2	2.2	1	1.1	0	0.0	5	5.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	関節痛	0	0.0	2	2.2	0	0.0	0	0.0	2	2.2	0	0.0	2	2.3	1	1.1	0	0.0	3	3.4

器官別大分類／基本語		D9421-C 9 mg qd (n=93)										メサラジン 2g bid (n=88)									
		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	筋（肉）痛	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1
	関節炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1	2	2.3
	脊椎関節症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	1	1.1
代謝・栄養障害	全事象	0	0.0	0	0.0	0	0.0	4	4.3	4	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	5	5.7	5	5.7
	高血糖	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.2	2	2.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	3.4	3	3.4
	低カリウム血症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.2	2	2.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1
	ALP 上昇	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	低血糖	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1
	低蛋白血症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1
	ビタミン欠乏	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1
女性生殖（器）障害	全事象	3	3.2	1	1.1	0	0.0	0	0.0	4	4.3	2	2.3	0	0.0	0	0.0	1	1.1	3	3.4
	月経障害	2	2.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	月経中間期出血	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	卵巣嚢胞	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	月経過多	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1
	予定外妊娠	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1
	膣部真菌感染	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1
抵抗機構障害	全事象	2	2.2	1	1.1	1	1.1	0	0.0	4	4.3	0	0.0	2	2.3	0	0.0	0	0.0	2	2.3
	膿瘍	0	0.0	1	1.1	1	1.1	0	0.0	2	2.2	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1
	単純ヘルペス	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

器官別大分類／基本語		D9421-C 9 mg qd (n=93)										メサラジン 2g bid (n=88)									
		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	帯状疱疹	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	真菌感染（症）	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	ウイルス感染	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1
	アフタ性口内炎	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
白血球・網内系障害	全事象	0	0.0	0	0.0	0	0.0	4	4.3	4	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.3	2	2.3
	白血球増多（症）	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	3.2	3	3.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.3	2	2.3
	白血球減少症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
心拍数・心リズム障害	全事象	2	2.2	0	0.0	0	0.0	1	1.1	3	3.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	心悸亢進	2	2.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	頻脈	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血小板・出血凝血障害	全事象	1	1.1	2	2.2	0	0.0	0	0.0	3	3.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1
	紫斑（病）	1	1.1	1	1.1	0	0.0	0	0.0	2	2.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	鼻出血	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	血小板血症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1
赤血球障害	全事象	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	3.2	3	3.2	0	0.0	1	1.1	0	0.0	3	3.4	4	4.5
	貧血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	3.2	3	3.2	0	0.0	1	1.1	0	0.0	3	3.4	4	4.5
心・血管障害（一般）	全事象	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.2	2	2.2	0	0.0	1	1.1	0	0.0	1	1.1	2	2.3
	高血圧	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.2	2	2.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1
	失神	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1
泌尿器系障害	全事象	1	1.1	1	1.1	0	0.0	0	0.0	2	2.2	1	1.1	2	2.3	0	0.0	0	0.0	3	3.4

器官別大分類／基本語		D9421-C 9 mg qd (n=93)										メサラジン 2g bid (n=88)									
		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	排尿困難	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	排尿頻回	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	夜間頻尿	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1
	尿路感染	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.3	0	0.0	0	0.0	2	2.3
血管（心臓外）障害	全事象	2	2.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	潮紅	2	2.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
視覚障害	全事象	1	1.1	1	1.1	0	0.0	0	0.0	2	2.2	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1
	結膜炎	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1
	視覚異常	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
肝臓・胆管系障害	全事象	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1
	血清 GPT 上昇	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1

表 16　外国プラセボ対照二重盲検試験 08-3025 における全副作用の重症度別集計（アストラ有害事象用語集［AAED］）

器官別大分類／基本語		D9421-C 9 mg qd (n=80)										D9421-C 4.5 mg bid (n=79)										プラセボ (n=41)									
		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
発現例数	全事象	23	28.8	27	33.8	6	7.5	1	1.3	57	71.3	28	35.4	23	29.1	4	5.1	2	2.5	57	72.2	13	31.7	11	26.8	2	4.9	0	0.0	26	63.4
内分泌障害	全事象	24	30.0	20	25.0	5	6.3	1	1.3	50	62.5	25	31.6	22	27.8	2	2.5	1	1.3	50	63.3	12	29.3	10	24.4	1	2.4	0	0.0	23	56.1
	クッシング症候群	24	30.0	20	25.0	5	6.3	0	0.0	49	61.3	25	31.6	22	27.8	2	2.5	0	0.0	49	62.0	12	29.3	10	24.4	1	2.4	0	0.0	23	56.1
	副腎不全	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	3.8	3	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4	1	2.4
	グルココルチコイド上昇	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	1	2.4	0	0.0	0	0.0	1	2.4	2	4.9
消化管障害	全事象	5	6.3	4	5.0	1	1.3	0	0.0	10	12.5	3	3.8	3	3.8	2	2.5	1	1.3	9	11.4	5	12.2	2	4.9	1	2.4	0	0.0	8	19.5
	嘔気	1	1.3	2	2.5	1	1.3	0	0.0	4	5.0	0	0.0	2	2.5	1	1.3	0	0.0	3	3.8	1	2.4	1	2.4	1	2.4	0	0.0	3	7.3
	鼓腸放屁	2	2.5	1	1.3	0	0.0	0	0.0	3	3.8	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	腹痛	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	2	2.5	1	2.4	1	2.4	0	0.0	0	0.0	2	4.9
	嘔吐	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	便秘	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	下痢	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	4.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	4.9
	心窩部痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	胃腸炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	血性下痢	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4	0	0.0	0	0.0	1	2.4
	消化不良	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4
中枢・末梢神経系障害	全事象	0	0.0	5	6.3	0	0.0	0	0.0	5	6.3	3	3.8	1	1.3	2	2.5	0	0.0	6	7.6	2	4.9	1	2.4	0	0.0	0	0.0	3	7.3
	頭痛	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	2	2.5	1	1.3	0	0.0	2	2.5	0	0.0	3	3.8	1	2.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4

器官別大分類／基本語		D9421-C 9 mg qd (n=80)										D9421-C 4.5 mg bid (n=79)										プラセボ (n=41)									
		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	浮動性めまい	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	2	2.5	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	2.4	0	0.0	0	0.0	1	2.4
	運動過多	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	片頭痛	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	振戦	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	知覚減退	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4
精神障害	全事象	1	1.3	1	1.3	1	1.3	1	1.3	4	5.0	4	5.1	2	2.5	0	0.0	0	0.0	6	7.6	1	2.4	2	4.9	0	0.0	0	0.0	3	7.3
	不安	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	2	2.5	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	1	2.4	0	0.0	0	0.0	1	2.4
	神経過敏（症）	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	2	2.5	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	睡眠障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	食欲亢進	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	錯乱	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	躁的反応	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	魔夢	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	食欲不振	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4
	リビドー減退	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4	0	0.0	0	0.0	1	2.4
皮膚・皮膚付属器障害	全事象	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	2	2.5	3	3.8	0	0.0	1	1.3	0	0.0	4	5.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	発疹	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	多汗	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	湿疹	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	毛包炎	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

器官別大分類／基本語		D9421-C 9 mg qd (n=80)										D9421-C 4.5 mg bid (n=79)										プラセボ (n=41)									
		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	疣贅	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
一般的全身障害	全事象	4	5.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	4	5.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	2	4.9	1	2.4	0	0.0	0	0.0	3	7.3
	ESR 亢進	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	インフルエンザ様疾患	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	ほてり	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4
	倦怠（感）	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	下腿浮腫	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	背（部）痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4	1	2.4	0	0.0	0	0.0	2	4.9
筋・骨格系障害	全事象	1	1.3	1	1.3	1	1.3	0	0.0	3	3.8	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	筋痙攣	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	2	2.5	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	関節痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	筋（肉）痛	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
代謝・栄養障害	全事象	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	2	2.5	1	2.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4
	低カリウム血症	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	ALP 上昇	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	1	2.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4
泌尿器系障害	全事象	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	2	2.5	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	排尿頻回	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	夜間頻尿	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	膿尿	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	尿路感染	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

器官別大分類／基本語		D9421-C 9 mg qd (n=80)										D9421-C 4.5 mg bid (n=79)										プラセボ (n=41)									
		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
心・血管障害（一般）	全事象	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	高血圧	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	低血圧	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
女性生殖（器）障害	全事象	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	2.4	0	0.0	0	0.0	1	2.4
	月経困難（症）	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	膣部真菌感染	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	2.4	0	0.0	0	0.0	1	2.4
呼吸器系障害	全事象	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	咽頭炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	呼吸器感染	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
視覚障害	全事象	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	視覚異常	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
白血球・網内系障害	全事象	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	好酸球増多（症）	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	白血球増多（症）	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	リンパ球減少（症）	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	好中球形態異常	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
心拍数・心リズム障害	全事象	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	動悸増悪	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
肝臓・胆管系障害	全事象	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	2	4.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	4.9
	血清 GOT 上昇	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	1	2.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4

器官別大分類／基本語		D9421-C 9 mg qd (n=80)										D9421-C 4.5 mg bid (n=79)										プラセボ (n=41)									
		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計		軽度		中等度		重度		不明		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	血清 GPT 上昇	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	2	4.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	4.9
抵抗機構障害	全事象	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	2	4.9	2	4.9	0	0.0	0	0.0	4	9.8
	モニリア症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	膿瘍	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4	0	0.0	0	0.0	1	2.4
	感染	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4
	ウイルス感染	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4	1	2.4	0	0.0	0	0.0	2	4.9
血小板・出血凝血障害	全事象	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	4.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	4.9
	紫斑（病）	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	4.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	4.9

因果関係「関連なし」以外の判定を副作用として集計した。

2.7.4.7.1.6 全有害事象の因果関係別集計

表 17　　国内第Ⅲ相臨床試験 D9423C00001 における全有害事象の因果関係別集計（MedDRA 17.0）

	D9421-C 9 mg 群（56 例）			メサラジン 3 g 群（56 例）		
器官別大分類／基本語	関係あり	関係なし	計	関係あり	関係なし	計
有害事象発現例	9 (16.1)	17 (30.4)	26 (46.4)	5 (8.9)	20 (35.7)	25 (44.6)
感染症および寄生虫症	0	8 (14.3)	8 (14.3)	1 (1.8)	14 (25.0)	15 (26.8)
鼻咽頭炎	0	6 (10.7)	6 (10.7)	0	10 (17.9)	10 (17.9)
咽頭炎	0	0	0	1 (1.8)	2 (3.6)	3 (5.4)
膀胱炎	0	2 (3.6)	2 (3.6)	0	0	0
インフルエンザ	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0	1 (1.8)	1 (1.8)
肛門膿瘍	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
胃腸炎	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
胃腸障害	3 (5.4)	6 (10.7)	9 (16.1)	1 (1.8)	6 (10.7)	7 (12.5)
クローン病	0	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (3.6)	3 (5.4)
嘔吐	1 (1.8)	2 (3.6)	3 (5.4)	0	0	0
イレウス	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0	1 (1.8)	1 (1.8)
腹部膨満	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
便秘	1 (1.8)	0	1 (1.8)	0	0	0
齲歯	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0	0
消化不良	1 (1.8)	0	1 (1.8)	0	0	0
痔出血	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)

器官別大分類／基本語	D9421-C 9 mg 群（56 例）			メサラジン 3 g 群（56 例）		
	関係あり	関係なし	計	関係あり	関係なし	計
下部消化管出血	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0	0
口腔内潰瘍形成	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
悪心	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0	0
耳下腺腫大	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
腸壁気腫症	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	3 (5.4)	2 (3.6)	5 (8.9)	1 (1.8)	3 (5.4)	4 (7.1)
発疹	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (3.6)	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (1.8)	0	1 (1.8)	0	0	0
アトピー性皮膚炎	1 (1.8)	0	1 (1.8)	0	0	0
皮膚乾燥	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
湿疹	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0	0
寝汗	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
光線過敏性反応	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.8)
そう痒症	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
神経系障害	0	4 (7.1)	4 (7.1)	1 (1.8)	0	1 (1.8)
頭痛	0	3 (5.4)	3 (5.4)	0	0	0
緊張性頭痛	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0	0
振戦	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.8)
傷害、中毒および処置合併症	0	3 (5.4)	3 (5.4)	0	1 (1.8)	1 (1.8)
眼内異物	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0	0
靭帯捻挫	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)

器官別大分類／基本語	D9421-C 9 mg 群（56 例）			メサラジン 3 g 群（56 例）		
	関係あり	関係なし	計	関係あり	関係なし	計
肉離れ	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0	0
頚部損傷	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	0	2 (3.6)	2 (3.6)	0	0	0
貧血	0	2 (3.6)	2 (3.6)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (3.6)
筋肉痛	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.8)
腱痛	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
臨床検査	1 (1.8)	0	1 (1.8)	0	0	0
肝機能検査異常	1 (1.8)	0	1 (1.8)	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (1.8)	0	1 (1.8)	0	0	0
糖尿病	1 (1.8)	0	1 (1.8)	0	0	0
腎および尿路障害	1 (1.8)	0	1 (1.8)	0	0	0
頻尿	1 (1.8)	0	1 (1.8)	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0	0
不正子宮出血	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0	0

表 18　　国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）における全有害事象の因果関係別集計（MedDRA 10.1）

器官別大分類／基本語		D9421-C 15 mg (n=25)						D9421-C 9 mg (n=26)						プラセボ (n=26)					
		関連あり		関連なし		計		関連あり		関連なし		計		関連あり		関連なし		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
発現例数	全事象	8	32.0	6	24.0	14	56.0	5	19.2	14	53.8	19	73.1	3	11.5	7	26.9	10	38.5
胃腸障害	全事象	0	0.0	1	4.0	1	4.0	2	7.7	8	30.8	10	38.5	0	0.0	5	19.2	5	19.2
	クローン病	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	5	19.2	5	19.2	0	0.0	1	3.8	1	3.8
	便秘	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8	1	3.8	2	7.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	肛門びらん	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	胃炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	イレウス	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	メレナ	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	悪心	0	0.0	1	4.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	7.7	2	7.7
	逆流性食道炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8	1	3.8
	嘔吐	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	7.7	2	7.7
皮膚および皮下組織障害	全事象	4	16.0	2	8.0	6	24.0	1	3.8	1	3.8	2	7.7	0	0.0	1	3.8	1	3.8
	ざ瘡	3	12.0	0	0.0	3	12.0	1	3.8	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	発疹	1	4.0	2	8.0	3	12.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	湿疹	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	皮下出血	0	0.0	1	4.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	そう痒症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8	1	3.8

器官別大分類／基本語		D9421-C 15 mg (n=25)						D9421-C 9 mg (n=26)						プラセボ (n=26)					
		関連あり		関連なし		計		関連あり		関連なし		計		関連あり		関連なし		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
血液およびリンパ系障害	全事象	1	4.0	1	4.0	2	8.0	1	3.8	4	15.4	5	19.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	貧血	0	0.0	1	4.0	1	4.0	1	3.8	3	11.5	4	15.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	鉄欠乏性貧血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	白血球増加症	1	4.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
感染症および寄生虫症	全事象	0	0.0	2	8.0	2	8.0	0	0.0	4	15.4	4	15.4	1	3.8	3	11.5	4	15.4
	鼻咽頭炎	0	0.0	1	4.0	1	4.0	0	0.0	4	15.4	4	15.4	0	0.0	2	7.7	2	7.7
	インフルエンザ	0	0.0	1	4.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	咽頭炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	感染性小腸結腸炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8	1	3.8
	毛包炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8	1	3.8
	肛門周囲膿瘍	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0	1	3.8
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全事象	0	0.0	2	8.0	2	8.0	0	0.0	3	11.5	3	11.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	咽喉頭疼痛	0	0.0	2	8.0	2	8.0	0	0.0	1	3.8	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	咳嗽	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	7.7	2	7.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
臨床検査	全事象	2	8.0	0	0.0	2	8.0	1	3.8	0	0.0	1	3.8	1	3.8	0	0.0	1	3.8
	ｱﾗﾆﾝ・ｱﾐﾉﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ増加	1	4.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0	1	3.8
	血中アルブミン減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	総蛋白減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	白血球数増加	1	4.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	ｱｽﾊﾟﾗｷﾞﾝ酸ｱﾐﾉﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0	1	3.8

器官別大分類／基本語		D9421-C 15 mg (n=25)						D9421-C 9 mg (n=26)						プラセボ (n=26)					
		関連あり		関連なし		計		関連あり		関連なし		計		関連あり		関連なし		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
代謝および栄養障害	全事象	1	4.0	1	4.0	2	8.0	1	3.8	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	低カリウム血症	1	4.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	低蛋白血症	0	0.0	1	4.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	食欲亢進	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	全事象	0	0.0	1	4.0	1	4.0	0	0.0	1	3.8	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	関節痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	背部痛	0	0.0	1	4.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
神経系障害	全事象	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	7.7	2	7.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	頭痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	片頭痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
内分泌障害	全事象	1	4.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	クッシング様	1	4.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
全身障害および投与局所様態	全事象	1	4.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	末梢性浮腫	1	4.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
肝胆道系障害	全事象	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	肝機能異常	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	全事象	0	0.0	1	4.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8	1	3.8	2	7.7
	擦過傷	0	0.0	1	4.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	挫傷	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8	1	3.8
	手骨折	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0	1	3.8

器官別大分類／基本語		D9421-C 15 mg (n=25)						D9421-C 9 mg (n=26)						プラセボ (n=26)					
		関連あり		関連なし		計		関連あり		関連なし		計		関連あり		関連なし		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
血管障害	全事象	1	4.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	高血圧	1	4.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

表 19　外国プラセボ対照二重盲検試験 08-3025 における全有害事象の因果関係別集計（アストラ有害事象用語集［AAED］）

器官別大分類／基本語		D9421-C 9 mg qd (n=80)										D9421-C 4.5 mg bid (n=79)										プラセボ (n=41)									
		多分関連あり		関連があるかもしれない		関連なし		評価なし		計		多分関連あり		関連があるかもしれない		関連なし		評価なし		計		多分関連あり		関連があるかもしれない		関連なし		評価なし		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
発現例数	全事象	18	22.5	27	33.8	16	20.0	12	15.0	73	91.3	10	12.7	39	49.4	17	21.5	8	10.1	74	93.7	8	19.5	14	34.1	12	29.3	4	9.8	38	92.7
内分泌障害	全事象	13	16.3	22	27.5	1	1.3	15	18.8	51	63.8	9	11.4	29	36.7	2	2.5	12	15.2	52	65.8	6	14.6	9	22.0	1	2.4	8	19.5	24	58.5
	ｸｯｼﾝｸﾞ症候群	13	16.3	22	27.5	1	1.3	14	17.5	50	62.5	9	11.4	29	36.7	2	2.5	11	13.9	51	64.6	6	14.6	8	19.5	1	2.4	9	22.0	24	58.5
	副腎不全	0	0.0	1	1.3	0	0.0	2	2.5	3	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4	1	2.4
	ｸﾞﾙｺｺﾙﾁｺｲﾄﾞ上昇	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	1	2.4	0	0.0	1	2.4	2	4.9
消化管障害	全事象	1	1.3	9	11.3	24	30.0	0	0.0	34	42.5	1	1.3	7	8.9	20	25.3	1	1.3	29	36.7	2	4.9	6	14.6	14	34.1	0	0.0	22	53.7
	嘔気	1	1.3	3	3.8	10	12.5	0	0.0	14	17.5	0	0.0	3	3.8	2	2.5	0	0.0	5	6.3	0	0.0	3	7.3	2	4.9	0	0.0	5	12.2
	腹痛	0	0.0	2	2.5	3	3.8	0	0.0	5	6.3	0	0.0	2	2.5	5	6.3	0	0.0	7	8.9	1	2.4	1	2.4	9	22.0	0	0.0	11	26.8
	鼓腸放屁	0	0.0	3	3.8	0	0.0	0	0.0	3	3.8	0	0.0	2	2.5	4	5.1	0	0.0	6	7.6	0	0.0	0	0.0	2	4.9	0	0.0	2	4.9
	下痢	1	1.3	1	1.3	5	6.3	0	0.0	7	8.8	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	1	2.4	1	2.4	0	0.0	0	0.0	2	4.9
	嘔吐	0	0.0	1	1.3	4	5.0	0	0.0	5	6.3	0	0.0	2	2.5	1	1.3	0	0.0	3	3.8	0	0.0	0	0.0	1	2.4	0	0.0	1	2.4
	小腸炎	0	0.0	0	0.0	3	3.8	0	0.0	3	3.8	0	0.0	0	0.0	4	5.1	0	0.0	4	5.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	消化不良	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	3	3.8	0	0.0	3	3.8	0	0.0	1	2.4	1	2.4	0	0.0	2	4.9
	胃腸炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	4	5.1	1	1.3	5	6.3	0	0.0	0	0.0	1	2.4	0	0.0	1	2.4
	便秘	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	2	2.5	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	痔核	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

器官別大分類／基本語		D9421-C 9 mg qd (n=80)										D9421-C 4.5 mg bid (n=79)										プラセボ (n=41)									
		多分関連あり		関連があるかもしれない		関連なし		評価なし		計		多分関連あり		関連があるかもしれない		関連なし		評価なし		計		多分関連あり		関連があるかもしれない		関連なし		評価なし		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	歯牙障害	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	腹部腫瘤	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	1	2.4	0	0.0	1	2.4
	歯肉（齦）炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	腸管閉塞	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	口腔障害	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	咽頭障害	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	2.4	0	0.0	1	2.4
	頻便	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	心窩部痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	舌炎	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	直腸出血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	2.4	0	0.0	1	2.4
	嘔気（増悪）	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	舌浮腫	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	血性下痢	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4	0	0.0	0	0.0	1	2.4
	腹腔内膿瘍	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4	0	0.0	1	2.4
	潰瘍性口内炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4	0	0.0	1	2.4
一般的全身障害	全事象	1	1.3	3	3.8	19	23.8	0	0.0	23	28.8	0	0.0	1	1.3	20	25.3	0	0.0	21	26.6	1	2.4	2	4.9	13	31.7	0	0.0	16	39.0
	ｲﾝﾌﾙｴﾝｻﾞ様疾患	0	0.0	1	1.3	4	5.0	0	0.0	5	6.3	0	0.0	0	0.0	6	7.6	0	0.0	6	7.6	0	0.0	0	0.0	2	4.9	0	0.0	2	4.9
	事故による外傷	0	0.0	0	0.0	5	6.3	0	0.0	5	6.3	0	0.0	0	0.0	4	5.1	0	0.0	4	5.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

器官別大分類／基本語		D9421-C 9 mg qd (n=80)										D9421-C 4.5 mg bid (n=79)										プラセボ (n=41)									
		多分関連あり		関連があるかもしれない		関連なし		評価なし		計		多分関連あり		関連があるかもしれない		関連なし		評価なし		計		多分関連あり		関連があるかもしれない		関連なし		評価なし		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	発熱	0	0.0	0	0.0	3	3.8	0	0.0	3	3.8	0	0.0	0	0.0	4	5.1	0	0.0	4	5.1	0	0.0	0	0.0	2	4.9	0	0.0	2	4.9
	背（部）痛	0	0.0	0	0.0	6	7.5	0	0.0	6	7.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4	1	2.4	2	4.9	0	0.0	4	9.8
	疼痛	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	2	4.9	0	0.0	2	4.9
	無力症	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	2.4	0	0.0	1	2.4
	胸痛	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	2.4	0	0.0	1	2.4
	ESR 亢進	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	2.4	0	0.0	1	2.4
	疲労	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	3	7.3	0	0.0	3	7.3
	悪寒	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	冷汗	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	顔面浮腫	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	ほてり	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4	0	0.0	0	0.0	1	2.4
	昆虫咬傷/引っかき傷	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	倦怠（感）	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	二次性浮腫	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	下腿浮腫	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	末梢性浮腫	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	アレルギー	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4	0	0.0	1	2.4

器官別大分類／基本語		D9421-C 9 mg qd (n=80)										D9421-C 4.5 mg bid (n=79)										プラセボ (n=41)									
		多分関連あり		関連があるかもしれない		関連なし		評価なし		計		多分関連あり		関連があるかもしれない		関連なし		評価なし		計		多分関連あり		関連があるかもしれない		関連なし		評価なし		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
呼吸器系障害	全事象	0	0.0	0	0.0	20	25.0	0	0.0	20	25.0	0	0.0	2	2.5	19	24.1	0	0.0	21	26.6	0	0.0	0	0.0	11	26.8	0	0.0	11	26.8
	呼吸器感染	0	0.0	0	0.0	10	12.5	0	0.0	10	12.5	0	0.0	1	1.3	7	8.9	0	0.0	8	10.1	0	0.0	0	0.0	1	2.4	0	0.0	1	2.4
	副鼻腔炎	0	0.0	0	0.0	6	7.5	0	0.0	6	7.5	0	0.0	0	0.0	10	12.7	0	0.0	10	12.7	0	0.0	0	0.0	2	4.9	0	0.0	2	4.9
	鼻炎	0	0.0	0	0.0	5	6.3	0	0.0	5	6.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	2	4.9	0	0.0	2	4.9
	呼吸困難	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	咽頭炎	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	2	2.5	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	5	12.2	0	0.0	5	12.2
	気管支炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	気管支痙攣	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4	0	0.0	1	2.4
	咳嗽	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	3	7.3	0	0.0	3	7.3
	肺炎	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	肺うっ血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	2.4	0	0.0	1	2.4
中枢・末梢神経系障害	全事象	3	3.8	2	2.5	8	10.0	0	0.0	13	16.3	1	1.3	4	5.1	10	12.7	1	1.3	16	20.3	1	2.4	2	4.9	4	9.8	0	0.0	7	17.1
	頭痛	2	2.5	0	0.0	4	5.0	0	0.0	6	7.5	1	1.3	1	1.3	6	7.6	1	1.3	9	11.4	1	2.4	0	0.0	4	9.8	0	0.0	5	12.2
	浮動性めまい	0	0.0	2	2.5	1	1.3	0	0.0	3	3.8	0	0.0	1	1.3	4	5.1	0	0.0	5	6.3	0	0.0	1	2.4	0	0.0	0	0.0	1	2.4
	片頭痛	1	1.3	0	0.0	2	2.5	0	0.0	3	3.8	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	2.4	0	0.0	1	2.4
	運動過多	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	振戦	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	知覚減退	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4	0	0.0	0	0.0	1	2.4

器官別大分類／基本語		D9421-C 9 mg qd (n=80)										D9421-C 4.5 mg bid (n=79)										プラセボ (n=41)									
		多分関連あり		関連があるかもしれない		関連なし		評価なし		計		多分関連あり		関連があるかもしれない		関連なし		評価なし		計		多分関連あり		関連があるかもしれない		関連なし		評価なし		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	回転性めまい	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
精神障害	全事象	1	1.3	3	3.8	4	5.0	0	0.0	8	10.0	2	2.5	4	5.1	5	6.3	0	0.0	11	13.9	1	2.4	2	4.9	0	0.0	0	0.0	3	7.3
	不安	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	2	2.5	3	3.8	0	0.0	5	6.3	0	0.0	1	2.4	0	0.0	0	0.0	1	2.4
	神経過敏（症）	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	2	2.5	1	1.3	0	0.0	3	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	食欲亢進	0	0.0	1	1.3	2	2.5	0	0.0	3	3.8	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	錯乱	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	睡眠障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	激越	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	リビドー減退	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	1	2.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4
	躁的反応	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	魔夢	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	傾眠	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	食欲不振	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4	0	0.0	0	0.0	1	2.4
筋・骨格系障害	全事象	1	1.3	2	2.5	8	10.0	0	0.0	11	13.8	0	0.0	2	2.5	5	6.3	0	0.0	7	8.9	0	0.0	0	0.0	2	4.9	0	0.0	2	4.9
	関節痛	0	0.0	0	0.0	3	3.8	0	0.0	3	3.8	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	筋痙攣	1	1.3	1	1.3	1	1.3	0	0.0	3	3.8	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	関節炎悪化	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	関節障害	0	0.0	0	0.0	3	3.8	0	0.0	3	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

器官別大分類／基本語		D9421-C 9 mg qd (n=80)										D9421-C 4.5 mg bid (n=79)										プラセボ (n=41)									
		多分関連あり		関連があるかもしれない		関連なし		評価なし		計		多分関連あり		関連があるかもしれない		関連なし		評価なし		計		多分関連あり		関連があるかもしれない		関連なし		評価なし		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	骨嚢胞	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	病的骨折	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	筋（肉）痛	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	腱障害	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	骨折	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	4.9	0	0.0	2	4.9
皮膚・皮膚付属器障害	全事象	1	1.3	1	1.3	6	7.5	0	0.0	8	10.0	0	0.0	4	5.1	5	6.3	0	0.0	9	11.4	0	0.0	0	0.0	9	22.0	0	0.0	9	22.0
	発疹	0	0.0	1	1.3	2	2.5	0	0.0	3	3.8	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	5	12.2	0	0.0	5	12.2
	多汗	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	蜂巣炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	湿疹	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	湿疹増悪	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	毛包炎	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4	0	0.0	1	2.4
	せつ（腫）症	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	そう痒（症）	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	2.4	0	0.0	1	2.4
	肛門周囲そう痒症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	発疹増悪	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	皮膚色素脱失	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	皮膚障害	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

器官別大分類／基本語		D9421-C 9 mg qd (n=80)										D9421-C 4.5 mg bid (n=79)										プラセボ (n=41)									
		多分関連あり		関連があるかもしれない		関連なし		評価なし		計		多分関連あり		関連があるかもしれない		関連なし		評価なし		計		多分関連あり		関連があるかもしれない		関連なし		評価なし		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	皮膚感染	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	疣贅	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	過角化	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4	0	0.0	1	2.4
	酒さ	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4	0	0.0	1	2.4
	皮膚乾燥	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4	0	0.0	1	2.4
泌尿器系障害	全事象	0	0.0	2	2.5	5	6.3	0	0.0	7	8.8	0	0.0	1	1.3	5	6.3	0	0.0	6	7.6	0	0.0	0	0.0	5	12.2	0	0.0	5	12.2
	血尿	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	1	2.4	0	0.0	1	2.4
	膿尿	0	0.0	1	1.3	2	2.5	0	0.0	3	3.8	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	3	7.3	0	0.0	3	7.3
	尿路感染	0	0.0	1	1.3	2	2.5	0	0.0	3	3.8	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	2	4.9	0	0.0	2	4.9
	排尿頻回	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	夜間頻尿	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	腎結石	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	2.4	0	0.0	1	2.4
	尿道炎	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	尿円柱	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	尿異常	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	腎臓痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4	0	0.0	1	2.4

器官別大分類／基本語		D9421-C 9 mg qd (n=80)										D9421-C 4.5 mg bid (n=79)										プラセボ (n=41)									
		多分関連あり		関連があるかもしれない		関連なし		評価なし		計		多分関連あり		関連があるかもしれない		関連なし		評価なし		計		多分関連あり		関連があるかもしれない		関連なし		評価なし		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
抵抗機構障害	全事象	0	0.0	0	0.0	5	6.3	0	0.0	5	6.3	0	0.0	1	1.3	5	6.3	0	0.0	6	7.6	0	0.0	4	9.8	3	7.3	0	0.0	7	17.1
	感染	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	2.4	0	0.0	0	0.0	1	2.4
	ウイルス感染	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	2	2.5	0	0.0	2	4.9	1	2.4	0	0.0	3	7.3
	中耳炎	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4	0	0.0	1	2.4
	帯状疱疹	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	細菌感染	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	乳様突起炎	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	モニリア症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	アフタ性口内炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	2.4	0	0.0	1	2.4
	膿瘍	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4	1	2.4	0	0.0	2	4.9
心・血管障害（一般）	全事象	0	0.0	1	1.3	4	5.0	0	0.0	5	6.3	0	0.0	1	1.3	2	2.5	0	0.0	3	3.8	0	0.0	0	0.0	1	2.4	0	0.0	1	2.4
	高血圧	0	0.0	1	1.3	2	2.5	0	0.0	3	3.8	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	低血圧	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	蒼白	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	2.4	0	0.0	1	2.4
代謝・栄養障害	全事象	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	2	2.5	0	0.0	1	1.3	3	3.8	1	1.3	5	6.3	0	0.0	1	2.4	3	7.3	0	0.0	4	9.8
	低カリウム血症	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	2	2.5	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	脱水（症）	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	2.4	0	0.0	1	2.4
	ALP 上昇	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	1	2.4	2	4.9	0	0.0	3	7.3

器官別大分類／基本語		D9421-C 9 mg qd (n=80)										D9421-C 4.5 mg bid (n=79)										プラセボ (n=41)									
		多分関連あり		関連があるかもしれない		関連なし		評価なし		計		多分関連あり		関連があるかもしれない		関連なし		評価なし		計		多分関連あり		関連があるかもしれない		関連なし		評価なし		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	口渇	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
女性生殖（器）障害	全事象	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	2	2.5	0	0.0	1	1.3	4	5.1	0	0.0	5	6.3	1	2.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4
	月経困難（症）	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	膣部真菌感染	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	2.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4
	陰唇嚢胞	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	白帯下	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	膣部不快感	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	膣出血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	膣炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
白血球・網内系障害	全事象	0	0.0	2	2.5	3	3.8	0	0.0	5	6.3	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	1	2.4	0	0.0	1	2.4
	白血球増多（症）	0	0.0	1	1.3	2	2.5	0	0.0	3	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	好中球形態異常	0	0.0	1	1.3	2	2.5	0	0.0	3	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4	0	0.0	1	2.4
	リンパ節症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	好酸球増多（症）	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	白血球減少症	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	リンパ球減少（症）	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

器官別大分類／基本語		D9421-C 9 mg qd (n=80)										D9421-C 4.5 mg bid (n=79)										プラセボ (n=41)									
		多分関連あり		関連があるかもしれない		関連なし		評価なし		計		多分関連あり		関連があるかもしれない		関連なし		評価なし		計		多分関連あり		関連があるかもしれない		関連なし		評価なし		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
血小板・出血凝血障害	全事象	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	3	3.8	0	0.0	3	3.8	0	0.0	2	4.9	2	4.9	0	0.0	4	9.8
	紫斑（病）	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	2	4.9	0	0.0	0	0.0	2	4.9
	血小板血症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	1	2.4	0	0.0	1	2.4
	鼻出血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4	0	0.0	1	2.4
赤血球障害	全事象	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	2	4.9	0	0.0	2	4.9
	貧血	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	2	4.9	0	0.0	2	4.9
	赤血球異常	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
視覚障害	全事象	0	0.0	1	1.3	2	2.5	0	0.0	3	3.8	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	視覚異常	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	白内障	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	結膜炎	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
心拍数・心リズム障害	全事象	0	0.0	1	1.3	2	2.5	0	0.0	3	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	頻脈	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	房室ブロック	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	動悸増悪	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
聴覚・前庭障害	全事象	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	耳感染症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	耳痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

器官別大分類／基本語		D9421-C 9 mg qd (n=80)										D9421-C 4.5 mg bid (n=79)										プラセボ (n=41)									
		多分関連あり		関連があるかもしれない		関連なし		評価なし		計		多分関連あり		関連があるかもしれない		関連なし		評価なし		計		多分関連あり		関連があるかもしれない		関連なし		評価なし		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
肝臓・胆管系障害	全事象	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	2	4.9	2	4.9	0	0.0	4	9.8
	血清 GOT 上昇	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	1	2.4	1	2.4	0	0.0	2	4.9
	血清 GPT 上昇	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	2	4.9	2	4.9	0	0.0	4	9.8

表 20　　外国プラセボ対照二重盲検試験 08-3025 における全有害事象の因果関係有無別集計（アストラ有害事象用語集［AAED］）

器官別大分類／基本語		D9421-C 9 mg qd (n=80)						D9421-C 4.5 mg bid (n=79)						プラセボ (n=41)					
		関連あり		関連なし		計		関連あり		関連なし		計		関連あり		関連なし		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
発現例数	全事象	57	71.3	16	20.0	73	91.3	57	72.2	17	21.5	74	93.7	26	63.4	12	29.3	38	92.7
内分泌障害	全事象	50	62.5	1	1.3	51	63.8	50	63.3	2	2.5	52	65.8	23	56.1	1	2.4	24	58.5
	クッシング症候群	49	61.3	1	1.3	50	62.5	49	62.0	2	2.5	51	64.6	23	56.1	1	2.4	24	58.5
	副腎不全	3	3.8	0	0.0	3	3.8	2	2.5	0	0.0	2	2.5	1	2.4	0	0.0	1	2.4
	グルココルチコイド上昇	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	2	4.9	0	0.0	2	4.9
消化管障害	全事象	10	12.5	24	30.0	34	42.5	9	11.4	20	25.3	29	36.7	8	19.5	14	34.1	22	53.7
	嘔気	4	5.0	10	12.5	14	17.5	3	3.8	2	2.5	5	6.3	3	7.3	2	4.9	5	12.2
	腹痛	2	2.5	3	3.8	5	6.3	2	2.5	5	6.3	7	8.9	2	4.9	9	22.0	11	26.8
	鼓腸放屁	3	3.8	0	0.0	3	3.8	2	2.5	4	5.1	6	7.6	0	0.0	2	4.9	2	4.9
	下痢	2	2.5	5	6.3	7	8.8	0	0.0	1	1.3	1	1.3	2	4.9	0	0.0	2	4.9
	嘔吐	1	1.3	4	5.0	5	6.3	2	2.5	1	1.3	3	3.8	0	0.0	1	2.4	1	2.4
	小腸炎	0	0.0	3	3.8	3	3.8	0	0.0	4	5.1	4	5.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	消化不良	0	0.0	2	2.5	2	2.5	0	0.0	3	3.8	3	3.8	1	2.4	1	2.4	2	4.9
	胃腸炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	4	5.1	5	6.3	0	0.0	1	2.4	1	2.4
	便秘	1	1.3	1	1.3	2	2.5	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	痔核	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	2	2.5	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	歯牙障害	0	0.0	2	2.5	2	2.5	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	腹部腫瘤	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	2	2.5	0	0.0	1	2.4	1	2.4

器官別大分類／基本語		D9421-C 9 mg qd (n=80)						D9421-C 4.5 mg bid (n=79)						プラセボ (n=41)					
		関連あり		関連なし		計		関連あり		関連なし		計		関連あり		関連なし		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	歯肉（齦）炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	腸管閉塞	0	0.0	2	2.5	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	口腔障害	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	咽頭障害	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	1	2.4	1	2.4
	頻便	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	心窩部痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	舌炎	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	直腸出血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	1	2.4	1	2.4
	嘔気（増悪）	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	舌浮腫	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	血性下痢	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4	0	0.0	1	2.4
	腹腔内膿瘍	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4	1	2.4
	潰瘍性口内炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4	1	2.4
一般的全身障害	全事象	4	5.0	19	23.8	23	28.8	1	1.3	20	25.3	21	26.6	3	7.3	13	31.7	16	39.0
	インフルエンザ様疾患	1	1.3	4	5.0	5	6.3	0	0.0	6	7.6	6	7.6	0	0.0	2	4.9	2	4.9
	事故による外傷	0	0.0	5	6.3	5	6.3	0	0.0	4	5.1	4	5.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	発熱	0	0.0	3	3.8	3	3.8	0	0.0	4	5.1	4	5.1	0	0.0	2	4.9	2	4.9
	背（部）痛	0	0.0	6	7.5	6	7.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	4.9	2	4.9	4	9.8
	疼痛	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	2	2.5	2	2.5	0	0.0	2	4.9	2	4.9
	無力症	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	1	2.4	1	2.4

器官別大分類／基本語		D9421-C 9 mg qd (n=80)						D9421-C 4.5 mg bid (n=79)						プラセボ (n=41)					
		関連あり		関連なし		計		関連あり		関連なし		計		関連あり		関連なし		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	胸痛	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	1	2.4	1	2.4
	ESR 亢進	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	1	2.4	1	2.4
	疲労	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	2	2.5	0	0.0	3	7.3	3	7.3
	悪寒	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	冷汗	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	顔面浮腫	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	ほてり	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4	0	0.0	1	2.4
	昆虫咬傷/引っかき傷	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	倦怠（感）	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	二次性浮腫	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	下腿浮腫	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	末梢性浮腫	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	アレルギー	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4	1	2.4
呼吸器系障害	全事象	0	0.0	20	25.0	20	25.0	2	2.5	19	24.1	21	26.6	0	0.0	11	26.8	11	26.8
	呼吸器感染	0	0.0	10	12.5	10	12.5	1	1.3	7	8.9	8	10.1	0	0.0	1	2.4	1	2.4
	副鼻腔炎	0	0.0	6	7.5	6	7.5	0	0.0	10	12.7	10	12.7	0	0.0	2	4.9	2	4.9
	鼻炎	0	0.0	5	6.3	5	6.3	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	2	4.9	2	4.9
	呼吸困難	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	2	2.5	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	咽頭炎	0	0.0	2	2.5	2	2.5	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	5	12.2	5	12.2
	気管支炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0

器官別大分類／基本語		D9421-C 9 mg qd (n=80)						D9421-C 4.5 mg bid (n=79)						プラセボ (n=41)					
		関連あり		関連なし		計		関連あり		関連なし		計		関連あり		関連なし		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	気管支痙攣	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4	1	2.4
	咳嗽	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	3	7.3	3	7.3
	肺炎	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	肺うっ血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	1	2.4	1	2.4
中枢・末梢神経系障害	全事象	5	6.3	8	10.0	13	16.3	6	7.6	10	12.7	16	20.3	3	7.3	4	9.8	7	17.1
	頭痛	2	2.5	4	5.0	6	7.5	3	3.8	6	7.6	9	11.4	1	2.4	4	9.8	5	12.2
	浮動性めまい	2	2.5	1	1.3	3	3.8	1	1.3	4	5.1	5	6.3	1	2.4	0	0.0	1	2.4
	片頭痛	1	1.3	2	2.5	3	3.8	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	2.4	1	2.4
	運動過多	1	1.3	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	振戦	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	知覚減退	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4	0	0.0	1	2.4
	回転性めまい	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
精神障害	全事象	4	5.0	4	5.0	8	10.0	6	7.6	5	6.3	11	13.9	3	7.3	0	0.0	3	7.3
	不安	2	2.5	0	0.0	2	2.5	2	2.5	3	3.8	5	6.3	1	2.4	0	0.0	1	2.4
	神経過敏（症）	2	2.5	0	0.0	2	2.5	2	2.5	1	1.3	3	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	食欲亢進	1	1.3	2	2.5	3	3.8	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	錯乱	0	0.0	1	1.3	1	1.3	1	1.3	1	1.3	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	睡眠障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	激越	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	リビドー減退	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	1	2.4	0	0.0	1	2.4

器官別大分類／基本語		D9421-C 9 mg qd (n=80)						D9421-C 4.5 mg bid (n=79)						プラセボ (n=41)					
		関連あり		関連なし		計		関連あり		関連なし		計		関連あり		関連なし		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	躁的反応	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	魔夢	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	傾眠	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	食欲不振	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4	0	0.0	1	2.4
筋・骨格系障害	全事象	3	3.8	8	10.0	11	13.8	2	2.5	5	6.3	7	8.9	0	0.0	2	4.9	2	4.9
	関節痛	0	0.0	3	3.8	3	3.8	1	1.3	1	1.3	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	筋痙攣	2	2.5	1	1.3	3	3.8	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	関節炎悪化	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	2	2.5	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	関節障害	0	0.0	3	3.8	3	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	骨嚢胞	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	病的骨折	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	筋（肉）痛	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	腱障害	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	骨折	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	4.9	2	4.9
皮膚・皮膚付属器障害	全事象	2	2.5	6	7.5	8	10.0	4	5.1	5	6.3	9	11.4	0	0.0	9	22.0	9	22.0
	発疹	1	1.3	2	2.5	3	3.8	2	2.5	0	0.0	2	2.5	0	0.0	5	12.2	5	12.2
	多汗	1	1.3	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	蜂巣炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	湿疹	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	湿疹増悪	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0

器官別大分類／基本語		D9421-C 9 mg qd (n=80)						D9421-C 4.5 mg bid (n=79)						プラセボ (n=41)					
		関連あり		関連なし		計		関連あり		関連なし		計		関連あり		関連なし		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	毛包炎	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4	1	2.4
	せつ（腫）症	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	そう痒（症）	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	1	2.4	1	2.4
	肛門周囲そう痒症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	発疹増悪	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	皮膚色素脱失	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	皮膚障害	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	皮膚感染	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	疣贅	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	過角化	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4	1	2.4
	酒さ	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4	1	2.4
	皮膚乾燥	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4	1	2.4
泌尿器系障害	全事象	2	2.5	5	6.3	7	8.8	1	1.3	5	6.3	6	7.6	0	0.0	5	12.2	5	12.2
	血尿	0	0.0	2	2.5	2	2.5	0	0.0	2	2.5	2	2.5	0	0.0	1	2.4	1	2.4
	膿尿	1	1.3	2	2.5	3	3.8	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	3	7.3	3	7.3
	尿路感染	1	1.3	2	2.5	3	3.8	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	2	4.9	2	4.9
	排尿頻回	1	1.3	1	1.3	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	夜間頻尿	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	腎結石	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	1	2.4	1	2.4
	尿道炎	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

器官別大分類／基本語		D9421-C 9 mg qd (n=80)						D9421-C 4.5 mg bid (n=79)						プラセボ (n=41)					
		関連あり		関連なし		計		関連あり		関連なし		計		関連あり		関連なし		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	尿円柱	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	尿異常	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	腎臓痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4	1	2.4
抵抗機構障害	全事象	0	0.0	5	6.3	5	6.3	1	1.3	5	6.3	6	7.6	4	9.8	3	7.3	7	17.1
	感染	0	0.0	2	2.5	2	2.5	0	0.0	1	1.3	1	1.3	1	2.4	0	0.0	1	2.4
	ウイルス感染	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	2	2.5	2	2.5	2	4.9	1	2.4	3	7.3
	中耳炎	0	0.0	2	2.5	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4	1	2.4
	帯状疱疹	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	細菌感染	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	乳様突起炎	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	モニリア症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	アフタ性口内炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	1	2.4	1	2.4
	膿瘍	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4	1	2.4	2	4.9
心・血管障害（一般）	全事象	1	1.3	4	5.0	5	6.3	1	1.3	2	2.5	3	3.8	0	0.0	1	2.4	1	2.4
	高血圧	1	1.3	2	2.5	3	3.8	0	0.0	2	2.5	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	低血圧	0	0.0	1	1.3	1	1.3	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	蒼白	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	1	2.4	1	2.4
代謝・栄養障害	全事象	1	1.3	1	1.3	2	2.5	2	2.5	3	3.8	5	6.3	1	2.4	3	7.3	4	9.8
	低カリウム血症	1	1.3	1	1.3	2	2.5	1	1.3	1	1.3	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	脱水（症）	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	1	2.4	1	2.4

器官別大分類／基本語		D9421-C 9 mg qd (n=80)						D9421-C 4.5 mg bid (n=79)						プラセボ (n=41)					
		関連あり		関連なし		計		関連あり		関連なし		計		関連あり		関連なし		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	ALP 上昇	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	1	2.4	2	4.9	3	7.3
	口渇	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
女性生殖（器）障害	全事象	1	1.3	1	1.3	2	2.5	1	1.3	4	5.1	5	6.3	1	2.4	0	0.0	1	2.4
	月経困難（症）	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	膣部真菌感染	0	0.0	1	1.3	1	1.3	1	1.3	0	0.0	1	1.3	1	2.4	0	0.0	1	2.4
	陰唇嚢胞	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	白帯下	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	膣部不快感	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	腟出血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	腟炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
白血球・網内系障害	全事象	2	2.5	3	3.8	5	6.3	0	0.0	2	2.5	2	2.5	0	0.0	1	2.4	1	2.4
	白血球増多（症）	1	1.3	2	2.5	3	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	好中球形態異常	1	1.3	2	2.5	3	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4	1	2.4
	リンパ節症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	好酸球増多（症）	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	白血球減少症	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	リンパ球減少（症）	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血小板・出血凝血障害	全事象	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	3	3.8	3	3.8	2	4.9	2	4.9	4	9.8
	紫斑（病）	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	1	1.3	1	1.3	2	4.9	0	0.0	2	4.9
	血小板血症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	2	2.5	0	0.0	1	2.4	1	2.4

器官別大分類／基本語		D9421-C 9 mg qd (n=80)						D9421-C 4.5 mg bid (n=79)						プラセボ (n=41)					
		関連あり		関連なし		計		関連あり		関連なし		計		関連あり		関連なし		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	鼻出血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.4	1	2.4
赤血球障害	全事象	0	0.0	2	2.5	2	2.5	0	0.0	2	2.5	2	2.5	0	0.0	2	4.9	2	4.9
	貧血	0	0.0	2	2.5	2	2.5	0	0.0	2	2.5	2	2.5	0	0.0	2	4.9	2	4.9
	赤血球異常	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
視覚障害	全事象	1	1.3	2	2.5	3	3.8	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	視覚異常	1	1.3	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	白内障	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	結膜炎	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
心拍数・心リズム障害	全事象	1	1.3	2	2.5	3	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	頻脈	0	0.0	2	2.5	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	房室ブロック	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	動悸増悪	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
聴覚・前庭障害	全事象	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	耳感染症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	耳痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
肝臓・胆管系障害	全事象	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	2	4.9	2	4.9	4	9.8
	血清 GOT 上昇	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	1	2.4	1	2.4	2	4.9
	血清 GPT 上昇	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	2	4.9	2	4.9	4	9.8

因果関係「関連なし」以外の判定を「関連あり」として集計した。

2.7.4.7.1.7 全有害事象の男女別集計

表 21　　国内第Ⅲ相臨床試験 D9423C00001 における全有害事象の男女別集計（MedDRA 17.0）

	D9421-C 9 mg 群（56 例）		メサラジン 3 g 群（56 例）	
	男性	女性	男性	女性
器官別大分類／基本語	（37 例）	（19 例）	（43 例）	（13 例）
有害事象発現例	15 (40.5)	11 (57.9)	21 (48.8)	4 (30.8)
感染症および寄生虫症	4 (10.8)	4 (21.1)	11 (25.6)	4 (30.8)
鼻咽頭炎	3 (8.1)	3 (15.8)	7 (16.3)	3 (23.1)
咽頭炎	0	0	3 (7.0)	0
膀胱炎	1 (2.7)	1 (5.3)	0	0
インフルエンザ	0	1 (5.3)	1 (2.3)	0
肛門膿瘍	0	0	0	1 (7.7)
胃腸炎	0	0	1 (2.3)	0
胃腸障害	4 (10.8)	5 (26.3)	7 (16.3)	0
クローン病	1 (2.7)	0	3 (7.0)	0
嘔吐	0	3 (15.8)	0	0
イレウス	1 (2.7)	0	1 (2.3)	0
腹部膨満	0	0	1 (2.3)	0
便秘	0	1 (5.3)	0	0
齲歯	0	1 (5.3)	0	0
消化不良	1 (2.7)	0	0	0

	D9421-C 9 mg 群（56 例）		メサラジン 3 g 群（56 例）	
	男性	女性	男性	女性
器官別大分類／基本語	（37 例）	（19 例）	（43 例）	（13 例）
痔出血	0	0	1 (2.3)	0
下部消化管出血	1 (2.7)	0	0	0
口腔内潰瘍形成	0	0	1 (2.3)	0
悪心	0	1 (5.3)	0	0
耳下腺腫大	0	0	1 (2.3)	0
腸壁気腫症	0	1 (5.3)	0	0
皮膚および皮下組織障害	4 (10.8)	1 (5.3)	4 (9.3)	0
発疹	2 (5.4)	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (2.7)	0	0	0
アトピー性皮膚炎	1 (2.7)	0	0	0
皮膚乾燥	0	0	1 (2.3)	0
湿疹	0	1 (5.3)	0	0
寝汗	0	0	1 (2.3)	0
光線過敏性反応	0	0	1 (2.3)	0
そう痒症	0	0	1 (2.3)	0
神経系障害	2 (5.4)	2 (10.5)	0	1 (7.7)
頭痛	2 (5.4)	1 (5.3)	0	0
緊張性頭痛	0	1 (5.3)	0	0
振戦	0	0	0	1 (7.7)

	D9421-C 9 mg 群（56 例）		メサラジン 3 g 群（56 例）	
	男性	女性	男性	女性
器官別大分類／基本語	（37 例）	（19 例）	（43 例）	（13 例）
傷害、中毒および処置合併症	1 (2.7)	2 (10.5)	0	1 (7.7)
眼内異物	1 (2.7)	0	0	0
靭帯捻挫	0	0	0	1 (7.7)
肉離れ	0	1 (5.3)	0	0
頚部損傷	0	1 (5.3)	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (2.7)	1 (5.3)	0	0
貧血	1 (2.7)	1 (5.3)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	2 (4.7)	0
筋肉痛	0	0	1 (2.3)	0
腱痛	0	0	1 (2.3)	0
臨床検査	1 (2.7)	0	0	0
肝機能検査異常	1 (2.7)	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (2.7)	0	0	0
糖尿病	1 (2.7)	0	0	0
腎および尿路障害	1 (2.7)	0	0	0
頻尿	1 (2.7)	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	1 (5.3)	0	0
不正子宮出血	0	1 (5.3)	0	0

表 22　国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）における全有害事象の男女別集計（MedDRA 10.1）

器官別大分類／基本語）		D9421-C 合計				D9421-C 15 mg				D9421-C 9 mg				プラセボ			
		男性		女性		男性		女性		男性		女性		男性		女性	
		(n=35)		(n=16)		(n=18)		(n=7)		(n=17)		(n=9)		(n=20)		(n=6)	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
発現例数	全事象	21	60.0	12	75.0	9	50.0	5	71.4	12	70.6	7	77.8	6	30.0	4	66.7
胃腸障害	全事象	7	20.0	4	25.0	0	0.0	1	14.3	7	41.2	3	33.3	2	10.0	3	50.0
	クローン病	4	11.4	1	6.3	0	0.0	0	0.0	4	23.5	1	11.1	1	5.0	0	0.0
	便秘	1	2.9	1	6.3	0	0.0	0	0.0	1	5.9	1	11.1	0	0.0	0	0.0
	肛門びらん	0	0.0	1	6.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	11.1	0	0.0	0	0.0
	胃炎	0	0.0	1	6.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	11.1	0	0.0	0	0.0
	イレウス	1	2.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	メレナ	1	2.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	悪心	0	0.0	1	6.3	0	0.0	1	14.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	33.3
	逆流性食道炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.0	0	0.0
	嘔吐	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	33.3
皮膚および皮下組織障害	全事象	5	14.3	3	18.8	4	22.2	2	28.6	1	5.9	1	11.1	1	5.0	0	0.0
	ざ瘡	3	8.6	1	6.3	2	11.1	1	14.3	1	5.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	発疹	2	5.7	1	6.3	2	11.1	1	14.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	湿疹	0	0.0	1	6.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	11.1	0	0.0	0	0.0
	皮下出血	0	0.0	1	6.3	0	0.0	1	14.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	そう痒症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.0	0	0.0

器官別大分類／基本語）		D9421-C 合計				D9421-C 15 mg				D9421-C 9 mg				プラセボ			
		男性		女性		男性		女性		男性		女性		男性		女性	
		(n=35)		(n=16)		(n=18)		(n=7)		(n=17)		(n=9)		(n=20)		(n=6)	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
血液およびリンパ系障害	全事象	3	8.6	4	25.0	1	5.6	1	14.3	2	11.8	3	33.3	0	0.0	0	0.0
	貧血	1	2.9	4	25.0	0	0.0	1	14.3	1	5.9	3	33.3	0	0.0	0	0.0
	鉄欠乏性貧血	1	2.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	白血球増加症	1	2.9	0	0.0	1	5.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
感染症および寄生虫症	全事象	2	5.7	4	25.0	0	0.0	2	28.6	2	11.8	2	22.2	1	5.0	3	50.0
	鼻咽頭炎	2	5.7	3	18.8	0	0.0	1	14.3	2	11.8	2	22.2	1	5.0	1	16.7
	インフルエンザ	0	0.0	1	6.3	0	0.0	1	14.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	咽頭炎	0	0.0	1	6.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	11.1	0	0.0	0	0.0
	感染性小腸結腸炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	16.7
	毛包炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	16.7
	肛門周囲膿瘍	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	16.7
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全事象	3	8.6	2	12.5	1	5.6	1	14.3	2	11.8	1	11.1	0	0.0	0	0.0
	咽喉頭疼痛	1	2.9	2	12.5	1	5.6	1	14.3	0	0.0	1	11.1	0	0.0	0	0.0
	咳嗽	2	5.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	11.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0

器官別大分類／基本語）		D9421-C 合計				D9421-C 15 mg				D9421-C 9 mg				プラセボ			
		男性		女性		男性		女性		男性		女性		男性		女性	
		(n=35)		(n=16)		(n=18)		(n=7)		(n=17)		(n=9)		(n=20)		(n=6)	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
臨床検査	全事象	1	2.9	2	12.5	1	5.6	1	14.3	0	0.0	1	11.1	1	5.0	0	0.0
	ｱﾗﾆﾝ･ｱﾐﾉﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ増加	0	0.0	1	6.3	0	0.0	1	14.3	0	0.0	0	0.0	1	5.0	0	0.0
	血中アルブミン減少	0	0.0	1	6.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	11.1	0	0.0	0	0.0
	総蛋白減少	0	0.0	1	6.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	11.1	0	0.0	0	0.0
	白血球数増加	1	2.9	0	0.0	1	5.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	ｱｽﾊﾟﾗｷﾞﾝ酸ｱﾐﾉﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.0	0	0.0
代謝および栄養障害	全事象	1	2.9	2	12.5	0	0.0	2	28.6	1	5.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	低カリウム血症	0	0.0	1	6.3	0	0.0	1	14.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	低蛋白血症	0	0.0	1	6.3	0	0.0	1	14.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	食欲亢進	1	2.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	全事象	2	5.7	0	0.0	1	5.6	0	0.0	1	5.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	関節痛	1	2.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	背部痛	1	2.9	0	0.0	1	5.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
神経系障害	全事象	0	0.0	2	12.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	22.2	0	0.0	0	0.0
	頭痛	0	0.0	1	6.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	11.1	0	0.0	0	0.0
	片頭痛	0	0.0	1	6.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	11.1	0	0.0	0	0.0
内分泌障害	全事象	1	2.9	0	0.0	1	5.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	クッシング様	1	2.9	0	0.0	1	5.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

器官別大分類／基本語）		D9421-C 合計				D9421-C 15 mg				D9421-C 9 mg				プラセボ			
		男性		女性		男性		女性		男性		女性		男性		女性	
		(n=35)		(n=16)		(n=18)		(n=7)		(n=17)		(n=9)		(n=20)		(n=6)	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
全身障害および投与局所様態	全事象	1	2.9	0	0.0	1	5.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	末梢性浮腫	1	2.9	0	0.0	1	5.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
肝胆道系障害	全事象	0	0.0	1	6.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	11.1	0	0.0	0	0.0
	肝機能異常	0	0.0	1	6.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	11.1	0	0.0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	全事象	1	2.9	0	0.0	1	5.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	10.0	0	0.0
	擦過傷	1	2.9	0	0.0	1	5.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	挫傷	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.0	0	0.0
	手骨折	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.0	0	0.0
血管障害	全事象	0	0.0	1	6.3	0	0.0	1	14.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	高血圧	0	0.0	1	6.3	0	0.0	1	14.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

表 23　外国プラセボ／実薬対照二重盲検試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027 における全有害事象の男女別集計（アストラ有害事象用語集［AAED］）

器官別大分類／基本語		D9421-C								プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=145)		メサラジン 4 g (n=88)		プラセボ (n=107)	
		合計 (n=651)		15 mg (n=64)		9 mg (n=520)		3 mg (n=67)							
		男性 (n=235)	女性 (n=416)	男性 (n=29)	女性 (n=35)	男性 (n=186)	女性 (n=334)	男性 (n=20)	女性 (n=47)	男性 (n=60)	女性 (n=85)	男性 (n=28)	女性 (n=60)	男性 (n=43)	女性 (n=64)
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
発現例数		183 (78)	361 (87)	24 (83)	32 (91)	144 (77)	290 (87)	15 (75)	39 (83)	46 (77)	81 (95)	18 (64)	46 (77)	32 (74)	56 (88)
消化管障害	消化不良	14 (6)	27 (6)	3 (10)	6 (17)	10 (5)	21 (6)	1 (5)	0	8 (13)	9 (11)	2 (7)	1 (2)	0	4 (6)
	嘔気	12 (5)	63 (15)	1 (3)	7 (20)	10 (5)	47 (14)	1 (5)	9 (19)	4 (7)	14 (16)	1 (4)	6 (10)	2 (5)	8 (13)
	腹痛	8 (3)	31 (7)	0	1 (3)	7 (4)	25 (7)	1 (5)	5 (11)	2 (3)	4 (5)	3 (11)	7 (12)	7 (16)	11 (17)
	鼓腸放屁	8 (3)	30 (7)	0	5 (14)	8 (4)	22 (7)	0	3 (6)	3 (5)	9 (11)	0	5 (8)	1 (2)	5 (8)
	腸管閉塞	8 (3)	5 (1)	1 (3)	0	6 (3)	5 (1)	1 (5)	0	0	1 (1)	2 (7)	3 (5)	0	1 (2)
	嘔吐	6 (3)	31 (7)	0	3 (9)	6 (3)	23 (7)	0	5 (11)	5 (8)	1 (1)	2 (7)	4 (7)	0	6 (9)
	下痢	6 (3)	10 (2)	1 (3)	0	5 (3)	8 (2)	0	2 (4)	1 (2)	0	0	2 (3)	0	3 (5)
	メレナ	4 (2)	15 (4)	0	2 (6)	4 (2)	13 (4)	0	0	5 (8)	5 (6)	0	0	3 (7)	1 (2)
	胃腸炎	4 (2)	9 (2)	0	1 (3)	4 (2)	8 (2)	0	0	1 (2)	1 (1)	0	0	1 (2)	1 (2)
	歯牙障害	4 (2)	9 (2)	0	0	4 (2)	7 (2)	0	2 (4)	0	2 (2)	2 (7)	0	0	0
	小腸炎	4 (2)	8 (2)	0	0	4 (2)	8 (2)	0	0	0	1 (1)	1 (4)	4 (7)	0	0
	直腸出血	4 (2)	2 (<0.5)	0	0	4 (2)	2 (1)	0	0	0	1 (1)	0	1 (2)	2 (5)	1 (2)
	便秘	3 (1)	16 (4)	1 (3)	2 (6)	2 (1)	13 (4)	0	1 (2)	1 (2)	4 (5)	1 (4)	0	1 (2)	2 (3)
	心窩部痛	3 (1)	15 (4)	1 (3)	2 (6)	2 (1)	12 (4)	0	1 (2)	2 (3)	4 (5)	0	1 (2)	0	0
	痔核	3 (1)	6 (1)	0	1 (3)	3 (2)	5 (1)	0	0	0	1 (1)	0	0	0	1 (2)
	ｸﾛｰﾝ病増悪	2 (1)	9 (2)	1 (3)	1 (3)	1 (1)	8 (2)	0	0	2 (3)	2 (2)	0	0	0	1 (2)
	肛門疾患	2 (1)	4 (1)	0	0	1 (1)	3 (1)	1 (5)	1 (2)	2 (3)	2 (2)	0	0	0	0
	口腔障害	2 (1)	3 (1)	0	1 (3)	2 (1)	2 (1)	0	0	2 (3)	0	0	0	0	1 (2)
	舌炎	2 (1)	2 (<0.5)	0	0	2 (1)	1 (<0.5)	0	1 (2)	0	1 (1)	0	0	0	0
	口内乾燥	2 (1)	2 (<0.5)	0	0	2 (1)	2 (1)	0	0	1 (2)	6 (7)	0	0	0	1 (2)
	舌浮腫	2 (1)	2 (<0.5)	0	1 (3)	2 (1)	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0

器官別大分類／基本語		D9421-C								プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=145)		メサラジン 4 g (n=88)		プラセボ (n=107)	
		合計 (n=651)		15 mg (n=64)		9 mg (n=520)		3 mg (n=67)							
		男性 (n=235)	女性 (n=416)	男性 (n=29)	女性 (n=35)	男性 (n=186)	女性 (n=334)	男性 (n=20)	女性 (n=47)	男性 (n=60)	女性 (n=85)	男性 (n=28)	女性 (n=60)	男性 (n=43)	女性 (n=64)
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
	直腸障害	2 (1)	1 (<0.5)	0	0	1 (1)	1 (<0.5)	1 (5)	0	0	0	0	0	0	1 (2)
	腹部腫瘤	2 (1)	0	0	0	2 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)
	胃食道逆流	2 (1)	0	0	0	2 (1)	0	0	0	0	1 (1)	0	1 (2)	0	0
	消化管瘻	1 (<0.5)	4 (1)	0	0	1 (1)	4 (1)	0	0	1 (2)	1 (1)	0	0	0	0
	咽頭障害	1 (<0.5)	4 (1)	0	1 (3)	1 (1)	3 (1)	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0
	潰瘍性口内炎	1 (<0.5)	2 (<0.5)	0	0	1 (1)	2 (1)	0	0	0	3 (4)	0	0	1 (2)	0
	おくび	1 (<0.5)	1 (<0.5)	0	0	1 (1)	1 (<0.5)	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0
	歯肉(齦)炎	1 (<0.5)	1 (<0.5)	0	0	1 (1)	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	嘔気(増悪)	1 (<0.5)	1 (<0.5)	0	0	1 (1)	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	しぶり(腹)	1 (<0.5)	1 (<0.5)	0	0	1 (1)	1 (<0.5)	0	0	0	2 (2)	0	0	0	0
	便異常	1 (<0.5)	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	胃潰瘍	1 (<0.5)	0	1 (3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)
	脂肪便	1 (<0.5)	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	腹腔内膿瘍	0	4 (1)	0	1 (3)	0	2 (1)	0	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)
	イレウス	0	2 (<0.5)	0	0	0	2 (1)	0	0	1 (2)	4 (5)	0	1 (2)	0	1 (2)
	過敏性大腸	0	2 (<0.5)	0	0	0	2 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0
	頻便	0	2 (<0.5)	0	0	0	2 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0
	舌変色	0	2 (<0.5)	0	1 (3)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	胃炎	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0
	腸管穿孔	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0
	肛門周囲痛	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	血性下痢	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0
	変色便	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0
	食道炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2)	0	0	0	0

器官別大分類／基本語		D9421-C								プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=145)		メサラジン 4 g (n=88)		プラセボ (n=107)	
		合計 (n=651)		15 mg (n=64)		9 mg (n=520)		3 mg (n=67)							
		男性 (n=235)	女性 (n=416)	男性 (n=29)	女性 (n=35)	男性 (n=186)	女性 (n=334)	男性 (n=20)	女性 (n=47)	男性 (n=60)	女性 (n=85)	男性 (n=28)	女性 (n=60)	男性 (n=43)	女性 (n=64)
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
	唾液増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0
	口内炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0
	舌疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0
一般的全身障害	背(部)痛	21 (9)	31 (7)	4 (14)	7 (20)	17 (9)	19 (6)	0	5 (11)	6 (10)	11 (13)	1 (4)	4 (7)	4 (9)	6 (9)
	疲労	10 (4)	23 (6)	2 (7)	2 (6)	8 (4)	17 (5)	0	4 (9)	2 (3)	9 (11)	0	0	0	8 (13)
	疼痛	9 (4)	23 (6)	2 (7)	2 (6)	6 (3)	18 (5)	1 (5)	3 (6)	3 (5)	14 (16)	0	2 (3)	4 (9)	4 (6)
	発熱	7 (3)	13 (3)	0	0	7 (4)	13 (4)	0	0	2 (3)	2 (2)	0	2 (3)	0	6 (9)
	事故による外傷	6 (3)	7 (2)	1 (3)	1 (3)	4 (2)	6 (2)	1 (5)	0	0	0	0	0	1 (2)	2 (3)
	無力症	5 (2)	6 (1)	1 (3)	0	4 (2)	6 (2)	0	0	1 (2)	2 (2)	0	0	0	1 (2)
	胸痛	4 (2)	6 (1)	0	2 (6)	4 (2)	4 (1)	0	0	3 (5)	5 (6)	0	1 (2)	1 (2)	0
	ｲﾝﾌﾙｴﾝｻﾞ様疾患	3 (1)	14 (3)	0	0	3 (2)	14 (4)	0	0	0	1 (1)	0	3 (5)	1 (2)	1 (2)
	末梢性浮腫	2 (1)	9 (2)	1 (3)	2 (6)	1 (1)	5 (1)	0	2 (4)	0	1 (1)	0	0	0	3 (5)
	腹部腫脹	2 (1)	3 (1)	0	0	2 (1)	3 (1)	0	0	1 (2)	2 (2)	0	0	1 (2)	1 (2)
	悪寒	1 (<0.5)	7 (2)	1 (3)	0	0	4 (1)	0	3 (6)	0	2 (2)	0	0	0	1 (2)
	ほてり	1 (<0.5)	4 (1)	0	0	1 (1)	4 (1)	0	0	2 (3)	2 (2)	0	1 (2)	0	1 (2)
	二次性浮腫	1 (<0.5)	4 (1)	0	0	1 (1)	3 (1)	0	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0	0
	CRP 増加	1 (<0.5)	2 (<0.5)	0	0	1 (1)	2 (1)	0	0	0	0	2 (7)	4 (7)	0	0
	胸骨下痛	1 (<0.5)	2 (<0.5)	0	2 (6)	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	浮腫	1 (<0.5)	1 (<0.5)	0	0	1 (1)	1 (<0.5)	0	0	0	3 (4)	0	0	0	0
	詳細不明の有害事象	1 (<0.5)	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	処置に伴う有害事象	1 (<0.5)	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

器官別大分類／基本語		D9421-C								プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=145)		メサラジン 4 g (n=88)		プラセボ (n=107)	
		合計 (n=651)		15 mg (n=64)		9 mg (n=520)		3 mg (n=67)							
		男性 (n=235)	女性 (n=416)	男性 (n=29)	女性 (n=35)	男性 (n=186)	女性 (n=334)	男性 (n=20)	女性 (n=47)	男性 (n=60)	女性 (n=85)	男性 (n=28)	女性 (n=60)	男性 (n=43)	女性 (n=64)
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
	ｱﾚﾙｷﾞｰ	1 (<0.5)	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)
	冷汗	1 (<0.5)	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	過敏症反応	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	1 (5)	0	0	0	0	0	0	0
	全身浮腫	1 (<0.5)	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	顔面浮腫	0	7 (2)	0	1 (3)	0	5 (1)	0	1 (2)	1 (2)	4 (5)	0	0	0	0
	ESR 亢進	0	4 (1)	0	0	0	4 (1)	0	0	0	1 (1)	0	7 (12)	1 (2)	0
	倦怠(感)	0	3 (1)	0	0	0	3 (1)	0	0	0	1 (1)	0	1 (2)	0	0
	熱感	0	2 (<0.5)	0	0	0	2 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0
	ｱﾚﾙｷﾞｰ反応	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	下肢不快感	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	1 (1)	0	0	0	0
	口臭	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	花粉症	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	1 (4)	0	0	0
	熱射病	0	1 (<0.5)	0	1 (3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	昆虫咬傷／引っかき傷	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	下腿浮腫	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0
	体力低下	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	術後合併症	0	1 (<0.5)	0	1 (3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	異常号泣	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2)	0	0	0	0
	腕不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0
	超高熱	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0
	眼窩周囲浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0
内分泌障害	ｸｯｼﾝｸﾞ症候群	63 (27)	151 (36)	8 (28)	15 (43)	52 (28)	132 (40)	3 (15)	4 (9)	19 (32)	50 (59)	0	0	14 (33)	26 (41)

器官別大分類／基本語		D9421-C								プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=145)		メサラジン 4 g (n=88)		プラセボ (n=107)	
		合計 (n=651)		15 mg (n=64)		9 mg (n=520)		3 mg (n=67)							
		男性 (n=235)	女性 (n=416)	男性 (n=29)	女性 (n=35)	男性 (n=186)	女性 (n=334)	男性 (n=20)	女性 (n=47)	男性 (n=60)	女性 (n=85)	男性 (n=28)	女性 (n=60)	男性 (n=43)	女性 (n=64)
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
	副腎不全	1 (<0.5)	4 (1)	0	0	1 (1)	4 (1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)
	ｸﾞﾙｺｺﾙﾁｺｲﾄﾞ上昇	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	2 (3)
	甲状腺機能低下(症)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0
	月経前障害	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器系障害	呼吸器感染	28 (12)	50 (12)	3 (10)	6 (17)	20 (11)	35 (10)	5 (25)	9 (19)	8 (13)	12 (14)	1 (4)	4 (7)	1 (2)	6 (9)
	咽頭炎	10 (4)	16 (4)	1 (3)	3 (9)	8 (4)	11 (3)	1 (5)	2 (4)	3 (5)	4 (5)	0	0	3 (7)	5 (8)
	副鼻腔炎	7 (3)	10 (2)	1 (3)	0	6 (3)	10 (3)	0	0	1 (2)	0	0	1 (2)	4 (9)	0
	呼吸困難	5 (2)	5 (1)	0	0	5 (3)	5 (1)	0	0	0	3 (4)	0	0	0	0
	鼻炎	3 (1)	7 (2)	1 (3)	0	2 (1)	7 (2)	0	0	1 (2)	0	1 (4)	2 (3)	0	2 (3)
	気管支炎	1 (<0.5)	5 (1)	0	0	1 (1)	4 (1)	0	1 (2)	0	1 (1)	0	0	0	0
	喉頭炎	1 (<0.5)	2 (<0.5)	0	0	1 (1)	1 (<0.5)	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0
	肺炎	1 (<0.5)	1 (<0.5)	0	0	1 (1)	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	喀血	1 (<0.5)	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	大葉性肺炎	1 (<0.5)	0	1 (3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	肺うっ血	1 (<0.5)	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0
	咳嗽	0	7 (2)	0	3 (9)	0	3 (1)	0	1 (2)	1 (2)	3 (4)	0	0	0	3 (5)
	気管支痙攣	0	3 (1)	0	1 (3)	0	2 (1)	0	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (2)
	過換気	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	呼吸抑制	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0
	気管炎	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0

器官別大分類／基本語		D9421-C								プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=145)		メサラジン 4 g (n=88)		プラセボ (n=107)	
		合計 (n=651)		15 mg (n=64)		9 mg (n=520)		3 mg (n=67)							
		男性 (n=235)	女性 (n=416)	男性 (n=29)	女性 (n=35)	男性 (n=186)	女性 (n=334)	男性 (n=20)	女性 (n=47)	男性 (n=60)	女性 (n=85)	男性 (n=28)	女性 (n=60)	男性 (n=43)	女性 (n=64)
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
中枢・末梢神経系障害	頭痛	36 (15)	100 (24)	4 (14)	12 (34)	29 (16)	78 (23)	3 (15)	10 (21)	4 (7)	27 (32)	2 (7)	9 (15)	7 (16)	12 (19)
	浮動性めまい	5 (2)	35 (8)	0	0	5 (3)	33 (10)	0	2 (4)	3 (5)	15 (18)	1 (4)	4 (7)	2 (5)	3 (5)
	錯感覚	3 (1)	6 (1)	0	0	3 (2)	6 (2)	0	0	2 (3)	3 (4)	0	2 (3)	0	0
	運動過多	3 (1)	2 (<0.5)	2 (7)	0	1 (1)	2 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0
	片頭痛	2 (1)	10 (2)	1 (3)	0	1 (1)	8 (2)	0	2 (4)	0	1 (1)	1 (4)	0	0	3 (5)
	振戦	2 (1)	5 (1)	0	0	2 (1)	5 (1)	0	0	2 (3)	2 (2)	0	0	0	0
	知覚減退	1 (<0.5)	5 (1)	0	2 (6)	1 (1)	1 (<0.5)	0	2 (4)	0	2 (2)	0	0	0	1 (2)
	回転性めまい	1 (<0.5)	5 (1)	0	0	1 (1)	5 (1)	0	0	1 (2)	0	0	1 (2)	0	0
	痙攣	1 (<0.5)	0	1 (3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	協調異常	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	音声障害	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0
	緊張亢進	0	1 (<0.5)	0	1 (3)	0	0	0	0	0	2 (2)	0	0	0	0
	不全麻痺	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
	運動失調	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0
	後弓反張	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0
	昏迷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0
	攣縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2)	0	0	0	0
精神障害	不安	8 (3)	6 (1)	0	1 (3)	7 (4)	5 (1)	1 (5)	0	1 (2)	0	1 (4)	1 (2)	0	2 (3)
	不眠(症)	7 (3)	27 (6)	3 (10)	5 (14)	3 (2)	17 (5)	1 (5)	5 (11)	3 (5)	13 (15)	0	0	0	3 (5)
	神経過敏(症)	7 (3)	6 (1)	1 (3)	0	6 (3)	5 (1)	0	1 (2)	1 (2)	5 (6)	0	0	0	0
	感情不安定	4 (2)	7 (2)	1 (3)	2 (6)	3 (2)	4 (1)	0	1 (2)	0	4 (5)	0	1 (2)	1 (2)	2 (3)
	傾眠	4 (2)	4 (1)	1 (3)	0	3 (2)	4 (1)	0	0	1 (2)	0	1 (4)	0	0	0

器官別大分類／基本語		D9421-C								プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=145)		メサラジン 4 g (n=88)		プラセボ (n=107)	
		合計 (n=651)		15 mg (n=64)		9 mg (n=520)		3 mg (n=67)							
		男性 (n=235)	女性 (n=416)	男性 (n=29)	女性 (n=35)	男性 (n=186)	女性 (n=334)	男性 (n=20)	女性 (n=47)	男性 (n=60)	女性 (n=85)	男性 (n=28)	女性 (n=60)	男性 (n=43)	女性 (n=64)
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
	食欲亢進	2 (1)	13 (3)	0	2 (6)	2 (1)	11 (3)	0	0	3 (5)	3 (4)	0	0	0	0
	激越	2 (1)	6 (1)	1 (3)	0	1 (1)	5 (1)	0	1 (2)	1 (2)	4 (5)	0	0	0	0
	健忘(症)	2 (1)	1 (<0.5)	1 (3)	1 (3)	0	0	1 (5)	0	0	1 (1)	0	0	0	0
	リビドー減退	2 (1)	0	1 (3)	0	1 (1)	0	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)	0
	食欲不振	1 (<0.5)	10 (2)	0	1 (3)	1 (1)	8 (2)	0	1 (2)	0	1 (1)	0	0	1 (2)	1 (2)
	うつ病	1 (<0.5)	6 (1)	0	0	1 (1)	6 (2)	0	0	1 (2)	5 (6)	0	3 (5)	0	1 (2)
	攻撃的反応	1 (<0.5)	1 (<0.5)	0	0	1 (1)	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	ｲﾝﾎﾟﾃﾝｽ	1 (<0.5)	0	0	0	1 (1)	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0
	躁的反応	1 (<0.5)	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	睡眠障害	0	4 (1)	0	0	0	4 (1)	0	0	4 (7)	1 (1)	0	0	0	0
	錯乱	0	3 (1)	0	0	0	3 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0
	集中力障害	0	2 (<0.5)	0	0	0	2 (1)	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0
	魔夢	0	2 (<0.5)	0	0	0	2 (1)	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0
	無感情	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	1 (1)	0	0	0	0
	多幸症	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	1 (2)	0	0	1 (2)	0	0
	神経症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	1 (1)	0	0	0	0
	人格障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0
	異常行動	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0
筋・骨格系障害	関節痛	10 (4)	17 (4)	3 (10)	2 (6)	7 (4)	12 (4)	0	3 (6)	3 (5)	3 (4)	0	3 (5)	1 (2)	3 (5)
	筋痙攣	7 (3)	18 (4)	0	1 (3)	6 (3)	15 (4)	1 (5)	2 (4)	1 (2)	9 (11)	0	0	0	0
	筋(肉)痛	7 (3)	8 (2)	2 (7)	0	5 (3)	7 (2)	0	1 (2)	4 (7)	2 (2)	0	1 (2)	0	1 (2)
	関節障害	3 (1)	8 (2)	1 (3)	3 (9)	2 (1)	5 (1)	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)	0
	骨折	2 (1)	0	1 (3)	0	0	0	1 (5)	0	0	0	0	0	0	3 (5)
	関節炎悪化	1 (<0.5)	3 (1)	0	0	1 (1)	3 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0

器官別大分類／基本語		D9421-C								プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=145)		メサラジン 4 g (n=88)		プラセボ (n=107)	
		合計 (n=651)		15 mg (n=64)		9 mg (n=520)		3 mg (n=67)							
		男性 (n=235)	女性 (n=416)	男性 (n=29)	女性 (n=35)	男性 (n=186)	女性 (n=334)	男性 (n=20)	女性 (n=47)	男性 (n=60)	女性 (n=85)	男性 (n=28)	女性 (n=60)	男性 (n=43)	女性 (n=64)
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
	関節炎	1 (<0.5)	1 (<0.5)	0	1 (3)	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (4)	1 (2)	0	1 (2)
	下肢硬直	1 (<0.5)	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	骨嚢胞	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	結合織炎	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0
	病的骨折	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	ｶﾞﾝｸﾞﾘｵﾝ	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0
	ﾐｵﾊﾟｼｰ	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	骨壊死	0	1 (<0.5)	0	1 (3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	腱障害	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	脊椎関節症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	0	0
皮膚・皮膚付属器障害	発疹	6 (3)	18 (4)	2 (7)	4 (11)	4 (2)	13 (4)	0	1 (2)	1 (2)	2 (2)	0	0	0	9 (14)
	多汗	2 (1)	17 (4)	0	1 (3)	2 (1)	14 (4)	0	2 (4)	10 (17)	16 (19)	0	0	0	2 (3)
	皮膚障害	2 (1)	5 (1)	1 (3)	0	1 (1)	5 (1)	0	0	1 (2)	1 (1)	0	0	0	0
	ざ瘡	2 (1)	4 (1)	1 (3)	0	1 (1)	4 (1)	0	0	1 (2)	0	0	1 (2)	0	0
	皮膚乾燥	2 (1)	2 (<0.5)	1 (3)	0	0	2 (1)	1 (5)	0	0	3 (4)	0	1 (2)	1 (2)	0
	脱毛(症)	2 (1)	1 (<0.5)	0	0	2 (1)	1 (<0.5)	0	0	0	1 (1)	0	1 (2)	0	0
	そう痒(症)	1 (<0.5)	5 (1)	1 (3)	0	0	5 (1)	0	0	1 (2)	0	1 (4)	0	0	2 (3)
	湿疹	1 (<0.5)	3 (1)	0	0	1 (1)	3 (1)	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0
	せつ(腫)症	1 (<0.5)	1 (<0.5)	0	0	1 (1)	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	蕁麻疹	1 (<0.5)	1 (<0.5)	0	0	1 (1)	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)
	水疱性皮疹	1 (<0.5)	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	湿疹増悪	1 (<0.5)	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	光線過敏性反応	1 (<0.5)	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

器官別大分類／基本語		D9421-C								プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=145)		メサラジン 4 g (n=88)		プラセボ (n=107)	
		合計 (n=651)		15 mg (n=64)		9 mg (n=520)		3 mg (n=67)							
		男性 (n=235)	女性 (n=416)	男性 (n=29)	女性 (n=35)	男性 (n=186)	女性 (n=334)	男性 (n=20)	女性 (n=47)	男性 (n=60)	女性 (n=85)	男性 (n=28)	女性 (n=60)	男性 (n=43)	女性 (n=64)
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
	斑状丘疹性皮疹	1 (<0.5)	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	皮膚炎	0	3 (1)	0	0	0	3 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0
	紅斑性発疹	0	2 (<0.5)	0	0	0	2 (1)	0	0	0	2 (2)	2 (7)	0	0	0
	皮膚感染	0	2 (<0.5)	0	0	0	2 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0
	出血性皮膚潰瘍	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	蜂巣炎	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	結節性紅斑	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	毛包炎	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)
	爪の障害	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	肛門周囲そう痒症	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	乾癬	0	1 (<0.5)	0	1 (3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	発疹増悪	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	膿疱性皮疹	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0	0
	皮膚色素脱失	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	皮膚潰瘍形成	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	1 (1)	0	0	0	0
	ｽﾃｨｰﾌﾞﾝｽ・ｼﾞｮﾝｿﾝ症候群	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	疣贅	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0

器官別大分類／基本語		D9421-C								プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=145)		メサラジン 4 g (n=88)		プラセボ (n=107)	
		合計 (n=651)		15 mg (n=64)		9 mg (n=520)		3 mg (n=67)							
		男性 (n=235)	女性 (n=416)	男性 (n=29)	女性 (n=35)	男性 (n=186)	女性 (n=334)	男性 (n=20)	女性 (n=47)	男性 (n=60)	女性 (n=85)	男性 (n=28)	女性 (n=60)	男性 (n=43)	女性 (n=64)
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
	接触(性)皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)
	過角化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0
	異常色素沈着	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	0	0
	酒さ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0
	脂漏	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)
	皮膚肥厚	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0
泌尿器系障害	腎結石	6 (3)	1 (<0.5)	2 (7)	0	4 (2)	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0
	血尿	2 (1)	4 (1)	0	0	2 (1)	4 (1)	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0
	排尿障害	2 (1)	2 (<0.5)	1 (3)	1 (3)	1 (1)	1 (<0.5)	0	0	1 (2)	1 (1)	0	0	0	1 (2)
	夜間頻尿	2 (1)	2 (<0.5)	1 (3)	0	1 (1)	2 (1)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0
	尿路感染	1 (<0.5)	9 (2)	0	1 (3)	1 (1)	8 (2)	0	0	0	2 (2)	0	2 (3)	1 (2)	1 (2)
	排尿困難	1 (<0.5)	6 (1)	0	1 (3)	1 (1)	2 (1)	0	3 (6)	0	1 (1)	0	0	0	0
	排尿頻回	1 (<0.5)	4 (1)	0	0	1 (1)	4 (1)	0	0	3 (5)	2 (2)	0	0	0	0
	膀胱炎	1 (<0.5)	3 (1)	0	0	1 (1)	1 (<0.5)	0	2 (4)	0	0	0	0	0	0
	多尿	1 (<0.5)	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	2 (2)	0	0	0	0
	腎盂腎炎	1 (<0.5)	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	尿円柱	1 (<0.5)	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	膿尿	0	4 (1)	0	0	0	4 (1)	0	0	0	0	0	0	2 (5)	1 (2)
	有痛性排尿困難	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	尿道炎	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	尿異常	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	腎臓痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0

器官別大分類／基本語		D9421-C								プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=145)		メサラジン 4 g (n=88)		プラセボ (n=107)	
		合計 (n=651)		15 mg (n=64)		9 mg (n=520)		3 mg (n=67)							
		男性 (n=235)	女性 (n=416)	男性 (n=29)	女性 (n=35)	男性 (n=186)	女性 (n=334)	男性 (n=20)	女性 (n=47)	男性 (n=60)	女性 (n=85)	男性 (n=28)	女性 (n=60)	男性 (n=43)	女性 (n=64)
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
抵抗機構障害	ｳｲﾙｽ感染	5 (2)	10 (2)	0	1 (3)	5 (3)	9 (3)	0	0	0	4 (5)	0	1 (2)	1 (2)	3 (5)
	単純ﾍﾙﾍﾟｽ	3 (1)	1 (<0.5)	2 (7)	0	1 (1)	1 (<0.5)	0	0	1 (2)	1 (1)	0	0	0	0
	ﾓﾆﾘｱ症	1 (<0.5)	4 (1)	0	0	1 (1)	4 (1)	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0
	感染	1 (<0.5)	2 (<0.5)	0	0	1 (1)	2 (1)	0	0	0	2 (2)	0	0	1 (2)	0
	ｱﾌﾀ性口内炎	1 (<0.5)	2 (<0.5)	0	0	1 (1)	2 (1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)
	治癒不良	1 (<0.5)	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	真菌感染(症)	1 (<0.5)	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	膿瘍	0	2 (<0.5)	0	0	0	2 (1)	0	0	0	0	0	1 (2)	1 (2)	1 (2)
	帯状疱疹	0	2 (<0.5)	0	0	0	2 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0
	中耳炎	0	2 (<0.5)	0	0	0	2 (1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)
	細菌感染	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	乳様突起炎	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	ﾌﾚｸﾞﾓｰﾈ(蜂巣炎，蜂窩織炎)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0
視覚障害	結膜炎	5 (2)	12 (3)	1 (3)	2 (6)	4 (2)	8 (2)	0	2 (4)	0	3 (4)	0	1 (2)	0	2 (3)
	視覚異常	2 (1)	11 (3)	1 (3)	0	1 (1)	11 (3)	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0
	眼の異常	1 (<0.5)	2 (<0.5)	0	0	1 (1)	2 (1)	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0
	眼痛	1 (<0.5)	1 (<0.5)	0	0	1 (1)	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	流涙異常	1 (<0.5)	1 (<0.5)	0	0	1 (1)	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	ぶどう膜炎	1 (<0.5)	1 (<0.5)	0	0	1 (1)	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	調節異常	1 (<0.5)	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	白内障	0	2 (<0.5)	0	0	0	2 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0

器官別大分類／基本語		D9421-C								プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=145)		メサラジン 4 g (n=88)		プラセボ (n=107)	
		合計 (n=651)		15 mg (n=64)		9 mg (n=520)		3 mg (n=67)							
		男性 (n=235)	女性 (n=416)	男性 (n=29)	女性 (n=35)	男性 (n=186)	女性 (n=334)	男性 (n=20)	女性 (n=47)	男性 (n=60)	女性 (n=85)	男性 (n=28)	女性 (n=60)	男性 (n=43)	女性 (n=64)
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
	眼症状	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0
代謝・栄養障害	低ｶﾘｳﾑ血症	3 (1)	7 (2)	0	0	3 (2)	7 (2)	0	0	1 (2)	2 (2)	1 (4)	0	0	0
	ALP 上昇	2 (1)	1 (<0.5)	0	0	2 (1)	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	1 (2)	2 (3)
	体重増加	1 (<0.5)	5 (1)	1 (3)	1 (3)	0	3 (1)	0	1 (2)	1 (2)	1 (1)	0	0	0	0
	高血糖	1 (<0.5)	1 (<0.5)	0	0	1 (1)	1 (<0.5)	0	0	1 (2)	2 (2)	0	3 (5)	0	0
	低ｶﾙｼｳﾑ血症	1 (<0.5)	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	低蛋白血症	0	2 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	1 (2)	0	1 (1)	1 (4)	0	0	0
	口渇	0	2 (<0.5)	0	0	0	2 (1)	0	0	1 (2)	1 (1)	0	0	0	0
	脱水(症)	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0
	体重減少	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	低血糖	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0
	ﾋﾞﾀﾐﾝ欠乏	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0
白血球・網内系障害	白血球増多(症)	3 (1)	5 (1)	0	0	3 (2)	4 (1)	0	1 (2)	0	1 (1)	2 (7)	0	0	0
	ﾘﾝﾊﾟ節症	2 (1)	2 (<0.5)	0	2 (6)	2 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)
	好中球形態異常	1 (<0.5)	2 (<0.5)	0	0	1 (1)	2 (1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)
	白血球減少症	1 (<0.5)	1 (<0.5)	0	0	1 (1)	1 (<0.5)	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0
	好酸球増多(症)	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	ﾘﾝﾊﾟ球減少(症)	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0

器官別大分類／基本語		D9421-C								プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=145)		メサラジン 4 g (n=88)		プラセボ (n=107)	
		合計 (n=651)		15 mg (n=64)		9 mg (n=520)		3 mg (n=67)							
		男性 (n=235)	女性 (n=416)	男性 (n=29)	女性 (n=35)	男性 (n=186)	女性 (n=334)	男性 (n=20)	女性 (n=47)	男性 (n=60)	女性 (n=85)	男性 (n=28)	女性 (n=60)	男性 (n=43)	女性 (n=64)
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
心・血管障害（一般）	高血圧	4 (2)	4 (1)	0	0	4 (2)	4 (1)	0	0	0	2 (2)	0	1 (2)	1 (2)	0
	低血圧	1 (<0.5)	3 (1)	0	0	1 (1)	3 (1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)
	蒼白	0	2 (<0.5)	0	0	0	2 (1)	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0
	失神	0	2 (<0.5)	0	1 (3)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0
心拍数・心リズム障害	頻脈	2 (1)	2 (<0.5)	0	0	2 (1)	2 (1)	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0
	心悸亢進	1 (<0.5)	9 (2)	0	1 (3)	1 (1)	8 (2)	0	0	2 (3)	10 (12)	0	0	0	0
	房室ﾌﾞﾛｯｸ	1 (<0.5)	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	動悸増悪	1 (<0.5)	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	期外収縮	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
赤血球障害	貧血	4 (2)	11 (3)	1 (3)	1 (3)	3 (2)	7 (2)	0	3 (6)	0	1 (1)	0	4 (7)	1 (2)	1 (2)
	赤血球異常	1 (<0.5)	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	低色素性貧血	0	2 (<0.5)	0	1 (3)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
聴覚・前庭障害	耳痛	2 (1)	1 (<0.5)	1 (3)	0	1 (1)	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	耳感染症	1 (<0.5)	2 (<0.5)	0	0	1 (1)	2 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0
	耳症状	1 (<0.5)	1 (<0.5)	0	0	1 (1)	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	耳鳴	0	2 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	1 (2)	0	2 (2)	0	0	0	0
	難聴	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	迷路障害	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
肝臓・胆管系障害	血清 GOT 上昇	2 (1)	1 (<0.5)	1 (3)	0	1 (1)	1 (<0.5)	0	0	0	1 (1)	0	0	1 (2)	2 (3)
	ﾋﾞﾘﾙﾋﾞﾝ血症	1 (<0.5)	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	血清 GPT 上昇	1 (<0.5)	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)	0	1 (2)	1 (2)	3 (5)

器官別大分類／基本語		D9421-C								プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=145)		メサラジン 4 g (n=88)		プラセボ (n=107)	
		合計 (n=651)		15 mg (n=64)		9 mg (n=520)		3 mg (n=67)							
		男性 (n=235)	女性 (n=416)	男性 (n=29)	女性 (n=35)	男性 (n=186)	女性 (n=334)	男性 (n=20)	女性 (n=47)	男性 (n=60)	女性 (n=85)	男性 (n=28)	女性 (n=60)	男性 (n=43)	女性 (n=64)
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
	胆道痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0
血小板・出血凝血障害	紫斑(病)	2 (1)	5 (1)	0	0	2 (1)	5 (1)	0	0	1 (2)	0	0	0	0	2 (3)
	鼻出血	1 (<0.5)	3 (1)	0	1 (3)	1 (1)	2 (1)	0	0	0	4 (5)	0	0	0	1 (2)
	血小板血症	1 (<0.5)	2 (<0.5)	0	0	1 (1)	1 (<0.5)	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)	0	1 (2)
	口内出血	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	動脈塞栓症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0
男性生殖（器）障害	前立腺障害	2 (1)	0	1 (3)	0	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	精巣疾患	1 (<0.5)	0	0	0	1 (1)	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0
その他の特殊感覚障害	味覚倒錯	1 (<0.5)	2 (<0.5)	0	1 (3)	1 (1)	1 (<0.5)	0	0	2 (3)	3 (4)	0	0	0	1 (2)
	味覚喪失	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0
血管（心臓外）障害	血管拡張術	1 (<0.5)	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	潮紅	0	4 (1)	0	0	0	4 (1)	0	0	1 (2)	3 (4)	0	0	0	0
	静脈痛	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)
	下肢血栓性静脈炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0
女性生殖（器）障害	月経障害	0	8 (2)	0	1 (3)	0	7 (2)	0	0	0	2 (2)	0	0	0	0
	月経困難(症)	0	7 (2)	0	0	0	6 (2)	0	1 (2)	0	2 (2)	0	0	0	1 (2)
	膣部真菌感染	0	7 (2)	0	3 (9)	0	3 (1)	0	1 (2)	0	1 (1)	0	1 (2)	0	1 (2)
	月経過多	0	4 (1)	0	2 (6)	0	2 (1)	0	0	0	3 (4)	0	1 (2)	0	0
	月経中間期出血	0	3 (1)	0	0	0	3 (1)	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0

器官別大分類／基本語		D9421-C								プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=145)		メサラジン 4 g (n=88)		プラセボ (n=107)	
		合計 (n=651)		15 mg (n=64)		9 mg (n=520)		3 mg (n=67)							
		男性 (n=235)	女性 (n=416)	男性 (n=29)	女性 (n=35)	男性 (n=186)	女性 (n=334)	男性 (n=20)	女性 (n=47)	男性 (n=60)	女性 (n=85)	男性 (n=28)	女性 (n=60)	男性 (n=43)	女性 (n=64)
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
	無月経	0	2 (<0.5)	0	1 (3)	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0
	女性乳房痛	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	2 (2)	0	0	0	0
	子宮内膜炎	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	陰唇嚢胞	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	白帯下	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	卵巣嚢胞	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	予定外妊娠	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	1 (1)	0	1 (2)	0	0
	膣部不快感	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	腟出血	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	腟炎	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
胎児障害	流産	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0
適用部位障害	投与部位反応	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0

2.7.4.7.1.8 全有害事象の年齢層別集計（「65 歳未満」又は「65 歳以上」で分類）

表 24　国内第Ⅲ相臨床試験 D9423C00001 における全有害事象の年齢層別集計（「65 歳未満」又は「65 歳以上」で分類、MedDRA 17.0）

	D9421-C 9 mg 群（56 例）		メサラジン 3 g 群（56 例）	
器官別大分類／基本語	65 歳未満（54 例）	65 歳以上（2 例）	65 歳未満（56 例）	65 歳以上（0 例）
有害事象発現例	24 (44.4)	2 (100.0)	25 (44.6)	0
感染症および寄生虫症	8 (14.8)	0	15 (26.8)	0
鼻咽頭炎	6 (11.1)	0	10 (17.9)	0
咽頭炎	0	0	3 (5.4)	0
膀胱炎	2 (3.7)	0	0	0
インフルエンザ	1 (1.9)	0	1 (1.8)	0
肛門膿瘍	0	0	1 (1.8)	0
胃腸炎	0	0	1 (1.8)	0
胃腸障害	8 (14.8)	1 (50.0)	7 (12.5)	0
クローン病	1 (1.9)	0	3 (5.4)	0
嘔吐	2 (3.7)	1 (50.0)	0	0
イレウス	1 (1.9)	0	1 (1.8)	0
腹部膨満	0	0	1 (1.8)	0
便秘	1 (1.9)	0	0	0
齲歯	1 (1.9)	0	0	0

器官別大分類／基本語	D9421-C 9 mg 群（56 例）		メサラジン 3 g 群（56 例）	
	65 歳未満（54 例）	65 歳以上（2 例）	65 歳未満（56 例）	65 歳以上（0 例）
消化不良	1 (1.9)	0	0	0
痔出血	0	0	1 (1.8)	0
下部消化管出血	1 (1.9)	0	0	0
口腔内潰瘍形成	0	0	1 (1.8)	0
悪心	1 (1.9)	0	0	0
耳下腺腫大	0	0	1 (1.8)	0
腸壁気腫症	0	1 (50.0)	0	0
皮膚および皮下組織障害	4 (7.4)	1 (50.0)	4 (7.1)	0
発疹	2 (3.7)	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (1.9)	0	0	0
アトピー性皮膚炎	1 (1.9)	0	0	0
皮膚乾燥	0	0	1 (1.8)	0
湿疹	0	1 (50.0)	0	0
寝汗	0	0	1 (1.8)	0
光線過敏性反応	0	0	1 (1.8)	0
そう痒症	0	0	1 (1.8)	0
神経系障害	4 (7.4)	0	1 (1.8)	0
頭痛	3 (5.6)	0	0	0
緊張性頭痛	1 (1.9)	0	0	0
振戦	0	0	1 (1.8)	0

器官別大分類／基本語	D9421-C 9 mg 群（56 例）		メサラジン 3 g 群（56 例）	
	65 歳未満（54 例）	65 歳以上（2 例）	65 歳未満（56 例）	65 歳以上（0 例）
傷害、中毒および処置合併症	2 (3.7)	1 (50.0)	1 (1.8)	0
眼内異物	1 (1.9)	0	0	0
靭帯捻挫	0	0	1 (1.8)	0
肉離れ	0	1 (50.0)	0	0
頚部損傷	1 (1.9)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	2 (3.7)	0	0	0
貧血	2 (3.7)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	2 (3.6)	0
筋肉痛	0	0	1 (1.8)	0
腱痛	0	0	1 (1.8)	0
臨床検査	1 (1.9)	0	0	0
肝機能検査異常	1 (1.9)	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (1.9)	0	0	0
糖尿病	1 (1.9)	0	0	0
腎および尿路障害	1 (1.9)	0	0	0
頻尿	1 (1.9)	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (1.9)	0	0	0
不正子宮出血	1 (1.9)	0	0	0

表 25　国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）における全有害事象の年齢層別集計（「65 歳未満」又は「65 歳以上」で分類、MedDRA 10.1）

本試験における D9421-C 9 mg 1 日 1 回群及び 15 mg 1 日 1 回群の対照患者は、全例 65 歳未満であった（治験総括報告書 [5.3.5.1.1] Table 18 Demographic and baseline characteristics）。

表 26　外国プラセボ／実薬対照二重盲検試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027 における全有害事象の年齢層別集計（「65 歳未満」又は「65 歳以上」で分類、アストラ有害事象用語集［AAED］）

器官別大分類／基本語		D9421-C								プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=145)		メサラジン 4 g (N=88)		プラセボ (n=107)	
		合計 (n=651)		15 mg (n=64)		9 mg (n=520)		3 mg (n=67)							
		<65 (n-634)	>=65 (n=17)	<65 (n=63)	>=65 (n=1)	<65 (n=504)	>=65 (n=16)	<65 (n=67)	>=65 (n=0)	<65 (n=140)	>=65 (n=5)	<65 (n=87)	>=65 (n=1)	<65 (n=107)	>=65 (n=0)
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
発現例数		527 (83)	17 (100)	55 (87)	1 (100)	418 (83)	16 (100)	54 (81)	0 (0)	122 (87)	5 (100)	63 (72)	1 (100)	88 (82)	0 (0)
消化管障害	嘔気	74 (12)	1 (6)	8 (13)	0	56 (11)	1 (6)	10 (15)	0	17 (12)	1 (20)	7 (8)	0	10 (9)	0
	消化不良	41 (6)	0	9 (14)	0	31 (6)	0	1 (1)	0	16 (11)	1 (20)	3 (3)	0	4 (4)	0
	腹痛	37 (6)	2 (12)	1 (2)	0	30 (6)	2 (13)	6 (9)	0	6 (4)	0	10 (11)	0	18 (17)	0
	鼓腸放屁	37 (6)	1 (6)	5 (8)	0	29 (6)	1 (6)	3 (4)	0	11 (8)	1 (20)	5 (6)	0	6 (6)	0
	嘔吐	34 (5)	3 (18)	3 (5)	0	26 (5)	3 (19)	5 (7)	0	6 (4)	0	6 (7)	0	6 (6)	0
	メレナ	18 (3)	1 (6)	2 (3)	0	16 (3)	1 (6)	0	0	10 (7)	0	0	0	4 (4)	0
	便秘	17 (3)	2 (12)	3 (5)	0	13 (3)	2 (13)	1 (1)	0	5 (4)	0	1 (1)	0	3 (3)	0
	心窩部痛	17 (3)	1 (6)	2 (3)	1 (100)	14 (3)	0	1 (1)	0	5 (4)	1 (20)	1 (1)	0	0	0
	下痢	16 (3)	0	1 (2)	0	13 (3)	0	2 (3)	0	1 (1)	0	2 (2)	0	3 (3)	0
	胃腸炎	13 (2)	0	1 (2)	0	12 (2)	0	0	0	2 (1)	0	0	0	2 (2)	0
	腸管閉塞	13 (2)	0	1 (2)	0	11 (2)	0	1 (1)	0	1 (1)	0	5 (6)	0	1 (1)	0
	歯牙障害	13 (2)	0	0	0	11 (2)	0	2 (3)	0	2 (1)	0	2 (2)	0	0	0
	小腸炎	12 (2)	0	0	0	12 (2)	0	0	0	1 (1)	0	5 (6)	0	0	0
	ｸﾛｰﾝ病増悪	11 (2)	0	2 (3)	0	9 (2)	0	0	0	4 (3)	0	0	0	1 (1)	0
	痔核	8 (1)	1 (6)	1 (2)	0	7 (1)	1 (6)	0	0	1 (1)	0	0	0	1 (1)	0
	肛門疾患	6 (1)	0	0	0	4 (1)	0	2 (3)	0	4 (3)	0	0	0	0	0
	直腸出血	6 (1)	0	0	0	6 (1)	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)	0	3 (3)	0
	消化管瘻	5 (1)	0	0	0	5 (1)	0	0	0	2 (1)	0	0	0	0	0
	口腔障害	5 (1)	0	1 (2)	0	4 (1)	0	0	0	2 (1)	0	0	0	1 (1)	0
	咽頭障害	5 (1)	0	1 (2)	0	4 (1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0
	舌炎	4 (1)	0	0	0	3 (1)	0	1 (1)	0	1 (1)	0	0	0	0	0

器官別大分類／基本語		D9421-C								プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=145)		メサラジン 4 g (N=88)		プラセボ (n=107)	
		合計 (n=651)		15 mg (n=64)		9 mg (n=520)		3 mg (n=67)							
		<65 (n-634)	>=65 (n=17)	<65 (n=63)	>=65 (n=1)	<65 (n=504)	>=65 (n=16)	<65 (n=67)	>=65 (n=0)	<65 (n=140)	>=65 (n=5)	<65 (n=87)	>=65 (n=1)	<65 (n=107)	>=65 (n=0)
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
	腹腔内膿瘍	4 (1)	0	1 (2)	0	2 (<0.5)	0	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (1)	0
	口内乾燥	4 (1)	0	0	0	4 (1)	0	0	0	7 (5)	0	0	0	1 (1)	0
	舌浮腫	4 (1)	0	1 (2)	0	3 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	直腸障害	3 (<0.5)	0	0	0	2 (<0.5)	0	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (1)	0
	潰瘍性口内炎	3 (<0.5)	0	0	0	3 (1)	0	0	0	2 (1)	1 (20)	0	0	1 (1)	0
	腹部腫瘤	2 (<0.5)	0	0	0	2 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0
	おくび	2 (<0.5)	0	0	0	2 (<0.5)	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0
	胃食道逆流	2 (<0.5)	0	0	0	2 (<0.5)	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)	0	0	0
	歯肉(齦)炎	2 (<0.5)	0	0	0	2 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	イレウス	2 (<0.5)	0	0	0	2 (<0.5)	0	0	0	4 (3)	1 (20)	1 (1)	0	1 (1)	0
	過敏性大腸	2 (<0.5)	0	0	0	2 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	嘔気(増悪)	2 (<0.5)	0	0	0	2 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	頻便	2 (<0.5)	0	0	0	2 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	しぶり(腹)	2 (<0.5)	0	0	0	2 (<0.5)	0	0	0	2 (1)	0	0	0	0	0
	舌変色	2 (<0.5)	0	1 (2)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	便異常	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	胃潰瘍	1 (<0.5)	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0
	胃炎	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0
	腸管穿孔	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0
	肛門周囲痛	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	脂肪便	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	血性下痢	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0
	変色便	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0
	食道炎	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	0	0	0	0

器官別大分類／基本語		D9421-C								プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=145)		メサラジン 4 g (N=88)		プラセボ (n=107)	
		合計 (n=651)		15 mg (n=64)		9 mg (n=520)		3 mg (n=67)							
		<65 (n-634)	>=65 (n=17)	<65 (n=63)	>=65 (n=1)	<65 (n=504)	>=65 (n=16)	<65 (n=67)	>=65 (n=0)	<65 (n=140)	>=65 (n=5)	<65 (n=87)	>=65 (n=1)	<65 (n=107)	>=65 (n=0)
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
	唾液増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0
	口内炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0
	舌疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0
一般的全身障害	背(部)痛	51 (8)	1 (6)	11 (17)	0	35 (7)	1 (6)	5 (7)	0	16 (11)	1 (20)	5 (6)	0	10 (9)	0
	疲労	33 (5)	0	4 (6)	0	25 (5)	0	4 (6)	0	10 (7)	1 (20)	0	0	8 (7)	0
	疼痛	31 (5)	1 (6)	4 (6)	0	23 (5)	1 (6)	4 (6)	0	15 (11)	2 (40)	2 (2)	0	8 (7)	0
	発熱	20 (3)	0	0	0	20 (4)	0	0	0	4 (3)	0	2 (2)	0	6 (6)	0
	ｲﾝﾌﾙｴﾝｻﾞ様疾患	16 (3)	1 (6)	0	0	16 (3)	1 (6)	0	0	1 (1)	0	3 (3)	0	2 (2)	0
	事故による外傷	12 (2)	1 (6)	2 (3)	0	9 (2)	1 (6)	1 (1)	0	0	0	0	0	3 (3)	0
	無力症	11 (2)	0	1 (2)	0	10 (2)	0	0	0	3 (2)	0	0	0	1 (1)	0
	末梢性浮腫	11 (2)	0	3 (5)	0	6 (1)	0	2 (3)	0	0	1 (20)	0	0	3 (3)	0
	胸痛	10 (2)	0	2 (3)	0	8 (2)	0	0	0	8 (6)	0	1 (1)	0	1 (1)	0
	悪寒	8 (1)	0	1 (2)	0	4 (1)	0	3 (4)	0	2 (1)	0	0	0	1 (1)	0
	顔面浮腫	7 (1)	0	1 (2)	0	5 (1)	0	1 (1)	0	5 (4)	0	0	0	0	0
	腹部腫脹	5 (1)	0	0	0	5 (1)	0	0	0	3 (2)	0	0	0	2 (2)	0
	ほてり	5 (1)	0	0	0	5 (1)	0	0	0	4 (3)	0	1 (1)	0	1 (1)	0
	二次性浮腫	5 (1)	0	0	0	4 (1)	0	1 (1)	0	1 (1)	0	0	0	0	0
	ESR 亢進	4 (1)	0	0	0	4 (1)	0	0	0	1 (1)	0	7 (8)	0	1 (1)	0
	CRP 増加	3 (<0.5)	0	0	0	3 (1)	0	0	0	0	0	6 (7)	0	0	0
	胸骨下痛	3 (<0.5)	0	2 (3)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	倦怠(感)	3 (<0.5)	0	0	0	3 (1)	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)	0	0	0
	熱感	2 (<0.5)	0	0	0	2 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	浮腫	2 (<0.5)	0	0	0	2 (<0.5)	0	0	0	3 (2)	0	0	0	0	0

器官別大分類／基本語		D9421-C								プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=145)		メサラジン 4 g (N=88)		プラセボ (n=107)	
		合計 (n=651)		15 mg (n=64)		9 mg (n=520)		3 mg (n=67)							
		<65 (n-634)	>=65 (n=17)	<65 (n=63)	>=65 (n=1)	<65 (n=504)	>=65 (n=16)	<65 (n=67)	>=65 (n=0)	<65 (n=140)	>=65 (n=5)	<65 (n=87)	>=65 (n=1)	<65 (n=107)	>=65 (n=0)
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
	詳細不明の有害事象	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	処置に伴う有害事象	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ｱﾚﾙｷﾞｰ反応	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ｱﾚﾙｷﾞｰ	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0
	冷汗	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	下肢不快感	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1 (20)	0	0	0	0
	口臭	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	花粉症	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0
	熱射病	1 (<0.5)	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	過敏症反応	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0
	昆虫咬傷／引っかき傷	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	全身浮腫	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	下腿浮腫	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0
	体力低下	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	術後合併症	1 (<0.5)	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	異常号泣	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	0	0	0	0
	腕不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (20)	0	0	0	0
	超高熱	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0
	眼窩周囲浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0
中枢・末梢神経系障害	頭痛	132 (21)	4 (24)	16 (25)	0	103 (20)	4 (25)	13 (19)	0	30 (21)	1 (20)	11 (13)	0	19 (18)	0

器官別大分類／基本語		D9421-C								プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=145)		メサラジン 4 g (N=88)		プラセボ (n=107)	
		合計 (n=651)		15 mg (n=64)		9 mg (n=520)		3 mg (n=67)							
		<65 (n-634)	>=65 (n=17)	<65 (n=63)	>=65 (n=1)	<65 (n=504)	>=65 (n=16)	<65 (n=67)	>=65 (n=0)	<65 (n=140)	>=65 (n=5)	<65 (n=87)	>=65 (n=1)	<65 (n=107)	>=65 (n=0)
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
	浮動性めまい	39 (6)	1 (6)	0	0	37 (7)	1 (6)	2 (3)	0	18 (13)	0	5 (6)	0	5 (5)	0
	片頭痛	12 (2)	0	1 (2)	0	9 (2)	0	2 (3)	0	1 (1)	0	1 (1)	0	3 (3)	0
	錯感覚	8 (1)	1 (6)	0	0	8 (2)	1 (6)	0	0	5 (4)	0	2 (2)	0	0	0
	振戦	7 (1)	0	0	0	7 (1)	0	0	0	4 (3)	0	0	0	0	0
	知覚減退	6 (1)	0	2 (3)	0	2 (<0.5)	0	2 (3)	0	2 (1)	0	0	0	1 (1)	0
	回転性めまい	5 (1)	1 (6)	0	0	5 (1)	1 (6)	0	0	1 (1)	0	1 (1)	0	0	0
	運動過多	5 (1)	0	2 (3)	0	3 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	痙攣	1 (<0.5)	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	協調異常	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	音声障害	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0
	緊張亢進	1 (<0.5)	0	1 (2)	0	0	0	0	0	2 (1)	0	0	0	0	0
	不全麻痺	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (1)	0	0	0	1 (1)	0
	運動失調	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0
	後弓反張	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0
	昏迷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0
	攣縮	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	0	0	0	0
内分泌障害	ｸｯｼﾝｸﾞ症候群	204 (32)	10 (59)	22 (35)	1 (100)	175 (35)	9 (56)	7 (10)	0	68 (49)	1 (20)	0	0	40 (37)	0
	副腎不全	5 (1)	0	0	0	5 (1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0
	ｸﾞﾙｺｺﾙﾁｺｲﾄﾞ上昇	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	2 (2)	0
	甲状腺機能低下(症)	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0

器官別大分類／基本語		D9421-C								プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=145)		メサラジン 4 g (N=88)		プラセボ (n=107)	
		合計 (n=651)		15 mg (n=64)		9 mg (n=520)		3 mg (n=67)							
		<65 (n-634)	>=65 (n=17)	<65 (n=63)	>=65 (n=1)	<65 (n=504)	>=65 (n=16)	<65 (n=67)	>=65 (n=0)	<65 (n=140)	>=65 (n=5)	<65 (n=87)	>=65 (n=1)	<65 (n=107)	>=65 (n=0)
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
	月経前障害	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器系障害	呼吸器感染	77 (12)	1 (6)	9 (14)	0	54 (11)	1 (6)	14 (21)	0	20 (14)	0	5 (6)	0	7 (7)	0
	咽頭炎	26 (4)	0	4 (6)	0	19 (4)	0	3 (4)	0	7 (5)	0	0	0	8 (7)	0
	副鼻腔炎	16 (3)	1 (6)	1 (2)	0	15 (3)	1 (6)	0	0	1 (1)	0	1 (1)	0	4 (4)	0
	呼吸困難	10 (2)	0	0	0	10 (2)	0	0	0	2 (1)	1 (20)	0	0	0	0
	鼻炎	8 (1)	2 (12)	1 (2)	0	7 (1)	2 (13)	0	0	1 (1)	0	3 (3)	0	2 (2)	0
	咳嗽	7 (1)	0	3 (5)	0	3 (1)	0	1 (1)	0	4 (3)	0	0	0	3 (3)	0
	気管支炎	6 (1)	0	0	0	5 (1)	0	1 (1)	0	1 (1)	0	0	0	0	0
	気管支痙攣	3 (<0.5)	0	1 (2)	0	2 (<0.5)	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)	0
	喉頭炎	2 (<0.5)	1 (6)	0	0	1 (<0.5)	1 (6)	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0
	肺炎	2 (<0.5)	0	0	0	2 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	喀血	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	過換気	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	大葉性肺炎	1 (<0.5)	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	肺うっ血	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0
	呼吸抑制	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0
	気管炎	0	1 (6)	0	0	0	1 (6)	0	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	不眠(症)	32 (5)	2 (12)	7 (11)	1 (100)	19 (4)	1 (6)	6 (9)	0	15 (11)	1 (20)	0	0	3 (3)	0
	食欲亢進	15 (2)	0	2 (3)	0	13 (3)	0	0	0	6 (4)	0	0	0	0	0
	不安	14 (2)	0	1 (2)	0	12 (2)	0	1 (1)	0	1 (1)	0	2 (2)	0	2 (2)	0
	神経過敏(症)	13 (2)	0	1 (2)	0	11 (2)	0	1 (1)	0	5 (4)	1 (20)	0	0	0	0
	食欲不振	11 (2)	0	1 (2)	0	9 (2)	0	1 (1)	0	1 (1)	0	0	0	2 (2)	0
	感情不安定	11 (2)	0	3 (5)	0	7 (1)	0	1 (1)	0	4 (3)	0	1 (1)	0	3 (3)	0

器官別大分類／基本語		D9421-C								プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=145)		メサラジン 4 g (N=88)		プラセボ (n=107)	
		合計 (n=651)		15 mg (n=64)		9 mg (n=520)		3 mg (n=67)							
		<65 (n-634)	>=65 (n=17)	<65 (n=63)	>=65 (n=1)	<65 (n=504)	>=65 (n=16)	<65 (n=67)	>=65 (n=0)	<65 (n=140)	>=65 (n=5)	<65 (n=87)	>=65 (n=1)	<65 (n=107)	>=65 (n=0)
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
	激越	8 (1)	0	1 (2)	0	6 (1)	0	1 (1)	0	4 (3)	1 (20)	0	0	0	0
	傾眠	8 (1)	0	1 (2)	0	7 (1)	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)	0	0	0
	うつ病	6 (1)	1 (6)	0	0	6 (1)	1 (6)	0	0	6 (4)	0	3 (3)	0	1 (1)	0
	睡眠障害	4 (1)	0	0	0	4 (1)	0	0	0	5 (4)	0	0	0	0	0
	健忘(症)	3 (<0.5)	0	2 (3)	0	0	0	1 (1)	0	0	1 (20)	0	0	0	0
	錯乱	3 (<0.5)	0	0	0	3 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	攻撃的反応	2 (<0.5)	0	0	0	2 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	集中力障害	2 (<0.5)	0	0	0	2 (<0.5)	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0
	ﾘﾋﾞﾄﾞｰ減退	2 (<0.5)	0	1 (2)	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (1)	0	0	0	1 (1)	0
	魔夢	2 (<0.5)	0	0	0	2 (<0.5)	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0
	無感情	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)	0	0	0	0	0
	多幸症	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)	0	0	0
	ｲﾝﾎﾟﾃﾝｽ	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0
	躁的反応	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	神経症	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	0	0	0	0
	人格障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0
	異常行動	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0
皮膚・皮膚付属器障害	発疹	22 (3)	2 (12)	6 (10)	0	15 (3)	2 (13)	1 (1)	0	3 (2)	0	0	0	9 (8)	0
	多汗	18 (3)	1 (6)	1 (2)	0	15 (3)	1 (6)	2 (3)	0	26 (19)	0	0	0	2 (2)	0
	皮膚障害	7 (1)	0	1 (2)	0	6 (1)	0	0	0	2 (1)	0	0	0	0	0
	ざ瘡	6 (1)	0	1 (2)	0	5 (1)	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)	0	0	0
	そう痒(症)	6 (1)	0	1 (2)	0	5 (1)	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)	0	2 (2)	0
	湿疹	4 (1)	0	0	0	4 (1)	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0
	皮膚乾燥	4 (1)	0	1 (2)	0	2 (<0.5)	0	1 (1)	0	3 (2)	0	1 (1)	0	1 (1)	0
	脱毛(症)	3 (<0.5)	0	0	0	3 (1)	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)	0	0	0

器官別大分類／基本語		D9421-C								プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=145)		メサラジン 4 g (N=88)		プラセボ (n=107)	
		合計 (n=651)		15 mg (n=64)		9 mg (n=520)		3 mg (n=67)							
		<65 (n-634)	>=65 (n=17)	<65 (n=63)	>=65 (n=1)	<65 (n=504)	>=65 (n=16)	<65 (n=67)	>=65 (n=0)	<65 (n=140)	>=65 (n=5)	<65 (n=87)	>=65 (n=1)	<65 (n=107)	>=65 (n=0)
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
	皮膚炎	3 (<0.5)	0	0	0	3 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	紅斑性発疹	2 (<0.5)	0	0	0	2 (<0.5)	0	0	0	2 (1)	0	2 (2)	0	0	0
	皮膚感染	2 (<0.5)	0	0	0	2 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	せつ(腫)症	1 (<0.5)	1 (6)	0	0	1 (<0.5)	1 (6)	0	0	0	0	0	0	0	0
	蕁麻疹	1 (<0.5)	1 (6)	0	0	1 (<0.5)	1 (6)	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0
	出血性皮膚潰瘍	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	水疱性皮疹	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	蜂巣炎	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	湿疹増悪	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	結節性紅斑	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	毛包炎	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0
	爪の障害	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	光線過敏性反応	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	肛門周囲そう痒症	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	乾癬	1 (<0.5)	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	発疹増悪	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	斑状丘疹性皮疹	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	膿疱性皮疹	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)	0	0	0	0	0
	皮膚潰瘍形成	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)	0	0	0	0	0

器官別大分類／基本語		D9421-C								プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=145)		メサラジン 4 g (N=88)		プラセボ (n=107)	
		合計 (n=651)		15 mg (n=64)		9 mg (n=520)		3 mg (n=67)							
		<65 (n-634)	>=65 (n=17)	<65 (n=63)	>=65 (n=1)	<65 (n=504)	>=65 (n=16)	<65 (n=67)	>=65 (n=0)	<65 (n=140)	>=65 (n=5)	<65 (n=87)	>=65 (n=1)	<65 (n=107)	>=65 (n=0)
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
	ｽﾃｨｰﾌﾞﾝｽ・ｼﾞｮﾝｿﾝ症候群	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	疣贅	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	皮膚色素脱失	0	1 (6)	0	0	0	1 (6)	0	0	0	0	0	0	0	0
	接触(性)皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0
	過角化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0
	異常色素沈着	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0
	酒さ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0
	脂漏	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0
	皮膚肥厚	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (20)	0	0	0	0
筋・骨格系障害	関節痛	26 (4)	1 (6)	5 (8)	0	18 (4)	1 (6)	3 (4)	0	6 (4)	0	3 (3)	0	4 (4)	0
	筋痙攣	25 (4)	0	1 (2)	0	21 (4)	0	3 (4)	0	9 (6)	1 (20)	0	0	0	0
	筋(肉)痛	15 (2)	0	2 (3)	0	12 (2)	0	1 (1)	0	6 (4)	0	1 (1)	0	1 (1)	0
	関節障害	10 (2)	1 (6)	4 (6)	0	6 (1)	1 (6)	0	0	1 (1)	0	0	0	1 (1)	0
	関節炎悪化	3 (<0.5)	1 (6)	0	0	3 (1)	1 (6)	0	0	0	0	0	0	0	0
	関節炎	2 (<0.5)	0	1 (2)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	2 (2)	0	1 (1)	0
	骨折	2 (<0.5)	0	1 (2)	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0	3 (3)	0
	骨嚢胞	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	結合織炎	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0
	病的骨折	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ｶﾞﾝｸﾞﾘｵﾝ	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0

器官別大分類／基本語		D9421-C								プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=145)		メサラジン 4 g (N=88)		プラセボ (n=107)	
		合計 (n=651)		15 mg (n=64)		9 mg (n=520)		3 mg (n=67)							
		<65 (n-634)	>=65 (n=17)	<65 (n=63)	>=65 (n=1)	<65 (n=504)	>=65 (n=16)	<65 (n=67)	>=65 (n=0)	<65 (n=140)	>=65 (n=5)	<65 (n=87)	>=65 (n=1)	<65 (n=107)	>=65 (n=0)
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
	ﾐｵﾊﾟｼｰ	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	骨壊死	1 (<0.5)	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	腱障害	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	下肢硬直	0	1 (6)	0	0	0	1 (6)	0	0	0	0	0	0	0	0
	脊椎関節症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0
泌尿器系障害	尿路感染	10 (2)	0	1 (2)	0	9 (2)	0	0	0	2 (1)	0	2 (2)	0	2 (2)	0
	腎結石	7 (1)	0	2 (3)	0	5 (1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0
	排尿困難	6 (1)	1 (6)	1 (2)	0	2 (<0.5)	1 (6)	3 (4)	0	1 (1)	0	0	0	0	0
	血尿	6 (1)	0	0	0	6 (1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0
	排尿頻回	5 (1)	0	0	0	5 (1)	0	0	0	5 (4)	0	0	0	0	0
	膀胱炎	4 (1)	0	0	0	2 (<0.5)	0	2 (3)	0	0	0	0	0	0	0
	夜間頻尿	4 (1)	0	1 (2)	0	3 (1)	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0
	膿尿	4 (1)	0	0	0	4 (1)	0	0	0	0	0	0	0	3 (3)	0
	排尿障害	3 (<0.5)	1 (6)	2 (3)	0	1 (<0.5)	1 (6)	0	0	2 (1)	0	0	0	1 (1)	0
	多尿	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	2 (1)	0	0	0	0	0
	腎盂腎炎	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	有痛性排尿困難	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	尿道炎	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	尿円柱	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	尿異常	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	腎臓痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0
視覚障害	結膜炎	17 (3)	0	3 (5)	0	12 (2)	0	2 (3)	0	3 (2)	0	1 (1)	0	2 (2)	0
	視覚異常	13 (2)	0	1 (2)	0	12 (2)	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0
	眼の異常	3 (<0.5)	0	0	0	3 (1)	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0

器官別大分類／基本語		D9421-C								プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=145)		メサラジン 4 g (N=88)		プラセボ (n=107)	
		合計 (n=651)		15 mg (n=64)		9 mg (n=520)		3 mg (n=67)							
		<65 (n-634)	>=65 (n=17)	<65 (n=63)	>=65 (n=1)	<65 (n=504)	>=65 (n=16)	<65 (n=67)	>=65 (n=0)	<65 (n=140)	>=65 (n=5)	<65 (n=87)	>=65 (n=1)	<65 (n=107)	>=65 (n=0)
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
	白内障	2 (<0.5)	0	0	0	2 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	眼痛	2 (<0.5)	0	0	0	2 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	流涙異常	2 (<0.5)	0	0	0	2 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ぶどう膜炎	2 (<0.5)	0	0	0	2 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	調節異常	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	眼症状	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0
女性生殖（器）障害	月経障害	8 (1)	0	1 (2)	0	7 (1)	0	0	0	2 (1)	0	0	0	0	0
	月経困難（症）	7 (1)	0	0	0	6 (1)	0	1 (1)	0	2 (1)	0	0	0	1 (1)	0
	膣部真菌感染	7 (1)	0	3 (5)	0	3 (1)	0	1 (1)	0	1 (1)	0	1 (1)	0	1 (1)	0
	月経過多	4 (1)	0	2 (3)	0	2 (<0.5)	0	0	0	3 (2)	0	1 (1)	0	0	0
	月経中間期出血	3 (<0.5)	0	0	0	3 (1)	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0
	無月経	2 (<0.5)	0	1 (2)	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0
	女性乳房痛	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	1 (1)	0	2 (1)	0	0	0	0	0
	子宮内膜炎	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	陰唇嚢胞	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	白帯下	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	卵巣嚢胞	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	予定外妊娠	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)	0	1 (1)	0	0	0
	膣部不快感	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	腟出血	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	腟炎	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

器官別大分類／基本語		D9421-C								プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=145)		メサラジン 4 g (N=88)		プラセボ (n=107)	
		合計 (n=651)		15 mg (n=64)		9 mg (n=520)		3 mg (n=67)							
		<65 (n-634)	>=65 (n=17)	<65 (n=63)	>=65 (n=1)	<65 (n=504)	>=65 (n=16)	<65 (n=67)	>=65 (n=0)	<65 (n=140)	>=65 (n=5)	<65 (n=87)	>=65 (n=1)	<65 (n=107)	>=65 (n=0)
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
抵抗機構障害	ｳｲﾙｽ感染	15 (2)	0	1 (2)	0	14 (3)	0	0	0	4 (3)	0	1 (1)	0	4 (4)	0
	ﾓﾆﾘｱ症	5 (1)	0	0	0	5 (1)	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0
	単純ﾍﾙﾍﾟｽ	4 (1)	0	2 (3)	0	2 (<0.5)	0	0	0	2 (1)	0	0	0	0	0
	感染	3 (<0.5)	0	0	0	3 (1)	0	0	0	2 (1)	0	0	0	1 (1)	0
	ｱﾌﾀ性口内炎	3 (<0.5)	0	0	0	3 (1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0
	膿瘍	2 (<0.5)	0	0	0	2 (<0.5)	0	0	0	0	0	1 (1)	0	2 (2)	0
	帯状疱疹	2 (<0.5)	0	0	0	2 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	中耳炎	2 (<0.5)	0	0	0	2 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0
	治癒不良	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	細菌感染	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	真菌感染(症)	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	乳様突起炎	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ﾌﾚｸﾞﾓｰﾈ(蜂巣炎，蜂窩織炎)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0
代謝・栄養障害	低ｶﾘｳﾑ血症	10 (2)	0	0	0	10 (2)	0	0	0	3 (2)	0	1 (1)	0	0	0
	体重増加	6 (1)	0	2 (3)	0	3 (1)	0	1 (1)	0	2 (1)	0	0	0	0	0
	ALP 上昇	3 (<0.5)	0	0	0	3 (1)	0	0	0	0	0	0	0	3 (3)	0
	高血糖	2 (<0.5)	0	0	0	2 (<0.5)	0	0	0	2 (1)	1 (20)	2 (2)	1 (100)	0	0
	低蛋白血症	2 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	1 (1)	0	1 (1)	0	1 (1)	0	0	0
	口渇	2 (<0.5)	0	0	0	2 (<0.5)	0	0	0	2 (1)	0	0	0	0	0

器官別大分類／基本語		D9421-C								プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=145)		メサラジン 4 g (N=88)		プラセボ (n=107)	
		合計 (n=651)		15 mg (n=64)		9 mg (n=520)		3 mg (n=67)							
		<65 (n-634)	>=65 (n=17)	<65 (n=63)	>=65 (n=1)	<65 (n=504)	>=65 (n=16)	<65 (n=67)	>=65 (n=0)	<65 (n=140)	>=65 (n=5)	<65 (n=87)	>=65 (n=1)	<65 (n=107)	>=65 (n=0)
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
	脱水(症)	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0
	低ｶﾙｼｳﾑ血症	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	体重減少	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	低血糖	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (100)	0	0
	ﾋﾞﾀﾐﾝ欠乏	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0
白血球・網内系障害	白血球増多（症）	8 (1)	0	0	0	7 (1)	0	1 (1)	0	1 (1)	0	2 (2)	0	0	0
	ﾘﾝﾊﾟ節症	4 (1)	0	2 (3)	0	2 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0
	好中球形態異常	3 (<0.5)	0	0	0	3 (1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0
	白血球減少症	2 (<0.5)	0	0	0	2 (<0.5)	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0
	好酸球増多（症）	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ﾘﾝﾊﾟ球減少（症）	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
赤血球障害	貧血	15 (2)	0	2 (3)	0	10 (2)	0	3 (4)	0	1 (1)	0	4 (5)	0	2 (2)	0
	低色素性貧血	2 (<0.5)	0	1 (2)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	赤血球異常	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心拍数・心リズム障害	心悸亢進	10 (2)	0	1 (2)	0	9 (2)	0	0	0	11 (8)	1 (20)	0	0	0	0
	頻脈	4 (1)	0	0	0	4 (1)	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0
	房室ﾌﾞﾛｯｸ	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	期外収縮	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

器官別大分類／基本語		D9421-C								プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=145)		メサラジン 4 g (N=88)		プラセボ (n=107)	
		合計 (n=651)		15 mg (n=64)		9 mg (n=520)		3 mg (n=67)							
		<65 (n-634)	>=65 (n=17)	<65 (n=63)	>=65 (n=1)	<65 (n=504)	>=65 (n=16)	<65 (n=67)	>=65 (n=0)	<65 (n=140)	>=65 (n=5)	<65 (n=87)	>=65 (n=1)	<65 (n=107)	>=65 (n=0)
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
	動悸増悪	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心・血管障害（一般）	高血圧	7 (1)	1 (6)	0	0	7 (1)	1 (6)	0	0	2 (1)	0	1 (1)	0	1 (1)	0
	低血圧	4 (1)	0	0	0	4 (1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0
	蒼白	2 (<0.5)	0	0	0	2 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0
	失神	2 (<0.5)	0	1 (2)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0
血小板・出血凝血障害	紫斑(病)	7 (1)	0	0	0	7 (1)	0	0	0	1 (1)	0	0	0	2 (2)	0
	鼻出血	4 (1)	0	1 (2)	0	3 (1)	0	0	0	4 (3)	0	0	0	1 (1)	0
	血小板血症	3 (<0.5)	0	0	0	2 (<0.5)	0	1 (1)	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)	0
	口内出血	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	動脈塞栓症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0
聴覚・前庭障害	耳感染症	3 (<0.5)	0	0	0	3 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	耳痛	3 (<0.5)	0	1 (2)	0	2 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	耳症状	2 (<0.5)	0	0	0	2 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	耳鳴	2 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	1 (1)	0	1 (1)	1 (20)	0	0	0	0
	難聴	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	迷路障害	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管（心臓外）障害	潮紅	4 (1)	0	0	0	4 (1)	0	0	0	4 (3)	0	0	0	0	0
	血管拡張術	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	静脈痛	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0
	下肢血栓性静脈炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (20)	0	0	0	0
肝臓・胆管系障害	血清 GOT 上昇	3 (<0.5)	0	1 (2)	0	2 (<0.5)	0	0	0	1 (1)	0	0	0	3 (3)	0
	ﾋﾞﾘﾙﾋﾞﾝ血症	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

器官別大分類／基本語		D9421-C								プレドニゾロン 40 mg 用量漸減 (n=145)		メサラジン 4 g (N=88)		プラセボ (n=107)	
		合計 (n=651)		15 mg (n=64)		9 mg (n=520)		3 mg (n=67)							
		<65 (n-634)	>=65 (n=17)	<65 (n=63)	>=65 (n=1)	<65 (n=504)	>=65 (n=16)	<65 (n=67)	>=65 (n=0)	<65 (n=140)	>=65 (n=5)	<65 (n=87)	>=65 (n=1)	<65 (n=107)	>=65 (n=0)
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
	血清 GPT 上昇	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)	0	4 (4)	0
	胆道痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0
その他の特殊感覚障害	味覚倒錯	3 (<0.5)	0	1 (2)	0	2 (<0.5)	0	0	0	5 (4)	0	0	0	1 (1)	0
	味覚喪失	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0
男性生殖（器）障害	前立腺障害	2 (<0.5)	0	1 (2)	0	1 (<0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	精巣疾患	1 (<0.5)	0	0	0	1 (<0.5)	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0
胎児障害	流産	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0
適用部位障害	投与部位反応	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0

2.7.4.7.1.9 糖質コルチコイドの有害事象の集計

表 27　　国内第Ⅲ相臨床試験 D9423C00001 における糖質コルチコイドの有害事象の集計（MedDRA 17.0）

糖質コルチコイド関連有害事象は、D9421-C 9 mg 群の 1 例（ざ瘡様皮膚炎）に発現した。

表 28　　国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）における糖質コルチコイドの有害事象の集計（MedDRA 10.1）

糖質コルチコイドの有害事象	D9421-C 合計		D9421-C 15 mg		D9421-C 9 mg		プラセボ	
	n=51		n=25		n=26		n=26	
	n	%	n	%	n	%	n	%
発現例数	5	9.8	4	16.0	1	3.8	0	0.0
ざ瘡	3	5.9	2	8.0	1	3.8	0	0.0
ざ瘡増悪	1	2.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0
満月様顔貌	1	2.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0

表 29　外国プラセボ／実薬対照二重盲検試験 08-3001、08-3002、08-3013 及び 08-3025 においてチェックリストにより得られた糖質コルチコイドの有害事象（7 種類）の集計

糖質コルチコイドの有害事象（7 種類）	D9421-C				プレドニゾロン 40 mg 用量漸減	プラセボ
	合計 (n=558)	15 mg (n=64)	9 mg (n=427)	3 mg (n=67)	(n=145)	(n=107)
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
発現例数	175 (31)	23 (36)	145 (34)	7 (10)	69 (48)	29 (27)
ざ瘡	79 (14)	11 (17)	63 (15)	5 (7)	33 (23)	14 (13)
挫傷発生の増加傾向	70 (13)	6 (9)	63 (15)	1 (1)	13 (9)	12 (11)
満月様顔貌	54 (10)	7 (11)	46 (11)	1 (1)	53 (37)	4 (4)
くるぶし腫脹	41 (7)	8 (13)	32 (7)	1 (1)	13 (9)	6 (6)
男性型多毛症（全身）[a]	22 (4)	2 (3)	20 (5)	0	5 (3)	2 (2)
野牛肩	6 (1)	0	6 (1)	0	5 (3)	2 (2)
皮膚線条	4 (1)	0	4 (1)	0	0	2 (2)
男性型多毛症（局所）[a]	3 (1)	1 (2)	2 (<0.5)	0	0	0

a：男性でみられた多毛（症）を含む。

表 30　外国プラセボ対照二重盲検試験 08-3025 においてチェックリストにより得られた糖質コルチコイドの有害事象（4 種類）の集計

糖質コルチコイドの有害事象（4 種類）	D9421-C 9 mg (n=159)	プラセボ (n=41)
	n(%)	n(%)
発現例数	86 (54)	23 (56)
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)

2.7.4.7.1.10　外国プラセボ／実薬対照二重盲検試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027 における全有害事象の器官別大分類別、基本語別集計

表 31　外国プラセボ／実薬対照二重盲検試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027 における全有害事象の器官別大分類別、基本語別集計（MedDRA version 10.1）

器官別大分類／基本語		D9421-C 合計		D9421-C 15 mg		D9421-C 9 mg		D9421-C 3 mg		プラセボ		メサラジン 4 g		プレドニゾロン 40 mg 用量漸減	
		n=651		n=64		n=520		n=67		n=107		n=88		n=145	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
発現例数	全事象	544	83.6	56	87.5	434	83.5	54	80.6	88	82.2	64	72.7	127	87.6
胃腸障害	全事象	255	39.2	24	37.5	208	40.0	23	34.3	44	41.1	36	40.9	78	53.8
	悪心	77	11.8	8	12.5	59	11.3	10	14.9	10	9.3	7	8.0	17	11.7
	消化不良	39	6.0	9	14.1	29	5.6	1	1.5	3	2.8	3	3.4	15	10.3
	嘔吐	37	5.7	3	4.7	29	5.6	5	7.5	6	5.6	6	6.8	6	4.1
	腹痛	29	4.5	1	1.6	23	4.4	5	7.5	12	11.2	9	10.2	5	3.4
	腹部膨満	28	4.3	3	4.7	24	4.6	1	1.5	4	3.7	3	3.4	8	5.5
	上腹部痛	24	3.7	3	4.7	19	3.7	2	3.0	0	0.0	1	1.1	7	4.8
	クローン病	23	3.5	2	3.1	21	4.0	0	0.0	1	0.9	5	5.7	4	2.8
	便秘	19	2.9	3	4.7	15	2.9	1	1.5	3	2.8	1	1.1	5	3.4
	鼓腸	17	2.6	3	4.7	12	2.3	2	3.0	4	3.7	2	2.3	8	5.5
	血便排泄	17	2.6	1	1.6	16	3.1	0	0.0	4	3.7	0	0.0	10	6.9
	下痢	15	2.3	0	0.0	13	2.5	2	3.0	3	2.8	2	2.3	1	0.7
	痔核	8	1.2	1	1.6	7	1.3	0	0.0	1	0.9	0	0.0	1	0.7

器官別大分類／基本語		D9421-C 合計		D9421-C 15 mg		D9421-C 9 mg		D9421-C 3 mg		プラセボ		メサラジン 4 g		プレドニゾロン 40 mg 用量漸減	
		n=651		n=64		n=520		n=67		n=107		n=88		n=145	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	腸閉塞	8	1.2	1	1.6	7	1.3	0	0.0	1	0.9	5	5.7	1	0.7
	直腸出血	6	0.9	0	0.0	6	1.2	0	0.0	3	2.8	1	1.1	1	0.7
	腹部圧痛	4	0.6	0	0.0	4	0.8	0	0.0	4	3.7	0	0.0	0	0.0
	肛門直腸障害	4	0.6	0	0.0	3	0.6	1	1.5	1	0.9	0	0.0	0	0.0
	アフタ性口内炎	4	0.6	0	0.0	4	0.8	0	0.0	1	0.9	0	0.0	0	0.0
	口内乾燥	4	0.6	0	0.0	4	0.8	0	0.0	1	0.9	0	0.0	7	4.8
	舌炎	4	0.6	0	0.0	3	0.6	1	1.5	0	0.0	0	0.0	1	0.7
	肛門周囲痛	4	0.6	0	0.0	3	0.6	1	1.5	0	0.0	0	0.0	1	0.7
	小腸閉塞	4	0.6	0	0.0	3	0.6	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	舌腫脹	4	0.6	1	1.6	3	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	下腹部痛	3	0.5	0	0.0	3	0.6	0	0.0	3	2.8	1	1.1	0	0.0
	口腔内痛	3	0.5	1	1.6	2	0.4	0	0.0	2	1.9	0	0.0	1	0.7
	歯痛	3	0.5	0	0.0	3	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	腹部腫瘤	2	0.3	0	0.0	2	0.4	0	0.0	1	0.9	0	0.0	0	0.0
	肛門痙攣	2	0.3	0	0.0	2	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7
	腸膀胱瘻	2	0.3	0	0.0	2	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	おくび	2	0.3	0	0.0	2	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7
	食中毒	2	0.3	0	0.0	2	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7
	排便回数増加	2	0.3	0	0.0	2	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	胃腸音異常	2	0.3	0	0.0	2	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

器官別大分類／基本語		D9421-C 合計		D9421-C 15 mg		D9421-C 9 mg		D9421-C 3 mg		プラセボ		メサラジン 4 g		プレドニゾロン 40 mg 用量漸減	
		n=651		n=64		n=520		n=67		n=107		n=88		n=145	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	胃食道逆流性疾患	2	0.3	0	0.0	2	0.4	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	0.7
	腸管瘻	2	0.3	0	0.0	2	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7
	過敏性腸症候群	2	0.3	0	0.0	2	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	口腔内潰瘍形成	2	0.3	0	0.0	2	0.4	0	0.0	1	0.9	0	0.0	3	2.1
	腹部不快感	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	異常便	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	裂肛	1	0.2	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	肛門外陰部瘻	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	呼気臭	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	結腸閉塞	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	変色便	1	0.2	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7
	胃潰瘍	1	0.2	1	1.6	0	0.0	0	0.0	1	0.9	0	0.0	0	0.0
	胃炎	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7
	歯肉炎	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	痔出血	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	胃酸過多	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	イレウス	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	1	0.9	1	1.1	0	0.0
	腸管穿孔	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7
	メレナ	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	口腔内出血	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

器官別大分類／基本語		D9421-C 合計		D9421-C 15 mg		D9421-C 9 mg		D9421-C 3 mg		プラセボ		メサラジン 4 g		プレドニゾロン 40 mg 用量漸減	
		n=651		n=64		n=520		n=67		n=107		n=88		n=145	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	口腔障害	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	口腔粘膜剥脱	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	肛門周囲そう痒症	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	直腸しぶり	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	1.4
	レッチング	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7
	脂肪便	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	胃不快感	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	1	0.9	0	0.0	2	1.4
	亜イレウス	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	5	3.4
	舌苔	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	舌変色	1	0.2	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	歯の障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	肛門不快感	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	1.4
	血性下痢	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.9	0	0.0	0	0.0
	小腸炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7
	胃腸管瘻	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7
	舌痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7
	口唇潰瘍	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7
	食道炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7
	口腔内不快感	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7
	口の錯感覚	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7

器官別大分類／基本語		D9421-C 合計		D9421-C 15 mg		D9421-C 9 mg		D9421-C 3 mg		プラセボ		メサラジン 4 g		プレドニゾロン 40 mg 用量漸減	
		n=651		n=64		n=520		n=67		n=107		n=88		n=145	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	逆流性食道炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7
	流涎過多	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0
	口内炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7
皮膚および皮下組織障害	全事象	207	31.8	26	40.6	169	32.5	12	17.9	36	33.6	7	8.0	63	43.4
	ざ瘡	85	13.1	12	18.8	68	13.1	5	7.5	14	13.1	1	1.1	33	22.8
	挫傷発生の増加傾向	70	10.8	6	9.4	63	12.1	1	1.5	12	11.2	0	0.0	13	9.0
	男性型多毛症 [a]	25	3.8	3	4.7	22	4.2	0	0.0	2	1.9	0	0.0	5	3.4
	発疹	19	2.9	4	6.3	15	2.9	0	0.0	8	7.5	1	1.1	4	2.8
	脱毛症	17	2.6	0	0.0	17	3.3	0	0.0	2	1.9	1	1.1	1	0.7
	多汗症	15	2.3	1	1.6	12	2.3	2	3.0	0	0.0	0	0.0	22	15.2
	脂肪肥大症	6	0.9	0	0.0	6	1.2	0	0.0	2	1.9	0	0.0	5	3.4
	そう痒症	6	0.9	1	1.6	5	1.0	0	0.0	2	1.9	1	1.1	1	0.7
	そう痒性皮疹	6	0.9	1	1.6	4	0.8	1	1.5	1	0.9	0	0.0	0	0.0
	寝汗	5	0.8	0	0.0	5	1.0	0	0.0	2	1.9	0	0.0	4	2.8
	湿疹	4	0.6	0	0.0	4	0.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7
	皮膚線条	4	0.6	0	0.0	4	0.8	0	0.0	2	1.9	0	0.0	0	0.0
	皮膚炎	3	0.5	0	0.0	3	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	皮膚乾燥	3	0.5	0	0.0	2	0.4	1	1.5	1	0.9	1	1.1	2	1.4
	紅斑	3	0.5	0	0.0	3	0.6	0	0.0	0	0.0	1	1.1	2	1.4
	丘疹	2	0.3	0	0.0	2	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7

器官別大分類／基本語		D9421-C 合計		D9421-C 15 mg		D9421-C 9 mg		D9421-C 3 mg		プラセボ		メサラジン 4 g		プレドニゾロン 40 mg 用量漸減	
		n=651		n=64		n=520		n=67		n=107		n=88		n=145	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	皮膚反応	2	0.3	0	0.0	2	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	顔面腫脹	2	0.3	1	1.6	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	5	3.4
	蕁麻疹	2	0.3	0	0.0	2	0.4	0	0.0	1	0.9	0	0.0	0	0.0
	水疱	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	冷汗	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	斑状出血	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	結節性紅斑	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	爪の障害	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	痒疹	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	乾癬	1	0.2	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	膿疱性乾癬	1	0.2	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	全身性皮疹	1	0.2	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	皮膚色素脱失	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	皮膚障害	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	皮膚剥脱	1	0.2	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7
	皮膚刺激	1	0.2	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7
	皮膚小結節	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	皮膚潰瘍	1	0.2	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	出血性皮膚潰瘍	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	ｽﾃｨｰﾌﾞﾝｽ・ｼﾞｮﾝｿﾝ症候群	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

器官別大分類／基本語		D9421-C 合計		D9421-C 15 mg		D9421-C 9 mg		D9421-C 3 mg		プラセボ		メサラジン 4 g		プレドニゾロン 40 mg 用量漸減	
		n=651		n=64		n=520		n=67		n=107		n=88		n=145	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	皮膚嚢腫	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.9	0	0.0	0	0.0
	接触性皮膚炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.9	0	0.0	0	0.0
	過角化	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.9	0	0.0	0	0.0
	眼窩周囲浮腫	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7
	点状出血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.9	0	0.0	0	0.0
	色素沈着障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0
	酒さ	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.9	0	0.0	0	0.0
	皮膚灼熱感	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7
	皮膚肥厚	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7
神経系障害	全事象	192	29.5	23	35.9	151	29.0	18	26.9	24	22.4	18	20.5	53	36.6
	頭痛	136	20.9	16	25.0	107	20.6	13	19.4	19	17.8	11	12.5	30	20.7
	浮動性めまい	40	6.1	0	0.0	38	7.3	2	3.0	5	4.7	5	5.7	18	12.4
	片頭痛	12	1.8	1	1.6	9	1.7	2	3.0	3	2.8	1	1.1	1	0.7
	錯感覚	8	1.2	0	0.0	8	1.5	0	0.0	0	0.0	2	2.3	1	0.7
	振戦	7	1.1	0	0.0	7	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	4	2.8
	感覚鈍麻	6	0.9	2	3.1	2	0.4	2	3.0	1	0.9	0	0.0	2	1.4
	精神運動亢進	5	0.8	2	3.1	3	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	傾眠	5	0.8	1	1.6	4	0.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	副鼻腔炎に伴う頭痛	4	0.6	0	0.0	4	0.8	0	0.0	2	1.9	0	0.0	0	0.0
	緊張性頭痛	4	0.6	1	1.6	3	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7

器官別大分類／基本語		D9421-C 合計		D9421-C 15 mg		D9421-C 9 mg		D9421-C 3 mg		プラセボ		メサラジン 4 g		プレドニゾロン 40 mg 用量漸減	
		n=651		n=64		n=520		n=67		n=107		n=88		n=145	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	味覚異常	3	0.5	1	1.6	2	0.4	0	0.0	1	0.9	0	0.0	5	3.4
	嗜眠	3	0.5	0	0.0	3	0.6	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	0.7
	注意力障害	2	0.3	0	0.0	2	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7
	記憶障害	2	0.3	1	1.6	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	1	0.7
	坐骨神経痛	2	0.3	1	1.6	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	失神	2	0.3	1	1.6	1	0.2	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0
	健忘	1	0.2	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	不器用	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	てんかんの前兆	1	0.2	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	蟻走感	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	筋緊張亢進	1	0.2	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	1.4
	睡眠の質低下	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	頚髄神経根炎	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	平衡障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7
	灼熱感	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	1.4
	味覚減退	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7
	不随意性筋収縮	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7
	弓なり緊張	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7
	昏迷	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0

器官別大分類／基本語		D9421-C 合計		D9421-C 15 mg		D9421-C 9 mg		D9421-C 3 mg		プラセボ		メサラジン 4 g		プレドニゾロン 40 mg 用量漸減	
		n=651		n=64		n=520		n=67		n=107		n=88		n=145	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
感染症および寄生虫症	全事象	176	27.0	20	31.3	138	26.5	18	26.9	24	22.4	15	17.0	32	22.1
	鼻咽頭炎	60	9.2	7	10.9	41	7.9	12	17.9	6	5.6	3	3.4	19	13.1
	上気道感染	19	2.9	2	3.1	14	2.7	3	4.5	1	0.9	2	2.3	0	0.0
	インフルエンザ	17	2.6	1	1.6	16	3.1	0	0.0	3	2.8	2	2.3	5	3.4
	副鼻腔炎	11	1.7	1	1.6	10	1.9	0	0.0	2	1.9	1	1.1	1	0.7
	胃腸炎	10	1.5	1	1.6	9	1.7	0	0.0	2	1.9	0	0.0	1	0.7
	尿路感染	10	1.5	1	1.6	9	1.7	0	0.0	1	0.9	2	2.3	2	1.4
	歯膿瘍	8	1.2	0	0.0	7	1.3	1	1.5	0	0.0	2	2.3	1	0.7
	ウイルス感染	7	1.1	0	0.0	7	1.3	0	0.0	3	2.8	1	1.1	0	0.0
	外陰腟真菌感染	7	1.1	3	4.7	3	0.6	1	1.5	1	0.9	1	1.1	1	0.7
	気管支炎	6	0.9	0	0.0	5	1.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	1	0.7
	鼻炎	6	0.9	1	1.6	5	1.0	0	0.0	0	0.0	2	2.3	1	0.7
	膀胱炎	4	0.6	0	0.0	2	0.4	2	3.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	耳感染	3	0.5	0	0.0	3	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	喉頭炎	3	0.5	0	0.0	2	0.4	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	腹部膿瘍	2	0.3	1	1.6	1	0.2	0	0.0	1	0.9	0	0.0	0	0.0
	肛門カンジダ症	2	0.3	0	0.0	2	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	カンジダ症	2	0.3	0	0.0	2	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7
	せつ	2	0.3	0	0.0	2	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	単純ヘルペス	2	0.3	1	1.6	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7

器官別大分類／基本語		D9421-C 合計		D9421-C 15 mg		D9421-C 9 mg		D9421-C 3 mg		プラセボ		メサラジン 4 g		プレドニゾロン 40 mg 用量漸減	
		n=651		n=64		n=520		n=67		n=107		n=88		n=145	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	帯状疱疹	2	0.3	0	0.0	2	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	口腔ヘルペス	2	0.3	1	1.6	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7
	中耳炎	2	0.3	0	0.0	2	0.4	0	0.0	1	0.9	0	0.0	0	0.0
	骨盤膿瘍	2	0.3	0	0.0	1	0.2	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	咽頭炎	2	0.3	0	0.0	2	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7
	肺炎	2	0.3	0	0.0	2	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	扁桃炎	2	0.3	0	0.0	2	0.4	0	0.0	1	0.9	0	0.0	1	0.7
	膿瘍	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	細菌感染	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	細菌尿	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	1	0.9	0	0.0	0	0.0
	蜂巣炎	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7
	ｸﾛｽﾄﾘｼﾞｳﾑ・ﾃﾞｨﾌｨｼﾚ大腸炎	1	0.2	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	感染性湿疹	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	子宮内膜炎	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	毛包炎	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	1	0.9	0	0.0	0	0.0
	真菌感染	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	胃腸感染	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	歯肉感染	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	膿痂疹	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	迷路炎	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

器官別大分類／基本語		D9421-C 合計		D9421-C 15 mg		D9421-C 9 mg		D9421-C 3 mg		プラセボ		メサラジン 4 g		プレドニゾロン 40 mg 用量漸減	
		n=651		n=64		n=520		n=67		n=107		n=88		n=145	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	大葉性肺炎	1	0.2	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	乳様突起炎	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	口腔カンジダ症	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	肛門周囲膿瘍	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	術後膿瘍	1	0.2	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	腎盂腎炎	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	気道感染	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7
	皮膚感染	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	歯感染	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7
	気管炎	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	尿道炎	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	腟感染	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	歯肉膿瘍	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.9	0	0.0	0	0.0
	感染	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7
	限局性感染	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7
	鼻膿瘍	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0
	膿疱性皮疹	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7
	直腸膿瘍	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.9	0	0.0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	全事象	158	24.3	22	34.4	123	23.7	13	19.4	24	22.4	10	11.4	46	31.7
	関節腫脹	50	7.7	11	17.2	37	7.1	2	3.0	6	5.6	0	0.0	14	9.7

器官別大分類／基本語		D9421-C 合計		D9421-C 15 mg		D9421-C 9 mg		D9421-C 3 mg		プラセボ		メサラジン 4 g		プレドニゾロン 40 mg 用量漸減	
		n=651		n=64		n=520		n=67		n=107		n=88		n=145	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	背部痛	47	7.2	10	15.6	33	6.3	4	6.0	7	6.5	5	5.7	14	9.7
	関節痛	27	4.1	5	7.8	19	3.7	3	4.5	4	3.7	3	3.4	6	4.1
	筋痙縮	26	4.0	1	1.6	22	4.2	3	4.5	1	0.9	0	0.0	10	6.9
	四肢痛	14	2.2	3	4.7	11	2.1	0	0.0	4	3.7	1	1.1	9	6.2
	筋痛	13	2.0	2	3.1	10	1.9	1	1.5	1	0.9	1	1.1	6	4.1
	側腹部痛	8	1.2	2	3.1	6	1.2	0	0.0	1	0.9	0	0.0	3	2.1
	関節炎	6	0.9	1	1.6	5	1.0	0	0.0	1	0.9	1	1.1	0	0.0
	頚部痛	5	0.8	1	1.6	2	0.4	2	3.0	1	0.9	0	0.0	2	1.4
	筋骨格硬直	4	0.6	0	0.0	4	0.8	0	0.0	1	0.9	0	0.0	0	0.0
	筋骨格不快感	3	0.5	0	0.0	3	0.6	0	0.0	1	0.9	0	0.0	0	0.0
	筋骨格系胸痛	2	0.3	0	0.0	1	0.2	1	1.5	1	0.9	0	0.0	0	0.0
	筋骨格痛	2	0.3	0	0.0	2	0.4	0	0.0	1	0.9	0	0.0	0	0.0
	顎痛	2	0.3	0	0.0	1	0.2	1	1.5	1	0.9	0	0.0	2	1.4
	骨嚢腫	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	線維筋痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	四肢不快感	1	0.2	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	1	0.7
	筋障害	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	筋力低下	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	1	0.9	0	0.0	1	0.7
	骨壊死	1	0.2	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	病的骨折	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

器官別大分類／基本語		D9421-C 合計		D9421-C 15 mg		D9421-C 9 mg		D9421-C 3 mg		プラセボ		メサラジン 4 g		プレドニゾロン 40 mg 用量漸減	
		n=651		n=64		n=520		n=67		n=107		n=88		n=145	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	重感	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	滑液嚢腫	1	0.2	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	腱障害	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	鼡径部痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7
	関節硬直	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7
	筋攣縮	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7
	変形性脊椎炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0
	脊椎炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0
精神障害	全事象	156	24.0	13	20.3	134	25.8	9	13.4	30	28.0	7	8.0	30	20.7
	不眠症	90	13.8	8	12.5	76	14.6	6	9.0	19	17.8	0	0.0	16	11.0
	気分動揺	61	9.4	2	3.1	59	11.3	0	0.0	17	15.9	1	1.1	4	2.8
	うつ病	48	7.4	0	0.0	48	9.2	0	0.0	10	9.3	3	3.4	6	4.1
	不安	14	2.2	1	1.6	12	2.3	1	1.5	2	1.9	2	2.3	0	0.0
	神経過敏	6	0.9	0	0.0	6	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	5	3.4
	落ち着きのなさ	5	0.8	0	0.0	5	1.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	4	2.8
	異常な夢	3	0.5	0	0.0	3	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	感情不安定	2	0.3	0	0.0	2	0.4	0	0.0	1	0.9	0	0.0	0	0.0
	錯乱状態	2	0.3	0	0.0	2	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	抑うつ気分	2	0.3	0	0.0	2	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	リビドー減退	2	0.3	1	1.6	1	0.2	0	0.0	1	0.9	0	0.0	1	0.7

器官別大分類／基本語		D9421-C 合計		D9421-C 15 mg		D9421-C 9 mg		D9421-C 3 mg		プラセボ		メサラジン 4 g		プレドニゾロン 40 mg 用量漸減	
		n=651		n=64		n=520		n=67		n=107		n=88		n=145	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	睡眠障害	2	0.3	0	0.0	2	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	5	3.4
	涙ぐむ	2	0.3	1	1.6	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	攻撃性	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	激越	1	0.2	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7
	怒り	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	失見当識	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	過覚醒	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	軽躁	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	せっかち	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	悪夢	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7
	パニック発作	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	パニック反応	1	0.2	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	異常行動	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7
	泣き	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	1.4
	感情的苦悩	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7
	多幸気分	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	0.7
	人格障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7
	恐食症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	1.4
全身障害および投与局所様態	全事象	110	16.9	11	17.2	89	17.1	10	14.9	20	18.7	6	6.8	35	24.1
	疲労	33	5.1	4	6.3	25	4.8	4	6.0	8	7.5	0	0.0	11	7.6

器官別大分類／基本語		D9421-C 合計		D9421-C 15 mg		D9421-C 9 mg		D9421-C 3 mg		プラセボ		メサラジン 4 g		プレドニゾロン 40 mg 用量漸減	
		n=651		n=64		n=520		n=67		n=107		n=88		n=145	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	発熱	20	3.1	0	0.0	20	3.8	0	0.0	6	5.6	2	2.3	4	2.8
	無力症	12	1.8	1	1.6	10	1.9	1	1.5	0	0.0	0	0.0	4	2.8
	末梢性浮腫	12	1.8	3	4.7	7	1.3	2	3.0	3	2.8	0	0.0	2	1.4
	インフルエンザ様疾患	11	1.7	0	0.0	11	2.1	0	0.0	1	0.9	1	1.1	0	0.0
	胸痛	10	1.5	3	4.7	7	1.3	0	0.0	1	0.9	1	1.1	5	3.4
	悪寒	7	1.1	0	0.0	4	0.8	3	4.5	1	0.9	0	0.0	2	1.4
	易刺激性	5	0.8	1	1.6	3	0.6	1	1.5	0	0.0	0	0.0	1	0.7
	疼痛	5	0.8	0	0.0	4	0.8	1	1.5	1	0.9	1	1.1	3	2.1
	顔面浮腫	4	0.6	0	0.0	4	0.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	倦怠感	3	0.5	0	0.0	3	0.6	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	0.7
	胸部不快感	2	0.3	0	0.0	2	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	2.1
	異常感	2	0.3	0	0.0	2	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	2.1
	冷感	2	0.3	1	1.6	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	熱感	2	0.3	0	0.0	2	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	口渇	2	0.3	0	0.0	2	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	1.4
	有害事象	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	顔面痛	1	0.2	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	びくびく感	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	全身健康状態低下	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	全身性浮腫	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

器官別大分類／基本語		D9421-C 合計		D9421-C 15 mg		D9421-C 9 mg		D9421-C 3 mg		プラセボ		メサラジン 4 g		プレドニゾロン 40 mg 用量漸減	
		n=651		n=64		n=520		n=67		n=107		n=88		n=145	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	治癒不良	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	適用部位異常感覚	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7
	異常高熱	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7
内分泌障害	全事象	55	8.4	7	10.9	46	8.8	2	3.0	4	3.7	0	0.0	53	36.6
	クッシング様	54	8.3	7	10.9	46	8.8	1	1.5	4	3.7	0	0.0	53	36.6
	甲状腺機能低下症	1	0.2	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
臨床検査	全事象	55	8.4	5	7.8	47	9.0	3	4.5	9	8.4	18	20.5	9	6.2
	ヘモグロビン減少	11	1.7	2	3.1	7	1.3	2	3.0	1	0.9	2	2.3	1	0.7
	ヘマトクリット減少	7	1.1	0	0.0	5	1.0	2	3.0	2	1.9	1	1.1	0	0.0
	白血球数増加	7	1.1	0	0.0	6	1.2	1	1.5	0	0.0	2	2.3	1	0.7
	血中カリウム減少	6	0.9	0	0.0	6	1.2	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	0.7
	体重増加	6	0.9	2	3.1	3	0.6	1	1.5	0	0.0	0	0.0	2	1.4
	血中コルチゾール減少	5	0.8	0	0.0	5	1.0	0	0.0	1	0.9	0	0.0	0	0.0
	血圧上昇	4	0.6	0	0.0	4	0.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7
	尿中血陽性	4	0.6	0	0.0	4	0.8	0	0.0	1	0.9	0	0.0	0	0.0
	血沈亢進	4	0.6	0	0.0	4	0.8	0	0.0	1	0.9	7	8.0	1	0.7
	ASAT 増加	3	0.5	1	1.6	2	0.4	0	0.0	3	2.8	0	0.0	1	0.7
	血中 ALP 増加	3	0.5	0	0.0	3	0.6	0	0.0	3	2.8	0	0.0	0	0.0
	CRP 増加	3	0.5	0	0.0	3	0.6	0	0.0	0	0.0	6	6.8	0	0.0
	好中球過分葉核存在	3	0.5	0	0.0	3	0.6	0	0.0	1	0.9	0	0.0	0	0.0

器官別大分類／基本語		D9421-C 合計		D9421-C 15 mg		D9421-C 9 mg		D9421-C 3 mg		プラセボ		メサラジン 4 g		プレドニゾロン 40 mg 用量漸減	
		n=651		n=64		n=520		n=67		n=107		n=88		n=145	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	血小板数増加	3	0.5	0	0.0	2	0.4	1	1.5	1	0.9	1	1.1	0	0.0
	尿中白血球陽性	3	0.5	0	0.0	3	0.6	0	0.0	3	2.8	0	0.0	0	0.0
	血中ブドウ糖増加	2	0.3	0	0.0	2	0.4	0	0.0	0	0.0	3	3.4	1	0.7
	白血球数減少	2	0.3	0	0.0	2	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7
	ALAT 増加	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	4	3.7	1	1.1	1	0.7
	血中ビリルビン増加	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	血中カルシウム減少	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	血中コルチゾール増加	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	2	1.9	0	0.0	0	0.0
	心拍数増加	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	尿円柱	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	尿検査異常	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	体重減少	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	血中ブドウ糖減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0
	尿量増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全事象	52	8.0	9	14.1	39	7.5	4	6.0	12	11.2	1	1.1	16	11.0
	咽喉頭疼痛	24	3.7	4	6.3	17	3.3	3	4.5	7	6.5	0	0.0	5	3.4
	咳嗽	7	1.1	3	4.7	3	0.6	1	1.5	3	2.8	0	0.0	4	2.8
	呼吸困難	7	1.1	0	0.0	7	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	2.1
	鼻出血	4	0.6	1	1.6	3	0.6	0	0.0	1	0.9	0	0.0	4	2.8
	鼻漏	3	0.5	0	0.0	3	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

器官別大分類／基本語		D9421-C 合計		D9421-C 15 mg		D9421-C 9 mg		D9421-C 3 mg		プラセボ		メサラジン 4 g		プレドニゾロン 40 mg 用量漸減	
		n=651		n=64		n=520		n=67		n=107		n=88		n=145	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	副鼻腔うっ血	3	0.5	0	0.0	3	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	鼻閉	2	0.3	0	0.0	2	0.4	0	0.0	2	1.9	1	1.1	0	0.0
	咽頭紅斑	2	0.3	0	0.0	2	0.4	0	0.0	1	0.9	0	0.0	0	0.0
	呼吸窮迫	2	0.3	0	0.0	2	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	喘息	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	気管支痙攣	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	発声障害	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7
	労作性呼吸困難	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	喀血	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	過換気	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	肺うっ血	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	呼吸停止	1	0.2	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	咽喉刺激感	1	0.2	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	喘鳴	1	0.2	1	1.6	0	0.0	0	0.0	1	0.9	1	1.1	0	0.0
	気道うっ血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.9	0	0.0	0	0.0
眼障害	全事象	40	6.1	4	6.3	34	6.5	2	3.0	2	1.9	1	1.1	5	3.4
	霧視	9	1.4	1	1.6	8	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7
	結膜炎	6	0.9	1	1.6	5	1.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	0.7
	眼痛	5	0.8	0	0.0	5	1.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	眼充血	4	0.6	0	0.0	3	0.6	1	1.5	1	0.9	0	0.0	0	0.0

器官別大分類／基本語		D9421-C 合計		D9421-C 15 mg		D9421-C 9 mg		D9421-C 3 mg		プラセボ		メサラジン 4 g		プレドニゾロン 40 mg 用量漸減	
		n=651		n=64		n=520		n=67		n=107		n=88		n=145	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	眼精疲労	3	0.5	0	0.0	3	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	眼刺激	3	0.5	2	3.1	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	1	0.7
	眼運動障害	3	0.5	0	0.0	3	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7
	白内障	2	0.3	0	0.0	2	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	流涙増加	2	0.3	0	0.0	2	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	ブドウ膜炎	2	0.3	0	0.0	2	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	視覚障害	2	0.3	0	0.0	2	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	調節障害	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	眼の障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	眼瞼浮腫	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	眼瞼痛	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	光視症	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	視力低下	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	眼そう痒症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.9	0	0.0	1	0.7
代謝および栄養障害	全事象	32	4.9	3	4.7	28	5.4	1	1.5	3	2.8	2	2.3	12	8.3
	食欲亢進	13	2.0	2	3.1	11	2.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	6	4.1
	食欲不振	7	1.1	1	1.6	5	1.0	1	1.5	1	0.9	0	0.0	1	0.7
	食欲減退	4	0.6	0	0.0	4	0.8	0	0.0	1	0.9	0	0.0	0	0.0
	低カリウム血症	4	0.6	0	0.0	4	0.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	1.4
	食物欲求	2	0.3	0	0.0	2	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

器官別大分類／基本語		D9421-C 合計		D9421-C 15 mg		D9421-C 9 mg		D9421-C 3 mg		プラセボ		メサラジン 4 g		プレドニゾロン 40 mg 用量漸減	
		n=651		n=64		n=520		n=67		n=107		n=88		n=145	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	低アルブミン血症	2	0.3	0	0.0	1	0.2	1	1.5	0	0.0	1	1.1	1	0.7
	脱水	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	1	0.9	0	0.0	0	0.0
	高血糖	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	1.4
	ビタミン欠乏症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0
生殖系および乳房障害	全事象	32	4.9	4	6.3	26	5.0	2	3.0	1	0.9	1	1.1	13	9.0
	月経困難症	7	1.1	0	0.0	6	1.2	1	1.5	1	0.9	0	0.0	2	1.4
	月経過多	4	0.6	2	3.1	2	0.4	0	0.0	0	0.0	1	1.1	3	2.1
	月経障害	4	0.6	1	1.6	3	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	不正子宮出血	4	0.6	0	0.0	4	0.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7
	無月経	2	0.3	1	1.6	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7
	前立腺炎	2	0.3	1	1.6	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	勃起不全	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7
	月経遅延	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	1.4
	不規則月経	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	乳頭痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	希発月経	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	卵巣嚢胞	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	月経前症候群	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	精巣障害	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	腟分泌物	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

器官別大分類／基本語		D9421-C 合計		D9421-C 15 mg		D9421-C 9 mg		D9421-C 3 mg		プラセボ		メサラジン 4 g		プレドニゾロン 40 mg 用量漸減	
		n=651		n=64		n=520		n=67		n=107		n=88		n=145	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	腟出血	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	外陰嚢胞	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	外陰腟不快感	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	乳房痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	1.4
	精巣痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7
腎および尿路障害	全事象	28	4.3	5	7.8	20	3.8	3	4.5	3	2.8	1	1.1	9	6.2
	排尿困難	7	1.1	1	1.6	3	0.6	3	4.5	0	0.0	0	0.0	1	0.7
	腎結石症	7	1.1	2	3.1	5	1.0	0	0.0	1	0.9	0	0.0	0	0.0
	頻尿	5	0.8	0	0.0	5	1.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	5	3.4
	尿意切迫	4	0.6	2	3.1	2	0.4	0	0.0	1	0.9	0	0.0	1	0.7
	夜間頻尿	4	0.6	1	1.6	3	0.6	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0
	血尿	2	0.3	0	0.0	2	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	多尿	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7
	膿尿	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	尿道痛	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	排尿異常	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7
	腎臓痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.9	0	0.0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	全事象	23	3.5	3	4.7	18	3.5	2	3.0	7	6.5	0	0.0	1	0.7
	挫傷	5	0.8	0	0.0	5	1.0	0	0.0	2	1.9	0	0.0	1	0.7
	関節捻挫	4	0.6	1	1.6	3	0.6	0	0.0	1	0.9	0	0.0	0	0.0

器官別大分類／基本語		D9421-C 合計		D9421-C 15 mg		D9421-C 9 mg		D9421-C 3 mg		プラセボ		メサラジン 4 g		プレドニゾロン 40 mg 用量漸減	
		n=651		n=64		n=520		n=67		n=107		n=88		n=145	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	損傷	3	0.5	0	0.0	3	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	骨折	2	0.3	1	1.6	0	0.0	1	1.5	1	0.9	0	0.0	0	0.0
	筋挫傷	2	0.3	0	0.0	2	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	節足動物咬傷	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	背部損傷	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	1	0.9	0	0.0	0	0.0
	頭部損傷	1	0.2	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	熱射病	1	0.2	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	処置合併症	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	引っかき傷	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	皮膚裂傷	1	0.2	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	サンバーン	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	足関節部骨折	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	1.9	0	0.0	0	0.0
	脊椎骨折	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.9	0	0.0	0	0.0
血管障害	全事象	17	2.6	0	0.0	17	3.3	0	0.0	5	4.7	2	2.3	10	6.9
	ほてり	5	0.8	0	0.0	5	1.0	0	0.0	1	0.9	1	1.1	4	2.8
	高血圧	4	0.6	0	0.0	4	0.8	0	0.0	1	0.9	1	1.1	0	0.0
	低血圧	4	0.6	0	0.0	4	0.8	0	0.0	1	0.9	0	0.0	0	0.0
	潮紅	2	0.3	0	0.0	2	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	2.1
	蒼白	2	0.3	0	0.0	2	0.4	0	0.0	1	0.9	0	0.0	0	0.0
	血管拡張	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

器官別大分類／基本語		D9421-C 合計		D9421-C 15 mg		D9421-C 9 mg		D9421-C 3 mg		プラセボ		メサラジン 4 g		プレドニゾロン 40 mg 用量漸減	
		n=651		n=64		n=520		n=67		n=107		n=88		n=145	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	静脈痛	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	1	0.9	0	0.0	0	0.0
	拡張期高血圧	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7
	塞栓症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7
	血栓性静脈炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7
心臓障害	全事象	15	2.3	1	1.6	14	2.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	12	8.3
	動悸	11	1.7	1	1.6	10	1.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	11	7.6
	頻脈	3	0.5	0	0.0	3	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7
	第一度房室ブロック	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	第二度房室ブロック	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	期外収縮	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	心粗動	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7
耳および迷路障害	全事象	13	2.0	1	1.6	11	2.1	1	1.5	0	0.0	1	1.1	3	2.1
	回転性めまい	6	0.9	0	0.0	6	1.2	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	0.7
	耳痛	3	0.5	1	1.6	2	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	耳鳴	2	0.3	0	0.0	1	0.2	1	1.5	0	0.0	0	0.0	2	1.4
	耳垢栓塞	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	耳の障害	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	聴力低下	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血液およびリンパ系障害	全事象	12	1.8	3	4.7	8	1.5	1	1.5	1	0.9	2	2.3	0	0.0
	リンパ節症	4	0.6	2	3.1	2	0.4	0	0.0	1	0.9	0	0.0	0	0.0

器官別大分類／基本語		D9421-C 合計		D9421-C 15 mg		D9421-C 9 mg		D9421-C 3 mg		プラセボ		メサラジン 4 g		プレドニゾロン 40 mg 用量漸減	
		n=651		n=64		n=520		n=67		n=107		n=88		n=145	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	貧血	3	0.5	0	0.0	2	0.4	1	1.5	0	0.0	2	2.3	0	0.0
	鉄欠乏性貧血	2	0.3	1	1.6	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	好酸球増加症	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	白血球増加症	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	リンパ球減少症	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	赤血球異常	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
免疫系障害	全事象	4	0.6	0	0.0	3	0.6	1	1.5	1	0.9	1	1.1	0	0.0
	過敏症	3	0.5	0	0.0	2	0.4	1	1.5	1	0.9	0	0.0	0	0.0
	季節性アレルギー	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	全事象	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	皮膚乳頭腫	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
妊娠、産褥および周産期の状態	全事象	1	0.2	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	1	1.1	1	0.7
	予定外妊娠	1	0.2	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	1	1.1	1	0.7
	流産	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7
肝胆道系障害	全事象	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7
	胆道仙痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7

a：男性でみられた多毛（症）を含む。

2.7.4.7.2　臨床検査値

2.7.4.7.2.1 臨床検査値の評価

2.7.4.7.2.1.1　外国試験における臨床検査値に関する安全性解析：解析方法

データ換算

本 CTD では共通の「Astra 社の拡大基準値」（顕著な変化を示す値を含む）を使用する。各分析機関の基準値を用いた臨床検査値の標準化は行っていない。

白血球分画については、分析機関の基準に応じて「総白血球における割合」又は「粒子濃度」を測定した。割合（又は比率）を求めた場合、総白血球数を乗じることにより粒子濃度に換算した。好中球が「杆状核球（未熟細胞）」と「分葉核球（成熟細胞）」に分かれた分析機関からの結果については、2 つの値を合計して単一の好中球数を求めた。「分葉核球」のみがわかっている場合は「分葉核球」数に 1.05 を乗じて好中球数を推定した。

再評価の取扱い

被験者の 1 回の来院時に 1 つの検査項目について 2 回以上の評価を実施することがある。これは最初の測定が失敗した場合、又は「不明瞭」と考えられる数値を追跡評価する場合に生じる。このような予備の値は、最初の欠測していない値を用いるというシンプルなアルゴリズムに従い処理する。したがって、数値が極端なために再評価を実施した結果が正常であれば、極端な数値をデータとして用いる。この手法の前提として、明らかに誤った数値（すなわち、欠測値とする値）は解析前にデータセットから削除しておく。

Δの定義

投与前から投与終了時までの変化量（Δと略す）は主な検討項目であり、run-in 期間の最終観察時から投与期間の最終観察時までの変化量と定義される。したがって、変化量を算出するには run-in 期間中及び投与期間中に各 1 回の測定が必要となる。

p 値

p 値は主に、多重性に対する補正を適宜行って事前の仮説を検証する目的で用いられる。臨床試験の統計評価にあたっては、注目に値する差を強調するために多項目に適用する「フラグ」ディバイスとして p 値を使用することが一般的になっている。事前の仮説の検定から多重性の問題もなく差が生じているかのような誤った解釈を行う危険性がある。

拡大基準値

各臨床検査項目には拡大基準値の上限及び下限（重要である場合）が定められている。AstraZeneca 社の拡大基準値リストは、社内外の専門家と検討の結果、標準基準値に基づいて作成されている。一般式（基準値上限×3 など）は用いられず、上下限値は医学的根拠にのみ基づく。また、「大きな」又は「顕著な」変化（Δで示す）の基準も定義されており、医学的な問題となる可能性のある方向のみを示した検査項目もある。基準値の範囲は、管理可能な変化量だけを検知する程度に広く、重要な値を逃すことのない程度に厳密であると考えられる。これらの基準値を表 32に要約する。（特記事項として、本 CTD で用いるのは旧 Astra 社の基準値であり、合併

前に作成された一覧表に基づいている。最新の AstraZeneca 社の拡大基準値リストとは若干異なる。）

臨床検査値における投与後発現した（treatment-emergent）変化

有害な方向に拡大基準値を逸脱した被験者、又は拡大基準値を問わず臨床検査値においてΔを超える変化を示した被験者を、コンピュータによるスクリーニングで特定する。この変化を臨床検査値における投与後発現した（treatment emergent）変化という。各被験者について、以下のうち 1 つ以上を満たした臨床検査項目を重要とみなす。

- 投与前値は拡大基準値内であったが、投与期間の少なくとも 1 時点で逸脱がある。
- 投与前からある観察時期までの変化量がΔを超える。一部の検査項目では増加の方向のみが該当する。

表 32　拡大基準値、及び投与後発現した（treatment-emergent）変化の基準（Δ）

検査項目（単位）	拡大基準値		Δ
	下限	上限	
赤血球沈降速度 (mm/h)	0.0	35.0	+20.0
ヘマトクリット (%)	32	54	10
ヘモグロビン (g/L) (男性)	115	185	20
ヘモグロビン(g/L) (女性)	105	165	20
白血球数 (10^9/L)	3.0	15.0	7.0
血小板数 (10^9/L)	100	600	100
好中球数 (10^9/L)	1.5	10.0	5.0
好酸球数 (10^9/L)	NA	1.0	0.7
好塩基球数 (10^9/L)	NA	0.25	0.10
リンパ球数 (10^9/L)	0.5	6.0	3.0
単球数 (10^9/L)	0.08	1.40	0.60
ALAT (µkat/L)	NA	1.00	+0.40
ASAT (µkat/L)	NA	1.00	+0.40
ALP (µkat/L)	0.6	5.5	3.0
クレアチニン (µmol/L)	55	140	30
総ビリルビン(µmol/L)	NA	30.0	+10.0
Na (mmol/L)	132	152	10
K (mmol/L)	3.0	5.5	1.0
Ca (mmol/L)	2.10	2.80	0.40
Cl (mmol/L)	90	120	10
P (mmol/L)	0.60	1.60	0.50
アルブミン (g/L)	32	55	10
総蛋白 (g/L)	60.0	100.0	10.0
グルコース (mmol/L)	2.5	9.0	+3.5
尿素 (mmol/L)	NA	11.0	+5.0
CRP (ng/mL)	NA	20.00	+15.00
オロソムコイド (g/L)	0.30	1.60	0.70

2.7.4.7.2.1.2　国内試験における臨床検査値に関する拡大基準値

国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）において使用した臨床検査値に関する拡大基準値を表 33に示す。

表 33　拡大基準値

検査項目（単位）	拡大基準値	
	下限	上限
赤血球数 ($\times10^4$/μL) (男性)	290	600
赤血球数 ($\times10^4$/μL) (女性)	290	530
ヘマトクリット (%) *	-	-
ヘモグロビン (g/dL) (男性)	11.5	18.5
ヘモグロビン(g/dL) (女性)	10.5	16.5
白血球数 (/μL)	3000	15000
白血球数分画 (%)**	-	-
血小板数 ($\times10^4$/μL)	10.0	60.0
ALAT (IU/L)	-	90
ASAT (IU/L)	-	90
ALP (IU/L)	-	975
γ-グルタミルトランスフェラーゼ (IU/L) (男性)	-	240
γ-グルタミルトランスフェラーゼ (IU/L) (女性)	-	90
クレアチニン (mg/dL)	-	1.5
クレアチンキナーゼ (IU/L) (男性)	-	810
クレアチンキナーゼ (IU/L) (女性)	-	450
総ビリルビン(mg/dL)	-	2.2
Na (mEq/L)	132	152
K (mEq/L)	3.0	5.5
Ca (mg/dL)	8.0	11.0
Cl (mEq/L)	90	120
アルブミン (g/dL)	3.2	5.5
総蛋白 (g/dL)	6.0	10
グルコース (mg/dL)	60	150
尿素窒素 (mg/dL)	-	30
トリグリセリド (mg/dL)	30	300
総コレステロール (mg/dL)	100	300
CRP (mg/dL)	-	2.0
乳酸脱水素酵素 (IU/L)	-	720

*　グローバル・ガイドラインの第 7 版には、ヘマトクリットの拡大基準値は設定されていなかったため、ヘモグロビンで安全性をモニターした。

**　白血球数分画の結果は%によって報告されるため、拡大基準値は設定されていなかった。

国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）では、臨床検査値に拡大基準値は設定しなかった。

2.7.4.7.2.2 臨床検査値の要約データ

2.7.4.7.2.2.1　　国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）における臨床検査値の要約データ

表 34　　血液学検査値：国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）

検査項目（単位）	投与群	時期	検査値						ベースライン（0 週）からの変化量					
			n	平均値	SD	中央値	最小値	最大値	n	平均値	SD	中央値	最小値	最大値
ヘマトクリット (%)	D9421-C 9mg (N=56)	0 週 (Baseline)	56	0.39	0.051	0.39	0.2	0.5						
		2 週	53	0.39	0.053	0.39	0.2	0.5	53	0.00	0.021	-0.01	0.0	0.0
		4 週	55	0.39	0.055	0.40	0.3	0.5	55	0.00	0.022	0.00	0.0	0.0
		8 週	51	0.39	0.054	0.41	0.3	0.5	51	0.01	0.028	0.01	0.0	0.1
		10 週	50	0.39	0.055	0.40	0.2	0.5	50	0.00	0.023	0.00	0.0	0.1
	Mesalazine 3g (N=56)	0 週 (Baseline)	56	0.39	0.041	0.39	0.3	0.5						
		2 週	53	0.39	0.044	0.39	0.3	0.5	53	0.00	0.020	0.00	0.0	0.0
		4 週	50	0.39	0.044	0.40	0.3	0.5	50	0.00	0.019	0.01	0.0	0.0
		8 週	45	0.39	0.045	0.39	0.3	0.5	45	0.00	0.016	0.00	0.0	0.0
		10 週	45	0.40	0.044	0.39	0.3	0.5	45	0.00	0.023	0.00	-0.1	0.0
ヘモグロビン (g/L)	D9421-C 9mg (N=56)	0 週 (Baseline)	56	127.04	20.421	126.50	73.0	165.0						
		2 週	53	126.72	21.621	127.00	68.0	163.0	53	-0.94	7.180	-2.00	-15.0	16.0
		4 週	55	126.95	22.187	129.00	72.0	162.0	55	-0.13	6.950	1.00	-18.0	15.0
		8 週	51	128.86	23.059	137.00	72.0	170.0	51	2.08	10.844	0.00	-17.0	33.0
		10 週	50	128.02	23.532	133.00	70.0	166.0	50	0.98	8.424	1.50	-14.0	28.0
	Mesalazine 3g (N=56)	0 週 (Baseline)	56	127.84	16.095	128.50	80.0	157.0						
		2 週	53	127.74	16.617	130.00	84.0	156.0	53	-0.26	5.949	-1.00	-11.0	14.0
		4 週	50	129.24	17.594	133.50	88.0	156.0	50	0.52	5.980	-1.00	-14.0	15.0
		8 週	45	129.89	17.450	133.00	84.0	159.0	45	0.58	5.574	0.00	-9.0	16.0
		10 週	45	130.31	17.052	132.00	84.0	156.0	45	1.00	7.556	1.00	-21.0	18.0

検査項目（単位）	投与群	時期	検査値						ベースライン（0 週）からの変化量					
			n	平均値	SD	中央値	最小値	最大値	n	平均値	SD	中央値	最小値	最大値
白血球数	D9421-C	0 週 (Baseline)	56	6.13	1.959	5.65	3.1	13.1						
(10**9/L)	9mg	2 週	53	7.24	2.136	6.70	3.5	14.1	53	1.14	1.877	0.89	-4.8	7.3
	(N=56)	4 週	55	6.87	1.724	6.68	4.1	11.2	55	0.77	1.468	0.68	-3.0	3.3
		8 週	51	6.91	1.959	6.80	2.9	13.3	51	0.79	1.792	0.70	-4.0	4.5
		10 週	50	5.99	1.775	5.40	3.5	10.9	50	-0.12	1.662	0.10	-4.5	4.4
	Mesalazine	0 週 (Baseline)	56	6.68	2.168	6.4	3.8	15.5						
	3g	2 週	53	6.57	2.121	6.36	2.8	14.0	53	-0.09	1.560	-0.10	-5.5	2.7
	(N=56)	4 週	50	6.33	2.271	6.10	3.1	13.1	50	-0.20	1.413	-0.30	-4.4	3.9
		8 週	45	6.45	2.168	6.40	3.4	12.5	45	0.00	1.428	-0.10	-4.2	2.7
		10 週	45	6.34	2.019	6.30	3.1	13.2	45	-0.11	1.324	-0.10	-4.0	2.5
血小板数	D9421-C	0 週 (Baseline)	56	287.79	85.096	273.00	119.0	547.0						
(10**9/L)	9mg	2 週	53	279.43	67.495	270.00	133.0	473.0	53	-3.21	28.232	-1.00	-68.0	58.0
	(N=56)	4 週	55	266.89	77.292	247.00	114.0	537.0	55	-17.76	33.369	-10.00	-140.0	48.0
		8 週	51	278.51	82.121	260.00	132.0	516.0	51	-9.41	34.116	-10.00	-72.0	68.0
		10 週	50	274.90	76.973	258.00	116.0	483.0	50	-12.36	31.877	-13.50	-93.0	74.0
	Mesalazine	0 週 (Baseline)	56	304.61	86.057	292	172	637						
	3g	2 週	53	303.34	93.787	295	151	649	53	-1.17	43.068	-2.00	-128.0	153.0
	(N=56)	4 週	50	307.08	88.847	287.50	160.0	568.0	50	2.52	35.070	1.00	-120.0	106.0
		8 週	45	295.07	78.537	284.00	185.0	571.0	45	-5.33	28.900	1.00	-82.0	40.0
		10 週	45	302.18	86.760	291.00	171.0	640.0	45	1.78	34.925	-5.00	-93.0	63.0

表 35　　生化学検査値：国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）

検査項目 (単位)	投与群	時期	検査値						ベースライン（0 週）からの変化量					
			n	平均値	SD	中央値	最小値	最大値	n	平均値	SD	中央値	最小値	最大値
ALAT	D9421-C	0 週	56	0.36	0.303	0.28	0.1	1.9						
(ukat/L)	9mg	2 週	53	0.34	0.258	0.25	0.1	1.4	53	-0.03	0.132	0.00	-0.5	0.3
	(N=56)	4 週	55	0.31	0.210	0.22	0.1	0.9	55	-0.06	0.179	-0.02	-1.0	0.2
		8 週	51	0.32	0.219	0.23	0.1	1.0	51	-0.05	0.158	-0.02	-0.9	0.2
		10 週	50	0.31	0.216	0.24	0.1	1.0	50	-0.06	0.168	-0.03	-0.9	0.3
	Mesalazine	0 週	56	0.29	0.170	0.25	0.1	1.0						
	3g	2 週	53	0.31	0.171	0.27	0.1	0.8	53	0.02	0.119	0.00	-0.3	0.5
	(N=56)	4 週	50	0.31	0.157	0.25	0.1	0.7	50	0.01	0.090	0.02	-0.3	0.3
		8 週	45	0.30	0.175	0.23	0.1	0.8	45	0.00	0.119	-0.02	-0.3	0.4
		10 週	45	0.29	0.169	0.25	0.1	0.8	45	-0.00	0.130	0.00	-0.3	0.5
ALP	D9421-C	0 週	56	4.39	1.348	4.18	2.1	8.4						
(ukat/L)	9mg	2 週	53	3.98	1.071	3.83	2.1	7.0	53	-0.37	0.563	-0.38	-2.3	0.8
	(N=56)	4 週	55	3.80	0.997	3.63	2.2	6.6	55	-0.62	0.685	-0.42	-2.5	0.8
		8 週	51	3.63	0.998	3.43	1.9	6.0	51	-0.69	0.736	-0.45	-2.2	0.6
		10 週	50	3.86	1.225	3.71	1.9	7.9	50	-0.45	0.899	-0.38	-2.0	3.6
	Mesalazine	0 週	56	4.42	1.531	4.14	2.3	11.0						
	3g	2 週	53	4.38	1.290	4.18	2.0	9.0	53	0.02	0.782	0.00	-4.3	2.6
	(N=56)	4 週	50	4.42	1.442	4.15	2.0	9.7	50	0.06	0.568	-0.06	-1.8	1.8
		8 週	45	4.25	1.115	4.18	2.4	8.5	45	-0.06	0.822	0.05	-3.6	2.1
		10 週	45	4.31	1.127	4.28	2.2	8.2	45	0.00	0.841	0.00	-3.1	2.6
ASAT	D9421-C	0 週	56	0.35	0.150	0.33	0.2	0.8						
(ukat/L)	9mg	2 週	53	0.30	0.133	0.27	0.2	0.8	53	-0.05	0.087	-0.03	-0.3	0.2
	(N=56)	4 週	55	0.28	0.114	0.27	0.2	0.8	55	-0.07	0.094	-0.05	-0.3	0.2
		8 週	51	0.30	0.138	0.27	0.1	0.8	51	-0.05	0.096	-0.05	-0.3	0.2
		10 週	50	0.31	0.123	0.28	0.1	0.7	50	-0.04	0.085	-0.03	-0.3	0.1
	Mesalazine	0 週	56.0	0.3	0.1	0.3	0.2	0.7						

検査項目 (単位)	投与群	時期	検査値						ベースライン（0 週）からの変化量					
			n	平均値	SD	中央値	最小値	最大値	n	平均値	SD	中央値	最小値	最大値
	3g	2 週	53	0.32	0.140	0.28	0.2	0.9	53	0.02	0.095	0.02	-0.3	0.4
	(N=56)	4 週	50	0.32	0.116	0.28	0.2	0.7	50	0.01	0.056	0.02	-0.2	0.2
		8 週	45	0.32	0.153	0.28	0.2	0.9	45	0.01	0.103	0.00	-0.2	0.5
		10 週	45	0.32	0.148	0.28	0.1	1.0	45	0.01	0.105	0.00	-0.3	0.4
総ビリルビン	D9421-C	0 週	56	10.19	6.429	8.55	5.1	44.5						
(umol/L)	9mg	2 週	53	10.96	5.628	8.55	5.1	29.1	53	0.64	4.717	0.00	-15.4	15.4
	(N=56)	4 週	55	11.07	6.043	9.23	3.4	34.2	55	0.78	3.759	1.20	-15.4	10.6
		8 週	51	11.48	5.555	10.26	5.1	32.5	51	1.27	4.745	1.71	-12.0	18.8
		10 週	50	11.27	5.261	9.32	5.1	27.4	50	0.96	4.572	1.71	-17.1	13.7
	Mesalazine	0 週	56	9.88	7.689	8.55	3.4	53.0						
	3g	2 週	53	9.20	6.942	7.70	2.9	49.6	53	-0.62	2.382	0.00	-6.8	3.4
	(N=56)	4 週	50	9.37	6.076	8.55	3.4	39.3	50	-0.94	3.390	0.00	-13.7	6.8
		8 週	45	10.30	6.202	9.23	3.4	35.9	45	-0.32	3.996	0.00	-17.1	6.8
		10 週	45	10.23	6.669	8.55	3.4	42.8	45	-0.40	3.367	0.00	-10.3	7.2
CRP	D9421-C	0 週	56	12.32	16.702	5.00	0.0	72.5						
(mg/L)	9mg	2 週	53	7.92	15.164	2.00	0.0	72.9	53	-4.32	6.177	-2.50	-23.0	10.0
	(N=56)	4 週	55	7.01	11.642	2.00	0.0	62.0	55	-4.21	8.169	-1.90	-29.5	20.5
		8 週	51	7.03	10.453	2.00	0.0	50.1	51	-2.97	7.372	-1.70	-21.0	15.7
		10 週	50	13.13	20.990	4.00	0.0	107.4	50	3.19	9.712	0.00	-9.7	36.3
	Mesalazine	0 週	56	15.67	17.408	9.00	0.3	78.6						
	3g	2 週	53	14.57	18.442	7.00	0.3	78.0	53	-1.45	9.927	0.00	-29.4	39.1
	(N=56)	4 週	50	14.07	16.420	7.60	0.3	64.1	50	-1.32	10.205	0.00	-26.0	34.5
		8 週	45	10.13	13.199	6.00	0.2	71.0	45	-3.04	9.635	-0.20	-31.2	14.0
		10 週	45	10.82	12.931	6.20	0.1	62.6	45	-2.34	8.241	-0.20	-25.5	13.0
コレステロー	D9421-C	0 週	56	3.98	0.878	3.92	2.5	6.5						
ル	9mg	2 週	53	4.25	0.954	4.01	2.6	7.1	53	0.28	0.398	0.21	-0.8	1.6
(mmol/L)	(N=56)	4 週	55	4.40	0.929	4.22	3.1	7.0	55	0.40	0.467	0.31	-0.5	1.5
		8 週	51	4.52	1.080	4.34	3.1	8.2	51	0.49	0.561	0.49	-0.5	2.2
		10 週	50	4.33	0.917	3.93	2.8	6.9	50	0.29	0.447	0.28	-1.1	1.2

検査項目 (単位)	投与群	時期	検査値						ベースライン（0 週）からの変化量					
			n	平均値	SD	中央値	最小値	最大値	n	平均値	SD	中央値	最小値	最大値
	Mesalazine	0 週	56	3.47	0.828	3.49	1.9	5.6						
	3g	2 週	53	3.53	0.952	3.41	1.4	6.4	53	0.04	0.350	-0.03	-0.9	1.4
	(N=56)	4 週	50	3.55	0.917	3.57	1.6	6.0	50	0.03	0.382	0.05	-1.0	0.6
		8 週	45	3.63	0.976	3.65	1.5	6.1	45	0.11	0.323	0.13	-0.5	0.8
		10 週	45	3.60	0.902	3.54	1.5	5.5	45	0.09	0.338	0.03	-0.5	0.8
クレアチニン	D9421-C	0 週	56	64.47	15.667	61.88	35.4	106.1						
(umol/L)	9mg	2 週	53	64.72	14.619	61.88	35.4	97.2	53	-0.62	5.150	0.00	-10.6	9.7
	(N=56)	4 週	55	63.46	14.362	61.88	35.4	97.2	55	-1.04	5.410	0.00	-12.4	10.6
		8 週	51	63.46	14.423	61.88	35.4	97.2	51	-0.78	5.801	-0.88	-12.4	11.5
		10 週	50	64.59	14.891	61.88	39.8	106.1	50	-0.02	5.329	0.00	-10.6	13.3
	Mesalazine	0 週	56	63.85	13.533	64.97	23.9	99.9						
	3g	2 週	53	63.31	12.497	64.53	31.8	89.3	53	-0.77	6.212	0.00	-15.0	17.7
	(N=56)	4 週	50	63.91	13.928	63.65	30.9	98.1	50	-0.46	5.668	0.00	-8.8	17.7
		8 週	45	62.12	14.221	61.88	30.1	107.0	45	-1.59	5.947	0.00	-17.7	8.8
		10 週	45	63.27	14.180	64.53	31.8	107.8	45	-0.43	6.284	0.00	-17.7	14.1
γ-グルタミル	D9421-C	0 週	56	0.42	0.251	0.35	0.1	1.3						
トランスフェ	9mg	2 週	53	0.43	0.253	0.35	0.2	1.2	53	0.01	0.116	0.00	-0.4	0.4
ラーゼ	(N=56)	4 週	55	0.40	0.222	0.35	0.1	1.2	55	-0.02	0.141	0.00	-0.7	0.4
(ukat/L)		8 週	51	0.38	0.205	0.33	0.1	0.9	51	-0.02	0.125	-0.02	-0.4	0.5
		10 週	50	0.38	0.254	0.29	0.1	1.2	50	-0.00	0.171	-0.02	-0.4	0.8
	Mesalazine	0 週	56	0.41	0.284	0.33	0.2	1.8						
	3g	2 週	53	0.42	0.241	0.35	0.2	1.5	53	0.00	0.212	0.00	-0.8	1.0
	(N=56)	4 週	50	0.43	0.270	0.34	0.1	1.3	50	0.02	0.148	0.02	-0.5	0.6
		8 週	45	0.38	0.193	0.32	0.1	1.0	45	-0.01	0.178	0.00	-0.9	0.4
		10 週	45	0.42	0.273	0.35	0.1	1.4	45	0.02	0.238	0.02	-0.8	1.2
グルコース	D9421-C	0 週	56	5.14	0.836	5.13	3.2	7.9						
(mmol/L)	9mg	2 週	53	5.36	1.023	5.27	3.2	7.8	53	0.20	0.802	0.17	-1.4	2.4
	(N=56)	4 週	55	5.42	1.047	5.11	3.3	9.1	55	0.29	0.898	0.11	-1.9	3.0
		8 週	51	5.59	2.211	5.27	4.0	20.1	51	0.50	1.851	0.17	-1.8	12.2

検査項目 (単位)	投与群	時期	検査値						ベースライン（0 週）からの変化量					
			n	平均値	SD	中央値	最小値	最大値	n	平均値	SD	中央値	最小値	最大値
		10 週	50	5.63	1.224	5.27	4.0	10.7	50	0.54	1.078	0.22	-0.8	3.7
	Mesalazine	0 週	55	5.40	0.877	5.33	3.4	8.3						
	3g	2 週	53	5.46	0.801	5.38	4.0	8.0	52	0.05	0.887	0.00	-2.2	2.6
	(N=56)	4 週	50	5.28	0.938	5.16	4.0	8.9	49	-0.17	0.896	-0.17	-2.3	2.5
		8 週	45	5.67	1.213	5.44	3.4	9.4	45	0.16	1.237	-0.11	-2.1	3.7
		10 週	45	5.74	1.030	5.66	3.7	8.9	45	0.23	1.023	0.11	-1.9	3.3
K	D9421-C	0 週	56	3.99	0.292	3.90	3.4	5.0						
(mmol/L)	9mg	2 週	53	3.80	0.368	3.80	3.0	4.7	53	-0.18	0.372	-0.20	-1.1	0.8
	(N=56)	4 週	55	3.81	0.298	3.90	3.2	4.5	55	-0.19	0.330	-0.20	-1.1	0.6
		8 週	51	3.86	0.346	3.80	3.2	4.9	51	-0.12	0.366	-0.10	-1.0	0.8
		10 週	50	3.92	0.332	3.90	2.9	4.8	50	-0.07	0.371	-0.10	-0.9	0.9
	Mesalazine	0 週	56	3.98	0.368	4.00	2.7	4.8						
	3g	2 週	53	3.97	0.380	3.90	3.4	5.1	53	-0.01	0.348	0.00	-1.0	0.8
	(N=56)	4 週	50	4.07	0.329	4.00	3.5	5.3	50	0.06	0.342	0.00	-0.6	0.7
		8 週	45	4.00	0.392	4.00	3.1	5.5	45	0.00	0.361	0.00	-1.1	0.8
		10 週	45	3.99	0.359	4.00	2.8	4.9	45	-0.01	0.373	0.00	-1.4	0.8
総蛋白	D9421-C	0 週	56	71.61	6.280	71.50	55.0	83.0						
(g/L)	9mg	2 週	53	70.95	6.703	72.00	52.0	86.0	53	-0.70	3.704	-1.00	-12.0	10.0
	(N=56)	4 週	55	70.83	5.803	70.00	54.0	82.0	55	-0.74	2.945	-1.00	-8.0	6.0
		8 週	51	70.81	6.398	72.00	56.0	81.0	51	-0.90	4.201	-1.00	-9.0	10.0
		10 週	50	70.64	5.763	72.50	57.0	79.0	50	-0.85	4.299	0.00	-11.0	9.0
	Mesalazine	0 週	56	68.89	7.228	70.00	46.0	86.0						
	3g	2 週	53	68.10	6.482	69.00	50.0	82.0	53	-0.17	3.198	0.00	-9.0	6.0
	(N=56)	4 週	50	68.63	6.561	69.00	48.0	78.0	50	-0.13	2.883	0.00	-8.0	8.0
		8 週	45	68.81	7.928	70.00	45.0	84.0	45	0.18	2.871	0.00	-5.0	5.6
		10 週	45	68.66	7.165	71.00	49.0	82.0	45	0.03	3.387	0.00	-7.0	8.0
Na	D9421-C	0 週	56	140.68	1.780	141.00	135.0	144.0						

検査項目 (単位)	投与群	時期	検査値						ベースライン（0 週）からの変化量					
			n	平均値	SD	中央値	最小値	最大値	n	平均値	SD	中央値	最小値	最大値
(mmol/L)	9mg	2 週	53	141.21	2.088	141.00	136.0	145.0	53	0.51	1.694	1.00	-4.0	4.0
	(N=56)	4 週	55	141.29	2.096	141.00	137.0	146.0	55	0.58	1.560	1.00	-4.0	4.0
		8 週	51	141.04	2.537	141.00	134.0	146.0	51	0.41	2.308	0.00	-5.0	6.0
		10 週	50	140.32	1.974	140.00	135.0	146.0	50	-0.26	1.967	0.00	-5.0	7.0
	Mesalazine	0 週	56	140.50	2.089	140.00	133.0	146.0						
	3g	2 週	53	140.40	1.984	140.00	136.0	145.0	53	-0.08	1.492	0.00	-3.0	3.0
	(N=56)	4 週	50	140.40	2.109	140.00	135.0	145.0	50	-0.20	1.948	0.00	-5.0	5.0
		8 週	45	140.82	2.229	141.00	135.0	145.0	45	0.04	1.595	0.00	-3.0	4.0
		10 週	45	140.87	2.242	141.00	136.0	146.0	45	0.09	1.579	0.00	-3.0	4.0

2.7.4.7.2.2.2　国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）における臨床検査値の要約データ

表 36　血液学検査値：国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）

検査項目（単位）	投与群	時期	検査値						ベースライン（0 週）からの変化量					
			n	平均値	SD	最小値	中央値	最大値	n	平均値	SD	最小値	中央値	最大値
ヘマトクリット (%)	D9421-C 15 mg	観察期	25	39.39	4.32	31.6	39.40	46.7						
		0 週	25	38.87	4.18	30.0	38.70	48.2						
		2 週	24	38.41	4.50	26.0	39.05	45.5	24	-0.55	1.93	-4.4	-0.50	2.6
		4 週	23	38.90	4.53	30.0	38.70	46.2	23	-0.11	2.08	-4.7	0.10	4.0
		8 週	22	37.34	6.08	21.9	38.90	46.0	22	-1.25	5.09	-18.6	0.45	5.3
		最終測定時	25	38.60	4.92	29.7	38.60	47.0	25	-0.26	3.71	-10.8	-0.30	6.3
	D9421-C 9 mg	観察期	26	39.85	4.80	31.2	40.85	48.9						

検査項目（単位）	投与群	時期	検査値						ベースライン（0 週）からの変化量					
			n	平均値	SD	最小値	中央値	最大値	n	平均値	SD	最小値	中央値	最大値
		0 週	26	38.84	4.96	28.2	39.35	48.2						
		2 週	26	38.66	5.04	28.9	39.60	46.0	26	-0.18	2.51	-6.1	0.05	5.2
		4 週	24	39.48	5.53	27.6	40.90	47.4	24	0.08	2.17	-3.6	0.00	3.8
		8 週	22	38.23	5.46	27.8	38.25	46.6	22	-1.52	4.03	-11.9	-1.55	5.6
		最終測定時	26	39.08	5.09	28.8	40.10	47.5	26	0.24	2.74	-5.9	0.10	6.1
	プラセボ	観察期	26	39.19	4.70	25.7	39.65	46.5						
		0 週	26	38.39	5.08	23.1	38.65	45.7						
		2 週	26	38.30	4.99	22.2	39.15	44.6	26	-0.09	1.69	-3.0	0.00	3.4
		4 週	25	38.44	4.50	25.5	39.20	44.2	25	-0.15	2.05	-4.7	0.00	4.3
		8 週	22	38.39	5.61	19.6	38.75	45.9	22	-0.58	2.52	-4.2	-1.60	4.1
		最終測定時	26	38.11	5.16	20.3	39.65	46.4	26	-0.28	2.60	-4.7	-0.65	4.4
赤血球数 (10^4/uL)	D9421-C 15 mg	観察期	25	474.0	47.4	370	479.0	568						
		0 週	25	470.9	50.0	356	469.0	546						
		2 週	24	453.7	50.3	337	468.5	538	24	-15.0	24.9	-69	-15.0	30
		4 週	23	457.9	45.1	357	460.0	538	23	-11.5	24.5	-57	-10.0	29
		8 週	22	443.4	64.4	257	451.5	542	22	-22.5	56.3	-207	-2.0	40
		最終測定時	25	459.3	50.0	329	474.0	555	25	-11.6	44.1	-135	-13.0	67
	D9421-C 9 mg	観察期	26	468.0	58.2	354	469.0	587						
		0 週	26	456.2	59.1	324	461.0	583						
		2 週	26	447.9	50.8	328	459.5	547	26	-8.3	29.9	-82	-4.5	48
		4 週	24	457.2	60.2	298	471.5	550	24	-6.3	24.2	-60	-3.0	27
		8 週	22	438.6	61.8	273	435.5	534	22	-25.6	43.3	-139	-23.0	39

検査項目（単位）	投与群	時期	検査値						ベースライン（0 週）からの変化量					
			n	平均値	SD	最小値	中央値	最大値	n	平均値	SD	最小値	中央値	最大値
		最終測定時	26	454.6	62.7	293	454.0	576	26	-1.6	32.3	-72	-1.5	77
	プラセボ	観察期	26	479.3	57.1	356	479.5	604						
		0 週	26	468.0	47.0	361	474.0	544						
		2 週	26	466.7	47.2	351	466.0	534	26	-1.3	20.8	-49	3.5	41
		4 週	25	472.0	43.6	391	482.0	546	25	-0.3	26.5	-61	-3.0	46
		8 週	22	464.6	60.2	278	466.5	570	22	-10.1	35.3	-88	-16.5	54
		最終測定時	26	471.2	76.9	255	478.5	660	26	3.2	48.5	-111	-2.5	145
ヘモグロビン (g/dL)	D9421-C 15 mg	観察期	25	12.85	1.65	9.7	13.20	15.6						
		0 週	25	12.74	1.59	10.1	13.10	15.9						
		2 週	24	12.48	1.67	8.1	12.80	15.4	24	-0.35	0.74	-2.0	-0.25	1.0
		4 週	23	12.50	1.72	8.8	12.60	15.3	23	-0.33	0.71	-1.7	-0.30	1.2
		8 週	22	12.02	2.23	6.5	12.70	15.2	22	-0.67	1.70	-6.7	-0.35	1.6
		最終測定時	25	12.38	1.94	8.6	12.70	15.2	25	-0.36	1.39	-4.6	-0.30	2.0
	D9421-C 9 mg	観察期	26	13.01	1.93	9.2	13.30	17.0						
		0 週	26	12.63	1.92	8.7	12.85	16.5						
		2 週	26	12.52	1.96	8.3	12.95	15.5	26	-0.12	0.82	-2.0	0.05	1.4
		4 週	24	12.75	2.13	8.4	13.40	16.1	24	-0.06	0.70	-1.5	0.00	1.3
		8 週	22	12.43	2.08	8.8	12.20	15.9	22	-0.55	1.37	-4.2	-0.55	1.5
		最終測定時	26	12.71	2.10	8.3	12.85	16.1	26	0.07	1.07	-2.3	0.15	2.2
	プラセボ	観察期	26	12.63	1.92	6.9	12.90	16.2						
		0 週	26	12.42	1.99	6.5	12.55	15.1						
		2 週	26	12.31	2.00	6.0	12.50	15.0	26	-0.10	0.63	-1.1	-0.05	1.4

検査項目（単位）	投与群	時期	検査値						ベースライン（0 週）からの変化量					
			n	平均値	SD	最小値	中央値	最大値	n	平均値	SD	最小値	中央値	最大値
		4 週	25	12.42	1.87	6.8	12.60	14.8	25	-0.07	0.71	-1.7	0.00	1.6
		8 週	22	12.46	2.22	5.5	12.65	15.6	22	-0.14	0.83	-1.3	-0.35	1.7
		最終測定時	26	12.27	2.01	5.7	12.80	15.8	26	-0.15	0.93	-1.5	-0.40	1.7
白血球数 (1/uL)	D9421-C 15 mg	観察期	25	7001.2	2145.8	3580	7000.0	12000						
		0 週	25	6921.6	2181.4	4400	6800.0	14630						
		2 週	24	9000.0	3354.7	4580	8405.0	16790	24	1985.4	2087.7	-930	1850.0	7180
		4 週	23	8161.7	2614.9	3100	8100.0	13370	23	1137.8	1840.2	-1300	1000.0	6900
		8 週	22	8136.8	2385.0	4500	7795.0	12640	22	1046.4	1559.0	-1990	1135.0	4060
		最終測定時	25	7026.4	2061.0	4010	6160.0	12340	25	104.8	1468.5	-3360	200.0	2960
	D9421-C 9 mg	観察期	26	6090.0	1599.3	3600	6535.0	9180						
		0 週	26	6308.1	1390.5	3640	6550.0	9400						
		2 週	26	6896.2	1751.2	3640	6645.0	11100	26	588.1	1617.4	-3400	500.0	3950
		4 週	24	6764.2	1576.5	3300	6480.0	9690	24	386.3	1561.0	-4000	355.0	3200
		8 週	22	6872.3	2074.5	3660	6345.0	11720	22	498.6	2020.6	-2800	315.0	4700
		最終測定時	26	6413.8	2123.6	3320	6150.0	11670	26	105.8	1851.3	-2200	-200.0	5200
	プラセボ	観察期	26	6876.2	2497.4	4300	6100.0	15400						
		0 週	26	6935.4	2550.2	3500	6685.0	15700						
		2 週	26	6411.9	1655.4	3500	6330.0	10400	26	-523.5	1640.0	-5300	-140.0	1500
		4 週	25	6608.4	1943.3	3300	6840.0	11700	25	-353.6	1949.4	-6400	-100.0	3100
		8 週	22	6788.6	1683.2	4200	6185.0	11350	22	-301.4	2687.4	-10000	135.0	3920
		最終測定時	26	6741.5	1787.2	3800	6875.0	10900	26	-193.8	1896.0	-4800	-100.0	3510
血小板数 (10^4/uL)	D9421-C 15 mg	観察期	25	35.12	14.88	17.1	30.30	81.1						

検査項目（単位）	投与群	時期	検査値						ベースライン（0 週）からの変化量					
			n	平均値	SD	最小値	中央値	最大値	n	平均値	SD	最小値	中央値	最大値
		0 週	25	35.22	14.73	16.1	32.10	86.5						
		2 週	24	32.90	12.89	16.6	31.10	80.5	24	-1.17	4.28	-14.0	0.10	5.6
		4 週	23	30.99	11.64	14.0	28.50	69.4	23	-3.23	5.13	-17.1	-2.60	6.2
		8 週	22	31.28	11.50	13.5	30.15	66.6	22	-3.33	5.54	-19.9	-2.80	4.3
		最終測定時	25	33.28	12.11	15.0	31.30	71.4	25	-1.95	8.82	-33.9	-1.40	10.4
	D9421-C 9 mg	観察期	26	31.83	9.69	14.3	32.30	54.5						
		0 週	26	29.01	9.14	14.8	29.00	51.4						
		2 週	26	30.63	10.49	13.9	30.55	56.9	26	1.62	3.89	-11.2	1.70	7.1
		4 週	24	28.49	8.80	14.9	27.45	49.2	24	0.40	4.59	-10.6	0.35	8.3
		8 週	22	28.30	7.46	15.4	28.70	42.8	22	0.53	6.25	-16.7	0.90	13.0
		最終測定時	26	29.42	10.26	15.2	29.95	56.9	26	0.41	5.95	-15.7	0.55	10.7
	プラセボ	観察期	26	34.55	12.04	18.9	32.45	76.2						
		0 週	26	33.85	10.17	21.8	32.50	68.1						
		2 週	26	34.06	10.70	21.4	33.65	74.0	26	0.21	3.58	-8.9	-0.30	8.8
		4 週	25	32.40	9.33	18.3	31.80	64.4	25	-1.16	4.05	-11.2	-0.90	5.3
		8 週	22	35.02	13.54	19.8	32.10	74.9	22	1.64	6.44	-10.6	0.70	21.3
		最終測定時	26	35.30	13.37	21.8	32.45	91.6	26	1.45	6.72	-12.2	0.85	23.5
好酸球数 (%)	D9421-C 15 mg	観察期	25	4.04	3.87	0.4	3.20	16.5						
		0 週	25	4.58	4.26	0.9	3.50	19.5						
		2 週	24	1.73	1.71	0.0	1.55	7.5	24	-2.23	2.05	-10.9	-1.75	-0.5
		4 週	23	1.29	0.88	0.2	0.90	3.4	23	-2.63	2.90	-13.5	-1.90	-0.4
		8 週	22	1.23	0.81	0.2	1.00	3.0	22	-2.71	2.84	-13.1	-2.30	-0.1

検査項目（単位）	投与群	時期	検査値						ベースライン（0 週）からの変化量					
			n	平均値	SD	最小値	中央値	最大値	n	平均値	SD	最小値	中央値	最大値
		最終測定時	25	2.14	1.79	0.2	1.50	9.5	25	-2.44	3.11	-12.6	-2.00	0.3
	D9421-C 9 mg	観察期	26	2.97	2.53	0.0	2.50	12.0						
		0 週	26	4.00	3.27	0.5	3.25	16.0						
		2 週	26	1.91	1.08	0.3	1.95	4.2	26	-2.08	2.60	-13.0	-1.30	0.4
		4 週	24	1.68	1.03	0.5	1.75	5.0	24	-2.30	2.56	-11.0	-1.40	0.0
		8 週	22	1.96	1.42	0.3	1.75	5.0	22	-1.97	3.12	-14.0	-1.10	1.0
		最終測定時	26	2.84	2.09	0.3	2.00	7.8	26	-1.15	2.36	-9.8	-0.65	1.3
	プラセボ	観察期	26	2.58	1.94	0.0	1.95	8.2						
		0 週	26	3.72	2.22	0.0	3.40	8.1						
		2 週	26	3.69	2.41	0.0	3.80	8.7	26	-0.03	1.72	-5.0	0.10	3.4
		4 週	25	3.51	2.67	0.0	2.80	10.2	25	-0.11	2.25	-5.0	-0.20	6.7
		8 週	22	3.31	2.00	0.5	3.10	8.0	22	-0.23	1.90	-4.3	0.00	3.3
		最終測定時	26	3.39	2.24	0.6	3.35	9.0	26	-0.33	2.46	-5.6	0.00	4.5
好塩基球数 (%)	D9421-C 15 mg	観察期	25	0.46	0.34	0.0	0.40	1.5						
		0 週	25	0.42	0.44	0.0	0.30	2.0						
		2 週	24	0.38	0.43	0.0	0.25	2.0	24	0.03	0.51	-1.0	0.00	2.0
		4 週	23	0.20	0.15	0.0	0.20	0.5	23	-0.13	0.29	-1.0	-0.10	0.5
		8 週	22	0.27	0.28	0.0	0.25	1.0	22	-0.06	0.40	-1.0	-0.10	1.0
		最終測定時	25	0.39	0.47	0.0	0.20	1.5	25	-0.02	0.48	-1.0	-0.10	1.5
	D9421-C 9 mg	観察期	26	0.45	0.42	0.0	0.30	2.0						
		0 週	26	0.38	0.41	0.0	0.35	2.0						
		2 週	26	0.59	0.75	0.0	0.35	3.8	26	0.20	0.88	-2.0	0.00	3.3

検査項目（単位）	投与群	時期	検査値						ベースライン（0 週）からの変化量					
			n	平均値	SD	最小値	中央値	最大値	n	平均値	SD	最小値	中央値	最大値
		4 週	24	0.43	0.47	0.0	0.30	1.8	24	0.03	0.46	-1.0	0.00	1.4
		8 週	22	0.30	0.30	0.0	0.20	1.1	22	-0.08	0.52	-2.0	0.00	1.0
		最終測定時	26	0.52	0.52	0.0	0.35	2.0	26	0.13	0.53	-1.0	0.00	1.6
	プラセボ	観察期	26	0.56	0.54	0.0	0.40	2.0						
		0 週	26	0.48	0.37	0.0	0.40	1.2						
		2 週	26	0.36	0.30	0.0	0.30	1.1	26	-0.12	0.34	-1.0	0.00	0.5
		4 週	25	0.52	0.34	0.0	0.40	1.3	25	0.05	0.45	-0.7	0.00	1.0
		8 週	22	0.38	0.37	0.0	0.30	1.2	22	-0.05	0.23	-0.7	0.00	0.4
		最終測定時	26	0.39	0.36	0.0	0.30	1.5	26	-0.08	0.34	-1.0	-0.05	1.0
リンパ球数 (%)	D9421-C 15 mg	観察期	25	19.93	5.64	6.0	17.80	35.5						
		0 週	25	20.72	5.02	12.0	21.00	33.0						
		2 週	24	21.15	5.65	9.0	21.75	31.8	24	0.48	5.37	-8.4	1.50	10.5
		4 週	23	23.12	8.45	9.6	22.70	53.1	23	2.68	7.44	-10.0	2.80	27.5
		8 週	22	22.48	5.24	14.7	22.15	34.3	22	2.12	4.81	-7.5	2.20	11.7
		最終測定時	25	23.46	7.84	10.0	22.70	36.2	25	2.74	5.73	-8.5	2.50	17.0
	D9421-C 9 mg	観察期	26	23.69	7.41	12.0	22.70	42.3						
		0 週	26	21.05	5.93	11.9	20.60	39.2						
		2 週	26	21.71	6.32	10.9	21.35	38.8	26	0.66	4.78	-10.0	0.15	11.2
		4 週	24	23.82	7.19	11.5	22.95	39.3	24	2.48	5.51	-6.6	2.75	19.0
		8 週	22	21.52	6.71	12.8	21.05	35.0	22	0.00	6.73	-13.9	1.15	12.7
		最終測定時	26	22.01	8.29	11.0	20.70	40.3	26	0.96	5.72	-13.6	0.65	11.4
	プラセボ	観察期	26	17.33	6.24	3.0	17.00	30.7						

検査項目（単位）	投与群	時期	検査値						ベースライン（0 週）からの変化量					
			n	平均値	SD	最小値	中央値	最大値	n	平均値	SD	最小値	中央値	最大値
		0 週	26	19.35	6.06	9.0	18.95	36.1						
		2 週	26	17.83	7.27	4.0	17.50	38.5	26	-1.52	4.03	-7.0	-1.75	8.3
		4 週	25	18.83	7.45	3.0	19.20	39.2	25	-0.68	5.04	-11.7	0.10	8.4
		8 週	22	17.42	6.76	3.0	17.40	31.6	22	-2.51	4.45	-12.2	-2.05	4.2
		最終測定時	26	18.81	7.25	3.9	19.50	38.0	26	-0.54	4.69	-11.4	0.40	6.9
単球数 (%)	D9421-C 15 mg	観察期	25	6.04	1.82	1.0	6.00	9.6						
		0 週	25	7.13	1.32	4.6	6.80	10.3						
		2 週	24	6.96	1.70	2.5	6.95	10.0	24	-0.22	1.71	-6.0	0.30	2.0
		4 週	23	7.19	1.73	4.0	7.10	11.1	23	0.02	1.73	-3.0	0.00	5.0
		8 週	22	7.32	2.08	2.0	7.50	10.9	22	0.13	1.98	-5.0	0.35	2.5
		最終測定時	25	7.38	2.39	3.0	7.10	15.5	25	0.25	2.56	-4.0	0.30	9.5
	D9421-C 9 mg	観察期	26	6.28	2.53	2.0	6.00	12.2						
		0 週	26	6.49	1.85	3.0	6.30	10.3						
		2 週	26	7.05	2.56	3.0	6.95	14.0	26	0.56	2.18	-4.0	0.30	6.0
		4 週	24	7.21	2.38	1.0	7.30	10.5	24	0.78	1.99	-2.2	0.65	5.6
		8 週	22	7.00	2.39	1.0	7.15	10.9	22	0.62	2.09	-2.9	0.60	4.6
		最終測定時	26	6.54	2.43	0.0	7.10	10.7	26	0.05	1.84	-3.4	0.00	3.3
	プラセボ	観察期	26	6.09	2.80	0.0	5.40	11.1						
		0 週	26	6.93	2.68	1.0	6.50	12.9						
		2 週	26	6.67	2.02	4.0	5.95	11.4	26	-0.27	2.17	-5.8	0.15	3.0
		4 週	25	6.89	2.93	1.0	7.10	14.0	25	-0.04	2.53	-5.2	-0.20	5.0
		8 週	22	6.30	2.87	2.0	5.40	12.5	22	-0.19	2.42	-6.0	-0.25	3.4

検査項目（単位）	投与群	時期	検査値						ベースライン（0 週）からの変化量					
			n	平均値	SD	最小値	中央値	最大値	n	平均値	SD	最小値	中央値	最大値
		最終測定時	26	6.71	3.00	2.0	6.70	16.0	26	-0.23	2.32	-5.4	0.20	4.5
好中球数 (%)	D9421-C 15 mg	観察期	25	69.49	6.91	56.4	70.70	88.0						
		0 週	25	67.11	7.23	47.0	67.60	77.9						
		2 週	24	69.55	6.15	58.5	68.55	82.0	24	1.75	6.13	-8.2	0.25	11.8
		4 週	23	68.14	9.15	35.2	68.70	83.4	23	0.04	9.75	-31.7	-0.30	20.0
		8 週	22	68.65	5.90	56.0	68.75	79.7	22	0.53	6.83	-12.2	0.60	18.5
		最終測定時	25	66.54	9.01	51.5	66.50	82.2	25	-0.56	7.29	-18.0	-0.20	10.0
	D9421-C 9 mg	観察期	26	66.57	8.01	48.0	67.45	81.0						
		0 週	26	67.33	7.62	50.0	68.45	79.7						
		2 週	26	67.78	7.65	51.3	68.00	79.8	26	0.45	6.54	-11.0	0.15	23.0
		4 週	24	66.86	7.01	52.7	67.30	79.2	24	-0.93	6.54	-16.0	-1.05	15.0
		8 週	22	69.21	7.46	56.5	69.50	80.6	22	1.50	8.57	-9.6	-1.25	24.0
		最終測定時	26	67.13	10.09	49.1	69.40	85.0	26	-0.20	7.28	-14.6	-1.85	19.3
	プラセボ	観察期	26	73.42	8.41	54.4	73.45	93.0						
		0 週	26	69.46	6.71	50.7	70.25	79.6						
		2 週	26	71.35	8.74	50.1	72.55	86.0	26	1.89	6.06	-8.0	1.00	13.0
		4 週	25	70.18	8.90	45.3	70.20	82.5	25	0.79	7.02	-11.4	2.20	12.5
		8 週	22	72.55	8.94	54.9	73.35	89.0	22	3.00	7.08	-9.8	3.20	15.9
		最終測定時	26	70.67	9.28	49.0	70.15	92.6	26	1.21	7.60	-11.0	1.00	21.5
グルコース (mg/dL)	D9421-C 15 mg	観察期	25	94.4	9.2	74	94.0	114						
		0 週	25	94.1	8.4	82	92.0	112						
		2 週	24	92.5	9.3	76	92.0	121	24	-1.9	10.7	-29	-1.5	34

検査項目（単位）	投与群	時期	検査値						ベースライン（0 週）からの変化量					
			n	平均値	SD	最小値	中央値	最大値	n	平均値	SD	最小値	中央値	最大値
		4 週	23	93.1	6.6	79	93.0	111	23	-1.8	10.1	-33	1.0	14
		8 週	22	91.0	7.5	75	90.5	108	22	-4.3	9.1	-28	-4.0	10
		最終測定時	25	92.2	8.1	79	92.0	107	25	-1.9	8.2	-28	1.0	13
	D9421-C 9 mg	観察期	26	92.8	11.9	70	91.0	124						
		0 週	26	91.4	10.6	70	90.5	110						
		2 週	26	89.3	8.8	71	90.0	108	26	-2.0	10.6	-39	0.0	12
		4 週	24	90.3	9.5	73	89.5	113	24	-2.0	13.3	-28	-2.5	29
		8 週	22	91.4	11.8	73	87.0	120	22	-1.0	9.5	-23	-3.5	19
		最終測定時	26	93.2	11.1	75	92.5	119	26	1.8	15.0	-29	2.0	29
	プラセボ	観察期	26	95.8	11.8	62	97.5	114						
		0 週	26	96.5	13.3	76	95.5	124						
		2 週	26	93.2	10.2	76	91.0	121	26	-3.3	10.5	-27	-3.0	23
		4 週	25	94.6	11.6	75	93.0	123	25	-1.8	13.3	-28	-1.0	33
		8 週	22	92.8	10.3	78	90.5	118	22	-3.2	14.6	-28	-5.0	22
		最終測定時	26	95.6	11.0	81	93.5	138	26	-0.8	15.7	-24	-4.0	42

表 37　　生化学検査値：国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）

検査項目（単位）	投与群	時期	検査値						ベースライン（0 週）からの変化量					
			n	平均値	SD	最小値	中央値	最大値	n	平均値	SD	最小値	中央値	最大値
ALAT (IU/L)	D9421-C 15 mg	観察期	25	20.9	15.4	6	17.0	74						
		0 週	25	24.8	29.3	8	15.0	156						
		2 週	24	27.9	21.9	7	17.0	90	24	2.5	21.7	-66	0.0	67
		4 週	23	23.7	16.3	8	16.0	76	23	-1.9	19.2	-80	0.0	24
		8 週	22	22.4	14.3	7	17.5	63	22	-3.2	23.6	-102	-0.5	30
		最終測定時	25	21.6	11.2	8	18.0	45	25	-3.2	25.3	-116	0.0	26
	D9421-C 9 mg	観察期	26	18.6	16.1	2	15.0	91						
		0 週	26	19.9	16.8	2	14.5	73						
		2 週	26	20.5	17.3	9	15.5	96	26	0.5	13.2	-41	0.0	27
		4 週	24	17.9	13.7	5	14.0	74	24	-2.6	12.6	-51	-1.0	15
		8 週	22	19.9	20.9	7	15.5	108	22	-1.0	15.8	-51	0.0	38
		最終測定時	26	19.3	20.5	6	14.5	114	26	-0.7	15.3	-49	-1.0	44
	プラセボ	観察期	26	19.2	12.2	6	15.0	50						
		0 週	26	19.0	10.8	6	17.0	46						
		2 週	26	19.1	10.3	6	17.0	48	26	0.0	10.1	-19	0.0	29
		4 週	25	19.4	11.5	5	16.0	51	25	0.3	12.1	-22	-1.0	34
		8 週	22	19.3	11.2	4	16.5	47	22	-0.4	9.1	-15	0.5	23
		最終測定時	26	22.7	15.5	6	16.5	65	26	3.7	12.8	-12	0.5	41
ASAT (IU/L)	D9421-C 15 mg	観察期	25	20.0	10.8	10	18.0	63						
		0 週	25	20.8	11.9	11	18.0	70						

検査項目（単位）	投与群	時期	検査値						ベースライン（0 週）からの変化量					
			n	平均値	SD	最小値	中央値	最大値	n	平均値	SD	最小値	中央値	最大値
		2 週	24	19.0	10.4	9	15.5	48	24	-2.2	10.3	-25	-3.0	31
		4 週	23	17.2	7.5	10	15.0	42	23	-4.0	7.8	-28	-3.0	10
		8 週	22	16.3	6.4	8	16.0	35	22	-4.7	10.5	-43	-2.5	15
		最終測定時	25	17.8	7.4	10	15.0	39	25	-3.0	10.8	-38	-2.0	21
	D9421-C 9 mg	観察期	26	19.3	7.6	9	16.5	39						
		0 週	26	20.2	8.6	9	18.0	43						
		2 週	26	17.7	7.2	9	16.0	40	26	-2.5	8.7	-20	-2.0	26
		4 週	24	16.0	6.0	8	14.5	34	24	-4.8	6.7	-23	-4.0	12
		8 週	22	16.6	7.1	9	14.5	40	22	-4.6	7.1	-23	-3.0	10
		最終測定時	26	19.0	8.8	9	16.5	48	26	-1.2	6.8	-18	-1.5	18
	プラセボ	観察期	26	19.9	9.9	10	16.5	44						
		0 週	26	19.5	8.7	9	16.5	42						
		2 週	26	19.6	12.0	9	17.5	71	26	0.1	12.1	-22	-1.0	50
		4 週	25	18.6	6.5	8	19.0	35	25	-1.1	8.1	-24	0.0	14
		8 週	22	19.0	7.2	8	17.5	34	22	-1.3	7.6	-17	-1.0	13
		最終測定時	26	21.5	11.0	9	20.5	56	26	1.9	9.1	-15	0.5	21
γ-ｸﾞﾙﾀﾐﾙﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ (IU/L)	D9421-C 15 mg	観察期	25	24.2	14.7	8	22.0	73						
		0 週	25	25.2	18.3	7	17.0	88						
		2 週	24	28.3	17.8	8	23.0	82	24	3.2	10.5	-20	3.0	29
		4 週	23	28.0	16.4	8	24.0	68	23	2.5	13.7	-34	3.0	30
		8 週	22	25.1	16.9	10	18.5	82	22	0.5	17.3	-51	1.0	48
		最終測定時	25	23.1	12.6	11	20.0	56	25	-2.1	15.9	-57	0.0	30

検査項目（単位）	投与群	時期	検査値						ベースライン（0 週）からの変化量					
			n	平均値	SD	最小値	中央値	最大値	n	平均値	SD	最小値	中央値	最大値
	D9421-C 9 mg	観察期	26	20.0	13.0	9	15.0	68						
		0 週	26	20.4	12.9	7	14.5	62						
		2 週	26	24.7	16.9	9	19.5	74	26	4.3	11.8	-15	2.0	41
		4 週	24	22.6	12.3	9	19.5	56	24	1.3	8.0	-17	1.0	23
		8 週	22	23.6	16.0	8	18.5	63	22	2.6	12.6	-15	0.5	38
		最終測定時	26	21.3	12.6	8	17.5	62	26	0.9	7.9	-12	0.0	24
	プラセボ	観察期	26	36.8	69.5	10	14.0	363						
		0 週	26	36.1	52.7	9	18.5	232						
		2 週	26	32.8	43.9	8	19.0	177	26	-3.2	12.2	-55	0.0	11
		4 週	25	30.2	36.1	10	16.0	163	25	-6.7	22.8	-108	-1.0	14
		8 週	22	48.3	107.9	9	18.0	520	22	7.8	77.5	-115	-1.5	337
		最終測定時	26	43.7	101.0	7	16.5	528	26	7.6	73.3	-125	0.5	345
ALP (IU/L)	D9421-C 15 mg	観察期	25	229.8	46.7	135	222.0	308						
		0 週	25	234.5	53.6	113	242.0	362						
		2 週	24	215.0	43.5	135	221.0	289	24	-21.0	30.8	-96	-16.0	24
		4 週	23	207.5	45.4	123	205.0	297	23	-27.5	34.2	-113	-20.0	30
		8 週	22	199.9	59.6	115	203.5	365	22	-36.1	50.4	-136	-39.5	102
		最終測定時	25	207.8	51.9	113	221.0	310	25	-26.7	33.8	-99	-22.0	35
	D9421-C 9 mg	観察期	26	262.3	94.8	111	248.0	623						
		0 週	26	255.3	101.0	101	236.0	564						
		2 週	26	245.6	99.4	100	212.0	609	26	-9.7	54.6	-167	-10.0	145
		4 週	24	229.3	78.7	112	208.0	515	24	-30.0	53.8	-211	-21.0	28

検査項目（単位）	投与群	時期	検査値						ベースライン（0 週）からの変化量					
			n	平均値	SD	最小値	中央値	最大値	n	平均値	SD	最小値	中央値	最大値
		8 週	22	210.5	75.2	90	197.5	423	22	-46.0	56.0	-171	-33.0	46
		最終測定時	26	239.2	67.8	111	230.5	423	26	-16.1	62.3	-187	-5.5	145
	プラセボ	観察期	26	330.4	303.6	156	254.5	1665						
		0 週	25	325.7	261.2	170	260.0	1203						
		2 週	26	298.2	171.1	182	267.5	972	25	-24.4	96.7	-408	9.0	58
		4 週	25	294.4	156.3	170	256.0	934	24	-34.0	124.8	-545	-4.5	46
		8 週	22	330.3	280.8	158	281.5	1542	21	-11.2	162.9	-635	8.0	339
		最終測定時	26	317.7	253.6	177	262.5	1508	25	-6.5	143.8	-616	13.0	305
乳酸脱水素酵素 (IU/L)	D9421-C 15 mg	観察期	25	147.8	34.8	84	147.0	244						
		0 週	25	150.0	38.9	105	140.0	263						
		2 週	24	136.4	28.0	87	130.5	210	24	-14.7	26.8	-85	-10.0	39
		4 週	23	143.3	34.8	93	138.0	225	23	-8.7	33.6	-88	-8.0	82
		8 週	22	141.4	25.0	108	137.0	208	22	-10.8	30.4	-72	-6.5	35
		最終測定時	25	148.8	27.2	101	145.0	210	25	-1.2	32.7	-71	1.0	59
	D9421-C 9 mg	観察期	26	152.5	33.0	99	146.5	222						
		0 週	26	158.8	39.1	109	153.0	277						
		2 週	26	141.2	27.6	99	135.5	201	26	-17.6	20.3	-92	-11.0	11
		4 週	24	146.5	36.3	89	142.0	242	24	-15.5	31.0	-97	-19.5	50
		8 週	22	151.7	49.5	99	136.0	293	22	-11.6	40.5	-123	-10.0	101
		最終測定時	26	166.6	62.6	105	148.0	407	26	7.8	48.9	-39	-1.0	215
	プラセボ	観察期	26	146.9	30.5	94	144.0	205						
		0 週	26	142.9	26.4	102	138.5	206						

検査項目（単位）	投与群	時期	検査値						ベースライン（0 週）からの変化量					
			n	平均値	SD	最小値	中央値	最大値	n	平均値	SD	最小値	中央値	最大値
		2 週	26	145.5	23.6	100	144.5	193	26	2.7	25.1	-33	-1.0	89
		4 週	25	144.6	25.5	103	142.0	195	25	0.7	20.0	-30	-1.0	65
		8 週	22	143.5	23.8	101	143.5	194	22	-0.7	17.4	-29	-3.5	56
		最終測定時	26	148.4	27.4	103	147.5	186	26	5.5	23.5	-26	-0.5	68
クレアチンキナーゼ (IU/L)	D9421-C 15 mg	観察期	25	75.6	51.6	24	58.0	256						
		0 週	25	79.4	73.5	30	61.0	397						
		2 週	24	59.0	55.0	17	40.5	253	24	-22.3	72.0	-318	-14.5	92
		4 週	23	82.8	83.1	19	43.0	304	23	-0.7	93.6	-296	-10.0	205
		8 週	22	60.5	66.4	20	47.5	347	22	-24.6	84.0	-334	-18.5	174
		最終測定時	25	98.4	223.8	17	48.0	1159	25	19.0	227.1	-339	-11.0	1054
	D9421-C 9 mg	観察期	26	80.5	51.4	20	67.0	219						
		0 週	26	90.7	71.9	20	70.5	369						
		2 週	26	62.2	50.9	22	48.0	246	26	-28.5	69.7	-315	-17.0	103
		4 週	24	62.6	44.1	17	53.5	215	24	-32.5	69.9	-308	-23.5	76
		8 週	22	60.8	34.3	27	53.0	156	22	-34.6	69.6	-312	-19.0	42
		最終測定時	26	66.8	46.9	25	52.5	240	26	-23.9	61.5	-286	-12.5	79
	プラセボ	観察期	26	77.4	56.2	10	59.5	285						
		0 週	26	75.0	45.1	7	64.5	180						
		2 週	26	134.1	325.6	9	63.0	1715	26	59.1	315.1	-74	0.0	1601
		4 週	25	75.8	49.6	9	64.0	202	25	0.2	35.2	-104	2.0	113
		8 週	22	78.8	53.3	9	66.5	197	22	1.3	43.2	-104	3.0	106
		最終測定時	26	79.1	61.7	13	64.0	263	26	4.1	51.4	-114	-1.5	149

検査項目（単位）	投与群	時期	検査値						ベースライン（0 週）からの変化量					
			n	平均値	SD	最小値	中央値	最大値	n	平均値	SD	最小値	中央値	最大値
クレアチニン (mg/dL)	D9421-C 15 mg	観察期	25	0.716	0.144	0.40	0.710	0.97						
		0 週	25	0.723	0.151	0.40	0.720	0.97						
		2 週	24	0.680	0.121	0.50	0.695	0.89	24	-0.043	0.071	-0.18	-0.040	0.10
		4 週	23	0.698	0.134	0.46	0.700	0.91	23	-0.032	0.080	-0.21	-0.020	0.10
		8 週	22	0.679	0.143	0.40	0.695	0.89	22	-0.046	0.082	-0.26	-0.045	0.10
		最終測定時	25	0.696	0.141	0.40	0.700	0.91	25	-0.027	0.084	-0.27	0.000	0.10
	D9421-C 9 mg	観察期	26	0.748	0.175	0.46	0.780	1.08						
		0 週	26	0.749	0.182	0.49	0.775	1.14						
		2 週	26	0.721	0.169	0.42	0.700	1.07	26	-0.028	0.081	-0.19	-0.015	0.19
		4 週	24	0.708	0.173	0.45	0.710	1.01	24	-0.054	0.090	-0.20	-0.085	0.12
		8 週	22	0.762	0.176	0.49	0.780	1.11	22	-0.012	0.069	-0.12	0.000	0.10
		最終測定時	26	0.752	0.168	0.48	0.800	1.00	26	0.003	0.073	-0.15	0.000	0.20
	プラセボ	観察期	26	0.707	0.141	0.40	0.710	1.00						
		0 週	26	0.686	0.131	0.40	0.700	0.90						
		2 週	26	0.682	0.133	0.40	0.695	0.90	26	-0.005	0.039	-0.10	0.000	0.10
		4 週	25	0.686	0.143	0.36	0.700	0.90	25	0.004	0.052	-0.10	0.000	0.10
		8 週	22	0.704	0.161	0.33	0.695	1.00	22	0.013	0.070	-0.10	0.010	0.10
		最終測定時	26	0.680	0.127	0.36	0.695	0.90	26	-0.007	0.061	-0.11	0.000	0.10
総ビリルビン (mg/dL)	D9421-C 15 mg	観察期	25	0.601	0.310	0.20	0.500	1.40						
		0 週	25	0.528	0.219	0.20	0.500	1.20						
		2 週	24	0.562	0.250	0.20	0.500	1.30	24	0.025	0.133	-0.20	0.000	0.40
		4 週	23	0.649	0.288	0.40	0.500	1.50	23	0.106	0.219	-0.10	0.000	0.90

検査項目（単位）	投与群	時期	検査値						ベースライン（0 週）からの変化量					
			n	平均値	SD	最小値	中央値	最大値	n	平均値	SD	最小値	中央値	最大値
		8 週	22	0.598	0.265	0.30	0.500	1.50	22	0.049	0.122	-0.20	0.085	0.30
		最終測定時	25	0.565	0.214	0.30	0.500	1.00	25	0.037	0.163	-0.40	0.000	0.40
	D9421-C 9 mg	観察期	26	0.593	0.369	0.10	0.550	1.60						
		0 週	26	0.502	0.259	0.10	0.500	1.20						
		2 週	26	0.507	0.230	0.20	0.495	1.00	26	0.005	0.179	-0.50	0.050	0.20
		4 週	24	0.628	0.320	0.30	0.500	1.60	24	0.117	0.284	-0.50	0.100	1.20
		8 週	22	0.550	0.265	0.20	0.450	1.20	22	0.023	0.211	-0.40	0.000	0.60
		最終測定時	26	0.590	0.314	0.20	0.600	1.60	26	0.088	0.162	-0.20	0.100	0.50
	プラセボ	観察期	26	0.582	0.319	0.20	0.500	1.80						
		0 週	26	0.477	0.309	0.20	0.400	1.70						
		2 週	26	0.495	0.294	0.20	0.400	1.60	26	0.017	0.130	-0.30	0.000	0.30
		4 週	25	0.520	0.296	0.30	0.400	1.70	25	0.032	0.146	-0.20	0.000	0.40
		8 週	22	0.577	0.313	0.20	0.500	1.50	22	0.081	0.179	-0.20	0.050	0.50
		最終測定時	26	0.509	0.291	0.20	0.400	1.50	26	0.032	0.201	-0.30	0.000	0.60
Na (mEq/L)	D9421-C 15 mg	観察期	25	140.24	2.24	134.0	141.00	144.0						
		0 週	25	140.40	2.04	136.0	141.00	143.0						
		2 週	24	140.17	2.18	134.0	140.50	143.0	24	-0.17	1.49	-3.0	0.00	3.0
		4 週	23	140.83	1.75	137.0	141.00	143.0	23	0.61	1.70	-2.0	0.00	4.0
		8 週	22	141.05	1.76	138.0	141.00	145.0	22	0.91	1.85	-3.0	1.00	4.0
		最終測定時	25	141.16	2.17	138.0	141.00	146.0	25	0.76	1.81	-3.0	0.00	4.0
	D9421-C 9 mg	観察期	26	141.00	1.57	138.0	141.00	144.0						
		0 週	26	140.88	1.86	137.0	141.00	144.0						

検査項目（単位）	投与群	時期	検査値						ベースライン（0 週）からの変化量					
			n	平均値	SD	最小値	中央値	最大値	n	平均値	SD	最小値	中央値	最大値
		2 週	26	141.65	2.00	138.0	142.00	146.0	26	0.77	1.80	-3.0	1.00	3.0
		4 週	24	141.67	1.71	139.0	141.50	146.0	24	0.88	1.73	-3.0	0.00	4.0
		8 週	22	141.95	1.73	139.0	142.00	145.0	22	0.95	1.46	-1.0	0.00	5.0
		最終測定時	26	140.73	2.09	137.0	141.00	145.0	26	-0.15	1.78	-5.0	0.00	3.0
	プラセボ	観察期	26	140.56	2.38	133.0	141.00	145.0						
		0 週	26	140.68	1.95	138.0	140.50	145.0						
		2 週	26	140.85	2.72	136.0	140.00	148.0	26	0.17	2.51	-5.0	0.00	6.0
		4 週	25	140.89	2.32	135.0	142.00	144.0	25	0.14	2.16	-6.0	0.00	4.0
		8 週	22	141.01	2.15	138.0	140.50	145.0	22	0.16	1.85	-3.0	1.00	3.0
		最終測定時	26	140.10	2.79	133.0	140.00	145.0	26	-0.59	2.59	-6.0	0.00	4.0
K (mEq/L)	D9421-C 15 mg	観察期	25	4.02	0.29	3.6	3.90	4.6						
		0 週	25	3.98	0.27	3.3	4.00	4.6						
		2 週	24	3.76	0.38	2.8	3.75	4.5	24	-0.22	0.31	-1.0	-0.15	0.4
		4 週	23	3.75	0.42	2.8	3.70	4.6	23	-0.24	0.36	-0.9	-0.20	0.5
		8 週	22	3.68	0.40	2.8	3.70	4.5	22	-0.31	0.39	-1.1	-0.30	0.4
		最終測定時	25	3.94	0.37	3.2	4.00	4.6	25	-0.04	0.37	-0.6	-0.10	0.9
	D9421-C 9 mg	観察期	26	4.05	0.50	3.3	3.95	5.3						
		0 週	26	4.02	0.43	3.0	4.10	5.0						
		2 週	26	3.89	0.47	3.1	3.85	5.4	26	-0.13	0.38	-0.9	-0.10	0.9
		4 週	24	3.75	0.41	3.1	3.70	4.6	24	-0.30	0.34	-1.0	-0.30	0.3
		8 週	22	3.85	0.39	3.1	3.85	4.4	22	-0.21	0.40	-1.0	-0.20	0.5
		最終測定時	26	3.97	0.37	3.2	3.90	4.7	26	-0.05	0.40	-0.6	-0.15	0.8

検査項目（単位）	投与群	時期	検査値						ベースライン（0 週）からの変化量					
			n	平均値	SD	最小値	中央値	最大値	n	平均値	SD	最小値	中央値	最大値
	プラセボ	観察期	26	3.97	0.31	3.2	4.00	4.6						
		0 週	26	3.86	0.31	3.3	3.85	4.3						
		2 週	26	3.93	0.38	3.2	3.95	5.0	26	0.07	0.27	-0.5	0.00	0.7
		4 週	25	4.03	0.28	3.6	4.00	4.6	25	0.16	0.26	-0.3	0.10	0.7
		8 週	22	4.05	0.38	3.5	4.05	4.8	22	0.14	0.29	-0.6	0.10	0.7
		最終測定時	26	4.03	0.46	3.4	3.90	5.2	26	0.17	0.39	-0.4	0.10	1.1
Ca (mg/dL)	D9421-C 15 mg	観察期	25	8.786	0.610	7.50	8.900	9.70						
		0 週	25	8.869	0.478	7.80	8.830	9.70						
		2 週	24	8.862	0.469	7.50	8.900	9.70	24	-0.040	0.304	-0.40	-0.100	0.70
		4 週	23	8.885	0.499	8.00	8.900	9.80	23	-0.021	0.289	-0.50	-0.100	0.60
		8 週	22	8.841	0.464	7.90	8.900	9.60	22	-0.074	0.394	-0.80	-0.150	0.70
		最終測定時	25	8.861	0.556	7.50	9.000	9.80	25	-0.008	0.434	-0.80	0.000	0.90
	D9421-C 9 mg	観察期	26	9.106	0.594	8.00	9.130	10.10						
		0 週	26	8.855	0.534	8.00	8.800	9.70						
		2 週	26	8.946	0.529	8.00	8.900	9.70	26	0.091	0.254	-0.50	0.100	0.70
		4 週	24	9.016	0.479	8.10	9.040	10.00	24	0.131	0.322	-0.70	0.150	0.80
		8 週	22	8.900	0.528	7.60	9.000	9.70	22	0.018	0.440	-0.50	-0.100	1.40
		最終測定時	26	9.003	0.479	7.90	9.000	10.10	26	0.148	0.409	-0.60	0.200	1.00
	プラセボ	観察期	26	8.778	0.582	7.40	8.750	9.80						
		0 週	26	8.773	0.536	7.40	8.795	9.80						
		2 週	26	8.780	0.570	7.30	8.750	9.90	26	0.007	0.319	-1.00	0.000	0.60
		4 週	25	8.712	0.569	7.30	8.700	9.80	25	-0.088	0.286	-0.80	-0.100	0.50

検査項目（単位）	投与群	時期	検査値						ベースライン（0 週）からの変化量					
			n	平均値	SD	最小値	中央値	最大値	n	平均値	SD	最小値	中央値	最大値
		8 週	22	8.670	0.588	7.20	8.600	9.90	22	-0.085	0.280	-0.50	-0.100	0.50
		最終測定時	26	8.625	0.487	7.30	8.600	9.30	26	-0.148	0.291	-0.60	-0.150	0.60
Cl (mEq/L)	D9421-C 15 mg	観察期	25	104.1	2.9	98	103.0	109						
		0 週	25	105.0	2.8	99	105.0	110						
		2 週	24	103.9	2.8	98	104.0	109	24	-1.1	2.6	-5	-1.0	5
		4 週	23	103.4	2.6	97	103.0	108	23	-1.4	2.8	-8	-2.0	4
		8 週	22	104.3	2.1	101	104.0	109	22	-0.4	2.9	-6	-0.5	5
		最終測定時	25	104.5	2.3	100	105.0	109	25	-0.6	2.3	-6	0.0	3
	D9421-C 9 mg	観察期	26	103.8	2.4	100	103.5	109						
		0 週	26	105.1	2.1	102	105.0	110						
		2 週	26	104.4	2.1	100	104.0	108	26	-0.7	1.5	-3	-1.0	4
		4 週	24	104.3	1.9	101	104.0	108	24	-0.8	1.7	-5	-1.0	3
		8 週	22	105.1	1.5	103	105.0	108	22	0.0	1.9	-3	-0.5	4
		最終測定時	26	103.6	2.4	99	104.0	108	26	-1.5	2.5	-9	-1.0	3
	プラセボ	観察期	26	103.3	2.7	96	104.0	108						
		0 週	26	104.3	2.9	99	104.0	109						
		2 週	26	104.3	2.9	98	104.0	110	26	0.1	2.4	-3	0.0	5
		4 週	25	104.6	2.5	99	104.0	110	25	0.2	2.5	-4	0.0	5
		8 週	22	105.0	2.1	100	105.0	109	22	0.4	2.1	-3	0.0	4
		最終測定時	26	103.9	2.7	96	104.0	109	26	-0.4	2.6	-6	0.0	4
アルブミン (g/dL)	D9421-C 15 mg	観察期	25	3.757	0.626	1.90	3.900	4.90						
		0 週	25	3.698	0.614	1.80	3.800	4.70						

検査項目（単位）	投与群	時期	検査値						ベースライン（0 週）からの変化量					
			n	平均値	SD	最小値	中央値	最大値	n	平均値	SD	最小値	中央値	最大値
		2 週	24	3.728	0.570	2.00	3.850	4.70	24	0.009	0.226	-0.30	0.000	0.50
		4 週	23	3.799	0.483	2.40	3.900	4.60	23	0.050	0.278	-0.60	0.000	0.60
		8 週	22	3.732	0.476	2.70	3.800	4.40	22	-0.001	0.375	-0.80	0.000	1.00
		最終測定時	25	3.781	0.496	2.80	3.800	5.00	25	0.083	0.349	-0.40	0.000	1.00
	D9421-C 9 mg	観察期	26	3.957	0.592	2.70	4.050	4.60						
		0 週	26	3.758	0.595	2.40	3.950	4.60						
		2 週	26	3.882	0.596	2.80	4.050	4.70	26	0.123	0.234	-0.20	0.100	0.60
		4 週	24	3.941	0.526	2.90	4.100	4.80	24	0.120	0.276	-0.30	0.050	0.80
		8 週	22	3.832	0.500	2.80	3.850	4.50	22	0.009	0.414	-0.60	0.000	1.20
		最終測定時	26	3.980	0.528	2.90	4.200	4.70	26	0.222	0.272	-0.40	0.200	1.00
	プラセボ	観察期	26	3.602	0.522	2.40	3.650	4.50						
		0 週	26	3.516	0.621	2.10	3.550	4.50						
		2 週	26	3.538	0.600	2.19	3.600	4.50	26	0.022	0.199	-0.30	0.000	0.50
		4 週	25	3.527	0.623	1.97	3.600	4.40	25	-0.006	0.282	-0.50	-0.100	0.80
		8 週	22	3.559	0.617	2.10	3.550	4.40	22	-0.019	0.313	-0.60	0.000	0.80
		最終測定時	26	3.516	0.587	2.20	3.600	4.50	26	0.000	0.280	-0.50	-0.100	0.70
総蛋白 (g/dL)	D9421-C 15 mg	観察期	25	6.980	0.960	5.10	6.900	8.90						
		0 週	25	6.893	0.966	4.80	6.800	8.50						
		2 週	24	6.798	0.916	4.60	6.850	8.40	24	-0.095	0.399	-0.80	-0.250	0.80
		4 週	23	6.812	0.807	4.80	6.800	8.10	23	-0.133	0.351	-0.90	-0.100	0.60
		8 週	22	6.632	0.795	5.20	6.650	8.10	22	-0.319	0.625	-1.80	-0.450	0.80
		最終測定時	25	6.772	0.843	5.10	7.000	8.50	25	-0.121	0.553	-1.10	-0.100	0.80

検査項目（単位）	投与群	時期	検査値						ベースライン（0 週）からの変化量					
			n	平均値	SD	最小値	中央値	最大値	n	平均値	SD	最小値	中央値	最大値
	D9421-C 9 mg	観察期	26	7.260	0.932	4.80	7.450	8.60						
		0 週	26	6.919	0.843	4.70	7.050	8.00						
		2 週	26	6.983	0.872	4.70	7.050	8.50	26	0.064	0.399	-0.60	0.000	0.80
		4 週	24	7.022	0.802	4.80	7.050	8.50	24	0.068	0.436	-0.90	0.050	0.90
		8 週	22	6.700	0.937	4.00	6.900	7.90	22	-0.255	0.540	-1.00	-0.350	1.10
		最終測定時	26	7.116	0.857	4.70	7.200	8.40	26	0.197	0.476	-0.60	0.200	1.20
	プラセボ	観察期	26	7.032	0.776	5.70	7.100	9.30						
		0 週	26	6.884	0.821	5.40	6.950	8.80						
		2 週	26	6.895	0.800	5.40	6.850	9.10	26	0.011	0.357	-0.70	0.100	0.70
		4 週	25	6.879	0.763	5.30	7.000	8.50	25	-0.048	0.318	-0.80	-0.100	0.60
		8 週	22	6.788	0.704	5.40	6.950	8.00	22	-0.125	0.376	-1.00	-0.050	0.50
		最終測定時	26	6.845	0.762	5.40	6.900	8.50	26	-0.040	0.302	-0.70	-0.100	0.50
CRP (mg/dL)	D9421-C 15 mg	観察期	25	1.552	1.932	0.00	0.600	6.70						
		0 週	25	1.684	1.782	0.00	0.990	6.70						
		2 週	24	0.682	0.918	0.00	0.350	4.20	24	-0.873	1.026	-4.00	-0.600	0.50
		4 週	23	0.948	1.788	0.00	0.500	8.81	23	-0.647	2.025	-4.70	-0.480	6.35
		8 週	22	0.531	0.535	0.00	0.405	1.77	22	-1.118	1.378	-5.50	-0.615	0.10
		最終測定時	25	0.995	1.128	0.00	0.500	4.39	25	-0.689	1.427	-5.30	-0.460	1.93
	D9421-C 9 mg	観察期	26	1.668	2.735	0.00	0.700	10.50						
		0 週	26	1.617	2.359	0.00	0.600	9.00						
		2 週	26	1.239	2.487	0.00	0.400	11.01	26	-0.378	2.191	-8.30	-0.070	3.90
		4 週	24	1.034	1.517	0.00	0.550	6.26	24	-0.580	2.078	-7.30	-0.025	1.23

検査項目（単位）	投与群	時期	検査値						ベースライン（0 週）からの変化量					
			n	平均値	SD	最小値	中央値	最大値	n	平均値	SD	最小値	中央値	最大値
		8 週	22	0.705	1.251	0.00	0.265	5.90	22	-0.700	2.307	-8.70	0.000	1.50
		最終測定時	26	1.487	2.422	0.00	0.740	10.96	26	-0.130	2.391	-8.20	0.000	5.93
	プラセボ	観察期	26	2.725	3.884	0.10	1.120	18.40						
		0 週	26	2.164	2.261	0.00	1.005	8.29						
		2 週	26	2.183	2.717	0.00	0.990	9.20	26	0.020	0.824	-1.10	-0.100	2.60
		4 週	25	1.991	2.302	0.10	0.900	7.40	25	-0.039	0.935	-2.03	0.000	3.23
		8 週	22	1.643	1.593	0.20	0.855	5.55	22	-0.217	1.354	-3.72	-0.050	2.07
		最終測定時	26	2.148	2.365	0.00	1.000	10.00	26	-0.016	1.676	-4.84	-0.150	4.50
コレステロール (mg/dL)	D9421-C 15 mg	観察期	25	143.1	27.9	98	138.0	203						
		0 週	25	138.4	30.9	96	132.0	205						
		2 週	24	161.1	31.7	104	156.0	242	24	23.3	19.8	-19	25.5	67
		4 週	23	167.8	38.6	115	162.0	290	23	28.7	22.7	-4	23.0	87
		8 週	22	168.6	30.3	122	164.0	249	22	28.8	19.6	-20	34.5	56
		最終測定時	25	163.1	33.1	122	155.0	259	25	24.7	19.4	-11	25.0	81
	D9421-C 9 mg	観察期	26	148.5	26.1	95	147.0	193						
		0 週	26	142.6	28.2	96	146.0	205						
		2 週	26	156.8	28.3	108	160.5	211	26	14.3	19.7	-17	13.0	54
		4 週	24	164.2	30.8	107	167.5	210	24	20.0	17.8	-13	19.5	49
		8 週	22	156.3	32.3	108	157.5	220	22	12.7	28.8	-34	13.5	95
		最終測定時	26	154.0	32.5	102	156.0	230	26	11.5	25.4	-54	13.0	56
	プラセボ	観察期	26	130.2	25.6	78	134.0	170						
		0 週	26	132.0	24.7	76	138.0	170						

検査項目（単位）	投与群	時期	検査値						ベースライン（0 週）からの変化量					
			n	平均値	SD	最小値	中央値	最大値	n	平均値	SD	最小値	中央値	最大値
		2 週	26	134.9	26.8	77	137.0	183	26	2.9	9.7	-16	1.5	27
		4 週	25	136.5	20.2	94	135.0	172	25	2.3	9.8	-20	3.0	17
		8 週	22	135.5	25.6	78	139.5	190	22	1.4	15.8	-29	-0.5	34
		最終測定時	26	136.0	29.8	77	132.5	201	26	4.1	15.6	-20	0.5	36
トリグリセリド (mg/dL)	D9421-C 15 mg	観察期	25	108.0	54.7	53	90.0	262						
		0 週	25	99.7	48.0	52	89.0	210						
		2 週	24	108.0	40.5	41	97.5	192	24	12.4	30.2	-41	9.0	83
		4 週	23	101.5	39.4	49	94.0	196	23	5.6	27.3	-59	6.0	60
		8 週	22	92.7	35.0	49	85.5	172	22	-2.3	32.9	-70	1.0	63
		最終測定時	25	109.6	49.4	36	106.0	220	25	9.9	34.6	-66	9.0	81
	D9421-C 9 mg	観察期	26	98.0	51.5	30	89.5	228						
		0 週	26	98.2	56.4	32	91.0	305						
		2 週	26	108.5	68.1	47	85.5	347	26	10.3	32.0	-47	9.0	73
		4 週	24	110.6	49.1	45	99.5	252	24	10.5	35.8	-53	8.5	87
		8 週	22	109.1	59.2	57	87.0	310	22	7.1	47.4	-140	11.0	102
		最終測定時	26	100.9	61.1	36	85.5	347	26	2.7	31.2	-54	3.0	78
	プラセボ	観察期	26	90.2	29.4	35	91.0	165						
		0 週	26	90.4	29.6	43	87.0	142						
		2 週	26	107.2	69.4	41	86.5	393	26	16.8	65.3	-43	-1.0	294
		4 週	25	92.8	25.2	44	94.0	145	25	1.1	23.5	-47	4.0	34
		8 週	22	104.6	49.8	46	96.5	266	22	11.3	40.8	-46	7.0	166
		最終測定時	26	99.8	33.2	41	104.0	167	26	9.5	31.1	-73	6.5	80

検査項目（単位）	投与群	時期	検査値						ベースライン（0 週）からの変化量					
			n	平均値	SD	最小値	中央値	最大値	n	平均値	SD	最小値	中央値	最大値
尿素窒素 (mg/dL)	D9421-C 15 mg	観察期	25	9.72	2.37	4.0	10.00	13.4						
		0 週	25	9.30	2.59	5.0	10.00	13.7						
		2 週	24	10.97	2.69	5.0	11.15	15.2	24	1.58	2.10	-3.0	1.30	5.4
		4 週	23	11.00	2.92	5.0	10.50	17.1	23	1.50	2.09	-3.0	2.00	6.7
		8 週	22	11.45	2.61	6.0	11.60	15.0	22	1.98	2.59	-3.0	2.00	8.0
		最終測定時	25	10.50	3.05	5.0	10.20	17.4	25	1.20	2.73	-7.0	1.90	5.9
	D9421-C 9 mg	観察期	26	11.79	3.28	6.0	12.35	17.9						
		0 週	26	11.66	3.38	5.0	11.00	18.8						
		2 週	26	12.57	4.03	6.0	12.05	25.1	26	0.91	2.91	-4.0	1.00	6.8
		4 週	24	11.85	4.69	6.7	10.75	31.3	24	0.22	3.58	-5.0	0.00	13.0
		8 週	22	11.61	4.11	7.0	11.00	24.1	22	-0.13	3.46	-7.0	0.15	5.8
		最終測定時	26	11.97	3.99	5.0	11.00	22.7	26	0.31	3.18	-4.0	0.00	9.0
	プラセボ	観察期	26	8.93	2.72	5.0	8.85	14.3						
		0 週	26	9.62	2.71	6.0	10.10	14.0						
		2 週	26	8.91	2.35	4.8	9.00	14.0	26	-0.71	2.04	-5.0	-0.85	3.0
		4 週	25	9.06	2.59	4.9	8.00	13.0	25	-0.39	2.14	-5.0	-0.20	3.3
		8 週	22	9.21	2.21	5.0	9.00	13.0	22	-0.34	2.28	-5.0	0.00	5.0
		最終測定時	26	9.60	2.84	5.0	9.40	15.0	26	-0.02	1.63	-2.0	-0.35	4.0

2.7.4.7.2.2.3　外国プラセボ／実薬対照二重盲検試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027 における臨床検査値の要約データ

表 38　血液学検査値の投与前から投与期間における最終観察時の変化量：外国プラセボ／実薬対照二重盲検試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027

検査項目（単位）	投与群	n	変化量				群間差		
			平均値	SD	最小値	最大値	推定値	95% CI	P 値
赤血球沈降速度	D9421-C 9 mg	269	−5.55	16.63	−66.0	78.0	2.11	(−1.56, 5.77)	0.260
(mm/h)	プレドニゾロン	129	−7.66	17.64	−69.0	42.0			
	メサラジン	78	−2.79	19.59	−85.0	51.0	4.86	(−0.05, 9.77)	0.0521
ヘマトクリット	D9421-C 15 mg	57	0.1	2.8	−8	6	0.5	(−0.5, 1.5)	0.309
(%)	D9421-C 9 mg	483	−0.1	3.0	−10	15	0.3	(−0.4, 0.9)	0.383
	D9421-C 3 mg	62	0.3	3.1	−8	13	0.7	(−0.3, 1.6)	0.159
	プラセボ	101	−0.4	2.8	−7	8			
	プレドニゾロン	132	0.9	3.2	−10	10	1.3	(0.5, 2.0)	0.00129
	メサラジン	83	−0.3	2.8	−6	11	0.1	(−0.8, 0.9)	0.863
ヘモグロビン(g/L)	D9421-C 15 mg	27	−2.3	8.0	−13	20	−0.3	(−4.9, 4.3)	0.904
(男性)	D9421-C 9 mg	170	−0.1	9.0	−23	30	1.8	(−1.4, 5.1)	0.265
	D9421-C 3 mg	19	0.2	8.5	−14	26	2.1	(−3.0, 7.3)	0.416
	プラセボ	41	−2.0	7.8	−20	14			
	プレドニゾロン	53	4.5	10.7	−14	46	6.5	(2.6, 10.3)	0.00112
	メサラジン	27	1.1	13.0	−26	45	3.0	(−1.6, 7.6)	0.194
ヘモグロビン(g/L)	D9421-C 15 mg	30	−0.5	10.8	−26	17	−0.7	(−5.0, 3.5)	0.728
(女性)	D9421-C 9 mg	306	−0.8	9.5	−50	45	−1.1	(−3.8, 1.6)	0.421
	D9421-C 3 mg	43	−0.4	10.6	−30	43	−0.7	(−4.5, 3.1)	0.729
	プラセボ	60	0.3	9.0	−19	24			
	プレドニゾロン	75	0.9	10.8	−36	34	0.6	(−2.6, 3.9)	0.703
	メサラジン	56	−1.3	7.9	−16	21	−1.5	(−5.0, 2.0)	0.401

検査項目（単位）	投与群	n	変化量				群間差		
			平均値	SD	最小値	最大値	推定値	95% CI	P 値
白血球数 (10^9/L)	D9421-C 15 mg	57	1.00	2.28	−4.5	6.6	0.81	(−0.30, 1.93)	0.152
	D9421-C 9 mg	475	0.69	4.14	−72.1	12.9	0.50	(−0.24, 1.24)	0.182
	D9421-C 3 mg	62	0.24	2.18	−5.9	4.5	0.05	(−1.03, 1.13)	0.926
	プラセボ	101	0.19	2.35	−7.5	8.7			
	プレドニゾロン	128	1.96	2.45	−6.4	8.1	1.77	(0.88, 2.66)	0.000110
	メサラジン	83	−0.08	2.54	−6.2	8.2	−0.27	(−1.26, 0.73)	0.595
血小板数 (10^9/L)	D9421-C 15 mg	57	4.1	62.6	−97	337	−7.9	(−29.3, 13.4)	0.464
	D9421-C 9 mg	474	−3.3	61.5	−228	275	−15.4	(−29.5, −1.3)	0.0322
	D9421-C 3 mg	62	12.7	66.3	−161	205	0.6	(−20.2, 21.3)	0.956
	プラセボ	101	12.1	54.4	−83	163			
	プレドニゾロン	130	−26.1	81.5	−449	150	−38.2	(−55.3, −21.1)	1.25 E−005
	メサラジン	83	−3.0	73.3	−162	251	−15.1	(−34.1, 4.0)	0.121
好中球数 (10^9/L)	D9421-C 15 mg	55	0.62	2.16	−3.7	6.4	0.44	(−0.51, 1.40)	0.362
	D9421-C 9 mg	284	0.70	3.50	−43.7	11.0	0.52	(−0.14, 1.18)	0.123
	D9421-C 3 mg	61	0.22	1.76	−4.5	4.6	0.04	(−0.89, 0.97)	0.931
	プラセボ	100	0.18	2.25	−7.9	8.4			
	プレドニゾロン	81	1.84	2.37	−3.3	9.2	1.66	(0.81, 2.51)	0.000146
好酸球数 (10^9/L)	D9421-C 15 mg	52	−0.04	0.18	−0.4	0.5	−0.06	(−0.13, 0.01)	0.0817
	D9421-C 9 mg	279	−0.03	0.19	−0.7	0.9	−0.04	(−0.09, 0.00)	0.0760
	D9421-C 3 mg	61	−0.04	0.27	−1.7	0.5	−0.06	(−0.12, 0.00)	0.0603
	プラセボ	100	0.02	0.20	−0.6	0.5			
	プレドニゾロン	77	−0.12	0.18	−0.9	0.1	−0.14	(−0.20, −0.08)	5.80 E−006
好塩基球 (10^9/L)	D9421-C 15 mg	53	0.007	0.080	−0.14	0.38	0.008	(−0.015, 0.030)	0.500
	D9421-C 9 mg	277	0.005	0.050	−0.26	0.25	0.006	(−0.009, 0.021)	0.419
	D9421-C 3 mg	61	0.010	0.096	−0.28	0.28	0.010	(−0.011, 0.032)	0.334
	プラセボ	100	−0.001	0.073	−0.14	0.52			
	プレドニゾロン	77	−0.018	0.072	−0.30	0.13	−0.017	(−0.037, 0.003)	0.0888

検査項目（単位）	投与群	n	変化量				群間差		
			平均値	SD	最小値	最大値	推定値	95% CI	P 値
リンパ球数 (10^9/L)	D9421-C 15 mg	54	0.25	1.19	−3.0	4.6	0.25	(−0.10, 0.59)	0.156
	D9421-C 9 mg	284	0.11	1.07	−14.4	2.2	0.11	(−0.13, 0.35)	0.356
	D9421-C 3 mg	61	0.11	1.22	−3.3	3.9	0.12	(−0.22, 0.45)	0.493
	プラセボ	100	−0.00	0.75	−2.3	2.1			
	プレドニゾロン	82	0.08	0.98	−2.0	3.0	0.09	(−0.22, 0.39)	0.583
単球数 (10^9/L)	D9421-C 15 mg	54	0.079	0.292	−0.54	0.84	0.091	(−0.031, 0.214)	0.142
	D9421-C 9 mg	277	0.035	0.360	−3.61	1.27	0.047	(−0.037, 0.132)	0.270
	D9421-C 3 mg	61	0.081	0.563	−0.89	3.50	0.093	(−0.024, 0.211)	0.119
	プラセボ	100	−0.012	0.310	−1.22	1.00			
	プレドニゾロン	78	−0.101	0.319	−1.24	0.62	−0.088	(−0.198, 0.021)	0.113

表 39　　血液学検査値の推移：外国プラセボ／実薬対照二重盲検試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027

検査項目（単位）	投与群	観察時期（週）	n	平均値	SD	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
赤血球沈降速度	D9421-C 9 mg	0	276	27.16	19.94	1.0	12.0	24.0	37.0	109.0
(mm/h)		2	277	20.70	17.77	1.0	8.0	16.0	28.0	115.0
		4	269	20.01	15.68	1.0	8.0	16.0	28.0	101.0
		8	252	20.45	16.26	1.0	9.0	16.0	28.0	113.0
	プレドニゾロン	0	132	24.04	18.81	1.0	10.0	19.0	32.0	88.0
		2	135	11.39	10.42	0.0	4.0	8.0	14.0	71.0
		4	132	11.48	10.81	1.0	4.0	8.0	14.0	84.0
		8	123	17.80	15.62	1.0	6.0	12.0	26.0	84.0
	メサラジン	0	84	32.45	23.87	1.0	12.0	25.0	49.5	100.0
		2	78	28.36	20.74	2.0	14.0	22.0	37.0	85.0
		4	65	25.94	20.98	1.0	12.0	21.0	34.0	100.0
		8	66	26.15	20.27	1.0	10.0	24.5	36.0	103.0
ヘマトクリット	D9421-C 15 mg	0	61	40.3	4.2	31	38	41	43	51
(%)		2	56	40.4	4.2	31	37	41	44	49
		4	56	40.2	4.7	28	37	40	44	50
		8	45	40.4	5.1	24	37	41	44	51
	D9421-C 9 mg	0	494	39.1	4.6	17	36	39	42	51
		2	351	38.4	4.6	22	36	39	42	50
		4	476	39.0	4.6	23	36	39	42	49
		8	445	39.2	4.4	23	37	40	42	51
	D9421-C 3 mg	0	65	38.7	4.3	29	36	38	42	48
		2	58	38.7	4.2	29	36	39	41	48
		4	56	38.9	4.0	29	36	39	42	47
		8	39	39.6	4.5	28	37	39	43	51
	プラセボ	0	104	39.9	5.1	27	37	40	43	55
		2	62	39.6	4.6	29	36	41	43	48
		4	82	39.9	4.4	29	37	40	43	47
		8	67	40.1	4.8	26	37	40	44	51

検査項目（単位）	投与群	観察時期（週）	n	平均値	SD	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
	プレドニゾロン	0	135	39.5	4.2	29	36	39	42	51
		2	140	40.0	3.9	27	38	40	43	51
		4	134	40.1	4.3	25	37	40	43	50
		8	129	40.2	4.4	25	38	40	43	50
	メサラジン	0	88	38.5	4.3	26	36	38	42	48
		2	84	38.5	4.4	26	36	38	41	50
		4	71	38.8	3.9	26	36	39	41	47
		8	66	39.1	4.1	26	37	39	41	49
ヘモグロビン(g/L) (男性)	D9421-C 15 mg	0	29	141.7	13.7	118	130	142	150	170
		2	26	139.3	15.7	112	128	140	153	165
		4	24	139.0	15.2	110	128	138	153	165
		8	19	140.7	15.7	111	127	146	151	165
	D9421-C 9 mg	0	176	137.9	16.7	71	130	140	149	173
		2	82	136.0	14.8	79	128	138	147	161
		4	166	137.5	16.6	72	129	139	149	169
		8	115	138.6	15.8	78	129	141	149	169
	D9421-C 3 mg	0	20	141.5	12.0	119	131	143	152	159
		2	18	138.6	11.1	119	129	139	150	159
		4	17	139.5	10.4	118	134	139	146	157
		8	14	139.9	14.3	116	126	142	148	167
	プラセボ	0	42	143.5	16.6	99	135	146	157	177
		2	24	143.3	13.0	111	138	144	151	164
		4	32	142.2	14.8	106	134	145	154	162
		8	27	143.4	17.5	89	136	149	155	173
	プレドニゾロン	0	55	136.3	15.2	101	127	137	144	167
		2	36	139.5	11.0	121	132	140	147	164
		4	56	137.8	13.1	95	130	139	149	158
		8	34	142.1	11.0	122	134	144	150	161
	メサラジン	0	28	135.1	14.1	111	123	135	146	162
		2	27	135.2	13.1	112	123	135	144	162
		4	21	136.8	15.9	105	126	137	148	162

検査項目（単位）	投与群	観察時期（週）	n	平均値	SD	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
		8	19	141.5	14.2	107	134	143	148	170
ヘモグロビン(g/L)	D9421-C 15 mg	0	32	126.4	14.4	97	120	130	139	145
(女性)		2	30	127.1	14.5	94	115	126	140	153
		4	32	125.0	15.2	81	116	123	139	148
		8	26	126.3	16.7	71	119	129	138	152
	D9421-C 9 mg	0	318	125.1	15.2	49	116	126	135	161
		2	153	120.1	16.3	60	110	120	133	155
		4	310	123.8	15.4	68	114	126	134	160
		8	230	125.0	15.0	70	116	125	136	159
	D9421-C 3 mg	0	45	122.4	14.6	94	114	123	132	150
		2	40	123.0	14.1	90	116	124	132	146
		4	39	123.6	14.7	87	114	123	133	149
		8	25	124.3	13.5	86	122	126	131	143
	プラセボ	0	62	124.3	15.0	86	113	127	136	160
		2	38	123.4	15.0	92	113	126	137	149
		4	50	126.3	13.5	96	117	128	139	151
		8	40	126.8	13.4	91	117	129	137	151
	プレドニゾロン	0	79	126.9	12.7	100	118	125	136	171
		2	50	127.3	12.9	87	122	128	133	165
		4	78	127.2	14.1	79	121	129	133	158
		8	47	126.9	15.2	77	124	128	133	161
	メサラジン	0	60	123.4	14.7	79	117	125	135	152
		2	57	122.7	14.7	82	115	122	132	155
		4	50	124.8	13.2	79	114	125	134	151
		8	48	125.5	13.5	79	121	129	133	146
白血球数 (10^9/L)	D9421-C 15 mg	0	61	8.27	2.38	3.9	6.8	8.1	9.1	14.7
		2	56	9.59	3.22	4.2	7.3	9.3	11.0	19.1
		4	56	8.66	2.54	4.1	6.9	8.1	10.1	15.9
		8	45	8.96	2.93	4.1	7.0	8.5	10.3	17.2
	D9421-C 9 mg	0	493	8.27	4.28	2.6	6.1	7.7	9.6	81.0

検査項目（単位）	投与群	観察時期（週）	n	平均値	SD	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
		2	234	9.17	2.73	3.1	7.2	8.8	10.8	19.9
		4	476	8.87	2.90	2.1	6.7	8.4	10.4	21.6
		8	343	8.67	2.73	2.9	6.7	8.3	10.3	19.0
	D9421-C 3 mg	0	65	8.31	2.97	3.6	6.4	7.5	9.5	16.7
		2	58	8.89	3.08	4.2	6.9	8.3	10.1	19.0
		4	56	8.77	2.69	4.6	6.5	8.4	10.2	16.3
		8	39	8.92	3.00	5.3	6.4	8.1	11.4	15.2
	プラセボ	0	104	8.10	2.32	3.8	6.7	7.7	9.3	16.7
		2	62	8.80	2.17	4.6	7.4	8.6	10.0	13.7
		4	82	8.32	2.55	4.4	6.4	7.8	9.4	17.6
		8	67	8.02	2.80	3.7	6.2	7.9	8.9	18.4
	プレドニゾロン	0	134	8.93	2.93	4.2	6.9	8.4	10.3	17.7
		2	86	12.35	3.29	6.7	10.1	12.1	13.9	24.8
		4	134	10.84	3.26	1.8	8.8	10.4	12.6	21.0
		8	81	10.43	2.89	4.2	8.8	10.1	12.0	18.5
	メサラジン	0	88	8.93	2.74	3.8	6.9	9.0	10.6	19.1
		2	84	8.75	2.63	4.6	6.5	8.6	10.5	15.5
		4	71	8.30	2.60	3.1	6.9	8.3	9.5	16.2
		8	67	8.51	2.44	4.0	6.7	8.6	10.1	14.8
血小板数 (10^9/L)	D9421-C 15 mg	0	61	332.7	93.3	149	259	316	382	652
		2	56	344.6	102.0	191	284	330	382	679
		4	56	338.3	107.1	153	275	314	380	731
		8	45	325.0	95.9	187	269	317	352	788
	D9421-C 9 mg	0	486	336.2	110.0	108	259	316	386	834
		2	347	350.2	108.8	143	272	333	404	746
		4	474	327.1	108.7	139	256	308	373	819
		8	443	327.9	106.5	137	252	307	385	816
	D9421-C 3 mg	0	65	375.1	120.9	128	288	354	487	589
		2	58	377.3	110.3	177	298	349	467	599
		4	56	388.0	126.4	164	302	368	466	717

検査項目（単位）	投与群	観察時期（週）	n	平均値	SD	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
		8	39	377.4	122.4	180	309	332	440	776
	プラセボ	0	104	345.0	103.4	145	271	337	393	637
		2	62	378.6	113.1	203	305	357	420	713
		4	82	351.9	99.0	81	284	362	419	602
		8	67	329.4	95.6	168	270	311	383	588
	プレドニゾロン	0	134	367.9	125.0	161	272	339	446	773
		2	138	360.6	107.7	105	275	349	422	705
		4	133	333.9	103.6	145	268	305	381	763
		8	128	341.8	107.0	172	279	327	397	908
	メサラジン	0	88	365.4	131.8	192	264	329	436	988
		2	84	345.0	104.2	165	265	324	400	685
		4	71	334.0	103.3	169	256	306	381	660
		8	67	336.1	108.3	175	266	310	415	773
好中球数 (10^9/L)	D9421-C 15 mg	0	59	5.56	1.96	0.8	4.3	5.3	6.6	10.3
		2	56	6.55	2.98	1.1	4.5	6.4	7.8	16.4
		4	53	6.00	2.02	1.9	4.8	5.8	6.7	13.0
		8	45	6.03	2.35	1.7	4.9	5.8	7.1	10.8
	D9421-C 9 mg	0	293	5.56	3.49	1.1	3.9	5.1	6.3	51.0
		2	134	6.33	2.15	2.4	4.7	6.0	7.6	13.4
		4	273	6.17	2.69	1.0	4.4	5.6	7.3	18.8
		8	254	5.91	2.28	1.8	4.2	5.7	7.2	14.4
	D9421-C 3 mg	0	64	5.56	2.29	2.6	4.0	4.8	6.7	12.9
		2	58	6.14	2.49	2.5	4.2	6.0	7.7	14.6
		4	52	5.79	2.13	2.5	3.9	5.7	7.1	11.4
		8	37	6.00	2.46	1.8	4.1	5.6	7.1	11.2
	プラセボ	0	103	5.46	1.96	2.0	4.2	5.3	6.6	12.5
		2	60	5.78	1.73	2.2	4.8	5.5	6.8	10.4
		4	82	5.57	2.23	2.1	4.1	5.1	6.5	13.6
		8	66	5.44	2.36	2.2	3.8	5.0	6.4	15.2

検査項目（単位）	投与群	観察時期（週）	n	平均値	SD	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
	プレドニゾロン	0	82	5.96	2.47	2.4	4.2	5.5	6.9	14.3
		2	82	9.71	2.90	4.9	7.5	9.4	11.7	17.4
		4	75	7.74	2.76	1.2	5.7	7.4	9.6	15.8
		8	75	7.78	2.68	2.6	5.8	7.6	9.5	13.8
好酸球数 (10^9/L)	D9421-C 15 mg	0	56	0.13	0.14	0.0	0.0	0.1	0.2	0.5
		2	56	0.14	0.15	0.0	0.0	0.1	0.2	0.6
		4	52	0.12	0.13	0.0	0.0	0.1	0.2	0.5
		8	45	0.07	0.08	0.0	0.0	0.1	0.1	0.3
	D9421-C 9 mg	0	288	0.21	0.16	0.0	0.1	0.2	0.3	0.9
		2	133	0.12	0.11	0.0	0.0	0.1	0.2	0.5
		4	270	0.17	0.13	0.0	0.1	0.2	0.2	0.7
		8	253	0.18	0.15	0.0	0.1	0.1	0.2	1.1
	D9421-C 3 mg	0	64	0.19	0.27	0.0	0.1	0.1	0.3	1.9
		2	58	0.17	0.17	0.0	0.0	0.1	0.3	0.6
		4	52	0.17	0.19	0.0	0.1	0.1	0.2	1.0
		8	37	0.19	0.17	0.0	0.1	0.1	0.3	0.6
	プラセボ	0	103	0.23	0.21	0.0	0.1	0.2	0.3	1.0
		2	60	0.25	0.18	0.0	0.1	0.2	0.3	0.8
		4	82	0.25	0.17	0.0	0.1	0.2	0.3	0.7
		8	66	0.24	0.15	0.0	0.1	0.2	0.3	0.6
	プレドニゾロン	0	79	0.22	0.17	0.0	0.1	0.2	0.3	0.9
		2	78	0.08	0.11	0.0	0.0	0.1	0.1	0.5
		4	71	0.11	0.15	0.0	0.0	0.0	0.1	0.7
		8	72	0.09	0.08	0.0	0.0	0.1	0.1	0.3
好塩基球数 (10^9/L)	D9421-C 15 mg	0	57	0.021	0.037	0.00	0.00	0.00	0.04	0.14
		2	56	0.022	0.043	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14
		4	50	0.019	0.054	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26
		8	42	0.032	0.071	0.00	0.00	0.00	0.05	0.38
	D9421-C 9 mg	0	286	0.037	0.040	0.00	0.00	0.03	0.06	0.26
		2	133	0.039	0.070	0.00	0.00	0.01	0.06	0.46

検査項目（単位）	投与群	観察時期（週）	n	平均値	SD	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
		4	269	0.039	0.043	0.00	0.00	0.03	0.06	0.36
		8	253	0.042	0.041	0.00	0.00	0.04	0.06	0.25
	D9421-C 3 mg	0	64	0.033	0.076	0.00	0.00	0.00	0.07	0.39
		2	57	0.024	0.051	0.00	0.00	0.00	0.00	0.20
		4	51	0.026	0.058	0.00	0.00	0.00	0.00	0.28
		8	36	0.044	0.070	0.00	0.00	0.00	0.09	0.24
	プラセボ	0	103	0.030	0.040	0.00	0.00	0.00	0.05	0.14
		2	58	0.044	0.093	0.00	0.00	0.00	0.08	0.61
		4	80	0.028	0.039	0.00	0.00	0.00	0.05	0.19
		8	66	0.025	0.031	0.00	0.00	0.01	0.05	0.12
	プレドニゾロン	0	79	0.056	0.058	0.00	0.00	0.05	0.08	0.30
		2	78	0.031	0.040	0.00	0.00	0.02	0.05	0.18
		4	71	0.040	0.043	0.00	0.00	0.03	0.06	0.20
		8	72	0.041	0.043	0.00	0.00	0.03	0.07	0.19
リンパ球数 (10^9/L)	D9421-C 15 mg	0	58	2.24	0.97	0.7	1.6	2.1	2.7	5.5
		2	56	2.49	1.25	0.8	1.6	2.3	3.0	6.8
		4	52	2.17	0.92	0.6	1.5	2.0	2.8	4.7
		8	45	2.45	1.09	0.8	1.8	2.2	2.9	5.7
	D9421-C 9 mg	0	293	1.85	1.11	0.3	1.3	1.7	2.2	15.4
		2	135	2.13	1.17	0.4	1.3	1.9	2.7	7.8
		4	274	1.97	0.97	0.3	1.3	1.8	2.4	7.5
		8	255	1.97	0.88	0.5	1.3	1.8	2.4	5.0
	D9421-C 3 mg	0	64	2.12	0.99	0.5	1.6	1.8	2.6	6.1
		2	58	2.07	0.84	0.5	1.6	2.0	2.6	4.5
		4	52	2.41	0.94	0.7	1.8	2.2	2.9	5.5
		8	37	2.17	1.01	0.1	1.6	2.1	2.6	5.6
	プラセボ	0	103	1.95	0.85	0.7	1.3	1.8	2.5	4.9
		2	60	2.33	1.15	0.6	1.4	2.2	3.1	6.0
		4	82	2.01	0.95	0.3	1.4	1.8	2.5	5.0
		8	66	1.97	0.77	0.5	1.4	1.8	2.4	5.2

検査項目（単位）	投与群	観察時期（週）	n	平均値	SD	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
	プレドニゾロン	0	83	1.88	0.91	0.0	1.2	1.8	2.5	4.8
		2	84	2.18	1.56	0.2	1.0	1.6	3.3	7.9
		4	77	1.96	1.55	0.1	0.9	1.3	2.9	8.3
		8	75	1.96	1.11	0.0	1.1	1.8	2.7	5.3
単球数 (10^9/L)	D9421-C 15 mg	0	58	0.310	0.195	0.00	0.16	0.27	0.46	0.79
		2	56	0.374	0.264	0.00	0.19	0.31	0.57	0.98
		4	52	0.323	0.212	0.00	0.17	0.31	0.48	0.91
		8	45	0.380	0.279	0.00	0.15	0.37	0.56	1.20
	D9421-C 9 mg	0	286	0.439	0.302	0.00	0.29	0.40	0.53	4.05
		2	133	0.459	0.298	0.00	0.25	0.42	0.67	1.34
		4	271	0.451	0.259	0.00	0.28	0.44	0.59	1.65
		8	253	0.455	0.220	0.00	0.32	0.42	0.60	1.45
	D9421-C 3 mg	0	64	0.350	0.289	0.00	0.12	0.28	0.53	1.50
		2	58	0.358	0.387	0.00	0.16	0.26	0.48	2.53
		4	52	0.392	0.312	0.00	0.19	0.30	0.47	1.47
		8	37	0.484	0.680	0.00	0.25	0.36	0.52	4.20
	プラセボ	0	103	0.411	0.272	0.00	0.23	0.36	0.58	1.35
		2	60	0.378	0.260	0.00	0.18	0.33	0.53	1.13
		4	82	0.422	0.226	0.00	0.27	0.38	0.53	1.07
		8	66	0.397	0.234	0.00	0.26	0.34	0.53	1.29
	プレドニゾロン	0	80	0.515	0.299	0.00	0.34	0.50	0.64	1.58
		2	78	0.418	0.335	0.00	0.19	0.33	0.59	1.49
		4	72	0.377	0.291	0.00	0.17	0.32	0.59	1.46
		8	72	0.440	0.268	0.00	0.25	0.40	0.61	1.38

表 40　生化学検査値の投与前から投与期間における最終観察時の変化量：外国プラセボ／実薬対照二重盲検試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027

検査項目（単位）	投与群	n	変化量				群間差		
			平均値	SD	最小値	最大値	推定値	95% CI	P 値
ALAT (µkat/L)	D9421-C 15 mg	60	−0.058	0.400	−2.68	0.56	−0.072	(−0.184, 0.040)	0.208
	D9421-C 9 mg	454	−0.004	0.297	−2.12	4.78	−0.018	(−0.093, 0.058)	0.647
	D9421-C 3 mg	63	−0.063	0.151	−0.65	0.28	−0.076	(−0.186, 0.034)	0.176
	プラセボ	102	0.013	0.296	−0.97	1.46			
	プレドニゾロン	114	−0.044	0.619	−6.40	0.52	−0.057	(−0.151, 0.037)	0.232
	メサラジン	77	0.019	0.204	−0.99	0.60	0.006	(−0.098, 0.109)	0.916
ASAT (µkat/L)	D9421-C 15 mg	60	−0.122	0.299	−1.42	0.48	−0.123	(−0.223, −0.023)	0.0162
	D9421-C 9 mg	453	−0.056	0.311	−5.00	1.59	−0.057	(−0.125, 0.010)	0.0970
	D9421-C 3 mg	63	−0.038	0.178	−0.57	0.79	−0.040	(−0.138, 0.059)	0.432
	プラセボ	102	0.001	0.231	−0.74	1.26			
	プレドニゾロン	121	−0.043	0.483	−4.83	2.00	−0.045	(−0.128, 0.038)	0.288
	メサラジン	75	0.019	0.132	−0.40	0.60	0.018	(−0.076, 0.112)	0.707
ALP (µkat/L)	D9421-C 15 mg	60	−0.15	0.34	−1.8	0.5	−0.22	(−0.38, −0.06)	0.00651
	D9421-C 9 mg	471	−0.13	0.50	−4.4	3.5	−0.20	(−0.31, −0.10)	0.000180
	D9421-C 3 mg	63	−0.07	0.21	−0.9	0.5	−0.14	(−0.30, 0.01)	0.0694
	プラセボ	102	0.07	0.49	−0.5	4.3			
	プレドニゾロン	125	−0.45	0.65	−3.3	1.2	−0.53	(−0.65, −0.40)	5.16 E−015
	メサラジン	82	−0.01	0.46	−1.3	1.5	−0.08	(−0.22, 0.07)	0.288
クレアチニン (µmol/L)	D9421-C 15 mg	53	−1.9	11.9	−33	26	−2.1	(−6.0, 1.7)	0.280
	D9421-C 9 mg	464	−1.3	11.7	−89	53	−1.5	(−4.1, 1.0)	0.245
	D9421-C 3 mg	52	0.4	10.4	−23	21	0.1	(−3.8, 4.0)	0.948
	プラセボ	93	0.3	11.7	−36	27			
	プレドニゾロン	125	3.7	10.6	−27	68	3.5	(0.4, 6.5)	0.0265
	メサラジン	82	−0.6	10.8	−20	54	−0.8	(−4.2, 2.6)	0.626

検査項目（単位）	投与群	n	変化量				群間差		
			平均値	SD	最小値	最大値	推定値	95% CI	P 値
総ビリルビン	D9421-C 15 mg	60	−1.48	6.57	−30.0	13.0	−0.77	(−2.37, 0.84)	0.348
(μmol/L)	D9421-C 9 mg	469	−0.37	5.95	−102.6	22.0	0.35	(−0.72, 1.43)	0.522
	D9421-C 3 mg	63	−0.30	2.88	−10.0	4.0	0.42	(−1.16, 1.99)	0.605
	プラセボ	102	−0.72	3.55	−17.0	6.8			
	プレドニゾロン	126	0.03	2.88	−9.0	12.0	0.74	(−0.57, 2.05)	0.267
	メサラジン	82	−0.29	2.76	−12.0	7.9	0.43	(−1.03, 1.89)	0.563
Na (mmol/L)	D9421-C 15 mg	60	−1.2	3.6	−13	6	−0.6	(−1.6, 0.4)	0.252
	D9421-C 9 mg	478	−0.1	3.0	−12	12	0.5	(−0.1, 1.2)	0.124
	D9421-C 3 mg	63	−0.4	3.7	−12	9	0.2	(−0.8, 1.2)	0.706
	プラセボ	102	−0.6	3.2	−12	6			
	プレドニゾロン	125	0.5	3.1	−9	10	1.1	(0.3, 1.9)	0.00761
	メサラジン	82	−1.0	2.9	−8	7	−0.4	(−1.3, 0.5)	0.380
K (mmol/L)	D9421-C 15 mg	59	−0.16	0.51	−2.1	0.8	−0.20	(−0.36, −0.05)	0.0109
	D9421-C 9 mg	477	−0.10	0.50	−3.0	1.8	−0.15	(−0.25, −0.04)	0.00623
	D9421-C 3 mg	62	−0.01	0.46	−1.0	1.0	−0.05	(−0.21, 0.10)	0.493
	プラセボ	102	0.04	0.46	−1.7	1.2			
	プレドニゾロン	125	−0.12	0.50	−1.4	1.5	−0.16	(−0.29, −0.04)	0.0124
	メサラジン	82	−0.01	0.45	−1.4	1.3	−0.05	(−0.20, 0.09)	0.452
Ca (mmol/L)	D9421-C 15 mg	60	0.015	0.101	−0.20	0.23	0.021	(−0.015, 0.057)	0.254
	D9421-C 9 mg	372	0.009	0.112	−0.57	0.40	0.014	(−0.010, 0.039)	0.248
	D9421-C 3 mg	63	0.000	0.116	−0.41	0.26	0.006	(−0.029, 0.041)	0.740
	プラセボ	102	−0.005	0.104	−0.37	0.36			
	プレドニゾロン	120	0.019	0.121	−0.37	0.49	0.024	(−0.005, 0.054)	0.108
Cl (mmol/L)	D9421-C 15 mg	39	−0.6	3.1	−8	7	−0.1	(−1.3, 1.2)	0.921
	D9421-C 9 mg	200	0.1	3.4	−7	13	0.7	(−0.1, 1.5)	0.103
	D9421-C 3 mg	42	−0.8	3.4	−10	4	−0.2	(−1.4, 1.0)	0.767
	プラセボ	90	−0.6	3.3	−10	6			

検査項目（単位）	投与群	n	変化量				群間差		
			平均値	SD	最小値	最大値	推定値	95% CI	P 値
P (mmol/L)	D9421-C 15 mg	60	0.009	0.179	−0.43	0.34	−0.002	(−0.063, 0.060)	0.958
	D9421-C 9 mg	60	−0.027	0.166	−0.37	0.32	−0.037	(−0.099, 0.024)	0.232
	D9421-C 3 mg	63	−0.001	0.187	−0.45	0.37	−0.011	(−0.072, 0.050)	0.723
	プラセボ	62	0.010	0.157	−0.31	0.44			
アルブミン (g/L)	D9421-C 15 mg	60	0.1	3.4	−7	7	0.5	(−0.7, 1.7)	0.420
	D9421-C 9 mg	468	0.2	3.7	−24	18	0.7	(−0.1, 1.5)	0.0936
	D9421-C 3 mg	63	0.0	3.8	−12	10	0.5	(−0.7, 1.7)	0.416
	プラセボ	102	−0.5	3.0	−11	7			
	プレドニゾロン	120	0.9	3.8	−10	13	1.4	(0.4, 2.4)	0.00802
	メサラジン	82	0.4	5.5	−17	30	0.9	(−0.3, 2.0)	0.130
総蛋白 (g/L)	D9421-C 15 mg	60	0.67	5.49	−11.0	13.0	0.36	(−1.35, 2.08)	0.678
	D9421-C 9 mg	212	1.14	5.27	−21.0	17.0	0.83	(−0.44, 2.10)	0.199
	D9421-C 3 mg	63	0.52	5.81	−19.0	15.0	0.22	(−1.47, 1.91)	0.798
	プラセボ	102	0.30	5.21	−18.0	13.0			
グルコース	D9421-C 15 mg	60	0.01	1.15	−2.6	2.7	−0.14	(−0.48, 0.19)	0.405
(mmol/L)	D9421-C 9 mg	453	−0.02	0.92	−3.6	4.6	−0.18	(−0.40, 0.05)	0.123
	D9421-C 3 mg	62	−0.04	1.01	−2.7	2.7	−0.20	(−0.53, 0.14)	0.247
	プラセボ	102	0.16	1.21	−4.1	5.0			
	プレドニゾロン	116	0.59	1.37	−2.4	10.5	0.43	(0.15, 0.71)	0.00238
	メサラジン	76	0.13	0.88	−2.5	3.6	−0.02	(−0.33, 0.29)	0.885
尿素 (mmol/L)	D9421-C 15 mg	35	0.23	0.87	−1.7	2.0	0.02	(−0.32, 0.36)	0.918
	D9421-C 9 mg	199	0.30	0.77	−2.7	3.0	0.09	(−0.13, 0.31)	0.432
	D9421-C 3 mg	38	0.24	0.78	−1.3	2.3	0.03	(−0.30, 0.36)	0.853
	プラセボ	85	0.21	1.06	−4.4	5.8			
CRP (ng/mL)	D9421-C 15 mg	49	−3.633	19.137	−64.00	41.00	−2.951	(−14.018, 8.116)	0.601
	D9421-C 9 mg	296	−4.537	24.443	−172.00	95.50	−3.855	(−12.464, 4.755)	0.380
	D9421-C 3 mg	51	−1.333	37.095	−111.00	134.00	−0.652	(−11.615, 10.312)	0.907
	プラセボ	44	−0.682	13.111	−39.00	48.00			
	プレドニゾロン	128	−9.190	27.926	−150.00	93.00	−8.508	(−17.820, 0.804)	0.0733
	メサラジン	74	1.946	36.873	−119.00	184.00	2.628	(−7.517, 12.772)	0.611

検査項目（単位）	投与群	n	変化量				群間差		
			平均値	SD	最小値	最大値	推定値	95% CI	P 値
オロソムコイド	D9421-C 15 mg	48	0.045	0.240	−0.68	0.62	0.028	(−0.128, 0.183)	0.728
(g/L)	D9421-C 9 mg	139	0.001	0.359	−1.93	0.90	−0.016	(−0.145, 0.113)	0.806
	D9421-C 3 mg	50	0.011	0.319	−0.76	1.03	−0.006	(−0.160, 0.148)	0.938
	プラセボ	44	0.017	0.146	−0.25	0.47			
	プレドニゾロン	46	−0.145	0.662	−2.57	1.96	−0.163	(−0.320, −0.006)	0.0421

表 41　　生化学検査値の推移：外国プラセボ／実薬対照二重盲検試験 08-3001、08-3002、08-3013、08-3025 及び 08-3027

検査項目（単位）	投与群	観察時期（週）	n	平均値	SD	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
ALAT (µkat/L)	D9421-C 15 mg	0	63	0.455	0.484	0.17	0.27	0.35	0.48	3.82
		2	60	0.406	0.297	0.04	0.26	0.33	0.42	2.04
		4	58	0.403	0.212	0.18	0.28	0.33	0.45	1.34
		8	45	0.378	0.171	0.13	0.25	0.37	0.45	0.94
	D9421-C 9 mg	0	466	0.289	0.260	0.00	0.15	0.23	0.35	2.83
		2	226	0.251	0.231	0.03	0.13	0.22	0.28	2.25
		4	455	0.286	0.351	0.03	0.15	0.23	0.33	6.58
		8	339	0.262	0.184	0.02	0.15	0.22	0.32	1.92
	D9421-C 3 mg	0	66	0.372	0.170	0.17	0.27	0.33	0.40	0.97
		2	63	0.340	0.146	0.13	0.25	0.30	0.40	0.97
		4	61	0.316	0.092	0.12	0.27	0.30	0.37	0.65
		8	41	0.310	0.106	0.12	0.23	0.28	0.35	0.58
	プラセボ	0	106	0.378	0.269	0.04	0.23	0.33	0.42	1.59
		2	63	0.403	0.268	0.18	0.27	0.33	0.45	1.94
		4	85	0.358	0.236	0.05	0.23	0.30	0.42	1.42
		8	68	0.394	0.320	0.08	0.23	0.30	0.42	1.85
	プレドニゾロン	0	119	0.280	0.624	0.03	0.12	0.17	0.28	6.73
		2	78	0.264	0.222	0.03	0.13	0.19	0.30	1.27
		4	117	0.266	0.185	0.05	0.15	0.22	0.33	1.20
		8	74	0.204	0.123	0.05	0.12	0.17	0.24	0.63
	メサラジン	0	83	0.280	0.263	0.00	0.15	0.20	0.30	1.45
		2	79	0.280	0.188	0.05	0.15	0.23	0.35	0.95
		4	68	0.302	0.236	0.05	0.17	0.22	0.35	1.30
		8	64	0.308	0.316	0.05	0.17	0.22	0.35	2.20
ASAT (µkat/L)	D9421-C 15 mg	0	63	0.377	0.310	0.04	0.23	0.30	0.42	2.05
		2	60	0.269	0.225	0.04	0.15	0.24	0.30	1.57
		4	58	0.231	0.125	0.04	0.15	0.22	0.32	0.63

検査項目（単位）	投与群	観察時期（週）	n	平均値	SD	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
		8	45	0.256	0.140	0.04	0.18	0.22	0.32	0.62
	D9421-C 9 mg	0	466	0.437	1.782	0.03	0.17	0.23	0.33	24.00
		2	226	0.218	0.189	0.03	0.12	0.18	0.27	1.74
		4	455	0.384	1.627	0.02	0.15	0.21	0.28	24.00
		8	339	0.224	0.114	0.02	0.15	0.20	0.27	0.82
	D9421-C 3 mg	0	66	0.265	0.147	0.04	0.18	0.23	0.32	0.92
		2	63	0.218	0.143	0.04	0.13	0.18	0.27	0.82
		4	61	0.212	0.102	0.04	0.15	0.20	0.28	0.50
		8	41	0.240	0.171	0.04	0.15	0.23	0.30	1.07
	プラセボ	0	106	0.306	0.163	0.04	0.22	0.28	0.37	0.97
		2	63	0.299	0.208	0.04	0.17	0.27	0.37	1.32
		4	85	0.286	0.150	0.04	0.18	0.25	0.38	0.75
		8	68	0.322	0.215	0.10	0.18	0.27	0.38	1.39
	プレドニゾロン	0	129	0.562	2.491	0.03	0.13	0.20	0.30	24.00
		2	86	0.178	0.119	0.02	0.10	0.14	0.23	0.67
		4	123	0.420	1.751	0.03	0.12	0.18	0.30	17.00
		8	80	0.182	0.108	0.03	0.10	0.14	0.25	0.53
	メサラジン	0	81	0.247	0.134	0.08	0.17	0.22	0.27	0.82
		2	76	0.248	0.096	0.08	0.18	0.24	0.30	0.58
		4	64	0.264	0.133	0.08	0.18	0.23	0.33	0.77
		8	60	0.253	0.127	0.10	0.18	0.23	0.28	0.73
ALP (μkat/L)	D9421-C 15 mg	0	63	1.48	0.90	0.6	1.1	1.3	1.6	7.9
		2	60	1.40	0.84	0.7	1.0	1.2	1.5	6.0
		4	58	1.34	0.71	0.7	1.0	1.3	1.5	6.1
		8	45	1.24	0.28	0.7	1.0	1.2	1.5	1.8
	D9421-C 9 mg	0	489	1.77	1.04	0.1	1.1	1.5	2.1	9.5
		2	232	1.79	1.00	0.4	1.1	1.4	2.3	5.8
		4	473	1.67	0.93	0.5	1.1	1.3	1.9	6.0
		8	349	1.55	0.87	0.4	1.0	1.3	1.7	5.3

検査項目（単位）	投与群	観察時期（週）	n	平均値	SD	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
	D9421-C 3 mg	0	66	1.44	0.46	0.8	1.1	1.3	1.6	3.6
		2	63	1.40	0.48	0.8	1.1	1.3	1.6	3.5
		4	61	1.35	0.38	0.8	1.1	1.3	1.5	2.7
		8	41	1.38	0.38	0.8	1.1	1.3	1.6	2.7
	プラセボ	0	106	1.42	0.50	0.6	1.1	1.3	1.6	3.8
		2	63	1.49	0.77	0.6	1.0	1.3	1.7	6.0
		4	85	1.47	0.59	0.6	1.1	1.3	1.7	3.7
		8	68	1.42	0.48	0.6	1.1	1.3	1.6	3.7
	プレドニゾロン	0	133	2.17	1.10	0.5	1.3	2.0	2.8	5.5
		2	85	1.82	0.88	0.4	1.1	1.8	2.3	5.1
		4	132	1.76	0.89	0.3	1.1	1.6	2.2	5.1
		8	81	1.75	0.82	0.4	1.2	1.6	2.3	4.6
	メサラジン	0	87	2.29	1.27	0.3	1.3	2.1	3.1	6.4
		2	82	2.29	1.28	0.4	1.3	2.1	3.1	6.1
		4	69	2.16	1.32	0.6	1.2	1.8	2.9	7.3
		8	64	2.10	1.23	0.7	1.3	1.7	2.8	7.3
クレアチニン (μmol/L)	D9421-C 15 mg	0	56	86.4	16.9	55	76	84	96	128
		2	55	82.5	13.1	62	72	83	89	118
		4	54	84.4	14.9	54	75	82	95	123
		8	43	83.6	16.9	46	72	79	94	126
	D9421-C 9 mg	0	477	82.8	16.5	38	71	80	95	139
		2	230	78.2	14.6	44	68	76	88	124
		4	472	80.8	15.7	45	70	80	91	126
		8	341	82.7	16.8	8	71	80	96	168
	D9421-C 3 mg	0	53	78.8	16.4	50	68	78	87	114
		2	58	79.3	13.0	51	70	79	89	106
		4	59	78.9	14.1	53	68	80	88	107
		8	40	80.0	13.6	52	71	78	87	111

検査項目（単位）	投与群	観察時期（週）	n	平均値	SD	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
	プラセボ	0	97	89.8	21.3	53	75	88	101	186
		2	52	86.5	20.0	53	71	87	96	152
		4	80	90.7	20.9	57	78	88	104	194
		8	66	85.9	19.1	55	71	80	99	134
	プレドニゾロン	0	133	77.4	13.8	47	69	77	88	133
		2	86	78.9	15.4	52	68	78	88	141
		4	131	79.8	16.0	50	69	78	88	141
		8	81	82.2	15.6	46	72	80	88	141
	メサラジン	0	87	77.1	13.7	49	67	76	86	115
		2	84	76.1	14.0	47	66	75	85	124
		4	68	75.9	14.7	44	67	77	85	115
		8	66	76.8	15.2	44	67	76	85	128
総ビリルビン (µmol/L)	D9421-C 15 mg	0	63	9.60	7.44	2.0	5.0	8.0	11.0	44.0
		2	60	9.87	9.30	1.0	6.0	8.0	11.0	70.0
		4	58	8.41	4.96	1.0	6.0	7.0	10.0	29.0
		8	45	8.47	4.35	1.0	6.0	8.0	10.0	23.0
	D9421-C 9 mg	0	485	9.30	6.66	1.0	6.0	8.6	12.0	106.0
		2	234	7.78	4.67	1.0	5.0	7.0	9.0	34.0
		4	469	9.13	4.48	1.7	5.8	8.6	11.5	30.0
		8	347	9.25	4.38	1.0	6.0	8.6	12.0	34.0
	D9421-C 3 mg	0	66	7.56	2.77	3.0	6.0	7.0	9.0	16.0
		2	63	8.17	3.44	2.0	6.0	8.0	10.0	22.0
		4	61	7.66	3.00	3.0	6.0	7.0	9.0	17.0
		8	41	7.05	2.38	3.0	6.0	7.0	9.0	14.0
	プラセボ	0	106	10.00	5.42	2.0	7.0	9.0	12.0	38.0
		2	63	8.53	5.01	1.0	6.0	7.0	9.0	35.0
		4	85	9.44	4.42	3.0	7.0	8.6	12.0	33.0
		8	68	9.78	4.28	3.0	7.0	9.0	12.0	29.0

検査項目（単位）	投与群	観察時期（週）	n	平均値	SD	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
	プレドニゾロン	0	134	7.86	5.68	1.7	5.0	6.8	9.0	45.0
		2	85	7.27	3.93	1.7	5.0	6.0	9.0	22.0
		4	131	7.91	6.52	1.5	5.0	6.8	8.6	52.2
		8	80	6.97	3.93	1.7	3.7	6.2	8.6	20.0
	メサラジン	0	87	8.15	4.88	1.7	5.0	6.8	10.0	29.0
		2	82	7.66	4.56	3.0	5.1	6.4	8.9	26.5
		4	70	8.61	4.84	3.4	6.0	7.0	9.0	30.0
		8	65	7.95	4.94	3.0	5.0	7.0	9.0	34.0
Na (mmol/L)	D9421-C 15 mg	0	63	140.5	3.2	134	138	140	142	149
		2	60	139.9	2.9	133	138	140	141	149
		4	58	139.5	2.5	134	138	139	141	146
		8	45	139.7	2.9	134	138	139	141	148
	D9421-C 9 mg	0	490	140.7	2.6	129	139	141	142	153
		2	236	140.4	2.8	133	139	140	142	147
		4	480	140.9	2.7	133	139	141	143	149
		8	349	140.7	2.6	134	139	141	142	149
	D9421-C 3 mg	0	66	140.1	3.0	131	138	140	142	149
		2	63	140.3	2.6	134	139	140	143	147
		4	61	140.0	2.7	133	138	140	142	148
		8	41	139.9	3.0	130	138	140	142	148
	プラセボ	0	106	140.4	3.3	127	139	140	142	151
		2	63	139.5	2.8	126	138	140	141	146
		4	85	140.4	2.4	136	139	140	142	148
		8	68	139.8	2.4	135	138	140	141	149
	プレドニゾロン	0	134	140.2	2.7	134	138	140	142	148
		2	84	140.4	2.8	133	139	140	142	149
		4	131	140.4	2.6	130	139	141	142	147
		8	80	140.8	2.9	135	139	141	143	149

検査項目（単位）	投与群	観察時期（週）	n	平均値	SD	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
	メサラジン	0	87	140.4	2.7	134	138	141	142	148
		2	84	140.1	2.6	134	138	140	142	146
		4	68	139.8	2.8	134	138	140	142	146
		8	66	139.4	2.8	133	137	139	142	145
K (mmol/L)	D9421-C 15 mg	0	62	4.18	0.38	2.9	4.0	4.2	4.3	5.8
		2	60	4.04	0.42	3.1	3.8	4.1	4.3	5.2
		4	58	4.10	0.51	2.9	3.9	4.0	4.4	6.4
		8	45	4.03	0.44	3.0	3.7	4.1	4.3	5.1
	D9421-C 9 mg	0	489	4.17	0.41	3.0	3.9	4.2	4.4	6.6
		2	236	4.08	0.48	2.8	3.8	4.1	4.3	8.1
		4	480	4.06	0.44	2.3	3.8	4.1	4.3	5.3
		8	350	4.08	0.44	2.5	3.8	4.1	4.4	5.8
	D9421-C 3 mg	0	65	4.12	0.37	3.1	3.9	4.1	4.4	5.0
		2	63	4.14	0.40	3.1	3.9	4.2	4.4	5.2
		4	61	4.06	0.36	3.1	3.9	4.1	4.2	5.4
		8	41	4.20	0.45	3.0	4.0	4.2	4.5	5.3
	プラセボ	0	106	4.17	0.40	3.0	3.9	4.2	4.4	5.6
		2	63	4.20	0.35	3.2	4.0	4.3	4.4	5.0
		4	85	4.21	0.41	3.1	4.0	4.3	4.5	5.0
		8	68	4.22	0.36	3.2	4.0	4.3	4.4	5.2
	プレドニゾロン	0	134	4.18	0.46	2.5	3.9	4.2	4.5	5.3
		2	85	4.11	0.46	2.9	3.8	4.1	4.3	5.5
		4	131	4.07	0.47	2.7	3.8	4.0	4.4	5.3
		8	80	4.06	0.43	3.1	3.8	4.0	4.4	5.4
	メサラジン	0	87	4.15	0.39	3.2	3.9	4.1	4.4	5.3
		2	84	4.20	0.39	3.3	4.0	4.2	4.5	5.1
		4	68	4.20	0.40	3.2	4.0	4.2	4.5	5.3
		8	65	4.20	0.39	3.4	3.9	4.2	4.5	5.4

検査項目（単位）	投与群	観察時期（週）	n	平均値	SD	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
Ca (mmol/L)	D9421-C 15 mg	0	63	2.325	0.097	2.11	2.25	2.32	2.41	2.56
		2	60	2.352	0.108	2.07	2.29	2.36	2.42	2.55
		4	58	2.322	0.104	2.06	2.24	2.33	2.40	2.57
		8	45	2.344	0.096	2.08	2.30	2.34	2.41	2.54
	D9421-C 9 mg	0	387	2.290	0.115	2.00	2.23	2.28	2.35	2.79
		2	142	2.305	0.103	1.98	2.23	2.33	2.38	2.51
		4	383	2.296	0.108	1.87	2.23	2.30	2.35	2.66
		8	264	2.298	0.090	1.98	2.23	2.30	2.35	2.55
	D9421-C 3 mg	0	66	2.332	0.113	1.98	2.26	2.33	2.40	2.66
		2	63	2.336	0.087	2.08	2.28	2.34	2.40	2.58
		4	61	2.330	0.088	2.17	2.27	2.31	2.39	2.56
		8	41	2.350	0.072	2.24	2.29	2.34	2.40	2.50
	プラセボ	0	106	2.324	0.115	1.98	2.24	2.34	2.40	2.62
		2	63	2.342	0.099	2.08	2.28	2.34	2.41	2.55
		4	85	2.329	0.101	2.10	2.25	2.34	2.38	2.61
		8	68	2.318	0.103	2.10	2.25	2.33	2.39	2.61
	プレドニゾロン	0	130	2.290	0.136	1.92	2.20	2.30	2.40	2.58
		2	85	2.316	0.124	1.98	2.25	2.33	2.39	2.68
		4	128	2.298	0.127	2.00	2.21	2.30	2.38	2.62
		8	78	2.297	0.132	1.88	2.20	2.31	2.38	2.63
Cl (mmol/L)	D9421-C 15 mg	0	42	104.2	2.7	96	103	105	106	109
		2	44	103.1	2.4	98	101	103	105	109
		4	46	103.4	2.1	99	102	104	105	107
		8	38	103.7	2.9	96	102	104	106	110
	D9421-C 9 mg	0	204	104.3	3.0	94	102	104	106	112
		2	53	104.1	2.8	98	102	104	106	109
		4	195	104.3	2.9	92	102	104	106	113
		8	186	104.3	3.0	96	103	104	106	117

検査項目（単位）	投与群	観察時期（週）	n	平均値	SD	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
	D9421-C 3 mg	0	48	104.4	2.3	99	103	105	106	110
		2	45	104.6	2.6	99	102	105	106	110
		4	45	104.4	2.7	96	103	105	106	109
		8	31	104.1	3.3	96	103	104	106	113
	プラセボ	0	93	104.6	3.5	95	103	105	106	114
		2	56	103.8	3.1	95	102	104	106	110
		4	80	104.8	3.3	98	103	104	107	114
		8	64	104.0	2.9	98	102	104	105	114
P (mmol/L)	D9421-C 15 mg	0	63	1.128	0.177	0.76	1.01	1.14	1.22	1.59
		2	60	1.151	0.181	0.74	1.07	1.15	1.24	1.89
		4	58	1.159	0.218	0.61	1.04	1.15	1.25	2.28
		8	45	1.127	0.166	0.72	1.01	1.11	1.23	1.57
	D9421-C 9 mg	0	60	1.153	0.162	0.81	1.04	1.15	1.28	1.55
		2	59	1.157	0.151	0.85	1.06	1.16	1.26	1.54
		4	55	1.122	0.152	0.75	0.99	1.15	1.21	1.43
		8	49	1.117	0.166	0.83	1.00	1.08	1.19	1.48
	D9421-C 3 mg	0	66	1.159	0.176	0.70	1.05	1.16	1.26	1.58
		2	63	1.163	0.202	0.74	1.00	1.16	1.30	1.74
		4	61	1.126	0.171	0.63	1.05	1.10	1.20	1.55
		8	41	1.153	0.168	0.81	1.08	1.17	1.25	1.46
	プラセボ	0	65	1.127	0.185	0.57	1.03	1.16	1.26	1.45
		2	62	1.131	0.194	0.67	1.03	1.15	1.28	1.50
		4	51	1.120	0.173	0.73	1.01	1.13	1.23	1.62
		8	36	1.142	0.210	0.61	1.04	1.13	1.27	1.70
アルブミン (g/L)	D9421-C 15 mg	0	63	38.8	5.2	22	35	40	42	48
		2	60	39.4	5.0	23	36	40	42	50
		4	58	38.1	4.8	24	35	39	41	49
		8	45	39.0	3.7	32	37	39	41	47

検査項目（単位）	投与群	観察時期（週）	n	平均値	SD	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
	D9421-C 9 mg	0	486	39.3	5.7	4	37	40	42	71
		2	232	39.7	6.4	4	37	40	43	65
		4	467	39.9	5.2	24	37	40	42	74
		8	346	39.4	5.1	4	37	40	42	55
	D9421-C 3 mg	0	66	38.5	4.1	30	36	38	41	49
		2	63	39.2	3.4	31	37	40	41	47
		4	61	38.9	4.0	30	37	39	41	49
		8	41	38.8	3.9	26	37	39	42	44
	プラセボ	0	106	39.5	4.2	27	37	40	42	49
		2	63	39.2	4.2	26	36	40	42	48
		4	85	39.8	4.0	31	37	40	43	49
		8	68	39.6	3.9	31	37	39	42	50
	プレドニゾロン	0	131	38.4	6.8	20	35	39	42	68
		2	85	39.2	6.0	21	36	40	43	53
		4	125	38.9	6.1	20	36	39	42	72
		8	78	38.9	5.7	21	37	40	42	55
	メサラジン	0	86	39.9	8.5	4	38	42	44	56
		2	81	40.2	7.6	3	37	41	45	53
		4	70	40.6	6.7	3	38	41	44	54
		8	67	41.5	6.7	4	39	42	44	55
総蛋白 (g/L)	D9421-C 15 mg	0	63	68.57	7.62	45.0	65.0	70.0	74.0	84.0
		2	60	69.65	7.93	43.0	66.0	70.0	75.0	84.0
		4	58	68.38	7.45	45.0	64.0	68.0	73.0	81.0
		8	45	69.38	5.65	55.0	66.0	69.0	73.0	81.0
	D9421-C 9 mg	0	216	70.01	6.65	48.0	66.0	70.5	74.5	96.0
		2	63	69.52	6.65	53.0	65.0	71.0	75.0	80.0
		4	199	71.38	5.86	49.0	68.0	72.0	75.0	83.0
		8	189	71.52	5.06	55.0	68.0	72.0	75.0	82.0

検査項目（単位）	投与群	観察時期（週）	n	平均値	SD	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
	D9421-C 3 mg	0	66	68.98	5.83	56.0	65.0	70.0	73.0	84.0
		2	63	69.87	4.90	61.0	67.0	70.0	73.0	84.0
		4	61	70.13	4.84	58.0	67.0	70.0	74.0	80.0
		8	41	69.49	5.05	56.0	67.0	70.0	72.0	81.0
	プラセボ	0	106	70.51	6.75	55.0	66.0	71.0	75.0	88.0
		2	63	69.89	5.48	58.0	66.0	70.0	73.0	86.0
		4	85	71.34	5.77	55.0	67.0	72.0	76.0	84.0
		8	68	70.66	6.61	53.0	66.0	69.5	76.5	84.0
グルコース (mmol/L)	D9421-C 15 mg	0	63	4.97	0.83	2.3	4.4	4.9	5.3	7.8
		2	59	5.16	1.42	3.3	4.6	4.9	5.4	13.9
		4	58	5.07	1.03	1.4	4.6	4.8	5.6	8.5
		8	45	5.01	0.70	3.5	4.6	4.9	5.3	6.8
	D9421-C 9 mg	0	472	4.93	0.82	2.4	4.4	4.8	5.3	9.9
		2	223	4.85	0.89	2.9	4.3	4.8	5.2	10.4
		4	462	4.93	0.95	1.4	4.4	4.8	5.3	9.4
		8	343	4.96	0.81	1.9	4.5	4.9	5.4	9.7
	D9421-C 3 mg	0	65	4.98	0.98	2.1	4.5	4.9	5.2	8.7
		2	62	5.00	0.66	3.7	4.6	5.0	5.2	6.8
		4	61	4.88	0.74	3.5	4.3	4.8	5.3	7.7
		8	41	4.85	0.73	3.1	4.4	4.9	5.1	6.8
	プラセボ	0	106	4.92	0.85	3.3	4.3	4.8	5.2	8.5
		2	63	5.05	0.98	3.2	4.5	4.9	5.5	8.5
		4	85	5.03	0.73	3.2	4.6	5.0	5.4	8.2
		8	67	4.97	1.45	0.6	4.4	4.9	5.3	12.1
	プレドニゾロン	0	124	4.63	0.97	2.9	4.1	4.5	5.0	12.4
		2	85	5.34	1.99	2.9	4.5	4.9	5.7	18.3
		4	129	5.37	1.91	2.8	4.4	5.0	5.6	18.6
		8	79	5.40	1.99	3.1	4.5	5.0	5.6	16.8

検査項目（単位）	投与群	観察時期（週）	n	平均値	SD	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
	メサラジン	0	82	4.88	0.71	3.0	4.4	4.9	5.3	6.5
		2	79	4.98	0.86	3.1	4.4	4.8	5.4	9.6
		4	66	4.99	0.95	3.3	4.4	4.8	5.2	9.2
		8	65	4.87	0.77	3.3	4.4	4.8	5.1	8.1
尿素（mmol/L）	D9421-C 15 mg	0	37	3.60	1.07	1.6	2.8	3.6	4.6	5.6
		2	40	3.95	1.20	1.5	3.3	3.7	4.8	6.1
		4	42	4.12	1.37	2.0	3.0	4.2	5.1	7.8
		8	37	3.96	1.16	2.1	3.1	3.8	4.7	6.7
	D9421-C 9 mg	0	203	2.15	1.11	0.5	1.3	1.8	2.5	5.8
		2	52	3.93	1.26	1.5	3.0	3.8	5.0	6.5
		4	194	2.55	1.21	0.7	1.7	2.2	3.1	6.7
		8	185	2.44	1.14	0.8	1.7	2.0	2.9	6.6
	D9421-C 3 mg	0	41	2.97	0.94	1.2	2.3	2.7	3.4	5.9
		2	41	3.26	1.05	1.5	2.6	3.3	3.5	6.1
		4	41	3.28	1.06	1.3	2.6	3.2	3.9	6.2
		8	31	3.26	0.98	1.4	2.4	3.1	4.1	5.5
	プラセボ	0	88	2.73	1.43	0.8	1.7	2.5	3.3	9.4
		2	51	3.73	2.15	1.3	2.5	3.1	4.5	15.2
		4	78	2.86	1.29	1.0	1.7	2.7	3.8	6.8
		8	64	2.78	1.30	1.0	1.8	2.6	3.6	7.5
CRP (ng/mL)	D9421-C 15 mg	0	59	20.186	30.803	4.00	4.00	4.00	21.00	157.00
		4	50	16.200	27.744	4.00	4.00	4.00	4.00	117.00
		8	35	13.000	22.672	4.00	4.00	4.00	11.00	117.00
	D9421-C 9 mg	0	313	21.868	29.329	0.00	4.00	11.00	29.00	195.00
		2	261	13.834	20.173	0.00	2.50	5.00	16.00	159.00
		4	296	13.867	19.043	0.00	2.50	5.00	17.50	139.00
		8	268	13.931	17.737	0.00	2.50	7.00	17.00	148.00

検査項目（単位）	投与群	観察時期（週）	n	平均値	SD	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
	D9421-C 3 mg	0	62	27.742	33.191	4.00	4.00	10.00	43.00	137.00
		2	2	8.000	5.657	4.00	4.00	8.00	12.00	12.00
		4	51	21.922	33.766	4.00	4.00	4.00	27.00	177.00
		8	26	26.308	27.011	4.00	4.00	15.50	48.00	83.00
	プラセボ	0	62	19.823	34.762	2.00	4.00	4.00	18.00	225.00
		2	3	36.000	55.426	4.00	4.00	4.00	100.00	100.00
		4	40	10.400	12.064	4.00	4.00	4.00	12.00	52.00
		8	21	10.286	17.135	4.00	4.00	4.00	8.00	80.00
	プレドニゾロン	0	130	20.167	26.872	0.00	5.00	9.00	27.00	155.00
		2	134	7.772	11.880	0.00	2.50	4.00	8.00	83.00
		4	128	8.556	12.706	0.00	2.50	5.00	10.00	106.00
		8	123	11.613	15.406	0.00	2.50	6.00	14.00	98.00
	メサラジン	0	79	30.187	37.683	1.00	4.00	15.00	44.80	193.00
		2	74	23.496	33.564	1.00	5.00	10.50	29.00	186.00
		4	62	17.763	23.005	1.00	3.00	7.15	23.30	97.00
		8	59	22.402	35.797	1.00	3.00	7.30	37.00	233.00
オロソムコイド (g/L)	D9421-C 15 mg	0	58	0.873	0.355	0.34	0.61	0.77	1.01	1.88
		4	49	0.895	0.339	0.43	0.65	0.81	1.09	1.84
		8	34	0.901	0.311	0.55	0.71	0.82	1.00	1.93
	D9421-C 9 mg	0	151	1.250	0.586	0.46	0.86	1.10	1.59	3.14
		2	102	1.356	0.568	0.54	0.96	1.22	1.59	3.61
		4	148	1.204	0.470	0.46	0.88	1.11	1.46	2.78
		8	128	1.230	0.409	0.52	0.95	1.13	1.48	2.77
	D9421-C 3 mg	0	60	0.922	0.379	0.13	0.66	0.86	1.10	1.94
		2	2	1.125	0.049	1.09	1.09	1.13	1.16	1.16
		4	51	0.870	0.339	0.11	0.62	0.79	1.03	1.83
		8	27	0.972	0.357	0.53	0.67	0.87	1.17	1.99

検査項目（単位）	投与群	観察時期（週）	n	平均値	SD	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
	プラセボ	0	60	0.912	0.337	0.33	0.66	0.84	1.16	1.81
		2	3	1.093	0.637	0.54	0.54	0.95	1.79	1.79
		4	40	0.823	0.240	0.36	0.66	0.79	1.02	1.42
		8	22	0.820	0.318	0.35	0.57	0.77	1.02	1.54
	プレドニゾロン	0	46	1.427	0.696	0.16	0.99	1.24	1.79	3.98
		2	51	1.199	0.458	0.47	0.84	1.11	1.51	2.62
		4	47	1.216	0.470	0.36	0.88	1.18	1.46	2.64
		8	47	1.319	0.537	0.53	0.89	1.24	1.50	2.73

2.7.5　参考文献
ゼンタコート®カプセル 3mg

目次　　頁

目次 2
2.7.5.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法（2.7.1） 3
2.7.5.2　臨床薬理試験（2.7.2） 3
2.7.5.3　臨床的有効性（2.7.3） 3
2.7.5.4　臨床的安全性（2.7.4） 3

2.7.5.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法（2.7.1）

Edsbäcker et al 2003

Edsbäcker S, Bengtsson B, Larsson P, Lundin P, Nilsson Å, Ulmius J and Wollmer P. A pharmacoscintigraphic evaluation of oral budesonide given as controlled-release (Entocort) capsule. Aliment Pharmacol. Ther. 2003; 17: 525-36

Edsbäcker and Andersson 2004

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

2.7.5.2 臨床薬理試験（2.7.2）

Tateishi et al 1999

Tateishi T, Watanabe M, Moriya H, Yamaguchi S, Sato T and Kobayashi S. No ethnic difference between Caucasian and Japanese hepatic samples in the expression frequency of CYP3A5 and CYP3A7 proteins. Biochem. Pharmacol. 1999; 57:935-9

2.7.5.3 臨床的有効性（2.7.3）

Best et al 1976

Best WR, Becktel JM, Singleton JW, Kern F. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. Gastroenterology 1976; 70(3):439-44.

Guyatt et al 1989

Guyatt G, Mitchell A, Irvine EJ, Singer J, Williams N, Goodacre R, et al. A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease. Gastroenterology 1989; 96(3):804-10.

2.7.5.4 臨床的安全性（2.7.4）

Andrews et al 1987

Andrews H, Barczak P, Allan RN. Psychiatric illness in patients with inflammatory bowel disease. Gut 1987; 28(12):1600-4.

Baskerville et al 1994

Baskerville J, Hodsman A, Toogood J, Haddad R, Markov A. Associations of long term inhaled steroid (i-s) and oral prednisone (pred) therapy with vertebral fracture in asthmatic adults. J Allergy Clin Immunol 1994; 93(1 Suppl 2):200).

Bauer et al 2000

Bauer M, Thabault P, Estok D, Christiansen C, Platt R. Lowdose corticosteroids and avascular necrosis of the hip and knee. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2000; 9:187-91.

Bertolini et al 1986

Bertolini DR, Nedwin GE, Bringman TS, Smith DD, Mundy GR. Stimulation of bone resorption and inhibition of bone formation in vitro by human tumor necrosis factors. Nature 1986; 319:516-18.

Bradbury et al 1994

Bradbury G, Benjamin J, Thompson J, Klees E, Copeland J. Avascular necrosis of bone after cardiac transplantation. Prevalence and relationship to administration and dosage of steroids. J Bone Joint Surg Am 1994; 76(9):1385-8.

Brown et al 1998

Brown ES, Suppes T. Mood symptoms during corticosteroid therapy: a review. Harv Rev Psychiatry 1998; 5(5):239-46).

Compston et al 1987

Compston JE, Judd D, Crawley EO, Evans WD, Evans C, Church HA, et al. Osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. Gut 1987; 28:410-15.

D'Haens et al 1998

D'Haens G, Verstraete A, Cheyns K, Aerden I, Bouillon R, Rutgeerts P. Bone turnover during short-term therapy with methylprednisolone or budesonide in Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 1998; 12(5):419-24.

Fisher et al 1971

Fisher DE, Bickel WH. Corticosteroid-induced avascular necrosis. A clinical study of seventy-seven patients. J Bone Joint Surg Am 1971; 53(5):859-73.

Greenstein et al 1976

Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB. The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients. Medicine 1976; 55(5):401-12.

Helzer et al 1984

Helzer JE, Chammas S, Norland CC, Stillings WA, Alpers DH. A study of the association between Crohn's disease and psychiatric illness. Gastroenterology 1984; 86(2):324-30.

Jehle 2003

Jehle PM. Steroid-induced osteoporosis: how can it be avoided? Nephrol Dial Transplant. 2003 May;18(5):861-4.

Jennings et al 1991 [1]

Jennings BH, Andersson KE, Johansson SA. The assessment of the systemic effects of inhaled glucocorticosteroids. The effects of inhaled budesonide vs oral prednisolone on calcium metabolism. Eur J Clin Pharmacol 1991; 41:11-6.

Jennings et al 1991 [2]

Jennings BH, Andersson KE, Johansson SA. Assessment of systemic effects of inhaled glucocorticosteroids: comparison of the effects of inhaled budesonide and oral prednisolone on adrenal function and markers of bone turnover. Eur J Clin Pharmacol 1991; 40:77-82.

Nightingale et al 1992

Nightingale JM, Lennard-Jones JE, Gertner DJ, Wood SR, Bartram CI. Colonic preservation reduces need for parenteral therapy, increases incidence of renal stones, but does not change high prevalence of gallstones in patients with a short bowel. Gut 1992; 33(11):1493-7.

Scott 1981

Scott J. Physiological, pharmacological and pathological actions of glucocorticoids on the digestive system. Clin Gastroenterol 1981; 10:627-52

2.7.6　個々の試験のまとめ
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 11
2.7.6.1 臨床試験の一覧表 13
2.7.6.1.1 評価資料として提出する臨床試験の一覧 13
2.7.6.1.2 参考資料として提出する臨床試験の一覧 16
2.7.6.2 個々の試験の概要 31
2.7.6.2.1 評価資料として提出する臨床試験 31
2.7.6.2.1.1 国内第Ⅰ相臨床試験 5.3.3.1.1（試験 D9421C00001 及び D9421C00006） 31
2.7.6.2.1.1.1 試験方法 31
2.7.6.2.1.1.2 試験成績 34
2.7.6.2.1.1.2.1 被験者の内訳 34
2.7.6.2.1.1.2.2 人口統計学的特性 34
2.7.6.2.1.1.2.3 薬物動態 35
2.7.6.2.1.1.2.4 安全性 38
2.7.6.2.1.1.3 結論 42
2.7.6.2.1.2 国内第Ⅱ相臨床試験 5.3.5.1.2（試験 D9421C00002） 43
2.7.6.2.1.2.1 試験方法 43
2.7.6.2.1.2.2 試験成績 47
2.7.6.2.1.2.2.1 症例の内訳 47
2.7.6.2.1.2.2.2 人口統計学的及びその他の基準値の特性 48
2.7.6.2.1.2.2.3 有効性の結果 50
2.7.6.2.1.2.2.4 薬物動態 54
2.7.6.2.1.2.2.5 安全性の結果 56
2.7.6.2.1.2.3 結論 61
2.7.6.2.1.3 国内第Ⅲ相臨床試験 5.3.5.1.1（試験 D9423C00001） 62
2.7.6.2.1.3.1 試験方法 62
2.7.6.2.1.3.2 試験成績 70
2.7.6.2.1.3.2.1 症例の内訳 70
2.7.6.2.1.3.2.2 人口統計学的及びその他の基準値の特性 70
2.7.6.2.1.3.2.3 有効性の結果 73
2.7.6.2.1.3.2.4 安全性の結果 81
2.7.6.2.1.3.3 結論 87
2.7.6.2.2 参考資料として提出する臨床試験 88
2.7.6.2.2.1 外国第Ⅰ相臨床試験 5.3.1.1.1（試験 08-0204/A） 88
2.7.6.2.2.1.1 試験方法 88
2.7.6.2.2.1.2 試験成績 90
2.7.6.2.2.1.2.1 症例の内訳 90

2.7.6.2.2.1.2.2 安全性の結果 90
2.7.6.2.2.1.2.3 薬物動態の結果 90
2.7.6.2.2.1.2.4 薬力学の結果 91
2.7.6.2.2.1.3 結論 91
2.7.6.2.2.2 外国第Ⅰ相臨床試験 5.3.1.1.1（試験 08-0204/B） 92
2.7.6.2.2.2.1 試験方法 92
2.7.6.2.2.2.2 試験成績 94
2.7.6.2.2.2.2.1 症例の内訳 94
2.7.6.2.2.2.2.2 安全性の結果 94
2.7.6.2.2.2.2.3 薬物動態の結果 94
2.7.6.2.2.2.2.4 薬力学の結果 95
2.7.6.2.2.2.3 結論 95
2.7.6.2.2.3 外国第Ⅰ相臨床試験 5.3.1.1.2（試験 08-3029） 96
2.7.6.2.2.3.1 試験方法 96
2.7.6.2.2.3.2 試験成績 97
2.7.6.2.2.3.2.1 被験者の内訳及び背景因子 97
2.7.6.2.2.3.2.2 安全性の結果 98
2.7.6.2.2.3.2.3 薬物動態の結果 98
2.7.6.2.2.3.3 結論 98
2.7.6.2.2.4 外国第Ⅰ相臨床試験 5.3.1.1.3（試験 08-3015） 99
2.7.6.2.2.4.1 試験方法 99
2.7.6.2.2.4.2 試験成績 100
2.7.6.2.2.4.2.1 被験者の内訳及び背景因子 100
2.7.6.2.2.4.2.2 安全性の結果 100
2.7.6.2.2.4.2.3 薬物動態の結果 101
2.7.6.2.2.4.2.4 薬力学の結果 102
2.7.6.2.2.4.3 結論 102
2.7.6.2.2.5 外国第Ⅰ相臨床試験 5.3.1.1.4（試験 SD-051-0039） 103
2.7.6.2.2.5.1 試験方法 103
2.7.6.2.2.5.2 試験成績 105
2.7.6.2.2.5.2.1 患者の内訳及び背景因子 105
2.7.6.2.2.5.2.2 安全性の結果 105
2.7.6.2.2.5.2.3 薬物動態の結果 105
2.7.6.2.2.5.3 結論 105
2.7.6.2.2.6 外国第Ⅰ相臨床試験 5.3.3.1.2（試験 D9421C00007） 106
2.7.6.2.2.6.1 試験方法 106
2.7.6.2.2.6.2 試験成績 108
2.7.6.2.2.6.2.1 被験者の内訳及び背景因子 108
2.7.6.2.2.6.2.2 安全性の結果 108
2.7.6.2.2.6.2.3 薬物動態の結果 108
2.7.6.2.2.6.3 結論 109
2.7.6.2.2.7 外国第Ⅰ相臨床試験 5.3.3.1.3（試験 08-3019） 110
2.7.6.2.2.7.1 試験方法 110
2.7.6.2.2.7.2 試験成績 111
2.7.6.2.2.7.2.1 被験者の内訳及び背景因子 111
2.7.6.2.2.7.2.2 安全性の結果 111

2.7.6.2.2.7.2.3 薬物動態の結果 112
2.7.6.2.2.7.3 結論 112
2.7.6.2.2.8 外国第Ⅰ相臨床試験[5.3.3.2.1]（試験 08-3016） 113
2.7.6.2.2.8.1 試験方法 113
2.7.6.2.2.8.2 試験成績 115
2.7.6.2.2.8.2.1 患者の内訳及び背景因子 115
2.7.6.2.2.8.2.2 安全性の結果 115
2.7.6.2.2.8.2.3 薬物動態の結果 115
2.7.6.2.2.8.2.4 薬力学 116
2.7.6.2.2.8.2.5 有効性 116
2.7.6.2.2.8.3 結論 116
2.7.6.2.2.9 外国第Ⅰ相臨床試験[5.3.3.4.1]（試験 SD-052-0244） 117
2.7.6.2.2.9.1 試験方法 117
2.7.6.2.2.9.2 試験成績 119
2.7.6.2.2.9.2.1 被験者の内訳及び背景因子 119
2.7.6.2.2.9.2.2 安全性の結果 119
2.7.6.2.2.9.2.3 薬物動態の結果 119
2.7.6.2.2.9.3 結論 119
2.7.6.2.2.10 外国第Ⅰ相臨床試験[5.3.3.4.2]（試験 SD-008-0112） 120
2.7.6.2.2.10.1 試験方法 120
2.7.6.2.2.10.2 試験成績 121
2.7.6.2.2.10.2.1 被験者の内訳及び背景因子 121
2.7.6.2.2.10.2.2 安全性の結果 122
2.7.6.2.2.10.2.3 薬物動態の結果 123
2.7.6.2.2.10.2.4 薬力学の結果 124
2.7.6.2.2.10.3 結論 124
2.7.6.2.2.11 外国第Ⅰ相臨床試験[5.3.3.4.3]（試験 08-3017） 125
2.7.6.2.2.11.1 試験方法 125
2.7.6.2.2.11.2 試験成績 126
2.7.6.2.2.11.2.1 被験者の内訳及び背景因子 126
2.7.6.2.2.11.2.2 安全性の結果 126
2.7.6.2.2.11.2.3 薬物動態の結果 127
2.7.6.2.2.11.2.4 薬力学の結果 128
2.7.6.2.2.11.3 結論 129
2.7.6.2.2.12 外国第Ⅰ相臨床試験[5.3.4.1.1]（試験 08-3018） 130
2.7.6.2.2.12.1 試験方法 130
2.7.6.2.2.12.2 試験成績 131
2.7.6.2.2.12.2.1 被験者の内訳 131
2.7.6.2.2.12.2.2 人口統計学的特性 132
2.7.6.2.2.12.2.3 薬力学 132
2.7.6.2.2.12.2.4 安全性 137
2.7.6.2.2.12.3 結論 138
2.7.6.2.2.13 外国第Ⅲ相臨床試験[5.3.5.1.3]（試験 08-3001） 139
2.7.6.2.2.13.1 試験方法 139
2.7.6.2.2.13.2 試験成績 141
2.7.6.2.2.13.2.1 症例の内訳 141

2.7.6.2.2.13.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 143
2.7.6.2.2.13.2.3 有効性の結果 143
2.7.6.2.2.13.2.4 安全性の結果 147
2.7.6.2.2.13.3 結論 154
2.7.6.2.2.14 外国第Ⅲ相臨床試験 5.3.5.1.4（試験 08-3002） 155
2.7.6.2.2.14.1 試験方法 155
2.7.6.2.2.14.2 試験成績 157
2.7.6.2.2.14.2.1 症例の内訳 157
2.7.6.2.2.14.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 158
2.7.6.2.2.14.2.3 有効性の結果 159
2.7.6.2.2.14.2.4 安全性の結果 163
2.7.6.2.2.14.3 結論 170
2.7.6.2.2.15 外国第Ⅲ相臨床試験 5.3.5.1.5（試験 08-3013） 171
2.7.6.2.2.15.1 試験方法 171
2.7.6.2.2.15.2 試験成績 173
2.7.6.2.2.15.2.1 症例の内訳 173
2.7.6.2.2.15.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 174
2.7.6.2.2.15.2.3 有効性の結果 175
2.7.6.2.2.15.2.4 安全性の結果 178
2.7.6.2.2.15.3 結論 186
2.7.6.2.2.16 外国第Ⅲ相臨床試験 5.3.5.1.6（試験 08-3025） 187
2.7.6.2.2.16.1 試験方法 187
2.7.6.2.2.16.2 試験成績 190
2.7.6.2.2.16.2.1 症例の内訳 190
2.7.6.2.2.16.2.2 人口統計学的及び基準値の特性 191
2.7.6.2.2.16.2.3 有効性の結果 191
2.7.6.2.2.16.2.4 安全性の結果 196
2.7.6.2.2.16.3 結論 204
2.7.6.2.2.17 外国第Ⅲ相臨床試験 5.3.5.1.7（試験 08-3027） 205
2.7.6.2.2.17.1 試験方法 205
2.7.6.2.2.17.2 試験成績 208
2.7.6.2.2.17.2.1 症例の内訳 208
2.7.6.2.2.17.2.2 人口統計学的及びその他の特性 209
2.7.6.2.2.17.2.3 有効性の結果 210
2.7.6.2.2.17.2.4 安全性の結果 215
2.7.6.2.2.17.3 結論 220
2.7.6.3 付録 221
2.7.6.3.1 重篤な有害事象を発現した患者の叙述 221
2.7.6.3.1.1 国内第Ⅱ相臨床試験 5.3.5.1.2（試験 D9421C00002） 221
2.7.6.3.1.1.1 D9421-C 9 mg 群 221
2.7.6.3.1.1.2 プラセボ群 224
2.7.6.3.1.2 国内第Ⅲ相臨床試験 5.3.5.1.1（試験 D9423C00001） 227
2.7.6.3.1.2.1 D9421-C 9 mg 群 227
2.7.6.3.1.2.2 メサラジン 3 g 群 232

表目次

表 1　評価資料として提出する臨床試験の一覧表 13
表 2　参考資料として提出する臨床試験の一覧表 16
表 3　試験方法の概略 31
表 4　人口統計学的特性（単回投与：試験 D9421C00001 及び D9421C00006[5.3.3.1.1]） 35
表 5　人口統計学的特性（反復投与：試験 D9421C00006[5.3.3.1.1]） 35
表 6　D9421-C 単回経口投与時のブデソニドの薬物動態パラメータ（幾何平均値） 36
表 7　D9421-C を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときのブデソニドの薬物動態パラメータ（幾何平均値） 37
表 8　D9421-C 又はプラセボ単回投与後のコルチゾールパラメータの記述統計量 38
表 9　D9421-C 反復投与後のコルチゾールパラメータの記述統計量 39
表 10　試験方法の概略 43
表 11　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS） 49
表 12　投与 8 週後の寛解率（FAS、LOCF） 50
表 13　投与 8 週後の寛解率の 2 群間ごとの解析結果 50
表 14　臨床的改善率（FAS、LOCF） 53
表 15　D9421-C 経口投与時のブデソニドの母集団薬物動態パラメータ 55
表 16　有害事象の概略（安全性解析対象集団） 56
表 17　有害事象（いずれかの投与群において 2 例以上発現した事象）（安全性解析対象集団） 57
表 18　糖質コルチコイド関連有害事象（安全性解析対象集団） 58
表 19　重篤な有害事象（安全性解析対象集団） 58
表 20　朝の血漿中コルチゾール値が異常値であった患者の割合 59
表 21　ACTH 試験における副腎皮質機能正常例と低下例の割合 60
表 22　試験方法の概略 62
表 23　症例の内訳 70
表 24　人口統計学的特性（FAS） 71
表 25　基準値の特性（FAS） 72
表 26　投与 8 週後の寛解率（CDAI スコア 150 以下）の解析（FAS、LOCF） 74
表 27　投与 2 週後及び 4 週後の寛解率の解析（FAS、LOCF） 74
表 28　評価時期別の CDAI スコアのベースライン時からの変化の最小二乗平均値の差（FAS、LOCF） 77
表 29　評価時期別の臨床的改善率（FAS、LOCF） 79
表 30　評価時期別の IBDQ スコアのベースライン時からの変化の最小二乗平均値の差（FAS） 79
表 31　有害事象の概略（安全性解析対象集団） 82
表 32　有害事象（安全性解析対象集団） 83
表 33　治験薬と因果関係がある有害事象（安全性解析対象集団） 85
表 34　重篤な有害事象（安全性解析対象集団） 86
表 35　治験薬中止に至った有害事象（安全性解析対象集団） 86

表 36　試験方法の概略 88
表 37　薬物動態パラメータ（算術平均±標準偏差） 90
表 38　各消化管部位におけるブデソニドの吸収率（算術平均±標準偏差） 91
表 39　尿中コルチゾール排泄量（算術平均±標準偏差） 91
表 40　試験方法の概略 92
表 41　薬物動態パラメータ（算術平均±標準偏差、n=6） 94
表 42　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、n=6） 94
表 43　試験方法の概略 96
表 44　薬物動態パラメータ（算術平均±標準偏差、n=6） 98
表 45　消化管各部位におけるブデソニドの吸収（算術平均±標準偏差、n=6） 98
表 46　試験方法の概略 99
表 47　有害事象の概要 101
表 48　発現した有害事象の集計 101
表 49　薬物動態パラメータ 102
表 50　試験方法の概略 103
表 51　薬物動態パラメータ（算術平均±標準偏差、n=8） 105
表 52　試験方法の概略 106
表 53　薬物動態パラメータ（算術平均±標準偏差、n=10） 109
表 54　試験方法の概略 110
表 55　薬物動態パラメータ（n=12） 112
表 56　試験方法の概略 113
表 57　薬物動態パラメータ（幾何平均及び 95%信頼区間、n=17） 116
表 58　試験方法の概略 117
表 59　薬物動態パラメータ（幾何平均及び 95%信頼区間、n=8） 119
表 60　試験方法の概略 120
表 61　対象被験者の内訳 122
表 62　有害事象の概要 122
表 63　発現した有害事象の集計 123
表 64　薬物動態パラメータ（幾何平均及び 95%信頼区間） 124
表 65　血漿中コルチゾール値－時間曲線下面積（μmol·h/L）（幾何平均及び 95%信頼区間） 124
表 66　試験方法の概略 125
表 67　有害事象の概略 127
表 68　発現した有害事象の集計 127
表 69　薬物動態パラメータ 128
表 70　尿中コルチゾールデータ（幾何平均及び 95%信頼区間） 128
表 71　試験方法の概略 130
表 72　24 時間尿中コルチゾール排泄量の対比較 135
表 73　試験方法の概略 139
表 74　人口統計学的及び他の基準値の特性（治験薬投与例） 143
表 75　有害事象（いずれかの群の治療期で基本語での 5%以上 [a] の発現率） 148
表 76　糖質コルチコイド関連有害事象 150
表 77　重篤な有害事象 151

表 78　副腎皮質機能低下例の割合 153
表 79　血清 K 及び白血球数で臨床的に意味のある異常値 153
表 80　試験方法の概略 155
表 81　人口統計学的及び他の基準値の特性（治験薬投与例） 159
表 82　治験担当医師の総合評価 162
表 83　有害事象（いずれかの群の治療期で基本語での 5%以上 [a] の発現率） 164
表 84　糖質コルチコイド関連有害事象 166
表 85　重篤な有害事象 167
表 86　朝の血漿中コルチゾール値 150 nmol/L 未満の症例の割合 168
表 87　血糖及び血清 K で臨床的に意味のある異常値 169
表 88　試験方法の概略 171
表 89　人口統計学的及び他の基準値の特性（治験薬投与例） 175
表 90　有害事象（いずれかの群の治療期で基本語での 5%以上 [a] の発現率） 179
表 91　糖質コルチコイド関連有害事象 181
表 92　患者 1 例当たりの糖質コルチコイド関連有害事象の徴候数 181
表 93　重篤な有害事象 182
表 94　血漿中コルチゾール値 150 nmol/L 未満の患者の割合 183
表 95　副腎皮質機能正常例の割合 184
表 96　組み入れ前 1 年間におけるステロイド剤使用の有無別の副腎皮質機能正常例の割合 184
表 97　血糖、血清 K 及び白血球数で臨床的に意味のある異常値 185
表 98　試験方法の概略 187
表 99　人口統計学的及び他の基準値の特性（治験薬投与例） 191
表 100　寛解率（治験薬投与例、LOCF） 192
表 101　臨床的改善率（治験薬投与例、LOCF） 195
表 102　IBDQ スコアのベースラインからの変化量（治験薬投与例、LOCF） 195
表 103　SF-36 上位尺度スコアのベースラインからの変化量（治験薬投与例、LOCF） 196
表 104　有害事象（いずれかの群の治療期で基本語での 5%以上 [a] の発現率） 197
表 105　糖質コルチコイド関連有害事象 199
表 106　重篤な有害事象 200
表 107　血漿中コルチゾール値が 150 nmol/L 未満の患者の割合（治験薬投与例） 201
表 108　ACTH 刺激後の平均血漿中コルチゾール値（nmol/L）（治験薬投与例） 202
表 109　ACTH 刺激後の血漿中コルチゾール値の刺激前からの平均変化量（nmol/L）（治験薬投与例） 202
表 110　ACTH 刺激前血漿中コルチゾール値正常例、ACTH 刺激後血漿中コルチゾール値増加正常例、及び副腎皮質機能正常例の割合（治験薬投与例） 203
表 111　臨床的に意味があるとされた血清 K 低値例 204
表 112　試験方法の概略 205
表 113　人口統計学的及び他の基準値の特性（治験薬投与例） 210
表 114　有害事象（いずれかの群の治療期で基本語での 3%以上の発現率） 216
表 115　重篤な有害事象 218

表 116 血糖、血清 K 及び白血球数で臨床的に意味のある異常値.....220

図目次

図 1 D9421-C 単回投与後の血漿中ブデソニド濃度の推移.....36
図 2 D9421-C 反復投与後の血漿中ブデソニド濃度の推移.....37
図 3 D9421-C 又はプラセボ単回投与後の C-$Ae_{0\text{-}24h}$ の投与前値からの変化量.....39
図 4 D9421-C 反復経口投与後の C-$AUC_{0\text{-}24h}$ を指標とした血漿中コルチゾール抑制と投与後 5 日目の AUC との関連性（対数目盛り）.....41
図 5 D9421-C 反復経口投与後の C-$Ae_{0\text{-}24h}$ を指標とした尿中コルチゾール抑制と投与後 5 日目の AUC との関連性（対数目盛り）.....41
図 6 症例の内訳.....48
図 7 評価時別の寛解率（FAS、LOCF）.....51
図 8 Kaplan-Meier 法による累積寛解率（FAS）.....52
図 9 CDAI トータルスコアの推移（FAS、LOCF）.....53
図 10 IBDQ トータルスコアの推移（FAS）.....54
図 11 朝の平均血漿中コルチゾール値の推移（安全性解析対象集団）.....59
図 12 評価時期別の寛解率（FAS、LOCF）.....75
図 13 Kaplan-Meier 法による累積寛解率（FAS）.....76
図 14 CDAI スコアの推移（LOCF、FAS）.....77
図 15 IBDQ トータルスコア（平均値 ± 標準偏差）の推移（FAS）.....81
図 16 D9421-C 3、9 及び 15 mg 1 日 1 回、4.5 mg 1 日 2 回、プレドニゾロン 20 mg 1 日 1 回並びにプラセボ 5 日間反復経口投与後の血漿中コルチゾール値（幾何平均）の推移.....132
図 17 D9421-C 3、9 及び 15 mg 1 日 1 回、4.5 mg 1 日 2 回、プレドニゾロン 20 mg 1 日 1 回並びにプラセボ 5 日間反復経口投与後の血漿中コルチゾール $AUC_{0\text{-}24h}$ の幾何平均.....133
図 18 D9421-C の用量別血漿中コルチゾール $AUC_{0\text{-}24h}$（幾何平均）と D9421-C 用量反応の対数回帰直線.....134
図 19 D9421-C 1 日 1 回 3、9 及び 15 mg、4.5 mg 1 日 2 回、プレドニゾロン 20 mg 1 日 1 回並びにプラセボ 5 日間反復経口投与後の被験者ごとの尿中コルチゾール排泄量（0-24 時間）.....135
図 20 D9421-C の用量別尿中コルチゾール排泄量（0-24 時間）の幾何平均と D9421-C 用量反応の対数回帰直線.....136
図 21 D9421-C 3、9 及び 15 mg 1 日 1 回、4.5 mg 1 日 2 回、プレドニゾロン 20 mg 1 日 1 回並びにプラセボ 5 日間反復経口投与後の血清オステオカルシン値（幾何平均）の推移.....137
図 22 症例の内訳.....142
図 23 評価時期別の寛解率（治験薬投与例、LOCF）.....144
図 24 生命表解析による寛解していない患者の割合（治験薬投与例、LOCF）.....145
図 25 CDAI スコアの推移（治験薬投与例、LOCF）.....146

図 26　IBDQ トータルスコアの推移（治験薬投与例、LOCF）.....147
図 27　平均血漿中コルチゾール値の推移（治験薬投与例、LOCF）.....152
図 28　症例の内訳.....158
図 29　評価時期別の寛解率（治験薬投与例、LOCF）.....160
図 30　CDAI スコアの推移（治験薬投与例、LOCF）.....161
図 31　平均 Harvey-Bradshaw index の推移（治験薬投与例、LOCF）.....162
図 32　平均血漿中コルチゾール値の推移（治験薬投与例、LOCF）.....168
図 33　症例の内訳.....174
図 34　評価時期別の寛解率（治験薬投与例、LOCF）.....176
図 35　生命表解析による寛解していない患者の割合（治験薬投与例、LOCF）.....177
図 36　CDAI スコア（平均値±標準偏差）の推移（治験薬投与例、LOCF）.....178
図 37　平均血漿中コルチゾール値の推移（治験薬投与例、LOCF）.....183
図 38　症例の内訳.....190
図 39　寛解していない患者の割合の推移（治験薬投与例、LOCF）.....193
図 40　CDAI スコア（平均値±標準偏差）の推移（治験薬投与例、LOCF）.....194
図 41　平均血漿中コルチゾール値の推移（治験薬投与例、LOCF）.....201
図 42　症例の内訳.....208
図 43　中止までの期間.....209
図 44　評価時期別の寛解率（治験薬投与例、LOCF）.....211
図 45　臨床的改善率（治験薬投与例、LOCF）.....212
図 46　CDAI（平均値±標準偏差）の推移（治験薬投与例、LOCF）.....213
図 47　PGWB トータルスコア（平均値±標準偏差）の推移（全症例、LOCF）.....214
図 48　治験担当医師の総合評価平均スコアの推移（治験薬投与例、LOCF）.....215
図 49　ACTH 試験.....219

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
ALP	Alikaline Phasphatase：アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine Aminotransferase：アラニン・アミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	Analysis of Covariance：共分散分析
ANOVA	Analysis of Variance：分散分析
AST	Aspartate Aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
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
$AUC_{0\text{-}12h}$	Area Under the Plasma Concentration Curve from Time Zero to 12 hours after Dosing：投与後 12 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
$AUC_{0\text{-}t}$	Area under the plasma concentration vs. time curve from time zero to the last quantifiable concentration：最終観測時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
bid	bis in die：1 日 2 回
BMI	Body Mass Index：肥満度数
$C\text{-}Ae_{0\text{-}24h}$	Urinary Excretion of Free Cortisol during 24 hours：投与後 24 時間までの遊離コルチゾール尿中排泄量
$C\text{-}AUC_{0\text{-}24h}$	Area Under the Plasma Cortisol Concentration Curve from Time Zero to 24 hours after Dosing：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
$C\text{-}C_{8.00}$	Plasma Cortisol at 8:00 in the Morning 朝 8 時の血漿中コルチゾール値
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
C_{ss}	Mean Plasma Concentration at Steady-State：定常状態における平均血漿中濃度
$C_{ss,max}$	Maximum Plasma Concentration during a Dosing Interval at Steady-State：定常状態における最高血漿中濃度
$C_{ss,\ min}$	Minimum Plasma Concentration during a Dosing Interval at Steady-State：定常状態における最低血漿中濃度
CV	Coefficient of Variation：変動係数
CYP	Cytochrome P450：チトクローム P450
D9421-C	Budesonide Modified-Release Capsule：ブデソニド腸溶性徐放顆粒を充填したカプセル

略語及び専門用語	用語の説明
DHEA-S	Dehydroepiandrosterone Sulfate：血清デヒドロエピアンドロステロンサルフェート
ESR	Erythrocyte Sedimentation Rate：赤血球沈降速度
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
GCAP	Granulocytapheresis：顆粒球除去療法
^{2}H	Deuterium：重水素
HBI	Harvey-Bradshaw Index
IBDQ	Inflamatory Bowel Disease Questionnaire
^{111}In	^{111}Indium：^{111}インジウム
k_a	Absorption Rate Constant：吸収速度定数
LCAP	Leukocytapheresis：白血球除去療法
LLT	Lowest 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
MMRM	Mixed-Model Repeated Measures：繰り返し測定値に関する混合効果モデル
NSAID	Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug：非ステロイド系抗炎症薬
PPK	Population Pharmacokinetic(s) ：母集団薬物動態
PPS	Per-Protocol Set：治験実施計画書に適合した解析対象集団
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_{β}	Volume of Distribution at Terminal Phase：消失相分布容積
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

2.7.6.1　臨床試験の一覧表

2.7.6.1.1　評価資料として提出する臨床試験の一覧

表 1　評価資料として提出する臨床試験の一覧表

試験の種類	試験番号 実施地域	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 用法・用量 投与経路	被験者数： 割付け/完了 平均年齢	健康被験者又は患者の診断名 主要選択基準	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要 及び/又は 2.7.2 臨床薬理の概要 に含まれる臨床試験									
臨床薬理	D9421C00001 及び D9421C00006 日本	5.3.3.1.1	忍容性及び薬物動態	プラセボ対照、無作為化、単盲検、用量漸増試験	D9421-C 3 mg プラセボ 用量・用法 単回投与：D9421-C 3 mg、9 mg、15 mg 又はプラセボを単回経口投与 反復投与：D9421-C 9 mg、15 mg 又はプラセボを 5 日間反復経口投与	40/30 単回投与： 試験 D9421C00001 23.4 歳（範囲 21～30 歳） 試験 D9421C00006 21.7 歳 (範囲 20～25 歳) 反復投与： 試験 D9421C00006 22.8 歳（範囲 20～33 歳）	日本人健康成人	単回投与 反復投与（5 日）	完了 最終報告書

表 1　　評価資料として提出する臨床試験の一覧表

試験の種類	試験番号 実施地域	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 用法・用量 投与経路	被験者数： 割付け/完了 平均年齢	健康被験者又は患者の診断名 主要選択基準	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
2.7.3 臨床的有効性の概要 及び 2.7.4 臨床的安全性の概要 に含まれる臨床試験（比較対照試験）									
有効性/安全性	D9423C00001 日本	5.3.5.1.1	有効性及び安全性	無作為化、二重盲検、2群並行群間	D9421-C 3 mg+ メサラジンプラセボ錠 又は メサラジン錠 250 mg+ D9421-C プラセボ 用法・用量 D9421-C 群：9 mg qd メサラジン群：1 g tid 8 週間の治療期間の完了又は中止後、2 週間の用量漸減期間 経口投与	112/95 38.1 歳 (範囲 16～77 歳) 35.8 歳 (範囲 19～64 歳)	活動期クローン病（主要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、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）	8 週 漸減期間 2 週	完了 最終報告書

表 1　　評価資料として提出する臨床試験の一覧表

試験の種類	試験番号 実施地域	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 用法・用量 投与経路	被験者数： 割付け/完了 平均年齢	健康被験者 又は 患者の診断名 主要選択基準	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
有効性/安全性	D9421C00002 日本	5.3.5.1.2	有効性及び安全性	無作為化、プラセボ対照、二重盲検、3 群並行群間	D9421-C 3 mg プラセボ 用法・用量: D9421-C 9 mg qd, D9421-C 15 mg qd, プラセボ qd 8 週間の治療期間の完了又は中止後、2 週間の用量漸減期間 経口投与	77/63 37.7 歳 (範囲 18～63 歳) 35.4 歳 (範囲 18～56 歳) 36.4 歳 (範囲 18～57 歳)	活動期クローン病（主要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、CDAI スコアが 200 以上の軽度から中等度の日本人活動期クローン病患者）	8 週 漸減期間 2 週	完了 最終報告書

2.7.6.1.2　　参考資料として提出する臨床試験の一覧

表 2　　参考資料として提出する臨床試験の一覧表

試験の種類	試験番号 実施地域	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 用法・用量 投与経路	被験者数： 割付け/完了 平均年齢	健康被験者 又は 患者の診断名 主要選択基準	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要 及び/又は 2.7.2 臨床薬理の概要 に含まれる臨床試験									
生物薬剤	08-0204/A スウェーデン	5.3.1.1.1	薬物動態（吸収部位）	オープン試験	放射性インジウム（^{111}In）標識顆粒 0.5 g を含む D9421-C 18 mg 重水素（$^{2}H_{8}$）標識ブデソニド水溶液 0.5 mg <u>用量・用法</u> D9421-C 18 mg を放射性テクネチウム（^{99m}Tc）標識アルブミンコロイド 50 mL とともに食事 1 時間前に経口投与 D9421-C 18 mg を ^{99m}Tc 標識アルブミンコロイド 50 mL とともに食直後（高カロリー・高脂肪食）に経口投与 水溶液 25 μg/mL×20 mL を静脈内投与	8 46.2 歳 (範囲 40～53 歳)	白人健康成人	単回投与 ×3 回	完了 最終報告書

表 2　　参考資料として提出する臨床試験の一覧表

試験の種類	試験番号 実施地域	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 用法・用量 投与経路	被験者数： 割付け/完了 平均年齢	健康被験者 又は 患者の診断名 主要選択基準	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
安全性/薬物動態	08-0204/B スウェーデン	5.3.1.1.1	薬物動態（吸収部位）	オープン試験	^{111}In 標識顆粒 0.5 g を含む D9421-C 18 mg $^{2}H_{8}$ 標識ブデソニド水溶液 25 μg/mL 用量・用法 朝食（高カロリー・高脂肪食）後に $^{2}H_{8}$ 標識ブデソニド原末カプセル 4.0 mg を ^{99m}Tc 標識アルブミンコロイド 50 mL とともに経口投与後、^{111}In 標識顆粒を含む D9421-C の 18 mg を経口投与 朝食後（軽朝食）に $^{2}H_{8}$ 標識ブデソニド 0.5 mg を 10 分間かけて静脈内持続投与	6/6 38.8 歳 (範囲 21～63 歳)	クローン病患者	単回投与 ×2 回	完了 最終報告書

表 2　　参考資料として提出する臨床試験の一覧表

試験の種類	試験番号 実施地域	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 用法・用量 投与経路	被験者数： 割付け/完了 平均年齢	健康被験者又は患者の診断名 主要選択基準	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
生物薬剤	08-3029 スウェーデン	5.3.1.1.2	薬物動態（吸収部位）	無作為化、オープン、クロスオーバー試験	^{111}In 標識顆粒を含む D9421-C 4.5 mg $^{2}H_{8}$ 標識ブデソニド原末カプセル 4.82 mg <u>用量・用法</u> D9421-C 4.5 mg 及び $^{2}H_{8}$ 標識ブデソニド 4.82 mg を ^{99m}Tc 標識アルブミンコロイド 50 mL とともに食直前に経口投与 D9421-C 4.5 mg 及び $^{2}H_{8}$ 標識ブデソニド 4.82 mg を ^{99m}Tc 標識アルブミンコロイド 50 mL とともに食直後に経口投与	6/6 46.7 歳 (範囲 43～56 歳)	健康被験者	単回投与 ×2 回	完了 最終報告書

表 2　　参考資料として提出する臨床試験の一覧表

試験の種類	試験番号 実施地域	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 用法・用量 投与経路	被験者数： 割付け/完了 平均年齢	健康被験者 又は 患者の診断名 主要選択基準	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
生物薬剤	08-3015 スウェーデン	5.3.1.1.3	バイオアベイラビリティ評価	無作為化、オープン、クロスオーバー試験	D9421-C 3 mg ブデソニド原末カプセル 3 mg ブデソニド水溶液 25 µg/mL 用量・用法 D9421-C 9 mg を経口投与 ブデソニド原末カプセル 9 mg を経口投与 水溶液 25 µg/mL×20 mL を静脈内投与	12/12 29.6 歳 (範囲 21～44 歳)	白人健康被験者	単回投与 ×3 回	完了 最終報告書

表 2　　参考資料として提出する臨床試験の一覧表

試験の種類	試験番号 実施地域	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 用法・用量 投与経路	被験者数： 割付け/完了 平均年齢	健康被験者又は患者の診断名 主要選択基準	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
生物薬剤	SD-051-0039 オランダ	5.3.1.1.4	薬物動態に対する食事の影響	無作為化、オープン、クロスオーバー試験	D9421-C 3 mg $^{2}H_{8}$ 標識ブデソニド水溶液 0.5 mg 用量・用法 10 時間絶食後、D9421-C 9 mg を経口投与直後水溶液 25 μg/mL×20 mL を静脈内投与 高カロリー・高脂肪食摂取後、D9421-C 9 mg を経口投与直後水溶液 25 μg/mL×20 mL を静脈内投与	8/8 40.5 歳 (範囲 24～50 歳)	クローン病患者	単回投与 ×2 回	完了 最終報告書
臨床薬理	D9421C00007 ドイツ	5.3.3.1.2	薬物動態	オープン試験	D9421-C 3 mg 用量・用法 D9421-C 9 mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与	10/10 31.6 歳（範囲 26～41 歳）	白人健康成人	反復投与（5 日）	完了 最終報告書
臨床薬理	08-3019 スウェーデン	5.3.3.1.3	薬物動態	無作為化、クロスオーバー、オープン試験	D9421-C 3 mg 用量・用法 D9421-C 3 mg、9 mg、15 mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与	13/12 26.2 歳（範囲 22～33 歳）	白人健康成人	反復投与（5 日）	完了 最終報告書

表 2　　参考資料として提出する臨床試験の一覧表

試験の種類	試験番号 実施地域	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 用法・用量 投与経路	被験者数： 割付け/完了 平均年齢	健康被験者又は患者の診断名 主要選択基準	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
臨床薬理	08-3016 スウェーデン及びオランダ	5.3.3.2.1	患者における薬物動態	オープン試験	D9421-C 3 mg D9421-C 1.5 mg 用量・用法 D9421-C 4.5 mg、1 日 2 回を 8 週間（初日及び最終日は 4.5 mg を 1 日 1 回投与）、漸減期間として 4.5 mg、1 日 1 回を 2 週間	18/18 40.4 歳（範囲 17～70 歳）	白人クローン病患者	8 週 漸減期間 2 週	完了 最終報告書

表 2　　参考資料として提出する臨床試験の一覧表

試験の種類	試験番号 実施地域	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 用法・用量 投与経路	被験者数： 割付け/完了 平均年齢	健康被験者 又は 患者の診断名 主要選択基準	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
臨床薬理	SD-052-0244 スウェーデン	5.3.3.4.1	薬物相互作用	無作為化、オープン、クロスオーバー試験	D9421-C 3 mg ブデソニド原末カプセル 3 mg $^{2}H_{8}$ 標識ブデソニド水溶液 0.2 mg 用量・用法 D9421-C 3 mg 経口投与及び水溶液 25 μg/mL×8 mL を静脈内投与 グレープフルーツジュース飲用下で D9421-C 3 mg 経口投与及び水溶液 25 μg/mL×8 mL を静脈内投与 ブデソニド原末カプセル 3 mg 経口投与及び水溶液 25 μg/mL×8 mL を静脈内投与 グレープフルーツジュース飲用下でブデソニド原末カプセル 3 mg 経口投与及び水溶液 25 μg/mL×8 mL を静脈内投与	8/8 28.1 歳 (範囲 24～42 歳)	白人健康成人	単回投与 ×4 回	完了 最終報告書

表 2　　参考資料として提出する臨床試験の一覧表

試験の種類	試験番号 実施地域	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 用法・用量 投与経路	被験者数： 割付け/完了 平均年齢	健康被験者又は患者の診断名 主要選択基準	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
臨床薬理	SD-008-0112 スウェーデン	5.3.3.4.2	薬物相互作用	プラセボ対照、無作為化、単盲検、並行群間、クロスオーバー試験	D9421-C 2.25 mg プレドニゾロン錠 10 mg D9421-C プラセボ プレドニゾロン錠プラセボ デソゲストレル 0.15 mg エチニルエストラジオール 30 µg <u>用量・用法</u> 経口避妊薬（デソゲストレル 0.15 mg/日＋エチニルエストラジオール 30 µg/日）の使用女性被験者又は使用していない女性被験者に D9421-C 4.5 mg、プレドニゾロン 20 mg、又はプラセボを 7 日間反復経口投与	40/39 24.8 歳 (範囲 19～38 歳)	白人健康成人女性	反復投与（7 日）	完了 最終報告書

表 2　　参考資料として提出する臨床試験の一覧表

試験の種類	試験番号 実施地域	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 用法・用量 投与経路	被験者数： 割付け/完了 平均年齢	健康被験者又は患者の診断名 主要選択基準	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
臨床薬理	08-3017 スウェーデン	5.3.3.4.3	薬物相互作用	（オメプラゾールに関して）プラセボ対照、無作為化、二重盲検、クロスオーバー試験	D9421-C 3 mg オメプラゾール 20 mg オメプラゾール プラセボ 用量・用法 オメプラゾール 20 mg 又はそのプラセボを 1 日 1 回 6 日間反復投与中、5 日目に D9421-C 9 mg を同時投与、6 日目にオメプラゾール（又はプラセボ）投与から 12 時間後に D9421-C 9 mg と経口投与	13/13 27.2 歳 (範囲 21～42 歳)	白人健康成人	2 日連続投与（D9421-C に関して）	完了 最終報告書

表 2　　参考資料として提出する臨床試験の一覧表

試験の種類	試験番号 実施地域	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 用法・用量 投与経路	被験者数： 割付け/完了 平均年齢	健康被験者又は患者の診断名 主要選択基準	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
臨床薬理	08-3018 スウェーデン	5.3.4.1.1	内因性コルチゾール濃度への影響	無作為化、プラセボ対照、二重盲検、クロスオーバー	D9421-C1.5 mg, 3 mg プレドニゾロン錠 10 mg D9421-C プラセボ 1.5 mg, 3 mg プレドニゾロン プラセボ錠 10 mg 用法・用量: D9421-C 3 mg qd, 9 mg qd, 15 mg qd, 4.5 mg bid プレドニゾロン 20 mg qd プラセボ bid 経口投与	24/22 28.2 歳 (範囲 21～52 歳)	健康被験者 20～60 歳	5 日 漸減期間 2 週	完了 最終報告書

表 2　　参考資料として提出する臨床試験の一覧表

試験の種類	試験番号 実施地域	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 用法・用量 投与経路	被験者数： 割付け/完了 平均年齢	健康被験者又は患者の診断名 主要選択基準	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
2.7.4 臨床的安全性の概要 に含まれる臨床試験（比較対照試験）									
有効性/安全性	08-3001 カナダ	5.3.5.1.3	有効性及び安全性	無作為化、プラセボ対照、二重盲検、4 群並行群間	D9421-C 3 mg, 1.5 mg プラセボ 3 mg, 1.5 mg <u>用法・用量:</u> 1.5 mg bid, 4.5 mg bid, 7.5 mg bid, プラセボ bid 8 週間の治療期間の完了又は中止後、2～4 週間の用量漸減期間 経口投与	258/139 33 歳 (範囲 17～63 歳) 37 歳 (範囲 18～65 歳) 33 歳 (範囲 18～66 歳) 34 歳 (範囲 19～62 歳)	活動期クローン病（主要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、CDAI スコアが 200 以上の活動期クローン病患者）	8 週 漸減期間 2～4 週	完了 最終報告書

表 2　　参考資料として提出する臨床試験の一覧表

試験の種類	試験番号 実施地域	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 用法・用量 投与経路	被験者数： 割付け/完了 平均年齢	健康被験者 又は 患者の診断名 主要選択基準	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
有効性/安全性	08-3002 スウェーデン デンマーク ベルギー ドイツ オランダ イギリス	5.3.5.1.4	有効性 及び 安全性	無作為化、二重盲検、2 群並行群間	D9421-C 3 mg プレドニゾロン錠 5 mg, 10 mg D9421-C プラセボ 3 mg プレドニゾロン プラセボ錠 5 mg, 10 mg 用法・用量: D9421-C 9 mg qd (8 週間)、以後 6 mg qd (2 週間) プレドニゾロン 40 mg qd（2 週間）、以後 5 mg qd まで漸減（8 週間） 経口投与	176/145 35 歳 (範囲 18～67 歳) 36 歳 (範囲 18～85 歳)	活動期クローン病（主要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、CDAI スコアが 200 以上の活動期クローン病患者）	8 週 漸減期間 2 週	完了 最終報告書

表 2　　参考資料として提出する臨床試験の一覧表

試験の種類	試験番号 実施地域	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 用法・用量 投与経路	被験者数： 割付け/完了 平均年齢	健康被験者 又は 患者の診断名 主要選択基準	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
有効性/安全性	08-3013 イギリス アイルランド イタリア ｵｰｽﾄﾗﾘｱ ドイツ スウェーデン ベルギー ﾆｭｰｼﾞｰﾗﾝﾄﾞ オランダ	5.3.5.1.5	有効性 及び 安全性	無作為化、二重盲検、3 群並行群間	D9421-C 1.5 mg, 3 mg プレドニゾロン錠 5 mg, 10 mg D9421-C プラセボ 1.5 mg, 3 mg プレドニゾロン プラセボ錠 5 mg, 10 mg 用法・用量: D9421-C 9 mg qd (8 週間)、以後 3 mg qd まで漸減 (4 週間) 4.5 mg bid (8 週間)、以後 1.5 mg bid まで漸減 (4 週間) プレドニゾロン 40 mg qd (2 週間)、以後 5 mg qd まで漸減 (10 週間) 経口投与	178/141 36 歳（範囲 17～71 歳） 38 歳（範囲 20～71 歳） 36 歳（範囲 19～70 歳）	活動期クローン病（主要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、CDAI スコアが 200 以上の活動期クローン病患者）	8 週 漸減期間 4 週	完了 最終報告書

表 2　　参考資料として提出する臨床試験の一覧表

試験の種類	試験番号 実施地域	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 用法・用量 投与経路	被験者数： 割付け/完了 平均年齢	健康被験者 又は 患者の診断名 主要選択基準	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
有効性/安全性	08-3025 米国	5.3.5.1.6	有効性及び安全性	無作為化、プラセボ対照、二重盲検、3 群並行群間	D9421-C 2.25 mg, 3 mg プラセボ 2.25 mg, 3 mg 用法・用量: D9421-C 9 mg qd (8 週間)、以後 6 mg qd (2 週間) 4.5 mg bid (8 週間)、以後 3 mg bid (2 週間) プラセボ bid (10 週間) 経口投与	200/161 41 歳 (範囲 18～73 歳) 39 歳 (範囲 18～71 歳) 37 歳 (範囲 18～63 歳)	活動期クローン病（主要病変が回腸及び上行結腸又はそのいずれかに存在する、CDAI スコアが 200～450 の活動期クローン病患者）	8 週 漸減期間 2 週	完了 最終報告書

表 2　　参考資料として提出する臨床試験の一覧表

試験の種類	試験番号 実施地域	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 用法・用量 投与経路	被験者数： 割付け/完了 平均年齢	健康被験者又は患者の診断名 主要選択基準	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
有効性/安全性	08-3027 ｵｰｽﾄﾗﾘｱ オーストリア デンマーク フランス ギリシャ アイルランド イタリア ノルウェー ポルトガル 南アフリカ スペイン イギリス	5.3.5.1.7	有効性及び安全性	無作為化、二重盲検、2 群並行群間	D9421-C 3 mg メサラジン錠 500 mg 用法・用量: D9421-C 9 mg qd メサラジン 2 g bid 経口投与	182/127 34 歳 (範囲 19～74 歳) 31 歳 (範囲 18～67 歳)	活動期クローン病（主要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、CDAI スコアが 200～400 の活動期クローン病患者）	16 週	完了 最終報告書

2.7.6.2 個々の試験の概要

2.7.6.2.1 評価資料として提出する臨床試験

2.7.6.2.1.1 国内第Ⅰ相臨床試験[5.3.3.1.1]（試験 D9421C00001 及び D9421C00006）

日本人健康男性被験者を対象とした D9421-C 単回投与及び反復投与の安全性を検討するため計画した試験 D9421C00001 において、単回投与期における最初の 2 用量（3 mg 及び 9 mg）を投与後に治験薬の有効成分（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ことが判明したため、牛海綿状脳症の危険性を踏まえて試験を中止した。その後、ウシ等由来原料を含まない有効成分からなる D9421-C を用いて改めて追加試験の試験 D9421C00006[5.3.3.1.1] を実施した。試験 D9421C00001 と試験 D9421C00006[5.3.3.1.1] 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[5.3.3.1.1] 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。試験 D9421C00001 と試験 D9421C00006[5.3.3.1.1] を合わせた結果を以下に示す。

2.7.6.2.1.1.1 試験方法

国内臨床第Ⅰ相試験[5.3.3.1.1]（D9421C00001 及び D9421C00006）の試験方法を表 3 に示す。

表 3　試験方法の概略

項目	内容
治験の課題	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相臨床試験
治験の目的	主要目的は日本人健康男性被験者に D9421-C を単回及び反復経口漸増投与したときの安全性を、有害事象、12 誘導心電図、血圧・脈拍数、体温及び安全性に関する臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、血漿中及び尿中コルチゾール）を評価することにより検討することである。副次的目的として、D-9421C の薬物動態プロファイル及び用量比例性を検討する。
治験デザイン	無作為化、単盲検、プラセボ対照、単一施設、用量漸増試験
組入れ基準	1) 文書による同意が得られた者 2) 年齢 20～50 歳の日本人健康男性 3) BMI 17.6～26.4 kg/m^2 の者 4) 事前検査の結果、臨床的に問題なしと判断された者 5) 水疱瘡及びはしかの既往歴、又は事前検査の 1 ヵ月前以前に水疱瘡及びはしかのワクチンの接種歴のある者
症例数	計画時：単回投与 10 例、反復投与 20 例 評価例： 試験 D9421C00001：単回投与 10 例（D9421-C：7 例、プラセボ：3 例） 試験 D9421C00006：単回投与 10 例（D9421-C：7 例、プラセボ：3 例） (5.3.3.1.1) 反復投与 20 例（D9421-C：14 例、プラセボ：6 例）

表 3　　試験方法の概略

項目	内容
治験薬	被験薬：ブデソニド 3 mg を含有する D9421-C 対照薬：実薬と外観上識別不能なプラセボ
用法・用量	単回投与（試験 D9421C00001、試験 D9421C00006[5.3.3.1.1]） D9421-C 3、9、15 mg 又はプラセボを空腹時に単回経口投与した。 反復投与（試験 D9421C00006[5.3.3.1.1]） D9421-C 9 mg、15 mg 又はプラセボを 1 日 1 回、空腹時に 5 日間反復経口投与した。
投与期間	単回投与 ・試験 D9421C00001 同一被験者に 14 日間の休薬期間をはさんで D9421-C 3 mg 及び 9 mg、又は同一の休薬期間をはさんでプラセボを 2 回、単回経口投与した。 ・試験 D9421C00006[5.3.3.1.1] 同一被験者に 7 日間以上の休薬期間をはさんで D9421-C 9 mg 及び 15 mg、又は同一の休薬期間をはさんでプラセボを 2 回単回経口投与した。 反復投与（試験 D9421C00006[5.3.3.1.1]） D9421-C 9 mg 又はプラセボ、15 mg 又はプラセボを同一期に 1 日 1 回、5 日間経口投与した（D9421-C 9 mg 又はプラセボ検討後に D9421-C 15 mg 又はプラセボを実施）。

表 3　　試験方法の概略

項目	内容
検査・観察項目	主な検査・観察項目と治験スケジュール 単回投与

	投与前	投与後								追跡
		1	2	3	4	6	9	12	24	36	
有害事象	←	―	―	―	―	―	―	―	―	―	→
血圧･脈拍数･体温	x		x		x	x			x		x
12 誘導心電図	x		x		x	x			x		x
臨床検査	x								x		x
血漿中ｺﾙﾁｿﾞｰﾙ	x								x		x
血漿中薬物濃度	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
尿中ｺﾙﾁｿﾞｰﾙ (蓄尿)	→[a]	←	―	―	―	―	―	―	→		

a：投与前日から 24 時間蓄尿、身体所見：各投与前、投与後 3、6、9、24、48 時間に実施（試験 D9421C00001 では投与後 48 時間は実施せず）

反復投与（1 日目～4 日目）

	1 日目								2 日目	3 日目				4 日目
時間（投与後）	0	1	2	3	4	6	9	12	0	0	2	4	6	0
治験薬投与	x								x	x				x
有害事象	←	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―
血圧･脈拍数･体温	x		x		x	x				x	x	x	x	
12 誘導心電図	x		x		x	x				x	x	x	x	
臨床検査	x									x				
血漿中ｺﾙﾁｿﾞｰﾙ	x									x				
血漿中薬物濃度	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x				x
尿中ｺﾙﾁｿﾞｰﾙ (蓄尿)	→[a]									←	―	―	→	

反復投与（5 日目以降）

	5 日目									6 日目				12-14 日目
時間（投与後）	0	1	2	3	4	6	9	12	15	18	21	24	36	
治験薬投与	x													
有害事象	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	→
血圧･脈拍数･体温	x		x		x	x						x		x
12 誘導心電図	x		x		x	x						x		x
臨床検査	x											x		x
血漿中ｺﾙﾁｿﾞｰﾙ	x			x		x	x	x	x	x	x	x		
血漿中薬物濃度	x	x	x	x	x	x	x	x				x	x	
尿中ｺﾙﾁｿﾞｰﾙ (蓄尿)	←	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	→		

注) 投与前日に 5 日目と同時刻に血漿中コルチゾール値を測定
a：投与前日から 24 時間蓄尿、身体所見：各検査日に実施　　x:実施

評価項目	1. 安全性の評価項目 有害事象、12 誘導心電図、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）、血漿中コルチゾール値、尿中コルチゾール、血圧・脈拍数、体温、身体所見 2. 薬物動態 血漿中ブデソニド濃度 薬物動態パラメータ（AUC、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}24h}$*、C_{max}、$C_{ss,\ max}$*、$C_{ss,\ min}$*、MRT、t_{max} 及び $t_{½}$）（*：反復投与のみ）

表 3　　試験方法の概略

項目	内容
解析方法	単回投与の解析は、試験 D9421C00001 及び D9421C00006[5.3.3.1.1] の結果を合わせて解析した。コルチゾールのパラメータの変化量は、単回投与では、ベースライン値を共変量とし、投与量を固定効果、薬剤（実薬又はプラセボ）内でネストした被験者をランダム効果として含めた共分散分析（ANCOVA）モデル、反復投与では、ベースライン値を共変量とし、投与量を固定効果とした ANCOVA モデルにより解析した。 試験 D9421C00001 と D9421C00006[5.3.3.1.1] を合わせた薬物動態の結果は、用量別に集計した。D9421-C 3 mg 及び 15 mg の AUC 及び C_{max} については、9 mg に用量補正した値を算出した。単回投与では、AUC 及び C_{max} の用量比例性を power model に当てはめて評価した。
公表論文	なし
治験実施施設	[redacted]
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月（D9421C00001） 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月（D9421C00006[5.3.3.1.1]）

2.7.6.2.1.1.2　　試験成績

2.7.6.2.1.1.2.1　　被験者の内訳

試験 D9421C00001 において、10 例が D9421-C（7 例）又はプラセボ（3 例）に割付けられ、全例が治験薬の単回投与を受けた。D9421-C に割付けられた 1 例が D9421-C 3 mg 投与後に有害事象（急性咽頭炎）のため、投与中止となり、D9421-C 9 mg の投与は受けなかった。その結果、D9421-C 3 mg 及び 9 mg 投与例は、それぞれ 7 例及び 6 例となった（プラセボ：各ステップ 3 例）。D9421-C 15 mg 投与前に本試験の実施に影響を及ぼす情報が得られたため、D9421-C 9 mg 又はプラセボ投与後の事後検査を行い、試験 D9421C00001 を中止した。

試験 D9421C00006[5.3.3.1.1] においては、単回投与で 10 例が D9421-C（7 例）又はプラセボ（3 例）に割付けられ、D9421-C 9 mg 又はプラセボ、15 mg 又はプラセボの単回投与を完了した。反復投与では、20 例が割付けられ、D9421-C 9 mg（7 例）、15 mg（7 例）又はプラセボ（6 例）の 5 日間反復投与をを完了した

試験 D9421C00001 と D9421C00006[5.3.3.1.1] を合わせて、単回投与における安全性解析対象例は D9421-C 3 mg、9 mg 及び 15 mg で、それぞれ 7 例、13 例及び 7 例であり、プラセボは各ステップで 3 例、6 例及び 3 例であった。薬物動態解析対象例は D9421-C 投与の安全性解析対象例と同じであった。反復投与の安全性解析対象例は、試験 D9421C00006[5.3.3.1.1] における D9421-C 9 mg、15 mg 及びプラセボで、それぞれ 7 例、7 例及び 6 例であった。薬物動態解析対象例は D9421-C 投与の安全性解析対象例と同じであった。

2.7.6.2.1.1.2.2　　人口統計学的特性

試験 D9421C00001 及び D9421C00006[5.3.3.1.1] における単回投与の被験者、及び試験 D9421C00006[5.3.3.1.1] における反復投与の被験者の人口統計学的特性を、それぞれ表 4 及び表 5 に示す。いずれの投与群ともに人口統計学的特性は類似していた。

表 4　人口統計学的特性（単回投与：試験 D9421C00001 及び D9421C00006[5.3.3.1.1]）

		試験 D9421C00001			試験 D9421C00006		
		D9421-C (7 例)	プラセボ (3 例)	計 (10 例)	D9421-C (7 例)	プラセボ (3 例)	計 (10 例)
年齢（歳）	平均値±標準偏差	23.9±3.0	22.3±2.3	23.4±2.8	21.1±1.8	23.0±2.0	21.7±1.9
	最小-最大	21-30	21-25	21-30	20-25	21-25	20-25
体重（kg）	平均値±標準偏差	65.80±6.62	59.70±3.80	63.97±6.41	59.13±7.86	62.60±2.70	60.17±6.76
	最小-最大	52.9-72.8	56.3-63.8	52.9-72.8	50.6-72.1	59.9-65.3	50.6-72.1
BMI (kg/m^2)	平均値±標準偏差	22.01±2.38	21.10±1.80	21.74±2.17	20.19±2.02	20.17±1.19	20.18±1.74
	最小-最大	19.0-25.1	19.1-22.6	19.0-25.1	18.4-23.6	19.2-21.5	18.4-23.6

引用元：CSR D9421C00006 Table 19 改編

表 5　人口統計学的特性（反復投与：試験 D9421C00006[5.3.3.1.1]）

		D9421-C		プラセボ	計
		9 mg (7 例)	15 mg (7 例)	(6 例)	(20 例)
年齢（歳）	平均値±標準偏差	25.0±3.7	22.1±1.1	20.8±1.0	22.8±2.8
	最小-最大	22-33	21-23	20-22	20-33
体重（kg）	平均値±標準偏差	64.16±10.47	66.14±6.69	63.82±8.27	64.75±8.24
	最小-最大	55.2-87.1	58.8-78.1	53.1-72.5	53.1-87.1
BMI (kg/m^2)	平均値±標準偏差	20.89±1.92	21.86±2.73	21.03±2.25	21.27±2.25
	最小-最大	19.1-24.9	18.5-26.3	18.8-24.3	18.5-26.3

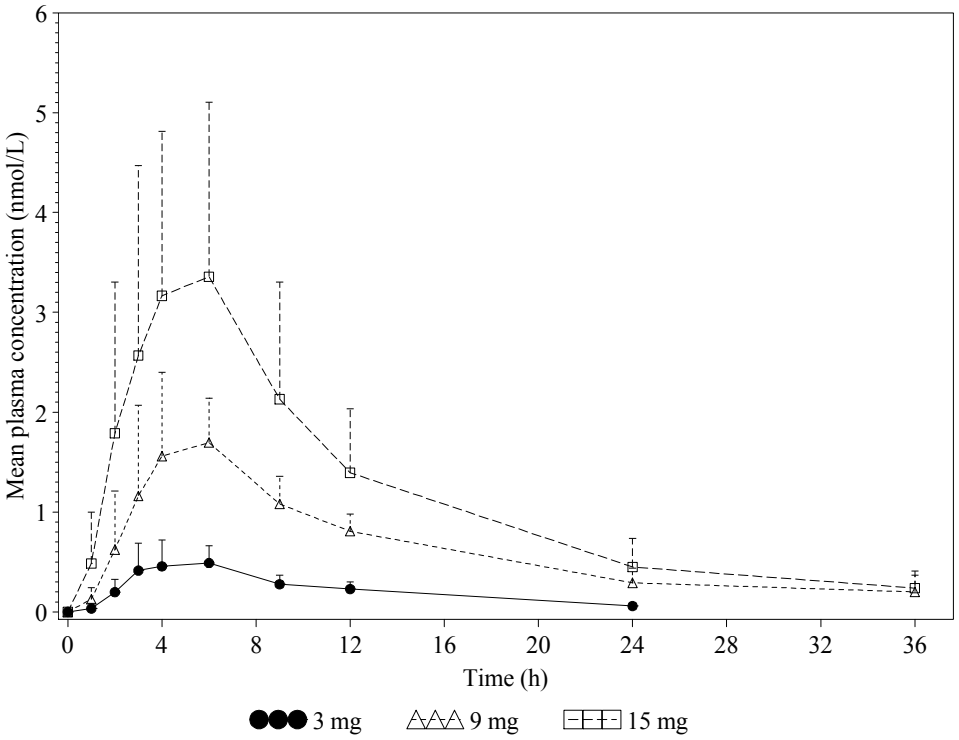
引用元：CSR D9421C00006 Table 20 改編

2.7.6.2.1.1.2.3　薬物動態

(a)　単回投与

D9421-C 単回経口投与時の血漿中ブデソニド濃度の推移を図 1 に、薬物動態パラメータを表 6 に示す。D9421-C 3 mg、9 mg 及び 15 mg を単回経口投与したとき、血漿中ブデソニド濃度は投与後 6 時間（t_{max}）以内に最高値（C_{max}）に達し、その後 6.52～9.19 時間の消失半減期（$t_{½}$）で減少した。平均滞留時間（MRT）は 11.2～15.0 時間であった。ブデソニドの曝露量（AUC 及び C_{max}）は用量の増加とともに増加したが、増加の程度は用量比よりやや大きかった。

図 1　　D9421-C 単回投与後の血漿中ブデソニド濃度の推移



平均値 + 標準偏差
引用元：CSR D9421C00006 Figure 7

表 6　　D9421-C 単回経口投与時のブデソニドの薬物動態パラメータ（幾何平均値）

	D9421-C		
	3 mg	9 mg	15 mg
例数	7	13	7
AUC (nmol･h/L)	5.817	23.59	41.73
$AUC_{0\text{-}t}$ (nmol･h/L)	5.232	20.19	38.64
C_{max} (nmol/L)	0.5018	1.746	3.471
$t_{½}$ (h)	6.519	9.193	8.392
MRT (h)	11.22	15.01	12.97
t_{max} (h)[a]	6.00	6.00	6.00

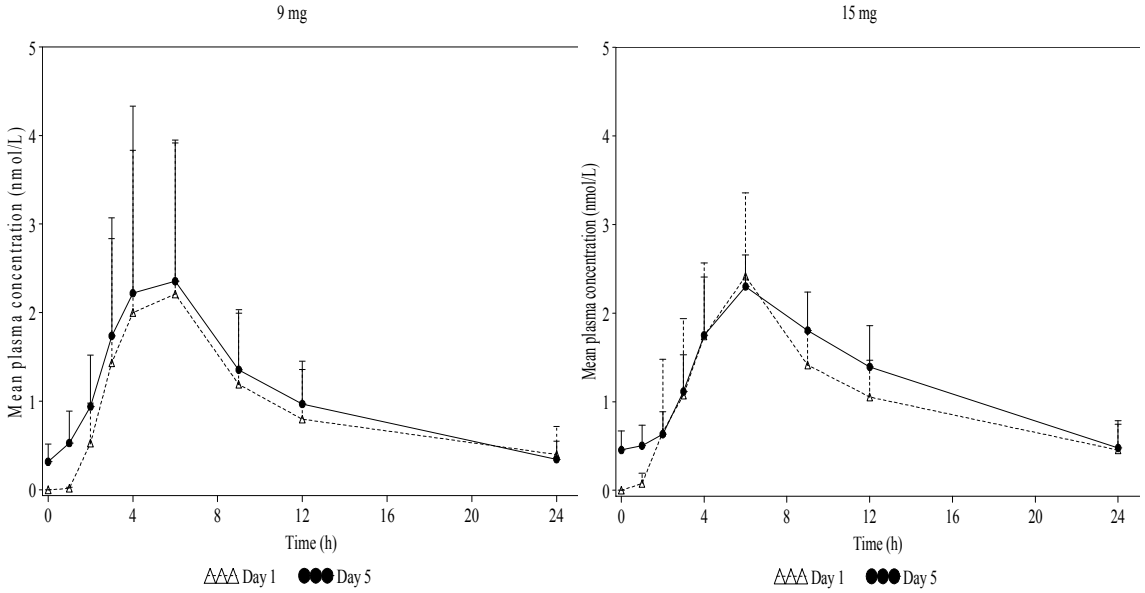
a：中央値
引用元：CSR D9421C00006 Table 23 改編

(b)　　反復投与

D9421-C 反復経口投与時の血漿中ブデソニド濃度の推移を図 2 に、薬物動態パラメータを表 7 に示す。D9421-C 9 mg 又は 15 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したとき、血漿中ブデソニド濃度は投与 2～3 日後以内に定常状態に達した。投与 1 日目と 5 日目の $t_{½}$、MRT、t_{max} には大きな差は認められず、投与 1 日目の AUC に対する投与 5 日目の $AUC_{0\text{-}24h}$ の比はほぼ 1 であった。これ

らの結果から、D9421-C を 1 日 1 回反復経口投与におけるブデソニドの体内動態は反復投与により変動しないことが確認された。

図 2　　D9421-C 反復投与後の血漿中ブデソニド濃度の推移



平均値 + 標準偏差
引用元：CSR D9421C00006 Figure 10

表 7　　D9421-C を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときのブデソニドの薬物動態パラメータ（幾何平均値）

	D9421-C 9 mg		D9421-C 15 mg	
	1 日目	5 日目	1 日目	5 日目
例数	7	7	7	7
AUC (nmol･h/L)	22.99	26.25	30.96	36.07
$AUC_{0\text{-}24h}$ (nmol･h/L)	17.43	22.89	24.52	28.67
C_{max} ($C_{ss,\,max}$) (nmol/L)	1.822	2.334	2.456	2.337
$t_{½}$ (h)	10.07	7.069	8.791	8.247
MRT (h)	15.70	11.89	14.68	14.58
t_{max} (h)[a]	6.00	4.00	6.00	6.00

a：中央値
引用元： CSR D9421C00006 Table 24 改編

2.7.6.2.1.1.2.4 安全性

(a) 有害事象

有害事象は単回投与及び反復投与で各 1 例に各 1 件認められた。うち単回投与の 1 例は有害事象により中止となった。なお、糖質コルチコイドに由来する有害事象や、血漿中及び尿中コルチゾール抑制に関連した有害事象は認められず、また、重篤な有害事象も発現しなかった。

1 件は試験 D9421C00001 において、D9421-C 3 mg 単回投与後（9 mg 投与前）に認められた軽度の急性咽頭炎であり、このため 9 mg 投与が中止となった。治験投与 15 日後の発現であるため治験薬との関連性はないと判定された。他の 1 件の有害事象は、試験 D9421C00006[5.3.3.1.1] の 9 mg 反復投与期の投与 3 日目に発現した頭痛であった。程度は軽度で、治験薬との関連性はないと判定された。

(b) 血漿中及び尿中コルチゾール

D9421-C 又はプラセボ単回投与時の朝 8 時の血漿中コルチゾール値（$C\text{-}C_{8.00}$）及び投与後 24 時間までの遊離コルチゾール尿中排泄量（$C\text{-}Ae_{0\text{-}24}$）を表 8 に、また、被験者ごとの $C\text{-}Ae_{0\text{-}24}$ の投与前からの変化量を図 3 に示す。

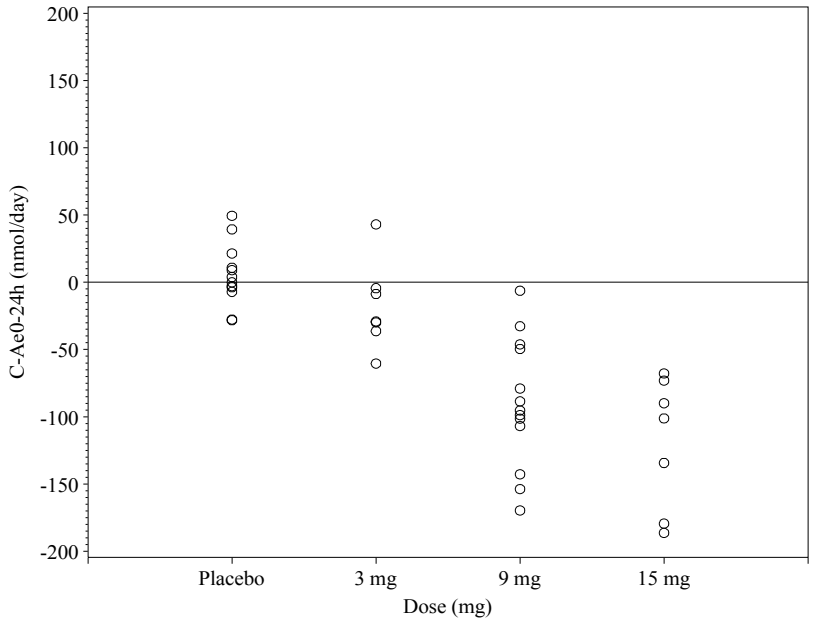
D9421-C は血漿中及び尿中コルチゾールを抑制する傾向を示した。$C\text{-}C_{8.00}$ は D9421-C のいずれの用量においても投与前と投与翌日でほぼ同程度であったが、$C\text{-}Ae_{0\text{-}24}$ には用量依存的な低下が認められた。

表 8 D9421-C 又はプラセボ単回投与後のコルチゾールパラメータの記述統計量

	投与群	治験薬	時間(投与後)	例数	幾何平均	CV(%)	算術平均	標準偏差	最小	中央値	最大
$C\text{-}C_{8.00}$	3 mg	D9421-C	24 時	7	249.24	73.04	289.29	138.20	85.5	347.60	438.7
(nmol/L)		プラセボ	24 時	3	335.43	33.97	348.53	123.54	273.1	281.40	491.1
	9 mg	D9421-C	24 時	13	264.42	35.15	277.82	84.70	124.2	284.20	411.1
		プラセボ	24 時	6	352.18	42.63	373.85	123.43	162.8	383.50	535.2
	15 mg	D9421-C	24 時	7	191.11	106.40	233.34	101.03	27.6	270.40	331.1
		プラセボ	24 時	3	410.64	17.44	414.80	72.87	350.4	400.10	493.9
$C\text{-}Ae_{0\text{-}24}$			Day -1	20	142.47	35.88	151.21	55.98	80.9	133.45	291.6
(nmol/day)	3 mg	D9421-C	投与後	7	130.23	31.66	135.36	38.42	78.7	141.10	175.7
		プラセボ	投与後	3	109.12	29.20	112.20	33.05	84.8	102.90	148.9
	9 mg	D9421-C	投与後	13	68.21	40.41	73.09	28.48	33.5	67.00	124.4
		プラセボ	投与後	6	117.99	34.12	123.55	41.58	73.8	116.90	193.1
	15 mg	D9421-C	投与後	7	48.46	80.84	57.14	29.16	11.3	50.40	105.3
		プラセボ	投与後	3	136.32	33.50	141.33	47.26	101.6	128.80	193.6

引用元：CSR D9421C00006 Table 32

図 3　　D9421-C 又はプラセボ単回投与後の C-Ae$_{0\text{-}24h}$ の投与前値からの変化量



引用元：CSR D9421C00006 Figure 12

D9421-C 反復投与後の C-C$_{8.00}$、C-Ae$_{0\text{-}24}$ 及び投与後 24 時間までの血漿中コルチゾール値ー時間曲線下面積（C-AUC$_{0\text{-}24h}$）を表 9 に示す。

D9421-C 9 mg 及び 15 mg 反復投与 5 日目の C-C$_{8.00}$、C-AUC$_{0\text{-}24h}$ 及び C-Ae$_{0\text{-}24}$ は、プラセボ反復投与 5 日目の値に比べて低かった。しかし、反復投与 5 日目の投与 24 時間後の血漿中コルチゾール値はほとんどの被験者で基準範囲内であり、事後検査では全例で基準範囲内であった。

表 9　　D9421-C 反復投与後のコルチゾールパラメータの記述統計量

	投与群	投与日	例数	幾何平均	CV(%)	算術平均	標準偏差	最小	中央値	最大
C-C$_{8.00}$ (nmol/L)	9 mg	2	7	134.38	271.73	229.79	151.05	11.0	275.90	364.2
		4	7	122.11	302.76	205.74	128.31	5.5	253.80	342.1
		5	7	131.49	334.07	238.46	154.82	8.3	333.80	358.7
	15 mg	2	7	208.23	61.49	240.43	148.76	104.8	190.40	535.2
		4	7	197.49	36.09	208.11	72.58	129.7	212.40	303.5
		5	7	219.33	43.65	234.51	83.66	104.8	251.10	339.4
	プラセボ	2	6	362.53	26.08	371.98	87.02	234.5	390.40	474.5
		4	6	323.91	34.45	337.98	99.10	179.3	351.80	463.5
		5	6	395.14	24.04	403.72	84.42	253.8	411.10	482.8

表 9　　D9421-C 反復投与後のコルチゾールパラメータの記述統計量

	投与群	投与日	例数	幾何平均	CV(%)	算術平均	標準偏差	最小	中央値	最大
C-Ae $_{0\text{-}24h}$	9 mg	-1	7	172.07	45.24	185.99	77.58	101.6	195.30	312.9
(nmol/day)		3	7	41.88	140.46	64.49	60.17	12.3	39.30	157.8
		5	7	55.80	114.28	75.26	53.30	15.6	66.90	147.6
	15 mg	-1	7	167.59	25.97	172.37	44.41	122.2	157.90	237.7
		3	7	47.37	92.76	62.73	53.72	16.7	38.00	159.9
		5	7	70.14	71.73	83.34	52.42	26.6	67.10	173.2
	プラセボ	-1	6	196.45	12.65	197.78	25.81	169.4	194.65	243.1
		3	6	145.16	35.92	153.33	60.17	104.6	126.45	262.2
		5	6	230.10	13.15	231.68	28.45	180.7	234.55	262.5
$C\text{-}AUC_{0\text{-}24h}$	9 mg	-1	7	3949.7	29.7	4099.7	1241.8	2778	3658.0	5922
(nmol･h/L)		5	7	1295.4	227.6	2052.7	1491.6	80	1927.0	4202
	15 mg	-1	7	4092.6	19.6	4158.0	792.5	2979	4039.0	5450
		5	7	1479.2	44.0	1612.0	824.0	1012	1450.0	3367
	プラセボ	-1	6	4083.3	19.2	4146.0	804.1	3279	4112.0	5441
		5	6	4228.9	19.7	4295.3	820.2	3223	4354.0	5426

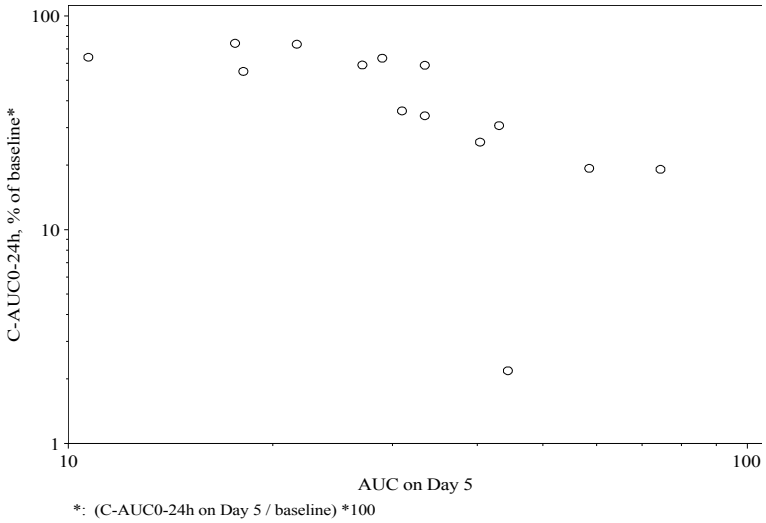
引用元：CSR D9421C00006 Table 34

D9421-C 反復経口投与 5 日目の $C\text{-}AUC_{0\text{-}24h}$ 及び $C\text{-}Ae_{0\text{-}24h}$ を指標とした血漿及び尿中コルチゾール抑制と投与 5 日目のブデソニドの AUC との関連性を、対数目盛りで被験者ごとにそれぞれ図 4 及び図 5 に示す。

血漿中コルチゾール値が極めて低く、ブデソニドに対する応答が逸脱した被験者 1 例（被験者番号 A*）を除き、血漿中及び尿中コルチゾール抑制はブデソニドの AUC と相関した。なお、投与 5 日目の $C_{ss,\,max}$ と血漿中及び尿中コルチゾール値の間には相関はみられなかった。

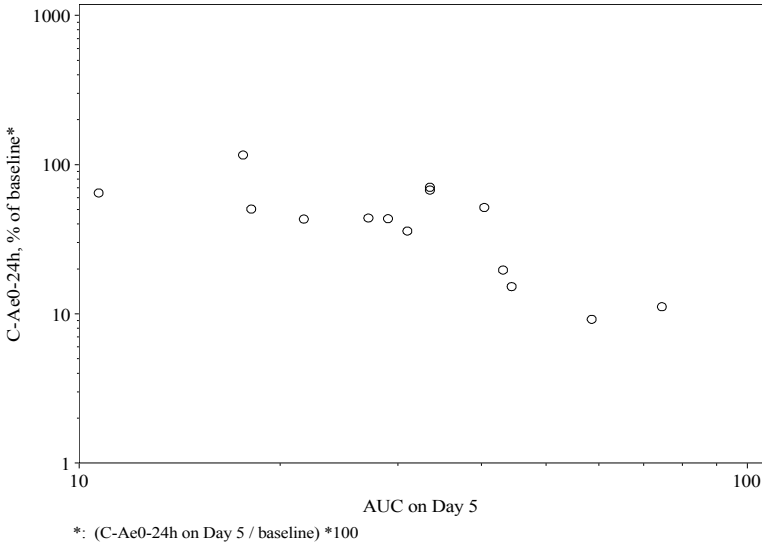
＊新薬承認情報提供時に置換えた

図 4　　D9421-C 反復経口投与後の C-AUC$_{0\text{-}24h}$ を指標とした血漿中コルチゾール抑制と投与後 5 日目の AUC との関連性（対数目盛り）



引用元：CSR D9421C00006 Figure 16

図 5　　D9421-C 反復経口投与後の C-Ae$_{0\text{-}24h}$ を指標とした尿中コルチゾール抑制と投与後 5 日目の AUC との関連性（対数目盛り）



引用元：CSR D9421C00006 Figure 17

(c)　　臨床検査値

D9421-C の単回投与及び反復投与において、投与前後の平均値及び個々の被験者における推移で臨床的に意味のある変動を示した血液学的検査値及び血液生化学検査値はなかった。

なお、試験 D9421C00001 の 1 例（被験者番号 MC*）において、9 mg 単回投与前に ESR 高値（17 mm/h、基準範囲：2～10 mm/h）及び白血球数高値（11600/μL、基準範囲：4000～9200/μL）が認められた。これらの異常値は急性咽頭炎によるものと考えられ、治験薬の投与を中止した。事後検査で、ESR 及び白血球数は基準範囲内に復した。

その他に、血液学的検査値及び血液生化学検査値において臨床的に重要な異常値を示した被験者はいなかった。

尿検査値において D9421-C の単回投与及び反復投与前後で、臨床的に意味のある変動はみられなく、また、臨床的に重要な異常値を示した被験者もなかった。

(d) 血圧・脈拍数、体温、12 誘導心電図及び身体所見

血圧・脈拍数、体温、12 誘導心電図及び身体所見において、異常値又は異常所見がみられた被験者はいなかった。

2.7.6.2.1.1.3 結論

D9421-C を単回経口投与したとき、血漿中ブデソニド濃度は投与後 6 時間以内に C_{max} に達し、その後 6.5～9.2 時間の $t_{½}$で減少した。ブデソニドの曝露量（AUC 及び C_{max}）は 3～15 mg の用量範囲で用量の増加にともなって増加したが、増加の程度は用量比よりも大きかった。D9421-C の 1 日 1 回反復経口投与で、血漿中ブデソニド濃度は投与 2～3 日後以内に定常状態に達し、またブデソニドの体内動態に反復投与による変動も認められなかった。

D9421-C 投与例に重篤でない軽度の有害事象が 2 例に 2 件認められたが、いずれも治験薬との因果関係はないと判定された。糖質コルチコイドに由来する有害事象や、血漿中及び尿中コルチゾール抑制に関連した有害事象は認められなかった。

D9421-C は血漿中及び尿中コルチゾールを抑制する傾向を示した。しかし、単回及び反復投与 24 時間後の朝の血漿中コルチゾール値はほとんどの被験者で基準範囲内であり、事後検査では全例で基準範囲内であった。投与 5 日目における血漿中及び尿中コルチゾールパラメータの抑制の程度はいずれもブデソニドの AUC と相関していた。

臨床検査値、脈拍数・血圧、体温及び身体所見で臨床的に意義のある異常は認められなかった。

以上、D9421-C 3 mg、9 mg 及び 15 mg の単回投与、並びに 9 mg 及び 15 mg の反復投与時の忍容性は概して良好であった。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

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

2.7.6.2.1.2.1 試験方法

試験方法の概略を表 10 に示した。

表 10 試験方法の概略

項目	内容
治験の課題	日本人活動期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 回経口投与した時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
治験の目的 （主要目的）	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 200 以上である軽度から中等度の日本人活動期クローン病患者を対象として、投与 8 週後の寛解をプラセボと比較することにより、D9421-C 9 mg 及び 15 mg を 1 日 1 回反復経口投与した時の有効性を検討する。
治験デザイン	無作為化、プラセボ対照、3 群並行群間、二重盲検
主要な組入れ基準	1) 18 歳から 65 歳までの男性又は女性 2) 外来患者。本治験の検査、評価を実施するために各 Visit において入院することは可 3) X 線検査、内視鏡検査、組織学検査のいずれかによりクローン病と診断された患者 4) 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ている患者 5) 治験組み入れ前からスルファサラジン、メサラジン製剤の投与、又は部分栄養療法を受けている場合には、無作為割付けの 28 日前から治験終了又は中止時（用量漸減期間を含む）まで治療内容（用法用量/カロリー）を固定できる患者。ただし、スルファサラジンとメサラジン製剤の両方の併用は不可。（20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日の治験実施計画書の改訂で下線部追加） （20[redacted]年 [redacted]月 [redacted] 日の治験実施計画書の改訂で、治療内容の固定を「無作為割付けの 14 日前から」に変更） 6) 無作為割付け直前の 7 日間の患者の状態から算出した CDAI スコアが 200 以上を示し、軽度から中等度の活動期クローン病であることが確認された患者 7) 同意が得られた患者
主要な除外基準	1) 人工肛門又は回腸嚢を有する患者 2) 無作為割付け前（14～8 日前）の直腸 S 状結腸内視鏡検査において、直腸又は肛門のいずれかに活動期クローン病の病変を有する患者 （20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日の治験実施計画書の改訂で無作為割付け前（28～8 日前）に変更） 3) 合計で 100 cm 以上の回腸を切除した患者、又は遠位から中央－横行結腸までを切除した患者 4) 過去に胃の手術を受けた患者

表 10　試験方法の概略

項目	内容
	5) 全身性の感染症を有する患者 6) 消化管に膿瘍、閉塞、近位の拡張を伴う狭窄、及び／又は活動性瘻などの合併症を有する患者 7) 無作為割付け前 5 年以内に、組織学検査で消化器の悪性腫瘍又は高度の異形成と診断された患者、又は癌（基底細胞癌及び有棘細胞癌を除く）の既往を有する患者 8) コントロール不良の糖尿病を有する患者 9) 食道炎、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 10) 関節リウマチ、硬直性脊椎炎、副甲状腺疾患を合併している患者 11) NSAID の長期使用を必要とする患者。ただし、心血管疾患又は虚血性脳疾患の予防のための低用量アセチルサリチル酸（≤ 100 mg/日）、及び NSAID 塗布薬は除く。 12) 無作為割付けの 14 日前から治験終了又は中止時（用量漸減期間を含む）に糖質コルチコイド、クローン病の治療目的として使用される抗生物質、又は 1 週間あたり 3 日以上の NSAID を投与された、又は必要とする患者。ただし、局所用ステロイドの使用は可（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日の治験実施計画書の改訂で下線部追加）。 13) 無作為割付け前 12 週間以内に、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、メトトレキサート、インフリキシマブ、シクロスポリン、サイトカイン又はタクロリムス水和物を使用した患者 14) 本治験で規定された併用禁止薬を必要とする患者 15) ブデソニド、その他の糖質コルチコイド、又は D9421-C の賦形剤に過敏症である患者 16) その他、安全性、倫理性の観点から本治験の対象として不適と考えられる患者
症例数	計画時：75 例（1 群 25 例） 無作為割付け例数：計 77 例（15 mg 1 日 1 回群：25 例、9 mg 1 日 1 回群：26 例、プラセボ群：26 例）
治験薬	被験薬：ブデソニド 3 mg を含有する D9421-C カプセル 対照薬：実薬と外観上識別不能な D9421-C カプセルプラセボ
用法・用量	D9421-C 9 mg、15 mg 又はプラセボを 1 日 1 回朝食前に経口投与する。
投与期間	治療期間：8 週間 用量漸減期間：2 週間

表 10　試験方法の概略

項目	内容
併用薬・併用療法	a)　併用禁止薬 i)　割付けの 14 日前から治験終了又は中止時（用量漸減期を含む）まで ・治験薬以外の糖質コルチコイド（避妊用ステロイド、ステロイド含有の点眼薬及び点鼻薬、低力価のステロイド軟膏を除く） ・クローン病の治療目的として使用される抗生物質 ・NSAID（COX-2 阻害薬を含む）の 1 週間あたり 3 日以上の使用 （20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日の治験実施計画書の改訂で下線部追加） ii)　割付けの 12 週間前から治験終了又は中止時（用量漸減期を含む）まで アザチオプリン、6-メルカプトプリン、メトトレキサート、インフリキシマブ、シクロスポリン、サイトカイン、タクロリムス水和物、LCAP、GCAP iii)　割付け日から治験終了又は中止時（用量漸減期を含む）まで CYP3A4 阻害剤（イミダゾール系抗真菌剤、プロテアーゼ阻害剤） その他の CYP3A4 阻害剤は可能な限り併用禁止 b)　制限付き併用可能薬 ・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（無作為割付けの 28 日前から［20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日の治験実施計画書の改訂で、「14 日前から」に変更］治験終了又は中止時 [用量漸減期を含む]まで、用法・用量を固定） ・1 週間あたり 2 日以内の NSAID（COX-2 阻害薬を含む）、心血管疾患又は虚血性脳疾患の予防を目的とした 100 mg/日以下のアスピリン

表 10　試験方法の概略

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>検査・観察項目</td><td>主な検査・観察項目と治験スケジュール
<table>
<tr><th>試験期</th><th>ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ</th><th>無作為割付け</th><th colspan="4">治療期</th><th>用量漸減期</th></tr>
<tr><td>Visit</td><td>1</td><td>2</td><td>2.1</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td></tr>
<tr><td>週</td><td>-3～-1</td><td>0</td><td>-</td><td>2</td><td>4</td><td>8</td><td>10</td></tr>
<tr><td>日</td><td>-21～-7</td><td>1 日目</td><td>2 日目</td><td>15 日目</td><td>29 日目</td><td>57 日目</td><td>71 日目</td></tr>
<tr><td>身体所見､体重</td><td>x</td><td>x</td><td></td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td></tr>
<tr><td>血圧､脈拍数､体温</td><td>x</td><td>x</td><td></td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td></tr>
<tr><td>12 誘導心電図</td><td>x</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>x</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td>x</td><td>x</td><td></td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td></tr>
<tr><td>血漿中ｺﾙﾁｿﾞｰﾙ値 a)</td><td></td><td>x</td><td></td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td></tr>
<tr><td>ACTH 試験 a)</td><td></td><td>x</td><td></td><td></td><td></td><td>x</td><td></td></tr>
<tr><td>トラフ薬物濃度</td><td></td><td>x</td><td></td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td></td></tr>
<tr><td>PK 用採血
(PK subgroup)</td><td></td><td>x</td><td>x</td><td></td><td>x</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>CDAI 評価</td><td></td><td>x</td><td></td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td></td></tr>
<tr><td>IBDQ</td><td></td><td>x</td><td></td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td></tr>
<tr><td>有害事象</td><td colspan="7">←――――――――――――――――――――――――――――――――――→</td></tr>
<tr><td>併用治療</td><td colspan="7">←――――――――――――――――――――――――――――――――――→</td></tr>
<tr><td>妊娠検査</td><td>x</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>x</td></tr>
</table>
a) 治験薬投与前　x:実施</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>1. 有効性の評価項目
1) 主要評価項目
投与 8 週後の寛解（CDAI スコアが 150 以下に減少）
2) 副次的評価項目
a) 投与 2 週後及び 4 週後の寛解
b) CDAI スコアの変化
c) 最初の寛解までの期間
d) 臨床的改善（寛解又は Visit 2 と比較して CDAI スコアが 100 以上の減少）
e) IBDQ のトータルスコア及び全てのサブスコア
2. 薬物動態
血漿中ブデソニド濃度
3. 安全性
朝の血漿中コルチゾール値、ACTH 試験における血漿中コルチゾール値、有害事象、臨床検査値、12 誘導心電図、血圧・脈拍数、体温、身体所見</td></tr>
</table>

表 10　試験方法の概略

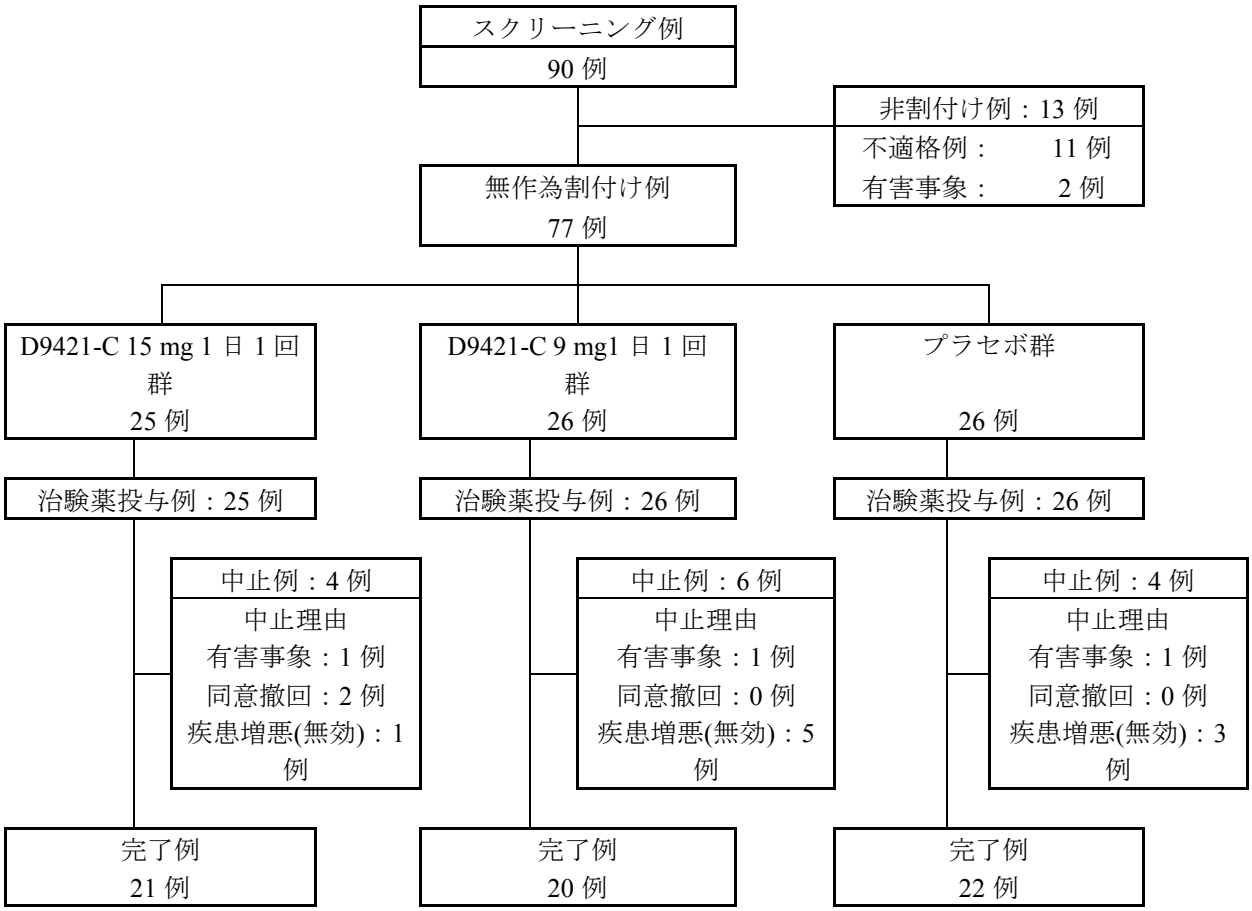
項目	内容
解析方法	1. 有効性 投与 8 週後の寛解率について D9421-C 9 mg 群とプラセボ群をχ^2-検定で比較した（開鍵前に Blind review の結果、Fisher の直接確率検定に変更）。寛解率が等しいという帰無仮説が棄却された場合には、参考に D9421-C 15 mg 群とプラセボ群の投与 8 週後の寛解率をχ^2-検定で比較することとした。すべての投与群の組み合わせについて投与群間の寛解率及び臨床的改善率の差とその両側 90%信頼区間を算出した。寛解までの期間は Kaplan-Meier 法を用いて解析した。CDAI 及び IBDQ スコアの投与前からの変化量について投与群ごとに記述統計量を求めた。 2. 安全性 有害事象は MedDRA（Ver.10.1）を用いて、コード化し、器官別大分類と基本語で集計した。計量データについては投与群ごとに記述統計量を求め、計数データについては頻度分布を用いて集計した。 血漿中コルチゾール濃度については、Visit 2 以降に得られた早朝及び ACTH 刺激後の血漿中コルチゾール濃度及び投与後の各 Visit における Visit 2 からの変化量について安全性解析対象集団を用いて解析を行った。血漿中コルチゾール濃度について投与群ごとに記述統計量を用いて集計。朝の血漿中コルチゾール濃度について、Visit 2 以降で血漿中コルチゾール濃度が 150 nmol/L（=5.437 μg/dL）未満であった患者の割合を投与群ごとに算出した。 3. 薬物動態 トラフ濃度については記述統計量を用いて要約した。本試験で測定された血漿中濃度データを国内第 I 相試験（D9421C00001、D9421C00006[5.3.3.1.1]）で得られた血漿中濃度データと併合し、ソフトウェア NONMEM を用いて母集団薬物動態（PPK）解析を行った。
公表論文	Yasuo S. et al. Journal of Crohn's and Colitis (2013) 7, 239–47
治験実施施設	国内計 21 施設
治験期間	2006 年 10 月～2008 年 3 月

2.7.6.2.1.2.2　試験成績

2.7.6.2.1.2.2.1　症例の内訳

スクリーニング例は 90 例で、うち 77 例が無作為割付けされ（D9421-C 15 mg 1 日 1 回群：25 例、D9421-C 9 mg 1 日 1 回群：26 例、プラセボ群：26 例）、全例に治験薬が投与された。中止例は計 14 例（18.2%）で、D9421-C 15 mg 1 日 1 回群、D9421-C 9 mg 1 日 1 回群及びプラセボ群で、それぞれ 4 例、6 例及び 4 例であった（図 6）。

図 6　　症例の内訳



引用元：CSR D9421C00002 Figure 2、Table 15 改編

有効性の主たる解析対象集団である FAS 及び安全性解析対象例は治験薬が投与された全例の 77 例で、PPS は重大な治験実施計画書逸脱例の 3 例（選択基準違反： 1 例、制限付き併用可能薬違反例：2 例）を除いた計 74 例（D9421-C 15 mg 1 日 1 回群：25 例、D9421-C 9 mg 1 日 1 回群：24 例、プラセボ群：25 例）であった。

2.7.6.2.1.2.2.2　　人口統計学的及びその他の基準値の特性

有効性解析対象集団である FAS での人口統計学的及び他の基準値の特性を表 11 に示した。各群の人口統計学的及び他の基準値の特性は類似していた。ほとんどの患者はクローン病治療法の併用を受けており、栄養療法及びメサラジンを受けていた患者の割合は、各群で 60.0%～84.6%であった。

表 11　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

		D9421-C 15 mg 1 日 1 回群（25 例）		D9421-C 9 mg 1 日 1 回群（26 例）		プラセボ群（26 例）	
性別	男性 (%)	18	(72.0%)	17	(65.4%)	20	(76.9%)
	女性 (%)	7	(28.0%)	9	(34.6%)	6	(23.1%)
年齢（歳）	平均値（範囲）	35.4	(18-56)	37.7	(18-63)	36.4	(18-57)
体重（kg）	平均値（範囲）	56.5	(40-74)	52.7	(34-79)	54.9	(41-77)
身長（cm）	平均値（範囲）	166.6	(139-184)	165.3	(145-182)	168.9	(154-182)
BMI (kg/m^2)	平均値（範囲）	20.35	(16.7-25.9)	19.12	(15.4-24.5)	19.20	(15.8-24.4)
CDAI スコア	平均値（範囲）	258.2	(200-407)	270.8	(202-450)	263.7	(201-360)
罹病期間(年)	平均値（範囲）	4.553	(0.12-20.78)	4.983	(0.04-16.36)	5.212	(0.04-20.08)
病変部位	回腸 (%)	15	(60.0%)	17	(65.4%)	14	(53.8%)
	結腸を含む (%)	10	(40.0%)	9	(34.6%)	12	(46.2%)
クローン病治療療法の併用	なし (%)	0	(0.0%)	1	(3.8%)	3	(11.5%)
	あり (%)	25	(100.0%)	25	(96.2%)	23	(88.5%)
	栄養療法 (%)	1	(4.0%)	1	(3.8%)	2	(7.7%)
	ﾒｻﾗｼﾞﾝ (%)	9	(36.0%)	2	(7.7%)	4	(15.4%)
	栄養療法+ﾒｻﾗｼﾞﾝ (%)	15	(60.0%)	22	(84.6%)	17	(65.4%)

引用元：CSR D9421C00002 Table 18、Table 19 改編

2.7.6.2.1.2.2.3 有効性の結果

(a) 寛解率

(i) 投与 8 週後の寛解率

D9421-C 9 mg 1 日 1 回群及び 15 mg 1 日 1 回群の投与 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 23.1%及び 28.0%とほぼ同じであり、いずれもプラセボ群との間で有意水準両側 10%で統計的に有意な差は認められなかったが、プラセボ群の寛解率（11.5%）の 2 倍以上を示した（表 12、表 13）。

表 12 投与 8 週後の寛解率（FAS、LOCF）

投与群	例数	投与 8 週後の寛解例 [a]		寛解率の 90%信頼区間
D9421-C 15 mg 1 日 1 回群	25	7	(28.0%)	16.0～44.3%
D9421-C 9 mg 1 日 1 回群	26	6	(23.1%)	12.4～38.8%
プラセボ群	26	3	(11.5%)	4.7～25.6%
寛解率の差（90%信頼区間）	D9421-C 15 mg 1 日 1 回群－プラセボ群			:16.5%（-2.1～34.2%）
	D9421-C 9 mg 1 日 1 回群－プラセボ群			:11.5%（-6.1～28.7%）
	D9421-C 15 mg1 日 1 回群－9 mg 1 日 1 回群			: 4.9%（-14.9～22.4%）

a：CDAI スコアが ≤150
引用元：CSR D9421C00002 Table 11.2.1.1.2、Table 11.2.1.2.2 改編

表 13 投与 8 週後の寛解率の 2 群間ごとの解析結果

		D9421-C 15 mg 1 日 1 回群	
	D9421-C 9 mg 1 日 1 回群	p=0.7554	
プラセボ群	p=0.4654	p=0.1729	Fisher の直接確率検定

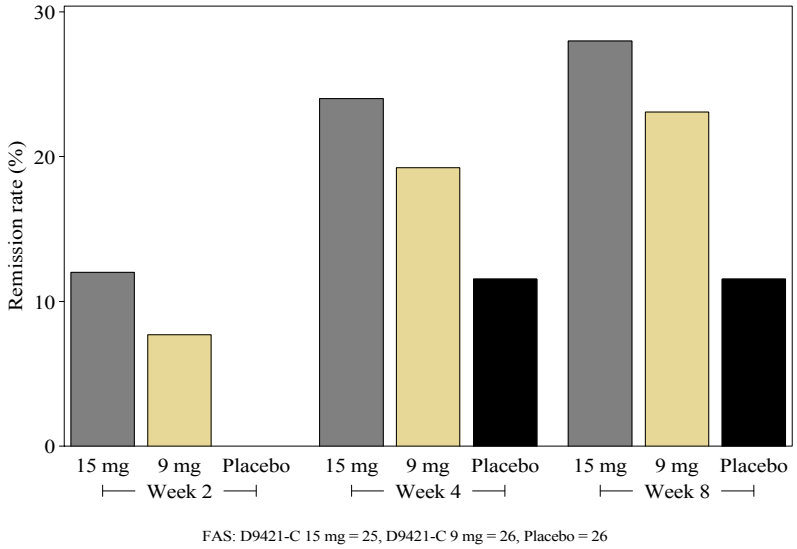
引用元：CSR D9421C00002 Table 11.2.1.2.2 改編

サブグループ解析の結果、投与 8 週後の寛解率において、臨床的に意味のある要因は認められなかった。

(ii) 投与 2 週後及び 4 週後の寛解率

投与 2 週、4 週及び 8 週後における各群の寛解率（LOCF）を図 7 に示した。D9421-C 9 mg 1 日 1 回群及び 15 mg 1 日 1 回群では投与期間とともに寛解率は増加した。D9421-C 9 mg 1 日 1 回群、D9421-C 15 mg 1 日 1 回群及びプラセボ群における寛解率は、それぞれ投与 2 週後で 7.7%、12.0%及び 0%、投与 4 週後で 19.2%、24.0%及び 11.5%であった。投与 2 週後から D9421-C 投与群では寛解例が認められたのに対し、プラセボ群では認められなかった。

図 7　　評価時別の寛解率（FAS、LOCF）



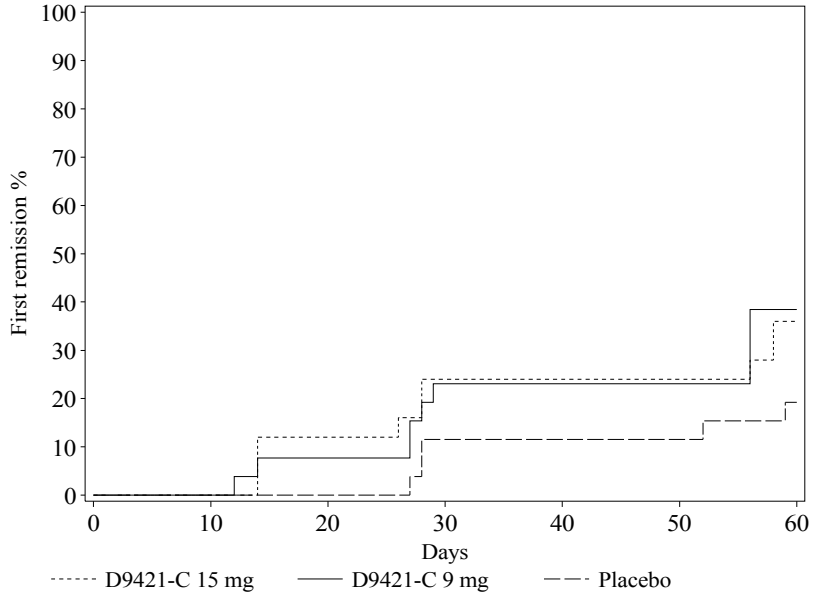
FAS: D9421-C 15 mg = 25, D9421-C 9 mg = 26, Placebo = 26

引用元：CSR D9421C00002 Figure 11.2.1.7.2

(iii)　　累積寛解率

Kaplan-Meier 法による累積寛解率（少なくとも一度は寛解した患者の割合）を図 8 に示した。D9421-C 9 mg 1 日 1 回群及び 15 mg 1 日 1 回群の投与 8 週における累積寛解率は、それぞれ 38.5%及び 36.0%であり、プラセボ群（19.2%）の約 2 倍であった。

図 8　　Kaplan-Meier 法による累積寛解率（FAS）

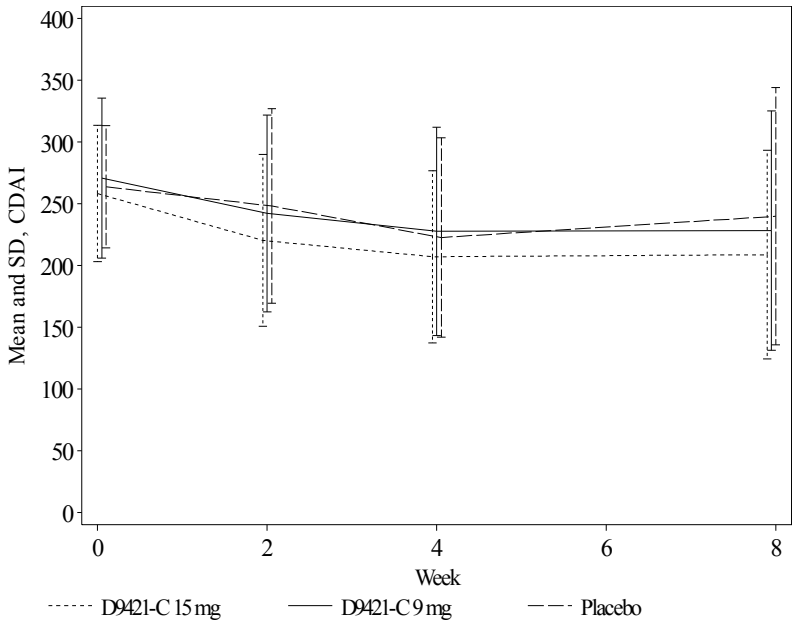


引用元：CSR D9421C00002 Figure 5

(b)　　CDAI スコア

平均 CDAI トータルスコアの推移（LOCF）を図 9 に示した。ベースラインにおける D9421-C 9 mg 1 日
1 回群、D9421-C 15 mg 1 日 1 回群及びプラセボ群の平均 CDAI トータルスコアは、270.8、258.2 及び 263.7 で、投与後いずれの群ともに減少し、投与 8 週後における平均減少量（LOCF）はそれぞれ 42.5、49.5 及び 23.8 であった。

図 9　　CDAI トータルスコアの推移（FAS、LOCF）



平均値 ± 標準偏差
引用元：CSR D9421C00002 Figure 11.2.1.11.2

CDAI サブスコアでは、「軟便又は下痢の回数」、「腹痛」及び「Well-being」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。

(c)　　臨床的改善率

臨床的改善率（CDAI スコアが 150 以下に減少、又はベースラインから 100 以上減少した患者の割合）を表 14 に示した。投与 8 週後における臨床的改善率（LOCF）は、D9421-C 9 mg 1 日 1 回群、D9421-C 15 mg 1 日 1 回群及びプラセボ群で、それぞれ 23.1%、36.0%及び 15.4%であった。

表 14　　臨床的改善率（FAS、LOCF）

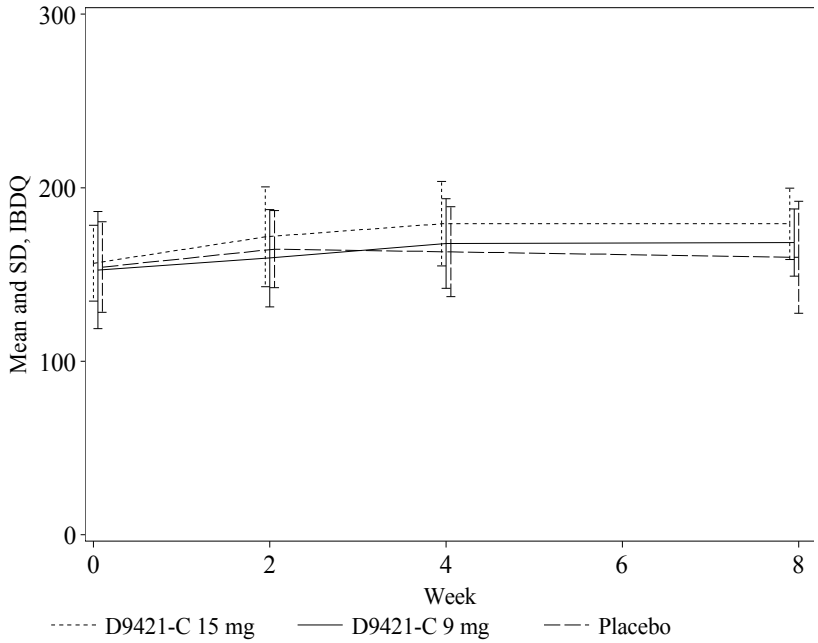
	例数	臨床的改善率（%）[a]（90%信頼区間）					
		2 週後		4 週後		8 週後	
D9421-C 15 mg 1 日 1 回群	25	24.0	(13.0～40.1)	24.0	(13.0～40.1)	36.0	(22.3～52.4)
D9421-C 9 mg 1 日 1 回群	26	7.7	(2.6～20.8)	23.1	(12.4～38.8)	23.1	(12.4～38.8)
プラセボ	26	0.0	(0.0～9.4)	19.2	(9.7～34.6)	15.4	(7.1～30.2)

a：CDAI スコアが 150 以下に減少、又はベースラインから 100 以上減少した患者の割合
引用元：CSR D9421C00002 Table 11.2.1.16.2 改編

(d) IBDQ（Inflamatory Bowel Disease Questionnaire）

疾患特有の QOL 評価尺度である IBDQ のトータルスコアの推移を図 10 に示した。IBDQ 平均トータルスコアは、いずれの群とも投与後に増加し、投与 8 週後におけるベースラインからの平均増加量は D9421-C 9 mg 1 日 1 回群、D9421-C 15 mg 1 日 1 回群及びプラセボ群で、それぞれ 10.8、23.2 及び 6.5 であった。

図 10 IBDQ トータルスコアの推移（FAS）



平均値 ± 標準偏差
引用元：CSR D9421C00002 Table Figure 11.2.2.4

2.7.6.2.1.2.2.4 薬物動態

D9421-C 9 mg 及び 15 mg 群に割り付けられた日本人クローン病患者 51 例から定量下限値（0.01 nmol/L）以上の血漿中ブデソニド濃度を 196 ポイント得た。

PPK 解析の結果、日本人クローン病患者及び日本人健康成人被験者に D9421-C を経口投与後の血漿中ブデソニド濃度は、t_{max} 近辺での濃度を過小評価したことを除いて、1 次吸収を伴う 1－コンパートメントモデルによく当てはまった。

PPK パラメータを表 15 に示す。患者であること及び治療期間は見かけの分布容積（V/F）の有意な因子であったが、吸収速度定数（k_a）には有意な共変量及び因子は見出されなかった。

患者における V/F は初回投与時には健康成人の 40%であったが、その後は D9421-C による治療開始後 2 週間までに 1.4 倍に増加し、健康成人の 57%に達した。その結果、患者における全身曝露は初回投与時と比べて治療 2 週間後には 70%に低下していた。

表 15　　D9421-C 経口投与時のブデソニドの母集団薬物動態パラメータ

パラメータ		推定値
k_a		0.106 h^{-1}
V/F	（健康成人）	3870 L
	（クローン病患者、D9421-C の初回投与時）	1540 L
	（クローン病患者、D9421-C 治療 2 週目以降）	2200 L
k_e		0.287 h^{-1}
V/F における個体間変動（CV）		51.8%
k_a における個体間変動（CV）		37.8%
k_e における個体間変動（CV）		定義せず
残差変動（CV）		49.6%

引用元：CSR D9421C00002 PPK analysis report, Table 8 改編

2.7.6.2.1.2.2.5 安全性の結果

(a) 有害事象

有害事象の概略を表 16 に示した。有害事象発現率は D9421-C 9 mg 1 日 1 回群で 73.1%であり、D9421-C 15 mg 1 日 1 回群の 56.0%及びプラセボ群の 38.5%に比較して高かった。しかし、D9421-C 9 mg 1 日 1 回群における治験薬の因果関係のある有害事象の発現率は 19.2%であり、D9421-C 15 mg 1 日 1 回群（32.0%）に比べ低く、プラセボ群（11.5%）と大きな差はみられなかった。死亡例はなく、重篤な有害事象は D9421-C 9 mg 1 日 1 回群で 2 例、プラセボ群で 2 例に発現した。ほとんどの有害事象の重症度は軽度ないし中等度であり、重度の有害事象はプラセボ群で 1 例に発現したのみであった。有害事象による中止例は D9421-C 9 mg 1 日 1 回群、D9421-C 15 mg 1 日 1 回群及びプラセボ群で、それぞれ 6 例（23.1%）、2 例（8.0%）及び 2 例（7.7%）であった。

表 16 有害事象の概略（安全性解析対象集団）

	D9421-C 15 mg 1 日 1 回群 （25 例）	D9421-C 9 mg 1 日 1 回群 （26 例）	プラセボ （26 例）
例数（%）			
有害事象発現例	14 (56.0)	19 (73.1)	10 (38.5)
重篤な有害事象の発現例	0 (0.0)	2 (7.7)	2 (7.7)
有害事象による中止例 [a]	2 (8.0)	6 (23.1)	2 (7.7)
治験薬と因果関係のある有害事象の発現例 [b]	8 (32.0)	5 (19.2)	3 (11.5)
重度の有害事象の発現例	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)
その他の重要な有害事象の発現例	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
件数			
有害事象	23	35	16
重篤な有害事象	0	2	2
中止に至った有害事象	2	6	2
治験薬と因果関係のある有害事象 [b]	11	8	4
重度の有害事象	0	0	1
その他の重要な有害事象	0	0	0

a：D9421-C 15 mg 群の 1 例、D9421-C 9 mg 群の 5 例及びプラセボ群の 1 例は、図 6 における中止理由は疾患増悪(無効)
b：治験責任/分担医師の判定
引用元：CSR D9421C00002 Table 31

いずれかの群において基本語で 2 例以上で発現した有害事象を表 17 に示した。2 例以上で発現した有害事象は、D9421-C 9 mg 1 日 1 回群でクローン病（19.2%）、貧血（15.4%）、鼻咽頭炎（15.4%）、便秘（7.7%）及び咳嗽（7.7%）であり、D9421-C 15 mg 1 日 1 回群でざ瘡（12.0%）、発疹（12.0%）及び咽喉頭疼痛（8.0%）であった。プラセボ群では悪心、嘔吐及び鼻咽頭炎が各 2 例（7.7%）に発現した。なお、重度の有害事象はプラセボ群でみられた肛門周囲膿瘍（重篤な有害事象）のみで、他の有害事象の重症度はいずれも軽度ないし中等度であった。

表 17　有害事象（いずれかの投与群において 2 例以上発現した事象）（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	D9421-C 9 mg 1 日 1 回	プラセボ
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%)
胃腸障害			
クローン病	0 (0.0%)	5 (19.2%)	1 (3.8%)
便秘	0 (0.0%)	2 (7.7%)	0 (0.0%)
悪心	1 (4.0%)	0 (0.0%)	2 (7.7%)
嘔吐	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (7.7%)
皮膚および皮下組織障害			
ざ瘡	3 (12.0%)	1 (3.8%)	0 (0.0%)
発疹	3 (12.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血液およびリンパ系障害			
貧血	1 (4.0%)	4 (15.4%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症			
鼻咽頭炎	1 (4.0%)	4 (15.4%)	2 (7.7%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
咽喉頭疼痛	2 (8.0%)	1 (3.8%)	0 (0.0%)
咳嗽	0 (0.0%)	2 (7. 7%)	0 (0.0%)

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

治験薬と因果関係のある有害事象

治験薬と因果関係のある有害事象は、D9421-C 9 mg 1 日 1 回群及び D9421-C 15 mg 1 日 1 回群で、それぞれ 5 例及び 8 例に発現した。D9421-C 投与例（9 mg 1 日 1 回及び D9421-C 15 mg 1 日 1 回）で 2 例以上に認められた治験薬と因果関係のある有害事象はざ瘡であった（D9421-C 9 mg 1 日 1 回群：1 例、D9421-C 15 mg 1 日 1 回群：3 例）。なお、プラセボ群では治験薬と因果関係のある有害事象が 3 例に発現した。

糖質コルチコイド関連有害事象

本試験では外国短期二重盲検試験で用いられた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、事前に規定し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た。

糖質コルチコイド関連有害事象は D9421-C 9 mg 1 日 1 回群で 1 例（ざ瘡）、D9421-C 15 mg 1 日 1 回群で 4 例（ざ瘡：2 例、ざ瘡増悪：1 例、満月様顔貌：1 例）に発現した（表 18）。

表 18　糖質コルチコイド関連有害事象（安全性解析対象集団）

有害事象（下層語）[a]	D9421-C 15 mg 1 日 1 回	D9421-C 9 mg 1 日 1 回	プラセボ
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%)
ざ瘡増悪	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
満月様顔貌	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

a　MedDRA Version 10.1
引用元：CSR D9421C00002 Table 34 改編

重篤な有害事象

重篤な有害事象は D9421-C 9 mg 1 日 1 回群で 2 例（イレウス、クローン病）に、プラセボ群で 2 例（肛門周囲膿瘍、クローン病）に発現した。プラセボ群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、回復が確認された（表 19）。重篤な有害事象を発現した患者の叙述は本項付録 2.7.6.3.1.1 項に示した。

表 19　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

投与群	症例番号	年齢（性別）	投与期間	重篤な有害事象（基本語）[a]	治験薬との因果関係[b]
D9421-C 1 日 1 回 9 mg 群（2 例、2 件）	B*	2[redacted] 歳（男）	70 日	イレウス	関連なし
	C*	2[redacted] 歳（男）	42 日	クローン病	関連なし
プラセボ群（2 例、2 件）	D*	3[redacted] 歳（女）	61 日	肛門周囲膿瘍	関連あり
	E*	4[redacted] 歳（男）	27 日	クローン病	関連なし

a　MedDRA Version 10.1
b　治験責任/分担医師の判定
引用元：CSR D9421C00002 Table 36 改編

中止に至った有害事象

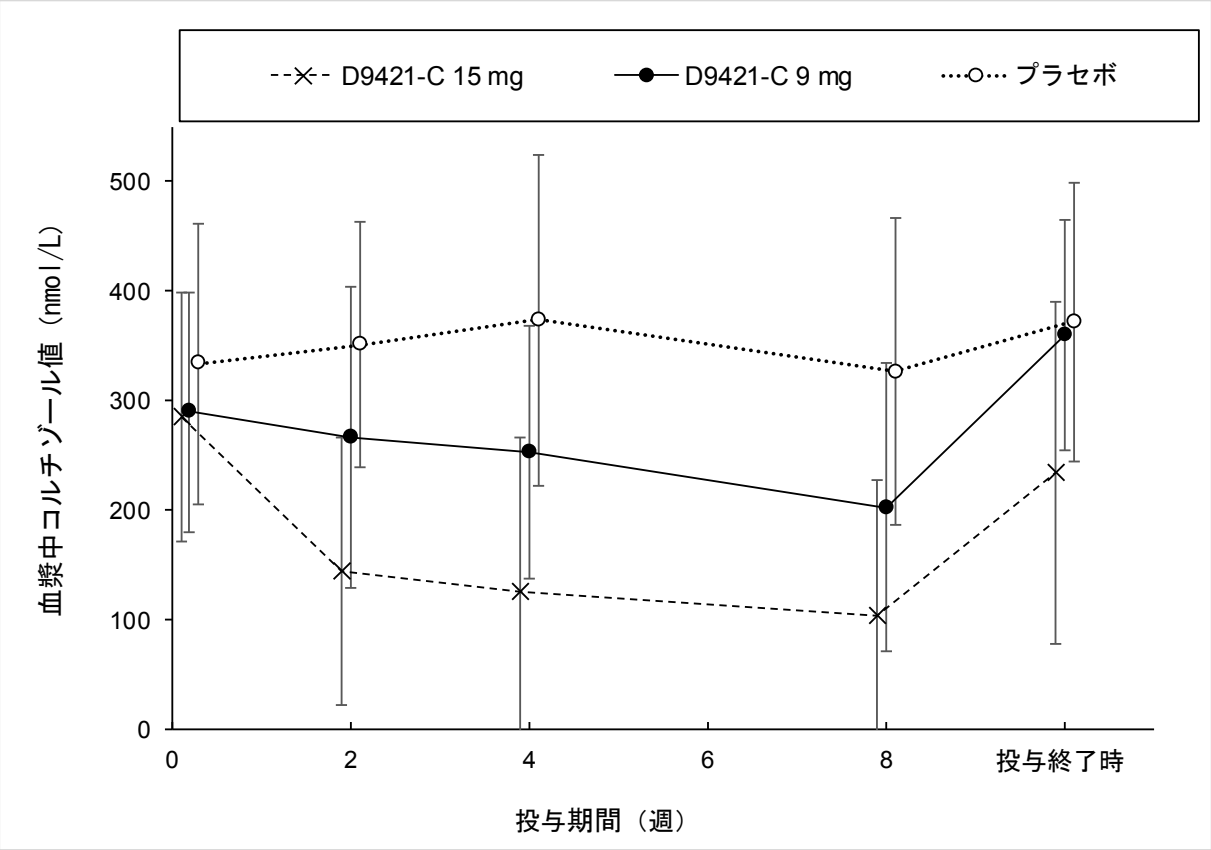
中止に至った有害事象は D9421-C 9 mg 1 日 1 回群で 6 例 6 件（クローン病：5 件、咽喉頭疼痛：1 件）、D9421-C 15 mg 1 日 1 回群で 2 例 2 件（背部痛、貧血）、プラセボ群で 2 例 2 件（肛門周囲膿瘍、クローン病）であった。これらの中止に至った有害事象のうち、プラセボ群で発現した肛門周囲膿瘍を除いて、いずれも治験薬との関連性は否定された。

血漿中コルチゾール

朝の平均血漿中コルチゾール値の推移を図 11 に示した。D9421-C 9 mg 1 日 1 回群及び D9421-C 15 mg 1 日 1 回群の朝の平均血漿中コルチゾール値は用量依存的に減少し、投与 8 週後のベースラインからの平均減少量は、それぞれ 89.02 及び 181.07 nmol/L であった。平均血漿中コルチゾール値は試験終了時（用量漸減期終了時）には、D9421-C 15 mg 1 日 1 回群では投与 8 週後より増加したが、ベースライン値より低値であった。一方、D9421-C 9 mg 1 日 1 回群ではベースラインよりも高値を示した。なお、用量漸減期終了時、D9421-C 9 mg 群では 0 mg、D9421-C

15 mg 群では 6 mg を内服していた。プラセボ群の投与 8 週後の朝の平均血漿中コルチゾール値はベースラインとほとんど変わらなかった。

図 11　　朝の平均血漿中コルチゾール値の推移（安全性解析対象集団）



平均値 ＋ 標準偏差
引用元：CSR D9421C00002 Figure 8、Table 11.3.7.1.12 改編

朝の血漿中コルチゾール値が異常値（<150 nmol/L）であった患者の割合を表 20 に示した。投与 8 週後における朝の血漿中コルチゾール値が異常値を示した患者の割合は、D9421-C 9 mg 1 日 1 回群、D9421-C 15 mg 1 日 1 回群及びプラセボ群で、それぞれ 36.4%、72.7%及び 9.1%であった。

表 20　　朝の血漿中コルチゾール値が異常値であった患者の割合

	0 週		投与 8 週後	
	例数	異常例（< 150 nmol/L）	例数	異常例（< 150 nmol/L）
D9421-C 15 mg 1 日 1 回群	25	1　(4.0%)	22	16　(72.7%)
D9421-C 9 mg 1 日 1 回群	26	1　(3.8%)	22	8　(36.4%)
プラセボ群	26	1　(3.8%)	22	2　(9.1%)

引用元：CSR D9421C00002 Table 11.3.7.1.12 改編

(b) ACTH 試験

投与前（0 週）及び投与 8 週後に実施した ACTH 試験における副腎皮質機能正常例と異常例のシフトテーブルを表 21 に示した。投与前と投与 8 週後で副腎皮質機能正常又は異常の変動において、D9421-C 9 mg 1 日 1 回群、D9421-C 15 mg 1 日 1 回群及びプラセボ群で一定の傾向はみられなかった。

表 21 ACTH 試験における副腎皮質機能正常例と低下例の割合

		投与 8 週後	
	0 週	正常	異常
D9421-C 15 mg 1 日 1 回群	正常（10 例）	10 (100.0%)	0 (0.0%)
	異常（8 例）	3 (37.5%)	5 (62.5%)
D9421-C 9 mg 1 日 1 回群	正常（10 例）	2 (20.0%)	8 (80.0%)
	異常（6 例）	4 (66.7%)	2 (33.3%)
プラセボ群	正常（8 例）	5 (62.5%)	3 (37.5%)
	異常（5 例）	2 (40.0%)	3 (60.0%)

引用元：CSR D9421C00002 Table 40

(c) 臨床検査

D9421-C 投与例における平均値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減少と総コレステロールの増加がみられたが、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 9 mg/日（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、D9421-C 15 mg/日（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 例報告された。これらの臨床検査値異常のいくつかはクローン病の病状に関連しているものもあると考えられた。

(d) バイタルサイン

各群の血圧、脈拍数及び体温は平均値でベースラインからの投与後に臨床的に意味のある変動示さなかった。D9421-C 15 mg 群で 1 例に高血圧の有害事象の報告があったが、D9421-C 9 mg 群ではみられなかった。

(e) 心電図

各群において試験終了時に実施した 12 誘導心電図において臨床的に意味のある異常と判定された患者はなかった。

2.7.6.2.1.2.3　　結論

本試験の対象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で、ほとんどは栄養療法、メサラジンによる治療にもかかわらず活動期の症状、所見を有するクローン病患者であった。

D9421-C 9 mg 1 日 1 回及び 15 mg 1 日 1 回は、両側有意水準 10%で統計的な有意な差は認められなかったもののプラセボの 2 倍以上の高い寛解率を示した。D9421-C 15 mg 1 日 1 回は D9421-C 9 mg 1 日 1 回に比較して、寛解率及びその他の有効性評価項目において、やや高い有効性を示したが、大きな差は認められなかった。D9421-C 9 mg 1 日 1 回及び 15 mg 1 日 1 回の忍容性は良好であった。D9421-C 15 mg 1 日 1 回に比較して、D9421-C 9 mg 1 日 1 回における治験薬の因果関係のある有害事象の発現率は低く、糖質コルチコイド関連有害事象の発現率も低かった。また、D9421-C の 15 mg 1 日 1 回及び 9 mg 1 日 1 回投与はコルチゾール抑制作用を示したが、D9421-C 9 mg 1 日 1 回は 15 mg 1 日 1 回に比較して弱かった。

以上のことから、D9421-C 9 mg 1 日 1 回は栄養療法、スルファサラジン、メサラジンによる治療中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患者に対して有効であり、安全性に特に問題はないと考えられた。

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

2.7.6.2.1.3.1 試験方法

試験方法の概略を表 22 に示した。

表 22 試験方法の概略

項目	内容
治験の課題	日本における活動期クローン病患者を対象として、D9421-C 9 mg を投与したときの有効性及び安全性をメサラジン 3 g 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
治験の目的	主要目的 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、Crohn's Disease Activity Index（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を対象として、投与 8 週後の寛解（寛解とは CDAI スコアが 150 以下と定義する）をメサラジン 1 g 1 日 3 回投与と比較することにより、D9421-C 9 mg を 1 日 1 回投与したときの有効性を検討すること。 副次的目的 本治験の副次的目的は以下のとおりであった。 ● 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を対象として、以下の項目をメサラジン 1 g 1 日 3 回投与と比較することにより、D9421-C 9 mg を 1 日 1 回投与したときの有効性を検討する。 - 投与 2 週後及び 4 週後の寛解 - CDAI スコアの変化 - 最初の寛解までの期間 - 臨床的改善（寛解又は投与 2 週後、4 週後、8 週後において Visit 2 と比較して CDAI スコアの 100 以上の減少のいずれかを満たす場合） - 臨床的改善（投与 2 週後、4 週後、8 週後において、寛解又は Visit 2 と比較して CDAI スコアの 70 以上の減少のいずれかを満たす場合） ● 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を対象として、Inflammatory Bowel Disease Questionnaire（IBDQ）のトータルスコア及び全てのサブスコアをメサラジン 1 g 1 日 3 回投与と比較することにより、D9421-C 9 mg を 1 日 1 回投与したときの QOL（生活の質）の変化を検討する。

表 22　試験方法の概略

項目	内容
治験の目的 （続き）	安全性目的 本治験の安全性に関する目的は、主要な病変が回腸から回盲部及び上行結腸また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を対象として、以下の項目をメサラジン 1 g 1 日 3 回投与と比較することにより、D9421-C 9 mg を 1 日 1 回投与したときの全般的な安全性を検討すること。 ● 有害事象、 ● 臨床検査値（血液学検査、血液生化学検査［血清 DHEA-S を含む］、尿検査） ● バイタルサイン（血圧・脈拍数、体温） ● 身体所見
治験デザイン	無作為化、多施設共同、並行群間、第Ⅲ相二重盲検試験
主要な組入れ基準	1. 年齢が 15 歳以上の男性及び女性。 2. X 線検査、内視鏡検査、組織学検査のいずれかによりクローン病と診断された患者。 3. 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ている患者。 4. 治験に関わる手順・検査を開始する前に、文書による同意が得られている患者。患者が未成年者の場合には代諾者からも文書による同意を取得する。 5. 本治験組入れ前から治療を受けている場合、以下を満たす患者。 - 部分栄養療法（1200 kcal/日以下）を受けている場合、無作為割付けの 14 日前から治験終了又は中止時（用量漸減期間を含む）まで治療内容（カロリー）を固定できる。 - 2.0 mg/kg/日以下のアザチオプリン投与又は 1.2 mg/kg/日以下の 6-メルカプトプリン投与を受けている場合、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）まで治療内容（用法用量）を固定できる。 本治験への無作為割付け時には、患者は以下の基準をすべて満たしていなければならないこととした。 6. Visit 2 直前の 7 日間の患者の状態から算出した CDAI スコアが 180 以上 400 以下を示し、軽度から中等度の活動期クローン病であることが確認された患者。

表 22　試験方法の概略

項目	内容
主要な除外基準	1. 人工肛門又は回腸嚢を有する患者。 2. 直腸又は肛門のいずれかに活動期クローン病の病変を有する患者。 3. 上部消化管のみに活動期クローン病の病変を有する患者。 4. 合計で 100 cm 以上の回腸を切除した患者。 5. 過去に胃全摘出術を受けた患者。 6. 全身性の感染症を有する患者（例えば、B 型肝炎、C 型肝炎、HIV 感染）。 7. 消化管に膿瘍、閉塞、近位の拡張を伴う狭窄、及び／又は、活動性瘻などの合併症を有する患者。 8. 大手術（major surgery）を予定している患者（抜歯、白内障の手術等は可。内視鏡的治療は不可）、又は全身状態が悪いために治験を完了することが不可能と考えられる患者。 9. 無作為割付け前 5 年以内に、組織学検査で消化器の悪性腫瘍、又は高度の異形成と診断された患者。 10. 無作為割付け前 5 年以内に、癌（皮膚の基底細胞癌及び有棘細胞癌を除く）の既往を有する患者。 11. コントロール不良の糖尿病を有する患者。糖尿病患者の場合、神経障害や腎障害、網膜症といった合併症がなく、食事制限、運動、薬物療法などでコントロールされている者は組入れ可とする。 12. 食道炎や胃潰瘍、十二指腸潰瘍、感染性下痢などの活動性消化性疾患を有する患者。 13. 関節リウマチを合併している患者。 14. 強直性脊椎炎を合併している患者。 15. 副甲状腺疾患を合併している患者。 16. 無作為割付けの 14 日前から治験終了又は中止時（用量漸減期間を含む）に糖質コルチコイド又はクローン病の治療目的として使用される抗生物質（スルファサラジン、メトロニダゾール、シプロフロキサシン等）を投与された又は必要とする患者。局所用のステロイド（点鼻・点眼ステロイド、ステロイド軟膏等）の使用は可。 17. 無作為割付けの 14 日前から前日までにメサラジン（1 日 2251 mg 以上）を投与された、又は必要とする患者。 18. インフリキシマブ、アダリムマブをそれぞれ無作為割付け前 8 週間、2 週間以内に使用した患者。 19. 無作為割付け前 12 週間以内に、以下の薬剤（軟膏等での局所治療を除く）を使用した患者。 メトトレキサート、シクロスポリン、タクロリムス水和物 20. 無作為割付け前 4 週間以内に、顆粒球除去療法（GCAP）を受けた患者。 21. 医学的な理由により本治験へ参加すべきでないと治験責任医師等によって判断された患者。

表 22　試験方法の概略

項目	内容		
症例数	計画時（1 群 55 例）、計 110 例 無作為割付け例数：112 例（D9421-C 9 mg 群：56 例、メサラジン 3 g 群：56 例）		
治験薬	被験薬 D9421-C 3 mg：ブデソニド 3 mg を含有するカプセル D9421-C プラセボ：実薬と外観上識別不能なカプセル 対照薬 メサラジン錠 250 mg：メサラジン 250 mg を含有する錠剤 メサラジン錠プラセボ：実薬と外観上識別不能な錠剤		
用法・用量	投与群		治験薬の組み合わせ
	D9421-C 9 mg 群	治療期間	1 日 1 回朝食前：D9421-C 3 mg を 3 カプセル 1 日 3 回毎食後：メサラジン錠プラセボを 4 錠ずつ
		用量漸減期間 9 週目	1 日 1 回朝食前：D9421-C 3 mg を 2 カプセル 1 日 3 回毎食後：メサラジン錠プラセボを 4 錠ずつ
		10 週目	1 日 1 回朝食前：なし 1 日 3 回毎食後：メサラジン錠プラセボを 4 錠ずつ
	メサラジン 3 g 群	治療期間	1 日 1 回朝食前：D9421-C プラセボを 3 カプセル 1 日 3 回毎食後：メサラジン錠 250 mg を 4 錠ずつ
		用量漸減期間 9 週目	1 日 1 回朝食前：D9421-C プラセボを 2 カプセル 1 日 3 回毎食後：メサラジン錠 250 mg を 4 錠ずつ
		10 週目	1 日 1 回朝食前：なし 1 日 3 回毎食後：メサラジン錠 250 mg を 4 錠ずつ
投与期間	治療期間：8 週間、用量漸減期間：2 週間		

表 22　試験方法の概略

項目	内容
併用薬・併用療法	併用禁止薬 無作為割付け前 8 週間から治験終了又は中止時（用量漸減期間を含む）まで ● インフリキシマブ 無作為割付け前 2 週間から治験終了又は中止時（用量漸減期間を含む）まで ● アダリムマブ 無作為割付け前 12 週間前から治験終了又は中止時（用量漸減期間を含む）まで ● メトトレキサート ● シクロスポリン ● タクロリムス水和物 ● 白血球除去療法（LCAP） 無作為割付け前 4 週間前から治験終了又は中止時（用量漸減期間を含む）まで ● 顆粒球除去療法（GCAP） ● 他の治験薬 無作為割付け前 14 日から治験終了又は中止時（用量漸減期間を含む）まで ● スルファサラジン ● 副腎皮質ステロイド（避妊用ステロイドを除く） ● クローン病の治療目的として使用される抗生物質（メトロニダゾール、シプロフロキサシン等） 無作為割付け日から治験終了又は中止時（用量漸減期間を含む）まで ● メサラジン（治験薬を除く） 以下のチトクローム P450（CYP）3A4 阻害剤は可能な限り併用しないこと。治験責任医師等が併用する必要があると判断する場合には、十分な注意を払ったうえで投与する。 ● イミダゾール系抗真菌剤（ケトコナゾール、イトラコナゾール、フルコナゾール、ミコナゾール、クロトリマゾール等） ● プロテアーゼ阻害剤（リトナビル、インディナビル、ネルフィナビル等） ● マクロライド系抗生物質（トロレアンドマイシン、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、ジョサマイシン等） ● カルシウム拮抗剤（ベラパミル、ジルチアゼム等） ● イソニアジド ● エチニルエストラジオール ● 添付文書中に CYP3A4 阻害作用を有すると表示されているその他の薬剤

表 22　試験方法の概略

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>併用薬・併用療法（続き）</td><td>制限付きで併用可能な薬剤
以下の薬剤は治験期間中、制限付きで併用可能とした。
● 無作為割付けの 14 日前から前日までの 2250 mg/日以下のメサラジンの使用
● 1200 kcal/日以下の部分栄養療法、2.0 mg/kg/日以下のアザチオプリン、1.2 mg/kg/日以下の 6-メルカプトプリンの使用
部分栄養療法は無作為割付けの 14 日前から、アザチオプリン及び 6-メルカプトプリンは無作為割付けの 12 週前から治験終了又は中止時（用量漸減期間を含む）まで治療内容（カロリー/用法用量）を固定すること。</td></tr>
<tr><td>検査・観察項目</td><td>主な検査・観察項目と治験スケジュール
<table>
<tr><td>期</td><td>スクリーニング期間</td><td>無作為割付け</td><td colspan="3">治療期間</td><td>用量漸減期間</td></tr>
<tr><td>Visit</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td></tr>
<tr><td>週</td><td>-2～-1</td><td>0</td><td>2</td><td>4</td><td>8</td><td>10</td></tr>
<tr><td>日</td><td>-14~-7</td><td>0</td><td>14</td><td>28</td><td>56</td><td>70</td></tr>
<tr><td>身体所見・体重</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td></tr>
<tr><td>血圧・脈拍数、体温</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td></tr>
<tr><td>CDAI 評価</td><td></td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td></td></tr>
<tr><td>IBDQ</td><td></td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td></tr>
<tr><td>有害事象</td><td colspan="6">◄――――――

表 22　試験方法の概略

項目	内容
評価項目	1. 有効性 – 主要評価項目： 投与 8 週後の寛解 – 副次的評価項目： 投与 2 週後及び 4 週後の寛解 CDAI スコアの変化 最初の寛解までの期間 臨床的改善（寛解又は投与 2 週後、4 週後、8 週後において Visit 2 と比較して CDAI スコアの 100 以上の減少のいずれかを満たす場合） 臨床的改善（寛解又は投与 2 週後、4 週後、8 週後において Visit 2 と比較して CDAI スコアの 70 以上の減少のいずれかを満たす場合） 2. 患者の自己評価による医療効果 – IBDQ のトータルスコア及び全てのサブスコア 3. 安全性 – 有害事象 – 臨床検査値：血液学検査、血液生化学検査（血清デヒドロエピアンドロステロンサルフェート［DHEA-S］を含む）、尿検査 – バイタルサイン（血圧・脈拍数、体温） – 身体所見

表 22　試験方法の概略

項目	内容
解析方法	1. 有効性 投与群ごとに投与 2 週、4 週、8 週後の寛解率及び臨床的改善率とその両側 90%信頼区間を連続修正なしの Newcombe-Wilson スコア法を用いて算出した。また、寛解率及び臨床的改善率について D9421-C 9 mg 群とメサラジン 3 g 群との間の差とその両側 90%信頼区間を連続修正なしの Newcombe-Wilson スコア法を用いて算出した。 D9421-C 9 mg 群とメサラジン 3 g 群との間における投与 8 週後の寛解率の差の両側 90%信頼区間の下限が−10%以上であれば、メサラジン 3 g に対する D9421-C 9 mg の非劣性が示されたと結論付けることとした。参考のため、投与 8 週後の寛解率について D9421-C 9 mg 群とメサラジン 3 g 群とをカイ二乗検定により比較した。 最初の寛解までの期間は Kaplan-Meier 法を用いて解析を行った。 CDAI スコアの Visit 2 からの変化量については投与群ごとに記述統計量を求めた。 2. 患者の自己評価による医療効果 IBDQ スコアの Visit 2 からの変化量については投与群ごとに記述統計量を求めた。 3. 安全性 安全性の計量データについては投与群ごとに記述統計量を求め、計数データについては頻度分布を用いて集計した。血清デヒドロエピアンドロステロンサルフェート（DHEA-S）の Visit 2 からの変化については投与群ごとに記述統計量を求めた。
公表論文	なし（2015 年 9 月時点）
治験実施施設	国内 29 施設
治験期間	2012 年 2 月～2014 年 9 月

2.7.6.2.1.3.2 試験成績

2.7.6.2.1.3.2.1 症例の内訳

本試験には国内 29 施設から 123 例の患者が組み入れられた。組み入れられた患者のうち 27 施設の 112 例が無作為に割り付けられ、治験薬の投与を受けた（各群 56 例）。中止例は 17 例（15.2%）であり、D9421-C 9 mg 群及びメサラジン 3 g 群でそれぞれ、6 例（10.7%）及び 11 例（19.6%）であった（表 23）。中止理由は患者の意思及び有害事象であった。

両群間で治験完了例数に大きな差はみられなかった。

表 23 症例の内訳

	D9421-C 9 mg 群	メサラジン 3 g 群	例（%） 計
組入れ例数 [a]			123
無作為割付け例	56	56	112
非無作為割付け例			11
不適格例			9
有害事象			2
治験薬投与例	56 (100.0)	56 (100.0)	112 (100)
完了例	50 (89.3)	45 (80.4)	95 (84.8)
中止例	6 (10.7)	11 (19.6)	17 (15.2)
患者の意思	2 (3.6)	7 (12.5)	9 (8.0)
有害事象	4 (7.1)	4 (7.1)	8 (7.1)

a 同意取得例
引用元：CSR D9423C00001 Table 8

112 例（各群 56 例）を安全性解析対象集団及び最大解析対象集団（FAS）に含めた。そのうち、2 例については、8 週目の主要評価時点より前に併用禁止薬を服用したことから、治験実施計画書に適合した対象集団（Per Protocol Set：PPS）から除外した（PPS 対象例数：D9421-C 9 mg 群 55 例、メサラジン 3 g 群 55 例）。

2.7.6.2.1.3.2.2 人口統計学的及びその他の基準値の特性

患者の人口統計学的特性を表 24 に示す。

患者の平均年齢は 36.9 歳であり、ほとんどの患者（104 例［92.9%］）が BMI 25 kg/m^2 未満であった。患者の大半（73 例［65.2%］）が 30 歳以上であった。男性（80 例［71.4%］）が女性（32 例［28.6%］）に比べて多かった。患者は 1 例を除きアジア人（111 例、このうち 109 例が日本人）であった。1 例は黒人又はアフリカ系アメリカ人であった。

FAS での主な基準値の特性を表 25 に示す。

罹病期間の中央値は 6.5 年（範囲：0～40.7 年）であった。CDAI スコア及び IBDQ スコアの平均値はそれぞれ、259.1 及び 154.5 であった。患者の大半（87 例［77.7%］）が CDAI スコア 300 未満であった。48 例（42.9%）の患者がベースライン時に栄養療法又は免疫抑制療法を受けていなかった。人口統計学的及びその他の基準値の特性は両群で類似していた。

PPS での人口統計学的及びその他の基準値の特性の結果は FAS の結果と同様であった。

表 24　　人口統計学的特性（FAS）

		D9421-C 9 mg 群　メサラジン 3 g 群 （56 例）	（56 例）	計 （112 例）
年齢（歳）	例数	56	56	112
	平均値	38.1	35.8	36.9
	標準偏差	13.43	10.71	12.15
	中央値	35.5	34.0	34.5
	最小	16	19	16
	最大	77	64	77
年齢層別・例（%）	30 歳未満	19 (33.9)	20 (35.7)	39 (34.8)
	30 歳以上	37 (66.1)	36 (64.3)	73 (65.2)
	計	56 (100.0)	56 (100.0)	112 (100.0)
性別・例（%）	男性	37 (66.1)	43 (76.8)	80 (71.4)
	女性	19 (33.9)	13 (23.2)	32 (28.6)
	計	56 (100.0)	56 (100.0)	112 (100.0)
人種・例（%）	アジア人	56 (100.0)	55 (98.2)	111 (99.1)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
	計	56 (100.0)	56 (100.0)	112 (100.0)
民族・例（%）	アジア人	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (1.8)
	日本人	56 (100.0)	53 (94.6)	109 (97.3)
	その他	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
	計	56 (100.0)	56 (100.0)	112 (100.0)

引用元：CSR D9423C00001 Table 12

表 25　基準値の特性（FAS）

		D9421-C 9 mg 群（56 例）	メサラジン 3 g 群（56 例）	計（112 例）
身長（cm）	例数	56	56	112
	平均値	164.7	166.9	165.8
	標準偏差	8.72	8.26	8.52
	中央値	165.0	167.5	166.0
	最小	142	150	142
	最大	182	185	185
体重（kg）	例数	56	56	112
	平均値	57.3	58.2	57.8
	標準偏差	12.49	9.58	11.09
	中央値	56.0	57.4	56.4
	最小	37.1	42.4	37.1
	最大	109.4	84.6	109.4
BMI（kg/m^2）	例数	56	56	112
	平均値	21.0	21.0	21.0
	標準偏差	3.22	3.50	3.35
	中央値	20.1	20.9	20.5
	最小	15	14	14
	最大	33	36	36
BMI 層別・例（%）	25 kg/m^2 未満	52 (92.9)	52 (92.9)	104 (92.9)
	25 kg/m^2 以上	4 (7.1)	4 (7.1)	8 (7.1)
罹病期間（年）	例数	56	56	112
	平均値	8.6	7.8	8.2
	標準偏差	8.94	7.31	8.14
	中央値	6.3	6.7	6.5
	最小	0	0	0
	最大	40.7	34.9	40.7
罹病期間層別	10 年未満	35 (62.5)	34 (60.7)	69 (61.6)
・例（%）	10 年以上	21 (37.5)	22 (39.3)	43 (38.4)

表 25　基準値の特性（FAS）

		D9421-C 9 mg 群（56 例）	メサラジン 3 g 群（56 例）	計（112 例）
CDAI スコア	例数	56	56	112
	平均値	254.9	263.3	259.1
	標準偏差	54.87	69.13	62.27
	中央値	251.0	248.0	249.0
	最小	181	180	180
	最大	397	398	398
CDAI スコア層別・例（%）	300 未満	45 (80.4)	42 (75.0)	87 (77.7)
	300 以上	11 (19.6)	14 (25.0)	25 (22.3)
IBDQ スコア	例数	56	56	112
	平均値	154.7	154.3	154.5
	標準偏差	27.75	27.97	27.73
	中央値	159.0	158.5	159.0
	最小	95	85	85
	最大	207	196	207
併用療法・例（%）	なし	22 (39.3)	26 (46.4)	48 (42.9)
	栄養療法のみ	20 (35.7)	16 (28.6)	36 (32.1)
	免疫抑制療法のみ	8 (14.3)	3 (5.4)	11 (9.8)
	栄養療法及び免疫抑制療法	6 (10.7)	11 (19.6)	17 (15.2)
病変部位・例（%）	複数部位	28 (50.0)	21 (37.5)	49 (43.8)
	上行結腸のみ	6 (10.7)	3 (5.4)	9 (8.0)
	回腸のみ	22 (39.3)	32 (57.1)	54 (48.2)

引用元：CSR D9423C00001 Table 13 改編

2.7.6.2.1.3.2.3　有効性の結果

(a)　寛解率

(i)　投与 8 週後の寛解率

投与 8 週後の寛解率（CDAI スコアが 150 以下の患者の割合、LOCF）の解析結果を表 26 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。

寛解率の差の両側 90%信頼区間（−8.49, 18.94）の下限が−10%を上回ったことから、D9421-C 9 mg 群のメサラジン 3 g 群に対する非劣性が検証された。

PPS での投与 8 週後の寛解率の結果及び LOCF を適用しない FAS での結果は FAS の結果と同様であった。

表 26　投与 8 週後の寛解率（CDAI スコア 150 以下）の解析（FAS、LOCF）

		寛解率			群間比較	
投与群	N	例（%）	90%信頼区間	差	90%信頼区間	p 値 [a]
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　p 値はカイ二乗検定を用いて算出した。
90%信頼区間は連続補正なしの Newcombe-Wilson スコア法を用いて算出した。
CDAI：Crohn's Disease Activity Index
引用元：CSR D9423C00001 Table 17

(ii)　投与 2 週後及び 4 週後の寛解率

投与 2 週後及び 4 週後の寛解率（LOCF）を表 27 に示す。また、投与 2 週後、4 週後及び 8 週後の各群の寛解率を図 12 に示す。

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。

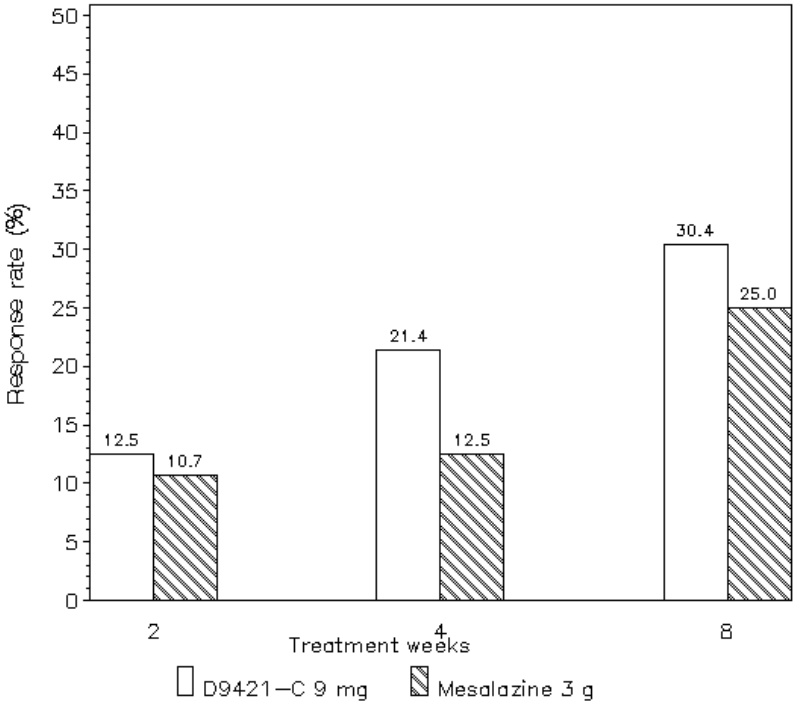
LOCF を適用しない FAS での投与 2 週後及び 4 週後の寛解率の結果は FAS の結果と同様であった。

表 27　投与 2 週後及び 4 週後の寛解率の解析（FAS、LOCF）

			寛解率			群間比較	
評価時期	投与群	N	例（%）	90%信頼区間	差	90%信頼区間	p 値 [a]
投与 2 週後	D9421-C 9 mg 群	56	7 (12.5)	(6.92,21.54)	1.8	(-8.54,12.15)	0.768
	メサラジン 3 g 群	56	6 (10.7)	(5.64,19.41)			
投与 4 週後	D9421-C 9 mg 群	56	12 (21.4)	(13.84,31.65)	8.9	(-2.87,20.58)	0.208
	メサラジン 3 g 群	56	7 (12.5)	(6.92,21.54)			

a　p 値はカイ二乗検定を用いて算出した。
90%信頼区間は連続補正なしの Newcombe-Wilson スコア法を用いて算出した。
引用元：CSR D9423C00001 Table 19

図 12　　評価時期別の寛解率（FAS、LOCF）



CDAI：Crohn's Disease Activity Index.

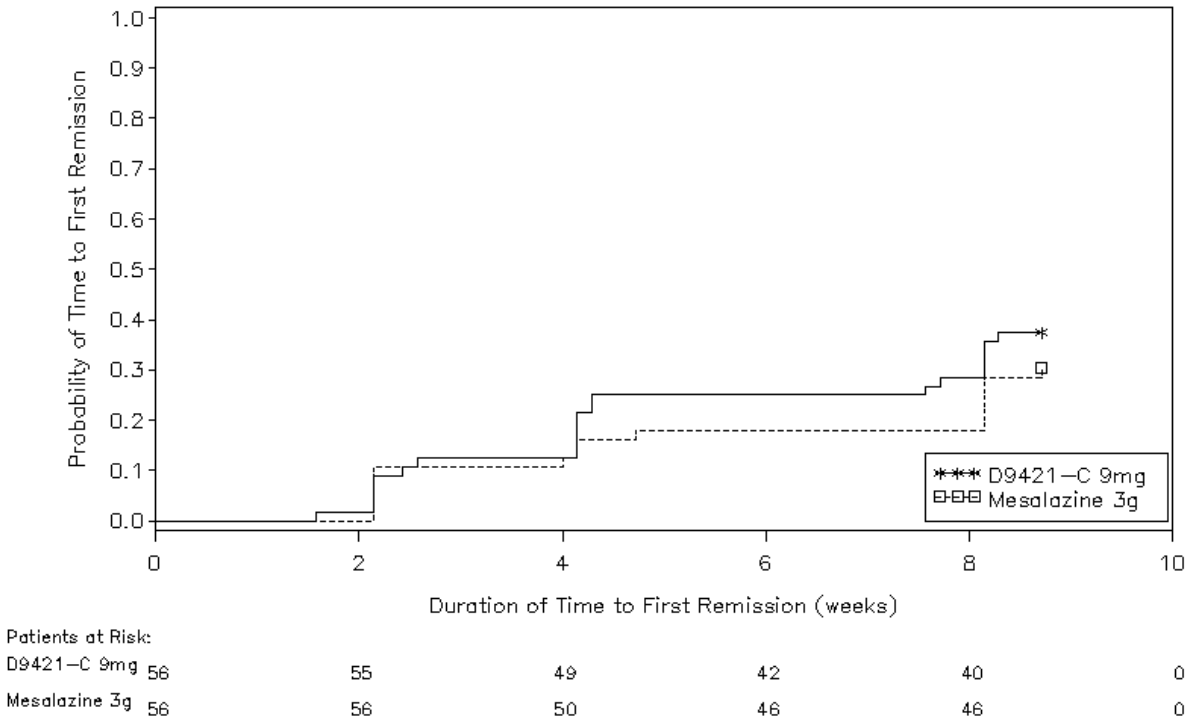
引用元：CSR D9423C00001 Figure 2

(iii)　　累積寛解率

Kaplan-Meier 法による累積寛解率を図 13 に示す。

試験期間をとおして両群ともに累積寛解率は上昇し、D9421-C 9 mg 群はメサラジン 3 g 群と比較して数値的に高値であった。

図 13 Kaplan-Meier 法による累積寛解率（FAS）



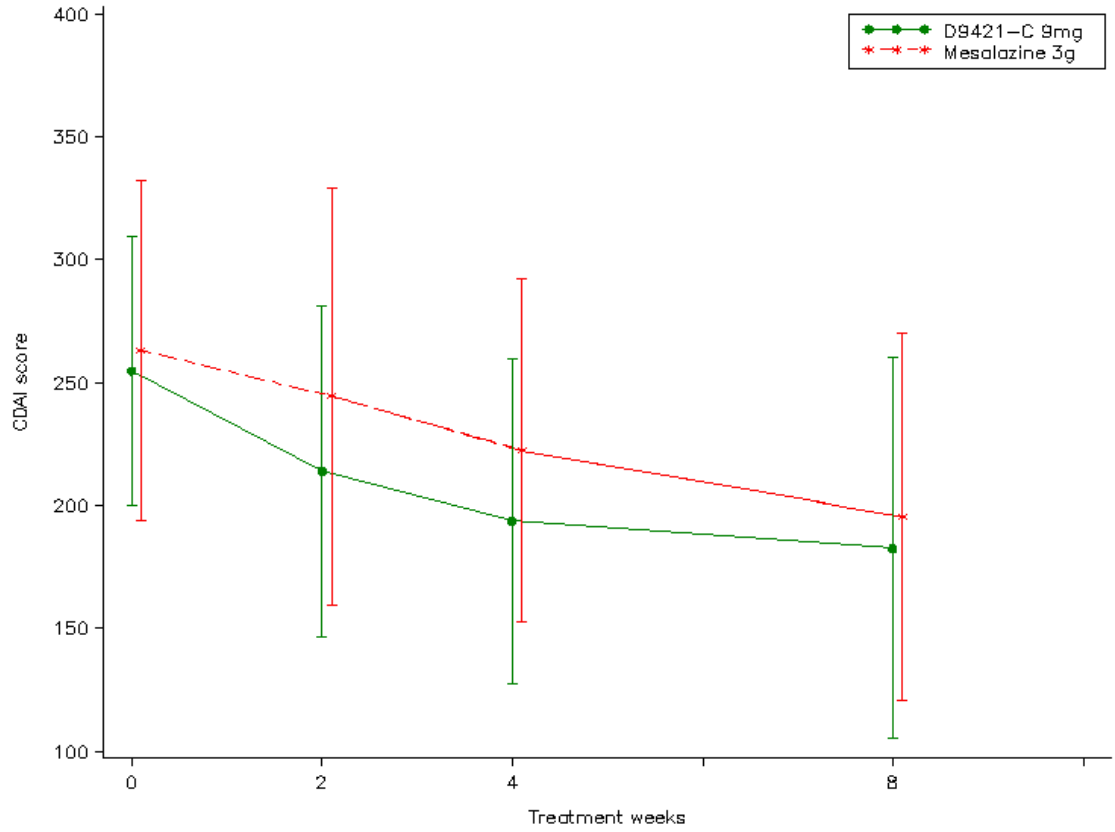
引用元：CSR D9423C00001 Figure 4

(b) CDAI スコアの変化

CDAI スコアの平均値の推移（LOCF）を図 14 に示す。また、投与 2 週後、4 週後及び 8 週後の CDAI スコア（LOCF）について、ベースライン時からの変化の最小二乗平均値の差を表 28 に示す。

CDAI スコアの平均値は全期間をとおして D9421-C 9 mg 群の値がメサラジン 3 g 群に比べて低かった。また、D9421-C 9 mg 群での投与 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減少はメサラジン 3 g 群に比べて大きかった。

図 14　　CDAI スコアの推移（LOCF、FAS）



CDAI：Crohn's Disease Activity Index.

引用元：CSR D9423C00001 Figure 3

表 28　　評価時期別の CDAI スコアのベースライン時からの変化の最小二乗平均値の差（FAS、LOCF）

評価時期	n	D9421-C 9 mg 群（N=56）最小二乗平均値（標準誤差）	n	メサラジン 3 g 群（N=56）最小二乗平均値（標準誤差）	群間差 最小二乗平均値（標準誤差）	90%信頼区間	p 値
投与 2 週後	53	-39.7(9.07)	55	-15.6(7.46)	-24.2(11.78)	(-43.71,-4.63)	0.043
投与 4 週後	56	-58.7(9.82)	56	-23.9(8.03)	-34.8(12.71)	(-55.91,-13.73)	0.007
投与 8 週後	56	-65.2(11.69)	56	-36.5(9.88)	-28.7(15.34)	(-54.18,-3.28)	0.064

ベースライン時の各スコアを共変量、時間（カテゴリー因子として）及び投与群を固定効果、時間及び投与群の交互作用を含む繰り返し測定値に関する混合効果モデル解析［mixed-model repeated measures（MMRM）］を用いて解析した。

CDAI：Crohn's Disease Activity Index

引用元：CSR D9423C00001 Table 20

(c)　　臨床的改善率

投与 2、4 及び 8 週後の臨床的改善率（CDAI スコアが 150 以下に減少、又はベースラインから 100 以上減少した患者の割合、LOCF）を表 29 に示す。

D9421-C 9 mg 群での臨床的改善率は投与 2 週後、4 週後及び 8 週後で、それぞれ 25.0%、33.9%及び 42.9%であった。メサラジン 3 g 群では、それぞれ 17.9%、19.6%及び 30.4%であり、いずれの評価時期でも 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。

表 29　評価時期別の臨床的改善率（FAS、LOCF）

評価時期	投与群	N	臨床的改善率 例（%）	臨床的改善率 90%信頼区間	群間比較 差	群間比較 90%信頼区間
投与 2 週後	D9421-C 9 mg 群	56	14 (25.0)	(16.79,35.52)	7.1	(-5.67,19.71)
	メサラジン 3 g 群	56	10 (17.9)	(10.98,27.69)		
投与 4 週後	D9421-C 9 mg 群	56	19 (33.9)	(24.48,44.86)	14.3	(0.50,27.40)
	メサラジン 3 g 群	56	11 (19.6)	(12.40,29.68)		
投与 8 週後	D9421-C 9 mg 群	56	24 (42.9)	(32.56,53.82)	12.5	(-2.44,26.68)
	メサラジン 3 g 群	56	17 (30.4)	(21.35,41.17)		

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。
引用元：CSR D9423C00001 Table 22

(d)　IBDQ（Inflamatory Bowel Disease Questionnaire）

評価時期別の IBDQ スコアについて、ベースライン時からの変化の最小二乗平均値の差を表 30 に示す。また、IBDQ のトータルスコアの平均値の推移を図 15 に示す。

IBDQ トータルスコア及び全てのサブスコアは両群ともにすべての評価時期で増加し、メサラジン 3 g 群と比較して D9421-C 9 mg 群で数値的により大きな増加がみられた。ベースライン時、投与 2 週後、4 週後、8 週後及び 10 週後の IBIQ のトータルスコアの平均値（±標準偏差）は、D9421-C 9 mg 群では、それぞれ、154.7（±27.75）、171.5（±25.97）、175.9（±26.54）、175.7（±26.12）及び 178.7（±25.46）、メサラジン 3 g 群では、それぞれ、154.3（±27.97）、162.1（±29.36）、166.5（±25.83）、168.9（±28.24）及び 170.5（±27.63）であった。

表 30　評価時期別の IBDQ スコアのベースライン時からの変化の最小二乗平均値の差（FAS）

	評価時期	N	D9421-C 9 mg 群（N=56） 最小二乗平均値（標準誤差）	N	メサラジン 3 g 群（N=56） 最小二乗平均値（標準誤差）	群間差 最小二乗平均値（標準誤差）	群間差 90% 信頼区間
トータル	投与 2 週後	56	16.2(2.30)	54	5.7(2.41)	10.5(3.40)	(4.86, 16.14)
	投与 4 週後	55	19.4(3.03)	50	6.8(2.44)	12.6(3.93)	(6.07, 19.11)
	投与 8 週後	51	18.3(2.93)	45	5.8(3.16)	12.6(4.31)	(5.40, 19.72)
	投与 10 週後	50	21.1(3.11)	45	7.1(2.96)	14.1(4.32)	(6.90, 21.23)
腸管症状	投与 2 週後	56	6.1(0.77)	54	2.7(0.82)	3.4(1.14)	(1.49, 5.29)
	投与 4 週後	55	6.6(0.99)	50	2.8(0.84)	3.8(1.31)	(1.64, 5.97)
	投与 8 週後	51	6.5(1.04)	45	2.4(1.11)	4.1(1.53)	(1.58, 6.64)
	投与 10 週後	50	6.9(1.08)	45	3.6(0.98)	3.3(1.47)	(0.90, 5.76)

表 30　評価時期別の IBDQ スコアのベースライン時からの変化の最小二乗平均値の差（FAS）

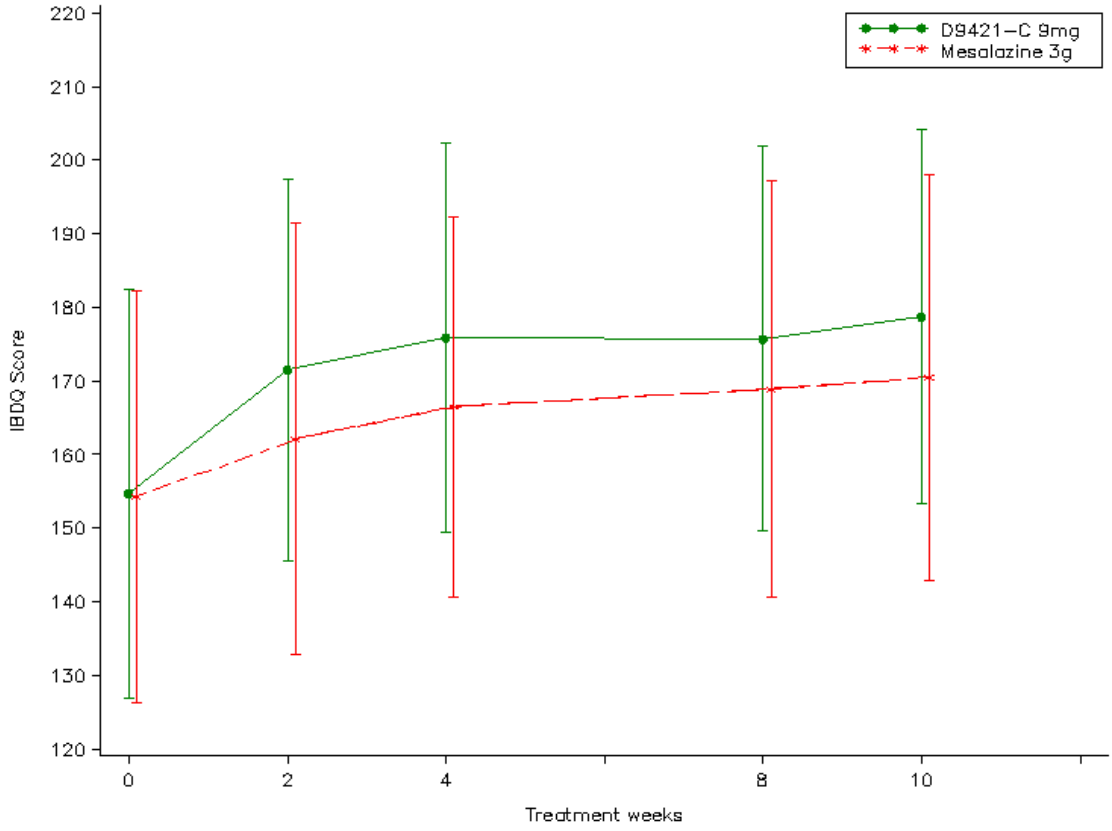
						群間差	
	評価時期	N	D9421-C 9 mg 群（N=56） 最小二乗平均値（標準誤差）	N	メサラジン 3 g 群（N=56） 最小二乗平均値（標準誤差）	最小二乗平均値（標準誤差）	90% 信頼区間
全身症状	投与 2 週後	56	3.0(0.49)	54	1.0(0.48)	2.0(0.69)	(0.89, 3.17)
	投与 4 週後	55	3.3(0.57)	50	1.3(0.47)	2.0(0.74)	(0.73, 3.19)
	投与 8 週後	51	3.5(0.58)	45	1.2(0.61)	2.4(0.84)	(0.96, 3.76)
	投与 10 週後	50	3.8(0.64)	45	1.2(0.62)	2.6(0.89)	(1.15, 4.09)
感情・気分	投与 2 週後	56	5.1(1.00)	54	1.3(1.00)	3.8(1.43)	(1.44, 6.19)
	投与 4 週後	55	7.0(1.25)	50	2.1(1.08)	4.9(1.66)	(2.14, 7.65)
	投与 8 週後	51	5.9(1.18)	45	1.6(1.31)	4.3(1.76)	(1.40, 7.25)
	投与 10 週後	50	8.0(1.28)	45	1.3(1.34)	6.6(1.86)	(3.56, 9.72)
社会生活	投与 2 週後	56	1.9(0.45)	54	0.6(0.55)	1.2(0.73)	(0.01, 2.43)
	投与 4 週後	55	2.5(0.58)	50	0.7(0.56)	1.8(0.81)	(0.42, 3.12)
	投与 8 週後	51	2.3(0.57)	45	0.7(0.63)	1.6(0.86)	(0.19, 3.04)
	投与 10 週後	50	2.4(0.63)	45	1.2(0.56)	1.3(0.85)	(-0.15, 2.67)

ベースライン時の各スコアを共変量、時間（カテゴリー因子として）及び投与群を固定効果、時間及び投与群の交互作用を含む繰り返し測定値に関する混合効果モデル解析［mixed-model repeated measures（MMRM）］を用いて解析した。

IBDQ：Inflamatory Bowel Disease Questionnaire

引用元：CSR D9423C00001 Table 24

図 15　　IBDQ トータルスコア（平均値 ± 標準偏差）の推移（FAS）



IBDQ : Inflammatory Bowel Disease Questionnaire.

引用元：CSR D9423C00001 Figure 5

2.7.6.2.1.3.2.4　　安全性の結果

(a)　　有害事象

有害事象の概略を表 31 に示す。

有害事象を発現した患者の割合は両群で同様であった。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。D9421-C 9 mg 群で計 40 件、メサラジン 3 g 群で計 32 件の有害事象が報告された。

治験責任医師により治験薬と因果関係があると判断された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 9 例（16.1%）及び 5 例（8.9%）であった。本試験では死亡例は認められなかった。重篤な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 3 例（5.4%）及び 1 例（1.8%）であった。有害事象により治験薬中止に至った患者は D9421-C 9 mg 群及びメサラジン 3 g 群で、それぞれ 4 例（7.1%）であった。

表 31　有害事象の概略（安全性解析対象集団）

	D9421-C 9 mg 群（N=56）	メサラジン 3 g 群（N=56）
例数（%）[a]		
有害事象	26 (46.4)	25 (44.6)
治験薬と因果関係がある有害事象[c]	9 (16.1)	5 (8.9)
転帰が死亡となった有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象（転帰が死亡となった事象を含む）	3 (5.4)	1 (1.8)
治験薬中止に至った有害事象	4 (7.1)	4 (7.1)
その他の重要な有害事象[b]	0 (0.0)	0 (0.0)
重度の有害事象	0 (0.0)	1 (1.8)
件数[a]		
有害事象	40	32
治験薬と因果関係がある有害事象[c]	9	5
転帰が死亡となった有害事象	0	0
重篤な有害事象（転帰が死亡となった事象を含む）	3	1
治験薬中止に至った有害事象	4	4
その他の重要な有害事象[b]	0	0
重度の有害事象	0	1

a　同一カテゴリーで複数の事象を発現した患者は該当するカテゴリー内では 1 例とした。複数のカテゴリーの事象を発現した患者は該当するカテゴリーごとに 1 例として数えた。
有害事象件数は、同一カテゴリーで複数回発現した場合や複数のカテゴリーにまたがって発現した場合、いずれも該当するカテゴリーで全ての件数を数えた。
b　重篤な有害事象及び治験薬中止に至った有害事象以外の臨床上特に重要な有害事象をその他の重要な有害事象とした。
c　因果関係は治験責任医師が判定した。
引用元：CSR D9423C00001 Table 26 及び 27

有害事象

有害事象発現状況を器官別大分類及び基本語別に表 32 に示した。頻度の高い有害事象の器官別大分類は「感染症および寄生虫症」（D9421-C 9 mg 群 8 例［14.3%］、メサラジン 3 g 群 15 例［26.8%］）、「胃腸障害」（D9421-C 9 mg 群 9 例［16.1%］、メサラジン 3 g 群 7 例［12.5%］）であった。

頻度の高い有害事象（基本語）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。

表 32　有害事象（安全性解析対象集団）

例（%）

器官別大分類／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	**8 (14.3)**	**15 (26.8)**
鼻咽頭炎	6 (10.7)	10 (17.9)
咽頭炎	0 (0.0)	3 (5.4)
膀胱炎	2 (3.6)	0 (0.0)
インフルエンザ	1 (1.8)	1 (1.8)
肛門膿瘍	0 (0.0)	1 (1.8)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (1.8)
胃腸障害	**9 (16.1)**	**7 (12.5)**
クローン病	1 (1.8)	3 (5.4)
嘔吐	3 (5.4)	0 (0.0)
イレウス	1 (1.8)	1 (1.8)
腹部膨満	0 (0.0)	1 (1.8)
便秘	1 (1.8)	0 (0.0)
齲歯	1 (1.8)	0 (0.0)
消化不良	1 (1.8)	0 (0.0)
痔出血	0 (0.0)	1 (1.8)
下部消化管出血	1 (1.8)	0 (0.0)
口腔内潰瘍形成	0 (0.0)	1 (1.8)
悪心	1 (1.8)	0 (0.0)
耳下腺腫大	0 (0.0)	1 (1.8)
腸壁気腫症	1 (1.8)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	**5 (8.9)**	**4 (7.1)**
発疹	2 (3.6)	0 (0.0)
ざ瘡様皮膚炎	1 (1.8)	0 (0.0)
アトピー性皮膚炎	1 (1.8)	0 (0.0)
皮膚乾燥	0 (0.0)	1 (1.8)
湿疹	1 (1.8)	0 (0.0)
寝汗	0 (0.0)	1 (1.8)
光線過敏性反応	0 (0.0)	1 (1.8)
そう痒症	0 (0.0)	1 (1.8)
神経系障害	**4 (7.1)**	**1 (1.8)**
頭痛	3 (5.4)	0 (0.0)
緊張性頭痛	1 (1.8)	0 (0.0)
振戦	0 (0.0)	1 (1.8)

表 32　有害事象（安全性解析対象集団）

例（%）

器官別大分類／基本語	D9421-C 9 mg 群 （N=56）	メサラジン 3 g 群 （N=56）
傷害、中毒および処置合併症	**3 (5.4)**	**1 (1.8)**
眼内異物	1 (1.8)	0 (0.0)
靱帯捻挫	0 (0.0)	1 (1.8)
肉離れ	1 (1.8)	0 (0.0)
頚部損傷	1 (1.8)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	**2 (3.6)**	**0 (0.0)**
貧血	2 (3.6)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	**0 (0.0)**	**2 (3.6)**
筋肉痛	0 (0.0)	1 (1.8)
腱痛	0 (0.0)	1 (1.8)
臨床検査	**1 (1.8)**	**0 (0.0)**
肝機能検査異常	1 (1.8)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	**1 (1.8)**	**0 (0.0)**
糖尿病	1 (1.8)	0 (0.0)
腎および尿路障害	**1 (1.8)**	**0 (0.0)**
頻尿	1 (1.8)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	**1 (1.8)**	**0 (0.0)**
不正子宮出血	1 (1.8)	0 (0.0)

MedDRA ver. 17.0
引用元：CSR D9423C00001 Table 28

重度の有害事象を発現した患者はメサラジン 3 g 群の 1 例（重度のクローン病）のみであった。

糖質コルチコイド関連有害事象

本試験では外国短期二重盲検試験で用いられた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、事前に規定し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た。

糖質コルチコイド関連有害事象は、D9421-C 9 mg 群の 1 例（ざ瘡様皮膚炎）で発現した。当該事象の重症度は軽度であったが、治験責任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。

治験薬と因果関係がある有害事象

治験責任医師により治験薬と因果関係があると判定された有害事象の発現状況を基本語別に表 33 に示す。治験薬と因果関係があると判定された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 9 例（16.1%）及び 5 例（8.9%）であった。

表 33　治験薬と因果関係がある有害事象（安全性解析対象集団）

例数（%）

基本語	D9421-C 9 mg 群 (N=56)	メサラジン 3 g 群 (N=56)
治験薬と因果関係がある有害事象発現例	9 (16.1)	5 (8.9)
便秘	1 (1.8)	0 (0.0)
クローン病	0 (0.0)	1 (1.8)
ざ瘡様皮膚炎	1 (1.8)	0 (0.0)
アトピー性皮膚炎	1 (1.8)	0 (0.0)
糖尿病	1 (1.8)	0 (0.0)
消化不良	1 (1.8)	0 (0.0)
肝機能検査異常	1 (1.8)	0 (0.0)
筋肉痛	0 (0.0)	1 (1.8)
咽頭炎	0 (0.0)	1 (1.8)
光線過敏性反応	0 (0.0)	1 (1.8)
頻尿	1 (1.8)	0 (0.0)
発疹	1 (1.8)	0 (0.0)
振戦	0 (0.0)	1 (1.8)
嘔吐	1 (1.8)	0 (0.0)

MedDRA ver. 17.0
引用元：CSR D9423C00001 Table 29

死亡

本試験で死亡例はなかった。

重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現状況を基本語別に表 34 に示す。

本試験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。治験責任医師により治験薬との因果関係が関連ありと判定された重篤な有害事象はなかった。

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を発現）により治験薬を中止した。重篤な有害事象を発現した患者の叙述は本項付録 2.7.6.3.1.2 項に示した。

表 34　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

例（%）

基本語	D9421-C 9 mg 群 (N=56)	メサラジン 3 g 群 (N=56)
重篤な有害事象発現例	3 (5.4)	1 (1.8)
イレウス	1 (1.8)	1 (1.8)
下部消化管出血	1 (1.8)	0 (0.0)
腸壁気腫症	1 (1.8)	0 (0.0)

MedDRA ver. 17.0
引用元：CSR D9423C00001 Table 30

中止に至った有害事象

治験薬中止に至った有害事象の発現状況を器官別大分類及び基本語別に表 35 に示す。

計 8 例の患者が有害事象により治験薬を中止した（各群 4 例［7.1%］）。治験薬中止に至った有害事象の多くは「胃腸障害」に分類される事象であった（各群 3 例［5.4%］）。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。

表 35　治験薬中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

例（%）

器官別大分類／基本語	D9421-C 9 mg 群 (N=56)	メサラジン 3 g 群 (N=56)
治験薬中止に至った有害事象発現例	4 (7.1)	4 (7.1)
胃腸障害	**3 (5.4)**	**3 (5.4)**
クローン病	1 (1.8)	3 (5.4)
イレウス	1 (1.8)	0 (0.0)
下部消化管出血	1 (1.8)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	**0 (0.0)**	**1 (1.8)**
肛門膿瘍	0 (0.0)	1 (1.8)
皮膚および皮下組織障害	**1 (1.8)**	**0 (0.0)**
ざ瘡様皮膚炎	1 (1.8)	0 (0.0)

MedDRA ver. 17.0
引用元：CSR D9423C00001 Table 31

(b)　臨床検査・バイタルサイン

C 反応性蛋白（CRP）及び DHEA-S を除き、臨床検査値、身体所見及びバイタルサインに関し、臨床上重要な変動の傾向は見られなかった。

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

2.7.6.2.1.3.3 結論

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 を 1 日 3 回投与したときの寛解率に対して非劣性であることが検証された。

D9421-C 9 mg 群及びメサラジン 3 g 群ともに安全性上の問題はなかった。

2.7.6.2.2 参考資料として提出する臨床試験

2.7.6.2.2.1 外国第Ⅰ相臨床試験 5.3.1.1.1（試験 08-0204/A）

2.7.6.2.2.1.1 試験方法

試験方法の概略を表 36 に示した。

表 36 試験方法の概略

項目	内容
治験の課題	健康成人を対象とした絶食下及び朝食（高カロリー・高脂肪食）摂取後における D9421-C の薬物動態及び消化管通過
治験の目的	健康成人における D9421-C からのブデソニド吸収部位と吸収量を評価するとともに、ブデソニドの放出及び吸収（速度及び量）における食事の影響を検討する。
治験デザイン	オープン試験
主要な組入れ基準	年齢 40～65 歳の健康成人男性
目標症例数	8 例
使用薬剤	放射性インジウム（^{111}In）標識顆粒を含む D9421-C 18 mg 及び重水素（$^{2}H_{8}$）標識ブデソニド静注製剤 0.5 mg、放射性テクネチウム（^{99m}Tc）標識アルブミンコロイド
用法・用量	各投与期において、以下の用法・用量で単回経口投与した（各投与期の間には最低 3 ヵ月の休薬期間を設けた）。 第Ⅰ期：^{111}In 標識顆粒を含む D9421-C の 18 mg を朝食の 1 時間前に ^{99m}Tc 標識アルブミンコロイド 50 mL とともに経口投与した。 第Ⅱ期：^{111}In 標識顆粒を含む D9421-C の 18 mg を朝食（高カロリー・高脂肪食）直後に ^{99m}Tc 標識アルブミンコロイド 50 mL とともに経口投与した。 第Ⅲ期：$^{2}H_{8}$ 標識ブデソニド 0.5 mg の単回静脈内持続投与を過去に実施した 3 例についてはそのデータを使用し、他の 5 例については経口投与の実施の 12 週間以内に実施した。
投与期間	単回投与（各期）

表 36　試験方法の概略

項目	内容
検査・観察項目	<table><tr><td>Visit</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td></tr><tr><td>既歴症の確認</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>身体所見</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td>X</td></tr><tr><td>臨床検査</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td>X</td></tr><tr><td>ブデソニド投与</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr><tr><td>血漿中濃度 1)</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr><tr><td>尿中コルチゾール 2)</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td></tr><tr><td>糞便中放射能 3)</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td></tr><tr><td>放射線画像</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td></tr><tr><td>有害事象</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr></table> 1) D9421-C の経口投与時は、投与前、投与 0.5、1、2、3、4、6、8、10、12、16、20、24、30、36、48、60、72 時間後、静脈内投与時は投与前、投与 5 分、10 分、20 分、30 分、40 分、45 分、1、2、3、4、5、6、8、10 時間後に血漿試料を採取（但し、症例ごとに採血なしの時間あり） 2) 投与前及び投与後 120 時間まで 24 時間おきに採尿 3) 投与後 120 時間まで採取
評価項目	<u>安全性</u> 有害事象、血液生化学検査、血液学検査、尿中コルチゾール、身体所見 <u>薬物動態</u> D9421-C（経口投与）：血漿中濃度、最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、最終観測時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-t}）、無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）、バイオアベイラビリティ（F）、平均吸収時間（MAT）、D9421-C 投与時のブデソニドの吸収部位と吸収量 $^{2}H_{8}$ 標識ブデソニド（静脈内投与）：血漿中濃度、最終観測時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-t}）、無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）、消失半減期（$t_{½}$）、平均滞留時間（MRT）、全身クリアランス（CL）、消失相分布容積（V_{β}）、定常状態分布容積（V_{ss}）
解析方法	<u>解析対象</u> 安全性：治験薬が 1 度でも投与された全症例 薬物動態：全投与期において治験薬が投与され、パラメータが算出された症例 <u>統計解析法</u> 薬物動態パラメータは記述統計量を用いて集計した。
公表論文	Edsbäcker S et. Al., Aliment. Pharmacol. Ther. 2003; 17: 525-536
治験実施施設	スウェーデン 1 施設

表 36　試験方法の概略

項目	内容
治験期間	19■ 年 ■ 月～19■ 年 ■ 月

2.7.6.2.2.1.2　試験成績

2.7.6.2.2.1.2.1　症例の内訳

本試験では白人健康成人男性 8 例が組み入れられ、その平均年齢は 46.2 歳（範囲：40～53 歳）、平均体重は 83.9 kg（範囲：76～94 kg）であった。全例が安全性及び薬物動態の解析対象とされた。

2.7.6.2.2.1.2.2　安全性の結果

有害事象として 7 件が報告されており、その内訳は軽度の一過性徐脈（第Ⅰ期に 1 件）、浮動性めまい（第Ⅰ期に 2 件、第Ⅱ期に 1 件）、倦怠（感）（第Ⅰ期に 1 件、第Ⅱ期に 1 件）、悪心（休薬期間中に 1 件）であった。重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.6.2.2.1.2.3　薬物動態の結果

算出された薬物動態パラメータの概要を表 37 に、各消化管部位からのブデソニドの吸収率を表 38 に示す。

食直後の投与は食事 1 時間前の投与時と比べて、t_{max} は 3.1 時間から 5.4 時間に遅延し、C_{max} は 6.7 nmol/L から 9.5 nmol/L へと上昇した。しかし、F は食直後（9.7%）と食事 1 時間前の投与時（11.8%）で類似していた。回腸及び上行結腸から吸収された薬物の全吸収量に対する割合は食事 1 時間前投与では 68%、食直後投与では 69%であった。

表 37　薬物動態パラメータ（算術平均±標準偏差）

パラメータ	食事 1 時間前投与	食直後投与
投与量 (mg)	18	18
AUC (nmol·h/L)	54.1 ± 31.8	62.4 ± 17.9
C_{max} (nmol/L)	6.71 ± 4.44	9.51 ± 3.20
t_{max} (h) [1)]	3.1 (2.0, 6.0)	5.4 (3.0, 8.0)
MAT (h)	5.8 ± 0.9	6.4 ± 1.2
F (%)	9.7 ± 4.1	11.8 ± 2.5

1)　算術平均（範囲）
引用元：CSR Table 9、Table 10 改編

表 38　各消化管部位におけるブデソニドの吸収率（算術平均±標準偏差）

	回腸到達以前	回腸	上行結腸	横行結腸～S 状結腸
食事 1 時間前投与	24.8 ± 12.8	26.6 ± 12.0	41.8 ± 14.4	6.9 ± 13.6
食直後投与	29.0 ± 16.2	32.2 ± 17.1	36.9 ± 26.2	1.9 ± 2.2

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 Table 13 改編

2.7.6.2.2.1.2.4　薬力学の結果

尿中コルチゾール値は投与前 24 時間と比べて、食事の 1 時間前の D9421-C 投与では 49%抑制し、食後の D9421-C 投与では 37%抑制していた。

表 39　尿中コルチゾール排泄量（算術平均±標準偏差）

	ベースライン	投与後時間				
		0~24 時間	24~48 時間	48~72 時間	72~96 時間	96~120 時間
食前投与	129.9 ± 37.4	66.8 ± 22.9	89.6 ± 33.3	122.6 ± 47.2	117.2 ± 41.2	114.4 ± 37.6
食後投与	134.2 ± 44.1	85.2 ± 39.9	110.2 ± 37.2	125.5 ± 37.6	142.3 ± 45.4	152.7 ± 59.6

（単位：nmol）

引用元：CSR　Table 15、Table 16 改編

2.7.6.2.2.1.3　結論

D9421-C 投与時、投与されたブデソニドの多くが回腸及び上行結腸から吸収されていた。また、食後の投与で t_{max} は遅延し、C_{max} は増加したが、F には影響せず、吸収部位にも影響しなかった。

2.7.6.2.2.2 外国第Ⅰ相臨床試験[5.3.1.1.1]（試験 08-0204/B）

2.7.6.2.2.2.1 試験方法

試験方法の概略を表 40 に示した。

表 40 試験方法の概略

項目	内容
治験の課題	クローン病患者を対象とした D9421-C の薬物動態及び消化管通過
治験の目的	回腸及び上行結腸又はそのいずれかに病変を有するクローン病患者の高カロリー・高脂肪食摂取後における D9421-C からのブデソニドの放出及び吸収部位と吸収量及び吸収速度を評価。
治験デザイン	オープン試験
主要な組入れ基準	年齢 21 歳超の回腸又は上行結腸に病変を有することが X 線又は内視鏡で確認されたクローン病患者（活動期ではない者）
主要な除外基準	クローン病の治療を目的とした外科手術を受けたことがある者
目標症例数	6 例
使用薬剤	放射性インジウム（^{111}In）標識顆粒を含む D9421-C 18 mg 及び重水素（$^{2}H_{8}$）標識ブデソニド原末カプセル 4 mg、$^{2}H_{8}$ 標識ブデソニド静注製剤 0.5 mg、放射性テクネチウム（^{99m}Tc）標識アルブミンコロイド
用法・用量	各投与期において、以下の用法・用量で単回投与した（第Ⅰ期後に最低 2.5 ヵ月の休薬期間を設けた）。 第Ⅰ期：朝食（高カロリー・高脂肪食）後に $^{2}H_{8}$ 標識ブデソニド原末カプセル 4.0 mg を ^{99m}Tc 標識アルブミンコロイド 50 mL とともに経口投与後、^{111}In 標識顆粒を含む D9421-C 18 mg を経口投与した。 第Ⅱ期：朝食後（軽朝食）に $^{2}H_{8}$ 標識ブデソニド 0.5 mg を 10 分間かけて静脈内持続投与した。
投与期間	単回投与（各期）

表 40　試験方法の概略

項目	内容
検査・観察項目	<table><tr><td>Visit</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td></tr><tr><td>既歴症の確認</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>身体所見</td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td></tr><tr><td>臨床検査</td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td></tr><tr><td>内視鏡下生検又は X 線検査</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>ブデソニド投与</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr><tr><td>血漿中濃度 1)</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr><tr><td>尿中コルチゾール 2)</td><td></td><td>X</td><td></td><td></td></tr><tr><td>糞便中放射能 3)</td><td></td><td>X</td><td></td><td></td></tr><tr><td>放射線画像</td><td></td><td>X</td><td></td><td></td></tr><tr><td>有害事象</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr></table> 1) D9421-C 及び $^{2}H_{8}$ 標識ブデソニド原末カプセルの経口投与時は、投与前、投与 1、2、3、4、6、8、12、16、20、24、30、36、48、60、72 時間後、静脈内投与時は投与前、投与 5 分、10 分、20 分、30 分、45 分、1、2、4、6、8 時間後に血漿試料を採取（但し、症例ごとに採血なしの時間あり） 2) 投与前 24 時間から投与後 120 時間まで 24 時間おきに採尿 3) 投与後 120 時間まで採取
評価項目	<u>安全性</u> 有害事象、血液生化学検査、血液学検査、尿中コルチゾール、身体所見 <u>薬物動態・薬力学</u> D9421-C（経口投与）：血漿中濃度、最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間(t_{max})、最終観測時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-t}）、無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）、バイオアベイラビリティ（F）、平均吸収時間（MAT）、D9421-C 投与時のブデソニドの吸収部位と吸収量、尿中コルチゾール、尿中及び糞中放射能 $^{2}H_{8}$ 標識ブデソニド（静脈内投与）：血漿中濃度、最終観測時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-t}）、無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）、消失半減期（$t_{½}$）、平均滞留時間（MRT）、全身クリアランス（CL）、消失相分布容積（V_{β}）、定常状態分布容積（V_{ss}）
解析方法	<u>解析対象</u> 安全性：治験薬が 1 度でも投与された全症例 薬物動態：全投与期において治験薬が投与され、パラメータが算出された症例 <u>統計解析法</u> 薬物動態パラメータは主に記述統計量を用いて集計した。
公表論文	Edsbäcker S et. Al., Aliment. Pharmacol. Ther. 2003; 17: 525-536
治験実施施設	スウェーデン 1 施設

表 40　試験方法の概略

項目	内容
治験期間	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月

2.7.6.2.2.2.2　試験成績

2.7.6.2.2.2.2.1　症例の内訳

本試験では外国人クローン病患者 6 例が組み入れられ、その平均年齢は 38.8 歳（範囲：21～63 歳）、平均体重は 66.5 kg（範囲：55～78 kg）であった。全例が安全性及び薬物動態の解析対象とされた。

2.7.6.2.2.2.2.2　安全性の結果

有害事象として 6 件が報告されており、その内訳は浮動性めまい、頭痛、顔面浮腫がそれぞれ D9421-C 投与後に 1 件、3 件、1 件、高血圧が休薬期に 1 件であった。重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.6.2.2.2.2.3　薬物動態の結果

算出された薬物動態パラメータの概要を表 41 に、各消化管部位からのブデソニドの吸収率を表 42 に示す。

D9421-C 及び $^{2}H_{8}$ 標識ブデソニド原末カプセル投薬後のブデソニドの MAT に有意差が認められた。D9421-C 投与時、投与されたブデソニドの 42.5%は回腸及び上行結腸から吸収された。

表 41　薬物動態パラメータ（算術平均±標準偏差、n=6）

パラメータ	D9421-C	$^{2}H_{8}$ 標識ブデソニド原末カプセル
投与量 (mg)	18	4
AUC (nmol·h/L)	126.4 ± 65.4	36.7 ± 18.9
C_{max} (nmol/L)	17.57 ± 12.01	4.50 ± 2.23
t_{max} (h) [1)]	8.0 (6.0, 16.0)	3.5 (2.0, 4.0)
MAT (h)	9.0 ± 2.3	5.5 ± 0.9
F (%)	22.2 ± 9.0	22.7 ± 8.5

1) 算術平均（範囲）
引用元：CSR Table8、Table 9 改編

表 42　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、n=6）

	回腸到達以前	回腸	上行結腸	横行結腸～S 状結腸
食直後投与	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
引用元：CSR Table 15 改編

2.7.6.2.2.2.2.4 薬力学の結果

ブデソニド投与後の 24 時間までの尿中コルチゾール値は投与前値と比べて一時的に抑制されていた。

2.7.6.2.2.2.3 結論

クローン病患者における D9421-C 及びブデソニド原末カプセル投与時のブデソニドの F は、試験 08-0204/A における健康成人よりも高かった。

2.7.6.2.2.3 外国第Ⅰ相臨床試験[5.3.1.1.2]（試験 08-3029）

2.7.6.2.2.3.1 試験方法

試験方法の概略を表 43 に示した。

表 43 試験方法の概略

項目	内容
治験の課題	健康成人を対象とした食前及び食後投与における D9421-C の消化管通過と薬物動態評価
治験の目的	食前及び食後における健康成人の D9421-C からの消化管通過と吸収部位、吸収速度及び吸収量を重水素（$^{2}H_{8}$）標識ブデソニド原末カプセルと比較することにより評価する。
治験デザイン	オープン、無作為化、クロスオーバー試験
主要な組入れ基準	年齢 40～60 歳の外国人健康成人
目標症例数	6 例
使用薬剤	放射性インジウム（^{111}In）標識顆粒を含む D9421-C 4.5 mg、$^{2}H_{8}$ 標識ブデソニド原末カプセル 4.82 mg、放射性テクネチウム（^{99m}Tc）標識アルブミンコロイド
用法・用量	各投与期において以下の用法・用量で単回投与した（各投与期の間に最低 8 週間の休薬期間を設けた）。 食前投与期：10 時間絶食の後、朝食直前に ^{111}In 標識顆粒を含む D9421-C の 4.5 mg 及び $^{2}H_{8}$ 標識ブデソニド原末カプセル 4.82 mg を 50 mL の ^{99m}Tc 標識アルブミンコロイドとともに投与した。 食後投与期：10 時間絶食の後、朝食直後に ^{111}In 標識顆粒を含む D9421-C の 4.5 mg 及び $^{2}H_{8}$ 標識ブデソニド原末カプセル 4.82 mg を 50 mL の ^{99m}Tc 標識アルブミンコロイドとともに投与した。
投与期間	単回投与（各期）

表 43　試験方法の概略

項目	内容
検査・観察項目	<table><tr><td>Visit</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td></tr><tr><td>既歴症の確認</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>身体所見</td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td></tr><tr><td>臨床検査</td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td></tr><tr><td>ブデソニド投与</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr><tr><td>血漿中濃度 1)</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr><tr><td>放射線画像</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr><tr><td>糞尿採取 2)</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr><tr><td>有害事象</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr></table>1) 投与前、投与 0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、8、12、24 時間後に血漿試料を採取した。 2) 0～120 時間までを採取した。
評価項目	安全性 有害事象、血液生化学検査、血液学検査、尿検査、身体所見 薬物動態 血漿中ブデソニド濃度、最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、最終観測時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-t}）、無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）、消失半減期（$t_{½}$）、平均滞留時間（MRT）、$^{2}H_{8}$ 標識ブデソニド原末カプセルに対する D9421-C の相対バイオアベイラビリティ（F）消化管通過時間、吸収部位、吸収速度及び吸収量
解析方法	解析対象 安全性：治験薬が 1 度でも投与された全症例 薬物動態：全投与期において治験薬が投与され、パラメータが算出された症例 統計解析法 薬物動態及び薬力学のデータは主に記述統計量を用いて要約した。
公表論文	Edsbäcker S et. Al., Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2002; 14: 1357-1362
治験実施施設	スウェーデン 1 施設
治験期間	19[redacted] 年 [redacted]月～[redacted] 月

2.7.6.2.2.3.2　試験成績

2.7.6.2.2.3.2.1　被験者の内訳及び背景因子

本試験では白人健康成人男性 6 例が組み入れられ、有害事象等の中止例なく試験が終了した。平均年齢は 46.7 歳（範囲：43～56 歳）、平均体重は 83.7 kg（範囲：67～106 kg）であった。

2.7.6.2.2.3.2.2 安全性の結果

1 例で最終投与後 4 日目に頭痛

頭痛を引き起こす首の痛み（斜頚）が報告されたが、重篤な有害事象ではないと判断された。

2.7.6.2.2.3.2.3 薬物動態の結果

算出された薬物動態パラメータの概要を表 44 に、各消化管部位からの吸収量を表 45 に示す。

D9421-C 投与時のブデソニドの F は食前投与と食後投与とで違いが見られなかった。ブデソニド原末カプセル投与時と比べて、D9421-C 投与時のブデソニドの吸収は遅かったが、ブデソニドの吸収量は完全か、ほぼ完全であると考えられた。D9421-C 投与時には、投与されたブデソニドの 50%以上が回腸及び上行結腸から吸収されていた。

表 44 薬物動態パラメータ（算術平均±標準偏差、n=6）

		投与量 (mg)	AUC (nmol·h/L)	C_{max} (nmol/L)	t_{max} [2)] (h)	MRT (h)
D9421-C	食前投与	4.5	18.0 ± 3.8	2.62 ± 1.11	4.5 (3.0, 6.0)	7.9 ± 2.1
	食後投与	4.5	16.9 ± 7.0	2.68 ± 1.47	5.2 (3.0, 6.0)	8.0 ± 1.3
原末	食前投与	4.82	18.0 ± 6.0 [1)]	3.25 ± 1.13 [1)]	1.8 (1.0, 4.0)	6.0 ± 1.2
カプセル	食後投与	4.82	18.5 ± 9.0 [1)]	2.85 ± 1.62 [1)]	2.9 (1.5, 4.0)	6.4 ± 0.5

1) 投与量及び同位体質量差で補正したパラメータ、2) 算術平均（範囲）
引用元：CSR Table 7、Table 8、Table 9、Table 10 改編

表 45 消化管各部位におけるブデソニドの吸収（算術平均±標準偏差、n=6）

		回腸到達以前	回腸	上行結腸	横行結腸～S 状結腸
D9421-C	食前投与	39.0 ± 24.8	24.0 ± 8.2	34.3 ± 26.3	12.9 ± 2.6
	食後投与	34.8 ± 21.3	24.5 ± 8.2	28.0 ± 19.9	12.7 ± 20.7
原末	食前投与	64.0 ± 18.4	19.6 ± 11.4	14.6 ± 9.4	1.7 ± 2.1
カプセル	食後投与	70.0 ± 9.2	15.2 ± 7.2	10.1 ± 5.2	4.8 ± 5.3

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 Table13、Table 14 改編

2.7.6.2.2.3.3 結論

D9421-C 投与時のブデソニドの F は食前投与と及び食後投与で違いが見られなかった。ブデソニド原末カプセル投与時と比べて、D9421-C 投与時のブデソニドの吸収は遅かった。D9421-C からのブデソニドの吸収は、食後に遅延したが、ブデソニドの吸収量は完全か、ほぼ完全であると考えられた。D9421-C 投与時には、投与されたブデソニドの多くが回腸及び上行結腸から吸収されており、投与レジメン（食前投与又は食後投与）の影響を受けなかった。

2.7.6.2.2.4 外国第Ⅰ相臨床試験[5.3.1.1.3]（試験 08-3015）

2.7.6.2.2.4.1 試験方法

試験方法の概略を表 46 に示した。

表 46 試験方法の概略

項目	内容
治験の課題	ブデソニド原末カプセル及び静脈内投与製剤を対照とした D9421-C のバイオアベイラビリティ
治験の目的	健康成人に D9421-C を投与したときのバイオアベイラビリティと吸収速度及び吸収量を評価する。また尿中コルチゾール排泄の抑制を測定することにより全身性有害事象を検討する。
治験デザイン	オープン、無作為化、3 期クロスオーバー試験
主要な組入れ基準	年齢 20～60 歳の外国人健康成人男女
目標症例数	12 例
使用薬剤	D9421-C 3 mg、ブデソニド原末カプセル 3 mg、ブデソニド静注用製剤 0.5 mg
用法・用量	各投与期において以下の用法・用量で単回投与した（各投与期の間は最低 6 週間の休薬期間を設けた）。 第Ⅰ期：朝食摂取直前に D9421-C の 3 mg 3 カプセルを経口投与した。 第Ⅱ期：朝食摂取直前にブデソニド原末カプセル 3 mg 3 カプセルを経口投与した。 第Ⅲ期：ブデソニド静注用製剤 0.5 mg を 10 分間かけて静脈内投与した。
投与期間	単回投与（各期）
検査・観察項目	

Visit	1	2	3	4	5
既歴症の確認	X				
身体所見	X				X
臨床検査	X				X
ブデソニド投与		X	X	X	
血漿中濃度 [1)]		X	X	X	
尿中コルチゾール [2)]	X	X	X	X	
有害事象		X	X	X	X

1) D9421-C の経口投与時は、投与前、投与 0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、10、12、24 時間後に血漿試料を採取、ブデソニド原末カプセルの経口投与時は、投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、24 時間後に血漿試料を採取、また静脈内投与時は投与前、投与開始 10 分（持続投与終了時点）、20 分、40 分と 1、1.5、2、3、4、6、8 時間後に血漿試料を採取した。
2) Visit 1 のみ 0～24 時間採尿、その他は 0～24 時間及び 24～48 時間を採尿した。

表 46　試験方法の概略

項目	内容
評価項目	安全性 有害事象、血液生化学検査、血液学検査、尿検査、身体所見 薬物動態 D9421-C 及びブデソニド原末カプセル（経口投与）：血漿中濃度、最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間(t_{max})、最終観測時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-t}）、無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）、バイオアベイラビリティ（F）、平均吸収時間（MAT） ブデソニド（静脈内投与）：血漿中濃度、最終観測時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-t}）、無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）、消失半減期（$t_{½}$）、平均滞留時間（MRT）、全身クリアランス（CL）、消失相分布容積（V_{β}）、定常状態分布容積（V_{ss}） 薬力学 投与後 0～24 時間及び 24～48 時間の遊離型コルチゾールの尿中排泄量
解析方法	解析対象 安全性：治験薬が 1 度でも投与された全症例 薬物動態：全投与期において治験薬が投与され、パラメータが算出された症例 統計解析法 薬物動態パラメータは t_{max} を除いて算術平均±標準偏差で、t_{max} については算術平均及び範囲で示した。 薬力学パラメータ（遊離型コルチゾールの尿中排泄量）については幾何平均及び 95%信頼区間で示した。
公表論文	なし
治験実施施設	スウェーデン 1 施設
治験期間	19[redacted]年[redacted]月～[redacted]月

2.7.6.2.2.4.2　試験成績

2.7.6.2.2.4.2.1　被験者の内訳及び背景因子

本試験では 12 例が無作為割付けを受け、全例が途中で脱落することなく試験を終了した。安全性及び薬力学、薬物動態の解析対象とされた全 12 例の平均年齢は 29.6 歳（範囲：21～44 歳）、平均体重は 68.9 kg（範囲：49～88 kg）であり、その性別の内訳は男性 7 例、女性 5 例であった。

2.7.6.2.2.4.2.2　安全性の結果

有害事象の概要を表 47 に、発現した個々の有害事象を基本語で表 48 に示した。

報告された 10 件の有害事象のうち、3 件は多汗（D9421-C 投与時に 2 件、原末カプセル投与時に 1 件）であり、また 2 件は呼吸器感染（D9421-C 投与時及び静脈内投与時に各 1 件）であった。いずれの有害事象も軽度又は中等度であった。

身体所見及び臨床検査の評価で臨床的に重要な異常はみられなかった。

表 47　有害事象の概要

投与したブデソニド製剤	D9421-C (n=12)	原末カプセル (n=12)	静脈内投与製剤 (n=12)
有害事象発現例数	4	1	3
有害事象発現件数	6	1	3
重篤な有害事象	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0
治験中止に至った有害事象	0	0	0

引用元：CSR Table 13 改編

表 48　発現した有害事象の集計

投与したブデソニド製剤	D9421-C (n=12)	原末カプセル (n=12)	静脈内投与製剤 (n=12)
多汗	2 (17%)	1 (8%)	0 (0%)
背（部）痛	1 (8%)	0 (0%)	0 (0%)
事故による外傷	0 (0%)	0 (0%)	1 (8%)
疲労	0 (0%)	0 (0%)	1 (8%)
呼吸器感染	1 (8%)	0 (0%)	1 (8%)
不眠（症）	1 (8%)	0 (0%)	0 (0%)
嘔気	1 (8%)	0 (0%)	0 (0%)

引用元：CSR Table 13 改編

2.7.6.2.2.4.2.3　薬物動態の結果

算出された薬物動態パラメータの概要を、表 49 に示す。

D9421-C 及び原末カプセルの F はほぼ同じ値を示したが、吸収速度は D9421-C のほうがやや速い傾向を示した。

表 49　薬物動態パラメータ

投与したブデソニド製剤	D9421-C (n=12)	原末カプセル (n=12)
AUC (nmol·h/L)	30.8 ± 14.4	31.4 ± 17.1
C_{max} (nmol/L)	4.88 ± 1.89	5.11 ± 2.60
t_{max} (h) [1)]	3.2 (0.5, 6.0)	4.0 (3.0, 6.0)
MAT (h)	4.1 ± 1.5	4.2 ± 1.3
F (%)	9.6 ± 3.6	9.7 ± 4.0

1) 算術平均（範囲）
引用元：CSR Table 8、Table 9 改編

2.7.6.2.2.4.2.4　薬力学の結果

遊離型コルチゾールの尿中排泄におけるベースライン（Visit 1 における測定値）に対する低下率の幾何平均値（95%信頼区間）は D9421-C で 32%（9%～49%）及び原末カプセルで 45%（28%～58%）と、いずれの剤形においても有意な低下が認められた（$p<0.05$）。

2.7.6.2.2.4.3　結論

D9421-C と原末カプセルの F は一致し、最高血漿中濃度及びその観測時間、平均吸収時間はほぼ同じであった。

また、D9421-C 及び原末カプセル、静脈内投与製剤の忍容性は高かった。

2.7.6.2.2.5 外国第Ⅰ相臨床試験[5.3.1.1.4]（試験 SD-051-0039）

2.7.6.2.2.5.1 試験方法

試験方法の概略を表 50 に示した。

表 50 試験方法の概略

項目	内容
治験の課題	活動期クローン病患者における絶食条件下及び高カロリー・高脂肪食摂取後の D9421-C 投与時の薬物動態
治験の目的	活動期クローン病患者を対象に絶食条件下及び高カロリー・高脂肪食摂取後における D9421-C 投与時のブデソニドのバイオアベイラビリティを比較する
治験デザイン	オープン、無作為化、クロスオーバー試験
主要な組入れ基準	年齢 18 歳以上の回腸、回盲部又は上行結腸に病変を有する外国人活動期クローン病患者（X 線、大腸内視鏡検査又は切除部位の検査で病変部位が確認できた者、Harvey-Bradshaw Index（HBI）が 6 以上の者）
主要な除外基準	3 ヵ月以内に腸の手術を受けた者、過去に 100 cm 超の回腸切除を行った者
目標症例数	8 例
使用薬剤	D9421-C 3 mg カプセル、重水素（$^{2}H_{8}$）標識ブデソニド 0.5 mg 点滴静注製剤
用法・用量	各投与期において以下のいずれかの用法・用量で単回投与した（各投与期の間は 2～4 日の休薬期間を設けた）。 レジメン A：10 時間の絶食後、D9421-C の 9 mg を経口投与。その直後、$^{2}H_{8}$ 標識ブデソニド 0.5 mg を 10 分間かけて静脈内持続投与し、更に 4 時間絶食した。 レジメン B：高カロリー・高脂肪食（総カロリー900～1000 kcal、脂肪量 60～75 g）の摂取後、D9421-C の 9 mg を経口投与。その直後、$^{2}H_{8}$ 標識ブデソニド 0.5 mg を 10 分間かけて静脈内持続投与し、更に 4 時間絶食した。
投与期間	

表 50　試験方法の概略

項目	内容
検査・観察項目	<table><tr><td>Visit</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td></tr><tr><td>既歴症の確認</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>身体所見</td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td></tr><tr><td>臨床検査</td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td></tr><tr><td>HBI</td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td></tr><tr><td>X 線又は大腸内視鏡検査</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>ブデソニド投与</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr><tr><td>血漿中濃度 1)</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr><tr><td>有害事象</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr></table> 投与前、投与 10 分（持続静脈内投与終了時点）、20 分、40 分、1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、10、12 時間後に血漿試料を採取。
評価項目	安全性 有害事象、血液生化学検査、血液学検査、尿検査、身体所見、HBI 薬物動態 D9421-C（経口投与）：血漿中濃度、最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間(t_{max})、無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）、バイオアベイラビリティ（F）、平均吸収時間（MAT） $^2H_8$ 標識ブデソニド（静脈内投与）：血漿中濃度、無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）、消失半減期（$t_{½}$）、平均滞留時間（MRT）、全身クリアランス（CL）、消失相分布容積（$V_β$）、定常状態分布容積（V_{ss}）
解析方法	解析対象 安全性：治験薬が 1 度でも投与された全症例 薬物動態：全投与期において治験薬が投与され、パラメータが算出された症例 統計解析法 薬物動態のデータは主に記述統計量を用いて要約した。患者、時期、処方（絶食、食後）を因子とする分散分析（ANOVA）を行い、点推定値と 95%信頼区間、P 値を算出した。MRT を除く $^2H_8$ 標識ブデソニドの薬物動態パラメータについては乗法モデルを、$^2H_8$ 標識ブデソニドの MRT 及び D9421-C の薬物動態パラメータについては加算モデルを用いた。
公表論文	なし
治験実施施設	オランダ 1 施設
治験期間	19■ 年 ■ 月～■ 月

2.7.6.2.2.5.2 試験成績

2.7.6.2.2.5.2.1 患者の内訳及び背景因子

本試験では外国人活動期クローン病患者 8 例（男性：4 例、女性：4 例）が無作為割付けを受け、その平均年齢は 40.5 歳（範囲：24～50 歳）、平均体重は 73.5 kg（範囲：53～97 kg）であった。無作為割付を受けた全例が安全性及び薬物動態の解析対象とされた。

2.7.6.2.2.5.2.2 安全性の結果

Run-in 期間中に患者 1 例（男性、2[redacted] 歳）で中等度の重篤な有害事象（クローン病の悪化）が報告され、19 日間の入院を要した。この症例については、入院先で治験薬の投与及び評価項目の測定を継続した。

2.7.6.2.2.5.2.3 薬物動態の結果

算出された D9421-C の薬物動態パラメータの概要を、表 51 に示す。

絶食条件下及び食後に D9421-C を投薬した時の F はそれぞれ 12%、15%であり、有意差は見られなかった。また、AUC（絶食時：31.2 nmol·h/L、食後：30.7 nmol·h/L）及び C_{max}（絶食時：5.0 nmol/L、食後：4.5 nmol/L）にも有意差は認められなかった。その一方で、食後に投与することにより MAT は 4.5 時間から 6.8 時間に、t_{max} は 3.8 時間から 6.3 時間へと延長した。

表 51　薬物動態パラメータ（算術平均±標準偏差、n=8）

パラメータ	絶食下	非絶食下	差［95%信頼区間］	P 値
AUC (nmol·h/L)	31.2 ± 14.8	30.7 ± 15.7	0.5 [-7.9, 8.8]	0.8996
C_{max} (nmol/L)	4.98 ± 2.87	4.51 ± 2.54	0.5 [-1.2, 2.1]	0.5095
t_{max} (h)	3.8 ± 0.9	6.3 ± 2.1	-2.5 [-3.9, -1.1]	0.0046
MAT (h)	4.5 ± 1.2	6.8 ± 1.9	-2.3 [-3.3, -1.3]	0.0012
F (%)	11.7 ± 4.6	15.1 ± 9.0	-3.5 [-9.4, 2.5]	0.2017

引用元：CSR Table 4、Table 15、Table 16 改編

2.7.6.2.2.5.3 結論

D9421-C 経口投与時のブデソニドの F 及び曝露量は食事の影響を受けなかった。一方、D9421-C 投与時のブデソニドの吸収速度は食事の摂取により遅延した。

2.7.6.2.2.6 外国第Ⅰ相臨床試験[5.3.3.1.2]（試験 D9421C00007）

2.7.6.2.2.6.1 試験方法

試験方法の概略を表 52 に示した。

表 52 試験方法の概略

項目	内容
治験の課題	白人健康成人男性での D9421-C 単回及び反復経口投与時の薬物動態を評価するオープン、非無作為化、単一施設、非対照、第Ⅰ相臨床試験
治験の目的	白人健康成人男性での D9421-C 単回及び反復経口投与時の薬物動態を無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）、最終観測時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-t}）、投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-24h}）*、最高血漿中濃度（C_{max}）、定常状態時の最高血漿中濃度（$C_{ss,max}$）*、定常状態時の最低血漿中濃度（$C_{ss,min}$）*、平均滞留時間（MRT）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）及び消失半減期（$t_{½}$）（*：反復投与時のみ）により評価する。
治験デザイン	オープン、単一施設、非対照、非無作為化、第Ⅰ相臨床試験
主要な組入れ基準	年齢 20～50 歳で Body Mass Index（BMI）が 18～30 kg/m^2 の白人健康成人男性
目標症例数	10 例
使用薬剤	D9421-C 3 mg カプセル
用法・用量	10 時間絶食後（水は投与 2 時間前まで飲用可）、毎朝 8 時（±30 分）に D9421-C 3 mg 3 カプセルを 5 日間経口投与した。
投与期間	5 日間

表 52　試験方法の概略

項目	内容
検査・観察項目	

Visit	1	2							3
Day	-14 ~ -2	-1	1	2	3	4	5	6	12~14
人口統計学的特性	X								
既往歴、手術歴	X								
臨床検査	X								X
血清検査	X								
尿検査（薬物乱用検査、ｱﾙｺｰﾙ検査）	X	X							
身体所見、体重	X								X
血圧、脈拍	X								X
12 誘導心電図	X								X
治験薬投与			X	X	X	X	X		
薬物動態用採血			X				X	X	
有害事象		X	X	X	X	X	X	X	X
併用薬剤	X	X	X	X	X	X	X	X	X

投与初日の投与前、投与 1、2、3、4、6、9、12 及び 24 時間後、投与 5 日目の投与前、投与後 1、2、3、4、6、9、12 、24 及び 36 時間に血漿試料を採取した。

評価項目	<u>安全性</u> 有害事象、血液生化学検査、血液学検査、尿検査、身体所見（体重含む）、バイタルサイン及び心電図 <u>薬物動態</u> 血漿中ブデソニド濃度、AUC、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{–}24h}$*、C_{max}、$C_{ss,max}$*、$C_{ss,min}$*、MRT、t_{max} 及び $t_{½}$（*：反復投与時のみ）
解析方法	<u>解析対象</u> 安全性：治験薬が 1 度でも投与された全症例 薬物動態：治験薬が 1 度でも投与された全症例 <u>統計解析法</u> 薬物動態の評価項目は記述統計量を用いて要約し、点推定及びその 95%信頼区間を算出した。人口統計学的特性及び安全性データは記述統計量を用いて要約した。
公表論文	なし
治験実施施設	ドイツ 1 施設
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月

2.7.6.2.2.6.2 試験成績

2.7.6.2.2.6.2.1 被験者の内訳及び背景因子

本試験では白人健康成人男性 10 例が組み入れられ、治験実施計画書どおり治験を完了した。

平均年齢は 31.6 歳（範囲：26～41 歳）、平均身長は 180.0 cm（範囲：175～186 cm）、平均体重は 75.8 kg（71.6～83.4 kg）、BMI の平均値は 23.4 kg/m^2（21.0～25.5 kg/m^2）であった。

2.7.6.2.2.6.2.2 安全性の結果

有害事象を発現した被験者は認められなかった。臨床検査値、身体所見（体重を含む）、バイタルサイン及び心電図所見で臨床上問題となるような変動はみられなかった。

2.7.6.2.2.6.2.3 薬物動態の結果

投与初日及び投与 5 日目の薬物動態パラメータを表 53 に示す。投与 5 日目の曝露量は、投与初日に比べて統計学的有意に低下していた。血漿中ブデソニド濃度は投与初日及び投与 5 日目で、それぞれ 4.0 時間及び 3.5 時間で C_{max} に達した。MRT に日間変動はみられなかった。血漿中ブデソニドの $t_{½}$の平均値は約 7～9 時間であった。

表 53　　薬物動態パラメータ（算術平均±標準偏差、n=10）

	投与初日	投与 5 日目
AUC（nmol·h/L）	19.8 ± 11.7	16.5 ± 12.4
AUC_{0-last}（nmol·h/L）	16.9 ± 10.0	15.0 ± 10.4
$AUC_{0-24\ h}$（nmol·h/L）	17.0 ± 10.0	13.2 ± 8.33
C_{max}（nmol）	1.67 ± 1.11	1.18 ± 0.63
$C_{ss,\ min}$（nmol）	—	0.16 ± 0.11
$t_{½}$（h）	7.33 ± 2.47	8.68 ± 4.02
MRT（h）	12.7 ± 3.92	13.7 ± 5.79
t_{max}*（h）	4.00 (3.0, 6.0)	3.50 (2.0, 6.0)

*:　中央値（範囲）
引用元：CSR Table 5 改編

2.7.6.2.2.6.3　　結論

本試験では、D9421-C の反復投与後の血漿中ブデソニドの C_{max} 及び AUC は単回投与時と比較していずれも有意に減少し、減少幅はそれぞれ約 27%及び 23%であった。血漿中ブデソニド濃度は投与初日及び投与 5 日目で、それぞれ 4.0 時間及び 3.5 時間で C_{max} に達し、$t_{½}$の平均値は約 7～9 時間であった。健康成人への D9421-C の反復投与は安全であり、その忍容性は良好であった。

2.7.6.2.2.7 外国第Ⅰ相臨床試験[5.3.3.1.3]（試験 08-3019）

2.7.6.2.2.7.1 試験方法

試験方法の概略を表 54 に示した。

表 54 試験方法の概略

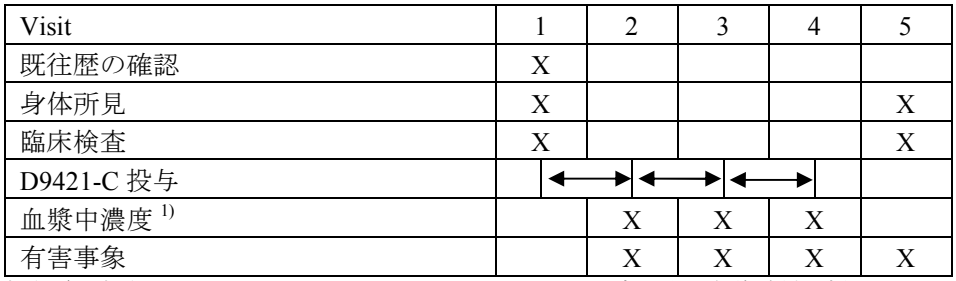
項目	内容
治験の課題	健康成人を対象とした D9421-C 反復投与後の用量比例性評価
治験の目的	健康成人での D9421-C 反復投与後の用量比例性を評価する。
治験デザイン	オープン、3 期クロスオーバー、無作為化試験
主要な組入れ基準	年齢 20～60 歳の健康成人男女で、文書による同意が得られた者
目標症例数	13 例
使用薬剤	D9421-C 3 mg カプセル
用法・用量	各投与期に D9421-C 3 mg、9 mg、又は 15 mg のいずれかを 5 日間反復投与した（各投与期の間は最低 8 週間の休薬期間を設けた）。 D9421-C は、朝食摂取直前に 1 日 1 回経口投与した。
投与期間	5 日間（各期）
検査・観察項目	 投与前、投与 1.5、3、4、5、6、8、10、12、24、30、36 時間後に血漿試料を採取。
評価項目	<u>安全性</u> 有害事象、血液生化学検査、血液学検査、尿検査、身体所見 <u>薬物動態</u> 血漿中ブデソニド濃度、最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、消失速度定数（k）、消失半減期（$t_{½}$）*、投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24h}$）、無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）、平均滞留時間（MRT） *：D9421-C 15 mg 投与後のみ

表 54　試験方法の概略

項目	内容
解析方法	解析対象 安全性：治験薬が 1 度でも投与された全症例 薬物動態：全投与期において治験薬が投与され、パラメータが算出された症例 統計解析法 薬物動態パラメータは t_{max} を除いて算術平均±標準偏差で、t_{max} については算術平均及び範囲で示した。 用量ごとの $AUC_{0\text{-}24h}$ について、乗法モデルを用い、被験者、時期、用量を効果とする分散分析を行った。
公表論文	なし
治験実施施設	スウェーデン 1 施設
治験期間	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月

2.7.6.2.2.7.2　試験成績

2.7.6.2.2.7.2.1　被験者の内訳及び背景因子

本試験では 13 例の健康成人（男性：5 例、女性：8 例）が無作為割付を受け、うち 1 例（女性、年齢：2[redacted]歳）が第 1 期（D9421-C 3 mg）の投与後に有害事象（尿路感染症）のため脱落した。試験を完了し、薬物動態の解析対象とされた 12 例の平均年齢は 26.2 歳（範囲：22～33 歳）、平均体重は 66.8 kg（範囲：52～78 kg）であった。

2.7.6.2.2.7.2.2　安全性の結果

第 1 期に D9421-C 3 mg の投与を受けた 1 例で、5 日間の投与後に尿路感染が報告され、治験を中止した。

有害事象の発現頻度に用量間で明らかな差はみられなかった。19 件の有害事象が報告され、最も発現頻度が高かった有害事象は頭痛であり、9 mg 投与時に 2 件、15 mg 投与時に 2 件発現した。その他の有害事象として、腹痛及び呼吸器感染が各 2 件、嚥下障害、放屁、うつ病、多幸症、尿度感染（治験中止に至った有害事象）、ビリルビン血症、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、倦怠感、ウイルス感染が各 1 件報告された。重篤な有害事象は報告されなかった。

臨床検査の評価で、治験薬の最終投与 1 週間後に 1 例で報告されたビリルビン血症、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が、臨床的に重要な異常と判断された。

身体所見の評価では、臨床的に重要な異常はみられなかった。

2.7.6.2.2.7.2.3 薬物動態の結果

算出された薬物動態パラメータの概要を表 55 に示す。

用量比例性からの乖離はみられなかった。

表 55 薬物動態パラメータ（n=12）

D9421-C 用量	C_{max}(nmol/L) 平均値±標準偏差	t_{max} (h) 平均値（範囲）	MRT (h) 平均値±標準偏差	$AUC_{0\text{-}24h}$ (nmol･h/L) 平均値±標準偏差
3 mg	1.9±0.66	2.3 (1.5, 5)	12.3±4.0	11.5±3.5
9 mg	5.3±1.8	2.7 (1.5, 6)	7.8±1.8	37.0±14.6
15 mg	8.0±2.3	3.1 (1.5, 6)	8.0±1.5	60.2±16.5

引用元：CSR Table 3 改編

2.7.6.2.2.7.3 結論

D9421-C 反復投与後の血漿中ブデソニド濃度は、検討された用量範囲（1 日 3～15 mg）で用量の増加にともなって線形的に増加した。

2.7.6.2.2.8 外国第Ⅰ相臨床試験[5.3.3.2.1]（試験 08-3016）

2.7.6.2.2.8.1 試験方法

試験方法の概略を表 56 に示した。

表 56 試験方法の概略

項目	内容
治験の課題	クローン病患者を対象とした D9421-C 4.5 mg の単回及び 1 日 2 回反復投与後の薬物動態
治験の目的	クローン病患者での D9421-C 単回投与及び反復投与後のブデソニドの吸収速度及び程度を比較する。
治験デザイン	オープン試験
主要な組入れ基準	年齢 18 歳以上の X 線又は内視鏡検査で回腸、回盲部又は上行結腸（大腸及び直腸の散在性アフタ性潰瘍を除く）に病変を有する CDAI スコアが 200 以上のクローン病患者
主要な除外基準	6 ヵ月以内に腸の手術を受けた者、過去に 100 cm 超の回腸切除を行った者
目標症例数	18 例
使用薬剤	D9421-C 1.5 mg カプセル、D9421-C 3 mg カプセル
用法・用量	D9421-C 4.5 mg を 1 日 2 回 8 週間経口投与した（ただし、薬物動態評価日の初日及び 56 日目は 4.5 mg を朝 1 回のみ経口投与）。その後の漸減期間は D9421-C 4.5 mg を 1 日 1 回（朝）2 週間投与した。治験薬は食前に投与した。
投与期間	10 週間

表 56　試験方法の概略

項目	内容
検査・観察項目	<table><tr><td>Visit</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td></tr><tr><td>Day</td><td>-4</td><td>1</td><td>21</td><td>52</td><td>56</td><td>70</td></tr><tr><td>既往歴</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>身体所見</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td></tr><tr><td>X 線又は大腸内視鏡検査</td><td>X[1)]</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>同意取得</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>臨床検査</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td></tr><tr><td>糞便培養</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>治験薬投与</td><td></td><td>←</td><td>―</td><td>―</td><td>―</td><td>→</td></tr><tr><td>炎症マーカー</td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td></td></tr><tr><td>CDAI スコア</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td></td></tr><tr><td>van Hees Index</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td></td></tr><tr><td>血漿中薬物濃度</td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td><td></td></tr><tr><td>ACTH 試験</td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td></td></tr><tr><td>尿中コルチゾール</td><td></td><td>X[2)]</td><td></td><td></td><td>X[3)]</td><td></td></tr><tr><td>有害事象</td><td>←</td><td>―</td><td>―</td><td>―</td><td>―</td><td>→</td></tr></table>1) 試験前 3 ヵ月以内に得られていない場合は実施 2) 投与前日から朝の投与までに 12 時間ごとの蓄尿を 2 回実施、朝の投与後に 12 時間ごとの蓄尿を 2 回実施 3) 朝の投与後に 12 時間ごとの蓄尿を 3 回実施 Visit 2 及び 5 に投与前、投与 1.5、3、4、5、6、8、10、12 及び 24 時間後に血漿試料を採取。
評価項目	<u>安全性</u> 有害事象、血液生化学検査、血液学的検査、尿検査、身体所見 <u>薬物動態</u> 血漿中ブデソニド濃度、無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC、単回投与）、投与後 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}12h}$、反復投与）、最高血漿中濃度（C_{max}）、平均滞留時間（MRT）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）及び消失半減期（$t_{½}$） <u>薬力学</u> 尿中コルチゾール値、血漿中コルチゾール値 <u>有効性</u> CDAI スコア、van Hees Index、炎症マーカー
解析方法	<u>統計解析法</u> 基本的には本試験での解析は記述統計を用いた。薬物動態パラメータは平均値の 95%信頼区間を含めて要約した。単回投与時の薬物動態パラメータと反復投与時の薬物動態パラメータとの比較には t 検定を用いた。
公表論文	なし
治験実施施設	スウェーデン及びオランダの計 2 施設

表 56　試験方法の概略

項目	内容
治験期間	19[redacted]年 [redacted]月～[redacted]月

2.7.6.2.2.8.2　試験成績

2.7.6.2.2.8.2.1　患者の内訳及び背景因子

本試験には 18 例（男性 10 例、女性 8 例）の白人クローン病患者が組み入れられた。全例が試験を完了した。

全例が回腸又は上行結腸に病変を有する患者であった。患者の平均年齢は 40.4 歳（範囲 17～70 歳）、平均体重は 69.1 kg（範囲：48～94 kg）、平均身長は 173.3 cm（範囲：156～193 cm）であった。

2.7.6.2.2.8.2.2　安全性の結果

有害事象は 18 例中 16 例に計 58 件発現した。ほとんどの有害事象の程度は軽度又は中等度であった。1 例の患者で重度の片頭痛が認められた。重篤な有害事象が 1 例の患者で発現した。この患者は D9421-C 投与後 39 日に中等度の腸痙攣及び嘔吐のため入院した。生理食塩水の補液を行ったが薬剤治療は行わなかった。D9421-C の投与は 2 日間中断した。患者は回復し 4 日後に退院した。担当医及び治験依頼者による治験薬との因果関係の判定は関連なしであった。

異常値を示した臨床検査値の多くは原疾患に関連するものであった。臨床検査値の臨床的に重要な異常は 2 例の患者で認められた（血清カルシウム値低下及び血清カリウム低下：1 例、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加：1 例）。バイタルサインに臨床的に重要な異常は認められなかった。

2.7.6.2.2.8.2.3　薬物動態の結果

全 18 例を薬物動態解析対象例としたが、1 例の初回投与時の測定結果が 2 点を除き定量下限未満であった。また、この患者の反復投与時の血漿中ブデソニド濃度も低値であり、信頼性のあるデータが得られなかったことから、単回投与時と反復投与時の比較からは除外した。

D9421-C 4.5 mg を 1 日 2 回 8 週間反復経口投与したときの投与初日及び投与 56 日目のブデソニドの薬物動態パラメータを表 57 に示した。反復投与後の平均 AUC は単回投与時に比べて、26%（95%信頼区間：10%, 39%）有意に低下した。平均 C_{max} も 21%（95%信頼区間 5%, 35%）有意に低下した。

表 57　薬物動態パラメータ（幾何平均及び 95%信頼区間、n=17）

パラメータ	投与初日	投与 56 日
投与量 (mg)	4.5	4.5
AUC (nmol·h/L) [1)]	28.5 [22.5, 36.0]	21.1 [17.3, 25.7]
C_{max} (nmol/L)	4.1 [3.4, 5.0]	3.2 [2.7, 3.8]
t_{max} (h) [2)]	4.7 (1.6, 8.0)	4.4 (1.5, 8)
MRT (h) [3)]	8.0 [6.8, 9.2]	9.2 [8.0, 10.4]

1)投与 56 日目は $AUC_{0\text{-}12h}$ を算出、2) 算術平均（範囲）、3) 算術平均［95%信頼区間］
$AUC_{0\text{-}12h}$：投与後 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
引用元：CSR Table 10 改編

2.7.6.2.2.8.2.4　薬力学

単回投与後及び反復投与後 24 時間の尿中コルチゾール値は、それぞれベースライン時の 82%及び 27%であった。

反復投与後の血漿中ブデソニド濃度とコルチゾール抑制作用に有意な相関がみられた。

2.7.6.2.2.8.2.5　有効性

CDAI スコアの平均値は 44 単位減少し［270 単位（Visit 2）から 226 単位へ減少（Visit 4）］、van Hees Index の平均値は 26 単位減少した［186 単位（Visit 2）から 160 単位（Visit 4）］。治験に組み入れられた 18 例中、CDAI スコア及び van Hees Index は D9421-C 投与期間中それぞれ 15 及び 16 例で減少した。

有効性評価結果と血漿中ブデソニド濃度及びコルチゾール抑制作用いずれとの間においても相関は認められなかった。

2.7.6.2.2.8.3　結論

D9421-C の忍容性は良好であった。大半の有害事象の程度は軽度または中等度であった。重篤な有害事象は 1 例（片頭痛）に認められた。

白人クローン病患者に D9421-C 4.5 mg を 1 日 2 回 8 週間反復経口投与したときの薬物動態を検討した。反復投与後の平均 AUC 及び平均 C_{max} は単回投与時に比べて統計学的有意に低下した。D9421-C 反復投与期間中、血漿中ブデソニド濃度と尿中コルチゾール抑制との間に相関が認められたが、ブデソニドの薬物動態パラメータと有効性評価項目（CDAI 及び van Hees index）との間では相関は認められなかった。

2.7.6.2.2.9 外国第Ⅰ相臨床試験[5.3.3.4.1]（試験 SD-052-0244）

2.7.6.2.2.9.1 試験方法

試験方法の概略を表 58 に示した。

表 58 試験方法の概略

項目	内容
治験の課題	ブデソニドの経口バイオアベイラビリティにおけるグレープフルーツジュースの影響
治験の目的	グレープフルーツジュースによるブデソニドの初回通過代謝阻害の評価。消化管上部及び下部での初回通過効果の評価
治験デザイン	オープン、無作為化、4 期クロスオーバー試験
主要な組入れ基準	年齢 18～50 歳の外国人健康成人男性
目標症例数	8 例
使用薬剤	D9421-C 3 mg カプセル、重水素（$^{2}H_{8}$）標識ブデソニド 0.2 mg、ブデソニド原末カプセル 3 mg
用法・用量	各投与期において以下の用法、用量で単回投与した（各投与期の間は最低 1 週間の休薬期間を設けた）。 第Ⅰ期：朝 8 時に D9421-C の 3 mg を経口投与、同時に $^{2}H_{8}$ 標識ブデソニド 0.2 mg を静脈内投与した。 第Ⅱ期：グレープフルーツジュース 200 mL を 1 日 3 回飲用時の 4 日目朝に D9421-C の 3 mg をグレープフルーツジュースとともに経口投与、同時に $^{2}H_{8}$ 標識ブデソニド 0.2 mg を静脈内投与した。 第Ⅲ期：朝 8 時にブデソニド原末カプセル 3 mg を経口投与、同時に $^{2}H_{8}$ 標識ブデソニド 0.2 mg を静脈内投与した。 第Ⅳ期：グレープフルーツジュース 200 mL を 1 日 3 回飲用時の 4 日目朝にブデソニド原末カプセル 3 mg をグレープフルーツジュースとともに経口投与、同時に $^{2}H_{8}$ 標識ブデソニド 0.2 mg を静脈内投与した。
投与期間	単回投与（各期）

表 58　試験方法の概略

項目	内容
検査・観察項目	<table><tr><td>Visit</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td></tr><tr><td>既歴症の確認</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>身体所見</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td></tr><tr><td>臨床検査、血圧、心拍数、心電図</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td></tr><tr><td>Dispensing of diary cards</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td></tr><tr><td>治験薬投与</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr><tr><td>血漿中濃度 1)</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr><tr><td>有害事象</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr></table>1) 投与前、投与 5 分、10 分、20 分、30 分、1、1.5、2、3、4、5、6、8、12、24 時間後に血漿試料を採取。
評価項目	<u>安全性</u> 有害事象、血液生化学検査、血液学的検査、尿検査、身体所見 <u>薬物動態</u> D9421-C 及びブデソニド原末カプセル（経口投与）：血漿中濃度、最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間(t_{max})、消失半減期（$t_{½}$）、無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）、バイオアベイラビリティ（F）、平均滞留時間（MRT）、平均吸収時間（MAT） $^{2}H_{8}$ 標識ブデソニド（静脈内投与）：血漿中濃度、無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）、消失半減期（$t_{½}$）、平均滞留時間（MRT）、全身クリアランス（CL）、消失相分布容積（V_{β}）、定常状態分布容積（V_{ss}）
解析方法	<u>解析対象</u> 安全性：治験薬が 1 度でも投与された全症例 薬物動態：全投与期において治験薬が投与され、パラメータが算出された症例 <u>統計解析法</u> 薬物動態パラメータは被験者及び治験薬を固定効果とする乗法モデルを用いた分析により解析した。MRT、MAT は加法モデルに基づき、算術平均及び 95%信頼区間を算出し、それ以外のパラメータは乗法モデルに基づき、幾何平均及び 95%信頼区間を算出した。
公表論文	なし
治験実施施設	スウェーデン 1 施設
治験期間	19[redacted]年 [redacted]月～19[redacted]年 [redacted]月

2.7.6.2.2.9.2 試験成績

2.7.6.2.2.9.2.1 被験者の内訳及び背景因子

本試験では外国人健康成人男性 8 例が無作為割付けを受け、その平均年齢は 28.1 歳（範囲：24～42 歳）、平均体重は 75.4 kg（範囲：60～91 kg）であった。無作為割付を受けた全例が安全性及び薬物動態の解析対象とされた。

2.7.6.2.2.9.2.2 安全性の結果

本試験では重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象の情報のみを収集した。重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象は発現しなかった。

2.7.6.2.2.9.2.3 薬物動態の結果

算出された薬物動態パラメータの概要を、表 59 に示す。

D9421-C、原末カプセルの投与時ともにグレープフルーツジュースの飲用時にはブデソニドの F は約 2 倍まで上昇した。また、D9421-C と原末カプセルとの間で、F の上昇に有意差は見られなかった。

表 59 薬物動態パラメータ（幾何平均及び 95%信頼区間、n=8）

パラメータ	投与薬剤	グレープフルーツジュース非飲用時	グレープフルーツジュース飲用時	飲用時と非飲用時とのパラメータ比
AUC (nmol·h/L)	D9421-C	8.1 [6.9, 9.5]	18.4 [15.8, 21.6]	227 [181, 283]
	原末カプセル	10.8 [9.2, 12.7]	18.3 [15.6, 21.4]	169 [135, 212]
C_{max} (nmol/L)	D9421-C	1.14 [0.93, 1.40]	2.45 [2.00, 3.01]	216 [161, 288]
	原末カプセル	1.90 [1.55, 2.33]	3.39 [2.76, 4.15]	178 [133, 238]
$t_{½}$ (h)	D9421-C	4.1 [3.6, 4.8]	4.7 [4.1, 5.5]	115 [93, 140]
	原末カプセル	4.7 [4.1, 5.4]	4.9 [4.3, 5.7]	104 [85, 128]
MAT (h)	D9421-C	5.4 [4.6, 6.3] 1)	5.5 [4.7, 6.3] 1)	0.07 [-1.10, 1.24] 2)
	原末カプセル	3.4 [2.6, 4.2] 1)	3.0 [2.2, 3.9] 1)	-0.37 [-1.54, 0.80] 2)
F (%)	D9421-C	12.3 [10.6, 14.3]	26.8 [23.1, 31.1]	218 [176, 269]
	原末カプセル	16.1 [13.9, 18.7]	28.0 [24.2, 32.5]	174 [141, 214]

1) 算術平均［95%信頼区間］、2) 差［95%信頼区間］
引用元：CSR Table 3 改編

2.7.6.2.2.9.3 結論

D9421-C 及びブデソニド原末カプセル経口投与時のブデソニドの F はグレープフルーツジュースの摂取により約 2 倍まで上昇した。消化管上部と下部とでブデソニドの吸収におけるグレープフルーツによる阻害の程度は同じであった。

2.7.6.2.2.10 外国第Ⅰ相臨床試験[5.3.3.4.2]（試験 SD-008-0112）

2.7.6.2.2.10.1 試験方法

試験方法の概略を表 60 に示した。

表 60 試験方法の概略

項目	内容
治験の課題	経口避妊薬使用者におけるブデソニド（D9421-C）及びプレドニゾロンの血漿中濃度
治験の目的	ブデソニド及びプレドニゾロンの血漿中濃度に及ぼす経口避妊薬の影響の評価。経口避妊薬使用者及び不使用者間での D9421-C 及びプレドニゾロン経口投与時の血漿中コルチゾールの比較。
治験デザイン	単盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間、クロスオーバー試験
主要な組入れ基準	年齢 18～40 歳の外国人健康成人女性 経口避妊薬使用群は、4 ヵ月以上の経口避妊薬の服用がある者 経口避妊薬不使用群は、試験開始前の 4 ヵ月間に経口避妊薬の服用がない者
目標症例数	40 例
使用薬剤	D9421-C 2.25 mg、プレドニゾロン錠 10 mg、デソゲストレル 0.15 mg、エチニルエストラジオール 30 μg
用法・用量	月経後 11～14 日より D9421-C 4.5 mg、プレドニゾロン 20 mg、又はプラセボのいずれかを毎朝 8 時に 7 日間反復経口投与した（治験薬投与後は約 1 ヵ月の休薬期間を設けた）。
投与期間	7 日間（各期）
検査・観察項目	

Visit	1	2	3	4	5
既歴症の確認	X				X
身体所見	X				X
心電図／血圧、脈拍、体温	X				X
臨床検査	X				X
妊娠検査	X				X
Diary card dispension	X	X	X		
ブデソニド投与		X	X	X	
血漿中濃度 [1)]		X	X	X	
血漿中コルチゾール [2)]		X	X	X	
有害事象		X	X	X	X

1) 投与前、投与 0.5、1、2、4、6、9、12、16、24 時間後に測定。
2) 投与から 24 時間後まで 2 時間おきに測定。

表 60　試験方法の概略

項目	内容
評価項目	安全性 有害事象、血液生化学検査、血液学検査、尿検査、身体所見 薬物動態（ブデソニド、プレドニゾロン） 投与後 7 日目の血漿中濃度、血漿中濃度、最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-24h}）、平均血漿中濃度（C_{ss}） 薬力学 投与後 7 日目の血漿中コルチゾール濃度、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（C-AUC_{0-24h}）、最低血漿中濃度（C_{min}）、最低血漿中濃度到達時間（t_{min}）
解析方法	解析対象 安全性：治験薬が 1 度でも投与された全症例 薬物動態：全投与期において治験薬が投与され、パラメータが算出された症例 統計解析法 ブデソニド及びプレドニゾロンの薬物動態パラメータ（AUC）について、経口避妊薬使用群と不使用群間で比較するために、群を固定効果とした乗法モデルによる分散分析を行い、経口避妊薬使用群と非使用群との比の幾何平均及びその 95%信頼区間を求めた。 薬力学パラメータ（C-AUC_{0-24h} の対数変換値）は群、時期、投与薬剤及び群と投与薬剤の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合効果モデルにより解析し、ブデソニドとプレドニゾロンとの比の幾何平均及びその 95%信頼区間を求めた。
公表論文	なし
治験実施施設	スウェーデン 1 施設
治験期間	19[redacted] 年 [redacted] 月～19[redacted] 年 [redacted] 月

2.7.6.2.2.10.2　試験成績

2.7.6.2.2.10.2.1　被験者の内訳及び背景因子

対象被験者の内訳を表 61 に示した。白人健康成人女性 40 例が本試験に組み入れられ、平均年齢は 24.8 歳（範囲：19～38 歳）、平均体重は 61.5 kg（範囲：46～86 kg）であった。経口避妊薬不使用群の 1 例が重篤な有害事象のために途中脱落したが、脱落時点までのデータは解析に含めた。

表 61　対象被験者の内訳

	経口避妊薬使用群	経口避妊薬不使用群	合計
無作為割付け例数	20	20	40
人口統計学的特性 (平均及び範囲)			
性別　男性	0	0	0
女性	20	20	40
年齢 (歳)	26.0（19～38）	23.6（20～31）	24.8（19～38）
体重 (kg)	62.0 （49～86）	61.0（46～78）	61.5（46～86）
身長 (cm)	168.6（157～178）	167.7（156～176）	168.1（156～178）
被験者の内訳			
完了例数	20	19	39
中止例数	0	1	1
安全性解析対象	20	20	40
薬力学解析対象	20	20	40
薬物動態解析対象	20	20	40

引用元：CSR Table 2、Table 8 改編

2.7.6.2.2.10.2.2　安全性の結果

有害事象の概要を表 62 に、発現した個々の有害事象を基本語で表 63 に示した。

報告された有害事象のうち、頻度が高かったものは呼吸器感染、頭痛、疲労、消化不良、腹痛、不眠（症）、咽頭炎であったが、これらの有害事象は全て軽度から中等度であった。経口避妊薬不使用群の D9421-C 投与期の 1 例で重篤な有害事象（蕁麻疹）がみられ、ベタメタゾン（合成.糖質コルチコイド）及びアドレナリンによる治療が施された（本症例の治験継続は中止された）。なお、治験薬との因果関係はありと判断された。

表 62　有害事象の概要

	Run-in	D9421-C		プレドニゾロン		プラセボ		治験との因果関係が否定された有害事象
		投与期	休薬期	投与期	休薬期	投与期	休薬期	
有害事象発現例数	4	19	11	17	16	21	16	2
有害事象発現件数	5	27	14	25	19	29	22	2
重篤な有害事象	0	1	0	0	0	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0
治験中止に至った有害事象	0	1	0	0	0	0	0	0

引用元：CSR Table 3

表 63　　発現した有害事象の集計

	Run-in	D9421-C		プレドニゾロン		プラセボ		治験との因果関係が否定された有害事象
		投与期	休薬期	投与期	休薬期	投与期	休薬期	
腹痛	1	2	1	2	1	2	1	0
便秘	0	0	0	0	0	1	1	0
下痢	0	2	0	0	0	1	0	0
消化不良	0	2	1	3	1	2	3	0
胃炎	0	1	1	0	0	0	1	0
嘔気	0	1	0	1	0	1	0	0
呼吸器感染	3	5	3	4	5	5	5	0
咳嗽	0	2	2	0	0	0	0	0
咽頭炎	0	0	1	1	1	2	2	0
鼻炎	0	0	1	0	0	0	0	0
浮動性めまい	0	1	0	1	0	1	0	0
頭痛	0	4	0	3	1	7	2	0
心悸亢進	0	2	0	0	0	1	0	0
水疱性皮疹	0	0	0	0	0	1	1	0
発疹	0	0	0	0	0	1	1	0
急性蕁麻疹	0	1	1	0	0	0	0	0
不眠（症）	0	1	1	2	1	1	0	0
思考異常	0	0	0	1	1	0	0	0
処置に伴う有害事象	0	0	0	1	1	0	0	0
ＥＳＲ亢進	0	0	0	0	0	0	0	1
疲労	0	1	1	4	3	2	1	0
倦怠（感）	0	0	0	0	0	1	0	0
浮腫	0	0	0	1	0	0	0	0
疼痛	0	0	0	0	1	0	0	0
リンパ節症	0	1	1	0	0	0	0	0
月経困難（症）	1	0	0	0	1	0	1	0
女性乳房痛	0	1	0	0	0	0	0	0
膣部真菌感染	0	0	0	0	1	0	0	0
関節痛	0	0	0	1	1	0	0	0
単純ヘルペス	0	0	0	0	0	0	1	0
ウイルス感染	0	0	0	0	0	0	1	0
失神	0	0	0	0	0	0	1	0
ビリルビン血症	0	0	0	0	0	0	0	1

引用元：CSR Table 27 改編

2.7.6.2.2.10.2.3　　薬物動態の結果

算出された薬物動態パラメータの概要を、表 64 に示す。

経口避妊薬使用群のプレドニゾロン及びブデソニドの血漿中濃度は不使用群に対し、それぞれ131%（p<0.001）及び22%（p=0.0816）高かった。

表 64　薬物動態パラメータ（幾何平均及び95%信頼区間）

	経口避妊薬使用群	経口避妊薬不使用群
ブデソニド（D9421-C投与）		
AUC (nmol·h/L)	14.5 [12.6, 16.6]	11.9 [9.8, 14.4] [1)]
C_{ss} (nmol/L)	0.60 [0.53, 0.69]	0.49 [0.41, 0.60] [1)]
C_{max} (nmol/L)	1.98 [1.63, 2.39]	1.51 [1.19, 1.90] [1)]
t_{max} (h) [2)]	3.7 (1.0, 6.1)	4.8 (1.0, 9.0) [1)]
プレドニゾロン		
AUC (μmol·h/L)	14.3 [13.3, 15.4]	6.2 [5.8, 6.6]
C_{ss} (μmol/L)	0.60 [0.55, 0.64]	0.26 [0.24, 0.27]
C_{max} (μmol/L)	1.78 [1.64, 1.94]	0.96 [0.89, 1.04]
t_{max} (h) [2)]	0.9 (0.5, 4.0)	1.1 (0.5, 2.0)

1) n=19、2) 算術平均値（範囲）
引用元：CSRTable 23, 24 改編

2.7.6.2.2.10.2.4　薬力学の結果

経口避妊薬不使用群において、血漿中コルチゾールはD9421-C投与時に28%、プレドニゾロン投与時に82%まで低下した。経口避妊薬使用群においては、D9421-C投与時に22%、プレドニゾロン投与時に90%まで低下した。

表 65　血漿中コルチゾール値－時間曲線下面積（μmol·h/L）（幾何平均及び95%信頼区間）

	経口避妊薬使用群	経口避妊薬不使用群
D9421-C	8.20 [6.99, 9.63]	2.86 [2.43, 3.37]
プレドニゾロン	1.10 [0.94, 1.29]	0.70 [0.60, 0.83]
プラセボ	10.58 [9.01, 12.41]	3.97 [3.38, 4.66]

引用元：CSR Table 25 改編

2.7.6.2.2.10.3　結論

プレドニゾロンの血漿中濃度は経口避妊薬使用群では不使用群と比べて高く、血漿中コルチゾール値の抑制効果も大きかった。D9421-C 投与時にはブデソニドの血漿中濃度及び血漿中コルチゾール抑制は経口避妊薬の使用群と不使用群で差は認められなかった。

2.7.6.2.2.11 外国第Ⅰ相臨床試験[5.3.3.4.3]（試験 08-3017）

2.7.6.2.2.11.1 試験方法

試験方法の概略を表 66 に示した。

表 66 試験方法の概略

項目	内容
治験の課題	健康成人を対象とした D9421-C とオメプラゾールとの相互作用試験
治験の目的	D9421-C を朝又は夜に服用した時の薬物動態及び全身作用に及ぼすオメプラゾール朝投与の影響を評価する
治験デザイン	（オメプラゾールに対して）二重盲検、無作為化、プラセボ対照、クロスオーバー試験
主要な組入れ基準	年齢 20～60 歳の外国人健康成人男女
目標症例数	12 例
併用薬剤	オメプラゾール 20 mg 又はプラセボ
用法・用量	オメプラゾール（又はプラセボ）を 1 日 1 回、6 日間朝投薬した。オメプラゾール（又はプラセボ）の投与開始後 5 日目にオメプラゾール（又はプラセボ）と同時に D9421-C 3 mg、3 カプセルを同時投与し、6 日目はオメプラゾール（又はプラセボ）のみを朝投与し、12 時間後に D9421-C 3 mg、3 カプセルのみを夜投与した。 オメプラゾール群、プラセボ群の切り替えには 12 週間以上の休薬期間を設けた。
投与期間	D9421-C：2 回投与（各期）
検査・観察項目	

Visit	1	2	3	4
既歴症の確認	X			
身体所見	X			X
臨床検査	X			X
オメプラゾール又はプラセボ投与 [1)]		X	X	
ブデソニド投与 [2)]		X	X	
血漿中濃度 [3)]		X	X	
尿中コルチゾール [4)]		X	X	
有害事象		X	X	X

1) 朝 7 時に 1 日 1 回 6 日間経口投与
2) オメプラゾール（又はプラセボ）の投与開始から 5 日目の朝及び 6 日目の夜に投与
3) 5 日目は投与前、投与 0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、8、12 時間後に、6 日目は投与前、投与 0.5、1、1.5、2、3、12 時間後に血漿試料を採取した。
4) Visit 2 及び 3 の開始 24 時間及び D9421-C 投与後 24 時間に 24 時間蓄尿を実施した。

表 66　試験方法の概略

項目	内容
評価項目	安全性 有害事象、血液生化学検査、血液学検査、尿検査、身体所見 薬物動態 血漿中濃度、最高血漿中濃度（C_{max}）[1)]、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）[1)]、無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）[1)]、消失半減期（$t_{½}$）、平均滞留時間（MRT）、ラグ時間（t_{lag}） 1) 6 日目の D9421-C の夜投与時は投与後 3 時間までのデータを用いて算出し、AUC は 0～3 時間の面積を算出した 薬力学 遊離型コルチゾールの尿中排泄量（24 時間の蓄積量）
解析方法	解析対象 安全性：治験薬が 1 度でも投与された全症例 薬物動態：全投与期において治験薬が投与され、パラメータが算出された症例 統計解析法 薬物動態パラメータは被験者、時期及びオメプラゾールの処方を要因とした分散分析により解析し、AUC 及び C_{max}、$t_{½}$については乗法モデルを、その他のパラメータについては加算モデルを用いた。薬物動態データは記述統計量と 95%信頼区間を用いて要約した。 薬力学パラメータ（遊離型コルチゾールの尿中排泄量）については乗法モデルによる分散分析を行った。
公表論文	United European Gastroenterology Week, September 1994
治験実施施設	スウェーデン 1 施設
治験期間	19[redacted]年 [redacted]月～[redacted]月

2.7.6.2.2.11.2　試験成績

2.7.6.2.2.11.2.1　被験者の内訳及び背景因子

本試験では 13 例が無作為割付され、うち Visit 2 でオメプラゾール群に割り付けられた 1 例は Visit 2 後の休薬期間中に妊娠の発覚したために脱落し、Visit 2 でプラセボ群に割り付けられた 1 例は Visit 2 後の休薬期間中に有害事象（尿路感染）のために脱落した。これら被験者 2 例は薬力学、薬物動態の解析対象から除外し、安全性の解析対象には含めた。薬力学、薬物動態の解析対象である 11 例における平均年齢は 27.2 歳（範囲：21～42 歳）、平均体重は 74.2 kg（範囲：58～85 kg）であり、その性別の内訳は男性 6 例、女性 5 例であった。

2.7.6.2.2.11.2.2　安全性の結果

有害事象の概要を表 67 に、発現した個々の有害事象を基本語で表 68 に示した。

重度の有害事象が 2 例で報告された。1 例は重度の尿路感染で休薬期間中に発現し、その後の発熱及び悪寒のために約 1 か月間入院し、抗生物質による治療を受けた（本症例の治験継続は中

止された）。なお、この有害事象に対する治験薬との因果関係は否定されている。残りの 1 例は重度の胃腸炎と頭痛であり、オメプラゾールと D9421-C との併用時に発現した。

なお、オメプラゾールと D9421-C の併用時に最も多くの有害事象の発現が認められ、D9421-C とプラセボの併用時には有害事象は発現しなかった。

表 67　有害事象の概略

	オメプラゾール群			プラセボ群			フォローアップ
	単独投与	D9421-C 併用	休薬期間	単独投与	D9421-C 併用	休薬期間	
	12	12	12	12	12	12	11
有害事象発現件数	2	6	5	2	0	1	2
有害事象発現例数	2	3	2	1	0	1	2
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	1	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0
治験中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	1	0

引用元：CSR Table 10 改編

表 68　発現した有害事象の集計

	オメプラゾール群			プラセボ群			フォローアップ
	単独投与	D9421-C 併用	休薬期間	単独投与	D9421-C 併用	休薬期間	
浮動性めまい	0 (0%)	1 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
頭痛	0 (0%)	2 (17%)	1 (8%)	1 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
腹痛	1 (8%)	0 (0%)	1 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
胃腸炎	0 (0%)	1 (8%)	1 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
嘔気	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
ESR 亢進	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (9%)
発熱	0 (0%)	1 (8%)	1 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
咽頭炎	0 (0%)	1 (8%)	1 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
そう痒（症）	1 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
血清 GOT 上昇	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (9%)
尿路感染	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (8%)	0 (0%)

引用元：CSR Table 10 改編

2.7.6.2.2.11.2.3　薬物動態の結果

算出された薬物動態パラメータの概要を、表 69 に示す。

D9421-C を併用薬（オメプラゾール）と同時投与したとき、また併用薬投与 12 時間後に単独投与したときのいずれにおいても、オメプラゾール併用の影響は認められなかった。

表 69　薬物動態パラメータ

	D9421-C 同時投与		併用薬投与 12 時間後に D9421-C 投与 [1)]	
	オメプラゾール投与群	プラセボ投与群	オメプラゾール投与群	プラセボ投与群
$AUC_{0\text{-}12h}$ (nmol·h/L) [2), 3)]	29.1	29.8	3.4	2.6
	[23.6, 36.0]	[24.1, 36.8]	[1.5, 7.7]	[1.2, 5.9]
C_{max} (nmol/L) [2), 3)]	4.17	4.19	2.59	1.84
	[3.32, 5.23]	[3.34, 5.27]	[1.34, 5.00]	[0.95, 3.56]
t_{max} (h) [3), 4)]	3.2	2.9	2.6	2.8
	(1.0, 6.0)	(1.0, 5.0)	(1.5, 3.0)	(2.0, 3.0)
MRT (h) [5)]	7.5	7.9	NC [6)]	NC [6)]
	[6.7, 8.4]	[7.0, 8.7]		

1) 投与後 3 時間の血漿中濃度が定量下限未満であった 1 例を除外
2) 幾何平均［95%信頼区間］
3) 併用薬投与 12 時間後の D9421-C を単独投与したときは投与後 3 時間以降は夜間の採血を避けたため $AUC_{0\text{-}3h}$ 算出、その他のパラメータは投与後 3 時間までのデータを用いて算出
4) 算術平均（範囲）
5) 算術平均［95%信頼区間］
6) 該当なし
引用元：CSR Table 7a、Table 7b 改編

2.7.6.2.2.11.2.4　薬力学の結果

遊離型コルチゾールの尿中排泄は D9421-C の朝投与、夜投与のいずれにおいても、オメプラゾール投与群及びプラセボ投与群の両方で、ベースライン（Visit 1 における測定値）に対して有意に低下した。また、D9421-C の併用薬との同時投与、併用薬投与の 12 時間後投与のいずれにおいても、遊離型コルチゾールの尿中排泄の低下に関してオメプラゾール併用／非併用群間で有意差はなかった（表 70）。

表 70　尿中コルチゾールデータ（幾何平均及び 95%信頼区間）

		オメプラゾール投与群	プラセボ投与群	プラセボ投与群との比 (%)
尿中コルチゾール排泄量 (nmol)	ベースライン	94	76	-
	併用薬と同時投与	47 [35, 62]	38 [29, 50]	123 [83, 183]
	併用薬投与の 12 時間後投与	32 [24, 42]	35 [27, 47]	91 [61, 135]
ベースラインとの比 (%)	併用薬と同時投与	49 [33, 74]	50 [33, 74]	
	併用薬投与の 12 時間後投与	34 [23, 50]	46 [31, 69]	

引用元：CSR Table 9 改編

2.7.6.2.2.11.3　　結論

D9421-C 投与後のブデソニドの薬物動態及び全身作用に対するオメプラゾール併用の影響は認められなかった。

2.7.6.2.2.12 外国第Ⅰ相臨床試験[5.3.4.1.1]（試験 08-3018）

2.7.6.2.2.12.1 試験方法

試験方法の概略を表 71 に示した。

表 71 試験方法の概略

項目	内容
試験の課題	反復投与における D9421-C とプレドニゾロンの全身作用の比較
試験の目的	主要目的は内因性コルチゾールに対する影響について、a)プレドニゾロン 20 mg 1 日 1 回及び b) D9421-C 4.5 mg 1 日 2 回に相当する D9421-C 1 日 1 回投与量を検討することである。副次的目的として、血清オステオカルシンに対する影響を検討する。
治験デザイン	二重盲検、クロスオーバー、無作為化、プラセボ対照
組入れ基準	年齢 20～60 歳の者 身体的検査及び臨床検査において、健康と治験医師により判断された者 文書による同意が得られた者
症例数	24 例
治験薬	被験薬：ブデソニド 1.5 mg 及び 3 mg を含有する D9421-C 対照薬：プレドニゾロン 10 mg 錠
用法・用量	全被験者に以下の用法・用量でダブルダミーのクロスオーバー法により、1 日 2 回 5 日間（朝食前 7 時及び夕食前 19 時）反復投与した。 A：朝夜ともにプラセボ B：朝に D9421-C 3 mg、夜にプラセボ C：朝に D9421-C 9 mg、夜にプラセボ D：朝に D9421-C 15 mg、夜にプラセボ E：朝に D9421-C 4.5 mg、夜に D9421-C 4.5 mg F：朝にプレドニゾロン 20 mg、夜にプラセボ
投与期間	各 5 日間反復投与（計 6 回）の間に 2 週間の wash-out 期間を設けた。

表 71　試験方法の概略

項目	内容
検査・観察項目	主な検査・観察項目と治験スケジュール 各ステップで 5 日目（投与 9 回目）から血漿中コルチゾール、尿中コルチゾール及び血清中オステオカルシンを測定した。

	Visit 1	Vist 2-7 （投与後、時間）[a]										Visit 8
		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	
治験薬投与 [a]		x				x				x		
身体的検査	x											x
臨床検査	x											x
血漿中ｺﾙﾁｿﾞｰﾙ値		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
血清中ｵｽﾃｵｶﾙｼﾝ濃度		x		x		x		x		x		
尿中ｺﾙﾁｿﾞｰﾙ量 [b]		◄	―	―	―	► ◄	―	―	―	►		
有害事象		◄	―	―	―	―	―	―	―	―	►	x

a：Visit 2～6　　x ：実施
b：12 時間区間尿

評価項目	有害事象、臨床検査、血漿中コルチゾール値、尿中コルチゾール量、血清中オステオカルシン濃度
解析方法	血漿中コルチゾール濃度抑制に関するプレドニゾロン 1 日 1 回 20 mg 及び D9421-C 4.5 mg 1 日 2 回に相当する D9421-C 1 日 1 回の用量は ANCOVA モデル、$\ln(AUC_{0\text{-}24h})$ =被験者+期間+投薬群+b×ln(用量)による回帰直線から推定した。信頼区間は Fiellers 法により求めた。投薬群間の対比較は分散分析（ANOVA）モデル、$\ln(AUC_{0\text{-}24h})$ =被験者+期間+投与薬を用いて行った。尿中コルチゾール抑制についても、$AUC_{0\text{-}24h}$ の代わりに 1 日尿中排泄量を用いて同様の解析方法を実施した。血清オステオカルシンの平均濃度も同様に、対数平均濃度を反応変数とした上記 ANOVA モデルにより投与薬間で比較した。
公表論文	なし
治験実施施設	Clinical Research Laboratory（Astra Draco AB）
治験期間	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月

2.7.6.2.2.12.2　試験成績

2.7.6.2.2.12.2.1　被験者の内訳

被験者 24 例が無作為に割付けられ治験薬の投与を受けた。24 例中 22 例が全ての投与（6 投与法）を完了した。試験途中の中止例は 2 例（被験者番号 F* 及び G*）でいずれも有害事象によるものであった。他の 1 例（被験者番号 H*）は試験途中に有害事象のため中断したが、その後、再度、治験薬が投与され、試験を完了した。この結果、D9421-C 3 mg 1 日 1 回、プレドニゾロン 20 mg 1 日 1 回及びプラセボ投与例が各 24 例、並びに D9421-C 9 mg 1 日 1 回、15 mg 1 日 1 回及び 4.5 mg 1 日 2 回投与例が各 23 例となった。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

2.7.6.2.2.12.2.2　　人口統計学的特性

被験者 24 例は男性 12 例、女性 12 例であり、平均年齢は 28.2 歳（範囲：21～52 歳）、平均体重は 68.5 kg（範囲：46～93 kg）及び平均身長は 174.6 cm（範囲：158～190 cm）であった。

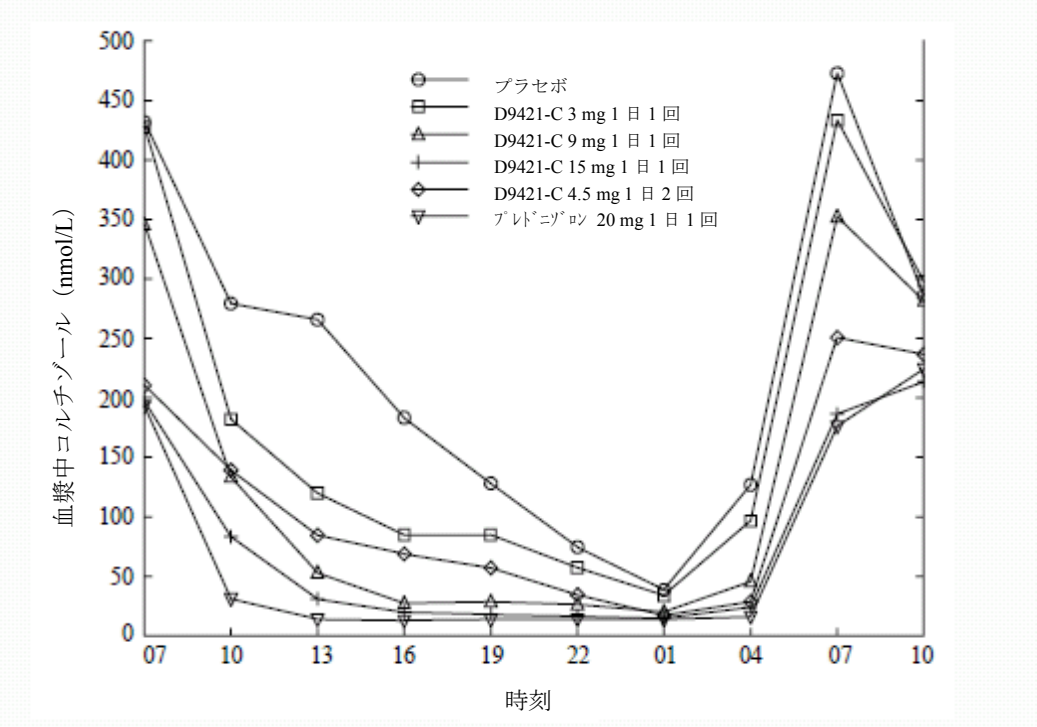
2.7.6.2.2.12.2.3　　薬力学

(a)　　血漿中コルチゾール

投与 5 日目の朝から 27 時間後まで、3 時間ごとに測定した血漿中コルチゾール値（幾何平均）の推移を図 16 に示す。

投与 5 日目の朝 7 時の血漿中コルチゾール値は、24 時間後の朝 7 時とほぼ同じ値であり、定常状態に達していた。D9421-C 1 日 1 回投与の 3 用量間に用量反応関係がみられた。プレドニゾロン投与後の血漿中コルチゾール値が最も低く、午後 1 時から午前 4 時までの 144 試料のうち 130 試料は測定限界未満であった。D9421-C 3 mg 及び 9 mg 1 日 1 回投与の最終投与 27 時間後（朝 10 時）の血漿中コルチゾール値はプラセボ投与とほぼ同じであった。D9421-C 9 mg1 日 1 回投与の血漿中コルチゾール値は、D9421-C 4.5 mg 1 日 2 回投与と比べて、朝 10 時から真夜中にかけては低かったが、真夜中から朝 10 時までは逆に高くなった。このように、日内変動に対する影響は 1 日 2 回投与に比較して 1 日 1 回投与の方が弱かった。

図 16　　D9421-C 3、9 及び 15 mg 1 日 1 回、4.5 mg 1 日 2 回、プレドニゾロン 20 mg 1 日 1 回並びにプラセボ 5 日間反復経口投与後の血漿中コルチゾール値（幾何平均）の推移

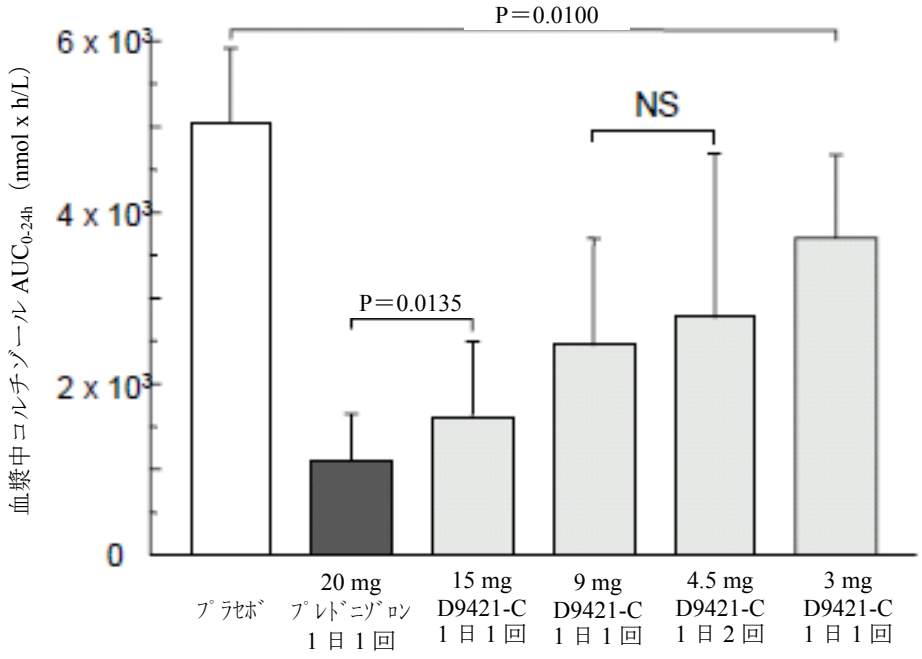


引用元：CSR 08-3018 Figure 2

D9421-C、プレドニゾロン及びプラセボの 5 日間反復経口投与後の血漿中コルチゾール AUC_{0-24h} の幾何平均を図 17 に示す。

D9421-C 3 mg 1 日 1 回投与における血漿中コルチゾール AUC_{0-24h} は、プラセボに比較して有意に低かった。プレドニゾロン 20 mg 1 日 1 回投与は D9421-C 15 mg 1 日 1 回投与よりも血漿中コルチゾール AUC_{0-24h} を有意に抑制した。D9421-C 9 mg 1 日 1 回投与と 4.5 mg 1 日 2 回投与では抑制に有意な差はみられなかった。

図 17　D9421-C 3、9 及び 15 mg 1 日 1 回、4.5 mg 1 日 2 回、プレドニゾロン 20 mg 1 日 1 回並びにプラセボ 5 日間反復経口投与後の血漿中コルチゾール AUC_{0-24h} の幾何平均



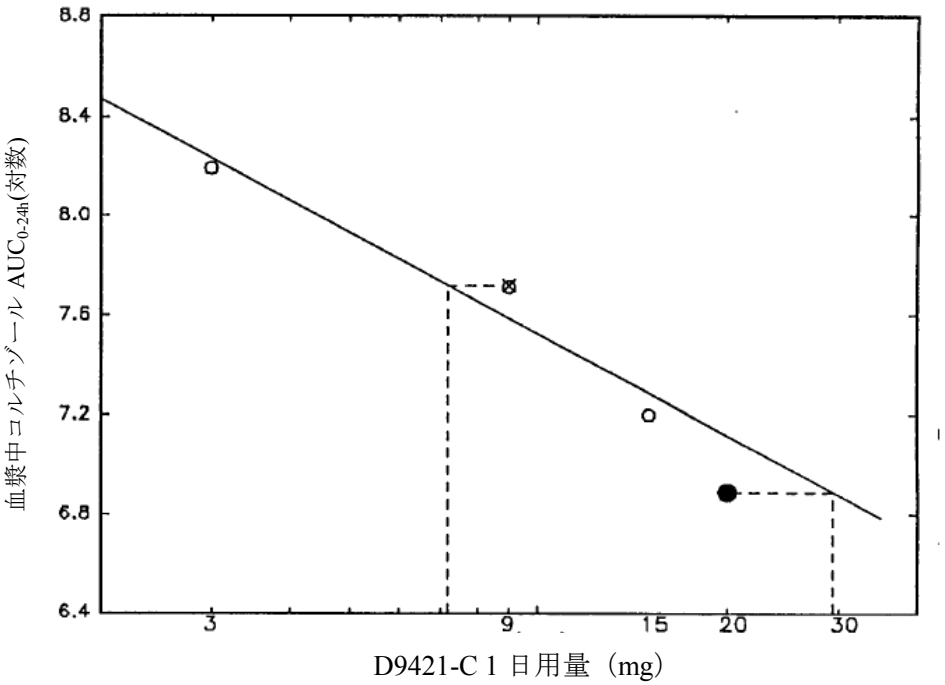
引用元：CSR 08-3018 Figure 3 改編

D9421-C の用量別血漿中コルチゾール AUC_{0-24h}（幾何平均）と D9421-C 用量反応の対数回帰直線をを図 18 に示す。

D9421-C 1 日 1 回 3～15 mg 投与後の血漿中コルチゾール値の対数回帰直線から計算すると、プレドニゾロン 1 日 1 回 20 mg は血漿中コルチゾール抑制に関して D9421-C 1 日 1 回 29 mg（95%信頼区間：19～55 mg）に相当した。途中中止例の 1 例（被験者番号G*）は D9421-C 4.5 mg 1 日 2 回投与後に極めて高い血漿中コルチゾール値（AUC_{0-24h} = 9930 nmol･h/L）を示した。本被験者を含めた場合は D9421-C 4.5 mg 1 日 2 回は、D9421-C の 1 日 1 回の 7 mg（95%信頼区間：4～12 mg）、除いた場合は D9421-C の 1 日 1 回の 8 mg（95%信頼区間：6～11 mg）に相当した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

図 18　　D9421-C の用量別血漿中コルチゾール $AUC_{0\text{-}24h}$（幾何平均）と D9421-C 用量反応の対数回帰直線



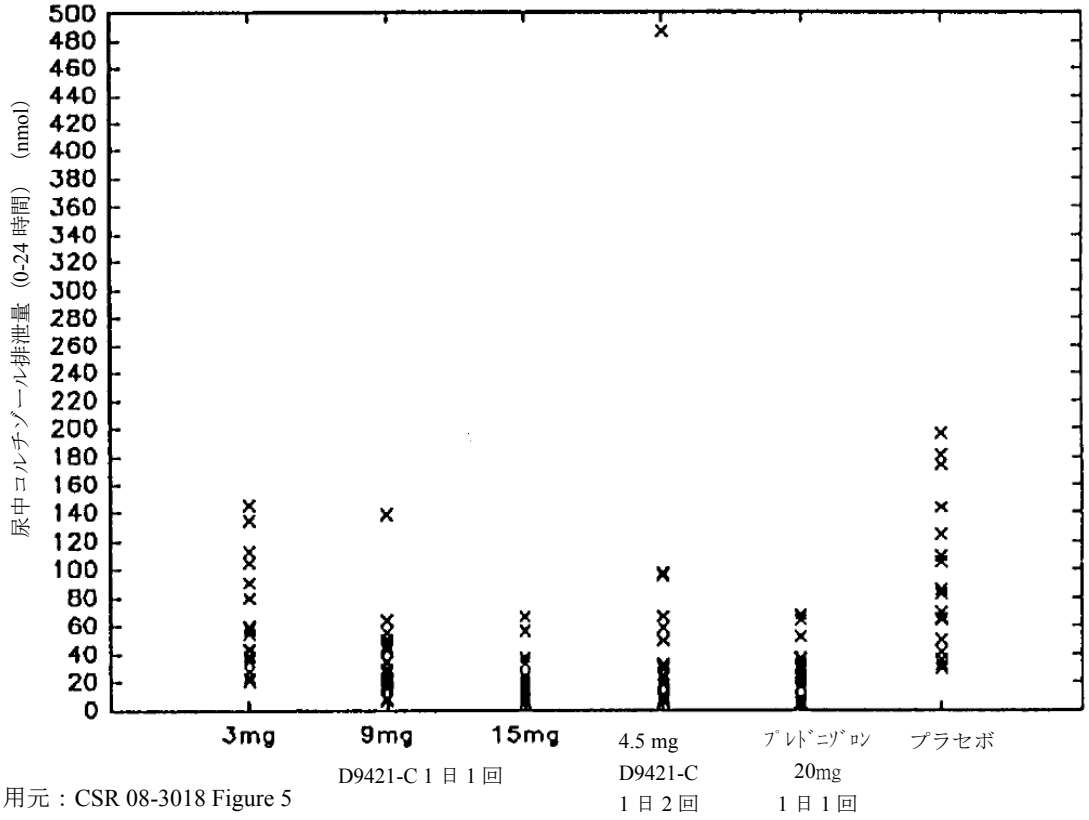
○：D9421-C 1 日 1 回 3 mg、9 mg 及び 15 mg、●：プレドニゾロン 1 日 1 回 20 mg、×：D9421-C 1 日 2 回 4.5 mg
破線は血漿中コルチゾール抑制に関するプレドニゾロン 1 日 1 回 20 mg に相当する D9421-C の推定用量
引用元：CSR 08-3018 Figure 4

(b)　　尿中コルチゾール

D9421-C、プレドニゾロン及びプラセボの 5 日間反復経口投与後の被験者ごとの尿中コルチゾール排泄量を図 19 に示す。

D9421-C 3 mg 1 日 1 回における 24 時間尿中コルチゾール排泄量はプラセボに比較して有意に少なかった。D9421-C 9 mg 1 日 1 回と 4.5 mg 1 日 2 回投与の間、及び D9421-C 15 mg 1 日 1 回とプレドニゾロン 20 mg 1 日 1 回の間には有意差はなかった（表 72）。

図 19　D9421-C 1 日 1 回 3、9 及び 15 mg、4.5 mg 1 日 2 回、プレドニゾロン 20 mg 1 日 1 回並びにプラセボ 5 日間反復経口投与後の被験者ごとの尿中コルチゾール排泄量（0-24 時間）



引用元：CSR 08-3018 Figure 5

表 72　24 時間尿中コルチゾール排泄量の対比較

	24 時間尿中コルチゾール排泄量の一対比（平均値）	95%信頼区間	p 値
D9421-C 3 mg 1 日 1 回群／プラセボ群	70%	53% - 94%	0.0177
D9421-C 9 mg 1 日 1 回群／D9421-C 4.5 mg 1 日 2 回群	98%	73% - 132%	0.9056
D9421-C 15 mg 1 日 1 回群／プレドニゾロン 20 mg 1 日 1 回群	81%	60% - 109%	0.1640

引用元：CSR page29 本文中表

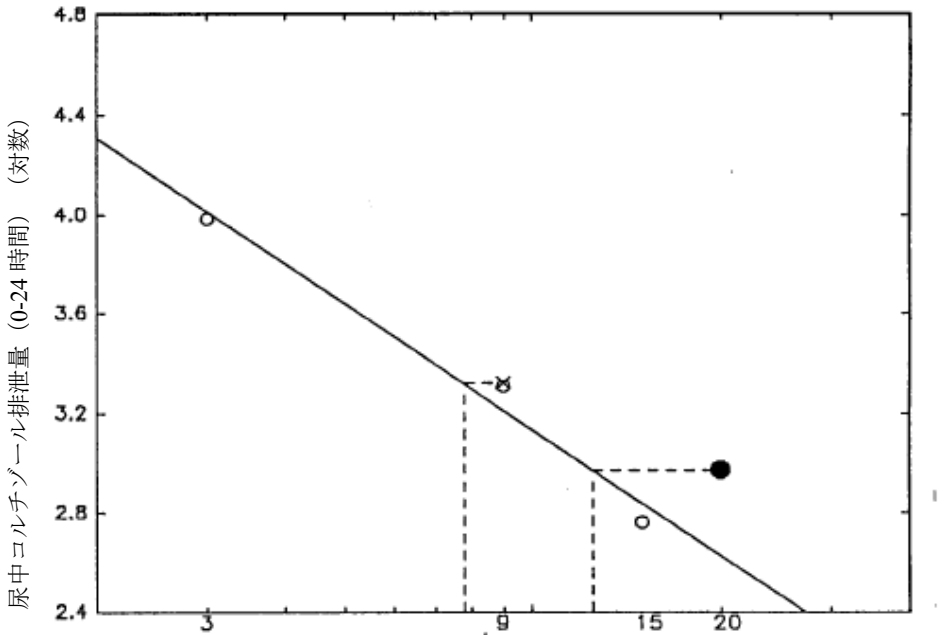
D9421-C の用量別尿中コルチゾール排泄量（0-24 時間）の幾何平均と D9421-C 用量反応の対数回帰直線を図 20 に示す。

D9421-C 1 日 1 回 3～15 mg 投与後の尿中コルチゾール排泄量の対数回帰直線から、プレドニゾロン 1 日 1 回 20 mg は D9421-C 1 日 1 回 13 mg（95%信頼区間：9～20 mg）に相当した。
D9421-C 4.5 mg 1 日 2 回は 1 日 1 回の 8 mg（95%信頼区間：5～12 mg）に相当した。なお、極めて高い尿中コルチゾール排泄量（0-24 時間）を示した被験者番号[illegible] を除いた場合、プレドニゾロン

＊新薬承認情報提供時に置換えた

20 mg 1 日 1 回は D9421-C の 1 日 1 回の 12 mg（95%信頼区間：9～18 mg）に、また、D9421-C 4.5 mg 1 日 2 回は D9421-C の 1 日 1 回の 9 mg（95%信頼区間：6～13 mg）に相当した。

図 20　D9421-C の用量別尿中コルチゾール排泄量（0-24 時間）の幾何平均と D9421-C 用量反応の対数回帰直線



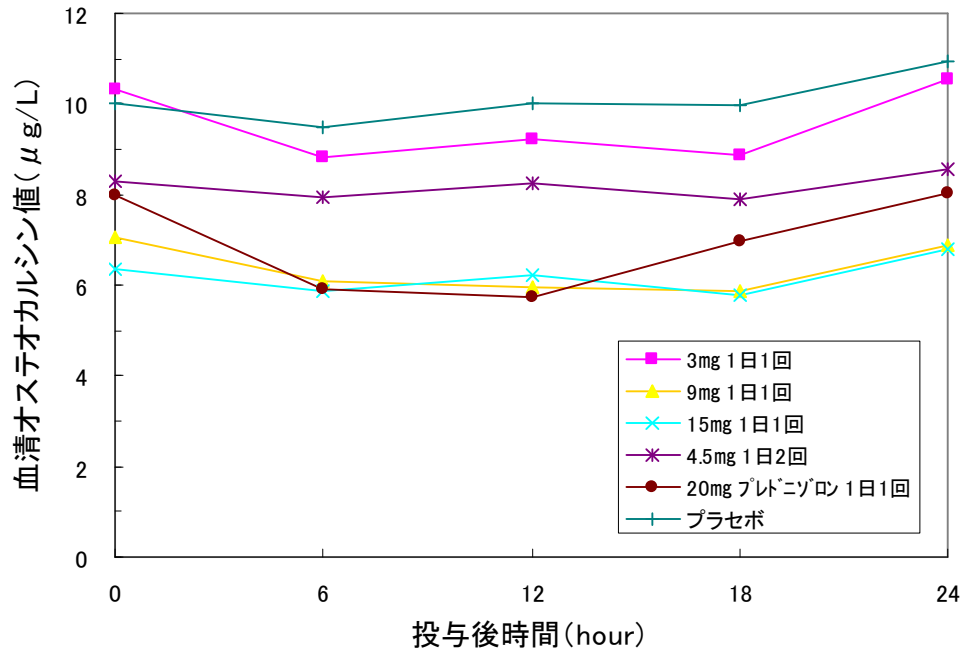
○：D9421-C 1 日 1 回 3 mg、9 mg 及び 15 mg、●：プレドニゾロン 1 日 1 回 20 mg、×：D9421-C 1 日 2 回 4.5 mg
引用元：CSR 08-3018 Figure 7

(c)　血清オステオカルシン

D9421-C、プレドニゾロン及びプラセボの 5 日間反復経口投与後の血清オステオカルシン値（幾何平均）の推移を図 21 に示す。

血清中オステオカルシン値はプラセボ投与が最も高い値を示し、続いて D9421-C 3 mg 1 日 1 回、4.5 mg 1 日 2 回であった。D9421-C 9 mg 1 日 1 回及び 15 mg 1 日 1 回における血清中オステオカルシン値はプレドニゾロン 20 mg 1 日 1 回とあまり変わらない低値で推移した。D9421-C 3 mg 1 日 1 回を除いた各用量及びプレドニゾロン 20 mg 1 日 1 回は、プラセボと比較していずれも有意に低い血清中オステオカルシン値を示した。

図 21　D9421-C 3、9 及び 15 mg 1 日 1 回、4.5 mg 1 日 2 回、プレドニゾロン 20 mg 1 日 1 回並びにプラセボ 5 日間反復経口投与後の血清オステオカルシン値（幾何平均）の推移



血清中オステオカルシン値の対比較

一対比較	p 値	一対比較	p 値
D9421-C 15 mg qd vs.プラセボ	<0.0001	D9421-C 4.5 mg bid vs. 9 mg qd	<0.0001
D9421-C 9 mg qd vs.プラセボ	<0.0001	D9421-C 15 mg qd vs.ﾌﾟﾚﾄﾞﾆｿﾞﾛﾝ	0.1327
D9421-C 3 mg qd vs.プラセボ	0.1946	ﾌﾟﾚﾄﾞﾆｿﾞﾛﾝ vs. プラセボ	<0.0001
D9421-C 4.5 mg bid vs. 3 mg qd	0.0049	D9421-C 4.5 mg bid vs. プラセボ	0.0001

qd：1 日 1 回、bid：1 日 2 回
引用元：CSR 08-3018 Figure 8

2.7.6.2.2.12.2.4　安全性

(a)　有害事象

有害事象発現率は、D9421-C 3 mg 1 日 1 回で 38%（9/24 例）、9 mg 1 日 1 回及び 15 mg 1 日 1 回でともに 22%（5/23 例）、4.5 mg 1 日 2 回で 43%（10/23 例）であった。プレドニゾロン 1 日 1 回 20 mg 及びプラセボの有害事象発現率は、それぞれ 46%（11/24 例）及び 42%（10/24 例）であった。D9421-C 投与において有害事象の発現率に用量依存性はみられず、また、プラセボ及びプレドニゾロン投与での有害事象と明らかな違いはみられなかった。

D9421-C 4.5 mg 1 日 2 回投与時に 1 例（被験者番号G*）に重篤な有害事象（うつ病）が発現した。本例は 4 ステップ目であり、プラセボ、D9421-C 3 mg 1 日 1 回及びプレドニゾロン 20 mg 1 日 1 回の投与が終了していた。D9421-C 4.5 mg 1 日 2 回投与終了 5 日後に中止となり、その後

＊新薬承認情報提供時に置換えた

2 日間入院し、抗うつ薬による治療が行われた。約 2 ヵ月間、抗うつ薬の投与を受け回復した。本事象の重症度は高度で、治験薬の因果関係があると判定された。

上記の 1 例の他に 1 例（被験者番号F*）が有害事象により中止となった。本例はプレドニゾロン 1 日 1 回 20 mg 投与中（4 ステップ目）に有害事象（風邪）のため投与を中断したが、その後回復したため、再度、組み入れられ、プレドニゾロン投与を完了した。5 ステップ目の D9421-C 3 mg 1 日 1 回投与時に有害事象（軽度の疲労）が発現し、本人の意思で本試験を中止した。

被験者番号 H* は D9421-C 9 mg 1 日 1 回投与時に有害事象（風邪、発熱）のため投与を中断した。回復後、再度、組み入れられ本試験を完了した。

(b) 臨床検査及び身体所見

バイタルサインは全例で正常と判断された。臨床検査及び身体所見で有害事象と判定されたものはなかった。

2.7.6.2.2.12.3 結論

臨床用量及び高用量（15 mg/日）の D9421-C は中用量（20 mg/日）のプレドニゾロンよりも血漿中コルチゾール値に対する影響は弱かった。コルチゾール抑制の回帰直線からプレドニゾロン 20 mg に相当する D9421-C 1 日 1 回の用量は 29 mg（95%信頼区間：19～55 mg）であった。コルチゾールに対する影響で D9421-C 9 mg 1 日 1 回と 4.5 mg 1 日 2 回の間に差はなかった。血清中オステオカルシン値については D9421-C 9 mg 1 日 1 回、15 mg 1 日 1 回及びプレドニゾロン 20 mg 1 日 1 回で差はみられなかったが、D9421-C 4.5 mg 1 日 2 回の血清中オステオカルシン抑制は D9421-C 9 mg 1 日 1 回に比べて弱かった。

2.7.6.2.2.13 外国第Ⅲ相臨床試験[5.3.5.1.3]（試験 08-3001）

2.7.6.2.2.13.1 試験方法

試験方法の概略を表 73 に示した。

表 73 試験方法の概略

項目	内容
治験の課題	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
治験の目的	主要目的は活動期クローン病患者を対象として、D9421-C の有効性（CDAI で評価）及び安全性をプラセボと比較検討すること。副次的目的は D9421-C の至適用量を検討すること。
治験デザイン	無作為化、プラセボ対照、4 群並行群間、二重盲検 本試験前 1 年間で 2 週間以上の糖質コルチコイドの使用の有無での層別割付け
主要な組入れ基準	1) 18 歳以上の男性又は女性の入院ないし外来患者 2) 病変が回腸、回盲部又は結腸（散在性アフタ性潰瘍を除いて、上行結腸に限局）に存在する CDAI スコアが 200 以上のクローン病患者 3) 組み入れ前 24 ヵ月以内に X 線検査又は結腸内視鏡検査でクローン病と診断された患者 4) 同意が得られた患者
主要な除外基準	1) 肛門周囲に感染性合併症を有する患者 2) ブデソニド、その他の糖質コルチコイドに対しアレルギーのある患者 3) 全身性の感染症を有する患者 4) 糞便培養で腸内病原菌陽性の患者 5) 糞便で *Clostridium difficile* 毒素陽性の患者 6) 糞便に顕微鏡検査で寄生虫又は卵を有する患者 7) 臨床的に問題となる肝臓、心臓血管疾患又は精神異常を有すると治験担当医師が判断した患者 8) 癌を有する患者 9) スクリーニング時で手術の可能性のある患者 10) スクリーニング日前 14 日以内に糖質コルチコイド（直腸又は経口投与）の投与を受けた患者 11) スクリーニング日前 14 日以内にメトロニダゾール又は抗生剤の投与を受けていた患者 12) スクリーニング日前 1 日以内にスルファサラジン、メサラジン又はメサラジン誘導体の投与を受けた患者 13) スクリーニング日前 90 日以内に免疫抑制薬の投与を受けた患者 14) ロペラミド、鎮痛薬以外のクローン病治療薬を必要とする患者 15) 完全静脈栄養また経腸栄養サプリメントを受けている患者 16) スクリーニング日前 6 ヵ月以内に活動性消化性疾患又は消化性潰瘍の発現があった患者 17) H_2 ブロッカー又はプロトンポンプ阻害薬の投与を受けている患者 18) 糖尿病又は随時血糖値が>8 mmol/L の患者

表 73　試験方法の概略

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>19) スクリーニング日前 4 週以内に実施した直腸 S 状結腸内視鏡検査で直腸に炎症が確認され（単一アフタ性潰瘍を除く）、その後広範囲の結腸炎症がみられなかった患者
20) 消化管吸収に悪影響がある手術を受けた患者
21) 回腸造瘻術を受けた患者
22) 回盲、中回腸から右結腸曲部以外の腸切除を受けた患者（狭窄形成術を除く）
23) その他、安全性、倫理性の観点から本治験の対象として不適と考えられる患者</td></tr>
<tr><td>症例数</td><td>計画時：計 240 例（1 群 60 例）
割付け例数：計 258 例（15 mg 群：64 例、9 mg 群：61 例、3 mg 群：67 例、プラセボ群：66 例）</td></tr>
<tr><td>治験薬</td><td>被験薬：ブデソニド 3 mg、1.5 mg を含有する D9421-C
対照薬：それぞれの実薬と外観上識別不能なプラセボ</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>D9421-C 3 mg、9 mg、15 mg/日又はプラセボを 1 日 2 回朝食及び夕食前に分割経口投与する。</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>治療期間：8 週間
用量漸減期間：2~4 週間（15 mg 群及び 9 mg 群:6 mg→3 mg、3 mg 群:ﾌﾟﾗｾﾎﾞ）</td></tr>
<tr><td>併用薬・併用療法</td><td>a) 併用禁止薬
・クローン病治療薬（糖質コルチコイド、メサラジン、スルファサラジン、オルサラジン、メトロダゾーテル、抗生剤、免疫抑制剤、抗コリン剤、コレスチラミン等）。ただし、クローン病に関連した下痢の治療薬（ロペラミド、ジフェノキシレート、鎮痛薬）の併用は可
・H_2ブロッカー、プロトンポンプ阻害薬、制酸薬、その他の治験薬
b) 禁止栄養療法
完全静脈栄養又は経腸栄養サプリメント</td></tr>
<tr><td>検査・観察項目</td><td>主な検査・観察項目と治験スケジュール
<table>
<tr><td></td><td>Run-in</td><td colspan="4">治療期</td><td colspan="2">用量漸減期</td></tr>
<tr><td>Visit</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>6.1</td></tr>
<tr><td>週</td><td>-1</td><td>0</td><td>2</td><td>4</td><td>8</td><td>10</td><td>12</td></tr>
<tr><td>バイタルサイン</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td>x</td><td></td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td></tr>
<tr><td>ACTH 試験</td><td>x</td><td></td><td></td><td></td><td>x[a]</td><td>x</td><td>x</td></tr>
<tr><td>妊娠検査</td><td>x</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>x</td><td>x</td></tr>
<tr><td>CDAI 評価</td><td></td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td></tr>
<tr><td>QOL 評価（IBDQ）</td><td></td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td></tr>
<tr><td>有害事象</td><td></td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td></tr>
</table>
a 施設限定　　x:実施</td></tr>
</table>

表 73　試験方法の概略

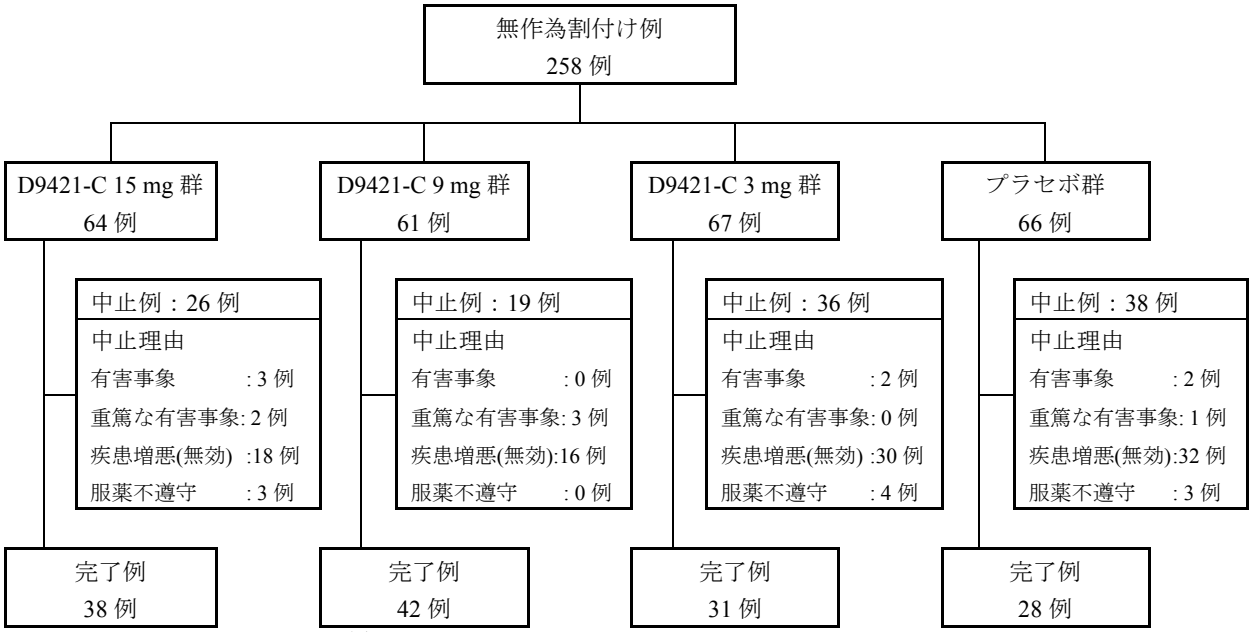
項目	内容
評価項目	1. 有効性の評価項目 1) 主要評価項目 寛解率（CDAI スコアが 150 以下に減少した患者の割合） 2) 副次的評価項目 a) CDAI スコアのベースラインからの変化量 b) IBDQ スコアのベースラインからの変化量 2. 安全性 有害事象、朝の血漿中コルチゾール値、ACTH 試験における血漿中コルチゾール値、臨床検査値、バイタルサイン
解析方法	主解析を治験薬投与例、副次的解析を PPS を用いて行い、データは主に Last observation carried forward（LOCF）を用いて集計した。 投与 8 週後の寛解率について、4 群で一元配置分散分析（又はχ^2-検定）により検定し、有意差が認められた場合、プラセボ群と D9421-C の高用量群から有意な差がみられない群まで比較した。次に付加作用を検討するため最小有効用量群と高用量群を比較した。CDAI 及び IBDQ スコアのベースラインからの変化量についても同様に比較した。有意水準は 5%。
公表論文	Greenberg GR et al. N Engl J Med 1994; 331: 836-41 Irvine EJ et al. Inflammatory Bowel Disease 2000; 6 (3) 181-7
治験実施施設	カナダの計 32 施設（ただし、うち 5 施設では症例の組み入れなし）
治験期間	1991 年 10 月～1992 年 12 月

2.7.6.2.2.13.2　試験成績

2.7.6.2.2.13.2.1　症例の内訳

無作為割付け例は 258 例（D9421-C 15 mg 群：64 例、D9421-C 9 mg 群：61 例、D9421-C 3 mg 群：67 例、プラセボ群：66 例）で、全例に治験薬が投与された。中止例は 119 例で、大多数の中止理由は疾患の増悪又は無効であった。疾患の増悪又は無効による中止例は D9421-C 3 mg 群で 45%（30/67 例）、プラセボ群で 48%（32/66 例）と多く、D9421-C 15 mg 群及び D9421-C 9 mg 群は、それぞれ 28%（18/64 例）、26%（16/61 例）と比較的少なかった。その結果、治験薬の平均投与期間は、D9421-C 3 mg 群の 50 日、プラセボ群の 47 日に対して、D9421-C 15 mg 群及び D9421-C 9 mg 群はそれぞれ、55 日及び 61 日と長かった。

図 22　　症例の内訳



引用元：CSR 08-3001 Table 3　改編

主解析は治験薬投与例の計 258 例で行った。PPS は投与前 CDAI スコア 200 未満、併用禁止薬の併用等の重大なプロトコール逸脱例の計 34 例は除外し、224 例であった。

2.7.6.2.2.13.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

治験薬が投与された全症例における各群の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 74 に示した。各群の投与前の特性はほぼ類似していた。

表 74 人口統計学的及び他の基準値の特性（治験薬投与例）

		D9421-C 15 mg 群（64 例）平均（範囲）	D9421-C 9 mg 群（61 例）平均（範囲）	D9421-C 3 mg 群（67 例）平均（範囲）	プラセボ群（66 例）平均（範囲）
性別	男性	29	23	20	25
	女性	35	38	47	41
年齢（歳）		33 (18-66)	37 (18-65)	33 (17-63)	34 (19-62)
体重（kg）		67 (42-102)	64 (42-102)	66 (36-103)	66 (40-137)
CDAI スコア		285 (203-427)	297 (153-461)	293 (189-518)	287 (119-479)
罹病期間（年）		6.7 (0-25)	9.6 (0-40)	7.1 (0-26)	8.0 (0-32)
今回の発症期間（月）		5.0 (0-34)	3.9 (0-31)	3.5 (0-35)	4.3 (0-38)
切除術歴	あり	30	29	25	34
	なし	34	32	42	32
病変部位	回腸	56	51	54	56
	回腸及び結腸	8	10	13	10

引用元：CSR 08-3001 Table 1

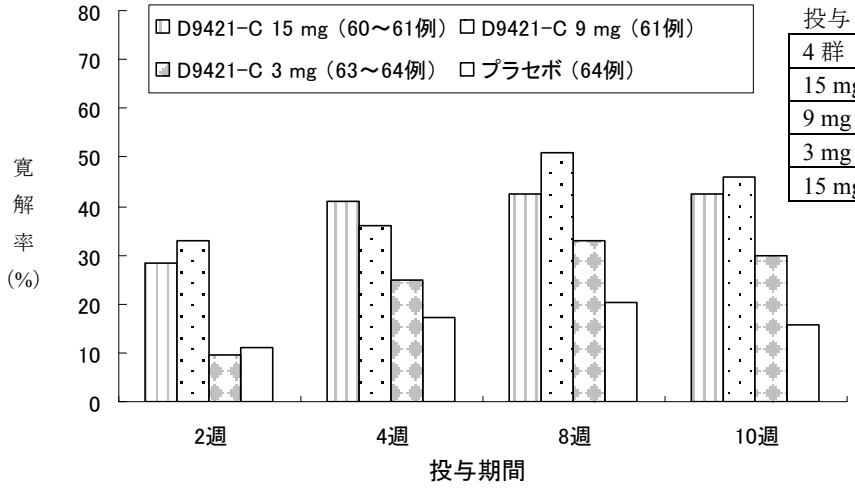
2.7.6.2.2.13.2.3 有効性の結果

(a) 寛解率

治験薬投与例における評価時期別の寛解率を図 23 に示した。投与 8 週後の寛解率（CDAI スコアが 150 以下に減少した患者の割合）は、D9421-C 9 mg 群で 51%（31/61 例）と最も高く、次いで D9421-C 15 mg 群 43%（26/61 例）、D9421-C 3 mg 群 33%（21/64 例）、プラセボ群 20%（13/64 例）であり、D9421-C 9 mg 群及び 15 mg 群はプラセボ群に比し有意に高かった（それぞれ、p=0.0004、p=0.0087）。D9421-C 9 mg 群と 15 mg 群の寛解率には有意な差は認められなかった。いずれの評価時期においても D9421-C 9 mg 群及び 15 mg 群とプラセボ群間の寛解率に有意な差がみられた。

PPS においても、投与 8 週後の寛解率は、D9421-C 15 mg 群、9 mg 群、3 mg 群及びプラセボ群で、それぞれ 45%（26/58 例）、50%（24/48 例）、32%（18/57 例）及び 20%（11/55 例）で、D9421-C 9 mg 群及び 15 mg 群の寛解率は、プラセボ群に比し有意に高かった。

図 23　評価時期別の寛解率（治験薬投与例、LOCF）



投与 8 週後の群間比較（ANOVA）

4 群	p=0.0026
15 mg vs.ﾌﾟﾗｾﾎﾞ	p=0.0087
9 mg vs.ﾌﾟﾗｾﾎﾞ	p=0.0004
3 mg vs.ﾌﾟﾗｾﾎﾞ	p=0.13
15 mg vs. 9 mg	p=0.34

引用元：CSR 08-3001 Figure 1 改編、Table 13b

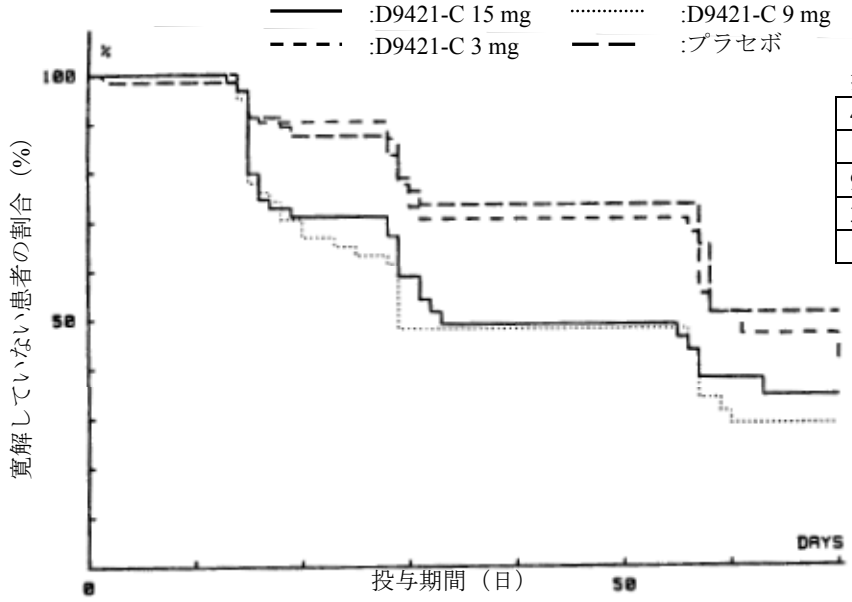
サブグループ解析

寛解率について、クローン病治療で糖質コルチコイドによる既治療（本試験前 1 年間で 14 日間以上の使用）の有無、喫煙（過去喫煙あり、喫煙、喫煙なし）、性別、組み入れ時の疾患の活動性（CDAI >300、CDAI ≤300）、病変部位（回腸、回腸及び結腸）、腸切除歴の有無でサブグループ解析を行ったところ、いずれの因子も寛解率に影響を及ぼしていなかった。

累積寛解率

寛解していない患者（少なくとも一度は寛解した患者を除く）の割合の推移を図 24 に示した。投与 8 週後における累積寛解率（少なくとも一度は寛解した患者の累積）は、D9421-C 15 mg 群、9 mg 群、3 mg 群及びプラセボ群で、それぞれ 52%、61%、36%及び 28%であり、D9421-C 15 mg 群及び 9 mg 群の累積寛解率はプラセボ群に比較して有意に高かった（それぞれ、p=0.0053、p=0.0002）。

図 24　　生命表解析による寛解していない患者の割合（治験薬投与例、LOCF）



投与 8 週後の群間比較（ANOVA）

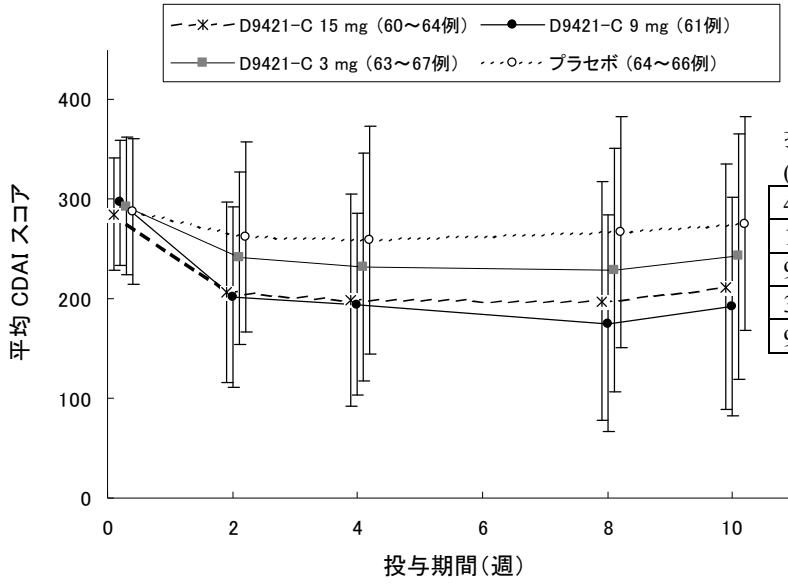
4 群	p=0.0006
15 mg vs.ﾌﾟﾗｾﾎﾞ	p=0.0053
9 mg vs.ﾌﾟﾗｾﾎﾞ	p=0.0002
3 mg vs.ﾌﾟﾗｾﾎﾞ	p=0.36
15 mg vs. 9 mg	p=0.35

引用元：CSR 08-3001 Figure 2、Table 23

(b)　　CDAI スコア

投与群別の平均 CDAI スコア（治験薬投与例）の推移を図 25 に示した。D9421-C 15 mg 群及び 9 mg 群における平均 CDAI スコアは、治療期の各評価時期ともにプラセボ群に比較して有意に減少した。投与 8 週後におけるベースラインからの平均 CDAI スコアの減少量は、D9421-C 15 mg 群、9 mg 群、3 mg 群及びプラセボ群で、それぞれ 88、121、63 及び 21 であり、D9421-C 9 mg 群の減少量が最も大きかった。投与 8 週後の減少量において、D9421-C 9 mg 群と 3 mg 群間に有意な差が認められた（p=0.0023）。PPS においても、同様の結果であった。

図 25　　CDAI スコアの推移（治験薬投与例、LOCF）



投与 8 週後の変化量の群間比較 (ANOVA)

4 群	p<0.0001
15 mg vs.ﾌﾟﾗｾﾎﾞ	p=0.0004
9 mg vs.ﾌﾟﾗｾﾎﾞ	p<0.0001
3 mg vs.ﾌﾟﾗｾﾎﾞ	p=0.022
9 mg vs. 3 mg	p=0.0023

平均値 ± 標準偏差
引用元：CSR08-3001 Figure 3 改編、Table 13a

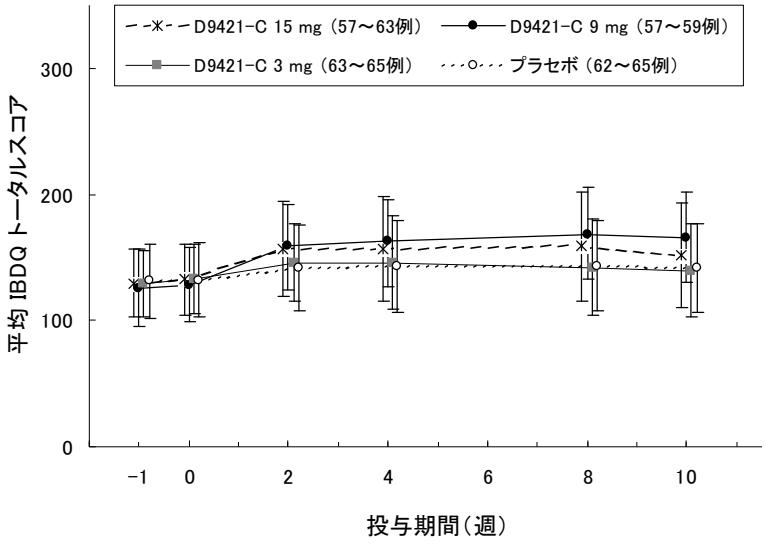
CDAI の 8 項目についての解析では、「軟便又は下痢の回数」及び「主観的な一般状態」では、D9421-C 9 mg が最小有効用量で、15 mg で増量効果はなかった。「腹痛」に対しては D9421-C 3 mg が最小有効用量で、9 mg で増量効果はなかった。「体重」については、D9421-C 15 mg が最小有効用量であった。なお、その他の項目では 4 群間で有意な差はみられなかった。

(c)　　QOL：Inflammatory Bowel Disease Questionnaire（IBDQ）

投与群別の IBDQ トータルスコアの推移を図 26 に示した。D9421-C 9 mg 群の IBDQ トータルスコアの増加が最も大きく、投与 8 週後では、他の群のいずれともベースラインからの変化量で有意な差が認められた。

「腸管症状」、「全身症状」、「社会生活」及び「感情・気分」のいずれのサブスコアにおいても、D9421-C 9 mg 群がプラセボ群に比較して有意に増加した。

図 26　IBDQ トータルスコアの推移（治験薬投与例、LOCF）



平均値 ± 標準偏差
引用元：CSR08-3001 Figure 4 改編、Table 25e

2.7.6.2.2.13.2.4　安全性の結果

(a)　有害事象

主な有害事象（治療期で基本語での発現率：5%以上）を投与群別に表 75 に示した。有害事象発現率は、D9421-C 15 mg 群、9 mg 群、3 mg 群及びプラセボ群で、それぞれ 88%、90%、81%及び 76%であった。

いずれの群ともに、器官別大分類で消化管障害の有害事象が最も多かったが、発現率に明らかな用量依存性はみられなかった。消化不良及び心窩部痛の発現率は D9421-C 15 mg 群で、また、嘔気の発現率が D9421-C 15 mg 及び 3 mg 群で、他の群に比較して高かった。D9421-C 9 mg 群における腸管閉塞の発現率は、他の群に比較して高かった。なお、腹腔内膿瘍は D9421-C の各群で各 1 例に発現した。内分泌障害は、D9421-C 15 mg 群及び 9 mg 群での発現率が高かった（詳細は糖質コルチコイド関連有害事象を参照）。その他、器官別大分類でみると呼吸器系障害、精神障害、女性生殖（器）障害及び泌尿器系障害（基本語の各有害事象で発現率が 5%未満）の D9421-C 各群における発現率は、プラセボ群より高く、用量依存性の傾向がみられた。他の器官別大分類では、その発現率に用量依存性の傾向はみられなかった。

表 75　有害事象（いずれかの群の治療期で基本語での 5%以上[a]の発現率）

器官別大分類	D9421-C 15 mg 群		D9421-C 9 mg 群		D9421-C 3 mg 群		プラセボ群	
基本語	Run-in	治療期	Run-in	治療期	Run-in	治療期	Run-in	治療期
安全性評価対象例	64	64	61	61	67	67	66	66
有害事象発現例	22 (34)	56 (88)	16 (26)	55 (90)	23 (34)	54 (81)	24 (36)	50 (76)
有害事象発現件数	43	228	33	201	33	157	35	158
消化管障害	**7 (11)**	**26 (41)**	**4 (7)**	**30 (49)**	**5 (7)**	**25 (37)**	**6 (9)**	**25 (38)**
消化不良	1 (2)	9 (14)	1 (2)	3 (5)	0 -	1 (1)	2 (3)	2 (3)
嘔気	0 -	8 (13)	1 (2)	5 (8)	0 -	10 (15)	1 (2)	5 (8)
鼓腸放屁	1 (2)	5 (8)	1 (2)	4 (7)	1 (1)	3 (4)	1 (2)	4 (6)
便秘	1 (2)	3 (5)	0 -	0 -	2 (3)	1 (1)	0 -	3 (5)
心窩部痛	0 -	3 (5)	0 -	1 (2)	0 -	1 (1)	0 -	0 -
嘔吐	2 (3)	3 (5)	0 -	2 (3)	1 (1)	5 (7)	0 -	5 (8)
メレナ	0 -	2 (3)	0 -	5 (8)	0 -	0 -	0 -	4 (6)
腹痛	1 (2)	1 (2)	0 -	4 (7)	0 -	6 (9)	0 -	7 (11)
胃腸炎	1 (2)	1 (2)	0 -	3 (5)	0 -	0 -	0 -	1 (2)
腸管閉塞	0 -	1 (2)	0 -	4 (7)	0 -	1 (1)	0 -	1 (2)
内分泌障害	**2 (3)**	**23 (36)**	**3 (5)**	**15 (25)**	**3 (4)**	**8 (12)**	**3 (5)**	**16 (24)**
クッシング症候群	2 (3)	23 (36)	3 (5)	15 (25)	3 (4)	7 (10)	3 (5)	16 (24)
中枢・末梢神経系障害	**6 (9)**	**20 (31)**	**9 (15)**	**22 (36)**	**4 (6)**	**16 (24)**	**9 (14)**	**17 (26)**
頭痛	5 (8)	16 (25)	6 (10)	19 (31)	4 (6)	13 (19)	9 (14)	14 (21)
浮動性めまい	0 -	0 -	2 (3)	6 (10)	0 -	2 (3)	0 -	4 (6)
一般的全身障害	**5 (8)**	**20 (31)**	**2 (3)**	**17 (28)**	**4 (6)**	**19 (28)**	**7 (11)**	**25 (38)**
背（部）痛	3 (5)	11 (17)	0 -	4 (7)	1 (1)	5 (7)	1 (2)	6 (9)
疲労	1 (2)	4 (6)	1 (2)	4 (7)	3 (4)	4 (6)	2 (3)	5 (8)
疼痛	1 (2)	4 (6)	0 -	5 (8)	0 -	4 (6)	1 (2)	6 (9)
末梢性浮腫	0 -	3 (5)	0 -	0 -	0 -	2 (3)	1 (2)	3 (5)
事故による外傷	0 -	2 (3)	0 -	0 -	0 -	1 (1)	0 -	3 (5)
発熱	0 -	0 -	0 -	2 (3)	0 -	0 -	1 (2)	4 (6)
呼吸器系障害	**6 (9)**	**18 (28)**	**2 (3)**	**18 (30)**	**6 (9)**	**19 (28)**	**5 (8)**	**10 (15)**
呼吸器感染	2 (3)	9 (14)	0 -	10 (16)	4 (6)	14 (21)	3 (5)	6 (9)
咽頭炎	1 (2)	4 (6)	0 -	4 (7)	1 (1)	3 (4)	1 (2)	3 (5)
咳嗽	2 (3)	3 (5)	0 -	0 -	0 -	1 (1)	0 -	0 -
精神障害	**1 (2)**	**15 (23)**	**3 (5)**	**10 (16)**	**3 (4)**	**11 (16)**	**1 (2)**	**8 (12)**
不眠（症）	0 -	8 (13)	1 (2)	7 (11)	3 (4)	6 (9)	0 -	3 (5)
感情不安定	0 -	3 (5)	1 (2)	2 (3)	0 -	1 (1)	3 (5)	0 -
筋・骨格系障害	**4 (6)**	**12 (19)**	**1 (2)**	**11 (18)**	**1 (1)**	**8 (12)**	**2 (3)**	**8 (12)**
関節痛	1 (2)	5 (8)	0 -	3 (5)	1 (1)	3 (4)	1 (2)	4 (6)
関節障害	0 -	4 (6)	0 -	3 (5)	0 -	0 -	0 -	1 (2)
皮膚・皮膚付属器障害	**4 (6)**	**12 (19)**	**1 (2)**	**10 (16)**	**3 (4)**	**6 (9)**	**1 (2)**	**8 (12)**
発疹	2 (3)	6 (9)	0 -	5 (8)	1 (1)	1 (1)	0 -	4 (6)
女性生殖（器）障害	**1 (2)**	**6 (9)**	**0 -**	**2 (3)**	**1 (1)**	**4 (6)**	**1 (2)**	**1 (2)**
膣部真菌感染	0 -	3 (5)	0 -	0 -	1 (1)	1 (1)	0 -	0 -

表 75　有害事象（いずれかの群の治療期で基本語での 5%以上[a]の発現率）

器官別大分類	D9421-C 15 mg 群		D9421-C 9 mg 群		D9421-C 3 mg 群		プラセボ群	
基本語	Run-in	治療期	Run-in	治療期	Run-in	治療期	Run-in	治療期
安全性評価対象例	64	64	61	61	67	67	66	66
有害事象発現例	22 (34)	56 (88)	16 (26)	55 (90)	23 (34)	54 (81)	24 (36)	50 (76)
有害事象発現件数	43	228	33	201	33	157	35	158
視覚障害	**0 -**	**4 (6)**	**3 (5)**	**5 (8)**	**0 -**	**2 (3)**	**0 -**	**2 (3)**
結膜炎	0 -	3 (5)	1 (2)	1 (2)	0 -	2 (3)	0 -	2 (3)

a:小数第 1 位の四捨五入での発現率　　( )：発現率
引用元：CSR 08-AE-3001 Table 7、Table 8 改編

重度の有害事象

重度の有害事象は D9421-C 15 mg 群、9 mg 群、3 mg 群及びプラセボ群で、それぞれ 12 例に 31 件、18 例に 24 件、17 例に 28 件及び 10 例に 17 件発現した。全有害事象における重度の事象の割合は、それぞれ 14%（31/228 件）、12%（24/201 件）、18%（28/157 件）及び 11%（17/158 件）であった。

糖質コルチコイド関連有害事象

チェックリストに記載した糖質コルチコイド関連の 7 つの有害事象とそれ以外で治験担当医師が糖質コルチコイドに関連しているとして記載した有害事象を表 76 に示した。D9421-C 9 mg 及び 3 mg 群の糖質コルチコイド関連有害事象の発現率（26%及び 15%）はプラセボ群（26%）と変わらなかったが、D9421-C 15 mg 群の発現率は 38%と高かった。

表 76　糖質コルチコイド関連有害事象

	D9421-C 15 mg 群		D9421-C 9 mg 群		D9421-C 3 mg 群		プラセボ群	
治験医師報告用語	Run-in	治療期	Run-in	治療期	Run-in	治療期	Run-in	治療期
安全性評価対象例	64	64	61	61	67	67	66	66
糖質コルチロイド関連有害事象発現例	3 (5%)	24 (38%)	3 (5%)	16 (26%)	3 (4%)	10 (15%)	4 (6%)	17 (26%)
満月様顔貌	0	7	0	6	1	1	0	1
ざ瘡	1	11	0	3	1	5	0	7
野牛肩	0	0	0	0	0	0	1	1
くるぶし腫脹	1	8	1	7	2	1	0	3
挫傷発生の増加傾向	2	6	3	8	1	1	3	7
男性型多毛（症）[b]	0	3	0	7	0	0	0	1
皮膚線条	0	0	0	0	0	0	0	0
その他[a]	2	8	1	7	4	7	1	6

a：チェックリストの症状以外で治験担当医師が糖質コルチコイド関連有害事象と判断した症状 （手の腫脹、足の腫脹、無月経、不安増加、運動亢進、気分動揺、白内障、舌腫脹、湿疹状皮膚炎、不眠、指腫脹、食欲亢進、顔面潮紅、膣真菌感染、頭痛、大腿部しびれ、涙もろい、易刺激性、膝関節腫脹、咽喉刺激感、体重増加、伝染性軟属腫、疲労

b：男性でみられた多毛（症）も含む。

引用元：CSR 08-AE-3004 Table 5

重篤な有害事象

重篤な有害事象は D9421-C 15 mg 群で 6 例に 7 件、D9421-C 9 mg 群で 8 例に 8 件、D9421-C 3 mg 群で 4 例に 5 件、及びプラセボ群で 4 例に 4 件発現した（表 77）。これらのうち、腹腔内膿瘍（D9421-C 15 mg 群）及びイレウス（プラセボ群）が治験薬の因果関係があると治験担当医師により判定されたが、他の重篤な有害事象では治験薬の因果関係が否定された。

表 77　　重篤な有害事象

投与群	症例番号	年齢（性別）	投与期間	重篤な有害事象（基本語）	治験薬との因果関係 [a]
D9421-C 15 mg 群（6 例、7 件）	I*	4[redacted]歳（男）	0 日	クローン病増悪	評価なし
			23 日	背（部）痛	関連なし
	J*	3[redacted]歳（男）	45 日	大葉性肺炎	関連なし
	K*	3[redacted]歳（男）	6 日	腸管閉塞	関連なし
	L*	3[redacted]歳（女）	68 日	クローン病増悪 [b]	関連なし
	M*	4[redacted]歳（女）	-	失神	関連なし
	N*	2[redacted]歳（女）	19 日	腹腔内膿瘍 [b]	関連があるかもしれない
D9421-C 9 mg 群（8 例、8 件）	O*	2[redacted]歳（女）	54 日	腸管穿孔 [b]	関連なし
	P*	3[redacted]歳（男）	28 日	腸管閉塞	関連なし
	Q*	2[redacted]歳（女）	33 日	腹腔内膿瘍	関連なし
	R*	3[redacted]歳（男）	26 日	腸管閉塞 [b]	関連なし
	S*	4[redacted]歳（女）	3 日	胸痛	関連なし
	T*	2[redacted]歳（女）	48 日	腸管閉塞	関連なし
	U*	3[redacted]歳（女）	38 日	嘔吐	関連なし
	V*	5[redacted]歳（男）	64 日	腸管閉塞 [b]	関連なし
D9421-C 3 mg 群（4 例、5 件）	W*	4[redacted]歳（女）	13 日	片頭痛	関連なし
	X*	2[redacted]歳（男）	17 日	事故による外傷	関連なし
	Y*	6[redacted]歳（男）	1 日	腸管閉塞	関連なし
	Z*	2[redacted]歳（女）	28 日	腹腔内膿瘍	関連なし
			28 日	呼吸抑制	関連なし
プラセボ群（4 例、4 件）	AA*	3[redacted]歳（男）	42 日	事故による外傷	関連なし
	AB*	4[redacted]歳（女）	49 日	腸管閉塞 [b]	関連なし
	AC*	4[redacted]歳（女）	7 日	イレウス	関連があるかもしれない [c]
	AD*	2[redacted]歳（女）	51 日	クローン病増悪	関連なし

a：治験担当医師判定
b：中止に至った有害事象
c：治験依頼者の判定では「関連なし」
引用元：CSR 08-AE-3001 Table 7 a-d 改編

<u>中止に至った有害事象</u>

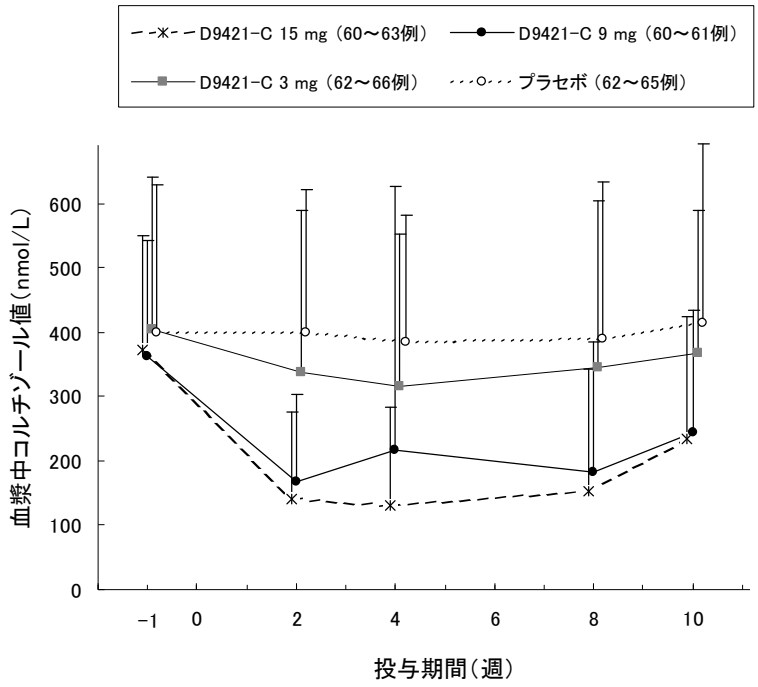
中止に至った有害事象は、D9421-C 15 mg 群で 5 例 5 件（心窩部痛、関節障害、消化不良、クローン病増悪、腹腔内膿瘍）、D9421-C 9 mg 群で 3 例 3 件（腸管閉塞 2 例、腸管穿孔 1 例）、D9421-C 3 mg 群で 2 例 2 件（腹痛、頭痛各 1 例）及びプラセボ群で 3 例 3 件（発熱、蕁麻疹、腸管閉塞各 1 例）であり、明らかな用量依存性はみられなかった。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

(b) 血漿中コルチゾール

投与後の D9421-C 各群の平均血漿中コルチゾール値は、用量依存的に低下した（図 27）。投与 8 週後の投与前からの平均減少量は、D9421-C 15 mg 群、9 mg 群及び 3 mg 群で、それぞれ 217、178 及び 66 nmol/L であり、D9421-C 15 mg 群及び 9 mg 群は、プラセボ群に比較して有意に減少した。

図 27 平均血漿中コルチゾール値の推移（治験薬投与例、LOCF）



平均値 + 標準偏差
引用元：CSR08-3001 Figure 5 改編、Table 28

(c) ACTH 試験

ACTH 刺激前の血漿中コルチゾール値が 200 nmol/L 以上を正常、また ACTH 刺激 30 分又は 60 分後の血漿中コルチゾール値が 500 nmol/L 以上で、刺激前から 200 nmol/L 以上増加した場合、正常と定義した。

ACTH 刺激前の血漿中コルチゾール値が 200 nmol/L 未満の症例の割合は、投与前で 10%（プラセボ群）～16%（D9421-C 3 mg 群）であったが、その割合は治療終了時に 19%（プラセボ群）～46%（D9421-C 9 mg 群）に増加し、D9421-C 9 mg 群とプラセボ群間に有意な差が認められた（p=0.018）。

治療終了時で ATCH 刺激後、血漿中コルチゾール値が 500 nmol/L 未満で、増加が 200 nmol/L 未満であった症例の割合は、D9421-C 15 mg 群、9 mg 群、3 mg 群及びプラセボ群で、それぞれ

26%、11%、9%及び 0%で、用量依存性がみられ、D9421-C 15 mg 群とプラセボ群間に有意な差が認められた（p=0.0023）。

ACTH 試験結果に上記の基準を適用した副腎皮質機能低下例の割合を表 78 に示した。投与後の副腎皮質機能低下例の割合で、D9421-C 9 mg 群（50%）とプラセボ群（19%）間に有意な差がみられた（p=0.006）。

表 78　副腎皮質機能低下例の割合

	D9421-C 15 mg 群	D9421-C 9 mg 群	D9421-C 3 mg 群	プラセボ群
投与前	16%	13%	21%	13%
投与後	41%	50%	26%	19%

引用元：CSR 08-3001 Table 5

(d)　臨床検査

(i)　血液学的検査及び血液生化学検査

プラセボ群に比較して平均変化量で、好酸球（分画）は D9421-C の各群ともに有意な減少、血清ビリルビンは D9421-C 9 mg 群で有意な増加、また、AST は D9421-C 15 mg 群及び 9 mg 群で有意な低下を示した。

治験薬投与後に臨床的に意味のある異常と判定された臨床検査値は、D9421-C 15 mg 群でヘモグロビン低値 2 例及び AST 高値 1 例、D9421-C 9 mg 群で血清 K 低値 2 例、白血球数高値、血清ビリルビン高値及び AST 高値各 1 例、D9421-C 3 mg 群でヘモグロビン低値及びヘマトクリット低値各 2 例、白血球数高値、血小板数高値及びアルブミン低値各 1 例、プラセボ群で AST 高値 1 例であった。

血清 K 及び白血球数で臨床的に意味があると判定された異常値を表 79 に示した。なお、D9421-C 9 mg 群の血清 K 低値 2 例は有害事象（低カリウム血症）として報告された。

表 79　血清 K 及び白血球数で臨床的に意味のある異常値

症例番号	検査値（基準値）	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	治療期			
			2 週後	4 週後	8 週後	12 週後
D 9421-C 9 mg 群						
MD*	血清 K　(3.5-5.2 mmol/L)	4.4	3.5	3.6	2.8*	3.1
ME*	白血球数　(4-11 x10^9/L)	8.7 x10^9	8.8 x10^9	12.8 x10^9*	12.7 x10^9*	10.8 x10^9
	血清 K　(3.5-5.2 mmol/L)	3.8	3.6	3.7	3.3*	3.9
D 9421-C 3 mg 群						
Z*	白血球数　(4-11 x10^9/L)	12.6 x10^9	18.9 x10^9*	13.0 x10^9*	15.1 x10^9*	-

*：臨床的に意味のある異常値
引用元：CSR 08-AE-3001 Table 4 改編

＊新薬承認情報提供時に置換えた

(ii) 炎症マーカー

投与 10 週後の平均 CRP 値はベースラインに比較して全群ともに低下し、D9421-C 9 mg 群の低下量が最も大きかったが、D9421-C 各群ともにプラセボ群と有意な差はみられなかった。平均血清オロソムコイド値は各群ともに投与前後でほとんど変動を示さなかった。

(e) バイタルサイン

D9421-C 15 mg 群の投与 8 週後における収縮期血圧（平均値）がプラセボ群に比較して有意に上昇した（p=0.00096）が、治療期間で高血圧がみられた症例はなかった。拡張期血圧及び脈拍数の平均値の変動では、投与群間に有意な差は認められなかった。

プラセボ群の 1 例（症例番号 MF*）で投与 15 日後に低血圧（投与前観察期：125/60 mmHg、2 週後：95/55 mmHg）が発現した。低血圧は水様下痢による脱水のためと考えられた。なお、本症例は投与 2 週後に疾患増悪のため中止となった。

2.7.6.2.2.13.3 結論

D9421-C（3 mg、9 mg、15 mg/日）はプラセボに比較して CDAI スコアを有意に減少させ、クローン病に対して、9 mg/日が至適用量であった。また、D9421-C 3~15 mg/日は安全性に特に問題はなく、忍容性も良好であった。

2.7.6.2.2.14 外国第Ⅲ相臨床試験[5.3.5.1.4]（試験 08-3002）

2.7.6.2.2.14.1 試験方法

試験方法の概略を表 80 に示した。

表 80 試験方法の概略

項目	内容
治験の課題	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
治験の目的	主要目的は活動期回腸又は回盲部クローン病患者を対象として、D9421-C とプレドニゾロンの CDAI に対する効果を比較検討すること。 副次的目的は Harvey-Bradshaw index に対する両剤の効果を検討すること。
治験デザイン	無作為化、2 群並行群間、二重盲検比較試験
主要な組入れ基準	1) 18 歳以上 2) X 線検査、内視鏡検査又は組織学的検査及びシンチグラフィー（可能な場合）でクローン病と診断された患者 3) 病変が回腸、回盲部又は上行結腸（結腸及び直腸の散在性アフタ性潰瘍を除く）に限定（治験開始前 6 ヵ月以内確認） 4) CDAI スコアが 200 以上の活動期クローン病患者 5) 経口糖質コルチコイド単独療法に適した患者 6) 同意が得られた患者
主要な除外基準	1) ブデソニド、プレドニゾロン、その他のステロイドに対するアレルギーがある又は疑われる患者 2) 回腸造瘻術を受けた患者 3) 腸管を 100 cm 超切除した患者 4) 感染性合併症、膿瘍、穿孔又は活動性瘻を有する患者 5) 無作為割付け 2 週間前に経口ステロイド薬から離脱できなかった患者 6) クローン病治療に治験薬以外の薬剤を必要とする患者 7) 無作為割付け 14 日前以降にコレスチラミンの投与開始又は用量を変更した患者 8) 無作為割付け時に即時手術の可能性のある患者 9) 硬性直腸Ｓ状結腸鏡検査法で直腸に炎症（単一のアフタ性潰瘍は除く）があることが確認された患者 10) 完全静脈栄養療法又は経腸栄養療法を受けている患者 11) 糖尿病又は随時血糖値が>8 mmol/L の患者 12) 全身性の感染症を有する患者 13) 活動性消化性疾患の患者 14) H_2ブロッカー又はプロトンポンプ阻害薬の投与を受けている患者 15) 臨床的に問題となる肝臓、腎臓、心臓血管疾患又は精神異常を有すると治験担当医師が判断した患者 16) その他、安全性、倫理性の観点から本治験の対象として不適と考えられる患者

表 80　試験方法の概略

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>症例数</td><td>計画時：計 180 例（1 群 90 例）
割付け例数：計 176 例（D9421-C 群：88 例、プレドニゾロン群：88 例）</td></tr>
<tr><td>治験薬</td><td>被験薬：ブデソニド 3 mg を含有する D9421-C
対照薬：プレドニゾロン 5 mg 及び 10 mg を含有する錠剤
被験薬及び対照薬と外観上識別不能なプラセボ</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>治験薬を 1 日 1 回、朝食前経口投与する。
治験薬の 1 日用量（mg）
<table>
<tr><td></td><td colspan="10">治療期（週）</td></tr>
<tr><td></td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td></tr>
<tr><td>D9421-C</td><td>9</td><td>9</td><td>9</td><td>9</td><td>9</td><td>9</td><td>9</td><td>9</td><td>6</td><td>6</td></tr>
<tr><td>プレドニゾロン</td><td>40</td><td>40</td><td>30</td><td>30</td><td>25</td><td>25</td><td>20</td><td>15</td><td>10</td><td>5</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>治療期間：計 10 週間（D9421-C 群：8 週間+減量期間 2 週間）</td></tr>
<tr><td>併用薬・併用療法</td><td>a)　併用禁止薬
・クローン病治療薬（糖質コルチコイド、メサラジン、スルファサラジン、オルサラジン、メトロニダゾール、免疫抑制剤等）
ただし、下痢の治療薬（ロペラミド、ジフェノキシレート又は他の鎮痛薬）の併用は可。コレスチラミンは無作為割付け前 14 日以前から使用されている場合は、併用可であるが、用量の変更は不可。
・H_2ブロッカー、プロトンポンプ阻害薬、その他の治験薬
b)　禁止栄養療法
完全静脈栄養又は経腸栄養療法</td></tr>
<tr><td>検査・観察項目</td><td>主な検査・観察項目と治験スケジュール
<table>
<tr><td></td><td>投与前</td><td colspan="4">治療期</td></tr>
<tr><td>Visit</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td></tr>
<tr><td>週</td><td>0</td><td>2</td><td>4</td><td>8</td><td>10</td></tr>
<tr><td>身体所見</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td></tr>
<tr><td>CDAI 評価</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td></tr>
<tr><td>Harvey-Bradshaw index</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td></tr>
<tr><td>有害事象</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td></tr>
</table>
x:実施</td></tr>
</table>

表 80　試験方法の概略

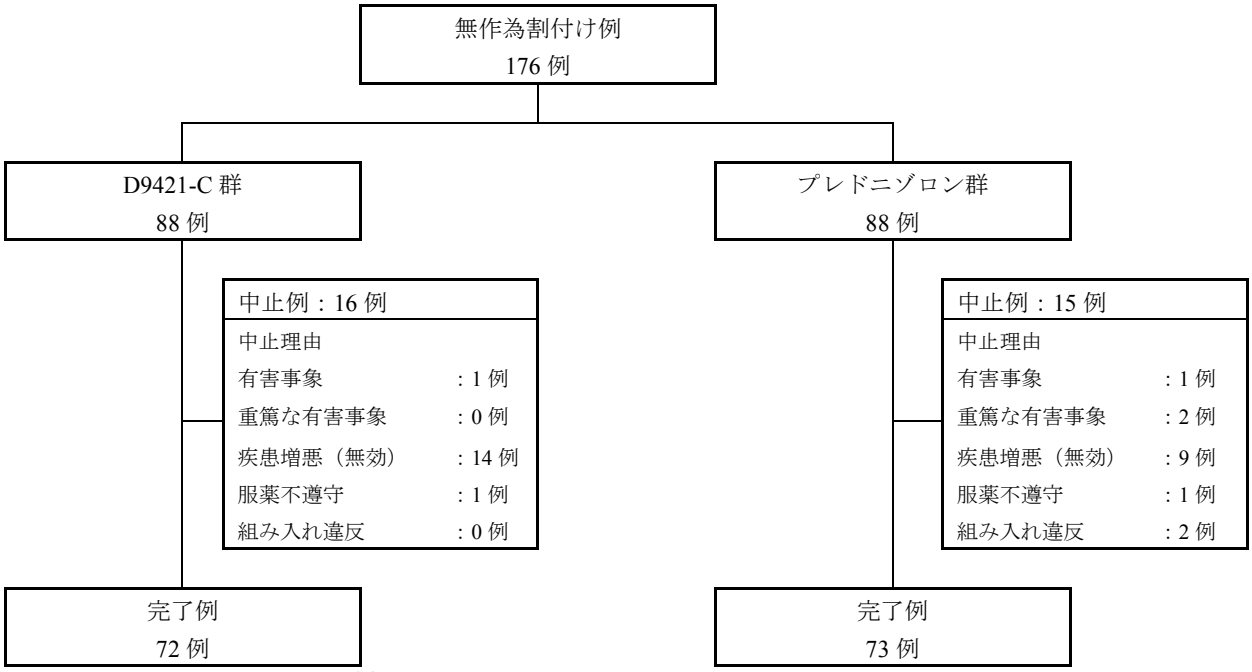
項目	内容
評価項目	1. 有効性の評価項目 1) 主要評価項目 寛解率（CDAI スコアが 150 以下に減少した患者の割合） 臨床的改善率（CDAI スコアが 100 以上減少、又は 150 以下に減少した患者の割合） 2) 副次的評価項目 a) CDAI スコアのベースラインからの変化量 b) Harvey-Bradshaw index の変化量 c) 治験担当医師の総合評価（無症状、改善、不変、悪化） 2. 安全性 有害事象、朝の血漿中コルチゾール値、臨床検査値、身体所見
解析方法	主解析を治験薬投与例、Last observation carried forward（LOCF）を用いて集計した。主要評価項目である寛解率及び臨床的改善率について、t-検定及び Wilcoxon 検定を用いて 2 群間の比較を行った。主要評価項目について、PPS でも解析した（LOCF は適用せず）。Harvey-Bradshaw index のベースラインからの変化量について t-検定及び Wilcoxon 検定を実施した。血漿中コルチゾール値については、150 nmol/L 以下の患者の割合を比較した。糖質コルチコイド関連有害事象の発現率は、χ^2-検定（Yates 補正）を用いて 2 群間の比較を行った。 有意水準は両側 5%。
公表論文	Rutgeerts P et al. N Engl J Med 1994; 331: 842-5
治験実施施設	ヨーロッパの計 11 施設
治験期間	19[redacted] 年 [redacted] 月～19[redacted] 年 [redacted] 月

2.7.6.2.2.14.2　試験成績

2.7.6.2.2.14.2.1　症例の内訳

無作為割付け例は 176 例（D9421-C 群及びプレドニゾロン群、各 88 例）で、全例に治験薬が投与された。中止例は 31 例（D9421-C 群：16 例、プレドニゾロン群：15 例）で、うち 23 例は治療無効によるものであった。試験完了例は 145 例（D9421-C 群：72 例、プレドニゾロン群：73 例）であった（図 28）。

図 28　　症例の内訳



引用元：CSR 08- 3002 Table 3 改編

有効性の主解析は治験薬投与例の 176 例で行った。重大なプロトコール逸脱例は 18 例で、これらの症例を除いた 158 例を PPS とした。重大なプロトコール逸脱例 18 例のうち 15 例は選択基準違反又は除外基準抵触例であった。また、治験薬投与開始後の調査不能であった例が 1 例（プレドニゾロン群）あり、本症例は安全性解析対象例から除外した。

2.7.6.2.2.14.2.2　　人口統計学的及び他の基準値の特性

治験薬が投与された全症例における人口統計学的及び他の基準値の特性を表 81 に示した。両群の特性はほぼ類似していた。

表 81　人口統計学的及び他の基準値の特性（治験薬投与例）

	D9421-C 群（88 例）平均（範囲）	プレドニゾロン群（88 例）平均（範囲）	計（176 例）平均（範囲）
性別　男性	30	37	67
女性	58	51	109
年齢（歳）	35 (18-67)	36 (18-85)	36 (18-85)
身長（cm）	170 (153-193)	170 (152-193)	170 (152-193)
体重（kg）	63 (44-113)	64 (38-113)	64 (38-113)
CDAI スコア	275 (166-497)	279 (196-479)	277 (166-497)
Harvey-Bradshaw index	9.3 (2-24)	9.3 (3-20)	9.3 (2-24)
罹病期間（年）	7.1 (0-25)	7.3 (0-26)	7.2 (0-26)
今回の発症期間（月）	11.0 (0-273)	8.2 (0-177)	9.6 (0-273)
切除術歴　あり	43	32	75
なし	45	56	101
切除からの期間（年）	4.7 (0-22)	5.8 (0-17)	5.2 (0-22)
切除の長さ（cm）	49 (10-120)	52 (10-100)	50 (10-120)

引用元：CSR 08-3002 Table 1

服薬不遵守のため中止となった 2 例を除いて、いずれの症例も治験薬の服薬率は 75%以上であった。31 例（D9421-C 群：15 例、プレドニゾロン群：16 例）でロペラミドが、また、9 例（D9421-C 群：7 例、プレドニゾロン群：2 例）でコレスチラミンが併用されていた。

2.7.6.2.2.14.2.3　有効性の結果

(a)　CDAI

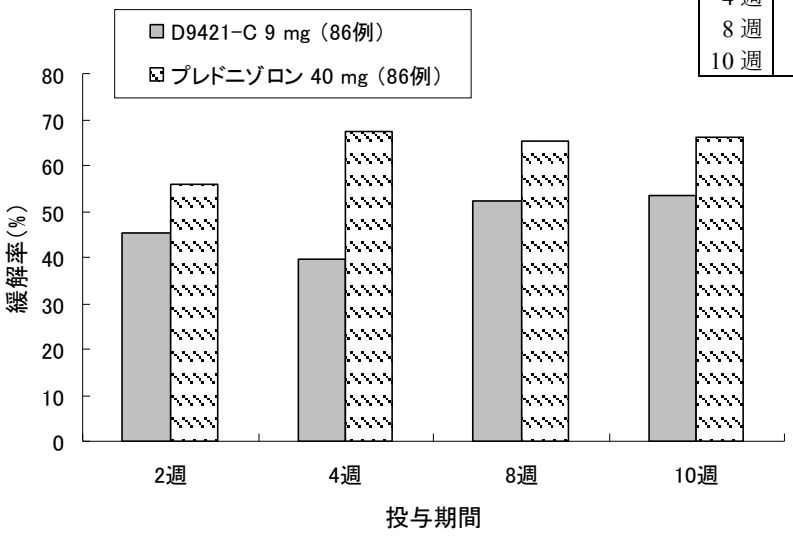
(i)　寛解率

評価時期別の治験薬投与例における寛解率（CDAI スコアが 150 以下に減少した患者の割合）を図 29 に示した。D9421-C 群及びプレドニゾロン群の寛解率（CDAI ≤ 150 の患者の割合）は投与 2 週後で、それぞれ 45%（39/86 例）及び 56%（48/86 例）であり、10 週後はそれぞれ 53%（46/86 例）及び 66%（57/86 例）であった。両群間の寛解率は投与 4 週後（40%及び 67%、p=0.0004）を除いて、いずれも有意な差は認められなかった。

寛解例における寛解までの期間の平均値は、D9421-C 群が 3.8 週、プレドニゾロン群が 3.3 週であった（p=0.040）。

PPS における寛解率も、両群とも治験薬投与とほぼ同じであった。

図 29　評価時期別の寛解率（治験薬投与例、LOCF）



評価時期別の群間比較

	寛解率		p 値
	D9421-C	ﾌﾟﾚﾄﾞﾆｿﾞﾛﾝ	
2 週	45%	56%	0.22
4 週	40%	67%	0.0004
8 週	52%	65%	0.12
10 週	53%	66%	0.12

引用元：CSR08-3002 Figure 1 改編、Table 14

(ii)　臨床的改善率

治験薬投与例における臨床的改善率（CDAI スコアが 100 以上減少、又は 150 以下に減少した患者の割合）においても、寛解率と同様の結果であり、投与 10 週後における臨床的改善率は、D9421-C 群で 60%、プレドニゾロン群で 75%であり、両群間に有意な差はなかった（p=0.056）。PPS における臨床的改善率も、両群とも治験薬投与例とほぼ同じであった。

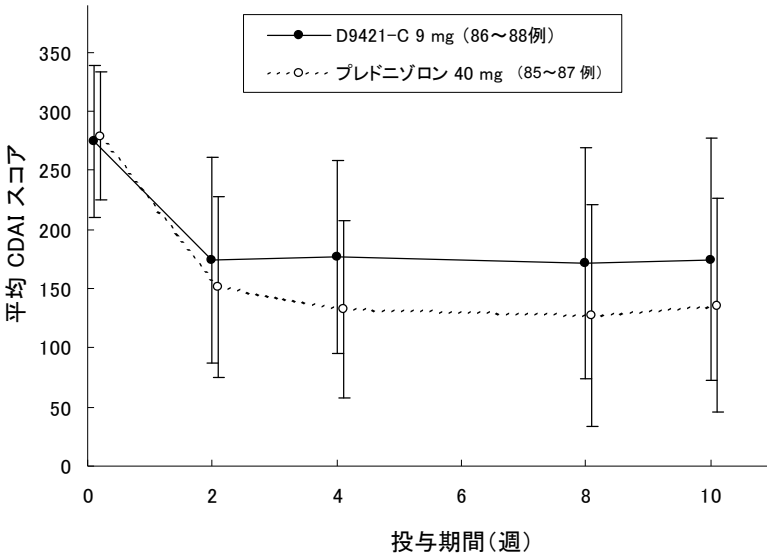
(iii)　CDAI スコア

治験薬投与例における平均 CDAI スコアの推移を図 30 に示した。投与開始前の平均 CDAI スコアは D9421-C 群で 275、プレドニゾロン群で 279 であった。CDAI スコアは投与 2 週後に両群とも投与前から有意に減少した。CDAI スコアの平均減少量は D9421-C 群で 101、プレドニゾロン群で 130 であり、両群間に有意な差が認められた（p=0.008）。投与 4、8 及び 10 週後も 2 週後とほぼ同様の平均 CDAI スコアで推移し、投与 10 週後における投与前からの平均減少量は D9421-C 群で 100、プレドニゾロン群で 145 であり、両群間に有意な差が認められた（p=0.001）。

PPS における両群の平均 CDAI スコアの推移も治験薬投与例の場合とほぼ同じであった。

CDAI の 8 項目についての解析では、「腹痛」、「症状の数」、「下痢に対する抗下痢薬」のスコアの変動で両群間に有意な差はみられなかった。これに対して、「軟便又は下痢の回数」及び「体重」のスコアの変動では投与後のいずれの評価時期においても、両群間に有意な差が認められ、プレドニゾロン群が D9421-C 群に優っていた。「主観的な一般状態」では、投与 2 週後を除いて、いずれの評価時期においてもプレドニゾロン群のスコアが D9421-C 群に比較して有意に減少した。

図 30　CDAI スコアの推移（治験薬投与例、LOCF）



評価時期別の変化量の群間比較

投与期間	t-検定
2 週	p=0.008
4 週	p <0.0001
8 週	p=0.0002
10 週	p=0.0010

平均値±標準誤差
引用元：CSR 08-3002 Figure 2 改編、Table 14

サブグループ解析

CDAI スコアの変化量について、病変部位（回腸、回腸及び結腸）、組み入れ時の疾患の活動性（CDAI 300 未満、CDAI 300 以上）及び腸切除歴の有無でサブグループ解析を行った。病変部位では回腸のみの患者で、両群間に有意差がみられたが、両サブグループにおけるベースラインからの変化量はほぼ同じであった。疾患の活動性ではベースラインの CDAI スコアが高い層で両群間の差が大きかった。また、プレドニゾロンは D9421-C 群に比較して「切除術の無」の患者で効果が大きかった。

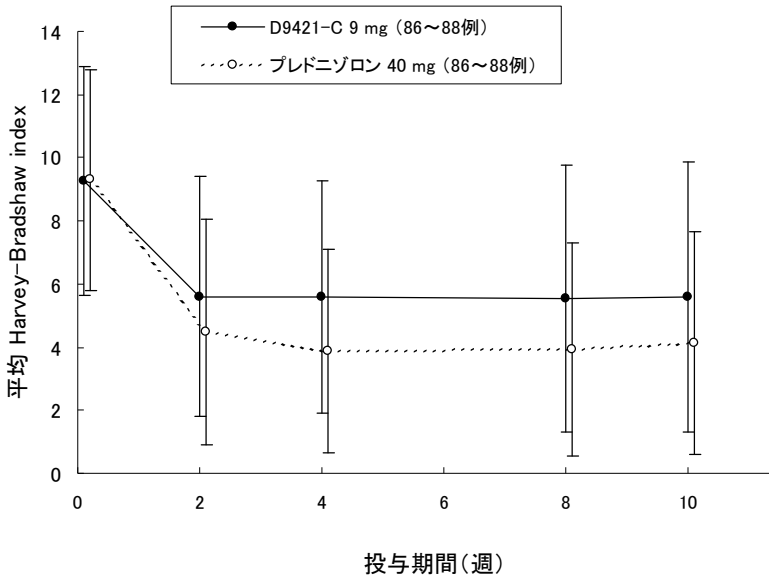
(b)　Harvey-Bradshaw index

治験薬投与例における Harvey-Bradshaw index の平均値の推移を図 31 に示した。平均 Harvey-Bradshaw index は平均 CDAI スコアと同様の推移を示し、投与 2、4、8 及び 10 週後において、プレドニゾロン群は D9421-C 群に比較して有意に減少した。

図 31　　平均 Harvey-Bradshaw index の推移（治験薬投与例、LOCF）

評価時期別の変化量の群間比較

投与期間	t-検定
2 週	p=0.031
4 週	p=0.0004
8 週	p=0.004
10 週	p=0.006



平均値±標準偏差
引用元：CSR08-3002 Figure 3 改編、Table 14

(c)　　治験担当医師の総合評価

疾患についての治験担当医師の総合評価（0：無症状、1：改善、2：不変、3：悪化）を表 82 に示した。投与 8 週後を除いて、いずれの評価時期においてもプレドニゾロン群が D9421-C 群に比べてわずかな差であるが、統計的に有意に優った。

表 82　　治験担当医師の総合評価

	D9421-C 群			プレドニゾロン群			t-検定
	例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差	
投与 2 週後	86	1.4	0.6	86	1.2	0.4	p=0.027
投与 4 週後	86	1.9	0.8	86	1.5	0.7	p=0.0003
投与 8 週後	86	1.8	0.7	86	1.6	0.9	p=0.23
投与 10 週後	86	2.0	0.8	86	1.7	0.9	p=0.047

引用元：CSR 08-3002 Table 20

2.7.6.2.2.14.2.4 安全性の結果

(a) 有害事象

安全性の評価対象例は D9421-C 群が 88 例、プレドニゾロン群が治験薬投与開始後の調査不能であった 1 例を除いた 87 例であった。主な有害事象（いずれかの群の治療期での発現率：5%以上）を表 83 に示した。有害事象の発現率は D9421-C 群で 83%、プレドニゾロン群で 86%であった。

両群とも消化管障害の有害事象が多く、発現率が 10%以上の事象は D9421-C 群で嘔気（18%）及び嘔吐（10%）、プレドニゾロン群では消化不良（15%）及び嘔気（13%）であった。プレドニゾロン群では口腔/口腔咽頭/食道の有害事象（食道炎、潰瘍性口内炎各 2 例、及び舌炎、口内炎各 1 例）が D9421-C 群（いずれも発現例なし）に比較して多かった。中枢・末梢神経系障害では、D9421-C 群で頭痛及び浮動性めまいの発現率がプレドニゾロン群に比べてやや高かったが、プレドニゾロン群において振戦、知覚減退、攣縮等の有害事象の発現が D9421-C 群に比較して多かった。一般的全身障害では、疲労、発熱、熱感、インフルエンザ様疾患、末梢性浮腫が D9421-C 群で、また、顔面浮腫、浮腫、異常号泣、ほてりがプレドニゾロン群で、他群に比べて多かった。内分泌障害の有害事象はプレドニゾロン群が有意に多かった（p=0.006、χ^2-検定）。精神障害では、食欲不振が D9421-C 群で多かったが、他の有害事象の発現率はほぼ同じであった。呼吸器系障害では、呼吸困難及び肺炎が D9421-C 群で、呼吸器感染、咽頭炎、咳嗽等の発現がプレドニゾロン群で他群に比較して高かった。皮膚・皮膚付属器障害ではプレドニゾロン群での多汗の発現が D9421-C 群に比べて明らかに多かった（p=0.004、χ^2-検定）。多汗と皮膚炎（D9421-C 群：2 例、プレドニゾロン群：0 例）を除き、他の有害事象は両群でほぼ同じであった。視覚障害の有害事象は、D9421-C 群で 11 例、プレドニゾロン群で 4 例にみられ、その他の器官別大分類の有害事象の発現率は両群でほぼ同じであった。

表 83　有害事象（いずれかの群の治療期で基本語での 5%以上[a]の発現率）

器官別大分類	D9421-C 群		プレドニゾロン群	
基本語	Run-in	治療期	Run-in	治療期
安全性評価対象例	88	88	87	87
有害事象発現例	13 (15)	73 (83)	10 (11)	75 (86)
有害事象発現件数	16	348	12	402
消化管障害	**1 (1)**	**42 (48)**	**2 (2)**	**48 (55)**
嘔気	0 -	16 (18)	0 -	11 (13)
嘔吐	0 -	9 (10)	0 -	4 (5)
消化不良	1 (1)	8 (9)	1 (1)	13 (15)
鼓腸放屁	0 -	7 (8)	0 -	7 (8)
腹痛	0 -	6 (7)	0 -	3 (3)
心窩部痛	0 -	5 (6)	1 (1)	4 (5)
便秘	0 -	4 (5)	0 -	4 (5)
クローン病増悪	0 -	4 (5)	0 -	3 (3)
腸管閉塞	0 -	4 (5)	0 -	0 -
口内乾燥	0 -	4 (5)	0 -	6 (7)
メレナ	0 -	3 (3)	0 -	4 (5)
イレウス	0 -	0 -	0 -	4 (5)
中枢・末梢神経系障害	**2 (2)**	**37 (42)**	**4 (5)**	**33 (38)**
頭痛	2 (2)	32 (36)	3 (3)	22 (25)
浮動性めまい	0 -	15 (17)	0 -	13 (15)
一般的全身障害	**3 (3)**	**36 (41)**	**0 -**	**32 (37)**
疲労	0 -	13 (15)	0 -	8 (9)
背（部）痛	2 (2)	12 (14)	0 -	13 (15)
発熱	0 -	6 (7)	0 -	3 (3)
疼痛	0 -	6 (7)	0 -	13 (15)
胸痛	1 (1)	2 (2)	0 -	4 (5)
内分泌障害	**3 (3)**	**22 (25)**	**2 (2)**	**38 (44)**
クッシング症候群	3 (3)	21 (24)	2 (2)	38 (44)
精神障害	**0 -**	**19 (22)**	**0 -**	**22 (25)**
食欲不振	0 -	7 (8)	0 -	1 (1)
食欲亢進	0 -	3 (3)	0 -	6 (7)
不眠（症）	0 -	2 (2)	0 -	6 (7)
神経過敏（症）	0 -	2 (2)	0 -	4 (5)
睡眠障害	0 -	2 (2)	0 -	4 (5)
呼吸器系障害	**1 (1)**	**18 (20)**	**2 (2)**	**21 (24)**
呼吸器感染	1 (1)	10 (11)	2 (2)	14 (16)
呼吸困難	0 -	4 (5)	0 -	2 (2)
咽頭炎	0 -	4 (5)	0 -	6 (7)
皮膚・皮膚付属器障害	**2 (2)**	**18 (20)**	**1 (1)**	**29 (33)**
多汗	1 (1)	7 (8)	1 (1)	21 (24)

表 83　有害事象（いずれかの群の治療期で基本語での 5%以上[a]の発現率）

器官別大分類	D9421-C 群		プレドニゾロン群	
基本語	Run-in	治療期	Run-in	治療期
安全性評価対象例	88	88	87	87
有害事象発現例	13 (15)	73 (83)	10 (11)	75 (86)
有害事象発現件数	16	348	12	402
筋・骨格系障害	**0 -**	**11 (13)**	**0 -**	**14 (16)**
筋（肉）痛	0 -	6 (7)	0 -	4 (5)
関節痛	0 -	5 (6)	0 -	5 (6)
筋痙攣	0 -	3 (3)	0 -	5 (6)
視覚障害	**0 -**	**11 (13)**	**0 -**	**4 (5)**
視覚異常	0 -	7 (8)	0 -	1 (1)
心拍数・心リズム障害	**1 (1)**	**7 (8)**	**0 -**	**9 (10)**
心悸亢進	1 (1)	6 (7)	0 -	9 (10)

a:小数第 1 位の四捨五入での発現率　(　)：発現率
引用元：08-AE-3002 Table 6

重度の有害事象

重度の有害事象は D9421-C 群で 10 例に 14 件、プレドニゾロン群で 14 例に 18 件発現した。全有害事象における重度の事象の割合はそれぞれ、4%（14/348 件）及び 4%（18/402 件）であった。

糖質コルチコイド関連有害事象

チェックリストに記載した糖質コルチコイド関連の 7 つ有害事象とそれ以外で治験担当医師が糖質コルチコイドに関連しているとして記載した有害事象を表 84 に示した。D9421-C 群における糖質コルチコイド関連有害事象の発現率は 27%（24/88 例）で、プレドニゾロン群 49%（43/87 例）に比較して有意に低かった（p=0.0043、χ^2-検定）。

表 84　糖質コルチコイド関連有害事象

	D9421-C 群		プレドニゾロン群	
	Run-in	治療期	Run-in	治療期
安全性評価対象例	88	88	87	87
糖質コルチコイド関連有害事象発現例数	-	24 (27%)	-	43 (49%)
糖質コルチコイド関連有害事象発現件数	9	35	3	86
満月様顔貌	2	15	1	31
ざ瘡	1	5	0	20
くるぶし腫脹	1	2	1	10
挫傷発生の増加傾向	2	2	1	6
男性型多毛（症）[b]	1	2	0	2
野牛肩	0	1	0	3
皮膚線条	1	0	0	0
その他[a]	1	8	0	14

a：チェックリストの症状以外で治験担当医師が糖質コルチコイド関連有害事象と判断した症状 （腹部膨満、食欲過多、両下肢痙直、消化不良、顔面発赤、潮紅、毛髪脱落、胸やけ、不眠症、口内乾燥、鼻出血、嘔気、悪夢、心悸亢進、呑酸、体のゆれ、発汗、腫張感、手のふるえ、振戦、霧視、嘔吐、体重増加）
b：男性でみられた多毛（症）を含む。
引用元：CSR 08-AE-3002 Table 11 改編

重篤な有害事象

重篤な有害事象は D9421-C 群で 11 例に 12 件、プレドニゾロン群で 12 例に 15 件発現した。これらの重篤な有害事象のうち、D9421-C 群の症例番号 AE*（腎結石）、及びプレドニゾロン群の症例番号 AF*（高血糖）、症例番号 AG*（下肢血栓性静脈炎）、症例番号 AH*（流産）並びに症例番号 AI*（逆流性食道炎）の 5 件を除いて、治療無効によるものと治験担当医師により判断された（表 85）。

表 85　重篤な有害事象

投与群	症例番号	年齢（性別）	投与期間	重篤な有害事象	治験薬との因果関係 [a]
D9421-C 群	AJ*	3[redacted]歳（女）	29 日	肛門外陰部瘻	関連なし
（11 例、12 件）	AK*	2[redacted]歳（男）	21 日	腸管閉塞	関連なし
	AE*	3[redacted]歳（男）	58 日	腎結石	関連なし
	AL*	3[redacted]歳（女）	30 日	クローン病増悪	関連なし
	AM*	4[redacted]歳（男）	62 日	腸管閉塞	関連なし
	AN*	5[redacted]歳（女）	25 日	クローン病増悪	関連なし
	AO*	6[redacted]歳（男）	22 日	腹痛	関連なし
	AP*	3[redacted]歳（女）	36 日	クローン病増悪	関連なし
	AQ*	3[redacted]歳（女）	1 日	腸管閉塞	関連なし
	AR*	2[redacted]歳（男）	2 日	クローン病増悪	関連なし
			61 日	クローン病増悪	関連なし
	AS*	3[redacted]歳（男）	24 日	関節炎	関連なし
プレドニゾロン群	AF*	7[redacted]歳（女）	4 日	高血糖	多分関連あり
（12 例、15 件）			50 日	イレウス	関連なし
	AT*	2[redacted]歳（男）	2 日	消化管瘻 [b]	関連なし
	AU*	5[redacted]歳（女）	46 日	イレウス	関連なし
	AG*	8[redacted]歳（女）	69 日	下肢血栓性静脈炎	関連があるかもしれない
	AH*	3[redacted]歳（女）	59 日	流産 [b]	関連なし
	AV*	3[redacted]歳（女）	51 日	クローン病増悪	関連なし
	AI*	5[redacted]歳（女）	33 日	逆流性食道炎	関連があるかもしれない
			47 日	イレウス	関連があるかもしれない
			61 日	イレウス	関連があるかもしれない
	AW*	3[redacted]歳（女）	21 日	腸管穿孔 [b]	関連なし
	AX*	2[redacted]歳（女）	68 日	イレウス	関連なし
	AY*	2[redacted]歳（女）	64 日	腹痛	関連なし
	AZ*	6[redacted]歳（女）	64 日	クローン病増悪	関連なし
	BA*	5[redacted]歳（男）	33 日	クローン病増悪	関連なし

a：治験担当医師判定
b：中止に至った有害事象。症例番号 AH* は予定外の妊娠（非重篤）で中止となり、1 週後自然流産（重篤）した。
引用元：CSR 08-AE-3002 Table 4、Table 5 改編

中止に至った有害事象

中止に至った有害事象は D9421-C 群で 1 例 1 件（アレルギー反応）、プレドニゾロン群で 3 例 3 件（消化管瘻、妊娠、腸管穿孔）であった。プレドニゾロン群での消化管瘻及び腸管穿孔は重篤な有害事象であった。

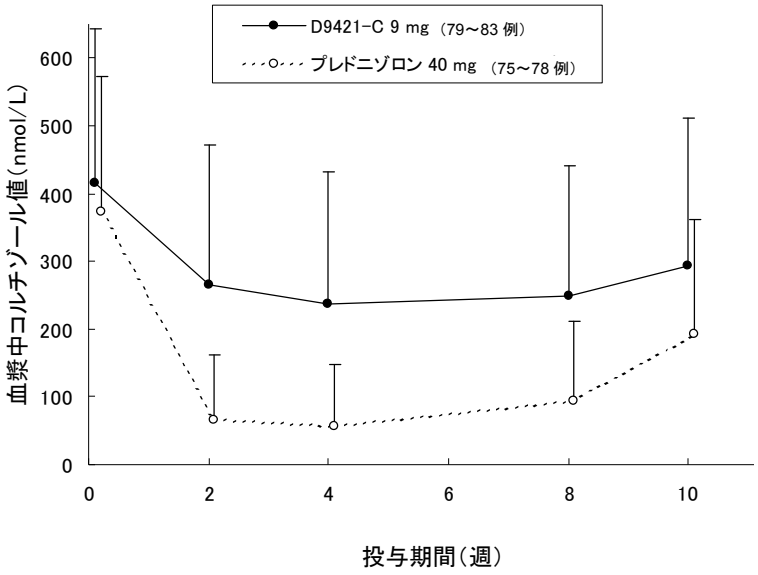
(b)　血漿中コルチゾール

平均血漿中コルチゾール値の推移を図 32 に示した。ベースラインの平均血漿中コルチゾール値は D9421-C 群で 415 nmol/L、プレドニゾロン群で 373 nmol/L で、投与後両群とも低下した。プレドニゾロン群における投与 2 週、4 週及び 8 週後の低下量は D9421-C 群に比較して有意に大

きかった。投与 4 週後の低下が最大で、低下率は D9421-C 群で 40%、プレドニゾロン群で 84%であった。

PPS での両群の平均血漿中コルチゾール値の推移も治験薬投与例の結果とほぼ同様であった。

図 32　　平均血漿中コルチゾール値の推移（治験薬投与例、LOCF）



平均値＋標準偏差
引用元：CSR 08-3002 Figure 4 改編、Table 21

朝の血漿中コルチゾール値が基準値の下限（150 nmol/L）を下回った症例の割合を表 86 に示した。朝の血漿中コルチゾール値が 150 nmol/L を下回った症例の割合は、投与後のいずれの評価時期においても、D9421-C 群がプレドニゾロン群に比較して有意に低かった。

表 86　　朝の血漿中コルチゾール値 150 nmol/L 未満の症例の割合

	D9421-C 群	プレドニゾロン群	χ^2-検定
投与 2 週後	37%　(30/82 例)	89%　(71/80 例)	p <0.0001
投与 4 週後	39%　(32/83 例)	94%　(78/83 例)	p <0.0001
投与 8 週後	34%　(28/83 例)	76%　(64/84 例)	p <0.0001
投与 10 週後	29%　(24/83 例)	53%　(45/85 例)	p=0.0026

引用元：CSR08-3002 Table 5

(c) 臨床検査

(i) 血液学的検査及び血液生化学検査

投与 8 週後のベースラインからの変化量で、D9421-C 群とプレドニゾロン群間に統計的に有意な差がみられた臨床検査値は、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、好塩基球、単球、クレアチニン、血糖及び ALP であった。

治験薬投与後に臨床的に意味のある異常と判定された臨床検査値は、D9421-C 群でヘモグロビン低値 2 例、ALP 高値 1 例及び血清 K 低値 1 例、プレドニゾロン群でヘモグロビン低値、AST 高値、ALT 高値、アルブミン低値、血糖高値及び血清 K 低値各 1 例であった。

臨床検査値のうち、血糖及び血清 K で臨床的に意味があると判定された異常値を表 87 に示した。

表 87 血糖及び血清 K で臨床的に意味のある異常値

症例番号	検査値（基準値）	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	治療期			
			2 週後	4 週後	8 週後	10 週後
D 9421-C 群						
MG*	血清 K (3.5-5.5 mmol/L)	4.3	3.2*	3.5	4.1	3.7
プレドニゾロン群						
MH*	血清 K (3.5-5.5 mmol/L)	3.7	2.9*	3.4	3.4	3.8
AI*	血糖 (76-110 mg/dL)	108	99	110	93	224*

*：臨床的に意味のある異常値
引用元：CSR 08-AE-3002 Table 6 改編

(ii) 炎症マーカー

ESR 及び CRP の平均値は、両群ともにベースラインから低下したが、ESR は D9421-C 群に比較してプレドニゾロン群の低下が大きく、投与 4 週後で両群間に有意な差が認められた。平均 CRP 値の変動では両群間に有意な差はみられなかった。D9421-C 群の平均血清オロソムコイド値は、投与前後でほとんど変化はなかったが、プレドニゾロン群ではわずかであるが低下し、投与 4 及び 8 週後のいずれにおいても、両群間に有意な差が認められた。

(d) バイタルサイン

投与 4 週後においてプレドニゾロン群の収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値がベースラインからわずかに上昇したが、変化量で D9421-C 群との有意な差は認められなかった。平均脈拍数は、両群とも投与前後でほとんど変動はなかった。

D9421-C 群の 1 例及びプレドニゾロン群の 2 例でみられた血圧上昇が臨床的に問題と判断され、有害事象と判定された。

2.7.6.2.2.14.3　　結論

D9421-C 9 mg 1 日 1 回朝投与は、寛解率を含め有効性評価で経口プレドニゾロンと有意な差はなく、活動期回盲部クローン病の寛解に有効であった。D9421-C は経口プレドニゾロンと比較して、糖質コルチコイド関連有害事象が有意に少なく、副腎機能の抑制が有意に弱かった。

2.7.6.2.2.15 外国第Ⅲ相臨床試験[5.3.5.1.5]（試験 08-3013）

2.7.6.2.2.15.1 試験方法

試験方法の概略を表 88 に示した。

表 88 試験方法の概略

項目	内容
治験の課題	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
治験の目的	主要目的は活動期回腸又は回盲部クローン病患者を対象として、D9421-C 1 日 1 回朝投与、1 日 2 回投与とプレドニゾロンの有効性と安全性を比較検討すること。
治験デザイン	無作為化、3 群並行群間、二重盲検
主要な組入れ基準	1) X 線検査、内視鏡検査又は組織学的検査でクローン病と診断された患者 2) CDAI スコアが 200 以上の活動期クローン病患者 3) 病変が回腸、回盲部又は上行結腸（結腸及び直腸の散在性アフタ性潰瘍を除く）に限局（治験開始前 24 ヵ月以内に確認）。直腸に炎症がないことを投与前観察期又は投与前観察期 4 週前以降に直腸鏡検査/硬性 S 状結腸鏡検査で確認し、以降、炎症の兆候を観察する。 4) 18 歳以上 65 歳以下 5) 同意が得られた患者
主要な除外基準	1) 糖質コルチコイドに過敏症の既往のある患者 2) 過去 3 ヵ月に生ウイルスの予防接種を受けた患者 3) 回腸造瘻術を受けた患者 4) 胃手術を受けた患者（穿孔閉鎖又は超選択的迷走神経切断術を除く） 5) 回腸を 100 cm 以上切除した患者（結腸切除は可） 6) 治験期間中に切除のリスクが高い患者 7) 臨床的に問題となる肝臓、腎臓、心臓血管疾患又は精神異常を有すると治験担当医師が判断した患者 8) 感染性合併症、膿瘍、局所合併症又は活動性瘻を有する患者 9) 過去 5 年に腫瘍（基底細胞癌及び扁平上皮癌を除く）の既往のある患者又は胃腸に組織学的に確認された悪性腫瘍のある患者 10) 糖尿病又は随時血糖値が>12 mmol/L の患者 11) 活動性消化性疾患の患者 12) 投与前観察期前 3 ヵ月以内に免疫抑制薬の投与を受けた患者 13) 投与前観察期前 2 週間以内にコレスチラミンの投与を受けた患者 14) 投与前観察期前 2 週間以内で H_2 ブロッカー又はプロトンポンプ阻害薬の投与継続が必要な患者 15) 投与前観察期前 1 週間以内に糖質コルチコイド（経口避妊薬は除く）の投与を受けた患者 16) メトロニダゾール、チニダゾール、フルコナゾール、ケトコナゾール、スルファサラジン、オルサラジン、メサラジン、4-ASA 及びその他クローン

表 88　試験方法の概略

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>病治療薬は治療開始日に投与中止する。
17) 完全静脈栄養療法又は経腸栄養療法を受けている患者
18) その他、安全性、倫理性の観点から本治験の対象として不適と考えられる患者</td></tr>
<tr><td>症例数</td><td>計画時：計 150 例（1 群 50 例）
割付け例数：計 177 例（D9421-C 9 mg 1 日 1 回群：58 例、D9421-C 4.5 mg 1 日 2 回群：61 例、プレドニゾロン群：58 例）</td></tr>
<tr><td>治験薬</td><td>被験薬：ブデソニド 1.5 mg 及び 3 mg を含有する D9421-C
対照薬：プレドニゾロン 5 mg 及び 10 mg を含有する錠剤
被験薬及び対照薬と外観上識別不能なプラセボ</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>D9421-C 1 日 1 回群及びプレドニゾロン群では実薬を朝食前、プラセボを夕食前に、D9421-C 1 日 2 回群では治験薬を 1 日 2 回朝食前及び夕食前に経口投与する。
治験薬の 1 日用量（mg）
<table>
<tr><th></th><th colspan="12">治療期（週）</th></tr>
<tr><th></th><th>1</th><th>2</th><th>3</th><th>4</th><th>5</th><th>6</th><th>7</th><th>8</th><th>9</th><th>10</th><th>11</th><th>12</th></tr>
<tr><td>D9421-C 群注)</td><td>9</td><td>9</td><td>9</td><td>9</td><td>9</td><td>9</td><td>9</td><td>9</td><td>6</td><td>6</td><td>3</td><td>3</td></tr>
<tr><td>ﾌﾟﾚﾄﾞﾆｿﾞﾛﾝ群</td><td>40</td><td>40</td><td>30</td><td>30</td><td>25</td><td>25</td><td>20</td><td>15</td><td>10</td><td>5</td><td>5</td><td>5</td></tr>
</table>
注) 1 日 2 回群では、朝・夕食前に分割投与</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>治療期間：計 12 週間（D9421-C 群：8 週間+用量漸減期間 4 週間）</td></tr>
<tr><td>併用薬・併用療法</td><td>a) 併用禁止薬
・クローン病治療薬（免疫抑制薬、糖質コルチコイド、コレスチラミン、メサラジン、メトロニダゾール、スルファサラジン、オルサラジン等）ただし、下痢の治療薬（ロペラミド、ジフェノキシレート、その他の鎮痛薬）の併用は可。
・H_2ブロッカー、プロトンポンプ阻害薬及びその他の治験薬
b) 禁止併用療法
完全静脈栄養療法、経腸栄養療法</td></tr>
</table>

表 88　試験方法の概略

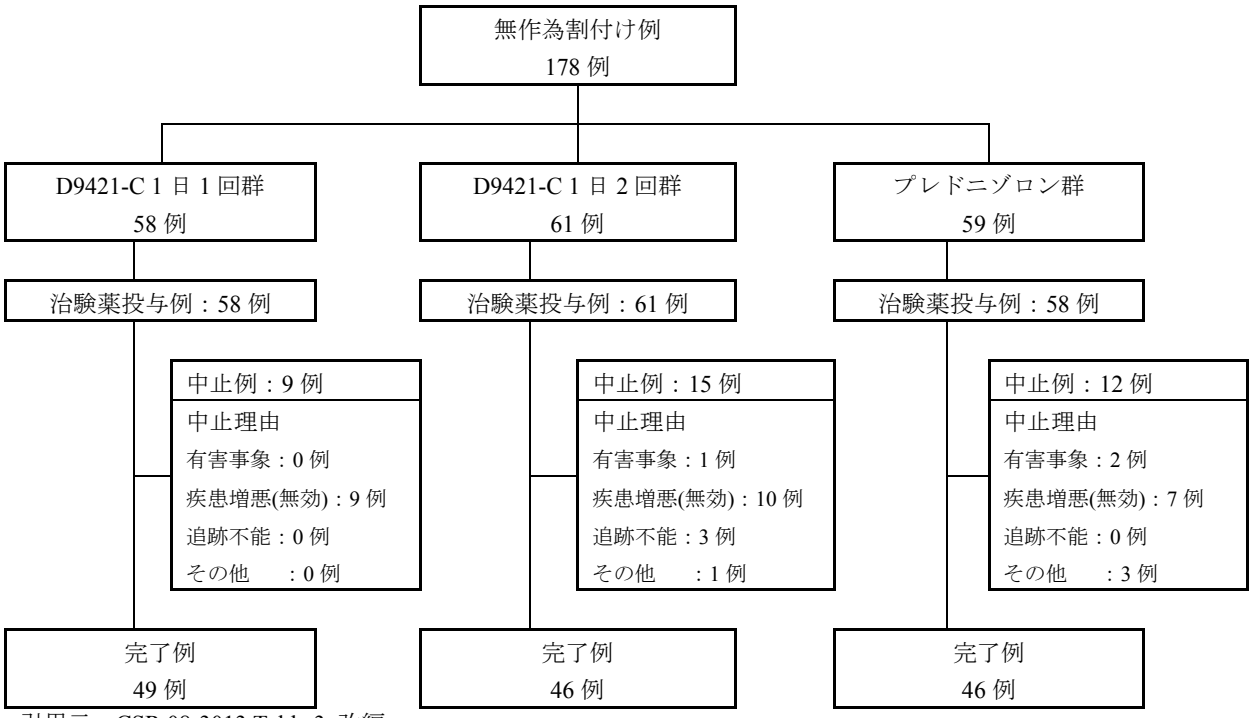
<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>検査・観察項目</td><td>主な検査・観察項目と治験スケジュール
<table>
<tr><td></td><td>観察期</td><td colspan="5">治療期</td></tr>
<tr><td>Visit</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td></tr>
<tr><td>週</td><td>Run-in</td><td>0</td><td>2</td><td>4</td><td>8</td><td>12</td></tr>
<tr><td>CDAI 評価</td><td></td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td></tr>
<tr><td>ヘマトクリット</td><td>x</td><td></td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td></tr>
<tr><td>バイタルサイン、体重</td><td>x</td><td></td><td></td><td></td><td>x</td><td>x</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td>x</td><td></td><td></td><td>x</td><td></td><td>x</td></tr>
<tr><td>血漿中コルチゾール</td><td></td><td>x</td><td>x</td><td></td><td>x</td><td></td></tr>
<tr><td>炎症マーカー</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td></tr>
<tr><td>ACTH 試験</td><td></td><td>x</td><td></td><td></td><td>x</td><td>(x)</td></tr>
<tr><td>有害事象</td><td></td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td></tr>
</table>
x：実施、(　)：オプション</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>1. 有効性の評価項目（主要評価項目）
1) 寛解率（CDAI スコアが 150 以下に減少した患者の割合）
2) CDAI スコアのベースラインからの変化量
2. 安全性
有害事象、朝の血漿中コルチゾール値、ACTH 試験における血漿中コルチゾール値、臨床検査値、炎症マーカー、バイタルサイン、体重</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>寛解率について、χ^2-検定を用いて、また CDAI、炎症マーカー及びその他の変数のベースラインからの変化量について一元配置分散分析を用いて 3 群の比較を行った。PPS では LOCF を用いず、CDAI 変化量及び寛解率について治験薬投与例と同様な解析を行った。血漿中コルチゾールが 150 nmol/L 未満の患者の割合をχ^2-検定を用いて比較した。糖質コルチコイド関連有害事象の発現率は、χ^2-検定を用いて比較を行った。3 群間で有意な差が認められた場合、各 2 群間の比較を実施した。有意水準は両側 5%。</td></tr>
<tr><td>公表論文</td><td>Campieri M et al., Gut 1997;41: 209-14</td></tr>
<tr><td>治験実施施設</td><td>ヨーロッパ及びオーストラリア、ニュージランドの計 26 施設</td></tr>
<tr><td>治験期間</td><td>19[redacted] 年 [redacted]月～19[redacted]年 [redacted]月</td></tr>
</table>

2.7.6.2.2.15.2　試験成績

2.7.6.2.2.15.2.1　症例の内訳

無作為割付け例は 178 例であったが、1 例（プレドニゾロン群）が治験薬を服用しなかったため、治験薬投与例は、D9421-C 1 日 1 回群が 58 例、D9421-C 1 日 2 回群が 61 例及びプレドニゾロン群が 58 例の計 177 例であった。中止例は 36 例（D9421-C 1 日 1 回群：9 例、D9421-C 1 日 2 回群：15 例、プレドニゾロン群が 12 例）で、うち 26 例は治療無効によるものであった（図 33）。治療無効により中止した症例の割合は 3 群でほぼ同じであった（p=0.78）。

図 33　　症例の内訳



引用元：CSR 08-3013 Table 3 改編

有効性の主解析は治験薬が投与された 177 例（D9421-C 1 日 1 回群：58 例、D9421-C 1 日 2 回群：61 例、プレドニゾロン群：58 例）で行った。選択基準違反や除外基準抵触した重大なプロトコール逸脱例は 34 例で、これらの逸脱例を除いた 143 例（D9421-C 1 日 1 回群：48 例、D9421-C 1 日 2 回群：44 例、プレドニゾロン群：51 例）を PPS とした。安全性解析例は治験薬投与例の 177 例であった。

2.7.6.2.2.15.2.2　　人口統計学的及び他の基準値の特性

治験薬投与例における各群の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 89 に示した。D9421-C 1 日 2 回群における今回の発症の期間が他群に比較して、やや長かったが、その他の特性はほぼ類似していた。

表 89　人口統計学的及び他の基準値の特性（治験薬投与例）

	D9421-C 1 日 1 回群（58 例）平均（範囲）	D9421-C 1 日 2 回群（61 例）平均（範囲）	プレドニゾロン群（58 例）平均（範囲）
性別　男性	21	28	23
女性	37	33	35
年齢（歳）	36 (17-71)	38 (20-71)	36 (19-70)
体重（kg）	63 (41-118)	63 (35-94)	61 (39-93)
CDAI スコア	277 (121-476)	274 (107-465)	279 (202-458)
罹病期間（年）	8.3 (0-30)	7.9 (0-37)	6.7 (0-27)
今回の発症の期間（月）	4.0 (0-46)	7.6 (0-98)	5.5 (0-65)
切除術歴　あり	28	27	34
なし	30	34	24
切除からの期間（年）	5.8 (0-22)	5.3 (0-23)	4.6 (0-13)

引用元：CSR 08-3013 Table 1

各群における治験薬の服薬率はほぼ同じであった。

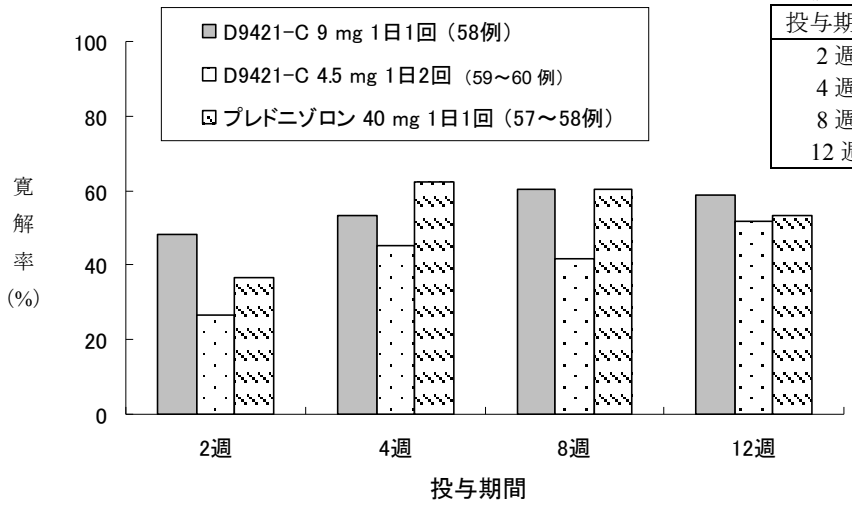
2.7.6.2.2.15.2.3　有効性の結果

(a)　寛解率

治験薬投与例での評価時期別の寛解率（CDAI スコアが 150 以下の症例の割合）を図 34 に示した。投与 2 週後の寛解率は D9421-C 1 日 1 回群が 48%（28/58 例）と最も高く、続いてプレドニゾロン群 37%（21/57 例）、D9421-C 1 日 2 回群 27%（16/60 例）であったが、3 群間で有意な差は認められなかった（p=0.052）。投与 8 週後においては、D9421-C 1 日 1 回群及びプレドニゾロン群の寛解率は 60%（いずれも 35/58 例）で、D9421-C 1 日 2 回群は 42%（25/60 例）で、3 群間に有意な差はなかった（p=0.062）。

PPS においては、D9421-C 1 日 1 回群、D9421-C 1 日 2 回群及びプレドニゾロン群の寛解率は、投与 2 週後で、それぞれ 49%（23/47 例）、20%（8/40 例）及び 43%（20/47 例）、投与 8 週後で、それぞれ 68%（26/38 例）、39%（12/31 例）及び 68%（25/37 例）で、いずれも 3 群間に有意な差が認められた。

図 34　評価時期別の寛解率（治験薬投与例、LOCF）



評価時期別の群間比較

投与期間	χ^2-検定
2 週	p=0.052
4 週	p=0.18
8 週	p=0.062
12 週	p=0.73

引用元：CSR 08-3013 Figure 1 改編、Table 11a

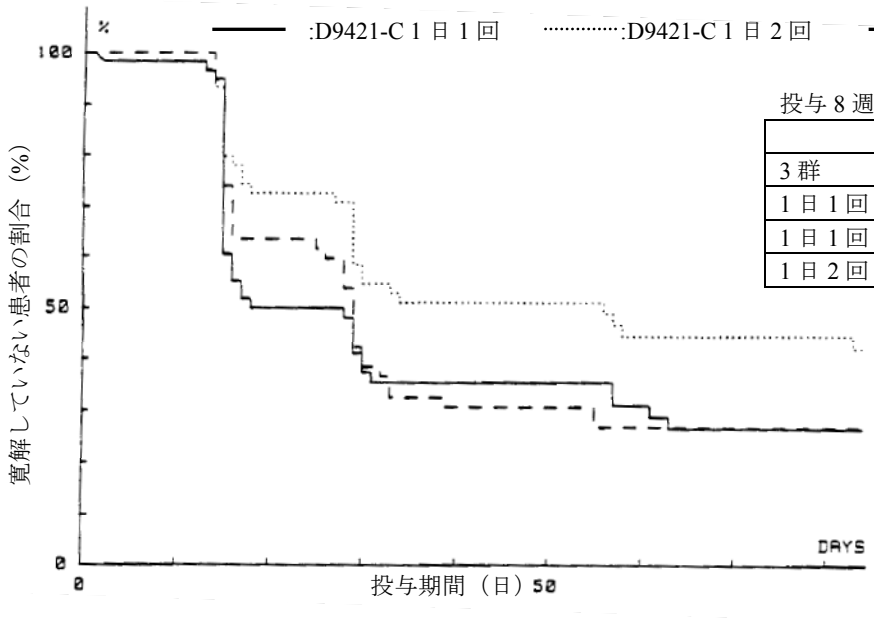
サブグループ解析

寛解率について、性別、組み入れ時の疾患の活動性（CDAI ≥300、CDAI <300）、腸切除歴の有無、過去 1 年の糖質コルチコイドによる既治療の有無でサブグループ解析を行った。CDAI <300 の患者の投与 8 週後の寛解率は D9421-C 1 日 1 回群、D9421-C 1 日 2 回群及びプレドニゾロン群で、それぞれ 70%、53%及び 64%であったが、CDAI ≥300 の患者では、それぞれ 31%、17%及び 54%であり、サブグループ間に有意差がみられた（p=0.0007）。切除歴では D9421-C 9 mg 1 日 1 回群及びプレドニゾロン群では「切除歴なし」の患者の寛解率が高く、D9421-C 4.5 mg 1 日 2 回群では、逆に「切除歴あり」の患者の寛解率が高く、投与群と切除歴の有無の間に有意の相互作用がみられた。その他の因子は寛解率に有意な影響はなく、投与群との相互作用もみられなかった。

累積寛解率

寛解していない患者（少なくとも一度は寛解した患者を除く）の割合の推移を図 35 に示した。投与 8 週後における累積寛解率（少なくとも一度は寛解した患者の割合）は、D9421-C 1 日 1 回群、D9421-C 1 日 2 回群及びプレドニゾロン群で、それぞれ 72%（41/57 例）、52%（30/58 例）及び 70%（39/56 例）で、3 群間に有意の差が認められた（p=0.046）。D9421-C 1 日 1 回群と 1 日 2 回群間に有意な差がみられた（p=0.042）。寛解までの期間の中央値は、D9421-C 1 日 1 回群、D9421-C 1 日 2 回群及びプレドニゾロン群で、それぞれ 17 日、55 日及び 28 日で 3 群間に有意な差はなかった（log-rank test：p=0.15、一般化 Wilcoxon 検定：p=0.068）。

図 35　　生命表解析による寛解していない患者の割合（治験薬投与例、LOCF）



投与 8 週後の群間比較

	χ^2-検定
3 群	p=0.046
1 日 1 回 vs.1 日 2 回	p=0.042
1 日 1 回 vs.ﾌﾟﾚﾄﾞﾆｿﾞﾛﾝ	p=0.95
1 日 2 回 vs.ﾌﾟﾚﾄﾞﾆｿﾞﾛﾝ	p=0.078

引用元：CSR 08-3013 Figure 2、Table 17

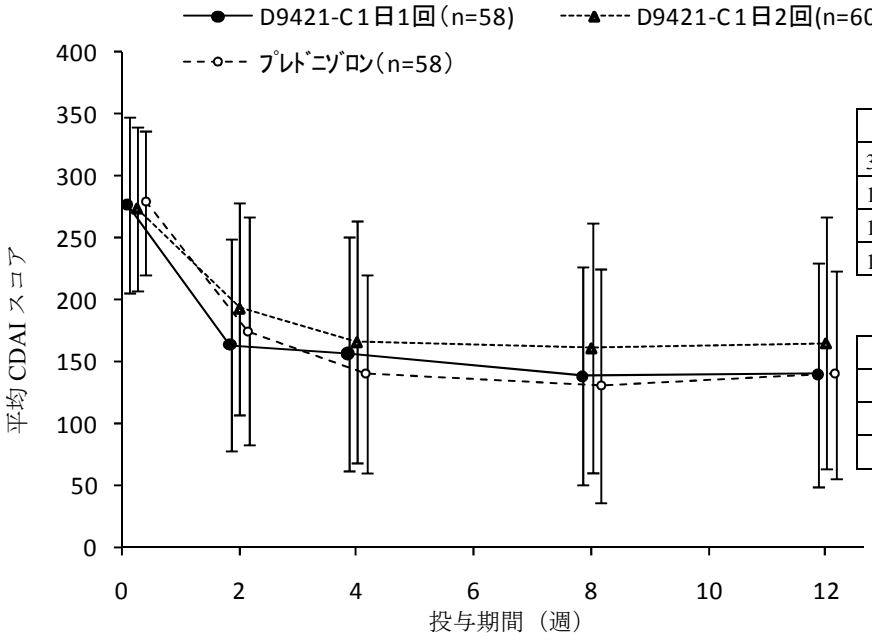
(b)　　CDAI スコア

治験薬投与例における平均 CDAI スコアの推移を図 36 に示した。ベースラインにおける平均 CDAI スコアは、D9421-C 1 日 1 回群、D9421-C 1 日 2 回群及びプレドニゾロン群で、それぞれ 277、274 及び 279 であった。いずれの群ともに、投与開始後の最初の 2 週間で最も大きく減少した。投与 2 週後の CDAI スコアの平均減少量は、D9421-C 1 日 1 回群（114）及びプレドニゾロン群（103）で、D9421-C 1 日 2 回群（80）よりも大きく、3 群間に有意な差が認められた（p=0.050）が、投与 8 週後では、有意な差は認められなかった（p=0.093）。

PPS においては、投与 8 週後の平均 CDAI スコアは、各群ともに治験薬投与例でのスコアより小さく、CDAI スコアの変化量について 3 群間に有意な差は認められなかった（p=0.52）。

CDAI の 8 項目の解析では、投与 8 週後において「主観的な一般状態」及び「体重」のスコアの変動で、3 群間に有意な差（それぞれ p=0.034、p<0.0001）がみられた。「主観的な一般状態」では D9421-C 1 日 1 回群及びプレドニゾロン群が D9421-C 1 日 2 回群に、「体重」では D9421-C 1 日 1 回群が D9421-C 1 日 2 回群に、プレドニゾロン群が D9421-C の両群に有意に優っていた。その他の項目では 3 群間に有意な差は認められなかった。

図 36　CDAI スコア（平均値±標準偏差）の推移（治験薬投与例、LOCF）



投与 2 週後の変化量の群間比較

	ANOVA
3 群	p=0.050
1 日 1 回 vs.1 日 2 回	p=0.017
1 日 1 回 vs.ﾌﾟﾚﾄﾞﾆｿﾞﾛﾝ	p=0.46
1 日 2 回 vs.ﾌﾟﾚﾄﾞﾆｿﾞﾛﾝ	p=0.10

3 群比較

	ANOVA
4 週後	p=0.16
8 週後	p=0.093
12 週後	p=0.39

引用元：CSR 08-3013 Figure 3 改編、Table 11a

2.7.6.2.2.15.2.4　安全性の結果

(a)　有害事象

主な有害事象（治療期で基本語での発現率：5%以上）を投与群別に表 90 に示した。有害事象発現率は、D9421-C 1 日 1 回群で 78%、D9421-C 1 日 2 回群で 90%及びプレドニゾロン群で 90%であった。

いずれの群においても、器官別大分類で消化管障害の有害事象が最も多かった。D9421-C 1 日 1 回群で消化不良、D9421-C 1 日 2 回群で嘔気及び心窩部痛の発現率が他群に比較してわずかであるが高かった。プレドニゾロン群の内分泌障害の発現率は他群に比較して高かった（詳細は糖質コルチコイド関連有害事象を参照）。咽頭炎、関節痛の発現が、他群に比較して D9421-C 1 日 1 回群でやや多かった。発疹は D9421-C 1 日 1 回群の 4 例のみに発現した。低血圧は D9421-C の両群で各 1 例に発現した。うつ病、不眠（症）、心悸亢進、潮紅の発現はプレドニゾロン群で他群と比較して高かった。白血球増多（症）及び白血球減少症はプレドニゾロン群で各 1 例に認められた。尿路感染は D9421-C 1 日 2 回群で比較的多く発現した。腎結石が D9421-C 1 日 1 回群及び 1 日 2 回群の各 1 例に発現したが、1 例は治験薬投与前から認められており、また、他の 1 例では治験薬投与前に腎臓に関しての訴えがあった。

表 90　有害事象（いずれかの群の治療期で基本語での 5%以上[a]の発現率）

器官別大分類	D9421-C 1 日 1 回群		D9421-C 1 日 2 回群		プレドニゾロン群	
基本語	Run-in	治療期	Run-in	治療期	Run-in	治療期
安全性評価対象例	58	58	61	61	58	58
有害事象発現例	17 (29)	45 (78)	17 (28)	55 (90)	13 (22)	52 (90)
有害事象発現件数	27	203	28	194	28	216
消化管障害	**5 (9)**	**29 (50)**	**4 (7)**	**29 (48)**	**5 (9)**	**29 (50)**
消化不良	2 (3)	8 (14)	0 -	5 (8)	0 -	4 (7)
鼓腸放屁	0 -	5 (9)	1 (2)	3 (5)	0 -	5 (9)
メレナ	0 -	5 (9)	1 (2)	4 (7)	0 -	6 (10)
クローン病増悪	0 -	4 (7)	0 -	1 (2)	0 -	1 (2)
腹痛	1 (2)	3 (5)	1 (2)	5 (8)	0 -	3 (5)
胃腸炎	0 -	3 (5)	0 -	1 (2)	0 -	1 (2)
嘔気	1 (2)	3 (5)	0 -	11 (18)	2 (3)	7 (12)
歯牙障害	0 -	3 (5)	0 -	1 (2)	0 -	1 (2)
嘔吐	2 (3)	3 (5)	0 -	5 (8)	0 -	2 (3)
便秘	0 -	2 (3)	1 (2)	4 (7)	0 -	1 (2)
心窩部痛	0 -	1 (2)	0 -	4 (7)	0 -	2 (3)
内分泌障害	**6 (10)**	**24 (41)**	**8 (13)**	**22 (36)**	**3 (5)**	**30 (52)**
クッシング症候群	6 (10)	24 (41)	8 (13)	22 (36)	3 (5)	30 (52)
一般的全身障害	**3 (5)**	**18 (31)**	**4 (7)**	**23 (38)**	**4 (7)**	**21 (36)**
無力症	0 -	4 (7)	0 -	3 (5)	0 -	3 (5)
背（部）痛	3 (5)	4 (7)	2 (3)	6 (10)	1 (2)	4 (7)
疼痛	0 -	3 (5)	1 (2)	6 (10)	3 (5)	4 (7)
疲労	0 -	2 (3)	1 (2)	3 (5)	1 (2)	3 (5)
胸痛	0 -	1 (2)	0 -	0 -	0 -	4 (7)
中枢・末梢神経系障害	**3 (5)**	**17 (29)**	**4 (7)**	**19 (31)**	**3 (5)**	**18 (31)**
頭痛	2 (3)	10 (17)	3 (5)	14 (23)	2 (3)	9 (16)
浮動性めまい	1 (2)	4 (7)	1 (2)	2 (3)	0 -	5 (9)
錯感覚	0 -	2 (3)	0 -	3 (5)	0 -	2 (3)
呼吸器系障害	**4 (7)**	**11 (19)**	**1 (2)**	**11 (18)**	**2 (3)**	**8 (14)**
呼吸器感染	4 (7)	8 (14)	1 (2)	7 (11)	2 (3)	6 (10)
咽頭炎	0 -	4 (7)	0 -	1 (2)	1 (2)	1 (2)
皮膚・皮膚付属器障害	**1 (2)**	**11 (19)**	**2 (3)**	**10 (16)**	**1 (2)**	**7 (12)**
発疹	0 -	4 (7)	0 -	0 -	0 -	0 -
多汗	1 (2)	2 (3)	1 (2)	4 (7)	0 -	5 (9)
精神障害	**0 -**	**9 (16)**	**0 -**	**11 (18)**	**1 (2)**	**16 (28)**
不眠（症）	0 -	4 (7)	0 -	4 (7)	0 -	10 (17)
感情不安定	0 -	2 (3)	0 -	1 (2)	0 -	3 (5)
神経過敏（症）	0 -	1 (2)	0 -	3 (5)	0 -	2 (3)
うつ病	0 -	0 -	0 -	1 (2)	0 -	4 (7)

表 90　有害事象（いずれかの群の治療期で基本語での 5%以上[a]の発現率）

器官別大分類	D9421-C 1 日 1 回群		D9421-C 1 日 2 回群		プレドニゾロン群	
基本語	Run-in	治療期	Run-in	治療期	Run-in	治療期
安全性評価対象例	58	58	61	61	58	58
筋・骨格系障害	**1 (2)**	**7 (12)**	**1 (2)**	**6 (10)**	**3 (5)**	**8 (14)**
関節痛	0 -	3 (5)	0 -	1 (2)	0 -	1 (2)
筋痙攣	1 (2)	3 (5)	0 -	2 (3)	1 (2)	5 (9)
視覚障害	**1 (2)**	**7 (12)**	**0 -**	**4 (7)**	**0 -**	**1 (2)**
結膜炎	1 (2)	4 (7)	0 -	3 (5)	0 -	1 (2)
女性生殖（器）障害	**0 -**	**5 (9)**	**0 -**	**2 (3)**	**0 -**	**4 (7)**
月経困難（症）	0 -	3 (5)	0 -	0 -	0 -	2 (3)
抵抗機構障害	**0 -**	**5 (9)**	**0 -**	**5 (8)**	**1 (2)**	**7 (12)**
ウイルス感染	0 -	3 (5)	0 -	4 (7)	0 -	2 (3)
泌尿器系障害	**1 (2)**	**5 (9)**	**1 (2)**	**6 (10)**	**1 (2)**	**6 (10)**
尿路感染	1 (2)	1 (2)	1 (2)	3 (5)	0 -	1 (2)
排尿頻回	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	3 (5)

a:　小数第 1 位の四捨五入での発現率　　( )：発現率
引用元：CSR 08-AE-3013 Table 7 改編

重度の有害事象

重度の有害事象は D9421-C 1 日 1 回群で 11 例に 18 件、D9421-C 1 日 2 回群で 9 例に 13 件、プレドニゾロン群で 7 例に 8 件発現した。全有害事象における重度の事象の割合は、それぞれ 9%（18/203 件）、7%（13/194 件）及び 4%（8/216 件）であった。

糖質コルチコイド関連有害事象

チェックリストに記載した糖質コルチコイド関連の 7 つ有害事象とそれ以外で治験担当医師が糖質コルチコイドに関連しているとして記載した有害事象を表 91 に示した。糖質コルチコイド関連有害事象の発現率は D9421-C 1 日 1 回群で 50%、D9421-C 1 日 2 回群で 44%及びプレドニゾロン群で 59%であり、発現率で 3 群間に有意な差はなかった。プレドニゾロン群における満月様顔貌の発現率は D9421-C 1 日 1 回群及び 1 日 2 回群の約 3 倍であった（p=0.0005）。糖質コルチコイド関連有害事象の「その他」の計の発現率においても、プレドニゾロン群が高く、3 群間に有意な差が認められた（p=0.0098）。

表 91　糖質コルチコイド関連有害事象

	D9421-C 1 日 1 回群		D9421-C 1 日 2 回群		プレドニゾロン群	
慣用語	Run-in	治療期	Run-in	治療期	Run-in	治療期
安全性評価対象例	58	58	61	61	58	58
糖質コルチコイド関連有害事象発現例	－	29 (50%)	－	27 (44%)	－	34 (59%)
満月様顔貌	1	8	2	7	2	22
ざ瘡	1	12	6	11	0	11
野牛肩	0	0	0	0	0	2
くるぶし腫脹	0	5	0	2	0	3
挫傷発生の増加傾向	5	7	4	10	2	7
男性型多毛（症）[b]	1	3	1	3	2	3
皮膚線条	0	0	1	0	0	0
その他[a]	0	4	0	9	1	16

a：　チェックリスト以外で治験担当医師が糖質コルチコイド関連有害事象と判断した症状 （体重増加、発汗、消化不良、嘔気、関節硬直、睡眠困難、頭痛、うつ病、不眠（症）、脱力（感）、顔面皮膚刺激感、気分動揺、下肢不快感、ほてり、睡眠障害、治癒不全、限局性丘疹、精神刺激、こむらがえり、激越、易刺激性、感情不安定、全身浮腫、心悸亢進、限局性紅斑、顔面浮腫、心窩部痛）

b：男性でみられた多毛（症）を含む。

引用元：CSR 08-AE-3013 Table 4 改編

糖質コルチコイド関連有害事象発現例において、1 例当たりの事象数が 3～5 であった患者は、D9421-C 1 日 1 回群、D9421-C 1 日 2 回群及びプレドニゾロン群で、それぞれ 2 例、5 例及び 13 例であり、その割合で 3 群間に統計的に有意な差がみられた（p=0.0035、表 92）。

表 92　患者 1 例当たりの糖質コルチコイド関連有害事象の徴候数

	D9421-C 1 日 1 回群		D9421-C 1 日 2 回群		プレドニゾロン群	
患者 1 例当たりの徴候数	1～2	3～5	1～2	3～5	1～2	3～5
患者数[a]	27	2	22	5	21	13

a：　これらの徴候のうち幾つかは内分泌障害以外の器官別大分類に分類されているため、表 90 の内分泌障害の例数とは一致しない。

引用元：CSR 08-AE-3013 Table 5 改編

重篤な有害事象

重篤な有害事象は D9421-C 1 日 1 回群で 7 例に 7 件、D9421-C 1 日 2 回群で 3 例に 4 件、プレドニゾロン群で 7 例に 7 件発現した（表 93）。これら 18 件が重篤な有害事象とされた理由は、すべて入院したためであり、その多くはクローン病の増悪又は合併症であった。全ての重篤な有害事象の治験薬との因果関係は否定された。

表 93　　重篤な有害事象

投与群	症例番号	年齢（性別）	投与期間	重篤な有害事象（基本語）	治験薬との因果関係
D9421-C	BB*[a]	5[redacted]歳（女）	84 日	クローン病増悪	関連なし
1 日 1 回群	BC*	4[redacted]歳（女）	56 日	貧血	関連なし
（7 例、7 件）	BD*	3[redacted] 歳（女）	30 日	イレウス	関連なし
	BE*	4[redacted] 歳（女）	41 日	クローン病増悪	関連なし
	BF*	5[redacted]歳（女）	31 日	クローン病増悪	関連なし
	BG*	2[redacted]歳（男）	5 日	関節炎悪化	関連なし
	BH*	3[redacted] 歳（女）	70 日	クローン病増悪	関連なし
D9421-C	BI*	4[redacted]歳（女）	34 日	クローン病増悪	関連なし
1 日 2 回群	BJ*	2[redacted]歳（男）	7 日	精巣疾患	関連なし
（3 例、4 件）			53 日	消化管瘻	関連なし
	BK*	2[redacted]歳（女）	5 日	消化管瘻	関連なし
プレドニゾロン群	BL*	3[redacted]歳（女）	35 日	腸管閉塞	関連なし
（7 例、7 件）	BM*	5[redacted]歳（女）	18 日	動脈塞栓症	関連なし
	BN*[a]	2[redacted]歳（女）	85 日	消化管瘻	関連なし
	BO*	3[redacted]歳（男）	67 日	クローン病増悪	関連なし
	BP*	3[redacted]歳（男）	24 日	超高熱	関連なし
	BQ*	2[redacted]歳（女）	32 日	フレグモーネ	関連なし
	BR*	2[redacted]歳（男）	19 日	イレウス	関連なし

a：　治験完了後、発現
引用元：CSR 08-3013 Table 8a、8b、8c 改編

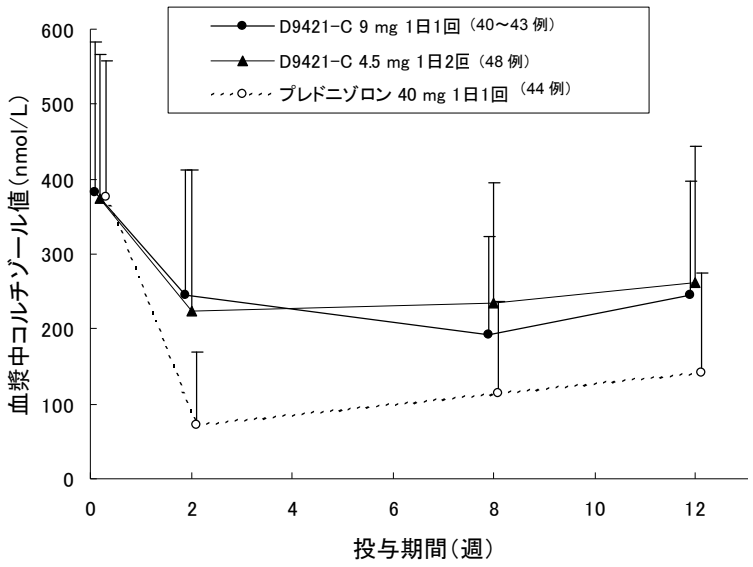
中止に至った有害事象

中止に至った有害事象は D9421-C 1 日 2 回群で 1 例 1 件（全身浮腫）、プレドニゾロン群で 2 例 8 件（頭痛・不眠（症）・無力症・うつ病・浮動性めまい・心悸亢進、クッシング症候群・感情不安定）であった。いずれの事象も重篤な有害事象ではなかった。

(b)　　血漿中コルチゾール

平均血漿中コルチゾール値の推移を図 37 に示した。ベースラインの平均血漿中コルチゾール値は、D9421-C 1 日 1 回群、D9421-C 1 日 2 回群及びプレドニゾロン群で、それぞれ 382、374 及び 375 nmol/L とほぼ同じであった。治験薬投与後、3 群とも平均血漿中コルチゾール値は低下したが、D9421-C の 2 群に比較してプレドニゾロン群の低下が大きかった。投与 8 週後におけるベースラインからの低下量は、D9421-C 1 日 1 回群、D9421-C 1 日 2 回群及びプレドニゾロン群で、それぞれ平均 195、132 及び 260 nmol/L であり、D9421-C 1 日 2 回群とプレドニゾロン群間に有意な差が認められた（p=0.0007）。用量漸減期に 3 群とも平均血漿中コルチゾール値は上昇した。

図 37　　平均血漿中コルチゾール値の推移（治験薬投与例、LOCF）



平均値＋標準偏差
引用元：CSR 08-3013 Figure 4 改編、Table 14b

治験薬投与 8 週後における血漿中コルチゾール値が基準値下限（150 nmol/L）未満の患者の割合で 3 群間に有意の差が認められた（表 94）。投与 8 週後では、プレドニゾロン群において血漿中コルチゾール値が 150 nmol/L 未満の患者の割合は 76%で、D9421-C 1 日 1 回群の 41%、D9421-C 1 日 2 回群の 36%に比較して、いずれも有意に高かった（それぞれ、p=0.0002、p<0.0001）。D9421-C 1 日 1 回群と D9421-C 1 日 2 回群の間には有意な差は認められなかった。

表 94　　血漿中コルチゾール値 150 nmol/L 未満の患者の割合

	D9421-C 1 日 1 回群	D9421-C 1 日 2 回群	プレドニゾロン群	3 群比較
ベースライン	7%　(3/43 例)	4%　(2/51 例)	5%　(2/44 例)	-
投与 2 週後	33%　(16/48 例)	38%　(20/53 例)	87%　(45/52 例)	-
投与 8 週後	41%　(22/54 例)	36%　(20/55 例)	76%　(41/54 例)	p <0.0001
投与 12 週後	27%　(15/56 例)	30%　(17/57 例)	64%　(35/55 例)	-

投与 8 週後の血漿中コルチゾール値 150 nmol/L 未満の患者の割合の 2 群間比較

		プレドニゾロン群
	D9421-C 1 日 2 回群	p<0.0001
D9421-C 1 日 1 回群	p=0.64	p=0.0002

引用元：CSR 08-3013 Table 14b

(c) ACTH 試験

ACTH 試験において、ACTH 刺激前（0 分）の血漿中コルチゾール値が 150 nmol/L 以上で、かつ ACTH 刺激 30 分後に血漿中コルチゾール値が刺激前から 200 nmol/L 以上増加するか又は 400 nmol/L 以上の場合、副腎皮質機能が正常と規定した。

投与 8 週後の副腎皮質機能正常例の割合において、3 群間に有意な差が認められた（p=0.0023）。プレドニゾロン群の副腎皮質機能正常例の割合は 16%で、D9421-C 1 日 1 回群の 42%及び D9421-C 1 日 2 回群の 50%に比較して有意に低かった（それぞれ、p=0.013、p=0.0015）。D9421-C 1 日 1 回群と D9421-C 1 日 2 回群の間には有意な差はなかった。

表 95 副腎皮質機能正常例の割合

	D9421-C 1 日 1 回群	D9421-C 1 日 2 回群	プレドニゾロン群	3 群比較
ベースライン	86% (36/42 例)	90% (45/50 例)	95% (39/41 例)	-
投与 8 週後	42% (20/48 例)	50% (22/44 例)	16% (7/44 例)	p=0.0023

投与 8 週後の副腎皮質機能正常例の割合の 2 群間比較

		プレドニゾロン群
	D9421-C 1 日 2 回群	p=0.0015
D9421-C 1 日 1 回群	p=0.55	p=0.013

引用元：CSR 08-3013 Table 14a

治験薬投与例のうち 21%が本治験への組み入れ前の 1 年間に、ステロイド剤の投与を受けていた（D9421-C 1 日 1 回群：22%、D9421-C 1 日 2 回群：18%、プレドニゾロン群：24%）。いずれの投与群においても組み入れ前の 1 年間にステロイド剤の投与を受けていなかった患者の多くが、投与 8 週後に副腎皮質機能が異常となり、ステロイド使用の有無と正常副腎皮質機能の間に統計的に有意な相互作用は認められなかった（p=0.67、表 96）。

表 96 組み入れ前 1 年間におけるステロイド剤使用の有無別の副腎皮質機能正常例の割合

	組み入れ前 1 年間のｽﾃﾛｲﾄﾞ剤使用の有無		副腎皮質機能正常例の割合	
			ベースライン	投与 8 週後
D9421-C 1 日 1 回群	あり	13 例	89%	62%
（58 例）	なし	45 例	85%	34%
D9421-C 1 日 2 回群	あり	11 例	90%	60%
（61 例）	なし	50 例	88%	47%
プレドニゾロン群	あり	14 例	89%	22%
（58 例）	なし	44 例	97%	14%

引用元：CSR 08-3013 Table 5c

(d) 臨床検査

(i) 血液学的検査及び血液生化学検査

プレドニゾロン群における白血球数のベースラインから投与 12 週後の平均変化量は 0.9 x 10^9/L で、D9421-C 1 日 1 回群及び D9421-C 1 日 2 回群（平均変化量：それぞれ-0.5 及び 0.1 x 10^9/L）との 3 群比較で統計的に有意な差が認められた（p=0.029）。その他の検査値では 3 群間に統計的に有意な差はみられなかった。

治験薬投与後に臨床的に意味のある異常と判定された臨床検査値は、D9421-C 1 日 1 回群でアルブミン低値の 1 例、D9421-C 1 日 2 回群で血清 K 低値の 1 例、プレドニゾロン群で白血球数高値の 1 例、白血球数低値の 1 例、血糖高値の 1 例及び血清 K 低値の 1 例であった。臨床検査値のうち、血糖、血清 K 及び白血球数で臨床的に意味のあると判定された異常値を表 97 に示した。

表 97 血糖、血清 K 及び白血球数で臨床的に意味のある異常値

症例番号	検査値（基準値）	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	治療期			
			2 週後	4 週後	8 週後	12 週後
D 9421-C 1 日 2 回群						
MI*	血清 K (3.6-5.1 mmol/L)	4.2	-	2.6*	-	3.9
プレドニゾロン群						
MJ*	血清 K (3.5-5.0 mmol/L)	3.6	-	3.2*	-	3.6
MK*	白血球数 (4-11 x10^9/L)	11.1 x10^9	-	15.9 x10^9*	-	11.6 x10^9
ML*	白血球数 (4-10 x10^9/L)	5.0 x10^9	-	7.07 x10^9	-	1.0 x10^{9*}
MM*	血糖 (76-110 mg/dL)	97	-	118	-	144*

*：臨床的に意味のある異常値
引用元：CSR 08-AE-3013 Table 3 改編

なお、この他に、有害事象として報告された臨床検査異常値として、D9421-C 1 日 1 回群で貧血が 1 例、低カルシウム血症（Ca 製剤併用投与）が 1 例、プレドニゾロン群で低カリウム血症（投与 8 週後で 2.7 mmol/L で K 製剤投与）が 1 例あった。

(ii) 炎症マーカー

炎症マーカー（ESR、CRP、血清オロソムコイド）のベーススラインからの変化量において、3 群間に有意な差は認められなかった。なお、治験薬投与後の ESR が臨床的に意味のある異常と判定された症例が、D9421-C 1 日 2 回群及びプレドニゾロン群でそれぞれ 1 例あった。D9421-C 1 日
2 回群の 1 例では ESR がベースラインの 15 mm/h から 32 mm/h（投与 2 週後）に、プレドニゾロン群の 1 例では 18 mm/h から 38 mm/h（投与 8 週後）に遅延した。

(e) バイタルサイン、体重

収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数の平均値においては、ベースラインから治験薬投与後の変動で 3 群間に有意な差は認められなかった。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

投与 8 週後の平均体重は、D9421-C 1 日 2 回群でベースラインから変動がなかったが、D9421-C 1 日 1 回群で 1.0 kg、プレドニゾロン群で 2.1 kg 増加して、3 群間に有意な差が認められた（p<0.0001）。

2.7.6.2.2.15.3　結論

D9421-C 9 mg/日（1 日 1 回又は 1 日 2 回投与）はクローン病患者の CDAI スコアの減少と寛解に有効であり、有効性はプレドニゾロンと同程度であった。D9421-C は 1 日 1 回又は 1 日 2 回投与で、プレドニゾロンと比較して視床下部－下垂体―副腎皮質系への障害のに対する影響は小さく、安全性に特に問題はなく、全般的に忍容性は良好であった。

2.7.6.2.2.16 外国第Ⅲ相臨床試験[5.3.5.1.6]（試験 08-3025）

2.7.6.2.2.16.1 試験方法

試験方法の概略を表 98 に示した。

表 98 試験方法の概略

項目	内容
治験の課題	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、1 日 2 回投与比較試験
治験の目的	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て、プラセボを対照に D9421-C 9 mg 1 日 1 回投与、4.5 mg 1 日 2 回投与の有効性と安全性を比較検討すること。
治験デザイン	無作為化、3 群並行群間、二重盲検、プラセボ対照
主要な組入れ基準	1) 18 歳以上の男性又は女性の外来患者 2) 割付け前又は投与前観察期の 180 日前以降に大腸内視鏡検査又は小腸バリウム X 線検査で病変が回腸又は上行結腸に限局したクローン病と診断された患者 3) CDAI スコア 200～450 の活動期クローン病患者 4) 経口糖質コルチコイドの単独療法が適していると判断されたクローン病患者 5) 同意が得られた患者
主要な除外基準	1) 投与前観察期 90 日前以降に免疫抑制薬、又は投与前観察期 7 日前以降にケトコナゾールの投与を受けた患者 2) 投与前観察期 14 日前以降に糖質コルチコイドの投与を受けた患者 3) 割付け前又は投与前観察期 180 日前以降に実施した大腸内視鏡検査で左側又は直腸クローン病の既往（散在性アフタ性潰瘍を除く）が確認された患者 4) 回腸造瘻術又は結腸瘻造設術を受けた患者 5) 胃手術を受けた患者（穿孔閉鎖又は選択的迷走神経切断術を除く） 6) 回腸を計 100 cm 超を切除した患者又は遠位～中位横行結腸を切除した患者 7) 割付け前又は投与前観察期 180 日前以降に実施した大腸内視鏡検査又は小腸バリウム X 線検査で感染性合併症、膿瘍、閉塞、近位の拡張又は瘻（慢性無症候性非排液性肛門直腸瘻を除く）を有した狭窄が確認された患者 8) 局所又は全身感染（肛門周囲の感染病変を含む）のある患者 9) 投与前観察期の糞便中に腸内病原菌、C. difficile 毒素、寄生虫又は卵を有する患者 10) 投与前観察期の過去 5 年に胃腸に組織学的に確認された悪性腫瘍又は異形成がある患者又は腫瘍（基底細胞癌及び扁平上皮癌を除く）の既往のある患者 11) コントロールされていない糖尿病患者 12) 活動性消化性潰瘍疾患の患者 13) 投与前観察期 3 ヵ月前以降に生ウイルスの予防接種を受けた患者又は結核

表 98　試験方法の概略

項目	内容
	に感染した患者 14) 臨床的に重要な肝臓、腎臓、呼吸器、筋骨格系、心臓血管、内分泌、神経系、精神系疾患又は他の臨床的に問題となる疾患を有すると治験担当医師が判断した患者 15) 糖質コルチコイドに対するアレルギー又は不耐容の疑いがあるの患者 16) 試験期間中に入院を計画している患者 17) その他、安全性、倫理性の観点から本治験の対象として不適と考えられる患者
症例数	計画時：計 200 例（D9421-C 群：各 80 例、プラセボ群：40 例） 割付け例数：計 200 例（D9421-C 9 mg 1 日 1 回群：80 例、D9421-C 4.5 mg 1 日 2 回群：79 例、プラセボ群：41 例）
治験薬	被験薬：ブデソニド 3 mg 及び 2.25 mg を含有する D9421-C 対照薬：実薬と外観上識別不能なプラセボカプセル
用法・用量	D9421-C 1 日 1 回群では実薬を朝食前、プラセボを夕食前に、D9421-C 1 日 2 回群及びプラセボ群では治験薬を 1 日 2 回朝食前及び夕食前に経口投与する。 D9421-C の 1 日用量は、治療期 1～8 週は 9 mg、9～10 週は 6 mg とした。
投与期間	治療期間：計 10 週間（8 週間＋用量漸減期 2 週間）
併用薬・併用療法	a) 併用禁止薬 i) 投与前観察期 90 日前から治験期間中 免疫抑制薬 ii) 投与前観察期 14 日前から治験期間中 糖質コルチコイド（経口及び非経口剤） iii) 投与前観察期 7 日前から治験期間中 ケトコナゾール iv) 投与前観察期から治験期間中 スルファサラジン、オルサラジン、メサラジン（5-ASA）、4-ASA、メトロニダゾール、シプロフロキサシン及びクローン病治療の抗生剤 v) 制酸剤を含むマグネシウム b) 制限付き併用可能薬 • コレスチラミン、スクラルファート（投与前観察期 2 週前から使用している場合に限る）：投与中では用量に変更なし • メトロニダゾール、シプロフロキサシン以外の抗生剤：胃腸感染以外の急性の感染 • 局所糖質コルチコイド（点眼薬、低力価軟膏）：最大 10 日間 • NSAIDs：連続 3 日間以下、心疾患予防のための低用量のアスピリン c) 禁止併用療法 完全静脈栄養療法、経腸栄養療法

表 98　試験方法の概略

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>検査・観察項目</td><td>主な検査・観察項目と治験スケジュール
<table>
<tr><td></td><td>観察期</td><td colspan="5">治療期</td></tr>
<tr><td>Visit</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td></tr>
<tr><td>週</td><td>Run-in</td><td>0</td><td>2</td><td>4</td><td>8</td><td>10</td></tr>
<tr><td>ﾊﾞｲﾀﾙｻｲﾝ、体重</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td></tr>
<tr><td>CDAI 評価</td><td></td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td>x</td><td></td><td></td><td>x</td><td></td><td>x</td></tr>
<tr><td>ヘマトクリット</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td></tr>
<tr><td>沈降速度</td><td>x</td><td></td><td></td><td>x</td><td></td><td>x</td></tr>
<tr><td>血漿中コルチゾール</td><td></td><td>x</td><td></td><td></td><td>x</td><td>x</td></tr>
<tr><td>ACTH 試験</td><td></td><td>x</td><td></td><td></td><td>x</td><td></td></tr>
<tr><td>QOL 評価（IBDQ）</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td></tr>
<tr><td>QOL 評価（SF-36）</td><td></td><td>x</td><td></td><td></td><td>x</td><td>x</td></tr>
<tr><td>有害事象</td><td></td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td></tr>
</table>
x：実施</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>1. 有効性の評価項目
1) 主要評価項目
投与 8 週後の寛解率（CDAI スコアが 150 以下に減少した患者の割合）
2) 副次的評価項目
a) CDAI スコアのベースラインからの変化量
b) 臨床的改善率（CDAI スコアが 150 以下に減少、又はベースラインから 100 以上減少した患者の割合）
c) IBDQ スコアのベースラインからの変化量
d) SF-36 スコアのベースラインからの変化量
2. 安全性
有害事象、朝の血漿中コルチゾール値、ACTH 試験における血漿中コルチゾール値、臨床検査値、バイタルサイン、体重</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>主解析を治験薬投与例について、Last observation carried forward（LOCF）を用いて行った。主要解析時点は 8 週投与後としたが、他の評価時期についても群間比較を行った。PPS での解析も実施した。寛解率について、χ^2-検定を用いて、また CDAI のベースラインからの変化量について一元配置分散分析を用いて群間比較を行った。中止時期及び寛解までの期間は一般化 Wilcoxon 検定を用いて比較した。IBDQ のトータルスコア及びサブスコア、SF-36 については上位尺度（身体的健康サマリー尺度及び精神健康サマリー尺度）について一元配置分散分析を用いて群間比較を行った。血漿中コルチゾールの変化量について分散分析、副腎皮質機能正常例、朝の血漿中コルチゾール値正常例及び ACTH 刺激正常反応例の患者の割合についてχ^2-検定を用いて群間比較を行った。臨床検査値の解析には一元配置分散分析を用いた。有害事象発現率については、記述統計量及び定性分析で群間比較を行った。有意水準は両側 5%とした。</td></tr>
<tr><td>公表論文</td><td>-</td></tr>
<tr><td>治験実施施設</td><td>米国の計 27 施設</td></tr>
</table>

表 98　試験方法の概略

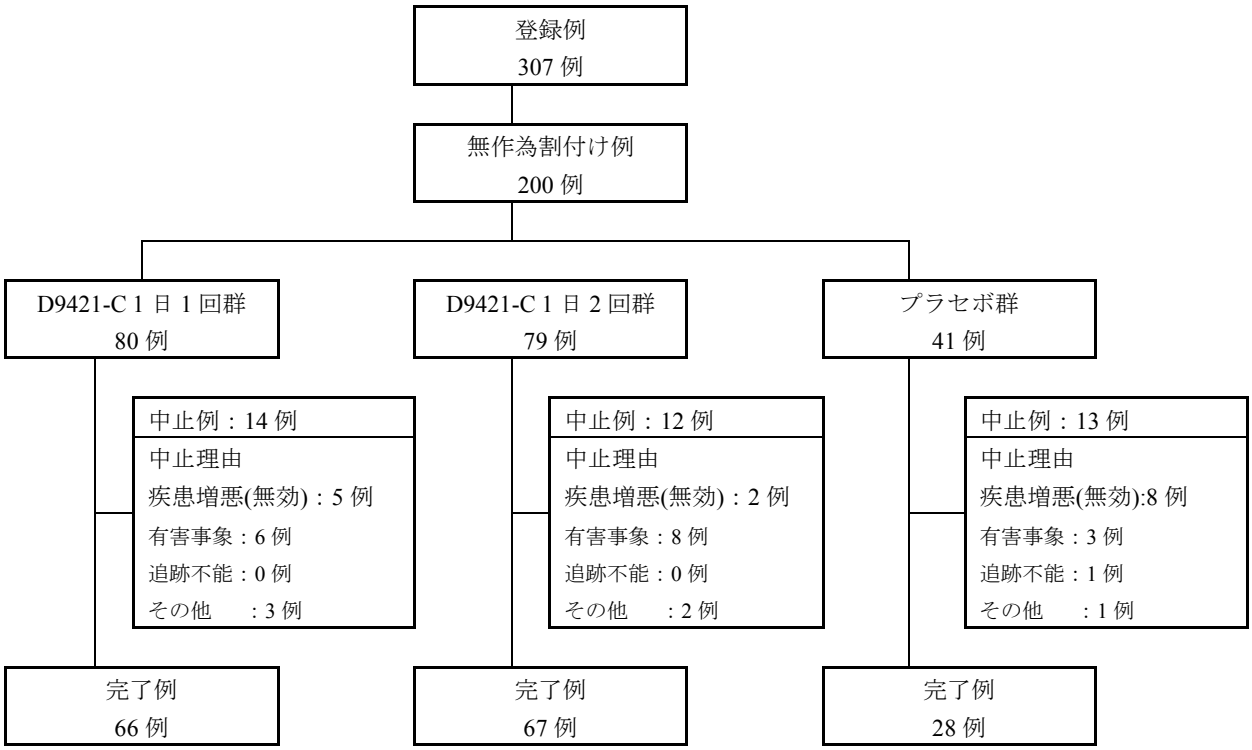
項目	内容
治験期間	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月

2.7.6.2.2.16.2　試験成績

2.7.6.2.2.16.2.1　症例の内訳

登録例は 307 例で、うち無作為割付け例は 200 例であった（D9421-C 1 日 1 回群：80 例、D9421-C 1 日 2 回群：79 例、プラセボ群：41 例）。中止例は計 39 例で、中止理由は有害事象が 17 例、疾患増悪が 15 例、追跡不能が 1 例、その他（服薬不遵守等）が 6 例であった。

図 38　症例の内訳



引用元：CSR 08-3025 Figure 2

有効性の主解析対象例及び安全性の解析対象例は、治験薬が投与された 200 例であった。選択基準違反又は除外基準抵触例の 24 例及びその他の重大なプロトコール逸脱例 4 例（服薬不遵守：2 例、併用禁止薬使用：2 例）を除いた 172 例を PPS とした。

2.7.6.2.2.16.2.2 人口統計学的及び基準値の特性

治験薬投与例における各群の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 99 に示した。他群に比較して、D9421-C 1 日 1 回群における女性の割合がやや高く、切除からの期間が長かったが、その他の特性はほぼ類似していた。

表 99 人口統計学的及び他の基準値の特性（治験薬投与例）

		D9421-C 1 日 1 回群（80 例）中央値（範囲）	D9421-C 1 日 2 回群（79 例）中央値（範囲）	プラセボ群（41 例）中央値（範囲）
性別	男性	19	35	18
	女性	61	44	23
年齢（歳）		36 (18-73)	38 (18-71)	36 (18-63)
体重（kg）		66 (44-135)	68 (45-117)	71 (44-107)
身長（cm）		166 (147-203)	170 (147-193)	173 (155-188)
人種	白人	78	77	40
	黒人	2	1	1
	東洋人	0	1	0
CDAI スコア		268 (199-484)	270 (166-437)	253 (197-425)
罹病期間（年）		9.2 (0-37)	7.1 (0-39)	8.2 (0-36)
今回の発症期間（月）		1.7 (0-104)	1.8 (0-48)	2.5 (0-38)
切除術歴	あり	41	41	22
	なし	39	38	19
切除からの期間（年）		6.9 (0-35)	3.2 (1-38)	2.9 (0-19)

引用元：CSR 08-3025 Table 9

患者日誌が回収された 195 例中 192 例における治験薬の服薬率は 80%以上であった。

2.7.6.2.2.16.2.3 有効性の結果

(a) 寛解率

治験薬投与例における寛解率（投与 8 週後の CDAI スコアが 150 以下の患者の割合）を表 100 に示した。主要評価項目である投与 8 週後の寛解率は、D9421-C 1 日 1 回群、D9421-C 1 日 2 回群及びプラセボ群で、それぞれ 48%、53%及び 33%であり、3 群比較で統計的有意水準に達しなかった。なお、投与 2 週後では 3 群間に有意な差が認められた。D9421-C 1 日 1 回群と D9421-C 1 日 2 回群を併合して、プラセボ群と比較した 2 群間比較の解析結果も表 100 に示した。

表 100　寛解率（治験薬投与例、LOCF）

	D9421-C 1 日 1 回群	D9421-C 1 日 2 回群	プラセボ群	χ^2-検定	
	（79 例）	（78 例）	（40 例）	3 群比較	2 群比較 [a]
2 週後	31%	40%	13%	p=0.012	p=0.0062
4 週後	43%	49%	33%	p=0.28	p=0.16
8 週後	48%	53%	33%	p=0.14	p=0.057
10 週後	60%	63%	49%	p=0.34	p=0.15

a：　D9421-C 1 日 1 回群と 1 日 2 回群の併合とプラセボ群との比較
引用元：CSR 08-3025 Table 10、Table 11

PPS における寛解率も、治験薬投与例での結果とほぼ同様であった。

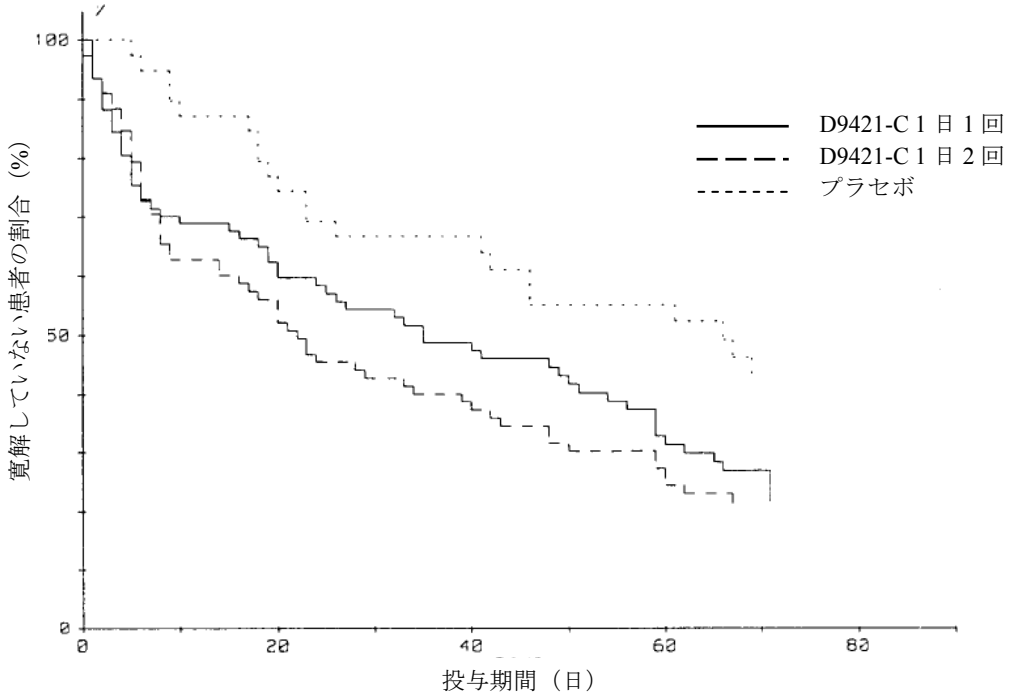
サブグループ解析

寛解率について、年齢（30 歳未満、30 歳以上）、性別、病変部位（回腸のみ、結腸も含む）、既治療（糖質コルチコイド、メサラジン、免疫抑制薬、抗生剤）の有無、腸切除歴の有無、切除術からの期間、罹病期間、今回の発症期間、喫煙歴、CDAI 項目、組み入れ時の疾患の重症度（CDAI <300、CDAI ≥300）、BMI（< 25 kg/m^2、25～< 30 kg/m^2、30～< 40 kg/m^2、≥ 40 kg/m^2）でサブグループ解析を行った。ベースラインで重症な患者、若年患者、免疫抑制薬又は抗生剤の既治療の患者、BMI が高値でない患者、今回の発症期間が長い患者で寛解率が低かったが、他の因子は寛解率に有意な影響はなく、投与群との相互作用もみられなかった。

(b)　寛解までの期間

寛解していない患者の割合の推移を図 39 に示した。生存解析において、寛解までの期間は 3 群間及び D9421-C 併合群とプラセボ群の 2 群間で、ともに有意な差が認められた（それぞれ p=0.0079 及び p=0.0032、一般化 Wilcoxon 検定）。寛解までの期間の中央値は D9421-C 1 日 1 回群、D9421-C 1 日 2 回群及びプラセボ群で、それぞれ 35 日、22 日及び 66 日であり、D9421-C 併合群では 27 日であった。

図 39　　寛解していない患者の割合の推移（治験薬投与例、LOCF）

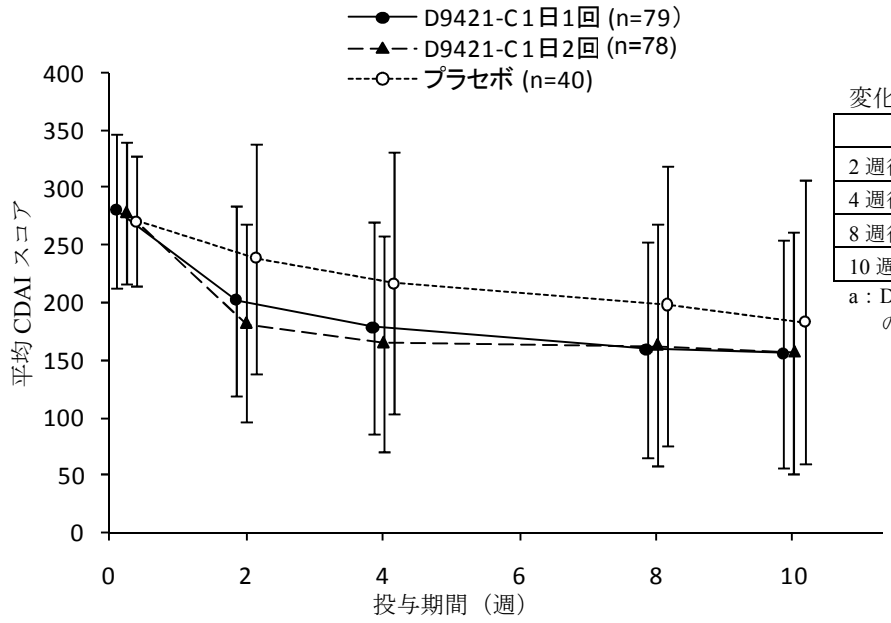


引用元：CSR 08-3025 Figure 3

(c)　　CDAI スコア

治験薬投与例における平均 CDAI スコアの推移を図 40 に示した。ベースラインにおける平均 CDAI スコアは D9421-C 1 日 1 回群、D9421-C 1 日 2 回群及びプラセボ群で、それぞれ 280、279 及び 271 であった。治験薬投与後の D9421-C 2 群の CDAI スコアの減少量はいずれの評価時期においてもプラセボ群に比較して大きく、投与 2 週後及び 4 週後では 3 群間に有意な差が認められた。2 群間の比較では、投与 2 週後、4 週後及び 8 週後で D9421-C 併合群がプラセボ群に比較して有意に減少した。

図 40　　CDAI スコア（平均値±標準偏差）の推移（治験薬投与例、LOCF）



変化量の群間比較（ANOVA）

	3 群比較	2 群比較 [a]
2 週後	p=0.0022	p=0.0012
4 週後	p=0.011	p=0.0033
8 週後	p=0.051	p=0.015
10 週後	p=0.24	p=0.093

a：D9421-C 1 日 1 回群と 1 日 2 回群の併合とプラセボ群との比較

引用元：CSR 08-3025 Figure 4 改編、Table 14、Table 15、Table 16

PPS における CDAI スコアの推移も、治験薬投与例での結果と同様であった。

(d)　　臨床的改善率

臨床的改善率（CDAI スコアが 150 以下に減少、又はベースラインから 100 以上減少した患者の割合）を表 101 に示した。各評価時期における D9421-C 1 日 1 回群及び 1 日 2 回群の臨床的改善率はプラセボ群に比較して高く、投与 2 週後及び 4 週後で 3 群間に統計的有意差が認められた。D9421-C 併合群とプラセボ群との比較では、投与 2 週後、4 週後及び 8 週後に有意な差がみられた。

表 101 臨床的改善率（治験薬投与例、LOCF）

	D9421-C 1 日 1 回群（77 例）	D9421-C 1 日 2 回群（78 例）	プラセボ群（39 例）	χ2-検定	
				3 群比較	2 群比較 [a]
2 週後	47%	56%	26%	p=0.0071	p=0.0037
4 週後	53%	67%	36%	p=0.0063	p=0.0068
8 週後	65%	63%	44%	p=0.067	p=0.021
10 週後	71%	67%	56%	p=0.27	p=0.14

a：D9421-C 1 日 1 回群と 1 日 2 回群の併合とプラセボ群との比較
引用元：CSR 08-3025 Table 17、Table 18

(e) QOL

(i) Inflammatory Bowel Disease questionnaire (IBDQ)

IBDQ トータルスコア及びサブスコアのベースラインからの変化量を表 102 に示した。D9421-C 1 日 1 回群及び 1 日 2 回群の平均変化量（改善）は、いずれのスコアにおいてもプラセボ群に比較して大きかったが、投与 8 週後の 3 群比較において、いずれのスコアも有意な差は認められなかった。D9421-C 併合群とプラセボ群との比較では、投与 8 週後の全身症状スコアの変化量で D9421-C 併合群はプラセボ群に有意に優っていた。

表 102 IBDQ スコアのベースラインからの変化量（治験薬投与例、LOCF）

		D9421-C 1 日 1 回群 平均値±標準偏差（例数）	D9421-C 1 日 2 回群 平均値±標準偏差（例数）	プラセボ群 平均値±標準偏差（例数）	ANOVA
トータルスコア	2 週後	30.1±28.4 (74)	31.1±28.1 (76)	17.7±27.3 (31)	-
	4 週後	33.9±28.4 (74)	36.2±33.8 (77)	21.3±30.9 (32)	-
	8 週後	36.3±32.5 (74)	34.1±35.2 (77)	29.3±35.7 (33)	p=0.62
	10 週後	37.9±34.0 (74)	38.3±35.5 (77)	33.0±36.3 (33)	-
腸管症状スコア	2 週後	10.4±8.9 (78)	10.6±9.8 (78)	6.2±9.9 (37)	-
	4 週後	11.7±8.7 (78)	12.7±10.9 (78)	7.8±11.0 (37)	-
	8 週後	12.0±9.7 (78)	11.8±12.1 (78)	8.9±11.5 (38)	p=0.32
	10 週後	12.7±9.7 (78)	12.9±11.8 (78)	10.4±12.2 (38)	-
全身症状スコア	2 週後	4.9±5.5 (80)	5.6±5.8 (79)	2.6±5.4 (38)	-
	4 週後	5.7±4.7 (80)	6.5±6.8 (79)	3.0±6.4 (39)	-
	8 週後	6.3±6.0 (80)	6.4±6.6 (79)	3.9±6.4 (39)	p=0.094
	10 週後	6.8±6.4 (80)	7.4±7.0 (79)	5.1±6.1 (39)	-
感情・気分スコア	2 週後	9.9±11.4 (78)	11.5±12.3 (78)	6.8±12.8 (36)	-
	4 週後	11.7±12.7 (78)	13.0±14.7 (78)	7.6±15.5 (37)	-
	8 週後	12.7±14.3 (78)	12.5±16.3 (78)	11.4±16.3 (38)	p=0.91
	10 週後	13.9±14.5 (78)	14.1±16.3 (78)	11.7±15.9 (38)	-

表 102 IBDQ スコアのベースラインからの変化量（治験薬投与例、LOCF）

		D9421-C 1 日 1 回群 平均値±標準偏差（例数）	D9421-C 1 日 2 回群 平均値±標準偏差（例数）	プラセボ群 平均値±標準偏差（例数）	ANOVA
社会生活スコア	2 週後	4.6±6.2 (75)	4.4±4.9 (77)	1.8±6.1 (32)	-
	4 週後	4.9±6.0 (75)	5.1±5.9 (78)	2.8±6.6 (33)	-
	8 週後	5.6±6.7 (75)	4.7±6.1 (78)	3.8±7.8 (33)	p=0.42
	10 週後	5.5±7.4 (75)	5.5±6.0 (78)	4.2±8.3 (33)	-

引用元：CSR 08-3025 Table 19、Table 20、Table 21、Table 22、Table 23

(ii) SF-36

SF-36 の上位尺度スコアのベースラインからの変化量を表 103 に示した。身体的健康サマリー尺度及び精神的健康サマリー尺度のベースラインからの変化量は、いずれも 3 群でほぼ同程度であり、投与 8 週後の 3 群比較で有意な差は認められなかった。

表 103 SF-36 上位尺度スコアのベースラインからの変化量（治験薬投与例、LOCF）

		D9421-C 1 日 1 回群（68 例）平均値±標準偏差	D9421-C 1 日 2 回群（74 例）平均値±標準偏差	プラセボ群（30 例）平均値±標準偏差	ANOVA
身体的健康サマリー尺度	8 週後	7.4±8.4	7.5±8.8	4.3±5.5	p=0.17
	10 週後	7.6±8.3	8.9±8.3	7.0±8.3	-
精神的健康サマリー尺度	8 週後	8.5±13.9	9.3±12.6	11.2±9.6	p=0.61
	10 週後	10.0±12.6	9.1±12.0	11.1±10.9	-

引用元：CSR 08-3025 Table 24、Table 25

2.7.6.2.2.16.2.4 安全性の結果

(a) 有害事象

主な有害事象（治療期で基本語での発現率：5%以上）を投与群別に表 104 に示した。有害事象発現率は、D9421-C 1 日 1 回群で 91%、D9421-C 1 日 2 回群で 94%及びプラセボ群で 93%と、3 群でほぼ同じ発現率であった。

いずれの群においても器官別大分類で内分泌障害の有害事象が最も多く、D9421-C 両群の発現率（64%及び 66%）がプラセボ群（59%）に比較して、わずかに高かった。内分泌障害の有害事象の発現が多かった理由の一つは、チェックリストを使用して糖質コルチコイド関連有害事象を収集したことによると考えられた（詳細は糖質コルチコイド関連有害事象を参照）。2 番目に発現頻度の高かった有害事象は消化管障害であった。これはクローン病の症状を反映していると考えられ、D9421-C 両群（43%及び 37%）に比較してプラセボ群の発現率（54%）が高かった。

3 番目に発現頻度の高かった有害事象は背（部）痛、インフルエンザ様疾患、発熱等の一般的全身障害であった。器官別大分類の一般全身障害の発現率も、D9421-C 両群（29%及び 27%）に比較してプラセボ群の発現率（39%）が高かった。筋・骨格系障害の有害事象として、関節痛、関節障害、筋痙攣、関節炎悪化が、D9421-C の各群に 1～3 例（発現率：1～4%）に発現したが、プラセボ群では発現がなかった。器官別大分類で、その他の有害事象の発現率は 3 群でほぼ同様であった。

表 104　有害事象（いずれかの群の治療期で基本語での 5%以上 [a] の発現率）

器官別大分類	D9421-C 1 日 1 回群		D9421-C 1 日 2 回群		プラセボ群	
基本語	Run-in	治療期	Run-in	治療期	Run-in	治療期
安全性評価対象例	80	80	79	79	41	41
有害事象発現例	39 (49)	73 (91)	37 (47)	74 (94)	23 (56)	38 (93)
有害事象発現件数	50	253	45	244	36	148
内分泌障害	**32 (40)**	**51 (64)**	**26 (33)**	**52 (66)**	**19 (46)**	**24 (59)**
クッシング症候群 [b]	31 (39)	50 (63)	26 (33)	51 (65)	19 (46)	24 (59)
消化管障害	**3 (4)**	**34 (43)**	**3 (4)**	**29 (37)**	**3 (7)**	**22 (54)**
嘔気	0 -	14 (18)	0 -	5 (6)	1 (2)	5 (12)
下痢	0 -	7 (9)	0 -	1 (1)	0 -	2 (5)
腹痛	1 (1)	5 (6)	1 (1)	7 (9)	0 -	11 (27)
嘔吐	0 -	5 (6)	0 -	3 (4)	0 -	1 (2)
小腸炎	0 -	3 (4)	0 -	4 (5)	0 -	0 -
鼓腸放屁	0 -	3 (4)	0 -	6 (8)	0 -	2 (5)
消化不良	0 -	2 (3)	1 (1)	3 (4)	1 (2)	2 (5)
胃腸炎	0 -	0 -	0 -	5 (6)	0 -	1 (2)
一般的全身障害	**2 (3)**	**23 (29)**	**1 (1)**	**21 (27)**	**1 (2)**	**16 (39)**
背（部）痛	1 (1)	6 (8)	0 -	0 -	0 -	4 (10)
事故による外傷	0 -	5 (6)	0 -	4 (5)	0 -	0 -
インフルエンザ様疾患	1 (1)	5 (6)	0 -	6 (8)	0 -	2 (5)
発熱	0 -	3 (4)	0 -	4 (5)	0 -	2 (5)
疼痛	0 -	1 (1)	0 -	2 (3)	1 (2)	2 (5)
疲労	0 -	0 -	0 -	2 (3)	0 -	3 (7)
呼吸器系障害	**1 (1)**	**20 (25)**	**7 (9)**	**21 (27)**	**4 (10)**	**11 (27)**
呼吸器感染	0 -	10 (13)	3 (4)	8 (10)	1 (2)	1 (2)
副鼻腔炎	0 -	6 (8)	3 (4)	10 (13)	0 -	2 (5)
鼻炎	1 (1)	5 (6)	0 -	1 (1)	1 (2)	2 (5)
咽頭炎	0 -	2 (3)	1 (1)	1 (1)	3 (7)	5 (12)
咳嗽	0 -	0 -	0 -	1 (1)	2 (5)	3 (7)
中枢・末梢神経系障害	**3 (4)**	**13 (16)**	**0 -**	**16 (20)**	**1 (2)**	**7 (17)**
頭痛	2 (3)	6 (8)	0 -	9 (11)	1 (2)	5 (12)
浮動性めまい	0 -	3 (4)	0 -	5 (6)	0 -	1 (2)
筋・骨格系障害	**3 (4)**	**11 (14)**	**2 (3)**	**7 (9)**	**0 -**	**2 (5)**
骨折	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	2 (5)

表 104　有害事象（いずれかの群の治療期で基本語での 5%以上[a]の発現率）

器官別大分類	D9421-C 1 日 1 回群		D9421-C 1 日 2 回群		プラセボ群	
基本語	Run-in	治療期	Run-in	治療期	Run-in	治療期
安全性評価対象例	80	80	79	79	41	41
精神障害	**0 -**	**8 (10)**	**0 -**	**11 (14)**	**1 (2)**	**3 (7)**
不安	0 -	2 (3)	0 -	5 (6)	1 (2)	1 (2)
皮膚・皮膚付属器障害	**0 -**	**8 (10)**	**0 -**	**9 (11)**	**0 -**	**9 (22)**
発疹	0 -	3 (4)	0 -	2 (3)	0 -	5 (12)
泌尿器系障害	**1 (1)**	**7 (9)**	**1 (1)**	**6 (8)**	**0 -**	**5 (12)**
膿尿	0 -	3 (4)	0 -	1 (1)	0 -	3 (7)
尿路感染	1 (1)	3 (4)	0 -	1 (1)	0 -	2 (5)
抵抗機構障害	**0 -**	**5 (6)**	**0 -**	**6 (8)**	**0 -**	**7 (17)**
ウイルス感染	0 -	1 (1)	0 -	2 (3)	0 -	3 (7)
膿瘍	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	2 (5)
代謝・栄養障害	**1 (1)**	**2 (3)**	**0 -**	**5 (6)**	**0 -**	**4 (10)**
ｱﾙｶﾘﾌｫｽﾌｧﾀｰｾﾞ上昇	0 -	0 -	0 -	1 (1)	0 -	3 (7)
赤血球障害	**0 -**	**2 (3)**	**1 (1)**	**2 (3)**	**1 (2)**	**2 (5)**
貧血	0 -	2 (3)	1 (1)	2 (3)	1 (2)	2 (5)
血小板・出血凝血障害	**0 -**	**1 (1)**	**0 -**	**3 (4)**	**0 -**	**4 (10)**
紫斑（病）	0 -	1 (1)	0 -	1 (1)	0 -	2 (5)
肝臓・胆管系障害	**0 -**	**0 -**	**0 -**	**1 (1)**	**0 -**	**4 (10)**
血清 GOT 上昇	0 -	0 -	0 -	1 (1)	0 -	2 (5)
血清 GPT 上昇	0 -	0 -	0 -	1 (1)	0 -	4 (10)

a:小数第 1 位の四捨五入での発現率　　( )：発現率
b:チェックリストからの収集
引用元：CSR 08-3025 Table 67 改編

重度の有害事象

重度の有害事象は、D9421-C 1 日 1 回群、D9421-C 1 日 2 回群及びプラセボ群で、それぞれ 23 例（29%）に 33 件、18 例（23%）に 27 件、9 例（22%）に 14 件発現した。発現した重度の有害事象のほとんどは、消化管障害の事象であり、クローン病の症状であると考えられた。

糖質コルチコイド関連有害事象

チェックリストに記載した糖質コルチコイド関連の有害事象 11 項目の有無について治験担当医師がチェックした。糖質コルチコイド関連有害事象は、治療期に D9421-C 1 日 1 回群、D9421-C 1 日 2 回群及びプラセボ群で、それぞれ 63%、65%及び 59%の患者に認められた。しかし、投与前観察期（Run-in）においても、糖質コルチコイド関連有害事象は、それぞれ 39%、33%及び 46%の患者に認められていた。

表 105　糖質コルチコイド関連有害事象

慣用語	D9421-C 1 日 1 回群		D9421-C 1 日 2 回群		プラセボ群	
	Run-in	治療期	Run-in	治療期	Run-in	治療期
安全性評価対象例	80	80	79	79	41	41
糖質コルチコイド関連有害事象発現例	31 (39)	50 (63)	26 (33)	51 (65)	19 (46)	24 (59)
不眠（症）	18 (23)	28 (35)	16 (20)	29 (37)	11 (27)	16 (39)
気分動揺	16 (20)	27 (34)	14 (18)	27 (34)	11 (27)	15 (37)
うつ病	20 (25)	24 (30)	12 (15)	19 (24)	10 (24)	9 (22)
挫傷発生の増加傾向	15 (19)	20 (25)	8 (10)	15 (19)	6 (15)	5 (12)
ざ瘡	6 (8)	12 (15)	7 (9)	19 (24)	6 (15)	7 (17)
くるぶし腫脹	8 (10)	10 (13)	2 (3)	6 (8)	2 (5)	3 (7)
毛髪脱落	3 (4)	7 (9)	4 (5)	6 (8)	3 (7)	2 (5)
満月様顔貌	7 (9)	7 (9)	2 (3)	3 (4)	3 (7)	3 (7)
野牛肩	4 (5)	3 (4)	2 (3)	2 (3)	2 (5)	1 (2)
男性型多毛（症）[a]	2 (3)	3 (4)	0 (0)	4 (5)	4 (10)	1 (2)
皮膚線条	3 (4)	1 (1)	2 (3)	3 (4)	2 (5)	2 (5)

a：男性でみられた多毛（症）を含む。　　( )：%
引用元：CSR 08-3025 Table 69

重篤な有害事象

重篤な有害事象は D9421-C 1 日 1 回群で 6 例に 7 件、D9421-C 1 日 2 回群で 4 例に 4 件、プラセボ群で 2 例に 2 件発現した（表 106）。全ての重篤な有害事象において治験薬との因果関係は否定された。

なお、本治験において死亡例はなかったが、D9421-C 1 日 1 回群の 1 例（症例番号 BS*）が本治験終了 4.5 ヵ月後に、クローン病増悪のため入院し、死亡した。本事象は治験薬と関連はないと治験担当医師は判定した。

表 106　重篤な有害事象

投与群	症例番号	年齢（性別）	投与日*	重篤な有害事象（基本語）	治験薬との因果関係
D9421-C	BT*	2[redacted]歳（女）	14 日	小腸炎 e	関連なし
1 日 1 回群	BU*	5[redacted]歳（女）	50 日	腸管閉塞 e	関連なし
（6 例、7 件）	BS*	3[redacted]歳（女）	14 日	腹痛	関連なし
			4.5 ヵ月後 a	小腸炎	関連なし
	BV*	3[redacted]歳（男）	37 日	肺炎	関連なし
	EE*	3[redacted]歳（女）	22 日	腸管閉塞	関連なし
	BW*	2[redacted]歳（女）	20 日 b	小腸炎 e	関連なし
D9421-C	BX*	3[redacted]歳（女）	70 日 c	小腸炎	関連なし
1 日 2 回群	BY*	2[redacted]歳（女）	40 日 d	小腸炎 e	関連なし
（4 例、4 件）	BZ*	5[redacted]歳（男）	27 日	小腸炎 e	関連なし
	CA*	6[redacted]歳（男）	59 日	小腸炎 e	関連なし
プラセボ群	CB*	5[redacted]歳（男）	21 日	腹痛	関連なし
（2 例、2 件）	CC*	1[redacted]歳（女）	30 日	腹痛 e	関連なし

*：重篤と判断された日
a：治験終了 4.5 ヵ月後に発現、b：最終投与は 16 日目、c：最終投与は 69 日目、d：最終投与は 38 日目
e：中止に至った有害事象
引用元：CSR 08-3025 Table 46

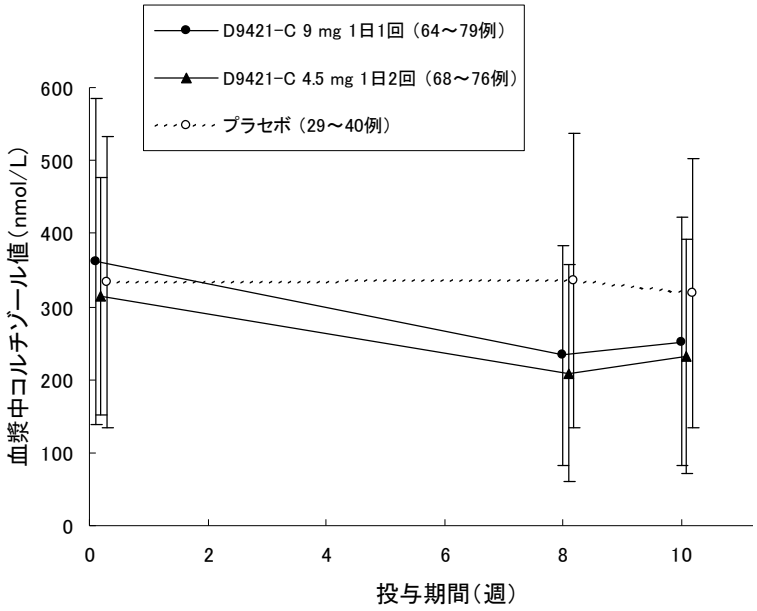
中止に至った有害事象

中止に至った有害事象は D9421-C 1 日 1 回群で 6 例 14 件（下痢・嘔気、腸管閉塞、低カリウム血症・悪寒・発熱、小腸炎、白血球増多（症）・ESR 亢進・リンパ球減少（症）・好中球形態異常、小腸炎、白血球増多（症）・好中球形態異常）、D9421-C 1 日 2 回群で 8 例 13 件（小腸炎、腹痛・冷汗、腹痛、腹痛 2 件・嘔気、発熱・小腸炎、クッシング症候群、発疹・嘔吐、小腸炎）、プラセボ群で 3 例 8 件（頭痛・嘔吐・腹痛・嘔気・発熱、腹痛、腹痛・血性下痢）であった。

(b)　血漿中コルチゾール

平均血漿中コルチゾール値の推移を図 41 に示した。D9421-C 1 日 1 回群及び 1 日 2 回群の平均血漿中コルチゾール値は、それぞれベースラインの 362 及び 315 nmol/L から投与 8 週後に 232 及び 207 nmol/L に低下し、プラセボ群ではほとんど変動しなかったが、変化量の 3 群比較では有意な差は認められなかった（p=0.054）。

図 41　　平均血漿中コルチゾール値の推移（治験薬投与例、LOCF）



平均値 ± 標準偏差
引用元：CSR08-3025 Table 34 改編

血漿中コルチゾール値が 150 nmol/L 未満の患者の割合を表 107 に示した。150 nmol/L 未満の患者の割合は、ベーススラインでは各群で 5～8%であり、投与 8 週後では D9421-C 1 日 1 回群及び 1 日 2 回群はそれぞれ 34%及び 37%に達し、プラセボ群では 17%であったが、3 群間に有意な差は認められなかった（p=0.15、χ^2-検定）。

表 107　　血漿中コルチゾール値が 150 nmol/L 未満の患者の割合（治験薬投与例）

	D9421-C 1 日 1 回群		D9421-C 1 日 2 回群		プラセボ群	
ベースライン	8%	(6/79)	8%	(6/76)	5%	(2/40)
投与 8 週後	34%	(22/64)	37%	(25/68)	17%	(5/29)
投与 10 週後	32%	(23/71)	30%	(22/74)	6%	(2/34)

引用元：CSR 08-3025 Table 35

(c)　　ACTH 試験

ACTH 刺激後の平均血漿中コルチゾール値を表 108 に、また、刺激前から刺激後の血漿中コルチゾール値の平均変化量を表 109 に示した。

投与 8 週後では、D9421-C 両群の ACTH 刺激後の平均血漿中コルチゾール値はベースラインに比較して低下し、プラセボ群ではベースラインとほとんど変わらず、平均変化量で 3 群間に有意な差が認められた（p<0.0001）。投与 8 週後の ACTH 刺激前から刺激後の血漿中コルチゾール値

の平均変化量は、D9421-C 両群ではベースラインに比較して減少し、プラセボ群ではほとんど変わらず、平均変化量で 3 群間に有意な差が認められた（p=0.00058）。

表 108　ACTH 刺激後の平均血漿中コルチゾール値（nmol/L）（治験薬投与例）

	D9421-C 1 日 1 回群	D9421-C 1 日 2 回群	プラセボ群	ANOVA
ベースライン	733	703	742	-
投与 8 週後	501	472	734	-
変化量	-232	-228	-14	p<0.0001

引用元：CSR 08-3025 Table 36

表 109　ACTH 刺激後の血漿中コルチゾール値の刺激前からの平均変化量（nmol/L）（治験薬投与例）

	D9421-C 1 日 1 回群	D9421-C 1 日 2 回群	プラセボ群	ANOVA
ベースライン	371	389	412	-
投与 8 週後	268	268	400	-
変化量	-119	-129	3	p=0.00058

引用元：CSR 08-3025 Table 37

ACTH 刺激前の血漿中コルチゾール値が 150 nmol/L 以上を正常とし、ACTH 刺激後の血漿中コルチゾール値が 400 nmol/L 以上又は刺激前からの増加が 200 nmol/L 以上の場合を正常とした。ACTH 刺激前及び刺激後の血漿中コルチゾール値がともに正常な場合、副腎皮質機能が正常と規定した。

ACTH 刺激前及び刺激後が正常、及び副腎皮質機能が正常な患者の割合を表 110 に示した。投与 8 週後において、ACTH 刺激前の血漿中コルチゾール値が正常な患者の割合、及び ACTH 刺激後の血漿中コルチゾール値又は血漿中コルチゾール値の増加が正常な患者の割合で、3 群間に有意な差は認められなかった。血漿中コルチゾール値及びその変化量から判定した副腎皮質機能の正常な患者の割合は、投与 8 週後において、D9421-C 1 日 1 回群、1 日 2 回群及びプラセボ群で、それぞれ 57%、48%及び 83%であり、3 群間に有意な差が認められた。

表 110　ACTH 刺激前血漿中コルチゾール値正常例、ACTH 刺激後血漿中コルチゾール値増加正常例、及び副腎皮質機能正常例の割合（治験薬投与例）

		D9421-C 1 日 1 回群	D9421-C 1 日 2 回群	プラセボ群	χ^2-検定
ACTH 刺激前 正常な患者	ベースライン	92%	92%	95%	-
	投与 8 週後	66%	63%	83%	p=0.15
ACTH 刺激で 増加が正常な患者	ベースライン	97%	99%	98%	-
	投与 8 週後	80%	75%	93%	p=0.13
副腎皮質機能が 正常な患者	ベースライン	90%	92%	95%	-
	投与 8 週後	57%	48%	83%	p=0.0075

引用元：CSR 08-3025 Table 38

ベースラインにおいて、ACTH 刺激前の血漿中コルチゾール値が 150 nmol/L 未満の患者は計 14 例（D9421-C 1 日 1 回群：6 例、D9421-C 1 日 2 回群：6 例、プラセボ群：2 例）で、うち 12 例（それぞれ、6 例、5 例及び 1 例）において血漿中コルチゾール値は ACTH 刺激後に正常な増加を示した。投与 8 週後では、ACTH 刺激前の血漿中コルチゾール値が 150 nmol/L 未満の患者は計 52 例（それぞれ、22 例、25 例及び 5 例）に増加したが、うち 35 例（それぞれ、14 例、18 例及び 3 例）は ACTH 刺激後に正常な増加を示した。

(d)　臨床検査（血液学的検査及び血液生化学検査）

臨床検査値のベースラインから治療期最終時の変動（平均値）で、ALP が D9421-C 両群でわずかに低下し、プラセボ群でわずかに上昇して、3 群間に有意な差が認められた（$p<0.05$、Kruskal-Wallis 検定）。その他に、臨床的に重要な変動がみられた臨床検査値はなかった。肝酵素（AST、ALT 及び ALP）の平均値は、D9421-C 両群で病態改善によると思われるわずかな低下を示した（プラセボ群ではわずかな上昇）。個々の患者での変動では、血清 K が正常から異常低値となった例は、D9421-C 1 日 1 回群の 77 例中 2 例、プラセボ群で 40 例中 1 例に対して D9421-C 1 日 2 回群では 77 例中 5 例であった。その他に 3 群間で特記すべき変動の相違を示した検査値はなかった。

臨床的に意味があると判断された血清 K 低値例を表 111 に示した。6 例中 4 例（D9421-C 1 日 1 回群：2 例、D9421-C 1 日 2 回群：2 例）は低カリウム血症として有害事象と報告された。

表 111 臨床的に意味があるとされた血清 K 低値例

投与群	症例番号	血清 K（mmol/L）			有害事象[a]	備考
		ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	4 週後	10 週後		
D9421-C 1 日 1 回群	MN*	3.6	2.5	3.0	Y	治験薬との関連性あり
	CD*	3.6	2.8	4.3	Y	K 静注で対処。中止例。治験薬との関連性なし
D9421-C 1 日 2 回群	MO*	3.4	2.3	2.8	N	最終時に K サプリメント投与
	MP*	3.6	4.3	2.7	N	-
	MQ*	3.4	3.1	3.6	Y	治験薬との関連性なし
	MR*	-	2.9	3.6	Y	4 週後、K-Dur®投与。関連性ありかもしれない。

a： Y は治験担当医師が有害事象と判断した事象、N は治験担当医師が有害事象と判断しなかった。
引用元：CSR 08-3025 Table 71 改編

(e) 身体所見及びバイタルサイン

身体所見、血圧及び脈拍数に関する所見で有害事象として報告された多くの事象は、クローン病に関連していると考えられ、その頻度は 3 群間でほぼ同じであった。D9421-C 1 日 1 回群で 3 例、D9421-C 1 日 2 回群で 2 例が高血圧（有害事象）として報告されたが、プラセボ群で高血圧が有害事象として報告された例はなかった。

2.7.6.2.2.16.3 結論

クローン病患者において、D9421-C 9 mg 1 日 1 回群及び 4.5 mg 1 日 2 回群の投与 8 週後の寛解率は、有意水準には達しなかったが、プラセボ群に比較して高かった。統計的に有意な差がみられなかった理由は、プラセボ群の例数が少なく、またその寛解率が高かったことによると考えられた。D9421 9 mg 1 日 1 回及び 4.5 mg 1 日 2 回投与は安全性に特に問題はなく、全体的に忍容性も良好であった。

2.7.6.2.2.17 外国第Ⅲ相臨床試験[5.3.5.1.7]（試験 08-3027）

2.7.6.2.2.17.1 試験方法

試験方法の概略を表 112 に示した。

表 112 試験方法の概略

項目	内容
治験の課題	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
治験の目的	主要目的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て、D9421-C とメサラジン徐放錠の有効性を比較検討することである。副次的目的は有害事象プロファイル及び発現率から D9421-C の安全性をメサラジン徐放錠と比較することである。
治験デザイン	無作為化、2 群並行群間、二重盲検
主要な組入れ基準	1) 18 歳以上の男性又は女性患者 2) 小腸 X 線検査、シンチグラフィー、内視鏡検査又は組織学的検査でクローン病であることが確認された患者 3) 投与前観察期 24 ヵ月前以降に、腸内視鏡検査又は小腸及びバリウム注腸 X 線検査で病変が遠位回腸、回盲部又は上行結腸（結腸及び直腸の直径 5 mm 以下の散在性アフタ性潰瘍を除く）に限局した活動性クローン病と診断された患者 4) 無作為割付け時に CDAI スコアが 200 以上、400 以下の患者 5) 経口糖質コルチコイド又はメサラジンによる治療が適していると判断された患者 6) 同意が得られた患者
主要な除外基準	1) ブデソニド、他の糖質コルチコイド、メサラジン又は他のサリチル酸塩にアレルギーのある患者 2) 回腸の>100 cm を切除した患者 3) 回腸造瘻術、嚢又は結腸瘻造設術を受けた患者 4) 無作為割付け 2 週前以降に S 状結腸検査で直腸に活動期クローン病の病変が確認された患者 5) 活動性全身感染のある患者 6) 治療を必要とする感染性合併症、膿瘍、穿孔又は活動性瘻のある患者 7) 即時手術の可能性のある患者、又は全身状態不良のため試験の完了が難しい患者 8) 投与前観察期 2 週前以降に糖質コルチコイド（避妊用エストロゲン、点眼薬、低力価ステロイド軟膏を除く）を使用した患者 9) 投与前観察期 2 週前以降に 1 日用量 2 g を超えるメサラジン又は同等用量のスルファサラジン（4 g）で維持療法を受けていた患者 10) クローン病の他の治療を必要とする（受けている）患者 11) 投与前観察期 3 ヵ月前以降に免疫抑制薬の投与を受けた患者 12) 投与前観察期 2 週前以降にコレスチラミンの投与を開始、又は用量を変更した患者

表 112　試験方法の概略

項目	内容
	13) H_2 ブロッカー又はプロトンポンプ阻害薬を必要とする（受けている）患者（19[redacted]年 [redacted]月 [redacted] 日の治験実施計画書の改訂で「無作為割付け 1 週前以降にケトコナゾールの投与を受けた患者」に変更） 14) 投与前観察期 3 ヵ月前以降に生ウイルス又は生菌免疫を受けた患者 15) 完全静脈栄養又は経腸栄養療法を受けている患者 16) インスリン、経口糖尿病薬又は食事療法を受けている糖尿病患者 17) 臨床的に問題となる喘息患者 18) 活動性消化性疾患の患者 19) 臨床的に問題となる肝臓、腎臓、心臓血管疾患又は精神異常を有すると治験担当医師が判断した患者 20) その他、安全性、倫理性の観点から本治験の対象として不適と考えられる患者
症例数	計画時：計 170 例（D9421-C 群：85 例、メサラジン群：85 例） 割付け例数：計 182 例（D9421-C 群：93 例、メサラジン群：89 例）
治験薬	被験薬：ブデソニド 3 mg を含有する D9421-C 対照薬：メサラジン 500 mg を含有する徐放錠 それぞれの実薬と外観上識別不能なプラセボ
用法・用量	D9421-C 群では、D9421-C 9 mg を 1 日 1 回朝に投与した。メサラジン群ではメサラジン 2 g を 1 日 2 回投与した。
投与期間	治療期間： 16 週間
併用薬・併用療法	a) 併用禁止薬 i) 治験期間中 クローン病治療薬（糖質コルチコイド、メサラジン、4-ASA、スルファサラジン、オルサラジン、メトロニダゾール又は他の抗生剤、抗結核療法。無作為割付け 2 週前以降、糖質コルチコイド（避妊用エストロゲン、点眼薬、低力価ステロイド軟膏を除く）、1 日用量 2 g を超えるメサラジン又は同等用量のスルファサラジン（4 g）の維持療法は禁止。 ii) 免疫抑制薬 iii) 浣腸 iv) H_2 ブロッカー又はプロトンポンプ阻害薬（19[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日の治験実施計画書の改訂で「無作為割付け 1 週前以降のケトコナゾール」に変更） v) 他の治験薬 b) 制限付き併用可能薬 コレスチラミン（無作為割付け 2 週間前以前から使用し、治験期間中は一定用量で使用する場合は併用可 c) 禁止併用療法 完全静脈栄養療法、経腸栄養療法

表 112　試験方法の概略

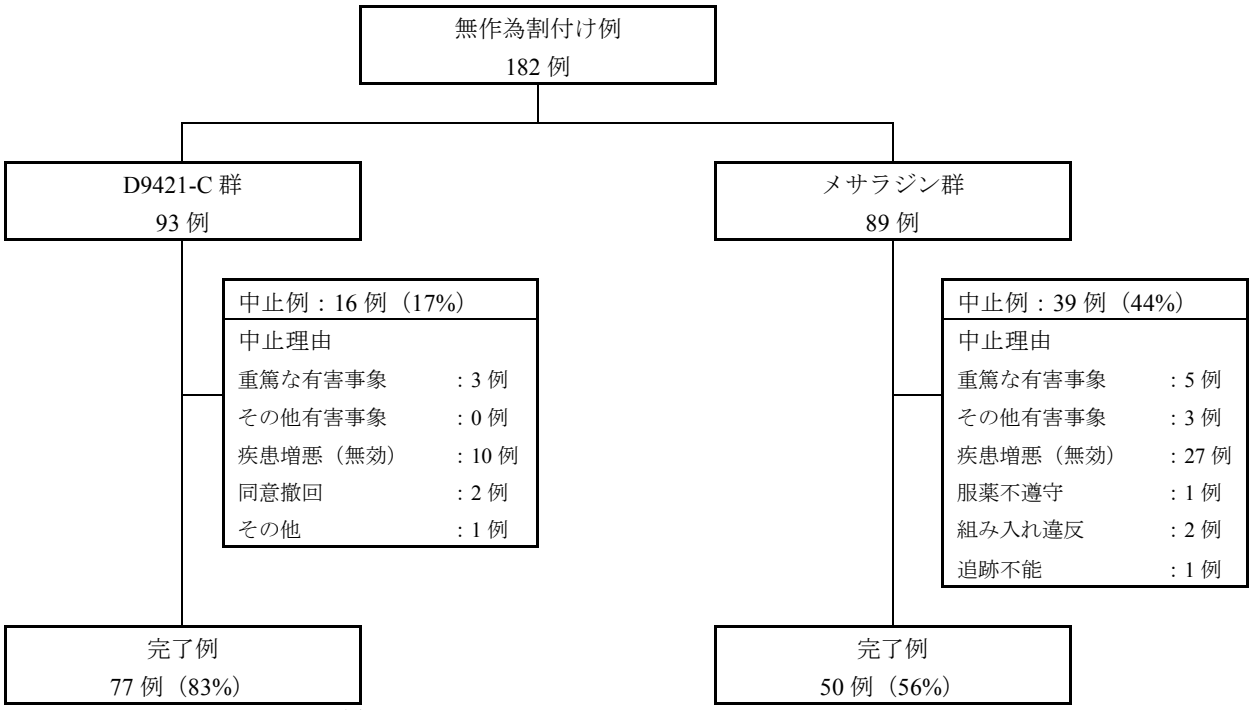
<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>検査・観察項目</td><td>主な検査・観察項目と治験スケジュール
<table>
<tr><td></td><td>観察期</td><td colspan="5">治療期</td></tr>
<tr><td>Visit</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td></tr>
<tr><td>週</td><td>0</td><td>2</td><td>4</td><td>8</td><td>12</td><td>16</td></tr>
<tr><td>ﾊﾞｲﾀﾙｻｲﾝ、体重</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td></tr>
<tr><td>CDAI 評価</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td></tr>
<tr><td>QOL 評価（PGWB）</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td></tr>
<tr><td>ATCH 試験</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>x</td></tr>
<tr><td>治験医師の総合評価</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td></tr>
<tr><td>有害事象</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td></tr>
</table>
x：実施</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>1. 有効性の評価項目
1) 主要評価項目
寛解率（CDAI スコアが 150 以下に減少した患者の割合）
2) 副次的評価項目
a) 臨床的改善率（CDAI スコアが 150 以下に減少、又はベースラインから 100 以上減少した患者の割合）
b) 寛解までの期間
c) CDAI スコアのベースラインからの変化量
d) PGWB 指標のベースラインからの変化量
e) 治験担当医師の総合評価（無症候、軽度、中等度、重度、通常の生活が困難）
2. 安全性
有害事象、ACTH 試験における血漿中コルチゾール値、臨床検査値、バイタルサイン、体重</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>主解析を治験薬投与例について、Last observation carried forward（LOCF）を用いて行った。割合の比較にはχ^2-検定を、定量変数の解析には Student’s t-検定、Wilcoxon 順位和検定を、事象までの期間の解析には一般化 Wilcoxon 検定を用いた。多重比較に補正を行わなかった。寛解率、CDAI スコア変化量及び臨床的改善率に関しては PPS でも解析を実施した。
有害事象発現率については、記述統計量及び定性分析で群間比較を行った。有意水準は両側 5%とした。</td></tr>
<tr><td>公表論文</td><td>Östergaard Thomsen O et al. N Engl J Med 1998; 339:370-4</td></tr>
<tr><td>治験実施施設</td><td>欧州、アフリカ、オセアニアの 12 ヵ国、計 25 施設</td></tr>
<tr><td>治験期間</td><td>1994 年 11 月～1996 年 8 月</td></tr>
</table>

2.7.6.2.2.17.2 試験成績

2.7.6.2.2.17.2.1 症例の内訳

無作為割付け例は 182 例（D9421-C 群：93 例、メサラジン群：89 例）で、全例が治験薬の投与を受けた。治験中止例は D9421-C 群が 16 例（17%）、メサラジン群が 39 例（44%）であり、中止例の頻度で群間に有意な差があった（p<0.0001）。主な中止理由は、治療無効であった（D9421-C 群：10 例、メサラジン群：27 例）。有害事象による中止例は、D9421-C 群が 3 例、メサラジン群が 8 例であった。

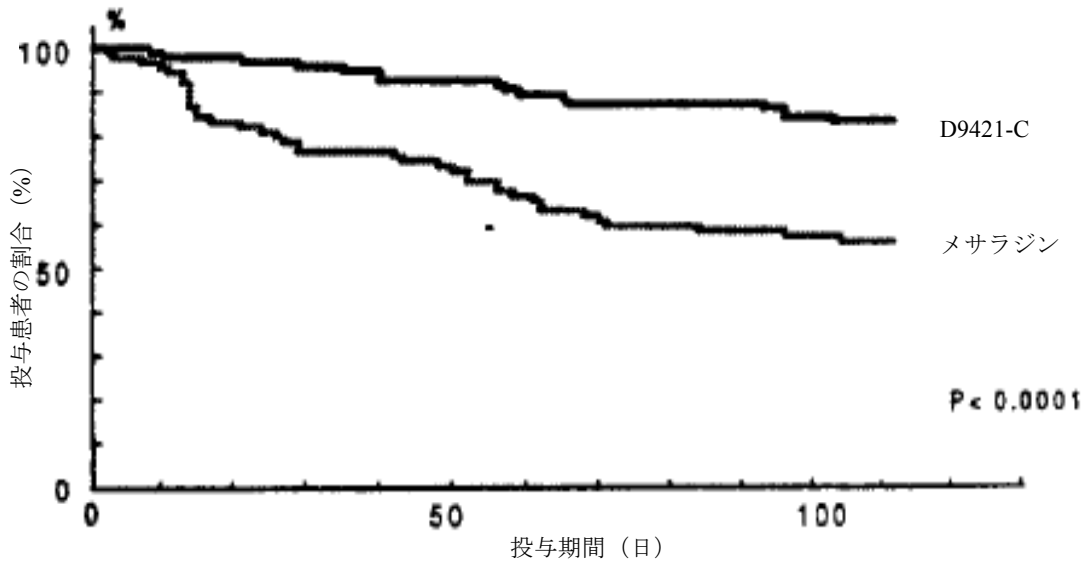
図 42 症例の内訳



引用元：CSR 08-3027 Table 3 改編

治験薬投与例の割合の推移を図 43 に示した。D9421-C 群の患者はメサラジン群に比較して長く治験薬の投与を受けた（p<0.0001）。治験薬の平均投与期間は D9421-C 群で 104 日、メサラジン群で 80 日であり、両群間に有意な差が認められた（p<0.0001）。

図 43　　中止までの期間



引用元：CSR 08-3027 Figure 2

有効性の主解析は治験薬が投与された 182 例（D9421-C 群：93 例、メサラジン群：89 例）で行った。選択基準違反、除外基準抵触例、服薬不遵守例（全投与期間での服薬率 85%未満）等の重大なプロトコール逸脱例は 20 例で、これらの逸脱例を除いた 162 例（D9421-C 群：87 例、メサラジン群：75 例）が PPS 解析例となった。安全性解析例は治験薬が投与された 182 例であった。

2.7.6.2.2.17.2.2　　人口統計学的及びその他の特性

治験薬が投与された全例の人口統計学的及び他の基準値の特性を群別に表 113 に示した。両群の特性は類似していた。メサラジンの既治療のある患者は、D9421-C 群及びメサラジン群で、それぞれ 27 例及び 31 例であった。

表 113 人口統計学的及び他の基準値の特性（治験薬投与例）

		D9421-C 群 （93 例） 中央値（範囲）	メサラジン群 （89 例） 中央値（範囲）
性別	男性	30	28
	女性	63	61
年齢（歳）		34 (19-74)	31 (18-67)
身長（cm）		164 (150-190)	167 (148-194)
体重（kg）		60 (37-114)	60 (39-96)
CDAI スコア		266 (166-398)	278 (193-394)
罹病期間（年）		6.1 (0-34)	4.6 (0-24)
今回の発症期間（月）		1.8 (0-47)	2.0 (0-53)
病変部位	回腸	56	50
	結腸	1	4
	両方	36	35
切除術歴	あり	35	37
	なし	58	52
切除からの期間（年）		3.7 (0-14)	4.5 (0-15)
切除の長さの計（cm）		30 (10-100)	35 (10-95)
メサラジン既治療	あり	27	31
	なし	66	58

引用元：CSR 08-3027 Table 1

7 例（D9421-C 群：1 例、メサラジン群：6 例）が、全投与期間における服薬率が 85%未満であった（PPS 除外例）。D9421-C 群の 1 例は全治療期間中にステロイド点鼻を併用していた（PPS 除外例）。

2.7.6.2.2.17.2.3 有効性の結果

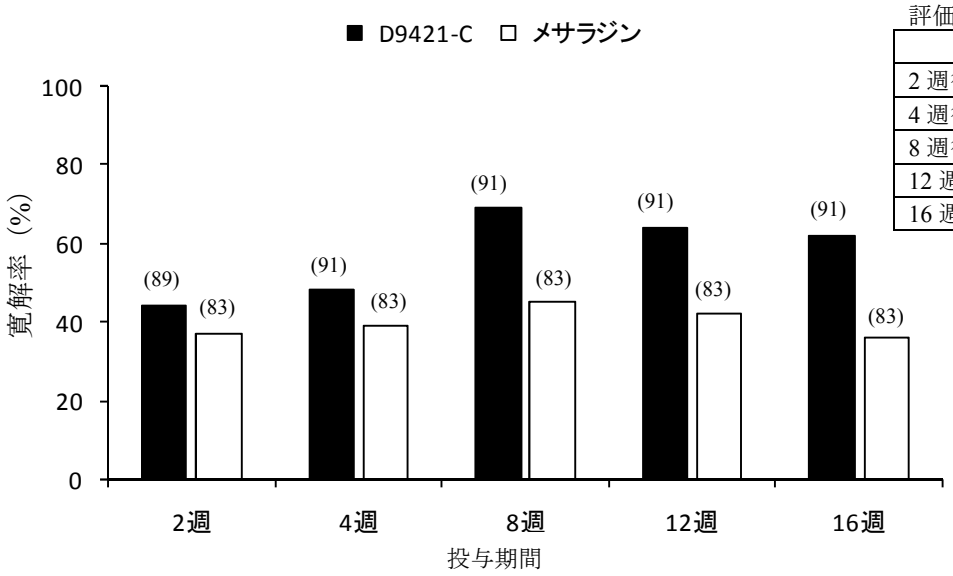
(a) CDAI

(i) 寛解率

治験薬投与例における寛解率（CDAI スコアが 150 以下の患者の割合）を図 44 に示した。投与 8 週後、12 週後及び 16 週後における D9421-C 群の寛解率は 69%、64%及び 62%であり、メサラジン群それぞれの寛解率 45%、42%及び 36%に比較して、いずれも有意に高かった（それぞれ、p=0.001、p=0.0044 及び p=0.0008）。

寛解までの日数の中央値は D9421-C 群が 28 日、メサラジン群が 84 日であった（p=0.039）。

図 44　　評価時期別の寛解率（治験薬投与例、LOCF）



評価時期別の群間比較

	χ^2-検定
2 週後	p=0.39
4 週後	p=0.19
8 週後	p=0.001
12 週後	p=0.0044
16 週後	p=0.0008

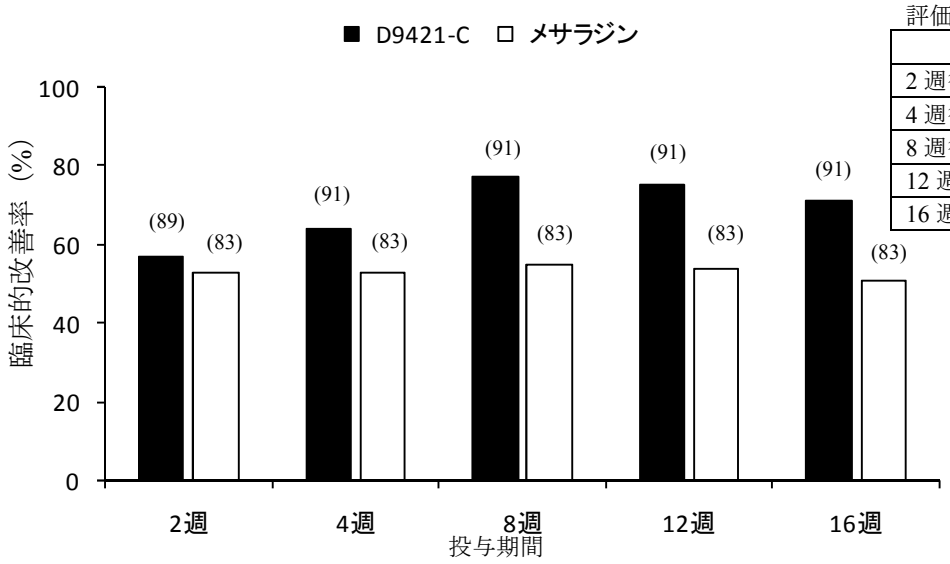
引用元：CSR 08-3027 Figure 3 改編、Table 11　　(　)：例数

PPS における寛解率も治験薬投与例における結果とほぼ同様であった。

(ii)　　臨床的改善率

治験薬投与例における臨床的改善率（CDAI スコアが 150 以下に減少、又はベースラインから 100 以上減少した患者の割合）を図 45 に示した。投与 8 週後、12 週後及び 16 週後における D9421-C 群の臨床的改善率は 77%、75%及び 71%であり、メサラジン群のそれぞれ 55%、54%及び 50%に比較して、いずれも有意に高かった（それぞれ、p=0.0027、p=0.0046 及び p=0.0048）。

図 45　　臨床的改善率（治験薬投与例、LOCF）



評価時期別の群間比較

	χ^2-検定
2 週後	p=0.57
4 週後	p=0.15
8 週後	p=0.0027
12 週後	p=0.0046
16 週後	p=0.0048

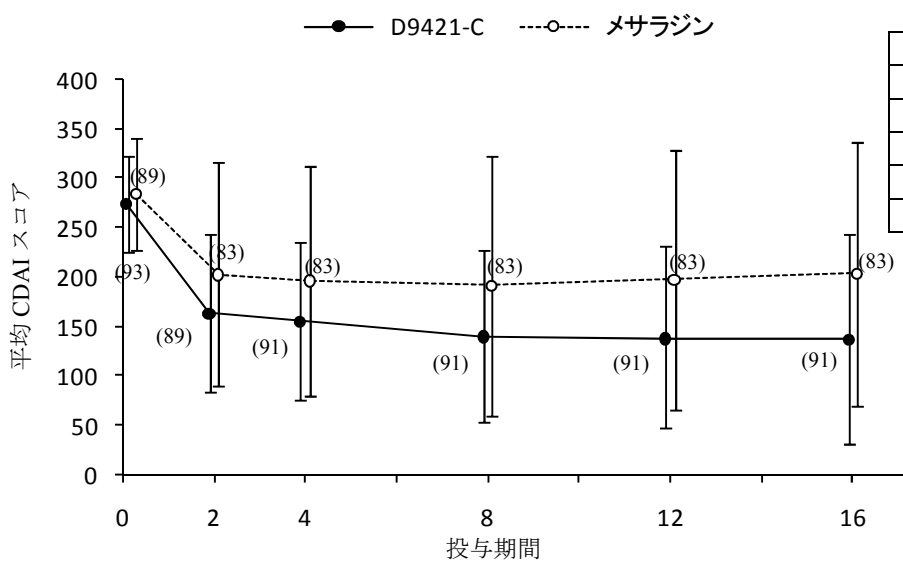
引用元：CSR 08-3027 Figure 4 改編、Table 12　　(　)：例数

PPS における臨床的改善率も治験薬投与例における結果とほぼ同様であった。

(iii)　　CDAI スコア

治験薬投与例における平均 CDAI スコアの推移を図 46 に示した。D9421-C 群の平均 CDAI スコアはベースラインの 272 から投与 2 週後に 164 に減少し、投与 4 週後、8 週後、12 週後及び 16 週後の平均 CDAI スコアは、156、141、139 及び 138 であった。これに対してメサラジン群の平均 CDAI スコアはベースラインが 284 で、投与 2 週後、4 週後、8 週後、12 週後及び 16 週後で、それぞれ 203、197、192、198 及び 204 であった。D9421-C 群におけるベースラインからの減少量はいずれの評価時期においてもメサラジン群に比較して有意に大きかった。

図 46　CDAI（平均値±標準偏差）の推移（治験薬投与例、LOCF）



変化量の群間比較

	t-検定
2 週後	p=0.017
4 週後	p=0.017
8 週後	p=0.0070
12 週後	p=0.0015
16 週後	p=0.0005

引用元：CSR 08-3027 Figure 5 改編、Table 13　　(　)：例数

PPS における平均 CDAI スコアの推移も治験薬投与例における結果とほぼ同様であり、ベースラインからの減少量は投与 4 週後を除いて、いずれも両群間で有意な差を示した。

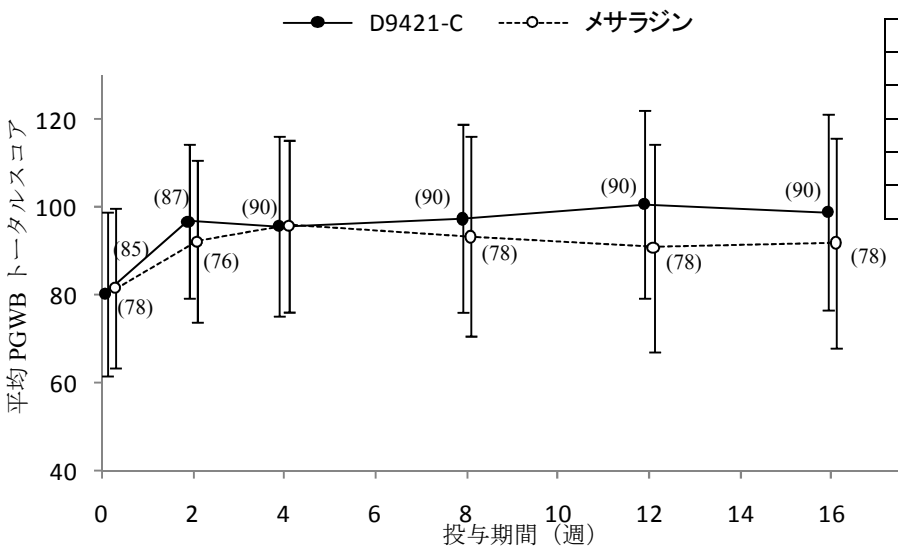
(iv)　探索的解析

寛解率に対する予後因子について探索的解析を実施した。重症度が高い患者（CDAI スコア 300 以上）、回腸だけでなく結腸にも病変がある患者（投与 16 週後）、30 歳以下の患者（投与 12 週後）の寛解率は両群とも低かった。しかし、これらのサブグループにおいても D9421-C 群の寛解率はメサラジン群に比較して高かった。なお、寛解率に対して性別、切除術歴、メサラジン既治療の有意な影響はみられなかった。

(b)　QOL：PGWB（Psychological General Well-Being）

平均 PGWB トータルスコアの推移を図 47 に示した。スコアの増加は改善を意味する。投与 2 週後、8 週後、12 週後及び 16 週後における D9421-C 群のベースラインからの増加量は、メサラジン群に比較して有意に高かった。

図 47　PGWB トータルスコア（平均値±標準偏差）の推移（全症例、LOCF）



変化量の群間比較

	t-検定
2 週後	p=0.027
4 週後	p=0.48
8 週後	p=0.048
12 週後	p=0.0005
16 週後	p=0.0025

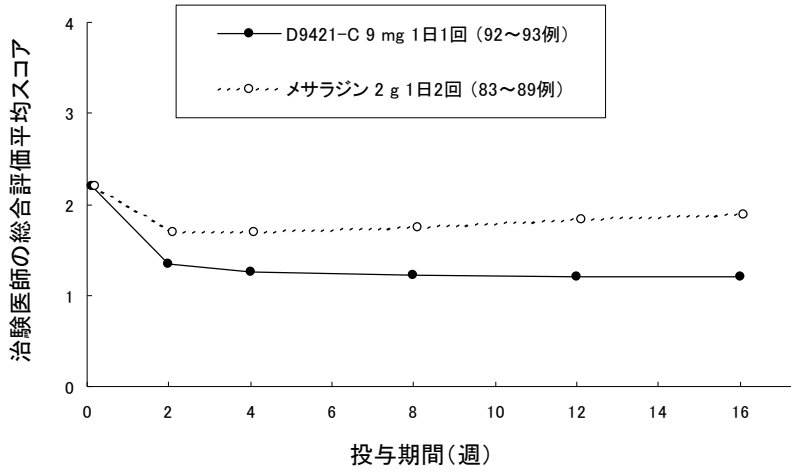
引用元：CSR 08-3027 Figure 9 改編、Table 18a　　(　)：例数

サブスコア（不安、抑うつ気分、肯定的な幸福感、自己制御、全体的健康感、活力）においても D9421-C 群における改善が高かった。

(c)　治験担当医師の総合評価

治験担当医師の総合評価（0：無症候、1：軽度、2：中等度、3：重度、4：通常の生活が困難）の平均スコアの推移を図 48 に示した。両群ともにベースラインから投与後に改善を示したが、その程度はいずれの評価時期においても、D9421-C 群がメサラジン群に比較して有意に優っていた。

図 48　　治験担当医師の総合評価平均スコアの推移（治験薬投与例、LOCF）



投与期間	t-検定
2 週後	p<0.01
4 週後	p<0.01
8 週後	p<0.001
12 週後	p<0.001
16 週後	p<0.001

引用元：CSR 08-3027 Figure 10 改編

2.7.6.2.2.17.2.4　　安全性の結果

(a)　　有害事象

主な有害事象（治療期で基本語での発現率：3%以上）を投与群別に表 114 に示した。有害事象発現率は D9421-C 群で 63%（59/93 例）、メサラジン群で 73%（64/88 例）であった。有害事象の発現件数は D9421-C 群及びメサラジン群でそれぞれ 157 件及び 159 件でほぼ同数であったが、治験薬平均投与期間がメサラジン群（約 12 週間）に比べ D9421-C 群（約 15 週間）が長いため、投与 1 日当たりの有害事象発現件数は D9421-C 群がメサラジン群に比較して有意に少なかった（p=0.005）。

D9421-C 群で最も発現率が高かった有害事象は頭痛（18%）であった（メサラジン群：13%）。ステロイド治療でよく知られているうつ病は、D9421-C 群で 4 例（4%）、メサラジン群で 3 例（3%）に発現した。臨床検査値の有害事象として、CRP 増加が D9421-C 群で 3 例（3%）、メサラジン群で 6 例（7%）に、ESR 亢進がそれぞれ 1 例（1%）及び 7 例（8%）に発現した。

表 114　有害事象（いずれかの群の治療期で基本語での 3%以上の発現率）

器官別大分類	D9421-C 群		メサラジン群	
基本語	ベースライン	治療期	ベースライン	治療期
安全性評価対象例	93	93	88	88
有害事象発現例	5 (5)	59 (63)	9 (10)	64 (73)
有害事象発現件数	5	157	13	159
消化管障害	**0 -**	**25 (27)**	**5 (6)**	**37 (42)**
小腸炎	0 -	5 (5)	0 -	5 (6)
嘔気	0 -	3 (3)	0 -	7 (8)
腹痛	0 -	2 (2)	2 (2)	10 (11)
消化不良	0 -	2 (2)	1 (1)	3 (3)
鼓腸放屁	0 -	2 (2)	0 -	5 (6)
嘔吐	0 -	2 (2)	1 (1)	6 (7)
腸管閉塞	0 -	1 (1)	0 -	5 (6)
中枢・末梢神経系障害	**1 (1)**	**22 (24)**	**1 (1)**	**17 (19)**
頭痛	1 (1)	17 (18)	1 (1)	11 (13)
浮動性めまい	0 -	3 (3)	0 -	5 (6)
一般的全身障害	**0 -**	**18 (19)**	**2 (2)**	**21 (24)**
背（部）痛	0 -	4 (4)	0 -	5 (6)
C 反応性蛋白増加	0 -	3 (3)	0 -	6 (7)
インフルエンザ様疾患	0 -	2 (2)	2 (2)	3 (3)
ESR 亢進	0 -	1 (1)	0 -	7 (8)
精神障害	**0 -**	**12 (13)**	**1 (1)**	**8 (9)**
うつ病	0 -	4 (4)	1 (1)	3 (3)
不眠（症）	0 -	3 (3)	0 -	0 -
皮膚・皮膚付属器障害	**0 -**	**10 (11)**	**0 -**	**7 (8)**
ざ瘡	0 -	3 (3)	0 -	1 (1)
呼吸器系障害	**1 (1)**	**9 (10)**	**1 (1)**	**8 (9)**
咽頭炎	0 -	3 (3)	0 -	0 -
呼吸器感染	0 -	2 (2)	1 (1)	5 (6)
鼻炎	0 -	2 (2)	0 -	3 (3)
筋・骨格系障害	**2 (2)**	**8 (9)**	**0 -**	**6 (7)**
筋痙攣	1 (1)	5 (5)	0 -	0 -
関節痛	1 (1)	2 (2)	0 -	3 (3)
代謝・栄養障害	**0 -**	**4 (4)**	**0 -**	**5 (6)**
高血糖	0 -	2 (2)	0 -	3 (3)
白血球・網内系障害	**0 -**	**4 (4)**	**0 -**	**2 (2)**
白血球増多（症）	0 -	3 (3)	0 -	2 (2)
赤血球障害	**1 (1)**	**3 (3)**	**0 -**	**4 (5)**
貧血	1 (1)	3 (3)	0 -	4 (5)

引用元：CSR 08-AE-3027 Table 2 改編　　( )：発現率

重度の有害事象

臨床検査値及び理学所見を除いた有害事象について、重症度を評価した。有害事象の発現件数は D9421-C 群とメサラジン群でほぼ同じであったが、うち重度の有害事象は D9421-C 群で 15 件、メサラジン群で 31 件であり、全有害事象に占める割合はそれぞれ 11%（15/132 件）、26%（31/118 件）となり、両群間に有意な差が認められた（p=0.0024、χ^2-検定）。重度の有害事象が発現した症例は D9421-C 群で 12 例（13%）、メサラジン群で 22 例（25%）であり、発現率に有意な差がみられた（p=0.037、χ^2-検定）。

重篤な有害事象

重篤な有害事象は D9421-C 群で 11 例に 12 件、メサラジン群で 17 例に 19 件発現した（表 115）。うち、D9421-C 群における攻撃的反応とメサラジン群の発熱については、治験担当医師及び治験依頼者の両判定で治験薬との因果関係が否定されなかった。

表 115　重篤な有害事象

投与群	症例番号	年齢（性別）	発現日	重篤な有害事象（基本語）	治験薬との因果関係 [a]
D9421-C 群	CE*	4[redacted]歳（男）	103 日	小腸炎	関連なし
(11 例、12 件)	CF*	3[redacted]歳（女）	94 日	小腸炎	関連なし
	CG*	5[redacted]歳（女）	32 日	消化管癆	関連なし
			60 日	小腸炎	関連なし
	CH*	2[redacted]歳（女）	36 日	腸管閉塞	関連なし
	CI*	5[redacted]歳（女）	17 日	小腸炎	関連なし
	CJ*	3[redacted]歳（女）	41 日	消化管癆	関連なし
	CK*	5[redacted]歳（男）	24 日	発熱	関連なし
	CL*	3[redacted]歳（女）	96 日	イレウス	関連なし
	CM*	2[redacted]歳（男）	51 日	攻撃的反応	関連あるかもしれない
	CN*	2[redacted]歳（男）	8 日	小腸炎	関連なし
	CO*	2[redacted]歳（男）	5 日	下痢	関連なし
メサラジン群	CP*	4[redacted]歳（女）	57 日	小腸炎	関連なし
(17 例、19 件)	CQ*	2[redacted]歳（男）	24 日	嘔吐	関連あるかもしれない [b]
	CR*	4[redacted]歳（男）	31 日	腸管閉塞	関連なし
	CS*	3[redacted]歳（女）	38 日	腸管閉塞	関連なし
	CT*	3[redacted]歳（女）	19 日	腹痛	関連なし
	CU*	2[redacted]歳（女）	105 日	腸管閉塞	関連なし
	CV*	3[redacted]歳（男）	21 日	小腸炎	関連なし
			41 日	小腸炎	関連なし
	CW*	2[redacted]歳（女）	111 日	小腸炎	関連なし
	CX*	4[redacted]歳（女）	9 日	発熱	関連あるかもしれない
	CY*	3[redacted]歳（女）	14 日	イレウス	関連なし
	CZ*	2[redacted]歳（女）	51 日	小腸炎	関連なし
	DA*	2[redacted]歳（女）	62 日	小腸炎	関連なし
	DB*	2[redacted]歳（男）	16 日	腹痛	関連なし
	DC*	4[redacted]歳（女）	110 日	腸管閉塞	関連なし
			129 日	腸管閉塞	関連なし
	DD*	4[redacted]歳（男）	27 日	腸管閉塞	関連なし
	DE*	2[redacted]歳（女）	59 日	嘔吐	関連あるかもしれない [c]
	DF*	2[redacted]歳（男）	3 日	腹痛	関連なし

a：治験担当医師の判定、b：治験依頼者の判定では「分類できず」、c：治験依頼者の判定では「関連なし」
引用元：CSR 08-AE-3027 Table D

中止に至った有害事象

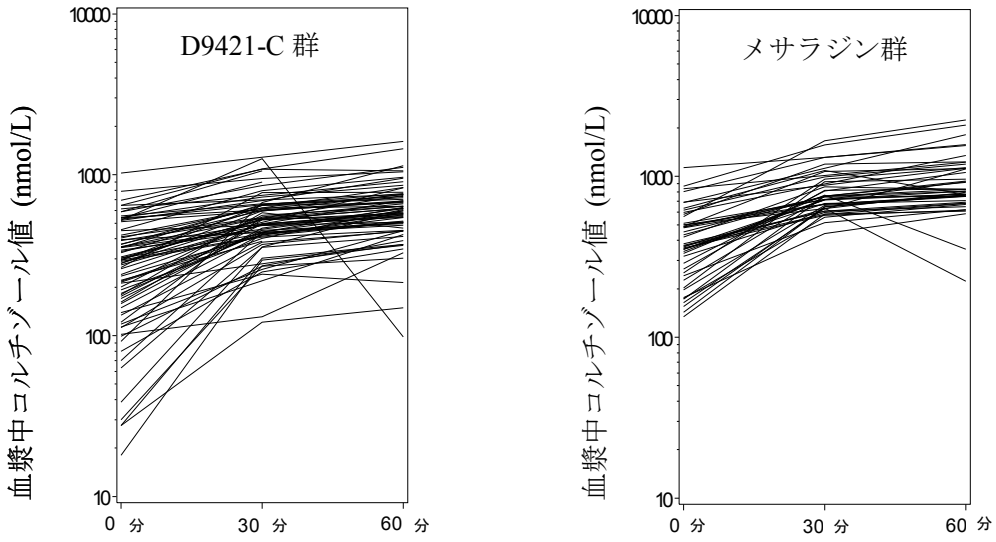
中止に至った有害事象は D9421-C 群で 3 例 3 件（小腸炎、攻撃的反応、下痢）、メサラジン群で 8 例 10 件（予定外妊娠、嘔吐、錯感覚、発熱、頭痛・浮動性めまい、小腸炎、嘔気・嘔吐、腹痛）であった。D9421-C 群の 3 件はいずれも重篤な有害事象であった。また、メサラジン群の 3 例（予定外妊娠、錯感覚、頭痛・浮動性めまい）を除いて、いずれも重篤な有害事象によって中止となった。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

(b) ACTH 試験

ACTH 試験は投与 16 週後に実施したため、実施例は D9421-C 群で 76 例、メサラジン群 46 例となった。ACTH 試験における個々の患者における ACTH 刺激前、刺激 30 分後及び刺激 60 分後の血漿中コルチゾール値を図 49 に示した。ACTH 刺激前の血漿中コルチゾール値が低値であった D9421-C 群の患者も、刺激後、血漿中コルチゾール値の正常な増加を示した。

図 49 ACTH 試験



引用元：CSR 08-3027 Figure 11

ACTH 刺激前の血漿中コルチゾール値が 200 nmol/L 以上、ACTH 刺激後の増加量が 200 nmol/L 以上又は血漿中コルチゾール値が 500 nmol/L 以上の場合を正常とした。

ACTH 刺激前の血漿中コルチゾール値が正常であった患者の割合は D9421-C 群で 67%（51/76 例）、メサラジン群で 83%（38/46 例）であった（p=0.062）。ACTH 刺激後、血漿中コルチゾール値の増加が正常であった患者の割合は、D9421-C 群で 91%（69/76 例）、メサラジン群で 100%（46/46 例）であった（p=0.02）。

副腎皮質機能についての治験担当医師の評価では、D9421-C 群の 75 例（1 例は評価なし）中 61 例（81%）は異常とはされず、66 例（87%）では明らかな副腎皮質機能抑制は認められなかった。メサラジン群の 46 例は、全例が正常であった。

(c) 臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び炎症マーカー）

ベースラインから投与後の平均値の変動で、白血球数が D9421-C 群で増加、メサラジン群で減少、ALP が D9421-C 群で低下、メサラジン群で一定、AST が D9421-C 群で低下、メサラジン群で上昇がみられ、変化量はわずかであるが、両群間に統計的に有意な差がみられた。炎症性指標（ESR 及び CRP）を含めた他の検査値において、変化量で統計的に有意な差が認められたものはなかった。

臨床的に意味のある異常値が 1 件以上みられた患者数は、D9421-C 群で 9 例（10%）、メサラジン群で 19 例（26%）であり、両群間に有意な差が認められた（p=0.027、χ^2-検定）。臨床的に意味のある異常値と判定された臨床検査値は D9421-C 群で 16 件、メサラジン群で 27 件であった。

血糖、血清 K 及び白血球数で臨床的に意味のあると判定された異常値を表 116 に示した。なお、メサラジン群の症例番号 DG* は、治療期に低血糖値と高血糖値を示した。

表 116　血糖、血清 K 及び白血球数で臨床的に意味のある異常値

症例番号	検査値（基準値）	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	治療期				
			2 週後	4 週後	8 週後	12 週後	16 週後
D 9421-C 群							
MS*	血糖 (0.7-1.1 g/L)	0.84	0.68	1.68*	0.65	1.79*	0.83
	血清 K (3.5-5 mmol/L)	3.7	3.8	4.1	3.7	3.9	3.3*
MT*	血糖 (3.9-5.6 mmol/L)	4.8	5.1	5.1	5.3	8.4*	5.1
CI*	血清 K (3.6-5.1 mmol/L)	3.8	2.8*	2.3[a,]*			
MU*	白血球数 (4.9-12.1 x10^9/L)	4 x10^9	3.1 x10^9	3.5 x10^9	2.9 x10^9*	3.0 x10^9	2.7 x10^9*
メサラジン群							
DG*	血糖 (0.65-1.1 g/L)	0.9	0.56*	0.73	1.24*	0.71	0.62*
MV*	血糖 (3.9-5.6 mmol/L)	5.0	5.6	6.1	5.1	7.3*	8.1
EE*	血糖 (3.9-5.6 mmol/L)	4.6	4.4	9.2*	4.4	5.1	4.9
DB*	血清 K (3.5-5 mmol/L)	4.1	3.4[b,]*				

*：臨床的に意味のある異常値、a：2 週後の測定の 1 日後、b：3 週後
引用元：CSR 08-AE-3027 Table 4

(d)　バイタルサイン及び体重

血圧、脈拍数及び体重はベースラインからの変動で 2 群間に有意な差は認められなかった。

臨床的に意味のある血圧上昇が D9421-C 群の 2 例、メサラジン群の 1 例に、また臨床的に意味のある脈拍数増加が D9421-C 群の 1 例に認められた。

2.7.6.2.2.17.3　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において、D9421-C 1 日 1 回 9 mg はメサラジン 1 日 4 g に比較して高い寛解率を示し、忍容性はいずれも良好であった。

2.7.6.3 付録

2.7.6.3.1 重篤な有害事象を発現した患者の叙述

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

2.7.6.3.1.1.1 D9421-C 9 mg 群

被験者番号	性別	年齢
B*	男性	2[redacted]歳
有害事象名（医師記載用語／MedDRA 基本語）		
イレウス／イレウス		
治験薬との因果関係		
関連なし		
既往歴／合併症		
虫垂切除		
治験薬	開始	終了
D9421-C 9 mg	[redacted]年 7 月 6 日	*同年 9 月 13
併用薬（一般名）	開始	終了
オメプラール（オメプラゾール）10 mg	*2年前	－
ビオスリー（活性生菌製剤）90 mg	*2年前	－
大建中湯（－）15 g	*2年前	－
フェロミア（クエン酸第一鉄）200 mg	*2年前	－
ペンタサ（メサラジン）2250 mg	*2年前	－

経過：被験者は *同年 6 月 15 日に治験に組み入れられた。治験薬は [redacted] 年 7 月 6 日から開始され、投与期間は 70 日間であった。
被験者は治験薬投与開始後 39 日（ *同年 8 月 13 日）に軽度イレウスのため入院した。絶食及び点滴による治療を開始した。治験薬は継続した。入院後 1 日（ *同年 8 月 14 日）にイレウスは消失し、被験者は後遺症なく退院した。被験者は治験を完了した。治験責任医師は、当該事象の程度は軽度、過食に伴う食物通過障害によるものであることから治験薬との因果関係は関連なし、重症度は重篤（入院）と判定した。

被験者番号	性別	年齢
C*	男性	2[redacted]歳
有害事象名（医師記載用語／MedDRA 基本語）		
クローン病の悪化／クローン病		
治験薬との因果関係		
関連なし		
既往歴／合併症		
血腫		

治験薬	開始	終了
D9421-C 9 mg	[redacted]年 4 月 9 日	*同年 5 月 20 日

併用薬（一般名）	開始	終了
エレンタール（非経口栄養剤）900 kcal/日	*同年 3 月 12 日	－
酸化マグネシウム（重質酸化マグネシウム）1.5 g	*同年 3 月 19 日	*同年 3 月 26 日
酸化マグネシウム（重質酸化マグネシウム）3 g	*同年 3 月 27 日	*同年 4 月 3 日
酸化マグネシウム（重質酸化マグネシウム）	*同年 4 月 9 日	*同年 5 月 21 日
ペンタサ（メサラジン）2.25 g	*同年 3 月 12 日	*同年 5 月 23 日

経過：被験者は *同年 3 月 19 日に治験に組み入れられた。治験薬は[redacted]年 4 月 9 日から開始され、投与期間は 42 日間であった。被験者はクローン病の悪化により入院した。
クローン病の悪化は治験薬投与 29 日目（ *同年 5 月 7 日）に報告された。腹痛の持続及び血液検査で炎症反応がみられたことから、治験責任医師はクローン病の改善が期待できないと判断し、治験実施計画書に基づき治験薬を漸減中止した。乾性咳嗽（治験責任医師は非重篤と判断）が *同年 5 月 14 日発現した。
*同年 5 月 15 日に被験者は入院し、 *同年 5 月 16 日に咽頭痛が報告された。 *同年 5 月 17 日に湿性咳嗽が発現したことから、小腸内視鏡検査を実施したが、回腸終端部に異常はみられなかった。内視鏡をさらに挿入したところ、浮腫及び小さい潰瘍がみられた。あるポイントでは周囲全体が狭窄し（浮腫による）、抵抗があったため内視鏡をそれ以上挿入することができなかった。絶食療法を開始した（非経口的栄養法は実施しなかった）。咳嗽に対しブロチン及び杏仁油を *同年 5 月 21 日まで投与した。。
治験薬投与開始後 41 日（ *同年 5 月 20 日）、有害事象により治験薬の投与を中止し、翌日被験者は治験を中止した。
*同年 5 月 23 日、メサラジン投与を中止し、アザチオプリン（50 mg/日）を開始した。
*同年 5 月 24 日～5 月 30 日、咳嗽に対しツロブテロールテープ（2 mg）及びチペピジンヒベンズ酸塩を投与した。
*同年 5 月 30 日、インフリキシマブ（遺伝子組換え）290 mg を投与した。インフリキシマブによるアレルギーを抑制する目的でジフェンヒドラミン塩酸塩及びアセトアミノフェンを投与した。痔核に対してプロクトセディル軟膏（ヒドロコルチゾン、 フラジオマイシン硫酸塩、ジブカイン塩酸塩及びエスクロシド）を投与した。
*同年 6 月 8 日、乾性咳嗽は消失した。
*同年 6 月 13 日、インフリキシマブ（遺伝子組換え）290 mg を投与した。インフリキシマブによるアレルギーを抑制する目的でジフェンヒドラミン塩酸塩及びアセトアミノフェンを投与した。
*同年 6 月 19 日、内視鏡検査を実施した。前回の検査で内視鏡を通すことができなかったポイントに狭窄は残っていたが、今回の検査ではそこを通過することが可能であった。粘膜は浮腫を伴い薄くなっていた。縦走潰瘍は同様に残存していた。
*同年 6 月 21 日、腸管造影検査を実施した。CDAI スコアは 105.4（ *同年 6 月 12～18 日）であっ

た。狭窄範囲は短くなった。 *同年　6 月 22 日、治験責任医師は内視鏡検査及び X 線像所見に基づき狭窄範囲はやや縮小したと判断した。被験者は退院した。当該事象（クローン病の悪化）は消失した。 治験責任医師は当該事象の程度は中等度、治験薬との因果関係は関連なし、重篤度は重篤（入院）と判定した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

2.7.6.3.1.1.2 プラセボ群

被験者番号	性別	年齢
D*	女性	3[redacted]歳
有害事象名（医師記載用語／MedDRA 基本語）		
肛門周囲膿瘍／肛門周囲膿瘍		
治験薬との因果関係		
関連あり		
既往歴／合併症		
鉄欠乏性貧血 盲腸切除 回腸切除 虫垂炎		

治験薬	開始	終了
プラセボ 5	[redacted]年 8 月 2 日	*同年 9 月 17 日
プラセボ	*同年 9 月 18 日	*同年 10 月 1 日

併用薬（一般名）	開始	終了
エレンタール（非経口栄養剤）160 g	－	－
ペンタサ（メサラジン）2250 mg	－	－
SM（サマリウムイオン）3 g	－	－
ラックビー（ビフィズス菌）3 g	－	－
オメプラール（オメプラゾール）20 mg	－	－

経過：被験者は *同年 7 月 5 日に治験に組み入れられた。治験薬は[redacted]年 8 月 2 日から開始され、投与期間は 61 日間であった。当該事象は投与開始 48 日目に発現した。被験者は肛門周囲膿瘍により入院した。

*同年 9 月 12 日、肛門痛及び発熱がみられた。 *同年 9 月 13 日、被験者は発熱と肛門痛のため来院した。腹痛の軽減及び排便回数の減少に伴い腹部の症状は改善傾向にあった。直腸検査により肛門の軽度狭窄がみられた。ポステリザン軟膏（大腸菌殺菌薬及びヒドロコルチゾン配合剤）による治療を *同年 9 月 18 日まで実施した。肛門痛及び発熱に対しロキソプロフェンを *同年 9 月 17～20 日に投与した。

治験薬投与開始後 47 日（ *同年 9 月 18 日）に発熱及び肛門痛が持続したため、肛門科医を受診し、肛門の左後方部に肛門膿瘍が認められた。被験者は硬膜外麻酔下での切開排膿のため入院し、排膿のためシートン法が施された。治験実施計画書に基づき治験薬を減量し、抗生剤（セフジニル）を 2 日間投与した。

*同年 9 月 19 日、被験者は退院した。コリマイフォーム（硫酸コリスチン・硫酸フラジオマイシンエアゾール）の経皮投与を開始した。

治験薬投与開始後 60 日（ *同年 10 月 1 日）、被験者は治験を中止した。 *同年 10 月 2 日、肛門の症状（疼痛）は改善したが、シートン留置は維持した。

治験責任医師は当該事象の程度を重度、治験薬との因果関係を関連あり、重篤度は重篤（入院）と判定した。

治験責任医師は、治験薬開始前に肛門周囲膿瘍はみられておらず、治験薬投与期間中に発現したことから、治験薬との因果関係を否定することはできないと述べた。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

被験者番号	性別	年齢
E*	男性	4[redacted]歳
有害事象名（医師記載用語／MedDRA 基本語）		
クローン病の悪化／クローン病		
治験薬との因果関係		
関連なし		
既往歴		
回腸切除		

治験薬	開始	終了
プラセボ	[redacted]年 10 月 5 日	*同年　10 月 27 日
プラセボ	*同年　10 月 28 日	*同年　10 月 31 日

併用薬（一般名）	開始	終了
ラコール（－）800 mL	－	*同年　10 月 29 日
フェロ・グラデュメット（乾燥硫酸鉄）	*同年　9 月 26 日	*同年　10 月 31 日
ペンタサ（メサラジン）2000 mg	－	*同年　10 月 29 日
ペンタサ（メサラジン）2250 mg	*同年　10 月 30 日	*同年　10 月 31 日
ラックビー（ビフィズス菌）	－	*同年　10 月 31 日
ガスター（ファモチジン）	*同年　9 月 26 日	*同年　10 月 31 日
アスパラ−CA（アスパラギン酸カルシウム）	*同年　9 月 26 日	*同年　10 月 31 日

経過：被験者は　*同年　8 月 29 日に治験に組み入れられた。治験薬は [redacted]年 10 月 5 日から開始され、投与期間は 27 日間であった。当該事象は投与開始 23 日目に発現した。被験者はクローン病の悪化により入院した。

*同年　10 月 17 日、CRP 値上昇（5.5［ *同年　10 月 5 日］から 8.1 へ上昇）及び腹痛を伴いクローン病の状態が悪化した。治験責任医師が治験薬の中止を勧めたが被験者の希望により継続した。

治験薬投与開始後 22 日（ *同年　10 月 27 日）、被験者はクリニックを受診し、全身状態不良（排便頻度の増加、下痢及び腹部膨満）を訴えた。検査により狭窄の進行が認められた。

治験の中止を決定し、治験実施計画書に基づき治験薬を減量した。被験者は補液による治療を受け、帰宅した。プレドニゾロン錠が処方された。

*同年　10 月 29 日、被験者は治療のため入院した。胸部 X 線検査により腹水が認められた。ラコール（経腸栄養剤）を中止しリンゲル液及び大豆油を含む腸管外栄養を実施した。絶食療法を開始した。メサラジン（ *同年　10 月 30 日に 2250 mg/日に増量）が投与された。

治験薬投与開始後 26 日（ *同年　10 月 31 日）、腹部 CT により腸閉塞が認められた。治験薬を含むすべての経口剤を中止した。腹水を除去するために 150 cm のイレウスチューブを挿入した。

*同年　11 月 1 日、絶食療法を継続した。腸管外栄養に加えプレドニゾロン 10 mg 及びファモチジンを投与したが、当該事象は消失しなかった。

*同年　11 月 9 日、小腸の X 線撮影（小腸造影法）を実施し、亜イレウスが認められた。改善がみられなかったため外科手術を計画した。

*同年　11 月 14 日、全身状態不良及び亜イレウスにより、回腸結腸切除及び経皮的内視鏡下胃瘻造設術を実施した。メチルプレドニゾロン及びフロモキセフを *同年　11 月 16 日まで投与した。

*同年　11 月 15 日、臨床経過は良好であり、被験者はリハビリテーションを受けた。

*同年　11 月 26 日、胃瘻チューブが外された。

*同年　12 月 20 日、レミケード（インフリキシマブ）を投与した。

*翌年　1 月 7 日、レミケード（インフリキシマブ）を投与した。

*翌年　1 月 9 日、アザチオプリンを開始した。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

*翌年 1 月 10 日、被験者は退院した。当該事象は消失した。
治験責任医師は当該事象の程度を中等度、治験薬との因果関係は関連なし、重篤度は重度（入院）と判定した。
治験責任医師は、当該事象は治験薬の有効性欠如によるものであったと述べた。

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

2.7.6.3.1.2.1 D9421-C 9 mg 群

被験者番号	性別	年齢
DH*	男性	5[redacted]歳

有害事象名（医師記載用語／MedDRA 基本語）
下部消化管出血／下部消化管出血

治験薬との因果関係
関連なし

既往歴／合併症
頭痛（合併症）
筋骨格硬直（合併症）
腎結石症（合併症）
鼻炎（合併症）
胃炎（既往歴）
イレウス（既往症）
痔瘻切除（*25年前）
回腸結腸切除（*24年前 8 月 22 日）

治験薬	開始	終了
D9421-C 9 mg	[redacted]年 7 月 3 日	*同年 8 月 19 日
メサラジンプラセボ	[redacted]年 7 月 3 日	*同年 8 月 19 日

併用薬（一般名）	開始	終了
栄養療法 1 Mcal	－	*同年 8 月 19 日
カロナール（アセトアミノフェン）	－	－
ペンタサ（メサラジン）	－	*同年 7 月 2 日
ラックビー（ビフィズス菌）	－	－
Herbal gastrointestinal preparation NOS	－	－
アレグラ（フェキソフェナジン塩酸塩）	－	－
パントシン（パンテチン）	－	－
イソジンガーグル（ポビドンヨード）	－	－
ガストローム（エカベトナトリウム水和物）	－	－
モーラス（ケトプロフェン）	－	－
ベリチーム（濃厚パンクレアチン ビオヂアスターゼ 1000、リパーゼ AP_6、セルラーゼ AP_3）	－	－
ヒュミラ（アダリムマブ）	*3年前 12 月 8 日	*同年 4 月 4 日
ヴィーン F（血液代用剤）	*同年 8 月 19 日	*同年 8 月 19 日
エルネオパ 1 号輸液	*同年 8 月 19 日	－
トランサミン（トラネキサム酸）	*同年 8 月 19 日	*同年 8 月 19 日
アドナ（カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物）	*同年 8 月 19 日	*同年 8 月 19 日

経過：被験者は 5[redacted]歳男性で、下部消化管出血により入院した。治験薬（D9421-C 9 mg＋メサラジンプラセボ）の投与は [redacted]年 7 月 3 日から開始した。投与期間は 48 日間であった。当該事象により治験薬を中止した。治験責任医師は当該事象が治験薬に引き起こされたとする合理的な可能性はないと考

＊新薬承認情報提供時に置換えた

えた。
軽度下部消化管出血（基本語：下部消化管出血）は *同年　8 月 19 日に発現した。治験薬投与は中止された。報告時、被験者は当該事象から回復しつつあった。当該事象の重篤度は重篤（入院）、治験薬との因果関係は関連なしと判定された。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

被験者番号	性別	年齢
DI*	女性	7[redacted]歳
有害事象名（医師記載用語／MedDRA 基本語）		
腸壁嚢状気腫症／腸壁気腫症		
治験薬との因果関係		
関連なし		
既往歴／合併症		
白内障（合併症） 胃炎（合併症） 緑内障（合併症） 肝機能異常（合併症） 鉄欠乏性貧血（合併症） 慢性膵炎（合併症） 胆石症（既往症） 胆嚢切除（*27年前 9 月） 回腸結腸切除（*8年前 10 月 22 日）		

治験薬	開始	終了
D9421-C 9 mg	[redacted]年 8 月 8 日	*同年 10 月 19 日
メサラジンプラセボ	[redacted]年 8 月 8 日	*同年 10 月 19 日
併用薬（一般名）	開始	終了
ビオフェルミン（ラクトミン糖化菌）	－	*同年 10 月 3 日
フサコール（ケトチフェンフマル酸塩）	－	－
－（ラタノプロスト）	－	－
ビタメジンカプセル（ベンフォチアミン、ピリドキシン塩酸塩、ビタミン B6、シアノコバラミン、ビタミン B12）	－	*同年 10 月 3 日
エレンタール（－）300 kcal	－	*同年 10 月 3 日
フェロミア（クエン酸第一鉄ナトリウム）	－	*同年 8 月 27 日
セルベックス（テプレノン）	－	*同年 10 月 3 日
アシノン（ニザチジン）	－	*同年 10 月 3 日
ペンタサ（メサラジン）	－	*同年 8 月 7 日
フオイパン（カモスタットメシル酸塩）	－	－
－（ロペラミド塩酸塩）	－	*同年 10 月 3 日
デキサルチン（デキサメタゾン）	*同年 8 月 19 日	*同年 8 月 25 日
ヴィーン D（血液代用剤）	*同年 10 月 3 日	*同年 10 月 8 日
電解質、炭水化物	*同年 10 月 3 日	*同年 10 月 7 日
酸素	*同年 10 月 5 日	*同年 10 月 16 日
ウレパール（尿素）	*同年 10 月 13 日	*同年 10 月 16 日
アシノン（ニザチジン）	*同年 10 月 13 日	－
ラキソベロン（ピコスルファートナトリウム水和物）	*同年 10 月 16 日	*同年 10 月 16 日
リンデロン−VG（ベタメタゾン吉草酸エステル、 ゲンタマイシン硫酸塩）	*同年 10 月 16 日	－
経過：被験者は 7[redacted]歳女性で、腸壁気腫症により入院した。治験薬（D9421-C 9 mg＋メサラジンプラセボ）の投与は [redacted]年 8 月 8 日に開始した。投与期間は 73 日間であった。治験責任医師は当該事象が		

治験薬に引き起こされたとする合理的な可能性はないと考えた。
腸壁嚢状気腫症（基本語：腸壁気腫症）は *同年 10 月 3 日に発現した。治験薬投与は *同年 10 月 10 日に中止した。 *同年 10 月 20 日に被験者は当該事象から回復した。当該事象の重篤度は重篤（入院）、治験薬との因果関係は関連なしと判定された。
発現したその他の有害事象：嘔吐（ *同年 10 月 10 日～10 月 10 日）、湿疹（ *同年 10 月 13 日～不明）

＊新薬承認情報提供時に置換えた

被験者番号	性別	年齢
DJ*	男性	4[redacted] 歳
有害事象名（医師記載用語／MedDRA 基本語）		
イレウス／イレウス		
治験薬との因果関係		
関連なし		
既往歴／合併症		
腎結石症（合併症） イレウス（既往症） 回腸結腸切除（*19年前及び *17年前）		

治験薬	開始	終了
D9421-C 9 mg	[redacted]年 10 月 7 日	*同年 11 月 18 日
メサラジンプラセボ	[redacted]年 10 月 7 日	*同年 11 月 18 日
併用薬（一般名）	開始	終了
ガスターD（ファモチジン）	－	*同年 11 月 18 日
マグミット（酸化マグネシウム）	－	*同年 11 月 18 日
パントシン（パンテチン）	－	*同年 11 月 18 日
ガスター注射液（ファモチジン）	2013 年 11 月 18 日	－
－（セフトリアキソンナトリウム）	2013 年 11 月 18 日	－
ラクテック（電解質輸液）	2013 年 11 月 18 日	－

経過：被験者は 4[redacted] 歳男性で、イレウスにより入院した。治験薬（D9421-C 9 mg＋メサラジンプラセボ）の投与は[redacted]年 10 月 7 日開始した。投与期間は 43 日間であった。治験責任医師は当該事象が治験薬に引き起こされたとする合理的な可能性はないと考えた。

中等度のイレウス（基本語：イレウス）は *同年 11 月 16 日に発現した。当該事象は *同年 11 月 18 日に重篤となった。治験薬は *同年 11 月 18 日に中止した。報告時、当該事象は継続中であった。当該事象の重篤度は重篤（入院）、治験薬との因果関係は関連なしと判定された。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

2.7.6.3.1.2.2 メサラジン 3 g 群

被験者番号	性別	年齢
DK*	男性	4[redacted] 歳

有害事象名（医師記載用語／MedDRA 基本語）

イレウス／イレウス

治験薬との因果関係

関連なし

既往歴／合併症

胃炎（合併症）
アレルギー性鼻炎（合併症）

治験薬	開始	終了
メサラジン 3 g	[redacted]年 2 月 4 日	*同年 4 月 18 日
D9421-C プラセボ	[redacted]年 2 月 4 日	*同年 4 月 18 日

併用薬（一般名）	開始	終了
エレンタール（成分栄養剤）600 kcal	－	*同年 4 月 18 日
アザニン（アザチオプリン）50 mg	－	*同年 4 月 18 日
ガストール（メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、炭酸水素ナトリウム、ビオヂアスターゼ 2000、ピレンゼピン塩酸塩水和物、ピレンゼピン塩酸塩無水物）	－	*同年 4 月 17 日
ペンタサ（メサラジン）	－	*同年 2 月 3 日
プルゼニド（センノシド A・B）	*同年 4 月 2 日	*同年 4 月 2 日
マグコロール P（クエン酸マグネシウム）	*同年 4 月 2 日	*同年 4 月 2 日
ガスコン（ジメチコン）	*同年 4 月 3 日	*同年 4 月 3 日
アネキセート（フルマゼニル）	*同年 4 月 3 日	*同年 4 月 3 日
－（ペチジン塩酸塩）	*同年 4 月 3 日	*同年 4 月 3 日
－（塩化カリウム＋炭酸水素ナトリウム＋塩化ナトリウム＋硫酸ナトリウム	*同年 4 月 3 日	*同年 4 月 3 日
ドルミカム（ミダゾラム）	*同年 4 月 3 日	*同年 4 月 3 日
ガスモチン（モサプリドクエン酸塩水和）	*同年 4 月 3 日	*同年 4 月 3 日
ヴィーン D（血液代用剤）	*同年 4 月 18 日	－
フィニバックス（ドリペネム水和）	*同年 4 月 18 日	－
ビタシミン（アスコルビン酸）	*同年 4 月 18 日	－
パントール注射液（パンテノール）	*同年 4 月 18 日	－
－（チアミンジスルフィド）	*同年 4 月 18 日	－
ポタコール R（糖質・電解質輸液）	*同年 4 月 18 日	－
－（アミドトリゾ酸）	*同年 4 月 18 日	*同年 4 月 18 日
ペンタジン（ペンタゾシン）	*同年 4 月 18 日	*同年 4 月 18 日
－（塩酸メトクロプラミド）	*同年 4 月 18 日	－
－（ペチジン塩酸塩）	*同年 4 月 18 日	*同年 4 月 18 日

経過：被験者は 4[redacted]歳男性で、イレウスにより入院した。治験薬（メサラジン 3 g＋D9421-C プラセボ）の投与は[redacted]年 2 月 4 日開始した。投与期間は 74 日間であった。治験責任医師は当該事象が治験薬に引き起こされたとする合理的な可能性はないと考えた。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

中等度のイレウス（基本語：イレウス）は *同年 4 月 17 日に発現した。当該事象は *同年 4 月 18 日に重篤となった。治験薬投与は継続した。 *同年 4 月 29 日に被験者は当該事象から回復した。当該事象の重篤度は重篤（入院）、治験薬との因果関係は関連なしと判定された。