目　次

2.5　臨床に関する概括評価 3
2.5.1　製品開発の根拠 3
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 12
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 13
2.5.4　有効性の概括評価 16
2.5.5　安全性の概括評価 21
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 33
2.5.7　参考文献 37

略号一覧

略号	内容
ACTH	副腎皮質刺激ホルモン
AJG511	ブデソニド 2 mg 注腸フォーム剤
AUC	血中濃度－時間曲線下面積
CIOMS	国際医学団体協議会
CK	クレアチンキナーゼ
CL/F、CL	全身クリアランス
C_{max}	最高血中薬物濃度
CYP	チトクローム P450
eGFR	推算糸球体濾過量
FAS	最大の解析対象集団
HbA1c	ヘモグロビン A1c
GCP	医薬品の臨床試験の実施の基準
Kel	消失速度定数
IBD	炎症性腸疾患
LOCF	最終観察値をそれ以降の値に外挿する方法
MRT	平均滞留時間
MMDAI	Modified Mayo Disease Activity Index
NDA	新薬承認申請書
NGSP	国際標準値
PPS	治験実施計画書に合致した解析集団
QOL	生活の質
QTc 間隔	補正した QT 間隔
SmPC	欧州製品概要
$t_{1/2}$	血中薬物濃度消失半減期
^{99m}Tc	99m テクネチウム
T_{max}	最高血中薬物濃度到達時間
TNF	腫瘍壊死因子
UC	潰瘍性大腸炎
Vss	定常状態での分布容積
ブデソニドフォーム	ブデソニド 2 mg 注腸フォーム剤（Salix Pharmaceuticals Inc.における治験薬の名称）
ブデノファルクフォーム	ブデソニド 2 mg 注腸フォーム剤（Dr. Falk Pharma GmbH における治験薬の名称）

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 AJG511

AJG511 は、ドイツの Dr. Falk Pharma GmbH（以下、Dr. Falk 社）によって開発されたブデソニドを有効成分とする注腸フォーム剤である。本剤は、ブデソニドを含む液がアルミニウム製容器に充填されている（図 2.5.1-1）。



図 2.5.1-1 AJG511 の製剤

ブデソニドは、気管支喘息及び鼻炎の治療薬として開発された合成グルココルチコイドである。抗炎症作用、抗アレルギー作用、抗滲出作用及び抗浮腫作用を有し、1980 年代半ばに炎症性腸疾患の治療薬としても開発された。局所への投与により、投与局所で高い効果を示すが、バイオアベイラビリティが低いことから、他の副腎皮質ステロイド剤（以下、ステロイド剤）に比し、全身性のステロイド様の副作用が少ないとされている[1)]。海外においては、ブデソニドを有効成分とする炎症性腸疾患治療薬として、経口製剤が潰瘍性大腸炎及びクローン病に対し、注腸剤が潰瘍性大腸炎に対し承認され使用されているが、本邦ではこれらの治療薬は使用されていない。なお、平成 25 年 8 月 1 日から平成 25 年 12 月 27 日にかけて募集された第 3 回の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬」において、「ブデソニドの早期承認を求める IBD 患者会（全国の IBD 患者会 27 団体）」から本剤に対する早期開発要望が出された。

本剤は、1 回の噴射でブデソニド 2 mg を含むフォームを放出する。直腸から投与することにより S 状結腸までブデソニドが拡散される。

海外における本剤の承認状況を表 2.5.1-1 に示した。現在までに 36 ヵ国で承認されており、欧州において、Dr. Falk 社が直腸及び S 状結腸に限局する活動期潰瘍性大腸炎の治療薬として開発し（商品名 Budenofalk® rectal foam）、1 日 1 回 2 mg の用法用量で 2006 年 6 月 15 日に英国にて承認されている。また、米国では、Salix Pharmaceuticals Inc.（以下、Salix 社。現 Valeant Pharmaceuticals International, Inc.）が開発し（商品名 UCERIS® rectal foam）、病変の進展が肛門縁から 40 cm までである軽症から中等症の活動期の遠位型潰瘍性大腸炎患者の寛解導入治療薬として、1 日 2 回 2 mg を 2 週間投与後に 1 日 1 回 2 mg を 4 週間投与する用法用量で 2014 年 10 月 7 日に承認されている。

表 2.5.1-1　海外における本剤の承認状況

承認地域	欧州	米国
適応	活動期潰瘍性大腸炎（直腸及びS状結腸に限局）	軽症～中等症の活動期遠位型潰瘍性大腸炎（肛門から 40 cm 以内に限局）
用法用量	1日1回、1回あたり1噴射（ブデソニドとして2 mg）、直腸内投与する。	1日2回、1回あたり1噴射（ブデソニドとして2 mg）を2週間、その後1日1回、1回あたり1噴射を4週間、直腸内投与する。
承認年月	2006年6月15日（英国）	2014年10月7日

2.5.1.2　目標適応症の臨床的・病態生理学的側面

2.5.1.2.1　潰瘍性大腸炎の病態及び患者数

潰瘍性大腸炎は主として粘膜を侵し、しばしばびらんや潰瘍を形成する原因不明の大腸のびまん性非特異性炎症であり、本邦では指定難病の対象とされている。CIOMS では「主として粘膜と粘膜下層が侵す、大腸特に直腸の特発性、非特異炎症性疾患。30 歳以下の成人に多いが、小児や50 歳以上の年齢層にもみられる。原因は不明で、免疫病理学的機序や心理学的要因が考えられている。通常血性下痢と種々の程度の全身状態を示す。長期にわたり、かつ大腸全体を侵す場合には悪性化の傾向がある。」と定義している[2)]。

代表的な自覚症状は、血便、粘血便、下痢、あるいは血性下痢を呈するが、病変範囲と重症度によって左右される。軽症例では血便が少量で下痢を伴わない場合も多いが、より重症化すれば、水様性下痢と出血が混ざったトマトケチャップ様や糞塊がなく滲出液と粘液に血液が混じた状態となる。病態分類として、病変の拡がりによる病型分類（全大腸炎・左側大腸炎・直腸炎・右側あるいは区域性大腸炎）、臨床的重症度による分類（重症・中等症・軽症）、病期の分類（活動期・寛解期）と臨床経過による分類（再燃寛解型・慢性持続型・急性劇症型・初回発作型）などがあり、多くの患者は再燃と寛解を繰り返すことから長期間の医学管理が必要となる。また、長期経過例では炎症を母地とした癌の発生を合併する例が存在する。発癌には罹患期間と罹患範囲が関係し、7～8 年以上経過した全大腸炎型のリスクが高い[3)]。

わが国の罹患率や有病率は欧米に比べて低率ではあるが、患者数は 1976 年に 965 人と報告されて以降、特定疾患医療受給者証及び登録者証交付件数の合計の推移をみると毎年増加の一途を辿っており、平成 26 年度末には 170,781 人が登録されている[4)]。発症年齢のピークは男性で 20～24 歳、女性で 25～29 歳にみられるが、若年者から高齢者まで発症する。男女比は 1：1 で性差はみられない。

2.5.1.2.2　潰瘍性大腸炎の治療と問題点

本疾患の治療としては、薬物療法を主体として病変範囲と重症度に応じた薬剤・用法が選択されるが、重症例や薬物療法に対する無効例については手術も考慮される。また、寛解導入後も再燃を予防するために寛解維持治療が行われる。本邦では、厚生労働科学研究費補助金　難治性疾患克服研究事業　「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班において「潰瘍性大腸炎治療指針」が作成され、これに則って治療が行われている[5)]。

内科的治療としては、メサラジン製剤及びステロイド剤が主たる治療薬とされている。本邦で使用可能なメサラジン製剤は、ペンタサ錠・ペンタサ顆粒（時間依存型放出調節製剤）、アサコール錠（pH 依存型放出調節製剤）、サラゾピリン錠（サラゾスルファピリジン）、ペンタサ注腸、

ペンタサ坐剤及びサラゾピリン坐剤があり、軽症から重症までの広い患者層における寛解導入治療及び寛解維持治療に使用される。一方、ステロイド剤は、軽症にはステロネマやプレドネマなどの注腸剤やリンデロン坐剤、また、中等症、重症及び劇症には経口剤、静注、動注などが用いられる。ステロイド剤の長期使用はその副作用により QOL を低下させるリスクが知られており、ステロイド依存例やステロイド抵抗例などのいわゆる難治例には、ステロイド剤以外の選択肢としてインフリキシマブ（レミケード）やアダリムマブ（ヒュミラ）などの抗 TNFα抗体製剤、アザチオプリン（イムラン）、6-メルカプトプリン（ロイケリン）、タクロリムス（プログラフ）及びシクロスポリン（サンディミュン）などの免疫調整剤の使用が推奨されている[5)]。

左側大腸炎型・全大腸炎型に対する寛解導入療法としては、軽症では経口メサラジン製剤による治療を行い、また、中等症で炎症反応や症状が強い場合は軽症の治療に加えてプレドニゾロンの経口投与を初期より行う場合もある。メサラジン注腸剤を併用すると効果の増強が期待でき、左側大腸の炎症が強い場合には、ステロイド注腸が有効な場合がある。重症では、常に手術治療の適応に注意しながら入院のうえ全身状態の改善に対する治療を行う。当初よりプレドニゾロンの経口投与又は点滴静注を追加し、さらに症状や状態に応じて経口メサラジン製剤及び注腸剤を併用することもある。直腸炎型に対しては経口メサラジン製剤による治療を行い、これで改善がなければ、他の経口剤、坐剤又は注腸剤への変更や追加、あるいは成分の異なる局所製剤への変更又は追加を行う。ステロイド剤の投与においては、いずれの場合も漸次減量を行い中止する[5)]。

現在国内で使用可能な注腸剤はいずれも液剤であり、投与後の肛門からの薬剤漏出や、投与時に臥位の姿勢を強いられるなど、コンプライアンスに影響する課題を有している。また、ステロイド注腸剤は、直腸内投与後に有効成分の一部が全身循環血へ移行することにより、発現する全身性の副作用が課題とされている。海外の治療ガイドラインでは、直腸炎型及び左側大腸炎型の治療において注腸剤が第一選択薬として位置づけられているが、日本の治療指針においては、経口メサラジン製剤の必要性が強調されている[5) ,6)]。これは注腸療法が、忍容性やコンプライアンスの問題などによりすべての患者に受け入れられない場合があるからと考えられている[7)]。本邦にて注腸療法が広く患者に受け入れられるためには、注腸剤の忍容性やコンプライアンスの問題を改善する必要があると考えられる。

当社で実施した[redacted]においても、[redacted]した。[redacted]は[redacted]あった。また、[redacted]いた。これらのことからコンプライアンス良く投与可能で、有効性を有し、さらに安全性に問題がない注腸剤の開発意義は大きいと考えられる。

2.5.1.3　臨床試験を実施した科学的背景

現在、国内で使用されている注腸剤にはメサラジンを有効成分とするペンタサ注腸、ステロイドを有効成分とするステロネマ注腸（ベタメタゾン）あるいはプレドネマ注腸（プレドニゾロン）がある。これらが承認される以前は、医療機関にて同有効成分で投与経路の異なる製剤を注腸投与用に用時調製し使用されていた。諸学会からの潰瘍性大腸炎に対するペンタサ注腸の適応外使用に関する要望といった臨床ニーズや、潰瘍性大腸炎等の在宅療法に有用なステロイド注腸剤の開発に関する医療機関からの要望により、各注腸剤は以下に示すような手続きにて開発が進められ、承認された。

・ ペンタサ注腸

日本消化器内視鏡学会、日本消化器病学会からの適応外使用に関する要望書を受け、厚生省（当時）から企業へ申請を検討要請され公知申請により 2002 年 10 月承認取得。

・ ステロネマ注腸、プレドネマ注腸

潰瘍性大腸炎に対する注腸適用を有する既承認のステロイド注射剤を潰瘍性大腸炎・限局性腸炎治療専用の注腸剤として剤形追加で承認取得（ステロネマ注腸：1992 年 3 月、プレドネマ注腸：2002 年 3 月）。

ペンタサ注腸、ステロネマ注腸及びプレドネマ注腸は、いずれも液剤で 1 回あたりの投与量が 50 mL～100 mL のディスポーザブルタイプである。これらの承認前には用時調製して使用されていたことを踏まえると、これらの製剤によって局所治療の簡便性は向上したと考えられるが、左腰を下にした体位でチューブを挿入して薬液を経肛門的に注入し、場合によっては体位変換を行って投与する必要がある。

また、坐剤としてはペンタサ坐剤、サラゾピリン坐剤及びリンデロン坐剤が使われる。現在、主に使用されている坐剤はペンタサ坐剤であるが、投与後に腸内で有効成分メサラジンが到達する範囲が直腸部に限局されるため、S 状結腸より口側の炎症には効果が期待できないことが課題となっている。

AJG511 の有効成分であるブデソニドは、受容体親和性がプレドニゾロンの約 60 倍、ベタメタゾンの 16 倍と他のステロイド剤に比し高く、投与局所における高い抗炎症作用が期待される。また、ブデソニドは経口又は注腸投与のバイオアベイラビリティが低いことから、他のステロイド剤に比し、全身性のステロイド様の副作用が少ないとされている[1)]。一方、製剤特性により、1 回の噴射においてブデソニド 2 mg を含むフォームが潰瘍性大腸炎の主病変である直腸から S 状結腸までの範囲に対して拡散されるため、坐剤に比べ広い範囲の炎症に効果が期待できる。また、性状がフォームであることから腸管内における薬液の保持性が高く、投与する薬液量が多い他の注腸剤（液剤）に見られる直腸内投与後の薬液漏出の課題が軽減される。さらに、1 缶で 14 回までの投与が可能であること、及び、臥位のみならず立位での投与が可能なことを踏まえると、本剤によって注腸治療の簡便性が向上すると考えられる。これらのことから、潰瘍性大腸炎の寛解導入治療における新たな選択肢として期待される。本剤は医療現場において必要性が高く、開発意義のある薬剤であると考えられる。

2.5.1.4　臨床開発計画

2.5.1.4.1　対面助言

[redacted]試験計画を立案するにあたり、平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]相談（受付番号[redacted]、第1部：1.13.2.1）を実施した。主な相談内容と機構の指導・助言を表2.5.1-2に示した。

表 2.5.1-2 [redacted]相談の相談内容と機構の指導

相談内容	機構の指導・助言
[redacted]	[redacted]と考える。[redacted]
[redacted]	[redacted]

対面助言において、提示した[redacted]試験計画は受入れ可能であるとの見解が得られた。また、[redacted]ことについて、特段の異論はなかった。

[redacted]試験を病変部位が直腸からS状結腸までに限局している活動期潰瘍性大腸炎患者を対象として実施した結果、主要評価項目である寛解率は、プラセボ投与20.4%に対し、本剤1日1回投与50.9%及び1日2回投与48.2%と有意に高かった。副次評価項目のひとつである粘膜治癒率は、プラセボ群5.6%に対し、本剤1日1回投与23.6%及び1日2回投与46.4%と有意に高く、1日2回群は1日1回群より高い値を示した。安全性については、重篤な有害事象、重度な有害事象の発現は認められなかった。有害事象として血中コルチゾール減少及び血中コルチコトロピン減少が発現し、1日2回投与は1日1回投与と比較し、発現頻度が高くなることが示されたが、グルココルチコイドに関連する有害事象の発現率の上昇は認められず、1日1回又は1日2回6週間直腸内投与の忍容性は許容し得るものと考えられた。

上記の[redacted]試験結果を踏まえた[redacted]試験計画の立案及び臨床データパッケージについて、平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]相談（受付番号[redacted]、第1部　1.13.2.2）を実施した。主な相談内容と機構の指導・助言を表2.5.1-3に示した。

対面助言において、提示した[redacted]試験計画のうち、主要評価項目については、粘膜治癒率[redacted]投与期間については、[redacted]助言を得た。また、臨床データパッケージについては、[redacted]見解が得られた。

助言に基づき、[redacted]試験の主要評価項目を[redacted]粘膜治癒率とし、投与期間は[redacted]計画に変更して実施した。

表 2.5.1-3 [redacted]相談の相談内容と機構の指導

相談内容	機構の指導・助言
[redacted]	[redacted]である。 [redacted]である。
[redacted]	[redacted]である。 [redacted]と考える。

2.5.1.4.2　臨床データパッケージ

表 2.5.1-4　臨床データパッケージ

試験の種類	国内試験	海外試験
薬物動態試験	第 I 相試験 AJG511/CP1 AJG511　1 日目:1 日 1 回投与 2-5 日目:1 日 2 回投与	第 I 相試験:BUF-4/BIO ^{99m}Tc 標識ブデソニド AJG511 を単回投与 第 I 相試験:BUF-7/BIO AJG511　1 日目:1 日 1 回投与 2-5 日目:1 日 2 回投与
用量反応性試験	第 II 相試験 AJG511/ET1 プラセボ群 AJG511　1 日 1 回群 AJG511　1 日 2 回群	後期第 II 相試験:BUF-5/UCA プラセボ群 AJG511 1 日 1 回群 AJG511 1 日 2 回群
検証試験	第 III 相試験 AJG511/CT1 プラセボ群 AJG511　1 日 2 回群	第 III 相試験:BUF-9/UCA AJG511 1 日 1 回群 ブデソニド 2mg 注腸剤 1 日 1 回群 第 III 相試験:BUF-6/UCA AJG511 1 日 1 回群 ヒドロコルチゾン酢酸エステル 100 mg フォーム剤 1 日 1 回群 第 III 相試験:BUCF3001 プラセボ群, AJG511 群 （1 日 2 回 2 週間→1 日 1 回 4 週間） 第 III 相試験:BUCF3002 プラセボ群, AJG511 群 （1 日 2 回 2 週間→1 日 1 回 4 週間） 第 III 相試験 （繰り返し投与試験）:BFPS3073 AJG511 群 （1 日 2 回 2 週間→1 日 1 回 4 週間）

評価資料、参考資料、欧州にて実施済みの試験、米国にて実施済みの試験

本申請では、国内で実施した第 I 相試験、第 II 相試験及び第 III 相試験で臨床データパッケージを構築した（表 2.5.1-4）。すべての臨床試験は GCP 及びヘルシンキ宣言を遵守して実施した。

各試験の概要を以下に示した。

（1） 薬物動態試験

第 I 相試験を実施した。

・第 I 相試験（AJG511/CP1）（2012 年 1 月～2012 年 2 月）

日本人健康成人男性 26 名を対象に、AJG511 2 mg（ブデソニドとして）又はプラセボを 1 日 1 回（1 日間）及び 1 日 2 回 4 日間反復投与し（直腸内投与）、薬物動態、薬力学及び安全性を検討した。

（2） 有効性及び安全性に関する試験

第 II 相試験及び第 III 相試験を実施した。

・第 II 相試験（AJG511/ET1）（2012 年 9 月～2013 年 12 月）

活動期潰瘍性大腸炎患者 165 例を対象に、プラセボを対照とした二重盲検比較試験により AJG511 2 mg を 1 日 1 回又は 1 日 2 回 6 週間直腸内投与した際の用量反応性、有効性及び安全性について探索的に検討した。主要評価項目は寛解率【6 週】（次の 3 つの条件を満たす被験者の割合：血便スコア＝0 点、内視鏡所見スコア≦1 点、排便回数スコア＝0 点あるいは、0 週より 1 点以上減少）とした。

・第 III 相試験（AJG511/CT1）（2014 年 12 月～2016 年 3 月）

活動期潰瘍性大腸炎患者 126 例を対象に、プラセボを対照とした二重盲検比較試験により AJG511 2 mg を 1 日 2 回 6 週間直腸内投与した際のプラセボに対する優越性を検証するとともに安全性を検討した。主要評価項目は粘膜治癒率【6 週】（内視鏡所見スコア＝0 点の被験者の割合（中央判定委員会判定））とした。

寛解導入治療において粘膜治癒を達成した（内視鏡所見スコアが 0 点）患者は、粘膜治癒を達成しなかった（内視鏡所見スコア 1 点以上）患者に比べて、その後の長期の寛解維持率並びにステロイド治療不要の割合が高く、発がんリスクが低い事などが示されている[8),9),10),11)]。粘膜治癒を達成することはその時点での症状改善に加え長期的な寛解維持の視点からも得られる臨床的価値は高い。第 II 相試験成績から AJG511 1 日 2 回投与は安全性に問題なく、高い粘膜治癒効果が期待できると考えられたことから、主要評価項目を粘膜治癒率、用法用量を AJG511 1 日 2 回とした。また、6 週間投与にて治療反応が認められたが粘膜治癒には至らなかった患者を対象に、AJG511 をさらに 6 週間継続投与した際の安全性及び有効性を検討した。

2.5.1.5 関連するガイダンス

臨床試験は、「ヘルシンキ宣言」に基づく倫理的原則、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 3 項及び第 80 条の 2」に規定する基準及び GCP を遵守して実施した。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

国内第 I 相試験で日本人健康成人男性を対象に AJG511（ブデソニドとして 1 回 2 mg）を 1 日 1 回直腸内投与した結果、単回投与時の CL/F は 8.535±3.969 L/min であった。Ryrfeldt ら[12)]による静脈内投与時のクリアランス値（ブデソニド投与量 0.5 mg、クリアランス値 83.7 L/h）を参考に算

出した本剤の単回投与時の絶対的バイオアベイラビリティは、16%と推定された〔第2部：2.7.1.2（1）参照〕。Dr. Falk 社が実施した海外第Ⅰ相試験（BUF-7/BIO）では、本剤の注腸投与における単回投与時及び反復投与時のブデソニドの絶対的バイオアベイラビリティは、それぞれ15%と14%と推定され〔第2部：2.7.1.2（2）参照〕、国内第Ⅰ相試験の結果と同様であった。文献では、健康成人男性に ^{3}H-ブデソニド500 μgを経口投与したとき（ゼラチンカプセル）のバイオアベイラビリティは、10.7±4.3%と報告されている[12)]。一方、プレドニゾロン及び6-メチルプレドニゾロンの経口バイオアベイラビリティは、それぞれ80～95%、70～95%と報告されており[13)]、ブデソニドのバイオアベイラビリティは他のコルチコステロイドと比較して低かった。なお、非臨床試験では、経口投与後のブデソニドは、消化管から効率的に吸収され広く組織に分布するとともに、速やかに代謝され、排泄されることが示されている。吸収されたブデソニドは、肝初回通過効果により迅速かつ広範に代謝を受けるため、経口投与したときのブテソニドの全身曝露量は限定的であり、動物及びヒトのいずれにおいてもバイオアベイラビリティは低い値となっていると考えられた。一方、直腸内投与後のブテソニドは、遠位大腸で吸収されたあと腸静脈から大静脈に入り、組織に分布するとともに、迅速かつ広範に代謝され排泄されるため、経口投与時と同様に全身曝露量は限定的であると考えられた〔第2部：2.6.4参照〕。

本剤はブデソニドの直腸内投与による局所治療を目的とした製剤である。ブデソニドは他のコルチコステロイドと比較し、バイオアベイラビリティが低いことから、炎症性腸疾患患者への投与において、好ましくない全身性の副作用が軽減されることが期待できる。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 薬物動態

国内第Ⅰ相試験では、ブデソニドは短時間で吸収され、T_{max}は単回投与（1日目）1.50 hr（中央値、以下同様）、反復投与（5日目）1回目投与2.00 hr、2回目投与2.00 hr、また、C_{max}は単回投与（1日目）0.908743±0.554142 ng/mL（平均値±標準偏差、以下同様）、反復投与（5日目）1回目投与0.776802±0.525239 ng/mL、2回目投与0.692492±0.372510 ng/mLで、単回投与と反復投与で大きな違いはなかった。また、$AUC_{0-\infty}$は単回投与（1日目）4.930±2.888 ng·h/mL、反復投与（5日目）1回目投与4.936±2.697 ng·h/mL、2回目投与4.812±2.521 ng·h/mLと同様であった。単回投与時のkelは0.206±0.069 hr^{-1}、$MRT_{0-\infty}$は5.266±1.245 hr、$t_{1/2}$は3.996±2.241 hr、CL/Fは8.535±3.969 L/minであった〔第2部：2.7.2.2表2.7.2.2-2参照〕。

国内第Ⅰ相試験の単回投与時の薬物動態パラメータを、Dr. Falk 社が実施した海外第Ⅰ相試験（BUF-7/BIO）及び海外第Ⅰ相試験（BUF-4/BIO）と比較すると、日本人健康成人男性と外国人の健康な男性志願者の比較では、日本人のT_{max}が若干小さい傾向にあったが、C_{max}、$AUC_{0-\infty}$及び$t_{1/2}$に大きな違いはなかった。また、外国人の健康な男性志願者と外国人の軽症から中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者の比較では、活動期潰瘍性大腸炎患者のT_{max}が若干大きい傾向にあったが、C_{max}、$AUC_{0-\infty}$及び$t_{1/2}$に違いはなかった〔第2部：2.7.2.3表2.7.2.3-1参照〕。

これらのことから、日本人と外国人、健康人と潰瘍性大腸炎患者における本剤直腸内投与時の薬物動態及び曝露量に大きな違いはないものと考えられた。

なお、ブデソニドは大半が肝臓で糖質コルチコステロイド活性の低い代謝物に代謝される。主要代謝物である 6β-ヒドロキシブデソニド及び 16α-ヒドロキシプレドニゾロンの糖質コルチコステロイド活性はブデソニドの 1%未満である。また、排泄に関しては、微粉末化した[^{3}H]-ブデソニドを経口投与及び静脈内投与したとき、約 60%の放射活性が尿中から回収される。6β-ヒドロキシブデソニド及び 16α-ヒドロキシプレドニゾロンなどの主要代謝物は、そのまま又は抱合体として主として腎臓から排泄されるが、尿中にはブデソニドの未変化体は検出されない[14)]。

2.5.3.2 蓄積性

国内第Ⅰ相試験では、AJG511 を 1 日目に 1 日 1 回（午前 8 時）、2～5 日目に 1 日 2 回（午前 8 時と午後 8 時）、直腸内投与した。5 日目におけるブデソニドの $AUC_{0\text{-}12}$ 及び $AUC_{12\text{-}24}$ の蓄積係数は、それぞれ 1.014±0.142、1.026±0.227、1 日目のブデソニドの $AUC_{0\text{-}\infty}$ に対する 5 日目の $AUC_{0\text{-}12}$ 及び $AUC_{12\text{-}24}$ の逆対数変換後の比の点推定値は、それぞれ 1.005（比の 90%信頼区間は 0.930～1.087）、1.001（比の 90%信頼区間は 0.926～1.082）であった。血清中ブデソニドの AUC を指標とした評価の結果、AJG511 の 1 日 2 回反復投与による蓄積性は認められなかった〔第 2 部：2.7.2.2 表 2.7.2.2-3、表 2.7.2.2-4 参照〕。海外第Ⅰ相試験（BUF-7/BIO）でも、AUC では単回投与と反復投与で有意差は認められなかった〔第 2 部：2.7.2.2 表 2.7.2.2-9 参照〕。

このように日本人及び外国人に本剤を直腸内に反復投与しても単回投与と比べ、血清中ブデソニドの増加は認められなかったことから、本剤を反復投与しても蓄積性はないものと考えられた。

2.5.3.3 薬力学

2.5.3.3.1 顆粒球及びリンパ球

ステロイド剤投与後に白血球分画が変動するため[15)]、顆粒球数及びリンパ球数並びにその分率について検討した。国内第Ⅰ相試験で、顆粒球分率の抑制率は、AJG511 群 1 日目で-2.7±5.0%、5 日目で-5.3±7.7%、プラセボ群 1 日目で 3.7±4.3%、5 日目で 5.3±6.8%であった。リンパ球分率の抑制率は、AJG511 群 1 日目で 3.8±9.1%、5 日目で 4.0±14.8%、プラセボ群 1 日目で-6.0±9.0%、5 日目で-14.4±13.6%であった〔第 2 部：2.7.2.2 表 2.7.2.2-6 参照〕。海外第Ⅰ相試験（BUF-7/BIO）の結果では、国内第Ⅰ相試験と比較して顆粒球分率及びリンパ球分率の抑制率は大きかったが正負の変動は同様であった〔第 2 部：2.7.2.3 表 2.7.2.3-3 参照〕。

顆粒球数及びリンパ球数の AUC について、ベースライン値（-1 日目）を共変量、投与群を固定効果とした混合効果モデルを用い、投与群間比較を行った。その結果、顆粒球数の AUC については、プラセボ群と比較したときの AJG511 群の逆対数変換後の比の点推定値は、顆粒球数の AUC で 1 日目 1.116（比の 90%信頼区間は 1.050～1.186）、5 日目 1.270（比の 90%信頼区間は 1.158～1.393）であった。また、リンパ球数の AUC については、1 日目 0.994（比の 90%信頼区間は 0.965～1.024）、5 日目 1.019（比の 90%信頼区間は 0.968～1.073）であった。すなわち、AJG511 直腸内投与時の顆粒球数の AUC は、プラセボに比較し、1 日目は 11.6%、5 日目は 27.0%の増加が認められたが、リンパ球数の AUC は、プラセボに比較し変化は認められなかった〔第 2 部：2.7.2.2 表 2.7.2.2-7 参照〕。

以上、本剤投与により、顆粒球数及び顆粒球分率の増加並びにリンパ球分率の減少が確認された。

2.5.3.3.2　コルチゾール濃度及び ACTH 濃度

国内第 I 相試験では、-1 日目、1 日目及び 5 日目の血漿中コルチゾール濃度の変動と血漿中 ACTH 濃度の変動は連動していた〔第 2 部：2.7.2.2 図 2.7.2.2-3 参照〕。AJG511 群の血漿中コルチゾール濃度は、1 日目では午前 8 時（投与開始後 0 時間）の投与後、-1 日目に比して低値を示した。5 日目では 1 回目（午前 8 時：投与開始後 0 時間）、2 回目（午後 8 時：投与開始後 12 時間）の投与後、-1 日目に比しそれぞれ低値を示した。海外第 I 相試験（BUF-7/BIO）においても、血漿中コルチゾール濃度は、国内試験結果と同様に本剤投与後に低下した〔第 2 部：2.7.2.2 図 2.7.2.2-11 参照〕。投与開始後 24 時間（翌日の午前 8 時）の血漿中コルチゾール濃度は、1 日目、5 日目はいずれも-1 日目と同じレベルであった〔第 2 部：2.7.2.2 図 2.7.2.2-4 参照〕。

血漿中コルチゾール濃度の AUC は、AJG511 群の-1 日目 1772.9±362.2 ng·hr/mL、1 日目 1386.8±291.0 ng·hr/mL、5 日目 1079.6±450.4 ng·hr/mL、プラセボ群の-1 日目 1649.8±229.7 ng·hr/mL、1 日目 1667.3±240.1 ng·hr/mL、5 日目 1854.8±205.3 ng·hr/mL であり、AJG511 群で低下した〔第 2 部：2.7.2.2 表 2.7.2.2-8 参照〕。海外第 I 相試験（BUF-7/BIO）のコルチゾール濃度の AUC についても、1 日目に対し 5 日目で国内試験結果と同程度の低下が認められた〔第 2 部:2.7.2.2 表 2.7.2.2-11 参照〕。

血漿中コルチゾール濃度及び尿中コルチゾール排泄量の AUC について、ベースライン値（-1 日目）を共変量、投与群を固定効果とした混合効果モデルを用い、投与群間比較を行った結果、プラセボ群と比較したときの AJG511 群の逆対数変換後の比の点推定値は、血漿中コルチゾール濃度の AUC で 1 日目 0.781（比の 90%信頼区間は 0.714～0.854）、5 日目 0.451（比の 90%信頼区間は 0.283～0.717）、尿中コルチゾール排泄量の AUC で 1 日目 0.626（比の 90%信頼区間は 0.544～0.721）、5 日目 0.302（比の 90%信頼区間は 0.189～0.480）、午前 8 時の血漿中コルチゾール濃度で 2 日目 0.857（比の 90%信頼区間は 0.681～1.078）、6 日目 0.577（比の 90%信頼区間は 0.346～0.963）であった〔第 2 部：2.7.2.2 表 2.7.2.2-7 参照〕。

本剤投与により、血漿中コルチゾールは低下傾向が見られたが、午前 8 時の血漿中コルチゾールは、1 日 2 回の投与期間中に、大きな変動は認められなかった。

2.5.3.4　薬物相互作用

ブデソニドは、肝臓において主に CYP3A4 による代謝を受けることから[16),17)]、CYP3A4 を阻害する薬剤との併用により、ブデソニドの血中濃度が上昇する可能性がある。海外臨床試験成績より CYP3A4 阻害剤との併用により全身曝露量の上昇を引き起こすとの報告がある。実際、海外で市販されているブデソニド経口剤、ブデソニド注腸剤及び国内のブデソニド吸入剤の添付文書において CYP3A4 阻害剤は併用に関し注意喚起されている[14),18),19),20)]。本剤でも同様の事象が懸念されることから、添付文書に CYP3A4 阻害剤との「併用注意」を喚起することを想定している。したがって、CYP3A4 阻害剤との新たな臨床薬物相互作用試験は実施していない。

2.5.3.5　本剤の大腸内における拡散

海外第 I 相試験（BUF-4/BIO）で、^{99m}Tc 標識ブデソニド（以下、フォーム）の最大拡散範囲は 11～40 cm であり、経時的に下行結腸／横行結腸に向かって拡散し、4 時間での平均最大拡散範囲は 25.4±10.3 cm（平均値±標準偏差）に達し、6 時間ではわずかに後退した。フォームは、S 状

結腸の遠位2分の1には12例全例、近位2分の1には9例が到達した。下行結腸の遠位3分の1には5例が到達しなかった。下行結腸の中間部3分の1には3例、下行結腸の近位3分の1には1例が到達した。横行結腸で放射能が検出された症例はなかった〔第2部：2.7.2.2（4）参照〕。

2.5.3.6　特別な患者集団における薬物動態

（1）　肝機能障害

本剤の薬物動態に対する肝機能障害の影響は検討されていない。軽度から中等度の肝機能障害（Child-Pugh分類A及びChild-Pugh分類B）の患者を対象にブデソニド4 mgの経口カプセルを投与した試験における全身曝露量は、軽度肝機能障害の患者（Child-Pugh分類A；n＝4）と健康被験者（n＝8）とで同等であり、中等度肝機能障害の患者（Child-Pugh分類B；n＝4）では健康被験者より3.5倍高い値であった。静脈内投与では、CL又はVssに有意差は認められなかった。重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）の患者については検討されていない[14)]。

（2）　腎機能障害

本剤の薬物動態に対する腎機能障害の影響は検討されていない。ブデソニドの未変化体は腎臓から排泄されないが、代謝物の大半が腎臓から排泄されることから、腎機能障害のある患者では代謝物が高い濃度に達する可能性がある。しかしながら、これらの代謝物のコルチコステロイド活性はブデソニドに比べると非常に低い[14)]。

2.5.4　有効性の概括評価

本剤の有効性評価には、国内で実施した潰瘍性大腸炎患者を対象とした第II相試験及び第III相試験の2試験を用いた。本剤の有効性は、第III相試験の主要評価項目の粘膜治癒率において、プラセボ群に対する1日2回群の優越性が検証された。

国内第II相試験では、プラセボを対照とした二重盲検比較試験によりAJG511 2 mg（ブデソニドとして）を1日1回又は1日2回6週間直腸内投与した際の用量反応性、有効性及び安全性について探索的に検討した。主要評価項目は、寛解率（血便スコア＝0点、内視鏡所見スコア≦1点、排便回数スコア＝0点あるいは、0週より1点以上減少の全てを満たす被験者の割合）とし、内視鏡所見スコアは治験責任医師又は治験分担医師の評価を用いた。国内第III相試験は、主要評価項目を粘膜治癒率（内視鏡所見スコア＝0点の被験者の割合（中央判定委員会判定））とし、プラセボ群を対照として本剤1日2回6週間投与時の有効性の検証並びに安全性の確認を目的として実施した。さらに、6週間投与にて治療反応が認められたが粘膜治癒には至らなかった被験者（6週評価時の内視鏡所見スコアが1点（治験責任医師又は治験分担医師が判定））を対象に、本剤をさらに6週間継続投与した際の有効性も検討した。

2.5.4.1　試験対象集団

国内第II相試験は、FAS 165例全体では、男性89例（53.9%）、女性76例（46.1%）、年齢は41.8±12.6歳（平均値±標準偏差、以下同様）で、16歳以上20歳未満1例（0.6%）、20歳以上65歳未満153例（92.7%）、65歳以上70歳未満11例（6.7%）で、体重は60.84±11.85 kgであった。国内第III相試験は、FAS 126例全体では、男性63例（50.0%）、女性63例（50.0%）、年齢は41.0±12.2歳で、16歳以上20歳未満2例（1.6%）、20歳以上65歳未満117例（92.9%）、

65 歳以上 7 例（5.6%）で、体重は 59.19±12.27 kg であった。試験間の性別、年齢及び体重に違いはなかった。

原疾患の特性において、原疾患の直近の活動期における初発・再燃の別、内視鏡所見で最も活動性の高い部位、罹患期間、正常な排便回数、今回の活動期における寛解導入療法の期間に試験間に大きな違いはなかった。0 週の排便回数スコア、0 週の血便スコア及び 0 週の MMDAI スコア（中央判定委員会判定による内視鏡所見スコアを用いた評価）は、国内第 II 相試験と比較し国内第 III 相試験において、スコアが高い、すなわち重症度が重い被験者が多い傾向にあった。また、0 週の内視鏡所見スコアは、国内第 II 相試験及び第 III 相試験とも選択基準に従い、治験責任医師又は治験分担医師の判定でスコア 2 点の被験者が登録されたが、0 週の内視鏡所見スコアを中央判定委員会判定で集計した結果は、国内第 II 相試験と比較し国内第 III 相試験において、重症度が重い被験者が多い傾向にあった〔第 2 部：2.7.3.3.1 表 2.7.3.3-4 参照〕。

2.5.4.2　有効性評価

2.5.4.2.1　粘膜治癒率【6 週】：国内第 III 相試験の主要評価項目

粘膜治癒率【6 週】（内視鏡所見スコア＝0 点の被験者の割合）（FAS）を表 2.5.4-1 に示した。

国内第 II 相試験の粘膜治癒率は、プラセボ群 5.6%（1.9～15.1%）（以下、両側 95%信頼区間）、1 日 1 回群 23.6%（14.4～36.3%）、1 日 2 回群 46.4%（34.0～59.3%）、プラセボ群との差の点推定値（両側 95%信頼区間）は、1 日 1 回群 18.1%（4.8～31.3%）、1 日 2 回群 40.9%（25.2～54.2%）で、1 日 1 回群及び 1 日 2 回群はプラセボ群と比較し有意差が認められ、1 日 2 回群は 1 日 1 回群と比較し高かった。

国内第 III 相試験の粘膜治癒率は、プラセボ群 3.2%（0.9～11.0%）（以下、両側 95%信頼区間）、1 日 2 回群 32.8%（22.6～45.0%）、プラセボ群との差の点推定値（両側 95%信頼区間）は 29.6%（16.7～42.0%）で、1 日 2 回群はプラセボ群と比較し有意に高値であった（p<0.0001）。1 日 2 回群のプラセボ群に対するオッズ比の点推定値（両側 95%信頼区間）は、17.20（4.50～114.38）で、両側 95%信頼区間の下限値は 1 を上回った〔第 2 部：2.7.3.2.2 表 2.7.3.2-6 参照〕。なお、主効果モデルの確認のため、交互作用効果モデル（投与群と割付因子）で解析を行った結果、交互作用項は有意ではなかった。これらの結果は PPS においても FAS と同様であった。

表 2.5.4-1　粘膜治癒率【6 週】（FAS）

		国内第 II 相試験 [1]			国内第 III 相試験 [2]	
投与群		プラセボ群	1 日 1 回群	1 日 2 回群	プラセボ群	1 日 2 回群
解析対象症例		54	55	56	62	64
該当例		3	13	26	2	21
割合(%)		5.6	23.6	46.4	3.2	32.8
割合の 95%信頼区間		1.9～15.1	14.4～36.3	34.0～59.3	0.9～11.0	22.6～45.0
プラセボ群との比較	割合の差の点推定値	-	18.1	40.9	-	29.6
	割合の差の 95%信頼区間	-	4.8～31.3	25.2～54.2	-	16.7～42.0

1)　治験責任医師又は治験分担医師判定による内視鏡所見スコアを使用した評価
2)　中央判定委員会判定による内視鏡所見スコアを使用した評価
Source：AJG511/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4.1.2-8、AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4.1.1-1、表 11.4.1.1-5

2.5.4.2.2　寛解率【6 週】：国内第 II 相試験の主要評価項目

寛解率【6 週】（血便スコア＝0、内視鏡所見スコア≦1、排便回数スコア＝0 あるいは、0 週より 1 以上減少を満たす被験者の割合）（FAS）を表 2.5.4-2 に示した。

国内第 II 相試験の寛解率は、プラセボ群 20.4%（11.8～32.9%）（以下、両側 95%信頼区間）、1 日 1 回群 50.9%（38.1～63.6%）、1 日 2 回群 48.2%（35.7～61.0%）であった。プラセボ群に対する 1 日 1 回群及び 1 日 2 回群のオッズ比の点推定値（両側 95%信頼区間）は、それぞれ 3.994（1.734～9.711）、3.674（1.594～8.930）で、両側 95%信頼区間の下限値は 1 を上回った〔第 2 部：2.7.3.2.1 表 2.7.3.2-3 参照〕。なお、主効果モデルの確認のため、交互作用効果モデル（投与群と割付因子）で解析を行った結果、交互作用項は有意ではなかった。これらの結果は PPS においても FAS と同様であった。

国内第 III 相試験の寛解率は、プラセボ群 16.1%（9.0～27.2%）（以下、両側 95%信頼区間）、1 日 2 回群 40.6%（29.5～52.9%）であった。

表 2.5.4-2　寛解率【6 週】（FAS）

	国内第 II 相試験 [1]			国内第 III 相試験 [2]	
投与群	プラセボ群	1 日 1 回群	1 日 2 回群	プラセボ群	1 日 2 回群
解析対象症例	54	55	56	62	64
該当例	11	28	27	10	26
割合(%)	20.4	50.9	48.2	16.1	40.6
割合の 95%信頼区間	11.8～32.9	38.1～63.6	35.7～61.0	9.0～27.2	29.5～52.9

1)　担当医師判定による内視鏡所見スコアを使用した評価
2)　中央判定委員会判定による内視鏡所見スコアを使用した評価
Source：AJG511/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4.1.2-9、AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4.1.2-3

なお、海外第 III 相試験（BUCF3001 及び BUCF3002）においては、軽症から中等症の活動期潰瘍性直腸炎又は潰瘍性直腸 S 状結腸炎と診断された被験者を対象に、主要評価項目を投与 6 週終了時の寛解率（内視鏡所見スコア 1 点以下、血便スコア 0 点、排便回数スコアが改善又は変化なしを満たす被験者の割合）とした場合のブデソニドフォーム群のプラセボに対する有効性が検証されている〔第 2 部：2.7.3.2.3 表 2.7.3.2-13 参照、2.7.3.2.4 表 2.7.3.2-14 参照〕。

2.5.4.3　部分集団における結果の比較

国内第 III 相試験において、背景項目が主要評価項目の粘膜治癒率に与える影響について検討した。20 例以上の部分集団を構成した項目について、1 日 2 回群において粘膜治癒率が高かったのは、「0 週の MMDAI」では 6 点以上に対し 5 点以下、「今回の活動期における寛解導入療法の期間」では 4 週以上に対し 4 週未満の集団であり、また、「今回の活動期の治療における局所製剤の使用」、「今回の活動期におけるペンタサ注腸、ペンタサ坐剤、サラゾピリン坐剤の使用」、及び「今回の活動期におけるペンタサ坐剤の使用」では、いずれも使用に対し未使用の集団で粘膜治癒率が高かった。「性別」及び「今回の活動期におけるペンタサ経口、アサコール、サラゾスルファピリジン経口治療歴（最高用量、最高用量未満）」では、1 日 2 回群におけるいずれの部分集団も同程度の粘膜治癒率【6 週】であった。なお、病変の拡がりによる分類では、全大腸炎型が 11 例と少なかったが、全大腸炎型、左側大腸炎型及び直腸炎型の粘膜治癒率【6 週】は同程度であった〔第 2 部：2.7.3.3.3 参照〕。

2.5.4.4　国内第 II 相試験と国内第 III 相試験の被験者背景と粘膜治癒率の比較

国内第 III 相試験における 1 日 2 回群の粘膜治癒率 32.8%（22.6～45.0%）（以下、両側 95%信頼区間）は、国内第 II 相試験の 1 日 2 回群の粘膜治癒率を中央判定委員会判定による内視鏡所見スコアを用いて算出した粘膜治癒率 51.8%（38.0～65.3%）と比較し低かった。国内第 III 相試験では、潰瘍性大腸炎の重症度が重い被験者（0 週の MMDAI 及び各サブスコアが高値）及び今回の活動期においてペンタサ坐剤を使用した被験者が多く登録された。国内第 II 相試験及び第 III 相試験の部分集団の結果では、潰瘍性大腸炎の重症度が重い被験者及び今回の活動期においてペンタサ坐剤を使用した被験者で粘膜治癒率が低かった。したがって、これら被験者背景の違いが 2 試験における粘膜治癒率の違いの一要因と考えられた〔第 2 部：2.7.3.3.2（10）参照〕。

2.5.4.5　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

Dr. Falk 社は、ブデソニドのフォーム剤を欧州で開発するにあたり、ブデソニド 1 日用量としてブデソニド注腸剤（液剤）の 3 つの用量設定試験[21),22),23)]から 2 mg を選択した。ブデソニドのフォーム剤を用いて第 IIb 相試験（BUF-5/UCA）及び第 III 相試験（BUF-6/UCA、BUF-9/UCA）を実施し、活動期遠位潰瘍性大腸炎の治療におけるブデソニド 1 日用量は 2 mg が妥当であることを確認した。ブデソニドのフォーム剤におけるブデソニド 1 日用量の設定にブデソニド注腸剤（液剤）の用量情報を用いる妥当性は、特に以下の 2 つの試験結果にて支持される。

1. 薬物動態に関するブデソニド 2 mg のフォーム剤のデータ（BUF-7/BIO、BUF-4/BIO）とブデソニド 2 mg の注腸剤（液剤）の文献データの間の同等の薬物動態は、同等な安全性プロファイル及び有効性を示唆した。
2. 第 III 相試験（BUF-9/UCA）のブデソニド 2 mg のフォーム剤とブデソニド 2 mg の注腸剤（液剤）との直接的な比較により、実際に同様な有効性及び安全性データが得られたことから、ブデソニド 2 mg がフォーム剤においても活動期遠位潰瘍性大腸炎の治療の最適用量であることを強く支持した。

Dr. Falk 社は、上記の設定根拠よりブデソニドのフォーム剤のブデソニド 1 日用量として 2 mg を活動期遠位潰瘍性大腸炎の治療の最適用量とし、ブデソニドのフォーム剤を 1 噴射あたりブデソニド 2 mg が投与できる製剤とした。本邦では、本剤（ブデソニド 2 mg/1 噴射）を用いて、活動期潰瘍性大腸炎患者を対象に推奨用法・用量を検討した。

国内第 I 相試験では、日本人健康成人男性を対象に、本剤又はプラセボを 1 日 1 回（1 日間）及び 1 日 2 回 4 日間直腸内投与し、薬物動態及び薬力学の検討を行った。単回投与時の薬物動態パラメータを海外第 I 相試験（BUF-7/BIO）及び海外第 I 相試験（BUF-4/BIO）と比較すると、日本人の T_{max} が若干小さい傾向にあったが、C_{max}、$AUC_{0-\infty}$ 及び $t_{1/2}$ に大きな違いはなく、日本人と外国人における本剤直腸内投与時の薬物動態及び曝露量に大きな違いはないことが示唆された。蓄積性に関して血清中ブデソニドの AUC を指標とした評価の結果、AJG511 の 1 日 2 回反復投与による蓄積性は認められなかった。また、血漿中コルチゾールは、本剤投与により減少傾向が見られたが、午前 8 時の血漿中コルチゾールは、1 日 2 回の投与期間中に大きな変動は認められなかった。なお、発現した有害事象は本剤投与により報告されている事象であり、特記すべき安全性上の問題は認められなかった。

国内第II相試験にて活動期潰瘍性大腸炎患者に対して本剤の1日1回及び1日2回を6週間投与した時の有効性を確認した。主要評価項目である寛解率は、プラセボ群20.4%に対し、1日1回群50.9%及び1日2回群48.2%と本剤投与群が有意に高かった。また、副次評価項目のひとつである粘膜治癒率（内視鏡所見スコア＝0点の被験者の割合（治験責任医師又は治験分担医師が判定））は、プラセボ群5.6%に対し、1日1回群23.6%及び1日2回群46.4%と有意に高く、1日2回群は1日1回群より高い値を示した。以上、1日1回群及び1日2回群の6週における寛解率はプラセボ群と比較し有意に高く、本剤の活動期潰瘍性大腸炎患者に対する有効性が示唆された。安全性については、本剤投与により有害事象として血中コルチゾール減少及び血中コルチコトロピン減少が発現し、1日2回投与が1日1回投与と比較し発現頻度が高くなることが示されたが、グルココルチコイドに関連する有害事象の発現率の上昇は認められず、重篤な有害事象、重度な有害事象の発現はなかったことから潰瘍性大腸炎患者への本剤の1日1回又は1日2回6週間直腸内投与の忍容性は許容し得るものと考えられた。

国内第III相試験の主要評価項目は、粘膜治癒率（内視鏡所見スコア＝0点の被験者の割合（中央判定委員会判定））とした。国内第II相試験成績より、粘膜治癒率を指標として本剤の推奨用法・用量を検討した結果、1日2回投与が1日1回投与より高い臨床的価値をもたらすものと考えられたことから、国内第III相試験は、プラセボ群を対照として本剤1日2回を6週間投与時の有効性の検証並びに安全性の確認を目的とし実施した。その結果、粘膜治癒率は、プラセボ群3.2%（0.9～11.0%）（以下、両側95%信頼区間）、1日2回群32.8%（22.6～45.0%）であり、プラセボ群に対する1日2回群のオッズ比の点推定値（両側95%信頼区間）は、17.20（4.50～114.38）で、両側95%信頼区間の下限値は1を上回り、プラセボ群に対する1日2回群の優越性が検証された。安全性に関しては、プラセボ群及び1日2回群の有害事象の発現率は、それぞれ40.3%（25/62例）、45.3%（29/64例）、副作用は、それぞれ9.7%（6/62例）、17.2%（11/64例）で、1日2回群の有害事象及び副作用の発現率はプラセボ群と差は認められなかった。死亡及び重度の有害事象は認められなかった。重篤な有害事象として甲状腺癌が1例認められたが、治験薬との因果関係なしと判定された。本剤の6週投与により血中コルチゾール濃度の低下及び血漿ACTH濃度の低下傾向を示したが、投与終了から2～4週後の後観察では0週の値に回復し、また、6週で血漿コルチゾール濃度及び血漿ACTH濃度が基準値未満となった被験者も基準内に回復することが示された。なお、グルココルチコイドの副作用に該当する有害事象を検討した結果、本剤の6週の投与期間で、高血圧3例、不眠症及び末梢性浮腫各1例、投与が6週で完了した症例の6週来院後観察期で、うつ病及び倦怠感が各1例認められたが、高血圧の1例が中等度であった以外はいずれも軽度であった。これらのことから、潰瘍性大腸炎患者への本剤（ブデソニドとして2 mg）の1日2回6週間直腸内投与の忍容性は許容し得るものと考えられた。

以上の結果を踏まえて、本剤の用法・用量を以下のように設定した。

用法・用量

通常、成人には1回あたり1プッシュ（ブデソニドとして2 mg）、1日2回直腸内に噴射する。

2.5.4.6　市販後に使用が予想される患者集団との差異

本剤の効能効果は「潰瘍性大腸炎（重症を除く）」を予定している。臨床試験の患者集団と市販後に使用が予想される患者集団の差異について検討した。

国内第 II 相試験及び第 III 相試験の対象患者は、軽症から中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者と規定し、MMDAI の客観的な評価項目である排便回数スコア、血便スコア及び内視鏡所見スコアの 3 つのサブスコアを用い、重症に相当すると考えられるスコア 3 点を除外し、「排便回数スコア」が 0～2 点、「血便スコア」が 1～2 点及び「内視鏡所見スコア」が 2 点の患者を選択した。市販後に使用が予想される患者集団は、潰瘍性大腸炎診断基準（2010 年 2 月改訂）[2] の「臨床的重症度による分類」又は「活動期内視鏡的所見による分類」〔第 2 部：2.7.3.3.1 表 2.7.3.3-5、表 2.7.3.3-6 参照〕による軽症又は中等度の患者、すなわち、重症患者を除外した患者集団と考えられ、臨床試験でも重症の活動期潰瘍性大腸炎患者は除外されていることから、市販後に使用が予想される活動期潰瘍性大腸炎患者集団と大きな違いはないものと考えられる。なお、第 III 相試験の被験者について、「臨床的重症度による分類」を用いて重症度を評価した結果、軽症、中等症、重症は、それぞれ 40.5%、59.5%、0%であり、重症に該当する被験者は含まれていなかった〔第 2 部：2.7.3.3.1（3）参照〕。

2.5.4.7　6 週を超えて継続投与した時の有効性

医療現場での本剤の使用においては、6 週間投与にて治療効果を認めるものの更なる改善効果を期待し 6 週を超えて投与する場合が想定される。国内第 III 相試験において、本剤の 6 週間投与にて治療反応を認めたが粘膜治癒には至らなかった 23 例（6 週評価時の内視鏡所見スコアが 1 点）のうち、20 例に本剤 1 日 2 回をさらに 6 週間（計 12 週間）投与し全例が投与を完了した。例数は限定的であるが、継続投与時の有効性について評価した結果、内視鏡所見スコアについては、12 週時に内視鏡検査を実施した 15 例のうち、6 例が 12 週時に 0 点となった〔第 2 部：2.7.3.2.2 表 2.7.3.2-10 参照〕。また、血便スコアについては、継続投与した 20 例の 6 週時スコアの内訳は、0 点が 12 例、1 点が 8 例であった。1 点であった 8 例の 0 週のスコアは 2 点が 7 例、1 点が 1 例であり、おおむね本剤の 6 週投与により血便スコアが改善するも血便消失に至っていない集団と考えられた。これら 8 例のうち 6 例が 12 週時に血便スコアが 0 点となった〔第 2 部：2.7.3.2.2 表 2.7.3.2-12 参照〕。これらのことから、本剤を 6 週間投与した際に、投与開始前に比べて粘膜改善又は血便改善といった治療反応が認められた場合に、継続投与することにより更なる治療効果が期待できると考えられた。

2.5.5　安全性の概括評価

本剤の安全性評価には、評価資料として国内で実施した潰瘍性大腸炎患者を対象とした第 II 相試験及び第 III 相試験の 2 試験を用いた。国内第 III 相試験では、6 週間投与にて治療反応が認められたが粘膜治癒には至らなかった患者を対象に、本剤をさらに 6 週間継続投与した際の安全性も検討した。また、米国 NDA 資料及び海外で実施された臨床試験を安全性評価の参考とした〔第 2 部：2.7.4.1.1.1 参照〕。

本剤の有効成分ブデソニドは、合成グルココルチコイドに分類されるため、薬理学的分類に特徴的な有害事象としてグルココルチコイドの副作用に該当する有害事象、グルココルチコイドが

影響するとされる臨床検査項目である血漿コルチゾール濃度、血漿 ACTH 濃度、白血球分画、総コレステロール濃度、HbA1c（NGSP）及び血清カリウム濃度の推移を検討した。また、本剤は局所皮膚反応を誘発する可能性のある添加剤としてセトステアリルアルコール及びプロピレングリコールを含有するため、局所皮膚反応に関連する有害事象も検討した。

なお、健康成人男性を対象に実施した国内第 I 相試験において、治験薬の QT 間隔及び QTc 間隔に対する作用を検討した。

2.5.5.1　心電図に対する影響

健康成人男性を対象に実施した国内第 I 相試験において、ホルター心電図検査及び 12 誘導心電図検査を行い、治験薬の QT 間隔及び QTc 間隔に対する作用を検討したが、12 誘導心電図パラメータにおいて、臨床的に問題となる平均値の変動は認められなかった。また、ホルター心電図において、QTc 間隔の絶対値が>450 msec、ΔQTc 間隔が>30 msec となった被験者は認められなかった〔第 2 部：2.7.4.4 表 2.7.4.4-1、表 2.7.4.4-2 参照〕。

2.5.5.2　本剤を 6 週間投与したときの安全性

本剤を 6 週間投与したときの有害事象の集計に関しては、国内第 II 相試験のデータと国内第 III 相試験の 6 週来院日（中止を含む）までのデータを併合解析し検討した（以下、6 週投与例と記載）。

（1）　全般的な曝露状況

6 週投与例の治験薬投与期間は、プラセボ群 40.2±6.7 日（平均値±標準偏差、以下同様）、1 日 1 回群 41.7±4.0 日、1 日 2 回群 40.7±6.0 日であり、群間の治験薬投与期間に大きな違いはなかった〔第 2 部：2.7.4.1.2 表 2.7.4.1-10 参照〕。

（2）　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

6 週投与例の安全性解析対象集団は 291 例（プラセボ群 116 例、1 日 1 回群 55 例、1 日 2 回群 120 例）であり、男性 152 例（52.2%）、女性 139 例（47.8%）、年齢は 41.5±12.4 歳（平均値±標準偏差、以下同様）で、体重は 60.13±12.04 kg であった。投与群別では、性別、年齢、体重、0 週の MMDAI は大きな偏りはなかった。罹患期間は、5 年以上の被験者がプラセボ群及び 1 日 1 回群と比較し 1 日 2 回群で多かった〔第 2 部：2.7.4.1.3 表 2.7.4.1-12 参照〕。

（3）　有害事象の解析

血漿コルチゾール濃度及び血漿 ACTH 濃度について、国内第 III 相試験では、盲検性を維持するため開鍵まで測定結果を治験責任医師、治験分担医師等及び治験依頼者には開示しなかったことから、血漿コルチゾール濃度及び血漿 ACTH 濃度の変動に関する有害事象は取り上げなかった。国内第 II 相試験と第 III 相試験との併合解析においては、0 週以降（0 週は含めない）の血漿コルチゾール濃度及び血漿 ACTH 濃度について、定めた条件に該当する場合を有害事象として取り扱い〔第 2 部：2.7.4.1.1.2 表 2.7.4.1-8 参照〕、それぞれ、血中コルチゾール減少、血中コルチコトロピン減少の基本語に読み替え、程度、重篤度などの基準も取り決め集計した〔第 2 部：2.7.4.1.1.2 表 2.7.4.1-9 参照〕。なお、国内第 II 相試験では、血漿コルチゾール濃度及び血漿 ACTH 濃度の変動について治験責任医師又は治験分担医師により有害事象判定されたが、定めた条件〔第 2 部：

2.7.4.1.1.2 表 2.7.4.1-8 参照〕に該当しても有害事象とされていない場合は、有害事象として取扱い併合解析した。

1) 有害事象及び副作用

6 週投与例のプラセボ群、1 日 1 回群及び 1 日 2 回群の有害事象の発現率は、それぞれ 36.2%（42/116 例）、54.5%（30/55 例）、71.7%（86/120 例）で、1 日 1 回群及び 1 日 2 回群がプラセボ群、1 日 2 回群が 1 日 1 回群と比較し高かった〔第 2 部：2.7.4.2.1 表 2.7.4.2-1 参照〕。いずれかの群で 2.0%以上発現した有害事象は、血中コルチゾール減少（プラセボ群 1.7%（2/116 例）、1 日 1 回群 23.6%（13/55 例）、1 日 2 回群 48.3%（58/120 例））、血中コルチコトロピン減少（プラセボ群 0.9%（1/116 例）、1 日 1 回群 29.1%（16/55 例）、1 日 2 回群 35.0%（42/120 例））、鼻咽頭炎（プラセボ群 5.2%（6/116 例）、1 日 1 回群 10.9%（6/55 例）、1 日 2 回群 9.2%（11/116 例））、頭痛（プラセボ群 3.4%（4/116 例）、1 日 2 回群 6.7%（8/120 例））、嘔吐（1 日 2 回群 3.3%（4/120 例））、高血圧（プラセボ群 0.9%（1/116 例）、1 日 2 回群 2.5%（3/120 例））、発熱（プラセボ群 1.7%（2/116 例）、1 日 1 回群 3.6%（2/55 例）、1 日 2 回群 1.7%（2/120 例））、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（1 日 1 回群 3.6%（2/55 例）、1 日 2 回群 1.7%（2/120 例））、上気道の炎症（プラセボ群 6.0%（7/116 例）、1 日 1 回群 1.8%（1/55 例）、1 日 2 回群 0.8%（1/120 例））であった〔第 2 部：2.7.4.2.1.1 表 2.7.4.2-6 参照〕。程度別では、いずれの群においても重度の事象はみられず、ほとんどの事象は軽度であった〔第 2 部：2.7.4.7 表 2.7.4.7-8 参照〕。

6 週投与例のプラセボ群、1 日 1 回群及び 1 日 2 回群の副作用の発現率は、それぞれ 11.2%（13/116 例）、40.0%（22/55 例）、59.2%（71/120 例）で、1 日 1 回群及び 1 日 2 回群がプラセボ群、1 日 2 回群が 1 日 1 回群と比較し高かった〔第 2 部：2.7.4.2.1 表 2.7.4.2-1 参照〕。いずれかの群で 2%以上発現した副作用は、血中コルチゾール減少（プラセボ群 1.7%（2/116 例）、1 日 1 回群 23.6%（13/55 例）、1 日 2 回群 48.3%（58/120 例））、血中コルチコトロピン減少（プラセボ群 0.9%（1/116 例）、1 日 1 回群 29.1%（16/55 例）、1 日 2 回群 35.0%（42/120 例））、高血圧（プラセボ群 0.9%（1/116 例）、1 日 2 回群 2.5%（3/120 例））であった〔第 2 部：2.7.4.2.1.1 表 2.7.4.2-7 参照〕。程度別では、いずれの群においても重度の事象はみられず、ほとんどの事象は軽度であった〔第 2 部：2.7.4.7 表 2.7.4.7-8 参照〕。

以上、1 日 1 回群、1 日 2 回群の有害事象及び副作用の発現率はプラセボ群と比較し高く、本剤の 1 日の投与回数に関連し増加が認められており、有害事象及び副作用とも血中コルチゾール減少、血中コルチコトロピン減少の発現率が高かったことに起因していた。

2) 症候群別有害事象及び副作用

① グルココルチコイドの副作用に該当する有害事象及び副作用

6 週投与例におけるグルココルチコイドの副作用に該当する有害事象を医学専門家の見解をもとに検討した〔第 2 部：2.7.4.2.1.5 表 2.7.4.2-24 参照〕。本剤の投与で該当する有害事象は、血中コルチゾール減少（1 日 1 回群 23.6%（13/55 例）、1 日 2 回群 48.3%（58/120 例））、血中コルチコトロピン減少（1 日 1 回群 29.1%（16/55 例）、1 日 2 回群 35.0%（42/120 例））、高血圧（1 日 2 回群 2.5%（3/120 例））、末梢性浮腫（1 日 2 回群 1.7%（2/120 例））、血中トリグリセリド増加（1 日 1 回群 1.8%（1/55 例）、1 日 2 回群 0.8%（1/120 例））、不眠症、胃潰瘍、ざ瘡、

血圧上昇及び白血球数異常（1 日 2 回群 0.8%（1/120 例））、血中コレステロール増加（1 日 1 回群 1.8%（1/55 例））であった。末梢性浮腫の 1 例は治験薬との因果関係なしと判定されたが、その他の事象は治験薬との因果関係ありと判定された〔第 2 部：2.7.4.2.1.5 表 2.7.4.2-25 参照〕。程度別では、高血圧の 1 例が中等度であったが、それ以外は軽度であった。高血圧の他の 1 例及び末梢性浮腫の 1 例は治験薬の投与は中止され、事象は投与中止後、回復した。

② 局所皮膚反応に関連する有害事象及び副作用

6 週投与例における医学専門家の見解をもとに取り上げた局所皮膚反応に関連する有害事象は、肛門周囲痛（1 日 2 回群 0.8%（1/120 例））、肛門そう痒症（1 日 2 回群 0.8%（1/120 例））、湿疹（1 日 1 回群 1.8%（1/55 例）、1 日 2 回群 1.7%（2/120 例））、発疹（1 日 2 回群 0.8%（1/120 例））であった。副作用は、肛門そう痒症（1 日 2 回群 0.8%（1/120 例））であった〔第 2 部：2.7.4.2.1.5 表 2.7.4.2-27 参照〕。程度別では、いずれの事象も軽度であり、治験薬の投与は中止されなかった。

③ 腎機能障害に関連する有害事象及び副作用

6 週投与例の腎機能障害に関連する有害事象及び副作用は、1 日 1 回群及び 1 日 2 回群で認められなかった。

④ 肝機能障害に関連する有害事象及び副作用

6 週投与例の肝機能障害に関連した有害事象は、肝機能異常（1 日 1 回群 1.8%（1/55 例）、1 日 2 回群 0.8%（1/120 例））、血中乳酸脱水素酵素増加（1 日 2 回群 1.7%（2/120 例））、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（1 日 2 回群 0.8%（1/120 例））、肝機能検査異常（1 日 1 回群 1.8%（1/55 例））であった。いずれの事象も治験薬との因果関係ありと判定された〔第 2 部：2.7.4.2.1.5 表 2.7.4.2-30 参照〕。程度別では、いずれの事象も軽度であった。

3) 死亡

国内第 II 相試験及び第 III 相試験の 6 週投与例において死亡例は認められなかった。

4) その他の重篤な有害事象

国内第 II 相試験では、死亡以外の重篤な有害事象は認められなかった。国内第 III 相試験の 6 週投与例では、1 日 2 回群で甲状腺癌が 1 例に認められたが、治験薬との因果関係なしと判定された〔第 2 部：2.7.4.2.1.3 表 2.7.4.2-19 参照〕。

5) その他の重要な有害事象（投与中止に至った有害事象）

国内第 II 相試験で、投与中止に至った有害事象は、1 日 2 回群では潰瘍性大腸炎及び胃潰瘍が各 1 例発現した。胃潰瘍は、治験薬との因果関係は否定できないと判定された〔第 2 部：2.7.4.2.1.4 表 2.7.4.2-21 参照〕。国内第 III 相試験の 6 週投与例では、1 日 2 回群で甲状腺癌、高血圧、性器出血及び末梢性浮腫が各 1 例発現した。高血圧、性器出血及び末梢性浮腫は、治験薬との因果関係ありと判定された〔第 2 部：2.7.4.2.1.4 表 2.7.4.2-22 参照〕。

（4） 臨床検査値の評価

1） 臨床検査値の推移

① 血漿コルチゾール濃度及び血漿 ACTH 濃度

国内第 II 相試験の 1 日 1 回群及び 1 日 2 回群の 6 週における血漿コルチゾール濃度、血漿 ACTH 濃度は-1 週と比較し低値を示し、1 日 2 回群は 1 日 1 回群と比較し低値であった。個々の被験者の血漿コルチゾール濃度及び血漿 ACTH 濃度は、いずれも追跡調査の結果、基準値の範囲に回復した（6 週投与終了後から追跡調査実施までの期間：最小 18 日、最大 237 日）〔第 2 部：2.7.4.3 表 2.7.4.3-4 参照〕。

国内第 III 相試験の 1 日 2 回群の 6 週における血漿コルチゾール濃度は 0 週と比較し低値であり、血漿 ACTH 濃度は低下傾向を示したが、治験薬投与終了後の後観察においてはいずれの項目も 0 週の値に回復した。なお、後観察の血漿コルチゾール濃度及び血漿 ACTH 濃度の測定は、治験薬投与終了から、プラセボ群は 17.17±3.66 日後（平均値±標準偏差、以下同様）（範囲：14～27 日）、1 日 2 回群は 18.39±3.88 日後（範囲：14～27 日）であった〔第 2 部：2.7.4.3 表 2.7.4.3-5 参照〕。

② 白血球数及び白血球分画

国内第 II 試験では、1 日 1 回群は 0 週及びプラセボ群と比較し、白血球分画の好酸球の割合の減少が 2 週以降 6 週まで認められた。1 日 2 回群は 0 週と比較し、白血球数の増加が 2 週、白血球分画の好中球の割合の増加が 2 及び 4 週、好酸球の割合の減少及び好塩基球の割合の減少が 2 週以降 6 週まで認められた〔第 2 部：2.7.4.7 表 2.7.4.7-1 参照〕。

国内第 III 相試験の 6 週投与例では、1 日 2 回群は 0 週及びプラセボ群と比較し、白血球分画の好酸球の割合の減少が 2 週以降 6 週まで、好塩基球の割合の減少が 6 週に認められた〔第 2 部：2.7.4.7 表 2.7.4.7-2 参照〕。

③ 総コレステロール濃度、HbA1c（NGSP）及び血清カリウム濃度

国内第 II 相試験及び第 III 相試験の 6 週投与例では、いずれの項目も 0 週及びプラセボ群と比較し明らかな変化は認められなかった〔第 2 部：2.7.4.3 表 2.7.4.3-17、表 2.7.4.3-18、表 2.7.4.3-20、表 2.7.4.3-21、表 2.7.4.3-23、表 2.7.4.3-24 参照〕。

2） 臨床検査値の異常変動

国内第 II 相試験の臨床検査値の異常変動において、1 日 1 回群及び 1 日 2 回群がプラセボ群と比較して明らかに発現率が高かった項目は、血漿コルチゾール低値及び血漿 ACTH 低値であり、1 日 2 回群は 1 日 1 回群と比較して発現が多かった。1 日 2 回群がプラセボ群と比較して発現率が高かった項目は、CK 低値であった〔第 2 部：2.7.4.7 表 2.7.4.7-4 参照〕。

国内第 III 相試験の 6 週投与例の臨床検査値の異常変動において、1 日 2 回群がプラセボ群と比較し明らかに発現率が高かった項目は、血漿コルチゾール低値、血漿 ACTH 低値及びリンパ球分画低値であった〔第 2 部：2.7.4.7 表 2.7.4.7-5 参照〕。

(5) 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 II 相試験及び第 III 相試験の 6 週投与例では、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数及び体温は、いずれの群においても臨床的に問題となる変動は認められなかった。

2.5.5.3 本剤を 12 週間投与したときの安全性

国内第 III 相試験で継続投与開始後に治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者を「継続投与例における安全性解析対象集団」とし 12 週来院日までのデータを集計に用いた（以下、継続投与例と記載）。

(1) 全般的な曝露状況

継続投与例の治験薬投与期間は、プラセボ群 84.0±1.1 日（平均値±標準偏差、以下同様）、1 日 2 回群 83.9±1.4 日であり、群間の治験薬投与期間に違いはなかった〔第 2 部：2.7.4.1.2 表 2.7.4.1-11 参照〕。

(2) 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

継続投与例の安全性解析対象集団 39 例全体（プラセボ群 19 例、1 日 2 回群 20 例）では、男性 20 例（51.3%）、女性 19 例（48.7%）、年齢は 39.1±9.2 歳（平均値±標準偏差）で、16 歳以上 20 歳未満 2 例（5.1%）、20 歳以上 65 歳未満 37 例（94.9%）、65 歳以上 0 例であった。投与群別では、性別、年齢、体重、罹患期間、0 週の MMDAI について、群間に大きな偏りはなかった〔第 2 部：2.7.4.1.3 表 2.7.4.1-13 参照〕。

(3) 有害事象の解析

国内第 III 相試験では盲検性を維持するため、開鍵まで血漿コルチゾール濃度及び血漿 ACTH 濃度の測定結果を開示しなかった。このため、血漿コルチゾール濃度及び血漿 ACTH 濃度の変動に関する有害事象は取り上げなかった。

1) 有害事象及び副作用

継続投与例のプラセボ群及び 1 日 2 回群の有害事象の発現率は、それぞれ 47.4%（9/19 例）、70.0%（14/20 例）であり、1 日 2 回群の有害事象の発現率はプラセボ群と比較し高かった〔第 2 部：2.7.4.2.1 表 2.7.4.2-2 参照〕。いずれかの群で 2 例以上発現した有害事象は、上気道の炎症（プラセボ群 15.8%（3/19 例））及び鼻咽頭炎（1 日 2 回群 30.0%（6/20 例））であった〔第 2 部：2.7.4.2.1.1 表 2.7.4.2-8 参照〕。程度別ではいずれの群においても重度の事象は認められなかった〔第 2 部：2.7.4.2.1.1 表 2.7.4.2-9 参照〕。

継続投与例のプラセボ群及び 1 日 2 回群の副作用の発現率は、それぞれ 10.5%（2/19 例）、15.0%（3/20 例）であり、1 日 2 回群の副作用の発現率はプラセボ群と差は認められなかった〔第 2 部：2.7.4.2.1 表 2.7.4.2-2 参照〕。いずれかの群で 2 例以上発現した副作用は認められなかった〔第 2 部：2.7.4.2.1.1 表 2.7.4.2-8 参照〕。程度別ではいずれの群においても重度の事象は認められなかった〔第 2 部：2.7.4.2.1.1 表 2.7.4.2-9 参照〕。

2) 継続投与期にのみ発現した有害事象及び副作用

1 日 2 回群の継続投与例では、有害事象として、口内炎、発熱、排便回数増加、鼻咽頭炎、発疹、血中尿酸増加及び足部白癬が各 1 例認められ、これらのうち、血中尿酸増加に関しては、治

験薬との因果関係ありと判定された。1 日 2 回群で発現した事象はいずれも軽度であった〔第 2 部：2.7.4.2.1.1 表 2.7.4.2-10 参照〕。

3) 症候群別有害事象及び副作用

① グルココルチコイドの副作用に該当する有害事象及び副作用

1 日 2 回群の継続投与例では、グルココルチコイドの副作用に該当する有害事象及び副作用は認められなかった〔第 2 部：2.7.4.2.1.5 表 2.7.4.2-26 参照〕。

② 局所皮膚反応に関連する有害事象及び副作用

1 日 2 回群の継続投与例では、湿疹及び発疹（0.5%（1/20 例））が認められた。いずれの事象も治験薬との因果関係なしと判定された〔第 2 部：2.7.4.2.1.5 表 2.7.4.2-28 参照〕。程度別では、いずれの事象も軽度で、治験薬の投与は中止されなかった。

③ 腎機能障害に関連する有害事象及び副作用

1 日 2 回群の継続投与例において腎機能障害に関連した有害事象及び副作用は認められなかった。

④ 肝機能障害に関連する有害事象及び副作用

1 日 2 回群の継続投与例において肝機能障害に関連した有害事象は、血中乳酸脱水素酵素増加（5.0%（1/20 例））であり、治験薬との因果関係ありと判定された。

4) 死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象（投与中止に至った有害事象）

1 日 2 回群の継続投与例において当該事象は認められなかった。

(4) 臨床検査値の評価

1) 臨床検査値の推移

① 血漿コルチゾール濃度及び血漿 ACTH 濃度

1 日 2 回群の継続投与例の 6 及び 12 週における血漿コルチゾール濃度は 0 週と比較し低値であり、治験薬投与終了後の後観察においては 0 週の値に回復した。血漿 ACTH 濃度は 6 週で低下傾向を示したが、12 週及び後観察においては 0 週の値に回復した。なお、後観察の血漿コルチゾール濃度及び血漿 ACTH 濃度の測定は、治験薬投与終了から、プラセボ群は 17.53±5.39 日後（平均値±標準偏差、以下同様）（範囲：14～28 日）1 日 2 回群は 18.80±3.76 日後（範囲：14～28 日）であった〔第 2 部：2.7.4.3 表 2.7.4.3-7 参照〕。

② 白血球数及び白血球分画

1 日 2 回群の継続投与例では、0 週及びプラセボ群と比較し、白血球分画の好酸球の割合の減少が 4 週以降 12 週まで認められた〔第 2 部：2.7.4.7 表 2.7.4.7-3 参照〕。

③ 総コレステロール濃度、HbA1c（NGSP）及び血清カリウム濃度

1 日 2 回群の継続投与例では、いずれの項目においても 0 週及びプラセボ群と比較し明らかな変化は認められなかった〔第 2 部：2.7.4.3 表 2.7.4.3-19、表 2.7.4.3-22、表 2.7.4.3-25 参照〕。

2)　臨床検査値の異常変動

継続投与例の臨床検査値の異常変動において、1 日 2 回群がプラセボ群と比較して明らかに発現率が高かった項目は、血漿コルチゾール低値、血漿 ACTH 低値、CK 低値及びリンパ球分画低値であった〔第 2 部：2.7.4.7 表 2.7.4.7-6 参照〕。

(5)　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

1 日 2 回群の継続投与例の収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数及び体温に臨床的に問題となる変動は認められなかった。

2.5.5.4　特別な患者集団及び状況下における安全性

(1)　内因性要因

内因性要因に関しては 6 週投与例について、被験者背景（性別、年齢、体重、糖尿病の合併の有無、高血圧傾向の有無、肝機能低下傾向の有無及び eGFR）における部分集団別有害事象及び副作用を集積した。1 日 2 回群について被験者背景の部分集団による有害事象及び副作用の発現率を検討した結果、明らかな違いは認められなかった〔第 2 部：2.7.4.7 表 2.7.4.7-13、表 2.7.4.7-14、表 2.7.4.7-15、表 2.7.4.7-16、表 2.7.4.7-17、表 2.7.4.7-18、表 2.7.4.7-19、表 2.7.4.7-20、表 2.7.4.7-21、表 2.7.4.7-22、表 2.7.4.7-23、表 2.7.4.7-24、表 2.7.4.7-25、表 2.7.4.7-26 参照〕。

(2)　外因性要因

外因性要因については、特別に取り上げる要因がなかったため検討しなかった。

(3)　離脱症状及び反跳現象

国内第 III 相試験では、6 週投与完了後の観察期にグルココルチコイドの副作用に該当する有害事象として、うつ病及び倦怠感が認められた。うつ病及び倦怠感を発現した症例の血漿コルチゾール濃度及び血漿 ACTH 濃度は、6 週及び後観察においていずれも 0 週からの低下はみられず、基準値を上回っていたことから、副腎不全に由来する症状[24]である可能性は少ないものと推察された〔第 2 部：2.7.4.5.7 参照〕。

2.5.5.5　本剤の安全性プロファイルの検討

(1)　重篤な有害事象及び副作用

国内及び海外の臨床試験において、死亡例は認められなかった。

国内第 II 相試験では、死亡以外の重篤な有害事象は認められなかった。国内第 III 相試験の 6 週投与例では、1 日 2 回群で甲状腺癌が 1 例に認められたが、治験薬との因果関係なしと判定された。

海外試験（BUCF3001、BUCF3002、BFPS3073、BUF-6/UCA、BUF-9/UCA）における重篤な有害事象はブデソニドフォーム群では 8 例（1%）に認められ（不安定狭心症、腹痛、潰瘍性大腸炎（2 例）、下痢、過敏症（食物アレルギー）、急性汎発性発疹性膿疱症及び末梢動脈血栓症）、ブデソニド注腸剤群では 4 例（2%）に認められた（潰瘍性大腸炎（2 例）、肺炎、脳血管発作及び腎仙痛）。急性汎発性発疹性膿疱症はブドウ球菌感染と同時に発現し、治験薬との関連性ありと治験担当医師により判定された。他の重篤な有害事象はすべて、治験薬との関連性なしと治験担当医師により判定された。ブデソニドフォーム群で過敏症（食物アレルギー）、急性汎発性発

疹性膿疱症、不安定狭心症、潰瘍性大腸炎（1 例）及び下痢を発現した被験者、ブデソニド注腸剤群の重篤な有害事象を発現した 4 例は治験を中止した。最終評価で軽快していると判断されたブデソニドフォーム群の潰瘍性大腸炎の 1 例を除き、他の重篤な有害事象は試験終了時には回復したことが報告されている〔第 2 部：2.7.4.2.1.3（3）参照〕。

以上、本剤投与による死亡例は認められず、治験薬との関連性ありと判定された重篤な有害事象は海外の臨床試験で発現した急性汎発性発疹性膿疱症の 1 例であったが、治験の中止により回復した。

（2） 血漿コルチゾール濃度及び血漿 ACTH 濃度の推移

国内第 II 相試験の 1 日 1 回群及び 1 日 2 回群の 6 週における血漿コルチゾール濃度、血漿 ACTH 濃度は-1 週と比較し低値を示し、1 日 2 回群は 1 日 1 回群と比較し低値であった。個々の被験者の血漿コルチゾール濃度及び血漿 ACTH 濃度は、いずれも追跡調査の結果、基準値の範囲に回復した。なお、6 週投与終了時の血漿コルチゾール値は盲検化維持のため有効性に関連するデータ固定後に医療機関に開示し、血漿コルチゾールが低下した被験者のみに追跡調査が行われた。そのため、6 週投与終了後から追跡調査実施までの期間が被験者ごとに異なった（最小 18 日、最大 237 日）。

国内第 III 相試験の 1 日 2 回群の 6 週における血漿コルチゾール濃度は 0 週と比較し低値であり、血漿 ACTH 濃度は低下傾向を示したが、投与終了から 2～4 週後の後観察においてはいずれの項目も 0 週の値に回復した。継続投与例では、1 日 2 回群の 6 及び 12 週における血漿コルチゾール濃度は 0 週と比較し低値であり、投与終了から 2～4 週後の後観察においては 0 週の値に回復した。血漿 ACTH 濃度は 6 週で低下傾向を示したが、12 週及び後観察においては 0 週の値に回復した。6 週投与例での血漿コルチゾール濃度の基準値未満の症例の割合は、0 週、6 週、後観察の順で、プラセボ群 0%、3.9%、3.3%、1 日 2 回群 0%、50.8%、0%、血漿 ACTH 濃度の基準値未満の症例の割合は、プラセボ群 4.8%、2.0%、6.7%、1 日 2 回群 7.9%、30.5%、0%であった。継続投与例では、血漿コルチゾール濃度の基準値未満の症例の割合は、0 週、12 週、後観察の順で、プラセボ群 0%、5.3%、0%、1 日 2 回群 0%、57.9%、10.0%、血漿 ACTH 濃度の基準値未満の症例の割合は、プラセボ群 0%、0%、0%、1 日 2 回群 15.0%、42.1%、10.0%であった〔第 2 部：2.7.4.3 表 2.7.4.3-6、表 2.7.4.3-8 参照〕。なお、後観察実施時期は、投与が 6 週で完了した症例では治験薬投与終了から、プラセボ群が 17.17±3.66 日後（平均値±標準偏差、以下同様）（範囲：14～27 日）、1 日 2 回群が 18.39±3.88 日後（範囲：14～27 日）、投与が 12 週で完了した症例では、プラセボ群が 17.53±5.39 日後（範囲：14～28 日）、1 日 2 回群が 18.80±3.76 日後（範囲：14～28 日）であったことから、少なくとも投与終了から 2～4 週後には、血漿コルチゾール濃度及び血漿 ACTH 濃度は基準値内に回復するものと考えられた。

ブデソニドフォームを初めの 2 週間は 1 日 2 回投与、その後 4 週間は 1 日 1 回投与した海外プラセボ対照第 III 相試験 2 試験（BUCF3001、BUCF3002）の併合解析の結果は、ブデソニドフォーム群で血清コルチゾール濃度が 1 及び 2 週の初期に低下し、6 週までに投与前の濃度に向かって徐々に回復した。4 及び 6 週に比べて 1 及び 2 週での血清コルチゾール濃度の低下が大きかったのは、初めの 2 週間は 1 日 2 回投与、続く 4 週間は 1 日 1 回投与によるものと推察されている。また、副腎機能を ACTH 負荷試験にて検討した結果、ブデソニドフォーム群の 6 週の血清コルチ

ゾール濃度はプラセボ群と比較して、投与前値からの低下が大きかった。血清コルチゾール濃度＞5 μg/dL に維持された被験者の割合は、1 及び 2 週ではブデソニドフォーム群がプラセボ群と比較して低かったが、1 日 1 回投与中（3～6 週）では群間差は減少し、6 週の血清コルチゾール濃度＞5 μg/dL のプラセボ群とブデソニドフォーム群における被験者の割合は、投与前の割合とほぼ同様であった。副腎抑制の検討のため、ACTH 負荷（刺激）試験を投与前及び投与終了時（6 週時/中止時）に実施した結果では、ブデソニドフォーム群では、投与前は被験者の 84%が ACTH 負荷に正常反応を示し、6 週は 69%であった。プラセボ群では、それぞれ、86%、77%であった。また、投与前におけるブデソニドフォーム群及びプラセボ群の血清コルチゾール濃度が低値であった被験者の割合は、それぞれ、3%、1%で、6 週では 5%、3%であった。1 日 2 回投与中（1 及び 2 週）では、ブデソニドフォーム群の血清コルチゾール濃度が低値であった被験者の割合はプラセボ群と比較して大きかったが、1 日 1 回投与中（4 及び 6 週）では、ブデソニドフォーム群及びプラセボ群の血清コルチゾール濃度が低値であった被験者の割合はほぼ同様であったことが報告されている〔第 2 部：2.7.4.3 （2） 参照〕。

海外プラセボ対照第 IIb 試験（BUF-5/UCA）では、ブデノファルクフォームを 1 日 1 回及び 1 日 2 回、6 週間投与した結果、血清コルチゾール濃度は、プラセボ群、ブデノファルクフォーム 1 日 1 回群及び 1 日 2 回群でわずかに低下したが、42 日目（LOCF）の値では群間差はなかった。42 日目（LOCF）における臨床的に意味ある低下（＜5.4 μg/dL）は、ブデノファルクフォーム 1 日 2 回群では 3 例（4%）、ブデノファルクフォーム 1 日 1 回群では 5 例（7%）、プラセボ群では 4 例（5%）であった。投与前は、ブデノファルクフォーム 1 日 2 回群では 4 例（5%）、ブデノファルクフォーム 1 日 1 回群では 0 例、プラセボ群では 3 例（4%）であったことが報告されている〔第 2 部：2.7.4.3 （2） 参照〕。

以上、本剤による血清コルチゾール濃度の低下の程度には試験間で違いが認められたが、国内臨床試験の結果から本剤の 1 日の投与回数に関連し血漿コルチゾール濃度及び血漿 ACTH 濃度が低下するが、投与を終了することで少なくとも 2～4 週間で回復することが示された。また、海外臨床試験の結果より、本剤の減量により血漿コルチゾール濃度は回復することが示された。血漿コルチゾール濃度の低下は血漿 ACTH 濃度の低下と連動していることから、本剤の有効成分であるブデソニド投与による下垂体－副腎を介したネガティブフィードバックのためと推測されている。

（3） グルココルチコイドの副作用に該当する有害事象及び副作用

本剤の有効成分はグルココルチコイドであるブデソニドであるため、グルココルチコイドの副作用に該当する有害事象を検討した。6 週投与例において該当する有害事象は、血中コルチゾール減少（1 日 1 回群 23.6%（13/55 例）、1 日 2 回群 48.3%（58/120 例））、血中コルチコトロピン減少（1 日 1 回群 29.1%（16/55 例）、1 日 2 回群 35.0%（42/120 例））、高血圧（1 日 2 回群 2.5%（3/120 例））、末梢性浮腫（1 日 2 回群：有害事象 1.7%（2/120 例））、血中トリグリセリド増加（1 日 1 回群 1.8%（1/55 例）、1 日 2 回群 0.8%（1/120 例））、不眠症、胃潰瘍、ざ瘡、血圧上昇及び白血球数異常（1 日 2 回群 0.8%（1/120 例））、血中コレステロール増加（1 日 1 回群 1.8%（1/55 例））であった。末梢性浮腫の 1 例は治験薬との因果関係なしと判定されたが、その他の事象は治験薬との因果関係ありと判定された。投与が 6 週で完了した症例の 6 週来院後観

察期で該当する有害事象は、うつ病及び倦怠感で各 1 例認められ、倦怠感は治験薬との因果関係ありと判定された。該当する有害事象の程度は、6 週投与例で認められた高血圧の 1 例が中等度であった以外はいずれも軽度であった。なお、6 週来院後観察期におけるうつ病及び倦怠感を発現した症例の血漿コルチゾール濃度及び血漿 ACTH 濃度は、6 週及び後観察ともいずれも 0 週より低下はみられず、基準値を上回っていたことから、副腎不全に由来する症状[24]である可能性は少ないものと推察された。また、継続投与例及び継続投与が 12 週で完了した症例の 12 週来院後観察期において該当する有害事象は認められなかった。

海外プラセボ対照第 III 相試験 2 試験（BUCF3001、BUCF3002）の併合解析の結果では、血中コルチゾール減少はブデソニドフォーム群 17.2%、副腎機能不全はブデソニドフォーム群 3.7%に認められた。ムーンフェイス、赤色皮膚線条、潮紅、体液貯留、気分変化、睡眠の変化、不眠症、ざ瘡、男性型多毛症等のグルココルチコイドの副作用の発現はまれで、ブデソニドフォーム群では、不眠症（軽度、治験薬との関連性なし）、睡眠障害（重度、治験薬との関連性あり）、ざ瘡（軽度、治験薬との関連性あり）がそれぞれ 1 例認められた。血中コルチゾール減少及び副腎機能不全の程度は、治験担当医師により中等度と判定された血中コルチゾール減少のブデソニドフォーム群の 5 例（2%）、副腎機能不全のブデソニドフォーム群の 2 例（0.7%）を除き、軽度であったと報告されている〔第 2 部：2.7.4.2.1.5（2）参照〕。

なお、潰瘍性大腸炎又はクローン病に対しブデソニド経口製剤（UCERIS® extended release tablets、Entocort®）投与時の血漿コルチゾール濃度の推移とグルココルチコイド関連事象に関する文献報告を検討した結果、いずれも製剤投与により血漿コルチゾール濃度の低下が認められたが、全般的なグルココルチコイド関連事象の発現頻度はプラセボ群とほぼ同様であったことが報告されている〔第 2 部：2.7.4.3（2）参照〕。

以上、グルココルチコイドの副作用に該当する有害事象を検討したが、国内臨床試験では高血圧の 1 例が中等度であった以外はいずれも軽度で、重度の有害事象、重篤な有害事象は認められなかった。海外臨床試験での発現はまれで、重篤な有害事象は認められていない。これらのことから、本剤の臨床使用においてグルココルチコイドの副作用の発現が問題となる恐れは少ないものと考えられた。

（4） 局所皮膚反応に関連する有害事象及び副作用

本剤は添加剤としてセトステアリルアルコール及びプロピレングリコールを含有するため、局所皮膚反応に関連する有害事象を検討した。6 週投与例において、本剤の投与での局所皮膚反応に関連する有害事象は、肛門周囲痛（1 日 2 回群 0.8%（1/120 例））、肛門そう痒症（1 日 2 回群 0.8%（1/120 例））、湿疹（1 日 1 回群 1.8%（1/55 例）、1 日 2 回群 1.7%（2/120 例））、発疹（1 日 2 回群 0.8%（1/120 例））であった。副作用は、肛門そう痒症（1 日 2 回群 0.8%（1/120 例））であった。継続投与例では、湿疹及び発疹（1 日 2 回群 0.5%（1/20 例））が認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係なしと判定された。これらの程度はいずれも軽度であった。海外プラセボ対照第 III 相試験 2 試験（BUCF3001、BUCF3002）の併合解析では、局所皮膚反応と明らかに関連する基本語（例　肛門そう痒症、肛門直腸不快感、肛門周囲痛、適用部位反応）及び関連を想定させる報告事象名（例　報告事象名「肛門周囲の発疹」又は「臀部の発疹」を基本語「発疹」、報告事象名「臀部のかゆみ」を基本語「そう痒症」）を検討した結果、ブデソニドフ