ォーム群及びプラセボ群とも、有害事象の発現率は1%以下であったと報告されている〔第2部：2.7.4.2.1.5（2）参照〕。

以上、国内臨床試験における局所皮膚反応に関連する有害事象の発現頻度は低く、いずれも軽度であり、治験薬の投与は中止されなかったことから、本剤の投与により臨床上重大な問題を引き起こす可能性は低いと考えられた。

（5） 白血球、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

グルココルチコイドが影響するとされる臨床検査項目及び関連する有害事象を検討した。国内第II相臨床試験並びに第III相臨床試験の6週投与例及び継続投与例において、白血球数及び好中球の割合の増加並びに好酸球の割合及び好塩基球の割合の減少が散見された。有害事象としては、6週投与例の1日2回群で白血球数異常が1例に認められたが軽度であった。総コレステロール濃度、HbA1c（NGSP）及び血清カリウム濃度については、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。コレステロールに関連した有害事象としては、6週投与例の1日2回群で血中コレステロール増加が1例に認められたが軽度であった。

以上、グルココルチコイドの作用として報告されている白血球及び白血球分画の変動が認められたが、他の項目を含め、関連する有害事象の発現頻度は少なく、程度は軽度であった。

（6） 継続投与時の安全性

国内第III相試験の継続投与例（本剤を12週間投与）において、本剤の有害事象の発現率はプラセボと比較し高かったが、副作用の発現率はプラセボ群と差は認めらず、死亡、重篤な有害事象及び重度の有害事象は認められなかった。継続投与期の有害事象及び副作用の発現率は、6週投与期と比較し発現率が高くなる傾向はなく、継続投与期にのみ発現した有害事象及び副作用はいずれも軽度であった。本剤の12週の継続投与により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、12週投与終了から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12週投与終了から2～4週後の後観察においては0週の値に回復した。また、12週時点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後観察で基準内にほぼ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が、本剤の継続投与例における12週の投与期間及び投与が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。

ブデソニドフォームを繰り返し投与（1サイクル：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、最大サイクル8まで実施、平均投与期間92日（範囲10～335日））した海外非盲検第III相試験（BFPS3073）では、有害事象の発現率は57.9%（66/114例）で、その程度は重度の5例を除いて、軽度又は中等度であった。副作用の発現率は21.1%（24/114例）で、すべて軽度又は中等度であった。死亡及び重篤な有害事象はなかった。中止に至った有害事象は、14.9%（17/114例）に認められた〔第2部：2.7.4.2.1、2.7.4.2.1.1（4）参照〕。サイクルごとの有害事象の発現率は、サイクル1が43.0%、サイクル2が43.1%、サイクル3が41.5%で、最初の3サイクルまでの有害事象の発現率は同様であった。それ以降のサイクルでは、被験者数が減少し、発現率は変動した。全サイクルで、5例以上に発現した有害事象は、血中コルチゾール減少17.5%（20/114例）、腹痛7.9%（9/114例）、頭痛7.0%（8/114例）であった。血中コルチゾー

ル減少の発現率は、サイクル 1 で 11.4%（13/114 例）、サイクル 2 で 6.2%（4/65 例）、サイクル 3 で 9.8%（4/41 例）、サイクル 4 で 4.5%（1/22 例）、サイクル 5 で 16.7%（2/12 例）、サイクル 6 で 20.0%（1/5 例）、腹痛は、サイクル 1 で 4.4%（5/114 例）、サイクル 2 で 1.5%（1/65 例）、サイクル 3 で 2.4%（1/41 例）、サイクル 5 で 16.7%（2/12 例）、頭痛は、サイクル 1 で 4.4%（5/114 例）、サイクル 2 で 4.6%（3/65 例）であり、サイクルを重ねるにつれ被験者数が減少したものの、投与期間の長さに伴い有害事象の発現頻度が高くなる傾向は認められなかった〔第 2 部：2.7.4.2.1.1（4）参照〕。血清コルチゾールは、サイクル 1～4 において 15 日で減少し（投与前値からの変化 -87.8～-25.5 nmol/L）、42 日時点では投与前値に向かって増加しており（投与前値からの変化 -10.4～0.9 nmol/L）、ブデソニドフォームを繰り返し投与しても、1 サイクル内の変動パターンは同様であった。この変動パターンは海外プラセボ対照第 III 相試験 2 試験（BUCF3001、BUCF3002）の結果と一致した。また、血清コルチゾール濃度は、1 日 2 回の投与期間（15 日）ですべてのサイクルで少なくとも 75%の被験者が正常値を維持し、1 日 1 回の投与期間（42 日）では少なくとも 83%の被験者が正常値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、本剤を 6 週を超えて投与しても有害事象及び副作用の発現リスク並びに重症化するリスクが増加することはないものと考えられた。

2.5.5.6　市販後データ

Dr. Falk 社はブデソニド製剤として、Budenofalk® rectal foam（効能・効果：直腸及び S 状結腸に限局する活動期潰瘍性大腸炎の急性期治療）、Budenofalk® 3 mg gastro-resistant capsule（効能・効果：回腸及び/又は上行結腸を含む軽症から中等症の急性期クローン病、コラーゲン蓄積大腸炎、自己免疫性肝炎）及び Budenofalk® Uno 9 mg gastro-resistant granule（効能・効果：活動期コラーゲン蓄積大腸炎患者の寛解導入、回腸及び/又は上行結腸を含む軽症から中等症の急性期クローン病）を市販しており、ブデソニドの定期的ベネフィット・リスク評価報告（Periodic Benefit Risk Evaluation Report）（対象期間：2013 年 5 月 1 日～2016 年 4 月 30 日）はこれら 3 製剤の情報を総括している。

1997 年 1 月 1 日～2016 年 4 月 30 日に収集されたブデノファルク製剤（3 製剤）の市販後の重篤な副作用で、比較的件数の多かった重篤な副作用（2 件以上）は、急性膵炎 6 件、クッシング症候群 5 件、白内障 4 件、膵炎、嘔吐、便秘、薬物相互作用、糖尿病、良性頭蓋内圧亢進、頭蓋内圧上昇、深部静脈血栓症及び高血圧（それぞれ 3 件）、腹痛、悪心、発熱、疲労、薬効欠如、門脈血栓症、適応外使用、1 型糖尿病、骨粗鬆症性骨折、骨壊死、筋力低下、錯感覚、頭痛及び男性型多毛症（それぞれ 2 件）であった〔第 2 部：2.7.4.6 表 2.7.4.6-4 参照〕。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　ベネフィット

国内で実施した臨床試験成績から本剤の以下のベネフィットが考えられた。

（1）　軽症から中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者に対し有効性を有する

国内第 III 相試験において、6 週間投与により主要評価項目である粘膜治癒率は、プラセボ群 3.2%、1 日 2 回群 32.8%、プラセボ群との差の点推定値は 29.6%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。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 を上回っており、1 日 2 回群のプラセボ群に対する優越性が検証された〔第 2 部：2.7.3.2.2 表 2.7.3.2-6 参照〕。また、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、さらに 6 週間継続投与することにより粘膜治癒や血便消失といった治療効果が期待されると考えられた〔第 2 部：2.7.3.2.2 表 2.7.3.2-10、表 2.7.3.2-12 参照〕。国内第 II 相試験において、6 週間投与により主要評価項目である寛解率（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 点以上減少を満たす被験者の割合）は、プラセボ群 20.4%、1 日 2 回群 48.2%であった。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、3.674（1.594～8.930）で、両側 95%信頼区間の下限値は 1 を上回っており、1 日 2 回群のプラセボ群に対する優越性が検証された〔第 2 部：2.7.3.2.1 表 2.7.3.2-3 参照〕。本剤の 1 日 2 回投与により、粘膜病変が改善するとともに臨床症状が改善することが示された。

（2） 全大腸炎型、左側大腸炎型及び直腸炎型のすべての病型において同程度の有効性を有する

国内第 III 相試験において、病変の拡がりによる分類の部分集団解析の結果、全大腸炎型、左側大腸炎型及び直腸炎型のすべての病型において同程度の粘膜治癒率を示した〔第 2 部：2.7.3.3.3 参照〕。

（3） 速やかに自覚症状を消失させる

国内第 III 相試験において、血便スコアが 0 点の症例割合及び臨床症状改善（1 日の排便回数が 3 回以下かつ血便スコアが 0 点の日）の症例割合は、1 日 2 回群がプラセボ群と比較し全般的に高く、少なくとも 7 日目にはその傾向を示した〔第 2 部：2.7.6.6 参照〕。

（4） 潰瘍性大腸炎患者に高い受容性を有する注腸剤である

現在国内で使用可能な注腸剤はいずれも 1 回投与量が 50～100 ml と多くかつ液剤であり、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。一方、本剤は 1 回の噴射におけるフォーム投与量は 25 mL と少量で、臥位のみならず立位での投与が可能なため、患者にとって注腸治療の簡便性向上が期待される。

国内第 III 相試験の被験者 126 名（うち、87.3%が注腸剤、坐剤の使用経験有り）に対する本剤の受容性に関するアンケート結果より、本剤の操作方法、立位での投与、1 日 2 回の投与及び投与後の薬剤の漏れについて、受け入れ可能と判断できる区分の回答がいずれも 80%以上と本剤の高い受容性が示された〔第 2 部：2.7.3.2.2 図 2.7.3.2-7 参照〕。

2.5.6.2 リスク

国内第 II 相試験及び第 III 相試験にて、本剤 1 日 2 回投与における治験薬との関連性ありの重篤な有害事象は認められなかった。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の発現は、血中コルチゾール減少及び血中コルチコトロピン減少を除いて少なく、程度は高血圧の 1 例が中等度であった以外は軽度であった。また、6 週を超えて 12 週間継続投与した際に 6 週投与と比べて有害事象及び副作用の発現率が高くなる傾向はなかった。以下に示す本剤投与時に留意すべき事項とそれに対する方策により、本剤投与により重大な問題は生じないと考えられる。

(1) 血漿コルチゾール濃度低下

血漿コルチゾール濃度低下は血漿コルチコトロピン濃度低下に連動し、外因性のグルココルチコイドを投与時の下垂体－副腎を介したネガティブフィードバックによるものと考えられる。国内第III相試験において血漿コルチゾール濃度が基準値未満となった症例の割合は6週投与終了時で50.8%、12週投与終了時で57.9%であったが、投与終了後2～4週の期間で実施した後観察において、ほとんどの症例で基準値内に回復した。また、6週投与終了後2～4週の後観察期間中にグルココルチコイドの副作用に該当する事象としてうつ病及び倦怠感（各1例）が発現したが、これらの症例の血漿コルチゾール濃度及び血漿ACTH濃度は、6週及び後観察のいずれも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、副腎皮質機能不全に由来する症状である可能性は少ないものと推察された。これらのことより、本剤投与により副腎皮質機能不全等の重要なリスクとなる可能性は低いと考えるが、添付文書の使用上の注意「重要な基本的注意」の項で情報提供することを考えている。

(2) 肝機能障害患者に対する安全性

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。しかしながら、ブデソニド4 mgの経口カプセルを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）の患者を対象に投与した試験にて、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）とで同等であったが、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[14)]。国内第II相試験及び第III相試験にて、肝機能低下傾向の有無別の部分集団解析の結果、有害事象及び副作用発現率に明らかな違いは認めていないが、肝機能障害患者への注意喚起として、本剤の欧州製品情報概要及び米国の添付文書を参考として[14),19)]、添付文書の使用上の注意「慎重投与」の項で情報提供することを考えている。

(3) 局所皮膚反応を誘発する可能性のある添加剤に関する留意事項

本剤は局所皮膚反応を誘発する可能性のある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添加剤として含有する。国内第II相試験及び第III相試験にて、局所皮膚反応に関連する有害事象を検討した結果、関連する有害事象の発現頻度は低く、いずれも軽度であり、また、有害事象発現により治験薬投与中止に至った症例はなかったことから、本剤の投与により臨床上重大な問題を引き起こす可能性は低いと考えるが、添付文書の使用上の注意「適用上の注意」で情報提供することを考えている。

2.5.6.3 結論

国内で実施した臨床試験において、本剤1日2回群はプラセボ群に対し有意に高い粘膜治癒率及び全大腸炎型、左側大腸炎型、直腸炎型のすべての病型において同程度の粘膜治癒率を示した。重篤な副作用は認められず、また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の発現は少なく、添付文書の記載事項に注意して投与することで重大な問題は生じないと考えられる。

また、本剤は潰瘍性大腸炎患者に高い受容性を有することが示され、本邦における現在の注腸療法の忍容性やコンプライアンスの問題を改善し、広く潰瘍性大腸炎患者が注腸療法を享受し得る新たな選択肢となると考えられる。

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ていることから、潰瘍性大腸炎のブデソニドによる局所治療における医療上のニーズは高く、本剤はこのニーズに応える薬剤であると考える。

2.5.7 参考文献

1） Möllmann HW, Barth J, Hochhaus G, Möllmann AC, Derendorf H, Tromm A. Principles of topical versus systemic corticoid treatment in inflammatory bowel disease. Kluwer Academic Publishers. 1993; 42-60. 〔添付資料番号：5.4-36 参照〕

2） 潰瘍性大腸炎診断基準（2010 年 2 月改訂）. 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」 平成 21 年度総括・分担研究報告書. 2010: 484-8. 〔添付資料番号：5.4-26 参照〕

3） 難病情報センター [homepage on the Internet]. Japan: 公益財団法人 難病医学研究財団/難病情報センター; c 公益財団法人 難病医学研究財団/難病情報センター [update 2015 年 1 月 4 日; cited 2015 年 1 月 4 日]. 潰瘍性大腸炎; [about 4 p.]. Available from: http://www.nanbyou.or.jp/entry/218 〔添付資料番号：5.4-37 参照〕

4） 厚生労働省 平成 26 年度衛生行政報告例の概況 特定疾患（難病）関係 特定疾患医療受給者証所持者数 〔添付資料番号：5.4-38 参照〕

5） 潰瘍性大腸炎治療指針（2016 年 1 月改訂）厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」 平成 27 年度総括・分担研究報告書. 2016:435-8 〔添付資料番号：5.4-39 参照〕

6） Travis SPL, Stange EF, Lémann M, Oresland T, Bemelman WA, Chowers Y, et al.; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. J Crohns Colitis. 2008; 2: 24-62. 〔添付資料番号：5.4-40 参照〕

7） 長沼誠. 潰瘍性大腸炎における注腸療法の使い方. 臨牀消化器内科 2012; 27: 17-21. 〔添付資料番号：5.4-41 参照〕

8） Ardizzone S, Cassinotti A, Duca P, Mazzali C, Penati C, Manes G, et al. Mucosal healing predicts late outcomes after the first course of corticosteroids for newly diagnosed ulcerative colitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011; 9(6): 483-9. e483. 〔添付資料番号：5.4-22 参照〕

9） Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, Esser D, Wang Y, Lang Y, et al. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. Gastroenterology. 2011; 141(4): 1194-201. 〔添付資料番号：5.4-23 参照〕

10） Yokoyama K, Kobayashi K, Mukae M, Sada M, Koizumi W. Clinical Study of the relation between mucosal healing and long-term outcomes in ulcerative colitis. Gastroenterol Res Pract. 2013; 2013: Article ID 192794, 6 pages. 〔添付資料番号：5.4-24 参照〕

11） Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, Rumbles S, Schofeld G, Kamm MA, et al. Cancer surveillance in longstanding ulcerative colitis: endoscopic appearances help predict cancer risk. Gut. 2004; 53(12): 1813-6. 〔添付資料番号：5.4-25 参照〕

12) Ryrfeldt Å, Andersson P, Edsbäcker S, Tönnesson M, Davies D, Pauwels R. Pharmacokinetics and metabolism of budesonide, a selective glucocorticoid. Eur J Respir Dis Suppl. 1982; 122: 86-95. 〔添付資料番号：5.4-2 参照〕

13) Schwab M, Klotz U. Pharmacokinetic considerations in the treatment of inflammatory bowel disease. Clin Pharmacokinet. 2001; 40(10): 723-51. 〔添付資料番号：5.4-3 参照〕

14) Prescribing information for UCERIS® rectal foam（2015 年 11 月改訂）〔添付資料番号：5.4-42 参照〕

15) 山本一彦, 鈴木洋史. 薬剤ごとの違いがわかるステロイドの使い分け: 豊富な薬剤情報と症例. 東京: 羊土社; 2010. 〔添付資料番号：5.4-8 参照〕

16) Jönsson G, Åström A, Andersson P. Budesonide is metabolized by cytochrome P450 3A (CYP3A) enzymes in human liver. Drug Metab Dispos. 1995; 23(1): 137-42. 〔添付資料番号：5.4-32 参照〕

17) Lu C, Hatsis P, Berg C, Lee FW, Balani SK. Prediction of pharmacokinetic drug-drug interactions using human hepatocyte suspension in plasma and cytochrome P450 phenotypic data. II. *In vitro-in vivo* correlation with ketoconazole. Drug Metab Dispos. 2008; 36(7): 1255-60. 〔添付資料番号：5.4-33 参照〕

18) Prescribing information for UCERIS®（2015 年 6 月改訂）〔添付資料番号：5.4-43 参照〕

19) Budenofalk® rectal foam SmPC（2014 年 12 月 16 日改訂）〔添付資料番号：5.4-44 参照〕

20) ブデソニド吸入剤添付文書 （2015 年 7 月改訂）〔添付資料番号：5.4-45 参照〕

21) Danish Budesonide Study Group. Budesonide enema in distal ulcerative colitis. A randomized dose-response trial with prednisolone enema as positive control. Scand J Gastroenterol. 1991; 26(12): 1225-30. 〔添付資料番号：5.4-27 参照〕

22) Lindgren S, Suhr O, Persson T, Pantzar N. Treatment of active distal ulcerative colitis (UC) and maintenance of remission with Entocort enema: A randomised controlled dosage study [abstract]. Gut. 1997; 41(Suppl.3): A223-P820. 〔添付資料番号：5.4-28 参照〕

23) Hanauer SB, Robinson M, Pruitt R, Lazenby AJ, Persson T, Nilsson LG, et al. Budesonide enema for the treatment of active, distal ulcerative colitis and proctitis: a dose-ranging study. U.S. Budesonide enema study group. Gastroenterology. 1998; 115(3): 525-32. 〔添付資料番号：5.4-29 参照〕

24) 山本一彦. 改訂版ステロイドの選び方・使い方ハンドブック. 東京: 羊土社; 2011. 〔添付資料番号：5.4-34 参照〕