2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

本剤の有効性評価には、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（AJG511/ET1）及び第 III 相試験（AJG511/CT1）の 2 試験を用いた。また、人種や用量の違いはあるものの、Salix Pharmaceuticals, Inc.（以下、Salix 社。現 Valeant Pharmaceuticals International, Inc.）が実施したプラセボ対照で本剤を 6 週間投与した第 III 相試験の 2 試験（BUCF3001、BUCF3002）を参考資料とした。

各試験のデザインを表 2.7.3.1-1、表 2.7.3.1-2 及び表 2.7.3.1-3 に示した。なお、Salix 社が実施した第 III 相試験の 2 試験（BUCF3001、BUCF3002）は試験デザインが同一のため、1 つの表で示した。

表 2.7.3.1-1　国内第 II 相試験の試験デザイン【評価資料】

項目	内容
治験の目的	活動期潰瘍性大腸炎患者を対象に、プラセボを対照とした二重盲検比較試験により AJG511 2 mg（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する。
治験の種類	プラセボ対照無作為化二重盲検多施設共同並行群間比較試験
対象	対象疾患：活動期の潰瘍性大腸炎患者 選択基準： 下記①～⑤のすべてを満たす活動期の潰瘍性大腸炎患者を選択する。 ①Modified Mayo Disease Activity Index のサブスコアに関する基準値 【仮登録日（-1 週）】以下の条件をすべて満たす患者 「排便回数スコア」が 0～2 点（調査対象日のスコアの平均値） 「血便スコア」が 1～2 点（調査対象日のスコアの平均値）、かつ、調査対象日のすべての日において 1 点以上 「内視鏡所見スコア」が 2 点 【本登録日（0 週）】以下の条件をすべて満たす患者 「排便回数スコア」が 0～2 点（調査対象日のスコアの平均値） 「血便スコア」が 1～2 点（調査対象日のスコアの平均値）、かつ、調査対象日のすべての日において 1 点以上 ②大腸内視鏡検査*にて現在の病変が直腸から S 状結腸の範囲を超えない患者（ただし、盲腸又は虫垂開口部付近の病変は不問） （*仮登録日の 1 週間前から仮登録日までに実施） ③本登録日において潰瘍性大腸炎の確定診断から 12 週以上経過している患者 ④同意取得時の満年齢が 16 歳以上 70 歳未満の外来患者（性別は不問） ⑤本人からの文書による同意取得が可能である患者 （ただし、患者が 20 歳未満の場合は、親権者からも文書による同意を取得する）
被験者数	165 例（AJG511　1 日 1 回投与群、AJG511　1 日 2 回投与群、プラセボ投与群、各群 55 例）
投与量・投与方法及び投与期間	AJG511 又は AJG511 プラセボを 1 日 2 回（朝 1 回、夜 1 回）なるべく排便後に直腸内投与する。ただし、AJG511 の 1 日 1 回投与群は朝に AJG511 プラセボを、夜に AJG511 を投与する。1 投与あたりの噴射回数は 1 回、投与期間は 6 週間とし、6 週時評価前日の夜まで投与する（1 日 1 回投与群：ブデソニドとして 2 mg/日、1 日 2 回投与群：ブデソニドとして 4 mg/日、プラセボ投与群：ブデソニドとして 0 mg/日）。なお、本登録前に事前観察期間を 1 週間設け、単盲検下（被験者に対し盲検とする）にて AJG511 プラセボを 1 日 2 回（朝 1 回、夜 1 回）投与する。また、治験薬は仮登録日から投与を開始する。
主要評価項目及び主解析方法	寛解率【6 週】：以下の 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 寛解率【6 週】を、FAS を対象として点推定値及び両側 95%信頼区間を算出する。 寛解率【6 週】を目的変数、投与群及び下記の割付因子を説明変数としたロジスティック回帰

表 2.7.3.1-1　国内第 II 相試験の試験デザイン【評価資料】　（続き）

項目	内容
主要評価項目及び主解析方法（続き）	モデルを構築し、プラセボ投与群に対する AJG511 各投与群の寛解オッズ比を求める。 ・本登録日の排便回数スコア、血便スコア、内視鏡所見スコアの合計（3 点以上 4 点以下、5 点以上 6 点以下） ・今回の活動期における寛解導入療法の期間（4 週未満、4 週以上） ・病変部位による分類（直腸のみ、直腸から S 状結腸まで）

表 2.7.3.1-2　国内第 III 相試験の試験デザイン【評価資料】

項目	内容
治験の目的	活動期潰瘍性大腸炎患者を対象に、プラセボを対照とした二重盲検比較試験により AJG511 2 mg（ブデソニドとして）を 1 日 2 回 6 週間直腸内投与した際の粘膜治癒率を主要評価項目として AJG511 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する。 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 を更に 6 週間継続投与した際の安全性及び有効性を検討する。
治験の種類	プラセボ対照無作為化二重盲検多施設共同並行群間比較試験
対象	選択基準： 下記①～⑨のすべてを満たす患者を選択する。 ①活動期の潰瘍性大腸炎の患者 ②適格性確認日前直近 3 日間における Modified Mayo Disease Activity Index（以下、MMDAI とする）の排便回数スコアの平均が 0～2 点の患者 ③適格性確認日前直近 3 日間における MMDAI の血便スコアの平均が 1～2 点かつすべての日において 1 点以上の患者 ④適格性確認日の 2 週間前から適格性確認日までの間に実施した大腸内視鏡検査で MMDAI の内視鏡所見スコアが直腸から S 状結腸において最も活動性の高い部位で 2 点かつ S 状結腸を超えた口側の部位で 1 点以下と治験責任医師又は治験分担医師が判定した患者 ⑤適格性確認日において、潰瘍性大腸炎の診断（大腸内視鏡検査実施日を起点とする）から 12 週以上経過している患者 ⑥性別：不問 ⑦年齢：16 歳以上（同意取得時） ⑧入院・外来：外来患者 ⑨文書による同意取得が可能な患者（ただし、患者が 20 歳未満の場合は、親権者からも文書による同意を取得する） 「継続投与の対象患者」 下記①～④のすべてを満たす患者を継続投与の対象とする。 ①適格性判定時に活動性が高いと特定した部位について、当該部位の 6 週時の内視鏡所見スコアが 1 点と治験責任医師又は治験分担医師により判定された患者 ②対象疾患の症状から、治験責任医師又は治験分担医師により継続投与が必要と判断された患者 ③治験責任医師又は治験分担医師により、継続投与が安全性上問題無いと判断された患者 ④文書による同意取得が可能な患者（ただし、患者が 20 歳未満の場合は、親権者からも文書による同意を取得する）
被験者数	120 例（AJG511　1 日 2 回投与群、プラセボ投与群、各群 60 例）
投与量・投与方法及び投与期間	AJG511（ブデソニドとして 2 mg/回）又はプラセボを 1 日 2 回（朝 1 回、夜 1 回）、1 回あたり直腸内に 1 噴射し投与する。投与は排便後が望ましい。 投与期間は 6 週間とし、適格性確認日（登録後）から 6 週時評価前日の夜まで投与する。継続投与の期間は 6 週間とし、適格性確認日から 12 週時評価前日の夜まで投与する。
主要評価項目及び主解析方法	粘膜治癒率【6 週】：内視鏡所見スコア（中央判定委員会判定）0 点の被験者の割合 ※評価対象部位は適格性検査時の大腸内視鏡検査で、直腸から S 状結腸において最も活動性が高い部位 FAS を対象として、投与群ごとに粘膜治癒した人数の頻度を集計する。また、投与群ごとに粘膜治癒率【6 週】の点推定値及び 95%信頼区間を求める。 粘膜治癒率【6 週】について、AJG511 投与群とプラセボ投与群の対比を、下記の因子を共変量としたロジスティック回帰モデルで設定し、優越性の検定を行う。 ・現在の活動期の治療における局所製剤の使用有無（無し、有り） ・本登録日の排便スコア、血便スコア、内視鏡所見スコアの合計（4 以下、5 以上） ・原疾患の病変部位による分類（直腸及び S 状結腸に限局、S 状結腸を超えて口側に伸展）

表 2.7.3.1-3　海外第 III 相試験（BUCF3001 及び BUCF3002）の試験デザイン【参考資料】

項目	内容
治験の目的	・主目的 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にブデソニドフォーム（ブデソニド 2 mg/25 mL）を 2 週間 2 回/日、次の 4 週間 1 回/日直腸内投与した時の有効性をプラセボフォーム剤と比較し検証する。 ・副次目的 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 状結腸炎の被験者にブデソニドフォームを 6 週間投与した時の安全性を確認する。
治験の種類	多施設無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間試験
対象	主な選択基準 ①肛門縁から 5 cm 以上、40 cm 以下の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 状結腸炎と確定診断された 18 歳以上の被験者 次の基準を満たすことを必要とした。 ・診断は病変の近位縁の上部 10 cm に内視鏡が容易に達する内視鏡検査で確定 ・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 状結腸炎と新規に診断された被験者はスクリーニング前の少なくとも 45 日間は症状（例えば、直腸出血）があり、確定診断のため内視鏡を実施 ・初期診断として、潰瘍性直腸炎又は潰瘍性直腸 S 状結腸炎の特徴である組織学的変化を確認した病理学者の病理報告書が適格性要件を満たす ②投与前の MMDAI スコアが 5～10 で、無作為化時の MMDAI 血便スコアが 2 以上、及び MMDAI 内視鏡又は S 状結腸鏡スコアが 2 以上の被験者
被験者数	無作為化及び治験薬投与例として約 280 例（ブデソニドフォーム：ブデソニドフォームプラセボ＝1：1）
投与量・投与方法	投与量： 1）ブデソニドフォーム 2 mg/25 mL/回 2）ブデソニドフォームプラセボ 25 mL/回 投与方法： 無作為化後の最初の 2 週間は 1 日 2 回（毎朝及び朝投与の約 12 時間後に各 1 回）、投与 14 日後からは 1 日 1 回就寝時に治験薬を 28 日間投与する。
主要評価項目	投与 6 週終了時の寛解率（MMDAI サブスケールの内視鏡所見スコア 1 以下、血便スコア 0、排便回数スコアが改善又は変化なし）

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

有効性を検討した国内第 II 相試験及び第 III 相試験の計画の特徴及び有効性の主な結果、並びに海外第 III 相試験の 2 試験（BUCF3001、BUCF3002）の有効性の主な結果を示した。

2.7.3.2.1 国内第 II 相試験【評価資料】

（1） 対象患者

1） MMDAI のサブスコアに関する基準値

本剤は欧州において軽症から中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者に対して有用性が認められている。また、平成 22 年度に改訂された国内の潰瘍性大腸炎治療指針[15]によれば、重症例は高用量のステロイド経口投与あるいは点滴静注による治療が中心とされ、注腸治療の主たる対象は軽症から中等症の潰瘍性大腸炎患者であると考えられる。これらのことから、本試験における対象は軽症から中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者とした。

MMDAI のサブスコアに関しては、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て設定した。これらサブスコアの 3 点は重症に相当すると考えられることから除外した。このため、排便回数スコアについては 0～2 点とした。さらに潰瘍性大腸炎診断基準における病期の分類で、活動期は「血便を訴え、内視鏡的に血管透見像の消失、易出血性、びらん、又は潰瘍などを認める状態」と定義されており[26]、これらを MMDAI の評価尺度に照らすと血便スコアは 1～2 点、内視鏡所見スコアは 2 点に相当した。また、活動期の潰瘍性大腸炎は持続的な血便が認められることから、仮登録日及び本登録日の評価対象日（3 日間）のすべての日において血便スコアが 1 点以上の患者を対象とした。

これらのことから、対象患者の MMDAI のサブスコアに関する基準値は、「排便回数スコア」が 0～2 点、「血便スコア」が 1～2 点かつ仮登録日及び本登録日の評価対象日（3 日間）のすべての日において 1 点以上及び「内視鏡所見スコア」が 2 点とした。

2） 大腸内視鏡検査にて現在の病変が直腸から S 状結腸の範囲を超えない患者（ただし、盲腸又は虫垂開口部付近の病変は不問）

外国人潰瘍性大腸炎患者における本剤の単回直腸内投与により ^{99m}Tc ブデソニドの到達範囲は S 状結腸までであることが示されており〔第 2 部：2.7.6.3 （2） 表 2.7.6.3-2 参照〕、本剤は潰瘍性大腸炎の病変範囲のうち直腸から S 状結腸までの病変に対する改善効果が期待される。したがって、本剤の有効性を適切に評価する上で、評価時点の活動性病変部位が直腸から S 状結腸の範囲にのみ認められる患者を対象とした。ただし、盲腸又は虫垂開口部付近に存在する病変は、臨床症状には影響なく、本剤の有効性評価にも影響を与えないことから、盲腸又は虫垂開口部付近の病変は不問とした。

（2） 目標被験者数

本治験は探索的試験であることから、実施可能な例数として 1 群 55 例、3 群合計 165 例とした。

本邦における本剤の有効性評価結果はないため、欧州で実施された後期第 II 相試験（BUF-5/UCA 試験）の Key open 後に計画した解析結果（追加解析）を参考とし、本剤投与後 6 週間の母寛解率

を、プラセボ投与群（以下、プラセボ群）で21.9%、本剤2 mg 1日1回投与群（以下、1日1回群）で30.9%、本剤2 mg 1日2回投与群（以下、1日2回群）で38.7%と見込んだ。

脱落率を10%と仮定し1群50例とした場合、寛解率を±13.5%以内の精度[16]で得ることが出来るため、各群の有効性を探索的に検討する目的に対して許容できると判断した。

(3) 投与量、投与方法及び投与期間

1) 投与量・投与方法

本剤を含む複数のブデソニド注腸製剤は欧州において1日1回2 mg（ブデソニドとして）の用法・用量で承認されている。一方、BUF-5/UCA試験の追加解析において、寛解の定義を厳格にした場合（DAIが1以下）の寛解率はそれぞれ、プラセボ群で21.9%、1日1回群で30.9%、1日2回群で38.7%であり、プラセボ群と1日2回群の間には有意差を認めた〔第2部：2.7.6.5 (2) 表2.7.6.5-5参照〕。また、1日2回群においても安全性に問題が認められなかったことから、本剤は1日1回投与又は1日2回投与が臨床推奨用法・用量となる可能性が示唆された。さらに、注腸投与は肛門からの投与であることを考えると昼の投与の実現可能性は低く、海外では1日3回投与の実績はないことから、1日の投与回数は最高で朝及び夜の2回と考えられる。

これらのことから、国内第II相試験における本剤の検討用法・用量を「1日1回（ブデソニドとして2 mg/日）と1日2回（ブデソニドとして4 mg/日）」の2用量に設定した。なお、注腸療法は、注入液を大腸内に維持（排泄せずに保持）させる夜に注入するのが一般的であるため、1日1回群の本剤投与は夜とした。

2) 投与期間

・事前観察期間

直腸内投与の行為によって症状が改善する患者（プラセボ効果による改善例）や直腸内投与に起因する愁訴を発現する患者を除外するために、本登録前に単盲検下で本剤プラセボを1週間投与する事前観察期間を設定した。

・治療期間

投与期間について、欧州のBudenofalk® rectal foamの添付文書では6～8週間で効果が認められること及びそれ以上の期間は投与しないこととされている。また、本剤の1日2回の投与の有用性が確認されたBUF-5/UCA試験は投与期間を6週間としていることから、6週間と設定した。

(4) 治療群への被験者の割付（無作為化）の方法

本剤の海外臨床試験（BUF-5/UCA、BUF-6/UCA及びBUF-9/UCA試験）において、治験開始時の臨床活動性指数（DAI又はCAI）の違いにより寛解導入率に差が認められた[1),17)]。一方、潰瘍性大腸炎の病態は、臨床的重症度、臨床経過、及び原疾患の病変部位によって分類され、各項目によって、潰瘍性大腸炎の病態も異なることが考えられる。これらを踏まえ、被験者背景のうち「本登録日の排便回数スコア、血便スコア、内視鏡所見スコアの合計（3点以上4点以下、5点以上6点以下）」、「今回の活動期における寛解導入療法の期間（4週未満、4週以上）」及び「病変部位による分類（直腸のみ、直腸からS状結腸まで）」について群間の不均衡が生じないように、これらを割付因子として最小化法による動的割付を行うこととした。

(5) 盲検性の維持

本剤の投与により血漿中コルチゾール及びACTH濃度が低下する可能性が考えられるため、治験薬投与前と治験薬投与後の推移を比較することで、盲検性が崩れる恐れがある。このため、6週評価時（又は中止日）の血漿中コルチゾール及びACTH濃度測定結果の開示を6週評価時（又は中止日）における治験責任医師又は治験分担医師による有効性評価をモニターが確認するまで制限するとともに、本治験における検査以外での血漿中コルチゾール及びACTH濃度の測定を禁止した。

(6) 調査方法及び評価方法

1) MMDAI

潰瘍性大腸炎に対する疾患活動性評価指標として、Mayo score[18]やそれを一部改変したMMDAIの使用をFDAは推奨しており、国内・海外共に多くの潰瘍性大腸炎の臨床評価において使用されている。米国で実施した第III相試験（BUCF3001及びBUCF3002）の評価指標としても用いられていることから、本治験の有効性評価においてはMMDAIを用いることとした。

表 2.7.3.2-1 MMDAI

サブスコア	評価尺度
排便回数スコア（各評価日前3日間の排便回数の平均※1)	0＝正常回数
	1＝正常回数よりも1～2回多い
	2＝正常回数よりも3～4回多い
	3＝正常回数よりも5回以上多い
血便スコア（各評価日前3日間の血便スコアの平均※1)	0＝血便なし
	1＝排便時の半数以下でわずかに血液が付着（稿状）する
	2＝ほとんどの排便時に明らかな血液の混入が見られる
	3＝大部分が血液である
内視鏡所見スコア※2	0＝正常又は非活動性所見
	1＝軽症（発赤、血管透見像の減少）
	2＝中等症（著明に発赤、血管透見像の消失、脆弱、びらん）
	3＝重症（自然出血、潰瘍）
医師の全般的評価スコア（各評価日の状態）	0＝正常
	1＝軽症
	2＝中等症
	3＝重症
最大スコア	12

※1：小数第1位を四捨五入
※2：Mayo Score の内視鏡所見スコア=1 の定義のうち「軽度な粘膜の脆弱性（mild friability）」を除外した（Modified Mayo DAI）

治験責任医師又は治験分担医師は、MMDAIのサブスコアについて下記①～④に従って評価を行った。MMDAIは、「排便回数」、「血便」、「内視鏡所見」及び「医師による全般的評価」の4項目のサブスコアの合計値とした。

① 排便回数

治験責任医師又は治験分担医師は、被験者の正常時又は直近の病変が最も軽快している時期の1日当りの排便回数を調査し、これを「正常回数」とした。各評価日前直近の3日間の排便回数の平均値（小数点以下第一位を四捨五入）を「正常回数」と比較し、下記の規準に従ってスコア

化した。なお、大腸内視鏡検査を行う場合には大腸内視鏡検査の前処置実施日、検査施行日及び翌日を除いた直近の 3 日を調査対象日とした。

スコア	排便回数
0	正常回数
1	正常回数より 1～2 回/日多い
2	正常回数より 3～4 回/日多い
3	正常回数より 5 回/日以上多い

② 血便

各評価日直近の 3 日間の血便の程度を下記の基準に従って各日スコア化し、調査した 3 日間の血便スコアの平均値（小数点以下第一位を四捨五入）を用いることとした。なお、大腸内視鏡検査を行う場合には大腸内視鏡検査の前処置実施日、検査施行日及び翌日を除いた直近の 3 日を調査対象日とした。

スコア	血便
0	血便なし
1	排便時の半数以下でわずかに血液が付着（縞状）する
2	ほとんどの排便時に明らかな血液の混入が見られる
3	大部分が血液である

③ 内視鏡所見のスコア化

治験責任医師又は治験分担医師は、適格性検査実施時の大腸内視鏡検査において、大腸各部位（R,S）でそれぞれ最も活動性が高い箇所を評価対象として撮影するとともに、各対象部位の内視鏡所見を「大腸内視鏡所見評価サンプル写真」を参考に、下記の基準に従いスコア化した（0 週内視鏡所見スコア）。6 週（中止時）には、0 週内視鏡所見スコアの評価対象とした箇所の写真を大腸部位（R,S）ごとに撮影し、内視鏡所見をスコア化した（6 週（中止時）内視鏡所見スコア）。

また、適格性検査実施時の大腸内視鏡検査で評価対象とした箇所のうち、活動性の高い方の部位（R 又は S）を特定し、当該部位の 0 週及び 6 週（中止時）のスコアを MMDAI の「内視鏡所見サブスコア」とした。なお、評価対象箇所の撮影方法等については、別途作成した大腸内視鏡写真の撮影方法等に関する手順書に記載した。

6 週（又は中止時）の評価において原疾患の病態悪化により観察対象部位への内視鏡の挿入が困難な場合は評価を行わず、理由を eCRF に記載した。また、その場合の内視鏡所見スコアは 3 とした。一方、臨床症状は改善しているが、妥当な理由もなく内視鏡の挿入を被験者が拒否した場合には、その理由を eCRF に記載し、内視鏡所見スコアは 0 週の値を外挿した。

なお、内視鏡所見のスコア化は、治験責任医師又は治験分担医師による判定の信頼性を担保するために、別途、大腸内視鏡評価中央判定委員会においても実施した。有効性の評価には、治験責任医師又は治験分担医師が判定した内視鏡所見スコアを用いた。

スコア	内視鏡所見
0	正常又は非活動性所見
1	軽症（発赤、血管透見像の減少）
2	中等症（著明に発赤、血管透見像の消失、脆弱、びらん）
3	重症（自然出血、潰瘍）

④　医師による全般的評価

治験責任医師又は治験分担医師は、他の 3 つのサブスコア（排便回数、血便、内視鏡所見）、被験者の機能的評価[18),19)]（腹部不快感、全身状態）及び主治医所見を参考に、医師による全般的評価を下記の基準に準じスコア化した。なお、内視鏡を実施しない評価日については、医師による全般的評価のスコア化に際し、内視鏡所見は考慮しないこととした。

スコア	医師による全般的評価
0	正常
1	軽症
2	中等症
3	重症

上記の表は、次に定義する医師による全般的評価の要約を示している。

・スコア 0＝正常

潰瘍性大腸炎の症状はなく、患者の気分が良好である。

・スコア 1＝軽症の疾患

被験者は軽度の症状及びやや異常な内視鏡所見を示す。例えば、サブスコアは大半のスコアが 1 点である。

・スコア 2＝中等症の疾患

スコア 1 より重度の異常がある。例えば、サブスコアは大半のスコアが 2 点である。

・スコア 3＝重症の疾患

追加治療及び場合により入院が必要である。例えば、サブスコアは大半のスコアが 3 点である。

なお、被験者の機能的評価は、下記の基準に従って評価し、医師の全般度評価の一部に含む。

スコア	被験者の機能的評価
0	腹部不快感はなく、全身状態は良好
1	時々腹部不快感はあったが、全身状態はほぼ良好
2	頻繁に腹部不快感があり、全身状態は不良
3	常に腹部不快感があり、全身状態も悪い

2)　大腸内視鏡評価中央判定

治験責任医師又は治験分担医師が判定した内視鏡所見スコアの信頼性を担保するために、独立した 3 人の大腸内視鏡評価中央判定委員による中央判定を実施した。大腸内視鏡評価中央判定委員は、盲検化された治験薬投与症例の大腸内視鏡写真を対象に「大腸内視鏡所見評価サンプル写真」を参考に評価を行い、判定結果を判定用紙に記載した。なお、評価は 3 人の委員が独立して行った。個々の症例の内視鏡所見スコアは、各大腸内視鏡評価中央判定委員の判定結果から下記の手順に従って決定した。

1. 3 人の評価が同じ場合、その評価を採用する（判定不能を除く）。

2. 3 人中 2 人の評価が一致した場合

① 1 人の評価との差が 1 の場合：2 人が一致した評価を採用。

（例：「2」「2」「1」の場合は「2」。「2」「2」「判定不能」の場合は「2」）

② 1 人の評価との差が 2 以上の場合：3 人の委員で協議。
（例：「3」「3」「1」の場合）
③ 2 人が一致した評価が「判定不能」であった場合：3 人の委員で協議。
（例：「判定不能」「判定不能」「1」の場合）
3. 3 人の評価が異なる場合：3 人の委員で協議
（例：「判定不能」「2」「1」の場合）

大腸内視鏡写真盲検化業務受託機関は、治験責任医師又は治験分担医師より受領した大腸内視鏡写真について被験者識別コード、治験実施医療機関名、撮影日等の盲検化を行い、大腸内視鏡評価中央判定委員会の開催までの間、適切に保管した。

(7) 主要評価項目及び解析方法

注腸療法は海外の治療ガイドラインにおいて、直腸炎型及び左側大腸炎型の治療における第一選択薬に位置づけられ[20]、また、国内の潰瘍性大腸炎治療指針[15]において、寛解導入治療における有用な局所療法とされ「粘膜病変の改善による血便の消失及び排便回数の減少」といった潰瘍性大腸炎の主症状への作用が期待される。これらのことから、MMDAI のサブスコアを用いて「血便スコア＝0 点、内視鏡所見スコア≦1 点、かつ排便回数スコア＝0 点あるいは、0 週より 1 点以上減少」を寛解と定義し、主要評価項目を 6 週時点の寛解率とした。

主解析は、FAS を対象として寛解率【6 週】の点推定値及び両側 95%信頼区間を算出した。また、寛解率【6 週】を目的変数、投与群及び割付因子を説明変数としたロジスティック回帰モデルを構築し、プラセボ群に対する本剤各群の寛解オッズ比を求めた。

(8) 有効性の結果

有効性解析は、主たる解析対象集団を FAS として 165 例で実施し、PPS 141 例で頑健性の確認を行った。

1) 主要評価項目：寛解率【6 週】

寛解率【6 週】（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）（FAS）を図 2.7.3.2-1、表 2.7.3.2-2 に示した。また、寛解率【6 週】のプラセボ群に対するオッズ比（FAS）を表 2.7.3.2-3 に示した。

寛解率【6 週】（FAS）は、プラセボ群 20.4%（11.8～32.9%）（両側 95%信頼区間、以下同様）、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。

モデルを主効果モデルとし、寛解率【6 週】（FAS）を目的変数、投与群及び割付因子を説明変数としたロジスティック回帰モデルにおける、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。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。

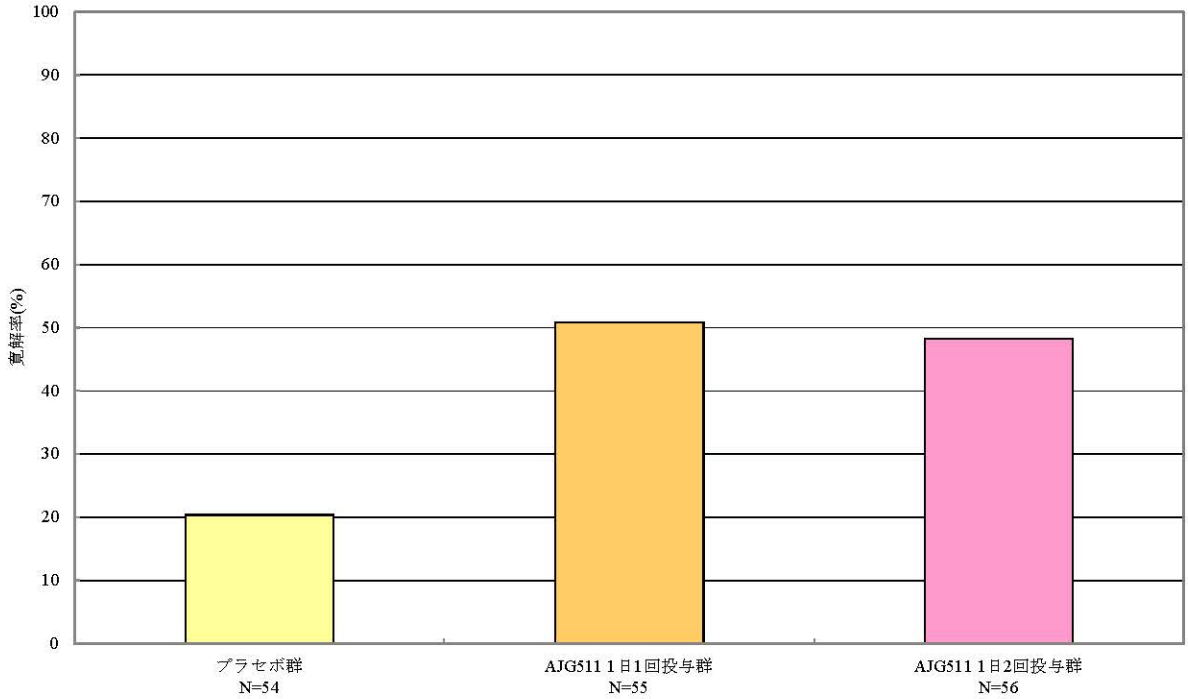


図 2.7.3.2-1　寛解率【6 週】（FAS）

Source：AJG511/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）図 11.4.1.1-1

表 2.7.3.2-2　寛解率【6 週】（FAS）

投与群	プラセボ群	1 日 1 回群	1 日 2 回群
解析対象症例	54	55	56
寛解例	11	28	27
寛解率(%)	20.4	50.9	48.2
寛解率の 95%信頼区間	11.8～32.9	38.1～63.6	35.7～61.0

Source：AJG511/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4.1.1-1

表 2.7.3.2-3　寛解率【6 週】のプラセボ群に対するオッズ比（FAS）

＜効果分析の尤度比統計量＞

効果	自由度	χ^2値	p値
投与群	2	13.27	0.0013
本登録日の排便スコア、血便スコア、内視鏡所見スコアの合計	1	0.84	0.3582
今回の活動期における寛解導入療法の期間	1	2.62	0.1055
病変部位	1	0.60	0.4398

＜最大尤度推定値の分析＞

パラメータ		自由度	推定値	標準誤差	Wald95%信頼限界		Waldχ^2値	p値
切片		1	-1.0884	0.4342	-1.9395	-0.2373	6.28	0.0122
投与群	AJG511 1日1回投与群	1	1.3848	0.4370	0.5284	2.2412	10.04	0.0015
	AJG511 1日2回投与群	1	1.3013	0.4369	0.4450	2.1576	8.87	0.0029
本登録日の排便スコア、血便スコア、内視鏡所見スコアの合計	5点以上	1	-0.3164	0.3457	-0.9940	0.3611	0.84	0.3600
今回の活動期における寛解導入療法の期間	4週以上	1	-0.5421	0.3361	-1.2008	0.1166	2.60	0.1067
病変部位	直腸からS状結腸	1	0.2606	0.3380	-0.4019	0.9230	0.59	0.4408

＜オッズ比の推定値＞

パラメータ		推定値	95%信頼限界	
投与群	AJG511 1日1回投与群 vs プラセボ群	3.994	1.734	9.711
	AJG511 1日2回投与群 vs プラセボ群	3.674	1.594	8.930
本登録日の排便スコア、血便スコア、内視鏡所見スコアの合計	5点以上 vs 4点以下	0.729	0.367	1.429
今回の活動期における寛解導入療法の期間	4週以上 vs 4週未満	0.582	0.299	1.121
病変部位	直腸からS状結腸 vs 直腸のみ	1.298	0.671	2.533

Source：AJG511/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4.1.1-2

2)　副次評価項目：粘膜治癒率【6 週】

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）を図 2.7.3.2-2、表 2.7.3.2-4 に示した。

粘膜治癒率【6 週】（FAS）は、プラセボ群 5.6%（1.9～15.1%）（両側 95%信頼区間、以下同様）、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 回群と比較し粘膜治癒率が高かった。

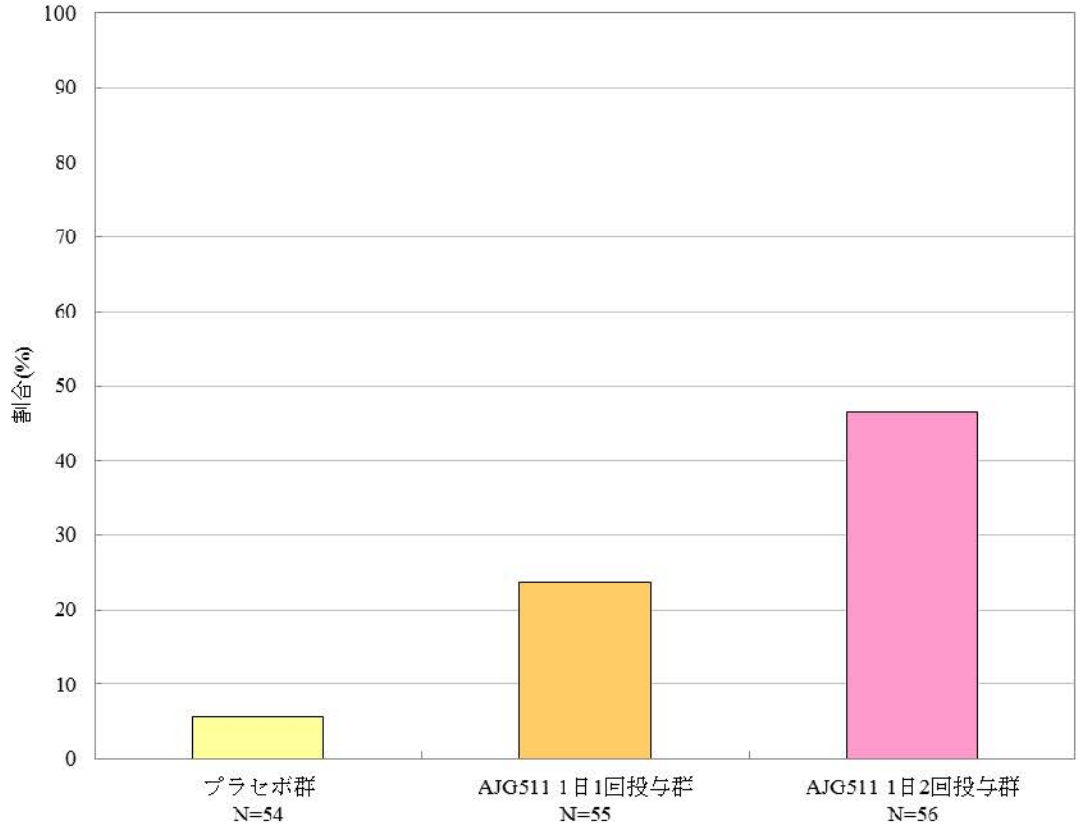


図 2.7.3.2-2　粘膜治癒率【6 週】（FAS）

Source：AJG511/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）図 14.2.12-1

表 2.7.3.2-4　粘膜治癒率【6 週】（FAS）

評価時点	投与群		プラセボ群	1 日 1 回群	1 日 2 回群
6 週	解析対象症例		54	55	56
	該当例		3	13	26
	割合(%)		5.6	23.6	46.4
	割合の 95%信頼区間		1.9～15.1	14.4～36.3	34.0～59.3
	プラセボ群との比較	割合の差の点推定値	-	18.1	40.9
		割合の差の 95%信頼区間	-	4.8～31.3	25.2～54.2

Source：AJG511/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4.1.2-8

その他の副次評価項目の結果は、2.7.3.3.2 に示した。

(9) 受容性アンケートの結果

1) 治験薬を投与した被験者

治験薬を投与した被験者（アンケートを回収できなかった 1 例を除く）164 名の受容性アンケートの結果を図 2.7.3.2-3 に示した。

「アルミ製容器の操作方法について」は、「とても簡単」から「普通」が 95.6%、「アプリケーター挿入時の不快感について」は、「なし」から「少し」が 82.9%、「投与後の薬剤の漏れについて」は、「なし」から「少し」が 95.1%、「アプリケーター挿入による直腸内/腹部の痛みについて」は、「なし」から「少し」が 97.0%、「投与による腹部膨満感（ガスがたまる等）について」は、「なし」から「少し」が 83.6%、「薬剤の刺激性について」は、「なし」から「少し」が 93.9%、「投与方法（立位での投与など）について」は、「とても簡単」から「普通」が 92.7%、「1 日 2 回の投与行為について」は、「問題なし」から「普通」が 83.0%であった。

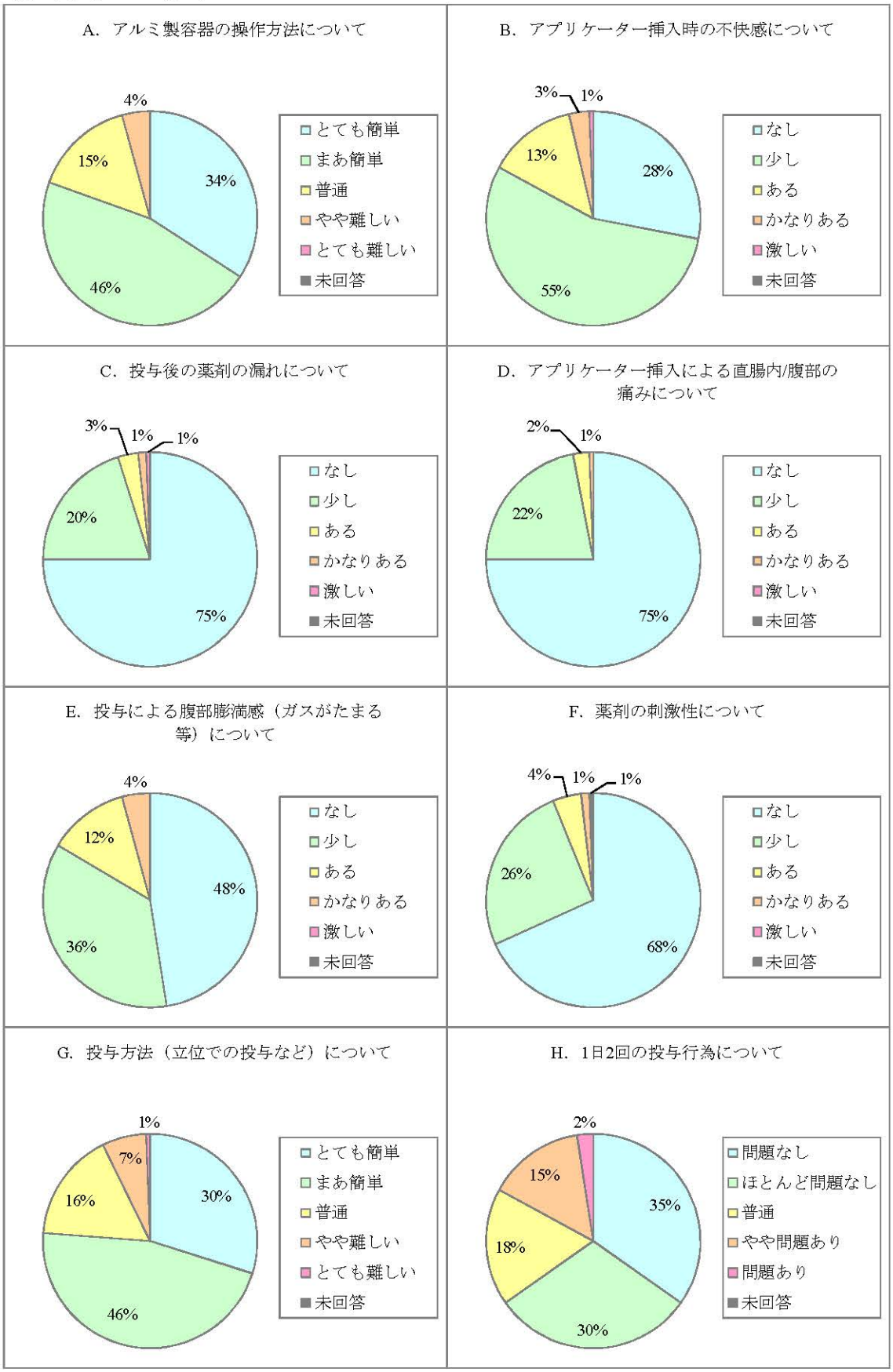


図 2.7.3.2-3　国内第 II 相試験の受容性アンケート（治験薬を投与した被験者）

Source：AJG511/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）図 11.4.1.2-14

2） 他の注腸剤の使用経験のある被験者

他の注腸剤の使用経験のある被験者 125 名の受容性アンケートの結果を図 2.7.3.2-4 に示した。

「アルミ製容器の操作方法について」は、「とても簡単」から「普通」が 94.4%、「アプリケーター挿入時の不快感について」は、「なし」から「少し」が 92.8%、「投与後の薬剤の漏れについて」は、「なし」から「少し」が 92.8%、「アプリケーター挿入による直腸内/腹部の痛みについて」は、「なし」から「少し」が 96.0%、「投与による腹部膨満感（ガスがたまる等）について」は、「なし」から「少し」が 91.2%、「薬剤の刺激性について」は、「なし」から「少し」が 96.8%、「投与方法（立位での投与など）について」は、「とても簡単」から「普通」が 94.4%、「1 日 2 回の投与行為について」は、「問題なし」から「普通」が 82.4%であった。

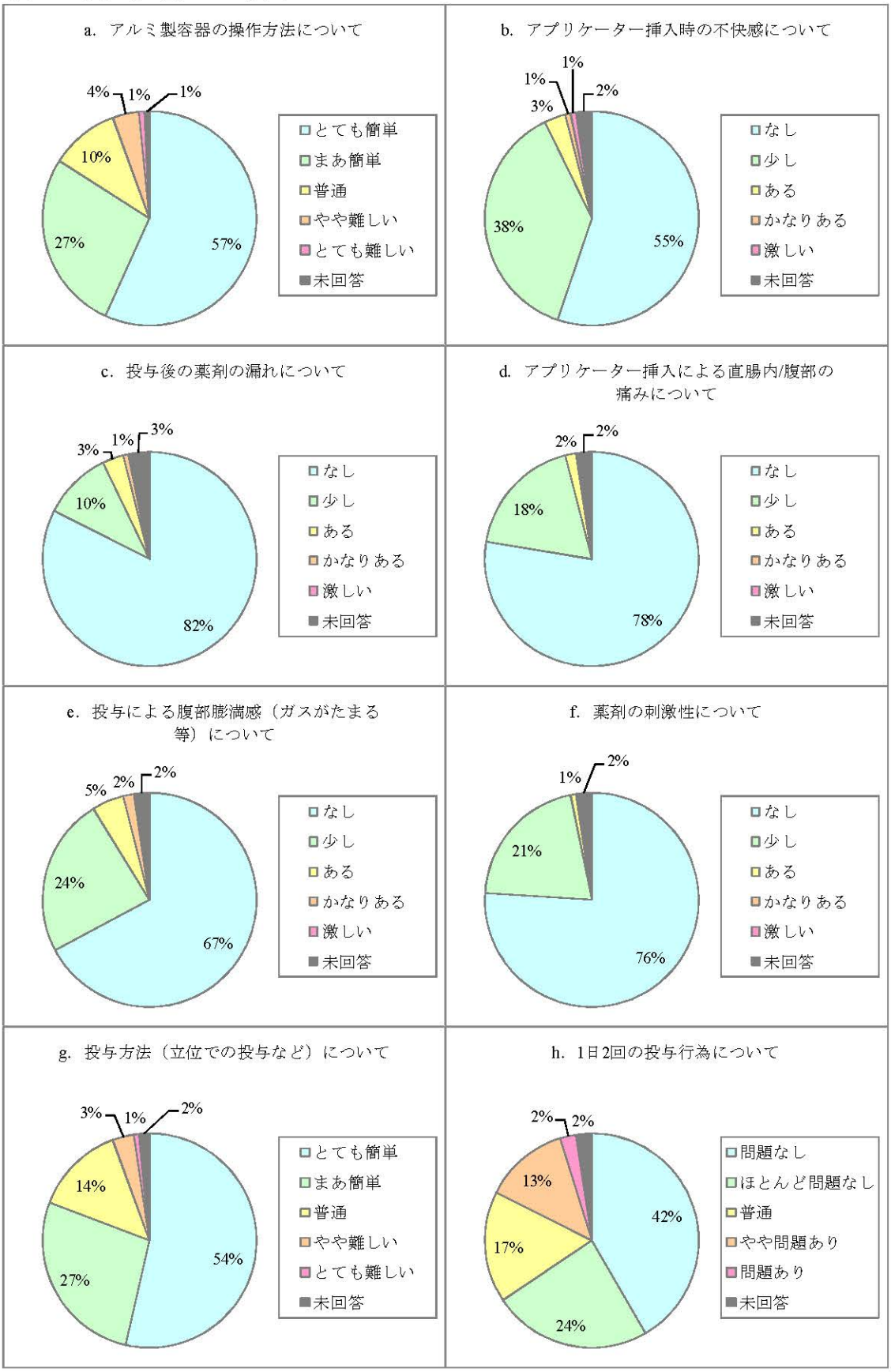


図 2.7.3.2-4　国内第 II 相試験の受容性アンケート（他の注腸剤の使用経験のある被験者）

Source：AJG511/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）図 11.4.1.2-15

以上、治験薬を投与した被験者（アンケートを回収できなかった 1 例を除く）及び他の注腸剤の使用経験のある被験者に対し受容性アンケートを実施した結果、いずれの項目も受け入れ可能と判断できる区分の合計は 80%以上であった。また、他の注腸剤の使用経験のある被験者と治験薬を投与した被験者の比較においては、「アルミ製容器の操作方法について」の「とても簡単」が 56.8%、34.1%（他の注腸剤の使用経験のある被験者、治験薬を投与した被験者の順、以下同様）、「アプリケーター挿入時の不快感について」の「なし」が 55.2%、28.0%、「投与方法（立位での投与など）について」の「とても簡単」が 53.6%、29.9%であり、他の注腸剤の使用経験のある被験者は治験薬を投与した被験者と比較して、20%以上、最も良い選択肢の回答の割合が高かった。

2.7.3.2.2　国内第 III 相試験【評価資料】

(1)　対象患者

国内第 II 相試験（AJG511/ET1）の選択基準に準じて設定したが、潰瘍性大腸炎の治療指針[15)]に示されているように、病変が S 状結腸を超えて口側に拡がる全大腸炎型を含むいずれの病型においても経口製剤と局所製剤の適切な組み合わせによる治療が推奨されており、医療現場において、本剤は病型を問わず、ブデソニドの到達範囲である直腸から S 状結腸までの局所病変の改善を目的として使用されると考えられる。これらのことから、第 III 相試験（AJG511/CT1）ではすべての病型における本剤の有効性を確認するため、S 状結腸を超えた口側に病変を有する患者も対象とした。ただし、被験者の安全性への配慮及び本剤の有効性を適切に評価するため、対象患者の病変範囲と程度については、直腸から S 状結腸までの最も活動性が高い部位の内視鏡所見スコアは中等症に相当する 2 点、S 状結腸を超えた口側の部位の内視鏡所見スコアは軽症に相当する 1 点、もしくは 0 点とした。

継続投与の対象患者は、6 週間投与にて治療反応を認めた（適格性判定時に活動性が高いと特定した部位の 6 週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））が粘膜治癒には至らなかった患者を対象とした。

(2)　目標被験者数

本試験の主要評価項目は粘膜治癒率とした。国内第 II 相試験における粘膜治癒率は、プラセボ群において 5.6%（3/54 例）、1 日 2 回群において 46.4%（26/56 例）であった〔第 2 部：2.7.6.4 (2) 表 2.7.6.4-5 参照〕。試験規模のあまり大きくない POC 試験の点推定値を用いて例数設計を行うと、実際には目標の検出力に到達しないことが知られているため[21)]、国内第 II 相試験の粘膜治癒率の片側 95%信頼区間を用いて保守的に例数設計を行った。プラセボ群の片側 95%信頼区間上限値は WALD 法を用いたところ 10.7%、1 日 2 回群の片側 95%信頼区間下限値は 35.5%であった。そこで、母粘膜治癒率をそれぞれ 10.7%、35.5%と仮定すると有意水準両側 5%、検出力 90%で計算される必要例数は 1 群 59 例であった。さらに治験中の脱落を 1 群あたり 1 例と見込み、1 群 60 例で合計 120 例を目標被験者数とした。

(3)　投与量、投与方法及び投与期間

国内第 II 相試験にて本剤を 1 日 1 回及び 1 日 2 回、6 週間投与した時の有効性が確認された。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%と有意に高かった

〔第 2 部：2.7.6.4（2）表 2.7.6.4-3 参照〕。また、粘膜治癒率は、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〔第 2 部：2.7.6.4（2）表 2.7.6.4-5 参照〕。また、安全性については、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は 1 日 2 回投与が 1 日 1 回投与と比較し発現率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。発現頻度の多かった血中コルチゾール減少及び血中コルチコトロピン減少は、投与終了後にすべての被験者で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した。グルココルチコイドに関連すると考えられる有害事象は、1 日 2 回群において軽度の胃潰瘍、ざ瘡、咽頭炎、血中トリグリセリド増加、血圧上昇が各 1 例発現したのみであり、1 日 1 回群及び 1 日 2 回群においてプラセボ群と比較し、明らかに発現率の高い事象はなかった。したがって、本剤の 1 日 1 回投与及び 1 日 2 回投与の 6 週間投与の忍容性は許容し得るものと考えられた。1 日 2 回 6 週間投与の受容性については、国内第 II 相試験にて、服薬率が 95%であったこと、被験者に対するアンケート結果より 80%以上の被験者が 1 日 2 回 6 週間投与を許容していることより問題はないと考えられた。

これらのことから、用法用量を 1 日 2 回（朝・夜投与）とし投与期間を 6 週間に設定した。また、本剤の医療現場での使用においては、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も想定されることから、6 週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）である被験者を対象に、12 週間投与時の安全性及び有効性情報を収集することとした。

（4） 治療群への被験者の割付（無作為化）の方法

潰瘍性大腸炎の病態は、臨床的重症度、臨床経過、及び原疾患の病変部位によって分類され、各項目によって、潰瘍性大腸炎の病態も異なることが考えられる。これらを踏まえ、被験者背景のうち「現在の活動期の治療における局所製剤の使用有無」、「登録時の排便回数スコア、血便スコア、内視鏡所見スコアの合計（3 点以上 4 点以下、5 点以上 6 点以下）」、「原疾患の病変部位による分類（直腸から S 状結腸に限局、S 状結腸を超えて口側に伸展）」について投与群間の不均衡が生じないように、これらを割付因子として最小化法による動的割付を行うこととした。

（5） 盲検性の維持

盲検性を維持するため、臨床検査測定機関は開鍵まで、血漿コルチゾール濃度及び血漿 ACTH 濃度の測定結果を治験責任医師、治験分担医師等及び治験依頼者には報告しないものとした。

（6） 調査方法及び評価方法

1） MMDAI

MMDAI サブスコアの「排便回数」、「血便」、「内視鏡所見」及び「医師による全般的評価」の調査方法及び評価方法は国内第 II 相試験と同一であるが、内視鏡所見スコアは国内第 II 相試験とは異なり、大腸内視鏡評価中央判定委員会の判定を有効性の評価に用いた。なお、6 週、12 週又は中止時で大腸内視鏡検査を実施しなかったときの内視鏡所見スコアは、原疾患の悪化により観察対象部位への内視鏡の挿入が困難な場合は 3 点とし、原疾患の悪化以外の理由では 0 週のスコアを外挿した。

2) 大腸内視鏡評価中央判定

大腸内視鏡評価中央判定の判定方法は国内第Ⅱ相試験と同様であるが、中央判定委員が治験責任医師又は治験分担医師として自ら評価して中央判定委員会に提出した写真の内視鏡所見スコアは下記の手順に従って決定した。

① その委員の中央判定での評価は内視鏡所見スコアを決定する際の評価に組み入れず、残り2人の委員の評価をもって内視鏡所見スコアを決定する。

② 判定基準

・2人の評価が一致した場合：その評価を内視鏡所見スコアとする。（判定不能含む）

・2人の評価が一致しない場合：中央値を採用する（小数点は切り上げ）

治験依頼者は、被験者毎の評価写真の盲検化が完了次第、適宜中央判定委員による中央判定を実施し、大腸内視鏡評価中央判定委員会を実施した。

(7) 主要評価項目及び解析方法

粘膜治癒を達成した患者は、内視鏡所見スコア1点以上の患者に比べて、その後の長期の寛解維持率ならびに副腎皮質ホルモン製剤治療不要の割合が高いこと、発がんリスクが低いことなどが示されている[22),23),24),25)]。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。これらのことから、主要評価項目を6週時点の粘膜治癒率（内視鏡所見スコア＝0の被験者の割合（中央判定委員会判定））とした。本剤は直腸からS状結腸までの病変に有効成分を直接曝露することで効果を発揮する局所治療薬であるため、直腸からS状結腸において最も活動性の高い部位を評価対象部位とした。

主解析は、FASを対象として、投与群ごとに粘膜治癒した人数の頻度を集計し、投与群ごとに粘膜治癒率【6週】の点推定値及び95%信頼区間を求めた。粘膜治癒率【6週】について、本剤群とプラセボ群の対比を、下記の因子を共変量としたロジスティック回帰モデルで設定し、優越性の検定を行った。

・現在の活動期の治療における局所製剤の使用有無（使用、未使用）

・本登録日の排便スコア、血便スコア、内視鏡所見スコアの合計（4以下、5以上）

・原疾患の病変部位による分類（直腸及びS状結腸に限局、S状結腸を超えて口側に伸展）

(8) 有効性の結果

6週来院日（中止を含む）までのデータを集計に用いた（以下、6週投与例と記載した）。また、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最大の解析対象集団」とし12週来院日までのデータを集計に用いた。

1) 6週投与例

有効性解析は、主たる解析対象集団をFASとして126例で実施し、PPS 118例で頑健性の確認を行った。

① 主要評価項目：粘膜治癒率【6週】

粘膜治癒率【6週】（内視鏡所見スコア＝0の被験者の割合（中央判定委員会判定））を図2.7.3.2-5、表2.7.3.2-5に示した。また、粘膜治癒率【6週】のプラセボ群に対するオッズ比（FAS）を表2.7.3.2-6に示した。

粘膜治癒率【6 週】（FAS）は、プラセボ群 3.2%（0.9～11.0%）（両側 95%信頼区間、以下同様）、1 日 2 回群 32.8%（22.6～45.0%）であった。粘膜治癒率【6 週】（FAS）の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。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。

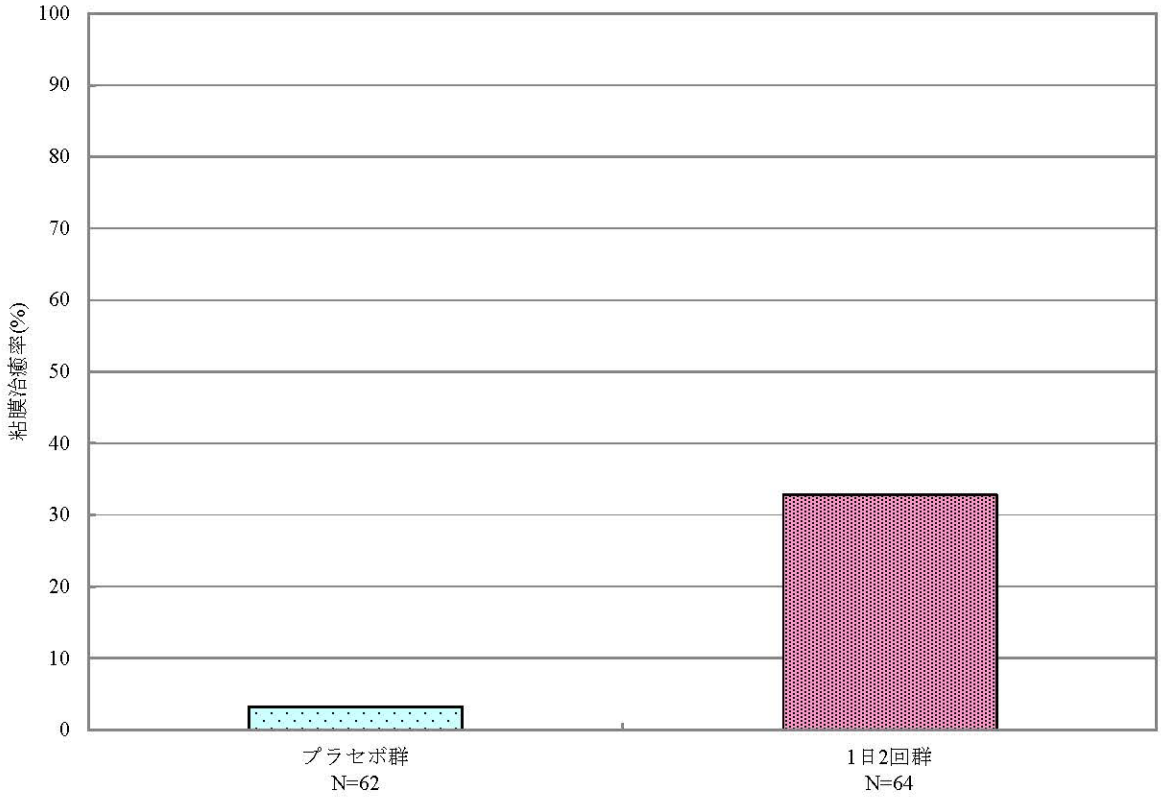


図 2.7.3.2-5　粘膜治癒率【6 週】（FAS）

Source：AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）図 11.4.1.1-1

表 2.7.3.2-5　粘膜治癒率【6 週】（FAS）

投与群	プラセボ群	1 日 2 回群
解析対象症例	62	64
粘膜治癒例	2	21
粘膜治癒率(%)	3.2	32.8
粘膜治癒率の 95%信頼区間	0.9～11.0	22.6～45.0

Source：AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4.1.1-1

表 2.7.3.2-6　粘膜治癒率【6 週】のプラセボ群に対するオッズ比（FAS）

＜効果分析の尤度比統計量＞

効果	自由度	χ^2値	p値
投与群	1	22.15	<.0001
今回の活動期の治療における局所製剤の有無	1	4.06	0.0440
0週の排便回数スコア、血便スコア、内視鏡所見スコアの合計	1	2.61	0.1061
原疾患の病変部位による分類	1	0.04	0.8369

＜最大尤度推定値の分析＞

パラメータ		自由度	推定値	標準誤差	Wald95%信頼限界		Waldχ^2値	p値
切片		1	-2.7017	0.7648	-4.2007	-1.2027	12.48	0.0004
投与群	1日2回群	1	2.8447	0.7872	1.3017	4.3876	13.06	0.0003
今回の活動期の治療における局所製剤の有無	使用	1	-1.0538	0.5367	-2.1057	-0.0019	3.86	0.0496
0週の排便回数スコア、血便スコア、内視鏡所見スコアの合計	5点以上	1	-0.8447	0.5321	-1.8876	0.1981	2.52	0.1124
原疾患の病変部位による分類	S状結腸を超えて口側に伸展	1	0.1239	0.5998	-1.0518	1.2996	0.04	0.8363

＜オッズ比の推定値＞

パラメータ		推定値	95%信頼限界	
投与群	1日2回群 vs プラセボ群	17.20	4.50	114.38
今回の活動期の治療における局所製剤の有無	使用 vs 未使用	0.35	0.12	0.97
0週の排便回数スコア、血便スコア、内視鏡所見スコアの合計	5点以上 vs 4点以下	0.43	0.15	1.19
原疾患の病変部位による分類	S状結腸を超えて口側に伸展 vs 直腸からS状結腸に限局	1.13	0.33	3.60

Source：AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4.1.1-2

② 副次評価項目：寛解率【6 週】

寛解率【6 週】（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）を図 2.7.3.2-6、表 2.7.3.2-7 に示した。

寛解率【6 週】（FAS）は、プラセボ群 16.1%（9.0～27.2%）（両側 95%信頼区間、以下同様）、1 日 2 回群 40.6%（29.5～52.9%）、プラセボ群との差の点推定値（両側 95%信頼区間）は 24.5%（8.8～38.6%）であり、1 日 2 回群はプラセボ群と比較し有意に高値であった。

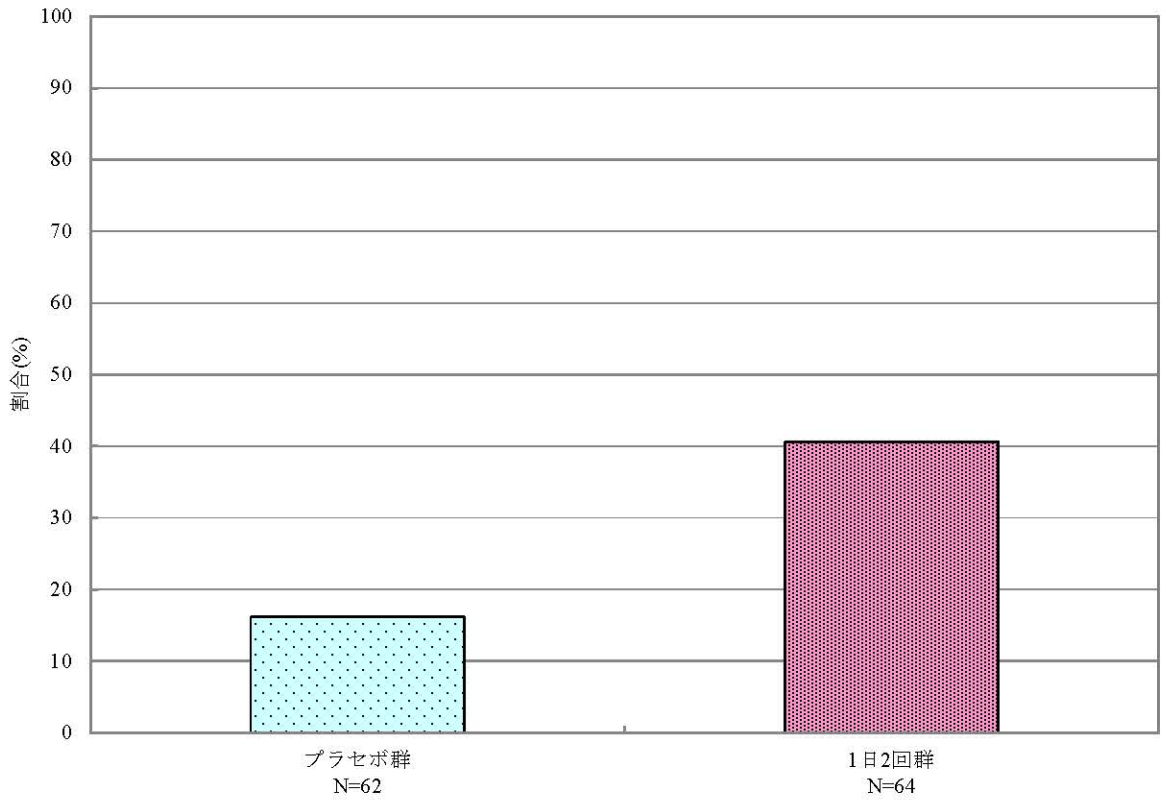


図 2.7.3.2-6　寛解率【6 週】（FAS）

Source：AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）図 11.4.1.2-2

表 2.7.3.2-7　寛解率【6 週】（FAS）

評価時点	投与群		プラセボ群	1 日 2 回群
6 週	解析対象症例		62	64
	該当例		10	26
	割合(%)		16.1	40.6
	割合の 95%信頼区間		9.0～27.2	29.5～52.9
	プラセボ群との比較	割合の差の点推定値	-	24.5
		割合の差の 95%信頼区間	-	8.8～38.6

Source：AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4.1.2-2

その他の副次評価項目の結果は、2.7.3.3.2 に示した。

2)　継続投与例

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））43 例（プラセボ群 20 例、1 日 2 回群 23 例）のうち、継続投与した被験者はプラセボ群 19 例、1 日 2 回群 20 例であった。全例が 12 週間投与を完了した。12 週終了時に内視鏡検査を実施したのは、プラセボ群 13 例、1 日 2 回群 15 例であった。

①　継続投与例の内視鏡所見スコアの頻度

内視鏡所見スコアの頻度（継続投与例における最大の解析対象集団）を表 2.7.3.2-8 に示した。

内視鏡所見スコアの頻度は、6 及び 12 週では両群ともスコアの低値方向への変化が認められた。スコア 0 の割合は、6 及び 12 週の順で、プラセボ群 5.3%（1/19 例）、0%（0/19 例）、1 日 2 回群 20.0%（4/20 例）、30.0%（6/20 例）であり、1 日 2 回群はプラセボ群と比較し高かった。

表 2.7.3.2-8　内視鏡所見スコアの頻度（継続投与例における最大の解析対象集団）

評価時点	投与群		プラセボ群	1 日 2 回群
0 週	解析対象症例		19	20
	スコア	0	0 (0.0)	0 (0.0)
		1	4 (21.1)	3 (15.0)
		2	14 (73.7)	16 (80.0)
		3	1 (5.3)	1 (5.0)
6 週	解析対象症例		19	20
	スコア	0	1 (5.3)	4 (20.0)
		1	14 (73.7)	14 (70.0)
		2	4 (21.1)	2 (10.0)
		3	0 (0.0)	0 (0.0)
12 週	解析対象症例		19	20
	スコア 1)	0	0 (0.0)	6 (30.0)
		1	11 (57.9)	8 (40.0)
		2	8 (42.1)	6 (30.0)
		3	0 (0.0)	0 (0.0)

例数（%）
1)：12 週の内視鏡所見スコアが未測定の場合は 0 週の内視鏡所見スコアを外挿した
Source：AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4.1.2-28

②　12 週で内視鏡所見スコアが 0 となった被験者の内訳

継続投与例におけるプラセボ群及び 1 日 2 回群の内視鏡所見スコアの 6 週（継続投与開始時）と 12 週（継続投与終了時）のシフトテーブルを表 2.7.3.2-9、表 2.7.3.2-10 に示した。

プラセボ群では 12 週において内視鏡所見スコア 0 となった被験者は 0 例であった。1 日 2 回群における内視鏡所見スコアの 6 週から 12 週への変化は、0 から 1 へ 1/20 例（5.0%）、1 から 0 へ 5/20 例（25.0%）、1 から 1 へ 6/20 例（30.0%）、1 から 2 へ 1/20 例（5.0%）、2 から 0 へ 1/20 例（5.0%）、2 から 2 へ 1/20 例（5.0%）で、1 日 2 回群で 12 週に内視鏡所見スコアが 0 となった被験者 6 例の内訳は、6 週の内視鏡所見スコア 1 から 0 となった 5 例及びスコア 2 から 0 となった 1 例であった。なお、12 週の内視鏡所見スコアが未測定の被験者を除いた場合のスコア 0 の割合は、プラセボ群 0%（0/13 例）、1 日 2 回群 40.0%（6/15 例）であった。

表 2.7.3.2-9　継続投与例における内視鏡所見スコア（大腸内視鏡評価中央判定委員会判定）の 6 週と 12 週のシフトテーブル（プラセボ群）

		6 週				
		0	1	2	3	合計
12 週	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1	0 (0.0)	8 (42.1)	2 (10.5)	0 (0.0)	10 (52.6)
	2	0 (0.0)	2 (10.5)	1 (5.3)	0 (0.0)	3 (15.8)
	3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	未測定	1 (5.3)	4 (21.1)	1 (5.3)	0 (0.0)	6 (31.6)
	合計	1 (5.3)	14 (73.7)	4 (21.1)	0 (0.0)	19 (100.0)

例数（%）
Source：AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4.1.2-29

表 2.7.3.2-10　継続投与例における内視鏡所見スコア（大腸内視鏡評価中央判定委員会判定）の 6 週と 12 週のシフトテーブル（1 日 2 回群）

		6 週				
		0	1	2	3	合計
12 週	0	0 (0.0)	5 (25.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	6 (30.0)
	1	1 (5.0)	6 (30.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (35.0)
	2	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	2 (10.0)
	3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	未測定	3 (15.0)	2 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (25.0)
	合計	4 (20.0)	14 (70.0)	2 (10.0)	0 (0.0)	20 (100.0)

例数（%）
Source：AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4.1.2-30

③　継続投与の必要性を判断する目安について

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ことから、国内第 III 相試験では、主要評価項目である粘膜治癒率の評価に用いた内視鏡所見スコアを継続投与判断の指標として、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））を対象に更に 6 週間（計 12 週間）の投与が可能な試験計画とし、安全性及び有効性情報を収集した。その結果、①及び②項で示したとおり 1 日 2 回群で一定の有効性が確認された。一方、大腸内視鏡検査は患者への負担が大きく、医療現場では本剤の治療効果判断において必ずしも実施されるとは限らない。血便スコアの判定は検査が不要であり、潰瘍性大腸炎の治療効果判定の指標として医療現場で用いられていることから、血便スコアを指標とした本剤の継続投与の必要性の判断が適切かを、症例数は限定されるが 1 日 2 回群の継続投与例 20 例の血便スコア及び内視鏡所見スコアから考察した。

1 日 2 回群で 6 週の大腸内視鏡検査を実施した 60 例の 6 週の血便スコアと内視鏡所見スコア（中央判定委員会判定）のクロス集計を表 2.7.3.2-11 に示した。

6 週の血便スコア 0 の被験者は 41 例で、そのうち内視鏡所見スコアは 0 が 20 例、1 が 15 例及び 2 が 5 例、血便スコア 1 の患者は 18 例で、そのうち内視鏡所見スコアは 0 が 1 例、1 が 12 例及び 2 が 5 例、血便スコア 2 の患者は 1 例で、内視鏡所見スコアが 2 であった。血便スコア 0 の被験者はそれ以外に比し、内視鏡所見スコア 0 の割合が大きく、本剤を投与した被験者において、血便スコアと内視鏡所見スコアに関連性があることが示唆された。

表 2.7.3.2-11　1 日 2 回群の 6 週の血便スコア、内視鏡所見スコアのクロス集計

6 週		血便スコア				
		0	1	2	3	合計
内視鏡スコア	0	20（33.3）	1（1.7）	0（0.0）	0（0.0）	21（35.0）
	1	15（25.0）	12（20.0）	0（0.0）	0（0.0）	27（45.0）
	2	5（8.3）	5（8.3）	1（1.7）	0（0.0）	11（18.3）
	3	1（1.7）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（1.7）
	合計	41（68.3）	18（30.0）	1（1.7）	0（0.0）	60（100.0）

例数（%）
中央判定委員会判定による内視鏡所見スコア
Source：AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）付録 16.2.6-1

次に 1 日 2 回群で継続投与に移行した 20 例の血便スコアと内視鏡スコアの推移を検討した。その結果を表 2.7.3.2-12 に示した。

継続投与に移行した全被験者の 6 週の血便スコアは 1 以下であった。そのうち 6 週の血便スコアが 1 であった 8 例は、0 週の血便スコア 2 が 7 例、1 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。これらの被験者に更に本剤を 6 週間継続投与することにより、12 週で血便スコアが 0 となったのは 6 例で、そのうち内視鏡所見スコアが 0 となったのは 4 例であった。このように本剤 6 週投与で血便が 0 週より改善するも血便消失に至らない場合に更に 6 週間継続投与することにより血便消失とともに粘膜治癒に至る被験者が認められた。

表 2.7.3.2-12　1 日 2 回群の継続投与例における血便スコア、内視鏡所見スコアの推移

	血便スコア							内視鏡所見スコア		
被験者識別コード	0 週	2 週	4 週	6 週	8 週	10 週	12 週	0 週	6 週	12 週
6 週の血便スコアが 1 の被験者										
B4402	1	1	0	1	0	0	0	2	2	0
B0203	2	2	1	1	0	0	0	2	1	0
B1001	2	1	1	1	1	1	0	1	1	0
B1201	2	2	2	1	0	0	0	2	1	0
B1101	2	0	0	1	1	1	0	2	1	1
B2706	2	1	1	1	0	0	0	2	1	1
B1507	2	1	1	1	1	0	1	2	1	1
B3701	2	1	0	1	1	1	3	2	2	2
6 週の血便スコアが 0 の被験者										
B0805	1	0	0	0	0	0	0	2	1	0
B2803	1	0	0	0	0	1	0	2	1	0
B0204	1	0	0	0	0	0	0	2	1	1
B0905	1	0	0	0	0	0	0	2	1	1
B1103	1	0	0	0	0	0	0	3	1	1
B1106	1	0	0	0	0	0	0	2	0	1
B1403	1	0	0	0	0	0	0	2	0	－
B2301	1	0	0	0	0	0	0	2	1	－
B4001	1	1	0	0	0	0	0	2	1	－
B1003	2	0	0	0	0	0	0	1	0	－
B1202	2	0	0	0	0	1	1	1	1	2
B2101	2	0	1	0	1	1	1	2	0	－

中央判定委員会判定による内視鏡所見スコア（－は内視鏡検査未実施）

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は、継続投与により更なる治療効果が期待でき、継続投与の必要性は投与開始前からの粘膜所見又は血便の改善状況から判断することは適切と考えられた。

(9) 受容性アンケートの結果

治験薬を投与した被験者 126 名の受容性アンケートの結果を図 2.7.3.2-7 に示した。

国内第 III 相試験では（126 名）、注腸剤、坐剤の使用経験については、「なし」12.7%、「ある（1 ヵ月未満）」31.0%、「ある（1 ヵ月以上）」56.3%であった。

アルミ製容器の操作方法については、「とても簡単」から「どちらともいえない」が 90.5%、立位での投与方法については、「とても簡単」から「どちらともいえない」が 88.8%、1 日 2 回の投与行為については、「問題なし」から「どちらともいえない」が 81.0%、投与後の薬剤の漏れについては、「全く無かった」から「少しあった」が 98.4%であり、受け入れ可能と判断できる区分の合計はいずれも 80%以上であった。

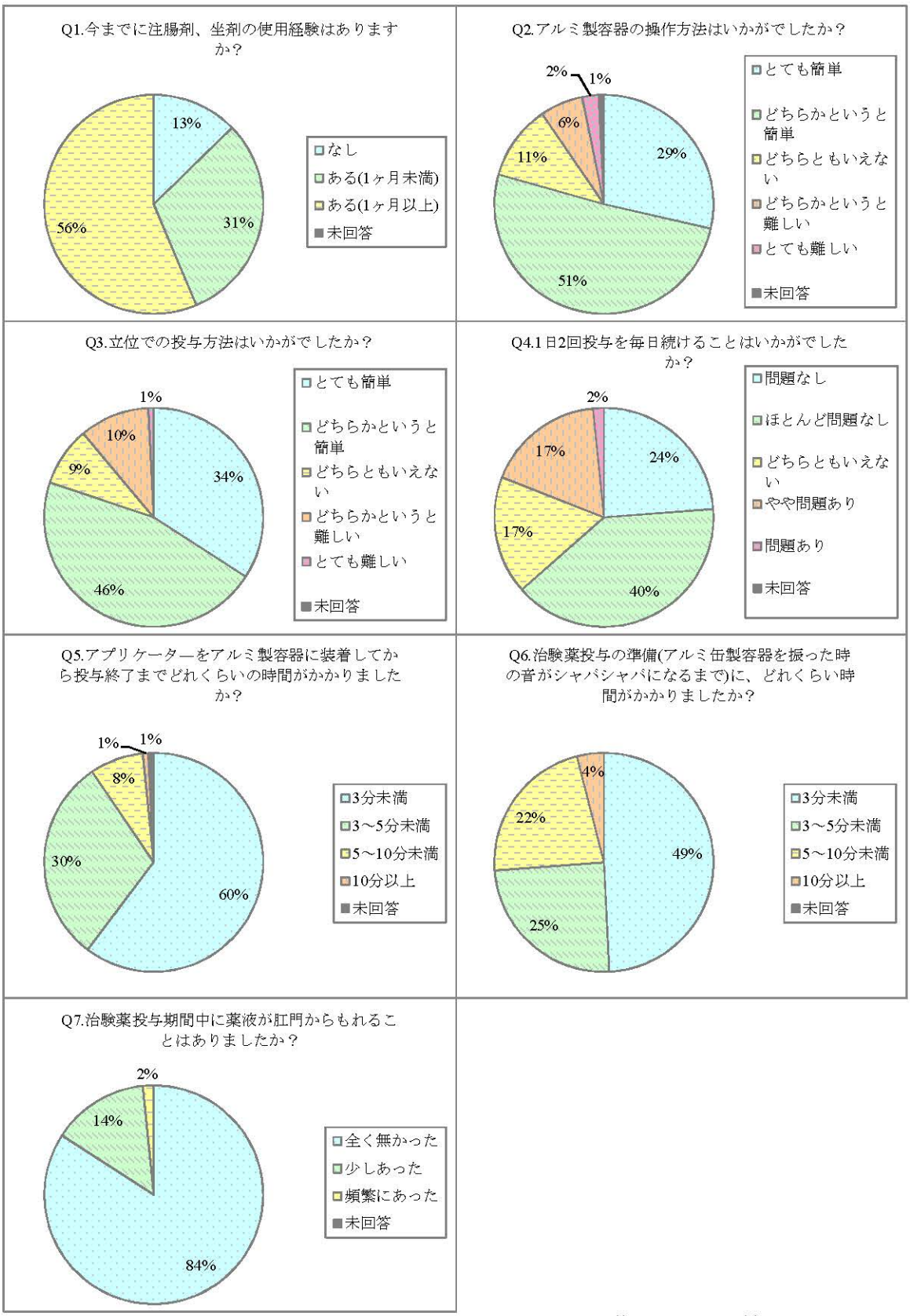


図 2.7.3.2-7　国内第 III 相試験の受容性アンケート（治験薬を投与した被験者）

Source：AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）図 11.4.1.2-11

2.7.3.2.3　海外第 III 相試験（BUCF3001）【参考資料】

（1）　有効性

1）　主要評価項目

投与 6 週終了時の寛解率（内視鏡所見スコア 1 以下、血便スコア 0、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）を図 2.7.3.2-8、投与 6 週終了時の寛解率及び寛解率スコア構成項目を達成した被験者（responder）の割合を表 2.7.3.2-13 に示した。

ブデソニドフォーム群の寛解率は 38.3%で、プラセボ群 25.8%と比較し有意に高かった（p=0.0322）。加えて、ブデソニドフォーム群の寛解率スコア構成項目を達成した被験者（responder）の割合はプラセボ群と比較し高かった。主な副次評価項目の投与 6 週終了時の血便スコア 0 の被験者の割合は、ブデソニドフォーム群が 46.6%で、プラセボ群 28.0%と比較し有意に高く（p=0.0020）、内視鏡所見スコア 0 又は 1 の被験者の割合はブデソニドフォーム群が 55.6%で、プラセボ群 43.2%と比較し有意に高かった（p=0.0488）。排便回数スコアが投与前から改善又は変化なしの被験者の割合はブデソニドフォーム群が 78.9%で、プラセボ群 68.9%と比較し数値は高く、その差は統計的に有意な傾向を示した（p=0.0731）。排便回数スコアに対するブデソニドフォームの効果は必ずしも期待されたほどでもなく、潰瘍性直腸炎又は潰瘍性 S 状結腸炎患者の 1/3～1/2 が正常排便又は便秘であった。本試験の患者集団において、1 日あたりの正常排便回数の中央値は各群とも 1 であった。

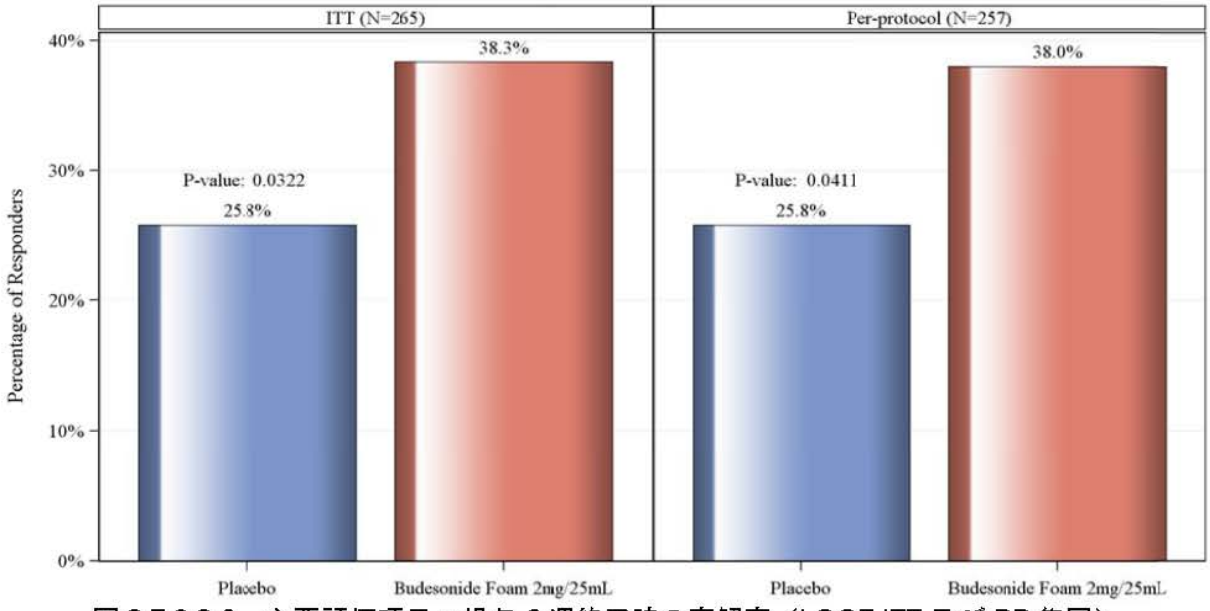


図 2.7.3.2-8　主要評価項目：投与 6 週終了時の寛解率（LOCF,ITT 及び PP 集団）

Source：BUCF3001　Clinical study report（5.3.5.1-4）Figure 2

表 2.7.3.2-13　主要評価項目：投与 6 週終了時の寛解率及び寛解率スコア構成項目を達成した被験者（responder）の割合（LOCF,ITT 集団）

評価項目	プラセボ	ブデソニドフォーム		
例数	132	133	p 値 [a]	p 値 [b]
寛解率 [c]			0.0324	0.0322
Responder	34（25.8）	51（38.3）		
Non-responder	98（74.2）	82（61.7）		
寛解スコアの構成				
MMDAI 内視鏡所見スコア 0 又は 1			0.0486	0.0488
Responder	57（43.2）	74（55.6）		
Non-responder	75（56.8）	59（44.4）		
MMDAI 血便スコア 0			0.0022	0.0020
Responder	37（28.0）	62（46.6）		
Non-responder	95（72.0）	71（53.4）		
MMDAI 排便回数スコアが投与前から改善又は変化なし			0.0734	0.0731
Responder	91（68.9）	105（78.9）		
Non-responder	41（31.1）	28（21.1）		

例数（%）
a：p 値は投与群と国を固定効果としたロジスティック回帰モデルにて算出
b：p 値は国で調整した Cochran-Mantel-Haenszel test にて算出
c：投与 6 週終了時の MMDAI サブスケールの内視鏡所見スコア 0 又は 1、血便スコア 0、排便回数スコアが改善又は変化なし
Source：BUCF3001　Clinical study report（5.3.5.1-4）Table 14

2.7.3.2.4　海外第 III 相試験（BUCF3002）【参考資料】

（1）　有効性

1）　主要評価項目

投与 6 週終了時の寛解率（内視鏡所見スコア 1 以下、血便スコア 0、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）を図 2.7.3.2-9、投与 6 週終了時の寛解率及び寛解率スコア構成項目を達成した被験者（responder）の割合を表 2.7.3.2-14 に示した。

ブデソニドフォーム群の寛解率は 44.0%で、プラセボ群 22.4%と比較し有意に高かった（p＜0.0001）。加えて、ブデソニドフォーム群の寛解率スコア構成項目を達成した被験者（responder）の割合はプラセボ群と比較し高かった。主な副次評価項目の投与 6 週終了時の血便スコア 0 の被験者の割合は、ブデソニドフォーム群が 50.0%で、プラセボ群 28.6%と比較し有意に高く（p＝0.0001）、内視鏡所見スコア 0 又は 1 の被験者の割合はブデソニドフォーム群が 56.0%で、プラセボ群 36.7%と比較し有意に高かった（p＝0.0012）。排便回数スコアが投与前から改善又は変化なしの被験者の割合はブデソニドフォーム群が 79.9%で、プラセボ群 72.8%と比較し数値では高かったが、統計的な有意差はなかった。排便回数スコアに対するブデソニドフォームの効果は必ずしも期待されたほどでもなく、潰瘍性直腸炎又は潰瘍性 S 状結腸炎患者の 1/3～1/2 が正常排便又は便秘であった。本試験の患者集団において、1 日あたりの正常排便回数の中央値は各群とも 1 であった。

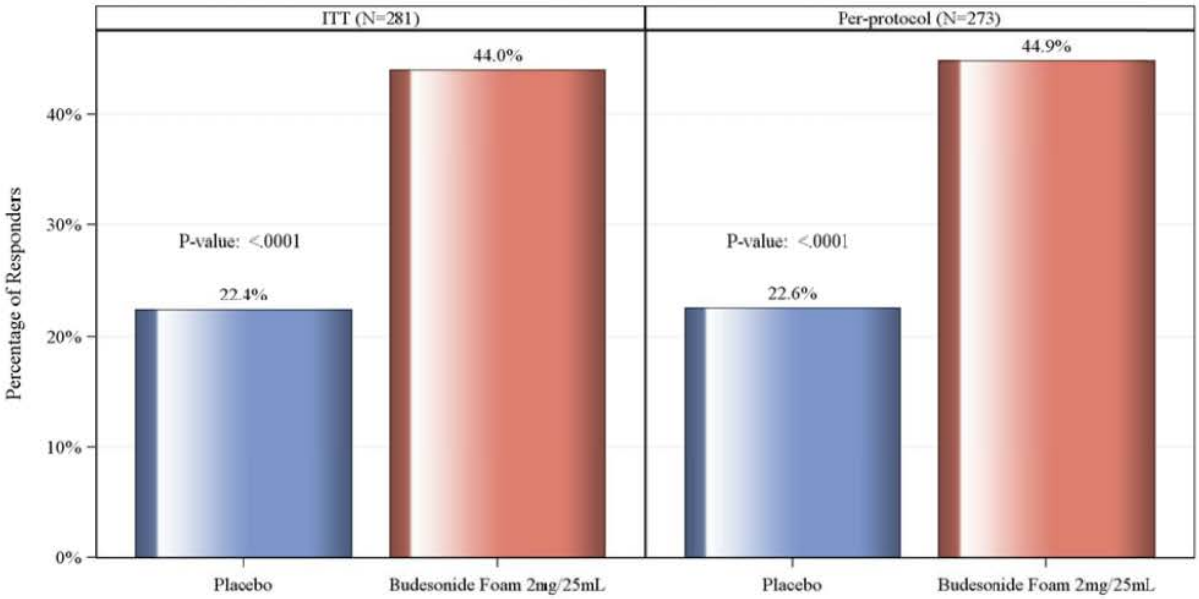


図 2.7.3.2-9　主要評価項目：投与 6 週終了時の寛解率（LOCF,ITT 及び PP 集団）

Source：BUCF3002　Clinical study report（5.3.5.1-5）Figure 2

表 2.7.3.2-14　主要評価項目：投与 6 週終了時の寛解率及び寛解率スコア構成項目を達成した被験者（responder）の割合（LOCF,ITT 集団）

評価項目	プラセボ	ブデソニド フォーム		
例数	147	134	p 値 [a]	p 値 [b]
寛解率 [c]			＜0.0001	＜0.0001
Responder	33（22.4）	59（44.0）		
Non- responder	114（77.6）	75（56.0）		
寛解スコアの構成				
MMDAI 内視鏡所見スコア 0 又は 1			0.0013	0.0012
Responder	54（36.7）	75（56.0）		
Non- responder	93（63.3）	59（44.0）		
MMDAI 血便スコア 0			0.0002	0.0001
Responder	42（28.6）	67（50.0）		
Non- responder	105（71.4）	67（50.0）		
MMDAI 排便回数スコアが投与前から改善又は変化なし			0.1784	0.1786
Responder	107（72.8）	107（79.9）		
Non- responder	40（27.2）	27（20.1）		

例数（%）

a：p 値は投与群と国を固定効果としたロジスティック回帰モデルにて算出

b：p 値は国で調整した Cochran-Mantel-Haenszel test にて算出

c：投与 6 週終了時の MMDAI サブスケールの内視鏡所見スコア 0 又は 1、血便スコア 0、排便回数スコアが改善又は変化なし

Source：BUCF3002　Clinical study report（5.3.5.1-5）Table 14

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1　試験対象集団

(1)　被験者の内訳

国内第 II 相試験及び第 III 相試験の被験者の内訳を表 2.7.3.3-1 に示した。

国内第 II 相試験では、プラセボ群 54 例、1 日 1 回群 55 例、1 日 2 回群 56 例が本登録され、治験薬投与開始後、プラセボ群 3 例、1 日 1 回群 1 例、1 日 2 回群 3 例の計 7 例が治験薬の投与を中止した。投与群間の中止例数に大きな違いはなく、「対象疾患が悪化し、治療方法を変更する必要が生じた場合」にてプラセボ群の 2 例、1 日 2 回群の 1 例、「有害事象の発現により治験責任医師又は治験分担医師が治験薬の投与継続が困難と判断した場合」にて 1 日 1 回群及び 1 日 2 回群の各 1 例、「有害事象の発現により被験者から中止の申し出があった場合」にて 1 日 2 回群の 1 例、「転居・転医等、被験者の都合により被験者から中止の申し出があった場合」にてプラセボ群の 1 例が治験を中止したが、中止理由に投与群間に偏りはなかった。

国内第 III 相試験では、プラセボ群 62 例、1 日 2 回群 64 例が本登録され、治験薬投与開始後にプラセボ群 6 例、1 日 2 回群 4 例の計 10 例が治験薬の投与を中止した。群間の中止例数に大きな違いはなく、「被験者都合」にてプラセボ群の 1 例、「有害事象」にてプラセボ群 2 例、1 日 2 回群 3 例、「有効性の欠如」にてプラセボ群 3 例、1 日 2 回群 1 例が治験を中止したが、中止理由についても偏りはなかった。

試験間の治験薬投与開始後中止例数及び中止理由に大きな違いはなかった。

なお、国内第 III 相試験の継続投与例については、6 週で治験薬投与を完了した 116 例のうち、継続投与の基準を満たした症例（継続投与該当例）は 43 例であり、そのうち、再同意を取得した症例は 39 例で、その内訳はプラセボ群 19 例、1 日 2 回群 20 例であった。再同意取得例のうち、継続投与される前に中止となった症例はなく、全例が継続投与された。治験薬継続投与開始後に中止した症例はなく、全例が投与を完了した。

表 2.7.3.3-1　被験者の内訳

項目	国内第 II 相試験			国内第 III 相試験	
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
本登録症例 （無作為化された症例）	54	55	56	62	64
治験薬投与前中止例	0	0	0	0	0
治験薬投与例	54	55	56	62	64
治験薬投与開始後中止例	3	1	3	6	4
治験薬投与完了例	51	54	53	56	60
安全性解析対象集団採用例	54	55	56	62	64
FAS 採用例	54	55	56	62	64
PPS 採用例	45	48	48	58	60

Source：AJG511/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）図 10.1-1、図 11.2.1-1、AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）図 10.1-1、図 11.1.3-1

国内第 II 相試験及び第 III 相試験における無作為化されなかった症例の理由別集計を表 2.7.3.3-2、表 2.7.3.3-3 に示した。

国内第 II 相試験では、仮登録依頼された 217 例のうち、無作為化されなかった症例は 52 例であった。主な脱落理由は、選択基準①「MMDAI のサブスコアに関する基準値」に合致せず（35 例）及び選択基準②「大腸内視鏡検査にて現在の病変が直腸から S 状結腸の範囲を超えない患者」に合致せず（16 例）であった。

国内第 III 相試験では、同意取得症例 170 例のうち、無作為化されなかった症例は 44 例であった。主な脱落理由は、選択基準④「大腸内視鏡検査で MMDAI の内視鏡所見スコアが直腸から S

状結腸において最も活動性の高い部位で 2 点かつ S 状結腸を超えた口側の部位で 1 点以下」に合致せず（16 例）、選択基準②③「MMDAI のサブスコアに関する基準値」に合致せず（12 例）及び除外基準⑥「血漿コルチゾール濃度が 6.2 μg/dL 未満の患者」に抵触（8 例）であった。

2 試験における主な脱落理由から、本剤の適正使用において留意すべき事項がないかを検討した。国内第 II 相試験の選択基準①は、排便回数スコア、血便スコア及び内視鏡所見スコアを用いた軽症から中等症の潰瘍性大腸炎患者を規定する基準であり、例えば血便スコア 3 で重症に相当する患者や血便スコア 0 で潰瘍性大腸炎の活動期に該当しない患者が本基準にて除外される。本剤の効能・効果は「潰瘍性大腸炎性（重症を除く）」を想定しており、医療現場において本基準にて除外されるような患者に本剤は投与されないと考えられる。なお、国内第 III 相試験の選択基準②、③及び④の一部も同様の基準である。

次に、国内第 II 相試験の選択基準②は、第 II 相試験が本剤の国内における最初の潰瘍性大腸炎患者に対する臨床試験であり、本剤の有効性を厳密に評価するため、腸管内で本剤が到達する直腸から S 状結腸に病変が限局する症例を選択するために設定した。病変範囲については、国内第 II 相試験にて本剤の有効性が確認されたこと、本剤は医療現場で全大腸炎型を含むすべての病型に対する使用が想定されることから、国内第 III 相試験では、選択基準④にて S 状結腸を超えた口側の部位で 1 点以下の病変を有する患者まで対象を拡大した。医療現場では、S 状結腸を超えた口側の部位に病変を有する患者への使用も想定されるが、効能効果に関連する使用上の注意「S 状結腸部より口側の炎症には効果が期待できない」により適正に使用されるものと考えられる。

また、国内第 III 相試験の除外基準⑥は、本剤投与にて血漿コルチゾールの低下が認められることから、被験者の安全性に配慮して設定した。第 III 相試験の結果、本剤 6 週投与にて低下した血漿コルチゾールは、投与終了後に回復することが確認されていること、使用上の注意の重要な基本的注意に下記の記載により注意喚起することで適正使用に繋がると考えられる。

以上より、脱落理由から考察される本剤の適正使用において留意すべき事項は、適切に添付文書に反映されていると考えられる。

使用上の注意　重要な基本的注意への記載（抜粋）

(1) 一般に、全身性ステロイドの投与により、誘発感染症、続発性副腎皮質機能不全、消化管潰瘍、糖尿病、精神障害等の重篤な副作用があらわれることが報告されている。可能性は低いが本剤の投与においても、上記副作用を発現する可能性があるので、本剤の投与にあたっては、次の注意が必要である。

1. 投与中は、副作用の発現に対し、常に十分な配慮と観察を行い、また、患者をストレスから避けるようにし、事故、手術等の場合には当該患者の副腎皮質機能の低下に留意し、全身性ステロイド剤の投与など適切な処置を行うこと。
2. 特に、免疫抑制状態の患者が、水痘又は麻疹に感染すると、致命的な経過をたどることがあるので、次の注意が必要である。

a. 本剤投与前に水痘又は麻疹の既往や予防接種の有無を確認すること。
b. 水痘又は麻疹の既往のない患者においては、水痘又は麻疹への感染を極力防ぐよう常に十分な配慮と観察を行うこと。感染が疑われる場合や感染した場合には、直ちに受診するよう指導し、適切な処置を講ずること。
c. 水痘又は麻疹の既往や予防接種を受けたことがある患者であっても、本剤投与中は、水痘又は麻疹を発症する可能性があるので留意すること。

表 2.7.3.3-2　無作為化されなかった症例の理由別集計（国内第 II 相試験）

登録に至らなかった同意取得例の脱落理由（仮登録脱落と本登録脱落の合計）		
	選択基準に合致しなかった又は除外基準に合致した基準	例数
選択基準	①MMDAI のサブスコアに関する基準値 【仮登録日（－1 週）】以下の条件をすべて満たす患者 「排便回数スコア」が 0～2 点（調査対象日のスコアの平均値） 「血便スコア」が 1～2 点（調査対象日のスコアの平均値）、かつ、調査対象日のすべての日において 1 点以上 「内視鏡所見スコア」が 2 点 【本登録日（0 週）】以下の条件をすべて満たす患者 「排便回数スコア」が 0～2 点（調査対象日のスコアの平均値） 「血便スコア」が 1～2 点（調査対象日のスコアの平均値）、かつ、調査対象日のすべての日において 1 点以上	35
	②大腸内視鏡検査*にて現在の病変が直腸から S 状結腸の範囲を超えない患者（ただし、盲腸又は虫垂開口部付近の病変は不問） （*仮登録日の 1 週間前から仮登録日までに実施）	16
	小計 [1]	48
除外基準	①下記の薬物療法又は処置を、下記に示す期間内に実施した患者 ・メサラジン製剤（注腸剤・坐剤）：本登録日前 1 週間 ・4.0 g/日の用量を超えるメサラジン製剤（ペンタサ錠及びその後発品）：本登録日前 4 週間 ・3.6 g/日の用量を超えるメサラジン製剤（アサコール錠）：本登録日前 4 週間 ・サラゾスルファピリジン製剤（坐剤）：本登録日前 1 週間 ・4.0 g/日の用量を超えるサラゾスルファピリジン製剤（経口剤）：本登録日前 4 週間 ・副腎皮質ホルモン製剤（経口剤、注腸剤、坐剤、痔疾患治療剤、吸入剤、注射剤）：本登録日前 8 週間 ・血球成分除去療法：本登録日前 4 週間 ・免疫調節剤（シクロスポリン、タクロリムス、メトトレキサート、アザチオプリン、6－メルカプトプリン）：本登録日前 12 週間 ・抗 TNF-α 抗体製剤：本登録日前 12 週間 ・潰瘍性大腸炎治療目的のための抗生物質、抗菌剤：本登録日前 4 週間 ・止瀉剤：本登録日前 2 週間 ・腸管洗浄剤（本治験のための大腸内視鏡検査の前処置での使用を除く）：本登録日前 2 週間 ・下剤（本治験のための大腸内視鏡検査の前処置での使用を除く）：本登録日前 2 週間 ・浣腸（本治験のための大腸内視鏡検査の前処置での使用を除く）：本登録日前 2 週間 ・生ワクチン：本登録日前 4 週間	1
	⑩以下の状態にある患者 ・重篤な心疾患 ・腎障害（血清クレアチニン※が 2.0 mg/dL 以上、あるいは BUN※が 25 mg/dL 以上を示す患者） ・肝障害（総ビリルビン※が 3.0 mg/dL 以上又は AST(GOT) ※もしくは ALT(GPT) ※が 100 IU/L 以上を示す患者） （※採血は仮登録日の 14 日前～仮登録日までに実施）	1
	⑮妊婦、授乳婦、妊娠している可能性のある女性、同意取得時から最終の観察・検査（中止例の場合は中止日に該当する事項の実施）の期間に妊娠を希望する女性及び適切な方法での避妊（子宮内避妊用具、ペッサリー又はパートナーのコンドーム使用遵守：ただし、経口避妊薬は使用禁止）に合意できない女性（妊娠検査を実施し、妊娠の有無を確認する）	1
	⑰ その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験を実施するにあたり不適当と判断した患者	2
	小計	5
合計 [1]		52

[1] 脱落理由に重複あり

選択・除外基準：〔第 2 部：2.7.6.4（1）表 2.7.6.4-1 参照〕

表 2.7.3.3-3　無作為化されなかった症例の理由別集計（国内第 III 相試験）

登録に至らなかった同意取得例の脱落理由		
	選択基準に合致しなかった又は除外基準・中止基準に合致した基準	例数
選択基準	②適格性確認日前直近3日間における MMDAI の排便回数スコアの平均が 0～2 点の患者	7
	③適格性確認日前直近3日間における MMDAI の血便スコアの平均が 1～2 点かつすべての日において 1 点以上の患者	5
	④適格性確認日の 2 週間前から適格性確認日までの間に実施した大腸内視鏡検査で MMDAI の内視鏡所見スコアが直腸から S 状結腸において最も活動性の高い部位で 2 点かつ S 状結腸を超えた口側の部位で 1 点以下と治験責任医師又は治験分担医師が判定した患者	16
	小計	28
除外基準	②下記の薬物療法について、下記に示す期間内に用法・用量を変更した患者（投与経路が同じであれば、剤型のみの変更は不問とする） ・メサラジン製剤（経口剤）、サラゾスルファピリジン製剤（経口剤）：適格性確認日前 4 週間 ・整腸剤：適格性確認日前 1 週間	1
	⑥血漿コルチゾール濃度（午前 8 時から午前 10 時までに採血）が 6.2 μg/dL 未満の患者（採血は適格性確認日の 14 日前～適格性確認日の 5 日前までに実施）	8
	⑩以下の状態にある患者 ・重篤な心疾患 ・腎障害（血清クレアチニンが 2.0 mg/dL 以上、あるいは BUN が 25 mg/dL 以上を示す患者） 肝障害（総ビリルビンが 3.0 mg/dL 以上又は AST(GOT) もしくは ALT(GPT) が 100 IU/L 以上を示す患者）	1
	⑲その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験を実施するにあたり不適当と判断した患者	5
	小計	15
中止基準	②被験者都合[WITHDRAWAL BY SUBJECT]：転居・転医等、被験者の都合により被験者から中止の申し出があった場合（「有害事象」又は「有効性の欠如」のための中止は「被験者都合」には分類しない）	1
合計		44

選択・除外基準：〔第 2 部：2.7.6.6（1）表 2.7.6.6-1 参照〕

（2）　人口統計学的及び他の基準値の特性

国内第 II 相試験及び第 III 相試験の被験者背景を表 2.7.3.3-4 に示した。

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 相試験及び第 III 相試験の順で、1 点が 43.0%（71/165 例）、17.5%（22/126 例）、2 点が 55.2%（91/165 例）、73.0%（92/126 例）、3 点が 1.8%（3/165 例）、9.5%（12/126 例）であり、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。

表 2.7.3.3-4　国内第 II 相試験及び第 III 相試験の被験者背景（FAS）

投与群		国内第 II 相試験		国内第 III 相試験
例数		165		126
性別	男	89 (53.9)		63 (50.0)
	女	76 (46.1)		63 (50.0)
年齢（歳）	16 以上 20 未満	1 (0.6)		2 (1.6)
	20 以上 65 未満	153 (92.7)		117 (92.9)
	65 以上	11 (6.7)		7 (5.6)
	平均値±標準偏差	41.8±12.6		41.0±12.2
体重 1)（kg）	平均値±標準偏差	60.84±11.85		59.19±12.27
原疾患の直近の活動期における初発・再燃の別	初発	23 (13.9)		5 (4.0)
	再燃	142 (86.1)		121 (96.0)
内視鏡所見で最も活動性の高い部位	直腸	154 (93.3)		108 (85.7)
	S 状結腸	11 (6.7)		18 (14.3)
罹病期間（年）	1 年未満	30 (18.2)		15 (11.9)
	1 年以上 5 年未満	78 (47.3)		50 (39.7)
	5 年以上	57 (34.5)		61 (48.4)
正常な排便回数（回／1 日あたり）	1 回	109 (66.1)		85 (67.5)
	2 回	41 (24.8)		34 (27.0)
	3 回	11 (6.7)		4 (3.2)
	4 回以上	4 (2.4)		3 (2.4)
今回の活動期における寛解導入療法の期間	4 週未満	76 (46.1)		58 (46.0)
	4 週以上	89 (53.9)		68 (54.0)
	平均値±標準偏差	96.6±160.0 日		11.36±23.19 週
0 週の排便回数スコア	0	57 (34.5)		19 (15.1)
	1	71 (43.0)		64 (50.8)
	2	37 (22.4)		43 (34.1)
	3	0 (0.0)		0 (0.0)
0 週の血便スコア	0	0 (0.0)		0 (0.0)
	1	102 (61.8)		69 (54.8)
	2	63 (38.2)		57 (45.2)
	3	0 (0.0)		0 (0.0)
0 週の内視鏡所見スコア 2)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1	0 (0.0)	71 (43.0)	22 (17.5)
	2	165 (100.0)	91 (55.2)	92 (73.0)
	3	0 (0.0)	3 (1.8)	12 (9.5)
0 週の MMDAI2)	3	1 (0.6)	14 (8.5)	2 (1.6)
	4	26 (15.8)	40 (24.2)	15 (11.9)
	5	51 (30.9)	37 (22.4)	23 (18.3)
	6	31 (18.8)	30 (18.2)	33 (26.2)
	7	39 (23.6)	30 (18.2)	28 (22.2)
	8	17 (10.3)	14 (8.5)	23 (18.3)
	9	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)

例数（%）
1) ベースラインの値を用いた
2) 国内第 II 相試験は、左列;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、右列;中央判定委員会判定による内視鏡所見スコア、国内第 III 相試験は中央判定委員会判定による内視鏡所見スコアを用いた
Source：AJG511/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）表 14.1.8-1、AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 14.1.7-1

(3) 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。臨床試験に用いた MMDAI を表 2.7.3.2-1、潰瘍性大腸炎診断基準（2010 年 2 月改訂）[26]の「臨床的重症度による分類」を表 2.7.3.3-5、「活動期内視鏡的所見による分類」を表 2.7.3.3-6 に示した。

国内第 II 相試験及び第 III 相試験では、軽症から中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象に治験を実施した。選択基準には 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 を除外し、「排便回数スコア」が 0～2、「血便スコア」が 1～2 及び「内視鏡所見スコア」が 2 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）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」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る。「臨床的重症度による分類」による重症は、「排便回数 6 回以上」及び「顕血便（＋＋＋）」の他に全身症状である「発熱 37.5℃以上」又は「頻脈 90/分以上」のいずれかを満たし、かつ 6 項目のうち 4 項目以上を満たすもの、「活動期内視鏡的所見による分類」による強度は、「広汎な潰瘍」、「著明な自然出血」とされている。臨床試験では、MMDAI サブスコアの「排便回数スコア」3（正常回数よりも 5 回以上多い）、「血便スコア」3（大部分が血液である）、「内視鏡所見スコア」3（自然出血、潰瘍）を除外している。これらのことから、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、国内第 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。MMDAI サブスコアに基づき設定した重症度は、医療現場における重症度判断と整合していた（表 2.7.3.3-7）。

表 2.7.3.3-5　臨床的重症度による分類

	重症	中等症	軽症
1) 排便回数	6 回以上	重症と軽症との中間	4 回以下
2) 顕血便	（＋＋＋）		（＋）～（－）
3) 発熱	37.5℃以上		（－）
4) 頻脈	90/分以上		（－）
5) 貧血	Hb 10 g/dL 以下		（－）
6) 赤沈	30 mm/h 以上		正常

軽症の 3)、4)、5)の(－)とは 37.5℃以上の発熱がない、90/分以上の頻脈がない、Hb 10 g/dL 以下の貧血がない、ことを示す。
重症とは 1)及び 2)の他に全身症状である 3)又は 4)のいずれかを満たし、かつ 6 項目のうち 4 項目以上を満たすものとする。
軽症は 6 項目すべて満たすものとする。
左記の重症と軽症との中間にあたるものを中等症とする。
重症の中でも特に症状が激しく重篤なものを劇症とし、発症の経過により、急性劇症型と再燃劇症型に分ける。劇症の診断基準は以下の 5 項目をすべて満たすものとする。
①重症基準を満たしている。
②15 回/日以上の血性下痢が続いている。
③38℃以上の持続する高熱がある。
④10,000 /mm^3 以上の白血球増多がある。
⑤強い腹痛がある。

表 2.7.3.3-6　活動期内視鏡的所見による分類

炎症	内視鏡所見
軽度	血管透見像消失 粘膜細顆粒状 発赤、アフタ、小黄色点
中等度	粘膜粗ぞう、びらん、小潰瘍 易出血性（接触出血） 粘血膿性分泌物付着 その他の活動性炎症所見
強度	広汎な潰瘍 著明な自然出血

内視鏡的に観察した範囲で最も所見の強いところで診断する。内視鏡検査は前処置なしで短時間で施行し、必ずしも全大腸を観察する必要はない。

表 2.7.3.3-7　国内第 III 相試験の臨床的重症度別被験者数

項目	区分	プラセボ群	1 日 2 回群	全体
対象症例数		62	64	126
臨床的重症度による分類	軽症	27 (43.5)	24 (37.5)	51 (40.5)
	中等症	35 (56.5)	40 (62.5)	75 (59.5)
	重症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

例数（%）
Source：AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 14.1.7-1

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

国内第 II 相試験と第 III 相試験の結果を比較した。

(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 の被験者の割合）（FAS）を表 2.7.3.3-8 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%）（両側 95%信頼区間、以下同様）、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 回群と比較し粘膜治癒率が高かった。

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%）（両側 95%信頼区間、以下同様）、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。

表 2.7.3.3-8　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) 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 2.7.3.3-9 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%）（両側 95%信頼区間、以下同様）、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。

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

表 2.7.3.3-9 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) 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 11.4.1.1-1、AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4.1.2-2

(3) 粘膜寛解率【6 週】

粘膜寛解率【6 週】（内視鏡所見スコア≦1 の被験者の割合）（FAS）を表 2.7.3.3-10 に示した。

国内第 II 相試験の粘膜寛解率は、プラセボ群 46.3%（33.7～59.4%）（両側 95%信頼区間、以下同様）、1 日 1 回群 69.1%（56.0～79.7%）、1 日 2 回群 76.8%（64.2～85.9%）、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 22.8%（4.3～39.3%）、1 日 2 回群 30.5%（12.3～46.0%）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に高値であった。

国内第 III 相試験の粘膜寛解率は、プラセボ群 35.5%（24.7～47.9%）（両側 95%信頼区間、以下同様）、1 日 2 回群 75.0%（63.2～84.0%）、プラセボ群との差の点推定値（両側 95%信頼区間）は 39.5%（22.4～53.5%）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。

表 2.7.3.3-10 粘膜寛解率【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		25	38	43	22	48
割合(%)		46.3	69.1	76.8	35.5	75.0
割合の 95%信頼区間		33.7～59.4	56.0～79.7	64.2～85.9	24.7～47.9	63.2～84.0
プラセボ群との比較	割合の差の点推定値	-	22.8	30.5	-	39.5
	割合の差の 95%信頼区間	-	4.3～39.3	12.3～46.0	-	22.4～53.5

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 11.4.1.2-9、AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4.1.2-1

(4) 血便スコア＝0、内視鏡所見スコア≦1 及び排便回数スコアが悪化しなかった被験者の割合【6 週】

血便スコア＝0、内視鏡所見スコア≦1 及び排便回数スコアが悪化しなかった被験者の割合【6 週】（FAS）を表 2.7.3.3-11 に示した。

国内第 II 相試験の当該被験者の割合は、プラセボ群 25.9%（16.1～38.9%）（両側 95%信頼区間、以下同様）、1 日 1 回群 60.0%（46.8～71.9%）、1 日 2 回群 58.9%（45.9～70.8%）、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 34.1%（15.6～49.5%）、1 日 2 回群 33.0%（14.6～48.4%）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に高値であった。

国内第 III 相試験の当該被験者の割合は、プラセボ群 22.6%（14.0～34.4%）（両側 95%信頼区間、以下同様）、1 日 2 回群 54.7%（42.6～66.3%）、プラセボ群との差の点推定値（両側 95%信頼区間）は、32.1%（15.2～46.5%）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。

表 2.7.3.3-11 血便スコア＝0、内視鏡所見スコア≦1 及び排便回数スコアが悪化しなかった被験者の割合【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		14	33	33	14	35
割合(%)		25.9	60.0	58.9	22.6	54.7
割合の 95%信頼区間		16.1～38.9	46.8～71.9	45.9～70.8	14.0～34.4	42.6～66.3
プラセボ群との比較	割合の差の点推定値	-	34.1	33.0	-	32.1
	割合の差の 95%信頼区間	-	15.6～49.5	14.6～48.4	-	15.2～46.5

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 11.4.1.2-3、AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4.1.2-3

(5) MMDAI スコア≦1 の被験者の割合【6 週】

MMDAI スコア≦1 の被験者の割合【6 週】（FAS）を表 2.7.3.3-12 に示した。

国内第 II 相試験の MMDAI スコア≦1 の被験者の割合は、プラセボ群 11.1%（5.2～22.2%）（両側 95%信頼区間、以下同様）、1 日 1 回群 38.2%（26.5～51.4%）、1 日 2 回群 50.0%（37.3～62.7%）、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 27.1%（11.0～41.5%）、1 日 2 回群 38.9%（22.1～52.9%）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 回群と比較して MMDAI スコア≦1 点の被験者の割合が高かった。

国内第 III 相試験の MMDAI スコア≦1 の被験者の割合は、プラセボ群 4.8%（1.7～13.3%）（両側 95%信頼区間、以下同様）、1 日 2 回群 34.4%（23.9～46.6%）、プラセボ群との差の点推定値（両側 95%信頼区間）は、29.5%（16.1～42.2%）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。

表 2.7.3.3-12　MMDAI スコア≦1 の被験者の割合【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		6	21	28	3	22
割合(%)		11.1	38.2	50.0	4.8	34.4
割合の 95%信頼区間		5.2～22.2	26.5～51.4	37.3～62.7	1.7～13.3	23.9～46.6
プラセボ群との比較	割合の差の点推定値	-	27.1	38.9	-	29.5
	割合の差の 95%信頼区間	-	11.0～41.5	22.1～52.9	-	16.1～42.2

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 11.4.1.2-1、AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4.1.2-4

（6）　血便スコア＝0 の被験者の割合【2 週、4 週、6 週】

血便スコア＝0 の被験者の割合【2 週、4 週、6 週】（FAS）を表 2.7.3.3-13 に示した。

国内第 II 相試験の血便スコア＝0 の被験者の割合は、2 週ではプラセボ群 24.1%（14.6～36.9%）（両側 95%信頼区間、以下同様）、1 日 1 回群 43.6%（31.4～56.7%）、1 日 2 回群 44.6%（32.4～57.6%）、4 週ではプラセボ群 28.3%（18.0～41.6%）、1 日 1 回群 50.0%（37.1～62.9%）、1 日 2 回群 66.0%（52.6～77.3%）、6 週ではプラセボ群 37.3%（25.3～51.0%）、1 日 1 回群 70.4%（57.2～80.9%）、1 日 2 回群 69.8%（56.5～80.5%）、プラセボ群との差の点推定値（両側 95%信頼区間）は、2 週では 1 日 1 回群 19.6%（1.8～35.7%）、1 日 2 回群 20.6%（2.8～36.6%）、4 週では 1 日 1 回群 21.7%（3.2～38.2%）、1 日 2 回群 37.7%（18.8～53.0%）、6 週では 1 日 1 回群 33.1%（14.1～49.0%）、1 日 2 回群 32.6%（13.4～48.6%）で、1 日 1 回群及び 1 日 2 回群は 2、4 及び 6 週のいずれにおいてもプラセボ群と比較し有意に高値であった。

国内第 III 相試験の血便スコア＝0 の被験者の割合は、2、4 及び 6 週の順で、プラセボ群 23.7%（14.7～36.0%）（両側 95%信頼区間、以下同様）、32.2%（21.7～44.9%）、42.9%（30.8～55.9%）、1 日 2 回群 53.1%（41.1～64.8%）、65.6%（53.0～76.3%）、68.3%（55.8～78.7%）、プラセボ群との差の点推定値（両側 95%信頼区間）は、2、4 及び 6 週の順で、29.4%（12.2～44.2%）、33.4%（15.5～48.4%）、25.5%（7.4～41.4%）であり、1 日 2 回群はプラセボ群と比較し 2、4 及び 6 週において有意に高値であった。

表 2.7.3.3-13　血便スコア＝0 の被験者の割合【2 週、4 週、6 週】（FAS）

評価時点	投与群		国内第 II 相試験 プラセボ群	国内第 II 相試験 1 日 1 回群	国内第 II 相試験 1 日 2 回群	国内第 III 相試験 プラセボ群	国内第 III 相試験 1 日 2 回群
2 週	解析対象症例		54	55	56	59	64
	該当例		13	24	25	14	34
	割合(%)		24.1	43.6	44.6	23.7	53.1
	割合の 95%信頼区間		14.6～36.9	31.4～56.7	32.4～57.6	14.7～36.0	41.1～64.8
	プラセボ群との比較	割合の差の点推定値	-	19.6	20.6	-	29.4
		割合の差の 95%信頼区間	-	1.8～35.7	2.8～36.6	-	12.2～44.2
4 週	解析対象症例		53	54	53	59	61
	該当例		15	27	35	19	40
	割合(%)		28.3	50.0	66.0	32.2	65.6
	割合の 95%信頼区間		18.0～41.6	37.1～62.9	52.6～77.3	21.7～44.9	53.0～76.3
	プラセボ群との比較	割合の差の点推定値	-	21.7	37.7	-	33.4
		割合の差の 95%信頼区間	-	3.2～38.2	18.8～53.0	-	15.5～48.4
6 週	解析対象症例		51	54	53	56	60
	該当例		19	38	37	24	41
	割合(%)		37.3	70.4	69.8	42.9	68.3
	割合の 95%信頼区間		25.3～51.0	57.2～80.9	56.5～80.5	30.8～55.9	55.8～78.7
	プラセボ群との比較	割合の差の点推定値	-	33.1	32.6	-	25.5
		割合の差の 95%信頼区間	-	14.1～49.0	13.4～48.6	-	7.4～41.4

Source：AJG511/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4.1.2-5、AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4.1.2-5

（7） MMDAI スコア及び各サブスコアの推移

1） MMDAI スコア【0 週、6 週】

MMDAI スコア（FAS）の推移を表 2.7.3.3-14 に示した。

国内第 II 相試験における MMDAI スコアは、0 及び 6 週の順で、プラセボ群 5.8（5.4～6.2）（平均値（両側 95%信頼区間）、以下同様）、3.9（3.4～4.5）、1 日 1 回群 5.7（5.4～6.0）、2.5（1.9～3.1）、1 日 2 回群 5.9（5.5～6.2）、2.1（1.5～2.8）であった。プラセボ群との平均値の差の点推定値（両側 95%信頼区間）は、0 及び 6 週の順で、1 日 1 回群-0.1（-0.5～0.4）、-1.4（-2.2～-0.6）、1 日 2 回群 0.1（-0.4～0.6）、-1.8（-2.7～-1.0）で、1 日 1 回群及び 1 日 2 回群は 6 週でプラセボ群と比較し有意に低値であった。

国内第 III 相試験の MMDAI スコアは、0 及び 6 週の順で、プラセボ群 6.3（6.0～6.7）（平均値（両側 95%信頼区間）、以下同様）、4.4（3.9～4.9）、1 日 2 回群 6.0（5.7～6.3）、2.4（1.9～2.8）であった。プラセボ群との平均値の差の点推定値（両側 95%信頼区間）は、0 及び 6 週の順で、-0.3（-0.8～0.2）、-2.0（-2.7～-1.3）で、1 日 2 回群はプラセボ群と比較し 6 週において有意に低値であった。