表 2.7.3.3-14　MMDAI スコア【0 週、6 週】（FAS）

評価時点			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
0 週	解析対象症例		54	55	56	62	64
	平均値		5.8	5.7	5.9	6.3	6.0
	平均値の 95%信頼区間		5.4～6.2	5.4～6.0	5.5～6.2	6.0～6.7	5.7～6.3
	プラセボ群との比較	平均値の差の点推定値	-	-0.1	0.1	-	-0.3
		平均値の差の 95%信頼区間	-	-0.5～0.4	-0.4～0.6	-	-0.8～0.2
6 週	解析対象症例		51	54	52	56	60
	平均値		3.9	2.5	2.1	4.4	2.4
	平均値の 95%信頼区間		3.4～4.5	1.9～3.1	1.5～2.8	3.9～4.9	1.9～2.8
	プラセボ群との比較	平均値の差の点推定値	-	-1.4	-1.8	-	-2.0
		平均値の差の 95%信頼区間	-	-2.2～-0.6	-2.7～-1.0	-	-2.7～-1.3

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 11.4.1.2-19、AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4.1.2-33

2)　排便回数スコア【0 週、2 週、4 週、6 週】

排便回数スコア（FAS）の推移を表 2.7.3.3-15 に示した。

国内第 II 相試験の排便回数スコアは、0、2、4 及び 6 週の順で、プラセボ群 0.9（0.6～1.1）（平均値（両側 95%信頼区間）、以下同様）、0.8（0.6～1.1）、0.7（0.5～1.0）、0.6（0.4～0.8）、1 日 1 回群 0.9（0.7～1.1）、0.7（0.5～0.9）、0.6（0.4～0.8）、0.4（0.2～0.6）、1 日 2 回群 0.9（0.7～1.1）、0.6（0.4～0.8）、0.5（0.4～0.7）、0.4（0.3～0.6）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、2、4 及び 6 週の順で、1 日 1 回群 0.1（-0.2～0.3）、-0.1（-0.4～0.1）、-0.1（-0.4～0.2）、-0.2（-0.4～0.1）、1 日 2 回群 0.0（-0.3～0.3）、-0.2（-0.5～0.1）、-0.2（-0.5～0.1）、-0.2（-0.4～0.1）で、いずれも有意差は認められなかった。

国内第 III 相試験の排便回数スコアは、0、2、4 及び 6 週の順で、プラセボ群 1.3（1.1～1.5）（平均値（両側 95%信頼区間）、以下同様）、0.9（0.7～1.2）、0.9（0.7～1.1）、0.8（0.6～1.0）、1 日 2 回群 1.1（0.9～1.2）、0.6（0.4～0.7）、0.4（0.3～0.5）、0.4（0.3～0.6）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、2、4 及び 6 週の順で、-0.2（-0.5～0.0）、-0.4（-0.6～-0.1）、-0.5（-0.7～-0.2）、-0.4（-0.6～-0.2）で、1 日 2 回群はプラセボ群と比較し 2、4 及び 6 週において有意に低値であった。

表 2.7.3.3-15　排便回数スコア【0 週、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
0 週	解析対象症例		54	55	56	62	64
	平均値		0.9	0.9	0.9	1.3	1.1
	平均値の 95%信頼区間		0.6～1.1	0.7～1.1	0.7～1.1	1.1～1.5	0.9～1.2
	プラセボ群との比較	平均値の差の点推定値	-	0.1	0.0	-	-0.2
		平均値の差の 95%信頼区間	-	-0.2～0.3	-0.3～0.3	-	-0.5～0.0
2 週	解析対象症例		54	55	55	59	64
	平均値		0.8	0.7	0.6	0.9	0.6
	平均値の 95%信頼区間		0.6～1.1	0.5～0.9	0.4～0.8	0.7～1.2	0.4～0.7
	プラセボ群との比較	平均値の差の点推定値	-	-0.1	-0.2	-	-0.4
		平均値の差の 95%信頼区間	-	-0.4～0.1	-0.5～0.1	-	-0.6～-0.1
4 週	解析対象症例		53	54	53	59	61
	平均値		0.7	0.6	0.5	0.9	0.4
	平均値の 95%信頼区間		0.5～1.0	0.4～0.8	0.4～0.7	0.7～1.1	0.3～0.5
	プラセボ群との比較	平均値の差の点推定値	-	-0.1	-0.2	-	-0.5
		平均値の差の 95%信頼区間	-	-0.4～0.2	-0.5～0.1	-	-0.7～-0.2
6 週	解析対象症例		51	54	53	56	60
	平均値		0.6	0.4	0.4	0.8	0.4
	平均値の 95%信頼区間		0.4～0.8	0.2～0.6	0.3～0.6	0.6～1.0	0.3～0.6
	プラセボ群との比較	平均値の差の点推定値	-	-0.2	-0.2	-	-0.4
		平均値の差の 95%信頼区間	-	-0.4～0.1	-0.4～0.1	-	-0.6～-0.2

Source：AJG511/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4.1.2-11、AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4.1.2-7

3)　血便スコア【0 週、2 週、4 週、6 週】

血便スコア（FAS）の推移を表 2.7.3.3-16 に示した。

国内第 II 相試験の血便スコアは、0、2、4 及び 6 週の順で、プラセボ群 1.4（1.2～1.5）（平均値（両側 95%信頼区間）、以下同様）、1.1（0.9～1.3）、0.9（0.7～1.1）、0.8（0.6～1.0）、1 日 1 回群 1.4（1.2～1.5）、0.7（0.5～0.9）、0.6（0.4～0.8）、0.4（0.2～0.5）、1 日 2 回群 1.4（1.3～1.5）、0.7（0.5～0.9）、0.4（0.2～0.6）、0.4（0.2～0.5）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、2、4 及び 6 週の順で、1 日 1 回群 0.0（-0.2～0.2）、-0.4（-0.7～-0.1）、-0.3（-0.6～0.0）、-0.4（-0.7～-0.2）、1 日 2 回群 0.0（-0.1～0.2）、-0.4（-0.7～-0.1）、-0.5（-0.8～-0.3）、-0.4（-0.7～-0.2）で、1 日 1 回群は 2 及び 6 週、1 日 2 回群は 2、4 及び 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 相試験の血便スコアは、0、2、4 及び 6 週の順で、プラセボ群 1.5（1.3～1.6）（平均値（両側 95%信頼区間）、以下同様）、1.1（0.9～1.3）、0.8（0.6～1.0）、0.7（0.5～0.9）、1 日 2 回群 1.5（1.3～1.6）、0.6（0.4～0.8）、0.4（0.3～0.6）、0.3（0.2～0.5）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、2、4 及び 6 週の順で、0.0（-0.2～0.2）、-0.5（-0.8～-0.2）、-0.4（-0.6～-0.1）、-0.4（-0.6～-0.2）で、1 日 2 回群はプラセボ群と比較し 2、4 及び 6 週において有意に低値であった。

表 2.7.3.3-16　血便スコア【0 週、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
0 週	解析対象症例		54	55	56	62	64
	平均値		1.4	1.4	1.4	1.5	1.5
	平均値の 95%信頼区間		1.2～1.5	1.2～1.5	1.3～1.5	1.3～1.6	1.3～1.6
	プラセボ群との比較	平均値の差の点推定値	-	0.0	0.0	-	0.0
		平均値の差の 95%信頼区間	-	-0.2～0.2	-0.1～0.2	-	-0.2～0.2
2 週	解析対象症例		54	55	56	59	64
	平均値		1.1	0.7	0.7	1.1	0.6
	平均値の 95%信頼区間		0.9～1.3	0.5～0.9	0.5～0.9	0.9～1.3	0.4～0.8
	プラセボ群との比較	平均値の差の点推定値	-	-0.4	-0.4	-	-0.5
		平均値の差の 95%信頼区間	-	-0.7～-0.1	-0.7～-0.1	-	-0.8～-0.2
4 週	解析対象症例		52	54	53	58	61
	平均値		0.9	0.6	0.4	0.8	0.4
	平均値の 95%信頼区間		0.7～1.1	0.4～0.8	0.2～0.6	0.6～1.0	0.3～0.6
	プラセボ群との比較	平均値の差の点推定値	-	-0.3	-0.5	-	-0.4
		平均値の差の 95%信頼区間	-	-0.6～0.0	-0.8～-0.3	-	-0.6～-0.1
6 週	解析対象症例		51	54	52	56	60
	平均値		0.8	0.4	0.4	0.7	0.3
	平均値の 95%信頼区間		0.6～1.0	0.2～0.5	0.2～0.5	0.5～0.9	0.2～0.5
	プラセボ群との比較	平均値の差の点推定値	-	-0.4	-0.4	-	-0.4
		平均値の差の 95%信頼区間	-	-0.7～-0.2	-0.7～-0.2	-	-0.6～-0.2

Source：AJG511/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4.1.2-12、AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4.1.2-9

4）　内視鏡所見スコア【0 週、6 週】

内視鏡所見スコア（FAS）の推移を表 2.7.3.3-17 に示した。

国内第 II 相試験の内視鏡所見スコア（FAS）は、0 及び 6 週の順で、プラセボ群 2.0（2.0～2.0）（平均値（両側 95%信頼区間）、以下同様）、1.5（1.3～1.6）、1 日 1 回群 2.0（2.0～2.0）、1.1（0.9～1.3）、1 日 2 回群 2.0（2.0～2.0）、0.8（0.5～1.0）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 0.0（0.0～0.0）、-0.4（-0.7～-0.1）、1 日 2 回群 0.0（0.0～0.0）、-0.7（-1.0～-0.4）で、1 日 1 回及び 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 相試験の内視鏡所見スコアは、0 及び 6 週の順で、プラセボ群 1.9（1.8～2.1）（平均値（両側 95%信頼区間）、以下同様）、1.6（1.5～1.8）、1 日 2 回群 1.9（1.8～2.0）、0.9（0.7～1.1）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、0.0（-0.2～0.2）、-0.7（-1.0～-0.5）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。

表 2.7.3.3-17　内視鏡所見スコア【0 週、6 週】（FAS）

評価時点			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
0 週	解析対象症例		54	55	56	62	64
	平均値		2.0	2.0	2.0	1.9	1.9
	平均値の 95%信頼区間		2.0～2.0	2.0～2.0	2.0～2.0	1.8～2.1	1.8～2.0
	プラセボ群との比較	平均値の差の点推定値	-	0.0	0.0	-	0.0
		平均値の差の 95%信頼区間	-	0.0～0.0	0.0～0.0	-	-0.2～0.2
6 週	解析対象症例		51	54	53	59	62
	平均値		1.5	1.1	0.8	1.6	0.9
	平均値の 95%信頼区間		1.3～1.6	0.9～1.3	0.5～1.0	1.5～1.8	0.7～1.1
	プラセボ群との比較	平均値の差の点推定値	-	-0.4	-0.7	-	-0.7
		平均値の差の 95%信頼区間	-	-0.7～-0.1	-1.0～-0.4	-	-1.0～-0.5

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 11.4.1.2-13、AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4.1.2-11

5)　医師の全般的評価スコア【0 週、2 週、4 週、6 週】

医師の全般的評価スコア（FAS）の推移を表 2.7.3.3-18 に示した。

国内第 II 相試験の医師の全般的評価スコアは、0、2、4 及び 6 週の順で、プラセボ群 1.6（1.4～1.7）（平均値（両側 95%信頼区間）、以下同様）、1.4（1.2～1.5）、1.1（0.9～1.3）、1.1（0.9～1.3）、1 日 1 回群 1.5（1.3～1.6）、1.0（0.9～1.2）、0.8（0.6～1.0）、0.7（0.5～0.9）、1 日 2 回群 1.6（1.5～1.7）、1.1（0.9～1.2）、0.8（0.6～0.9）、0.6（0.4～0.8）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、2、4 及び 6 週の順で、1 日 1 回群-0.1（-0.3～0.1）、-0.3（-0.5～-0.1）、-0.3（-0.6～-0.1）、-0.4（-0.7～-0.2）、1 日 2 回群 0.0（-0.2～0.2）、-0.3（-0.5～-0.1）、-0.4（-0.6～-0.1）、-0.5（-0.8～-0.3）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低値であった。

国内第 III 相試験の医師の全般的評価スコアは、0、2、4 及び 6 週の順で、プラセボ群 1.6（1.5～1.8）（平均値（両側 95%信頼区間）、以下同様）、1.3（1.1～1.4）、1.1（0.9～1.3）、1.2（1.1～1.4）、1 日 2 回群 1.6（1.5～1.7）、0.9（0.8～1.0）、0.6（0.5～0.8）、0.8（0.6～0.9）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、2、4 及び 6 週の順で、-0.1（-0.2～0.1）、-0.4（-0.6～-0.1）、-0.5（-0.7～-0.2）、-0.5（-0.7～-0.3）で、1 日 2 回群はプラセボ群と比較し 2、4 及び 6 週において有意に低値であった。

表 2.7.3.3-18　医師の全般的評価スコア【0 週、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
0 週	解析対象症例		54	55	56	62	64
	平均値		1.6	1.5	1.6	1.6	1.6
	平均値の 95%信頼区間		1.4～1.7	1.3～1.6	1.5～1.7	1.5～1.8	1.5～1.7
	プラセボ群との比較	平均値の差の点推定値	-	-0.1	0.0	-	-0.1
		平均値の差の 95%信頼区間	-	-0.3～0.1	-0.2～0.2	-	-0.2～0.1
2 週	解析対象症例		54	55	56	59	64
	平均値		1.4	1.0	1.1	1.3	0.9
	平均値の 95%信頼区間		1.2～1.5	0.9～1.2	0.9～1.2	1.1～1.4	0.8～1.0
	プラセボ群との比較	平均値の差の点推定値	-	-0.3	-0.3	-	-0.4
		平均値の差の 95%信頼区間	-	-0.5～-0.1	-0.5～-0.1	-	-0.6～-0.1
4 週	解析対象症例		53	54	53	59	61
	平均値		1.1	0.8	0.8	1.1	0.6
	平均値の 95%信頼区間		0.9～1.3	0.6～1.0	0.6～0.9	0.9～1.3	0.5～0.8
	プラセボ群との比較	平均値の差の点推定値	-	-0.3	-0.4	-	-0.5
		平均値の差の 95%信頼区間	-	-0.6～-0.1	-0.6～-0.1	-	-0.7～-0.2
6 週	解析対象症例		51	54	53	56	60
	平均値		1.1	0.7	0.6	1.2	0.8
	平均値の 95%信頼区間		0.9～1.3	0.5～0.9	0.4～0.8	1.1～1.4	0.6～0.9
	プラセボ群との比較	平均値の差の点推定値	-	-0.4	-0.5	-	-0.5
		平均値の差の 95%信頼区間	-	-0.7～-0.2	-0.8～-0.3	-	-0.7～-0.3

Source：AJG511/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4.1.2-14、AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4.1.2-13

（8） MMDAI スコア及び各サブスコアの変化量

1） MMDAI スコアの変化量【6 週】

MMDAI スコアの変化量（FAS）を表 2.7.3.3-19 に示した。

国内第 II 相試験の MMDAI スコアの変化量は、6 週で、プラセボ群-1.9（-2.4～-1.3）（平均値（両側 95%信頼区間）、以下同様）、1 日 1 回群-3.2（-3.7～-2.6）、1 日 2 回群-3.7（-4.3～-3.1）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、6 週で、1 日 1 回群-1.3（-2.1～-0.5）、1 日 2 回群-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大きかった。

国内第 III 相試験の MMDAI スコアの変化量は、6 週で、プラセボ群-1.9（-2.4～-1.3）（平均値（両側 95%信頼区間）、以下同様）、1 日 2 回群-3.7（-4.3～-3.1）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、-1.8（-2.5～-1.2）で、1 日 2 回群はプラセボ群と比較し有意に大きかった。

表 2.7.3.3-19　MMDAI スコアの変化量【6 週】（FAS）

評価時点			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
6 週	解析対象症例		51	54	52	56	60
	平均値		-1.9	-3.2	-3.7	-1.9	-3.7
	平均値の 95%信頼区間		-2.4～-1.3	-3.7～-2.6	-4.3～-3.1	-2.4～-1.3	-4.1～-3.3
	プラセボ群との比較	平均値の差の点推定値	-	-1.3	-1.8	-	-1.8
		平均値の差の 95%信頼区間	-	-2.1～-0.5	-2.7～-1.0	-	-2.5～-1.2

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 11.4.1.2-20、AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4.1.2-35

2)　排便回数スコアの変化量【2 週、4 週、6 週】

排便回数スコアの変化量（FAS）を表 2.7.3.3-20 に示した。

国内第 II 相試験における排便回数スコアの変化量は、2、4 及び 6 週の順で、プラセボ群 0.0（-0.2～0.2）（平均値（両側 95%信頼区間）、以下同様）、-0.1（-0.3～0.1）、-0.3（-0.5～0.0）、1 日 1 回群-0.2（-0.4～0.0）、-0.3（-0.5～0.0）、-0.5（-0.7～-0.3）、1 日 2 回群-0.3（-0.5～0.0）、-0.3（-0.5～-0.1）、-0.4（-0.7～-0.2）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、2、4 及び 6 週の順で、1 日 1 回群-0.2（-0.5～0.1）、-0.2（-0.5～0.2）、-0.2（-0.5～0.1）、1 日 2 回群-0.2（-0.5～0.1）、-0.2（-0.5～0.1）、-0.2（-0.5～0.1）で、有意差は認められなかった。

国内第 III 相試験の排便回数スコアの変化量は、2、4 及び 6 週の順で、プラセボ群-0.4（-0.6～-0.2）（平均値（両側 95%信頼区間）、以下同様）、-0.4（-0.6～-0.2）、-0.5（-0.7～-0.3）、1 日 2 回群-0.5（-0.7～-0.3）、-0.7（-0.8～-0.5）、-0.7（-0.8～-0.5）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、2、4 及び 6 週の順で、-0.1（-0.4～0.1）、-0.3（-0.6～0.0）、-0.2（-0.5～0.1）で、いずれの時点においても群間に有意差は認められなかった。

表 2.7.3.3-20　排便回数スコアの変化量【2 週、4 週、6 週】（FAS）

評価時点	投与群		国内第 II 相試験			国内第 III 相試験	
			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
2 週	解析対象症例		54	55	55	59	64
	平均値		0.0	-0.2	-0.3	-0.4	-0.5
	平均値の 95%信頼区間		-0.2～0.2	-0.4～0.0	-0.5～0.0	-0.6～-0.2	-0.7～-0.3
	プラセボ群との比較	平均値の差の点推定値	-	-0.2	-0.2	-	-0.1
		平均値の差の 95%信頼区間	-	-0.5～0.1	-0.5～0.1	-	-0.4～0.1
4 週	解析対象症例		53	54	53	59	61
	平均値		-0.1	-0.3	-0.3	-0.4	-0.7
	平均値の 95%信頼区間		-0.3～0.1	-0.5～0.0	-0.5～-0.1	-0.6～-0.2	-0.8～-0.5
	プラセボ群との比較	平均値の差の点推定値	-	-0.2	-0.2	-	-0.3
		平均値の差の 95%信頼区間	-	-0.5～0.2	-0.5～0.1	-	-0.6～0.0
6 週	解析対象症例		51	54	53	56	60
	平均値		-0.3	-0.5	-0.4	-0.5	-0.7
	平均値の 95%信頼区間		-0.5～0.0	-0.7～-0.3	-0.7～-0.2	-0.7～-0.3	-0.8～-0.5
	プラセボ群との比較	平均値の差の点推定値	-	-0.2	-0.2	-	-0.2
		平均値の差の 95%信頼区間	-	-0.5～0.1	-0.5～0.1	-	-0.5～0.1

Source：AJG511/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4.1.2-15、AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4.1.2-15

3)　血便スコアの変化量【2 週、4 週、6 週】

血便スコアの変化量（FAS）を表 2.7.3.3-21 に示した。

国内第 II 相試験の血便スコアの変化量は、2、4 及び 6 週の順で、プラセボ群-0.3（-0.5～0.0）（平均値（両側 95%信頼区間）、以下同様）、-0.5（-0.7～-0.3）、-0.6（-0.8～-0.4）、1 日 1 回群-0.6（-0.8～-0.4）、-0.7（-0.9～-0.6）、-1.0（-1.2～-0.8）、1 日 2 回群-0.7（-0.9～-0.5）、-1.0（-1.2～-0.8）、-1.0（-1.2～-0.8）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、2、4 及び 6 週の順で、1 日 1 回群-0.4（-0.6～-0.1）、-0.3（-0.5～0.0）、-0.4（-0.6～-0.1）、1 日 2 回群-0.4（-0.7～-0.2）、-0.5（-0.8～-0.3）、-0.4（-0.7～-0.2）で、1 日 1 回群は 2 及び 6 週、1 日 2 回群は 2、4 及び 6 週でプラセボ群と比較し有意に大きかった。

国内第 III 相試験の血便スコアの変化量は、2、4 及び 6 週の順で、プラセボ群-0.3（-0.5～-0.2）（平均値（両側 95%信頼区間）、以下同様）、-0.6（-0.8～-0.4）、-0.7（-0.9～-0.5）、1 日 2 回群-0.8（-1.0～-0.7）、-1.0（-1.2～-0.8）、-1.1（-1.3～-1.0）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、2、4 及び 6 週の順で、-0.5（-0.7～-0.3）、-0.4（-0.6～-0.2）、-0.4（-0.6～-0.1）で、1 日 2 回群はプラセボ群と比較し 2、4 及び 6 週において有意に大きかった。

表 2.7.3.3-21　血便スコアの変化量【2 週、4 週、6 週】（FAS）

評価時点	投与群		国内第 II 相試験			国内第 III 相試験	
			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
2 週	解析対象症例		54	55	56	59	64
	平均値		-0.3	-0.6	-0.7	-0.3	-0.8
	平均値の 95%信頼区間		-0.5～0.0	-0.8～-0.4	-0.9～-0.5	-0.5～-0.2	-1.0～-0.7
	プラセボ群との比較	平均値の差の点推定値	-	-0.4	-0.4	-	-0.5
		平均値の差の 95%信頼区間	-	-0.6～-0.1	-0.7～-0.2	-	-0.7～-0.3
4 週	解析対象症例		52	54	53	58	61
	平均値		-0.5	-0.7	-1.0	-0.6	-1.0
	平均値の 95%信頼区間		-0.7～-0.3	-0.9～-0.6	-1.2～-0.8	-0.8～-0.4	-1.2～-0.8
	プラセボ群との比較	平均値の差の点推定値	-	-0.3	-0.5	-	-0.4
		平均値の差の 95%信頼区間	-	-0.5～0.0	-0.8～-0.3	-	-0.6～-0.2
6 週	解析対象症例		51	54	52	56	60
	平均値		-0.6	-1.0	-1.0	-0.7	-1.1
	平均値の 95%信頼区間		-0.8～-0.4	-1.2～-0.8	-1.2～-0.8	-0.9～-0.5	-1.3～-1.0
	プラセボ群との比較	平均値の差の点推定値	-	-0.4	-0.4	-	-0.4
		平均値の差の 95%信頼区間	-	-0.6～-0.1	-0.7～-0.2	-	-0.6～-0.1

Source：AJG511/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4.1.2-16、AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4.1.2-17

4)　内視鏡所見スコアの変化量【6 週】

内視鏡所見スコアの変化量（FAS）を表 2.7.3.3-22 に示した。

国内第 II 相試験の内視鏡所見スコアの変化量（FAS）は、6 週で、プラセボ群-0.5（-0.7～-0.4）（平均値（両側 95%信頼区間）、以下同様）、1 日 1 回群-0.9（-1.1～-0.7）、1 日 2 回群-1.2（-1.5～-1.0）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、1 日 1 回群-0.4（-0.7～-0.1）、1 日 2 回群-0.7（-1.0～-0.4）で、1 日 1 回及び 1 日 2 回群は 6 週でプラセボ群と比較し有意に大きかった。

国内第 III 相試験の内視鏡スコアの変化量は、6 週で、プラセボ群-0.3（-0.5～-0.1）（平均値（両側 95%信頼区間）、以下同様）、1 日 2 回群-1.0（-1.2～-0.8）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、-0.7（-1.0～-0.5）で、1 日 2 回群はプラセボ群と比較し有意に大きかった。

表 2.7.3.3-22　内視鏡所見スコアの変化量【6 週】（FAS）

評価時点			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
6 週	解析対象症例		51	54	53	59	62
	平均値		-0.5	-0.9	-1.2	-0.3	-1.0
	平均値の 95%信頼区間		-0.7～-0.4	-1.1～-0.7	-1.5～-1.0	-0.5～-0.1	-1.2～-0.8
	プラセボ群との比較	平均値の差の点推定値	-	-0.4	-0.7	-	-0.7
		平均値の差の 95%信頼区間	-	-0.7～-0.1	-1.0～-0.4	-	-1.0～-0.5

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 11.4.1.2-17、AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4.1.2-19

5)　医師の全般的評価スコアの変化量【2 週、4 週、6 週】

医師の全般的評価スコアの変化量（FAS）を表 2.7.3.3-23 に示した。

国内第 II 相試験の医師の全般的評価スコアの変化量は、2、4 及び 6 週の順で、プラセボ群-0.2（-0.4～-0.1）（平均値（両側 95%信頼区間）、以下同様）、-0.5（-0.6～-0.3）、-0.5（-0.6～-0.3）、1 日 1 回群 -0.4（-0.6～-0.3）、-0.7（-0.9～-0.5）、-0.8（-0.9～-0.6）、1 日 2 回群 -0.5（-0.7～-0.4）、-0.8（-1.0～-0.6）、-1.0（-1.2～-0.8）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、2、4 及び 6 週の順で、1 日 1 回群-0.2（-0.4～0.0）、-0.2（-0.5～0.1）、-0.3（-0.6～-0.1）、1 日 2 回群-0.3（-0.6～-0.1）、-0.4（-0.6～-0.1）、-0.5（-0.8～-0.3）で、1 日 1 回群は 6 週、1 日 2 回群は 2、4 及び 6 週でプラセボ群と比較し有意に大きかった。

国内第 III 相試験の医師の全般的評価スコアの変化量は、2、4 及び 6 週の順で、プラセボ群-0.3（-0.5～-0.2）（平均値（両側 95%信頼区間）、以下同様）、-0.5（-0.7～-0.3）、-0.4（-0.5～-0.2）、1 日 2 回群-0.7（-0.8～-0.5）、-1.0（-1.2～-0.8）、-0.9（-1.0～-0.7）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、2、4 及び 6 週の順で、-0.3（-0.6～-0.1）、-0.5（-0.7～-0.2）、-0.5（-0.7～-0.3）で、1 日 2 回群はプラセボ群と比較し 2、4 及び 6 週において有意に大きかった。

表 2.7.3.3-23　医師の全般的評価スコアの変化量【2 週、4 週、6 週】（FAS）

評価時点			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
2 週	解析対象症例		54	55	56	59	64
	平均値		-0.2	-0.4	-0.5	-0.3	-0.7
	平均値の 95%信頼区間		-0.4～-0.1	-0.6～-0.3	-0.7～-0.4	-0.5～-0.2	-0.8～-0.5
	プラセボ群との比較	平均値の差の点推定値	-	-0.2	-0.3	-	-0.3
		平均値の差の 95%信頼区間	-	-0.4～0.0	-0.6～-0.1	-	-0.6～-0.1
4 週	解析対象症例		53	54	53	59	61
	平均値		-0.5	-0.7	-0.8	-0.5	-1.0
	平均値の 95%信頼区間		-0.6～-0.3	-0.9～-0.5	-1.0～-0.6	-0.7～-0.3	-1.2～-0.8
	プラセボ群との比較	平均値の差の点推定値	-	-0.2	-0.4	-	-0.5
		平均値の差の 95%信頼区間	-	-0.5～0.1	-0.6～-0.1	-	-0.7～-0.2
6 週	解析対象症例		51	54	53	56	60
	平均値		-0.5	-0.8	-1.0	-0.4	-0.9
	平均値の 95%信頼区間		-0.6～-0.3	-0.9～-0.6	-1.2～-0.8	-0.5～-0.2	-1.0～-0.7
	プラセボ群との比較	平均値の差の点推定値	-	-0.3	-0.5	-	-0.5
		平均値の差の 95%信頼区間	-	-0.6～-0.1	-0.8～-0.3	-	-0.7～-0.3

Source：AJG511/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4.1.2-18、AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4.1.2-21

(9)　まとめ

内視鏡所見スコアの評価は、国内第 II 相試験では治験責任医師又は治験分担医師判定、国内第 III 相試験では中央判定委員会判定と違いはあるものの、内視鏡所見スコアを用いた評価項目又は内視鏡所見スコアを含む評価項目の粘膜治癒率、寛解率、粘膜寛解率、「血便スコア＝0 点、内視鏡所見スコア≦1 点及び排便回数スコアが悪化しなかった被験者の割合」、MMDAI スコア≦1 点の被験者の割合、MMDAI スコアの変化量、内視鏡所見スコア及び内視鏡所見スコアの変化量は、両試験とも 1 日 2 回群はプラセボ群と比較し、いずれの評価項目も 6 週で有意な改善効果が認められた。血便スコアに関連する評価項目の血便スコア＝0 点の被験者の割合、血便スコア及び血便スコアの変化量並びに医師の全般的評価スコアに関連する評価項目の医師の全般的評価スコア及び医師の全般的評価スコアの変化量は、両試験とも 1 日 2 回群はプラセボ群と比較し、2、4 及び 6 週のいずれにおいても有意な改善効果が認められた。排便回数スコアに関連する評価項目の排便回数スコア及び排便回数スコアの変化量においては、1 日 2 回群はプラセボ群と比較し、国内第 II 相試験の排便回数スコア及び排便回数スコアの変化量並びに国内第 III 相試験の排便回数スコアの変化量は改善傾向にあったものの有意な改善効果は認められず、国内第 III 相試験の排便回数スコアで有意な改善効果が認められた。

1 日 2 回群における試験間の比較では、粘膜治癒率及び MMDAI スコア≦1 点の被験者の割合は、若干、国内第 III 相試験が国内第 II 相試験と比較し低い傾向にあったが、寛解率、粘膜寛解率、「血便スコア＝0 点、内視鏡所見スコア≦1 点及び排便回数スコアが悪化しなかった被験者の割合」及び血便スコア＝0 点の被験者の割合においては試験間に違いは認められなかった。

（10）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 相試験の主要評価項目である粘膜治癒率（内視鏡所見スコア=0 の被験者の割合）は、内視鏡所見スコアに中央判定委員会判定を用いているが、国内第 II 相試験では治験責任医師又は治験分担医師判定を用いており、算出方法が異なる。国内第 II 相試験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結果は、プラセボ群、1 日 1 回群、1 日 2 回群の順で、7.4%（2.1～17.9%）（両側 95%信頼区間、以下同様）、36.4%（23.8～50.4%）、51.8%（38.0～65.3%）、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 29.0%（13.7～42.9%）、1 日 2 回群 44.4%（28.1～57.7%）であり（表 2.7.3.3-24 参照）、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%）は国内第 II 相試験と比較し低かった。この粘膜治癒率の違いについて 2 試験の被験者背景から考察した。2 試験で差が見られた被験者背景は、潰瘍性大腸炎の重症度（0 週の排便回数スコア、血便スコア、中央判定委員会判定による内視鏡所見スコア及び MMDAI）及び今回の活動期の治療方法におけるペンタサ坐剤の使用/未使用であった。潰瘍性大腸炎の重症度については、各サブスコアの合計を表す 0 週の MMDAI（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）にて検討した。0 週の MMDAI が 5 以下と 6 以上の被験者の割合は国内第 II 相試験で 55.2%と 44.8%、国内第 III 相試験で 31.7%と 68.3%であり、国内第 III 相試験では国内第 II 相試験と比較し 6 以上、すなわち、潰瘍性大腸炎の重症度が重い被験者の割合が高かった（表 2.7.3.3-25 参照）。1 日 2 回群における 0 週の MMDAI が 5 以下と 6 以上の被験者の粘膜治癒率は、国内第 II 相試験で 56.7%と 46.2%、国内第 III 相試験で 42.9%と 27.9%であり、2 試験とも 0 週の MMDAI が 5 以下に比べ 6 以上で低い傾向にあった（表 2.7.3.3-26 参照）。次に、今回の活動期の治療方法におけるペンタサ坐剤を使用した被験者の割合については、国内第 III 相試験で 34.9%と国内第 II 相試験の 4.2%より高かった（表 2.7.3.3-27 参照）。1 日 2 回群における今回の活動期におけるペンタサ坐剤の使用と未使用被験者の粘膜治癒率は、国内第 II 相試験ではペンタサ坐剤の使用が 4 例と少なかったが、25.0%と 53.9%、国内第 III 相試験では 17.4%と 41.5%であり、2 試験ともペンタサ坐剤未使用被験者に比べ使用被験者で低い傾向にあった（表 2.7.3.3-28 参照）。このように、国内第 II 相試験と比較し国内第 III 相試験では、粘膜治癒率が相対的に低かった部分集団である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けるペンタサ坐剤を使用した被験者が多く登録されたことが、2 試験における 1 日 2 回群での粘膜治癒率の違いの一要因と考えられた。

表 2.7.3.3-24　国内第 II 相試験の粘膜治癒率（中央判定委員会判定）（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
該当例		4	20	29
割合(%)		7.4	36.4	51.8
割合の 95%信頼区間		2.1～17.9	23.8～50.4	38.0～65.3
プラセボ群との比較	割合の差の点推定値	-	29.0	44.4
	割合の差の 95%信頼区間	-	13.7～42.9	28.1～57.7

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（5.3.7-2）付録 16.2.6-3

表 2.7.3.3-25　国内第 II 相試験及び第 III 相試験の区分別被験者数（0 週の MMDAI 別）

区分	国内第 II 相試験		国内第 III 相試験	
	例数	割合（%）	例数	割合（%）
0 週の MMDAI 5 以下	91	55.2	40	31.7
0 週の MMDAI 6 以上	74	44.8	86	68.3
合計	165	100.0	126	100.0

MMDAI：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（5.3.7-2）付録 16.2.6-3、AJG511/CT1 総括報告書（5.3.7-3）付録 16.2.6-1

表 2.7.3.3-26　国内第 II 相試験及び第 III 相試験の区分別粘膜治癒率（0 週の MMDAI 別）

区分		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
0 週の MMDAI 5 以下	解析対象症例	28	33	30	19	21
	粘膜治癒例	2	14	17	1	9
	粘膜治癒率（%）	7.1	42.4	56.7	5.3	42.9
	粘膜治癒率の 95%信頼区間	2.0～22.7	27.2～59.2	39.2～72.6	0.9～24.6	24.5～63.5
0 週の MMDAI 6 以上	解析対象症例	26	22	26	43	43
	粘膜治癒例	2	6	12	1	12
	粘膜治癒率（%）	7.7	27.3	46.2	2.3	27.9
	粘膜治癒率の 95%信頼区間	2.1～24.1	13.2～48.2	28.8～64.5	0.4～12.1	16.7～42.7

MMDAI：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（5.3.7-2）付録 16.2.6-3、AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 14.2.5-1

表 2.7.3.3-27　国内第 II 相試験及び第 III 相試験の区分別被験者数
（今回の活動期の治療方法におけるペンタサ坐剤の使用/未使用別）

区分	国内第 II 相試験		国内第 III 相試験	
	例数	割合（%）	例数	割合（%）
ペンタサ坐剤 a)未使用	158	95.8	82	65.1
ペンタサ坐剤 a)使用	7	4.2	44	34.9
合計	165	100.0	126	100.0

a) 国内第 II 相試験では、メサラジン坐剤を集計した。
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

表 2.7.3.3-28　国内第 II 相試験及び第 III 相試験の区分別粘膜治癒率（今回の活動期の治療方法におけるペンタサ坐剤の使用/未使用別）

区分		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
ペンタサ坐剤 a)未使用	解析対象症例	53	53	52	41	41
	粘膜治癒例	3	19	28	1	17
	粘膜治癒率（%）	5.7	35.9	53.9	2.4	41.5
	粘膜治癒率の 95%信頼区間	1.9～15.4	24.3～49.3	40.5～66.7	0.4～12.6	27.8～56.6
ペンタサ坐剤 a)使用	解析対象症例	1	2	4	21	23
	粘膜治癒例	1	1	1	1	4
	粘膜治癒率（%）	100.0	50.0	25.0	4.8	17.4
	粘膜治癒率の 95%信頼区間	20.7～100.0	9.5～90.6	4.6～69.9	0.8～22.7	7.0～37.1

a) 国内第 II 相試験では、メサラジン坐剤を集計した。
Source：AJG511/ET1 総括報告書（5.3.7-2）付録 16.2.4-1、付録 16.2.6-3、AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 14.2.5-1

（11）大腸各部位別内視鏡スコアの一致率

治験責任医師又は治験分担医師が判定した直腸及びS状結腸の内視鏡所見スコアと大腸内視鏡評価中央判定委員会によるスコアの一致率（FAS）を表 2.7.3.3-29 に示した。

国内第II相試験における直腸の内視鏡所見スコアの一致率は、0週、6週の順で、56.4%（93/165例）、63.2%（103/163例）、S状結腸の内視鏡所見スコアの一致率は、0週、6週の順で、58.6%（51/87例）、71.1%（64/90例）であった。

国内第III相試験における直腸の内視鏡所見スコアの一致率は、0週、6週の順で、70.6%（89/126例）、72.4%（84/116例）、S状結腸の内視鏡所見スコアの一致率は、0週、6週の順で、77.8%（98/126例）、71.9%（82/114例）であった。

表 2.7.3.3-29　大腸各部位別内視鏡スコアの一致率（FAS）

		国内第II相試験		国内第III相試験	
		R（直腸）	S（S状結腸）	R（直腸）	S（S状結腸）
0週	対象例数	165	87	126	126
	一致割合	93 (56.4)	51 (58.6)	89 (70.6)	98 (77.8)
6週	対象例数	163	90	116	114
	一致割合	103 (63.2)	64 (71.1)	84 (72.4)	82 (71.9)

Source：AJG511/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4.1.2-24、AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4.1.2-37

2.7.3.3.3　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。層別項目として、割付因子である「今回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」及び「原疾患の病変部位による分類」、また、性別、年齢及び罹病期間等についても層別解析した。

（1）　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

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部分集団解析の粘膜治癒率【6週】を表 2.7.3.3-30 に示した。

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では、1点はプラセボ群、1日2回群ともに解析対象例は0例であり、2点はプラセボ群0%（0/2例）、1日2回群100.0%（1/1例）、3点はプラセボ群0%（0/8例）、1日2回群46.2%（6/13例）、4点はプラセボ群5.9%（1/17例）、1日2回群36.8%（7/19例）、5点はプラセボ群0%（0/17例）、1日2回群30.0%（6/20例）、6点はプラセボ群6.3%（1/16例）、1日2回群10.0%（1/10例）、7点は、プラセボ群0%（0/2例）、1日2回群0%（0/1例）であった。

表 2.7.3.3-30　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

区分	投与群		プラセボ群	1 日 2 回群
1 点	解析対象症例		0	0
	粘膜治癒例		0	0
	粘膜治癒率（%）		-	-
	粘膜治癒率の 95%信頼区間		-	-
	プラセボ群との比較	粘膜治癒率の差の点推定値	-	-
		粘膜治癒率の差の 95%信頼区間	-	-
2 点	解析対象症例		2	1
	粘膜治癒例		0	1
	粘膜治癒率（%）		0.0	100.0
	粘膜治癒率の 95%信頼区間		0.0～65.8	20.7～100.0
	プラセボ群との比較	粘膜治癒率の差の点推定値	-	100.0
		粘膜治癒率の差の 95%信頼区間	-	-3.1～100.0
3 点	解析対象症例		8	13
	粘膜治癒例		0	6
	粘膜治癒率（%）		0.0	46.2
	粘膜治癒率の 95%信頼区間		0.0～32.4	23.2～70.9
	プラセボ群との比較	粘膜治癒率の差の点推定値	-	46.2
		粘膜治癒率の差の 95%信頼区間	-	6.4～70.9
4 点	解析対象症例		17	19
	粘膜治癒例		1	7
	粘膜治癒率（%）		5.9	36.8
	粘膜治癒率の 95%信頼区間		1.0～27.0	19.1～59.0
	プラセボ群との比較	粘膜治癒率の差の点推定値	-	31.0
		粘膜治癒率の差の 95%信頼区間	-	3.4～53.6
5 点	解析対象症例		17	20
	粘膜治癒例		0	6
	粘膜治癒率（%）		0.0	30.0
	粘膜治癒率の 95%信頼区間		0.0～18.4	14.5～51.9
	プラセボ群との比較	粘膜治癒率の差の点推定値	-	30.0
		粘膜治癒率の差の 95%信頼区間	-	5.9～51.9
6 点	解析対象症例		16	10
	粘膜治癒例		1	1
	粘膜治癒率（%）		6.3	10.0
	粘膜治癒率の 95%信頼区間		1.1～28.3	1.8～40.4
	プラセボ群との比較	粘膜治癒率の差の点推定値	-	3.8
		粘膜治癒率の差の 95%信頼区間	-	-19.8～34.6
7 点	解析対象症例		2	1
	粘膜治癒例		0	0
	粘膜治癒率（%）		0.0	0.0
	粘膜治癒率の 95%信頼区間		0.0～65.8	0.0～79.3
	プラセボ群との比較	粘膜治癒率の差の点推定値	-	0.0
		粘膜治癒率の差の 95%信頼区間	-	-65.8～79.3

Source：AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 14.2.5-1

（2）　0 週の MMDAI（5 点以下、6 点以上）

0 週の MMDAI の部分集団解析の粘膜治癒率【6 週】を表 2.7.3.3-31 に示した。

0 週の MMDAI が 5 以下では、プラセボ群 5.3%（1/19 例）、1 日 2 回群 42.9%（9/21 例）、6 以上では、プラセボ群 2.3%（1/43 例）、1 日 2 回群 27.9%（12/43 例）であった。

表 2.7.3.3-31　0 週の MMDAI

区分	投与群		プラセボ群	1 日 2 回群
5 以下	解析対象症例		19	21
	粘膜治癒例		1	9
	粘膜治癒率（%）		5.3	42.9
	粘膜治癒率の 95%信頼区間		0.9～24.6	24.5～63.5
	プラセボ群との比較	粘膜治癒率の差の点推定値	-	37.6
		粘膜治癒率の差の 95%信頼区間	-	10.9～58.6
6 以上	解析対象症例		43	43
	粘膜治癒例		1	12
	粘膜治癒率（%）		2.3	27.9
	粘膜治癒率の 95%信頼区間		0.4～12.1	16.7～42.7
	プラセボ群との比較	粘膜治癒率の差の点推定値	-	25.6
		粘膜治癒率の差の 95%信頼区間	-	10.8～40.5

Source：AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 14.2.5-1

（3）　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）

今回の活動期における寛解導入療法の期間の部分集団解析の粘膜治癒率【6 週】を表 2.7.3.3-32 に示した。

今回の活動期における寛解導入療法の期間が 4 週未満では、プラセボ群 3.1%（1/32 例）、1 日 2 回群 46.2%（12/26 例）、4 週以上では、プラセボ群 3.3%（1/30 例）、1 日 2 回群 23.7%（9/38 例）であった。

表 2.7.3.3-32　今回の活動期における寛解導入療法の期間

区分	投与群		プラセボ群	1 日 2 回群
4 週未満	解析対象症例		32	26
	粘膜治癒例		1	12
	粘膜治癒率（%）		3.1	46.2
	粘膜治癒率の 95%信頼区間		0.6～15.7	28.8～64.5
	プラセボ群との比較	粘膜治癒率の差の点推定値	-	43.0
		粘膜治癒率の差の 95%信頼区間	-	21.5～61.6
4 週以上	解析対象症例		30	38
	粘膜治癒例		1	9
	粘膜治癒率（%）		3.3	23.7
	粘膜治癒率の 95%信頼区間		0.6～16.7	13.0～39.2
	プラセボ群との比較	粘膜治癒率の差の点推定値	-	20.4
		粘膜治癒率の差の 95%信頼区間	-	3.3～36.1

Source：AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 14.2.5-1

（4）　今回の活動期の治療における局所製剤の使用（使用、未使用）

今回の活動期の治療における局所製剤の使用の部分集団解析の粘膜治癒率【6 週】を表 2.7.3.3-33 に示した。

今回の活動期の治療における局所製剤の使用有無が使用では、プラセボ群 3.6%（1/28 例）、1 日 2 回群 20.6%（7/34 例）、未使用では、プラセボ群 2.9%（1/34 例）、1 日 2 回群 46.7%（14/30 例）であった。

表 2.7.3.3-33　今回の活動期の治療における局所製剤の使用

区分	投与群		プラセボ群	1 日 2 回群
使用	解析対象症例		28	34
	粘膜治癒例		1	7
	粘膜治癒率（%）		3.6	20.6
	粘膜治癒率の 95%信頼区間		0.6～17.7	10.3～36.8
	プラセボ群との比較	粘膜治癒率の差の点推定値	-	17.0
		粘膜治癒率の差の 95%信頼区間	-	-0.4～33.5
未使用	解析対象症例		34	30
	粘膜治癒例		1	14
	粘膜治癒率（%）		2.9	46.7
	粘膜治癒率の 95%信頼区間		0.5～14.9	30.2～63.9
	プラセボ群との比較	粘膜治癒率の差の点推定値	-	43.7
		粘膜治癒率の差の 95%信頼区間	-	23.4～61.1

Source：AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 14.2.5-1

（5）　性別（男、女）

性別の部分集団解析の粘膜治癒率【6 週】を表 2.7.3.3-34 に示した。

性別が男性では、プラセボ群 0%（0/31 例）、1 日 2 回群 31.3%（10/32 例）、女性では、プラセボ群 6.5%（2/31 例）、1 日 2 回群 34.4%（11/32 例）であった。

表 2.7.3.3-34　性別

区分	投与群		プラセボ群	1 日 2 回群
男	解析対象症例		31	32
	粘膜治癒例		0	10
	粘膜治癒率（%）		0.0	31.3
	粘膜治癒率の 95%信頼区間		0.0～11.0	18.0～48.6
	プラセボ群との比較	粘膜治癒率の差の点推定値	-	31.3
		粘膜治癒率の差の 95%信頼区間	-	14.0～48.6
女	解析対象症例		31	32
	粘膜治癒例		2	11
	粘膜治癒率（%）		6.5	34.4
	粘膜治癒率の 95%信頼区間		1.8～20.7	20.4～51.7
	プラセボ群との比較	粘膜治癒率の差の点推定値	-	27.9
		粘膜治癒率の差の 95%信頼区間	-	8.0～45.9

Source：AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 14.2.5-1

（6）　年齢（65 歳未満、65 歳以上）

年齢の部分集団解析の粘膜治癒率【6 週】を表 2.7.3.3-35 に示した。

年齢（歳）が 65 未満では、プラセボ群 3.4%（2/59 例）、1 日 2 回群 33.3%（20/60 例）、65 以上では、プラセボ群 0%（0/3 例）、1 日 2 回群 25.0%（1/4 例）であった。

表 2.7.3.3-35　年齢

区分	投与群		プラセボ群	1 日 2 回群
65 未満	解析対象症例		59	60
	粘膜治癒例		2	20
	粘膜治癒率（%）		3.4	33.3
	粘膜治癒率の 95%信頼区間		0.9～11.5	22.7～45.9
	プラセボ群との比較	粘膜治癒率の差の点推定値	-	29.9
		粘膜治癒率の差の 95%信頼区間	-	16.6～42.8
65 以上	解析対象症例		3	4
	粘膜治癒例		0	1
	粘膜治癒率（%）		0.0	25.0
	粘膜治癒率の 95%信頼区間		0.0～56.1	4.6～69.9
	プラセボ群との比較	粘膜治癒率の差の点推定値	-	25.0
		粘膜治癒率の差の 95%信頼区間	-	-34.8～69.9

Source：AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 14.2.5-1

（7）　罹病期間（12 週以上 1 年未満、1 年以上 5 年未満、5 年以上）

罹病期間の部分集団解析の粘膜治癒率【6 週】を表 2.7.3.3-36 に示した。

罹病期間が 12 週以上 1 年未満では、プラセボ群 0%（0/7 例）、1 日 2 回群 12.5%（1/8 例）、1 年以上 5 年未満では、プラセボ群 7.7%（2/26 例）、1 日 2 回群 33.3%（8/24 例）、5 年以上では、プラセボ群 0%（0/29 例）、1 日 2 回群 37.5%（12/32 例）であった。

表 2.7.3.3-36　罹病期間

区分	投与群		プラセボ群	1 日 2 回群
12 週以上 1 年未満	解析対象症例		7	8
	粘膜治癒例		0	1
	粘膜治癒率（%）		0.0	12.5
	粘膜治癒率の 95%信頼区間		0.0～35.4	2.2～47.1
	プラセボ群との比較	粘膜治癒率の差の点推定値	-	12.5
		粘膜治癒率の差の 95%信頼区間	-	-24.4～47.1
1 年以上 5 年未満	解析対象症例		26	24
	粘膜治癒例		2	8
	粘膜治癒率（%）		7.7	33.3
	粘膜治癒率の 95%信頼区間		2.1～24.1	18.0～53.3
	プラセボ群との比較	粘膜治癒率の差の点推定値	-	25.6
		粘膜治癒率の差の 95%信頼区間	-	3.1～46.4
5 年以上	解析対象症例		29	32
	粘膜治癒例		0	12
	粘膜治癒率（%）		0.0	37.5
	粘膜治癒率の 95%信頼区間		0.0～11.7	22.9～54.7
	プラセボ群との比較	粘膜治癒率の差の点推定値	-	37.5
		粘膜治癒率の差の 95%信頼区間	-	18.8～54.7

Source：AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 14.2.5-1

（8）　初発・再燃の別（初発、再燃）

初発・再燃の別の部分集団解析の粘膜治癒率【6 週】を表 2.7.3.3-37 に示した。

原疾患の初発・再燃の別が初発では、プラセボ群 0%（0/1 例）、1 日 2 回群 0%（0/4 例）、再燃では、プラセボ群 3.3%（2/61 例）、1 日 2 回群 35.0%（21/60 例）であった。

表 2.7.3.3-37　初発・再燃の別

区分	投与群		プラセボ群	1 日 2 回群
初発	解析対象症例		1	4
	粘膜治癒例		0	0
	粘膜治癒率（%）		0.0	0.0
	粘膜治癒率の 95%信頼区間		0.0～79.3	0.0～49.0
	プラセボ群との比較	粘膜治癒率の差の点推定値	-	0.0
		粘膜治癒率の差の 95%信頼区間	-	-79.3～49.0
再燃	解析対象症例		61	60
	粘膜治癒例		2	21
	粘膜治癒率（%）		3.3	35.0
	粘膜治癒率の 95%信頼区間		0.9～11.2	24.2～47.6
	プラセボ群との比較	粘膜治癒率の差の点推定値	-	31.7
		粘膜治癒率の差の 95%信頼区間	-	18.3～44.6

Source：AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 14.2.5-1

（9）　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）

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の部分集団解析の粘膜治癒率【6 週】を表 2.7.3.3-38 に示した。

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が最高用量では、プラセボ群 2.4%（1/42 例）、1 日 2 回群 29.5%（13/44 例）、最高用量未満では、プラセボ群 5.0%（1/20 例）、1 日 2 回群 40.0%（8/20 例）であった。

表 2.7.3.3-38　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

区分	投与群		プラセボ群	1 日 2 回群
最高用量	解析対象症例		42	44
	粘膜治癒例		1	13
	粘膜治癒率（%）		2.4	29.5
	粘膜治癒率の 95%信頼区間		0.4～12.3	18.2～44.2
	プラセボ群との比較	粘膜治癒率の差の点推定値	-	27.2
		粘膜治癒率の差の 95%信頼区間	-	12.0～42.0
最高用量未満	解析対象症例		20	20
	粘膜治癒例		1	8
	粘膜治癒率（%）		5.0	40.0
	粘膜治癒率の 95%信頼区間		0.9～23.6	21.9～61.3
	プラセボ群との比較	粘膜治癒率の差の点推定値	-	35.0
		粘膜治癒率の差の 95%信頼区間	-	9.0～56.7

Source：AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 14.2.5-1

（10）今回の活動期におけるペンタサ注腸、ペンタサ坐剤、サラゾピリン坐剤使用（使用、未使用）

今回の活動期におけるペンタサ注腸、ペンタサ坐剤、サラゾピリン坐剤使用の部分集団解析の粘膜治癒率【6 週】を表 2.7.3.3-39 に示した。

今回の活動期におけるペンタサ注腸、ペンタサ坐剤、サラゾピリン坐剤使用有無が使用では、プラセボ群 3.6%（1/28 例）、1 日 2 回群 18.2%（6/33 例）、未使用では、プラセボ群 2.9%（1/34 例）、1 日 2 回群 48.4%（15/31 例）であった。

表 2.7.3.3-39　今回の活動期におけるペンタサ注腸、ペンタサ坐剤、サラゾピリン坐剤使用

区分	投与群		プラセボ群	1 日 2 回群
使用	解析対象症例		28	33
	粘膜治癒例		1	6
	粘膜治癒率（%）		3.6	18.2
	粘膜治癒率の 95%信頼区間		0.6～17.7	8.6～34.4
	プラセボ群との比較	粘膜治癒率の差の点推定値	-	14.6
		粘膜治癒率の差の 95%信頼区間	-	-2.5～31.1
未使用	解析対象症例		34	31
	粘膜治癒例		1	15
	粘膜治癒率（%）		2.9	48.4
	粘膜治癒率の 95%信頼区間		0.5～14.9	32.0～65.2
	プラセボ群との比較	粘膜治癒率の差の点推定値	-	45.4
		粘膜治癒率の差の 95%信頼区間	-	25.1～62.4

Source：AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 14.2.5-1

（11）今回の活動期におけるペンタサ坐剤使用（使用、未使用）

今回の活動期におけるペンタサ坐剤使用の部分集団解析の粘膜治癒率【6 週】を表 2.7.3.3-40 に示した。

今回の活動期におけるペンタサ坐剤使用有無が使用では、プラセボ群 4.8%（1/21 例）、1 日 2 回群 17.4%（4/23 例）、未使用では、プラセボ群 2.4%（1/41 例）、1 日 2 回群 41.5%（17/41 例）であった。

表 2.7.3.3-40　今回の活動期におけるペンタサ坐剤使用

区分	投与群		プラセボ群	1 日 2 回群
使用	解析対象症例		21	23
	粘膜治癒例		1	4
	粘膜治癒率（%）		4.8	17.4
	粘膜治癒率の 95%信頼区間		0.8～22.7	7.0～37.1
	プラセボ群との比較	粘膜治癒率の差の点推定値	-	12.6
		粘膜治癒率の差の 95%信頼区間	-	-8.1～32.8
未使用	解析対象症例		41	41
	粘膜治癒例		1	17
	粘膜治癒率（%）		2.4	41.5
	粘膜治癒率の 95%信頼区間		0.4～12.6	27.8～56.6
	プラセボ群との比較	粘膜治癒率の差の点推定値	-	39.0
		粘膜治癒率の差の 95%信頼区間	-	22.0～54.3

Source：AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 14.2.5-1

（12）原疾患の病変の部位（直腸から S 状結腸に限局、S 状結腸を超えて口側に進展）

原疾患の病変の部位の部分集団解析の粘膜治癒率【6 週】を表 2.7.3.3-41 に示した。

原疾患の病変部位による分類が直腸から S 状結腸に限局では、プラセボ群 2.0%（1/50 例）、1 日 2 回群 34.0%（16/47 例）、S 状結腸を超えて口側に伸展では、プラセボ群 8.3%（1/12 例）、1 日 2 回群 29.4%（5/17 例）であった。

表 2.7.3.3-41　原疾患の病変の部位

区分	投与群		プラセボ群	1 日 2 回群
直腸から S 状結腸に限局	解析対象症例		50	47
	粘膜治癒例		1	16
	粘膜治癒率（%）		2.0	34.0
	粘膜治癒率の 95%信頼区間		0.4～10.5	22.2～48.3
	プラセボ群との比較	粘膜治癒率の差の点推定値	-	32.0
		粘膜治癒率の差の 95%信頼区間	-	17.4～46.4
S 状結腸を超えて口側に伸展	解析対象症例		12	17
	粘膜治癒例		1	5
	粘膜治癒率（%）		8.3	29.4
	粘膜治癒率の 95%信頼区間		1.5～35.4	13.3～53.1
	プラセボ群との比較	粘膜治癒率の差の点推定値	-	21.1
		粘膜治癒率の差の 95%信頼区間	-	-10.4～45.8

Source：AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 14.2.5-1

（13）病変の拡がりによる分類（全大腸炎型、左側大腸炎型、直腸炎型）

病変の拡がりによる分類の部分集団解析の粘膜治癒率【6 週】を表 2.7.3.3-42 に示した。

病変の拡がりによる分類が全大腸炎型では、プラセボ群 0%（0/5 例）、1 日 2 回群 27.3%（3/11 例）、左側大腸炎型では、プラセボ群 5.9%（2/34 例）、1 日 2 回群 35.5%（11/31 例）、直腸炎型では、プラセボ群 0%（0/23 例）、1 日 2 回群 31.8%（7/22 例）であった。

表 2.7.3.3-42　病変の拡がりによる分類

区分	投与群		プラセボ群	1 日 2 回群
全大腸炎型	解析対象症例		5	11
	粘膜治癒例		0	3
	粘膜治癒率（%）		0.0	27.3
	粘膜治癒率の 95%信頼区間		0.0～43.4	9.7～56.6
	プラセボ群との比較	粘膜治癒率の差の点推定値	-	27.3
		粘膜治癒率の差の 95%信頼区間	-	-19.6～56.6
左側大腸炎型	解析対象症例		34	31
	粘膜治癒例		2	11
	粘膜治癒率（%）		5.9	35.5
	粘膜治癒率の 95%信頼区間		1.6～19.1	21.1～53.1
	プラセボ群との比較	粘膜治癒率の差の点推定値	-	29.6
		粘膜治癒率の差の 95%信頼区間	-	10.1～47.7
直腸炎型	解析対象症例		23	22
	粘膜治癒例		0	7
	粘膜治癒率（%）		0.0	31.8
	粘膜治癒率の 95%信頼区間		0.0～14.3	16.4～52.7
	プラセボ群との比較	粘膜治癒率の差の点推定値	-	31.8
		粘膜治癒率の差の 95%信頼区間	-	10.8～52.7

Source：AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 14.2.5-1

以上、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【6 週】が高かったのは、「0 週の MMDAI」では 6 以上に対し 5 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【6 週】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。

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

Dr. Falk Pharma GmbH は、ブデソニドのフォーム剤の最初の開発を欧州で開始し、下記の設定根拠よりブデソニドの 1 日用量 2 mg を活動期遠位潰瘍性大腸炎の治療の最適な用量とし、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 が投与できるよう製剤設計した。本邦では、本剤（ブデソニド 2 mg/1 噴射）を用いて第 II 相試験にて用量を検討し、第 III 相試験にて 1 日 2 回投与の有用性を確認できたことから、用法・用量を「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」とした。

2.7.3.4.1　欧州でのフォーム剤の 1 日用量の設定根拠

Dr. Falk Pharma GmbH は、ブデソニドの 1 日用量 2 mg をブデソニド注腸剤の用量設定試験から選択した。用いた用量設定試験[27),28),29)]は 3 試験で、これらの結果から、1 日 2 mg の直腸内ブデソニドの用量が活動期遠位潰瘍性大腸炎の治療に最適な用量であるとしている。これは、ブデソニド 2 mg 及び 4 mg フォーム剤により寛解した患者が同様の割合であった第 IIb 相試験（BUF-5/UCA）の結果から確認されている。活動期遠位潰瘍性大腸炎の当該用量の安全性及び有効性はブデソニド 2 mg フォーム剤による第 III 相試験（BUF-6/UCA、BUF-9/UCA）の結果により確認されている。特に、以下の 2 つの試験結果がブデソニド注腸剤における用量情報を用いることの妥当性を支持している。

1. 薬物動態に関するブデソニド 2 mg フォーム剤のデータ（BUF-7/BIO、BUF-4/BIO）とブデソニド 2 mg 注腸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同等な有効性を示唆した。
2. 第 III 相試験（BUF-9/UCA）のブデソニド 2 mg フォーム剤とブデソニド 2 mg 注腸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。

以下にブデソニド注腸剤の用量設定試験 3 試験の概要を示した。

（1）　Danish Budesonide Study Group（1991 年）の報告

活動期遠位潰瘍性大腸炎患者 146 例を対象に、ブデソニド注腸剤の 3 用量（1、2 及び 4 mg/100 mL）を 1 日 1 回 2 週間直腸内投与し、有効性及び血漿コルチゾール濃度に及ぼす影響に関して、プレドニゾロン 25 mg/100 mL の注腸剤と比較した無作為化多施設群間比較試験が実施された[27)]。139 例を解析に用いた。

ブデソニド及びプレドニゾロンを 2 週間直腸内投与した時の排便状況、直腸鏡検査スコア、及び病理組織スコアを表 2.7.3.4-1、症例ごとの血漿コルチゾール濃度の推移を図 2.7.3.4-1 に示した。

1 日の排便回数及び血便日数の割合はいずれの群も減少した。排便時に疼痛を伴う日数は 2 mg 群、4 mg 群及びプレドニゾロン群で有意に減少した（それぞれ、$p<0.05$、$p<0.001$、$p<0.001$）。治療期間中、すべての群で患者の便意切迫及び一般的な健康問題は改善傾向にあった。1 mg 群の改善は、疼痛を伴う排便に関しては 4 mg 群と比べ、血便の割合に関してはプレドニゾロン群と比べ、有意に小さかった。直腸鏡検査スコアはいずれの群間にも有意差はなかったが、プレドニゾロン群と比較し 1 mg 群の有効性が低い傾向にあった（$p=0.06$）。直腸粘膜の病理組織スコアはブデソニドの 3 群ともに有意な変化はなかったが、プレドニゾロン群の減少は有意であった（$p<0.05$）。変化量の群間比較では有意差はなかった。血漿コルチゾール濃度はブデソニドの 3 群間に明らかな変化はなかったが、プレドニゾロン群は平均値で 30%低下した（$p=0.07$）。群間比較では有意差は認められなかった。

表 2.7.3.4-1　ブデソニド及びプレドニゾロンを 2 週間直腸内投与した時の排便状況、直腸鏡検査スコア及び病理組織スコア

	ブデソニド						プレドニゾロン	
	1 mg/100 mL（1 mg 群）		2 mg/100 mL（2 mg 群）		4 mg/100 mL（4 mg 群）		25 mg/100 mL	
	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後
1 日の排便回数	5.0 (3.0-6.0) 37	3.6* (2.3-4.7) 37	2.8 (1.5-4.5) 36	2.3* (1.3-3.1) 35	4.0 (2.5-5.0) 34	3.6 (2.1-4.2) 32	4.0 (2.5-5.0) 30	2.4* (1.9-2.7) 30
血便日数（割合）	1 (1-1) 37	1* (0.4-1) 37	1 (1-1) 34	0.4** (0-1) 34	1 (1-1) 34	0.4** (0-1) 31	1 (1-1) 30	0.2** (0-0.7) 30
直腸鏡検査スコア（0-3.5）	2.5 (2.5-2.5) 37	2** (1-2.5) 37	2.5 (2-2.5) 37	1.5** (1-2) 36	2.5 (2-2.5) 34	1.5** (1-2) 33	2.5 (2-2.5) 31	1** (1-2) 31
病理組織スコア（1-5）	4 (3-4) 35	3 (3-4) 36	4 (3-4) 36	3 (2-3) 36	3 (3-4) 32	3 (3-4) 30	3 (3-3) 31	2* (2-3) 29

中央値、95%信頼区間、例数
* $0.01<p<0.05$
** $p<0.001$

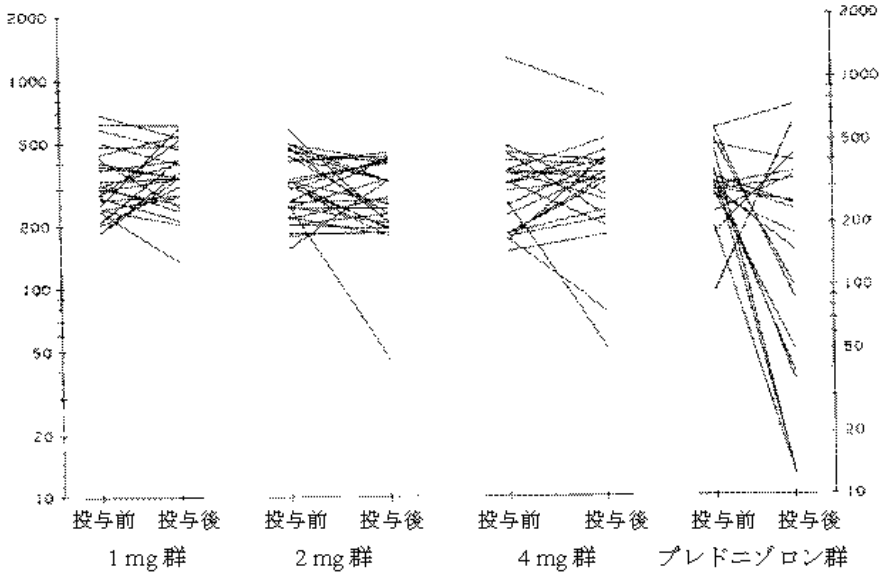


図 2.7.3.4-1　症例ごとの血漿コルチゾール濃度の推移

(2) Lindgren ら（1997 年）の報告

活動期遠位潰瘍性大腸炎患者 149 例を対象に、ブデソニド注腸剤（Entocort：ブデソニド 2 mg/100 mL）の 1 日 1 回（1 日 1 回群）及び 1 日 2 回（1 日 2 回群）直腸内投与した時の寛解率を比較するため、無作為化多施設群間比較試験が実施された[28]。投与は寛解まで、又は最長 8 週間とした。

投与 4 週後及び 8 週後における寛解率を表 2.7.3.4-2 に示した。

投与 4 週後における寛解率は、1 日 1 回群 44%、1 日 2 回群 43%、投与 8 週後では、1 日 1 回群 62%、1 日 2 回群 57%であり、いずれにおいても有意差はなかった。内視鏡所見スコア、臨床症状及び有害事象においても、群間に有意差はみられなかった。副腎機能の低下の発現頻度は 1 日 1 回群 4.8%に対し、1 日 2 回群が 32%と高かった（p＝0.001）。

ブデソニド 2 mg/100 mL の 1 日 1 回投与は、活動期遠位潰瘍性大腸炎の最適用量と考えられた。

表 2.7.3.4-2　投与 4 週後及び 8 週後における寛解率

	1 日 1 回群	1 日 2 回群
投与 4 週後	44	43
投与 8 週後	62	57

%

(3) Hanauer ら（1998 年）の報告

活動期遠位潰瘍性大腸炎患者 233 例を対象に、ブデソニド注腸剤の 3 用量（0.5、2.0 及び 8.0 g/100 mL）を 1 日 1 回 6 週間直腸内投与し、有効性及び安全性に関して、プラセボと比較した無作為化多施設二重盲検プラセボ対照試験が実施された[29]。

各群における S 状結腸鏡による炎症の程度の推移を図 2.7.3.4-2、組織学的スコアの推移を図 2.7.3.4-3、寛解率の推移を図 2.7.3.4-4 に示した。

投与 6 週後の S 状結腸鏡による炎症の程度は、プラセボ群と比較し 2.0 mg 群及び 8.0 mg 群は有意な改善が認められたが（p≦0.001）、0.5 mg 群では有意差が認められなかった。組織学的スコアは投与 6 週後において、プラセボ群と比較し 2.0 mg 群及び 8.0 mg 群で有意な改善が認められたが（それぞれ、p≦0.050、p≦0.001）、0.5 mg 群では有意差が認められなかった。投与 6 週後の寛解率は、プラセボ群が 4%であるのに対し、2.0 mg 群が 19%、8.0 mg 群が 27%で有意差が認められた（それぞれ、p≦0.050、p≦0.001）。0.5 mg 群の寛解率は 7%であり、プラセボ群と有意差はなかった。これら主要評価 3 項目のどの時点においても 2.0 mg 群と 8.0 mg 群の間に有意差は認められなかった。

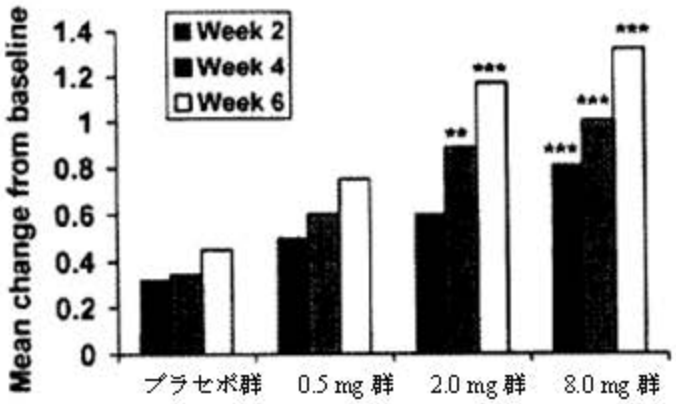


図 2.7.3.4-2　S 状結腸鏡による炎症の程度の推移
** p≦0.010 vs プラセボ群、*** p≦0.001 vs プラセボ群

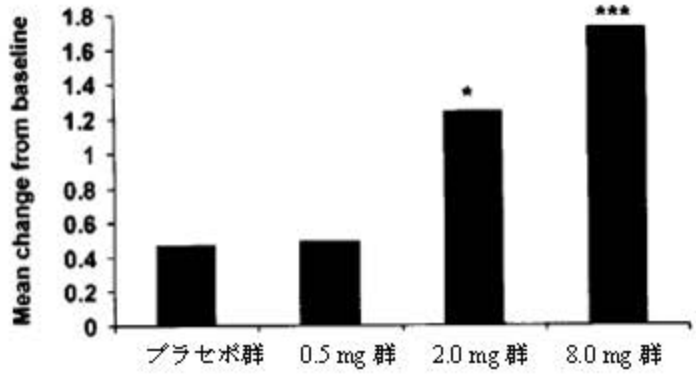


図 2.7.3.4-3　組織学的スコアの推移
** p≦0.050 vs プラセボ群、*** p≦0.001 vs プラセボ群

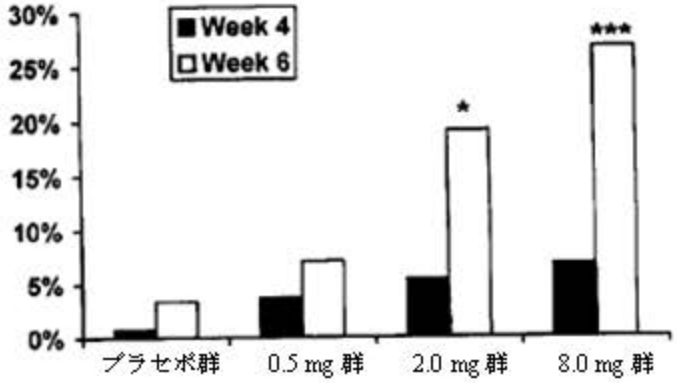


図 2.7.3.4-4　寛解率の推移
** p≦0.050 vs プラセボ群、*** p≦0.001 vs プラセボ群

各群のコルチゾール濃度及びコルチゾール正常範囲内の患者割合を表 2.7.3.4-3 に示した。

投与 6 週後において、正常範囲内のコルチゾール濃度であった患者の割合はプラセボ群 98%に対し、0.5 mg 群 94%（有意差なし）、2.0 mg 群 87%（p≦0.050）、8.0 mg 群 64%（p≦0.001）で

あった。正常の ACTH 刺激によるコルチゾール反応を示した患者の割合はプラセボ群 100%に対し、0.5 mg 群 96%（有意差なし）、2.0 mg 群 91%（p≦0.050）、8.0 mg 群 92%（p≦0.050）であった。正常範囲内のコルチゾール濃度であり、かつ正常の ACTH 刺激によるコルチゾール反応を示した患者の割合はプラセボ群 98%に対し、0.5 mg 群 91%（有意差なし）、2.0 mg 群 78%（p≦0.010）、8.0 mg 群 59%（p≦0.001）であった。投与前値からの基礎濃度の平均変化の比較では、0.5 mg 群及び 2.0 mg 群はプラセボ群と比較し有意差はなかったが、8.0 mg 群とプラセボ群の間には有意差が認められた（p≦0.001）。2.0 mg 群及び 8.0 mg 群の投与前値からの ACTH 刺激によるコルチゾール濃度の平均変化は、プラセボ群と比較し有意に大きかった（p≦0.001）。ACTH 刺激によるコルチゾール濃度において 0.5 mg 群はプラセボ群と有意差はなかった。臨床的にグルココルチコイドに関連した可能性のある副作用の報告はなかった。ブデソニド注腸剤の忍容性は良好であった。

活動期遠位潰瘍性大腸炎の治療において、2.0 及び 8.0 mg/100 mL のブデソニド注腸剤はプラセボより臨床的及び統計的に有意に優れていた。ブデソニド注腸剤は視床下部・下垂体・副腎系への影響はほとんどなく、安全で忍容性が認められた。以上のことから、2.0 mg/100 mL のブデソニドは最適用量と考えられた。

表 2.7.3.4-3　コルチゾール濃度及びコルチゾール正常範囲内の患者割合

	プラセボ群	0.5 mg 群	2.0 mg 群	8.0 mg 群
投与前コルチゾール濃度（nmol/L）				
基礎濃度（平均値）	407	415	382	369
ACTH 刺激（平均値）	729	721	683	698
投与 6 週後コルチゾール濃度（nmol/L）				
基礎濃度（平均値）	385	393	322	246[c]
ACTH 刺激（平均値）	739	702	583[c]	529[c]
投与 6 週後における正常範囲内のコルチゾール濃度の患者の割合（%）				
基礎濃度（平均値（95%信頼区間））	98（94-100）	94（86-100）	87[a]（78-97）	64[c]（51-77）
ACTH 刺激（平均値（95%信頼区間））	100（99-100）	96（90-100）	91[a]（83-99）	92[a]（85-100）
基礎濃度及び ACTH 刺激（平均値（95%信頼区間））	98（94-100）	91（83-99）	78[b]（66-90）	59[c]（45-73）

a p≦0.050 vs プラセボ群
b p≦0.010 vs プラセボ群
c p≦0.001 vs プラセボ群

2.7.3.4.2　本邦での用法・用量の設定根拠

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、本剤の 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（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点以上減少のすべてを満たす被験者の割合）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。

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事などが示されている[22),23),24),25)]ことから、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の被験者の割合（大腸内視鏡評価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%）（両側95%信頼区間、以下同様）、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。

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

本剤は、活動期潰瘍性大腸炎患者の寛解導入の目的で用いられ、寛解維持の目的で長期に亘って使用される治療薬ではないことから、効果の持続及び耐薬性に関する検討は行っていない。

2.7.3.6　付録

表 2.7.3.6-1　国内臨床試験の臨床的有効性及び安全性試験の要約

試験区分 試験番号	試験施設数 実施国	登録開始月 試験完了月 総割付例数 ／目標例数	デザイン 対照の種類	投与群、 投与方法	試験の目的	本登録（無作為化）／投与完了被験者数	試験期間	男性／女性 年齢 (平均値 ±標準偏差)	診断 選択基準	主たるエンドポイント
第 II 相 試験 AJG511/ ET1	40 施設 国内	2012.9（最初の同意） 2013.12（最後の検査・観察） 165/165 例	プラセボ 対照無作為化二重盲検	プラセボ群 AJG511 1 日 1 回群（2 mg/日） AJG511 1 日 2 回群（4 mg/日） 1 日 2 回朝夕投与	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検討	プラセボ群： 54/51 例 AJG511 1 日 1 回群：55/54 例 AJG511 1 日 2 回群：56/53 例	6 週間	89/76 例 41.8±12.6 歳	活動期潰瘍性大腸炎患者 排便回数スコアの平均が 0～2 点、及び、血便スコアの平均が 1～2 点かつ調査対象日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 現在の病変が直腸から S 状結腸の範囲を超えない患者	6 週時の寛解率：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
第 III 相 試験 AJG511/ CT1	45 施設 国内	2014.12（最初の同意） 2016.3（最後の検査・観察） 126/120 例	プラセボ 対照無作為化二重盲検	プラセボ群 AJG511 群 （4 mg/日） 1 日 2 回朝夕投与	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用量反応性、有効性及び安全性について検討 6 週間投与において治療反応が認められたが粘膜治癒に至らなかった患者を対象に、AJG511 を更に 6 週間投与し安全性及び有効性を検討する。	6 週投与例 プラセボ群： 62/56 例 AJG511 群 （1 日 2 回群）： 64/60 例 継続投与例 プラセボ群： 19 例 AJG511 群 （1 日 2 回群）： 20 例	6 週間 ＋ 6 週間	6 週投与例 63/63 例 41.0±12.2 歳 継続投与例 20/19 例 39.1±9.2 歳	活動期潰瘍性大腸炎患者 排便回数スコアの平均が 0～2 点、及び、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、及び、内視鏡所見スコアが S 状結腸で 2 点かつが S 状結腸を超えた口側の部位で 1 点以下の患者	6 週時の粘膜治癒率：内視鏡所見スコア（中央判定委員会判定）が 0 点の被験者の割合

表 2.7.3.6-2　国内第 II 相試験の有効性

試験区分 試験番号	投与群	無作為化／ 投与完了 被験者数	主要評価項目	副次評価項目						
			寛解率 1) 【6 週】 (95%CI)	MMDAI≦1 【6 週】 (95%CI)	血便ｽｺｱ=0 内視鏡所見ｽｺｱ≦1 排便回数ｽｺｱ=0 【6 週】 (95%CI)	血便ｽｺｱ=0 内視鏡所見ｽｺｱ≦1 排便回数ｽｺｱの悪化なし 【6 週】 (95%CI)	血便ｽｺｱ=0 内視鏡所見ｽｺｱ≦1 【6 週】 (95%CI)	血便ｽｺｱ=0 平均値 (95%CI)		
								【2 週】	【4 週】	【6 週】
第 II 相 試験 AJG511 /ET1	プラセボ	54/51 例	20.4 (11.8～32.9)	11.1 (5.2～22.2)	20.4 (11.8～32.9)	25.9 (16.1～38.9)	27.8 (17.6～40.9)	24.1 (14.6～36.9)	28.3 (18.0～41.6)	37.3 (25.3～51.0)
	1 日 1 回	55/54 例	50.9 (38.1～63.6)	38.2 (26.5～51.4)	47.3 (34.7～60.2)	60.0 (46.8～71.9)	60.0 (46.8～71.9)	43.6 (31.4～56.7)	50.0 (37.1～62.9)	70.4 (57.2～80.9)
	1 日 2 回	56/53 例	48.2 (35.7～61.0)	50.0 (37.3～62.7)	44.6 (32.4～57.6)	58.9 (45.9～70.8)	62.5 (49.4～74.0)	44.6 (32.4～57.6)	66.0 (52.6～77.3)	69.8 (56.5～80.5)

被験者の割合（%）
内視鏡所見スコア：治験責任医師又は治験分担医師判定による評価
1) 寛解率：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

表 2.7.3.6-2　国内第 II 相試験の有効性　（続き）

試験区分 試験番号	投与群	副次評価項目								
		排便回数ｽｺｱ=0 (95%CI)			血便ｽｺｱ=0 排便回数ｽｺｱ=0 (95%CI)			粘膜治癒率 2) 【6 週】 (95%CI)	粘膜寛解率 3) 【6 週】 (95%CI)	観察部位別 内視鏡所見ｽｺｱが 1 点以上減少 【6 週】 (95%CI)
		【2 週】	【4 週】	【6 週】	【2 週】	【4 週】	【6 週】			
第 II 相 試験 AJG511 /ET1	プラセボ	38.9 (20.7～52.2)	47.2 (34.4～60.3)	52.9 (39.5～65.9)	14.8 (7.7～26.6)	20.8 (12.0～33.5)	27.5 (17.1～40.9)	5.6 (1.9～15.1)	46.3 (33.7～59.4)	55.6 (42.4～68.0)
	1 日 1 回	40.0 (28.1～53.2)	53.7 (40.6～66.3)	66.7 (53.4～77.8)	21.8 (12.9～34.4)	35.2 (23.8～48.5)	55.6 (42.4～68.0)	23.6 (14.4～36.3)	69.1 (56.0～79.7)	72.7 (59.8～82.7)
	1 日 2 回	46.4 (34.0～59.3)	54.7 (41.5～67.3)	62.3 (48.8～74.1)	28.6 (18.4～41.5)	43.4 (31.0～56.7)	50.9 (37.9～63.9)	46.4 (34.0～59.3)	76.8 (64.2～85.9)	83.9 (72.2～91.3)

被験者の割合（%）
内視鏡所見スコア：治験責任医師又は治験分担医師判定による評価
2) 粘膜治癒率：内視鏡所見スコア＝0 点の被験者の割合（%）
3) 粘膜寛解率：内視鏡所見スコア≦1 点の被験者の割合（%）

表 2.7.3.6-3　国内第 III 相試験の有効性（6 週投与例）

試験区分 試験番号	投与群	無作為化／ 投与完了 被験者数	主要評価項目	副次評価項目						
			粘膜治癒率 [1] 【6 週】 (95%CI)	粘膜寛解率 [2] 【6 週】 (95%CI)	寛解率 [3] 【6 週】 (95%CI)	血便ｽｺｱ=0 内視鏡所見ｽｺｱ≦1 排便回数ｽｺｱの悪化なし 【6 週】 (95%CI)	MMDAI≦1 【6 週】 (95%CI)	血便ｽｺｱ=0 (95%CI)		
								【2 週】	【4 週】	【6 週】
第 III 相試験 AJG511 / CT 1	プラセボ	62/56 例	3.2 (0.9～11.0)	35.5 (24.7～47.9)	16.1 (9.0～27.2)	22.6 (14.0～34.4)	4.8 (1.7～13.3)	23.7 (14.7～36.0)	32.2 (21.7～44.9)	42.9 (30.8～55.9)
	1 日 2 回	64/60 例	32.8 (22.6～45.0)	75.0 (63.2～84.0)	40.6 (29.5～52.9)	54.7 (42.6～66.3)	34.4 (23.9～46.6)	53.1 (41.1～64.8)	65.6 (53.0～76.3)	69.8 (55.8～78.7)

被験者の割合（%）
内視鏡所見スコア：中央判定委員会判定による評価
1) 粘膜治癒率：内視鏡所見スコア＝0 点の被験者の割合（%）
2) 粘膜寛解率：内視鏡所見スコア≦1 点の被験者の割合（%）
3) 寛解率：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

表 2.7.3.6 -4　国内第 III 相試験の有効性（継続投与例）

試験区分 試験番号	投与群	継続投与開始被験者数 ／投与完了被験者数	副次評価項目					
			血便ｽｺｱ=0 (95%CI)					
			【2 週】	【4 週】	【6 週】	【8 週】	【10 週】	【12 週】
第 III 相 試験 AJG511 / CT 1	プラセボ	19/19 例	42.1 (23.1～63.7)	42.1 (23.1～63.7)	52.6 (31.7～72.7)	73.7 (51.2～88.2)	77.8 (54.8～91.0)	68.4 (46.0～84.6)
	1 日 2 回	20/20 例	60.0 (38.7～78.1)	70.0 (48.1～85.5)	60.0 (38.7～78.1)	75.0 (53.1～88.8)	70.0 (48.1～85.5)	80.0 (58.4～91.9)

被験者の割合（%）

目　次

2.7.4　臨床的安全性 3
2.7.4.1　医薬品への曝露 3
2.7.4.2　有害事象 10
2.7.4.3　臨床検査値の評価 34
2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 58
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 61
2.7.4.6　市販後データ 67
2.7.4.7　付録 73

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
CCDS	企業中核データシート
CRP	C 反応性タンパク
CYP	チトクローム P450
-1d	PK 評価開始日の前日（プラセボ投与）
1d	PK 評価 1 日目（AJG511 又はプラセボ投与 1 日目）
5d	PK 評価 5 日目（AJG511 又はプラセボ投与 5 日目）
DAI	疾患活動性指数
eCRF	電子症例報告書
eGFR	推算糸球体濾過量
HbA1c	ヘモグロビン A1c
ICH	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
LOCF	最終観察値をそれ以降の値に外挿する方法
MedDRA	国際医薬用語集
MMDAI	Modified Mayo Disease Activity Index
NDA	新薬承認申請書
NGSP	国際標準値
PT	基本語
QTcB 間隔	Bazett 法で補正した QTc 間隔
QTcF 間隔	Fridericia 法で補正した QTc 間隔
PBRER	Periodic Benefit Risk Evaluation Report
SD	標準偏差
SmPC	欧州製品概要
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）

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた試験

安全性評価に用いた本剤の臨床試験の一覧を表 2.7.4.1-1、表 2.7.4.1-2 に示した。

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（AJG511/ET1）及び第 III 相試験（AJG511/CT1）の 2 試験を用いた。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、本剤を更に 6 週間継続投与した際の安全性も検討した。また、上記の国内 2 試験の安全性評価に加え、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.）が作成した米国 NDA 資料の CTD Module 2.7.4 より抜粋し、安全性評価の参考とした。抜粋した部分は Salix 社が実施したプラセボを対照とした第 III 相試験の 2 試験（BUCF3001、BUCF3002）の併合解析及び第 III 相試験（BUCF3001 又は BUCF3002）を完了した被験者を対象に本剤を繰り返し投与した第 III 相試験（BFPS3073）の安全性評価である。また、Dr. Falk Pharma GmbH（以下、Dr. Falk 社）が 1 日 2 回 6 週間投与を実施した第 IIb 相試験についても安全性評価の参考とした。重篤な有害事象については、Salix 社が実施した第 III 相試験の 3 試験（BUCF3001、BUCF3002、BFPS3073）に加え、Dr. Falk 社が実施した第 III 相試験の 2 試験（BUF-6/UCA、BUF-9/UCA）で発現した事象を検討した。なお、Dr. Falk 社が実施した海外第 IIb 相試験（BUF–5/UCA）ではブデソニド含有製剤において重篤な有害事象の報告はなかった。

健康成人男性を対象に実施した国内第 I 相試験（AJG511/CP1）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ため、本項に記載した。本試験で発現した有害事象は既に本剤の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。

表 2.7.4.1-1 本剤の安全性評価のために用いた国内臨床試験【評価資料】

試験区分 試験番号	試験 デザイン	試験の 目的	対象 患者	投与期間 （投与時期）	投与量 （ブデソニド）	例数	添付資料 番号
国内第 II 相 試験 AJG511/ET1	プラセボ対照無作為化二重盲検	有効性 安全性 用量設定	活動期潰瘍性大腸炎患者	6 週間 （1 日 2 回 朝夕投与）	・プラセボ ・AJG511　2 mg/日 ・AJG511　4 mg/日	165 例	第 5 部 5.3.5.1-1 評価資料
国内第 III 相 試験 AJG511/CT1	プラセボ対照無作為化二重盲検	有効性 安全性	活動期潰瘍性大腸炎患者	6~12 週間 （1 日 2 回 朝夕投与）	・プラセボ ・AJG511　4 mg/日	126 例	第 5 部 5.3.5.1-3 評価資料

表 2.7.4.1-2　本剤の安全性評価のために用いた海外臨床試験【参考資料】

試験区分 試験番号	試験 デザイン	試験の 目的	対象 患者	投与期間 （投与時期）	投与量 （ブデソニド）	例数	添付資料 番号
海外第 III 相 試験 BUCF3001	多施設無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間	有効性 安全性	軽症から中等症の活動期潰瘍性直腸炎又は S 状結腸炎患者（外国人）	6 週間 （初めの 2 週間は 1 日 2 回、次の 4 週間は 1 日 1 回就寝時投与）	・ブデソニドフォームプラセボ ・ブデソニドフォーム 2～4 mg/日	265 例	第 5 部 5.3.5.1-4 参考資料
海外第 III 相 試験 BUCF3002	多施設無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間	有効性 安全性	軽症から中等症の活動期潰瘍性直腸炎又は S 状結腸炎患者（外国人）	6 週間 （初めの 2 週間は 1 日 2 回、次の 4 週間は 1 日 1 回就寝時投与）	・ブデソニドフォームプラセボ ・ブデソニドフォーム 2～4 mg/日	281 例	第 5 部 5.3.5.1-5 参考資料
海外第 III 相 試験 BUF–6/UCA	多施設無作為化実薬対照非盲検並行群間	有効性 安全性	軽症から中等症の活動期潰瘍性直腸炎又は S 状結腸炎患者（外国人）	8 週間 （1 日 1 回朝投与）	・ブデノファルクフォーム 2 mg/日 ・ヒドロコルチゾン酢酸エステル 100 mg/日	248 例	第 5 部 5.3.5.1-6 参考資料
海外第 III 相 試験 BUF–9/UCA	多施設無作為化実薬対照二重盲検ダブルダミー並行群間	有効性 安全性	軽症から中等症の活動期潰瘍性直腸炎又は S 状結腸炎患者（外国人）	4 週間 （1 日 2 回朝夕投与）	・ブデノファルクフォームプラセボ及びブデソニド注腸剤 2 mg/日 ・ブデノファルクフォーム 2 mg/日及びブデソニド注腸剤プラセボ	535 例	第 5 部 5.3.5.1-7 参考資料
海外第 III 相 試験 BFPS3073	多施設非盲検	安全性	軽症から中等症の活動期潰瘍性直腸炎又は S 状結腸炎患者（外国人）[1)]	6 週間を 1 サイクル（初めの 2 週間は 1 日 2 回、次の 4 週間は 1 日 1 回就寝時投与）とし、最高 8 サイクルまで投与	・ブデソニドフォーム 2～4 mg/日	114 例	第 5 部 5.3.5.2-1 参考資料
海外第 IIb 相 試験 BUF–5/UCA	多施設無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間	有効性 安全性	軽症から中等症の活動期潰瘍性直腸炎又は S 状結腸炎患者（外国人）	6 週間 （1 日 2 回朝夕投与）	・プラセボ ・ブデノファルクフォーム 2 mg/日 ・ブデノファルクフォーム 4 mg/日	222 例	第 5 部 5.3.5.1-2 参考資料

1）海外第 III 相試験（BUCF3001 又は BUCF3002）を完了した被験者を対象

2.7.4.1.1.2　安全性の評価方法

国内第 II 相試験及び第 III 相試験の評価方法、これら 2 試験の併合解析について以下に示した。

(1)　安全性解析対象集団

国内第 II 相試験及び第 III 相試験の安全性解析対象集団は、治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者とした。なお、国内第 III 相試験では、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、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。

(2) 安全性の評価項目

国内第 II 相試験及び第 III 相試験の安全性評価項目一覧を表 2.7.4.1-3 に示した。

国内第 III 相試験では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と規定していたことから、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。

表 2.7.4.1-3 国内第 II 相試験及び第 III 相試験の安全性評価項目一覧

試験名	第 II 相試験	第 III 相試験
試験番号	AJG511/ET1	AJG511/CT1
	有害事象	有害事象
血液学的検査	白血球数、白血球分画（好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、単球）、赤血球数、血小板数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量	白血球数、白血球分画（好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、単球）、赤血球数、血小板数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量
血液生化学的検査	総蛋白、アルブミン、AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、ALP、LDH、総ビリルビン(T-bil)、BUN、クレアチニン(Cre)、中性脂肪（TG）、総コレステロール（TC）、CRP、尿酸、血清アミラーゼ、CK（CPK）、Na、K、Cl、HbA1c（NGSP）	総蛋白、アルブミン、AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、ALP、LDH、総ビリルビン(T-bil)、BUN、クレアチニン(Cre)、中性脂肪（TG）、総コレステロール（TC）、CRP、尿酸、血清アミラーゼ、CK（CPK）、Na、K、Cl、HbA1c（NGSP）
コルチゾール関連検査	血漿コルチゾール濃度、血漿 ACTH 濃度	血漿コルチゾール濃度、血漿 ACTH 濃度
尿検査	糖、蛋白、pH、ウロビリノーゲン、潜血、HCG（女性のみ実施）（定性）	糖、蛋白、pH、ウロビリノーゲン、潜血、HCG（女性のみ実施）（定性）
バイタルサイン	血圧、脈拍数、体温	血圧、脈拍数、体温、体重

(3) 安全性情報の収集及び集計

1) 使用した有害事象の辞書

有害事象の標準化には ICH 国際医薬品用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology、MedDRA）を使用した。各試験の有害事象の標準化に用いた辞書を表 2.7.4.1-4 に示した。

表 2.7.4.1-4 有害事象の標準化に用いた辞書

試験	有害事象の辞書
国内第 II 相試験	MedDRA/J version 15.0（総括報告書）
国内第 III 相試験	MedDRA/J version 17.1（総括報告書）
併合解析（国内第 II 相試験、国内第 III 相試験）	MedDRA/J version 19.0

2) 有害事象の程度の基準

国内第 II 相試験及び第 III 相試験における有害事象の程度の基準を表 2.7.4.1-5 に示した。

表 2.7.4.1-5 有害事象の程度の基準

有害事象の程度	定義
軽度	日常的活動が妨げられないもの
中等度	日常的活動が妨げられるもの
重度	日常的活動が不能となるもの

3) 有害事象の治験薬との因果関係

国内第 II 相試験及び第 III 相試験の治験薬との因果関係の定義を表 2.7.4.1-6 に示した。

本項では治験薬との因果関係を否定できない有害事象を副作用と記載した。海外試験においても、治験薬との関連性があると判定された有害事象を副作用と記載した。

表 2.7.4.1-6　国内第 II 相試験及び第 III 相試験の治験薬との因果関係の定義

区分	判断基準
否定できない [RELATED]	「否定できる」に該当しない場合
否定できる [NOT RELATED]	時間的に相関関係がないと考えられる場合（中止後の経過も含む）。又は原疾患、合併症、併用薬、併用処置等他の要因によると考えられる場合

4)　臨床検査値の異常変動の定義

国内第 II 相試験及び第 III 相試験で用いた臨床検査値の異常変動の定義を表 2.7.4.1-7 に示した。

表 2.7.4.1-7　国内第 II 相試験及び第 III 相試験の臨床検査値の異常変動の定義

	ベースライン値	異常値	判定基準
血液学的検査、血液生化学的検査（血清電解質を除く）、血糖関連調査、コルチゾール関連調査	基準値内	異常低値	基準値下限の 80%以下となった場合
		異常高値	基準値上限の 120%以上となった場合
	基準値下限未満	異常低値	ベースライン値の 80%以下となった場合
		異常高値	基準値上限の 120%以上となった場合
	基準値上限を超える	異常低値	基準値下限の 80%以下となった場合
		異常高値	ベースライン値の 120%以上となった場合
血液生化学的検査（血清電解質 Na、K、Cl）	基準値内	異常低値	基準値下限の 90%以下となった場合
		異常高値	基準値上限の 110%以上となった場合
	基準値下限未満	異常低値	ベースライン値の 90%以下となった場合
		異常高値	基準値上限の 110%以上となった場合
	基準値上限を超える	異常低値	基準値下限の 90%以下となった場合
		異常高値	ベースライン値の 110%以上となった場合
尿検査（定性値）		異常高値	ベースラインから 1 段階以上悪化した場合
尿検査（pH）	基準値内	異常低値	4.0 以下となった場合
		異常高値	8.5 以上となった場合
	基準値下限未満	異常低値	ベースライン値の 90%以下となった場合
		異常高値	8.5 以上となった場合
	基準値上限を超える	異常低値	4.0 以下となった場合
		異常高値	ベースライン値の 110%以上となった場合

(4)　国内第 II 相試験及び第 III 相試験の併合解析

国内第 II 相試験と第 III 相試験は、被験者の選択基準及び除外基準が類似していることから、下記項目について併合解析を行った。なお、第 III 相試験では、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患者（当該部位の 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））を対象に、本剤を更に 6 週間継続投与した際の安全性を検討したが、併合解析には投与期間を第 II 相試験に合わせ、6 週までのデータを用いた。群構成は、プラセボ投与群（以下、プラセボ群）、AJG511 1 日 1 回投与群（以下、1 日 1 回群）、AJG511 1 日 2 回投与群（以下、1 日 2 回群）の 3 群である。なお、国内第 III 相試験では血漿コルチゾール濃度及び血漿 ACTH 濃度の変動に関する有害事象は取り上げなかったため、併合解析では 0 週以降（0 週は含めない）の血漿コルチゾール及び血漿 ACTH について、表 2.7.4.1-8 の条件に該当する場合を有害事象として取り扱い集計した。また、国内第 II 相試験においても同じ条件で取扱い、有害事象としていない場合は有害事象とした。有害事象としての読み替えは表 2.7.4.1-9 のように定義した。

- 全般的な曝露状況
- 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性
- 有害事象の要約
- 有害事象及び副作用
- 程度別有害事象及び副作用
- 発現時期別有害事象及び副作用
- 器官別有害事象及び副作用
- 被験者背景における部分集団別有害事象及び副作用

表 2.7.4.1-8　血漿コルチゾール濃度及び血漿 ACTH 濃度を有害事象とする条件

-1 週又は 0 週※の検査値	0 週以降の検査値
基準値下限以上	基準値下限未満
基準値下限未満	0 週値の 80%未満

※：第 II 相試験（AJG511/ET1）は-1 週、第 III 相試験（AJG511/CT1）は 0 週の血漿コルチゾール濃度及び血漿 ACTH 濃度をベースラインとして使用した

表 2.7.4.1-9　血漿コルチゾール濃度及び血漿 ACTH 濃度の有害事象としての読み替え

	第 II 相試験（AJG511/ET1）	第 III 相試験（AJG511/CT1）
有害事象名	血漿コルチゾールについては「血中コルチゾール減少」とする 血漿 ACTH については「血中コルチコトロピン減少」とする	
発現日	有害事象とする条件に合致する最初の検査採血日	
程度	軽度	軽度（MILD）
重篤度（重篤な有害事象）	非重篤	重篤でない（NO）
治験薬との因果関係	否定できない	あり（RELATED）
治験薬投与の中止 [1)]	なし	－
治験薬投与に関する処置 [2)]	－	該当なし（NOT APPLICABLE）
転帰	不明	不明（UNKNOWN）

1)：第 II 相試験（AJG511/ET1）のみの項目
2)：第 III 相試験（AJG511/CT1）のみの項目

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

(1)　国内第 II 相試験と第 III 相試験の併合解析

曝露状況を表 2.7.4.1-10 に示した。

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）で、28～41 日が 34.5%（40/116 例）、42 日以上が 60.3%（70/116 例）、1 日 1 回群 41.7±4.0 日で、28～41 日が 23.6%（13/55 例）、42 日以上が 74.5%（41/55 例）、1 日 2 回群 40.7±6.0 日で、28～41 日が 26.7%（32/120 例）、42 日以上が 68.3%（82/120 例）であった。群間の治験薬投与期間に大きな違いはなかった。

表 2.7.4.1-10　曝露状況（国内第 II 相試験と第 III 相試験の併合解析）

治験薬投与期間（日）	プラセボ群	1 日 1 回群	1 日 2 回群	全体
対象症例数	116	55	120	291
1～13	3 (2.6)	0 (0.0)	1 (0.8)	4 (1.4)
14～27	3 (2.6)	1 (1.8)	5 (4.2)	9 (3.1)
28～41	40 (34.5)	13 (23.6)	32 (26.7)	85 (29.2)
42 以上	70 (60.3)	41 (74.5)	82 (68.3)	193 (66.3)
平均値	40.2	41.7	40.7	40.7
標準偏差	6.7	4.0	6.0	6.0
最大値	45	45	45	45
上側四分位値	42.0	43.0	43.0	43.0
中央値	42.0	42.0	42.0	42.0
下側四分位値	41.0	41.0	41.0	41.0
最小値	5	15	13	5

例数（%）
Source：AJG511 申請用併合解析（5.3.5.3-3）表 5.1

(2)　第 III 相試験の継続投与例

曝露状況を表 2.7.4.1-11 に示した。

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 日であった。群間の治験薬投与期間に違いはなかった。

表 2.7.4.1-11　曝露状況（国内第 III 相試験の継続投与例）

治験薬投与期間（日）	プラセボ群	1 日 2 回群	全体
対象症例数	19	20	39
1～13 日	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
14～27 日	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
28～41 日	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
42～55 日	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
56～69 日	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
70～83 日	4 (21.1)	4 (20.0)	8 (20.5)
84～max	15 (78.9)	16 (80.0)	31 (79.5)
平均値	84.0	83.9	83.9
標準偏差	1.1	1.4	1.3
最大値	87	87	87
上側四分位値	84.0	84.0	84.0
中央値	84.0	84.0	84.0
下側四分位値	84.0	84.0	84.0
最小値	82	81	81

例数（%）
Source：AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.3-4

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

(1)　国内第 II 相試験と第 III 相試験の併合解析

被験者背景を表 2.7.4.1-12 に示した（第 II 相試験及び第 III 相試験の結果〔第 2 部：2.7.6.4 表 2.7.6.4-2、2.7.6.6 表 2.7.6.6-2 参照〕）。

安全性解析対象集団は 291 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、プラセボ群、1 日 1 回群、1 日 2 回群の順で、男性の割合は、53.4%（62/116 例）、58.2%（32/55 例）、48.3%（58/120 例）、年齢は 41.0±12.6 歳（平均値±標準偏差、以下同様）、44.7±13.3 歳、

40.4±11.7 歳、体重は 61.49±11.57 kg、60.73±13.69 kg、58.53±11.58 kg であり、群間に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。0 週の MMDAI については、群間に大きな偏りはなかった。

表 2.7.4.1-12　被験者背景（国内第 II 相試験と第 III 相試験の併合解析）

項目	区分/要約統計量	プラセボ群	1 日 1 回群	1 日 2 回群	全体
対象症例数		116	55	120	291
性別	男	62 (53.4)	32 (58.2)	58 (48.3)	152 (52.2)
	女	54 (46.6)	23 (41.8)	62 (51.7)	139 (47.8)
年齢（歳）	16 以上 20 未満	1 (0.9)	0 (0.0)	2 (1.7)	3 (1.0)
	20 以上 65 未満	109 (94.0)	49 (89.1)	112 (93.3)	270 (92.8)
	65 以上	6 (5.2)	6 (10.9)	6 (5.0)	18 (6.2)
	対象症例数	116	55	120	291
	平均値	41.0	44.7	40.4	41.5
	標準偏差	12.6	13.3	11.7	12.4
	最大値	75	69	71	75
	上側四分位値	50.0	57.0	48.0	49.0
	中央値	39.0	43.0	38.5	40.0
	下側四分位値	30.0	38.0	32.0	32.0
	最小値	19	20	17	17
体重（kg）*	60 未満	52 (44.8)	30 (54.5)	74 (61.7)	156 (53.6)
	60 以上	64 (55.2)	25 (45.5)	46 (38.3)	135 (46.4)
	対象症例数	116	55	120	291
	平均値	61.49	60.73	58.53	60.13
	標準偏差	11.57	13.69	11.58	12.04
	最大値	111.2	116.4	104.2	116.4
	上側四分位値	67.90	69.20	65.25	67.00
	中央値	61.90	59.50	56.15	58.90
	下側四分位値	51.25	51.00	49.95	50.70
	最小値	41.4	41.6	36.2	36.2
罹病期間	1 年未満	15 (12.9)	10 (18.2)	20 (16.7)	45 (15.5)
	1 年以上 5 年未満	60 (51.7)	25 (45.5)	43 (35.8)	128 (44.0)
	5 年以上	41 (35.3)	20 (36.4)	57 (47.5)	118 (40.5)
0 週の Modified Mayo DAI	5 以下	46 (39.7)	26 (47.3)	46 (38.3)	118 (40.5)
	6 以上	70 (60.3)	29 (52.7)	74 (61.7)	173 (59.5)
	対象症例数	116	55	120	291
	平均値	6.08	5.73	5.95	5.96
	標準偏差	1.39	1.19	1.31	1.33
	最大値	9.0	8.0	8.0	9.0
	上側四分位値	7.00	7.00	7.00	7.00
	中央値	6.00	6.00	6.00	6.00
	下側四分位値	5.00	5.00	5.00	5.00
	最小値	3.0	3.0	3.0	3.0

例数（%）
*の項目は、ベースラインの値を用いた
Source：AJG511 申請用併合解析（5.3.5.3-3）表 5.2

（2）　国内第 III 相試験の継続投与例

被験者背景を表 2.7.4.1-13 に示した。

継続投与例における安全性解析対象集団 39 例全体では、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、以下同様）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、プラセボ群、1 日 2

回群の順で、男性の割合が 52.6%（10/19 例）、50.0%（10/20 例）、年齢が 39.5±8.5 歳、38.7±10.1 歳、体重が 58.77±8.92 kg、54.62±7.51 kg であり、群間に大きな偏りはなかった。罹患期間、0 週の MMDAI についても、群間に大きな偏りはなかった。

表 2.7.4.1-13　被験者背景（国内第 III 相試験の継続投与例）

項目	区分/要約統計量	プラセボ群	1 日 2 回群	全体
対象症例数		19	20	39
性別	男	10 (52.6)	10 (50.0)	20 (51.3)
	女	9 (47.4)	10 (50.0)	19 (48.7)
年齢（歳）	16 以上 20 未満	0 (0.0)	2 (10.0)	2 (5.1)
	20 以上 65 未満	19 (100.0)	18 (90.0)	37 (94.9)
	65 以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	対象症例数	19	20	39
	平均値	39.5	38.7	39.1
	標準偏差	8.5	10.1	9.2
	最大値	53	53	53
	上側四分位値	46.0	45.5	46.0
	中央値	40.0	40.0	40.0
	下側四分位値	32.0	31.5	32.0
	最小値	23	17	17
体重（kg）*	60 未満	10 (52.6)	15 (75.0)	25 (64.1)
	60 以上	9 (47.4)	5 (25.0)	14 (35.9)
	対象症例数	19	20	39
	平均値	58.77	54.62	56.64
	標準偏差	8.92	7.51	8.38
	最大値	71.5	67.6	71.5
	上側四分位値	65.20	59.80	63.00
	中央値	58.00	54.90	57.10
	下側四分位値	49.30	47.80	48.10
	最小値	44.5	43.0	43.0
罹病期間	12 週未満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	12 週以上 1 年未満	3 (15.8)	3 (15.0)	6 (15.4)
	1 年以上 5 年未満	7 (36.8)	8 (40.0)	15 (38.5)
	5 年以上	9 (47.4)	9 (45.0)	18 (46.2)
0 週の Modified Mayo DAI	3	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (2.6)
	4	3 (15.8)	1 (5.0)	4 (10.3)
	5	3 (15.8)	4 (20.0)	7 (17.9)
	6	3 (15.8)	5 (25.0)	8 (20.5)
	7	2 (10.5)	5 (25.0)	7 (17.9)
	8	7 (36.8)	5 (25.0)	12 (30.8)
	9	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

例数（%）
*の項目は、ベースラインの値を用いた
Source：AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 14.1.7-2

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

国内第 II 相試験と第 III 相試験の併合解析の有害事象の要約を表 2.7.4.2-1 に示した（第 II 相試験及び第 III 相試験の結果〔第 2 部：2.7.6.4 表 2.7.6.4-6、2.7.6.6 表 2.7.6.6-7 参照〕）。

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）、副作用は、それぞれ 11.2%（13/116 例）、40.0%（22/55