例）、59.2%（71/120 例）で、有害事象及び副作用の発現率は、1 日 1 回群及び 1 日 2 回群がプラセボ群、1 日 2 回群が 1 日 1 回群と比較し高かった。

死亡、重度の有害事象は、いずれの投与群においても認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群 0.9%（1/116 例）、1 日 1 回群 0%（0/55 例）、1 日 2 回群 0.8%（1/120 例）であった。投与中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ群 3.4%（4/116 例）、1 日 1 回群 0%（0/55 例）、1 日 2 回群 5.0%（6/120 例）であった。

表 2.7.4.2-1　有害事象の要約（国内第 II 相試験と第 III 相試験の併合解析）

	プラセボ群	1 日 1 回群	1 日 2 回群	実薬群
対象症例数	116	55	120	175
有害事象	42 (36.2)	30 (54.5)	86 (71.7)	116 (66.3)
副作用	13 (11.2)	22 (40.0)	71 (59.2)	93 (53.1)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡以外の重篤な有害事象	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.6)
投与中止に至った有害事象	4 (3.4)	0 (0.0)	6 (5.0)	6 (3.4)
重度の有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

例数（%）
Source：AJG511 申請用併合解析（5.3.5.3-3）表 6.1

国内第 III 相試験の継続投与例の有害事象の要約を表 2.7.4.2-2 に示した。

プラセボ群及び 1 日 2 回群の有害事象の発現率は、それぞれ 47.4%（9/19 例）、70.0%（14/20 例）、副作用は、それぞれ 10.5%（2/19 例）、15.0%（3/20 例）であり、1 日 2 回群の有害事象の発現率はプラセボ群と比較し高かった。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、死亡以外の重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び重度の有害事象は、いずれの投与群においても認められなかった。

表 2.7.4.2-2　有害事象の要約（国内第 III 相試験の継続投与例）

	プラセボ群	1 日 2 回群
対象症例数	19	20
有害事象	9 (47.4)	14 (70.0)
副作用	2 (10.5)	3 (15.0)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡以外の重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)
投与中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)
重度の有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)

例数（%）
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有害事象として取り上げられていない
Source：AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 12.2.1-4

海外プラセボ対照第 III 相試験（BUCF3001、BUCF3002）の併合解析の有害事象の要約を表 2.7.4.2-3 に示した。

有害事象は、プラセボ群では 36.3%（101/278 例）、ブデソニドフォーム群では 45.9%（123/268 例）に発現した。有害事象の程度はほとんどが軽度又は中等度であった。重度の有害事象はプラセボ群では 4 例（1.4%）、ブデソニドフォーム群で 8 例（3.0%）に発現した。副作用は、プラセボ群 5.8%（16/278 例）と比較し、ブデソニドフォーム群が 20.9%（56/268 例）で発現率が高かった。

死亡はなく、重篤な有害事象はプラセボ群では3例（1.1%）、ブデソニドフォーム群では5例（1.9%）に発現し、ブデソニドフォーム群の1例は治験薬との関連性が考えられた。中止に至った有害事象はプラセボ群が12例（4.3%）、ブデソニドフォーム群が26例（9.7%）であった。

表 2.7.4.2-3　有害事象の要約（海外 BUCF3001 と BUCF3002 の併合解析）

群	プラセボ群	ブデソニドフォーム群
例数	278	268
有害事象発現例数	101（36.3）	123（45.9）
程度		
重度	4（1.4）	8（3.0）
中等度	40（14.4）	27（10.1）
軽度	57（20.5）	88（32.8）
副作用	16（5.8）	56（20.9）
重篤な有害事象	3（1.1）	5（1.9）
治験の中止に至った有害事象	12（4.3）	26（9.7）
死亡	0	0

例数（%）
Source：Salix 社 NDA205613 Budesonide 2 mg Rectal Form CTD M2.7.4（5.3.5.3-2）Table 54

海外非盲検第 III 相試験（BFPS3073）の有害事象の要約を表 2.7.4.2-4 に示した。

有害事象は、114例中66例（57.9%）で、半数以上の被験者に発現した。その程度は重度の5例を除いて、ほとんどの被験者は軽度又は中等度であった（それぞれ23.7%、28.9%）。副作用は24例（21.1%）であり、すべて軽度又は中等度であった。重篤な有害事象及び死亡はなかった。中止に至った有害事象は、17例（14.9%）に認められた。

表 2.7.4.2-4　有害事象の要約（海外非盲検第 III 相試験（BFPS3073））

例数	114
有害事象発現例数	66（57.9）
程度	
軽度	27（23.7）
中等度	33（28.9）
重度	5（4.4）
副作用	24（21.1）
重篤な有害事象	0
治験の中止に至った有害事象	17（14.9）
死亡	0

例数（%）
Source：BFPS3073　Clinical study report（5.3.5.2-1）Table 8

海外プラセボ対照第 IIb 相試験（BUF–5/UCA）の有害事象の要約を表 2.7.4.2-5 に示した。

有害事象は、プラセボ群では16%（12/76例）、ブデノファルクフォーム1日1回群では16%（11/70例）、ブデノファルクフォーム1日2回群では18%（14/76例）に発現した。

副作用は、プラセボ群では5%（4/76例）、ブデノファルクフォーム1日1回群では4%（3/70例）、ブデノファルクフォーム1日2回群では7%（5/76例）に発現した。

重度の有害事象は、1日1回群で1%（1/70例）に認められた。

重篤な有害事象は、プラセボ群の1例に発現し、当該被験者は入院した。この事象は2日間持続し消失した。重症度は中等度と評価され、治験薬との関連性は関連なしと判定された。

死亡及び中止に至った有害事象はなかった。

表 2.7.4.2-5　有害事象の要約（海外プラセボ対照第 IIb 相試験（BUF-5/UCA））

群	プラセボ	ブデノファルク フォーム 1 日 1 回群	ブデノファルク フォーム 1 日 2 回群
例数	76	70	76
有害事象発現例数	12（16）	11（16）	14（18）
副作用発現例数	4（5）	3（4）	5（7）
重度の有害事象	0	1（1）	0
死亡	0	0	0
重篤な有害事象	1（1）	0	0
中止に至った有害事象	0	0	0

例数（%）
Source：BUF-5/UCA　Clinical study report（5.3.5.1-2）Table 84,85,86,87

2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象

（1）　国内第 II 相試験と第 III 相試験の併合解析

1）　有害事象及び副作用

比較的よく見られる有害事象（いずれかの群で 2.0%以上発現した事象）を表 2.7.4.2-6、比較的よく見られる副作用（いずれかの群で 2.0%以上発現した事象）を表 2.7.4.2-7 に示した。すべての有害事象及び副作用を表 2.7.4.7-7 に示した（第 II 相試験及び第 III 相試験のすべての有害事象〔第 2 部：2.7.6.4 表 2.7.6.4-7、2.7.6.6 表 2.7.6.6-9 参照〕）。

いずれかの群で 2.0%以上発現した有害事象は、血中コルチゾール減少（プラセボ群 1.7%（2/116 例）、1 日 1 回群 23.6%（13/55 例）、1 日 2 回群 48.3%（58/120 例））、血中コルチコトロピン減少（プラセボ群 0.9%（1/116 例）、1 日 1 回群 29.1%（16/55 例）、1 日 2 回群 35.0%（42/120 例））、鼻咽頭炎（プラセボ群 5.2%（6/116 例）、1 日 1 回群 10.9%（6/55 例）、1 日 2 回群 9.2%（11/116 例））、頭痛（プラセボ群 3.4%（4/116 例）、1 日 2 回群 6.7%（8/120 例））、嘔吐（1 日 2 回群 3.3%（4/120 例））、高血圧（プラセボ群 0.9%（1/116 例）、1 日 2 回群 2.5%（3/120 例））、発熱（プラセボ群 1.7%（2/116 例）、1 日 1 回群 3.6%（2/55 例）、1 日 2 回群 1.7%（2/120 例））、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（1 日 1 回群 3.6%（2/55 例）、1 日 2 回群 1.7%（2/120 例））、上気道の炎症（プラセボ群 6.0%（7/116 例）、1 日 1 回群 1.8%（1/55 例）、1 日 2 回群 0.8%（1/120 例））であった。

いずれかの群で 2.0%以上発現した副作用は、血中コルチゾール減少（プラセボ群 1.7%（2/116 例）、1 日 1 回群 23.6%（13/55 例）、1 日 2 回群 48.3%（58/120 例））、血中コルチコトロピン減少（プラセボ群 0.9%（1/116 例）、1 日 1 回群 29.1%（16/55 例）、1 日 2 回群 35.0%（42/120 例））、高血圧（プラセボ群 0.9%（1/116 例）、1 日 2 回群 2.5%（3/120 例））であった。

表 2.7.4.2-6　比較的よく見られる有害事象（いずれかの群で 2.0%以上発現した事象）
（国内第 II 相試験と第 III 相試験の併合解析）

	プラセボ群	1 日 1 回群	1 日 2 回群	実薬群
対象症例数	116	55	120	175
感染症および寄生虫症	-	-	-	-
鼻咽頭炎	6 (5.2)	6 (10.9)	11 (9.2)	17 (9.7)
神経系障害	-	-	-	-
頭痛	4 (3.4)	-	8 (6.7)	8 (4.6)
血管障害	-	-	-	-
高血圧	1 (0.9)	-	3 (2.5)	3 (1.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	-	-	-	-
上気道の炎症	7 (6.0)	1 (1.8)	1 (0.8)	2 (1.1)
胃腸障害	-	-	-	-
嘔吐	-	-	4 (3.3)	4 (2.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	-	-	-	-
発熱	2 (1.7)	2 (3.6)	2 (1.7)	4 (2.3)
臨床検査	-	-	-	-
血中コルチゾール減少	2 (1.7)	13 (23.6)	58 (48.3)	71 (40.6)
血中コルチコトロピン減少	1 (0.9)	16 (29.1)	42 (35.0)	58 (33.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	-	2 (3.6)	2 (1.7)	4 (2.3)

例数（%）
用語辞書：MedDRA/J version 19.0
Source：AJG511 申請用併合解析（5.3.5.3-3）表 6.3 1 比較的よく見られる有害事象

表 2.7.4.2-7　比較的よく見られる副作用（いずれかの群で 2.0%以上発現した事象）
（国内第 II 相試験と第 III 相試験の併合解析）

	プラセボ群	1 日 1 回群	1 日 2 回群	実薬群
対象症例数	116	55	120	175
血管障害	-	-	-	-
高血圧	1 (0.9)	-	3 (2.5)	3 (1.7)
臨床検査	-	-	-	-
血中コルチゾール減少	2 (1.7)	13 (23.6)	58 (48.3)	71 (40.6)
血中コルチコトロピン減少	1 (0.9)	16 (29.1)	42 (35.0)	58 (33.1)

例数（%）
用語辞書：MedDRA/J version 19.0
Source：AJG511 申請用併合解析（5.3.5.3-3）表 6.3 2 比較的よく見られる副作用

2)　程度別有害事象及び副作用

程度別有害事象及び副作用を表 2.7.4.7-8 に示した。

有害事象において、いずれの群においても重度の事象はみられなかった。中等度の有害事象は、プラセボ群では、潰瘍性大腸炎 1.7%（2/116 例）、鼻咽頭炎、インフルエンザ、レンサ球菌感染、貧血、喘息、痔核及び炎症がそれぞれ 0.9%（1/116 例）、1 日 1 回群では、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 1.8%（1/55 例）、1 日 2 回群では、インフルエンザ、ノロウイルス性胃腸炎、頭痛、高血圧及び潰瘍性大腸炎がそれぞれ 0.8%（1/120 例）みられた。その他の事象はいずれも軽度と判定された。

中等度の副作用は、プラセボ群では、鼻咽頭炎、インフルエンザ及び炎症がそれぞれ 0.9%（1/116 例）、1 日 2 回群では、高血圧 0.8%（1/120 例）がみられたが、1 日 1 回群には認められなかった。

3)　発現時期別有害事象及び副作用

2 週間ごとの発現時期別有害事象を表 2.7.4.7-9、副作用を表 2.7.4.7-10 に示した。

発現時期については、同一被験者で当該事象が初めて観察された時点をイベントとして集計した。

有害事象の発現率（初回発現）は、治験期間 1～14 日、15～28 日、29～42 日、43 日以上の順で、プラセボ群が 14.7%、17.7%、9.1%、10.5%、1 日 1 回群が 5.5%、18.2%、22.2%、36.6%、1 日 2 回群が 14.2%、18.5%、30.7%、51.3%で、副作用の発現率（初回発現）は、同順で、プラセボ群が 4.3%、2.7%、2.7%、7.0%、1 日 1 回群が 1.8%、5.5%、18.5%、34.1%、1 日 2 回群が 4.2%、7.6%、21.9%、50.0%であり、有害事象及び副作用ともに 1 日 1 回群及び 1 日 2 回群では 43 日以上における発現率が高かった。

1 日 1 回群及び 1 日 2 回群の 43 日以上において発現率が高かった有害事象の器官別大分類は、臨床検査が 1 日 1 回群 34.1%、1 日 2 回群 50.0%、副作用の器官別大分類は、臨床検査が 1 日 1 回群 31.7%、1 日 2 回群 50.0%であった。個々の有害事象では 1 日 1 回群及び 1 日 2 回群の血中コルチゾール減少及び血中コルチコトロピン減少の発現率が高く、1 日 2 回群が 1 日 1 回群に比べ高い傾向にあった。なお、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、測定が 6 週のみであるため、29～42 日、43 日以上の発現率が高くなったものと考えられた。

(2) 国内第 III 相試験の継続投与例

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

1) 有害事象及び副作用

有害事象及び副作用を表 2.7.4.2-8 に示した。

いずれかの群で 2 例以上発現した有害事象は、上気道の炎症（プラセボ群 15.8%（3/19 例））及び鼻咽頭炎（1 日 2 回群 30.0%（6/20 例））であった。

いずれかの群で 2 例以上発現した副作用は認められなかった。

表 2.7.4.2-8　有害事象及び副作用（国内第 III 相試験の継続投与例）

	プラセボ群		1 日 2 回群	
対象症例数	19		20	
有害事象／副作用	副作用	有害事象	副作用	有害事象
発現症例数（%）	2 (10.5)	9 (47.4)	3 (15.0)	14 (70.0)
感染症および寄生虫症	-	1 (5.3)	-	8 (40.0)
鼻咽頭炎	-	-	-	6 (30.0)
副鼻腔炎	-	-	-	1 (5.0)
足部白癬	-	-	-	1 (5.0)
上気道感染	-	1 (5.3)	-	-
神経系障害	-	1 (5.3)	-	1 (5.0)
頭痛	-	1 (5.3)	-	1 (5.0)
耳および迷路障害	-	-	-	1 (5.0)
回転性めまい	-	-	-	1 (5.0)
血管障害	-	1 (5.3)	-	-
静脈炎	-	1 (5.3)	-	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害	-	3 (15.8)	-	1 (5.0)
アレルギー性鼻炎	-	-	-	1 (5.0)
上気道の炎症	-	3 (15.8)	-	-
喘息	-	1 (5.3)	-	-
胃腸障害	1 (5.3)	2 (10.5)	1 (5.0)	3 (15.0)
排便回数増加	-	-	-	1 (5.0)
痔核	-	-	1 (5.0)	1 (5.0)
悪心	-	-	-	1 (5.0)
口内炎	-	-	-	1 (5.0)
嘔吐	-	-	-	1 (5.0)
腹部膨満	-	1 (5.3)	-	-
胃潰瘍	1 (5.3)	1 (5.3)	-	-
皮膚および皮下組織障害	1 (5.3)	1 (5.3)	-	2 (10.0)
湿疹	1 (5.3)	1 (5.3)	-	1 (5.0)
発疹	-	-	-	1 (5.0)
筋骨格系および結合組織障害	-	-	-	1 (5.0)
筋肉痛	-	-	-	1 (5.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	-	1 (5.3)	-	1 (5.0)
発熱	-	1 (5.3)	-	1 (5.0)
臨床検査	1 (5.3)	2 (10.5)	2 (10.0)	3 (15.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	-	-	-	1 (5.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	-	-	1 (5.0)	1 (5.0)
血中尿酸増加	-	-	1 (5.0)	1 (5.0)
尿中ブドウ糖陽性	-	1 (5.3)	-	-
白血球数減少	1 (5.3)	1 (5.3)	-	-

例数（%）
用語辞書：MedDRA/J version 17.1
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有害事象として取り上げられていない
Source：AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 12.2.2-3

2)　程度別有害事象及び副作用

程度別有害事象及び副作用を表 2.7.4.2-9 に示した。

有害事象において、いずれの群においても重度の事象は認められなかった。中等度の有害事象は、プラセボ群での胃潰瘍 5.3%（1/19 例）のみであり、その他の事象はいずれも軽度と判定された。プラセボ群での中等度の有害事象である胃潰瘍は、副作用と判定された。

表 2.7.4.2-9　程度別有害事象及び副作用（国内第 III 相試験の継続投与例）

		プラセボ群		1 日 2 回群	
対象症例数		19		20	
有害事象／副作用		副作用	有害事象	副作用	有害事象
発現症例数（%）		2 (10.5)	9 (47.4)	3 (15.0)	14 (70.0)
感染症および寄生虫症	軽度	-	1 (5.3)	-	8 (40.0)
鼻咽頭炎	軽度	-	-	-	6 (30.0)
副鼻腔炎	軽度	-	-	-	1 (5.0)
足部白癬	軽度	-	-	-	1 (5.0)
上気道感染	軽度	-	1 (5.3)	-	-
神経系障害	軽度	-	1 (5.3)	-	1 (5.0)
頭痛	軽度	-	1 (5.3)	-	1 (5.0)
耳および迷路障害	軽度	-	-	-	1 (5.0)
回転性めまい	軽度	-	-	-	1 (5.0)
血管障害	軽度	-	1 (5.3)	-	-
静脈炎	軽度	-	1 (5.3)	-	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害	軽度	-	3 (15.8)	-	1 (5.0)
上気道の炎症	軽度	-	3 (15.8)	-	-
アレルギー性鼻炎	軽度	-	-	-	1 (5.0)
喘息	軽度	-	1 (5.3)	-	-
胃腸障害	軽度 中等度	- 1 (5.3)	1 (5.3) 1 (5.3)	1 (5.0) -	3 (15.0) -
嘔吐	軽度	-	-	-	1 (5.0)
痔核	軽度	-	-	1 (5.0)	1 (5.0)
悪心	軽度	-	-	-	1 (5.0)
腹部膨満	軽度	-	1 (5.3)	-	-
排便回数増加	軽度	-	-	-	1 (5.0)
胃潰瘍	中等度	1 (5.3)	1 (5.3)	-	-
口内炎	軽度	-	-	-	1 (5.0)
皮膚および皮下組織障害	軽度	1 (5.3)	1 (5.3)	-	2 (10.0)
湿疹	軽度	1 (5.3)	1 (5.3)	-	1 (5.0)
発疹	軽度	-	-	-	1 (5.0)
筋骨格系および結合組織障害	軽度	-	-	-	1 (5.0)
筋肉痛	軽度	-	-	-	1 (5.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	軽度	-	1 (5.3)	-	1 (5.0)
発熱	軽度	-	1 (5.3)	-	1 (5.0)
臨床検査	軽度	1 (5.3)	2 (10.5)	2 (10.0)	3 (15.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	軽度	-	-	-	1 (5.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	軽度	-	-	1 (5.0)	1 (5.0)
尿中ブドウ糖陽性	軽度	-	1 (5.3)	-	-
白血球数減少	軽度	1 (5.3)	1 (5.3)	-	-
血中尿酸増加	軽度	-	-	1 (5.0)	1 (5.0)

例数（%）
用語辞書：MedDRA/J version 17.1
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有害事象として取り上げられていない
Source：AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 14.3.5-2

3)　発現時期別有害事象及び副作用

2 週間ごとの発現時期別有害事象を表 2.7.4.7-11、副作用を表 2.7.4.7-12 に示した。

有害事象の発現率（初回発現）は、治験期間 1～14 日、15～28 日、29～42 日、43～56 日、57～70 日、71～84 日、85 日以上の順で、プラセボ群が 15.8%、15.8%、5.3%、10.5%、10.5%、0%、0%、1 日 2 回群が 10.0%、25.0%、40.0%、5.0%、20.0%、5.0%、0%であった。

期間ごとで2例以上有害事象が発現した器官別大分類は、プラセボ群では1～14日で呼吸器、胸郭および縦隔障害10.5%、1日2回群では15～28日及び29～42日で感染症および寄生虫症がそれぞれ15.0%、20.0%であった。

期間ごとで2例以上発現した有害事象は、プラセボ群では1～14日で上気道の炎症10.5%、1日2回群では15～28日及び29～42日で鼻咽頭炎が、それぞれ10.0%、15.0%であった。

副作用の発現率（初回発現）は、治験期間1～14日、15～28日、29～42日、43～56日、57～70日、71～84日、85日以上の順で、プラセボ群が0%、0%、5.3%、5.3%、0%、0%、0%、1日2回群が5.0%、0%、5.0%、0%、5.0%、0%、0%であった。

期間ごとで2例以上副作用が発現した器官別大分類は両群ともに認められなかった。

期間ごとで2例以上発現した副作用は両群ともに認められなかった。

4) 継続投与期にのみ発現した有害事象及び副作用

各被験者において継続投与期にのみ発現した有害事象の症例一覧を表2.7.4.2-10に示した。

プラセボ群では上気道の炎症、上気道感染、発熱、胃潰瘍及び湿疹が各1例認められた。1日2回群では、口内炎、発熱、排便回数増加、鼻咽頭炎、発疹、血中尿酸増加及び足部白癬が各1例認められ、これらのうち、血中尿酸増加に関しては、治験薬との因果関係ありと判定された。発現した事象はプラセボ群の胃潰瘍を除き、いずれも軽度であった。

表2.7.4.2-10　継続投与期にのみ発現した有害事象の症例一覧

投与群	被験者識別コード	性別	年齢(歳)	有害事象名(PT)	投与日数[1](日)	程度	治験薬との因果関係	治験薬投与に関する処置	転帰	持続日数[2](日)
プラセボ	B0501	女性	34	上気道の炎症	49	軽度	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	回復	4
プラセボ	B0901	女性	48	上気道感染	57	軽度	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	回復	3
プラセボ	B2001	男性	44	発熱	57	軽度	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	回復	5
プラセボ	B4606	女性	39	胃潰瘍	54	中等度	RELATED	DOSE NOT CHANGED	回復[3]	60
				湿疹	50	軽度	RELATED	DOSE NOT CHANGED	回復	25
1日2回	B0204	女性	30	口内炎	75	軽度	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	回復[3]	36
1日2回	B0905	男性	44	発熱	70	軽度	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	回復	8
				排便回数増加	57	軽度	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	回復	2
1日2回	B1001	男性	36	鼻咽頭炎	63	軽度	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	回復	10
1日2回	B2101	女性	30	発疹	57	軽度	NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED	回復	29
1日2回	B2706	男性	17	血中尿酸増加	70	軽度	RELATED	DOSE NOT CHANGED	回復	14
1日2回	B4001	女性	49	足部白癬	42	軽度	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	回復	29

1) 投与日数（日）；有害事象発現までの日数＝有害事象発現年月日－治験薬投与開始日＋1
2) 持続日数（日）＝転帰年月日－発現年月日＋1
3) 追跡調査により確認した。
用語辞書：MedDRA/J version 17.1
Source：AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表12.2.3-3

（3） 海外プラセボ対照第 III 相 2 試験（BUCF3001、BUCF3002）の併合解析

1） 有害事象及び副作用

いずれかの群で 2.0%以上発現した有害事象を表 2.7.4.2-11、いずれかの群で 2 例以上発現した副作用を表 2.7.4.2-12 に示した。

いずれかの群で 2.0%以上発現した有害事象は、血中コルチゾール減少（プラセボ群 2.2%、ブデソニドフォーム群 17.2%）、副腎機能不全（プラセボ群 0.7%、ブデソニドフォーム群 3.7%）、悪心（プラセボ群 0.7%、ブデソニドフォーム群 2.2%）、頭痛（プラセボ群 2.5%、ブデソニドフォーム群 2.2%）、潰瘍性直腸炎（プラセボ群 2.2%、ブデソニドフォーム群 0%）であった。

いずれかの群で 2.0%以上発現した副作用は、血中コルチゾール減少（プラセボ群 0.7%、ブデソニドフォーム群 11.2%）及び副腎機能不全（プラセボ群 0.7%、ブデソニドフォーム群 3.7%）であった。

表 2.7.4.2-11 比較的よく見られる有害事象（いずれかの群で 2.0%以上発現した事象）
（海外 BUCF3001 と BUCF3002 の併合解析）

群	プラセボ群	ブデソニドフォーム群
例数	278	268
内分泌障害		
副腎機能不全	2 (0.7)	10 (3.7)
胃腸障害		
悪心	2 (0.7)	6 (2.2)
潰瘍性直腸炎	6 (2.2)	0
臨床検査		
血中コルチゾール減少	6 (2.2)	46 (17.2)
神経系障害		
頭痛	7 (2.5)	6 (2.2)

例数（%）
MedDRA/J version 19.0 を用いて翻訳した。
Source：Salix 社 NDA205613 Budesonide 2 mg Rectal Form CTD M2.7.4（5.3.5.3-2）Table 57

表 2.7.4.2-12 副作用（いずれかの群で 2 例以上発現した事象）
（海外 BUCF3001 と BUCF3002 の併合解析）

群	プラセボ群	ブデソニドフォーム群
例数	278	268
内分泌障害		
副腎機能不全	2 (0.7)	10 (3.7)
胃腸障害		
鼓腸	2 (0.7)	2 (0.7)
臨床検査		
血中コルチゾール減少	2 (0.7)	30 (11.2)
神経系障害		
頭痛	1 (0.4)	2 (0.7)
皮膚および皮下組織障害		
発疹	0	3 (1.1)

例数（%）
MedDRA/J version 19.0 を用いて翻訳した。
Source：Salix 社 NDA205613 Budesonide 2 mg Rectal Form CTD M2.7.4（5.3.5.3-2）Table 63

2） 程度別有害事象及び副作用

重度の有害事象を表 2.7.4.2-13 に示した。

有害事象の程度では、ほとんどの有害事象が軽度又は中等度であった。重度の有害事象は、プラセボ群で 4 例（1.4%）、ブデソニドフォーム群で 8 例（3.0%）認められた。いずれの事象も 2 例以上の発現はなかった。プラセボ群で認められた重度の有害事象は、貧血、腹痛、痔核及び潰瘍性直腸炎であった。ブデソニドフォーム群で認められた重度の事象は、腹痛、潰瘍性大腸炎、肛門周囲痛、ブドウ球菌感染、靭帯断裂、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、睡眠障害、急性汎発性発疹性膿疱症及び末梢動脈血栓症であり、肛門周囲痛、睡眠障害及び急性汎発性発疹性膿疱症の治験薬との因果関係はありと判定された。

表 2.7.4.2-13 重度の有害事象（海外 BUCF3001 と BUCF3002 の併合解析）

群	プラセボ群	ブデソニドフォーム群
例数	278	268
重度の有害事象	4 (1.4)	8 (3.0)
血液およびリンパ系障害		
貧血	1 (0.4)	0
胃腸障害		
腹痛	1 (0.4)	1 (0.4)
潰瘍性大腸炎	0	1 (0.4)
痔核	1 (0.4)	0
肛門周囲痛	0	1 (0.4)
潰瘍性直腸炎	1 (0.4)	0
感染症および寄生虫症		
ブドウ球菌感染	0	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症		
靭帯断裂	0	1 (0.4)
臨床検査		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.4)
精神障害		
睡眠障害	0	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害		
急性汎発性発疹性膿疱症	0	1 (0.4)
血管障害		
末梢動脈血栓症	0	1 (0.4)

例数（%）
MedDRA/J version 19.0 を用いて翻訳した。
Source：Salix 社 NDA205613 Budesonide 2 mg Rectal Form CTD M2.7.4（5.3.5.3-2）Table 60

（4） 海外非盲検第 III 相試験（BFPS3073）

1） 有害事象及び副作用

2%以上発現した有害事象を表 2.7.4.2-14、すべての有害事象を表 2.7.4.7-27、副作用を表 2.7.4.2-15 に示した。

サイクルごとの有害事象の発現率は、サイクル 1 が 43.0%、サイクル 2 が 43.1%、サイクル 3 が 41.5%で、最初の 3 サイクルまでの有害事象の発現率は同様であった。それ以降のサイクルでは、被験者数が減少し、発現率は変動した。全サイクルで、5 例以上に発現した有害事象は、血中コルチゾール減少 17.5%（20/114 例）、腹痛 7.9%（9/114 例）、頭痛 7.0%（8/114 例）であった。血中コルチゾール減少の発現率は、サイクル 1 で 11.4%（13/114 例）、サイクル 2 で 6.2%（4/65

例）、サイクル 3 で 9.8%（4/41 例）、サイクル 4 で 4.5%（1/22 例）、サイクル 5 で 16.7%（2/12 例）、サイクル 6 で 20.0%（1/5 例）、腹痛は、サイクル 1 で 4.4%（5/114 例）、サイクル 2 で 1.5%（1/65 例）、サイクル 3 で 2.4%（1/41 例）、サイクル 5 で 16.7%（2/12 例）、頭痛は、サイクル 1 で 4.4%（5/114 例）、サイクル 2 で 4.6%（3/65 例）であり、サイクルを重ねるにつれ被験者数が減少したものの、投与期間の長さに伴い有害事象の発現頻度が高くなる傾向は認められなかった。

副作用は 24 例（21.1%）に発現した。すべて軽度又は中等度であった。2 例以上に発現した副作用は、血中コルチゾール減少 13 例（11.4%）、副腎機能不全 3 例（2.6%）、肛門直腸不快感 2 例（1.8%）、便秘 2 例（1.8%）であった。

表 2.7.4.2-14　2%以上発現した有害事象（海外非盲検第 III 相試験（BFPS3073））

例数	114
内分泌障害	
副腎機能不全	3（2.6）
胃腸障害	
腹痛	9（7.9）
痔核	4（3.5）
悪心	4（3.5）
嘔吐	4（3.5）
上腹部痛	3（2.6）
肛門直腸不快感	3（2.6）
潰瘍性大腸炎	3（2.6）
下痢	3（2.6）
感染症および寄生虫症	
鼻咽頭炎	4（3.5）
臨床検査	
血中コルチゾール減少	20（17.5）
神経系障害	
頭痛	8（7.0）
精神障害	
うつ病	3（2.6）
皮膚および皮下組織障害	
発疹	3（2.6）

例数（%）
MedDRA/J version 19.0 を用いて翻訳した。
Source：BFPS3073　Clinical study report（5.3.5.2-1）　Table 9

表 2.7.4.2-15　副作用（海外非盲検第 III 相試験（BFPS3073））

例数	114
内分泌障害	
副腎機能不全	3（2.6）
胃腸障害	
肛門直腸不快感	2（1.8）
便秘	2（1.8）
腹痛	1（0.9）
潰瘍性大腸炎	1（0.9）
悪心	1（0.9）
潰瘍性直腸炎	1（0.9）
一般・全身障害および投与部位の状態	
末梢性浮腫	1（0.9）
感染症および寄生虫症	
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1（0.9）
臨床検査	
血中コルチゾール減少	13（11.4）
皮膚および皮下組織障害	
ざ瘡	1（0.9）
そう痒症	1（0.9）
発疹	1（0.9）

例数（%）
MedDRA/J version 19.0 を用いて翻訳した。
Source：BFPS3073　Clinical study report（5.3.5.2-1）Table 14.3.1.4

2）　程度別有害事象及び副作用

有害事象の程度では、ほとんどの有害事象が軽度（23.7%）又は中等度（28.9%）であった。重度の有害事象は、腹痛、悪心、嘔吐、疲労、クロストリジウム感染が各 1 例、計 5 例（4.4%）に発現したが、すべて治験薬と関連性はなく、試験中止に至るものではなかった。

（5）　海外プラセボ対照第 IIb 試験（BUF-5/UCA）

1）　有害事象及び副作用

いずれかの群で 2%以上発現した有害事象を表 2.7.4.2-16、副作用を表 2.7.4.2-17 に示した。

ブデノファルクフォーム群で 2%以上発現した有害事象は、頭痛、発熱、背部痛、悪心、嘔吐、消化不良及び適用部位反応であった。

副作用は 12/222 例に 13 件発現し、プラセボ群は 4/76 例（5%）4 件、ブデノファルクフォーム 1 日 1 回群は 3/70 例（4%）4 件、ブデノファルクフォーム 1 日 2 回群では 5/76 例（7%）5 件であった。事象は適用部位反応 11 例 12 件及び悪心 1 例 1 件であった。

表 2.7.4.2-16　いずれかの群で 2%以上発現した有害事象（海外第 IIb 試験（BUF-5/UCA））

群	プラセボ群	ブデノファルク フォーム 1 日 1 回群	ブデノファルク フォーム 1 日 2 回群
例数	76	70	76
有害事象発現例数	12（16）	11（16）	14（18）
有害事象発現件数	23	31	29
いずれかの群で 2%以上発現した有害事象			
頭痛	4（5）	4（6）	4（5）
発熱	0	2（3）	1（1）
背部痛	0	2（3）	0
悪心	1（1）	3（4）	1（1）
嘔吐	2（3）	2（3）	0
消化不良	0	0	2（3）
適用部位反応	4（5）	2（3）	5（7）

例数（%）
MedDRA/J version 19.0 を用いて翻訳した。
Source：BUF-5/UCA　Clinical study report（5.3.5.1-2）Table 84

表 2.7.4.2-17　副作用（海外第 IIb 試験（BUF-5/UCA））

群	プラセボ群	ブデノファルク フォーム 1 日 1 回群	ブデノファルク フォーム 1 日 2 回群
例数	76	70	76
副作用発現例数	4（5）	3（4）	5（7）
副作用発現件数	4	4	5
副作用			
適用部位反応	4（5）	2（3）	5（7）
悪心	0	1（1）	0

例数（%）
MedDRA/J version 19.0 を用いて翻訳した。
Source：BUF-5/UCA　Clinical study report（5.3.5.1-2）Text Table XXI

2）　程度別有害事象及び副作用

重度の有害事象を表 2.7.4.2-18 に示した。

有害事象の程度では、ほとんどの有害事象が軽度又は中等度であった。重度の有害事象は、1 日 1 回群で 1 例（1%）に腹痛及び筋肉痛がそれぞれ 1 件認められた。治験薬との因果関係はなしと判定された。

表 2.7.4.2-18　重度の有害事象（海外第 IIb 試験（BUF-5/UCA））

群	プラセボ群	ブデノファルク フォーム 1 日 1 回群	ブデノファルク フォーム 1 日 2 回群
例数	76	70	76
重度の有害事象発現例数	0	1（1）	0
重度の有害事象発現件数	0	2	0
腹痛	0	1（1）	0
筋肉痛	0	1（1）	0

例数（%）
MedDRA/J version 19.0 を用いて翻訳した。
Source：BUF-5/UCA　Clinical study report（5.3.5.1-2）Listing 28

2.7.4.2.1.2　死亡

（1）　国内第 II 相試験

死亡例は認められなかった。

（2）　国内第 III 相試験

死亡例は認められなかった。

（3）　海外試験（BUCF3001、BUCF3002、BFPS3073、BUF-6/UCA、BUF-9/UCA、BUF-5/UCA）

死亡例は認められなかった。

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

（1）　国内第 II 相試験

死亡以外の重篤な有害事象は認められなかった。

（2）　国内第 III 相試験

死亡以外の重篤な有害事象の症例一覧を表 2.7.4.2-19 に示した。

重篤な有害事象は、プラセボ群で喘息が 1 例、1 日 2 回群で甲状腺癌が 1 例に認められたが、いずれも治験薬との因果関係なしと判定された。

表 2.7.4.2-19　死亡以外の重篤な有害事象の症例一覧（国内第 III 相試験）

投与群	被験者識別コード	性別	年齢（歳）	有害事象名（PT）	投与日数 1)（日）	程度	治験薬との因果関係	治験薬投与に関する処置	転帰	持続日数 2)（日）
プラセボ	B0704	女性	24	喘息	12	中等度	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	回復	7
1 日 2 回	B1307	女性	61	甲状腺癌	19	軽度	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	未回復	－

1）投与日数（日）；有害事象発現までの日数＝有害事象発現年月日－治験薬投与開始日＋1
2）持続日数（日）＝転帰年月日－発現年月日＋1
用語辞書：MedDRA/J version 17.1
Source：AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 12.3.1.2-2

（3）　海外試験（BUCF3001、BUCF3002、BFPS3073、BUF-6/UCA、BUF-9/UCA）

死亡以外の重篤な有害事象を表 2.7.4.2-20 に示した。

重篤な有害事象はブデソニドフォーム群では 8 例（1%）に認められ（不安定狭心症、腹痛、潰瘍性大腸炎（2 例）、下痢、過敏症（食物アレルギー）、急性汎発性発疹性膿疱症及び末梢動脈血栓症）、ブデソニド注腸剤群では 4 例（2%）に認められた（潰瘍性大腸炎（2 例）、肺炎、脳血管発作及び腎仙痛）。急性汎発性発疹性膿疱症はブドウ球菌感染と同時に発現し、治験薬との関連性ありと治験担当医師により判定された。他の重篤な有害事象はすべて、治験薬との関連性なしと治験担当医師により判定された。ブデソニドフォーム群で過敏症（食物アレルギー）、急性汎発性発疹性膿疱症、不安定狭心症、潰瘍性大腸炎（1 例）及び下痢を発現した被験者、ブデソニド注腸剤群の重篤な有害事象を発現した 4 例は治験を中止した。最終評価で軽快していると判断されたブデソニドフォーム群の潰瘍性大腸炎の 1 例を除き、他の重篤な有害事象は試験終了時には回復した。

表 2.7.4.2-20　死亡以外の重篤な有害事象の症例一覧（海外試験（BUCF3001、BUCF3002、BFPS3073、BUF-6/UCA、BUF-9/UCA））

投与群	被験者番号	発現日/回復日	発現日[a]	重篤な有害事象	治験薬との因果関係	程度	転帰
ブデソニドフォーム	3002-0039-0008	2011.10.16/2011.10.22	+8	潰瘍性大腸炎	なし	重度	回復
ブデソニドフォーム	3002-0157-0005	2011.11.17/2011.11.19	+3	腹痛	なし	重度	回復
ブデソニドフォーム	3001-0561-0009	2013.1.4/2013.1.16	40	過敏症[b] （アレルギー反応： マンダリンオレンジ）	なし	中等度	回復 （後遺症）
ブデソニドフォーム	3001-0855-0001	2010.6.25/2010.6.29	18	末梢動脈血栓症	なし	重度	回復
ブデソニドフォーム	3002-0961-0003	2010.4.3/2010.4.28	9	急性汎発性発疹性膿疱症[b]	あり	重度	回復
ブデソニドフォーム	BUF6-0024-0026	1998.7.20/1998.8.21	6	下痢[b]	なし	中等度	回復
ブデソニドフォーム	BUF9-0052-0581	2001.11.24/2001.12.9	14	不安定狭心症[b]	なし	軽度	回復
ブデソニドフォーム	BUF9-0053-0512	2001.6.8/ 2001.6.24	5	潰瘍性大腸炎[b]	なし	中等度	軽快
ブデソニド注腸剤	BUF9-0006-0124	2001.5.11/2001.6.9	14	潰瘍性大腸炎[b]	なし	重度	回復
ブデソニド注腸剤	BUF9-0008-0154	2001.6.14/2001.6.29	8	腎仙痛[b]	なし	重度	回復
ブデソニド注腸剤	BUF9-0025-0317	2002.7.28/2002.8.6	7	肺炎[b]	なし	中等度	回復
				脳血管発作[b]	なし	重度	回復
ブデソニド注腸剤	BUF9-0055-0519	2001.6.20/ 2001.7.19	6	潰瘍性大腸炎[b]	なし	重度	回復

a：投与開始日から投与終了日までの場合、投与開始日を+1 とし「XX」と示した。最終投与後の場合、最終投与日を起点日とし、「+XX」と示した。
b：中止に至った有害事象
MedDRA/J version 19.0 を用いて翻訳した。
Source：Salix 社 NDA205613 Budesonide 2 mg Rectal Form CTD M2.7.4（5.3.5.3-2）Table 67、BFPS3073　Clinical study report（5.3.5.2-1）

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

重要な有害事象として投与中止に至った有害事象を取り上げた。

(1)　国内第 II 相試験

投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.2-21 に示した。

投与中止に至った有害事象は、プラセボ群では潰瘍性大腸炎が 2 例に、1 日 2 回群では潰瘍性大腸炎及び胃潰瘍が各 1 例発現した。このうち、潰瘍性大腸炎の 3 例は、いずれも「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」で中止され、いずれも治験薬との因果関係は否定された。1 日 2 回群で発現した胃潰瘍は、「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」で中止され、治験薬との因果関係は否定できないと判定されたが、程度は軽度で回復した。

表 2.7.4.2-21　投与中止に至った有害事象（国内第 II 相試験）

投与群	被験者識別コード	性別	年齢（歳）	有害事象名（PT）	発現日 1)（投与日数）	持続日数 2)（日数）	治験薬との因果関係	程度	重篤/非重篤	転帰
プラセボ	A2204	男性	30	潰瘍性大腸炎	26	－	否定できる	中等度	非重篤	回復 3)
	A2501	男性	45	潰瘍性大腸炎	30	－	否定できる	中等度	非重篤	未回復 3)
1 日 2 回	A2201	女性	50	胃潰瘍	7	－	否定できない	軽度	非重篤	回復 3)
	A2512	女性	46	潰瘍性大腸炎	15	－	否定できる	中等度	非重篤	軽快 3)

1）発現日（日）＝発現年月日－治験薬初回投与年月日
2）持続日数（日）＝転帰年月日－発現年月日＋1
3）追跡調査により確認した。
用語辞書：MedDRA/J version 15.0
Source：AJG511/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）表 12.3.1.3-2

(2)　国内第 III 相試験

投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.2-22 に示した。

投与中止に至った有害事象は、プラセボ群ではレンサ球菌感染、喘息及び炎症が各 1 例、1 日 2 回群では甲状腺癌、高血圧、性器出血及び末梢性浮腫が各 1 例発現した。1 日 2 回群で治験薬との因果関係ありと判定された事象は、高血圧、性器出血及び末梢性浮腫であった。これらの事象は甲状腺癌を除き、治験薬の投与中止により回復した。

なお、6 週以降に継続投与した被験者で投与中止に至った有害事象は、プラセボ群及び 1 日 2 回群において認められなかった。

表 2.7.4.2-22　投与中止に至った有害事象（国内第 III 相試験）

投与群	被験者識別コード	性別	年齢(歳)	有害事象名(PT)	投与日数[1)](日)	程度	重篤な有害事象	治験薬との因果関係	転帰	持続日数[2)](日)
プラセボ	B0404	女性	38	炎症	16	中等度	N	RELATED	回復[3)]	8
	B0704	女性	24	喘息	12	中等度	Y	NOT RELATED	回復	7
				レンサ球菌感染	12	中等度	N	NOT RELATED	回復	7
1日2回	B1104	女性	49	高血圧	17	軽度	N	RELATED	回復	41
	B1204	女性	71	末梢性浮腫	6	軽度	N	RELATED	回復	28
	B1205	女性	27	性器出血	19	軽度	N	RELATED	回復	8
	B1307	女性	61	甲状腺癌	19	軽度	Y	NOT RELATED	未回復	－

1）投与日数（日）；有害事象発現までの日数＝有害事象発現年月日－治験薬投与開始日＋1
2）持続日数（日）＝転帰年月日－発現年月日＋1
3）追跡調査により確認した。
用語辞書：MedDRA/J version 17.1
Source：AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 12.3.1.3-2

2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

(1)　器官別有害事象及び副作用

1)　国内第 II 相試験と第 III 相試験の併合解析

器官別有害事象及び副作用を表 2.7.4.2-23 に示した。

5.0%以上有害事象が発現した器官別大分類は、プラセボ群では感染症および寄生虫症 8.6%（10/116 例）、呼吸器、胸郭および縦隔障害 7.8%（9/116 例）、胃腸障害 6.9%（8/116 例）、1 日 1 回群では臨床検査 41.8%（23/55 例）、感染症および寄生虫症 14.5%（8/55 例）、1 日 2 回群では臨床検査 51.7%（62/120 例）、感染症および寄生虫症 13.3%（16/120 例）、胃腸障害 9.2%（11/120 例）、神経系障害 7.5%（9/120 例）であった。臨床検査の発現率は 1 日 1 回群及び 1 日 2 回群がプラセボ群と比較して高く、1 日 2 回群は 1 日 1 回群と比較して発現率が高かった。

5.0%以上副作用が発現した器官別大分類は、1 日 1 回群では臨床検査 38.2%（21/55 例）、1 日 2 回群では臨床検査 50.8%（61/120 例）であった。臨床検査の発現率は 1 日 1 回群及び 1 日 2 回群がプラセボ群と比較して高く、1 日 2 回群は 1 日 1 回群と比較して発現率が高かった。

表 2.7.4.2-23　器官別有害事象及び副作用（国内第 II 相試験と第 III 相試験の併合解析）

	プラセボ群		1 日 1 回群		1 日 2 回群		実薬群	
対象症例数	116		55		120		175	
副作用/有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象
発現症例数(%)	13 (11.2)	42 (36.2)	22 (40.0)	30 (54.5)	71 (59.2)	86 (71.7)	93 (53.1)	116 (66.3)
感染症および寄生虫症	3 (2.6)	10 (8.6)	1 (1.8)	8 (14.5)	1 (0.8)	16 (13.3)	2 (1.1)	24 (13.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	-	-	-	-	-	1 (0.8)	-	1 (0.6)
血液およびリンパ系障害	-	1 (0.9)	-	-	-	-	-	-
代謝および栄養障害	2 (1.7)	2 (1.7)	-	-	-	-	-	-
精神障害	-	1 (0.9)	-	-	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.6)	1 (0.6)
神経系障害	-	5 (4.3)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.7)	9 (7.5)	3 (1.7)	10 (5.7)
耳および迷路障害	-	-	-	-	-	1 (0.8)	-	1 (0.6)
心臓障害	-	1 (0.9)	-	-	-	-	-	-
血管障害	1 (0.9)	2 (1.7)	-	-	3 (2.5)	3 (2.5)	3 (1.7)	3 (1.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	-	9 (7.8)	-	1 (1.8)	-	2 (1.7)	-	3 (1.7)
胃腸障害	1 (0.9)	8 (6.9)	1 (1.8)	2 (3.6)	4 (3.3)	11 (9.2)	5 (2.9)	13 (7.4)
肝胆道系障害	-	-	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.1)	2 (1.1)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.9)	2 (1.7)	-	1 (1.8)	1 (0.8)	4 (3.3)	1 (0.6)	5 (2.9)
筋骨格系および結合組織障害	-	1 (0.9)	-	1 (1.8)	-	2 (1.7)	-	3 (1.7)
腎および尿路障害	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-	-	-
生殖系および乳房障害	-	1 (0.9)	-	-	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.6)	1 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.9)	3 (2.6)	-	2 (3.6)	1 (0.8)	5 (4.2)	1 (0.6)	7 (4.0)
臨床検査	4 (3.4)	5 (4.3)	21 (38.2)	23 (41.8)	61 (50.8)	62 (51.7)	82 (46.9)	85 (48.6)
傷害、中毒および処置合併症	-	2 (1.7)	-	-	1 (0.8)	3 (2.5)	1 (0.6)	3 (1.7)

例数(%)
用語辞書：MedDRA/J version 19.0
Source：AJG511 申請用併合解析（5.3.5.3-3）表 6.8

(2) 症候群別有害事象及び副作用

1) ステロイド作用に関連する有害事象及び副作用

本剤の有効成分はグルココルチコイドであるブデソニドであり、グルココルチコイドの典型的な副作用が発現する可能性があるため、グルココルチコイドの副作用に該当する有害事象を検討した。

① 国内第 II 相試験と第 III 相試験の併合解析

グルココルチコイドの副作用に該当する有害事象を医学専門家の見解をもとに検討した。検討した有害事象を表 2.7.4.2-24 に示した。

表 2.7.4.2-24 検討したグルココルチコイドの副作用に該当する有害事象
(国内第 II 相試験と第 III 相試験の併合解析)

器官別大分類	有害事象 (PT)	発現時期
精神障害	不安	投与中
	不眠症	投与中
血管障害	高血圧	投与中
胃腸障害	胃潰瘍	投与中
皮膚および皮下組織障害	ざ瘡	投与中
一般・全身障害および投与部位の状態	末梢性浮腫	投与中
臨床検査	血中コレステロール増加	投与中
	血中コルチコトロピン減少	投与中
	血中コルチゾール減少	投与中
	血圧上昇	投与中
	血中トリグリセリド増加	投与中
	白血球数異常	投与中
	白血球数増加	投与中
精神障害	うつ病	後観察期間
一般・全身障害および投与部位の状態	倦怠感	後観察期間

6 週投与例のグルココルチコイドの副作用に該当する有害事象及び副作用を表 2.7.4.2-25 に示した。

本剤の投与での該当する有害事象は、血中コルチゾール減少（1 日 1 回群 23.6%（13/55 例）、1 日 2 回群 48.3%（58/120 例））、血中コルチコトロピン減少（1 日 1 回群 29.1%（16/55 例）、1 日 2 回群 35.0%（42/120 例））、高血圧（1 日 2 回群 2.5%（3/120 例））、末梢性浮腫（1 日 2 回群 1.7%（2/120 例））、血中トリグリセリド増加（1 日 1 回群 1.8%（1/55 例）、1 日 2 回群 0.8%（1/120 例））、不眠症、胃潰瘍、ざ瘡、血圧上昇及び白血球数異常（1 日 2 回群 0.8%（1/120 例））、血中コレステロール増加（1 日 1 回群 1.8%（1/55 例））であった。末梢性浮腫の 1 例は治験薬との因果関係なしと判定されたが、その他の事象は治験薬との因果関係ありと判定された。

表 2.7.4.2-25　6 週投与例のグルココルチコイドの副作用に該当する有害事象及び副作用
（国内第 II 相試験と第 III 相試験の併合解析）

	プラセボ群		1 日 1 回群		1 日 2 回群		実薬群	
対象症例数	116		55		120		175	
副作用/有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象
精神障害								
不眠症	-	-	-	-	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.6)	1 (0.6)
不安	-	1 (0.9)	-	-	-	-	-	-
血管障害								
高血圧	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	3 (2.5)	3 (2.5)	3 (1.7)	3 (1.7)
胃腸障害								
胃潰瘍	-	-	-	-	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.6)	1 (0.6)
皮膚および皮下組織障害								
ざ瘡	-	-	-	-	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.6)	1 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態								
末梢性浮腫	-	-	-	-	1 (0.8)	2 (1.7)	1 (0.6)	2 (1.1)
臨床検査								
血中コルチゾール減少	2 (1.7)	2 (1.7)	13 (23.6)	13 (23.6)	58 (48.3)	58 (48.3)	71 (40.6)	71 (40.6)
血中コルチコトロピン減少	1 (0.9)	1 (0.9)	16 (29.1)	16 (29.1)	42 (35.0)	42 (35.0)	58 (33.1)	58 (33.1)
血中トリグリセリド増加	-	-	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.1)	2 (1.1)
血圧上昇	-	-	-	-	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.6)	1 (0.6)
白血球数異常	-	-	-	-	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.6)	1 (0.6)
血中コレステロール増加	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (1.8)	1 (1.8)	-	-	1 (0.6)	1 (0.6)
白血球数増加	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-	-	-

例数（%）
用語辞書：MedDRA/J version 19.0
Source：AJG511 申請用併合解析（5.3.5.3-3）表 6.2

② 国内第 III 相試験の継続投与例

表 2.7.4.2-24 をもとに抽出したグルココルチコイドの副作用に該当する有害事象を表 2.7.4.2-26 に示した。なお、前記したように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ていない。

1 日 2 回群の継続投与例において該当する有害事象及び副作用は認められなかった。

表 2.7.4.2-26　グルココルチコイドの副作用に該当する有害事象及び副作用
（国内第 III 相試験の継続投与例）

	プラセボ群		1 日 2 回群	
対象症例数	19		20	
因果関係	副作用	有害事象	副作用	有害事象
胃腸障害				
胃潰瘍	1 (5.3)	1 (5.3)	-	-

例数（%）
用語辞書：MedDRA/J version 17.1
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有害事象として取り上げられていない
Source：AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 12.2.2-7

③　海外プラセボ対照第 III 相試験 2 試験（BUCF3001、BUCF3002）の併合解析

血中コルチゾール減少はプラセボ群 2.2%、ブデソニドフォーム群 17.2%、副腎機能不全はプラセボ群 0.7%、ブデソニドフォーム群 3.7%に認められた（表 2.7.4.2-11 参照）。ムーンフェイス、赤色皮膚線条、潮紅、体液貯留、気分変化、睡眠の変化、不眠症、ざ瘡、男性型多毛症等のグルココルチコイドの副作用の発現はまれであった。プラセボ群では、不眠症（軽度、治験薬との関連性なし）及びうつ病（軽度、治験薬との関連性なし）、ブデソニドフォーム群では、不眠症（軽度、治験薬との関連性なし）、睡眠障害（重度、治験薬との関連性あり）、ざ瘡（軽度、治験薬との関連性あり）がそれぞれ 1 例認められた。血中コルチゾール減少及び副腎機能不全の程度は、治験担当医師により中等度と判定された血中コルチゾール減少のプラセボ群の 1 例（0.4%）、ブデソニドフォーム群の 5 例（2%）、副腎機能不全のブデソニドフォーム群の 2 例（0.7%）を除き、軽度であった。

2)　局所皮膚反応に関連する有害事象及び副作用

本剤は添加剤としてセトステアリルアルコール及びプロピレングリコールを含有するため、局所皮膚反応に関連する有害事象を検討した。局所皮膚反応に関連する有害事象として、医学専門家の見解をもとに基本語の肛門周囲痛、肛門そう痒症、湿疹、そう痒症及び発疹を取り上げた。

①　国内第 II 相試験と第 III 相試験の併合解析

局所皮膚反応に関連する有害事象及び副作用を表 2.7.4.2-27 に示した。

本剤の投与での局所皮膚反応に関連する有害事象は、肛門周囲痛（1 日 2 回群 0.8%（1/120 例））、肛門そう痒症（1 日 2 回群 0.8%（1/120 例））、湿疹（1 日 1 回群 1.8%（1/55 例）、1 日 2 回群 1.7%（2/120 例））、発疹（1 日 2 回群 0.8%（1/120 例））であった。副作用は、肛門そう痒症（1 日 2 回群 0.8%（1/120 例））であった。

表 2.7.4.2-27　局所皮膚反応に関連する有害事象及び副作用
（国内第 II 相試験と第 III 相試験の併合解析）

	プラセボ群		1 日 1 回群		1 日 2 回群		実薬群	
対象症例数	116		55		120		175	
副作用/有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象
胃腸障害								
肛門周囲痛	-	-	-	-	-	1 (0.8)	-	1 (0.6)
肛門そう痒症	-	-	-	-	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.6)	1 (0.6)
皮膚および皮下組織障害								
湿疹	1 (0.9)	1 (0.9)	-	1 (1.8)	-	2 (1.7)	-	3 (1.7)
発疹	-	-	-	-	-	1 (0.8)	-	1 (0.6)
そう痒症	-	1 (0.9)	-	-	-	-	-	-

例数（%）
用語辞書：MedDRA/J version 19.0
Source：AJG511 申請用併合解析（5.3.5.3-3）表 6.2

② 国内第 III 相試験の継続投与例

局所皮膚反応に関連する有害事象及び副作用を表 2.7.4.2-28 に示した。

本剤の投与での局所皮膚反応に関連する有害事象は、湿疹及び発疹（1 日 2 回群 0.5%（1/20 例））であった。いずれの事象も治験薬との因果関係なしと判定された。

表 2.7.4.2-28　局所皮膚反応に関連する有害事象及び副作用（国内第 III 相試験の継続投与例）

	プラセボ群		1 日 2 回群	
対象症例数	19		20	
副作用/有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象
皮膚および皮下組織障害				
湿疹	1 (5.3)	1 (5.3)	-	1 (5.0)
発疹	-	-	-	1 (5.0)

例数（%）
用語辞書：MedDRA/J version 17.1
Source：AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 12.2.2-3

③ 海外プラセボ対照第 III 相試験 2 試験（BUCF3001、BUCF3002）の併合解析

局所皮膚反応と明らかに関連する基本語（例　肛門そう痒症、肛門直腸不快感、肛門周囲痛、適用部位反応）及び関連を想定させる報告事象名（例　報告事象名「肛門周囲の発疹」又は「臀部の発疹」を基本語「発疹」、報告事象名「臀部のかゆみ」を基本語「そう痒症」）を検討した。

その結果、ブデソニドフォーム群及びプラセボ群とも、有害事象の発現率は 1%以下であった。

3) 腎機能障害に関連する有害事象及び副作用

腎機能障害に関連した事象には、器官別大分類の腎および尿路障害、基本語の血中尿素増加、血中クレアチニン増加及び尿中蛋白陽性を取り上げ検討した。

① 国内第 II 相試験と第 III 相試験の併合解析

腎機能障害に関連した有害事象及び副作用を表 2.7.4.2-29 に示した。

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

表 2.7.4.2-29　腎機能障害に関連した有害事象及び副作用
（国内第 II 相試験と第 III 相試験の併合解析）

	プラセボ群		1 日 1 回群		1 日 2 回群		実薬群	
対象症例数	116		55		120		175	
副作用/有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象
腎および尿路障害								
出血性膀胱炎	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-	-	-

例数（%）
用語辞書：MedDRA/J version 19.0
Source：AJG511 申請用併合解析（5.3.5.3-3）表 6.2

② 国内第 III 相試験の継続投与例

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

4) 肝機能障害に関連する有害事象及び副作用

肝機能障害に関連した事象には、器官別大分類の肝胆道系障害、基本語のアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、血中乳酸脱水素酵素増加及び肝機能検査異常を取り上げ検討した。

① 国内第 II 相試験と第 III 相試験の併合解析

肝機能障害に関連した有害事象及び副作用を表 2.7.4.2-30 に示した。

本剤の投与での肝機能障害に関連した有害事象は、肝機能異常（1 日 1 回群 1.8%（1/55 例）、1 日 2 回群 0.8%（1/120 例））、血中乳酸脱水素酵素増加（1 日 2 回群 1.7%（2/120 例））、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（1 日 2 回群 0.8%（1/120 例））、肝機能検査異常（1 日 1 回群 1.8%（1/55 例））であった。いずれの事象も治験薬との因果関係ありと判定された。

表 2.7.4.2-30　肝機能障害に関連した有害事象及び副作用
（国内第 II 相試験と第 III 相試験の併合解析）

	プラセボ群		1 日 1 回群		1 日 2 回群		実薬群	
対象症例数	116		55		120		175	
副作用/有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象
肝胆道系障害								
肝機能異常	-	-	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.1)	2 (1.1)
臨床検査								
血中乳酸脱水素酵素増加	-	-	-	-	2 (1.7)	2 (1.7)	2 (1.1)	2 (1.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	-	-	-	-	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.6)	1 (0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-	-	-	-	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.6)	1 (0.6)
肝機能検査異常	-	-	1 (1.8)	1 (1.8)	-	-	1 (0.6)	1 (0.6)

例数（%）
用語辞書：MedDRA/J version 19.0
Source：AJG511 申請用併合解析（5.3.5.3-3）表 6.2

② 国内第 III 相試験の継続投与例

肝機能障害に関連した有害事象及び副作用を表 2.7.4.2-31 に示した。

本剤の投与での肝機能障害に関連した有害事象は、血中乳酸脱水素酵素増加（1 日 2 回群 5.0%（1/20 例））であり、治験薬との因果関係ありと判定された。

表 2.7.4.2-31　肝機能障害に関連した有害事象及び副作用（国内第 III 相試験の継続投与例）

	プラセボ群		1 日 2 回群	
対象症例数	19		20	
副作用/有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象
臨床検査				
血中乳酸脱水素酵素増加	-	-	1 (5.0)	1 (5.0)

例数（%）
用語辞書：MedDRA/J version 17.1
Source：AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 14.3.2-2

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

国内第 II 相試験では重篤な有害事象はなかった。国内第 III 相試験における重篤な有害事象の個別症例の詳細については、2.7.6.6 項に記載した。

2.7.4.3　臨床検査値の評価

(1)　有害事象と判断された臨床検査値異常変動

1)　国内第 II 相試験と第 III 相試験の併合解析

器官別大分類で臨床検査に分類された有害事象及び副作用を表 2.7.4.3-1 に示した。

臨床検査に分類された有害事象の発現率は、プラセボ群 4.3%（5/116 例）、1 日 1 回群 41.8%（23/55 例）、1 日 2 回群 51.7%（62/120 例）であった。いずれかの群で 5%以上発現した有害事象は、血中コルチゾール減少（プラセボ群 1.7%（2/116 例）、1 日 1 回群 23.6%（13/55 例）、1 日 2 回群 48.3%（58/120 例））、血中コルチコトロピン減少（プラセボ群 0.9%（1/116 例）、1 日 1 回群 29.1%（16/55 例）、1 日 2 回群 35.0%（42/120 例））であり、いずれも 1 日 1 回群と比較し 1 日 2 回群の有害事象の発現率が高かった。

臨床検査に分類された副作用の発現率は、プラセボ群 3.4%（4/116 例）、1 日 1 回群 38.2%（21/55 例）、1 日 2 回群 50.8%（61/120 例）であった。いずれかの群で 5%以上発現した副作用は、血中コルチゾール減少（プラセボ群 1.7%（2/116 例）、1 日 1 回群 23.6%（13/55 例）、1 日 2 回群 48.3%（58/120 例））、血中コルチコトロピン減少（プラセボ群 0.9%（1/116 例）、1 日 1 回群 29.1%（16/55 例）、1 日 2 回群 35.0%（42/120 例）であり、いずれも 1 日 1 回群と比較し 1 日 2 回群の副作用の発現率が高かった。

表 2.7.4.3-1　器官別大分類で臨床検査に分類された有害事象及び副作用
（国内第 II 相試験と第 III 相試験の併合解析）

	プラセボ群		1 日 1 回群		1 日 2 回群		実薬群	
対象症例数	116		55		120		175	
副作用/有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象
臨床検査	4 (3.4)	5 (4.3)	21 (38.2)	23 (41.8)	61 (50.8)	62 (51.7)	82 (46.9)	85 (48.6)
血中コルチゾール減少	2 (1.7)	2 (1.7)	13 (23.6)	13 (23.6)	58 (48.3)	58 (48.3)	71 (40.6)	71 (40.6)
血中コルチコトロピン減少	1 (0.9)	1 (0.9)	16 (29.1)	16 (29.1)	42 (35.0)	42 (35.0)	58 (33.1)	58 (33.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	-	-	1 (1.8)	2 (3.6)	1 (0.8)	2 (1.7)	2 (1.1)	4 (2.3)
血中乳酸脱水素酵素増加	-	-	-	-	2 (1.7)	2 (1.7)	2 (1.1)	2 (1.1)
血中トリグリセリド増加	-	-	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.1)	2 (1.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	-	-	-	-	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.6)	1 (0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-	-	-	-	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.6)	1 (0.6)
血圧上昇	-	-	-	-	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.6)	1 (0.6)
Ｃ－反応性蛋白増加	-	-	-	-	-	1 (0.8)	-	1 (0.6)
白血球数異常	-	-	-	-	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.6)	1 (0.6)
血中コレステロール増加	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (1.8)	1 (1.8)	-	-	1 (0.6)	1 (0.6)
血中トリグリセリド減少	-	-	-	1 (1.8)	-	-	-	1 (0.6)
肝機能検査異常	-	-	1 (1.8)	1 (1.8)	-	-	1 (0.6)	1 (0.6)
血中尿酸増加	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-	-	-
尿中ブドウ糖陽性	-	1 (0.9)	-	-	-	-	-	-
白血球数減少	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-	-	-
白血球数増加	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-	-	-

例数（%）
用語辞書：MedDRA/J version 19.0
Source：AJG511 申請用併合解析（5.3.5.3-3）表 6.2

2) 国内第 III 相試験の継続投与例

器官別大分類で臨床検査に分類された有害事象及び副作用を表 2.7.4.3-2 に示した。

臨床検査に分類された有害事象の発現率はプラセボ群 10.5%（2/19 例）、1 日 2 回群 15.0%（3/20 例）、副作用の発現率はプラセボ群 5.3%（1/19 例）、1 日 2 回群 10.0%（2/20 例）であり、プラセボ群との違いはみられなかった。

表 2.7.4.3-2 器官別大分類で臨床検査に分類された有害事象及び副作用
（国内第 III 相試験の継続投与例）

	プラセボ群		1 日 2 回群	
対象症例数	19		20	
	副作用	有害事象	副作用	有害事象
臨床検査	1 (5.3)	2 (10.5)	2 (10.0)	3 (15.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	-	-	-	1 (5.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	-	-	1 (5.0)	1 (5.0)
血中尿酸増加	-	-	1 (5.0)	1 (5.0)
尿中ブドウ糖陽性	-	1 (5.3)	-	-
白血球数減少	1 (5.3)	1 (5.3)	-	-

例数（%）
用語辞書：MedDRA/J version 17.1
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有害事象として取り上げられていない
Source：AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 12.2.2-3

3) 海外プラセボ対照第 III 相 2 試験（BUCF3001、BUCF3002）の併合解析

いずれかの群で臨床検査異常に関連した 1%以上の有害事象を表 2.7.4.3-3 に示した。

最も発現率が高かった臨床検査異常に関連した有害事象は、血中コルチゾール減少（プラセボ群 2.2%、ブデソニドフォーム群 17.2%）、副腎機能不全（プラセボ群 0.7%、ブデソニドフォーム群 3.7%）であり、プラセボ群と比較しブデソニドフォーム群の発現率が高かった。その他の臨床検査異常に関連した有害事象では、ブデソニドフォーム群とプラセボ群で違いはみられなかった。

表 2.7.4.3-3 臨床検査異常に関連した 1%以上の有害事象
（海外 BUCF3001 と BUCF3002 の併合解析）

群	プラセボ群	ブデソニド フォーム群
例数	278	268
血中コルチゾール減少	6 (2.2)	46 (17.2)
副腎機能不全	2 (0.7)	10 (3.7)
貧血	6 (2.2)	3 (1.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.4)	3 (1.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.1)	2 (0.7)
血中ビリルビン増加	5 (1.8)	0
血小板増加症	4 (1.4)	0

例数（%）
MedDRA/J version 19.0 を用いて翻訳した。
Source：Salix 社 NDA205613 Budesonide 2 mg Rectal Form CTD M2.7.4（5.3.5.3-2）Table 81

(2) 臨床検査値の推移

本剤のステロイド作用について、血漿コルチゾール濃度、血漿 ACTH 濃度、白血球分画、総コレステロール濃度、HbA1c（NGSP）及び血清カリウム濃度の推移を検討した。

1) 血漿コルチゾール濃度及び血漿 ACTH 濃度

① 国内第 II 相試験

血漿コルチゾール濃度の箱ひげ図を図 2.7.4.3-1 に、血漿コルチゾール濃度及び血漿 ACTH 濃度の推移を表 2.7.4.3-4 に示した。

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

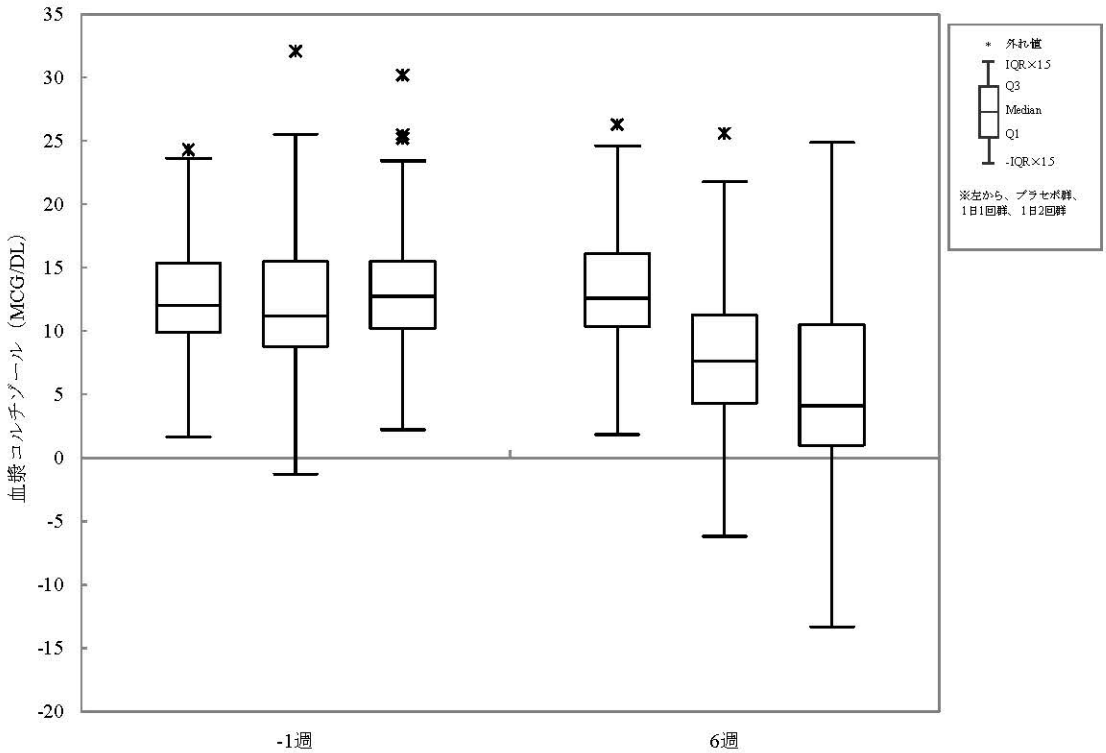


図 2.7.4.3-1 血漿コルチゾール濃度の箱ひげ図（国内第 II 相試験）

Source：AJG511/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）図 14.3.11-1 30

表 2.7.4.3-4　血漿コルチゾール濃度及び血漿 ACTH 濃度の推移（国内第 II 相試験）

	評価時点	要約統計量	プラセボ群	1 日 1 回群	1 日 2 回群
血漿コルチゾール（MCG/DL）	-1 週	対象症例数	54	55	56
		平均値±標準偏差	12.98±4.25	12.38±5.08	13.33±4.69
		中央値	12.05	11.20	12.75
		95%信頼区間	11.82～14.14	11.01～13.75	12.07～14.59
	6 週	対象症例数	49	54	52
		平均値±標準偏差	13.64±4.34	8.52±5.67	6.36±5.86
		中央値	12.60	7.65	4.10
		95%信頼区間	12.39～14.88	6.97～10.06	4.73～7.99
血漿 ACTH（PG/ML）	-1 週	対象症例数	54	55	56
		平均値±標準偏差	24.29±12.19	24.29±13.06	29.03±17.59
		中央値	22.35	21.50	24.45
		95%信頼区間	20.96～27.61	20.76～27.82	24.32～33.74
	6 週	対象症例数	49	54	52
		平均値±標準偏差	26.96±12.86	18.79±12.74	17.21±17.40
		中央値	24.00	19.25	14.55
		95%信頼区間	23.27～30.65	15.31～22.27	12.36～22.05

Source：AJG511/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）表 12.4.2.1-1、表 12.4.2.1-2

②　国内第 III 相試験の 6 週投与例

血漿コルチゾール濃度の箱ひげ図を図 2.7.4.3-2 に、血漿コルチゾール濃度及び血漿 ACTH 濃度の推移を表 2.7.4.3-5 に示した。なお、後観察は 6 週投与で治験を終了した被験者のデータである。

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

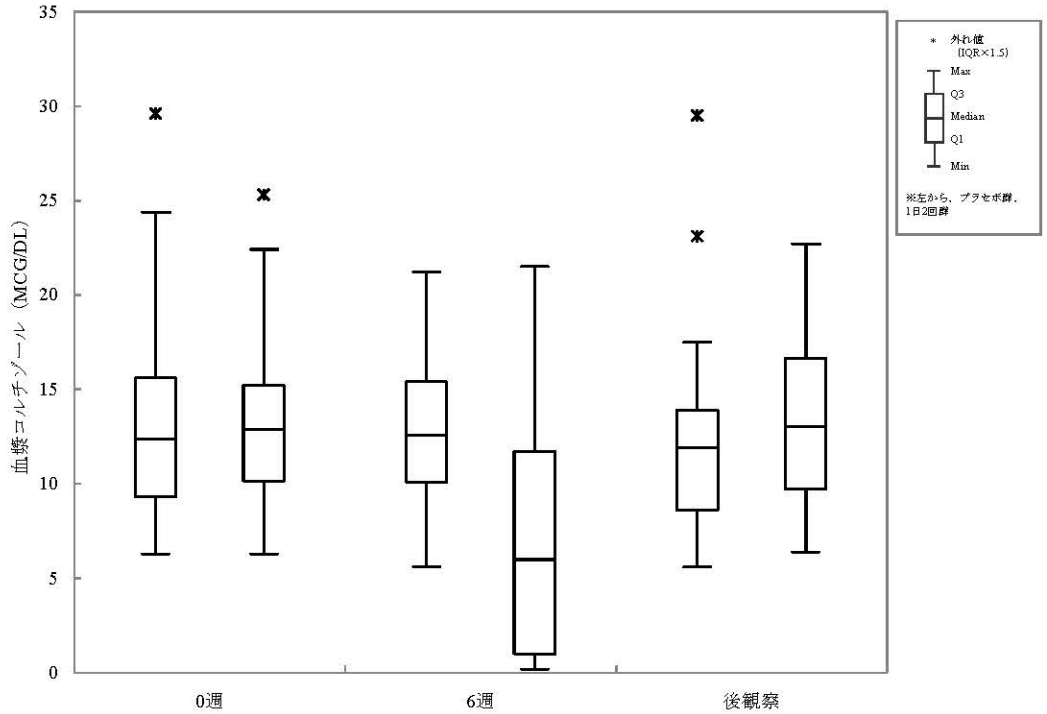


図 2.7.4.3-2　血漿コルチゾール濃度の箱ひげ図（国内第 III 相試験の 6 週投与例）

Source：AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）図 14.3.15-1 1-31

表 2.7.4.3-5　血漿コルチゾール濃度及び血漿 ACTH 濃度の推移（国内第 III 相試験の 6 週投与例）

	評価時点	要約統計量	プラセボ群	1 日 2 回群
血漿コルチゾール（MCG/DL）	0 週	対象症例数	62	64
		平均値±標準偏差	13.07±4.94	12.97±4.02
		中央値	12.35	12.85
		95%信頼区間	11.82～14.33	11.96～13.97
	6 週	対象症例数	51	59
		平均値±標準偏差	12.62±3.67	6.82±6.08
		中央値	12.60	6.00
		95%信頼区間	11.59～13.66	5.24～8.41
	6 週投与例後観察	対象症例数	30	36
		平均値±標準偏差	12.25±5.04	13.28±4.41
		中央値	11.90	13.05
		95%信頼区間	10.37～14.13	11.79～14.77
血漿 ACTH（PG/ML）	0 週	対象症例数	62	63
		平均値±標準偏差	23.90±16.91	23.30±12.57
		中央値	19.10	22.70
		95%信頼区間	19.61～28.19	20.13～26.46
	6 週	対象症例数	51	59
		平均値±標準偏差	23.08±11.49	18.22±19.29
		中央値	20.20	12.00
		95%信頼区間	19.85～26.31	13.19～23.24
	6 週投与例後観察	対象症例数	30	36
		平均値±標準偏差	23.89±13.00	24.45±11.48
		中央値	21.30	22.55
		95%信頼区間	19.04～28.75	20.57～28.34

Source：AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 12.4.2.1-1、表 12.4.2.1-2

血漿コルチゾール濃度及び血漿 ACTH 濃度の基準値未満の症例の割合を表 2.7.4.3-6 に示した。

血漿コルチゾール濃度の基準値未満の症例の割合は、0 週、6 週、後観察の順で、プラセボ群 0%（0/62 例）、3.9%（2/51 例）、3.3%（1/30 例）、1 日 2 回群 0%（0/64 例）、50.8%（30/59 例）、0%（0/36 例）、血漿 ACTH 濃度の基準値未満の症例の割合は、プラセボ群 4.8%（3/62 例）、2.0%（1/51 例）、6.7%（2/30 例）、1 日 2 回群 7.9%（5/63 例）、30.5%（18/59 例）、0%（0/36 例）であった。

表 2.7.4.3-6　血漿コルチゾール濃度及び血漿 ACTH 濃度の基準値未満の症例の割合
（国内第 III 相試験の 6 週投与例）

検査項目	評価時点	投与群	プラセボ群	1 日 2 回群	全体
血漿コルチゾール	0 週	解析対象症例数	62	64	126
		該当例	0	0	0
		割合(%)	0.0	0.0	0.0
	6 週	解析対象症例数	51	59	110
		該当例	2	30	32
		割合(%)	3.9	50.8	29.1
	後観察時点	解析対象症例数	30	36	66
		該当例	1	0	1
		割合(%)	3.3	0.0	1.5
血漿 ACTH	0 週	解析対象症例数	62	63	125
		該当例	3	5	8
		割合(%)	4.8	7.9	6.4
	6 週	解析対象症例数	51	59	110
		該当例	1	18	19
		割合(%)	2.0	30.5	17.3
	後観察時点	解析対象症例数	30	36	66
		該当例	2	0	2
		割合(%)	6.7	0.0	3.0

Source：AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 12.4.2.1-3

③　国内第 III 相試験の継続投与例

血漿コルチゾール濃度の箱ひげ図を図 2.7.4.3-3 に、血漿コルチゾール濃度及び血漿 ACTH 濃度の推移を表 2.7.4.3-7 に示した。なお、後観察は 12 週投与で治験を終了した被験者のデータである。

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

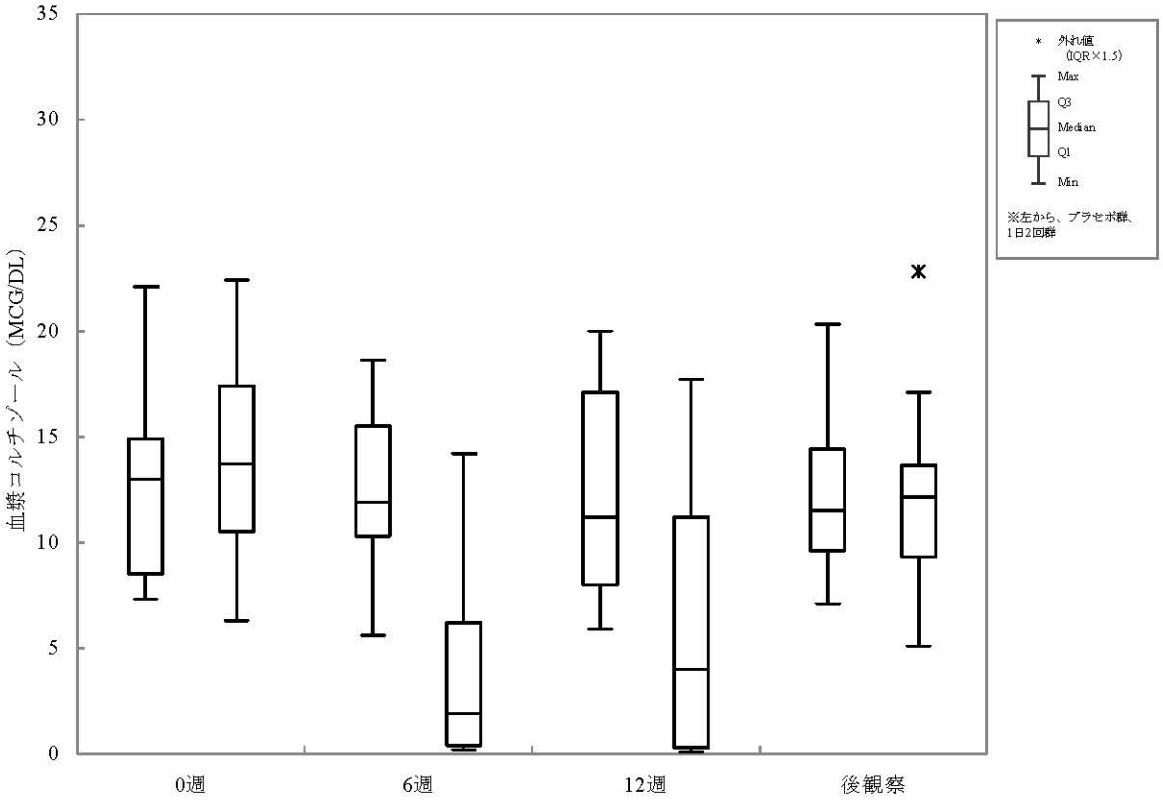


図 2.7.4.3-3　血漿コルチゾール濃度の箱ひげ図（国内第 III 相試験の継続投与例）

Source：AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）図 14.3.15-2 1-31

表 2.7.4.3-7　血漿コルチゾール濃度及び血漿 ACTH 濃度の推移（国内第 III 相試験の継続投与例）

	評価時点	要約統計量	プラセボ群	1 日 2 回群
血漿コルチゾール（MCG/DL）	0 週	対象症例数	19	20
		平均値±標準偏差	12.20±3.85	13.87±4.44
		中央値	13.00	13.70
		95%信頼区間	10.35～14.05	11.79～15.94
	6 週	対象症例数	17	20
		平均値±標準偏差	12.53±3.65	3.95±4.56
		中央値	11.90	1.90
		95%信頼区間	10.65～14.40	1.82～6.08
	12 週	対象症例数	19	19
		平均値±標準偏差	12.12±4.69	6.05±6.06
		中央値	11.20	4.00
		95%信頼区間	9.86～14.38	3.13～8.97
	継続投与例後観察	対象症例数	17	20
		平均値±標準偏差	12.19±3.49	11.81±4.20
		中央値	11.50	12.15
		95%信頼区間	10.40～13.99	9.84～13.77
血漿 ACTH（PG/ML）	0 週	対象症例数	19	20
		平均値±標準偏差	17.95±9.16	24.29±14.60
		中央値	15.70	23.25
		95%信頼区間	13.54～22.37	17.45～31.12
	6 週	対象症例数	17	20
		平均値±標準偏差	18.64±6.30	17.71±27.99
		中央値	17.90	7.80
		95%信頼区間	15.40～21.88	4.60～30.81
	12 週	対象症例数	19	19
		平均値±標準偏差	19.54±9.09	24.44±30.19
		中央値	17.40	16.80
		95%信頼区間	15.16～23.92	9.89～38.99
	継続投与例後観察	対象症例数	17	20
		平均値±標準偏差	17.93±8.53	22.53±14.31
		中央値	16.40	19.35
		95%信頼区間	13.54～22.32	15.83～29.23

Source：AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 12.4.2.1-4、表 12.4.2.1-5

血漿コルチゾール濃度及び血漿 ACTH 濃度の基準値未満の症例の割合を表 2.7.4.3-8 に示した。

血漿コルチゾール濃度の基準値未満の症例の割合は、0 週、12 週、後観察の順で、プラセボ群 0%（0/19 例）、5.3%（1/19 例）、0%（0/17 例）、1 日 2 回群 0%（0/20 例）、57.9%（11/19 例）、10.0%（2/20 例）、血漿 ACTH 濃度の基準値未満の症例の割合は、プラセボ群 0%（0/19 例）、0%（0/19 例）、0%（0/17 例）、1 日 2 回群 15.0%（3/20 例）、42.1%（8/19 例）、10.0%（2/20 例）であった。

表 2.7.4.3-8　血漿コルチゾール濃度及び血漿 ACTH 濃度の基準値未満の症例の割合
（国内第 III 相試験の継続投与例）

検査項目	評価時点	投与群	プラセボ群	1 日 2 回群	全体
血漿コルチゾール	0 週	解析対象症例数	19	20	39
		該当例	0	0	0
		割合(%)	0.0	0.0	0.0
	12 週	解析対象症例数	19	19	38
		該当例	1	11	12
		割合(%)	5.3	57.9	31.6
	後観察時点	解析対象症例数	17	20	37
		該当例	0	2	2
		割合(%)	0.0	10.0	5.4
血漿 ACTH	0 週	解析対象症例数	19	20	39
		該当例	0	3	3
		割合(%)	0.0	15.0	7.7
	12 週	解析対象症例数	19	19	38
		該当例	0	8	8
		割合(%)	0.0	42.1	21.1
	後観察時点	解析対象症例数	17	20	37
		該当例	0	2	2
		割合(%)	0.0	10.0	5.4

Source：AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 12.4.2.1-6

④　海外プラセボ対照第 III 相試験 2 試験（BUCF3001、BUCF3002）の併合解析

血清コルチゾール濃度の推移を図 2.7.4.3-4 に示した。

海外第 III 相試験 2 試験（BUCF3001、BUCF3002）では、ブデソニドフォーム群で血清コルチゾール濃度が 1 及び 2 週の初期に低下し、6 週までに投与前の濃度に向かって徐々に回復した。6 週の血清コルチゾール濃度の投与前からの変化は、プラセボ群が-2.30±162.939 nmol/L（平均値±標準偏差、以下同様）、ブデソニドフォーム群が-2.58±182.060 nmol/L であり、血清コルチゾール濃度はいずれの群も 6 週までにほぼ投与前値に回復した。4 及び 6 週に比べて 1 及び 2 週での血清コルチゾール濃度の低下が大きかったのは、初めの 2 週間は 1 日 2 回投与、続く 4 週間は 1 日 1 回投与によるものと推察された。

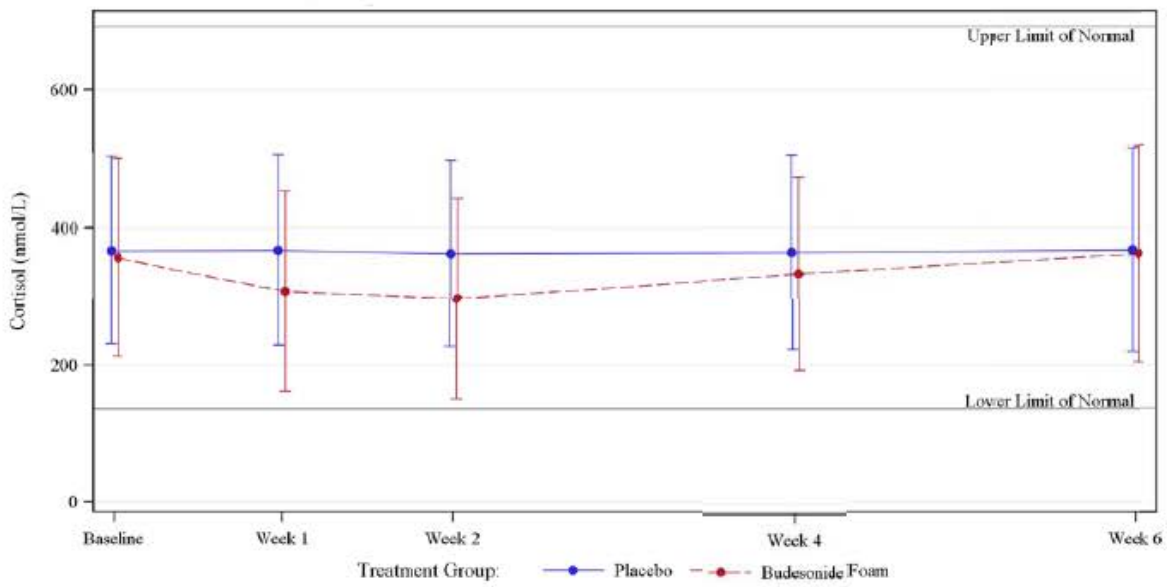


図 2.7.4.3-4　血清コルチゾール濃度の推移（平均値±SD）
（海外 BUCF3001 と BUCF3002 の併合解析）

Source：Salix 社 NDA205613 Budesonide 2 mg Rectal Form CTD M2.7.4（5.3.5.3-2）Figure 6

血清コルチゾール濃度に加えて、副腎機能を ACTH 負荷試験（コシントロピン（合成 ACTH）負荷に反応したコルチゾール濃度を測定）により評価した。ACTH 負荷後の血清コルチゾール濃度の投与前値からの変化を表 2.7.4.3-9 に示した。

ブデソニドフォーム群の 6 週の血清コルチゾール濃度はプラセボ群と比較して、投与前値からの低下が大きかった。

表 2.7.4.3-9　ACTH 負荷後の血清コルチゾール濃度の投与前値からの変化
（海外 BUCF3001 と BUCF3002 の併合解析）

群	プラセボ	ブデソニド フォーム
例数	278	268
ACTH 負荷後の血清コルチゾール濃度 nmol/L		
投与前　例数	278	266
平均値±SD	732.52±153.481	713.28±140.927
6 週　例数	235	214
平均値±SD	702.24±146.913	658.30±170.803
投与前値からの平均変化（平均値±SD）	-24.52±168.405	-66.55±182.214

Source：Salix 社 NDA205613 Budesonide 2 mg Rectal Form CTD M2.7.4（5.3.5.3-2）Table 88

血清コルチゾール濃度＞5 μg/dL（138 nmol/L）（正常値下限値）の被験者の割合及び ACTH 負荷における正常反応であった被験者の割合を表 2.7.4.3-10 に示した。

血清コルチゾール濃度の低下及び ACTH 負荷試験の異常は良く知られているグルココルチドステロイドの薬力学的効果である。1、2、4 及び 6 週でプラセボ群及びブデソニドフォーム群の 84%以上の被験者が、血清コルチゾール濃度＞5 μg/dL（138 nmol/L）に維持された。血清コルチゾール濃度＞5 μg/dL に維持された被験者の割合は、1 及び 2 週ではブデソニドフォーム群がプラセボ群と比較して低かった。しかしながら、1 日 1 回投与中（3～6 週）では、群間差は減少し、6 週

の血清コルチゾール濃度＞5 μg/dL のプラセボ群とブデソニドフォーム群における被験者の割合（それぞれ、97%、94%）は、投与前の割合（それぞれ、99%、97%）とほぼ同様であった。

副腎抑制の検討のため、ACTH 負荷（刺激）試験を投与前及び投与終了時（6 週時/中止時）に実施した。コシントロピンの使用書で定義されている ACTH 負荷における正常反応は、1）朝（負荷前）のコルチゾール濃度が 5 μg/dL を超えていること、2）ACTH 負荷 30 分後、朝（負荷前）の濃度より 7 μg/dL（193 nmol/L）以上増加していること、3）ACTH 負荷 30 分後、18 μg/dL（500 nmol/L）を超える濃度であることの 3 つの基準からなる。ブデソニドフォーム群では、投与前は被験者の 84%が ACTH 負荷に正常反応を示し、6 週は 69%であった。プラセボ群では、それぞれ、86%、77%であった。

表 2.7.4.3-10　血清コルチゾール濃度＞5 μg/dL（138 nmol/L）の被験者の割合及び ACTH 負荷における正常反応の被験者の割合（海外 BUCF3001 と BUCF3002 の併合解析）

群	プラセボ	ブデソニド フォーム
例数	278	268
血清コルチゾール>5 μg/dL（138 nmol/L：正常範囲下限値）		
投与前	275/278（98.9）	259/268（96.6）
1 週	264/269（98.1）	224/263（85.2）
2 週	263/266（98.9）	216/257（84.0）
4 週	243/249（97.6）	218/235（92.8）
6 週	234/241（97.1）	211/224（94.2）
ACTH 負荷における正常反応[a]		
投与前	238/278（85.6）	222/266（83.5）
6 週	180/235（76.6）	148/216（68.5）

例数（%）

a：コシントロピンの使用書で定義されている ACTH 負荷における正常反応は 3 つの基準からなる；1）朝（負荷前）のコルチゾール濃度が 5 μg/dL を超えていること、2）ACTH 負荷後、朝（負荷前）の濃度より 7 μg/dL（193 nmol/L）以上増加していること、3）ACTH 負荷後、18 μg/dL（500 nmol/L）を超える濃度であること。

Source：Salix 社 NDA205613 Budesonide 2 mg Rectal Form CTD M2.7.4（5.3.5.3-2）Table 89

正常範囲（5 μg/dL（138 nmol/L）から 25 μg/dL（690 nmol/L））に対して、低値、正常値、高値であった血清コルチゾール濃度（朝のコルチゾール濃度）の被験者の割合を表 2.7.4.3-11 に示した。

投与前におけるブデソニドフォーム群及びプラセボ群の血清コルチゾール濃度が低値であった被験者の割合は、それぞれ、3%、1%で、6 週では 5%、3%であった。1 日 2 回投与中（1 及び 2 週）では、ブデソニドフォーム群の血清コルチゾール濃度が低値であった被験者の割合はプラセボ群と比較して大きかったが、1 日 1 回投与中（4 及び 6 週）では、ブデソニドフォーム群及びプラセボ群の血清コルチゾール濃度が低値であった被験者の割合はほぼ同様であった。

表 2.7.4.3-11　血清コルチゾール濃度が低値、正常値、高値であったの被験者の割合
（海外 BUCF3001 と BUCF3002 の併合解析）

群	プラセボ	ブデソニドフォーム
例数	278	268
投与前	278	268
低値	3（1.1）	8（3.0）
正常値	269（96.8）	255（95.1）
高値	6（2.2）	5（1.9）
1 週	269	263
低値	3（1.1）	39（14.8）
正常値	254（94.4）	220（83.7）
高値	12（4.5）	4（1.5）
2 週	266	257
低値	3（1.1）	40（15.6）
正常値	251（96.6）	215（83.7）
高値	6（2.3）	2（0.8）
4 週	249	235
低値	6（2.4）	16（6.8）
正常値	237（95.2）	212（90.2）
高値	6（2.4）	7（3.0）
6 週	241	224
低値	7（2.9）	12（5.4）
正常値	224（92.9）	207（92.4）
高値	10（4.1）	5（2.2）

例数（%）
Source：Salix 社 NDA205613 Budesonide 2 mg Rectal Form CTD M2.7.4（5.3.5.3-2）Table 90

⑤　海外非盲検第 III 相試験（BFPS3073）

起床後約 2～4 時間の空腹時の血清コルチゾール濃度（以下、AM 血清コルチゾール）及び ACTH 濃度については、サイクル 5 以降は被験者数が少ないため、投与前に被験者が 15 名以上であるサイクル 1～4 について検討した。AM 血清コルチゾール濃度の投与前値からの変化を表 2.7.4.3-12 に示した。

本試験の結果、サイクル 1～4 において、AM 血清コルチゾール濃度は、15 日で減少し（投与前値からの変化 -87.8～-25.5 nmol/L）、42 日時点では投与前値に向かって増加した（投与前値からの変化 -10.4～0.9 nmol/L）。42 日の濃度と比較して 15 日の血清コルチゾール濃度の大きな減少は、最初の 2 週間は 1 日 2 回投与、続く 4 週間は 1 日 1 回投与したことによるものと推測された。

表 2.7.4.3-12　AM 血清コルチゾール濃度の投与前値からの変化
（海外非盲検第 III 相試験（BFPS3073））

例数	114
AM 血清コルチゾール濃度（nmol/L）	
サイクル 1	
投与前値[a]	n=114
平均値±SD	342.4±143.65
15 日	n=104
平均値±SD	277.6±154.79
投与前値からの変化（平均値±SD）	-62.7±149.61
42 日	n=90
平均値±SD	341.61±146.66
投与前値からの変化（平均値±SD）	0.9±170.78
サイクル 2	
投与前値[a]	n=65
平均値±SD	350.3±150.45
15 日	n=60
平均値±SD	312.5±147.22
投与前値からの変化（平均値±SD）	-40.1±165.65
42 日	n=52
平均値±SD	344.3±152.78
投与前値からの変化（平均値±SD）	-5.8±183.16
サイクル 3	
投与前値[a]	n=41
平均値±SD	372.6±160.00
15 日	n=34
平均値±SD	332.8±172.29
投与前値からの変化（平均値±SD）	-25.5±175.75
42 日	n=31
平均値±SD	397.8±191.16
投与前値からの変化（平均値±SD）	-10.4±174.92
サイクル 4	
投与前値[a]	n=22
平均値±SD	389.2±161.33
15 日	n=20
平均値±SD	322.1±140.75
投与前値からの変化（平均値±SD）	-87.8±186.11
42 日	n=16
平均値±SD	392.1±142.21
投与前値からの変化（平均値±SD）	-7.1±148.52

a：投与前値は、本試験（BFPS3073）のブデソニドフォームの初回投与前の直近の測定値
Source：BFPS3073　Clinical study report（5.3.5.2-1）　Table 13

AM 血清コルチゾール濃度の正常値は≧5 μg/dL（138 nmol/L）である。AM 血清コルチゾール濃度が低値、正常値、高値であった被験者の割合を表 2.7.4.3-13 に示した。

AM 血清コルチゾール濃度は、15 日ですべてのサイクルで少なくとも 75%の被験者が正常値を維持した。1 日 1 回の投与期間（42 日）では少なくとも 83%の被験者が正常値であった。AM 血清コルチゾール濃度が低値であった被験者の割合は、15 日の時点が最も高かった（11.3～20.0%）。42 日まで、AM 血清コルチゾール濃度が低値であった被験者は、すべてのサイクルで 3 名を上回ることはなく、サイクル 4～6 ではいなかった。