表 2.7.4.3-13　AM 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
（海外非盲検第 III 相試験（BFPS3073））

例数	114		
AM 血清コルチゾール濃度	低値	正常値	高値
サイクル 1			
投与前値[a]（n=114）	4（3.5）	107（93.9）	3（2.6）
15 日　（n=107）	20（18.7）	87（81.3）	0
42 日　（n=90）	2（2.2）	87（96.7）	1（1.1）
サイクル 2			
投与前値[a]（n=65）	3（4.6）	60（92.3）	2（3.1）
適格性確認時（n=29）	2（6.9）	27（93.1）	0
15 日　（n=62）	7（11.3）	53（85.5）	2（3.2）
42 日　（n=52）	3（5.8）	49（94.2）	0
サイクル 3			
投与前値[a]（n=41）	1（2.4）	38（92.7）	2（4.9）
適格性確認時（n=21）	1（4.8）	20（95.2）	0
15 日　（n=39）	7（17.9）	30（76.9）	2（5.1）
42 日　（n=31）	3（9.7）	26（83.9）	2（6.5）
サイクル 4			
投与前値[a]（n=22）	0	21（95.5）	1（4.5）
適格性確認時（n=6）	1（16.7）	5（83.3）	0
15 日　（n=21）	3（14.3）	18（85.7）	0
42 日　（n=16）	0	16（100.0）	0
サイクル 5			
投与前値[a]（n=12）	0	11（91.7）	1（8.3）
適格性確認時（n=4）	0	4（100.0）	0
15 日　（n=12）	2（16.7）	9（75.0）	1（8.3）
42 日　（n=8）	1（12.5）	7（87.5）	0
サイクル 6			
投与前値[a]（n=5）	0	4（80.0）	1（20.0）
適格性確認時（n=2）	0	2（100.0）	0
15 日　（n=5）	1（20.0）	4（80.0）	0
42 日　（n=4）	0	4（100.0）	0
サイクル 7			
投与前値[a]（n=3）	0	2（66.7）	1（33.3）
適格性確認時（n=1）	0	1（100.0）	0
15 日　（n=3）	0	3（100.0）	0
42 日　（n=3）	0	3（100.0）	0
サイクル 8			
投与前値[a]（n=1）	0	1（100.0）	0
15 日　（n=1）	0	1（100.0）	0
42 日　（n=4）	0	1（100.0）	0

例数（%）
a：投与前値は、ブデソニドフォームの初回投与前の最近の測定値
Source：BFPS3073　Clinical study report（5.3.5.2-1）　Table 15

⑥　海外プラセボ対照第 IIb 試験（BUF-5/UCA）

血清コルチゾール濃度（幾何平均）の推移を図 2.7.4.3-5 に示した。

血清コルチゾール濃度は、すべての群でわずかに低下したが、42 日目（LOCF）の値では群間差はなかった。42 日目（LOCF）における臨床的に意味ある低下（＜5.4 μg/dL）は、ブデノファルクフォーム 1 日 2 回群では 3 例（4%）、ブデノファルクフォーム 1 日 1 回群では 5 例（7%）、プラセボ群では 4 例(5%)であった。投与前は、ブデノファルクフォーム 1 日 2 回群では 4 例(5%)、ブデノファルクフォーム 1 日 1 回群では 0 例、プラセボ群では 3 例（4%）であった。アルドステロン、血清電解質に関しては、ブデノファルクフォーム 1 日 1 回群及びブデノファルクフォーム 1 日 2 回群のいずれにおいても変化は認められなかった。

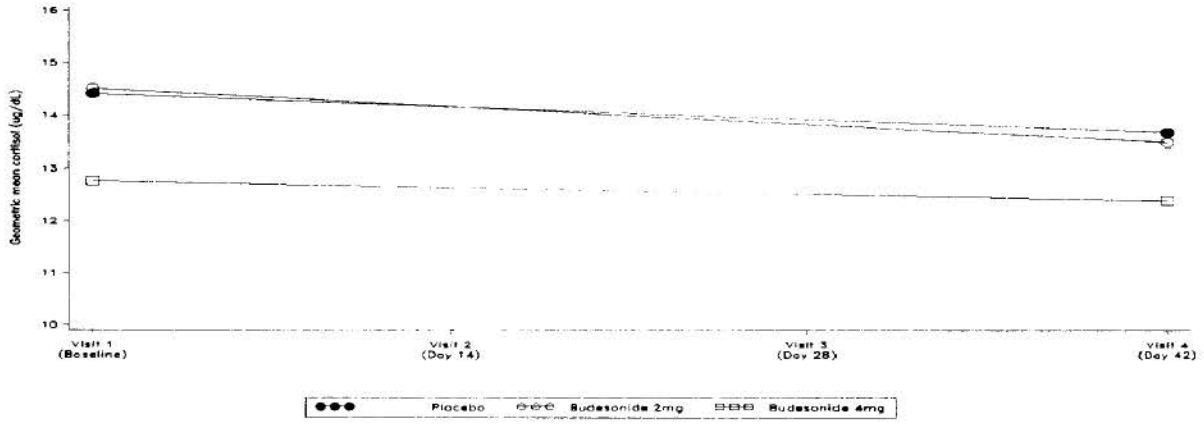


図 2.7.4.3-5　血清コルチゾール濃度（幾何平均）の推移

Source：BUF-5/UCA　Clinical study report（5.3.5.1-2）Figure III

⑦　ブデソニド経口製剤投与時の血漿コルチゾール濃度の推移とグルココルチコイド関連事象に関する文献報告

海外で潰瘍性大腸炎もしくはクローン病に対して使用されている経口ブデソニド製剤である UCERIS® extended release tablets 及び Entocort®を投与した時の血漿コルチゾール濃度の推移に関する文献報告を以下に示した。

a) UCERIS® extended release tablets 投与時の血漿コルチゾール濃度の推移及びグルココルチコイド作用 [30)]

軽症から中等症の潰瘍性直腸炎患者を対象に、1 日あたりブデソニド 6 又は 9 mg（UCERIS® extended release tablets）を 8 週間投与した多施設無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間試験が 2 試験実施され、有効性と安全性が検討された。UCERIS® extended release tablets は、1 日 9 mg が臨床使用されている。

2 試験を併合したブデソニド 6 又は 9 mg を 8 週間投与した時の朝の血漿コルチゾール濃度の推移を表 2.7.4.3-14 に示した。

9 mg 群の血漿コルチゾール濃度の平均低下率が最も大きかった。試験終了時点での投与前からの平均低下率は、プラセボ群+18%、6 mg 群-10%、9 mg 群-19%であった。

表 2.7.4.3-14　ブデソニド 6 又は 9 mg を 8 週間投与した時の朝の血漿コルチゾール濃度の推移

	プラセボ群	6 mg 群	9 mg 群
投与前			
例数	254	246	248
平均値±標準偏差（nmol/L）	338.0±135.20	357.5±124.53	341.1±137.98
平均値±標準偏差（μg/dL）	12.3±4.90	13.0±4.51	12.4±5.00
2 週			
例数	214	211	220
平均値±標準偏差（nmol/L）	345.8±139.75	255.7±158.38	214.1±161.57
平均値±標準偏差（μg/dL）	12.5±5.07	9.3±5.74	7.8±5.86
平均変化率±標準偏差（%）	11.9±58.51	-24.7±43.70	-35.1±54.70
4 週			
例数	194	189	201
平均値±標準偏差（nmol/L）	333.3±130.17	260.1±155.56	194.4±159.46
平均値±標準偏差（μg/dL）	12.1±4.72	9.4±5.64	7.0±5.78
平均変化率±標準偏差（%）	4.9±46.79	-23.3±42.55	-42.3±45.47
投与終了			
例数	237	242	235
平均値±標準偏差（nmol/L）	347.5±143.28	299.4±172.19	253.5±172.94
平均値±標準偏差（μg/dL）	12.6±5.19	10.9±6.24	9.2±6.27
平均変化率±標準偏差（%）	17.5±101.67	-10.0±56.34	-18.8±66.06

朝の血漿コルチゾールの正常範囲：138-690 nmol/L（5-25 μg/dL）

治験薬投与後のグルココルチコイド作用を表 2.7.4.3-15 に示した。

6 及び 9 mg 群における朝の平均血漿コルチゾール濃度の平均低下率は大きかったが、両群のグルココルチコイド作用の全発現数に増加は認められなかった。これらの事象はプラセボ群と 9 mg 群の間で同様の発現頻度であり（プラセボ群 10.5%、9 mg 群 10.2%）、6 mg 群は少なかった（7.5%）。全般的に、頻度が高かった副作用は、気分変化（プラセボ群 4.3%、6 mg 群 3.9%、9 mg 群 3.5%）であった。個々の事象ではプラセボ群と比較し 9 mg 群が同様か少なかった。

表 2.7.4.3-15　治験薬投与後のグルココルチコイド作用

群	プラセボ群	6 mg 群	9 mg 群
例数	258	254	255
発現症例数（%）	27（10.5）	19（7.5）	26（10.2）
ムーンフェイス	4（1.6）	3（1.2）	3（1.2）
赤色皮膚線条	2（0.8）	0	0
潮紅	3（1.2）	1（0.4）	0
体液貯留	3（1.2）	3（1.2）	2（0.8）
気分変化	11（4.3）	10（3.9）	9（3.5）
睡眠の変化	12（4.7）	10（3.9）	7（2.7）
不眠症	8（3.1）	6（2.4）	6（2.4）
ざ瘡	5（1.9）	2（0.8）	6（2.4）
男性型多毛症	0	0	1（0.4）

例数（%）

b）Entocort®投与時の血漿コルチゾール濃度の推移及びグルココルチコイドに関連する事象[31)]

クローン病患者を対象に、ブデソニド 3、9 及び 15 mg（Entocort®）を 8 週間投与した多施設プラセボ対照二重盲検並行群間試験が実施され、有効性と安全性が検討された。Entocort®は、1 日 9 mg が臨床使用されている。

8 週投与中及び投与後 2 週の血漿コルチゾール濃度の推移を表 2.7.4.3-16 に示した。

投与 2 週の 9 及び 15 mg 群の血漿コルチゾール濃度の中央値は、投与前値を下回る濃度に低下し、治験期間を通し投与前値を下回る濃度を維持した。投与 8 週のプラセボ群及び 3 mg 群の血漿コルチゾール濃度の中央値は、投与前値と違いは認められなかった。投与 8 週において 9 及び 15 mg 群で基準値下限（7.2 μg/dL）を下回った血漿コルチゾール濃度の患者の割合は、それぞれ 69%、67%であり、プラセボ群（14%）及び 3 mg 群（30%）より高かった。投与前のコルチコトロピン刺激に対する反応が低下した患者の割合は、4 群とも同様であった（プラセボ群 13%、3 mg 群 21%、9 mg 群 13%、15 mg 群 16%）。投与終了後は、この患者の割合はプラセボ群（19%）及び 3 mg 群（26%）と比較し、9 mg 群 50%、15 mg 群 41%と増加した。9 mg 群とプラセボ群の間で有意差が認められた。

なお、発現した 744 件の有害事象のうち、122 件（16%）がグルココルチコイドに関連する事象に分類された。グルココルチコイド関連事象を有する患者の割合は群間に有意差はなかった（プラセボ群 26%、3 mg 群 15%、9 mg 群 26%、15 mg 群 38%）。ムーンフェイスはプラセボ群（2%）と比較し、ブデソニド投与患者（7%）で多く認められた（P=0.001）。他の兆候及び症状（ざ瘡、足首浮腫、男性型多毛症、野牛肩）の発現率は 2 群間で同様であった。

表 2.7.4.3-16　8 週投与中及び投与 2 週後の血漿コルチゾール濃度の推移

群	プラセボ群	3 mg 群	9 mg 群	15 mg 群
例数	66	67	61	64
血漿コルチゾール濃度（μg/dL）：中央値（範囲）				
投与前	12.1（4.3-51.9）	12.0（0.9-35.0）	11.8（3.2-36.0）	11.5（4.1-32.7）
2 週	13.0（3.3-48.3）	9.8（0.9-47.8）[de]	5.0（0.9-21.1）[ab]	3.2（0.9-19.0）[ab]
4 週	12.8（5.0-43.1）	9.4（0.9-46.4）[a]	4.9（0.9-110.7）[cd]	2.4（0.9-32.1）[ab]
8 週	11.2（3.9-59.9）	9.7（0.9-36.7）[c]	5.3（0.9-40.1）[ab]	2.6（0.9-32.1）[ab]
投与後 2 週	11.4（3.2-59.9）	11.7（2.1-36.6）	7.9（0.9-40.2）[ab]	8.7（0.9-32.1）[ab]
血漿コルチゾール濃度＜7.2μg/dL：該当例数（%）				
投与前	6（9）	11（16）	8（13）	9（14）
2 週	9（14）	21（31）[d]	40（66）[b]	40（62）[b]
4 週	9（14）	24（36）[f]	43（70）[b]	43（67）[b]
8 週	9（14）	20（30）[d]	42（69）[b]	43（67）[b]
投与後 2 週	9（14）	13（19）	30（49）[b]	27（42）[b]

血漿コルチゾール濃度は午前 8 時～10 時に測定
血漿コルチゾール濃度の基準値下限：7.2μg/dL（200 nmol/L）
血漿コルチゾール濃度の nmol/L への変換は 27.6 倍する
a：P<0.001 投与前との比較
b：P<0.001 プラセボ群の変化との比較
c：P<0.05 投与前との比較
d：P<0.05 プラセボ群の変化との比較
e：P<0.01 投与前との比較
f：P<0.01 プラセボ群の変化との比較

2) 白血球数及び白血球分画

① 国内第 II 相試験

白血球数及び白血球分画の推移を表 2.7.4.7-1 に示した。

1 日 1 回群は 0 週及びプラセボ群と比較し、白血球分画の好酸球の割合の減少が 2 週以降 6 週まで認められた。1 日 2 回群は 0 週と比較し、白血球数の増加が 2 週、白血球分画の好中球の割合の増加が 2 及び 4 週、好酸球の割合の減少及び好塩基球の割合の減少が 2 週以降 6 週まで認められた。

② 国内第 III 相試験の 6 週投与例

白血球数及び白血球分画の推移を表 2.7.4.7-2 に示した。

1 日 2 回群は 0 週及びプラセボ群と比較し、白血球分画の好酸球の割合の減少が 2 週以降 6 週まで、好塩基球の割合の減少が 6 週に認められた。

③ 国内第 III 相試験の継続投与例

白血球数及び白血球分画の推移を表 2.7.4.7-3 に示した。

1 日 2 回群は 0 週及びプラセボ群と比較し、白血球分画の好酸球の割合の減少が 4 週以降 12 週まで認められた。

3) 総コレステロール濃度

① 国内第 II 相試験

総コレステロール濃度の推移を表 2.7.4.3-17 に示した。

いずれの群においても、2、4 及び 6 週の総コレステロール濃度は 0 週及びプラセボ群と比較し明らかな変化は認められなかった。

表 2.7.4.3-17 総コレステロール濃度の推移（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
0 週	対象症例数	54	55	56
	平均値±標準偏差	184.7±29.2	183.7±32.8	179.5±32.9
	中央値	180.0	181.0	176.5
	95%信頼区間	176.8～192.7	174.8～192.5	170.7～188.3
2 週	対象症例数	54	55	56
	平均値±標準偏差	186.8±30.9	188.4±30.0	183.2±31.5
	中央値	186.5	186.0	180.0
	95%信頼区間	178.4～195.2	180.3～196.5	174.7～191.6
4 週	対象症例数	53	54	53
	平均値±標準偏差	187.8±31.9	189.5±31.8	192.2±27.3
	中央値	188.0	189.5	192.0
	95%信頼区間	179.0～196.6	180.9～198.2	184.7～199.8
6 週	対象症例数	51	54	52
	平均値±標準偏差	191.1±32.9	192.3±34.5	196.4±34.6
	中央値	189.0	189.5	195.5
	95%信頼区間	181.8～200.3	182.8～201.7	186.8～206.1

MG/DL
Source : AJG511/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）表 14.3.11-1

② 国内第 III 相試験の 6 週投与例

総コレステロール濃度の推移を表 2.7.4.3-18 に示した。

いずれの群においても、2、4 及び 6 週の総コレステロール濃度は 0 週及びプラセボ群と比較し明らかな変化は認められなかった。

表 2.7.4.3-18 総コレステロール濃度の推移（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
0 週	対象症例数	62	64
	平均値±標準偏差	183.2±32.3	183.0±26.6
	中央値	181.0	185.0
	95%信頼区間	175.0～191.4	176.3～189.6
2 週	対象症例数	59	64
	平均値±標準偏差	183.9±28.6	191.8±28.2
	中央値	179.0	187.0
	95%信頼区間	176.5～191.3	184.7～198.8
4 週	対象症例数	59	61
	平均値±標準偏差	186.5±32.4	196.5±27.1
	中央値	189.0	193.0
	95%信頼区間	178.1～195.0	189.5～203.4
6 週	対象症例数	56	60
	平均値±標準偏差	192.4±32.0	198.7±33.3
	中央値	194.5	191.0
	95%信頼区間	183.9～201.0	190.1～207.3

MG/DL
Source： AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 14.3.15-1

③ 国内第 III 相試験の継続投与例

総コレステロール濃度の推移を表 2.7.4.3-19 に示した。

いずれの群においても、2、4、6、8、10 及び 12 週の総コレステロール濃度は 0 週及びプラセボ群と比較し明らかな変化は認められなかった。

表 2.7.4.3-19　総コレステロール濃度の推移（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
0 週	対象症例数	19	20
	平均値±標準偏差	183.8±28.6	185.9±27.0
	中央値	181.0	189.0
	95%信頼区間	170.0～197.6	173.3～198.5
2 週	対象症例数	19	20
	平均値±標準偏差	186.0±24.9	197.5±26.8
	中央値	184.0	187.5
	95%信頼区間	174.0～198.0	184.9～210.1
4 週	対象症例数	19	20
	平均値±標準偏差	187.5±29.0	199.7±27.4
	中央値	192.0	198.0
	95%信頼区間	173.5～201.4	186.8～212.5
6 週	対象症例数	19	20
	平均値±標準偏差	196.9±26.7	202.5±35.6
	中央値	203.0	198.5
	95%信頼区間	184.0～209.7	185.8～219.2
8 週	対象症例数	19	20
	平均値±標準偏差	186.5±31.6	205.6±25.5
	中央値	188.0	210.5
	95%信頼区間	171.3～201.8	193.7～217.5
10 週	対象症例数	18	20
	平均値±標準偏差	193.9±31.6	206.7±27.8
	中央値	201.5	207.5
	95%信頼区間	178.2～209.7	193.7～219.7
12 週	対象症例数	19	20
	平均値±標準偏差	191.5±32.8	205.2±29.4
	中央値	197.0	204.5
	95%信頼区間	175.7～207.3	191.4～219.0

MG/DL
Source：AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 14.3.15-2

4)　HbA1c（NGSP）

①　国内第 II 相試験

HbA1c（NGSP）の推移を表 2.7.4.3-20 に示した。

いずれの群においても、6 週の HbA1c（NGSP）は 0 週及びプラセボ群と比較し明らかな変化は認められなかった。

表 2.7.4.3-20　HbA1c（NGSP）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
0 週	対象症例数	54	55	56
	平均値±標準偏差	5.57±0.34	5.55±0.32	5.51±0.41
	中央値	5.60	5.50	5.50
	95%信頼区間	5.48～5.67	5.47～5.64	5.40～5.62
6 週	対象症例数	51	54	52
	平均値±標準偏差	5.57±0.37	5.55±0.32	5.48±0.37
	中央値	5.50	5.50	5.55
	95%信頼区間	5.47～5.68	5.46～5.63	5.37～5.58

%
Source：AJG511/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）表 14.3.11-1

② 国内第 III 相試験の 6 週投与例

HbA1c（NGSP）の推移を表 2.7.4.3-21 に示した。

いずれの群においても、6 週の HbA1c（NGSP）は 0 週及びプラセボ群と比較し明らかな変化は認められなかった。

表 2.7.4.3-21 HbA1c（NGSP）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
0 週	対象症例数	62	64
	平均値±標準偏差	5.56±0.39	5.57±0.29
	中央値	5.50	5.60
	95%信頼区間	5.46～5.66	5.50～5.64
6 週	対象症例数	56	60
	平均値±標準偏差	5.53±0.38	5.50±0.32
	中央値	5.50	5.50
	95%信頼区間	5.42～5.63	5.42～5.59

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

③ 国内第 III 相試験の継続投与例

HbA1c（NGSP）の推移を表 2.7.4.3-22 に示した。

いずれの群においても、6 及び 12 週の HbA1c（NGSP）は 0 週及びプラセボ群と比較し明らかな変化は認められなかった。

表 2.7.4.3-22 HbA1c（NGSP）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
0 週	対象症例数	19	20
	平均値±標準偏差	5.44±0.34	5.55±0.16
	中央値	5.40	5.55
	95%信頼区間	5.28～5.61	5.47～5.62
6 週	対象症例数	19	20
	平均値±標準偏差	5.39±0.38	5.51±0.17
	中央値	5.50	5.60
	95%信頼区間	5.21～5.58	5.42～5.59
12 週	対象症例数	19	20
	平均値±標準偏差	5.45±0.35	5.55±0.18
	中央値	5.40	5.50
	95%信頼区間	5.28～5.62	5.46～5.64

%
Source：AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 14.3.15-2

5） 血清カリウム濃度

① 国内第 II 相試験

血清カリウム濃度の推移を表 2.7.4.3-23 に示した。

いずれの群においても、2、4 及び 6 週の血清カリウム濃度は 0 週及びプラセボ群と比較し明らかな変化は認められなかった。

表 2.7.4.3-23　血清カリウム濃度の推移（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
0 週	対象症例数	54	55	56
	平均値±標準偏差	4.22±0.32	4.25±0.34	4.13±0.41
	中央値	4.20	4.20	4.10
	95%信頼区間	4.13～4.31	4.16～4.35	4.01～4.24
2 週	対象症例数	54	55	56
	平均値±標準偏差	4.11±0.26	4.16±0.30	4.02±0.32
	中央値	4.10	4.10	4.05
	95%信頼区間	4.05～4.18	4.08～4.24	3.93～4.11
4 週	対象症例数	53	54	53
	平均値±標準偏差	4.14±0.29	4.08±0.30	4.00±0.32
	中央値	4.10	4.10	4.00
	95%信頼区間	4.06～4.22	3.99～4.16	3.91～4.09
6 週	対象症例数	51	54	52
	平均値±標準偏差	4.12±0.26	4.10±0.29	3.97±0.32
	中央値	4.10	4.10	4.00
	95%信頼区間	4.05～4.19	4.02～4.18	3.88～4.06

MEQ/L
Source：AJG511/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）表 14.3.11-1

② 国内第 III 相試験の 6 週投与例

血清カリウム濃度の推移を表 2.7.4.3-24 に示した。

いずれの群においても、2、4 及び 6 週の血清カリウム濃度は 0 週及びプラセボ群と比較し明らかな変化は認められなかった。

表 2.7.4.3-24　血清カリウム濃度の推移（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
0 週	対象症例数	62	64
	平均値±標準偏差	4.05±0.35	4.13±0.35
	中央値	4.10	4.10
	95%信頼区間	3.96～4.14	4.04～4.22
2 週	対象症例数	59	64
	平均値±標準偏差	4.10±0.35	4.04±0.27
	中央値	4.10	4.00
	95%信頼区間	4.01～4.19	3.97～4.11
4 週	対象症例数	59	61
	平均値±標準偏差	4.10±0.32	3.97±0.34
	中央値	4.10	3.90
	95%信頼区間	4.02～4.18	3.88～4.06
6 週	対象症例数	56	60
	平均値±標準偏差	4.13±0.30	3.98±0.33
	中央値	4.10	4.00
	95%信頼区間	4.04～4.21	3.90～4.07

MEQ/L
Source：AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 14.3.15-1

③ 国内第 III 相試験の継続投与例

血清カリウム濃度の推移を表 2.7.4.3-25 に示した。

いずれの群においても、2、4、6、8、10 及び 12 週の血清カリウム濃度は 0 週及びプラセボ群と比較し明らかな変化は認められなかった。

表 2.7.4.3-25　血清カリウム濃度の推移（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
0 週	対象症例数	19	20
	平均値±標準偏差	4.11±0.41	4.14±0.27
	中央値	4.10	4.20
	95%信頼区間	3.91～4.30	4.01～4.27
2 週	対象症例数	19	20
	平均値±標準偏差	4.09±0.29	4.08±0.25
	中央値	4.10	4.10
	95%信頼区間	3.96～4.23	3.96～4.20
4 週	対象症例数	19	20
	平均値±標準偏差	4.10±0.29	4.03±0.30
	中央値	4.00	3.90
	95%信頼区間	3.96～4.24	3.89～4.16
6 週	対象症例数	19	20
	平均値±標準偏差	4.10±0.18	3.99±0.36
	中央値	4.10	4.00
	95%信頼区間	4.01～4.19	3.82～4.16
8 週	対象症例数	19	20
	平均値±標準偏差	4.09±0.33	4.02±0.34
	中央値	4.10	4.10
	95%信頼区間	3.94～4.25	3.86～4.17
10 週	対象症例数	18	20
	平均値±標準偏差	4.18±0.41	4.07±0.38
	中央値	4.15	4.00
	95%信頼区間	3.97～4.38	3.89～4.24
12 週	対象症例数	19	20
	平均値±標準偏差	4.14±0.26	3.94±0.31
	中央値	4.00	3.90
	95%信頼区間	4.01～4.26	3.80～4.08

MEQ/L
Source：AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 14.3.15-2

(3)　臨床検査値の異常変動

①　国内第 II 相試験

血液学的検査値、血液生化学的検査値及び尿検査値の「臨床検査値の異常変動の定義」に基づく異常変動の発現率を表 2.7.4.7-4 に示した。

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

②　国内第 III 相試験の 6 週投与例

血液学的検査値、血液生化学的検査値及び尿検査値の「臨床検査値の異常変動の定義」に基づく異常変動の発現率を表 2.7.4.7-5 に示した。

臨床検査値の異常変動において、1 日 2 回群がプラセボ群と比較し明らかに発現率が高かった項目は、血漿コルチゾール低値、血漿 ACTH 低値及びリンパ球分画低値であった。

③　国内第 III 相試験の継続投与例

血液学的検査値、血液生化学的検査値及び尿検査値の「臨床検査値の異常変動の定義」に基づく異常変動の発現率を表 2.7.4.7-6 に示した。

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

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

(1)　収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数及び体温

1)　国内第 II 相試験

収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数及び体温は、いずれの群においても臨床的に問題となる変動は認められなかった。

2)　国内第 III 相試験の 6 週投与例

収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数及び体温は、いずれの群においても臨床的に問題となる変動は認められなかった。

3)　国内第 III 相試験の継続投与例

収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数及び体温は、いずれの群においても臨床的に問題となる変動は認められなかった。

(2)　心電図

国内第 I 相試験において、ホルター心電図検査及び 12 誘導心電図検査を行い、治験薬の QT 間隔及び QTc 間隔に対する作用を検討した。

12 誘導心電図パラメータにおいて、臨床的に問題となる平均値の変動は認められなかった。

QTc 間隔の投与後の絶対値、ΔQTc 間隔のカテゴリカル解析を表 2.7.4.4-1、表 2.7.4.4-2 に示した。

ホルター心電図において、QTc 間隔の絶対値が>450 msec、ΔQTc 間隔が>30 msec となった被験者は認められなかった。

表 2.7.4.4-1　心電図パラメータの絶対値の分布（ホルター心電図）

治験薬	検査項目	カテゴリ分類	-1d			1d		5d		
			-0.5h	2h	14h	-0.5h	2h	-0.5h	2h	14h
AJG511	QT 間隔	≦450msec	18/18(100.0)	18/18(100.0)	18/18(100.0)	18/18(100.0)	18/18(100.0)	18/18(100.0)	18/18(100.0)	18/18(100.0)
	(msec)	450msec＜ ～ ≦480msec	0/18(0.0)	0/18(0.0)	0/18(0.0)	0/18(0.0)	0/18(0.0)	0/18(0.0)	0/18(0.0)	0/18(0.0)
		480msec＜ ～ ≦500msec	0/18(0.0)	0/18(0.0)	0/18(0.0)	0/18(0.0)	0/18(0.0)	0/18(0.0)	0/18(0.0)	0/18(0.0)
		500msec＜	0/18(0.0)	0/18(0.0)	0/18(0.0)	0/18(0.0)	0/18(0.0)	0/18(0.0)	0/18(0.0)	0/18(0.0)
	QTcB 間隔	≦450msec	18/18(100.0)	18/18(100.0)	18/18(100.0)	18/18(100.0)	18/18(100.0)	18/18(100.0)	18/18(100.0)	18/18(100.0)
	(msec)	450msec＜ ～ ≦480msec	0/18(0.0)	0/18(0.0)	0/18(0.0)	0/18(0.0)	0/18(0.0)	0/18(0.0)	0/18(0.0)	0/18(0.0)
		480msec＜ ～ ≦500msec	0/18(0.0)	0/18(0.0)	0/18(0.0)	0/18(0.0)	0/18(0.0)	0/18(0.0)	0/18(0.0)	0/18(0.0)
		500msec＜	0/18(0.0)	0/18(0.0)	0/18(0.0)	0/18(0.0)	0/18(0.0)	0/18(0.0)	0/18(0.0)	0/18(0.0)
	QTcF 間隔	≦450msec	18/18(100.0)	18/18(100.0)	18/18(100.0)	18/18(100.0)	18/18(100.0)	18/18(100.0)	18/18(100.0)	18/18(100.0)
	(msec)	450msec＜ ～ ≦480msec	0/18(0.0)	0/18(0.0)	0/18(0.0)	0/18(0.0)	0/18(0.0)	0/18(0.0)	0/18(0.0)	0/18(0.0)
		480msec＜ ～ ≦500msec	0/18(0.0)	0/18(0.0)	0/18(0.0)	0/18(0.0)	0/18(0.0)	0/18(0.0)	0/18(0.0)	0/18(0.0)
		500msec＜	0/18(0.0)	0/18(0.0)	0/18(0.0)	0/18(0.0)	0/18(0.0)	0/18(0.0)	0/18(0.0)	0/18(0.0)
プラセボ	QT 間隔	≦450msec	7/8(87.5)	7/8(87.5)	6/8(75.0)	8/8(100.0)	7/8(87.5)	7/8(87.5)	8/8(100.0)	7/8(87.5)
	(msec)	450msec＜ ～ ≦480msec	1/8(12.5)	1/8(12.5)	2/8(25.0)	0/8(0.0)	1/8(12.5)	1/8(12.5)	0/8(0.0)	1/8(12.5)
		480msec＜ ～ ≦500msec	0/8(0.0)	0/8(0.0)	0/8(0.0)	0/8(0.0)	0/8(0.0)	0/8(0.0)	0/8(0.0)	0/8(0.0)
		500msec＜	0/8(0.0)	0/8(0.0)	0/8(0.0)	0/8(0.0)	0/8(0.0)	0/8(0.0)	0/8(0.0)	0/8(0.0)
	QTcB 間隔	≦450msec	8/8(100.0)	8/8(100.0)	8/8(100.0)	8/8(100.0)	8/8(100.0)	8/8(100.0)	8/8(100.0)	8/8(100.0)
	(msec)	450msec＜ ～ ≦480msec	0/8(0.0)	0/8(0.0)	0/8(0.0)	0/8(0.0)	0/8(0.0)	0/8(0.0)	0/8(0.0)	0/8(0.0)
		480msec＜ ～ ≦500msec	0/8(0.0)	0/8(0.0)	0/8(0.0)	0/8(0.0)	0/8(0.0)	0/8(0.0)	0/8(0.0)	0/8(0.0)
		500msec＜	0/8(0.0)	0/8(0.0)	0/8(0.0)	0/8(0.0)	0/8(0.0)	0/8(0.0)	0/8(0.0)	0/8(0.0)
	QTcF 間隔	≦450msec	8/8(100.0)	8/8(100.0)	8/8(100.0)	8/8(100.0)	8/8(100.0)	8/8(100.0)	8/8(100.0)	8/8(100.0)
	(msec)	450msec＜ ～ ≦480msec	0/8(0.0)	0/8(0.0)	0/8(0.0)	0/8(0.0)	0/8(0.0)	0/8(0.0)	0/8(0.0)	0/8(0.0)
		480msec＜ ～ ≦500msec	0/8(0.0)	0/8(0.0)	0/8(0.0)	0/8(0.0)	0/8(0.0)	0/8(0.0)	0/8(0.0)	0/8(0.0)
		500msec＜	0/8(0.0)	0/8(0.0)	0/8(0.0)	0/8(0.0)	0/8(0.0)	0/8(0.0)	0/8(0.0)	0/8(0.0)

例数/解析対象例数(%)

Source：AJG511/CP1 総括報告書（5.3.3.1-1）表 12.5-1

表 2.7.4.4-2　ベースラインからの差における心電図パラメータの分布（ホルター心電図）

治験薬	検査項目	カテゴリ分類	1d		5d		
			-0.5h	2h	-0.5h	2h	14h
AJG511	ΔQT 間隔	≦30msec	18/18(100.0)	18/18(100.0)	18/18(100.0)	18/18(100.0)	18/18(100.0)
	(msec)	30msec＜ ～ ≦60msec	0/18(0.0)	0/18(0.0)	0/18(0.0)	0/18(0.0)	0/18(0.0)
		60msec＜	0/18(0.0)	0/18(0.0)	0/18(0.0)	0/18(0.0)	0/18(0.0)
	ΔQTcB 間隔	≦30msec	18/18(100.0)	18/18(100.0)	18/18(100.0)	18/18(100.0)	18/18(100.0)
	(msec)	30msec＜ ～ ≦60msec	0/18(0.0)	0/18(0.0)	0/18(0.0)	0/18(0.0)	0/18(0.0)
		60msec＜	0/18(0.0)	0/18(0.0)	0/18(0.0)	0/18(0.0)	0/18(0.0)
	ΔQTcF 間隔	≦30msec	18/18(100.0)	18/18(100.0)	18/18(100.0)	18/18(100.0)	18/18(100.0)
	(msec)	30msec＜ ～ ≦60msec	0/18(0.0)	0/18(0.0)	0/18(0.0)	0/18(0.0)	0/18(0.0)
		60msec＜	0/18(0.0)	0/18(0.0)	0/18(0.0)	0/18(0.0)	0/18(0.0)
プラセボ	ΔQT 間隔	≦30msec	8/8(100.0)	7/8(87.5)	8/8(100.0)	8/8(100.0)	8/8(100.0)
	(msec)	30msec＜ ～ ≦60msec	0/8(0.0)	1/8(12.5)	0/8(0.0)	0/8(0.0)	0/8(0.0)
		60msec＜	0/8(0.0)	0/8(0.0)	0/8(0.0)	0/8(0.0)	0/8(0.0)
	ΔQTcB 間隔	≦30msec	8/8(100.0)	8/8(100.0)	8/8(100.0)	8/8(100.0)	8/8(100.0)
	(msec)	30msec＜ ～ ≦60msec	0/8(0.0)	0/8(0.0)	0/8(0.0)	0/8(0.0)	0/8(0.0)
		60msec＜	0/8(0.0)	0/8(0.0)	0/8(0.0)	0/8(0.0)	0/8(0.0)
	ΔQTcF 間隔	≦30msec	8/8(100.0)	8/8(100.0)	8/8(100.0)	8/8(100.0)	8/8(100.0)
	(msec)	30msec＜ ～ ≦60msec	0/8(0.0)	0/8(0.0)	0/8(0.0)	0/8(0.0)	0/8(0.0)
		60msec＜	0/8(0.0)	0/8(0.0)	0/8(0.0)	0/8(0.0)	0/8(0.0)

例数/解析対象例数(%)
Source：AJG511/CP1 総括報告書（5.3.3.1-1）表 12.5-2

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　内因性要因

内因性要因に関しては第 II 相試験と第 III 相試験を併合し、被験者背景（性別、年齢、体重、糖尿病の合併の有無、高血圧傾向の有無、肝機能低下傾向の有無及び eGFR）における部分集団別有害事象及び副作用を集積した。なお、糖尿病の合併の有無については、eCRF に合併症として PT「糖尿病」と記載されている症例を「糖尿病の合併あり」、それ以外を「糖尿病の合併なし」、高血圧傾向の有無については、eCRF に合併症として PT「高血圧」と記載されている症例、あるいは 0 週時の収縮期血圧が 140 mmHg 以上及び/又は拡張期血圧が 90 mmHg 以上の被験者を「高血圧傾向あり」、それ以外を「高血圧傾向なし」、肝機能低下傾向の有無については、0 週時の AST、ALT、総ビリルビンのいずれか一つが基準値を越えている被験者を「肝機能低下傾向あり」、それ以外を「肝機能低下傾向なし」とした。部分集団については臨床用量に該当する 1 日 2 回群について検討した。

（1）　性別

性別で層別した部分集団別有害事象及び副作用の発現率を表 2.7.4.7-13、表 2.7.4.7-14 に示した。

1 日 2 回群の有害事象の発現率は、男性 67.2%（39/58 例）、女性 75.8%（47/62 例）、副作用の発現率は、男性 56.9%（33/58 例）、女性 61.3%（38/62 例）であり、男女間に明らかな違いは認められなかった。

1 日 2 回群の有害事象別では、鼻咽頭炎が男性 8.6%（5/58 例）、女性 9.7%（6/62 例）、頭痛が男性 3.4%（2/58 例）、女性 9.7%（6/62 例）、血中コルチゾール減少が男性 44.8%（26/58 例）、女性 51.6%（32/62 例）、血中コルチコトロピン減少が男性 32.8%（19/58 例）、女性 37.1%（23/62 例）であった。副作用別では、血中コルチゾール減少が男性 44.8%（26/58 例）、女性 51.6%（32/62 例）、血中コルチコトロピン減少が男性 32.8%（19/58 例）、女性 37.1%（23/62 例）であり、有害事象及び副作用とも男女間に明らかな違いは認められなかった。

（2）　年齢

年齢で層別した部分集団別有害事象及び副作用の発現率を表 2.7.4.7-15、表 2.7.4.7-16 に示した。

1 日 2 回群の年齢 65 歳以上の例数が 6 例と少数で、部分集団間の比較はできなかった。有害事象の発現率は、65 歳未満 70.2%（80/114 例）、65 歳以上 100.0%（6/6 例）、副作用の発現率は、65 歳未満 57.0%（65/114 例）、65 歳以上 100.0%（6/6 例）であった。

（3）　体重

体重で層別した部分集団別有害事象及び副作用の発現率を表 2.7.4.7-17、表 2.7.4.7-18 に示した。

1 日 2 回群の有害事象の発現率は、60 kg 未満 73.0%（54/74 例）、60 kg 以上 69.6%（32/46 例）、副作用の発現率は、60 kg 未満 60.8%（45/74 例）、60 kg 以上 56.5%（26/46 例）であり、体重による明らかな違いは認められなかった。

1 日 2 回群の有害事象別では、鼻咽頭炎が 60 kg 未満 6.8%（5/74 例）、60 kg 以上 13.0%（6/46 例）、頭痛が 60 kg 未満 6.8%（5/74 例）、60 kg 以上 6.5%（3/46 例）、血中コルチゾール減少が 60 kg 未満 52.7%（39/74 例）、60 kg 以上 41.3%（19/46 例）、血中コルチコトロピン減少が 60 kg

未満 37.8%（28/74 例）、60 kg 以上 30.4%（14/46 例）であった。副作用別では、血中コルチゾール減少が 60 kg 未満 52.7%（39/74 例）、60 kg 以上 41.3%（19/46 例）、血中コルチコトロピン減少が 60 kg 未満 37.8%（28/74 例）、60 kg 以上 30.4%（14/46 例）であり、有害事象及び副作用とも体重による明らかな違いは認められなかった。

（4） 糖尿病の合併の有無

糖尿病の合併の有無で層別した部分集団別有害事象及び副作用の発現率を表 2.7.4.7-19、表 2.7.4.7-20 に示した。

1 日 2 回群の糖尿病の合併ありの例数が 1 例のため、部分集団間の比較はできなかった。有害事象の発現率は、なし 71.4%（85/119 例）、あり 100.0%（1/1 例）、副作用の発現率は、なし 58.8%（70/119 例）、あり 100.0%（1/1 例）であった。

（5） 高血圧傾向の有無

高血圧傾向の有無で層別した部分集団別有害事象及び副作用の発現率を表 2.7.4.7-21、表 2.7.4.7-22 に示した。

1 日 2 回群の有害事象の発現率は、なし 69.8%（67/96 例）、あり 79.2%（19/24 例）、副作用の発現率は、なし 56.3%（54/96 例）、あり 70.8%（17/24 例）であり、高血圧傾向の有無による明らかな違いは認められなかった。

1 日 2 回群の有害事象別では、鼻咽頭炎が、なし 10.4%（10/96 例）、あり 4.2%（1/24 例）、頭痛が、なし 7.3%（7/96 例）、あり 4.2%（1/24 例）、血中コルチゾール減少が、なし 46.9%（45/96 例）、あり 54.2%（13/24 例）、血中コルチコトロピン減少が、なし 34.4%（33/96 例）、あり 37.5%（9/24 例）であった。副作用別では、血中コルチゾール減少が、なし 46.9%（45/96 例）、あり 54.2%（13/24 例）、血中コルチコトロピン減少が、なし 34.4%（33/96 例）、あり 37.5%（9/24 例）であり、有害事象及び副作用とも高血圧傾向の有無による明らかな違いは認められなかった。

（6） 肝機能低下傾向の有無

肝機能低下傾向の有無で層別した部分集団別有害事象及び副作用の発現率を表 2.7.4.7-23、表 2.7.4.7-24 に示した。

1 日 2 回群の有害事象の発現率は、なし 70.1%（75/107 例）、あり 84.6%（11/13 例）、副作用の発現率は、なし 58.9%（63/107 例）、あり 61.5%（8/13 例）であり、肝機能低下傾向の有無による明らかな違いは認められなかった。

1 日 2 回群の有害事象別では、鼻咽頭炎が、なし 9.3%（10/107 例）、あり 7.7%（1/13 例）、頭痛が、なし 6.5%（7/107 例例）、あり 7.7%（1/13 例）、血中コルチゾール減少が、なし 47.7%（51/107 例）、あり 53.8%（7/13 例）、血中コルチコトロピン減少が、なし 33.6%（36/107 例）、あり 46.2%（6/13 例）であった。副作用別では、血中コルチゾール減少が、なし 47.7%（51/107 例）、あり 53.8%（7/13 例）、血中コルチコトロピン減少が、なし 33.6%（36/107 例）、あり 46.2%（6/13 例）であり、有害事象及び副作用とも肝機能低下傾向の有無による明らかな違いは認められなかった。

（7） eGFR

eGFR で層別した部分集団別有害事象及び副作用の発現率を表 2.7.4.7-25、表 2.7.4.7-26 に示した。

1 日 2 回群の eGFR 60 mL/min/1.73m^2 未満については例数が 1 例のため、部分集団間の比較はできなかった。1 日 2 回群の有害事象の発現率は、eGFR 60 mL/min/1.73m^2 未満 100.0%（1/1 例）、60 mL/min/1.73m^2 以上 90 mL/min/1.73m^2 未満 76.2%（48/63 例）、90 mL/min/1.73m^2 以上 66.1%（37/56 例）であった。副作用の発現率は、60 mL/min/1.73m^2 未満 100.0%（1/1 例）、60 mL/min/1.73m^2 以上 90 mL/min/1.73m^2 未満 61.9%（39/63 例）、90 mL/min/1.73m^2 以上 55.4%（31/56 例）であり、60 mL/min/1.73m^2 以上 90 mL/min/1.73m^2 未満と 90 mL/min/1.73m^2 以上の間に明らかな違いは認められなかった。

1 日 2 回群の有害事象別では、鼻咽頭炎が、60 mL/min/1.73m^2 未満 0%（0/1 例）、60 mL/min/1.73m^2 以上 90 mL/min/1.73m^2 未満 9.5%（6/63 例）、90 mL/min/1.73m^2 以上 8.9%（5/56 例）、頭痛が 60 mL/min/1.73m^2 未満 0%（0/1 例）、60 mL/min/1.73m^2 以上 90 mL/min/1.73m^2 未満 12.7%（8/63 例）、90 mL/min/1.73m^2 以上 0%（0/56 例）、血中コルチゾール減少が 60 mL/min/1.73m^2 未満 100.0%（1/1 例）、60 mL/min/1.73m^2 以上 90 mL/min/1.73m^2 未満 50.8%（32/63 例）、90 mL/min/1.73m^2 以上 44.6%（25/56 例）、血中コルチコトロピン減少が 60 mL/min/1.73m^2 未満 100.0%（1/1 例）、60 mL/min/1.73m^2 以上 90 mL/min/1.73m^2 未満 36.5%（23/63 例）、90 mL/min/1.73m^2 以上 32.1%（18/56 例）であった。副作用別では、血中コルチゾール減少が 60 mL/min/1.73m^2 未満 100.0%（1/1 例）、60 mL/min/1.73m^2 以上 90 mL/min/1.73m^2 未満 50.8%（32/63 例）、90 mL/min/1.73m^2 以上 44.6%（25/56 例）、血中コルチコトロピン減少が 60 mL/min/1.73m^2 未満 100.0%（1/1 例）、60 mL/min/1.73m^2 以上 90 mL/min/1.73m^2 未満 36.5%（23/63 例）、90 mL/min/1.73m^2 以上 32.1%（18/56 例）であり、60 mL/min/1.73m^2 以上 90 mL/min/1.73m^2 未満と 90 mL/min/1.73m^2 以上の間に明らかな違いは認められなかった。

以上、1 日 2 回群について被験者背景の部分集団による有害事象及び副作用の発現率を検討した結果、明らかな違いは認められなかった。

2.7.4.5.2 外因性要因

外因性要因については、特別に取り上げる要因がなかったため検討しなかった。

2.7.4.5.3　薬物相互作用

Budenofalk® rectal foam の SmPC 並びに UCERIS® rectal foam の Prescribing information 並びにブデソニド吸入剤の添付文書を参考に、本剤の添付文書の相互作用の項に下記の通り記載した。

本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される[32),33)]。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 阻害剤 イトラコナゾール、エリスロマイシン、シクロスポリン等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあり、副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。	CYP3A4 による本剤の代謝が阻害されることにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
グレープフルーツジュース	ブデソニド経口剤と併用した場合、ブデソニドの血中濃度が上昇することが報告されており[34)]、副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。	発現機序の詳細は不明であるが、グレープフルーツジュースに含まれる成分が、CYP3A4 を抑制するためと考えられる。

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

妊婦、産婦、授乳婦等への投与は、動物試験の結果より考察し、本剤の添付文書の妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項に下記の通り記載した。

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[動物実験で催奇形性及び胚・胎児への影響が認められている。]

(2) 授乳中の婦人への投与を避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。［動物実験（ラットの授乳期皮下投与）で、乳汁中へ移行するとの報告がある。］

2.7.4.5.5　過量投与

ブデソニド吸入剤の添付文書を参考に、本剤の添付文書の過量投与の項に下記の通り記載した。

本剤の過量投与に関する報告はない。しかし、過量投与により副腎皮質系機能が低下するおそれがあるので、このような場合には患者の症状を観察しながら適切な処置を行うこと。

2.7.4.5.6　薬物乱用

国内の臨床試験では、ブデソニドの乱用に関する有害事象は認められていない。

Salix 社の CTD M2.7.4 には下記の通り記載されている。

本剤の作用機序から、薬物乱用への影響はないと考えられる。遠位型潰瘍性大腸炎を対象とした臨床試験においてブデソニドの乱用の症例は報告されていない。

2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

(1)　投与が 6 週で完了した症例（中止例 1 例を含む）

国内第 III 相試験で投与が 6 週で完了した症例の 6 週来院後観察期に発現した有害事象の症例一覧を表 2.7.4.5-1 に示した。

プラセボ群では鼻咽頭炎が 1 例認められた。1 日 2 回群では、うつ病、湿疹、肛門カンジダ症、血栓性痔核、倦怠感、齲歯及び鼻咽頭炎が各 1 例認められ、これらのうち、湿疹、肛門カンジダ症及び倦怠感は、治験薬との因果関係ありと判定された。発現した事象はいずれも軽度であった。

グルココルチコイドの副作用に該当する有害事象（表 2.7.4.2-24 参照）は、うつ病及び倦怠感の各 1 例であった。うつ病及び倦怠感を発現した症例の血漿コルチゾール濃度及び血漿 ACTH 濃度は、6 週及び後観察においていずれも 0 週より低下はみられず、基準値を上回っていた（表 2.7.4.5-2）。

表 2.7.4.5-1　6 週来院後観察期に発現した有害事象の症例一覧（投与が 6 週で完了した症例）

投与群	被験者識別コード	性別	年齢(歳)	有害事象名(PT)	発現までの日数[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	B4607	男性	29	鼻咽頭炎	46	軽度	N	NOT RELATED	回復	5
1 日 2 回	B0202	女性	38	うつ病	57	軽度	N	NOT RELATED	軽快[3)]	43
	B1204	女性	71	湿疹	33	軽度	N	RELATED	回復[3)]	32
				肛門カンジダ症	42	軽度	N	RELATED	回復[3)]	23
				血栓性痔核	39	軽度	N	NOT RELATED	回復[3)]	26
	B3902	女性	46	倦怠感	47	軽度	N	RELATED	回復	12
				齲歯	51	軽度	N	NOT RELATED	未回復	—
	B4601	女性	23	鼻咽頭炎	46	軽度	N	NOT RELATED	回復	5

1）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 12.2.3-1

表 2.7.4.5-2　6 週来院後観察期においてうつ病及び倦怠感を発現した症例の血漿コルチゾール濃度及び血漿 ACTH 濃度（6 週投与例）

投与群	被験者識別コード	有害事象(PT)	血漿コルチゾール濃度（MCG/DL）				血漿 ACTH 濃度（PG/ML）			
			0 週	6 週	12 週	後観察	0 週	6 週	12 週	後観察
1 日 2 回	B0202	うつ病	10.9	16.3	—	16.2	26.0	47.7	—	39.5
1 日 2 回	B3902	倦怠感	12.9	12.3	—	14.3	9.7	12.0	—	14.9

用語辞書：MedDRA/J version 17.1
Source：AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 12.2.3-6

(2)　投与が 12 週で完了した症例

国内第 III 相試験で投与が 12 週で完了した症例の 12 週来院後観察期に発現した有害事象の症例一覧を表 2.7.4.5-3 に示した。

プラセボ群では鼻咽頭炎及び関節炎が各 1 例認められた。1 日 2 回群では、咽頭紅斑が 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。発現した有害事象はいずれも軽度であった。

グルココルチコイドの副作用に該当する有害事象（表 2.7.4.2-24 参照）は、認められなかった。

表 2.7.4.5-3　12 週来院後観察期に発現した有害事象の症例一覧（投与が 12 週で完了した症例）

投与群	被験者識別コード	性別	年齢(歳)	有害事象名(PT)	発現までの日数[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	B3403	女性	32	鼻咽頭炎	95	軽度	N	NOT RELATED	回復[3)]	47
	B4606	女性	39	関節痛	92	軽度	N	NOT RELATED	回復[3)]	22
1 日 2 回	B4001	女性	49	咽頭紅斑	94	軽度	N	NOT RELATED	回復[3)]	20

1）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 12.2.3-2

以上、国内第 III 相試験では、投与完了後の観察期にグルココルチコイドの副作用に該当する有害事象として、うつ病及び倦怠感が認められた。うつ病及び倦怠感を発現した症例の血漿コルチゾール濃度及び血漿 ACTH 濃度は、6 週及び後観察においていずれも 0 週からの低下はみられず、基準値を上回っていたことから、副腎不全に由来する症状[35)]である可能性は少ないものと推察された。

なお、米国の添付文書の警告及び使用上の注意には、「他の糖質コルチコイドから切り替えた患者における副腎機能障害」として、下記のように記載されている。

全身への影響が大きい糖質コルチコステロイドによる治療から、全身への影響が少ない本剤のような糖質コルチコステロイドに切り替えた患者は、ステロイド治療からの離脱に起因する症状（急性副腎抑制又は良性頭蓋内圧亢進の症状を含む）を発現することがあるので、注意して観察すること。このような患者では副腎皮質機能を監視する必要があり、全身への影響が大きい糖質コルチコステロイドの投与量は注意して減量する必要がある。

糖質コルチコステロイドの全身投与から本剤に切り替えることにより、全身性の薬物によって制御されていたアレルギーが顕在化（例えば、鼻炎及び湿疹など）することがある。

2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

Budenofalk® rectal foam の SmPC の「運転及び機械操作能力に対する影響」には下記の通り記載されている。

本剤は、運転及び機械操作能力に対して全くあるいはほとんど影響を及ぼさない。

2.7.4.6　市販後データ

Dr. Falk 社はブデソニド製剤として、Budenofalk® rectal foam（効能・効果：直腸及び S 状結腸に限局する活動期潰瘍性大腸炎の急性期治療）、Budenofalk® 3 mg gastro-resistant capsule（効能・効果：回腸及び/又は上行結腸を含む軽症から中等症の急性期クローン病、コラーゲン蓄積大腸炎、自己免疫性肝炎）及び Budenofalk® Uno 9 mg gastro-resistant granule（効能・効果：活動期コラーゲン蓄積大腸炎患者の寛解導入、回腸及び/又は上行結腸を含む軽症から中等症の急性期クローン病）を市販しており、本項で用いたブデソニドの定期的ベネフィット・リスク評価報告（Periodic Benefit Risk Evaluation Report：PBRER）（対象期間：2013 年 5 月 1 日～2016 年 4 月 30 日）はこれら 3 製剤の情報を総括している。このため、PBRER に基づき、累計曝露量は 3 製剤の合計及び各製剤、重篤な副作用は 3 製剤で報告された事象を一括して記載した。

（1）　海外市販後累計曝露量

ブデソニド製剤（3 剤合計）は、1992 年 4 月 30 日～2016 年 4 月 30 日に 2,903,827 患者治療周期、2010 年 5 月 1 日～2016 年 4 月 30 日に 1,061,229 患者治療周期に用いられた。

1）　Budenofalk® rectal foam の累計曝露量

Budenofalk® rectal foam の総販売量（スプレー缶数）を表 2.7.4.6-1 に示した。

患者への曝露治療周期の推定は、承認を受けた治療条件（急性治療期 8 週間）を元に算出した。患者に 1 日 2 mg を 8 週間単回投与すると、1 治療周期につき 56 回の単回投与となる。1 本のスプレー缶は 14 回の投与分を含むため、1 治療周期に 4 本のスプレー缶が必要となる。

1992 年 4 月～2016 年 4 月の累積患者曝露量は、833,807 スプレー缶数（総販売量）を 4（1 患者治療周期の投与スプレー缶数）で割り、208,451 患者治療周期と推定される。

2013 年 5 月～2016 年 4 月の累積患者曝露量は、393,975 スプレー缶数（総販売量）を 4（1 患者治療周期の投与スプレー缶数）で割り、98,493 患者治療周期と推定される。

表 2.7.4.6-1　Budenofalk® rectal foam の総販売量（スプレー缶数）

調査期間	ドイツ	輸出	合計
1992 年 4 月～2016 年 4 月	453,844	379,963	833,807
2013 年 5 月～2016 年 4 月	170,334	223,641	393,975

Source：Periodic Benefit Risk Evaluation Report for Budesonide（5.3.6-1） Table 7

2）　Budenofalk® 3 mg gastro-resistant capsule の累計曝露量

Budenofalk® 3 mg gastro-resistant capsule の総販売量（カプセル数）を表 2.7.4.6-2 に示した。

患者への曝露治療周期の推定は、承認を受けた治療条件（急性治療期 8 週間）を元に算出した。患者に 1 日平均推奨用量 3 カプセルを 8 週間単回投与すると、1 治療周期につき 168 回の単回投与となる。

1992 年 4 月～2016 年 4 月の累積患者曝露量は、419,384,645 カプセル数（総販売量）を 168（1 患者治療周期の投与カプセル数）で割り、2,496,337 患者治療周期と推定される。

2013 年 5 月～2016 年 4 月の累積患者曝露量は、135,685,894 カプセル数（総販売量）を 168（1 患者治療周期の投与カプセル数）で割り、807,654 患者治療周期と推定される。

表 2.7.4.6-2　Budenofalk® 3 mg gastro-resistant capsule の総販売量（カプセル数）

調査期間	ドイツ	輸出	合計
1992 年 4 月～2016 年 4 月	151,722,374	267,662,271	419,384,645
2013 年 5 月～2016 年 4 月	39,814,644	95,871,250	135,685,894

Source：Periodic Benefit Risk Evaluation Report for Budesonide（5.3.6-1） Table 5

3）　Budenofalk® Uno 9 mg gastro-resistant granule の累計曝露量

Budenofalk® Uno 9 mg gastro-resistant granule の総販売量（顆粒包数）を表 2.7.4.6-3 に示した。

患者への曝露治療周期の推定は、承認を受けた治療条件（急性治療期 8 週間）を元に算出した。1 日 1 包を 8 週間単回投与すると、1 治療周期につき 56 回の単回投与となる。

1992 年 4 月～2016 年 4 月の累積患者曝露量は、11,146,195 顆粒包数（総販売量）を 56（1 患者治療周期の投与顆粒包数）で割り、199,039 患者治療周期と推定される。

2013 年 5 月～2016 年 4 月の累積患者曝露量は、8,684,605 顆粒包数（総販売量）を 56（1 患者治療周期の投与顆粒包数）で割り、155,082 患者治療周期と推定される。

表 2.7.4.6-3　Budenofalk® Uno 9 mg gastro-resistant granule の総販売量（顆粒包数）

調査期間	ドイツ	輸出	合計
1992 年 4 月～2016 年 4 月	6,583,350	4,562,845	11,146,195
2013 年 5 月～2016 年 4 月	4,575,680	4,108,925	8,684,605

Source：Periodic Benefit Risk Evaluation Report for Budesonide（5.3.6-1） Table 6

（2）　1997 年 1 月 1 日～2016 年 4 月 30 日に報告されたブデソニドの重篤な副作用

1997 年 1 月 1 日～2016 年 4 月 30 日に収集されたブデノファルク製剤の市販後の重篤な副作用を表 2.7.4.6-4 に示した。

比較的件数の多かった重篤な副作用（2 件以上）は、急性膵炎 6 件、クッシング症候群 5 件、白内障 4 件、膵炎、嘔吐、便秘、薬物相互作用、糖尿病、良性頭蓋内圧亢進、頭蓋内圧上昇、深部静脈血栓症及び高血圧（それぞれ 3 件）、腹痛、悪心、発熱、疲労、薬効欠如、門脈血栓症、適応外使用、1 型糖尿病、骨粗鬆症性骨折、骨壊死、筋力低下、錯感覚、頭痛及び男性型多毛症（それぞれ 2 件）であった。

表 2.7.4.6-4　ブデソニドの市販後の重篤な副作用（1997 年 1 月 1 日～2016 年 4 月 30 日）

MedDRA 器官別大分類 基本語	自発報告		臨床試験		文献報告	
	CCDS 未記載	CCDS 記載	CCDS 未記載	CCDS 記載	CCDS 未記載	CCDS 記載
血液およびリンパ系障害						
血小板減少症	1	0	0	0	0	0
小計（件数）	1	0	0	0	0	0
小計（例数）	1	0	0	0	0	0
心臓障害						
心筋炎	1	0	0	0	0	0
不整脈	1	0	0	0	0	0
小計（件数）	2	0	0	0	0	0
小計（例数）	2	0	0	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害						
臍帯ヘルニア	1	0	0	0	0	0
小計（件数）	1	0	0	0	0	0
小計（例数）	1	0	0	0	0	0
内分泌障害						
下垂体依存性クッシング症候群	0	1	0	0	0	0
副腎機能不全	0	1	0	0	0	0
クッシング症候群	0	4	0	0	0	1
小計（件数）	0	6	0	0	0	0
小計（例数）	0	6	0	0	0	0
眼障害						
網膜剥離	1	0	0	0	0	0
視力障害	1	0	0	0	0	0
視神経乳頭浮腫	0	1	0	0	0	0
白内障	0	4	0	0	0	0
小計（件数）	2	5	0	0	0	0
小計（例数）	2	5	0	0	0	0
胃腸障害						
回腸穿孔	1	0	0	0	0	0
食道炎	0	0	0	1	0	0
出血性胃炎	0	0	0	1	0	0
穿孔性胃潰瘍	0	0	0	1	0	0
胃炎	0	0	0	1	0	0
胃出血	0	0	1	0	0	0
食道静脈瘤出血	1	0	0	0	0	0
血性下痢	0	1	0	0	0	0
出血性胃潰瘍	1	0	0	0	0	0
胃腸出血	0	1	0	0	0	0
メレナ	0	1	0	0	0	0
鼓腸	1	0	0	0	0	0
膵炎	0	3	0	0	0	0
腹痛	0	2	0	0	0	0
嘔吐	2	1	0	0	0	0
急性膵炎	0	6	0	0	0	0
便秘	1	2	0	0	0	0
悪心	2	0	0	0	0	0
小計（件数）	9	17	1	4	0	0
小計（例数）	7	13	1	3	0	0

件数
事象名：MedDRA/J version 19.0 を用いて翻訳した。
Source：Periodic Benefit Risk Evaluation Report for Budesonide（5.3.6-1） Appendix IV

表 2.7.4.6-4　ブデソニドの市販後の重篤な副作用（1997 年 1 月 1 日～2016 年 4 月 30 日）（続き）

MedDRA 器官別大分類 基本語	自発報告		臨床試験		文献報告	
	CCDS 未記載	CCDS 記載	CCDS 未記載	CCDS 記載	CCDS 未記載	CCDS 記載
一般・全身障害および投与部位の状態						
無力症	0	1	0	0	0	0
治療不良	0	1	0	0	0	0
疼痛	1	0	0	0	0	0
浮腫	0	1	0	0	0	0
発熱	0	1	0	1	0	0
薬物相互作用	0	1	0	0	0	2
末梢性浮腫	0	1	0	0	0	0
疲労	0	2	0	0	0	0
薬効欠如	0	1	0	0	0	1
小計（件数）	1	9	0	1	0	3
小計（例数）	1	7	0	1	0	3
肝胆道系障害						
バッドキアリ症候群	1	0	0	0	0	0
急性肝炎	0	0	0	0	0	1
胆汁うっ滞性肝損傷	1	0	0	0	0	0
胆汁うっ滞性肝炎	1	0	0	0	0	0
肝細胞損傷	1	0	0	0	0	0
胆汁うっ滞	1	0	0	0	0	0
門脈血栓症	0	0	0	2	0	0
小計（件数）	5	0	0	2	0	1
小計（例数）	4	0	0	2	0	1
感染症および寄生虫症						
乳頭腫ウイルス感染	0	0	0	0	0	1
好中球減少性敗血症	1	0	0	0	0	0
腹膜炎	1	0	0	0	0	0
眼感染	0	1	0	0	0	0
副鼻腔炎	0	1	0	0	0	0
単純ヘルペス	0	1	0	0	0	0
眼帯状疱疹	0	1	0	0	0	0
全身性真菌症	0	1	0	0	0	0
易感染性亢進	0	1	0	0	0	0
大腸菌感染	0	0	0	0	0	1
口腔ヘルペス	0	1	0	0	0	0
サイトメガロウイルス感染	0	0	0	1	0	0
小計（件数）	2	7	0	1	0	2
小計（例数）	2	5	0	1	0	2
傷害、中毒および処置合併症						
脾破裂	1	0	0	0	0	0
大腿骨骨折	0	1	0	0	0	0
挫傷	1	0	0	0	0	0
適用外使用	2	0	0	0	0	0
小計（件数）	4	1	0	0	0	0
小計（例数）	4	1	0	0	0	0

件数
事象名：MedDRA/J version 19.0 を用いて翻訳した。
Source：Periodic Benefit Risk Evaluation Report for Budesonide（5.3.6-1） Appendix IV

表 2.7.4.6-4　ブデソニドの市販後の重篤な副作用（1997 年 1 月 1 日～2016 年 4 月 30 日）（続き）

MedDRA 器官別大分類 基本語	自発報告		臨床試験		文献報告	
	CCDS 未記載	CCDS 記載	CCDS 未記載	CCDS 記載	CCDS 未記載	CCDS 記載
臨床検査						
プロトロンビン時間延長	1	0	0	0	0	0
心拍数増加	1	0	0	0	0	0
血圧上昇	0	1	0	0	0	0
体重増加	0	1	0	0	0	0
小計（件数）	2	2	0	0	0	0
小計（例数）	2	1	0	0	0	0
代謝および栄養障害						
糖尿病性ケトアシドーシス	1	0	0	0	0	0
低カリウム血症	0	1	0	0	0	0
食欲減退	1	0	0	0	0	0
1 型糖尿病	0	2	0	0	0	0
糖尿病	0	3	0	0	0	0
小計（件数）	2	6	0	0	0	0
小計（例数）	2	6	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害						
脊柱後弯症	1	0	0	0	0	0
横紋筋融解症	1	0	0	0	0	0
骨粗鬆症	0	1	0	0	0	0
骨粗鬆症性骨折	0	2	0	0	0	0
骨壊死	0	2	0	0	0	0
ミオパチー	0	1	0	0	0	0
筋力低下	0	2	0	0	0	0
関節痛	0	1	0	0	0	0
筋肉痛	0	1	0	0	0	0
筋痙縮	1	0	0	0	0	0
小計（件数）	3	10	0	0	0	0
小計（例数）	3	7	0	0	0	0
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）						
肝細胞癌・胆管細胞癌の混合型	1	0	0	0	0	0
小計（件数）	1	0	0	0	0	0
小計（例数）	1	0	0	0	0	0
神経系障害						
ジストニア	1	0	0	0	0	0
一過性脳虚血発作	0	0	1	0	0	0
感覚鈍麻	1	0	0	0	0	0
良性頭蓋内圧亢進	0	3	0	0	0	0
振戦	1	0	0	0	0	0
頭蓋内圧上昇	0	3	0	0	0	0
錯感覚	2	0	0	0	0	0
頭痛	0	2	0	0	0	0
小計（件数）	5	8	0	0	0	0
小計（例数）	4	5	0	0	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態						
胎盤障害	1	0	0	0	0	0
後期流産	1	0	0	0	0	0
妊娠週に比して小さい児	1	0	0	0	0	0
小計（件数）	3	0	0	0	0	0
小計（例数）	2	0	0	0	0	0

件数
事象名：MedDRA/J version 19.0 を用いて翻訳した。
Source：Periodic Benefit Risk Evaluation Report for Budesonide（5.3.6-1） Appendix IV

表 2.7.4.6-4　ブデソニドの市販後の重篤な副作用（1997 年 1 月 1 日～2016 年 4 月 30 日）（続き）

MedDRA 器官別大分類 基本語	自発報告		臨床試験		文献報告	
	CCDS 未記載	CCDS 記載	CCDS 未記載	CCDS 記載	CCDS 未記載	CCDS 記載
精神障害						
希死念慮を有するうつ病	0	1	0	0	0	0
リビドー消失	0	1	0	0	0	0
激越	0	1	0	0	0	0
睡眠障害	1	0	0	0	0	0
易刺激性	0	1	0	0	0	0
抑うつ気分	0	1	0	0	0	0
うつ病	0	1	0	0	0	0
小計（件数）	1	6	0	0	0	0
小計（例数）	1	5	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
呼吸困難	1	0	0	0	0	0
咳嗽	1	0	0	0	0	0
小計（件数）	2	0	0	0	0	0
小計（例数）	2	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害						
中毒性表皮壊死融解症	1	0	0	0	0	0
血管炎性皮疹	0	1	0	0	0	0
発疹	0	1	0	0	0	0
点状出血	0	1	0	0	0	0
蕁麻疹	0	1	0	0	0	0
ざ瘡	0	1	0	0	0	0
そう痒症	1	0	0	0	0	0
男性型多毛症	0	2	0	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	0	1	0	0	0	0
斑状出血	0	1	0	0	0	0
小計（件数）	2	9	0	0	0	0
小計（例数）	2	8	0	0	0	0
血管障害						
静脈血栓症	0	1	0	0	0	0
深部静脈血栓症	0	3	0	0	0	0
高血圧	0	2	0	1	0	0
小計（件数）	0	6	0	1	0	0
小計（例数）	0	6	0	1	0	0
合計（件数）	48	92	2	9	0	7
合計（例数）	30	57	2	8	0	5

件数
事象名：MedDRA/J version 19.0 を用いて翻訳した。
Source：Periodic Benefit Risk Evaluation Report for Budesonide（5.3.6-1） Appendix IV

2.7.4.7 付録

表 2.7.4.7-1 白血球数及び白血球分画の推移（国内第 II 相試験）

検査項目	評価時点	要約統計量	プラセボ群	1 日 1 回群	1 日 2 回群
白血球数（/MCL）	0 週	対象症例数	54	55	56
		平均値±標準偏差	6001.9±1618.5	5858.2±1602.7	5755.4±1466.0
		中央値	5800.0	5500.0	5350.0
		95%信頼区間	5560.1～6443.6	5424.9～6291.5	5362.8～6147.9
	2 週	対象症例数	54	55	56
		平均値±標準偏差	5833.3±1618.5	6260.0±1757.5	6792.9±1703.2
		中央値	5550.0	5800.0	6500.0
		95%信頼区間	5391.6～6275.1	5784.9～6735.1	6336.7～7249.0
	4 週	対象症例数	53	54	53
		平均値±標準偏差	5835.8±1519.9	6014.8±1421.2	6301.9±1395.4
		中央値	5300.0	5550.0	6200.0
		95%信頼区間	5416.9～6254.8	5626.9～6402.7	5917.3～6686.5
	6 週	対象症例数	51	54	52
		平均値±標準偏差	5274.5±1353.5	5944.4±1590.9	6073.1±1430.2
		中央値	5100.0	5800.0	5800.0
		95%信頼区間	4893.8～5655.2	5510.2～6378.7	5674.9～6471.3
好中球（%）	0 週	対象症例数	54	55	56
		平均値±標準偏差	60.02±7.26	60.69±8.66	60.22±7.56
		中央値	58.70	59.60	60.10
		95%信頼区間	58.04～62.00	58.35～63.03	58.20～62.25
	2 週	対象症例数	54	55	56
		平均値±標準偏差	58.51±7.37	63.65±7.85	66.00±8.37
		中央値	57.60	63.70	65.40
		95%信頼区間	56.50～60.52	61.53～65.77	63.76～68.25
	4 週	対象症例数	53	54	53
		平均値±標準偏差	58.05±6.79	63.59±7.56	64.48±7.92
		中央値	57.10	64.25	64.10
		95%信頼区間	56.18～59.92	61.53～65.65	62.29～66.66
	6 週	対象症例数	51	54	52
		平均値±標準偏差	56.55±7.70	63.36±7.91	62.75±8.19
		中央値	57.00	63.30	62.25
		95%信頼区間	54.39～58.72	61.20～65.51	60.47～65.03
好酸球（%）	0 週	対象症例数	54	55	56
		平均値±標準偏差	4.59±3.23	3.09±1.94	4.24±2.79
		中央値	4.25	2.50	3.80
		95%信頼区間	3.71～5.47	2.57～3.62	3.49～4.98
	2 週	対象症例数	54	55	56
		平均値±標準偏差	4.51±3.04	2.03±1.47	2.14±2.23
		中央値	4.20	1.80	1.80
		95%信頼区間	3.68～5.34	1.63～2.43	1.54～2.73
	4 週	対象症例数	53	54	53
		平均値±標準偏差	4.56±3.14	1.68±1.26	1.88±1.72
		中央値	3.60	1.40	1.40
		95%信頼区間	3.69～5.42	1.34～2.03	1.41～2.35
	6 週	対象症例数	51	54	52
		平均値±標準偏差	4.41±2.54	1.51±1.16	1.75±1.84
		中央値	4.30	1.45	1.05
		95%信頼区間	3.70～5.12	1.19～1.83	1.24～2.26

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

表 2.7.4.7-1　白血球数及び白血球分画の推移（国内第 II 相試験）　（続き）

検査項目	評価時点	要約統計量	プラセボ群	1 日 1 回群	1 日 2 回群
好塩基球（%）	0 週	対象症例数	54	55	56
		平均値±標準偏差	0.68±0.41	0.64±0.32	0.72±0.43
		中央値	0.60	0.60	0.60
		95%信頼区間	0.57～0.79	0.55～0.73	0.60～0.83
	2 週	対象症例数	54	55	56
		平均値±標準偏差	0.72±0.52	0.60±0.37	0.46±0.26
		中央値	0.60	0.50	0.40
		95%信頼区間	0.58～0.87	0.50～0.70	0.39～0.53
	4 週	対象症例数	53	54	53
		平均値±標準偏差	0.71±0.40	0.55±0.38	0.47±0.23
		中央値	0.60	0.40	0.40
		95%信頼区間	0.60～0.82	0.45～0.66	0.41～0.54
	6 週	対象症例数	51	54	52
		平均値±標準偏差	0.75±0.41	0.52±0.31	0.45±0.24
		中央値	0.60	0.50	0.40
		95%信頼区間	0.63～0.86	0.44～0.61	0.39～0.52
リンパ球（%）	0 週	対象症例数	54	55	56
		平均値±標準偏差	28.29±6.31	29.45±8.57	28.77±7.41
		中央値	28.55	30.50	29.05
		95%信頼区間	26.57～30.01	27.14～31.77	26.78～30.75
	2 週	対象症例数	54	55	56
		平均値±標準偏差	29.86±7.29	27.46±7.24	25.48±8.13
		中央値	30.10	26.50	25.15
		95%信頼区間	27.87～31.85	25.50～29.42	23.30～27.66
	4 週	対象症例数	53	54	53
		平均値±標準偏差	30.11±7.03	28.38±7.05	27.27±7.37
		中央値	31.10	28.00	26.70
		95%信頼区間	28.17～32.05	26.45～30.30	25.24～29.30
	6 週	対象症例数	51	54	52
		平均値±標準偏差	31.59±8.48	28.83±7.42	29.27±7.55
		中央値	31.20	28.90	29.30
		95%信頼区間	29.21～33.98	26.81～30.86	27.17～31.37
単球（%）	0 週	対象症例数	54	55	56
		平均値±標準偏差	6.42±1.66	6.12±1.46	6.06±1.57
		中央値	6.15	5.90	5.75
		95%信頼区間	5.97～6.88	5.72～6.52	5.64～6.48
	2 週	対象症例数	54	55	56
		平均値±標準偏差	6.40±1.35	6.26±1.68	5.92±1.93
		中央値	6.20	6.20	5.70
		95%信頼区間	6.03～6.76	5.81～6.72	5.40～6.43
	4 週	対象症例数	53	54	53
		平均値±標準偏差	6.58±1.88	5.80±1.49	5.90±1.96
		中央値	6.10	5.70	5.60
		95%信頼区間	6.06～7.09	5.39～6.21	5.36～6.44
	6 週	対象症例数	51	54	52
		平均値±標準偏差	6.70±1.63	5.78±1.51	5.77±1.71
		中央値	6.20	5.65	5.60
		95%信頼区間	6.24～7.16	5.37～6.19	5.29～6.24

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

表 2.7.4.7-2　白血球数及び白血球分画の推移（国内第 III 相試験の 6 週投与例）

検査項目	評価時点	要約統計量	プラセボ群	1 日 2 回群
白血球数（/MCL）	0 週	対象症例数	61	64
		平均値±標準偏差	6234.4±1632.9	6051.6±2080.8
		中央値	6100.0	5850.0
		95%信頼区間	5816.2～6652.6	5531.8～6571.3
	2 週	対象症例数	59	64
		平均値±標準偏差	6079.7±1472.5	6762.5±1591.3
		中央値	5900.0	6800.0
		95%信頼区間	5695.9～6463.4	6365.0～7160.0
	4 週	対象症例数	59	61
		平均値±標準偏差	5883.1±1480.8	6760.7±1932.7
		中央値	5700.0	6300.0
		95%信頼区間	5497.1～6269.0	6265.7～7255.6
	6 週	対象症例数	56	60
		平均値±標準偏差	6067.9±1564.3	6306.7±1811.5
		中央値	5750.0	6150.0
		95%信頼区間	5648.9～6486.8	5838.7～6774.6
好中球（%）	0 週	対象症例数	62	64
		平均値±標準偏差	64.56±8.80	62.88±10.50
		中央値	65.30	64.10
		95%信頼区間	62.32～66.80	60.25～65.50
	2 週	対象症例数	59	64
		平均値±標準偏差	61.96±8.53	65.86±9.63
		中央値	62.80	65.00
		95%信頼区間	59.74～64.18	63.45～68.27
	4 週	対象症例数	59	61
		平均値±標準偏差	60.70±8.84	65.48±10.47
		中央値	62.50	66.00
		95%信頼区間	58.40～63.01	62.79～68.16
	6 週	対象症例数	56	60
		平均値±標準偏差	62.64±8.49	62.72±11.18
		中央値	63.35	64.55
		95%信頼区間	60.37～64.92	59.83～65.61
好酸球（%）	0 週	対象症例数	62	64
		平均値±標準偏差	3.65±2.87	3.58±2.69
		中央値	3.05	2.50
		95%信頼区間	2.92～4.37	2.91～4.25
	2 週	対象症例数	59	64
		平均値±標準偏差	4.59±3.50	1.74±1.61
		中央値	4.00	1.50
		95%信頼区間	3.68～5.50	1.33～2.14
	4 週	対象症例数	59	61
		平均値±標準偏差	4.90±3.86	1.51±1.22
		中央値	3.90	1.30
		95%信頼区間	3.89～5.90	1.20～1.82
	6 週	対象症例数	56	60
		平均値±標準偏差	4.04±2.92	1.46±1.20
		中央値	3.10	1.20
		95%信頼区間	3.26～4.82	1.15～1.77

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

表 2.7.4.7-2　白血球数及び白血球分画の推移（国内第 III 相試験の 6 週投与例）　（続き）

検査項目	評価時点	要約統計量	プラセボ群	1 日 2 回群
好塩基球（%）	0 週	対象症例数	62	64
		平均値±標準偏差	0.62±0.50	0.64±0.40
		中央値	0.50	0.60
		95%信頼区間	0.50～0.75	0.54～0.73
	2 週	対象症例数	59	64
		平均値±標準偏差	0.63±0.53	0.48±0.29
		中央値	0.50	0.50
		95%信頼区間	0.49～0.77	0.41～0.55
	4 週	対象症例数	59	61
		平均値±標準偏差	0.67±0.52	0.46±0.27
		中央値	0.50	0.40
		95%信頼区間	0.53～0.80	0.39～0.53
	6 週	対象症例数	56	60
		平均値±標準偏差	0.66±0.45	0.44±0.26
		中央値	0.50	0.40
		95%信頼区間	0.54～0.78	0.38～0.51
リンパ球（%）	0 週	対象症例数	62	64
		平均値±標準偏差	25.61±8.43	27.02±9.22
		中央値	25.20	26.40
		95%信頼区間	23.47～27.75	24.72～29.32
	2 週	対象症例数	59	64
		平均値±標準偏差	26.85±7.83	26.19±9.11
		中央値	24.90	24.85
		95%信頼区間	24.81～28.89	23.91～28.47
	4 週	対象症例数	59	61
		平均値±標準偏差	27.52±7.35	26.68±10.04
		中央値	27.30	26.10
		95%信頼区間	25.60～29.43	24.11～29.25
	6 週	対象症例数	56	60
		平均値±標準偏差	26.62±7.44	29.58±11.05
		中央値	26.90	27.30
		95%信頼区間	24.63～28.61	26.72～32.44
単球（%）	0 週	対象症例数	62	64
		平均値±標準偏差	5.56±1.55	5.89±1.68
		中央値	5.40	5.60
		95%信頼区間	5.17～5.96	5.47～6.31
	2 週	対象症例数	59	64
		平均値±標準偏差	5.97±1.59	5.73±1.59
		中央値	5.50	5.25
		95%信頼区間	5.56～6.39	5.34～6.13
	4 週	対象症例数	59	61
		平均値±標準偏差	6.22±1.98	5.88±1.55
		中央値	5.70	5.80
		95%信頼区間	5.70～6.73	5.48～6.28
	6 週	対象症例数	56	60
		平均値±標準偏差	5.96±1.94	5.80±1.51
		中央値	6.00	5.90
		95%信頼区間	5.44～6.48	5.41～6.19

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

表 2.7.4.7-3　白血球数及び白血球分画の推移（国内第 III 相試験の継続投与例）

検査項目	評価時点	要約統計量	プラセボ群	1 日 2 回群
白血球数（/MCL）	0 週	対象症例数	18	20
		平均値±標準偏差	6211.1±1711.5	5880.0±1547.7
		中央値	6200.0	5950.0
		95%信頼区間	5360.0～7062.2	5155.7～6604.3
	2 週	対象症例数	19	20
		平均値±標準偏差	6005.3±1318.4	6895.0±1680.1
		中央値	5900.0	6900.0
		95%信頼区間	5369.8～6640.7	6108.7～7681.3
	4 週	対象症例数	19	20
		平均値±標準偏差	5773.7±1629.5	6410.0±1914.7
		中央値	5600.0	6100.0
		95%信頼区間	4988.3～6559.1	5513.9～7306.1
	6 週	対象症例数	19	20
		平均値±標準偏差	5910.5±1595.4	6300.0±1834.8
		中央値	5800.0	6150.0
		95%信頼区間	5141.5～6679.5	5441.3～7158.7
	8 週	対象症例数	19	20
		平均値±標準偏差	5989.5±1656.3	6690.0±1921.9
		中央値	6000.0	6700.0
		95%信頼区間	5191.2～6787.8	5790.5～7589.5
	10 週	対象症例数	18	20
		平均値±標準偏差	5733.3±1559.0	6515.0±1811.4
		中央値	5050.0	5950.0
		95%信頼区間	4958.0～6508.6	5667.2～7362.8
	12 週	対象症例数	19	20
		平均値±標準偏差	5857.9±1451.2	6055.0±1229.2
		中央値	5900.0	6150.0
		95%信頼区間	5158.5～6557.3	5479.7～6630.3
好中球（%）	0 週	対象症例数	19	20
		平均値±標準偏差	61.86±8.80	63.75±10.27
		中央値	60.70	64.95
		95%信頼区間	57.62～66.10	58.94～68.55
	2 週	対象症例数	19	20
		平均値±標準偏差	61.98±8.25	67.12±9.74
		中央値	62.80	66.05
		95%信頼区間	58.01～65.96	62.56～71.67
	4 週	対象症例数	19	20
		平均値±標準偏差	59.44±8.84	64.74±10.18
		中央値	59.90	67.20
		95%信頼区間	55.18～63.70	59.97～69.50
	6 週	対象症例数	19	20
		平均値±標準偏差	60.89±7.97	63.97±9.11
		中央値	60.10	64.55
		95%信頼区間	57.05～64.74	59.71～68.23
	8 週	対象症例数	19	20
		平均値±標準偏差	61.69±8.44	64.47±12.11
		中央値	62.30	65.95
		95%信頼区間	57.63～65.76	58.80～70.14
	10 週	対象症例数	18	20
		平均値±標準偏差	61.25±7.76	65.81±11.04
		中央値	62.30	67.30
		95%信頼区間	57.39～65.11	60.64～70.97
	12 週	対象症例数	19	20
		平均値±標準偏差	61.34±8.88	61.65±10.75
		中央値	60.10	63.40
		95%信頼区間	57.06～65.62	56.61～66.68

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

表 2.7.4.7-3　白血球数及び白血球分画の推移（国内第 III 相試験の継続投与例）　（続き）

検査項目	評価時点	要約統計量	プラセボ群	1 日 2 回群
好酸球（%）	0 週	対象症例数	19	20
		平均値±標準偏差	4.25±3.00	3.54±2.36
		中央値	3.50	2.35
		95%信頼区間	2.80～5.70	2.43～4.65
	2 週	対象症例数	19	20
		平均値±標準偏差	4.71±4.24	1.51±1.99
		中央値	3.30	0.75
		95%信頼区間	2.67～6.75	0.57～2.44
	4 週	対象症例数	19	20
		平均値±標準偏差	5.09±4.52	1.23±1.23
		中央値	4.30	0.90
		95%信頼区間	2.91～7.27	0.65～1.81
	6 週	対象症例数	19	20
		平均値±標準偏差	3.81±2.85	1.02±0.71
		中央値	3.40	0.85
		95%信頼区間	2.44～5.18	0.69～1.35
	8 週	対象症例数	19	20
		平均値±標準偏差	3.95±2.54	1.31±0.93
		中央値	4.10	1.10
		95%信頼区間	2.73～5.18	0.88～1.74
	10 週	対象症例数	18	20
		平均値±標準偏差	3.99±2.42	1.35±1.06
		中央値	4.10	1.05
		95%信頼区間	2.79～5.20	0.86～1.84
	12 週	対象症例数	19	20
		平均値±標準偏差	3.80±2.55	1.22±0.93
		中央値	2.80	0.85
		95%信頼区間	2.57～5.03	0.79～1.65
好塩基球（%）	0 週	対象症例数	19	20
		平均値±標準偏差	0.71±0.55	0.63±0.42
		中央値	0.60	0.55
		95%信頼区間	0.44～0.97	0.43～0.82
	2 週	対象症例数	19	20
		平均値±標準偏差	0.62±0.30	0.47±0.39
		中央値	0.50	0.45
		95%信頼区間	0.47～0.76	0.28～0.65
	4 週	対象症例数	19	20
		平均値±標準偏差	0.65±0.40	0.46±0.30
		中央値	0.50	0.30
		95%信頼区間	0.46～0.85	0.32～0.59
	6 週	対象症例数	19	20
		平均値±標準偏差	0.70±0.33	0.43±0.25
		中央値	0.70	0.40
		95%信頼区間	0.54～0.86	0.31～0.54
	8 週	対象症例数	19	20
		平均値±標準偏差	0.69±0.41	0.41±0.30
		中央値	0.60	0.35
		95%信頼区間	0.50～0.89	0.27～0.55
	10 週	対象症例数	18	20
		平均値±標準偏差	0.71±0.32	0.43±0.25
		中央値	0.70	0.40
		95%信頼区間	0.55～0.87	0.31～0.55
	12 週	対象症例数	19	20
		平均値±標準偏差	0.65±0.31	0.44±0.32
		中央値	0.60	0.35
		95%信頼区間	0.50～0.80	0.29～0.59

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

表 2.7.4.7-3　白血球数及び白血球分画の推移（国内第 III 相試験の継続投与例）　（続き）

検査項目	評価時点	要約統計量	プラセボ群	1 日 2 回群
リンパ球（%）	0 週	対象症例数	19	20
		平均値±標準偏差	27.45±7.63	26.66±9.76
		中央値	26.80	26.45
		95%信頼区間	23.77～31.13	22.09～31.22
	2 週	対象症例数	19	20
		平均値±標準偏差	26.99±7.40	25.52±8.99
		中央値	23.80	25.50
		95%信頼区間	23.42～30.56	21.31～29.72
	4 週	対象症例数	19	20
		平均値±標準偏差	28.49±7.20	27.66±9.82
		中央値	27.60	25.80
		95%信頼区間	25.03～31.96	23.06～32.25
	6 週	対象症例数	19	20
		平均値±標準偏差	28.54±6.76	29.01±9.05
		中央値	28.50	28.80
		95%信頼区間	25.28～31.80	24.77～33.24
	8 週	対象症例数	19	20
		平均値±標準偏差	27.80±8.32	28.21±10.80
		中央値	27.80	26.90
		95%信頼区間	23.79～31.81	23.16～33.26
	10 週	対象症例数	18	20
		平均値±標準偏差	28.36±7.43	26.62±9.78
		中央値	26.85	25.95
		95%信頼区間	24.66～32.05	22.04～31.19
	12 週	対象症例数	19	20
		平均値±標準偏差	28.72±8.43	30.93±9.82
		中央値	29.10	30.35
		95%信頼区間	24.65～32.78	26.34～35.52
単球（%）	0 週	対象症例数	19	20
		平均値±標準偏差	5.74±1.63	5.44±1.40
		中央値	5.40	5.20
		95%信頼区間	4.95～6.52	4.78～6.09
	2 週	対象症例数	19	20
		平均値±標準偏差	5.70±1.70	5.40±1.64
		中央値	5.50	4.90
		95%信頼区間	4.88～6.52	4.63～6.17
	4 週	対象症例数	19	20
		平均値±標準偏差	6.32±2.07	5.93±1.43
		中央値	5.60	5.85
		95%信頼区間	5.32～7.32	5.26～6.59
	6 週	対象症例数	19	20
		平均値±標準偏差	5.82±2.01	5.58±1.77
		中央値	6.10	5.25
		95%信頼区間	4.85～6.78	4.75～6.41
	8 週	対象症例数	19	20
		平均値±標準偏差	5.86±2.18	5.60±1.87
		中央値	5.10	5.55
		95%信頼区間	4.81～6.91	4.72～6.48
	10 週	対象症例数	18	20
		平均値±標準偏差	5.69±1.21	5.80±2.04
		中央値	5.65	5.90
		95%信頼区間	5.09～6.29	4.85～6.75
	12 週	対象症例数	19	20
		平均値±標準偏差	5.50±1.38	5.77±1.83
		中央値	5.40	5.20
		95%信頼区間	4.83～6.17	4.91～6.62

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

表 2.7.4.7-4　臨床検査値の異常変動（国内第 II 相試験）

検査項目		異常変動	解析対象例数		
			プラセボ群	1 日 1 回群	1 日 2 回群
			54	55	56
血液学的検査	白血球数	異常低値	0	1	0
		異常高値	1	0	0
	好中球	異常低値	0	0	0
		異常高値	0	0	1
	好酸球	異常低値	0	0	0
		異常高値	7	0	2
	好塩基球	異常低値	0	0	0
		異常高値	2	0	0
	リンパ球	異常低値	1	4	4
		異常高値	0	0	0
	単球	異常低値	0	0	0
		異常高値	5	5	4
	赤血球数	異常低値	0	0	0
		異常高値	0	0	0
	ヘモグロビン量	異常低値	0	0	0
		異常高値	0	0	0
	ヘマトクリット値	異常低値	0	0	0
		異常高値	0	0	0
	血小板数	異常低値	0	0	0
		異常高値	0	0	1
血液生化学的検査	総蛋白	異常低値	0	0	0
		異常高値	0	0	0
	アルブミン	異常低値	0	0	0
		異常高値	0	0	0
	AST（GOT）	異常低値	0	0	0
		異常高値	0	1	2
	ALT（GPT）	異常低値	0	0	0
		異常高値	0	3	2
	γ-GTP	異常低値	0	0	0
		異常高値	0	4	2
	ALP	異常低値	0	0	0
		異常高値	1	0	0
	LDH	異常低値	0	0	0
		異常高値	0	4	2
	総ビリルビン（T-bil）	異常低値	5	2	2
		異常高値	3	1	0
	BUN	異常低値	4	0	2
		異常高値	0	0	0
	クレアチニン（Cre）	異常低値	0	0	0
		異常高値	0	0	0

該当例数
Source：AJG511/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）表 14.3.14-1

表 2.7.4.7-4　臨床検査値の異常変動（国内第 II 相試験）　（続き）

検査項目		異常変動	解析対象例数		
			プラセボ群	1 日 1 回群	1 日 2 回群
			54	55	56
血液生化学的検査	総コレステロール（TC）	異常低値	0	0	0
		異常高値	0	0	0
	中性脂肪（TG）	異常低値	4	6	4
		異常高値	9	7	3
	CRP	異常低値	0	0	0
		異常高値	6	10	10
	尿酸	異常低値	0	0	1
		異常高値	0	0	0
	血清アミラーゼ	異常低値	1	0	1
		異常高値	2	0	1
	CK（CPK）	異常低値	2	3	10
		異常高値	3	7	2
	Na	異常低値	0	0	0
		異常高値	0	0	0
	K	異常低値	0	0	1
		異常高値	0	0	0
	Cl	異常低値	0	0	0
		異常高値	0	0	0
	血漿コルチゾール	異常低値	0	13	24
		異常高値	1	0	0
	血漿 ACTH	異常低値	0	10	21
		異常高値	1	0	1
	HbA1c	異常低値	0	0	0
		異常高値	0	0	0
尿検査	糖	異常高値	1	1	2
	蛋白	異常高値	11	15	17
	pH	異常低値	0	0	0
		異常高値	2	3	1
	ウロビリノーゲン	異常高値	2	1	1
	潜血	異常高値	10	10	11

該当例数
Source：AJG511/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）表 14.3.14-1

表 2.7.4.7-5　臨床検査値の異常変動（国内第 III 相試験の 6 週投与例）

検査項目		異常変動	解析対象例数	
			プラセボ群	1 日 2 回群
			62	64
血液学的検査	白血球数	異常低値	0	0
		異常高値	2	2
	好中球	異常低値	0	1
		異常高値	0	0
	好酸球	異常低値	0	0
		異常高値	13	0
	好塩基球	異常低値	0	0
		異常高値	1	0
	リンパ球	異常低値	1	9
		異常高値	0	0
	単球	異常低値	0	0
		異常高値	8	2
	赤血球数	異常低値	0	0
		異常高値	0	0
	ヘモグロビン量	異常低値	1	0
		異常高値	0	0
	ヘマトクリット値	異常低値	1	0
		異常高値	0	0
	血小板数	異常低値	0	0
		異常高値	1	0
血液生化学的検査	総蛋白	異常低値	0	0
		異常高値	0	0
	アルブミン	異常低値	0	0
		異常高値	0	0
	AST（GOT）	異常低値	0	0
		異常高値	1	0
	ALT（GPT）	異常低値	0	0
		異常高値	2	2
	γ-GTP	異常低値	0	0
		異常高値	2	1
	ALP	異常低値	0	0
		異常高値	1	0
	LDH	異常低値	0	0
		異常高値	2	4
	総ビリルビン（T-bil）	異常低値	2	2
		異常高値	1	4
	BUN	異常低値	3	1
		異常高値	0	0
	クレアチニン（Cre）	異常低値	0	0
		異常高値	0	0

該当例数
Source：AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 14.3.18-1

表 2.7.4.7-5　臨床検査値の異常変動（国内第 III 相試験の 6 週投与例）　（続き）

検査項目		異常変動	解析対象例数	
			プラセボ群	1 日 2 回群
			62	64
血液生化学的検査	総コレステロール（TC）	異常低値	0	0
		異常高値	0	2
	中性脂肪（TG）	異常低値	5	8
		異常高値	9	5
	CRP	異常低値	0	0
		異常高値	13	7
	尿酸	異常低値	0	0
		異常高値	1	0
	血清アミラーゼ	異常低値	0	0
		異常高値	2	0
	CK（CPK）	異常低値	4	10
		異常高値	1	5
	Na	異常低値	0	0
		異常高値	0	0
	K	異常低値	0	3
		異常高値	0	0
	Cl	異常低値	0	0
		異常高値	0	0
	HbA1c	異常低値	0	0
		異常高値	0	0
	血漿コルチゾール	異常低値	0	30
		異常高値	0	0
	血漿 ACTH	異常低値	0	15
		異常高値	0	1
尿検査	糖	異常高値	3	0
	蛋白	異常高値	24	25
	pH	異常低値	0	0
		異常高値	8	3
	ウロビリノーゲン	異常高値	2	1
	潜血	異常高値	14	12

該当例数
Source：AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 14.3.18-1

表 2.7.4.7-6　臨床検査値の異常変動（国内第 III 相試験の継続投与例）

検査項目		異常変動	解析対象例数	
			プラセボ群	1 日 2 回群
			19	20
血液学的検査	白血球数	異常低値	0	0
		異常高値	1	2
	好中球	異常低値	0	0
		異常高値	0	0
	好酸球	異常低値	0	0
		異常高値	3	0
	好塩基球	異常低値	0	0
		異常高値	0	0
	リンパ球	異常低値	0	4
		異常高値	0	0
	単球	異常低値	0	0
		異常高値	4	2
	赤血球数	異常低値	0	0
		異常高値	0	0
	ヘモグロビン量	異常低値	0	0
		異常高値	0	0
	ヘマトクリット値	異常低値	0	0
		異常高値	0	0
	血小板数	異常低値	0	0
		異常高値	1	0
血液生化学的検査	総蛋白	異常低値	0	0
		異常高値	0	0
	アルブミン	異常低値	0	0
		異常高値	0	0
	AST（GOT）	異常低値	0	0
		異常高値	1	0
	ALT（GPT）	異常低値	0	0
		異常高値	1	1
	γ-GTP	異常低値	0	0
		異常高値	0	1
	ALP	異常低値	0	0
		異常高値	0	0
	LDH	異常低値	0	0
		異常高値	1	2
	総ビリルビン（T-bil）	異常低値	1	1
		異常高値	1	1
	BUN	異常低値	0	1
		異常高値	0	0
	クレアチニン（Cre）	異常低値	0	0
		異常高値	0	0

該当例数
Source：AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 14.3.18-2

表 2.7.4.7-6　臨床検査値の異常変動（国内第 III 相試験の継続投与例）　（続き）

検査項目		異常変動	解析対象例数	
			プラセボ群	1 日 2 回群
			19	20
血液生化学的検査	総コレステロール（TC）	異常低値	0	0
		異常高値	0	1
	中性脂肪（TG）	異常低値	3	5
		異常高値	5	3
	CRP	異常低値	0	0
		異常高値	4	4
	尿酸	異常低値	0	0
		異常高値	0	0
	血清アミラーゼ	異常低値	0	0
		異常高値	1	0
	CK（CPK）	異常低値	0	5
		異常高値	2	3
	Na	異常低値	0	0
		異常高値	0	0
	K	異常低値	0	1
		異常高値	0	0
	Cl	異常低値	0	0
		異常高値	0	0
	HbA1c	異常低値	0	0
		異常高値	0	0
	血漿コルチゾール	異常低値	0	15
		異常高値	0	0
	血漿 ACTH	異常低値	0	11
		異常高値	0	2
尿検査	糖	異常高値	2	0
	蛋白	異常高値	12	11
	pH	異常低値	0	0
		異常高値	5	2
	ウロビリノーゲン	異常高値	2	0
	潜血	異常高値	5	8

該当例数
Source：AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 14.3.18-2

表 2.7.4.7-7　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）

	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)
鼻咽頭炎	1 (0.9)	6 (5.2)	-	6 (10.9)	-	11 (9.2)	-	17 (9.7)
インフルエンザ	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	1 (0.8)	-	1 (0.6)
咽頭炎	-	1 (0.9)	-	-	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.6)	1 (0.6)
副鼻腔炎	-	-	-	-	-	1 (0.8)	-	1 (0.6)
口腔ヘルペス	-	-	-	-	-	1 (0.8)	-	1 (0.6)
ノロウイルス性胃腸炎	-	-	-	-	-	1 (0.8)	-	1 (0.6)
結膜炎	-	-	-	1 (1.8)	-	-	-	1 (0.6)
大腸菌感染	-	-	1 (1.8)	1 (1.8)	-	-	1 (0.6)	1 (0.6)
胃腸炎	-	1 (0.9)	-	-	-	-	-	-
外陰部腟カンジダ症	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-	-	-
レンサ球菌感染	-	1 (0.9)	-	-	-	-	-	-
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)
甲状腺癌	-	-	-	-	-	1 (0.8)	-	1 (0.6)
血液およびリンパ系障害	-	1 (0.9)	-	-	-	-	-	-
貧血	-	1 (0.9)	-	-	-	-	-	-
代謝および栄養障害	2 (1.7)	2 (1.7)	-	-	-	-	-	-
高尿酸血症	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	-	-	-	-
高アミラーゼ血症	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 有害事象

表 2.7.4.7-7　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）　（続き）

	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	-	1 (0.9)	-	-	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.6)	1 (0.6)
不眠症	-	-	-	-	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.6)	1 (0.6)
不安	-	1 (0.9)	-	-	-	-	-	-
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)
頭痛	-	4 (3.4)	-	-	1 (0.8)	8 (6.7)	1 (0.6)	8 (4.6)
失神寸前の状態	-	-	-	-	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.6)	1 (0.6)
浮動性めまい	-	1 (0.9)	1 (1.8)	1 (1.8)	-	-	1 (0.6)	1 (0.6)
耳および迷路障害	-	-	-	-	-	1 (0.8)	-	1 (0.6)
回転性めまい	-	-	-	-	-	1 (0.8)	-	1 (0.6)
心臓障害	-	1 (0.9)	-	-	-	-	-	-
頻脈	-	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)
高血圧	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	3 (2.5)	3 (2.5)	3 (1.7)	3 (1.7)
静脈炎	-	1 (0.9)	-	-	-	-	-	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害	-	9 (7.8)	-	1 (1.8)	-	2 (1.7)	-	3 (1.7)
上気道の炎症	-	7 (6.0)	-	1 (1.8)	-	1 (0.8)	-	2 (1.1)
アレルギー性鼻炎	-	-	-	-	-	1 (0.8)	-	1 (0.6)
喘息	-	2 (1.7)	-	-	-	-	-	-
口腔咽頭痛	-	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 有害事象