表 2.7.6.1-4　反復投与の薬物動態パラメータの要約統計量（実数）　（続き）

c.　22S-ブデソニド

	C_{max}(0-12h)	C_{max}(12-24h)	C_{max}(0-24h $_{average}$)	AUC_{0-12}	AUC_{12-24}	$AUC_{0-24\ average}$	T_{max}(0-12h)	T_{max}(12-24h)	T_{max}(0-24h $_{average}$)
	(ng/mL)			(ng·hr/mL)			(hr)		
解析対象例数	18	18	18	18	18	18	18	18	18
平均値	0.591428	0.534000	0.562714	3.948	3.840	3.894	2.167	2.306	2.236
標準偏差	0.320613	0.249675	0.275847	1.864	1.823	1.765	1.475	0.910	0.802
中央値	0.49570	0.50575	0.520725	3.471	3.510	3.490	2.00	2.00	2.00
幾何平均値	0.523951	0.483632	0.506832	3.584	3.527	3.570			
95%CI 上限	0.670845	0.607164	0.639215	4.482	4.328	4.408			
95%CI 下限	0.409222	0.385234	0.401867	2.866	2.874	2.892			

	kel(12h-t)	$t_{1/2}$(12h-t)	$C_{2\ min}$(12h)	$C_{2\ min}$(24h)	$C_{3\ min}$(12h)	$C_{3\ min}$(24h)	$C_{4\ min}$(12h)	$C_{4\ min}$(24h)	$C_{5\ min}$(12h)	$C_{5\ min}$(24h)
	(1/hr)	(hr)	(ng/mL)							
解析対象例数	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
平均値	0.117	6.391	0.080768	0.182566	0.073666	0.222937	0.091073	0.145880	0.099831	0.171119
標準偏差	0.034	1.904	0.065693	0.099685	0.026701	0.156428	0.076038	0.098102	0.067102	0.101857
中央値	0.118	5.893	0.06571	0.17020	0.074165	0.19260	0.072875	0.11995	0.07246	0.15555
幾何平均値	0.113	6.141	0.066391	0.161324	0.068671	0.185875	0.074976	0.132523	0.082132	0.152376
95%CI 上限	0.130	7.090	0.089611	0.207737	0.083836	0.251480	0.100513	0.176753	0.112325	0.192239
95%CI 下限	0.098	5.320	0.049188	0.125280	0.056249	0.137384	0.055927	0.099360	0.060055	0.120779

Source：AJG511/CP1 総括報告書（5.3.3.1-1）表 11.4-2

d.　M1

	C_{max}(0-12h)	C_{max}(12-24h)	C_{max}(0-24h $_{average}$)	AUC_{0-12}	AUC_{12-24}	$AUC_{0-24\ average}$	T_{max}(0-12h)	T_{max}(12-24h)	T_{max}(0-24h $_{average}$)
	(ng/mL)			(ng·hr/mL)			(hr)		
解析対象例数	18	18	18	18	18	18	18	18	18
平均値	3.134444	3.055056	3.094750	19.704	19.165	19.434	2.639	2.500	2.569
標準偏差	0.861949	0.821523	0.738918	3.941	4.717	4.013	0.920	0.857	0.561
中央値	2.80650	3.12550	3.08850	19.960	19.957	19.887	2.50	2.00	2.50
幾何平均値	3.026010	2.928148	3.006570	19.296	18.463	18.998			
95%CI 上限	3.464429	3.432627	3.409417	21.488	21.468	21.260			
95%CI 下限	2.643073	2.497810	2.651323	17.327	15.878	16.977			

	kel(12h-t)	$t_{1/2}$(12h-t)	$C_{2\ min}$(12h)	$C_{2\ min}$(24h)	$C_{3\ min}$(12h)	$C_{3\ min}$(24h)	$C_{4\ min}$(12h)	$C_{4\ min}$(24h)	$C_{5\ min}$(12h)	$C_{5\ min}$(24h)
	(1/hr)	(hr)	(ng/mL)							
解析対象例数	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
平均値	0.216	3.438	0.211376	0.469111	0.194159	0.625150	0.230547	0.529717	0.357783	0.460261
標準偏差	0.056	0.943	0.140928	0.209002	0.117935	0.246619	0.185471	0.317397	0.224860	0.203175
中央値	0.216	3.212	0.18110	0.46280	0.16585	0.62445	0.20020	0.50840	0.27010	0.46075
幾何平均値	0.209	3.322	0.173601	0.423699	0.166014	0.558783	0.193538	0.423629	0.299786	0.414964
95%CI 上限	0.238	3.795	0.241848	0.537506	0.219780	0.738363	0.254563	0.634069	0.406389	0.529897
95%CI 下限	0.183	2.908	0.124613	0.333989	0.125401	0.422879	0.147142	0.283032	0.221148	0.324960

Source：AJG511/CP1 総括報告書（5.3.3.1-1）表 11.4-2

表 2.7.6.1-4　反復投与の薬物動態パラメータの要約統計量（実数）　（続き）

e.　M2

	C_{max}(0-12h)	C_{max}(12-24h)	C_{max}(0-24h average)	AUC_{0-12}	AUC_{12-24}	$AUC_{0-24\ average}$	T_{max}(0-12h)	T_{max}(12-24h)	T_{max}(0-24h average)
	(ng/mL)			(ng·hr/mL)			(hr)		
解析対象例数	18	18	18	18	18	18	18	18	18
平均値	0.806983	0.726061	0.766522	6.869	6.615	6.742	3.500	3.556	3.528
標準偏差	0.195627	0.225380	0.201526	2.003	2.230	2.075	0.924	0.922	0.696
中央値	0.81760	0.69610	0.771425	6.839	6.380	6.690	3.50	4.00	3.50
幾何平均値	0.783493	0.689877	0.740024	6.575	6.222	6.421			
95%CI 上限	0.889263	0.817488	0.850163	7.676	7.499	7.562			
95%CI 下限	0.690302	0.582187	0.644154	5.632	5.163	5.452			

	kel(12h-t)	$t_{1/2}$(12h-t)	$C_{2\ min}$(12h)	$C_{2\ min}$(24h)	$C_{3\ min}$(12h)	$C_{3\ min}$(24h)	$C_{4\ min}$(12h)	$C_{4\ min}$(24h)	$C_{5\ min}$(12h)	$C_{5\ min}$(24h)
	(1/hr)	(hr)	(ng/mL)							
解析対象例数	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
平均値	0.082	10.092	0.196168	0.334711	0.227207	0.388583	0.258261	0.353466	0.287767	0.391078
標準偏差	0.032	5.089	0.069017	0.094742	0.071857	0.118131	0.105879	0.145346	0.135306	0.161559
中央値	0.085	8.146	0.20200	0.31660	0.21675	0.37420	0.26095	0.38220	0.22505	0.36375
幾何平均値	0.076	9.137	0.183769	0.320812	0.215692	0.370664	0.235486	0.312597	0.257830	0.354933
95%CI 上限	0.094	11.371	0.222418	0.374441	0.255757	0.435322	0.295975	0.420058	0.329222	0.450850
95%CI 下限	0.061	7.342	0.151836	0.274865	0.181904	0.315610	0.187358	0.232627	0.201920	0.279422

Source：AJG511/CP1 総括報告書（5.3.3.1-1）表 11.4-2

f.　全化合物合計

	C_{max}(0-12h)	C_{max}(12-24h)	C_{max}(0-24h average)	AUC_{0-12}	AUC_{12-24}	$AUC_{0-24\ average}$	T_{max}(0-12h)	T_{max}(12-24h)	T_{max}(0-24h average)
	(ng/mL)			(ng·hr/mL)			(hr)		
解析対象例数	18	18	18	18	18	18	18	18	18
平均値	4.957985	4.786621	4.872303	34.094	33.108	33.601	2.861	2.417	2.639
標準偏差	1.134637	1.105231	0.970637	6.016	7.001	5.868	0.801	0.879	0.557
中央値	4.603849	4.998359	4.822255	35.453	34.504	34.823	3.00	2.00	2.50
幾何平均値	4.839798	4.657684	4.782440	33.534	32.282	33.062			
95%CI 上限	5.412284	5.263407	5.278576	36.916	36.426	36.352			
95%CI 下限	4.327866	4.121670	4.332936	30.462	28.610	30.071			

	kel(12h-t)	$t_{1/2}$(12h-t)	$C_{2\ min}$(12h)	$C_{2\ min}$(24h)	$C_{3\ min}$(12h)	$C_{3\ min}$(24h)	$C_{4\ min}$(12h)	$C_{4\ min}$(24h)	$C_{5\ min}$(12h)	$C_{5\ min}$(24h)
	(1/hr)	(hr)	(ng/mL)							
解析対象例数	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
平均値	0.170	4.308	0.533975	1.104258	0.530208	1.386448	0.627081	1.131493	0.811603	1.116972
標準偏差	0.038	1.121	0.310294	0.426151	0.205508	0.531563	0.391322	0.566295	0.444761	0.428773
中央値	0.171	4.064	0.478717	1.040743	0.499142	1.349419	0.618145	1.068792	0.655298	1.088384
幾何平均値	0.166	4.187	0.468173	1.027751	0.492653	1.280981	0.548605	0.947163	0.707036	1.035390
95%CI 上限	0.186	4.716	0.606064	1.252804	0.601083	1.591185	0.706598	1.367123	0.925348	1.272456
95%CI 下限	0.147	3.718	0.361654	0.843127	0.403783	1.031251	0.425938	0.656208	0.540229	0.842492

Source：AJG511/CP1 総括報告書（5.3.3.1-1）表 11.4-2

II）蓄積性の検討

5 日目 1 回目投与及び 2 回目投与後のパラメータについて蓄積性を検討した。蓄積性のパラメータの要約統計量を表 2.7.6.1-5 に、蓄積性のパラメータの投与時期間比較を表 2.7.6.1-6 に示した。

5 日目で、ブデソニドの AUC_{0-12} の蓄積係数は 1.014±0.142、AUC_{12-24} の蓄積係数は 1.026±0.227、22R-ブデソニドの AUC_{0-12} の蓄積係数は 0.915±0.292、AUC_{12-24} の蓄積係数は 1.023±0.389、22S-ブデソニドの AUC_{0-12} の蓄積係数は 1.005±0.133、AUC_{12-24} の蓄積係数は 1.000±0.199、M1 の AUC_{0-12} の蓄積係数は 1.120±0.159、AUC_{12-24} の蓄積係数は 1.088±0.224、M2 の AUC_{0-12} の蓄積係数は 1.189±0.195、AUC_{12-24} の蓄積係数は 1.130±0.200 であった。

1 日目のブデソニドの $AUC_{0-\infty}$ に対する 5 日目の AUC_{0-12} の逆対数変換後の比の点推定値は 1.005（比の 90%信頼区間は 0.930～1.087）、AUC_{12-24} の逆対数変換後の比の点推定値は 1.001（比の 90%信頼区間は 0.926～1.082）であった。1 日目の 22R-ブデソニドの $AUC_{0-\infty}$ に対する 5 日目の AUC_{0-12} の逆対数変換後の比の点推定値は 0.867（比の 90%信頼区間は 0.749～1.003）、AUC_{12-24} の逆対数変換後の比の点推定値は 0.946（比の 90%信頼区間は 0.818～1.095）であった。1 日目の 22S-ブデソニドの $AUC_{0-\infty}$ に対する 5 日目の AUC_{0-12} の逆対数変換後の比の点推定値は 0.996（比の 90%信頼区間は 0.927～1.071）、AUC_{12-24} の逆対数変換後の比の点推定値は 0.980（比の 90%信頼区間は 0.912～1.054）であった。1 日目の M1 の $AUC_{0-\infty}$ に対する 5 日目の AUC_{0-12} の逆対数変換後の比の点推定値は 1.109（比の 90%信頼区間は 1.020～1.207）、AUC_{12-24} の逆対数変換後の比の点推定値は 1.061（比の 90%信頼区間は 0.976～1.155）であった。1 日目の M2 の $AUC_{0-\infty}$ に対する 5 日目の AUC_{0-12} の逆対数変換後の比の点推定値は 1.174（比の 90%信頼区間は 1.093～1.261）、AUC_{12-24} の逆対数変換後の比の点推定値は 1.111（比の 90%信頼区間は 1.034～1.193）であった。

表 2.7.6.1-5　蓄積性のパラメータの要約統計量

a.　ブデソニド

	累積係数										蓄積係数	
	5 日目（0-12h）				5 日目（12-24h）						5 日目（0-12h）	5 日目（12-24h）
	C_{max}(0-12h)	AUC_{0-12}	T_{max}(0-12h)	$C_{5\,min}$(12h)	C_{max}(12-24h)	AUC_{12-24}	T_{max}(12-24h)	kel(12h-t)	$t_{1/2}$(12h-t)	$C_{5\,min}$(24h)	AUC_{0-12}	AUC_{12-24}
解析対象例数	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
平均値	0.878	1.039	1.625	1.762	0.855	1.051	1.958	0.641	1.860	3.398	1.014	1.026
標準偏差	0.243	0.143	1.376	0.613	0.374	0.233	1.445	0.349	0.681	1.200	0.142	0.227
中央値	0.804	1.044	1.333	1.778	0.769	1.044	1.75	0.531	1.882	3.408	0.999	1.018

Source：AJG511/CP1 総括報告書（5.3.3.1-1）表 11.4-3

b.　22R-ブデソニド

	累積係数										蓄積係数	
	5 日目（0-12h）				5 日目（12-24h）						5 日目（0-12h）	5 日目（12-24h）
	C_{max}(0-12h)	AUC_{0-12}	T_{max}(0-12h)	$C_{5\,min}$(12h)	C_{max}(12-24h)	AUC_{12-24}	T_{max}(12-24h)	kel(12h-t)	$t_{1/2}$(12h-t)	$C_{5\,min}$(24h)	AUC_{0-12}	AUC_{12-24}
解析対象例数	18	18	18	6	18	18	18	17	17	6	18	18
平均値	0.795	1.213	2.102	n.c.	0.878	1.407	2.167	0.583	2.129	n.c.	0.915	1.023
標準偏差	0.284	0.369	2.870	n.c.	0.562	0.696	1.475	0.301	1.030	n.c.	0.292	0.389
中央値	0.816	1.310	1.00	n.c.	0.647	1.302	2.00	0.517	1.934	n.c.	0.938	1.051

n.c.：算出不能

Source：AJG511/CP1 総括報告書（5.3.3.1-1）表 11.4-3

表 2.7.6.1-5　蓄積性のパラメータの要約統計量　（続き）

c.　22S-ブデソニド

	累積係数										蓄積係数	
	5 日目（0-12h）				5 日目（12-24h）						5 日目（0-12h）	5 日目（12-24h）
	C_{max}(0-12h)	AUC_{0-12}	T_{max}(0-12h)	$C_{5\,min}$(12h)	C_{max}(12-24h)	AUC_{12-24}	T_{max}(12-24h)	kel(12h-t)	$t_{1/2}$(12h-t)	$C_{5\,min}$(24h)	AUC_{0-12}	AUC_{12-24}
解析対象例数	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
平均値	0.895	1.031	1.324	1.626	0.853	1.028	1.440	0.634	1.768	3.048	1.005	1.000
標準偏差	0.251	0.136	0.990	0.528	0.355	0.208	0.771	0.230	0.621	1.146	0.133	0.199
中央値	0.817	1.011	1.333	1.517	0.727	1.023	1.333	0.567	1.766	2.887	0.989	1.004

Source：AJG511/CP1 総括報告書（5.3.3.1-1）表 11.4-3

d.　M1

	累積係数										蓄積係数	
	5 日目（0-12h）				5 日目（12-24h）						5 日目（0-12h）	5 日目（12-24h）
	C_{max}(0-12h)	AUC_{0-12}	T_{max}(0-12h)	$C_{5\,min}$(12h)	C_{max}(12-24h)	AUC_{12-24}	T_{max}(12-24h)	kel(12h-t)	$t_{1/2}$(12h-t)	$C_{5\,min}$(24h)	AUC_{0-12}	AUC_{12-24}
解析対象例数	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
平均値	0.927	1.132	1.065	2.402	0.921	1.099	1.009	0.885	1.370	3.427	1.120	1.088
標準偏差	0.290	0.163	0.383	1.624	0.370	0.229	0.321	0.412	0.620	2.057	0.159	0.224
中央値	0.906	1.111	1.00	1.899	0.820	1.128	1.00	0.793	1.262	3.041	1.097	1.123

Source：AJG511/CP1 総括報告書（5.3.3.1-1）表 11.4-3

e.　M2

	累積係数										蓄積係数	
	5 日目（0-12h）				5 日目（12-24h）						5 日目（0-12h）	5 日目（12-24h）
	C_{max}(0-12h)	AUC_{0-12}	T_{max}(0-12h)	$C_{5\,min}$(12h)	C_{max}(12-24h)	AUC_{12-24}	T_{max}(12-24h)	kel(12h-t)	$t_{1/2}$(12h-t)	$C_{5\,min}$(24h)	AUC_{0-12}	AUC_{12-24}
解析対象例数	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
平均値	1.251	1.258	1.097	1.727	1.116	1.196	1.125	0.541	2.206	2.403	1.189	1.130
標準偏差	0.344	0.215	0.407	0.335	0.361	0.223	0.398	0.189	1.218	0.546	0.195	0.200
中央値	1.162	1.235	1.00	1.842	1.045	1.186	1.167	0.575	1.740	2.352	1.170	1.121

Source：AJG511/CP1 総括報告書（5.3.3.1-1）表 11.4-3

表 2.7.6.1-6　蓄積性のパラメータの投与時期間比較

a.　ブデソニド

		C_{max}	AUC_{0-t}	T_{max}	kel	$t_{1/2}$	C_1(12h)	$AUC_{0-\infty}$
1 日目	解析対象例数	18	18	18	18	18	18	18
	対数平均値	-0.259277	1.445		-1.652	1.286	-2.831982	1.469
	対数標準誤差	0.131399	0.115		0.087	0.087	0.143418	0.114

		C_{max}(0-12h)	AUC_{0-12}	T_{max}(0-12h)			$C_{5\,min}$(12h)	AUC_{0-12}
5 日目	解析対象例数	18	18	18			18	18
（0-12h）	対数平均値	-0.424451	1.474				-2.323192	1.474
	対数標準誤差	0.131399	0.115				0.143418	0.114
5 日目	差の点推定値	-0.165174	0.029	0.694			0.508790	0.005
（0-12h）	差の標準誤差	0.072397	0.046	0.376			0.104922	0.046
vs.　1 日目	差の 90%CI 上限	-0.042757	0.107	1.330			0.686205	0.083
	差の 90%CI 下限	-0.287591	-0.049	0.059			0.331376	-0.073
	逆対数変換後の比の点推定値	0.847746	1.030				1.663278	1.005
	比の 90%CI 上限	0.958144	1.113				1.986163	1.087
	比の 90%CI 下限	0.750068	0.952				1.392883	0.930
		C_{max}(12-24h)	AUC_{12-24}	T_{max}(12-24h)	kel(12h-t)	$t_{1/2}$(12h-t)	$C_{5\,min}$(24h)	AUC_{12-24}
5 日目	解析対象例数	18	18	18	18	18	18	18
（12-24h）	対数平均値	-0.491554	1.470		-2.197	1.830	-1.674204	1.470
	対数標準誤差	0.131399	0.115		0.087	0.087	0.143418	0.114
5 日目	差の点推定値	-0.232277	0.025	0.667	-0.545	0.545	1.157778	0.001
（12-24h）	差の標準誤差	0.072397	0.046	0.376	0.101	0.101	0.104922	0.046
vs.　1 日目	差の 90%CI 上限	-0.109860	0.103	1.303	-0.369	0.720	1.335193	0.079
	差の 90%CI 下限	-0.354694	-0.054	0.031	-0.720	0.369	0.980363	-0.077
	逆対数変換後の比の点推定値	0.792727	1.025		0.580	1.724	3.182853	1.001
	比の 90%CI 上限	0.895960	1.108		0.691	2.055	3.800728	1.082
	比の 90%CI 下限	0.701388	0.948		0.487	1.446	2.665425	0.926

Log_e (薬物動態パラメータ) = μ ＋ 投与時期 ＋ 被験者 ＋ 誤差

Source：AJG511/CP1 総括報告書（5.3.3.1-1）表 11.4-4

表 2.7.6.1-6　蓄積性のパラメータの投与時期間比較（続き）

b.　22R-ブデソニド

		C_{max}	AUC_{0-t}	T_{max}	kel	$t_{1/2}$	C_1(12h)	$AUC_{0-\infty}$
1 日目	解析対象例数	18	18	18	18	18	6	18
	対数平均値	-1.789874	-0.516		-1.578	1.212	-3.711667	-0.227
	対数標準誤差	0.207961	0.207		0.084	0.084	0.209103	0.189

		C_{max}(0-12h)	AUC_{0-12}	T_{max}(0-12h)			$C_{5\,min}$(12h)	AUC_{0-12}
5 日目	解析対象例数	18	18	18			12	18
（0-12h）	対数平均値	-2.088715	-0.370				-3.520327	-0.370
	対数標準誤差	0.207961	0.207				0.154505	0.189
5 日目	差の点推定値	-0.298841	0.145	0.639			0.191340	-0.143
（0-12h）	差の標準誤差	0.109872	0.090	0.400			0.226196	0.086
vs.　1 日目	差の 90%CI 上限	-0.113055	0.298	1.315			0.586253	0.003
	差の 90%CI 下限	-0.484626	-0.008	-0.037			-0.203573	-0.289
	逆対数変換後の比の点推定値	0.741678	1.156				1.210871	0.867
	比の 90%CI 上限	0.893101	1.348				1.797241	1.003
	比の 90%CI 下限	0.615927	0.992				0.815811	0.749
		C_{max}(12-24h)	AUC_{12-24}	T_{max}(12-24h)	kel(12h-t)	$t_{1/2}$(12h-t)	$C_{5\,min}$(24h)	AUC_{12-24}
5 日目	解析対象例数	18	18	18	17	17	16	18
（12-24h）	対数平均値	-2.084876	-0.283		-2.223	1.857	-3.214518	-0.283
	対数標準誤差	0.207961	0.207		0.087	0.087	0.136105	0.189
5 日目	差の点推定値	-0.295003	0.233	0.806	-0.645	0.645	0.497149	-0.055
（12-24h）	差の標準誤差	0.109872	0.090	0.400	0.113	0.113	0.220644	0.086
vs.　1 日目	差の 90%CI 上限	-0.109217	0.386	1.481	-0.447	0.843	0.882368	0.090
	差の 90%CI 下限	-0.480788	0.080	0.130	-0.843	0.447	0.111930	-0.201
	逆対数変換後の比の点推定値	0.744530	1.262		0.525	1.906	1.644028	0.946
	比の 90%CI 上限	0.896536	1.471		0.640	2.323	2.416616	1.095
	比の 90%CI 下限	0.618296	1.083		0.430	1.564	1.118435	0.818

Log_e(薬物動態パラメータ)=μ ＋ 投与時期 ＋ 被験者 ＋ 誤差

Source：AJG511/CP1 総括報告書（5.3.3.1-1）表 11.4-4

表 2.7.6.1-6　蓄積性のパラメータの投与時期間比較 （続き）

c.　22S-ブデソニド

		C_{max}	AUC_{0-t}	T_{max}	kel	$t_{1/2}$	C_1(12h)	$AUC_{0-\infty}$
1 日目	解析対象例数	18	18	18	18	18	18	18
	対数平均値	-0.499785	1.254		-1.669	1.302	-2.937892	1.280
	対数標準誤差	0.114498	0.101		0.072	0.072	0.125218	0.100

		C_{max}(0-12h)	AUC_{0-12}	T_{max}(0-12h)			$C_{5\,min}$(12h)	AUC_{0-12}
5 日目	解析対象例数	18	18	18			18	18
（0-12h）	対数平均値	-0.646357	1.277				-2.499429	1.277
	対数標準誤差	0.114498	0.101				0.125218	0.100
5 日目	差の点推定値	-0.146573	0.022	0.250			0.438464	-0.004
（0-12h）	差の標準誤差	0.069201	0.043	0.355			0.095816	0.043
vs.　1 日目	差の 90%CI 上限	-0.029559	0.095	0.851			0.600481	0.069
	差の 90%CI 下限	-0.263586	-0.050	-0.351			0.276446	-0.076
	逆対数変換後の比の点推定値	0.863663	1.023				1.550324	0.996
	比の 90%CI 上限	0.970874	1.100				1.822996	1.071
	比の 90%CI 下限	0.768291	0.951				1.318436	0.927
		C_{max}(12-24h)	AUC_{12-24}	T_{max}(12-24h)	kel(12h-t)	$t_{1/2}$(12h-t)	$C_{5\,min}$(24h)	AUC_{12-24}
5 日目	解析対象例数	18	18	18	18	18	18	18
（12-24h）	対数平均値	-0.726430	1.260		-2.182	1.815	-1.881404	1.260
	対数標準誤差	0.114498	0.101		0.072	0.072	0.125218	0.100
5 日目	差の点推定値	-0.226645	0.006	0.389	-0.513	0.513	1.056488	-0.020
（12-24h）	差の標準誤差	0.069201	0.043	0.355	0.082	0.082	0.095816	0.043
vs.　1 日目	差の 90%CI 上限	-0.109631	0.079	0.989	-0.370	0.656	1.218506	0.052
	差の 90%CI 下限	-0.343659	-0.067	-0.212	-0.656	0.370	0.894471	-0.092
	逆対数変換後の比の点推定値	0.797204	1.006		0.599	1.670	2.876253	0.980
	比の 90%CI 上限	0.896164	1.082		0.691	1.927	3.382131	1.054
	比の 90%CI 下限	0.709171	0.936		0.519	1.448	2.446041	0.912

Log_e (薬物動態パラメータ) =μ ＋ 投与時期 ＋ 被験者 ＋ 誤差

Source：AJG511/CP1 総括報告書（5.3.3.1-1）表 11.4-4

表 2.7.6.1-6　蓄積性のパラメータの投与時期間比較　（続き）

d.　M1

		C_{max}	AUC_{0-t}	T_{max}	kel	$t_{1/2}$	C_1(12h)	$AUC_{0-\infty}$
1 日目	解析対象例数	18	18	18	18	18	18	18
	対数平均値	1.226174	2.846		-1.348	0.981	-1.922083	2.856
	対数標準誤差	0.073455	0.057		0.086	0.086	0.135642	0.057

		C_{max}(0-12h)	AUC_{0-12}	T_{max}(0-12h)			$C_{5\,min}$(12h)	AUC_{0-12}
5 日目	解析対象例数	18	18	18			18	18
（0-12h）	対数平均値	1.107245	2.960				-1.204685	2.960
	対数標準誤差	0.073455	0.057				0.135642	0.057
5 日目	差の点推定値	-0.118929	0.114	0.083			0.717397	0.104
（0-12h）	差の標準誤差	0.076884	0.050	0.262			0.156500	0.050
vs.　1 日目	差の 90%CI 上限	0.011077	0.198	0.526			0.982027	0.188
	差の 90%CI 下限	-0.248935	0.029	-0.360			0.452767	0.019
	逆対数変換後の比の点推定値	0.887871	1.120				2.049093	1.109
	比の 90%CI 上限	1.011139	1.220				2.669864	1.207
	比の 90%CI 下限	0.779631	1.029				1.572658	1.020
		C_{max}(12-24h)	AUC_{12-24}	T_{max}(12-24h)	kel(12h-t)	$t_{1/2}$(12h-t)	$C_{5\,min}$(24h)	AUC_{12-24}
5 日目	解析対象例数	18	18	18	18	18	18	18
（12-24h）	対数平均値	1.074370	2.916		-1.567	1.201	-0.879563	2.916
	対数標準誤差	0.073455	0.057		0.086	0.086	0.135642	0.057
5 日目	差の点推定値	-0.151804	0.070	-0.056	-0.220	0.220	1.042520	0.060
（12-24h）	差の標準誤差	0.076884	0.050	0.262	0.107	0.107	0.156500	0.050
vs.　1 日目	差の 90%CI 上限	-0.021798	0.154	0.387	-0.033	0.406	1.307150	0.144
	差の 90%CI 下限	-0.281809	-0.015	-0.498	-0.406	0.033	0.777889	-0.025
	逆対数変換後の比の点推定値	0.859157	1.072		0.803	1.245	2.836355	1.061
	比の 90%CI 上限	0.978438	1.167		0.967	1.500	3.695625	1.155
	比の 90%CI 下限	0.754417	0.985		0.667	1.034	2.176873	0.976

Log_e (薬物動態パラメータ) =μ ＋ 投与時期 ＋ 被験者 ＋ 誤差

Source：AJG511/CP1 総括報告書（5.3.3.1-1）表 11.4-4

表 2.7.6.1-6　蓄積性のパラメータの投与時期間比較　（続き）

e.　M2

		C_{max}	AUC_{0-t}	T_{max}	kel	$t_{1/2}$	C_1(12h)	$AUC_{0-\infty}$
1 日目	解析対象例数	18	18	18	18	18	18	18
	対数平均値	-0.432267	1.668		-1.889	1.522	-1.881886	1.723
	対数標準誤差	0.068074	0.075		0.084	0.084	0.107390	0.075

		C_{max}(0-12h)	AUC_{0-12}	T_{max}(0-12h)			$C_{5\,min}$(12h)	AUC_{0-12}
5 日目	解析対象例数	18	18	18			18	18
（0-12h）	対数平均値	-0.243994	1.883				-1.355454	1.883
	対数標準誤差	0.068074	0.075				0.107390	0.075
5 日目	差の点推定値	0.188274	0.215	0.111			0.526432	0.160
（0-12h）	差の標準誤差	0.063484	0.043	0.307			0.063871	0.042
vs.　1 日目	差の 90%CI 上限	0.295621	0.289	0.630			0.634433	0.232
	差の 90%CI 下限	0.080926	0.142	-0.408			0.418432	0.089
	逆対数変換後の比の点推定値	1.207164	1.240				1.692882	1.174
	比の 90%CI 上限	1.343961	1.335				1.885952	1.261
	比の 90%CI 下限	1.084291	1.152				1.519576	1.093
		C_{max}(12-24h)	AUC_{12-24}	T_{max}(12-24h)	kel(12h-t)	$t_{1/2}$(12h-t)	$C_{5\,min}$(24h)	AUC_{12-24}
5 日目	解析対象例数	18	18	18	18	18	18	18
（12-24h）	対数平均値	-0.371241	1.828		-2.579	2.212	-1.035825	1.828
	対数標準誤差	0.068074	0.075		0.084	0.084	0.107390	0.075
5 日目	差の点推定値	0.061026	0.160	0.167	-0.690	0.690	0.846061	0.105
（12-24h）	差の標準誤差	0.063484	0.043	0.307	0.101	0.101	0.063871	0.042
vs.　1 日目	差の 90%CI 上限	0.168373	0.234	0.686	-0.514	0.866	0.954062	0.177
	差の 90%CI 下限	-0.046322	0.087	-0.352	-0.866	0.514	0.738061	0.033
	逆対数変換後の比の点推定値	1.062926	1.174		0.502	1.993	2.330449	1.111
	比の 90%CI 上限	1.183378	1.263		0.598	2.377	2.596233	1.193
	比の 90%CI 下限	0.954735	1.091		0.421	1.672	2.091874	1.034

Log_e (薬物動態パラメータ) =μ ＋ 投与時期 ＋ 被験者 ＋ 誤差

Source：AJG511/CP1 総括報告書（5.3.3.1-1）表 11.4-4

III）シミュレーションの実施

1 日目の血清中薬物濃度のデータを基に、5 日目までの投与計画に従って、シミュレーションを実施し、5 日目の血清中薬物濃度の実データと比較した。平均血清中薬物濃度のシミュレーション推移の実数スケールを図 2.7.6.1-4 に示した。

シミュレーション結果と血清中薬物濃度の実データは大きな乖離はなかった。反復投与による薬物動態に、変化は認められなかった。

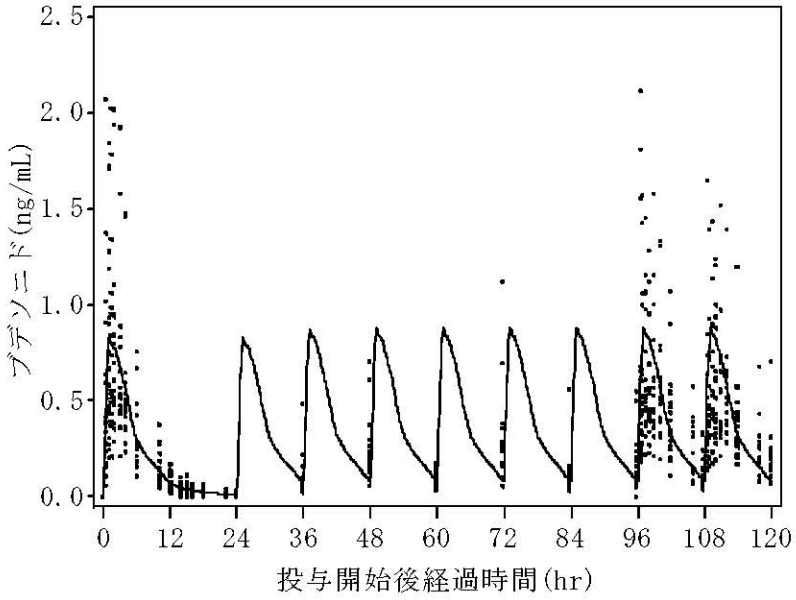


図 2.7.6.1-4　平均血清中薬物濃度のシミュレーション推移（実数スケール）

Source：AJG511/CP1 総括報告書（5.3.3.1-1）図 14.4-7

②　薬力学

I）白血球数及び白血球分画（顆粒球、リンパ球）

薬力学パラメータの AUC の要約統計量を表 2.7.6.1-7 に、顆粒球分率及びリンパ球分率の抑制率を表 2.7.6.1-8 に示した。

投与前値を基準とした顆粒球分率の変化量の AUC は、AJG511 群 1 日目で 48.58±69.11%·hr、5 日目で 67.55±105.64%·hr、プラセボ群 1 日目で-43.65±67.70%·hr、5 日目で-88.96±105.30%·hr であった。投与前値を基準としたリンパ球分率の変化量の AUC は、AJG511 群 1 日目で-32.06±65.14%·hr、5 日目で-49.41±104.98%·hr、プラセボ群 1 日目で 46.15±60.60%·hr、5 日目で 93.18±92.43%·hr であった。

顆粒球分率の抑制率は、AJG511 群 1 日目で-2.7±5.0%、5 日目で-5.3±7.7%、プラセボ群 1 日目で 3.7±4.3%、5 日目で 5.3±6.8%であった。リンパ球分率の抑制率は、AJG511 群 1 日目で 3.8±9.1%、5 日目で 4.0±14.8%、プラセボ群 1 日目で-6.0±9.0%、5 日目で-14.4±13.6%であった。

表 2.7.6.1-7　薬力学パラメータの AUC の要約統計量

治験薬		顆粒球数 AUC			顆粒球数 変化量の AUC		顆粒球分率 変化量の AUCpre		リンパ球数 AUC			リンパ球数 変化量の AUC		リンパ球分率 変化量の AUCpre	
		($\times 10^2$·hr/μL)			($\times 10^2$·hr/μL)		(%·hr)		($\times 10^2$·hr/μL)			($\times 10^2$·hr/μL)		(%·hr)	
		-1 日目	1 日目	5 日目	1 日目	5 日目	1 日目	5 日目	-1 日目	1 日目	5 日目	1 日目	5 日目	1 日目	5 日目
AJG511	解析対象例数	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
	平均値	806.89	928.29	999.90	124.47	187.06	48.58	67.55	463.04	439.91	459.25	-23.99	-9.52	-32.06	-49.41
	標準偏差	226.41	186.66	177.14	85.49	153.17	69.11	105.64	111.26	103.15	109.32	18.65	28.63	65.14	104.98
	中央値	807.09	963.09	1040.47	121.30	168.09	45.94	69.65	438.33	422.60	437.41	-24.84	-12.71	-36.96	-52.69
	幾何平均値	774.26	909.26	983.78					453.77	431.29	450.26				
	90%CI 上限*	877.20	992.59	1063.53	159.52	249.86	76.91	110.86	491.14	466.71	486.85	-16.34	2.21	-5.35	-6.37
	90%CI 下限*	683.41	832.92	910.02	89.42	124.25	20.24	24.23	419.24	398.56	416.43	-31.64	-21.26	-58.77	-92.46
プラセボ	解析対象例数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
	平均値	933.01	935.82	862.37	4.32	-79.29	-43.65	-88.96	480.27	458.96	463.37	-24.59	-23.68	46.15	93.18
	標準偏差	180.23	189.26	167.42	78.39	108.55	67.70	105.30	79.51	75.66	68.19	16.81	41.30	60.60	92.43
	中央値	908.12	878.51	794.67	-24.06	-96.16	-44.28	-143.03	461.01	458.36	444.59	-24.58	-17.05	39.85	137.42
	幾何平均値	918.57	919.46	848.81					474.37	453.29	459.27				
	90%CI 上限*	1040.97	1051.40	963.04	56.83	-6.58	1.70	-18.43	531.41	508.18	504.53	-13.33	3.99	86.74	155.10
	90%CI 下限*	810.57	804.07	748.13	-48.19	-152.00	-88.99	-159.49	423.45	404.33	418.06	-35.85	-51.34	5.56	31.27

*: 変化量の AUC については平均値の 90%信頼区間
Source：AJG511/CP1 総括報告書（5.3.3.1-1）表 11.4-5

表 2.7.6.1-8　顆粒球分率及びリンパ球分率の抑制率（%）

治験薬	検査項目	測定時点	例数	平均値	標準偏差
AJG511	リンパ球分率	1 日目	18	3.8	9.1
		5 日目	18	4.0	14.8
	顆粒球分率	1 日目	18	-2.7	5.0
		5 日目	18	-5.3	7.7
プラセボ	リンパ球分率	1 日目	8	-6.0	9.0
		5 日目	8	-14.4	13.6
	顆粒球分率	1 日目	8	3.7	4.3
		5 日目	8	5.3	6.8

Source：AJG511/CP1 総括報告書（追補）（5.3.3.1-1）表 3-1

II）血漿中コルチゾール、ACTH 濃度

血漿中コルチゾール濃度及び ACTH 濃度の推移を図 2.7.6.1-5 に示した。

-1 日目、1 日目及び 5 日目の血漿中コルチゾール濃度の変動と血漿中 ACTH 濃度の変動は連動していた。

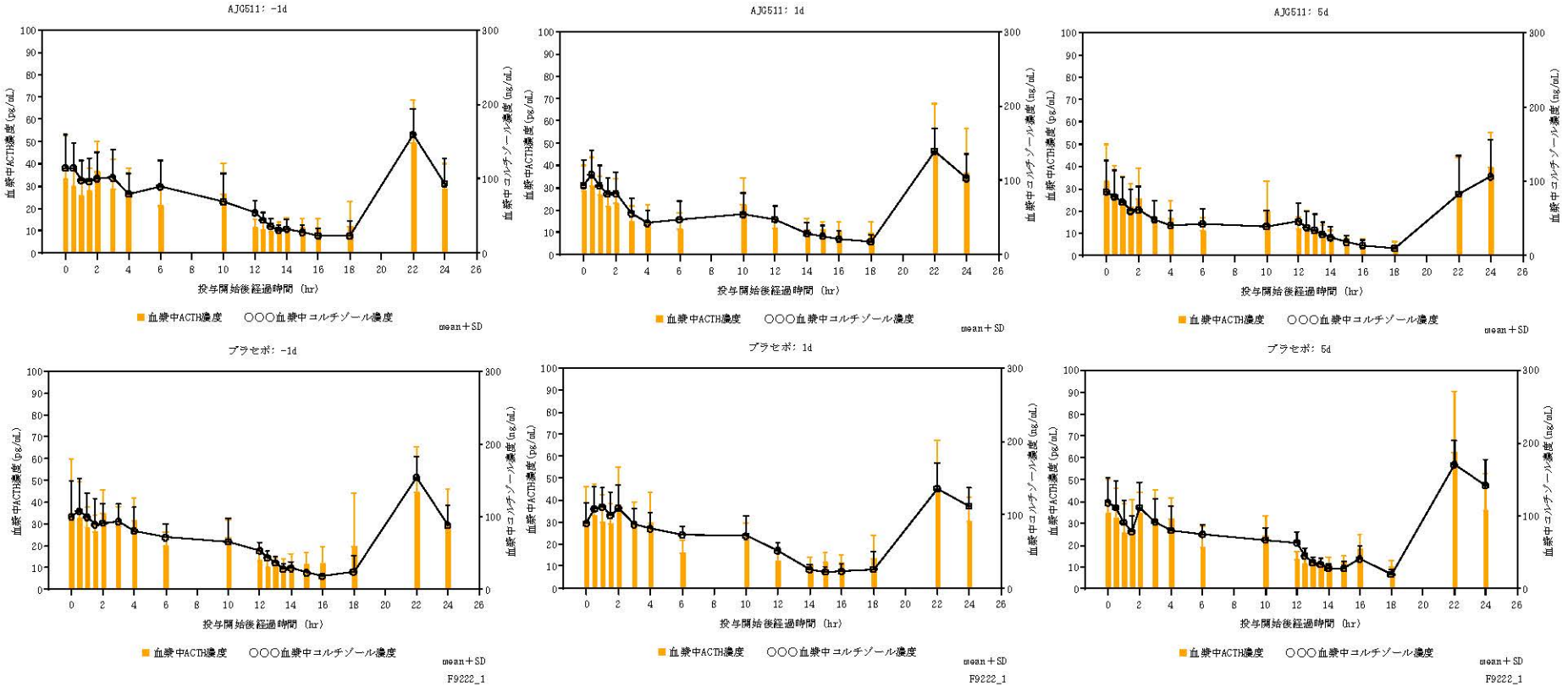


図 2.7.6.1-5　血漿中コルチゾール濃度及び ACTH 濃度の推移

Source：AJG511/CP1 総括報告書（5.3.3.1-1）図 11.4-5

血漿中コルチゾール濃度の平均値の測定時点別の推移を図 2.7.6.1-6 に、各日 8:00 及び 20:00 の血漿中コルチゾール濃度の箱ひげ図を図 2.7.6.1-7 に示した。また、血漿中コルチゾール濃度の AUC の要約統計量を表 2.7.6.1-9 に示した。

血漿中コルチゾール濃度の変動と血漿中 ACTH 濃度の変動は連動していた。AJG511 群では、血漿中コルチゾールは、1 日目では午前 8 時の投与後、-1 日目に比し減少した。5 日目では 1 回目（午前 8 時）、2 回目（午後 8 時）の投与後、-1 日目に比し、それぞれ減少した。投与開始後 24 時間（翌日の午前 8 時）の血漿中コルチゾール濃度は、1 日目、5 日目いずれも、投与開始前（-1 日目）と同じレベルであった。午前 8 時の経時的変化は、両群とも大きな変動は認められなかった。群間比較では、48 時間（3 日目の投与直前：2 日目に 2 回投与した翌日の投与直前）の時点で、プラセボ群に比し、AJG511 群で若干の減少がみられたが、その後減少の幅が大きくなることはなく、むしろ小さくなった。

血漿中コルチゾール濃度の AUC は、AJG511 群で-1 日目 1772.9±362.2 ng·hr/mL、1 日目 1386.8±291.0 ng·hr/mL、5 日目 1079.6±450.4 ng·hr/mL、プラセボ群で-1 日目 1649.8±229.7 ng·hr/mL、1 日目 1667.3±240.1 ng·hr/mL、5 日目 1854.8±205.3 ng·hr/mL であった。

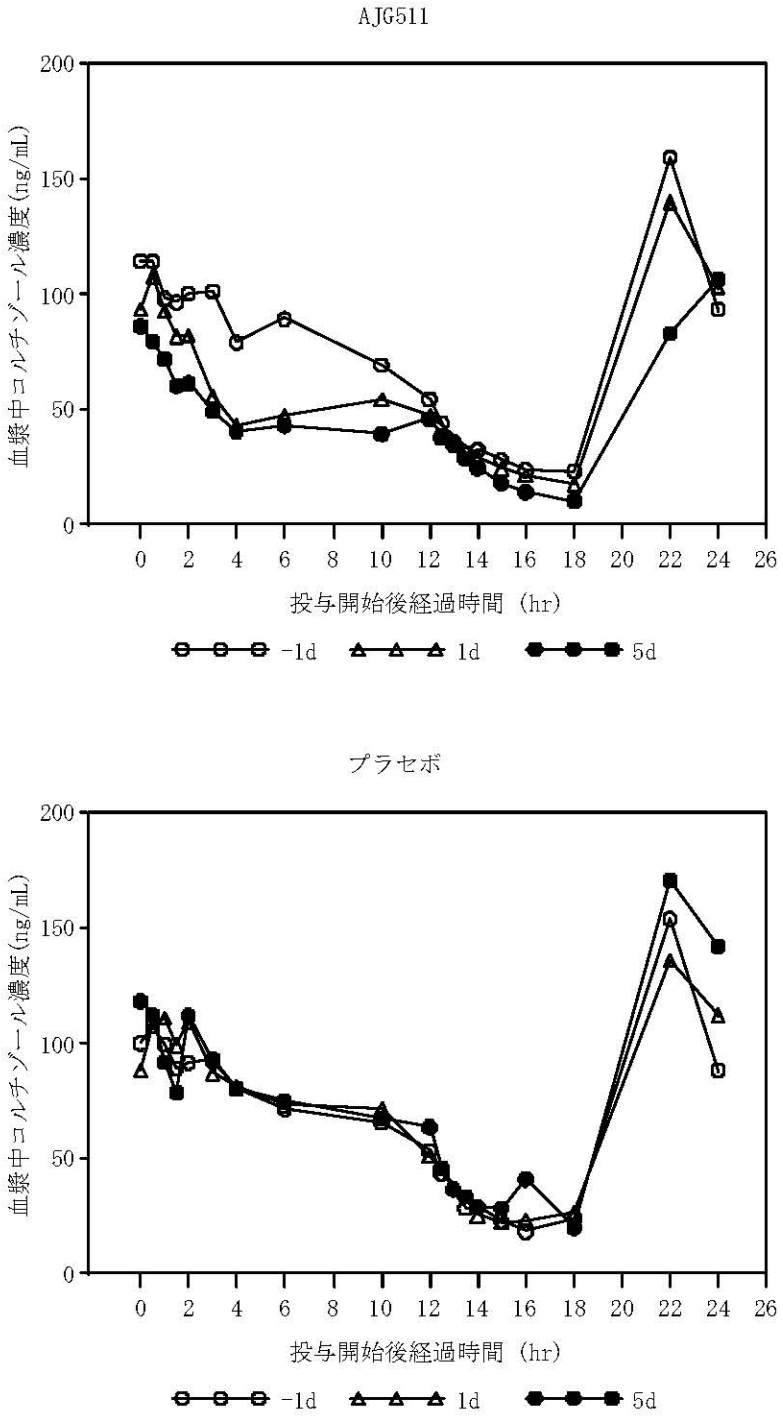


図 2.7.6.1-6　血漿中コルチゾール濃度の平均値の測定時点別の推移

Source：AJG511/CP1 総括報告書（5.3.3.1-1）図 11.4-6

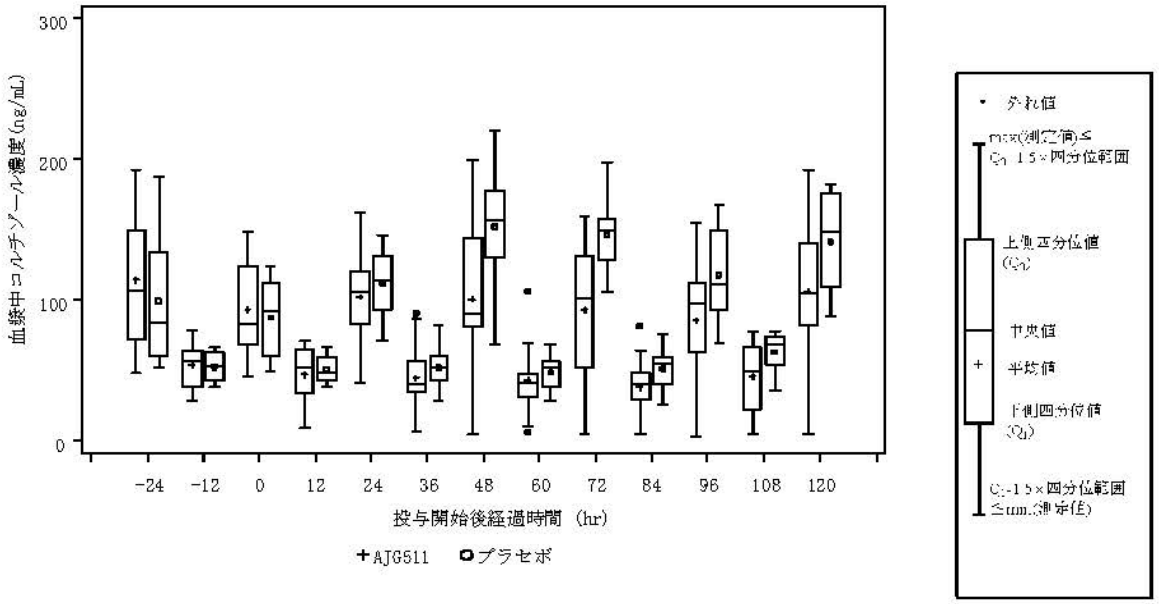


図 2.7.6.1-7　各日 8:00 及び 20:00 の血漿中コルチゾール濃度の箱ひげ図

Source：AJG511/CP1 総括報告書（5.3.3.1-1）図 11.4-7

表 2.7.6.1-9　血漿中コルチゾール濃度の AUC の要約統計量

治験薬		血漿中コルチゾール濃度 AUC (ng·hr/mL)			血漿中コルチゾール濃度変化量の AUC (ng·hr/mL)	
		-1 日目	1 日目	5 日目	1 日目	5 日目
AJG511	解析対象例数	18	18	18	18	18
	平均値	1772.9	1386.8	1079.6	-413.8	-743.8
	標準偏差	362.2	291.0	450.4	202.9	421.7
	中央値	1704.3	1369.2	1208.5	-433.1	-683.3
	幾何平均値	1739.2	1357.9	900.3		
	90%CI 上限*	1888.2	1481.7	1241.2	-330.6	-570.9
	90%CI 下限*	1602.0	1244.5	653.0	-497.0	-916.7
プラセボ	解析対象例数	8	8	8	8	8
	平均値	1649.8	1667.3	1854.8	-0.4	164.9
	標準偏差	229.7	240.1	205.3	141.9	177.4
	中央値	1657.4	1703.6	1889.8	-35.5	204.1
	幾何平均値	1635.6	1651.1	1844.3		
	90%CI 上限*	1798.3	1828.6	1992.8	94.7	283.7
	90%CI 下限*	1487.6	1490.8	1707.0	-95.5	46.1

*: 変化量の AUC については平均値の 90%信頼区間

Source：AJG511/CP1 総括報告書（5.3.3.1-1）表 11.4-7

III）尿中コルチゾール排泄量

尿中コルチゾール排泄量の箱ひげ図を図 2.7.6.1-8 に示した。

尿中コルチゾール排泄量は、プラセボ群に比較し、AJG511 投与で増えることはなく、むしろ少なかった。

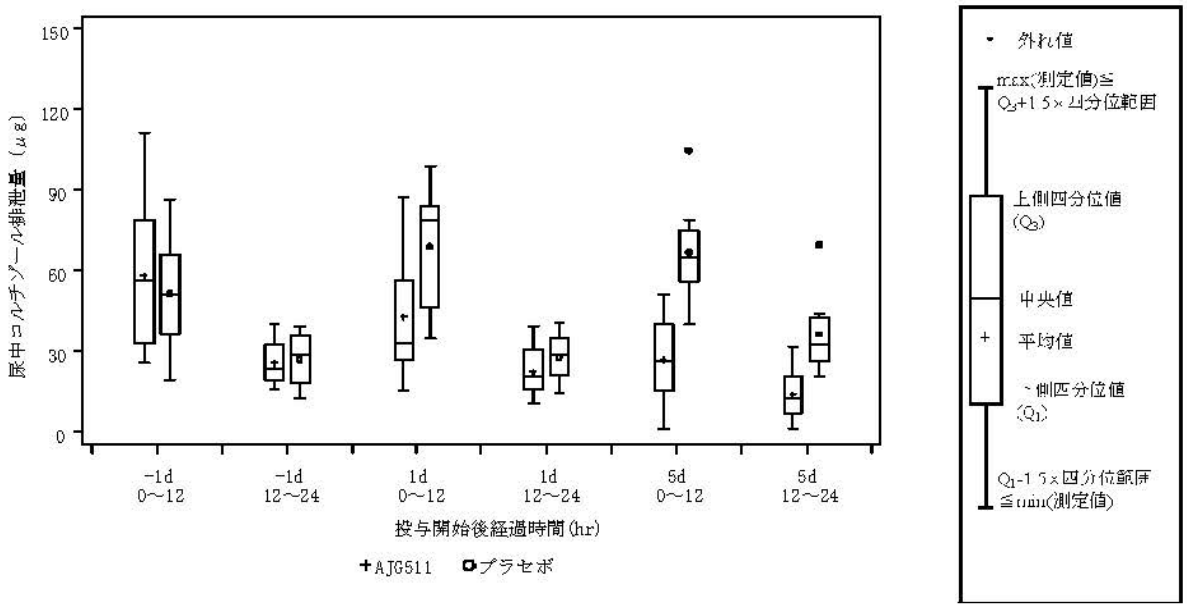


図 2.7.6.1-8　尿中コルチゾール排泄量の箱ひげ図

Source：AJG511/CP1 総括報告書（5.3.3.1-1）図 11.4-8

IV）薬力学パラメータの治験薬間比較

薬力学パラメータ（顆粒球数の AUC、リンパ球数の AUC、血漿中コルチゾール濃度の AUC、尿中コルチゾール排泄量、8:00 の血漿中コルチゾール濃度）について、ベースライン値（-1 日目）を共変量、投与群を固定効果とした混合効果モデルを用い、投与群間比較を行った結果を表 2.7.6.1-10 に示した。なお、モデル解析には対数変換後の薬力学パラメータ値を使用した。

プラセボ群と比較したときの AJG511 群の逆対数変換後の比の点推定値は、顆粒球数の AUC で 1 日目 1.116（比の 90%信頼区間は 1.050～1.186）、5 日目 1.270（比の 90%信頼区間は 1.158～1.393）、リンパ球数の AUC で 1 日目 0.994（比の 90%信頼区間は 0.965～1.024）、5 日目 1.019（比の 90%信頼区間は 0.968～1.073）、血漿中コルチゾール濃度の AUC で 1 日目 0.781（比の 90%信頼区間は 0.714～0.854）、5 日目 0.451（比の 90%信頼区間は 0.283～0.717）、尿中コルチゾール排泄量の AUC で 1 日目 0.626（比の 90%信頼区間は 0.544～0.721）、5 日目 0.302（比の 90%信頼区間は 0.189～0.480）、8:00 の血漿中コルチゾール濃度で 2 日目 0.857（比の 90%信頼区間は 0.681～1.078）、6 日目 0.577（比の 90%信頼区間は 0.346～0.963）であった。

表 2.7.6.1-10　薬力学パラメータの治験薬間比較

		顆粒球数の AUC		リンパ球数の AUC		血漿中コルチゾール濃度の AUC		尿中コルチゾール排泄量		血漿中コルチゾール濃度（8:00）	
		1 日目	5 日目	1 日目	5 日目	1 日目	5 日目	1 日目	5 日目	2 日目	6 日目
AJG511	解析対象例数	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
	対数平均値	11.455	11.525	10.685	10.727	7.198	6.778	4.093	3.449	4.566	4.438
	対数標準誤差	0.019	0.029	0.010	0.017	0.029	0.149	0.046	0.150	0.074	0.164
プラセボ	解析対象例数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
	対数平均値	11.345	11.286	10.692	10.708	7.445	7.575	4.561	4.648	4.721	4.987
	対数標準誤差	0.029	0.044	0.014	0.025	0.043	0.225	0.068	0.226	0.111	0.247
AJG511	差の点推定値	0.110	0.239	-0.006	0.019	-0.248	-0.797	-0.468	-1.198	-0.155	-0.549
vs. プラセボ	差の標準誤差	0.035	0.054	0.017	0.030	0.052	0.271	0.082	0.271	0.134	0.298
	差の 90%CI 上限	0.170	0.332	0.023	0.071	-0.158	-0.333	-0.327	-0.733	0.075	-0.038
	差の 90%CI 下限	0.049	0.146	-0.036	-0.033	-0.337	-1.262	-0.609	-1.663	-0.384	-1.060
	逆対数変換後の比の点推定値	1.116	1.270	0.994	1.019	0.781	0.451	0.626	0.302	0.857	0.577
	比の 90%CI 上限	1.186	1.393	1.024	1.073	0.854	0.717	0.721	0.480	1.078	0.963
	比の 90%CI 下限	1.050	1.158	0.965	0.968	0.714	0.283	0.544	0.189	0.681	0.346
分散分析	Log_e (ベースライン値)	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.0727	<0.0001	0.0009	0.0918	0.0834
(p 値)	投与群	0.0050	0.0002	0.7151	0.5334	<0.0001	0.0073	<0.0001	0.0002	0.2601	0.0785

Log_e (薬力学パラメータ) $=\mu$ ＋ Log_e (ベースライン値) ＋ 投与群 ＋ 誤差
Source：AJG511/CP1 総括報告書（5.3.3.1-1）表 11.4-8

③　PK/PD に関する解析

時点ごとの平均血清中ブデソニド濃度を x 軸に、-1 日目をベースとした 1 日目（単回投与）及び 5 日目（反復投与）の顆粒球数及びリンパ球数、血漿中コルチゾール濃度の平均変化量を y 軸にした散布図を図 2.7.6.1-9、図 2.7.6.1-10、図 2.7.6.1-11 に示した。

時点ごとの平均血清中ブデソニド濃度と顆粒球数の平均変化量の散布図の結果から、1 日目では、血清中ブデソニド濃度上昇に遅れて、顆粒球数の増加がみられ、反時計回りのヒステリシスカーブを示した。5 日目の反復投与では、反時計回りのヒステリシスカーブは、明確には認められなかった。

平均血清中ブデソニド濃度とリンパ球数の平均変化量の散布図の結果から、1 日目では、血清中ブデソニド濃度上昇に遅れて、リンパ球数の減少がみられた。5 日目の反復投与では、同様な傾向は認められなかった。

平均血清中ブデソニド濃度と血漿中コルチゾール濃度の平均変化量の散布図の結果から、1 日目では、血清中ブデソニド濃度上昇に遅れて、血漿中コルチゾール濃度の減少がみられた。5 日目の反復投与では、同様な傾向は認められなかった。

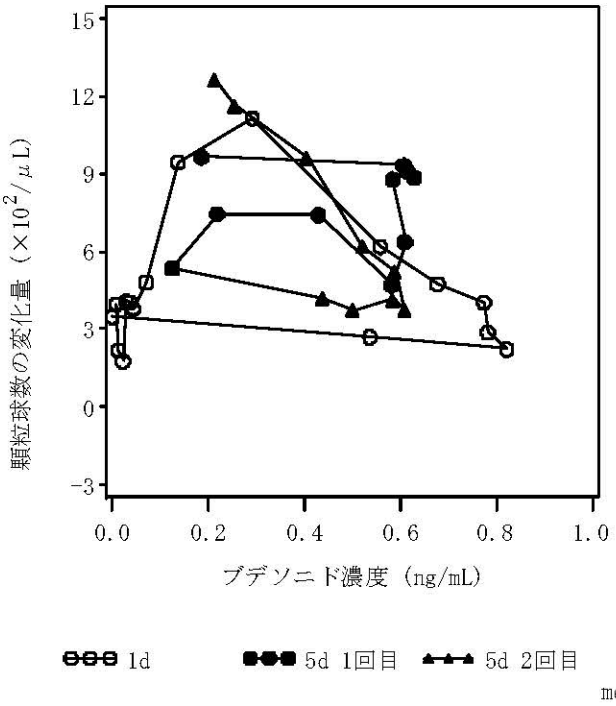


図 2.7.6.1-9　ベースライン（-1d）からの差における平均顆粒球数と平均血清中ブデソニド濃度の測定時点ごとの分布

Source：AJG511/CP1 総括報告書（5.3.3.1-1）図 14.4-32

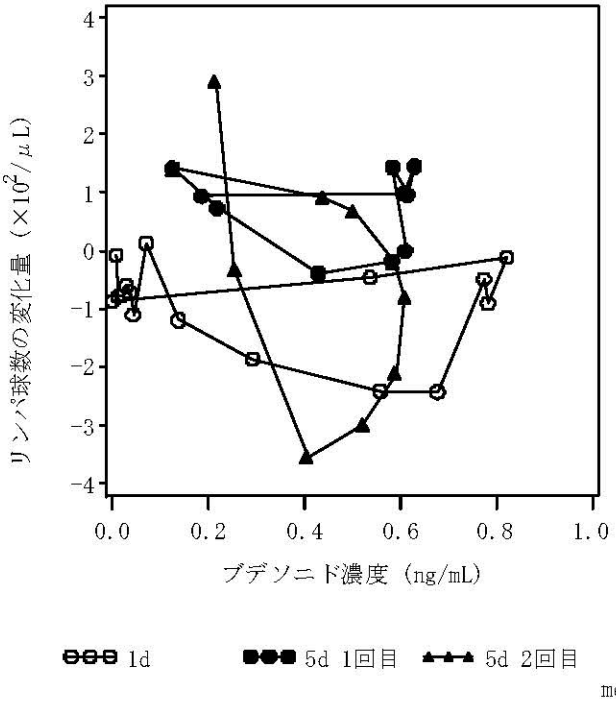


図 2.7.6.1-10　ベースライン（-1d）からの差における平均リンパ球数と平均血清中ブデソニド濃度の測定時点ごとの分布

Source：AJG511/CP1 総括報告書（5.3.3.1-1）図 14.4-33

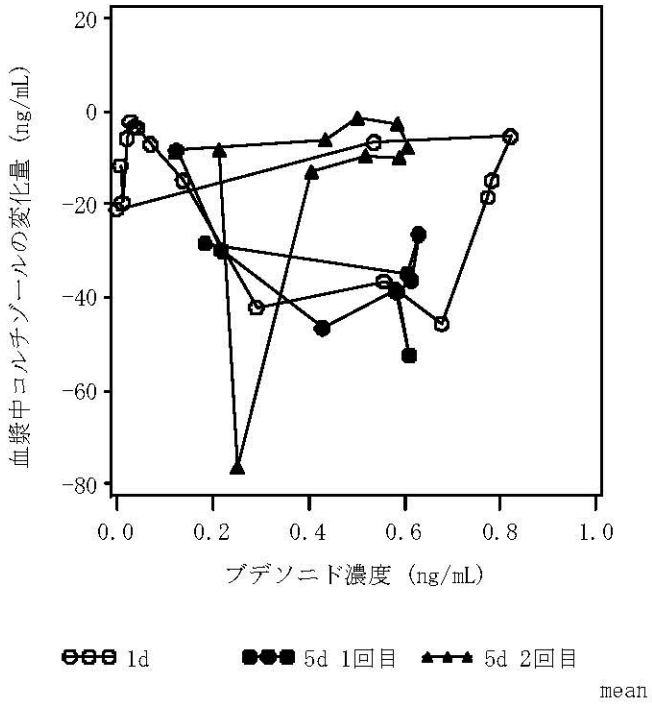


図 2.7.6.1-11　ベースライン（-1d）からの差における平均血漿中コルチゾール濃度と平均血清中ブデソニド濃度の測定時点ごとの分布

Source：AJG511/CP1 総括報告書（5.3.3.1-1）図 14.4-34

4) 安全性

① 有害事象・副作用

治験薬との因果関係別の有害事象を表 2.7.6.1-11 に示した。

有害事象の発現例数は、AJG511 群 4/18 例（22.2%）、プラセボ群 1/8 例（12.5%）であった。治験薬との因果関係が関連ありと判定された有害事象発現例数は、AJG511 群 2/18 例（11.1%）、プラセボ群 0/8 例（0.0%）であった。

AJG511 群で発現した有害事象は、上気道の炎症 1/18 例（5.6%）、筋肉疲労 1/18 例（5.6%）、血中コルチゾール異常 2/18 例（11.1%）、プラセボ群で発現した有害事象は、貧血 1/8 例（12.5%）であった。そのうち、治験薬との因果関係が関連ありと判定された有害事象は、AJG511 群の血中コルチゾール異常 2/18 例（11.1%）のみであった。7 日間の wash out 期間により、12 日目の事後検査時には血漿中コルチゾール濃度、血漿中 ACTH 濃度ともに基準値内に回復した。

程度別の有害事象を表 2.7.6.1-12 に示した。発現したすべての有害事象は軽度であった。

死亡、死亡以外の重篤な有害事象、重度の有害事象、中止に至った有害事象は発現しなかった。

表 2.7.6.1-11 治験薬との因果関係別の有害事象

解析対象例数		AJG511		プラセボ	
		18		8	
SOC	PT	有害事象 例数(%)	治験薬との因果関係が関連ありの有害事象 例数(%)	有害事象 例数(%)	治験薬との因果関係が関連ありの有害事象 例数(%)
総数		4(22.2)	2(11.1)	1(12.5)	0(0.0)
血液およびリンパ系障害		0(0.0)	0(0.0)	1(12.5)	0(0.0)
	貧血	0(0.0)	0(0.0)	1(12.5)	0(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	上気道の炎症	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
筋骨格系および結合組織障害		1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	筋肉疲労	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
臨床検査		2(11.1)	2(11.1)	0(0.0)	0(0.0)
	血中コルチゾール異常	2(11.1)	2(11.1)	0(0.0)	0(0.0)

用語辞書：MedDRA/J Ver.14.1
Source：AJG511/CP1 総括報告書（5.3.3.1-1）表 12.2-2

表 2.7.6.1-12　程度別有害事象

解析対象例数		AJG511			プラセボ		
		18			8		
SOC	PT	軽度 例数(%)	中等度 例数(%)	重度 例数(%)	軽度 例数(%)	中等度 例数(%)	重度 例数(%)
総数		4(22.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(12.5)	0(0.0)	0(0.0)
血液およびリンパ系障害		0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(12.5)	0(0.0)	0(0.0)
	貧血	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(12.5)	0(0.0)	0(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	上気道の炎症	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
筋骨格系および結合組織障害		1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	筋肉疲労	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
臨床検査		2(11.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	血中コルチゾール異常	2(11.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

用語辞書：MedDRA/J Ver.14.1
Source：AJG511/CP1 総括報告書（5.3.3.1-1）表 12.2-4

② 臨床検査

血液学的検査及び血液生化学的検査の各項目において、臨床的に問題となるような平均値の変動は認められなかった。尿検査の定性値においても、臨床的に問題となるような変動は認められなかった。

③ バイタルサイン及び心電図

バイタルサインにおいて、臨床的に問題となる平均値の変動は認められなかった。

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 間隔の絶対値が>450 msec、ΔQTc 間隔が>30 msec となった被験者はいなかった。

(3) 結論

AJG511 の 1 日 2 回の直腸内投与で、ブデソニドの蓄積性は認められなかった。AJG511 投与で、プラセボに比較し、顆粒球数の AUC は増加したが、リンパ球数の AUC は変化しなかった。血漿中コルチゾールは AJG511 投与で、減少傾向が認められたが、午前 8 時の血漿中コルチゾールは、1 日 2 回の投与期間中に、大きな変動は認められなかった。ブデソニドの血中からの速やかな代謝により、血漿中コルチゾールへの影響は翌日まで持ち越されないと推察された。

AJG511 投与で発現した有害事象はいずれも軽度であった。治験薬との因果関係が関連ありと判定された有害事象は、AJG511 群の血中コルチゾール異常 2/18 例（11.1%）であった。2 例ともコルチゾールの低下がみられたが、血漿中 ACTH 濃度の変動と連動していることから、AJG511 投与によるネガティブフィードバックのためと推察された。投与終了後 7 日目には血漿中コルチゾール濃度、血漿中 ACTH 濃度ともに基準値内に回復した。

これらのことから、AJG511 の忍容性は良好であると判断された。

2.7.6.2　海外第 I 相試験（BUF–7/BIO）：添付資料番号 5.3.3.1-2（参考）

Dr. Falk 社により、ドイツにおいて健康な男性志願者を対象に、ブデノファルクフォーム（ブデソニド 2 mg 注腸フォーム剤）を単回投与及び反復投与した場合の薬物動態を検討するために非盲検単一施設単回投与及び反復投与薬物動態試験が実施された。

（1）　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.2-1 に示した。

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の標題	Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Budesonide after rectal Application of BUDENOFALK Foam to Healthy Male Subjects.
治験の目的	・ブデノファルクフォーム単回直腸内投与時の薬物動態を検討する。 ・ブデノファルクフォームを 1 日 2 回、5 日間（1 日目は 1 回/日）直腸内投与後の定常状態の薬物動態を同じ被験者で評価する。 ・ブデノファルクフォームの全身作用に対する影響をリンパ球及び顆粒球、並びに血清コルチゾール値にて評価する。
治験の種類	非盲検単一施設単回投与及び反復投与薬物動態試験
対象	主な選択基準： ・21～40 歳 ・体重：Broca Index 0.8-1.2 ・既往歴及び診察：正常 ・臨床検査スクリーニング値：治験担当医師によって定義された正常範囲から±10%以内 ・12 誘導心電図：正常範囲 ・胸部 X 線：正常（治験前 24 ヵ月以内） 主な除外基準： ・薬剤及び/又は麻薬の常用者 ・アルコール依存者 ・治験前 4 週以内に他の治験に参加した者 ・3 ヵ月以内に臨床的に明らかな疾患の症状があり、薬剤による治療を受けた者 ・過去又は現在、胃腸、肝臓又は腎疾患を有する者、又は薬剤の吸収、分布、代謝又は排泄を障害することが知られている状態を有する者 ・女性 ・ブデソニドアレルギーの者
被験者数	18 例
使用薬剤	ブデノファルクフォーム：20 mL にブデソニド 2 mg を含有
投与量・投与方法	1 日目にブデノファルクフォームを 1 日 1 回（午前 8 時）直腸内投与、2～5 日目にブデノファルクフォームを 1 日 2 回（午前 8 時と午後 8 時）直腸内投与
評価項目	薬物動態： ・主要変数：1 日目の単回直腸内投与後と 5 日目の反復直腸内投与後の T_{max}、C_{max} 及び AUC ・副次変数：$t_{1/2}$、MRT、Cl/F、k_e、全身のバイオアベイラビリティ、全身作用を表す薬力学パラメータ（血清コルチゾール値、末梢血細胞（リンパ球数、顆粒球数）） 安全性： ・有害事象
解析方法	1 日目の単回直腸内投与後と 5 日目の最終投与後（定常状態）の薬物動態パラメータを paired t-test にて比較
実施医療機関	[redacted]（ドイツ）
治験期間	1998 年 2 月～1998 年 8 月

(2) 試験成績

1) 被験者の内訳

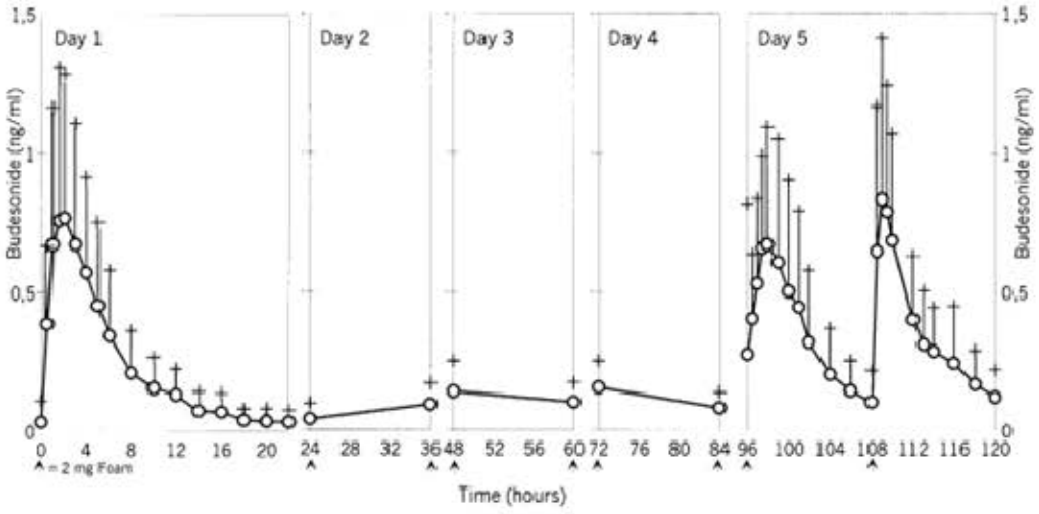
18 例が試験を完了した。年齢は 25.9±2.9 歳（20～31 歳）、体重は 75.6±6.0 kg（64～85 kg）、身長は 180.4±5.5 cm（172～190 cm）であった。

2) 薬物動態及び薬力学

ブデノファルクフォームは 1 日目に 1 日 1 回（午前 8 時）、2～5 日目に 1 日 2 回（午前 8 時と午後 8 時）、直腸内投与した。ブデノファルクフォームの単回及び反復直腸内投与時の血清中ブデソニド濃度の推移を図 2.7.6.2-1、ブデソニドの薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-2 に示した。5 日目の T_{max} は 5 日目の 1 回目投与と 2 回目投与の T_{max} の平均、C_{max} は 5 日目の 1 回目投与と 2 回目投与の最大濃度の平均、AUC_{∞} は 1 日目の $AUC_{0\text{-}24h}$ より算出、AUC_{ss} は 5 日目の $AUC_{96\text{-}120h}$ の 1/2、Cl/F は AUC_{ss} を用いて算出した。

ブデソニドは短時間で吸収され、T_{max} は単回投与時 2.14±1.28 h（平均値±標準偏差、以下同様）、反復投与時 1.81±0.88 h、C_{max} は単回投与時 0.84±0.55 ng/mL、定常状態では 0.90±0.49 ng/mL であった。T_{max} 及び C_{max} には、1 日目と 5 日目との間に有意差は認められなかった（p=0.172 及び p=0.313）。また、1 日目の AUC_{∞} は 5.36±3.60 ng·h/mL、5 日目の AUC_{ss} は 4.30±2.58 ng·h/mL であり、有意差は認められなかった（p=0.051）。単回投与時の k_e は 0.19±0.07 h^{-1}、$t_{1/2}$ は 4.05±1.28 h、MRT は 6.36±1.73 h であった。

Cl/F 値は、単回投与時及び定常状態において、それぞれ 9.3 L/min と 10.1 L/min で、有意差は認められなかった（p=0.346）。単回投与時と反復投与時の絶対的バイオアベイラビリティは、それぞれ 15%と 14%と推定された（文献[2]の静脈内曝露値に基づき算出）。4 日連続で 1 日 2 回投与したことによる血清中のブデソニド蓄積は認められなかった。



平均値＋SD

図 2.7.6.2-1 ブデノファルクフォーム直腸内投与時（1 日目 1 回/日、2～5 日目 2 回/日の血清中ブデソニド濃度の推移

Source : BUF-7/BIO Clinical study report (5.3.3.1-2) Figure 2

表 2.7.6.2-2　ブデノファルクフォーム直腸内投与時（1 日目 1 回/日、2～5 日目 2 回/日）のブデソニドの薬物動態パラメータ

パラメータ	1 日目	5 日目	p 値（paired t-test）
T_{max}（h）	2.14±1.28	1.81±0.88	0.172
C_{max}（ng/mL）	0.84±0.55	0.90±0.49	0.313
AUC_{∞}又は AUC_{ss}（ng·h/mL）	5.36±3.60	4.30±2.58	0.051
$t_{1/2}$（h）	4.05±1.28	—	—
Cl/F（L/min）	9.33±8.36	10.10±5.14	0.346
MRT（h）	6.36±1.73	—	—
k_e（h^{-1}）	0.19±0.07	—	—

平均値±SD
Source：BUF-7/BIO　Clinical study report（5.3.3.1-2）Table 1

ブデノファルクフォーム直腸内投与時における 24 時間のリンパ球分率及び顆粒球分率の AUC の相対的変化（抑制率）を表 2.7.6.2-3 に示した。

5 日目に観察されたリンパ球分率の減少（15±15%）及び顆粒球分率の増加（20±19%）は、1 日目のリンパ球分率の減少（15±12%）及び顆粒球数分率の増加（17±17%）と同様であり、累積作用は認められなかった。

表 2.7.6.2-3　ブデノファルクフォーム直腸内投与時（1 日目 1 回/日、2～5 日目 2 回/日）におけるリンパ球分率及び顆粒球分率の AUC の相対的変化（抑制率）

パラメータ		平均値±SD（%）
リンパ球分率	1 日目	15±12
	5 日目	15±15
顆粒球分率	1 日目	-17±17
	5 日目	-20±19

Source：BUF-7/BIO　Clinical study report（5.3.3.1-2）Table 2

ブデノファルクフォームを 1 日目に単回、2～5 日目に 1 日 2 回直腸内投与時の 1 日目及び 5 日目の血清コルチゾール濃度の推移を図 2.7.6.2-2、血清コルチゾール濃度及び 24 時間血清コルチゾール値（AUC）を表 2.7.6.2-4 に示した。

5 日目の 24 時間血清コルチゾール値（AUC）は 1151±417 ng·h/mL で、1 日目の 24 時間血清コルチゾール値（AUC）の 1391±425 ng·h/mL に対して約 20%低く、有意差が認められた（p=0.006）。

24 時間血清コルチゾール値は副腎系への影響を評価するための最も感度の高い方法の 1 つであり、一方、午前 8 時の血清コルチゾール濃度はグルココルチコイドの全身作用をモニターするため従来から用いられてきた。血清コルチゾール濃度はストレス負荷に依存するため、採血直前にカテーテルを挿入した時点に当たる 1 日目（0 時間後）、3 日目（48 時間後）、4 日目（72 時間後）及び 5 日目（96 時間後）の値を用いて評価した。ストレス負荷のない 2 日目と 6 日目のデータを除外した午前 8 時のデータの ANOVA 解析の結果では、経時的血清コルチゾール濃度には有意差が認められなかった（p=0.37）。このように、感度の低い午前 8 時の血清コルチゾール濃度では、有意なコルチゾール抑制は認められなかったが、回帰分析の結果からは、1 日目から 5 日目にかけて、朝の血清コルチゾール濃度がわずかに直線的に低下していることが示された（図 2.7.6.2-3 参照）。

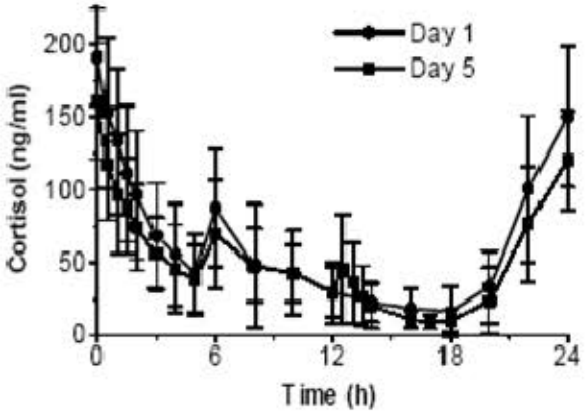


図 2.7.6.2-2　ブデノファルクフォーム直腸内投与時（1 日目 1 回/日、2～5 日目 2 回/日）の 1 日目及び 5 日目の血清コルチゾール濃度の推移

Source：BUF-7/BIO　Clinical study report（5.3.3.1-2）Figure 4

表 2.7.6.2-4　ブデノファルクフォーム直腸内投与時（1 日目 1 回/日、2～5 日目 2 回/日）の血清コルチゾール濃度及び 24 時間血清コルチゾール値（AUC）

血清コルチゾール濃度				24 時間血清コルチゾール値（AUC）		
評価日	時間	平均 (ng/mL)	SD (ng/mL)	評価日	平均 (ng h/mL)	SD (ng h/mL)
1 日目	午前 8 時	191.2	33.4	1 日目	1391	425
	午後 8 時	29.9	17.1			
2 日目	午前 8 時	149.9	47.9	2 日目	—	—
	午後 8 時	54.8	29.3			
3 日目	午前 8 時	187.2	49.9	3 日目	—	—
	午後 8 時	42.8	26.0			
4 日目	午前 8 時	172.1	53.6	4 日目	—	—
	午後 8 時	45.9	26.2			
5 日目	午前 8 時	161.0	39.7	5 日目	1151	417
	午後 8 時	29.2	21.3			
6 日目	午前 8 時	120.3	34.1	6 日目	—	—

AUC：24 時間コルチゾール濃度時間曲線下面積

Source：BUF-7/BIO　Clinical study report（5.3.3.1-2）Table 3

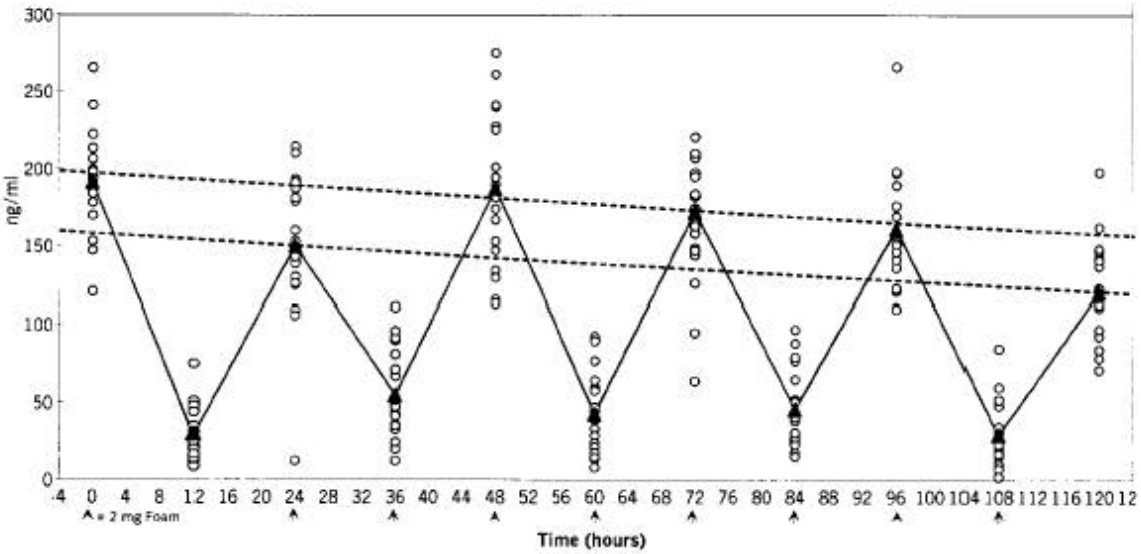


図 2.7.6.2-3　ブデノファルクフォーム直腸内投与時（1 日目 1 回/日、2～5 日目 2 回/日）の血清コルチゾール濃度の回帰直線

Source：BUF-7/BIO　Clinical study report（5.3.3.1-2）Figure 5

3)　安全性

治験薬に関連した有害事象はなかった。

(3)　結論

ブデノファルクフォームの 1 日 2 回の直腸内投与において、明らかなブデソニドの蓄積性は認められなかった。定常状態への到達は速く、ブデソニドの血清ピーク濃度は約 1 ng/mL であった。血清コルチゾール濃度は投与 1 日目と比較し、1 日に 12 時間間隔でブデソニド 2 mg を 2 回投与した時、5 日目においてわずかに低下した。

2.7.6.3　海外第 I 相試験（BUF–4/BIO）：添付資料番号 5.3.3.2-1（参考）

Dr. Falk 社により、オーストリアにおいて軽症から中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象に、^{99m}Tc 標識ブデソニドブデノファルクフォームを単回投与した場合の大腸への拡散を評価するために非盲検単回投与薬物動態試験が実施された。

(1)　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.3-1 に示した。

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の標題	A prospective, open, single centre clinical phase I study to evaluate the colonic spread and the pharmacokinetics of budesonide foam in patients with mildly to moderately active ulcerative colitis.
治験の目的	主要評価 ・軽症から中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者におけるフォームの大腸への拡散を検討する。 副次評価 ・フォームの拡散の付着性及び分布の均一性を調査する。 ・フォームの保持時間を評価する。 ・ブデノファルクフォーム投与後のブデソニドの血清薬物動態プロファイル及び血液細胞に対する薬力学的な影響を調査する。 ・フォーム剤に対する患者の受容性を評価する。 ・単回投与後の有害事象及び臨床検査値を評価し、製剤の忍容性と安全性を検討する。
治験の種類	非盲検単回投与薬物動態試験
対象	主な選択基準 ・19～70 歳の男女 ・少なくとも次の基準により治験開始前に軽症から中等症の活動期潰瘍性大腸炎の診断が確定した者 -大腸内視鏡検査（DAI の一部として） -病歴 ・治験開始前の DAI が 4 以上である活動期の症状を有する者 主な除外基準 ・クローン病の者 ・治験薬の大腸における拡散が十分に評価できないような（例　フォームが十分に滞留することができない）治験のパラメータに影響する可能性のある合併症を有する者 ・妊娠中、妊娠希望、授乳中の女性 ・急性又は慢性の重篤な二次的疾患（疑わしい被験者は登録前に治験依頼者と協議）を有する者 ・進行癌又は大腸癌の既往を有する者 ・治験開始前 2 週以内にステロイド投与を受けた者 ・治験開始前 2 週以内に NSAID を摂取又は使用した者。メサラジンを含有する薬剤の直腸内投与はブデノファルクフォームの投与前日まで許容する。経口メサラジン含有薬剤は、再燃がこの薬剤の投与中に発生した場合、治験期間中に投与量を変えないことを条件に使用を許容する。 ・原疾患に影響する可能性のある併用薬又はブデソニドと相互作用を持つ併用薬（例、コルチコステロイド剤、シクロスポリン、胆汁酸結合樹脂（例、コレスチラミン））を受けている者 ・コルチコイド治療の禁忌（例、バクテリア感染、結核）の者 ・ブデソニド及び/又は他の糖質コルチコイド薬に耐性が知られている者 ・治験開始前 30 日以内の治験参加者 ・大腸手術（虫垂切除は除く）の既往歴を有する者 ・中毒性巨大結腸を有する者
被験者数	12 例

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要　（続き）

項　　目	内　　容
使用薬剤	^{99m}Tc 標識ブデソニドブデノファルクフォーム
投与量・投与方法	朝、排便後に ^{99m}Tc 標識ブデソニドブデノファルクフォーム（ブデソニド 2 mg/20ml）を単回直腸内投与
評価項目	シンチグラフィー、薬物動態及び薬力学 ・主要変数：γ シンチグラフィー検査によって評価したフォームの大腸における拡散及び分布 ・副次変数：薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}8h}$、C_{max}、T_{max}、平均吸収時間及び MRT）、血液細胞に対する薬力学的な影響、患者のフォーム剤の保持、受容性 安全性 ・有害事象 ・臨床検査値及びバイタルサインの変化
実施医療機関	[redacted]（オーストリア）
治験期間	1999 年 8 月 12 日～2000 年 4 月 11 日

（2）　試験成績

1）　被験者の内訳

12 名の患者がスクリーニングされ、処置を割り当てられ、完了した。中止例はなかった。

治験対象集団は、平均年齢 41 歳（範囲：28～58 歳）、平均体重 80.7 kg（範囲：67.1～105.8 kg）、平均身長 174 cm（範囲：157～195 cm）の白人患者（男性 8 例、女性 4 例）で構成された。投与開始前の DAI スコアは、7.9±1.9（平均値±標準偏差）であった。

2）　シンチグラフィー

①　一次標的パラメータ（フォームの拡散）

^{99m}Tc 標識ブデソニドブデノファルクフォームを単回直腸内投与後の拡散を図 2.7.6.3-1 に示した。

ブデソニドの最大拡散範囲は 11～40 cm であった。フォームは、経時的に下行結腸/横行結腸に向かって拡散し、4 時間での平均最大拡散範囲は 25.4±10.3 cm（平均値±標準偏差）に達し、6 時間ではわずかに後退した。たいていの拡散値は 20～40 cm で、12 例全例が S 状結腸内にフォームが拡散した。しかしながら、3 例の拡散値は低値であった（11、12 及び 18 cm）。

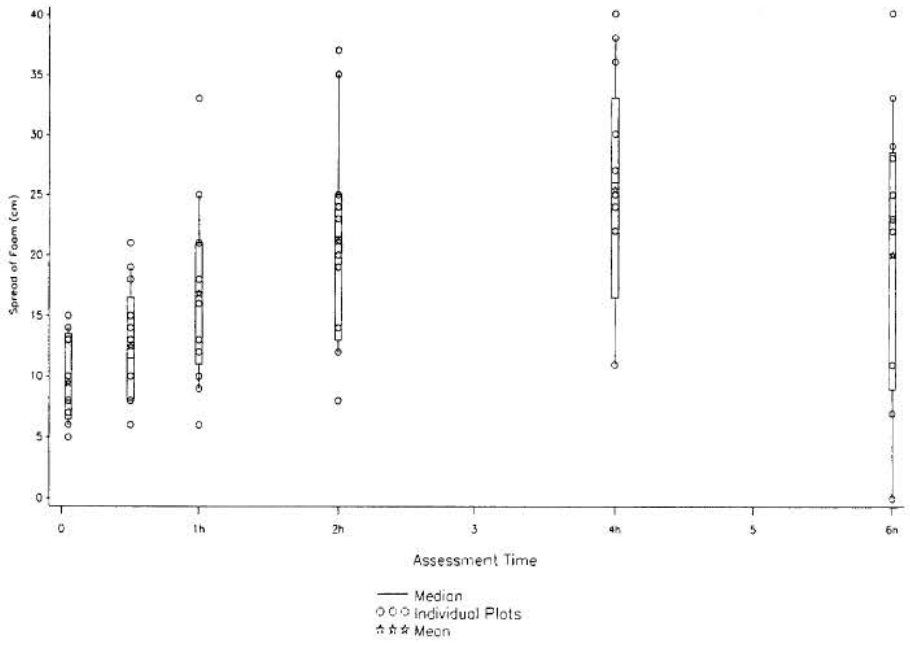


図 2.7.6.3-1　^{99m}Tc 標識ブデソニドブデノファルクフォーム単回直腸内投与後の拡散

Source：BUF-4/BIO　Clinical study report（5.3.3.2-1）Text Figure I

② 二次標的パラメータ（フォームの放射能分布、均一性、付着性）

^{99m}Tc 標識ブデソニドブデノファルクフォーム単回直腸内投与後の被験者ごとのフォームの拡散を表 2.7.6.3-2 に、大腸各部位の放射能分布を図 2.7.6.3-2 に示した。

直腸の放射能は、最初の 2 時間のうちに急激に低下し、2～6 時間後は緩徐に低下した。ただし、0～100%の大きな個体間変動が認められた。S 状結腸の遠位 2 分の 1 への拡散も迅速（30 分）で、この領域には安定して滞留し、30 分以降、総放射能の 21.0～27.4%を占めた。この S 状結腸の遠位 2 分の 1 には、すべての被験者において ^{99m}Tc 標識ブデソニドブデノファルクフォームが到達した。S 状結腸の近位 2 分の 1 には ^{99m}Tc 標識ブデソニドブデノファルクフォームが拡散し、放射能分布の最大値は 2 時間後であり（総放射能の 13.9%）、以降、4 時間後（12.2%）及び 6 時間後（12.9%）まで比較的安定的に滞留した。この部位には、12 例中 9 例が到達した。下行結腸の遠位 3 分の 1 に認められた放射能レベルは 0～53%であり、4 時間後は 12.4%、6 時間後は 8.5%であった。この部位には、12 例中 5 例が到達しなかった。下行結腸の中間部 3 分の 1 で放射能が検出されたのは 12 例中 3 例であり、下行結腸の近位 3 分の 1 では 1 例のみであった。横行結腸で放射能が検出された症例はなかった。

表 2.7.6.3-2 ^{99m}Tc 標識ブデソニドブデノファルクフォーム単回直腸内投与後の被験者ごとのフォームの拡散

被験者	性別	年齢（歳）	診察	炎症の範囲	最大拡散の長さ及び時間
1	男	28	左側大腸炎	下行結腸の上半分（70cm）	11cm（4h）
2	男	31	左側大腸炎	下行結腸の上半分（60cm）	40cm（4h）
3	男	50	左側大腸炎	下行結腸の上半分（80cm）	12cm（1h）
4	女	45	左側大腸炎	下行結腸の上半分（85cm）	36cm（4h）
5	女	42	左側大腸炎	下行結腸の上半分（50cm）	25cm（4h）
6	男	54	S 状結腸炎	S 状結腸（22cm）	33cm（6h）
7	男	38	左側大腸炎	下行結腸の上半分（90cm）	29cm（6h）
8	男	28	左側大腸炎	下行結腸の上半分（33cm）	30cm（4h）
9	男	31	左側大腸炎	下行結腸の上半分（50cm）	18cm（0.5h）
10	女	58	左側大腸炎	下行結腸の上半分（50cm）	27cm（4h）
11	男	34	左側大腸炎	下行結腸の上半分（炎症範囲の終わりが不明）	23cm（6h）
12	女	56	左側大腸炎	下行結腸の上半分（60cm）	38cm（4h）

Source：BUF-4/BIO Clinical study report（5.3.3.2-1） Text Table IX

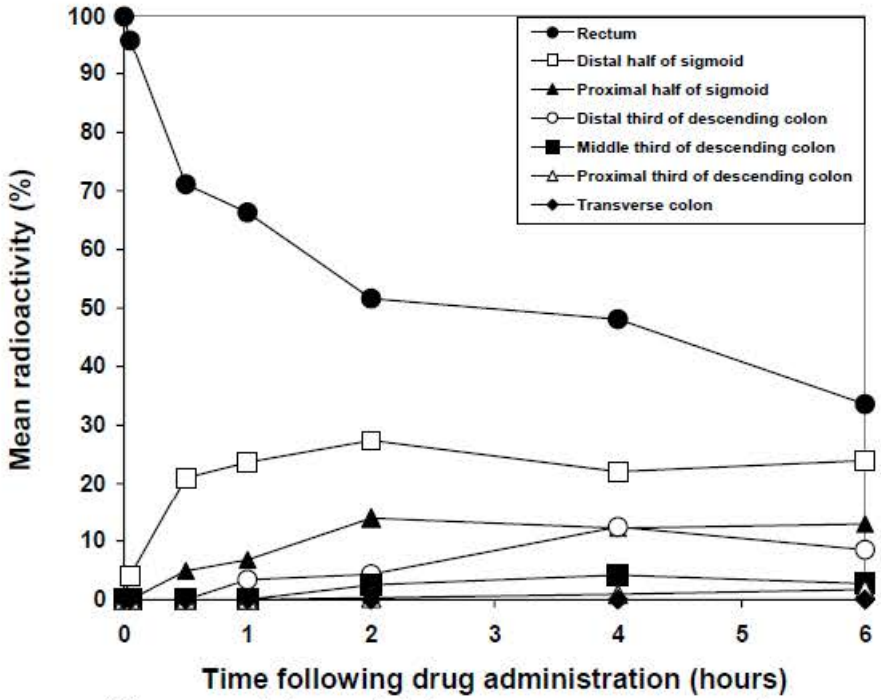


図 2.7.6.3-2 ^{99m}Tc 標識ブデソニドブデノファルクフォーム単回直腸内投与後の大腸各部位の放射能分布

Source：BUF-4/BIO Clinical study report（5.3.3.2-1） Text Figure II

均一性に関しては、なし、均一でない、均一の 3 段階で評価した。腹部部位ごとの放射能の均一性は、2 名の評価者によって評価した。それぞれの評価者の評価結果は、部位に係わらず相違があり、一致したのはまれであった。

コンセンサスデータにおいて、放射能は、横行結腸ではいずれの評価時点でも存在せず、下行結腸の近位 3 分の 1 では 1 例（2 時間及び 4 時間では均一でないに分類されたが、6 時間では均一に分類された）、下行結腸の中間部 3 分の 1 では 3 例（1 例は 4 時間で均一に分類された）、下行結腸の遠位 3 分の 1 では 7 例（2 例はそれぞれ 2 時間又は 4 時間で均一に分類された）が検出された。

S 状結腸の近位 2 分の 1 では、放射能は 9 例で検出され、1 例で均一であった。S 状結腸の遠位 2 分の 1 では、放射能は 12 例で検出され、7 例は少なくとも 1 評価時点で均一であった。

付着性に関しては、なし、悪い、普通、良好の 4 段階で評価した。腹部部位ごとの放射能の付着性は、2 名の評価者によって評価した。それぞれの評価者の評価結果は、部位に係わらず不一致が多かった。

コンセンサスデータにおいて、放射能の付着性は、4 時間では良く、6 時間では悪くなった。4 時間で、S 状結腸の遠位 2 分の 1 では、4 例で良好、4 例で普通、3 例で悪い、1 例でなしであった。S 状結腸の近位 2 分の 1 では、放射能の付着性は、2 例で良好、5 例で普通、1 例で悪い、4 例でなしであった。下行結腸の遠位 3 分の 1 では、放射能の付着性は、1 例で良好、4 例で普通、1 例で悪いであった。下行結腸の中間部 3 分の 1 では、放射能の付着性が、普通が 2 例、悪いが 1 例であった。1 例のみ、下行結腸の近位 3 分の 1 に放射能が検出され、6 時間で付着性は良好であった。

フォーム剤に対する患者の受容性を評価した結果は、12 例中 8 例が大変満足、3 例が満足であった。1 例は満足でもなく、不満足でもなかった。

3) 薬物動態

^{99m}Tc 標識ブデソニドブデノファルクフォーム単回直腸内投与後の血清ブデソニド濃度の推移を図 2.7.6.3-3、薬物動態パラメータを表 2.7.6.3-3 に示した。

C_{max} は、投与後 1.5～6.0 h の間（中央値：3.0 h）で到達し、0.767±0.456 ng/mL（平均値±標準偏差、以下同様）であった。$AUC_{0\text{-}8h}$ は 3.70±1.89 ng·h/mL であった。10 例で他のパラメータを算出した結果、平均終末相の速度定数（k）は 0.232 /h（平均値、以下同様）、終末相の $t_{1/2}$ は 3.66 h であり、$AUC_{0\text{-}24h}$ は 5.18 ng·h/mL であった。

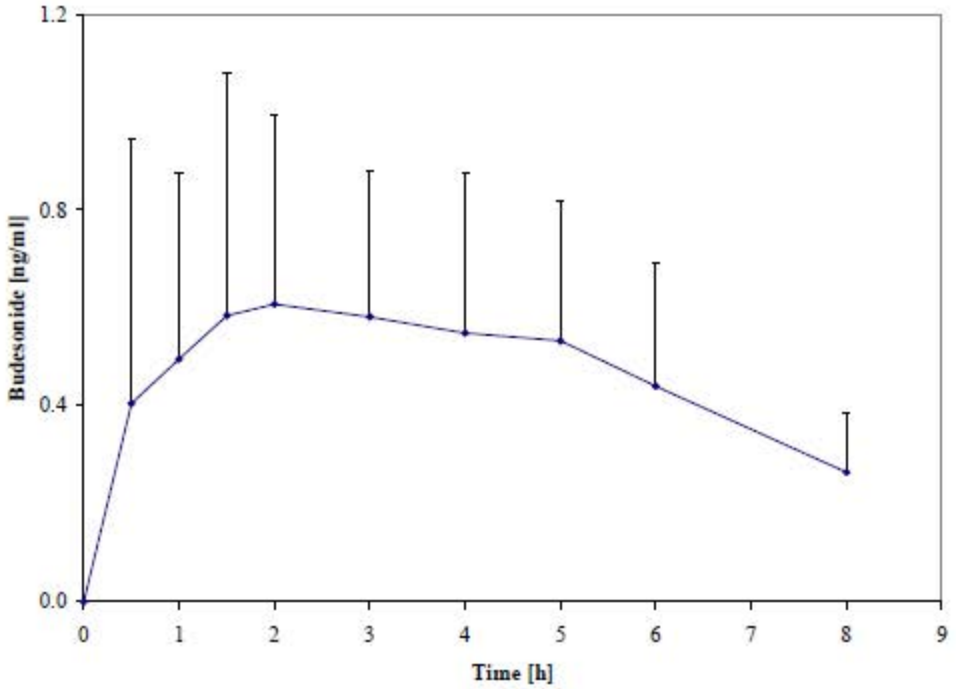


図 2.7.6.3-3 ^{99m}Tc 標識ブデソニドブデノファルクフォーム単回直腸内投与後の血清ブデソニド濃度の推移

Source : BUF-4/BIO Clinical study report (5.3.3.2-1) Text Figure III

表 2.7.6.3-3 ^{99m}Tc 標識ブデソニドブデノファルクフォーム単回直腸内投与後の薬物動態パラメータ

パラメータ	例数	平均±標準偏差
C_{max} (ng/mL)	12	0.767±0.456
$AUC_{0\text{-}8h}$ (ng·h/mL)	12	3.70±1.89
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	10	5.18±2.42
T_{max} (h)	12	3.08±1.43 (3.00) a)
k (h^{-1})	10	0.232±0.103
$t_{1/2}$ (h)	10	3.66±1.83

a) 中央値

Source : BUF-4/BIO Clinical study report (5.3.3.2-1) Text Table X

4) 安全性

発現した有害事象を表 2.7.6.3-4 に示した。

有害事象は 5/12 例（42%）に 16 件みられた。重篤な有害事象はなかった。程度別では、アミラーゼ増加及び酵素異常が中等度で、それ以外は軽度であった。治験薬との因果関係はすべての有害事象が関連なしと判定された。

表 2.7.6.3-4　有害事象

群	ブデノファルクフォーム
例数	12
悪寒	2（17）
発熱	2（17）
無力症	1（8）
頭痛	1（8）
感染	1（8）
アミラーゼ増加	1（8）
酵素異常	1（8）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1（8）
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1（8）
筋肉痛	2（17）
悪心	1（8）
浮動性めまい	1（8）
多汗症	1（8）

例数（%）
MedDRA/J version 19.0 を用いて翻訳した。
Source：BUF-4/BIO　Clinical study report（5.3.3.2-1）Text Table XII

臨床検査では、新しい臨床検査値の異常（好酸球数のわずかな増加、ヘマトクリット値のわずかな減少）が観察されたが、臨床的に重要なものではないと考えられた。

バイタルサインでは、投与後 1 日目に血圧のわずかな低下がみられたが、この減少は治験薬との関連性はないらしいと判断された。

(3)　結論

フォームは単回直腸内投与により、左側大腸を通して効率的及び安全に拡散し、大腸炎の局所治療において必要な濃度のブデソニドをターゲット部位に到達させることが示された。

2.7.6.4　国内第 II 相試験（AJG511/ET1）：添付資料番号 5.3.5.1-1（評価）

活動期潰瘍性大腸炎患者を対象に、プラセボを対照とした二重盲検比較試験により AJG511 2 mg（ブデソニドとして）を 1 日 1 回又は 1 日 2 回 6 週間直腸内投与した際の用量反応性、有効性及び安全性について探索的に検討した。

(1)　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.4-1 に示した。

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要

項　目	内　容
治験の標題	AJG511 の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした第 II 相臨床試験
治験の目的	活動期潰瘍性大腸炎患者を対象に、プラセボを対照とした二重盲検比較試験により AJG511 2 mg（ブデソニドとして）を 1 日 1 回又は 1 日 2 回 6 週間直腸内投与した際の用量反応性、有効性及び安全性について探索的に検討する。
治験の種類	プラセボ対照無作為化二重盲検多施設共同並行群間比較試験
対象	対象疾患：活動期の潰瘍性大腸炎患者 選択基準： 下記①～⑤のすべてを満たす活動期の潰瘍性大腸炎患者を選択する。 ①Modified Mayo Disease Activity Index （以下、MMDAI とする）のサブスコアに関する基準値 【仮登録日（-1 週）】以下の条件をすべて満たす患者 「排便回数スコア」が 0～2 点（調査対象日のスコアの平均値） 「血便スコア」が 1～2 点（調査対象日のスコアの平均値）、かつ、調査対象日のすべての日において 1 点以上 「内視鏡所見スコア」が 2 点 【本登録日（0 週）】以下の条件をすべて満たす患者 「排便回数スコア」が 0～2 点（調査対象日のスコアの平均値） 「血便スコア」が 1～2 点（調査対象日のスコアの平均値）、かつ、調査対象日のすべての日において 1 点以上 ②大腸内視鏡検査*にて現在の病変が直腸から S 状結腸の範囲を超えない患者（ただし、盲腸又は虫垂開口部付近の病変は不問） （*仮登録日の 1 週間前から仮登録日までに実施） ③本登録日において潰瘍性大腸炎の確定診断から 12 週以上経過している患者 ④同意取得時の満年齢が 16 歳以上 70 歳未満の外来患者（性別は不問） ⑤本人からの文書による同意取得が可能である患者 （ただし、患者が 20 歳未満の場合は、親権者からも文書による同意を取得する） 除外基準： 以下のいずれかの条件に該当する患者は除外する。 ①下記の薬物療法又は処置を、下記に示す期間内に実施した患者 ・メサラジン製剤（注腸剤・坐剤）：本登録日前 1 週間 ・4.0 g/日の用量を超えるメサラジン製剤（ペンタサ錠及びその後発品）：本登録日前 4 週間 ・3.6 g/日の用量を超えるメサラジン製剤（アサコール錠）：本登録日前 4 週間 ・サラゾスルファピリジン製剤（坐剤）：本登録日前 1 週間 ・4.0g /日の用量を超えるサラゾスルファピリジン製剤（経口剤）：本登録日前 4 週間 ・副腎皮質ホルモン製剤（経口剤、注腸剤、坐剤、痔疾患治療剤、吸入剤、注射剤）：本登録日前 8 週間 ・血球成分除去療法：本登録日前 4 週間 ・免疫調節剤（シクロスポリン、タクロリムス、メトトレキサート、アザチオプリン、6-メルカプトプリン）：本登録日前 12 週間 ・抗 TNF-α 抗体製剤：本登録日前 12 週間 ・潰瘍性大腸炎治療目的のための抗生物質、抗菌剤：本登録日前 4 週間 ・止瀉剤：本登録日前 2 週間 ・腸管洗浄剤（本治験のための大腸内視鏡検査の前処置での使用を除く）：本登録日前 2 週間 ・下剤（本治験のための大腸内視鏡検査の前処置での使用を除く）：本登録日前 2 週間

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要　（続き）

項　目	内　容
対象（続き）	・浣腸（本治験のための大腸内視鏡検査の前処置での使用を除く）：本登録日前 2 週間 ・生ワクチン：本登録日前 4 週間 ②下記の薬物療法について、下記に示す期間内に用法・用量を変更した患者 ・メサラジン製剤（経口剤）、サラゾスルファピリジン製剤（経口剤）：本登録日前 4 週間 ・整腸剤：本登録日前 1 週間 ③直腸及び S 状結腸に大腸切除歴を有する患者又は治験期間中に消化管に対する外科的治療が予定されている患者 ④過敏性腸症候群の患者 ⑤臨床的に感染性腸炎の合併が疑われる患者 ⑥血漿コルチゾール（午前 8 時から午前 10 時までに採血）が 4.0 μg/dL 未満の患者 （仮登録日の 14 日前～仮登録日までに実施） ⑦結核性疾患の患者 ⑧門脈圧亢進症の兆候を有する肝硬変（末期の原発性胆汁性肝硬変など）の患者 ⑨有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症の患者 ⑩以下の状態にある患者 ・重篤な心疾患 ・腎障害（血清クレアチニン※が 2.0 mg/dL 以上、あるいは BUN※が 25 mg/dL 以上を示す患者） ・肝障害（総ビリルビン※が 3.0 mg/dL 以上又は AST（GOT）※もしくは ALT（GPT）※が 100 IU/L 以上を示す患者） （※採血は仮登録日の 14 日前～仮登録日までに実施） ⑪ブデソニドにアレルギー反応の既往を有する患者 ⑫悪性腫瘍を有する患者 ⑬明らかな精神症状を有する患者 ⑭薬物依存、アルコール依存の既往又は合併症を有する患者 ⑮妊婦、授乳婦、妊娠している可能性のある女性、同意取得時から最終の観察・検査（中止例の場合は中止日に該当する事項の実施）の期間に妊娠を希望する女性及び適切な方法での避妊（子宮内避妊用具、ペッサリー又はパートナーのコンドーム使用遵守：ただし、経口避妊薬は使用禁止）に合意できない女性（妊娠検査を実施し、妊娠の有無を確認する） ⑯他の治験に参加している患者又は本登録日前 12 週以内に他の治験に参加していた患者 ⑰その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験を実施するにあたり不適当と判断した患者
被験者数	AJG511　1 日 1 回投与群　　：55 例 AJG511　1 日 2 回投与群　　：55 例 プラセボ投与群　　：55 例 合計：165 例 【設定根拠】 本治験は探索的試験であることから、実施可能な例数として 1 群 55 例、3 群合計 165 例とした。本邦における AJG511 の有効性評価結果はないため、欧州で実施された後期第 II 相試験（BUF-5/UCA）の Key open 後に計画した解析結果を参考とし、AJG511 投与後 6 週間の母寛解率を、プラセボ投与群で 21.9%、AJG511 2 mg 1 日 1 回投与群で 30.9%、1 日 2 回投与群で 38.7%と見込んでいる。脱落率を 10%と仮定し 1 群 50 例とした場合、寛解率を±13.5%以内の精度で得ることが出来るため、各投与群の有効性を探索的に検討する目的に対して許容できると判断した。
使用薬剤	事前観察期間用治験薬：AJG511 2 mg 注腸フォームプラセボ（AJG511 プラセボ） 被験薬及び対照薬： （1）被験薬：AJG511 2 mg 注腸フォーム（AJG511） 1 回の噴射でブデソニド 2 mg を含む 25 mL の白色のクリーム状のフォームが放出される。 （2）対照薬：AJG511 2 mg 注腸フォームプラセボ（AJG511 プラセボ）
投与量・投与方法及び投与期間	AJG511 又は AJG511 プラセボを 1 日 2 回（朝 1 回、夜 1 回）なるべく排便後に直腸内投与する。ただし、AJG511 の 1 日 1 回投与群は朝に AJG511 プラセボを、夜に AJG511 を投与する。1 投与あたりの噴射回数は 1 回、投与期間は 6 週間とし、6 週時評価前日の夜まで投与する（1 日 1 回投与群：ブデソニドとして 2 mg/日、1 日 2 回投与群：ブデソニドとして 4 mg/日、プラセボ投与群：ブデソニドとして 0 mg/日）。なお、本登録前に事前観察期間を 1 週間設け、単盲検下（被験者に対し盲検とする）にて AJG511 プラセボを 1 日 2 回（朝 1 回、夜 1 回）投与する。また、治験薬は仮登録日から投与を開始する。

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要　（続き）

項　目	内　容
検査・観察項目及びその実施時期	「調査項目及び治験スケジュール」

Visit / 項目		同意取得時	適格性検査実施期間	1 仮登録前	1 仮登録後	2 本登録前	2 本登録後	3	4	5(6)
				事前観察期間（単盲検プラセボ投与）			治療期間			
				-1週 許容範囲：-3日（仮登録日）		0週（本登録日）		2週 許容範囲: ±3日	4週 許容範囲: ±3日	6週 許容範囲: ±3日（中止時）
同意取得		●								
選択・除外基準				●		●				
被験者背景				● *1		● *1		●		
合併症					●					
治験薬の処方					●		●	●	●	
治験薬使用状況					◀―――	―――	―――	―――	―――	―――▶
併用薬剤使用状況		◀･･･	*1	･･･	･･･▶	◀―――	―――	―――	―――	―――▶
自覚症状・他覚所見				◀―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――▶
有害事象					◀―――	―――	―――	―――	―――	―――▶
体重				●						●
バイタルサイン	血圧			●		●		●	●	●
	脈拍数			●		●		●	●	●
	体温			●		●		●	●	●
血液学的検査							● *2	●	●	●
血液生化学的検査		◀･･･	*4	･･･	●*3 ･･･ *5 ･･･▶○		● *2	●	●	●
血漿コルチゾール、ACTH（午前8時～10時に採血）		◀･･･	*4	･･･	●･･･ *5 ･･･▶○					●
尿検査							● *2	●	●	●
妊娠検査：女性のみ				●	･･･ *5 ･･･▶○		● *2	●	●	●
便検査						●				●
大腸内視鏡検査			◀･･･	*6 ･･･	▶●					● *7
Modified Mayo Disease Activity Index (MMDAI)	排便回数			● *8		● *9		● *9	● *9	● *8
	血便の程度			● *8		● *9		● *9	● *9	● *8
	内視鏡所見スコア			● ･･･	*6 ･･･▶○					● *7
	医師の全般的評価スコア						●	●	●	●
症状記録日誌		◀―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――▶
治験薬の受容性に関するアンケート										●
採血量		◀･･･	*4	･･･	7 mL		7 mL	5 mL	5 mL	12 mL
採尿量				女性のみ 5 mL			10 mL	10 mL	10 mL	10 mL
採便						有				有

●：実施する、○：検査結果に基づき適格性を判定する、網掛け:集中測定

*1：選択基準・除外基準に規定している事項を調査する。
*2：0週の調査は、症例登録センターから本登録確認票を受信した後に実施する。
*3：AST（GOT）、ALT（GPT）、総ビリルビン（T-bil）、クレアチニン（Cre）、BUNを測定する。
*4：-1週(仮登録日）の14日前から-1週（仮登録日）までに測定する。
*5：本登録日における除外基準抵触有無の判定に用いる
*6：原則、全大腸内視鏡（TCF）による検査とし、仮登録日の7日前から仮登録日までに実施する。0週（本登録日）の内視鏡所見スコアにも使用する。
*7：S状結腸鏡（SCF)による検査も可とする。6週の7日前から6週までに実施する。中止の場合は中止日+7日以内に実施する。
*8：大腸内視鏡検査の前処置実施日、検査施行日及び翌日を除いた直近の3日を調査対象とする。
*9：直近の3日を調査対象とする。

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要　（続き）

項　目	内　容
評価項目及び評価基準	有効性： （1）主要評価項目 寛解率【6 週】：以下の 3 つの条件を満たす被験者の割合 ・血便スコア＝0 点 ・内視鏡所見スコア≦1 点 ・排便回数スコア＝0 点あるいは、0 週より 1 点以上減少 （2）副次評価項目 ①MMDAI スコア≦1 点の被験者の割合【6 週】 ②血便スコア＝0 点、内視鏡所見スコア≦1 点及び排便回数スコア＝0 点の被験者の割合【6 週】 ③血便スコア＝0 点、内視鏡所見スコア≦1 点及び排便回数スコアが悪化しなかった被験者の割合【6 週】 ④血便スコア＝0 点及び内視鏡所見スコア≦1 点の被験者の割合【6 週】 ⑤血便スコア＝0 点の被験者の割合【2 週、4 週、6 週】 ⑥排便回数スコア＝0 点の被験者の割合【2 週、4 週、6 週】 ⑦血便スコア＝0 点及び排便回数スコア＝0 点の被験者の割合【2 週、4 週、6 週】 ⑧粘膜治癒率【6 週】：内視鏡所見スコア＝0 点の被験者の割合 ⑨粘膜寛解率【6 週】：内視鏡所見スコア≦1 点の被験者の割合 ⑩観察部位別（R 又は S）の内視鏡所見スコアが 0 週より 1 点以上減少した割合【6 週】 ⑪MMDAI の各サブスコアの推移【0 週、2 週、4 週、6 週】（＊） （＊）ただし、内視鏡所見スコアは 0 週、6 週とする。 ⑫MMDAI の各サブスコアの変化量の推移【2 週、4 週、6 週】（＊） （＊）ただし、内視鏡所見スコアは 6 週のみとする。 ⑬MMDAI スコアの推移【0 週、6 週】 ⑭MMDAI スコアの変化量【6 週】 ⑮0 週値で層別した MMDAI スコアの推移【0 週、6 週】（＊） （＊）5 以下、6 以上の 2 カテゴリで層別 ⑯カルプロテクチンの推移【0 週、6 週】 ⑰カルプロテクチンの変化量【6 週】 ⑱血便スコアが 0 の症例割合【日毎】 ⑲排便回数スコアが 0 の症例割合【日毎】 ⑳臨床症状改善の症例割合【日毎】 ㉑受容性アンケート ㉒大腸各部位別内視鏡所見スコアの一致率（追加解析） ㉓大腸各部位別の内視鏡所見スコアの推移（追加解析） 安全性： ・有害事象 ・臨床検査値 ・バイタルサイン ・血漿コルチゾール
解析方法	有効性： （1）主要評価項目 ①主解析 寛解率【6 週】を、FAS を対象として点推定値及び両側 95%信頼区間を算出する。 寛解率【6 週】を目的変数、投与群及び下記の割付因子を説明変数としたロジスティック回帰モデルを構築し、プラセボ投与群に対する AJG511 各投与群の寛解オッズ比を求める。 ・本登録日の排便回数スコア、血便スコア、内視鏡所見スコアの合計（3 点以上 4 点以下、5 点以上 6 点以下） ・今回の活動期における寛解導入療法の期間（4 週未満、4 週以上） ・病変部位による分類（直腸のみ、直腸から S 状結腸まで） ②副解析 ・PPS を対象として主解析と同様の解析を行う。 ・寛解率【6 週】について、主解析で構築したロジスティック回帰モデルに寛解率【6 週】に影響を及ぼすと考えられる因子を加えたモデルを構築し、Stepwise 法による変数選択を用いた調整解析を行う。

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要　（続き）

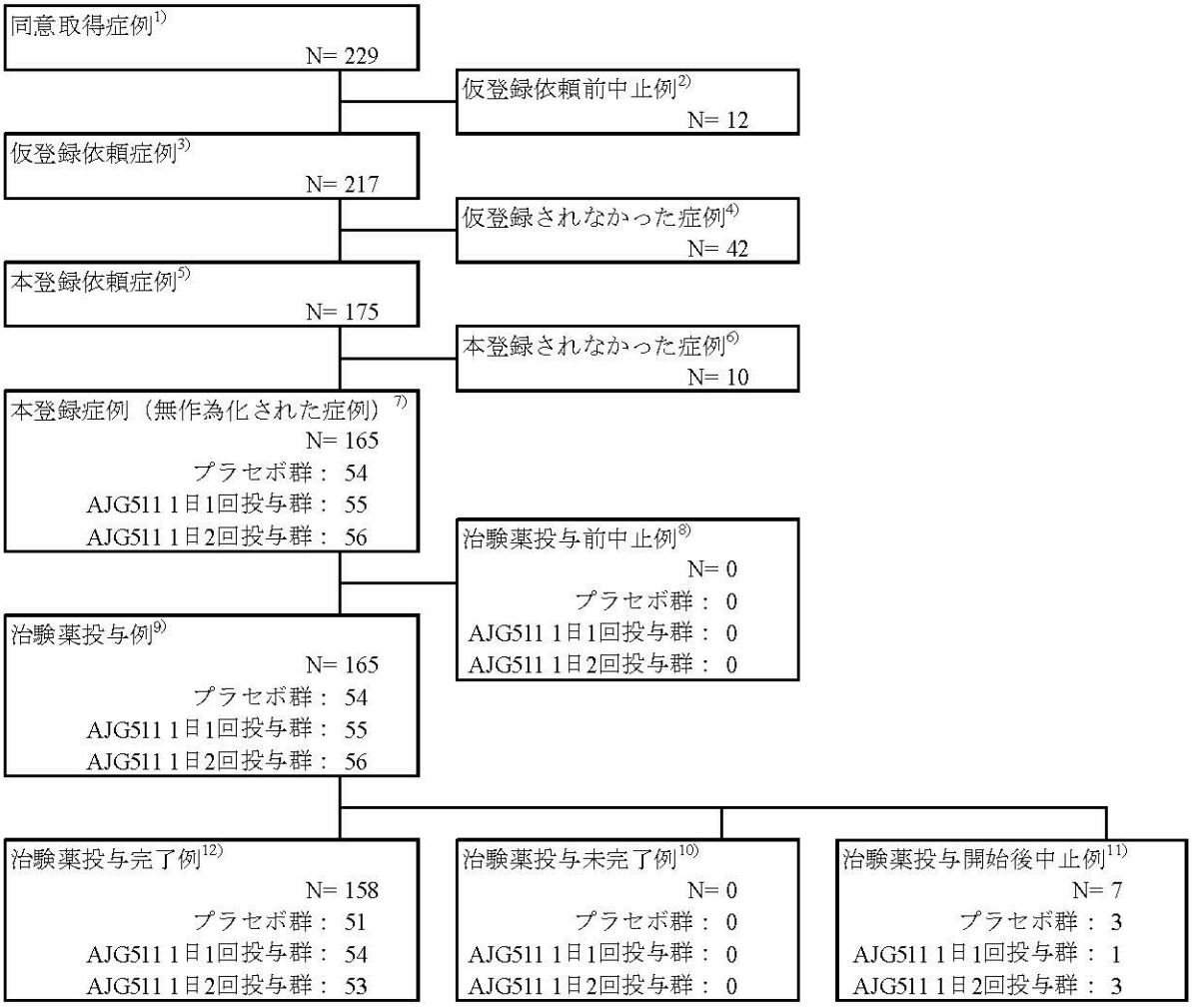
項　目	内　容
解析方法（続き）	・寛解率【6 週】について、寛解率【6 週】に影響を及ぼすと考えられる因子について部分集団を構成し、部分集団ごとに寛解率【6 週】の集計を行う ・特に記載がない場合、有意水準は両側 5%とし、項目間での多重性の調整は行わない。 安全性： （1）有害事象の読み替え 有害事象を MedDRA を用いて読み替える。器官別大分類（SOC）はプライマリ SOC を採用する。 （2）有害事象の発現率 有害事象は SOC ごと、基本語（PT）ごとに治験薬との因果関係別の発現例数及び発現率を投与群別に集計し、発現率の差の信頼区間を算出する。必要に応じて、人口統計学的特性、その他の被験者背景などによる部分集団解析ごとの集計を実施する。また、比較的よくみられる有害事象、程度別の有害事象、重篤な有害事象、中止に至った有害事象についても同様に集計する。 （3）有害事象の発現時期に関する解析 PT 及び SOC に分類した有害事象の初発の時期別に発現例数、発現率を投与群別に集計する。 （4）臨床検査値、バイタルサイン 各評価時点における各項目（尿検査を除く）の要約統計量を投与群別に算出する。また、各項目の被験者ごとの経時的推移及び平均値の経時的推移について投与群別に図示する。尿検査については、投与前の値と治験薬投与開始後の各時点の値とのクロス集計表を作成する。 （5）臨床検査値の異常変動 治験薬投与開始後の各評価時点の各臨床検査項目について、統計解析計画書で定義した基準に従い異常変動の発現例数と発現率を投与群別に集計する。
実施医療機関	[redacted] [redacted] 他、計 40 施設
治験期間	2012 年 9 月 26 日（最初の患者の同意日）～2013 年 12 月 7 日（最後の患者の検査・観察終了日）

（2）　試験成績

1）　被験者の内訳及び解析対象集団の構成

被験者の内訳を図 2.7.6.4-1 に示した。

同意取得症例 229 例のうち、仮登録依頼前中止例は 12 例で、217 例が仮登録依頼された。そのうち、仮登録されなかった症例は 42 例で、175 例が本登録依頼された。本登録依頼症例 175 例のうち、本登録されなかった症例は 10 例で、本登録された症例（無作為化された症例）は 165 例であった。本登録された症例の 1 例（被験者識別コード：A2601）は、AJG511 1 日 2 回投与群に割付けられた。薬剤師が治験薬を試し打ちしたところ、夜用の治験薬が噴射しないことが判明した。新たな治験薬を用意するにあたり、本来は最初に割付けられた群と同じ群の治験薬を再発番すべきであったが、治験依頼者が手順を誤って再割付を要請した結果、プラセボ群に割付けられプラセボが投与された。本症例は Intention-to-treat の原則に従い、AJG511 1 日 2 回投与群として取り扱った。本登録症例の内訳は、プラセボ群 54 例、AJG511 1 日 1 回投与群（以下、1 日 1 回群）55 例、AJG511 1 日 2 回投与群（以下、1 日 2 回群）56 例であった。全例に治験薬の投与が開始され、治験実施計画書中止基準には該当しないが、治験薬投与を完了する前に治験を終了してしまった症例はなかった。治験薬投与開始後にプラセボ群 3 例、1 日 1 回群 1 例、1 日 2 回群 3 例の計 7 例が治験薬の投与を中止され、158 例が治験薬の投与を完了した。群間の中止例数に大きな違いはなく、中止理由についても偏りはなかった。



1) 同意を取得した症例
2) 同意取得例のうち、症例登録センターに適格性判定を依頼する前に中止した症例
3) 治験責任医師又は治験分担医師が症例登録センターに仮登録時の適格性判定を依頼した症例
4) 仮登録依頼例のうち、仮登録されなかった症例
5) 治験責任医師又は治験分担医師が症例登録センターに本登録時の適格性判定を依頼した症例
6) 本登録依頼例のうち、薬剤番号が割り当てられなかった症例
7) 本登録依頼例のうち、適格と判断され、薬剤番号が割り当てられた症例
8) 本登録例のうち、治験薬を投与される前に中止となった症例
9) 本登録例のうち、治験薬を投与した症例
10) 治験薬投与例のうち、治験実施計画書「12.1中止基準」には該当しないが、
治験薬投与を完了する前に治験を終了してしまった症例
11) 治験薬投与例のうち、治験実施計画書「12.1中止基準」に該当することにより、試験の継続ができなくなった症例
12) 治験薬投与例のうち、「治験薬投与未完了例」、「治験薬投与開始後中止例」に該当しない症例

図 2.7.6.4-1　被験者の内訳

Source：AJG511/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）図 10.1-1

解析対象集団の構成を図 2.7.6.4-2 に示した。

安全性解析対象集団の構成は、無作為化された全症例に治験薬が 1 回以上投与されたことから、プラセボ群 54 例、1 日 1 回群 55 例、1 日 2 回群 56 例の計 165 例であった。

FAS の構成は、安全性解析対象集団からいずれの群も不採用となった症例はなく、安全性解析対象集団と同様に、プラセボ群 54 例、1 日 1 回群 55 例、1 日 2 回群 56 例の計 165 例であった。

PPS の構成は、FAS からプラセボ群 9 例、1 日 1 回群 7 例、1 日 2 回群 8 例の計 24 例が不採用となったため、プラセボ群 45 例、1 日 1 回群 48 例、1 日 2 回群 48 例の計 141 例であった。

各解析対象集団における群間の症例採用率に大きな違いはなかった。

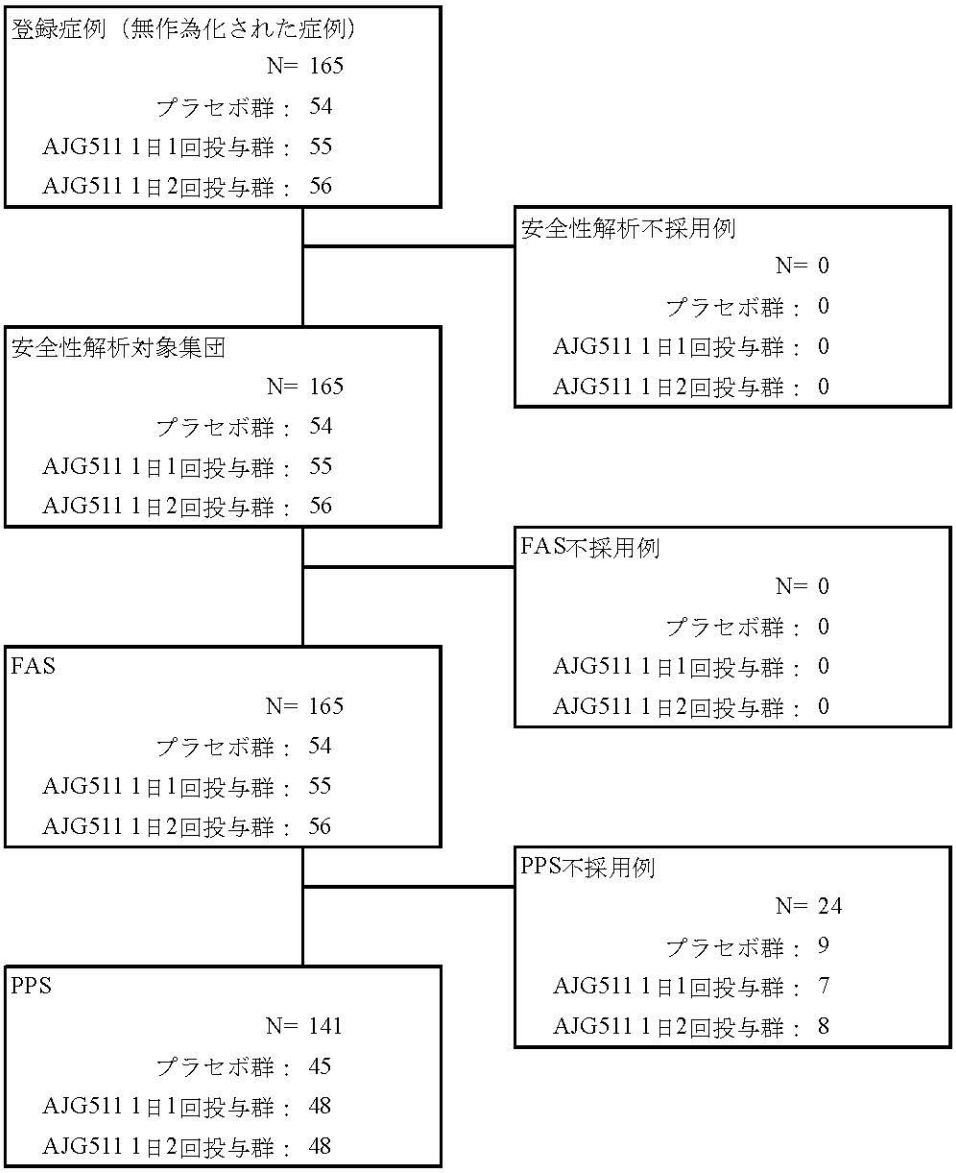


図 2.7.6.4-2　解析対象集団の構成

Source：AJG511/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）図 11.1.2-1

2) 被験者背景

FAS の被験者背景を表 2.7.6.4-2 に示した。

FAS 165 例全体では、男性 89 例（53.9%）、女性 76 例（46.1%）、年齢は 41.8±12.6 歳（以下、平均値±標準偏差）で、16 歳以上 20 歳未満 1 例（0.6%）、20 歳以上 65 歳未満 153 例（92.7%）、65 歳以上 70 歳未満 11 例（6.7%）であった。体重は 60.84±11.85 kg であった。投与群別では、プラセボ群、1 日 1 回群、1 日 2 回群の順で、男性の割合が 57.4%（31/54 例）、58.2%（32/55 例）、46.4%（26/56 例）、年齢が 39.9±13.0 歳、44.7±13.3 歳、40.8±11.2 歳、体重が 61.69±10.25 kg、60.73±13.69 kg、60.14±11.48 kg であった。

割付因子に係る背景は、プラセボ群、1 日 1 回群、1 日 2 回群の順で、原疾患の病変の部位による分類は、直腸のみが 46.3%（25/54 例）、47.3%（26/55 例）、50.0%（28/56 例）、直腸から S 状結腸が 53.7%（29/54 例）、52.7%（29/55 例）、50.0%（28/56 例）、今回の活動期における寛解導入療法の期間（日）は、108.9±202.4（以下、平均値±標準偏差）、86.0±131.3、95.3±140.4、0 週の MMDAI は、3 点が 0.0%（0/54 例）、1.8%（1/55 例）、0.0%（0/56 例）、4 点が 18.5%（10/54 例）、10.9%（6/55 例）、17.9%（10/56 例）、5 点が 31.5%（17/54 例）、34.5%（19/55 例）、26.8%（15/56 例）、6 点が 11.1%（6/54 例）、27.3%（15/55 例）、17.9%（10/56 例）、7 点が 29.6%（16/54 例）、16.4%（9/55 例）、25.0%（14/56 例）、8 点が 9.3%（5/54 例）、9.1%（5/55 例）、12.5%（7/56 例）であった。

表 2.7.6.4-2 被験者背景（FAS）

項目	区分/要約統計量	プラセボ群	AJG511 1 日 1 回投与群	AJG511 1 日 2 回投与群	全体
対象症例数		54	55	56	165
性別	男	31 (57.4)	32 (58.2)	26 (46.4)	89 (53.9)
	女	23 (42.6)	23 (41.8)	30 (53.6)	76 (46.1)
年齢（歳）	16 以上 20 未満	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
	20 以上 65 未満	50 (92.6)	49 (89.1)	54 (96.4)	153 (92.7)
	65 以上 70 未満	3 (5.6)	6 (10.9)	2 (3.6)	11 (6.7)
	対象症例数	54	55	56	165
	平均値	39.9	44.7	40.8	41.8
	標準偏差	13.0	13.3	11.2	12.6
	最大値	68	69	69	69
	上側四分位値	50.0	57.0	48.0	49.0
	中央値	37.5	43.0	39.5	40.0
	下側四分位値	29.0	38.0	33.0	33.0
	最小値	19	20	21	19
体重（kg）*	60 未満	24 (44.4)	30 (54.5)	31 (55.4)	85 (51.5)
	60 以上	30 (55.6)	25 (45.5)	25 (44.6)	80 (48.5)
	対象症例数	54	55	56	165
	平均値	61.69	60.73	60.14	60.84
	標準偏差	10.25	13.69	11.48	11.85
	最大値	82.0	116.4	104.2	116.4
	上側四分位値	68.00	69.20	66.90	67.40
	中央値	62.45	59.50	56.70	59.60
	下側四分位値	55.00	51.00	52.50	53.00
	最小値	43.0	41.6	41.7	41.6

*の項目は、ベースラインの値を用いた

Source：AJG511/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）表 14.1.8-1

表 2.7.6.4-2　被験者背景（FAS）　（続き）

項目	区分/要約統計量	プラセボ群	AJG511 1 日 1 回投与群	AJG511 1 日 2 回投与群	全体
対象症例数		54	55	56	165
診療区分	外来	54 (100.0)	55 (100.0)	56 (100.0)	165 (100.0)
	入院	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
原疾患の直近の活動期における初発・再燃の別	初発	8 (14.8)	6 (10.9)	9 (16.1)	23 (13.9)
	再燃	46 (85.2)	49 (89.1)	47 (83.9)	142 (86.1)
原疾患の病変の部位による分類	直腸のみ	25 (46.3)	26 (47.3)	28 (50.0)	79 (47.9)
	直腸から S 状結腸	29 (53.7)	29 (52.7)	28 (50.0)	86 (52.1)
-1 週内視鏡所見スコア（直腸）	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1	2 (3.7)	2 (3.6)	2 (3.6)	6 (3.6)
	2	52 (96.3)	53 (96.4)	54 (96.4)	159 (96.4)
	3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
-1 週内視鏡所見スコア（S 状結腸）	0	25 (46.3)	26 (47.3)	28 (50.0)	79 (47.9)
	1	13 (24.1)	6 (10.9)	13 (23.2)	32 (19.4)
	2	16 (29.6)	23 (41.8)	15 (26.8)	54 (32.7)
	3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
-1 週内視鏡所見で最も活動性の高い部位	直腸	51 (94.4)	50 (90.9)	53 (94.6)	154 (93.3)
	S 状結腸	3 (5.6)	5 (9.1)	3 (5.4)	11 (6.7)
罹病期間（年）	1 年未満	8 (14.8)	10 (18.2)	12 (21.4)	30 (18.2)
	1 年以上 5 年未満	34 (63.0)	25 (45.5)	19 (33.9)	78 (47.3)
	5 年以上	12 (22.2)	20 (36.4)	25 (44.6)	57 (34.5)
	対象症例数	54	55	56	165
	平均値	3.54	5.74	5.77	5.03
	標準偏差	3.54	5.60	5.93	5.22
	最大値	16.2	26.1	23.8	26.1
	上側四分位値	4.70	8.50	8.35	7.20
	中央値	2.00	4.30	3.40	3.00
	下側四分位値	1.20	1.20	1.05	1.20
	最小値	0.3	0.3	0.3	0.3
正常な排便回数（回／1 日あたり）	1 回	40 (74.1)	30 (54.5)	39 (69.6)	109 (66.1)
	2 回	12 (22.2)	14 (25.5)	15 (26.8)	41 (24.8)
	3 回	2 (3.7)	7 (12.7)	2 (3.6)	11 (6.7)
	4 回以上	0 (0.0)	4 (7.3)	0 (0.0)	4 (2.4)
今回の活動期における寛解導入療法の期間（日）	4 週未満	22 (40.7)	27 (49.1)	27 (48.2)	76 (46.1)
	4 週以上	32 (59.3)	28 (50.9)	29 (51.8)	89 (53.9)
	対象症例数	54	55	56	165
	平均値	108.9	86	95.3	96.6
	標準偏差	202.4	131.3	140.4	160.0
	最大値	1267	689	696	1267
	上側四分位値	100.0	107.0	105.5	102.0
	中央値	49.0	33.0	34.5	41.0
	下側四分位値	7.0	7.0	7.0	7.0
	最小値	7	7	7	7
喫煙習慣	なし	51 (94.4)	54 (98.2)	51 (91.1)	156 (94.5)
	あり	3 (5.6)	1 (1.8)	5 (8.9)	9 (5.5)

Source：AJG511/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）表 14.1.8-1

表 2.7.6.4-2　被験者背景（FAS）　（続き）

項目	区分/要約統計量	プラセボ群	AJG511 1 日 1 回投与群	AJG511 1 日 2 回投与群	全体
対象症例数		54	55	56	165
今回の活動期における治療方法	メサラジン経口（アサコール以外）4.0 g 以上	4 (7.4)	9 (16.4)	6 (10.7)	19 (11.5)
	メサラジン経口（アサコール以外）2.25 g を超え 4.0 g 未満	6 (11.1)	3 (5.5)	5 (8.9)	14 (8.5)
	メサラジン経口（アサコール以外）1.5 g を超え 2.25 g 以下	5 (9.3)	5 (9.1)	7 (12.5)	17 (10.3)
	メサラジン経口（アサコール以外）1.5 g 以下	2 (3.7)	1 (1.8)	0 (0.0)	3 (1.8)
	メサラジン経口（アサコール以外）用量不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	メサラジン注腸	18 (33.3)	16 (29.1)	16 (28.6)	50 (30.3)
	メサラジン坐剤	1 (1.9)	2 (3.6)	4 (7.1)	7 (4.2)
	アサコール 3.6 g 以上	25 (46.3)	23 (41.8)	25 (44.6)	73 (44.2)
	アサコール 3.6 g 未満	10 (18.5)	11 (20.0)	11 (19.6)	32 (19.4)
	サラゾスルファピリジン経口 4.0 g 以上	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.8)	2 (1.2)
	サラゾスルファピリジン経口 4.0 g 未満	2 (3.7)	1 (1.8)	4 (7.1)	7 (4.2)
	サラゾピリン坐剤又はサラゾスルファピリジン坐剤	3 (5.6)	7 (12.7)	7 (12.5)	17 (10.3)
	副腎皮質ホルモン製剤／経口	0 (0.0)	3 (5.5)	0 (0.0)	3 (1.8)
	副腎皮質ホルモン製剤／坐剤	6 (11.1)	2 (3.6)	5 (8.9)	13 (7.9)
	副腎皮質ホルモン製剤／注腸	3 (5.6)	3 (5.5)	4 (7.1)	10 (6.1)
	副腎皮質ホルモン製剤／注射	2 (3.7)	2 (3.6)	1 (1.8)	5 (3.0)
	血球成分除去療法	2 (3.7)	3 (5.5)	3 (5.4)	8 (4.8)
	免疫調節剤	1 (1.9)	3 (5.5)	1 (1.8)	5 (3.0)
	抗 TNF-α 抗体製剤	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.6)
	その他	27 (50.0)	32 (58.2)	30 (53.6)	89 (53.9)
	不明（他の治験薬含む）	1 (1.9)	1 (1.8)	0 (0.0)	2 (1.2)

Source：AJG511/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）表 14.1.8-1

表 2.7.6.4-2　被験者背景（FAS）　（続き）

項目	区分/要約統計量	プラセボ群	AJG511 1 日 1 回投与群	AJG511 1 日 2 回投与群	全体
対象症例数		54	55	56	165
直近の寛解期における治療方法	メサラジン経口（アサコール以外）4.0 g 以上	3 (5.6)	6 (10.9)	2 (3.6)	11 (6.7)
	メサラジン経口（アサコール以外）2.25 g を超え 4.0 g 未満	2 (3.7)	5 (9.1)	3 (5.4)	10 (6.1)
	メサラジン経口（アサコール以外）1.5 g を超え 2.25 g 以下	4 (7.4)	7 (12.7)	6 (10.7)	17 (10.3)
	メサラジン経口（アサコール以外）1.5 g 以下	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.8)	2 (1.2)
	メサラジン経口（アサコール以外）用量不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	メサラジン注腸	10 (18.5)	12 (21.8)	8 (14.3)	30 (18.2)
	メサラジン坐剤	1 (1.9)	2 (3.6)	1 (1.8)	4 (2.4)
	アサコール 3.6 g 以上	13 (24.1)	10 (18.2)	13 (23.2)	36 (21.8)
	アサコール 3.6 g 未満	10 (18.5)	17 (30.9)	11 (19.6)	38 (23.0)
	サラゾスルファピリジン経口 4.0 g 以上	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.8)	2 (1.2)
	サラゾスルファピリジン経口 4.0 g 未満	0 (0.0)	2 (3.6)	3 (5.4)	5 (3.0)
	サラゾピリン坐剤又はサラゾスルファピリジン坐剤	1 (1.9)	4 (7.3)	5 (8.9)	10 (6.1)
	副腎皮質ホルモン製剤／経口	1 (1.9)	2 (3.6)	2 (3.6)	5 (3.0)
	副腎皮質ホルモン製剤／坐剤	3 (5.6)	1 (1.8)	1 (1.8)	5 (3.0)
	副腎皮質ホルモン製剤／注腸	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.6)
	副腎皮質ホルモン製剤／注射	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	2 (1.2)
	血球成分除去療法	0 (0.0)	2 (3.6)	1 (1.8)	3 (1.8)
	免疫調節剤	1 (1.9)	3 (5.5)	2 (3.6)	6 (3.6)
	抗 TNF-α 抗体製剤	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	2 (1.2)
	その他	17 (31.5)	26 (47.3)	22 (39.3)	65 (39.4)
	不明（他の治験薬含む）	9 (16.7)	0 (0.0)	3 (5.4)	12 (7.3)

Source：AJG511/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）表 14.1.8-1

表 2.7.6.4-2　被験者背景（FAS）　（続き）

項目	区分/要約統計量	プラセボ群	AJG511 1 日 1 回投与群	AJG511 1 日 2 回投与群	全体
対象症例数		54	55	56	165
前回の活動期における治療方法	メサラジン経口（アサコール以外）4.0 g 以上	6 (11.1)	13 (23.6)	3 (5.4)	22 (13.3)
	メサラジン経口（アサコール以外）2.25 g を超え 4.0 g 未満	3 (5.6)	8 (14.5)	7 (12.5)	18 (10.9)
	メサラジン経口（アサコール以外）1.5 g を超え 2.25 g 以下	9 (16.7)	7 (12.7)	5 (8.9)	21 (12.7)
	メサラジン経口（アサコール以外）1.5 g 以下	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (1.2)
	メサラジン経口（アサコール以外）用量不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	メサラジン注腸	16 (29.6)	15 (27.3)	16 (28.6)	47 (28.5)
	メサラジン坐剤	1 (1.9)	1 (1.8)	1 (1.8)	3 (1.8)
	アサコール 3.6 g 以上	15 (27.8)	14 (25.5)	15 (26.8)	44 (26.7)
	アサコール 3.6 g 未満	8 (14.8)	10 (18.2)	7 (12.5)	25 (15.2)
	サラゾスルファピリジン経口 4.0 g 以上	1 (1.9)	2 (3.6)	3 (5.4)	6 (3.6)
	サラゾスルファピリジン経口 4.0 g 未満	0 (0.0)	4 (7.3)	3 (5.4)	7 (4.2)
	サラゾピリン坐剤又はサラゾスルファピリジン坐剤	5 (9.3)	8 (14.5)	11 (19.6)	24 (14.5)
	副腎皮質ホルモン製剤／経口	5 (9.3)	6 (10.9)	8 (14.3)	19 (11.5)
	副腎皮質ホルモン製剤／坐剤	9 (16.7)	4 (7.3)	5 (8.9)	18 (10.9)
	副腎皮質ホルモン製剤／注腸	4 (7.4)	5 (9.1)	5 (8.9)	14 (8.5)
	副腎皮質ホルモン製剤／注射	2 (3.7)	5 (9.1)	3 (5.4)	10 (6.1)
	血球成分除去療法	1 (1.9)	4 (7.3)	4 (7.1)	9 (5.5)
	免疫調節剤	3 (5.6)	4 (7.3)	1 (1.8)	8 (4.8)
	抗 TNF-α 抗体製剤	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.6)
	その他	20 (37.0)	28 (50.9)	24 (42.9)	72 (43.6)
	不明（他の治験薬含む）	10 (18.5)	3 (5.5)	7 (12.5)	20 (12.1)
0 週の排便回数スコア	0	21 (38.9)	17 (30.9)	19 (33.9)	57 (34.5)
	1	20 (37.0)	26 (47.3)	25 (44.6)	71 (43.0)
	2	13 (24.1)	12 (21.8)	12 (21.4)	37 (22.4)
	3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
0 週の血便スコア	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1	34 (63.0)	35 (63.6)	33 (58.9)	102 (61.8)
	2	20 (37.0)	20 (36.4)	23 (41.1)	63 (38.2)
	3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
0 週の内視鏡所見スコア	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	2	54 (100.0)	55 (100.0)	56 (100.0)	165 (100.0)
	3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
0 週の Modified Mayo DAI	3	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.6)
	4	10 (18.5)	6 (10.9)	10 (17.9)	26 (15.8)
	5	17 (31.5)	19 (34.5)	15 (26.8)	51 (30.9)
	6	6 (11.1)	15 (27.3)	10 (17.9)	31 (18.8)
	7	16 (29.6)	9 (16.4)	14 (25.0)	39 (23.6)
	8	5 (9.3)	5 (9.1)	7 (12.5)	17 (10.3)
合併症	なし	16 (29.6)	18 (32.7)	17 (30.4)	51 (30.9)
	あり	38 (70.4)	37 (67.3)	39 (69.6)	114 (69.1)

Source：AJG511/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）表 14.1.8-1