### 3) 有効性

#### ① 主要評価項目

##### I) 主解析

寛解率【6 週】（FAS）を図 2.7.6.4-3、表 2.7.6.4-3 に示した。

寛解率【6 週】（次の 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）（FAS）は、プラセボ群 20.4%（11.8～32.9%）（以下、両側 95%信頼区間）、1 日 1 回群 50.9%（38.1～63.6%）、1 日 2 回群 48.2%（35.7～61.0%）であった。

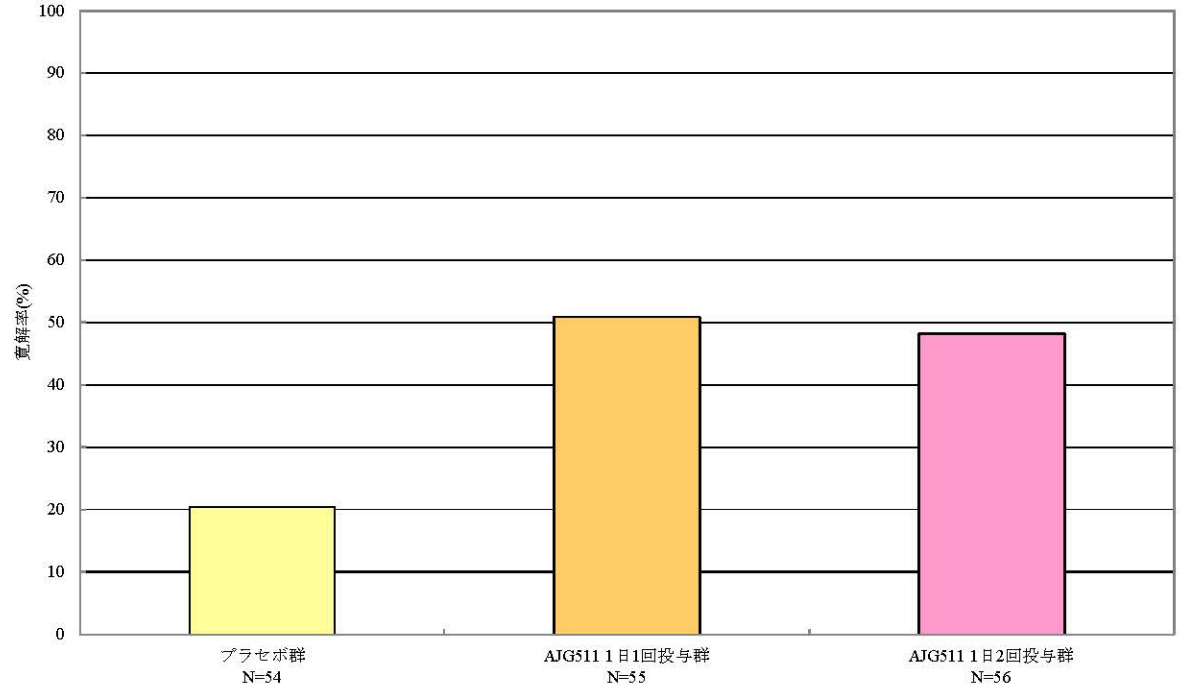



図 2.7.6.4-3 寛解率【6 週】（FAS）

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

表 2.7.6.4-3 寛解率【6 週】（FAS）

| 投与群 | プラセボ群 | AJG511<br>1 日 1 回投与群 | AJG511<br>1 日 2 回投与群 |
|---|---|---|---|
| 解析対象症例 | 54 | 55 | 56 |
| 寛解例 | 11 | 28 | 27 |
| 寛解率(%) | 20.4 | 50.9 | 48.2 |
| 寛解率の 95%信頼区間 | 11.8～32.9 | 38.1～63.6 | 35.7～61.0 |

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

モデルを主効果モデルとし、寛解率【6 週】（FAS）を目的変数、投与群及び割付因子を説明変数としたロジスティック回帰モデルにおける AJG511 各投与群のプラセボ群に対するオッズ比を表 2.7.6.4-4 に示した。

プラセボ群に対する 1 日 1 回群及び 1 日 2 回群のオッズ比の点推定値（両側 95%信頼区間）は、それぞれ 3.994（1.734～9.711）、3.674（1.594～8.930）で、両側 95%信頼区間の下限値は 1 を上回った。

なお、主効果モデルの確認のため、交互作用効果モデル（投与群と割付因子）で解析を行った結果、交互作用項は有意ではなかった。

**表 2.7.6.4-4　寛解率【6 週】のプラセボ投与群に対するオッズ比（FAS）**

＜効果分析の尤度比統計量＞

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

＜最大尤度推定値の分析＞

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

＜オッズ比の推定値＞

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

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

## II）副解析

### a）主解析の感度分析

寛解率【6 週】（PPS）は、プラセボ群 24.4%（14.2～38.7%）（以下、両側 95%信頼区間）、1 日 1 回群 54.2%（40.3～67.4%）、1 日 2 回群 45.8%（32.6～59.7%）であった。

プラセボ群に対する 1 日 1 回群及び 1 日 2 回群のオッズ比の点推定値（両側 95%信頼区間）は、それぞれ 3.635（1.501～9.262）、2.611（1.070～6.652）で、両側 95%信頼区間の下限値は 1 を上回った。

なお、主効果モデルの確認のため、交互作用効果モデル（投与群と割付因子）で解析を行った結果、交互作用項は有意ではなかった。

### b）主要評価項目の調整解析

背景項目の主要評価項目に与える影響の大きさを推定するために、主解析のモデルに下記に示した説明変数を加えたモデルを構築し、Stepwise 法による変数選択を行った。そして影響があると考えられた因子について調整解析を改めて実施した。

投与群及び割付因子以外の説明変数として、年齢、体重、-1 週内視鏡所見スコア（直腸）、-1 週内視鏡所見スコア（S 状結腸）、罹病期間、正常な排便回数、今回の活動期における寛解導入療法の期間、0 週の排便回数スコア、0 週の血便スコア、0 週の内視鏡所見スコア、0 週の MMDAI、性別、診療区分、原疾患の初発・再燃の別、-1 週内視鏡所見で最も活動性の高い部位、喫煙習慣を取り上げた。

FAS においては-1 週の内視鏡所見スコア（S 状結腸）及び 0 週の MMDAI が影響ある因子であるという結果になった。

以上の因子をモデルに含めて解析を行った場合も、主解析と同様の結果であった。

c）主要評価項目の部分集団解析

寛解率【6 週】（FAS）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】の集計を行った。部分集団解析でも、主解析とほぼ同様に、プラセボ群に対して 1 日 1 回群及び 1 日 2 回群の寛解率【6 週】が高い傾向が認められた。

② 副次評価項目

I）MMDAI スコア≦1 点の被験者の割合【6 週】

MMDAI スコア≦1 点の被験者の割合【6 週】（FAS）は、プラセボ群 11.1%（5.2～22.2%）（以下、両側 95%信頼区間）、1 日 1 回群 38.2%（26.5～51.4%）、1 日 2 回群 50.0%（37.3～62.7%）、プラセボ群との差の点推定値（両側 95%信頼区間）は、1 日 1 回群 27.1%（11.0～41.5%）、1 日 2 回群 38.9%（22.1～52.9%）で、1 日 1 回群及び 1 日 2 回群はプラセボ群と比較し有意差が認められ、1 日 2 回群は 1 日 1 回群と比較して MMDAI スコア≦1 点の被験者の割合が高かった。

モデルを主効果モデルとし、MMDAI スコア≦1 点の被験者の割合【6 週】を目的変数、投与群及び割付因子を説明変数としたロジスティック回帰モデルでの解析の結果、プラセボ群に対する 1 日 1 回群及び 1 日 2 回群のオッズ比の点推定値（両側 95%信頼区間）は、それぞれ 4.966（1.874～14.939）、8.613（3.281～25.981）で、両側 95%信頼区間の下限値は 1 を上回った。

II）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】

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】（FAS）は、プラセボ群 20.4%（11.8～32.9%）（以下、両側 95%信頼区間）、1 日 1 回群 47.3%（34.7～60.2%）、1 日 2 回群 44.6%（32.4～57.6%）、プラセボ群との差の点推定値（両側 95%信頼区間）は、1 日 1 回群 26.9%（9.1～42.4%）、1 日 2 回群 24.3%（6.7～39.8%）で、1 日 1 回群及び 1 日 2 回群はプラセボ群と比較し有意差が認められた。

III）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】

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】（FAS）は、プラセボ群 25.9%（16.1～38.9%）（以下、両側 95%信頼区間）、1 日 1 回群 60.0%（46.8～71.9%）、1 日 2 回群 58.9%（45.9～70.8%）、プラセボ群との差の点推定値（両側 95%信頼区間）は、1 日 1 回群 34.1%（15.6～49.5%）、1 日 2 回群 33.0%（14.6～48.4%）で、1 日 1 回群及び 1 日 2 回群はプラセボ群と比較し有意差が認められた。

**IV）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】**

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】（FAS）は、プラセボ群 27.8%（17.6～40.9%）（以下、両側 95%信頼区間）、1 日 1 回群 60.0%（46.8～71.9%）、1 日 2 回群 62.5%（49.4～74.0%）、プラセボ群との差の点推定値（両側 95%信頼区間）は、1 日 1 回群 32.2%（13.6～47.9%）、1 日 2 回群 34.7%（16.2～50.1%）で、1 日 1 回群及び 1 日 2 回群はプラセボ群と比較し有意差が認められた。

**V）血便スコア＝0 点の被験者の割合【2 週、4 週、6 週】**

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

**VI）排便回数スコア＝0 点の被験者の割合【2 週、4 週、6 週】**

排便回数スコア＝0 点の被験者の割合（FAS）は、2 週ではプラセボ群 38.9%（27.0～52.2%）（以下、両側 95%信頼区間）、1 日 1 回群 40.0%（28.1～53.2%）、1 日 2 回群 46.4%（34.0～59.3%）、4 週ではプラセボ群 47.2%（34.4～60.3%）、1 日 1 回群 53.7%（40.6～66.3%）、1 日 2 回群 54.7%（41.5～67.3%）、6 週ではプラセボ群 52.9%（39.5～65.9%）、1 日 1 回群 66.7%（53.4～77.8%）、1 日 2 回群 62.3%（48.8～74.1%）、プラセボ群との差の点推定値（両側 95%信頼区間）は、2 週では 1 日 1 回群 1.1%（-16.7～18.8%）、1 日 2 回群 7.5%（-10.7～25.0%）、4 週では 1 日 1 回群 6.5%（-12.0～24.5%）、1 日 2 回群 7.5%（-11.1～25.5%）、6 週では 1 日 1 回群 13.7%（-4.9～31.1%）、1 日 2 回群 9.3%（-9.4～27.2%）であった。

**VII）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】**

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（FAS）は、2 週ではプラセボ群 14.8%（7.7～26.6%）（以下、両側 95%信頼区間）、1 日 1 回群 21.8%（12.9～34.4%）、1 日 2 回群 28.6%（18.4～41.5%）、4 週ではプラセボ群 20.8%（12.0～33.5%）、1 日 1 回群 35.2%（23.8～48.5%）、1 日 2 回群 43.4%（31.0～56.7%）、6 週ではプラセボ群 27.5%（17.1～40.9%）、1 日 1 回群 55.6%（42.4～68.0%）、1 日 2 回群 50.9%（37.9～63.9%）、プラセボ群との差の点推定値（両側 95%信頼区間）は、2 週では 1 日 1 回群 7.0%（-7.7～21.4%）、1 日 2 回群 13.8%（-1.8～28.5%）、4 週では 1 日 1 回群 14.4%（-2.6～30.4%）、1 日 2 回群 22.6%（4.9～38.6%）、6 週では 1 日 1 回群 28.1%（9.2～44.3%）、1 日 2 回群 23.5%（4.7～40.0%）で、1 日 1 回群は 6 週、1 日 2 回群は 4 及び 6 週でプラセボ群と比較し有意差が認められた。

VIII）粘膜治癒率【6 週】：内視鏡所見スコア＝0 点の被験者の割合

粘膜治癒率【6 週】（FAS）を表 2.7.6.4-5 に示した。

粘膜治癒率【6 週】（FAS）は、プラセボ群 5.6%（1.9～15.1%）（以下、両側 95%信頼区間）、1 日 1 回群 23.6%（14.4～36.3%）、1 日 2 回群 46.4%（34.0～59.3%）、プラセボ群との差の点推定値（両側 95%信頼区間）は、1 日 1 回群 18.1%（4.8～31.3%）、1 日 2 回群 40.9%（25.2～54.2%）で、1 日 1 回群及び 1 日 2 回群はプラセボ群と比較し有意差が認められ、1 日 2 回群は 1 日 1 回群と比較して粘膜治癒率が高かった。

粘膜治癒率【6 週】を目的変数、投与群及び割付因子を説明変数としたロジスティック回帰モデルでの解析の結果、プラセボ群に対する 1 日 1 回群及び 1 日 2 回群のオッズ比の点推定値（両側 95%信頼区間）は、それぞれ 5.143（1.516～23.716）、15.553（4.850～70.232）で、両側 95%信頼区間の下限値は 1 を上回った。

表 2.7.6.4-5　粘膜治癒率【6 週】：内視鏡所見スコア＝0 点の被験者の割合（FAS）

| 評価時点 | 投与群 | | プラセボ群 | AJG511<br>1 日 1 回投与群 | AJG511<br>1 日 2 回投与群 |
|---|---|---|---|---|---|
| 6 週 | 解析対象症例 | | 54 | 55 | 56 |
| | 該当例 | | 3 | 13 | 26 |
| | 割合(%) | | 5.6 | 23.6 | 46.4 |
| | 割合の 95%信頼区間 | | 1.9～15.1 | 14.4～36.3 | 34.0～59.3 |
| | プラセボ群との比較 | 割合の差の点推定値 | - | 18.1 | 40.9 |
| | | 割合の差の 95%信頼区間 | - | 4.8～31.3 | 25.2～54.2 |

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

IX）粘膜寛解率【6 週】：内視鏡所見スコア≦1 点の被験者の割合

粘膜寛解率【6 週】（FAS）は、プラセボ群 46.3%（33.7～59.4%）（以下、両側 95%信頼区間）、1 日 1 回群 69.1%（56.0～79.7%）、1 日 2 回群 76.8%（64.2～85.9%）、プラセボ群との差の点推定値（両側 95%信頼区間）は、1 日 1 回群 22.8%（4.3～39.3%）、1 日 2 回群 30.5%（12.3～46.0%）で、1 日 1 回群及び 1 日 2 回群はプラセボ群と比較し有意差が認められた。

X）観察部位別（直腸又は S 状結腸）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】

観察部位別（直腸又は S 状結腸）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】（FAS）は、プラセボ群 55.6%（42.4～68.0%）（以下、両側 95%信頼区間）、1 日 1 回群 72.7%（59.8～82.7%）、1 日 2 回群 83.9%（72.2～91.3%）、プラセボ群との差の点推定値（両側 95%信頼区間）は、1 日 1 回群 17.2%（-0.8～33.7%）、1 日 2 回群 28.4%（11.3～43.5%）で、1 日 2 回群はプラセボ群と比較し有意差が認められた。

XI）MMDAI の各サブスコアの推移【0 週、2 週、4 週、6 週】

a）排便回数スコア

投与群、割付因子及び 0 週値を説明変数とした主効果モデルで、6 週値を目的変数とした共分散分析を行った結果、6 週におけるプラセボ群との最小二乗平均値の差の点推定値（両側 95%信

頼区間）は、1 日 1 回群-0.2（-0.4～0.1）、1 日 2 回群-0.1（-0.4～0.1）で、1 日 1 回群及び 1 日 2 回群はプラセボ群と比較し有意差は認められなかった。

b）血便スコア

投与群、割付因子及び 0 週値を説明変数とした主効果モデルで、6 週値を目的変数とした共分散分析を行った結果、6 週におけるプラセボ群との最小二乗平均値の差の点推定値（両側 95%信頼区間）は、1 日 1 回群-0.4（-0.6～-0.2）、1 日 2 回群-0.4（-0.6～-0.2）で、1 日 1 回群及び 1 日 2 回群はプラセボ群と比較し有意に低かった。

c）内視鏡所見スコア

投与群、割付因子及び 0 週値を説明変数とした主効果モデルで、6 週値を目的変数とした共分散分析を行った結果、6 週におけるプラセボ群との最小二乗平均値の差の点推定値（両側 95%信頼区間）は、1 日 1 回群-0.4（-0.7～-0.1）、1 日 2 回群-0.7（-1.0～-0.4）で、1 日 1 回群及び 1 日 2 回群はプラセボ群と比較し有意に低かった。

d）医師の全般的評価スコア

投与群、割付因子及び 0 週値を説明変数とした主効果モデルで、6 週値を目的変数とした共分散分析を行った結果、6 週におけるプラセボ群との最小二乗平均値の差の点推定値（両側 95%信頼区間）は、1 日 1 回群-0.4（-0.6～-0.1）、1 日 2 回群-0.5（-0.8～-0.3）で、1 日 1 回群及び 1 日 2 回群はプラセボ群と比較し有意に低かった。

XII）MMDAI スコア及び MMDAI スコア 5 以下、6 以上で層別した MMDAI スコアの推移

a）MMDAI スコアの推移

投与群、割付因子及び 0 週値を説明変数とした主効果モデルで、6 週値を目的変数とした共分散分析を行った結果、6 週におけるプラセボ群との最小二乗平均値の差の点推定値（両側 95%信頼区間）は、1 日 1 回群-1.3（-2.1～-0.5）、1 日 2 回群-1.8（-2.6～-1.0）で、1 日 1 回群及び 1 日 2 回群はプラセボ群と比較し有意に低かった。

b）0 週値で層別した MMDAI スコアの推移

投与群、割付因子及び 0 週値を説明変数とした主効果モデルで、6 週値を目的変数とした共分散分析を行った結果、6 週におけるプラセボ群との最小二乗平均値の差の点推定値（両側 95%信頼区間）は、MMDAI スコア 5 以下では、1 日 1 回群-1.4（-2.3～-0.5）、1 日 2 回群-1.9（-2.8～-1.0）で、1 日 1 回群及び 1 日 2 回群はプラセボ群と比較し有意に低かった。MMDAI スコア 6 以上では、1 日 1 回群-1.3（-2.7～0.1）、1 日 2 回群-1.6（-3.0～-0.3）で、1 日 2 回群はプラセボ群と比較し有意に低かった。

XIII）カルプロテクチンの推移

投与群、割付因子及び 0 週値を説明変数とした主効果モデルで、6 週値を目的変数とした共分散分析を行った結果、6 週におけるプラセボ群との最小二乗平均値の差の点推定値（両側 95%信頼区間）は、1 日 1 回群-22109.1（-167940.7～123722.4）、1 日 2 回群-34151.3（-177550.4～109247.9）

で低下傾向はみられたものの、1 日 1 回群及び 1 日 2 回群はプラセボ群と比較し有意差は認められなかった。カルプロテクチンの変化量について検討した結果も同様に有意差は認められなかった。

**XIV）日毎の血便スコアが 0 の症例割合、排便回数スコアが 0 の症例割合及び臨床症状改善の症例割合について**

**a）血便スコアが 0 の症例割合【日毎】**

血便スコアが 0 の症例割合は、0、14、28 及び 42 日の順で、プラセボ群 0%、24.1%、26.4%、39.3%、1 日 1 回群 0%、41.8%、48.1%、65.9%、1 日 2 回群 0%、42.9%、52.8%、59.5%であった。

**b）排便回数スコアが 0 の症例割合【日毎】**

排便回数スコアが 0 の症例割合は、0、14、28 及び 42 日の順で、プラセボ群 42.6%、35.2%、41.5%、46.4%、1 日 1 回群 36.4%、49.1%、57.4%、65.9%、1 日 2 回群 35.7%、46.4%、49.1%、52.4%であった。

**c）臨床症状改善の症例割合【日毎】**

臨床症状改善の症例割合（次の 2 項目を満たす被験者の割合：1 日の排便回数≦3、1 日のいずれの排便においても血液の付着が認められない）は、0、14、28 及び 42 日の順で、プラセボ群 0%、20.4%、26.4%、32.1%、1 日 1 回群 0%、34.5%、42.6%、58.5%、1 日 2 回群 0%、42.9%、52.8%、57.1%であった。

**XV）大腸各部位別の内視鏡所見スコアの推移（追加解析）**

プラセボ群における直腸の内視鏡所見スコアの 0 週から 6 週への変化は、1 から 1、2 へ各 1/54 例（1.9%）、2 から 0 へ 3/54 例（5.6%）、1 へ 21/54 例（38.9%）、2 へ 27/54 例（50.0%）、3 へ 1/54 例（1.9%）であり、S 状結腸の変化は、0 から 0 へ 22/54（40.7%）、1 へ 3/54 例（5.6%）、1 から 0 へ 6/54 例（11.1%）、1 へ 4/54 例（7.4%）、2 へ 3/54 例（5.6%）、2 から 1 へ 10/54 例（18.5%）、2 へ 6/54 例（11.1%）であった。

1 日 1 回群における直腸の内視鏡所見スコアの 0 週から 6 週への変化は、1 から 1 へ 2/55 例（3.6%）、2 から 0 へ 12/55 例（21.8%）、1 へ 26/55 例（47.3%）、2 へ 15/55 例（27.3%）であり、S 状結腸の変化は、0 から 0 へ 25/55（45.5%）、2 へ 1/55 例（1.8%）、1 から 0 へ 3/55 例（5.5%）、1 へ 3/55 例（5.5%）、2 から 0 へ 7/55 例（12.7%）、1 へ 11/55 例（20.0%）、2 へ 5/55 例（9.1%）であった。

1 日 2 回群における直腸の内視鏡所見スコアの 0 週から 6 週への変化は、1 から 0 へ 2/56 例（3.6%）、2 から 0 へ 25/56 例（44.6%）、1 へ 17/56 例（30.4%）、2 へ 8/56 例（14.3%）、3 へ 4/56 例（7.1%）であり、S 状結腸の変化は、0 から 0 へ 26/56（46.4%）、1 へ 1/56 例（1.8%）、3 へ 1/56 例（1.8%）、1 から 0 へ 11/56 例（19.6%）、1 へ 2/56 例（3.6%）、2 から 0 へ 7/56 例（12.5%）、1 へ 2/56 例（3.6%）、2 へ 5/56 例（8.9%）、3 へ 1/56 例（1.8%）であった。

XVI）大腸各部位別内視鏡所見スコアの一致率（追加解析）

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

XVII）受容性アンケート

a）治験薬を投与した被験者（アンケートを回収できなかった 1 例を除く）164 名

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

b）他の注腸剤の使用経験のある被験者 125 名

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

4） 安全性

① 有害事象・副作用

有害事象の簡潔な要約を表 2.7.6.4-6 に示した。

プラセボ群、1 日 1 回群及び 1 日 2 回群の有害事象の発現率は、それぞれ 29.6%（16/54 例）、47.3%（26/55 例）、67.9%（38/56 例）、治験薬との因果関係ありの有害事象は、それぞれ 11.1%（6/54 例）、30.9%（17/55 例）、53.6%（30/56 例）で、1 日 1 回群及び 1 日 2 回群の有害事象及び治験薬との因果関係ありの有害事象の発現率はプラセボ群と比較して高く、1 日 2 回群の発現率が 1 日 1 回群に比し高かった。

死亡例、死亡以外の重篤な有害事象、重度の有害事象は、いずれの投与群においても認められなかった。投与中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ群 3.7%（2/54 例）、1 日 1 回群 0%（0/55 例）、1 日 2 回群 3.6%（2/56 例）であった。

表 2.7.6.4-6　有害事象の要約

| | プラセボ群 | AJG511<br>1 日 1 回投与群 | AJG511<br>1 日 2 回投与群 |
|---|---|---|---|
| 対象症例数 | 54 | 55 | 56 |
| 有害事象 | 16 (29.6) | 26 (47.3) | 38 (67.9) |
| 治験薬との因果関係ありの有害事象 | 6 (11.1) | 17 (30.9) | 30 (53.6) |
| 死亡 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 重篤な有害事象 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 投与中止に至った有害事象 | 2 (3.7) | 0 (0.0) | 2 (3.6) |
| 重度の有害事象 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

例数(%)
Source：AJG511/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）表 12.2.1-1

### l）有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象

治験薬との因果関係別の有害事象を表 2.7.6.4-7 に示した。

いずれかの群で 2 例以上発現した有害事象は、血中コルチゾール減少（1 日 1 回群 21.8%（12/55 例）、1 日 2 回群 46.4%（26/56 例））、血中コルチコトロピン減少（1 日 1 回群 14.5%（8/55 例）、1 日 2 回群 28.6%（16/56 例））、鼻咽頭炎（プラセボ群 5.6%（3/54 例）、1 日 1 回群 10.9%（6/55 例）、1 日 2 回群 7.1%（4/56 例））、頭痛（1 日 2 回群 10.7%（6/56 例））、発熱（プラセボ群 3.7%（2/54 例）、1 日 1 回群 3.6%（2/55 例））、潰瘍性大腸炎（プラセボ群 3.7%（2/54 例））、嘔吐（1 日 2 回群 3.6%（2/56 例））、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（1 日 1 回群 3.6%（2/55 例））の 8 事象であった。

いずれかの群で 2 例以上発現した治験薬との因果関係ありの有害事象は、血中コルチゾール減少（1 日 1 回群 21.8%（12/55 例）、1 日 2 回群 46.4%（26/56 例））、血中コルチコトロピン減少（1 日 1 回群 14.5%（8/55 例）、1 日 2 回群 28.6%（16/56 例））であった。プラセボ群では認められなかった。

有害事象及び治験薬との因果関係ありの有害事象とも、血中コルチゾール減少及び血中コルチコトロピン減少はプラセボ群では認められなかったのに対し、1 日 1 回群及び 1 日 2 回群では認められ、1 日 2 回群は 1 日 1 回群と比較して発現率が高かった。実薬群で認められた血中コルチゾール減少及び血中コルチコトロピン減少は、いずれも追跡調査の結果、基準値の範囲に回復した。なお、6 週投与終了時の血漿コルチゾール値は盲検化維持のため有効性に関連するデータ固定後に医療機関に開示し、血漿コルチゾールが低下した被験者のみに追跡調査が行われた。そのため、6 週投与終了後から追跡調査実施までの期間が被験者ごとに異なる情報であった（最小 18 日、最大 237 日）。また、頭痛は有害事象において、1 日 2 回群で 10.7%（6/56 例）と発現率が高かったが、治験薬との因果関係ありと判定されたのは 1.8%（1/56 例）であった。

## 表 2.7.6.4-7　治験薬との因果関係別の有害事象

| | プラセボ群 | | AJG511　1日1回投与群 | | AJG511　1日2回投与群 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 対象症例数 | 54 | | 55 | | 56 | |
| 因果関係 | 因果関係あり | すべて | 因果関係あり | すべて | 因果関係あり | すべて |
| 発現症例数(%) | 6 (11.1) | 16 (29.6) | 17 (30.9) | 26 (47.3) | 30 (53.6) | 38 (67.9) |
| 感染症および寄生虫症 | 2 (3.7) | 6 (11.1) | 1 (1.8) | 7 (12.7) | 1 (1.8) | 7 (12.5) |
| 鼻咽頭炎 | - | 3 (5.6) | - | 6 (10.9) | - | 4 (7.1) |
| インフルエンザ | 1 (1.9) | 1 (1.9) | - | - | - | 1 (1.8) |
| 咽頭炎 | - | 1 (1.9) | - | - | 1 (1.8) | 1 (1.8) |
| ノロウイルス性胃腸炎 | - | - | - | - | - | 1 (1.8) |
| 大腸菌感染 | - | - | 1 (1.8) | 1 (1.8) | - | - |
| 胃腸炎 | - | 1 (1.9) | - | - | - | - |
| 外陰部膣カンジダ症 | 1 (1.9) | 1 (1.9) | - | - | - | - |
| 神経系障害 | - | 1 (1.9) | 1 (1.8) | 1 (1.8) | 2 (3.6) | 7 (12.5) |
| 頭痛 | - | 1 (1.9) | - | - | 1 (1.8) | 6 (10.7) |
| 失神寸前の状態 | - | - | - | - | 1 (1.8) | 1 (1.8) |
| 浮動性めまい | - | - | 1 (1.8) | 1 (1.8) | - | - |
| 眼障害 | - | - | - | 1 (1.8) | - | - |
| 結膜炎 | - | - | - | 1 (1.8) | - | - |
| 心臓障害 | - | 1 (1.9) | - | - | - | - |
| 頻脈 | - | 1 (1.9) | - | - | - | - |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | - | - | - | 1 (1.8) | - | - |
| 上気道の炎症 | - | - | - | 1 (1.8) | - | - |
| 胃腸障害 | 1 (1.9) | 4 (7.4) | 1 (1.8) | 2 (3.6) | 1 (1.8) | 4 (7.1) |
| 嘔吐 | - | - | - | - | - | 2 (3.6) |
| 潰瘍性大腸炎 | - | 2 (3.7) | - | - | - | 1 (1.8) |
| 胃潰瘍 | - | - | - | - | 1 (1.8) | 1 (1.8) |
| 腹部不快感 | - | - | 1 (1.8) | 1 (1.8) | - | - |
| 下腹部痛 | - | - | - | 1 (1.8) | - | - |
| 腹部膨満 | - | 1 (1.9) | - | - | - | - |
| 異常便 | 1 (1.9) | 1 (1.9) | - | - | - | - |
| 直腸出血 | 1 (1.9) | 1 (1.9) | - | - | - | - |
| 肝胆道系障害 | - | - | 1 (1.8) | 1 (1.8) | 1 (1.8) | 1 (1.8) |
| 肝機能異常 | - | - | 1 (1.8) | 1 (1.8) | 1 (1.8) | 1 (1.8) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 (1.9) | 2 (3.7) | - | 1 (1.8) | 1 (1.8) | 2 (3.6) |
| 湿疹 | 1 (1.9) | 1 (1.9) | - | 1 (1.8) | - | 1 (1.8) |
| ざ瘡 | - | - | - | - | 1 (1.8) | 1 (1.8) |
| そう痒症 | - | 1 (1.9) | - | - | - | - |
| 筋骨格系および結合組織障害 | - | - | - | 1 (1.8) | - | - |
| 関節痛 | - | - | - | 1 (1.8) | - | - |
| 腎および尿路障害 | 1 (1.9) | 1 (1.9) | - | - | - | - |
| 出血性膀胱炎 | 1 (1.9) | 1 (1.9) | - | - | - | - |
| 生殖系および乳房障害 | - | 1 (1.9) | - | - | - | - |
| 性器出血 | - | 1 (1.9) | - | - | - | - |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | - | 2 (3.7) | - | 2 (3.6) | - | 2 (3.6) |
| 悪寒 | - | - | - | - | - | 1 (1.8) |
| 末梢性浮腫 | - | - | - | - | - | 1 (1.8) |
| 発熱 | - | 2 (3.7) | - | 2 (3.6) | - | - |
| 臨床検査 | 1 (1.9) | 1 (1.9) | 16 (29.1) | 18 (32.7) | 27 (48.2) | 27 (48.2) |
| 血中コルチゾール減少 | - | - | 12 (21.8) | 12 (21.8) | 26 (46.4) | 26 (46.4) |
| 血中コルチコトロピン減少 | - | - | 8 (14.5) | 8 (14.5) | 16 (28.6) | 16 (28.6) |
| 血中トリグリセリド増加 | - | - | 1 (1.8) | 1 (1.8) | 1 (1.8) | 1 (1.8) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | - | - | - | - | 1 (1.8) | 1 (1.8) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | - | - | - | - | 1 (1.8) | 1 (1.8) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | - | - | - | - | 1 (1.8) | 1 (1.8) |
| 血圧上昇 | - | - | - | - | 1 (1.8) | 1 (1.8) |
| 白血球数異常 | - | - | - | - | 1 (1.8) | 1 (1.8) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | - | - | 1 (1.8) | 2 (3.6) | - | - |
| 血中コレステロール増加 | 1 (1.9) | 1 (1.9) | 1 (1.8) | 1 (1.8) | - | - |
| 血中トリグリセリド減少 | - | - | - | 1 (1.8) | - | - |
| 肝機能検査異常 | - | - | 1 (1.8) | 1 (1.8) | - | - |
| 血中尿酸増加 | 1 (1.9) | 1 (1.9) | - | - | - | - |
| 傷害、中毒および処置合併症 | - | 2 (3.7) | - | - | 1 (1.8) | 2 (3.6) |
| 挫傷 | - | 1 (1.9) | - | - | - | 1 (1.8) |
| 消化管損傷 | - | - | - | - | 1 (1.8) | 1 (1.8) |
| 節足動物刺傷 | - | 1 (1.9) | - | - | - | - |

例数（%）
用語辞書：MedDRA/J Ver.15.0
Source：AJG511/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）表 12.2.2-1

II）有害事象の器官別大分類

5.0%以上有害事象が発現した器官別大分類は、プラセボ群では感染症および寄生虫症 11.1%（6/54 例）、胃腸障害 7.4%（4/54 例）、1 日 1 回群では臨床検査 32.7%（18/55 例）、感染症および寄生虫症 12.7%（7/55 例）、1 日 2 回群では臨床検査 48.2%（27/56 例）、感染症および寄生虫症及び神経系障害各 12.5%（7/56 例）、胃腸障害 7.1%（4/56 例）であった。臨床検査の発現率は 1 日 1 回群及び 1 日 2 回群がプラセボ群と比較して高く、1 日 2 回群は 1 日 1 回群と比較して発現率が高かった。また、神経系障害の発現率は 1 日 2 回群がプラセボ群及び 1 日 1 回群と比較して発現率が高かった。

5.0%以上治験薬との因果関係ありの有害事象が発現した器官別大分類は、プラセボ群ではなく、1 日 1 回群では臨床検査が 29.1%（16/55 例）、1 日 2 回群では臨床検査が 48.2%（27/56 例）であった。臨床検査の発現率は 1 日 1 回群及び 1 日 2 回群がプラセボ群と比較してが高く、1 日 2 回群は 1 日 1 回群と比較して発現率が高かった。

III）程度別有害事象

有害事象において、いずれの群においても重度の事象はみられなかった。中等度の有害事象は、プラセボ群では、潰瘍性大腸炎 3.7%（2/54 例）、インフルエンザ 1.9%（1/54 例）、1 日 1 回群では、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 1.8%（1/55 例）、1 日 2 回群では、インフルエンザ、ノロウイルス性胃腸炎、頭痛及び潰瘍性大腸炎が各 1.8%（1/56 例）であった。その他の事象はいずれも軽度と判定された。

治験薬との因果関係ありの有害事象における中等度の事象は、プラセボ群でインフルエンザ 1.8%（1/54 例）がみられたが、1 日 1 回群及び 1 日 2 回群では認められなかった。

IV）発現時期別有害事象

有害事象の初回発現時期は、治験期間 1～14 日、15～28 日、29～42 日、43 日以上の順で、プラセボ群が 13.0%、14.8%、9.4%、10.3%、1 日 1 回群が 5.5%、16.4%、22.2%、19.5%、1 日 2 回群が 14.3%、12.5%、20.8%、46.5%で、1 日 1 回群及び 1 日 2 回群では、29～42 日、43 日以上における発現率が高かった。

期間ごとで 10%以上の発現率が認められた有害事象の器官別大分類は臨床検査であり、29～42 日、43 日以上の順で、1 日 1 回群では 20.4%、17.1%、1 日 2 回群 15.1%、44.2%であった。

期間ごとで 5%以上の発現率が認められた有害事象は、プラセボ群では 15～28 日で鼻咽頭炎 5.6%、1 日 1 回群では 15～28 日で鼻咽頭炎 7.3%、29～42 日で血中コルチゾール減少 13.0%、血中コルチコトロピン減少 7.4%、43 日以上で血中コルチゾール減少 12.2%、血中コルチコトロピン減少 9.8%、1 日 2 回群では 29～42 日で頭痛 5.7%、血中コルチゾール減少 13.2%、血中コルチコトロピン減少 5.7%、43 日以上で血中コルチゾール減少 44.2%、血中コルチコトロピン減少 30.2%であった。

治験薬との因果関係ありの有害事象の初回発現時期は、治験期間 1～14 日、15～28 日、29～42 日、43 日以上の順で、プラセボ群が 7.4%、1.9%、0.0%、6.9%、1 日 1 回群が 1.8%、3.6%、18.5%、17.1%、1 日 2 回群が 3.6%、7.1%、15.1%、44.2%で、1 日 1 回群及び 1 日 2 回群では、29～42 日、43 日以上における発現率が高かった。

期間ごとで10%以上の発現率が認められた治験薬との因果関係ありの有害事象の器官別大分類は臨床検査であり、29～42日、43日以上の順で、1日1回群では18.5%、14.6%、1日2回群15.1%、44.2%であった。

期間ごとで5%以上の発現率が認められた治験薬との因果関係ありの有害事象は、プラセボ群ではなく、1日1回群では29～42日で血中コルチゾール減少13.0%、血中コルチコトロピン減少7.4%、43日以上で血中コルチゾール減少12.2%、血中コルチコトロピン減少9.8%、1日2回群では29～42日で血中コルチゾール減少13.2%、血中コルチコトロピン減少5.7%、43日以上で血中コルチゾール減少44.2%、血中コルチコトロピン減少30.2%であった。

### V）グルココルチコイドに関連する有害事象

AJG511の有効成分はグルココルチコイドであるブデソニドであり、グルココルチコイドの典型的な副作用が発現する可能性がある。このため、本治験で発現した有害事象に関して、SmPCに記載のある症状について検討した。

グルココルチコイドの典型的な副作用に関して、1日1回群及び1日2回群においてプラセボ群と比較し発現率の高い有害事象は認められなかった。

### VI）死亡、その他の重篤な有害事象

本治験において死亡例はなかった。また、治療期間用治験薬投与開始後に発現した死亡以外の重篤な有害事象はなかった。

なお、治療期間用治験薬投与開始前に、潰瘍性大腸炎の悪化、腸炎性関節炎（潰瘍性大腸炎の腸管外症状）が各1例発現した。これらの被験者は、治療期間用治験薬の投与が開始された後、当該事象により入院したため、重篤な有害事象として取り扱った。2事象とも治験薬との因果関係は否定され、転帰は前者が回復、後者が軽快となった。

### VII）他の重要な有害事象

投与中止に至った有害事象の症例一覧を表2.7.6.4-8に示した。

投与中止に至った有害事象は、プラセボ群では潰瘍性大腸炎が2例に、1日2回群では潰瘍性大腸炎及び胃潰瘍が各1例発現した。このうち、潰瘍性大腸炎の3例は、いずれも「対象疾患が悪化し、治療方法を変更する必要が生じた場合」で中止され、いずれも治験薬との因果関係は否定された。1日2回群で発現した胃潰瘍は、「有害事象の発現により治験責任医師又は治験分担医師が治験薬の投与継続が困難」で中止され、治験薬との因果関係は否定できないと判定されたが、程度は軽度で回復した。

表 2.7.6.4-8　投与中止に至った有害事象の症例一覧

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

1）発現日（日）＝発現年月日－治験薬初回投与年月日
2）持続期間（日）＝転帰年月日－発現年月日＋1
Source：AJG511/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）表 12.3.1.3-2

② 臨床検査

血液検査（血液学的検査及び血液生化学的検査）に関して、1 日 1 回群及び 1 日 2 回群の 6 週における血漿コルチゾール濃度、血漿 ACTH 濃度（平均値）はプラセボ群と比較して低値を示し、1 日 2 回群は 1 日 1 回群と比較して低値であった（表 2.7.6.4-9、表 2.7.6.4-10 参照）。また、プラセボ群と比較して 1 日 1 回群及び 1 日 2 回群で白血球分画の好中球の割合（平均値）の増加、好酸球の割合（平均値）の減少が 2 週以降 6 週まで、好塩基球の割合（平均値）の減少が 1 日 2 回群で 2 週以降 6 週まで、1 日 1 回群では 6 週で認められた。その他の項目では、いずれの群においても明らかな変動は認められなかった。

尿検査については、プラセボ群と比較し 1 日 1 回群及び 1 日 2 回群で悪化の変動が増加する傾向は認められなかった。

臨床検査値の異常変動において、実薬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（プラセボ群 0/54 例、1 日 1 回群 13/55 例、1 日 2 回群 24/56 例）及び血漿 ACTH 低値（プラセボ群 0/54 例、1 日 1 回群 10/55 例、1 日 2 回群 21/56 例）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。

表 2.7.6.4-9 血漿コルチゾール濃度の推移

| 評価時点 | 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 |
|---|---|---|---|---|
| -1 週 | 対象症例数 | 54 | 55 | 56 |
| | 平均値 | 12.98 | 12.38 | 13.33 |
| | 標準偏差 | 4.25 | 5.08 | 4.69 |
| | 最大値 | 24.3 | 32.1 | 30.2 |
| | 上側四分位値 | 15.40 | 15.50 | 15.50 |
| | 中央値 | 12.05 | 11.20 | 12.75 |
| | 下側四分位値 | 9.90 | 8.80 | 10.20 |
| | 最小値 | 4.6 | 5.9 | 5.8 |
| | 95%信頼区間 | 11.82～14.14 | 11.01～13.75 | 12.07～14.59 |
| 6 週 | 対象症例数 | 49 | 54 | 52 |
| | 平均値 | 13.64 | 8.52 | 6.36 |
| | 標準偏差 | 4.34 | 5.67 | 5.86 |
| | 最大値 | 26.3 | 25.6 | 21.1 |
| | 上側四分位値 | 16.10 | 11.30 | 10.55 |
| | 中央値 | 12.60 | 7.65 | 4.10 |
| | 下側四分位値 | 10.40 | 4.30 | 1.00 |
| | 最小値 | 6.0 | 1.0 | 1.0 |
| | 95%信頼区間 | 12.39～14.88 | 6.97～10.06 | 4.73～7.99 |

単位：MCG/DL
Source：AJG511/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）表 12.4.2.1-1

表 2.7.6.4-10　血漿 ACTH 濃度の推移

| 評価時点 | 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 |
|---|---|---|---|---|
| -1 週 | 対象症例数 | 54 | 55 | 56 |
| | 平均値 | 24.29 | 24.29 | 29.03 |
| | 標準偏差 | 12.19 | 13.06 | 17.59 |
| | 最大値 | 51.2 | 54.5 | 85.2 |
| | 上側四分位値 | 34.40 | 33.20 | 37.60 |
| | 中央値 | 22.35 | 21.50 | 24.45 |
| | 下側四分位値 | 14.90 | 13.50 | 16.70 |
| | 最小値 | 2.9 | 7.2 | 7.4 |
| | 95%信頼区間 | 20.96～27.61 | 20.76～27.82 | 24.32～33.74 |
| 6 週 | 対象症例数 | 49 | 54 | 52 |
| | 平均値 | 26.96 | 18.79 | 17.21 |
| | 標準偏差 | 12.86 | 12.74 | 17.40 |
| | 最大値 | 80.4 | 58.4 | 86.9 |
| | 上側四分位値 | 32.80 | 26.10 | 25.10 |
| | 中央値 | 24.00 | 19.25 | 14.55 |
| | 下側四分位値 | 17.90 | 6.90 | 3.15 |
| | 最小値 | 10.6 | 2.0 | 2.0 |
| | 95%信頼区間 | 23.27～30.65 | 15.31～22.27 | 12.36～22.05 |

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

### ③　バイタルサイン

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)　結論

1 日 1 回群及び 1 日 2 回群の 6 週における寛解率はプラセボ群と比較し有意に高く、AJG511 の活動期潰瘍性大腸炎患者に対する有効性が示唆された。副次評価項目の検討結果から、MMDAI サブスコアでは、AJG511 は血便スコア、内視鏡所見スコア及び医師の全般的評価スコアの改善効果が高いものと推測された。また、主要評価項目の寛解率【6 週】より厳しく改善程度を評価した MMDAI スコア≦1 点の被験者の割合【6 週】及び粘膜治癒率【6 週】（内視鏡所見スコア＝0 点の被験者の割合）は、1 日 2 回群が 1 日 1 回群と比較して被験者の割合、治癒率が高かった。安全性に関しては、AJG511 投与により、有害事象として血中コルチゾール減少及び血中コルチコトロピン減少が発現し、1 日 2 回投与は 1 日 1 回投与と比較し、発現頻度が高くなることが示されたが、グルココルチコイドに関連する有害事象の発現率の上昇は認められず、重篤な有害事象、重度の有害事象の発現はなかったことから、潰瘍性大腸炎患者への AJG511 2 mg（ブデソニドとして）の 1 日 1 回又は 1 日 2 回 6 週間直腸内投与の忍容性は許容し得るものと考えられた。

### 2.7.6.5　海外第 IIb 相試験（BUF–5/UCA）：添付資料番号 5.3.5.1-2（参考）

Dr. Falk 社により、ロシア及びウクライナにおいて軽症から中等症の活動期の潰瘍性直腸炎又は潰瘍性直腸 S 状結腸炎患者を対象に、ブデノファルクフォームの 2 用量（ブデソニド 2 mg を 1 日 1 回又は 1 日 2 回）の有効性及び安全性を評価するために、プラセボを対照と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実施された。

#### (1)　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.6-1 に示した。

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要

| 項　　目 | 内　　容 |
|---|---|
| 治験の標題 | A RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED PHASE IIB DOSE-FINDING STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF TWO DOSES OF BUDENOFALK FOAM FORMULATION IN THE TREATMENT OF PROCTITIS AND PROCTOSIGMOIDITIS. |
| 治験の目的 | 軽症から中等症の潰瘍性直腸炎又は潰瘍性直腸 S 状結腸炎の成人外来及び入院患者を対象に、ブデノファルクフォームの 2 用量（ブデソニドとして、2 及び 4 mg/日）の有効性及び安全性をプラセボと比較する。 |
| 治験の種類 | 多施設無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間試験 |
| 対象 | 主な選択基準<br>・18 歳以上、70 歳以下の男女の外来又は入院患者<br>・内視鏡検査（内視鏡指数＝EI）、組織学（組織学的指数＝HI）、微生物学（病原菌の原因を除くため）及び病歴により確定された潰瘍性直腸炎又は潰瘍性直腸 S 状結腸炎（左結腸曲から遠位の肉眼的病変のみ）と診断された者<br>・軽症から中等症の活動期の潰瘍性直腸炎又は潰瘍性直腸 S 状結腸炎<br>・登録時に 4＜CAI≦12 及び EI≧4 の者<br><br>主な除外基準<br>・潰瘍性大腸炎の診断が不確定な者<br>・症状発現後 2 週間に満たない新規又は急性の大腸炎患者<br>・S 状結腸より近位に病変を有する患者<br>・感染性腸疾患を有する患者<br>・治験薬又は治験薬と同様な化学構造又は薬理学的プロファイルの薬剤に、不耐又は高感受性であることが分かっている又は疑われる者<br>・登録と平行又は登録前 4 週間以内の他の治験への参加者、又は本治験の前の参加者<br>・妊娠中又は授乳中の母親、信頼できる避妊をしない妊娠可能な女性（これらの女性に関しては、妊娠を防ぐための過去に遡っての履歴に加え、妊娠テストを実施）<br>・アルコール（＞40 g/日）、麻薬又は薬物の乱用の証拠及び履歴を有する者<br>・過去 2 年以内に精神病又は自殺のリスクの証拠及び履歴を有する者<br>・てんかんを有する者<br>・過去 3 ヵ月以内に 500 mL を超える献血又は血液損失（プラスマファレーシスを含む）がある者<br>・HIV 陽性患者又は AIDS、結核又は癌（大腸癌を含む）のような進行性の重度の基礎疾患（致死率が高い）を有する者<br>・医師の判断として全身的コルチコステロイド又は免疫抑制療法が必要な者<br>・登録前 1 ヵ月以内に糖質コルチコステロイド（経口、直腸）又は 3 ヵ月以内に免疫抑制剤で治療を受けている者<br>・内臓器官の重度の機能不全（例　NYHA 心不全ステージ III 又は IV、基準値範囲の上限の 3 倍を超える ALT/AST 及び/又は総ビリルビン、130 μmol/L（1.5 mg/dL）を超えるクレアチニン）を有する者<br>・治験薬の使用が禁止されている疾患の病歴を有する者又は罹患している者（例　糖尿病）、又はステロイドを必要としている合併症を有する者 |

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要　（続き）

| 項　　目 | 内　　容 |
|---|---|
| 被験者数 | 225 例（1 群 75 例） |
| 使用薬剤 | 治験薬：ブデノファルクフォーム、プラセボ<br>ブデノファルクフォームは、1 作動につき 2 mg ブデソニドを含む 20 mL のフォームを放出する。 |
| 投与量・投与方法 | 1）ブデノファルクフォーム<br>2）プラセボ<br>投与法：ブデノファルクフォーム又はプラセボを 1 日 2 回（朝 1 回、夜 1 回）、可能ならば排便後に、直腸内投与する。投与期間は 6 週間。<br>1 日の治験薬の投与スケジュール<br>・ブデソニド 2 mg（ブデノファルクフォーム 1 日 1 回群）：朝（プラセボ）、夜（ブデノファルクフォーム）<br>・ブデソニド 4 mg（ブデノファルクフォーム 1 日 2 回群）：朝（ブデノファルクフォーム）、夜（ブデノファルクフォーム）<br>・プラセボ（プラセボ群）：朝（プラセボ）、夜（プラセボ） |
| 評価項目 | 有効性<br>主要評価項目：臨床的寛解<br>臨床的寛解は、治療終了時（LOCF）において、CAI≦4 となり、治験薬投与前と比べ CAI が 2 点以上の減少と定義<br>副次評価項目<br>・各来院時の臨床的寛解及び最初の臨床的寛解までの時間<br>・治験薬投与前と比較した各来院時の CAI の変化<br>・治療終了時の治験薬投与前と比較した内視鏡指数（EI）、組織学的指数（HI）及び DAI の変化<br>・各来院時の治療の有用性及び最終来院時の内視鏡的寛解<br>・各来院時の医師の総合評価（PGA）及び患者の全般的印象（PGI）<br>・各来院時の C 反応性タンパク（CRP）及び赤血球沈降速度（ESR）<br>・各来院時の来院前の週における液状便及び軟便の回数<br><br>安全性<br>有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、患者と医師による全体的な忍容性の評価、集中検査での血清コルチゾール、アルドステロン、CRP、カリウム、クロール及びナトリウムレベル |
| 実施医療機関 | ロシア 7 施設、ウクライナ 2 施設 |
| 治験期間 | 1997 年 8 月 25 日（最初の患者の登録日）～1998 年月 7 月 29 日（最後の患者の完了日） |

## （2） 試験成績

### 1） 被験者の内訳

被験者背景（ITT 集団）を表 2.7.6.5-2、医学的な被験者背景（ITT 集団）を表 2.7.6.5-3 に示した。

ITT 集団は男性 92 例と女性 130 例から構成された。3 つの群は、年齢、身長、体重の点でよくバランスが取れていた。平均年齢は 42 歳、平均身長は 167 cm、平均体重は 67.8 kg であった。対象疾患の診断方法、直近の再燃症状の期間、現在の症状への使用薬剤の種類に関して群間に違いはなかった。対象疾患の最初の発症からの期間は、プラセボ群（中央値：43.8 ヵ月）及びブデノファルクフォーム 1 日 1 回群（中央値：47.6 ヵ月）と比較してブデノファルクフォーム 1 日 2 回群（中央値：69.1 ヵ月）が長い傾向にあった。対象疾患の平均再燃間隔は、プラセボ群（平均：38.9 週）、ブデノファルクフォーム 1 日 2 回群（平均：51.6 週）群と比較して、ブデノファルクフォーム 1 日 1 回群（平均：63.0 週）が長かった。

表 2.7.6.5-2 被験者背景（ITT 集団）

| | 合計 | プラセボ群 | ブデノファルクフォーム 1 日 1 回群 | ブデノファルクフォーム 1 日 2 回群 |
|---|---|---|---|---|
| 例数 | 222 | 76 | 70 | 76 |
| 年齢（歳） | | | | |
| 平均値 | 42 | 41 | 41 | 45 |
| 範囲 | 18-70 | 18-70 | 18-69 | 20-69 |
| 性 | | | | |
| 女性 | 130（59%） | 43（57%） | 42（60%） | 45（59%） |
| 男性 | 92（41%） | 33（43%） | 28（40%） | 31（41%） |
| 人種 | | | | |
| 白人 | 221（＞99%） | 76（100%） | 69（99%） | 76（100%） |
| アジア人 | 1（＜1%） | 0 | 1（1%） | 0 |
| 喫煙歴 | | | | |
| 喫煙 | 9（4%） | 2（3%） | 3（4%） | 4（5%） |
| 時々喫煙 | 3（1%） | 1（1%） | 1（1%） | 1（1%） |
| 元喫煙者 | 29（13%） | 8（11%） | 11（16%） | 10（13%） |
| 非喫煙者 | 181（82%） | 65（86%） | 55（79%） | 61（80%） |
| 身長（cm） | | | | |
| 平均値 | 167 | 167 | 167 | 167 |
| 範囲 | 146-197 | 150-197 | 146-187 | 147-194 |
| 体重（kg） | | | | |
| 平均値 | 67.8 | 69.3 | 66.9 | 67.1 |
| 範囲 | 42-115.8 | 44-100 | 48-115.8 | 42-105 |

Source：BUF-5/UCA Clinical study report（5.3.5.1-2）Text Table XII

表 2.7.6.5-3　医学的な被験者背景（ITT 集団）

| | プラセボ群 | ブデノファルク フォーム 1 日 1 回群 | ブデノファルク フォーム 1 日 2 回群 |
|---|---|---|---|
| 例数 | 76 | 70 | 76 |
| 潰瘍性直腸炎 | 12（16%） | 15（21%） | 16（21%） |
| 潰瘍性直腸 S 状結腸炎 | 64（84%） | 55（79%） | 60（79%） |
| 最初の発症からの期間（月） | | | |
| 中央値 | 43.8 | 47.6 | 69.1 |
| 範囲 | 0.8-455.9 | 0.7-263.4 | 0.3-279.8 |
| 例数 | 76 | 69 | 76 |
| 診断方法 | | | |
| 内視鏡検査 | 74（97%） | 70（100%） | 76（100%） |
| X 線検査 | 8（11%） | 5（7%） | 5（7%） |
| 組織検査 | 21（28%） | 25（36%） | 21（28%） |
| 治験前 CAI | | | |
| 平均値 | 7.7 | 7.5 | 7.4 |
| 範囲 | 5.0-12.0 | 5.0-12.0 | 5.0-12.0 |
| 治験前 DAI | | | |
| 平均値 | 7.0 | 6.7 | 6.3 |
| 範囲 | 2.0-11.0 | 3.0-11.0 | 2.0-9.0 |
| 治験前 HI | | | |
| 平均値 | 3.5 | 3.5 | 3.3 |
| 範囲 | 1.0-5.0 | 1.0-5.0 | 1.0-5.0 |
| 腸手術歴 | | | |
| 有 | 1（1%） | 2（3%） | 4（5%） |
| 無 | 75（99%） | 68（97%） | 72（95%） |
| 再燃間隔 | | | |
| 平均値（週） | 38.9 | 63.0 | 51.6 |
| 不規則（%）[a] | 44（58%） | 33（47%） | 32（43%） |
| 不明（%）[a] | 3（4%） | 6（9%） | 7（9%） |
| 慢性（%）[a] | 10（13%） | 9（13%） | 7（9%） |
| 記録なし[a] | 0 | 0 | 1 |
| 直近の再燃症状の期間（週） | | | |
| 平均値 | 7.0 | 6.5 | 7.0 |
| 範囲 | 0.4-36.7 | 0.7-58 | 0.7-60.4 |
| 腸管外症状 | | | |
| 結節性紅斑 | 2（3%） | 3（4%） | 0 |
| 関節炎 | 5（7%） | 4（6%） | 4（5%） |
| その他 | 0 | 0 | 2（3%） |
| 現在の症状に対し医薬品の投与を受けている患者 | | | |
| 総患者数 | 26（34%） | 26（37%） | 24（32%） |
| スルファサラジン[b] | 19（73%） | 15（58%） | 16（67%） |
| 経口メサラジン[b] | 4（15%） | 6（23%） | 4（17%） |
| 注腸メサラジン[b] | 5（19%） | 3（12%） | 6（25%） |
| 全身ステロイド[b] | 2（8%） | 0 | 0 |
| 局所ステロイド[b] | 0 | 1（4%） | 2（8%） |
| その他[b] | 7（27%） | 8（31%） | 5（21%） |

a　%は各群の過去に罹患歴のある患者数に対する各区分の患者数の百分率

b　%は医薬品の投与記録がある患者数をもとに算出した。また、患者は複数の医薬品の投与を受けていることがあるため、医薬品の投与を受けている患者数と各区分の合計が一致しない。

Source：BUF-5/UCA　Clinical study report（5.3.5.1-2）Text Table XIII

2) 有効性

① 主要評価項目

治療終了時（42 日目）の臨床的寛解率を表 2.7.6.5-4 に示した。臨床的寛解は、治療終了時（LOCF）において、CAI が 4 以下となり、治験薬投与前と比べ CAI が 2 点以上の減少と定義した。

ITT 集団で、132 例（59%）の患者が治療終了時に臨床的寛解を達成した。プラセボ群では 46 例（61%）、ブデノファルクフォーム 1 日 1 回群では 39 例（56%）、ブデノファルクフォーム 1 日 2 回群では 47 例（62%）がそれぞれ臨床的寛解を達成した。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回群とプラセボの間に有意差はみられなかった（それぞれ、p=0.519、p=0.898、Mantel-Haenszel 検定）。同様にプラセボ群と比較したオッズ比は、ブデノファルクフォーム 1 日 1 回群が 0.80（95%信頼区間：0.4、1.59）、ブデノファルクフォーム 1 日 2 回群が 1.05（95%信頼区間：0.5、2.19）であった。PP 集団の臨床的寛解を達成したオッズ比も 3 群間で同様であった。

表 2.7.6.5-4 治療終了時（42 日目、LOCF）の臨床的寛解率

| 解析対象集団 | ITT 集団 | | | PP 集団 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 群 | プラセボ群 | ブデノファルクフォーム 1 日 1 回群 | ブデノファルクフォーム 1 日 2 回群 | プラセボ群 | ブデノファルクフォーム 1 日 1 回群 | ブデノファルクフォーム 1 日 2 回群 |
| 例数 | 76 | 70 | 76 | 63 | 59 | 62 |
| 臨床的寛解に至った患者例数 | 46（61） | 39（56） | 47（62） | 40（63） | 31（53） | 40（65） |
| p 値 | — | 0.519 | 0.898 | — | 0.182 | 0.726 |
| プラセボに対するオッズ比 | — | 0.80 | 1.05 | — | 0.59 | 1.17 |
| 95%信頼区間 | — | （0.40、1.59） | （0.50、2.19） | — | （0.27、1.28） | （0.49、2.76） |

例数（%）
臨床的寛解の定義：CAI≦4 となり、治験薬投与前と比べ CAI が 2 点以上減少
Source：BUF-5/UCA Clinical study report（5.3.5.1-2）Text Table XIV

プラセボ群の臨床的寛解率が 61%と予想よりも高寛解率であったことから、臨床的寛解のより厳格な定義（CAIが 1 以下、DAIが 1 以下）を用い、追加解析を実施した。その結果を表 2.7.6.5-5 に示した。

CAI が 1 以下、又は DAI が 1 以下とした場合、いずれの定義においてもプラセボ群とブデノファルクフォーム 1 日 2 回群の間で有意差が認められた（順に、p=0.0363、0.0268）。Cochran-Amitage の傾向検定においても用量に伴う寛解率の有意な増加傾向が認められた。

表 2.7.6.5-5　治療終了時（42 日目）の臨床的寛解率（追加解析）

| 解析対象集団 | ITT 集団 | | |
|---|---|---|---|
| 群 | プラセボ群 | ブデノファルクフォーム 1 日 1 回群 | ブデノファルクフォーム 1 日 2 回群 |
| 臨床的寛解の定義：CAI が 1 以下 | | | |
| 例数 | 76 | 70 | 76 |
| 臨床的寛解に至った例数 | 18　(23.7) | 24　(34.3) | 30　(39.5) |
| p 値 | — | 0.1574 | 0.0363 |
| 臨床的寛解の定義：DAI が 1 以下 | | | |
| 例数 | 73 | 68 | 75 |
| 臨床的寛解に至った例数 | 16　(21.9) | 21　(30.9) | 29　(38.7) |
| p 値 | — | 0.2267 | 0.0268 |

例数（%）
Source：Salix 社 NDA205613 Budesonide 2 mg Rectal Form CTD2.7.3（5.3.5.3-1）　Table 10

② 副次評価項目

副次評価項目は、各来院時の臨床的寛解及び最初の臨床的寛解までの時間、治験薬投与前と比較した各来院時の CAI スコアの変化、治療終了時の治験薬投与前と比較した内視鏡指数（EI）、組織学的指数（HI）及び DAI の変化、各来院時の治療の有用性及び最終来院時の内視鏡的寛解、各来院時の医師の総合評価（PGA）及び患者の全般的印象（PGI）、各来院時の C 反応性タンパク（CRP）及び赤血球沈降速度（ESR）、各来院時の来院前の週における液状便及び軟便の回数とした。いずれの項目においても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 回群とプラセボ群の間に有意差はみられなかった。例えば、最初の臨床的寛解までの時間では、ブデノファルクフォーム 1 日 1 回群とプラセボ群の p 値は 0.750、ブデノファルクフォーム 1 日 2 回群とプラセボ群の p 値は 0.906 であった。治験薬投与前値からの DAI の変化は、プラセボ群及びブデノファルクフォーム 1 日 1 回群が-2.9、ブデノファルクフォーム 1 日 2 回群が-3.2 であった（表 2.7.6.5-6 参照）。CRP 及び ESR レベルに対し有意な影響はなかった。部分集団解析として、直腸炎、直腸 S 状結腸炎、軽症（4＜CAI≦8）、中等症（8＜CAI≦12）について臨床的寛解率を検討したが、どの集団においても治療による有意差はなかった。

表 2.7.6.5-6　治療終了時（42 日目）の DAI の変化

| 群 | プラセボ群 | ブデノファルクフォーム 1 日 1 回群 | ブデノファルクフォーム 1 日 2 回群 |
|---|---|---|---|
| 42 日目 | | | |
| 平均値 | -3.1 | -3.4 | -3.5 |
| 最小値、最大値 | (-8、4) | (-11、2) | (-9、2) |
| 例数 | 68 | 62 | 71 |
| 42 日目（LOCF） | | | |
| 平均値 | -2.9 | -2.9 | -3.2 |
| 最小値、最大値 | (-8、4) | (-11、7) | (-9、5) |
| 例数 | 73 | 68 | 75 |
| 最小二乗平均 | -3.0 | -2.9 | -3.5 |
| プラセボに対する差 | — | 0 | -0.5 |
| 95%信頼区間 | — | (-0.9、0.9) | (-1.4、0.4) |
| p 値 | — | 0.970 | 0.252 |

Source：BUF-5/UCA　Clinical study report（5.3.5.1-2）Text Table XVI

3) 安全性

有害事象の要約を表 2.7.6.5-7 に示した。

有害事象は、プラセボ群では 12/76 例（16%）23 件、ブデノファルクフォーム 1 日 1 回群では 11/70 例（16%）31 件、ブデノファルクフォーム 1 日 2 回群では 14/76 例（18%）29 件発現し、ブデノファルクフォーム群で 2%以上発現した有害事象は、頭痛、発熱、背部痛、悪心、嘔吐、消化不良及び適用部位反応であった。

表 2.7.6.5-7 有害事象の要約

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

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

治験薬との関連性があると判定された有害事象の要約を表 2.7.6.5-8 に示した。

治験薬との関連性があると判定された有害事象（可能性あり、おそらくあり、明らかにあり）は 12/222 例に 13 件発現し、プラセボ群は 4/76 例（5%）4 件、ブデノファルクフォーム 1 日 1 回群は 3/70 例（4%）4 件、ブデノファルクフォーム 1 日 2 回群では 5/76 例（7%）5 件であった。事象は適用部位反応 11 例 12 件及び悪心 1 例 1 件であった。

表 2.7.6.5-8 治験薬との関連性があると判定された有害事象の要約

| 群 | プラセボ群 | ブデノファルク フォーム 1 日 1 回群 | ブデノファルク フォーム 1 日 2 回群 |
|---|---|---|---|
| 例数 | 76 | 70 | 76 |
| 治験薬との関連性があると判定された有害事象発現例数 | 4（5） | 3（4） | 5（7） |
| 治験薬との関連性があると判定された有害事象発現件数 | 4 | 4 | 5 |
| 治験薬との関連性があると判定された有害事象 | | | |
| 適用部位反応 | 4（5） | 2（3） | 5（7） |
| 悪心 | 0 | 1（1） | 0 |

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

死亡はなかった。

重篤な有害事象が 1 例発現した。プラセボを投与されていた 1 例の患者に、試験参加の 24 日後に心室細動が発現し、入院した。この事象は 2 日間持続し消失した。重症度は中等度と評価され、治験薬との関連性は関連なしと判定された。

臨床的に重要な検査結果異常が、試験全体を通じて患者の大多数でみられたが（50%超）、臨床的に重要な検査結果異常を経験した例数又は発現率に有意な群間差はなかった。これらの異常はいずれも治験薬によるものとされなかった。

血清コルチゾールは、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。また、バイタルサイン（血圧、脈拍数、体重、体温）は、いずれの群においても臨床的に意味のある変化はみられなかった。

治験薬の忍容性は、患者と治験担当医師の両者によって判断され、良好であった。忍容性の総合評価は、すべての群におけるすべての来院時で 90%を超える患者が良好又は非常に良好であった。

### (3) 結論

ブデノファルクフォーム 1 日 1 回群では 56%、ブデノファルクフォーム 1 日 2 回群では 62%の患者が期待された臨床的寛解となった。しかしながら、プラセボ群の臨床的寛解率が 61%と予想していない高寛解率を示したため、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 回群はプラセボ群に対して有意差がなかった。

ブデノファルクフォームの忍容性は良好であり、有害事象、バイタルサイン及び臨床検査に関して、プラセボ群と有意差はなかった。重篤な有害事象が 1 例みられたが、プラセボ群の患者で発現した心室細動であった。

### 2.7.6.6　国内第 III 相試験（AJG511/CT1）：添付資料番号 5.3.5.1-3（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 2 回 6 週間直腸内投与した際の粘膜治癒率を主要評価項目として AJG511 のプラセボに対する優越性を検証するとともに安全性を検討した。

また、6 週間投与にて治療反応が認められたが粘膜治癒には至らなかった患者を対象に、AJG511 をさらに 6 週間継続投与した際の安全性及び有効性を検討した。

#### (1)　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.6-1 に示した。

表 2.7.6.6-1　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 III 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 2 回 6 週間直腸内投与した際の粘膜治癒率を主要評価項目として AJG511 のプラセボに対する優越性を検証するとともに安全性を検討する。<br>また、6 週間投与にて治療反応が認められたが粘膜治癒には至らなかった患者を対象に、AJG511 をさらに 6 週間継続投与した際の安全性及び有効性を検討する。 |
| 治験の種類 | プラセボ対照無作為化二重盲検多施設共同並行群間比較試験 |
| 対象 | 選択基準：<br>下記①～⑨のすべてを満たす患者を選択する。<br>①活動期の潰瘍性大腸炎の患者<br>②適格性確認日前直近 3 日間における Modified Mayo Disease Activity Index（以下、MMDAI とする）の排便回数スコアの平均が 0～2 点の患者<br>③適格性確認日前直近 3 日間における MMDAI の血便スコアの平均が 1～2 点かつすべての日において 1 点以上の患者<br>④適格性確認日の 2 週間前から適格性確認日までの間に実施した大腸内視鏡検査で MMDAI の内視鏡所見スコアが直腸から S 状結腸において最も活動性の高い部位で 2 点かつ S 状結腸を超えた口側の部位で 1 点以下と治験責任医師又は治験分担医師が判定した患者<br>⑤適格性確認日において、潰瘍性大腸炎の診断（大腸内視鏡検査実施日を起点とする）から 12 週以上経過している患者<br>⑥性別：不問<br>⑦年齢：16 歳以上（同意取得時）<br>⑧入院・外来：外来患者<br>⑨文書による同意取得が可能な患者（ただし、患者が 20 歳未満の場合は、親権者からも文書による同意を取得する）<br><br>除外基準：<br>以下のいずれかの条件に該当する患者は除外する。<br>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<br>・メサラジン製剤（注腸剤・坐剤）：適格性確認日前 1 週間<br>・4.0 g/日の用量を超えるメサラジン製剤（アサコール®錠を除く）：適格性確認日前 4 週間<br>・3.6 g/日の用量を超えるアサコール®錠：適格性確認日前 4 週間<br>・サラゾスルファピリジン製剤（坐剤）：適格性確認日前 1 週間<br>・4.0 g/日の用量を超えるサラゾスルファピリジン製剤（経口剤）：適格性確認日前 4 週間<br>・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）：適格性確認日前 8 週間<br>・血球成分除去療法：適格性確認日前 4 週間<br>・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）：適格性確認日前 12 週間<br>・抗 TNF-α 抗体製剤：適格性確認日前 12 週間<br>・潰瘍性大腸炎治療目的の抗生物質、抗菌剤：適格性確認日前 4 週間<br>・止瀉剤：適格性確認日前 2 週間<br>・下痢型過敏性腸症候群治療剤：適格性確認日前 2 週間 |

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要　（続き）

| 項　目 | 内　容 |
|---|---|
| 対象（続き） | ・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）：適格性確認日前 2 週間<br>・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）：適格性確認日前 2 週間<br>・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）：適格性確認日前 2 週間<br>・生ワクチン：適格性確認日前 4 週間<br>②下記の薬物療法について、下記に示す期間内に用法・用量を変更した患者（投与経路が同じであれば、剤型のみの変更は不問とする）<br>・メサラジン製剤（経口剤）、サラゾスルファピリジン製剤（経口剤）：適格性確認日前 4 週間<br>・整腸剤：適格性確認日前 1 週間<br>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<br>④過敏性腸症候群の患者<br>⑤臨床的に感染性腸炎の合併が疑われる患者<br>⑥血漿コルチゾール濃度（午前 8 時から午前 10 時までに採血）が 6.2 μg/dL 未満の患者（採血は適格性確認日の 14 日前～適格性確認日の 5 日前までに実施）<br>⑦結核性疾患の患者<br>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<br>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<br>⑩以下の状態にある患者<br>・重篤な心疾患<br>・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）<br>・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）<br>（※採血は適格性確認日の 14 日前～適格性確認日の 5 日前までに実施）<br>⑪ブデソニドにアレルギー反応の既往を有する患者<br>⑫悪性腫瘍を有する患者又は治療後 5 年経過していない患者<br>⑬明らかな精神症状を有する患者（治療の有無にかかわらず「医薬品の副作用の重篤度分類基準について」（平成 4 年 6 月 29 日、薬案第 80 号）グレード 2 以上に相当する状態）<br>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<br>⑮妊婦、授乳婦、妊娠している可能性のある女性、同意取得時から治験薬投与期間中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）<br>⑯AJG511 第 I 相及び第 II 相臨床試験で治験薬が投与された患者<br>⑰同意取得時に追跡調査を含む他の治験に参加している患者<br>⑱本治験実施計画書に定められた検査・観察等の実施前 12 週間以内に他の治験薬を投与していた患者<br>⑲その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験を実施するにあたり不適当と判断した患者<br><br>継続投与の対象患者<br>下記①～④のすべてを満たす患者を継続投与の対象とする。<br>①適格性判定時に活動性が高いと特定した部位について、当該部位の 6 週時の内視鏡所見スコアが 1 点と治験責任医師又は治験分担医師により判定された患者<br>②対象疾患の症状から、治験責任医師又は治験分担医師により継続投与が必要と判断された患者<br>③治験責任医師又は治験分担医師により、継続投与が安全性上問題無いと判断された患者<br>④文書による同意取得が可能な患者（ただし、患者が 20 歳未満の場合は、親権者からも文書による同意を取得する） |
| 被験者数 | AJG511　投与群　　：60 例<br>プラセボ投与群　　：60 例<br>合計：120 例<br>【設定根拠】<br>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（AJG511/ET1）における粘膜治癒率は、プラセボ投与群において 5.6%（3/54 例）、1 日 2 回投与群において 46.4%（26/56 例）であった。<br>試験規模のあまり大きくない POC 試験の点推定値を用いて例数設計を行うと、実際には目標の検出力に到達しないことが知られている。そこで、AJG511/ET1 試験の粘膜治癒率の片側 95%信頼区 |

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要　（続き）

<table>
<tr><th>項　目</th><th>内　容</th></tr>
<tr><td>被験者数（続き）</td><td>間を用いて保守的に例数設計を行う方針とした。<br>プラセボ投与群の片側 95%信頼区間上限値は WALD 法を用いたところ 10.7%、1 日 2 回投与群の片側 95%信頼区間下限値は 35.5%であった。そこで、母粘膜治癒率をそれぞれ 10.7%、35.5%と仮定すると有意水準両側 5%、検出力 90%で計算される必要例数は 1 群 59 例となった。さらに治験中の脱落を 1 群あたり 1 例と見込み、1 群 60 例で合計 120 例を目標被験者数とした。</td></tr>
<tr><td>使用薬剤</td><td>被験薬及び対照薬：<br>（1）被験薬：AJG511 2 mg 注腸フォーム（AJG511）<br>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。<br>（2）対照薬：AJG511 2 mg 注腸フォームプラセボ（AJG511 プラセボ）</td></tr>
<tr><td>投与量・投与方法及び投与期間</td><td>AJG511（ブデソニドとして 2 mg/回）又はプラセボを 1 日 2 回（朝 1 回、夜 1 回）、1 回あたり直腸内に 1 噴射し投与する。投与は排便後が望ましい。<br>投与期間は 6 週間とし、適格性確認日（登録後）から 6 週時評価前日の夜まで投与する。継続投与の期間は 6 週間とし、適格性確認日から 12 週時評価前日の夜まで投与する。</td></tr>
<tr><td>検査・観察項目及びその実施時期</td><td>「調査項目及び治験スケジュール」
<table>
<tr><th>Visit<br>項目</th><th>同意取得</th><th>1<br>適格性検査実施期間</th><th colspan="2">2<br>0週<br>適格性確認日<br>登録前 / 登録後</th><th>3<br>2週</th><th>4<br>4週</th><th>5<br>6週<br>(中止時*1)</th><th>9<br>後観察*8</th></tr>
<tr><td>同意取得</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td>継続投与移行の可否判定</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●*11</td><td></td></tr>
<tr><td>選択・除外基準</td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>被験者背景</td><td></td><td>●*2</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>合併症・既往症</td><td></td><td>●*2</td><td></td><td>●*3</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>治験薬使用状況</td><td></td><td></td><td></td><td>←</td><td>→</td><td>→</td><td>→</td><td></td></tr>
<tr><td>併用薬剤使用状況</td><td></td><td>●*2</td><td></td><td>←</td><td>→</td><td>→</td><td>→</td><td></td></tr>
<tr><td>症状記録日誌</td><td></td><td>←</td><td>→</td><td>→</td><td>→</td><td>→</td><td>→</td><td></td></tr>
<tr><td>有害事象</td><td></td><td></td><td></td><td>←</td><td>→</td><td>→</td><td>→</td><td>→</td></tr>
<tr><td>体重</td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td>バイタルサイン</td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td>血液学的検査</td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td>血液生化学的検査</td><td></td><td>●*4</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td>血糖関連検査</td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td>血漿コルチゾール、血漿ACTH<br>（午前8時～10時に採血）</td><td></td><td>●*4</td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>妊娠検査*5</td><td></td><td>●*4</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td>尿検査</td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td>大腸内視鏡検査</td><td></td><td>●*9</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●*10</td><td></td></tr>
<tr><td rowspan="4">MMDAI</td><td>排便回数スコア</td><td></td><td></td><td>●*2*6</td><td>○</td><td>●*7</td><td>●*7</td><td>●*6</td><td></td></tr>
<tr><td>血便スコア</td><td></td><td></td><td>●*2*6</td><td>○</td><td>●*7</td><td>●*7</td><td>●*6</td><td></td></tr>
<tr><td>内視鏡所見スコア</td><td></td><td></td><td>●*2</td><td>○</td><td></td><td></td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td>医師の全般的評価スコア</td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td>治験薬受容性アンケート</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td>採血量</td><td></td><td>7mL</td><td></td><td>7mL</td><td>5mL</td><td>5mL</td><td>12mL</td><td>5mL</td></tr>
<tr><td>採尿量</td><td></td><td>5mL（女性のみ）</td><td></td><td>10mL</td><td>10mL</td><td>10mL</td><td>10mL</td><td>0mL</td></tr>
</table>
●：当日実施する。○：適格性検査実施期間、適格性確認日（登録前）のデータを利用する。<br>網掛け：集中測定項目は臨床検査測定機関で測定する。<br>*1：中止の場合は、6週と同様の調査・観察を可能な限り実施する。ただし、大腸内視鏡検査実施前に原疾患の治療を変更した場合は大腸内視鏡検査は実施しない。<br>*2：選択基準・除外基準に規定している事項を調査する。<br>*3：合併症のみ調査する。治験薬投与開始時を起点として特定する。<br>*4：適格性確認日の14日前から適格性確認日の5日前までに実施する。<br>*5：妊娠検査は女性のみ実施する。ただし子宮摘出後等、機能的に妊娠が不可能な場合には調査不要とする。<br>*6：各検査日の直近の3日間を調査対象とする。ただし、大腸内視鏡検査の施行日及び翌日は除く。また、大腸内視鏡検査の前処置を行う場合には、前処置実施日も除く。<br>*7：各検査日の直近の3日間を調査対象とする。<br>*8：6週（中止時）から後観察までの期間は、医療上やむを得ない場合を除き副腎皮質ホルモン製剤の投与を禁止する。当該期間にやむを得ず副腎皮質ホルモン製剤を投与する場合、投与前に可能な限り血漿コルチゾール濃度及び血漿ACTH濃度測定用の採血を実施し、後観察を終了とする。この場合、採血時間は不問とする。<br>*9：適格性確認日の14日前から適格性確認日の登録前までに実施する。原則、全大腸内視鏡検査を施行することとする。<br>*10：S状結腸内視鏡検査の施行で可とする。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から7日以内に実施する。<br>*11：治験責任医師又は治験分担医師により、6週時の内視鏡所見スコアが1点かつ継続投与が必要と判断された被験者は、継続投与へ移行可とする。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要　（続き）

<table>
<tr><th>項　目</th><th>内　容</th></tr>
<tr><td>検査・観察項目及びその実施時期（続き）</td><td>「調査項目及び治験スケジュール」（継続投与に移行した場合）
<table>
<tr><th>Visit<br>項目</th><th>5<br>6週</th><th>6<br>8 週</th><th>7<br>10 週</th><th>8<br>12週<br>(中止時*1)</th><th>9<br>後観察*7</th></tr>
<tr><td colspan="2">継続投与の同意取得</td><td>●*2</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2">継続投与の適格性確認</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2">治験薬使用状況</td><td colspan="4">←――――――――――→</td></tr>
<tr><td colspan="2">併用薬剤使用状況</td><td colspan="4">←――――――――――→</td></tr>
<tr><td colspan="2">症状記録日誌</td><td colspan="4">←――――――――――→</td></tr>
<tr><td colspan="2">有害事象</td><td colspan="5">←――――――――――――――→</td></tr>
<tr><td colspan="2">体重</td><td>○</td><td></td><td></td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2">バイタルサイン</td><td>○</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2">血液学的検査</td><td>○</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2">血液生化学的検査</td><td>○</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2">血糖関連検査</td><td>○</td><td></td><td></td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2">血漿コルチゾール、血漿ACTH<br>（午前8時～10時に採血）</td><td>○</td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td colspan="2">妊娠検査*3</td><td>○</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2">尿検査</td><td>○</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2">大腸内視鏡検査</td><td>○</td><td></td><td></td><td>●*4</td><td></td></tr>
<tr><td rowspan="4">MMDAI</td><td>排便回数スコア</td><td>○</td><td>●*6</td><td>●*6</td><td>●*5</td><td></td></tr>
<tr><td>血便スコア</td><td>○</td><td>●*6</td><td>●*6</td><td>●*5</td><td></td></tr>
<tr><td>内視鏡所見スコア</td><td>○</td><td></td><td></td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td>医師の全般的評価スコア</td><td>○</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2">採血量</td><td></td><td>5mL</td><td>5mL</td><td>12mL</td><td>5mL</td></tr>
<tr><td colspan="2">採尿量</td><td></td><td>10mL</td><td>10mL</td><td>10mL</td><td>0mL</td></tr>
</table>
●：当日実施する。○：継続投与移行前の6週のデータを利用する。<br>
網掛け：集中測定項目は臨床検査測定機関で測定する<br>
＊1：中止の場合は、12週と同様の調査・観察を可能な限り実施する。ただし、大腸内視鏡検査実施前に原疾患の治療を変更した場合は大腸内視鏡検査は実施しない。<br>
＊2：継続投与移行前に、被験者の意思確認のため、継続投与の同意を取得する。<br>
＊3：妊娠検査は女性のみ実施する。ただし子宮摘出後等、機能的に妊娠が不可能な場合には調査不要とする。<br>
＊4：可能な限り実施する。S状結腸内視鏡検査の施行で可とする。12週の7日前から12週までに実施する。中止の場合は中止日から7日以内に実施する。<br>
＊5：各検査日の直近の3日間を調査対象とする。ただし、大腸内視鏡検査の施行日及び翌日は除く。また、大腸内視鏡検査の前処置を行う場合には、前処置実施日も除く。<br>
＊6：各検査日の直近の3日間を調査対象とする。<br>
＊7：12週（中止時）から後観察までの期間は、医療上やむを得ない場合を除き副腎皮質ホルモン製剤の投与を禁止する。当該期間にやむを得ず副腎皮質ホルモン製剤を投与する場合、投与前に可能な限り血漿コルチゾール濃度及び血漿ACTH濃度測定用の採血を実施し、後観察を終了とする。この場合、採血時間は不問とする。</td></tr>
<tr><td>評価項目及び評価基準</td><td>有効性：<br>
（1）主要評価項目<br>
粘膜治癒率【6 週】：内視鏡所見スコア（中央判定委員会判定）0 点の被験者の割合<br>
※評価対象部位は適格性検査時の大腸内視鏡検査で、直腸から S 状結腸において最も活動性が高い部位<br>
（2）副次評価項目（内視鏡所見スコアはすべて中央判定委員会判定を用いる）<br>
①粘膜寛解率【6 週】：内視鏡所見スコア≦1 点の被験者の割合<br>
②寛解率【6 週】：以下の 3 つの条件をすべて満たす被験者の割合<br>
・血便スコア＝0 点<br>
・内視鏡所見スコア≦1 点<br>
・排便回数スコア＝0 点あるいは、0 週より 1 点以上減少<br>
③以下の 3 つの条件をすべて満たす被験者の割合【6 週】<br>
・血便スコア＝0 点<br>
・内視鏡所見スコア≦1 点<br>
・排便回数スコアが悪化しなかった被験者<br>
④MMDAI スコア≦1 点の被験者の割合【6 週】<br>
⑤血便スコア＝0 点を満たす被験者の割合【2 週、4 週、6 週】（＊1）<br>
⑥血便スコア＝0 の割合（＊1）<br>
⑦MMDAI の各サブスコアの推移【0 週、2 週、4 週、6 週】（＊1）（＊2）<br>
⑧MMDAI の各サブスコアの変化量の推移【2 週、4 週、6 週】（＊1）（＊3）<br>
⑨MMDAI スコアの推移【0 週、6 週】</td></tr>
</table>

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要（続き）

| 項　目 | 内　容 |
|---|---|
| 評価項目及び評価基準（続き） | ⑩MMDAI スコアの変化量【6 週】<br>＊1：継続投与に移行した症例については別途解析を実施する。<br>＊2：内視鏡所見スコアは 0 週、6 週とする。<br>＊3：内視鏡所見スコアは 6 週のみとする。<br><br>安全性：<br>・有害事象<br>・臨床検査値<br>・バイタルサイン<br>・血漿コルチゾール濃度、血漿 ACTH 濃度 |
| 解析方法 | 有効性：<br>すべての検定の有意水準は両側 5%、信頼区間の信頼係数は 95%とする。<br>（1）主要評価項目<br>粘膜治癒率【6 週】：内視鏡所見スコア（中央判定委員会判定）0 点の割合<br>1）主解析<br>FAS を対象とする。投与群ごとに粘膜治癒した人数の頻度を集計する。また、投与群ごとに粘膜治癒率【6 週】の点推定値及び 95%信頼区間を求める。<br>粘膜治癒率【6 週】について、AJG511 投与群とプラセボ投与群の対比を、下記の割付因子を共変量としたロジスティック回帰モデルで設定し、優越性の検定を行う。<br>・現在の活動期の治療における局所製剤を使用有無（無し、有り）<br>・本登録日の排便スコア、血便スコア、内視鏡所見スコアの合計（4 以下、5 以上）<br>・原疾患の病変部位による分類（直腸及び S 状結腸に限局、S 状結腸を超えて口側に伸展）<br>2）副解析<br>①主解析の感度解析<br>PPS を対象として主解析と同様の解析を行う。<br>②粘膜治癒率の群間差及び検定<br>AJG511 投与群について、プラセボ投与群との粘膜治癒率【6 週】の差の点推定値及び 95%信頼区間を求め、粘膜治癒率【6 週】について 2×2 の $\chi^2$ 検定を行う。<br>3）部分集団解析<br>FAS を対象とする。主要評価項目である粘膜治癒率について、以下の項目を層別因子とした部分集団解析を行う。<br>・登録時の排便スコア、血便スコア、内視鏡所見スコアの合計<br>・0 週の Modified Mayo DAI<br>・今回の活動期における寛解導入療法の期間<br>・現在の活動期の治療における局所製剤の使用有無<br>・性別<br>・年齢<br>・罹病期間<br>・初発・再燃の別<br>・今回の活動期におけるメサラジン経口、アサコール、サラゾスルファピリジン経口治療歴の有無<br>・今回の活動期におけるメサラジン注腸、メサラジン坐剤、サラゾスルファピリジン注腸又はサラゾスルファピリジン坐剤使用有無<br>・病変の拡がりによる分類<br>項目及びカテゴリカルの区切りについては、ブラインドレビューを行い解析計画書に記載することとする。<br>（2）副次評価項目（内視鏡所見スコアはすべて中央判定委員会判定を用いる）<br>FAS を対象とする。<br>①粘膜寛解率【6 週】：内視鏡所見スコア≦1 点の被験者の割合<br>②寛解率【6 週】：以下の 3 つの条件をすべて満たす被験者の割合<br>・血便スコア＝0 点<br>・内視鏡所見スコア≦1 点<br>・排便回数スコア＝0 点あるいは、0 週より 1 点以上減少<br>③以下の 3 つの条件をすべて満たす被験者の割合【6 週】<br>・血便スコア＝0 点<br>・内視鏡所見スコア≦1 点<br>・排便回数スコアが悪化しなかった被験者<br>④MMDAI スコア≦1 点の被験者の割合【6 週】 |

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要　（続き）

| 項　目 | 内　容 |
|---|---|
| 解析方法（続き） | ⑤血便スコア＝0 点を満たす被験者の割合【2 週、4 週、6 週】（＊1）<br>⑥血便スコア＝0 の割合（＊1）<br>⑦MMDAI の各サブスコアの推移【0 週、2 週、4 週、6 週】（＊1）（＊2）<br>⑧MMDAI の各サブスコアの変化量の推移【2 週、4 週、6 週】（＊1）（＊3）<br>⑨MMDAI スコアの推移【0 週、6 週】<br>⑩MMDAI スコアの変化量【6 週】<br>＊1：継続投与により移行した症例については別途解析を実施する。<br>＊2：内視鏡所見スコアは 0 週、6 週とする。<br>＊3：内視鏡所見スコアは 6 週のみとする。<br>①～⑤は、投与群ごとに各割合の点推定値及び 95%信頼区間を求める。さらに、AJG511 投与群についてプラセボ投与群との差の点推定値及び 95%信頼区間を求め、各割合について 2×2 の $\chi^2$ 検定を行う。<br>⑥は、投与群ごとに各割合の点推定値を日毎に求める。<br>⑦～⑩は、投与群ごとに各スコアの点推定値及び 95%信頼区間を求める。さらに、AJG511 投与群についてプラセボ投与群との差の点推定値及び 95%信頼区間を求める。<br><br>大腸各部位別内視鏡所見スコアの一致率<br>大腸内視鏡評価中央判定委員会で行った大腸各部位ごとのスコアについて、治験責任医師又は治験分担医師が行った大腸各部位ごとのスコアとの一致性の確認を行う。<br><br>安全性：<br>（1）有害事象の読み替え<br>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。<br>（2）有害事象の発現率<br>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を実施する。また、統計解析計画書で定義した基準に従い、比較的よくみられる有害事象、程度別の有害事象、死亡例、死亡以外の重篤な有害事象、中止に至った有害事象、重要な有害事象についても同様に集計する。<br>（3）有害事象の発現時期に関する解析<br>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。<br>（4）臨床検査値、バイタルサイン<br>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、ベースライン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。<br>（5）臨床検査値の異常変動<br>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] 他、計 45 施設 |
| 治験期間 | 2014 年 12 月 17 日～2016 年 3 月 5 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 2.7.6.6-1 に示した。

同意取得症例 170 例のうち、無作為化されなかった症例は 44 例で、無作為化された症例は 126 例であった。無作為化された症例の内訳は、プラセボ投与群（以下、プラセボ群）62 例、AJG511 投与群 64 例であった。

無作為化された症例のうち治験薬を投与される前に中止となった症例はなく、全例に治験薬の投与が開始された。治験薬投与開始後にプラセボ群 6 例、AJG511 投与群 4 例の計 10 例が治験薬の投与を中止され、116 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。

6 週で治験薬投与を完了した 116 例のうち、継続投与の基準を満たした症例（継続投与該当例）は 43 例であった。そのうち、再同意を取得した症例は、39 例であり、その内訳はプラセボ群 19 例、AJG511 投与群 20 例であった。再同意取得例のうち、継続投与される前に中止となった症例はなく、全例が継続投与された。治験薬継続投与開始後に中止した症例はなく、全例が投与を完了した。

なお、「6 週投与例」の集計解析には、治験薬投与例（126 例）の 6 週来院日（中止を含む）までのデータを用いた。

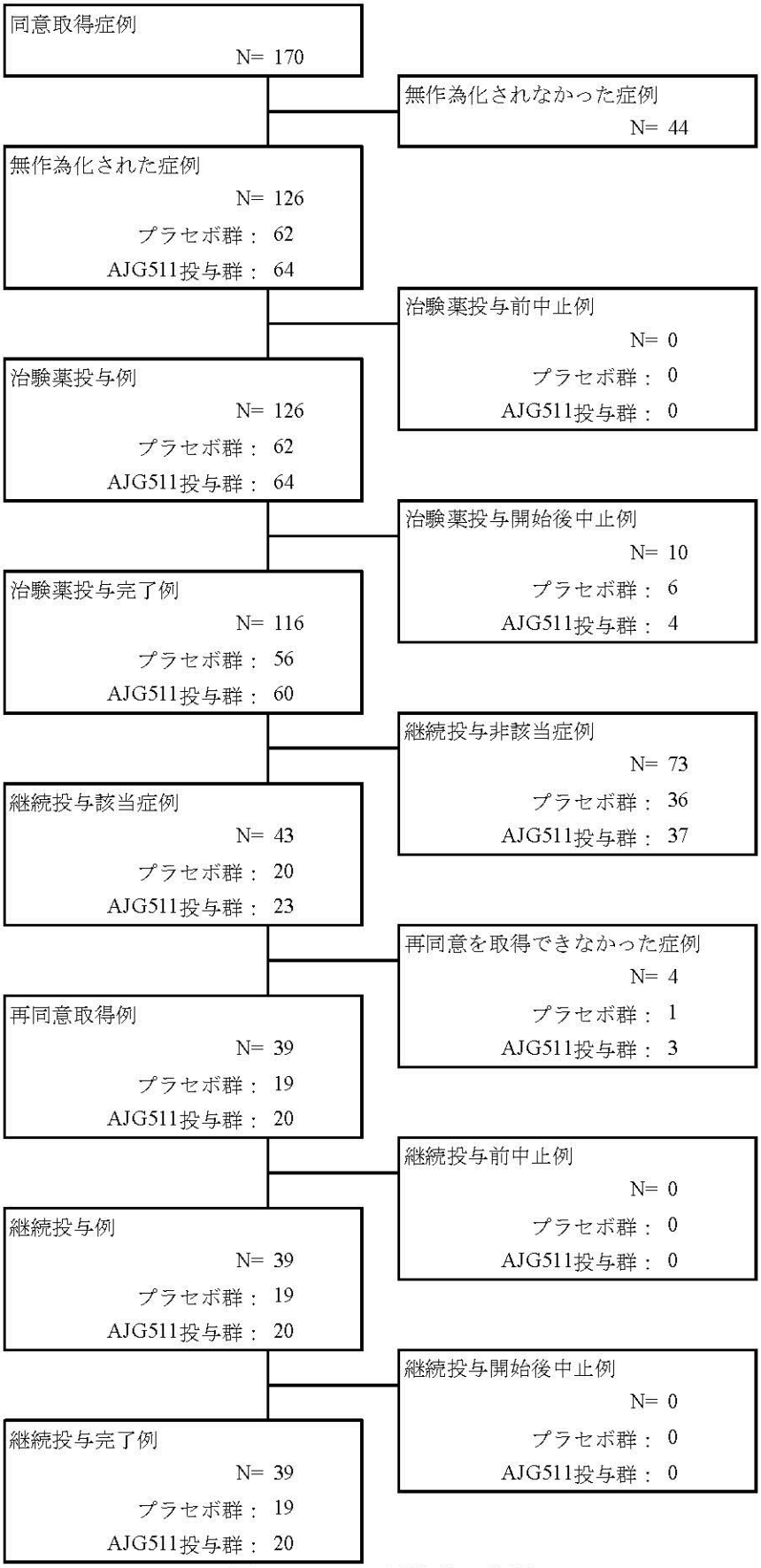



**図 2.7.6.6-1　被験者の内訳**

Source： AJG5111/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）図 10.1-1

6 週投与例における解析対象集団の構成を図 2.7.6.6-2 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 62 例、AJG511 投与群 64 例の計 126 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 62 例、AJG511 投与群 64 例の計 126 例であった。

PPS の構成は、FAS からプラセボ群 4 例、AJG511 投与群 4 例の計 8 例が不採用となったため、プラセボ群 58 例、AJG511 投与群 60 例の計 118 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。

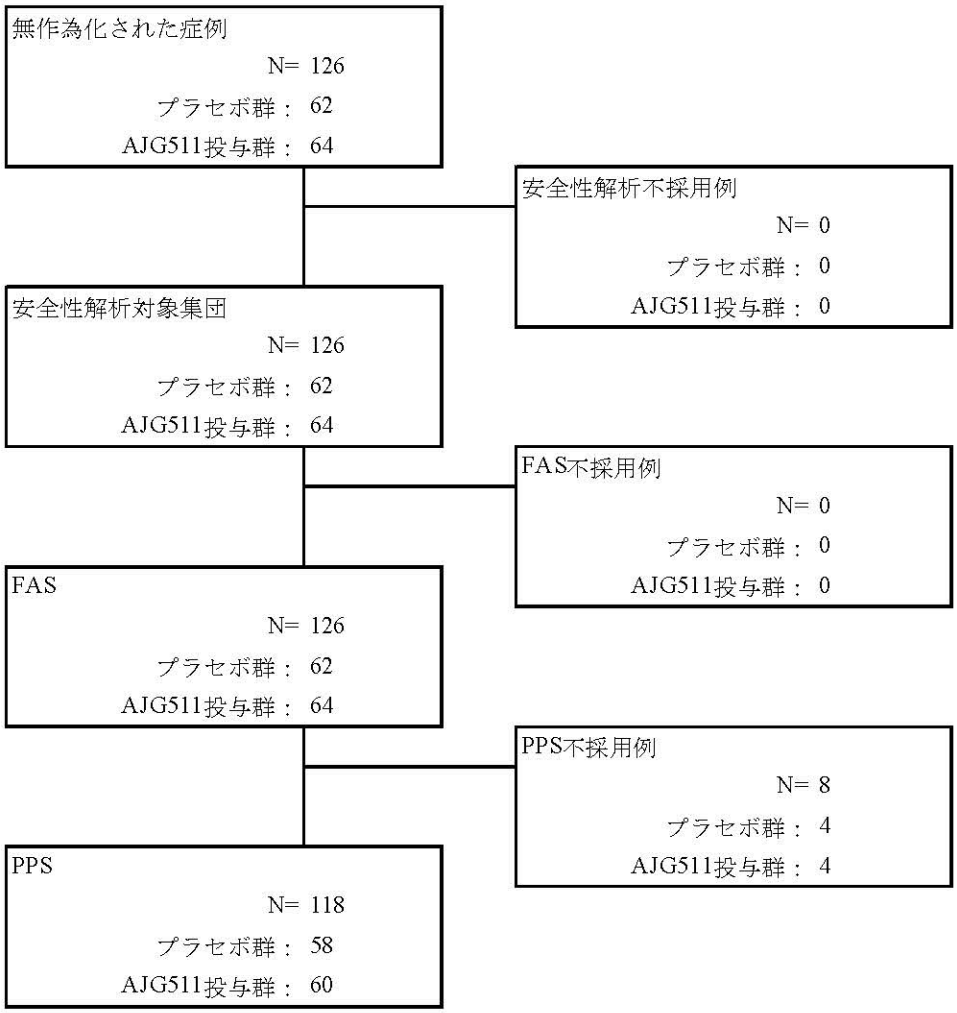



**図 2.7.6.6-2　6 週投与例における解析対象集団の構成**

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

継続投与例における解析対象集団の構成を図 2.7.6.6-3 に示した。

継続投与例における安全性解析対象集団の構成は、継続投与例全症例に治験薬が 1 回以上投与されたことから、プラセボ群 19 例、AJG511 投与群 20 例であった。

継続投与例における最大の解析対象集団の構成は、継続投与例における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、プラセボ群 19 例、AJG511 投与群 20 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。

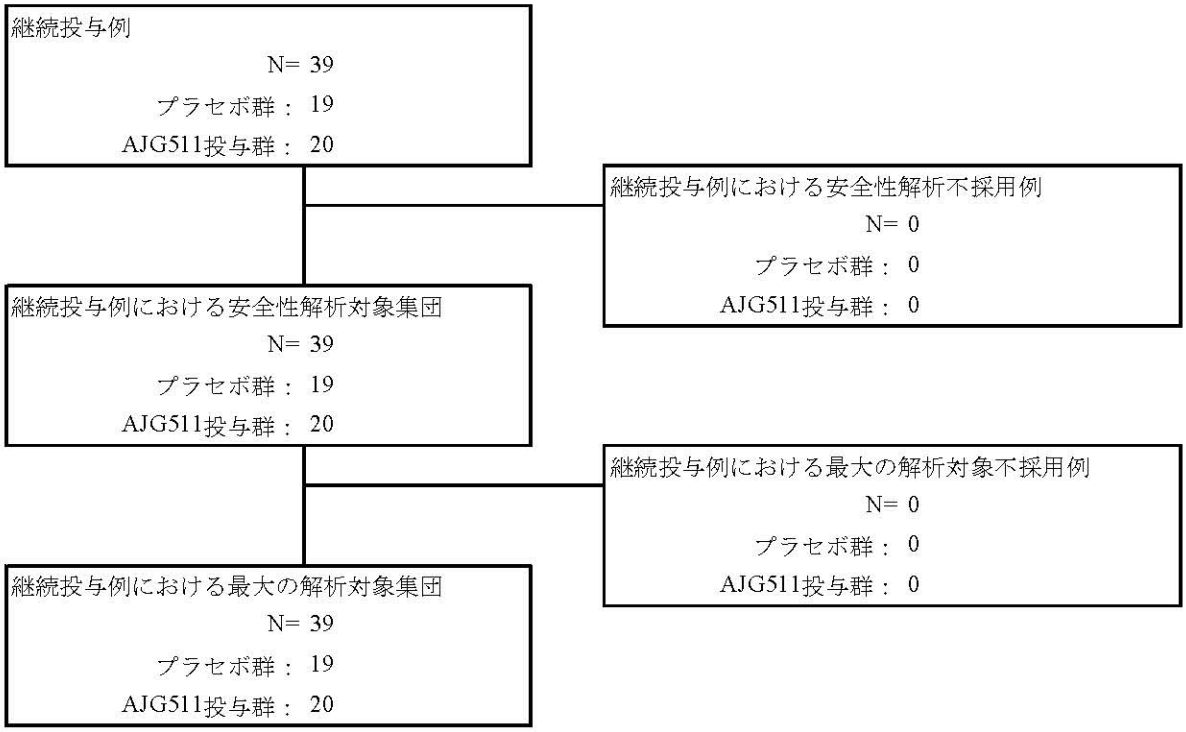



**図 2.7.6.6-3　継続投与例における解析対象集団の構成**

Source：AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）図 11.1.3-2

### 2)　被験者背景

・6 週投与例

FAS の被験者背景を表 2.7.6.6-2 に示した。

FAS 126 例全体では、男性 63 例（50.0%）、女性 63 例（50.0%）、年齢は 41.0±12.2 歳（以下、平均値±標準偏差）で、16 歳以上 20 歳未満 2 例（1.6%）、20 歳以上 65 歳未満 117 例（92.9%）、65 歳以上 7 例（5.6%）であった。体重は 59.19±12.27 kg であった。投与群別では、プラセボ群、AJG511 投与群の順で、男性の割合が 50.0%（31/62 例）、50.0%（32/64 例）、年齢が 41.9±12.3 歳、40.2±12.2 歳、体重が 61.33±12.69 kg、57.13±11.57 kg であった。

割付因子に係る背景は、プラセボ群、AJG511 投与群の順で、原疾患の病変の部位による分類は、直腸及び S 状結腸に限局が 80.6%（50/62 例）、73.4%（47/64 例）、S 状結腸を超えて口側に伸展が 19.4%（12/62 例）、26.6%（17/64 例）、今回の活動期における治療法としてペンタサ注腸及びその後発品の使用は 19.4%（12/62 例）、20.3%（13/64 例）、ペンタサ坐剤使用は、33.9%（21/62 例）、35.9%（23/64 例）、サラゾピリン坐剤使用は、0%（0/62 例）、3.1%（2/64 例）、副腎皮質ホルモン坐剤使用は、3.2%（2/62 例）、4.7%（3/64 例）、副腎皮質ホルモン注腸使用は、1.6%（1/62 例）、6.3%（4/64 例）、0 週の MMDAI は、3 点が 1.6%（1/62 例）、1.6%（1/64 例）、4 点が 9.7%（6/62 例）、14.1%（9/64 例）、5 点が 19.4%（12/62 例）、17.2%（11/64 例）、6 点が 21.0%（13/62 例）、31.3%（20/64 例）、7 点が 24.2%（15/62 例）、20.3%（13/64 例）、8 点が 21.0%（13/62 例）、15.6%（10/64 例）、9 点が 3.2%（2/62 例）、0%（0/64 例）であった。

また、病変の拡がりによる分類は、プラセボ群、AJG511 投与群の順で、全大腸炎型が 8.1%（5/62 例）、17.2%（11/64 例）、左側大腸炎型が 54.8%（34/62 例）、48.4%（31/64 例）、直腸炎型が 37.1%（23/62 例）、34.4%（22/64 例）、臨床的重症度による分類は、プラセボ群、AJG511 投与群の順で、軽症が 43.5%（27/62 例）、37.5%（24/64 例）、中等症が 56.5%（35/62 例）、62.5%（40/64 例）であり、重症例はいずれの群も 0%であった。

群間に大きな偏りはなかった。

表 2.7.6.6-2　被験者背景（FAS）

| 項目 | 区分/要約統計量 | プラセボ群 | AJG511 群 | 全体 |
|---|---|---|---|---|
| 対象症例数 | | 62 | 64 | 126 |
| 性別 | 男 | 31 (50.0) | 32 (50.0) | 63 (50.0) |
| | 女 | 31 (50.0) | 32 (50.0) | 63 (50.0) |
| 年齢（歳） | 16 以上 20 未満 | 0 (0.0) | 2 (3.1) | 2 (1.6) |
| | 20 以上 65 未満 | 59 (95.2) | 58 (90.6) | 117 (92.9) |
| | 65 以上 | 3 (4.8) | 4 (6.3) | 7 (5.6) |
| | 対象症例数 | 62 | 64 | 126 |
| | 平均値 | 41.9 | 40.2 | 41.0 |
| | 標準偏差 | 12.3 | 12.2 | 12.2 |
| | 最大値 | 75 | 71 | 75 |
| | 上側四分位値 | 50.0 | 48.5 | 49.0 |
| | 中央値 | 42.5 | 38.0 | 39.0 |
| | 下側四分位値 | 32.0 | 31.5 | 32.0 |
| | 最小値 | 23 | 17 | 17 |
| 体重（kg）* | 60 未満 | 28 (45.2) | 43 (67.2) | 71 (56.3) |
| | 60 以上 | 34 (54.8) | 21 (32.8) | 55 (43.7) |
| | 対象症例数 | 62 | 64 | 126 |
| | 平均値 | 61.33 | 57.13 | 59.19 |
| | 標準偏差 | 12.69 | 11.57 | 12.27 |
| | 最大値 | 111.2 | 94.0 | 111.2 |
| | 上側四分位値 | 67.80 | 64.20 | 65.90 |
| | 中央値 | 61.50 | 54.90 | 58.05 |
| | 下側四分位値 | 50.10 | 48.25 | 49.50 |
| | 最小値 | 41.4 | 36.2 | 36.2 |
| 原疾患の初発・再燃の別 | 初発 | 1 (1.6) | 4 (6.3) | 5 (4.0) |
| | 再燃 | 61 (98.4) | 60 (93.8) | 121 (96.0) |
| 原疾患の病変部位による分類 | 直腸及び S 状結腸に限局 | 50 (80.6) | 47 (73.4) | 97 (77.0) |
| | S 状結腸を超えて口側に伸展 | 12 (19.4) | 17 (26.6) | 29 (23.0) |
| 病変の拡がりによる分類 | 全大腸炎型 | 5 (8.1) | 11 (17.2) | 16 (12.7) |
| | 左側大腸炎型 | 34 (54.8) | 31 (48.4) | 65 (51.6) |
| | 直腸炎型 | 23 (37.1) | 22 (34.4) | 45 (35.7) |
| 0 週内視鏡所見スコア（直腸） | 0 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| | 1 | 11 (17.7) | 15 (23.4) | 26 (20.6) |
| | 2 | 45 (72.6) | 43 (67.2) | 88 (69.8) |
| | 3 | 6 (9.7) | 6 (9.4) | 12 (9.5) |
| 0 週内視鏡所見スコア（S 状結腸） | 0 | 21 (33.9) | 27 (42.2) | 48 (38.1) |
| | 1 | 19 (30.6) | 10 (15.6) | 29 (23.0) |
| | 2 | 21 (33.9) | 24 (37.5) | 45 (35.7) |
| | 3 | 1 (1.6) | 3 (4.7) | 4 (3.2) |
| 0 週内視鏡所見で最も活動性の高い部位 | 直腸 | 55 (88.7) | 53 (82.8) | 108 (85.7) |
| | S 状結腸 | 7 (11.3) | 11 (17.2) | 18 (14.3) |

例数（%）

*の項目は、ベースラインの値を用いた

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

表 2.7.6.6-2　被験者背景（FAS）　（続き）

| 項目 | 区分/要約統計量 | プラセボ群 | AJG511 群 | 全体 |
|---|---|---|---|---|
| 対象症例数 | | 62 | 64 | 126 |
| 罹病期間 | 12 週未満 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| | 12 週以上 1 年未満 | 7 (11.3) | 8 (12.5) | 15 (11.9) |
| | 1 年以上 5 年未満 | 26 (41.9) | 24 (37.5) | 50 (39.7) |
| | 5 年以上 | 29 (46.8) | 32 (50.0) | 61 (48.4) |
| 正常な排便回数（回／1 日あたり） | 1 回 | 41 (66.1) | 44 (68.8) | 85 (67.5) |
| | 2 回 | 17 (27.4) | 17 (26.6) | 34 (27.0) |
| | 3 回 | 2 (3.2) | 2 (3.1) | 4 (3.2) |
| | 4 回以上 | 2 (3.2) | 1 (1.6) | 3 (2.4) |
| 今回の活動期における寛解導入療法の期間（週） | 4 週未満 | 32 (51.6) | 26 (40.6) | 58 (46.0) |
| | 4 週以上 | 30 (48.4) | 38 (59.4) | 68 (54.0) |
| | 対象症例数 | 62 | 64 | 126 |
| | 平均値 | 7.40 | 15.19 | 11.36 |
| | 標準偏差 | 11.05 | 30.31 | 23.19 |
| | 最大値 | 43.1 | 215.4 | 215.4 |
| | 上側四分位値 | 9.14 | 21.14 | 15.43 |
| | 中央値 | 3.50 | 5.36 | 4.57 |
| | 下側四分位値 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| | 最小値 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| 喫煙習慣 | なし | 56 (90.3) | 64 (100.0) | 120 (95.2) |
| | あり | 6 (9.7) | 0 (0.0) | 6 (4.8) |
| 今回の活動期における治療方法 | ペンタサ錠又はその後発品（4.0g/日以上） | 12 (19.4) | 13 (20.3) | 25 (19.8) |
| | ペンタサ錠又はその後発品（4.0g/日未満又は不明） | 8 (12.9) | 7 (10.9) | 15 (11.9) |
| | ペンタサ注腸又はその後発品 | 12 (19.4) | 13 (20.3) | 25 (19.8) |
| | ペンタサ坐剤 | 21 (33.9) | 23 (35.9) | 44 (34.9) |
| | アサコール錠（3.6g/日以上） | 29 (46.8) | 30 (46.9) | 59 (46.8) |
| | アサコール錠（3.6g/日未満又は不明） | 6 (9.7) | 7 (10.9) | 13 (10.3) |
| | サラゾピリン錠又はその後発品（4.0g/日以上） | 1 (1.6) | 3 (4.7) | 4 (3.2) |
| | サラゾピリン錠又はその後発品（4.0g/日未満又は不明） | 2 (3.2) | 1 (1.6) | 3 (2.4) |
| | サラゾピリン坐剤 | 0 (0.0) | 2 (3.1) | 2 (1.6) |
| | 副腎皮質ホルモン錠剤 | 0 (0.0) | 1 (1.6) | 1 (0.8) |
| | 副腎皮質ホルモン坐剤 | 2 (3.2) | 3 (4.7) | 5 (4.0) |
| | 副腎皮質ホルモン注腸 | 1 (1.6) | 4 (6.3) | 5 (4.0) |
| | 副腎皮質ホルモン注射剤 | 1 (1.6) | 0 (0.0) | 1 (0.8) |
| | 血球成分除去療法 | 0 (0.0) | 1 (1.6) | 1 (0.8) |
| | 免疫調節剤 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| | 抗 TNFα 抗体 | 0 (0.0) | 1 (1.6) | 1 (0.8) |
| | その他（他の治験薬を除く） | 26 (41.9) | 29 (45.3) | 55 (43.7) |
| | 不明又は他の治験薬 | 1 (1.6) | 4 (6.3) | 5 (4.0) |
| 0 週の排便回数スコア | 0 | 7 (11.3) | 12 (18.8) | 19 (15.1) |
| | 1 | 29 (46.8) | 35 (54.7) | 64 (50.8) |
| | 2 | 26 (41.9) | 17 (26.6) | 43 (34.1) |
| | 3 | 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) |
| | 1 | 34 (54.8) | 35 (54.7) | 69 (54.8) |
| | 2 | 28 (45.2) | 29 (45.3) | 57 (45.2) |
| | 3 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

例数（%）

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

表 2.7.6.6-2　被験者背景（FAS）　（続き）

| 項目 | 区分/要約統計量 | プラセボ群 | AJG511 群 | 全体 |
|---|---|---|---|---|
| 対象症例数 | | 62 | 64 | 126 |
| 0 週の内視鏡所見スコア | 0 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| | 1 | 10 (16.1) | 12 (18.8) | 22 (17.5) |
| | 2 | 46 (74.2) | 46 (71.9) | 92 (73.0) |
| | 3 | 6 (9.7) | 6 (9.4) | 12 (9.5) |
| 0 週の Modified Mayo DAI | 3 | 1 (1.6) | 1 (1.6) | 2 (1.6) |
| | 4 | 6 (9.7) | 9 (14.1) | 15 (11.9) |
| | 5 | 12 (19.4) | 11 (17.2) | 23 (18.3) |
| | 6 | 13 (21.0) | 20 (31.3) | 33 (26.2) |
| | 7 | 15 (24.2) | 13 (20.3) | 28 (22.2) |
| | 8 | 13 (21.0) | 10 (15.6) | 23 (18.3) |
| | 9 | 2 (3.2) | 0 (0.0) | 2 (1.6) |
| 合併症 | なし | 15 (24.2) | 22 (34.4) | 37 (29.4) |
| | あり | 47 (75.8) | 42 (65.6) | 89 (70.6) |
| 臨床的重症度による分類 | 軽症 | 27 (43.5) | 24 (37.5) | 51 (40.5) |
| | 中等症 | 35 (56.5) | 40 (62.5) | 75 (59.5) |
| | 重症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

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

・継続投与例

継続投与例における最大の解析対象集団の被験者背景を表 2.7.6.6-3 に示した。

継続投与例における最大の解析対象集団 39 例全体では、男性 20 例（51.3%）、女性 19 例（48.7%）、年齢は 39.1±9.2 歳（以下、平均値±標準偏差）で、16 歳以上 20 歳未満 2 例（5.1%）、20 歳以上 65 歳未満 37 例（94.9%）、65 歳以上 0 例であった。体重は 56.64±8.38 kg であった。投与群別では、プラセボ群、AJG511 投与群の順で、男性の割合が 52.6%（10/19 例）、50.0%（10/20 例）、年齢が 39.5±8.5 歳、38.7±10.1 歳、体重が 58.77±8.92 kg、54.62±7.51 kg であった。

群間に大きな偏りはなかった。

表 2.7.6.6-3　被験者背景（継続投与例における最大の解析対象集団）

| 項目 | 区分/要約統計量 | プラセボ群 | AJG511 群 | 全体 |
|---|---|---|---|---|
| 対象症例数 | | 19 | 20 | 39 |
| 性別 | 男 | 10 (52.6) | 10 (50.0) | 20 (51.3) |
| | 女 | 9 (47.4) | 10 (50.0) | 19 (48.7) |
| 年齢（歳） | 16 以上 20 未満 | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 2 (5.1) |
| | 20 以上 65 未満 | 19 (100.0) | 18 (90.0) | 37 (94.9) |
| | 65 以上 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| | 対象症例数 | 19 | 20 | 39 |
| | 平均値 | 39.5 | 38.7 | 39.1 |
| | 標準偏差 | 8.5 | 10.1 | 9.2 |
| | 最大値 | 53 | 53 | 53 |
| | 上側四分位値 | 46.0 | 45.5 | 46.0 |
| | 中央値 | 40.0 | 40.0 | 40.0 |
| | 下側四分位値 | 32.0 | 31.5 | 32.0 |
| | 最小値 | 23 | 17 | 17 |

例数（%）
Source：AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 14.1.7-2

表 2.7.6.6-3　被験者背景（継続投与例における最大の解析対象集団）　（続き）

| 項目 | 区分/要約統計量 | プラセボ群 | AJG511 群 | 全体 |
|---|---|---|---|---|
| 対象症例数 | | 19 | 20 | 39 |
| 体重（kg）* | 60 未満 | 10 (52.6) | 15 (75.0) | 25 (64.1) |
| | 60 以上 | 9 (47.4) | 5 (25.0) | 14 (35.9) |
| | 対象症例数 | 19 | 20 | 39 |
| | 平均値 | 58.77 | 54.62 | 56.64 |
| | 標準偏差 | 8.92 | 7.51 | 8.38 |
| | 最大値 | 71.5 | 67.6 | 71.5 |
| | 上側四分位値 | 65.20 | 59.80 | 63.00 |
| | 中央値 | 58.00 | 54.90 | 57.10 |
| | 下側四分位値 | 49.30 | 47.80 | 48.10 |
| | 最小値 | 44.5 | 43.0 | 43.0 |
| 原疾患の初発・再燃の別 | 初発 | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 1 (2.6) |
| | 再燃 | 18 (94.7) | 20 (100.0) | 38 (97.4) |
| 原疾患の病変部位による分類 | 直腸及び S 状結腸に限局 | 16 (84.2) | 15 (75.0) | 31 (79.5) |
| | S 状結腸を超えて口側に伸展 | 3 (15.8) | 5 (25.0) | 8 (20.5) |
| 病変の拡がりによる分類 | 全大腸炎型 | 0 (0.0) | 3 (15.0) | 3 (7.7) |
| | 左側大腸炎型 | 10 (52.6) | 12 (60.0) | 22 (56.4) |
| | 直腸炎型 | 9 (47.4) | 5 (25.0) | 14 (35.9) |
| 0 週内視鏡所見スコア（直腸） | 0 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| | 1 | 5 (26.3) | 3 (15.0) | 8 (20.5) |
| | 2 | 13 (68.4) | 16 (80.0) | 29 (74.4) |
| | 3 | 1 (5.3) | 1 (5.0) | 2 (5.1) |
| 0 週内視鏡所見スコア（S 状結腸） | 0 | 9 (47.4) | 7 (35.0) | 16 (41.0) |
| | 1 | 6 (31.6) | 4 (20.0) | 10 (25.6) |
| | 2 | 4 (21.1) | 8 (40.0) | 12 (30.8) |
| | 3 | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 1 (2.6) |
| 0 週内視鏡所見で最も活動性の高い部位 | 直腸 | 15 (78.9) | 16 (80.0) | 31 (79.5) |
| | S 状結腸 | 4 (21.1) | 4 (20.0) | 8 (20.5) |
| 罹病期間 | 12 週未満 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| | 12 週以上 1 年未満 | 3 (15.8) | 3 (15.0) | 6 (15.4) |
| | 1 年以上 5 年未満 | 7 (36.8) | 8 (40.0) | 15 (38.5) |
| | 5 年以上 | 9 (47.4) | 9 (45.0) | 18 (46.2) |
| 正常な排便回数（回／1 日あたり） | 1 回 | 12 (63.2) | 12 (60.0) | 24 (61.5) |
| | 2 回 | 6 (31.6) | 7 (35.0) | 13 (33.3) |
| | 3 回 | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 1 (2.6) |
| | 4 回以上 | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 1 (2.6) |
| 今回の活動期における寛解導入療法の期間（週） | 4 週未満 | 7 (36.8) | 6 (30.0) | 13 (33.3) |
| | 4 週以上 | 12 (63.2) | 14 (70.0) | 26 (66.7) |
| | 対象症例数 | 19 | 20 | 39 |
| | 平均値 | 7.34 | 16.81 | 12.19 |
| | 標準偏差 | 6.89 | 20.66 | 16.09 |
| | 最大値 | 21.9 | 78.0 | 78.0 |
| | 上側四分位値 | 14.00 | 24.43 | 17.29 |
| | 中央値 | 6.29 | 8.71 | 6.86 |
| | 下側四分位値 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| | 最小値 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| 喫煙習慣 | なし | 17 (89.5) | 20 (100.0) | 37 (94.9) |
| | あり | 2 (10.5) | 0 (0.0) | 2 (5.1) |

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

表 2.7.6.6-3　被験者背景（継続投与例における最大の解析対象集団）　（続き）

| 項目 | 区分/要約統計量 | プラセボ群 | AJG511 群 | 全体 |
|---|---|---|---|---|
| 対象症例数 | | 19 | 20 | 39 |
| 今回の活動期における治療方法 | ペンタサ錠又はその後発品（4.0g/日以上） | 2 (10.5) | 8 (40.0) | 10 (25.6) |
| | ペンタサ錠又はその後発品（4.0g/日未満又は不明） | 2 (10.5) | 2 (10.0) | 4 (10.3) |
| | ペンタサ注腸又はその後発品 | 3 (15.8) | 4 (20.0) | 7 (17.9) |
| | ペンタサ坐剤 | 8 (42.1) | 9 (45.0) | 17 (43.6) |
| | アサコール錠（3.6g/日以上） | 9 (47.4) | 8 (40.0) | 17 (43.6) |
| | アサコール錠（3.6g/日未満又は不明） | 4 (21.1) | 2 (10.0) | 6 (15.4) |
| | サラゾピリン錠又はその後発品（4.0g/日以上） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| | サラゾピリン錠又はその後発品（4.0g/日未満又は不明） | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 1 (2.6) |
| | サラゾピリン坐剤 | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 1 (2.6) |
| | 副腎皮質ホルモン錠剤 | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 1 (2.6) |
| | 副腎皮質ホルモン坐剤 | 1 (5.3) | 1 (5.0) | 2 (5.1) |
| | 副腎皮質ホルモン注腸 | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 1 (2.6) |
| | 副腎皮質ホルモン注射剤 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| | 血球成分除去療法 | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 1 (2.6) |
| | 免疫調節剤 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| | 抗 TNFα 抗体 | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 1 (2.6) |
| | その他（他の治験薬を除く） | 8 (42.1) | 13 (65.0) | 21 (53.8) |
| | 不明又は他の治験薬 | 1 (5.3) | 2 (10.0) | 3 (7.7) |
| 0 週の排便回数スコア | 0 | 3 (15.8) | 2 (10.0) | 5 (12.8) |
| | 1 | 7 (36.8) | 10 (50.0) | 17 (43.6) |
| | 2 | 9 (47.4) | 8 (40.0) | 17 (43.6) |
| | 3 | 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) |
| | 1 | 9 (47.4) | 10 (50.0) | 19 (48.7) |
| | 2 | 10 (52.6) | 10 (50.0) | 20 (51.3) |
| | 3 | 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) |
| | 1 | 4 (21.1) | 3 (15.0) | 7 (17.9) |
| | 2 | 14 (73.7) | 16 (80.0) | 30 (76.9) |
| | 3 | 1 (5.3) | 1 (5.0) | 2 (5.1) |
| 0 週の Modified Mayo DAI | 3 | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 1 (2.6) |
| | 4 | 3 (15.8) | 1 (5.0) | 4 (10.3) |
| | 5 | 3 (15.8) | 4 (20.0) | 7 (17.9) |
| | 6 | 3 (15.8) | 5 (25.0) | 8 (20.5) |
| | 7 | 2 (10.5) | 5 (25.0) | 7 (17.9) |
| | 8 | 7 (36.8) | 5 (25.0) | 12 (30.8) |
| | 9 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 合併症 | なし | 5 (26.3) | 5 (25.0) | 10 (25.6) |
| | あり | 14 (73.7) | 15 (75.0) | 29 (74.4) |
| 臨床的重症度による分類 | 軽症 | 8 (42.1) | 6 (30.0) | 14 (35.9) |
| | 中等症 | 11 (57.9) | 14 (70.0) | 25 (64.1) |
| | 重症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

例数（%）
Source：AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 14.1.7-2

### 3) 有効性

#### ① 主要評価項目

##### I) 主解析

粘膜治癒率【6 週】（FAS）を図 2.7.6.6-4、表 2.7.6.6-4 に示した。

粘膜治癒率【6 週】（内視鏡所見スコア（中央判定委員会判定）0 点の被験者の割合）（FAS）は、プラセボ群 3.2%（0.9～11.0%）（以下、両側 95%信頼区間）、AJG511 投与群 32.8%（22.6～45.0%）であった。尤度比検定の結果、AJG511 投与群のプラセボに対する優越性が検証された（p<0.0001）（表 2.7.6.6-5 参照）。

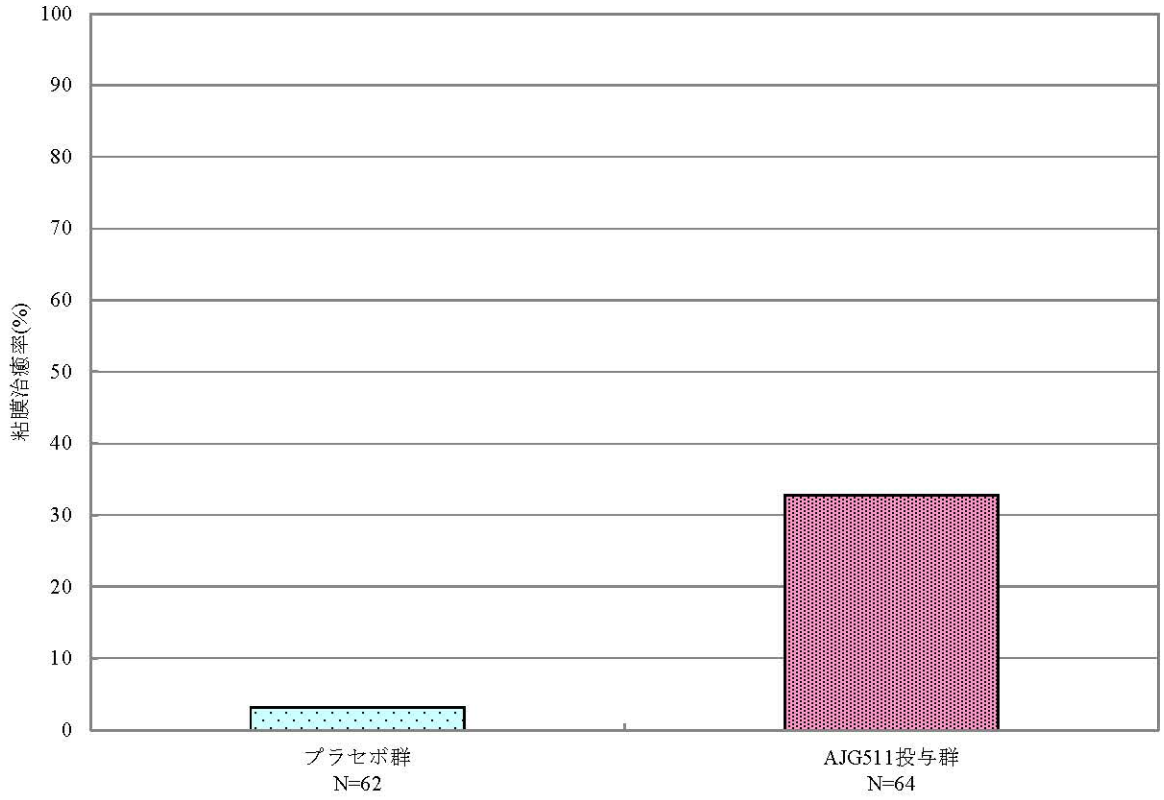



図 2.7.6.6-4 粘膜治癒率【6 週】（FAS）

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

表 2.7.6.6-4 粘膜治癒率【6 週】（FAS）

| 投与群 | プラセボ群 | AJG511 投与群 |
|---|---|---|
| 解析対象症例 | 62 | 64 |
| 粘膜治癒例 | 2 | 21 |
| 粘膜治癒率(%) | 3.2 | 32.8 |
| 粘膜治癒率の 95%信頼区間 | 0.9～11.0 | 22.6～45.0 |

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

モデルを主効果モデルとし、粘膜治癒率【6 週】（FAS）を目的変数、投与群及び割付因子を説明変数としたロジスティック回帰モデルにおける AJG511 投与群のプラセボ投与群に対するオッズ比を表 2.7.6.6-5 に示した。

AJG511 投与群のプラセボ群に対するオッズ比の点推定値（両側 95%信頼区間）は、17.20（4.50～114.38）で、両側 95%信頼区間の下限値は 1 を上回った。なお、主効果モデルの確認のため、交互作用効果モデル（投与群と割付因子）で解析を行った結果、交互作用項は有意ではなかった。

**表 2.7.6.6-5　粘膜治癒率【6 週】のプラセボ投与群に対するオッズ比（FAS）**

＜効果分析の尤度比統計量＞

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

＜最大尤度推定値の分析＞

| パラメータ | | 自由度 | 推定値 | 標準誤差 | Wald95%信頼限界 | | Wald$\chi^2$ 値 | p 値 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 切片 | | 1 | -2.7017 | 0.7648 | -4.2007 | -1.2027 | 12.48 | 0.0004 |
| 投与群 | AJG511 投与群 | 1 | 2.8447 | 0.7872 | 1.3017 | 4.3876 | 13.06 | 0.0003 |
| 今回の活動期の治療における局所製剤の有無 | 使用 | 1 | -1.0538 | 0.5367 | -2.1057 | -0.0019 | 3.86 | 0.0496 |
| 0 週の排便回数スコア、血便スコア、内視鏡所見スコアの合計 | 5 点以上 | 1 | -0.8447 | 0.5321 | -1.8876 | 0.1981 | 2.52 | 0.1124 |
| 原疾患の病変部位による分類 | S 状結腸を超えて口側に伸展 | 1 | 0.1239 | 0.5998 | -1.0518 | 1.2996 | 0.04 | 0.8363 |

＜オッズ比の推定値＞

| パラメータ | | 推定値 | 95%信頼限界 | |
|---|---|---|---|---|
| 投与群 | AJG511 投与群 vs プラセボ群 | 17.20 | 4.50 | 114.38 |
| 今回の活動期の治療における局所製剤の有無 | 使用 vs 未使用 | 0.35 | 0.12 | 0.97 |
| 0 週の排便回数スコア、血便スコア、内視鏡所見スコアの合計 | 5 点以上 vs 4 点以下 | 0.43 | 0.15 | 1.19 |
| 原疾患の病変部位による分類 | S 状結腸を超えて口側に伸展 vs 直腸から S 状結腸に限局 | 1.13 | 0.33 | 3.60 |

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

### II）副解析

#### a）主解析の感度分析

粘膜治癒率【6 週】（PPS）は、プラセボ群 3.4%（1.0%～11.7%）、AJG511 投与群 35.0%（24.2～47.6%）であった。

プラセボ群に対する AJG511 投与群のオッズ比の点推定値（両側 95%信頼区間）は、17.91（4.63～120.15）で、両側 95%信頼区間の下限値は 1 を上回った。

なお、主効果モデルの確認のため、交互作用効果モデル（投与群と割付因子）で解析を行った結果、交互作用項は有意ではなかった。

#### b）粘膜治癒率【6 週】の群間差及び差の信頼区間

粘膜治癒率【6 週】（FAS）のプラセボ群との差の点推定値（両側 95%信頼区間）は 29.6%（16.7～42.0%）であり、AJG511 投与群の粘膜治癒率【6 週】はプラセボ群と比較し有意に高値であった。

c）主要評価項目の調整解析

背景項目の主要評価項目に与える影響の大きさを推定するために、FAS を対象とし主解析で構築したロジスティック回帰モデルに説明変数を加えたモデルを用いた調整解析を行った。投与群及び割付因子以外の説明変数として、年齢、体重、0 週内視鏡所見スコア（直腸）、0 週内視鏡所見スコア（S 状結腸）、正常な排便回数、今回の活動期における寛解導入療法の期間、0 週の排便回数スコア、0 週の血便スコア、0 週の内視鏡所見スコア、0 週の MMDAI、性別（男性）、罹病期間（12 週以上 1 年未満）、0 週内視鏡所見で最も活動性の高い部位（直腸）を取り上げた。

説明変数の 0 週内視鏡所見で最も活動性の高い部位において有意差が認められ、主要評価項目に影響を与えていた。

以上の因子をモデルに含めて解析を行った場合も、主解析と同様の結果であった。

d）主要評価項目の部分集団解析

部分集団解析では、20 例以上の部分集団を構成した項目については、AJG511 投与群において、0 週の MMDAI では 6 以上に対し 5 以下、今回の活動期における寛解導入療法の期間では 4 週以上に対し 4 週未満、今回の活動期の治療における局所製剤の使用、今回の活動期におけるペンタサ注腸、ペンタサ坐剤、サラゾピリン坐剤の使用、及び今回の活動期におけるペンタサ坐剤の使用では、使用に対し未使用において粘膜治癒率【6 週】は高い傾向にあったが、プラセボ群との比較ではいずれも AJG511 投与群の粘膜治癒率【6 週】が高い傾向にあった。

② 副次評価項目

I）粘膜寛解率【6 週】：内視鏡所見スコア≦1 点の被験者の割合

粘膜寛解率【6 週】（FAS）は、プラセボ群 35.5%（24.7～47.9%）（以下、両側 95%信頼区間）、AJG511 投与群 75.0%（63.2～84.0%）、プラセボ群との差の点推定値（両側 95%信頼区間）は 39.5%（22.4～53.5%）であり、AJG511 投与群はプラセボ群と比較し有意に高値であった。

II）寛解率【6 週】：血便スコアが 0 点、内視鏡所見スコアが 1 点以下及び排便回数スコアが 0 点、あるいは 0 週より 1 点以上減少した被験者の割合

寛解率【6 週】（FAS）を図 2.7.6.6-5、表 2.7.6.6-6 に示した。

寛解率【6 週】（FAS）は、プラセボ群 16.1%（9.0～27.2%）（以下、両側 95%信頼区間）、AJG511 投与群 40.6%（29.5～52.9%）、プラセボ群との差の点推定値（両側 95%信頼区間）は 24.5%（8.8～38.6%）であり、AJG511 投与群はプラセボ群と比較し有意に高値であった。

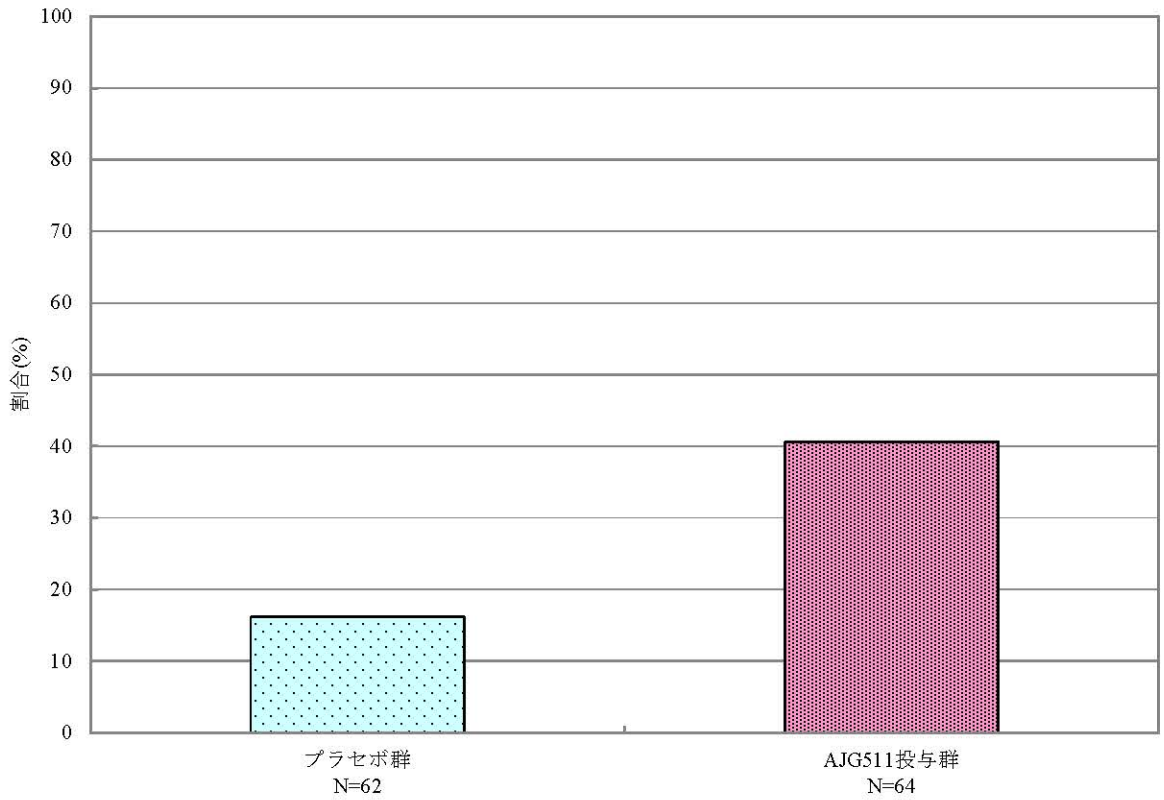



図 2.7.6.6-5　寛解率【6 週】（FAS）

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

表 2.7.6.6-6　寛解率【6 週】（FAS）

| 評価時点 | 投与群 | | プラセボ群 | AJG511 投与群 |
|---|---|---|---|---|
| 6 週 | 解析対象症例 | | 62 | 64 |
| | 該当例 | | 10 | 26 |
| | 割合(%) | | 16.1 | 40.6 |
| | 割合の 95%信頼区間 | | 9.0～27.2 | 29.5～52.9 |
| | プラセボ群との比較 | 割合の差の点推定値 | - | 24.5 |
| | | 割合の差の 95%信頼区間 | - | 8.8～38.6 |

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

### III）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】

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】（FAS）は、プラセボ群 22.6%（14.0～34.4%）（以下、両側 95%信頼区間）、AJG511 投与群 54.7%（42.6～66.3%）、プラセボ群との差の点推定値（両側 95%信頼区間）は、32.1%（15.2～46.5%）であり、AJG511 投与群はプラセボ群と比較し有意に高値であった。

### IV）MMDAI スコア≦1 点の被験者の割合【6 週】

MMDAI スコア≦1 点の被験者の割合【6 週】（FAS）は、プラセボ群 4.8%（1.7～13.3%）（以下、両側 95%信頼区間）、AJG511 投与群 34.4%（23.9～46.6%）、プラセボ群との差の点推定値

（両側 95%信頼区間）は、29.5%（16.1～42.2%）であり、AJG511 投与群はプラセボ群と比較し有意に高値であった。

### V）血便スコア＝0 点を満たす被験者の割合

・6 週投与例

血便スコア＝0 点の被験者の割合（FAS）は、2、4 及び 6 週の順で、プラセボ群 23.7%（14.7～36.0%）（以下、両側 95%信頼区間）、32.2%（21.7～44.9%）、42.9%（30.8～55.9%）、AJG511 投与群 53.1%（41.1～64.8%）、65.6%（53.0～76.3%）、68.3%（55.8～78.7%）であった。プラセボ群との差の点推定値（両側 95%信頼区間）は、2、4 及び 6 週の順で、29.4%（12.2～44.2%）、33.4%（15.5～48.4%）、25.5%（7.4～41.4%）であり、AJG511 投与群はプラセボ群と比較し 2、4 及び 6 週において有意に高値であった。

・継続投与例

血便スコア＝0 点の被験者の割合（継続投与例における最大の解析対象集団）は、2、4、6、8、10 及び 12 週の順で、プラセボ群 42.1%（23.1～63.7%）（以下、両側 95%信頼区間）、42.1%（23.1～63.7%）、52.6%（31.7～72.7%）、73.7%（51.2～88.2%）、77.8%（54.8～91.0%）、68.4%（46.0～84.6%）、AJG511 投与群 60.0%（38.7～78.1%）、70.0%（48.1～85.5%）、60.0%（38.7～78.1%）、75.0%（53.1～88.8%）、70.0%（48.1～85.5%）、80.0%（58.4～91.9%）であった。プラセボ群との差の点推定値（両側 95%信頼区間）は 2、4、6、8、10 及び 12 週の順で、17.9%（-12.5～44.1%）、27.9%（-2.9～52.4%）、7.4%（-21.9～35.0%）、1.3%（-24.9～27.7%）、-7.8%（-33.4～19.9%）、11.6%（-15.4～37.0%）であり、群間に有意差は認められなかった。

### VI）MMDAI の各サブスコアの推移

#### a）排便回数スコア

・6 週投与例

排便回数スコア（FAS）は、0、2、4 及び 6 週の順で、プラセボ群 1.3（1.1～1.5）（以下、平均値（両側 95%信頼区間））、0.9（0.7～1.2）、0.9（0.7～1.1）、0.8（0.6～1.0）、AJG511 投与群 1.1（0.9～1.2）、0.6（0.4～0.7）、0.4（0.3～0.5）、0.4（0.3～0.6）であった。プラセボ群との平均値の差の点推定値（両側 95%信頼区間）は、0、2、4 及び 6 週の順で、-0.2（-0.5～0.0）、-0.4（-0.6～-0.1）、-0.5（-0.7～-0.2）、-0.4（-0.6～-0.2）であり、AJG511 投与群はプラセボ群と比較し 2、4 及び 6 週において有意に低値であった。

・継続投与例

排便回数スコア（継続投与例における最大の解析対象集団）は、0、2、4、6、8、10 及び 12 週の順で、プラセボ群 1.3（1.0～1.7）（以下、平均値（両側 95%信頼区間））、0.7（0.3～1.2）、0.6（0.2～1.0）、0.5（0.2～0.8）、0.5（0.1～0.8）、0.4（0.1～0.6）、0.6（0.2～1.1）、AJG511 投与群 1.3（1.0～1.6）、0.5（0.2～0.8）、0.3（0.1～0.5）、0.3（0.0～0.5）、0.3（0.1～0.5）、0.3（0.1～0.5）、0.4（0.0～0.7）であった。プラセボ群との平均値の差の点推定値（両側 95%信頼区間）は、0、2、4、6、8、10 及び 12 週の順で、0.0（-0.5～0.4）、-0.2（-0.7～0.3）、-0.3（-0.7～0.2）、-0.3（-0.6～0.1）、-0.2（-0.6～0.2）、-0.1（-0.4～0.2）、-0.3（-0.8～0.3）であり、いずれの時点においても群間に有意差は認められなかった。

b）血便スコア

・6 週投与例

血便スコア（FAS）は、0、2、4 及び 6 週の順で、プラセボ群 1.5（1.3～1.6）（以下、平均値（両側 95%信頼区間））、1.1（0.9～1.3）、0.8（0.6～1.0）、0.7（0.5～0.9）、AJG511 投与群 1.5（1.3～1.6）、0.6（0.4～0.8）、0.4（0.3～0.6）、0.3（0.2～0.5）であった。プラセボ群との平均値の差の点推定値（両側 95%信頼区間）は、0、2、4 及び 6 週の順で、0.0（-0.2～0.2）、-0.5（-0.8～-0.2）、-0.4（-0.6～-0.1）、-0.4（-0.6～-0.2）であり、AJG511 投与群はプラセボ群と比較し 2、4 及び 6 週において有意に低値であった。

・継続投与例

血便スコア（継続投与例における最大の解析対象集団）は、0、2、4、6、8、10 及び 12 週の順で、プラセボ群 1.5（1.3～1.8）（以下、平均値（両側 95%信頼区間））、0.8（0.4～1.2）、0.6（0.3～0.9）、0.5（0.2～0.7）、0.3（0.0～0.6）、0.3（0.0～0.6）、0.4（0.1～0.7）、AJG511 投与群 1.5（1.3～1.7）、0.5（0.2～0.8）、0.4（0.1～0.6）、0.4（0.2～0.6）、0.3（0.0～0.5）、0.3（0.1～0.5）、0.3（0.0～0.6）であった。プラセボ群との平均値の差の点推定値（両側 95%信頼区間）は、0、2、4、6、8、10 及び 12 週の順で、0.0（-0.4～0.3）、-0.3（-0.8～0.2）、-0.3（-0.7～0.1）、-0.1（-0.4～0.3）、-0.1（-0.4～0.3）、0.0（-0.3～0.4）、-0.1（-0.5～0.4）であり、いずれの時点においても群間に有意差は認められなかった。

c）内視鏡所見スコア

・6 週投与例

内視鏡所見スコア（FAS）は、0 及び 6 週の順で、プラセボ群 1.9（1.8～2.1）（以下、平均値（両側 95%信頼区間））、1.6（1.5～1.8）、AJG511 投与群 1.9（1.8～2.0）、0.9（0.7～1.1）であった。プラセボ群との平均値の差の点推定値（両側 95%信頼区間）は、0 及び 6 週の順で、0.0（-0.2～0.2）、-0.7（-1.0～-0.5）であり、AJG511 投与群はプラセボ群と比較し 6 週において有意に低値であった。

・継続投与例

内視鏡所見スコア（継続投与例における最大の解析対象集団）は、0、6 及び 12 週の順で、プラセボ群 1.8（1.6～2.1）（以下、平均値（両側 95%信頼区間））、1.2（0.9～1.4）、1.4（1.2～1.7）、AJG511 投与群 1.9（1.7～2.1）、0.9（0.6～1.2）、1.0（0.6～1.4）であった。プラセボ群との平均値の差の点推定値（両側 95%信頼区間）は、0、6 及び 12 週の順で、0.1（-0.3～0.4）、-0.3（-0.6～0.1）、-0.4（-0.9～0.0）であり、群間に有意差は認められなかった。

d）医師の全般的評価スコア

・6 週投与例

医師の全般的評価スコア（FAS）は、0、2、4 及び 6 週の順で、プラセボ群 1.6（1.5～1.8）（以下、平均値（両側 95%信頼区間））、1.3（1.1～1.4）、1.1（0.9～1.3）、1.2（1.1～1.4）、AJG511 投与群 1.6（1.5～1.7）、0.9（0.8～1.0）、0.6（0.5～0.8）、0.8（0.6～0.9）であった。プラセボ群との平均値の差の点推定値（両側 95%信頼区間）は、0、2、4 及び 6 週の順で、-0.1（-0.2～0.1）、

-0.4（-0.6～-0.1）、-0.5（-0.7～-0.2）、-0.5（-0.7～-0.3）であり、AJG511 投与群はプラセボ群と比較し 2、4 及び 6 週において有意に低値であった。

・継続投与例

医師の全般的評価スコア（継続投与例における最大の解析対象集団）は、0、2、4、6、8、10 及び 12 週の順で、プラセボ群 1.5（1.3～1.8）（以下、平均値（両側 95%信頼区間））、1.1（0.7～1.4）、0.9（0.6～1.2）、0.9（0.8～1.1）、0.7（0.5～1.0）、0.6（0.4～0.9）、0.6（0.4～0.9）、AJG511 投与群 1.8（1.5～2.0）、0.9（0.6～1.2）、0.6（0.3～0.9）、0.9（0.8～1.0）、0.7（0.5～0.9）、0.7（0.4～0.9）、0.7（0.3～1.0）であった。プラセボ群との平均値の差の点推定値（両側 95%信頼区間）は、0、2、4、6、8、10 及び 12 週の順で、0.2（-0.1～0.5）、-0.2（-0.6～0.3）、-0.3（-0.7～0.1）、0.0（-0.3～0.2）、0.0（-0.3～0.3）、0.0（-0.3～0.4）、0.0（-0.4～0.4）であり、群間に有意差は認められなかった。

### VII）MMDAI の各サブスコアの変化量の推移

#### a）排便回数スコア

・6 週投与例

排便回数スコアの変化量（FAS）は、2、4 及び 6 週の順で、プラセボ群-0.4（-0.6～-0.2）（以下、平均値（両側 95%信頼区間））、-0.4（-0.6～-0.2）、-0.5（-0.7～-0.3）、AJG511 投与群-0.5（-0.7～-0.3）、-0.7（-0.8～-0.5）、-0.7（-0.8～-0.5）であった。プラセボ群との平均値の差の点推定値（両側 95%信頼区間）は、2、4 及び 6 週の順で、-0.1（-0.4～0.1）、-0.3（-0.6～0.0）、-0.2（-0.5～-0.1）であり、いずれの時点においても群間に有意差は認められなかった。

・継続投与例

排便回数スコアの変化量（継続投与例における最大の解析対象集団）は、2、4、6、8、10 及び 12 週の順で、プラセボ群-0.6（-0.9～-0.2）（以下、平均値（両側 95%信頼区間））、-0.7（-1.1～-0.3）、-0.8（-1.2～-0.4）、-0.8（-1.2～-0.4）、-0.9（-1.2～-0.6）、-0.7（-1.2～-0.2）、AJG511 投与群-0.8（-1.1～-0.5）、-1.0（-1.3～-0.7）、-1.1（-1.4～-0.7）、-1.0（-1.4～-0.6）、-1.0（-1.4～-0.6）、-1.0（-1.4～-0.5）であった。プラセボ群との平均値の差の点推定値（両側 95%信頼区間）は、2、4、6、8、10 及び 12 週の順で、-0.2（-0.7～0.2）、-0.3（-0.7～0.2）、-0.3（-0.8～0.3）、-0.2（-0.7～0.4）、-0.1（-0.6～0.4）、-0.3（-0.9～0.3）であり、群間に有意差は認められなかった。

#### b）血便スコア

・6 週投与例

血便スコアの変化量（FAS）は、2、4 及び 6 週の順で、プラセボ群-0.3（-0.5～-0.2）（以下、平均値（両側 95%信頼区間））、-0.6（-0.8～-0.4）、-0.7（-0.9～-0.5）、AJG511 投与群-0.8（-1.0～-0.7）、-1.0（-1.2～-0.8）、-1.1（-1.3～-1.0）であった。プラセボ群との平均値の差の点推定値（両側 95%信頼区間）は、2、4 及び 6 週の順で、-0.5（-0.7～-0.3）、-0.4（-0.6～-0.2）、-0.4（-0.6～-0.1）であり、AJG511 投与群の血便スコアの変化量はプラセボ群と比較し 2、4 及び 6 週において有意に大きかった。

・継続投与例

血便スコアの変化量（継続投与例における最大の解析対象集団）は、2、4、6、8、10 及び 12 週の順で、プラセボ群-0.7（-1.0～-0.3）（以下、平均値（両側 95%信頼区間））、-0.9（-1.2～-0.6）、-1.1（-1.4～-0.8）、-1.2（-1.6～-0.9）、-1.2（-1.6～-0.9）、-1.2（-1.5～-0.8）、AJG511 投与群-1.0（-1.3～-0.7）、-1.2（-1.4～-0.9）、-1.1（-1.3～-0.9）、-1.3（-1.5～-1.0）、-1.2（-1.4～-1.0）、-1.2（-1.5～-0.9）であった。プラセボ群との平均値の差の点推定値（両側 95%信頼区間）は、2、4、6、8、10 及び 12 週の順で、-0.3（-0.8～0.1）、-0.3（-0.6～0.1）、0.0（-0.4～0.3）、0.0（-0.4～0.3）、0.0（-0.4～0.4）、0.0（-0.5～0.4）であり、血便スコアの変化量はいずれの時点においても群間に有意差は認められなかった。

**c）内視鏡所見スコア**

・6 週投与例

内視鏡所見スコアの変化量（FAS）は、6 週で、プラセボ群-0.3（-0.5～-0.1）（以下、平均値（両側 95%信頼区間））、AJG511 投与群-1.0（-1.2～-0.8）であった。プラセボ群との平均値の差の点推定値（両側 95%信頼区間）は、-0.7（-1.0～-0.5）であり、AJG511 投与群の内視鏡スコアの変化量はプラセボ群と比較し有意に大きかった。

・継続投与例

内視鏡所見スコアの変化量（継続投与例における最大の解析対象集団）は、6 及び 12 週の順で、プラセボ群-0.7（-1.0～-0.4）（以下、平均値（両側 95%信頼区間））、-0.4（-0.8～-0.1）、AJG511 投与群-1.0（-1.3～-0.7）、-0.9（-1.3～-0.5）であった。プラセボ群との平均値の差の点推定値（両側 95%信頼区間）は、-0.3（-0.7～0.1）、-0.5（-1.0～0.0）であり、内視鏡所見スコアの変化量はいずれの時点においても群間に有意差は認められなかった。

**d）医師の全般的評価スコア**

・6 週投与例

医師の全般的評価スコアの変化量（FAS）は、2、4 及び 6 週の順で、プラセボ群-0.3（-0.5～-0.2）（以下、平均値（両側 95%信頼区間））、-0.5（-0.7～-0.3）、-0.4（-0.5～-0.2）、AJG511 投与群-0.7（-0.8～-0.5）、-1.0（-1.2～-0.8）、-0.9（-1.0～-0.7）であった。プラセボ群との平均値の差の点推定値（両側 95%信頼区間）は、2、4 及び 6 週の順で、-0.3（-0.6～-0.1）、-0.5（-0.7～-0.2）、-0.5（-0.7～-0.3）であり、AJG511 投与群の医師の全般的評価スコアの変化量はプラセボ群と比較し 2、4 及び 6 週において有意に大きかった。

・継続投与例

医師の全般的評価スコアの変化量（継続投与例における最大の解析対象集団）は、2、4、6、8、10 及び 12 週の順で、プラセボ群-0.5（-0.9～-0.1）（以下、平均値（両側 95%信頼区間））、-0.6（-1.0～-0.2）、-0.6（-0.9～-0.3）、-0.8（-1.1～-0.4）、-0.9（-1.3～-0.5）、-0.9（-1.3～-0.5）、AJG511 投与群-0.9（-1.2～-0.5）、-1.2（-1.5～-0.8）、-0.9（-1.1～-0.6）、-1.1（-1.4～-0.7）、-1.1（-1.4～-0.8）、-1.1（-1.4～-0.8）であった。プラセボ群との平均値の差の点推定値（両側 95%信頼区間）は、2、4、6、8、10 及び 12 週の順で、-0.4（-0.9～0.1）、-0.5（-1.1～0.0）、-0.3（-0.6～0.1）、-0.3（-0.7～0.2）、-0.2（-0.7～0.2）、-0.2（-0.7～0.3）であり、医師の全般的評価スコアの変化量はいずれの時点においても群間に有意差は認められなかった。

### VIII）MMDAI の各サブスコアの頻度

#### a）排便回数スコア

・6 週投与例

排便回数スコアの頻度（FAS）は、スコア 0、1、2 及び 3 の順で、0 週ではプラセボ群 11.3%、46.8%、41.9%、0%、AJG511 投与群 18.8%、54.7%、26.6%、0%であった。両群とも 2 週からスコアの低値方向への変化が認められ、6 週では、プラセボ群 35.7%、50.0%、12.5%、1.8%、AJG511 投与群 60.0%、38.3%、1.7%、0%であった、群間の比較では、AJG511 投与群はプラセボ群と比較し 2、4 及び 6 週において低値方向への変化が大きかった。

・継続投与例

排便回数スコアの頻度（継続投与例における最大の解析対象集団）は、スコア 0、1、2 及び 3 の順で、0 週ではプラセボ群 15.8%、36.8%、47.4%、0%、AJG511 投与群 10.0%、50.0%、40.0%、0%であった。両群とも 2 週からスコアの低値方向への変化が認められ、6 週では、プラセボ群 52.6%、42.1%、5.3%、0%、AJG511 投与群 75.0%、25.0%、0%、0%、12 週では、プラセボ群 63.2%、15.8%、15.8%、5.3%、AJG511 投与群 75.0%、20.0%、0%、5.0%であった。群間の比較では、いずれの時点においても群間に大きな違いは認められなかった。

#### b）血便スコア

・6 週投与例

血便スコアの頻度（FAS）は、スコア 0、1、2 及び 3 の順で、0 週ではプラセボ群 0%、54.8%、45.2%、0%、AJG511 投与群 0%、54.7%、45.3%、0%であった。両群とも 2 週からスコアの低値方向への変化が認められ、6 週では、プラセボ群 42.9%、42.9%、14.3%、0%、AJG511 投与群 68.3%、30.0%、1.7%、0%であった。群間の比較では、AJG511 投与群はプラセボ群と比較し 2、4 及び 6 週において低値方向への変化が大きかった。

・継続投与例

血便スコアの頻度（継続投与例における最大の解析対象集団）は、スコア 0、1、2 及び 3 の順で、0 週ではプラセボ群 0%、47.4%、52.6%、0%、AJG511 投与群 0%、50.0%、50.0%、0%であった。両群とも 2 週からスコアの低値方向への変化が認められ、6 週では、プラセボ群 52.6%、47.4%、0%、0%、AJG511 投与群 60.0%、40.0%、0%、0%、12 週では、プラセボ群 68.4%、26.3%、5.3%、0%、AJG511 投与群 80.0%、15.0%、0%、5.0%であった。群間の比較では、AJG511 投与群はプラセボ群と比較し 2 及び 4 週で低値方向への変化が大きかったが、6 から 12 週においては群間に大きな違いは認められなかった。

#### c）内視鏡所見スコア

・6 週投与例

内視鏡所見スコアの頻度（FAS）は、スコア 0、1、2 及び 3 の順で、0 週ではプラセボ群 0%、16.1%、74.2%、9.7%、AJG511 投与群 0%、18.8%、71.9%、9.4%であった。6 週では、プラセボ群 3.4%、35.6%、54.2%、6.8%、AJG511 投与群 33.9%、43.5%、21.0%、1.6%であり、両群ともスコアの低値方向への変化が認められた。群間の比較では、AJG511 投与群はプラセボ群と比較し

6週におけるスコアの低値方向への変化が大きく、AJG511投与群のスコア0の割合は33.9%（21/62例）であり、プラセボ群3.4%（2/59例）より高かった。

・継続投与例

内視鏡所見スコアの頻度（継続投与例における最大の解析対象集団）は、スコア0、1、2及び3の順で、0週ではプラセボ群0%、21.1%、73.7%、5.3%、AJG511投与群0%、15.0%、80.0%、5.0%であった。6週では、プラセボ群5.3%、73.7%、21.1%、0%、AJG511投与群20.0%、70.0%、10.0%、0%、12週では、プラセボ群0%、57.9%、42.1%、0%、AJG511投与群30.0%、40.0%、30.0%、0%であり、両群ともスコアの低値方向への変化が認められた。群間の比較では、AJG511投与群はプラセボ群と比較しスコアの低値方向への変化が大きく、スコア0の割合は、6及び12週の順で、プラセボ群5.3%（1/19例）、0%（0/19例）、AJG511投与群20.0%（4/20例）、30.0%（6/20例）であり、AJG511投与群はプラセボ群と比較し高かった。

継続投与例の6週（継続投与開始時）から12週（週継続投与終了時）への被験者ごとの内視鏡所見スコアの変化を検討したプラセボ群及びAJG511投与群の6週と12週のシフトテーブルでは、プラセボ群における内視鏡所見スコアの6週から12週への変化は、1から1へ8/19例（42.1%）、1から2へ2/19例（10.5%）、2から1へ2/19例（10.5%）、2から2へ1/19例（5.3%）であり、12週において内視鏡所見スコア0となった被験者は認められなかった。AJG511投与群における内視鏡所見スコアの6週から12週への変化は、0から1へ1/20例（5.0%）、1から0へ5/20例（25.0%）、1から1へ6/20例（30.0%）、1から2へ1/20例（5.0%）、2から1へ1/20例（5.0%）、2から2へ1/20例（5.0%）で、AJG511投与群の12週における内視鏡所見スコアが0となった被験者6例の内訳は、6週の内視鏡所見スコア1から0となった5例及びスコア2から0となった1例の計6例であった。

なお、12週の内視鏡所見スコアが未測定の被験者を除いた場合のスコア0の割合は、プラセボ群0%（0/13例）、AJG511投与群40.0%（6/15例）であった。

**d）医師の全般的評価スコア**

・6週投与例

医師の全般的評価スコアの頻度（FAS）は、スコア0、1、2及び3の順で、0週ではプラセボ群0%、37.1%、62.9%、0%、AJG511投与群0%、42.2%、57.8%、0%であった。両群とも2週からスコアの低値方向への変化が認められ、6週では、プラセボ群8.9%、58.9%、32.1%、0%、AJG511投与群31.7%、61.7%、6.7%、0%であった。群間の比較では、AJG511投与群はプラセボ群と比較し2、4及び6週において低値方向への変化が大きかった。

・継続投与例

医師の全般的評価スコアの頻度（継続投与例における最大の解析対象集団）は、スコア0、1、2及び3の順で、0週ではプラセボ群0%、47.4%、52.6%、0%、AJG511投与群0%、25.0%、75.0%、0%であった。両群とも2週からスコアの低値方向への変化が認められ、6週では、プラセボ群10.5%、84.2%、5.3%、0%、AJG511投与群10.0%、90.0%、0%、0%、12週では、プラセボ群36.8%、63.2%、0%、0%、AJG511投与群45.0%、45.0%、10.0%、0%であった。群間の比較では、AJG511投与群はプラセボ群と比較し2及び4週で低値方向への変化が大きかったが、6から12週においては群間に大きな違いは認められなかった。

### IX）MMDAI スコアの推移

・6 週投与例

MMDAI スコア（FAS）は、0 及び 6 週の順で、プラセボ群 6.3（6.0～6.7）（以下、平均値（両側 95%信頼区間））、4.4（3.9～4.9）、AJG511 投与群 6.0（5.7～6.3）、2.4（1.9～2.8）、であった。プラセボ群との平均値の差の点推定値（両側 95%信頼区間）は、0 及び 6 週の順で、-0.3（-0.8～0.2）、-2.0（-2.7～-1.3）であり、AJG511 投与群はプラセボ群と比較し 6 週において有意に低値であった。

・継続投与例

MMDAI スコア（継続投与例における最大の解析対象集団）は、0、6 及び 12 週の順で、プラセボ群 6.2（5.4～7.0）（以下、平均値（両側 95%信頼区間））、3.1（2.5～3.7）、3.1（2.2～3.9）、AJG511 投与群 6.5（5.9～7.0）、2.5（1.9～3.0）、2.3（1.2～3.4）であった。プラセボ群との平均値の差の点推定値（両側 95%信頼区間）は、0、6 及び 12 週の順で、0.2（-0.7～1.2）、-0.7（-1.5～0.1）、-0.8（-2.1～0.6）であり、群間に有意差は認められなかった。

### X）MMDAI スコアの変化量

・6 週投与例

MMDAI スコアの変化量（FAS）は、6 週で、プラセボ群-1.9（-2.4～-1.3）（以下、平均値（両側 95%信頼区間））、AJG511 投与群-3.7（-4.3～-3.1）であった。プラセボ群との平均値の差の点推定値（両側 95%信頼区間）は、-1.8（-2.5～-1.2）であり、AJG511 投与群の MMDAI スコアの変化量はプラセボ群と比較し有意に大きかった。

・継続投与例

MMDAI スコアの変化量（継続投与例における最大の解析対象集団）は、6 及び 12 週の順で、プラセボ群-3.1（-4.0～-2.2）（以下、平均値（両側 95%信頼区間））、-3.2（-4.3～-2.1）、AJG511 投与群-4.0（-4.6～-3.4）、-4.2（-5.3～-3.0）であった。プラセボ群との平均値の差の点推定値（両側 95%信頼区間）は、6 及び 12 週の順で、-0.9（-1.9～0.1）、-1.0（-2.5～0.5）であり、MMDAI スコアの変化量はいずれの時点においても群間に有意差は認められなかった。

### XI）血便スコアが 0 の症例割合【日毎】

・6 週投与例

血便スコアが 0 の症例割合（FAS）は、7、14、28 及び 42 日の順で、プラセボ群 16.4%、18.3%、29.8%、32.1%、AJG511 投与群 34.9%、50.0%、63.9%、66.7%であった。AJG511 投与群はプラセボ群と比較し全般的に血便スコアが 0 の症例割合が高く、少なくとも 7 日目にはその傾向を示した。

・継続投与例

血便スコアが 0 の症例割合（継続投与例における最大の解析対象集団）は、7、14、28、42、56、70 及び 84 日の順で、プラセボ群 10.5%、21.1%、42.1%、40.0%、68.4%、68.4%、60.0%、AJG511 投与群 45.0%、55.0%、75.0%、53.8%、65.0%、70.0%、64.3%であった。AJG511 投与群は少なくとも 7 日目から 6 週頃までは全般的にプラセボ群と比較し血便スコアが 0 の症例割合が高かったが、それ以降は同様の推移を示した。

XII）臨床症状改善（1日の排便回数が3回以下かつ血便スコアが0の日）の症例割合【日毎】

・6週投与例

臨床症状改善の症例割合（FAS）は、7、14、28及び42日の順で、プラセボ群13.1%、18.3%、26.3%、25.0%、AJG511投与群31.7%、46.9%、62.3%、66.7%であった。AJG511投与群はプラセボ群と比較し全般的に臨床症状改善の症例割合が高く、少なくとも7日目にはその傾向を示した。

・継続投与例

臨床症状改善の症例割合（継続投与例における最大の解析対象集団）は、7、14、28、42、56、70及び84日の順で、プラセボ群10.5%、21.1%、36.8%、30.0%、57.9%、57.9%、60.0%、AJG511投与群45.0%、55.0%、75.0%、53.8%、65.0%、70.0%、57.1%であった。AJG511投与群は少なくとも7日目から7週頃までは全般的にプラセボ群と比較し臨床症状改善の症例割合が高かったが、それ以降は同様の推移を示した。

XIII）受容性アンケート（126名）

注腸剤、坐剤の使用経験については、「なし」12.7%、「ある（1ヵ月未満）」31.0%、「ある（1ヵ月以上）」56.3%であった。

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

アプリケーター装着から投与終了までの時間については、「3分未満」から「3～5分未満」が90.5%、治験薬投与の準備（アルミ缶製容器を振った時の音がシャバシャバになるまで）の時間については、「3分未満」から「3～5分未満」が73.8%であった。

XIV）大腸各部位別内視鏡所見スコアの一致率

治験責任医師又は治験分担医師が判定した内視鏡所見スコアと大腸内視鏡評価中央判定委員会によるスコアの一致率を検討した。直腸の内視鏡所見スコアの一致率は、0、6及び12週の順で、70.6%（89/126例）、72.4%（84/116例）、71.4%（20/28例）、S状結腸の内視鏡所見スコアの一致率は、0、6及び12週の順で、77.8%（98/126例）、71.9%（82/114例）、75.0%（21/28例）であった。

XV）大腸各部位別の内視鏡所見スコアの推移

6及び12週の直腸及びS状結腸の内視鏡所見スコアの変化については、AJG511投与群はプラセボ群と比較し改善方向（1から0、2から0又は1）にシフトした例数が多かった。

### 4) 安全性

#### ① 有害事象・副作用

本試験では盲検性を維持するため、臨床検査測定機関は開鍵まで、血漿コルチゾール濃度及び血漿 ACTH 濃度の測定結果を治験責任医師、治験分担医師等及び治験依頼者には報告しないこととしたため、血漿コルチゾール濃度及び血漿 ACTH 濃度の変動に関する有害事象は取り上げなかった。

・6 週投与例

有害事象の簡潔な要約を表 2.7.6.6-7 に示した。

プラセボ群及び AJG511 投与群の有害事象の発現率は、それぞれ 40.3%（25/62 例）、45.3%（29/64 例）、治験薬との因果関係ありの有害事象は、それぞれ 9.7%（6/62 例）、17.2%（11/64 例）であり、AJG511 投与群の有害事象及び治験薬との因果関係ありの有害事象の発現率はプラセボ群と差は認められなかった。

死亡、重度の有害事象は、いずれの投与群においても認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群 1.6%（1/62 例）、AJG511 投与群 1.6%（1/64 例）であった。投与中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ群 3.2%（2/62 例）、AJG511 投与群 6.3%（4/64 例）であった。

表 2.7.6.6-7 有害事象の要約（6 週投与例）

| | プラセボ群 | AJG511 投与群 |
|---|---|---|
| 対象症例数 | 62 | 64 |
| 有害事象 | 25 (40.3) | 29 (45.3) |
| 治験薬との因果関係ありの有害事象 | 6 (9.7) | 11 (17.2) |
| 死亡 | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 死亡以外の重篤な有害事象 | 1 (1.6) | 1 (1.6) |
| 投与中止に至った有害事象 | 2 (3.2) | 4 (6.3) |
| 重度の有害事象 | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

例数（%）
Source：AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 12.2.1-1

・継続投与例

継続投与例の有害事象の要約を表 2.7.6.6-8 に示した。

プラセボ群及び AJG511 投与群の有害事象の発現率は、それぞれ 47.4%（9/19 例）、70.0%（14/20 例）、治験薬との因果関係ありの有害事象は、それぞれ 10.5%（2/19 例）、15.0%（3/20 例）であり、AJG511 投与群の有害事象の発現率はプラセボ群と比較し高かった。治験薬との因果関係ありの有害事象の発現率はプラセボ群と差は認められなかった。

死亡、死亡以外の重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び重度の有害事象は、いずれの投与群においても認められなかった。

表 2.7.6.6-8　有害事象の要約（継続投与例）

| | プラセボ群 | AJG511 投与群 |
|---|---|---|
| 対象症例数 | 19 | 20 |
| 有害事象 | 9 (47.4) | 14 (70.0) |
| 治験薬との因果関係ありの有害事象 | 2 (10.5) | 3 (15.0) |
| 死亡 | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 死亡以外の重篤な有害事象 | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 投与中止に至った有害事象 | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 重度の有害事象 | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

例数（%）
Source：AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 12.2.1-4

### l）有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象

・6 週投与例

治験薬との因果関係別の有害事象を表 2.7.6.6-9 に示した。

いずれかの群で 2 例以上発現した有害事象は、鼻咽頭炎（プラセボ群 4.8%（3/62 例）、AJG511 投与群 10.9%（7/64 例））、高血圧（プラセボ群 1.6%（1/62 例）、AJG511 投与群 4.7%（3/64 例））、頭痛（プラセボ群 4.8%（3/62 例）、AJG511 投与群 3.1%（2/64 例））、嘔吐、発熱及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（AJG511 投与群 3.1%（2/64 例））、上気道の炎症（プラセボ群 11.3%（2/62 例）、AJG511 投与群 1.6%（1/64 例））、喘息（プラセボ群 3.2%（2/62 例））であった。

いずれかの群で 2 例以上発現した治験薬との因果関係ありの有害事象は、高血圧（プラセボ群 1.6%（1/62 例）、AJG511 投与群 4.7%（3/64 例））であった。

鼻咽頭炎は有害事象において、AJG511 投与群で 10.9%（7/64 例）と発現率が高かったが、治験薬との因果関係ありと判定されたものはなかった。