表 2.7.6.6-9　治験薬との因果関係別の有害事象（6 週投与例）

	プラセボ群		AJG511 投与群	
対象症例数	62		64	
因果関係	因果関係あり	すべて	因果関係あり	すべて
発現症例数(%)	6 (9.7)	25 (40.3)	11 (17.2)	29 (45.3)
感染症および寄生虫症	1 (1.6)	4 (6.5)	-	9 (14.1)
鼻咽頭炎	1 (1.6)	3 (4.8)	-	7 (10.9)
副鼻腔炎	-	-	-	1 (1.6)
口腔ヘルペス	-	-	-	1 (1.6)
レンサ球菌感染	-	1 (1.6)	-	-
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	-	-	-	1 (1.6)
甲状腺癌	-	-	-	1 (1.6)
血液およびリンパ系障害	-	1 (1.6)	-	-
貧血	-	1 (1.6)	-	-
代謝および栄養障害	2 (3.2)	2 (3.2)	-	-
高尿酸血症	1 (1.6)	1 (1.6)	-	-
高アミラーゼ血症	1 (1.6)	1 (1.6)	-	-
精神障害	-	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.6)
不眠症	-	-	1 (1.6)	1 (1.6)
不安	-	1 (1.6)	-	-
神経系障害	-	4 (6.5)	-	2 (3.1)
頭痛	-	3 (4.8)	-	2 (3.1)
浮動性めまい	-	1 (1.6)	-	-
耳および迷路障害	-	-	-	1 (1.6)
回転性めまい	-	-	-	1 (1.6)
血管障害	1 (1.6)	2 (3.2)	3 (4.7)	3 (4.7)
高血圧	1 (1.6)	1 (1.6)	3 (4.7)	3 (4.7)
静脈炎	-	1 (1.6)	-	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害	-	9 (14.5)	-	2 (3.1)
上気道の炎症	-	7 (11.3)	-	1 (1.6)
アレルギー性鼻炎	-	-	-	1 (1.6)
喘息	-	2 (3.2)	-	-
口腔咽頭痛	-	1 (1.6)	-	-
胃腸障害	-	4 (6.5)	3 (4.7)	7 (10.9)
嘔吐	-	-	-	2 (3.1)
下痢	-	1 (1.6)	-	1 (1.6)
痔核	-	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.6)
上腹部痛	-	-	-	1 (1.6)
便秘	-	-	1 (1.6)	1 (1.6)
悪心	-	-	-	1 (1.6)
肛門周囲痛	-	-	-	1 (1.6)
肛門そう痒症	-	-	1 (1.6)	1 (1.6)
腹部膨満	-	1 (1.6)	-	-
胃炎	-	1 (1.6)	-	-
皮膚および皮下組織障害	-	-	-	2 (3.1)
湿疹	-	-	-	1 (1.6)
発疹	-	-	-	1 (1.6)
筋骨格系および結合組織障害	-	1 (1.6)	-	2 (3.1)
筋肉痛	-	1 (1.6)	-	1 (1.6)
筋骨格痛	-	-	-	1 (1.6)
頚部痛	-	-	-	1 (1.6)
生殖系および乳房障害	-	-	1 (1.6)	1 (1.6)
性器出血	-	-	1 (1.6)	1 (1.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.6)	3 (4.7)
発熱	-	-	-	2 (3.1)
末梢性浮腫	-	-	1 (1.6)	1 (1.6)
炎症	1 (1.6)	1 (1.6)	-	-
臨床検査	2 (3.2)	3 (4.8)	2 (3.1)	4 (6.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	-	-	1 (1.6)	2 (3.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	-	-	1 (1.6)	1 (1.6)
Ｃ－反応性蛋白増加	-	-	-	1 (1.6)
尿中ブドウ糖陽性	-	1 (1.6)	-	-
白血球数減少	1 (1.6)	1 (1.6)	-	-
白血球数増加	1 (1.6)	1 (1.6)	-	-
傷害、中毒および処置合併症	-	-	-	1 (1.6)
肉離れ	-	-	-	1 (1.6)

例数（%）

Source：AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 12.2.2-1

・継続投与例

治験薬との因果関係別の有害事象を表 2.7.6.6-10 に示した。

いずれかの群で 2 例以上発現した有害事象は、上気道の炎症（プラセボ群 15.8%（3/19 例））及び鼻咽頭炎（AJG511 投与群 30.0%（6/20 例））であった。

いずれかの群で 2 例以上発現した治験薬との因果関係ありの有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.6-10　治験薬との因果関係別の有害事象（継続投与例）

	プラセボ群		AJG511 投与群	
対象症例数	19		20	
因果関係	因果関係あり	すべて	因果関係あり	すべて
発現症例数(%)	2 (10.5)	9 (47.4)	3 (15.0)	14 (70.0)
感染症および寄生虫症	-	1 (5.3)	-	8 (40.0)
鼻咽頭炎	-	-	-	6 (30.0)
副鼻腔炎	-	-	-	1 (5.0)
足部白癬	-	-	-	1 (5.0)
上気道感染	-	1 (5.3)	-	-
神経系障害	-	1 (5.3)	-	1 (5.0)
頭痛	-	1 (5.3)	-	1 (5.0)
耳および迷路障害	-	-	-	1 (5.0)
回転性めまい	-	-	-	1 (5.0)
血管障害	-	1 (5.3)	-	-
静脈炎	-	1 (5.3)	-	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害	-	3 (15.8)	-	1 (5.0)
アレルギー性鼻炎	-	-	-	1 (5.0)
上気道の炎症	-	3 (15.8)	-	-
喘息	-	1 (5.3)	-	-
胃腸障害	1 (5.3)	2 (10.5)	1 (5.0)	3 (15.0)
排便回数増加	-	-	-	1 (5.0)
痔核	-	-	1 (5.0)	1 (5.0)
悪心	-	-	-	1 (5.0)
口内炎	-	-	-	1 (5.0)
嘔吐	-	-	-	1 (5.0)
腹部膨満	-	1 (5.3)	-	-
胃潰瘍	1 (5.3)	1 (5.3)	-	-
皮膚および皮下組織障害	1 (5.3)	1 (5.3)	-	2 (10.0)
湿疹	1 (5.3)	1 (5.3)	-	1 (5.0)
発疹	-	-	-	1 (5.0)
筋骨格系および結合組織障害	-	-	-	1 (5.0)
筋肉痛	-	-	-	1 (5.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	-	1 (5.3)	-	1 (5.0)
発熱	-	1 (5.3)	-	1 (5.0)
臨床検査	1 (5.3)	2 (10.5)	2 (10.0)	3 (15.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	-	-	-	1 (5.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	-	-	1 (5.0)	1 (5.0)
血中尿酸増加	-	-	1 (5.0)	1 (5.0)
尿中ブドウ糖陽性	-	1 (5.3)	-	-
白血球数減少	1 (5.3)	1 (5.3)	-	-

例数(%)

Source：AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 12.2.2-3

II）有害事象の器官別大分類

・6 週投与例

5%以上有害事象が発現した器官別大分類は、プラセボ群では呼吸器、胸郭および縦隔障害 14.5%（9/62 例）、感染症および寄生虫症、神経系障害及び胃腸障害が各 6.5%（4/62 例）、AJG511 投与群では、感染症および寄生虫症 14.1%（9/64 例）、胃腸障害 10.9%（7/64 例）及び臨床検査 6.3%（4/64 例）であった。呼吸器、胸郭および縦隔障害の発現率はプラセボ群が AJG511 投与群

と比較して高く、感染症および寄生虫症の発現率はAJG511投与群がプラセボ群と比較して高かった。

5%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、両群ともに認められなかった。

・継続投与例

2例以上有害事象が発現した器官別大分類は、プラセボ群では、呼吸器、胸郭および縦隔障害15.8%（3/19例）、胃腸障害及び臨床検査がそれぞれ10.5%（2/19例）、AJG511投与群では、感染症および寄生虫症40.0%（8/20例）、胃腸障害及び臨床検査がそれぞれ15.0%（3/20例）、皮膚および皮下組織障害10.0%（2/20例）であった。

2例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、AJG511投与群で臨床検査10.0%（2/20例）であったが、プラセボ群では認められなかった。

III）程度別有害事象

・6週投与例

有害事象において、いずれの群においても重度の事象は認められなかった。中等度の有害事象は、プラセボ群では、鼻咽頭炎、レンサ球菌感染、貧血、喘息、痔核及び炎症が各1.6%（1/62例）、AJG511投与群では、高血圧1.6%（1/64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、プラセボ群で鼻咽頭炎及び炎症が各1.6%（1/62例）であり、AJG511投与群では高血圧1.6%（1/64例）であった。

・継続投与例

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

IV）発現時期別有害事象

・6週投与例

有害事象の発現率（初回発現）は、治験期間1～14日、15～28日、29～42日、43日以上の順で、プラセボ群が16.1%、20.3%、8.8%、7.1%、AJG511投与群が14.1%、23.8%、19.7%、8.6%であり、AJG511投与群では、15～28日、29～42日における発現率が高かった。

期間ごとで5%以上有害事象が発現した器官別大分類は、プラセボ群では1～14日で呼吸器、胸郭および縦隔障害8.1%、15～28日で神経系障害及び胃腸障害各5.1%、AJG511投与群では1～14日で胃腸障害6.3%、15～28日で感染症および寄生虫症7.9%、43日以上で胃腸障害5.7%であった。

期間ごとで5%以上発現した有害事象は、プラセボ群では1～14日で上気道の炎症6.5%、AJG511投与群では15～28日で鼻咽頭炎6.3%、43日以上で嘔吐5.7%であった。

治験薬との因果関係ありの有害事象の発現率（初回発現）は、治験期間1～14日、15～28日、29～42日、43日以上の順で、プラセボ群が1.6%、3.4%、5.3%、3.6%、AJG511投与群が4.7%、7.9%、4.9%、0%であり、AJG511投与群では、15～28日における発現率が高かった。

期間ごとで5%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、両群ともに認められなかった。

期間ごとで2例以上発現した治験薬との因果関係ありの有害事象は、AJG511投与群では15～28日で高血圧4.8%であった。

・継続投与例

有害事象の発現率（初回発現）は、治験期間1～14日、15～28日、29～42日、43～56日、57～70日、71～84日、85日以上の順で、プラセボ群が15.8%、15.8%、5.3%、10.5%、10.5%、0%、0%、AJG511投与群が10.0%、25.0%、40.0%、5.0%、20.0%、5.0%、0%であり、いずれの群も6週以降、発現率が高くなる傾向は認められなかった。

期間ごとで2例以上有害事象が発現した器官別大分類は、プラセボ群では1～14日で呼吸器、胸郭および縦隔障害10.5%、AJG511投与群では15～28日及び29～42日で感染症および寄生虫症がそれぞれ15.0%、20.0%であった。

期間ごとで2例以上発現した有害事象は、プラセボ群では1～14日で上気道の炎症10.5%、AJG511投与群では15～28日及び29～42日で鼻咽頭炎が、それぞれ10.0%、15.0%であった。

治験薬との因果関係ありの有害事象の発現率（初回発現）は、治験期間1～14日、15～28日、29～42日、43～56日、57～70日、71～84日、85日以上の順で、プラセボ群が0%、0%、5.3%、5.3%、0%、0%、0%、AJG511投与群が5.0%、0%、5.0%、0%、5.0%、0%、0%であり、いずれの群も6週以降、発現率が高くなる傾向は認められなかった。

期間ごとで2例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両群ともに認められなかった。

期間ごとで2例以上発現した治験薬との因果関係ありの有害事象は両群ともに認められなかった。

V）後観察期に発現した有害事象

・投与が6週で完了した症例

プラセボ群では鼻咽頭炎が1例認められた。AJG511投与群では、うつ病、湿疹、肛門カンジダ症、血栓性痔核、倦怠感、齲歯及び鼻咽頭炎が各1例認められ、これらのうち、湿疹、肛門カンジダ症及び倦怠感は、治験薬との因果関係ありと判定された。発現した事象はいずれも軽度であった。

・投与が12週で完了した症例

プラセボ群では鼻咽頭炎及び関節炎が各1例認められた。AJG511投与群では、咽頭紅斑が1例認められたが、治験薬との因果関係なしと判定された。発現した有害事象はいずれも軽度であった。

VI）継続投与期のみに発現した有害事象

プラセボ群では上気道の炎症、上気道感染、発熱、胃潰瘍及び湿疹が各1例認められた。AJG511投与群では、口内炎、発熱、排便回数増加、鼻咽頭炎、発疹、血中尿酸増加及び足部白癬が各1例認められ、これらのうち、血中尿酸増加に関しては、治験薬との因果関係ありと判定された。発現した事象はプラセボ群の胃潰瘍を除き、いずれも軽度であった。

VII）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。

6 週投与例における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。プラセボ群では喘息、AJG511 投与群では甲状腺癌が各 1 例発現したが、いずれも治験薬との因果関係なしと判定された（表 2.7.6.6-11 参照）。

継続投与例における死亡以外の重篤な有害事象は、いずれの投与群においても認められなかった。

表 2.7.6.6-11　死亡以外の重篤な有害事象の症例一覧

投与群	被験者識別コード	性別	年齢（歳）	有害事象名（PT）	投与日数[1]（日）	程度	治験薬との因果関係	治験薬投与に関する処置	転帰	持続日数[2]（日）
プラセボ	B0704	女性	24	喘息	12	中等度	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	回復	7
AJG511	B1307	女性	61	甲状腺癌	19	軽度	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	未回復	－

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

VIII）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 2.7.6.6-12 に示した。

6 週投与例における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。プラセボ群ではレンサ球菌感染、喘息及び炎症が各 1 例、AJG511 投与群では甲状腺癌、高血圧、性器出血及び末梢性浮腫が各 1 例発現した。高血圧以外は、すべて有害事象により治験中止となった。高血圧については、治験薬が中断されたまま治験終了に至ったため、投与中止に至った有害事象とした。AJG511 投与群で治験薬との因果関係ありと判定された事象は、高血圧、性器出血及び末梢性浮腫であった。これらの事象は甲状腺癌を除き、治験薬の投与中止により回復した。

継続投与例における投与中止に至った有害事象は、いずれの投与群においても認められなかった。

表 2.7.6.6-12　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)	投与日数[1]（日）	程度	重篤な有害事象	治験薬との因果関係	転帰	持続日数[2](日)
プラセボ	B0404	女性	38	炎症	16	中等度	N	RELATED	回復[3]	8
	B0704	女性	24	喘息	12	中等度	Y	NOT RELATED	回復	7
				レンサ球菌感染	12	中等度	N	NOT RELATED	回復	7
AJG511	B1104	女性	49	高血圧	17	軽度	N	RELATED	回復	41
	B1204	女性	71	末梢性浮腫	6	軽度	N	RELATED	回復	28
	B1205	女性	27	性器出血	19	軽度	N	RELATED	回復	8
	B1307	女性	61	甲状腺癌	19	軽度	Y	NOT RELATED	未回復	－

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

IX）グルココルチコイドに関連する有害事象

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

・6 週投与例

AJG511 投与群で該当する有害事象は、高血圧（プラセボ群 1.6%（1/62 例）、AJG511 投与群 4.7%（3/64 例））、不眠症及び末梢性浮腫（AJG511 投与群 1.6%（1/64 例））であった。

投与が 6 週で完了した症例の 6 週来院後観察期で該当する有害事象は、うつ病及び倦怠感の各 1 例であった。うつ病及び倦怠感を発現した症例の血漿コルチゾール濃度及び血漿 ACTH 濃度は、6 週及び後観察においていずれも 0 週より低下はみられず、基準値を上回っていた。

・継続投与例

AJG511 群の継続投与例において該当する有害事象は認められなかった。

投与が 12 週で完了した症例の 12 週来院後観察期においても該当する有害事象は認めらなかった。

②　臨床検査

・6 週投与例

AJG511 投与群の 6 週における血漿コルチゾール濃度は 0 週と比較し低値であり、血漿 ACTH 濃度は低下傾向を示したが、治験薬投与終了後の後観察においてはいずれの項目も 0 週の値に回復した（表 2.7.6.6-13、表 2.7.6.6-14 参照）。なお、後観察の血漿コルチゾール濃度及び血漿 ACTH 濃度の測定は、治験薬投与終了から、プラセボ群は 17.17±3.66 日後（以下、平均値±標準偏差）（範囲：14～27 日）、AJG511 投与群は 18.39±3.88 日後（範囲：14～27 日）であった。また、AJG511 投与群は 0 週及びプラセボ群と比較し、白血球分画の好酸球の割合の減少が 2 週以降 6 週まで、好塩基球の割合の減少が 6 週に認められた。その他の血液学的検査及び血液生化学的検査の項目は、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。

血漿コルチゾール濃度の基準値未満の症例の割合は、0 週、6 週、後観察の順で、プラセボ群 0%（0/62 例）、3.9%（2/51 例）、3.3%（1/30 例）、AJG511 投与群 0%（0/64 例）、50.8%（30/59 例）、0%（0/36 例）、血漿 ACTH 濃度の基準値未満の症例の割合は、プラセボ群 4.8%（3/62 例）、2.0%（1/51 例）、6.7%（2/30 例）、AJG511 投与群 7.9%（5/63 例）、30.5%（18/59 例）、0%（0/36 例）であった。

尿検査については、プラセボ群と比較し AJG511 投与群で悪化方向への変動が増加する傾向は認められなかった。

臨床検査の異常変動において、AJG511 投与群がプラセボ群と比較し明らかに発現率が高かった項目は、血漿コルチゾール低値（プラセボ群 0/62 例、AJG511 投与群 30/64 例）、血漿 ACTH 低値（プラセボ群 0/62 例、AJG511 投与群 15/64 例）及びリンパ球分画低値（プラセボ群 1/62 例、AJG511 投与群 9/64 例）であった。

表 2.7.6.6-13　血漿コルチゾール濃度の推移（6 週投与例）

評価時点	要約統計量	プラセボ群	AJG511 投与群
0 週	対象症例数	62	64
	平均値	13.07	12.97
	標準偏差	4.94	4.02
	最大値	29.6	25.3
	上側四分位値	15.60	15.20
	中央値	12.35	12.85
	下側四分位値	9.30	10.15
	最小値	6.3	6.3
	95%信頼区間	11.82～14.33	11.96～13.97
6 週	対象症例数	51	59
	平均値	12.62	6.82
	標準偏差	3.67	6.08
	最大値	21.2	21.5
	上側四分位値	15.40	11.70
	中央値	12.60	6.00
	下側四分位値	10.10	1.00
	最小値	5.6	0.2
	95%信頼区間	11.59～13.66	5.24～8.41
6 週投与例後観察	対象症例数	30	36
	平均値	12.25	13.28
	標準偏差	5.04	4.41
	最大値	29.5	22.7
	上側四分位値	13.90	16.65
	中央値	11.90	13.05
	下側四分位値	8.60	9.70
	最小値	5.6	6.4
	95%信頼区間	10.37～14.13	11.79～14.77

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

表 2.7.6.6-14　血漿 ACTH 濃度の推移（6 週投与例）

評価時点	要約統計量	プラセボ群	AJG511 投与群
0 週	対象症例数	62	63
	平均値	23.90	23.30
	標準偏差	16.91	12.57
	最大値	82.8	64.3
	上側四分位値	26.30	30.80
	中央値	19.10	22.70
	下側四分位値	12.00	14.40
	最小値	5.8	3.6
	95%信頼区間	19.61～28.19	20.13～26.46
6 週	対象症例数	51	59
	平均値	23.08	18.22
	標準偏差	11.49	19.29
	最大値	54.3	123.0
	上側四分位値	30.10	25.30
	中央値	20.20	12.00
	下側四分位値	14.10	5.90
	最小値	7.1	2.0
	95%信頼区間	19.85～26.31	13.19～23.24
6 週投与例 後観察	対象症例数	30	36
	平均値	23.89	24.45
	標準偏差	13.00	11.48
	最大値	68.4	52.2
	上側四分位値	25.80	32.65
	中央値	21.30	22.55
	下側四分位値	16.50	14.95
	最小値	5.2	7.5
	95%信頼区間	19.04～28.75	20.57～28.34

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

・継続投与例

AJG511 投与群の 6 及び 12 週における血漿コルチゾール濃度は 0 週と比較し低値であり、治験薬投与終了後の後観察においては 0 週の値に回復した。血漿 ACTH 濃度は 6 週で低下傾向を示したが、12 週及び後観察においては 0 週の値に回復した（表 2.7.6.6-15、表 2.7.6.6-16 参照）。なお、後観察の血漿コルチゾール濃度及び血漿 ACTH 濃度の測定は、治験薬投与終了から、プラセボ群は 17.53±5.39 日後（以下、平均値±標準偏差）（範囲：14～28 日）、AJG511 投与群は 18.80±3.76 日後（範囲：14～28 日）であった。また、AJG511 投与群は 0 週及びプラセボ群と比較し、白血球分画の好酸球の割合の減少が 4 週以降 12 週まで認められた。その他の血液学的検査及び血液生化学的検査の項目は、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。

血漿コルチゾール濃度の基準値未満の症例の割合は、0 週、12 週、後観察の順で、プラセボ群 0%（0/19 例）、5.3%（1/19 例）、0%（0/17 例）、AJG511 投与群 0%（0/20 例）、57.9%（11/19 例）、10.0%（2/20 例）、血漿 ACTH 濃度の基準値未満の症例の割合は、プラセボ群 0%（0/19 例）、0%（0/19 例）、0%（0/17 例）、AJG511 投与群 15.0%（3/20 例）、42.1%（8/19 例）、10.0%（2/20 例）であった。

尿検査については、プラセボ群と比較し AJG511 投与群で悪化方向への変動が増加する傾向は認められなかった。

臨床検査の異常変動において、AJG511 投与群がプラセボ群と比較し発現率が明らかに高かった項目は、血漿コルチゾール低値（プラセボ群 0/19 例、AJG511 投与群 15/20 例）、血漿 ACTH 低値（プラセボ群 0/19 例、AJG511 投与群 11/20 例）、CK 低値（プラセボ群 0/19 例、AJG511 投与群 5/20 例）及びリンパ球分画低値（プラセボ群 0/19 例、AJG511 投与群 4/20 例）であった。

表 2.7.6.6-15　血漿コルチゾール濃度の推移（継続投与例）

評価時点	要約統計量	プラセボ群	AJG511 投与群
0 週	対象症例数	19	20
	平均値	12.20	13.87
	標準偏差	3.85	4.44
	最大値	22.1	22.4
	上側四分位値	14.90	17.40
	中央値	13.00	13.70
	下側四分位値	8.50	10.50
	最小値	7.3	6.3
	95%信頼区間	10.35～14.05	11.79～15.94
6 週	対象症例数	17	20
	平均値	12.53	3.95
	標準偏差	3.65	4.56
	最大値	18.6	14.2
	上側四分位値	15.50	6.20
	中央値	11.90	1.90
	下側四分位値	10.30	0.40
	最小値	5.6	0.2
	95%信頼区間	10.65～14.40	1.82～6.08
12 週	対象症例数	19	19
	平均値	12.12	6.05
	標準偏差	4.69	6.06
	最大値	20.0	17.7
	上側四分位値	17.10	11.20
	中央値	11.20	4.00
	下側四分位値	8.00	0.30
	最小値	5.9	0.1
	95%信頼区間	9.86～14.38	3.13～8.97
継続投与例後観察	対象症例数	17	20
	平均値	12.19	11.81
	標準偏差	3.49	4.20
	最大値	20.3	22.8
	上側四分位値	14.40	13.65
	中央値	11.50	12.15
	下側四分位値	9.60	9.30
	最小値	7.1	5.1
	95%信頼区間	10.40～13.99	9.84～13.77

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

表 2.7.6.6-16　血漿 ACTH 濃度の推移（継続投与例）

評価時点	要約統計量	プラセボ群	AJG511 投与群
0 週	対象症例数	19	20
	平均値	17.95	24.29
	標準偏差	9.16	14.60
	最大値	47.3	64.3
	上側四分位値	23.80	32.85
	中央値	15.70	23.25
	下側四分位値	10.80	13.95
	最小値	7.8	4.0
	95%信頼区間	13.54～22.37	17.45～31.12
6 週	対象症例数	17	20
	平均値	18.64	17.71
	標準偏差	6.30	27.99
	最大値	34.4	123.0
	上側四分位値	22.90	20.65
	中央値	17.90	7.80
	下側四分位値	14.10	3.00
	最小値	10.3	2.0
	95%信頼区間	15.40～21.88	4.60～30.81
12 週	対象症例数	19	19
	平均値	19.54	24.44
	標準偏差	9.09	30.19
	最大値	46.4	119.0
	上側四分位値	24.50	36.10
	中央値	17.40	16.80
	下側四分位値	12.60	2.00
	最小値	8.9	2.0
	95%信頼区間	15.16～23.92	9.89～38.99
継続投与例後観察	対象症例数	17	20
	平均値	17.93	22.53
	標準偏差	8.53	14.31
	最大値	47.3	59.4
	上側四分位値	19.40	28.55
	中央値	16.40	19.35
	下側四分位値	13.10	12.65
	最小値	9.1	4.5
	95%信頼区間	13.54～22.32	15.83～29.23

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

③　バイタルサイン

6 週投与例及び継続投与例において、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

有効性に関しては主要評価項目である 6 週における粘膜治癒率（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）はプラセボ群と比較し有意に高く、本剤の 1 日 2 回投与の活動期潰瘍性大腸炎患者に対する有効性が検証された。また、6 週評価時に内視鏡所見スコアが 1（治験責任医師又は治験分担医師が判定）であった被験者を対象に更に治験薬を 6 週間継続投与した結果、12 週における内視鏡所見スコア 0（中央判定委員会判定）の割合は、プラセボ群 0%

（0/19 例）に対し AJG511 投与群 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（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））。本剤の 6 週投与で粘膜治癒に至らない場合もさらに 6 週間投与することにより粘膜治癒に至る被験者が存在することが確認されたことから、本剤は 12 週間投与の臨床的意義を有するものと考えられた。

安全性に関しては、6 週投与例及び継続投与例において、死亡、本剤との因果関係ありと判定された重篤な有害事象及び重度の有害事象の発現はなかった。6 週投与例により血漿コルチゾール濃度の低下及び血漿 ACTH 濃度の低下傾向を示したが、投与終了から 2～4 週後の後観察では 0 週の値に回復し、6 週で血漿コルチゾール濃度及び血漿 ACTH 濃度が基準値未満となった被験者も基準内に回復することが示された。これは、12 週投与した継続投与例においてもほぼ同様の結果であった。グルココルチコイドの副作用に該当する有害事象は発現頻度が少なく、ほとんどが軽度であり、重度の有害事象、重篤な有害事象は認められなかった。これらのことから、潰瘍性大腸炎患者への AJG511 2 mg（ブデソニドとして）の 1 日 2 回 6 週間直腸内投与及び更に 6 週間継続投与の忍容性は許容し得るものと考えられた。

2.7.6.7　海外第 III 相試験（BUCF3001）：添付資料番号 5.3.5.1-4（参考）

Salix Pharmaceuticals Inc.（以下、Salix 社。現 Valeant Pharmaceuticals International, Inc.）により、アメリカ及びロシアにおいて軽症から中等症の活動期潰瘍性直腸炎又は潰瘍性直腸 S 状結腸炎の被験者を対象に、プラセボフォーム剤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、有効性と安全性が検討された。

(1)　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.7-1 に示した。

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の標題	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Assess the Efficacy and Safety of Budesonide Foam （2 mg/25 mL BID for 2 Weeks, Followed by 2 mg/25 mL QD for 4 Weeks） Versus Placebo in Subjects with Active Mild to Moderate Ulcerative Proctitis or Proctosigmoiditis
治験の目的	・主目的 軽症から中等症の活動期潰瘍性直腸炎又は潰瘍性直腸 S 状結腸炎と診断された被験者にブデソニドフォーム（ブデソニド 2 mg/25 mL）を 2 週間 2 回/日、次の 4 週間 1 回/日直腸内投与した時の有効性をプラセボフォーム剤と比較し検証する。 ・副次目的 軽症から中等症の活動期潰瘍性直腸炎又は潰瘍性直腸 S 状結腸炎の被験者にブデソニドフォームを 6 週間投与した時の安全性を確認する。
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 ①肛門縁から 5 cm 以上、40 cm 以下の軽症から中等症の活動期潰瘍性直腸炎又は潰瘍性直腸 S 状結腸炎と確定診断された 18 歳以上の被験者 次の基準を満たすことを必要とした。 ・診断は病変の近位縁の上部 10 cm に内視鏡が容易に達する内視鏡検査で確定 ・軽症から中等症の活動期潰瘍性直腸炎又は潰瘍性直腸 S 状結腸炎と新規に診断された被験者はスクリーニング前の少なくとも 45 日間は症状（例えば、直腸出血）があり、確定診断のため内視鏡を実施 ・初期診断として、潰瘍性直腸炎又は潰瘍性直腸 S 状結腸炎の特徴である組織学的変化を確認した病理学者の病理報告書が適格性要件を満たす ②投与前の MMDAI スコアが 5～10 で、無作為化時の MMDAI 血便スコアが 2 以上、及び MMDAI 内視鏡又は S 状結腸鏡スコアが 2 以上の被験者 主な除外基準 ①クローン病又は不確定大腸炎の既往歴又は現病歴 ②虫垂切除、ヘルニア（例えば、鼠径部、臍帯部）を除く腸管手術の既往 ③1 つ以上の重大な病的な状態を併発していると診断された者 a. 十二指腸潰瘍、胃潰瘍、びらん性胃炎又はびらん性食道炎を含む併発の活動性消化器疾患（Los Angeles Class B, C, or D） b. 硬化性胆管炎、肝硬変又は肝障害（様々な病因の慢性肝炎を含む）の病歴 c. 憩室炎、膠原線維性大腸炎、セリアック病（スプルー）、再発性膵炎又は既知の胆嚢疾患の病歴 d. 小腸、直腸又は結腸狭窄のような腸構造の歪み e. 薬剤を必要とする又はスクリーニング時に空腹時血糖が 150 mg/dL 以上であるコントロール不良な 1 又は 2 型糖尿病。診断未確定の 1 又は 2 型糖尿病（スクリーニング時に新規に糖尿病と確認された者）は安定するまで適格としない。 f. 甲状腺治療薬よりコントロールできない甲状腺機能異常の病歴 g. 不安定な重大な心臓血管疾患（治験担当医師により臨床的に重大な心電図異常と判定された者を含むがこれに限定されない）、内分泌疾患、神経疾患又は肺疾患。ヘモグロビン 7.5 g/dL 未満の被験者も除外する。 h. 次の肝機能検査において正常範囲上限の 1.5 倍を示した肝疾患：ALT、AST、アルカリ

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要　（続き）

項　　目	内　　容
対象（続き）	ホスファターゼ、又は総ビリルビン（ジルベール症候群による非抱合型ビリルビン単独の上昇は除く） i. 血清クレアチニン 2.0 mg/dL を超える腎疾患 j. 股関節の虚血壊死の病歴 k. 活動性結核又は眼の単純ヘルペス又は眼の水痘帯状疱疹の病歴 l. 次のものを除いた悪性疾患の病歴：皮膚の基底細胞がん、又は女性では外科的に切除を行った子宮頸部上皮内がん m. ヒト免疫不全ウイルス、その他免疫抑制状態、又は B 型肝炎、C 型肝炎の診断又は既往歴 n. ACTH チャレンジ後に血清コルチゾール 18 μg/dL 未満で定義された副腎機能障害 o. 登録時の寄生虫性疾患を含む活動性全身又は皮膚感染 p. 中毒性巨大結腸、瘻孔、穿孔又は膿瘍の既往歴又は現病歴 q. コントロールできない精神疾患の病歴を持つ者（重大な鬱病又は自殺念慮を含む、コントロールは治験担当医師の医学的判断による）；精神病の患者は治療を問わず除外する r. てんかん発作の病歴を持つ者 s. スクリーニング前の過去 3 ヵ月間にステロイド吸入を必要とした喘息患者 t. 薬剤又はアルコールの乱用の現病歴又は既往歴（スクリーニング前 12 ヵ月以内）を持つ者 u. 妊娠又は授乳している者 ④細菌性病原体、クロストリジウム・ディフィシレ毒素又は卵子、及び寄生虫の便検査陽性の者 ⑤無作為化より前の過去 28 日以内にワクチン接種（生ワクチン、弱毒化ワクチンを含む） ⑥次の薬剤（及び/又は薬歴）は特定の期間、禁止した。 ・細胞除去療法の処置歴（例　アダカラム） ・治験中のあらゆるワクチン接種（生ワクチン、弱毒化ワクチン） ・抗けいれん薬及び抗精神病薬（躁鬱病を含む） ・強心配糖体の利尿剤の併用投与（ジゴキシン、ジギトキシン） ・スクリーニング 6 ヵ月以内：過敏性腸症候群の治療に用いられる薬剤（アロセトロン、ルビプロストン） ・スクリーニング 3 ヵ月以内：吸入コルチコステロイド剤（過去 3 ヵ月以内に間歇的な吸入コルチコステロイド剤の使用を必要とする喘息患者は除く） ・スクリーニング 60 日以内：免疫抑制剤（例　アザチオプリン、メトトレキサート、6－メルカプトプリン、シクロスポリン、抗 TNF-α 抗体製剤、インフリキシマブ、セルトリズマブ、又はアダリムマブ）、抗凝固薬（例　ワーファリン、分画ペパリン、ファクターXa 阻害薬） ・スクリーニング 30 日以内：治験薬を投与されている被験者 ・スクリーニング 14 日以内：ブデソニド（本試験の治験薬以外）を含む、全身、経口、局所、直腸コルチコステロイド剤（例　プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾン、ハイドロコルチゾン）、抗生物質、鎮けい剤、消化管運動改善薬、下剤及び浣腸剤（5-ASA 浣腸製剤/調剤以外）、麻薬（特にオピオイド鎮痛薬） ・スクリーニング日（Visit 1）：ケトコナゾール及び他の CYP3A4 阻害剤（例　イトラコナゾール、インジナビル） ・観察期間/安定期間（Visit 2）：直腸 5-ASA 製剤（5-ASA 製剤/調剤の使用は観察期間（Visit 2）までに中止しなければならない）、4.8 g/日の用量を超える経口 5-ASA 製剤、止瀉薬（例　ロペラミド、次サリチル酸ビスマス）、プロバイオティクスとして特に販売されているサプリメント又は製品、心臓保護のためのアスピリン（162 mg/day 以下）を除く NSAID の常用（常用の NSAID 使用は 7 日間に 3 日以上）

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
被験者数	無作為化及び治験薬投与例として約 280 例（ブデソニドフォーム：ブデソニドフォームプラセボ＝1：1） 【設定根拠】 本試験の被験者数を算出するため、寛解率をブデソニドフォーム 40%、プラセボ 23%と仮定した。本試験の主要有効性エンドポイントの寛解率の定義を過去に実施されたブデソニドフォームの試験（BUF-5/UCA、BUF-6/UCA 及び BUF-9/UCA）に当てはめた場合、寛解率は、1 日 1 回投与群でそれぞれ 41%、37%及び 44%となり、1 日 2 回投与群で 49%となる。これらをもとにメタアナリシスで解析した結果、寛解率は 43%（95%信頼区間；40-48%）となったので、保守的にブデソニドフォームの寛解率を信頼限界下限の 40%とした。潰瘍性大腸炎患者のプラセボによる寛解率は、無作為化プラセボ対象の 110 試験のメタアナリシスから、23%と計算された。 上記の仮定から有意水準を 5%（α＝0.05）として、検出力 85%で各群 133 例と見積もった。したがって、本試験の例数は、各群 140 例を登録する計画とした。
使用薬剤	治験薬 ・ブデソニドフォーム：25 mL に 2 mg のブデソニドを含む ・ブデソニドフォームプラセボ
投与量・投与方法	投与量： 1）ブデソニドフォーム 2 mg/25 mL/回 2）ブデソニドフォームプラセボ 25 mL/回 投与方法： 無作為化後の最初の 2 週間は 1 日 2 回（毎朝及び朝投与の約 12 時間後に各 1 回）、投与 14 日後からは 1 日 1 回就寝時に治験薬を 28 日間投与した。
評価項目	有効性 主要評価項目： ・投与 6 週終了時の寛解率（MMDAI サブスケールの内視鏡所見スコア 1 以下、血便スコア 0、排便回数スコアが改善又は変化なし） 副次評価項目： ・投与 6 週終了時の MMDAI サブスケールの血便スコア 0 の被験者の割合 ・血便 responder（血便スコア 0）の時点の回数 ・投与 6 週終了時の MMDAI サブスケールの内視鏡所見スコア 0 又は 1 の被験者の割合 他の副次評価項目： ・投与 6 週終了時の MMDAI サブスケールの血便スコア 0 及び排便回数スコアと医師の総合評価（PGA）の合計スコア 2 以下の被験者の割合 ・投与 6 週終了時の MMDAI 合計スコア 3 以下で、投与前から 2 以上改善した被験者の割合 ・投与 6 週終了時の MMDAI サブスケールの内視鏡所見スコアが投与前から 1 以上改善した被験者の割合 ・投与 6 週終了時の MMDAI サブスケールの血便スコアが投与前から 1 以上改善した被験者の割合 ・投与 6 週終了時の MMDAI 合計スコアが投与前から 3 以上改善し、投与前から血便スコアが 1 以上改善、内視鏡所見スコアが 1 以上改善した被験者の割合 ・投与 6 週終了時の MMDAI 合計スコア及び各サブスケールスコアの投与前からの平均変化 安全性 有害事象及び重篤な有害事象（因果関係、程度）、臨床検査（2、6 週/中止時の尿検査、血液学的検査、血液生化学検査）、コルチゾール濃度（1、2、4、6 週/中止時）、バイタルサイン（1、2、4、6 週/中止時）、身体所見（6 週/中止時）
実施医療機関	米国及びロシアの計 55 施設
治験期間	2009 年 11 月 17 日　～　2013 年 4 月 29 日

(2) 試験成績

1) 被験者の内訳

265 例の患者が無作為化された（ブデソニドフォーム群 133 例、プラセボ群 132 例）。これらの患者のすべてに治験薬が 1 回以上投与された。全体で 85%が治験を完了した（ブデソニドフォーム群 81%（108/133 例）、プラセボ群 88%（116/132 例））。中止例で多かった理由は、有害事象（ブデソニドフォーム群 10%、プラセボ群 5%）、その他（ブデソニドフォーム群 3%、プラセボ群 5%：効果の欠如（ブデソニドフォーム群 2%、プラセボ群 5%）を含む）、被験者の申し出（ブデソニドフォーム群 5%、プラセボ群 2%）であった。

国別では、米国での登録が 167 例（63%）（ブデソニドフォーム群 82/133 例（62%）、プラセボ群 85/132 例(64%)）、ロシアでの登録が 98 例(37%)（ブデソニドフォーム群 51/133 例(38%)、プラセボ群 47/132 例（36%））であり、中止例がロシア（11%）と比較して米国（18%）で多かったが、中止理由は比較的類似していた。

プラセボ群に無作為化された 1 例は、治験期間中プラセボ及びブデソニドフォームの両治験薬が投与されたため、有効性ではプラセボ群に、安全性ではブデソニドフォーム群に含めて解析した。このため、安全性集団は 265 例（ブデソニドフォーム群 134 例、プラセボ群 131 例）、ITT 集団は 265 例（ブデソニドフォーム群 133 例、プラセボ群 132 例）、プロトコル適合集団は 257 例（ブデソニドフォーム群 129 例、プラセボ群 128 例）であった。

被験者背景（ITT 集団）を表 2.7.6.7-2 に示した。

全体の平均年齢は 42.4±13.60 歳（平均値±標準偏差）で、各群の 94%以上が 65 歳未満であった。両群とも女性が男性より多く、この違いはプラセボ群（男性 39%、女性 61%）がブデソニドフォーム群（男性 46%、女性 54%）と比較して大きかった。大部分の被験者は白人（ブデソニドフォーム群 87%、プラセボ群 93%）で、全体の 16%がスペイン系又はラテン系アメリカ人であった。2 群の平均体重及び BMI は類似していた。

表 2.7.6.7-2　被験者背景（ITT 集団）

	プラセボ	ブデソニド フォーム	合計
例数	132	133	265
年齢（歳）			
平均値±SD	41.4±13.24	43.2±13.94	42.4±13.60
年齢　例数（%）			
65 歳未満	127（96.2）	125（94.0）	252（95.1）
65 歳以上	5（3.8）	8（6.0）	13（4.9）
性別　例数（%）			
男性	52（39.4）	61（45.9）	113（42.6）
女性	80（60.6）	72（54.1）	152（57.4）
人種　例数（%）			
アメリカ先住民又はアラスカ先住民	2（1.5）	0	2（0.8）
アジア人	2（1.5）	3（2.3）	5（1.9）
黒人又はアフリカ系アメリカ人	5（3.8）	15（11.3）	20（7.5）
白人	123（93.2）	115（86.5）	238（89.8）
民族性　例数（%）			
スペイン系又はラテン系アメリカ人	22（16.7）	20（15.0）	42（15.8）
非スペイン系又はラテン系アメリカ人	110（83.3）	113（85.0）	223（84.2）
体重（kg）			
平均値±SD	76.7±18.32	76.6±18.46	76.7±18.35
BMI（kg/m2）			
平均値±SD	26.8±5.53	26.7±5.75	26.7±5.63

Source：BUCF3001　Clinical study report（5.3.5.1-4）Table 11

医学的な被験者背景（ITT 集団）を表 2.7.6.7-3 に示した。

1 日あたりの正常排便回数は、ブデソニドフォーム群が 1.3±0.63 回/日（平均値±標準偏差、以下同様）、プラセボ群が 1.4±0.68 回/日で、MMDAI 合計スコアは、ブデソニドフォーム群が 7.8±1.23、プラセボ群が 7.9±1.28 であった。MMDAI 内視鏡/S 状結腸鏡所見スコアは、ブデソニドフォーム群が軽症 0%、中等症 90.2%、重症 9.8%、プラセボ群が軽症 0%、中等症 90.9%、重症 9.1%、疾患の重症度は、ブデソニドフォーム群が軽症（MMDAI スコア 4～6）11.3%、中等症（MMDAI スコア 7～10）88.7%、重症（MMDAI スコア 11～12）0%、プラセボ群が軽症（MMDAI スコア 4～6）16.7%、中等症（MMDAI スコア 7～10）83.3%、重症（MMDAI スコア 11～12）0%であった。罹患期間は、ブデソニドフォーム群が 4.5±6.94 年、プラセボ群が 5.0±6.96 年で、疾患の範囲は、ブデソニドフォーム群が直腸炎 27.8%、直腸 S 状結腸炎 71.4%、不明 0.8%、プラセボ群が直腸炎 32.6%、直腸 S 状結腸炎 66.7%、不明 0.8%であった。2 群の医学的な被験者背景はいずれも類似していた。

表 2.7.6.7-3　医学的な被験者背景（ITT 集団）

	プラセボ	ブデソニド フォーム	合計
例数	132	133	265
1 日あたりの正常排便回数（回）			
平均値±SD	1.4±0.68	1.3±0.63	1.3±0.65
中央値（最小値,最大値）	1.0（1,5）	1.0（1,4）	1.0（1,5）
MMDAI 合計スコア			
平均値±SD	7.9±1.28	7.8±1.23	7.9±1.25
中央値（最小値,最大値）	8.0（5,10）	8.0（4,10）	8.0（4,10）
MMDAI 排便回数スコア　例数（%）			
0	10（7.6）	9（6.8）	19（7.2）
1	35（26.5）	37（27.8）	72（27.2）
2	47（35.6）	56（42.1）	103（38.9）
3	40（30.3）	31（23.3）	71（26.8）
MMDAI 血便スコア　例数（%）			
0	0	1（0.8）	1（0.4）
1	2（1.5）	1（0.8）	3（1.1）
2	113（85.6）	116（87.2）	229（86.4）
3	17（12.9）	15（11.3）	32（12.1）
MMDAI 医師の全般的評価スコア　例数（%）			
0	0	0	0
1	23（17.4）	25（18.8）	48（18.1）
2	107（81.1）	105（78.9）	212（80.0）
3	2（1.5）	3（2.3）	5（1.9）
MMDAI 内視鏡/S 状結腸鏡所見スコア　例数（%）			
正常又は非活動性	0	0	0
軽症	0	0	0
中等症	120（90.9）	120（90.2）	240（90.6）
重症	12（9.1）	13（9.8）	25（9.4）
疾患の重症度　例数（%）			
軽症（MMDAI スコア 4-6）	22（16.7）	15（11.3）	37（14.0）
中等症（MMDAI スコア 7-10）	110（83.3）	118（88.7）	228（86.0）
重症（MMDAI スコア 11-12）	0	0	0
対象疾患のタイプ　例数（%）			
新規診断の患者	9（6.8）	3（2.3）	12（4.5）
診断が確定していた患者	123（93.2）	130（97.7）	253（95.5）
罹患期間（年）			
平均値±SD	5.0±6.96	4.5±6.94	4.7±6.94
中央値	2.4	2.6	2.4
範囲	0-37.1	0-53.9	0-53.9
疾患部位　例数（%）			
直腸炎	43（32.6）	37（27.8）	80（30.2）
直腸 S 状結腸炎	88（66.7）	95（71.4）	183（69.1）
不明	1（0.8）	1（0.8）	2（0.8）

Source：BUCF3001　Clinical study report（5.3.5.1-4） Table 12

2) 有効性

① 主要評価項目

投与 6 週終了時の寛解率（内視鏡所見スコア 1 以下、血便スコア 0、排便回数スコアが改善又は変化なし）を図 2.7.6.7-1、投与 6 週終了時の寛解率及び寛解率スコア構成項目を達成した被験者（responder）の割合を表 2.7.6.7-4 に示した。ブデソニドフォーム群の寛解率は 38.3%で、プラセボ群 25.8%と比較して有意に高かった（p=0.0322）。加えて、ブデソニドフォーム群の寛解率スコア構成項目を達成した被験者（responder）の割合はプラセボ群と比較して高かった。主な副次評価項目の投与 6 週終了時の血便スコア 0 の被験者の割合は、ブデソニドフォーム群が 46.6%で、プラセボ群 28.0%と比較して有意に高く（p=0.0020）、内視鏡所見スコア 0 又は 1 の被験者の割合はブデソニドフォーム群が 55.6%で、プラセボ群 43.2%と比較して有意に高かった（p=0.0488）。排便回数スコアが投与前から改善又は変化なしの被験者の割合はブデソニドフォーム群が 78.9%で、プラセボ群 68.9%と比較して数値は高く、その差は統計的に有意な傾向を示した（p=0.0731）。排便回数スコアに対するブデソニドフォームの効果は必ずしも期待されたほどでもなく、潰瘍性直腸炎又は潰瘍性 S 状結腸炎患者の 1/3～1/2 が正常排便又は便秘であった。本試験の患者集団において、1 日あたりの正常排便回数の中央値は各群とも 1 であった。

治験手順不遵守の影響を評価するため、主要有効性解析結果の頑健性確認を PP 集団で検討した。その結果、寛解率は ITT 集団と同様で、ブデソニドフォーム群が 38.0%でプラセボ群の 25.8%と比較して有意に高かった（p=0.0411）。

主要有効性エンドポイントに関して不十分なデータの影響を検討するため 4 種類の感度分析を実施した。その結果、不十分なデータは LOCF による寛解の結論に影響しなかった。4 種類の感度分析の結果は、欠測データの取扱いに用いられた LOCF の頑健性を支持した。

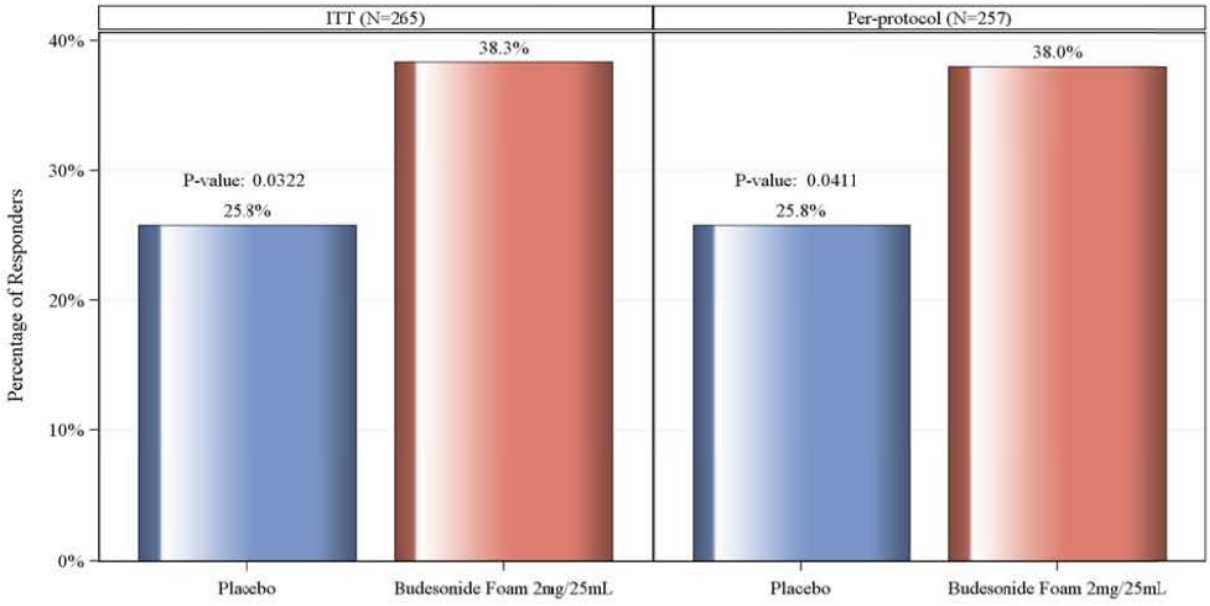


図 2.7.6.7-1 主要評価項目：投与 6 週終了時の寛解率（LOCF,ITT 及び PP 集団）

Source：BUCF3001 Clinical study report（5.3.5.1-4）Figure 2

表 2.7.6.7-4　主要評価項目：投与 6 週終了時の寛解率及び寛解率スコア構成項目を達成した被験者（responder）の割合（LOCF,ITT 集団）

評価項目	プラセボ	ブデソニドフォーム		
例数	132	133	p 値[a]	p 値[b]
寛解率[c]			0.0324	0.0322
Responder	34（25.8）	51（38.3）		
Non-responder	98（74.2）	82（61.7）		
寛解スコアの構成				
MMDAI 内視鏡所見スコア 0 又は 1			0.0486	0.0488
Responder	57（43.2）	74（55.6）		
Non-responder	75（56.8）	59（44.4）		
MMDAI 血便スコア 0			0.0022	0.0020
Responder	37（28.0）	62（46.6）		
Non-responder	95（72.0）	71（53.4）		
MMDAI 排便回数スコアが投与前から改善又は変化なし			0.0734	0.0731
Responder	91（68.9）	105（78.9）		
Non-responder	41（31.1）	28（21.1）		

例数（%）
a：p 値は投与群と国を固定効果としたロジスティック回帰モデルにて算出
b：p 値は国で調整した Cochran-Mantel-Haenszel test にて算出
c：投与 6 週終了時の MMDAI サブスケールの内視鏡所見スコア 0 又は 1、血便スコア 0、排便回数スコアが改善又は変化なし
Source：BUCF3001　Clinical study report（5.3.5.1-4）Table 14

② 副次評価項目

主な副次評価項目である投与 6 週終了時の血便スコア 0 の被験者（以下、血便 responder）の割合、内視鏡所見スコア 0 又は 1 の被験者（以下、内視鏡所見 responder）の割合の結果については、「2） ①主要評価項目」に記載した。

各被験者の血便スコア 0 の visit 回数を算出し、回数ごとに例数集計した結果を表 2.7.6.7-5 に示した。投与中の血便スコア 0 の評価時点の visit 回数から、0 回の responder（no response）、1 回の responder、2 回の responder、3 回の responder、4 回すべての responder に順序付けした。血便 responder としての visit 回数の群間差は、ブデソニドフォーム群が有意に優っていた（p=0.0004）。ブデソニドフォーム群の被験者の割合が高かったのは、2 回の responder（ブデソニドフォーム群 18.8%、プラセボ群 13.6%）、3 回の responder（ブデソニドフォーム群 21.1%、プラセボ群 10.6%）、4 回の responder（ブデソニドフォーム群 6.0%、プラセボ群 1.5%）であった。

ブデソニドフォーム群の血便 responder はプラセボ群と比較して、1、2、4 及び 6 週（投与後のすべての時点）で有意に高かった。ブデソニドの効果の主体は 1 日 2 回投与中の最初の 2 週間であり（29.3%）、1 日 1 回投与中の 4 週まで改善が進み（47.4%）、6 週では改善が維持された（46.6%）。血便 responder の割合の群間差は、1 週（ブデソニドフォーム群 13.5%、プラセボ群 6.1%、p=0.0394）から最終 6 週（ブデソニドフォーム群 46.6%、プラセボ群 28.0%、p=0.0020）を通して認められた。

表 2.7.6.7-5　血便 responder（血便スコア 0）の評価時点の回数（LOCF,ITT 集団）

評価項目	プラセボ	ブデソニド フォーム		
例数	132	133	p 値	p 値
MMDAI 血便スコア 0 の回数 [a]				
No response（0 回）	80（60.6）	56（42.1）	0.0004[b]	0.0004[c]
1 回の Responder	18（13.6）	16（12.0）		
2 回の Responder	18（13.6）	25（18.8）		
3 回の Responder	14（10.6）	28（21.1）		
4 回の Responder	2（1.5）	8（6.0）		
MMDAI 血便スコア 0 であった被験者の週				
1 週の responder	8（6.1）	18（13.5）	0.0438[d]	0.0394[e]
2 週の responder	24（18.2）	39（29.3）	0.0349[d]	0.0342[e]
4 週の responder	35（26.5）	63（47.4）	0.0006[d]	0.0005[e]
6 週の responder	37（28.0）	62（46.6）	0.0022[d]	0.0020[e]

例数（%）
a： MMDAI 算出時（1,2,4 及び 6 週）に被験者の血便スコアが 0 であった評価時点の回数
b：p 値は投与群及び国を固定効果とした順序データのための比例オッズモデルにて算出
c：p 値は国で調整したエルターレン検定にて算出
d：p 値は投与群及び国を固定効果としたロジスティック回帰モデルにて算出
e：p 値は国で調整した Cochran-Mantel-Haenszel test にて算出
Source：BUCF3001　Clinical study report（5.3.5.1-4）Table 15

血便反応については、治験 6 週間での開始と持続効果に関して分析した。血便 responder の持続反応の開始週を表 2.7.6.7-6 に示した。持続反応は、投与終了に至るまで血便スコア 0 が連続した開始の visit と定義した。

持続反応の群間差は、ブデソニドフォーム群が有意に優っていた（p=0.0008）。持続反応ではなかった被験者の割合は、プラセボ群（80.3%）と比較してブデソニドフォーム群（60.9%）が低かった。さらに、ブデソニドフォーム群における持続反応の開始時期の被験者の割合は、プラセボ群と比較して 1 週（ブデソニドフォーム群 6.0%、プラセボ群 1.5%）、2 週（ブデソニドフォーム群 15.8%、プラセボ群 9.1%）又は 4 週（ブデソニドフォーム群 17.3%、プラセボ群 9.1%）で高かった。

表 2.7.6.7-6　血便 responder の持続反応の開始週（LOCF,ITT 集団）

評価項目	プラセボ	ブデソニド フォーム		
例数	132	133	p 値 [b]	p 値 [c]
持続反応の開始週 [a]				
1 週	2（1.5）	8（6.0）	0.0008	0.0007
2 週	12（9.1）	21（15.8）		
4 週	12（9.1）	23（17.3）		
持続反応なし	106（80.3）	81（60.9）		

例数（%）
a：MMDAI の血便評価は 1,2,4 及び 6 週に実施した。持続反応は投与終了に至るまで血便スコア 0 が連続した開始の visit と定義した。
b：p 値は投与群及び国を固定効果とした順序データのための比例オッズモデルにて算出
c：p 値は国で調整したエルターレン検定にて算出
Source：BUCF3001　Clinical study report（5.3.5.1-4）Table 16

③　他の副次評価項目

I）投与 6 週終了時の血便スコア 0 及び排便回数スコアと医師の総合評価（PGA）の合計スコア 2 以下の被験者の割合

1、2、4 及び 6 週（すべての投与後の時点）の血便スコア 0 及び排便回数スコアと医師の総合評価（PGA）の合計スコア 2 以下の被験者の割合は、プラセボ群と比較してブデソニドフォーム群が大きく、2、4 及び 6 週で群間差が認められた。Responder の割合の群間差は、1 週（ブデソニドフォーム群 9.8%、プラセボ群 4.5%、p=0.0903）から有意な傾向を示し、2 週から最終 6 週（ブデソニドフォーム群 41.4%、プラセボ群 25.8%、p=0.0082）を通して有意差が認められた。

II）投与 6 週終了時の MMDAI 合計スコア 3 以下で、投与前から 2 以上改善した被験者の割合

投与 6 週終了時の MMDAI 合計スコア 3 以下で、投与前から 2 以上改善した被験者の割合は、プラセボ群（30.3%）と比較してブデソニドフォーム群（45.9%）の被験者の割合が有意に大きかった（p=0.0100）。

III）投与 6 週終了時の内視鏡所見スコアが投与前から 1 以上改善した被験者の割合

投与 6 週終了時の内視鏡所見スコアが投与前から 1 以上改善した被験者の割合は、プラセボ群（47.7%）と比較してブデソニドフォーム群（57.1%）の被験者の割合が大きかったが、群間に有意差はなかった。

IV）投与 6 週終了時の血便スコアが投与前から 1 以上改善した被験者の割合

1、2、4 及び 6 週（すべての投与後の時点）の血便スコアが投与前から 1 以上改善した被験者の割合は、プラセボ群と比較してブデソニドフォーム群の被験者の割合が有意に大きかった。responder の割合の明らかな群間差は、1 週（ブデソニドフォーム群 57.9%、プラセボ群 40.9%、p=0.0054）から認められ、最終 6 週（ブデソニドフォーム群 70.7%、プラセボ群 53.0%、p=0.0036）を通して認められた。

V）投与 6 週終了時の MMDAI 合計スコアが投与前から 3 以上改善し、投与前より血便スコアが 1 以上改善、内視鏡所見スコアが 1 以上改善した被験者の割合

投与 6 週終了時の MMDAI 合計スコアが投与前から 3 以上改善し、投与前より血便スコアが 1 以上改善、内視鏡所見スコアが 1 以上改善した被験者の割合は、プラセボ群（37.9%）と比較してブデソニドフォーム群（52.6%）の被験者の割合が有意に大きかった（p=0.0183）。

VI）投与 6 週終了時の MMDAI 合計スコア及び各 MMDAI サブスケールスコアの投与前値からの平均変化

MMDAI 合計スコア及び各 MMDAI サブスケールスコア（排便回数、血便、医師の全般的評価及び内視鏡/S 状結腸鏡所見）の投与前から 6 週の平均変化値の群間差はブデソニドフォーム群が有意に勝っていた。

3) 安全性

① 有害事象・副作用

有害事象の要約を表 2.7.6.7-7 に示した。

有害事象は、ブデソニドフォーム群では 49.3%（66/134 例）、プラセボ群では 35.9%（47/131 例）に発現した。その程度はほとんどが軽度又は中等度で、重度の有害事象はブデソニドフォーム群で 3 例（2.2%）、プラセボ群では 4 例（3.1%）認められた。治験担当医師が治験薬との因果関係ありと判定した有害事象は、ブデソニドフォーム群が 26.9%（36/134 例）で、プラセボ群 5.3%（7/131 例）と比較し発現率が高かった。

死亡はなく、重篤な有害事象はブデソニドフォーム群が 2 例（1.5%）で、プラセボ群が 3 例（2.3%）であった。治験薬との因果関係ありと判定された事象はなかった。中止に至った有害事象はブデソニドフォーム群が 9.7%でプラセボ群 5.3%と比較して高かった。

表 2.7.6.7-7 有害事象の要約

群	プラセボ	ブデソニドフォーム
例数	131	134
有害事象発現例数	47（35.9）	66（49.3）
程度		
重度	4（3.1）	3（2.2）
中等度	16（12.2）	15（11.2）
軽度	27（20.6）	48（35.8）
治験薬と関連性がある有害事象	7（5.3）	36（26.9）
重篤な有害事象	3（2.3）	2（1.5）
治験の中止に至った有害事象	7（5.3）	13（9.7）
死亡	0	0

例数（%）

Source：BUCF3001 Clinical study report（5.3.5.1-4） Table 21

l) よくみられる有害事象

いずれかの群で 2%以上発現した有害事象を表 2.7.6.7-8 に示した。

いずれかの群で 2%以上発現した有害事象は、血中コルチゾール減少（ブデソニドフォーム群 18.7%、プラセボ群 0%）、副腎機能不全（ブデソニドフォーム群 5.2%、プラセボ群 1.5%）、悪心（ブデソニドフォーム群 3.0%、プラセボ群 0.8%）、頭痛（ブデソニドフォーム群 3.0%、プラセボ群 0.8%）、上腹部痛（ブデソニドフォーム群 3.0%、プラセボ群 0%）、潰瘍性大腸炎（ブデソニドフォーム群 0.7%、プラセボ群 2.3%）、上気道感染（ブデソニドフォーム群 0.7%、プラセボ群 2.3%）、潰瘍性直腸炎（ブデソニドフォーム群 0%、プラセボ群 3.1%）、血中ビリルビン増加（ブデソニドフォーム群 0%、プラセボ群 3.1%）、関節痛（ブデソニドフォーム群 0%、プラセボ群 2.3%）であった。血中コルチゾール減少は、本患者集団のブデソニドフォーム剤、他の経口及び注腸グルココルチコイド製剤と関連している。

有害事象を再検討した結果、本試験においては、ムーンフェイス、赤色皮膚線条、潮紅、体液貯留、気分変化、睡眠の変化、不眠症、ざ瘡、男性型多毛症等のグルココルチコイドの副作用の発現はまれであった。ブデソニドフォームを投与した被験者においては、不眠症（軽度、治験薬

との関連性なし）、睡眠障害（重度、治験薬との関連性あり）及びうつ病（軽度、治験薬との関連性あり）がそれぞれ 1 例認められた。血中コルチゾール減少及び副腎機能不全の程度は、治験担当医師により中等度と判定された血中コルチゾール減少の 2 例、副腎機能不全の 1 例を除き、軽度であった。

表 2.7.6.7-8　有害事象（いずれかの群で 2%以上）

群	プラセボ	ブデソニド フォーム
例数	131	134
内分泌障害		
副腎機能不全	2（1.5）	7（5.2）
胃腸障害		
悪心	1（0.8）	4（3.0）
上腹部痛	0	4（3.0）
潰瘍性大腸炎	3（2.3）	1（0.7）
潰瘍性直腸炎	4（3.1）	0
感染症および寄生虫症		
上気道感染	3（2.3）	1（0.7）
臨床検査		
血中コルチゾール減少	0	25（18.7）
血中ビリルビン増加	4（3.1）	0
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	3（2.3）	0
神経系障害		
頭痛	1（0.8）	4（3.0）

例数（%）
MedDRA/J version 19.0 を用いて翻訳した。
Source：BUCF3001　Clinical study report（5.3.5.1-4）Table 22

II）治験薬と関連性がある有害事象

治験薬と関連性がある有害事象を表 2.7.6.7-9 に示した。

いずれかの群で 2%以上認められた治験薬と関連性がある有害事象は、血中コルチゾール減少（ブデソニドフォーム群 14.2%、プラセボ群 0%）及び副腎機能不全（ブデソニドフォーム群 5.2%、プラセボ群 1.5%）であった。

表 2.7.6.7-9　治験薬と関連性がある有害事象

群	プラセボ	ブデソニド フォーム
例数	131	134
内分泌障害		
副腎機能不全	2（1.5）	7（5.2）
胃腸障害		
鼓腸	0	2（1.5）
上腹部痛	0	1（0.7）
肛門そう痒症	0	1（0.7）
便秘	0	1（0.7）
口内乾燥	0	1（0.7）
肛門周囲痛	1（0.8）	0
直腸出血	1（0.8）	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
適用部位疼痛	1（0.8）	0
臨床検査		
血中コルチゾール減少	0	19（14.2）
ACTH 刺激試験異常	0	1（0.7）
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1（0.7）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1（0.7）
血中ビリルビン増加	1（0.8）	0
代謝および栄養障害		
高血糖	0	1（0.7）
筋骨格系および結合組織障害		
筋緊張	0	1（0.7）
神経系障害		
頭痛	0	2（1.5）
浮動性めまい	0	1（0.7）
錯感覚	0	1（0.7）
精神障害		
うつ病	0	1（0.7）
睡眠障害	0	1（0.7）
生殖系および乳房障害		
性機能不全	0	1（0.7）
皮膚および皮下組織障害		
発疹	0	2（1.5）
皮膚乾燥	1（0.8）	0
丘疹性皮疹	1（0.8）	0

例数（%）
MedDRA/J version 19.0 を用いて翻訳した。
Source：BUCF3001　Clinical study report（5.3.5.1-4）Table 14.3.1.4

III）程度別有害事象

有害事象の程度では、ほとんどの有害事象が軽度又は中等度であった。重度の有害事象はブデソニドフォーム群で 3 例（2.2%）認められ（靭帯断裂、睡眠障害、末梢動脈血栓症）、プラセボ群で 4 例（3.1%）認められた（貧血、腹痛、痔核、潰瘍性直腸炎）。

IV）死亡、その他の重篤な有害事象

死亡はなかった。

重篤な有害事象を表 2.7.6.7-10 に示した。

重篤な有害事象はブデソニドフォーム群では 2 例（1.5%）認められ（過敏症、末梢動脈血栓症）、プラセボ群では 3 例（2.3%）認められた（貧血、潰瘍性大腸炎、異所性妊娠）。治験担当医師が治験薬と関連性ありと判定した事象はなかった。

表 2.7.6.7-10　重篤な有害事象

被験者番号	群	発現日/回復日	発現日[a]	重篤な有害事象	治験薬との因果関係	程度	転帰
0678-0014	プラセボ	2011.6.13/2011.6.22	35	異所性妊娠	なし	中等度	回復（後遺症）
1081-0005	プラセボ	2011.2.11/2011.2.13	+45	貧血	なし	重度	回復
1394-0002	プラセボ	2011.10.5/2011.10.17	+15	潰瘍性大腸炎	なし	中等度	回復
0561-0009	ブデソニドフォーム	2013.1.4/2013.1.16	40	過敏症[b]（マンダリンオレンジのアレルギー反応）	なし	中等度	回復（後遺症）
0855-0001	ブデソニドフォーム	2010.6.15/2010.6.29	18	末梢動脈血栓症	なし	重度	回復

a：投与開始日から投与終了日までの場合、投与開始日を+1 とし「XX」と示した。最終投与後の場合、最終投与日を起点日とし、「+XX」と示した。
b：中止に至った有害事象
MedDRA/J version 19.0 を用いて翻訳した。
Source：BUCF3001　Clinical study report（5.3.5.1-4）Table 25

V）中止に至った有害事象

中止に至った有害事象を表 2.7.6.7-11 に示した。

中止に至った有害事象は、ブデソニドフォーム群 13 例（9.7%）、プラセボ群 7 例（5.3%）であった。いずれかの群で 2 例以上の事象は、血中コルチゾール減少（ブデソニドフォーム群 9 例（6.7%）、プラセボ群 0 例）、副腎機能不全（ブデソニドフォーム群 2 例（1.5%）、プラセボ群 1 例（0.8%））、潰瘍性直腸炎（ブデソニドフォーム群 0%、プラセボ群 3 例（2.3%））であった。中止に至った有害事象の程度は、プラセボ群の重度であった潰瘍性直腸炎の 1 例を除き、軽度又は中等度であった。また、最終評価時に継続していた血中コルチゾール減少（ブデソニドフォーム群）及び潰瘍性直腸炎（プラセボ群）の 2 事象を除き、治験終了時までには回復した。

表 2.7.6.7-11　中止に至った有害事象

被験者番号	群	発現日/回復日	発現日[a]	有害事象	治験薬との因果関係	程度	転帰
0156-0001	ブデソニドフォーム	2010.4.19/継続中	18	血中コルチゾール減少	あり	中等度	未回復[c]
0186-0005	ブデソニドフォーム	2010.12.28/2011.1.10	9	血中コルチゾール減少	あり	軽度	回復
0561-0009	ブデソニドフォーム	2013.1.4/2013.1.16	40	過敏症[b]（マンダリンオレンジのアレルギー反応）	なし	中等度	回復（後遺症）
0857-0005	ブデソニドフォーム	2010.5.18/2010.6.1	14	血中コルチゾール減少	あり	軽度	回復
0889-0004	ブデソニドフォーム	2011.11.9/2011.12.23	15	血中コルチゾール減少	あり	軽度	回復
0956-0010	ブデソニドフォーム	2011.3.4/2011.3.8	+1	ACTH 刺激試験異常	あり	中等度	回復
0991-0005	ブデソニドフォーム	2011.5.18/2011.6.1	9	血中コルチゾール減少	あり	軽度	回復
1381-0008	ブデソニドフォーム	2012.7.2/2012.7.26	7	血中コルチゾール減少	なし	軽度	回復
1394-0004	ブデソニドフォーム	2011.9.19/2011.9.29	29	副腎機能不全	あり	軽度	回復
1399-0005	ブデソニドフォーム	2011.10.25/2011.11.7	9	副腎機能不全	あり	中等度	回復
1399-0007	ブデソニドフォーム	2012.11.22/2011.11.28	23	血中コルチゾール減少	あり	軽度	回復
1399-0012	ブデソニドフォーム	2011.11.28/2011.12.8	15	血中コルチゾール減少	あり	軽度	回復
1399-0017	ブデソニドフォーム	2012.2.28/2012.3.6	30	血中コルチゾール減少	あり	軽度	回復
0520-0013	プラセボ	2012.7.11/継続中	4	潰瘍性直腸炎	なし	重度	未回復[c]
0834-0022	プラセボ	2012.4.16/2012.5.16	+1	潰瘍性大腸炎	なし	中等度	回復
0855-0003	プラセボ	2010.10.7/2010.10.12	14	潰瘍性直腸炎	なし	中等度	回復
1123-0006	プラセボ	2010.9.12/2010.9.20	24	潰瘍性直腸炎	なし	中等度	回復
1339-0001	プラセボ	2010.9.30/2010.10.30	9	蜂巣炎	なし	中等度	回復
1394-0002	プラセボ	2011.9.19/2011.9.29	29	副腎機能不全	あり	軽度	回復
1471-0001	プラセボ	2012.12.27/2012.12.31	15	適用部位疼痛	あり	軽度	回復

a：投与開始日から投与終了日までの場合、投与開始日を+1 とし「XX」と示した。最終投与後の場合、最終投与日を起点日とし、「+XX」と示した。
b：重篤な有害事象
c：治験責任医師は治験終了時に継続中（未回復）と判断した。
MedDRA/J version 19.0 を用いて翻訳した。
Source：BUCF3001　Clinical study report（5.3.5.1-4）Table 26

②　臨床検査・バイタルサイン

血清コルチゾール濃度の推移を図 2.7.6.7-2 に示した。

血清コルチゾール濃度の減少はブデソニド投与に関連している。本試験では 1 及び 2 週の初期に血清コルチゾール濃度が減少し、6 週まで投与前の濃度に向かって徐々に回復した。6 週の血清コルチゾール濃度の投与前からの変化は、ブデソニドフォーム群が-15.09±181.146 nmol/L（平均値±標準偏差、以下同様）、プラセボ群が 5.35±177.620 nmol/L であった。4 及び 6 週に比べて 1 及び 2 週での血清コルチゾール濃度の減少が大きかったのは、初めの 2 週間は 1 日 2 回投与、続く 4 週間は 1 日 1 回投与による可能性が高い。本試験では、血清コルチゾール濃度は 6 週で投与前値にほぼ回復した。

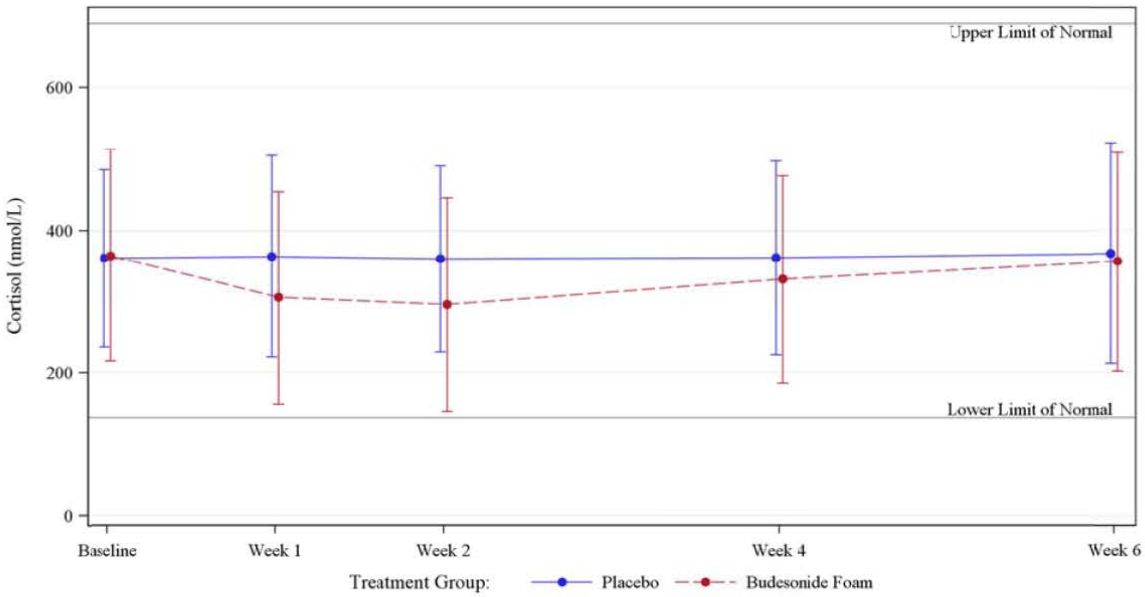


図 2.7.6.7-2　血清コルチゾール濃度の推移（平均値±SD）

Source：BUCF3001　Clinical study report（5.3.5.1-4）Figure 10

血清コルチゾール濃度に加えて、副腎機能を ACTH 負荷試験（コシントロピン（合成 ACTH）負荷に反応したコルチゾール濃度を測定）により評価した。ACTH 負荷後の血清コルチゾール濃度の投与前値からの変化を表 2.7.6.7-12 に示した。ブデソニドフォーム群はプラセボ群と比較して、投与前値からの 6 週の血清コルチゾール濃度の減少が大きかった。

表 2.7.6.7-12　ACTH 負荷後の血清コルチゾール濃度の投与前値からの変化

群	プラセボ	ブデソニド フォーム
例数	131	134
ACTH 負荷後の血清コルチゾール濃度 nmol/L		
投与前　例数	131	132
平均値±SD	715.02±135.028	698.09±147.023
6 週　例数	113	107
平均値±SD	707.23±142.13	660.18±175.49
投与前値からの平均変化（平均値±SD）	6.28±150.270	-44.47±192.136

ACTH 負荷後 30 分値

Source：BUCF3001　Clinical study report（5.3.5.1-4）Table 33

血清コルチゾール濃度＞5 μg/dL（138 nmol/L）の被験者の割合及び ACTH 負荷における正常反応であった被験者の割合を表 2.7.6.7-13 に示した。

血清コルチゾール濃度の減少及び ACTH 負荷試験の異常は良く知られているグルココルチコステロイドの薬力学的効果である。血清コルチゾール濃度＞5 μg/dL（138 nmol/L）に、1、2、4 及び 6 週でブデソニドフォーム群及びプラセボ群の 84%以上の被験者が維持された。血清コルチゾール濃度＞5 μg/dL に維持された被験者の割合は、1 及び 2 週ではブデソニドフォーム群はプラセボ群と比較して低かった。しかしながら、1 日 1 回投与中（3～6 週）では、群間差は減少し、6 週の血清コルチゾール濃度＞5 μg/dL のブデソニドフォーム群とプラセボ群における被験者の割合はほぼ同様であった（それぞれ、96.4%、96.5%）。

副腎抑制の検討のため、ACTH 負荷（刺激）試験を投与前及び投与終了時（6 週時/中止時）に実施した。コシントロピンの使用書で定義されている ACTH 負荷における正常反応は、1）朝（負荷前）のコルチゾール濃度が 5 μg/dL を超えていること、2）ACTH 負荷後、朝（負荷前）の濃度より 7 μg/dL（193 nmol/L）以上増加していること、3）ACTH 負荷後、18 μg/dL（500 nmol/L）を超える濃度であることの 3 つの基準からなる。ブデソニドフォーム群では、投与前は被験者の 79.5%が ACTH 負荷に正常反応で、6 週は 70.1%であった。この違いはプラセボ群でも同様であった（それぞれ、86.3%、77.9%）。

表 2.7.6.7-13　血清コルチゾール濃度＞5 μg/dL（138 nmol/L）の被験者の割合及び ACTH 負荷における正常反応の被験者の割合

群	プラセボ	ブデソニド フォーム
例数	131	134
血清コルチゾール＞5 μg/dL（138 nmol/L：正常範囲下限値）		
投与前	129/131（98.5）	130/134（97.0）
1 週	123/126（97.6）	112/134（83.6）
2 週	125/127（98.4）	109/129（84.5）
4 週	115/118（97.5）	108/117（92.3）
6 週	111/115（96.5）	106/110（96.4）
ACTH 負荷における正常反応[a]		
投与前	113/131（86.3）	105/132（79.5）
6 週	88/113（77.9）	75/107（70.1）

例数（%）
a:Cosyntropin の使用書で定義されている ACTH 負荷における正常反応は 3 つの基準からなる；1）朝（負荷前）のコルチゾール濃度が 5 μg/dL を超えていること、2）ACTH 負荷後、朝（負荷前）の濃度より 7 μg/dL（193 nmol/L）以上増加していること、3）ACTH 負荷後、18 μg/dL（500 nmol/L）を超える濃度であること。
Source：BUCF3001　Clinical study report（5.3.5.1-4）Table 34

正常範囲（5 μg/dL（138 nmol/L）から 25 μg/dL（690 nmol/L））に対して、低値、正常値、高値であった血清コルチゾール濃度（朝のコルチゾール濃度）の被験者の割合を表 2.7.6.7-14 に示した。

投与前におけるブデソニドフォーム群及びプラセボ群の血清コルチゾール濃度が低値であった被験者の割合は、それぞれ、3.0%、1.5%で、6 週では 3.6%、3.5%であった。1 及び 2 週では、ブデソニドフォーム群の血清コルチゾール濃度が低値であった被験者の割合はプラセボ群と比較して大きかったが（1 日 2 回投与中）、1 日 1 回投与中（4、6 週）では、ブデソニドフォーム群及びプラセボ群の血清コルチゾール濃度が低値であった被験者の割合はほぼ同様であった。

表 2.7.6.7-14　血清コルチゾール濃度が低値、正常値、高値であったの被験者の割合

群	プラセボ	ブデソニド フォーム
例数	131	134
投与前	131	134
低値	2（1.5）	4（3.0）
正常値	127（96.9）	128（95.5）
高値	2（1.5）	2（1.5）
1 週	126	134
低値	1（0.8）	22（16.4）
正常値	119（94.4）	110（82.1）
高値	6（4.8）	2（1.5）
2 週	127	129
低値	2（1.6）	20（15.5）
正常値	123（96.9）	108（83.7）
高値	2（1.6）	1（0.8）
4 週	118	117
低値	3（2.5）	9（7.7）
正常値	112（94.9）	104（88.9）
高値	3（2.5）	4（3.4）
6 週	115	110
低値	4（3.5）	4（3.6）
正常値	107（93.0）	105（95.5）
高値	4（3.5）	1（0.9）

例数（%）

Source：BUCF3001　Clinical study report（5.3.5.1-4）Table 35

治験期間中、その他の臨床検査、バイタルサイン、身体所見、又は併用薬の使用に関して、ブデソニドフォーム群とプラセボ群との間に明らかな違いは認められなかった。

(3)　結論

ブデソニドフォーム群の投与 6 週終了時の寛解率（内視鏡所見スコア 1 以下、血便スコア 0、排便回数スコアが改善又は変化なし）は 38.3%で、プラセボ群 25.8%と比較して有意に高かった。また、ブデソニドフォーム群の寛解率スコア構成項目において、血便スコア 0 の被験者の割合は、ブデソニドフォーム群が 46.6%で、プラセボ群 28.0%と比較して有意に高く、内視鏡所見スコア 0 又は 1 の被験者の割合はブデソニドフォーム群が 55.6%で、プラセボ群 43.2%と比較して有意に高かった。MMDAI の排便回数スコアが投与前から改善又は変化なしの被験者の割合はブデソニドフォーム群が 78.9%で、プラセボ群 68.9%と比較して数値は高く、その差は統計的に有意な傾向を示した。排便回数スコアに対するブデソニドフォームの効果は必ずしも期待されたほどでもなかった。安全性に関しては、有害事象では血中コルチゾール減少がブデソニドフォーム群で 18.7%の被験者に認められた。血清コルチゾール濃度は 1 及び 2 週の初期に減少し、6 週まで投与前の濃度に向かって徐々に回復した。本試験においては、グルココルチコイドの副作用の発現はまれであった。本試験におけるブデソニドフォームの安全性プロファイルは、これまでに報告されている内容と同様であった。

2.7.6.8　海外第 III 相試験（BUCF3002）：添付資料番号 5.3.5.1-5（参考）

Salix 社により、アメリカ及びロシアにおいて軽症から中等症の活動期潰瘍性直腸炎又は潰瘍性直腸 S 状結腸炎の被験者を対象に、プラセボフォーム剤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、有効性と安全性が検討された。

(1)　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.8-1 に示した。

表 2.7.6.8-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の標題	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Assess the Efficacy and Safety of Budesonide Foam (2 mg/25 mL BID for 2 Weeks, Followed by 2 mg/25 mL QD for 4 Weeks) Versus Placebo in Subjects with Active Mild to Moderate Ulcerative Proctitis or Proctosigmoiditis
治験の目的	・主目的 軽症から中等症の活動期潰瘍性直腸炎又は潰瘍性直腸 S 状結腸炎と診断された被験者にブデソニドフォーム（ブデソニド 2 mg/25 mL）を 2 週間 2 回/日、次の 4 週間 1 回/日直腸内投与した時の有効性をプラセボフォーム剤と比較し検証する。 ・副次目的 軽症から中等症の活動期潰瘍性直腸炎又は潰瘍性直腸 S 状結腸炎の被験者にブデソニドフォームを 6 週間投与した時の安全性を確認する。
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 ①肛門縁から 5 cm 以上、40 cm 以下の軽症から中等症の活動期潰瘍性直腸炎又は潰瘍性直腸 S 状結腸炎と確定診断された 18 歳以上の被験者 次の基準を満たすことを必要とした。 ・診断は病変の近位縁の上部 10 cm に内視鏡が容易に達する内視鏡検査で確定 ・軽症から中等症の活動期潰瘍性直腸炎又は潰瘍性直腸 S 状結腸炎と新規に診断された被験者はスクリーニング前の少なくとも 45 日間は症状（例えば、直腸出血）があり、確定診断のため内視鏡を実施 ・初期診断として、潰瘍性直腸炎又は潰瘍性直腸 S 状結腸炎の特徴である組織学的変化を確認した病理学者の病理報告書が適格性要件を満たす ②投与前の MMDAI スコアが 5～10 で、無作為化時の MMDAI 血便スコアが 2 以上、及び MMDAI 内視鏡又は S 状結腸鏡スコアが 2 以上の被験者 主な除外基準 ①クローン病又は不確定大腸炎の既往歴又は現病歴 ②虫垂切除、ヘルニア（例えば、鼠径部、臍帯部）を除く腸管手術の既往 ③1 つ以上の重大な病的な状態を併発していると診断された者 a. 十二指腸潰瘍、胃潰瘍、びらん性胃炎又はびらん性食道炎を含む併発の活動性消化器疾患（Los Angeles Class B, C, or D） b. 硬化性胆管炎、肝硬変又は肝障害（様々な病因の慢性肝炎を含む）の病歴 c. 憩室炎、膠原線維性大腸炎、セリアック病（スプルー）、再発性膵炎又は既知の胆嚢疾患の病歴 d. 小腸、直腸又は結腸狭窄のような腸構造の歪み e. 薬剤を必要とする又はスクリーニング時に空腹時血糖が 150 mg/dL 以上であるコントロール不良な 1 又は 2 型糖尿病。診断未確定の 1 又は 2 型糖尿病（スクリーニング時に新規に糖尿病と確認された者）は安定するまで適格としない。 f. 甲状腺治療薬よりコントロールできない甲状腺機能異常の病歴 g. 不安定な重大な心臓血管疾患（治験担当医師により臨床的に重大な心電図異常と判定された者を含むがこれに限定されない）、内分泌疾患、神経疾患又は肺疾患。ヘモグロビン 7.5 g/dL 未満の被験者も除外する。 h. 次の肝機能検査において正常範囲上限の 1.5 倍を示した肝疾患：ALT、AST、アルカリホスファターゼ、又は総ビリルビン（ジルベール症候群による非抱合型ビリルビン単独の上昇は除く）

表 2.7.6.8-1　試験方法の概要　（続き）

項　　目	内　　容
対象（続き）	i. 血清クレアチニン 2.0 mg/dL を超える腎疾患 j. 股関節の虚血壊死の病歴 k. 活動性結核又は眼の単純ヘルペス又は眼の水痘帯状疱疹の病歴 l. 次のものを除いた悪性疾患の病歴：皮膚の基底細胞がん、又は女性では外科的に切除を行った子宮頸部上皮内がん m. ヒト免疫不全ウイルス、その他免疫抑制状態、又は B 型肝炎、C 型肝炎の診断又は既往歴 n. ACTH チャレンジ後に血清コルチゾール 18 μg/dL 未満で定義された副腎機能障害 o. 登録時の寄生虫性疾患を含む活動性全身又は皮膚感染 p. 中毒性巨大結腸、瘻孔、穿孔又は膿瘍の既往歴又は現病歴 q. コントロールできない精神疾患の病歴を持つ者（重大な鬱病又は自殺念慮を含む、コントロールは治験担当医師の医学的判断による）；精神病の患者は治療を問わず除外する r. てんかん発作の病歴を持つ者 s. スクリーニング前の過去 3 ヵ月間にステロイド吸入を必要とした喘息患者 t. 薬剤又はアルコールの乱用の現病歴又は既往歴（スクリーニング前 12 ヵ月以内）を持つ者 u. 妊娠又は授乳している者 ④細菌性病原体、クロストリジウム・ディフィシレ毒素又は卵子、及び寄生虫の便検査陽性の者 ⑤無作為化より前の過去 28 日以内にワクチン接種（生ワクチン、弱毒化ワクチンを含む） ⑥次の薬剤（及び/又は薬歴）は特定の期間、禁止した。 ・細胞除去療法の処置歴（例　アダカラム） ・治験中のあらゆるワクチン接種（生ワクチン、弱毒化ワクチン） ・抗けいれん薬及び抗精神病薬（躁鬱病を含む） ・強心配糖体の利尿剤の併用投与（ジゴキシン、ジギトキシン） ・スクリーニング 6 ヵ月以内：過敏性腸症候群の治療に用いられる薬剤（アロセトロン、ルビプロストン） ・スクリーニング 3 ヵ月以内：吸入コルチコステロイド剤（過去 3 ヵ月以内に間歇的な吸入コルチコステロイド剤の使用を必要とする喘息患者は除く） ・スクリーニング 60 日以内：免疫抑制剤（例　アザチオプリン、メトトレキサート、6－メルカプトプリン、シクロスポリン、抗 TNF-α 抗体製剤、インフリキシマブ、セルトリズマブ、又はアダリムマブ）、抗凝固薬（例　ワーファリン、分画ペパリン、ファクターXa 阻害薬） ・スクリーニング 30 日以内：治験薬を投与されている被験者 ・スクリーニング 14 日以内：ブデソニド（本試験の治験薬以外）を含む、全身、経口、局所、直腸コルチコステロイド剤（例　プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾン、ハイドロコルチゾン）、抗生物質、鎮けい剤、消化管運動改善薬、下剤及び浣腸剤（5-ASA 浣腸製剤/調剤以外）、麻薬（特にオピオイド鎮痛薬） ・スクリーニング日（Visit 1）：ケトコナゾール及び他の CYP3A4 阻害剤（例　イトラコナゾール、インジナビル） ・観察期間/安定期間（Visit 2）：直腸 5-ASA 製剤（5-ASA 製剤/調剤の使用は観察期間（Visit 2）までに中止しなければならない）、4.8 g/日の用量を超える経口 5-ASA 製剤、止瀉薬（例ロペラミド、次サリチル酸ビスマス）、プロバイオティクスとして特に販売されているサプリメント又は製品、心臓保護のためのアスピリン（162 mg/day 以下）を除く NSAID の常用（常用の NSAID 使用は 7 日間に 3 日以上）
被験者数	無作為化及び治験薬投与例として約 280 例（ブデソニドフォーム：ブデソニドフォームプラセボ＝1：1） 【設定根拠】 本試験の被験者数を算出するため、寛解率をブデソニドフォーム 40%、プラセボ 23%と仮定した。本試験の主要有効性エンドポイントの寛解率の定義を過去に実施されたブデソニドフォームの試験（BUF-5/UCA、BUF-6/UCA 及び BUF-9/UCA）に当てはめた場合、寛解率は、1 日 1 回投与群でそれぞれ 41%、37%及び 44%となり、1 日 2 回投与群で 49%となる。これらをもとにメタアナリシスで解析した結果、寛解率は 43%（95%信頼区間；40-48%）となったので、保守的にブデソニドフォームの寛解率を信頼限界下限の 40%とした。潰瘍性大腸炎患者のプラセボによる寛解率は、無作為化プラセボ対象の 110 試験のメタアナリシスから、23%と計算された。

表 2.7.6.8-1　試験方法の概要　（続き）

項　　目	内　　容
被験者数（続き）	上記の仮定から有意水準を 5%（α＝0.05）として、検出力 85%で各群 133 例と見積もった。したがって、本試験の例数は、各群 140 例を登録する計画とした。
使用薬剤	治験薬 ・ブデソニドフォーム：25 mL に 2 mg のブデソニドを含む ・ブデソニドフォームプラセボ
投与量・投与方法	投与量： 1）ブデソニドフォーム 2 mg/25 mL/回 2）ブデソニドフォームプラセボ 25 mL/回 投与方法： 無作為化後の最初の 2 週間は 1 日 2 回（毎朝及び朝投与の約 12 時間後に各 1 回）、投与 14 日後からは 1 日 1 回就寝時に治験薬を 28 日間投与した。
評価項目	有効性 主要評価項目： ・投与 6 週終了時の寛解率（MMDAI サブスケールの内視鏡所見スコア 1 以下、血便スコア 0、排便回数スコアが改善又は変化なし） 副次評価項目： ・投与 6 週終了時の MMDAI サブスケールの血便スコア 0 の被験者の割合 ・血便 responder（血便スコア 0）の時点の回数 ・投与 6 週終了時の MMDAI サブスケールの内視鏡所見スコア 0 又は 1 の被験者の割合 他の副次評価項目： ・投与 6 週終了時の MMDAI サブスケールの血便スコア 0 及び排便回数スコアと医師の総合評価（PGA）の合計スコア 2 以下の被験者の割合 ・投与 6 週終了時の MMDAI 合計スコア 3 以下で、投与前から 2 以上改善した被験者の割合 ・投与 6 週終了時の MMDAI サブスケールの内視鏡所見スコアが投与前から 1 以上改善した被験者の割合 ・投与 6 週終了時の MMDAI サブスケールの血便スコアが投与前から 1 以上改善した被験者の割合 ・投与 6 週終了時の MMDAI 合計スコアが投与前から 3 以上改善し、投与前から血便スコアが 1 以上改善、内視鏡所見スコアが 1 以上改善した被験者の割合 ・投与 6 週終了時の MMDAI 合計スコア及び各サブスケールスコアの投与前からの平均変化 安全性 有害事象及び重篤な有害事象（因果関係、程度）、臨床検査（2、6 週/中止時の尿検査、血液学的検査、血液生化学検査）、コルチゾール濃度（1、2、4、6 週/中止時）、バイタルサイン（1、2、4、6 週/中止時）、身体所見（6 週/中止時）
実施医療機関	米国及びロシアの計 59 施設
治験期間	2009 年 11 月 20 日　～　2013 年 3 月 18 日

（2）　試験成績

1）　被験者の内訳

281 例の患者が無作為化された（ブデソニドフォーム群 134 例、プラセボ群 147 例）。これらの患者のすべてに治験薬が 1 回以上投与された。全体で 85%が治験を完了した（ブデソニドフォーム群 86%（115/134 例）、プラセボ群 85%（125/147 例））。中止例で多かった理由は、有害事象（ブデソニドフォーム群 10%、プラセボ群 4%）、被験者の申し出（ブデソニドフォーム群 3%、プラセボ群 5%）、その他（ブデソニドフォーム群 2%、プラセボ群 5%：効果の欠如（ブデソニドフォーム群 0%、プラセボ群 3%）を含む）であった。

国別では、米国での登録が 181 例（64%）（ブデソニドフォーム群 85/134 例（63%）、プラセボ群 96/147 例（65%））、ロシアが 100 例（36%）（ブデソニドフォーム群 49/134 例（37%）、プラセボ群 51/147 例（35%））であり、中止例がロシア（10%）と比較して米国（17%）で多かったが、中止理由は類似していた。

安全性集団及び ITT 集団は 281 例（ブデソニドフォーム群 134 例、プラセボ群 147 例）、プロトコル適合集団は 273 例（ブデソニドフォーム群 127 例、プラセボ群 146 例）であった。

被験者背景（ITT 集団）を表 2.7.6.8-2 に示した。

全体の平均年齢は 43.0±13.40 歳（平均値±標準偏差）で、各群の 90%以上が 65 歳未満であった。両群とも女性が男性より多く、この違いはプラセボ群（男性 43%、女性 57%）がブデソニドフォーム群（男性 46%、女性 54%）と比較して大きかった。大部分の被験者は白人（ブデソニドフォーム群 89%、プラセボ群 92%）で、全体の 11%がスペイン系又はラテン系アメリカ人であった。2 群の平均体重及び BMI は同様であった。

表 2.7.6.8-2　被験者背景（ITT 集団）

	プラセボ	ブデソニド フォーム	合計
例数	147	134	281
年齢（歳）			
平均値±SD	41.9±13.27	44.3±13.47	43.0±13.40
年齢　例数（%）			
65 歳未満	138（93.9）	121（90.3）	259（92.2）
65 歳以上	9（6.1）	13（9.7）	22（7.8）
性別　例数（%）			
男性	63（42.9）	62（46.3）	125（44.5）
女性	84（57.1）	72（53.7）	156（55.5）
人種　例数（%）			
アジア人	3（2.0）	3（2.2）	6（2.1）
黒人又はアフリカ系アメリカ人	8（5.4）	11（8.2）	19（6.8）
ハワイ先住民又は他の太平洋諸島系	1（0.7）	0	1（0.4）
白人	135（91.8）	119（88.8）	254（90.4）
その他	0	1（0.7）	1（0.4）
民族性　例数（%）			
スペイン系又はラテン系アメリカ人	17（11.6）	15（11.2）	32（11.4）
非スペイン系又は非ラテン系アメリカ人	130（88.4）	119（88.8）	249（88.6）
体重（kg）			
平均値±SD	73.0±16.31	73.7±18.37	73.4±17.30
BMI（kg/m^2）			
平均値±SD	25.4±4.69	25.7±5.28	25.6±4.97

Source：BUCF3002　Clinical study report（5.3.5.1-5）Table 11

医学的な被験者背景（ITT 集団）を表 2.7.6.8-3 に示した。

1 日あたりの正常排便回数は、ブデソニドフォーム群が 1.4±0.77 回/日、プラセボ群が 1.4±0.63 回/日、平均 MMDAI 合計スコアは、ブデソニドフォーム群が 7.9±1.25、プラセボ群が 8.0±1.17 であった。MMDAI 内視鏡/S 状結腸鏡所見スコアは、ブデソニドフォーム群が軽症 0%、中等症 87.3%、重症 12.7%、プラセボ群が軽症 0%、中等症 91.2%、重症 8.8%、疾患の重症度は、ブデソニドフォーム群が軽症（MMDAI スコア 4-6）9.7%、中等症（MMDAI スコア 7-10）88.8%、重

症（MMDAI スコア 11-12）1.5%、プラセボ群が軽症（MMDAI スコア 4-6）8.2%、中等症（MMDAI スコア 7-10）91.8%、重症（MMDAI スコア 11-12）0%であった。罹患期間は、ブデソニドフォーム群が 5.4±6.25 年、プラセボ群が 3.8±4.82 年で、疾患の範囲は、ブデソニドフォーム群が直腸炎 26.1%、直腸 S 状結腸炎 73.1%、不明 0.7%、プラセボ群が直腸炎 25.9%、直腸 S 状結腸炎 74.1%、不明 0%であった。2 群の医学的な被験者背景はいずれも類似していた。

表 2.7.6.8-3　医学的な被験者背景（ITT 集団）

	プラセボ	ブデソニド フォーム	合計
例数	147	134	281
1 日あたりの正常排便回数（回）			
平均値±SD	1.4±0.63	1.4±0.77	1.4±0.70
中央値（最小値,最大値）	1.0（1,3）	1.0（1,7）	1.0（1,7）
MMDAI 合計スコア			
平均値±SD	8.0±1.17	7.9±1.25	8.0±1.21
中央値（最小値,最大値）	8.0（5,10）	8.0（5,12）	8.0（5,12）
MMDAI 排便回数スコア　例数（%）			
0	9（6.1）	13（9.7）	22（7.8）
1	49（33.3）	44（32.8）	93（33.1）
2	53（36.1）	44（32.8）	97（34.5）
3	36（24.5）	33（24.6）	69（24.6）
MMDAI 血便スコア　例数（%）			
0	0	0	0
1	1（0.7）	3（2.2）	4（1.4）
2	123（83.7）	112（83.6）	235（83.6）
3	23（15.6）	19（14.2）	42（14.9）
MMDAI 医師の全般的評価スコア　例数（%）			
0	0	0	0
1	10（6.8）	7（5.2）	17（6.0）
2	133（90.5）	125（93.3）	258（91.8）
3	4（2.7）	2（1.5）	6（2.1）
内視鏡/S 状結腸鏡所見スコア　例数（%）			
正常又は非活動性	0	0	0
軽症	0	0	0
中等症	134（91.2）	117（87.3）	251（89.3）
重症	13（8.8）	17（12.7）	30（10.7）
疾患の程度　例数（%）			
軽症（MMDAI スコア 4-6）	12（8.2）	13（9.7）	25（8.9）
中等症（MMDAI スコア 7-10）	135（91.8）	119（88.8）	254（90.4）
重症（MMDAI スコア 11-12）	0	2（1.5）	2（0.7）
対象疾患のタイプ　例数（%）			
新規診断の患者	11（7.5）	6（4.5）	17（6.0）
診断が確定していた患者	136（92.5）	128（95.5）	264（94.0）
罹患期間（年）			
平均値±SD	3.8±4.82	5.4±6.25	4.5±5.60
中央値	2.4	2.8	2.6
範囲	0-30.8	0-27.7	0-30.8
疾患部位　例数（%）			
直腸炎	38（25.9）	35（26.1）	73（26.0）
直腸 S 状結腸炎	109（74.1）	98（73.1）	207（73.7）
不明	0	1（0.7）	1（0.4）

Source：BUCF3002　Clinical study report（5.3.5.1-5）Table 12

2) 有効性

① 主要評価項目

投与 6 週終了時の寛解率（内視鏡所見スコア 1 以下、血便スコア 0、排便回数スコアが改善又は変化なし）を図 2.7.6.8-1、投与 6 週終了時の寛解率及び寛解率スコア構成項目を達成した被験者（responder）の割合を表 2.7.6.8-4 に示した。

ブデソニドフォーム群の寛解率は 44.0%で、プラセボ群 22.4%と比較して有意に高かった（p＜0.0001）。加えて、ブデソニドフォーム群の寛解率スコア構成項目を達成した被験者（responder）の割合はプラセボ群と比較して高かった。主な副次評価項目の投与 6 週終了時の血便スコア 0 の被験者の割合は、ブデソニドフォーム群が 50.0%で、プラセボ群 28.6%と比較して有意に高く（p=0.0001）、内視鏡所見スコア 0 又は 1 の被験者の割合はブデソニドフォーム群が 56.0%で、プラセボ群 36.7%と比較して有意に高かった（p=0.0012）。排便回数スコアが投与前から改善又は変化なしの被験者の割合はブデソニドフォーム群が 79.9%で、プラセボ群 72.8%と比較して数値では高かったが、統計的な有意差はなかった。排便回数スコアに対するブデソニドフォームの効果は必ずしも期待されたほどでもなく、潰瘍性直腸炎又は潰瘍性 S 状結腸炎患者の 1/3～1/2 が正常排便又は便秘であった。本試験の患者集団において、1 日あたりの正常排便回数の中央値は各群とも 1 であった。

治験手順不遵守の影響を評価するため、主要有効性解析結果の頑健性確認を PP 集団で検討した。その結果、寛解率は ITT 集団と同様で、ブデソニドフォーム群が 44.9%でプラセボ群の 22.6%と比較して有意に高かった（p＜0.0001）。

主要有効性エンドポイントに関して不十分なデータの影響を検討するため 4 種類の感度分析を実施した。その結果、不十分なデータは LOCF による寛解の結論に影響しなかった。4 種類の感度分析の結果は、欠測データの取扱いに用いられた LOCF の結果の頑健性を支持した。

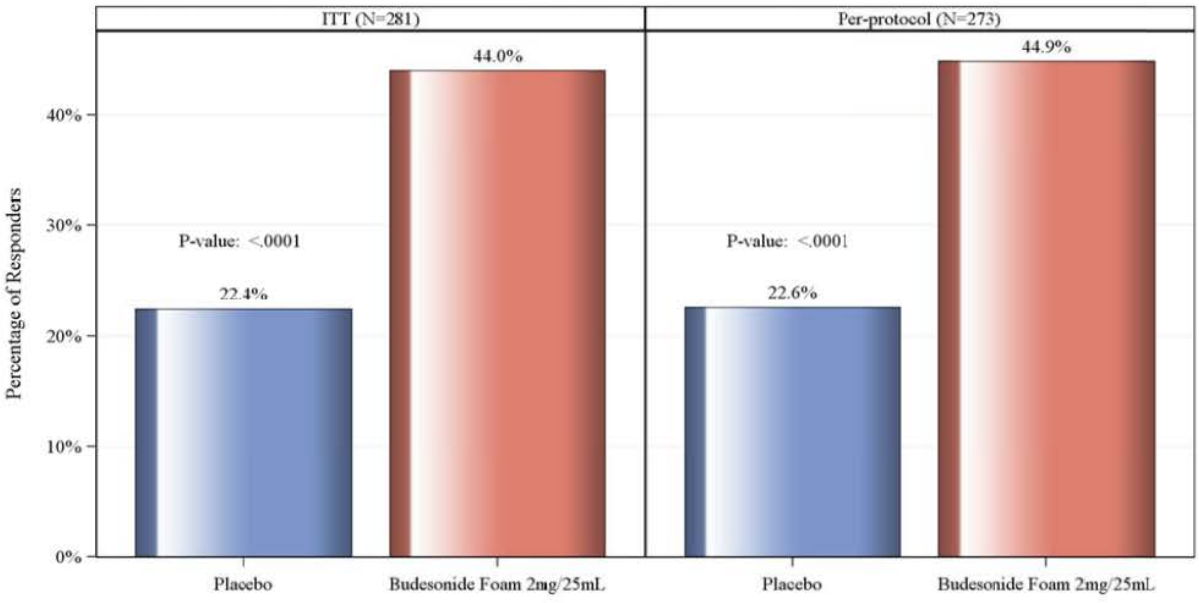


図 2.7.6.8-1 主要評価項目：投与 6 週終了時の寛解率（LOCF,ITT 及び PP 集団）

Source：BUCF3002 Clinical study report（5.3.5.1-5）Figure 2

表 2.7.6.8-4　主要評価項目：投与 6 週終了時の寛解率及び寛解率スコア構成項目を達成した被験者（responder）の割合（LOCF,ITT 集団）

評価項目	プラセボ	ブデソニド フォーム	p 値 [a]	p 値 [b]
例数	147	134		
寛解率 [c]			＜0.0001	＜0.0001
Responder	33（22.4）	59（44.0）		
Non- responder	114（77.6）	75（56.0）		
寛解スコアの構成				
MMDAI 内視鏡所見スコア 0 又は 1			0.0013	0.0012
Responder	54（36.7）	75（56.0）		
Non- responder	93（63.3）	59（44.0）		
MMDAI 血便スコア 0			0.0002	0.0001
Responder	42（28.6）	67（50.0）		
Non- responder	105（71.4）	67（50.0）		
MMDAI 排便回数スコアが投与前から改善又は変化なし			0.1784	0.1786
Responder	107（72.8）	107（79.9）		
Non- responder	40（27.2）	27（20.1）		

例数（%）
a：p 値は投与群と国を固定効果としたロジスティック回帰モデルにて算出
b：p 値は国で調整した Cochran-Mantel-Haenszel test にて算出
c：投与 6 週終了時の MMDAI サブスケールの内視鏡所見スコア 0 又は 1、血便スコア 0、排便回数スコアが改善又は変化なし
Source：BUCF3002　Clinical study report（5.3.5.1-5）Table 14

② 副次評価項目

主な副次評価項目である投与 6 週終了時の血便スコア 0 の被験者（以下、血便 responder）の割合、内視鏡所見スコア 0 又は 1 の被験者（以下、内視鏡所見 responder）の割合の結果については、「2） ①主要評価項目」に記載した。

各被験者の血便スコア 0 の visit 回数を算出し、回数ごとに例数集計した結果を表 2.7.6.8-5 に示した。投与中の血便スコア 0 の評価時点の回数から、0 回の responder（no response）、1 回の responder、2 回の responder、3 回の responder、4 回すべての responder に順序付けした。血便 responder としての visit 回数の群間差は、ブデソニドフォーム群が有意に優っていた（p＜0.0001）。ブデソニドフォーム群の被験者の割合が高かったのは、3 回の responder（ブデソニドフォーム群 21.6%、プラセボ群 7.5%）、4 回の responder（ブデソニドフォーム群 13.4%、プラセボ群 2.0%）であった。

ブデソニドフォーム群の血便 responder はプラセボ群と比較して、1、2、4 及び 6 週（投与後のすべての時点）で有意に高かった。ブデソニドの効果の主体は 1 日 2 回投与中の最初の 2 週間であり（41.8%）、1 日 1 回投与中、4 週まで改善が進み（48.5%）、6 週では効果が維持された（50.0%）。血便 responder の割合の群間差は、1 週（ブデソニドフォーム群 19.4%、プラセボ群 7.5%、p=0.0033）から最終 6 週（ブデソニドフォーム群 50.0%、プラセボ群 28.6%、p=0.0001）を通して認められた。

表 2.7.6.8-5　血便 responder（血便スコア 0）の評価時点の回数（LOCF,ITT 集団）

評価項目	プラセボ	ブデソニドフォーム	p 値	p 値
例数	147	134		
MMDAI 血便スコア 0 の回数[a]				
No response（0 回）	81（55.1）	54（40.3）	< 0.0001[b]	< 0.0001[c]
1 回の Responder	27（18.4）	11（8.2）		
2 回の Responder	25（17.0）	22（16.4）		
3 回の Responder	11（7.5）	29（21.6）		
4 回の Responder	3（2.0）	18（13.4）		
MMDAI 血便スコア 0 であった被験者の週				
1 週の responder	11（7.5）	26（19.4）	0.0043[d]	0.0033[e]
2 週の responder	24（16.3）	56（41.8）	< 0.0001[d]	< 0.0001[e]
4 週の responder	45（30.6）	65（48.5）	0.0020[d]	0.0019[e]
6 週の responder	42（28.6）	67（50.0）	0.0002[d]	0.0001[e]

例数（%）
a：MMDAI 算出時（1,2,4 及び 6 週）に被験者の血便スコアが 0 であった評価時点の回数
b：p 値は投与群及び国を固定効果とした順序データのための比例オッズモデルにて算出
c：p 値は国で調整したエルターレン検定にて算出
d：p 値は投与群及び国を固定効果としたロジスティック回帰モデルにて算出
e：p 値は国で調整した Cochran-Mantel-Haenszel test にて算出
Source：BUCF3002　Clinical study report（5.3.5.1-5）Table 15

血便反応については、治験 6 週間での開始と持続効果に関して分析した。血便 responder の持続反応の開始週を表 2.7.6.8-6 に示した。持続反応は、投与終了に至るまで血便スコア 0 が連続した開始の visit と定義した。

持続反応の群間差は、ブデソニドフォーム群が有意に優っていた（p＜0.0001）。持続反応ではなかった被験者の割合は、プラセボ群（78.2%）と比較してブデソニドフォーム群（57.5%）が低かった。さらに、ブデソニドフォーム群における持続反応の開始時期の被験者の割合は、プラセボ群と比較して 1 週（ブデソニドフォーム群 13.4%、プラセボ群 2.0%）、2 週（ブデソニドフォーム群 20.1%、プラセボ群 4.8%）で高かった。

表 2.7.6.8-6　血便 responder の持続反応の開始週（LOCF,ITT 集団）

評価項目	プラセボ	ブデソニドフォーム	p 値	p 値
例数	147	134		
持続反応の開始週[a]				
1 週	3（2.0）	18（13.4）	＜0.0001[b]	＜0.0001[c]
2 週	7（4.8）	27（20.1）		
4 週	22（15.0）	12（9.0）		
持続反応なし	115（78.2）	77（57.5）		

例数（%）
a：MMDAI の血便評価は 1,2,4 及び 6 週に行われた。持続反応は投与終了に至るまで血便スコア 0 が連続した開始の visit と定義した。
b：p 値は投与群及び国を固定効果とした順序データのための比例オッズモデルにて算出
c：p 値は国で調整したエルターレン検定にて算出
Source：BUCF3002　Clinical study report（5.3.5.1-5）Table 16

③　その他の副次評価項目

・投与 6 週終了時の血便スコア 0 及び排便回数スコアと医師の総合評価（PGA）の合計スコア 2 以下の被験者の割合

1、2、4 及び 6 週（すべての投与後の時点）の血便スコア 0 及び排便回数スコアと医師の総合評価（PGA）の合計スコア 2 以下の被験者の割合は、プラセボ群と比較してブデソニドフォーム群が有意に大きかった。Responder の割合の群間差は、1 週（ブデソニドフォーム群 14.9%、プラセボ群 6.1%、p=0.0160）から最終 6 週（ブデソニドフォーム群 46.3%、プラセボ群 23.8%、p＜0.0001）を通して認められた。

・投与 6 週終了時の MMDAI 合計スコア 3 以下で、投与前から 2 以上改善した被験者の割合

投与 6 週終了時の MMDAI 合計スコア 3 以下で、投与前から 2 以上改善した被験者の割合は、プラセボ群（28.6%）と比較してブデソニドフォーム群（49.3%）の被験者の割合が有意に大きかった（p=0.0003）。

・投与 6 週終了時の内視鏡所見スコアが投与前から 1 以上改善した被験者の割合

投与 6 週終了時の内視鏡所見スコアが投与前から 1 以上改善した被験者の割合は、プラセボ群（38.8%）と比較してブデソニドフォーム群（57.5%）の被験者の割合が有意に大きかった（p=0.0017）。

・投与 6 週終了時の血便スコアが投与前から 1 以上改善した被験者の割合

1、2、4 及び 6 週（すべての投与後の時点）の血便スコアが投与前から 1 以上改善した被験者の割合は、プラセボ群と比較してブデソニドフォーム群の被験者の割合が有意に大きかった。Responder の割合の明らかな群間差は、1 週（ブデソニドフォーム群 73.1%、プラセボ群 48.3%、p＜0.0001）から認められ、最終 6 週（ブデソニドフォーム群 72.4%、プラセボ群 56.5%、p=0.0056）を通して認められた。

・投与 6 週終了時の MMDAI 合計スコアが投与前から 3 以上改善し、投与前より血便スコアが 1 以上改善、内視鏡所見スコアが 1 以上改善した被験者の割合

投与 6 週終了時の MMDAI 合計スコアが投与前から 3 以上改善し、投与前より血便スコアが 1 以上改善、内視鏡所見スコアが 1 以上改善した被験者の割合は、プラセボ群（34.0%）と比較してブデソニドフォーム群（53.7%）の被験者の割合が有意に大きかった（p=0.0007）。

・投与 6 週終了時の MMDAI 合計スコア及び各 MMDAI サブスケールスコアの投与前値からの平均変化

MMDAI 合計スコア及び各 MMDAI サブスケールスコア（排便回数、血便、医師の全般的評価及び内視鏡/S 状結腸鏡所見）に関して投与前から 6 週の平均変化値の群間差はブデソニドフォーム群が有意に勝っていた。

3) 安全性

① 有害事象・副作用

有害事象の要約を表 2.7.6.8-7 に示した。

有害事象は、ブデソニドフォーム群では 42.5%（57/134 例）、プラセボ群では 36.7%（54/147 例）に発現した。その程度はほとんどが軽度又は中等度で、重度の有害事象はブデソニドフォーム群で 5 例（3.7%）認められ、プラセボ群では認められなかった。治験担当医師が治験薬との因果関係ありと判定した有害事象は、ブデソニドフォーム群が 14.9%（20/134 例）で、プラセボ群の 6.1%（9/147 例）と比較し発現率が高かった。

死亡はなく、重篤な有害事象はブデソニドフォーム群が 3 例（2.2%）で、プラセボ群では認められなかった。ブデソニドフォーム群の重篤な有害事象の 1 例は治験薬との因果関係ありと判定された。中止に至った有害事象はブデソニドフォーム群が 13 例（9.7%）、プラセボ群が 5 例（3%）であった。

表 2.7.6.8-7 有害事象の要約

群	プラセボ	ブデソニドフォーム
例数	147	134
有害事象発現例数	54（36.7）	57（42.5）
程度		
重度	0	5（3.7）
中等度	24（16.3）	12（9.0）
軽度	30（20.4）	40（29.9）
治験薬に関連した有害事象	9（6.1）	20（14.9）
重篤な有害事象	0	3（2.2）
治験の中止に至った有害事象	5（3.4）	13（9.7）
死亡	0	0

例数（%）
Source：BUCF3002 Clinical study report（5.3.5.1-5）Table 21

l) よくみられる有害事象

いずれかの群で 2%以上発現した有害事象を表 2.7.6.8-8 に示した。

いずれかの群で 2%以上発現した有害事象は、血中コルチゾール減少（ブデソニドフォーム群 15.7%、プラセボ群 4.1%）、副腎機能不全（ブデソニドフォーム群 2.2%、プラセボ群 0%）、腹痛（ブデソニドフォーム群 2.2%、プラセボ群 1.4%）、尿路感染（ブデソニドフォーム群 2.2%、プラセボ群 2.0%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（ブデソニドフォーム群 1.5%、プラセボ群 2.0%）、頭痛（ブデソニドフォーム群 1.5%、プラセボ群 4.1%）、貧血（ブデソニドフォーム群 0.7%、プラセボ群 2.7%）、血小板増加症（ブデソニドフォーム群 0%、プラセボ群 2.7%）及び鼓腸（ブデソニドフォーム群 0%、プラセボ群 2.0%）であった。これらの事象は、本患者集団のブデソニドフォーム剤、他の経口及び注腸グルココルチコイド製剤において発現が予想されている。

有害事象を再検討した結果、本試験においては、ムーンフェイス、赤色皮膚線条、潮紅、体液貯留、気分変化、睡眠の変化、不眠症、ざ瘡、男性型多毛症等のグルココルチコイドの副作用の

発現はまれであった。ブデソニドフォームを投与した被験者においては、ざ瘡（軽度、治験薬との関連性あり）、急性汎発性発疹性膿疱症（重篤な有害事象、重度、治験薬との関連性あり）及び体重増加がそれぞれ 1 例認められた。プラセボを投与した被験者においては、不眠症、うつ病及び体重増加がそれぞれ 1 例認められた。血中コルチゾール減少及び副腎機能不全の有害事象の程度は、治験担当医師により中等度と判定された副腎機能不全の 1 例、血中コルチゾール減少の 4 例（ブデソニドフォーム群 3 例、プラセボ群 1 例）を除き、軽度であった。

表 2.7.6.8-8　有害事象（いずれかの群で 2%以上）

群	プラセボ	ブデソニド フォーム
例数	147	134
血液およびリンパ系障害		
貧血	4（2.7）	1（0.7）
血小板増加症	4（2.7）	0
内分泌障害		
副腎機能不全	0	3（2.2）
胃腸障害		
腹痛	2（1.4）	3（2.2）
鼓腸	3（2.0）	0
感染症および寄生虫症		
尿路感染	3（2.0）	3（2.2）
臨床検査		
血中コルチゾール減少	6（4.1）	21（15.7）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3（2.0）	2（1.5）
神経系障害		
頭痛	6（4.1）	2（1.5）

例数（%）
MedDRA/J version 19.0 を用いて翻訳した。
Source：BUCF3002　Clinical study report（5.3.5.1-5）Table 22

II）治験薬と関連性がある有害事象

治験薬と関連性がある有害事象を表 2.7.6.8-9 に示した。

いずれかの群で 2%以上認められた治験薬と関連性がある有害事象は、血中コルチゾール減少（ブデソニドフォーム群 8.2%、プラセボ群 1.4%）、副腎機能不全（ブデソニドフォーム群 2.2%、プラセボ群 0%）であった。

表 2.7.6.8-9　治験薬と関連性がある有害事象

群	プラセボ	ブデソニド フォーム
例数	147	134
内分泌障害		
副腎機能不全	0	3（2.2）
胃腸障害		
腹痛	1（0.7）	1（0.7）
肛門周囲痛	0	1（0.7）
鼓腸	2（1.4）	0
肛門失禁	1（0.7）	0
潰瘍性直腸炎	1（0.7）	0
臨床検査		
血中コルチゾール減少	2（1.4）	11（8.2）
体重増加	1（0.7）	1（0.7）
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1（0.7）	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1（0.7）	0
神経系障害		
感覚鈍麻	0	1（0.7）
頭痛	1（0.7）	0
精神障害		
不安	1（0.7）	0
うつ病	1（0.7）	0
皮膚および皮下組織障害		
ざ瘡	0	1（0.7）
急性汎発性発疹性膿疱症	0	1（0.7）
発疹	0	1（0.7）

例数（%）
MedDRA/J version 19.0 を用いて翻訳した。
Source：BUCF3002　Clinical study report（5.3.5.1-5）Table 14.3.1.4

III）程度別有害事象

有害事象の程度では、ブデソニドフォーム群に重度の有害事象が 5 例（3.7%）に 6 事象（腹痛、潰瘍性大腸炎、肛門周囲痛、ブドウ球菌感染、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、急性汎発性発疹性膿疱症）認められた。3 例 3 事象（潰瘍性大腸炎、腹痛、急性汎発性発疹性膿疱症）は重篤な有害事象であった。2 例 2 事象（急性汎発性発疹性膿疱症、肛門周囲痛）は治験薬との関連性ありと判定され、これらの事象により中止に至った。

IV）死亡、その他の重篤な有害事象

死亡はなかった。

重篤な有害事象を表 2.7.6.8-10 に示した。

重篤な有害事象はブデソニドフォーム群で 3 例（2.2%）に認められた（潰瘍性大腸炎、腹痛、急性汎発性発疹性膿疱症）。急性汎発性発疹性膿疱症はブドウ球菌感染と同時に発現し、治験薬との関連性ありと治験担当医師により判定され、その後、治験が中止された。他の 2 事象は治験薬最終投与後に発現し、治験薬との関連性なしと判定された。いずれの事象も後遺症なしに回復した。

表 2.7.6.8-10　重篤な有害事象

被験者番号	群	発現日/回復日	発現日[a]	重篤な有害事象	治験薬との因果関係	程度	転帰
0039-0008	ブデソニドフォーム	2011.10.16/2011.10.22	+8	潰瘍性大腸炎	なし	重度	回復
0157-0005	ブデソニドフォーム	2011.11.17/2011.11.19	+3	腹痛	なし	重度	回復
0961-0003	ブデソニドフォーム	2010.4.3/2010.4.28	9	急性汎発性発疹性膿疱症	あり	重度	回復

a：投与開始日から投与終了日までの場合、投与開始日を+1 とし「XX」と示した。最終投与後の場合、最終投与日を起点日とし、「+XX」と示した。
MedDRA/J version 19.0 を用いて翻訳した。
Source：BUCF3002　Clinical study report（5.3.5.1-5）Table 25

V）中止に至った有害事象

中止に至った有害事象を表 2.7.6.8-11 に示した。

中止に至った有害事象は、ブデソニドフォーム群 13 例（9.7%）、プラセボ群 5 例（3.4%）であった。いずれかの群で 2 例以上の事象は、血中コルチゾール減少（ブデソニドフォーム群 7 例（5.2%）、プラセボ群 1 例（0.7%））、副腎機能不全（ブデソニドフォーム群 2 例（1.5%）、プラセボ群 0 例）、潰瘍性大腸炎（ブデソニドフォーム群 0 例、プラセボ群 2 例（1.4%））であった。中止に至った有害事象の程度は、ブデソニドフォーム群の肛門周囲痛及び急性汎発性発疹性膿疱症の重度を除き、軽度又は中等度であった。プラセボ群の 3 例を除き、いずれの事象も後遺症なしに回復した。

表 2.7.6.8-11　中止に至った有害事象

被験者番号	群	発現日/回復日	発現日[a]	有害事象	治験薬との因果関係	程度	転帰
0039-0003	ブデソニドフォーム	2010.9.13/2010.9.21	29	血中コルチゾール減少	なし	軽度	回復
0050-0005	ブデソニドフォーム	2011.6.10/2011.9.12	1	血中コルチゾール減少	なし	軽度	回復
0463-0023	ブデソニドフォーム	2012.3.31/2012.4.7	38	発疹	あり	中等度	回復
0547-0002	ブデソニドフォーム	2010.7.2/2010.7.9	19	血中コルチゾール減少	あり	軽度	回復
0933-0006	ブデソニドフォーム	2012.5.21/2012.6.13	8	血中コルチゾール減少	なし	中等度	回復
0938-0006	ブデソニドフォーム	2011.9.12/2011.9.20	8	副腎機能不全	あり	中等度	回復
0961-0003	ブデソニドフォーム	2010.4.3/2010.4.28	9	急性汎発性発疹性膿疱症	あり	重度	回復
1301-0008	ブデソニドフォーム	2010.4.16/2010.4.17	3	肛門周囲痛	あり	重度	回復
1306-0011	ブデソニドフォーム	2010.8.9/2010.9.2	8	血中コルチゾール減少	なし	軽度	回復
1375-0022	ブデソニドフォーム	2012.4.30/2012.5.25	8	副腎機能不全	あり	軽度	回復
1403-0001	ブデソニドフォーム	2012.5.17/2012.5.29	8	血中コルチゾール減少	あり	軽度	回復
1405-0003	ブデソニドフォーム	2011.12.7/2012.1.4	20	高ビリルビン血症	なし	軽度	回復
1405-0008	ブデソニドフォーム	2012.3.2/2012.3.7	8	血中コルチゾール減少	なし	軽度	回復
0050-0004	プラセボ	2011.7.3/2011.7.9	+2	潰瘍性直腸炎	なし	中等度	回復
0198-0002	プラセボ	2010.1.25/継続中	+1	潰瘍性大腸炎	なし	中等度	未回復
0939-0004	プラセボ	2011.11.27/継続中	17	潰瘍性大腸炎	なし	中等度	未回復
1384-0002	プラセボ	2011.7.29/継続中	+2	帯状疱疹	なし	軽度	未回復
1403-0005	プラセボ	2011.10.11/2011.10.18	7	血中コルチゾール減少	あり	軽度	回復

a：投与開始日から投与終了日までの場合、投与開始日を+1 とし「XX」と示した。最終投与後の場合、最終投与日を起点日とし、「+XX」と示した。
MedDRA/J version 19.0 を用いて翻訳した。
Source：BUCF3002　Clinical study report（5.3.5.1-5）Table 26

②　臨床検査・バイタルサイン

血清コルチゾール濃度の推移を図 2.7.6.8-2 に示した。

血清コルチゾール濃度の減少はブデソニド投与に関連しており、本試験では 1 及び 2 週の初期に血清コルチゾール濃度が減少し、6 週まで投与前の濃度に向かって徐々に回復した。6 週の血清コルチゾール濃度の投与前からの変化は、ブデソニドフォーム群が 9.59±182.93 nmol/L（平均値±標準偏差、以下同様）、プラセボ群が-9.29±148.66 nmol/L であった。4 及び 6 週に比べて 1 及び 2 週での血清コルチゾール濃度の減少が大きかったのは、初めの 2 週間は 1 日 2 回投与、続く 4 週間は 1 日 1 回投与による可能性が高い。本試験では、血清コルチゾール濃度は 6 週で投与前値にほぼ回復した。