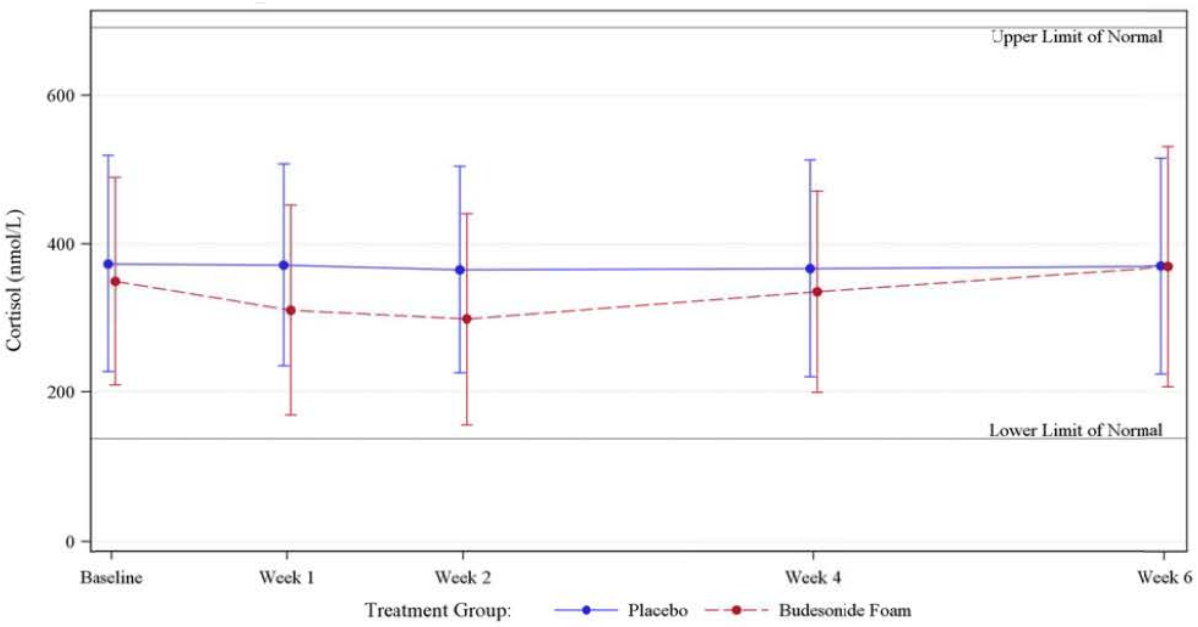


図 2.7.6.8-2　血清コルチゾール濃度の推移（平均値±SD）

Source：BUCF3002　Clinical study report（5.3.5.1-5）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 2.7.6.8-12 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 2.7.6.8-12　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	147	134
ACTH 負荷後の血清コルチゾール濃度 nmol/L		
投与前　例数	147	134
平均値±SD	748.20±167.14	728.24±133.52
6 週　例数	122	109
平均値±SD	697.61±151.65	656.46±166.86
投与前値からの平均変化（平均値±SD）	-53.04±179.550	-87.83±170.298

ACTH 負荷後 30 分値

Source：BUCF3002　Clinical study report（5.3.5.1-5）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 2.7.6.8-13 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ド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（それぞれ、92%、98%）は、投与前の割合（それぞれ、96%、99%）とほぼ同様であった。

副腎抑制の検討のため、ACTH 負荷試験（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 87%が ACTH 負荷に正常反応で、6 週は 67%であった。プラセボ群では、それぞれ、85%、75%であった。

表 2.7.6.8-13　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	147	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	146/147（99.3）	129/134（96.3）
1 週	141/143（98.6）	112/129（86.8）
2 週	138/139（99.3）	107/128（83.6）
4 週	128/131（97.7）	110/118（93.2）
6 週	123/126（97.6）	105/114（92.1）
ACTH 負荷における正常反応[a]		
投与前	125/147（85.0）	117/134（87.3）
6 週	92/122（75.4）	73/109（67.0）

例数（%）
a：コシントロピンの使用書で定義されている ACTH 負荷における正常反応は 3 つの基準からなる；1）朝（負荷前）のコルチゾール濃度が 5 μg/dL を超えていること、2）ACTH 負荷後、朝（負荷前）の濃度より 7 μg/dL（193 nmol/L）以上増加していること、3）ACTH 負荷後、18 μg/dL（500 nmol/L）を超える濃度であること。
Source：BUCF3002　Clinical study report（5.3.5.1-5）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、高値だ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 2.7.6.8-14 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%、0.7%で、6 週では 7%、2%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 2.7.6.8-14　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	147	134
投与前	147	134
低値	1（0.7）	4（3.0）
正常値	142（96.6）	127（94.8）
高値	4（2.7）	3（2.2）
1 週	143	129
低値	2（1.4）	17（13.2）
正常値	135（94.4）	110（85.3）
高値	6（4.2）	2（1.6）
2 週	139	128
低値	1（0.7）	20（15.6）
正常値	134（96.4）	107（83.6）
高値	4（2.9）	1（0.8）
4 週	131	118
低値	3（2.3）	7（5.9）
正常値	125（95.4）	108（91.5）
高値	3（2.3）	3（2.5）
6 週	126	114
低値	3（2.4）	8（7.0）
正常値	117（92.9）	102（89.5）
高値	6（4.8）	4（3.5）

例数（%）

Source：BUCF3002　Clinical study report（5.3.5.1-5）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 44.0%で、プラセボ群 22.4%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 50.0%で、プラセボ群 28.6%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 56.0%で、プラセボ群 36.7%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 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プラセボ群（4.1%）と比較してブデソニドフォーム群（15.7%）で多かった。血清コルチゾール濃度は 1 週及び 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増加した。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。

2.7.6.9　海外第 III 相試験（BUF–6/UCA）：添付資料番号 5.3.5.1-6（参考）

Dr. Falk 社により、ドイツ、イタリア及びイスラエル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 状結腸炎の成人患者を対象にブデノファルクフォームの有効性及び安全性を評価するため、ヒドロコルチゾン酢酸エステル 100 mg フォーム剤（Cortifoam）を対照とした多施設無作為化実薬対照非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 2.7.6.9-1 に示した。

表 2.7.6.9-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の標題	A randomised, open-label, active-controlled, Phase III study of the efficacy and safety of Budenofalk foam （2 mg OD） as compared to Hydrocortisone foam （100 mg OD） in the 8-week treatment of proctitis and proctosigmoiditis
治験の目的	・潰瘍性直腸炎又は潰瘍性直腸 S 状結腸炎の成人外来患者及び成人入院患者に対するブデノファルクフォームの 1 日 1 回 8 週間投与の有効性がヒドロコルチゾン酢酸エステル 100 mg フォーム剤の 1 日 1 回 8 週間投与と同等であることを検証する。 ・ブデノファルクフォームの 8 週間投与の安全性を示す。 ・全身的副作用がないことに基づき、ヒドロコルチゾン酢酸エステル 100 mg フォーム剤の 1 日 1 回投与と比較し、ブデノファルクフォームの 1 日 1 回投与の改善した安全性及び忍容性を示す。
治験の種類	多施設無作為化実薬対照非盲検並行群間試験
対象	主な選択基準 ・18 歳以上、70 歳以下の男女の外来又は入院患者 ・S 状結腸鏡検査、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（S 状結腸から遠位の肉眼的病変のみ）と診断された者 ・登録時の Sutherland DAI が 4 以上の者 主な除外基準 ・潰瘍性直腸炎又は潰瘍性直腸 S 状結腸炎の診断が不確定な者 ・症状発現後 2 週間に満たない初発症状の患者（初回診断） ・S 状結腸より近位に病変を有する患者 ・感染性腸疾患（例　アメーバ又はクラミジア）、ベーチェット病、クローン病又は放射線が原因である直腸炎を有する者 ・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 ・登録と平行した又は登録前 4 週間以内における他の治験への参加者、又は本治験への以前の参加者 ・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 ・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 ・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 ・てんかんを有する者 ・登録前 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 ・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 ・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、又は他の直腸内投与薬剤（例　痔核又は亀裂の治療）が必要な者 ・登録前 1 ヵ月以内の糖質コルチコステロイド（経口、直腸）、登録 3 ヵ月以内の免疫抑制剤又は登録 14 日以内の NSAIDs（痛みのためのパラセタモールは許容する）での治療を受けている者

表 2.7.6.9-1　試験方法の概要　（続き）

項　　目	内　　容
対象（続き）	・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 3 倍を超える ALT 及び/又は総ビリルビン、及び/又は 130 μmol/L（1.5 mg/dL）を超えるクレアチニン）を有する者 ・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
被験者数	240 例（1 群 120 例） 【設定根拠】 非劣性検証のために必要な被験者数は Farrington-Manning の方法を用いて算出した。過去に実施された潰瘍性大腸炎の試験に基づき、ブデノファルクフォームの寛解率を 40%、ヒドロコルチゾン酢酸エステル 100 mg フォームの寛解率を 50%、第 1 種の過誤 α を両側 5%、第 2 種の過誤 β を 20%（検出力 1-β を 80%）、臨床的に許容される臨床的寛解率の非劣性マージン δ を 10%、登録後の脱落率を 20%とするとき、非劣性検証に必要な登録例数は、240 例（1 群 120 例）と算出された。
使用薬剤	治験薬： ・ブデノファルクフォーム：1 回の噴射は 2 mg ブデソニドを含み、25 mL のフォーム量を放出する。高圧ガスはプロパン/ブタン混合である。 ・ヒドロコルチゾン酢酸エステル 100 mg フォーム剤：1 回の噴射は 100 mg ヒドロコルチゾンを含み、15 mL のフォーム量を放出する。高圧ガスはプロパン/2 メチルプロパン混合である。
投与量・投与方法	1）ブデノファルクフォーム 2）ヒドロコルチゾン酢酸エステル 100 mg フォーム剤 投与法：治験薬は 1 日 1 回、夜、可能ならば排便後に直腸内投与する。8 週間。
評価項目	有効性 主要評価項目：治療終了時の臨床的寛解率（DAI≦3） 副次評価項目： ・28 日目の臨床的寛解率（DAI≦3） ・28、56 日目及び治療終了時の治療の有用性（DAI が治験薬投与前より 1 以上減少） ・28、56 日目の DAI の変化量 ・最初の臨床的寛解（1 日の排便が 3 回未満下ですべて出血がない）までの時間 ・28、56 日目及び治療終了時の 3 部位（直腸、S 状結腸、下行結腸）の各 HI ・次の 3 部位（直腸、S 状結腸、下行結腸）の最も悪いグレードに基づく 28、56 日目及び治療終了時の組織学的指数の改善（HI を治験薬投与前と比較し 1 点以上減少と定義） ・治験薬投与前、28、56 日目及び治療終了時の粘膜所見スコア ・28、56 日目及び治療終了時の粘膜所見スコアの改善（粘膜所見スコアを治験薬投与前と比較し 1 点以上減少と定義） ・28、56 日目及び治療終了時の排便回数の治験薬投与前値からの変化 ・14、28、56 日目及び治療終了時の PGI 安全性 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、患者の治療の受容性、集中検査での血清コルチゾール及び骨マーカーレベルの測定
実施医療機関	ドイツ 14 施設、イタリア 9 施設、イスラエル 15 施設の計 38 施設
治験期間	1998 年 4 月 24 日（最初の患者の登録日）～2000 年 2 月 22 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集団及びPP集団）を表 2.7.6.9-2、医学的な被験者背景（ITT集団）を表 2.7.6.9-3に示した。

251 例の患者が無作為化され、248 例に治験薬の投与を開始し、175 例が治験を完了した。73 例が治験を中止し、その主な理由は、効果の欠如（45 例）、協力の欠如（14 例）、耐えられない有害事象（10 例）、登録基準の不遵守（4 例）であった。

有効性評価の主解析は PP 集団で、男性 103 例、女性 76 例であった。2 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 170 cm、平均体重は 72.9 kg であった。

ITT 集団において潰瘍性直腸炎（直腸に限局）が 81 例（33%）、潰瘍性直腸 S 状結腸炎（直腸 S 状結腸移行部に及ぶ）が 167 例（67%）であった。PP 集団では、潰瘍性直腸炎が 60 例（34%）、潰瘍性直腸 S 状結腸炎が 119 例（66%）であった。DAI による疾患の重症度は ITT 集団でブデノファルクフォーム群が 7.2、ヒドロコルチゾン酢酸エステル 100 mg フォーム剤群（以下、hCort 群）が 7.0 であり、両群とも同様であった。PP 集団の結果も同様であった。ITT 集団及び PP 集団において、対象疾患が初発の患者の割合は再発患者に比べて低く、ITT 集団の再発患者はブデノファルクフォーム群が 78%、hCort 群が 85%であった。ITT 集団において、現在の再燃の発症からの期間は 5 週間（中央値）で、範囲は 0～411 週間であった。対象疾患が規則的に再燃した患者における再燃間隔は、ブデノファルクフォーム群が 44 週間、hCort 群が 66 週間であった。不規則な再燃患者は合計で 76 例（37%）であった。平均再燃回数は 5.9 回であった。PP 集団の患者の多く（60%）は、対象疾患の現在の症状発現に対して経口メサラジン製剤を投与されていたが、現在の症状発現に対する注腸メサラジンの使用は群間で異なり、ブデノファルクフォーム群で注腸メサラジン使用患者は 58%であったのに対し、hCort 群では 35%であった。過去の治療薬使用状況は 2 群でほぼ同じであった。

表 2.7.6.9-2　被験者背景（ITT 集団及び PP 集団）

	ITT 集団			PP 集団		
	合計	ブデノファルクフォーム	hCort	合計	ブデノファルクフォーム	hCort
例数	248	120	128	179	88	91
性別						
男性	142（57%）	75（63%）	67（52%）	103（58%）	55（63%）	48（53%）
女性	106（43%）	45（38%）	61（48%）	76（42%）	33（38%）	43（47%）
年齢（歳）						
平均値	42	42	42	42	43	42
範囲	18-74	18-74	18-71	18-74	19-74	18-71
人種						
白人	245（99%）	118（98%）	127（>99%）	177（99%）	87（99%）	90（99%）
黒人	1（<1%）	1（<1%）	0	1（<1%）	1（1%）	0
アジア人	1（<1%）	1（<1%）	0	0	0	0
その他	1（<1%）	0	1（<1%）	1（<1%）	0	1（1%）
身長（cm）						
平均値	170	171	170	170	171	169
範囲	144-193	150-193	144-188	150-193	150-193	150-188
体重（kg）						
平均値	73.8	73.7	73.9	72.9	73.6	72.1
範囲	44.0-126.0	44.0-117.0	44.0-126.0	44.0-126.0	44.0-117.0	44.0-126.0

Source：BUF-6/UCA　Clinical study report（5.3.5.1-6）Text Table XII

表 2.7.6.9-3　医学的な被験者背景（ITT 集団）

	合計	ブデノファルクフォーム	hCort
例数	248	120	128
疾患部位			
直腸炎	81（33%）	38（32%）	43（34%）
直腸 S 状結腸炎	167（67%）	82（68%）	85（66%）
診断方法			
内視鏡検査	245（99%）	118（98%）	127（>99%）
X 線検査	10（4%）	4（3%）	6（5%）
組織検査	221（89%）	105（88%）	116（91%）
その他	15（6%）	7（6%）	8（6%）
治験前 DAI			
平均値±SD	-	7.2±1.85	7.0±2.01
治験前 HI			
平均値±SD	-	3.4±1.05	3.4±1.07
排便回数			
平均値±SD	-	31±19.4	30±22.7
範囲	-	4-105	4-136
初発/再燃			
初発	45（18%）	26（22%）	19（15%）
再燃	203（82%）	94（78%）	109（85%）
最初の発症からの期間（月）			
中央値	45	42	46
範囲	0-437	0-437	0-412
現在の再燃の発症からの期間（週）			
平均値	5.0	5.0	5.0
範囲	0-411	0-258	0-411
再燃回数			
平均回数（例数）	5.9（196）	6.4（91）	5.4（105）
現在の再燃と直近の再燃の間隔			
平均値（週）（例数）	65.4（199）	60.3（93）	69.8（106）
再燃間隔			
平均値（週）（例数）	55.8（112）	43.9（51）	65.8（61）
不規則（%）[a]	76（37%）	37（39%）	39（36%）
不明（%）[a]	15（7%）	6（6%）	9（8%）
記録なし[a]	45	26	19
過去の腸管外症状			
虹彩炎	2（<1%）	2（2%）	0
結節性紅斑	2（<1%）	1（<1%）	1（<1%）
関節炎	13（5%）	6（5%）	7（5%）
その他	9（4%）	5（4%）	4（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	179（72%）	83（69%）	96（75%）
経口メサラジン[b]	136（76%）	58（70%）	78（81%）
注腸メサラジン[b]	83（46%）	45（54%）	38（40%）
スルファサラジン[b]	8（4%）	5（6%）	3（3%）
全身ステロイド[b]	6（3%）	3（4%）	3（3%）
局所ステロイド[b]	20（11%）	9（11%）	11（11%）
免疫抑制剤[b]	1（<1%）	0	1（1%）
その他[b]	11（6%）	6（7%）	5（5%）

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-6/UCA　Clinical study report（5.3.5.1-6）Text Table XIII

2） 有効性

① 主要評価項目

治療終了時の臨床的寛解率を表 2.7.6.9-4 に示した。

PP 集団において、ブデノファルクフォーム群の 48 例（55%）と hCort 群の 46 例（51%）が治療終了時（56 日目、LOCF）に臨床的寛解状態にあった。両群で、患者の約 30%が寛解に達しなかった。データは 31 例が利用できなかった（ブデノファルクフォーム群 13 例、hCort 群 18 例）。これらの症例は非寛解例に分類された。ブデノファルクフォーム群と hCort 群との寛解率の差は 4%（95%信頼区間：-10.6%, 18.6%）で、潰瘍性直腸炎及び潰瘍性直腸 S 状結腸炎に治療において、ブデノファルクフォームがヒドロコルチゾン酢酸エステル 100 mg フォーム剤と少なくとも同等の有効性を有することを示している。ITT 集団についても結果はほぼ同じであった。

表 2.7.6.9-4 治療終了時（56 日目、LOCF）の臨床的寛解率

	PP 集団		ITT 集団	
	ブデノファルクフォーム	hCort	ブデノファルクフォーム	hCort
例数	88	91	120	128
寛解例（%）	48（55）	46（51）	63（53）	67（52）
寛解率（%）[a]の差 対 hCort（95%信頼区間）	4.00 (-10.6, 18.6)	—	0.16 (-12.3, 12.6)	—
寛解率（%）[b]の差 対 hCort（95%信頼区間）	0.99 (-14.5, 16.5)	—	-2.63 (-15.8, 10.5)	—

a：寛解は、臨床的寛解を経験した場合と定義し、「記録なし」は「非寛解」とした。
b：寛解は、臨床的寛解を経験した場合と定義し、「記録なし」は除外した。
Source：BUF-6/UCA Clinical study report（5.3.5.1-6）Text Table XV

主要評価項目に関する PP 集団の部分集団解析の結果を以下に示した。

疾患部位に関しては、2 群（ブデノファルクフォーム群、hCort 群）とも臨床的寛解率は直腸 S 状結腸炎（ブデノファルクフォーム群 52%、hCort 群 40%）に比べて直腸炎（ブデノファルクフォーム群 62%、hCort 群 68%）でより効果があった。

治験薬投与前の疾患重症度に関しては、軽症の患者（DAI 4～6）は中等症の患者（DAI＞6）より臨床的寛解となる傾向にあったが、2 群（ブデノファルクフォーム群、hCort 群）の間に明らかな違いはなかった。

UC の罹患期間に関しては、5 年より短い罹患期間の患者は 5 年以上の患者より臨床的寛解となる傾向にあった。臨床的寛解率は、それぞれ、ブデノファルクフォーム群は 63%、42%、hCort 群は 51%、50%であった。

喫煙歴に関しては、8%が喫煙者、28%が元喫煙者であった。喫煙者の臨床的寛解率が最も高く（2 群とも 67%）、元喫煙者は、ブデノファルクフォーム群 55%、hCort 群 37%であった。非喫煙者では、2 群の臨床的寛解率に違いはなかった（ブデノファルクフォーム群 53%、hCort 群 52%）。

注腸メサラジンの使用に関しては、注腸メサラジンの投与を受けていない患者での臨床的寛解率は、ブデノファルクフォーム群 70%、hCort 群 62%、注腸メサラジンに反応しない患者では、

ブデノファルクフォーム群 46%、hCort 群 38%であり、注腸メサラジンの投与を受けていない患者が臨床的寛解となる傾向にあった。

NSAIDs の使用（直腸及び経口）に関しては、治験期間中、NSAIDs を使用した患者は 11 例（6%）であった。2 群間の臨床的寛解率に差はなかった。

経口メサラジンの併用に関しては、治験期間中、経口メサラジンを併用した患者は 72 例（40%）であった。2 群間の臨床的寛解率に差はなかったが、経口メサラジンを併用しなかった患者は併用した患者より寛解率が高かった。

注腸メサラジンでの前治療に関しては、59 例（33%）の患者が現在の疾患発現時に注腸メサラジンに反応していなかった。これらの患者において、臨床的寛解率は hCort 群 9 例（36%）と比較しブデノファルクフォーム群が 17 例（50%）で高かった。

② 副次評価項目

ⅰ）臨床的寛解率

PP 集団において、28 日目に臨床的寛解に達した患者はブデノファルクフォーム群、hCort 群でそれぞれ 38 例（43%）、32 例（35%）であった。その結果は ITT 集団においても同様の傾向であった。

ⅱ）臨床的有用性

PP 集団において、28 日目の臨床的有用性（治験薬投与前と比較して DAI 1 以上の低下）は、ブデノファルクフォーム群が高かったが（ブデノファルクフォーム群 86%、hCort 群 78%）、この差は時間とともに減少した。56 日目（LOCF）では、臨床的有用性の区分となったブデノファルクフォーム群と hCort 群の患者の割合の差は 3.29%（95%信頼区間：-10.0、16.6）であった。

ⅲ）DAI スコアの変化

PP 集団においては、2 群とも治験中 DAI スコアの低下がみられた。56 日目（LOCF）では、治験薬投与前からの変化の最小二乗平均値はブデノファルクフォーム群が-3.5、hCort 群が-2.9 であった。ブデノファルクフォーム群は hCort 群に比べ、DAI スコアの平均低下が 0.6 点大きいと推定された。しかしながら、この結果は統計的に有意ではなかった（p=0.203）。ITT 集団についても結果は同様であった。

ⅳ）最初の臨床的寛解までの時間

臨床的寛解を 1 日の排便が 3 回未満ですべて出血がない場合と定義し、最初の臨床的寛解までの時間を検討した結果、PP 集団の患者の大多数は臨床的寛解に到達した。ブデノファルクフォーム群の反応者は 71 例（81%）、hCort 群は 71 例（78%）であった。寛解までの時間については群間に差はなかった。ブデノファルクフォーム群の 37 例（42%）の患者が、1 から 5 日目に臨床的寛解に到達した。それに対し hCort 群では同期間に臨床的寛解に到達したのは 39 例（43%）であった。PP 集団の最初の臨床的寛解までの期間の中央値は、ブデノファルクフォーム群では 8 日、hCort 群では 7 日であった。ITT 集団でも同様な結果であった。

v）組織学的指数（HI）

組織学的改善の評価は、直腸、S 状結腸、下行結腸の最も悪いグレードに基づいて行った。治験薬投与前に比べて 1 点以上の HI の低下を経験した患者は、組織学的に改善した患者に分類した。PP 集団のブデノファルクフォーム群及び hCort 群の HI は、それぞれ治験薬投与前が 3.4、3.5、56 日目（LOCF）が 2.7、2.6 であり、組織学的改善スコアは 2 群ともほぼ同じであった。

フォーム剤治療が大腸のそれぞれの部位に及ぼす効果を検討するため、部位ごとの HI プロファイルを評価した。直腸では、ブデノファルクフォーム群及び hCort 群の組織学的改善は著明であり、劇症、重症、中等度の炎症は減少し、それに応じて、正常粘膜又は軽度の炎症の存在が増加した。PP 集団において、正常粘膜の患者がブデノファルクフォーム群では治験薬投与前 4%から 56 日目に 18%に、hCort 群では 5%から 21%に増加した。S 状結腸では、劇症又は重度の炎症の比率の変化は相対的にわずかであったが、ブデノファルクフォーム群及び hCort 群はいずれも組織学的改善を示し、28 日目及び 56 日目には中等度の炎症の減少と軽度の炎症又は正常粘膜の所見の相対的増加がみられた。PP 集団において、正常粘膜の患者がブデノファルクフォーム群では治験薬投与前 34%から 56 日目に 57%に、hCort 群では 38%から 46%に増加した。対照的に、下行結腸では、いずれの群でも、治験期間の経過につれて疾患が悪化する患者の比率が増加した。PP 集団において、中等症、重症又は劇症の炎症の患者が、ブデノファルクフォーム群では治験薬投与前 5%から 56 日目に 12%に、hCort 群では 2%から 8%に増加した。

ITT 集団でも同様の結果であった。

vi）粘膜所見

PP 集団では、2 群とも治験薬投与前に正常な粘膜所見であった患者はいなかった。56 日目で、ブデノファルクフォーム群では 16 例（28%）、hCort 群では 13 例（24%）が正常な粘膜所見を呈した。「滲出、突発性出血」を経験した例数は、ブデノファルクフォーム群では 19 例（22%）から 3 例（5%）に、hCort 群では 26 例（29%）から 5 例（9%）に低下した。ITT 集団にも同様のパターンが観察された。

粘膜所見スコアの分布は、群間を通じて、また時間を通じてほぼ同じであった。全般的に、スコアは治験薬投与前から低下した。PP 集団では、ブデノファルクフォーム群の平均スコアは治験薬投与前 2.0 から 56 日目 1.1 に低下し、変化は 0.9 の低下であった。同様に、hCort 群では、治験薬投与前には 2.1 であった平均粘膜所見スコアが 1.3 に低下した。

28 日目では、ブデノファルクフォーム群では 88 例の患者のうち 50 例（68%）、hCort 群では 91 例の患者のうち 36 例（50%）で粘膜所見の改善がみられた（PP 集団）。治療終了時（56 日目、LOCF）、ブデノファルクフォーム群では 88 例の患者のうち 52 例（69%）で粘膜所見の改善がみられた。これに対し、hCort 群では 91 例の患者のうち 44 例（60%）で粘膜所見の改善がみられた。

vii）排便回数

PP 集団におけるブデノファルクフォーム群及び hCort 群の正常排便回数の患者は、治験薬投与前は、それぞれ 7 例（8%）、12 例（13%）であったが、56 日目には、それぞれ 24 例（41%）、22 例（40%）となった。1 日の正常排便回数と比べて 4 回より多い患者は、ブデノファルクフォ

ーム群及びhCort群の順で、治験薬投与前は31例（35%）、23例（25%）であったが、56日目には6例（10%）、6例（11%）に減少した。

排便回数の治験薬投与前からの変化を図 2.7.6.9-1 に示した（治験薬投与前に対する1週間の排便回数の幾何平均の比率を来院日ごとに算出）。2群とも週ごとの排便回数が低下し、14日目に最も大きな低下がみられた。PP集団において、ブデノファルクフォーム群の排便回数の減少は、hCort群に比べ有意であった（p=0.024）。

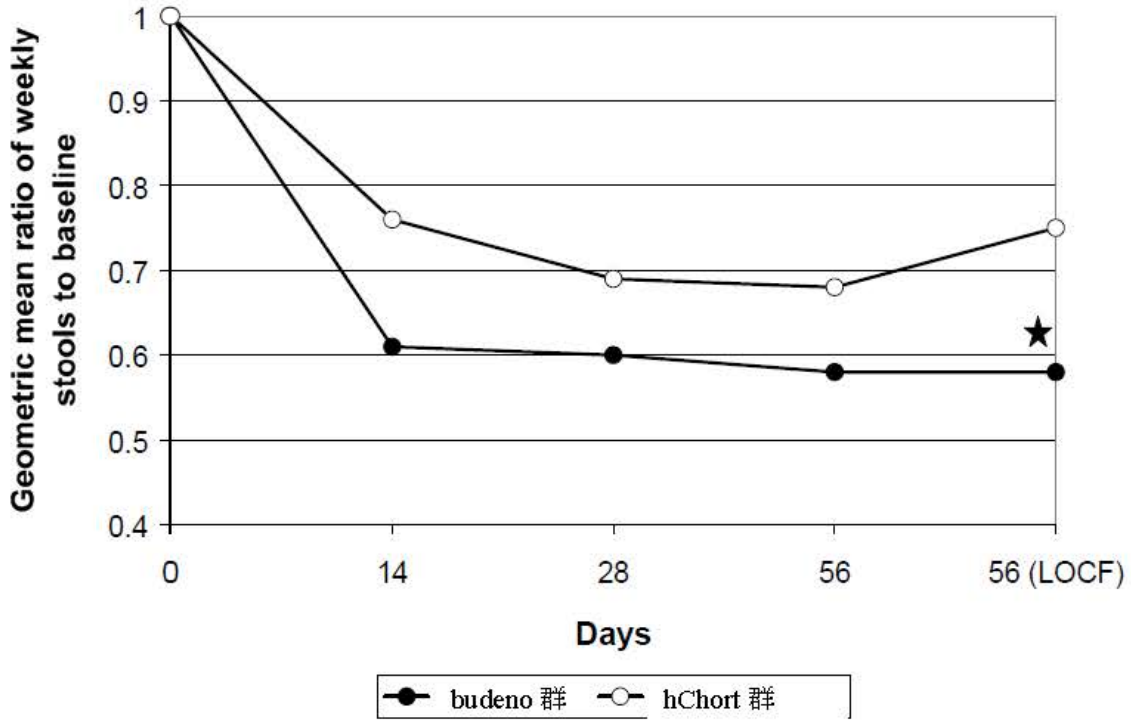


図 2.7.6.9-1　排便回数の治験薬投与前からの変化

Source：BUF-6/UCA　Clinical study report（5.3.5.1-6）Figure III

viii）患者の全般的印象（PGI）

PP集団において、2群の患者の大多数は、わずか14日目で、改善したという感想を持った（「とても改善した感じがする」と「少し改善した感じがする」）。治療終了時（LOCF）に、「とても改善した感じがする」又は「少し改善した感じがする」と回答した患者は、ブデノファルクフォーム群が56例（64%）、hCort群が59例（65%）であった。群間に有意差はなかった。ITT集団も同様の結果であった。

ix）医師の疾患重症度の評価

PP集団において、治験薬投与前に正常とされたものは、ブデノファルクフォーム群及びhCort群で、それぞれ0例、1例（1%）であったが、56日目では23例（40%）、14例（25%）となった。56日目においても重度であった患者は、ブデノファルクフォーム群及びhCort群で、それぞれ0例、1例（2%）であった。ITT集団も同様の結果であった。

ｘ）患者の受容性

PP 集団において、注腸剤を以前使用していた 151 例の患者の 97 例（64%）がフォーム剤を好んだ。一方、14 例（9%）の患者が注腸剤を好んだ。残りの 40 例（27%）は 2 つの剤型間に好みはなかった。ブデノファルクフォーム群と hCort 群に明らかな差はなかった。

3)　安全性

①　有害事象・副作用

有害事象の要約を表 2.7.6.9-5 に示した。

有害事象は、ブデノファルクフォーム群では 36/120 例（30%）67 件、hCort 群では 50/128 例（39%）89 件であった。いずれかの群で 2%以上発現した有害事象は、腹痛（ブデノファルクフォーム群 6%、hCort 群 7%）、頭痛（ブデノファルクフォーム群 3%、hCort 群 5%）、感染（ブデノファルクフォーム群 3%、hCort 群 2%）、無力症（ブデノファルクフォーム群 2%、hCort 群 2%）、インフルエンザ（ブデノファルクフォーム群 2%、hCort 群 2%）、背部痛（ブデノファルクフォーム群＜1%、hCort 群 2%）、発熱（ブデノファルクフォーム群＜1%、hCort 群 2%）、下痢（ブデノファルクフォーム群 4%、hCort 群 2%）、胃腸障害（ブデノファルクフォーム群 3%、hCort 群 2%）、肛門直腸障害（ブデノファルクフォーム群 2%、hCort 群 2%）、直腸出血（ブデノファルクフォーム群 2%、hCort 群＜1%）、悪心（ブデノファルクフォーム群 0%、hCort 群 2%）、血沈亢進（ブデノファルクフォーム群 3%、hCort 群 3%）、白血球増加症（ブデノファルクフォーム群 2%、hCort 群＜1%）、気管支炎（ブデノファルクフォーム群 0%、hCort 群 3%）、咳嗽（ブデノファルクフォーム群＜1%、hCort 群 2%）、ざ瘡（ブデノファルクフォーム群 2%、hCort 群＜1%）、筋肉痛（ブデノファルクフォーム群＜1%、hCort 群 2%）、関節痛（ブデノファルクフォーム群 0%、hCort 群 2%）、血中アルカリホスファターゼ増加（ブデノファルクフォーム群 0%、hCort 群 2%）、末梢性浮腫（ブデノファルクフォーム群 0%、hCort 群 2%）、尿路感染（ブデノファルクフォーム群 2%、hCort 群 0%）であった。

表 2.7.6.9-5　有害事象の要約

群	ブデノファルクフォーム	hCort
例数	120	128
有害事象発現例数	36（30）	50（39）
有害事象発現件数	67	89
いずれかの群で 2%以上発現した有害事象		
腹痛	7（6）	9（7）
頭痛	4（3）	6（5）
感染	4（3）	2（2）
無力症	2（2）	2（2）
インフルエンザ	2（2）	2（2）
背部痛	1（＜1）	2（2）
発熱	1（＜1）	2（2）
下痢	5（4）	2（2）
胃腸障害	3（3）	3（2）
肛門直腸障害	2（2）	3（2）
直腸出血	2（2）	1（＜1）
悪心	0	2（2）
血沈亢進	3（3）	4（3）
白血球増加症	2（2）	1（＜1）
気管支炎	0	4（3）
咳嗽	1（＜1）	2（2）
ざ瘡	2（2）	1（＜1）
筋肉痛	1（＜1）	2（2）
関節痛	0	2（2）
血中アルカリホスファターゼ増加	0	2（2）
末梢性浮腫	0	2（2）
尿路感染	2（2）	0

例数（%）
MedDRA/J version 19.0 を用いて翻訳した。
Source：BUF-6/UCA　Clinical study report（5.3.5.1-6）Table 118

l）治験薬と関連性がある有害事象

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 2.7.6.9-6 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（分類不可能、可能性あり、おそらくあり、明らかにあり）は、ブデノファルクフォーム群では 13/120 例（11%）22 件、hCort 群では 17/128 例（13%）26 件であった。ブデノファルクフォーム群で 2 例以上発現した事象は、下痢、無力症、血沈亢進及びざ瘡であり、いずれも 2 例の発現であった。

表 2.7.6.9-6　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	ブデノファルクフォーム	hCort
例数	120	128
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	13（11）	17（13）
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	22	26
治験薬との関連性があると判定された有害事象		
下痢	2（2）	1（＜1）
悪心	0	2（2）
アフタ性潰瘍	1（＜1）	0
鼓腸	1（＜1）	0
胃腸障害	0	1（＜1）
食欲亢進	1（＜1）	0
メレナ	0	1（＜1）
肛門直腸障害	0	1（＜1）
直腸出血	1（＜1）	0
無力症	2（2）	1（＜1）
腹痛	0	2（2）
背部痛	0	2（2）
頭痛	1（＜1）	1（＜1）
インフルエンザ	1（＜1）	0
白血球増加症	1（＜1）	1（＜1）
血沈亢進	2（2）	0
貧血	0	1（＜1）
白血球減少症	0	1（＜1）
ざ瘡	2（2）	0
そう痒症	0	1（＜1）
乾癬	1（＜1）	0
多汗症	1（＜1）	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	2（2）
高血糖	0	1（＜1）
末梢性浮腫	0	1（＜1）
血尿	0	1（＜1）
尿路感染	1（＜1）	0
外陰部腟カンジダ症	0	1（＜1）
高血圧	1（＜1）	1（＜1）
内分泌障害	1（＜1）	0
グルココルチコイド増加	1（＜1）	0
筋肉痛	0	2（2）
不眠症	1（＜1）	0
咳嗽	0	1（＜1）

例数（%）
MedDRA/J version 19.0 を用いて翻訳した。
Source：BUF-6/UCA　Clinical study report（5.3.5.1-6）Table 121

II）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 2.7.6.9-7 に示した。

重篤な有害事象は 5 例に 5 件発現し、ブデノファルクフォーム群 1 例、hCort 群 4 例であった。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。治療終了時に 4 例の事象は後遺症なく回復し、1 例は未回復で治療中であった。

表 2.7.6.9-7　重篤な有害事象

被験者番号	群	重篤な有害事象	発現までの日数	程度	治験薬との因果関係	転帰
24026	ブデノファルクフォーム	下痢	5	中等度	なし	後遺症なく回復
24027	hCort	発熱	3	中等度	なし	後遺症なく回復
37411	hCort	腹痛	10	中等度	なし	未回復で治療中
40368	hCort	直腸炎	28	中等度	なし	後遺症なく回復
41361	hCort	腹痛	2	中等度	なし	後遺症なく回復

MedDRA/J version 19.0 を用いて翻訳した。
Source：BUF-6/UCA　Clinical study report（5.3.5.1-6）Text Table XXI

III）中止に至った有害事象

有害事象により中止に至った症例は、ブデノファルクフォーム群 4 例、hCort 群 6 例であった。ブデノファルクフォーム群における下痢 2 例、大腸炎の悪化 1 例は、治験薬との因果関係はなしと判定され、尿路感染の 1 例は因果関係がおそらくありと判定された。その他、ブデノファルクフォーム群の 1 例が、白血球増加症及び血沈亢進を認め、臨床検査値異常の理由で治験薬の投与を中止した（治験薬との因果関係は可能性あり）。

② 臨床検査・バイタルサイン

臨床的に重要な検査結果異常を示した例数は治験全体を通じて減少し、ブデノファルクフォーム群では治験薬投与前 25 例から治療終了時（56 日目）13 例に、hCort 群では治験薬投与前 32 例から治療終了時（56 日目）11 例に減少した。ほとんどの検査値異常は、治験担当医師により、基礎疾患によるものと評価された。治験薬に起因すると考えられる臨床的に重要な臨床検査の異常値を示した患者が 1 例あり、ブデノファルクフォーム群の被験者 1 例が、56 日目に血清コルチゾール値が 34 μg/dL であった（正常範囲：5-25 μg/dL）。血清コルチゾール濃度、オステオカルシン値及び bAP 値の変化は 2 群とも同様であり、有意差はみられなかった。重大な副腎抑制を示す徴候はみられなかった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数、体重、直腸/鼓膜温度）に関しては、2 群とも臨床的に重要な変化はみられなかった。

③ 忍容性

全般的にブデノファルクフォーム群と hCort 群の忍容性は、患者と治験担当医師との両者から同様に非常に良好である又は良好であると判断された。しかし、ブデノファルクフォーム群を非常に良好であるとした治験担当医師と患者の割合が（それぞれ 61%と 60%）、hCort 群に比べ高かった（両方とも 48%）。

(3) 結論

潰瘍性直腸炎及び潰瘍性直腸 S 状結腸炎の治療に関して、ブデノファルクフォーム群は hCort 群に比べて少なくとも同等の効果を示した。ブデノファルクフォーム群は 55%、hCort 群は 51%の患者が期待された臨床的寛解となった。

ブデノファルクフォームの忍容性は良好であり、有害事象の発現率は低かった。

2.7.6.10 海外第 III 相試験（BUF-9/UCA）：添付資料番号 5.3.5.1-7（参考）

Dr. Falk 社により、ドイツ、エストニア、ハンガリー、イスラエル、リトアニア、ラトヴィア及びオランダ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 状結腸炎の成人患者を対象にブデノファルクフォームの有効性及び安全性を評価するため、ブデソニド 2 mg 注腸剤（Entocort）を対照に多施設無作為化実薬対照二重盲検ダブルダミー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 2.7.6.10-1 に示した。

表 2.7.6.10-1 試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の標題	Double-blind, double-dummy, randomised, multicentre, comparative study of the efficacy and tolerability of Budenofalk® foam（2 mg/25 ml）vs.Entocort® enema（2 mg/100 ml）in patients with active ulcerative proctitis or proctosigmoiditis.
治験の目的	・潰瘍性直腸炎又は潰瘍性直腸 S 状結腸炎の患者に、ブデソニド 2 mg/日を注腸剤又はフォーム剤として直腸内投与し、有効性を比較する。 ・治験薬の受容性及び取り扱いに関する患者の嗜好を評価する。 ・有害事象及び臨床検査値から忍容性を検討する。
治験の種類	多施設無作為化実薬対照二重盲検ダブルダミー並行群間試験
対象	主な選択基準 ・18 歳から 70 歳の男女 ・確定又は新規診断（初発：治験薬投与前 14 日以内に血便があること）による潰瘍性直腸炎又は潰瘍性直腸 S 状結腸炎（肉眼的病変が肛門から 40 cm 以内のみ） ・少なくとも次の見地から確認された診断 ＊内視鏡検査（過去又は投与開始前検査） ＊組織学的検査（初期診断の場合、治験担当医師以外の病理学者の陽性病理報告書で足りる） ＊陰性糞便培養（病原菌による大腸炎を除外するため） ＊病歴（確定診断の場合） ・活動期（Rachmilewitz の活動指数によって示される） ＊治験薬投与前の CAI＞4 ＊治験薬投与前の EI≧4 主な除外基準 ・潰瘍性直腸炎又は潰瘍性直腸 S 状結腸炎の診断が不確定の者 ・新規又は急性の大腸炎（2 週間に満たない症状）の者 ・S 状結腸より近位の肉眼的病変（肛門から 40 cm を超えた肉眼的炎症変化）を有する者 ・クローン病の者 ・腸管手術の既往（虫垂切除を除く）を有する者 ・中毒性巨大結腸を有する者 ・細菌学的又はウイルスによる腸疾患を有する者 ・大腸癌又は大腸癌の既往を有する者 ・消化管の症候性器質性疾患（直腸の痔核又は裂孔ヘルニアは除く）を有する者 ・急性又は慢性の重篤な二次的疾患を有する者 ・治験薬投与前 1 ヵ月以内の経口/直腸内ステロイドの投与を受けた者 ・治験薬投与前 3 ヵ月以内の免疫抑制剤の投与を受けた者 ・長期治療としてのアセチルサリチル酸（100 mg/日以下）又はパラセタモール以外の NSAIDs の投与を受けた者 ・直腸ブデソニド治療の禁忌（例　局所細菌、腸管のウイルス又は菌感染、全身性真菌症、重篤な細菌又はウイルス感染）の者 ・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

表 2.7.6.10-1　試験方法の概要　（続き）

項　　目	内　　容
対象（続き）	・妊娠中、妊娠を希望している、又は授乳中の女性 ・十分な避妊をしない妊娠可能な女性（十分な避妊の方法は、ホルモン避妊及び IUD） ・30 日以内に他の治験に参加していた者、他の治験に同時に参加していた者、又は本治験に以前参加していた者
被験者数	4-stage の sequential adaptive design を用いた。最初の中間解析は治験を終了した ITT 集団評価例 2×43 例で計画した。2 回目の中間解析はさらに ITT 集団評価例 2×43 例終了後、3 回目の中間解析はさらに ITT 集団評価例 2×86 例終了後、最終解析はさらに ITT 集団評価例 2×86 例終了後に計画した。 【設定根拠】 本試験の被験者数は、主要有効性項目であるブデノファルクフォームとブデソニド注腸剤のそれぞれの寛解率をもとに、sequential test design として算出した。文献データに基づき、ブデノファルクフォームとブデソニド注腸剤の寛解率は 0.55、臨床的に許容される臨床的寛解率の非劣性マージン-15%とした。片側α＝0.025 で棄却限界値は、中間解析の 1 回目、2 回目、3 回目及び 4 回目をそれぞれ 4.049、2.863、2.337 及び 2.024 とした。検出力（1-β）を 80%としたときの各 stage における各群の被験者は 43 例、合計 344 例（各群 172 例）と算出された。
使用薬剤	治験薬 ・ブデノファルクフォーム：25 mL に 2 mg のブデソニドを含む ・ブデノファルクフォームプラセボ ・ブデソニド注腸剤：100 mL に 2 mg のブデソニドを含む ・ブデソニド注腸剤プラセボ
投与量・投与方法	1）ブデノファルクフォーム 2）ブデソニド注腸剤 投与法：被験者は、ダブルダミー法により、ブデノファルクフォームとブデソニド注腸剤プラセボ、又は、ブデノファルクフォームプラセボとブデソニド注腸剤を、処置シークエンスごとにフォーム剤及び注腸剤を 1 日 1 回ずつ、4 週間直腸内投与する。 シークエンスｅ：　朝　ブデソニド注腸剤 - 夕　ブデノファルクフォーム シークエンスｆ：　朝　ブデノファルクフォーム - 夕　ブデソニド注腸剤
評価項目	有効性 主要評価項目：治療終了時の臨床的寛解率（CAI≦4） 副次評価項目 ・CAI の変化 ・1 週間の排便回数の変化 ・1 週間の血便回数の変化 ・CAI に基づく臨床的改善（CAI が 1 点以上減少） ・最初の臨床的寛解までの時間（最初の臨床的寛解：1 日の排便回数が 3 回未満で血便なしとなった日） ・DAI の変化 ・DAI に基づく臨床的寛解（DAI≦3） ・DAI に基づく臨床的改善（DAI が 1 点以上減少） ・内視鏡的寛解（EI＜4） ・内視鏡的改善（EI が 1 点以上減少） ・組織学的改善（HI が 1 点以上減少） ・PGA に基づく治療の効果と有用性 ・治験薬の受容性 安全性 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン（血圧、心拍数、体重）、医師及び患者による忍容性の評価
実施医療機関	ドイツ 14 施設、エストニア 2 施設、ハンガリー10 施設、イスラエル 10 施設、リトアニア 10 施設、ラトヴィア 4 施設及びオランダ 2 施設の計 52 施設
治験期間	2001 年 2 月 21 日（最初の患者の登録日）～2003 年 3 月 18 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 2.7.6.10-2、医学的な被験者背景（ITT 集団）を表 2.7.6.10-3 に示した。

541 例の患者を無作為化し、537 例に治験薬を投与した。482 例が治験を完了した。2 例は追跡調査ができなかった。したがって安全性解析集団は 535 例であった。53 例が治験を中止し、その主な理由は、効果の欠如（23 例）、協力の欠如（20 例）、耐えられない有害事象（6 例）、登録基準の不遵守（3 例）、装置の故障（1 例）であった。潰瘍性大腸炎に罹患していないことが確定した 2 例は ITT 集団の解析から除外した。したがって ITT 集団は 533 例であり、内訳はブデノファルクフォーム群が 265 例（男性 117 例/女性 148 例、年齢 19-73 歳）、ブデソニド注腸剤群（以下、注腸剤群と記載）が 268 例（男性 134 例/女性 134 例、年齢 18-72 歳）であった。これら 533 例のうち、449 例（ブデノファルクフォーム群 210 例、注腸剤群 239 例）を PP 集団に組み入れた。

全体的に ITT 集団における 2 群間の治験薬投与前の被験者背景及び既往の特性に関し有意差はなく、PP 集団もほぼ同様であった。治験開始前の疾患活動性（CAI、DAI、EI）に明らかな違いはなかった。罹患期間は、ブデノファルクフォーム群が注腸剤群に比しわずかに長く、過去の再燃回数もブデノファルクフォーム群がわずかに多かった。治験薬投与前における炎症の長さの平均値はブデノファルクフォーム群が 23.6 cm、注腸剤群が 24.3 cm でほぼ同じであり、0～10 cm、11～20 cm、21～30 cm、30 cm 超の区分の割合に明らかな違いはなかった。

表 2.7.6.10-2　被験者背景（ITT 集団）

	ブデノファルクフォーム	注腸剤	合計
例数	265	268	533
性			
男性	117（44.2%）	134（50.0%）	251（47.1%）
女性	148（55.8%）	134（50.0%）	282（52.9%）
人種			
白人	264（99.6%）	267（99.6%）	531（99.6%）
黒人	0	1（0.4%）	1（0.2%）
アジア人（白人）	1（0.4%）	0	1（0.2%）
年齢（歳）			
平均値±SD	44.4±12.9	43.1±13.7	43.8±13.3
体重（kg）			
平均値±SD	71.7±15.2	71.2±14.1（n=267）	71.5±14.6（n=532）
身長（cm）			
平均値±SD	168.8±8.4	170.1±9.1	169.5±8.8
喫煙習慣			
非喫煙者	188（70.9%）	195（72.8%）	383（71.9%）
元喫煙者	57（21.5%）	50（18.7%）	107（20.1%）
喫煙	20（7.5%）	23（8.6%）	43（8.1%）

Source：BUF-9/UCA　Clinical study report（5.3.5.1-7）Table 8，9

表 2.7.6.10-3　医学的な被験者背景（ITT 集団）

	ブデノファルクフォーム	注腸剤	合計
例数	265	268	533
対象疾患のタイプ			
新規	55（20.8%）	69（25.7%）	124（23.3%）
確定	210（79.2%）	199（74.3%）	409（76.7%）
疾患部位			
直腸炎	105（39.6%）	99（36.9%）	204（38.3%）
直腸 S 状結腸炎	160（60.4%）	169（63.1%）	329（61.7%）
疾患の経過			
初発	54（20.4%）	69（25.7%）	123（23.1%）
慢性持続型	11（4.2%）	11（4.1%）	22（4.1%）
再燃寛解型	200（75.5%）	188（70.1%）	388（72.8%）
罹患期間（年）			
中央値	4.9	3.3	4.0
範囲	0-39.8	0-36.4	0-39.8
初回診断からの期間（年）			
中央値	3.5	2.3	2.6
範囲	0-39.8	0-31.8	0-39.8
過去の再燃回数			
平均値±SD	5.6±6.5 (n=205)	4.9±5.5 (n=194)	5.3±6.0 (n=399)
直近の再燃症状の期間（週）			
中央値	5.0	5.7	5.4
範囲	0-837.3 (n=264)	0.3-687.6	0-837.3 (n=532)
寛解期排便回数			
平均値±SD	1.3±0.7 (n=264)	1.3±0.7	1.3±0.7 (n=532)
炎症の長さ（cm）			
平均値±SD	23.6±10.4	24.3±10.7	24.0±10.5
治験前 CAI			
平均値±SD	7.6±2.0	7.5±2.0	7.5±2.0
治験前 DAI			
平均値±SD	7.2±1.8	7.3±2.0	7.2±1.9
治験前 EI			
平均値±SD	7.7±1.9	7.7±1.8	7.7±1.9

Source：BUF-9/UCA　Clinical study report（5.3.5.1-7）Table 9

2）　有効性

①　主要評価項目

臨床的寛解を CAI≦4 と定義し、治療終了時の臨床的寛解率を表 2.7.6.10-4 に示した。

PP 集団の CAI に基づく臨床的寛解率は、ブデノファルクフォーム群が 59.5%、注腸剤群が 65.7%であった。主解析は無作為化処置シークエンスで調整した解析で、p 値は 0.02362（片側）であった。95%信頼区間は-0.149 から 0.038 であった。したがって、ブデノファルクフォームの効果が劣るという帰無仮説は、事前に設定した非劣性許容限界 15%により、有意水準 0.025 で棄却された。層別化されていない PP 集団（処置シークエンスを無視）の場合、p 値は 0.02123（95%信頼区間：-0.147, 0.040）であった。PP 集団における処置シークエンスに患者を割り当てた層別解析の結果は、

p 値は 0.02578（95%信頼区間：-0.151, 0.037）であった。ITT 集団の結果はほぼ同様であったが、信頼区間が厳しい非劣性許容限界をわずかに超えた。

表 2.7.6.10-4　治療終了時の臨床的寛解率（LOCF）

	PP 集団		ITT 集団	
	ブデノファルクフォーム	注腸剤	ブデノファルクフォーム	注腸剤
例数	210	239	265	268
非寛解例数	85（40.5）	82（34.3）	115（43.4）	95（35.4）
寛解例数	125（59.5）	157（65.7）	150（56.6）	173（64.6）

例数（%）
Source：BUF-9/UCA　Clinical study report（5.3.5.1-7）Table 10、11

② 副次評価項目

副次評価項目の結果（ITT 集団）を表 2.7.6.10-5 に示した。

治療終了時における治験薬投与前からの CAI の変化量は、ブデノファルクフォーム群と注腸剤群でほぼ一致した。1 週間あたりの排便回数及び 1 週間あたりの血便回数は、治験薬投与前に比べ治療終了時に低下し、2 群の排便回数及び血便回数の低下はほぼ一致した。臨床的改善率（治療終了時に治験薬投与前から CAI が 1 点以上減少した患者の割合）は 2 群とも高かったが、群間に有意差はみられなかった。最初の臨床的寛解（1 日の排便回数が 3 回以下で血便なしとなった日）までの時間は、2 群に差は見られなかった。

治療終了時における治験薬投与前からの DAI の変化量は、ブデノファルクフォーム群と注腸剤群でほぼ一致した。DAI に基づく臨床的寛解率（治療終了時に DAI≦3 となった患者の割合）は、CAI に基づく臨床的寛解率と同様に、注腸剤群がブデノファルクフォーム群よりもわずかに高かった。DAI に基づく臨床的改善率（治療終了時に治験薬投与前から DAI が 1 点以上減少した患者の割合）は、CAI の臨床的改善率と同様に、2 群で類似してとても高かった。

内視鏡的寛解率（治療終了時に EI＜4 となった患者の割合）及び内視鏡的改善率（治療終了時に治験薬投与前から EI が 1 点以上減少した患者の割合）は、2 群でほぼ一致した。

組織学的改善（治療終了時に治験薬投与前から HI が 1 点以上減少）には、注腸剤群がブデノファルクフォーム群よりやや多く達した。全体的な組織学的評価に加えて直腸と S 状結腸についても評価を行った（表 2.7.6.10-6 参照）。直腸の組織学的改善率は総組織学的改善率とほぼ同じであった。S 状結腸の組織学的改善率はかなり低く、ブデノファルクフォーム群は注腸剤群に比べてわずかに効果的であった。

PGA に基づく治療の成功率は、注腸剤群がブデノファルクフォーム群よりも 7%高かった。PGA に基づく臨床的有用性は、注腸剤群がブデノファルクフォーム群よりも 5%高かった。

表 2.7.6.10-5　副次評価項目の結果一覧（ITT 集団）

評価項目	ブデノファルクフォーム	注腸剤	変化の差（ブデノファルクフォーム-注腸剤）[95%信頼区間]
CAI の変化	-3.7±3.4 [a]	-3.9±3.5 [a]	-0.200[-0.792,0.391]
1 週間の排便回数の変化	-11.6±17.3 [a]	-12.6±17.7 [a]	-0.963[-3.954,2.029]
1 週間の血便回数の変化	-12.9±18.4 [a]	-13.7±18.2 [a]	-0.724[-3.847,2.401]
DAI の変化	-3.5±2.7 [a]	-3.9±2.9 [a]	-0.433[-0.927,0.061]
			ハザード比[95%信頼区間]
最初の臨床的寛解までの時間（日）中央値[95%信頼区間]	9[7,12]	7[5,10]	1.109[0.911,1.350]
			割合の差（ブデノファルクフォーム-注腸剤）[95%信頼区間]
臨床的改善率（CAI）	211/265（80） [b]	223/267（84） [b]	-0.039[-0.105,0.027]
臨床的寛解率（DAI）	134/241（56） [b]	158/248（64） [b]	-0.081[-0.168,0.006]
臨床的改善率（DAI）	200/241（83） [b]	215/247（87） [b]	-0.041[-0.104,0.023]
内視鏡的寛解率	127/243（52） [b]	134/248（54） [b]	-0.018[-0.106,0.071]
内視鏡的改善率	179/243（74） [b]	197/248（79） [b]	-0.058[-0.133,0.017]
組織学的改善率	117/241（49） [b]	134/242（55） [b]	-0.068[-0.157,0.021]
治療の成功率（PGA）	141/263（54） [b]	163/267（61） [b]	-0.074[-0.158,0.010]
治療の有用率（PGA）	205/263（78） [b]	221/267（83） [b]	-0.048[-0.116,0.019]

a：平均値±SD
b：例数（%）
Source：BUF-9/UCA　Clinical study report（5.3.5.1-7）Table 15,17,19,21,23,24,26,28,30,32,34,37,39

表 2.7.6.10-6　最終来院時の部位別の組織学的改善率（LOCF）（ITT 集団）

部位	ブデノファルクフォーム	注腸剤
直腸	113/232（49）	138/240（58）
S 状結腸	83/232（36）	82/240（34）

例数（%）
Source：BUF-9/UCA　Clinical study report（5.3.5.1-7）Table 35

・治験薬の受容性

治験薬の受容性は、患者の日誌に投与問題の記録と、最終来院（28 日目）の総合評価によって決定した。ダブルダミー試験デザインのため、患者には 1 日 1 回の注腸剤とブデノファルクフォームフォーム剤を投与した。

薬剤投与時、ブデノファルクフォーム（フォーム剤）と比較して、注腸剤では頻繁に 4 つの問題（腸管内保持の問題、不快感、直腸/腹部の痛み、鼓腸）がより多く発生し、より深刻であった（表 2.7.6.10-7 参照）。特に、フォーム剤投与後に保持の問題を経験した患者はわずか 11%であったが、注腸剤では患者の 39%が保持の問題を経験した。薬剤の連日投与、のちに患者のコンプライアンスに大きく影響する可能性のある中等度から重度の保持の問題を考慮すると、注腸剤において患者の 14%に保持の問題があり、一方フォーム剤ではわずか 2%であった。また、フォーム剤投与時に不快感を訴えた患者はわずか 12%であったが、注腸剤では患者の 36%が不快感を訴えた。さらに、フォーム剤投与時に、直腸/腹部痛の問題を訴えた患者はわずか 10%、鼓腸を訴えた患者はわずか 10%であった。対照的に、注腸剤投与時に直腸/腹部痛及び鼓腸を訴えた患者はそれぞれ 18%及び 20%であった。

表 2.7.6.10-7　患者が報告した投与上の問題：注腸フォーム剤対注腸剤（ITT 集団）

投与上の問題	カテゴリ	ブデノファルクフォーム	注腸剤
例数		483	483
腸管内保持の問題	なし	430（89.0）	295（61.1）
	軽微	44（9.1）	121（25.1）
	中等度	6（1.2）	49（10.1）
	かなりある	3（0.6）	14（2.9）
	重度	0	4（0.8）
不快感	なし	423（87.6）	308（63.8）
	軽微	54（11.2）	128（26.5）
	中等度	3（0.6）	32（6.6）
	かなりある	2（0.4）	12（2.5）
	重度	1（0.2）	3（0.6）
直腸/腹部痛	なし	435（90.1）	396（82.0）
	軽微	38（7.9）	59（12.2）
	中等度	7（1.4）	21（4.3）
	かなりある	3（0.6）	7（1.4）
鼓腸	なし	435（90.1）	385（79.7）
	軽微	37（7.7）	68（14.1）
	中等度	8（1.7）	19（3.9）
	かなりある	2（0.4）	7（1.4）
	重度	1（0.2）	4（0.8）

例数（%）
Source：BUF-9/UCA　Clinical study report（5.3.5.1-7）Table 41

患者からのそれぞれの治験薬の使いやすさについての記録をまとめ、表 2.7.6.10-8 に示した。患者の大半（89%）は、フォーム剤が投与しやすいと回答したのに対し、注腸剤を投与しやすいと回答したのはわずか 29%であった。

表 2.7.6.10-8　剤形の取り扱い（フォーム剤と注腸剤の対比）（ITT 集団）

薬剤投与法の評価	ブデノファルクフォーム	注腸剤
例数	530	530
「容易」	472（89）	152（29）
「あまり難しくない」	48（9）	277（52）
「難しい」	10（2）	101（19）

例数（%）
Source：BUF-9/UCA　Clinical study report（5.3.5.1-7）Table 42

治験薬の総合的な選好は最終来院時（28 日目）に記録した。530 例の患者のうち 443 例がフォーム剤を選好し（84%）、注腸剤を選好したのはわずか 33 例（6%）、54 例（10%）がどちらともいえないと回答した。

3)　安全性

①　有害事象・副作用

有害事象の要約を表 2.7.6.10-9 に示した。

有害事象は、ブデノファルクフォーム群では 86/267 例（32%）143 件、注腸剤群では 87/268 例（33%）133 件発現した。いずれかの群で 2%以上発現した有害事象は、頭痛（ブデノファルクフォーム群 10.1%、注腸剤群 10.8%）、腹痛（ブデノファルクフォーム群 3.0%、注腸剤群 2.2%）、

悪心（ブデノファルクフォーム群 3.0%、注腸剤群 0.7%）、潰瘍性大腸炎（ブデノファルクフォーム群 1.5%、注腸剤群 3.7%）であった。

表 2.7.6.10-9　有害事象の要約

群	ブデノファルクフォーム	注腸剤
例数	267	268
有害事象発現例数	86（32）	87（33）
有害事象発現件数	143	133
いずれかの群で 2%以上発現した有害事象		
頭痛	27（10.1）	29（10.8）
腹痛	8（3.0）	6（2.2）
悪心	8（3.0）	2（0.7）
潰瘍性大腸炎	4（1.5）	10（3.7）

例数（%）
MedDRA/J version 19.0 を用いて翻訳した。
Source：BUF-9/UCA　Clinical study report（5.3.5.1-7）Table 44，E.25.1，E.25.4

l）治験薬と関連性がある有害事象

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 2.7.6.10-10 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、ブデノファルクフォーム群では 27/267 例（10%）40 件、注腸剤群では 19/268 例（7%）23 件発現した。ブデノファルクフォーム群で 2 例以上発現した事象は、腹痛、悪心及び頭痛が各 4 例、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 3 例、消化不良、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 2 例であった。

表 2.7.6.10-10　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	ブデノファルクフォーム	注腸剤
例数	267	268
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	27（10）	19（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	40	23
治験薬との関連性があると判定された有害事象		
適用部位疼痛	1（0.4）	1（0.4）
無力症	0	1（0.4）
腹痛	4（1.5）	2（0.7）
悪心	4（1.5）	1（0.4）
消化不良	2（0.7）	2（0.7）
便秘	0	2（0.7）
潰瘍性大腸炎	0	2（0.7）
腹部不快感	1（0.4）	0
腹部膨満	1（0.4）	0
上腹部痛	1（0.4）	0
裂肛	1（0.4）	0
鼓腸	1（0.4）	0
排便回数増加	1（0.4）	0
痔核	1（0.4）	0
直腸出血	1（0.4）	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3（1.1）	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2（0.7）	1（0.4）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2（0.7）	0
体重増加	1（0.4）	1（0.4）
血中アルカリホスファターゼ増加	1（0.4）	0
アミラーゼ増加	1（0.4）	0
ヘマトクリット減少	1（0.4）	0
ヘモグロビン減少	1（0.4）	0
肝機能検査異常	0	1（0.4）
白血球凝集存在	0	1（0.4）
背部痛	0	2（0.7）
頭痛	4（1.5）	3（1.1）
浮動性めまい	1（0.4）	0
嗅覚錯誤	1（0.4）	0
蛋白尿	0	1（0.4）
発疹	0	1（0.4）
拡張期高血圧	1（0.4）	0
高血圧	1（0.4）	0

例数（%）
MedDRA/J version 19.0 を用いて翻訳した。
Source：BUF-9/UCA　Clinical study report（5.3.5.1-7）Table 44，47，E.25.1，E.25.4

II）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 2.7.6.10-11 に示した。

重篤な有害事象は 6 例に 7 件発現し、ブデノファルクフォーム群 2 例 2 件、注腸剤群 4 例 5 件であり、いずれも入院のため、重篤な有害事象とされた。また、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。ブデノファルクフォーム群の事象は、潰瘍性大腸炎、不安定狭心症が各 1 件であった。注腸剤群の事象は、潰瘍性大腸炎 2 件、腎仙痛、肺炎及び脳血管発作が各 1 件であっ

た。肺炎及び脳血管発作は同一患者で発現した。ブデノファルクフォーム群の潰瘍性大腸炎 1 例は軽快であったが、それ以外の事象は後遺症なく回復した。

表 2.7.6.10-11　重篤な有害事象

被験者番号	群	重篤な有害事象	治験薬との因果関係	治験薬の投与	転帰
512	ブデノファルクフォーム	潰瘍性大腸炎	なし	中止（効果の欠如）	軽快
581	ブデノファルクフォーム	不安定狭心症	なし	中止（有害事象）	後遺症なく回復
124	注腸剤	潰瘍性大腸炎	なし	中止（効果の欠如）	後遺症なく回復
154	注腸剤	腎仙痛	なし	継続	後遺症なく回復
317	注腸剤	肺炎	なし	中止（有害事象）	後遺症なく回復
		脳血管発作	なし	中止（有害事象）	後遺症なく回復
519	注腸剤	潰瘍性大腸炎	なし	中止（効果の欠如）	後遺症なく回復

MedDRA/J version 19.0 を用いて翻訳した。
Source：BUF-9/UCA　Clinical study report（5.3.5.1-7）Table 46, Date Table 24b

III）中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.10-12 に示した。

投与中止に至った有害事象は、ブデノファルクフォーム群 11 例 15 件、注腸剤群 7 例 9 件であった。治験薬との関連性があると判定された有害事象は、ブデノファルクフォーム群では腹痛及び悪心が 2 件、上腹部痛、消化不良、鼓腸、排便回数増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加がそれぞれ 1 件で、注腸剤群では背部痛及び頭痛が 1 件であった。

表 2.7.6.10-12　投与中止に至った有害事象

被験者番号	群	重篤な有害事象	程度	治験薬との因果関係	転帰
131	ブデノファルクフォーム	腹痛	中等度	あり	回復
		悪心	中等度	あり	回復
170	ブデノファルクフォーム	C－反応性蛋白増加	中等度	なし	回復
		潰瘍性大腸炎	中等度	なし	回復
211	ブデノファルクフォーム	潰瘍性大腸炎	不明	なし	不明
249	ブデノファルクフォーム	上腹部痛	中等度	あり	回復
512	ブデノファルクフォーム	潰瘍性大腸炎	中等度	なし	軽快
518	ブデノファルクフォーム	腹痛	中等度	あり	回復
546	ブデノファルクフォーム	悪心	中等度	あり	回復
561	ブデノファルクフォーム	消化不良	重度	あり	回復
581	ブデノファルクフォーム	不安定狭心症	軽度	なし	回復
723	ブデノファルクフォーム	鼓腸	中等度	あり	回復
		排便回数増加	中等度	あり	回復
904	ブデノファルクフォーム	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	軽度	あり	回復
		アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	軽度	あり	回復
121	注腸剤	直腸出血	中等度	なし	回復
124	注腸剤	潰瘍性大腸炎	重度	なし	回復
154	注腸剤	腎仙痛	重度	なし	回復
317	注腸剤	脳血管発作	重度	なし	回復
		肺炎	中等度	なし	回復
370	注腸剤	血性下痢	中等度	なし	回復
519	注腸剤	潰瘍性大腸炎	重度	なし	回復
637	注腸剤	背部痛	軽度	あり	回復
		頭痛	中等度	あり	回復

MedDRA/J version 19.0 を用いて翻訳した。
Source：BUF-9/UCA　Clinical study report（5.3.5.1-7）Table 48

② 臨床検査・バイタルサイン

臨床検査値に大きな変化は認められず、血清コルチゾールから評価される副腎抑制も下垂体抑制の徴候もみられなかった。臨床検査値で観察されたほとんどの異常は「臨床的に重要ではない」又は「基礎疾患に関連するもの」と評価された。また、治験実施期間を通じて体重とバイタルサインはほとんど変化しなかった。

③ 忍容性

ブデノファルクフォーム（フォーム剤）と注腸剤の忍容性（患者の評価と治験担当医師の評価）の結果を表 2.7.6.10-13 に示した。注腸剤に比べ、フォーム剤投与の忍容性を「非常に良好」と評価した患者及び治験担当医師の割合は高かった。

表 2.7.6.10-13　忍容性総合評価

総合的忍容性評価	ブデノファルクフォーム		注腸剤	
	患者	治験担当医師	患者	治験担当医師
例数	265	265	265	268
フォーム剤				
非常に良好	159（60）	169（64）	174（66）	179（67）
良好	85（32）	83（31）	67（25）	70（26）
満足できる	13（5）	5（2）	16（6）	12（5）
不良	8（3）	8（3）	8（3）	7（3）
注腸剤				
非常に良好	39（15）	49（19）	53（20）	59（22）
良好	127（48）	138（52）	102（39）	122（46）
満足できる	65（25）	54（20）	85（32）	71（27）
不良	34（13）	24（9）	25（9）	16（6）

例数（%）
Source：BUF-9/UCA　Clinical study report（5.3.5.1-7）Table 52

（3）　結論

ブデノファルクフォーム及びブデソニド 2 mg 注腸剤（Entocort）は活動期遠位潰瘍性大腸炎に良好な有効性を示し、ブデノファルクフォームとブデソニド 2 mg 注腸剤（Entocort）との非劣性が検証された。ブデノファルクフォームは良好な忍容性を示し、注腸剤と比べフォーム剤投与を望む患者が多いことが明らかとなった。

2.7.6.11 海外第 III 相試験（BFPS3073）：添付資料番号 5.3.5.2-1（参考）

Salix 社により、第 III 相試験（BUCF3001 又は BUCF3002）の治験完了後に、活動期の潰瘍性直腸炎又は直腸 S 状結腸炎の症状を有する被験者を対象に、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/日を 1 サイクルとして繰り返し投与して、安全性と忍容性を確認した。

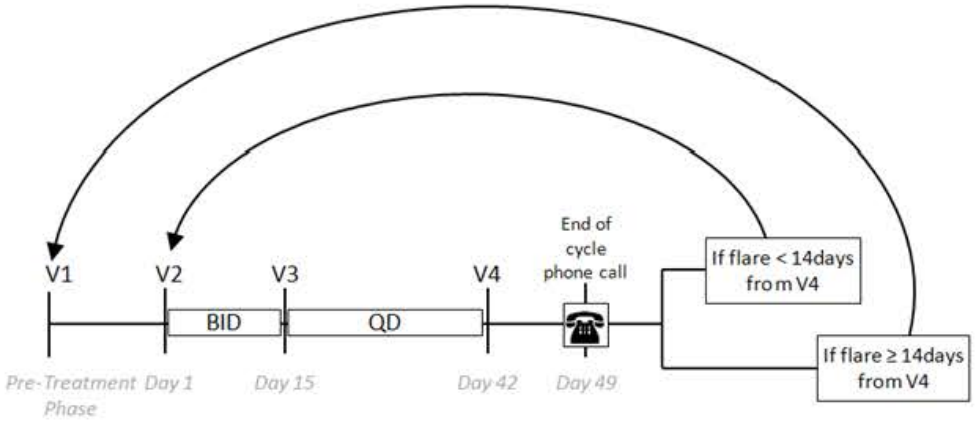
(1) 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.11-1 に示した。

表 2.7.6.11-1 試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の標題	A Phase 3, Open-label, Multicenter Study to Assess the Safety and Tolerability of Budesonide Foam in Subjects with Active Ulcerative Proctitis or Proctosigmoiditis
治験の目的	活動期の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/日を 1 サイクルとして繰り返し投与した時の安全性と忍容性を評価する。
治験の種類	第 III 相多施設非盲検試験
対象	主な選択基準 ・男性又は妊娠していない又は授乳中ではない女性 ・18 歳以上 ・事前に軽度又は中等度の潰瘍性直腸炎又は潰瘍性直腸 S 状結腸炎と診断され、第 III 相試験（BUCF3001 又は BUCF3002）の治験完了後に活動期の潰瘍性直腸炎又は潰瘍性直腸 S 状結腸炎の症状を有している被験者 主な除外基準 以下に該当する患者は除外する ・登録時に全身、目、皮膚の感染症に罹患している（例　寄生性、菌性、アメーバ性、ウイルス性、バクテリア性の疾患） ・治療サイクル開始前 28 日以内のワクチン接種（生ワクチン、弱毒化ワクチンを含む） ・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 ・治療サイクル開始 48 時間以内にブデソニドフォームを使用した者 ・治療サイクル開始 7 日以内に全身、吸入、経口、局所、直腸コルチコステロイド製剤（ブデソニドフォームを除く）を使用した者 ・治療サイクル開始 7 日以内に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、クラリスロマイシン）を使用した者 ・強心配糖体（例　ジゴキシン、ジギトキシン）の利尿剤を使用した者 ・第 III 相試験（BUCF3001 又は BUCF3002）を中止した者 ・第 III 相試験（BUCF3001 又は BUCF3002）で副作用により中止した者 ・副腎機能不全（ACTH 負荷試験で血清コルチゾール 18 μg/dL 未満）がある者 ・治験担当医師により、不安定な重大な心臓血管疾患、肝疾患、腎疾患、内分泌疾患、神経疾患又は肺疾患と診断された者 ・治療サイクル開始前 30 日以内に開発中の薬剤又は医療機器の試験（BUCF3001 又は BUCF3002 以外）に参加していた者
被験者数	約 300 例 【設定根拠】 本試験は活動期の瘍性直腸炎又は直腸 S 状結腸炎患者に長期安全性プロファイルを明らかにすることを主目的とするため、被験者数は登録できると予想される数に基づき、非盲検試験で予測される 300 例とした。
使用薬剤	ブデソニドフォーム：25 mL に 2 mg のブデソニドを含む

表 2.7.6.11-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
投与量・投与方法	投与量：ブデソニドフォーム　2 mg/25 mL/回 投与方法： 1 サイクル（6 週）：最初の 2 週間は 1 日 2 回、その後 4 週間は 1 日 1 回投与する。  サイクル終了時（42＋2 日）に症状が継続している場合；48 時間のウォッシュアウトの後、臨床検査（該当すればACTH 負荷試験を含む）を実施し、次のサイクルの投与を開始できる。 サイクル終了時（42＋2 日）に寛解している場合；7 日（±2）後に電話確認し、14 日未満で再燃した場合は次のサイクルの投与を開始できる。14 日以上経て再燃した場合は適格性を確認した後、次のサイクルの投与を開始できる。
評価項目	安全性：有害事象、臨床検査（尿検査、血液学的検査、血液生化学検査）、バイタルサイン、身体所見
実施医療機関	米国の 67 施設
治験期間	2011 年 5 月 31 日～2014 年 12 月 31 日

(2)　試験成績

1)　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.11-2 に示した。

第 III 相試験（BUCF3001 又は BUCF3002）から本試験に 114 例がサイクル 1 に登録され、ITT 集団及び安全性集団となった。65 例（57.0%）がサイクル 2、41 例（36.0%）がサイクル 3 を実施した。サイクル 8 まで実施したのは、1 例（0.9%）であった。

サイクル 1 を実施した後、活動期の潰瘍性直腸炎又は潰瘍性直腸 S 状結腸炎の被験者の 6 週間サイクルの繰り返し投与は、ブデソニドフォームが規制当局に承認されるまで継続する、若しくは、依頼者が試験の終了を決定するとプロトコルで定めていた。Salix 社は十分な長期安全性データが得られたと考え、規制当局による承認前に安全性の問題によらず試験を終了した。治験責任医師に試験の終了決定の通知及びすべての被験者の visit の完了を指示するレターが送られ、114 例が試験を完了した。

すべての被験者（100.0%）は早期に終了した。主な理由は、依頼者による試験終了であった（50 例（43.9%））。被験者による申し出が 21 例（18.4%）、有害事象/重篤な有害事象で 17 例（14.9%）、病院閉鎖で 10 例（8.8%）が中止した。

表 2.7.6.11-2　被験者の内訳（ITT 集団）

	例数（%）
登録	114
ITT[a]	114（100.0）
安全性集団[a]	114（100.0）
サイクル 1 実施	114（100.0）
サイクル 2 実施	65（57.0）
サイクル 3 実施	41（36.0）
サイクル 4 実施	22（19.3）
サイクル 5 実施	12（10.5）
サイクル 6 実施	5（4.4）
サイクル 7 実施	3（2.6）
サイクル 8 実施	1（0.9）
中止例	114（100.0）
依頼者による中止[b]	50（43.9）
有害事象/重篤な有害事象	17（14.9）
被験者からの申し出	21（18.4）
フォーローアップなし	6（5.3）
服薬不履行	0
妊娠	0
その他	20（17.5）
病院閉鎖[b]	10（8.8）
有効性の欠如	8（7.0）
適格性の消失	1（0.9）
病態が 40 cm 以上に進行	1（0.9）

a：ITT 及び安全性集団は共に少なくとも 1 回の治験薬を投与した被験者と定義され、参加した 114 例はすべて両集団に含まれた。
b：試験の終了決定の通知及びすべての被験者の visit の完了を指示するレターが治験責任医師に送られた。
Source：BFPS3073　Clinical study report（5.3.5.2-1） Table 4

被験者背景（ITT 集団）を表 2.7.6.11-3 に示した。

ITT 集団 114 例は、女性が 64 例（56.1%）、年齢 44.2±12.78 歳（平均値±標準偏差）、65 歳未満が 91.2%、白人 100 例（87.7%）、スペイン系又はラテン系アメリカ人が 96 例（84.2%）であった。

表 2.7.6.11-3　被験者背景（ITT 集団）

例数	114
年齢（歳）	
平均値±SD	44.2±12.78
中央値（最小値,最大値）	42.0（21,74）
年齢　例数（%）	
65 歳未満	104（91.2）
65 歳以上	10（8.8）
性別　例数（%）	
男性	50（43.9）
女性	64（56.1）
人種　例数（%）	
アメリカ先住民又はアラスカ先住民	1（0.9）
アジア人	3（2.6）
黒人又はアフリカ系アメリカ人	9（7.9）
ハワイ先住民又は太平洋諸島の住民	1（0.9）
人種　例数（%）	
白人	100（87.7）
白人以外	14（12.3）
民族性　例数（%）	
スペイン系又はラテン系アメリカ人	18（15.8）
非スペイン系又はラテン系アメリカ人	96（84.2）
体重（kg）　n=113[a]	
平均値±SD	78.06±20.003
中央値（最小値,最大値）	75.30（45.5,150.9）
BMI（kg/m^2）　n=113[a]	
平均値±SD	26.92±5.532
中央値（最小値,最大値）	26.30（17.4,48.3）

a：1 例は体重が記録されなかった
Source：BFPS3073　Clinical study report（5.3.5.2-1）Table 5

医学的な被験者背景（ITT 集団）を表 2.7.6.11-4 に示した。

第 III 相試験（BUCF3001 又は BUCF3002）より、1 日あたりの正常排便回数は、1.5 回/日（平均値、以下同様）であった。MMDAI 合計スコアは 7.2 であった。MMDAI のサブスコアはほとんどの被験者は 1 又は 2 で、スコア 0 よりもスコア 3 の被験者の方が多かった。内視鏡/S 状結腸所見スコアによれば、ほとんどの被験者は中等症（62.3%）で、重症（14.9%）は軽症（21.9%）よりも少なかった。疾患の重症度は、中等症（MMDAI スコア 7-10）が 66 例（57.9%）と、軽症（MMDAI スコア 4-6）の 31 例（27.2%）の 2 倍であった。重症（MMDAI スコア 11-12）又は MMDAI スコア＜4 の被験者はわずかであった。

表 2.7.6.11-4　医学的な被験者背景（ITT 集団）

例数	114
1 日あたりの正常排便回数（回）（第 III 相試験（BUCF3001 又は BUCF3002）より）[a]	
平均値±SD	1.5±0.64
中央値（最小値,最大値）	1.0（1,3）
MMDAI 合計スコア　n=113[b]	
平均値±SD	7.2±2.16
中央値（最小値,最大値）	7.0（2,12）
MMDAI 排便回数スコア　例数（%）	
0	8（7.0）
1	39（34.2）
2	39（34.2）
3	26（22.8）
MMDAI 血便スコア　例数（%）	
0	9（7.9）
1	22（19.3）
2	65（57.0）
3	16（14.0）
MMDAI 医師の全般的評価スコア　例数（%）	
0	0
1	31（27.2）
2	73（64.0）
3	8（7.0）
MMDAI 内視鏡/S 状結腸鏡所見スコア[c]　例数（%）	
正常又は非活動性	0
軽症	25（21.9）
中等症	71（62.3）
重症	17（14.9）
疾患の重症度　例数（%）	
（MMDAI スコア＜4）	8（7.0）
軽症（MMDAI スコア 4-6）	31（27.2）
中等症（MMDAI スコア 7-10）	66（57.9）
重症（MMDAI スコア 11-12）	8（7.0）

a：質問「最近の潰瘍性直腸炎/S 状結腸炎の炎症で苦しんでいない時を思い出してください。1 日の通常の排便回数は何回ですか？」
b：1 例は開始時の MMDAI 合計スコアが入手されなかった
c：サイクル 1 の開始時に内視鏡/S 状結腸鏡検査が実施されなかった場合は、第 III 相試験（BUCF3001 又は BUCF3002）の終了時のスコアを採用した
Source：BFPS3073　Clinical study report（5.3.5.2-1）　Table 6

ほとんどの被験者（109 例（95.6%））は合併症があり、SOC で胃腸障害が 68.4%、外科及び内科処置が 54.4%であった。被験者の 15%以上が合併していたのは、痔核が 34.2%、胃腸逆流性疾患が 23.7%、うつ病及び頭痛がそれぞれ 18.4%、不安が 17.5%、高血圧及び薬物過敏症がそれぞれ 15.8%であった。

すべてのサイクルにおけるコンプライアンスは、91.82±3.789%（平均値±標準偏差）であった。各サイクルで、コンプライアンスは 90%以上であった（範囲 90.51～110.36%）。

曝露状況を表 2.7.6.11-5 に示した。

被験者のすべてのサイクルにおける投与期間の中央値は 82 日で平均は 92 日（範囲 10～335 日）であった。被験者の 27.2%が、29 日から 44 日の投与期間であった。

サイクル 1 からサイクル 8 までのすべてのサイクルを通して、サイクルごとの投与期間の中央値は 41.0～42.0 日の範囲で同様であった。多くの被験者はすべてのサイクルで 29～44 日で治験薬を投与されていた。

表 2.7.6.11-5　曝露状況（安全性集団）

例数	114
投与期間（年）[a]	
平均値±SD	92.0±68.03
中央値（最小値,最大値）	82.0（10,335）
投与期間　例数（%）	
1-14 日	3（2.6）
15-28 日	10（8.8）
29-44 日	31（27.2）
45-56 日	7（6.1）
57-84 日（9-12 週）	14（12.3）
85-126 日（13-18 週）	18（15.8）
127-168 日（19-24 週）	14（12.3）
169-210 日（25-30 週）	9（7.9）
211-252 日（31-36 週）	3（2.6）
≧253 日以上（≧37 週）	3（2.6）

a：サイクルごとの投与期間は次の通り計算した（サイクルの最終投与日－サイクルの最初の投与+1）。全体の投与期間はサイクルごとの投与期間の合計である。
Source：BFPS3073　Clinical study report（5.3.5.2-1）Table 7

2)　安全性

①　有害事象・副作用

有害事象の要約を表 2.7.6.11-6 に示した。

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

表 2.7.6.11-6　有害事象の要約（安全性集団）

例数	114
有害事象発現例数	66（57.9）
程度	
軽度	27（23.7）
中等度	33（28.9）
重度	5（4.4）
治験薬と関連性がある有害事象	24（21.1）
重篤な有害事象	0
治験の中止に至った有害事象	17（14.9）
死亡	0

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

l）有害事象

有害事象を表 2.7.6.11-7 に示した。

全サイクルで、5 例以上に発現した有害事象は、血中コルチゾール減少 20 例（17.5%）、腹痛 9 例（7.9%）、頭痛 8 例（7.0%）であった。

サイクルごとの有害事象の発現率は、サイクル 1 が 43.0%、サイクル 2 が 43.1%、サイクル 3 が 41.5%で、最初の 3 サイクルまでの有害事象の発現率は同様であった。それ以降のサイクルでは、被験者の例数は減少し、有害事象の発現率は変動した。

全体的に各サイクルで発現した有害事象は類似していた。サイクル 1 で最も多く発現した有害事象は、血中コルチゾール減少（13 例）、次いで腹痛及び頭痛（各 5 例）であった。血中コルチゾール減少は、サイクル 2 及び 3 で各 4 例、サイクル 4 で 1 例、サイクル 5 で 2 例に発現し、最後にサイクル 6 の 1 例に発現した。その他の有害事象は、サイクル 1 及び 2 で 3 例以下、サイクル 3～5 で 2 例以下、サイクル 6～8 で 1 例に発現した。

表 2.7.6.11-7　有害事象（安全性集団）

	全サイクル	サイクル 1	サイクル 2	サイクル 3	サイクル 4	サイクル 5	サイクル 6	サイクル 7	サイクル 8
例数	114	114	65	41	22	12	5	3	1
有害事象	66（57.9）	49（43.0）	28（43.1）	17（41.5）	5（22.7）	6（50.0）	2（40.0）	1（33.3）	1（100.0）
心臓障害	1（0.9）	1（0.9）	－	－	－	－	－	－	－
期外収縮	1（0.9）	1（0.9）	－	－	－	－	－	－	－
耳および迷路障害	1（0.9）	1（0.9）	－	－	－	－	－	－	－
耳鳴	1（0.9）	1（0.9）	－	－	－	－	－	－	－
内分泌障害	3（2.6）	3（2.6）	－	－	－	－	－	－	－
副腎機能不全	3（2.6）	3（2.6）	－	－	－	－	－	－	－
胃腸障害	32（28.1）	19（16.7）	12（18.5）	6（14.6）	2（9.1）	2（16.7）	－	－	－
腹部膨満	2（1.8）	2（1.8）	－	1（2.4）	－	－	－	－	－
腹痛	9（7.9）	5（4.4）	1（1.5）	1（2.4）	－	2（16.7）	－	－	－
上腹部痛	3（2.6）	1（0.9）	1（1.5）	－	1（4.5）	－	－	－	－
肛門そう痒症	2（1.8）	2（1.8）	－	－	－	－	－	－	－
肛門直腸不快感	3（2.6）	1（0.9）	2（3.1）	－	－	－	－	－	－
潰瘍性大腸炎	3（2.6）	1（0.9）	－	2（4.9）	－	－	－	－	－
便秘	2（1.8）	-	2（3.1）	－	－	－	－	－	－
クローン病	1（0.9）	-	-	－	－	1（8.3）	－	－	－
下痢	3（2.6）	3（2.6）	-	－	－	－	－	－	－
憩室	2（1.8）	-	1（1.5）	－	1（4.5）	－	－	－	－
消化不良	2（1.8）	-	2（3.1）	1（2.4）	－	－	－	－	－
嚥下障害	1（0.9）	-	1（1.5）	－	－	－	－	－	－
排便回数増加	1（0.9）	-	1（1.5）	－	－	－	－	－	－
胃食道逆流性疾患	1（0.9）	-	1（1.5）	－	－	－	－	－	－
痔核	4（3.5）	-	3（4.6）	－	1（4.5）	－	－	－	－
悪心	4（3.5）	3（2.6）	1（1.5）	－	－	－	－	－	－
肛門周囲痛	2（1.8）	1（0.9）	－	1（2.4）	－	－	－	－	－
潰瘍性直腸炎	1（0.9）	-	1（1.5）	－	－	－	－	－	－
偽性ポリポーシス	1（0.9）	1（0.9）	－	－	－	－	－	－	－
直腸出血	1（0.9）	1（0.9）	－	－	－	－	－	－	－
舌障害	1（0.9）	1（0.9）	－	－	－	－	－	－	－
嘔吐	4（3.5）	2（1.8）	1（1.5）	1（2.4）	－	－	－	－	－

例数（%）
MedDRA/J version 19.0 を用いて翻訳した。
Source：BFPS3073　Clinical study report（5.3.5.2-1）　Table 14.3.1.2 、14.3.1.8

表 2.7.6.11-7　有害事象（安全性集団）　（続き）

	全サイクル	サイクル 1	サイクル 2	サイクル 3	サイクル 4	サイクル 5	サイクル 6	サイクル 7	サイクル 8
例数	114	114	65	41	22	12	5	3	1
一般・全身障害および投与部位の状態	7（6.1）	5（4.4）	2（3.1）	－	－	－	－	－	－
無力症	1（0.9）	1（0.9）	－	－	－	－	－	－	－
嚢胞	1（0.9）	-	1（1.5）	－	－	－	－	－	－
疲労	1（0.9）	1（0.9）	－	－	－	－	－	－	－
インフルエンザ様疾患	1（0.9）	1（0.9）	－	－	－	－	－	－	－
非心臓性胸痛	1（0.9）	1（0.9）	－	－	－	－	－	－	－
末梢性浮腫	1（0.9）	1（0.9）	－	－	－	－	－	－	－
異物感	1（0.9）	-	1（1.5）	－	－	－	－	－	－
感染症および寄生虫症	26（22.8）	15（13.2）	10（15.4）	7（17.1）	1（4.5）	－	1（20.0）	－	－
気管支炎	2（1.8）	－	1（1.5）	1（2.4）	－	－	－	－	－
クロストリジウム感染	1（0.9）	1（0.9）	－	－	－	－	－	－	－
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1（0.9）	－	－	1（2.4）	－	－	－	－	－
感染性下痢	1（0.9）	1（0.9）	－	－	－	－	－	－	－
耳感染	1（0.9）	－	－	－	－	－	1（20.0）	－	－
胃腸炎	2（1.8）	1（0.9）	1（1.5）	－	－	－	－	－	－
ウイルス性胃腸炎	2（1.8）	2（1.8）	－	－	－	－	－	－	－
帯状疱疹	2（1.8）	1（0.9）	1（1.5）	－	－	－	－	－	－
インフルエンザ	2（1.8）	－	2（3.1）	－	－	－	－	－	－
鼻咽頭炎	4（3.5）	3（2.6）	2（3.1）	2（4.9）	－	－	－	－	－
口腔ヘルペス	1（0.9）	1（0.9）	－	－	－	－	－	－	－
中耳炎	2（1.8）	1（0.9）	1（1.5）	－	－	－	－	－	－
急性中耳炎	1（0.9）	－	1（1.5）	－	－	－	－	－	－
レンサ球菌性咽頭炎	1（0.9）	1（0.9）	－	－	－	－	－	－	－
膿疱性皮疹	1（0.9）	1（0.9）	－	－	－	－	－	－	－
気道感染	1（0.9）	1（0.9）	－	－	－	－	－	－	－
副鼻腔炎	2（1.8）	－	－	1（2.4）	－	－	1（20.0）	－	－
上気道感染	2（1.8）	1（0.9）	1（1.5）	1（2.4）	－	－	－	－	－
尿路感染	1（0.9）	－	1（1.5）	－	－	－	－	－	－
細菌性膣炎	1（0.9）	－	1（1.5）	－	－	－	－	－	－
外陰膣真菌感染	2（1.8）	－	－	1（2.4）	1（4.5）	－	－	－	－

例数（%）

MedDRA/J version 19.0 を用いて翻訳した。

Source：BFPS3073　Clinical study report（5.3.5.2-1）　Table 14.3.1.2 、14.3.1.8

表 2.7.6.11-7　有害事象（安全性集団）　（続き）

	全サイクル	サイクル 1	サイクル 2	サイクル 3	サイクル 4	サイクル 5	サイクル 6	サイクル 7	サイクル 8
例数	114	114	65	41	22	12	5	3	1
傷害、中毒および処置合併症	3（2.6）	2（1.8）	－	1（2.4）	－	－	－	－	－
節足動物刺傷	1（0.9）	1（0.9）	－	－	－	－	－	－	－
靭帯捻挫	1（0.9）	1（0.9）	－	－	－	－	－	－	－
肉離れ	1（0.9）	－	－	1（2.4）	－	－	－	－	－
臨床検査	25（21.9）	17（14.9）	4（6.2）	4（9.8）	1（4.5）	3（25.0）	1（20.0）	－	1（100.0）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1（0.9）	－	－	－	－	－	－	－	1（100.0）
血中コルチゾール減少	20（17.5）	13（11.4）	4（6.2）	4（9.8）	1（4.5）	2（16.7）	1（20.0）	－	－
血中ブドウ糖増加	1（0.9）	－	－	－	－	1（8.3）	－	－	－
尿中血陽性	1（0.9）	1（0.9）	－	－	－	－	－	－	－
好酸球数増加	1（0.9）	1（0.9）	－	－	－	－	－	－	－
心拍数増加	1（0.9）	1（0.9）	－	－	－	－	－	－	－
体重減少	1（0.9）	1（0.9）	－	－	－	－	－	－	－
代謝および栄養障害	3（2.6）	3（2.6）	1（1.5）	－	1（4.5）	－	－	－	－
耐糖能障害	1（0.9）	－	－	－	1（4.5）	－	－	－	－
痛風	1（0.9）	1（0.9）	－	－	－	－	－	－	－
高脂血症	1（0.9）	1（0.9）	－	－	1（4.5）	－	－	－	－
高ナトリウム血症	1（0.9）	－	1（1.5）	－	－	－	－	－	－
ビタミンB_{12}欠乏	1（0.9）	1（0.9）	－	－	－	－	－	－	－
ビタミンD欠乏	1（0.9）	－	－	－	1（4.5）	－	－	－	－
筋骨格系および結合組織障害	4（3.5）	1（0.9）	2（3.1）	1（2.4）	－	－	－	－	－
背部痛	1（0.9）	－	－	1（2.4）	－	－	－	－	－
筋骨格痛	2（1.8）	1（0.9）	1（1.5）	－	－	－	－	－	－
骨粗鬆症	1（0.9）	－	1（1.5）	－	－	－	－	－	－
四肢痛	1（0.9）	1（0.9）	－	－	－	－	－	－	－
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1（0.9）	－	－	1（2.4）	－	－	－	－	－
基底細胞癌	1（0.9）	－	－	1（2.4）	－	－	－	－	－
神経系障害	10（8.8）	6（5.3）	3（4.6）	－	－	－	－	1（33.3）	－
浮動性めまい	1（0.9）	1（0.9）	－	－	－	－	－	－	－
頭痛	8（7.0）	5（4.4）	3（4.6）	－	－	－	－	－	－
錯感覚	1（0.9）	1（0.9）	－	－	－	－	－	－	－
下肢静止不能症候群	1（0.9）	－	－	－	－	－	－	1（33.3）	－

例数（%）、MedDRA/J version 19.0 を用いて翻訳した。
Source：BFPS3073　Clinical study report（5.3.5.2-1）　Table 14.3.1.2 、14.3.1.8

表 2.7.6.11-7　有害事象（安全性集団）　（続き）

	全サイクル	サイクル 1	サイクル 2	サイクル 3	サイクル 4	サイクル 5	サイクル 6	サイクル 7	サイクル 8
例数	114	114	65	41	22	12	5	3	1
精神障害	5（4.4）	2（1.8）	2（3.1）	－	－	2（16.7）	－	－	－
感情不安定	1（0.9）	1（0.9）	－	－	－	－	－	－	－
激越	1（0.9）	－	1（1.5）	－	－	－	－	－	－
不安	1（0.9）	－	1（1.5）	－	－	－	－	－	－
うつ病	3（2.6）	1（0.9）	－	－	－	2（16.7）	－	－	－
不眠症	1（0.9）	－	1（1.5）	－	－	－	－	－	－
腎および尿路障害	4（3.5）	3（2.6）	2（3.1）	－	－	1（8.3）	－	－	－
血尿	2（1.8）	2（1.8）	－	－	－	－	－	－	－
腎結石症	1（0.9）	－	1（1.5）	－	－	－	－	－	－
頻尿	2（1.8）	1（0.9）	1（1.5）	－	－	－	－	－	－
蛋白尿	2（1.8）	2（1.8）	1（1.5）	－	－	1（8.3）	－	－	－
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9（7.9）	3（2.6）	2（3.1）	3（7.3）	1（4.5）	－	－	－	－
咳嗽	1（0.9）	1（0.9）	－	－	－	－	－	－	－
労作性呼吸困難	1（0.9）	1（0.9）	－	－	－	－	－	－	－
鼻出血	1（0.9）	－	－	1（2.4）	－	－	－	－	－
鼻閉	2（1.8）	－	1（1.5）	－	1（4.5）	－	－	－	－
口腔咽頭痛	1（0.9）	1（0.9）	－	－	－	－	－	－	－
気道うっ血	1（0.9）	－	－	1（2.4）	－	－	－	－	－
副鼻腔うっ血	1（0.9）	－	－	1（2.4）	－	－	－	－	－
咽喉刺激感	1（0.9）	－	1（1.5）	－	－	－	－	－	－
皮膚および皮下組織障害	5（4.4）	4（3.5）	2（3.1）	－	－	－	－	－	－
ざ瘡	1（0.9）	1（0.9）	－	－	－	－	－	－	－
結節性紅斑	1（0.9）	1（0.9）	1（1.5）	－	－	－	－	－	－
そう痒症	1（0.9）	1（0.9）	－	－	－	－	－	－	－
発疹	3（2.6）	2（1.8）	1（1.5）	－	－	－	－	－	－
全身性皮疹	1（0.9）	1（0.9）	－	－	－	－	－	－	－
蕁麻疹	1（0.9）	1（0.9）	－	－	－	－	－	－	－
血管障害	2（1.8）	1（0.9）	1（1.5）	－	－	－	－	－	－
高血圧	2（1.8）	1（0.9）	1（1.5）	－	－	－	－	－	－

例数（%）
MedDRA/J version 19.0 を用いて翻訳した。
Source：BFPS3073　Clinical study report（5.3.5.2-1）　Table 14.3.1.2 、14.3.1.8

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 2.7.6.11-8 に示した。

治験薬と関連性がある有害事象は 24 例（21.1%）に発現した。すべて軽度又は中等度であった。2 例以上に発現した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 13 例（11.4%）、副腎機能不全 3 例（2.6%）、肛門直腸不快感 2 例（1.8%）、便秘 2 例（1.8%）であった。

表 2.7.6.11-8　治験薬と関連性がある有害事象（安全性集団）

例数	114
治験薬と関連性がある有害事象	24（21.1）
内分泌障害	3（2.6）
副腎機能不全	3（2.6）
胃腸障害	7（6.1）
肛門直腸不快感	2（1.8）
便秘	2（1.8）
腹痛	1（0.9）
潰瘍性大腸炎	1（0.9）
悪心	1（0.9）
潰瘍性直腸炎	1（0.9）
一般・全身障害および投与部位の状態	1（0.9）
末梢性浮腫	1（0.9）
感染症および寄生虫症	1（0.9）
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1（0.9）
臨床検査	13（11.4）
血中コルチゾール減少	13（11.4）
皮膚および皮下組織障害	2（1.8）
ざ瘡	1（0.9）
そう痒症	1（0.9）
発疹	1（0.9）

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

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（23.7%）又は中等度（28.9%）であった。重度の有害事象は、計 5 例（4.4%）に 8 件（腹痛、悪心、嘔吐、疲労、クロストリジウム感染、節足動物刺傷、骨粗鬆症、四肢痛）発現したが、すべて治験薬と関連性はなく、試験中止に至るものではなかった。

IV）死亡、その他の重篤な有害事象

死亡及び重篤な有害事象はなかった。

V）中止に至った有害事象

中止に至った有害事象を表 2.7.6.11-9 に、その詳細を表 2.7.6.11-10 に示した。

中止に至った有害事象は、17 例（14.9%）であった。中止に至った有害事象のほとんどは、血中コルチゾール減少（8 例）であった。2 例以上の中止に至った有害事象は、副腎機能不全（3 例）、潰瘍性大腸炎（2 例）であった。他の中止に至った有害事象は、クローン病、下痢、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、ビタミン B_{12} 欠乏が各 1 例であった。9 名の患者が中止に至った有