

害事象から完全に回復した（血中コルチゾール減少（5 例）、副腎機能不全（2 例）、下痢（1 例）、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎（1 例））。すべての中止に至った有害事象は軽度又は中等度であった。中止に至った有害事象のうち血中コルチゾール減少 6 例、副腎機能不全 3 例、潰瘍性大腸炎 1 例、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 1 例は、治験薬との因果関係ありと判定された。なお、血中コルチゾール減少で中止に至った被験者はすべて、プロトコルで定められた ACTH 負荷試験の基準（ACTH 負荷試験で血清コルチゾール 18 µg/dL を超える）に合致しなかったために中止に至った。

表 2.7.6.11-9 中止に至った有害事象（安全性集団）

例数	114
治験の中止に至った有害事象	17 (14.9)
内分泌障害	
副腎機能不全	3 (2.6)
胃腸障害	
潰瘍性大腸炎	2 (1.8)
クローン病	1 (0.9)
下痢	1 (0.9)
感染症および寄生虫症	
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.9)
臨床検査	
血中コルチゾール減少	8 (7.0)
代謝および栄養障害	
ビタミン B ₁₂ 欠乏	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 10

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6.11-10 中止に至った有害事象の症例一覧

被験者番号	歳/性別	サイクル	継続期間 ^a (日)	有害事象	治験薬との 因果関係	程度	転帰
0039-0011	42/女性	1	24	血中コルチゾール減少	あり	軽度	回復
0198-0002	64/女性	1	10	血中コルチゾール減少	なし	軽度	回復
0416-0006	53/女性	3	1	血中コルチゾール減少	あり	中等度	回復
0463-0001	30/男性	1	13	血中コルチゾール減少	あり	軽度	回復
0520-0010	32/女性	1	— ^b	血中コルチゾール減少	あり	軽度	未回復
0618-0002	31/男性	6	10	血中コルチゾール減少	あり	軽度	回復
0956-0016	32/女性	3	— ^b	血中コルチゾール減少	なし	中等度	未回復
0991-0008	66/男性	1	— ^b	潰瘍性大腸炎	あり	中等度	未回復
0991-0019	45/女性	5	— ^b	クローン病	なし	中等度	未回復
1153-0008	39/男性	1	22	副腎機能不全	あり	軽度	回復
1306-0041	26/男性	1	15	下痢	なし	軽度	回復
1358-0005	51/女性	3	— ^b	潰瘍性大腸炎	なし	中等度	未回復
1375-0001	52/男性	3	17	クロストリジウム・デ フィシレ大腸炎	あり	中等度	回復
1375-0025	59/男性	1	— ^b	副腎機能不全	あり	中等度	未回復
1375-0026	21/女性	1	20	副腎機能不全	あり	軽度	回復
1380-0002	40/女性	1	— ^b	ビタミン B ₁₂ 欠乏	なし	軽度	未回復
1381-0008	40/女性	1	— ^b	血中コルチゾール減少	あり	中等度	未回復

a: 継続期間 有害事象の終了日－有害事象の発現日＋1

b: 継続期間は中止に至った時点で有害事象が継続していたので計算していない

血中コルチゾール減少で中止に至った被験者はすべて、プロトコルで定められた ACTH 負荷試験の基準に合致しなかったために中止に至った。

MedDRA/J version 19.0 を用いて翻訳した。

Source: BFPS3073 Clinical study report (5.3.5.2-1) Table 11

② 臨床検査・バイタルサイン

血清コルチゾール及び ACTH 負荷試験の結果以外に、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査では、サイクル 4 の適格性確認時を除いて臨床的に重要な変化はなかった。サイクル 4 の適格性確認時では、AST、ALT、LDH の投与前値からの変化が他のサイクルに比べて著しく高かった。AST、ALT、LDH の投与前値からの変化を表 2.7.6.11-11 に示した。これらの臨床検査値の高値は、1 名の被験者 (0618-0002) が AST 440 U/L、ALT 596 U/L、LDH 506 U/L と高値であったことによる。ほとんどのパラメータは、より後のサイクルになるほど例数が少ないために変動が大きかった。

表 2.7.6.11-11 AST、ALT、LDH の投与前値からの変化 (安全性集団)

	AST (U/L)	ALT (U/L)	LDH (U/L)
サイクル 1 投与前値 (n=114)			
平均	21.7	23.0	154.1
範囲 (最小値;最大値)	12;37	7;58	82;223
サイクル 4 投与前値 (n=22)			
平均	22.5	23.7	158.3
範囲 (最小値;最大値)	16;35	11;48	122;207
サイクル 4 適格性確認時 (n=6)			
平均	92.3	119.3	228.5
範囲 (最小値;最大値)	21;440	13;596	143;506
サイクル 4 適格性確認時での投与前値からの変化 (n=6)			
平均	69.8	96.3	61.0
範囲 (最小値;最大値)	-9;420	-17;579	-8;334

Source: BFPS3073 Clinical study report (5.3.5.2-1) Table 12

血清コルチゾール濃度及び ACTH 濃度については、サイクル 5 以降は被験者数が少ないため、投与前に被験者が 15 名以上であるサイクル 1~4 について検討した。

血清コルチゾール濃度の減少は、ブデソニドの投与によるものである。一般臨床検査に加えて、起床後約 2~4 時間の空腹時の血清コルチゾール濃度（以下、AM 血清コルチゾール）を評価した。AM 血清コルチゾール濃度の投与前値からの変化を表 2.7.6.11-12 に示した。

本試験の結果、サイクル 1~4 では、AM 血清コルチゾール濃度は、15 日で最初の減少を示し（投与前値からの変化 $-87.8 \sim -25.5$ nmol/L）、42 日で徐々に投与前値に向かって増加した（投与前値からの変化 $-10.4 \sim 0.9$ nmol/L）。42 日の濃度と比較して 15 日の血清コルチゾール濃度の大きな減少は、最初の 2 週間は 1 日 2 回投与、続く 4 週間は 1 日 1 回投与したことによるものと推測された。

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6.11-12 AM 血清コルチゾール濃度の投与前値からの変化（安全性集団）

例数	114
AM 血清コルチゾール濃度 (nmol/L)	
サイクル 1	
投与前値 ^a	n=114
平均値 ± SD	342.4 ± 143.65
15 日	n=104
平均値 ± SD	277.6 ± 154.79
投与前値からの変化 (平均値 ± SD)	-62.7 ± 149.61
42 日	n=90
平均値 ± SD	341.61 ± 146.66
投与前値からの変化 (平均値 ± SD)	0.9 ± 170.78
サイクル 2	
投与前値 ^a	n=65
平均値 ± SD	350.3 ± 150.45
15 日	n=60
平均値 ± SD	312.5 ± 147.22
投与前値からの変化 (平均値 ± SD)	-40.1 ± 165.65
42 日	n=52
平均値 ± SD	344.3 ± 152.78
投与前値からの変化 (平均値 ± SD)	-5.8 ± 183.16
サイクル 3	
投与前値 ^a	n=41
平均値 ± SD	372.6 ± 160.00
15 日	n=34
平均値 ± SD	332.8 ± 172.29
投与前値からの変化 (平均値 ± SD)	-25.5 ± 175.75
42 日	n=31
平均値 ± SD	397.8 ± 191.16
投与前値からの変化 (平均値 ± SD)	-10.4 ± 174.92
サイクル 4	
投与前値 ^a	n=22
平均値 ± SD	389.2 ± 161.33
15 日	n=20
平均値 ± SD	322.1 ± 140.75
投与前値からの変化 (平均値 ± SD)	-87.8 ± 186.11
42 日	n=16
平均値 ± SD	392.1 ± 142.21
投与前値からの変化 (平均値 ± SD)	-7.1 ± 148.52

a : 投与前値は、本試験（BFPS3073）のブデソニドフォーム初回投与前の直近の測定値

Source : BFPS3073 Clinical study report (5.3.5.2-1) Table 13

AM 血清コルチゾール濃度が <5 µg/dL となった場合に、副腎機能の変化は 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）を実施して評価した。ACTH 負荷による血清コルチゾール濃度の投与前値からの変化を表 2.7.6.6-13 に示した。

投与前値からの変化はサイクル 1（-74.7 nmol/L）からサイクル 4（-7.8 nmol/L）へ徐々に減少した。これは血中コルチゾール減少（サイクル 1 で 5 名及びサイクル 3 で 2 名）及び副腎機能不全（サイクル 1 で 3 名）で中止した被験者の結果によるかもしれない。

表 2.7.6.11-13 ACTH 負荷による血清コルチゾール濃度の投与前値からの変化（安全性集団）

例数	114
血清コルチゾール濃度 (nmol/L)	
サイクル 1	
投与前値 ^a	n=111
平均値±SD	721.9±134.64
42 日	n=3
平均値±SD	618.0±22.61
投与前値からの変化（平均値±SD）	-74.7±87.88
サイクル 2	
投与前値 ^a	n=63
平均値±SD	751.8±135.32
適格性確認時	n=29
平均値±SD	706.7±145.89
投与前値からの変化（平均値±SD）	-59.7±151.61
サイクル 3	
投与前値 ^a	n=41
平均値±SD	763.0±146.74
適格性確認時	n=21
平均値±SD	723.2±104.95
投与前値からの変化（平均値±SD）	-17.8±133.78
15 日	n=2
平均値±SD	708.0±205.06
投与前値からの変化（平均値±SD）	-237.0±159.81
サイクル 4	
投与前値 ^a	n=22
平均値±SD	774.0±163.60
適格性確認時	n=6
平均値±SD	666.0±83.03
投与前値からの変化（平均値±SD）	-7.8±100.81

a：投与前値は、本試験（BFPS3073）のプレドニドフォーム初回投与前の直近の測定値

Source：BFPS3073 Clinical study report (5.3.5.2-1) Table 14

AM 血清コルチゾール濃度の正常値は $\geq 5 \mu\text{g/dL}$ (138 nmol/L) である。AM 血清コルチゾール濃度が低値、正常値、高値であった被験者の割合を表 2.7.6.11-14 に示した。

AM 血清コルチゾール濃度は、15 日ですべてのサイクルで少なくとも 75% の被験者が正常値を維持した。1 日 1 回の投与期間（42 日）では少なくとも 83% の被験者が正常値であった。AM 血清コルチゾール濃度が低値であった被験者の割合は、15 日の時点が最も高かった（11.3～20.0%）。42 日まで、AM 血清コルチゾール濃度が低値であった被験者は、すべてのサイクルで 3 名を上回ることではなく、サイクル 4～6 ではいなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6.11-14 AM 血清コルチゾール濃度が低値、正常値、高値であったの被験者の割合

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

例数 (%)

a : 投与前値は、本試験 (BFPS3073) のブデソニドフォーム初回投与前の直近の測定値

Source : BFPS3073 Clinical study report (5.3.5.2-1) Table 15

治験期間中、バイタルサイン、身体所見、又は併用薬の使用に関して、臨床的に重要な変化は認められなかった。

(3) 結論

活動期の潰瘍性直腸炎又は潰瘍性直腸 S 状結腸炎患者に対するブデソニドフォーム 2 mg/25 mL を 2 週間 2 回/日、次の 4 週間 1 回/日を 1 サイクルとした繰り返し投与は、安全で忍

容性がある。本試験結果により、活動期の潰瘍性直腸炎又は潰瘍性直腸 S 状結腸炎患者に対する長期の安全性及び忍容性が証明された。