

審議結果報告書

令和5年6月6日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] コレチメント錠9mg
[一般名] ブデソニド
[申請者名] フェリング・ファーマ株式会社
[申請年月日] 令和4年6月23日

[審議結果]

令和5年6月2日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は4年、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和5年5月24日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名] コレチメント錠9mg
[一般名] ブデソニド
[申請者] フェリング・ファーマ株式会社
[申請年月日] 令和4年6月23日
[剤形・含量] 1錠中にブデソニド9mgを含有するフィルムコーティング錠
[申請区分] 医療用医薬品(3)新投与経路医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第一部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の活動期潰瘍性大腸炎（重症を除く）に対する有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

活動期潰瘍性大腸炎（重症を除く）

[用法及び用量]

通常、成人にはブデソニドとして9mgを1日1回朝経口投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

令和5年3月22日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] コレチメント錠9mg
[一般名] ブデソニド
[申請者] フェリング・ファーマ株式会社
[申請年月日] 令和4年6月23日
[剤形・含量] 1錠中にブデソニド9mgを含有するフィルムコーティング錠

[申請時の効能・効果]

軽症から中等症の活動期潰瘍性大腸炎

[申請時の用法・用量]

通常、成人にはブデソニドとして9mgを1日1回朝経口投与する。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	5
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	8
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	30
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	30

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

潰瘍性大腸炎（UC）は、活動期には下痢、血便、腹痛や発熱等を伴い、寛解と再燃を繰り返す炎症性腸疾患であり、本邦において指定難病（平成 26 年 10 月 21 日付け 厚生労働省告示第 393 号 告示番号 97）に指定されている。本邦では UC に対して重症度等に応じた治療法（薬物療法、外科的治療等）が選択されている。活動期には、軽症から中等症に対しては 5-アセチルサリチル酸（5-ASA）製剤が広く用いられ、効果不十分例や重症例にはステロイド剤等が、ステロイド抵抗例ではタクロリムスや生物学的製剤、ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤等が使用されている（「潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針 令和 3 年度 改訂版（令和 4 年 3 月 31 日）」：厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」（久松班）令和 3 年度分担研究報告書）。

コレチメント錠 9 mg（本剤）は、ステロイドであるブデソニド（本薬）を有効成分とする、徐放化された素錠を腸溶性フィルムコーティングした錠剤であり、大腸に薬剤を送達させるように設計されている。既存のステロイド剤と比較して全身性の副作用の軽減等が期待され、開発に至った。

本邦において、本薬を有効成分とする薬剤として、「パルミコート 100 タービュヘイラー他」（現販売名：パルミコート 100 µg タービュヘイラー112 吸入他）が「気管支喘息」の効能・効果で 1999 年 6 月に承認されて以降、様々な投与経路の製剤（レクタブル 2 mg 注腸フォーム 14 回（潰瘍性大腸炎（重症を除く））、ゼンタコートカプセル 3 mg（軽症から中等症の活動期クローン病）等）が承認されている。

今般、申請者は、国内臨床試験等において、本剤の軽症から中等症の活動期 UC に対する有効性及び安全性が確認できたとして、製造販売承認申請を行った。

なお、本剤は、2023 年 3 月現在、UC に係る適応で 75 以上の国又は地域で承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

原薬であるブデソニドは、日本薬局方収載品であり、MF に登録されている原薬（XXXXXXXXXX）が用いられ、既承認医薬品の製造に使用されている原薬と同一である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 錠中に原薬 9 mg を含有する徐放化された素錠を腸溶性フィルムコーティングした錠剤である。製剤には、ステアリン酸、大豆レシチン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、乳糖水和物、含水二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、メタクリル酸コポリマーL、メタクリル酸コポリマーS、タルク、酸化チタン及びクエン酸トリエチルが添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤はXXXXXXXXXX、XXXX、XXXXXXXXXX、XXXX、XXXXXXXXXX、包装、保管及び試験からなる工程により製造される。重要工程として、XXXX、XXXX、XXXXXXXXXX及びXXXX工程が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC 及び UV/VIS）、純度試験（類縁物質〈HPLC〉）、製剤均一性（含量均一性〈HPLC〉）、溶出性及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 1 のとおりであり、結果は安定であった。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 1 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 4ロット	25±2°C/60±5%RH	PTP 包装	36 カ月
中間的試験	実生産 4ロット	30±2°C/65±5%RH		12 カ月
加速試験	実生産 4ロット	40±2°C/75±5%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、PTP（アルミラミネートのブリスター*）に包装し室温保存するとき 36 カ月と設定された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新投与経路に係るものであるが、本薬はステロイドであり、抗炎症作用は同一の有効成分である「パルミコート 100 タービュヘイラー他」の承認時等に評価済みであることから、新たな効力を裏付ける試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

サル反復経口投与毒性試験におけるトキシコキネティクスのデータを用いて、本剤の吸収について検討された。血漿中本薬濃度は LC-MS/MS 法を用いて測定され、定量下限値は 0.250 ng/mL であった。本剤の分布、代謝、排泄及び薬物動態学的相互作用について、同一の有効成分である「パルミコート 100 タービュヘイラー他」の承認時等に評価済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

なお、以下の記載において、本剤の投与量はブデソニドとしての投与量を示す。

4.1 吸収

4.1.1 反復投与試験（CTD 4.2.3.2-1）

雌雄サルに本剤を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータは表 2 のとおりであった。1 及び 28 日目の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、雄と比較して雌で高値を示した。当該理由について、申請者は、1 及び 28 日目における体重あたりの投与量の平均値並びに C_{max} 及び AUC_{0-24h} の個体間変動が、雄と比較して雌で大きかったことに起因するものとする旨を説明している。反復投与による明確な蓄積は認められなかった。

表 2 サルに本剤を 28 日間反復経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

本剤投与量	性	測定時点 (日目)	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
18 mg	雄	1	4	0.93±1.07	12.5 ^{a)}	9.8±11.5	—
		28	3	0.90±0.21	10.0±12.5	11.8±3.1	9.9 ^{b)}
	雌	1	4	3.32±3.24	14.5±7.1	25.7±21.5	4.3 ^{a)}
		28	4	3.07±2.09	15.8±9.6	21.9±12.6	—

平均値±標準偏差、—：算出せず

a) 2 例の平均値、b) 1 例の個別値

*新薬承認情報提供時に置き換え

4.R 機構における審査の概略

機構は、本剤の吸収に関する申請者の説明について、特段の問題はないと考える。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請に際し、本薬の毒性試験として、反復投与毒性試験及びその他の毒性試験（不純物の毒性試験）の成績が提出された。なお、本薬の単回投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、及び生殖発生毒性試験は、同一の有効成分である「パルミコート 100 タービュヘイラー他」の承認時等に評価済みであることから、新たな試験は実施されていない。

5.1 反復投与毒性試験

本剤と海外既承認の本薬カプセル剤（Entocort）の毒性プロファイルを比較すること等を目的として、サルを用いた 28 日間反復経口投与毒性試験が実施され（表 3）、本剤投与群と本薬カプセル剤投与群における毒性プロファイルは類似していることが示された。また、本剤投与群における曝露量は本薬カプセル剤投与群と比較して低値であった¹⁾。

表 3 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/回)	主な所見	添付資料 CTD
雌雄 カニクイザル	経口	28 日間 (1 回/日) + 休薬 14 日	本剤：18 ^{a)} 本薬カプセル剤：18 ^{a)}	本剤： 血中コルチゾール濃度の高値（雄）、胸腺の小型化・ 胸腺重量減少と関連する胸腺リンパ球の減少/萎縮 本薬カプセル剤： 血中コルチゾール濃度の高値（雌）、胸腺の小型化・ 胸腺重量減少と関連する胸腺リンパ球の減少/萎縮 回復性：あり	4.2.3.2.-1

a) Week 1 の体重換算で雄 4.3～5.1 mg/kg、雌 5.5～7.2 mg/kg

5.2 その他の毒性試験

5.2.1 不純物の毒性試験

製剤中において、分解生成物 A* は ICH Q3B ガイドラインにおける安全性確認の閾値を超えて含有される不純物である。当該不純物及び本薬を用いるイヌ90日間反復経口投与毒性試験が実施され、不純物特異的な毒性は認められなかった（表 4）、また、当該不純物について、細菌を用いる遺伝子突然変異試験及びヒトリンパ球を用いる染色体異常試験が実施され（CTD4.2.3.7.6-3～4）、遺伝毒性は陰性であった。

表 4 不純物に関する反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/回)	主な所見	添付資料 CTD
雌雄 イヌ (ビーグル)	経口	90 日 (1 回/日) + 休薬 28 日	分解生成物 A*： 0 ^{a)} 、0.027、0.054 本薬：0.054	特記所見なし	4.2.3.7.6-1

a) 硬ゼラチンカプセル

¹⁾ 本剤投与時の 28 日目の C_{max} 及び AUC_{0-24h}（平均値±標準偏差）はそれぞれ 2.14±1.88 ng/mL 及び 17.6±10.6 ng/mL（7 例）、本薬カプセル剤投与時の 28 日目の C_{max} 及び AUC_{0-24h} はそれぞれ 5.13±3.33 ng/mL 及び 34.6±18.7 ng/mL（8 例）であった。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、毒性学的観点から本薬の臨床使用時において特段の懸念は認められないと判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請に際して評価資料として提出された臨床試験及び海外第 I 相試験（CRO-PK-03-105 試験）で使用された 9 mg 錠は、申請製剤と同一である。

血漿中本薬濃度は、海外第 I 相試験（CRO-PK-03-105 試験及び CRO-01-28 試験）では GC-MS 法、国内第 I 相試験（000232 試験）では LC-MS/MS 法を用いてそれぞれ測定され、定量下限値はいずれも 0.050 ng/mL であった。

6.1.1 海外第 I 相単回及び反復投与試験（CTD 5.3.3.1-3：試験番号 CRO-PK-03-105 <2003 年 5 月～6 月>〈参考資料〉）

外国人健康成人（目標症例数 12 例）を対象に、本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響、薬物動態及び安全性を検討することを目的として、非盲検無作為化 2 群 2 期クロスオーバー試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、第 I 期では本剤 9 mg を空腹時²⁾ 又は食後³⁾ に単回経口投与、第 II 期では本剤 9 mg を空腹時²⁾ に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与することとされ、各食事条件及び各期の間の休薬期間は 7 日間とされた。

治験薬が投与された 12 例全例が薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。

薬物動態について、血漿中薬物動態パラメータは表 5 のとおりであった。食後投与に対する空腹時投与の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、それぞれ 1.22 [0.88, 1.69] 及び 1.05 [0.75, 1.46] であった。また、空腹時において反復投与による蓄積は認められなかった。

表 5 健康成人に本剤を単回又は反復経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

測定時点	食事条件	例数	C_{max} ^{a)} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC ^{b)} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
単回投与後	空腹時	12	1.43±1.01	16±3	15.5±11.3	5.4±2.0
	食後	12	1.04±0.60	21±9	14.6±9.9	5.6±2.7
反復投与後 7 日目	空腹時	12	0.89±0.39	11±5	9.3±3.7	—

平均値±標準偏差、—：算出せず

a) 反復投与は $C_{max,ss}$

b) 単回投与は AUC_{inf} 、反復投与は AUC_{ss}

安全性について、有害事象は、第 II 期において 1/12 例（悪心）に認められた。副作用、死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

²⁾ 第 I 期及び第 II 期では、投与前日からそれぞれ 10 時間以上又は 12 時間の絶食後、投与前日の朝に投与。

³⁾ 高脂肪食（総カロリー 1,000 kcal のうち脂質を約 50% の割合で含む）による朝食の摂食を 30 分以内に終了し、摂食後 5 分以内に投与。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 国内第I相単回投与試験 (CTD 5.3.3.1-1 : 試験番号 000232 <20██年██月██月>)

日本人及び外国人健康成人 (目標症例数 26 例 : 日本人及び外国人コホートの本剤群各 12 例、日本人コホートのプラセボ群 2 例) を対象に、本剤を単回経口投与したときの薬物動態及び安全性を検討することを目的として、プラセボ対照単盲検無作為化試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、日本人コホートでは本剤 6、9 若しくは 15 mg 又はプラセボを、外国人コホートでは本剤 6、9 又は 15 mg をそれぞれ単回経口投与することとされ、各用量群の休薬期間は少なくとも 5 日間とされた。

本剤が投与された 24 例全例が薬物動態解析対象集団とされ、治験薬が投与された 26 例全例 (プラセボ群 2 例及び本剤群 24 例) が安全性解析対象集団とされた。

薬物動態について、血漿中薬物動態パラメータは表 6 のとおりであった。検討された用量範囲において、 C_{max} 及び AUC_{inf} は概ね用量に比例して増加した。申請者は、 C_{max} 及び AUC_{inf} は外国人と比較して日本人で高値を示したことについて、個別値の範囲は日本人と外国人で概ね重なっていたこと等から、日本人と外国人で本剤の薬物動態に明確な差異はないと考える旨を説明している。

表 6 健康成人に本剤を単回経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

	本剤投与量 (mg)	例数	$C_{max}^{a)}$ (ng/mL)	$t_{max}^{b)}$ (h)	$AUC_{inf}^{a)}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}^{b)}$ (h)
日本人	6	12	0.67±0.47 (0.24, 1.64)	14.7±5.4	9.6±6.6 ^{c)} (3.1, 23.6)	7.4±4.2 ^{c)}
	9	12	1.11±0.63 (0.47, 2.43)	14.8±5.9	12.2±7.8 ^{c)} (5.1, 31.3)	5.5±1.3 ^{c)}
	15	12	2.51±1.57 (1.12, 6.70)	13.7±5.9	35.3±19.4 ^{c)} (10.4, 69.2)	5.5±1.2 ^{c)}
外国人	6	12	0.60±0.32 (0.20, 1.19)	10.9±2.8	6.1±3.8 (1.5, 14.7)	4.7±2.2
	9	12	0.82±0.32 (0.30, 1.47)	12.8±4.6	8.7±4.3 ^{c)} (3.5, 17.9)	6.5±3.0 ^{c)}
	15	12	1.57±0.88 (0.43, 3.16)	13.4±4.3	19.2±9.8 (4.7, 37.1)	5.4±1.4

a) 平均値±標準偏差 (範囲)、b) 平均値±標準偏差

c) 11 例

全集団の安全性について、有害事象は、6 mg 群で 20.8% (5/24 例 : 硬便 2 例、コルチゾール減少、毛包炎、体位性めまい各 1 例)、9 mg 群で 29.2% (7/24 例 : 失神寸前の状態 2 例、頻脈、下痢、皮膚擦過傷、コルチゾール減少、血管穿刺部位静脈炎、熱傷各 1 例 (重複あり))、15 mg 群で 66.7% (16/24 例 : コルチゾール減少 11 例、下痢、感覚鈍麻、軟便、頭痛、不眠症各 1 例) に認められ、副作用は、6 mg 群で 12.5% (3/24 例 : 硬便 2 例、コルチゾール減少 1 例)、9 mg 群で 8.3% (2/24 例 : 下痢、コルチゾール減少各 1 例)、15 mg 群で 54.2% (13/24 例 : コルチゾール減少 11 例、下痢、軟便各 1 例) に認められた。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

日本人集団の安全性について、有害事象は、6 mg 群で 8.3% (1/12 例 : コルチゾール減少)、9 mg 群で 33.3% (4/12 例 : 頻脈、下痢、皮膚擦過傷、コルチゾール減少、失神寸前の状態各 1 例 (重複あり))、15 mg 群で 75.0% (9/12 例 : コルチゾール減少 7 例、下痢、感覚鈍麻各 1 例) に認められ、副作用は、6 mg 群で 8.3% (1/12 例 : コルチゾール減少)、9 mg 群で 16.7% (2/12 例 : 下痢、コルチゾール減少各 1 例)、15 mg 群で 66.7% (8/12 例 : コルチゾール減少 7 例、下痢 1 例) に認められた。

6.2.2 海外第 I 相単回投与試験 (CTD 5.3.3.1-2 : 試験番号 CRO-01-28 <2002 年 8 月> (参考資料))

外国人健康成人 (目標症例数 12 例) を対象に、 $[^{152}\text{Sm}]$ 標識した本剤を単回経口投与したときの消化管内挙動及び薬物動態を検討することを目的として、非盲検試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、 $[^{152}\text{Sm}]$ 標識した本剤 9 mg を単回経口投与することとされた。

治験薬が投与された 12 例全例が薬物動態解析対象集団とされた。

消化管内挙動について、 $[^{152}\text{Sm}]$ 標識した本剤の崩壊は、主に回腸 (41.7%、5/12 例) 又は上行結腸及び横行結腸 (33.3%、4/12 例) で投与後 9.5 ± 5.1 時間 (平均値 \pm 標準偏差) から認められた。

本剤の $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ (平均値 \pm 標準偏差) について、全体 ($15.6 \pm 14.5 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$) に対する標的臓器 (上行結腸から下行結腸) ($15.1 \pm 14.4 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$) の割合は 95.9% であった。申請者は、本剤は主に標的臓器で吸収されると考える旨を説明している。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 食事の影響について

申請者は、本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響について、以下のように説明している。

海外第 I 相試験 (CRO-PK-03-105 試験) の結果、本剤の曝露量 (C_{max} 及び AUC_{inf}) は食後投与と比較して空腹時投与でやや増加した (6.1.1 参照)。国内第 III 相試験及び海外第 III 相試験 (CB-01-02/01 試験及び CB-01-02/02 試験) では、本剤の用法を朝食後投与と設定して有効性及び安全性が検討されたものの、以下の点を考慮すると、空腹時投与による曝露量の増加が安全性上問題となる可能性は低いと考えることから、本剤は食事の摂取状況にかかわらず投与可能と考える。

- 海外第 I 相試験 (CRO-PK-03-105 試験) において、本剤 9 mg を空腹時に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときに蓄積は認められず、忍容性は良好であったこと (6.1.1 参照)。
- 国内第 I 相試験 (000232 試験) において、本剤 6、9 及び 15 mg を空腹時に単回経口投与したときに日本人と外国人の薬物動態に明確な差異はなく、いずれの用量においても忍容性は良好であったこと (6.2.1 参照)。
- 食事の摂取状況にかかわらず、本剤 9 mg を 1 日 1 回経口投与する用法・用量にて承認されている米国、英国等において、空腹時投与に起因すると考えられる重大な安全性情報は報告されていないこと。

機構は、申請者の説明を了承した。なお、用法・用量については、臨床試験における本剤の有効性及び安全性の試験成績を考慮した上で「7.R.5 用法・用量について」の項に記載する。

6.R.2 UC 患者における本剤の薬物動態の国内外差について

申請者は、UC 患者における本剤の薬物動態の国内外差について、以下のように説明している。

UC 患者における本剤の薬物動態の国内外差を検討した報告はない。しかしながら、本剤の吸収、分布、代謝及び排泄に影響を及ぼす因子についての以下の点を考慮すると、UC 患者と健康成人の違いが本剤の薬物動態に臨床的に大きな影響を与える可能性は低いと考える。健康成人を対象とした国内第 I 相試験 (000232 試験) において、日本人と外国人とで本剤の薬物動態に臨床的に意義のある差異は認められなかったこと (6.2.1 参照) も踏まえると、UC 患者において本剤の薬物動態に明確な国内外差はないと考える。

- 消化管通過時間について、健康成人と比較して UC 患者で長い傾向にあると報告されている (Dig Dis Sci 2013; 58: 2594-8) 一方で、小腸通過時間及び胃排出時間に差はないとの報告があること (Aliment Pharmacol Ther 1989; 3: 605-13、Dig Dis Sci 1993; 38: 1989-93)。
- 本剤からの本薬放出は主に pH に依存しているが、腸内 pH について UC 患者と健康成人とで大きな差はないと報告されていること (Aliment Pharmacol Ther 1998; 12: 673-8)。
- 本薬は CYP3A4 による代謝の影響を強く受けることから、CYP3A4 の発現量が本薬の吸収に影響を及ぼす可能性があるものの、CYP3A は大腸に比して小腸で優位に発現しており、UC 患者、クローン病患者及び健康成人の間で腸内 CYP3A の発現量に差異はないことが報告されていること (Curr Thera Resear 1998; 59: 556-63)。
- 腸粘膜透過性について、親水性化合物 (ジエチレントリアミン五酢酸) では、消化管疾患により細胞間隙の透過性が亢進し吸収に影響するとの報告がある (Jour of Pharm Sci 2016; 105: 476-83) もの、本薬は非親水性化合物であるため大きな影響はないと考えられること。

機構は、申請者の説明を了承した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内第 III 相試験及び海外第 III 相試験の 3 試験が提出された (表 7)。

表 7 有効性及び安全性に関する評価資料の概略

実施地域	相	試験名	対象患者	群、例数	用法・用量の概略	有効性の主要評価項目
国内	III	000234	軽症から中等症の活動期 UC 患者	本剤 6 mg 群 : 91 例 本剤 9 mg 群 : 92 例 メサラジン 3,600 mg 群 : 91 例	本剤 6 mg 若しくは 9 mg を 1 日 1 回朝食後に経口投与又はメサラジン (アサコール錠) 1,200 mg を 1 日 3 回食後に経口投与	8 週時の UCDAI スコアのベースラインからの変化量
海外	III	CB-01-02/01	軽症から中等症の活動期 UC 患者	プラセボ群 : 129 例 本剤 6 mg 群 : 127 例 本剤 9 mg 群 : 127 例 メサラジン 2,400 mg 群 : 127 例	プラセボ、本剤 6 mg 若しくは 9 mg を 1 日 1 回朝食後に経口投与又はメサラジン (アサコール錠) 800 mg を 1 日 3 回食後に経口投与	8 週時の臨床的かつ内視鏡的寛解率
		CB-01-02/02	軽症から中等症の活動期 UC 患者	プラセボ群 : 129 例 本剤 6 mg 群 : 128 例 本剤 9 mg 群 : 128 例 Entocort 群 : 126 例	プラセボ、本剤 6 mg、本剤 9 mg 又は Entocort 9 mg を 1 日 1 回朝食後に経口投与	8 週時の臨床的かつ内視鏡的寛解率

提出された臨床試験の有効性評価に用いられた UCDAI スコアは表 8、内視鏡的粘膜所見の重症度スコア (Rachmilewitz スコアによる重症度判定) は表 9、主な有効性評価項目の効果判定基準は表 10 のとおりであった。

表 8 UCDAI スコア

以下の 4 つのサブスコアの合計 (0~12)	
排便回数	0: 正常時の 1 日排便回数と同程度 1: 正常時の 1 日排便回数より 1~2 回多い 2: 正常時の 1 日排便回数より 3~4 回多い 3: 正常時の 1 日排便回数より 5 回以上多い
血便	0: なし 1: 僅かな血液 2: 明らかな血液 3: ほとんどが血液
粘膜所見 ^{a)}	0: 正常 1: 軽度 (発赤、血管透見像減少、軽度の易出血性) 2: 中等症 (強発赤、血管透見像消失、易出血性、びらん) 3: 重症 (自然出血、潰瘍化)
医師による全般的評価	0: 正常 1: 軽症 2: 中等症 3: 重症

a) 国内第 III 相試験は中央判定、海外第 III 相試験 (CB-01-02/01 試験及び CB-01-02/02 試験) は治験担当医師判定

表 9 内視鏡的粘膜所見の重症度スコア (Rachmilewitz スコアによる重症度判定)^{a)}

以下の 4 つのサブスコアの合計 (0~12)	
粘膜顆粒化	0: なし 2: あり
血管透見像	0: 正常 1: 不明瞭又はほぼ消失 2: 消失
粘膜脆弱度	0: 正常 2: 軽度増加 (易出血性) 4: 高度増加 (自然出血)
粘膜損傷 (粘液、線維素、滲出物、びらん、潰瘍)	0: なし 2: 軽度 4: 高度

a) 治験担当医師判定

表 10 主な有効性評価項目及び効果判定基準

臨床的かつ内視鏡的寛解	<国内第 III 相試験> UCDAI スコアが 1 以下、かつ排便回数サブスコア、血便サブスコア及び粘膜所見サブスコアがいずれも 0 <海外第 III 相試験 (CB-01-02/01 試験及び CB-01-02/02 試験) > UCDAI スコアが 1 以下、排便回数サブスコア、血便サブスコア及び粘膜所見サブスコアがいずれも 0、かつ内視鏡的粘膜所見の重症度スコアがベースラインから 1 以上低下
臨床的改善	UCDAI スコアがベースラインから 3 以上低下
内視鏡的改善	粘膜所見サブスコアがベースラインから 1 以上低下

7.1 国内第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : 試験番号 000234 <2018 年 3 月~2020 年 5 月>)

軽症から中等症の活動期 UC 患者 (表 11) (目標症例数 : 273 例 (各群 91 例)⁴⁾) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 72 施設で実施された。

⁴⁾ 主要評価項目である 8 週時の UCDAI スコアのベースラインからの変化量について、本剤 9 mg 群とメサラジン 3,600mg 群の平均値の差を 0、標準偏差を 2.6、脱落率 5% と仮定した上で、本剤 9 mg 群とメサラジン 3,600mg 群の割付比率を 1 : 1 としたとき、有意水準両側 5% のもとで非劣性マージン 1.3 に対する検出力を 90% 確保するために必要な症例数は各群 91 例であり、本剤 9 mg 群及びメサラジン 3,600mg 群と同様に無作為割付けすることとされた本剤 6 mg 群も含めて計 273 例と算出された。

表 11 主な選択・除外基準

<p><主な選択基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・6カ月以上のUCの罹患歴を有する16歳以上75歳以下の男女 ・UCDAIスコアが3以上8以下かつUCDAIの血便サブスコアが1以上 <p><主な除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・病変が直腸のみ(上部直腸(Ra)まで)に限局している ・感染性大腸炎と診断されている ・中毒性巨大結腸の既往歴又は現病歴を有する ・結腸切除(虫垂切除は除く)の既往歴を有する ・下記の薬物療法又は治療を実施している <ul style="list-style-type: none"> ・5-ASA(経口剤)：治験薬初回投与日前2週間以内に開始又は増量 ・ステロイド(経口剤、注射剤、経直腸製剤)：治験薬初回投与日前4週間以内に投与 ・免疫抑制剤：治験薬初回投与日前8週間以内に投与 ・抗TNFα抗体：治験薬初回投与日前12週間以内に投与 ・血球成分除去療法：治験薬初回投与日前4週間以内に実施 ・経直腸製剤：スクリーニング検査来院時点で併用

用法・用量は、本剤6mg若しくは9mgを1日1回朝食後に経口投与又はメサラジン(アサコール錠)1,200mgを1日3回食後に経口投与することとされた。

無作為に割り付けられた274例(本剤6mg群91例、本剤9mg群92例、メサラジン3,600mg群91例)全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。また、全例でベースライン以降に少なくとも1つのUCDAIサブスコアが1回以上測定され、FASとされた。FASが主たる有効性解析対象集団とされた。

中止例は77例(本剤6mg群37例、本剤9mg群26例、メサラジン3,600mg群14例)であり、中止理由の内訳は「有害事象」64例(本剤6mg群33例、本剤9mg群20例、メサラジン3,600mg群11例)、「被験者による中止」6例(本剤6mg群3例、本剤9mg群3例)、「治験担当医師/治験依頼者の判断」5例(本剤6mg群1例、本剤9mg群2例、メサラジン3,600mg群2例)及び「その他」2例(本剤9mg群1例、メサラジン3,600mg群1例)であった。

有効性について、主要評価項目は「8週時のUCDAIスコアのベースラインからの変化量」とされ、本剤9mg群とメサラジン3,600mg群の8週時のUCDAIスコアのベースラインからの変化量の差の95%信頼区間の上限値が1.3を上回らないこと(7.R.1.1参照)が非劣性を示すための基準とされた。主要評価項目の結果は表12のとおりであり、メサラジン3,600mg群に対する本剤9mg群の非劣性は検証されなかった。

表 12 8週時のUCDAIスコアのベースラインからの変化量(FAS^{a)})

	本剤群		メサラジン 3,600mg群 (91例)
	6mg群 (91例)	9mg群 (92例)	
ベースラインのUCDAIスコア(平均値±標準偏差)	6.74±1.46(91例)	6.78±1.47(92例)	6.70±1.44(91例)
8週時のUCDAIスコア(平均値±標準偏差) ^{b)}	6.72±3.01(91例)	5.89±2.97(91例)	5.31±2.65(90例)
ベースラインからの変化量(平均値±標準偏差)	-0.02±2.75(91例)	-0.88±2.77(91例)	-1.38±2.60(90例)
ベースラインからの変化量の最小二乗平均値 ^{c)} [95%信頼区間]	-0.02 [-0.57, 0.54]	-0.87 [-1.42, -0.31]	-1.39 [-1.95, -0.84]
メサラジン3,600mg群との差 ^{d)} [95%信頼区間]	1.38 [0.59, 2.16]	0.53 [-0.26, 1.31]	-

a) 排便回数サブスコア、血便サブスコア又は医師による全般的評価サブスコアの少なくとも1つがベースラインより後に一度も測定されなかったために8週時のUCDAIスコアが欠測となり補完もできなかった2例(本剤9mg群1例及びメサラジン3,600mg群1例)は、8週時の評価及び主要評価項目の解析から除外された。

b) 排便回数サブスコア、血便サブスコア及び医師による全般的評価サブスコアの欠測値はベースラインより後に測定された直前の値を用いて補完され、粘膜所見サブスコアの欠測値はベースラインの値を用いて補完された。

c) 投与群を固定効果、ベースラインUCDAIスコアを共変量としたANCOVAにより算出

d) 本剤9mg群、本剤6mg群の順番でメサラジン3,600mg群と非劣性検定を行う閉検定手順を用いて、第一種の過誤確率を5%に制御する計画とされた。

安全性について、有害事象は本剤 6 mg 群 61.5% (56/91 例)、本剤 9 mg 群 44.6% (41/92 例)、メサラジン 3,600 mg 群 53.8% (49/91 例) に、副作用は本剤 6 mg 群 13.2% (12/91 例)、本剤 9 mg 群 13.0% (12/92 例)、メサラジン 3,600 mg 群 17.6% (16/91 例) に認められた。いずれかの群で 2%以上認められた有害事象及び副作用を表 13 及び表 14 にそれぞれ示した。

表 13 いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	本剤群		メサラジン 3,600 mg 群 (91 例)
	6 mg 群 (91 例)	9 mg 群 (92 例)	
全有害事象	61.5 (56)	44.6 (41)	53.8 (49)
潰瘍性大腸炎	40.7 (37)	25.0 (23)	16.5 (15)
ウイルス性上気道感染	1.1 (1)	10.9 (10)	12.1 (11)
下痢	0	2.2 (2)	1.1 (1)
頭痛	4.4 (4)	1.1 (1)	4.4 (4)
不眠症	2.2 (2)	1.1 (1)	1.1 (1)
インフルエンザ	2.2 (2)	1.1 (1)	0
背部痛	1.1 (1)	1.1 (1)	3.3 (3)
ざ瘡	0	1.1 (1)	2.2 (2)
嘔吐	2.2 (2)	0	3.3 (3)
口内炎	2.2 (2)	0	0
上気道の炎症	1.1 (1)	0	2.2 (2)
悪心	0	0	3.3 (3)
口角口唇炎	0	0	3.3 (3)

発現割合% (例数)
MedDRA/J ver.23.0

表 14 いずれかの群で 2%以上に認められた副作用 (安全性解析対象集団)

	本剤群		メサラジン 3,600 mg 群 (91 例)
	6 mg 群 (91 例)	9 mg 群 (92 例)	
全副作用	13.2 (12)	13.0 (12)	17.6 (16)
潰瘍性大腸炎	5.5 (5)	2.2 (2)	2.2 (2)
ざ瘡	0	1.1 (1)	2.2 (2)
頭痛	2.2 (2)	0	1.1 (1)
嘔吐	0	0	2.2 (2)
悪心	0	0	2.2 (2)

発現割合% (例数)
MedDRA/J ver.23.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤 6 mg 群 8.8% (8/91 例：潰瘍性大腸炎 8 例)、本剤 9 mg 群 7.6% (7/92 例：潰瘍性大腸炎 6 例、感染性腸炎 1 例)、メサラジン 3,600 mg 群 4.4% (4/91 例：潰瘍性大腸炎 4 例) に認められた。このうち、本剤 6 mg 群の潰瘍性大腸炎 1 例、本剤 9 mg 群の潰瘍性腸炎 1 例及び感染性腸炎 1 例、メサラジン 3,600 mg 群の潰瘍性大腸炎 1 例が副作用とされ、転帰はいずれも軽快又は回復であった。

投与中止に至った有害事象は、本剤 6 mg 群 35.2% (32/91 例：潰瘍性大腸炎 32 例)、本剤 9 mg 群 21.7% (20/92 例：潰瘍性大腸炎 18 例、感染性腸炎、サルモネラ菌性胃腸炎各 1 例)、メサラジン 3,600 mg 群 12.1% (11/91 例：潰瘍性大腸炎 9 例、悪心、頭痛各 1 例) に、投与中止に至った副作用は、本剤 6 mg 群 4.4% (4/91 例：潰瘍性大腸炎 4 例)、本剤 9 mg 群 3.3% (3/92 例：潰瘍性大腸炎 2 例、感染性腸炎 1 例)、メサラジン 3,600 mg 群 3.3% (3/91 例：潰瘍性大腸炎、悪心、頭痛各 1 例) に認められ、転帰はいずれも軽快又は回復であった。

7.2 海外第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-4 : 試験番号 CB-01-02/01 <2008 年 8 月~2010 年 5 月>)

軽症から中等症の活動期 UC 患者 (表 15) (目標症例数 : 492 例 (各群 123 例)⁵⁾) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験が海外 4 カ国 108 施設で実施された。

表 15 主な選択・除外基準

<p><主な選択基準></p> <ul style="list-style-type: none">・6 カ月以上の UC の罹患歴を有する 18 歳以上 75 歳以下の男女・UCDAI スコアが 4 以上 10 以下 <p><主な除外基準></p> <ul style="list-style-type: none">・病変が直腸のみ (肛門縁から恥骨筋線上 15 cm まで) に限局している・感染性大腸炎と診断されている・中毒性巨大結腸の既往歴又は現病歴を有する・結腸切除 (虫垂切除は除く) の既往歴を有する・下記のとおり薬物療法を実施している<ul style="list-style-type: none">・ステロイド (経口剤、経直腸製剤) : スクリーニング検査来院前 4 週間以内に投与・免疫抑制剤 : 治験薬初回投与日前 8 週間以内に投与・抗 TNFα 抗体 : スクリーニング検査来院前 3 カ月以内に投与・経直腸製剤 : スクリーニング検査来院時点で併用

用法・用量は、プラセボ、本剤 6 mg 又は 9 mg を 1 日 1 回朝食後に経口投与することとされた。また、参照群として、メサラジン (アサコール錠) 800 mg を 1 日 3 回食後に経口投与することとされた。

無作為に割り付けられた 510 例 (プラセボ群 129 例、本剤 6 mg 群 127 例、本剤 9 mg 群 127 例、メサラジン 2,400 mg 群 127 例) のうち、治験薬未投与であった本剤 6 mg 群の 1 例を除いた 509 例 (プラセボ群 129 例、本剤 6 mg 群 126 例、本剤 9 mg 群 127 例、メサラジン 2,400 mg 群 127 例) が安全性解析対象集団⁶⁾ とされた。このうち、組入れ時に組織学的に正常粘膜であったことが判明した 17 例 (プラセボ群 6 例、本剤 6 mg 群 5 例、本剤 9 mg 群 3 例、メサラジン 2,400 mg 群 3 例) 及び感染性大腸炎であったことが判明した 3 例 (プラセボ群 1 例、本剤 6 mg 群 1 例、本剤 9 mg 群 1 例) を除いた 489 例 (プラセボ群 121 例、本剤 6 mg 群 121 例、本剤 9 mg 群 123 例、メサラジン 2,400 mg 群 124 例) が ITT 集団とされ、主たる有効性解析対象集団⁶⁾ とされた。

ITT 集団における中止例は 140 例 (プラセボ群 45 例、本剤 6 mg 群 32 例、本剤 9 mg 群 34 例、メサラジン 2,400 mg 群 29 例) であり、中止理由の内訳は「治療不成功」44 例 (プラセボ群 14 例、本剤 6 mg 群 13 例、本剤 9 mg 群 9 例、メサラジン 2,400 mg 群 8 例)、「同意撤回」38 例 (プラセボ群 10 例、本剤 6 mg 群 8 例、本剤 9 mg 群 11 例、メサラジン 2,400 mg 群 9 例)、「有害事象」28 例 (プラセボ群 10 例、本剤 6 mg 群 5 例、本剤 9 mg 群 6 例、メサラジン 2,400 mg 群 7 例)、「追跡不能」12 例 (プラセボ群 4 例、本剤 6 mg 群 1 例、本剤 9 mg 群 5 例、メサラジン 2,400 mg 群 2 例)、「治験担当医師の判断」9 例 (プラセボ群 2 例、本剤 6 mg 群 3 例、本剤 9 mg 群 2 例、メサラジン 2,400 mg 群 2 例)、「治験実施計画書逸脱」5 例 (プラセボ群 2 例、本剤 6 mg 群 1 例、本剤 9 mg 群 1 例、メサラジン 2,400 mg 群 1 例)、「その他」3 例 (プラセボ群 3 例) 及び「治験依頼者の判断」1 例 (本剤 6 mg 群 1 例) であった。

有効性について、主要評価項目である「8 週時の臨床的かつ内視鏡的寛解が認められた被験者の割合」は表 16 のとおりであり、本剤 9 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証された ($p=0.0143$ 、有意水準

⁵⁾ 主要評価項目である 8 週時の臨床的かつ内視鏡的寛解が認められた被験者の割合について、プラセボ群と本剤各群との差が少なくとも 20% であるとした上で、プラセボ群 27%、本剤各群 47% と仮定し、有意水準両側 2.5% のもとで χ^2 検定を適用する場合、検出力 80% を確保するために必要な症例数は各群 110 例であり、本剤各群とプラセボ群と同様に無作為割付けすることとされたメサラジン 2,400mg 群も含めて計 440 例と算出されたが、脱落率として約 10% を考慮し各群 123 例、計 492 例が目標症例数とされた。

⁶⁾ 本剤 6 mg 群に割り付けられ、実際にはプラセボが投与された 1 例は、有効性解析は割り付けられた本剤 6 mg 群、安全性解析は実際に投与されたプラセボ群に含めて解析された。

両側 2.5%、 χ^2 検定)。一方で、本剤 6 mg 群のプラセボ群に対する統計学的有意差は示されなかった (p=0.1393、有意水準両側 2.5%、 χ^2 検定)。

表 16 8 週時の臨床的かつ内視鏡的寛解が認められた被験者の割合 (ITT 集団)

	プラセボ群 (121 例)	本剤群		メサラジン 2,400 mg 群 (参照群) (124 例)
		6 mg 群 (121 例)	9 mg 群 (123 例)	
臨床的かつ内視鏡的寛解率% (例数) ^{a)} [95%信頼区間] ^{b)}	7.4 (9) [2.8, 12.1]	13.2 (16) [7.2, 19.3]	17.9 (22) [11.1, 24.7]	12.1 (15) [6.4, 17.8]
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{b)}	-	5.8 [-1.8, 13.4]	10.4 [2.2, 18.7]	4.7 [-2.7, 12.1]
p 値 ^{c)}	-	0.1393	0.0143	-

a) データ欠測により評価ができなかった被験者は非寛解とされた。

b) 正規近似に基づく方法

c) χ^2 検定により算出。試験全体の有意水準両側 0.05 を 2 つに分割し、各検定は有意水準両側 0.025 で実施された。

安全性について、有害事象はプラセボ群 62.8% (81/129 例)、本剤 6 mg 群 58.7% (74/126 例)、本剤 9 mg 群 57.5% (73/127 例)、メサラジン 2,400 mg 群 63.0% (80/127 例) に、副作用はプラセボ群 26.4% (34/129 例)、本剤 6 mg 群 27.8% (35/126 例)、本剤 9 mg 群 28.3% (36/127 例)、メサラジン 2,400 mg 群 24.4% (31/127 例) に認められた。いずれかの群で 2% 以上に認められた有害事象及び副作用を表 17 及び表 18 にそれぞれ示した。

表 17 いずれかの群で2%以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (129 例)	本剤群		メサラジン 2,400 mg 群 (127 例)
		6 mg 群 (126 例)	9 mg 群 (127 例)	
全有害事象	62.8 (81)	58.7 (74)	57.5 (73)	63.0 (80)
潰瘍性大腸炎	16.3 (21)	11.9 (15)	11.0 (14)	10.2 (13)
頭痛	14.7 (19)	13.5 (17)	6.3 (8)	9.4 (12)
腹痛	6.2 (8)	1.6 (2)	4.7 (6)	7.9 (10)
不眠症	7.0 (9)	4.8 (6)	3.9 (5)	2.4 (3)
悪心	6.2 (8)	4.0 (5)	3.9 (5)	7.9 (10)
上腹部痛	1.6 (2)	4.0 (5)	3.9 (5)	1.6 (2)
背部痛	5.4 (7)	3.2 (4)	3.9 (5)	1.6 (2)
疲労	2.3 (3)	2.4 (3)	3.9 (5)	0
尿路感染	0.8 (1)	0.8 (1)	3.9 (5)	2.4 (3)
コルチゾール減少	0	2.4 (3)	3.1 (4)	0
腹部膨満	1.6 (2)	1.6 (2)	3.1 (4)	3.1 (4)
ざ瘡	1.6 (2)	0.8 (1)	3.1 (4)	3.1 (4)
発熱	7.0 (9)	4.0 (5)	2.4 (3)	2.4 (3)
上咽頭炎	3.1 (4)	4.0 (5)	2.4 (3)	2.4 (3)
筋痙縮	1.6 (2)	1.6 (2)	2.4 (3)	1.6 (2)
関節痛	1.6 (2)	0.8 (1)	2.4 (3)	3.1 (4)
便秘	0.8 (1)	0.8 (1)	2.4 (3)	0.8 (1)
下痢	5.4 (7)	4.0 (5)	1.6 (2)	6.3 (8)
上気道感染	2.3 (3)	4.0 (5)	1.6 (2)	0.8 (1)
気分変化	1.6 (2)	3.2 (4)	1.6 (2)	2.4 (3)
四肢痛	3.1 (4)	0.8 (1)	1.6 (2)	1.6 (2)
発疹	3.9 (5)	0	1.6 (2)	2.4 (3)
腹部圧痛	1.6 (2)	2.4 (3)	0.8 (1)	2.4 (3)
排便回数増加	2.3 (3)	1.6 (2)	0.8 (1)	3.1 (4)
鼓腸	1.6 (2)	0.8 (1)	0.8 (1)	5.5 (7)
消化不良	3.1 (4)	0.8 (1)	0.8 (1)	3.9 (5)
傾眠	0	0.8 (1)	0.8 (1)	2.4 (3)
浮動性めまい	0.8 (1)	4.8 (6)	0	3.1 (4)
嘔吐	3.1 (4)	4.0 (5)	0	2.4 (3)
無力症	0.8 (1)	3.2 (4)	0	0.8 (1)
頻尿	0	3.2 (4)	0	0.8 (1)
貧血	3.1 (4)	0.8 (1)	0	1.6 (2)
潮紅	1.6 (2)	0	0	2.4 (3)
筋骨格痛	0	0	0	2.4 (3)
ALT 増加	0	0	0	2.4 (3)
尿中血陽性	0	0	0	2.4 (3)
インフルエンザ	2.3 (3)	0	0	0.8 (1)

発現割合% (例数)

MedDRA/J ver.23.0

表 18 いずれかの群で2%以上に認められた副作用（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (129 例)	本剤群		メサラジン 2,400 mg 群 (127 例)
		6 mg 群 (126 例)	9 mg 群 (127 例)	
全副作用	26.4 (34)	27.8 (35)	28.3 (36)	24.4 (31)
潰瘍性大腸炎	9.3 (12)	6.3 (8)	5.5 (7)	4.7 (6)
頭痛	3.9 (5)	5.6 (7)	3.1 (4)	3.1 (4)
コルチゾール減少	0	2.4 (3)	3.1 (4)	0
悪心	3.9 (5)	1.6 (2)	2.4 (3)	3.9 (5)
腹部膨満	0	1.6 (2)	2.4 (3)	3.1 (4)
ざ瘡	0.8 (1)	0	2.4 (3)	3.1 (4)
不眠症	2.3 (3)	3.2 (4)	1.6 (2)	0
気分変化	1.6 (2)	2.4 (3)	1.6 (2)	1.6 (2)
腹痛	2.3 (3)	0.8 (1)	1.6 (2)	2.4 (3)
上腹部痛	0	2.4 (3)	0.8 (1)	0
傾眠	0	0.8 (1)	0.8 (1)	2.4 (3)
四肢痛	2.3 (3)	0.8 (1)	0.8 (1)	0.8 (1)
消化不良	1.6 (2)	0	0.8 (1)	2.4 (3)
下痢	2.3 (3)	1.6 (2)	0	0.8 (1)
潮紅	1.6 (2)	0	0	2.4 (3)

発現割合% (例数)
MedDRA/J ver.23.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群 2.3% (3/129 例：潰瘍性大腸炎、骨盤膿瘍、深部静脈血栓症各 1 例)、本剤 9 mg 群 2.4% (3/127 例：潰瘍性大腸炎 3 例、下痢、大腸穿孔、喘息各 1 例〈重複あり〉)、メサラジン 2,400 mg 群 3.1% (4/127 例：潰瘍性大腸炎、膵炎、腎細胞癌、壊疽性膿皮症各 1 例)、本剤 6 mg 群 1.6% (2/126 例：潰瘍性大腸炎、脳血管発作各 1 例) に認められた。このうち、本剤 6 mg 群の潰瘍性大腸炎 1 例並びに本剤 9 mg 群の潰瘍性腸炎及び大腸穿孔 1 例が副作用とされ、転帰はいずれも回復であった。

投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 18.6% (24/129 例：潰瘍性大腸炎 18 例、腹痛、排便回数増加各 2 例、頻脈、下痢、直腸出血、腸管痙、骨盤膿瘍、皮膚感染、頸部痛各 1 例〈重複あり〉)、本剤 6 mg 群 14.3% (18/126 例：潰瘍性大腸炎 14 例、悪心、治療不成功、脳血管発作、頭痛各 1 例)、本剤 9 mg 群 11.8% (15/127 例：潰瘍性大腸炎 10 例、下痢、直腸出血、上腹部痛、消化不良、疲労、大腸菌性膀胱炎、腎結石症、全身性皮疹各 1 例)、メサラジン 2,400 mg 群 11.0% (14/127 例：潰瘍性大腸炎 10 例、視覚障害、腹痛、下痢、悪心、腹部膨満、腹部圧痛、鼓脹、嘔吐、非心臓性胸痛、末梢性浮腫、体液貯留、関節痛、四肢痛、注意力障害、傾眠、呼吸困難、紅斑、壊疽性膿皮症、発疹、潮紅、低血圧各 1 例〈重複あり〉) に、投与中止に至った副作用は、プラセボ群 10.9% (13/129 例：潰瘍性大腸炎 11 例、腹痛、排便回数増加、頻脈、下痢各 1 例〈重複あり〉)、本剤 6 mg 群 8.7% (11/126 例：潰瘍性大腸炎 9 例、悪心、治療不成功、頭痛各 1 例)、本剤 9 mg 群 6.3% (8/127 例：潰瘍性大腸炎 6 例、消化不良、全身性皮疹各 1 例)、メサラジン 2,400 mg 群 7.9% (10/127 例：潰瘍性大腸炎 5 例、視覚障害、腹痛、下痢、悪心、腹部膨満、鼓脹、嘔吐、非心臓性胸痛、末梢性浮腫、体液貯留、関節痛、四肢痛、注意力障害、傾眠、呼吸困難、紅斑、発疹、潮紅各 1 例〈重複あり〉) に認められ、転帰はプラセボ群の潰瘍性大腸炎 2 例、本剤 6 mg 群の潰瘍性大腸炎 1 例、本剤 9 mg 群の潰瘍性大腸炎 1 例、メサラジン 2,400 mg 群の潰瘍性大腸炎、末梢性浮腫、関節痛、四肢痛、紅斑各 1 例が未回復、本剤 6 mg 群の頭痛 1 例が回復したが後遺症あり、メサラジン 2,400 mg 群の潰瘍性大腸炎 1 例が不明、その他は回復であった。

7.3 海外第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-5 : 試験番号 CB-01-02/02 <2008 年 7 月~2010 年 1 月>)

軽症から中等症の活動期 UC 患者 (表 15) (目標症例数 : 492 例 (各群 123 例)⁷⁾) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験が海外 15 カ国 69 施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ、本剤 6 mg 又は本剤 9 mg を 1 日 1 回朝食後に経口投与することとされた。また、参照群として、海外既承認の本薬カプセル剤である Entocort 9 mg を 1 日 1 回朝食後に経口投与することとされた。

無作為に割り付けられた 512 例 (プラセボ群 129 例、本剤 6 mg 群 128 例、本剤 9 mg 群 127 例、Entocort 群 128 例) のうち、治験薬未投与の 3 例 (本剤 9 mg 群 1 例、Entocort 群 2 例) を除いた上で、無作為に割り付けられなかったものの、プラセボ及び本剤 9 mg が投与された各 1 例を追加した 511 例 (プラセボ群 129 例、本剤 6 mg 群 128 例、本剤 9 mg 群 128 例、Entocort 群 126 例) が安全性解析対象集団⁸⁾ とされた。このうち、組入れ時に組織学的に正常粘膜であったことが判明した 77 例 (プラセボ群 32 例、本剤 6 mg 群 16 例、本剤 9 mg 群 13 例、Entocort 群 16 例)、重大な GCP 逸脱が認められた 50 例 (プラセボ群 19 例、本剤 6 mg 群 9 例、本剤 9 mg 群 10 例、Entocort 群 12 例)⁹⁾ 及び感染性大腸炎であったことが判明した本剤 9 mg 群の 1 例 (理由の重複あり) を除いた 410 例 (プラセボ群 89 例、本剤 6 mg 群 109 例、本剤 9 mg 群 109 例、Entocort 群 103 例) が ITT 集団とされ、主たる有効性解析対象集団⁸⁾ とされた。

ITT 集団における中止例は 138 例 (プラセボ群 28 例、本剤 6 mg 群 42 例、本剤 9 mg 群 33 例、Entocort 群 35 例) であり、中止理由の内訳は「治療不成功」85 例 (プラセボ群 17 例、本剤 6 mg 群 26 例、本剤 9 mg 群 21 例、Entocort 群 21 例)、「同意撤回」30 例 (プラセボ群 7 例、本剤 6 mg 群 10 例、本剤 9 mg 群 6 例、Entocort 群 7 例)、「有害事象」8 例 (プラセボ群 1 例、本剤 6 mg 群 2 例、本剤 9 mg 群 2 例、Entocort 群 3 例)、「治験担当医師の判断」8 例 (プラセボ群 1 例、本剤 6 mg 群 3 例、本剤 9 mg 群 2 例、Entocort 群 2 例)、「その他」4 例 (プラセボ群 1 例、本剤 6 mg 群 1 例、本剤 9 mg 群 1 例、Entocort 群 1 例)、「追跡不能」2 例 (プラセボ群 1 例、本剤 9 mg 群 1 例) 及び「治験依頼者の判断」1 例 (Entocort 群 1 例) であった。

有効性について、主要評価項目である「8 週時の臨床的かつ内視鏡的寛解が認められた被験者の割合」は表 20 のとおりであり、本剤 9 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証された ($p=0.0047$ 、有意水準両側 2.5%、 χ^2 検定)。一方で、本剤 6 mg 群のプラセボ群に対する統計学的有意差は示されなかった ($p=0.2876$ 、有意水準両側 2.5%、 χ^2 検定)。

⁷⁾ 主要評価項目である 8 週時の臨床的かつ内視鏡的寛解が認められた被験者の割合について、プラセボ群 27%、本剤各群 47%と仮定し、有意水準両側 2.5%のもとで χ^2 検定を適用すると、検出力 80%を確保するために必要な症例数は各群 110 例、脱落率を約 10%と仮定すると各群 123 例、プラセボ群と本剤各群と同様に無作為に割り付けすることとされた Entocort 群も含めて計 492 例と算出された。

⁸⁾ プラセボ群に割り付けられ、実際には本剤 9 mg が投与された 1 例は、有効性解析は割り付けられたプラセボ群、安全性解析は実際に投与された本剤 9 mg 群に含めて解析された。

⁹⁾ 開発業務受託機関 (CRO) により事前に定義された「Critical な監査所見」に該当する重大な監査所見が 4 施設で認められ、当該施設で登録された 50 例が除外された。

表 20 8 週時の臨床的かつ内視鏡的寛解が認められた被験者の割合 (ITT 集団)

	プラセボ群 (89 例)	本剤群		Entocort 群 (参照群) (103 例)
		6 mg 群 (109 例)	9 mg 群 (109 例)	
臨床的かつ内視鏡的寛解率% (例数) ^{a)} [95%信頼区間] ^{b)}	4.5 (4) [0.2, 8.8]	8.3 (9) [3.1, 13.4]	17.4 (19) [10.3, 24.6]	12.6 (13) [6.2, 19.0]
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{b)}	-	3.8 [-3.0, 10.5]	12.9 [4.6, 21.3]	8.1 [0.4, 15.9]
p 値 ^{c)}	-	0.2876	0.0047	-

a) データ欠測により評価ができなかった被験者は非寛解とされた。

b) 正規近似に基づく方法

c) χ^2 検定により算出。試験全体の有意水準両側 0.05 を 2 つに分割し、各検定は有意水準両側 0.025 で実施された。

安全性について、有害事象はプラセボ群 44.2% (57/129 例)、本剤 6 mg 群 62.5% (80/128 例)、本剤 9 mg 群 55.5% (71/128 例)、Entocort 群 54.8% (69/126 例) に、副作用はプラセボ群 44.2% (57/129 例)、本剤 6 mg 群 62.5% (80/128 例)、本剤 9 mg 群 55.5% (71/128 例)、Entocort 群 54.8% (69/126 例) に認められた。いずれかの群で 2% 以上に認められた有害事象及び副作用を表 21 及び表 22 にそれぞれ示した。

表 21 いずれかの群で 2% 以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (129 例)	本剤群		Entocort 群 (126 例)
		6 mg 群 (128 例)	9 mg 群 (128 例)	
全有害事象	44.2 (57)	62.5 (80)	55.5 (71)	54.8 (69)
頭痛	6.2 (8)	15.6 (20)	16.4 (21)	7.1 (9)
潰瘍性大腸炎	11.6 (15)	21.1 (27)	15.6 (20)	12.7 (16)
悪心	2.3 (3)	5.5 (7)	6.3 (8)	2.4 (3)
コルチゾール減少	0.8 (1)	2.3 (3)	5.5 (7)	3.2 (4)
鼓腸	2.3 (3)	5.5 (7)	3.9 (5)	5.6 (7)
上腹部痛	2.3 (3)	2.3 (3)	3.9 (5)	1.6 (2)
貧血	0.8 (1)	2.3 (3)	3.9 (5)	0
腹痛	5.4 (7)	3.9 (5)	2.3 (3)	5.6 (7)
治療不成功	1.6 (2)	1.6 (2)	2.3 (3)	2.4 (3)
喉頭痛	0.8 (1)	1.6 (2)	2.3 (3)	2.4 (3)
浮動性めまい	0	1.6 (2)	2.3 (3)	1.6 (2)
疲労	1.6 (2)	1.6 (2)	2.3 (3)	0.8 (1)
インフルエンザ	0	1.6 (2)	2.3 (3)	0.8 (1)
咳嗽	0	0	2.3 (3)	0.8 (1)
関節痛	1.6 (2)	3.1 (4)	1.6 (2)	0
不眠症	2.3 (3)	2.3 (3)	1.6 (2)	3.2 (4)
ざ瘡	2.3 (3)	0.8 (1)	1.6 (2)	2.4 (3)
クッシング様症状	3.9 (5)	0.8 (1)	1.6 (2)	1.6 (2)
気分変化	1.6 (2)	0	1.6 (2)	3.2 (4)
上咽頭炎	1.6 (2)	6.3 (8)	0.8 (1)	4.8 (6)
筋痙攣	0.8 (1)	3.1 (4)	0.8 (1)	2.4 (3)
C-反応性蛋白増加	1.6 (2)	2.3 (3)	0.8 (1)	0.8 (1)
下痢	3.1 (4)	1.6 (2)	0.8 (1)	3.2 (4)
血沈亢進	2.3 (3)	0	0.8 (1)	0
嘔吐	1.6 (2)	3.1 (4)	0	0.8 (1)
ウイルス性上気道感染	2.3 (3)	0	0	0

発現割合% (例数)
MedDRA/J ver.23.0

表 22 いずれかの群で2%以上に認められた副作用（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (129 例)	本剤群		Entocort 群 (126 例)
		6 mg 群 (128 例)	9 mg 群 (128 例)	
全副作用	24.0 (31)	21.9 (28)	25.8 (33)	23.0 (29)
潰瘍性大腸炎	6.2 (8)	7.0 (9)	5.5 (7)	5.6 (7)
頭痛	0.8 (1)	3.1 (4)	5.5 (7)	1.6 (2)
コルチゾール減少	0.8 (1)	2.3 (3)	4.7 (6)	3.2 (4)
悪心	1.6 (2)	2.3 (3)	3.1 (4)	1.6 (2)
上腹部痛	0.8 (1)	0.8 (1)	3.1 (4)	0
不眠症	2.3 (3)	1.6 (2)	1.6 (2)	2.4 (3)
治療不成功	1.6 (2)	0	1.6 (2)	2.4 (3)
ざ瘡	1.6 (2)	0.8 (1)	0.8 (1)	2.4 (3)
クッシング様症状	3.9 (5)	0.8 (1)	0.8 (1)	1.6 (2)

発現割合% (例数)

MedDRA/J ver.23.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群 3.9% (5/129 例：潰瘍性大腸炎 3 例、印鑑細胞癌、パーソナリティ障害各 1 例)、本剤 6 mg 群 1.6% (2/128 例：潰瘍性大腸炎、腸炎各 1 例)、本剤 9 mg 群 3.1% (4/128 例：治療不成功 2 例、潰瘍性大腸炎、結腸癌各 1 例)、Entocort 群 0.8% (1/126 例：潰瘍性大腸炎、胃潰瘍各 1 例〈重複あり〉) に認められた。このうち、Entocort 群の潰瘍性大腸炎及び胃潰瘍 1 例、本剤 6 mg 群の潰瘍性大腸炎 1 例並びに本剤 9 mg 群の治療不成功 1 例が副作用とされ、転帰は本剤 9 mg 群の治療不成功 1 例は回復したが後遺症あり、その他は回復であった。

投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 14.7% (19/129 例：潰瘍性大腸炎 13 例、腹痛、下痢、排便回数増加、治療不成功各 2 例、上腹部痛、発熱各 1 例〈重複あり〉)、本剤 6 mg 群 23.4% (30/128 例：潰瘍性大腸炎 26 例、悪心 3 例、治療不成功 2 例、回転性めまい、腹痛、嘔吐、筋痙縮、頭痛、うつ病、不眠症、切迫性尿失禁、発声障害、そう痒性皮疹、高血圧各 1 例〈重複あり〉)、本剤 9 mg 群 18.8% (24/128 例：潰瘍性大腸炎 19 例、治療不成功、貧血各 3 例、腹痛、下腹部痛、血便排泄、血中カリウム減少、結腸癌各 1 例〈重複あり〉)、Entocort 群 17.5% (22/126 例：潰瘍性大腸炎 15 例、治療不成功 3 例、腹痛 2 例、出血性貧血、胃潰瘍、パラインフルエンザウイルス感染、アレルギー性皮膚炎各 1 例〈重複あり〉) に、投与中止に至った副作用は、プラセボ群 10.1% (13/129 例：潰瘍性大腸炎 8 例、排便回数増加、治療不成功各 2 例、腹痛、発熱各 1 例〈重複あり〉)、本剤 6 mg 群 7.8% (10/128 例：潰瘍性大腸炎 8 例、悪心 2 例、回転性めまい、腹痛、嘔吐、筋痙縮、頭痛、うつ病、不眠症、発声障害、そう痒性皮疹、高血圧各 1 例〈重複あり〉)、本剤 9 mg 群 7.0% (9/128 例：潰瘍性大腸炎 6 例、治療不成功 2 例、貧血、腹痛、下腹部痛、血便排泄各 1 例〈重複あり〉)、Entocort 群 9.5% (12/126 例：潰瘍性大腸炎 7 例、治療不成功 3 例、腹痛、胃潰瘍、アレルギー性皮膚炎各 1 例〈重複あり〉) に認められ、転帰はプラセボ群の治療不成功 1 例及び本剤 6 mg 群の潰瘍性大腸炎 1 例が未回復、プラセボ群の発熱 1 例、本剤 6 mg 群の潰瘍性大腸炎 1 例及び本剤 9 mg 群の治療不成功 2 例が回復したが後遺症あり、Entocort 群の潰瘍性大腸炎 1 例が不明、その他は軽快又は回復であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、7.R.1.1～7.R.1.6 の検討より、軽症から中等症の活動期 UC 患者に対する本剤の寛解導入効果は期待できると考える。ただし、国内第 III 相試験は非劣性試験としての分析感度が保証されているとはいえず、当該試験成績から本剤の有効性を評価すること自体に限界があることから、試験成績について適切に情報提供する必要があると考える。

7.R.1.1 国内第 III 相試験の対照群及び非劣性マージンについて

申請者は、国内第 III 相試験における対照群及び非劣性マージンについて、以下のように説明している。

本邦の診療ガイドラインにおいて、軽症から中等症の UC 患者に対してはメサラジンの経口投与が推奨されていることから、国内第 III 相試験の対照群はメサラジン経口剤とした。国内第 III 相試験の計画時点において本邦で承認されていたメサラジン経口剤の中からアサコール錠を対照群として選択し、軽症から中等症の活動期 UC に対するアサコール錠の用法・用量である 1 回 1,200mg を 1 日 3 回投与（1 日量 3,600 mg）と設定した。

アサコール錠の国内第 III 相寛解導入試験（03010301 試験）において、8 週時又は中止時の UCDAI スコアのベースラインからの減少度（平均値±標準偏差）は、プラセボ群 0.3 ± 2.8 、アサコール錠 3,600 mg 群 2.9 ± 2.6 であり、プラセボ群との群間差 [95%信頼区間] は $2.7 [1.4, 3.9]$ であったこと（「アサコール錠 400 mg」審査報告書〈平成 21 年 8 月 20 日〉）を踏まえ、当該群間差が 52% 保たれる値として、国内第 III 相試験の非劣性マージンを 1.3 と設定した。

機構は、国内第 III 相試験における対照群及び非劣性マージンの設定について、試験計画時点では特段の問題はなかったと考える。

7.R.1.2 日本人 UC 患者における有効性評価の方針について

機構は、国内第 III 相試験の結果を踏まえた日本人 UC 患者における有効性評価の方針について、以下のように考える。

国内第 III 相試験の主要評価項目である「8 週時の UCDAI スコアのベースラインからの変化量」について、メサラジン 3,600 mg 群に対する本剤 9 mg 群の非劣性が検証されなかった（表 12）。メサラジン 3,600 mg 群の 8 週時の UCDAI スコアのベースラインからの変化量 [95%信頼区間] は $-1.39 [-1.95, -0.84]$ であったのに対し、非劣性マージンの設定根拠であるアサコール錠の国内第 III 相寛解導入試験（03010301 試験）におけるアサコール錠 3,600 mg 群の 8 週時の UCDAI スコアのベースラインからの減少度 [95%信頼区間] は $2.9 [2.3, 3.5]$ （「アサコール錠 400 mg」添付文書より。変化量 [95%信頼区間] としては $-2.9 [-3.5, -2.3]$ ）であり、乖離が認められた。したがって、国内第 III 相試験は非劣性試験としての分析感度が保証されているとはいえず、当該試験成績から本剤の有効性を検証・評価すること自体に限界がある。

そこで、海外第 III 相試験（CB-01-02/01 試験及び CB-01-02/02 試験）成績に基づき本剤の有効性を評価することは可能であるのか検討した。

申請者は、本剤の有効性評価に影響を及ぼす民族的要因の有無について、以下のように説明している。

内因性民族的要因の影響について、健康成人を対象とした国内第 I 相試験（000232 試験）では、日本人と外国人とで本剤の薬物動態に明確な差異は認められず（6.2.1 参照）、UC 患者においても日本人と外国人とで本剤の薬物動態に明確な差異は想定されないと考える（6.R.2 参照）。外因性民族的要因の影響について、UC の診断基準及び治療体系は本邦と海外第 III 相試験 2 試験が実施された主な地域である欧米で同様である。したがって、本剤の有効性評価に大きな影響を及ぼすような民族的要因は認められていないと考える。

機構は、以下のように考える。

健康成人を対象とした国内第 I 相試験（000232 試験）では、日本人と外国人とで本剤の全身曝露に明確な差異は認められていない。本剤は主に標的臓器（上行結腸から下行結腸）から吸収されること（6.2.2 参照）から、標的臓器においても、日本人と外国人とで本剤の有効性評価に及ぼすような曝露量の差異が生じる可能性は低いと考える。また、UC の診断基準及び治療体系に明確な差異は認められていない。

以上より、本剤の有効性は、海外第 III 相試験（CB-01-02/01 試験及び CB-01-02/02 試験）成績を中心に評価することとした。

7.R.1.3 主要評価項目の結果について

申請者は、海外第 III 相試験（CB-01-02/01 試験及び CB-01-02/02 試験）、国内第 III 相試験の主要評価項目の結果並びに国内第 III 相試験において本剤 9 mg 群の有効性が認められなかった理由について、以下のように説明している。

海外第 III 相試験 2 試験の主要評価項目である「8 週時の臨床的かつ内視鏡的寛解が認められた被験者の割合」について、いずれの試験においても本剤 9 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証された（表 16 及び 20）。一方、国内第 III 相試験では、主要評価項目である「8 週時の UCDAI スコアのベースラインからの変化量」について、メサラジン 3,600 mg 群に対する本剤 9 mg 群の非劣性が検証されなかった（表 12）。

国内第 III 相試験において副次評価項目として海外第 III 相試験の主要評価項目と同一の「8 週時の臨床的かつ内視鏡的寛解が認められた被験者の割合」を設定しており、当該評価項目について国内外の結果を比較した。国内第 III 相試験における本剤各群及びメサラジン 3,600 mg 群の結果（本剤 6 mg 群 5.5%〈5/91 例〉、本剤 9 mg 群 3.3%〈3/91 例〉、メサラジン 3,600 mg 群 2.2%〈2/90 例〉）は、CB-01-02/01 試験（本剤 6 mg 群 13.2%〈16/121 例〉、本剤 9 mg 群 17.9%〈22/123 例〉、メサラジン 2,400 mg 群 12.1%〈15/124 例〉）及び CB-01-02/02 試験（本剤 6 mg 群 8.3%〈9/109 例〉、本剤 9 mg 群 17.4%〈19/109 例〉）における本剤各群及びメサラジン 2,400 mg 群よりも低値であった。国内外の結果に差異が生じた要因の一つとして、国内第 III 相試験にはメサラジン等の前治療がなく治療反応が高いことが期待される被験者の割合が低かったことが可能性として考えられる（表 23）。

表 23 第 III 相試験におけるメサラジンによる前治療なしの被験者の割合

	プラセボ群	メサラジン/ Entocort 群	本剤群	
			6 mg 群	9 mg 群
国内第 III 相試験		6.6 (6/91)	8.8 (8/91)	7.6 (7/92)
海外第 III 相試験 (CB-01-02/01 試験)	38.0 (46/121)	41.9 (52/124)	34.7 (42/121)	48.0 (59/123)
海外第 III 相試験 (CB-01-02/02 試験)	32.6 (29/89)	30.1 (31/103)	33.9 (37/109)	35.8 (39/109)

割合% (例数)

国内第 III 相試験は FAS、海外第 III 相試験は ITT 集団

7.R.1.4 主な副次評価項目の結果について

申請者は、海外第 III 相試験（CB-01-02/01 試験及び CB-01-02/02 試験）並びに国内第 III 相試験の主な副次評価項目の結果について、以下のように説明している。

海外第 III 相試験 2 試験の主な副次評価項目の結果は表 24 のとおりであり、いずれの評価項目もプラセボ群に比べて本剤 9 mg 群で高い傾向が認められた。

表 24 海外第 III 相試験 (CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験) の主な副次評価項目の結果 (ITT 集団)

	CB-01-02/01 試験				CB-01-02/02 試験			
	プラセボ群 (121 例)	本剤群		メサラジン 2,400 mg 群 (124 例)	プラセボ群 (89 例)	本剤群		Entocort 群 (103 例)
		6 mg 群 (121 例)	9 mg 群 (123 例)			6 mg 群 (109 例)	9 mg 群 (109 例)	
8 週時の臨床的改善が認められた被験者の割合% (例数)	24.8 (30)	30.6 (37)	33.3 (41)	33.9 (42)	33.7 (30)	25.7 (28)	42.2 (46)	33.0 (34)
8 週時の内視鏡的改善が認められた被験者の割合% (例数)	33.1 (40)	35.5 (43)	41.5 (51)	33.1 (41)	31.5 (28)	25.7 (28)	42.2 (46)	36.9 (38)

データ欠測により評価ができなかった被験者は非改善とされた。

国内第 III 相試験の主な副次評価項目の結果は表 25 のとおりであり、8 週時の内視鏡的改善が認められた被験者の割合はメサラジン 3,600 mg 群と比較して本剤各群で低かったものの、8 週時の臨床的かつ内視鏡的寛解が認められた被験者の割合及び臨床的改善が認められた被験者の割合は本剤 9 mg 群とメサラジン 3,600 mg 群で明確な差は認められなかった。

表 25 国内第 III 相試験の主な副次評価項目の結果 (FAS)

	メサラジン 3,600 mg 群 (91 例)	本剤群	
		6 mg 群 (91 例)	9 mg 群 (92 例)
8 週時の臨床的かつ内視鏡的寛解が認められた被験者の割合% (例数)	2.2 (2)	5.5 (5)	3.3 (3)
8 週時の臨床的改善が認められた被験者の割合% (例数)	31.1 (28)	18.7 (17)	31.9 (29)
8 週時の内視鏡的改善が認められた被験者の割合% (例数)	41.1 (37)	24.4 (22)	27.5 (25)

排便回数サブスコア、血便サブスコア及び医師による全般的評価サブスコアの欠測値はベースラインより後に測定された直前の値を用いて補完され、粘膜所見サブスコアの欠測値はベースラインの値を用いて補完された。

7.R.1.5 被験者背景別の有効性について

申請者は、海外第 III 相試験 (CB-01-02/01 試験及び CB-01-02/02 試験) 及び国内第 III 相試験における患者背景別の主要評価項目の結果について、以下のように説明している。

海外第 III 相試験 2 試験における主な被験者背景別の 8 週時の臨床的かつ内視鏡的寛解が認められた被験者の割合は表 26 のとおりであり、本剤 9 mg 群はプラセボ群を概ね上回る傾向が認められた。

表 26 海外第 III 相試験 (CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験) の主な被験者背景別の
8 週時の臨床的かつ内視鏡的寛解が認められた被験者の割合 (ITT 集団)

		CB-01-02/01 試験			CB-01-02/02 試験		
		プラセボ群 (121 例)	本剤 9mg 群 (123 例)	プラセボ群との差 [95%信頼区間]	プラセボ群 (89 例)	本剤 9mg 群 (109 例)	プラセボ群との差 [95%信頼区間]
性	男性	8.8 (6/68)	16.9 (13/77)	8.1 [-2.7, 18.8]	5.3 (3/57)	18.8 (12/64)	13.5 [2.3, 24.7]
	女性	5.7 (3/53)	19.6 (9/46)	13.9 [0.9, 26.9]	3.1 (1/32)	15.6 (7/45)	12.4 [0.2, 24.6]
年齢	60 歳以下	8.3 (9/109)	17.1 (20/117)	8.8 [0.3, 17.4]	3.9 (3/77)	17.2 (17/99)	13.3 [4.7, 21.9]
	60 歳超	0 (0/12)	33.3 (2/6)	33.3 [-4.4, 71.1]	8.3 (1/12)	20.0 (2/10)	11.7 [-17.6, 41.0]
ベースライン時の UCDAI スコア ^{a)}	6 未満	13.9 (5/36)	26.2 (11/42)	12.3 [-5.1, 29.7]	8.0 (2/25)	29.6 (8/27)	21.6 [1.4, 41.9]
	6 以上	4.8 (4/84)	13.6 (11/81)	8.8 [0.1, 17.6]	3.1 (2/64)	13.4 (11/81)	10.3 [1.8, 18.8]
ベースライン時の 再燃の期間	6 カ月未満	7.5 (8/107)	18.5 (20/108)	11.0 [2.2, 19.9]	4.8 (4/84)	17.1 (18/105)	8.8 [0.1, 17.6]
	6 カ月以上	8.3 (1/12)	11.1 (1/9)	2.8 [-23.0, 28.6]	0 (0/4)	25.0 (1/4)	25.0 [-17.4, 67.4]
罹病期間	5 年以下	11.4 (9/79)	16.9 (13/77)	5.5 [-5.4, 16.4]	7.8 (4/51)	18.3 (13/71)	10.5 [-1.2, 22.1]
	5 年超	0 (0/42)	19.6 (9/46)	19.6 [8.1, 31.0]	0 (0/38)	15.8 (6/38)	15.8 [4.2, 27.4]
病変の拡がりによる 病型分類	直腸又は S 状結腸炎	12.2 (5/41)	23.5 (8/34)	11.3 [-6.1, 28.8]	9.8 (4/41)	23.4 (11/47)	13.6 [-1.5, 28.8]
	左側大腸炎	5.9 (2/34)	31.3 (10/32)	25.4 [7.5, 43.3]	0 (0/28)	9.4 (3/32)	9.4 [-0.7, 19.5]
	全大腸炎	5.9 (1/17)	5.6 (1/18)	-0.3 [-15.7, 15.1]	0 (0/7)	0 (0/7)	-
	その他	4.3 (1/23)	7.9 (3/38)	3.5 [-8.4, 15.5]	0 (0/13)	18.2 (4/22)	18.2 [2.1, 34.3]
治験薬投与開始時 までの前治療	あり	9.1 (7/77)	17.9 (12/67)	8.8 [-2.4, 20.0]	6.5 (4/62)	14.1 (10/71)	7.6 [-2.5, 17.8]
	なし	4.5 (2/44)	17.9 (10/56)	13.3 [1.5, 25.1]	0 (0/27)	23.7 (9/38)	23.7 [10.2, 37.2]

割合% (例数)、データ欠測により評価ができなかった被験者は非寛解とされた。

国内第 III 相試験における主な被験者背景別の 8 週時の UCDAI スコアのベースラインからの変化量は
表 27 のとおりであり、いずれの部分集団においても臨床的に注目すべき差異は認められなかった。

表 27 国内第 III 相試験の主な被験者背景別の
8 週時の UCDAI スコアのベースラインからの変化量 (FAS^{a)} b)

		メサラジン 3,600 mg 群 (90 例)	本剤群	
			6 mg 群 (91 例)	9 mg 群 (91 例)
性	男性	-1.55 [-2.28, -0.82] (47 例)	0.01 [-0.73, 0.75] (46 例)	-1.14 [-1.80, -0.47] (57 例)
	女性	-1.22 [-2.09, -0.35] (43 例)	-0.05 [-0.90, 0.80] (45 例)	-0.43 [-1.41, 0.55] (34 例)
年齢	65 歳未満	-1.25 [-1.83, -0.67] (83 例)	-0.13 [-0.71, 0.45] (84 例)	-1.00 [-1.59, -0.41] (81 例)
	65 歳以上	-3.10 [-4.93, -1.26] (7 例)	1.36 [-0.48, 3.21] (7 例)	0.15 [-1.38, 1.68] (10 例)
ベースライン時の UCDAI スコア	6 未満	-0.83 [-1.94, 0.28] (20 例)	-0.23 [-1.34, 0.88] (20 例)	-0.41 [-1.52, 0.70] (20 例)
	6 以上	-1.55 [-2.20, -0.91] (70 例)	0.03 [-0.61, 0.67] (71 例)	-0.99 [-1.63, -0.35] (71 例)
ベースライン時の再燃の期間	6 カ月未満	-1.77 [-2.41, -1.13] (70 例)	-0.05 [-0.69, 0.59] (70 例)	-0.93 [-1.55, -0.32] (75 例)
	6 カ月以上	-0.08 [-1.18, 1.02] (20 例)	0.11 [-0.97, 1.18] (21 例)	-0.59 [-1.83, 0.65] (16 例)
罹病期間	5 年未満	-0.70 [-1.54, 0.15] (39 例)	-0.26 [-1.06, 0.54] (44 例)	-0.86 [-1.85, 0.12] (29 例)
	5 年以上	-1.92 [-2.67, -1.18] (51 例)	0.22 [-0.56, 0.99] (47 例)	-0.88 [-1.56, -0.21] (62 例)
病変の拡がりによる病型分類	全大腸炎	-1.62 [-2.65, -0.60] (30 例)	-0.44 [-1.32, 0.45] (40 例)	-0.64 [-1.61, 0.33] (33 例)
	左側大腸炎	-1.45 [-2.20, -0.69] (50 例)	0.30 [-0.53, 1.14] (41 例)	-0.95 [-1.73, -0.18] (48 例)
	直腸炎	-0.34 [-1.79, 1.12] (9 例)	-0.04 [-1.52, 1.43] (9 例)	-0.40 [-2.22, 1.43] (6 例)
	右側又は区域性大腸炎	-3.69 (1 例)	4.76 (1 例)	-2.12 [-5.23, 1.00] (4 例)
臨床経過による分類	初回発作型	-17.67 (1 例)	6.73 (2 例)	- (0 例)
	再発寛解型	-1.52 [-2.17, -0.86] (67 例)	0.17 [-0.46, 0.80] (72 例)	-0.72 [-1.35, -0.08] (72 例)
	慢性持続型	-1.01 [-2.12, 0.10] (22 例)	-0.65 [-1.91, 0.61] (17 例)	-1.46 [-2.65, -0.27] (19 例)
治験薬投与開始時までの前治療	あり	-1.39 [-1.96, -0.82] (88 例)	-0.03 [-0.60, 0.55] (86 例)	-0.84 [-1.42, -0.27] (86 例)
	なし	-1.66 (2 例)	0.19 [-2.47, 2.85] (5 例)	-1.33 [-4.07, 1.42] (5 例)

変化量の調整平均 [95%信頼区間]

a) 排便回数サブスコア、血便サブスコア又は医師による全般的評価サブスコアの少なくとも 1 つがベースラインより後に一度も測定されなかったために、8 週時の UCDAI スコアが欠測となり補完もできなかった 2 例が解析から除外された。

b) 排便回数サブスコア、血便サブスコア及び医師による全般的評価サブスコアの欠測値はベースラインより後に測定された直前の値を用いて補完され、粘膜所見サブスコアの欠測値はベースラインの値を用いて補完された。

7.R.1.6 日本人 UC 患者における有効性について

申請者は、7.R.1.1～7.R.1.5 を踏まえ、本剤の有効性について、次のように説明している。

下記の点等を考慮すると、軽症から中等症の日本人 UC 患者に対する本剤の有効性は期待できると考える。

- 国内第 III 相試験において、副次評価項目である 8 週時の臨床的かつ内視鏡的寛解が認められた被験者の割合 (本剤 9 mg 群 3.3%、メサラジン 3,600 mg 群 2.2%) 及び臨床的改善が認められた被験者の割合 (本剤 9 mg 群 31.9%、メサラジン 3,600 mg 群 31.1%) について、本剤 9 mg 群とメサラジン 3,600 mg 群で明確な差は認められなかったこと。
- 海外第 III 相試験 (CB-01-02/01 試験及び CB-01-02/02 試験) において、軽症から中等症の活動期 UC 患者を対象としてプラセボに対する本剤 9 mg の優越性が検証されていること。

- 日本人と外国人の UC 患者において、有効性評価に影響を及ぼすような民族的要因は特に認められていないこと。

機構は、7.R.1.1～7.R.1.5 を踏まえ、日本人 UC 患者における本剤の有効性について次のように考える。

本剤の有効性については、下記の点等を考慮すると、軽症から中等症の日本人 UC 患者においても期待できる。ただし、国内第 III 相試験は非劣性試験としての分析感度が保証されているとはいえ、当該試験成績から本剤の有効性を評価すること自体に限界があったことについては、適切に情報提供する必要がある。

- 海外第 III 相試験（CB-01-02/01 試験及び CB-01-02/02 試験）において、軽症から中等症の活動期 UC 患者を対象としてプラセボに対する本剤 9 mg の優越性が検証されていること。
- 本薬は海外で長年の使用実績があり、欧米の診療ガイドラインにおいて、軽症から中等症の活動期 UC 患者に対する寛解導入を目的とした治療として推奨されていること（J Crohn's and Colitis 2017 : 769-84、Gastroenterology 2019; 156: 748-64）。
- 本剤の薬物動態（6.2.1 及び 6.R.2 参照）、UC の診断基準及び治療体系に明確な国内外差はなく、日本人と外国人の UC 患者において、有効性評価に影響を及ぼすような民族的要因は特に認められていないこと。

7.R.2 安全性について

本剤の安全性の評価においては、国内第 III 相試験成績についても海外第 III 相試験（CB-01-02/01 試験及び CB-01-02/02 試験）成績等と併せて検討した。機構は、7.R.2.1～7.R.2.3 の検討から、本剤の安全性は許容可能と考える。ただし、製造販売後調査等において本剤の安全性情報を引き続き収集する必要があると考える。

7.R.2.1 有害事象の発現状況の概要について

申請者は、UC 患者を対象とした国内外の本剤の臨床試験における発現状況の概要について、以下のよう説明している。

国内第 III 相試験及び海外第 III 相試験（2 試験併合）における有害事象の発現状況の概要は表 28 のとおりであった。国内第 III 相試験の本剤 9 mg 群とメサラジン 3,600 mg 群、海外第 III 相試験（2 試験併合）の本剤 9 mg 群とプラセボ群、並びに国内第 III 相試験の本剤 9 mg 群と海外第 III 相試験（2 試験併合）の本剤 9 mg 群のそれぞれにおいて臨床上問題となるような差異は認められなかった。

表 28 第 III 相試験における有害事象及び副作用の概要（安全性解析対象集団）

	国内第 III 相試験			海外第 III 相試験 (CB-01-02/01 試験及び CB-01-02/02 試験の併合)		
	メサラジン 3,600 mg 群 (91 例)	本剤群		プラセボ群 (258 例)	本剤群	
		6 mg 群 (91 例)	9 mg 群 (92 例)		6 mg 群 (254 例)	9 mg 群 (255 例)
全有害事象	53.8 (49)	61.5 (56)	44.6 (41)	53.5 (138)	60.6 (154)	56.5 (144)
全副作用	17.6 (16)	13.2 (12)	13.0 (12)	25.2 (65)	24.8 (63)	27.1 (69)
重篤な有害事象	4.4 (4)	8.8 (8)	7.6 (7)	3.1 (8)	2.0 (5)	2.7 (7)
重篤な副作用	1.1 (1)	1.1 (1)	2.2 (2)	0	1.2 (3)	0.8 (2)
投与中止に至った有害事象	12.1 (11)	35.2 (32)	21.7 (20)	16.7 (43)	18.9 (48)	15.3 (39)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0

割合% (例数)

機構は、以下のように考える。

国内第 III 相試験及び海外第 III 相試験（2 試験併合）の本剤各群の有害事象の発現状況について、それぞれメサラジン 3,600 mg 群及びプラセボ群と比べ臨床的に問題となるような傾向は認められなかったことを確認した。また、本剤各群について、国内第 III 相試験と海外第 III 相試験（2 試験併合）のいずれにおいても臨床的に問題となる傾向は認められなかったことを確認した。

7.R.2.2 注目すべき有害事象について

本剤はステロイド剤であることを踏まえ、機構は、国内第 III 相試験及び海外第 III 相試験（2 試験併合）における安全性の結果を基に、ステロイド剤で注意が必要とされている感染症及び糖質コルチコイド関連事象に注目して検討を行った。

7.R.2.2.1 感染症について

申請者は、感染症¹⁰⁾について、以下のように説明している。

国内第 III 相試験及び海外第 III 相試験（2 試験併合）における感染症の発現状況は表 29 のとおりであり、本剤各群の感染症の発現割合について、それぞれメサラジン 3,600 mg 群及びプラセボ群と臨床問題となるような差異は認められなかった。国内第 III 相試験において本剤 9 mg 群の 1 例で重篤な感染症（感染性腸炎）が認められ、本剤との因果関係が否定されなかったものの、転帰は回復であった。その他に認められた感染症の重症度はいずれも軽度又は中等度であった。海外第 III 相試験（2 試験併合）で認められた感染症の重症度のほとんどは軽度又は中等度であり、重篤な感染症はプラセボ群の 1 例（骨盤膿瘍）で認められた。

表 29 第 III 相試験においていずれかの群で 2 例以上に認められた感染症の発現状況（安全性解析対象集団）

	国内第 III 相試験			海外第 III 相試験 (CB-01-02/01 試験及び CB-01-02/02 試験の併合)		
	メサラジン 3,600 mg 群 (91 例)	本剤群		プラセボ群 (258 例)	本剤群	
		6 mg 群 (91 例)	9 mg 群 (92 例)		6 mg 群 (254 例)	9 mg 群 (255 例)
感染症	16.5 (15)	7.7 (7)	16.3 (15)	9.7 (25)	12.2 (31)	11.0 (28)
ウイルス性上気道感染	12.1 (11)	1.1 (1)	10.9 (10)	0	0.8 (2)	0
インフルエンザ	0	2.2 (2)	1.1 (1)	1.2 (3)	0.8 (2)	1.2 (3)
気管支炎	0	1.1 (1)	1.1 (1)	0	0.8 (2)	0.8 (2)
尿路感染	0	0	0	0.4 (1)	0.4 (1)	2.0 (5)
上咽頭炎	0	0	0	2.3 (6)	5.1 (13)	1.6 (4)
気道感染	0	0	0	0.4 (1)	0	1.2 (3)
上気道感染	1.1 (1)	0	0	1.2 (3)	2.4 (6)	0.8 (2)
鼻炎	0	0	0	0	0.8 (2)	0
口角口唇炎	3.3 (3)	0	0	0	0	0
ウイルス性気道感染	0	0	0	1.2 (3)	0	0
急性扁桃炎	0	0	0	0.8 (2)	0	0
耳感染	0	0	0	0.8 (2)	0	0

発現割合% (例数)
MedDRA/J ver.23.0

機構は、以下のように考える。

国内第 III 相試験及び海外第 III 相試験（2 試験併合）における感染症の発現状況について、本剤各群とメサラジン 3,600 mg 群及びプラセボ群を比較してそれぞれ臨床的に問題となるような違いはないことを確認した。ただし、ステロイドは免疫抑制作用による感染症のリスクがあることが認識されていること、国内第 III 相試験で本剤投与と因果関係が否定できない重篤な感染症が認められていること等から、添付文書で重篤な感染症について注意喚起する必要がある。

¹⁰⁾ MedDRA SOC の「感染症および寄生虫症」に該当する事象。

7.R.2.2.2 糖質コルチコイド関連事象と血漿中コルチゾール濃度について

申請者は、糖質コルチコイド関連事象と血漿中コルチゾール濃度について以下のように説明している。

国内第 III 相試験及び海外第 III 相試験（2 試験併合）における 8 週時の糖質コルチコイド関連事象¹¹⁾の発現状況は表 30 のとおりであり、本剤各群の糖質コルチコイド関連事象の発現割合について、それぞれメサラジン 3,600 mg 群及びプラセボ群と比較して临床上問題となるような差異は認められなかった。また、8 週時に認められた糖質コルチコイド関連事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であった。

表 30 第 III 相試験における 8 週時の糖質コルチコイド関連事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	国内第 III 相試験			海外第 III 相試験 (CB-01-02/01 試験及び CB-01-02/02 試験の併合)		
	メサラジン 3,600 mg 群 (91 例)	本剤群		プラセボ群 (258 例)	本剤群	
		6 mg 群 (91 例)	9 mg 群 (92 例)		6 mg 群 (254 例)	9 mg 群 (255 例)
糖質コルチコイド関連事象	8.8 (8)	7.7 (7)	5.4 (5)	10.5 (27)	7.5 (19)	10.2 (26)
不眠症	4.4 (4)	4.4 (4)	3.3 (3)	3.1 (8)	2.4 (6)	2.4 (6)
睡眠変化	4.4 (4)	4.4 (4)	2.2 (2)	4.7 (12)	3.9 (10)	2.7 (7)
ざ瘡	3.3 (3)	2.2 (2)	1.1 (1)	1.9 (5)	0.8 (2)	2.4 (6)
体液貯留	0	0	1.1 (1)	1.2 (3)	1.2 (3)	0.8 (2)
潮紅	1.1 (1)	1.1 (1)	0	1.2 (3)	0.4 (1)	0
満月様顔貌	0	1.1 (1)	0	1.6 (4)	1.2 (3)	1.2 (3)
男性型多毛症	0	1.1 (1)	0	0	0	0.4 (1)
皮膚線条	0	1.1 (1)	0	0.8 (2)	0	0
気分変化	1.1 (1)	0	0	4.3 (11)	3.9 (10)	3.5 (9)

割合% (例数)

MedDRA/J ver.23.0

また、国内第 III 相試験及び海外第 III 相試験（2 試験併合）における血漿中コルチゾール濃度の推移は図 1 及び 2 のとおりであり、いずれの試験においても、本剤群の血漿中コルチゾール濃度は用量依存的に減少したものの、投与期間を通じて各群の血漿中コルチゾール濃度の平均値は基準値内で推移した。

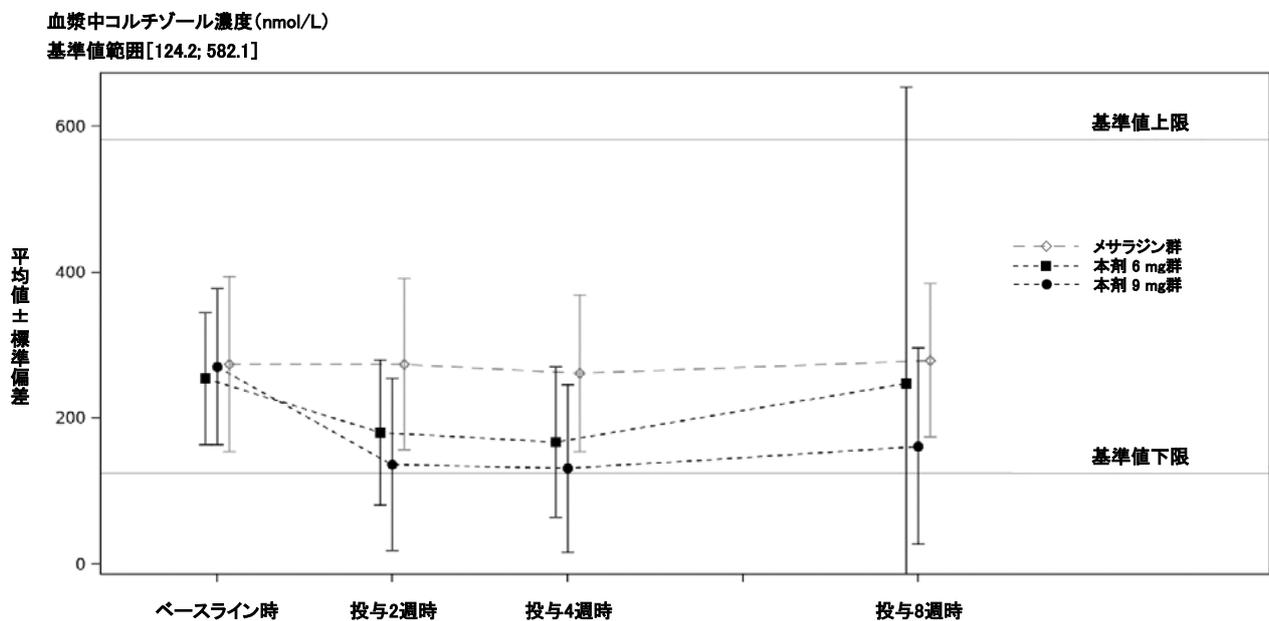


図 1 国内第 III 相試験における血漿中コルチゾール濃度の推移（平均値 ± 標準偏差）（安全性解析対象集団）

¹¹⁾ MedDRA PT の「満月様顔貌」、「睡眠変化」、「皮膚線条」、「不眠症」、「潮紅」、「ざ瘡」、「体液貯留」、「男性型多毛症」及び「気分変化」に該当する事象。

血漿中コルチゾール濃度 (nmol/L)
基準値範囲 [138; 690]

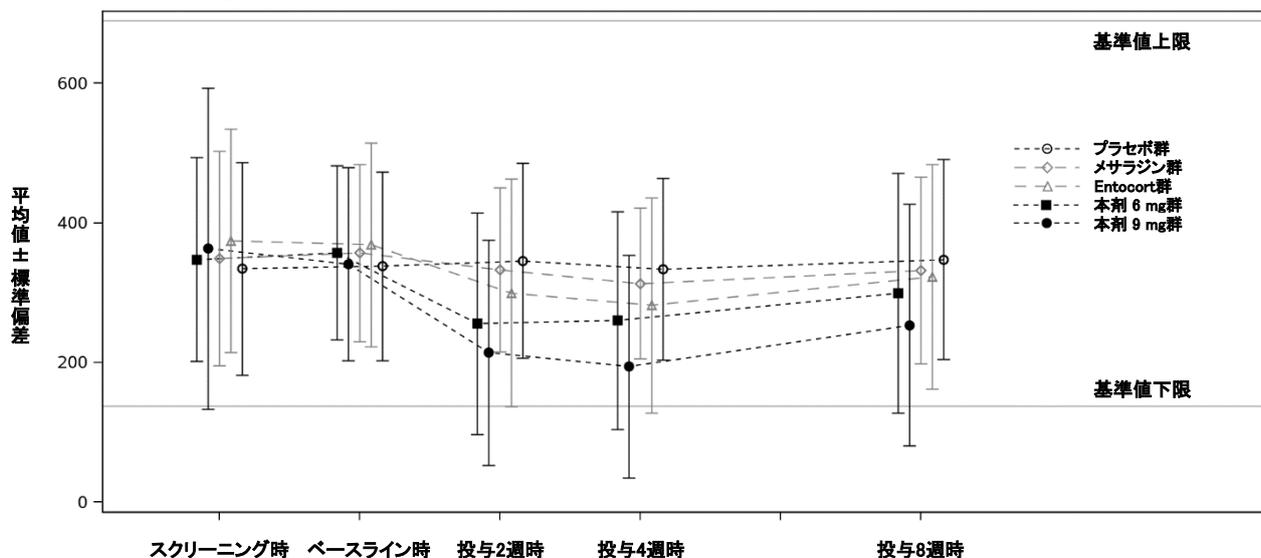


図2 海外第III相試験 (CB-01-02/01 試験及び CB-01-02/02 試験の併合) における血漿中コルチゾール濃度の推移 (平均値±標準偏差) (安全性解析対象集団)

機構は、以下のように考える。

国内第III相試験及び海外第III相試験 (2試験併合) のいずれにおいても、糖質コルチコイド関連事象の発現状況について、それぞれメサラジン 3,600 mg 群及びプラセボ群と比べ本剤各群で臨床的に問題となるような傾向は認められず、投与期間を通じて各群の血漿中コルチゾール濃度の平均値は基準値内で推移したことを確認した。

本剤は全身作用が弱いとされているものの、本剤各群で8週まで経時的なコルチゾール値の減少が認められていることから、本剤を長期投与した場合に副腎皮質機能抑制等の全身作用が発現するおそれがあり、漫然と投与を継続しないよう添付文書で注意喚起する必要がある。また、製造販売後においても糖質コルチコイド関連事象の発現状況等を注視し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に提供する必要がある。

7.R.2.3 海外における本剤の製造販売後の安全性情報

申請者は、海外における本剤の製造販売後の安全性情報について、以下のように説明している。

本剤は、2013年2月にオランダで承認されて以降、2021年4月30日時点で75以上の国又は地域で承認されており、本剤の海外での製造販売後から2021年4月30日までの推定累積使用患者数は1,453,098人月であった。本剤の安全性について、2021年4月30日までに集積された副作用自発報告に基づき評価した。その結果、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

機構は、現時点までの海外における本剤の製造販売後情報からは、新たな安全性の問題は認められていないことを確認した。

7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

軽症から中等症のUCの寛解導入における薬物療法では、経口5-ASA製剤の単独又は局所製剤との併

用、効果不十分な場合等はステロイドの経口投与が推奨されている。ステロイドの経口投与は寛解導入に有効であるものの、投与期間が長期間になると、高血圧、耐糖能障害、白内障、骨粗鬆症、精神障害等の副作用が懸念される。

本剤は、有効成分であるブデソニドの低い生物学的利用率、製剤の徐放化及び腸溶性フィルムコーティングにより従来のステロイドの経口剤と比べて全身曝露量が少なく、全身性の副作用が軽減されることが期待される。本剤は、軽症から中等症の活動期 UC に対する寛解導入に係る効能・効果で欧米を含む 75 以上の国又は地域で既に承認され、欧米の診療ガイドラインにおいて 5-ASA で効果不十分な軽症から中等症の活動期 UC 患者に対する治療として推奨されている（J Crohn's and Colitis 2017 : 769-84、Gastroenterology 2019; 156: 748-64）。UC の診断基準及び治療体系は国内外で同様であること等を考慮すると、本邦においても軽症から中等症の活動期 UC 患者に対する新たな治療選択肢の一つになると考える。

機構は、国内第 III 相試験並びに海外第 III 相試験（CB-01-02/01 試験及び CB-01-02/02 試験）の成績に加え、海外における臨床的位置付けも踏まえると、従来のステロイドの経口剤の副作用を軽減すること等が期待される本剤は、本邦においても軽症から中等症の活動期 UC 患者に対する治療選択肢の一つになると考える。

7.R.4 効能・効果について

機構は、本剤の効能・効果について、以下のように考える。

国内第 III 相試験並びに海外第 III 相試験（CB-01-02/01 試験及び CB-01-02/02 試験）の成績を踏まえると、本剤の有効性は期待され（7.R.1 参照）、安全性は許容可能であった（7.R.2 参照）。国内第 III 相試験並びに海外第 III 相試験（CB-01-02/01 試験及び CB-01-02/02 試験）の対象患者は、軽症から中等症の活動期 UC 患者であったことから、本剤と同様に軽症から中等症の UC 患者に使用される既承認のメサラジン経口剤の効能・効果も踏まえ、本剤の効能・効果は、「活動期潰瘍性大腸炎（重症を除く）」と設定することが適切と考える。

また、国内第 III 相試験は非劣性試験としての分析感度が保証されているとはいえ、当該試験成績から本剤の有効性を評価すること自体に限界があることを考慮すると、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起し、薬剤選択上の情報を医療現場に提供することが適切である。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、メサラジン 3,600 mg を対照とした国内臨床試験で有効性が検証されていないことを十分に理解した上で、本剤投与の適否を判断すること。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量について、以下のように説明している。

海外第 II 相試験（CRO-03-53 試験〈参考資料〉）において、本剤 9 mg を 1 日 1 回経口投与した結果、4 週間で一定の臨床的改善及び臨床的寛解、8 週間まで効果の持続が認められたことを踏まえ、海外第 III 相試験（CB-01-02/01 試験及び CB-01-02/02 試験）では、より低用量の検討を目的に本剤 6 mg 群も加え、本剤の用法・用量は 6 mg 又は 9 mg を 1 日 1 回投与と設定することとした。その結果、CB-01-02/01 試験及び CB-01-02/02 試験のいずれにおいてもプラセボ群に対する本剤 9 mg 群の優越性が示され（7.R.1.3 参照）、本剤 6 mg 群のプラセボ群に対する統計学的有意差は示されなかった（7.2 及び 7.3 参照）。また、本剤 9 mg 群と本剤 6 mg 群の安全性プロファイルに明確な差異は認められず、いずれの本剤群も安全性

は許容可能であった（7.R.2 参照）。

本邦では、海外第 III 相試験（CB-01-02/01 試験及び CB-01-02/02 試験）の結果を踏まえ、国内第 I 相試験（000232 試験）において、本剤 6 mg、9 mg 及び 15 mg を単回投与したときの薬物動態、安全性及び忍容性を検討した。その結果、いずれの投与量でも忍容性は良好であり、日本人と外国人との薬物動態は、本剤各群において外国人と比較して日本人で曝露量の平均値が高い傾向が認められたものの、明確な差異は認められなかった（6.2.1 参照）。

国内第 III 相試験の本剤の用法・用量について、海外で UC に係る既承認の用法・用量である本剤 9 mg を 1 日 1 回投与に加えて、国内第 I 相試験（000232 試験）において本剤各群において白人と比較して日本人で曝露量の平均値が高い傾向が認められたことを考慮し、低用量の本剤 6 mg の 1 日 1 回投与を設定した。その結果、本剤 9 mg は国内第 III 相試験において安全性が許容可能であり（7.R.2 参照）、海外第 III 相試験（CB-01-02/01 試験及び CB-01-02/02 試験）の成績等も踏まえると有効性が期待された（7.R.1 参照）。また、国内第 III 相試験、CB-01-02/01 試験及び CB-01-02/02 試験では、本剤の用法を朝食後投与と設定して有効性及び安全性が検討されたものの、空腹時投与による曝露量の増加が安全性上問題となる可能性は低く、本剤は食事の摂取状況にかかわらず投与可能と考えた（6.R.1 参照）。

以上より、本剤の用法・用量を 9 mg を 1 日 1 回朝経口投与と設定することとした。

なお、国内第 III 相試験並びに海外第 III 相試験（CB-01-02/01 試験及び CB-01-02/02 試験）では、本剤を 8 週間以上投与した際の有効性及び安全性は検討していないことから、本剤投与中は患者の病態を十分観察し、投与開始 8 週間を目安に本剤の必要性を検討し、漫然と投与を継続しない旨を用法・用量に関連する注意の項において注意喚起することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

国内第 III 相試験並びに海外第 III 相試験（CB-01-02/01 試験及び CB-01-02/02 試験）で得られた成績等を踏まえると、本剤の用法・用量として、「通常、成人にはブデソニドとして 9 mg を 1 日 1 回朝経口投与する。」と設定することは妥当と考える。また、投与期間について、本剤はステロイド剤であり不必要な長期間投与は避けるべきであることから、本剤投与中は患者の病態を十分観察し、投与開始 8 週間を目安に本剤の必要性を検討し、漫然と投与を継続しない旨を用法・用量に関連する注意の項において注意喚起することは妥当である。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後に表 31 のような使用成績調査を計画している。

表 31 使用成績調査実施計画骨子（案）

目的	糖質コルチコイド関連事象の発現状況の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	軽症から中等症の活動期 UC 患者
予定症例数	400 例
観察期間	本剤投与開始から 12 週間
主な調査項目	糖質コルチコイド関連事象の発現状況に係る以下の項目 ・臨床症状、発現時の状況 ・担当医師による因果関係の判定、重篤性、他の被疑薬、処置等 ・臨床検査値（コルチゾール、血糖、HbA1c）

機構は、製造販売後調査において、糖質コルチコイド関連事象について検討する方針は許容可能であるものの、調査計画の詳細については今後検討が必要と考える。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の活動期潰瘍性大腸炎（重症を除く）に対する有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は活動期潰瘍性大腸炎（重症を除く）における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 5 年 5 月 23 日

申請品目

[販 売 名] コレチメント錠 9 mg
[一 般 名] ブデソニド
[申 請 者] フェリング・ファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 4 年 6 月 23 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 有効性について

専門協議において、審査報告(1)に記載した「7.R.1 有効性について」に関する機構の判断について、以下のような意見が出された。

- 海外第 III 相試験 (CB-01-02/01 試験及び CB-01-02/02 試験) 成績や海外での使用実績等から、軽症から中等症の日本人 UC 患者においても本剤の有効性が期待できるとする機構の判断を支持する。国内第 III 相試験成績について適切に情報提供することは重要である。
- 本剤の有効性が想定より小さいかもしれないが、メサラジン不応例又は不耐例への使用や、従来のステロイド剤より副作用の軽減が期待されて、高齢者等、安全性上の問題から従来の経口ステロイド剤を使用しにくい患者等へ使用されることも想定される。本剤は本邦において、軽症から中等症の活動期 UC に対する治療の選択肢としての意義を有する。
- 国内第 III 相試験は、非劣性試験としての分析感度が十分ではないものの、当該試験の成績から日本人 UC 患者に対する有効性についてどのようなことが言えるか明らかにしておくことも重要である。

機構は、専門委員の意見を踏まえて、国内第 III 相試験で認められた日本人 UC 患者における有効性を以下のようにまとめて説明した。

申請者は、国内第 III 相試験においてメサラジン (アサコール錠) 3,600 mg 群の 8 週時の UCDAI スコアのベースラインからの変化量が、非劣性マージンの設定根拠であるアサコール錠の国内第 III 相寛解導入試験 (03010301 試験) におけるアサコール錠 3,600 mg 群の 8 週時の UCDAI スコアのベースラインからの減少度と乖離した理由を以下のとおり考察している。

- 03010301 試験 (20■■～20■■年に実施) と国内第 III 相試験 (2018～2020 年に実施) に加え、同じくメサラジン製剤であるリアルダ錠の国内第 III 相寛解導入試験 (U33 試験) (20■■～20■■年に実施) の対象集団について患者背景を比較したところ、03010301 試験以降、国内第 III 相試験までに前治療のメサラジンの用量は増加傾向にあり、各試験に組み入れられた対象集団の内訳に差異があった (表 32)。

表 32 各試験のメサラジン 3,600 mg 群において前治療として高用量メサラジンを使用していた被験者の割合

試験名	03010301 試験 ^{a)}	U33 試験 ^{b)}	国内第 III 相試験
試験実施時期	20■■～20■■年	20■■～20■■年	2018～2020年
前治療のメサラジン用量	ペンタサ錠 2,250 mg/日超	ペンタサ錠 2,250 mg/日超又は アサコール錠 2,400 mg/日超	メサラジン (製剤は問わない) 2,400 mg/日超
被験者割合 (例数)	0% (0/64 例)	44.3% (58/131 例)	76.9% (70/91 例)

a) 「アサコール錠 400 mg」申請資料概要

b) 「リアルダ錠 1200 mg」申請資料概要

- 各試験におけるメサラジン 3,600 mg 群の有効性の結果を比較すると表 33 のとおりであり、03010301 試験以降の各試験におけるメサラジン 3,600 mg 群の有効性は低下傾向を認めた。

表 33 各試験のメサラジン 3,600 mg 群における 8 週時の UCDAI スコアのベースラインからの変化量

試験名	03010301 試験 ^{a)}	U33 試験 ^{b)}	国内第 III 相試験 ^{c)}
試験実施時期	20■■～20■■年	20■■～20■■年	2018～2020年
変化量 [95%信頼区間]	-2.9 [-3.5, -2.3]	-1.8 [-2.3, -1.4]	-1.39 [-1.95, -0.84]

a) 「アサコール錠 400 mg」添付文書

b) 「リアルダ錠 1200 mg」審査報告書 (平成 28 年 8 月 17 日)

c) 審査報告 (1) 「7.1 国内第 III 相試験」

- U33 試験におけるアサコール錠 3,600 mg 群の前治療別の部分集団解析の結果、前治療のメサラジン用量が高くなるに従い、8 週時の UCDAI スコアのベースラインからの変化量が小さくなる傾向が認められた (「リアルダ錠 1200 mg」申請資料概要)。また、国内第 III 相試験における前治療のメサラジンの用量別の部分集団解析の結果は表 34 のとおりであり、メサラジン 3,600 mg 群では前治療のメサラジンが高用量 (3,600 mg 以上) の部分集団で変化量が小さかった。

表 34 国内第 III 相試験の前治療のメサラジン (製剤は問わない) の用量別の 8 週時の UCDAI スコアのベースラインからの変化量 (FAS^{a) b)})

	メサラジン 3,600mg 群 (90 例)	本剤 6 mg 群 (91 例)	本剤 9 mg 群 (91 例)
3,600 mg 未満 又は前治療なし	-2.12 [-3.10, -1.13] (25 例)	0.37 [-0.50, 1.24] (32 例)	-0.88 [-1.72, -0.04] (34 例)
3,600 mg 以上	-1.12 [-1.81, -0.44] (65 例)	-0.22 [-0.94, 0.50] (59 例)	-0.86 [-1.59, -0.13] (57 例)

変化量の調整平均 [95%信頼区間]

a) 排便回数サブスコア、血便サブスコア又は医師による全般的評価サブスコアの少なくとも 1 つがベースラインより後に一度も測定されなかったために、8 週時の UCDAI スコアが欠測となり補完もできなかった 2 例 (本剤 9 mg 群 1 例及びメサラジン 3,600 mg 群 1 例) が解析から除外された。

b) 排便回数サブスコア、血便サブスコア及び医師による全般的評価サブスコアの欠測値はベースラインより後に測定された直前の値を用いて補完され、粘膜所見サブスコアの欠測値はベースラインの値を用いて補完された。

以上の結果を踏まえると、前治療としてのメサラジンの用量が高くなるにつれ、メサラジン 3,600 mg に対する治療反応性が低くなったことが考えられる。したがって、本剤の国内第 III 相試験では、医療現場において UC に対し高用量のメサラジン製剤が更に使用されるようになり、治療反応性の低いことが想定される被験者の組入れ割合が高くなったことが、アサコール錠 3,600 mg 群において、03010301 試験と同程度の変化量が認められなかった一因と推察された。

機構は、以下のように考える。

① メサラジン 3,600 mg 群の有効性が試験計画時の想定と異なった要因について

近年、本邦において UC の治療に対し、高用量のメサラジン製剤が承認され使用可能となっている状況にあり¹²⁾、それに伴い、本邦の UC に係る治療指針では、軽症から中等症の UC の寛解導入療法としてメサラジンは高用量の効果が高いため、最大量での投与が望ましい旨が記載された。これらの状況も考慮すると、申請者の説明のように 03010301 試験の実施時期と比較して、U33 試験や国内第 III 相試験が実施された時期には、UC 治療におけるメサラジン投与量の増加に伴い、高用量のメサラジンを投与される患者の割合が増加傾向にあった可能性はある。また、メサラジンによる前治療を受けている患者は概ねメサラジンに対する反応性を有することが推定されるが、高用量のメサラジンによる前治療を受けてもなお活動性の UC の症状を呈し臨床試験に組み入れられた被験者は、メサラジンによる前治療を受けている患者の中では相対的に治療反応性が低いことが想定され、国内第 III 相試験における前治療のメサラジンの用量別の部分集団解析の結果（表 32）からも、前治療としてのメサラジンの用量が高くなるにつれ、メサラジン 3,600 mg に対する治療反応性が低下するとの申請者の考察は妥当である。国内第 III 相試験ではメサラジンによる前治療の有無にかかわらず被験者を組入れ可能とされ、結果的に高用量（3,600 mg 以上）のメサラジンによる前治療を行っていた被験者が多く組み入れられたこと¹³⁾を踏まえると、国内第 III 相試験におけるメサラジン 3,600 mg の有効性が事前の想定と異なったことは、上述のような本邦における UC の治療環境の変化が一因と推察される。

② 本剤の有効性について

本剤の有効性について、海外第 III 相試験（CB-01-02/01 試験及び CB-01-02/02 試験）において本剤 9 mg のプラセボに対する有効性が検証されている。本剤の薬物動態、UC の診断基準及び治療体系に明確な国内外差はないことに加え、本薬の経口剤（ゼンタコートカプセル 3 mg）がクローン病に係る適応で、本薬の注腸フォーム剤（レクタブル 2 mg 注腸フォーム 14 回）が UC に係る適応で国内外で承認されており、有効性評価に影響を及ぼすような民族的要因は、他の本薬製剤も含め特に認められていないことから、海外第 III 相試験成績が日本人における有効性評価の参考にできる。本薬の作用機序とこれらの状況、及び専門委員の指摘を踏まえ、国内第 III 相試験における本剤の有効性の結果について解釈には限りがあるものの、改めて次のように整理した。主要評価項目であるベースラインからの UCDAI スコアの変化量について、本剤 6 mg 群では低下がほとんど認められていない（変化量 [95%信頼区間]：-0.02 [-0.57, 0.54]）のに対し、本剤 9 mg 群では一定の UCDAI スコアの低下（変化量 [95%信頼区間]：-0.87 [-1.42, -0.31]）が認められていること（表 12）、副次評価項目である臨床的改善が認められた被験者が本剤 9 mg 群で一定の割合認められていること（表 25）は、試験計画時の想定より小さいものの日本人 UC 患者における本剤 9 mg の有効性を示唆する。また、国内第 III 相試験における前治療のメサラジンの用量別の部分集団解析（表 34）について、メサラジン 3,600 mg 群では、前治療としてメサラジンが既に 3,600 mg 以上使用されていた集団で主要評価項目の変化量は小さく、前治療のメサラジンの用量が 3,600 mg 未満の集団の方が変化量は大きな傾向が確認され、本剤 6 mg 群では、いずれの集団でもベースラインから変化がほぼ認められないのに対し、本剤 9 mg 群では、いずれの部分集団においても同程度に一定の変化量が認められた。このような考察からは、本剤 9 mg は、試験計画時の想定より変

¹²⁾ 本邦における軽症から中等症の活動期 UC に対するメサラジン製剤の用量として、ペンタサ錠の 4,000 mg 及びアサコール錠の 3,600 mg がそれぞれ 2008 年及び 2009 年に承認され、リアルダ錠の 4,800 mg が 2016 年に承認された。

¹³⁾ 前治療のメサラジンの用量が 3,600 mg 以上の被験者の割合は、メサラジン 3,600 mg 群、本剤 6 mg 群及び本剤 9 mg 群でそれぞれ 71.4%（65/91 例）、64.8%（59/91 例）及び 62.0%（57/92 例）であった。

化量は小さいながら、総合的には日本人 UC 患者においてメサラジンによる前治療の程度によらず有効性を示すことが期待できる。

③ 本剤の臨床的位置付けについて

本剤は、欧米の診療ガイドラインではメサラジンで効果不十分な場合等に使用するとされ、長年にわたる使用実績がある。本邦においても同様の位置付けになることが推測されるが、上記有効性に関する情報を踏まえると、特にメサラジンを高用量で投与しても効果が不十分な患者でより有用である可能性がある。本剤の有効成分であるブデソニドは従来のステロイドと比べ経口投与時の全身曝露量が低く（Dig Dis Sci 1983; 28:161-8、Clin Pharmacol Ther 2000; 67: 373-81）、全身性の副作用が少ないことが報告されており（Clin Pharmacokinet 2001; 40: 723-51）、米国の診療ガイドライン（Gastroenterology 2019; 156: 748-64）では副作用の回避を考慮する場合には従来のステロイド剤より本剤を選択することもあり得る旨が記載されていること等から、本邦においても安全性の観点から、ステロイド剤の中から本剤が選択される可能性もある。

本剤の有効性に関する上記の検討結果及び臨床的位置付けを踏まえると、本剤は、本邦における軽症から中等症の活動期 UC に対する治療の選択肢の一つとして臨床的に意義がある。

以上の本剤の有効性及び臨床的意義に対する機構の判断は専門委員から支持された。

1.2 安全性について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した「7.R.2 安全性について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.3 効能・効果について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した「7.R.4 効能・効果について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。なお、効能・効果に関連する注意の項には、国内第 III 相試験の結果を端的に反映して、「国内臨床試験で非劣性が検証されていない」旨を記載してはどうかとの意見があった。

機構は、上記の専門委員の意見も踏まえ、効能・効果及び効能・効果に関連する注意を以下のように設定することが適切と判断した。

[効能・効果]

活動期潰瘍性大腸炎（重症を除く）

[効能・効果に関連する注意]

「臨床成績」の項の内容を熟知し、メサラジン 3,600 mg を対照とした国内臨床試験で非劣性が検証されていないことを十分に理解した上で、本剤投与の適否を判断すること。

1.4 用法・用量について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した「7.R.5 用法・用量について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、用法・用量及び用法・用量に関連する注意を以下のように設定することが適切と判断した。

[用法・用量]

通常、成人にはブデソニドとして 9 mg を 1 日 1 回朝経口投与する。

[用法・用量に関連する注意]

本剤投与中は患者の病態を十分観察し、投与開始 8 週間を目安に本剤の必要性を検討し、漫然と投与を継続しないこと。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）に記載した「7.R.6 製造販売後の検討事項について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。また、以下のような意見が出された。

- 製造販売後調査において、本剤の UC に対する有効性に関する情報を患者背景や併用薬等と共に収集し、本剤の使用実態下における有用性を確認できる計画とすることが望ましい。

機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 35 に示す安全性検討事項を設定すること、及び表 36 に示す追加の医薬品安全性監視活動を実施することが適切と判断した。また、上記の専門委員からの意見を踏まえ、一般使用成績調査（表 37）において、患者背景、併用薬や有効性に関する情報を収集することが適切と判断した。

表 35 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・なし	・糖質コルチコイド関連事象 ・重篤な感染症	・なし
有効性に関する検討事項		
・なし		

表 36 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・一般使用成績調査	・なし

表 37 一般使用成績調査計画の骨子（案）

目的	糖質コルチコイド関連事象の発現状況の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	活動期 UC 患者（重症を除く）
観察期間	本剤投与開始から 12 週間
予定症例数	400 例
主な調査項目	糖質コルチコイド関連事象の発現状況に係る以下の項目 ・臨床症状、発現時の状況 ・担当医師による因果関係の判定、重篤性、他の被疑薬、処置等 ・臨床検査値（コルチゾール、血糖、HbA1c） 患者背景（潰瘍性大腸炎の重症度・罹患期間、合併症、前治療薬等）、併用薬、有効性（排便回数、血便、粘膜所見、UCDAI スコア等）

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
26	6	また、8 週時に認められた糖質コルチコイド関連事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であった。	また、8 週時に認められた糖質コルチコイド関連事象の重症度のほとんどは軽度又は中等度であり、重度の糖質コルチコイド関連事象は本剤 6 mg 群の 3 例（不眠症、睡眠変化、潮紅、気分変化各 1 例（重複あり））で認められた。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新投与経路医薬品として申請されたものの、本品目と同一の有効成分及び投与経路を有する既承認医薬品である「ゼンタコートカプセル 3 mg」の再審査期間（令和 4 年 9 月 27 日まで）が満了したことから、経口投与における新効能とみなして再審査期間は 4 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

活動期潰瘍性大腸炎（重症を除く）

[用法・用量]

通常、成人にはブデソニドとして 9 mg を 1 日 1 回朝経口投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
5-ASA	5-Aminosalicylate acid	5-アミノサリチル酸
AUC	Area under the concentration versus time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC _{inf}	AUC up to infinity	投与開始時から投与後無限大時間までの AUC
AUC _{ss}	Area under the concentration-time curve at steady state	定常状態の AUC
C _{max}	Maximum observed concentration of drug	最高薬物濃度
C _{max,ss}	Maximum observed concentration of drug at steady state	定常状態の最高薬物濃度
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GC-MS	Gas chromatography-mass spectrometry	ガスクロマトグラフィー質量分析
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements of Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q3B ガイドライン	—	「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改訂について」（平成 15 年 6 月 24 日付け医薬審発第 0624001 号）
ITT	Intention-to-Treat	—
JAK	Janus kinase	ヤヌスキナーゼ
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム型質量分析
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MF	Master file	原薬等登録原簿
PT	preferred term	基本語
PTP	Press through packaging	—
SOC	System Organ Class	器官別大分類
t _{1/2}	Elimination half life	消失半減期
t _{max}	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
UC	Ulcerative colitis	潰瘍性大腸炎
UCDAI	Ulcerative Colitis Disease Activity Index	潰瘍性大腸炎の疾患活動指数
UV/VIS	Ultraviolet-visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
副作用	—	本剤との因果関係が否定できない有害事象
本剤	—	ブデソニド腸溶性徐放錠
本薬	—	ブデソニド