2.5 臨床に関する概括評価

目次

2.5.1 製品開発の根拠 8
2.5.1.1 薬理学的分類 8
2.5.1.2 本剤の特徴 8
2.5.1.3 目標適応症の臨床的／病態生理学的側面及び現在の治療法 8
2.5.1.3.1 潰瘍性大腸炎の臨床的／病態生理学的側面 8
2.5.1.3.2 現在の治療法 10
2.5.1.3.3 本剤の開発意義（本剤の臨床上の位置付け） 11
2.5.1.4 本剤の臨床開発 12
2.5.1.4.1 開発の経緯 12
2.5.1.4.2 臨床データパッケージ 17
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 22
2.5.2.1 申請製剤及び開発製剤の同等性 22
2.5.2.2 生物薬剤学 22
2.5.2.2.1 本剤及びブデソニド腸溶性徐放剤とのバイオアベイラビリティの比較 22
2.5.2.2.2 食事の影響 23
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 24
2.5.3.1 薬物動態 24
2.5.3.1.1 消化管内挙動の検討 24
2.5.3.1.2 反復投与時の薬物動態 27
2.5.3.1.3 日本人及び外国人における薬物動態の比較 27
2.5.3.1.4 薬物動態に及ぼす内因性及び外因性要因 29
2.5.3.1.5 薬物相互作用 29
2.5.3.1.6 特定の患者集団 29
2.5.4 有効性の概括評価 30
2.5.4.1 有効性評価に用いた試験の概要 30
2.5.4.1.1 試験デザイン 30
2.5.4.1.2 対象患者 32
2.5.4.1.3 有効性評価項目 32
2.5.4.1.4 統計手法 34
2.5.4.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 37
2.5.4.3 有効性の結果 38
2.5.4.3.1 UCDAI総スコアのベースラインからの変化量（主要評価項目） 38
2.5.4.3.2 臨床的・内視鏡的寛解 43
2.5.4.3.3 臨床的改善 46
2.5.4.3.4 内視鏡的改善 50
2.5.4.3.5 臨床的寛解 54
2.5.4.3.6 内視鏡的寛解 58
2.5.4.3.7 部分集団における有効性の評価 59
2.5.4.3.8 有効性のまとめ 62
2.5.5 安全性の概括評価 65

2.5.5.1 安全性評価に用いた試験の概要 65
2.5.5.2 臨床的安全性に関連する非臨床安全性データ 66
2.5.5.3 安全性の評価方法 66
2.5.5.4 解析対象 66
2.5.5.5 曝露状況 67
2.5.5.5.1 健康成人を対象とした試験 67
2.5.5.5.2 軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした試験 67
2.5.5.6 人口統計学的特性 69
2.5.5.6.1 健康成人を対象とした試験 69
2.5.5.6.2 軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした試験 69
2.5.5.7 有害事象 69
2.5.5.7.1 有害事象の要約 69
2.5.5.7.2 比較的よく見られる有害事象 70
2.5.5.7.3 副作用（治験担当医師により関連性ありと判断された有害事象） 73
2.5.5.7.4 死亡及びその他の重篤な有害事象 76
2.5.5.7.5 中止に至った有害事象 77
2.5.5.7.6 注目すべき有害事象 77
2.5.5.7.7 糖質コルチコイド作用 78
2.5.5.7.8 血漿中コルチゾール濃度 82
2.5.5.7.9 血清中デヒドロエピアンドロステロンサルフェート（DHEA-S濃度） 82
2.5.5.7.10 臨床検査値 82
2.5.5.7.11 バイタルサイン 82
2.5.5.8 特別な患者集団及び状況下における安全性 82
2.5.5.8.1 内因性要因 82
2.5.5.8.2 外因性要因 83
2.5.5.8.3 薬物相互作用 83
2.5.5.8.4 妊娠中及び授乳中の使用 83
2.5.5.8.5 薬物乱用 83
2.5.5.8.6 肝機能障害 83
2.5.5.9 市販後の使用経験 83
2.5.5.10 安全性のまとめ 84
2.5.5.11 推奨用法及び用量の設定根拠 84
2.5.5.12 民族的要因の影響の評価 86
2.5.5.12.1 内因性民族的要因 86
2.5.5.12.2 外因性民族的要因 87
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 90
2.5.6.1 治療の背景 90
2.5.6.1.1 疾患又は症状 90
2.5.6.1.2 現行の治療 90
2.5.6.2 ベネフィット 91
2.5.6.3 リスク 95
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 95
2.5.6.5 補遺 96

2.5.7 参考文献 97

表の目次

表 2.5-1 臨床的重症度による分類 9
表 2.5-2 軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎の寛解導入療法 10
表 2.5-3 本申請の臨床データパッケージ 19
表 2.5-4 薬物動態パラメータ：CRO-PK-06-178 試験（PP 解析対象集団） 23
表 2.5-5 空腹時及び食後投与の薬物動態パラメータ：CRO-PK-03-105 試験 24
表 2.5-6 ^{152}Sm-FE 999315 の消化管内挙動：CRO-01-28 試験 25
表 2.5-7 錠剤の崩壊時間：CRO-01-28 試験 25
表 2.5-8 薬物動態パラメータ：CRO-01-28 試験 25
表 2.5-9 標的臓器（上行結腸から下行結腸）における吸収及び吸収の割合： CRO-01-28 試験 26
表 2.5-10 空腹時単回投与及び反復投与後の薬物動態：CRO-PK-03-105 試験 27
表 2.5-11 日本人及び白人の薬物動態パラメータ：000232 試験（PP 解析対象集団） 29
表 2.5-12 主な有効性評価項目 34
表 2.5-13 投与後 8 週時の UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量：000234 試験（FAS） 38
表 2.5-14 投与後 8 週時の UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量：000234 試験〔Completer（FAS）〕 39
表 2.5-15 投与後 8 週時の UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量：000234 試験（FAS） 40
表 2.5-16 投与後 8 週時の UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量：000234 試験〔Completer（FAS）〕 41
表 2.5-17 独立中央判定委員会及び治験担当医師による粘膜所見サブスコア判定の要約：000234 試験（FAS） 42
表 2.5-18 投与後 8 週時に臨床的・内視鏡的寛解が認められた被験者の割合：000234 試験〔FAS、Completer（FAS）〕 44
表 2.5-19 投与後 8 週時に臨床的・内視鏡的寛解が認められた被験者の割合：CB-01-02/01 試験（ITT 解析対象集団：Worst Case） 44
表 2.5-20 投与後 8 週時に臨床的・内視鏡的寛解が認められた被験者の割合：CB-01-02/02 試験（ITT 解析対象集団：Worst Case） 45
表 2.5-21 投与後 8 週時に臨床的・内視鏡的寛解が認められた被験者の割合：併合解析（CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験）（併合 ITT 解析対象集団：Worst Case） 46
表 2.5-22 投与後 8 週時に臨床的改善が認められた被験者の割合：000234 試験〔FAS、Completer（FAS）〕 47
表 2.5-23 投与後 8 週時に臨床的改善が認められた被験者の割合：CB-01-02/01 試験（ITT 解析対象集団：Observed Case、Worst Case） 48
表 2.5-24 投与後 8 週時に臨床的改善が認められた被験者の割合：CB-01-02/02 試験（ITT 解析対象集団：Observed Case、Worst Case） 49
表 2.5-25 投与後 8 週時に臨床的改善が認められた被験者の割合：併合解析（CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験）（併合 ITT 解析対象集団：Worst Case） 50
表 2.5-26 投与後 8 週時に内視鏡的改善が認められた被験者の割合：000234 試験〔FAS、Completer（FAS）〕 51
表 2.5-27 投与後 8 週時に内視鏡的改善が認められた被験者の割合：CB-01-02/01 試験（ITT 解析対象集団：Observed Case、Worst Case） 52
表 2.5-28 投与後 8 週時に内視鏡的改善が認められた被験者の割合：CB-01-02/02 試験（ITT 解析対象集団：Observed Case、Worst Case） 53

表 2.5-29　投与後 8 週時に内視鏡的改善が認められた被験者の割合：併合解析（CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験）（併合 ITT 解析対象集団：Worst Case）.....54
表 2.5-30　投与後 8 週時に臨床的寛解が認められた被験者の割合：000234 試験〔FAS、Completer（FAS）〕.....55
表 2.5-31　投与後 8 週時に臨床的寛解が認められた被験者の割合：CB-01-02/01 試験（ITT 解析対象集団：Observed Case、Worst Case）.....56
表 2.5-32　投与後 8 週時に臨床的寛解が認められた被験者の割合：CB-01-02/02 試験（ITT 解析対象集団：Observed Case、Worst Case）.....57
表 2.5-33　投与後 8 週時に臨床的寛解が認められた被験者の割合：併合解析（CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験）（併合 ITT 解析対象集団：Worst Case）.....57
表 2.5-34　投与後 8 週時に内視鏡的寛解が認められた被験者の割合：000234 試験〔FAS、Completer（FAS）〕.....58
表 2.5-35　治験薬を投与された被験者数：000232 試験、000234 試験、CB-01-02/01 試験、CB-01-02/02 試験（安全性解析対象集団）.....67
表 2.5-36　治験薬の曝露状況：000234 試験（安全性解析対象集団）.....68
表 2.5-37　治験薬の曝露状況：CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験（併合安全性解析対象集団）.....68
表 2.5-38　発現割合 2%以上の有害事象：000234 試験（安全性解析対象集団）.....71
表 2.5-39　発現割合 2%以上の有害事象：CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験（併合安全性解析対象集団）.....72
表 2.5-40　発現割合 2%以上の副作用：000234 試験（安全性解析対象集団）.....74
表 2.5-41　発現割合 2%以上の副作用：CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験（併合安全性解析対象集団）.....75
表 2.5-42　注目すべき有害事象の一覧.....78
表 2.5-43　糖質コルチコイド作用（投与後 8 週時：Visit 5／試験終了時）：000234 試験（安全性解析対象集団）.....79
表 2.5-44　糖質コルチコイド作用：CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験（併合安全性解析対象集団）.....81

図の目次

図 2.5-1　単回投与後の血漿中濃度-時間推移：CRO-PK-06-178 試験（PP 解析対象集団）.....22
図 2.5-2　^{152}Sm-FE 999315 9 mg 単回投与後の平均血漿中ブデソニド濃度推移及び消化管到達及び通過時間(28)：CRO-01-28 試験.....26
図 2.5-3　日本人及び白人の投与群別血漿中濃度-時間推移：000232 試験（PP 解析対象集団）.....28

略語

略語及び用語	英語での説明又は定義	日本語での説明又は定義
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
ANOVA	Analysis of variance	分散分析
BMI	Body Mass Index	体格指数
CI	Confidence interval	信頼区間
CIOMS	Council for International Organization of Medical Science	国際医科学機構評議会
CMH	Cochran-Mantel Haenszel	コクラン-マンテル-ヘンツェル
CRP	C-Reactive Protein	C反応性蛋白
CTD	Common Technical Document	コモンテクニカルドキュメント
CV	Coefficient of variance	変動係数
CYP3A4	Cytochrome P450 3A4	チトクロームP450 3A4
DHEA-S	Dehydroepiandrosterone sulfate	デヒドロエピアンドロステロンサルフェート
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HLGT	High Level Group Term	高位グループ語
HLT	High Level Term	高位用語
IBD	Inflammatory Bowel Disease	炎症性腸疾患
ITT	Intention-to-treat	無作為化された全参加者
LOCF	Last Observation Carried Forward	時系列データの欠測に最直前（脱落を起こした時点）のデータを代入し欠測値を補完すること
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese	ICH 国際医薬用語集／日本語版
MMX	Multi-Matrix System	マルチマトリックスシステム
NEC	Not elsewhere classified	他に分類されない
PMDA	Pharmaceuticals and medical devices agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PP	Per Protocol	治験実施計画書に適合した
PT	Preferred Term	基本語
QOL	Quality of Life	生活の質
Ra	Rectum above the peritonea reflection	上部直腸
Rb	Rectum below the peritonea reflection	下部直腸
SD	Standard deviation	標準偏差
Sm	Samarium oxide	酸化サマリウム
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類
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
WHO	World Health Organization	世界保健機関
5-ASA	5- Aminosalicylic acid	5-アミノサリチル酸

薬物動態パラメータ

AUC	Area under the drug (plasma) curve consentration-time	血漿中薬物濃度時間曲線下面積
AUC_{inf}	Area under the drug (plasma) concentration-time curve (time 0 to infinity)	血漿中薬物濃度時間曲線下面積（0～無限大）
AUC_t	Area under the drug (plasma) concentration-time curve from dosing up to time t, where t is the last time point at which the concentration is above the lower limit of quantification.	薬剤投与から t 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積、t 時間は定量下限値を上回る最終時点
AUC_{ss}	Area under the drug (plasma) concentration vs time curve at steady-state	定常状態までの血漿中濃度時間曲線下面積
CL	Total systemic clearance	全身クリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C_{maxss}	Maximum plasma concentration at steady-state	定常状態の最高血漿中濃度
F	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
MAT	Mean Absorption Time	平均吸収時間
MRT	Mean Residence Time	平均滞留時間
$t_{1/2}$	Terminal elimination half-life	血漿中濃度半減期
T_{lag}	Time to detect drug in plasma	血漿中に薬物が定量されるまでの時間
T_{max}	Time to maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
T_{maxss}	Time to achieve C_{max} at steady-state	定常状態の最高血漿中濃度到達時間

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類

FE 999315（以下、本剤）は、有効成分としてブデソニド（以下、本薬）を含有し、マルチマトリックスシステム（MMX）と呼ばれる持続放出型薬物送達技術により標的臓器である大腸に薬剤を送達させるように設計された pH 依存型の徐放性経口剤である。

本薬は、海外で 1981 年より、国内では 2002 年より、その優れた抗炎症作用から広く医薬品として用いられている合成副腎皮質ステロイドである。本薬は、従来の副腎皮質ステロイドと同程度の有効性を有する一方、全身性の副作用が少ないことが知られている。本薬は、チトクローム P450 3A4（CYP3A4）を介した肝初回通過効果を受けやすいため、経口投与後の生物学的利用率は 10～15%であり(1)、他の副腎皮質ステロイドのプレドニゾロン経口投与後の生物学的利用率 80～95%、メチルプレドニゾロン経口投与後の生物学的利用率 70～95%(1)と比べて低く、また、本薬のクリアランスはプレドニゾロンの 8～15 倍速く、全身曝露量は、同用量を投与した場合のプレドニゾロンの 100～1000 分の 1 であることが報告されている(2) (3)。さらに、本薬の代謝物（主に 6β-ヒドロキシブデソニド及び 16α-ヒドロキシプレドニゾロン）の副腎皮質ステロイド活性も弱いことから、本薬は全身性の作用が少ないことが知られている(1)。

現在、本薬は、世界各国において、潰瘍性大腸炎以外に様々な適応症（気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患、アレルギー性鼻炎、クローン病）に対し多くの剤形で市販され、広く使用されている。

2.5.1.2 本剤の特徴

本剤は、有効成分のブデソニドに、MMX を応用した pH 依存型の徐放性製剤である。MMX は、有効成分を遠位消化管に放出するために開発された持続放出型薬物送達技術であり、潰瘍性大腸炎治療において標的臓器の大腸全体へ薬物を送達させる方法である。素錠部は、マトリックス構造をした放出制御ポリマーで構成されており、pH 耐性アクリル共重合体によるフィルムコーティングにより、錠剤が pH7 以上の環境に達するまで薬剤の放出を遅延させ、標的臓器である大腸内において本剤の有効成分であるブデソニドを放出させる。素錠部のマトリックスは、親水性ポリマーと親油性ポリマーからなり、親水性ポリマーは、腸液に触れることにより膨張を開始し、親油性ポリマーを含む粘稠なゲルマトリックスを形成することでブデソニドの溶出を遅延させ、有効成分を大腸全体に持続的に緩徐に分布させる。したがって、本剤は、MMX により、有効成分のブデソニドを標的臓器の大腸へ送達し、その後、緩徐にブデソニドを放出し、大腸全体に持続的に分布させることが可能な徐放性製剤であり、他の副腎皮質ステロイドの経口剤と比べ遠位大腸病変の活動期潰瘍性大腸炎の治療に適し、更に全身性の副作用の軽減が期待できるステロイド経口剤である。

2.5.1.3 目標適応症の臨床的／病態生理学的側面及び現在の治療法

2.5.1.3.1 潰瘍性大腸炎の臨床的／病態生理学的側面

潰瘍性大腸炎は、大腸に発症する慢性炎症性腸疾患であり、国内の潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療指針　令和 2 年度　改訂版（令和 3 年 3 月 31 日）(4)によると、「主として粘膜を侵し、しばしばびらんや潰瘍を形成する大腸の原因不明のびまん性非特異性炎症である。」と定義されている。また、世界保健機関（WHO）の Council for International Organization of Medical Science（CIOMS）国際医科学機構評議会は、潰瘍性大腸炎の定義と概念を、「主として粘膜と粘膜下層をおかす、大

腸、とくに直腸の特発性、非特異性の炎症性疾患。30 歳以下の成人に多いが、小児や 50 歳以上の年齢層にもみられる。原因は不明で、免疫病理学的機序や心理学的要因の関与が考えられている。通常、血性下痢と種々の程度の全身症状を示す。長期にわたり、かつ大腸全体をおかす場合には悪性化の傾向がある。」としている。

現在、国内では、潰瘍性大腸炎患者数は年々10000～15000 人程度増加しており、2015 年の潰瘍性大腸炎の罹患者数は約 22 万人である。90%以上が軽症～中等症の患者とされ、患者の発病年齢は比較的若年であり、30～39 歳が最も多く、性差は見られない(5)。

潰瘍性大腸炎の主な臨床症状として、粘血便、下痢、腹痛、軟便の消化器症状、発熱、体重減少、貧血などの全身症状、並びに C 反応性蛋白（CRP）上昇、赤沈亢進が認められる。また、主症状以外にも中毒性巨大結腸症、大量出血、大腸穿孔などの腸管合併症や、原発性硬化性胆管炎、関節炎、虹彩炎、膵炎、皮膚症状（結節性紅斑、壊疽性膿皮症など）などの腸管外合併症を伴うことも少なくない。さらに、長期かつ広範囲に大腸を侵す場合には癌化の傾向も認められる(6)。多くの場合は、症状の増悪・再燃と寛解を繰り返し、生涯続く慢性疾患であることから、患者の生活の質（QOL）に重大な影響を及ぼし、患者にとって罹患による負担が大きい疾患である(7)。

潰瘍性大腸炎の病期は、一般的には、血便を訴え、内視鏡的には血管透見像の消失、易出血性、びらん又は潰瘍などを認める「活動期」、並びに血便が消失し、内視鏡的には活動期の所見が消失し、血管透見像が出現する「寛解期」に分類され、多くの場合は、「活動期」（症状の増悪・再燃）と「寛解期」が断続的に繰り返される。本疾患の病変の拡がりによる病型分類は、「全大腸炎型」、「左側大腸炎型」、「直腸炎型」、「右側あるいは区域性大腸炎型」である(4)。また、臨床的重症度による分類では、排便回数 1 日 4 回以下で、血便はあってもわずかであり、発熱、頻脈、貧血などの全身症状を伴わない場合を「軽症」とし、排便回数 1 日 6 回以上で著明な血便や発熱、頻脈、貧血などの全身症状を伴う場合を「重症」とし、その中間を「中等症」としている（表 2.5-1）。

表 2.5-1　　臨床的重症度による分類

重症度 評価項目	軽症	中等症	重症
1)　排便回数	4回以下		6回以上
2)　顕血便	(+)～(-)		(+++)
3)　発熱	(-)		37.5℃以上
4)　頻脈	(-)	重症と軽症との中間	90/分以上
5)　貧血	(-)		Hb10 g/dL以下
6)　赤沈又はCRP	正常		赤沈：30 mm/h以上 CRP：3.0 mg/dL以上

軽症は 6 項目全てを満たすものとする。重症は、1) 2)の他に 3) 4)のいずれかを満たし、かつ 6 項目のうち 4 項目を満たすものをいう。
令和 2 年度改訂版 潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療指針より抜粋 (4)

上述のとおり、潰瘍性大腸炎の病態は複雑であり、病期、病変範囲、重症度により、適切な治療選択が求められる。

2.5.1.3.2 現在の治療法

現在、潰瘍性大腸炎に対する根治的な薬物療法は存在せず、本疾患の治療では寛解の導入と維持、QOL の改善、合併症の抑制が目的となる(8) (9)。重症度や罹患範囲並びに QOL を考慮し、活動期には炎症を速やかに抑え、早期に寛解導入を行い、寛解導入後は、再燃を防ぎ、より長期の寛解維持治療を行う。治療の中心は内科的治療であり、薬物療法や血球成分除去療法などを用い、一方、重症例や重大な合併症を認める場合は外科的手術も行う。軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎の寛解導入における薬物療法では、主に重症度と罹患範囲に応じて薬剤を選択する。潰瘍性大腸炎の治療指針(4)によると、軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎の寛解導入における治療では、左側大腸炎型並びに全大腸炎型に対しては、5-アミノサリチル酸（5-ASA）経口剤、5-ASA 注腸剤、ステロイド注腸剤、ブデソニド注腸フォーム剤を用い、中等症で炎症反応が強い場合や、これらの製剤により改善が認められない場合は、プレドニゾロンを経口投与することが推奨されている。また、直腸炎型に対しては、5-ASA 経口剤、5-ASA 注腸剤、ステロイド注腸剤、ブデソニド注腸フォーム剤に加え 5-ASA 坐剤及びステロイド坐剤を用いることが推奨されている（表 2.5-2）。また、実際の治療においては、症状や病型に応じて製剤の変更や追加、若しくは成分の異なる製剤への変更や追加を行う。

表 2.5-2 軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎の寛解導入療法

病型	軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎の寛解導入に使用される薬剤
左側大腸炎型	5-ASA製剤（経口剤、注腸剤）
全大腸炎型	5-ASA製剤（坐剤）：直腸部に炎症を有する場合 ステロイド（注腸剤） ステロイド（フォーム剤） ステロイド（経口）：中等症で炎症が強い場合や上記の製剤で改善がない場合
直腸炎型	5-ASA製剤（経口、坐剤、注腸） ステロイド（坐剤、注腸） ステロイド（フォーム剤）

令和 2 年度改訂版 潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療指針より一部改変(4)

副腎皮質ステロイド剤は、強力な抗炎症作用を有し、上述のとおり、潰瘍性大腸炎治療において重要な一翼を担っている。現在、国内で承認されている全身性副腎皮質ステロイド剤（プレドニゾン及びプレドニゾロン）は、活動期潰瘍性大腸炎の寛解導入に有効であり、作用の発現は通常 5-ASA 製剤より早く、軽症～中等症の潰瘍性大腸炎に対し、経口剤又は局所製剤が推奨されている。しかしながら、副腎皮質ステロイド剤は投与期間が長期になると、副腎抑制、高血圧、耐糖能障害、白内障、骨粗鬆症、骨壊死、精神障害、及び様々なクッシング様症状などの多くの臨床的に重大な全身性の副作用が認められている(10) (11) (12)。

したがって、軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎の治療においては、寛解導入に有効なだけではなく、従来の副腎皮質ステロイド剤と比べ、より安全で利便性の高い新規のステロイド治療の治療選択肢が必要であると考えられる。

2.5.1.3.3　本剤の開発意義（本剤の臨床上の位置付け）

本剤は、ブデソニドに持続放出型薬物送達技術である MMX を応用することにより、他の副腎皮質ステロイド経口剤よりも遠位大腸病変の治療に適した製剤である。ブデソニドは、従来の副腎皮質ステロイドと同程度の効果を示し、肝初回通過効果を受けやすく経口投与後のバイオアベイラビリティが低いため、全身性の副作用を軽減できる合成副腎皮質ステロイドである。この特性により、炎症性腸疾患治療においても様々な剤形のブデソニド製剤が用いられ、多くの臨床経験が得られている(13)。

炎症性腸疾患の治療用剤として、放出制御型腸溶剤のブデソニド経口剤がクローン病を適応に 1995 年にスウェーデンで最初に承認され、クローン病患者を対象とした試験において、ブデソニド経口剤はプレドニゾロンと同程度の有効性が認められ、副作用の発現はプレドニゾロンと比べ少ないことが示されている(14) (15) (16) (17) (18) (19) (20) (21) (22)。

国内においては、クローン病治療薬としてブデソニド経口剤、潰瘍性大腸炎治療薬としてブデソニド注腸フォーム剤が承認され、国内の治療指針において各適応疾患に対する使用が推奨されている(4)。

上述のとおり、ブデソニドは既に炎症性腸疾患治療において国内外で広範に用いられており、その有効性は立証され、良好な安全性プロファイルが得られている。一方、国内で承認されているブデソニドは、回腸又は上行結腸に病変を有するクローン病が適応の経口剤と、潰瘍性大腸炎を適応とするが薬剤の送達が直腸から S 状結腸に限定される注腸フォーム剤であり、潰瘍性大腸炎患者の病変範囲が直腸に限定されず大腸全体に及ぶこともあることを考慮すると、大腸全体を標的とし、かつ有効用量を簡便に投与できるブデソニド製剤は必要である。

本剤は、持続性放出型薬物送達技術の MMX をブデソニドに応用し、薬物を緩徐に持続的に送達できる pH 依存型の徐放性経口剤であり、2013 年に米国で承認されて以降、2023 年 3 月現在、世界 75 以上の国又は地域で軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎の寛解導入を適応として承認されている。本剤は、当該送達システムにより大腸全体を標的として有効成分のブデソニドを効果的に放出し、大腸全体に対し局所薬理作用を発揮し(23)、その通過及び崩壊特性、並びに薬物放出プロファイルから、潰瘍性大腸炎の治療に適した製剤である。欧州のガイドラインでは、ブデソニド MMX は軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎で 5-ASA 不耐または不応の成人患者に対する寛解導入を目的とした使用が考えられるとされている(24)。米国のガイドラインでは、最大量の 5-ASA（経口及び経直腸）による治療において再燃が認められる軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎を有する患者の寛解導入を目的に、5-ASA に経口プレドニゾロン製剤、又は経口ブデソニド MMX を追加するとされている(25)。なお、有効成分 5-ASA を含有する MMX 製剤は、潰瘍性大腸炎を適応として既に承認され広く使用されている。

本剤の特徴として、上述したように、本剤はブデソニド製剤であることから、従来の他のステロイド療法（プレドニゾン及びプレドニゾロン）と比べ、副腎皮質ステロイドの全身曝露量が少なく、全身性の副作用の軽減が期待できること、さらに、潰瘍性大腸炎治療において高い服薬アドヒアランスの維持が重要であるが、本剤は 1 日 1 回の経口投与であり、服薬アドヒアランスの向上に寄与する利便性の高い製剤であることが挙げられる。

潰瘍性大腸炎の治療においては、根治的な治療がなく、患者の状態や治療への反応性に応じて治療法を選択する必要があり、症状や病型に応じて製剤の変更や追加、若しくは成分の異なる製剤への変

更や追加が必要となるが、潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療指針（令和 2 年度改訂版）(4)では、軽症若しくは中等症潰瘍性大腸炎において第一選択薬の 5-ASA 製剤で改善が認められない場合や中等症の潰瘍性大腸炎で炎症反応が強い場合の寛解導入を目的としたステロイド療法の使用が推奨されている。また、国内において、5-ASA 製剤を投与されている潰瘍性大腸炎患者を対象に実施された多施設調査の報告(26)によると、5-ASA 製剤不耐患者は 11%に認められ、近年、5-ASA 製剤不耐患者が増加していること、並びにこれらの 5-ASA 製剤不耐患者において、5-ASA 製剤からステロイド剤に変更して投与された患者は 69%であり、ステロイド剤が 5-ASA 製剤の代替治療の選択肢であることが示されている。

一方、国内においてはステロイド剤の選択肢として、副作用の懸念のあるプレドニゾロン等の全身性ステロイド剤、若しくは適応部位が限定されているステロイド剤局所療法に限られる。これらのことから、有効成分ブデソニドに MMX を応用した本剤は、潰瘍性大腸炎の標的臓器である大腸全体に有効成分を到達させ分布させることで病変部位に関わらず有効性が期待でき、既存の副腎皮質ステロイド剤と比べ全身性の副作用の軽減が期待できると考えられた。また、1 日複数回投与が必要である他の潰瘍性大腸炎治療薬に対し、本剤は、1 日 1 回の経口投与で良好なアドヒアランスが期待できることから、日本人の軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者におけるアンメットメディカルニーズを満たす治療上の新たな選択肢として医療上のベネフィットをもたらすものと考え、フェリング・ファーマ株式会社は、20[redacted] 年から本剤の国内開発に着手した。

2.5.1.4 本剤の臨床開発

「軽症から中等症の活動期潰瘍性大腸炎」を適応とした本剤の臨床開発は、海外で 20[redacted] 年から先行して進められ、2013 年 1 月に米国で初めて承認された。

フェリング・ファーマ株式会社は、国内において、「軽症から中等症の活動期潰瘍性大腸炎」を予定する効能又は効果とした製造販売承認を取得するため、海外で実施した第Ⅰ相試験 3 試験、第Ⅱ相試験 2 試験、第Ⅲ相試験 5 試験、非介入試験 1 試験の結果を踏まえ、日本人及び白人の健康成人を対象とした国内第Ⅰ相試験 1 試験、日本人の軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 1 試験を実施した。

2.5.1.4.1 開発の経緯

本剤の国内外における開発の経緯を以下に要約する。

2.5.1.4.1.1 海外臨床開発

本剤の臨床開発の開始に際し、第Ⅰ相試験を 3 試験実施した。MMX を応用した本剤の有効成分であるブデソニドの消化管内挙動を検討するため、外国人の健康成人男性を対象に海外第Ⅰ相試験（CRO-01-28 試験）を実施し、ファーマコシンチグラフィ及び薬物動態により評価した結果、本剤は、その消化管内挙動、崩壊特性並びに薬物動態プロファイルにより、放出制御型腸溶剤のブデソニド経口剤（ブデソニド腸溶性顆粒充填カプセル）と異なるブデソニド吸収プロファイルを示した。本剤は、標的臓器である大腸全体へのブデソニドの放出に適した送達システムであり、回腸に選択的に限局し、消化管に散発的に分布したクローン病より潰瘍性大腸炎の治療に適していることが示唆された。

また、海外第Ⅰ相試験（CRO-PK-03-105 試験）では、外国人の健康成人男性を対象に本剤 9 mg 単回投与時の食事の影響、7 日間反復投与時の定常状態の薬物動態、安全性及び忍容性を評価した結果、本剤 9 mg の C_{max} 及び AUC に対する食事の影響が認められ、また、7 日間の反復投与においてブデソニドの蓄積は認められず忍容性は良好であった。

さらに、本剤のバイオアベイラビリティ及び薬物動態プロファイルを評価するため、海外第Ⅰ相試験（CRO-PK-06-178 試験）を実施し、外国人の健康成人を対象に、本剤 6、9 mg、Entocort 9 mg（Entocort 3 mg カプセルを 3 錠）を単回投与した結果、本剤 9、6 mg 及び Entocort 単回投与後のブデソニドの消失は一定であり、$t_{1/2}$ に製剤間の差は認められなかった。一方、本剤の平均滞留時間（MRT）は Entocort よりも長く、本剤及び Entocort の放出／吸収挙動が異なることが示された。本剤 9 mg の吸収プロファイルは Entocort より遅延し、本剤 9 mg 及び Entocort の AUC_t についても、両製剤の生物学的同等性は示されず、本剤 9 mg 単回投与後 0～36 時間のバイオアベイラビリティは Entocort より低かった。本剤 9 mg は、Entocort と生物学的同等性は認められず、異なる放出／吸収挙動を有する新規のブデソニド製剤であることが示された。また、本剤の忍容性は良好であり、新たに懸念すべき安全性上の問題は認められず、本剤及び Entocort の安全性プロファイルも類似していた。

第Ⅰ相試験の結果を踏まえ、海外第Ⅱ相試験（CRO-03-53 試験）として、外国人の中等症（軽症含む）の活動期左側潰瘍性大腸炎患者を対象に本剤 9 mg を 8 週間投与した際の有効性及び安全性を評価した結果、本剤 9 mg の 4 週間投与において速やかな臨床的改善及び臨床的寛解が認められ、更にその臨床効果は 8 週間持続することが示された。また、忍容性も良好であり、新たに懸念すべき安全性上の問題は認められなかった。

また、外国人の軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象に、本剤 9 mg 及び 3 mg を 8 週間投与した際の有効性及び安全性並びに至適用量を検討する海外第Ⅱ相試験（CB-01-02/05 試験）では、主要評価項目の投与後 8 週時に Ulcerative Colitis Disease Activity Index（UCDAI）総スコアによる評価での寛解（臨床的・内視鏡的寛解）が認められた被験者の割合において、本剤 9 mg の臨床的及び内視鏡的に優れた臨床効果が認められ、新たに懸念すべき安全性上の問題は認められず忍容性は良好であった。

以上の臨床試験の結果を踏まえ、海外第Ⅲ相試験（CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験）を実施した。CB-01-02/01 試験では、外国人の軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象に本剤 6、9 mg を 8 週間投与した際の有効性及び安全性を評価するため、プラセボを対照に、アサコール 2400 mg/日を参照薬として、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、ダブルダミー、並行群間比較試験を実施した。その結果、主要評価項目の投与後 8 週時に臨床的・内視鏡的寛解が認められた被験者の割合において、本剤 9 mg は、プラセボより統計学的に有意に優れた治療効果を示した（χ^2 検定、$p=0.0143$）。また、本剤の忍容性は良好であり、安全性プロファイルは、参照薬であるアサコールの安全性プロファイルとも同様であった。

CB-01-02/02 試験は、CB-01-02/01 試験と参照薬は異なるものの同様の試験デザインであり、外国人の軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象に本剤 6、9 mg を 8 週間投与した際の有効性及び安全性をプラセボを対照に、Entocort 9 mg を参照薬として評価した。その結果、主要評価項目の投与後 8 週時に臨床的・内視鏡的寛解が認められた被験者の割合において、本剤 9 mg は、プラセボより統計学

的に有意に優れた治療効果を示した（χ^2検定、p=0.0047）。また、本剤の忍容性は良好であり、安全性プロファイルは、参照薬である Entocort の安全性プロファイルとも同様であった。

また、CB-01-02/01 試験終了後、CB-01-02/01 試験において臨床的・内視鏡的寛解が認められなかった被験者を対象に、本剤 9 mg を更に 8 週間投与した際の有効性及び安全性を評価するため、海外第Ⅲ相試験（CB-01-02/06 試験）を実施した。その結果、先行試験の CB-01-02/01 試験で本剤を投与されなかったプラセボ群及びアサコール群の被験者に臨床的・内視鏡的寛解が多く認められ、また本剤 9 mg の 1 日 1 回 8 週間投与の忍容性は良好であった。さらに、先行試験で本剤 9 mg 又は 6 mg を 8 週間投与し、その後、本試験において本剤 9 mg を 8 週間追加投与（計 16 週間投与）した場合でも安全性リスクが増加しないことが示唆された。

さらに、本剤は、軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者の寛解導入を目的としているが、海外では寛解維持期における有効性及び安全性も検討するため、CB-01-02/01 試験、CB-01-02/02 試験並びに CB-01-02/06 試験において臨床的・内視鏡的寛解が認められた寛解維持期の潰瘍性大腸炎患者を対象に、本剤 6 mg を最長 12 ヵ月継続投与した海外第Ⅲ相試験（CB-01-02/04 試験）を実施した。その結果、本剤 6 mg を最長 12 ヵ月継続投与した際の忍容性は良好であり、新たな安全性上の懸念は認められなかった。また、本試験において本剤 6 mg は先行試験で認められた臨床効果を維持し、臨床的再燃までの時間を延長することが示された。

また、5-ASA 経口剤の上乗せ治療における本剤の有効性及び安全性を検討するため海外第Ⅲb 相試験（C2011-0401 試験）を実施し、5-ASA 経口剤が奏効しない軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象に本剤 9 mg を 8 週間投与した結果、主要評価項目の投与後 8 週時に臨床的寛解が認められた被験者の割合は、プラセボ群及び 9 mg 群に統計学的な有意差は認められなかったが（χ^2検定、p=0.4877）、9 mg 群の投与後 8 週時に UCDAI 総スコアによる評価での寛解（臨床的・内視鏡的寛解）が認められた被験者の割合はプラセボ群と比べ統計学的に有意に高く（χ^2検定、p=0.0313）、粘膜所見は正常に改善した（UCDAI の粘膜所見サブスコアが 0）。また、本剤 9 mg の忍容性は良好であり、新たに懸念すべき安全性上の問題は認められなかった。

海外非介入試験（000217 試験）では軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者に対する日常診療における本剤の有効性及び安全性を評価した。その結果、臨床的改善（partial UCDAI スコアの改善）が認められた被験者の割合は 60.1%（196/326 例）であり、コホート 1（5-ASA 製剤への本剤後期上乗せ治療群）が 64.3%（36/56 例）、コホート 2（5-ASA 製剤への本剤早期上乗せ治療群）が 62.1%（151/243 例）、コホート 3（単剤療法群）が 33.3%（9/27 例）であった。いずれのコホートにおいても、QOL を評価した SIBDQ スコアはベースラインから統計学的に有意に改善し、上乗せ治療群（コホート 1 及び 2）は単剤療法群のコホート 3 と比べ高い改善が認められた。医療経済学的な指標である WPAI スコアにおいては、いずれの治療群もベースラインからの改善傾向が認められ、上乗せ治療群（コホート 1 及び 2）では統計学的に有意であった。また、治療満足度についても単剤療法群と比べ上乗せ治療群で高かった。日常診療における本剤の使用状況については、主に 5-ASA 製剤への上乗せ療法として用いられており、そのうち半数は 5-ASA 製剤の用量を変更せず本剤を追加投与していた。本試験において、本剤の忍容性は良好であり、既知の安全性プロファイルと一致していた。

2.5.1.4.1.2 国内臨床開発

先行して実施された海外における臨床試験成績に基づき、国内において日本人の軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者における本剤の開発を 20[redacted] 年より開始した。

日本人及び白人の健康成人男性を対象に本剤 6、9、15 mg を単回投与した際の薬物動態プロファイル、安全性及び忍容性を評価するため、国内第 I 相試験（000232 試験）を実施した結果、本剤の薬物動態プロファイルは日本人及び白人で類似し、いずれの用量とも忍容性は良好であり、新たに懸念すべき安全性上の問題は認められなかった。

000232 試験の結果を踏まえ、予定する効能又は効果に対する日本人における本剤の有効性及び安全性を検証するため、2018 年から国内第Ⅲ相試験（000234 試験）を実施し、日本人の軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象に本剤 6、9 mg を 8 週間投与した際のアサコール 3600 mg に対する非劣性を検証し、有効性及び安全性を評価した。その結果、主要評価項目である独立中央判定委員会の判定による粘膜所見サブスコアを用いた投与後 8 週時の UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量（調整平均）は、最大の解析対象集団（FAS）において、9 mg 群及びアサコール群のいずれも統計学的に有意に改善したものの〔9 mg 群：変化量-0.87、95%信頼区間（CI）（-1.42,-0.31）、アサコール群：変化量-1.39、95%CI（-1.95,-0.84）〕、9 mg 群とアサコール群の変化量の差の 95%CI の上限値は 1.31 であり、非劣性マージンの 1.3 をわずかに上回り、本剤 9 mg のアサコール 3600 mg に対する非劣性は検証されなかった。一方、試験完了した被験者からなる Completer（FAS）では、9 mg 群とアサコール群の投与後 8 週時の UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量の差の 95%CI の上限値は非劣性マージンの 1.3 を下回った。また、治験担当医師の判定による粘膜所見サブスコアを用いた場合では、FAS、Completer（FAS）のいずれの集団においても、9 mg 群とアサコール群の変化量の差の 95%CI の上限値は非劣性マージンの 1.3 を下回った。さらに、副次評価項目として評価した投与後 8 週時に臨床的・内視鏡的寛解が認められた被験者の割合、臨床的改善が認められた被験者の割合、内視鏡的改善が認められた被験者の割合、臨床的寛解が認められた被験者の割合、内視鏡的寛解が認められた被験者の割合は、いずれも 9 mg 群及びアサコール群で同程度であった。これらの結果を総合して考慮すると、本剤 9 mg の治療効果は、アサコール 3600 mg と臨床的に同程度であると考えられた。また、本剤の忍容性は良好であり、新たに懸念すべき安全性上の問題は認められず、本剤の安全性プロファイルは、対照薬のアサコールの安全性プロファイルと同様であった。

上記の結果を踏まえ、国内において日本人の軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者に対し、本剤 9 mg は有効であると考えられ、安全性も示されたことから、フェリング・ファーマ株式会社は、軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎の寛解導入において、本剤は新たな治療選択肢として医療上有益であると考え、製造販売承認申請を行うこととした。

2.5.1.4.1.3　　規制当局による助言の要約

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）による助言の要約

国内において、「軽症から中等症の活動期潰瘍性大腸炎」を予定する効能又は効果とした本剤の開発に際し、PMDA から以下の助言を得た。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに書面により実施された医薬品[redacted]相談[redacted]（#[redacted]、薬機審長発第[redacted]号）では、[redacted]に問題がなければ、[redacted]することについて合意を得た。一方、本剤の[redacted]の設定に関して、当該相談時点において、本剤の[redacted]こと、[redacted]については[redacted]

[redacted]ではないこと、並びに[redacted]されていないことから、[redacted]、[redacted]で[redacted]を判断することは困難であり、[redacted]については[redacted]する旨、助言を得た。

また、[redacted]、並びに[redacted]ことについても[redacted]に対面助言において議論をする旨、助言を得た。

本剤の[redacted]については、[redacted]について了承を得た。

[redacted]については、[redacted]を検討した[redacted]及び[redacted]を検討した[redacted]を[redacted]である旨、助言を得た。なお、[redacted]ことについて了承を得た。

その後、[redacted]の結果を踏まえ、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の医薬品[redacted]相談[redacted]（#[redacted]、薬機審長発第[redacted]号）において、[redacted]することなく、[redacted]することについて、合意を得た。また、[redacted]を検討するための[redacted]ことについても合意を得た。

さらに、[redacted]について、以下の助言を得た。

- 試験デザイン及び投与期間
  当該試験を二重盲検比較試験で実施し、投与期間を 8 週間とすることについて合意を得た。
- [redacted]
  日本人の潰瘍性大腸炎患者を対象とした臨床試験において本剤の[redacted]を検討する必要があり、[redacted]場合、当該試験において本剤の[redacted]を検討する必要がある。
- 主要評価項目
  国内において軽症～中等症の潰瘍性大腸炎患者に使用されている薬剤のうち、承認時期が比較的新しい製剤の国内非劣性検証試験では、主要評価項目に UCDAI 総スコアの変化量が設定されている。
- 対照群
  当該試験の対照群は、[redacted]又は再燃寛解型も含む軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者全般に対して使用されている[redacted]のどちらかを選定することが妥当である。
- 被験者数

被験者数設定については、試験デザイン（[redacted]又は[redacted]）及び主要評価項目（[redacted]又は[redacted]）を検討し、[redacted]の場合は[redacted]、[redacted]の場合は[redacted]を考慮した上で被験者数を設定すること。

- 統計解析方法

  主要評価項目に関連する[redacted]については、本剤の[redacted]を検討する必要があることから、[redacted]にする必要がある。また、[redacted]と設定する旨、合意を得た。

以上の助言を踏まえ、フェリング・ファーマ株式会社は、[redacted]を実施した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（木）に実施された[redacted]相談[redacted]（#[redacted]、薬機審長発第[redacted]号）では、[redacted]の結果について、[redacted]において、[redacted]ことから、[redacted]本剤の[redacted]と考えるとの見解を得たが、[redacted]本剤の[redacted]されていること、[redacted]を踏まえると、[redacted]本剤の[redacted]と考えるとの助言を得、以下の検討を行うことで合意を得た。

- [redacted]成績から、[redacted]が示されたのか、[redacted]における[redacted]及び[redacted]の結果から説明する。
- [redacted]の影響の評価を踏まえた[redacted]について評価する。
- [redacted]本剤の[redacted]について、[redacted]の成績を用いて説明する。

2.5.1.4.1.4 試験実施状況

本製造販売承認申請に関わる全ての臨床試験は、ヘルシンキ宣言、医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）並びに各実施国の規制要件に基づき実施した。

2.5.1.4.2 臨床データパッケージ

本承認申請の臨床データパッケージを表 2.5-3 に示す。

本承認申請では、国内第Ⅰ相試験（000232 試験）、国内第Ⅲ相試験（000234 試験）、海外第Ⅲ相試験（CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験）の計 4 試験を評価資料として評価した。また、海外第Ⅰ相試

験 3 試験（CRO-PK-06-178 試験、CRO-01-28 試験、CRO-PK-03-105 試験）、海外第Ⅱ相試験 2 試験（CRO-03-53 試験、CB-01-02/05 試験）、海外第Ⅲ相試験 2 試験（CB-01-02/06 試験、CB-01-02/04 試験）、海外第Ⅲb 相試験 1 試験（C2011-0401 試験）、海外非介入試験（000217 試験）の計 9 試験を参考資料とした。

表 2.5-3　　本申請の臨床データパッケージ

区分	相	試験ID（添付資料番号） 試験の目的	試験デザイン	対象	用法及び用量	投与期間	被験者数
国内試験							
評価	I	000232（5.3.3.1-1） FE 999315の単回投与時の薬物動態プロファイル、安全性及び忍容性の検討	単施設、無作為化、単盲検、プラセボ対照	健康成人男性	FE 999315：6、9、15 mg プラセボ （15 mgは6 mg錠及び9 mg錠投与）	単回	26例
評価	Ⅲ	000234（5.3.5.1-1） FE 999315 6 mg及び9 mgの有効性及び安全性の検討	多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較、ダブルダミー	軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者	FE 999315：6 mg/日（1日1回） FE 999315：9 mg/日（1日1回） アサコール：3600 mg/日（1日3回） プラセボ	8週間	274例
海外試験							
評価	Ⅲ	CB-01-02/01（5.3.5.1-4） FE 999315 6 mg及び9 mgの有効性及び安全性の検討	多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較	軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者	FE 999315：6 mg/日（1日1回） FE 999315：9 mg/日（1日1回） アサコール：2400 mg/日（1日3回） プラセボ	8週間	510例
評価	Ⅲ	CB-01-02/02（5.3.5.1-5） FE 999315 6 mg及び9 mgの有効性及び安全性の検討	多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較	軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者	FE 999315：6 mg/日（1日1回） FE 999315：9 mg/日（1日1回） Entocort：9 mg/日（1日1回） プラセボ	8週間	511例
参考	I	CRO-PK-06-178（5.3.1.1-1） FE 999315 6 mg及び9 mg単回投与時のバイオアベイラビリティ及び薬物動態プロファイルの検討	単施設、非盲検、無作為化、3期クロスオーバー	健康成人	FE 999315：6 mg/日（1日1回） FE 999315：9 mg/日（1日1回） Entocort：9 mg/日（1日1回）	単回	13例
参考	I	CRO-01-28（5.3.3.1-2） ^{152}Sm-FE 999315 9 mgのシンチグラフィ及び薬物動態による消化管内挙動の検討	単施設、非盲検、パイロット	健康成人男性	^{152}Sm-FE 999315：9 mg （$^{153}Sm_2O_3$として1.118±0.428 MBq）	単回	12例

区分	相	試験ID（添付資料番号） 試験の目的	試験デザイン	対象	用法及び用量	投与期間	被験者数
参考	Ⅰ	CRO-PK-03-105（5.3.3.1-3） FE 999315 9 mg単回投与時の食事の影響、反復投与時の定常状態の薬物動態、安全性及び忍容性の検討	単施設、非盲検、無作為化、薬物動態	健康成人男性	第Ⅰ期 FE 999315：9 mg 第Ⅱ期 FE 999315：9 mg/日（1日1回）	第Ⅰ期 単回 第Ⅱ期 7日間	12例
参考	Ⅱ	CRO-03-53（5.3.5.1-2） FE 999315 9 mgの有効性及び安全性の検討	第Ⅰ期 多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、パイロット 第Ⅱ期 多施設共同、非盲検、パイロット	中等症（軽症含む）の活動期左側潰瘍性大腸炎患者	第Ⅰ期 A群）FE 999315：9 mg/日（1日1回） B群）プラセボ 第Ⅱ期 A群）FE 999315：9 mg/日（1日1回） B群）FE 999315：9 mg/日（1日1回）	第Ⅰ期 4週間 第Ⅱ期 4週間	36例
参考	Ⅱ	CB-01-02/05（5.3.5.1-3） FE 999315 3 mg及び9 mgの有効性及び安全性の評価並びに至適用量の探索	多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間、用量設定、パイロット	軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者	FE 999315：3 mg/日（1日1回） FE 999315：9 mg/日（1日1回） プラセボ	8週間	49例
参考	Ⅲ	CB-01-02/04（5.3.5.1-6） FE 999315 6 mgの寛解維持期における長期投与時の安全性及び有効性の検討 （CB-01-02/01, CB-01-02/02 及び CB-01-02/06 試験の継続試験）	多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較	寛解維持期の潰瘍性大腸炎患者	FE 999315：6 mg/日（1日1回） プラセボ	12ヵ月まで	123例
参考	Ⅲ	CB-01-02/06（5.3.5.2-1） FE 999315 9 mgの有効性及び安全性の検討 （CB-01-02/01試験の継続試験）	多施設共同、非盲検	軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者（先行試験で臨床的・内視鏡的寛解が認められなかった被験者）	FE 999315：9 mg/日（1日1回）	8週間	60例
参考	Ⅲb	C2011-0401（5.3.5.1-7） 5-ASA経口剤投与下におけるFE 999315 9 mgの上乗せ治療の有効性及び安全性の検討	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、比較	5-ASA経口剤が奏効しない軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者	FE 999315：9 mg/日（1日1回） プラセボ	8週間	510例

区分	相	試験ID（添付資料番号） 試験の目的	試験デザイン	対象	用法及び用量	投与期間	被験者数
参考	非介入試験	000217（5.3.5.4-1） FE 999315の有効性及び安全性の検討	多施設共同、前向き観察コホート研究	軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者（本試験への登録前5日間以内に軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎の治療のために本剤を処方された患者）	FE 999315：9 mg/日（1日1回）	4-8週間	計 349 例 9 mg：349例

本剤の有効性評価には、国内第Ⅲ相試験（000234 試験）、海外第Ⅲ相試験（CB-01-02/01 試験、CB-01-02/02 試験）の計 3 試験を評価資料として、海外第Ⅱ相試験（CRO-03-53 試験、CB-01-02/05 試験）2 試験、海外第Ⅲ相試験（CB-01-02/04 試験、CB-01-02/06 試験）2 試験、海外第Ⅲb 相試験（C2011-0401 試験）及び非介入試験（000217 試験）の計 6 試験を参考資料として用いた。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 申請製剤及び開発製剤の同等性

国内第Ⅰ相試験（000232 試験）で使用した 9 mg 製剤、国内第Ⅲ相試験（000234 試験）で使用した 9 mg 製剤は、いずれも海外で市販されている製剤と同一の組成の製剤を輸入して使用した。国内において販売予定の申請製剤（9 mg 製剤）も臨床試験で使用した製剤と同一の組成及び製造方法である。

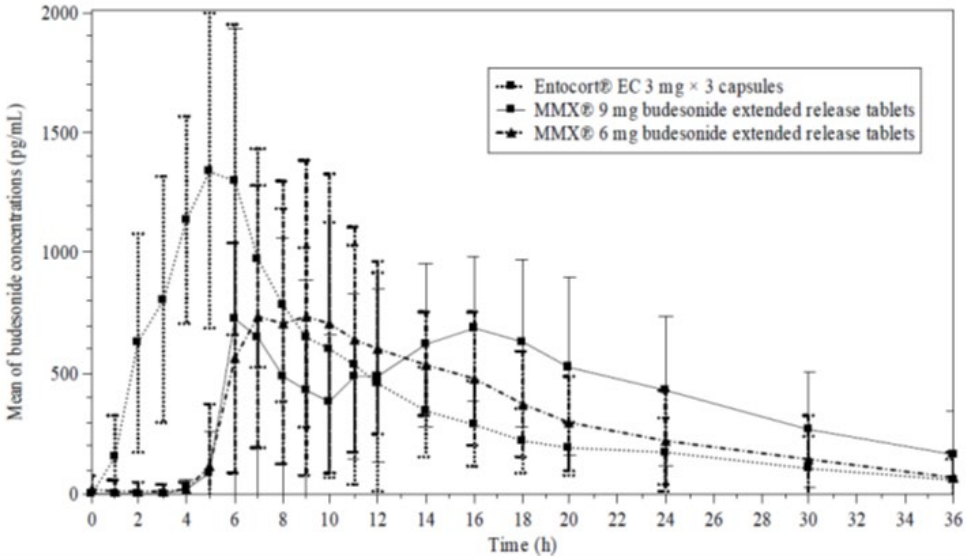
2.5.2.2 生物薬剤学

2.5.2.2.1 本剤及びブデソニド腸溶性徐放剤とのバイオアベイラビリティの比較

海外第Ⅰ相試験 CRO-PK-06-178 試験では、本剤 9 mg 及び 6 mg を単回経口投与した際のバイオアベイラビリティをブデソニド腸溶性徐放剤 Entocort 3 mg×3 錠と比較した。

本剤 9 mg 及び 6 mg、並びに Entocort の単回投与後の血漿中ブデソニド濃度の推移を図 2.5-1、薬物動態パラメータを表 2.5-4 に示す。

本剤投与後の血漿中ブデソニド濃度プロファイルは、全身吸収の開始前に T_{lag} があり、Entocort と比べ吸収は相対的に遅延し、本剤及び Entocort の血漿中プロファイルに差が認められた。本剤の C_{max} は Entocort より低く、T_{max} は遅く、曝露量（AUC に基づく）は同程度であった（図 2.5-1、表 2.5-4）。また、本剤の経口投与後の平均滞留時間（MRT）も Entocort より長かった。ブデソニド経口投与の $t_{1/2}$ は両製剤で同様であることから（表 2.5-4）、MRT の差は経口投与後の平均吸収時間（MAT）の差によるものと考えられ、両製剤の放出・吸収挙動が異なることが示された。



平均値±標準偏差（SD）(pg/mL)
［CRO-PK-06-178 試験：添付資料 5.3.1.1-1 Figure 11.4.1］から引用

図 2.5-1 単回投与後の血漿中濃度-時間推移：CRO-PK-06-178 試験（PP 解析対象集団）

表 2.5-4　　薬物動態パラメータ：CRO-PK-06-178 試験（PP 解析対象集団）

	FE 999315 6 mg	FE 999315 9 mg	Entocort 3 × 3 mg
PP解析対象集団 (N=12)			
T_{max} (h)	11.4 ± 5.1 (44.4)	13.3 ± 5.9 (44.5)	4.8 ± 1.4 (28.6)
C_{max} (pg/mL)	1158.5 ± 532.4 (46.0)	1348.8 ± 958.8 (71.1)	1555.9 ± 588.0 (37.8)
AUC_t (h·pg/mL)	10818.3 ± 4401.6 (40.7)	13555.9 ± 7816.9 (57.7)	13394.6 ± 5983.0 (44.7)
AUC_{inf} (h·pg/mL)	11533.6 ± 4738.5 (41.1)	16431.2 ± 10519.8 (64.0)	14057.0 ± 6378.7 (45.4)
C_{max} (pg/mL) / dose	193.1 ± 88.7 (46.0)	149.9 ± 106.5 (71.1)	172.9 ± 65.3 (37.8)
AUC_t (h·pg/mL) / dose	1803.0 ± 733.6 (40.7)	1506.2 ± 868.5 (57.7)	1488.3 ± 664.8 (44.7)
$t_{1/2}$ (h)	6.6 ± 2.4 (36.8)	8.2 ± 3.7 (44.7)	7.7 ± 1.8 (23.1)
MRT (h)	17.0 ± 5.7 (33.7)	21.4 ± 6.8 (31.5)	11.6 ± 2.7 (23.1)
Mean Arrival Time (h) [a]	13.9 ± 5.7	16.9 ± 4.7	8.5 ± 2.7

平均値 ± SD 〔変動係数(CV%)〕
a：ブデソニドを静脈内ボーラス投与時の平均到達時間である(27)
［CRO-PK-06-178 試験：添付資料 5.3.1.1-1 Table 11.4.1］から引用

両剤の生物学的同等性を検討した結果、本剤 9 mg 並びに Entocort 単回投与後の C_{max} の幾何平均比の 90%CI は 63～100%、AUC_t では 77～108%であり、いずれも同等性基準の範囲 80～125%にはなく［CRO-PK-06-178 試験：添付資料 5.3.1.1-1 Table 11.4.2］、本剤 9 mg と Entocort の生物学的同等性は示されなかった

単回投与後 0～36 時間における本剤 9 mg のバイオアベイラビリティは、Entocort よりわずかに低かった。本剤 9 mg 単回投与後の T_{max}（平均値±SD）は 13.3±5.9 時間、Entocort 単回投与後の T_{max} は 4.8±1.4 時間であり、本剤 9 mg の T_{max} は Entocort と比べ統計学的に有意に遅延した（t 検定、p=0.0006）［CRO-PK-06-178 試験：添付資料 5.3.1.1-1 Table 11.4.2］。

以上より、本剤は Entocort と放出／吸収挙動が異なることが示され、両剤は生物学的に同等ではないことから、本剤は、Entocort の治療対象であるクローン病とは異なる潰瘍性大腸炎の治療に適した新規のブデソニド製剤であると考えられた。

2.5.2.2.2　　食事の影響

海外第 I 相試験 CRO-PK-03-105 試験では、本剤 9 mg を単回経口投与時の食事の影響並びに反復投与時の定常状態の薬物動態を検討した。

本剤 9 mg 単回経口投与後の T_{lag}（平均値±SD）は、空腹時で 7.4±4.2 時間、食後で 9.8±3.6 時間であり、本剤は空腹時及び食後のいずれにおいても緩やかに吸収され、食事の影響は認められなかった。C_{max} は空腹時で 1428.7±1013.5 pg/mL、食後で 1039.9±601.4 pg/mL、AUC_t はそれぞれ 14813.9±11254.1 h·pg/mL 及び 13485.9±9368.7 h·pg/mL であった。

本剤 9 mg を単回投与した際の C_{max} 及び AUC_t は食後に比べ空腹時において統計学的に有意に高く〔分散分析（ANOVA）、C_{max}：p=0.0149、AUC_t：p=0.0078〕、食後及び空腹時の C_{max} の幾何平均比の 90%CI は 59.26～113.96%、AUC_t の幾何平均比の 90%CI は 66.87～130.87%であり、いずれも同等性の基準範囲内（80～125%）になかった。これらのことから、本剤 9 mg の吸収は食事の影響を受けると考えられたが［CRO-PK-03-105 試験：添付資料 5.3.3.1-3 Table 14.2.6］、食後の AUC_{inf}（平均値）は空

腹時の 94%であり、食後と空腹時の本剤の曝露量の差は、臨床的に重要な差ではないと考えられた。なお、T_{max}（平均値）は、空腹時と比べ食後では遅延したが、食後及び空腹時に統計学的な有意差は認めなかった（Friedman 検定、p=0.059）［CRO-PK-03-105 試験：添付資料 5.3.3.1-3］。

表 2.5-5　　空腹時及び食後投与の薬物動態パラメータ：CRO-PK-03-105 試験

薬物動態パラメータ	空腹時	食後
C_{max} (pg/mL)	1428.7 ± 1013.5	1039.9 ± 601.4
T_{lag} (h)	7.4 ± 4.2	9.8 ± 3.6
T_{max} (h)	16 ± 3.4	20.7 ± 8.7
AUC_{48} (h·pg/mL)	14813.9 ± 11254.1	13485.9 ± 9368.7
AUC_{inf} (h·pg/mL)	15502.8 ± 11340.2	14607.8 ± 9937.9
$t_{1/2}$ (h)	5.4 ± 2.0	5.6 ± 2.7
MRT (h)	19.9 ± 4.6	24.3 ± 7.1

平均値±SD
［CRO-PK-03-105 試験：添付資料 5.3.3.1-3 Table 11.4.1］から引用

2.5.3　　臨床薬理に関する概括評価

本剤の臨床薬理は、国内外で実施した試験 4 試験を用いて評価した。本承認申請にあたり、新たに国内で第 I 相試験（000232 試験）を実施し、日本人及び白人の健康成人男性における単回投与時の薬物動態プロファイルを比較した。海外で実施した第 I 相試験 3 試験〔単回投与時のバイオアベイラビリティ及び薬物動態プロファイルを検討した CRO-PK-06-178 試験（2.5.2.2.1 本剤及びブデソニド腸溶性徐放剤とのバイオアベイラビリティの比較）、^{152}Sm-FE 999315 9 mg のファーマコシンチグラフィ及び薬物動態による消化管内挙動を検討した CRO-01-28 試験並びに単回投与時の食事の影響（2.5.2.2.2 食事の影響）、反復投与時の定常状態の薬物動態を検討した CRO-PK-03-105 試験〕を参考資料とした。

本剤の有効成分のブデソニドは、海外で 1981 年より、国内では 2002 年より、その優れた抗炎症作用から広く医薬品として用いられている合成副腎皮質ステロイドであり、本薬の臨床薬理及び薬力学は十分に検討され立証されている。したがって、本剤を用いた新たな作用機序の検討、肝代謝の評価及び薬物相互作用の評価並びに母集団薬物動態／薬力学解析は実施しなかった。

なお、本薬の代謝、ブデソニド腸溶性徐放剤を用いて検討された薬力学については［2.7.2 臨床薬理の概要］に示す。

2.5.3.1　　薬物動態

2.5.3.1.1　　消化管内挙動の検討

海外第 I 相試験 CRO-01-28 試験では、^{152}酸化サマリウム（Sm）標識の FE 999315（以下、^{152}Sm-FE 999315）9 mg のシンチグラフィ及び薬物動態により、消化管への薬物放出及び吸収を評価した。

外国人の健康成人男性 12 例を対象に、平均放射線量 1.118±0.428 MBq（$^{153}Sm_2O_3$ として）を含有する ^{152}Sm-FE 999315 9 mg を単回経口投与した結果、^{152}Sm-FE 999315 の消化管内挙動における個体間変動は大きく、錠剤は投与後 6～>24 時間で上行結腸に到達し、12～>24 時間で下行結腸を通過した。ま

た、各部位を通過する時間は、胃で 0.28～1.95 時間、小腸で 0.62～9.95 時間、回腸で 0.5～12 時間、上行結腸で 3～>15.5 時間、横行結腸で 4～>17 時間、下行結腸で 12～>17 時間であった（表 2.5-6）。錠剤の崩壊開始部位は主に回腸（5/12 例、41.67%）又は上行結腸及び横行結腸（4/12 例、33.33%）であり、崩壊時間（平均値±SD）は、投与後 9.478±5.111 時間に始まった（表 2.5-7）［CRO-01-28 試験：添付資料 5.3.3.1-2 Table 11.4.2］。

表 2.5-6　　^{152}Sm-FE 999315 の消化管内挙動：CRO-01-28 試験

	胃		小腸		回腸		上行結腸		横行結腸		下行結腸		S状結腸	
	到達	通過	到達	通過	到達	通過	到達	通過	到達	通過	到達	通過	到達	通過
最短	3	20	3	40	60	240	240	450	420	600	420	1440	450	>1440
最長	3	120	140	600	720	<1440	1440	>1440	1440	>1440	1440	>1440	1440	>1440

時間（分）
［CRO-01-28 試験：添付資料 5.3.3.1-2 Table 11.4.1］から引用

表 2.5-7　　錠剤の崩壊時間：CRO-01-28 試験

	崩壊時間 (時間)
Mean	9.478
SD	5.111
CV%	53.93
Min	4.25
Max	>24

N=12
［CRO-01-28 試験：添付資料 5.3.3.1-2 Table 11.4.2］から引用

^{152}Sm-FE 999315 9 mg 単回投与後の薬物動態パラメータを表 2.5-8、標的臓器における吸収及び吸収の割合を表 2.5-9 に示す。また、^{152}Sm-FE 999315 9 mg 単回投与後の平均血漿中ブデソニド濃度推移並びに消化管内挙動の関連性を図 2.5-2 に示す。

表 2.5-8　　薬物動態パラメータ：CRO-01-28 試験

	C_{max} (pg/mL)	T_{max} (h)	AUC_t (h·pg/mL)	T_{lag} (h)	T_{max} - T_{lag} (h)
Mean	1768.7	14.00	15607	6.79	7.21
SD	1499.8	7.734	14549	3.24	5.49
CV%	84.80	55.24	93.22	47.66	76.13
Min	337.3	5	2465	1	0
Max	4756.3	24	53163	12	17

N=12
［CRO-01-28 試験：添付資料 5.3.3.1-2 Table 11.4.4］から引用

表 2.5-9　　標的臓器（上行結腸から下行結腸）における吸収及び吸収の割合： CRO-01-28 試験

	AUC_{colon} (h·pg/mL)	AUC_{24} (h·pg/mL)	AUC_{colon}/AUC_{24} ×100
Mean	15113.5	15607	95.9
SD	14401.8	14549	4.2
CV%	95.3	93.22	4.4
Min	2464.8	2465	84.9
Max	52376.2	53163	100.0

N=12
［CRO-01-28 試験：添付資料 5.3.3.1-2 Table 14.2.14］から引用

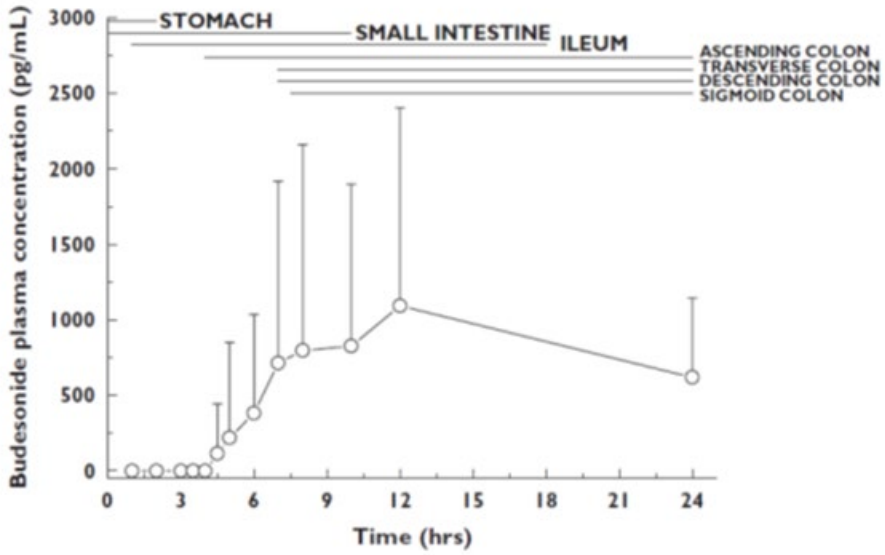


図 2.5-2　　^{152}Sm-FE 999315 9 mg 単回投与後の平均血漿中ブデソニド濃度推移及び消化管到達及び通過時間(28)：CRO-01-28 試験

^{152}Sm-FE 999315 単回投与後の T_{lag} は 6.79±3.24 時間、T_{max} は 14.00±7.734 時間であった。T_{max} と T_{lag} の差は 7.21±5.49 時間であり、当該時間は、薬物のほとんどが放出され、吸収が排泄されるよりも優位になる放出持続時間と考えられる。また、標的臓器における AUC_{colon} は 15113.5±14401.8 h·pg/mL であり、全体の吸収に対する標的臓器における吸収の割合は 95.9%であり、ほとんどが標的臓器に放出されたと考えられる。

以上より、本剤は、標的臓器を大腸全体として、高濃度かつ持続的な有効成分の放出に適した送達システムであると考えられ、局所的な薬理作用が期待される。また、本剤の消化管内挙動、崩壊特性並びに薬物動態プロファイルにより、回腸に限局したクローン病より潰瘍性大腸炎の治療に適していることが示唆された。

2.5.3.1.2　反復投与時の薬物動態

海外第 I 相試験 CRO-PK-03-105 試験では、本剤 9 mg を単回経口投与時の食事の影響並びに反復投与時の定常状態の薬物動態を検討した。本剤 9 mg の単回投与時の食事の影響については 2.5.2.2.2 食事の影響に示す。

反復投与における定常状態の C_{maxss}（平均値±SD）は 891.3±394.1 pg/mL、AUC_{ss} は 9295.2±3694.2 h·pg/mL、T_{maxss} は 0～16 時間であった。また、単回投与後（空腹時）及び反復投与後（空腹時）の薬物動態を比較した結果、ブデソニドに蓄積係数は AUC_{ss}/AUC_{inf} では 0.82±0.47、C_{maxss}/C_{max} では 0.87±0.51 であり、7 日間の反復投与においてブデソニドの全身蓄積は認められなかった。

表 2.5-10　空腹時単回投与及び反復投与後の薬物動態：CRO-PK-03-105 試験

	反復投与 C_{maxss} (pg/mL)	単回投与 C_{max} (pg/mL)	C_{maxss}/C_{max}	反復投与 AUC_{ss} (h·pg/mL)	単回投与 AUC_{inf} (h·pg/mL)	AUC_{ss}/AUC_{inf}
N	12	12	12	12	12	12
Mean	891.3	1428.7	0.87	9295.2	15502.8	0.82
SD	394.1	1013.5	0.51	3694.2	11340.2	0.47
CV%	44.2	70.9	58.2	39.7	73.1	56.9
Geometric Mean	773.83	1099.6	0.71	8301.0	12304	0.68
Min	158.0	214.7	0.16	1978.5	3151.3	0.16
Max	1433.5	3403.2	1.57	14588.1	38634.5	1.66

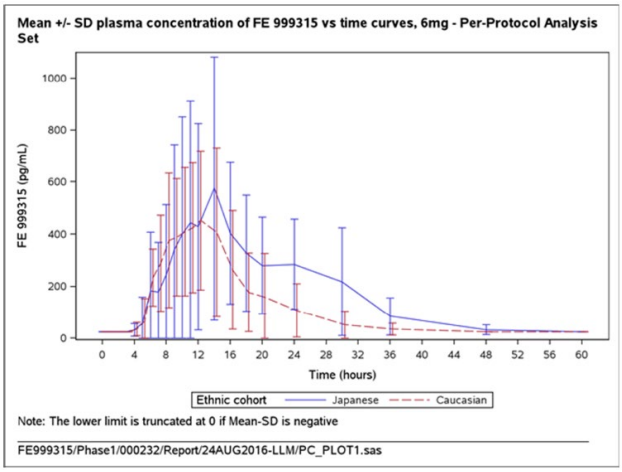
［CRO-PK-03-105 試験：添付資料 5.3.3.1-3 Table 14.2.9］から引用

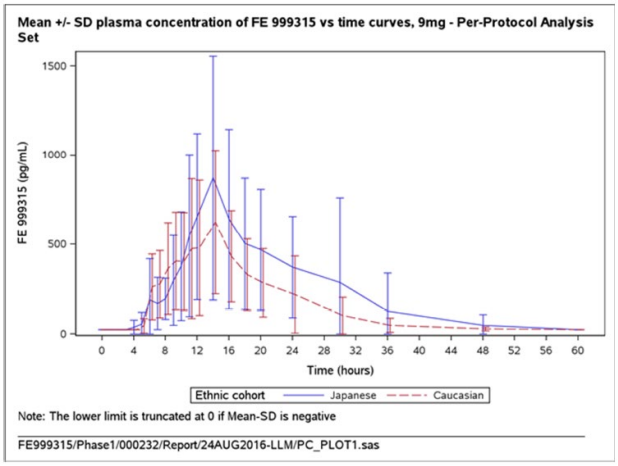
2.5.3.1.3　日本人及び外国人における薬物動態の比較

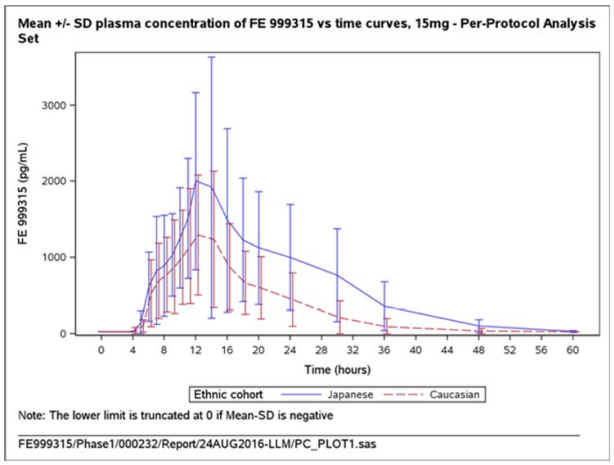
国内第 I 相試験 000232 試験では、日本人及び白人の健康成人男性を対象に、本剤 6、9 及び 15 mg 単回投与後の薬物動態、安全性及び忍容性を検討した。

本剤の単回経口投与後の平均血漿中濃度は、投与後約 11～14 時間で C_{max} に到達し、投与後 48～60 時間で消失し、日本人及び白人の血漿中濃度-時間推移は、同様の傾向を示した。日本人及び白人コホートのいずれにおいても、本剤 6～15 mg の用量範囲において、用量の増加に伴い、全身曝露量（AUC、AUC_t、C_{max}）は増加した。いずれの投与量でも、日本人及び白人共に個体間変動が大きく、また、曝露量の平均値は、白人と比較し日本人で高い傾向が認められたが、曝露量の分布（平均値±SD）は、いずれの投与量においても人種間で重なっており、日本人及び白人の曝露量は類似していることが示された。本剤の T_{max}（中央値）は、日本人で 12～14 時間、白人で 11～13 時間であった。$t_{1/2}$（中央値）は、日本人で、5.5～6.2 時間、白人では 4.6～5.4 時間であり、ブデソニド静脈内投与後の半減期の 2.8 時間(29)と比べ、本剤を経口投与後の $t_{1/2}$ は延長し、本剤が腸管内で放出制御され、吸収速度が制御されたことが示された。

投与群別の血漿中ブデソニド濃度の推移を図 2.5-3、薬物動態パラメータを表 2.5-11 に示す。







［000232 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Figure 9-2、Figure 9-3、Figure 9-4］から引用

図 2.5-3　　日本人及び白人の投与群別血漿中濃度-時間推移：000232 試験（PP 解析対象集団）

表 2.5-11　日本人及び白人の薬物動態パラメータ：000232 試験（PP 解析対象集団）

	日本人 6 mg N=12	日本人 9 mg N=12	日本人 15 mg N=12	白人 6 mg N=12	白人 9 mg N=12	白人 15 mg N=12
AUC (h·pg/mL)	9617.75 (6646.630)[a]	12203.82 (7777.143)[a]	35278.01 (19425.887)[a]	6145.44 (3781.253)	8749.67 (4264.740)[a]	19169.70 (9823.059)
AUC_t (h·pg/mL)	9024.33 (6430.538)	12664.98 (8507.150)	35346.03 (18664.821)	5570.99 (3582.326)	8184.52 (4251.372)	18432.59 (9927.966)
C_{max} (pg/mL)	674.9(466.56)	1110.5(628.68)	2505.0(1570.91)	603.7(320.37)	823.8(321.39)	1570.9(884.84)
$t_{1/2}$ (h)	7.4(4.21)[a]	5.5(1.25)[a]	5.5(1.15)[a]	4.7(2.18)	6.5(2.99)[a]	5.4(1.43)
T_{lag} (h)	5.8(2.29)	5.6(2.02)	4.3(0.49)	4.5(0.80)	4.8(0.62)	4.2(0.72)
T_{max} (h)	14.7(5.42)	14.8(5.94)	13.7(5.85)	10.9(2.84)	12.8(4.56)	13.4(4.34)

平均値 (SD)
a：N＝11
［000232 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Table 9-1、Table 9-2］から引用

2.5.3.1.4　薬物動態に及ぼす内因性及び外因性要因

本剤の薬物動態に及ぼす人種差の影響については、国内第 I 相試験 000232 試験において評価した（2.5.3.1.3 日本人及び外国人における薬物動態の比較）。内因性民族的要因及び外因性民族的要因の影響の評価については、2.5.5.12 項に示す。

人種を除く内因性要因並びに外因性要因における本剤の薬物動態プロファイルへの影響の評価は実施していない。

2.5.3.1.5　薬物相互作用

本剤の有効成分ブデソニドの薬物相互作用については、ブデソニド腸溶性徐放剤の Entocort を用いた評価が既に報告されており(30)、また、日本人と白人の薬物動態を検討した国内第 I 相試験 000232 試験において、人種間における薬物動態が類似していたことから、本剤を用いた薬物相互作用は検討しなかった。ブデソニド腸溶性徐放剤と CYP3A4 阻害剤との薬物相互作用については［2.7.2 臨床薬理の概要］に示す。

2.5.3.1.6　特定の患者集団

肝機能障害患者

本剤は主に肝臓で代謝されるために、肝機能が低下した患者に投与した場合、正常肝機能の患者と比較して、ブデソニドの血中濃度が高くなることが知られている。ブデソニド腸溶性徐放剤（Entocort）を肝機能障害患者に経口投与した場合、ブデソニドの血中濃度は肝障害の重症度によって影響の程度が異なるものの、健康成人と比べブデソニドの血中濃度が平均して 2.5 倍高くなることが既に報告されており(30)、また、日本人と白人の薬物動態を検討した国内第 I 相試験 000232 試験において、人種間における薬物動態が類似していたことから、日本人の肝機能障害患者における本剤の薬物動態に及ぼす影響は検討していない。

腎機能障害患者

ブデソニドの未変化体はほとんど尿中に存在しないこと、代謝物は主に尿中排泄されるものの薬剤活性が非常に低いこと（ブデソニドの 1/100 以下）(1)から、腎機能障害患者における本剤の薬物動態に及ぼす影響は検討していない。

小児及び高齢者

潰瘍性大腸炎の発病年齢は 30～39 歳がピークで(5)、小児及び高齢者の患者数が少ないことから、これらの患者集団における本剤の薬物動態に及ぼす影響は検討していない。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性評価に用いた試験の概要

本剤の有効性は、日本人の軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象に国内で実施した第Ⅲ相実薬対照二重盲検試験（000234 試験）、軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象に海外で実施した第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検試験 2 試験（CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験）の計 3 試験を評価資料として評価した。

本項では、評価資料である国内第Ⅲ相試験（000234 試験）1 試験及び海外第Ⅲ相試験（CB-01-02/01 試験、CB-01-02/02 試験）2 試験の計 3 試験の個々の試験結果並びに CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験の併合解析の結果を示し、本剤の有効性を評価する。

また、海外で実施した別の 6 試験を本剤の有効性評価における参考資料とした。参考資料とした試験については、軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象に実施した海外第Ⅱ相試験（CRO-03-53 試験、CB-01-02/05 試験）2 試験、CB-01-02/01 試験、CB-01-02/02 試験及び CB-01-02/06 試験の継続試験で寛解維持期の潰瘍性大腸炎患者を対象に実施した第Ⅲ相試験（CB-01-02/04 試験）、CB-01-02/01 試験の継続試験として実施した第Ⅲ相試験（CB-01-02/06 試験）、軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象に 5-ASA 経口剤投与下における本剤 9 mg の上乗せ治療の有効性を評価した第Ⅲb 相試験（C2011-0401 試験）、日常診療における軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者に対する有効性を評価した多施設共同、前向き観察コホート研究（000217 試験）の計 6 試験であり、当該試験で得られた有効性の結果は［2.7.6 個々の試験のまとめ］に要約した。

2.5.4.1.1 試験デザイン

2.5.4.1.1.1 000234 試験（国内第Ⅲ相試験：評価資料）

000234 試験は、日本人の軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象に、本剤 9 mg 及び 6 mg のアサコール 3600 mg に対する非劣性の検証、並びに有効性及び安全性の評価を目的として実施した多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、実薬対照、並行群間比較試験である。

対象は、6 ヵ月間以上の潰瘍性大腸炎罹患歴を有し、UCDAI 総スコア 3 以上 8 以下、かつ UCDAI の血便サブスコアが 1 以上の軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者とした。

本試験開始前から被験者が潰瘍性大腸炎治療薬の 5-ASA 経口剤を継続して使用している場合は、その治療薬をスクリーニング来院後から初回の治験薬投与日の 1 日前まで同量又は減量した（増量は不可）投与量で継続できることとした。スクリーニング期間中は、新規の潰瘍性大腸炎治療の開始、並びに継続中の潰瘍性大腸炎治療薬の用量の増量は不可とした。被験者を本剤 9 mg 群（以下、9 mg 群）、本剤 6 mg 群（以下、6 mg 群）、又はアサコール 3600 mg 群（以下、アサコール群）のいずれかに無作為に割付け、二重盲検下でダブルダミー法を用いて治験薬を 1 日 3 回 8 週間経口投与した。

本試験では、主要評価項目を投与後 8 週時の UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量（独立中央判定委員会の判定による粘膜所見サブスコアを使用）とし、本剤群のアサコール群に対する非劣性を検証し、有効性及び安全性を評価した。

2.5.4.1.1.2 CB-01-02/01 試験（海外第Ⅲ相試験：評価資料）

CB-01-02/01 試験は、外国人の軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象に、プラセボを対照薬並びにアサコール 2400 mg を参照薬として本剤 9 mg 及び 6 mg の有効性及び安全性の評価を目的として実施した多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、ダブルダミー、並行群間比較試験である。

対象は、6 ヵ月間以上の潰瘍性大腸炎罹患歴を有し、UCDAI 総スコア 4 以上 10 以下の軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者とした。

スクリーニング後、被験者は、使用中の潰瘍性大腸炎治療薬を中止した。2 日間の washout 期間を終了後、被験者を 9 mg 群、6 mg 群、アサコール 2400 mg 群（以下、アサコール群）、又はプラセボ群のいずれかに無作為に割付け、二重盲検下でダブルダミー法を用いて治験薬を 1 日 3 回 8 週間経口投与した。

本試験では、主要評価項目を投与後 8 週時に臨床的・内視鏡的寛解が認められた被験者の割合とし、本剤群とプラセボ群を比較した。なお、アサコールは参照薬に位置付け、本剤の有効性及び安全性を評価した。

2.5.4.1.1.3 CB-01-02/02 試験（海外第Ⅲ相試験：評価資料）

CB-01-02/02 試験は、外国人の軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象に、プラセボを対照薬並びに Entocort 9 mg を参照薬として本剤 9 mg 及び 6 mg の有効性及び安全性の評価を目的として実施した多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、ダブルダミー、並行群間比較試験である。

対象は、6 ヵ月間以上の潰瘍性大腸炎罹患歴を有し、UCDAI 総スコア 4 以上 10 以下の軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者とした。

スクリーニング後、被験者は、使用中の潰瘍性大腸炎治療薬を中止した。2 日間の washout 期間を終了後、被験者を 9 mg 群、6 mg 群、Entocort 9 mg 群（以下、Entocort 群）、又はプラセボ群のいずれかに無作為に割付け、二重盲検下でダブルダミー法を用いて治験薬を 1 日 1 回 8 週間経口投与した。

本試験では、主要評価項目を投与後 8 週時に臨床的・内視鏡的寛解が認められた被験者の割合とし、本剤群とプラセボ群を比較した。なお、Entocort は参照薬に位置付け、本剤の有効性及び安全性を評価した。

2.5.4.1.2 対象患者

国内及び海外第Ⅲ相試験では、軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした。

日本人を対象に実施した国内第Ⅲ相試験（000234 試験）では、日本人の軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした。主な選択基準は、16～75 歳以下の 6 ヵ月間以上の潰瘍性大腸炎罹患歴を有する患者とし、潰瘍性大腸炎の診断には、潰瘍性大腸炎における活動性評価指標である UCDAI を用い、UCDAI 総スコア 3 以上 8 以下、かつ UCDAI の血便サブスコアが 1 以上の軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎と診断された患者とした。また、限局性遠位直腸炎〔上部直腸（Ra）及び／又は下部直腸（Rb）に限局性の炎症〕、感染性大腸炎の患者は除外した。さらに、無作為割付前 2 週間以内に 5-ASA 経口剤の投与を開始又は投与量を増加した患者も除外した。

海外第Ⅲ相試験（CB-01-02/01 試験）では、軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした。主な選択基準は、18～75 歳の 6 ヵ月間以上の潰瘍性大腸炎の罹患歴を有する患者とし、UCDAI 総スコア 4 以上 10 以下であり、内視鏡により採取した標本で組織学的に活動性病変を有することが確認された軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者とした。限局性遠位直腸炎（肛門縁から恥骨筋線上 15 cm まで）、感染性大腸炎の患者は除外した。海外第Ⅲ相試験の CB-01-02/02 試験は、CB-01-02/01 試験と同様の試験デザインであり、CB-01-02/01 試験と同じ選択基準を用いた。

対象患者の選択・除外基準の詳細は［2.7.6 個々の試験のまとめ］に詳述する。

2.5.4.1.3 有効性評価項目

国内及び海外第Ⅲ相試験における本剤の有効性評価については、UCDAI を主要な評価指標に用いて評価した。UCDAI は、潰瘍性大腸炎における活動性評価指標であり、排便回数、血便、粘膜所見、医師の全般的評価の 4 項目をそれぞれ 0～3 点で評価し、その合計を UCDAI 総スコアとして評価する。本指標は、臨床症状及び粘膜所見に基づき疾患の状態を評価する臨床的及び内視鏡的基準であり、軽症～中等症の活動性の評価に適しており、これまでに国内外の臨床試験で一般的に使用されていることから、本剤の有効性の評価に用いることとした。

国内第Ⅲ相試験（000234 試験）では、主要評価項目を投与後 8 週時における UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量（独立中央判定委員会の判定による粘膜所見サブスコアを使用）とした。UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量は、軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象に国内で実施された潰瘍性大腸炎治療薬の主要な試験において主要評価項目として用いられていることから、本試験においても、投与後 8 週時における UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量を主要評価項目に選択し、本剤の有効性を評価することとした。そのうち、UCDAI の粘膜所見サブスコアについては、独立中央判定委員会で判定したスコアを用い、より客観的に評価した。副次評価項目については、UCDAI の総スコア及び各サブスコアを用いて、投与後 8 週時に臨床的・内視鏡的寛解、臨床的改善、内視鏡的改善、臨床的寛解、内視鏡的寛解が認められた被験者の割合、UCDAI の血便サブスコア、排便回数サブスコア、粘膜所見サブスコアが 0 と認められた被験者の割合、並びに partial UCDAI スコアのベースラインからの変化量について評価した。

海外第Ⅲ相試験（CB-01-02/01 試験及び CB-01-02/02 試験）の主要評価項目は、投与後 8 週時に臨床的・内視鏡的寛解が認められた被験者の割合とし、臨床的・内視鏡的寛解は、UCDAI 総スコアが 1 以下で、血便サブスコア、排便回数サブスコア、粘膜所見サブスコアが 0、並びに、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 以上減少と定義した。また、主な副次評価項目は、UCDAI の各サブスコアで定義した、投与後 8 週時の臨床的改善、内視鏡的改善、臨床的寛解とした。

各評価項目の UCDAI の総スコア及び各スコアに基づく定義を表 2.5-12 に示す。

UCDAI の評価及びスコアの判定方法、並びに、000234 試験で用いた独立中央判定委員会による UCDAI の粘膜所見サブスコアの判定方法及び CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験で用いた内視鏡的粘膜所見の重症度スコアの判定方法については［2.7.3 臨床的有効性の概要］に詳述する。

本剤の有効性の概括評価を示した本項では、国内第Ⅲ相試験 000234 試験の有効性評価項目を中心に示し、海外第Ⅲ相試験の 2 試験における同様の評価項目の結果も併記した。海外第Ⅲ相試験で評価したその他の有効性副次評価項目については［CB-01-02/01 試験:添付資料 5.3.5.1-4］及び［CB-01-02/02 試験:添付資料 5.3.5.1-5］に示す。

表 2.5-12　　主な有効性評価項目

有効性評価項目	国内 第Ⅲ相 000234	海外 第Ⅲ相 CB-01- 02/01	海外 第Ⅲ相 CB-01- 02/02
投与後8週時のUCDAI総スコアのベースラインからの変化量 （独立中央判定委員会の判定による粘膜所見サブスコアを使用）	主要評価	-	-
臨床的・内視鏡的寛解 投与後8週時に臨床的・内視鏡的寛解が認められた被験者の割合 （UCDAI総スコアが1以下で、血便サブスコア、排便回数サブスコア、粘膜所見サブスコアが0である）	副次評価	-	-
投与後8週時に臨床的・内視鏡的寛解が認められた被験者の割合 （UCDAI総スコアが1以下で、血便サブスコア、排便回数サブスコア、粘膜所見サブスコアが0である、並びに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以上減少）	-	主要評価	主要評価
投与後8週時のUCDAIの血便サブスコア、排便回数サブスコア、粘膜所見サブスコアが0である被験者の割合	副次評価	-	-
臨床的改善 投与後8週時に臨床的改善が認められた被験者の割合 （UCDAI総スコアがベースラインから3以上減少）	副次評価	副次評価	副次評価
内視鏡的改善 ベースラインのUCDAIの粘膜所見サブスコアが1以上の被験者における 投与後8週時に内視鏡的改善が認められた被験者の割合 （UCDAIの粘膜所見サブスコアがベースラインから1以上減少）	副次評価	副次評価	副次評価
臨床的寛解 投与後2、4及び8週時に臨床的寛解が認められた被験者の割合 （UCDAIの血便サブスコア、排便回数サブスコアが0である）	副次評価	その他 投与後8週	その他 投与後8週
内視鏡的寛解 投与後8週時に内視鏡的寛解が認められた被験者の割合 （UCDAIの粘膜所見サブスコアが0である）	副次評価	-	-
投与後2、4及び8週時のpartial UCDAIスコアのベースラインからの変化量 （partial UCDAIスコアは血便サブスコア、排便回数サブスコア、医師による全般的評価サブスコアの合計である）	副次評価	-	-

2.5.4.1.4　　統計手法

2.5.4.1.4.1　　000234 試験（国内第Ⅲ相試験：評価資料）

000234 試験では、主要評価項目（独立中央判定委員会が判定した粘膜所見サブスコアを用いた投与後 8 週時の UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量）について、投与後 8 週時の UCDAI 総スコアの変化量を従属変数、ベースラインの UCDAI 総スコアを共変量、投与群を固定効果とし、共分散分析（ANCOVA）を用いて解析した。主解析は、無作為割付けされた被験者のうち、ベースライン後に少なくとも 1 回の UCDAI サブスコアが測定されている被験者からなる FAS を用いて実施した。投与後 8 週時に UCDAI 総スコアを構成するサブスコアのいずれかにベースライン後に欠測が生じた場合、欠測したサブスコアに関しては、欠測の直前の値を代入する Last Observation Carried Forward（LOCF）を用いて欠測値を補完した。なお、投与後 8 週時（Visit 5／試験終了時）の粘膜所見サブスコアが欠測

の場合に限り、ベースライン値を用いて補完した。全体の有意水準を 5%とし、以下の閉手順（固定順検定手順）を用いて解析した。

主要評価項目について、9 mg 群とアサコール群の変化量の差の 95%CI の上限値が 1.3 を下回った場合に 9 mg 群のアサコール群に対する非劣性が検証されたとした。また、9 mg 群のアサコール群に対する非劣性が示された場合にのみ、6 mg 群のアサコール群に対する非劣性を検証することとした。

9 mg 群及び 6 mg 群のいずれについてもアサコール群に対する非劣性が検証された場合、9 mg 群のアサコール群に対する優越性を検証することとし、主要評価項目について、9 mg 群とアサコール群の変化量の差の 95%CI の上限値が 0 を下回る場合に、9 mg 群のアサコール群に対する優越性が検証されたとした。9 mg 群のアサコール群に対する優越性が示された場合にのみ、6 mg 群のアサコール群に対する優越性を検証することとした。

主要評価項目については、FAS から治験実施計画書からの重大な逸脱が見られた被験者を除いた集団の治験実施計画書に適合した（PP）解析対象集団及び試験完了した被験者からなる Completer（FAS）を対象に主解析と同様の解析手法を用いて感度分析を実施した。なお、Completer（FAS）を対象とした解析では、欠測値の補完は行わなかった。

また、部分集団解析を実施し、主な部分集団は、性別、年齢、ベースラインの UCDAI 総スコア（6 未満、6 以上）とした。

副次評価項目の解析では、二値変数である副次評価項目については、投与群及び病変の重症度を固定効果とするロジスティック回帰分析モデルを用いて解析した。

副次評価項目の投与後 2、4 及び 8 週時の partial UCDAI スコアのベースラインからの変化量については、partial UCDAI スコアの変化量を従属変数、ベースラインの partial UCDAI スコアを共変量、投与群、Visit 及び Visit と投与群の交互作用を固定効果とする ANCOVA モデルを用いて解析した。

なお、探索的解析として、主要評価項目と同じ評価項目について、治験担当医師が判定した UCDAI の粘膜所見サブスコアを用いて主解析と同様の解析方法を用いて解析した。

さらに、事後解析として、Completer（FAS）を対象に、主要評価項目における事前に規定した部分集団解析、副次評価項目の解析、並びに、治験担当医師が判定した UCDAI の粘膜所見サブスコアを用いた投与後 8 週時の UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量を解析した。

2.5.4.1.4.2 CB-01-02/01 試験（海外第Ⅲ相試験：評価資料）

CB-01-02/01 試験では、主要評価項目（投与後 8 週時に臨床的・内視鏡的寛解の認められた被験者の割合）について、χ^2 検定を用いて有意水準 α=0.025 で、9 mg 群及び 6 mg 群をプラセボ群と比較した。主解析は、全ての無作為割付けされた被験者のうち、GCP 違反及び重大な選択・除外基準違反があった被験者、並びにベースラインに組織学的に正常粘膜であった被験者を除く Intention-to-treat（ITT）解析対象集団を用いて解析した。

副次評価項目は、閉手順を用いて階層的に解析した。主要評価項目について本剤群のいずれかの投与群がプラセボ群と比べ統計学的に有意であった場合（ITT 解析対象集団 Worst case に基づく）、副次

評価項目の投与後 8 週時の臨床的改善について、有意水準 α=0.025 で 6 mg 群及び 9 mg 群とプラセボ群を比較することとした。投与後 8 週時の臨床的改善について、本剤群のいずれかの投与群がプラセボ群と比べ統計学的に有意であった場合（ITT 解析対象集団 Observed case に基づく）、投与後 8 週時の内視鏡的改善について、有意水準 α=0.025 で 6 mg 群及び 9 mg 群とプラセボ群を比較することとした。

その他の有効性評価項目は、主要評価項目について本剤群のいずれかの投与群がプラセボ群と比べ統計学的に有意であった場合（ITT 解析対象集団 Worst case に基づく）、その他の有効性評価項目の全評価項目について、有意水準 α=0.05 で 6 mg 群及び 9 mg 群とプラセボ群を比較することとした。

副次評価項目の感度分析についても PP 解析対象集団を用い、閉手順により階層的に解析した。

なお、欠測値のある被験者の取扱い及び欠測値の補完法は、以下のとおり定義した。

- Observed case：データ欠測により当該評価ができなかった被験者は、解析対象から除外した。
- Worst case：データ欠測により当該評価ができなかった被験者は、エンドポイントを満たさなかったと評価した。
- LOCF：Day 1（Visit 2）以降のデータ欠測によりエンドポイントが算出できない場合は、直近のデータで補完した。ベースライン値は補完しなかった。

主要評価項目は Worst case 法により欠測値を補完し、副次評価項目及びその他の有効性評価項目は、Observed case 法を用いた。さらに、感度分析として、副次評価項目の臨床的改善及び内視鏡的改善、その他の有効性評価項目の臨床的寛解については、Worst case 法を用いて解析した。

2.5.4.1.4.3 CB-01-02/02 試験（海外第Ⅲ相試験：評価資料）

CB-01-02/02 試験では、CB-01-02/01 試験と参照薬（Entocort）及び実施地域（西欧、東欧及びその他の地域）が異なるが、CB-01-02/01 試験と同じ試験デザイン並びに評価項目であり、統計解析手法も同様の解析を用いた。

2.5.4.1.4.4 CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験の併合解析

海外第Ⅲ相試験（CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験）は前述のとおり、一致した試験デザイン及び評価項目を用いて本剤 9 mg 及び 6 mg の有効性を評価した試験であり、いずれも一貫した結果が得られており主要評価項目及び主な副次評価項目について両試験の併合解析を実施した。

CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験の併合解析では、主要評価項目（投与後 8 週時に臨床的・内視鏡的寛解の認められた被験者の割合）について、χ^2 検定を用いて有意水準 α=0.025 で、9 mg 群及び 6 mg 群をプラセボ群と比較した。主解析は、2 試験の全ての無作為割付けされた被験者のうち、GCP 違反及び重大な選択・除外基準違反があった被験者、並びにベースラインに組織学的に正常粘膜であった被験者を除く併合 ITT 解析対象集団を用いて解析した。

副次評価項目は、閉手順を用いて階層的に解析した。主要評価項目について本剤群のいずれかの投与群がプラセボ群と比べ統計学的に有意であった場合（併合 ITT 解析対象集団 Worst case に基づく）、副次評価項目の投与後 8 週時の臨床的改善について、有意水準 α=0.025 で 6 mg 群及び 9 mg 群とプラセボ群を比較することとした。投与後 8 週時の臨床的改善について、本剤群のいずれかの投与群がプラセボ群と比べ統計学的に有意であった場合（併合 ITT 解析対象集団 Worst case に基づく）、投

与後 8 週時の内視鏡的改善について、有意水準 α=0.025 で 6 mg 群及び 9 mg 群とプラセボ群を比較することとした。

その他の有効性評価項目は、主要評価項目について本剤群のいずれかの投与群がプラセボ群と比べ統計学的に有意であった場合（併合 ITT 解析対象集団 Worst case に基づく）、その他の有効性評価項目の全評価項目について、有意水準 α=0.05 で 6 mg 群及び 9 mg 群とプラセボ群を比較することとした。

副次評価項目の感度分析についても PP 解析対象集団を用い、閉手順により階層的に解析した。

2.5.4.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

000234 試験では、日本人の軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者 274 例を組入れた。FAS 274 例における平均年齢は、9 mg 群 45.3±14.83 歳、6 mg 群 44.2±13.13 歳、アサコール群 45.3±13.62 歳であった。性別については、9 mg 群では男性の割合が 62.0%であり、他の 2 群（50.5～51.6%）に比べ多かった。罹病期間については、9 mg 群 9.6±8.15 年であり、6 mg 群 7.6±7.62 年及びアサコール群 8.1±7.80 年と比べ長かった。ベースラインにおいて、独立中央判定委員会が判定した粘膜所見サブスコアを用いた UCDAI 総スコアの平均値は 6.70～6.78、治験担当医師が判定した粘膜所見サブスコアを用いた UCDAI 総スコアの平均値は 6.40～6.58 であった。治験薬投与前の潰瘍性大腸炎治療の無治療率は 9 mg 群 7.6%、6 mg 群 8.8%、アサコール群 6.6%であった。000234 試験では、性別及び罹病期間を除く他の人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性において、投与群間に特筆すべき差は認められなかった［000234 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 7-3、Table 7-4、Table 7-5］。

CB-01-02/01 試験では、外国人の軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者 510 例を組入れた。そのうち ITT 解析対象集団 489 例における平均年齢は、プラセボ群 41.0±13.41 歳、9 mg 群 41.5±12.41 歳、6 mg 群 43.7±13.21 歳、アサコール群 43.8±12.28 歳であった。性別については、9 mg 群では男性の割合が 62.6%であり、他の 3 群（48.8～56.2%）に比べ多かった。罹病期間については、6 mg 群 85.2±102.17 ヵ月及びアサコール群 90.3±111.83 ヵ月であり、プラセボ群 67.3±88.45 ヵ月、9 mg 群 69.7±87.20 ヵ月と比べ長かった。ベースラインの UCDAI 総スコアの平均値は 6.3～6.8 であった。治験薬投与前の潰瘍性大腸炎治療（5-ASA）の無治療率は 9 mg 群 48.0%、6 mg 群 34.7%、アサコール群 41.9%、プラセボ群 38.0%であった。CB-01-02/01 試験では、性別及び罹病期間を除く他の人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性において、投与群間に特筆すべき差は認められなかった［CB-01-02/01 試験：添付資料 5.3.5.1-4 EoT Table 14.1.3］。

CB-01-02/02 試験では、外国人の軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者 512 例を組入れた。そのうち ITT 解析対象集団 410 例における平均年齢は、プラセボ群 44.8±13.03 歳、9 mg 群 42.8±13.86 歳、6 mg 群 43.6±13.64 歳、Entocort 群 43.4±13.99 歳であった。性別については、プラセボ群では男性の割合が 64.0%であり、他の 3 群（52.3～58.7%）に比べ多かった。罹病期間については、プラセボ群 80.1±91.5 ヵ月及び Entocort 群 72.5±71.2 ヵ月であり、6 mg 群 68.2±66.0 ヵ月、9 mg 群 68.8±83.7 ヵ月と比べ長かった。ベースラインの UCDAI 総スコアの平均値は 6.7～6.9 であった。治験薬投与前の潰瘍性大腸炎治療（5-ASA）の無治療率は 9 mg 群 35.8%、6 mg 群 33.9%、Entocort 群 30.1%、プラセボ群 32.6%であった。CB-01-02/02 試験では、性別及び罹病期間を除く他の人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性において、投与群間に特筆すべき差は認められなかった［CB-01-02/02 試験：添付資料 5.3.5.1-5 EoT Table 12、Table 14.1.3］。

国内第Ⅲ相試験（000234 試験）並びに海外第Ⅲ相試験の 2 試験における人口統計学的及び他の基準値の特性は、ほとんどの背景因子で同様であった。特筆すべき相違点は、治験薬投与前の潰瘍性大腸炎治療（5-ASA）の無治療率であり、000234 試験における当該被験者の割合は海外第Ⅲ相試験 2 試験と比べ極めて低かった。

2.5.4.3 有効性の結果

本項では、日本人の活動期潰瘍性大腸炎患者における本剤の有効性について、国内第Ⅲ相試験 000234 試験の主な有効性評価項目に基づき評価した。海外第Ⅲ相試験 CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験の 2 試験については、000234 試験と共通する有効性評価項目について、個々の試験成績及び併合解析結果を併記し、本剤の有効性について評価した（表 2.5-12）。なお、CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験で評価したその他の有効性評価項目については、本項では要約せず、各治験総括報告書に示す。

2.5.4.3.1 UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量（主要評価項目）

000234 試験では、独立中央判定委員会の判定による粘膜所見サブスコアを用いて評価した投与後 8 週時の UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量を主要評価項目として本剤の有効性を評価した。

2.5.4.3.1.1 独立中央判定委員会が判定した粘膜所見サブスコアを用いた投与後 8 週時の UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量

独立中央判定委員会が判定した粘膜所見サブスコアを用いた投与後 8 週時の UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量（FAS）を表 2.5-13 に示す。

FAS を対象に LOCF を適用した主解析において、独立中央判定委員会が判定した粘膜所見サブスコアを用いた投与後 8 週時の UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量（調整平均）は、9 mg 群 -0.87〔95%CI（-1.42,-0.31）〕、アサコール群-1.39〔95%CI（-1.95,-0.84）〕であり、両群共に投与後 8 週時の変化量の 95%CI は 0 を含まず、投与後 8 週時の UCDAI 総スコアはベースラインから統計学的に有意に改善した。また、9 mg 群及びアサコール群の比較では、投与群間差及びその 95%CI は 0.53〔95%CI（-0.26,1.31）〕であり、95%CI の上限値は非劣性マージンの 1.3 をわずかに下回らず、本剤 9 mg のアサコール 3600 mg に対する非劣性は検証されなかった。

6 mg 群では投与後 8 週時の UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量（調整平均）は-0.02〔95%CI（-0.57,0.54）〕であり、ベースラインから統計学的に有意な改善は認められなかった。

主解析において、本剤 9 mg のアサコール 3600 mg に対する非劣性が検証されなかったため、閉手順に則り、本剤 6 mg のアサコール 3600 mg に対する非劣性、本剤 9 mg 群のアサコール 3600 mg に対する優越性並びに本剤 6 mg のアサコール 3600 mg に対する優越性の検定は実施しなかった。

PP 解析対象集団を対象とした解析においても FAS と同様の結果であった。

表 2.5-13 投与後 8 週時の UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量：000234 試験（FAS）

	N	調整平均 (95% CI)	アサコール3600 mgとの投与群間差 (95%CI)	p値
FE 999315 9 mg	91	-0.87 (-1.42 ; -0.31)	0.53 (-0.26 ; 1.31)	0.1885
FE 999315 6 mg	91	-0.02 (-0.57 ; 0.54)	1.38 (0.59 ; 2.16)	0.0007

	N	調整平均 (95% CI)	アサコール3600 mgとの投与群間差 (95%CI)	p値
アサコール 3600 mg	90	-1.39 (-1.95 ; -0.84)		
Full model - type 3 test				
		Baseline Covariate		0.0171
		Treatment		0.0027

N：被験者数
投与群を固定効果、ベースラインの UCDAI 総スコアを共変量とした ANCOVA モデルによる解析
p 値は対立仮説‘different effect’に対し帰無仮説‘equal effect’の検定に対応している。
UCDAI の粘膜所見サブスコアは、独立中央判定委員会が判定したスコアを用いた。
UCDAI サブスコアの欠測値は LOCF を用いて補完した。
［000234 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-2］から引用

独立中央判定委員会が判定した粘膜所見サブスコアを用いた投与後 8 週時の UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量〔Completer（FAS）〕を表 2.5-14 に示す。

Completer（FAS）における独立中央判定委員会が判定した粘膜所見サブスコアを用いた投与後 8 週時の UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量（調整平均）は、9 mg 群-1.71〔95%CI（-2.32,-1.11）〕、6 mg 群-1.39〔95%CI（-2.05,-0.73）〕、アサコール群-1.93〔95%CI（-2.49,-1.38）〕であり、全ての投与群でベースラインから統計学的に有意に改善した。また、9 mg 群及びアサコール群の比較では、投与群間差及びその 95%CI は 0.22〔95%CI（-0.60,1.04）〕であり、95%CI の上限値は非劣性マージンの 1.3 を下回った。

表 2.5-14　投与後 8 週時の UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量：000234 試験〔Completer（FAS）〕

	N	調整平均 (95% CI)	アサコール3600 mgとの投与群間差 (95%CI)	p値
FE 999315 9 mg	65	-1.71 (-2.32 ; -1.11)	0.22 (-0.60 ; 1.04)	0.5946
FE 999315 6 mg	54	-1.39 (-2.05 ; -0.73)	0.55 (-0.32 ; 1.41)	0.2146
アサコール 3600 mg	77	-1.93 (-2.49 ; -1.38)		
Full model - type 3 test				
		Baseline Covariate		0.0036
		Treatment		0.4620

N：被験者数
投与群を固定効果、ベースラインの UCDAI 総スコアを共変量とした ANCOVA モデルによる解析
p 値は対立仮説‘different effect’に対し帰無仮説‘equal effect’の検定に対応している。
UCDAI の粘膜所見サブスコアは、独立中央判定委員会が判定したスコアを用いた。
UCDAI サブスコアは、観測された値を用い、欠測値は補完しなかった。
［000234 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-3］から引用

2.5.4.3.1.2　治験担当医師が判定した粘膜所見サブスコアを用いた投与後 8 週時の UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量

治験担当医師が判定した粘膜所見サブスコアを用いた投与後 8 週時の UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量（FAS）を表 2.5-15 に示す。

FAS における治験担当医師が判定した粘膜所見サブスコアを用いた投与後 8 週時の UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量（調整平均）は、9 mg 群-0.80〔95%CI（-1.36,-0.25）〕、アサコール群-1.25〔95%CI（-1.81,-0.69）〕、投与群間差及びその 95%CI は 0.45〔95%CI（-0.34,1.24）〕であり、95%CI の上限値は非劣性マージンの 1.3 を下回った。

表 2.5-15　投与後 8 週時の UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量：000234 試験（FAS）

	N	調整平均 (95% CI)	アサコール3600 mgとの投与群間差 (95%CI)	p値
FE 999315 9 mg	91	-0.80 (-1.36 ; -0.25)	0.45 (-0.34 ; 1.24)	0.2630
FE 999315 6 mg	91	0.02 (-0.54 ; 0.58)	1.27 (0.48 ; 2.06)	0.0017
アサコール 3600 mg	90	-1.25 (-1.81 ; -0.69)		
Full model - type 3 test				
		Baseline Covariate		0.0512
		Treatment		0.0061

N：被験者数
投与群を固定効果、ベースラインの UCDAI 総スコアを共変量とした ANCOVA モデルによる解析
p 値は対立仮説‘different effect’に対し帰無仮説‘equal effect’の検定に対応している。
UCDAI の粘膜所見サブスコアは、治験担当医師が判定したスコアを用いた。
UCDAI サブスコアの欠測値は LOCF を用いて補完した。
［000234 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-5］から引用

治験担当医師が判定した粘膜所見サブスコアを用いた投与後 8 週時の UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量〔Completer（FAS）〕を表 2.5-16 に示す。

Completer（FAS）における治験担当医師が判定した粘膜所見サブスコアを用いた投与後 8 週時の UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量（調整平均）は、9 mg 群-1.67〔95%CI（-2.27,-1.07）〕、アサコール群-1.80〔95%CI（-2.35,-1.24）〕、投与群間差及びその 95%CI は 0.12〔95%CI（-0.69,0.94）〕であり、95%CI の上限値は非劣性マージンの 1.3 を下回った。

表 2.5-16　投与後 8 週時の UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量：000234 試験〔Completer（FAS）〕

	N	調整平均 (95% CI)	アサコール3600 mgとの投与群間差 (95%CI)	p値
FE 999315 9 mg	65	-1.67 (-2.27 ; -1.07)	0.12 (-0.69 ; 0.94)	0.7646
FE 999315 6 mg	54	-1.39 (-2.05 ; -0.74)	0.40 (-0.46 ; 1.26)	0.3555
アサコール 3600 mg	77	-1.80 (-2.35 ; -1.24)		
Full model - type 3 test				
		Baseline Covariate		0.0101
		Treatment		0.6477

N：被験者数
投与群を固定効果、ベースラインの UCDAI 総スコアを共変量とした ANCOVA モデルによる解析（事後解析）
p 値は対立仮説‘different effect’に対し帰無仮説‘equal effect’の検定に対応している。
UCDAI の粘膜所見サブスコアは、治験担当医師が判定したスコアを用いた。
UCDAI サブスコアは、観測された値を用い、欠測値は補完しなかった。
［000234 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-7］から引用

2.5.4.3.1.3　UCDAI 総スコアを用いた有効性評価方法とその妥当性についての考察

Completer（FAS）を解析対象とした有効性評価の妥当性

000234 試験においては、FAS（9 mg 群 92 例、6 mg 群 91 例、アサコール群 91 例）を対象に LOCF を用いた主解析の他に、本剤の臨床効果を確認するために、感度分析として Completer（FAS）（9 mg 群 65 例、6 mg 群 54 例、アサコール群 77 例）を対象に本剤の有効性の評価を行った。

潰瘍性大腸炎患者では、5-ASA 製剤抵抗性又はステロイド抵抗性の患者が存在することが知られている。000234 試験では、潰瘍性大腸炎の増悪を含む胃腸障害により試験を早期に中止した被験者が 9 mg 群 18 例、6 mg 群 32 例、アサコール群 10 例に認められたが、これらの早期中止例の多くは、中止時に内視鏡検査が実施されなかった。実診療において内視鏡所見は潰瘍性大腸炎の状態を最も適切に評価する方法として重要視されており、薬剤の治療効果の評価においても内視鏡所見は重要であると考えられることから、投与前後の内視鏡所見が得られ、予定された薬剤の投与を完了した被験者を対象に薬剤の有効性を評価をすることはより適切であると考えられた。また、このことを裏付ける事例として、既に国内で承認されている軽症～中等症の潰瘍性大腸炎を適応とした薬剤の臨床試験における主解析の対象集団は欠測値を補完しない Observed case であった(31) (32)。したがって、これらの薬剤と同様に、本試験においても Completer（FAS）（すなわち、データ欠測により当該評価ができなかった被験者は、解析対象から除外する）を対象に実施した解析結果は、本剤の治療効果を評価する上で重要であり、当該結果を用いて本剤の有効性を評価することは妥当であると考える。

治験担当医師が判定した粘膜所見サブスコアを用いた UCDAI 総スコアの信頼性

000234 試験では、主要評価項目を独立中央判定委員会が判定した粘膜所見サブスコアを用いた投与後 8 週時の UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量とした。一方、治験担当医師が判定した粘膜所見サブスコアを用いた投与後 8 週時の UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量についても、探索的に解析することを事前に規定し、同様の解析を行った。

独立中央判定委員会と治験担当医師の粘膜所見サブスコア判定の要約を表 2.5-17 に示す。

FAS において、投与後 8 週時（Visit 5／試験終了時）の独立中央判定委員会と治験担当医師の粘膜所見サブスコアの判定の一致割合は、約 62%（スコア 0、1、2、3 の合計）であった。この一致割合は、Baron ら(33)及び松井らの報告(34)における約 60%と同程度であった。したがって、本試験において治験担当医師による粘膜所見サブスコアを用いて本剤の有効性を評価することは妥当であると考えられる。

表 2.5-17　独立中央判定委員会及び治験担当医師による粘膜所見サブスコア判定の要約：000234 試験（FAS）

		FE 999315 9 mg (N=92)			FE 999315 6 mg (N=91)			アサコール 3600 mg (N=91)			計 (N=274)		
粘膜所見サブスコア		N1	n	(%)	N1	n	(%)	N1	n	(%)	N1	n	(%)
ICEC	治験担当医師												
0	0	7	6	(85.7)	10	5	(50.0)	10	5	(50.0)	27	16	(59.3)
	1	7	0	(0.0)	10	5	(50.0)	10	5	(50.0)	27	10	(37.0)
	2	7	1	(14.3)	10	0	(0.0)	10	0	(0.0)	27	1	(3.7)
1	0	19	3	(15.8)	11	3	(27.3)	26	3	(11.5)	56	9	(16.1)
	1	19	13	(68.4)	11	7	(63.6)	26	19	(73.1)	56	39	(69.6)
	2	19	3	(15.8)	11	1	(9.1)	26	4	(15.4)	56	8	(14.3)
2	1	38	7	(18.4)	36	5	(13.9)	36	9	(25.0)	110	21	(19.1)
	2	38	28	(73.7)	36	25	(69.4)	36	24	(66.7)	110	77	(70.0)
	3	38	3	(7.9)	36	6	(16.7)	36	3	(8.3)	110	12	(10.9)
3	1	12	0	(0.0)	8	1	(12.5)	9	1	(11.1)	29	2	(6.9)
	2	12	8	(66.7)	8	6	(75.0)	9	8	(88.9)	29	22	(75.9)
	3	12	4	(33.3)	8	1	(12.5)	9	0	(0.0)	29	5	(17.2)

N：被験者数
N1：独立中央判定委員会が判定した粘膜所見サブスコアを有する被験者数
n：観測値のある被験者数
%：観測値のある被験者数の N1 における割合
ICEC：独立中央判定委員会
UCDAI 粘膜所見サブスコアの欠測値は補完しなかった。
［000234 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-6］から引用

投与後 8 週時の UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量の総合的評価

000234 試験において、主要評価項目の独立中央判定委員会が判定した粘膜所見サブスコアを用いた投与後 8 週時の UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量について、FAS を対象に LOCF を適用した主解析において、本剤 9 mg のアサコール 3600 mg に対する非劣性を検証した結果、9 mg 群及びアサコール群の投与群間差の 95%CI の上限値 1.31 は非劣性マージンの 1.3 をわずかに下回らず、非劣性は検証されなかった（表 2.5-13）。

一方、Completer（FAS）を対象に独立中央判定委員会が判定した粘膜所見サブスコアを用いた投与後 8 週時の UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量、並びに、FAS 及び Completer（FAS）を対象に治験担当医師が判定した粘膜所見サブスコアを用いた投与後 8 週時の UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量については、9 mg 群及びアサコール群の投与群間差の 95%CI の上限値はそれぞれ 1.04、1.24 及び 0.94 であり、いずれも非劣性マージンの 1.3 を下回った（表 2.5-14、表 2.5-15、表 2.5-16）。

以上の結果を踏まえると、軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者の寛解導入に対し、本剤 9 mg を予定された投与期間で投与した場合に、アサコール 3600 mg と臨床的に同程度の治療効果を示すことが示唆された。

2.5.4.3.2 臨床的・内視鏡的寛解

臨床的・内視鏡的寛解については、000234 試験では、投与後 8 週時の UCDAI 総スコアが 1 以下で、血便サブスコア、排便回数サブスコア、粘膜所見サブスコアが 0 と定義し、CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験では、投与後 8 週時の UCDAI 総スコアが 1 以下で、血便サブスコア、排便回数サブスコア、粘膜所見サブスコアが 0 である、並びに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 以上減少と定義した。

000234 試験

000234 試験における投与後 8 週時に臨床的・内視鏡的寛解が認められた被験者の割合を表 2.5-18 に示す。

FAS において、投与後 8 週時に臨床的・内視鏡的寛解が認められた被験者の割合（調整値）は、9 mg 群 3%、6 mg 群 5%、アサコール群 2%であり、9 mg 群及びアサコール群の臨床的・内視鏡的寛解が認められた被験者の割合は同程度であった。9 mg 群とアサコール群間に統計学的な有意差は認められなかった（オッズ比 1.49、ロジスティック回帰分析、p=0.6650）。同様に、6 mg 群とアサコール群間にも統計学的な有意差は認められなかった（オッズ比 2.58、ロジスティック回帰分析、p=0.2661）。

Completer（FAS）を対象に実施した事後解析では、投与後 8 週時に臨床的・内視鏡的寛解が認められた被験者の割合（調整値）は、9 mg 群 4%、6 mg 群 9%、アサコール群 2%であり、9 mg 群及びアサコール群の臨床的・内視鏡的寛解が認められた被験者の割合は同程度であった。9 mg 群とアサコール群間に統計学的な有意差は認められなかった（オッズ比 1.84、ロジスティック回帰分析、p=0.5113）。同様に、6 mg 群とアサコール群間にも統計学的な有意差は認められなかった（オッズ比 3.76、ロジスティック回帰分析、p=0.1228）。

Completer（FAS）における投与後 8 週時に臨床的・内視鏡的寛解が認められた被験者の割合は、FAS と同様の結果であった。

表 2.5-18　投与後 8 週時に臨床的・内視鏡的寛解が認められた被験者の割合：000234 試験〔FAS、Completer（FAS）〕

	N	臨床的・内視鏡的寛解の割合（調整値）(95% CI)	アサコールとの比較 オッズ比 (95%CI)	p値
FAS				
FE 999315 9 mg	92	0.03 (0.01 ; 0.09)	1.49 (0.24 ; 9.21)	0.6650
FE 999315 6 mg	91	0.05 (0.02 ; 0.12)	2.58 (0.49 ; 13.75)	0.2661
アサコール 3600 mg	90	0.02 (0.01 ; 0.08)		
Completer (FAS)				
FE 999315 9 mg	65	0.04 (0.01 ; 0.13)	1.84 (0.30 ; 11.43)	0.5113
FE 999315 6 mg	54	0.09 (0.04 ; 0.20)	3.76 (0.70 ; 20.26)	0.1228
アサコール 3600 mg	77	0.02 (0.01 ; 0.10)		

N：被験者数
投与群及び病変の重症度を固定効果とするロジスティック回帰分析モデルを用いて解析した。
p 値は対立仮説'different effect'に対し帰無仮説'equal effect'の検定に対応している。
UCDAI の粘膜所見サブスコアは、独立中央判定委員会が判定したスコアを用いた。
四捨五入した UCDAI 総スコア、血便サブスコア及び排便回数サブスコアを用いた。
FAS：UCDAI サブスコアの欠測値は LOCF を用いて補完した。
Completer (FAS)：UCDAI サブスコアは、観測された値を用い、欠測値は補完しなかった。
［000234 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-16、Table 9-17］から引用

CB-01-02/01 試験

CB-01-02/01 試験における投与後 8 週時に臨床的・内視鏡的寛解が認められた被験者の割合を表 2.5-19 に示す。

ITT 解析対象集団（Worst case）において、投与後 8 週時に臨床的・内視鏡的寛解が認められた被験者の割合は、プラセボ群 7.4%、9 mg 群 17.9%、6 mg 群 13.2%、アサコール群 12.1%であった。9 mg 群とプラセボ群の群間差及びその 95%CI は、10.4%〔95%CI（2.2,18.7）〕であり、9 mg 群の臨床的・内視鏡的寛解が認められた被験者の割合はプラセボ群と比べ統計学的に有意に高かった（χ^2 検定、p=0.0143）。6 mg 群及びアサコール群では、プラセボ群と比べ高かったが、統計学的な有意差は認められなかった。また、6 mg 群及び 9 mg 群における臨床的・内視鏡的寛解が認められた被験者の割合は、用量依存的に増加した。

表 2.5-19　投与後 8 週時に臨床的・内視鏡的寛解が認められた被験者の割合：CB-01-02/01 試験（ITT 解析対象集団：Worst Case）

	プラセボ N=121	FE 999315 9 mg N=123	FE 999315 6 mg N=121	アサコール[a] N=124
臨床的・内視鏡的寛解 n (%) (Worst case)	9 (7.4)	22 (17.9)	16 (13.2)	15 (12.1)
95%CI	2.8, 12.1	11.1, 24.7	7.2, 19.3	6.4, 17.8
プラセボとの群間差		10.4	5.8	4.7
95%CI		2.2, 18.7	-1.8, 13.4	-2.7, 12.1
p値		0.0143	0.1393	0.2200

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合
a：本剤群とアサコール群の比較では、統計学的有意差を示す検出力は設定しなかった。
p 値はχ^2検定に基づき算出し、95%CI は正規近似に基づき求めた。
［CB-01-02/01 試験：添付資料 5.3.5.1-4 Table 17］から引用

CB-01-02/02 試験

CB-01-02/02 試験における投与後 8 週時に臨床的・内視鏡的寛解が認められた被験者の割合を表 2.5-20 に示す。

ITT 解析対象集団（Worst case）において、投与後 8 週時に臨床的・内視鏡的寛解が認められた被験者の割合は、プラセボ群 4.5%、9 mg 群 17.4%、6 mg 群 8.3%、Entocort 群 12.6%であった。9 mg 群とプラセボ群の群間差及びその 95%CI は、12.9%〔95%CI（4.6,21.3）〕であり、9 mg 群の臨床的・内視鏡的寛解が認められた被験者の割合はプラセボ群と比べ統計学的に有意に高かった（χ^2 検定、p=0.0047）。6 mg 群ではプラセボ群と比べ高かったが、統計学的な有意差は認められなかった。Entocort 群ではプラセボ群と比べ統計学的に有意に高かった（χ^2 検定、p=0.0481）。

表 2.5-20　投与後 8 週時に臨床的・内視鏡的寛解が認められた被験者の割合：CB-01-02/02 試験（ITT 解析対象集団：Worst Case）

	プラセボ N=89	FE 999315 9 mg N=109	FE 999315 6 mg N=109	Entocort[a] N=103
臨床的・内視鏡的寛解 n (%) (Worst case)	4 (4.5)	19 (17.4)	9 (8.3)	13 (12.6)
95%CI	0.2, 8.8	10.3, 24.6	3.1, 13.4	6.2, 19.0
プラセボとの群間差		12.9	3.8	8.1
95%CI		4.6, 21.3	-3.0, 10.5	0.4, 15.9
p値		0.0047	0.2876	0.0481

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合
a：本剤群と Entocort 群の比較では、統計学的有意差を示す検出力は設定しなかった。
p 値はχ^2検定に基づき算出し、95%CI は正規近似に基づき求めた。
［CB-01-02/02 試験：添付資料 5.3.5.1-5 Table 16］から引用

併合解析（CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験）

CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験の併合解析における投与後 8 週時に臨床的・内視鏡的寛解が認められた被験者の割合を表 2.5-21 に示す。

併合 ITT 解析対象集団（Worst case）において、投与後 8 週時に臨床的・内視鏡的寛解が認められた被験者の割合は、プラセボ群 6.2%、9 mg 群 17.7%、6 mg 群 10.9%であった。9 mg 群とプラセボ群の群間差及びその 95%CI は、11.5%〔95%CI（5.6,17.4）〕であり、9 mg 群の臨床的・内視鏡的寛解が認められた被験者の割合はプラセボ群と比べ統計学的に有意に高かった〔コクラン-マンテル-ヘンツェル（CMH）検定、p=0.0002〕。6 mg 群ではプラセボ群と比べ高かったが、統計学的な有意差は認められなかった（CMH 検定、p=0.0692）。

表 2.5-21　投与後 8 週時に臨床的・内視鏡的寛解が認められた被験者の割合：併合解析（CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験）（併合 ITT 解析対象集団：Worst Case）

	プラセボ N=210	FE 999315 9 mg N=232	FE 999315 6 mg N=230
臨床的・内視鏡的寛解 n (%) (Worst case)	13 (6.2)	41 (17.7)	25 (10.9)
95%CI	2.9, 9.4	12.8, 22.6	6.8, 14.9
プラセボとの群間差		11.5	4.7
95%CI		5.6, 17.4	-0.5, 9.9
p値		0.0002	0.0692

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合
p 値は試験ごとに層別し CMH 検定に基づき算出した。
割合を算出するための母数は各投与群の被験者数である。
［併合解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 13］から引用

以上より、国内外の第Ⅲ相試験において、日本人と外国人で違いは認められたものの、軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者に本剤 9 mg を投与した際の投与後 8 週時の臨床的・内視鏡的寛解の割合の改善が認められ、本剤 9 mg の治療効果が示された。

2.5.4.3.3　臨床的改善

臨床的改善については、000234 試験、CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験のいずれも投与後 8 週時の UCDAI 総スコアがベースラインから 3 以上減少と定義した。

000234 試験

000234 試験における投与後 8 週時に臨床的改善が認められた被験者の割合を表 2.5-22 に示す。

FAS において、投与後 8 週時に臨床的改善が認められた被験者の割合（調整値）は、9 mg 群 32%、6 mg 群 18%、アサコール群 31%であり、9 mg 群及びアサコール群の臨床的改善が認められた被験者の割合は同程度であった。9 mg 群とアサコール群間に統計学的な有意差は認められなかった（オッズ比 1.03、ロジスティック回帰分析、p=0.9152）。同様に、6 mg 群とアサコール群間に統計学的な有意差は認められなかった（オッズ比 0.51、ロジスティック回帰分析、p=0.0539）。

Completer（FAS）を対象に実施した事後解析では、投与後 8 週時に臨床的改善が認められた被験者の割合（調整値）は、9 mg 群 44%、6 mg 群 31%、アサコール群 36%であり、9 mg 群及びアサコール群の臨床的改善が認められた被験者の割合は同程度であった。9 mg 群とアサコール群間に統計学的な有意差は認められなかった（オッズ比 1.40、ロジスティック回帰分析、p=0.3294）。同様に、6 mg 群とアサコール群間に統計学的な有意差は認められなかった（オッズ比 0.82、ロジスティック回帰分析、p=0.6000）。

Completer（FAS）では、投与後 8 週時に臨床的改善が認められた被験者の割合は、いずれの投与群においても FAS と比べ高かった。投与群間の比較では、FAS と同様の結果であった。

表 2.5-22　投与後 8 週時に臨床的改善が認められた被験者の割合：000234 試験〔FAS、Completer（FAS）〕

	N	臨床的改善の割合（調整値）(95% CI)	アサコールとの比較 オッズ比 (95%CI)	p値
FAS				
FE 999315 9 mg	91	0.32 (0.23 ; 0.42)	1.03 (0.55 ; 1.94)	0.9152
FE 999315 6 mg	91	0.18 (0.12 ; 0.28)	0.51 (0.25 ; 1.01)	0.0539
アサコール3600 mg	90	0.31 (0.22 ; 0.41)		
Completer (FAS)				
FE 999315 9 mg	65	0.44 (0.32 ; 0.56)	1.40 (0.71 ; 2.78)	0.3294
FE 999315 6 mg	54	0.31 (0.20 ; 0.45)	0.82 (0.39 ; 1.73)	0.6000
アサコール3600 mg	77	0.36 (0.26 ; 0.47)		

N：被験者数
投与群及び病変の重症度を固定効果とするロジスティック回帰分析モデルを用いて解析した。
p 値は対立仮説‘different effect’に対し帰無仮説‘equal effect’の検定に対応している。
UCDAI の粘膜所見サブスコアは、独立中央判定委員会が判定したスコアを用いた。
四捨五入した UCDAI 総スコア、血便サブスコア及び排便回数サブスコアを用いた。
FAS：UCDAI サブスコアの欠測値は LOCF を用いて補完した。
Completer (FAS)：UCDAI サブスコアは、観測された値を用い、欠測値は補完しなかった。
［000234 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-20、Table 9-21］から引用

CB-01-02/01 試験

CB-01-02/01 試験における投与後 8 週時に臨床的改善が認められた被験者の割合を表 2.5-23 に示す。

ITT 解析対象集団（Observed case）において、投与後 8 週時に臨床的改善が認められた被験者の割合は、プラセボ群 46.9%、9 mg 群 56.9%、6 mg 群 49.3%、アサコール群 52.5%であり、9 mg 群が最も高かった。いずれの投与群もプラセボ群と比べ高かったが、統計学的な有意差は認められなかった。

ITT 解析対象集団（Worst case）において、投与後 8 週時に臨床的改善が認められた被験者の割合は、プラセボ群 24.8%、9 mg 群 33.3%、6 mg 群 30.6%、アサコール群 33.9%であり、アサコール群が最も高かった。いずれの投与群もプラセボ群と比べ高かったが、統計学的な有意差は認められなかった。

表 2.5-23　投与後 8 週時に臨床的改善が認められた被験者の割合：CB-01-02/01 試験（ITT 解析対象集団：Observed Case、Worst Case）

	プラセボ N=121	FE 999315 9 mg N=123	FE 999315 6 mg N=121	アサコール[a] N=124
Observed case:	n=64	n=72	n=75	n=80
臨床的改善 n (%)	30 (46.9)	41 (56.9)	37 (49.3)	42 (52.5)
95%CI	34.6, 59.1	45.5, 68.4	38.0, 60.6	41.6, 63.4
プラセボとの群間差		10.1	2.5	5.6
95%CI		-6.7, 26.8	-14.2, 19.1	-10.8, 22.0
p値		0.2406	0.7725	0.5023
Worst case:	n=121	n=123	n=121	n=124
臨床的改善 n (%)	30 (24.8)	41 (33.3)	37 (30.6)	42 (33.9)
95%CI	17.1, 32.5	25.0, 41.7	22.4, 38.8	25.5, 42.2
プラセボとの群間差		8.5	5.8	9.1
95%CI		-2.8, 19.9	-5.5, 17.0	-2.3, 20.4
p値		0.1420	0.3146	0.1189

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合
a：本剤群とアサコール群の比較では、統計学的有意差を示す検出力は設定しなかった。
p 値はχ^2検定に基づき算出し、95%CI は正規近似に基づき求めた。
割合を算出するための母数は、各群の Observed case による欠測のない被験者数である。
Observed case：データ欠測により当該評価ができなかった被験者は、解析対象から除外した。
Worst case：データ欠測により当該評価ができなかった被験者は、エンドポイントを満たさなかったと評価した。
［CB-01-02/01 試験：添付資料 5.3.5.1-4 Table 18］から引用

CB-01-02/02 試験

CB-01-02/02 試験における投与後 8 週時に臨床的改善が認められた被験者の割合を表 2.5-24 に示す。

ITT 解析対象集団（Observed case）において、投与後 8 週時に臨床的改善が認められた被験者の割合は、プラセボ群 55.6%、9 mg 群 66.7%、6 mg 群 48.3%、Entocort 群 58.6%であり、9 mg 群が最も高かった。9 mg 群及び Entocort 群において臨床的改善が認められた被験者の割合はプラセボ群と比べ高かったが、統計学的な有意差は認められなかった。

ITT 解析対象集団（Worst case）において、投与後 8 週時に臨床的改善が認められた被験者の割合は、プラセボ群 33.7%、9 mg 群 42.2%、6 mg 群 25.7%、Entocort 群 33.0%であり、9 mg 群が最も高かった。9 mg 群及び Entocort 群において臨床的改善が認められた被験者の割合はプラセボ群と比べ高かったが、統計学的な有意差は認められなかった。

表 2.5-24　投与後 8 週時に臨床的改善が認められた被験者の割合：CB-01-02/02 試験（ITT 解析対象集団：Observed Case、Worst Case）

	プラセボ N=89	FE 999315 9 mg N=109	FE 999315 6 mg N=109	Entocort[a] N=103
Observed case:	n=54	n=69	n=58	n=58
臨床的改善 n (%)	30 (55.6)	46 (66.7)	28 (48.3)	34 (58.6)
95%CI	42.3, 68.8	55.5, 77.8	35.4, 61.1	45.9, 71.3
プラセボとの群間差		11.1	-7.3	3.1
95%CI		-6.2, 28.4	-25.7, 11.2	-15.3, 21.4
p値		0.2082	0.4411	0.7433
Worst case:	n=89	n=109	n=109	n=103
臨床的改善 n (%)	30 (33.7)	46 (42.2)	28 (25.7)	34 (33.0)
95%CI	23.9, 43.5	32.9, 51.5	17.5, 33.9	23.9, 42.1
プラセボとの群間差		8.5	-8.0	-0.7
95%CI		-5, 22.0	-20.8, 4.8	-14.1, 12.7
p値		0.2215	0.2174	0.9185

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合
a：本剤群と Entocort 群の比較では、統計学的有意差を示す検出力は設定しなかった。
p 値はχ^2検定に基づき算出し、95%CI は正規近似に基づき求めた。
割合を算出するための母数は、Observed case による欠測のない被験者数である。
Observed case：データ欠測により当該評価ができなかった被験者は、解析対象から除外した。
Worst case：データ欠測により当該評価ができなかった被験者は、エンドポイントを満たさなかったと評価した。
［CB-01-02/02 試験：添付資料 5.3.5.1-5 Table 17］から引用

併合解析（CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験）

CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験の併合解析における投与後 8 週時に臨床的改善が認められた被験者の割合を表 2.5-25 に示す。

併合 ITT 解析対象集団（Worst case）において、投与後 8 週時に臨床的改善が認められた被験者の割合は、プラセボ群 28.6%、9 mg 群 37.5%、6 mg 群 28.3%であり、9 mg 群が最も高かったが、プラセボ群に対する統計学的な有意差は認められなかった。

表 2.5-25　投与後 8 週時に臨床的改善が認められた被験者の割合：併合解析（CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験）（併合 ITT 解析対象集団：Worst Case）

	プラセボ N=210	FE 999315 9 mg N=232	FE 999315 6 mg N=230
臨床的改善 n (%) (Worst case)	60 (28.6)	87 (37.5)	65 (28.3)
95%CI	22.5, 34.7	31.3, 43.7	22.4, 34.1
プラセボとの群間差		8.9	-0.3
95%CI		0.2, 17.7	-8.7, 8.1
p値		0.0572	0.9277

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合
p 値は試験ごとに層別し CMH 検定に基づき算出した。
割合を算出するための母数は各投与群の被験者数である。
［併合解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 15］から引用

2.5.4.3.4　内視鏡的改善

内視鏡的改善については、000234 試験、CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験のいずれもベースラインの UCDAI の粘膜所見サブスコアが 1 以上の被験者において投与後 8 週時の UCDAI の粘膜所見サブスコアがベースラインから 1 以上減少と定義した。

000234 試験

000234 試験における投与後 8 週時に内視鏡的改善が認められた被験者の割合を表 2.5-26 に示す。

FAS において、投与後 8 週時に内視鏡的改善が認められた被験者の割合（調整値）は、9 mg 群 27%、6 mg 群 24%、アサコール群 41%であり、9 mg 群の内視鏡的改善が認められた被験者の割合はアサコール群と比べ低くかったが、9 mg 群とアサコール群間に統計学的な有意差が認められなかった（オッズ比 0.54、ロジスティック回帰分析、p=0.0544）。一方、6 mg 群とアサコール群間には統計学的な有意差が認められた（オッズ比 0.46、ロジスティック回帰分析、p=0.0185）。

Completer（FAS）を対象に実施した事後解析では、投与後 8 週時に内視鏡的改善が認められた被験者の割合（調整値）は、9 mg 群 38%、6 mg 群 39%、アサコール群 48%であり、9 mg 群及びアサコール群の内視鏡的改善が認められた被験者の割合は同程度であった。9 mg 群とアサコール群間に統計学的な有意差は認められなかった（オッズ比 0.65、ロジスティック回帰分析、p=0.2096）。同様に、6 mg 群とアサコール群間に統計学的な有意差は認められなかった（オッズ比 0.69、ロジスティック回帰分析、p=0.2978）。

Completer（FAS）では、投与後 8 週時に内視鏡的改善が認められた被験者の割合は、いずれの投与群においても FAS と比べ高かった。

表 2.5-26　投与後 8 週時に内視鏡的改善が認められた被験者の割合：000234 試験〔FAS、Completer（FAS）〕

	N	内視鏡的改善の割合（調整値）(95% CI)	アサコールとの比較 オッズ比 (95%CI)	p値
FAS				
FE 999315 9 mg	91	0.27 (0.19 ; 0.37)	0.54 (0.29 ; 1.01)	0.0544
FE 999315 6 mg	90	0.24 (0.17 ; 0.34)	0.46 (0.24 ; 0.88)	0.0185
アサコール3600 mg	91	0.41 (0.31 ; 0.51)		
Completer (FAS)				
FE 999315 9 mg	64	0.38 (0.27 ; 0.50)	0.65 (0.33 ; 1.28)	0.2096
FE 999315 6 mg	54	0.39 (0.27 ; 0.52)	0.69 (0.34 ; 1.39)	0.2978
アサコール3600 mg	77	0.48 (0.37 ; 0.59)		

N：被験者数
投与群及び病変の重症度を固定効果とするロジスティック回帰分析モデルを用いて解析した。
p 値は対立仮説‘different effect’に対し帰無仮説‘equal effect’の検定に対応している。
UCDAI の粘膜所見サブスコアは、独立中央判定委員会が判定したスコアを用いた。
FAS：UCDAI サブスコアの欠測値は LOCF を用いて補完した。
四捨五入した UCDAI 総スコア、血便サブスコア及び排便回数サブスコアを用いた。
Completer (FAS)：UCDAI サブスコアは、観測された値を用い、欠測値は補完しなかった。
［000234 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-22、Table 9-23］から引用

CB-01-02/01 試験

CB-01-02/01 試験における投与後 8 週時に内視鏡的改善が認められた被験者の割合を表 2.5-27 に示す。

ITT 解析対象集団（Observed case）において、投与後 8 週時に内視鏡的改善が認められた被験者の割合は、プラセボ群 53.3%、9 mg 群 57.3%、6 mg 群 50.6%、アサコール群 43.2%であり、9 mg 群が最も高かった。投与後 8 週時の臨床的改善について本剤群とプラセボ群に統計学的な有意差が認められなかったため、閉手順に則り、両群間の統計学的な比較検定は実施しなかった。

ITT 解析対象集団（Worst case）において、投与後 8 週時に内視鏡的改善が認められた被験者の割合は、プラセボ群 33.1%、9 mg 群 41.5%、6 mg 群 35.5%、アサコール群 33.1%であり、9 mg 群が最も高かった。

表 2.5-27　投与後 8 週時に内視鏡的改善が認められた被験者の割合：CB-01-02/01 試験（ITT 解析対象集団：Observed Case、Worst Case）

	プラセボ N=121	FE 999315 9 mg N=123	FE 999315 6 mg N=121	アサコール[a] N=124
Observed case:	n=75	n=89	n=85	n=95
内視鏡的改善 n (%)	40 (53.3)	51 (57.3)	43 (50.6)	41 (43.2)
95%CI	42.0, 64.6	47.0, 67.6	40.0, 61.2	33.2, 53.1
プラセボとの群間差		4.0	-2.7	-10.2
95%CI		b	b	-25.2, 4.9
p値		b	b	0.1872
Worst case:	n=121	n=123	n=121	n=124
内視鏡的改善 n (%)	40 (33.1)	51 (41.5)	43 (35.5)	41 (33.1)
95%CI	24.7, 41.4	32.8, 50.2	27.0, 44.1	24.8, 41.3
プラセボとの群間差		8.4	2.5	0.0
95%CI		b	b	-11.8, 11.8
p値		b	b	0.9991

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合
a：本剤群とアサコール群の比較では、統計学的有意差を示す検出力は設定しなかった。
b：本剤群とプラセボ群の統計学的な比較については、閉手順を用い、最初の副次評価項目である投与後 8 週時の臨床的改善についてプラセボと統計学的な有意差が認められた場合にのみ階層的に実施する予定であったため、両群間の統計学的な比較検定は実施しなかった。
p 値はχ^2検定に基づき算出し、95%CI は正規近似に基づき求めた。
割合を算出するための母数は、Observed case による欠測のない被験者数である。
Observed case：データ欠測により当該評価ができなかった被験者は、解析対象から除外した。
Worst case：データ欠測により当該評価ができなかった被験者は、エンドポイントを満たさなかったと評価した。
［CB-01-02/01 試験：添付資料 5.3.5.1-4 Table 19］から引用

CB-01-02/02 試験

CB-01-02/02 試験における投与後 8 週時に内視鏡的改善が認められた被験者の割合を表 2.5-28 に示す。

ITT 解析対象集団（Observed case）において、投与後 8 週時に内視鏡的改善が認められた被験者の割合は、プラセボ群 49.1%、9 mg 群 63.0%、6 mg 群 43.8%、Entocort 群 58.5%であり、9 mg 群が最も高かった。投与後 8 週時の臨床的改善について本剤群とプラセボ群に統計学的な有意差が認められなかったため、閉手順に則り、両群間の統計学的な比較検定は実施しなかった。

ITT 解析対象集団（Worst case）において、投与後 8 週時に内視鏡的改善が認められた被験者の割合は、プラセボ群 31.5%、9 mg 群 42.2%、6 mg 群 25.7%、Entocort 群 36.9%であり、9 mg 群が最も高かった。

表 2.5-28　投与後 8 週時に内視鏡的改善が認められた被験者の割合：CB-01-02/02 試験（ITT 解析対象集団：Observed Case、Worst Case）

	プラセボ N=89	FE 999315 9 mg N=109	FE 999315 6 mg N=109	Entocort[a] N=103
Observed case:	n=57	n=73	n=64	n=65
内視鏡的改善 n (%)	28 (49.1)	46 (63.0)	28 (43.8)	38 (58.5)
95%CI	36.1, 62.1	51.9, 74.1	31.6, 55.9	46.5, 70.4
プラセボとの群間差		13.9	-5.4	9.3
95%CI		b	b	-8.3, 27.0
p値		b	b	0.3017
Worst case:	n=89	n=109	n=109	n=103
内視鏡的改善 n (%)	28 (31.5)	46 (42.2)	28 (25.7)	38 (36.9)
95%CI	21.8, 41.1	32.9, 51.5	17.5, 33.9	27.6, 46.2
プラセボとの群間差		10.7	-5.8	5.4
95%CI		b	b	-8.0, 18.8
p値		b	b	0.4293

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合
a：本剤群と Entocort 群の比較では、統計学的有意差を示す検出力は設定しなかった。
b：本剤群とプラセボ群の統計学的な比較は実施しなかった。統計学的な比較については、閉手順を用い臨床的改善についてプラセボと統計学的な有意差が認められた場合にのみ階層的に実施する予定であった。
p 値はχ^2検定に基づき算出し、95%CI は正規近似に基づき求めた。
割合を算出するための母数は、Observed case による欠測のない被験者数である。
Observed case：データ欠測により当該評価ができなかった被験者は、解析対象から除外した。
Worst case：データ欠測により当該評価ができなかった被験者は、エンドポイントを満たさなかったと評価した。
［CB-01-02/02 試験：添付資料 5.3.5.1-5 Table 18］から引用

併合解析（CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験）

CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験の併合解析における投与後 8 週時に内視鏡的改善が認められた被験者の割合を表 2.5-29 に示す。

併合 ITT 解析対象集団（Worst case）において、投与後 8 週時に内視鏡的改善が認められた被験者の割合は、プラセボ群 32.4%、9 mg 群 41.8%、6 mg 群 30.9%であり、9 mg 群が最も高かった。いずれの投与群もプラセボ群と統計学的な有意差は認められなかった。投与後 8 週時の臨床的改善について本剤群とプラセボ群に統計学的な有意差が認められなかったため、閉手順に則り、両群間の統計学的な比較検定は実施しなかった。

表 2.5-29　投与後 8 週時に内視鏡的改善が認められた被験者の割合：併合解析（CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験）（併合 ITT 解析対象集団：Worst Case）

	プラセボ N=210	FE 999315 9 mg N=232	FE 999315 6 mg N=230
投与後8週時の内視鏡的改善 n (%) (Worst case)	68 (32.4)	97 (41.8)	71 (30.9)
95%CI	26.1, 38.7	35.5, 48.2	24.9, 36.8
プラセボとの群間差		9.4	-1.5
95%CI		0.5, 18.4	-10.2, 7.2
p値		a	a

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合
p 値は試験ごとに層別し CMH 検定に基づき算出した。
割合を算出するための母数は各投与群の被験者数である。
a：本剤群とプラセボ群の統計学的な比較は実施しなかった。統計学的な比較については、閉手順を用い臨床的改善についてプラセボと統計学的な有意差が認められた場合にのみ階層的に実施する予定であった。
［併合解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 16］から引用

2.5.4.3.5　臨床的寛解

臨床的寛解については、000234 試験、CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験のいずれも投与後 8 週時の UCDAI の血便サブスコア、排便回数サブスコアが 0 であると定義した。

000234 試験

000234 試験における投与後 8 週時に臨床的寛解が認められた被験者の割合を表 2.5-30 に示す。

FAS において、投与後 8 週時に臨床的寛解が認められた被験者の割合（調整値）は、9 mg 群 17%、6 mg 群 7%、アサコール群 15%であり、9 mg 群及びアサコール群の臨床的寛解が認められた被験者の割合は同程度であった。9 mg 群とアサコール群間に統計学的な有意差は認められなかった（オッズ比 1.16、ロジスティック回帰分析、p=0.7074）。同様に、6 mg 群とアサコール群間に統計学的な有意差は認められなかった（オッズ比 0.45、ロジスティック回帰分析、p=0.1034）。

Completer（FAS）を対象に実施した事後解析では、投与後 8 週時に臨床的寛解が認められた被験者の割合（調整値）は、9 mg 群 23%、6 mg 群 13%、アサコール群 18%であり、9 mg 群及びアサコール群の臨床的寛解が認められた被験者の割合は同程度であった。9 mg 群とアサコール群間に統計学的な有意差は認められなかった（オッズ比 1.33、ロジスティック回帰分析、p=0.4957）。同様に、6 mg 群とアサコール群間に統計学的な有意差は認められなかった（オッズ比 0.66、ロジスティック回帰分析、p=0.4041）。

Completer（FAS）では、投与後 8 週時に臨床的寛解が認められた被験者の割合は、いずれの投与群においても FAS と差は認められなかった。投与群間の比較では、FAS と同様の結果であった。

なお、本評価項目については、投与後 2、4 及び 8 週時に評価した。その結果、FAS において、投与後 2、4 及び 8 週時に臨床的寛解が認められた被験者の割合（調整値）は、9 mg 群ではそれぞれ 9%、10%及び 17%、アサコール群ではそれぞれ 8%、8%及び 15%であった。Completer（FAS）では、投与後 2、4 及び 8 週時に臨床的寛解が認められた被験者の割合（調整値）は、9 mg 群ではそれぞれ 10%、

10%及び 23%、アサコール群ではそれぞれ 9%、10%及び 18%であった［000234 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-24、Table 9-25］。FAS 及び Completer（FAS）のいずれにおいても、9 mg 群及びアサコール群共に臨床的寛解が認められた被験者の割合は経時的に増加した。

表 2.5-30　投与後 8 週時に臨床的寛解が認められた被験者の割合：000234 試験〔FAS、Completer（FAS）〕

	N	臨床的寛解の割合（調整値）(95% CI)	アサコールとの比較 オッズ比 (95%CI)	p値
FAS				
FE 999315 9 mg	91	0.17 (0.11 ; 0.26)	1.16 (0.53 ; 2.57)	0.7074
FE 999315 6 mg	91	0.07 (0.04 ; 0.15)	0.45 (0.17 ; 1.18)	0.1034
アサコール 3600 mg	90	0.15 (0.09 ; 0.24)		
Completer (FAS)				
FE 999315 9 mg	66	0.23 (0.14 ; 0.34)	1.33(0.59 ; 3.02)	0.4957
FE 999315 6 mg	54	0.13 (0.06 ; 0.24)	0.66 (0.24 ; 1.76)	0.4041
アサコール 3600 mg	77	0.18 (0.11 ; 0.28)		

N：被験者数
投与群及び病変の重症度を固定効果とするロジスティック回帰分析モデルを用いて解析した。
p 値は対立仮説‘different effect’に対し帰無仮説‘equal effect’の検定に対応している。
UCDAI の粘膜所見サブスコアは、独立中央判定委員会が判定したスコアを用いた。
四捨五入した UCDAI 総スコア、血便サブスコア及び排便回数サブスコアを用いた。
FAS：UCDAI サブスコアの欠測値は LOCF を用いて補完した。
Completer (FAS)：UCDAI サブスコアは、観測された値を用い、欠測値は補完しなかった。
［000234 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-24、Table 9-25］から引用

CB-01-02/01 試験

CB-01-02/01 試験における投与後 8 週時に臨床的寛解が認められた被験者の割合を表 2.5-31 に示す。

ITT 解析対象集団（Observed case）において、投与後 8 週時に臨床的寛解が認められた被験者の割合は、プラセボ群 29.9%、9 mg 群 44.9%、6 mg 群 43.2%、アサコール群 36.0%であり、9 mg 群が最も高かった。いずれの投与群もプラセボ群と比べ高かったが、統計学的な有意差は認められなかった。

ITT 解析対象集団（Worst case）において、投与後 8 週時に臨床的寛解が認められた被験者の割合は、プラセボ群 16.5%、9 mg 群 28.5%、6 mg 群 28.9%、アサコール群 25.0%であり、9 mg 群及び 6 mg 群のいずれの投与群もプラセボ群と比べ統計学的に有意に高かった（χ^2 検定、それぞれ p=0.0258 及び p=0.0214）。

表 2.5-31　投与後 8 週時に臨床的寛解が認められた被験者の割合：CB-01-02/01 試験（ITT 解析対象集団：Observed Case、Worst Case）

	プラセボ N=121	FE 999315 9 mg N=123	FE 999315 6 mg N=121	アサコール N=124
Observed case:	n=67	n=78	n=81	n=86
臨床的寛解 n (%)	20 (29.9)	35 (44.9)	35 (43.2)	31 (36.0)
95%CI	18.9, 40.8	33.8, 55.9	32.4, 54.0	25.9, 46.2
プラセボとの群間差		15.0	13.4	6.2
95%CI		-0.5, 30.6	-2.0, 28.7	-8.7, 21.1
p値		0.0631	0.0941	0.4199
Worst case:	n=121	n=123	n=121	n=124
臨床的寛解 n (%)	20 (16.5)	35 (28.5)	35 (28.9)	31 (25.0)
95%CI	9.9, 23.1	20.5, 36.4	20.8, 37.0	17.4, 32.6
プラセボとの群間差		11.9	12.4	8.5
95%CI		1.6, 22.3	2.0, 22.8	-1.6, 18.6
p値		0.0258*	0.0214*	0.1025

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合、*：統計学的有意差 $p < 0.05$
p 値はχ^2検定に基づき算出し、95%CI は正規近似に基づき求めた。
割合を算出するための母数は、Observed case による欠測のない被験者数である。
Observed case：データ欠測により当該評価ができなかった被験者は、解析対象から除外した。
Worst case：データ欠測により当該評価ができなかった被験者は、エンドポイントを満たさなかったと評価した。
［CB-01-02/01 試験：添付資料 5.3.5.1-4 Table 20］から引用

CB-01-02/02 試験

CB-01-02/02 試験における投与後 8 週時に臨床的寛解が認められた被験者の割合を表 2.5-32 に示す。

ITT 解析対象集団（Observed case）において、投与後 8 週時に臨床的寛解が認められた被験者の割合は、プラセボ群 17.5%、9 mg 群 36.1%、6 mg 群 24.6%、Entocort 群 30.6%であり、9 mg 群が最も高かった。9 mg 群の投与後 8 週時に臨床的寛解が認められた被験者の割合はプラセボ群と比べ統計学的に有意に高かった（χ^2検定、p=0.0196）。6 mg 群及びアサコール群では、プラセボ群と比べ高かったが、統計学的な有意差は認められなかった。

ITT 解析対象集団（Worst case）において、投与後 8 週時に臨床的寛解が認められた被験者の割合は、プラセボ群 11.2%、9 mg 群 23.9%、6 mg 群 13.8%、アサコール群 18.4%であり、9 mg 群が最も高かった。また、9 mg 群はプラセボ群と比べ統計学的に有意に高かった（χ^2検定、p=0.0220）。

表 2.5-32　投与後 8 週時に臨床的寛解が認められた被験者の割合：CB-01-02/02 試験（ITT 解析対象集団：Observed Case、Worst Case）

	プラセボ N=89	FE 999315 9 mg N=109	FE 999315 6 mg N=109	Entocort N=103
Observed case:	57	72	61	62
臨床的寛解 n (%)	10 (17.5)	26 (36.1)	15 (24.6)	19 (30.6)
95%CI	7.7, 27.4	25.0, 47.2	13.8, 35.4	19.2, 42.1
プラセボとの群間差		18.6	7.0	13.1
95%CI		3.7, 33.4	-7.6, 21.7	-2.0, 28.2
p値		0.0196*	0.3493	0.0963
Worst case:	89	109	109	103
臨床的寛解 n (%)	10 (11.2)	26 (23.9)	15 (13.8)	19 (18.4)
95%CI	4.7, 17.8	15.9, 31.9	7.3, 20.2	11.0, 25.9
プラセボとの群間差		12.6	2.5	7.2
95%CI		2.3, 23.0	-6.7, 11.7	-2.7, 17.2
p値		0.0220*	0.5946	0.1641

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合、*：統計学的有意差 $p < 0.05$
p 値はχ^2検定に基づき算出し、95%CI は正規近似に基づき求めた。
割合を算出するための母数は、Observed case による欠測のない被験者数である。
Observed case：データ欠測により当該評価ができなかった被験者は、解析対象から除外した。
Worst case：データ欠測により当該評価ができなかった被験者は、エンドポイントを満たさなかったと評価した。
［CB-01-02/02 試験：添付資料 5.3.5.1-5 Table 19］から引用

併合解析（CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験）

CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験の併合解析における投与後 8 週時に臨床的寛解が認められた被験者の割合を表 2.5-33 に示す。

併合 ITT 解析対象集団（Worst case）において、投与後 8 週時に臨床的寛解が認められた被験者の割合は、プラセボ群 14.3%、9 mg 群 26.3%、6 mg 群 21.7%であり、9 mg 群が最も高かった。9 mg 群及び 6 mg 群のいずれの投与群もプラセボ群と比べ統計学的に有意に高かった（CMH 検定、それぞれ p=0.0015 及び p=0.0294）。

表 2.5-33　投与後 8 週時に臨床的寛解が認められた被験者の割合：併合解析（CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験）（併合 ITT 解析対象集団：Worst Case）

	プラセボ N=210	FE 999315 9 mg N=232	FE 999315 6 mg N=230
臨床的寛解 n (%) (Worst case)	30 (14.3)	61 (26.3)	50 (21.7)
95%CI	9.6, 19.0	20.6, 32.0	16.4, 27.1
プラセボとの群間差		12.0	7.5
95%CI		4.6, 19.4	0.3, 14.6
p値		0.0015*	0.0294*

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合、*：統計学的有意差 $p < 0.05$
p 値は試験ごとに層別し CMH 検定に基づき算出した。
割合を算出するための母数は各投与群の被験者数である。
［併合解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 19］から引用

2.5.4.3.6　内視鏡的寛解

000234 試験では、内視鏡的寛解を UCDAI の粘膜所見サブスコアが 0 と定義し、投与後 8 週時に内視鏡的寛解が認められた被験者の割合を評価した。

000234 試験における投与後 8 週時に内視鏡的寛解が認められた被験者の割合を表 2.5-34 に示す。

FAS において、投与後 8 週時に内視鏡的寛解が認められた被験者の割合（調整値）は、9 mg 群 6%、6 mg 群 9%、アサコール群 9%であり、9 mg 群及びアサコール群の内視鏡的寛解が認められた被験者の割合は同程度であった。9 mg 群とアサコール群間に統計学的な有意差は認められなかった（オッズ比 0.65、ロジスティック回帰分析、p=0.4169）。同様に、6 mg 群とアサコール群間に統計学的な有意差は認められなかった（オッズ比 0.99、ロジスティック回帰分析、p=0.9866）。

Completer（FAS）を対象に実施した事後解析では、投与後 8 週時に内視鏡的寛解が認められた被験者の割合（調整値）は、9 mg 群 8%、6 mg 群 16%、アサコール群 11%であり、9 mg 群及びアサコール群の内視鏡的寛解が認められた被験者の割合は同程度であった。9 mg 群とアサコール群間に統計学的な有意差は認められなかった（オッズ比 0.69、ロジスティック回帰分析、p=0.5031）。同様に、6 mg 群とアサコール群間に統計学的な有意差は認められなかった（オッズ比 1.49、ロジスティック回帰分析、p=0.4336）。

Completer（FAS）では、投与後 8 週時に内視鏡的寛解が認められた被験者の割合は、いずれの投与群においても FAS と比べわずかに高かった。投与群間の比較では、FAS と同様の結果であった。

表 2.5-34　投与後 8 週時に内視鏡的寛解が認められた被験者の割合：000234 試験〔FAS、Completer（FAS）〕

	N	内視鏡的寛解の割合（調整値） (95% CI)	アサコールとの比較 オッズ比 (95%CI)	p値
FAS				
FE 999315 9 mg	92	0.06 (0.03 ; 0.13)	0.65 (0.23 ; 1.84)	0.4169
FE 999315 6 mg	91	0.09 (0.05 ; 0.17)	0.99 (0.38 ; 2.59)	0.9866
アサコール 3600 mg	90	0.09 (0.05 ; 0.17)		
Completer (FAS)				
FE 999315 9 mg	65	0.08 (0.03 ; 0.17)	0.69 (0.23 ; 2.07)	0.5031
FE 999315 6 mg	54	0.16 (0.08 ; 0.28)	1.49 (0.55 ; 4.02)	0.4336
アサコール 3600 mg	77	0.11 (0.06 ; 0.21)		

N：被験者数
投与群及び病変の重症度を固定効果とするロジスティック回帰分析モデルを用いて解析した。
p 値は対立仮説‘different effect’に対し帰無仮説‘equal effect’の検定に対応している。
UCDAI の粘膜所見サブスコアは、独立中央判定委員会が判定したスコアを用いた。
四捨五入した UCDAI 総スコア、血便サブスコア及び排便回数サブスコアを用いた。
FAS：UCDAI サブスコアの欠測値は LOCF を用いて補完した。
Completer (FAS)：UCDAI サブスコアは、観測された値を用い、欠測値は補完しなかった。
［000234 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-26、Table 9-27］から引用

2.5.4.3.7　　部分集団における有効性の評価

2.5.4.3.7.1　　国内第Ⅲ相試験 000234 試験

国内第Ⅲ相試験 000234 試験では、日本人の軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者に対する本剤の有効性に対する被験者背景の影響を検討するため、主要評価項目（独立中央判定委員会が判定した粘膜所見サブスコアを用いた投与後 8 週時の UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量）について、性別、年齢、喫煙歴、病変の重症度（ベースラインの UCDAI 総スコア）、罹病期間、過去 2 年間の再燃の回数、直近の再燃の重症度、現在の再燃の期間、臨床経過による分類、病変の拡がりによる病型分類、前治療による部分集団解析を実施した［000234 試験：添付資料 5.3.5.1-1］。

国内第Ⅲ相試験 000234 試験の FAS において事前に規定した部分集団解析の結果、日本人の軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者に対する本剤の効果は、各部分集団において全被験者集団と異なる傾向は認められなかった。さらに、事後解析として Completer（FAS）も対象に部分集団解析を実施した［追加解析：添付資料 5.3.5.1-1］。

以下に、投与後 8 週時の UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量に関する 9 mg 群及びアサコール群の投与群間差の 95%CI の上限値が非劣性マージンの 1.3 を下回った部分集団を示す。

性別

Completer（FAS）の男性患者において、主要評価項目の 9 mg 群及びアサコール群の投与群間差の 95%CI の上限値は非劣性マージンの 1.3 を下回った。

年齢（65 歳未満、65 歳以上）

FAS 及び Completer（FAS）の年齢 65 歳未満の被験者において、主要評価項目の 9 mg 群及びアサコール群の投与群間差の 95%CI の上限値は非劣性マージンの 1.3 を下回った。

病変の重症度（ベースラインの UCDAI 総スコア 6 以上、6 未満）

Completer（FAS）のベースラインの UCDAI 総スコア 6 以上の被験者において、主要評価項目の 9 mg 群及びアサコール群の投与群間差の 95%CI の上限値は非劣性マージンの 1.3 を下回った。

罹病期間（5 年未満、5 年以上）

FAS 及び Completer（FAS）の罹病期間が 5 年未満の被験者において、主要評価項目の 9 mg 群及びアサコール群の投与群間差の 95%CI の上限値は非劣性マージンの 1.3 を下回った。

再燃回数（0 回、1 又は 2 回、3 回以上）

FAS の過去 2 年間の再燃の回数が 3 回以上、Completer（FAS）の過去 2 年間の再燃回数 1 又は 2 回の被験者において主要評価項目の 9 mg 群及びアサコール群の投与群間差の 95%CI の上限値は非劣性マージンの 1.3 を下回った。

再燃期間（6 ヵ月未満、6 ヵ月以上）

FAS 及び Completer（FAS）の現在の再燃の期間が 6 ヵ月以上の被験者において主要評価項目の 9 mg 群及びアサコール群の投与群間差の 95%CI の上限値は非劣性マージンの 1.3 を下回った。

臨床経過による分類（初回発作型、再燃寛解型、慢性持続型）

FAS 及び Completer（FAS）の臨床経過による分類が慢性持続型の被験者において主要評価項目の 9 mg 群及びアサコール群の投与群間差の 95%CI の上限値は非劣性マージンの 1.3 を下回った。

前治療（5-ASA 製剤：なし又は 3600 mg 以下、3600 mg 超）

Completer（FAS）の Visit 1 から治験薬投与までに 5-ASA 製剤の投与量が 0 又は 3600 mg 以下の被験者において主要評価項目の 9 mg 群及びアサコール群の投与群間差の 95%CI の上限値は非劣性マージンの 1.3 を下回った。

ベースラインの UCDAI サブスコア別

FAS 及び Completer（FAS）を対象としたベースラインの UCDAI サブスコア別の以下の部分集団において、主要評価項目の 9 mg 群及びアサコール群の投与群間差の 95%CI の上限値は非劣性マージンの 1.3 を下回った。

FAS：

独立中央判定委員会が判定した粘膜所見サブスコアが 3 以外

排便回数サブスコアが High（投与前 3 日及び投与後 3 日の間の平均排便回数が 5 回を上回る）

Completer（FAS）：

血便サブスコアが 2 以上

血便サブスコアが 3 以外

独立中央判定委員会が判定した粘膜所見サブスコアが 2 以上

独立中央判定委員会が判定した粘膜所見サブスコアが 3 以外

治験担当医師が判定した粘膜所見サブスコアが 2 未満

排便回数サブスコアが High（投与前 3 日及び投与後 3 日の間の平均排便回数が 5 回を上回る）

Visit 1 前の過去 3 年以内の潰瘍性大腸炎治療薬

FAS 及び Completer（FAS）を対象とした Visit 1 前の過去 3 年以内に潰瘍性大腸炎治療薬として 5-ASA 製剤のみの投与（有無）、Visit 1 前の過去 3 年以内に潰瘍性大腸炎治療としてステロイド／免疫抑制剤／抗 TNFα抗体の投与（有無）の部分集団解析の結果、以下の部分集団において、主要評価項目の 9 mg 群及びアサコール群の投与群間差の 95%CI の上限値は非劣性マージンの 1.3 を下回った。

Completer（FAS）：

Visit 1 前の過去 3 年以内に潰瘍性大腸炎治療薬の使用が 5-ASA 製剤のみではない

Visit 1 前の過去 3 年以内に潰瘍性大腸炎治療としてステロイド／免疫抑制剤／抗 TNFα抗体の投与を受けていない

現在の再燃までの期間が 2 ヵ月未満（有無）

FAS 及び Completer（FAS）を対象とした現在の再燃までの期間が 2 ヵ月未満（有無）の部分集団解析の結果、以下の部分集団において、主要評価項目の 9 mg 群及びアサコール群の投与群間差の 95%CI の上限値は非劣性マージンの 1.3 を下回った。

FAS：

現在の再燃までの期間が 2 ヵ月以上

Completer（FAS）：

現在の再燃までの期間が 2 ヵ月未満

以上の各部分集団においては、本剤 9 mg とアサコール 3600 mg の寛解導入効果は同程度であったことが示唆された。なお、各部分集団の評価症例数が限られているため、部分集団別の結果の解釈は慎重に行う必要があるものの、臨床経過による分類が慢性持続型の部分集団解析（FAS）では、UCDAI 総スコアのベースライン変化量（調整平均）は、9 mg 群-1.46〔95%CI（-2.65,-0.27）〕、6 mg 群-0.65〔95%CI（-1.91,0.61）〕、アサコール群-1.01〔95%CI（-2.12,0.10）〕であり、9 mg 群の変化量が最も大きく、また、9 mg 群のみ投与後 8 週時の UCDAI 総スコアがベースラインから統計学的に有意に改善した［000234 試験：添付資料 5.3.5.1-1 EoT Table 6.1.2.51］。慢性持続型の患者は、初回発作より 6 ヵ月以上活動期にあり(4)、標準治療の 5-ASA 製剤に対し不応である患者が多いと考えられる。したがって、当該結果により、5-ASA 製剤などの内科的治療により寛解導入が困難な慢性持続型の患者に対し、5-ASA 製剤とは作用機序の異なる本剤 9 mg に切り替えて投与した場合、寛解導入効果が認められることが示唆された。

2.5.4.3.7.2　　海外第Ⅲ相試験 CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験

CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験の併合解析対象集団における主要評価項目の投与後 8 週時に臨床的・内視鏡的寛解が認められた被験者の割合について、性別、年齢、ベースラインの UCDAI 総スコア、罹病期間、現在の再燃の期間、病変の拡がりによる病型分類、Visit 1 までの前治療、Visit 1 から治験薬投与までの前治療、人種による部分集団解析を実施した［併合解析：添付資料 5.3.5.3-1、追加解析：添付資料 5.3.5.3-3］。

性別

併合解析対象集団において、男性及び女性ともに 9 mg 群の投与後 8 週時に臨床的・内視鏡的寛解が認められた被験者の割合はプラセボ群と比べ統計学的に有意に高く（CMH 検定、女性：p=0.0062、男性：p=0.0105）、性差なく 9 mg 群の有効性が認められた。

年齢

併合解析対象集団において、年齢 60 歳以下の集団では、9 mg 群の割合はプラセボ群と比べ統計学的に有意に高かった（CMH 検定、p=0.0010）。一方、60 歳超の集団では、CB-01-02/01 試験において有意差が認められたものの被験者数が極めて少なく、併合解析においても当該被験者数が少なかったため統計学的な有意差は認められなかった（CMH 検定、p=0.0594）が、プラセボ群との群間差は 20.8%〔95%CI（-1.8,43.5）〕であり高齢者に対する効果が示唆された。このことから、年齢を問わず効果が認められると考えられた。

ベースラインの UCDAI 総スコア

併合解析対象集団において、ベースラインの UCDAI 総スコアを 6 で区切った場合、6 未満及び 6 以上ともに 9 mg 群の割合はプラセボ群と比べ統計学的に有意に高く（CMH 検定、6 未満：p=0.0235、6 以上：p=0.0036）、軽症、中等症ともに有効性が認められた。

罹病期間

罹病期間 1 年超及び 5 年超の集団で、9 mg 群の割合はプラセボ群と比べ統計学的に有意に高く（CMH 検定、いずれも p<0.0001）、潰瘍性大腸炎の罹患歴が長い被験者に対する有効性が認められており、長期間の潰瘍性大腸炎治療を受けている患者に対する効果が示された。一方、潰瘍性大腸炎の罹患歴が短い被験者では、プラセボ群における臨床的・内視鏡的寛解の割合が高く、統計学的な有意差が認められなかった（CMH 検定、1 年未満：p=0.7887、5 年未満：0.0693）。高いプラセボ効果は、罹病期間が短く、症状の自己評価に慣れていないため、少しの症状改善でも高い評価になった可能性や、罹病期間が短く症状が安定せず薬物治療以外の要因でも効果を認めた可能性などが考えられた。

現在の再燃の期間

併合解析対象集団において、現在の再燃の期間が 6 ヵ月以上の集団については被験者数が少なかったために考察は困難であるが、現在の再燃の期間が 6 ヵ月未満の集団では、9 mg 群の割合はプラセボ群と比べ統計学的に有意に高く（CMH 検定、p=0.0004）、現在の再燃の期間が短い被験者において本剤 9 mg は奏効した。

病変の拡がりによる病型分類

併合解析対象集団において、病型分類が全大腸炎／その他の集団については被験者数が少なかったために考察は困難であるが、遠位大腸の左側大腸炎及び直腸 S 状結腸炎の集団では、9 mg 群の割合はプラセボ群と比べ統計学的に有意に高く（CMH 検定、直腸 S 状結腸炎：p=0.0349、左側大腸炎：p=0.0018）、本剤は遠位大腸まで薬剤が到達し効果を発揮したと考えられた。

前治療

併合解析対象集団において、前治療について Visit 1 までの期間、Visit 1 から治験薬投与までの期間のいずれも、潰瘍性大腸炎治療を受けていなかった集団では、プラセボとの群間差はそれぞれ 14.0%〔95%CI（5.0,23.0）〕及び 17.4%〔95%CI（8.4,26.4）〕であり 9 mg 群の割合はプラセボ群と比べ統計学的に有意に高く（CMH 検定、Visit 1 まで前治療なし：p=0.0056、Visit 1 から治験薬投与まで前治療あり：p=0.0010）、高い有効性が認められた。また、潰瘍性大腸炎治療を受けていた集団でもプラセボ群との群間差はそれぞれ 10.0%〔95%CI（2.3,17.7）〕及び 8.0%〔95%CI（0.4,15.6）〕であり、9 mg 群の割合はプラセボ群と比べ統計学的に有意に高く（CMH 検定、Visit 1 まで前治療あり：p=0.0101、Visit 1 から治験薬投与まで前治療あり：p=0.0350）、前治療の有無に関わらず効果を示した。なお、前治療の有無別の比較では、Visit 1 までの期間、Visit 1 から治験薬投与までの期間のいずれにおいても、前治療なし集団が、前治療あり集団と比べ、プラセボと 9 mg との効果差は大きかった。

人種

人種については CB-01-02/01 試験の結果から、いずれの人種においても 9 mg 群のプラセボ群に対する統計学的な有意差は認めていないものの、人種間の割合に顕著な違いはなく、本剤 9 mg の効果に人種差はないことが示唆された［併合解析：添付資料 5.3.5.3-3 Table 6.38］。

2.5.4.3.8　有効性のまとめ

UCDAI 総スコアの変化量に基づく本剤の有効性評価

日本人の軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者の寛解導入に対する本剤の有効性を検討した国内第Ⅲ相試験 000234 試験では、主要評価項目の独立中央判定委員会が判定した粘膜所見サブスコアを用いた投与後 8 週時の UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量について、主解析では FAS を対象

に LOCF を適用し、本剤 9 mg のアサコール 3600 mg に対する非劣性を検証した。その結果、投与後 8 週時の UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量（調整平均）は、9 mg 群-0.87〔95%CI（-1.42,-0.31）〕、アサコール群-1.39〔95%CI（-1.95,-0.84）〕であり、両群共にベースラインから統計学的に有意に改善したが、投与群間の比較では、9 mg 群及びアサコール群の投与群間差の 95%CI の上限値 1.31 は非劣性マージンの 1.3 をわずかに下回らず、非劣性は検証されなかった（表 2.5-13）。

一方、試験を完了した集団からなる Completer（FAS）における独立中央判定委員会が判定した粘膜所見サブスコアを用いた投与後 8 週時の UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量、並びに、FAS 及び Completer（FAS）における治験担当医師が判定した粘膜所見サブスコアを用いた投与後 8 週時の UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量については、9 mg 群及びアサコール群の投与群間差の 95%CI の上限値は、いずれの解析においても非劣性マージンの 1.3 を下回った（表 2.5-14、表 2.5-15、表 2.5-16）。

なお、アサコール群において、Completer（FAS）の独立中央判定委員会が判定した粘膜所見サブスコアを用いた投与後 8 週時の UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量は、過去の 5-ASA 製剤の国内第Ⅲ相試験の Observed case におけるアサコール 3600 mg の変化量と同程度であり(32)、本試験において分析感度は確保されていた。

国内外の有効性成績の比較（UCDAI を用いて評価した寛解及び改善が認められた被験者の割合を指標とした本剤の有効性）

評価資料である海外第Ⅲ相試験 CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験の主要評価項目であった投与後 8 週時の臨床的・内視鏡的寛解が認められた被験者の割合については、国内第Ⅲ相試験 000234 試験においても副次評価項目として評価した。

海外第Ⅲ相試験 CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験では、投与後 8 週時に臨床的・内視鏡的寛解が認められた被験者の割合について、CB-01-02/01 試験ではプラセボ群 7.4%、9 mg 群 17.9%、6 mg 群 13.2%、アサコール（2400 mg）群 12.1%（ITT 解析対象集団：Worst case）であり、9 mg 群の臨床的・内視鏡的寛解が認められた被験者の割合はプラセボ群と比べ統計学的に有意に高かった（χ^2 検定、p=0.0143）。CB-01-02/02 試験も同様に、投与後 8 週時に臨床的・内視鏡的寛解が認められた被験者の割合は、プラセボ群 4.5%、9 mg 群 17.4%、6 mg 群 8.3%、Entocort 群 12.6%（ITT 解析対象集団：Worst case）であり、9 mg 群の臨床的・内視鏡的寛解が認められた被験者の割合はプラセボ群と比べ統計学的に有意に高かった（χ^2 検定、p=0.0047）。また、いずれの試験においても臨床的・内視鏡的寛解が認められた被験者の割合は、用量依存的に増加した。

一方、国内第Ⅲ相試験 000234 試験では、FAS において投与後 8 週時に臨床的・内視鏡的寛解が認められた被験者の割合（調整値）は、9 mg 群 3%、6 mg 群 5%、アサコール群 2%であり、9 mg 群及びアサコール群において臨床的・内視鏡的寛解が認められた被験者の割合は同程度であったが、いずれの投与群も前述の海外第Ⅲ相試験の 2 試験の結果と比べ低い割合であった。000234 試験と海外第Ⅲ相試験 2 試験の投与後 8 週時の臨床的・内視鏡的寛解が認められた被験者の割合の差については、組入れられた患者層に差が見られたことが、有効性の結果に差異が認められた要因の一つと推察される。すなわち、000234 試験では、治験薬投与前の潰瘍性大腸炎治療（5-ASA）の無治療率が 9 mg 群 7.6%、6 mg 群 8.8%、アサコール群 6.6%に対し、CB-01-02/01 試験では 9 mg 群 48.0%、6 mg 群 34.7%、アサコ

ール群 41.9%、プラセボ群 38.0%、CB-01-02/02 試験では 9 mg 群 35.8%、6 mg 群 33.9%、Entocort 群 30.1%、プラセボ群 32.6%であり、海外第Ⅲ相試験 2 試験では 000234 試験と比べ、治験薬投与前の潰瘍性大腸炎治療（5-ASA）の前治療がなかった被験者が多かった。海外第Ⅲ相試験 2 試験の併合 ITT 解析対象集団における投与後 8 週時の臨床的・内視鏡的寛解が認められた被験者の割合のプラセボ群と 9 mg 群の群間差は、前治療なし群で 17.4%、前治療あり群では 8.0%であり、前治療なし群では前治療あり群と比べ 9 mg 群はより高い効果を示した。このように、より高い効果が期待できる前治療なしの患者が国内第Ⅲ相試験よりも海外第Ⅲ相試験に多く組み入れられたことが、海外第Ⅲ相試験 2 試験において、臨床的・内視鏡的寛解が認められた被験者の割合が高かった理由であると推察された。

投与後 8 週時に臨床的改善が認められた被験者の割合（調整値）については、000234 試験では 9 mg 群 32%、6 mg 群 18%、アサコール群 31%、内視鏡的改善が認められた被験者の割合は（調整値）は、それぞれ 27%、24%及び 41%であった。一方、CB-01-02/01 試験では投与後 8 週時に臨床的改善が認められた被験者の割合（ITT 解析対象集団：Worst case）は、9 mg 群 33.3%、6 mg 群 30.6%、アサコール（2400 mg）群 33.9%、内視鏡的改善が認められた被験者の割合（ITT 解析対象集団：Worst case）はそれぞれ 41.5%、35.5%及び 33.1%であった。また、CB-01-02/02 試験の投与後 8 週時に臨床的改善が認められた被験者の割合は、9 mg 群 42.2%、6 mg 群 25.7%、内視鏡的改善が認められた被験者の割合はそれぞれ 42.2%及び 25.7%であった。国内外の試験において、改善の割合には差が認められるものの、本剤の 9 mg について一定の臨床的改善及び内視鏡的改善が認められた。

以上のとおり、国内外の有効性成績を比較した結果、000234 試験の 9 mg 群において投与後 8 週時の臨床的・内視鏡的寛解、臨床的改善及び内視鏡的改善の割合はいずれも海外第Ⅲ相試験 2 試験と比べると低い割合であった。しかしながら、対照群のアサコール群においても、000234 試験の投与量（3600 mg）は海外第Ⅲ相試験 CB-01-02/01 試験の投与量（2400 mg）に比較し高用量であるにも関わらず、多くの有効性評価項目において、000234 試験のアサコール群の臨床効果は CB-01-02/01 試験と比べて低い結果であり、両試験間で認められた有効性成績の差は組入れられた患者層によるものと推察された。その中で、治療開始前の潰瘍性大腸炎治療（5−ASA）無治療の割合は国内外の試験で大きく異なることから、有効性成績の差の一つの要因と考えられた。一方、000234 試験の本剤 9 mg の投与後 8 週時の臨床的改善及び内視鏡的改善の割合は、海外第Ⅲ相試験 2 試験の結果と比較し低い傾向が認められたが、いずれの評価項目も FAS において約 30%に達した。これらのことから、本剤 9 mg は日本人患者に対し寛解導入効果があるものと考えられた。

海外第Ⅲ相試験における有効性成績の日本人患者への外挿の妥当性

本剤の海外第Ⅲ相試験における有効性成績を日本人患者へ外挿することの妥当性について、民族的要因に基づき検討した。

潰瘍性大腸炎の治療における国内外のガイドライン(4) (6) (24) (25)を比較すると、疾患概念、治療指針並びに治療に使用される副腎皮質ステロイド剤（プレドニゾロン）の用量に大きな違いはなく、外因性民族的要因に差は少ないと考えられる。

本剤の有効成分であるブデソニドの代謝酵素である CYP3A4 の対立遺伝子頻度が日本人を含むアジア人と白人では異なることが知られているが、CYP3A4 の対立遺伝子頻度は低く、CYP3A4 による薬物代謝機能には大きな違いがないことが知られており(35)、民族的要因の影響を受ける可能性は低いと考

えられる。国内では、日本人及び白人の健康成人を対象に実施した第Ⅰ相試験 000232 試験の結果から、本剤の薬物動態プロファイルは日本人及び白人で類似していることが示され、安全性プロファイルについても日本人及び白人で特筆すべき差はなく民族差は認められなかった（2.5.3.1.3 日本人及び外国人における薬物動態の比較）。

日本人の潰瘍性大腸炎患者を対象に実施した国内第Ⅲ相試験 000234 試験と海外第Ⅲ相試験の結果を比較すると、「国内外の有効性成績の比較」で述べたとおり、000234 試験において投与後 8 週時の臨床的改善及び内視鏡的改善の割合はいずれも海外第Ⅲ相試験 2 試験と比べるとわずかに低い割合であったものの、9 mg 群では約 30%の被験者に臨床的改善並びに内視鏡的改善が認められており、000234 試験及び海外第Ⅲ相試験 2 試験における本剤 9 mg の反応性は大きく異なるものではないと考えられ、国内外の試験間において得られた有効性の結果に一定の類似性は見られたと考えられた。また、安全性の結果を比較すると、日本人の軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者に本剤を投与した際の副作用及び副腎皮質ステロイド投与に伴い発現が予測される事象の発現割合は低く、また、血漿中コルチゾール濃度の低下が認められたものの投与後早期に回復し、安全性並びに忍容性上、新たに懸念すべき事象は認められなかった。当該日本人患者から得られた安全性プロファイルは、海外の臨床試験並びに市販後の安全性データと一致するものであった（2.5.5.9 市販後の使用経験）。

また、日本人の潰瘍性大腸炎患者を対象に実施した国内第Ⅲ相試験 000234 試験の有効性及び安全性の結果から日本人に対する本剤の至適用量は 9 mg と考えられ、海外における承認用量と同じであった（2.5.5.11 推奨用法及び用量の設定根拠）。なお、潰瘍性大腸炎と同じ炎症性腸疾患であるクローン病を適応としている経口ブデソニド徐放製剤についても国内外の至適用量は 9 mg であり、ブデソニドのクローン病に対する有効性及び安全性において民族差は認められていない。

これらを総合的に判断すると、本剤による潰瘍性大腸炎治療において、民族的要因が影響を与える可能性は低く、海外試験で得られた外国人の潰瘍性大腸炎患者における本剤の臨床試験成績を日本人患者に外挿し、本剤の有効性を評価することは妥当であると考えられる。

まとめ

国内外の有効性成績に基づき、日本人の軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者に対し、本剤 9 mg の 8 週間投与により寛解導入効果が得られると考えられる。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価に用いた試験の概要

本剤の安全性は、日本人及び白人の健康成人男性を対象に国内で実施した第Ⅰ相プラセボ対照単盲検試験（000232 試験）、日本人の軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象に国内で実施した第Ⅲ相実薬対照二重盲検試験（000234 試験）、軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象に海外で実施した第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検試験（CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験）の計 4 試験を評価資料として評価した（表 2.5-3）。

また、海外で実施した 9 試験を本剤の安全性評価における参考資料とした（表 2.5-3）。参考資料の試験については、海外第Ⅰ相試験 3 試験（CRO-PK-06-178 試験、CRO-01-28 試験、CRO-PK-03-105 試

験）、海外第Ⅱ相試験 2 試験（CRO-03-53 試験、CB-01-02/05 試験）、活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外第Ⅲ／Ⅲb 相試験 2 試験（CB-01-02/06 試験、C2011-0401 試験）、寛解維持期潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 1 試験（CB-01-02/04 試験）、活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外観察コホート研究（000217 試験）の計 9 試験であり、参考資料の安全性の結果は［2.7.4 臨床的安全性の概要］及び［2.7.6 個々の試験のまとめ］に示す。

本項では、評価資料である国内第 I 相試験（000232 試験）、国内第Ⅲ相試験（000234 試験）及び海外第Ⅲ相試験（CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験）の安全性データを示し、本剤の安全性を評価する。国内試験 2 試験については個々の安全性データを示し、海外第Ⅲ相試験 2 試験については、試験デザインが一致しており、両試験から得られた安全性データも類似していることから併合解析の結果を用いることとした。当該試験の個々の安全性の結果は、［2.7.4 臨床的安全性の概要］及び［2.7.6 個々の試験のまとめ］に示す。

2.5.5.2 臨床的安全性に関連する非臨床安全性データ

ブデソニドについては、非臨床毒性試験として単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、及び不純物の毒性試験が完了している。生殖発生毒性試験では胎児の喪失若しくは異常の増加、及び骨格異常が認められたが、他の糖質コルチコイドにも認められる既知の作用と同様の作用であった。これら以外には重大若しくは新たな毒性は認められなかった。したがって、本剤を臨床使用する際に安全性上の懸念となるような非臨床所見は認められなかった。

2.5.5.3 安全性の評価方法

本剤の安全性は、同意取得から最終 Visit までの試験期間を通じて、被験者に認められた有害事象、臨床検査（血漿中コルチゾール濃度含む）、理学的検査、バイタルサイン、糖質コルチコイド作用等により評価した。

本項（2.5.5 安全性の概括評価）では、本剤の安全性評価に関し、投与中に認められた有害事象について評価した。各試験における投与中に認められた有害事象の期間の定義は［2.7.4 臨床的安全性の概要］に詳述した。

全ての有害事象は、試験実施時に規定したバージョンの ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用いてコード化し、本申請における日本語への読み替えは MedDRA/J version 23.0 を用いた。本 CTD で使用する有害事象の器官分類には MedDRA 器官別大分類（SOC）を用い、有害事象名は基本語（PT）を用いて集計した。

2.5.5.4 解析対象

国内第 I 相試験（000232 試験）、国内第Ⅲ相試験（000234 試験）及び海外第Ⅲ相試験（CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験）のいずれの試験も安全性データの解析には、治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者集団である安全性解析対象集団を用いた。

2.5.5.5 曝露状況

国内第Ⅰ相試験（000232 試験）、国内第Ⅲ相試験（000234 試験）及び海外第Ⅲ相試験（CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験）において治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者数（安全性解析対象集団）を表 2.5-35 に示す。

表 2.5-35 治験薬を投与された被験者数：000232 試験、000234 試験、CB-01-02/01 試験、CB-01-02/02 試験（安全性解析対象集団）

	FE 999315 6 mg	FE 999315 9 mg	FE 999315 15 mg	アサコール 3600 mg	アサコール 2400 mg	Entocort 9 mg	プラセボ
日本人（国内試験：評価資料）							
000232（第Ⅰ相）							
日本人	12	12	12				2
白人	12	12	12				
000234（第Ⅲ相）	91	92		91			
外国人（海外試験：評価資料）							
CB-01-02/01（第Ⅲ相）	126	127			127		129
CB-01-02/02（第Ⅲ相）	128	128				126	129
併合安全性解析対象集団（CB-01-02/01 及び CB-01-02/02）	254	255			127	126	258

［000232 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Table 7-2］［000234 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 7-2］［CB-01-02/01 試験：添付資料 5.3.5.1-4 Table 11］［CB-01-02/02 試験：添付資料 5.3.5.1-5 Table 10］［併合解析：添付資料 5.3.5.3-2 Table 2］から引用

2.5.5.5.1 健康成人を対象とした試験

000232 試験

000232 試験では、日本人及び白人の健康成人男性に本剤 6、9、15 mg（6 mg 及び 9 mg 各 1 錠の計 2 錠）を単回投与した。本剤 6、9 及び 15 mg を各ステップ（ステップ 1～3）で単回投与された被験者は、日本人 12 例及び白人 12 例であった。また、日本人 2 例が各ステップでプラセボを投与された。

2.5.5.5.2 軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした試験

000234 試験

000234 試験の治験薬の曝露状況を表 2.5-36 に示す。

000234 試験では、日本人の軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者に本剤 9、6 mg をアサコール 3600 mg を対照に 8 週間投与した。

000234 試験の安全性解析対象集団における治験薬の投与期間（平均値±SD）は、9 mg 群 49.0±14.90 日、6 mg 群 42.6±17.24 日、アサコール群 51.0±13.06 日であった。投与群間の平均投与期間に特筆すべき差は認められなかった。

表 2.5-36　治験薬の曝露状況：000234 試験（安全性解析対象集団）

	FE 999315 9 mg (N=92)	FE 999315 6 mg (N=91)	アサコール 3600 mg (N=91)	計 (N=274)
投与期間 (日)				
n	92	91	91	274
Mean (SD)	49.0 (14.90)	42.6 (17.24)	51.0 (13.06)	47.6 (15.53)
Median (IQ-range)	56.0 (51.5;57.0)	53.0 (27.0;56.0)	56.0 (52.0;56.0)	56.0 (49.0;56.0)
Min;max	3;64	7;61	2;61	2;64

N：被験者数、n：データのある被験者数
[000234 試験:添付資料 5.3.5.1-1 Table 8-1]から引用

CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験（併合解析）

CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験の治験薬の曝露状況を表 2.5-37 に示す。

CB-01-02/01 試験では、外国人の軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者に本剤 9、6 mg をプラセボを対照に、アサコール 2400 mg を参照薬として、8 週間投与した。CB-01-02/02 試験では、外国人の軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象に本剤 9、6 mg をプラセボを対照に、Entocort 9 mg を参照薬として 8 週間投与した。

CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験の併合安全性解析対象集団における治験薬の投与期間（平均値±SD）は、プラセボ群 49.2±29.50 日、9 mg 群 50.0±15.40 日、6 mg 群 47.0±17.98 日、アサコール群 50.8±13.94 日、Entocort 群 49.8±13.79 日であった。投与群間の平均投与期間に特筆すべき差は認められなかった。

表 2.5-37　治験薬の曝露状況：CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験（併合安全性解析対象集団）

	プラセボ N=258	FE 999315 9 mg N=255	FE 999315 6 mg N=254	アサコール N=127	Entocort N=126	計 N=1020
投与期間 （日）						
n	242	239	245	120	121	967
Mean	49.2	50.0	47.0	50.8	49.8	49.1
SD	29.50	15.40	17.98	13.94	13.79	20.16
Median	56.0	56.0	56.0	56.0	56.0	56.0
Min	3	1	3	7	8	1
Max	421 [a]	106	89	70	73	421
Missing	16	16	9	7	5	53

N：被験者数、n：データのある被験者数
a: 曝露期間＝治験薬の返却日（又は治験薬の最終回収日）－治験薬の配布日。被験者[redacted]は、薬剤返却日が 20[redacted] 年 10 月 15 日と記録されていたため、計算上の期間は 421 日となった。この患者の投与中止日は 前 年 * 10 月 15 日と記録されており、薬剤返却日（20[redacted] 年 10 月 15 日と記録）の代わりに投与中止日を使用した場合、この被験者の曝露期間は 56 日となる。
［併合解析：添付資料 5.3.5.3-2 Table 4］から引用

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.5.5.6　人口統計学的特性

2.5.5.6.1　健康成人を対象とした試験

000232 試験

000232 試験の安全性解析対象集団における平均年齢（±SD）は、日本人 9 mg 群 31.1±5.43 歳、日本人プラセボ群 34.5±0.71 歳、白人 9 mg 群 28.8±3.43 歳、平均体格指数（BMI）は、それぞれ 21.29±1.697、21.60±1.414 及び 22.26±1.379 kg/m^2 であった。人口統計学的特性において、人種間並びに投与群間に特筆すべき差は認められなかった［000232 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Table 7-4］。

2.5.5.6.2　軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした試験

000234 試験

000234 試験の安全性解析対象集団における平均年齢（±SD）は 44.9±13.84 歳、平均体重は 61.52±11.908 kg、性別は男性 54.7%、女性 45.3%であり、全被験者が日本人であった。人口統計学的特性において、投与群間に特筆すべき差は認められなかった［000234 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 7-3］。

CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験（併合解析）

併合安全性解析対象集団における平均年齢（±SD）は 43.3±13.32 歳、平均体重は 73.82±17.846 kg、性別は男性 55.6%、女性 44.4%であり、人種は白人が 74.6%を占めた。人口統計学的特性において、投与群間に特筆すべき差は認められなかった［併合解析：添付資料 5.3.5.3-2 Table 6］。

2.5.5.7　有害事象

2.5.5.7.1　有害事象の要約

2.5.5.7.1.1　健康成人を対象とした試験

000232 試験

000232 試験の安全性解析対象集団における有害事象の発現割合は、プラセボ群 0%（0/2 例）、6 mg 群 20.8%（5/24 例）、9 mg 群 29.2%（7/24 例）、15 mg 群 66.7%（16/24 例）、副作用の発現割合は、それぞれ 0%（0/2 例）、12.5%（3/24 例）、8.3%（2/24 例）及び 54.2%（13/24 例）であり、有害事象及び副作用共に 15 mg 群の発現割合が最も高かった。重度の有害事象、中止に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった［000232 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Table 10-1］。

2.5.5.7.1.2　軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした試験

000234 試験

000234 試験の安全性解析対象集団における有害事象の発現割合は、9 mg 群 44.6%（41/92 例）、6 mg 群 61.5%（56/91 例）、アサコール群 53.8%（49/91 例）、副作用の発現割合は、それぞれ 13.0%（12/92 例）、13.2%（12/91 例）及び 17.6%（16/91 例）であり、9 mg 群の有害事象及び副作用の発現割合はア

サコール群と比べ低かった。発現した有害事象の重症度は、いずれの投与群でもほとんどが軽度又は中等度であった。

中止に至った有害事象の発現割合は、9 mg 群 21.7%（20/92 例）、6 mg 群 35.2%（32/91 例）、アサコール群 12.1%（11/91 例）であった。本試験において、死亡又は生命を脅かす有害事象は報告されず、その他の重篤な有害事象の発現割合は 9 mg 群 7.6%（7/92 例）、6 mg 群 8.8%（8/91 例）、アサコール群 4.4%（4/91 例）であった。また、投与期間終了後に重篤な有害事象が 1 例に認められた［000234 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 10-1］。

CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験（併合解析）

CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験の併合安全性解析対象集団における有害事象の発現割合は、プラセボ群 53.5%（138/258 例）、9 mg 群 56.5%（144/255 例）、6 mg 群 60.6%（154/254 例）、アサコール群 63.0%（80/127 例）、Entocort 群 54.8%（69/126 例）、副作用の発現割合は、それぞれ 25.2%（65/258 例）、27.1%（69/255 例）、24.8%（63/254 例）、24.4%（31/127 例）及び 23.0%（29/126 例）であり、有害事象及び副作用共に投与群間で差は認められなかった。発現した有害事象の重症度は、いずれの投与群でもほとんどが軽度又は中等度であった。

中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群 16.7%（43/258 例）、9 mg 群 15.3%（39/255 例）、6 mg 群 18.9%（48/254 例）、アサコール群 11.0%（14/127 例）、Entocort 群 17.5%（22/126 例）であった。これらの 2 試験において、死亡又は生命を脅かす有害事象は報告されず、その他の重篤な有害事象の発現割合はそれぞれ 3.1%（8/258 例）、2.7%（7/255 例）、2.0%（5/254 例）、3.1%（4/127 例）及び 0.8%（1/126 例）であった［併合解析：添付資料 5.3.5.3-2 Table 8］。

2.5.5.7.2 比較的よく見られる有害事象

2.5.5.7.2.1 健康成人を対象とした試験

000232 試験

000232 試験の安全性解析対象集団において発現した主な有害事象（PT）は、日本人及び白人コホートのいずれのコホートでもコルチゾール減少であり、日本人コホートでは、6 mg 群 8.3%（1/12 例）、9 mg 群 8.3%（1/12 例）、15 mg 群 58.3%（7/12 例）に認められ、白人コホートでは、6 mg 群及び 9 mg 群では認められず、15 mg 群で 33.3%（4/12 例）に認められた。コルチゾール減少、並びに白人コホートの 6 mg 群で 2 例に発現した硬便を除き、いずれのコホートでも各投与群で 2 例以上に発現した有害事象は認められなかった［000232 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Table 10-4、Table 10-5］。また、有害事象の重症度については、重度の事象は認められず、白人コホートの 15 mg 群の 1 例に発現した中等度の不眠症を除き、全て軽度であった。日本人コホートのプラセボ群に有害事象は認められなかった。

2.5.5.7.2.2 軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした試験

000234 試験

000234 試験の安全性解析対象集団において、いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の有害事象を表 2.5-38 に示す。

主な有害事象（PT）は、潰瘍性大腸炎であり、9 mg 群 25.0%（23/92 例）、6 mg 群 40.7%（37/91 例）、アサコール群 16.5%（15/91 例）に認められた。次いで、よく見られた有害事象はウイルス性上気道感染でありそれぞれ 10.9%（10/92 例）、1.1%（1/91 例）及び 12.1%（11/91 例）に認められた。潰瘍性大腸炎の発現割合は、アサコール群と比べ 9 mg 群及び 6 mg 群で高かった。

有害事象の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であり〔軽度：38.3%（105/274 例）、中等度：19.0%（52/274 例）〕、重度の有害事象の発現割合は全体で 4.7%（13/274 例）であった。重度の有害事象は、潰瘍性大腸炎のみであり、その発現割合は全体で 4.7%（13/274 例）、投与群別では、9 mg 群 3.3%（3/92 例）、6 mg 群 7.7%（7/91 例）、アサコール群 3.3%（3/91 例）であった［000234 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 10-3］。

なお、本試験において、有害事象として報告された潰瘍性大腸炎は、原疾患（潰瘍性大腸炎）の増悪であった。

表 2.5-38　　発現割合 2%以上の有害事象：000234 試験（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC	FE 999315 9 mg (N=92)		FE 999315 6 mg (N=91)		アサコール3600 mg (N=91)		計 (N=274)	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
有害事象	41	(44.6)	56	(61.5)	49	(53.8)	146	(53.3)
胃腸障害	28	(30.4)	41	(45.1)	26	(28.6)	95	(34.7)
潰瘍性大腸炎	23	(25.0)	37	(40.7)	15	(16.5)	75	(27.4)
嘔吐	0		2	(2.2)	3	(3.3)	5	(1.8)
下痢	2	(2.2)	0		1	(1.1)	3	(1.1)
悪心	0		0		3	(3.3)	3	(1.1)
口内炎	0		2	(2.2)	0		2	(0.7)
感染症および寄生虫症	15	(16.3)	7	(7.7)	15	(16.5)	37	(13.5)
ウイルス性上気道感染	10	(10.9)	1	(1.1)	11	(12.1)	22	(8.0)
口角口唇炎	0		0		3	(3.3)	3	(1.1)
インフルエンザ	1	(1.1)	2	(2.2)	0		3	(1.1)
筋骨格系および結合組織障害	2	(2.2)	3	(3.3)	3	(3.3)	8	(2.9)
背部痛	1	(1.1)	1	(1.1)	3	(3.3)	5	(1.8)
神経系障害	3	(3.3)	6	(6.6)	7	(7.7)	16	(5.8)
頭痛	1	(1.1)	4	(4.4)	4	(4.4)	9	(3.3)
精神障害	2	(2.2)	2	(2.2)	2	(2.2)	6	(2.2)
不眠症	1	(1.1)	2	(2.2)	1	(1.1)	4	(1.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(2.2)	2	(2.2)	2	(2.2)	6	(2.2)
上気道の炎症	0		1	(1.1)	2	(2.2)	3	(1.1)
皮膚および皮下組織障害	1	(1.1)	4	(4.4)	3	(3.3)	8	(2.9)
ざ瘡	1	(1.1)	0		2	(2.2)	3	(1.1)

N：被験者数、n：発現した被験者数、%：発現した被験者の割合
000234 試験の有害事象は MedDRA Ver 20.0 で集計し、日本語への読み替えは MedDRA/J Ver 23.0 を用いた。
［000234 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 10-2］から引用

CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験（併合解析）

CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験の併合安全性解析対象集団において、いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の有害事象を表 2.5-39 に示す。

主な有害事象（PT）は、潰瘍性大腸炎であり、プラセボ群 14.0%（36/258 例）、9 mg 群 13.3%（34/255 例）、6 mg 群 16.5%（42/254 例）、アサコール群 10.2%（13/127 例）、Entocort 群 12.7%（16/126 例）に認められた。次いで、よく見られた有害事象は頭痛であり全体で 11.2%（114/1020 例）であった。いずれの有害事象の発現割合も投与群間で特筆すべき差は認められなかった。

有害事象の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であり、重度の有害事象の発現割合は全体で 7.4%（75/1020 例）であった。主な重度の有害事象は、潰瘍性大腸炎であり、その発現割合は全体で 3.3%（34/1020 例）、投与群別では、プラセボ群 3.5%（9/258 例）、9 mg 群 3.1%（8/255 例）、6 mg 群 3.9%（10/254 例）、アサコール群 2.4%（3/127 例）、Entocort 群 3.2%（4/126 例）であり、その他の重度の有害事象の発現割合はいずれも 1%未満であった［併合解析：添付資料 5.3.5.3-2 Table 10］。

表 2.5-39　発現割合 2%以上の有害事象：CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験（併合安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	プラセボ N=258 n (%)	FE 999315 9 mg N=255 n (%)	FE 999315 6 mg N=254 n (%)	アサコール 2400 mg N=127 n (%)	Entocort 9 mg N=126 n (%)	計 N=1020 n (%)
有害事象	138 (53.5)	144 (56.5)	154 (60.6)	80 (63.0)	69 (54.8)	585 (57.4)
胃腸障害	80 (31.0)	81 (31.8)	86 (33.9)	46 (36.2)	36 (28.6)	329 (32.3)
潰瘍性大腸炎	36 (14.0)	34 (13.3)	42 (16.5)	13 (10.2)	16 (12.7)	141 (13.8)
悪心	11 (4.3)	13 (5.1)	12 (4.7)	10 (7.9)	3 (2.4)	49 (4.8)
腹痛	15 (5.8)	9 (3.5)	7 (2.8)	10 (7.9)	7 (5.6)	48 (4.7)
下痢	11 (4.3)	3 (1.2)	7 (2.8)	8 (6.3)	4 (3.2)	33 (3.2)
鼓腸	5 (1.9)	6 (2.4)	8 (3.1)	7 (5.5)	7 (5.6)	33 (3.2)
上腹部痛	5 (1.9)	10 (3.9)	8 (3.1)	2 (1.6)	2 (1.6)	27 (2.6)
嘔吐	6 (2.3)	0	9 (3.5)	3 (2.4)	1 (0.8)	19 (1.9)
腹部膨満	2 (0.8)	6 (2.4)	4 (1.6)	4 (3.1)	2 (1.6)	18 (1.8)
消化不良	5 (1.9)	3 (1.2)	3 (1.2)	5 (3.9)	1 (0.8)	17 (1.7)
排便回数増加	5 (1.9)	1 (0.4)	2 (0.8)	4 (3.1)	0	12 (1.2)
腹部圧痛	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (1.2)	3 (2.4)	0	9 (0.9)
便秘	2 (0.8)	5 (2.0)	1 (0.4)	1 (0.8)	0	9 (0.9)
神経系障害	32 (12.4)	32 (12.5)	46 (18.1)	18 (14.2)	14 (11.1)	142 (13.9)
頭痛	27 (10.5)	29 (11.4)	37 (14.6)	12 (9.4)	9 (7.1)	114 (11.2)
浮動性めまい	1 (0.4)	3 (1.2)	8 (3.1)	4 (3.1)	2 (1.6)	18 (1.8)
傾眠	0	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (2.4)	0	5 (0.5)
感染症および寄生虫症	25 (9.7)	28 (11.0)	31 (12.2)	16 (12.6)	13 (10.3)	113 (11.1)
上咽頭炎	6 (2.3)	4 (1.6)	13 (5.1)	3 (2.4)	6 (4.8)	32 (3.1)
上気道感染	3 (1.2)	2 (0.8)	6 (2.4)	1 (0.8)	0	12 (1.2)
尿路感染	1 (0.4)	5 (2.0)	1 (0.4)	3 (2.4)	2 (1.6)	12 (1.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	21 (8.1)	20 (7.8)	24 (9.4)	9 (7.1)	9 (7.1)	83 (8.1)
発熱	11 (4.3)	5 (2.0)	6 (2.4)	3 (2.4)	2 (1.6)	27 (2.6)
疲労	5 (1.9)	8 (3.1)	5 (2.0)	0	1 (0.8)	19 (1.9)
治療不成功	2 (0.8)	3 (1.2)	4 (1.6)	0	3 (2.4)	12 (1.2)
無力症	1 (0.4)	2 (0.8)	5 (2.0)	1 (0.8)	2 (1.6)	11 (1.1)

MedDRA SOC PT	プラセボ N=258 n (%)	FE 999315 9 mg N=255 n (%)	FE 999315 6 mg N=254 n (%)	アサコール 2400 mg N=127 n (%)	Entocort 9 mg N=126 n (%)	計 N=1020 n (%)
筋骨格系および結合組織障害	22 (8.5)	18 (7.1)	23 (9.1)	11 (8.7)	6 (4.8)	80 (7.8)
背部痛	8 (3.1)	6 (2.4)	6 (2.4)	2 (1.6)	0	22 (2.2)
関節痛	4 (1.6)	5 (2.0)	5 (2.0)	4 (3.1)	0	18 (1.8)
筋痙縮	3 (1.2)	4 (1.6)	6 (2.4)	2 (1.6)	3 (2.4)	18 (1.8)
筋骨格痛	0	0	1 (0.4)	3 (2.4)	0	4 (0.4)
臨床検査	13 (5.0)	27 (10.6)	16 (6.3)	12 (9.4)	10 (7.9)	78 (7.6)
コルチゾール減少	1 (0.4)	11 (4.3)	6 (2.4)	0	4 (3.2)	22 (2.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.4)	3 (2.4)	1 (0.8)	5 (0.5)
尿中血陽性	0	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (2.4)	0	5 (0.5)
精神障害	17 (6.6)	18 (7.1)	13 (5.1)	10 (7.9)	7 (5.6)	65 (6.4)
不眠症	12 (4.7)	7 (2.7)	9 (3.5)	3 (2.4)	4 (3.2)	35 (3.4)
気分変化	4 (1.6)	4 (1.6)	4 (1.6)	3 (2.4)	4 (3.2)	19 (1.9)
皮膚および皮下組織障害	13 (5.0)	14 (5.5)	14 (5.5)	12 (9.4)	5 (4.0)	58 (5.7)
ざ瘡	5 (1.9)	6 (2.4)	2 (0.8)	4 (3.1)	3 (2.4)	20 (2.0)
発疹	5 (1.9)	4 (1.6)	1 (0.4)	3 (2.4)	0	13 (1.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (2.7)	9 (3.5)	7 (2.8)	7 (5.5)	4 (3.2)	34 (3.3)
咽頭痛	1 (0.4)	4 (1.6)	3 (1.2)	2 (1.6)	3 (2.4)	13 (1.3)
血液およびリンパ系障害	10 (3.9)	9 (3.5)	4 (1.6)	3 (2.4)	1 (0.8)	27 (2.6)
貧血	5 (1.9)	5 (2.0)	4 (1.6)	2 (1.6)	0	16 (1.6)
血管障害	4 (1.6)	5 (2.0)	8 (3.1)	4 (3.1)	2 (1.6)	23 (2.3)
潮紅	3 (1.2)	2 (0.8)	0	3 (2.4)	1 (0.8)	9 (0.9)
代謝および栄養障害	5 (1.9)	2 (0.8)	8 (3.1)	3 (2.4)	0	18 (1.8)
生殖系および乳房障害	1 (0.4)	6 (2.4)	6 (2.4)	1 (0.8)	0	14 (1.4)
眼障害	1 (0.4)	4 (1.6)	1 (0.4)	6 (4.7)	0	12 (1.2)
傷害、中毒および処置合併症	3 (1.2)	4 (1.6)	0	3 (2.4)	1 (0.8)	11 (1.1)
腎および尿路障害	0	2 (0.8)	6 (2.4)	2 (1.6)	0	10 (1.0)
肝胆道系障害	0	1 (0.4)	0	3 (2.4)	0	4 (0.4)

N：被験者数、n：発現した被験者数、%：発現した被験者の割合
CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験の有害事象は MedDRA Ver 11.0 で集計し、日本語への読み替えは MedDRA/J Ver 23.0 を用いた。
［併合解析：添付資料 5.3.5.3-2 Table 9］から引用

以上より、投与期間中に認められた主な有害事象は、日本人を対象とした 000234 試験及び外国人を対象とした CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験のいずれの試験においても、潰瘍性大腸炎（原疾患の増悪）であった。本事象は、当該対象疾患の治療経過においてよく見られる事象であった。重症度はほとんどが軽度又は中等度であり、投与群間の発現割合にも特筆すべき差は認められなかった。

2.5.5.7.3 副作用（治験担当医師により関連性ありと判断された有害事象）

2.5.5.7.3.1 健康成人を対象とした試験

000232 試験

000232 試験の安全性解析対象集団において発現した主な副作用（PT）は、いずれのコホートでもコルチゾール減少であり、日本人コホートでは、6 mg 群 8.3%（1/12 例）、9 mg 群 8.3%（1/12 例）、15 mg 群 58.3%（7/12 例）に認められ、白人コホートでは、6 mg 群及び 9 mg 群では認められず、15 mg 群で 33.3%（4/12 例）に認められた。コルチゾール減少、並びに白人コホートの 6 mg 群で 2 例に発現した硬便を除き、いずれのコホートでも各投与群で 2 例以上に発現した副作用は認められなかった。また、副作用の重症度については、重度の事象は認められず、全て軽度であった。日本人コホートのプラセボ群に副作用は認められなかった［000232 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Table 10-9、Table 10-10］。

2.5.5.7.3.2　軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした試験

000234 試験

000234 試験の安全性解析対象集団において、いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の副作用を表 2.5-40 に示す。

主な副作用（PT）は、潰瘍性大腸炎であり、9 mg 群 2.2%（2/92 例）、6 mg 群 5.5%（5/91 例）、アサコール群 2.2%（2/91 例）に認められた。次いで、よく見られた副作用は頭痛及びざ瘡であり、全体で各 1.1%（3/274 例）であった。いずれの副作用の発現割合も投与群間で特筆すべき差は認められなかった。

副作用の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。重度の副作用は潰瘍性大腸炎のみであり、その発現割合は全体で 1.8%（5/274 例）と低かった［000234 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 10-5］。

表 2.5-40　発現割合 2%以上の副作用：000234 試験（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC/ PT	FE 999315 9 mg (N=92)		FE 999315 6 mg (N=91)		アサコール3600 mg (N=91)		計 (N=274)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
副作用	12	(13.0)	12	(13.2)	16	(17.6)	40	(14.6)
胃腸障害	4	(4.3)	5	(5.5)	6	(6.6)	15	(5.5)
潰瘍性大腸炎	2	(2.2)	5	(5.5)	2	(2.2)	9	(3.3)
悪心	0		0		2	(2.2)	2	(0.7)
嘔吐	0		0		2	(2.2)	2	(0.7)
神経系障害	0		2	(2.2)	3	(3.3)	5	(1.8)
頭痛	0		2	(2.2)	1	(1.1)	3	(1.1)
皮膚および皮下組織障害	1	(1.1)	3	(3.3)	3	(3.3)	7	(2.6)
ざ瘡	1	(1.1)	0		2	(2.2)	3	(1.1)

N：被験者数、n：発現した被験者数、%：発現した被験者の割合
副作用：治験薬との因果関係について治験担当医師により「否定できない」と判断された有害事象
000234 試験の有害事象は MedDRA Ver 20.0 で集計し、日本語への読み替えは MedDRA/J Ver 23.0 を用いた。
［000234 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 10-4］から引用

なお、治験薬投与期間終了後に、副作用として 9 mg 群に湿疹及び乳房膿瘍、6 mg 群に水疱が各 1 例に認められ、いずれも重症度は軽度であった。本試験において、本剤 9 mg 又は 6 mg を投与された被験者に、治験薬投与終了後にステロイド離脱症状が疑われる倦怠感、吐き気、頭痛、血圧低下などの有害事象は認められなかった。

CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験（併合解析）

CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験の併合安全性解析対象集団において、いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の副作用を表 2.5-41 に示す。

主な副作用（PT）は、潰瘍性大腸炎であり、プラセボ群 7.8%（20/258 例）、9 mg 群 5.5%（14/255 例）、6 mg 群 6.7%（17/254 例）、アサコール群 4.7%（6/127 例）、Entocort 群 5.6%（7/126 例）に認められた。次いで、よく見られた副作用は頭痛であり全体で 3.3%（34/1020 例）であった。いずれの副作用の発現割合も投与群間で特筆すべき差は認められなかった。

表 2.5-41　発現割合 2%以上の副作用：CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験（併合安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	プラセボ N=258 n (%)	FE 999315 9 mg N=255 n (%)	FE 999315 6 mg N=254 n (%)	アサコール 2400 mg N=127 n (%)	Entocort 9 mg N=126 n (%)	計 N=1020 n (%)
副作用	65 (25.2)	69 (27.1)	63 (24.8)	31 (24.4)	29 (23.0)	257 (25.2)
胃腸障害	41 (15.9)	36 (14.1)	33 (13.0)	16 (12.6)	11 (8.7)	137 (13.4)
潰瘍性大腸炎	20 (7.8)	14 (5.5)	17 (6.7)	6 (4.7)	7 (5.6)	64 (6.3)
悪心	7 (2.7)	7 (2.7)	5 (2.0)	5 (3.9)	2 (1.6)	26 (2.5)
腹痛	5 (1.9)	3 (1.2)	2 (0.8)	3 (2.4)	1 (0.8)	14 (1.4)
上腹部痛	1 (0.4)	5 (2.0)	4 (1.6)	0	0	10 (1.0)
消化不良	3 (1.2)	3 (1.2)	2 (0.8)	3 (2.4)	0	11 (1.1)
腹部膨満	0	4 (1.6)	2 (0.8)	4 (3.1)	0	10 (1.0)
神経系障害	7 (2.7)	13 (5.1)	13 (5.1)	8 (6.3)	3 (2.4)	44 (4.3)
頭痛	6 (2.3)	11 (4.3)	11 (4.3)	4 (3.1)	2 (1.6)	34 (3.3)
傾眠	0	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (2.4)	0	5 (0.5)
感染症および寄生虫症	4 (1.6)	4 (1.6)	5 (2.0)	1 (0.8)	3 (2.4)	17 (1.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (3.5)	7 (2.7)	8 (3.1)	3 (2.4)	3 (2.4)	30 (2.9)
治療不成功	2 (0.8)	2 (0.8)	1 (0.4)	0	3 (2.4)	8 (0.8)
筋骨格系および結合組織障害	8 (3.1)	6 (2.4)	6 (2.4)	2 (1.6)	1 (0.8)	23 (2.3)
臨床検査	4 (1.6)	17 (6.7)	9 (3.5)	3 (2.4)	7 (5.6)	40 (3.9)
コルチゾール減少	1 (0.4)	10 (3.9)	6 (2.4)	0	4 (3.2)	21 (2.1)
精神障害	8 (3.1)	11 (4.3)	9 (3.5)	4 (3.1)	4 (3.2)	36 (3.5)
不眠症	6 (2.3)	4 (1.6)	6 (2.4)	0	3 (2.4)	19 (1.9)
皮膚および皮下組織障害	5 (1.9)	8 (3.1)	8 (3.1)	7 (5.5)	4 (3.2)	32 (3.1)
ざ瘡	3 (1.2)	4 (1.6)	1 (0.4)	4 (3.1)	3 (2.4)	15 (1.5)
血管障害	3 (1.2)	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (2.4)	1 (0.8)	10 (1.0)
潮紅	3 (1.2)	1 (0.4)	0	3 (2.4)	0	7 (0.7)
代謝および栄養障害	3 (1.2)	0	5 (2.0)	3 (2.4)	0	11 (1.1)

N：被験者数、n：発現した被験者数、%：発現した被験者の割合
副作用：治験薬との因果関係について治験担当医師により「あり」「可能性あり」と判断された有害事象、又は治験担当医師による因果関係の判定結果が得られていない有害事象
CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験の有害事象は MedDRA Ver 11.0 で集計し、日本語への読み替えは MedDRA/J Ver 23.0 を用いた。
［併合解析：添付資料 5.3.5.3-2 Table 11］から引用

以上より、投与期間中に認められた主な副作用は、日本人を対象とした 000234 試験及び外国人を対象とした CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験のいずれの試験においても、潰瘍性大腸炎であった。本事

象は、当該対象疾患の治療経過においてよく見られる事象であった。重症度はほとんどが軽度又は中等度であり、投与群間の発現割合にも特筆すべき差は認められなかった。

2.5.5.7.4　　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡

本承認申請において本剤の安全性評価に用いた臨床試験に組入れられた被験者に死亡は認められなかった。

その他の重篤な有害事象

000232 試験では重篤な有害事象は認められなかった。

000234 試験の安全性解析対象集団における重篤な有害事象の発現割合は、全体で 6.9%（19/274 例）、投与群別では 9 mg 群 7.6%（7/92 例）、6 mg 群 8.8%（8/91 例）、アサコール群 4.4%（4/91 例）であった。主な重篤な有害事象（PT）は潰瘍性大腸炎であり、その発現割合は全体で 6.6%（18/274 例）であった。その他の重篤な有害事象は、9 mg 群の 1 例に発現した感染性腸炎のみであった［000234 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 10-6］。また、重篤な副作用の発現割合は全体で 1.5%（4/274 例）であり、その内訳は、各群 1 例に発現した潰瘍性大腸炎、9 mg 群の 1 例に発現した感染性腸炎の計 4 件であった。いずれの事象も転帰は回復であった［000234 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 10-7］。

なお、投与期間終了後に 9 mg 群の 1 例に重篤な有害事象として、中等度の尿路感染が報告されたが、治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。

CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験の併合安全性解析対象集団における重篤な有害事象の発現割合は、全体で 2.5%（25/1020 例）、投与群別ではプラセボ群 3.1%（8/258 例）、9 mg 群 2.7%（7/255 例）、6 mg 群 2.0%（5/254 例）、アサコール群 3.1%（4/127 例）、Entocort 群 0.8%（1/126 例）であった。主な重篤な有害事象（PT）は潰瘍性大腸炎であり、その発現割合は全体で 1.2%（12/1020 例）、投与群別ではプラセボ群 1.6%（4/258 例）、9 mg 群 1.6%（4/255 例）、6 mg 群 0.8%（2/254 例）、アサコール群 0.8%（1/127 例）、Entocort 群 0.8%（1/126 例）に認められ、プラセボ群及び 9 mg 群の発現割合が他の投与群と比べて高かった。その他の重篤な有害事象の発現割合はいずれも 1%未満であった［併合解析：添付資料 5.3.5.3-2 Table 12］。また、重篤な副作用の発現割合は 0.6%（6/1020 例）であり［併合解析：添付資料 5.3.5.3-2 Table 13］、その内訳は、CB-01-02/01 試験では 6 mg 群の 1 例に発現した潰瘍性大腸炎、9 mg 群の 1 例に発現した潰瘍性大腸炎及び大腸穿孔の計 3 件、CB-01-02/02 試験では、6 mg 群の 1 例に発現した潰瘍性大腸炎、9 mg の群 1 例に発現した治療不成功、Entocort 群の 1 例に発現した胃潰瘍及び潰瘍性大腸炎の計 4 件であった。CB-01-02/02 試験の 9 mg 群に認められた治療不成功を除き、いずれの事象も回復した。

以上より、投与期間中に認められた重篤な有害事象は、日本人を対象とした 000234 試験及び外国人を対象とした CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験のいずれの試験においても発現割合は低く、投与群間でも同程度であった。また、主な重篤な事象は潰瘍性大腸炎であり、当該対象疾患においてよく見られる事象であった。

重篤な有害事象について［2.7.4 臨床的安全性の概要］並びに各治験総括報告書に詳述した。

2.5.5.7.5　　中止に至った有害事象

000232 試験では中止に至った有害事象は認められなかった。

000234 試験の安全性解析対象集団における中止に至った有害事象の発現割合は、全体 23.0%（63/274 例）、投与群別では 9 mg 群 21.7%（20/92 例）、6 mg 群 35.2%（32/91 例）、アサコール群 12.1%（11/91 例）であった。主な中止に至った有害事象（PT）は潰瘍性大腸炎であり、その発現割合は、それぞれ 19.6%（18/92 例）、35.2%（32/91 例）及び 9.9%（9/91 例）であり、6 mg 群の発現割合が最も高かった。その他の中止に至った有害事象の発現割合は、いずれの事象も 1.1%未満であった［000234 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 10-9］。

CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験の併合安全性解析対象集団における中止に至った有害事象の発現割合は、全体で 16.3%（166/1020 例）、投与群別ではプラセボ群 16.7%（43/258 例）、9 mg 群 15.3%（39/255 例）、6 mg 群 18.9%（48/254 例）、アサコール群 11.0%（14/127 例）、Entocort 群 17.5%（22/126 例）であった。主な中止に至った有害事象（PT）は潰瘍性大腸炎であり、その発現割合は全体で 12.3%（125/1020 例）、プラセボ群 12.0%（31/258 例）、9 mg 群 11.4%（29/255 例）、6 mg 群 15.7%（40/254 例）、アサコール群 7.9%（10/127 例）、Entocort 群 11.9%（15/126 例）に認められた［併合解析：添付資料 5.3.5.3-2 Table 14］。

以上より、主な中止に至った有害事象は、日本人を対象とした 000234 試験及び外国人を対象とした CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験のいずれの試験においても潰瘍性大腸炎であった。

中止に至った有害事象について［2.7.4 臨床的安全性の概要］並びに各治験総括報告書に詳述した。

2.5.5.7.6　　注目すべき有害事象

本剤は副腎皮質ステロイド剤であり、ステロイド剤に見られる臨床的に重要な症状及び徴候並びに本剤の作用機序を踏まえ、国内第Ⅲ相試験の 000234 試験で得られた安全性データから注目すべき有害事象として、「糖尿病及び高血糖」、「動悸」、「副腎抑制」、「月経障害」、「骨密度減少」、「感染症」を評価した。これらの事象に含まれる MedDRA 階層レベル及び MedDRA 用語を表 2.5-42 に示す。

表 2.5-42　　注目すべき有害事象の一覧

注目すべき有害事象	MedDRA 階層レベル	MedDRA 用語
糖尿病及び高血糖	HLT	真性糖尿病（亜型を含む） 高血糖 NEC 炭水化物耐性検査（糖尿病を含む）
動悸	PT	動悸
副腎抑制	PT	副腎抑制 副腎機能不全
	HLT	副腎皮質機能低下 副腎皮質検査
月経障害	HLGT	月経周期および子宮出血障害
骨密度減少	SMQ	骨粗鬆症／骨減少症（SMQ）
感染症	SOC	感染症および寄生虫症

000234 試験では、本剤投与時の注目すべき有害事象のうち、「糖尿病及び高血糖」、「動悸」、「副腎抑制」並びに「骨密度減少」に関連する有害事象は報告されなかった。

「感染症」に関連した有害事象の発現割合は、9 mg 群 16.3%（15/92 例）、6 mg 群 7.7%（7/91 例）及びアサコール群 16.5%（15/91 例）であった。「感染症」に関連した主な有害事象はウイルス性上気道感染であり、それぞれ 10.9%（10/92 例）、1.1%（1/91 例）及び 12.1%（11/91 例）に認められた。その他に、いずれかの投与群で 2 例以上に認められた事象は、口角口唇炎（アサコール群 3 例）、インフルエンザ（9 mg 群 1 例、6 mg 群 2 例）であった。「感染症」に関連した有害事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であった。そのうち、副作用の発現割合は、それぞれ 3.3%（3/92 例）、0.0%及び 1.1%（1/91 例）であった。9 mg 群では感染性腸炎、乳腺炎、口腔ヘルペスが各 1 例に、アサコール群では 1 例に口角口唇炎及び扁桃炎が認められた。9 mg 群の 1 例に発現した中等度の感染性腸炎のみ重篤な有害事象として報告され、試験の中止に至ったが、転帰は回復であった。その他の感染症に関連した副作用はいずれも軽度であり、治験薬に対する処置なしで、転帰は回復であった［000234 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 10-10、Table 10-11］。

また、「月経障害」に関連した有害事象の発現割合は、9 mg 群 1.1%（1/92 例）、6 mg 群 1.1%（1/91 例）、アサコール群 0.0%であった。9 mg 群の 1 例に月経障害、6 mg 群の 1 例に不正子宮出血が認められ、治験薬との因果関係は否定されなかったが、いずれも重症度は軽度であり、治験薬に対する処置なしで回復した［000234 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 10-12、Table 10-13］。

2.5.5.7.7　　糖質コルチコイド作用

国内第Ⅲ相試験 000234 試験並びに海外第Ⅲ相試験 CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験では、糖質コルチコイドの使用に関連すると考えられる臨床症状（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、気分変化）を評価した。

000234 試験

000234 試験の安全性解析対象集団における投与後 8 週時（Visit 5／試験終了時）の糖質コルチコイド作用を表 2.5-43 に示す。

投与後 8 週時に糖質コルチコイド作用に関連する体液貯留、潮紅、男性型多毛症、満月様顔貌及び皮膚線条はいずれの投与群でも認められなかった。投与後 8 週時に認められた糖質コルチコイド作用は、不眠症 1.8%（5/274 例）、ざ瘡 1.5%（4/274 例）、睡眠変化 0.7%（2/274 例）、気分変化 0.4%（1/274 例）であった。投与群別に見ると、9 mg 群では不眠症が 2 例、ざ瘡が 1 例、6 mg 群ではざ瘡及び不眠症が各 1 例、アサコール群ではざ瘡、不眠症及び睡眠変化が各 2 例、気分変化が 1 例に認められ、発現した糖質コルチコイド作用の種類及び発現割合について、投与群間の差は認められなかった。

表 2.5-43　糖質コルチコイド作用（投与後 8 週時：Visit 5／試験終了時）：000234 試験（安全性解析対象集団）

	FE 999315 9 mg (N=92)	FE 999315 6 mg (N=91)	アサコール3600 mg (N=91)	計 (N=274)
ざ瘡, n (%)				
なし	91 (98.9)	90 (98.9)	89 (97.8)	270 (98.5)
軽度	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.2)	4 (1.5)
体液貯留, n (%)				
なし	92 (100.0)	91 (100.0)	91 (100.0)	274 (100.0)
潮紅, n (%)				
なし	92 (100.0)	91 (100.0)	91 (100.0)	274 (100.0)
男性型多毛症, n (%)				
なし	92 (100.0)	91 (100.0)	91 (100.0)	274 (100.0)
不眠症, n (%)				
なし	90 (97.8)	90 (98.9)	89 (97.8)	269 (98.2)
軽度	2 (2.2)	1 (1.1)	2 (2.2)	5 (1.8)
気分変化, n (%)				
なし	92 (100.0)	91 (100.0)	90 (98.9)	273 (99.6)
軽度	0	0	1 (1.1)	1 (0.4)
満月様顔貌, n (%)				
なし	92 (100.0)	91 (100.0)	91 (100.0)	274 (100.0)
睡眠変化, n (%)				
なし	92 (100.0)	91 (100.0)	89 (97.8)	272 (99.3)
軽度	0	0	2 (2.2)	2 (0.7)
皮膚線条, n (%)				
なし	92 (100.0)	91 (100.0)	91 (100.0)	274 (100.0)

N：被験者数、n：発現した被験者数、%：発現した被験者の割合
日本語への読み替えは MedDRA/J Ver 23.0 を用いた。
［000234 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 10-16］から引用

CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験（併合解析）

CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験の併合安全性解析対象集団における糖質コルチコイド作用を表 2.5-44 に示す。

糖質コルチコイド作用の発現割合は、血漿中コルチゾール濃度が正常／高値（≥138 nmol/L）の被験者が 10.5%（86/819 例）、低値（<138 nmol/L）の被験者が 13.3%（18/135 例）であった。

発現した糖質コルチコイド作用は、血漿中コルチゾール濃度が正常／高値若しくは低値の被験者で類似しており、睡眠変化及び気分変化の発現割合が多かった。

表 2.5-44　糖質コルチコイド作用：CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験（併合安全性解析対象集団）

	プラセボ		FE 999315 9 mg		FE 999315 6 mg		アサコール 2400 mg		Entocort 9 mg		計	
	Low N=7 n (%)	Norm / Hi N=230 n (%)	Low N=61 n (%)	Norm / Hi N=175 n (%)	Low N=47 n (%)	Norm / Hi N=196 n (%)	Low N=4 n (%)	Norm / Hi N=115 n (%)	Low N=16 n (%)	Norm / Hi N=103 n (%)	Low N=135 n (%)	Norm / Hi N=819 n (%)
糖質コルチコイド作用	2 (28.6)	25 (10.9)	9 (14.8)	17 (9.7)	2 (4.3)	17 (8.7)	0	15 (13.0)	5 (31.3)	12 (11.7)	18 (13.3)	86 (10.5)
満月様顔貌	0	4 (1.7)	1 (1.6)	2 (1.1)	0	3 (1.5)	0	2 (1.7)	1 (6.3)	1 (1.0)	2 (1.5)	12 (1.5)
皮膚線条	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.2)
潮紅	0	3 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0	2 (1.7)	0	1 (1.0)	0	7 (0.9)
体液貯留	0	3 (1.3)	1 (1.6)	1 (0.6)	0	3 (1.5)	0	3 (2.6)	0	0	1 (0.7)	10 (1.2)
気分変化	1 (14.3)	10 (4.3)	4 (6.6)	5 (2.9)	2 (4.3)	8 (4.1)	0	3 (2.6)	1 (6.3)	5 (4.9)	8 (5.9)	31 (3.8)
睡眠変化	2 (28.6)	10 (4.3)	1 (1.6)	6 (3.4)	1 (2.1)	9 (4.6)	0	1 (0.9)	2 (12.5)	7 (6.8)	6 (4.4)	33 (4.0)
不眠症	0	8 (3.5)	1 (1.6)	5 (2.9)	1 (2.1)	5 (2.6)	0	2 (1.7)	1 (6.3)	4 (3.9)	3 (2.2)	24 (2.9)
ざ瘡	0	5 (2.2)	2 (3.3)	4 (2.3)	0	2 (1.0)	0	6 (5.2)	1 (6.3)	2 (1.9)	3 (2.2)	19 (2.3)
男性型多毛症	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (1.0)	1 (0.7)	2 (0.2)

N：被験者数、n：発現した被験者数、%：被験者の割合
Low：血漿中コルチゾール濃度<138 nmol/L
Norm/Hi：血漿中コルチゾール濃度≥138nmol/L
［併合解析：添付資料 5.3.5.3-2 Table 18］から引用

2.5.5.7.8 血漿中コルチゾール濃度

000232 試験、000234 試験、CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験では、血漿中コルチゾール濃度を測定した。いずれの試験においても、各投与群の治験薬投与後の血漿中コルチゾール濃度の平均値は基準値内であった。なお、000234 試験では、盲検性確保のために、試験期間中は血漿中コルチゾール濃度を治験担当医師に開示しなかった。

投与中の副作用として報告されたコルチゾール減少は、000232 試験では、日本人コホートでは 6 mg 群 1 例、9 mg 群 1 例、15 mg 群 7 例、白人コホートでは 6 mg 群及び 9 mg 群には認められず、15 mg 群 4 例に認められた。重症度はいずれも軽度であり、重篤な事象若しくは中止に至った事象は認められなかった。CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験の併合安全性解析対象集団において副作用として報告されたコルチゾール減少の発現割合は、プラセボ群 0.4%（1/258 例）、9 mg 群 4.3%（11/255 例）、6 mg 群 2.4%（6/254 例）、アサコール群 0%（0/127 例）、Entocort 群 3.2%（4/126 例）であった。試験別の発現状況については、CB-01-02/01 試験では、9 mg 群 4 例及び 6 mg 群 3 例に認められた。重症度は、いずれも軽度又は中等度であり重度の事象は認められず、転帰は回復又は軽快であった。CB-01-02/02 試験では、プラセボ群 1 例、9 mg 群 7 例、6 mg 群 3 例、Entocort 群 4 例に認められた。重症度は、いずれも軽度又は中等度であり重度の事象は認められず、転帰は、未回復であった 9 mg 群 2 例及び Entocort 群 1 例を除き、回復又は軽快であった。

2.5.5.7.9 血清中デヒドロエピアンドロステロンサルフェート（DHEA-S 濃度）

国内第Ⅲ相試験 000234 試験では血清中 DHEA-S 濃度を測定し、その結果、投与後 8 週時（Visit 5／試験終了時）に血清中 DHEA-S 濃度がベースラインから減少した被験者の割合は 9 mg 群 20.9%、6 mg 群 11.2%、アサコール群 0.0%であった。9 mg 群及び 6 mg 群の投与後 8 週時の血清中 DEHA-S 濃度のベースラインからの変化量の平均値はそれぞれ-1.504 及び-1.131 µmol/L、アサコール群では 0.239 µmol/L であった。いずれの投与群においても臨床的に重要な血清中 DHEA-S 濃度の変化は認められなかった。なお、本試験では、盲検性確保のために、試験期間中は、血清中 DHEA-S 濃度を治験担当医師に開示しなかった［000234 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 10-15］。

2.5.5.7.10 臨床検査値

いずれの試験においても、試験期間中、血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査項目に臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められなかった。

2.5.5.7.11 バイタルサイン

いずれの試験においても、試験期間中、バイタルサインに臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められなかった。

2.5.5.8 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.8.1 内因性要因

国内第 I 相試験 000232 試験では、本剤 6、9、及び 15 mg を単回投与した際の人種別（日本人、白人）の安全性を評価した。その結果、いずれの用量とも忍容性は良好であり、新たに懸念すべき安全性上の問題は認められず、本剤の安全性プロファイルに日本人及び白人で特筆すべき差は見られなかった。

なお、国内第Ⅲ相試験 000234 試験では内因性要因が安全性に及ぼす影響の評価は実施していない。海外第Ⅲ相試験 CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験の併合安全性解析対象集団において、年齢、性別、人種及び地理的地域が本剤の安全性に及ぼす影響を評価した結果、当該各部分集団間で本剤投与に伴う有害事象の発現状況に明らかな差は認められなかった。

2.5.5.8.2 外因性要因

外因性要因が本剤の安全性に及ぼす影響に関する臨床試験は実施していない。

2.5.5.8.3 薬物相互作用

本剤の薬物相互作用試験は実施していない。

2.5.5.8.4 妊娠中及び授乳中の使用

経口ブデソニド剤投与後の妊娠の結果に関するデータはないが、動物実験において、他の副腎皮質ステロイドと同様に、高濃度の本剤の曝露により、胎児死亡及び胎児発育異常が認められている。また、本剤は母乳中へ移行するとの報告がある。

2.5.5.8.5 薬物乱用

臨床試験において本剤の薬物乱用の報告はない。

2.5.5.8.6 肝機能障害

肝機能障害は、本剤の排泄に影響を及ぼし、より高い全身曝露を引き起こす可能性があるため、全身性副作用の危険性が増大するおそれがある。

2.5.5.9 市販後の使用経験

本剤は 2023 年 3 月現在、世界 75 以上の国又は地域で承認されている。2021 年 4 月 30 日までの販売実績に基づき、販売実績の 100%が患者により消費され、患者 1 例あたりの毎月の消費量は計 30 錠（10 錠入りのブリスターシートが 3 枚）に相当すると推定し算出した。販売開始以降、2016 年 5 月 1 日～2021 年 4 月 30 日までに 1453098 人・月が投与を受けている。

FE 999315 に関して、2021 年 4 月 30 日までに集積された、副作用自発的報告では、計 2610 件の副作用（重篤 766 件、非重篤 1844 件）が報告されている。SOC 別の副作用報告の分布は、最新の安全性参照情報と比べて新たな安全性上の問題を示さず、一致していた。

主な副作用について、SOC 別では、「一般・全身障害および投与部位の状態」（466 例）、「傷害、中毒および処置合併症」（428 例）、「胃腸障害」（406 例）であった。主に報告された副作用（PT）は、未承認の適応に対する製品使用（161 例）、適応外使用（103 例）、薬効欠如（95 例）、下痢（61 例）、製品使用の問題（56 例）、疲労（48 例）、頭痛（45 例）であった。

報告された重篤な副作用は累積で 634 件であり、主な重篤な副作用の SOC 別は、「胃腸障害」（114 例）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（102 例）、「感染症および寄生虫症」（57 例）であった。主に報告された重篤な有害事象（PT）は、潰瘍性大腸炎（20 例）、薬効欠如（14 例）、クローン病（11 例）、下痢（11 例）、状態悪化（11 例）であった。

以上の市販後の安全性情報は、最新の安全性参照情報と一致しており新たな安全性上の問題を示さず、発現した有害事象はいずれも管理可能であった。したがって本剤 9 mg の安全性プロファイルは許容できると考えられる。

2.5.5.10　安全性のまとめ

日本人の潰瘍性大腸炎患者における安全性プロファイルは主に国内第Ⅲ相試験 000234 試験により評価した。

000234 試験において、本剤 6 mg 及び 9 mg の忍容性は良好であり、本剤投与により血漿中コルチゾール濃度の一過性の減少が認められたものの、糖質コルチコイド作用の発現割合は低かった。また、本剤の用量増加に伴う安全性プロファイルの変化は認められなかった。本試験で認められた有害事象の多くは胃腸障害であり、主な事象は潰瘍性大腸炎であった。本事象は、当該対象疾患の治療経過でよく見られる有害事象であり、ほとんどが回復しており管理可能であった。また、発現した有害事象の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。

さらに、投与終了後に、倦怠感、吐き気、頭痛、血圧低下などのステロイド離脱症状が疑われる副作用は認められなかった。

以上より、本試験で発現した有害事象プロファイルは、6 mg 群及び 9 mg 群間においておおむね同様であり、本試験の対照薬のアサコールとも大きく異なるものではなかった。また、外国人における有害事象プロファイルとも同様であった。本剤の安全性プロファイルは許容できるものであり、新たな安全性上の懸念は認められず、日本人潰瘍性大腸炎患者に対する本剤の忍容性は良好であることが示された。

2.5.5.11　推奨用法及び用量の設定根拠

推奨用法及び用量に関連する臨床情報の詳細は［2.7.3 臨床的有効性の概要 2.7.3.4 推奨用法・用量に関連する臨床情報の解析］に示した。本剤は、軽症～中等症の活動性潰瘍性大腸炎患者の寛解導入を目的としており、本承認申請における添付文書（案）では推奨用法及び用量を「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」とした。以下に国内外の潰瘍性大腸炎患者を対象とした臨床試験結果に基づく推奨用法及び用量の設定根拠を示す。

海外第Ⅱ相試験の CRO-03-53 試験において、中等症（軽症含む）の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象に、本剤 9 mg を用いたパイロット試験を実施した結果、本剤 9 mg の 4 週間投与において速やかな臨床的改善及び臨床的寛解が認められ、その臨床効果は 8 週間持続することが示され、本剤 9 mg は潰瘍性大腸炎患者に対し有効かつ安全に投与できると考えられた。

CRO-03-53 試験の結果を踏まえ、海外第Ⅲ相試験 CB-01-02/01 試験及び CB-01-02/02 試験では、本剤の低用量 6 mg を加え、本剤 6 mg 及び 9 mg の外国人の軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者における有効性及び安全性を検証した。CB-01-02/01 試験では、プラセボを対照に、アサコール 2400 mg を参照薬として、本剤 6、9 mg を 8 週間 1 日 1 回経口投与した結果、主要評価項目の投与後 8 週時に臨床的・内視鏡的寛解が認められた被験者の割合は、6 mg 群 13.2%、9 mg 群 17.9%、プラセボ群 7.4%であり、6 mg 群とプラセボ群間に統計学的有意差は認められなかったが、9 mg 群はプラセボ群と比べ統計学的に有意に高く（χ^2 検定、p=0.0143）、本剤 9 mg のプラセボに対する優越性が検証された。同様

に、CB-01-02/02 試験でも、プラセボを対照に、Entocort 9 mg を参照薬として本剤 6、9 mg を 8 週間 1 日 1 回経口投与した結果、主要評価項目の投与後 8 週時に臨床的・内視鏡的寛解が認められた被験者の割合は、6 mg 群 8.3%、9 mg 群 17.4%、プラセボ群 4.5%であり、6 mg 群とプラセボ群間に統計学的有意差は認められなかったが、9 mg 群はプラセボ群と比べ統計学的に有意に高く（χ^2 検定 p=0.0047）、本剤 9 mg のプラセボに対する優越性が検証された。CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験の 2 試験において一貫して本剤 9 mg の優れた寛解導入効果が示された。また、本剤 3 mg 及び 9 mg を用いて至適用量を確認するためのパイロット試験として実施した海外第Ⅱ相試験の CB-01-02/05 試験においても本剤 9 mg が至適用量であることが確認された。

上述の海外試験における本剤 6 mg 及び 9 mg の忍容性は良好であり、本剤投与により血漿中コルチゾール濃度の減少が認められたものの、本剤の用量増加に伴う安全性プロファイルの変化は認められなかった。これらの試験で発現した有害事象のプロファイルは、ブデソニド製剤投与時に見られる既知の安全性プロファイルと一致しており、6 mg 群及び 9 mg 群間においてもおおむね同様であった。

以上の臨床試験成績より、軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者の寛解導入において、本剤 9 mg の 8 週間投与は適切であることが示され、海外では、既に 75 以上の国と地域で、効能・効果を「軽症から中等症の活動期潰瘍性大腸炎」とし、本剤 9 mg の 1 日 1 回経口投与の用法及び用量で承認されている。

国内においては、日本人における軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者における本剤の有効性を検討する前に、国内第 I 相試験を実施した。その結果、日本人健康成人において本剤 15 mg までの安全性及び忍容性が確認され、本剤の薬物動態プロファイル並びに安全性プロファイルは日本人及び白人被験者で同様であった。したがって、日本人の軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内試験において、海外で承認されている本剤 9 mg、及び承認用量より低用量の 6 mg を用いることは妥当であると考え、国内第Ⅲ相試験の 000234 試験では、アサコール 3600 mg を対照薬として本剤 9 mg 及び 6 mg の 8 週間 1 日 1 回経口投与による有効性及び安全性を評価した。

その結果、主要評価項目の独立中央判定委員会の判定による粘膜所見サブスコアを用いた投与後 8 週時の UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量（FAS）は、9 mg 群及びアサコール群のいずれもベースラインから統計学的に有意に改善した。一方、6 mg 群ではベースラインから統計学的に有意な改善は認められなかった。また、主要評価項目の主解析において、本剤 9 mg のアサコール 3600 mg に対する非劣性は検証されなかったものの、Completer（FAS）を対象とした主要評価項目の感度分析、並びに、治験担当医師の判定による粘膜所見サブスコアを用いた場合における FAS、Completer（FAS）のいずれの集団においても、9 mg 群とアサコール群の変化量の差の 95%CI の上限値は事前に規定した非劣性マージンの 1.3 を下回った。

したがって、本剤 9 mg の寛解導入効果は、アサコール 3600 mg と臨床的に同様であることが示唆された。安全性においても、本剤の忍容性は良好であり、新たに懸念すべき安全性上の問題は認められず、本剤の安全性プロファイルは、対照薬のアサコールの安全性プロファイルと同様であった。さらに日本人集団における本剤特有の有害事象の発現は認められず、日本人及び外国人において安全性に特筆すべき差は認められなかった。

以上の国内外の臨床試験成績に基づき、日本人の軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者においても、海外承認用量と同一の用法及び用量が推奨されると考える。

2.5.5.12 民族的要因の影響の評価

2.5.5.12.1 内因性民族的要因

本剤の有効成分ブデソニド（以下、本薬）は代謝酵素 CYP3A4 により代謝されることが知られている(1)。本薬の代謝酵素である CYP3A4 の対立遺伝子頻度が日本人を含むアジア人と白人では異なることが知られているが、CYP3A4 の対立遺伝子頻度は低く、CYP3A4 による薬物代謝機能に明らかな人種差はないことが知られている(35)。

本剤の国内開発にあたり、人種間において、本剤の薬物動態プロファイルに大きな差異がないことを確認するため、日本人と白人の健康成人を対象とした第 I 相試験 000232 試験を実施した。その結果、日本人及び白人コホートのいずれにおいても、6 mg から 15 mg までの用量の増加に伴い AUC、AUC_t、C_{max} が増加した。いずれの投与量でも、日本人コホートの本剤の曝露量（AUC、AUC_t、C_{max}）は白人コホートより高かったものの、いずれのコホートにおいても大きな個体間変動が見られ、また、各パラメータの分布（平均値±SD）は、人種間で重なっており、本剤の曝露量に人種による影響は見られなかった。したがって、日本人と白人で本薬の薬物動態に臨床的に意義のある差はないと考える。

さらに、本試験の結果を、過去に海外で実施された本剤 9 mg 投与時の薬物動態試験（CRO-PK-03-105 及び CRO-PK-06-178）で得られた結果と比較した。その結果、日本人で認められた血漿中ブデソニド濃度推移は、白人における血漿中ブデソニド濃度推移の変動範囲内にあり、日本人と白人で同様の腸内放出及び吸収プロファイルを有することが示された。これらのことから、本薬の薬物動態は、有効性及び安全性の評価に影響を与えるほどの人種間差はないものと示唆された。

以上より、本剤 9 mg の薬物動態プロファイルは、日本人及び白人で類似しており、大きな民族的差異はないことが示された。

なお、潰瘍性大腸炎と同じ炎症性腸疾患であるクローン病の治療薬として 2016 年 9 月に国内で承認されたブデソニド経口剤（ゼンタコートカプセル 3 mg）の国内第 I 相試験と海外第 I 相試験成績から日本人健康成人と欧米人健康成人において安全性、薬物動態に大きな差異は認められず、日本人クローン病患者の至適用量は海外の承認用量と同じ 1 回 9 mg、1 日 1 回投与となることが期待され、本用法・用量を用いた国内第Ⅲ相試験が実施された結果、海外承認用量と同一の用量で日本人クローン病患者での有用性が確認されている(36)。

したがって、国内第 I 相試験で本剤の薬物動態に明らかな民族的差異が認められなかったこと、有効成分ブデソニドを用いた炎症性腸疾患に対する経口剤の用法・用量が国内と欧米で違いはないことから、潰瘍性大腸炎に対する本剤の安全性及び有効性についても民族的要因は影響しないと考えられる。

2.5.5.12.2　　外因性民族的要因

国内外における潰瘍性大腸炎の診断基準(4)

国内における潰瘍性大腸炎の定義は、「潰瘍性大腸炎は主として粘膜を侵し、しばしばびらんや潰瘍を形成する原因不明の大腸のびまん性非特異性炎症である」である。潰瘍性大腸炎の診断基準としては、下記に示すとおり、臨床症状として「持続性または反復性の粘血・血便、あるいはその既往がある」であり、内視鏡検査、注腸 X 線検査、生検組織学的検査に基づき診断を行うとされている。

A. 臨床症状：持続性または反復性の粘血・血便、あるいはその既往がある

B. 検査所見

1. 内視鏡検査：
i）粘膜はびまん性におかされ、血管透見像は消失し、粗ぞうまたは細顆粒状を呈する。さらに、もろくて易出血性（接触出血）を伴い、粘血膿性の分泌物が付着している、ii）多発性のびらん、潰瘍あるいは偽ポリポーシスを認める、iii）原則として病変は直腸から連続して認める

2. 注腸 X 線検査

i）粗ぞうまたは細顆粒状の粘膜表面のびまん性変化、ii）多発性のびらん、潰瘍、iii）偽ポリポーシスを認める、その他、ハウストラの消失（鉛管像）や腸管の狭小・短縮が認められる

C. 生検組織学的検査：活動期では粘膜全層にびまん性炎症性細胞浸潤、陰窩膿瘍、高度な杯細胞減少が認められる。いずれも非特異的所見であるので、総合的に判断する。寛解期では腺の配列異常（蛇行・分岐）、萎縮が残存する。上記変化は通常直腸から連続性に口側にみられる。

D. 確診例：潰瘍性大腸炎の確診例

1. A のほか B の 1 または 2、および C を満たすもの

2. B の 1 または 2、および C を複数回にわたって満たすもの

3. 切除手術または剖検により、肉眼的および組織学的に本症に特徴的な所見を認めるもの

一方、米国における潰瘍性大腸炎の定義は「UC is a chronic immune-mediated inflammatory condition of the large intestine that is frequently associated with inflammation of the rectum but often extends proximally to involve additional areas of the colon.」、診断基準は「Symptoms of bloody diarrhea, mucous, urgency, tenesmus, and abdominal cramping should trigger consideration of a UC diagnosis, particularly in the absence of an alternate cause. A full clinical history should include assessment.」、「Other important symptoms to assess include urgency, abdominal pain, cramping, and weight loss, a marker of severity of disease.」、「The diagnosis of UC requires a lower gastrointestinal endoscopic examination with histologic confirmation.」などとされてお

り(37)、国内外における疾患概念や診断基準について、大きな差異はなく外因性民族的要因は少ないと考えられる。

国内外における治療体系及び本剤の潰瘍性大腸炎治療における位置付け

本剤は、欧米において、軽症から中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者の寛解導入に用いられる薬剤である。特に 5-ASA 製剤で十分な効果が認められない場合、5-ASA 製剤と併用される薬剤の位置付けにある。欧州における本剤の適応症は、軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者で 5-ASA 不応の成人患者に対する寛解導入、活動期顕微鏡的大腸炎患者の寛解導入である(38)。また、米国における本剤の適応症は、軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎に対する寛解導入である(39)。

欧米の軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎に対する治療ガイドラインにおける本剤の位置付けについては、欧州のガイドライン（ECCO Guideline/Consensus Paper Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management(24)）では、「ブデソニド MMX は軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎で 5-ASA 不耐又は不応の成人患者に対する寛解導入を目的とした使用が考えられる」とされており、米国のガイドライン（AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis(25)）では「最大量の 5-ASA（経口及び経直腸）による治療において再燃が認められる軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎を有する患者の寛解導入を目的に、5-ASA に経口プレドニゾロン製剤、又は経口ブデソニド MMX を追加する」とされている。また、米国のガイドラインでは、経口プレドニゾロン製剤を第一世代ステロイド製剤としており、本剤は第二世代ステロイド製剤とされている。第一世代と第二世代のステロイド製剤の寛解導入効果は同等であり、第二世代が第一世代と比して、副腎皮質ステロイドの作用機序に基づく副作用が少ないとされている。

したがって、欧米の添付文書での適応症の表現には差異があるものの、それぞれの地域のガイドラインを比較すると、いずれも 5-ASA 製剤による治療で十分な効果が認められない患者に本剤を使用することが推奨されている。

一方、国内第Ⅲ相試験 000234 試験では、5-ASA 製剤による前治療で効果がない患者が多く組入れられたが、それらの患者において、主要評価項目（独立中央判定委員会が判定した粘膜所見サブスコアを用いた投与後 8 週時の UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量）について、ベースラインから統計学的に有意な改善を認めた。また、FAS における部分集団解析を実施した結果、臨床経過による分類が慢性持続型の部分集団で、9 mg 群及びアサコール群の投与群間差の 95%CI の上限値は事前に定義した非劣性マージンの 1.3 を下回った。したがって、当該部分集団においては、本剤 9 mg とアサコール 3600 mg の寛解導入効果は同程度であったことが示唆された。さらに、同部分集団における 9 mg 群の変化量が最も大きく、また、9 mg 群のみ投与後 8 週時の UCDAI 総スコアがベースラインから統計学的に有意に改善した。慢性持続型の患者は、初回発作より 6 ヵ月以上活動期にあり(4)、標準治療の 5-ASA 製剤に対し不応である患者が多いと考えられる。したがって、当該結果により、5-ASA 製剤の内科的治療により寛解導入が困難な慢性持続型の患者に対し、5-ASA 製剤とは作用機序の異なる本剤 9 mg に切り替えて投与した場合、寛解導入効果が認められることが示唆された。

上記の結果を踏まえ、本剤を国内における現行の治療指針（潰瘍性大腸炎・クローン病診断 基準・治療指針　令和 2 年度改訂版　令和 2 年 3 月 31 日）の表「令和 2 年潰瘍性大腸炎治療指針（内科）（以下、本指針）」に照らし合わせた場合、本剤の位置付けも従来のステロイドと同様と考えてい

る。したがって、本剤 9 mg は、本指針で「軽症及び中等症の全大腸炎型及び左側大腸炎型における、寛解導入療法」として位置付けられている「中等症で炎症反応が強い場合や上記で改善無い場合はプレドニゾロン経口投与」の中に新たに含まれることを想定している。また、本指針の「潰瘍性大腸炎フローチャート」に示されている「軽症及び中等症の患者」に対する「5-ASA 経口剤 and/or 5-ASA 注腸剤、坐剤（十分量）」の後、「プレドニゾロン経口 30 mg～40 mg」の前に位置すると考えられる。

また、欧州等で行われた製造販売承認取得後に実施した海外非介入試験の 000217 試験において、本剤を使用した 349 例中 30 例（8.6%）が単剤投与であり、319 例（91.4%）が 5-ASA 製剤との併用投与であったことが報告されていることから、海外における本剤の主な使用方法は 5-ASA 製剤との併用投与と考えられる。国内のガイドラインにおいても経口ステロイド剤は経口 5-ASA 製剤と併用することが推奨されていることから、本剤 9 mg も経口 5-ASA 製剤と併用で使用されることを想定している。一方、本指針には示されていないが、近年増加が報告されている 5-ASA 製剤不耐患者(26)においては、本剤が 5-ASA 製剤の代替治療（単独治療）の選択肢であると考える。

以上より、国内における本剤の潰瘍性大腸炎治療における位置付けと欧米における位置付けは同じであると考えられることから、本剤の潰瘍性大腸炎治療における外因性民族的要因に差はないと考えられる。

海外第Ⅲ相試験における有効性成績の日本人患者への外挿の妥当性

本剤の海外第Ⅲ相試験における有効性成績を日本人患者へ外挿することの妥当性について、民族的要因に基づき検討した。

潰瘍性大腸炎の治療における国内外のガイドライン(4) (6) (24) (25)を比較すると、疾患概念、治療指針並びに治療に使用される副腎皮質ステロイド剤（プレドニゾロン）の用量に大きな違いはなく、外因性民族的要因に差は少ないと考えられる。

海外で実施された本剤の第Ⅲ相試験 2 試験（CB-01-02/01 試験及び CB-01-02/02 試験）では、投与開始 8 週後の潰瘍性大腸炎の寛解率においてプラセボと比較して本剤 6 mg は統計学的有意差を認めなかったものの、本剤 9 mg は統計学的に有意な差を認め、安全性に大きな問題となる有害事象の発現が認められなかったことから本剤の至適用量を 9 mg として欧米で承認を取得している。また、第Ⅲ相試験のデータを人種別に分けて解析した結果、有効性及び安全性の傾向に人種間で大きな差異及び急峻な用量反応性は認められなかった。

日本人の潰瘍性大腸炎患者を対象に実施した国内第Ⅲ相試験 000234 試験と海外第Ⅲ相試験の結果を比較すると、000234 試験において投与後 8 週時の臨床的改善及び内視鏡的改善の割合はいずれも海外第Ⅲ相試験 2 試験と比べると低い割合であったものの、9 mg 群では約 30%の被験者に臨床的改善並びに内視鏡的改善が認められた。また、投与後 8 週時の UCDAI 総スコアに関して、9 mg 群ではベースラインからの統計学的に有意な改善を認めたが、6 mg 群では統計学的に有意な改善を認めなかった。海外試験と同様に本剤 6 mg の臨床効果は認められなかったことから、国内における至適用量は海外と同様に 9 mg と考えられた。

したがって、国内第Ⅲ相試験 000234 試験及び海外第Ⅲ相試験 2 試験における本剤 9 mg の反応性は大きく異なるものではないと考えられ、国内外の試験間において得られた有効性の結果に一定の類似

性は見られたと考えられた。安全性の結果を比較すると、日本人の軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者に本剤を投与した際の副作用及び副腎皮質ステロイド投与に伴い発現が予測される事象の発現割合は低かった。また、血漿中コルチゾール濃度の低下が認められたものの投与後早期に回復し、安全性並びに忍容性上、新たに懸念すべき事象は認められなかった。当該日本人患者から得られた安全性プロファイルは、海外の臨床試験並びに市販後の安全性データと一致するものであった。

以上より、本剤による潰瘍性大腸炎治療において、外因性及び内因性の民族的要因が影響を与える可能性は低く、海外第Ⅲ相試験における有効性成績を日本人に外挿することは妥当と考えられる。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

現在、国内では、潰瘍性大腸炎患者数は年々増加し、2015 年の潰瘍性大腸炎の罹患者数は約 22 万人と報告されており、そのうち、90%以上が軽症～中等症の患者である(5)。

潰瘍性大腸炎は、主として粘膜を侵し、しばしばびらんや潰瘍を形成する大腸の原因不明のびまん性非特異性炎症である(4)。潰瘍性大腸炎の病変は大腸に限局し、直腸から連続性・びまん性であることが特徴的であり、血管透見像の消失、多発性のびらん・潰瘍、偽ポリポーシス、ハウストラの消失を認める。病変範囲によって、「全大腸炎型」、「左側大腸炎型」、「直腸炎型」、「右側あるいは区域性大腸炎型」に分類される。病期については、一般的には、血便を訴え、内視鏡的には血管透見像の消失、易出血性、びらん又は潰瘍などを認める「活動期」、並びに血便が消失し、内視鏡的には活動期の所見が消失し、血管透見像が出現する「寛解期」に分類される（2.5.1.3.1 潰瘍性大腸炎の臨床的／病態生理学的側面）。

潰瘍性大腸炎の主症状として持続性又は反復性の粘血便、下痢、腹痛、体重減少などが見られ、また、様々な腸管合併症並びに腸管外合併症を引き起こし、罹病期間が長期に至ると発癌リスクも増加する。多くの場合は、再燃と寛解を繰り返しながら慢性の経過をとり、この間に罹患範囲の進展も見られ、生涯続く慢性疾患であることから、患者の QOL に影響を及ぼし、患者にとって罹患による負担が大きい難治性の炎症性腸疾患である（2.5.1.3.1 潰瘍性大腸炎の臨床的／病態生理学的側面）。

2.5.6.1.2 現行の治療

現在、潰瘍性大腸炎の治療においては、完治に至る根治療法はなく、治療の中心は内科的治療である。治療の目的は、活動期には炎症を速やかに抑え、早期に寛解導入を図り、寛解期には再燃を防ぎ、寛解をより長く維持し、患者の QOL を向上させることにある。軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎の寛解導入における治療では、5-ASA 経口剤、5-ASA 注腸剤、ステロイド注腸剤、ブデソニド注腸フォーム剤、5-ASA 坐剤及びステロイド坐剤を用いることが推奨されており（2.5.1.3.2 現在の治療法）、患者の症状や病型に応じて治療薬を選択し、症状に応じて製剤の変更や追加、若しくは成分の異なる製剤への変更や追加が必要となる。なお、近年、標準治療の 5-ASA 製剤不耐患者が増加しており、製剤を変更又は追加する場合、主にステロイド剤が使用されることが報告されている(26)。

したがって、潰瘍性大腸炎の治療においては、病期、病変範囲、重症度に応じて適切な治療法を選択する必要があり、副腎皮質ステロイド剤は、強力な抗炎症作用を有することから、潰瘍性大腸炎治療において重要な一翼を担っている。

現在、国内で潰瘍性大腸炎の治療薬として使用されている全身性副腎皮質ステロイド剤（プレドニゾン及びプレドニゾロン）は、活動期潰瘍性大腸炎の寛解導入に有効であるが、臨床的に重大な全身性の副作用が多く認められている。また、ブデソニド注腸フォーム剤等のステロイド局所療法の対象となる病変範囲は、直腸から S 状結腸に限定されており、適用される患者は依然として限定的である。

本剤は、局所作用型の副腎皮質ステロイドのブデソニドに持続放出型薬物送達技術である MMX を応用し、当該送達システムにより大腸全体を標的として有効成分を緩徐に持続的に送達できる pH 依存型の徐放性経口剤である。本剤は、有効成分を持続的に大腸全体に送達でき、肝初回通過効果を受けやすいことから従来の副腎皮質ステロイド剤と比べ全身性の副作用も軽減できるため、軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者における寛解導入において、新たな治療選択肢として有用な選択肢になるものと考えられる。

以下に、本剤の有効性及び安全性を検討した国内第Ⅲ相試験 000234 試験並びに海外第Ⅲ相試験 CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験の結果に基づき、本剤のベネフィット及びリスク評価を示す。

2.5.6.2　ベネフィット

1. 軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者に対し、寛解導入効果を有する

日本人の軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象に実施した国内第Ⅲ相試験 000234 試験において、主たる解析対象集団の FAS を対象に LOCF を適用した主解析では、主要評価項目の独立中央判定委員会の判定による粘膜所見サブスコアを用いた投与後 8 週時の UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量は、9 mg 群及びアサコール群のいずれの投与群もベースラインから統計学的に有意に改善したものの、両群の投与群間差及びその 95%CI は 0.53〔95%CI（-0.26,1.31）〕であり、95%CI の上限値は事前に規定した非劣性マージンの 1.3 をわずかに下回らず、本剤 9 mg のアサコール 3600 mg に対する非劣性は検証されなかった。また、6 mg 群では投与後 8 週時の UCDAI 総スコアは、ベースラインから統計学的に有意な改善は認められなかった。

一方、感度分析において、試験完了例からなり、UCDAI のサブスコアの欠測値を補完せず解析した集団 Completer（FAS）では、独立中央判定委員会が判定した粘膜所見サブスコアを用いた投与後 8 週時の UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量（調整平均）は、9 mg 群-1.71、アサコール群-1.93、投与群間差及びその 95%CI は 0.22〔95%CI（-0.60,1.04）〕であり、95%CI の上限値は非劣性マージンの 1.3 を下回った。

さらに、治験担当医師の判定による粘膜所見サブスコアを用いた場合、投与後 8 週時の UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量（調整平均）は、FAS では 9 mg 群-0.80、アサコール群-1.25、投与群間差及びその 95%CI は 0.45〔95%CI（-0.34,1.24）〕であった。また、Completer（FAS）では 9 mg 群-1.67、アサコール群-1.80、投与群間差及びその 95%CI は 0.12〔95%CI（-0.69,0.94）〕であり、FAS 及び Completer（FAS）のいずれを対象に解析した場合も、95%CI の上限値は非劣性マージンの 1.3 を下

回った。したがって、治験担当医師の判定を用いた評価では、本剤 9 mg の臨床効果はアサコール 3600 mg と同程度であることが示唆された。なお、独立中央判定委員会と治験担当医師の粘膜所見サブスコアの判定の一致割合は、約 62%であり、本試験において治験担当医師による粘膜所見サブスコアの評価を用いて本剤の有効性を評価することは妥当であると考える。

また、主要評価項目の部分集団解析では、スクリーニング時の臨床経過による分類が慢性持続型である被験者集団において、独立中央判定委員会が判定した粘膜所見サブスコアを用いた投与後 8 週時の UCDAI 総スコアのベースライン変化量（調整平均）は、9 mg 群-1.46〔95%CI（-2.65,-0.27）〕、6 mg 群-0.65〔95%CI（-1.91,0.61）〕、アサコール群-1.01〔95%CI（-2.12,0.10）〕であり、9 mg 群の変化量は他の 2 群と比べて大きく、また、9 mg 群のみ投与後 8 週時の UCDAI 総スコアがベースラインから統計学的に有意に改善した［000234 試験：添付資料 5.3.5.1-1 EoT Table 6.1.2.51］。したがって、当該結果により、標準治療の 5-ASA 製剤に不応であった慢性持続型の患者において 5-ASA 製剤から作用機序の異なる本剤 9 mg に切り替えた場合、寛解導入の選択肢となることが示唆された。

副次評価項目の評価では、投与後 8 週時に臨床的改善が認められた被験者の割合（調整値）は、9 mg 群 32%、6 mg 群 18%、アサコール群 31%、内視鏡的改善が認められた被験者の割合は（調整値）は、それぞれ 27%、24%及び 41%であり、9 mg 群とアサコール群に大きな差はなく、9 mg 群では約 30%の被験者に臨床的改善及び内視鏡的改善が認められたことを踏まえると、本剤 9 mg は日本人の患者に対し、寛解導入効果があるものと考えられた。

5-ASA 製剤等による治療で期待する効果が認められないあるいは無治療の軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者が組み入れられた海外第Ⅲ相試験 CB-01-02/01 試験では、投与後 8 週時に臨床的・内視鏡的寛解が認められた被験者の割合は、プラセボ群 7.4%、9 mg 群 17.9%、6 mg 群 13.2%、アサコール群 12.1%であった。9 mg 群とプラセボ群の群間差及びその 95%CI は、10.4%〔95%CI（2.2,18.7）〕であり、9 mg 群の臨床的・内視鏡的寛解が認められた被験者の割合はプラセボ群と比べ統計学的に有意に高かった（χ^2 検定、p=0.0143）。CB-01-02/02 試験では、投与後 8 週時に臨床的・内視鏡的寛解が認められた被験者の割合は、プラセボ群 4.5%、9 mg 群 17.4%、6 mg 群 8.3%、Entocort 群 12.6%であった。9 mg 群とプラセボ群の群間差及びその 95%CI は、12.9%〔95%CI（4.6,21.3）〕であり、9 mg 群の臨床的・内視鏡的寛解が認められた被験者の割合はプラセボ群と比べ統計学的に有意に高かった（χ^2 検定、p=0.0047）。また、2 試験の併合解析の結果において、投与後 8 週時に臨床的・内視鏡的寛解が認められた被験者の割合は、プラセボ群 6.2%、9 mg 群 17.7%、9 mg 群とプラセボ群の群間差及びその 95%CI は、11.5%〔95%CI（5.6, 17.4）〕であった。9 mg 群の臨床的・内視鏡的寛解が認められた被験者の割合はプラセボ群と比べ統計学的に有意に高く（CMH 検定、p=0.0002）、本剤 9 mg のプラセボに対する優越性が示された。また、国内第Ⅲ試験で組み入れられた被験者の大部分が前治療歴ありであったが、海外第Ⅲ相試験の併合解析において前治療歴ありの被験者群において評価したところ、本剤 9 mg のプラセボに対する優越性が確認された（CMH 検定、Visit 1 まで前治療あり：p=0.0101、Visit 1 から治験薬投与まで前治療あり：p=0.0350）。

以上の国内外の臨床試験の結果から、国内外において本剤 9 mg の軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者に対する有効性が認められており、特に臨床症状並びに内視鏡所見が改善していることが確認されていることから、本剤 9 mg は、5-ASA 製剤等の治療で期待する効果が認められない日本人の軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者に対して寛解導入効果が期待できると考えられた。

2. 様々な病変領域の潰瘍性大腸炎に対する寛解導入効果が期待できる

本剤は、有効成分のブデソニドに持続放出型薬物送達技術である MMX を応用した pH 依存型の徐放性経口剤であり、本剤の消化管への薬物放出及び吸収についてファーマコシンチグラフィ及び薬物動態により検討した海外第 I 相試験 CRO-01-28 試験では、^{152}Sm-FE 999315 9 mg を単回経口投与後、消化管内挙動における個体間変動は大きく、錠剤は、投与後 6～>24 時間で上行結腸に到達し、12～>24 時間で下行結腸を通過した。各部位を通過する時間は、胃で 0.28～1.95 時間、小腸で 0.62～9.95 時間、回腸で 0.5～12 時間、上行結腸で 3～>15.5 時間、横行結腸で 4～>17 時間、下行結腸で 12～>17 時間であった。錠剤の崩壊開始部位は主に回腸（5/12 例、41.7%）又は上行結腸及び横行結腸（4/12 例、33.3%）であり、崩壊時間（平均値±SD）は、投与後 9.478±5.111 時間であった。

T_{max} と T_{lag} の差は 7.21±5.49 時間であり、当該時間は、薬物のほとんどが放出され、吸収が排泄されるよりも優位になる放出持続時間と考えられる。また、標的臓器における AUC_{colon} は 15113.5±14401.8 h·pg/mL であり、全体の吸収に対する標的臓器における吸収の割合は 95.9%であり、ほとんどが標的臓器に放出されたと考えられる。

国内第Ⅲ相試験 000234 試験の 9 mg 群における病変の拡がりによる病型分類は、全大腸炎型 35.9%（33/92 例）、左側大腸炎型 53.3%（49/92 例）、直腸炎型 6.5%（6/92 例）、右側あるいは区域性大腸炎型 4.3%（4/92 例）であった。主要評価項目の投与後 8 週時の UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量について、これらの病型分類別の部分集団解析を実施した結果（平均値±SD）、全大腸炎型　-0.64±2.868、左側大腸炎型　-1.00±2.834、直腸炎型　-0.47±0.836、右側あるいは区域性大腸炎型　-2.05±3.568 と、いずれの病型においても大きく異なる傾向は認められなかった［000234 試験：添付資料 5.3.5.1-1 EoT Table 6.1.2.55］。

海外第Ⅲ相試験の併合解析において、遠位大腸の左側大腸炎及び直腸 S 状結腸炎の集団では、9 mg 群の臨床的・内視鏡的寛解が認められた被験者割合はプラセボ群と比べ統計学的に有意に高く（CMH 検定、直腸 S 状結腸炎：p=0.0349、左側大腸炎：p=0.0018）、本剤は遠位大腸まで薬剤が到達し効果を発揮したと考えられた。

以上より、本剤は、局所的な薬理作用を有し、大腸全体を標的に高濃度かつ持続的に有効成分を放出でき、病変領域に関わらず潰瘍性大腸炎に対する治療効果が期待できる製剤であると考えられた。

3. 本剤は副腎皮質ステロイドに見られる全身性の副作用を軽減でき忍容性は良好である

国内第Ⅲ相試験 000234 試験では、副腎皮質ステロイド投与に伴う潜在的リスクとして、注目すべき有害事象（「糖尿病及び高血糖」、「動悸」、「副腎抑制」、「月経障害」、「骨密度減少」、「感染症」）を特定し評価した。その結果、「糖尿病及び高血糖」、「動悸」、「副腎抑制」並びに「骨密度減少」に関連する有害事象は報告されなかった。「感染症」に関連した有害事象の発現割合は、9 mg 群 16.3%、6 mg 群 7.7%及びアサコール群 16.5%であり、そのうちいずれかの投与群で 2 例以上に認められた「感染症」に関連した主な有害事象はウイルス性上気道感染、口角口唇炎、インフルエンザであった。「感染症」に関連した有害事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であった。副作用の発現割合は、それぞれ 3.3%、0.0%及び 1.1%であり、9 mg 群では感染性腸炎、乳腺炎、口腔ヘルペスが各 1 例に、アサコール群では 1 例に口角口唇炎及び扁桃炎が認められた。9 mg 群の 1 例に発現した

中等度の感染性腸炎のみ重篤な有害事象として報告され、試験の中止に至ったが、転帰は回復であった。その他の「感染症」に関連した副作用はいずれも軽度であり、治験薬に対する処置なしで回復した。また、「月経障害」に関連した有害事象の発現割合は、9 mg 群 1.1%、6 mg 群 1.1%、アサコール群 0.0%であった。9 mg 群の 1 例に月経障害、6 mg 群の 1 例に不正子宮出血が認められ、治験薬との因果関係は否定されなかったが、いずれも重症度は軽度であり、治験薬に対する処置なしで回復した。注目すべき有害事象の発現割合は低く、いずれも重度の事象は認められず、短期で回復していることから管理可能であった。

また、糖質コルチコイドの使用に関連すると考えられる臨床症状（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、気分変化）については、投与後 8 週時に体液貯留、潮紅、男性型多毛症、満月様顔貌及び皮膚線条はいずれの投与群でも認められず、不眠症が 1.8%、ざ瘡が 1.5%、睡眠変化が 0.7%、気分変化が 0.4%に認められた。2 例以上に認められた糖質コルチコイド作用は、9 mg 群では不眠症、アサコール群ではざ瘡、不眠症及び睡眠変化であった。発現した糖質コルチコイド作用の種類及び発現割合について、投与群間の差は認められなかった。

さらに、治験薬投与期間中、9 mg 群及び 6 mg 群おいて血漿中コルチゾール濃度の減少は認められたものの、いずれの投与群も平均血漿中コルチゾール濃度は基準値内であり、投与終了後にはベースラインと同程度まで回復した。なお、日本人の健康成人を対象とした国内第 I 相試験 000232 試験では、投与中の副作用として日本人コホートでは 6 mg 群 1 例、9 mg 群 1 例、15 mg 群 7 例、白人コホートでは 15 mg 群 4 例にコルチゾール減少が認められたが、重症度はいずれも軽度であり、重篤な事象若しくは中止に至る事象は認められなかった。

000234 試験において、本剤投与期間後に発現した副作用は、9 mg 群では各 1 例に認められた湿疹及び乳房膿瘍、6 mg 群では 1 例に認められた水疱であり、治験薬投与終了後に倦怠感、吐き気、頭痛、血圧低下などのステロイド離脱症状が疑われる副作用は認められなかった。

以上より、本剤は、従来の副腎皮質ステロイド剤と異なり、局所薬理作用を有することから、全身作用が少なく、全身性の副作用を軽減でき、副腎皮質ステロイドの作用機序に基づく副作用からの回復も早く、忍容性は良好であると考えられた。したがって、安全性の観点から潰瘍性大腸炎の経口ステロイド第一選択薬として、プレドニゾロン経口剤の前に処方される薬剤として適していると考えられた。

4. 服薬の利便性が向上し、服薬アドヒアランスの向上が期待できる

本剤は、MMX 技術を応用した 1 日 1 回経口投与のブデソニド製剤であり、服薬が簡便な新規の潰瘍性大腸炎治療薬である。国内第Ⅲ相試験 000234 試験では本剤の服薬率は 99.9%であり、服薬アドヒアランスは極めて良好であった。

以上より、本剤は、ステロイド治療が必要な軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者において、服薬が簡便で利便性の高い製剤であり、アドヒアランスの向上が期待できると考えられた。

2.5.6.3 リスク

1. 本剤による有害事象

国内第Ⅲ相試験 000234 試験において、有害事象の発現割合は、9 mg 群 44.6%、6 mg 群 61.5%、アサコール群 53.8%、副作用の発現割合は、それぞれ 13.0%、13.2%及び 17.6%であり、9 mg 群の有害事象及び副作用の発現割合はアサコール群と比べ低かった。

発現した有害事象は、いずれの投与群も胃腸障害に関連した有害事象が最も多く、そのうち、主な有害事象は原疾患の増悪である潰瘍性大腸炎であり、9 mg 群 25.0%、6 mg 群 40.7%、アサコール群 16.5%に認められた。同様に、主な副作用も潰瘍性大腸炎であったが、発現割合はいずれの投与群も低く、9 mg 群 2.2%、6 mg 群 5.5%、アサコール群 2.2%であった。

重症度が重度であった有害事象は、潰瘍性大腸炎のみであり、9 mg 群 3 例、6 mg 群 7 例、アサコール群 3 例に認められた。また、本剤群で認められた副作用は、9 mg 群 1 例及び 6 mg 群 2 例に発現した重度の潰瘍性大腸炎を除き、いずれも軽度又は中等度の事象であった。

潰瘍性大腸炎（原疾患の増悪）を含む「胃腸障害」は、9 mg 群及びアサコール群と比べ 6 mg 群で多く認められたが、当該対象疾患の治療経過において一般的に認められる有害事象であり、いずれも転帰は回復していることから管理可能であると考えられた。

以上の安全性の結果により、日本人の軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者に本剤を投与した際の副作用の発現割合は低く、安全性上、新たに懸念すべき事象は認められなかった。また、副腎皮質ステロイド投与に伴い発現が予測される事象についても、発現割合は低く、本剤の安全性及び忍容性は良好であった。さらに、日本人から得られた安全性プロファイルは、海外の臨床試験並びに市販後の安全性データと一致するものであった。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

5-ASA 製剤等による治療で期待する効果が認められない軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者が多く組み入れられた本剤の国内第Ⅲ相試験の結果から、主要評価項目の独立中央判定委員会が判定した粘膜所見サブスコアを用いた投与後 8 週時の UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量について、LOCF を適用し FAS を対象に実施した主解析では本剤 9 mg の 5-ASA 製剤（アサコール 3600 mg）に対する非劣性は検証されなかったものの、当該適応疾患に対する既承認他剤の申請時にも使用された集団と同一の定義である Completer（FAS）における結果から、本剤 9 mg はアサコール 3600 mg と同程度の臨床効果を示すことが確認できた。同様に、治験担当医師が判定した粘膜所見サブスコアを用いた投与後 8 週時の UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量について、FAS 及び Completer（FAS）のいずれの集団においても、本剤 9 mg はアサコール 3600 mg と同程度の臨床効果を示すと考えられた。

さらに、本試験において、本剤 9 mg の投与後 8 週時に臨床的改善が認められた被験者の割合、並びに内視鏡的改善が認められた被験者の割合は、FAS 及び Completer（FAS）においていずれも約 30%であり、アサコール 3600 mg の結果と大きく異なるものではなかった。

同様の患者を対象に実施した本剤の海外第Ⅲ相試験 CB-01-02/01 試験及び CB-01-02/02 試験から、主要評価項目である臨床的・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 はプラセボ群に対して統計学的に有意に高く、本剤 9 mg の軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者の有効性が検証された。

シンチグラフィ及び薬物動態による本剤の消化管内挙動を検討した海外第Ⅰ相試験 CRO-01-28 試験の結果から、錠剤の崩壊開始部位は主に回腸又は上行結腸及び横行結腸であること、並びに投与された薬物の多くが標的臓器に放出されることが確認された。また、国内第Ⅲ相試験の病型分類別型（全大腸炎型、左側大腸炎型、直腸炎型、右側あるいは区域性大腸炎）の部分集団解析の結果、主要評価項目の投与後 8 週時の UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量について、本剤 9 mg の有効性はいずれの病型分類でも大きく変わらなかった。更に海外第Ⅲ相試験の統合解析の結果において、本剤 9 mg の臨床的・内視鏡的寛解が認められた被験者の割合は、遠位大腸の左側大腸炎及び直腸 S 状結腸炎の集団においてプラセボに対して有意であった。

これらの結果から、本剤 9 mg は、5-ASA 製剤等による治療で期待する効果が認められない軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎に対し寛解導入効果が期待できると考えられ、また薬剤の特性から潰瘍性大腸炎の病変領域に関わらず、潰瘍性大腸炎に対する治療効果が期待できる薬剤であると考えられた。

また、安全性においても、認められた有害事象はブデソニド製剤に認められる既知の事象であり、安全性上、新たに懸念すべき事象は認められなかった。本剤投与時の注目すべき有害事象として特定した「糖尿病及び高血糖」、「動悸」、「副腎抑制」、「月経障害」、「骨密度減少」、「感染症」のうち、「糖尿病及び高血糖」、「動悸」、「副腎抑制」並びに「骨密度減少」に関する有害事象は認められなかった。「感染症」に関連した有害事象の発現割合については、本剤 9 mg とアサコール 3600 mg と同程度であり、「月経障害」に関連した有害事象の発現割合は極めて低く、いずれも管理可能であった。また、本剤投与後にステロイド離脱症状が疑われる副作用は認められなかったことから、本剤の安全性プロファイルは許容できると考えられた。

当該試験の有効性及び安全性の結果から、日本人の軽症～中等症の潰瘍性大腸炎患者に対する本剤の至適用量は、海外における承認用量と同一の 9 mg/日と考えられた。また、本剤は、新規のブデソニド経口剤であり、1 日 1 回 1 錠の経口投与であることから服薬が簡便で利便性が高く、服薬アドヒアランスの向上に資することが期待される。

以上より、軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者に対し、本剤 9 mg は優れたベネフィット・リスクバランスを示し、潰瘍性大腸炎の寛解導入において新たな治療選択肢として、臨床的に意義があると考える。

2.5.6.5　補遺

該当なし

2.5.7 参考文献

(1) Schwab M, Klotz U. Pharmacokinetic Considerations in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. Clin Pharmacokinet 2001;40(10):723-51.

(2) Milsap RL, George DE, Szefler SJ, Murray KA, Lebenthal E, Jusko WJ. Effect of inflammatory bowel disease on absorption and disposition of prednisolone. Dig Dis Sci 1983 Feb;28(2):161-8.

(3) Seidegå rd J, Simonsson M, Edsbäcker S. Effect of an oral contraceptive on the plasma levels of budesonide and prednisolone and the influence on plasma cortisol. Clin Pharmacol Ther 2000; Apr;67(4):373-81.

(4) 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）：潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療指針令和 2 年度　改訂版（令和 3 年 3 月 31 日）：令和 2 年度分担研究報告書.

(5) 「令和元年度において、厚生労働科学研究費補助（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））を受け、実施した研究の成果」難治性炎症性腸管障害に関する調査研究（鈴木班）：一目でわかる IBD 炎症性腸疾患を診療されている先生方へ　第 3 版（2020 年 3 月）.

(6) 炎症性腸疾患(IBD)診療ガイドライン 2020 改訂第 2 版. 日本消化器病学会.

(7) Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, Abreu MT, Marshall JK, Talley NJ, et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2011 Apr; 106(4):590-9.

(8) Axel Dignass, James O Lindsay, Andreas Sturm, Alastair Windsor, Jean-Frederic Colombel, Mathieu Allez, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. J Crohns Colitis. 2012 Dec;6(10):991-1030.

(9) Kamm MA, Lichtenstein GR, Sandborn WJ, Schreiber S, Lees K, Barrett K, et al. Randomised trial of once- or twice-daily MMX mesalazine for maintenance of remission in ulcerative colitis. Gut. 2008 Jul;57(7):893-902.

(10) Singleton JW, Law DH, Kelley ML Jr, Mekhjian HS, Sturdevant RA. National Cooperative Crohn's Disease Study: adverse reactions to study drugs. Gastroenterology. 1979 Oct;77(4 Pt 2):870-82.

(11) Stein RB, Hanauer SB. Comparative tolerability of treatments for inflammatory bowel disease. Drug Saf. 2000 Nov23(5):429-48.

(12) Yang YX, Lichtenstein GR. Corticosteroids in Crohn's disease. Am J Gastroenterol 2002 Apr;97(4):803–23.

(13) Bonovas S, Nikolopoulos GK, Lytras T, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Comparative safety of systemic and low-bioavailability steroids in inflammatory bowel disease: Systematic review and network meta-analysis. Br J Clin Pharmacol 2018; Feb;84(2):239-51.

(14) Greenberg GR, Feagan BG, Martin F, et al. Oral budesonide for active Crohn's disease. N Engl J Med. 1994 Sep 29;331(13):836-41.

(15) Rutgeerts P, Lofberg R, Malchow H, et al. A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. N Engl J Med. 1994 Sep 29;331(13):842-5.

(16) Greenberg GR, Feagan BG, Martin F, et al. Oral budesonide as maintenance treatment for Crohn's disease; a placebo controlled, dose-ranging study. Gastroenterology. 1996 Jan;110(1):45-51.

(17) Campieri M, Ferguson A, Doe W, Persson T, Nilsson LG. Oral budesonide is as effective as oral prednisolone in active Crohn's disease. The Global Budesonide Study Group. Gut. 1997 Aug;41(2):209-14.

(18) Edsbäcker S, Larsson P, Nilsson M, et al. Budesonide controlled ileal release (CIR) capsules affect plasma cortisol less than prednisolone (abstract). Gastroenterology. 1995;108 Suppl 4:A814.

(19) Cortot A, Colombel JF, Rutgeerts P, Lauritsen K, Malchow H, Hamling J, et al. Switch from systemic steroids to budesonide in steroid dependent patients with inactive Crohn's disease. Gut. 2001 Feb;48(2):186-90.

(20) Tremaine WJ, Hanauer SB, Katz S, et al. Budesonide CIR capsules (once or twice daily divided-dose) in active Crohn's disease: a randomized placebo-controlled study in the United States. Am J Gastroenterol 2002 Jul;97(7):1748-54.

(21) Andus T, Gross V, Caesar I, Schulz HJ, Lochs H, Strohm WD, et al. Replacement of conventional glucocorticoids by oral pH-modified release budesonide in active and inactive Crohn's disease: results of an open, prospective, multicenter trial. Dig Dis Sci. 2003 Feb;48(2):373-8.

(22) Tromm A, Bunganic I, Tomsova E, Tulassay Z, Lukas M, Kykal J, et al. Budesonide 9 mg is at least as effective as mesalamine 4.5 g in patients with mildly to moderately active Crohn's disease. Gastroenterology. 2011 Feb;140(2):425-34.

(23) Boyd AJ, Sherman IA, Saibil FG. Effects of plain and controlled-ileal-release budesonide formulations in experimental ileitis. Scand J Gastroenterol. 1995 Oct;30(10):974-81.

(24) Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. J Crohn's and Colitis, 2017, 769-84.

(25) Ko C, Singh S, Feuerstein J, Flack-Ytter C, Flack-Ytter Y, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis. Gastroenterology 2019;156:748-64.

(26) Hiraoka S, Fujiwara A, Toyokawa T, et.al. Multicenter survey on mesalamine intolerance in patients with ulcerative colitis. J Gastroenterol Hepatol. 2021 Jan;36(1):137-43.

(27) Seidegård J, Randvall G, Nyberg L, Borgå O. Grapefruit juice interaction with oral budesonide: equal effect on immediate-release and delayed-release formulations. Pharmazie. 2009 Jul;64(7):461-65.

(28) Brunner M, Ziegler S, Di Stefano AFD, Dehghanyar P, Kletter K, Tschurlovits M, et al. Gastrointestinal transit, release and plasma pharmacokinetics of a new oral budesonide formulation. Br J Clin Pharmacol. 2006 Jan;61(1):31-8.

(29) Ryrfeldt A, Andersson P, Edsbacker S, Tönnesson M, Davies D, Pauwels R. Pharmacokinetics and metabolism of budesonide, a selective glucocorticoid. Eur J Respir Dis Suppl.1982;122:86-95.

(30) Edsbäcker S, Andersson T. Pharmacokinetics of budesonide (Entocort EC) capsules for Crohn's Disease. Clin Pharmacokinet. 2004;43(12):803-21.

(31) Ito H, Iida M, Matsumoto T, Suzuki Y, Sasaki H, Yoshida T, et al. Direct comparison of two different mesalamine formulations for the induction of remission in patients with ulcerative colitis: a double-blind, randomized study. Inflamm Bowel Dis. 2010 Sep;16(9):1567-74.

(32) Ogata H, Aoyama N, Mizushima S, Hagino A, Hibi T. Comparison of efficacy of multimatrix mesalazine 4.8 g/day once-daily with other high-dose mesalazine in active ulcerative colitis: a randomized, double-blind study. Intest Res. 2017 Jul;15(3):368-79.

(33) Baron JH, Connel AM, Lennard-Jones JE. Variation between observers in describing mucosal appearances in proctocolitis. Br Med J. 1964 Jan 11;1(5375):89-92.

(34) 松井 敏幸. IBD の臨床指標の評価と確立. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服 対策研究事業 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究 分担研究報告書. 2007 年 03 月:19-20.

(35) Chowbay B, Zhou S, Lee EJD. An interethnic comparison of polymorphisms of the genes encoding drug-metabolizing enzymes and drug transporters: Experience in Singapore. Drug Metab Rev. 2005;37(2):327-78.

(36) Yokoyama T, Ohta A, Motoya S, Takazoe M, Yajima T, Date M, et al. Efficacy and Safety of Oral Budesonide in Patients with Active Crohn's Disease in Japan: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Parallel-Group Phase 3 Study. Inflamm Intest Dis. 2018 Mar;2(3):154-62.

(37) Rubin D, Ananthakrishnan A, Siegel C, Sauer B, Long M. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. Am J Gastroenterol 2019;114:384-413.

(38) 欧州における最新の添付文書：SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS CORTIMENT NL/H/3168/001/II/017 November 2020

(39) 米国における最新の添付文書：UCERIS® (budesonide) extended-release tablets, for oral use. Revised April 2020