2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

目次

2.7.1.1. 背景及び概観 4
2.7.1.1.1. 製剤開発 4
2.7.1.1.2. 生物薬剤学試験の概要 5
2.7.1.1.3. 生物学的分析法 5
2.7.1.1.3.1. 血漿中ブデソニド濃度及び尿中6β-ヒドロキシブデソニド濃度測定法 5
2.7.1.2. 個々の試験結果の要約 6
2.7.1.2.1.1. 海外第 I 相試験CRO-PK-06-178（絶対バイオアベイラビリティ） 6
2.7.1.2.1.2. 海外第 I 相試験CRO-PK-03-105（食事の影響） 8
2.7.1.3. 全試験を通しての結果の比較と解析 10
2.7.1.4. 参考文献 10

表の目次

表 2.7.1.1-1 生物薬剤学の評価に用いた試験 5
表 2.7.1.1-2 血漿中ブデソニド及び尿中 6β-ヒドロキシブデソニド濃度測定の分析精度 6
表 2.7.1.2-1 薬物動態パラメータ：CRO-PK-06-178 試験（PP 解析対象集団） 7
表 2.7.1.2-2 本剤 9 mg 及び Entocort 単回投与後の C_{max} 及び T_{max} の比較：CRO-PK-06-178 試験（PP 解析対象集団） 8
表 2.7.1.2-3 薬物動態パラメータ：CRO-PK-03-105 試験 10
表 2.7.1.2-4 薬物動態パラメータの比較：CRO-PK-03-105 試験 10

図の目次

図 2.7.1.2-1 単回投与後の血漿中濃度-時間推移：CRO-PK-06-178 試験〔治験実施計画書に適合した（PP）解析対象集団〕 7
図 2.7.1.2-2 食事条件別の単回投与後の血漿中濃度-時間推移：CRO-PK-03-105 試験 9

略語・用語の定義一覧

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
ANOVA	Analysis of Variance	分散分析
CI	Confidence interval	信頼区間
CV	Coefficient of variance	変動係数
CYP3A4	Cytochrome P450 3A4	チトクローム P450 3A4
MMX	Multi-Matrix System	マルチマトリックスシステム
PP	Per Protocol	治験実施計画書に適合した
SD	Standard deviation	標準偏差

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
C_{max}	Maximum concentration observed	最高血漿中濃度
MAT	Mean Abortion 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 (C_{max})	最高血漿中濃度到達時間

2.7.1.1. 背景及び概観

ブデソニド（以下、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）を介した強い肝初回通過効果を受けるため、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である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、同用量を投与した場合のプレドニゾロンの全身曝露量の 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。現在、本薬は、世界各国において、様々な適応症に対し多くの剤形で市販され、広く使用されている。

FE 999315（以下、本剤）は、有効成分としてブデソニドを含有し、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。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により、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製剤と比べ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製剤である。

2.7.1.1.1.製剤開発

本製造販売承認申請製剤は海外で市販されている製剤と同一製剤であり、本剤は、有効成分として 1 錠中ブデソニドを 9 mg 含有する錠剤である。

国内第Ⅰ相試験（000232）で使用した 9 mg 製剤、国内第Ⅲ相試験（000234）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。

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る。錠剤の設計において、賦形剤は通常の製剤で使用されており、物理化学的特性を考慮し選択した。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、胃液抵抗性を有するフィルムコーティングにより、錠剤が pH7 以上で溶解するように設計された。

本剤の処方を［2.3.P.1 製剤及び処方］に示す。

2.7.1.1.2.生物薬剤学試験の概要

本剤の開発において、生物薬剤学試験として、海外第 I 相試験の CRO-PK-06-178 試験では本剤のバイオアベイラビリティ、CRO-PK-03-105 試験では食事の影響を評価した。本剤の臨床薬理特性を評価した試験（海外第 I 相試験 CRO-01-28、国内第 I 相試験 000232）は［2.7.2 臨床薬理の概要］に示す。

生物薬剤学試験の概略を表 2.7.1.1-1 に示す。

表 2.7.1.1-1　生物薬剤学の評価に用いた試験

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・用量	投与期間	被験者数
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 FE 999315：9 mg Entocort：9 mg	単回	13例
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

2.7.1.1.3.生物学的分析法

2.7.1.1.3.1.　　血漿中ブデソニド濃度及び尿中 6β-ヒドロキシブデソニド濃度測定法

各試験における血漿中ブデソニド濃度及び尿中 6β-ヒドロキシブデソニド濃度の分析法を表 2.7.1.1-2 に示す。

血漿中ブデソニド及び尿中 6β-ヒドロキシブデソニドの定量に使用された生物学的分析法について、感度、特異性、直線性、真度並びに精度が検証された。海外第 I 相試験 3 試験のバリデーションは全てドイツの [redacted] によって実施され、国内第 I 相試験はドイツの [redacted] により実施された。

表 2.7.1.1-2　血漿中ブデソニド及び尿中 6β-ヒドロキシブデソニド濃度測定の分析精度

試験番号	分析対象物質	分析報告書 No.	分析法	ブデソニド濃度又は6β-ヒドロキシブデソニド濃度	精度 (%)	真度 (%)
CRO-01- 28	ヒト血漿中ブデソニド濃度	208-1	GC- MS/NCI with SIM detection	4400.6 pg/mL	2.33	2.54
				616.1 pg/mL	8.11	-2.49
				61.6 pg/mL	6.56	2.19
CRO-PK- 03-105	ヒト血漿中ブデソニド濃度	208-2	GC- MS/NCI with SIM detection	4009.6 pg/mL	3.76	-1.09
				401.0 pg/mL	3.15	-3.31
				64.2 pg/mL	2.31	1.25
CRO-PK- 06-178	ヒト血漿中ブデソニド濃度	208-3	LC- MS/MS	3998.8 pg/mL	2.98	0.70
				599.8 pg/mL	3.17	-0.17
				84.0 pg/mL	5.11	-2.13
	ヒト尿中6β-ヒドロキシブデソニド濃度	411-1	LC- MS/MS	800.10 ng/mL	3.46	1.00
				80.01 ng/mL	5.86	4.69
				8.00 ng/mL	6.08	2.79
000232	ヒト血漿中ブデソニド濃度	N-X-BIO-16-003	LC-MS/MS	1.60 ng/mL	4.9	-1.5
				1.00 ng/mL	5.8	-4.8
				0.150 ng/mL	4.9	-4.1
				0.0500 ng/mL	6.8	1.1

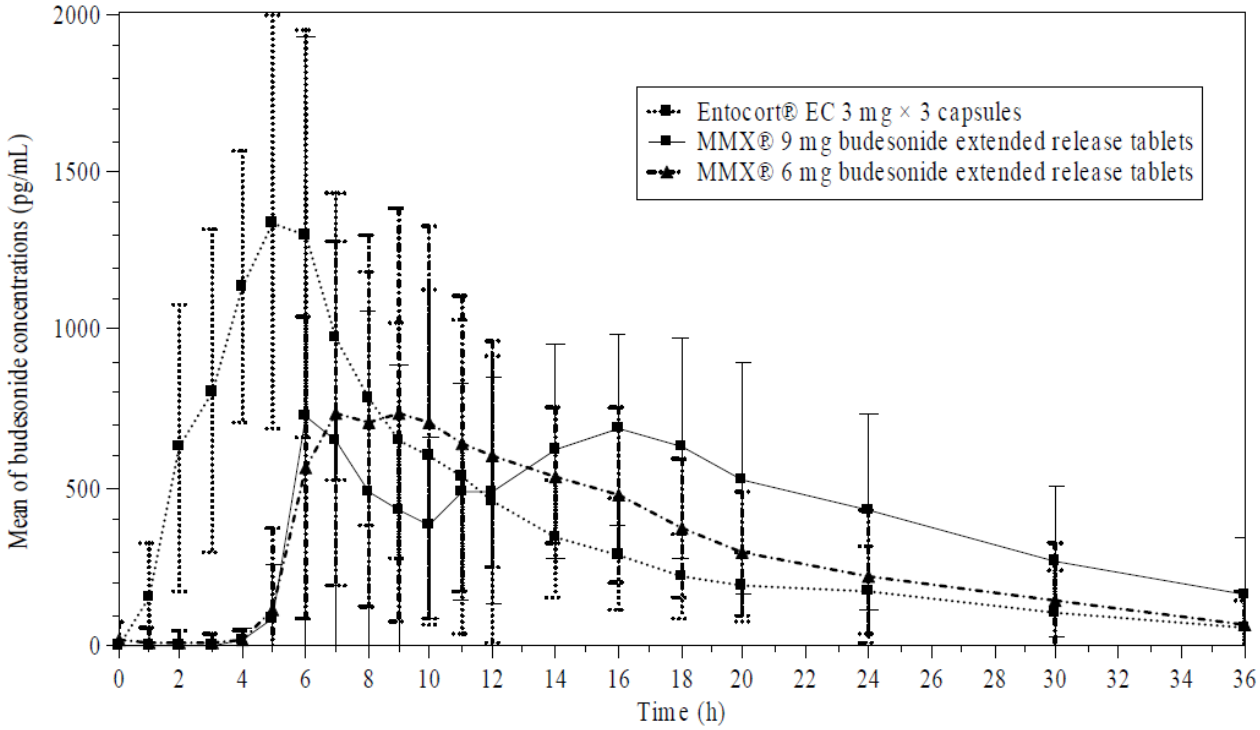
2.7.1.2. 個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1.1.　海外第 I 相試験 CRO-PK-06-178（絶対バイオアベイラビリティ）

外国人の健康成人 13 例を対象に本剤 6 mg 及び 9 mg を単回投与した際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、Entocort 9 mg を対照に、単施設、非盲検、無作為化、3 期クロスオーバー試験を実施した。

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 2.7.1.2-1、薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-1 に示す。

本剤 9 mg 単回投与後の C_{max}（1348.8±958.8 pg/mL）は、Entocort の C_{max}（1555.9±588.0 pg/mL）と比べ低かった。また、本剤 9 mg 及び 6 mg 単回投与後、ブデソニドはそれぞれ 4～5 時間内及び 4～10 時間内に吸収され、投与後 6～24 時間で血漿中ブデソニド濃度はピークに到達したが、一方、Entocort では、投与後の吸収までの時間は本剤と比べて短く、投与後 2～6 時間でピークに到達し、両製剤は異なる吸収速度を示した。MRT は、Entocort と比べ本剤が長く、両製剤の放出／吸収挙動が異なることが裏付けられた。一方、ブデソニドの消失は一定であり、本剤 9 mg 及び 6 mg の $t_{1/2}$ はそれぞれ 3.9～15.7 時間及び 3.3～11.7 時間、Entocort は 5.3～12.1 時間と本剤と同様の範囲であった。



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 2.7.1.2-1　単回投与後の血漿中濃度-時間推移：CRO-PK-06-178 試験〔治験実施計画書に適合した（PP）解析対象集団〕

表 2.7.1.2-1　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 x 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)
平均到達時間 (h) [a]	13.9 ± 5.7	16.9 ± 4.7	8.5 ± 2.7

平均値 ± SD 〔変動計数(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(4)
［CRO-PK-06-178 試験：添付資料 5.3.1.1-1 Table 11.4.1］から引用

本剤 9 mg 及び Entocort の C_{max} 及び T_{max} の比較を表 2.7.1.2-2 に示す。

治験実施計画書に適合した（PP）解析対象集団における本剤 9 mg 及び Entocort の C_{max} の幾何平均比の点推定値及びその 90%信頼区間（CI）は、79%〔90%CI（63,100）〕であった。本剤 9 mg 単回投与後の C_{max} は Entocort より低く、両製剤の C_{max} の幾何平均比の 90%CI の下限値は同等性基準（80～125%）を下回り、両製剤の生物学的同等性は示されなかった。また、本剤 9 mg 単回投与後の T_{max} 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）。

表 2.7.1.2-2　本剤 9 mg 及び Entocort 単回投与後の C_{max} 及び T_{max} の比較：CRO-PK-06-178 試験（PP 解析対象集団）

		PP解析対象集団 (N=12)
T_{max}		
	Shapiro-Wilk (p値)	0.5425
	t検定 (p値)	0.0006
	符号検定 (p値)	0.0010
C_{max}		
	点推定値 (幾何平均比)	79%
	幾何平均比の90%CI	(63,100)

［CRO-PK-06-178 試験：添付資料 5.3.1.1-1 Table 11.4.2］から引用

以上より、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。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、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。したがって、本剤は、予測どおり Entocort と生物学的な同等性が認められず、異なる放出／吸収挙動を有し、クローン病より潰瘍性大腸炎の治療により適した新規のブデソニド製剤であることが示された。

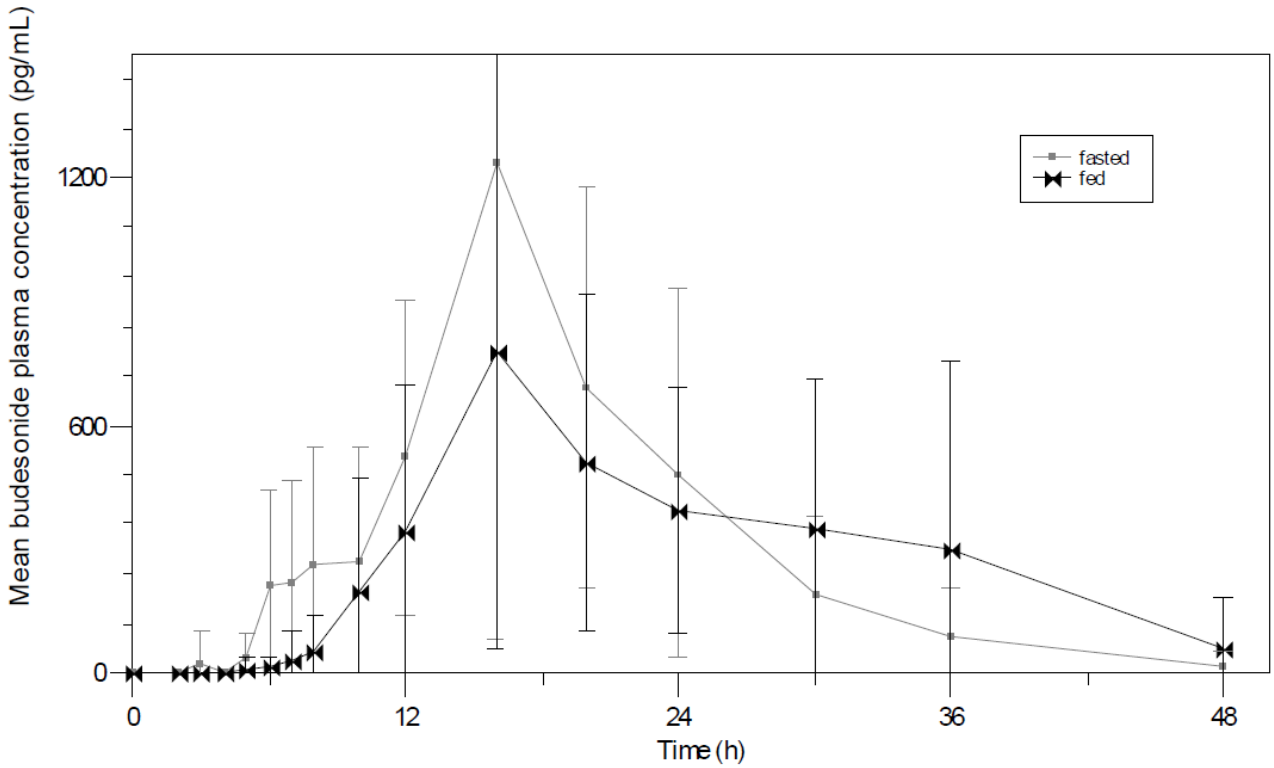
2.7.1.2.1.2.　海外第Ⅰ相試験 CRO-PK-03-105（食事の影響）

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するため、単施設、無作為化、非盲検試験を実施した。本項では食事の影響について示す。反復投与時の薬物動態については［2.7.2 臨床薬理の概要］に示す。

空腹時投与及び食後投与の血漿中濃度の推移を図 2.7.1.2-2、薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-3、食事条件における薬物動態の比較を表 2.7.1.2-4 に示す。

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、本剤は緩やかに吸収された。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かった〔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%信頼区間（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の範囲（80～125%）から外れ、本剤 9 mg の C_{max} 及び AUC に対する食事の影響が認められた。しかしながら、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による曝露量の差は小さく、臨床的に意義のある差ではないと考えられる。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）。



平均値±SD (pg/mL)
［CRO-PK-03-105 試験：添付資料 5.3.3.1-3 Figure 11.4.1］から引用

図 2.7.1.2-2　食事条件別の単回投与後の血漿中濃度-時間推移：CRO-PK-03-105 試験

表 2.7.1.2-3　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

表 2.7.1.2-4　薬物動態パラメータの比較：CRO-PK-03-105 試験

	C_{max}	AUC_t
食後投与 vs. 空腹時投与		
ANOVA		
Condition	0.3021	0.7262
Sequence	0.8369	0.9619
Subject	0.0149	0.0078
Period	0.6039	0.3729
幾何平均比の90%CI	(59.26,113.96)	(66.87,130.87)

［CRO-PK-03-105 試験：添付資料 5.3.3.1-3 Table 14.2.6］から引用

2.7.1.3. 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし

2.7.1.4. 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) Seidegård 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) 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):461-5.

2.7.2 臨床薬理の概要

目次

2.7.2.1 背景及び概観 5
2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた試験 5
2.7.2.1.2 臨床薬理試験 5
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 6
2.7.2.2.1 国内第 I 相試験000232試験 6
2.7.2.2.2 海外第 I 相試験CRO-01-28試験 6
2.7.2.2.3 海外第 I 相試験CRO-PK-03-105試験 6
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 7
2.7.2.3.1 単回投与時の日本人及び白人の薬物動態の比較 7
2.7.2.3.1.1 血漿中濃度推移 7
2.7.2.3.1.2 薬物動態パラメータ 9
2.7.2.3.2 消化管内挙動の検討 12
2.7.2.3.2.1 ^{152}Sm-FE 999315の消化管内挙動 12
2.7.2.3.2.2 薬物動態パラメータ 12
2.7.2.3.3 食事の影響 14
2.7.2.3.4 反復投与時の定常状態の薬物動態 16
2.7.2.3.4.1 血漿中濃度推移 16
2.7.2.3.4.2 薬物動態パラメータ 16
2.7.2.3.4.3 単回投与時及び反復投与時の薬物動態の比較 17
2.7.2.3.5 民族的要因の影響の評価 17
2.7.2.3.5.1 民族的内因性要因 17
2.7.2.3.6 臨床薬理の結論 19
2.7.2.4 特別な試験 19
2.7.2.4.1 薬物動態に及ぼす内因性及び外因性要因 19
2.7.2.4.2 薬物相互作用 19
2.7.2.4.3 特定の患者集団 19
2.7.2.5 参考文献 20

表の目次

表 2.7.2.1-1 臨床薬理を検討した臨床試験一覧 5
表 2.7.2.3-1 薬物動態パラメータ：000232 試験（PP 解析対象集団） 10
表 2.7.2.3-2 ^{152}Sm-FE 999315 の消化管内挙動：CRO-01-28 試験 12
表 2.7.2.3-3 錠剤の崩壊時間及び部位：CRO-01-28 試験 12
表 2.7.2.3-4 薬物動態パラメータ：CRO-01-28 試験 13
表 2.7.2.3-5 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 13
表 2.7.2.3-6 薬物動態パラメータ：CRO-PK-03-105 試験 15
表 2.7.2.3-7 薬物動態パラメータの比較：CRO-PK-03-105 試験 15
表 2.7.2.3-8 定常状態の薬物動態パラメータ：CRO-PK-03-105 試験 16
表 2.7.2.3-9 空腹時単回投与及び反復投与後の薬物動態 17
表 2.7.2.3-10 空腹時単回投与及び反復投与後の薬物動態の比較 17

図の目次

図 2.7.2.3-1　本剤の投与群別血漿中濃度-時間推移：000232 試験（PP 解析対象集団）.....8
図 2.7.2.3-2　AUC の分布：000232 試験（PP 解析対象集団）.....11
図 2.7.2.3-3　C_{max} の分布：000232 試験（PP 解析対象集団）.....11
図 2.7.2.3-4　^{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 (1).....13
図 2.7.2.3-5　食事条件別の単回投与後の血漿中濃度-時間推移：CRO-PK-03-105 試験.....15
図 2.7.2.3-6　反復投与時の定常状態における血漿中濃度推移：CRO-PK-03-105 試験.....16
図 2.7.2.3-7　FE 999315 9 mg 投与後のブデソニド血漿中濃度推移における国内第 I 相試験及び海外第 I 相試験結果の比較（000232 試験　日本人 12 例、白人 12 例、CRO-PK-03-105 試験　12 例、CRO-PK-06-178 試験　12 例）.....18

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
ANOVA	Analysis of Variance	分散分析
BMI	Body Mass Index	体格指数
CI	Confidence Interval	信頼区間
CYP3A4	Cytochrome P450 3A4	チトクロームP450 3A4
CV	Coefficient of Variance	変動係数
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
MMX	Multi-Matrix System	マルチマトリックスシステム
PP	Per Protocol	治験実施計画書に適合した集団
SD	Standard Deviation	標準偏差

薬物動態パラメータ

AUC	Area under the drug (plasma) curve concentration-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
$C_{averagess}$	Average plasma concentration at steady-state	定常状態の平均血漿中濃度
C_{max}	Maximum concentration observed	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
%ExtrapAUC	Percentage of AUC that is due to extrapolation from the last measurable concentration	最終測定濃度から外挿した面積の割合
%PTF	Peak through fluctuation ratio	ピーク値トラフ値変動
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	消失半減期
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_{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
T_{max}	Time of maximum observed concentration (C_{max})	最高血漿中濃度到達時間

2.7.2.1 背景及び概観

FE 999315（以下、本剤）は、有効成分としてブデソニドを含有し、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製剤である。本剤は、他の副腎皮質ステロイドの経口製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、更にブデソニドは肝初回通過効果を受けやすいため全身性の副作用の軽減が期待できるステロイド経口製剤である。

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた試験

ヒト生体試料を用いた試験は新たに実施していない。

2.7.2.1.2 臨床薬理試験

本剤の臨床薬理試験の概要を表 2.7.2.1-1 に示す。

本剤の臨床薬理は、日本人及び白人の健康成人男性を対象に薬物動態プロファイルを検討した国内第 I 相試験（000232 試験）を評価資料とし、外国人の健康成人男性を対象に消化管内挙動を検討した海外第 I 相試験（CRO-01-28 試験）、並びに外国人の健康成人男性を対象に食事の影響及び反復投与時の定常状態の薬物動態を検討した海外第 I 相試験（CRO-PK-03-105 試験）を参考資料として評価した。バイオアベイラビリティを検討した海外第 I 相試験（CRO-PK-06-178 試験）については、［2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要］に詳述した。

表 2.7.2.1-1 臨床薬理を検討した臨床試験一覧

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・用量	投与期間	被験者数
国内試験							
評価	I	000232（5.3.3.1-1） 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 mg、9 mg、15 mg プラセボ （15 mg は 6 mg 錠及び 9 mg 錠投与）	単回	計 26 例 日本人 14 例、白人 12 例
海外試験							
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 FE 999315：9 mg Entocort：9 mg	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
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

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 国内第Ⅰ相試験 000232 試験

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 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、単施設、無作為化、単盲検、プラセボ対照試験を実施した。

本試験では、本剤投与による日本人に対する安全性を客観的に評価するため、日本人コホートのみプラセボを対照に単盲検下で実施した。日本人被験者を、本剤群（12 例）又はプラセボ群（2 例）のいずれかに無作為に割付け、試験の完了まで当該投与群を維持した。白人被験者は本剤群のみに割り当てた。本試験は用量漸増法を用い、最低用量 6 mg を投与するステップ 1 から開始し、各ステップの安全性及び忍容性を確認後、段階的に次の高用量ステップへ移行した。ステップ移行時に少なくとも 5 日間の washout 期間を設けた。ステップ 1 では本剤 6 mg 又はプラセボを単回投与、ステップ 2 では本剤 9 mg 又はプラセボを単回投与、ステップ 3 では本剤 15 mg 又はプラセボを単回投与した。なお、15 mg は、6 mg 1 錠と 9 mg 1 錠の 2 錠を投与した。治験薬の投与は、午前中に実施することとし、10 時間以上の絶食後、午前 9 時±1 時間（絶食下）に治験薬を投与した。

その結果、本剤 6、9 及び 15 mg 単回投与後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。

2.7.2.2.2 海外第Ⅰ相試験 CRO-01-28 試験

外国人の健康成人男性を対象に ^{152}Sm-FE 999315 9 mg（$^{153}Sm_2O_3$ として 1.118±0.428 MBq）の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するため、単施設、非盲検、パイロット試験を実施した。

本試験では、本試験に適格な被験者に対し、^{152}Sm-FE 999315〔平均放射線量 1.118±0.428 MBq（$^{153}Sm_2O_3$ として）を含有する〕9 mg を 1 錠、空腹時に単回経口投与した。消化管内挙動を評価するため、投与後 3 時間まで約 20 分間隔、投与後 10 時間まで 30 分間隔、更に投与後 12 及び 24 時間に画像を記録した。対象部位は、胃、小腸、回腸、上行結腸、横行結腸、下行結腸、S 状結腸とした。

その結果、本剤は、局所的な薬理作用を発揮させるため、標的臓器を大腸全体として有効成分のブデソニドの放出に適した送達システムであると考えられた。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及び遠位に病変のあるクローン病の治療に適していることが示唆された。本試験において、^{152}Sm-FE 999315 の忍容性は良好であった。

2.7.2.2.3 海外第Ⅰ相試験 CRO-PK-03-105 試験

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するため、単施設、無作為化、非盲検試験を実施した。

本試験は第Ⅰ期及び第Ⅱ期で構成し、第Ⅰ期では本剤 9 mg を単回投与時の薬物動態に及ぼす食事の影響［2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要］、第Ⅱ期では本剤 9 mg を反復投与時の定常状態の薬物動態の検討並びに安全性及び忍容性を評価した。

第Ⅰ期では、2 期クロスオーバーを用い、被験者を空腹時投与先行群及び食後投与先行群に無作為に割付け、本剤 9 mg を空腹時及び食後にそれぞれ単回経口投与した。第Ⅰ期を終了し、第Ⅱ期開始前の 7 日間の washout 期間を終了後、第Ⅱ期に移行した。第Ⅱ期では投与前日から 12 時間絶食し、本剤 9 mg を 7 日間、毎朝、空腹時に反復経口投与した。被験者は毎日水 1.5 L/日以上摂取することとした。

その結果、食後の AUC_{inf}（平均値）は空腹時の 94%であり、食後の C_{max}（平均値）は空腹時の 73%であった。また、T_{max}（平均値）は、食後及び空腹時に統計学的な有意差は認められなかった（Friedman 検定、p=0.059）。食後と空腹時の本剤による曝露量の差は小さく、臨床的に意義のある差ではないと考えられた。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、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。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

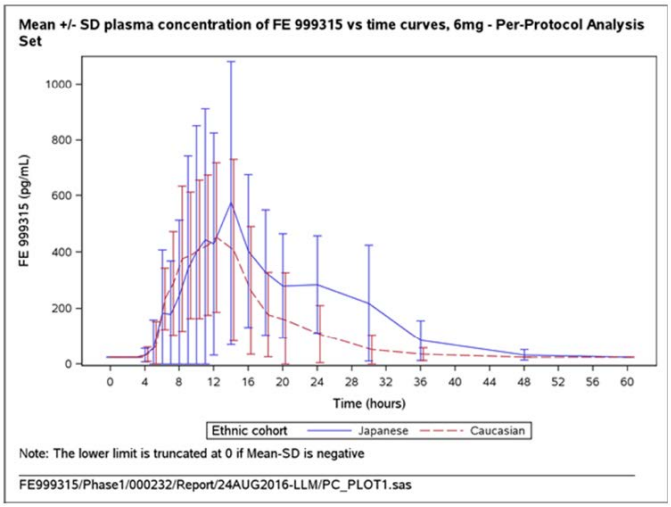
2.7.2.3.1 単回投与時の日本人及び白人の薬物動態の比較

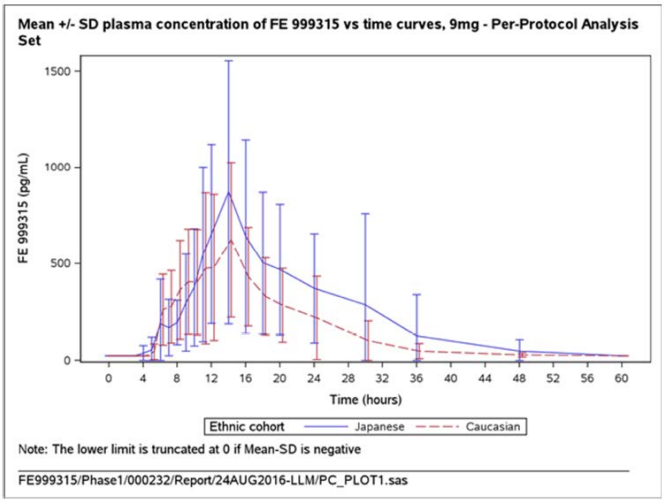
000232 試験では、日本人 14 例及び白人 12 例の計 26 例を本試験に組入れた。日本人 14 例を、本剤群及びプラセボ群に無作為に割付けし、12 例に本剤、2 例にプラセボを各ステップで単回経口投与した。白人 12 例には本剤を各ステップで単回経口投与した。試験を中止した被験者はなく、全被験者が試験を完了した。試験期間中、全ての被験者が各ステップで治験薬を投与され、ベースライン後のデータが得られなかった被験者はなく、また、重大な組入れ基準違反並びに治験実施計画書からの重大な逸脱も認められなかったため、最大の解析対象集団（FAS）、治験実施計画に適合した（PP）解析対象集団及び安全性解析対象集団のいずれも、ステップ 1～3 の各ステップで本剤群 24 例、プラセボ群 2 例の計 26 例であった。人口統計学的特性について、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。

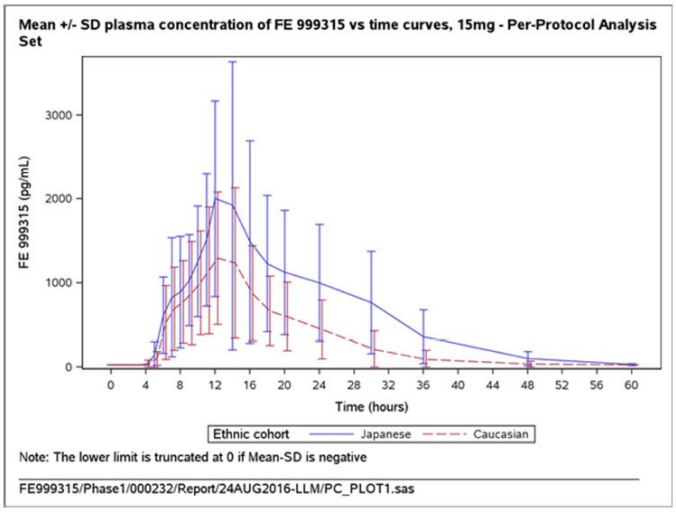
2.7.2.3.1.1 血漿中濃度推移

投与群別の日本人及び白人の血漿中濃度の推移を図 2.7.2.3-1 に示す。

本剤の単回経口投与後のブデソニドの平均血漿中濃度は、投与後約 11～14 時間で最高濃度に到達し、投与後 48～60 時間で徐々に低下し、日本人及び白人コホートの血漿中濃度－時間推移は、同様の傾向を示した。6 mg 群及び 9 mg 群の平均血漿中濃度は人種間で同程度であったが、15 mg 群では白人コホートと比べ日本人コホートで高かった。いずれのコホートにおいても大幅な個体間変動が認められたが、血漿中濃度の分布〔平均値±標準偏差（SD）〕は人種間で重なっていた。







［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 2.7.2.3-1　本剤の投与群別血漿中濃度-時間推移：000232 試験（PP 解析対象集団）

2.7.2.3.1.2 薬物動態パラメータ

日本人及び白人の薬物動態パラメータを表 2.7.2.3-1 に示す。

日本人コホートにおける C_{max}（平均値±SD）は、6、9 及び 15 mg 投与後約 12～14 時間に認められ、それぞれ 674.9±466.56 pg/mL、1110.5±628.68 pg/mL 及び 2505.0±1570.91 pg/mL であった。AUC（平均値±SD）は、それぞれ 9617.75±6646.630 h·pg/mL、12203.82±7777.143 h·pg/mL 及び 35278.01±19425.887 h·pg/mL であった。白人コホートにおける C_{max} は投与後約 11～13 時間に認められ、それぞれ 603.7±320.37 pg/mL、823.8±321.39 pg/mL 及び 1570.9±884.84 pg/mL であった。AUC は、それぞれ 6145.44±3781.253 h·pg/mL、8749.67±4264.740 h·pg/mL 及び 19169.70±9823.059 h·pg/mL であった。

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、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、C_{max}）は白人コホートより高く、特に 15 mg 群ではコホート間の差は大きかったが、いずれのコホートにおいても大幅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、人種間で重なっていた（図 2.7.2.3-2、図 2.7.2.3-3）。

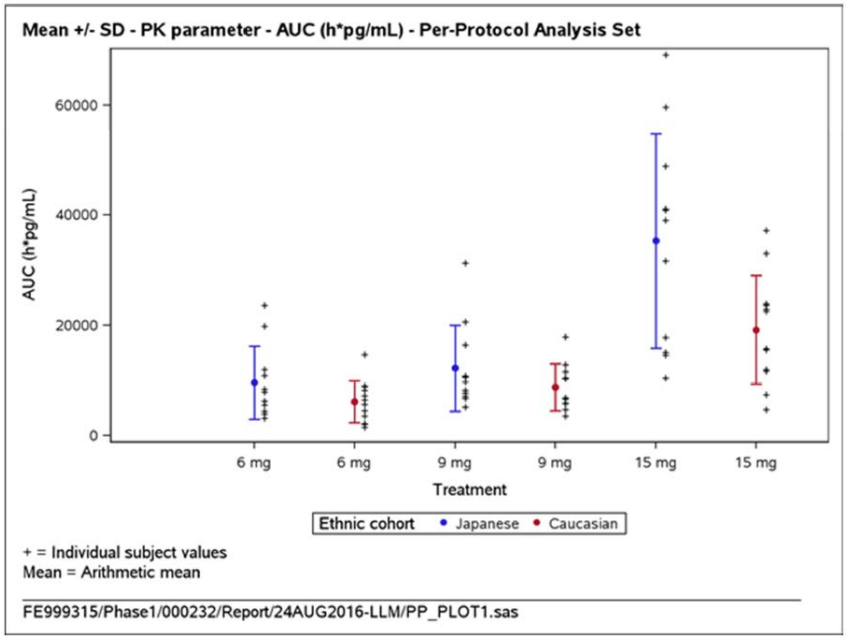
その他の薬物動態パラメータは人種間で同様であった。T_{max}（中央値）は、日本人コホートで 12～14 時間、白人コホートで 11～13 時間、$t_{1/2}$（中央値）は、それぞれ 5.5～6.2 時間及び 4.6～5.4 時間の範囲であった。本試験で認められた両コホートにおける $t_{1/2}$ は、ブデソニド静脈内投与時より長かったことから(1)、本剤を経口投与後のブデソニドの全身排泄において腸管内で薬剤の放出並びに吸収速度が制御されていたことが示された。

本試験結果より、本剤の用量範囲 6～15 mg の単回投与におけるブデソニドの薬物動態プロファイルと全身曝露量は、日本人及び白人で類似していることが示された。さらに、本剤経口投与後のブデソニドの放出速度と放出部位、及び全身吸収の速度と程度について、人種間で同様であることが示された。

表 2.7.2.3-1　薬物動態パラメータ：000232 試験（PP 解析対象集団）

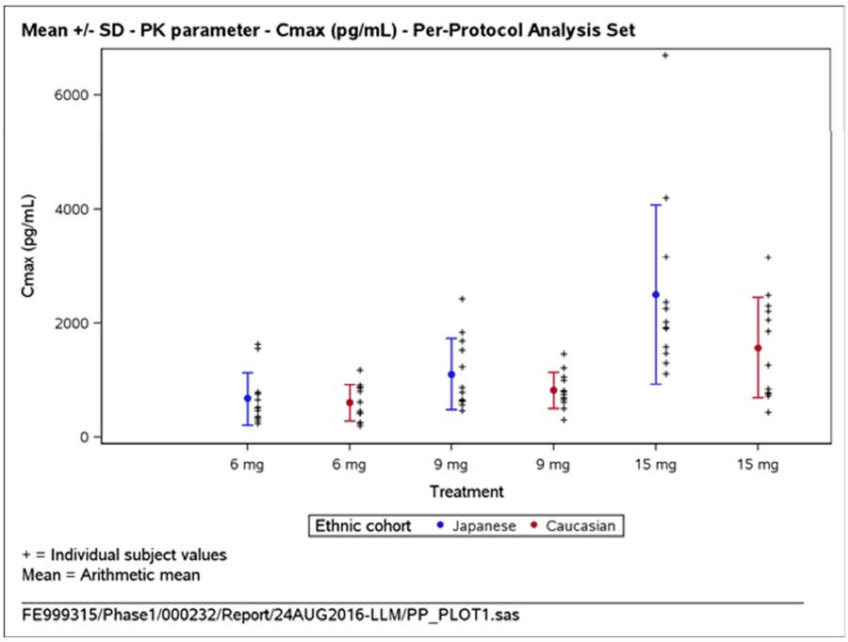
	日本人 6 mg N=12	日本人 9 mg N=12	日本人 15 mg N=12	白人 6 mg N=12	白人 9 mg N=12	白人 15 mg N=12
AUC (h·pg/mL)						
Mean (SD)	9617.75 (6646.630)[a]	12203.82 (7777.143)[a]	35278.01 (19425.887)[a]	6145.44 (3781.253)	8749.67 (4264.740)[a]	19169.70 (9823.059)
Geometric mean	7905.11	10558.78	29893.85	5039.56	7869.29	16554.87
CV%	72.20	57.66	70.67	78.98	51.57	66.70
95%CI	5115.97;12214.86	7367.27;15132.85	19493.59;45842.88	3238.00;7843.48	5678.87;10904.60	11259.72;24340.20
AUC_t (h·pg/mL)						
Mean (SD)	9024.33 (6430.538)	12664.98 (8507.150)	35346.03 (18664.821)	5570.99 (3582.326)	8184.52 (4251.372)	18432.59 (9927.966)
Geometric mean	7160.86	10497.09	30101.88	4508.73	7203.13	15637.92
CV%	83.42	69.45	70.00	81.88	57.60	72.01
95%CI	4512.54;11363.42	7046.15;15638.18	20152.94;44962.33	2860.29;7107.20	5126.57;10120.80	10371.24;23579.10
% Extrap AUC (%)						
Mean (SD)	12.5(12.22)[a]	8.2(6.26)[a]	2.7(1.71)[a]	10.4(5.72)	11.8(8.55)[a]	5.4(4.33)
Geometric mean	9.2	6.4	2.3	9.2	9.3	3.9
CV%	97.9	75.9	62.5	55.2	72.4	79.4
95%CI	4.3;20.7	4.0;12.5	1.6;3.9	6.7;14.0	6.1;17.5	2.7;8.2
C_{max} (pg/mL)						
Mean (SD)	674.9(466.56)	1110.5(628.68)	2505.0(1570.91)	603.7(320.37)	823.8(321.39)	1570.9(884.84)
Geometric mean	561.0	967.0	2191.7	520.5	763.8	1323.6
CV%	67.8	58.5	54.2	64.9	44.1	71.1
95%CI	379.5;829.3	685.1;1364.8	1587.9;3025.0	357.2;758.4	584.3;998.3	881.4;1987.7
$T_{1/2}$ (h)						
Mean (SD)	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)
Median (P25;P75)	6.2(5.8;7.5)	5.5(4.1;6.8)	5.6(4.9;6.0)	4.6(2.7;6.6)	5.4(4.3;8.5)	5.2(4.2;6.4)
Harmonic mean	6.3	5.3	5.3	3.6	5.6	5.1
CV%	56.8	22.5	20.9	46.8	45.6	26.5
T_{lag} (h)						
Mean (SD)	5.8(2.29)	5.6(2.02)	4.3(0.49)	4.5(0.80)	4.8(0.62)	4.2(0.72)
Geometric mean	5.5	5.3	4.3	4.4	4.7	4.1
CV%	39.3	36.2	11.4	17.7	13.1	17.2
Median (P25;P75)	5.0(5.0;6.0)	5.0(4.5;6.0)	4.0(4.0;5.0)	5.0(4.0;5.0)	5.0(4.0;5.0)	4.0(4.0;5.0)
95%CI	4.4;7.3	4.3;6.9	4.0;4.6	4.0;5.0	4.4;5.1	3.7;4.6
T_{max} (h)						
Mean (SD)	14.7(5.42)	14.8(5.94)	13.7(5.85)	10.9(2.84)	12.8(4.56)	13.4(4.34)
Median (P25;P75)	14.0(14.0;14.0)	14.0(12.0;16.0)	12.0(11.0;14.0)	10.5(9.5;14.0)	13.0(9.5;14.0)	12.0(11.0;15.0)
95%CI	11.2;18.1	11.1;18.6	9.9;17.4	9.1;12.7	9.9;15.6	10.7;16.2
MRT (h)						
Mean (SD)	18.1(4.58)	17.7(4.69)	18.5(4.76)	12.7(3.01)	15.4(3.58)	15.7(3.74)
Geometric mean	17.5	17.2	17.9	12.4	15.0	15.4
CV%	25.4	26.4	25.7	23.6	23.3	23.8
Median (P25;P75)	18.7(14.8;20.1)	17.2(14.6;19.7)	19.3(14.8;21.9)	12.1(10.4;14.7)	15.0(13.5;17.0)	14.9(12.8;18.1)
Min;max	9.6;28.3	12.2;29.3	11.0;25.7	8.8;18.4	10.0;21.8	12.0;24.8
95%CI	15.2;21.0	14.8;20.7	15.5;21.5	10.8;14.7	13.1;17.6	13.3;18.1

a：N＝11、CI：信頼区間、CV：変動係数
［000232 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Table 9-1、Table 9-2、Table 9-3、Table 9-4］から引用



［000232 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Figure 9-5］から引用

図 2.7.2.3-2　AUC の分布：000232 試験（PP 解析対象集団）



［000232 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Figure 9-7］から引用

図 2.7.2.3-3　C_{max} の分布：000232 試験（PP 解析対象集団）

2.7.2.3.2 消化管内挙動の検討

CRO-01-28 試験では、白人の健康成人男性 12 例を組入れ、治験薬を投与した。中止例はなく、全 12 例が試験を完了した。平均年齢（平均値±SD）は 31.75±5.12 歳、平均体格指数（BMI）は 25.48±3.10 kg/m^2 であった。

2.7.2.3.2.1 ^{152}Sm-FE 999315 の消化管内挙動

^{152}Sm-FE 999315 の消化管内挙動を表 2.7.2.3-2 に、錠剤の崩壊時間及び崩壊部位を表 2.7.2.3-3 に示す。

生物学的変動が予想されていたように、^{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。

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（平均値±SD）は、投与後 9.48±5.11 時間に始まった。

表 2.7.2.3-2 ^{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 2.7.2.3-3 錠剤の崩壊時間及び部位：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
崩壊部位	
小腸	2例
回腸	5例
上行結腸	2例
横行結腸	2例
S状結腸	1例

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

2.7.2.3.2.2 薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータを表 2.7.2.3-4、標的臓器における吸収及び吸収の割合を表 2.7.2.3-5 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推移並びに消化管内挙動の関連性を図 2.7.2.3-4 に示す。

T_{max}（平均値±SD）は 14.00±7.734 時間、C_{max} は 1768.7±1499.8 pg/mL、T_{lag} は 6.79±3.24 時間であった。投与後 24 時間までの AUC_t は 15607±14549 h·pg/mL であった。有効成分の放出時間を示す T_{max}-T_{lag} は、7.21±5.49 時間であった。

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。

表 2.7.2.3-4　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 2.7.2.3-5　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

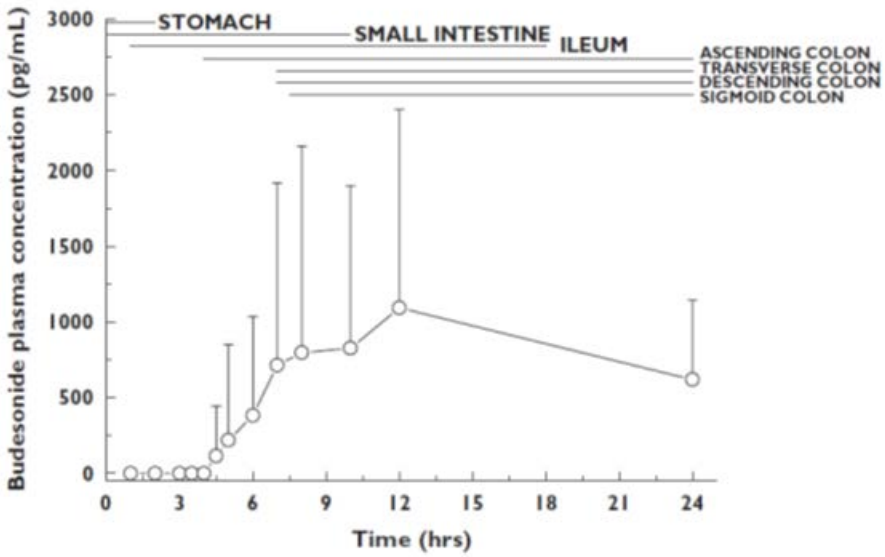


図 2.7.2.3-4　^{152}Sm-FE 999315 9 mg 単回投与後の平均血漿中ブデソニド濃度推移及び消化管到達及び通過時間 (2)

2.7.2.3.3 食事の影響

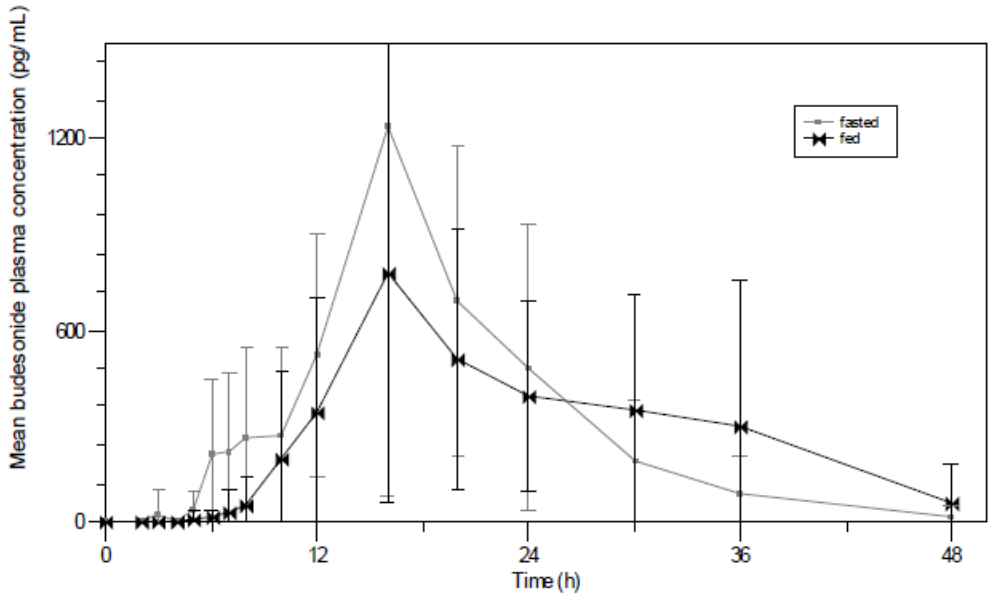
CRO-PK-03-105 試験では、外国人の健康成人男性を対象に本剤 9 mg 単回投与時の食事の影響、7 日間反復投与時の定常状態の薬物動態、安全性及び忍容性を評価するため、単施設、無作為化、非盲検試験を実施した。

CRO-PK-03-105 試験では、白人の健康成人男性 12 例を組入れ、全 12 例が第 I 期（空腹時単回投与、食後単回投与）及び第 II 期（7 日間の反復投与）を完了した。平均年齢（±SD）は 22.3±4.0 歳、平均 BMI は 23.5±2.6 kg/m^2 であった。スクリーニング時と最終 Visit の体重に統計学的に有意な変化は認められなかった。

空腹時投与及び食後投与の血漿中濃度の推移を図 2.7.2.3-5、薬物動態パラメータを表 2.7.2.3-6、食事条件における薬物動態パラメータの比較を表 2.7.2.3-7 に示す。

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、本剤は緩やかに吸収された。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かった〔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%信頼区間（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の範囲（80～125%）から外れ、本剤 9 mg の C_{max} 及び AUC に対する食事の影響が認められた。しかしながら、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による曝露量の差は小さく、臨床的に意義のある差ではないと考えられる。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）。



平均値±SD (pg/mL)、黒線：食後、灰色線：空腹時
［CRO-PK-03-105 試験：添付資料 5.3.3.1-3 Figure 11.4.1］から引用

図 2.7.2.3-5　食事条件別の単回投与後の血漿中濃度-時間推移：CRO-PK-03-105 試験

表 2.7.2.3-6　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

表 2.7.2.3-7　薬物動態パラメータの比較：CRO-PK-03-105 試験

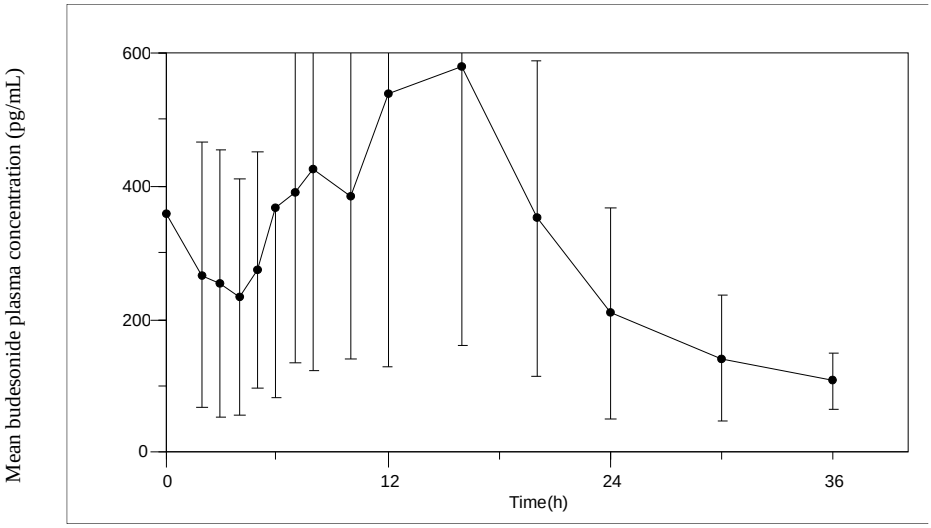
	C_{max}	AUC_t
食後投与 vs. 空腹時投与		
ANOVA		
Condition	0.3021	0.7262
Sequence	0.8369	0.9619
Subject	0.0149	0.0078
Period	0.6039	0.3729
幾何平均比の90%CI	59.26-113.96%	66.87-130.87%

［CRO-PK-03-105 試験：添付資料 5.3.3.1-3 Table 14.2.6］から引用

2.7.2.3.4　反復投与時の定常状態の薬物動態

2.7.2.3.4.1　血漿中濃度推移

本剤 9 mg の反復投与時の定常状態における血漿中濃度推移を図 2.7.2.3-6 に示す。



平均値±SD (pg/mL)
［CRO-PK-03-105 試験：添付資料 5.3.3.1-3 Figure 11.4.2］から引用

図 2.7.2.3-6　反復投与時の定常状態における血漿中濃度推移：CRO-PK-03-105 試験

2.7.2.3.4.2　薬物動態パラメータ

本剤 9 mg の反復投与時の薬物動態パラメータを表 2.7.2.3-8 に示す。

本剤 9 mg の反復投与時の定常状態の C_{maxss}（平均値±SD）は 891.3±394.1 pg/mL（範囲：158～1433.5 pg/mL）、AUC_{ss} は 9295.2±3694.2 h·pg/mL（範囲：1978.5～14588.1 h·pg/mL）、T_{maxss} は 0～16 時間であった。ピーク値／トラフ値変動は高く（%PTF：205.9±83.9）、個体内変動は大きかった。

表 2.7.2.3-8　定常状態の薬物動態パラメータ：CRO-PK-03-105 試験

	C_{minss} (pg/mL)	C_{maxss}(pg/mL)	T_{maxss} (h)	$C_{averagess}$ (pg/mL)	AUC_{ss} (h·pg/mL)	%PTF
N	12	12	12	12	12	12
Mean	109.9	891.3	11	387.3	9295.2	205.9
SD	75.3	394.1	4.9	153.9	3694.2	83.9
CV%	68.5	44.2	44.9	39.7	39.7	40.8
Geometric Mean	0	773.8	0	345.9	8301	193.2
Min	0	158	0	82.4	1978.5	128.5
Max	269.4	1433.5	16	607.8	14588.1	412.5

［CRO-PK-03-105 試験：添付資料 5.3.3.1-3 Table 11.4.2］から引用

2.7.2.3.4.3　　単回投与時及び反復投与時の薬物動態の比較

本剤 9 mg の空腹時単回投与後及び反復投与後の薬物動態及びその比較を表 2.7.2.3-9 及び表 2.7.2.3-10 に示す。

ブデソニドの蓄積係数（反復投与後と単回投与後の比）は、AUC_{ss}/AUC_{inf}（平均値±SD）では 0.82±0.47（範囲：0.16～1.66）、C_{maxss}/C_{max} では 0.87±0.51（範囲：0.16～1.57）であり、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なかった。

表 2.7.2.3-9　空腹時単回投与及び反復投与後の薬物動態

	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

表 2.7.2.3-10　空腹時単回投与及び反復投与後の薬物動態の比較

	C_{maxss} vs. C_{max}	AUC_{ss} vs. AUC_{inf}
単回投与 vs. 反復投与		
ANOVA		
Treatment	0.1296	0.0828
Subject	0.049985	0.0937
幾何平均比の90%CI	(47.88,103.44)	(46.58,97.71)

［CRO-PK-03-105 試験：添付資料 5.3.3.1-3 Table 14.2.10］から引用

2.7.2.3.5　　民族的要因の影響の評価

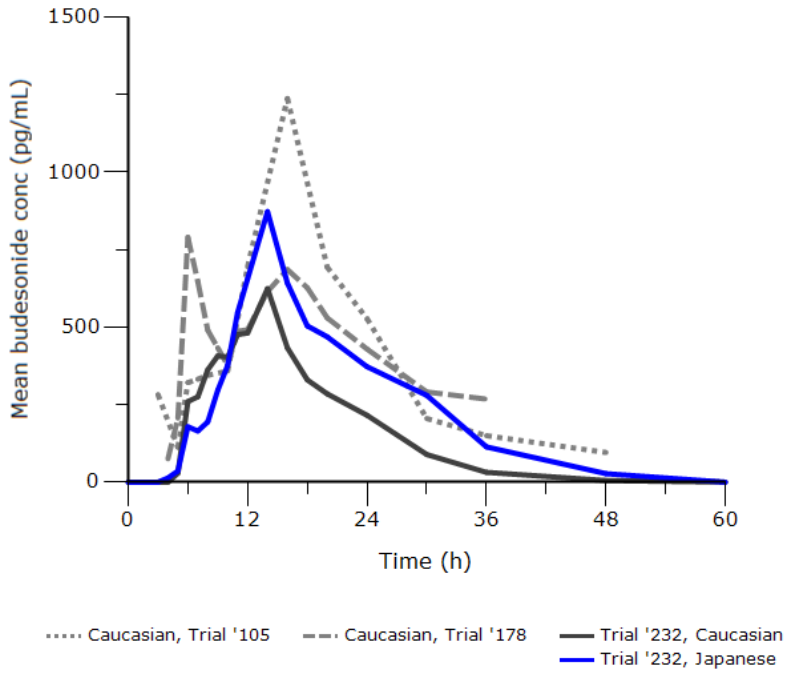
2.7.2.3.5.1　　民族的内因性要因

FE 999315 の有効成分ブデソニド（以下、本剤）は代謝酵素チトクローム P450 3A4（CYP3A4）により代謝されることが知られている(3)。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(4)。

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（2.7.2.3.1 単回投与時の日本人及び白人の薬物動態の比較）。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違いはないと考える。

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（図 2.7.2.3-7）。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。



［添付資料 5.3.5.3-4 Figure 1］から引用

図 2.7.2.3-7　FE 999315 9 mg 投与後のブデソニド血漿中濃度推移における国内第 I 相試験及び海外第 I 相試験結果の比較（000232 試験　日本人 12 例、白人 12 例、CRO-PK-03-105 試験　12 例、CRO-PK-06-178 試験　12 例）

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、人種間の大きな差異はないことが示された。

2.7.2.3.6 臨床薬理の結論

本剤は、ブデソニド 9 mg を含有し、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る。健康成人を対象としたシンチグラフィを用いた試験において、本剤が大腸全体を標的とするのに適した送達システムであり、当該システムが有効成分のブデソニドを徐々に放出し、大腸において局所的で選択的な薬理作用を発揮させることが示された。また、白人の健康成人を対象とした試験において、臨床的に意義のある食事の影響並びに反復投与によるブデソニドの蓄積性がないことも示された。

国内においては、本剤の民族的要因による薬物動態に対する影響を評価するため、国内第 I 相試験において、日本人及び白人の薬物動態並びに安全性を評価した。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。

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 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（2.7.2.3.1 項）。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。

2.7.2.4.2 薬物相互作用

本薬は CYP3A4 で代謝され、ケトコナゾールなどの強い CYP3A4 阻害剤によりブデソニドの代謝物である 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生成が阻害されることが知られている(3)。本剤の有効成分ブデソニドの薬物相互作用の可能性については、Edsbäcker らにより、ブデソニド腸溶性徐放剤の Entocort を用いてブデソニドと CYP3A4 阻害剤との相互作用を検討した結果が以下のとおり既に報告されており(5)、CYP3A4 阻害剤により全身的な暴露量の上昇の可能性があると考えられた。なお、本剤を用いた薬物相互作用の検討は実施していない。

- 健康成人 8 例にケトコナゾール 200 mg を 3 日間投与後、Entocort 3 mg を投与した際の AUC_{24} は、ケトコナゾール投与前と比較して 6.5 倍上昇した。
- Entocort をグレープフルーツジュースと併用した場合、併用しない時に比べ、ブデソニドの生物学的利用率は 2 倍上昇した。

2.7.2.4.3 特定の患者集団

肝機能障害患者

本剤は主に肝臓で広範囲に代謝されるために、本剤を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リスクの可能性が知られている。

軽度から中等度の肝硬変患者男女 8 名に微細化ブデソニド 4 mg を単回経口投与した際の全身バイオアベイラビリティは、健康成人と比較して、軽度肝硬変患者では同程度、中等度肝硬変患者では 3.5 倍

高かった(5)。したがって、肝機能障害患者に本剤を投与する際、全身的な曝露量の上昇の可能性があると考えられた。なお、肝機能障害患者に対する本剤の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、本質的に尿中に排泄されず、尿中に排泄される主要代謝物は薬理活性が非常に低いこと（ブデソニドの 1/100 以下）(6)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の可能性は低いと考えられた。なお、腎機能障害患者に対する本剤の影響は検討していない。

2.7.2.5 参考文献

(1) Ryrfeldt A, Andersson P, Edsbacker S, et al. Pharmacokinetics and metabolism of budesonide, a selective glucocorticoid. Eur J Respir Dis Suppl 1982; 122: 86-95.

(2) 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.

(3) Jönsson G, Åström A, Andersson P. Budesonide is metabolized by cytochrome P450 3A (CYP3A) enzymes in human liver. Drug Metab Dispos. 1995;23(1):137-42.

(4) 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;37:327-78.

(5) Edsbäcker S, Andersson T. Pharmacokinetics of Budesonide (EntocortTM EC) Capsules for Crohn’s Disease. Clin Pharmacokinet. 2004;43(12):803-21.

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

2.7.3 臨床的有効性の概要

目次

2.7.3.1 背景及び概観 6
2.7.3.1.1 試験の概要 6
2.7.3.1.2 試験デザイン 10
2.7.3.1.2.1 000234試験（国内第Ⅲ相試験：評価資料） 10
2.7.3.1.2.2 CB-01-02/01試験（海外第Ⅲ相試験：評価資料） 10
2.7.3.1.2.3 CB-01-02/02試験（海外第Ⅲ相試験：評価資料） 10
2.7.3.1.2.4 CRO-03-53試験（海外第Ⅱ相試験：参考資料） 11
2.7.3.1.2.5 CB-01-02/05試験（海外第Ⅱ相試験：参考資料） 11
2.7.3.1.2.6 CB-01-02/06試験（海外第Ⅲ相試験：参考資料） 12
2.7.3.1.2.7 CB-01-02/04試験（海外第Ⅲ相試験：参考資料） 12
2.7.3.1.2.8 C2011-0401試験（海外第Ⅲb相試験：参考資料） 12
2.7.3.1.2.9 000217試験（海外非介入試験：参考資料） 13
2.7.3.1.3 対象 13
2.7.3.1.4 用法・用量 14
2.7.3.1.5 有効性評価項目 16
2.7.3.1.6 有効性の評価指標 19
2.7.3.1.7 統計解析 21
2.7.3.1.7.1 000234試験（国内第Ⅲ相試験：評価資料） 21
2.7.3.1.7.2 CB-01-02/01試験（海外第Ⅲ相試験：評価資料） 24
2.7.3.1.7.3 CB-01-02/02試験（海外第Ⅲ相試験：評価資料） 26
2.7.3.1.7.4 併合解析 26
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 26
2.7.3.2.1 000234試験（国内第Ⅲ相試験） 26
2.7.3.2.2 CB-01-02/01試験（海外第Ⅲ相試験） 29
2.7.3.2.3 CB-01-02/02試験（海外第Ⅲ相試験） 31
2.7.3.2.4 CRO-03-53試験（海外第Ⅱ相試験） 33
2.7.3.2.5 CB-01-02/05試験（海外第Ⅱ相試験） 34
2.7.3.2.6 CB-01-02/06試験（海外第Ⅲ相試験） 35
2.7.3.2.7 CB-01-02/04試験（海外第Ⅲ相試験） 36
2.7.3.2.8 C2011-0401試験（海外第Ⅲ相試験） 38
2.7.3.2.9 000217試験（海外非介入試験：参考資料） 39
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 41
2.7.3.3.1 被験者の内訳 41
2.7.3.3.2 解析対象集団 44
2.7.3.3.3 試験対象集団 44
2.7.3.3.4 全有効性試験の結果の比較検討 52
2.7.3.3.4.1 UCDAI総スコアのベースラインからの変化量 52
2.7.3.3.4.2 臨床的・内視鏡的寛解 56
2.7.3.3.4.3 臨床的改善 59
2.7.3.3.4.4 内視鏡的改善 63
2.7.3.3.4.5 臨床的寛解 66

2.7.3.3.4.6 内視鏡的寛解 70
2.7.3.3.5 部分集団における結果の比較 71
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 81
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 83
2.7.3.6 参考文献 83
2.7.3.7 付録 85

表の目次

表 2.7.3.1-1 有効性の評価に用いた臨床試験一覧 7
表 2.7.3.1-2 主な有効性評価項目（国内及び海外第III相試験） 16
表 2.7.3.1-3 UCDAI の評価及びスコア(1) 20
表 2.7.3.1-4 内視鏡的粘膜所見の重症度スコア（Rachmilewitz スコアによる重症度判定）(2) 21
表 2.7.3.1-5 部分集団解析：000234 試験（事後解析） 24
表 2.7.3.2-1 主な有効性の結果（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）：000234 試験〔FAS、Completer（FAS）〕 27
表 2.7.3.2-2 主な有効性の結果（副次評価項目）：000234 試験（FAS） 28
表 2.7.3.2-3 主な有効性の結果：CB-01-02/01 試験（ITT 解析対象集団） 31
表 2.7.3.2-4 主な有効性の結果：CB-01-02/02 試験（ITT 解析対象集団） 33
表 2.7.3.2-5 主な有効性の結果：CRO-03-53 試験（ITT 解析対象集団） 34
表 2.7.3.2-6 主な有効性の結果：CB-01-02/05 試験（ITT 解析対象集団） 35
表 2.7.3.2-7 主な有効性の結果：CB-01-02/06 試験（評価可能解析対象集団） 36
表 2.7.3.2-8 主な有効性の結果：CB-01-02/04 試験（評価可能解析対象集団） 38
表 2.7.3.2-9 主な有効性の結果：C2011-0401 試験（ITT 解析対象集団） 39
表 2.7.3.2-10 主な有効性の結果：000217 試験（評価可能解析対象集団） 41
表 2.7.3.3-1 被験者の内訳：000234 試験（ITT 解析対象集団） 42
表 2.7.3.3-2 被験者の内訳：CB-01-02/01 試験（ITT 解析対象集団） 43
表 2.7.3.3-3 被験者の内訳：CB-01-02/02 試験（ITT 解析対象集団） 43
表 2.7.3.3-4 人口統計学的特性：000234 試験（FAS） 45
表 2.7.3.3-5 潰瘍性大腸炎の病歴：000234 試験（ITT 解析対象集団） 46
表 2.7.3.3-6 人口統計学的特性：CB-01-02/01 試験（安全性解析対象集団） 48
表 2.7.3.3-7 潰瘍性大腸炎の病歴：CB-01-02/01 試験（ITT 解析対象集団） 49
表 2.7.3.3-8 人口統計学的特性：CB-01-02/02 試験（安全性解析対象集団） 50
表 2.7.3.3-9 潰瘍性大腸炎の病歴：CB-01-02/02 試験（ITT 解析対象集団） 51
表 2.7.3.3-10 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） 53
表 2.7.3.3-11 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）〕 53
表 2.7.3.3-12 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） 54
表 2.7.3.3-13 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〔Completer（FAS）〕 55
表 2.7.3.3-14 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) 56

表 2.7.3.3-15 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）〕 57
表 2.7.3.3-16 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） 58
表 2.7.3.3-17 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） 58
表 2.7.3.3-18 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：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） 59
表 2.7.3.3-19 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）〕 60
表 2.7.3.3-20 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） 61
表 2.7.3.3-21 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） 62
表 2.7.3.3-22 投与後 8 週時に臨床的改善が認められた被験者の割合：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） 62
表 2.7.3.3-23 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）〕 63
表 2.7.3.3-24 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） 64
表 2.7.3.3-25 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） 65
表 2.7.3.3-26 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：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） 66
表 2.7.3.3-27 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）〕 67
表 2.7.3.3-28 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） 68
表 2.7.3.3-29 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） 69
表 2.7.3.3-30 投与後 8 週時に臨床的寛解が認められた被験者の割合：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） 69
表 2.7.3.3-31 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）〕 70
表 2.7.3.3-32 主要評価項目の主な部分集団解析：000234 試験〔FAS、Completer（FAS）〕 71
表 2.7.3.3-33 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の部分集団解析：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） 80
表 2.7.3.7-1 臨床的有効性及び安全性試験の要約 85
表 2.7.3.7-2 有効性試験の結果 87

図の目次

図 2.7.3.3-1 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の部分集団解析（左側大腸炎及び直腸・S 状結腸炎）：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） 78

略語・用語の定義一覧

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
5-ASA	5- Aminosalicylic Acid (mesalazine)	5-アミノサリチル酸
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
CAI	Clinical Activity Index	臨床的活動指標
CI	Confidence interval	信頼区間
CMH	Cochran-Mantel Haenszel	コクラン-マンテル-ヘンツェル
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
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
MMX	Multi-Matrix System	マルチマトリックスシステム
PP	Per Protocol	治験実施計画書に適合した
TNF	Tumor Necrosis Factor	腫瘍壊死因子
UC	Ulcerative Colitis	潰瘍性大腸炎
UCDAI	Ulcerative Colitis Disease Activity Index	潰瘍性大腸炎の疾患活動指数

2.7.3.1 背景及び概観

本臨床的有効性の概要では、FE 999315（以下、本剤）を「軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎に対する寛解導入」に対して使用した際の臨床的有効性を示す。さらに、予定する効能及び効果ではないが、寛解維持期の潰瘍性大腸炎に対し本剤を投与した際の有効性の結果についても併記した。

2.7.3.1.1 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 試験及び CB-01-02/02 試験）の計 3 試験を評価資料として評価した。また、海外で実施した 6 試験を本剤の有効性評価における参考資料とした。参考資料の試験は、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第Ⅱ相パイロット試験（CRO-03-53 試験）、軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象に至適用量探索を目的に実施した第Ⅱ相パイロット試験（CB-01-02/05 試験）、寛解維持期の潰瘍性大腸炎患者を対象に実施した第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検試験（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相非盲検試験（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-アミノサリチル酸（5-ASA）経口剤への本剤の上乗せ治療にを評価した第Ⅲb 相プラセボ対照二重盲検試験（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、前向き観察コホート研究（000217 試験）の 6 試験であり、当該試験で得られた有効性の結果についても本臨床的有効性の概要に示す。

本剤の軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎に対する有効性評価の対象とした試験一覧を表 2.7.3.1-1 に示す。

表 2.7.3.1-1　有効性の評価に用いた臨床試験一覧

資料区分	相	試験ID（添付資料番号） 試験の目的	試験デザイン	対象	主要評価項目	用法・用量	被験者数	投与期間
評価	Ⅲ	000234（5.3.5.1-1） FE 999315 6 mg及び9 mgのアサコール3600 mg/日に対する非劣性の検証 FE 999315 6 mg及び9 mgの寛解導入、臨床的改善、内視鏡的改善及び安全性におけるアサコール3600 mg/日との比較	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	投与後8週時のUlcerative Colitis Disease Activity Index（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）	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）	計274例 6 mg：91例 9 mg：92例 アサコール：91例	8週間
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	投与後4週時にCAIスコアがベースラインから50%以上減少した又は臨床的寛解（CAIスコアが4以下）が認められた被験者数	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）	計36例 A群：18例 B群：18例	第Ⅰ期 4週間 第Ⅱ期 4週間
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	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 （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が0である、並びに内視鏡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）	FE 999315：3 mg/日（1日1回） FE 999315：9 mg/日（1日1回） プラセボ	計49例 3 mg：17例 9 mg：15例 プラセボ：17例	8週間

資料区分	相	試験ID（添付資料番号） 試験の目的	試験デザイン	対象	主要評価項目	用法・用量	被験者数	投与期間
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についてプラセボを対照に、アサコールを参照薬として検討	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	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）	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	計510例 6 mg：127例 9 mg：127例 アサコール：127例 プラセボ：129例	8週間
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についてプラセボを対照に、Entocortを参照薬として検討	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	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）	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	計511例 6 mg：128例 9 mg：128例 Entocort：126例 プラセボ：129例	8週間
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についてプラセボを対照に検討（CB-01-02/01、CB-01-02/02、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	投与後1、3、6、9、12ヵ月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）	FE 999315：6 mg/日（1日1回） プラセボ	計123例 6 mg：62例 プラセボ：61例	12ヵ月まで
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についてプラセボを対照に検討	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	投与後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）	FE 999315：9 mg/日（1日1回） プラセボ	計510例 9 mg：255例 プラセボ：255例	8週間

資料区分	相	試験ID（添付資料番号） 試験の目的	試験デザイン	対象	主要評価項目	用法・用量	被験者数	投与期間
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）	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）	FE 999315：9 mg/日 （1日1回）	計60例 9 mg：60例	8週間
参考	非介入試験	000217 (5.3.5.4-1) FE 999315の有効性の検討	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）	本剤による寛解導入治療終了時に臨床的改善（partial UCDAIスコアの改善）が認められた被験者の割合 〔臨床的改善（partial UCDAIスコアの改善）とはpartial UCDAIスコア（UCDAIの血便サブスコア、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）がベースラインから3以上減少〕	FE 999315：9 mg/日 （1日1回）	計349例 9 mg：349 例	4-8週間

2.7.3.1.2 試験デザイン

2.7.3.1.2.1 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、Ulcerative Colitis Disease Activity Index（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、本剤の有効性及び安全性を評価した。

2.7.3.1.2.2 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、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。

2.7.3.1.2.3 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 EC（以下、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。

2.7.3.1.2.4　CRO-03-53試験（海外第Ⅱ相試験：参考資料）

CRO-03-53試験は、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群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、パイロット試験である。

対象は、臨床的活動指標（CAI）スコア（Rachmilewitz Index）が14未満で軽症～中等症の活動期左側潰瘍性大腸炎（直腸-S状結腸又は脾彎曲までの腸）と診断された患者で、試験開始前の少なくとも2ヵ月間、5-ASA経口剤0～3 g/日（又は同等の用量）により安定した投与量で治療されている患者とした。

本試験は、第Ⅰ期及び第Ⅱ期で構成され、第Ⅰ期は二重盲検下でプラセボを対照に、第Ⅱ期は非盲検下で実施した。第Ⅰ期では、スクリーニング後、被験者を、9 mg群（A群）又はプラセボ群（B群）のいずれかに無作為に割付け、二重盲検下で治験薬を1日1回4週間経口投与した。第Ⅱ期では、A群及びB群共に、非盲検下で本剤9 mgを1日1回4週間投与した。なお、第Ⅰ期の投与後2週時に治療不成功であった被験者は、その時点で第Ⅱ期へ移行し、非盲検下で本剤9 mgを投与した。

本試験では、主要評価項目を投与後4週時にCAIスコアがベースラインから50%以上減少した又は臨床的寛解（CAIスコアが4以下）が認められた被験者数とし、本剤群とプラセボ群を比較し、本剤の有効性及び安全性を評価した。

2.7.3.1.2.5　CB-01-02/05試験（海外第Ⅱ相試験：参考資料）

CB-01-02/05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、本剤9 mg及び3 mgの有効性及び安全性を評価し、至適用量の探索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、並行群間、用量設定、パイロット試験である。

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。

スクリーニング後に、2日間のwashout期間を終了後、被験者を9 mg群、3 mg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 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とし、本剤群とプラセボ群を比較した。

2.7.3.1.2.6 CB-01-02/06 試験（海外第Ⅲ相試験：参考資料）

CB-01-02/06 試験は、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 の継続投与における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、非盲検試験である。

対象は、CB-01-02/01 試験において、本剤 9、6 mg、アサコール又はプラセボを 8 週間投与後、臨床的・内視鏡的寛解が認められなかった被験者で 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。

先行試験の最終 Visit に臨床的・内視鏡的寛解が認められなかった被験者のうち、本試験に適格な被験者に本剤 9 mg 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 週時に臨床的寛解が認められた被験者の割合とし、本剤 9 mg を 8 週間追加投与した際の有効性及び安全性を評価した。

2.7.3.1.2.7 CB-01-02/04 試験（海外第Ⅲ相試験：参考資料）

CB-01-02/04 試験は、外国人の寛解維持期の潰瘍性大腸炎患者を対象に、本剤 6 mg の長期投与時の安全性及び有効性の評価を目的としてプラセボを対照に実施した多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験である。

対象は、CB-01-02/01 試験［CB-01-02/01 試験：添付資料 5.3.5.1-4］、CB-01-02/02 試験［CB-01-02/02 試験：添付資料 5.3.5.1-5］及び CB-01-02/06 試験［CB-01-02/06 試験：添付資料 5.3.5.2-1］の対象であった軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者のうち、UCDAI 総スコアに基づく臨床的・内視鏡的寛解が認められた被験者とした。

当該 3 試験の試験終了時（本試験の Day 0）に、臨床的・内視鏡的寛解が認められた被験者は、本試験に移行するためスクリーニングを実施した。スクリーニング後、被験者を 6 mg 群又はプラセボ群のいずれかに無作為に割付け、二重盲検下で治験薬を 1 日 1 回最長 12 ヵ月又は臨床的再燃が認められるまで経口投与した。

本試験では、有効性の主要評価項目を投与後 1、3、6、9 及び 12 ヵ月時若しくは早期中止時に臨床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。

2.7.3.1.2.8 C2011-0401 試験（海外第Ⅲb 相試験：参考資料）

C2011-0401 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、5-ASA 経口剤投与下で、本剤 9 mg の上乗せ治療における有効性及び安全性の評価を目的としてプラセボを対照に実施した多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、比較試験である。

対象は、UCDAI 総スコア 4 以上 10 以下で UCDAI の粘膜所見サブスコア 1 以上及び医師の全般的評価サブスコアが 1 又は 2 であり、無作為割付前の最低 6 週間の 5-ASA 経口剤（アサコール 2400 mg/日

以上、又は、相当量の他の 5-ASA 製剤）による治療が奏効しない軽症～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、被験者を 9 mg 群又はプラセボ群のいずれかに無作為に割付け、二重盲検下で治験薬を 1 日 1 回 8 週間経口投与した。試験期間中、本試験前から使用中の 5-ASA 製剤について、種類及び用法・用量を変更せず継続投与し、その他の潰瘍性大腸炎治療は中止した。

本試験では、主要評価項目を投与後 8 週時に臨床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 5-ASA 製剤への上乗せ治療における有効性及び安全性を評価した。

2.7.3.1.2.9　　000217 試験（海外非介入試験：参考資料）

000217 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、日常診療における本剤 9 mg の有効性を評価する多施設、前向き観察コホート研究である。

対象は、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外来患者とした。

スクリーニング／ベースライン（Visit 1）前の 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を組入れ、本剤の最終投与後 2 週間～6 ヵ月まで追跡した。本試験は非介入試験であるため、医師により本剤による治療が決定された後に患者をスクリーニングし登録した。また、投与方法（用法及び用量）は各国の承認条件に基づいた。本剤による治療開始約 4～8 週間後の寛解導入治療終了時に追跡 Visit（Visit 2）を実施し、本剤の最終投与 2 週間後～最長 6 ヵ月後（長期の漸減を実施する場合）に追跡調査（Visit 3）を実施した。

本試験では、主要評価項目を本剤による寛解導入治療終了時に臨床的改善（partial UCDAI スコアの改善）が認められた被験者の割合とした。臨床的改善（partial UCDAI スコアの改善）とは partial UCDAI スコア（UCDAI の血便サブスコア、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）がベースラインから 3 以上減少と定義した。

2.7.3.1.3　　対象

本剤の国内外の開発においては、寛解維持期の潰瘍性大腸炎患者を対象とした CB-01-02/04 試験を除き、寛解導入を目的とした全ての試験では軽症～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相試験の 000234 試験では、本剤が海外で軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎の治療薬として承認されていることから、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で、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（Ra 及び／又は 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。

外国人を対象に実施した海外第Ⅱ相試験の CRO-03-53 試験では、中等症（軽症を含む）の活動期左側潰瘍性大腸炎患者を対象とした。主な選択基準は、18～65 歳の CAI スコアが 14 を未満で軽症～中

等症の活動期左側潰瘍性大腸炎（直腸-S 状結腸又は脾彎曲までの腸）と診断された患者で、試験開始前の少なくとも 2 ヵ月間、5-ASA 経口剤 0～3 g/日（又は同等の用量）の安定した投与量で治療されている患者とした。海外第Ⅱ相試験の CB-01-02/05 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で、UCDAI 総スコア 4 以上 10 以下とし、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。

同様に、海外第Ⅲ相試験の 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と診断された患者とした。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。海外第Ⅲ相試験の CB-01-02/06 試験は、CB-01-02/01 試験の継続試験であり、CB-01-02/01 試験において臨床的・内視鏡的寛解が認められず、本試験開始時に UCDAI 総スコア 10 以下の軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした。

海外第Ⅲb 相試験の C2011-0401 試験は、5-ASA 経口剤による治療が奏効しない軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者とした。主な選択基準は、18～75 歳の感染性大腸炎が否定され、S 状結腸内視鏡検査による粘膜所見及び生検による病理診断に基づき活動期潰瘍性大腸炎の所見が認められ、UCDAI 総スコア 4 以上 10 以下で、UCDAI の粘膜所見サブスコア 1 以上及び医師の全般的評価サブスコアが 1 又は 2 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。

海外第Ⅲ相試験の CB-01-02/04 試験は、寛解維持期の潰瘍性大腸炎患者を対象とした試験であり、主な選択基準は、先行試験（CB-01-02/01、CB-01-02/02 又は CB-01-02/06 試験）における最終評価を終了し、本試験のスクリーニング時に臨床的・内視鏡的寛解が認められている 18～75 歳の被験者〔臨床的・内視鏡的寛解は、UCDAI 総スコアが 1 以下、UCDAI の血便サブスコア、排便回数サブスコアがともに 0、粘膜所見が正常粘膜（UCDAI の粘膜所見サブスコアが 0）及び内視鏡的粘膜所見の重症度スコアが先行試験開始前のベースラインから 1 以上減少と定義した〕とした。

海外非介入試験の 000217 試験は、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 18 歳以上の外来患者とした。

2.7.3.1.4　　用法・用量

国内試験に先行して実施した海外試験に用いた本剤の用量については、下記に示す非臨床試験並びに第 I 相試験の結果に基づき設定した。

カニクイザルを用いた非臨床毒性及びトキシコキネティクスのブリッジング試験において、本剤 9 mg 及び既存の腸溶性ブデソニド製剤（Entocort 3 mg）を比較し検討した。その結果、本剤は Entocort と比較して最高血漿中濃度到達時間が遅延し、総曝露量が減少していることが確認され、本剤の新たな安全性上の懸念は認められなかった［1006-1893 試験：添付資料 4.2.3.2-1］。白人の健康成人を対象としたシンチグラフィを用いた試験において、本剤の経口投与によりブデソニドが大腸全体に送達されることが示され［CRO-01-28 試験：添付資料 5.3.3.1-2］、食事の影響を検討した試験においては、本

剤 9 mg からのブデソニドの全身曝露量の程度は、臨床的に有意な差ではないものの、空腹時よりも食事摂取後が少なく、反復投与による蓄積性がないことも示された［CRO-PK-03-105 試験：添付資料 5.3.3.1-3］。また、白人の健康成人を対象とした試験において、バイオアベイラビリティを検討した試験では本剤 9 mg の薬物動態は Entocort 9 mg と比較して、生物学的に同等ではないものの、類似することが示された［CRO-PK-06-178 試験：添付資料 5.3.1.1-1］。

上述の非臨床試験並びに第 I 相試験の結果を踏まえ、軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者に対する海外第 II 相試験の CRO-03-53 試験において、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 週間投与により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た。海外第 II 相試験の結果に基づき、海外第III相試験 CB-01-02/01 試験並びに CB-01-02/02 試験では、本剤の低用量の 6 mg を治験薬に加え、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を検証することとした。なお、海外第III相試験 CB-01-02/01 試験及び CB-01-02/02 試験の開始後ではあったが、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。

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有効性を検討する前に、国内第 I 相試験を実施し、その結果、日本人健康成人において本剤は 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は日本人及び白人被験者で同程度であった。したがって、海外第III相試験 CB-01-02/01 試験及び CB-01-02/02 試験で用いられた用量の 9 mg 及び 6 mg を日本人の軽症～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で用いることは妥当であると考え、国内第III相試験の 000234 試験では海外試験と同様に本剤 9 mg 及び 6 mg を用いて、投与期間 8 週間で有効性及び安全性を評価した。

2.7.3.1.5　有効性評価項目

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相試験の 000234 試験の全ての有効性評価項目並びに海外試験の主な有効性評価項目の一覧を表 2.7.3.1-2 に示す。

表 2.7.3.1-2　主な有効性評価項目（国内及び海外第Ⅲ相試験）

	国内 第Ⅲ相 000234	海外 第Ⅲ相 CB-01-02/01	海外 第Ⅲ相 CB-01-02/02	海外 第Ⅲ相 CB-01-02/06	海外 第Ⅲb相 C2011-0401	海外 第Ⅲ相 CB-01-02/04	海外 第Ⅱ相 CRO-03-53	海外 第Ⅱ相 CB-01-02/05	海外 非介入 000217
有効性評価項目　評価資料／参考資料	評価資料	評価資料	評価資料	参考資料	参考資料	参考資料	参考資料	参考資料	参考資料
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[a]）	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	-	-	-	その他	-	-	-	-
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	主要評価	-	-	-	-	-
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 （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	-
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	副次評価	-	-	-	-	-
臨床的改善（partial UCDAIスコアの改善） 本剤による寛解導入治療終了時に臨床的改善（partial UCDAIスコアの改善）が認められた被験者の割合 〔partial UCDAIスコア（UCDAIの血便サブスコア、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）がベースラインから3以上減少〕	-	-	-	-	-	-	-	-	主要評価

	国内 第Ⅲ相 000234	海外 第Ⅲ相 CB-01-02/01	海外 第Ⅲ相 CB-01-02/02	海外 第Ⅲ相 CB-01-02/06	海外 第Ⅲb相 C2011-0401	海外 第Ⅲ相 CB-01-02/04	海外 第Ⅱ相 CRO-03-53	海外 第Ⅱ相 CB-01-02/05	海外 非介入 000217
有効性評価項目　評価資料／参考資料	評価資料	評価資料	評価資料	参考資料	参考資料	参考資料	参考資料	参考資料	参考資料
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	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週のみ評価	その他 投与後8週のみ評価	その他 投与後8週のみ評価	主要評価 投与後8週のみ評価	主要評価 投与後1、3、6、9、12ヵ月に評価	-	-	副次評価 本剤による寛解導入終了時
臨床的寛解（partial UCDAIの寛解） 本剤による寛解導入治療終了時に臨床的寛解（partial UCDAIの寛解）が認められた被験者の割合（partial UCDAIスコアが1以下である）	-	-	-	-	-	-	-	-	副次評価
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	-	-	-	その他	-	-	-	-
本剤による寛解導入治療終了時に内視鏡的寛解が認められた又は粘膜所見サブスコアが1以下になった被験者の各割合	-	-	-	-	-	-	-	-	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スコアは血便回数サブスコア、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	-	-	-	-	-	-	-	-
投与後4週時にCAIスコアがベースラインから50%以上減少した又は臨床的寛解（CAIスコアが4以下）が認められた被験者数	-	-	-	-	-	-	主要評価	-	-
投与後8週時のUCDAI総スコアのベースラインからの改善率	-	-	-	-	-	-	-	副次評価	-
臨床的再燃までの時間	-	-	-	-	-	副次評価	-	-	-
UCDAIの血便サブスコアが0、排便サブスコアが1以下、便意切迫が0までの時間	-	-	-	-	-	-	-	-	副次評価

	国内 第Ⅲ相 000234	海外 第Ⅲ相 CB-01-02/01	海外 第Ⅲ相 CB-01-02/02	海外 第Ⅲ相 CB-01-02/06	海外 第Ⅲb相 C2011-0401	海外 第Ⅲ相 CB-01-02/04	海外 第Ⅱ相 CRO-03-53	海外 第Ⅱ相 CB-01-02/05	海外 非介入 000217
有効性評価項目　評価資料／参考資料	評価資料	評価資料	評価資料	参考資料	参考資料	参考資料	参考資料	参考資料	参考資料
内視鏡的再燃 試験終了時／試験中止時に内視鏡的再燃が認められた被験者の割合 （内視鏡的粘膜所見の重症度スコアが2以上増加）	-	-	-	-	-	副次評価	-	-	-
臨床的反応 投与後8週時に臨床的反応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、UCDAIの血便サブスコアが1以下）	-	-	-	-	副次評価	-	-	-	-
組織学的治癒 投与後8週時に組織学的治癒が認められた被験者の割合 組織学的活動性グレードが0（正常粘膜）と定義した。	-	-	-	-	その他	-	-	-	-
本剤による寛解導入治療終了時の疾患特異的な生活の質（QOL）を評価した炎症性腸疾患に関する簡易問診票（SIBDQ）スコアのベースラインからの変化量	-	-	-	-	-	-	-	-	副次評価
本剤による寛解導入治療終了時の労働生産性などの医療経済学的な指標である仕事の生産性及び活動障害に関する質問票（WPAI）スコアのベースラインからの変化量	-	-	-	-	-	-	-	-	副次評価
本剤による寛解導入治療終了時の治療満足度評価〔視覚的評価スケール（VAS）〕	-	-	-	-	-	-	-	-	副次評価

（ ）：各評価項目の定義
a：000234 試験では、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の判定結果を用いて解析し、治験担当医師による判定は主要評価項目の探索的解析に用いた。

国内第Ⅲ相試験の 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（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）のベースラインからの変化量とした。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おり、本試験においても、潰瘍性大腸炎の病態を評価する評価項目として適切と考え、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。また、評価指標として用いた UCDAI は、軽症～中等症の活動性の評価に適しているため、当該指標を用いた。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（2.7.3.1.6 項参照）。また、治験担当医師が判定した粘膜所見スコアを用いた評価も併せて行った。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 週時の臨床的・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、並びに UCDAI の各サブスコアで定義した項目について評価した。

海外第Ⅲ相試験の 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た。当該主要評価項目については、UCDAI により評価したスコア（UCDAI 総スコアが 1 以下、並びに血便サブスコア、排便回数サブスコア、粘膜所見サブスコアが 0 である）に加え、内視鏡的粘膜所見の重症度スコア（ベースラインから 1 以上減少）も定義に含めて評価した。また、主な副次評価項目として、UCDAI の各サブスコアを用いて、投与後 8 週時の臨床的改善、内視鏡的改善、臨床的寛解など UCDAI の各サブスコアで定義した項目を評価した。

その他の海外で実施された活動期潰瘍性大腸炎の寛解導入における有効性を評価した臨床試験についても同様に UCDAI に基づく評価を主な評価として主要又は副次評価項目に選定し、本剤の有効性を評価した。

なお、海外第Ⅲ相試験の CB-01-02/04 試験では、潰瘍性大腸炎の寛解維持期における有効性についても検討しており、当該試験では、主要評価項目として、本剤投与後 12 ヵ月までの UCDAI に基づく臨床的寛解を経時的に評価し、副次評価項目として臨床的再燃までの時間並びに内視鏡的再燃を評価した。

2.7.3.1.6　　有効性の評価指標

本項では、本剤の有効性を評価した国内試験及び海外試験において用いた主な有効性評価指標について示す。

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の評価に際し、UCDAI を評価指標として用いた。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、並びにその合計を UCDAI 総スコアとして評価する（表 2.7.3.1-3）。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(1) (2)。

表 2.7.3.1-3　UCDAI の評価及びスコア(1)

1	排便回数：		スコア
	0	正常	0
	1	正常より 1～2 回/日多い	1
	2	正常より 3～4 回/日多い	2
	3	正常より 5 回/日以上多い	3
2	血便：		
	0	なし	0
	1	僅かな血液	1
	2	明らかな血液	2
	3	ほとんどが血液	3
3	粘膜所見：		
	0	正常	0
	1	軽度（発赤、血管透見像減少、軽度の易出血性）	1
	2	中等度（強発赤、血管透見像消失、易出血性、びらん）	2
	3	重度（自然出血、潰瘍化）	3
4	医師による全般的評価：		
	0	正常	0
	1	軽症	1
	2	中等症	2
	3	重症	3
最大スコア = 12			

国内第Ⅲ相試験の 000234 試験では、UCDAI の粘膜所見サブスコアの判定について、客観的かつ統一された評価を行うため、独立中央判定委員会の 3 名の委員による判定を採用した。各委員は、試験期間中の各評価時期において、治験担当医師から提供された S 状結腸内視鏡検査（又は必要に応じて、S 状結腸よりも口側の大腸内視鏡検査）で撮影された各被験者の評価対象部位の画像（近接像及び遠景像各 1 枚）の粘膜所見を、標準画像（粘膜所見の各サブスコアのサンプル画像）と比較し、4 段階で各委員がそれぞれ個別に評価した。各委員による個別評価が固定された後、各委員が判定した個別評価の中央値を、当該評価対象部位における独立中央判定委員会の粘膜所見サブスコアの最終評価として有効性評価項目の統計解析に用いた。なお、各治験担当医師が標準画像に基づき判定した粘膜所見サブスコアを用いた有効性主要評価項目の解析も探索的に実施した。

海外第Ⅲ相試験の CB-01-02/01 試験及び CB-01-02/02 試験では、UCDAI に基づく評価と共に、内視鏡的粘膜所見の重症度スコア（表 2.7.3.1-4）も用いて粘膜所見を評価した。

表 2.7.3.1-4　内視鏡的粘膜所見の重症度スコア（Rachmilewitz スコアによる重症度判定）(2)

		スコア				
		0	1	2	3	4
1	粘膜顆粒状（光を反射して散乱させる顆粒化）	なし	-	あり	-	-
2	血管透見像	正常	不明瞭／ほぼ消失	消失	-	-
3	粘膜脆弱度	正常	-	軽度増加（易出血性）	-	高度増加（自然出血）
4	粘膜損傷（粘液、線維素、滲出物、びらん、潰瘍）	なし	-	軽度	-	高度

したがって、本剤の国内試験及び海外試験のいずれの試験においても、軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎の評価に適した臨床指標及び内視鏡指標により、病態を客観的に評価し、本剤の有効性を検討した。

2.7.3.1.7　統計解析

本項では、本剤の有効性の評価資料とした国内第Ⅲ相試験の 000234 試験並びに海外第Ⅲ相試験の CB-01-02/01 試験及び CB-01-02/02 試験における統計解析手法を示す。

2.7.3.1.7.1　000234 試験（国内第Ⅲ相試験：評価資料）

2.7.3.1.7.1.1　解析対象集団

Intention-to-treat（ITT）解析対象集団：ITT 解析対象集団は無作為割付けされた全ての被験者を含めた。解析は予定された（無作為割付けされた）投与に基づいて行った。

最大の解析対象集団 （FAS）：FAS は ITT 解析対象集団のうち、ベースライン後に少なくとも 1 回の UCDAI 総スコアが測定されている被験者を含めた。解析は予定された（無作為割付けされた）投与に基づいて行った。

治験実施計画書に適合した（PP）解析対象集団：PP 解析対象集団は、FAS の全被験者から、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とした。解析は実際に投与された投与群に基づいて行った。

2.7.3.1.7.1.2　欠測値の補完

投与後 8 週時に UCDAI 総スコアが欠測の場合、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。

2.7.3.1.7.1.3　統計手法

主要評価項目の解析：

主要評価項目であ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は、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 FAS を用いて実施した。

全体の有意水準を 5%とし、閉手順（固定順検定手順）を用いて、以下のとおり解析した。

ステップ 1.　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、9 mg 群とアサコール群の変化量の差の 95%信頼区間（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。

ステップ 2.　ステップ 1 において、9 mg 群のアサコール群に対する非劣性が示された場合、6 mg 群のアサコール群に対する非劣性について検証することとした。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について、6 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 6 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。

ステップ 3.　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、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。

ステップ 4.　ステップ 1 及びステップ 2 で 9 mg 群及び 6 mg 群のアサコール群に対する非劣性、並びにステップ 3 で 9 mg 群のアサコール群に対する優越性が示された場合、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。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、6 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、6 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。

主要評価項目については、PP 解析対象集団及び 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。Completer（FAS）とは、FAS 中の試験完了例を示す。また、部分集団解析〔性別、年齢、喫煙歴、病変の重症度（UCDAI 総スコア）、罹病期間、過去 2 年間の再燃の回数、再燃の重症度、現在の再燃の期間、スクリーニング時の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〕を実施した。

副次評価項目の解析：

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。

- 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
- 投与後 8 週時に UCDAI の血便サブスコア、排便回数サブスコア及び粘膜所見サブスコアで 0（正常粘膜）が認められた被験者の割合
- 投与後 8 週時に臨床的改善が認められた被験者の割合
- ベースラインの UCDAI の粘膜所見サブスコアが 1 以上の被験者で、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
- 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
- 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

連続変数である副次評価項目（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項を固定効果とする ANCOVA モデルを用いて、解析した。

探索的解析：

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、主要評価項目について、主解析と同様の解析方法により探索的に解析した。

- 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

事後解析：

事後解析として、Completer（FAS）を対象に、主要評価項目に対す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。

また、FAS 及び Completer（FAS）を対象に、事前に規定した部分集団解析に加え、以下の部分集団解析を実施した。

表 2.7.3.1-5　部分集団解析：000234 試験（事後解析）

区分	部分集団	部分集団レベル
潰瘍性大腸炎の病歴	現在の再燃の期間	< 2ヵ月
		≥ 2ヵ月
Visit 1から治験薬投与までの潰瘍性大腸炎治療薬	アサコールの1日投与量	None or <3600
		=3600
		>3600
ベースラインのUCDAIサブスコア	ベースラインの血便サブスコアが2以上	Yes
		No
	ベースラインの血便サブスコアが3	Yes
		No
	独立中央判定委員会が判定したUCDAIの粘膜所見サブスコアが2以上	Yes
		No
	独立中央判定委員会が判定したUCDAIの粘膜所見サブスコアが3	Yes
		No
	治験担当医師が判定したUCDAIの粘膜所見サブスコアが2以上	Yes
		No
	治験担当医師が判定したUCDAIの粘膜所見サブスコアが3	Yes
		No
治験薬投与±3日以内の排便回数	平均排便回数[a]	Low
		High
Visit1までの過去3年以内の潰瘍性大腸炎に対する前治療	Visit 1までの過去3年以内の潰瘍性大腸炎に対する前治療としてアサコールを使用	Yes
		No
	Visit 1までの過去3年以内の潰瘍性大腸炎に対する前治療としてステロイド／疫抑制剤／抗腫瘍壊死因子（TNF）α 抗体製剤を使用	Yes
		No

a：平均排便回数は、治験薬投与開始前 3 日間の平均排便回数が 1 日 5 回を超える場合 High と定義し、それ以外は Low と定義した。前処置実施日及び内視鏡検査日の排便回数は含めなかった。
［000234 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 6-3］から引用

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

2.7.3.1.7.2.1　解析対象集団

ITT 解析対象集団：ITT 解析対象集団は、全ての無作為割付けされ、治験薬を少なくとも 1 回投与された全ての被験者のうち、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時に組織学的に正常粘膜であった被験者を除く集団と定義した。ITT 解析対象集団は、全ての有効性評価項目の主解析に用いることとし、無作為割付けされた投与群に基づき解析した。

PP 解析対象集団：PP 解析対象集団は、試験を完了し、重大な治験実施計画書違反のない ITT 解析対象集団の被験者集団と定義した。PP 解析対象集団は、主要評価項目及び一部の副次評価項目の感度分析に用いることとし、無作為割付けされた投与群に基づき解析した。

安全性解析対象集団：安全性解析対象集団は、治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者集団と定義した。安全性解析対象集団は、安全性解析に用いることとし、実際に投与された投与群（無作為割付けされた投与群ではない）に基づき解析した。

2.7.3.1.7.2.2 欠測値の補完

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ついては、直近のデータで補完した。

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。

2.7.3.1.7.2.3 統計手法

主要評価項目の解析：

6 mg 群及び 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について、χ^2 検定を用いて有意水準 α=0.025 でプラセボ群と比較した。主要評価項目について、本剤群のいずれかの投与群でプラセボ群と統計学的有意差が認められた場合、探索的解析として地理的地域〔カナダ、米国（及びメキシコ）並びにインド〕について調整し Cochran Mantel-Haenszel（CMH）検定を用い、ITT 解析対象集団における本剤群及びプラセボ群を比較することとした。

さらに、追加の探索的解析として、ITT 解析対象集団を対象に、CMH 検定を用い、主要評価項目に対する変数〔年齢（無作為化時の年齢の中央値以下、無作為化時の年齢の中央値超）、性別〕の影響を評価した。

副次評価項目の解析：

有効性副次評価項目は、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）、有効性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の解析：

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。

感度分析：

主要評価項目の 6 mg 群及び 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について、PP 解析対象集団を用いてχ^2検定を用いて有意水準 α=0.025 でプラセボ群と比較した。

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。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、有効性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、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、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。

2.7.3.1.7.3 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 試験と同様の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。

2.7.3.1.7.4 併合解析

海外第Ⅲ相試験の CB-01-02/01 試験及び CB-01-02/02 試験は前述のとおり、同様の試験デザイン並びに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、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。また、主要評価項目について、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。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

本項では、個々の試験の有効性の結果を要約する。

2.7.3.2.1 000234 試験（国内第Ⅲ相試験）

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、アサコールを対照薬として本剤 9 mg 及び 6 mg の有効性及び安全性について多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、ダブルダミー、並行群間比較試験により検討した。本試験では、274 例を無作為に割付け、9 mg 群 92 例、6 mg 群 91 例及びアサコール群 91 例にそれぞれ治験薬を 8 週間投与した。

本試験の主な有効性の結果（主要評価項目）を表 2.7.3.2-1 に示す。詳細は［2.7.6 個々の試験のまとめ 2.7.6.5 項］に記載した。

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、FAS において、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 週時の変化量はベースラインから統計学的に有意に改善したが、9 mg 群及びアサコール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。6 mg 群では FAS における投与後 8 週時の UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量は-0.02〔95%CI（-0.57, 0.54）〕であり、ベースラインからの統計学的に有意な改善は認められなかった。

一方、Completer（FAS）を対象とした感度分析では、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。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、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、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。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、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。

表 2.7.3.2-1　主な有効性の結果（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）：000234 試験〔FAS、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
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				
FAS				
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
アサコール 3600 mg	90	-1.39 (-1.95 ; -0.84)		
Completer（FAS）				
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)		
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				
FAS				
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)		
Completer（FAS）				
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)		

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。
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 9-2、Table 9-3、Table 9-5、Table 9-7］から引用

本試験の主な有効性の結果（副次評価項目）を表 2.7.3.2-2 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、臨床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り、投与群間に統計学的な有意差は認められなかった。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のみ、9 mg 群はアサコール群と比べて低くかったが、9 mg 群とアサコール群間に統計学的な有意差は認められなかった（ロジスティック回帰分析、オッズ比 0.54、p=0.0544）。6 mg 群ではいずれの評価項目においても 9 mg 群並びにアサコール群と比べて低かったが、FAS における内視鏡的改善を除き、いずれの評価項目においても、アサコール群と統計学的な有意差は認められなかった。

Completer（FAS）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、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り、投与群間に統計学的な有意差は認められなかった。6 mg 群についても、全ての評価項目でアサコール群と統計学的な有意差は認められなかった。

表 2.7.3.2-2　主な有効性の結果（副次評価項目）：000234 試験（FAS）

	N	被験者の割合（調整値） (95%CI)	アサコールとの比較 オッズ比 (95%CI)	p値
臨床的・内視鏡的寛解				
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)		
臨床的改善				
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)		
内視鏡的改善				
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	90	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)		
臨床的寛解				
FAS				

	N	被験者の割合（調整値）(95%CI)	アサコールとの比較 オッズ比 (95%CI)	p値
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)		
内視鏡的寛解				
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 9-16、Table 9-17、Table 9-20、Table 9-21、Table 9-22、Table 9-23、Table 9-24、Table 9-25、Table 9-26、Table 9-27］から引用

2.7.3.2.2 CB-01-02/01 試験（海外第Ⅲ相試験）

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について多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、ダブルダミー、並行群間比較試験により検討した。本試験では、510 例を無作為に割付け、プラセボ群 129 例、9 mg 群 127 例、6 mg 群 126 例及びアサコール群 127 例にそれぞれ治験薬を 8 週間投与した。

本試験の主な有効性の結果を表 2.7.3.2-3 に示す。詳細は［2.7.6 個々の試験のまとめ 2.7.6.8 項］に記載した。

ITT 解析対象集団（Worst case）において、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、9 mg 群では 17.9%であり、プラセボ群の 7.4%と比べ統計学的に有意に高く（χ^2 検定、p=0.0143）、本剤 9 mg の治療効果がプラセボより有意に優れていることが示された。また、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、6 mg 群及びアサコール群と比べ高かった。6 mg 群における投与後 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 13.2%であり、プラセボ群と比べ高かったものの、両群間に統計学的な有意差は認められなかった。

ITT 解析対象集団（Observed case）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は、9 mg 群では 56.9%であり、プラセボ群の 46.9%と比べ、数値的には高かったが、統計学的な有意差は認められなかった。また、同様に投与後 8 週時に内視鏡的改善が認められた被験者の割合は、9 mg 群 57.3%であり、プラセボ群の 53.3%よりわずかに高かったが、投与後 8 週時に臨床的改善が認められた被験者の割合について、投与群間に統計学的な有意差が認められなかったため、閉手順により、本評価項目については統計学的な比較は実施しなかった。

また、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についても、統計学的な有意差はなかったものの、9 mg 群 44.9%であり、プラセボ群 29.9%と比べ高かった。6 mg 群においても投与後 8 週時に臨床的寛解が認められた被験者の割合は 43.2%であり、統計学的な有意差はなかったもののプラセボ群と比べ高かった。

以上より、軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者に対する本剤 9 mg の優れた臨床効果が示された。

表 2.7.3.2-3　主な有効性の結果：CB-01-02/01 試験（ITT 解析対象集団）

	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
投与後8週時の臨床的・内視鏡的寛解 N (Worst case)	121	123	121	124
n (%)	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
投与後8週時の臨床的改善 N (Observed case)	64	72	75	80
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
投与後8週時の内視鏡的改善 N (Observed case)	75	89	85	95
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
投与後8週時の臨床的寛解 N (Observed case)	67	78	81	86
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

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。
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。
［CB-01-02/01 試験：添付資料 5.3.5.1-4 Table 17、Table 18、Table 19、Table 20］から引用

2.7.3.2.3　CB-01-02/02 試験（海外第Ⅲ相試験）

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 を参照薬として本剤 9 mg 及び 6 mg の有効性及び安全性について多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、ダブルダミー、並行群間比較試験により検討した。本試験では、512 例を無作為に割付け、プラセボ群 129 例、9 mg 群 128 例、6 mg 群 128 例及び Entocort 9 mg 群（以下、Entocort 群）126 例にそれぞれ治験薬を 8 週間投与した。

本試験の主な有効性の結果を表 2.7.3.2-4 に示す。詳細は［2.7.6 個々の試験のまとめ 2.7.6.9 項］に記載した。

ITT 解析対象集団（Worst case）において、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、9 mg 群では 17.4%であり、プラセボ群の 4.5%と比べ統計学的に有意に高く（χ^2 検定、p=0.0047）、本剤 9 mg の治療効果がプラセボより優れていることが示された。また、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、6 mg 群及び Entocort 群と比べ高かった。一方、6 mg 群における投与後 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 8.3%であり、プラセボ群と比べ高かったものの、両群間に統計学的な有意差は認められなかった。

ITT 解析対象集団（Observed case）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は、9 mg 群では 66.7%であり、プラセボ群の 55.6%と比べ、数値的には高かったが、統計学的な有意差は認められなかった。また、同様に投与後 8 週時に内視鏡的改善が認められた被験者の割合は、9 mg 群 63.0%であり、プラセボ群 49.1%より高かったが、投与後 8 週時に臨床的改善が認められた被験者の割合について、投与群間に統計学的な有意差が認められなかったため、閉手順により、本評価項目については統計学的な比較は実施しなかった。

また、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、9 mg 群では 36.1%であり、プラセボ群の 17.5%と比べ統計学的に有意に高かった（χ^2 検定、p=0.0196）。6 mg 群においても投与後 8 週時に臨床的寛解が認められた被験者の割合は 24.6%であり、統計学的な有意差はなかったもののプラセボ群と比べ高かった。

以上より、軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者に対する本剤 9 mg の優れた臨床効果が示された。

表 2.7.3.2-4　主な有効性の結果：CB-01-02/02 試験（ITT 解析対象集団）

	プラセボ N=89	FE 999315 9 mg N=109	FE 999315 6 mg N=109	Entocort[a] N=103
投与後8週時の臨床的・内視鏡的寛解 N (Worst case)	89	109	109	103
n (%)	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
投与後8週時の臨床的改善 N (Observed case)	54	69	58	58
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
投与後8週時の内視鏡的改善 N (Observed case)	57	73	64	65
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
投与後8週時の臨床的寛解 N (Observed case)	57	72	61	62
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

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。
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。
［CB-01-02/02 試験：添付資料 5.3.5.1-5 Table 16、Table 17、Table 18、Table 19］から引用

2.7.3.2.4　CRO-03-53 試験（海外第Ⅱ相試験）

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 の有効性及び安全性について、第Ⅰ期では、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、パイロット試験、第Ⅱ期では、多施設共同、非盲検、パイロット試験により評価した。本試験では、36 例を無作為に割付け、A 群（第Ⅰ期及び第Ⅱ期に本剤 9 mg を投与）18 例、B 群（第Ⅰ期にプラセボ、第Ⅱ期に本剤 9 mg を投与）18 例にそれぞれ治験薬を第Ⅰ期 4 週間、第Ⅱ期 4 週間の計 8 週間投与した。

本試験の主な有効性の結果を表 2.7.3.2-5 に示す。詳細は［2.7.6 個々の試験のまとめ 2.7.6.6 項］に記載した。

投与後 4 週時に CAI スコアがベースラインから 50%以上減少した、又は臨床的寛解（CAI スコアが 4 以下）が認められた被験者数は、A 群では 8 例、B 群では 5 例であり、投与群間の被験者数に統計学的な有意差は認められなかった（χ^2 検定、p=0.1393）が、A 群において臨床効果が認められた被験者数は B 群と比べ多かった。また、不変又は増悪が認められた被験者数は、A 群 1 例、B 群 5 例と、A 群は B 群より少なかった。

また、A 群では、投与後 4 週時に CAI スコア及び内視鏡的粘膜所見の重症度スコアがベースラインから統計学的に有意に減少した（Wilcoxon 符号順位検定、それぞれ p<0.0001 及び p=0.0129）。さらに、投与後 8 週時も CAI スコア及び内視鏡的粘膜所見の重症度スコアはベースラインから統計学的に有意に減少した（Wilcoxon 符号順位検定、それぞれ p=0.0117 及び p=0.0391）［2.7.6 個々の試験のまとめ表 2.7.6.6-4］。

したがって、中等症（軽症含む）の活動期左側潰瘍性大腸炎患者に対し、本剤 9 mg を 4 週間投与した場合、速やかな臨床効果が認められることが示唆された。

以上より、中等症（軽症含む）の活動期潰瘍性大腸炎患者に対し、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た。

表 2.7.3.2-5　主な有効性の結果：CRO-03-53 試験（ITT 解析対象集団）

	A群 N=17 n (%)	B群 N=15 n (%)	計 N=32 n (%)
CAIスコアが50%減少又は4以下	8 (47.06)	5 (33.33)	13 (40.63)
改善	8 (47.06)	5 (33.33)	13 (40.63)
不変又は増悪	1 (5.88)	5 (33.33)	6 (18.75)
計	17 (100)	15 (100)	32 (100)

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合
A 群：本剤 9 mg を 8 週間投与
B 群：プラセボを 4 週間投与後、本剤 9 mg を 4 週間投与
改善：CAI スコアにベースラインから減少が見られたが、50%減少又は 4 以下に達しなかった場合に改善と定義した。
χ^2 検定：p=0.1393
［CRO-03-53 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 14.3.1］から引用

2.7.3.2.5　CB-01-02/05 試験（海外第Ⅱ相試験）

軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者に、本剤 3 mg 及び 9 mg の有効性及び安全性についてプラセボ対照用量探索パイロット試験により評価し、至適用量を探索した。本試験では、49 例を無作為に割付け、3 mg 群 17 例、9 mg 群 15 例、プラセボ群 17 例にそれぞれ治験薬を 8 週間投与した。

本試験の主な有効性の結果を表 2.7.3.2-6 に示す。詳細は［2.7.6 個々の試験のまとめ 2.7.6.7 項］に記載した。

ITT 解析対象集団において、主要評価項目の投与後 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、9 mg 群が最も高く 27.3%であり、3 mg 群及びプラセボ群はいずれも 16.7%であった。投与後 8 週時の UCDAI 総スコアのベースラインからの改善率も 3 mg 群 38.4%、プラセボ群 37.1%。9 mg 群 62.3%と、9 mg 群が最も高かった［CB-01-02/05 試

験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 15］。本試験では、被験者数が少なかったため、投与群間の統計学的な比較はできなかったが、9 mg 群において、臨床的及び内視鏡的に優れた臨床効果が認められた。

以上より、本試験で得られた軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者に対する本剤 9 mg の有効性に基づき、本剤の至適用量は 9 mg であることが示唆された。

表 2.7.3.2-6　主な有効性の結果：CB-01-02/05 試験（ITT 解析対象集団）

	FE 999315 3 mg N=12[a] n (%)	FE 999315 9 mg N=11 n (%)	プラセボ N=12 n (%)	計 N=35[a] n (%)
UCDAI総スコアによる評価での寛解（臨床的・内視鏡的寛解）				
Yes	2 (16.7)	3 (27.3)	2 (16.7)	7 (20)
UCDAI総スコアが1以下				
Yes	3 (25)	5 (45.5)	3 (25)	11 (31.4)
排便回数サブスコアが0（正常）				
Yes	2 (16.7)	7 (63.6)	5 (41.7)	14 (40)
血便サブスコアが0（血便なし）				
Yes	9 (75)	8 (72.7)	6 (50)	23 (65.7)
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				
Yes	6 (50)	9 (81.8)	8 (66.7)	23 (65.7)

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合
a：ITT 解析対象集団のうち、ベースライン及び投与後 8 週時に UCDAI 総スコアの評価が得られなかった 3 mg 群 2 例を除く被験者数
［CB-01-02/05 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 16］から引用

2.7.3.2.6　CB-01-02/06 試験（海外第Ⅲ相試験）

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実施した 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 週間継続投与した際の有効性及び安全性について多施設共同、非盲検試験により検討した。本試験では、先行試験の 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 61 例を組入れ、そのうち 1 例（先行試験：6 mg 群）は治験薬を投与されなかったため、60 例に本剤 9 mg を 8 週間投与した。先行試験における投与群別の内訳は、プラセボ群 12 例、9 mg 群 12 例、6 mg 群 16 例、アサコール群 20 例であった。

本試験の主な有効性の結果を表 2.7.3.2-7 に示す。詳細は［2.7.6 個々の試験のまとめ 2.7.6.12 項］に記載した。

評価可能解析対象集団（Worst case）60 例において、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 25.0%であった。先行試験の投与群別の割合は、プラセボ群 33.3%、アサコール群 30.0%、6 mg 群 25.0%、9 mg 群 8.3%であり、先行試験で本剤を投与されなかった被験者に臨床的・内視鏡的寛解が多く認められた。

評価可能解析対象集団（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全体で 26.7%、先行試験の投与群別では、アサコール群 30.0%、プラセボ群 25.0%、9 mg 群 25.0%、6 mg 群 25.0%であった。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全体で 40.0%、先行試験の投与群別では、プラセボ群 58.3%、アサコール群 50.0%、6 mg 群 31.3%、9 mg 群 16.7%であった。さらに、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全体で 33.3%、先行

試験の投与群別では、プラセボ群 41.7%、アサコール群 40.0%、6 mg 群 25.0%、9 mg 群 25.0%であった。

本試験において、軽症～中等症の潰瘍性大腸炎患者の寛解導入において、本剤 9 mg は優れた臨床効果を示した。本剤 9 mg は、過去に潰瘍性大腸炎に対する治療を受けていない患者、若しくは他の治療薬により治療不成功であった患者に対する有効性を示し、また、本剤の低用量 6 mg 投与では臨床的・内視鏡的寛解が認められなかった患者に対しても、本剤 9 mg を更に 8 週間継続投与することにより、臨床効果が得られることが示唆された。

以上より、軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者に対する本剤 9 mg の有効性が示された。

表 2.7.3.2-7　主な有効性の結果：CB-01-02/06 試験（評価可能解析対象集団）

		本試験移行後FE 999315 9 mgを投与			
	プラセボ [a]	FE 999315 9 mg [a]	FE 999315 6 mg [a]	アサコール 2400 mg [a]	計
	N=12	N=12	N=16	N=20	N=60
臨床的・内視鏡的寛解 n (%)					
Yes	4 (33.3)	1 (8.3)	4 (25.0)	6 (30.0)	15 (25.0)
No	8 (66.7)	11 (91.7)	12 (75.0)	14 (70.0)	45 (75.0)
95%CI	(6.7, 60.0)	(0, 24.0)	(3.8, 46.2)	(9.9, 50.1)	(14.0, 36.0)
臨床的改善 n (%)					
Yes	3 (25.0)	3 (25.0)	4 (25.0)	6 (30.0)	16 (26.7)
No	9 (75.0)	9 (75.0)	12 (75.0)	14 (70.0)	44 (73.3)
95%CI	(0.5, 49.5)	(0.5, 49.5)	(3.8, 46.2)	(9.9, 50.1)	(15.5, 37.9)
内視鏡的改善 n (%)					
Yes	7 (58.3)	2 (16.7)	5 (31.3)	10 (50.0)	24 (40.0)
No	5 (41.7)	10 (83.3)	11 (68.8)	10 (50.0)	36 (60.0)
95%CI	(30.4, 86.2)	(0, 37.8)	(8.5, 54.0)	(28.1, 71.9)	(27.6, 52.4)
臨床的寛解 n (%)					
Yes	5 (41.7)	3 (25.0)	4 (25.0)	8 (40.0)	20 (33.3)
No	7 (58.3)	9 (75.0)	12 (75.0)	12 (60.0)	40 (66.7)
95%CI	(13.8, 69.6)	(0.5, 49.5)	(3.8, 46.2)	(18.5, 61.5)	(21.4, 45.3)

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合
a：先行試験での投与群
割合を算出するための母数は、評価可能解析対象集団の被験者数である。
95%CI は正規近似に基づき算出した。95%CI の下限値が負の場合、下限値は 0 と表示した。
［CB-01-02/06 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 14、Table 15、Table 16、Table 17］から引用

2.7.3.2.7　CB-01-02/04 試験（海外第Ⅲ相試験）

外国人の寛解維持期の潰瘍性大腸炎患者を対象に、本剤 6 mg の長期投与時の安全性及び有効性について多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験により検討した。本試験では、CB-01-02/01 試験、CB-01-02/02 試験及び CB-01-02/06 試験の対象であった軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者のうち、UCDAI 総スコアに基づく臨床的・内視鏡的寛解が認められた被験者 123 例を組入れ、122 例を無作為に割付け、プラセボ群 61 例、6 mg 群 61 例にそれぞれ治験薬を最長 12 ヵ月又は臨床的再燃が認められるまで経口投与した（6 mg 群 1 例は無作為割付けされなかったが治験薬は投与された）。

本試験の主な有効性の結果を表 2.7.3.2-8 に示す。詳細は［2.7.6 個々の試験のまとめ 2.7.6.10 項］に記載した。

評価可能解析対象集団において、試験終了時に臨床的寛解が認められた被験者の割合は、6 mg 群 57.7%であり、統計学的な有意差は認められなかったもののプラセボ群 42.9%と比べて高かった。また、臨床的再燃までの時間の中央値は、6 mg 群（12 ヵ月超）及びプラセボ群（182 日）に統計学的な有意差は認められなかった（log rank 検定、p=0.0546）。一方、ITT 解析対象集団では、臨床的再燃までの時間の中央値は、プラセボ群（181 日）と比べ 6 mg 群（12 ヵ月超）が統計学的に有意に延長した（log rank 検定、p=0.0224）［CB-01-02/04 試験：添付資料 5.3.5.1-6 Table 12］。投与後 12 ヵ月の Kaplan-Meier 推定値による臨床的再燃率は、プラセボ群 60.1%、6 mg 群 40.4%であった。内視鏡的再燃が認められた被験者の割合は、プラセボ群 50.0%、6 mg 群 69.2%であり、統計学的な有意差は認められなかったものの 6 mg 群の割合は数値的に高かった（χ^2 検定、p=0.0990）。

以上より、軽症～中等症の潰瘍性大腸炎患者の寛解維持期において、本剤 6 mg の最長 12 ヵ月投与により、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。

表 2.7.3.2-8　主な有効性の結果：CB-01-02/04 試験（評価可能解析対象集団）

	プラセボ N=32	FE 999315 6 mg N=39	p値
臨床的寛解が認められた被験者の割合 x/n (%)			
12ヵ月	11/13 (84.6)	14/15 (93.3)	0.4570
試験終了時／中止時	12/28 (42.9)	15/26 (57.7)	0.2760
臨床的再燃が認められた被験者の割合 n (%)	19 (59.4)	12 (30.8)	
Log Rank 検定、p値 (FE 999315 vs プラセボ)		0.0546	
Kaplan-Meier推定値による再燃率 (95%CI)			
12ヵ月	0.601	0.404	
95%CI	(0.420, 0.783)	(0.222, 0.586)	
＞12ヵ月	0.681	0.404	
95%CI	(0.479, 0.882)	(0.222, 0.586)	
内視鏡的再燃が認められた被験者の割合 n (%)	16 (50.0)	27 (69.2)	
95%CI	(32.7, 67.3)	(54.7, 83.7)	
プラセボとの群間差		19.2	
95%CI		(-6.2, 44.7)	
p値		0.0990	

臨床的寛解：
N：被験者数、x：臨床的寛解が認められた被験者数、n：臨床的寛解と判断可能な被験者日誌の情報が得られた被験者数、% ：臨床的寛解が認められた被験者の割合
p 値はχ^2検定に基づき算出した。
臨床的再燃：
N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合
CI：Greenwood 式に基づく信頼区間
割合を算出するための母数は、各群の被験者数又は ITT 解析対象集団の被験者数である。
最長期間：プラセボ群 382 日、6 mg 群 373 日
内視鏡的再燃：
N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合
割合を算出するための母数は、各群の被験者数又は評価可能解析対象集団の被験者数である。
95%CI は正規近似に基づき求めた。
［CB-01-02/04 試験：添付資料 5.3.5.1-6 Table 9、Table 11、Table 13］から引用

2.7.3.2.8　C2011-0401 試験（海外第Ⅲ相試験）

外国人の 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、5-ASA 経口剤投与下で、本剤 9 mg の上乗せ治療における有効性及び安全性について多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、比較試験により検討した。本試験では、510 例を無作為に割付け、プラセボ群 255 例、9 mg 群 255 例に 5-ASA 経口剤の投与下で治験薬をそれぞれ 8 週間投与した。

本試験の主な有効性の結果を表 2.7.3.2-9 に示す。詳細は［2.7.6 個々の試験のまとめ 2.7.6.11 項］に記載した。

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 25.5%、9 mg 群 28.6%であり、両群間に統計学的な有意差は認められなかった（χ^2検定、p=0.4877）。投与後 8 週時に臨床的反応が認められた被験者の割合も、プラセボ群 42.8%、9 mg 群 52.3%であり、両群間に統計学的な有意差は認められなかった（χ^2検定、p=0.0579）ものの、数値的に優れた臨床効果が認められた。一方、臨床的・内視鏡的寛解を示す UCDAI 総スコアによる評価での

寛解（臨床的・内視鏡的寛解）が投与後 8 週時に認められた被験者の割合は、プラセボ群 8.5%、9 mg 群 15.6%であり、9 mg 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=0.0313）。また、投与後 8 週時に内視鏡的寛解及び組織学的治癒が認められた被験者の割合は、プラセボ群でそれぞれ 13.3%及び 19.5%、9 mg 群でそれぞれ 22.8%及び 32.5%であり、両指標において 9 mg 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、それぞれ p=0.0118 及び p=0.0032）。

以上より、5-ASA 経口剤が奏効しない軽症～中等症の潰瘍性大腸炎患者に対する本剤 9 mg を用いた上乗せ治療において、本剤 9 mg のプラセボに対する統計学的に有意な臨床的寛解は認められなかったものの、臨床的・内視鏡的寛解を示す投与後 8 週時における UCDAI 総スコアによる評価では、UCDAI 総スコアは減少し、粘膜所見は正常に改善し（UCDAI の粘膜所見サブスコアが 0）、プラセボ群と比べ統計学的に有意な寛解が認められた。また、本剤 9 mg 群は、プラセボ群と比較して、統計学的に有意な組織学的治癒を認めた。

表 2.7.3.2-9　主な有効性の結果：C2011-0401 試験（ITT 解析対象集団）

	プラセボ N=228	FE 999315 9 mg N=230	p値
投与後8週時に臨床的寛解が認められた被験者の割合			
N (Observed case)	204	196	
n (%)	52 (25.5)	56 (28.6)	0.4877
投与後8週時に臨床的反応が認められた被験者の割合			
N (Observed case)	201	193	
n (%)	86 (42.8)	101 (52.3)	0.0579
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			
N (Observed case)	199	192	
n (%)	17 (8.5)	30 (15.6)	0.0313
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			
N (Observed case)	211	202	
n (%)	28 (13.3)	46 (22.8)	0.0118
投与後8週時に組織学的治癒が認められた被験者の割合			
N (Observed case)	205	191	
n (%)	40 (19.5)	62 (32.5)	0.0032

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合
Observed case：投与後 8 週時のデータが欠測の被験者は解析から除外した。ベースラインに臨床的寛解が認められた被験者はノンレスポンダーに分類した。
p 値はχ^2検定に基づき算出した。
［C2011-0401 試験：添付資料 5.3.5.1-7 Table 9、Table 10、Table 11、Table 15、Table 16］から引用

2.7.3.2.9　000217 試験（海外非介入試験：参考資料）

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、日常診療における本剤 9 mg の有効性を評価する多国籍、多施設共同、前向き観察コホート研究により検討した。本試験では、378 例を組入れ、そのうち評価可能であった被験者は 349 例（92.3%）であった。コホート 1（本剤後期上乗せ治療群 59 例）では、再燃治療のため、本剤投与 15 日以上前に 5-ASA 製剤の投与量を増量／最適化、又は 5-ASA 製剤を投与開始した被験者に本剤を上乗せした。コホート 2（本剤早期上乗せ治療群 260 例）では、再燃治療のため、本剤投与前 14 日以内に 5-ASA 製剤の投与量を増量／最適化、又は 5-ASA 製剤を投与開始、若しくは 5-ASA 製剤を同じ用量で継続した被験者に本剤を上乗せした。コホート 3（単

剤療法群 30 例）では、再燃治療のため、5-ASA 製剤の投与を受けていない被験者に、本剤を単独投与した。コホート 3 の 30 例のうち、9 例（30%）に 5-ASA 不耐患者が含まれていた。

本試験の主な有効性の結果を表 2.7.3.2-10 に示す。詳細は［2.7.6 個々の試験のまとめ 2.7.6.13 項］に記載した。

評価可能解析対象集団（Observed case）において、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、全体が 60.1%（196/326 例）、コホート 1 が 64.3%（36/56 例）、コホート 2 が 62.1%（151/243 例）、コホート 3 が 33.3%（9/27 例）であった。多変量ロジスティック回帰分析により、臨床的改善（partial UCDAI スコアの改善）の交絡因子は「ベースラインの UCDAI の血便サブスコア 1、2、3」、「ベースラインの UCDAI の医師による全般的評価サブスコアが 2、3」、「本剤の服薬率 80%以上」、「国がポーランド」であった。傾向スコアマッチング法によりマッチングされた被験者数は、コホート 1 で 51 例、コホート 2 で 178 例、コホート 3 で 24 例であり、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それぞれ 62.7%（32/51 例）、60.7%（108/178 例）、及び 29.2%（7/24 例）であった。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においてコホート間の差は統計学的に有意であった（χ^2 検定、p= 0.0101）。コホート 1 とコホート 2 の差は 2.1%〔95%CI（-13.0,17.2）〕、コホート 1 とコホート 3 の差は 33.6%〔95%CI（11.1,56.1）〕、コホート 2 とコホート 3 の差は 31.5%〔95%CI（12.0, 51.1）〕であった。

傾向スコアマッチング法によりマッチングされた被験者における臨床的寛解（partial UCDAI スコア）が認められた被験者の割合は、コホート 1 で 58.8%（30/51 例）、コホート 2 で 51.1%（91/178 例）、コホート 3 で 25.0%（6/24 例）であった。臨床的寛解（partial UCDAI スコア）が認められた被験者の割合においてコホート間の差は統計学的に有意であった（χ^2 検定、p=0.0216）。コホート 1 とコホート 2 の差は 7.7%〔95%CI（-7.7,23.1）〕、コホート 1 とコホート 3 の差は 33.8%〔95%CI（11.9,55.8）〕、コホート 2 とコホート 3 の差は 26.1%〔95%CI（7.3,44.9）〕であった。

傾向スコアマッチング法によりマッチングされた被験者における臨床的寛解が認められた被験者の割合は、コホート 1 で 52.9%（27/51 例）、コホート 2 で 43.8%（78/178 例）、コホート 3 で 25.0%（6/24 例）であった。臨床的寛解が認められた被験者の割合においてコホート間に統計学的な有意差は認められなかった（χ^2 検定、p=0.0752）。コホート 1 とコホート 2 の差は 9.1%〔95%CI（-6.4,24.6）〕、コホート 1 とコホート 3 の差は 27.9%〔95%CI（5.9,50.0）〕、コホート 2 とコホート 3 の差は 18.8%〔95%CI（0.0,37.6）〕であった。

以上より、主な有効性評価項目において、単剤療法群と比べ上乗せ療法群の方が高い有効性を示した。

表 2.7.3.2-10 主な有効性の結果：000217 試験（評価可能解析対象集団）

		コホート 1 (N=59)	コホート 2 (N=260)	コホート 3 (N=30)	計 (N=349)
臨床的改善（partial UCDAIスコア）が認められた被験者の割合					
Observed case					
改善あり	n (%)	36 (64.3%)	151 (62.1%)	9 (33.3%)	196 (60.1%)
	(95%CI)	(50.4,76.6)	(55.7,68.3)	(16.5,54.0)	(54.6,65.5)
不明	n	3	17	3	23
臨床的寛解（partial UCDAIスコア）が認められた被験者の割合					
Observed case					
寛解あり	n (%)	32 (57.1%)	128 (52.7%)	9 (33.3%)	169 (51.8%)
	(95%CI)	(43.2,70.3)	(46.2,59.1)	(16.5,54.0)	(46.3,57.4)
不明	n	3	17	3	23
臨床的寛解が認められた被験者の割合					
Observed case					
寛解あり	n (%)	29 (51.8%)	110 (45.3%)	8 (29.6%)	147 (45.1%)
	(95%CI)	(38.0,65.3)	(38.9,51.8)	(13.8,50.2)	(39.6,50.7)
不明	n	3	17	3	23

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合
［000217 試験：添付資料 5.3.5.4-1 Table 6、Table 8、Table 10］から引用

いずれのコホートにおいても、疾患特異的な QOL を評価した Short Inflammatory Bowel Disease Quality of Life（SIBDQ）スコアはベースラインから統計学的に有意に改善したが、単剤療法群のコホート 3 と比べ、上乗せ治療群（コホート 1 及び 2）でより高い改善が認められた。また、労働生産性などの医療経済学的な指標である Work Productivity and Activity Impairment（WPAI）スコアは、上乗せ治療群（コホート 1 及び 2）ではベースラインから統計学的に有意な改善が認められたが、単剤療法群では統計学的に有意な改善は認められなかった。治療満足度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は、主に 5-ASA 製剤への上乗せ療法として用いられ、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。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者に対する寛解導入における有効性について、評価資料とした国内第Ⅲ相試験の 000234 試験及び海外第Ⅲ相試験の CB-01-02/01 試験及び CB-01-02/02 試験の個々の試験結果、並びに CB-01-02/01 試験及び CB-01-02/02 試験の併合解析結果に基づき比較した。

2.7.3.3.1 被験者の内訳

国内第Ⅲ相試験の 000234 試験並びに海外第Ⅲ相試験の CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験 2 試験における被験者の内訳の分布は類似していた。

以下に各試験の被験者の内訳を示す。

000234 試験

000234 試験の被験者の内訳を表 2.7.3.3-1 に示す。

000234 試験では、385 例にスクリーニングを実施し、そのうち 274 例を無作為に割付けし、9 mg 群 92 例、6 mg 群 91 例及びアサコール群 91 例となった。

ITT 解析対象集団 274 例のうち、試験完了した被験者は 197 例（71.9%）、試験中止した被験者は 77 例（28.1%）であった。試験完了した被験者は、6 mg 群 54 例（59.3%）と比べ、9 mg 群及びアサコール群で多く、それぞれ 66 例（71.7%）及び 77 例（84.6%）であった。

試験中止の主な理由は有害事象であり、9 mg 群 20 例（21.7%）、6 mg 群 33 例（36.3%）、アサコール群 11 例（12.1%）に認められ、6 mg 群で最もよく見られた。

表 2.7.3.3-1　被験者の内訳：000234 試験（ITT 解析対象集団）

	FE 999315 9 mg		FE 999315 6 mg		アサコール 3600 mg		計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
無作為割付け	92		91		91		274	
完了例	66	(71.7)	54	(59.3)	77	(84.6)	197	(71.9)
中止例	26	(28.3)	37	(40.7)	14	(15.4)	77	(28.1)
中止理由								
被験者による中止	3	(3.3)	3	(3.3)	0		6	(2.2)
治験担当医師/治験依頼者の判断	2	(2.2)	1	(1.1)	2	(2.2)	5	(1.8)
有害事象	20	(21.7)	33	(36.3)	11	(12.1)	64	(23.4)
中止に至った副作用	3	(3.3)	4	(4.4)	3	(3.3)	10	(3.6)
その他	1	(1.1)	0		1	(1.1)	2	(0.7)

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合
［000234 試験：評価資料 5.3.5.1-1 Table 7-1］から引用

CB-01-02/01 試験

CB-01-02/01 試験の被験者の内訳を表 2.7.3.3-2 に示す。

CB-01-02/01 試験では、803 例にスクリーニングを実施し、そのうち 510 例を無作為に割付けし、プラセボ群 129 例、9 mg 群、6 mg 群及びアサコール群でそれぞれ 127 例となった。

治験薬未投与であった 6 mg 群の 1 例を除く 509 例に治験薬を投与し、安全性解析対象集団は 509 例であった。そのうち、組入れ時に組織学的に正常粘膜であった 17 例（3.3%）及び感染性大腸炎 3 例（0.6%）を除く 489 例を ITT 解析対象集団に含めた。

ITT 解析対象集団 489 例のうち、試験完了した被験者は 349 例（71.4%）、試験中止した被験者は 140 例（28.6%）であった。試験完了した被験者は、プラセボ群の 76 例（62.8%）と比べ、6 mg 群 89 例（73.6%）、9 mg 群 89 例（72.4%）及びアサコール群 95 例（76.6%）と、実薬群で多かった。試験中止の主な理由は、治療不成功、同意撤回及び有害事象であり、いずれの中止理由の場合においても、中止した被験者の割合は、全体で 10%未満であった。中止理由のうち、治療不成功であった被験者は、プラセボ群及び 6 mg 群でそれぞれ 14 例（11.6%）及び 13 例（10.7%）であり、9 mg 群の 9 例（7.3%）及びアサコール群の 8 例（6.5%）と比較して高い割合を示した。また、有害事象により中止した被験者は、6 mg 群 5 例（4.1%）、9 mg 群 6 例（4.9%）及びアサコール群 7 例（5.6%）と比べ、プラセボ群では 10 例（8.3%）と多かった。

表 2.7.3.3-2　被験者の内訳：CB-01-02/01 試験（ITT 解析対象集団）

	プラセボ N=121 n (%)	FE 999315 9 mg N=123 n (%)	FE 999315 6 mg N=121 n (%)	アサコール N=124 n (%)	計 N=489 n (%)
完了例	76 (62.8)	89 (72.4)	89 (73.6)	95 (76.6)	349 (71.4)
中止例	45 (37.2)	34 (27.6)	32 (26.4)	29 (23.4)	140 (28.6)
中止理由					
治療不成功	14 (11.6)	9 (7.3)	13 (10.7)	8 (6.5)	44 (9.0)
同意撤回	10 (8.3)	11 (8.9)	8 (6.6)	9 (7.3)	38 (7.8)
有害事象	10 (8.3)	6 (4.9)	5 (4.1)	7 (5.6)	28 (5.7)
追跡不能	4 (3.3)	5 (4.1)	1 (0.8)	2 (1.6)	12 (2.5)
治験担当医師の判断	2 (1.7)	2 (1.6)	3 (2.5)	2 (1.6)	9 (1.8)
治験実施計画書逸脱	2 (1.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	5 (1.0)
その他	3 (2.5)	0	0	0	3 (0.6)
治験依頼者の判断	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.2)

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合
［CB-01-02/01 試験：添付資料 5.3.5.1-4 Table 8］から引用

CB-01-02/02 試験

CB-01-02/02 試験の被験者の内訳を表 2.7.3.3-3 に示す。

CB-01-02/02 試験では、613 例がスクリーニングを実施し、そのうち 512 例が無作為割付けされた。治験薬を投与された被験者は、プラセボ群 129 例、9 mg 群 128 例、6 mg 群 128 例及び Entocort 群 126 例の計 511 例であった。そのうち、組入れ時に組織学的に正常粘膜であった 77 例（15.1%）、重大な GCP 違反が認められた 50 例（9.8%）、無作為割付けされていない 2 例（0.4%）及びスクリーニング時に感染性大腸炎であった 1 例（0.8%）を除く 410 例を ITT 解析対象集団に含めた。

ITT 解析対象集団 410 例のうち、試験完了した被験者は 272 例（66.3%）、試験中止した被験者は 138 例（33.7%）であった。試験中止の主な理由は、85 例（20.7%）に認められた治療不成功であった。

表 2.7.3.3-3　被験者の内訳：CB-01-02/02 試験（ITT 解析対象集団）

	プラセボ N=89 n (%)	FE 999315 9 mg N=109 n (%)	FE 999315 6 mg N=109 n (%)	Entocort N=103 n (%)	計 N=410 n (%)
完了例	61(68.5)	76 (69.7)	67 (61.5)	68 (66.0)	272 (66.3)
中止例	28 (31.5)	33 (30.3)	42 (38.5)	35 (34.0)	138 (33.7)
中止理由					
治療不成功	17 (19.1)	21 (19.3)	26 (23.9)	21 (20.4)	85 (20.7)
同意撤回	7 (7.9)	6 (5.5)	10 (9.2)	7 (6.8)	30 (7.3)
有害事象	1 (1.1)	2 (1.8)	2 (1.8)	3 (2.9)	8 (2.0)
治験担当医師の判断	1 (1.1)	2 (1.8)	3 (2.8)	2 (1.9)	8 (2.0)
その他	1 (1.1)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (1.0)	4 (1.0)
追跡不能	1 (1.1)	1 (0.9)	0	0	2 (0.5)
治験依頼者の判断	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.2)

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合
［CB-01-02/02 試験：添付資料 5.3.5.1-5 Table 8］から引用

2.7.3.3.2 解析対象集団

000234 試験

無作為割付けされた 274 例を ITT 解析対象集団（9 mg 群 92 例、6 mg 群 91 例、アサコール群 91 例）とし、いずれの被験者も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たため FAS も 9 mg 群 92 例、6 mg 群 91 例、アサコール群 91 例であった。有効性の感度分析に用いた PP 解析対象集団は、それぞれ 91 例、90 例及び 90 例であった。治験実施計画書の重大な逸脱の理由はいずれも併用禁止薬の投与であった。安全性解析対象集団は ITT 解析対象集団と同様であった。

CB-01-02/01 試験

全ての有効性評価項目の解析に用いた ITT 解析対象集団は、プラセボ群 121 例、9 mg 群 123 例、6 mg 群 121 例、アサコール群 124 例の計 489 例、有効性の感度分析に用いた PP 解析対象集団は、それぞれ 61 例、69 例、72 例及び 73 例の計 275 例、安全性解析に用いた解析対象集団は、それぞれ 129 例、127 例、126 例及び 127 例の計 509 例であった。

CB-01-02/02 試験

全ての有効性評価項目の解析に用いた ITT 解析対象集団は、プラセボ群 89 例、9 mg 群 109 例、6 mg 群 109 例、Entocort 群 103 例の計 410 例、有効性の感度分析に用いた PP 解析対象集団は、それぞれ 67 例、84 例、73 例及び 72 例の計 296 例、安全性解析に用いた解析対象集団は、それぞれ 129 例、128 例、128 例及び 126 例の計 511 例であった。

2.7.3.3.3 試験対象集団

国内第Ⅲ相試験の 000234 試験並びに海外第Ⅲ相試験の CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験 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。

以下に各試験の人口統計学的特性及び他の基準値の特性を示す。

000234 試験

000234 試験の人口統計学的特性を表 2.7.3.3-4 に示す。

FAS 274 例における人口統計学的特性のうち、性別について、9 mg 群では男性の割合が 62.0%（57/92 例）であり、他の 2 群〔6 mg 群 50.5%（46/91 例）、アサコール群 51.6%（47/91 例）〕に比べ多かったが、性別を除く他の人口統計学的特性において、投与群間に差は認められなかった。

表 2.7.3.3-4　人口統計学的特性：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)
性別, n (%)				
Female	35 (38.0)	45 (49.5)	44 (48.4)	124 (45.3)
Male	57 (62.0)	46 (50.5)	47 (51.6)	150 (54.7)
年齢 (歳)				
N	92	91	91	274
Mean (SD)	45.3 (14.83)	44.2 (13.13)	45.3 (13.62)	44.9 (13.84)
Median (IQ-range)	44.5 (34.0;58.5)	43.0 (36.0;53.0)	45.0 (34.0;56.0)	44.0 (35.0;55.0)
Min;max	19;74	22;75	20;74	19;75
人種, n (%)				
Asian	92 (100.0)	91 (100.0)	91 (100.0)	274 (100.0)
身長 (cm)				
n	92	91	91	274
Mean (SD)	164.99 (7.741)	163.83 (9.419)	163.96 (8.552)	164.26 (8.579)
Median (IQ-range)	166.50 (158.45;170.65)	161.20 (156.50;171.00)	164.00 (157.70;171.10)	164.65 (157.70;170.80)
Min;max	148.9;181.5	146.1;188.0	142.8;181.4	142.8;188.0
体重 (kg)				
n	92	91	91	274
Mean (SD)	62.17 (12.113)	61.13 (11.158)	61.25 (12.514)	61.52 (11.908)
Median (IQ-range)	60.35 (52.90;70.10)	61.00 (52.10;67.40)	59.30 (53.00;69.30)	59.85 (52.70;68.90)
Min;max	39.5;98.8	37.3;94.0	36.0;115.1	36.0;115.1
BMI (kg/m^2)				
n	92	91	91	274
Mean (SD)	22.75 (3.715)	22.68 (3.110)	22.63 (3.356)	22.69 (3.392)
Median (IQ-range)	22.10 (20.05;24.40)	22.20 (20.50;24.90)	22.40 (20.10;23.90)	22.30 (20.20;24.30)
Min;max	16.6;38.9	16.9;35.0	16.7;38.8	16.6;38.9

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合
［000234 試験：評価資料 5.3.5.1-1 Table 7-3］から引用

000234 試験の潰瘍性大腸炎の病歴を表 2.7.3.3-5 に示す。

罹病期間は、9 mg 群 9.6±8.15 年、6 mg 群 7.6±7.62 年、アサコール群 8.1±7.80 年であり、9 mg 群が最も長かった。過去 2 年間の再燃の回数、病型分類、現在の再燃の期間及び直近の再燃の重症度、並びにベースラインの UCDAI スコアについて、投与群間に特筆すべき差は認められなかった。

また、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 UCDAI 総スコアと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 UCDAI 総スコアの平均値に臨床的に重要な差は認められなかった。

表 2.7.3.3-5　潰瘍性大腸炎の病歴：000234 試験（ITT 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)
罹病期間区分 (年), n (%)				
<1	3 (3.3)	9 (9.9)	9 (9.9)	21 (7.7)
1≤& <2	6 (6.5)	16 (17.6)	9 (9.9)	31 (11.3)
2≤& <3	6 (6.5)	8 (8.8)	11 (12.1)	25 (9.1)
3≤& <4	3 (3.3)	8 (8.8)	4 (4.4)	15 (5.5)
4≤& <5	11 (12.0)	3 (3.3)	6 (6.6)	20 (7.3)
≥5	63 (68.5)	47 (51.6)	52 (57.1)	162 (59.1)
計	92 (100.0)	91 (100.0)	91 (100.0)	274 (100.0)
罹病期間 (年) (N)				
n	92	91	91	274
Mean (SD)	9.6 (8.15)	7.6 (7.62)	8.1 (7.80)	8.4 (7.87)
Median (IQ-range)	7.0 (4.0;14.0)	5.0 (1.0;12.0)	6.0 (2.0;12.0)	6.0 (2.0;13.0)
Min;max	0;37	0;29	0;34	0;37
過去2年間の再燃の回数区分, n (%)				
0	24 (26.1)	28 (30.8)	26 (28.6)	78 (28.5)
1≤ & ≤2	56 (60.9)	54 (59.3)	57 (62.6)	167 (60.9)
≥3	12 (13.0)	9 (9.9)	8 (8.8)	29 (10.6)
計	92 (100.0)	91 (100.0)	91 (100.0)	274 (100.0)
過去2年間の再燃の回数 (N)				
n	92	91	91	274
Mean (SD)	1.4 (1.47)	1.1 (1.01)	1.3 (1.13)	1.3 (1.22)
Median (IQ-range)	1.0 (0.0;2.0)	1.0 (0.0;2.0)	1.0 (0.0;2.0)	1.0 (0.0;2.0)
Min;max	0;10	0;4	0;5	0;10
直近の再燃の重症度, n (%)				
軽症	18 (19.6)	24 (26.4)	28 (30.8)	70 (25.5)
中等症	73 (79.3)	65 (71.4)	62 (68.1)	200 (73.0)
重症	1 (1.1)	0	1 (1.1)	2 (0.7)
なし	0	2 (2.2)	0	2 (0.7)
計	92 (100.0)	91 (100.0)	91 (100.0)	274 (100.0)
現在の再燃の期間区分 (月), n (%)				
<2	50 (54.3)	55 (60.4)	50 (54.9)	155 (56.6)
2≤ & <4	18 (19.6)	11 (12.1)	13 (14.3)	42 (15.3)
4≤ & <6	8 (8.7)	4 (4.4)	8 (8.8)	20 (7.3)
≥6	16 (17.4)	21 (23.1)	20 (22.0)	57 (20.8)
計	92 (100.0)	91 (100.0)	91 (100.0)	274 (100.0)
現在の再燃の期間 (月) (N)				
n	92	91	91	274
Mean (SD)	6.2 (20.21)	4.0 (7.55)	8.8 (25.89)	6.4 (19.49)
Median (IQ-range)	1.0 (0.0;4.0)	1.0 (0.0;4.0)	1.0 (0.0;5.0)	1.0 (0.0;4.0)
Min;max	0;169	0;43	0;179	0;179
スクリーニング時の臨床経過による分類, n (%)				
初回発作型	0	2 (2.2)	1 (1.1)	3 (1.1)
再燃寛解型	73 (79.3)	72 (79.1)	68 (74.7)	213 (77.7)
慢性持続型	19 (20.7)	17 (18.7)	22 (24.2)	58 (21.2)
計	92 (100.0)	91 (100.0)	91 (100.0)	274 (100.0)
病変の拡がりによる病型分類（lesion 1）, n (%)				
全大腸炎	33 (35.9)	40 (44.0)	30 (33.0)	103 (37.6)
左側大腸炎	49 (53.3)	41 (45.1)	50 (54.9)	140 (51.1)

	FE 999315 9 mg (N=92)	FE 999315 6 mg (N=91)	アサコール 3600 mg (N=91)	計 (N=274)
直腸炎	6 (6.5)	9 (9.9)	10 (11.0)	25 (9.1)
右側あるいは区域性大腸炎	4 (4.3)	1 (1.1)	1 (1.1)	6 (2.2)
計	92 (100.0)	91 (100.0)	91 (100.0)	274 (100.0)
病型分類（lesion 2）, n (%)				
直腸炎	6 (6.5)	9 (9.9)	10 (11.0)	25 (9.1)
その他	86 (93.5)	82 (90.1)	81 (89.0)	249 (90.9)
計	92 (100.0)	91 (100.0)	91 (100.0)	274 (100.0)
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UCDAI総スコア*				
n	92	91	91	274
Mean (SD)	6.78 (1.468)	6.74 (1.461)	6.70 (1.417)	6.74 (1.444)
Median (IQ-range)	7.00 (5.80;8.00)	7.00 (5.60;7.80)	6.80 (5.80;7.80)	7.00 (5.80;7.80)
Min;max	2.8;9.4	3.0;10.0	2.8;9.0	2.8;10.0
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UCDAI総スコア*				
n	92	91	91	274
Mean (SD)	6.55 (1.423)	6.58 (1.349)	6.40 (1.423)	6.51 (1.396)
Median (IQ-range)	6.80 (5.80;7.80)	6.80 (5.60;7.80)	6.60 (5.40;7.60)	6.80 (5.60;7.80)
Min;max	2.8;8.4	3.2;8.4	2.8;8.6	2.8;8.6
Visit 1～治験薬投与前に5-ASA製剤を投与されなかった被験者の割合, n (%)*				
治療なし	2 (2.2)	3 (3.3)	4 (4.4)	9 (3.3)

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合、*Full Analysis Set
-［000234 試験：評価資料 5.3.5.1-1 Table 7-4、Table 7-5、Table 7-9］から引用

CB-01-02/01 試験

CB-01-02/01 試験の人口統計学的特性を表 2.7.3.3-6 に示す。

安全性解析対象集団 509 例における人口統計学的特性のうち、性別について、9 mg 群では男性の割合が 63.0%（80/127 例）であり、他の 3 群〔50.0%（63/126 例）～56.6%（73/129 例）〕に比べ多かったが、性別を除く他の人口統計学的特性において、投与群間に差は認められなかった。ITT 解析対象集団の人口統計学的特性も同様であった。

表 2.7.3.3-6　人口統計学的特性：CB-01-02/01 試験（安全性解析対象集団）

	プラセボ N=129	FE 999315 9 mg N=127	FE 999315 6 mg N=126	アサコール N=127	計 N=509
年齢 (歳)					
Mean	41.7	41.7	43.2	44.0	42.7
SD	13.60	12.24	12.97	12.42	12.83
Median	41.0	42.0	43.0	45.0	43.0
Min, Max	18, 77	19, 68	18, 75	18, 72	18, 77
性別 n, (%)					
Male	73 (56.6)	80 (63.0)	63 (50.0)	71 (55.9)	287 (56.4)
Female	56 (43.4)	47 (37.0)	63 (50.0)	56 (44.1)	222 (43.6)
人種 n, (%)					
White or Caucasian	65 (50.4)	62 (48.8)	62 (49.2)	63 (49.6)	252 (49.5)
Black or African American	8 (6.2)	9 (7.1)	10 (7.9)	8 (6.3)	35 (6.9)
Hispanic or Latino	10 (7.8)	8 (6.3)	7 (5.6)	12 (9.4)	37 (7.3)
Asian	44 (34.1)	46 (36.2)	46 (36.5)	44 (34.6)	180 (35.4)
Other	2 (1.6)	2 (1.6)	1 (0.8)	0	5 (1.0)
身長 (cm)					
Mean	166.55	168.04	165.98	167.81	167.10
SD	10.33	11.74	9.90	10.88	10.74
Median	165.10	167.60	165.10	167.64	167.00
Min, Max	132.1, 190.5	140.0, 198.1	142.2, 188.0	142.2, 190.5	132.1, 198.1
体重 (kg)					
Mean	71.59	73.37	72.01	75.85	73.20
SD	21.15	20.02	19.64	21.17	20.52
Median	67.59	70.31	70.15	74.00	70.31
Min, Max	33.0, 151.5	33.0, 134.3	36.0, 131.5	35.0, 131.5	33.0, 151.5

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合
［CB-01-02/01 試験：添付資料 5.3.5.1-4 Table 12］から引用

CB-01-02/01 試験の潰瘍性大腸炎の病歴（ITT 解析対象集団）を表 2.7.3.3-7 に示す。

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。診断時の年齢、過去 2 年間の再燃の回数、現在の再燃の期間、直近の再燃の重症度、並びにスクリーニング時の UCDAI スコアについて、投与群間に特筆すべき差は認められなかった。

表 2.7.3.3-7　潰瘍性大腸炎の病歴：CB-01-02/01 試験（ITT 解析対象集団）

	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	計 N=489
罹病期間 (月)					
n	121	123	121	124	489
Mean	67.3	69.7	85.2	90.3	78.2
SD	88.45	87.20	102.17	111.83	98.19
Median	33.0	38.0	42.0	58.0	40.0
Min, Max	0, 461	0, 481	0, 602	0, 585	0, 602
診断時の年齢 (歳)					
n	121	123	121	124	489
Mean	35.3	35.7	36.6	36.2	36.0
SD	13.11	12.21	13.12	13.08	12.85
Median	33.0	34.0	36.0	35.0	34.0
Min, Max	16, 73	13, 66	7, 69	5, 68	5, 73
過去2年間の再燃の回数					
n	121	122	121	121	485
Mean	4.0	4.0	3.7	3.9	3.9
SD	4.72	9.46	4.53	7.79	6.93
Median	2.0	2.0	3.0	2.0	2.0
Min, Max	0, 24	0, 90	0, 30	0, 80	0, 90
Missing	0	1	0	3	4
現在の再燃の期間: n (%)					
< 1週	16 (13.2)	19 (15.4)	25 (20.7)	17 (13.7)	77 (15.7)
1 ～ 4週	44 (36.4)	47 (38.2)	47 (38.8)	47 (37.9)	185 (37.8)
5 ～ 8週	23 (19.0)	15 (12.2)	17 (14.0)	27 (21.8)	82 (16.8)
9 ～ 12週	16 (13.2)	11 (8.9)	10 (8.3)	11 (8.9)	48 (9.8)
3 ～ 6ヵ月	11 (9.1)	17 (13.8)	8 (6.6)	16 (12.9)	52 (10.6)
7 ～ 9ヵ月	5 (4.1)	6 (4.9)	5 (4.1)	1 (0.8)	17 (3.5)
10 ～ 12ヵ月	1 (0.8)	1 (0.8)	6 (5.0)	0	8 (1.6)
> 12ヵ月	3 (2.5)	1 (0.8)	3 (2.5)	2 (1.6)	9 (1.8)
直近の再燃の重症度: n (%)					
軽症	30 (24.8)	31 (25.2)	29 (24.0)	25 (20.2)	115 (23.5)
中等症	79 (65.3)	82 (66.7)	80 (66.1)	81 (65.3)	322 (65.8)
スクリーニング時のUCDAIスコア (日誌)					
n	108	114	115	114	451
Mean	6.6	6.3	6.5	6.8	6.6
SD	2.05	2.12	2.09	2.10	2.09
Median	7.0	7.0	6.0	7.0	7.0
Min, Max	1, 11	2, 10	2, 11	2, 11	1, 11
Missing	13	9	6	10	38
前治療あり: n (%)	N=129	N=127	N=126	N=127	N=509
メサラジン	78 (60.5)	61 (48.0)	81 (64.3)	74 (58.3)	294 (57.8)

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合
［CB-01-02/01 試験：添付資料 5.3.5.1-4 Table 13、Table 14］から引用

CB-01-02/02 試験

CB-01-02/02 試験の人口統計学的特性を表 2.7.3.3-8 に示す。

安全性解析対象集団 511 例における人口統計学的特性のうち、プラセボ群では男性の割合が 59.7%（77/129 例）であり、他の 3 群〔52.3%（67/128 例）～54.7%（70/128 例）〕に比べ多かったが、性別を除く他の人口統計学的特性において、投与群間に差は認められなかった。ITT 解析対象集団の人口統計学的特性も同様であった。

表 2.7.3.3-8　人口統計学的特性：CB-01-02/02 試験（安全性解析対象集団）

	プラセボ N=129	FE 999315 9 mg N=128	FE 999315 6 mg N=128	Entocort N=126	計 N=511
年齢 (歳)					
Mean	46.2	43.0	43.7	43.0	44.0
SD	13.30	13.67	14.09	13.93	13.77
Median	46.0	44.0	42.5	44.5	44.0
Min, Max	19, 75	20, 69	18, 74	19, 75	18, 75
性別 n (%)					
Male	77 (59.7)	70 (54.7)	67 (52.3)	66 (52.4)	280 (54.8)
Female	52 (40.3)	58 (45.3)	61 (47.7)	60 (47.6)	231 (45.2)
人種 n (%)					
White or Caucasian	129 (100)	126 (98.4)	128 (100)	126 (100)	509 (99.6)
Asian	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.2)
Other	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.2)
身長 (cm)					
n	129	128	128	125	510
Mean	172.83	171.88	171.43	170.61	171.70
SD	8.34	10.01	9.05	8.92	9.11
Median	173.0	173.0	171.25	170.0	172.0
Min, Max	155.0, 193.0	149.0, 198.0	153.0, 191.0	150.0, 192.0	149.0, 198.0
体重 (kg)					
n	129	128	128	126	511
Mean	76.79	74.54	73.64	72.75	74.44
SD	15.21	14.38	15.24	13.80	14.71
Median	77.00	75.00	71.50	71.65	75.00
Min, Max	46.0, 118.0	41.8, 113.4	44.0, 118.5	45.0, 108.0	41.8, 118.5

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合
［CB-01-02/02 試験：添付資料 5.3.5.1-5 Table 11］から引用

CB-01-02/02 試験の潰瘍性大腸炎の病歴を表 2.7.3.3-9 に示す。

罹病期間については、プラセボ群 80.1±91.53 ヵ月及び Entocort 群 72.5±71.22 ヵ月であり、6 mg 群 68.2±66.02 ヵ月、9 mg 群 68.8±83.66 ヵ月と比べ長かった。診断時の年齢、過去 2 年間の再燃の回数、現在の再燃の期間、直近の再燃の重症度、並びにスクリーニング時の UCDAI スコアについて、投与群間に特筆すべき差は認められなかった。

表 2.7.3.3-9　潰瘍性大腸炎の病歴：CB-01-02/02 試験（ITT 解析対象集団）

	プラセボ N=89	FE 999315 9 mg N=109	FE 999315 6 mg N=109	Entocort N=103	計 N=410
罹病期間 (月)					
n	89	109	109	103	410
Mean	80.1	68.8	68.2	72.5	72.0
SD	91.53	83.66	66.02	71.22	78.02
Median	48.0	38.0	47.0	55.0	47.0
Min, Max	0, 588	0, 455	3, 371	1, 374	0, 588
診断時の年齢 (歳)					
n	89	109	109	103	410
Mean	38.1	37.0	37.9	37.3	37.6
SD	11.62	13.55	12.98	12.76	12.76
Median	35.0	35.0	36.0	37.0	36.0
Min, Max	14, 68	13, 66	14, 66	12, 67	12, 68
過去2年間の再燃の回数					
n	88	109	109	101	407
Mean	2.8	2.7	2.6	2.9	2.7
SD	2.09	1.42	1.45	2.24	1.81
Median	2.0	3.0	2.0	2.0	2.0
Min, Max	0, 15	0, 8	0, 10	0, 15	0, 15
Missing	1	0	0	2	3
現在の再燃の期間: n (%)					
< 1週	5 (5.6)	8 (7.3)	7 (6.4)	4 (3.9)	24 (5.9)
1 ～ 4週	43 (48.3)	56 (51.4)	60 (55.0)	51 (49.5)	210 (51.2)
5 ～ 8週	25 (28.1)	25 (22.9)	20 (18.3)	25 (24.3)	95 (23.2)
9 ～ 12週	5 (5.6)	8 (7.3)	7 (6.4)	11 (10.7)	31 (7.6)
3 ～ 6ヵ月	6 (6.7)	9 (8.3)	12 (11.0)	4 (3.9)	31 (7.6)
7 ～ 9ヵ月	2 (2.2)	3 (2.8)	2 (1.8)	5 (4.9)	12 (2.9)
10 ～ 12ヵ月	2 (2.2)	0	0	1 (1.0)	3 (0.7)
直近の再燃の重症度: n (%)					
軽症	25 (28.1)	34 (31.2)	33 (30.3)	31 (30.1)	123 (30.0)
中等症	63 (70.8)	66 (60.6)	74 (67.9)	67 (65.0)	270 (65.9)
スクリーニング時のUCDAIスコア（日誌）					
n	83	108	108	97	396
Mean	6.8	6.8	6.7	6.9	6.8
SD	1.80	1.72	1.73	1.85	1.76
Median	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
Min, Max	2, 10	3, 10	3, 11	2, 11	2, 11
Missing	6	1	1	6	14
前治療あり: n (%)	N=129	N=128	N=128	N=126	N=511
メサラジン	75 (58.1)	66 (51.6)	77 (60.2)	70 (55.6)	288 (56.4)

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合
［CB-01-02/02 試験：添付資料 5.3.5.1-5 Table 12、Table 13］から引用

2.7.3.3.4　全有効性試験の結果の比較検討

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相試験の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 試験において 000234 試験と共通する有効性評価項目について、当該 2 試験の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。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。

2.7.3.3.4.1　UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量

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。

2.7.3.3.4.1.1　投与後 8 週時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 UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量

投与後 8 週時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 UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量（FAS）を表 2.7.3.3-10 に示す。

FAS を対象に LOCF を適用した主解析において、投与後 8 週時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 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 2.7.3.3-10 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
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

投与後 8 週時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 UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量〔Completer（FAS）〕を表 2.7.3.3-11 に示す。

Completer（FAS）における投与後 8 週時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 UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量は、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 2.7.3.3-11 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 9-3］から引用

2.7.3.3.4.1.2 投与後 8 週時の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

投与後 8 週時の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 総スコアのベースラインからの変化量（FAS）を表 2.7.3.3-12 に示す。

FAS における投与後 8 週時の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 総スコアのベースラインからの変化量は、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）〕であり、両群共に投与後 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 0.45〔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 2.7.3.3-12 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

投与後 8 週時の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 総スコアのベースラインからの変化量〔Completer（FAS）〕を表 2.7.3.3-13 に示す。

Completer（FAS）における投与後 8 週時の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 総スコアのベースラインからの変化量は、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）〕であり、両群共に投与後 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 0.12〔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 2.7.3.3-13 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〔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
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

2.7.3.3.4.1.3 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判定の一致割合（独立中央判定委員会判定若しくは治験担当医師判定の粘膜所見サブスコアを用いた UCDAI 総スコア）

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、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の一致割合を評価した。

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 2.7.3.3-14 に示す。

FAS において、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、ベースラインでは約 70%、投与後 8 週時（Visit 5／試験終了時）では約 62%（スコア 0、1、2、3 の合計）であった［000234 試験：添付資料 5.3.5.1-1 EoT Table 6.1.2.51］。この一致割合は、Baron ら(3)及び松井らの報告(4)における約 60%と同程度であった。したがって、本試験における治験担当医師による粘膜所見サブスコアを用いた UCDAI スコアの評価は適切であることが確認された。

表 2.7.3.3-14 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

2.7.3.3.4.2 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〔FAS、Completer（FAS）〕を表 2.7.3.3-15 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）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 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 2.7.3.3-15 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 9-16、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 2.7.3.3-16 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 2.7.3.3-16 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 2.7.3.3-17 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 2.7.3.3-17 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 2.7.3.3-18 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（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 2.7.3.3-18 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：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 9］から引用

以上より、国内外の第Ⅲ相試験において、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 週時に臨床的・内視鏡的寛解が認められた被験者の割合は、日本人では外国人と比べ低かったものの、本剤 9 mg の治療効果が示唆された。

2.7.3.3.4.3 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〔FAS、Completer（FAS）〕を表 2.7.3.3-19 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）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 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 2.7.3.3-19 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 9-20、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 2.7.3.3-20 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 2.7.3.3-20 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、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 2.7.3.3-21 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 33.3%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 2.7.3.3-21 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 2.7.3.3-22 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。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 2.7.3.3-22 投与後 8 週時に臨床的改善が認められた被験者の割合：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 11］から引用

2.7.3.3.4.4 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 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〔FAS、Completer（FAS）〕を表 2.7.3.3-23 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 群と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に統計学的な有意差は認められなかった（オッズ比 0.54、ロジスティック回帰分析、p=0.0544）。6 mg 群ではアサコール群間に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）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 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 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 2.7.3.3-23 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。
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 9-22、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 2.7.3.3-24 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 2.7.3.3-24 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 2.7.3.3-25 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 2.7.3.3-25 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 2.7.3.3-26 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。

表 2.7.3.3-26 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：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
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 12］から引用

2.7.3.3.4.5 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〔FAS、Completer（FAS）〕を表 2.7.3.3-27 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）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 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。

表 2.7.3.3-27 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 9-24、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 2.7.3.3-28 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 2.7.3.3-28 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[a] 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 2.7.3.3-29 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 Entocort 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%、Entocort 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 2.7.3.3-29 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 2.7.3.3-30 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な有意に高かった（CMH 検定、それぞれ p=0.0015 及び p=0.0294）。

表 2.7.3.3-30 投与後 8 週時に臨床的寛解が認められた被験者の割合：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 15］から引用

2.7.3.3.4.6 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〔FAS、Completer（FAS）〕を表 2.7.3.3-31 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）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 8%、6 mg 群 16%、アサコール群 11%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 2.7.3.3-31 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 9-26、Table 9-27］から引用

2.7.3.3.5　部分集団における結果の比較

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、スクリーニング時の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］。

主な部分集団解析の結果を表 2.7.3.3-32 に示す。

FAS 及び Completer（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、各部分集団で全体の集団と異なる傾向は認められなかった。

表 2.7.3.3-32　主要評価項目の主な部分集団解析：000234 試験〔FAS、Completer（FAS）〕

		Treatment		N	調整値 (95% CI)	アサコール 3600 mg との投与群間差 (95% CI)	p 値
性別	FAS	男性					
			FE 999315 9 mg	57	-1.14 (-1.80 ; -0.47)	0.41 (-0.58 ; 1.40)	0.4119
			FE 999315 6 mg	46	0.01 (-0.73 ; 0.75)	1.56 (0.52 ; 2.60)	0.0036
			アサコール 3600 mg	47	-1.55 (-2.28 ; -0.82)		
		女性					
			FE 999315 9 mg	34	-0.43 (-1.41 ; 0.55)	0.79 (-0.52 ; 2.10)	0.2352
			FE 999315 6 mg	45	-0.05 (-0.90 ; 0.80)	1.17 (-0.05 ; 2.39)	0.0600
			アサコール 3600 mg	43	-1.22 (-2.09 ; -0.35)		
	Completer（FAS）	男性					
			FE 999315 9 mg	40	-2.03 (-2.75 ; -1.31)	-0.03 (-1.04 ; 0.98)	0.9479
			FE 999315 6 mg	30	-1.04 (-1.87 ; -0.20)	0.96 (-0.13 ; 2.06)	0.0827
			アサコール 3600 mg	42	-2.00 (-2.70 ; -1.30)		
		女性					
			FE 999315 9 mg	25	-1.26 (-2.32 ; -0.20)	0.52 (-0.88 ; 1.91)	0.4641
			FE 999315 6 mg	24	-1.88 (-2.97 ; -0.79)	-0.11 (-1.53 ; 1.31)	0.8815
			アサコール 3600 mg	35	-1.78 (-2.68 ; -0.87)		
年齢 (歳)	FAS	< 65					
			FE 999315 9 mg	81	-1.00 (-1.59 ; -0.41)	0.25 (-0.58 ; 1.08)	0.5477
			FE 999315 6 mg	84	-0.13 (-0.71 ; 0.45)	1.12 (0.30 ; 1.94)	0.0077
			アサコール 3600 mg	83	-1.25 (-1.83 ; -0.67)		
		≥ 65					
			FE 999315 9 mg	10	0.15 (-1.38 ; 1.68)	3.25 (0.86 ; 5.63)	0.0102
			FE 999315 6 mg	7	1.36 (-0.48 ; 3.21)	4.46 (1.84 ; 7.08)	0.0020
			アサコール 3600 mg	7	-3.10 (-4.93 ; -1.26)		
	Completer（FAS）	< 65					
			FE 999315 9 mg	61	-1.70 (-2.33 ; -1.07)	0.13 (-0.73 ; 0.99)	0.7616

			Treatment	N	調整値 (95% CI)	アサコール 3600 mg との投与群間差 (95% CI)	p 値
			FE 999315 6 mg	51	-1.48 (-2.16 ; -0.79)	0.35 (-0.55 ; 1.26)	0.4412
			アサコール 3600 mg	70	-1.83 (-2.42 ; -1.24)		
		≥ 65					
			FE 999315 9 mg	4	-1.95 (-4.49 ; 0.60)	1.17 (-2.03 ; 4.38)	0.4343
			FE 999315 6 mg	3	0.40 (-2.68 ; 3.48)	3.52 (-0.23 ; 7.26)	0.0628
			アサコール 3600 mg	7	-3.12 (-5.07 ; -1.16)		
ベースラインの UCDAI 総スコア	FAS	<6					
			FE 999315 9 mg	20	-0.41 (-1.52 ; 0.70)	0.42 (-1.15 ; 1.99)	0.5943
			FE 999315 6 mg	20	-0.23 (-1.34 ; 0.88)	0.60 (-0.96 ; 2.17)	0.4440
			アサコール 3600 mg	20	-0.83 (-1.94 ; 0.28)		
		≥6					
			FE 999315 9 mg	71	-0.99 (-1.63 ; -0.35)	0.56 (-0.35 ; 1.47)	0.2260
			FE 999315 6 mg	71	0.03 (-0.61 ; 0.67)	1.58 (0.67 ; 2.49)	0.0007
			アサコール 3600 mg	70	-1.55 (-2.20 ; -0.91)		
	Completer（FAS）	<6					
			FE 999315 9 mg	15	-0.66 (-1.81 ; 0.49)	0.27 (-1.27 ; 1.81)	0.7257
			FE 999315 6 mg	15	-1.48 (-2.63 ; -0.32)	-0.55 (-2.09 ; 0.99)	0.4765
			アサコール 3600 mg	19	-0.93 (-1.95 ; 0.10)		
		≥6					
			FE 999315 9 mg	50	-2.05 (-2.76 ; -1.34)	0.22 (-0.76 ; 1.19)	0.6592
			FE 999315 6 mg	39	-1.32 (-2.13 ; -0.51)	0.95 (-0.10 ; 1.99)	0.0753
			アサコール 3600 mg	58	-2.27 (-2.93 ; -1.61)		
現在の再燃の期間（月）	FAS	<6					
			FE 999315 9 mg	75	-0.93 (-1.55 ; -0.32)	0.84 (-0.05 ; 1.73)	0.0647
			FE 999315 6 mg	70	-0.05 (-0.69 ; 0.59)	1.72 (0.82 ; 2.63)	0.0002
			アサコール 3600 mg	70	-1.77 (-2.41 ; -1.13)		
		≥6					
			FE 999315 9 mg	16	-0.59 (-1.83 ; 0.65)	-0.51 (-2.17 ; 1.15)	0.5397
			FE 999315 6 mg	21	0.11 (-0.97 ; 1.18)	0.19 (-1.36 ; 1.73)	0.8099
			アサコール 3600 mg	20	-0.08 (-1.18 ; 1.02)		
	Completer（FAS）	<6					
			FE 999315 9 mg	54	-1.75 (-2.41 ; -1.08)	0.53 (-0.39 ; 1.45)	0.2536
			FE 999315 6 mg	39	-1.60 (-2.39 ; -0.82)	0.67 (-0.33 ; 1.68)	0.1879
			アサコール 3600 mg	61	-2.28 (-2.91 ; -1.65)		
		≥6					
			FE 999315 9 mg	11	-1.60 (-2.99 ; -0.21)	-0.94 (-2.75 ; 0.86)	0.2979
			FE 999315 6 mg	15	-0.75 (-1.95 ; 0.44)	-0.09 (-1.76 ; 1.57)	0.9090
			アサコール 3600 mg	16	-0.66 (-1.81 ; 0.50)		
罹病期間（年）	FAS	<5					
			FE 999315 9 mg	29	-0.86 (-1.85 ; 0.12)	-0.17 (-1.46 ; 1.13)	0.7987
			FE 999315 6 mg	44	-0.26 (-1.06 ; 0.54)	0.44 (-0.73 ; 1.60)	0.4580
			アサコール 3600 mg	39	-0.70 (-1.54 ; 0.15)		
		≥5					
			FE 999315 9 mg	62	-0.88 (-1.56 ; -0.21)	1.04 (0.04 ; 2.04)	0.0424
			FE 999315 6 mg	47	0.22 (-0.56 ; 0.99)	2.14 (1.07 ; 3.21)	0.0001
			アサコール 3600 mg	51	-1.92 (-2.67 ; -1.18)		
	Completer（FAS）	<5					

		Treatment	N	調整値 (95% CI)	アサコール 3600 mg との投与群間差 (95% CI)	p 値
		FE 999315 9 mg	22	-1.89 (-2.87 ; -0.92)	-0.47 (-1.75 ; 0.82)	0.4689
		FE 999315 6 mg	28	-1.49 (-2.35 ; -0.62)	-0.07 (-1.27 ; 1.14)	0.9132
		アサコール 3600 mg	30	-1.42 (-2.26 ; -0.59)		
		≥5				
		FE 999315 9 mg	43	-1.60 (-2.38 ; -0.83)	0.66 (-0.42 ; 1.73)	0.2277
		FE 999315 6 mg	26	-1.31 (-2.31 ; -0.31)	0.95 (-0.29 ; 2.20)	0.1329
		アサコール 3600 mg	47	-2.26 (-3.00 ; -1.52)		
病変の拡がりによる病型分類	FAS	全大腸炎				
		FE 999315 9 mg	33	-0.64 (-1.61 ; 0.33)	0.98 (-0.43 ; 2.40)	0.1695
		FE 999315 6 mg	40	-0.44 (-1.32 ; 0.45)	1.19 (-0.16 ; 2.54)	0.0843
		アサコール 3600 mg	30	-1.62 (-2.65 ; -0.60)		
		左側大腸炎				
		FE 999315 9 mg	48	-0.95 (-1.73 ; -0.18)	0.49 (-0.59 ; 1.58)	0.3692
		FE 999315 6 mg	41	0.30 (-0.53 ; 1.14)	1.75 (0.62 ; 2.88)	0.0026
		アサコール 3600 mg	50	-1.45 (-2.20 ; -0.69)		
		直腸炎				
		FE 999315 9 mg	6	-0.40 (-2.22 ; 1.43)	-0.06 (-2.40 ; 2.28)	0.9596
		FE 999315 6 mg	9	-0.04 (-1.52 ; 1.43)	0.30 (-1.77 ; 2.36)	0.7688
		アサコール 3600 mg	9	-0.34 (-1.79 ; 1.12)		
		右側あるいは区域性大腸炎				
		FE 999315 9 mg	4	-2.12 (-5.23 ; 1.00)	1.57 (-5.93 ; 9.07)	0.4625
		FE 999315 6 mg	1	4.76 (-2.22 ; 11.74)	8.45 (-2.22 ; 19.12)	0.0765
		アサコール 3600 mg	1	-3.69 (-10.55 ; 3.17)		
	Completer（FAS）	全大腸炎				
		FE 999315 9 mg	19	-1.97 (-3.20 ; -0.75)	0.24 (-1.38 ; 1.87)	0.7682
		FE 999315 6 mg	27	-1.56 (-2.59 ; -0.53)	0.66 (-0.83 ; 2.14)	0.3812
		アサコール 3600 mg	25	-2.22 (-3.29 ; -1.15)		
		左側大腸炎				
		FE 999315 9 mg	38	-1.59 (-2.38 ; -0.79)	0.22 (-0.85 ; 1.30)	0.6826
		FE 999315 6 mg	22	-1.47 (-2.51 ; -0.43)	0.33 (-0.93 ; 1.60)	0.6020
		アサコール 3600 mg	45	-1.81 (-2.53 ; -1.08)		
		直腸炎				
		FE 999315 9 mg	5	-0.76 (-2.59 ; 1.07)	0.98 (-1.48 ; 3.45)	0.4010
		FE 999315 6 mg	5	-0.27 (-2.10 ; 1.57)	1.48 (-1.00 ; 3.95)	0.2178
		アサコール 3600 mg	6	-1.74 (-3.40 ; -0.09)		
		右側あるいは区域性大腸炎				
		FE 999315 9 mg	3	-2.50 (-4.83 ; -0.17)	0.60 (-4.49 ; 5.68)	0.3765
		FE 999315 6 mg				
		アサコール 3600 mg	1	-3.10 (-7.38 ; 1.19)		
臨床経過による分類	FAS	初回発作型				
		FE 999315 9 mg				
		FE 999315 6 mg	2	6.73 (;)	24.40 (;)	
		アサコール 3600 mg	1	-17.67 (;)		
		再燃寛解型				
		FE 999315 9 mg	72	-0.72 (-1.35 ; -0.08)	0.80 (-0.11 ; 1.71)	0.0841
		FE 999315 6 mg	72	0.17 (-0.46 ; 0.80)	1.69 (0.78 ; 2.60)	0.0003
		アサコール 3600 mg	67	-1.52 (-2.17 ; -0.86)		

		Treatment	N	調整値 (95% CI)	アサコール 3600 mg との投与群間差 (95% CI)	p 値
		慢性持続型				
		FE 999315 9 mg	19	-1.46 (-2.65 ; -0.27)	-0.45 (-2.08 ; 1.18)	0.5845
		FE 999315 6 mg	17	-0.65 (-1.91 ; 0.61)	0.36 (-1.32 ; 2.04)	0.6667
		アサコール 3600 mg	22	-1.01 (-2.12 ; 0.10)		
	Completer（FAS）	初回発作型				
		FE 999315 9 mg				
		FE 999315 6 mg	2	6.73 (;)	24.40 (;)	
		アサコール 3600 mg	1	-17.67 (;)		
		再燃寛解型				
		FE 999315 9 mg	47	-1.79 (-2.50 ; -1.08)	0.45 (-0.52 ; 1.42)	0.3573
		FE 999315 6 mg	38	-1.43 (-2.22 ; -0.64)	0.81 (-0.22 ; 1.85)	0.1203
		アサコール 3600 mg	55	-2.24 (-2.90 ; -1.58)		
		慢性持続型				
		FE 999315 9 mg	18	-1.55 (-2.75 ; -0.34)	-0.41 (-2.06 ; 1.23)	0.6148
		FE 999315 6 mg	14	-1.25 (-2.62 ; 0.12)	-0.12 (-1.89 ; 1.65)	0.8919
		アサコール 3600 mg	21	-1.13 (-2.25 ; -0.02)		
Visit 1 までの前治療	FAS	あり				
		FE 999315 9 mg	91	-0.87 (-1.42 ; -0.31)	0.53 (-0.26 ; 1.31)	0.1893
		FE 999315 6 mg	90	-0.01 (-0.57 ; 0.55)	1.39 (0.60 ; 2.18)	0.0006
		アサコール 3600 mg	90	-1.39 (-1.95 ; -0.84)		
		なし				
		FE 999315 9 mg				
		FE 999315 6 mg	1	-1.00 (;)	(;)	
		アサコール 3600 mg				
	Completer（FAS）	あり				
		FE 999315 9 mg	65	-1.71 (-2.32 ; -1.11)	0.22 (-0.60 ; 1.04)	0.5956
		FE 999315 6 mg	53	-1.40 (-2.07 ; -0.73)	0.54 (-0.34 ; 1.41)	0.2266
		アサコール 3600 mg	77	-1.93 (-2.49 ; -1.38)		
		なし				
		FE 999315 9 mg				
		FE 999315 6 mg	1	-1.00 (;)	(;)	
		アサコール 3600 mg				
Visit1 から治験薬投与までの前治療	FAS	あり				
		FE 999315 9 mg	86	-0.84 (-1.42 ; -0.27)	0.55 (-0.26 ; 1.35)	0.1847
		FE 999315 6 mg	86	-0.03 (-0.60 ; 0.55)	1.36 (0.55 ; 2.17)	0.0011
		アサコール 3600 mg	88	-1.39 (-1.96 ; -0.82)		
		なし				
		FE 999315 9 mg	5	-1.33 (-4.07 ; 1.42)	0.33 (-5.08 ; 5.75)	0.8915
		FE 999315 6 mg	5	0.19 (-2.47 ; 2.85)	1.85 (-3.31 ; 7.01)	0.4329
		アサコール 3600 mg	2	-1.66 (-6.11 ; 2.80)		
	Completer（FAS）	あり				
		FE 999315 9 mg	60	-1.75 (-2.38 ; -1.12)	0.19 (-0.66 ; 1.04)	0.6561
		FE 999315 6 mg	51	-1.44 (-2.12 ; -0.75)	0.50 (-0.39 ; 1.39)	0.2663
		アサコール 3600 mg	75	-1.94 (-2.51 ; -1.38)		
		なし				
		FE 999315 9 mg	5	-1.26 (-4.53 ; 2.01)	0.53 (-6.00 ; 7.06)	0.8486

Treatment	N	調整値 (95% CI)	アサコール 3600 mg との投与群間差 (95% CI)	p 値
FE 999315 6 mg	3	-0.51 (-4.56 ; 3.54)	1.28 (-5.32 ; 7.88)	0.6520
アサコール 3600 mg	2	-1.79 (-7.10 ; 3.52)		

N：被験者数
［000234 試験：添付資料 5.3.5.1-1 EoT Section 6.1.2、Section 6.4.1］から引用

以下に、主要評価項目である投与後 8 週時の UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量に関して、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 年間の再燃の回数 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

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、スクリーニング時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、投与後 8 週時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 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(5)、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。

上記に示すとおり、いくつかの部分集団では、本剤 9 mg とアサコール 3600 mg は同程度の寛解導入効果を示すことが示唆される結果が得られた。

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 試験の併合解析対象集団における主要評価項目の部分集団解析結果を表 2.7.3.3-33 に示す。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。

- 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

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、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る。

- ベースラインの UCDAI 総スコア

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（6 未満：CMH 検定、p=0.0235、6 以上：CMH 検定、p=0.0036）、軽症及び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、高いプラセボ効

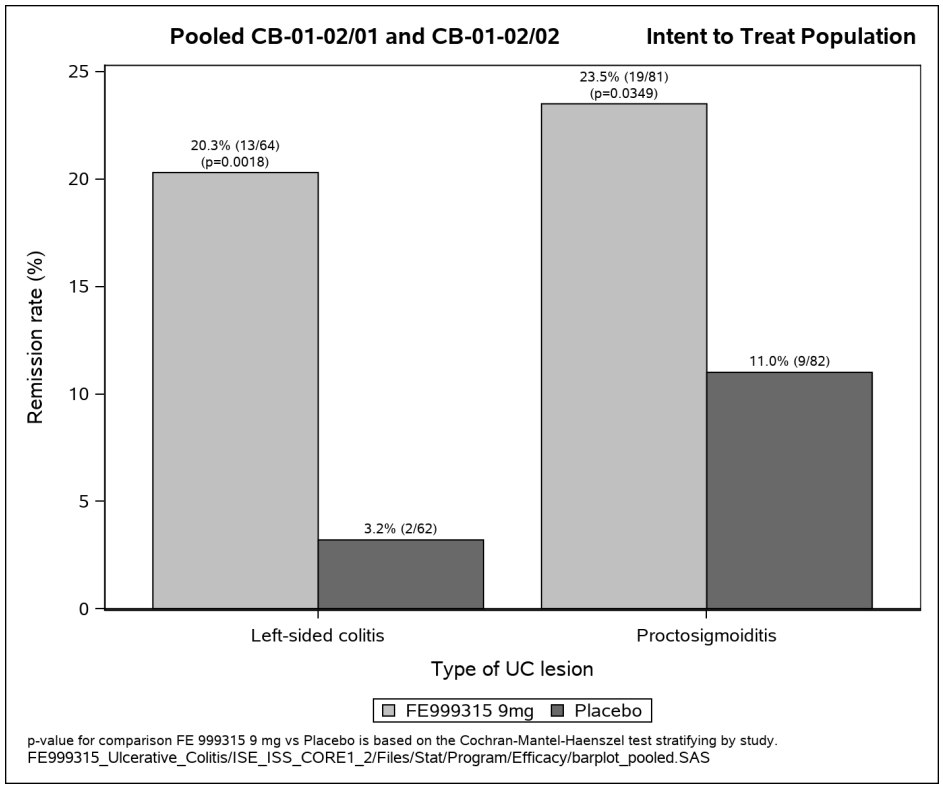
果を認めた。このプラセボ効果については、罹病期間が短く、症状の自己評価に慣れていないため、少しの症状改善でも高い評価になった可能性や、罹病期間が短く症状が安定せず薬物治療以外の要因でも効果を認めることができた可能性などが考えられる。したがって、プラセボ群に対し統計学的な有意差が得られなかったと考えられる（1 年未満：CMH 検定、p=0.7887、5 年未満：CMH 検定、p=0.0693）。

- 現在の再燃の期間

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、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）、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

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（直腸・S 状結腸炎：CMH 検定、p=0.0349、左側大腸炎：CMH 検定、p=0.0018）、遠位大腸まで薬剤が到達し、本剤 9 mg が効果を発揮したと考えられる結果であった（図 2.7.3.3-1）。



［併合解析：添付資料 5.3.5.3-3 Figure 1.18］から引用

図 2.7.3.3-1　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の部分集団解析（左側大腸炎及び直腸・S 状結腸炎）：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）

- 前治療

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、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（Visit 1 まで前治療なし：CMH 検定、p=0.0056、Visit 1 から治験薬投与まで前治療なし：CMH 検定、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（Visit 1 まで前治療あり：CMH 検定、p=0.0101、Visit 1 から治験薬投与まで前治療あり：CMH 検定、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、プラセボとの群間差において人種間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］。

表 2.7.3.3-33 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の部分集団解析：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）

		部分集団	9 mg n/N (%)	プラセボ n/N (%)	プラセボとの群間差 (95%CI) (%)	p値 χ^2検定	p値 Fisherの直接確率検定	p値 CMH検定
性別	CB-01-02/01	女性	9/46 (19.6)	3/53 (5.7)	13.9 (0.9 , 26.9)	0.0345	0.0607	
		男性	13/77 (16.9)	6/68 (8.8)	8.1 (-2.7 , 18.8)	0.1512	0.2175	
	CB-01-02/02	女性	7/45 (15.6)	1/32 (3.1)	12.4 (0.2 , 24.6)	0.0781	0.1296	
		男性	12/64 (18.8)	3/57 (5.3)	13.5 (2.3 , 24.7)	0.0246	0.0287	
	併合解析	女性	16/91 (17.6)	4/85 (4.7)	12.9 (3.9 , 21.9)			0.0062
		男性	25/141 (17.7)	9/125 (7.2)	10.5 (2.8 , 18.3)			0.0105
年齢	CB-01-02/01	≤60	20/117 (17.1)	9/109 (8.3)	8.8 (0.3 , 17.4)	0.0472	0.0719	
		>60	2/6 (33.3)	0/12 (0.0)	33.3 (-4.4 , 71.1)	0.0339	0.0980	
	CB-01-02/02	≤60	17/99 (17.2)	3/77 (3.9)	13.3 (4.7 , 21.9)	0.0059	0.0073	
		>60	2/10 (20.0)	1/12 (8.3)	11.7 (-17.6 , 41.0)	0.4272	0.5714	
	併合解析	≤60	37/216 (17.1)	12/186 (6.5)	10.7 (4.5 , 16.8)			0.0010
		>60	4/16 (25.0)	1/24 (4.2)	20.8 (-1.8 , 43.5)			0.0594
ベースラインのUCDAI総スコア	CB-01-02/01	<6	11/42 (26.2)	5/36 (13.9)	12.3 (-5.1 , 29.7)	0.1798	0.2616	
		≥6	11/81 (13.6)	4/84 (4.8)	8.8 (0.1 , 17.6)	0.0489	0.0600	
	CB-01-02/02	<6	8/27 (29.6)	2/25 (8.0)	21.6 (1.4 , 41.9)	0.0480	0.0777	
		≥6	11/82 (13.4)	2/64 (3.1)	10.3 (1.8 , 18.8)	0.0303	0.0395	
	併合解析	<6	19/69 (27.5)	7/61 (11.5)	16.1 (2.8 , 29.3)			0.0235
		≥6	22/163 (13.5)	6/148 (4.1)	9.4 (3.3 , 15.6)			0.0036
罹病期間 (年)	CB-01-02/01	≤1	4/34 (11.8)	6/35 (17.1)	-5.4 (-21.9 , 11.2)	0.5258	0.7343	
		>1	18/89 (20.2)	3/86 (3.5)	16.7 (7.5 , 25.9)	0.0007	0.0008	
	CB-01-02/02	≤1	4/22 (18.2)	2/15 (13.3)	4.8 (-18.7 , 28.4)	0.6944	1.0000	
		>1	15/87 (17.2)	2/74 (2.7)	14.5 (5.8 , 23.3)	0.0028	0.0035	
	併合解析	≤1	8/56 (14.3)	8/50 (16.0)	-1.7 (-15.4 , 12.0)			0.7887
		>1	33/176 (18.8)	5/160 (3.1)	15.6 (9.3 , 22.0)			<0.0001
	CB-01-02/01	≤5	13/77 (16.9)	9/79 (11.4)	5.5 (-5.4 , 16.4)	0.3246	0.3641	
		>5	9/46 (19.6)	0/42 (0.0)	19.6 (8.1 , 31.0)	0.0025	0.0027	
	CB-01-02/02	≤5	13/71 (18.3)	4/51 (7.8)	10.5 (-1.2 , 22.1)	0.0996	0.1180	
		>5	6/38 (15.8)	0/38 (0.0)	15.8 (4.2 , 27.4)	0.0107	0.0253	
	併合解析	≤5	26/148 (17.6)	13/130 (10.0)	7.6 (-0.4 , 15.6)			0.0693
		>5	15/84 (17.9)	0/80 (0.0)	17.9 (9.7 , 26.0)			<0.0001
現在の再燃の期間 (月)	CB-01-02/01	<6	20/108 (18.5)	8/107 (7.5)	11.0 (2.2 , 19.9)	0.0162	0.0245	
		≥6	1/9 (11.1)	1/12 (8.3)	2.8 (-23.0 , 28.6)	0.8301	1.0000	
	CB-01-02/02	<6	18/105 (17.1)	4/84 (4.8)	12.4 (3.9 , 20.9)	0.0084	0.0109	
		≥6	1/4 (25.0)	0/4 (0.0)	25.0 (-17.4 , 67.4)	0.2850	1.0000	
	併合解析	<6	38/213 (17.8)	12/191 (6.3)	11.6 (5.4 , 17.7)			0.0004
		≥6	2/13 (15.4)	1/16 (6.3)	9.1 (-13.8 , 32.1)			0.4472
病変の拡がりによる病型分類	CB-01-02/01	直腸・S状結腸炎	8/34 (23.5)	5/41 (12.2)	11.3 (-6.1 , 28.8)	0.1967	0.2318	
		左側大腸炎	10/32 (31.3)	2/34 (5.9)	25.4 (7.5 , 43.3)	0.0076	0.0103	
		全大腸炎	1/18 (5.6)	1/17 (5.9)	-0.3 (-15.7 , 15.1)	0.9668	1.0000	
		その他	3/38 (7.9)	1/23 (4.3)	3.5 (-8.4 , 15.5)	0.5876	1.0000	

		部分集団	9 mg n/N (%)	プラセボ n/N (%)	プラセボとの群間差 (95%CI) (%)	p値 χ^2検定	p値 Fisherの直接確率検定	p値 CMH検定
	CB-01-02/02	直腸・S状結腸炎	11/47 (23.4)	4/41 (9.8)	13.6 (-1.5 , 28.8)	0.0894	0.1539	
		左側大腸炎	3/32 (9.4)	0/28 (0.0)	9.4 (-0.7 , 19.5)	0.0965	0.2407	
		全大腸炎	0/7 (0.0)	0/7 (0.0)	(,)			
		その他	4/22 (18.2)	0/13 (0.0)	18.2 (2.1 , 34.3)	0.1023	0.2735	
	併合	直腸・S状結腸炎	19/81 (23.5)	9/82 (11.0)	12.5 (1.0 , 23.9)			0.0349
		左側大腸炎	13/64 (20.3)	2/62 (3.2)	17.1 (6.3 , 27.9)			0.0018
		全大腸炎	1/25 (4.0)	1/24 (4.2)	-0.2 (-11.3 , 10.9)			0.9673
		その他	7/60 (11.7)	1/36 (2.8)	8.9 (-0.8 , 18.6)			0.1311
Visit 1までの前治療	CB-01-02/01	あり	12/61 (19.7)	6/74 (8.1)	11.6 (-0.2 , 23.3)	0.0492	0.0734	
		なし	10/62 (16.1)	3/47 (6.4)	9.7 (-1.8 , 21.3)	0.1200	0.1452	
	CB-01-02/02	あり	12/77 (15.6)	4/62 (6.5)	9.1 (-1.0 , 19.3)	0.0935	0.1135	
		なし	7/32 (21.9)	0/27 (0.0)	21.9 (7.6 , 36.2)	0.0096	0.0125	
	併合解析	あり	24/138 (17.4)	10/136 (7.4)	10.0 (2.3 , 17.7)			0.0101
		なし	17/94 (18.1)	3/74 (4.1)	14.0 (5.0 , 23.0)			0.0056
Visit 1から治験薬投与までの前治療	CB-01-02/01	あり	12/67 (17.9)	7/77 (9.1)	8.8 (-2.4 , 20.0)	0.1188	0.1424	
		なし	10/56 (17.9)	2/44 (4.5)	13.3 (1.5 , 25.1)	0.0420	0.0616	
	CB-01-02/02	あり	10/71 (14.1)	4/62 (6.5)	7.6 (-2.5 , 17.8)	0.1525	0.1706	
		なし	9/38 (23.7)	0/27 (0.0)	23.7 (10.2 , 37.2)	0.0064	0.0079	
	併合解析	あり	22/138 (15.9)	11/139 (7.9)	8.0 (0.4 , 15.6)			0.0350
		なし	19/94 (20.2)	2/71 (2.8)	17.4 (8.4 , 26.4)			0.0010
人種[a]	CB-01-02/01	アジア人	10/44 (22.7)	5/39 (12.8)	9.9 (-6.3 , 26.1)	0.2417	0.2691	
		白人	10/60 (16.7)	4/64 (6.3)	10.4 (-0.7 , 21.6)	0.0670	0.0896	
		その他	2/19 (10.5)	0/18 (0.0)	10.5 (-3.3 , 24.3)	0.1570	0.4865	

N：被験者数、n：観察された被験者数、% ：被験者の割合、a：人種は CB-01-02/01 試験のみのデータ
［併合解析：添付資料 5.3.5.3-3 Table 6.2、Table 6.4、Table 6.6、Table 6.8、Table 6.10、Table 6.12、Table 6.14、Table 6.16、Table 6.18、Table 6.20、Table 6.22、Table 6.24、Table 6.26、Table 6.28、Table 6.30、Table 6.32、Table 6.34、Table 6.36］から引用

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

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、効能又は効果、並びに用法及び用量を以下のとおりとした。

【効能又は効果】活動期潰瘍性大腸炎（重症を除く）

【用法及び用量】通常、成人にはブデソニドとして 9 mg を 1 日 1 回朝経口投与する。

本項では、国内外の潰瘍性大腸炎患者を対象とした臨床情報に基づく推奨用法・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、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 を用いたパイロット試験を実施した結果、投与後 4 週時に CAI スコアがベースラインから 50%

以上減少した、又は臨床的寛解（CAI スコアが 4 以下）が認められた被験者数は、A 群（第 I 期及び第Ⅱ期を通じて本剤 9 mg を 8 週間投与）8 例（47.06%）、B 群（第 I 期にプラセボを 4 週間投与、第Ⅱ期に本剤 9 mg を 4 週間投与）5 例（33.33%）であり、投与群間の被験者数に統計学的な有意差は認められなかった（χ^2 検定、p=0.1393）。不変又は増悪が認められた被験者数は、A 群では 1 例（5.88%）であったが、B 群では 5 例（33.33%）と A 群と比べ多かった。また、A 群では、投与後 4 週時に CAI スコア及び内視鏡的粘膜所見の重症度スコアがベースラインから統計学的に有意に減少した（Wilcoxon 符号順位検定、それぞれ p<0.0001 及び p=0.0129）。さらに、投与後 8 週時も CAI スコア及び内視鏡的粘膜所見の重症度スコアはベースラインから統計学的に有意に減少した（Wilcoxon 符号順位検定、それぞれ p=0.0117 及び p=0.0391）。したがって、中等症（軽症含む）の活動期左側潰瘍性大腸炎患者に対し、本剤 9 mg を 4 週間投与した場合、速やかな臨床効果が認められることが示唆された。また B 群において、第Ⅱ期に本剤 9 mg を 4 週間投与した結果、一部の被験者で臨床効果が認められた。

以上より、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。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。

CRO-03-53 試験の結果を踏まえ、海外第III相試験 CB-01-02/01 試験並びに 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。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、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 試験及び 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。

当該 2 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。

以上より、海外において、軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者の寛解導入における本剤の推奨用量は 9 mg であることが示され、2021 年 9 月時点で、海外では既に 75 以上の国及び地域において、本剤 9 mg の 1 日 1 回経口投与の用法・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。

本試験の結果を総合的に判断すると、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、本剤の推奨用量は、海外承認用量と同一の 9 mg であると考える。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

外国人の寛解維持期の潰瘍性大腸炎患者を対象に、本剤 6 mg の長期投与時の安全性及び有効性について検討した海外第Ⅲ相試験 CB-01-02/04 試験において、評価可能解析対象集団での投与後 1、3、6、9 及び 12 ヵ月時に臨床的寛解が認められた被験者の割合は、88.2%、96.8%、80.0%、95.0%及び 93.3%であり、その効果は 12 ヵ月を通じて持続し、耐薬性若しくは効果の減弱は認められなかった［CB-01-02/04 試験：添付資料 5.3.5.1-6 Table 9］。

2.7.3.6 参考文献

(1) Sutherland LR, Martin F, Greer S, Robinson M, Greenberger N, Saibil F, et al. 5-Aminosalicylic acid enema in the treatment of distal ulcerative colitis, proctosigmoiditis, and proctitis. Gastroenterology. 1987 Jun;92(6):1894-8.

(2) Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. BMJ. 1989 Jan 14;298:82-6.

(3) 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.

(4) 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.

(5) 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.

2.7.3.7 付録

臨床的有効性及び安全性試験（評価資料）の要約を表 2.7.3.7-1 に、主な有効性の結果を表 2.7.3.7-2 に示す。

表 2.7.3.7-1 臨床的有効性及び安全性試験の要約

試験番号 開発相	実施医療機関数 実施地域	試験開始 試験完了 登録数 /登録目標数	対象	デザイン	試験薬、対照薬、投与量	試験の目的	登録時/完了時の群別被験者数	平均年齢(範囲)	投与期間	主要評価項目
000234 第Ⅲ相	72 国内	2018/3/16～ 2020/5/26 274/273	日本人 16-75 歳の 6 ヵ月間以上の潰瘍性大腸炎患者 UCDAI 総スコア≥3-≤8 かつ UCDAI の血便サブスコアが≥1	多施設共同 無作為化 二重盲検実薬対照 並行群間比較	6 mg 群: FE 999315 6 mg 錠 1 錠（1 日 1 回朝食後） アサコールプラセボ錠 3 錠（1 日 3 回毎食後） 9 mg 群: FE 999315 9 mg 錠 1 錠（1 日 1 回朝食後） アサコール プラセボ錠 3 錠（1 日 3 回毎食後） アサコール群: FE 999315 プラセボ錠 1 錠（1 日 1 回朝食後） アサコール 400 mg 錠 3 錠（1 日 3 回毎食後）	有効性 安全性	ITT、FAS、安全性: 274 9 mg 群: 92 6 mg 群: 91 アサコール群: 91 PP: 271 9 mg 群: 91 6 mg 群: 90 アサコール群: 90	9 mg 群: 45.3 (19-74) 6 mg 群: 44.2 (22-75) アサコール群: 45.3 (20-74)	8 週間	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
CB-01-02/01 第Ⅲ相	108 海外	2008/8/20～ 2010/5/28 510/492	外国人 18-75 歳の 6 ヵ月間以上の潰瘍性大腸炎患者 UCDAI 総スコア≥4-≤10	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	6 mg 群: FE 999315 6 mg 錠 1 錠（1 日 1 回朝食後） アサコールプラセボ錠 2 錠（1 日 3 回毎食後） 9 mg 群: FE 999315 9 mg 錠 1 錠（1 日 1 回朝食後） アサコールプラセボ錠 2 錠（1 日 3 回毎食後） プラセボ群: FE 999315 プラセボ錠 1 錠（1 日 1 回朝食後） アサコールプラセボ錠 2 錠（1 日 3 回毎食後） アサコール群: FE 999315 プラセボ錠 1 錠（1 日 1 回朝食後） アサコール 400 mg 錠 2 錠（1 日 3 回毎食後）	有効性 安全性	ITT: 489 9 mg 群: 123 6 mg 群: 121 プラセボ群: 121 アサコール群: 124 PP: 275 9 mg 群: 69 6 mg 群: 72 プラセボ群: 61 アサコール群: 73 安全性: 509 9 mg 群: 127 6 mg 群: 126 プラセボ群: 129 アサコール群: 127	9 mg 群: 41.7 (19-68) 6 mg 群: 43.2 (18-75) プラセボ群: 41.7 (18-77) アサコール群: 44.0 (18-72)	8 週間	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

試験番号 開発相	実施医療機関数 実施地域	試験開始 試験完了 登録数 /登録目標数	対象	デザイン	試験薬、対照薬、投与量	試験の目的	登録時/完了時の群別被験者数	平均年齢(範囲)	投与期間	主要評価項目
CB-01-02/02 第Ⅲ相	69 海外	2008/7/24～ 2010/1/27 512/492	外国人 18-75 歳の 6 ヵ月間以上の潰瘍性大腸炎患者 UCDAI 総スコア≥4-≤10	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	6 mg 群: FE 999315 6 mg 錠 1 錠（1 日 1 回朝食後） Entocort プラセボカプセル 3 錠（1 日 1 回朝食後） 9 mg 群: FE 999315 9 mg 錠 1 錠（1 日 1 回朝食後） Entocort プラセボカプセル 3 錠（1 日 1 回朝食後） プラセボ群: FE 999315 プラセボ錠 1 錠（1 日 1 回朝食後） Entocort カプセル 3 錠（1 日 1 回朝食後） Entocort 群: FE 999315 プラセボ錠 1 錠（1 日 1 回朝食後） Entocort 3 mg カプセル 3 錠（1 日 1 回朝食後）	有効性 安全性	ITT: 410 9 mg 群: 109 6 mg 群: 109 プラセボ群 89 Entocort 群: 103 PP: 296 9 mg 群: 84 6 mg 群: 73 プラセボ群: 67 Entocort 群: 72 安全性: 511 9 mg 群: 128 6 mg 群: 128 プラセボ群: 129 Entocort 群: 126	9 mg 群: 43.0 (20-69) 6 mg 群: 43.7 (18-74) プラセボ群: 46.2 (19-75) Entocort 群: 43.0 (19-75)	8 週間	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

表 2.7.3.7-2　有効性試験の結果

試験番号 開発相	投与群	完了時の群別被験者数	評価時点	UCDAI 総スコアの変化量 調整平均 (95%CI)	対照群 [a] との群間差 (95%CI)	p 値	臨床的・内視鏡的寛解の割合 (95%CI)	対照群 [a] との群間差 (95%CI)	p 値
000234 第Ⅲ相	9 mg 群	FAS 92	投与後 8 週時	-0.87 (-1.42 ; -0.31)	0.53 (-0.26 ; 1.31)	0.1885	0.03 (0.01 ; 0.09)	オッズ比 1.49 (0.24 ; 9.21)	0.6650
		Completer（FAS）65		-1.71 (-2.32 ; -1.11)	0.22 (-0.60 ; 1.04)	0.5946	0.04 (0.01 ; 0.13)	オッズ比 1.84 (0.30 ; 11.43)	0.5113
	6 mg 群	FAS 91		-0.02 (-0.57 ; 0.54)	1.38 (0.59 ; 2.16)	0.0007	0.05 (0.02 ; 0.12)	オッズ比 2.58 (0.49 ; 13.75)	0.2661
		Completer（FAS）54		-1.39 (-2.05 ; -0.73)	0.55 (-0.32 ; 1.41)	0.2146	0.09 (0.04 ; 0.20)	オッズ比 3.76 (0.70 ; 20.26)	0.1228
	アサコール群	FAS 90		-1.39 (-1.95 ; -0.84)	-	-	0.02 (0.01 ; 0.08)		
		Completer（FAS）77		-1.93 (-2.49 ; -1.38)	-	-	0.02 (0.01 ; 0.10)		
CB-01-02/01 第Ⅲ相	9 mg 群	ITT 123 (Worst case)	投与後 8 週時	-	-	-	17.9% (11.1, 24.7)	10.4% (2.2, 18.7)	0.0143
	6 mg 群	ITT 121 (Worst case)		-	-	-	13.2% (7.2, 19.3)	5.8% (-1.8, 13.4)	0.1393
	プラセボ群	ITT 121 (Worst case)		-	-	-	7.4% (2.8, 12.1)	-	-
	アサコール群	ITT 124 (Worst case)		-	-	-	12.1% (6.4, 17.8)	4.7% (-2.7, 12.1)	0.2200
CB-01-02/02 第Ⅲ相	9 mg 群	ITT 109 (Worst case)	投与後 8 週時	-	-	-	17.4% (10.3, 24.6)	12.9% (4.6, 21.3)	0.0047
	6 mg 群	ITT 109 (Worst case)		-	-	-	8.3% (3.1, 13.4)	3.8% (-3.0, 10.5)	0.2876
	プラセボ群	ITT 89 (Worst case)		-	-	-	4.5% (0.2, 8.8)	-	-
	Entocort 群	ITT 103(Worst case)		-	-	-	12.6% (6.2, 19.0)	8.1% (0.4, 15.9)	0.0481

a：000234 試験はアサコール群、CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験はプラセボ群との比較である

2.7.4 臨床的安全性の概要

目次

2.7.4.1 医薬品への曝露 8
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 8
2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験 8
2.7.4.1.1.2 安全性評価方法 15
2.7.4.1.1.3 安全性の解析 18
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 19
2.7.4.1.2.1 健康成人を対象とした試験 20
2.7.4.1.2.2 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 21
2.7.4.1.2.3 寛解維持期の潰瘍性大腸炎患者を対象とした試験 24
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 24
2.7.4.1.3.1 健康成人を対象とした試験 24
2.7.4.1.3.2 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 25
2.7.4.1.3.3 寛解維持期の潰瘍性大腸炎患者を対象とした試験 36
2.7.4.2 有害事象 37
2.7.4.2.1 有害事象の解析 37
2.7.4.2.1.1 有害事象の概要 37
2.7.4.2.1.2 比較的よく見られる有害事象 45
2.7.4.2.1.3 副作用 61
2.7.4.2.1.4 死亡 71
2.7.4.2.1.5 その他の重篤な有害事象 71
2.7.4.2.1.6 中止に至った有害事象 78
2.7.4.2.1.7 器官別又は症候群別有害事象の解析 84
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 86
2.7.4.3 臨床検査値の評価 86
2.7.4.3.1 臨床検査値 86
2.7.4.3.1.1 健康成人を対象とした試験 86
2.7.4.3.1.2 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 86
2.7.4.3.1.3 寛解維持期の潰瘍性大腸炎患者を対象とした試験 88
2.7.4.3.2 血漿中コルチゾール濃度 89
2.7.4.3.2.1 健康成人を対象とした試験 89
2.7.4.3.2.2 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 91
2.7.4.3.2.3 寛解維持期の潰瘍性大腸炎患者を対象とした試験 97
2.7.4.3.3 血清中DHEA-S濃度 98
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 99
2.7.4.4.1 バイタルサイン 99
2.7.4.4.1.1 健康成人を対象とした試験 100
2.7.4.4.1.2 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 100
2.7.4.4.1.3 寛解維持期の潰瘍性大腸炎患者を対象とした試験 101
2.7.4.4.2 糖質コルチコイド作用評価 101
2.7.4.4.2.1 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 101
2.7.4.4.2.2 寛解維持期の潰瘍性大腸炎患者を対象とした試験 108

2.7.4.4.3 骨密度 108
2.7.4.4.4 ACTH負荷試験 108
2.7.4.4.5 妊娠検査 109
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 109
2.7.4.5.1 内因性要因 109
2.7.4.5.2 外因性要因 109
2.7.4.5.3 薬物相互作用 109
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 109
2.7.4.5.5 薬物乱用 109
2.7.4.5.6 腎及び肝機能障害 110
2.7.4.5.7 過量投与 110
2.7.4.5.8 離脱症状及び反跳現象 110
2.7.4.5.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 110
2.7.4.6 市販後データ 110
2.7.4.7 付録 111
2.7.4.7.1 重篤な有害事象の発現状況 111

表の目次

表 2.7.4.1-1 安全性の評価に用いた臨床試験 11
表 2.7.4.1-2 主な安全性評価項目 15
表 2.7.4.1-3 注目すべき有害事象の分類： 000234 試験 17
表 2.7.4.1-4 臨床検査項目 18
表 2.7.4.1-5 治験薬を投与された被験者数（安全性解析対象集団） 20
表 2.7.4.1-6 治験薬の曝露状況：000234 試験（安全性解析対象集団） 21
表 2.7.4.1-7 治験薬の曝露状況：CB-01-02/01 試験（安全性解析対象集団） 22
表 2.7.4.1-8 治験薬の曝露状況：CB-01-02/02 試験（安全性解析対象集団） 22
表 2.7.4.1-9 治験薬の曝露状況：併合解析（CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験）（併合安全性解析対象集団） 23
表 2.7.4.1-10 人口統計学的特性：000234 試験（安全性解析対象集団） 26
表 2.7.4.1-11 潰瘍性大腸炎の病歴：000234 試験（ITT 解析対象集団） 27
表 2.7.4.1-12 人口統計学的特性：CB-01-02/01 試験（安全性解析対象集団） 29
表 2.7.4.1-13 潰瘍性大腸炎の病歴：CB-01-02/01 試験（ITT 解析対象集団） 30
表 2.7.4.1-14 人口統計学的特性：CB-01-02/02 試験（安全性解析対象集団） 31
表 2.7.4.1-15 潰瘍性大腸炎の病歴：CB-01-02/02 試験（ITT 解析対象集団） 32
表 2.7.4.1-16 人口統計学的特性：併合解析（CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験）（併合安全性解析対象集団） 33
表 2.7.4.1-17 潰瘍性大腸炎の病歴：併合解析（CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験）（併合安全性解析対象集団） 34
表 2.7.4.2-1 有害事象の概要：000232 試験（安全性解析対象集団） 37
表 2.7.4.2-2 有害事象の概要：000234 試験（安全性解析対象集団） 38
表 2.7.4.2-3 有害事象の概要：CB-01-02/01 試験（安全性解析対象集団） 39
表 2.7.4.2-4 有害事象の概要：CB-01-02/02 試験（安全性解析対象集団） 40

表 2.7.4.2-5 有害事象の概要：併合解析（CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験）（併合安全性解析対象集団）....41
表 2.7.4.2-6 有害事象の概要：CB-01-02/05 試験（安全性解析対象集団）....42
表 2.7.4.2-7 有害事象の概要：CB-01-02/06 試験（安全性解析対象集団）....42
表 2.7.4.2-8 有害事象の概要：C2011-0401 試験（安全性解析対象集団）....43
表 2.7.4.2-9 有害事象の概要：000217 試験（評価可能解析対象集団）....44
表 2.7.4.2-10 有害事象の概要：CB-01-02/04 試験（安全性解析対象集団）....45
表 2.7.4.2-11 有害事象：000232 試験日本人コホート（安全性解析対象集団）....46
表 2.7.4.2-12 有害事象：000232 試験白人コホート（安全性解析対象集団）....46
表 2.7.4.2-13 有害事象（2%以上）：000234 試験（安全性解析対象集団）....48
表 2.7.4.2-14 有害事象（2%以上）：CB-01-02/01 試験（安全性解析対象集団）....49
表 2.7.4.2-15 有害事象（2%以上）：CB-01-02/02 試験（安全性解析対象集団）....51
表 2.7.4.2-16 有害事象（2%以上）：併合解析（CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験）（併合安全性解析対象集団）....52
表 2.7.4.2-17 有害事象：CRO-03-53 試験（安全性解析対象集団）....54
表 2.7.4.2-18 有害事象：CB-01-02/05 試験（安全性解析対象集団）....55
表 2.7.4.2-19 有害事象：CB-01-02/06 試験（安全性解析対象集団）....56
表 2.7.4.2-20 有害事象（2%以上）：C2011-0401 試験（安全性解析対象集団）....58
表 2.7.4.2-21 有害事象（2%以上）：CB-01-02/04 試験（安全性解析対象集団）....60
表 2.7.4.2-22 副作用：000232 試験日本人コホート（安全性解析対象集団）....61
表 2.7.4.2-23 副作用：000232 試験白人コホート（安全性解析対象集団）....61
表 2.7.4.2-24 副作用（2%以上）：000234 試験（安全性解析対象集団）....63
表 2.7.4.2-25 副作用（2%以上）：CB-01-02/01 試験（安全性解析対象集団）....64
表 2.7.4.2-26 副作用（2%以上）：CB-01-02/02 試験（安全性解析対象集団）....65
表 2.7.4.2-27 副作用（2%以上）：併合解析（CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験）（併合安全性解析対象集団）....66
表 2.7.4.2-28 副作用：CRO-03-53 試験（安全性解析対象集団）....67
表 2.7.4.2-29 副作用：CB-01-02/05 試験（安全性解析対象集団）....68
表 2.7.4.2-30 副作用：CB-01-02/06 試験（安全性解析対象集団）....69
表 2.7.4.2-31 副作用（2%以上）：C2011-0401 試験（安全性解析対象集団）....69
表 2.7.4.2-32 副作用（2%以上）：000217 試験（評価可能解析対象集団）....70
表 2.7.4.2-33 副作用（2%以上）：CB-01-02/04 試験（安全性解析対象集団）....70
表 2.7.4.2-34 重篤な有害事象：000234 試験（安全性解析対象集団）....72
表 2.7.4.2-35 重篤な有害事象：CB-01-02/01 試験（安全性解析対象集団）....73
表 2.7.4.2-36 重篤な有害事象：CB-01-02/02 試験（安全性解析対象集団）....74
表 2.7.4.2-37 重篤な有害事象：併合解析（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 2.7.4.2-38 重篤な有害事象：CB-01-02/06 試験（安全性解析対象集団）....76
表 2.7.4.2-39 重篤な有害事象：C2011-0401 試験（安全性解析対象集団）....77
表 2.7.4.2-40 重篤な有害事象：CB-01-02/04 試験（安全性解析対象集団）....78
表 2.7.4.2-41 中止に至った有害事象（2%以上）：000234 試験（安全性解析対象集団）....79
表 2.7.4.2-42 中止に至った有害事象（2%以上）：CB-01-02/01 試験（安全性解析対象集団）....79
表 2.7.4.2-43 中止に至った有害事象（2%以上）：CB-01-02/02 試験（安全性解析対象集団）....80
表 2.7.4.2-44 中止に至った有害事象（2%以上）：併合解析（CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験）（併合安全性解析対象集団）....81
表 2.7.4.2-45 中止に至った有害事象：CB-01-02/05 試験（安全性解析対象集団）....82

表 2.7.4.2-46 中止に至った有害事象：CB-01-02/06 試験（安全性解析対象集団）.....83
表 2.7.4.2-47 中止に至った有害事象：CB-01-02/04 試験（安全性解析対象集団）.....84
表 2.7.4.2-48 注目すべき有害事象（感染症）：000234 試験（安全性解析対象集団）.....85
表 2.7.4.2-49 注目すべき有害事象（月経障害）：000234 試験（安全性解析対象集団）.....85
表 2.7.4.3-1 血漿中コルチゾール濃度の推移：000234 試験（安全性解析対象集団）.....92
表 2.7.4.3-2 血清中 DHEA-S 濃度の推移：000234 試験（安全性解析対象集団）.....99
表 2.7.4.4-1 糖質コルチコイド作用：000234 試験（安全性解析対象集団）.....102
表 2.7.4.4-2 糖質コルチコイド作用：CB-01-02/01 試験（安全性解析対象集団）.....104
表 2.7.4.4-3 糖質コルチコイド作用：CB-01-02/02 試験（安全性解析対象集団）.....105
表 2.7.4.4-4 糖質コルチコイド作用：併合解析（CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験）（併合安全性解析対象集団）.....106
表 2.7.4.4-5 糖質コルチコイド作用：CB-01-02/06 試験（安全性解析対象集団）.....107
表 2.7.4.4-6 糖質コルチコイド作用：C2011-0401 試験（安全性解析対象集団）.....107
表 2.7.4.4-7 糖質コルチコイド作用：CB-01-02/04 試験（安全性解析対象集団）.....108
表 2.7.4.7-1 重篤な有害事象の発現状況：000234 試験（安全性解析対象集団）.....111
表 2.7.4.7-2 重篤な有害事象の発現状況：CB-01-02/01 試験（安全性解析対象集団）.....112
表 2.7.4.7-3 重篤な有害事象の発現状況：CB-01-02/02 試験（安全性解析対象集団）.....112
表 2.7.4.7-4 重篤な有害事象の発現状況：CB-01-02/05 試験（安全性解析対象集団）.....113
表 2.7.4.7-5 重篤な有害事象の発現状況：CB-01-02/06 試験（安全性解析対象集団）.....113
表 2.7.4.7-6 重篤な有害事象の発現状況：C2011-0401 試験（安全性解析対象集団）.....113
表 2.7.4.7-7 重篤な有害事象の発現状況：CB-01-02/04 試験（安全性解析対象集団）.....113

図の目次

図 2.7.4.3-1 血漿中コルチゾール濃度の推移（日本人コホート）：000232 試験（安全性解析対象集団）.....90
図 2.7.4.3-2 血漿中コルチゾール濃度の推移（白人コホート）：000232 試験（安全性解析対象集団）.....90
図 2.7.4.3-3 血漿中コルチゾール濃度の推移：000234 試験（安全性解析対象集団）.....93
図 2.7.4.3-4 血漿中コルチゾール濃度の推移：CB-01-02/01 試験（安全性解析対象集団）.....94
図 2.7.4.3-5 血漿中コルチゾール濃度の推移：CB-01-02/02 試験（安全性解析対象集団）.....95
図 2.7.4.3-6 血漿中コルチゾール濃度の推移：CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験の併合解析（安全性解析対象集団）.....96

略語及び用語の一覧

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
ACTH	Adrenocorticotropic Hormone	副腎皮質刺激ホルモン
ADR	Adverse Drug Reaction	副作用
AE	Adverse Event	有害事象
5-ASA	5- Aminosalicylic Acid (mesalazine)	5-アミノサリチル酸
ALP	Alkaline Phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANOVA	Analysis of Variance	分散分析
AST	Aspartate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMI	Body Mass Index	体格指数
BUN	Blood Urea Nitrogen	血中尿素窒素
CAI	Clinical Activity Index	臨床的活動指標
CI	Confidence Interval	信頼区間
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
CYP3A4	Cytochrome P450 isozyme 3A4	チトクローム P450 3A4
CV	Coefficient of Variance	変動係数
DHEA-S	Dehydroepiandrosterone Sulfate	デヒドロエピアンドロステロンサルフェート
DXA	Dual-energy X-ray Absorptiometry	二重エネルギーX 線吸収測定法
eCRF	Electronic Case Report Form	電子症例報告書
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate	推算糸球体濾過量
EE	Efficacy Evaluable	有効性評価
ESR	Erythrocyte Sedimentation Rate	赤血球沈降速度
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	（米国）食品医薬品局
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
γ-GTP	Gamma-Glutamyl Transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチターゼ
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビンA1c
HBsAg	Hepatitis B Surface Antigen	B型肝炎ウイルス表面抗原
HCV	Hepatitis C Virus	C型肝炎ウイルス
HDL	High-Density Lipoprotein	高密度リポ蛋白
HIV	Human Immunodeficiency Virus	ヒト免疫不全ウイルス
HLGT	High Level Group Term	高位グループ語
HLT	High Level Term	高位語
IBD	Inflammatory Bowel Disease	炎症性腸疾患
ICH	International Conference on Harmonisation	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IMP	Investigational Medicinal Product	治験薬
ITT	Intention-to-Treat	無作為化された全参加者
LLQ	Lower Limit of Quantification	定量下限
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

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
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
NIMP	Non-Investigational Medicinal Product	非治験薬
OTC	Over the Counter	一般用医薬品
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
PP	Per Protocol	治験実施計画書に適合した集団
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
SAE	Serious Adverse Event	重篤な有害事象
SD	Standard Deviation	標準偏差
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction	予測できない重篤な副作用
SOC	System Organ Class	器官別大分類
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
TEAE	Treatment-emergent Adverse Event	投与期間中に発現した有害事象
TNF	Tumor Necrosis Factor	腫瘍壊死因子
UC	Ulcerative Colitis	潰瘍性大腸炎
UCDAI	Ulcerative Colitis Disease Activity Index	潰瘍性大腸炎の疾患活動指数
5-ASA	5- Aminosalicylic Acid（mesalazine)	5-アミノサリチル酸

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験

FE 999315（以下、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 試験及び CB-01-02/02 試験）の 4 試験を評価資料として評価した。

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。参考資料の試験については、外国人の健康成人を対象とした第Ⅰ相試験 3 試験（CRO-PK-06-178 試験、CRO-01-28 試験、CRO-PK-03-105 試験）、中等症（軽症含む）の活動期左側潰瘍性大腸炎患者を対象とした第Ⅱ相試験（CRO-03-53 試験）、軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした第Ⅱ相試験（CB-01-02/05 試験）、CB-01-02/01 試験の継続試験の第Ⅲ相試験（CB-01-02/06 試験）、5-アミノサリチル酸（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とした第Ⅲb 相試験（C2011-0401 試験）、CB-01-02/01 試験、CB-01-02/02 試験及び CB-01-02/06 試験の継続試験である寛解維持期の潰瘍性大腸炎患者に本剤を最長 12 ヵ月投与した第Ⅲ相試験（CB-01-02/04 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及び安全性を評価した多施設、前向き観察コホート研究（000217 試験）の計 9 試験であり、個々の試験の安全性成績を評価した。

本臨床的安全性の概要では、本剤の安全性情報について評価資料を中心に試験別に提示する。

安全性評価に用いた試験一覧を表 2.7.4.1-1 に、試験デザインを以下に示す。試験デザインの詳細は［2.7.6 個々の試験のまとめ］に詳述した。

国内試験（評価資料）

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 を単回投与した際の薬物動態プロファイル、安全性及び忍容性について、単施設、無作為化、単盲検、プラセボ対照試験で評価した。

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に本剤 6 mg 及び 9 mg を 8 週間投与した際のアサコール（メサラジン）3600 mg/日に対する非劣性を検証し、有効性及び安全性について、多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、ダブルダミー、並行群間比較試験で評価した。

海外試験（評価資料）

海外第Ⅲ相試験（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 mg 及び 9 mg を 8 週間投与した際の有効性及び安全性について、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、並行群間比較試験で評価した。

海外第Ⅲ相試験（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 6 mg 及び 9 mg を 8 週間投与した際の有効性及び安全性について、プラセボを対照に、Entocort 9 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、並行群間比較試験で評価した。

海外試験（参考資料）

海外第Ⅰ相試験（CRO-PK-06-178 試験）では、外国人の健康成人を対象に本剤 6 mg 及び 9 mg を単回投与した際のバイオアベイラビリティ及び薬物動態プロファイルについて、Entocort 9 mg/日を対照に、単施設、非盲検、無作為化、3 期クロスオーバー試験で評価した。

海外第Ⅰ相試験（CRO-01-28 試験）では、外国人の健康成人男性を対象に ^{152}Sm-FE 999315 9 mg（$^{153}Sm_2O_3$ として 1.118±0.428 MBq）を単回投与した際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について、単施設、非盲検、パイロット試験で評価した。

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及び忍容性について、単施設、無作為化、非盲検試験で評価した。

海外第Ⅱ相試験（CRO-03-53 試験）では、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について、第Ⅰ期では多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、パイロット試験、第Ⅱ期では多施設共同、非盲検、パイロット試験で評価した。

海外第Ⅱ相試験（CB-01-02/05 試験）では、外国人の軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎の患者を対象に、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について、プラセボを対照に、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、用量設定、パイロット試験で評価した。

海外第Ⅲb 相試験（C2011-0401 試験）では、外国人の 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、5-ASA 経口剤の上乗せ治療として本剤 9 mg を 8 週間投与した際の有効性及び安全性について、プラセボを対照に、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、比較試験で評価した。

海外第Ⅲ相試験（CB-01-02/06 試験）では、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 8 週間投与した際の有効性及び安全性について、多施設共同、非盲検試験で評価した。

海外第Ⅲ相試験（CB-01-02/04 試験）では、CB-01-02/01 試験、CB-01-02/02 試験、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 ヵ月継続投与した際の安全性及び有効性について、プラセボを対照に多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験で評価した。

海外非介入試験（000217 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、日常診療における本剤 9 mg の有効性及び安全性について多施設、前向き観察コホート研究で評価した。

表 2.7.4.1-1　安全性の評価に用いた臨床試験

資料区分	相	実施国 医療機関数	期間	試験 ID（添付資料番号） 試験の目的	試験デザイン	対象	用法・用量	投与期間	被験者数
国内試験									
評価	Ⅰ	日本 1	20[redacted]- 20[redacted]	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 FE 999315 の単回投与時の日本人及び白人の薬物動態プロファイルの比較	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 及び 15 mg プラセボ （15 mg は 6 mg 錠及び 9 mg 錠投与）	単回	計 26 例 6 mg：日本人 12 例 白人 12 例 9 mg：日本人 12 例 白人 12 例 15 mg：日本人 12 例 白人 12 例 プラセボ：日本人 2 例
評価	Ⅲ	日本 72	2018/3/16- 2020/5/26	000234（5.3.5.1-1） FE 999315 6 及び 9 mg のアサコール 3600 mg/日に対する非劣性の検証 FE 999315 6 及び 9 mg の寛解導入、臨床的改善、内視鏡的改善及び安全性におけるアサコール 3600 mg/日との比較	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の患者	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）	8 週間	計 274 例 6 mg：91 例 9 mg：92 例 アサコール：91 例
海外試験									
評価	Ⅲ	カナダ、メキシコ、米国、インド 108	2008/8/20- 2010/5/28	CB-01-02/01（5.3.5.1-4） FE 999315 6 及び 9 mg の有効性及び安全性についてプラセボを対照に、アサコールを参照薬として検討	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の患者	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	計 510 例 6 mg：127 例 9 mg：127 例 アサコール：127 例 プラセボ：129 例

資料区分	相	実施国 医療機関数	期間	試験 ID（添付資料番号） 試験の目的	試験デザイン	対象	用法・用量	投与期間	被験者数
評価	Ⅲ	イタリア、フランス、英国、ベルギー、スウェーデン、ルーマニア、ポーランド、スロバキア、ウクライナ、エストニア、リトアニア、ラトビア、ロシア、イスラエル、オーストラリア 69	2008/7/24- 2010/1/27	CB-01-02/02（5.3.5.1-5） FE 999315 6 及び 9 mg の有効性及び安全性についてプラセボを対照に、Entocort を参照薬として検討	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の患者	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	計 511 例 6 mg：128 例 9 mg：128 例 Entocort：126 例 プラセボ：129 例
参考	I	スイス 1	20[redacted]- 20[redacted]	CRO-PK-06-178（5.3.1.1-1） FE 999315 6 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における Entocort 3 mg×3 錠との比較	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） Entcort：9 mg/日 （1 日 1 回）	単回	計 13 例 6 mg：12 例 9 mg：12 例 Entocort：12 例
参考	I	オーストリア 1	2002/8/6- 2002/8/19	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	計 12 例 9 mg：12 例
参考	I	スイス 1	2003/5/27- 2003/6/24	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	計 12 例 9 mg：12 例

資料区分	相	実施国 医療機関数	期間	試験 ID（添付資料番号） 試験の目的	試験デザイン	対象	用法・用量	投与期間	被験者数
参考	Ⅱ	フランス、オーストリア、ベルギー、ハンガリー 10	20[redacted]- 20[redacted]	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の患者	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	計 36 例 A 群：18 例 B 群：18 例
参考	Ⅱ	ルーマニア 8	20[redacted]- 20[redacted]	CB-01-02/05（5.3.5.1-3） FE 999315 3 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の患者	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	計 49 例 3 mg：17 例 9 mg：15 例 プラセボ：17 例
参考	Ⅲ	米国、カナダ、イタリア、ロシア、ウクライナ、インド 60	2009/1/7- 2011/5/16	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についてプラセボを対照に検討 （CB-01-02/01、CB-01-02/02 及び CB-01-02/06 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の患者	FE 999315：6 mg/日（1 日 1 回） プラセボ	12 ヵ月まで	計 123 例 6 mg：62 例 プラセボ：61 例
参考	Ⅲ	インド 14	2010/2/10- 2010/7/27	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の患者（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	計 60 例 9 mg：60 例

資料区分	相	実施国 医療機関数	期間	試験 ID（添付資料番号） 試験の目的	試験デザイン	対象	用法・用量	投与期間	被験者数
参考	Ⅲb	米国、カナダ、ヨーロッパ 136	2012/1/27-2013/10/2	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についてプラセボを対照に検討	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の患者	FE 999315：9 mg/日（1 日 1 回） プラセボ	8 週間	計 510 例 9 mg：255 例 プラセボ：255 例
参考	非介入試験	カナダ、ドイツ、アイルランド、イタリア、オランダ、ポーランド、スウェーデン、英国 87	2015/12/21-2018/4/5	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

2.7.4.1.1.2　　安全性評価方法

安全性評価項目の概要を表 2.7.4.1-2 に示す。本剤の安全性は、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、心電図、糖質コルチコイド作用、ACTH 負荷試験、骨密度により評価した。

表 2.7.4.1-2　主な安全性評価項目

	評価資料				参考資料								
相	国内 I	国内 III	海外 III	海外 III	海外 I	海外 I	海外 I	海外 II	海外 II	海外 III	海外 III	海外 IIIb	海外
試験 ID	000232	000234	CB-01-02/01	CB-01-02/02	CRO-PK-06-178	CRO-01-28	CRO-PK-03-105	CRO-03-53	CB-01-02/05	CB-01-02/06	CB-01-02/04	C 2011-0401	000217
有害事象													
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
重篤な有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
中止に至った有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
注目すべき有害事象		X											
臨床検査													
血液生化学検査	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
血液学的検査	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
尿検査	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
血漿中コルチゾール濃度	X	X	X	X				X	X	X	X	X	
その他の安全性評価													
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
理学的検査	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
心電図	X				X	X	X						
糖質コルチコイド作用		X	X	X					X	X	X	X	
ACTH 負荷試験								X			X	X	
骨密度											X		

X：当該安全性評価項目を評価

有害事象

有害事象は、治験に参加している被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事で、以下のとおり定義した。

- 当該治験薬の使用と時間的に関連があり、好ましくないあるいは意図しない全ての徴候、症状又は疾病をいい、当該治験薬との因果関係の有無は問わない
- 一般的に観察される有害事象や当該治験薬の薬理作用から予測される有害事象
- 治験責任（分担）医師により臨床的に意義があると判定された全ての臨床検査値異常、バイタルサインあるいは身体検査で認められた所見（注：スクリーニング時又は、スクリーニング期間に行われた診察及び検査により認められた既存の所見は有害事象ではなく、病歴として記録する）
- 偶発的傷害、投薬内容（薬剤及び用法・用量）の変更理由、医師、看護師又は薬剤師等への相談の理由、及び入院又は外科的処置の理由
- 臨床上の重要性は問わず、過量投与及び誤投与

有害事象は、治験担当医師が、同意取得から試験終了時までの試験期間を通じて、被験者の状態を観察し、有害事象名、発現日、重症度、重篤性、治験薬との因果関係、治験薬に関する処置、転帰、転帰日について記録した。

なお、本臨床的安全性の概要では、本剤の安全性について、投与中に認められた有害事象（TEAE）に基づき評価した。安全性の評価資料とした以下の 4 試験における投与中に認められた有害事象の収集期間を示す。

- 国内第 I 相試験（000232 試験）：治験薬投与から薬物残存（持越し）効果期間（最終投与後 60 時間）以内に新たに発現した有害事象又は投与前の有害事象若しくは既存の医学的状態の悪化
- 国内第Ⅲ相試験（000234 試験）：治験薬投与から最終投与後 2 日以内に新たに発現した有害事象又は投与前の有害事象の悪化
- 海外第Ⅲ相試験（CB-01-02/01 試験）：治験薬投与から最終投与後 14 日以内に新たに発現した有害事象、若しくは投与前の有害事象の悪化（なお、糖質コルチコイドに関連した有害事象は治験薬投与から最終投与後 28 日以内）
- 海外第Ⅲ相試験（CB-01-02/02 試験）：治験薬投与から最終投与後 14 日以内に新たに発現した有害事象若しくは投与前の有害事象の悪化（なお、糖質コルチコイドに関連した有害事象は治験薬投与から最終投与後 28 日以内）

安全性の評価資料の 4 試験では、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。

有害事象の重症度は、重度（仕事や日常生活が行えない：耐え難い）、中等度（日常生活に影響を及ぼす事象：支障を生じる）、軽度（徴候又は症状が認められるが、日常生活に支障なし）で治験担当医師が評価した。

治験薬との因果関係の判定は治験担当医師が行い、「否定できる（No reasonable possibility）」、「否定できない（Reasonable possibility）」の 2 段階で判定し、「否定できない」と判定された事象を副作用として集計した。なお、海外試験において治験薬との因果関係を、「あり（probable）」、「可能性あり（possible）」「多分なし（unlikely）」、「なし（unrelated）」の 4 段階で評価している試験については、「あり」及び「可能性あり」と判定された事象を副作用として評価した。

重篤な有害事象

重篤な有害事象は、試験に参加している被験者に生じた、以下に該当する生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事とした。

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの
- 治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 先天異常・先天性欠損異常を来すもの
- その他医学的に重要な状態と判断される事象又は反応

注目すべき有害事象

国内第Ⅲ相試験の 000234 試験では、本剤は副腎皮質ステロイド製剤であるため、以下のとおり「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」を本剤投与時の注目すべき有害事象と定義し、2.7.4.2.1.7 項に詳述した。

表 2.7.4.1-3　注目すべき有害事象の分類： 000234 試験

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

臨床検査

全ての臨床試験で、試験期間を通じて臨床検査値を評価した。臨床検査値は、血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査により評価した。測定した主な臨床検査項目を表 2.7.4.1-4 に示す。

表 2.7.4.1-4　臨床検査項目

血液学的検査	赤血球数、白血球数、血小板数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球沈降速度（ESR）
血液生化学検査	総ビリルビン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、γ-グルタミルトランスペプチターゼ（γ-GTP）、アルカリフォスファターゼ（ALP）、クレアチニン、推算糸球体ろ過量（eGFR）、血中尿素窒素（BUN）、グルコース、HbA1c、総コレステロール、高密度リポ蛋白（HDL）コレステロール、トリグリセライド、ナトリウム（Na）、カリウム（K）
尿検査	pH、蛋白、グルコース、尿潜血、ケトン体、ウロビリノーゲン、ビリルビン、亜硝酸塩、白血球

血漿中コルチゾール濃度

健康成人を対象とした国内第Ⅰ相試験、軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外第Ⅱ相試験、国内及び海外第Ⅲ相試験並びに寛解維持期の潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外第Ⅲ相試験において血漿中コルチゾール濃度を測定した。

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相試験の 000234 試験では血清中 DHEA-S 濃度を測定した。

糖質コルチコイド作用

国内及び海外第Ⅲ相試験の全ての臨床試験並びに海外第Ⅱ相試験の CB-01-02/05 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。

その他の安全性評価

全ての臨床試験において理学的検査を実施し、心血管系、呼吸器系、泌尿器系、消化器系、皮膚及び付属器、神経系、感覚器官を評価した。妊娠の可能性のある女性被験者に対しては妊娠検査も実施した。

全ての臨床試験においてバイタルサイン（収縮期血圧及び拡張期血圧、脈拍数など）を評価した。

2.7.4.1.1.3　　安全性の解析

安全性解析対象集団

安全性解析対象集団は、治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者集団と定義した。なお、海外第Ⅲ相試験の CB-01-02/06 試験の評価可能解析対象集団は安全性解析対象集団と同じ定義であるため、本臨床的安全性の概要では、安全性解析対象集団と記載した。

データの取扱い

安全性の評価資料の 4 試験における安全性解析では、脱落又は欠測値は補完しなかった。

なお、国内第Ⅰ相試験（000232 試験）及び国内第Ⅲ相試験（000234 試験）では、被験者に同じ有害事象が複数回発現し、その間に有害事象が回復していた場合には、別個の有害事象として記録した。同じ有害事象が異なる重症度で発現した場合、最も重い重症度及び最も長い期間を記録した。また、国内第Ⅲ相試験（000234 試験）では、例外として、治験薬投与前に発現した有害事象が、投与期間中に重症度が悪化した場合は、2 件の有害事象として記録した。1 件目の有害事象の転帰は未回復とし、重症度が悪化した日時を転帰日及び転帰時刻とした。2 件目の有害事象は重症度が悪化した日時を発現日及び発現時刻とした。

統計解析

有害事象は、試験開始時の MedDRA バージョンの SOC 及び PT を用いてコード化し、被験者数及び発現割合を示した。日本語への読み替えは MedDRA/J Version 23.0 を用いた。バイタルサイン及び臨床検査（血漿中コルチゾール濃度を含む）は、各評価時期の測定値及びベースラインからの変化量を投与群別に要約した。各臨床検査項目については、投与群別にシフトテーブルで示した。理学的検査は投与群別及び評価時期別に要約した。

併合解析

海外第Ⅲ相試験の CB-01-02/01 試験及び CB-01-02/02 試験は、同様の試験デザイン並びに評価項目を用いて本剤 9 mg 及び 6 mg の有効性及び安全性を評価した試験（対照薬、地域は異なる）であることから、両試験の併合解析により安全性を評価した［併合解析：添付資料 5.3.5.3-2］。

部分集団解析

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部分集団に対する安全性の解析は実施しなかった。海外第Ⅲ相試験 CB-01-02/01 試験及び 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［併合解析：添付資料 5.3.5.3-2］。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

安全性評価に用いた各臨床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 2.7.4.1-5 に示す。また、本項では、安全性評価に用いた各臨床試験における治験薬の投与状況を試験別に示す。

表 2.7.4.1-5　治験薬を投与された被験者数（安全性解析対象集団）

		FE 999315 3 mg	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
評価資料									
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
参考資料									
外国人（海外試験：参考資料）									
CRO-PK-06-178（第Ⅰ相）			13	13				13	
CRO-01-28（第Ⅰ相）				12[a]					
CRO-PK-03-105（第Ⅰ相）				12					
CRO-03-53（第Ⅱ相）				36					18
CB-01-02/05（第Ⅱ相）		17		15					17
CB-01-02/04（第Ⅲ相）			62						61
CB-01-02/06（第Ⅲ相）				60					
C2011-0401（第Ⅲb 相）				255					255
	計	17	444	774	24	91	127	139	611

a：^{152}Sm-FE 999315〔平均放射線量 1.118±0.428 MBq（$^{153}Sm_2O_3$として）を含有する〕9 mg を投与した。

2.7.4.1.2.1　健康成人を対象とした試験

国内第Ⅰ相試験（評価資料）

000232 試験

000232 試験では、健康成人男性（日本人及び白人）に本剤 6 mg、9 mg 及び 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 mg、9 mg 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。

海外第Ⅰ相試験（参考資料）

CRO-PK-06-178 試験

CRO-PK-06-178 試験では、外国人の健康成人を対象に本剤 9 mg 及び 6 mg を Entocort 9 mg/日を対照に単回投与した。第 1 期～第 3 期に本剤 9 mg 及び 6 mg 並びに Entocort をそれぞれ単回経口投与された被験者は 13 例であった。

CRO-01-28 試験

CRO-01-28 試験では、外国人の健康成人男性を対象に ^{152}Sm-FE 999315 9 mg（$^{153}Sm_2O_3$ として 1.118±0.428 MBq）を単回投与した。^{152}Sm-FE 999315 9 mg を単回投与された被験者は 12 例であった。

CRO-PK-03-105 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 を第Ⅰ期では単回投与及び第Ⅱ期では 7 日間反復投与した。第Ⅰ期で空腹時及び食後に本剤 9 mg を単回投与、第Ⅱ期で空腹時に本剤 9 mg を 7 日間反復投与された被験者は 12 例であった。

2.7.4.1.2.2　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

国内第Ⅲ相試験（評価資料）

000234 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本剤 9 mg 及び 6 mg をアサコール 3600 mg/日を対照に 8 週間投与した。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 2.7.4.1-6　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

海外第Ⅲ相試験（評価資料）

CB-01-02/01 試験

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 mg 及び 6 mg をプラセボを対照に、アサコール 2400 mg/日を参照薬として、8 週間投与した。治験薬の投与期間（平均値±SD）は、プラセボ群 46.2±18.94 日、9 mg 群 52.4±13.12 日、6 mg 群 48.9±18.08 日、アサコール群 50.8±13.94 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 2.7.4.1-7　治験薬の曝露状況：CB-01-02/01 試験（安全性解析対象集団）

	プラセボ N=129	FE 999315 9 mg N=127	FE 999315 6 mg N=126	アサコール2400 mg N=127	計 N=509
投与期間（日）					
n	118	119	121	120	477
Mean	46.2	52.4	48.9	50.8	49.6
SD	18.94	13.12	18.08	13.94	16.34
Median	56.0	56.0	56.0	56.0	56.0
Min, Max	3, 71	1, 90	6, 89	7, 70	1, 90
Missing	11	9	5	7	32

N：被験者数、n：データのある被験者数
投与期間=返却日－処方日
［CB-01-02/01 試験：添付資料 5.3.5.1-4 Table 27］から引用

CB-01-02/02 試験

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 mg 及び 6 mg をプラセボを対照に、Entocort 9 mg/日を参照薬として 8 週間投与した。治験薬の投与期間（平均値±SD）は、プラセボ群 52.1±36.69 日、9 mg 群 47.7±17.06 日、6 mg 群 45.1±17.74 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 2.7.4.1-8　治験薬の曝露状況：CB-01-02/02 試験（安全性解析対象集団）

	プラセボ N=129	FE 999315 9 mg N=128	FE 999315 6 mg N=128	Entocort 9 mg N=126	計 N=511
投与期間（日）					
n	124	121	124	121	490
Mean	52.1	47.7	45.1	49.8	48.7
SD	36.69	17.06	17.74	13.79	23.30
Median	56.0	55.0	55.0	56.0	56.0
Min, Max	4, 421[a]	5, 106	3, 66	8, 73	3, 421[a]
Missing	5	7	4	5	21

N：被験者数、n：データのある被験者数
投与期間=返却日－処方日
a：1 例の投与期間について、返却日から算出した投与期間は 421 日であったが、実際の投与期間 56 日であった。
［CB-01-02/02 試験：添付資料 5.3.5.1-5 Table 26］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 2.7.4.1-9　治験薬の曝露状況：併合解析（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 2400 mg N=127	Entocort 9 mg 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
Minimum	3	1	3	7	8	1
Maximum	421	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
投与期間=返却日－処方日
［併合解析：添付資料 5.3.5.3-2 Table 4］から引用

海外第Ⅱ相試験（参考資料）

CRO-03-53 試験

CRO-03-53 試験では、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について多施設共同、パイロット試験で評価した。第 I 期から第Ⅱ期を通じて本剤 9 mg を 1 日 1 回 8 週間投与された被験者は 18 例、第 I 期にプラセボを 1 日 1 回 4 週間、第Ⅱ期では本剤 9 mg を 1 日 1 回 4 週間投与された被験者は 18 例であった。

CB-01-02/05 試験

CB-01-02/05 試験は、外国人の軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎の患者を対象に、本剤 9 mg 及び 3 mg をプラセボを対照に 8 週間投与した。治験薬の投与期間（平均値±SD）は、プラセボ群 50.2±15.1 日、9 mg 群 49.6±16.3 日、3 mg 群 53.1±9.5 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。

海外第Ⅲ／Ⅲb 相試験（参考資料）

CB-01-02/06 試験

CB-01-02/06 試験では、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外国人の被験者を対象に、本剤 9 mg を 8 週間投与した。治験薬の投与期間（平均値±SD）は、54.6±9.70 日であった。

C2011-0401 試験

C2011-0401 試験では、外国人の 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、5-ASA 経口剤の上乗せ治療として本剤 9 mg をプラセボを対照に 8 週間投与した。治験薬の投与期間（平均値±SD）は、プラセボ群 54.3±8.56 日、9 mg 群 53.3±9.21 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。

海外非介入試験（参考資料）

000217 試験

000217 試験では、スクリーニング／ベースライン（Visit 1）前の 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外国人の患者を組入れ、本剤の最終投与後 2 週間～6 ヵ月まで追跡した。本剤の推奨用法・用量は、本剤 9 mg を 1 日 1 回、最長 8 週間投与することとした。コホート 1（本剤後期上乗せ治療群）では、再燃治療のため、本剤投与 15 日以上前に 5-ASA 製剤の投与量を増量／最適化、又は 5-ASA 製剤の投与を開始した被験者に本剤を上乗せした。コホート 2（本剤早期上乗せ治療群）では、再燃治療のため、本剤投与前 14 日以内に 5-ASA 製剤の投与量を増量／最適化、又は 5-ASA 製剤の投与を開始、若しくは 5-ASA 製剤を同じ用量で継続した被験者に本剤を上乗せした。コホート 3（単剤療法群）では、再燃治療のため、5-ASA 製剤の投与を受けていない被験者に、本剤を単独投与した。評価可能解析対象集団における本剤の投与期間（平均値±SD）は 57.4±24.1 日、コホート 1 では 58.4±19.4 日、コホート 2 では 57.3±24.4 日、コホート 3 では 55.4±30.7 日であった。

2.7.4.1.2.3 寛解維持期の潰瘍性大腸炎患者を対象とした試験

海外第Ⅲ相試験（参考資料）

CB-01-02/04 試験

CB-01-02/04 試験では、CB-01-02/01 試験、CB-01-02/02 試験、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 をプラセボを対照に最長 12 ヵ月継続投与した。治験薬の投与期間（平均値±SD）は、プラセボ群 214.1±153.79 日、6 mg 群 228.4±144.85 日であった。6 mg 群の平均投与期間はプラセボ群と比べわずかに長かった。

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 健康成人を対象とした試験

国内第Ⅰ相試験（評価資料）

000232 試験

000232 試験では、日本人の健康成人男性 14 例及び白人の健康成人男性 12 例を組入れた。安全性解析対象集団における平均年齢（平均値±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 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違いは認められなかった。

海外第Ⅰ相試験（参考資料）

CRO-PK-06-178 試験

CRO-PK-06-178 試験では、白人の健康成人男性 6 例及び女性 7 例を組入れた。安全性解析対象集団における平均年齢は 36.8±9.2 歳、平均 BMI は 22.9±3.0 kg/m^2 であった。

CRO-01-28 試験

CRO-01-28 試験では、白人の健康成人男性 12 例を組入れた。平均年齢は 31.75±5.12 歳、平均 BMI は 25.48±3.10 kg/m^2 であった。

CRO-PK-03-105 試験

CRO-PK-03-105 試験では、白人の健康成人男性 12 例を組入れた。平均年齢は 22.3±4.0 歳、平均 BMI は 23.5±2.6 kg/m^2 であった。

2.7.4.1.3.2 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

国内第Ⅲ相試験（評価資料）

000234 試験

000234 試験の人口統計学的特性を表 2.7.4.1-10 に示す。

本試験では、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、治験薬を投与した。安全性解析対象集団における平均年齢（平均値±SD)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、平均体重は、それぞれ 62.17±12.113、61.13±11.158、61.25±12.514 kg であった。人口統計学的特性のうち、性別について、9 mg 群では男性の割合が 62.0%（57/92 例）であり、他の 2 群〔6 mg 群 50.5%（46/91 例）、アサコール群 51.6%（47/91 例）〕に比べ多かったが、性別を除く他の人口統計学的特性において、投与群間に違いは認められなかった。

表 2.7.4.1-10 人口統計学的特性：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
性別、n (%)				
Female	35 (38.0)	45 (49.5)	44 (48.4)	124 (45.3)
Male	57 (62.0)	46 (50.5)	47 (51.6)	150 (54.7)
All	92 (100.0)	91 (100.0)	91 (100.0)	274 (100.0)
年齢（歳）				
n	92	91	91	274
Mean (SD)	45.3 (14.83)	44.2 (13.13)	45.3 (13.62)	44.9 (13.84)
Median [IQ-range]	44.5 (34.0;58.5)	43.0 (36.0;53.0)	45.0 (34.0;56.0)	44.0 (35.0;55.0)
Min;max	19;74	22;75	20;74	19;75
人種、n (%)				
Asian	92 (100.0)	91 (100.0)	91 (100.0)	274 (100.0)
All	92 (100.0)	91 (100.0)	91 (100.0)	274 (100.0)
身長 (cm)				
n	92	91	91	274
Mean (SD)	164.99 (7.741)	163.83 (9.419)	163.96 (8.552)	164.26 (8.579)
Median [IQ-range]	166.50 (158.45;170.65)	161.20 (156.50;171.00)	164.00 (157.70;171.10)	164.65 (157.70;170.80)
Min;max	148.9;181.5	146.1;188.0	142.8;181.4	142.8;188.0
体重 (kg)				
n	92	91	91	274
Mean (SD)	62.17 (12.113)	61.13 (11.158)	61.25 (12.514)	61.52 (11.908)
Median [IQ-range]	60.35 (52.90;70.10)	61.00 (52.10;67.40)	59.30 (53.00;69.30)	59.85 (52.70;68.90)
Min;max	39.5;98.8	37.3;94.0	36.0;115.1	36.0;115.1
BMI (kg/m^2)				
n	92	91	91	274
Mean (SD)	22.75 (3.715)	22.68 (3.110)	22.63 (3.356)	22.69 (3.392)
Median [IQ-range]	22.10 (20.05;24.40)	22.20 (20.50;24.90)	22.40 (20.10;23.90)	22.30 (20.20;24.30)
Min;max	16.6;38.9	16.9;35.0	16.7;38.8	16.6;38.9

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合
［000234 試験：評価資料 5.3.5.1-1 Table 7-3］から引用

000234 試験の潰瘍性大腸炎の病歴（ITT 解析対象集団）を表 2.7.4.1-11 に示す。

罹病期間は、9 mg 群 9.6±8.15 年、6 mg 群 7.6±7.62 年、アサコール群 8.1±7.80 年であり、9 mg 群が最も長かった。過去 2 年間の再燃の回数、病型分類、現在の再燃の期間及び直近の再燃の重症度、並びにベースラインの UCDAI 総スコアについて、投与群間に特筆すべき違いは認められなかった。

表 2.7.4.1-11 潰瘍性大腸炎の病歴：000234 試験（ITT 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
罹病期間区分（年）、n (%)				
<1	3 (3.3)	9 (9.9)	9 (9.9)	21 (7.7)
1≤-<2	6 (6.5)	16 (17.6)	9 (9.9)	31 (11.3)
2≤-<3	6 (6.5)	8 (8.8)	11 (12.1)	25 (9.1)
3≤-<4	3 (3.3)	8 (8.8)	4 (4.4)	15 (5.5)
4≤-<5	11 (12.0)	3 (3.3)	6 (6.6)	20 (7.3)
≥5	63 (68.5)	47 (51.6)	52 (57.1)	162 (59.1)
計	92 (100.0)	91 (100.0)	91 (100.0)	274 (100.0)
罹病期間（年）				
Mean (SD)	9.6 (8.15)	7.6 (7.62)	8.1 (7.80)	8.4 (7.87)
Median [IQ-range]	7.0 (4.0;14.0)	5.0 (1.0;12.0)	6.0 (2.0;12.0)	6.0 (2.0;13.0)
Min;max	0;37	0;29	0;34	0;37
過去2年間の再燃の回数区分、n (%)				
0	24 (26.1)	28 (30.8)	26 (28.6)	78 (28.5)
1≤-≤2	56 (60.9)	54 (59.3)	57 (62.6)	167 (60.9)
≥3	12 (13.0)	9 (9.9)	8 (8.8)	29 (10.6)
計	92 (100.0)	91 (100.0)	91 (100.0)	274 (100.0)
過去2年間の再燃の回数				
Mean (SD)	1.4 (1.47)	1.1 (1.01)	1.3 (1.13)	1.3 (1.22)
Median [IQ-range]	1.0 (0.0;2.0)	1.0 (0.0;2.0)	1.0 (0.0;2.0)	1.0 (0.0;2.0)
Min;max	0;10	0;4	0;5	0;10
直近の再燃の重症度、n (%)				
軽症	18 (19.6)	24 (26.4)	28 (30.8)	70 (25.5)
中等症	73 (79.3)	65 (71.4)	62 (68.1)	200 (73.0)
重症	1 (1.1)	0	1 (1.1)	2 (0.7)
なし	0	2 (2.2)	0	2 (0.7)
計	92 (100.0)	91 (100.0)	91 (100.0)	274 (100.0)
現在の再燃の期間区分（月）、n (%)				
<2	50 (54.3)	55 (60.4)	50 (54.9)	155 (56.6)
2≤-<4	18 (19.6)	11 (12.1)	13 (14.3)	42 (15.3)
4≤-<6	8 (8.7)	4 (4.4)	8 (8.8)	20 (7.3)
≥6	16 (17.4)	21 (23.1)	20 (22.0)	57 (20.8)
計	92 (100.0)	91 (100.0)	91 (100.0)	274 (100.0)
現在の再燃の期間（月）				
Mean (SD)	6.2 (20.21)	4.0 (7.55)	8.8 (25.89)	6.4 (19.49)
Median [IQ-range]	1.0 (0.0;4.0)	1.0 (0.0;4.0)	1.0 (0.0;5.0)	1.0 (0.0;4.0)
Min;max	0;169	0;43	0;179	0;179
スクリーニング時の臨床経過による分類、n (%)				
初回発作型	0	2 (2.2)	1 (1.1)	3 (1.1)
再燃寛解型	73 (79.3)	72 (79.1)	68 (74.7)	213 (77.7)
慢性持続型	19 (20.7)	17 (18.7)	22 (24.2)	58 (21.2)
計	92 (100.0)	91 (100.0)	91 (100.0)	274 (100.0)
病変の拡がりによる病型分類（lesion 1）, n (%)				
全大腸炎	33 (35.9)	40 (44.0)	30 (33.0)	103 (37.6)
左側大腸炎	49 (53.3)	41 (45.1)	50 (54.9)	140 (51.1)
直腸炎	6 (6.5)	9 (9.9)	10 (11.0)	25 (9.1)
右側あるいは区域性大腸炎	4 (4.3)	1 (1.1)	1 (1.1)	6 (2.2)

	FE 999315 9 mg N=92	FE 999315 6 mg N=91	アサコール 3600 mg N=91	計 N=274
計	92 (100.0)	91 (100.0)	91 (100.0)	274 (100.0)
病型分類（lesion 2）, n (%)				
直腸炎	6 (6.5)	9 (9.9)	10 (11.0)	25 (9.1)
その他	86 (93.5)	82 (90.1)	81 (89.0)	249 (90.9)
計	92 (100.0)	91 (100.0)	91 (100.0)	274 (100.0)
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UCDAI総スコア*				
n	92	91	91	274
Mean (SD)	6.78 (1.468)	6.74 (1.461)	6.70 (1.417)	6.74 (1.444)
Median [IQ-range]	7.00 (5.80;8.00)	7.00 (5.60;7.80)	6.80 (5.80;7.80)	7.00 (5.80;7.80)
Min;max	2.8;9.4	3.0;10.0	2.8;9.0	2.8;10.0
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UCDAI総スコア*				
n	92	91	91	274
Mean (SD)	6.55 (1.423)	6.58 (1.349)	6.40 (1.423)	6.51 (1.396)
Median [IQ-range]	6.80 (5.80;7.80)	6.80 (5.60;7.80)	6.60 (5.40;7.60)	6.80 (5.60;7.80)
Min;max	2.8;8.4	3.2;8.4	2.8;8.6	2.8;8.6

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：観察された被験者の割合、*最大の解析対象集団
［000234 試験：評価資料 5.3.5.1-1 Table 7-4、Table 7-5］から引用

海外第Ⅲ相試験（評価資料）

CB-01-02/01 試験

CB-01-02/01 試験の人口統計学的特性を表 2.7.4.1-12 に示す。

本試験では、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。そのうち治験薬を投与した安全性解析対象集団 509 例における平均年齢は、プラセボ群 41.7±13.60 歳、9 mg 群 41.7±12.24 歳、6 mg 群 43.2±12.97 歳、アサコール群 44.0±12.42 歳、平均体重は、それぞれ 71.59±21.15、73.37±20.02、72.01±19.64 及び 75.85±21.17 kg であった。人口統計学的特性のうち、性別について、9 mg 群では男性の割合が 63.0%（80/127 例）であり、他の 3 群〔50.0（63/126 例）～56.6%（73/129 例）〕に比べ多かったが、性別を除く他の人口統計学的特性において、投与群間に違いは認められなかった。

表 2.7.4.1-12 人口統計学的特性：CB-01-02/01 試験（安全性解析対象集団）

	プラセボ N=129	FE 999315 9 mg N=127	FE 999315 6 mg N=126	アサコール2400 mg N=127	計 N=509
年齢（歳）					
Mean	41.7	41.7	43.2	44.0	42.7
SD	13.60	12.24	12.97	12.42	12.83
Median	41.0	42.0	43.0	45.0	43.0
Min, Max	18, 77	19, 68	18, 75	18, 72	18, 77
性別、n (%)					
Male	73 (56.6)	80 (63.0)	63 (50.0)	71 (55.9)	287 (56.4)
Female	56 (43.4)	47 (37.0)	63 (50.0)	56 (44.1)	222 (43.6)
人種、n (%)					
White or Caucasian	65 (50.4)	62 (48.8)	62 (49.2)	63 (49.6)	252 (49.5)
Black or African American	8 (6.2)	9 (7.1)	10 (7.9)	8 (6.3)	35 (6.9)
Hispanic or Latino	10 (7.8)	8 (6.3)	7 (5.6)	12 (9.4)	37 (7.3)
Asian	44 (34.1)	46 (36.2)	46 (36.5)	44 (34.6)	180 (35.4)
Other	2 (1.6)	2 (1.6)	1 (0.8)	0	5 (1.0)
身長 (cm)					
Mean	166.55	168.04	165.98	167.81	167.10
SD	10.33	11.74	9.90	10.88	10.74
Median	165.10	167.60	165.10	167.64	167.00
Min, Max	132.1, 190.5	140.0, 198.1	142.2, 188.0	142.2, 190.5	132.1, 198.1
体重 (kg)					
Mean	71.59	73.37	72.01	75.85	73.20
SD	21.15	20.02	19.64	21.17	20.52
Median	67.59	70.31	70.15	74.00	70.31
Min, Max	33.0, 151.5	33.0, 134.3	36.0, 131.5	35.0, 131.5	33.0, 151.5

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合
［CB-01-02/01 試験：添付資料 5.3.5.1-4 Table 12］から引用

CB-01-02/01 試験の潰瘍性大腸炎の病歴（ITT 解析対象集団）を表 2.7.4.1-13 に示す。

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。診断時の年齢、過去 2 年間の再燃の回数、現在の再燃の期間、直近の再燃の重症度、並びにスクリーニング時の UCDAI 総スコアについて、投与群間に特筆すべき違いは認められなかった。

表 2.7.4.1-13 潰瘍性大腸炎の病歴：CB-01-02/01 試験（ITT 解析対象集団）

	プラセボ N=121	FE 999315 9 mg N=123	FE 999315 6 mg N=121	アサコール2400 mg N=124	計 N=489
スクリーニング時の罹病期間（月）					
Mean	67.3	69.7	85.2	90.3	78.2
SD	88.45	87.20	102.17	111.83	98.19
Median	33.0	38.0	42.0	58.0	40.0
Min, Max	0, 461	0, 481	0, 602	0, 585	0, 602
診断時の年齢（歳）					
Mean	35.3	35.7	36.6	36.2	36.0
SD	13.11	12.21	13.12	13.08	12.85
Median	33.0	34.0	36.0	35.0	34.0
Min, Max	16, 73	13, 66	7, 69	5, 68	5, 73
過去2年間の再燃の回数					
Mean	4.0	4.0	3.7	3.9	3.9
SD	4.72	9.46	4.53	7.79	6.93
Median	2.0	2.0	3.0	2.0	2.0
Min, Max	0, 24	0, 90	0, 30	0, 80	0, 90
Missing	0	1	0	3	4
現在の再燃の期間: n (%)					
< 1週	16 (13.2)	19 (15.4)	25 (20.7)	17 (13.7)	77 (15.7)
1 ～ 4週	44 (36.4)	47 (38.2)	47 (38.8)	47 (37.9)	185 (37.8)
5 ～ 8週	23 (19.0)	15 (12.2)	17 (14.0)	27 (21.8)	82 (16.8)
9 ～ 12週	16 (13.2)	11 (8.9)	10 (8.3)	11 (8.9)	48 (9.8)
3 ～ 6ヵ月	11 (9.1)	17 (13.8)	8 (6.6)	16 (12.9)	52 (10.6)
7 ～ 9ヵ月	5 (4.1)	6 (4.9)	5 (4.1)	1 (0.8)	17 (3.5)
10 ～ 12ヵ月	1 (0.8)	1 (0.8)	6 (5.0)	0	8 (1.6)
> 12ヵ月	3 (2.5)	1 (0.8)	3 (2.5)	2 (1.6)	9 (1.8)
直近の再燃の重症度: n (%)					
軽症	30 (24.8)	31 (25.2)	29 (24.0)	25 (20.2)	115 (23.5)
中等症	79 (65.3)	82 (66.7)	80 (66.1)	81 (65.3)	322 (65.8)
スクリーニング時のUCDAI総スコア（日誌）					
n	108	114	115	114	451
Mean	6.6	6.3	6.5	6.8	6.6
SD	2.05	2.12	2.09	2.10	2.09
Median	7.0	7.0	6.0	7.0	7.0
Min, Max	1, 11	2, 10	2, 11	2, 11	1, 11
Missing	13	9	6	10	38

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合
［CB-01-02/01 試験：添付資料 5.3.5.1-4 Table 13］から引用

CB-01-02/02 試験

CB-01-02/02 試験の人口統計学的特性を表 2.7.4.1-14 に示す。

本試験では、外国人の軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者 511 例を組入れた。安全性解析対象集団 511 例における平均年齢は、プラセボ群 46.2±13.30 歳、9 mg 群 43.0±13.67 歳、6 mg 群 43.7±14.09 歳、Entocort 群 43.0±13.93 歳、平均体重は、それぞれ、76.79±15.21、74.54±14.38、73.64±15.24 及び 72.75±13.80 kg であった。人口統計学的特性のうち、プラセボ群では男性の割合が 59.7%（77/129 例）であり、他の 3 群〔52.3%（67/128 例）～54.7%（70/128 例）〕に比べ多かったが、性別を除く他の人口統計学的特性において、投与群間に違いは認められなかった。

表 2.7.4.1-14 人口統計学的特性：CB-01-02/02 試験（安全性解析対象集団）

	プラセボ N=129	FE 999315 9 mg N=128	FE 999315 6 mg N=128	Entocort 9 mg N=126	計 N=511
年齢（歳）					
Mean	46.2	43.0	43.7	43.0	44.0
SD	13.30	13.67	14.09	13.93	13.77
Median	46.0	44.0	42.5	44.5	44.0
Min, Max	19, 75	20, 69	18, 74	19, 75	18, 75
性別、n (%)					
Male	77 (59.7)	70 (54.7)	67 (52.3)	66 (52.4)	280 (54.8)
Female	52 (40.3)	58 (45.3)	61 (47.7)	60 (47.6)	231 (45.2)
人種、n (%)					
White or Caucasian	129 (100)	126 (98.4)	128 (100)	126 (100)	509 (99.6)
Asian	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.2)
Other	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.2)
身長 (cm)					
n	129	128	128	125	510
Mean	172.83	171.88	171.43	170.61	171.70
SD	8.34	10.01	9.05	8.92	9.11
Median	173.0	173.0	171.25	170.0	172.0
Min, Max	155.0, 193.0	149.0, 198.0	153.0, 191.0	150.0, 192.0	149.0, 198.0
体重 (kg)					
n	129	128	128	126	511
Mean	76.79	74.54	73.64	72.75	74.44
SD	15.21	14.38	15.24	13.80	14.71
Median	77.00	75.00	71.50	71.65	75.00
Min, Max	46.0, 118.0	41.8, 113.4	44.0, 118.5	45.0, 108.0	41.8, 118.5

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合
［CB-01-02/02 試験：添付資料 5.3.5.1-5 Table 11］から引用

CB-01-02/02 試験の潰瘍性大腸炎の病歴を表 2.7.4.1-15 に示す。

罹病期間については、プラセボ群 80.1±91.53 ヵ月及び Entocort 群 72.5±71.22 ヵ月であり、6 mg 群 68.2±66.02 ヵ月、9 mg 群 68.8±83.66 ヵ月と比べ長かった。診断時の年齢、過去 2 年間の再燃の回数、現在の再燃の期間及び直近の再燃の重症度、並びにスクリーニング時の UCDAI 総スコアについて、投与群間に特筆すべき違いは認められなかった。

表 2.7.4.1-15 潰瘍性大腸炎の病歴：CB-01-02/02 試験（ITT 解析対象集団）

	プラセボ N=89	FE 999315 9 mg N=109	FE 999315 6 mg N=109	Entocort 9 mg N=103	計 N=410
スクリーニング時の罹病期間（月）					
Mean	80.1	68.8	68.2	72.5	72.0
SD	91.53	83.66	66.02	71.22	78.02
Median	48.0	38.0	47.0	55.0	47.0
Min, Max	0, 588	0, 455	3, 371	1, 374	0, 588
診断時の年齢（歳）					
Mean	38.1	37.0	37.9	37.3	37.6
SD	11.62	13.55	12.98	12.76	12.76
Median	35.0	35.0	36.0	37.0	36.0
Min, Max	14, 68	13, 66	14, 66	12, 67	12, 68
過去2年間の再燃の回数					
n	88	109	109	101	407
Mean	2.8	2.7	2.6	2.9	2.7
SD	2.09	1.42	1.45	2.24	1.81
Median	2.0	3.0	2.0	2.0	2.0
Min, Max	0, 15	0, 8	0, 10	0, 15	0, 15
Missing	1	0	0	2	3
現在の再燃の期間: n (%)					
< 1週	5 (5.6)	8 (7.3)	7 (6.4)	4 (3.9)	24 (5.9)
1 ～ 4週	43 (48.3)	56 (51.4)	60 (55.0)	51 (49.5)	210 (51.2)
5 ～ 8週	25 (28.1)	25 (22.9)	20 (18.3)	25 (24.3)	95 (23.2)
9 ～ 12週	5 (5.6)	8 (7.3)	7 (6.4)	11 (10.7)	31 (7.6)
3 ～ 6ヵ月	6 (6.7)	9 (8.3)	12 (11.0)	4 (3.9)	31 (7.6)
7 ～ 9ヵ月	2 (2.2)	3 (2.8)	2 (1.8)	5 (4.9)	12 (2.9)
10 ～ 12ヵ月	2 (2.2)	0	0	1 (1.0)	3 (0.7)
直近の再燃の重症度: n (%)					
軽症	25 (28.1)	34 (31.2)	33 (30.3)	31 (30.1)	123 (30.0)
中等症	63 (70.8)	66 (60.6)	74 (67.9)	67 (65.0)	270 (65.9)
スクリーニング時のUCDAI総スコア（日誌）					
n	83	108	108	97	396
Mean	6.8	6.8	6.7	6.9	6.8
SD	1.80	1.72	1.73	1.85	1.76
Median	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
Min, Max	2, 10	3, 10	3, 11	2, 11	2, 11
Missing	6	1	1	6	14

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合
［CB-01-02/02 試験：添付資料 5.3.5.1-5 Table 12］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 試験の併合安全性解析対象集団における人口統計学的特性を表 2.7.4.1-16 に示す。

併合安全性解析対象集団 1020 例における平均年齢は、プラセボ群 43.9±13.61 歳、9 mg 群 42.3±12.97 歳、6 mg 群 43.5±13.52 歳、アサコール群 44.0±12.42 歳、Entocort 群 43.0±13.93 歳であった。人種を除く他の人口統計学的特性において、投与群間に違いは認められなかった。

表 2.7.4.1-16 人口統計学的特性：併合解析（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2400 mg N=127	Entocort 9 mg N=126	計 N=1020
年齢（歳）						
n	258	255	254	127	126	1020
Mean	43.9	42.3	43.5	44.0	43.0	43.3
SD	13.61	12.97	13.52	12.42	13.93	13.32
Median	43.0	43.0	43.0	45.0	44.5	43.0
Minimum	18	19	18	18	19	18
Maximum	77	69	75	72	75	77
性別、n (%)						
Male	150 (58.1)	150 (58.8)	130 (51.2)	71 (55.9)	66 (52.4)	567 (55.6)
Female	108 (41.9)	105 (41.2)	124 (48.8)	56 (44.1)	60 (47.6)	453 (44.4)
人種/民族 n (%)						
White or Caucasian	194 (75.2)	188 (73.7)	190 (74.8)	63 (49.6)	126 (100.0)	761 (74.6)
Black or African American	8 (3.1)	9 (3.5)	10 (3.9)	8 (6.3)	0	35 (3.4)
Hispanic or Latino	10 (3.9)	8 (3.1)	7 (2.8)	12 (9.4)	0	37 (3.6)
Asian	44 (17.1)	47 (18.4)	46 (18.1)	44 (34.6)	0	181 (17.7)
Other	2 (0.8)	3 (1.2)	1 (0.4)	0	0	6 (0.6)

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合
［併合解析：添付資料 5.3.5.3-2 Table 6］から引用

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の潰瘍性大腸炎の病歴を表 2.7.4.1-17 に示す。

罹病期間、病変の拡がりによる病型分類、重症度、並びにベースラインの UCDAI スコアについて、投与群間に特筆すべき違いは認められなかった。

表 2.7.4.1-17 潰瘍性大腸炎の病歴：併合解析（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 2400 mg N=127	Entocort 9 mg N=126	計 N=1020
罹病期間 (年)						
n	258	254	254	127	126	1019
Mean	6.1	5.7	6.3	7.5	6.3	6.2
SD	7.29	6.91	7.33	9.23	5.77	7.32
Median	3.3	3.1	3.5	4.8	4.8	3.7
Minimum	0	0	0	0	0	0
Maximum	49	40	50	49	31	50
罹病期間 (年) n (%)						
≤1 年	58 (22.5)	62 (24.3)	48 (18.9)	23 (18.1)	22 (17.5)	213 (20.9)
>1～ ≤5 年	102 (39.5)	99 (38.8)	107 (42.1)	43 (33.9)	45 (35.7)	396 (38.8)
>5 年	98 (38.0)	93 (36.5)	99 (39.0)	61 (48.0)	59 (46.8)	410 (40.2)
病変の拡がりによる病型分類 n (%)						
Proctosigmoiditis	109 (42.2)	93 (36.5)	88 (34.6)	38 (29.9)	51 (40.5)	379 (37.2)
Left-sided colitis	79 (30.6)	71 (27.8)	83 (32.7)	36 (28.3)	49 (38.9)	318 (31.2)
Extensive/pancolitis	63 (24.4)	88 (34.5)	80 (31.5)	53 (41.7)	26 (20.6)	310 (30.4)
Missing	7 (2.7)	3 (1.2)	3 (1.2)	0	0	13 (1.3)
重症度 n (%)						
軽症: UCDAIスコア 4-5	74 (28.7)	58 (22.7)	69 (27.2)	32 (25.2)	29 (23.0)	262 (25.7)
中等症: UCDAIスコア 6-10	149 (57.8)	164 (64.3)	164 (64.6)	78 (61.4)	85 (67.5)	640 (62.7)
UCDAIスコア Missing, <4 又は >10	35 (13.6)	33 (12.9)	21 (8.3)	17 (13.4)	12 (9.5)	118 (11.6)
ベースラインUCDAI総スコア						
n	237	244	243	117	118	959
Mean	6.3	6.4	6.5	6.8	6.7	6.5
SD	1.98	2.00	1.90	2.12	1.96	1.98
Median	6.0	7.0	6.0	7.0	7.0	7.0
Minimum	1	2	2	2	0	0
Maximum	11	10	11	11	11	11
Missing	21	11	11	10	8	61

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合
［併合解析：添付資料 5.3.5.3-2 Table 7］から引用

海外第Ⅱ相試験（参考資料）

CRO-03-53 試験

CRO-03-53 試験では、白人の中等症（軽症含む）の活動期左側潰瘍性大腸炎患者 36 例を組入れた。安全性解析対象集団 36 例における平均年齢は、プラセボ群 45.17±12.13 歳、9 mg 群 43.78±13.35 歳、平均体重は、それぞれ 74.17±15.36 及び 71.16±14.98 kg であった。性別については、プラセボ群では男性 12 例、女性 6 例、9 mg 群では男性 9 例、女性 9 例であった。平均罹病期間は、プラセボ群では 10 年 5 ヵ月、9 mg 群では 9 年 5 ヵ月であった。人口統計学的及び他の基準値の特性において、投与群間に特筆すべき違いは認められなかった。

CB-01-02/05 試験

CB-01-02/05 試験では、白人の軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者 49 例を組入れた。安全性解析対象集団 49 例における平均年齢は、プラセボ群 43.24±11.17 歳、9 mg 群 47.07±13.00 歳、3 mg 群 44.65±14.80 歳、平均体重は、それぞれ 73.28±17.08、69.85±15.64 及び 71.06±15.73 kg であった。性別は男性 24 例、女性 25 例であった。人口統計学的及び他の基準値の特性において、投与群間に特筆すべき違いは認められなかった。

海外第Ⅲ／Ⅲb 相試験（参考資料）

CB-01-02/06 試験

CB-01-02/06 試験では、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 61 例（全てアジア人）を組入れた。そのうち、治験薬が投与された安全性解析対象集団 60 例における平均年齢は、40.3±11.41 歳、平均体重は 55.95±10.874 kg であった。本試験へ移行した被験者において、先行試験の投与群間（先行試験のプラセボ群、9 mg 群、6 mg 群、アサコール群）の人口統計学的特性及びその他の基準値の特性に特筆すべき違いは認められなかった。

C2011-0401 試験

C2011-0401 試験では、外国人の 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 510 例を組入れた。安全性解析対象集団 510 例における平均年齢は、プラセボ群 44.9±13.44 歳、9 mg 群 44.5±13.86 歳、平均 BMI は、それぞれ 25.54±4.808 及び 25.62±5.128 kg/m^2 であった。性別は男性 280 例、女性 240 例であった。人口統計学的特性において、投与群間に差は認められなかった。罹病期間は、プラセボ群 80.25±92.414 ヵ月、9 mg 群 83.31±91.902 ヵ月であり、投与群間で同程度であった。診断時の年齢、過去 2 年間の再燃の回数、現在の再燃の期間及び直近の再燃の重症度、並びにベースラインの UCDAI 総スコアについて、投与群間に特筆すべき違いは認められなかった。

海外非介入試験（参考資料）

000217 試験

本試験では、スクリーニング／ベースライン（Visit 1）前の 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を組入れ 378 例を組入れた。そのうち評価可能解析対象集団 349 例の人口統計学的特性において、コホート 1 では男性の割合（61.0%）が女性（39.0%）と比べ多かったが、コホート 2 及びコホート 3 では同程度であった。年齢は、コホート 1 が 46.3±15.5 歳、コホート 2 が 42.0±15.6 歳、コホート 3 が 44.7±15.4 歳であり、コホート間に差は認められなかっ

た。コホート間の人口統計学的特性及びその他の基準値の特性に特筆すべき違いは認められなかった。

2.7.4.1.3.3 寛解維持期の潰瘍性大腸炎患者を対象とした試験

海外第Ⅲ相試験（参考資料）

CB-01-02/04 試験

CB-01-02/04 試験では、CB-01-02/01 試験、CB-01-02/02 試験、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 123 例を組入れた。安全性解析対象集団 123 例における平均年齢は、プラセボ群 42.0±11.77 歳、6 mg 群 42.9±12.65 歳、平均体重は、それぞれ 70.84±17.684 及び 73.54±18.767 kg であった。投与群間の人口統計学的特性及びその他の基準値の特性に特筆すべき違いは認められなかった。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 有害事象の概要

有害事象は、同意取得時から試験終了時まで収集した。

2.7.4.2.1.1.1 健康成人を対象とした試験

国内第Ⅰ相試験（評価資料）

000232 試験

000232 試験の有害事象の概要を表 2.7.4.2-1 に示す。

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。

表 2.7.4.2-1 有害事象の概要：000232 試験（安全性解析対象集団）

	FE 999315 6 mg N=24 n (%)	FE 999315 9 mg N=24 n (%)	FE 999315 15 mg N=24 n (%)	FE 999315 計 N=24 n (%)	プラセボ N=2 n (%)	計 N=26 n (%)
有害事象	5 (20.8)	7 (29.2)	16 (66.7)	19 (79.2)	0	19 (73.1)
重度の有害事象	0	0	0	0	0	0
副作用	3 (12.5)	2 (8.3)	13 (54.2)	14 (58.3)	0	14 (53.8)
中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0	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
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
［000232 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Table 10-1］から引用

海外第Ⅰ相試験（参考資料）

CRO-PK-06-178 試験

CRO-PK-06-178 試験では、安全性解析対象集団 13 例において、有害事象は 6 mg 群 1 例、Entocort 群 2 例に認められ、そのうち副作用は Entocort 群 1 例に認められた。重篤な有害事象、中止に至った有害事象は認められなかった。

CRO-01-28 試験

CRO-01-28 試験では、安全性解析対象集団 12 例（^{152}Sm-FE 999315 9 mg 投与）において、有害事象は、3 例に認められた。副作用、重篤な有害事象、中止に至った有害事象は認められなかった。

CRO-PK-03-105 試験

CRO-PK-03-105 試験では、安全性解析対象集団 12 例において、有害事象は 9 mg 群 1 例に認められた。副作用、重篤な有害事象、中止に至った有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.1.2　　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

国内第Ⅲ相試験（評価資料）

000234 試験

000234 試験の有害事象の概要を表 2.7.4.2-2 に示す。

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全体で 6.9%（19/274 例）であった。また、投与後期間に重篤な有害事象が 9 mg 群の 1 例に認められた。

表 2.7.4.2-2　有害事象の概要：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	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
有害事象	41	(44.6)	56	(61.5)	49	(53.8)	146	(53.3)
副作用	12	(13.0)	12	(13.2)	16	(17.6)	40	(14.6)
因果関係が否定できる有害事象	37	(40.2)	48	(52.7)	39	(42.9)	124	(45.3)
死亡に至った有害事象	0		0		0		0	
死亡に至った副作用	0		0		0		0	
重症度別有害事象								
軽度	31	(33.7)	36	(39.6)	38	(41.8)	105	(38.3)
中等度	16	(17.4)	21	(23.1)	15	(16.5)	52	(19.0)
重度	3	(3.3)	7	(7.7)	3	(3.3)	13	(4.7)
重症度別副作用								
軽度	9	(9.8)	7	(7.7)	13	(14.3)	29	(10.6)
中等度	2	(2.2)	4	(4.4)	3	(3.3)	9	(3.3)
重度	1	(1.1)	2	(2.2)	2	(2.2)	5	(1.8)
重篤な有害事象	7	(7.6)	8	(8.8)	4	(4.4)	19	(6.9)
重篤な副作用	2	(2.2)	1	(1.1)	1	(1.1)	4	(1.5)
中止に至った有害事象	20	(21.7)	32	(35.2)	11	(12.1)	63	(23.0)
中止に至った副作用	3	(3.3)	4	(4.4)	3	(3.3)	10	(3.6)

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：評価資料 5.3.5.1-1 Table 10-1］から引用

海外第Ⅲ相試験（評価資料）

CB-01-02/01 試験

CB-01-02/01 試験の有害事象の概要を表 2.7.4.2-3 に示す。

有害事象の発現割合は、プラセボ群 62.8%（81/129 例）、9 mg 群 57.5%（73/127 例）、6 mg 群 58.7%（74/126 例）、アサコール群 63.0%（80/127 例）、副作用の発現割合は、それぞれ 26.4%（34/129 例）、28.3%（36/127 例）、27.8%（35/126 例）及び 24.4%（31/127 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 18.6%（24/129 例）、9 mg 群 11.8%（15/127 例）、6 mg 群 14.3%（18/126 例）、アサコール群 11.0%（14/127 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それぞれ 2.3%（3/129 例）、2.4%（3/127 例）、1.6%（2/126 例）及び 3.1%（4/127 例）であった。

表 2.7.4.2-3　有害事象の概要：CB-01-02/01 試験（安全性解析対象集団）

	プラセボ N=129 n (%)	FE 999315 9 mg N=127 n (%)	FE 999315 6 mg N=126 n (%)	アサコール2400 mg N=127 n (%)	計 N=509 n (%)
有害事象	81 (62.8)	73 (57.5)	74 (58.7)	80 (63.0)	308 (60.5)
副作用	34 (26.4)	36 (28.3)	35 (27.8)	31 (24.4)	136 (26.7)
重症度別有害事象					
軽度	31 (24.0)	30 (23.6)	33 (26.2)	39 (30.7)	133 (26.1)
中等度	34 (26.4)	35 (27.6)	29 (23.0)	34 (26.8)	132 (25.9)
重度	16 (12.4)	8 (6.3)	12 (9.5)	7 (5.5)	43 (8.4)
中止に至った有害事象	24 (18.6)	15 (11.8)	18 (14.3)	14 (11.0)	71 (13.9)
重篤な有害事象	3 (2.3)	3 (2.4)	2 (1.6)	4 (3.1)	12 (2.4)
重篤な副作用	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	2 (0.4)
中止に至った重篤な有害事象	2 (1.6)	2 (1.6)	2 (1.6)	1 (0.8)	7 (1.4)

N：被験者数、n：発現した被験者数、%：発現した被験者の割合
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判定結果が得られていない有害事象
［CB-01-02/01 試験：添付資料 5.3.5.1-4 Table 28］から引用

CB-01-02/02 試験

CB-01-02/02 試験の有害事象の概要を表 2.7.4.2-4 に示す。

有害事象の発現割合は、プラセボ群 44.2%（57/129 例）、9 mg 群 55.5%（71/128 例）、6 mg 群 62.5%（80/128 例）、Entocort 群 54.8%（69/126 例）、副作用の発現割合は、それぞれ 24.0%（31/129 例）、25.8%（33/128 例）、21.9%（28/128 例）及び 23.0%（29/126 例）であり、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 14.7%（19/129 例）、9 mg 群 18.8%（24/128 例）、6 mg 群 23.4%（30/128 例）、Entocort 群 17.5%（22/126 例）であった。有害事象の発現割合は、6 mg 群が最も高かったが、副作用、重症度別の有害事象、中止に至った有害事象の発現割合は、投与群間に顕著な差は認められなかった。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それぞれ 3.9%（5/129 例）、3.1%（4/128 例）、2.3%（3/128 例）及び 0.8%（1/126 例）であった。

表 2.7.4.2-4　有害事象の概要：CB-01-02/02 試験（安全性解析対象集団）

	プラセボ N=129 n (%)	FE 999315 9 mg N=128 n (%)	FE 999315 6 mg N=128 n (%)	Entocort 9 mg N=126 n (%)	計 N=511 n (%)
有害事象	57 (44.2)	71 (55.5)	80 (62.5)	69 (54.8)	277 (54.2)
副作用	31 (24.0)	33 (25.8)	28 (21.9)	29 (23.0)	121 (23.7)
重症度別有害事象					
軽度	18 (14.0)	27 (21.1)	36 (28.1)	30 (23.8)	111 (21.7)
中等度	32 (24.8)	32 (25.0)	38 (29.7)	29 (23.0)	131 (25.6)
重度	5 (3.9)	12 (9.4)	5 (3.9)	10 (7.9)	32 (6.3)
中止に至った有害事象	19 (14.7)	24 (18.8)	30 (23.4)	22 (17.5)	95 (18.6)
重篤な有害事象	5 (3.9)	4 (3.1)	3 (2.3)	1 (0.8)	13 (2.5)
重篤な副作用	0	1 (0.8)	2 (1.6)	1 (0.8)	4 (0.8)
中止に至った重篤な有害事象	2 (1.6)	4 (3.1)	2 (1.6)	1 (0.8)	9 (1.8)

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-01-02/02 試験：添付資料 5.3.5.1-5 Table 27］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有害事象の概要を表 2.7.4.2-5 に示す。

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、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。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。

表 2.7.4.2-5　有害事象の概要：併合解析（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 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)
副作用	65 (25.2)	69 (27.1)	63 (24.8)	31 (24.4)	29 (23.0)	257 (25.2)
因果関係が否定された有害事象	73 (28.3)	75 (29.4)	91 (35.8)	49 (38.6)	40 (31.7)	328 (32.2)
重症度別有害事象						
軽度	49 (19.0)	57 (22.4)	69 (27.2)	39 (30.7)	30 (23.8)	244 (23.9)
中等度	66 (25.6)	67 (26.3)	67 (26.4)	34 (26.8)	29 (23.0)	263 (25.8)
重度	21 (8.1)	20 (7.8)	17 (6.7)	7 (5.5)	10 (7.9)	75 (7.4)
Missing	2 (0.8)	0	1 (0.4)	0	0	3 (0.3)
中止に至った有害事象	43 (16.7)	39 (15.3)	48 (18.9)	14 (11.0)	22 (17.5)	166 (16.3)
重篤な有害事象	8 (3.1)	7 (2.7)	5 (2.0)	4 (3.1)	1 (0.8)	25 (2.5)
重篤な副作用	0	2 (0.8)	3 (1.2)	0	1 (0.8)	6 (0.6)
因果関係が否定された重篤な有害事象	8 (3.1)	5 (2.0)	2 (0.8)	4 (3.1)	0	19 (1.9)
中止に至った重篤な有害事象	4 (1.6)	6 (2.4)	4 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	16 (1.6)
生命を脅かす有害事象	0	0	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0	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
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」又は「missing」と判断された有害事象
［併合解析：添付資料 5.3.5.3-2 Table 8］から引用

海外第Ⅱ相試験（参考資料）

CRO-03-53 試験

CRO-03-53 試験では、安全性解析対象集団 36 例において、有害事象の発現件数は 69 件であった。発現した有害事象 69 件のうち、副作用は 9 mg 群 20 件、プラセボ群 4 件であった。有害事象により試験を中止した被験者は 2 例であった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

CB-01-02/05 試験

CB-01-02/05 試験の有害事象の概要を表 2.7.4.2-6 に示す。

有害事象の発現割合は、3 mg 群 35.3%（6/17 例）、9 mg 群 20.0%（3/15 例）、プラセボ群 29.4%（5/17 例）、副作用の発現割合は、それぞれ 11.8%（2/17 例）、13.3%（2/15 例）及び 17.6%（3/17 例）であった。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。

中止に至った有害事象の発現割合は、3 mg 群 11.8%（2/17 例）、9 mg 群 6.7%（1/15 例）、プラセボ群 23.5%（4/17 例）であった。本試験において、死亡は認められず、その他の重篤な有害事象は、3 mg 群の 5.9%（1/17 例）のみに認められた。

表 2.7.4.2-6　有害事象の概要：CB-01-02/05 試験（安全性解析対象集団）

	FE 999315 3 mg N=17 n (%)	FE 999315 9 mg N=15 n (%)	プラセボ N=17 n (%)
有害事象	6 (35.3)	3 (20.0)	5 (29.4)
重篤な有害事象	1 (5.9)	0	0
死亡	0	0	0
中止に至った有害事象	2 (11.8)	1 (6.7)	4 (23.5)
副作用	2 (11.8)	2 (13.3)	3 (17.6)

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「明らかにあり」「あり」「可能性あり」と判断された有害事象
［CB-01-02/05 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 24］から引用

海外第Ⅲ／Ⅲb 相試験（参考資料）

CB-01-02/06 試験

CB-01-02/06 試験の有害事象の概要を表 2.7.4.2-7 に示す。

有害事象の発現割合は全体で 55.0%（33/60 例）、副作用の発現割合は全体で 13.3%（8/60 例）であった。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。中止に至った有害事象の発現割合は 3.3%（2/60 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 3.3%（2/60 例）であった。

先行試験の投与群別で見ると、有害事象の発現割合にわずかな差が認められたが、先行試験の投与群に関連した傾向は認められなかった。

表 2.7.4.2-7　有害事象の概要：CB-01-02/06 試験（安全性解析対象集団）

		本試験移行後FE 999315 9 mgを投与			
	プラセボ [a] N=12 n (%)	FE 999315 9 mg [a] N=12 n (%)	FE 999315 6 mg [a] N=16 n (%)	アサコール 2400 mg [a] N=20 n (%)	計 N=60 n (%)
有害事象	8 (66.7)	6 (50.0)	7 (43.8)	12 (60.0)	33 (55.0)
副作用	2 (16.7)	1 (8.3)	2 (12.5)	3 (15.0)	8 (13.3)
重症度別有害事象					
軽度	8 (66.7)	4 (33.3)	6 (37.5)	9 (45.0)	27 (45.0)
中等度	0	2 (16.7)	0	2 (10.0)	4 (6.7)
重度	0	0	1 (6.3)	1 (5.0)	2 (3.3)
中止に至った有害事象	0	0	1 (6.3)	1 (5.0)	2 (3.3)
重篤な有害事象	0	0	0	2 (10.0)	2 (3.3)
死亡	0	0	0	0	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
a：先行試験での投与群
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断結果が得られていない有害事象
［CB-01-02/06 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 25］から引用

C2011-0401 試験

C2011-0401 試験の有害事象の概要を表 2.7.4.2-8 に示す。

有害事象の発現割合は、プラセボ群 27.1%（69/255 例）、9 mg 群 31.8%（81/255 例）、副作用の発現割合は、それぞれ 5.9%（15/255 例）及び 12.2%（31/255 例）であり、有害事象及び副作用共に投与群間に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 3.5%（9/255 例）、9 mg 群 4.7%（12/255 例）であった。本試験において、死亡は報告されず、その他の重篤な有害事象の発現割合はそれぞれ 0.8%（2/255 例）及び 3.9%（10/255 例）であった。

表 2.7.4.2-8　有害事象の概要：C2011-0401 試験（安全性解析対象集団）

	プラセボ N=255 n (%)	FE 999315 9 mg N=255 n (%)	計 N=510 n (%)
有害事象	69 (27.1)	81 (31.8)	150 (29.4)
重症度別有害事象			
軽度	41 (16.1)	44 (17.3)	85 (16.7)
中等度	26 (10.2)	29 (11.4)	55 (10.8)
重度	2 (0.8)	8 (3.1)	10 (2.0)
副作用（治験薬）	15 (5.9)	31 (12.2)	46 (9.0)
5-ASA製剤と関連のある有害事象	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (0.6)
重篤な有害事象	2 (0.8)	10 (3.9)	12 (2.4)
重篤な副作用	0	2 (0.8)	2 (0.4)
5-ASA製剤と関連のある重篤な有害事象	0	0	0
中止に至った有害事象	9 (3.5)	12 (4.7)	21 (4.1)
死亡	0	0	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
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
［C2011-0401 試験：添付資料 5.3.5.1-7 Table 18］から引用

海外非介入試験（参考資料）

000217 試験

000217 試験の有害事象の概要を表 2.7.4.2-9 に示す。

有害事象の発現割合は、コホート 1 で 15.3%（9/59 例）、コホート 2 で 26.2%（68/260 例）、コホート 3 で 23.3%（7/30 例）、副作用の発現割合は、それぞれ 15.3%（9/59 例）、17.7%（46/260 例）及び 20.0%（6/30 例）であった。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り、重度の有害事象はコホート 2 の 2.3%（6/260 例）のみに発現した。

中止に至った有害事象の発現割合は、コホート 1 で 10.2%（6/59 例）、コホート 2 で 15.4%（40/260 例）、コホート 3 で 13.3%（4/30 例）であった。本試験において、死亡は報告されず、その他の重篤な有害事象はコホート 2 のみで見られ、発現割合は 2.7%（7/260 例）であった。

表 2.7.4.2-9　有害事象の概要：000217 試験（評価可能解析対象集団）

	コホート 1 (N=59) n (%)	コホート 2 (N=260) n (%)	コホート 3 (N=30) n (%)	計 (N=349) n (%)
有害事象	9 (15.3)	68 (26.2)	7 (23.3)	84 (24.1)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)	7 (2.7)	0 (0.0)	7 (2.0)
中止に至った有害事象	6 (10.2)	40 (15.4)	4 (13.3)	50 (14.3)
重度の有害事象	0 (0.0)	6 (2.3)	0 (0.0)	6 (1.7)
副作用	9 (15.3)	46 (17.7)	6 (20.0)	61 (17.5)
重篤な副作用	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.6)
重度の副作用	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.6)

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
［000217 試験：添付資料 5.3.5.4-1 Table 17］から引用

2.7.4.2.1.1.3　寛解維持期の潰瘍性大腸炎患者を対象とした試験

海外第Ⅲ相試験（参考資料）

CB-01-02/04 試験

CB-01-02/04 試験の有害事象の概要を表 2.7.4.2-10 に示す。

有害事象の発現割合は、プラセボ群 72.1%（44/61 例）、6 mg 群 64.5%（40/62 例）であり、プラセボ群が高かった。副作用の発現割合は、それぞれ 21.3%（13/61 例）及び 21.0%（13/62 例）であり、両群間で同程度であった。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り、副作用の発現割合も低かった。

中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群 27.9%（17/61 例）、6 mg 群 16.1%（10/62 例）であり、プラセボ群が高かった。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それぞれ 1.6%（1/61 例）及び 1.6%（1/62 例）であった。

表 2.7.4.2-10 有害事象の概要：CB-01-02/04 試験（安全性解析対象集団）

	プラセボ N=61 n (%)	FE 999315 6 mg N=62 n (%)	計 N=123 n (%)
有害事象	44 (72.1)	40 (64.5)	84 (68.3)
副作用	13 (21.3)	13 (21.0)	26 (21.1)
重症度別有害事象			
軽度	25 (41.0)	19 (30.6)	44 (35.8)
中等度	17 (27.9)	16 (25.8)	33 (26.8)
重度	2 (3.3)	5 (8.1)	7 (5.7)
中止に至った有害事象	17 (27.9)	10 (16.1)	27 (22.0)
重篤な有害事象	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (1.6)
因果関係のない重篤な有害事象	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (1.6)
中止に至った重篤な有害事象	1 (1.6)	0	1 (0.8)
生命を脅かす有害事象	0	0	0
死亡	0	0	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
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断結果が得られていない有害事象
［CB-01-02/04 試験：添付資料 5.3.5.1-6 Table 17］から引用

2.7.4.2.1.2 比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.2.1 健康成人を対象とした試験

国内第Ⅰ相試験（評価資料）

000232 試験

000232 試験で発現した人種コホート別の有害事象を表 2.7.4.2-11 及び表 2.7.4.2-12 に示す。

日本人及び白人コホートの本剤群の主な有害事象の SOC は、いずれも「臨床検査」であり、発現割合は、日本人コホートで 58.3%（7/12 例）、白人コホートで 33.3%（4/12 例）であった。

主な有害事象（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 例以上に発現した有害事象は認められなかった。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［000232 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Table 10-6、Table 10-7、Table 10-8］。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。

表 2.7.4.2-11 有害事象：000232 試験日本人コホート（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	FE 999315 6 mg N=12 n (%)	FE 999315 9 mg N＝12 n (%)	FE 999315 15 mg N=12 n (%)	FE 999315 計 N=12 n (%)	プラセボ N=2 n (%)	計 N=14 n (%)
有害事象	1 (8.3)	4 (33.3)	9 (75.0)	10 (83.3)	0	10 (71.4)
心臓障害	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	1 (7.1)
頻脈	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	1 (7.1)
胃腸障害	0	1 (8.3)	1 (8.3)	2 (16.7)	0	2 (14.3)
下痢	0	1 (8.3)	1 (8.3)	2 (16.7)	0	2 (14.3)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	1 (7.1)
皮膚擦過傷	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	1 (7.1)
臨床検査	1 (8.3)	1 (8.3)	7 (58.3)	7 (58.3)	0	7 (50.0)
コルチゾール減少	1 (8.3)	1 (8.3)	7 (58.3)	7 (58.3)	0	7 (50.0)
神経系障害	0	1 (8.3)	1 (8.3)	2 (16.7)	0	2 (14.3)
感覚鈍麻	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	1 (7.1)
失神寸前の状態	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	1 (7.1)

N：被験者数、n：発現した被験者数、%：発現した被験者の割合
MedDRA Ver 19.0 で集計し、日本語への読み替えは MedDRA/J Ver 23.0 を用いた。
［000232 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Table 10-4］から引用

表 2.7.4.2-12 有害事象：000232 試験白人コホート（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	FE 999315 6 mg N=12 n (%)	FE 999315 9 mg N＝12 n (%)	FE 999315 15 mg N=12 n (%)	FE 999315 計 N=12 n (%)
有害事象	4 (33.3)	3 (25.0)	7 (58.3)	9 (75.0)
胃腸障害	2 (16.7)	0	1 (8.3)	3 (25.0)
硬便	2 (16.7)	0	0	2 (16.7)
軟便	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)
血管穿刺部位静脈炎	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)
感染症および寄生虫症	1 (8.3)	0	0	1 (8.3)
毛包炎	1 (8.3)	0	0	1 (8.3)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)
熱傷	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)
臨床検査	0	0	4 (33.3)	4 (33.3)
コルチゾール減少	0	0	4 (33.3)	4 (33.3)
神経系障害	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (8.3)	2 (16.7)
体位性めまい	1 (8.3)	0	0	1 (8.3)
頭痛	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)
失神寸前の状態	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)
精神障害	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)
不眠症	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)

N：被験者数、n：発現した被験者数、%：発現した被験者の割合
MedDRA Ver 19.0 で集計し、日本語への読み替えは MedDRA/J Ver 23.0 を用いた。
［000232 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Table 10-5］から引用

海外第Ⅰ相試験（参考資料）

CRO-PK-06-178 試験

CRO-PK-06-178 試験では、安全性解析対象集団 13 例において、有害事象は 6 mg 群では中等度のウイルス性上気道感染が 1 例に、Entocort 群では軽度の頭痛及び中等度のウイルス性上気道感染が各 1 例に認められた。いずれも転帰は回復であった。

CRO-01-28 試験

CRO-01-28 試験では、安全性解析対象集団 12 例（^{152}Sm-FE 999315 9 mg 投与）において、有害事象は、頭痛、白血球数増加及び CRP 異常が各 1 例に認められた。いずれも重症度は軽度であり、転帰についてはいずれも回復であった。

CRO-PK-03-105 試験

CRO-PK-03-105 試験では、安全性解析対象集団 12 例において、有害事象は 1 例のみに悪心が認められた。本事象は、第Ⅱ期（反復投与）の初回投与後 5 時間に発現し、重症度は軽度であった。処置なく 1 時間後に回復した。

2.7.4.2.1.2.2 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

国内第Ⅲ相試験（評価資料）

000234 試験

000234 試験において、いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の有害事象を表 2.7.4.2-13 に示す。

主な有害事象の SOC は、「胃腸障害」であり全体で 34.7%（95/274 例）に認められ、投与群間に顕著な差はなかった。次いで、「感染症および寄生虫症」であり全体で 13.5%（37/274 例）に認められた。投与群別の発現割合は、「胃腸障害」は 6 mg 群が最も高く、9 mg 群及びアサコール群では同程度であった。「感染症および寄生虫症」はアサコール群が最も高かった。

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、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、投与群別の発現割合は、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。

表 2.7.4.2-13 有害事象（2%以上）：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	(%)
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
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］

海外第Ⅲ相試験（評価資料）

CB-01-02/01 試験

CB-01-02/01 試験において、いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の有害事象を表 2.7.4.2-14 に示す。

主な有害事象の SOC は、「胃腸障害」であり全体で 34.2%（174/509 例）に認められ、投与群間に顕著な差はなかった。

主な有害事象（PT）は、潰瘍性大腸炎（原疾患の増悪）であり、プラセボ群 16.3%（21/129 例）、9 mg 群 11.0%（14/127 例）、6 mg 群 11.9%（15/126 例）、アサコール群 10.2%（13/127 例）に認められ、プラセボ群の発現割合が実薬群 3 群と比べ高かった。次いで、よく見られた有害事象は頭痛であり、発現割合は、それぞれ 14.7%（19/129 例）、6.3%（8/127 例）、13.5%（17/126 例）及び 9.4%（12/127 例）であった。原疾患である潰瘍性大腸炎と関連があると考えられる事象として、悪心及び下痢がそれぞれ全体で 5.5%（28/509 例）及び 4.3%（22/509 例）に発現した。

表 2.7.4.2-14 有害事象（2%以上）：CB-01-02/01 試験（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	プラセボ N=129 n (%)	FE 999315 9 mg N=127 n (%)	FE 999315 6 mg N=126 n (%)	アサコール2400 mg N=127 n (%)	計 N=509 n (%)
有害事象	81 (62.8)	73 (57.5)	74 (58.7)	80 (63.0)	308 (60.5)
胃腸障害	48 (37.2)	41 (32.3)	39 (31.0)	46 (36.2)	174 (34.2)
潰瘍性大腸炎	21 (16.3)	14 (11.0)	15 (11.9)	13 (10.2)	63 (12.4)
悪心	8 (6.2)	5 (3.9)	5 (4.0)	10 (7.9)	28 (5.5)
腹痛	8 (6.2)	6 (4.7)	2 (1.6)	10 (7.9)	26 (5.1)
下痢	7 (5.4)	2 (1.6)	5 (4.0)	8 (6.3)	22 (4.3)
上腹部痛	2 (1.6)	5 (3.9)	5 (4.0)	2 (1.6)	14 (2.8)
腹部膨満	2 (1.6)	4 (3.1)	2 (1.6)	4 (3.1)	12 (2.4)
嘔吐	4 (3.1)	0	5 (4.0)	3 (2.4)	12 (2.4)
消化不良	4 (3.1)	1 (0.8)	1 (0.8)	5 (3.9)	11 (2.2)
鼓腸	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	7 (5.5)	11 (2.2)
排便回数増加	3 (2.3)	1 (0.8)	2 (1.6)	4 (3.1)	10 (2.0)
腹部圧痛	2 (1.6)	1 (0.8)	3 (2.4)	3 (2.4)	9 (1.8)
便秘	1 (0.8)	3 (2.4)	1 (0.8)	1 (0.8)	6 (1.2)
神経系障害	23 (17.8)	10 (7.9)	24 (19.0)	18 (14.2)	75 (14.7)
頭痛	19 (14.7)	8 (6.3)	17 (13.5)	12 (9.4)	56 (11.0)
浮動性めまい	1 (0.8)	0	6 (4.8)	4 (3.1)	11 (2.2)
傾眠	0	1 (0.8)	1 (0.8)	3 (2.4)	5 (1.0)
感染症および寄生虫症	16 (12.4)	17 (13.4)	15 (11.9)	16 (12.6)	64 (12.6)
上咽頭炎	4 (3.1)	3 (2.4)	5 (4.0)	3 (2.4)	15 (2.9)
上気道感染	3 (2.3)	2 (1.6)	5 (4.0)	1 (0.8)	11 (2.2)
尿路感染	1 (0.8)	5 (3.9)	1 (0.8)	3 (2.4)	10 (2.0)
インフルエンザ	3 (2.3)	0	0	1 (0.8)	4 (0.8)
筋骨格系および結合組織障害	18 (14.0)	11 (8.7)	10 (7.9)	11 (8.7)	50 (9.8)
背部痛	7 (5.4)	5 (3.9)	4 (3.2)	2 (1.6)	18 (3.5)
関節痛	2 (1.6)	3 (2.4)	1 (0.8)	4 (3.1)	10 (2.0)
筋痙縮	2 (1.6)	3 (2.4)	2 (1.6)	2 (1.6)	9 (1.8)
四肢痛	4 (3.1)	2 (1.6)	1 (0.8)	2 (1.6)	9 (1.8)
筋骨格痛	0	0	0	3 (2.4)	3 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	15 (11.6)	9 (7.1)	16 (12.7)	9 (7.1)	49 (9.6)
発熱	9 (7.0)	3 (2.4)	5 (4.0)	3 (2.4)	20 (3.9)
疲労	3 (2.3)	5 (3.9)	3 (2.4)	0	11 (2.2)
無力症	1 (0.8)	0	4 (3.2)	1 (0.8)	6 (1.2)
精神障害	11 (8.5)	11 (8.7)	9 (7.1)	10 (7.9)	41 (8.1)
不眠症	9 (7.0)	5 (3.9)	6 (4.8)	3 (2.4)	23 (4.5)
気分変化	2 (1.6)	2 (1.6)	4 (3.2)	3 (2.4)	11 (2.2)
臨床検査	6 (4.7)	12 (9.4)	9 (7.1)	12 (9.4)	39 (7.7)
コルチゾール減少	0	4 (3.1)	3 (2.4)	0	7 (1.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	3 (2.4)	3 (0.6)
尿中血陽性	0	0	0	3 (2.4)	3 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	9 (7.0)	8 (6.3)	8 (6.3)	12 (9.4)	37 (7.3)
ざ瘡	2 (1.6)	4 (3.1)	1 (0.8)	4 (3.1)	11 (2.2)
発疹	5 (3.9)	2 (1.6)	0	3 (2.4)	10 (2.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (3.9)	4 (3.1)	3 (2.4)	7 (5.5)	19 (3.7)

MedDRA SOC PT	プラセボ N=129 n (%)	FE 999315 9 mg N=127 n (%)	FE 999315 6 mg N=126 n (%)	アサコール2400 mg N=127 n (%)	計 N=509 n (%)
代謝および栄養障害	3 (2.3)	2 (1.6)	6 (4.8)	3 (2.4)	14 (2.8)
血液およびリンパ系障害	5 (3.9)	3 (2.4)	1 (0.8)	3 (2.4)	12 (2.4)
貧血	4 (3.1)	0	1 (0.8)	2 (1.6)	7 (1.4)
血管障害	3 (2.3)	2 (1.6)	3 (2.4)	4 (3.1)	12 (2.4)
潮紅	2 (1.6)	0	0	3 (2.4)	5 (1.0)
眼障害	1 (0.8)	3 (2.4)	0	6 (4.7)	10 (2.0)
傷害、中毒および処置合併症	3 (2.3)	3 (2.4)	0	3 (2.4)	9 (1.8)
腎および尿路障害	0	2 (1.6)	4 (3.2)	2 (1.6)	8 (1.6)
頻尿	0	0	4 (3.2)	1 (0.8)	5 (1.0)
生殖系および乳房障害	1 (0.8)	2 (1.6)	4 (3.2)	1 (0.8)	8 (1.6)
肝胆道系障害	0	0	0	3 (2.4)	3 (0.6)

N：被験者数、n：発現した被験者数、%：発現した被験者の割合
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。
［CB-01-02/01 試験：添付資料 5.3.5.1-4 Table 29］から引用

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、プラセボ群 12.4%（16/129 例）、9 mg 群 6.3%（8/127 例）、6 mg 群 9.5%（12/126 例）、アサコール群 5.5%（7/127 例）であった。主な重度の有害事象は、潰瘍性大腸炎（原疾患の増悪）であり、その発現割合はプラセボ群 5.4%（7/129 例）、9 mg 群 3.9%（5/127 例）、6 mg 群 5.6%（7/126 例）、アサコール群 2.4%（3/127 例）であり、アサコール群の発現割合が最も低かった［CB-01-02/01 試験：添付資料 5.3.5.1-4 Table 30］。

CB-01-02/02 試験

CB-01-02/02 試験において、いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の有害事象を表 2.7.4.2-15 に示す。

主な有害事象の SOC は、「胃腸障害」であり全体で 30.3%（155/511 例）に認められ、投与群間に顕著な差はなかった。

主な有害事象（PT）は、潰瘍性大腸炎（原疾患の増悪）であり、プラセボ群 11.6%（15/129 例）、9 mg 群 15.6%（20/128 例）、6 mg 群 21.1%（27/128 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、それぞれ 6.2%（8/129 例）、16.4%（21/128 例）、15.6%（20/128 例）及び 7.1%（9/126 例）であった。

有害事象の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であり、重度の事象の発現割合は、プラセボ群 3.9%（5/129 例）、9 mg 群 9.4%（12/128 例）、6 mg 群 3.9%（5/128 例）、Entocort 群 7.9%（10/126 例）であった。主な重度の有害事象は、潰瘍性大腸炎（原疾患の増悪）であり、その発現割合はプラセボ群 1.6%（2/129 例）、9 mg 群 2.3%（3/128 例）、6 mg 群 2.3%（3/128 例）、Entocort 群 3.2%（4/126 例）であり、投与群間に顕著な差は認められなかった。

表 2.7.4.2-15 有害事象（2%以上）：CB-01-02/02 試験（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	プラセボ N=129 n (%)	FE 999315 9 mg N=128 n (%)	FE 999315 6 mg N=128 n (%)	Entocort 9 mg N=126 n (%)	計 N=511 n (%)
有害事象	57 (44.2)	71 (55.5)	80 (62.5)	69 (54.8)	277 (54.2)
胃腸障害	32 (24.8)	40 (31.3)	47 (36.7)	36 (28.6)	155 (30.3)
潰瘍性大腸炎	15 (11.6)	20 (15.6)	27 (21.1)	16 (12.7)	78 (15.3)
腹痛	7 (5.4)	3 (2.3)	5 (3.9)	7 (5.6)	22 (4.3)
鼓腸	3 (2.3)	5 (3.9)	7 (5.5)	7 (5.6)	22 (4.3)
悪心	3 (2.3)	8 (6.3)	7 (5.5)	3 (2.4)	21 (4.1)
上腹部痛	3 (2.3)	5 (3.9)	3 (2.3)	2 (1.6)	13 (2.5)
下痢	4 (3.1)	1 (0.8)	2 (1.6)	4 (3.2)	11 (2.2)
嘔吐	2 (1.6)	0	4 (3.1)	1 (0.8)	7 (1.4)
神経系障害	9 (7.0)	22 (17.2)	22 (17.2)	14 (11.1)	67 (13.1)
頭痛	8 (6.2)	21 (16.4)	20 (15.6)	9 (7.1)	58 (11.4)
浮動性めまい	0	3 (2.3)	2 (1.6)	2 (1.6)	7 (1.4)
感染症および寄生虫症	9 (7.0)	11 (8.6)	16 (12.5)	13 (10.3)	49 (9.6)
上咽頭炎	2 (1.6)	1 (0.8)	8 (6.3)	6 (4.8)	17 (3.3)
ウイルス性上気道感染	3 (2.3)	0	0	0	3 (0.6)
インフルエンザ	0	3 (2.3)	2 (1.6)	1 (0.8)	6 (1.2)
臨床検査	7 (5.4)	15 (11.7)	7 (5.5)	10 (7.9)	39 (7.6)
コルチゾール減少	1 (0.8)	7 (5.5)	3 (2.3)	4 (3.2)	15 (2.9)
Ｃ－反応性蛋白増加	2 (1.6)	1 (0.8)	3 (2.3)	1 (0.8)	7 (1.4)
血沈亢進	3 (2.3)	1 (0.8)	0	0	4 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (4.7)	11 (8.6)	8 (6.3)	9 (7.1)	34 (6.7)
治療不成功	2 (1.6)	3 (2.3)	2 (1.6)	3 (2.4)	10 (2.0)
疲労	2 (1.6)	3 (2.3)	2 (1.6)	1 (0.8)	8 (1.6)
筋骨格系および結合組織障害	4 (3.1)	7 (5.5)	13 (10.2)	6 (4.8)	30 (5.9)
関節痛	2 (1.6)	2 (1.6)	4 (3.1)	0	8 (1.6)
筋痙縮	1 (0.8)	1 (0.8)	4 (3.1)	3 (2.4)	9 (1.8)
精神障害	6 (4.7)	7 (5.5)	4 (3.1)	7 (5.6)	24 (4.7)
不眠症	3 (2.3)	2 (1.6)	3 (2.3)	4 (3.2)	12 (2.3)
気分変化	2 (1.6)	2 (1.6)	0	4 (3.2)	8 (1.6)
皮膚および皮下組織障害	4 (3.1)	6 (4.7)	6 (4.7)	5 (4.0)	21 (4.1)
ざ瘡	3 (2.3)	2 (1.6)	1 (0.8)	3 (2.4)	9 (1.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.6)	5 (3.9)	4 (3.1)	4 (3.2)	15 (2.9)
喉頭痛	1 (0.8)	3 (2.3)	2 (1.6)	3 (2.4)	9 (1.8)
咳嗽	0	3 (2.3)	0	1 (0.8)	4 (0.8)
血液およびリンパ系障害	5 (3.9)	6 (4.7)	3 (2.3)	1 (0.8)	15 (2.9)
貧血	1 (0.8)	5 (3.9)	3 (2.3)	0	9 (1.8)
血管障害	1 (0.8)	3 (2.3)	5 (3.9)	2 (1.6)	11 (2.2)
内分泌障害	5 (3.9)	2 (1.6)	1 (0.8)	2 (1.6)	10 (2.0)
クッシング様症状	5 (3.9)	2 (1.6)	1 (0.8)	2 (1.6)	10 (2.0)
心臓障害	1 (0.8)	3 (2.3)	3 (2.3)	1 (0.8)	8 (1.6)
生殖系および乳房障害	0	4 (3.1)	2 (1.6)	0	6 (1.2)

N：被験者数、n：発現した被験者数、%：発現した被験者の割合
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。
［CB-01-02/02 試験：添付資料 5.3.5.1-5 Table 28］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 2.7.4.2-16 に示す。

主な有害事象の SOC は、「胃腸障害」であり全体で 32.3%（329/1020 例）に認められ、投与群間に顕著な差はなかった。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、それぞれ 10.5%（27/258 例）、11.4%（29/255 例）、14.6%（37/254 例）、9.4%（12/127 例）及び 7.1%（9/126 例）であった。

表 2.7.4.2-16 有害事象（2%以上）：併合解析（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)
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)

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 (%)
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)
血圧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、%：観察された被験者の割合
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

海外第Ⅱ相試験（参考資料）

CRO-03-53 試験

CRO-03-53 試験の有害事象を表 2.7.4.2-17 に示す。

主な有害事象として、頭痛が 9 mg 群に 7 件、プラセボ群に 1 件の計 8 件認められた。

表 2.7.4.2-17 有害事象：CRO-03-53 試験（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC	FE 999315 9 mg		プラセボ		計	
PT	件数	発現頻度(%)	件数	発現頻度(%)	件数	発現頻度(%)
心臓障害						
徐脈	0	0	1	10	1	1.45
頻脈	2	3.39	0	0	2	2.90
耳および迷路障害						
耳感染	1	1.69	0	0	1	1.45
眼障害						
上強膜炎	1	1.69	0	0	1	1.45
胃腸障害						
腹部膨満	0	0	1	10	1	1.45
腹痛	5	8.47	1	10	6	8.70
下腹部痛	0	0	1	10	1	1.45
上腹部痛	1	1.69	1	10	2	2.90
潰瘍性大腸炎	1	1.69	0	0	1	1.45
便意切迫	1	1.69	0	0	1	1.45
下痢	3	5.08	0	0	3	4.35
消化不良	1	1.69	0	0	1	1.45
鼓腸	3	5.08	0	0	3	4.35
血便排泄	1	1.69	0	0	1	1.45
悪心	1	1.69	1	10	2	2.90
直腸出血	1	1.69	0	0	1	1.45
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	1	1.69	0	0	1	1.45
発熱	2	3.39	0	0	2	2.90
口渇	1	1.69	0	0	1	1.45
免疫系障害						
季節性アレルギー	1	1.69	0	0	1	1.45
感染症および寄生虫症						
蟯虫症	1	1.69	0	0	1	1.45
インフルエンザ	3	5.08	1	10	4	5.80
上咽頭炎	4	6.78	0	0	4	5.80
ウイルス感染	1	1.69	0	0	1	1.45
臨床検査						
コルチゾール減少	1	1.69	0	0	1	1.45
代謝および栄養障害						
食欲亢進	1	1.69	0	0	1	1.45
過少体重	1	1.69	0	0	1	1.45
筋骨格系および結合組織障害						
背部痛	1	1.69	0	0	1	1.45
筋痙縮	2	3.39	0	0	2	2.90
筋骨格痛	1	1.69	0	0	1	1.45
筋肉痛	1	1.69	1	10	2	2.90
四肢痛	1	1.69	0	0	1	1.45
神経系障害						
頭痛	7	11.86	1	10	8	11.59
精神障害						
アルコールによる宿酔	1	1.69	0	0	1	1.45

神経過敏	1	1.69	0	0	1	1.45
生殖系および乳房障害						
月経困難症	0	0	1	10	1	1.45
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	2	3.39	0	0	2	2.90
皮膚および皮下組織障害						
ざ瘡	1	1.69	0	0	1	1.45
脱毛症	1	1.69	0	0	1	1.45
血管障害						
潮紅	1	1.69	0	0	1	1.45
計	59	100	10	100	69	100

MedDRA Ver 23.0 で集計し、日本語への読み替えは MedDRA/J Ver 23.0 を用いた。
［CRO-03-53 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 14.4.3］から引用

CB-01-02/05 試験

CB-01-02/05 試験で発現した有害事象を表 2.7.4.2-18 に示す。

主な有害事象の SOC は、「胃腸障害」であり全体で 10.2%（5/49 例）に認められ、投与群間に顕著な差はなかった。

主な有害事象（PT）は、潰瘍性大腸炎であり、3 mg 群 5.9%（1/17 例）、9 mg 群 6.7%（1/15 例）、プラセボ群 11.8%（2/17 例）に認められた。重症度が重度の有害事象は、9 mg 群の 1 例に認められた潰瘍性大腸炎のみであった。

表 2.7.4.2-18 有害事象：CB-01-02/05 試験（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	FE 999315 3 mg N=17 n (%)	FE 999315 9 mg N=15 n (%)	プラセボ N=17 n (%)	計 N=49 n (%)
有害事象	6 (35.3)	3 (20.0)	5 (29.4)	14 (28.6)
血液およびリンパ系障害	1 (5.9)	0	0	1 (2.0)
貧血	1 (5.9)	0	0	1 (2.0)
胃腸障害	2 (11.8)	1 (6.7)	2 (11.8)	5 (10.2)
腹痛	1 (5.9)	0	0	1 (2.0)
潰瘍性大腸炎	1 (5.9)	1 (6.7)	2 (11.8)	4 (8.2)
血便排泄	1 (5.9)	0	0	1 (2.0)
痔核	0	0	1 (5.9)	1 (2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5.9)	0	0	1 (2.0)
無力症	1 (5.9)	0	0	1 (2.0)
感染症および寄生虫症	0	1 (6.7)	0	1 (2.0)
尿路感染	0	1 (6.7)	0	1 (2.0)
臨床検査	0	1 (6.7)	2 (11.8)	3 (6.1)
尿中ビリルビン	0	0	1 (5.9)	1 (2.0)
血中ビリルビン増加	0	0	1 (5.9)	1 (2.0)
血小板数減少	0	1 (6.7)	1 (5.9)	2 (4.1)
神経系障害	1 (5.9)	0	0	1 (2.0)
頭痛	1 (5.9)	0	0	1 (2.0)
精神障害	0	0	1 (5.9)	1 (2.0)

MedDRA SOC PT	FE 999315 3 mg N=17 n (%)	FE 999315 9 mg N=15 n (%)	プラセボ N=17 n (%)	計 N=49 n (%)
うつ病	0	0	1 (5.9)	1 (2.0)
腎および尿路障害	1 (5.9)	0	0	1 (2.0)
体液貯留	1 (5.9)	0	0	1 (2.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (5.9)	0	0	1 (2.0)
咽頭炎	1 (5.9)	0	0	1 (2.0)
外科および内科処置	1 (5.9)	0	0	1 (2.0)
腎結石除去	1 (5.9)	0	0	1 (2.0)

N：被験者数、n：発現した被験者数、%：発現した被験者の割合
MedDRA Ver 12.1 で集計し、日本語への読み替えは MedDRA/J Ver 23.0 を用いた。
［CB-01-02/05 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 14.7.7］から引用

海外第Ⅲ／Ⅲb 相試験

CB-01-02/06 試験

CB-01-02/06 試験で発現した有害事象を表 2.7.4.2-19 に示す。

主な有害事象の SOC は、「臨床検査」であり 25.0%（15/60 例）に認められた。主な有害事象（PT）は、コルチゾール減少 15.0%（9/60 例）、次いで、尿路感染 11.7%（7/60 例）であった。先行試験の投与群別のコルチゾール減少の発現割合に臨床的に重要な差は認められず、いずれも軽度の事象であり、重篤な事象や中止に至った事象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、重度の有害事象は、口腔膿瘍（先行試験 6 mg 群）及び子宮内膜増殖症（先行試験アサコール群）が各 1 例に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.4.2-19 有害事象：CB-01-02/06 試験（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	プラセボ [a] N=12 n (%)	本試験移行後FE 999315 9 mgを投与 FE 999315 9 mg [a] N=12 n (%)	FE 999315 6 mg [a] N=16 n (%)	アサコール2400 mg [a] N=20 n (%)	計 N=60 n (%)
有害事象	8 (66.7)	6 (50.0)	7 (43.8)	12 (60.0)	33 (55.0)
臨床検査	4 (33.3)	2 (16.7)	3 (18.8)	6 (30.0)	15 (25.0)
コルチゾール減少	3 (25.0)	2 (16.7)	2 (12.5)	2 (10.0)	9 (15.0)
血中ブドウ糖減少	0	0	1 (6.3)	1 (5.0)	2 (3.3)
血中カリウム増加	0	0	1 (6.3)	1 (5.0)	2 (3.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (5.0)	1 (1.7)
血中ブドウ糖増加	0	0	0	1 (5.0)	1 (1.7)
血中トリグリセリド増加	0	0	0	1 (5.0)	1 (1.7)
ヘモグロビン減少	1 (8.3)	0	0	0	1 (1.7)
感染症および寄生虫症	3 (25.0)	2 (16.7)	3 (18.8)	1 (5.0)	9 (15.0)
尿路感染	2 (16.7)	2 (16.7)	2 (12.5)	1 (5.0)	7 (11.7)
口腔膿瘍	0	0	1 (6.3)	0	1 (1.7)
細菌尿	1 (8.3)	0	0	0	1 (1.7)

MedDRA SOC PT	プラセボ [a] N=12 n (%)	本試験移行後FE 999315 9 mgを投与 FE 999315 9 mg [a] N=12 n (%)	FE 999315 6 mg [a] N=16 n (%)	アサコール2400 mg [a] N=20 n (%)	計 N=60 n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (16.7)	0	1 (6.3)	2 (10.0)	5 (8.3)
無力症	0	0	1 (6.3)	1 (5.0)	2 (3.3)
発熱	1 (8.3)	0	0	1 (5.0)	2 (3.3)
易刺激性	1 (8.3)	0	0	0	1 (1.7)
胃腸障害	0	2 (16.7)	0	2 (10.0)	4 (6.7)
下痢	0	1 (8.3)	0	1 (5.0)	2 (3.3)
潰瘍性大腸炎	0	0	0	1 (5.0)	1 (1.7)
直腸出血	0	1 (8.3)	0	0	1 (1.7)
内分泌障害	1 (8.3)	0	1 (6.3)	1 (5.0)	3 (5.0)
クッシング様症状	1 (8.3)	0	1 (6.3)	1 (5.0)	3 (5.0)
代謝および栄養障害	0	1 (8.3)	1 (6.3)	0	2 (3.3)
体液貯留	0	0	1 (6.3)	0	1 (1.7)
低血糖	0	1 (8.3)	0	0	1 (1.7)
精神障害	1 (8.3)	0	0	1 (5.0)	2 (3.3)
不安	1 (8.3)	0	0	0	1 (1.7)
不眠症	0	0	0	1 (5.0)	1 (1.7)
生殖系および乳房障害	0	0	1 (6.3)	1 (5.0)	2 (3.3)
亀頭包皮炎	0	0	1 (6.3)	0	1 (1.7)
子宮内膜増殖症	0	0	0	1 (5.0)	1 (1.7)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	1 (5.0)	1 (1.7)
貧血	0	0	0	1 (5.0)	1 (1.7)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (8.3)	0	0	1 (1.7)
筋骨格系胸痛	0	1 (8.3)	0	0	1 (1.7)
神経系障害	0	0	1 (6.3)	0	1 (1.7)
浮動性めまい	0	0	1 (6.3)	0	1 (1.7)
皮膚および皮下組織障害	1 (8.3)	0	0	0	1 (1.7)
ざ瘡	1 (8.3)	0	0	0	1 (1.7)

N：被験者数、n：発現した被験者数、%：発現した被験者の割合
a：先行試験での投与群
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。
［CB-01-02/06 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 26］から引用

C2011-0401 試験

C2011-0401 試験において、いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の有害事象を表 2.7.4.2-20 に示す。

主な有害事象の SOC は、「胃腸障害」であり全体で 10.6%（54/510 例）に認められ、投与群間に顕著な差はなかった。

主な有害事象（PT）は、潰瘍性大腸炎であり、プラセボ群 3.9%（10/255 例）、9 mg 群 5.9%（15/255 例）に認められた。次いで、よく見られた有害事象はコルチゾール減少であり、全体で 2.0%（10/510 例）であった。コルチゾール減少は 9 mg 群のみで認められた。

有害事象の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であり、重度の事象の発現割合はプラセボ群 0.8%（2/255 例）、9 mg 群 3.1%（8/255 例）であった。

表 2.7.4.2-20 有害事象（2%以上）：C2011-0401 試験（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	プラセボ N=255 n (%)	FE 999315 9 mg N=255 n (%)	計 N=510 n (%)
胃腸障害	22 (8.6)	32 (12.5)	54 (10.6)
潰瘍性大腸炎	10 (3.9)	15 (5.9)	25 (4.9)
臨床検査	7 (2.7)	16 (6.3)	23 (4.5)
コルチゾール減少	0	10 (3.9)	10 (2.0)
皮膚および皮下組織障害	8 (3.1)	10 (3.9)	18 (3.5)
ざ瘡	5 (2.0)	3 (1.2)	8 (1.6)
神経系障害	6 (2.4)	7 (2.7)	13 (2.5)
感染症および寄生虫症	20 (7.8)	16 (6.3)	36 (7.1)

N：被験者数、n：発現した被験者数、%：発現した被験者の割合
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。
［C2011-0401 試験：添付資料 5.3.5.1-7 Table 19］から引用

海外非介入試験

000217 試験

000217 試験の主な有害事象の SOC は、「一般・全身障害および投与部位の状態」であり全体で 15.8%（55/349 例）、次いで、「傷害、中毒および処置合併症」であり全体で 5.4%（19/349 例）に認められた。

主な有害事象（PT）は、薬効欠如であり全体で 12.3%（43/349 例）に認められ、コホート別ではコホート 1 で 10.2%（6/59 例）、コホート 2 で 11.9%（31/260 例）、コホート 3 で 20.0%（6/30 例）に認められた。次いで、よく見られた有害事象は製品使用の問題であり、全体で 4.6%（16/349 例）に認められ、コホート別ではそれぞれ 3.4%（2/59 例）、5.4%（14/260 例）及び 0.0%（0/30 例）であった。

2.7.4.2.1.2.3　　寛解維持期の潰瘍性大腸炎患者を対象とした試験

海外第Ⅲ相試験（参考資料）
CB-01-02/04 試験

CB-01-02/04 試験において、いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の有害事象を表 2.7.4.2-21 に示す。

主な有害事象の SOC は、「胃腸障害」であり全体で 40.7%（50/123 例）、プラセボ群 42.6%（26/61 例）、6 mg 群 38.7%（24/62 例）に認められ、投与群間に顕著な差はなかった［CB-01-02/04 試験：添付資料 5.3.5.1-6 Table 21］。

主な有害事象（PT）は、潰瘍性大腸炎（原疾患の増悪）であり、プラセボ群 26.2%（16/61 例）、6 mg 群 17.7%（11/62 例）に認められ、発現割合はプラセボ群が高かった。次いでよく見られた有害事象は腹痛であり、それぞれ 8.2%（5/61 例）及び 9.7%（6/62 例）に認められた。本試験の 6 mg 群で発現した有害事象のうち、潰瘍性大腸炎及び腹痛を除き、5 例以上に認められた事象はなかった。

有害事象の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であり、重度の事象の発現割合はプラセボ群 3.3%（2/61 例）、6 mg 群 8.1%（5/62 例）であった。重度の有害事象は、プラセボ群では肛門周囲痛及び肺炎、6 mg 群では腹痛、不眠症、ウイルス感染、細菌性咽頭炎及びそう痒性皮疹であり、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.4.2-21 有害事象（2%以上）：CB-01-02/04 試験（安全性解析対象集団）

MedDRA PT	プラセボ N=61 n (%)		FE 999315 6 mg N=62 n (%)		計 N=123 n (%)	
有害事象	44	(72.1)	40	(64.5)	84	(68.3)
潰瘍性大腸炎	16	(26.2)	11	(17.7)	27	(22.0)
腹痛	5	(8.2)	6	(9.7)	11	(8.9)
下痢	3	(4.9)	3	(4.8)	6	(4.9)
頭痛	2	(3.3)	4	(6.5)	6	(4.9)
骨減少症	5	(8.2)	1	(1.6)	6	(4.9)
クッシング様症状	2	(3.3)	3	(4.8)	5	(4.1)
排便回数増加	1	(1.6)	4	(6.5)	5	(4.1)
血便排泄	1	(1.6)	4	(6.5)	5	(4.1)
背部痛	3	(4.9)	1	(1.6)	4	(3.3)
便秘	0	(0.0)	4	(6.5)	4	(3.3)
尿路感染	1	(1.6)	3	(4.8)	4	(3.3)
ざ瘡	0	(0.0)	3	(4.8)	3	(2.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	(4.9)	0	(0.0)	3	(2.4)
血中コレステロール増加	1	(1.6)	2	(3.2)	3	(2.4)
コルチゾール減少	1	(1.6)	2	(3.2)	3	(2.4)
血中トリグリセリド増加	1	(1.6)	2	(3.2)	3	(2.4)
咳嗽	1	(1.6)	2	(3.2)	3	(2.4)
浮動性めまい	0	(0.0)	3	(4.8)	3	(2.4)
潮紅	1	(1.6)	2	(3.2)	3	(2.4)
ヘモグロビン減少	1	(1.6)	2	(3.2)	3	(2.4)
痔核	3	(4.9)	0	(0.0)	3	(2.4)
男性型多毛症	0	(0.0)	3	(4.8)	3	(2.4)
不眠症	2	(3.3)	1	(1.6)	3	(2.4)
発熱	1	(1.6)	2	(3.2)	3	(2.4)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1	(1.6)	2	(3.2)	3	(2.4)
ウイルス感染	0	(0.0)	3	(4.8)	3	(2.4)
上腹部痛	0	(0.0)	2	(3.2)	2	(1.6)
食欲減退	0	(0.0)	2	(3.2)	2	(1.6)
細菌尿	2	(3.3)	0	(0.0)	2	(1.6)
呼吸困難	0	(0.0)	2	(3.2)	2	(1.6)
疲労	0	(0.0)	2	(3.2)	2	(1.6)
鼓腸	0	(0.0)	2	(3.2)	2	(1.6)
胃炎	2	(3.3)	0	(0.0)	2	(1.6)
高血圧	0	(0.0)	2	(3.2)	2	(1.6)
インフルエンザ	2	(3.3)	0	(0.0)	2	(1.6)
四肢痛	0	(0.0)	2	(3.2)	2	(1.6)
嘔吐	0	(0.0)	2	(3.2)	2	(1.6)

N：被験者数、n：発現した被験者数、%：発現した被験者の割合
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。
［CB-01-02/04 試験：添付資料 5.3.5.1-6 Table 14.3-1.2.2］から引用

2.7.4.2.1.3 副作用

2.7.4.2.1.3.1 健康成人を対象とした試験

国内第Ⅰ相試験（評価資料）

000232 試験

000232 試験で発現した人種コホート別の副作用を表 2.7.4.2-22 及び表 2.7.4.2-23 に示す。

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。その他に発現した副作用は全て「胃腸障害」の下痢、硬便及び軟便であった。発現した副作用はいずれも軽度であった。

表 2.7.4.2-22 副作用：000232 試験日本人コホート（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	FE 999315 6 mg N=12 n (%)	FE 999315 9 mg N=12 n (%)	FE 999315 15 mg N=12 n (%)	FE 999315 計 N=12 n (%)	プラセボ N=2 n (%)	計 N=14 n (%)
副作用	1 (8.3)	2 (16.7)	8 (66.7)	8 (66.7)	0	8 (57.1)
胃腸障害	0	1 (8.3)	1 (8.3)	2 (16.7)	0	2 (14.3)
下痢	0	1 (8.3)	1 (8.3)	2 (16.7)	0	2 (14.3)
臨床検査	1 (8.3)	1 (8.3)	7 (58.3)	7 (58.3)	0	7 (50.0)
コルチゾール減少	1 (8.3)	1 (8.3)	7 (58.3)	7 (58.3)	0	7 (50.0)

N：被験者数、n：発現した被験者数、%：発現した被験者の割合
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
MedDRA Ver 19.0 で集計し、日本語への読み替えは MedDRA/J Ver 23.0 を用いた。
［000232 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Table 10-9］から引用

表 2.7.4.2-23 副作用：000232 試験白人コホート（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	FE 999315 6 mg N=12 n (%)	FE 999315 9 mg N=12 n (%)	FE 999315 15 mg N=12 n (%)	FE 999315 計 N=12 n (%)
副作用	2 (16.7)	0	5 (41.7)	6 (50.0)
胃腸障害	2 (16.7)	0	1 (8.3)	3 (25.0)
硬便	2 (16.7)	0	0	2 (16.7)
軟便	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)
臨床検査	0	0	4 (33.3)	4 (33.3)
コルチゾール減少	0	0	4 (33.3)	4 (33.3)

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
MedDRA Ver 19.0 で集計し、日本語への読み替えは MedDRA/J Ver 23.0 を用いた。
［000232 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Table 10-10］から引用

海外第Ⅰ相試験（参考資料）

CRO-PK-06-178 試験

CRO-PK-06-178 試験では、安全性解析対象集団 13 例において、副作用は、Entocort 群 1 例に発現した軽度の頭痛であった。治験薬投与後 30 時間 54 分に認められ、4 時間持続後消失した。

CRO-01-28 試験

CRO-01-28 試験では、安全性解析対象集団 12 例（^{152}Sm-FE 999315 9 mg 投与）において、試験期間を通じて副作用は認められなかった。

CRO-PK-03-105 試験

CRO-PK-03-105 試験では、安全性解析対象集団 12 例において、試験期間を通じて副作用は認められなかった。

2.7.4.2.1.3.2 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

国内第Ⅲ相試験（評価資料）

000234 試験

000234 試験において、いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の副作用を表 2.7.4.2-24 に示した。

主な副作用（PT）は、潰瘍性大腸炎であり全体で 3.3%（9/274 例）に認められ、投与群別では 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。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］。

投与後期間において、本剤群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。

表 2.7.4.2-24 副作用（2%以上）：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	(%)
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
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］

海外第Ⅲ相試験（評価資料）

CB-01-02/01 試験

CB-01-02/01 試験において、いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の副作用を表 2.7.4.2-25 に示した。

主な副作用（PT）は、潰瘍性大腸炎（原疾患の増悪）であり、プラセボ群 9.3%（12/129 例）、9 mg 群 5.5%（7/127 例）、6 mg 群 6.3%（8/126 例）、アサコール群 4.7%（6/127 例）に認められた。投与群間の発現割合については、プラセボ群の発現割合が実薬群 3 群と比べ高かった。

表 2.7.4.2-25 副作用（2%以上）：CB-01-02/01 試験（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	プラセボ N=129 n (%)	FE 999315 9 mg N=127 n (%)	FE 9993156 mg N=126 n (%)	アサコール2400 mg N=127 n (%)	計 N=509 n (%)
副作用	34 (26.4)	36 (28.3)	35 (27.8)	31 (24.4)	136 (26.7)
胃腸障害	24 (18.6)	19 (15.0)	17 (13.5)	16 (12.6)	76 (14.9)
潰瘍性大腸炎	12 (9.3)	7 (5.5)	8 (6.3)	6 (4.7)	33 (6.5)
悪心	5 (3.9)	3 (2.4)	2 (1.6)	5 (3.9)	15 (2.9)
腹部膨満	0	3 (2.4)	2 (1.6)	4 (3.1)	9 (1.8)
腹痛	3 (2.3)	2 (1.6)	1 (0.8)	3 (2.4)	9 (1.8)
下痢	3 (2.3)	0	2 (1.6)	1 (0.8)	6 (1.2)
消化不良	2 (1.6)	1 (0.8)	0	3 (2.4)	6 (1.2)
上腹部痛	0	1 (0.8)	3 (2.4)	0	4 (0.8)
神経系障害	6 (4.7)	5 (3.9)	9 (7.1)	8 (6.3)	28 (5.5)
頭痛	5 (3.9)	4 (3.1)	7 (5.6)	4 (3.1)	20 (3.9)
傾眠	0	1 (0.8)	1 (0.8)	3 (2.4)	5 (1.0)
精神障害	4 (3.1)	7 (5.5)	6 (4.8)	4 (3.1)	21 (4.1)
不眠症	3 (2.3)	2 (1.6)	4 (3.2)	0	9 (1.8)
気分変化	2 (1.6)	2 (1.6)	3 (2.4)	2 (1.6)	9 (1.8)
皮膚および皮下組織障害	2 (1.6)	5 (3.9)	4 (3.2)	7 (5.5)	18 (3.5)
ざ瘡	1 (0.8)	3 (2.4)	0	4 (3.1)	8 (1.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (3.9)	3 (2.4)	6 (4.8)	3 (2.4)	17 (3.3)
筋骨格系および結合組織障害	7 (5.4)	4 (3.1)	3 (2.4)	2 (1.6)	16 (3.1)
四肢痛	3 (2.3)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	6 (1.2)
臨床検査	1 (0.8)	7 (5.5)	4 (3.2)	3 (2.4)	15 (2.9)
コルチゾール減少	0	4 (3.1)	3 (2.4)	0	7 (1.4)
代謝および栄養障害	1 (0.8)	0	4 (3.2)	3 (2.4)	8 (1.6)
感染症および寄生虫症	3 (2.3)	1 (0.8)	2 (1.6)	1 (0.8)	7 (1.4)
血管障害	2 (1.6)	0	0	3 (2.4)	5 (1.0)
潮紅	2 (1.6)	0	0	3 (2.4)	5 (1.0)

N：被験者数、n：発現した被験者数、%：発現した被験者の割合
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
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。
［CB-01-02/01 試験：添付資料 5.3.5.1-4 Table 31］から引用

CB-01-02/02 試験

CB-01-02/02 試験において、いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の副作用を表 2.7.4.2-26 に示した。

主な副作用（PT）は、潰瘍性大腸炎（原疾患の増悪）であり、プラセボ群 6.2%（8/129 例）、9 mg 群 5.5%（7/128 例）、6 mg 群 7.0%（9/128 例）、Entocort 群 5.6%（7/126 例）に認められた。投与群間の発現割合に顕著な差は認められなかった。

表 2.7.4.2-26 副作用（2%以上）：CB-01-02/02 試験（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	プラセボ N=129 n (%)	FE 999315 9 mg N=128 n (%)	FE 999315 6 mg N=128 n (%)	Entocort 9 mg N=126 n (%)	計 N=511 n (%)
副作用	31 (24.0)	33 (25.8)	28 (21.9)	29 (23.0)	121 (23.7)
胃腸障害	17 (13.2)	17 (13.3)	16 (12.5)	11 (8.7)	61 (11.9)
潰瘍性大腸炎	8 (6.2)	7 (5.5)	9 (7.0)	7 (5.6)	31 (6.1)
悪心	2 (1.6)	4 (3.1)	3 (2.3)	2 (1.6)	11 (2.2)
上腹部痛	1 (0.8)	4 (3.1)	1 (0.8)	0	6 (1.2)
神経系障害	1 (0.8)	8 (6.3)	4 (3.1)	3 (2.4)	16 (3.1)
頭痛	1 (0.8)	7 (5.5)	4 (3.1)	2 (1.6)	14 (2.7)
精神障害	4 (3.1)	4 (3.1)	3 (2.3)	4 (3.2)	15 (2.9)
不眠症	3 (2.3)	2 (1.6)	2 (1.6)	3 (2.4)	10 (2.0)
皮膚および皮下組織障害	3 (2.3)	3 (2.3)	4 (3.1)	4 (3.2)	14 (2.7)
ざ瘡	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	3 (2.4)	7 (1.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (3.1)	4 (3.1)	2 (1.6)	3 (2.4)	13 (2.5)
治療不成功	2 (1.6)	2 (1.6)	0	3 (2.4)	7 (1.4)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (2.3)	1 (0.8)	7 (1.4)
臨床検査	3 (2.3)	10 (7.8)	5 (3.9)	7 (5.6)	25 (4.9)
コルチゾール減少	1 (0.8)	6 (4.7)	3 (2.3)	4 (3.2)	14 (2.7)
感染症および寄生虫症	1 (0.8)	3 (2.3)	3 (2.3)	3 (2.4)	10 (2.0)
血液およびリンパ系障害	3 (2.3)	2 (1.6)	0	0	5 (1.0)
内分泌障害	5 (3.9)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.6)	9 (1.8)
クッシング様症状	5 (3.9)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.6)	9 (1.8)

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
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。
［CB-01-02/02 試験：添付資料 5.3.5.1-5 Table 30］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 2.7.4.2-27 に示した。

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。投与群間の発現割合に顕著な差は認められなかった。

表 2.7.4.2-27 副作用（2%以上）：併合解析（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
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

海外第Ⅱ相試験（参考資料）

CRO-03-53 試験

CRO-03-53 試験で発現した副作用を表 2.7.4.2-28 に示した。

副作用は 9 mg 群に 20 件、プラセボ群に 4 件認められ、主な副作用は頭痛であり、9 mg 群 4 件、プラセボ群 1 件であった。

表 2.7.4.2-28 副作用：CRO-03-53 試験（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC	FE 999315 9 mg		プラセボ		計	
PT	件数	発現頻度(%)	件数	発現頻度(%)	件数	発現頻度(%)
心臓障害						
頻脈	2	10	0	0	2	8.33
胃腸障害						
腹痛	1	5	0	0	1	4.17
上腹部痛	1	5	1	25	2	8.33
便意切迫	1	5	0	0	1	4.17
消化不良	1	5	0	0	1	4.17
鼓腸	2	10	0	0	2	8.33
悪心	1	5	1	25	2	8.33
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	1	5	0	0	1	4.17
口喝	1	5	0	0	1	4.17
臨床検査						
コルチゾール減少	1	5	0	0	1	4.17
代謝および栄養障害						
食欲亢進	1	5	0	0	1	4.17
筋骨格系および結合組織障害						
筋肉痛	0	0	1	25	1	4.17
神経系障害						
頭痛	4	20	1	25	5	20.83
精神障害						
神経過敏	1	5	0	0	1	4.17
皮膚および皮下組織障害						
ざ瘡	1	5	0	0	1	4.17
血管障害						
潮紅	1	5	0	0	1	4.17

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
MedDRA Ver 23.0 で集計し、日本語への読み替えも MedDRA/J Ver 23.0 を用いた。
［CRO-03-53 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 12.2.1］から引用

CB-01-02/05 試験

CB-01-02/05 試験で発現した副作用を表 2.7.4.2-29 に示す。

副作用は全体で 14.3%（7/49 例）に認められ、2 例以上に認められた副作用は、潰瘍性大腸炎（9 mg 群 1 例、プラセボ群 1 例）、血小板数減少（9 mg 群 1 例、プラセボ群 1 例）であった。

表 2.7.4.2-29 副作用：CB-01-02/05 試験（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	FE 999315 3 mg N=17 n (%)	FE 999315 9 mg N=15 n (%)	プラセボ N=17 n (%)	計 N=49 n (%)
副作用	2 (11.8)	2 (13.3)	3 (17.6)	7 (14.3)
胃腸障害	1 (5.9)	1 (6.7)	1 (5.9)	3 (6.1)
腹痛	1 (5.9)	0	0	1 (2.0)
潰瘍性大腸炎	0	1 (6.7)	1 (5.9)	2 (4.1)
血便排泄	1 (5.9)	0	0	1 (2.0)
臨床検査	0	1 (6.7)	2 (11.8)	3 (6.1)
尿中ビリルビン	0	0	1 (5.9)	1 (2.0)
血中ビリルビン増加	0	0	1 (5.9)	1 (2.0)
血小板数減少	0	1 (6.7)	1 (5.9)	2 (4.1)
神経系障害	1 (5.9)	0	0	1 (2.0)
頭痛	1 (5.9)	0	0	1 (2.0)
腎および尿路障害	1 (5.9)	0	0	1 (2.0)
体液貯留	1 (5.9)	0	0	1 (2.0)

N：被験者数、n：発現した被験者数、%：発現した被験者の割合
MedDRA Ver 12.1 で集計し、日本語への読み替えは MedDRA/J Ver 23.0 を用いた。
［CB-01-02/05 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 14.7.9］から引用

海外第Ⅲ／Ⅲb 相試験（参考資料）

CB-01-02/06 試験

CB-01-02/06 試験で発現した副作用を表 2.7.4.2-30 に示した。

主な副作用（PT）は、コルチゾール減少であり 6.7%（4/60 例）に認められた。先行試験の投与群別の副作用の発現割合に顕著な差は認めらなかった。

表 2.7.4.2-30 副作用：CB-01-02/06 試験（安全性解析対象集団）

	本試験移行後FE 999315 9 mgを投与				
	プラセボ [a]	FE 999315 9 mg [a]	FE 999315 6 mg [a]	アサコール2400 mg [a]	計
MedDRA SOC	N=12	N=12	N=16	N=20	N=60
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
副作用	2 (16.7)	1 (8.3)	2 (12.5)	3 (15.0)	8 (13.3)
臨床検査	2 (16.7)	1 (8.3)	0	1 (5.0)	4 (6.7)
コルチゾール減少	2 (16.7)	1 (8.3)	0	1 (5.0)	4 (6.7)
内分泌障害	0	0	1 (6.3)	1 (5.0)	2 (3.3)
クッシング様症状	0	0	1 (6.3)	1 (5.0)	2 (3.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	1 (5.0)	1 (1.7)
発熱	0	0	0	1 (5.0)	1 (1.7)
代謝および栄養障害	0	0	1 (6.3)	0	1 (1.7)
体液貯留	0	0	1 (6.3)	0	1 (1.7)

N：被験者数、n：発現した被験者数、%：発現した被験者の割合
a：先行試験での投与群
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判定結果が得られていない有害事象
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。
［CB-01-02/06 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 29］から引用

C2011-0401 試験

C2011-0401 試験において、いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の副作用を表 2.7.4.2-31 に示す。

主な副作用（PT）は、9 mg 群のみに認められたコルチゾール減少であり、発現割合は 3.5%（9/255 例）であった。

表 2.7.4.2-31 副作用（2%以上）：C2011-0401 試験（安全性解析対象集団）

	プラセボ	FE 999315 9 mg	計
MedDRA SOC	N=255	N=255	N=510
PT	n (%)	n (%)	n (%)
臨床検査	2 (0.8)	10 (3.9)	12 (2.4)
コルチゾール減少	0	9 (3.5)	9 (1.8)
皮膚および皮下組織障害	4 (1.6)	7 (2.7)	11 (2.2)
胃腸障害	5 (2.0)	8 (3.1)	13 (2.5)

N：被験者数、n：発現した被験者数、%：発現した被験者の割合
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。
［C2011-0401 試験：添付資料 5.3.5.1-7 Table 20］から引用

海外非介入相試験

000217 試験

000217 試験において、いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の副作用を表 2.7.4.2-32 に示す。

主な副作用（PT）は、薬効欠如であり、コホート 1 で 10.2%（6/59 例）、コホート 2 で 8.5%（22/260 例）、コホート 3 で 16.7%（5/30 例）に認められた。

表 2.7.4.2-32 副作用（2%以上）：000217 試験（評価可能解析対象集団）

MedDRA SOC PT	コホート 1 N=59 n (%)	コホート 2 N=260 n (%)	コホート 3 N=30 n (%)	計 N=349 n (%)
副作用	9 (15.3%)	46 (17.7%)	6 (20.0%)	61 (17.5%)
胃腸障害	1 (1.7%)	5 (1.9%)	1 (3.3%)	7 (2.0%)
腹痛	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (3.3%)	2 (0.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (10.2%)	26 (10.0%)	5 (16.7%)	37 (10.6%)
薬効欠如	6 (10.2%)	22 (8.5%)	5 (16.7%)	33 (9.5%)
傷害、中毒および処置合併症	2 (3.4%)	15 (5.8%)	0 (0.0%)	17 (4.9%)
製品使用の問題	2 (3.4%)	12 (4.6%)	0 (0.0%)	14 (4.0%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (3.3%)	2 (0.6%)
関節痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.3%)	1 (0.3%)

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
MedDRA Ver 20.1 で集計し、日本語への読み替えは MedDRA/J Ver 23.0 を用いた。
［000217 試験：添付資料 5.3.5.4-1 Table 18］から引用

2.7.4.2.1.3.3 寛解維持期の潰瘍性大腸炎患者を対象とした試験

海外第Ⅲ相試験（参考資料）
CB-01-02/04 試験

CB-01-02/04 試験において、いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の副作用を表 2.7.4.2-33 に示した。

主な副作用（PT）は、潰瘍性大腸炎（原疾患の増悪）であり、プラセボ群 4.9%（3/61 例）、6 mg 群 6.5%（4/62 例）に認められた。潰瘍性大腸炎の発現割合について、投与群間に顕著な差は認められなかった。

表 2.7.4.2-33 副作用（2%以上）：CB-01-02/04 試験（安全性解析対象集団）

MedDRA PT	プラセボ N=61 n (%)	FE 999315 6 mg N=62 n (%)	計 N=123 n (%)
副作用	13 (21.3)	13 (21.0)	26 (21.1)
潰瘍性大腸炎	3 (4.9)	4 (6.5)	7 (5.7)
腹痛	1 (1.6)	2 (3.2)	3 (2.4)
骨減少症	4 (6.6)	1 (1.6)	5 (4.1)
クッシング様症状	1 (1.6)	3 (4.8)	4 (3.3)
潮紅	1 (1.6)	2 (3.2)	3 (2.4)
男性型多毛症	0	2 (3.2)	2 (1.6)

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断結果が得られていない有害事象
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。
［CB-01-02/04 試験：添付資料 5.3.5.1-6 Table 19］から引用

2.7.4.2.1.4　　死亡

国内及び海外で実施した安全性評価に用いた第I相、第II相及び第III相試験において死亡は報告されなかった。

2.7.4.2.1.5　　その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.5.1　　健康成人を対象とした試験

国内第Ⅰ相試験（評価資料）

000232 試験

000232 試験では、重篤な有害事象は認められなかった。

海外第Ⅰ相試験（参考資料）

CRO-PK-06-178 試験、CRO-01-28 試験及び CRO-PK-03-105 試験では、重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.5.2　　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

国内第Ⅲ相試験（評価資料）

000234 試験

000234 試験で発現した重篤な有害事象を表 2.7.4.2-34 に、重篤な有害事象の発現状況を 2.7.4.7 項に示す。

重篤な有害事象は、全体で 6.9%（19/274 例）に認められ、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）であり、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。また、重篤な副作用の発現割合は 1.5%（4/274 例）であり［000234 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 10-7］、その内訳は、各群 1 例に発現した潰瘍性大腸炎、9 mg 群 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。

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。

表 2.7.4.2-34 重篤な有害事象：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	(%)
重篤な有害事象	7	(7.6)	8	(8.8)	4	(4.4)	19	(6.9)
胃腸障害	6	(6.5)	8	(8.8)	4	(4.4)	18	(6.6)
潰瘍性大腸炎	6	(6.5)	8	(8.8)	4	(4.4)	18	(6.6)
感染症および寄生虫症	1	(1.1)	0		0		1	(0.4)
感染性腸炎	1	(1.1)	0		0		1	(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
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：評価資料 5.3.5.1-1 Table 10-6］から引用

海外第Ⅲ相試験（評価資料）

CB-01-02/01 試験

CB-01-02/01 試験で発現した重篤な有害事象を表 2.7.4.2-35 に、重篤な有害事象の発現状況を 2.7.4.7 項に示す。

重篤な有害事象は、全体で 2.4%（12/509 例）に認められ、投与群間の発現割合に顕著な差はなかった。また、6 mg 群及び 9 mg 群間で、重篤な有害事象の発現割合に用量依存的な傾向は認められなかった。主な重篤な有害事象は、潰瘍性大腸炎（原疾患の増悪）であり、プラセボ群 1 例、9 mg 群 3 例、6 mg 群 1 例、アサコール群 1 例に認められた。治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、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 件であった。

表 2.7.4.2-35 重篤な有害事象：CB-01-02/01 試験（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	プラセボ N=129 n (%)	FE 999315 9 mg N=127 n (%)	FE 999315 6 mg N=126 n (%)	アサコール 2400 mg N=127 n (%)	計 N=509 n (%)
重篤な有害事象	3 (2.3)	3 (2.4)	2 (1.6)	4 (3.1)	12 (2.4)
胃腸障害	1 (0.8)	3 (2.4)	1 (0.8)	2 (1.6)	7 (1.4)
潰瘍性大腸炎	1 (0.8)	3 (2.4)	1 (0.8)	1 (0.8)	6 (1.2)
下痢	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.2)
大腸穿孔	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.2)
膵炎	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
骨盤膿瘍	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
腎細胞癌	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
神経系障害	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.2)
脳血管発作	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.2)
喘息	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
壊疽性膿皮症	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
血管障害	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
深部静脈血栓症	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)

N：被験者数、n：発現した被験者数、%：発現した被験者の割合、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。［CB-01-02/01 試験：添付資料 5.3.5.1-4 Table 33］から引用

CB-01-02/02 試験

CB-01-02/02 試験で発現した重篤な有害事象を表 2.7.4.2-36 に、重篤な有害事象の発現状況を 2.7.4.7 項に示す。

重篤な有害事象は、全体で 2.5%（13/511 例）に認められ、そのうち、プラセボ群では 5 例に発現し、重篤な有害事象の発現割合はプラセボ群が最も高かった。また、6 mg 群及び 9 mg 群間で、重篤な有害事象の発現割合に用量依存的な傾向は認められなかった。

主な重篤な有害事象は、潰瘍性大腸炎（原疾患の増悪）であり、プラセボ群 3 例、9 mg 群 1 例、6 mg 群 1 例、Entocort 群 1 例に認められた。治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、6 mg 群の 1 例に発現した潰瘍性大腸炎（原疾患の増悪）、9 mg 群の 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（原疾患の増悪）の計 4 件であった。

表 2.7.4.2-36 重篤な有害事象：CB-01-02/02 試験（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	プラセボ N=129 n (%)	FE 999315 9 mg N=128 n (%)	FE 999315 6 mg N=128 n (%)	Entocort 9 mg N=126 n (%)	計 N=511 n (%)
重篤な有害事象	5 (3.9)	4 (3.1)	3 (2.3)	1 (0.8)	13 (2.5)
胃腸障害	3 (2.3)	1 (0.8)	3 (2.3)	1 (0.8)	8 (1.6)
潰瘍性大腸炎	3 (2.3)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	6 (1.2)
腸炎	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.2)
胃潰瘍	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (1.6)	0	0	2 (0.4)
治療不成功	0	2 (1.6)	0	0	2 (0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	2 (0.4)
結腸癌	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.2)
印環細胞癌	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
精神障害	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
パーソナリティ障害	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)

N：被験者数、n：発現した被験者数、%：発現した被験者の割合
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。
［CB-01-02/02 試験：添付資料 5.3.5.1-5 Table 32］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 試験の併合安全性解析対象集団における重篤な有害事象を表 2.7.4.2-37 に示す。

重篤な有害事象は、全体で 2.5%（25/1020 例）に認められ、投与群間の発現割合に顕著な差は認められなかった。主な重篤な有害事象（PT）は、潰瘍性大腸炎であり、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）に認められた。

表 2.7.4.2-37 重篤な有害事象：併合解析（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 (%)
重篤な有害事象	8 (3.1)	7 (2.7)	5 (2.0)	4 (3.1)	1 (0.8)	25 (2.5)
胃腸障害	4 (1.6)	4 (1.6)	4 (1.6)	2 (1.6)	1 (0.8)	15 (1.5)
潰瘍性大腸炎	4 (1.6)	4 (1.6)	2 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	12 (1.2)
下痢	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
腸炎	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
胃潰瘍	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.1)
大腸穿孔	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
悪心	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
膵炎	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.8)	0	3 (0.3)
結腸癌	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
腎細胞癌	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.1)
印環細胞癌	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (0.8)	0	0	0	2 (0.2)
治療不成功	0	2 (0.8)	0	0	0	2 (0.2)
感染症および寄生虫症	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.1)
骨盤膿瘍	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.1)
神経系障害	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
脳血管発作	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
精神障害	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.1)
パーソナリティ障害	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.1)
腎および尿路障害	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
切迫性尿失禁	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
喘息	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.1)
壊疽性膿皮症	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.1)
血管障害	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.1)
深部静脈血栓症	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.1)

N：被験者数、n：発現した被験者数、%：発現した被験者の割合
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 12］から引用

海外第Ⅱ相試験（参考資料）

CRO-03-53 試験

CRO-03-53 試験では、重篤な有害事象は認められなかった。

CB-01-02/05 試験

CB-01-02/05 試験では、3 mg 群の 1 例に腎結石が認められ、入院の上、除去術が行われたため重篤な有害事象（PT：腎結石除去）として報告された。本事象と治験薬との因果関係は否定された（2.7.4.7 項）。

海外第Ⅲ／Ⅲb 相試験（参考資料）

CB-01-02/06 試験

CB-01-02/06 試験で発現した重篤な有害事象を表 2.7.4.2-38 に、重篤な有害事象の発現状況を 2.7.4.7 項に示す。

重篤な有害事象の発現割合は 3.3%（2/60 例）であり、重度の子宮内膜増殖症、中等度の潰瘍性大腸炎（原疾患の増悪）が各 1 例（いずれも先行試験アサコール群）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.4.2-38 重篤な有害事象：CB-01-02/06 試験（安全性解析対象集団）

		本試験移行後FE 999315 9 mgを投与			
	プラセボ [a]	FE 999315 9 mg [a]	FE 999315 6 mg [a]	アサコール 2400 mg [a]	計
MedDRA SOC	N=12	N=12	N=16	N=20	N=60
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
重篤な有害事象	0	0	0	2 (10.0)	2 (3.3)
胃腸障害	0	0	0	1 (5.0)	1 (1.7)
潰瘍性大腸炎	0	0	0	1 (5.0)	1 (1.7)
生殖系および乳房障害	0	0	0	1 (5.0)	1 (1.7)
子宮内膜増殖症	0	0	0	1 (5.0)	1 (1.7)

N：被験者数、n：発現した被験者数、%：発現した被験者の割合
a：先行試験での投与群
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。
［CB-01-02/06 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 30］から引用

C2011-0401 試験

C2011-0401 試験で発現した重篤な有害事象を表 2.7.4.2-39、重篤な有害事象の発現状況を 2.7.4.7 項に示す。

重篤な有害事象は、全体で 2.4%（12/510 例）に認められ、投与群別の発現割合は、プラセボ群 0.8%（2/255 例）、9 mg 群 3.9%（10/255 例）であった。主な重篤な有害事象は、潰瘍性大腸炎であり、プラセボ群 1 例、9 mg 群 6 例に認められた。また、治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、9 mg 群の各 1 例に認められた潰瘍性大腸炎及び急性膵炎であった。

表 2.7.4.2-39 重篤な有害事象：C2011-0401 試験（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	プラセボ N=255 n (%)	FE 9993159 mg N=255 n (%)	計 N=510 n (%)
重篤な有害事象	2 (0.8)	10 (3.9)	12 (2.4)
胃腸障害	1 (0.4)	7 (2.7)	8 (1.6)
潰瘍性大腸炎	1 (0.4)	6 (2.4)	7 (1.4)
急性膵炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.4)	1 (0.2)
貧血	0	1 (0.4)	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
気管支炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
代謝および栄養障害	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
低カリウム血症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
２型糖尿病	1 (0.4)	0	1 (0.2)

N：被験者数、n：発現した被験者数、%：発現した被験者の割合
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。
［C2011-0401 試験：添付資料 5.3.5.1-7 Table 21］から引用

海外非介入試験（参考資料）

000217 試験

重篤な有害事象の発現割合は、全体で 2.0%（7/349 例）であり、いずれもコホート 2 に発現した事象であった（2.7%、7/260 例）。重篤な有害事象は、状態悪化が 7 例、外科および内科処置による入院が 2 例、治療不応が 1 例であった。

そのうち、本剤との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、コホート 2 の 2 例に認められた状態悪化であった。

2.7.4.2.1.5.3 寛解維持期の潰瘍性大腸炎患者を対象とした試験

海外第Ⅲ相試験（参考資料）

CB-01-02/04 試験

CB-01-02/04 試験で発現した重篤な有害事象を表 2.7.4.2-40 に、重篤な有害事象の発現状況を 2.7.4.7 項に示す。

重篤な有害事象は、プラセボ群及び 6 mg 群の各 1 例に、それぞれ重度の肺炎及び中等度の高血圧が認められた。

プラセボ群の 1 例は、CB-01-02/02 試験で Entocort を投与された被験者であり、本試験の Day 12 に重度の肺炎が認められ、入院に至ったため重篤な有害事象と報告された。当該被験者は本事象により試験を中止した。37 日間入院後、回復し退院した。治験担当医師により、治験薬との因果関係は、「なし」と判断されたが、治験依頼者は、本事象がコルチコステロイドに見られる既知の免疫抑制作用であり、治験薬との因果関係は否定できないと判断した。

6 mg 群の 1 例は、CB-01-02/01 試験でプラセボを投与された被験者であり、本試験の Day 76 に中等度の高血圧が認められ、入院に至ったため重篤な有害事象と報告された。1 日間入院後、回復し退院し

た。治験担当医師により、治験薬との因果関係については家族歴もあることから「なし」と判断されたが、治験依頼者は、コルチコステロイドはナトリウム貯留を起こし、体液貯留並びに潜在的な高血圧に至る可能性があることから、治験薬との因果関係は否定できないと判断した。

表 2.7.4.2-40 重篤な有害事象：CB-01-02/04 試験（安全性解析対象集団）

MedDRA PT	プラセボ N=61 n (%)	FE 999315 6 mg N=62 n (%)	計 N=123 n (%)
重篤な有害事象	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (1.6)
高血圧	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
肺炎	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)

N：被験者数、n：発現した被験者数、%：発現した被験者の割合
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。
［CB-01-02/04 試験：添付資料 5.3.5.1-6 Table 14.3-1.5］から引用

2.7.4.2.1.6 中止に至った有害事象

2.7.4.2.1.6.1 健康成人を対象とした試験

国内第Ⅰ相試験（評価資料）

000232 試験では、中止に至った有害事象は認められなかった。

海外第Ⅰ相試験（参考資料）

CRO-PK-06-178 試験、CRO-01-28 試験及び CRO-PK-03-105 試験では、中止に至った有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.6.2 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

国内第Ⅲ相試験（評価資料）

000234 試験

000234 試験において、いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の中止に至った有害事象を表 2.7.4.2-41 に示す。

中止に至った有害事象の発現割合は、全体で 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）であり、6 mg 群の発現割合が 9 mg 群及びアサコール群と比べ高かった。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 21.5%（59/274 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%未満であった。

表 2.7.4.2-41 中止に至った有害事象（2%以上）：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	(%)
中止に至った有害事象	20	(21.7)	32	(35.2)	11	(12.1)	63	(23.0)
胃腸障害	18	(19.6)	32	(35.2)	10	(11.0)	60	(21.9)
潰瘍性大腸炎	18	(19.6)	32	(35.2)	9	(9.9)	59	(21.5)

N：被験者数、n：発現した被験者数、%：発現した被験者の割合
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：評価資料 5.3.5.1-1 Table 10-9］から引用

海外第Ⅲ相試験（評価資料）

CB-01-02/01 試験

CB-01-02/01 試験において、いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の中止に至った有害事象を表 2.7.4.2-42 に示す。

中止に至った有害事象は、全体で 13.9%（71/509 例）に認められ、投与群別ではプラセボ群 18.6%（24/129 例）、9 mg 群 11.8%（15/127 例）、6 mg 群 14.3%（18/126 例）、アサコール群 11.0%（14/127 例）であり、プラセボ群の発現割合が実薬群 3 群と比べ高かった。主な中止に至った有害事象（PT）は、潰瘍性大腸炎（原疾患の増悪）であり全体で 10.2%（52/509 例）に認められ、投与群別ではプラセボ群 14.0%（18/129 例）、9 mg 群 7.9%（10/127 例）、6 mg 群 11.1%（14/126 例）、アサコール群 7.9%（10/127 例）であり、プラセボ群の発現割合が実薬群 3 群と比べ高かった。

表 2.7.4.2-42 中止に至った有害事象（2%以上）：CB-01-02/01 試験（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC	プラセボ N=129	FE 9993159 mg N=127	FE 9993156 mg N=126	アサコール2400 mg N=127	計 N=509
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
中止に至った有害事象	24 (18.6)	15 (11.8)	18 (14.3)	14 (11.0)	71 (13.9)
胃腸障害	22 (17.1)	12 (9.4)	15 (11.9)	11 (8.7)	60 (11.8)
潰瘍性大腸炎	18 (14.0)	10 (7.9)	14 (11.1)	10 (7.9)	52 (10.2)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (0.8)	0	3 (2.4)	4 (0.8)

N：被験者数、n：発現した被験者数、%：発現した被験者の割合
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。
［CB-01-02/01 試験：添付資料 5.3.5.1-4 Table 34］から引用

なお、本試験では、潰瘍性大腸炎の増悪が認められた被験者は、治験実施計画書の規定に基づき、治験担当医師の判断により試験を中止できることとした。有害事象として潰瘍性大腸炎が認められたものの、試験を中止しなかった被験者の割合は全体で 2.6%（13/509 例）であった。その投与群別の内訳は、プラセボ群 3 例、9 mg 群 4 例、6 mg 群 2 例、アサコール群 4 例であり、そのうち、6 mg 群の 2 例、9 mg 群の 2 例及びアサコール群の 1 例は、その他の理由により試験を中止した。

CB-01-02/02 試験

CB-01-02/02 試験において、いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の中止に至った有害事象を表 2.7.4.2-43 に示す。

中止に至った有害事象の発現割合は、全体で 18.6%（95/511 例）であった。投与群別ではプラセボ群 14.7%（19/129 例）、9 mg 群 18.8%（24/128 例）、6 mg 群 23.4%（30/128 例）、Entocort 群 17.5%（22/126 例）であり、6 mg 群の発現割合が最も高かった。

主な中止に至った有害事象（PT）は、潰瘍性大腸炎（原疾患の増悪）であり全体で 14.3%（73/511 例）に認められ、投与群別ではプラセボ群 10.1%（13/129 例）、9 mg 群 14.8%（19/128 例）、6 mg 群 20.3%（26/128 例）、Entocort 群 11.9%（15/126 例）であり、6 mg 群の発現割合が最も高かった。

表 2.7.4.2-43 中止に至った有害事象（2%以上）：CB-01-02/02 試験（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	プラセボ N=129 n (%)	FE 999315 9 mg N=128 n (%)	FE 999315 6 mg N=128 n (%)	Entocort 9 mg N=126 n (%)	計 N=511 n (%)
中止に至った有害事象	19 (14.7)	24 (18.8)	30 (23.4)	22 (17.5)	95 (18.6)
胃腸障害	17 (13.2)	20 (15.6)	28 (21.9)	17 (13.5)	82 (16.0)
潰瘍性大腸炎	13 (10.1)	19 (14.8)	26 (20.3)	15 (11.9)	73 (14.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (2.3)	3 (2.3)	2 (1.6)	3 (2.4)	11 (2.2)
治療不成功	2 (1.6)	3 (2.3)	2 (1.6)	3 (2.4)	10 (2.0)
血液およびリンパ系障害	0	3 (2.3)	0	1 (0.8)	4 (0.8)
貧血	0	3 (2.3)	0	0	3 (0.6)

N：被験者数、n：発現した被験者数、%：発現した被験者の割合
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。
［CB-01-02/02 試験：添付資料 5.3.5.1-5 Table 33］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%以上の中止に至った有害事象を表 2.7.4.2-44 に示す。

中止に至った有害事象は、全体で 16.3%（166/1020 例）に認められ、投与群間の発現割合に顕著な差は認められなかった。

主な中止に至った有害事象（PT）は、潰瘍性大腸炎であり、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。投与群間の発現割合は、アサコール群を除く他の投与群で顕著な差は認められなかった。

表 2.7.4.2-44 中止に至った有害事象（2%以上）：併合解析（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 (%)
中止に至った有害事象	43 (16.7)	39 (15.3)	48 (18.9)	14 (11.0)	22 (17.5)	166 (16.3)
胃腸障害	39 (15.1)	32 (12.5)	43 (16.9)	11 (8.7)	17 (13.5)	142 (13.9)
潰瘍性大腸炎	31 (12.0)	29 (11.4)	40 (15.7)	10 (7.9)	15 (11.9)	125 (12.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (1.2)	4 (1.6)	3 (1.2)	2 (1.6)	3 (2.4)	15 (1.5)
治療不成功	2 (0.8)	3 (1.2)	3 (1.2)	0	3 (2.4)	11 (1.1)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (2.4)	1 (0.8)	6 (0.6)

N：被験者数、n：発現した被験者数、%：発現した被験者の割合
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 14］から引用

海外第Ⅱ相試験（参考資料）

CRO-03-53 試験

中止に至った有害事象は、9 mg 群では、2 例に認められ、1 例に重度の便意切迫及び中等度の鼓腸、別の 1 例に中等度の疼痛（再発）及び中等度の疲労が発現した。いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。また、いずれの事象も転帰は回復であった。プラセボ群では、1 例に重度の腹痛が認められたが、治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。

CB-01-02/05 試験

CB-01-02/05 試験で発現した中止に至った有害事象を表 2.7.4.2-45 に示す。

中止に至った有害事象の発現割合は、全体で 14.3%（7/49 例）に認められ、2 例以上に認められた中止に至った有害事象は、潰瘍性大腸炎（3 mg 群 1 例、9 mg 群 1 例、プラセボ群 2 例）であった。

表 2.7.4.2-45 中止に至った有害事象：CB-01-02/05 試験（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	FE 999315 3 mg N=17 n (%)	FE 999315 9 mg N=15 n (%)	プラセボ N=17 n (%)	計 N=49 n (%)
中止に至った有害事象	2 (11.8)	1 (6.7)	4 (23.5)	7 (14.3)
胃腸障害	2 (11.8)	1 (6.7)	2 (11.8)	5 (10.2)
腹痛	1 (5.9)	0	0	1 (2.0)
潰瘍性大腸炎	1 (5.9)	1 (6.7)	2 (11.8)	4 (8.2)
血便排泄	1 (5.9)	0	0	1 (2.0)
痔核	0	0	1 (5.9)	1 (2.0)
臨床検査	0	0	1 (5.9)	1 (2.0)
尿中ビリルビン	0	0	1 (5.9)	1 (2.0)
血中ビリルビン増加	0	0	1 (5.9)	1 (2.0)
精神障害	0	0	1 (5.9)	1 (2.0)
うつ病	0	0	1 (5.9)	1 (2.0)

N：被験者数、n：発現した被験者数、%：発現した被験者の割合
MedDRA Ver 12.1 で集計し、日本語への読み替えは MedDRA/J Ver 23.0 を用いた。
［CB-01-02/05 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 14.7.11］から引用ぶら文

海外第Ⅲ／Ⅲb 相試験（参考資料）

CB-01-02/06 試験

CB-01-02/06 試験で発現した中止に至った有害事象を表 2.7.4.2-46 に示す。

中止に至った有害事象の発現割合は 3.3%（2/60 例）であり、中等度の潰瘍性大腸炎（原疾患の増悪）が 1 例（先行試験アサコール群）、軽度の体液貯留が 1 例（先行試験 6 mg 群）に認められた。

中等度の潰瘍性大腸炎は、Day 8 に認められ、入院に至ったため重篤な有害事象として報告され、Day 14 に治療不成功のため試験を中止した。その後、処置により本事象は Day 28 に回復し、治験担当医師により治験薬との因果関係は「なし」と判断された。

軽度の体液貯留は、Day 20 に認められ、Day 31 に本事象により試験を中止した。当該被験者の Day 31 の血漿中コルチゾール濃度は基準値内（248 nmol/L）であったが、本事象は糖質コルチコイド作用と判断され、治験担当医師により治験薬との因果関係は「あり」と判断された。当該被験者は本事象により試験を中止後、追跡不能となったため、転帰については不明である。

表 2.7.4.2-46 中止に至った有害事象：CB-01-02/06 試験（安全性解析対象集団）

	本試験移行後FE 999315 9 mgを投与				
	プラセボ [a]	FE 999315 9 mg [a]	FE 999315 6 mg [a]	アサコール2400 mg [a]	計
MedDRA SOC	N=12	N=12	N=16	N=20	N=60
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
中止に至った有害事象	0	0	1 (6.3)	1 (5.0)	2 (3.3)
胃腸障害	0	0	0	1 (5.0)	1 (1.7)
潰瘍性大腸炎	0	0	0	1 (5.0)	1 (1.7)
代謝および栄養障害	0	0	1 (6.3)	0	1 (1.7)
体液貯留	0	0	1 (6.3)	0	1 (1.7)

N：被験者数、n：発現した被験者数、%：発現した被験者の割合
a：先行試験での投与群
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。
［CB-01-02/06 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 31］から引用

C2011-0401 試験

中止に至った有害事象の発現割合は、全体で 4.1%（21/510 例）に認められ、投与群別の発現割合は、プラセボ群 3.5%（9/255 例）、9 mg 群 4.7%（12/255 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、プラセボ群 3.1%（8/255 例）、9 mg 群 4.3%（11/255 例）に認められた。その他の中止に至った有害事象は、口内乾燥、悪心、疲労、2 型糖尿病、気分動揺が各 1 件であった。中止に至った有害事象が認められた 21 例のうち 12 例は回復した。8 例に認められた潰瘍性大腸炎、1 例に認められた 2 型糖尿病は、慢性的な疾患と判断された。治験薬との因果関係が否定されなかった中止に至った有害事象は潰瘍性大腸炎 2 件（重症度の悪化）であった。

海外非介入試験（参考資料）

000217 試験

中止に至った有害事象の発現割合は、全体で 14.3%（50/349 例）、コホート別では、コホート 1 で 10.2%（6/59 例）、コホート 2 で 15.4%（40/260 例）、コホート 3 で 13.3%（4/30 例）であった。

主な中止に至った有害事象（PT）は、薬効欠如であり、コホート 1 で 10.2%（6/59 例）、コホート 2 で 9.2%（24/260 例）、コホート 3 で 13.3%（4/30 例）であった。そのうち、本剤との因果関係が否定されなかった薬効欠如は、それぞれ 10.2%（6/59 例）、7.3%（19/260 例）及び 10.0%（3/30 例）であった。

2.7.4.2.1.6.3 寛解維持期の潰瘍性大腸炎患者を対象とした試験

CB-01-02/04 試験

CB-01-02/04 試験で発現した中止に至った有害事象を表 2.7.4.2-47 に示す。

中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群 27.9%（17/61 例）、6 mg 群 16.1%（10/62 例）であり、プラセボ群の発現割合が高かった。主な中止に至った有害事象（PT）の潰瘍性大腸炎（原疾患

の増悪）の発現割合は、プラセボ群 23.0%（14/61 例）、6 mg 群 14.5%（9/62 例）であり、プラセボ群の発現割合が高かった。潰瘍性大腸炎を除くその他の中止に至った有害事象で、2 例以上に発現した事象はいずれの投与群でも認められなかった。

表 2.7.4.2-47 中止に至った有害事象：CB-01-02/04 試験（安全性解析対象集団）

MedDRA PT	プラセボ N=61 n (%)	FE 999315 6 mg N=62 n (%)	計 N=123 n (%)
中止に至った有害事象	17 (27.9)	10 (16.1)	27 (22.0)
潰瘍性大腸炎	14 (23.0)	9 (14.5)	23 (18.7)
排便回数増加	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (1.6)
クッシング様症状	0	1 (1.6)	1 (0.8)
男性型多毛症	0	1 (1.6)	1 (0.8)
肺炎	1 (1.6)	0	1 (0.8)
気分変化	0	1 (1.6)	1 (0.8)
乾癬	1 (1.6)	0	1 (0.8)

N：被験者数、n：発現した被験者数、%：発現した被験者の割合
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。
［CB-01-02/04 試験：添付資料 5.3.5.1-6 Table 22］から引用

2.7.4.2.1.7 器官別又は症候群別有害事象の解析

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 の 000234 試験では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」並びに「感染症」を評価した。

そのうち、「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

「感染症」に関連した有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-48 に示す。

「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［000234 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 10-11］。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、治験薬の変更（投与中止、用量変更）なしで、転帰は回復であった。

表 2.7.4.2-48 注目すべき有害事象（感染症）：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	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
注目すべき有害事象（感染症）	15	(16.3)	18	7	(7.7)	7	15	(16.5)	21	37	(13.5)	46
感染症および寄生虫症	15	(16.3)	18	7	(7.7)	7	15	(16.5)	21	37	(13.5)	46
ウイルス性上気道感染	10	(10.9)	11	1	(1.1)	1	11	(12.1)	13	22	(8.0)	25
口角口唇炎	0			0			3	(3.3)	4	3	(1.1)	4
インフルエンザ	1	(1.1)	1	2	(2.2)	2	0			3	(1.1)	3
肛門膿瘍	1	(1.1)	1	1	(1.1)	1	0			2	(0.7)	2
気管支炎	1	(1.1)	1	1	(1.1)	1	0			2	(0.7)	2
感染性腸炎	1	(1.1)	1	0			0			1	(0.4)	1
サルモネラ菌性胃腸炎	1	(1.1)	1	0			0			1	(0.4)	1
歯肉炎	0			1	(1.1)	1	0			1	(0.4)	1
乳腺炎	1	(1.1)	1	0			0			1	(0.4)	1
口腔ヘルペス	1	(1.1)	1	0			0			1	(0.4)	1
外耳炎	0			0			1	(1.1)	1	1	(0.4)	1
爪囲炎	0			0			1	(1.1)	1	1	(0.4)	1
副鼻腔炎	0			1	(1.1)	1	0			1	(0.4)	1
扁桃炎	0			0			1	(1.1)	1	1	(0.4)	1
上気道感染	0			0			1	(1.1)	1	1	(0.4)	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、E：発現件数
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：評価資料 5.3.5.1-1 Table 10-10］から引用

月経障害

「月経障害」に関連した有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-49 に示す。

「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、いずれも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、治験薬の変更（投与中止、用量変更）なしで回復した。

表 2.7.4.2-49 注目すべき有害事象（月経障害）：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	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
注目すべき有害事象（月経障害）	1	(1.1)	1	1	(1.1)	1	0			2	(0.7)	2
生殖系および乳房障害	1	(1.1)	1	1	(1.1)	1	0			2	(0.7)	2
月経障害	1	(1.1)	1	0			0			1	(0.4)	1
不正子宮出血	0			1	(1.1)	1	0			1	(0.4)	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、E：発現件数
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：評価資料 5.3.5.1-1 Table 10-12］から引用

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

個々の重篤な有害事象及び中止に至った有害事象について各治験総括報告書に示す。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 臨床検査値

2.7.4.3.1.1 健康成人を対象とした試験

健康成人を対象とした国内第Ⅰ相試験の 000232 試験、海外第Ⅰ相試験の CRO-PK-06-178 試験、CRO-01-28 試験及び CRO-PK-03-105 試験において、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ついて、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。

2.7.4.3.1.2 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

国内第Ⅲ相試験（評価資料）

000234 試験

000234 試験において、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の平均値に、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。

血液生化学検査に関連した副作用として、アサコール群の 1 例に血中アルカリホスファターゼ増加及び血中コレステロール増加、別の 1 例に γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が認められた。重症度はいずれも軽度であり、転帰は回復又は軽快であった。

血液学的検査に関連した副作用として、9 mg 群及び 6 mg 群の各 1 例に白血球数増加、6 mg 群の 1 例に血小板数増加が認められた。重症度はいずれも軽度であり、転帰は回復又は軽快であった。

尿検査に関連した副作用として、9 mg 群の 1 例に尿中白血球陽性が認められた。重症度は軽度であり、転帰は回復であった。

海外第Ⅲ相試験（評価資料）

CB-01-02/01 試験

CB-01-02/01 試験において、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の平均値に、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。

血液生化学検査に関連した副作用として、9 mg 群の 1 例に血中ブドウ糖増加、別の 1 例に血中コレステロール増加及び高比重リポ蛋白増加、6 mg 群の 1 例にトランスアミナーゼ上昇、アサコール群の 1 例にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が認められた。重症度はいずれも軽度又は中等度であり、転帰は回復又は軽快であった。

血液学的検査に関連した副作用として、プラセボ群で 1 例にヘマトクリット増加及びヘモグロビン増加、別の 1 例に好酸球増加症、9 mg 群の 1 例に白血球増加症、アサコール群の 1 例にヘモグロビン

減少が認められた。重症度はいずれも軽度又は中等度であり、転帰はアサコール群に発現したヘモグロビン減少が変化なしであったことを除き、いずれも回復であった。

尿検査に関連した副作用として、アサコール群の 1 例に中等度の尿蛋白及び尿中亜硝酸塩が認められ、転帰は変化なしであった。

CB-01-02/02 試験

CB-01-02/02 試験において、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の平均値に、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。

血液生化学検査に関連した副作用として、6 mg 群 1 例にアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、別の 1 例に C－反応性蛋白増加、9 mg 群の 1 例に高ビリルビン血症、Entocort 群の 1 例にアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、別の 1 例に肝酵素上昇、プラセボ群の 1 例に C－反応性蛋白増加が認められた。重症度はいずれも軽度又は中等度であり、転帰については、変化が認められなかった 6 mg 群のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、C－反応性蛋白増加、プラセボ群の C－反応性蛋白増加を除き、回復又は軽快であった。

血液学的検査に関連した副作用として、プラセボ群 4 例に 8 件（血小板増加症 2 件、白血球増加症 2 件、白血球減少症 1 件、好中球数増加 1 件、白血球数増加 1 件、血沈亢進 1 件）、9 mg 群 4 例に 4 件（貧血、白血球数増加、白血球増加症、血沈亢進各 1 件）認められた。重症度はいずれも軽度又は中等度であり、転帰はいずれも後遺症を残して回復又は軽快であった。

尿検査に関連した副作用として、6 mg 群の 1 例に尿中蛋白陽性及び尿中血陽性、別の 1 例に細菌尿、9 mg 群の 1 例に尿中ケトン体、別の 1 例に尿中血陽性、Entocort 群の 1 例に尿中結晶及び尿中蛋白陽性が認められた。重症度はいずれも軽度又は中等度であり、転帰については、変化が認められなかった 6 mg 群の細菌尿、尿中蛋白陽性及び尿中血陽性、9 mg 群の尿中ケトン体及び尿中血陽性を除き、いずれも回復又は軽快であった。

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 試験の併合安全性解析対象集団において、血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査項目の平均値に、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。

海外第Ⅱ相試験（参考資料）

CRO-03-53 試験

CRO-03-53 試験において、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の平均値に、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。また、臨床検査値に関連した副作用も認められなかった。

CB-01-02/05 試験

CB-01-02/05 試験において、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の平均値に、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。

尿検査に関連した有害事象として、プラセボ群の 1 例に認められた尿中ビリルビンが副作用と判断された。

海外第Ⅲ／Ⅲb 相試験（参考資料）

CB-01-02/06 試験

CB-01-02/06 試験において、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。また、臨床検査値に関連した副作用も認められなかった。

C2011-0401 試験

C2011-0401 試験において、試験期間中、血液生化学検査の総コレステロール、血液学的検査のヘモグロビンを除き、血液学的検査及び血液生化学検査項目に、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。

総コレステロールについては、試験終了時にベースラインから増加した被験者の割合は、プラセボ群 9.8%（25/254 例）、9 mg 群 14.1%（36/255 例）であった。ヘモグロビンについては、投与後 8 週時にヘモグロビンがベースラインから減少した被験者の割合はプラセボ群 10.6%（25/255 例）、9 mg 群 6.7%（15/255 例）であった。

2.7.4.3.1.3　　寛解維持期の潰瘍性大腸炎患者を対象とした試験

海外第Ⅲ相試験（参考資料）
CB-01-02/04 試験

12 ヵ月の投与期間を通じて、プラセボ群及び 6 mg 群の血液学的検査、血液生化学検査並び尿検査の結果は同様であった。各評価時期において、両群のほとんどの被験者で異常値は認められなかった。

主な異常変動として、血液生化学検査項目では、総コレステロール値の上昇（最大 40%の上昇）及びトリグリセリドの上昇（最大 20%の上昇）が認められたが、血液生化学検査項目の異常値の発現割合について投与群間に臨床的に重要な差は認められなかった。また、両群共に血液生化学検査項目の変化に経時的に明らかな傾向は認められなかった。血液学的検査項目では、各評価時期でヘモグロビンの異常値（最大 25%の減少）が認められた。潰瘍性大腸炎の患者においてヘモグロビン値の変動は予測されるものであり、ヘモグロビン値を含む血液学的検査項目の異常値の発現割合について投与群間に臨床的に重要な差は認められなかった。また、両群共に血液学的検査項目の変化に経時的に明らかな傾向は認められなかった。尿検査項目の異常値の発現割合について投与群間に臨床的に重要な差は認められず、両群共に尿検査項目の変化に経時的に明らかな傾向は認められなかった。

2.7.4.3.2　　血漿中コルチゾール濃度

健康成人を対象とした国内第Ⅰ相試験、軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外第Ⅱ相試験、国内及び海外第Ⅲ相試験並びに寛解維持期の潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外第Ⅲ相試験において血漿中コルチゾール濃度を測定した。

2.7.4.3.2.1　　健康成人を対象とした試験

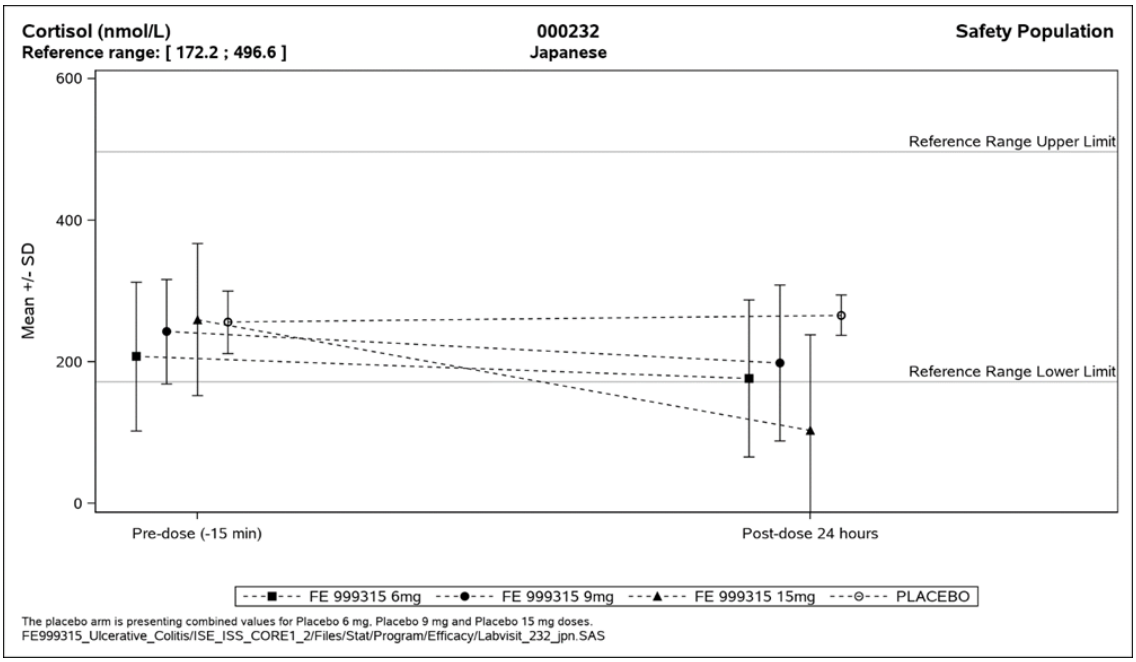
国内第Ⅰ相試験（評価資料）

000232 試験

000232 試験の日本人コホート及び白人コホートの血漿中コルチゾール濃度の推移を図 2.7.4.3-1 及び図 2.7.4.3-2 に示す。

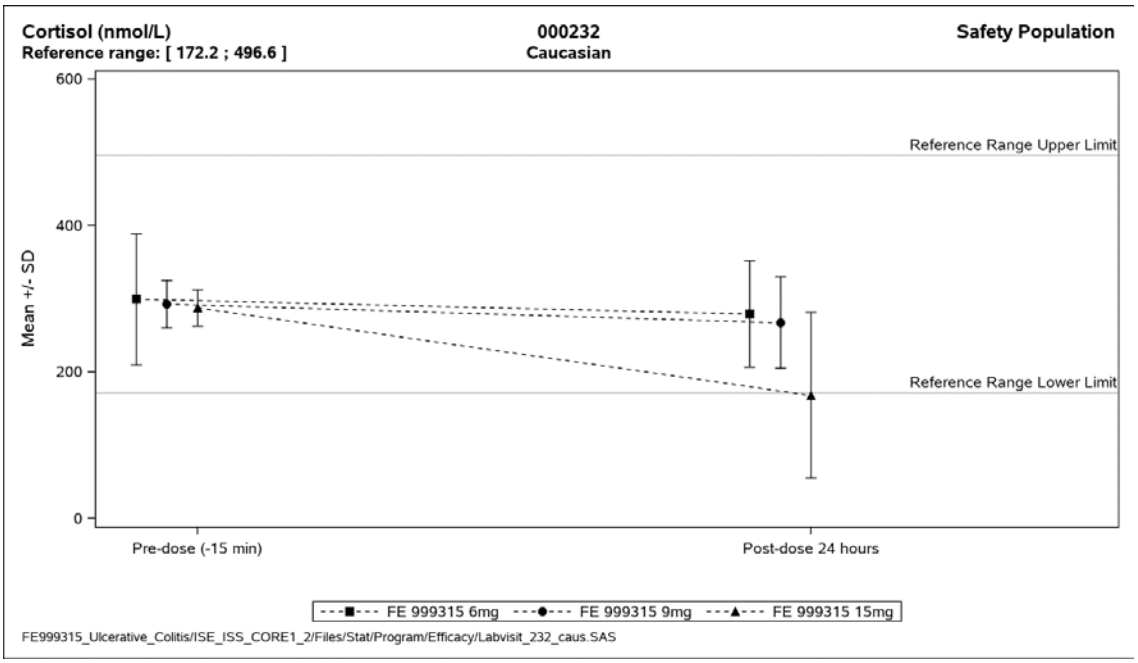
000232 試験では、日本人コホート及び白人コホートの全ての投与群において、投与後 24 時間の血漿中コルチゾール濃度は、ベースラインから減少した。日本人コホートでは、6 mg 群、9 mg 群及び 15 mg 群の投与後 24 時間の血漿中コルチゾール濃度のベースラインからの変化量（平均値±SD）は、-31.36±70.07、-9.15±144.81 及び-104.22±113.46 nmol/L、白人コホートでは、それぞれ-20.00±96.06、-32.00±119.89 及び-131.21±130.26 nmol/L であった。いずれのコホートも 15 mg 群のベースラインからの変化量が他の投与群と比べ最も大きく減少した。一方、プラセボ群に血漿中コルチゾール濃度のベースラインからの減少は認められなかった。

また、副作用として報告されたコルチゾール減少が、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。



［評価資料 5.3.5.3-3 Figure 2.2］から引用

図 2.7.4.3-1　血漿中コルチゾール濃度の推移（日本人コホート）：000232 試験（安全性解析対象集団）



［評価資料 5.3.5.3-3 Figure 2.3］から引用

図 2.7.4.3-2　血漿中コルチゾール濃度の推移（白人コホート）：000232 試験（安全性解析対象集団）

海外第Ⅰ相試験（参考資料）

CRO-PK-06-178 試験、CRO-01-28 試験及び CRO-PK-03-105 試験では、血漿中コルチゾール濃度は測定しなかった。

2.7.4.3.2.2　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

国内第Ⅲ相試験（評価資料）

000234 試験

000234 試験の血漿中コルチゾール濃度の推移を表 2.7.4.3-1 及び図 2.7.4.3-3 に示す。

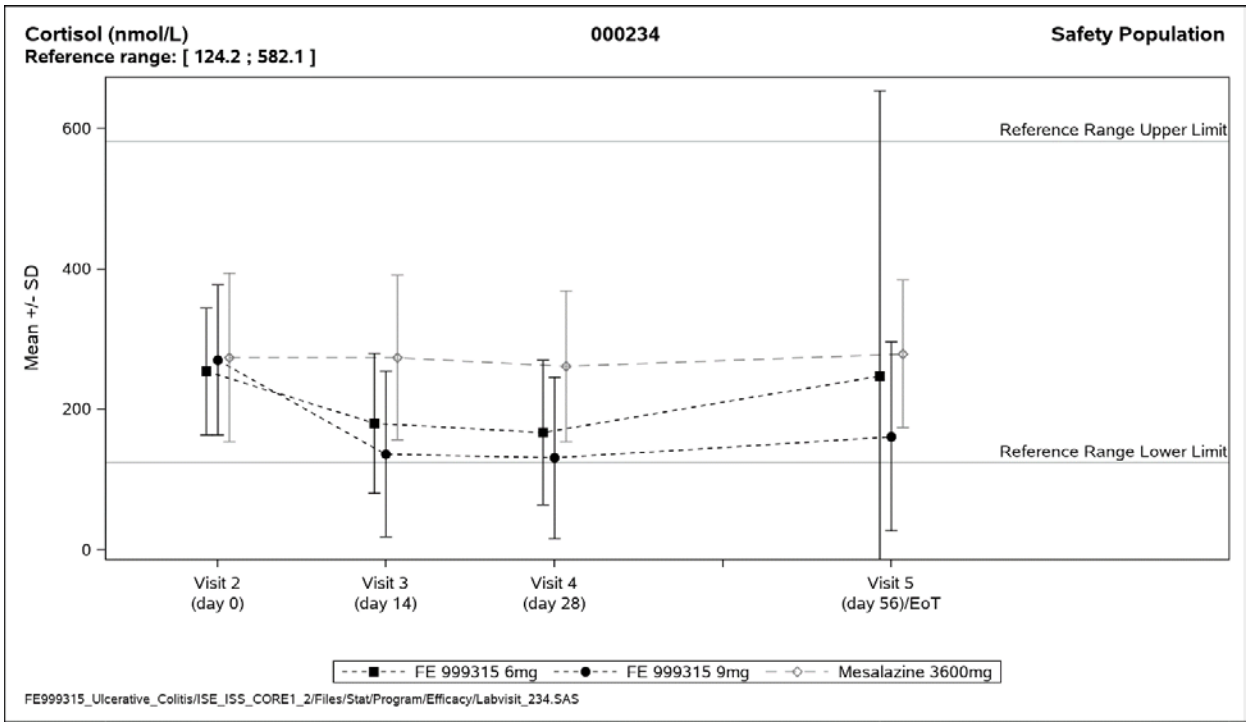
投与後 8 週時（Visit 5／試験終了時）に血漿中コルチゾール濃度がベースラインから減少した被験者の割合は 9 mg 群 46.4%、6 mg 群 27.8%、アサコール群 3.5%であった。しかしながら、追跡調査時（Visit 6）では、ベースラインから減少した被験者の割合は、9 mg 群 17.9%、6 mg 群 23.8%、アサコール群 17.9%であり、9 mg 群及び 6 mg 群のいずれも改善が認められた。

投与後 8 週時（Visit 5／試験終了時）では、9 mg 群及び 6 mg 群の血漿中コルチゾール濃度のベースラインからの変化量は用量依存的な減少が認められ、ベースラインからの変化量の平均値はそれぞれ-108.23 及び-6.82 nmol/L であり、血漿中コルチゾール濃度の平均値はそれぞれ 161.15 及び 247.25 nmol/L であった。一方、アサコール群のベースラインからの変化量の平均値は 5.43 nmol/L であり、血漿中コルチゾール濃度の平均値は、278.87 nmol/L であった。投与期間を通じて血漿中コルチゾール濃度の平均値はいずれの投与群でも基準値内（基準値 124.2～582.1 nmol/L）であった。なお、本試験では、血漿中コルチゾール濃度について、盲検性を維持するため治験担当医師には開示せず有害事象評価の対象としなかった。

表 2.7.4.3-1　血漿中コルチゾール濃度の推移：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		
		N1	n	(%)	N1	n	(%)	N1	n	(%)	N1	n	(%)
血漿中コルチゾール濃度													
Visit 3													
Normal	Normal	84	45	(53.6)	80	58	(72.5)	81	79	(97.5)	245	182	(74.3)
	Low	84	39	(46.4)	80	22	(27.5)	81	1	(1.2)	245	62	(25.3)
	High	0			0			81	1	(1.2)	245	1	(0.4)
Low	Normal	3	1	(33.3)	0			3	2	(66.7)	7	3	(42.9)
	Low	3	2	(66.7)	1	1	(100.0)	3	1	(33.3)	7	4	(57.1)
High	High	0			0			1	1	(100.0)	1	1	(100.0)
Visit 4													
Normal	Normal	74	34	(45.9)	56	39	(69.6)	78	77	(98.7)	208	150	(72.1)
	Low	74	40	(54.1)	56	17	(30.4)	78	1	(1.3)	208	58	(27.9)
Low	Normal	3	1	(33.3)	0			3	2	(66.7)	7	3	(42.9)
	Low	3	2	(66.7)	1	1	(100.0)	3	1	(33.3)	7	4	(57.1)
High	High	0			0			1	1	(100.0)	1	1	(100.0)
Visit 5/試験終了時													
Normal	Normal	84	45	(53.6)	90	63	(70.0)	86	83	(96.5)	260	191	(73.5)
	Low	84	39	(46.4)	90	25	(27.8)	86	3	(3.5)	260	67	(25.8)
	High	0			90	2	(2.2)	0			260	2	(0.8)
Low	Normal	3	1	(33.3)	0			3	3	(100.0)	7	4	(57.1)
	Low	3	2	(66.7)	1	1	(100.0)	0			7	3	(42.9)
High	High	1	1	(100.0)	0			1	1	(100.0)	2	2	(100.0)
Visit 6 (Follow-up)													
Normal	Normal	84	66	(78.6)	84	64	(76.2)	84	69	(82.1)	252	199	(79.0)
	Low	84	15	(17.9)	84	20	(23.8)	84	15	(17.9)	252	50	(19.8)
	High	84	3	(3.6)	0			0			252	3	(1.2)
Low	Normal	3	2	(66.7)	0			2	1	(50.0)	6	3	(50.0)
	Low	3	1	(33.3)	1	1	(100.0)	2	1	(50.0)	6	3	(50.0)
High	High	0			0			1	1	(100.0)	1	1	(100.0)
UNSCHEDULED VISIT 1[a]													
Normal	Low	0			0			1	1	(100.0)	1	1	(100.0)

N：被験者数、N1：対応するベースライン値がある被験者数、n：観察された被験者数、%：観察された被験者の N1 に対する割合
血漿中コルチゾール濃度は、午前 8～10 時に空腹状態（10 時間以上絶食）で測定した。
a：投与期間の規定外の Visit
［000234 試験：評価資料 5.3.5.1-1 Table 10-14］から引用



Mesalazine 3600 mg はアサコール 3600 mg を示す。
［評価資料 5.3.5.3-3 Figure 2.4］から引用

図 2.7.4.3-3　血漿中コルチゾール濃度の推移：000234 試験（安全性解析対象集団）

海外第Ⅲ相試験（評価資料）

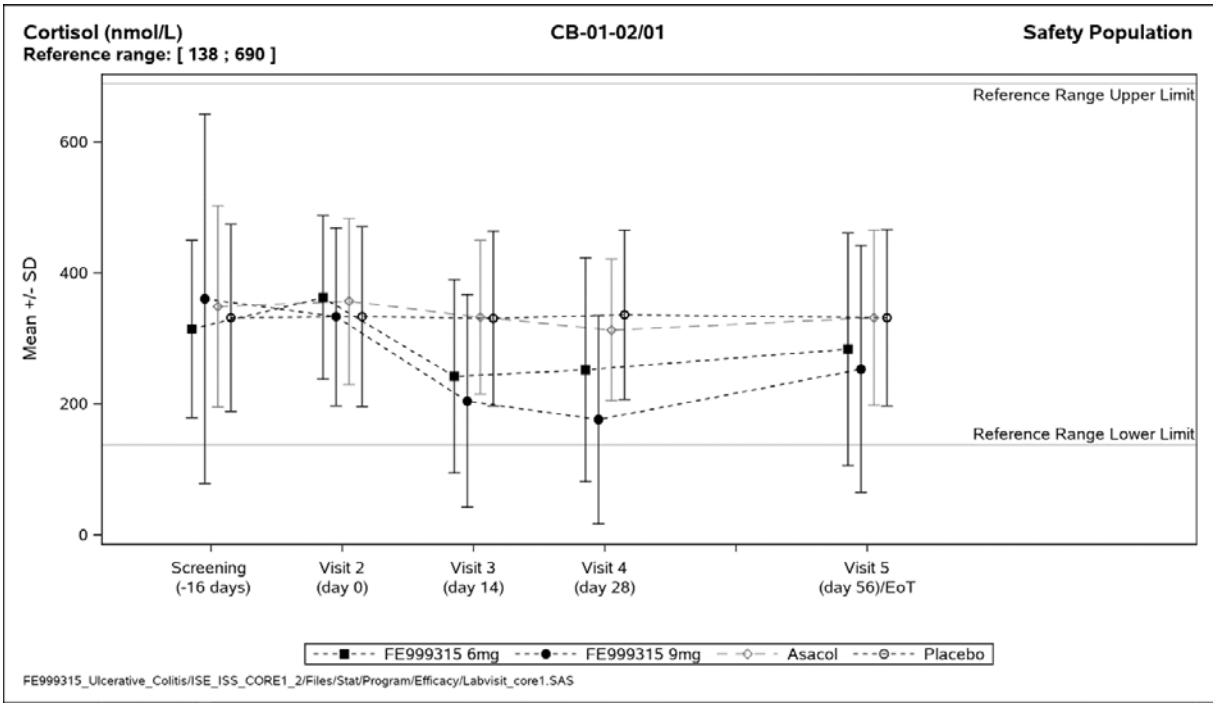
CB-01-02/01 試験

CB-01-02/01 試験の血漿中コルチゾール濃度の推移を図 2.7.4.3-4 に示す。

CB-01-02/01 試験では、試験期間中、6 mg 群及び 9 mg 群の血漿中コルチゾール濃度の平均値は、ベースラインから用量依存的に顕著な減少が見られ、6 mg 群のベースラインからの減少量は 52.9～91.2 nmol/L、9 mg 群では 98.6～175.7 nmol/L の範囲であった。アサコール群でも 15.4～35.2 nmol/L のベースラインからの減少が見られた。一方、プラセボ群ではベースラインからのわずかな増加が見られ、増加量は 1.3～4.4 nmol/L の範囲であった。

投与後 8 週時（Visit 5／試験終了時）では、6 mg 群及び 9 mg 群のベースラインからの変化量はそれぞれ-52.9 及び-98.6 nmol/L であり、血漿中コルチゾール濃度の平均値はそれぞれ 283.7 及び 253.7 nmol/L であった。一方、アサコール群のベースラインからの変化量は-25.3 nmol/L、プラセボ群のベースラインからの変化量は 1.3 nmol/L であり、アサコール群及びプラセボ群の投与後 8 週時の血漿中コルチゾール濃度の平均値は、いずれも 331.9 nmol/L であった。投与後 8 週時の血漿中コルチゾール濃度の平均値はいずれの投与群でも基準値内（基準値 138～690 nmol/L）であった。

また、副作用として報告されたコルチゾール減少が 6 mg 群 3 例及び 9 mg 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、転帰は回復又は軽快であった。



［評価資料 5.3.5.3-3 Figure 1.19］から引用

図 2.7.4.3-4　血漿中コルチゾール濃度の推移：CB-01-02/01 試験（安全性解析対象集団）

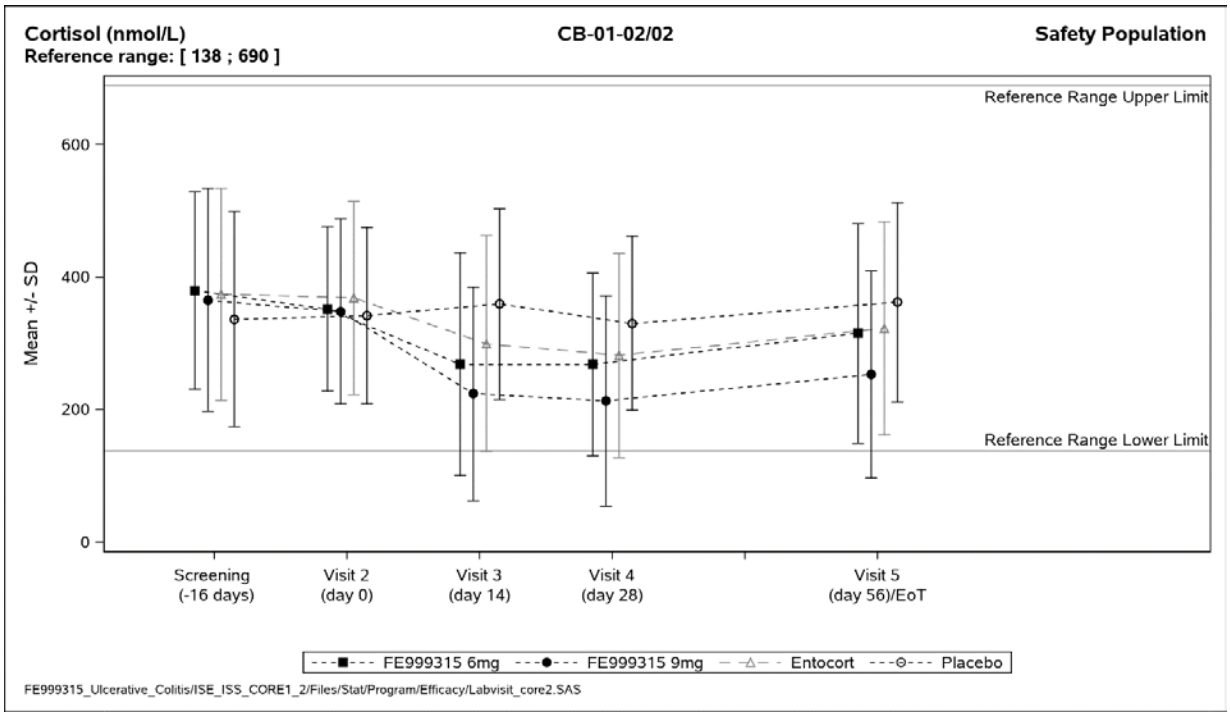
CB-01-02/02 試験

CB-01-02/02 試験の血漿中コルチゾール濃度の推移を図 2.7.4.3-5 に示す。

CB-01-02/02 試験では、試験期間中、ほとんどの被験者の血漿中コルチゾール濃度は、基準値内であった。そのうち、各評価時期（投与後 2、4 及び 8 週時）で血漿中コルチゾール濃度が異常値の割合はプラセボ群と比べ 6 mg 群及び 9 mg 群並びに Entocort 群で多かった。

投与後 8 週時（Visit 5／試験終了時）では、6 mg 群及び 9 mg 群のベースラインからの変化量はそれぞれ-48.3 及び-103.3 nmol/L であり、血漿中コルチゾール濃度の平均値はそれぞれ 315.4 及び 253.3 nmol/L であった。一方、Entocort 群のベースラインからの平均変化量は-47.0 nmol/L、プラセボ群のベースラインからの平均変化量は 27.5 nmol/L であり、Entocort 群及びプラセボ群の投与後 8 週時の血漿中コルチゾール濃度の平均値は、それぞれ 322.9 及び 362.3 nmol/L であった。投与後 8 週時の血漿中コルチゾール濃度の平均値はいずれの投与群でも基準値内（基準値 138～690 nmol/L）であった。

また、副作用として報告されたコルチゾール減少がプラセボ群 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、転帰については、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。



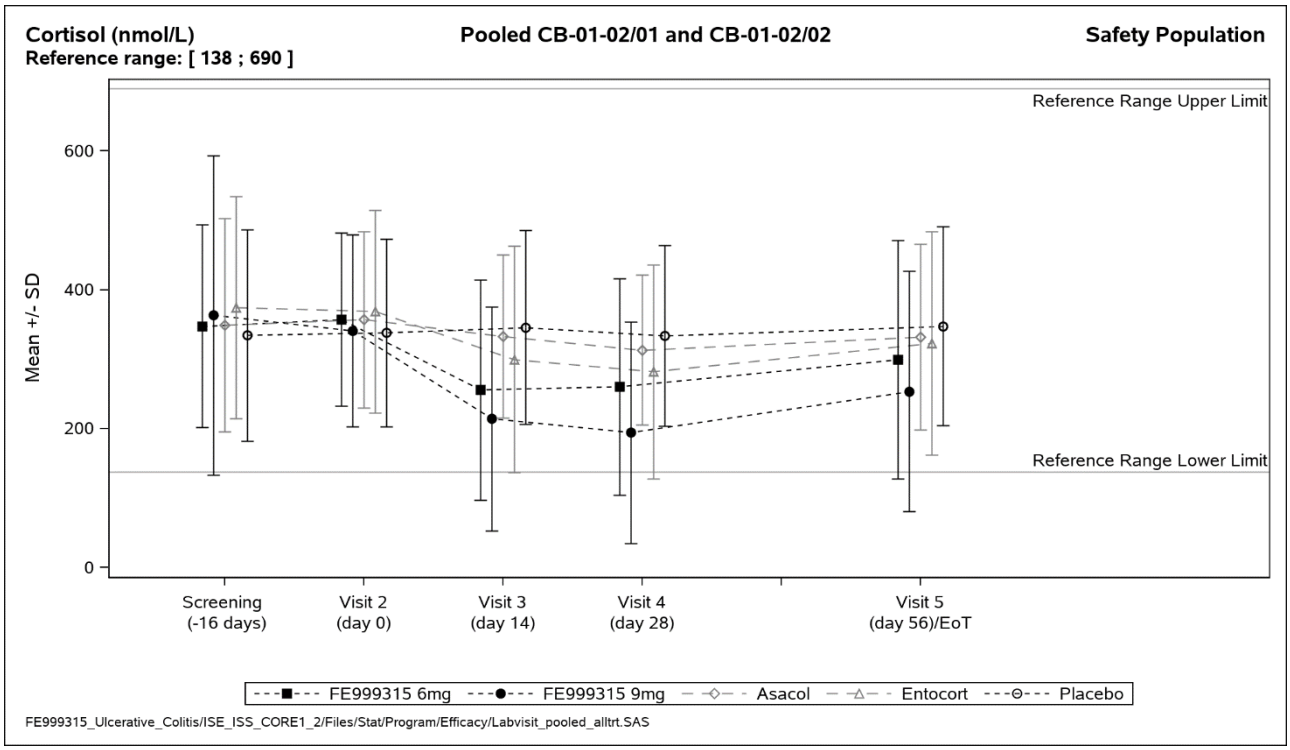
［評価資料 5.3.5.3-3 Figure 1.20］から引用

図 2.7.4.3-5　血漿中コルチゾール濃度の推移：CB-01-02/02 試験（安全性解析対象集団）

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 試験の併合安全性解析対象集団における血漿中コルチゾール濃度の推移を図 2.7.4.3-6 に示す。

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、投与後 8 週時（Visit 5／試験終了時）の血漿中コルチゾール濃度の平均値は、プラセボ群 347.5 nmol/L、9 mg 群 253.5 nmol/L、6 mg 群 299.4 nmol/L、アサコール群 331.9 nmol/L、Entocort 群 322.9 nmol/L、ベースラインからの変化量はそれぞれ 14.9、-101.0、-50.7、-25.3 及び-47.0 nmol/L であった。投与後 8 週時の血漿中コルチゾール濃度の平均値はいずれの投与群でも基準値内（基準値 138～690 nmol/L）であった。



［評価資料 5.3.5.3-3 Figure 1.22］から引用

図 2.7.4.3-6　血漿中コルチゾール濃度の推移：CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験の併合解析（安全性解析対象集団）

海外第Ⅱ相試験（参考資料）

CRO-03-53 試験

CRO-03-53 試験では、9 mg 群（第Ⅰ期及び第Ⅱ期に本剤 9 mg を投与）において第Ⅰ期の本剤 9 mg を投与後 4 週時に血漿中コルチゾール濃度の減少が 6 例に認められたが、血漿中コルチゾール濃度の平均値は基準値内であった。第Ⅱ期の投与後 8 週時では血漿中コルチゾール濃度の平均値は基準値の下限をわずかに下回った。

プラセボ群（第Ⅰ期にプラセボ、第Ⅱ期に本剤 9 mg を投与）において、第Ⅱ期の本剤 9 mg を投与後 4 週時に血漿中コルチゾール濃度の減少が 6 例に認められた。

CB-01-02/05 試験

CB-01-02/05 試験では、試験期間中、血漿中コルチゾール濃度の平均値は、9 mg 群のみ投与後 4 週時に減少傾向が認められたが、3 mg 群及びプラセボ群では血漿中コルチゾール濃度に対する影響はほとんど認められなかった。

また、副作用として報告されたコルチゾール減少はいずれの投与群でも認められなかった。

海外第Ⅲ／Ⅲb 相試験（参考資料）

CB-01-02/06 試験

CB-01-02/06 試験は、CB-01-02/01 試験の継続試験であり、本試験におけるベースラインの血漿中コルチゾール濃度は、先行試験の試験終了時の値であった。先行試験の投与群別のベースラインの平均血漿中コルチゾール濃度は、全て基準値内（138～690 nmol/L）であったが、9 mg 群（171.4 nmol/L）及び 6 mg 群（150.7 nmol/L）と比べ、プラセボ群（272.2 nmol/L）及びアサコール群（297.7 nmol/L）で高かった。安全性解析対象集団における試験終了時の平均血漿中コルチゾール濃度は 167.4 nmol/L であり、基準値内であった。先行試験の投与群別では、プラセボ群及びアサコール群の試験終了時のベースラインからの減少量は、それぞれ-118.2 nmol/L 及び-94.2 nmol/L であり、9 mg 群の-17.8 nmol/L 及び 6 mg 群の+7.1 nmol/L と比べ大きかった。

ベースラインにおける基準値の下限値を下回る異常値（28 nmol/L 未満～121 nmol/L）は、先行試験の投与群別に見ると、プラセボ群 2 例、9 mg 群 4 例、6 mg 群 10 例、アサコール群 0 例に認められ、試験終了時に基準値の下限値を下回った被験者はそれぞれ 5 例、7 例、10 例及び 13 例であった。また、試験終了時に血漿中コルチゾール濃度が基準値下限を下回った被験者の割合は、先行試験の投与期間を含め累積 16 週間にわたり本剤を投与された 9 mg 群及び 6 mg 群と本剤の投与期間が 8 週間であったプラセボ群及びアサコール群で同程度であった。

副作用として報告されたコルチゾール減少は 4 例に認められ、先行試験の投与群別ではプラセボ群 2 例、9 mg 群 1 例及びアサコール群 1 例であった。いずれも、重症度は軽度であり、転帰は回復であった。また、重篤なコルチゾール減少、若しくは試験中止に至ったコルチゾール減少は認められなかった。

C2011-0401 試験

投与後 8 週時（Visit 5／試験終了時）では、プラセボ群及び 9 mg 群のベースラインからの変化量はそれぞれ 26.0 及び-103.4 nmol/L であり、血漿中コルチゾール濃度の平均値はそれぞれ 358.4 及び 244.1 nmol/L であった。

副作用としてコルチゾール減少が 9 mg 群の 9 例に認められた。

2.7.4.3.2.3　　寛解維持期の潰瘍性大腸炎患者を対象とした試験

海外第Ⅲ相試験（参考資料）
CB-01-02/04 試験

CB-01-02/04 試験では、12 ヵ月の投与期間を通じて、各評価時期において、両群のほとんどの被験者の血漿中コルチゾール濃度は基準値内であったが、ベースライン及び試験終了時の血漿中コルチゾール濃度の平均値は、プラセボ群と比べ 6 mg 群がわずかに低かった。ベースラインに血漿中コルチゾール濃度が低値であった被験者の割合は、プラセボ群 16.9%、6 mg 群 22.0%であった。試験終了時に血漿中コルチゾール濃度が低値であった被験者の割合は、試験を完了した被験者ではプラセボ群 0%、6 mg 群 4.5%（1 例）であったが、試験中止した被験者を含めると、プラセボ群 0%、6 mg 群 17.9%（7

例）であった。副作用として報告されたコルチゾール減少は、いずれの投与群においても認められなかった。

2.7.4.3.3 血清中 DHEA-S 濃度

000234 試験の血清中 DHEA-S 濃度の推移を表 2.7.4.3-2 に示す。

ベースライン時に基準値内であった血清中 DHEA-S 濃度が、投与後 8 週時（Visit 5／試験終了時）に基準値未満となった被験者の割合は 9 mg 群 20.9%、6 mg 群 11.2%、アサコール群 0.0%であった。

投与後 8 週時（Visit 5／試験終了時）では、9 mg 群及び 6 mg 群の血清中 DHEA-S 濃度は用量依存的な減少を認め、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 であり、血清中 DHEA-S 濃度の平均値はそれぞれ 2.822 及び 2.766 µmol/L であった。一方、アサコール群のベースラインからの変化量の平均値は 0.239 µmol/L であり、血清中 DHEA-S 濃度の平均値は、4.000 µmol/L であった。なお、本試験では、血清中 DHEA-S 濃度について、盲検性を維持するため治験担当医師には開示せず有害事象評価の対象としなかった。

表 2.7.4.3-2　血清中 DHEA-S 濃度の推移：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		
		N1	n	(%)	N1	n	(%)	N1	n	(%)	N1	n	(%)
血清中 DHEA-S 濃度													
Visit 3													
Normal	Normal	84	69	(82.1)	80	72	(90.0)	83	82	(98.8)	247	223	(90.3)
	Low	84	14	(16.7)	80	8	(10.0)	0			247	22	(8.9)
	High	84	1	(1.2)	0			83	1	(1.2)	247	2	(0.8)
Low	Low	2	2	(100.0)	1	1	(100.0)	1	1	(100.0)	4	4	(100.0)
High	Normal	1	1	(100.0)	1	1	(100.0)	1	1	(100.0)	3	3	(100.0)
Visit 4													
Normal	Normal	74	60	(81.1)	56	47	(83.9)	80	80	(100.0)	210	187	(89.0)
	Low	74	14	(18.9)	56	9	(16.1)	0			210	23	(11.0)
Low	Low	2	2	(100.0)	1	1	(100.0)	1	1	(100.0)	4	4	(100.0)
High	Normal	1	1	(100.0)	0			0			2	1	(50.0)
	High	0			0			1	1	(100.0)	2	1	(50.0)
Visit 5/試験終了時													
Normal	Normal	86	68	(79.1)	89	79	(88.8)	88	87	(98.9)	263	234	(89.0)
	Low	86	18	(20.9)	89	10	(11.2)	0			263	28	(10.6)
	High	0			0			88	1	(1.1)	263	1	(0.4)
Low	Normal	3	1	(33.3)	0			0			5	1	(20.0)
	Low	3	2	(66.7)	1	1	(100.0)	1	1	(100.0)	5	4	(80.0)
High	Normal	1	1	(100.0)	1	1	(100.0)	0			3	2	(66.7)
	High	0			0			1	1	(100.0)	3	1	(33.3)
Visit 6 (Follow-up)													
Normal	Normal	83	71	(85.5)	83	65	(78.3)	85	75	(88.2)	251	211	(84.1)
	Low	83	12	(14.5)	83	17	(20.5)	85	10	(11.8)	251	39	(15.5)
	High	0			83	1	(1.2)	0			251	1	(0.4)
Low	Low	3	3	(100.0)	1	1	(100.0)	1	1	(100.0)	5	5	(100.0)
High	Normal	1	1	(100.0)	1	1	(100.0)	1	1	(100.0)	3	3	(100.0)
UNSCHEDULED VISIT 1[a]													
Normal	Low	0			1	1	(100.0)	1	1	(100.0)	2	2	(100.0)

N：被験者数、N1：対応するベースライン値がある被験者数、n：観察された被験者数、%：観察された被験者の N1 に対する割合
a：投与期間における規定外 Visit
［000234 試験：評価資料 5.3.5.1-1 Table 10-15］から引用

2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1　バイタルサイン

健康成人を対象とした国内第 I 相試験、海外第 I 相試験の CRO-PK-06-178 試験、CRO-01-28 試験及び CRO-PK-03-105 試験、軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外第 II 相試験（CRO-03-53 試験はスクリーニングのみ）、国内及び海外第III相試験（海外第IIIb 相試験 C2011-0401 試験は除く）並びに寛解維持期の潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外第III相試験において、バイタルサインを測定した。

2.7.4.4.1.1　健康成人を対象とした試験

国内第Ⅰ相試験（評価資料）

000232 試験

000232 試験では、試験期間を通じてバイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧、脈拍数、体温）及び心電図に明らかな異常値又は異常所見は認められず、日本人コホート及び白人コホートの全ての投与群において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。

海外第Ⅰ相試験（参考資料）

CRO-PK-06-178 試験、CRO-01-28 試験及び CRO-PK-03-105 試験では、いずれの試験においても試験期間を通じてバイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧、心拍数）及び心電図に明らかな異常値又は異常所見は認められず、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。

2.7.4.4.1.2　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

国内第Ⅲ相試験（評価資料）

000234 試験において、バイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧、脈拍数、呼吸数及び体温）に明らかな異常値は認められず、全ての投与群において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。バイタルサインに関連した副作用はいずれの投与群でも認められなかった。

海外第Ⅲ相試験（評価資料）

CB-01-02/01 試験及び CB-01-02/02 試験のいずれにおいても、試験期間を通じてバイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧、脈拍数、呼吸数及び体温）に明らかな異常値は認められず、全ての投与群において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。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も同様の結果であった。

海外第Ⅱ相試験（参考資料）

CB-01-02/05 試験では、試験期間を通じてバイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧、心拍数、呼吸数、体温）に明らかな異常値は認められず、全ての投与群において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。

海外第Ⅲ／Ⅲb 相試験（参考資料）

CB-01-02/06 試験

CB-01-02/06 試験では、バイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧、脈拍数、呼吸数、体温）に明らかな異常値は認められず、全ての投与群において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。

C2011-0401 試験

C2011-0401 試験では、試験期間を通じてバイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧、脈拍数、呼吸数、体温、体重）に明らかな異常値は認められず、全ての投与群において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。

2.7.4.4.1.3 寛解維持期の潰瘍性大腸炎患者を対象とした試験

海外第Ⅲ相試験（参考資料）

CB-01-02/04 試験

CB-01-02/04 試験では、バイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧、脈拍数、呼吸数、体温）について、6 mg 群 1 例（重篤な有害事象として高血圧が発現）を除き（2.7.4.2.1.5.3 項）、明らかな異常値は認められず、全ての投与群において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。

2.7.4.4.2 糖質コルチコイド作用評価

国内第Ⅲ相試験並びに海外第Ⅲ相試験の全ての臨床試験及び海外第Ⅱ相試験の CB-01-02/05 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。

2.7.4.4.2.1 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

国内第Ⅲ相試験（評価資料）

000234 試験

000234 試験で糖質コルチコイド作用が認められた被験者の割合を表 2.7.4.4-1 に示す。

投与後 8 週時（Visit 5／試験終了時）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 例に認められた。本剤群とアサコール群の糖質コルチコイド作用の発現割合に差は認められなかった。

追跡調査における糖質コルチコイド作用の発現状況も投与後 8 週時（Visit 5／試験終了時）と同様であった。

表 2.7.4.4-1　糖質コルチコイド作用：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 (%)				
Visit 1				
なし	92 (100.0)	91 (100.0)	90 (98.9)	273 (99.6)
軽度			1 (1.1)	1 (0.4)
Visit 5/試験終了時				
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 (%)				
Visit 1				
なし	92 (100.0)	91 (100.0)	91 (100.0)	274 (100.0)
Visit 5/試験終了時				
なし	92 (100.0)	91 (100.0)	91 (100.0)	274 (100.0)
潮紅、n (%)				
Visit 1				
なし	92 (100.0)	91 (100.0)	91 (100.0)	274 (100.0)
Visit 5/試験終了時				
なし	92 (100.0)	91 (100.0)	91 (100.0)	274 (100.0)
男性型多毛症、n (%)				
Visit 1				
なし	92 (100.0)	91 (100.0)	91 (100.0)	274 (100.0)
Visit 5/試験終了時				
なし	92 (100.0)	91 (100.0)	91 (100.0)	274 (100.0)
不眠症、n (%)				
Visit 1				
なし	90 (97.8)	91 (100.0)	90 (98.9)	271 (98.9)
軽度	2 (2.2)		1 (1.1)	3 (1.1)
Visit 5/試験終了時				
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 (%)				
Visit 1				
なし	92 (100.0)	91 (100.0)	91 (100.0)	274 (100.0)
Visit 5/試験終了時				
なし	92 (100.0)	91 (100.0)	90 (98.9)	273 (99.6)
軽度			1 (1.1)	1 (0.4)
満月様顔貌、n (%)				
Visit 1				
なし	92 (100.0)	91 (100.0)	91 (100.0)	274 (100.0)
Visit 5/試験終了時				
なし	92 (100.0)	91 (100.0)	91 (100.0)	274 (100.0)
睡眠変化、n (%)				
Visit 1				
なし	92 (100.0)	91 (100.0)	90 (98.9)	273 (99.6)
軽度			1 (1.1)	1 (0.4)
Visit 5/試験終了時				
なし	92 (100.0)	91 (100.0)	89 (97.8)	272 (99.3)
軽度			2 (2.2)	2 (0.7)

	FE 999315 9 mg N=92	FE 999315 6 mg N=91	アサコール 3600 mg N=91	計 N=274
皮膚線条、n (%)				
Visit 1				
なし	92 (100.0)	91 (100.0)	91 (100.0)	274 (100.0)
Visit 5/試験終了時				
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：評価資料 5.3.5.1-1 Table 10-16］から引用

海外第Ⅲ相試験（評価資料）

CB-01-02/01 試験

CB-01-02/01 試験で糖質コルチコイド作用が認められた被験者の割合を表 2.7.4.4-2 に示す。

投与期間 8 週間において、ほとんどの被験者に糖質コルチコイド作用は認められず、本剤 9 mg 及び 6 mg 投与時の糖質コルチコイド作用に、プラセボ又はアサコール投与時と比べ意義のある差は認められなかった。また試験期間中の糖質コルチコイド作用の発現割合は、スクリーニング時と同程度であった。

投与後 8 週時／試験終了時の主な糖質コルチコイド作用は、不眠症 3.3%（17/509 例）、睡眠変化 2.9%（15/509 例）及び気分変化 2.6%（13/509 例）であり、投与群間で発現割合に差は認められなかった。その他の糖質コルチコイド作用の発現割合は低く、また、投与群間に明らかな差は認められなかった。

表 2.7.4.4-2　糖質コルチコイド作用：CB-01-02/01 試験（安全性解析対象集団）

項目 Visit	プラセボ N=129 n (%)	FE 999315 9 mg N=127 n (%)	FE 999315 6 mg N=126 n (%)	アサコール2400 mg N=127 n (%)	計 N=509 n (%)
不眠症					
スクリーニング	6 (4.7)	7 (5.5)	7 (5.6)	7 (5.5)	27 (5.3)
Visit 5/試験終了時	4 (3.1)	5 (3.9)	4 (3.2)	4 (3.1)	17 (3.3)
睡眠変化					
スクリーニング	4 (3.1)	3 (2.4)	3 (2.4)	4 (3.1)	14 (2.8)
Visit 5/試験終了時	5 (3.9)	4 (3.1)	3 (2.4)	3 (2.4)	15 (2.9)
気分変化					
スクリーニング	4 (3.1)	2 (1.6)	4 (3.2)	3 (2.4)	13 (2.6)
Visit 5/試験終了時	2 (1.6)	3 (2.4)	5 (4.0)	3 (2.4)	13 (2.6)
ざ瘡					
スクリーニング	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.6)	2 (1.6)	6 (1.2)
Visit 5/試験終了時	3 (2.3)	2 (1.6)	1 (0.8)	3 (2.4)	9 (1.8)
皮膚線条					
スクリーニング	3 (2.3)	1 (0.8)	0	6 (4.7)	10 (2.0)
Visit 5/試験終了時	2 (1.6)	1 (0.8)	0	3 (2.4)	6 (1.2)
潮紅					
スクリーニング	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.4)
Visit 5/試験終了時	1 (0.8)	0	1 (0.8)	2 (1.6)	4 (0.8)
体液貯留					
スクリーニング	1 (0.8)	2 (1.6)	2 (1.6)	0	5 (1.0)
Visit 5/試験終了時	2 (1.6)	0	0	1 (0.8)	3 (0.6)
男性型多毛症					
スクリーニング	1 (0.8)	0	0	2 (1.6)	3 (0.6)
Visit 5/試験終了時	0	0	0	3 (2.4)	3 (0.6)
満月様顔貌					
スクリーニング	1 (0.8)	2 (1.6)	2 (1.6)	2 (1.6)	7 (1.4)
Visit 5/試験終了時	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)

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。
［CB-01-02/01 試験：添付資料 5.3.5.1-4 Table 32］から引用

CB-01-02/02 試験

CB-01-02/02 試験で糖質コルチコイド作用が認められた被験者の割合を表 2.7.4.4-3 に示す。

投与期間 8 週間において、ほとんどの被験者に糖質コルチコイド作用は認められなかった。

投与後 8 週時／試験終了時の主な糖質コルチコイド作用は、気分変化 5.5%（28/511 例）、睡眠変化 4.5%（23/511 例）及び不眠症 3.5%（18/511 例）であり、気分変化及び不眠症の発現割合は 9 mg 群及び 6 mg 群と比べプラセボ群で高かった。その他の糖質コルチコイド作用の発現割合は低く、また、投与群間に明らかな差は認められなかった。

表 2.7.4.4-3　糖質コルチコイド作用：CB-01-02/02 試験（安全性解析対象集団）

項目 Visit	プラセボ N=129 n (%)	FE 999315 9 mg N=128 n (%)	FE 999315 6 mg N=128 n (%)	Entocort 9 mg N=126 n (%)	計 N=511 n (%)
気分変化					
スクリーニング	8 (6.2)	5 (3.9)	3 (2.3)	3 (2.4)	19 (3.7)
Visit 5/試験終了時	12 (9.3)	5 (3.9)	5 (3.9)	6 (4.8)	28 (5.5)
睡眠変化					
スクリーニング	4 (3.1)	3 (2.3)	1 (0.8)	6 (4.8)	14 (2.7)
Visit 5/試験終了時	6 (4.7)	6 (4.7)	3 (2.3)	8 (6.3)	23 (4.5)
不眠症					
スクリーニング	5 (3.9)	2 (1.6)	3 (2.3)	5 (4.0)	15 (2.9)
Visit 5/試験終了時	6 (4.7)	3 (2.3)	4 (3.1)	5 (4.0)	18 (3.5)
ざ瘡					
スクリーニング	2 (1.6)	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (2.4)	8 (1.6)
Visit 5/試験終了時	4 (3.1)	2 (1.6)	2 (1.6)	5 (4.0)	13 (2.5)
満月様顔貌					
スクリーニング	1 (0.8)	0	2 (1.6)	0	3 (0.6)
Visit 5/試験終了時	5 (3.9)	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	9 (1.8)
潮紅					
スクリーニング	1 (0.8)	0	2 (1.6)	1 (0.8)	4 (0.8)
Visit 5/試験終了時	1 (0.8)	0	2 (1.6)	1 (0.8)	4 (0.8)
皮膚線条					
スクリーニング	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	4 (0.8)
Visit 5/試験終了時	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	3 (0.6)
体液貯留					
スクリーニング	0	0	0	0	0
Visit 5/試験終了時	2 (1.6)	0	0	0	2 (0.4)
男性型多毛症					
スクリーニング	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	3 (0.6)
Visit 5/試験終了時	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)

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。
［CB-01-02/02 試験：添付資料 5.3.5.1-5 Table 31］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 試験の併合安全性解析対象集団において糖質コルチコイド作用が認められた被験者の割合を表 2.7.4.4-4 に示す。

投与後 8 週時／試験終了時の主な糖質コルチコイド作用は、気分変化 3.8%（39/1020 例）及び睡眠変化 3.8%（39/1020 例）であった。

血漿中コルチゾール濃度別の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/）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［併合解析：添付資料 5.3.5.3-2 Table 18］。

表 2.7.4.4-4　糖質コルチコイド作用：併合解析（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	Total
	N=258	N=255	N=254	N=127	N=126	N=1020
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
糖質コルチコイド作用	27 (10.5)	26 (10.2)	19 (7.5)	15 (11.8)	17 (13.5)	104 (10.2)
満月様顔貌	4 (1.6)	3 (1.2)	3 (1.2)	2 (1.6)	2 (1.6)	14 (1.4)
皮膚線条	2 (0.8)	0	0	0	0	2 (0.2)
潮紅	3 (1.2)	0	1 (0.4)	2 (1.6)	1 (0.8)	7 (0.7)
体液貯留	3 (1.2)	2 (0.8)	3 (1.2)	3 (2.4)	0	11 (1.1)
気分変化	11 (4.3)	9 (3.5)	10 (3.9)	3 (2.4)	6 (4.8)	39 (3.8)
睡眠変化	12 (4.7)	7 (2.7)	10 (3.9)	1 (0.8)	9 (7.1)	39 (3.8)
不眠症	8 (3.1)	6 (2.4)	6 (2.4)	2 (1.6)	5 (4.0)	27 (2.6)
ざ瘡	5 (1.9)	6 (2.4)	2 (0.8)	6 (4.7)	3 (2.4)	22 (2.2)
男性型多毛症	0	1 (0.4)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	3 (0.3)

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。
［併合解析：添付資料 5.3.5.3-2 Table 15］から引用

海外第Ⅱ相試験（参考資料）

CB-01-02/05 試験

CB-01-02/05 試験において、糖質コルチコイド作用は認められなかった。

海外第Ⅲ／Ⅲb 相試験（参考資料）

CB-01-02/06 試験

CB-01-02/06 試験で糖質コルチコイド作用が認められた被験者の割合を表 2.7.4.4-5 に示す。

投与期間 8 週間において認められた糖質コルチコイド作用の発現割合は、8.3%（5/60 例）であった。主な糖質コルチコイド作用は、満月様顔貌であり 5.0%（3/60 例）に認められた。本試験で認められた糖質コルチコイド作用はいずれも軽度であり、重度又は重篤な事象は認められなかった。

表 2.7.4.4-5　糖質コルチコイド作用：CB-01-02/06 試験（安全性解析対象集団）

	本試験移行後FE 999315 9 mgを投与				
	プラセボ [a]	FE 999315 9 mg [a]	FE 999315 6 mg [a]	アサコール2400 mg [a]	計
	N=12	N=12	N=16	N=20	N=60
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
糖質コルチコイド作用	1 (8.3)	0 (0.0)	2 (12.5)	2 (10.0)	5 (8.3)
満月様顔貌	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (5.0)	3 (5.0)
皮膚線条	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
潮紅	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体液貯留	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (1.7)
気分変化	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
睡眠変化	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.7)
ざ瘡	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
男性型多毛症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N：被験者数、n：発現した被験者数、%：発現した被験者の割合
a：先行試験での投与群
日本語への読み替えは MedDRA/J Ver 23.0 を用いた。
［CB-01-02/06 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 32］から引用

C2011-0401 試験

C2011-0401 試験でベースラインから悪化した糖質コルチコイド作用が認められた被験者の割合を表 2.7.4.4-6 に示す。

投与期間 8 週間においてベースラインから悪化した糖質コルチコイド作用が認められた被験者の割合はプラセボ群 5.9%（15/255 例）、9 mg 群 9.4%（24/255 例）であり、プラセボ群と比べ 9 mg 群で高かった。プラセボ群の 1 例に認められた重度の気分変化を除き、全ての被験者において、糖質コルチコイド作用の重症度は軽度又は中等度であった。

表 2.7.4.4-6　糖質コルチコイド作用：C2011-0401 試験（安全性解析対象集団）

項目	プラセボ N=255 n (%)	FE 999315 9 mg N=255 n (%)	計 N=510 n (%)
糖質コルチコイド作用	15 (5.9)	24 (9.4)	39 (7.6)
満月様顔貌	5 (2.0)	8 (3.1)	13 (2.5)
皮膚線条	1 (0.4)	0	1 (0.2)
潮紅	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (0.6)
体液貯留	5 (2.0)	4 (1.6)	9 (1.8)
気分変化	5 (2.0)	2 (0.8)	7 (1.4)
睡眠変化	4 (1.6)	5 (2.0)	9 (1.8)
不眠症	3 (1.2)	4 (1.6)	7 (1.4)
ざ瘡	4 (1.6)	4 (1.6)	8 (1.6)
男性型多毛症	0	3 (1.2)	3 (0.6)

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。
［C2011-0401 試験：添付資料 5.3.5.1-7 Table 22］から引用

2.7.4.4.2.2　　寛解維持期の潰瘍性大腸炎患者を対象とした試験

海外第Ⅲ相試験（参考資料）

CB-01-02/04 試験

CB-01-02/04 試験で糖質コルチコイド作用が認められた被験者の割合を表 2.7.4.4-7 に示す。

投与期間 12 ヵ月の長期投与において、プラセボ群及び 6 mg 群の糖質コルチコイド作用が認められた被験者数及びその割合は同程度であった。主な糖質コルチコイド作用は、不眠症 6.5%（8/123 例）、次いで、満月様顔貌、気分変化及び睡眠変化の各 4.9%（6/123 例）であり、糖質コルチコイド作用の各症状が認められた被験者数及びその割合は、投与群間で同程度であった。各糖質コルチコイド症状はいずれも軽度又は中等度であり、重度の症状は認められなかった。

表 2.7.4.4-7　糖質コルチコイド作用：CB-01-02/04 試験（安全性解析対象集団）

	プラセボ N=61 n (%)	FE 999315 6 mg N=62 n (%)	計 N=123 n (%)
糖質コルチコイド作用	7 (11.5)	9 (14.5)	16 (13.0)
満月様顔貌	3 (4.9)	3 (4.8)	6 (4.9)
皮膚線条	0	0	0
潮紅	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (1.6)
体液貯留	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (1.6)
気分変化	2 (3.3)	4 (6.5)	6 (4.9)
睡眠変化	3 (4.9)	3 (4.8)	6 (4.9)
不眠症	4 (6.6)	4 (6.5)	8 (6.5)
ざ瘡	0	3 (4.8)	3 (2.4)
男性型多毛症	0	3 (4.8)	3 (2.4)

N：被験者数、n：発現した被験者数、%：発現した被験者の割合
日本語への読み替えは MedDRA/J Ver 23.0 を用いた。
［CB-01-02/04 試験：添付資料 5.3.5.1-6 Table 24］から引用

2.7.4.4.3　　骨密度

寛解維持期の潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 CB-01-02/04 試験では、最長 12 ヵ月投与後の骨密度を評価した。

試験終了時（中止時）の骨密度の評価では、投与群間に臨床的に重要な差は認められず、プラセボ群 74.4%、6 mg 群 77.1%で正常であった。

2.7.4.4.4　　ACTH 負荷試験

寛解維持期の潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外第Ⅲ相試験の CB-01-02/04 試験では、最長 12 ヵ月投与後に ACTH 負荷試験を実施した。試験終了時（中止時）の ACTH 負荷試験で正常であった被験者の割合は、プラセボ群 82.4%、6 mg 群 69.7%であった。

2.7.4.4.5 妊娠検査

寛解維持期の潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外第Ⅲ相試験の CB-01-02/04 試験では、6 mg 群の 1 例において、Day 39 に妊娠が認められ、当該被験者は、同日、試験を中止した。妊娠期間中に重篤な有害事象は認められず、妊娠 40 週（正期産）で出産し、分娩中にも合併症は認められなかった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

国内第 I 相試験 000232 試験では、本剤 6 mg、9 mg 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（日本人被験者は含まれていなかったが、CB-01-02/01 試験においてインド人が含まれている）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。

国内外の臨床試験では、小児（16 歳未満）を対象としなかった。

2.7.4.5.2 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。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

本剤の薬物相互作用を検討した試験は実施していない。ブデソニドは、主として薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。

ブデソニドは CYP3A4 に対する親和性が低いことから、CYP3A4 を介し代謝される薬剤を阻害する可能性は極めて低い。しかし、CYP3A4 を阻害するケトコナゾール、グレープフルーツジュース等は、ブデソニドの全身曝露を増加させる。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

妊産婦又は授乳婦を対象とした試験は実施しなかった。ブデソニドはヒト乳汁中に移行することが報告されており、本剤は、妊婦又は妊娠の可能性のある女性では治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

2.7.4.5.5 薬物乱用

国内外臨床試験で、本剤投与による依存性、乱用の報告はない。

2.7.4.5.6 腎及び肝機能障害

肝機能障害は、本剤の代謝に影響を及ぼし、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。なお、潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内外の臨床試験では、中等度から重度の腎障害又は肝障害を合併している患者を除外した。

2.7.4.5.7 過量投与

国内第Ⅲ相試験 000234 試験において、本剤 9 mg 群の 1 例に過量投与が報告された。本事象は投与開始後 17 日に誤って 2 回分服薬したものであり、過量服薬した当日に、被験者への安全性に影響を及ぼす事象が認められなかったため、本事象は軽度の偶発的過量投与（PT）とされ、転帰は回復と判断された。

2.7.4.5.8 離脱症状及び反跳現象

国内外臨床試験では、離脱症状及び反跳現象を疑わせる有害事象は発現していない。

2.7.4.5.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

国内臨床試験において、自動車運転及び機械操作に影響すると思われる五感又は眠気に関連する副作用は本剤のいずれの投与群でも発現頻度は低く、他のブデソニド製剤の添付文書においても特段の注意喚起はないことから、本剤の投与による自動車運転及び機械操作に対する影響はないものと考えられる。

2.7.4.6 市販後データ

本剤は 2021 年 4 月 30 日時点で、78 の国と地域で販売されている。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。医学的に確認された SOC 別の初回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から、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。

2.7.4.7 付録

2.7.4.7.1 重篤な有害事象の発現状況

表 2.7.4.7-1 重篤な有害事象の発現状況：000234 試験（安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	有害事象（PT）	発現日（日）	期間（日）	重症度	因果関係	治験薬	転帰
9 mg	JPN[redacted]	潰瘍性大腸炎	9	70	重度	否定できる	中止	回復
	JPN[redacted]	潰瘍性大腸炎	58	33	中等度	否定できる	変更なし	回復
	JPN[redacted]	潰瘍性大腸炎	15	84	重度	否定できない	中止	回復
	JPN[redacted]	潰瘍性大腸炎	22	22	中等度	否定できる	中止	回復
	JPN[redacted]	潰瘍性大腸炎	4	29	重度	否定できる	中止	回復
	JPN[redacted]	潰瘍性大腸炎	29	42	中等度	否定できる	中止	回復
	JPN[redacted]	感染性腸炎	50	35	中等度	否定できない	中止	回復
	JPN[redacted][a]	尿路感染	70	9	中等度	否定できる	変更なし	回復
6 mg	JPN[redacted]	潰瘍性大腸炎	23		重度	否定できる	中止	軽快
	JPN[redacted]	潰瘍性大腸炎	21	29	中等度	否定できる	中止	回復
	JPN[redacted]	潰瘍性大腸炎	17	54	中等度	否定できる	中止	回復
	JPN[redacted]	潰瘍性大腸炎	24	90	中等度	否定できる	中止	回復
	JPN[redacted]	潰瘍性大腸炎	28	9	中等度	否定できる	中止	回復
	JPN[redacted]	潰瘍性大腸炎	20	24	中等度	否定できる	中止	回復
	JPN[redacted]	潰瘍性大腸炎	7	27	重度	否定できる	中止	回復
	JPN[redacted]	潰瘍性大腸炎	3		中等度	否定できない	中止	軽快
アサコール 3600 mg	JPN[redacted]	潰瘍性大腸炎	16	36	重度	否定できる	中止	回復
	JPN[redacted]	潰瘍性大腸炎	60	64	中等度	否定できる	変更なし	回復
	JPN[redacted]	潰瘍性大腸炎	7	12	中等度	否定できる	中止	回復
	JPN[redacted]	潰瘍性大腸炎	28	63	重度	否定できない	変更なし	回復

a：当該被験者は投与期間終了後に尿路感染が認められた。
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：評価資料 5.3.5.1-1 Table 10-8］から引用

表 2.7.4.7-2　重篤な有害事象の発現状況：CB-01-02/01 試験（安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	有害事象 (PT)	発現日（日）	消失日（日）	重症度	因果関係	治験薬	転帰
プラセボ	[redacted]	潰瘍性大腸炎	10	12	重度	なし	中止	回復
	[redacted]	深部静脈血栓症	9	12	重度	なし	変更なし	後遺症
	[redacted]	骨盤膿瘍	36	41	中等度	なし	中止	回復
9 mg	[redacted]	潰瘍性大腸炎	45	49	重度	なし	中止	回復
	[redacted]	潰瘍性大腸炎	38	45	重度	可能性あり	中止	回復
		下痢	52	56	重度	なし	その他	回復
		大腸穿孔	66	86	重度	可能性あり	その他	回復
	[redacted]	潰瘍性大腸炎	66	93	中等度	なし	変更なし	回復
		喘息	70	72	中等度	なし	その他	回復
6 mg	[redacted]	潰瘍性大腸炎	23	25	重度	可能性あり	中止	回復
	[redacted]	潰瘍性大腸炎	-8	-5	重度	なし	変更なし	回復
		脳血管発作	13	29	重度	なし	中止	後遺症
アサコール	[redacted]	膵炎	72	77	中等度	なし	変更なし	回復
2400 mg	[redacted]	腎細胞癌	48	151	重度	なし	変更なし	回復
	[redacted]	壊疽性膿皮症	27	54	重度	なし	中止	回復
	[redacted]	潰瘍性大腸炎	4	20	重度	なし	変更なし	回復

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。
［CB-01-02/01 試験：添付資料 5.3.5.1-4 Listing 16.2.6.2］から引用

表 2.7.4.7-3　重篤な有害事象の発現状況：CB-01-02/02 試験（安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	有害事象 (PT)	発現日（日）	消失日（日）	重症度	因果関係	治験薬	転帰
プラセボ	[redacted]	潰瘍性大腸炎	44	48	重度	なし	中止	回復
	[redacted]	潰瘍性大腸炎	6	13	中等度	なし	変更なし	回復
	[redacted]	潰瘍性大腸炎	12	23	中等度	なし	中止	回復
	[redacted]	パーソナリティ障害	39	86	中等度	なし	変更なし	回復
	[redacted]	印環細胞癌	250	-	中等度	なし	変更なし	未回復
9 mg	[redacted]	治療不成功	14	36	中等度	なし	中止	後遺症
	[redacted]	結腸癌	15	80	重度	なし	中止	後遺症
	[redacted]	潰瘍性大腸炎	8	115	重度	なし	中止	回復
	[redacted]	治療不成功	18	49	中等度	可能性あり	中止	後遺症
6 mg	[redacted]	潰瘍性大腸炎	10	21	重度	可能性あり	中止	回復
	[redacted]	腸炎	47	54	軽度	なし	中断	回復
Entocort	[redacted]	潰瘍性大腸炎	27	46	重度	可能性あり	中止	回復
9 mg		胃潰瘍	27	46	重度	可能性あり	中止	回復

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。
［CB-01-02/02 試験：添付資料 5.3.5.1-5 Listing 16.2.6.2］から引用

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の発現状況：CB-01-02/05 試験（安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	有害事象 (PT)	発現日（日）	消失日（日）	重症度	因果関係	治験薬	転帰
3 mg	[redacted]	腎結石除去	20	29	中等度	なし	変更なし	回復

MedDRA Ver 12.1 で集計し、日本語への読み替えは MedDRA/J Ver 23.0 を用いた。
［CB-01-02/05 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Listing 16.2.23.1～Listing 16.2.23.7］から引用

表 2.7.4.7-5　重篤な有害事象の発現状況：CB-01-02/06 試験（安全性解析対象集団）

投与群 [a]	被験者番号	有害事象 (PT)	発現日（日）	消失日（日）	重症度	因果関係	治験薬	転帰
アサコール 2400 mg	[redacted]	子宮内膜増殖症	70	77	重度	なし	変更なし	後遺症
	[redacted]	潰瘍性大腸炎	12	28	中等度	なし	中止	回復

a：先行試験での投与群
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。
［CB-01-02/06 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Listing 16.2.5.2］から引用

表 2.7.4.7-6　重篤な有害事象の発現状況：C2011-0401 試験（安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	有害事象（PT）	発現日（日）	期間（日）	重症度	因果関係	治験薬	転帰
プラセボ	[redacted]	2 型糖尿病	21	-	中等度	なし	中止	未回復
	[redacted]	潰瘍性大腸炎	3	23	重度	なし	中止	回復*
9 mg	[redacted]	気管支炎	70	4	重度	なし	変更なし	回復
	[redacted]	潰瘍性大腸炎	50	9	重度	多分なし	変更なし	回復
	[redacted]	潰瘍性大腸炎	64	10	中等度	なし	変更なし	回復
	[redacted]	急性膵炎	8	6	重度	可能性あり	変更なし	回復
	[redacted]	潰瘍性大腸炎	4	6	重度	なし	中止	回復*
	[redacted]	低カリウム血症	29	-	重度	多分なし	変更なし	未回復
	[redacted]	潰瘍性大腸炎	45	35	重度	多分あり	変更なし	回復*
	[redacted]	貧血	59	3	軽度	なし	変更なし	回復
	[redacted]	潰瘍性大腸炎	32	27	中等度	多分なし	変更なし	回復
	[redacted]	潰瘍性大腸炎	14	3	中等度	なし	中止	回復

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。
*後遺症を残して回復
［C2011-0401 試験：添付資料 5.3.5.1-7 Listing 16.2.7.2］から引用

表 2.7.4.7-7　重篤な有害事象の発現状況：CB-01-02/04 試験（安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	有害事象 (PT)	発現日（日）	消失日（日）	重症度	因果関係	治験薬	転帰
プラセボ	[redacted]	肺炎	12	48	重度	なし	中止	後遺症
6 mg	[redacted]	高血圧	76	77	中等度	なし	変更なし	回復

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。
［CB-01-02/04 試験：添付資料 5.3.5.1-6 Listing 16.2.6.2］から引用

2.7.5 参考文献

1 2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

文献番号	参考文献	資料添付の有無
1	Schwab M, Klotz U. Pharmacokinetic considerations in the treatment of inflammatory bowel disease. Clin Pharmacokinet 2001;40(10):723-51.	有
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.	有
3	Seidegård 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.	有
4	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):461-5.	有

2 2.7.2 臨床薬理の概要

文献番号	参考文献	資料添付の有無
1	Ryrfeldt A, Andersson P, Edsbacker S, et al. Pharmacokinetics and metabolism of budesonide, a selective glucocorticoid. Eur J Respir Dis Suppl 1982; 122: 86-95.	有
2	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.	有
3	Jönsson G, Åström A, Andersson P. Budesonide is metabolized by cytochrome P450 3A (CYP3A) enzymes in human liver. Drug Metab Dispos. 1995;23(1):137-42.	有
4	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;37:327-78.	有
5	Edsbäcker S, Andersson T. Pharmacokinetics of Budesonide (EntocortTM EC) Capsules for Crohn's Disease. Clin Pharmacokinet. 2004;43(12):803-21.	有
6	Schwab M, Klotz U. Pharmacokinetic Considerations in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. Clin Pharmacokinet 2001;40(10):723-51.	有

3 2.7.3 臨床的有効性の概要

文献番号	参考文献	資料添付の有無
1	Sutherland LR, Martin F, Greer S, Robinson M, Greenberger N, Saibil F, et al. 5-Aminosalicylic acid enema in the treatment of distal ulcerative colitis, proctosigmoiditis, and proctitis. Gastroenterology. 1987 Jun;92(6):1894-8.	有
2	Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. BMJ. 1989 Jan 14;298:82-6.	有
3	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.	有
4	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.	有
5	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.	有

4 2.7.4 臨床的安全性の概要

該当せず