2.7.6 個々の試験のまとめ

臨床試験一覧表

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	用法・用量	被験者数	投与期間
国内試験							
評価	I	000232（5.3.3.1-1） FE999315 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 FE999315 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、15 mg プラセボ （15 mg は 6 mg 錠及び 9 mg 錠投与）	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	単回
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	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
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） Entocort：9 mg/日（1 日 1 回）	計 13 例 6 mg：12 例 9 mg：12 例 Entocort：12 例	単回

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）	計 12 例 9 mg：12 例	単回
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）	計 12 例 9 mg：12 例	第Ⅰ期 単回 第Ⅱ期 7 日間
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	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	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
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、Asacol 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	FE 999315：6 mg/日（1 日 1 回） FE 999315：9 mg/日（1 日 1 回） Asacol：2400 mg/日（1 日 3 回） プラセボ	計 510 例 6 mg：127 例 9 mg：127 例 Asacol：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	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	多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較	寛解維持期の潰瘍性大腸炎患者	FE 999315：6 mg/日（1 日 1 回） プラセボ	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	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
参考	Ⅲ	CB-01-02/06（5.3.5.2-1） FE 999315 9 mg の有効性及び安全性の検討 （CB-01-02/01 試験の継続試験）	多施設共同、非盲検	軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者（先行試験で臨床的・内視鏡的寛解が認められなかった被験者）	FE 999315：9 mg/日（1 日 1 回）	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）	計 349 例 9 mg：349 例	4-8 週間

5-ASA：5-アミノサリチル酸

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
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
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
CV	Coefficient of variance	変動係数
CYP3A4	Cytochrome P450 3A4	チトクロームP450 3A4
DHEA-S	Dehydroepiandrosterone Sulfate	デヒドロエピアンドロステロンサルフェート
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
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	高比重リポ蛋白
HIV	Human Immunodeficiency Virus	ヒト免疫不全ウイルス
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
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

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
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
NSAID	Non-steroid Anti-inflammatory Drug	非ステロイド性抗炎症薬
OTC	Over-the-Counter (Drug)	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
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
SOC	System Organ Class	器官別大分類
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction	予測できない重篤な副作用
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

薬物動態パラメータ

AUC	Area under the drug (plasma) concentration-time curve	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-time curve at steady-state	定常状態までの血漿中濃度時間曲線下面積
CL	Total systemic clearance	全身クリアランス
CL/F	Apparent clearance	見かけの全身クリアランス
$C_{ssaverage}$	Average plasma concentration	平均血漿中濃度
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C_{ssmax}	Maximum Plasma concentration at steady-state	定常状態の最高血漿中濃度
C_{ssmin}	Minimum Plasma concentration at steady-state	定常状態の最低血漿中濃度
F	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
F_{rel}	Relative Bioavailability	相対的バイオアベイラビリティ
$K_{absorption}$	Rate constant for absorption after the subcutaneous administration	皮下投与後の吸収速度定数
%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血漿中薬物濃度時間曲線下面積の割合
%PTF	Peak through fluctuation ratio	ピーク値トラフ値変動
λ_z	First-order rate constant associated with the terminal (log-linear) portion of the concentration-time curve	時間－対数濃度直線回帰により推定した血中濃度時間曲線の消失相（対数線形）部分に関連した一次速度定数
MAT	Mean Arrival Time	平均到達時間
MRT	Mean Residence Time	平均滞留時間
$t_{1/2}$	Terminal half-life	血漿中濃度半減期
T_{lag}	Time to detect drug in plasma	血漿中に薬物が定量されるまでの時間
T_{max}	Time to maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
T_{ssmax}	Time to achieve C_{max} at steady-state	定常状態の最高血漿中濃度到達時間
V_z	Volume of distribution associated with the terminal phase	消失相における分布容積
Vz/F	Apparent volume of distribution during terminal phase	消失相における見かけの分布容積
Xu_t	Cumulative urinary excertion from administration to time t	薬剤投与から t 時間までの累積尿中排泄量

目次

1 海外第I相試験［CRO-PK-06-178試験：参考資料5.3.1.1-1］ 9
1.1 試験方法 9
1.1.1 試験の目的 9
1.1.2 試験デザイン 9
1.1.3 対象 9
1.1.4 評価項目 10
1.1.5 評価スケジュール 11
1.1.6 被験者数 11
1.1.7 統計手法 11
1.1.8 試験実施期間及び実施医療機関 12
1.2 結果の要約 12
1.2.1 被験者の内訳 12
1.2.2 解析したデータセット 12
1.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性 12
1.2.4 服薬遵守状況 12
1.2.5 薬物動態の結果 12
1.2.6 安全性の結果 17
1.2.7 結論 18

表の目次

表 2.7.6.1-1 評価スケジュール 11
表 2.7.6.1-2 薬物動態パラメータ（PP 解析対象集団、PP-control 解析対象集団） 14
表 2.7.6.1-3 本剤 9 mg 及び Entocort 単回投与後の C_{max} 及び T_{max} の比較 （PP 解析対象集団、PP-control 解析対象集団） 14
表 2.7.6.1-4 本剤 9 mg 及び Entocort 単回投与後の AUC_t の比較 （PP 解析対象集団、PP-control 解析対象集団） 15
表 2.7.6.1-5 本剤 9 mg 及び 6 mg 単回投与後の T_{max}、C_{max} 及び AUC_t の比較 （PP 解析対象集団、PP-control 解析対象集団） 15
表 2.7.6.1-6 単回投与後 0～36 時間の 6β-ヒドロキシブデソニドの累積尿中排泄量 （PP 解析対象集団、PP-control 解析対象集団） 16
表 2.7.6.1-7 単回投与後 0～36 時間の 6β-ヒドロキシブデソニドの累積尿中排泄量の比較 （PP 解析対象集団、PP-control 解析対象集団） 17

図の目次

図 2.7.6.1-1 単回投与後の血漿中濃度−時間推移（PP 解析対象集団） 13
図 2.7.6.1-2 単回投与後 0～36 時間の 6β-ヒドロキシブデソニドの累積尿中排泄量（PP 解析対象集団） 16

1　海外第 I 相試験［CRO-PK-06-178 試験：参考資料 5.3.1.1-1］

標題：健康成人を対象とした新規の持続放出型ブデソニドマルチマトリックスシステム（MMX）6、9 mg を単回投与した際のバイオアベイラビリティを腸溶性徐放剤 Entocort 3 mg×3 錠と比較する非盲検、無作為化、3 期クロスオーバー、単施設、探索的試験

1.1　試験方法

1.1.1　試験の目的

ブデソニド MMX（FE 999315、以下、本剤）9 mg 及び 6 mg の空腹時単回投与におけるバイオアベイラビリティ及び薬物動態プロファイルを Entocort 3 mg×3 錠を対照に比較する。

1.1.2　試験デザイン

本試験は、健康成人を対象とした、非盲検、無作為化、3 期クロスオーバー、単施設、探索的試験である。本試験に適格な被験者を六つの投与順序に無作為に割付け、第 1 期、第 2 期及び第 3 期に、本剤 9 mg を 1 錠、6 mg を 1 錠及び Entocort 3 mg を 3 錠のいずれかを空腹時に単回経口投与した。第 1 期～第 3 期の各 Day 1 に治験薬を単回経口投与した。各期への移行時に少なくとも 5 日間の washout 期間を設けた。

1.1.3　対象

主な選択基準

スクリーニング時に下記の選択基準に合致する者を組入れることとした。

1) 18～55 歳の者（性別は問わない）
2) 体格指数（BMI）が 18 kg/m^2 以上、29 kg/m^2 以下の者
3) バイタルサインが正常（座位 5 分の収縮期血圧 100～145 mmHg、拡張期血圧 50～89 mmHg、心拍数 50～90 bpm）の者

主な除外基準

スクリーニング時に下記の除外基準に抵触する者を除外することとした。

1) 臨床的に意義のある心電図（12 誘導）異常を有する者
2) 本試験に影響を及ぼす可能性のある臨床的に意義のある理学的検査の異常を有する者
3) 身体的疾患を示す臨床的に意義のある臨床検査値異常を有する者、特にヘモグロビン値 12 g/dL 未満の女性、14 g/dL 未満の男性
4) 治験薬の有効成分及び／又は治験薬成分に対する過敏症を有する、若しくは有すると推定される者、治験担当医師により本試験の結果に影響を及ぼす可能性があるアレルギー症状を有すると判断された者、又は薬剤に対するアナフィラキシーの既往がある者
5) 本試験に影響を及ぼす可能性のある腎臓、肝臓、心血管又は呼吸器系疾患の既往を有する者、特に、胃腸疾患、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、便秘、乳糖不耐症、新生物の罹患歴がある者
6) 試験開始前 2 週間以内に薬剤を服用した者〔一般用医薬品（OTC）及びチトクローム P450 3A4（CYP3A4）誘導薬／阻害薬を含む〕

7) 1600 kcal/日未満又は 3500 kcal/日超の食事を通常摂食している者又は過去 4 週間以内に食事習慣を大きく変更した者

1.1.4 評価項目

1. 主要評価項目
   - 本剤 9 mg 及び Entocort 単回投与後の C_{max}、T_{max}
2. 副次評価項目
   - 本剤 9 mg 及び Entocort 単回投与後の AUC_t
   - 本剤 9、6 mg 単回投与後の C_{max}、T_{max} 及び AUC_t
   - 本剤 9、6 mg 及び Entocort 単回投与後の AUC_{inf}、$t_{1/2}$、MRT、F_{rel}
   - 本剤 9、6 mg 単回投与後 0～36 時間の主要代謝物（6β-ヒドロキシブデソニド）の尿中排泄量（Xu_t）
3. 安全性評価項目
   - 有害事象
   - 臨床検査
   - 理学的検査
   - バイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧、心拍数）
   - 心電図

1.1.5 評価スケジュール

評価スケジュールを表 2.7.6.1-1 に示す。

表 2.7.6.1-1 評価スケジュール

	スクリーニング	第1期、第2期、第3期			最終Visit
	Visit 1 Day -14～-1	Visit 2, 4, 6 Day 0	Visit 3, 5, 7		Visit 7
			Day 1	Day 2	
同意取得	X				
被験者背景	X				
ライフスタイル	X				
既往歴及び現病歴	X				
理学的検査	X				X
前治療及び併用薬	X	X	X	X	X
身長	X				
体重	X				X
臨床検査	X				X
ウイルス学的検査	X				
尿中薬物スクリーニング	X	X			
妊娠検査（血清）	X				
妊娠検査（尿）		X			
血圧	X		X[1]	X[1]	X
心拍数	X		X[1]	X[1]	X
心電図	X				X
呼気アルコール濃度検査		X			
入院		X	X		
治験薬投与			X		
採尿			X[2]	X[2]	
採血			X[3]	X[3]	
摂食（標準食）			X[4]	X[4]	
有害事象		X[5]	X	X	X

1 Day 1 の投与前(0)、投与後 4、16 時間、Day 2 の投与後 24 及び 36 時間
2 Day 1 の投与前(0)、投与後 0～12 時間、12～24 時間、Day 2 の投与後 24～36 時間
3 Day 1 の投与前(0)、投与後 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、14、16、18、20 時間、Day 2 の投与後 24、30 及び 36 時間
4 Day 1 の投与後 5 時間に昼食（標準食）及び投与後 12 時間に夕食（標準食）、Day 2 の投与後 24 時間の採血後に朝食（標準食）、朝食後 5 時間に昼食を摂取した。
5 初回投与（Visit 3、Day 1）前の有害事象は、医学的／身体的状態とみなした。
［CRO-PK-06-178 試験：添付資料 5.3.1.1-1］から引用

1.1.6 被験者数

目標被験者数：12 例

本試験において統計学的な被験者数の設定は実施しなかった。被験者数 12 例は、本剤の薬物動態の評価において十分な被験者数と考えられる。

1.1.7 統計手法

1.1.7.1 薬物動態の解析

C_{max} 及び AUC では、対数変換したデータについて、分散分析（ANOVA）を実施した。T_{max} は、パラメトリックの t 検定及びノンパラメトリックの符号検定により解析した。C_{max}、AUC_t 及び AUC_{inf} は、ラテン方格法での ANOVA に基づき比較した。

本剤 9、6 mg 及び Entocort の薬物動態パラメータのそれぞれの幾何平均比並びに 90%信頼区間（CI）を算出し、90%CI が 80～125%の範囲内の場合、生物学的に同等と判断した。90%CI は有意水準 5%で 2 つの片側 t 検定（Schuirmann）を用いて評価した。

1.1.7.2 安全性の解析

有害事象（臨床的に重要な臨床検査値異常及び心電図の異常を含む）は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 10.0 の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）を用いてコード化した。日本語への読み替えは MedDRA/J Version 23.0 を用いた。有害事象の発現割合はχ^2 検定を用いて投与群間を比較した。臨床検査値及び心電図は、異常値の頻度を要約した。心電図は、最終 Visit の異常所見の頻度をχ^2 検定を用いてベースラインと比較した。バイタルサインは、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。

1.1.8 試験実施期間及び実施医療機関

試験実施期間：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

実施医療機関：スイス、1 医療機関

1.2 結果の要約

1.2.1 被験者の内訳

20 例にスクリーニングを実施し、そのうち 13 例を本試験に組入れ、治験薬を投与したが、そのうち 1 例が第 3 期の期間中に同意撤回により試験を中止したため、新たに 1 例を組入れた。全 12 例が試験を完了した。

1.2.2 解析したデータセット

治験薬を投与された 13 例を安全性解析対象集団〔Intention-to-treat（ITT）解析対象集団〕とした。そのうち、治験実施計画書からの重大な逸脱がなく試験を完了した 12 例を治験実施計画書に適合した（PP）解析対象集団とし、薬物動態の解析対象とした。PP 解析対象集団の 12 例のうち 1 例が第 3 期の投与前の血漿中ブデソニド濃度が C_{max} の 5%を上回ったため、当該被験者を除く 11 例を PP-control 解析対象集団とし、探索的に薬物動態を解析した。

1.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

ITT 解析対象集団 13 例は全て白人の健康男性 6 例及び女性 7 例であった。平均年齢〔±標準偏差（SD）〕は 36.8±9.2 歳、BMI は 22.9±3.0 kg/m^2 であった。

1.2.4 服薬遵守状況

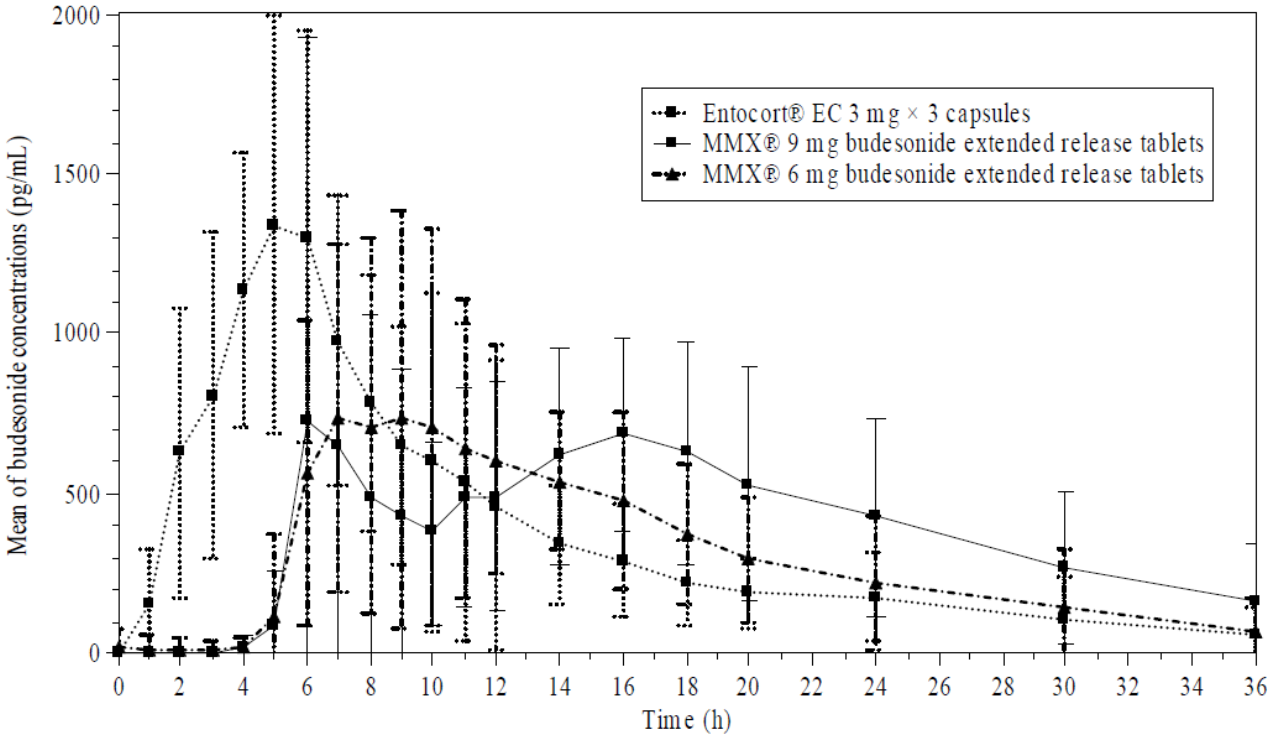
全ての被験者において、血漿中ブデソニド濃度が検出され、全ての被験者が治験薬（本剤又は Entocort）を服用したことが確認できた。

1.2.5 薬物動態の結果

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 2.7.6.1-1、薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-2 に示す。

PP 解析対象集団における本剤 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±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 2.7.6.1-1　単回投与後の血漿中濃度−時間推移（PP 解析対象集団）

表 2.7.6.1-2　薬物動態パラメータ（PP 解析対象集団、PP-control 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)
PP-control解析対象集団（N=11）			
T_{max} (h)	11.0±5.1 (46.4)	12.8±6.0 (46.7)	4.6±1.4 (29.4)
C_{max} (pg/mL)	1154.9±558.2 (48.3)	1427.3±964.3 (67.6)	1549.0±616.2 (39.8)
AUC_t (h·pg/mL)	10331.4±4264.1 (41.3)	13963.7±8063.4 (57.7)	13741.1±6147.5 (44.7)
AUC_{inf} (h·pg/mL)	11533.6±4738.5 (41.1)	17041.8±10807.8 (63.4)	14462.8±6572.3 (45.4)
C_{max} (pg/mL) / dose	192.5±93.0 (48.3)	158.6±107.1 (67.6)	172.1±68.5 (39.8)
AUC_t (h·pg/mL) / dose	1721.9±710.7 (41.3)	1551.5±895.9 (57.7)	1526.8±683.1 (44.7)
$t_{1/2}$ (h)	6.6±2.4 (36.8)	8.4±3.7 (44.0)	7.9±1.7 (21.0)
MRT (h)	17.0±5.7 (33.7)	21.4±7.1 (33.1)	11.8±2.7 (23.1)

平均値±SD (CV%)
［CRO-PK-06-178 試験：添付資料 5.3.1.1-1 Table 11.4.1］から引用

1.2.5.1　主要評価項目（本剤 9 mg 及び Entocort の C_{max} 及び T_{max} の比較）

本剤 9 mg 及び Entocort 単回投与後の C_{max} 及び T_{max} の比較を表 2.7.6.1-3 に示す。

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%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）。

PP-control 解析対象集団でも同様の結果が得られた。

表 2.7.6.1-3　本剤 9 mg 及び Entocort 単回投与後の C_{max} 及び T_{max} の比較（PP 解析対象集団、PP-control 解析対象集団）

		PP解析対象集団（N=12）	PP-control解析対象集団（N=11）
T_{max}			
	Shapiro-Wilk（p値）	0.5425	0.4610
	t検定（p値）	0.0006	0.0018
	符号検定（p値）	0.0010	0.0020
C_{max}			
	点推定値（幾何平均比）	79%	87%
	幾何平均比の90%CI	(63,100)	(70,108)

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

1.2.5.2 副次評価項目

本剤 9 mg 及び Entocort 単回投与後の AUC_t の比較

本剤 9 mg 及び Entocort 単回投与後の AUC_t の比較を表 2.7.6.1-4 に示す。

PP 解析対象集団における本剤 9 mg 及び Entocort の AUC_t の幾何平均比の点推定値及びその 90%CI は、91%〔90%CI（77,108）〕であった。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ず、本剤 9 mg 単回投与後 0～36 時間のバイオアベイラビリティは Entocort より低かった。

PP-control 解析対象集団でも同様の結果が得られた。

表 2.7.6.1-4 本剤 9 mg 及び Entocort 単回投与後の AUC_t の比較（PP 解析対象集団、PP-control 解析対象集団）

	PP解析対象集団（N=12）	PP-control解析対象集団（N=11）
AUC_t		
点推定値（幾何平均比）	91%	91%
幾何平均比の90%CI	(77,108)	(77,108)

［CRO-PK-06-178 試験：添付資料 5.3.1.1-1 Table 11.4.3］から引用

本剤 9 mg 及び 6 mg 単回投与後の T_{max}、C_{max} 及び AUC_t の比較

本剤 9 mg 及び 6 mg 単回投与後の T_{max}、C_{max} 及び AUC_t の比較を表 2.7.6.1-5 に示す。

PP 解析対象集団において、本剤 9 mg 単回投与後の C_{max} 及び AUC_t はいずれも本剤 6 mg 単回投与後と比べ高かった（表 2.7.6.1-2）。本剤 9 mg 及び 6 mg の投与量で補正した C_{max} の幾何平均比の点推定値及びその 90%CI は、75%〔90%CI（59,95）〕、投与量で補正した AUC_t は 80%〔90%CI（67,94）〕であった。C_{max} 及び AUC_t の幾何平均比の 90%CI の下限値はいずれも同等性基準（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。

本剤 9 mg 単回投与後の T_{max} は 13.3±5.9 時間、6 mg 単回投与後の T_{max} は 11.4±5.1 時間であり、両製剤の T_{max} に統計学的な有意差は認められなかった。

PP-control 解析対象集団でも同様の結果が得られた。

表 2.7.6.1-5 本剤 9 mg 及び 6 mg 単回投与後の T_{max}、C_{max} 及び AUC_t の比較（PP 解析対象集団、PP-control 解析対象集団）

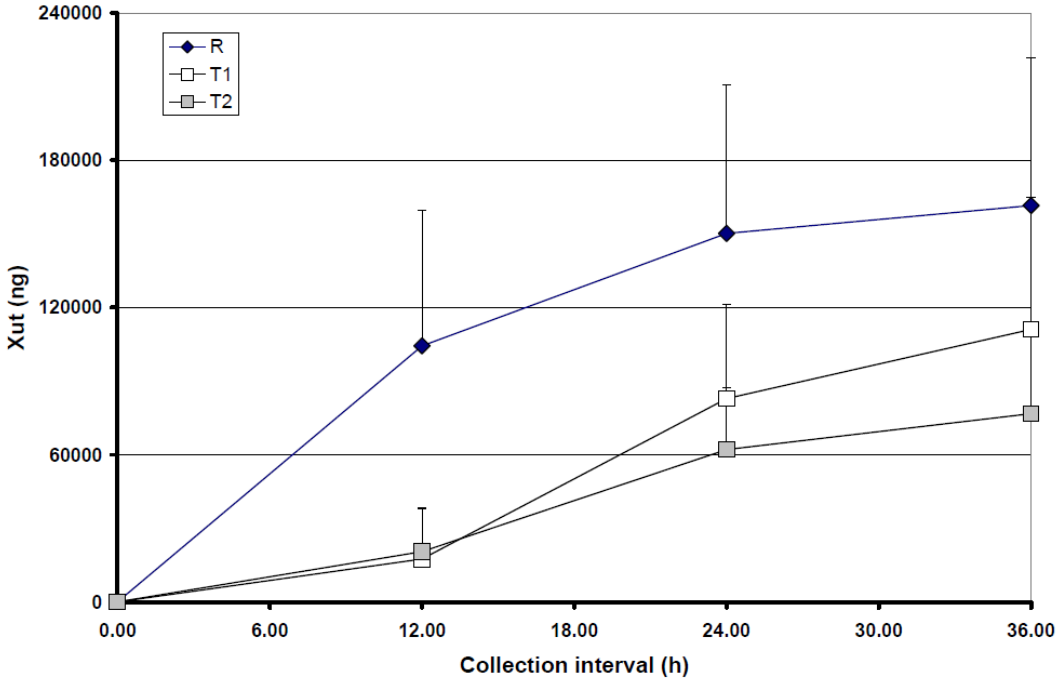
	PP解析対象集団（N=12）	PP-control解析対象集団（N=11）
T_{max}		
Shapiro-Wilk（p値）	0.8523	0.6587
t検定（p値）	0.2244	0.2708
Sign test（p値）	0.7744	1.0000
C_{max}/dose		
点推定値（幾何平均比）	75%	82%
幾何平均比の90%CI	(59,95)	(66,102)
AUC_t/dose		
点推定値（幾何平均比）	80%	86%
幾何平均比の90%CI	(67,94)	(73,102)

［CRO-PK-06-178 試験：添付資料 5.3.1.1-1 Table 11.4.4］から引用

主要代謝物（6β-ヒドロキシブデソニド）の尿中排泄

本剤 9 mg 及び 6 mg、並びに Entocort の単回投与後 0～36 時間の 6β-ヒドロキシブデソニドの累積尿中排泄量の推移を図 2.7.6.1-2、累積尿中排泄量を表 2.7.6.1-6、製剤間の比較を表 2.7.6.1-7 に示す。

単回投与後 0～36 時間の 6β-ヒドロキシブデソニドの尿中排泄量及び排泄率共に、Entocort が本剤より上回った。本剤 9 mg 及び 6 mg の投与量で補正した $Xu_{0\text{-}36}$ の幾何平均比の点推定値及びその 90%CI は、PP 解析対象集団では 96%〔90%CI（79,117）〕、PP-control 解析対象集団では 102%〔90%CI（82,126）〕であり、いずれの集団の結果も同等性基準をわずかに逸脱したが、$Xu_{0\text{-}36}$ の個体間変動は大きく、両製剤の $Xu_{0\text{-}36}$ はほぼ同程度であった。



平均値±SD (ng/mL)、T1：9 mg 群、T2：6 mg 群、R：Entocort 群
［CRO-PK-06-178 試験：添付資料 5.3.1.1-1 Figure 11.4.2］から引用

図 2.7.6.1-2　単回投与後 0～36 時間の 6β-ヒドロキシブデソニドの累積尿中排泄量（PP 解析対象集団）

表 2.7.6.1-6　単回投与後 0～36 時間の 6β-ヒドロキシブデソニドの累積尿中排泄量（PP 解析対象集団、PP-control 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）			
$Xu_{0\text{-}36}$ (ng)	76683.4±31879.4 (41.6)	111061.9±53992.6 (48.6)	161535.4±60309.8 (37.3)
$Xu_{0\text{-}36}$ (ng) /dose	12780.6±5313.2 (41.6)	12340.2±5999.2 (48.6)	17948.4±6701.1 (37.3)
PP-control解析対象集団（N=11）			
$Xu_{0\text{-}36}$ (ng)	74729.9±32673.4 (43.7)	114449.9±55273.9 (48.3)	164572.0±62283.9 (37.8)
$Xu_{0\text{-}36}$ (ng) /dose	12455.0±5445.6 (43.7)	12716.6±6141.5 (48.3)	18285.8±6920.4 (37.8)

平均値±SD (CV%)
［CRO-PK-06-178 試験：添付資料 5.3.1.1-1 Table 11.4.2］から引用

表 2.7.6.1-7　単回投与後 0～36 時間の 6β-ヒドロキシブデソニドの累積尿中排泄量の比較（PP 解析対象集団、PP-control 解析対象集団）

	PP解析対象集団（N=12）	PP-control解析対象集団（N=11）
本剤9 mg vs Entocort		
点推定値（幾何平均比）	66%	67%
幾何平均比の90%CI	(54,81)	(54,83)
本剤9 mg vs 6 mg		
点推定値（幾何平均比）	96%	102%
幾何平均比の90%CI	(79,117)	(82,126)

［CRO-PK-06-178 試験：添付資料 5.3.1.1-1 Table 11.4.5］から引用

1.2.6　安全性の結果

1.2.6.1　治験薬の曝露状況

全 13 例が、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、試験期間中の各被験者のブデソニド総投与量は 24 mg であった。

1.2.6.2　有害事象の概要

有害事象は 6 mg 群 1 例にウイルス性上気道感染及び Entocort 群 2 例にそれぞれ頭痛及びウイルス性上気道感染が認められた。Entocort 群の 1 例に認められた頭痛は治験薬との因果関係は否定されなかった。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-PK-06-178 試験：添付資料 5.3.1.1-1 Table 14.3.11］。有害事象の発現件数が少なかったことから、有害事象の発現割合に関する投与群間の比較は行わなかった。

1.2.6.3　有害事象

有害事象は 6 mg 群に中等度のウイルス性上気道感染が 1 例に、Entocort 群に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-PK-06-178 試験：添付資料 5.3.1.1-1 Table 14.3.11］。

1.2.6.4　副作用

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-PK-06-178 試験：添付資料 5.3.1.1-1 Table 14.3.11］。

1.2.6.5　死亡、その他の重篤な有害事象

試験期間を通じて死亡、その他の重篤な有害事象は認められなかった。

1.2.6.6　中止に至った有害事象

試験期間を通じて中止に至った有害事象は認められなかった。

1.2.6.7　臨床検査

試験期間を通じて臨床検査項目に重要なベースラインからの変化は認められず、臨床的に意義のある異常値は認められなかった。

1.2.6.8 バイタルサイン及び心電図

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。

1.2.7 結論

健康成人 13 例を対象に、本剤 9、6 mg の空腹時単回投与におけるバイオアベイラビリティ及び薬物動態プロファイル、並びに安全性について Entocort を対照に評価した。

本剤 9、6 mg 及び Entocort 単回投与後のブデソニドの消失は一定であり、$t_{1/2}$ に製剤間の差は認められなかった。一方、本剤の MRT は Entocort よりも長く、本剤及び Entocort の放出／吸収挙動が異なることが示された。

本剤 9 mg 並びに Entocort 単回投与後の C_{max} の幾何平均比の 90%CI は 79%〔90%CI（63,100）〕であり、同等性基準の範囲 80～125%にはなく、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）。

本剤 9 mg 及び Entocort 単回投与後の AUC_t についても、幾何平均比の 90%CI は 91%〔90%CI（77,108）〕であり、同等性基準の範囲にはなく、両製剤の生物学的同等性は示されず、本剤 9 mg 単回投与後 0～36 時間のバイオアベイラビリティは Entocort より低かった。

単回投与後 0～36 時間の主要代謝物の 6β-ヒドロキシブデソニドの解析においても、製剤間で異なる尿中排泄が見られ、単回投与後 0～36 時間の 6β-ヒドロキシブデソニドの尿中排泄量及び排泄率共に、Entocort が本剤より上回った。

以上より、本剤 9 mg は、予測どおり Entocort と生物学的な同等性は認められず、異なる放出／吸収挙動を有する新規のブデソニド製剤であることが示された。

また、本剤 9 mg の C_{max} 及び AUC_t は、本剤 6 mg と比べいずれも高かったが、線形の用量反応関係は認められなかった。また、両製剤の投与量で補正した C_{max} 及び AUC_t の幾何平均比の 90%CI はいずれも同等性基準の範囲にはなく、両製剤の生物学的同等性は示されなかった。本剤 9 mg 及び 6 mg の主要代謝物の 6β-ヒドロキシブデソニドの解析においても生物学的同等性は示されなかったが、本剤の $Xu_{0\text{-}36}$ の個体間変動は大きく、両製剤の $Xu_{0\text{-}36}$ はほぼ同程度であった。

試験期間を通じて、有害事象は 6 mg 群ではウイルス性上気道感染が 1 例に、並びに Entocort 群では頭痛及びウイルス性上気道感染が各 1 例に認められた。そのうち、副作用は Entocort 群の 1 例に軽度の頭痛が認められたのみであった。重篤な有害事象、中止に至った有害事象は認められず、本剤の忍容性は良好であり、本剤及び Entocort の安全性プロファイルも類似していた。

目次

2 国内第 I 相試験［000232試験：評価資料5.3.3.1-1］.....2
2.1 試験方法.....2
2.1.1 試験の目的.....2
2.1.2 試験デザイン.....2
2.1.3 対象.....2
2.1.4 評価項目.....3
2.1.5 評価スケジュール.....4
2.1.6 被験者数.....6
2.1.7 統計手法.....6
2.1.8 試験実施期間及び実施医療機関.....7
2.2 結果の要約.....7
2.2.1 被験者の内訳.....7
2.2.2 解析したデータセット.....7
2.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性.....7
2.2.4 服薬遵守状況.....8
2.2.5 薬物動態の結果.....8
2.2.6 安全性の結果.....12
2.2.7 結論.....16

表の目次

表 2.7.6.2-1 評価スケジュール.....4
表 2.7.6.2-2 被験者の内訳.....7
表 2.7.6.2-3 解析したデータセット.....7
表 2.7.6.2-4 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）.....8
表 2.7.6.2-5 薬物動態パラメータ（PP 解析対象集団）.....11
表 2.7.6.2-6 有害事象の概要（安全性解析対象集団）.....12
表 2.7.6.2-7 有害事象：日本人コホート（安全性解析対象集団）.....13
表 2.7.6.2-8 有害事象：白人コホート（安全性解析対象集団）.....13
表 2.7.6.2-9 副作用：日本人コホート（安全性解析対象集団）.....14
表 2.7.6.2-10 副作用：白人コホート（安全性解析対象集団）.....14
表 2.7.6.2-11 血漿中コルチゾール濃度（nmol/L）のベースラインからの変化量：日本人コホート（安全性解析対象集団）.....16
表 2.7.6.2-12 血漿中コルチゾール濃度（nmol/L）のベースラインからの変化量：白人コホート（安全性解析対象集団）.....16

図の目次

図 2.7.6.2-1 本剤の投与群別血漿中濃度-時間推移（PP 解析対象集団）.....10

2　国内第 I 相試験［000232 試験：評価資料 5.3.3.1-1］

標題：日本人及び白人の健康成人男性を対象とした FE 999315 の薬物動態、安全性及び忍容性を検討する単盲検、無作為化、プラセボ対照、単回投与、単施設、第 I 相試験

2.1　試験方法

2.1.1　試験の目的

- 日本人健康成人男性を対象に絶食条件下で単回投与における FE 999315（以下、本剤）の薬物動態プロファイル、安全性及び忍容性を検討する
- 日本人及び白人健康成人男性に本剤を単回投与した際の薬物動態プロファイルを比較する

2.1.2　試験デザイン

本試験は、日本人及び白人の健康成人男性を対象とした、単盲検、無作為化、プラセボ対照試験である。本試験では、本剤 6、9、15 mg 又はプラセボを単回投与した際の薬物動態、安全性及び忍容性を検討した。また、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：本剤 6 mg 又はプラセボ（日本人コホートのみ）の単回投与

ステップ 2：本剤 9 mg 又はプラセボ（日本人コホートのみ）の単回投与

ステップ 3：本剤 15 mg 又はプラセボ（日本人コホートのみ）の単回投与

（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。

初回治験薬投与の前、2 週間又はその薬剤の消失半減期の 5 倍のいずれか長い期間から治験終了までの期間は、有害事象の治療が必要な場合を除いて、全ての併用薬〔一般用医薬品（OTC）を含む〕の使用を禁止した。

2.1.3　対象

主な選択基準

スクリーニング時に下記の選択基準に合致する者を組入れることとした。

1) 20～45 歳（同意取得時点）の日本人又は白人の健康な男性
2) 体格指数（BMI）が 18.5 kg/m^2 以上、25.0 kg/m^2 未満の者
3) スクリーニング時に、梅毒血清反応、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）抗原／抗体、B 型肝炎ウイルス表面抗原（HBsAg）及び C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体が陰性であった者
4) スクリーニング時に、既往・合併症、理学的検査、12 誘導心電図、バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）、臨床検査（血液及び尿）で健康とみなされる者

5) 消化管機能が正常な者（便秘症及び下痢症ではない）

主な除外基準

スクリーニング時に下記の除外基準に抵触する者を除外することとした。

1) 治験薬の有効成分及び／又は賦形剤及び／又は治験薬成分を含む食物（大豆、ピーナッツなど）に対する過敏症がある／あると推定される者、本治験の結果に影響を与える可能性があるアレルギー症状を有する者、又は薬剤に対するアナフィラキシーの既往がある者
2) 本試験の目的に影響を与える可能性がある腎臓、肝臓、消化管、心血管、血液、呼吸器、内分泌又は神経における疾患を有する者、又はその既往のある者、特に、胃腸疾患、炎症性腸疾患、乳糖不耐症、新生物の罹患歴がある者
3) スクリーニング前、2 週間又はその薬剤の消失半減期の 5 倍のいずれか長い期間内に、処方薬（医療用医薬品）、OTC 及びチトクローム P450 3A4（CYP3A4）誘導剤／阻害剤を服用した者、特に消化管の生理機能に影響を及ぼす薬剤を服用した者
4) 過去 2 年以内又は現在、以下のライフスタイルを有する者：薬物依存症（麻薬、コカイン等）、アルコール依存、カフェイン含有飲料を日常的に高頻度で摂取、喫煙（1 日タバコ 10 本以上）
5) 薬物の吸収、分布、代謝及び排泄に影響を与える可能性があると判断される医学的状態にある者、又は処置を受けた者

2.1.4 評価項目

1. 薬物動態
   - 薬物動態パラメータ：C_{max}、T_{max}、AUC_t、AUC、%Extrap AUC、$t_{1/2}$、T_{lag}、λ_z、MRT、CL/F、V_z/F
2. 安全性評価項目
   - 有害事象
   - 臨床検査値
   - バイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧、脈拍数、体温）
   - 心電図

2.1.5　評価スケジュール

評価スケジュールを表 2.7.6.2-1 に示す。

表 2.7.6.2-1　評価スケジュール

スケジュール 評価	スクリーニング（Day -21～-1）	ステップ1～3																								休薬期間（投与間で少なくとも5日間）
		Day 0	Day 1																Day 2					Day 3		Day 4/治験終了時/早期中止時	
			投与前	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	14	16	18	20	24	30	36	48	60	72時間	
同意取得	X																									
実施医療機関への入院		X[1]	←																						→	
被験者背景	X																									
病歴・手術歴	X																									
理学的検査	X	X																							X	
前治療薬・療法	X																									
選択基準・除外基準	X																									
適格性確認		X																								
無作為割付け（日本人コホートのステップ1のみ）		X																								
身長	X																									
体重	X																								X	
バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）	X	X	X					X										X			X		X	X	X	X	
12誘導心電図	X																								X	
臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査）	X	X[2]																							X[2]	
臨床検査（内分泌学的検査）			X																		X					
ウイルス学的／免疫学的検査	X																									
尿中薬物検査	X																									
アルコール検査																										X[6]
ニコチン検査																										X[6]
被験者日誌																										X[7]
治験薬の投与				X[3]																						
血漿中薬物濃度測定のための採血[4]			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	(X)[8]	
標準食の提供[5]		X							X							X					X			X			
有害事象	試験期間を通じて情報を収集																									

併用薬	試験期間を通じて情報を収集

1 全ての適格な被験者は、実施医療機関から指定された時間に入院した。
2 臨床検査は絶食下で実施した。
3 ステップ 1 及び 2 では、本剤 6、9 mg 又はプラセボを 1 錠投与した。ステップ 3 における 15 mg 用量に対しては、本剤（6 mg 及び 9 mg）又はプラセボを 2 錠投与した。
治験薬は、少なくとも 10 時間以上絶食後、午前 9 時±1 時間の間（絶食下）に約 240 mL の水で投与した。
4 薬物動態分析用の血液検体は、治験薬投与前（-20 分～0 分）、投与後 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、14、16、18、20、24、30、36、48 及び 60 時間に採血した。
5 Day 0；標準食（夕食）は午後 7 時頃に提供した（夕食は午後 9 時までに済ませることとした）。
Day 1；標準食（昼食及び夕食）は治験薬投与後 5 時間及び 12 時間の採血終了後に提供した。
Day 2；標準食（朝食）は治験薬投与後 24 時間の採血終了後、標準食（昼食及び夕食）は、それぞれ朝食及び昼食時間の 5 時間後に提供した。
Day 3；標準食（朝食）は治験薬投与後 48 時間の採血終了後、標準食（昼食及び夕食）は、それぞれ朝食及び昼食時間の 5 時間後に提供した。
血液検体の採取又は臨床検査・観察時刻が食事時刻と重なった場合、食事は血液検体の採取や検査・観察の完了後に摂取した。
6 被験者が外出／帰宅から実施医療機関に戻った際には、試験中の制限事項のコンプライアンス確認のため、必要に応じ、アルコール検査、ニコチン検査を行うこととした。
7 離設する被験者は、離設中に飲食した時刻及び内容並びに主な行動を被験者日誌に記録することとした。
8 試験の早期中止時には、薬物動態のための採血を可能な限り実施することとした。
［000232 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Table 5-2］から引用

2.1.6 被験者数

目標被験者数：26 例（各人種コホート：本剤群 12 例、日本人コホート：プラセボ群 2 例）

本試験において統計学的な被験者数の設定は実施しなかった。各人種コホート（日本人又は白人）の被験者数 12 例は、日本人及び白人間における本剤の薬物動態パラメータの類似性の検討に十分な被験者数と考えられる。

2.1.7 統計手法

2.1.7.1 解析対象集団

最大解析対象集団（FAS）は、適格性が確認され、治験薬が投与された被験者のうち、ベースライン後の主要評価項目が得られていない、又は重大な組入れ基準違反のあった被験者を除く集団と定義した。FAS は、治験の遵守状況及び被験者背景（人口統計学的データ、病歴、前治療及び併用療法、理学的検査）の記述に用いることとし、実際の投与群に基づき解析した。

治験実施計画書に適合した（PP）解析対象集団は、FAS に含まれる被験者のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた被験者を除く集団と定義した。PP 解析対象集団は、薬物動態評価項目の解析に用いることとし、実際の投与群に基づき解析した。

安全性解析対象集団には、治験薬が投与された全ての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、実際の投与群に基づき解析した。

2.1.7.2 薬物動態の解析

薬物動態パラメータは、ノンコンパートメントモデルを用いて解析した。実際の採血時刻をノンコンパートメント解析及び各被験者の経時的な血漿中濃度のプロットに用いた。定量下限（LLQ）未満の血漿中濃度及び欠測データ（例えば、採血の未実施又は解析時に測定不能等）はノンコンパートメント解析から除外した。LLQ 未満の値は LLQ/2 として記述統計及びプロットにて表示した。外れ値に対する解析は実施しなかった。

可能な場合、血漿中ブデソニド濃度 - 時間のデータから次のパラメータを推定した：C_{max}、T_{max}、AUC_t、AUC、%Extrap AUC、$t_{1/2}$、T_{lag}、λ_z、MRT、CL/F、V_z/F

薬物動態パラメータは、測定数、欠測データ数、平均値、標準偏差（SD）、中央値、最小値、最大値、幾何平均値及び幾何平均値（AUC 及び C_{max}）の%変動係数（CV）（未変換データに基づく）を人種別及び投与群別に示した。$t_{1/2}$ については、調和平均値を示した。T_{max} については、幾何平均値及び CV%を省略した。

2.1.7.3 安全性の解析

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 19.0 の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）を用いてコード化し、被験者数及び発現割合を人種別及び投与群別に示した。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人種別及び投与群別に要約した。12 誘導心電図検査〔心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔（QTcB 及び QTcF）を含む〕は、被験者ごとに一覧にし、かつ各項目について人種別及び投与群別に要約した。ベースライン（スクリーニング時）から各ステップの終了時までの変動を推移表にて示し、人種別及び投与群別に要約した。理学的検査は測定時期別に人種別及び投与群別に要約した。

2.1.8 試験実施期間及び実施医療機関

試験実施期間：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

実施医療機関：日本、1 医療機関

2.2 結果の要約

2.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.2-2 に示す。

本試験では、69 例にスクリーニングを実施し、そのうち、日本人 14 例及び白人 12 例の計 26 例を組入れた。日本人 14 例を、本剤群及びプラセボ群に無作為に割付け、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。

表 2.7.6.2-2 被験者の内訳

	FE 999315 6 mg N=24 n (%)	FE 999315 9 mg N=24 n (%)	FE 999315 15 mg N=24 n (%)	プラセボ 6 mg N=2 n (%)	プラセボ 9 mg N=2 n (%)	プラセボ 15 mg N=2 n (%)	計 N=26 n (%)
完了例	24 (100.0)	24 (100.0)	24 (100.0)	2 (100.0)	2 (100.0)	2 (100.0)	26 (100.0)

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合
［000232 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Table 7-2］から引用

2.2.2 解析したデータセット

解析したデータセットを表 2.7.6.2-3 に示す。

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。

したがって、FAS、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。

表 2.7.6.2-3 解析したデータセット

	FE 999315 6 mg N=24 n (%)	FE 999315 9 mg N=24 n (%)	FE 999315 15 mg N=24 n (%)	プラセボ 6 mg N=2 n (%)	プラセボ 9 mg N=2 n (%)	プラセボ 15 mg N=2 n (%)	計 N=26 n (%)
FAS	24 (100.0)	24 (100.0)	24 (100.0)	2 (100.0)	2 (100.0)	2 (100.0)	26 (100.0)
PP解析対象集団	24 (100.0)	24 (100.0)	24 (100.0)	2 (100.0)	2 (100.0)	2 (100.0)	26 (100.0)
安全性解析対象集団	24 (100.0)	24 (100.0)	24 (100.0)	2 (100.0)	2 (100.0)	2 (100.0)	26 (100.0)

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合
［000232 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Table 7-2］から引用

2.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性を表 2.7.6.2-4 に示す。

FAS 26 例における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。

表 2.7.6.2-4　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

	日本人 FE 999315 N=12	日本人 プラセボ N=2	白人 FE 999315 N=12
性別 n (%)			
男性	12 (100.0)	2 (100.0)	12 (100.0)
民族 n (%)			
Hispanic or Latino	0	0	1 (8.3)
Not Hispanic or Latino	12 (100.0)	2 (100.0)	11 (91.7)
人種 n (%)			
アジア人	12 (100.0)	2 (100.0)	0
白人	0	0	12 (100.0)
年齢 (歳)			
n	12	2	12
Mean	31.1	34.5	28.8
SD	5.43	0.71	3.43
Median	30.5	34.5	29.5
Min	20	34	23
Max	41	35	34
身長 (m)			
n	12	2	12
Mean	1.71	1.73	1.78
SD	0.041	0.064	0.039
Median	1.71	1.73	1.79
Min	1.6	1.7	1.7
Max	1.8	1.8	1.9
体重 (kg)			
n	12	2	12
Mean	62.13	64.30	70.53
SD	5.759	0.424	6.163
Median	61.60	64.30	70.60
Min	53.9	64.0	57.7
Max	69.9	64.6	79.7
BMI (kg/m^2)			
n	12	2	12
Mean	21.29	21.60	22.26
SD	1.697	1.414	1.379
Median	20.95	21.60	22.70
Min	19.3	20.6	19.9
Max	24.0	22.6	24.3

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合
［000232 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Table 7-4］から引用

2.2.4　服薬遵守状況

試験期間中の各ステップにおいて、全ての被験者が治験薬を服用した。

2.2.5　薬物動態の結果

投与群別の血漿中ブデソニド濃度の推移を図 2.7.6.2-1、薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-5 に示す。

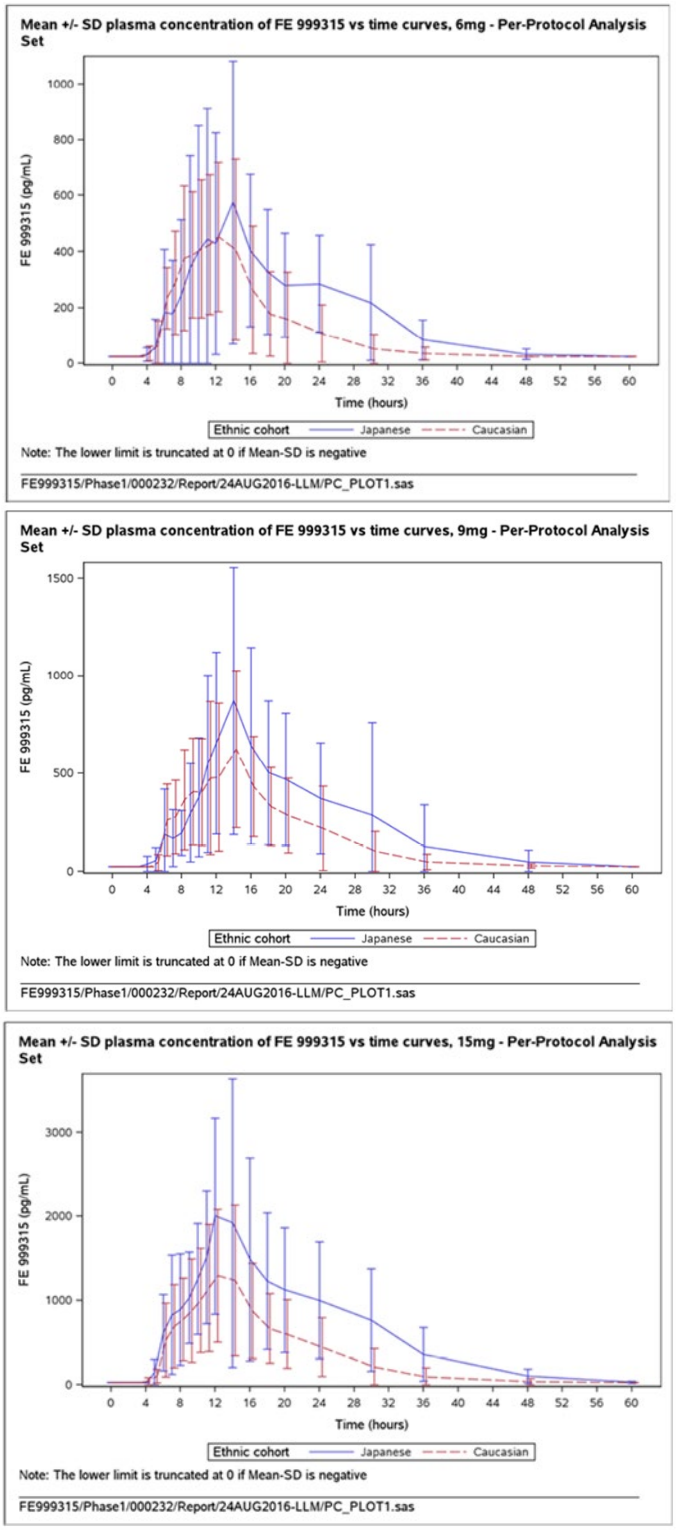
本剤の単回経口投与後の平均血漿中濃度は、投与後約 11～14 時間で最高濃度に到達し、投与後 48～60 時間で徐々に低下し、日本人及び白人コホートの血漿中濃度 - 時間推移は、同様の傾向を示した。6 mg 群及び 9 mg 群の平均血漿中濃度は人種間で同程度であったが、15 mg 群では白人コホートと比べ日本人コホートで高かった。いずれのコホートにおいても個体間変動が認められたが、血漿中濃度の分布（平均値±SD）は人種間で重なっていた。

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、1110.5±628.68 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、12203.82±7777.143 及び 35278.01±19425.887 h·pg/mL、AUC_t は、それぞれ 9024.33±6430.538、12664.98±8507.150 及び 35346.03±18664.821 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、823.8±321.39 及び 1570.9±884.84 pg/mL であった。AUC は、それぞれ 6145.44±3781.253、8749.67±4264.740 及び 19169.70±9823.059 h·pg/mL、AUC_t は、それぞれ 5570.99±3582.326、8184.52±4251.372 及び 18432.59±9927.966 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、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［000232 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Figure 9-5、Figure 9-6、Figure 9-7］。

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。両コホートにおける半減期から、投与後、腸管内で薬剤の放出が制御され、吸収速度が制御されていたことが示された。

本剤の用量範囲 6～15 mg の単回投与における薬物動態プロファイルは、日本人及び白人で類似していることが示された。



［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 2.7.6.2-1　本剤の投与群別血漿中濃度−時間推移（PP 解析対象集団）

表 2.7.6.2-5　薬物動態パラメータ（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
$t_{½}$ (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

a：N=11
［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

2.2.6 安全性の結果

2.2.6.1 治験薬の曝露状況

日本人コホートの 12 例及び白人コホートの 12 例がステップ 1 及びステップ 2 でそれぞれ本剤 6 mg 及び 9 mg 各 1 錠、ステップ 3 で 15 mg（6 mg 及び 9 mg 各 1 錠の計 2 錠）を単回投与され、日本人コホート 2 例がステップ 1 及びステップ 2 でプラセボ各 1 錠、ステップ 3 でプラセボ 2 錠を単回投与された。

2.2.6.2 有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.7.6.2-6 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 2.7.6.2-6 有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	FE 999315 6 mg N=24		FE 999315 9 mg N=24		FE 999315 15 mg N=24		FE 999315 計 N=24		プラセボ N=2		計 N=26	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
有害事象	5 (20.8)	5	7 (29.2)	8	16 (66.7)	16	19 (79.2)	29	0		19 (73.1)	29
重度の有害事象	0		0		0		0		0		0	
副作用	3 (12.5)	3	2 (8.3)	2	13 (54.2)	13	14 (58.3)	18	0		14 (53.8)	18
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、E：発現件数
副作用：治験薬との因果関係について「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

2.2.6.3 有害事象

人種コホート別の有害事象を表 2.7.6.2-7 及び表 2.7.6.2-8 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、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 10-8］。

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 2.7.6.2-7　有害事象：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 (%)	E	FE 999315 9 mg N=12 n (%)	E	FE 999315 15 mg N=12 n (%)	E	FE 999315 計 N=12 n (%)	E	プラセボ N=2 n (%)	E	計 N=14 n (%)	E
有害事象	1 (8.3)	1	4 (33.3)	5	9 (75.0)	9	10 (83.3)	15	0		10 (71.4)	15
心臓障害	0		1 (8.3)	1	0		1 (8.3)	1	0		1 (7.1)	1
頻脈	0		1 (8.3)	1	0		1 (8.3)	1	0		1 (7.1)	1
胃腸障害	0		1 (8.3)	1	1 (8.3)	1	2 (16.7)	2	0		2 (14.3)	2
下痢	0		1 (8.3)	1	1 (8.3)	1	2 (16.7)	2	0		2 (14.3)	2
傷害、中毒および処置合併症	0		1 (8.3)	1	0		1 (8.3)	1	0		1 (7.1)	1
皮膚擦過傷	0		1 (8.3)	1	0		1 (8.3)	1	0		1 (7.1)	1
臨床検査	1 (8.3)	1	1 (8.3)	1	7 (58.3)	7	7 (58.3)	9	0		7 (50.0)	9
コルチゾール減少	1 (8.3)	1	1 (8.3)	1	7 (58.3)	7	7 (58.3)	9	0		7 (50.0)	9
神経系障害	0		1 (8.3)	1	1 (8.3)	1	2 (16.7)	2	0		2 (14.3)	2
感覚鈍麻	0		0		1 (8.3)	1	1 (8.3)	1	0		1 (7.1)	1
失神寸前の状態	0		1 (8.3)	1	0		1 (8.3)	1	0		1 (7.1)	1

N：被験者数、n：発現した被験者数、%：被験者の割合、E：発現件数
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 2.7.6.2-8　有害事象：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 (%)	E	FE 999315 9 mg N=12 n (%)	E	FE 999315 15 mg N=12 n (%)	E	FE 999315 計 N=12 n (%)	E
有害事象	4 (33.3)	4	3 (25.0)	3	7 (58.3)	7	9 (75.0)	14
胃腸障害	2 (16.7)	2	0		1 (8.3)	1	3 (25.0)	3
硬便	2 (16.7)	2	0				2 (16.7)	2
軟便	0		0		1 (8.3)	1	1 (8.3)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	0		1 (8.3)	1	0		1 (8.3)	1
血管穿刺部位静脈炎	0		1 (8.3)	1	0		1 (8.3)	1
感染症および寄生虫症	1 (8.3)	1	0		0		1 (8.3)	1
毛包炎	1 (8.3)	1	0		0		1 (8.3)	1
傷害、中毒および処置合併症	0		1 (8.3)	1	0		1 (8.3)	1
熱傷	0		1 (8.3)	1	0		1 (8.3)	1
臨床検査	0		0		4 (33.3)	4	4 (33.3)	4
コルチゾール減少	0		0		4 (33.3)	4	4 (33.3)	4
神経系障害	1 (8.3)	1	1 (8.3)	1	1 (8.3)	1	2 (16.7)	3
体位性めまい	1 (8.3)	1	0		0		1 (8.3)	1
頭痛	0		0		1 (8.3)	1	1 (8.3)	1
失神寸前の状態	0		1 (8.3)	1	0		1 (8.3)	1
精神障害	0		0		1 (8.3)	1	1 (8.3)	1
不眠症	0		0		1 (8.3)	1	1 (8.3)	1

N：被験者数、n：発現した被験者数、%：被験者の割合、E：発現件数
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

2.2.6.4 副作用

人種コホート別の副作用を表 2.7.6.2-9 及び表 2.7.6.2-10 に示す。

日本人及び白人コホートの本剤群の主な副作用の SOC は、いずれも「臨床検査」であり、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 2.7.6.2-9 副作用：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		FE 999315 9 mg N=12		FE 999315 15 mg N=12		FE 999315 計 N=12		プラセボ N=2		計 N=14	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
副作用	1 (8.3)	1	2 (16.7)	2	8 (66.7)	8	8 (66.7)	11	0		8 (57.1)	11
胃腸障害	0		1 (8.3)	1	1 (8.3)	1	2 (16.7)	2	0		2 (14.3)	2
下痢	0		1 (8.3)	1	1 (8.3)	1	2 (16.7)	2	0		2 (14.3)	2
臨床検査	1 (8.3)	1	1 (8.3)	1	7 (58.3)	7	7 (58.3)	9	0		7 (50.0)	9
コルチゾール減少	1 (8.3)	1	1 (8.3)	1	7 (58.3)	7	7 (58.3)	9	0		7 (50.0)	9

N：被験者数、n：発現した被験者数、%：被験者の割合、E：発現件数
副作用：治験薬との因果関係について「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 2.7.6.2-10 副作用：白人コホート（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	FE 999315 6 mg N=12		FE 999315 9 mg N=12		FE 999315 15 mg N=12		FE 999315 計 N=12	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
副作用	2 (16.7)	2	0		5 (41.7)	5	6 (50.0)	7
胃腸障害	2 (16.7)	2	0		1 (8.3)	1	3 (25.0)	3
硬便	2 (16.7)	2	0		0		2 (16.7)	2
軟便	0		0		1 (8.3)	1	1 (8.3)	1
臨床検査	0		0		4 (33.3)	4	4 (33.3)	4
コルチゾール減少	0		0		4 (33.3)	4	4 (33.3)	4

N：被験者数、n：発現した被験者数、%：被験者の割合、E：発現件数
副作用：治験薬との因果関係について「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

2.2.6.5 死亡、その他の重篤な有害事象

本試験で、死亡、その他の重篤な有害事象は認められなかった。

2.2.6.6 中止に至った有害事象

本試験で、中止に至った有害事象は認められなかった。

2.2.6.7 臨床検査

血液生化学検査

血液生化学検査項目の平均値に明らかな異常値は認められず、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血液生化学検査項目の顕著なベースラインからの変化は認められず、用量漸増に伴う変化も認められなかった。また、臨床的に重要な異常が認められた被験者はなかった。

血液学的検査

血液学的検査項目の平均値に明らかな異常値は認められず、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血液学的検査項目の顕著なベースラインからの変化は認められず、用量漸増に伴う変化も認められなかった。また、臨床的に重要な異常が認められた被験者はなかった。

尿検査

尿検査項目に明らかな異常値は認められず、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尿検査項目の顕著なベースラインからの変化は認められず、用量漸増に伴う変化も認められなかった。また、臨床的に重要な異常が認められた被験者はなかった。

血漿中コルチゾール濃度

人種コホート別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を表 2.7.6.2-11 及び表 2.7.6.2-12 に示す。

日本人コホート及び白人コホートの全て投与群において、投与後 24 時間の血漿中コルチゾール濃度は、ベースラインから低下した。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は、-31.36±70.071、-9.15±144.813 及び -104.22±113.456 nmol/L、白人コホートでは、それぞれ-20.00±96.064、-32.00±119.893 及び -131.21±130.259 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低下した。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低下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る事象は認められなかった。

表 2.7.6.2-11 血漿中コルチゾール濃度（nmol/L）のベースラインからの変化量：日本人コホート（安全性解析対象集団）

	N	測定値 Mean (SD)	ベースラインからの変化量 Mean (SD)
ベースライン			
FE 999315 6 mg（ステップ1）	12	207.84 (105.057)	
プラセボ（ステップ1）	2	240.58 (20.289)	
Day 1～Day 3、投与後24時間			
FE 999315 6 mg（ステップ1）	12	176.48 (110.740)	-31.36 (70.071)
FE 999315 9 mg（ステップ2）	12	198.69 (110.149)	-9.15 (144.813)
FE 999315 15 mg（ステップ3）	12	103.62 (135.060)	-104.22 (113.456)
プラセボ（ステップ1）	2	258.10 (4.097)	17.52 (24.386)
プラセボ（ステップ2）	2	273.00 (43.115)	32.42 (63.404)
プラセボ（ステップ3）	2	266.80 (44.091)	26.21 (64.380)

N：データが得られた被験者数
［000232 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Table 10-11］から引用

表 2.7.6.2-12 血漿中コルチゾール濃度（nmol/L）のベースラインからの変化量：白人コホート（安全性解析対象集団）

	N	測定値 Mean (SD)	ベースラインからの変化量 Mean (SD)
ベースライン			
FE 999315 6 mg（ステップ1）	12	299.44 (89.636)	
Day 1～Day 3、投与後24時間			
FE 999315 6 mg（ステップ1）	12	279.44 (72.771)	-20.00 (96.064)
FE 999315 9 mg（ステップ2）	12	267.44 (62.505)	-32.00 (119.893)
FE 999315 15 mg（ステップ3）	12	168.23 (112.979)	-131.21 (130.259)

N：データが得られた被験者数
［000232 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Table 10-12］から引用

2.2.6.8 バイタルサイン及び心電図

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顕著なベースラインからの変化は認められなかった。

2.2.7 結論

日本人及び白人の健康成人男性を対象に、本剤 6、9 及び 15 mg 単回投与後の薬物動態、安全性及び忍容性を検討した。本試験では、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。その結果、本剤の単回経口投与後の平均血漿中濃度は、投与後約 11～14 時間で C_{max} に到達し、投与後 48～60 時間で消失し、日本人及び白人の血漿中濃度-時間推移は、同様の傾向を示した。日本人及び白人コホートのいずれにおいても、本剤 6～15 mg の用量範囲において、用量の増加に伴い、曝露量（AUC、AUC_t、C_{max}）は増加した。いずれの投与量でも、日本人及び白人共に個体間変動が大きく、また、曝露量の平均値は、白人と比較し日本人で高い傾向が認められたが、曝露量の分布（平均値±SD）は、いずれの投与量においても人種間で視覚的に重なっており、日本人及び白人で類似していることが示された。

本剤の T_{max}（中央値）は、日本人で 12～14 時間、白人で 11～13 時間であった。$t_{1/2}$（中央値）は、日本人で 5.5～6.2 時間、白人で 4.6～5.4 時間であり、ブデソニド静脈内投与後の半減期の 2.8 時間(1)と比べ、本剤を経口投与後の $t_{1/2}$ は延長し、本剤が腸管内で放出制御され、吸収速度が制御されたことが示された。

日本人及び白人に対する本剤 6、9 及び 15 mg 単回投与における忍容性は良好であった。重篤な有害事象、中止に至った有害事象並びに重症度が重度の有害事象は認められなかった。主な副作用は、15 mg 群に最も多く発現したコルチゾール減少であったが重症度はいずれも軽度であった。また、その他に認められた副作用は全て胃腸障害に関連する事象であった。

以上より、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った。

目次

3 海外第 I 相試験［CRO-01-28試験：参考資料5.3.3.1-2］ 2
3.1 試験方法 2
3.1.1 試験の目的 2
3.1.2 試験デザイン 2
3.1.3 対象 2
3.1.4 評価項目 3
3.1.5 評価スケジュール 4
3.1.6 被験者数 4
3.1.7 統計手法 4
3.1.8 試験実施期間及び実施医療機関 5
3.2 結果の要約 5
3.2.1 被験者の内訳 5
3.2.2 解析したデータセット 5
3.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性 5
3.2.4 服薬遵守状況 5
3.2.5 シンチグラフィ及び薬物動態の結果 5
3.2.6 安全性の結果 7
3.2.7 結論 8

表の目次

表 2.7.6.3-1 評価スケジュール 4
表 2.7.6.3-2 ^{152}Sm-FE 999315 の消化管内挙動 5
表 2.7.6.3-3 錠剤の崩壊時間及び部位 6
表 2.7.6.3-4 薬物動態パラメータ 6
表 2.7.6.3-5 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 6

図の目次

図 2.7.6.3-1 ^{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) 7

3　海外第 I 相試験［CRO-01-28 試験：参考資料 5.3.3.1-2］

標題：健康成人男性を対象とした ^{152}Sm 標識持続放出型ブデソニドマルチマトリックスシステム（MMX）の空腹時単回投与におけるファーマコシンチグラフィ並びに薬物動態により消化管内挙動及び放出を検討する非盲検、単施設、第 I 相パイロット試験

3.1　試験方法

3.1.1　試験の目的

^{152}酸化サマリウム（Sm）標識の持続放出型ブデソニド MMX（FE 999315）（以下、^{152}Sm-FE 999315）9 mg のシンチグラフィ及び薬物動態により、消化管への薬物放出及び吸収を評価し、結腸（標的臓器）において有効成分が高濃度かつ持続的に放出されることを示す。

3.1.2　試験デザイン

本試験は、健康成人を対象とした、非盲検、単施設、第 I 相パイロット試験である。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。

3.1.3　対象

主な選択基準

スクリーニング時に下記の選択基準に合致する者を組入れることとした。

1) 18～45 歳の男性
2) 体格指数（BMI）が 19.1～31.9 kg/m^2 の者
3) バイタルサインが正常（臥位 5 分の収縮期血圧 100～140 mmHg、拡張期血圧 50～90 mmHg、心拍数 45～90 bpm）の者
4) 12 誘導心電図に臨床的に重要な異常がない者
5) 理学的検査及び臨床検査に本試験の目的に影響を及ぼす臨床的に重要な異常がない者
6) 消化管機能が正常な者

主な除外基準

スクリーニング時に下記の除外基準に抵触する者を除外することとした。

1) 治験担当医師により本試験の結果に影響を及ぼす可能性があるアレルギー症状を有すると判断された者、又は薬剤に対するアナフィラキシーの既往がある者
2) 交差感受性（コルチコステロイドに対する過敏症の既往）を有する者
3) 本試験に影響を及ぼす可能性のある腎臓、肝臓、消化管、心血管、血液、呼吸器、内分泌、又は神経系疾患の既往を有する者、試験開始前 1 週間以内に発熱性疾患が認められた者
4) 試験開始前 2 週間以内に薬剤を服用した者（治験担当医師により本試験の評価に影響を及ぼすと判断された薬剤）、特に消化管に影響を及ぼす薬剤を服用した者

5) 試験開始前 1 ヵ月以内にチトクローム P450 3A（CYP3A）誘導薬／阻害薬を服用した者

6) 試験開始前 3 ヵ月以内に放射線診断検査を受けた者（甲状腺スキャン、肺レントゲン検査、コンピューター断層撮影、歯科 X 線撮影等）

7) 試験開始前 1 ヵ月以内に他の臨床試験に参加した者、特に試験開始前 6 ヵ月以内に放射線標識製剤の臨床試験に参加した者

3.1.4 評価項目

1. 主要評価項目
   - 標的臓器（すなわち、上行結腸と下行結腸の間）で放射活性が検出される時間における薬物吸収割合
2. 副次評価項目
   - 胃排出時間
   - 小腸到達時間
   - 小腸通過時間
   - 小腸からの消失
   - 上行結腸到達時間及び滞留時間
   - 横行結腸到達時間及び滞留時間
   - 下行結腸到達時間及び滞留時間
   - 錠剤の崩壊時間
3. 薬物動態パラメータ

   C_{max}、T_{max}、T_{lag}、相対的 T_{max}（T_{max}-T_{lag}）、AUC_{24}、AUC_t、$t_{1/2}$、MAT、MRT
4. 安全性評価項目
   - 有害事象
   - 臨床検査
   - 理学的検査
   - バイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧、心拍数）
   - 12 誘導心電図

3.1.5 評価スケジュール

評価スケジュールを表 2.7.6.3-1 に示す。

表 2.7.6.3-1 評価スケジュール

	Visit 1 Day -14～-1	Visit 2		最終Visit Day 3	追跡調査 1週後
		Day 1	Day 2		
同意取得	X				
被験者背景	X				
ライフスタイル	X				
既往歴及び現病歴	X				
理学的検査	X			X	
前治療及び併用薬	X	X	X	X	
体重、身長	X			X [1]	
血圧、心拍数	X	X	X	X	
心電図	X			X	
血液検査、尿検査	X			X [2]	
摂食（標準食）		X	X		
治験薬投与			X		
薬物動態用採血[3]及び採尿[4]			X	X	
入院		X	X	X	
シンチグラフィ			X	X	
有害事象		X	X	X	X
電話による追跡調査					X

1 体重のみ測定した。
2 ウイルス学的検査及び薬物スクリーニングを除く。
3 投与前、投与後 1、2、3、3.5、4、4.5、5、6、7、8、10、12 及び 24 時間
4 投与前、投与後 0～6、6～12 及び 12～24 時間
［CRO-01-28 試験：添付資料 5.3.3.1-2］から引用

3.1.6 被験者数

目標被験者数：12 例

本試験において統計学的な被験者数の設定は実施しなかった。被験者数 12 例は、放射性標識化合物を使用した非治療的臨床試験に対する規制当局の推奨を考慮し、同様の試験の文献報告を参照し設定した。

3.1.7 統計手法

3.1.7.1 シンチグラフィ及び薬物動態の解析

シンチグラフィ及び薬物動態について、記述統計量を用いて要約した。

3.1.7.2 安全性の解析

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）を用いてコード化した。日本語への読み替えは MedDRA/J Version 23.0 を用いた。

投与後の収縮期及び拡張期血圧並びに心拍数は、paired t 検定を用いてベースラインと比較した。

3.1.8 試験実施期間及び実施医療機関

試験実施期間：2002 年 8 月 6 日～2002 年 8 月 19 日

実施医療機関：オーストリア、1 医療機関

3.2 結果の要約

3.2.1 被験者の内訳

12 例にスクリーニングを実施し、全例を本試験に組入れ、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。

3.2.2 解析したデータセット

全 12 例を解析対象とした。

3.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

12 例は全て白人の健康男性であり、平均年齢〔±標準偏差（SD）〕は 31.75±5.12 歳、平均 BMI は 25.48±3.10 kg/m^2 であった。

3.2.4 服薬遵守状況

全ての被験者が治験薬を服用した。

3.2.5 シンチグラフィ及び薬物動態の結果

3.2.5.1 消化管内挙動

^{152}Sm-FE 999315 の消化管内挙動を表 2.7.6.3-2 に、錠剤の崩壊時間及び崩壊部位を表 2.7.6.3-3 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、錠剤の平均到達時間の範囲は、投与後 6～>24 時間で上行結腸に到達し、12～>24 時間で下行結腸を通過した。各部位を通過する時間は、胃で 0.28～1.95 時間、小腸で 0.62～9.95 時間、回腸で 0.5～12 時間、上行結腸で 3～>15.5 時間、横行結腸で 4～>17 時間、下行結腸で 12～>17 時間であった。

錠剤の崩壊開始部位は主に回腸（5/12 例、41.7%）又は上行結腸及び横行結腸（4/12 例、33.3%）であり、崩壊（平均値±SD）は、投与後 9.48±5.11 時間に始まった。

表 2.7.6.3-2 ^{152}Sm-FE 999315 の消化管内挙動

	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 2.7.6.3-3　錠剤の崩壊時間及び部位

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

3.2.5.2　薬物動態

薬物動態パラメータを表 2.7.6.3-4、標的臓器における吸収及び吸収の割合を表 2.7.6.3-5 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濃度推移並びに消化管内挙動の関連性を図 2.7.6.3-1 に示す。

T_{max}（平均値±SD）は 14.00±7.73 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 2.7.6.3-4　薬物動態パラメータ

	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 2.7.6.3-5　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

	AUC_{colon} (h·pg/mL)	AUC_t (h·pg/mL)	AUC_{colon}/AUC_t ×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

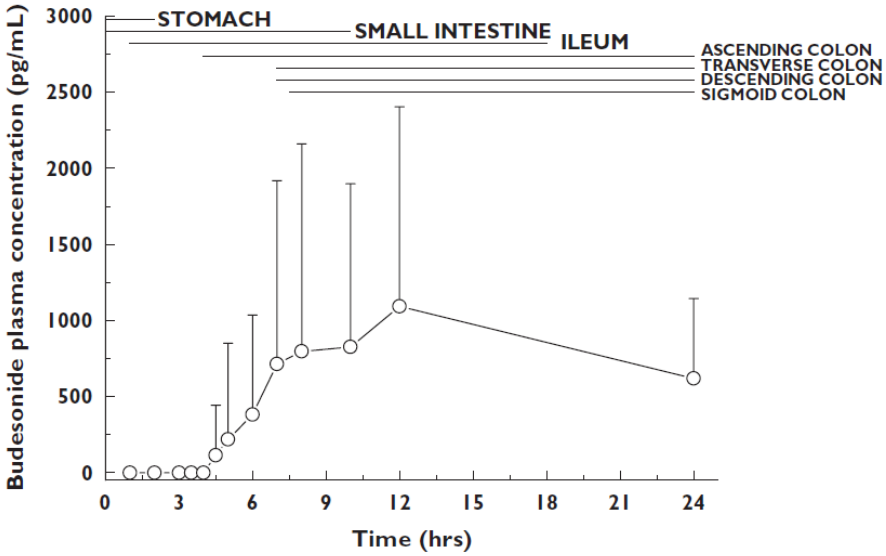


図 2.7.6.3-1　^{152}Sm-FE 999315 9 mg 単回投与後の平均血漿中ブデソニド濃度推移及び消化管到達及び通過時間(2)

3.2.6　安全性の結果

3.2.6.1　治験薬の曝露状況

全 12 例が、^{152}Sm-FE 999315 9 mg を単回経口投与された。

3.2.6.2　有害事象の概要

有害事象は 3 例にそれぞれ頭痛、白血球数増加、CRP 異常が認められた。いずれも治験薬との因果関係は否定された。副作用、重篤な有害事象、中止に至った有害事象は認めらなかった。

3.2.6.3　有害事象

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、転帰についていずれも回復であった。

3.2.6.4　副作用

試験期間を通じて副作用は認められなかった。

3.2.6.5　死亡、その他の重篤な有害事象

試験期間を通じて死亡、その他の重篤な有害事象は認められなかった。

3.2.6.6　中止に至った有害事象

試験期間を通じて中止に至った有害事象は認められなかった。

3.2.6.7 臨床検査

試験期間を通じて臨床検査項目に著明なベースラインからの変化は認められず、臨床的に意義のある異常値は認められなかった。

3.2.6.8 バイタルサイン及び心電図

試験期間を通じてバイタルサイン及び心電図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。

3.2.7 結論

健康成人男性 12 例を対象に、^{152}Sm-FE 999315 9 mg を単回経口投与し、シンチグラフィ並びに薬物動態プロファイルにより、消化管への薬物放出及び吸収を検討した。

^{152}Sm-FE 999315 単回投与後の T_{lag} は 6.79±3.24 時間、T_{max} は 14.00±7.73 時間であった。崩壊は投与後 9.48±5.11 時間に始まり、崩壊部位は主に回腸（41.7%）又は上行結腸及び横行結腸（33.3%）であった。したがって、錠剤の崩壊が検出される前に、マトリックス構造が壊れ、錠剤からの薬物放出が始まることが示唆された。T_{max} と T_{lag} の差は 7.21±5.49 時間であり、当該時間は、薬物のほとんどが放出され、吸収が排泄されるよりも優位になる放出持続時間と考えられる。また、薬物は主に結腸で吸収され、結腸における吸収の割合は 95.9%であった。

上述のとおり、^{152}Sm-FE 999315 単回投与におけるシンチグラフィ及び薬物動態プロファイルを検討した結果、持続放出型ブデソニド MMX（FE 999315、本剤）は、局所的な薬理作用を有し、標的臓器を結腸全体として糖質コルチコイドの放出に適した送達システムであると考えられる。また、本剤の消化管内挙動、崩壊特性並びに薬物動態プロファイルにより、回腸に限局したクローン病より潰瘍性大腸炎の治療に適していることが示唆された。

試験期間を通じて、有害事象は 3 例にそれぞれ軽度の頭痛、白血球数増加、CRP 異常が認められた。いずれも治験薬との因果関係は否定され、いずれも治療なしで回復した。重篤な有害事象、中止に至った有害事象は認められず、^{152}Sm-FE 999315 の忍容性は良好であった。

目次

4 海外第 I 相試験［CRO-PK-03-105試験：参考資料5.3.3.1-3］ 2
4.1 試験方法 2
4.1.1 試験の目的 2
4.1.2 試験デザイン 2
4.1.3 対象 2
4.1.4 評価項目 3
4.1.5 評価スケジュール 4
4.1.6 被験者数 5
4.1.7 統計手法 5
4.1.8 試験実施期間及び実施医療機関 5
4.2 結果の要約 5
4.2.1 被験者の内訳 5
4.2.2 解析したデータセット 5
4.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性 5
4.2.4 服薬遵守状況 6
4.2.5 薬物動態の結果 6
4.2.6 安全性の結果 10
4.2.7 結論 10

表の目次

表 2.7.6.4-1 評価スケジュール 4
表 2.7.6.4-2 薬物動態パラメータ 7
表 2.7.6.4-3 薬物動態パラメータの比較 7
表 2.7.6.4-4 定常状態の薬物動態パラメータ 8
表 2.7.6.4-5 空腹時単回投与及び反復投与後の薬物動態 9
表 2.7.6.4-6 空腹時単回投与及び反復投与後の薬物動態の比 9

図の目次

図 2.7.6.4-1 食事条件別の単回投与後の血漿中濃度−時間推移 6
図 2.7.6.4-2 反復投与時の定常状態における血漿中濃度推移 8

4　海外第Ⅰ相試験［CRO-PK-03-105 試験：参考資料 5.3.3.1-3］

標題：健康成人男性を対象とした新規の持続放出型ブデソニドマルチマトリックスシステム（MMX）9 mg を単回及び反復投与した際の薬物動態及び食事の影響を検討する非盲検、無作為化、単施設、第Ⅰ相薬物動態試験

4.1　試験方法

4.1.1　試験の目的

健康成人男性を対象にブデソニド MMX（FE 999315、以下、本剤）の単回投与における食事の影響、反復投与における定常状態の薬物動態並びに忍容性を検討する。

4.1.2　試験デザイン

本試験は、健康成人男性を対象とした、非盲検、無作為化、単施設、薬物動態試験である。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、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を検討し、安全性及び忍容性を評価した。

第Ⅰ期

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。各食事条件の間に 7 日間の washout 期間を設けた。

空腹時投与の場合は、投与前日から 10 時間以上絶食後、投与日の朝に本剤 9 mg を単回経口投与した。

食後投与の場合は、投与日の朝食は高脂肪食（1000 kcal、総カロリーに対する脂肪の占める割合 50%）とし、摂食を 30 分以内で終了し、摂食後 5 分以内に本剤 9 mg を単回経口投与した。

第Ⅱ期

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。

4.1.3　対象

主な選択基準

スクリーニング時に下記の選択基準に合致する者を組入れることとした。

1) 18～45 歳（同意取得時点）の男性
2) 体格指数（BMI）が 18 kg/m^2 超、30 kg/m^2 未満の者
3) バイタルサインが正常（座位 5 分の収縮期血圧 100～139 mmHg、拡張期血圧 50～89 mmHg、心拍数 50～90 bpm）の者
4) 消化管機能が正常な者（便秘症ではない）

主な除外基準

スクリーニング時に下記の除外基準に抵触する者を除外することとした。

1) 臨床的に意義のある心電図（12 誘導）異常を有する者
2) 本試験に影響を及ぼす可能性のある臨床的な理学的検査の異常を有する者
3) 身体的疾患を示す臨床的に意義のある臨床検査値異常を有する者
4) 治験薬の有効成分及び／又は治験薬成分に対する過敏症を有する、若しくは有すると推定される者、治験担当医師により本試験の結果に影響を及ぼす可能性があるアレルギー症状を有すると判断された者、又は薬剤に対するアナフィラキシーの既往がある者
5) 臨床的に重要な臓器機能障害を有する者
6) 本試験に影響を及ぼす可能性のある腎臓、肝臓、消化管、心血管、血液、呼吸器、内分泌、又は神経系疾患の既往を有する者、特に、胃腸疾患、炎症性腸疾患、乳糖不耐症、新生物の罹患歴がある者
7) 試験開始前 2 週間以内に薬剤を服用した者、特に消化管の生理機能に影響を及ぼす薬剤を服用した者
8) 交差感受性（コルチコステロイドに対する過敏症の既往）を有する者

4.1.4 評価項目

1. 主要評価項目（薬物動態）
   - 第Ⅰ期（食事の影響）：C_{max}、T_{lag}、T_{max}、AUC_t、AUC_{inf}
   - 第Ⅱ期（定常状態の薬物動態）C_{maxss}、C_{minss}、T_{maxss}、$C_{averagess}$、AUC_{ss}、%PTF
2. 副次評価項目（薬物動態）
   - $t_{1/2}$、MRT
3. 安全性評価項目
   - 有害事象
   - 臨床検査
   - 理学的検査
   - バイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧、心拍数）
   - 心電図

4.1.5 評価スケジュール

評価スケジュールを表 2.7.6.4-1 に示す。

表 2.7.6.4-1 評価スケジュール

	Visit 1 Day -14/-1	第Ⅰ期（食事の影響）						第Ⅱ期（反復投与後の薬物動態）		
		Visit 2 Day 0	Visit 3 Days 1～2	1回目 washout	Visit 4 Day 7	Visit 5 Days 8～9	2回目 washout	Visit 6 Day 14	Visit 7 Days 15～23	Visit 8 Day 23 Final
同意取得	X									
被験者背景	X									
ライフスタイル	X									
既往歴及び現病歴	X									
身体的異常	X		X			X				X
前治療及び併用薬	X	X	X		X	X		X	X	X
体重	X									X
身長	X									
バイタルサイン （血圧、心拍数）	X	X	X[1]		X	X[1]			X[2]	X[2]
心電図	X					X			X	X
臨床検査	X					X[3]				X[3]
割付け			X			X				
治験薬の投与[4]			X			X			X	
血漿中薬物濃度測定のための採血			X[5]			X[5]			X[6-7]	X[7]
採便[8]									X	X
有害事象		X	X		X	X		X	X	X[9]

1 バイタルサインは投与前、投与後 12、24 及び 36 時間に測定した。
2 バイタルサインは投与前、Day 22～23 の投与後 12、24 及び 48 時間に測定した。
3 ウイルス学的検査及び薬物乱用検査は除く。
4 本剤 9 mg を 1 錠投与した。
5 薬物動態解析用の採血は投与前、投与後 2、3、4、5、6、7、8、10、12、16、20、24、30、36 及び 48 時間に実施した。
6 薬物動態解析用の採血は、Day 15、17、19 及び 20 の投与前に実施した。
7 薬物動態解析用の採血は、Day 22～23 の投与前、最終投与後 2、3、4、5、6、7、8、10、12、16、20、24、36 及び 48 時間に実施した。
8 毎日実施した（投与後 48 時間まで）。
9 試験終了後 1 週間に電話にて確認した。
［CRO-PK-03-105 試験：添付資料 5.3.3.1-3］から引用

4.1.6 被験者数

目標被験者数：12 例

本試験において統計学的な被験者数の設定は実施しなかった。同様の試験デザインを用いて実施した過去の臨床試験の経験及び米国食品医薬品局（FDA）の薬物動態に及ぼす食事の影響の検討に関するガイダンス(3)に基づき、本剤の薬物動態の評価において十分な被験者数と考えられる。

4.1.7 統計手法

4.1.7.1 解析対象集団

安全性解析対象集団は無作為割付けされた被験者集団と定義した。

4.1.7.2 薬物動態の解析

薬物動態パラメータのうち、対数変換した C_{max} 及び AUC について、有意水準 5%で空腹時投与及び食後投与を比較した。分散分析（ANOVA）により、空腹時投与及び食後投与の AUC 及び C_{max} の幾何平均比並びに 90%信頼区間（CI）を算出し、薬物動態に及ぼす食事の影響の程度を検討した。AUC 及び C_{max} の 90%CI が 80～125%の範囲内の場合、本剤投与における食事の影響はないと判断した。T_{max} については、未変換データに基づきノンパラメトリック手法として Friedman 検定により解析した。

4.1.7.3 安全性の解析

有害事象（臨床的に重要な臨床検査値異常及び心電図の異常を含む）は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 6.1 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。バイタルサインは、有意水準 5%で t 検定によりベースラインと比較した。

4.1.8 試験実施期間及び実施医療機関

試験実施期間：2003 年 5 月 27 日～2003 年 6 月 24 日

実施医療機関：スイス、1 医療機関

4.2 結果の要約

4.2.1 被験者の内訳

15 例にスクリーニングを実施し、そのうち 12 例を本試験に組入れ、空腹時投与先行群に 6 例又は食後投与先行群に 6 例を無作為に割付けた。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。

4.2.2 解析したデータセット

治験実施計画書からの重大な逸脱はなく、全 12 例が解析対象となった。

4.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

解析対象となった 12 例は全て白人の健康男性であり、平均年齢〔±標準偏差（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［CRO-PK-03-105 試験：添付資料 5.3.3.1-3 Table 14.1.1］。

4.2.4　服薬遵守状況

空腹時投与及び食後投与のいずれにおいても、全ての被験者が治験薬を服用した。

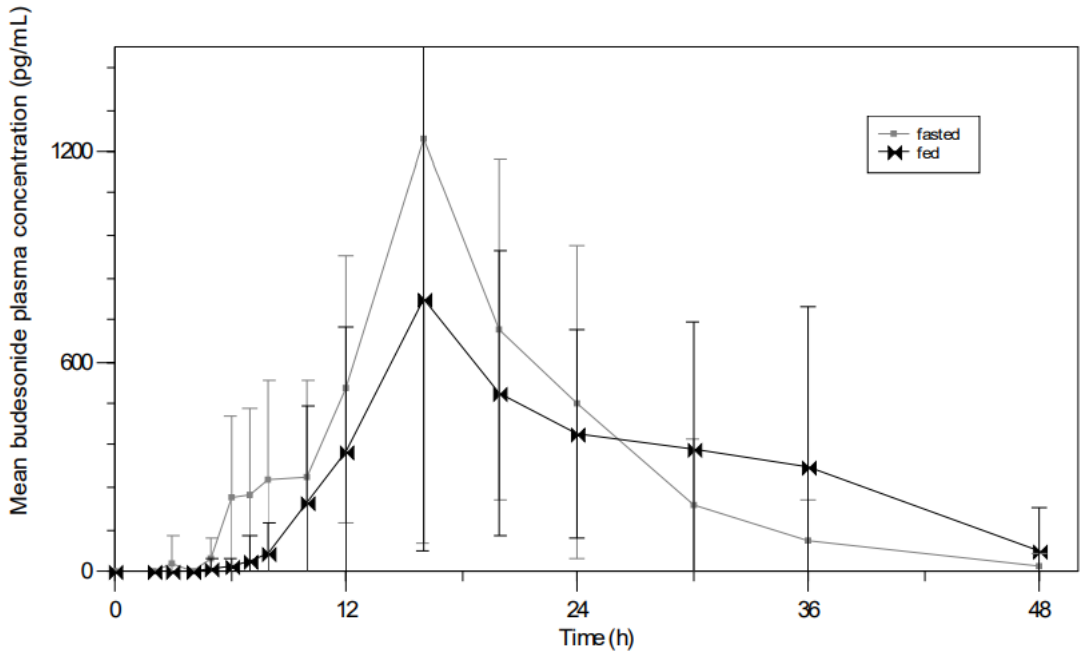
4.2.5　薬物動態の結果

4.2.5.1　食事の影響

空腹時投与及び食後投与の血漿中濃度の推移を図 2.7.6.4-1、薬物動態パラメータを表 2.7.6.4-2、食事条件における薬物動態パラメータの比較を表 2.7.6.4-3 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（ANOVA、C_{max}：p=0.0149、AUC_t：p=0.0078）。食後及び空腹時の C_{max} の幾何平均比の 90%CI は 59.26～113.96%、AUC_t の幾何平均比の 90%CI は 66.87～130.87%であり、いずれも同等性の基準の範囲（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、臨床的に重要な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 2.7.6.4-1　食事条件別の単回投与後の血漿中濃度−時間推移

表 2.7.6.4-2　薬物動態パラメータ

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 2.7.6.4-3　薬物動態パラメータの比較

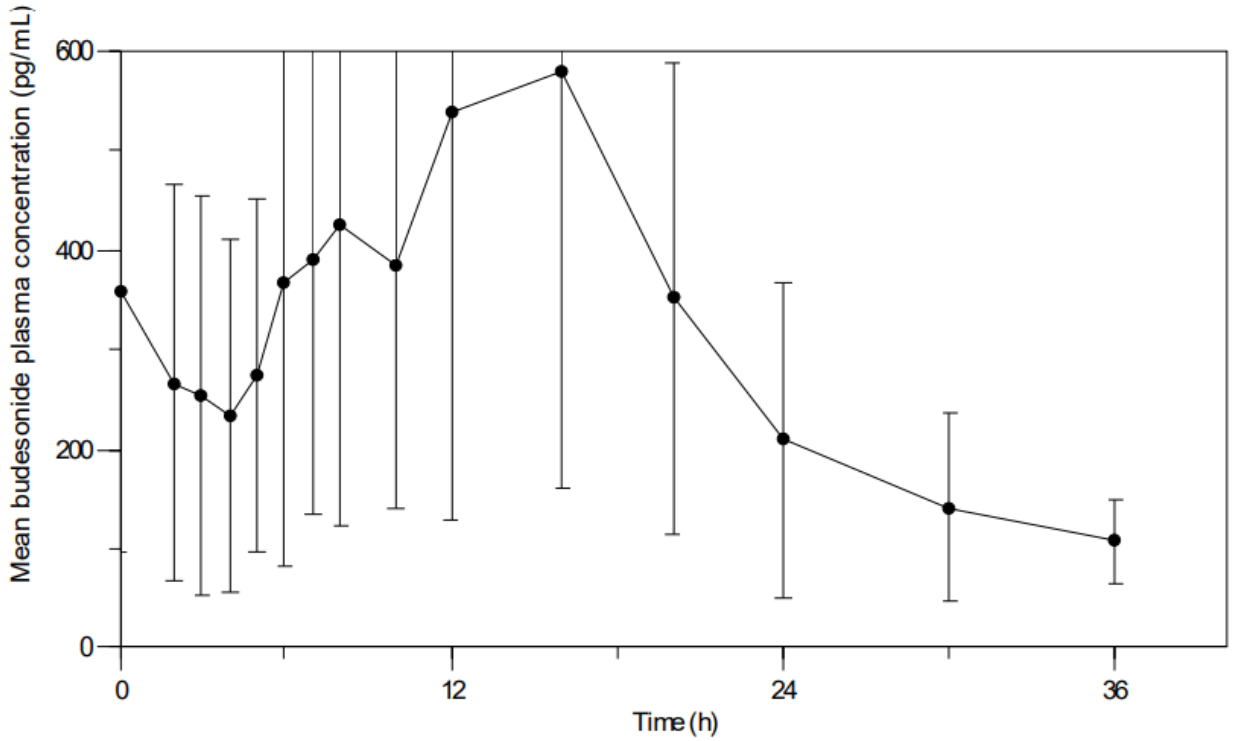
	C_{max}	AUC_t	T_{max}
ANOVA			
Condition	0.3021	0.7262	
Sequence	0.8369	0.9619	
Subject	0.0149	0.0078	
Period	0.6039	0.3729	
幾何平均比の90%CI（食後投与 vs. 空腹時投与）	(59.26,113.96)	(66.87,130.87)	
Schuirmanns t-test	tL=-0.15, tU= 2.40	tL=-0.85, tU= 1.57	
Friedman test			Chi-square(1)=3.571, p=0.059

C_{max} 及び AUC_t は、ANOVA（対数変換されたデータを用いたクロスオーバーデザインのためのラテン二乗解析）を用いて解析した。このモデルを用いて、食後投与と空腹時投与の間の母集団幾何平均値の比の 90%CI を算出した。
また、C_{max} 及び AUC_t を Schuirmanns の 2 つの片側 t-test で解析したところ、t (0.05, 11)=-1.796 となった。
T_{max} はノンパラメトリックな Friedman 検定を用いて解析した。
［CRO-PK-03-105 試験：添付資料 5.3.3.1-3 Table 14.2.6］から引用

4.2.5.2　定常状態の薬物動態

反復投与時の血漿中濃度推移を図 2.7.6.4-2、薬物動態パラメータを表 2.7.6.4-4 に示す。

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。



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 2.7.6.4-2　反復投与時の定常状態における血漿中濃度推移

表 2.7.6.4-4　定常状態の薬物動態パラメータ

	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

4.2.5.3　単回投与及び反復投与の薬物動態の比較

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 2.7.6.4-5 及び表 2.7.6.4-6 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 2.7.6.4-5　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 2.7.6.4-6　空腹時単回投与及び反復投与後の薬物動態の比

	Parameter	C_{max}	AUC_t
ANOVA			
	Treatment	0.1296	0.0828
	Subject	0.049985	0.0937
	幾何平均比の90%CI（定常状態 vs. 空腹時）	(47.88,103.44)	(46.58,97.71)
Schuirmanns t-test		tL= 0.60, tU= 2.68	tL= 0.83, tU= 2.99

C_{max} 及び AUC は、ランダム被験者効果を用いた ANOVA モデルを用いて解析した。このモデルを用いて、定常状態と空腹時の間の母集団幾何平均値の比の 90%CI を算出した。
また、C_{max} 及び AUC_t を Schuirmanns の 2 つの片側 t-test で解析したところ、t (0.05, 11)=-1.796 となった。
［CRO-PK-03-105 試験：添付資料 5.3.3.1-3 Table 14.2.10］から引用

4.2.6 安全性の結果

4.2.6.1 治験薬の曝露状況

全 12 例が、第Ⅰ期では空腹時及び食後に本剤 9 mg 1 錠を単回投与され、第Ⅱ期では空腹時に本剤 9 mg 1 錠を 7 日間反復投与された。

4.2.6.2 有害事象の概要

試験期間を通じて、有害事象が 1 例のみに認められた。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。

4.2.6.3 有害事象

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、処置なく 1 時間後に回復した。重症度は軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。

4.2.6.4 副作用

試験期間を通じて副作用は認められなかった。

4.2.6.5 死亡、その他の重篤な有害事象

試験期間を通じて死亡、その他の重篤な有害事象は認められなかった。

4.2.6.6 中止に至った有害事象

試験期間を通じて中止に至った有害事象は認められなかった。

4.2.6.7 臨床検査

最終 Visit における臨床検査の結果において、重要なベースラインからの変化は認められず、臨床的に意義のある異常値は認められなかった。

4.2.6.8 バイタルサイン及び心電図

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）に臨床的に意義のある変化は認められなかった。また、心電図も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。

4.2.7 結論

健康成人男性 12 例を対象に、本剤 9 mg 単回投与後の薬物動態に及ぼす食事の影響、7 日間反復投与における定常状態の薬物動態、並びに安全性及び忍容性を評価した。

本剤 9 mg 単回経口投与後、ブデソニドは緩やかに吸収された。本剤 9 mg を単回投与した際の食後及び空腹時の C_{max} の幾何平均比の 90%CI は 59.26～113.96%、AUC_t の幾何平均比の 90%CI は 66.87～130.87%であり、いずれも同等性の基準の範囲（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。T_{max}（平均値）は、空腹時と比べ食後では遅延したが、食後及び空腹時の T_{max} に統計学的な有意差は認められなかった（Friedman 検定、p=0.059）。

反復投与における定常状態の C_{maxss}（平均値±SD）は 891.3±394.1 pg/mL、AUC_{ss} は 9295.2±3694.2 h·pg/mL、T_{maxss} は 0～16 時間であった。

また、単回投与後（空腹時）及び反復投与後（空腹時）の薬物動態を比較した結果、AUC_{ss}/AUC_{inf} は 0.82±0.47、C_{maxss}/C_{max} は 0.87±0.51 であり、7 日間の反復投与においてブデソニドの蓄積は認められなかった。

試験期間を通じて、有害事象は軽度の悪心が 1 例にのみに認められ、治験薬との因果関係は否定された。本試験において、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ず、本剤 9 mg の忍容性は良好であった。

目次

5 国内第Ⅲ相試験［000234試験：評価資料5.3.5.1-1］.....3
5.1 試験方法.....3
5.1.1 試験の目的.....3
5.1.2 試験デザイン.....3
5.1.3 対象.....4
5.1.4 評価項目.....5
5.1.5 評価スケジュール.....7
5.1.6 被験者数.....8
5.1.7 統計手法.....8
5.1.8 試験実施期間及び実施医療機関.....11
5.2 結果の要約.....11
5.2.1 被験者の内訳.....11
5.2.2 解析したデータセット.....11
5.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性.....12
5.2.4 服薬遵守状況.....15
5.2.5 有効性の結果.....15
5.2.6 安全性の結果.....26
5.2.7 結論.....35

表の目次

表 2.7.6.5-1 評価スケジュール.....7
表 2.7.6.5-2 被験者の内訳（ITT 解析対象集団）.....11
表 2.7.6.5-3 解析したデータセット.....12
表 2.7.6.5-4 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）.....12
表 2.7.6.5-5 潰瘍性大腸炎の病歴（ITT 解析対象集団）.....14
表 2.7.6.5-6 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）.....16
表 2.7.6.5-7 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（PP 解析対象集団）.....16
表 2.7.6.5-8 投与後 8 週時の UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量〔Completer（FAS）〕.....17
表 2.7.6.5-9 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）.....17
表 2.7.6.5-10 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〔Completer（FAS）〕.....18
表 2.7.6.5-11 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.....19
表 2.7.6.5-12 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）〕.....22
表 2.7.6.5-13 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）〕.....23
表 2.7.6.5-14 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）〕.....24
表 2.7.6.5-15 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）〕.....25
表 2.7.6.5-16 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）〕.....26

表 2.7.6.5-17 治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）.....26
表 2.7.6.5-18 有害事象の概要（安全性解析対象集団）.....27
表 2.7.6.5-19 有害事象（2%以上）（安全性解析対象集団）.....28
表 2.7.6.5-20 重度の有害事象（安全性解析対象集団）.....28
表 2.7.6.5-21 副作用（2%以上）（安全性解析対象集団）.....29
表 2.7.6.5-22 糖質コルチコイド作用（投与後 8 週時：Visit 5／試験終了時）（安全性解析対象集団）.....30
表 2.7.6.5-23 重篤な有害事象（安全性解析対象集団）.....31
表 2.7.6.5-24 重篤な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）.....32
表 2.7.6.5-25 中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）.....33

5　国内第Ⅲ相試験［000234 試験：評価資料 5.3.5.1-1］

標題：軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者に FE 999315 を 8 週間投与した際における有効性及び安全性を評価する第Ⅲ相、多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較試験

5.1　試験方法

5.1.1　試験の目的

主目的

軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者に FE 999315（以下、本剤）9 mg 及び 6 mg を 8 週間投与した際の有効性について、アサコール 3600 mg に対する非劣性を検証する。

副次目的

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 8 週間投与した際の寛解導入、臨床的改善、内視鏡的改善及び安全性を評価し、アサコール 3600 mg と比較する。

5.1.2　試験デザイン

本試験は、日本人の軽症～中等症の活動期大腸炎患者を対象とした多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較試験である。本試験では、本剤 9 mg 及び 6 mg のアサコール 3600 mg に対する非劣性を検証し、並びに有効性及び安全性を評価した。

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-アミノサリチル酸（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。

スクリーニング後、本試験に適格な被験者は下記の 3 群に無作為に割付けられた。

- 本剤 6 mg 群（以下、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）
- 本剤 9 mg 群（以下、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）

本試験では被験者を上記の 3 群に無作為に割付け、二重盲検下でダブルダミー法を用いて、各被験者に、本剤又はプラセボ錠を 1 日 1 錠、及びアサコール又はアサコールプラセボ錠を 9 錠投与した。

なお、潰瘍性大腸炎の症状を管理するための緊急の治療薬の使用は可とした。

試験期間中（Visit 1、スクリーニング検査来院から Visit 5 まで）、治験薬以外の潰瘍性大腸炎の治療、全身性のシプロフロキサシン及びメトロニダゾール（その他の全身性抗菌剤についても出来る限り併用を避けること）、治験薬以外のステロイド剤、経直腸製剤、消化管運動機能改善薬（内視鏡検査の前処置に用いる場合は除く）、腸運動抑制薬（内視鏡検査の前処置に用いる場合は除く）、チトクローム P450 3A4（CYP3A4）、5 及び 7 阻害薬並びに誘導薬、止瀉薬、便秘薬（内視鏡検査の前処置に用いる場合は除く）、過敏性腸症候群治療薬、他の治験薬及び／又は治験機器（Visit 6 まで使用禁

止）、生ワクチンの併用を禁止した。なお、以前から 5-ASA 経口剤の投与を受けている被験者については、スクリーニング期間中は Day 0 の 1 日前まで、同量又は減量した投与量で投与を継続してもよいこととし（増量は不可とした）、Day 0 の 5-ASA 経口剤の投与は不可とした。

試験期間中、被験者は治験実施医療機関にてスクリーニング 1 回（Visit 1）、二重盲検期 4 回（Visit 2：Day 0、Visit 3：Day 14、Visit 4：Day 28、Visit 5：Day 56 又は早期中止時）、安全性評価の追跡調査（Visit 6：Visit 5 の 2 週間後）の計 6 回の観察来院を行うこととした。Visit 5（Day 56）以前に試験を中止した被験者には、中止後可能な限り迅速に来院し、最終 Visit（最終投与時来院）の評価を実施するよう依頼した。重篤な有害事象又は治験薬と合理的な因果関係があると判断された有害事象について、回復するか又は被験者の医学的状態が安定するまで追跡した。

5.1.3 対象

主な選択基準

スクリーニング時に下記の選択基準に合致する患者を組入れることとした。

1) 6 ヵ月間以上の潰瘍性大腸炎の罹患歴を有する 16～75 歳（同意取得時）の患者（性別は問わない）
2) 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

主な除外基準

スクリーニング時に下記の除外基準に抵触する患者を除外することとした。

1) 限局性遠位直腸炎〔上部直腸（Ra）及び／若しくは下部直腸（Rb）に限局性の炎症〕の患者
2) 感染性大腸炎患者
3) 中毒性巨大結腸の既往歴又は現病歴を有する患者
4) 結腸切除（虫垂切除は除外）の既往歴を有する患者
5) 臨床的に重要な血液学的異常を有する患者
6) Visit 2 来院前 2 週間以内に 5-ASA 経口剤（サラゾスルファピリジンを含む）の投与を開始した又は投与量を増加した患者
7) Visit 2 来院前 4 週間以内に全身性（経口、静脈内又は筋肉内）ステロイド若しくは経直腸ステロイド（注腸、坐薬など）を使用した患者
8) Visit 2 来院前 8 週間以内に免疫抑制剤を使用した患者
9) Visit 2 来院前 12 週間以内に抗腫瘍壊死因子（TNF）α 抗体製剤を使用した患者
10) Visit 2 来院前 4 週間以内に血球成分除去療法〔例：白血球除去療法（LCAP）、選択的顆粒球・単球吸着除去療法（GCAP／GMA）〕を受けた患者
11) Visit 2 来院前 1 週間以内に全身性抗菌薬を使用した患者
12) Visit 1 来院（スクリーニング検査来院）時点で経直腸製剤〔注腸剤、坐剤など（5-ASA 製剤を含む）内視鏡検査の前処置に用いる場合は除く〕を併用している患者
13) Visit 1 来院（スクリーニング検査来院）時点で CYP3A4 誘導薬又は CYP3A4 阻害薬（例、ケトコナゾール）を併用している患者

14) Visit 2 来院前 4 週間以内に生ワクチンを使用した患者

15) 肝硬変、又は明らかな肝若しくは腎の疾患・機能不全がある患者、及び／又は血液生化学検査項目に重度の異常〔例、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、γ-グルタミルトランスペプチターゼ（γ-GTP）が基準値上限の 2 倍、若しくは推算糸球体濾過量（eGFR）60 mL/min/1.73 m^2 未満〕が見られる患者

16) ステロイド製剤及び／又は 5-ASA 製剤に不耐性の患者

17) 胃無酸症患者

18) ステロイド製剤及び／又は免疫抑制剤による治療を必要とする局所又は全身合併症、若しくは他の病的状態を有する患者

19) 1 型糖尿病患者又はコントロール不良と診断される糖尿病患者

20) 緑内障患者

5.1.4 評価項目

1. 有効性主要評価項目

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）

2. 有効性副次評価項目

- 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・内視鏡的寛解は、投与後 8 週時の UCDAI 総スコアが 1 以下で、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

- 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で 0 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

  臨床的改善は、投与 8 週時の UCDAI 総スコアがベースラインから 3 以上減少である

- 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

  内視鏡的改善は、投与後 8 週時の UCDAI の粘膜所見サブスコアがベースラインから 1 以上減少である

- 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

  臨床的寛解は、UCDAI の血便サブスコア、排便回数サブスコアが 0 である

- 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

  内視鏡的寛解は、投与後 8 週時に UCDAI の粘膜所見サブスコアが 0 である

- 投与後 2、4 及び 8 週時の partial UCDAI スコアのベースラインからの変化量

  partial UCDAI スコアは、血便サブスコア、排便回数サブスコア、医師による全般的評価サブスコアの合計である

3. 安全性評価項目

- 有害事象
- 臨床検査〔血漿中コルチゾール濃度、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）濃度を含む〕
- 理学的検査
- バイタルサイン（5 分間安静後の収縮期及び拡張期血圧、脈拍数、体温）
- 糖質コルチコイド作用

5.1.5 評価スケジュール

評価スケジュールを表 2.7.6.5-1 に示す。

表 2.7.6.5-1 評価スケジュール

Visit	スクリーニング期間	投与期間				追跡調査期間
	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5 （最終投与時来院）	Visit 6
	Day -21 ～-7	Day 0	Day 14±3	Day 28±5	Day 56±5 又は 早期中止[2]	最終投与時来院後 2週間±5日
同意取得	X[1]					
患者背景	X					
病歴及び手術歴	X					
潰瘍性大腸炎の既往歴	X					
身長・体重測定	X					
理学的検査	X	X[3]	X	X	X	X
選択基準・除外基準	X	X[3]				
無作為割付け		X[4]				
糖質コルチコイド作用評価	X		X	X	X	X
採血（血液学的検査及び血液生化学的検査）[5,6]	X	X[3,7]	X[7]	X[7]	X	
血漿コルチゾール[8]		X[3]	X[3]	X[3]	X	X
DHEA-S		X[3]	X[3]	X[3]	X	X
便検体採取	X					
尿検体採取[5]	X	X[3]	X	X	X	
妊娠検査（女性のみ）[9]	X	X[3]			X	
バイタルサイン[10]	X	X[3]	X	X	X	X
有害事象	X[11]	X	X	X	X	X
前治療薬・併用薬	X	X	X	X	X	X
S状結腸内視鏡検査（写真）[12]		X[3]			X[2]	
UCDAI[13]		X[3]	X[14]	X[14]	X[2]	
被験者日誌の交付	X[15]	X	X	X		
被験者日誌の評価及び回収		X[3,17]	X	X	X	
治験薬の交付[16]		X	X	X		
服薬遵守の確認			X	X	X	
未使用薬の回収			X	X	X	

1 被験者は Visit 1 前又は Visit 1 当日に同意書に署名した。
2 早期中止になった被験者については、これらの評価を可能な限り実施した。
可能であれば追跡調査項目の評価（Visit 6）を実施した。
3 評価は、治験薬投与前に実施した。
4 同意書に署名し、適格性基準を満たした被験者のみ、Visit 2 に1：1：1 の割合で投与群（本剤 9 mg、本剤 6 mg 又はアサコール 3600 mg）に無作為に割付けた。
5 血液及び尿検体は Visit 2～Visit 5 の空腹時に採取した。
Visit 2 及び Visit 5 での血液及び尿検体の採取は、S 状結腸内視鏡検査の前処置の開始前に実施した（可能な限り）。
6 血液学的検査の検査項目は以下のとおりとした。赤血球（RBC）、白血球（WBC）、血小板、ヘモグロビン、ヘマトクリット。
生化学的検査の検査項目は以下のとおりとした。総ビリルビン、AST、ALT、γ-GTP、アルカリホスファターゼ（ALP）、クレア

チニン、eGFR、尿素〔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-コレステロール（HDL-C）、トリグリセライド、ナトリウム（Na）、カリウム（K）。
7 被験者は血液検体採取後に食事を摂取した。食後、被験者は朝の分の治験薬を服薬した。
8 血漿コルチゾール測定のための血液検体は午前 8～10 時に各被験者から採取した。被験者は空腹状態（10 時間以上絶食）であることとした。
9 妊娠の可能性のある女性のみ。尿（ディップスティック）妊娠検査薬を使用した。
10 バイタルサインは体温、脈拍及び 5 分間安静後の血圧とした。
11 同意取得前に発現した好ましくない及び意図しない徴候、症状又は疾患は、電子症例報告書（eCRF）の病歴の欄に記入した。
12 被験者は空腹状態（10 時間以上絶食）であることとした。治験責任医師等が、潰瘍性大腸炎の評価において臨床的に必要と判断する場合は、S 状結腸より口側の内視鏡検査を可能とした。治験責任医師等の判断により、被験者に腸管洗浄剤を投与した。
13 排便回数及び血便に関するスコアは、被験者日誌の記載データに基づき、当該評価来院日の直前 5 日間の平均値で算出した（最低でも 3 日間分のスコアを必要とした）。排便回数及び血便に関するスコアを算出するための当該評価来院日の直前 5 日間からは、大腸内視鏡検査の前処置日及び大腸内視鏡検査日を除外した。
14 partial UCDAI スコア（内視鏡的粘膜所見サブスコア以外）を使用した。
15 被験者日誌には Day －21（スクリーニング来院日）～－1 まで、被験者の症状を記録した。
16 被験者は Visit 2、Visit 3 及び Visit 4 のその日の初回服薬時に 4 錠（FE 999315 又はプラセボ 1 錠＋アサコール又はアサコールプラセボ 3 錠）の薬剤を内服した。
17 通常の排便回数について被験者に確認した。
［000234 試験：評価資料 5.3.5.1-1 Table 5-2］から引用

5.1.6 被験者数

目標被験者数：273 例（各群 91 例）

本試験は、日本人の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 に対する非劣性を検証する試験である。試験全体の検出力は 80%、全体の有意水準 5%の両側検定を行うこととした。

本剤 9 mg のアサコール 3600 mg に対する非劣性を検証するため、PROC POWER（SAS® プロシジャ）を用い、以下の条件のもと、症例数設計を行った。

- 主要評価項目は投与後 8 週時の UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量とした。
- 非劣性マージンは、1.3 と設定した。
- 対立仮説に基づき、本剤 9 mg とアサコール 3600 mg の UCDAI 総スコアのベースラインからの平均変化量を同じとした。
- 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関する標準偏差を 2.6（σ）とした。
- 検出力を 90%とした。
- 有意水準 5%（両側検定）とした。
- 投与期間中の脱落率を 5%とした。

上記の仮定に基づき、1：1 の割合で割付ける場合、9 mg 群及びアサコール群各 91 例（計 182 例）の被験者が必要となる。したがって、合計 273 例を 1：1：1 の割合で 9 mg 群、6 mg 群及びアサコール群に無作為に割付ける必要がある。

5.1.7 統計手法

5.1.7.1 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）投与に基づき行った。

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 サブ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）投与に基づき行った。

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き行った。

安全性解析対象集団：安全性解析対象集団は、同意書に署名し、治験薬を少なくとも 1 回投与された全ての被験者を含めた集団と定義した。解析は実際に投与された投与群に基づき行った。

5.1.7.2 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。なお、Completer（FAS）を対象とした解析では、欠測値を補完しなかった。Completer とは試験完了例を示す。

5.1.7.3 有効性の解析

有効性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、感度分析として、PP 解析対象集団を対象に主解析と同様の解析を実施し、また、Completer（FAS）を対象に欠測値を補完せず主解析と同様の解析を実施した。

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

有効性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、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
- 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：

粘膜所見について、治験担当医師が判定した UCDAI の粘膜所見サブスコアを用いて、主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、主要評価項目における事前に規定した部分集団解析、副次評価項目の解析、並びに、治験担当医師が判定した UCDAI の粘膜所見サブスコアを用いた投与後 8 週時の UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量を解析した。

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、追加の部分集団解析（現在の再燃の期間、アサコールの 1 日投与量、ベースラインの UCDAI の血便サブスコアが 2 以上、ベースラインの UCDAI の血便サブスコアが 3、独立中央判定委員会が判定したベースラインの UCDAI の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ベースラインの UCDAI の粘膜所見サブスコアが 3、治験担当医師が判定したベースラインの UCDAI の粘膜所見サブスコアが 2 以上、治験担当医師が判定したベースラインの UCDAI の粘膜所見サブスコアが 3、平均排便回数、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、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／免疫抑制剤／抗 TNFα 抗体製剤を使用）を実施した。

5.1.7.4　安全性の解析

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 20.0 の器官別大分類（SOC）及び基本語（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。糖質コルチコイド作用、バイタルサイン及び臨床検査（血漿中コルチゾール濃度、血清中 DHEA-S 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。また、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。

5.1.8 試験実施期間及び実施医療機関

試験実施期間：2018 年 3 月 16 日～2020 年 5 月 26 日

実施医療機関：日本、72 医療機関

5.2 結果の要約

5.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.5-2 に示す。

本試験では、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、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 2.7.6.5-2 被験者の内訳（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	(%)
スクリーニング							385	
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：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

5.2.2 解析したデータセット

解析したデータセットを表 2.7.6.5-3 に示す。

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。そのうち、各群 1 例の計 3 例が治験実施計画書の重大な逸脱により PP 解析対象集団から除外され、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。

表 2.7.6.5-3　解析したデータセット

	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	(%)
ITT解析対象集団	92	(100.0)	91	(100.0)	91	(100.0)	274	(100.0)
FAS	92	(100.0)	91	(100.0)	91	(100.0)	274	(100.0)
PP解析対象集団	91	(98.9)	90	(98.9)	90	(98.9)	271	(98.9)
安全性解析対象集団	92	(100.0)	91	(100.0)	91	(100.0)	274	(100.0)

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 7-2］から引用

5.2.3　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性を表 2.7.6.5-4 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。PP 解析対象集団でも同様の傾向であった。

表 2.7.6.5-4　人口統計学的及び他の基準値の特性（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 (%)				
女性	35 (38.0)	45 (49.5)	44 (48.4)	124 (45.3)
男性	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)
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

潰瘍性大腸炎の病歴を表 2.7.6.5-5 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 総スコアについて、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 2.7.6.5-5　潰瘍性大腸炎の病歴（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	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	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	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)
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)

	FE 999315 9 mg (N=92)	FE 999315 6 mg (N=91)	アサコール3600 mg (N=91)	計 (N=274)
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、%：被験者の割合
［000234 試験：評価資料 5.3.5.1-1 Table 7-4、Table 7-5］から引用

5.2.4 服薬遵守状況

試験期間中の錠剤（本剤及びそのプラセボ）及びカプセル（アサコール及びそのプラセボ）の服薬率は、それぞれ 99.9±0.73%及び 98.5±2.89%であった。いずれの投与群も服薬率は極めて高く、服薬遵守状況について投与群間に顕著な差は認められなかった［000234 試験：評価資料 5.3.5.1-1 Table 8-2］。

5.2.5 有効性の結果

5.2.5.1 主要評価項目（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）

主解析

FAS における独立中央判定委員会が判定した粘膜所見サブスコアを用いた投与後 8 週時の UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.5-6 に示す。

FAS を対象に LOCF を適用した主解析において、独立中央判定委員会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 -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。投与群間の比較では、9 mg 群及びアサコール群の投与群間差及びその 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。

表 2.7.6.5-6　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）

	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

感度分析（PP 解析対象集団）

PP 解析対象集団における独立中央判定委員会が判定した粘膜所見サブスコアを用いた投与後 8 週時の UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.5-7 に示す。

PP 解析対象集団を対象に実施した感度分析において、独立中央判定委員会が判定した粘膜所見サブスコアを用いた投与後 8 週時の UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量（調整平均）は、9 mg 群-0.86、アサコール群-1.40、投与群間差及びその 95%CI は 0.54〔95%CI（-0.26,1.33）〕であり、95%CI の上限値は非劣性マージンの 1.3 を下回らなかった。PP 解析対象集団を用いた感度分析の結果は、FAS と同様であった。

表 2.7.6.5-7　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（PP 解析対象集団）

	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	90	-0.86 (-1.42 ; -0.30)	0.54 (-0.26 ; 1.33)	0.1846
FE 999315 6 mg	90	-0.02 (-0.58 ; 0.54)	1.37 (0.58 ; 2.17)	0.0008
アサコール3600 mg	89	-1.40 (-1.96 ; -0.83)		
Full model - type 3 test				
		Baseline Covariate		0.0169
		Treatment		0.0031

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 9-4］から引用

感度分析〔Completer（FAS）〕

Completer（FAS）における独立中央判定委員会が判定した粘膜所見サブスコアを用いた投与後 8 週時の UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.5-8 に示す。

Completer（FAS）を対象に実施した感度分析において、独立中央判定委員会が判定した粘膜所見サブスコアを用いた投与後 8 週時の UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量（調整平均）は、9 mg

群-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。

表 2.7.6.5-8　投与後 8 週時の UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量〔Completer（FAS）〕

	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

探索的解析

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

FAS における治験担当医師が判定した粘膜所見サブスコアを用いた投与後 8 週時の UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.5-9 に示す。

FAS における治験担当医師が判定した粘膜所見サブスコアを用いた投与後 8 週時の UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量（調整平均）は、9 mg 群-0.80、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 2.7.6.5-9　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）

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

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

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

Completer（FAS）における治験担当医師が判定した粘膜所見サブスコアを用いた投与後 8 週時の UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.5-10 に示す。

Completer（FAS）における治験担当医師が判定した粘膜所見サブスコアを用いた投与後 8 週時の UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量は、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、95%CI の上限値は非劣性マージンの 1.3 を下回った。

表 2.7.6.5-10 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〔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

独立中央判定委員会及び治験担当医師が判定した粘膜所見サブスコアの一致割合

事後解析として、投与後 8 週時における独立中央判定委員会が判定した粘膜所見サブスコアと治験担当医師が判定した粘膜所見サブスコアの一致割合を評価した。

独立中央判定委員会及び治験担当医師の粘膜所見サブスコア判定の要約を表 2.7.6.5-11 に示す。

FAS において、投与後 8 週時（Visit 5／試験終了時）の独立中央判定委員会と治験担当医師の粘膜所見サブスコアの判定の一致割合は、約 62%（スコア 0、1、2、3 の合計）であった。この一致割合は、Baron ら(4)及び松井らの報告(5)における約 60%と同程度であり、本試験において治験担当医師による粘膜所見サブスコアを用いて本剤の有効性を評価することは妥当であると考えられる。

表 2.7.6.5-11 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

		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

部分集団解析

主要評価項目について、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。

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。

そのうち、FAS において、年齢 65 歳未満、罹病期間が 5 年未満、過去 2 年間の再燃の回数が 3 回以上、現在の再燃の期間が 6 ヵ月以上、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各部分集団で、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）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。

また、事後解析として、Completer（FAS）を対象に FAS と同様に事前に規定した部分集団解析を実施した結果、以下の部分集団において、主要評価項目（独立中央判定委員会が判定した粘膜所見サブ

スコアを用いた投与後 8 週時の UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量）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。

- 男性患者
- 年齢 65 歳未満
- ベースラインの UCDAI 総スコアが 6 以上
- 罹病期間が 5 年未満
- 過去 2 年間の再燃の回数が 1 又は 2 回
- 現在の再燃の期間が 6 ヵ月以上
- スクリーニング時の臨床経過による分類が慢性持続型
- 病変の拡がりによる病型分類が直腸炎以外
- Visit 1 から治験薬投与までに 5-ASA 製剤の投与量が 3600 mg 以下

また、FAS 及び Completer（FAS）を対象に、ベースラインの UCDAI サブスコア別の部分集団解析を実施した。その結果、以下の部分集団において、主要評価項目（独立中央判定委員会が判定した粘膜所見サブスコアを用いた投与後 8 週時の UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量）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（投与前又は後 3 日間の平均排便回数が 5 回／日を上回る）

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（投与前又は後 3 日間の平均排便回数が 5 回／日を上回る）

さらに、FAS 及び Completer（FAS）を対象に、Visit 1 までの過去 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 までの過去 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 抗体製剤の投与（有無）、現在の再燃の期間が 2 ヵ月未満又は 2 ヵ月以上の部分集団解析を実施した。その結果、以下の部分集団において、主要評価項目（独立中央判定委員会が判定した粘膜所見サブスコアを用いた投与後 8 週時の UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量）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：

- 現在の再燃の期間が 2 ヵ月以上

Completer（FAS）：

- Visit 1 までの過去 3 年以内に潰瘍性大腸炎治療薬として 5-ASA 製剤のみの投与でない
- Visit 1 までの過去 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 抗体製剤の投与を受けていない
- 現在の再燃の期間が 2 ヵ月未満

したがって、上記の各部分集団においては、本剤 9 mg とアサコール 3600 mg の寛解導入効果は同程度であったことが示唆された。

5.2.5.2 副次評価項目

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 週時に臨床的・内視鏡的寛解が認められた被験者の割合を評価した。臨床的・内視鏡的寛解は、投与後 8 週時に UCDAI 総スコアが 1 以下で、UCDAI の血便サブスコア、排便回数サブスコア、粘膜所見サブスコアが 0 と定義した。

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を表 2.7.6.5-12 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 2.7.6.5-12 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）〕

	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

投与後 8 週時に臨床的改善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を評価した。臨床的改善は、UCDAI 総スコアがベースラインから 3 以上減少と定義した。

投与後 8 週時に臨床的改善が認められた被験者の割合を表 2.7.6.5-13 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も統計学的な有意差は認められなかった（オッズ比 0.51、ロジスティック回帰分析、p=0.0539）。

Completer（FAS）を対象に実施した事後解析では、投与後 8 週時に臨床的改善が認められた被験者の割合（調整値）は、9 mg 群 44%、6 mg 群 31%、アサコール群 36%であり、9 mg 群及びアサコール群の臨床的改善が認められた被験者の割合は同程度であった。9 mg 群とアサコール群間に統計学的な有意差は認められなかった（オッズ比 1.40、ロジスティック回帰分析、p=0.3294）。同様に、6 mg 群とアサコール群間にも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 2.7.6.5-13 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）〕

	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

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 8 週時に内視鏡的改善が認められた被験者の割合を評価した。内視鏡的改善は、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。

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 2.7.6.5-14 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）を対象に実施した事後解析では、投与後 8 週時に内視鏡的改善が認められた被験者の割合（調整値）は、9 mg 群 38%、6 mg 群 39%、アサコール群 48%であり、9 mg 群及びアサコール群の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も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。また、投与群間の比較では、FAS では、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ず、Completer（FAS）では、9 mg 群及び 6 mg 群のいずれの投与群も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。

表 2.7.6.5-14 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）〕

	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	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)		

N：被験者数
投与群及び病変の重症度を固定効果とするロジスティック回帰分析モデルを用いて解析した。
p 値は対立仮説‘different effect’に対し帰無仮説‘equal effect’の検定に対応している。
UCDAI の粘膜所見サブスコアは、独立中央判定委員会が判定したスコアを用いた。
FAS：UCDAI サブスコアの欠測値は LOCF を用いて補完した。
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

投与後 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 週時に臨床的寛解が認められた被験者の割合を評価した。臨床的寛解は、UCDAI の血便サブスコア、排便回数サブスコアが 0 と定義した。

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 2.7.6.5-15 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も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も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 2.7.6.5-15 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）〕

	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。
四捨五入した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

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

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。内視鏡的寛解は、UCDAI の粘膜所見サブスコアが 0 と定義した。

投与後 8 週時に内視鏡的寛解が認められた被験者の割合を表 2.7.6.5-16 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も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%であり、9 mg 群及びアサコール群の内視鏡的寛解が認められた被験者の割合は同程度であった。9 mg 群とアサコール群間に統計学的な有意差は認められなかった（オッズ比 0.69、ロジスティック回帰分析、p=0.5031）。同様に、6 mg 群とアサコール群間にも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 2.7.6.5-16 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）〕

	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。
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

5.2.6 安全性の結果

5.2.6.1 治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況を表 2.7.6.5-17 に示す。

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

表 2.7.6.5-17 治験薬の曝露状況（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
［000234 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 8-1］から引用

5.2.6.2 有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.7.6.5-18 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）であり、9 mg 群の有害事象及び副作用の発現割合はアサコール群と比べ低かった。発現した有害事象の重症度は、いずれの投与群でもほとんどが軽度又は中等度であった。

中止に至った有害事象は、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それぞれ 7.6%（7/92 例）、8.8%（8/91 例）及び 4.4%（4/91 例）であった。また、投与期間終了後に重篤な有害事象が 9 mg 群に 1 例に認められた。

表 2.7.6.5-18 有害事象の概要（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「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

5.2.6.3 有害事象

いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の有害事象を表 2.7.6.5-19 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）であった。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。

なお、本試験で有害事象として報告された潰瘍性大腸炎は、全て原疾患である潰瘍性大腸炎の増悪であった。

表 2.7.6.5-19 有害事象（2%以上）（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	FE 999315 9 mg (N=92) n	(%)	FE 999315 6 mg (N=91) n	(%)	アサコール3600 mg (N=91) n	(%)	計 (N=274) 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］

重度の有害事象を表 2.7.6.5-20 に示す。

有害事象の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であり〔軽度：38.3%（105/274 例）、中等度：19%（52/274 例）〕、重度の有害事象の発現割合は 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。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 2.7.6.5-20 重度の有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	FE 999315 9 mg (N=92) n	(%)	FE 999315 6 mg (N=91) n	(%)	アサコール3600 mg (N=91) n	(%)	計 (N=274) n	(%)
重度の有害事象	3	(3.3)	7	(7.7)	3	(3.3)	13	(4.7)
胃腸障害	3	(3.3)	7	(7.7)	3	(3.3)	13	(4.7)
潰瘍性大腸炎	3	(3.3)	7	(7.7)	3	(3.3)	13	(4.7)

N：被験者数、n：発現した被験者数、%：発現した被験者の割合
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 10-3］

5.2.6.4 副作用

いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の副作用を表 2.7.6.5-21 に示す。

副作用（治験薬との因果関係について「否定できない」と判断された有害事象）は全体で 14.6%（40/274 例）に認められた。主な副作用の SOC は、「胃腸障害」であり全体で 5.5%（15/274 例）に認められ、投与群間で特筆すべき差は認められなかった。

主な副作用（PT）は、潰瘍性大腸炎であり、9 mg 群 2.2%（2/92 例）、6 mg 群 5.5%（5/91 例）、アサコール群 2.2%（2/91 例）に認められ、発現割合は 6 mg 群が最も高かった。

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 9 mg 群 1.1%（1/92 例）、6 mg 群 2.2%（2/91 例）、アサコール群 2.2%（2/91 例）といずれの投与群も低かった［000234 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 10-5］。

投与期間終了後において、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 2.7.6.5-21 副作用（2%以上）（安全性解析対象集団）

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

N：被験者数、n：発現した被験者数、%：発現した被験者の割合
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］

5.2.6.5 糖質コルチコイド作用

糖質コルチコイド作用を表 2.7.6.5-22 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 2.7.6.5-22 糖質コルチコイド作用（投与後 8 週時：Visit 5／試験終了時）（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/EOT				
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/EOT				
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/EOT				
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/EOT				
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/EOT				
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/EOT				
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/EOT				
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/EOT				
なし	92 (100.0)	91 (100.0)	89 (97.8)	272 (99.3)
軽度			2 (2.2)	2 (0.7)
皮膚線条, n (%)				
Visit 1				
なし	92 (100.0)	91 (100.0)	91 (100.0)	274 (100.0)
Visit 5/EOT				
なし	92 (100.0)	91 (100.0)	91 (100.0)	274 (100.0)

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：発現した被験者の割合、EOT：試験終了時
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

5.2.6.6　死亡、その他の重篤な有害事象

死亡

本試験で、死亡は認められなかった。

その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.5-23、重篤な有害事象の発現状況を表 2.7.6.5-24 に示す。

重篤な有害事象の発現割合は、全体で 6.9%（19/274 例）、投与群別では 9 mg 群 7.6%（7/92 例）、6 mg 群 8.8%（8/91 例）、アサコール群 4.4%（4/91 例）であった。主な重篤な有害事象（PT）は潰瘍性大腸炎であり、その発現割合はそれぞれ 6.5%（6/92 例）、8.8%（8/91 例）及び 4.4%（4/91 例）であった。その他の重篤な有害事象は、9 mg 群の 1 例に発現した感染性腸炎のみであった。また、重篤な副作用の発現割合は全体で 1.5%（4/274 例）であり［000234 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 10-7］、その内訳は、各群の 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 2.7.6.5-23　重篤な有害事象（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

表 2.7.6.5-24 重篤な有害事象の発現状況（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	JPN[redacted]	潰瘍性大腸炎	16	36	重度	否定できる	中止	回復
3600 mg	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。
［000234 試験：評価資料 5.3.5.1-1 Table 10-8］から引用

5.2.6.7 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象を表 2.7.6.5-25 に示す。

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、それぞれ 19.6%（18/92 例）、35.2%（32/91 例）及び 9.9%（9/91 例）であり、6 mg 群の発現割合が最も高かった。その他の中止に至った有害事象の発現割合は、いずれの事象も 1%未満であった。

表 2.7.6.5-25 中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC / PT	FE 999315 9 mg (N=92) n	(%)	FE 999315 6 mg (N=91) n	(%)	アサコール 3600 mg (N=91) n	(%)	計 (N=274) 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)
悪心	0		0		1	(1.1)	1	(0.4)
感染症および寄生虫症	2	(2.2)	0		0		2	(0.7)
感染性腸炎	1	(1.1)	0		0		1	(0.4)
サルモネラ菌性胃腸炎	1	(1.1)	0		0		1	(0.4)
神経系障害	0		0		1	(1.1)	1	(0.4)
頭痛	0		0		1	(1.1)	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 10-9］から引用

5.2.6.8 注目すべき有害事象

本試験では、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［000234 試験：評価資料 5.3.5.1-1 Table 10-10～Table 10-13］。

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

また、「月経障害」に関連した有害事象の発現割合は、9 mg 群 1.1%（1/92 例）、6 mg 群 1.1%（1/91 例）、アサコール群 0.0%であった。9 mg 群の 1 例に月経障害、6 mg 群の 1 例に不正子宮出血が認められ、治験薬との因果関係は否定されなかったが、いずれも重症度は軽度であり治験薬の変更（投与中止、用量変更）なしで回復した。

5.2.6.9 臨床検査

血液生化学検査

血液生化学検査項目の平均値に明らかな異常値は認められず、全ての投与群において血液生化学検査項目の顕著な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γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、別の 1 例に血中コレステロール増加が認められた。重症度はいずれも軽度であり、転帰は血中コレステロール増加を除き回復又は軽快であった。

血液学的検査

血液学的検査項目の平均値に明らかな異常値は認められず、全ての投与群において血液学的検査項目の顕著なベースラインからの変化は認められなかった。

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

各評価時期の尿検査項目は、各投与群のほとんどの被験者で陰性又は正常であり、顕著なベースラインからの変化が認められた尿検査項目もなかった。

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。

血漿中コルチゾール濃度

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。

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、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、本試験では盲検性維持のため、試験中は血漿中コルチゾール濃度を治験担当医師に開示しなかった。

血清中 DHEA-S 濃度

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 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、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、本試験では盲検性維持のため、試験中は血清中 DHEA-S 濃度を治験担当医師に開示しなかった。

5.2.6.10 バイタルサイン

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顕著な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。

5.2.7 結論

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 3600 mg を対照薬として本剤 6、9 mg を 8 週間投与した結果、主要評価項目である独立中央判定委員会の判定による粘膜所見サブスコアを用いた投与後 8 週時の UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量（調整平均）は、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（調整平均）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（調整平均）は、FAS では 9 mg 群-0.80、アサコール群-1.25、投与群間差及びその 95%CI は 0.45〔95%CI（-0.34,1.24）〕、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においても、95%CI の上限値は非劣性マージンの 1.3 を下回った。

副次評価項目の投与後 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（調整値）は、FAS において 9 mg 群 3%、6 mg 群 5%、アサコール群 2%であり、9 mg 群及びアサコール群において臨床的・内視鏡的寛解が認められた被験者の割合は同程度であったが、いずれの投与群も低い割合であった。一方、投与後 8 週時に臨床的改善が認められた被験者の割合（調整値）は、9 mg 群 32%、6 mg 群 18%、アサコール群 31%、内視鏡的改善が認められた被験者の割合は（調整値）は、それぞれ 27%、24%及び 41%であった。

これらのことから、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の変化量について、主解析では本剤 9 mg のアサコールに対する非劣性は検証されなかったが、Completer（FAS）を対象とした感度分析の結果、及び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解析結果、更に副次評価項目による結果から、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示す十分な結果が示されているものと考えた。

本試験において、本剤 6 mg 及び 9 mg の忍容性は良好であり、本剤投与により血漿中コルチゾール濃度の減少が認められたものの、糖質コルチコイド作用の発現割合は低かった。本試験で認められた有害事象の多くは胃腸障害であり、主な事象は潰瘍性大腸炎であった。本事象は、当該対象疾患の治療経過でよく見られる有害事象であり、ほとんどが回復しており管理可能であった。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。

また、投与期間終了後に、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。

本試験で発現した有害事象のプロファイルは、既存のブデソニド製剤の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り、更に、本試験の対照薬のアサコールの安全性プロファイルとも同様であった。

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

目次

6 海外第Ⅱ相試験［CRO-03-53試験：参考資料5.3.5.1-2］ 2
6.1 試験方法 2
6.1.1 試験の目的 2
6.1.2 試験デザイン 2
6.1.3 対象 2
6.1.4 評価項目 3
6.1.5 評価スケジュール 4
6.1.6 被験者数 4
6.1.7 統計手法 4
6.1.8 試験実施期間及び実施医療機関 5
6.2 結果の要約 5
6.2.1 被験者の内訳 5
6.2.2 解析したデータセット 6
6.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性 6
6.2.4 服薬遵守状況 6
6.2.5 有効性の結果 7
6.2.6 安全性の結果 10
6.2.7 結論 13

表の目次

表 2.7.6.6-1 評価スケジュール 4
表 2.7.6.6-2 投与後 4 週時 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（有効性解析対象集団） 7
表 2.7.6.6-3 投与後 8 週時に CAI スコアがベースラインから 70%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（有効性解析対象集団） 8
表 2.7.6.6-4 投与後 4 及び 8 週時の CAI スコア、内視鏡的粘膜所見の重症度スコア、組織学的スコアのベースラインからの変化（有効性解析対象集団） 9
表 2.7.6.6-5 有害事象（安全性解析対象集団） 10
表 2.7.6.6-6 副作用（安全性解析対象集団） 12

図の目次

図 2.7.6.6-1 被験者の内訳 6

6　海外第Ⅱ相試験［CRO-03-53 試験：参考資料 5.3.5.1-2］

標題：中等症の活動期左側潰瘍性大腸炎患者を対象に新規の持続放出型ブデソニドマルチマトリックスシステム（MMX）9 mg の有効性及び安全性を検討する第Ⅱ相試験

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、パイロット試験
第Ⅱ期：多施設共同、非盲検、パイロット試験

6.1　試験方法

6.1.1　試験の目的

主目的

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ブデソニド MMX（CB-01-02）（FE 999315、以下、本剤）9 mg を 4 週間経口投与した際の臨床的改善に基づく有効性を評価する。

副次目的

投与後 8 週時の潰瘍性大腸炎の臨床症状軽減（第Ⅰ期の投与後 2 週時に治療不成功により第Ⅱ期へ移行した場合は投与後 6 週時）を評価する。また、投与後 4 及び 8 週時の内視鏡的及び組織学的変化を評価する。

6.1.2　試験デザイン

本試験は、中等症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を評価する第Ⅱ相パイロット試験である。

本試験は、第Ⅰ期及び第Ⅱ期で構成し、第Ⅰ期は、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験であり、スクリーニング後、本試験に適格な被験者を、以下の 2 群に無作為に割付け、本剤 9 mg 又はプラセボを 4 週間投与した。

第Ⅰ期終了後、被験者は、第Ⅱ期へ移行し、非盲検下で本剤 9 mg を更に 4 週間投与した。したがって、第Ⅰ期から第Ⅱ期を通じて、A 群では本剤 9 mg を 8 週間、B 群ではプラセボ 4 週間、本剤 9 mg を 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。

- A 群：　第Ⅰ期及び第Ⅱ期に FE 999315 9 mg 錠 1 錠（1 日 1 回朝食後）を経口投与
- B 群：　第Ⅰ期に FE 999315 プラセボ錠 1 錠（1 日 1 回朝食後）、第Ⅱ期に FE 999315 9 mg 錠 1 錠（1 日 1 回朝食後）を経口投与

6.1.3　対象

主な選択基準

スクリーニング時に下記の選択基準に合致する患者を組入れることとした。

1) 18～65 歳の患者（性別は問わない）
2) 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
3) 試験開始前の少なくとも 2 ヵ月間、5-アミノサリチル酸（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

主な除外基準

スクリーニング時に下記の除外基準に抵触する患者を除外することとした。

1) 遠位直腸炎（恥骨筋線から 15 cm まで）の患者
2) 重症の左側潰瘍性大腸炎患者
3) 脾彎曲までの近位型の遅発性大腸炎患者
4) 感染性大腸炎患者
5) 直近 4 週間以内に経口ステロイド又は局所ステロイドを使用した患者
6) 試験前 6 ヵ月間以上、安定した投与量の 6-メルカプトプリン又はアザチオプリンにより治療されている患者を除く免疫抑制剤を使用している患者、若しくは、試験前 8 週間以内に使用を中止した患者
7) 直近 3 ヵ月以内に抗腫瘍壊死因子（TNF）α 抗体製剤を使用した患者
8) 直近 2 週間以内に非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）を使用した患者
9) 経直腸製剤を併用している患者

6.1.4 評価項目

1. 有効性主要評価項目
   - 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
2. 有効性副次評価項目
   - 投与後 8 週時に CAI スコアがベースラインから 70%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 期の投与後 2 週時に治療不成功により第 II 期へ移行した被験者は投与後 6 週時の被験者数とした。）
   - 投与後 4 週時及び投与後 8 週時の CAI スコア及び内視鏡的粘膜所見（Rachmilewitz スコアによる重症度判定）のスコア（以下、内視鏡的粘膜所見の重症度スコア）、直腸生検による Saverymuttu の組織学的スコア並びに C 反応性蛋白（CRP）値のベースラインからの変化
3. 安全性評価項目
   - 有害事象
   - 臨床検査
   - 理学的検査（バイタルサイン及び体重はスクリーニング時のみ測定）

6.1.5 評価スケジュール

評価スケジュールを表 2.7.6.6-1 に示す。

表 2.7.6.6-1 評価スケジュール

	スクリーニング	第Ⅰ期			第Ⅱ期		最終 Visit	追跡調査
	Visit 1 Day -14～-1	Visit 2 Day 1	Visit 3 Day 14	Visit 4 Day 28	Visit 5 Day 42	Visit 6 Day 56		Visit 7 Day 70
臨床検査	X			X			X	
妊娠検査	X			X			X	
同意取得	X							
既往歴	X							
患者背景	X							
ライフスタイル	X							
理学的検査	X						X	
前治療及び併用薬	X	X	X	X	X	X		X
全大腸内視鏡検査	X[1]							
直腸-S状結腸内視鏡検査				X		X		
生検	X			X		X		
治験薬投与		X	X	X	X	X		
有害事象		X	X	X	X	X	X	X
ACTH負荷試験							X	

1 直近の 1 年以内に実施していない場合（利用可能なデータがない場合）、直腸生検を含む全大腸内視鏡検査を実施した。
利用可能なデータがある場合、直腸-S 状結腸内視鏡検査のみ実施し、生検を実施した。
［CRO-03-53 試験：添付資料 5.3.5.1-2］から引用

6.1.6 被験者数

目標被験者数：40 例（各群 20 例）

本試験の有効性主要評価項目は、臨床的寛解率（投与後 4 週時の CAI スコアに基づく）とした。検出力 70%（又は β=30%）、有意水準 α=12%とした。

クローン病患者を対象に実施した同様の試験では、ブデソニド 9 mg の臨床的寛解率は 51%、プラセボの臨床的寛解率は 20%であったことから(6)、本試験における本剤 9 mg 群及びプラセボ群の臨床的寛解率をそれぞれ 51%及び 20%と仮定し、投与群間の差 31%を検出するために、α=12%、検出力 70%で各群 20 例計 40 例を本試験に組入れることとした。

6.1.7 統計手法

6.1.7.1 解析対象集団

安全性解析対象集団は、無作為割付けされ、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た。

有効性解析対象集団は、治験薬を少なくとも 1 回投与され、ベースライン以降に 1 回以上の安全性評価がある被験者集団と定義した。有効性解析対象集団は、有効性の解析に用いることとした。

6.1.7.2 欠測値の補完

欠測値は補完しなかった。

6.1.7.3 有効性の解析

有効性主要評価項目の解析：

投与後 4 週時に Rachmilewitz の 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について、χ^2 検定を用いて投与群間を比較した。

有効性副次評価項目の解析：

投与後 8 週時に CAI スコアがベースラインから 70%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χ^2 検定を用いて投与群間を比較した。第 I 期にプラセボを投与され、第Ⅱ期に本剤 9 mg を投与された被験者は、別途解析した。

CAI スコアの投与群間の比較は t 検定又は Wilcoxon 順位和検定を用い、ベースラインからの変化量は各評価時期（投与後 4 及び 8 週時）に Wilcoxon 符号順位検定を用いてベースラインと比較した。

内視鏡的粘膜所見の重症度スコア及び組織学的スコアの投与群間の比較は Wilcoxon 順位和検定を用い、ベースラインからの変化量は各評価時期（投与後 4 及び 8 週時）に Wilcoxon 符号順位検定を用いてベースラインと比較した。

6.1.7.4 安全性の解析

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の器官別大分類（SOC）及び基本語（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。

臨床検査は、各評価時期の測定結果（基準値逸脱のみ）を投与群別にシフトテーブルで示した。血漿中コルチゾール濃度は、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。

CRP 値については、ベースラインからの変化量は対応のある t 検定又は Wilcoxon 符号順位検定を用いてベースラインと比較した。

6.1.8 試験実施期間及び実施医療機関

試験実施期間：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

実施医療機関：フランス、オーストリア、ベルギー、ハンガリー、10 医療機関

6.2 結果の要約

6.2.1 被験者の内訳

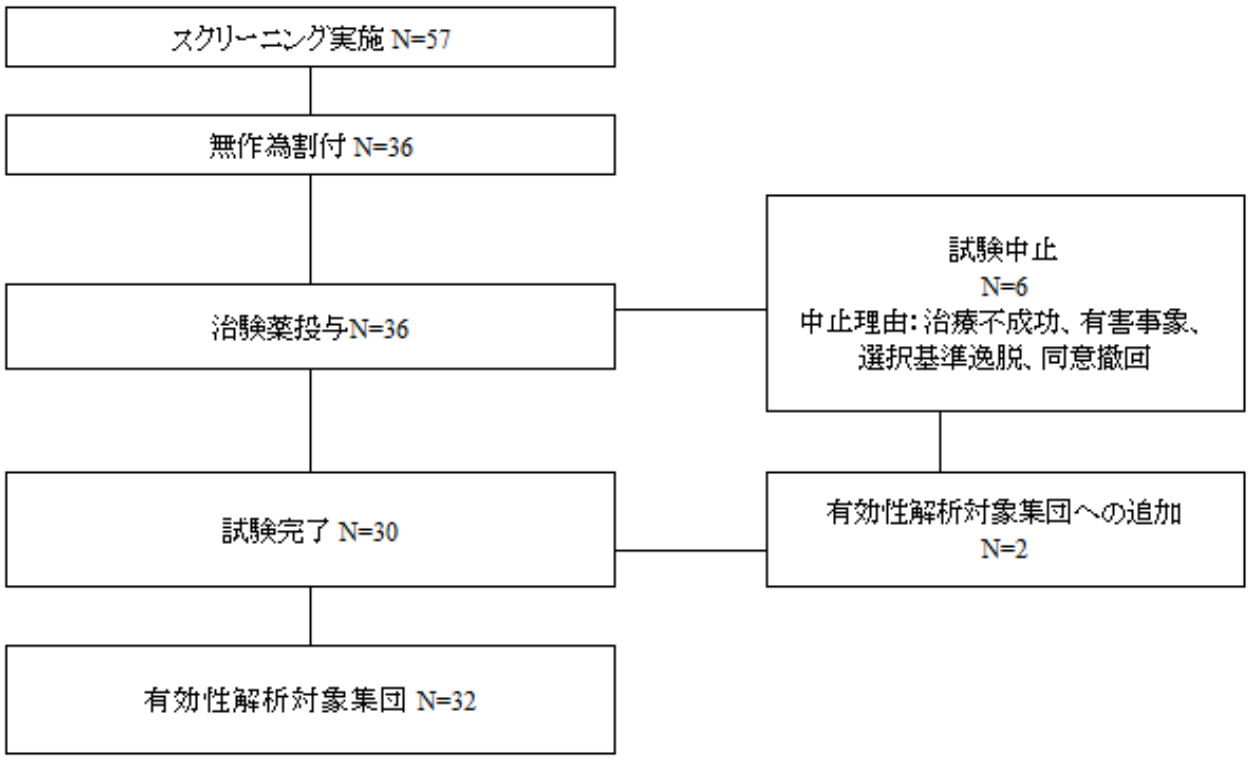
被験者の内訳を図 2.7.6.6-1 に示した。

本試験では、57 例にスクリーニングを実施し、そのうち 36 例を A 群若しくは B 群に無作為に割付け、治験薬を投与した。

試験を中止した被験者は A 群 3 例、B 群 3 例の計 6 例、試験を完了した被験者は 30 例であった。試験中止理由は、治療不成功、有害事象、選択基準逸脱、同意撤回であった。

治験薬を投与された 36 例を安全性解析対象集団、そのうち、A 群 1 例及び B 群 3 例を有効性解析対象集団から除外した。除外理由は、A 群の 1 例はベースラインの CAI スコアが 4 未満、B 群ではそれぞれ 1 例に選択基準逸脱、ベースラインの CAI スコアが 4 未満、ベースラインの CAI スコアの欠測が認められた。

なお、第 I 期の投与後 2 週時に治療不成功のため、第 I 期を 2 週間で終了し第 II 期へ移行した被験者は A 群 2 例、B 群 1 例の計 3 例であった。



［CRO-03-53 試験：添付資料 5.3.5.1-2］から引用

図 2.7.6.6-1　被験者の内訳

6.2.2　解析したデータセット

全ての有効性評価項目の解析に用いた有効性解析対象集団は、A 群 17 例、B 群 15 例の計 32 例、安全性解析対象集団は、A 群 18 例、B 群 18 例の計 36 例であった。

6.2.3　人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団 36 例は全て白人であり、A 群では男性 9 例、女性 9 例、B 群では男性 12 例、女性 6 例であった。平均年齢〔±標準偏差（SD）〕は 44.5±12.6 歳、平均体重 72.7±15.0 kg、平均身長 171.7±9.45 cm であった。平均罹病期間は、A 群では 9 年 5 ヵ月、B 群では 10 年 5 ヵ月であった。

A 群と比べ B 群では男性が多かったが、その他の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差は認められなかった［CRO-03-53 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 14.1.1～Table 14.1.8］。

6.2.4　服薬遵守状況

投与後 4 週時に服薬率が 80%以下であった被験者は、A 群 1 例であり、当該被験者は投与後 4 週時に試験を中止した。投与後 6 週時に服薬率が 80%以下であった被験者は、A 群 1 例、B 群 1 例の計 2 例、投与後 8 週時に服薬率が 80%以下であった被験者は、A 群の 2 例であった［CRO-03-53 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 14.1.14］。

6.2.5 有効性の結果

6.2.5.1 主要評価項目〔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〕

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を表 2.7.6.6-2 に示す。

有効性解析対象集団において、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 8 例（47.06%）、B 群 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。

表 2.7.6.6-2 投与後 4 週時 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（有効性解析対象集団）

	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

6.2.5.2 副次評価項目

投与後 8 週時に CAI スコアがベースラインから 70%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

投与後 8 週時に CAI スコアがベースラインから 70%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を表 2.7.6.6-3 に示す。

有効性解析対象集団のうち、A 群（第 I 期及び第 II 期を通じて本剤 9 mg を 8 週間投与された 13 例）における投与後 8 週時に CAI スコアがベースラインから 70%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 7 例（53.85%）であった。また、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 週間投与された 13 例）における投与後 8 週時に CAI スコアがベースラインから 70%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 8 例（61.54%）であった。

表 2.7.6.6-3　投与後 8 週時に CAI スコアがベースラインから 70%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（有効性解析対象集団）

	A群 N=13 n (%)	B群 N=13 n (%)
CAIスコアが70%減少又は4以下	7 (53.85)	8 (61.54)
改善	3 (23.08)	1 (7.69)
不変又は増悪	3 (23.08)	4 (30.77)
計	13 (100)	13 (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、70%減少又は 4 以下に達しなかった場合に改善と定義した。
［CRO-03-53 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 14.3.4、Table 14.3.5］から引用

投与後 4 及び 8 週時の CAI スコア、内視鏡的粘膜所見の重症度スコア、組織学的スコアのベースラインからの変化

投与後 4 及び 8 週時の CAI スコア、内視鏡的粘膜所見の重症度スコア、組織学的スコアのベースラインからの変化を表 2.7.6.6-4 に示す。

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）。また、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（Wilcoxon 符号順位検定、それぞれ p=0.0117 及び p=0.0391）、投与後 8 週時の内視鏡的粘膜所見の重症度スコアは、投与後 4 週時からも統計学的に有意に減少した（Wilcoxon 符号順位検定、p=0.0156）。B 群では、投与後 4 週時の内視鏡的粘膜所見の重症度スコアにベースラインから有意な減少が認められたが（Wilcoxon 符号順位検定、p=0.0020）、その他の評価項目のいずれの評価時期においてもベースラインからの有意な変化は認められなかった。各評価時期における A 群及び B 群の各評価項目のスコアに統計学的に有意な群間差は認められなかった。

表 2.7.6.6-4　投与後 4 及び 8 週時の CAI スコア、内視鏡的粘膜所見の重症度スコア、組織学的スコアのベースラインからの変化（有効性解析対象集団）

	A群		B群		投与群間の比較
CAIスコア					
ベースライン	N=17	7.88±2.32	N=15	7.13±1.25	0.2580
投与後4週	N=17	4.47±3.04*[a]	N=15	5.33±2.53	0.3937
投与後8週	N=13	4.92±3.62*[b]	N=13	4.69±3.66	0.8729
内視鏡的粘膜所見の重症度スコア					
ベースライン	N=17	9.06±1.79	N=15	8.53±2.10	0.4500
投与後4週	N=16	6.44±3.27*[c]	N=15	6.33±2.64*[d]	0.9231
投与後8週	N=10	4.9±4.48*[e]	N=9	5.22±4.38	0.8762
組織学的スコア					
ベースライン	N=17	1.82±0.53	N=15	1.67±1.05	0.6057
投与後4週	N=16	1.69±0.70	N=15	1.8±0.77	0.7180
投与後8週	N=10	1.2±0.79	N=9	1.33±1	0.7496

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
ベースラインからの統計学的に有意な変化は Wilcoxon 符号順位検定により解析した。
a：p<0.0001、b：p=0.0117、c：p=0.0129、d：p=0.0020、e：p=0.0391（投与後 4 週時から投与後 8 週時にも統計学的に有意に変化した p=0.0156）
［CRO-03-53 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 14.2.1、Table 14.2.2、Table 14.2.4、Table 14.2.5、Table 14.2.7、Table 14.2.8、Table 14.2.16、Table 14.2.17、Table 14.2.19、Table 14.2.20、Table 14.2.22、Table 14.2.23、Table 14.2.25、Table 14.2.26、Table 14.2.28、Table 14.2.29、Table 14.2.31、Table 14.2.32、Table 14.3.2、Table 14.3.3、Table 14.3.6、Table 14.3.8、Table 14.3.9、Table 14.3.10、Table 14.3.12］から引用

投与後 4 週時の CRP 値のベースラインからの変化

投与後 4 週時の CRP 値については、A 群及び B 群共に統計学的に有意なベースラインからの変化は認められなかった［CRO-03-53 試験：添付資料 5.3.5.1-2 Table 14.3.13］。

6.2.6 安全性の結果

6.2.6.1 治験薬の曝露状況

A 群では第 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、B 群では第 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。

6.2.6.2 有害事象の概要

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、本剤 9 mg 投与時に認められた副作用は 20 件、プラセボ投与時は 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。

6.2.6.3 有害事象

有害事象を表 2.7.6.6-5 に示す。

主な有害事象として、頭痛が本剤 9 mg 投与時に 7 件、プラセボ投与時に 1 件の計 8 件認められた。重度の有害事象は、本剤 9 mg 投与時に発現した便意切迫 1 件、プラセボ投与時に発現した腹痛（腹部仙痛）1 件のみであり、ほとんどが軽度の事象であった。

表 2.7.6.6-5 有害事象（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						

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(%)
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 14.4.3］から引用

6.2.6.4　副作用

副作用を表 2.7.6.6-6 に示した。

副作用（治験薬との因果関係について「あり」「可能性あり」と判断された有害事象）は本剤 9 mg 投与時 20 件、プラセボ投与時 4 件であった。主な副作用は、頭痛であり本剤 9 mg 投与時に 4 件、プラセボ投与時に 1 件認められた。

表 2.7.6.6-6　副作用（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「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

6.2.6.5　死亡、その他の重篤な有害事象

死亡

本試験で、死亡は認められなかった。

その他の重篤な有害事象

本試験で、その他の重篤な有害事象は認められなかった。

6.2.6.6　中止に至った有害事象

中止に至った有害事象は、本剤 9 mg 投与時では、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。プラセボ投与時では、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。

6.2.6.7　臨床検査

臨床検査

臨床検査の結果において、個々の被験者に重要なベースラインからの変化は認められず、臨床的に意義のある異常値は認められなかった。

血漿中コルチゾール濃度

A 群において第 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、A 群 12 例の血漿中コルチゾール濃度の平均値は基準値内であった。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。

B 群において、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。

ACTH 負荷試験

A 群では投与後 8 週時の ACTH 負荷試験において、43%（6/14 例）が正常であり、B 群では第Ⅱ期の本剤 9 mg 投与後 4 週時の ACTH 負荷試験において、60%（9/15 例）が正常であった。

6.2.7　結論

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 を経口投与した際の有効性及び安全性を評価した。第 I 期では本剤 9 mg 又はプラセボを 4 週間投与し、第Ⅱ期では本剤 9 mg を更に 4 週間投与した。

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）。

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。

本試験において、有害事象の発現件数は 69 件であった。そのうち、本剤 9 mg 投与時に認められた主な有害事象は頭痛 7 件であった。そのうち、副作用は 4 件であった。本試験において発現した有害事象はほとんどが軽度又は中等度の事象であり、本剤 9 mg の忍容性は良好であることが示された。

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。また本剤 9 mg の 8 週間投与における安全性も示された。

目次

7 海外第Ⅱ相試験［CB-01-02/05試験：参考資料5.3.5.1-3］ 2
7.1 試験方法 2
7.1.1 試験の目的 2
7.1.2 試験デザイン 2
7.1.3 対象 2
7.1.4 評価項目 3
7.1.5 評価スケジュール 4
7.1.6 被験者数 5
7.1.7 統計手法 5
7.1.8 試験実施期間及び実施医療機関 5
7.2 結果の要約 5
7.2.1 被験者の内訳 5
7.2.2 解析したデータセット 6
7.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性 6
7.2.4 服薬遵守状況 6
7.2.5 有効性の結果 6
7.2.6 安全性の結果 10
7.2.7 結論 14

表の目次

表 2.7.6.7-1 評価スケジュール 4
表 2.7.6.7-2 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（ITT 解析対象集団） 7
表 2.7.6.7-3 投与後 4 及び 8 週時に CAI の排便回数サブスコアと血便サブスコアが 0 の被験者の割合（ITT 解析対象集団） 7
表 2.7.6.7-4 投与後 4 及び 8 週時に CAI スコアが 4 未満の被験者の割合（ITT 解析対象集団） 8
表 2.7.6.7-5 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（ITT 解析対象集団） 8
表 2.7.6.7-6 投与後 4 及び 8 週時の CAI スコアのベースラインからの変化（ITT 解析対象集団） 9
表 2.7.6.7-7 投与後 4 及び 8 週時の UCDAI 総スコアのベースラインからの変化（ITT 解析対象集団） 9
表 2.7.6.7-8 有害事象の概要（安全性解析対象集団） 10
表 2.7.6.7-9 有害事象（安全性解析対象集団） 11
表 2.7.6.7-10 副作用（安全性解析対象集団） 12
表 2.7.6.7-11 重篤な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） 12
表 2.7.6.7-12 中止に至った有害事象（安全性解析対象集団） 13

図の目次

図 2.7.6.7-1 被験者の内訳 6

7　海外第Ⅱ相試験［CB-01-02/05 試験：参考資料 5.3.5.1-3］

標題：軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者に新規の持続放出型ブデソニドマルチマトリックスシステム（MMX）3 mg 及び 9 mg を経口投与した際の有効性及び安全性を評価するプラセボ対照用量探索パイロット試験

7.1　試験方法

7.1.1　試験の目的

軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象にブデソニド MMX（CB-01-02）（FE 999315、以下、本剤）3 mg 及び 9 mg を 8 週間経口投与した際の有効性及び安全性をプラセボを対照に評価し、至適用量を探索する。

7.1.2　試験デザイン

本試験は、軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間、用量設定、第Ⅱ相パイロット試験である。本試験では、本剤 3、9 mg 又はプラセボを 8 週間経口投与し、本剤の至適用量を探索した。

スクリーニング後、本試験に適格な被験者を 2 日間の washout 期間終了後、以下の 3 群（各群 16 例）のいずれかに無作為に割付け、二重盲検下で経口投与した。

- 本剤 3 mg 群（以下、3 mg 群）：　FE 999315 3 mg 錠 1 錠（1 日 1 回朝食後）
- 本剤 9 mg 群（以下、9 mg 群）：　FE 999315 9 mg 錠 1 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）

試験期間中、被験者は他の併用薬の服用を控え、特に、抗生物質、消化管運動機能改善薬、腸運動抑制薬、経直腸製剤の併用を禁止した。試験期間中の実施医療機関への来院は、スクリーニング 1 回、二重盲検期 3 回（Day 1、Week 4 及び 8）の計 4 回とし、安全性追跡調査の来院は、試験期間の最終 Visit の約 2 週間後に実施した。Week 8 以前に被験者が試験を中止した場合、最終 Visit の評価を実施するため、可能な限り早く来院するよう被験者に依頼した。

7.1.3　対象

主な選択基準

スクリーニング時に下記の選択基準に合致する患者を組入れることとした。

1) 6 ヵ月間以上の潰瘍性大腸炎の罹患歴を有する 18～75 歳の患者（性別は問わない）
2) Ulcerative Colitis Disease Activity Index（UCDAI）（Sutherland Index）スコア 4 以上及び 10 以下で軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎と診断された患者

主な除外基準

スクリーニング時に下記の除外基準に抵触する患者を除外することとした。

1) 限局性遠位直腸炎（肛門縁から恥骨筋線上 15 cm まで）の患者
2) 重症の潰瘍性大腸炎（UCDAI 総スコア 10 超）の患者
3) 感染性大腸炎患者
4) 中毒性巨大結腸症の既往歴及び現病歴を有する患者

5) 重度の貧血（ヘモグロビン 9 g/dL 未満）、白血球減少症（4000/mm^3 未満）又は顆粒球減少症（1000/mm^3 未満）を有する患者
6) 直近 4 週間以内に経口ステロイド又は経直腸ステロイドを使用した患者
7) 試験前 2 ヵ月以内に免疫抑制剤を使用した患者
8) 直近 3 ヵ月以内に抗腫瘍壊死因子（TNF）α 抗体製剤を使用した患者
9) 経直腸製剤を併用している患者
10) チトクローム P450 3A4（CYP3A4）誘導薬又は CYP3A4 阻害薬を併用している患者
11) 抗感染症薬を併用している患者（消化管疾患が疑われる場合）
12) 肝硬変、又は明らかな肝若しくは腎疾患・機能不全がある患者、及び／又は血液生化学検査項目に重度の異常〔アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、γ-グルタミルトランスペプチターゼ（γ-GTP）又はクレアチニンの基準値の上限の 2 倍〕が見られる患者
13) 胃十二指腸潰瘍の既往又は現病歴を有する患者
14) ステロイド製剤及び／又は免疫抑制剤による治療を要する局所又は全身性の合併症、若しくはその他の病的状態を有する患者
15) 1 型又は 2 型糖尿病と診断された患者
16) 病理学的骨折又は骨粗鬆症の既往歴を有する患者
17) 緑内障と診断された、又は緑内障の家族歴がある患者
18) 地域の個人情報保護方針に従い、B 型肝炎、C 型肝炎、又はヒト免疫不全ウイルス（HIV）への感染が判明している全ての患者

7.1.4 評価項目

1. 有効性主要評価項目

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 総スコアによる評価での寛解（臨床的・内視鏡的寛解）は、以下の全てを満たし、UCDAI 総スコアが 1 以下と定義した。

- 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（被験者日誌から評価）は 0 である
- 投与後 8 週時に内視鏡的粘膜所見（Rachmilewitz スコアによる重症度判定）のスコア（以下、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

2. 有効性副次評価項目

- 投与後 4 及び 8 週時に臨床的活動指標（CAI）（Rachmilewitz Index）の排便回数サブスコアと血便サブスコアが 0 の被験者の割合
- 投与後 4 及び 8 週時に CAI スコアが 4 未満の被験者の割合
- 投与後 8 週時に内視鏡的寛解（内視鏡的粘膜所見の重症度スコアが 0）が認められた被験者の割合

- 投与後 4 及び 8 週時の CAI スコアのベースラインからの改善率
- 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

3. 安全性評価項目

- 有害事象
- 臨床検査
- 理学的検査（糖質コルチコイド作用評価を含む）
- 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）

7.1.5 評価スケジュール

評価スケジュールを表 2.7.6.7-1 に示す。

表 2.7.6.7-1 評価スケジュール

	スクリーニング	washout	投与期間（8週間）			追跡調査
	Visit -1		Visit 0	Visit 1	Visit 2	追跡Visit
	Day -16～-2	Day -2～-1	Day 0	Day 28±2	Day 56±2	
同意取得	X					
患者背景	X					
既往歴	X					
併用薬[2]	X		X	X	X	X
簡易的理学的検査			X			
理学的検査[2]	X			X	X	
バイタルサイン[2]	X		X	X	X	
採血	X			X	X	
採尿	X			X	X	
血漿中コルチゾール濃度	X		X	X	X	
採便	X					
血清妊娠検査[2]	X				X	
尿妊娠検査			X	X		
全大腸内視鏡検査[1]	X				X	
選択基準・除外基準	X					
潰瘍性大腸炎の治療中止		X				
内視鏡的粘膜所見（重症度スコア）	X				X	
UCDAI	X				X	
CAI	X			X	X	
無作為割付け			X			
治験薬の交付			X	X		
被験者日誌の交付	X		X	X		
被験者日誌の回収			X	X	X	
服薬遵守状況				X	X	
有害事象[2]	X		X	X	X	X
糖質コルチコイド作用評価	X			X	X	X

1 スクリーニング検査の前月以降に実施していない場合に実施した。
2 試験の早期中止の場合も評価した。
［CB-01-02/05 試験：添付資料 5.3.5.1-3］から引用

7.1.6 被験者数

目標被験者数：48 例（各群 16 例）

本試験は、探索的なパイロット試験であることから、統計学的な被験者数の設定は実施していない。過去の同様の試験を参考に被験者数を設定した。

7.1.7 統計手法

7.1.7.1 解析対象集団

安全性解析対象集団は、無作為割付けされ、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た。

Intention-to-treat（ITT）解析対象集団は、無作為割付けされ、治験薬を少なくとも 1 回投与され、ベースライン以降に 1 回以上の評価がある被験者集団と定義した。ITT 解析対象集団は、有効性の解析に用いることとした。

7.1.7.2 欠測値の補完

欠測値は補完しなかった。

7.1.7.3 有効性の解析

本試験では、統計学的仮説は用いず探索的に解析した。データは記述統計量を用いて要約し提示した。質的データについては、頻度を求めた。

7.1.7.4 安全性の解析

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 12.1 の器官別大分類（SOC）及び基本語（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。

臨床検査及びバイタルサインは、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。

7.1.8 試験実施期間及び実施医療機関

試験実施期間：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

実施医療機関：ルーマニア、8 医療機関

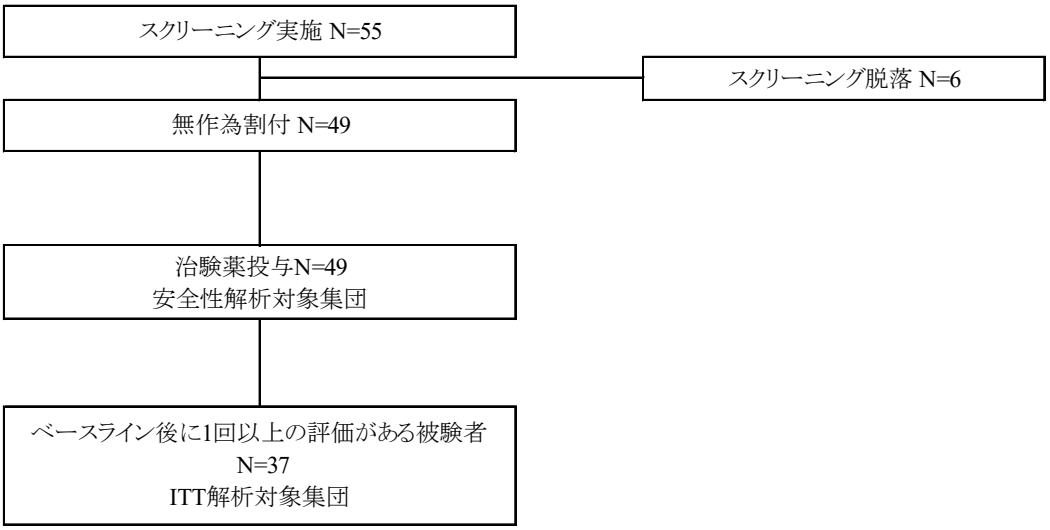
7.2 結果の要約

7.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.7-1 に示した。

本試験では、55 例にスクリーニングを実施し、そのうち 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投与した。

試験中止した被験者は、3 mg 群 2 例、9 mg 群 2 例、プラセボ群 3 例の計 7 例、試験完了した被験者は 42 例であった。主な試験中止理由は、治療不成功であり、3 mg 群 1 例、9 mg 群 1 例、プラセボ群 2 例に認められた。その他の中止理由は、治験実施計画書逸脱、同意撤回、追跡不能であった。



［CB-01-02/05 試験：添付資料 5.3.5.1-3］から引用

図 2.7.6.7-1　被験者の内訳

7.2.2　解析したデータセット

ITT 解析対象集団は、ベースライン後に 1 回以上の評価が得られた 3 mg 群 14 例、9 mg 群 11 例、プラセボ群 12 例の計 37 例、安全性解析対象集団は、治験薬を 1 回以上投与された 3 mg 群 17 例、9 mg 群 15 例、プラセボ群 17 例の計 49 例であった［CB-01-02/05 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 14.1.1］。

7.2.3　人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団 49 例は全て白人であり、男性 24 例、女性 25 例、平均年齢〔±標準偏差（SD）〕は 44.90±12.90 歳、平均体重 71.46±15.91 kg、平均身長 168.67±8.17 cm 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差は認められなかった［CB-01-02/05 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 7］。

7.2.4　服薬遵守状況

試験を中止した 7 例を除く全ての被験者において服薬率は約 90%であった［CB-01-02/05 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 14.3.1］。

7.2.5　有効性の結果

7.2.5.1　主要評価項目（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）

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を表 2.7.6.7-2 に示す。

ITT 解析対象集団において、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、3 mg 群及びプラセボ群はいずれも 16.7%（2/12 例）、9 mg 群 27.3%（3/11 例）であり、9 mg 群が最も高かった。

表 2.7.6.7-2　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（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）				
No	10 (83.3)	8 (72.7)	10 (83.3)	28 (80)
Yes	2 (16.7)	3 (27.3)	2 (16.7)	7 (20)
UCDAI総スコアが1以下				
No	9 (75)	6 (54.6)	9 (75)	24 (68.6)
Yes	3 (25)	5 (45.5)	3 (25)	11 (31.4)
排便回数サブスコアが0（正常）				
No	10 (83.3)	4 (36.4)	7 (58.3)	21 (60)
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）				
No	3 (25)	3 (27.3)	6 (50)	12 (34.3)
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				
No	6 (50)	2 (18.2)	4 (33.3)	12 (34.3)
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

7.2.5.2　副次評価項目

投与後 4 及び 8 週時に CAI の排便回数サブスコアと血便サブスコアが 0 の被験者の割合

投与後 4 及び 8 週時に CAI の排便回数サブスコアと血便サブスコアが 0 の被験者の割合を表 2.7.6.7-3 に示す。

ITT 解析対象集団において、投与後 4 週時に CAI の排便回数サブスコアと血便サブスコアが 0 であった被験者の割合は、3 mg 群 28.6%（4/14 例）、9 mg 群 36.4%（4/11 例）、プラセボ群 16.7%（2/12 例）、投与後 8 週時ではそれぞれ 50.0%（6/12 例）、54.6%（6/11 例）、41.7%（5/12 例）であり、いずれの評価時期においても CAI の排便回数サブスコアと血便サブスコアが 0 であった被験者の割合は 9 mg 群が最も高かった。

表 2.7.6.7-3　投与後 4 及び 8 週時に CAI の排便回数サブスコアと血便サブスコアが 0 の被験者の割合（ITT 解析対象集団）

	FE 999315 3 mg		FE 999315 9 mg		プラセボ	
	投与後4週 N=14 n (%)	投与後8週 N=12 n (%)	投与後4週 N=11 n (%)	投与後8週 N=11 n (%)	投与後4週 N=12 n (%)	投与後8週 N=12 n (%)
CAIの排便回数サブスコアと血便サブスコアが0						
No	10 (71.4)	6 (50.0)	7 (63.6)	5 (45.5)	10 (83.3)	7 (58.3)
Yes	4 (28.6)	6 (50.0)	4 (36.4)	6 (54.6)	2 (16.7)	5 (41.7)

N：各評価時期で評価が得られた被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合
［CB-01-02/05 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 20］から引用

投与後 4 及び 8 週時に CAI スコアが 4 未満の被験者の割合

投与後 4 及び 8 週時に CAI スコアが 4 未満の被験者の割合を表 2.7.6.7-4 に示す。

ITT 解析対象集団において、投与後 4 週時に CAI スコアが 4 未満の被験者の割合は、3 mg 群 64.3%（9/14 例）、9 mg 群 72.7%（8/11 例）、プラセボ群 66.7%（8/12 例）、投与後 8 週時ではそれぞれ 66.7%（8/12 例）、90.9%（10/11 例）、75.0%（9/12 例）であり、いずれの評価時期においても CAI スコアが 4 未満の被験者の割合は 9 mg 群が最も高かった。

表 2.7.6.7-4　投与後 4 及び 8 週時に CAI スコアが 4 未満の被験者の割合（ITT 解析対象集団）

	FE 999315 3 mg		FE 999315 9 mg		プラセボ	
	投与後4週	投与後8週	投与後4週	投与後8週	投与後4週	投与後8週
	N=14	N=12	N=11	N=11	N=12	N=12
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
CAIスコアが4未満						
No	5 (35.7)	4 (33.3)	3 (27.3)	1 (9.1)	4 (33.3)	3 (25.0)
Yes	9 (64.3)	8 (66.7)	8 (72.7)	10 (90.9)	8 (66.7)	9 (75.0)

N：各評価時期で評価が得られた被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合
［CB-01-02/05 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 20］から引用

投与後 8 週時に内視鏡的寛解（内視鏡的粘膜所見の重症度スコアが 0）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を表 2.7.6.7-5 に示す。

ITT 解析対象集団において、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は、3 mg 群 8.3%（1/12 例）、9 mg 群 9.1%（1/11 例）、プラセボ群 0%（0/12 例）であった。

表 2.7.6.7-5　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（ITT 解析対象集団）

	FE 999315 3 mg	FE 999315 9 mg	プラセボ
	N=12[a]	N=11	N=12
	n (%)	n (%)	n (%)
内視鏡的寛解			
No	11 (91.7)	10 (90.9)	12 (100.0)
Yes	1 (8.3)	1 (9.1)	0

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 週時に内視鏡的粘膜所見の重症度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 18］から引用

投与後 4 及び 8 週時の CAI スコアのベースラインからの改善率

投与後 4 及び 8 週時の CAI スコアのベースラインからの変化を表 2.7.6.7-6 に示す。

ITT 解析対象集団において、投与後 8 週時の CAI スコアのベースラインからの改善率は、3 mg 群 10.1%及びプラセボ群 44.2%と比べ、9 mg 群が最も高く 53.5%であった。

表 2.7.6.7-6　投与後 4 及び 8 週時の CAI スコアのベースラインからの変化（ITT 解析対象集団）

	FE 999315 3 mg			FE 999315 9 mg			プラセボ		
	N	実測値	変化量(%)	N	実測値	変化量(%)	N	実測値	変化量(%)
CAIスコア									
ベースライン	14	4.14±1.35		11	3.91±1.58		12	4.83±1.11	
投与後4週	14	3.57±2.44	0.57±2.68 (3.93)	11	2.64 ±1.50	1.27±1.49 (26.97)	12	3.33±2.42	1.50±2.28 (30.81)
投与後8週	12	2.67±2.10	1.33±3.03 (10.1)	11	1.55±1.29	2.36±1.63 (53.5)	12	2.67±2.84	2.17±2.72 (44.2)

N：各評価時期で評価が得られた被験者数
実測値及び変化量：平均値±SD、%：改善率
［CB-01-02/05 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 19、Table 14.2.8.1］

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

投与後 8 週時の UCDAI 総スコアのベースラインからの変化を表 2.7.6.7-7 に示す。

ITT 解析対象集団において、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は、3 mg 群 38.4%及びプラセボ群 37.1%と比べ、9 mg 群が最も高く 62.3%であった。

表 2.7.6.7-7　投与後 4 及び 8 週時の UCDAI 総スコアのベースラインからの変化（ITT 解析対象集団）

	FE 999315 3 mg			FE 999315 9 mg			プラセボ		
	N	実測値	変化量(%)	N	実測値	変化量(%)	N	実測値	変化量(%)
UCDAI総スコア									
ベースライン	14	6.25±1.36		11	5.36±1.29		12	5.67±1.30	
投与後8週	12	3.58±2.57	2.67±3.06 (38.4)	11	2.09±1.70	3.27±1.62 (62.3)	12	3.58±2.54	2.08±2.43 (37.1)

N：各評価時期で評価が得られた被験者数
実測値及び変化量：平均値±SD、%：改善率
［CB-01-02/05 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 15］から引用

7.2.6 安全性の結果

7.2.6.1 治験薬の曝露状況

治験薬の曝露期間（平均値±SD）は、51.0±13.6 日、錠剤の投与数は 50.3±13.6 錠であった。投与群間の曝露期間及び投与数に特筆すべき差は認められなかった。なお、本剤の 1 日あたりの投与量は、3 mg 群では 2.8±0.5 mg/日、9 mg 群では 7.8±2.6 mg/日であった［CB-01-02/05 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Table 23］。

7.2.6.2 有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.7.6.7-8 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 2.7.6.7-8 有害事象の概要（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「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

7.2.6.3 有害事象

有害事象を表 2.7.6.7-9 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全体で 8.2%（4/49 例）に認められ、投与群別では 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 2.7.6.7-9　有害事象（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)
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、%：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

7.2.6.4 副作用

副作用を表 2.7.6.7-10 に示した。

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 2.7.6.7-10 副作用（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、%：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

7.2.6.5 死亡、その他の重篤な有害事象

死亡

本試験で、死亡は認められなかった。

その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象として、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（表 2.7.6.7-11）。

表 2.7.6.7-11 重篤な有害事象の発現状況（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 (Day)	消失日 (Day)	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。
投与開始日：25/06/2009
［CB-01-02/05 試験：添付資料 5.3.5.1-3 Listing 16.2.23］から引用

7.2.6.6 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象を表 2.7.6.7-12 に示す。

中止に至った有害事象は、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 2.7.6.7-12 中止に至った有害事象（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、%：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

7.2.6.7 臨床検査

血液生化学検査

血液生化学検査項目の平均値に臨床的に意義のある異常値は認められず、基準値内であった。

血液学的検査

血液学的検査項目の平均値に臨床的に意義のある異常値は認められず、基準値内であった。

尿検査

臨床的に意義のある異常がプラセボ群 2 例、9 mg 群 1 例に認められ、そのうち、プラセボ群 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。

血漿中コルチゾール濃度

試験期間中の各投与群の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、9 mg 群の 2 例を除き、全ての投与群において臨床的に意義のある異常値は認められなかった。9 mg 群の 2 例の血漿中コルチゾール濃度は、投与後 4 週時にベースラインからそれぞれ 97.4%及び 98.9%減少したが、投与後 8 週時には、治験担当医師により臨床的に関連のない異常であると判断された。

7.2.6.8 バイタルサイン

試験期間中、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）に異常値は認められなかった。

7.2.7 結論

軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象に、本剤 3 mg 及び 9 mg を経口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評価し、本剤の至適用量を探索した。

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。また、投与後 8 週時に CAI の排便回数サブスコアと血便サブスコアが 0 であった被験者の割合、CAI スコアが 4 以下の被験者の割合についても、投与後 4 及び 8 週時共に 9 mg 群が最も高く、また、改善率は経時的に増加した。

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。

本試験において、本剤 3 mg 及び 9 mg の忍容性は良好であり、9 mg 群の 2 例に投与後 4 週時に血漿中コルチゾール濃度の減少が認められたものの、投与後 8 週時には臨床的に関連のない異常と判断された。また、本試験で認められた主な有害事象は潰瘍性大腸炎であり、発現したほとんどの有害事象が軽度又は中等度であった。試験期間中、死亡は認められなかった。3 mg 群の 1 例に腎結石が認められ除去術のため入院に至り、重篤な有害事象（腎結石除去）として報告されたが、治験薬との因果関係は否定された。したがって、本剤 3 mg 及び 9 mg の忍容性は良好であることが示された。

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 の安全性プロファイル及び有効性に基づき、本剤の至適用量は 9 mg であることが示唆された。

目次

8 海外第Ⅲ相試験［CB-01-02/01試験：評価資料5.3.5.1-4］ 3
8.1 試験方法 3
8.1.1 試験の目的 3
8.1.2 試験デザイン 3
8.1.3 対象 4
8.1.4 評価項目 5
8.1.5 評価スケジュール 6
8.1.6 被験者数 7
8.1.7 統計手法 7
8.1.8 試験実施期間及び実施医療機関 9
8.2 結果の要約 9
8.2.1 被験者の内訳 9
8.2.2 解析したデータセット 12
8.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性 12
8.2.4 服薬遵守状況 15
8.2.5 有効性の結果 15
8.2.6 安全性の結果 20
8.2.7 結論 31

表の目次

表 2.7.6.8-1 評価スケジュール 6
表 2.7.6.8-2 被験者の内訳（ITT 解析対象集団） 10
表 2.7.6.8-3 解析したデータセット 12
表 2.7.6.8-4 人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団） 13
表 2.7.6.8-5 潰瘍性大腸炎の病歴（ITT 解析対象集団） 14
表 2.7.6.8-6 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（ITT 解析対象集団） 16
表 2.7.6.8-7 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（PP 解析対象集団） 16
表 2.7.6.8-8 投与後 8 週時に臨床的改善が認められた被験者の割合（ITT 解析対象集団） 17
表 2.7.6.8-9 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（ITT 解析対象集団） 18
表 2.7.6.8-10 投与後 8 週時に臨床的寛解が認められた被験者の割合（ITT 解析対象集団） 19
表 2.7.6.8-11 治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団） 20
表 2.7.6.8-12 有害事象の概要（安全性解析対象集団） 21
表 2.7.6.8-13 有害事象（2%以上）（安全性解析対象集団） 22
表 2.7.6.8-14 重度の有害事象（安全性解析対象集団） 23
表 2.7.6.8-15 副作用（2%以上）（安全性解析対象集団） 25
表 2.7.6.8-16 糖質コルチコイド作用（安全性解析対象集団） 27
表 2.7.6.8-17 重篤な有害事象（安全性解析対象集団） 28

表 2.7.6.8-18 中止に至った有害事象（2%以上）（安全性解析対象集団）.....29
表 2.7.6.8-19 血漿中コルチゾール濃度（nmol/L）のベースラインからの変化量（安全性解析対象集団）.....31

図の目次

図 2.7.6.8-1 被験者の内訳.....11

8　海外第Ⅲ相試験［CB-01-02/01 試験：評価資料 5.3.5.1-4］

標題：軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者に新規の持続放出型ブデソニドマルチマトリックスシステム（MMX）（CB-01-02）6 mg 及び 9 mg を経口投与した際の有効性及び安全性をプラセボと比較し、アサコール 2400 mg を参照薬として追加した多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、比較試験

8.1　試験方法

8.1.1　試験の目的

主目的

軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象にブデソニド MMX（CB-01-02）（FE 999315、以下、本剤）6 mg 及び 9 mg を 8 週間経口投与した際の有効性及び安全性について、プラセボを対照に評価する。

副次目的

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 週間経口投与した際の臨床的改善及び内視鏡的改善を評価する。

その他の目的

- 投与後 8 週時に臨床的寛解及び組織学的寛解を評価する。
- 投与後 8 週時に臨床的改善及び炎症反応検査項目の改善、並びに炎症性腸疾患（IBD）の生活の質（QOL）質問票（IBD-QOL 質問票）の改善を評価する。
- 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 400 mg×6（2400 mg/日）を 8 週間経口投与した際の有効性及び安全性を評価する。

8.1.2　試験デザイン

本試験は、軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした、多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較試験である。本試験では、本剤 6、9 mg、プラセボ又はアサコール 2400 mg（以下、アサコール）を 8 週間投与し、本剤 6 mg 及び 9 mg 並びにアサコールの有効性及び安全性をプラセボと比較した。

スクリーニング後、本試験に適格な被験者は、使用中の潰瘍性大腸炎治療を中止し、2 日間の washout 期間を終了後、下記の 4 群に無作為に割付けられた。

- 本剤 6 mg 群（以下、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）
- 本剤 9 mg 群（以下、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）

本試験では、被験者を上記の 4 群に無作為に割付け、二重盲検下で、ダブルダミー法を用いて、各被験者に、1 日 1 錠（本剤又はそのプラセボ錠）及び 6 カプセル（アサコール又はアサコールプラセボ錠）を投与した。

試験期間中、被験者は他の併用薬の服用を控え、特に、抗菌薬、ステロイド、消化管運動機能改善薬及び腸運動抑制薬の併用を禁止した。なお、潰瘍性大腸炎の症状を管理するための緊急の治療薬の使用は可とした。試験期間中の実施医療機関への来院は、スクリーニング 1 回、二重盲検期 4 回（Day 1、Week 2、4 及び 8）の計 5 回とし、安全性追跡調査の来院は、試験期間の最終 Visit の約 2 週間後に実施した。Week 8 以前に被験者が試験を中止した場合、最終 Visit の評価を実施するため、可能な限り早く来院するよう被験者に依頼した。重篤な有害事象は、治験薬最終投与後 30 日間記録した。

8.1.3 対象

主な選択基準

スクリーニング時に下記の選択基準に合致する患者を組入れることとした。

1) 6 ヵ月間以上の潰瘍性大腸炎の罹患歴を有する 18～75 歳の患者（性別は問わない）
2) Ulcerative Colitis Disease Activity Index（UCDAI）（Sutherland Index）総スコアが 4 以上 10 以下で軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎と診断された患者

さらに、有効性評価のため、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患者とした。

主な除外基準

スクリーニング時に下記の除外基準に抵触する患者を除外することとした。

1) 限局性遠位直腸炎（肛門縁から恥骨筋線上 15 cm まで）の患者
2) 重症の潰瘍性大腸炎（UCDAI 総スコア 11 以上）の患者
3) 感染性大腸炎患者
4) 中毒性巨大結腸症の既往歴及び現病歴を有する患者
5) 重度の貧血、白血球減少症又は顆粒球減少症を有する患者
6) 直近 4 週間以内に経口ステロイド又は経直腸ステロイドを使用した患者
7) 試験前 8 週間以内に免疫抑制剤を使用した患者
8) 直近 3 ヵ月以内に抗腫瘍壊死因子（TNF）α 抗体製剤を使用した患者
9) 経直腸製剤を併用している患者
10) 抗菌薬を併用している患者
11) チトクローム P450 3A4（CYP3A4）誘導薬又は CYP3A4 阻害薬を併用している患者
12) サリチル酸不耐性の患者
13) 肝硬変、又は明らかな肝若しくは腎疾患・機能不全がある患者、及び／又は血液生化学検査項目に重度の異常〔アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、γ-グルタミルトランスペプチターゼ（γ-GTP）又はクレアチニンの基準値上限の 2 倍〕が見られる患者

14) ステロイド製剤及び／又は免疫抑制剤による治療を要する局所又は全身性の合併症、若しくは他の病的状態を有する患者

15) 1 型糖尿病と診断された患者

16) 緑内障と診断された、又は緑内障の家族歴がある患者

17) 地域の個人情報保護方針に従い、B 型肝炎、C 型肝炎、又はヒト免疫不全ウイルス（HIV）への感染が判明している全ての患者

さらに、組織学的検査で活動期潰瘍性大腸炎が認められない場合、盲検解除の前に当該被験者は Intention-to-treat（ITT）解析対象集団及び治験実施計画書に適合した（PP）解析対象集団から除外された。

8.1.4 評価項目

1. 有効性主要評価項目

有効性主要評価項目は、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。

臨床的・内視鏡的寛解は、以下の全てを満たし、UCDAI 総スコアが 1 以下と定義した。

- 投与後 8 週時に UCDAI の血便サブスコア及び排便回数サブスコア（被験者日誌から評価）は 0 である
- 投与後 8 週時に UCDAI の粘膜所見サブスコアは 0 である（正常粘膜：内視鏡検査により易出血性の所見がない）
- 投与後 8 週時に内視鏡的粘膜所見（Rachmilewitz スコアによる重症度判定）のスコア（以下、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

2. 有効性副次評価項目

- 投与後 8 週時に臨床的改善が認められた被験者の割合

  臨床的改善は、投与後 8 週時に UCDAI 総スコアがベースラインから 3 以上減少と定義した。

- 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

  内視鏡的改善は、投与後 8 週時の UCDAI の粘膜所見サブスコアがベースラインから 1 以上減少と定義した。

3. その他の主な有効性評価項目

- 投与後 8 週時に臨床的寛解（UCDAI の排便回数サブスコアが 0 及び血便サブスコアが 0）が認められた被験者の割合

4. 安全性評価項目

- 有害事象
- 臨床検査（血漿中コルチゾール濃度を含む）
- 理学的検査
- 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）
- 糖質コルチコイド作用

8.1.5 評価スケジュール

評価スケジュールを表 2.7.6.8-1 に示す。

表 2.7.6.8-1 評価スケジュール

Visit	Visit 1 スクリーニング Day -16～-2	Visit 2 Day 1 washout[1]後 2日	Visit 3 Day 14±2	Visit 4 Day 28±2	Visit 5 Day 56±2	最終Visit[2] （早期中止 又はDay 56）	追跡調査 （最終Visit 後14日）
同意取得	X						
患者背景	X						
病歴	X						
潰瘍性大腸炎の既往歴	X						
選択基準・除外基準	X						
理学的検査[3]	X	X[4]	X	X		X	X
糖質コルチコイド作用評価	X			X		X	X
採血（血液学的検査及び血液生化学検査）[5]	X		X[6]	X[6]		X	
血漿中コルチゾール濃度	X	X[4]	X	X		X	
便検体採取	X						
尿検査	X		X	X		X	
妊娠検査（女性のみ）[7]	X	X[4]	X	X		X	
バイタルサイン[8]	X	X[4]	X	X		X	
有害事象	X[9]	X[4]	X	X	X	X[12]	X
前治療／併用薬	X	X[4]	X	X	X	X[12]	
全大腸内視鏡検査	X[10]				X		
粘膜生検	X[10]				X		
臨床的活動指標（CAI）（Rachmilewitz Index）	X		X	X	X		
UCDAI	X				X		
内視鏡的粘膜所見（重症度スコア）	X				X		
IBD-QOL質問票	X		X	X	X		
治験薬の交付		X[11]		X			
被験者日誌の交付	X[13]	X		X			
被験者日誌の評価		X	X	X	X	X[12]	
服薬遵守の確認				X	X	X[12]	
未使用薬の回収				X	X	X[12]	

1 現行の潰瘍性大腸炎治療の washout は、同意取得し、選択・除外基準確認後の治験薬初回投与前 2 日間（Day -2～Day -1）に実施した。
2 最終 Visit の評価は、Visit 5（Day 56）の評価を終了した被験者についても実施することとした。
3 完全な理学的検査は、Visit 1（スクリーニング）、Visit 3、Visit 4 及び最終 Visit（投与後 8 週又は早期中止時）に実施し、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、並びに感覚器を検査した。Visit 2 及び追跡調査時には、簡略化した理学的検査〔心臓と肺の聴診、腹部の圧痛、膨満の検査（又は全大腸内視鏡検査と生検による合併症の確認）〕を実施した。
4 評価は治験薬投与前に実施した。
5 血液学的検査：赤血球数、白血球数、血小板数、ヘモグロビン、ヘマトクリット及び赤血球沈降速度（ESR）、
血液生化学検査：C 反応性蛋白（CRP）、総ビリルビン、AST、ALT、γ-GTP、アルカリホスファターゼ（ALP）、クレアチニン、血中尿素窒素（BUN）、グルコース、総コレステロール、高比重リポ蛋白（HDL）コレステロール、トリグリセリド、ナトリウム（Na）、カリウム（K）。
6 採血の完了後、被験者は軽い朝食（各国に適した朝食）後、治験薬を投与された（朝食後投与）。
7 妊娠の可能性がある女性のみ実施した。スクリーニング及び最終 Visit に血清妊娠検査を実施し、Visit 2（Day 1）、Visit 3（Day 14）及び Visit 4（Day 56）に尿妊娠検査を実施した。
8 バイタルサインは、座位 5 分後の口腔体温、呼吸数、脈拍数、並びに収縮期及び拡張期血圧を測定した。
9 同意文書取得前に発現した疾患等は、電子症例報告書（eCRF）の既往歴に記録することとした。

10 直前の 1 ヵ月以内に同じ手順で実施（少なくとも 1 回の生検）されておらず、結果が得られていない場合は、3 ヵ所の粘膜生検を伴う全大腸内視鏡検査を実施することとした。
11 被験者は、バイタルサイン、併用薬及びベースラインの有害事象が記録され、理学的検査が終了後、治験薬の初回投与を受けた。
12 これらの評価は、Visit 5（Day 56）で実施されていない場合に実施することとした。
13 日誌には Day -16～Day -2 までの被験者の症状を記録した。washout 期間中は日誌の入力の必要はなかった。
［CB-01-02/01 試験：添付資料 5.3.5.1-4 Table 4］から引用

8.1.6 被験者数

目標被験者数：492 例（各群 123 例）

本試験の有効性主要評価項目は、臨床的・内視鏡的寛解（投与後 8 週時の UCDAI 総スコアに基づく）とした。本試験における検出力を算出する時点では、本剤及びプラセボの UCDAI 総スコアを用いた臨床的・内視鏡的寛解率が得られていなかったため、過去の臨床試験における CAI スコアを用いた臨床的寛解率に基づき被験者数を設定した。

プラセボ群の CAI スコアに基づく投与後 4 週の臨床的寛解率は 27%(7)、第Ⅱ相試験における 9 mg 群の投与後 4 週の臨床的寛解率は 47%であり、また、投与後 4～8 週で同程度の臨床的寛解率が維持されたことが報告されている(8)。

プラセボ群及び本剤群の臨床的寛解率をそれぞれ 27%及び 47%と仮定し、検出力 80%、両側有意水準 2.5%(9) (10)で統計学的な有意差を検出するためには、各群 110 例必要となる。脱落率を約 10%と仮定し、各群 123 例を無作為割付けすることとした。

本試験では、本剤群とアサコール群の統計学的な差を検出するための検出力を設定していないため、アサコール群にも同様に 123 例を無作為割付けすることとした。したがって、本試験の予定被験者数は 492 例である。

8.1.7 統計手法

8.1.7.1 解析対象集団

ITT 解析対象集団は、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。

8.1.7.2 欠測値の補完

欠測値の取扱いについては Observed case、Worst case 及び Last Observation Carried Forward（LOCF）を用いた。

- Observed case：データ欠測により当該評価ができなかった被験者は、解析対象から除外した。
- Worst case：データ欠測により当該評価ができなかった被験者は、エンドポイントを満たさなかったと評価した。
- LOCF：Day 1（Visit 2）以降のデータ欠測については、直近のデータで補完した。

主要評価項目は Worst case 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では、Observed case 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は、Worst case を用いて解析した。

8.1.7.3 有効性の解析

有効性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〔北米（カナダ、米国及びメキシコ）及びインド〕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、CMH 検定を用い、ITT 解析対象集団を対象に、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。

有効性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。

なお、本試験では、アサコール群と本剤群の統計学的有意差を示す検出力を設定していないため、両群間の正式な統計学的な比較は実施しなかった。アサコール群の有効性については、本剤群及びプラセボ群との比較に用いた解析と同様の解析法を用い、有意水準 α=0.05 で探索的に解析した。

8.1.7.4 安全性の解析

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 11.0 の器官別大分類（SOC）及び基本語（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。血漿中コルチゾール濃度のベースライン値は、治験薬投与開始前に、可能な場合、別日に 2 回検体を採取し、その平均値を用いた。1 回の場合は、その結果をベースライン値とした。さらに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。糖質コルチコイド作用についても、投与群別及び評価時期別に要約した。

8.1.8 試験実施期間及び実施医療機関

試験実施期間：2008 年 8 月 20 日～2010 年 5 月 28 日

実施医療機関：カナダ、メキシコ、米国、インド、108 医療機関

8.2 結果の要約

8.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.8-2 及び図 2.7.6.8-1 に示した。

本試験では、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、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%）及び感染性大腸炎であった 3 例（0.6%）を除く 489 例を ITT 解析対象集団に含めた。

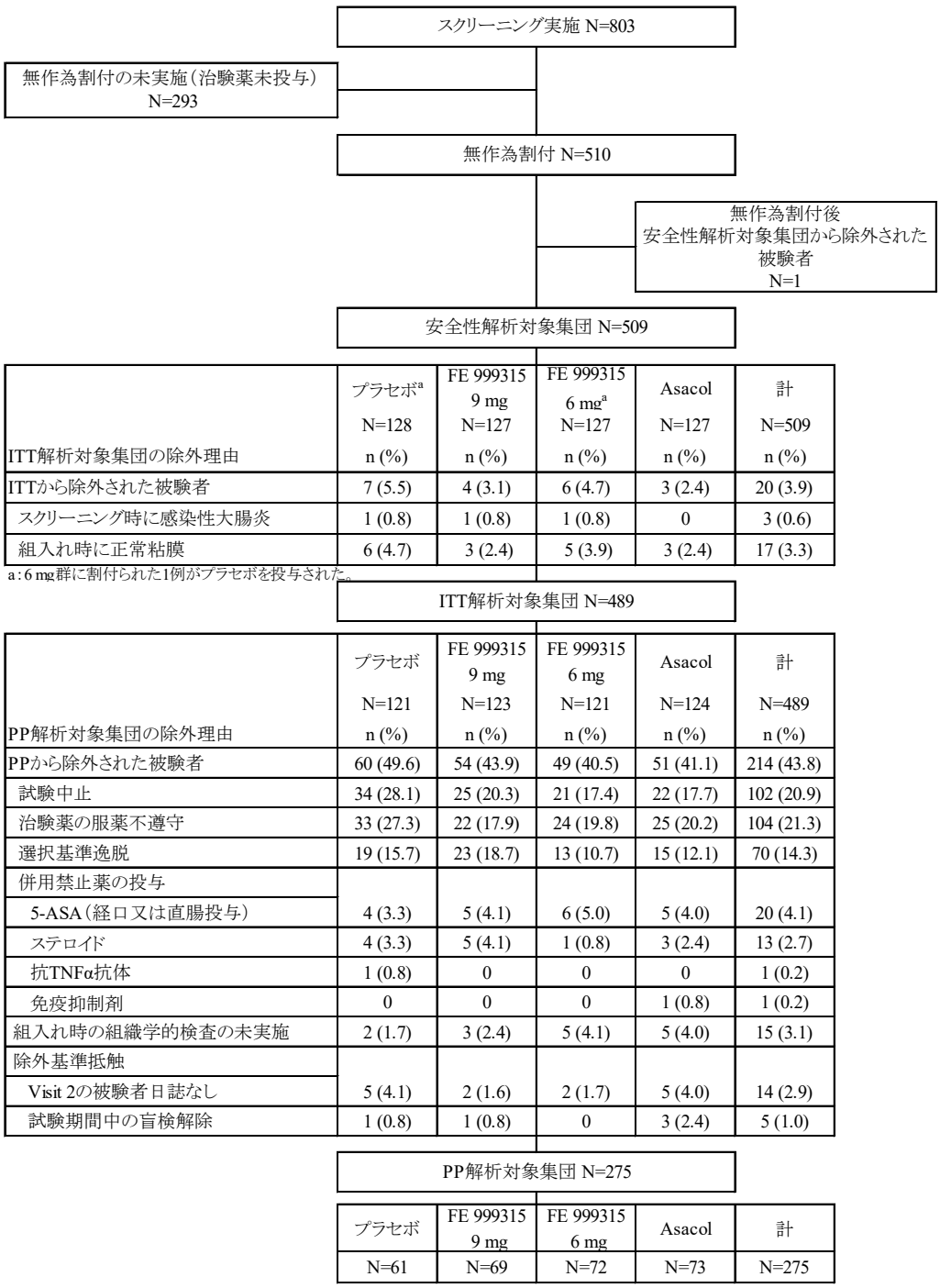
ITT 解析対象集団 489 例のうち、試験完了した被験者は 349 例（71.4%）、試験中止した被験者は 140 例（28.6%）であった。試験完了した被験者は、プラセボ群の 76 例（62.8%）と比べ、6 mg 群 89 例（73.6%）、9 mg 群 89 例（72.4%）及びアサコール群 95 例（76.6%）と、実薬群で多かった。試験中止の主な理由は、治療不成功、同意撤回及び有害事象であり、いずれの中止理由の場合においても、中止した被験者の割合は、全体で 10%未満であった。中止理由のうち、治療不成功であった被験者は、プラセボ群及び 6 mg 群でそれぞれ 14 例（11.6%）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

また、ITT 解析対象集団のうち、214 例が治験実施計画書の重大な逸脱により PP 解析対象集団から除外され、主な除外理由は、試験未完了（14 日間以上の治療継続後の治療不成功により試験中止した被験者を除く）及び服薬不遵守であり、それぞれ 102 例（20.9%）及び 104 例（21.3%）であった。

表 2.7.6.8-2　被験者の内訳（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



ITT解析対象集団の除外理由	プラセボ[a] N=128 n (%)	FE 999315 9 mg N=127 n (%)	FE 999315 6 mg[a] N=127 n (%)	Asacol N=127 n (%)	計 N=509 n (%)
ITTから除外された被験者	7 (5.5)	4 (3.1)	6 (4.7)	3 (2.4)	20 (3.9)
スクリーニング時に感染性大腸炎	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	3 (0.6)
組入れ時に正常粘膜	6 (4.7)	3 (2.4)	5 (3.9)	3 (2.4)	17 (3.3)

a：6 mg群に割付られた1例がプラセボを投与された。

ITT解析対象集団 N=489

PP解析対象集団の除外理由	プラセボ N=121 n (%)	FE 999315 9 mg N=123 n (%)	FE 999315 6 mg N=121 n (%)	Asacol N=124 n (%)	計 N=489 n (%)
PPから除外された被験者	60 (49.6)	54 (43.9)	49 (40.5)	51 (41.1)	214 (43.8)
試験中止	34 (28.1)	25 (20.3)	21 (17.4)	22 (17.7)	102 (20.9)
治験薬の服薬不遵守	33 (27.3)	22 (17.9)	24 (19.8)	25 (20.2)	104 (21.3)
選択基準逸脱	19 (15.7)	23 (18.7)	13 (10.7)	15 (12.1)	70 (14.3)
併用禁止薬の投与					
5-ASA（経口又は直腸投与）	4 (3.3)	5 (4.1)	6 (5.0)	5 (4.0)	20 (4.1)
ステロイド	4 (3.3)	5 (4.1)	1 (0.8)	3 (2.4)	13 (2.7)
抗TNFα抗体	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
免疫抑制剤	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
組入れ時の組織学的検査の未実施	2 (1.7)	3 (2.4)	5 (4.1)	5 (4.0)	15 (3.1)
除外基準抵触					
Visit 2の被験者日誌なし	5 (4.1)	2 (1.6)	2 (1.7)	5 (4.0)	14 (2.9)
試験期間中の盲検解除	1 (0.8)	1 (0.8)	0	3 (2.4)	5 (1.0)

PP解析対象集団 N=275

プラセボ	FE 999315 9 mg	FE 999315 6 mg	Asacol	計
N=61	N=69	N=72	N=73	N=275

5-ASA：5-アミノサリチル酸、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 Figure 1］から引用

図 2.7.6.8-1　被験者の内訳

8.2.2　解析したデータセット

解析したデータセットを表 2.7.6.8-3 に示す。

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、69、72 及び 73 例の計 275 例、安全性解析に用いた安全性解析対象集団は、それぞれ 129、127、126 及び 127 例の計 509 例であった。

表 2.7.6.8-3　解析したデータセット

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 N=127 n (%)	計 N=509 n (%)
安全性解析対象集団	129 (100.0)	127 (100.0)	126 (100.0)	127 (100.0)	509 (100.0)
ITT解析対象集団	121 (93.8)	123 (96.9)	121 (96.0)	124 (97.6)	489 (96.1)
PP解析対象集団	61 (47.3)	69 (54.3)	72 (57.1)	73 (57.5)	275 (54.0)

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合
なお、6 mg 群に無作為割付けされた 1 例は、プラセボを投与されたため、本試験の解析対象集団の定義に基づき、当該被験者は有効性解析では無作為割付けされた 6 mg 群、安全性解析では実際に投与されたプラセボ群に含めて解析した。
［CB-01-02/01 試験：添付資料 5.3.5.1-4 Table 11］から引用

8.2.3　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性を表 2.7.6.8-4 に示した。

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 解析対象集団でも同様の傾向であった。

表 2.7.6.8-4　人口統計学的及び他の基準値の特性（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

潰瘍性大腸炎の病歴を表 2.7.6.8-5 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差は認められなかった。

表 2.7.6.8-5　潰瘍性大腸炎の病歴（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
スクリーニング時の罹病期間 (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
診断時の年齢区分 (歳): n (%)					
< 18	4 (3.3)	3 (2.4)	6 (5.0)	6 (4.8)	19 (3.9)
18 ～ 25	31 (25.6)	25 (20.3)	22 (18.2)	21 (16.9)	99 (20.2)
26 ～ 35	37 (30.6)	41 (33.3)	27 (22.3)	36 (29.0)	141 (28.8)
36 ～ 45	22 (18.2)	27 (22.0)	35 (28.9)	29 (23.4)	113 (23.1)
46 ～ 55	15 (12.4)	17 (13.8)	19 (15.7)	20 (16.1)	71 (14.5)
56 ～ 65	11 (9.1)	9 (7.3)	11 (9.1)	10 (8.1)	41 (8.4)
66 ～ 75	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.6)	5 (1.0)
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

8.2.4 服薬遵守状況

試験期間中の錠剤（本剤及びそのプラセボ）及びカプセル（アサコール及びそのプラセボ）の服薬率が 80～120%であった被験者の割合はそれぞれ 84.7%（431/509 例）及び 79.0%（402/509 例）であった。服薬遵守状況について投与群間に顕著な差は認められなかった［CB-01-02/01 試験：添付資料 5.3.5.1-4 Table 16］。

8.2.5 有効性の結果

主要評価項目及び副次評価項目の評価に際し、以下の基準に該当する被験者はノンレスポンダーと判断した。

- ITT 解析対象集団：試験期間中、以下の併用禁止薬を 1 剤以上使用した被験者をノンレスポンダーと判断した。
  - 全身性ステロイド：Visit 2 から試験終了時までの任意の時点での投与（Visit 2 の 6 ヵ月以上前から一定用量で継続している吸入ステロイド、又は局所性ステロイドは除く）
  - 5-アミノサリチル酸（5-ASA）製剤：Visit 2 から試験終了時までの任意の時点での投与
  - 抗 TNFα 抗体製剤：Visit 2 から試験終了時までの任意の時点での投与
  - 免疫抑制剤：Visit 2 から試験終了時までの任意の時点での投与
- PP 解析対象集団：以下の基準に 1 項目以上合致する被験者をノンレスポンダーと判断した。
  - 試験完了したが Visit 5 の全大腸内視鏡検査を実施していない被験者
  - Visit 5 の全大腸内視鏡検査を規定の評価時期以外で実施した被験者

8.2.5.1 主要評価項目（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）

主解析

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を表 2.7.6.8-6 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%（9/121 例）、9 mg 群 17.9%（22/123 例）、6 mg 群 13.2%（16/121 例）、アサコール群 12.1%（15/124 例）であり、全ての投与群で臨床的・内視鏡的寛解が認められた。

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における 9 mg 群及びプラセボ群の群間差及びその 95%信頼区間（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、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 2.7.6.8-6　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（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
臨床的・内視鏡的寛解: 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

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<0.025
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

感度分析

PP 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を表 2.7.6.8-7 に示す。

PP 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 8.2%（5/61 例）、9 mg 群 29.0%（20/69 例）、6 mg 群 15.3%（11/72 例）、アサコール群 13.7%（10/73 例）であり、全ての投与群で臨床的・内視鏡的寛解が認められた。

9 mg 群及びプラセボ群の群間差及びその 95%CI は、20.8%〔95%CI（8.1,33.5）〕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=0.0027）。6 mg 群及びアサコール群における臨床的・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。

PP 解析対象集団を用いた感度分析の結果は、ITT 解析対象集団と同様であり、主解析の頑健性が示された。

表 2.7.6.8-7　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（PP 解析対象集団）

	プラセボ N=61	FE 999315 9 mg N=69	FE 999315[c]6 mg N=72	アサコール[a] N=73
臨床的・内視鏡的寛解: n (%)	5 (8.2)	20 (29.0)	11 (15.3)	10 (13.7)
95%CI	1.3, 15.1	18.3, 39.7	7.0, 23.6	5.8, 21.6
プラセボとの群間差		20.8	7.1	5.5
95%CI		8.1, 33.5	-3.7, 17.9	-5.0, 16.0
p値		0.0027*	0.2110	0.3144

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<0.025
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

探索的解析

ITT 解析対象集団における投与後 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について、層別因子である年齢、性別及び地域で調整し、CMH 検定を用いて解析した結果、9 mg 群のみプラセボ群と比べ統計学的な有意差が認められた（CMH 検定、年齢：p=0.0180、性別：p=0.0151、地域：p=0.0141）［CB-01-02/01 試験：添付資料 5.3.5.1-4 Table 14.2-1.2.1］

部分集団解析

ITT 解析対象集団における投与後 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について、年齢、性別及び地域別の部分集団解析をχ^2検定を用いて実施した結果、42 歳を超える被験者で、9 mg 群とプラセボ群において、投与群間差及びその 95%CI は 21.0%〔95%CI（8.8,33.2）〕であり、統計学的な有意差が認められた（χ^2検定、p=0.0024）［CB-01-02/01 試験：添付資料 5.3.5.1-4 Table 14.2-1.3.1、Table 14.2-1.3.2、Table 14.2-1.3.3］。

8.2.5.2 副次評価項目

投与後 8 週時に臨床的改善が認められた被験者の割合

ITT 解析対象集団（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を表 2.7.6.8-8 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%（30/64 例）、9 mg 群 56.9%（41/72 例）、6 mg 群 49.3%（37/75 例）、アサコール群 52.5%（42/80 例）であり、全ての投与群で臨床的改善が認められた。6 mg 群及び 9 mg 群における臨床的改善が認められた被験者の割合は、用量依存的に増加した。9 mg 群、6 mg 群及びアサコール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 2.7.6.8-8 投与後 8 週時に臨床的改善が認められた被験者の割合（ITT 解析対象集団）

	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

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

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

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を表 2.7.6.8-9 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%（40/75 例）、9 mg 群 57.3%（51/89 例）、6 mg 群 50.6%（43/85 例）、アサコール群 43.2%（41/95 例）であり、全ての投与群で内視鏡的改善が認められた。6 mg 群及び 9 mg 群

における内視鏡的改善が認められた被験者の割合は、用量依存的に増加した。9 mg 群において内視鏡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、投与後 8 週時の臨床的改善について本剤群とプラセボ群に統計学的な有意差が認められなかったため、閉手順に則り、両群間の統計学的な比較検定は実施しなかった。

表 2.7.6.8-9　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（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
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

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

8.2.5.3　その他の主な有効性評価項目

投与後 8 週時に臨床的寛解（UCDAI の排便回数サブスコアが 0 及び血便サブスコアが 0）が認められた被験者の割合

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を表 2.7.6.8-10 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%（20/67 例）、9 mg 群 44.9%（35/78 例）、6 mg 群 43.2%（35/81 例）、アサコール群 36.0%（31/86 例）であり、全ての投与群で臨床的寛解が認められた。9 mg 群、6 mg 群及びアサコール群において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高かったが、統計学的な有意差は認められなかった。

上記の結果は、臨床的・内視鏡的寛解が認められた被験者の割合を裏付けるものであり、臨床症状の寛解は被験者のベネフィットとなることを示唆している。

表 2.7.6.8-10 投与後 8 週時に臨床的寛解が認められた被験者の割合（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
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

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合
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。
［CB-01-02/01 試験：添付資料 5.3.5.1-4 Table 20］から引用

8.2.6 安全性の結果

8.2.6.1 治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況を表 2.7.6.8-11 に示す。

治験薬の曝露期間の中央値は 56 日、錠剤（本剤及びそのプラセボ）の投与総数の中央値は 55 錠、カプセル（アサコール及びそのプラセボ）の投与総数の中央値は 320 錠であった（投与期間中、被験者が 100%服薬した場合、曝露期間 56 日、錠剤 56 錠、カプセル 336 錠となる）。投与群間の曝露期間及び曝露量に特筆すべき差は認められなかった。

6 mg 群の 1 例を除く全被験者で無作為割付けされた投与群の治験薬が投与された。当該被験者は、6 mg 群に無作為割付けされたが Visit 2 からプラセボを投与されたため、安全性解析においてはプラセボ群に含め、有効性解析では 6 mg 群に含めた。

表 2.7.6.8-11 治験薬の曝露状況（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
錠剤の投与総数					
n	117	117	120	120	474
Mean	43.9	50.0	46.8	48.2	47.2
SD	19.14	13.19	17.86	15.59	16.70
Median	55.0	55.0	55.0	55.0	55.0
Min, Max	2, 60	1, 60	0, 60	2, 60	0, 60
Missing	12	10	6	7	35
カプセルの投与総数					
n	117	117	120	119	473
Mean	253.5	288.2	267.6	279.3	272.1
SD	113.67	80.30	102.52	93.71	98.86
Median	316.0	319.0	320.0	320.0	320.0
Min, Max	16, 360	2, 360	-8, 360	7, 360	-8, 360
Missing	12	10	6	8	36
投与期間 (days)					
n	118	118	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
投与された錠剤／カプセルの総数=処方数-返却数
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

8.2.6.2 有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.7.6.8-12 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全体で 2.4%（12/509 例）と低かった。

表 2.7.6.8-12 有害事象の概要（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 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「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-01-02/01 試験：添付資料 5.3.5.1-4 Table 28］から引用

8.2.6.3 有害事象

いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の有害事象を表 2.7.6.8-13 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。次いで、「神経系障害」であり全体で 14.7%（75/509 例）に認められ、投与群別の発現割合は、9 mg 群が最も低かった。

主な有害事象（PT）は、潰瘍性大腸炎（原疾患の増悪）であり全体で 12.4%（63/509 例）に認められ、投与群別ではプラセボ群 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）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。次いで、よく見られた有害事象は頭痛であり全体で 11.0%（56/509 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 5.5%（28/509 例）及び 4.3%（22/509 例）に発現した。

表 2.7.6.8-13 有害事象（2%以上）（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 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)
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)

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 N=127 n (%)	計 N=509 n (%)
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、%：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

重度の有害事象を表 2.7.6.8-14 に示す。

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全体で 8.4%（43/509 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）であり全体で 4.3%（22/509 例）に認められ、投与群別ではプラセボ群 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。

表 2.7.6.8-14 重度の有害事象（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 N=127 n (%)	計 N=509 n (%)
重度の有害事象	16 (12.4)	8 (6.3)	12 (9.5)	7 (5.5)	43 (8.4)
胃腸障害	12 (9.3)	7 (5.5)	9 (7.1)	5 (3.9)	33 (6.5)
潰瘍性大腸炎	7 (5.4)	5 (3.9)	7 (5.6)	3 (2.4)	22 (4.3)
悪心	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.2)
腹痛	2 (1.6)	1 (0.8)	0	1 (0.8)	4 (0.8)
上腹部痛	2 (1.6)	0	1 (0.8)	0	3 (0.6)
下痢	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	2 (0.4)
排便回数増加	2 (1.6)	0	0	0	2 (0.4)
直腸出血	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
痔核	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
大腸穿孔	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.2)
粘液便	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	2 (1.6)	0	2 (1.6)	1 (0.8)	5 (1.0)
背部痛	2 (1.6)	0	1 (0.8)	0	3 (0.6)
関節痛	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.4)
筋痙縮	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.2)
四肢痛	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	2 (1.6)	1 (0.8)	0	0	3 (0.6)
インフルエンザ	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
肺炎	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
敗血症	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.2)
神経系障害	0	1 (0.8)	2 (1.6)	0	3 (0.6)
頭痛	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	2 (0.4)
脳血管発作	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	2 (1.6)	2 (0.4)

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 N=127 n (%)	計 N=509 n (%)
紅斑	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
壊疽性膿皮症	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	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
末梢性浮腫	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
臨床検査	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.2)
体重減少	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.2)
代謝および栄養障害	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.2)
脱水	0	0	1 (0.8)	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)
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、%：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 30］から引用

8.2.6.4 副作用

いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の副作用を表 2.7.6.8-15 に示した。

副作用（治験薬との因果関係について「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）は全体で 26.7%（136/509 例）に認められた。主な副作用の SOC は、「胃腸障害」であり全体で 14.9%（76/509 例）に認められ、投与群別の発現割合は、プラセボ群が最も高かった。

主な副作用（PT）は、潰瘍性大腸炎（原疾患の増悪）であり全体で 6.5%（33/509 例）に認められ、投与群別の発現割合はプラセボ群 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）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 2.7.6.8-15 副作用（2%以上）（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 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「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-01-02/01 試験：添付資料 5.3.5.1-4 Table 31］から引用

血漿中コルチゾール濃度に関連した副作用

治験薬との因果関係が否定できないコルチゾール減少が 6 mg 群 2.4%（3/126 例）、9 mg 群 3.1%（4/127 例）に認められた。

血液学的検査に関連した副作用

治験薬との因果関係が否定できない血液学的検査に関連した事象が計 4 例に発現し、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。

血液生化学検査に関連した副作用

治験薬との因果関係が否定できない血液生化学検査に関連した事象が計 4 例に発現し、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。

尿検査に関連した副作用

治験薬との因果関係が否定できない尿検査に関連した事象として、アサコール群の 1 例に尿蛋白及び尿中亜硝酸塩が認められた。

8.2.6.5 糖質コルチコイド作用

糖質コルチコイド作用を表 2.7.6.8-16 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／最終 Visit 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。

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／最終 Visit 時と同様であった。

表 2.7.6.8-16 糖質コルチコイド作用（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 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/最終Visit	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/最終Visit	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/最終Visit	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/最終Visit	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/最終Visit	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/最終Visit	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/最終Visit	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/最終Visit	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/最終Visit	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

8.2.6.6 死亡、その他の重篤な有害事象

死亡

本試験で、死亡は認められなかった。

その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.8-17 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。

発現した重篤な有害事象のうち、副作用は、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 2.7.6.8-17 重篤な有害事象（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 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

予測できない重篤な副作用（SUSAR）

発現した重篤な有害事象のうち、予測できない重篤な副作用は、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。

6 mg 群の 1 例では、Day 18 に重度の潰瘍性大腸炎の増悪が認められ、入院に至ったため重篤な有害事象として報告され、Day 24 に本試験を中止した。本試験中止後の Day 25 に本事象は回復し、治験担当医師により治験薬との因果関係は「可能性あり」と判断された。

9 mg 群の 1 例では、Day 38 に重度の潰瘍性大腸炎の急性増悪が認められ、入院に至ったため重篤な有害事象として報告され、同日、本試験を中止した。その後、当該被験者は、Day 52 に重度の下痢、Day 66 に重度の大腸穿孔が認められ、入院に至ったため重篤な有害事象として報告された。また、大腸穿孔については、生命を脅かす事象と判断された。その後、処置により、潰瘍性大腸炎は Day 45、下痢は Day 56、大腸穿孔は Day 86 に回復した。当該事象の治験薬との因果関係については、治験担当医師により下痢については「なし」と判断されたが、潰瘍性大腸炎及び大腸穿孔については「可能性あり」と判断された。

予測できない重篤な副作用については、治験総括報告書［CB-01-02/01 試験：添付資料 5.3.5.1-4］に詳述した。

8.2.6.7　中止に至った有害事象

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 2.7.6.8-18 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 2.7.6.8-18　中止に至った有害事象（2%以上）（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 N=127 n (%)	計 N=509 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

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より試験を中止することとした。有害事象として潰瘍性大腸炎が認められたが、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）であり、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。

8.2.6.8　臨床検査

血液生化学検査

血液生化学検査項目の平均値に明らかな異常値は認められず、全ての投与群において血液生化学検査項目の顕著な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「改善」であった。

血液学的検査

血液学的検査項目の平均値に明らかな異常値は認められず、全ての投与群において血液学的検査項目の顕著なベースラインからの変化は認められなかった。

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

各評価時期の尿検査項目は、各投与群のほとんどの被験者で陰性又は正常であり、顕著なベースラインからの変化が認められた尿検査項目もなかった。

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。

血漿中コルチゾール濃度

血漿中コルチゾール濃度のベースラインからの変化量を表 2.7.6.8-19 に示す。

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、全ての評価時期でベースラインから用量依存的に顕著な減少が見られ、試験期間中の 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／最終 Visit）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。

投与後 8 週時に血漿中コルチゾール濃度が異常値であった被験者は、6 mg 群 34 例（27.0%）、9 mg 群 31 例（24.4%）であり、アサコール群及びプラセボ群の各 5 例（3.9%）と比べ多かった［CB-01-02/01 試験：添付資料 5.3.5.1-4 Table 46］。そのうち、6 mg 群 4 例（3.2%）、9 mg 群 2 例（1.6%）、アサコール群 1 例（0.8%）を除き、異常値のほとんどが血漿中コルチゾール濃度低値であった。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「改善」であった。

表 2.7.6.8-19 血漿中コルチゾール濃度（nmol/L）のベースラインからの変化量（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
ベースライン:				
スクリーニング				
n	127	121	124	126
Mean	332.2	361.0	315.0	349.2
SD	142.81	281.75	135.75	153.63
Median	309.0	317.0	296.5	315.0
Min, Max	14, 822	33, 3064	14, 762	80, 905
Visit 2 (Day 1)				
n	127	122	124	126
Mean	333.8	333.4	363.0	357.1
SD	137.41	136.25	125.02	127.19
Median	312.0	317.0	349.0	349.5
Min, Max	33, 690	33, 723	108, 723	14, 822
ベースラインからの変化量:				
Visit 3				
n	102	112	104	113
Mean	2.5	-145.3	-91.2	-15.4
SD	113.91	196.38	131.79	117.84
Median	-0.3	-142.0	-83.3	-26.0
Min, Max	-251, 381	-1362, 169	-388, 377	-312, 407
Visit 4				
n	93	103	98	99
Mean	4.4	-175.7	-78.7	-35.2
SD	116.29	191.85	156.02	119.80
Median	-2.0	-179.5	-58.5	-29.0
Min, Max	-361, 417	-1208, 179	-511, 280	-426, 268
Visit 5/最終Visit				
n	113	115	122	117
Mean	1.3	-98.6	-52.9	-25.3
SD	123.66	234.95	183.39	152.47
Median	-7.0	-65.5	-33.5	-20.5
Min, Max	-326, 393	-1420, 763	-502, 501	-392, 388

N：被験者数、n：データのある被験者数
各被験者のベースラインからの変化量を算出するため、スクリーニング時及び Visit 2（Day 1）の治験薬初回投与前にそれぞれ検体（計 2 検体）を採取し、その平均値をベースライン値とした。1 検体のみの場合は、その値をベースライン値とした。
血漿中コルチゾール濃度の基準値は 138～690 nmol/L である。
［CB-01-02/01 試験：添付資料 5.3.5.1-4 Table 36］から引用

8.2.6.9 バイタルサイン

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顕著なベースラインからの変化は認められなかった。

8.2.7 結論

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を参照薬として本剤 6 mg 及び 9 mg を 8 週間経口投与した結果、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優れていることが示された。

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 群では 44.9%であり、プラセボ群の 29.9%と比べ高かった。この結果は、臨床的・内視鏡的寛解が認められた被験者の割合の結果を裏付けるものであり、臨床症状の寛解は潰瘍性大腸炎の転帰において被験者のベネフィットとなることを示唆している。

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 13.2%、臨床的寛解が認められた被験者の割合は 43.2%であり、それぞれ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 群では 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。

本試験において、本剤 6 mg 及び 9 mg の忍容性は良好であり、本剤投与により血漿中コルチゾール濃度の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。

本試験で認められた有害事象の多くは胃腸障害であり、主な事象は潰瘍性大腸炎（原疾患の増悪）であった。発現したほとんどの有害事象は、重症度が軽度又は中等度であり、治験薬との因果関係は認められなかった。本試験で発現した有害事象のプロファイルは、既存のブデソニド製剤の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り、更に、本試験の参照薬であるアサコールの安全性プロファイルとも同様であった。

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 の優れた臨床効果及び安全性が示された。

目次

9 海外第Ⅲ相試験［CB-01-02/02試験：評価資料5.3.5.1-5］ 3
9.1 試験方法 3
9.1.1 試験の目的 3
9.1.2 試験デザイン 3
9.1.3 対象 4
9.1.4 評価項目 5
9.1.5 評価スケジュール 6
9.1.6 被験者数 7
9.1.7 統計手法 7
9.1.8 試験実施期間及び実施医療機関 9
9.2 結果の要約 9
9.2.1 被験者の内訳 9
9.2.2 解析したデータセット 11
9.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性 11
9.2.4 服薬遵守状況 14
9.2.5 有効性の結果 14
9.2.6 安全性の結果 18
9.2.7 結論 28

表の目次

表 2.7.6.9-1 評価スケジュール 6
表 2.7.6.9-2 被験者の内訳（ITT 解析対象集団） 9
表 2.7.6.9-3 解析したデータセット 11
表 2.7.6.9-4 人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団） 12
表 2.7.6.9-5 潰瘍性大腸炎の病歴（ITT 解析対象集団） 13
表 2.7.6.9-6 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（ITT 解析対象集団） 15
表 2.7.6.9-7 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（PP 解析対象集団） 15
表 2.7.6.9-8 投与後 8 週時に臨床的改善が認められた被験者の割合（ITT 解析対象集団） 16
表 2.7.6.9-9 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（ITT 解析対象集団） 17
表 2.7.6.9-10 投与後 8 週時に臨床的寛解が認められた被験者の割合（ITT 解析対象集団） 17
表 2.7.6.9-11 治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団） 18
表 2.7.6.9-12 有害事象の概要（安全性解析対象集団） 19
表 2.7.6.9-13 有害事象（2%以上）（安全性解析対象集団） 20
表 2.7.6.9-14 重度の有害事象（安全性解析対象集団） 21
表 2.7.6.9-15 副作用（2%以上）（安全性解析対象集団） 22
表 2.7.6.9-16 糖質コルチコイド作用（安全性解析対象集団） 24
表 2.7.6.9-17 重篤な有害事象（安全性解析対象集団） 25

表 2.7.6.9-18 中止に至った有害事象（2%以上）（安全性解析対象集団）.....26
表 2.7.6.9-19 血漿中コルチゾール濃度（nmol/L）のベースラインからの変化量（安全性解析対象集団）.....28

図の目次

図 2.7.6.9-1 被験者の内訳.....10

9　海外第Ⅲ相試験［CB-01-02/02 試験：評価資料 5.3.5.1-5］

標題：軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者に新規の持続放出型ブデソニドマルチマトリックスシステム（MMX）（CB-01-02）6 mg 及び 9 mg を経口投与した際の有効性及び安全性をプラセボと比較し、Entocort EC を参照薬として追加した多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、比較試験

9.1　試験方法

9.1.1　試験の目的

主目的

軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象にブデソニド MMX（CB-01-02）（FE 999315、以下、本剤）6 mg 及び 9 mg を 8 週間経口投与した際の有効性及び安全性について、プラセボを対照に評価する。

副次目的

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 週間経口投与した際の臨床的改善及び内視鏡的改善を評価する。

その他の目的

- 投与後 8 週時に臨床的寛解及び組織学的寛解を評価する。
- 投与後 8 週時に臨床的活動指標（CAI）スコア及び治療不成功の被験者の割合の改善、炎症反応検査項目の改善、並びに炎症性腸疾患（IBD）の生活の質（QOL）質問票（IBD-QOL 質問票）の改善を評価する。
- 軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象に Entocort 3 mg×3（9 mg/日）を 8 週間経口投与した際の有効性及び安全性を評価する。

9.1.2　試験デザイン

本試験は、軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした、多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較試験である。本試験では、本剤 6、9 mg、プラセボ又は Entocort 9 mg（以下、Entocort）を 8 週間投与し、本剤 6 mg 及び 9 mg 並びに Entocort の有効性及び安全性をプラセボと比較した。

スクリーニング後、本試験に適格な被験者は、使用中の潰瘍性大腸炎治療を中止し、2 日間の washout 期間を終了後、下記の 4 群に無作為に割付けられた。

- 本剤 6 mg 群（以下、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）
- 本剤 9 mg 群（以下、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 プラセボカプセル 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）

本試験では、被験者を上記の 4 群に無作為に割付け、二重盲検下で、ダブルダミー法を用いて、各被験者に、1 日 1 錠（本剤又はプラセボ錠）及び 3 カプセル（Entocort 又は Entocort プラセボ錠）を投与した。

試験期間中、被験者は他の併用薬の服用を控え、特に、抗菌薬、消化管運動機能改善薬及び腸運動抑制薬の併用を禁止した。なお、潰瘍性大腸炎の症状を管理するための緊急の治療薬の使用は可とした。試験期間中の実施医療機関への来院は、スクリーニング 1 回、二重盲検期 4 回（Day 1、Week 2、4 及び 8）の計 5 回とし、安全性追跡調査の来院は、試験期間の最終 Visit の約 2 週間後に実施した。Week 8 以前に被験者が試験を中止した場合、最終 Visit の評価を実施するため、可能な限り早く来院するよう被験者に依頼した。重篤な有害事象は、治験薬最終投与後 30 日間記録した。

9.1.3 対象

主な選択基準

スクリーニング時に下記の選択基準に合致する患者を組入れることとした。

1) 6 ヵ月間以上の潰瘍性大腸炎の罹患歴を有する 18～75 歳の患者（性別は問わない）
2) Ulcerative Colitis Disease Activity Index（UCDAI）（Sutherland Index）総スコアが 4 以上 10 以下で軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎と診断された患者

さらに、有効性評価のため、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患者とした。

主な除外基準

スクリーニング時に下記の除外基準に抵触する患者を除外することとした。

1) 限局性遠位直腸炎（肛門縁から恥骨筋線上 15 cm まで）の患者
2) 重症の潰瘍性大腸炎（UCDAI 総スコア 11 以上）の患者
3) 感染性大腸炎患者
4) 中毒性巨大結腸症の既往歴及び現病歴を有する患者
5) 重度の貧血、白血球減少症又は顆粒球減少症を有する患者
6) 直近 4 週間以内に経口ステロイド又は経直腸ステロイドを使用した患者
7) 試験前 8 週間以内に免疫抑制剤を使用した患者
8) 直近 3 ヵ月以内に抗腫瘍壊死因子（TNF）α 抗体製剤を使用した患者
9) 経直腸製剤を併用している患者
10) 抗菌薬を併用している患者
11) チトクローム P450 3A4（CYP3A4）誘導薬又は CYP3A4 阻害薬を併用している患者
12) 肝硬変、又は明らかな肝若しくは腎疾患・機能不全がある患者、及び／又は血液生化学検査項目に重度の異常〔アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、γ-グルタミルトランスペプチターゼ（γ-GTP）又はクレアチニンの基準値上限の 2 倍〕が見られる患者
13) ステロイド製剤及び／又は免疫抑制剤による治療を要する局所又は全身性の合併症、若しくは他の病的状態を有する患者

14) 1 型糖尿病と診断された患者

15) 緑内障と診断された、又は緑内障の家族歴がある患者

16) 地域の個人情報保護方針に従い、B 型肝炎、C 型肝炎、又はヒト免疫不全ウイルス（HIV）への感染が判明している全ての患者

さらに、組織学的検査で活動期潰瘍性大腸炎が認められない場合、盲検解除の前に当該被験者は Intention-to-treat（ITT）解析対象集団及び治験実施計画書に適合した（PP）解析対象集団から除外された。

9.1.4 評価項目

1. 有効性主要評価項目

有効性主要評価項目は、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。

臨床的・内視鏡的寛解は、以下の全てを満たし、UCDAI 総スコアが 1 以下と定義した。

- 投与後 8 週時に UCDAI の血便サブスコア及び排便回数サブスコア（被験者日誌から評価）は 0 である
- 投与後 8 週時に UCDAI の粘膜所見サブスコアは 0 である（正常粘膜：内視鏡検査により易出血性の所見がない）
- 投与後 8 週時に内視鏡的粘膜所見（Rachmilewitz スコアによる重症度判定）のスコア（以下、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

2. 有効性副次評価項目

- 投与後 8 週時に臨床的改善が認められた被験者の割合

  臨床的改善は、投与後 8 週時に UCDAI 総スコアがベースラインから 3 以上減少と定義した。

- 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

  内視鏡的改善は、投与後 8 週時の UCDAI の粘膜所見サブスコアがベースラインから 1 以上減少と定義した。

3. その他の主な有効性評価項目

- 投与後 8 週時に臨床的寛解（UCDAI の排便回数サブスコアが 0 及び血便サブスコアが 0）が認められた被験者の割合

4. 安全性評価項目

- 有害事象
- 臨床検査（血漿中コルチゾール濃度を含む）
- 理学的検査
- 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）
- 糖質コルチコイド作用

9.1.5 評価スケジュール

評価スケジュールを表 2.7.6.9-1 に示す。

表 2.7.6.9-1 評価スケジュール

Visit	Visit 1 スクリーニング Day -16～-2	Visit 2 Day 1 washout[1]後 2日	Visit 3 Day 14±2	Visit 4 Day 28±2	Visit 5 Day 56±2	最終Visit[2] （早期中止 又はDay 56）	追跡調査 （最終Visit 後14日）
同意取得	X						
患者背景	X						
病歴	X						
潰瘍性大腸炎の既往歴	X						
選択基準・除外基準	X						
理学的検査[3]	X	X[4]	X	X		X	X
糖質コルチコイド作用評価	X			X		X	X
採血（血液学的検査及び血液生化学検査）[5]	X		X[6]	X[6]		X	
血漿中コルチゾール濃度	X	X[4]	X	X		X	
便検体採取	X						
尿検査	X		X	X		X	
妊娠検査（女性のみ）[7]	X	X[4]	X	X		X	
バイタルサイン[8]	X	X[4]	X	X		X	
有害事象	X[9]	X[4]	X	X	X	X[12]	X
前治療／併用薬	X	X[4]	X	X	X	X[12]	
全大腸内視鏡検査	X[10]				X		
粘膜生検	X[10]				X		
臨床的活動指標（CAI）（Rachmilewitz Index）	X		X	X	X		
UCDAI	X				X		
内視鏡的粘膜所見（重症度スコア）	X				X		
IBD-QOL質問票	X		X	X	X		
治験薬の交付		X[11]		X			
被験者日誌の交付	X[13]	X		X			
被験者日誌の評価		X	X	X	X	X[12]	
服薬遵守の確認				X	X	X[12]	
未使用薬の回収				X	X	X[12]	

1 現行の潰瘍性大腸炎治療の washout は、同意取得し、選択・除外基準確認後の治験薬初回投与前 2 日間（Day -2～Day -1）に実施した。
2 最終 Visit の評価は、Visit 5（Day 56）の評価を終了した被験者についても実施することとした。
3 完全な理学的検査は、Visit 1（スクリーニング）、Visit 3、Visit 4 及び最終 Visit（投与後 8 週又は早期中止時）に実施し、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、並びに感覚器を検査した。Visit 2 及び追跡調査時には、簡略化した理学的検査〔心臓と肺の聴診、腹部の圧痛、膨満の検査（又は全大腸内視鏡検査と生検による合併症の確認）〕を実施した。
4 評価は治験薬投与前に実施した。
5 血液学的検査：赤血球数、白血球数、血小板数、ヘモグロビン、ヘマトクリット及び赤血球沈降速度（ESR）、
血液生化学検査：C 反応性蛋白（CRP）、総ビリルビン、AST、ALT、γ-GTP、アルカリホスファターゼ（ALP）、クレアチニン、血中尿素窒素（BUN）、グルコース、総コレステロール、高比重リポ蛋白（HDL）コレステロール、トリグリセリド、ナトリウム（Na）、カリウム（K）。
6 採血の完了後、被験者は軽い朝食（各国に適した朝食）後、治験薬を投与された（朝食後投与）。
7 妊娠の可能性がある女性のみ実施した。スクリーニング及び最終 Visit に血清妊娠検査を実施し、Visit 2（Day 1）、Visit 3（Day 14）及び Visit 4（Day 56）に尿妊娠検査を実施した。
8 バイタルサインは、座位 5 分後の口腔体温、呼吸数、脈拍数、並びに収縮期及び拡張期血圧を測定した。
9 同意文書取得前に発現した疾患等は、電子症例報告書（eCRF）の既往歴に記録することとした。

10 直前の 1 ヵ月以内に同じ手順が実施されておらず、結果が得られていない場合は、粘膜生検を伴う全大腸内視鏡検査を実施することとした。
11 被験者は、バイタルサイン、併用薬及びベースラインの有害事象が記録され、理学的検査が終了後、治験薬の初回投与を受けた。
12 これらの評価は、Visit 5（Day 56）で実施されていない場合に実施することとした。
13 日誌には Day -16～Day -2 までの被験者の症状を記録した。washout 期間中は日誌の入力の必要はなかった。
［CB-01-02/02 試験：添付資料 5.3.5.1-5 Table 4］から引用

9.1.6 被験者数

目標被験者数：492 例（各群 123 例）

本試験の有効性主要評価項目は、臨床的・内視鏡的寛解（投与後 8 週時の UCDAI 総スコアに基づく）とした。本試験における検出力を算出する時点では、本剤及びプラセボの UCDAI 総スコアを用いた臨床的・内視鏡的寛解率が得られていなかったため、過去の臨床試験における CAI スコアを用いた臨床的寛解率に基づき被験者数を設定した。

プラセボ群の CAI スコアに基づく投与後 4 週の臨床的寛解率は 27%(7)、第Ⅱ相試験における 9 mg 群の投与後 4 週の臨床的寛解率は 47%であり、投与後 4～8 週で同程度の臨床的寛解率が維持されたことが報告されている(8)。

プラセボ群及び本剤群の臨床的寛解率をそれぞれ 27%及び 47%と仮定し、検出力 80%、両側有意水準 2.5%(9) (10)で統計学的な有意差を検出するためには、各群 110 例必要となる。脱落率を約 10%と仮定し、各群 123 例を無作為割付けすることとした。

本試験では、本剤群と Entocort 群の統計学的な差を検出するための検出力を設定していないため、Entocort 群にも同様に 123 例を無作為割付けすることとした。したがって、本試験の予定被験者数は 492 例である。

9.1.7 統計手法

9.1.7.1 解析対象集団

ITT 解析対象集団は、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。

9.1.7.2 欠測値の補完

欠測値の取扱いについては Observed case、Worst case 及び Last Observation Carried Forward（LOCF）を用いた。

- Observed case：データ欠測により当該評価ができなかった被験者は、解析対象から除外した。
- Worst case：データ欠測により当該評価ができなかった被験者は、エンドポイントを満たさなかったと評価した。
- LOCF：Day 1（Visit 2）以降のデータ欠測については、直近のデータで補完した。

主要評価項目は Worst case 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では、Observed case 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は、Worst case を用いて解析した。

9.1.7.3 有効性の解析

有効性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（西欧、東欧及びその他の地域）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、CMH 検定を用い、ITT 解析対象集団を対象に、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。

有効性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。

なお、本試験では、Entocort 群と本剤群の統計学的有意差を示す検出力を設定していないため、両群間の正式な統計学的な比較は実施しなかった。Entocort 群の有効性については、本剤群及びプラセボ群との比較に用いた解析と同様の解析法を用い、有意水準 α=0.05 で探索的に解析した。

9.1.7.4 安全性の解析

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 11.0 の器官別大分類（SOC）及び基本語（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。血漿中コルチゾール濃度のベースライン値は、治験薬投与開始前に、可能な場合、別日に 2 回検体を採取し、その平均値を用いた。1 回の場合は、その結果をベースライン値とした。さらに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。糖質コルチコイド作用についても、投与群別及び評価時期別に要約した。

9.1.8 試験実施期間及び実施医療機関

試験実施期間：2008 年 7 月 24 日～2010 年 1 月 27 日

実施医療機関：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 医療機関

9.2 結果の要約

9.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.9-2 及び図 2.7.6.9-1 に示した。

本試験では、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。また、ITT 解析対象集団のうち、114 例が治験実施計画書の重大な逸脱により PP 解析対象集団から除外され、主な除外理由は、試験未完了（14 日間以上の治療継続後の治療不成功により試験中止した被験者を除く）であり、63 例（15.4%）であった。

表 2.7.6.9-2 被験者の内訳（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



ITT解析対象集団の除外理由	プラセボ N=129 n (%)	FE 999315 9 mg N=128 n (%)	FE 999315 6 mg N=128 n (%)	Entocort N=126 n (%)	計 N=511 n (%)
ITTから除外された被験者	40 (31.0)	19 (14.8)	19 (14.8)	23 (18.3)	101 (19.8)
スクリーニング時に感染性大腸炎	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.2)
組入れ時に正常粘膜	32 (24.8)	13 (10.2)	16 (12.5)	16 (12.7)	77 (15.1)
重大なGCP違反	19 (14.7)	10 (7.8)	9 (7.0)	12 (9.5)	50 (9.8)
無作為割付なし	0	0	0	0	2 (0.4)

PP解析対象集団の除外理由	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 (%)
PPから除外された被験者	22 (24.7)	25 (22.9)	36 (33.0)	31 (30.1)	114 (27.8)
14日間以上治験薬服用後 治療不成功による試験中止	12 (13.5)	17 (15.6)	20 (18.3)	14 (13.6)	63 (15.4)
治験薬の服薬不遵守	13 (14.6)	10 (9.2)	15 (13.8)	13 (12.6)	51 (12.4)
選択基準逸脱	8 (9.0)	4 (3.7)	3 (2.8)	7 (6.8)	22 (5.4)
併用禁止薬の投与					
5-ASA(経口又は直腸投与)	2 (2.2)	1 (0.9)	5 (4.6)	1 (1.0)	9 (2.2)
ステロイド	2 (2.2)	0	2 (1.8)	2 (1.9)	6 (1.5)
免疫抑制剤	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.2)
組入れ時の組織学的検査の未実施	2 (2.2)	0	1 (0.9)	4 (3.9)	7 (1.7)
除外基準抵触	2 (2.2)	1 (0.9)	0	1 (1.0)	4 (1.0)
Visit 2の被験者日誌なし	1 (1.1)	0	0	2 (1.9)	3 (0.7)
試験期間中の盲検解除	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.2)

プラセボ	FE 999315 9 mg	FE 999315 6 mg	Entocort	計
N=67	N=84	N=73	N=72	N=296

5-ASA：5-アミノサリチル酸、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 Figure 1］から引用

図 2.7.6.9-1　被験者の内訳

9.2.2　解析したデータセット

解析したデータセットを表 2.7.6.9-3 に示す。

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、84、73 及び 72 例の計 296 例、安全性解析に用いた安全性解析対象集団は、それぞれ 129、128、128 及び 126 例の計 511 例であった。

表 2.7.6.9-3　解析したデータセット

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 N=126 n (%)	計 N=511 n (%)
安全性解析対象集団	129 (100.0)	128 (100.0)	128 (100.0)	126 (100.0)	511 (100.0)
ITT解析対象集団	89 (69.0)	109 (85.2)	109 (85.2)	103 (81.7)	410 (80.2)
PP解析対象集団	67 (51.9)	84 (65.6)	73 (57.0)	72 (57.1)	296 (57.9)

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 10］から引用

9.2.3　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性を表 2.7.6.9-4 に示した。

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、性別について、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 解析対象集団でも同様の傾向であった。

表 2.7.6.9-4　人口統計学的及び他の基準値の特性（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

潰瘍性大腸炎の病歴を表 2.7.6.9-5 に示す。

罹病期間については、プラセボ群 80.1±91.5 ヵ月及び Entocort 群 72.5±71.2 ヵ月であり、6 mg 群 68.2±66.0 ヵ月、9 mg 群 68.8±83.7 ヵ月と比べ長かった。

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差は認められなかった。

表 2.7.6.9-5　潰瘍性大腸炎の病歴（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
スクリーニング時の罹病期間 (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
診断時の年齢区分 (歳): n (%)					
< 18	1 (1.1)	2 (1.8)	3 (2.8)	3 (2.9)	9 (2.2)
18 ～ 25	7 (7.9)	25 (22.9)	18 (16.5)	18 (17.5)	68 (16.6)
26 ～ 35	39 (43.8)	28 (25.7)	27 (24.8)	26 (25.2)	120 (29.3)
36 ～ 45	19 (21.3)	20 (18.3)	29 (26.6)	28 (27.2)	96 (23.4)
46 ～ 55	15 (16.9)	20 (18.3)	18 (16.5)	19 (18.4)	72 (17.6)
56 ～ 65	7 (7.9)	13 (11.9)	13 (11.9)	7 (6.8)	40 (9.8)
66 ～ 75	1 (1.1)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (1.9)	5 (1.2)
> 75	0	0	0	0	0
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)
> 12ヵ月	0	0	0	0	0
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

9.2.4 服薬遵守状況

試験期間中の錠剤（本剤及びそのプラセボ）及びカプセル（Entocort 及びそのプラセボ）の服薬率が80～120%であった被験者の割合はいずれも 86.3%（441/511 例）であった。服薬遵守状況について投与群間に顕著な差は認められなかった［CB-01-02/02 試験：添付資料 5.3.5.1-5 Table 15］。

9.2.5 有効性の結果

主要評価項目及び副次評価項目の評価に際し、以下の基準に該当する被験者はノンレスポンダーと判断した。

- ITT 解析対象集団：試験期間中、以下の併用禁止薬を 1 剤以上使用した被験者をノンレスポンダーと判断した。
  - 全身性ステロイド：Visit 2 から試験終了時までの任意の時点での投与（Visit 2 の 6 ヵ月以上前から一定用量で継続している吸入ステロイド、又は局所性ステロイドは除く）
  - 5-アミノサリチル酸（5-ASA）製剤：Visit 2 から試験終了時までの任意の時点での投与
  - 抗 TNFα 抗体製剤：Visit 2 から試験終了時までの任意の時点での投与
  - 免疫抑制剤：Visit 2 から試験終了時までの任意の時点での投与
- PP 解析対象集団：以下の基準に 1 項目以上合致する被験者をノンレスポンダーと判断した。
  - 試験完了したが Visit 5 の全大腸内視鏡検査を実施していない被験者
  - Visit 5 の全大腸内視鏡検査を規定の評価時期以外で実施した被験者

9.2.5.1 主要評価項目（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）

主解析

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を表 2.7.6.9-6 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%（4/89 例）、9 mg 群 17.4%（19/109 例）、6 mg 群 8.3%（9/109 例）、Entocort 群 12.6%（13/103 例）であり、9 mg 群が最も高かった。

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における 9 mg 群及びプラセボ群の群間差及びその 95%信頼区間（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、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、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 2.7.6.9-6　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（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
臨床的・内視鏡的寛解: 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#

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<0.025、#：統計学的有意差 p<0.05
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

感度分析

PP 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を表 2.7.6.9-7 に示す。

PP 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 6.0%（4/67 例）、9 mg 群 22.6%（19/84 例）、6 mg 群 11.0%（8/73 例）、Entocort 群 16.7%（12/72 例）であり、9 mg 群が最も高かった。

9 mg 群及びプラセボ群の群間差及びその 95%CI は、16.6%〔95%CI（6.1,27.2）〕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、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=0.0483）。

PP 解析対象集団を用いた感度分析の結果は、ITT 解析対象集団と同様であり、主解析の頑健性が示された。

表 2.7.6.9-7　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（PP 解析対象集団）

	プラセボ N=67	FE 999315 9 mg N=84	FE 999315 6 mg N=73	Entocort[a] N=72
臨床的・内視鏡的寛解: n (%)	4 (6.0)	19 (22.6)	8 (11.0)	12 (16.7)
95%CI	0.3, 11.6	13.7, 31.6	3.8, 18.1	8.1, 25.3
プラセボとの群間差		16.6	5.0	10.7
95%CI		6.1, 27.2	-4.2, 14.1	0.4, 21.0
p値		0.0047*	0.2922	0.0483#

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<0.025、#：統計学的有意差 p<0.05
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

探索的解析

ITT 解析対象集団における投与後 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について、層別因子である年齢、性別及び地域で調整し、CMH 検定を用いて解析した結果、9 mg 群のみプラセボ群と比べ統計学的な有意差が認められた（CMH 検定、年齢：p=0.0048、性別：p=0.0045、地域：p=0.0048）［CB-01-02/02 試験：添付資料 5.3.5.1-5 Table 14.2-1.2.1］

部分集団解析

ITT 解析対象集団における投与後 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について、χ^2 検定を用いて年齢、性別及び地域別の部分集団解析を実施した結果、9 mg 群とプラセボ群において、43.5 歳以下の被験者群、男性群及び東欧群で、統計学的な有意差が認められた（χ^2 検定、それぞれ p=0.0195、p=0.0246 及び p=0.0227）［CB-01-02/02 試験：添付資料 5.3.5.1-5 Table 14.2-1.3.1、Table 14.2-1.3.2、Table 14.2-1.3.3］。

9.2.5.2 副次評価項目

投与後 8 週時に臨床的改善が認められた被験者の割合

ITT 解析対象集団（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を表 2.7.6.9-8 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%（30/54 例）、9 mg 群 66.7%（46/69 例）、6 mg 群 48.3%（28/58 例）、Entocort 群 58.6%（34/58 例）であり、9 mg 群で最も高かった。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 2.7.6.9-8 投与後 8 週時に臨床的改善が認められた被験者の割合（ITT 解析対象集団）

	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

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

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

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を表 2.7.6.9-9 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%（28/57 例）、9 mg 群 63.0%（46/73 例）、6 mg 群 43.8%（28/64 例）、Entocort 群 58.5%（38/65 例）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。

表 2.7.6.9-9　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（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
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

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

9.2.5.3　その他の主な有効性評価項目

投与後 8 週時に臨床的寛解（UCDAI の排便回数サブスコアが 0 及び血便サブスコアが 0）が認められた被験者の割合

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を表 2.7.6.9-10 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%（10/57 例）、9 mg 群 36.1%（26/72 例）、6 mg 群 24.6%（15/61 例）、Entocort 群 30.6%（19/62 例）であり、9 mg 群が最も高かった。

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おける 9 mg 群及びプラセボ群の群間差及びその 95%CI は、18.6%〔95%CI（3.7,33.4）〕であり、9 mg 群の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 群における臨床的寛解が認められた被験者の割合は、プラセボ群と比べ高かったが、統計学的な有意差は認められなかった。

上記の結果は、臨床的・内視鏡的寛解が認められた被験者の割合を裏付けるものであり、臨床症状の寛解は被験者のベネフィットとなることを示唆している。

表 2.7.6.9-10　投与後 8 週時に臨床的寛解が認められた被験者の割合（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
Observed case:	n=57	n=72	n=61	n=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

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

9.2.6 安全性の結果

9.2.6.1 治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況を表 2.7.6.9-11 に示す。

治験薬の曝露期間の中央値は 56 日、錠剤（本剤及びそのプラセボ）の投与総数の中央値は 55 錠、カプセル（Entocort 及びそのプラセボ）の投与総数の中央値は 165 錠であった（投与期間中、被験者が 100%服薬した場合、曝露期間 56 日、錠剤 56 錠、カプセル 168 錠となる）。投与群間の曝露期間及び曝露量に特筆すべき差は認められなかった。

表 2.7.6.9-11 治験薬の曝露状況（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
錠剤の投与総数					
n	120	120	122	118	480
Mean	47.7	45.9	43.6	48.4	46.4
SD	16.28	17.13	18.12	14.02	16.53
Median	56.0	55.0	55.0	55.0	55.0
Min, Max	1, 60	2, 60	2, 60	6, 60	1, 60
Missing	9	8	6	8	31
カプセルの投与総数					
n	120	120	122	118	480
Mean	143.4	137.9	130.9	145.5	139.4
SD	48.71	52.07	54.31	42.33	49.78
Median	168.0	165.0	164.5	167.0	165.0
Min, Max	3, 180	3, 180	9, 180	18, 180	3, 180
Missing	9	8	6	8	31
投与期間 (days)					
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
投与された錠剤／カプセルの総数=処方数-返却数
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、当該被験者は試験を中止しており、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

9.2.6.2 有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.7.6.9-12 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、プラセボ群と比べ 6 mg 群が高かったが、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全体で 2.5%（13/511 例）と低かった。

表 2.7.6.9-12 有害事象の概要（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 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「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-01-02/02 試験：添付資料 5.3.5.1-5 Table 27］から引用

9.2.6.3 有害事象

いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の有害事象を表 2.7.6.9-13 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。次いで、「神経系障害」であり全体で 13.1%（67/511 例）に認められ、投与群別の発現割合は、6 mg 群及び 9 mg 群が高かった。

主な有害事象（PT）は、潰瘍性大腸炎（原疾患の増悪）であり全体で 15.3%（78/511 例）に認められ、投与群別ではプラセボ群 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）であった。次いでよく見られた有害事象は頭痛であり全体で 11.4%（58/511 例）であった。

表 2.7.6.9-13 有害事象（2%以上）（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 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、%：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

重度の有害事象を表 2.7.6.9-14 に示す。

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全体で 6.3%（32/511 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、全体で 2.3%（12/511 例）に認められ、投与群別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 2.7.6.9-14 重度の有害事象（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 N=126 n (%)	計 N=511 n (%)
重度の有害事象	5 (3.9)	12 (9.4)	5 (3.9)	10 (7.9)	32 (6.3)
胃腸障害	4 (3.1)	6 (4.7)	3 (2.3)	8 (6.3)	21 (4.1)
潰瘍性大腸炎	2 (1.6)	3 (2.3)	3 (2.3)	4 (3.2)	12 (2.3)
悪心	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.2)
腹痛	1 (0.8)	0	0	3 (2.4)	4 (0.8)
下痢	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
血便排泄	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	2 (0.4)
肛門周囲痛	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.2)
下腹部痛	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.2)
胃潰瘍	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	1 (0.8)	0	0	2 (1.6)	3 (0.6)
パラインフルエンザウイルス感染	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
尿路感染	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
胃腸炎	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
神経系障害	0	4 (3.1)	0	1 (0.8)	5 (1.0)
頭痛	0	4 (3.1)	0	0	4 (0.8)
片頭痛	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
精神障害	0	2 (1.6)	1 (0.8)	0	3 (0.6)
不眠症	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	2 (0.4)
うつ病	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.2)
そう痒性皮疹	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.2)
発声障害	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.6)	0	0	0	2 (0.4)
治療不成功	2 (1.6)	0	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）	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.2)
結腸癌	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.2)
血管障害	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.2)
低血圧	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.2)

N：被験者数、n：発現した被験者数、%：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 29］から引用

9.2.6.4 副作用

いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の副作用を表 2.7.6.9-15 に示した。

副作用（治験薬との因果関係について「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）は全体で 23.7%（121/511 例）に認められた。主な副作用の SOC は、「胃腸障害」であり全体で 11.9%（61/511 例）に認められ、投与群別の発現割合に顕著な差は認められなかった。

主な副作用（PT）は、潰瘍性大腸炎（原疾患の増悪）であり、全体で 6.1%（31/511 例）に認められ、投与群別の発現割合はプラセボ群 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）であり、投与群間に顕著な差は認められなかった。

表 2.7.6.9-15 副作用（2%以上）（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 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「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-01-02/02 試験：添付資料 5.3.5.1-5 Table 30］から引用

血漿中コルチゾール濃度に関連した副作用

治験薬との因果関係が否定できないコルチゾール減少がプラセボ群 0.8%（1/129 例）、9 mg 群 5.5%（7/128 例）、6 mg 群 2.3%（3/128 例）、Entocort 群 3.2%（4/126 例）に認められた。

血液学的検査に関連した副作用

治験薬との因果関係が否定できない血液学的検査に関連した事象が計 8 例に発現し、プラセボ群の 4 例に 8 件（白血球減少症 1 件、白血球増加症 2 件、好中球数増加 1 件、白血球数増加 1 件、血沈亢進 1

件、血小板増加症 2 件）、9 mg 群の 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。

血液生化学検査に関連した副作用

治験薬との因果関係が否定できない血液生化学検査に関連した事象が計 6 例に発現し、6 mg 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。

尿検査に関連した副作用

治験薬との因果関係が否定できない尿検査に関連した事象が計 5 例に発現し、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。

9.2.6.5　糖質コルチコイド作用

糖質コルチコイド作用を表 2.7.6.9-16 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／最終 Visit 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で 9 mg 群及び 6 mg 群と比べプラセボ群で発現割合は高かった。

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 2.7.6.9-16 糖質コルチコイド作用（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 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/最終Visit	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/最終Visit	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/最終Visit	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/最終Visit	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/最終Visit	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/最終Visit	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/最終Visit	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/最終Visit	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/最終Visit	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

9.2.6.6 死亡、その他の重篤な有害事象

死亡

本試験で、死亡は認められなかった。

その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.9-17 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。

発現した重篤な有害事象のうち、副作用は、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 2.7.6.9-17 重篤な有害事象（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 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

予測できない重篤な副作用（SUSAR）

発現した重篤な有害事象のうち、予測できない重篤な副作用は、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の計 3 件であった。

6 mg 群の 1 例では、Day 10 に重度の潰瘍性大腸炎の再燃が認められ、入院に至ったため重篤な有害事象として報告された。Day 11 に本事象発現のため試験を中止した。当該被験者に Day 10 からデキサメタゾンリン酸ナトリウムなどを投与した。本事象は Day 21 に回復し、治験担当医師により治験薬との因果関係は「可能性あり」と判断された。

9 mg 群の 1 例では、Day 7 に中等度の治療不成功が認められ、Day 18 に入院に至ったため重篤な有害事象として報告された。Day 14 に本事象発現のため試験を中止した。当該被験者に Day 18 からメサラジンを投与した。本事象は Day 49 に回復し、治験担当医師により治験薬との因果関係は「可能性あり」と判断された。

Entocort 群の 1 例では、Day 27 に重度の急性の胃潰瘍が認められ、入院に至ったため重篤な有害事象として報告された。Day 27 に本事象発現のため試験を中止した。当該被験者に Day 27 から胃潰瘍に対してセフォタキシムナトリウムを投与した。本事象は Day 46 に回復し、治験担当医師により治験薬との因果関係は「可能性あり」と判断された。なお、当該被験者には潰瘍性大腸炎の増悪も認められ、重篤な有害事象として報告されている。

予測できない重篤な副作用については、治験総括報告書［CB-01-02/02 試験：添付資料 5.3.5.1-5］に詳述した。

9.2.6.7　中止に至った有害事象

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 2.7.6.9-18 に示す。

中止に至った有害事象は、全体で 18.6%（95/511 例）に認められ、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 2.7.6.9-18　中止に至った有害事象（2%以上）（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 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

9.2.6.8　臨床検査

血液生化学検査

血液生化学検査項目の平均値に明らかな異常値は認められず、全ての投与群において血液生化学検査項目の顕著な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「改善」であった。

血液学的検査

血液学的検査項目の平均値に明らかな異常値は認められず、全ての投与群において血液学的検査項目の顕著なベースラインからの変化は認められなかった。

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（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、血小板増加症 2 件、白血球増加症 2 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」、「回復」、又は「改善」であった。

尿検査

各評価時期の尿検査項目は、各投与群のほとんどの被験者で陰性又は正常であり、顕著なベースラインからの変化が認められた尿検査項目もなかった。

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。

血漿中コルチゾール濃度

血漿中コルチゾール濃度のベースラインからの変化量を表 2.7.6.9-19 に示す。

試験期間中の全ての評価時期において、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／最終 Visit）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変化量は-47.0 nmol/L、プラセボ群のベースラインからの変化量は 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。

投与後 8 週時（Visit 5／最終 Visit）で、異常値であった被験者は、6 mg 群 18 例（14.1%）、9 mg 群 32 例（25.0%）、Entocort 群 20 例（15.9%）であり、実薬 3 群ではプラセボ群の 6 例（4.7%）と比べ多かった［CB-01-02/02 試験：添付資料 5.3.5.1-5 Table 45］。そのうち、6 mg 群の 1 例、Entocort 群の 3 例及びプラセボ群の 4 例を除き、異常値のほとんどが血漿中コルチゾール濃度低値であった。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「改善」であった。

表 2.7.6.9-19 血漿中コルチゾール濃度（nmol/L）のベースラインからの変化量（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
ベースライン:				
スクリーニング				
n	125	128	126	125
Mean	336.7	365.7	379.5	374.3
SD	162.20	168.50	149.23	159.96
Median	320.0	340.5	375.0	364.0
Min, Max	14, 982	14, 894	14, 850	14, 1137
Visit 2 (Day 1)				
n	127	126	122	121
Mean	342.2	348.5	351.9	368.6
SD	133.35	139.78	124.30	145.61
Median	331.0	326.0	342.0	348.0
Min, Max	14, 676	14, 836	50, 675	72, 941
ベースラインからの変化量:				
Visit 3				
n	111	108	106	110
Mean	23.2	-137.1	-89.2	-72.8
SD	130.06	172.63	157.93	143.59
Median	17.0	-140.3	-70.8	-56.0
Min, Max	-311, 362	-592, 764	-498, 574	-407, 297
Visit 4				
n	100	97	90	103
Mean	-9.6	-150.1	-88.6	-95.2
SD	105.84	173.31	130.30	135.12
Median	-5.3	-141.0	-91.8	-83.5
Min, Max	-325, 364	-577, 240	-474, 189	-445, 327
Visit 5/最終Visit				
n	122	119	118	118
Mean	27.5	-103.3	-48.3	-47.0
SD	129.00	180.26	153.16	153.50
Median	15.5	-92.0	-57.0	-32.3
Min, Max	-307, 501	-649, 279	-485, 601	-597, 330

N：被験者数、n：データのある被験者数
各被験者のベースラインからの変化量を算出するため、スクリーニング時及び Visit 2（Day 1）の治験薬初回投与前にそれぞれ検体（計 2 検体）を採取し、その平均値をベースライン値とした。1 検体のみの場合は、その値をベースライン値とした。
血漿中コルチゾール濃度の基準値は 138～690 nmol/L である。
［CB-01-02/02 試験：添付資料 5.3.5.1-5 Table 35］から引用

9.2.6.9 バイタルサイン

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顕著なベースラインからの変化は認められなかった。

9.2.7 結論

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 6 mg 及び 9 mg を 8 週間経口投与した結果、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。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 群では 63.0%であり、プラセボ群の 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、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）。この結果は、臨床的・内視鏡的寛解が認められた被験者の割合を裏付けるものであり、臨床症状の寛解は潰瘍性大腸炎の転帰において被験者のベネフィットとなることを示唆している。

本試験において、本剤 6 mg 及び 9 mg の忍容性は良好であり、本剤投与により血漿中コルチゾール濃度の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。

本試験で認められた有害事象の多くは胃腸障害であり、主な事象は潰瘍性大腸炎（原疾患の増悪）であった。発現したほとんどの有害事象は、重症度が軽度又は中等度であり、治験薬との因果関係は認められなかった。本試験で発現した有害事象のプロファイルは、既存のブデソニド製剤の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り、更に、本試験の参照薬である Entocort の安全性プロファイルとも同様であった。

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 の優れた臨床効果及び安全性が示された。

目次

10 海外第Ⅲ相試験［CB-01-02/04試験：参考資料5.3.5.1-6］ 2
10.1 試験方法 2
10.1.1 試験の目的 2
10.1.2 試験デザイン 2
10.1.3 対象 3
10.1.4 評価項目 3
10.1.5 評価スケジュール 4
10.1.6 被験者数 4
10.1.7 統計手法 5
10.1.8 試験実施期間及び実施医療機関 5
10.2 結果の要約 5
10.2.1 被験者の内訳 5
10.2.2 解析したデータセット 6
10.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性 7
10.2.4 服薬遵守状況 7
10.2.5 有効性の結果 8
10.2.6 安全性の結果 11
10.2.7 結論 16

表の目次

表 2.7.6.10-1 試験スケジュール 4
表 2.7.6.10-2 被験者の内訳（安全性解析対象集団） 6
表 2.7.6.10-3 解析したデータセット 7
表 2.7.6.10-4 人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団） 7
表 2.7.6.10-5 臨床的寛解が認められた被験者数及び割合（EE 解析対象集団） 8
表 2.7.6.10-6 臨床的再燃までの時間（EE 解析対象集団） 9
表 2.7.6.10-7 内視鏡的再燃が認められた被験者数及び割合（EE 解析対象集団） 10
表 2.7.6.10-8 有害事象の概要（安全性解析対象集団） 11
表 2.7.6.10-9 有害事象（2%以上）（安全性解析対象集団） 12
表 2.7.6.10-10 副作用（2%以上）（安全性解析対象集団） 13
表 2.7.6.10-11 糖質コルチコイド作用（安全性解析対象集団） 14
表 2.7.6.10-12 重篤な有害事象（安全性解析対象集団） 14
表 2.7.6.10-13 中止に至った有害事象（安全性解析対象集団） 15

図の目次

図 2.7.6.10-1 再燃までの時間の Kaplan-Meier 曲線（EE 解析対象集団） 9

10　海外第Ⅲ相試験［CB-01-02/04 試験：参考資料 5.3.5.1-6］

標題：潰瘍性大腸炎患者の寛解維持期におけるブデソニドマルチマトリックスシステム（MMX）6 mg の有効性及び安全性をプラセボを対照に評価する多施設共同、無作為化、二重盲検、12 ヵ月継続試験

10.1　試験方法

10.1.1　試験の目的

主目的

- ブデソニド MMX（FE 999315、以下、本剤）6 mg の長期投与時の安全性及び忍容性を評価する。
- 潰瘍性大腸炎患者の寛解維持期における本剤 6 mg の有効性をプラセボを対照に評価する。

10.1.2　試験デザイン

本試験は、寛解維持期の潰瘍性大腸炎患者を対象に実施した試験であり、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［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］において、Ulcerative Colitis Disease Activity Index（UCDAI）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を対象に、本剤 6 mg 又はプラセボを最長 12 ヵ月継続投与時の安全性及び有効性を評価する多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験である。

本試験に先行して実施した CB-01-02/01 試験及び CB-01-02/02 試験では、被験者に本剤 6、9 mg、プラセボ又は参照薬（アサコール 2400 mg 又は Entocort 9 mg）のいずれかを 8 週間投与した。CB-01-02/06 試験では、CB-01-02/01 試験又は CB-01-02/02 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に本剤 9 mg を最長 8 週間投与した。当該 3 試験において、臨床的・内視鏡的寛解が認められた被験者は、試験終了時（本試験の Day 0）に、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、本試験に適格な被験者を、下記の 2 群に無作為に割付けた。

- 本剤 6 mg 群（以下、6 mg 群）：FE 999315 6 mg 錠 1 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）

各被験者に、本剤 6 mg 又はプラセボを最長 12 ヵ月又は臨床的再燃〔血便及び／又は排便回数の異常（各被験者の正常回数 1～2 回以上/日を上回る回数）と定義〕が認められるまで投与した。

試験期間中、被験者は他の併用薬の服用を控え、特に潰瘍性大腸炎の適応を有する薬剤の併用は禁止した。治療が医学的に必要な場合を除き、抗生物質、消化管運動機能改善薬、腸運動抑制薬の併用を禁止した。

試験期間中の実施機関への来院は、Day 0、投与後 1、3、6、9 及び 12 ヵ月時（Visit 1～5 及び試験終了時）とした。12 ヵ月の投与を終了し、試験終了時の全手順が完了した時点で本試験完了とみなした。安全性追跡調査の来院は、試験終了時来院の約 2 週間後に実施した。臨床的再燃のため被験者が試験を早期中止した場合、中止時の評価を実施するため、中止後、可能な限り早く来院するよう被験者に依頼した。

10.1.3 対象

主な選択基準

スクリーニング時に下記の選択基準に合致する患者を組入れることとした。

1) 18～75 歳（同意取得時点）の被験者（性別は問わない）
2) 臨床的・内視鏡的寛解が認められている被験者〔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（被験者日誌から評価）は 0 である、粘膜所見が正常粘膜（UCDAI の粘膜所見サブスコアが 0：内視鏡検査により易出血性の所見がない）であり、内視鏡検査的粘膜所見のスコアが先行試験（CB-01-02/01、CB-01-02/02 又は CB-01-02/06 試験）の開始前のベースラインから 1 以上減少と定義した〕
3) 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た被験者

主な除外基準

スクリーニング時に下記の除外基準に抵触する患者を除外することとした。

1) 先行試験（CB-01-02/01、CB-01-02/02 又は CB-01-02/06 試験）を早期中止した被験者
2) 先行試験（CB-01-02/01、CB-01-02/02 又は CB-01-02/06 試験）において UCDAI 総スコアに基づく臨床的・内視鏡的寛解が認められなかった被験者
3) 本試験の Day 0 に骨密度が異常値であった被験者〔二重エネルギーX 線吸収測定法（DXA）で T スコアが-1 未満又は代替の X 線法〕

10.1.4 評価項目

1. 有効性主要評価項目

   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

   臨床的寛解は、UCDAI の血便サブスコア及び排便回数サブスコアが 0 と定義した。

2. 有効性副次評価項目
   - 臨床的再燃までの時間
   - 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

     内視鏡的再燃は、内視鏡的粘膜所見（Rachmilewitz スコアによる重症度判定）のスコア（以下、内視鏡的粘膜所見の重症度スコア）が Day 0（Visit 1）から 2 以上増加と定義した。

3. 安全性評価項目
   - 有害事象（本試験の Visit 1 以降に発現又は悪化した事象）
   - 臨床検査〔血漿中コルチゾール濃度、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）負荷試験を含む〕
   - 理学的検査（糖質コルチコイド症状を含む）
   - バイタルサイン（座位収縮期及び拡張期血圧、脈拍数、呼吸数、口腔体温）
   - 骨密度評価

10.1.5　評価スケジュール

評価スケジュールを表 2.7.6.10-1 に示す。

表 2.7.6.10-1　試験スケジュール

Visit[1]	Visit 1[2] Month 0	Visit 2 Month 1	Visit 3 Month 3	Visit 4 Month 6	Visit 5 Month 9	試験終了時／ 早期中止時 Month 12	追跡調査
同意取得	X[3]						
選択基準・除外基準	X[3]						
理学的検査 （糖質コルチコイド作用を含む）	X[4]	X	X	X	X	X	X
バイタルサイン	X[4]	X	X	X	X	X	
妊娠検査（尿）	X[4]	X	X	X	X	X	
尿検査	X[4]	X	X	X	X	X	
血液学的検査	X[4]	X	X	X	X	X	
血液生化学検査	X[4]	X	X	X	X	X	
血漿中コルチゾール濃度	X[4]	X	X	X	X		
ACTH負荷試験						X[5]	
骨密度検査	X					X[6]	
全大腸内視鏡検査／S状結腸内視鏡検査[7]	X[4]					X[7]	
UCDAI	X[4]					X	
血便・排便回数（UCDAIの項目）		X	X	X	X		
治験薬交付	X[3]	X	X	X	X		
有害事象	X[4]	X	X	X	X	X	X
併用薬	X[4]	X	X	X	X	X	
服薬遵守の確認	X[4]	X	X	X	X	X	
被験者日誌の交付	X[3]	X	X	X	X		
被験者日誌の確認		X	X	X	X	X	
被験者日誌の回収	X[4]					X	

1 Visit 2（1 ヵ月）は規定来院日±3 日、Visit 3、4、5、及び試験終了時/早期中止時は、規定来院日±7 日で評価した。
2 Visit 1（Day 0）は、先行試験（CB-01-02/01、CB-01-02/02 及び CB-01-02/06 試験）の試験終了時（Day 56 評価を含む）の評価であり、規定来院日±7 日を許容した。先行試験から本試験への移行時に治験薬投与の中断を避けるため設定した。
3 当該評価は、先行試験の評価に追加した。同意は、CB-01-02/01 又は CB-01-02/02 試験の Visit 4 以降、CB-01-02/06 試験では Visit 1 以降に取得した。
4 先行試験（CB-01-02/01、CB-01-02/02、及び CB-01-02/06 試験）の試験終了時に評価の一環として実施した。
5 Synacthen®Short Test（又は同等の ACTH 負荷試験）。検査を実施した場合、血漿中コルチゾール濃度の測定は不要とした。
6 少なくとも 6 ヵ月投与された被験者の試験終了時（12 ヵ月）又は早期中止時に実施した。
DXA が利用できない場合、別の X 線検査を使用することとした。
7 Visit 1 に全大腸内視鏡検査を実施した。臨床的再燃が認められた場合の規定外来院、試験終了時／早期中止時に S 状結腸内視鏡検査を実施した。
［CB-01-02/04 試験：添付資料 5.3.5.1-6 Table 1］から引用

10.1.6　被験者数

目標被験者数：150 例（各群 75 例）

本試験では、目標被験者数の統計学的な設定は行わなかった。したがって、本試験では有効性評価項目における本剤群とプラセボ群の統計学的有意差を示す検出力は設定していない。

10.1.7　統計手法

10.1.7.1　解析対象集団

有効性評価（EE）解析対象集団は、（1）治験薬を少なくとも 1 回投与された、（2）先行試験の終了時に UCDAI 総スコアに基づく臨床的・内視鏡的寛解が認められた、（3）先行試験（CB-01-02/01、CB-01-02/02 又は CB-01-02/06）のベースラインに組織学的異常が認められた、（4）先行試験（CB-01-02/01、CB-01-02/02）で GCP 違反の見られた実施医療機関に登録されていない、及び（5）本試験の Visit 1（Day 0）に骨密度が異常値でない（除外基準 3 に抵触していない）被験者集団と定義した。EE 解析対象集団は有効性解析の主解析に用いることとした。

Intention-to-treat（ITT）解析対象集団は、無作為割付けされ、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。ITT 解析対象集団は有効性解析に用い、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。

10.1.7.2　有効性の解析

有効性主要評価項目の解析：

6 mg 群及びプラセボ群の投与後 1、3、6、9 及び 12 ヵ月時並びに早期中止時に臨床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=0.05 で比較した。

有効性副次評価項目の解析：

6 mg 群及びプラセボ群の臨床的再燃までの時間は、Kaplan-Meier 法及び log-rank 検定を用いて比較した。

6 mg 群及びプラセボ群の試験終了時／試験中止時に臨床的再燃が認められた被験者の割合について、χ^2 検定を用いて比較した。

10.1.7.3　安全性の解析

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 11.0 の器官別大分類（SOC）及び基本語（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及び ACTH 負荷試験を含む）、理学的検査（糖質コルチコイド症状を含む）及び骨密度について要約し、投与群間を比較した。

10.1.8　試験実施期間及び実施医療機関

試験実施期間：2009 年 1 月 7 日～2011 年 5 月 16 日

実施医療機関：米国、カナダ、イタリア、ロシア、ウクライナ、インド、60 医療機関

10.2　結果の要約

10.2.1　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.10-2 に示した。

本試験では、153 例にスクリーニングを実施し、そのうち 123 例を本試験に組入れ、122 例を無作為に割付けた。被験者のほとんどが CB-01-02/01 試験又は CB-01-02/02 試験から本試験に移行した被験者であった。

試験完了した被験者は 52 例（42.3%）、試験中止した被験者は 71 例（57.7%）であった。試験中止の主な理由は、25 例（20.3%）に認められた臨床的再燃であった。6 mg 群で臨床的再燃により試験中止した被験者は 10 例（16.1%）であり、プラセボ群の 15 例（24.6%）と比べ少なかった。

表 2.7.6.10-2 被験者の内訳（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 (%)
完了例	25 (41.0)	27 (43.5)	52 (42.3)
中止例	36 (59.0)	35 (56.5)	71 (57.7)
中止理由			
有害事象	2 (3.3)	1 (1.6)	3 (2.4)
治験実施計画書逸脱	4 (6.6)	1 (1.6)	5 (4.1)
同意撤回	3 (4.9)	6 (9.7)	9 (7.3)
追跡不能	3 (4.9)	6 (9.7)	9 (7.3)
治験担当医師の判断	0	1 (1.6)	1 (0.8)
治験依頼者の判断	0	1 (1.6)	1 (0.8)
スクリーニング脱落	0	1 (1.6)[a]	1 (0.8)
臨床的再燃	15 (24.6)	10 (16.1)	25 (20.3)
その他	9 (14.8)	8 (12.9)	17 (13.8)

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合
a：当該被験者は、スクリーニング時の骨密度が不十分なため試験を中止し、治験担当医師によりスクリーニング脱落と判断された。
［CB-01-02/04 試験：添付資料 5.3.5.1-6 Table 3］から引用

10.2.2 解析したデータセット

解析したデータセットを表 2.7.6.10-3 に示す。

安全性解析対象集団は、プラセボ群 61 例、6 mg 群 62 例の計 123 例、そのうち、無作為割付けされた各群 61 例の計 122 例を ITT 解析対象集団に含めた。また、EE 解析対象集団は、それぞれ 32 例及び 39 例の計 71 例であった。

EE 解析対象集団に含まれなかった 52 例の除外理由別の内訳は、先行試験の終了時（本試験の Day 0）に臨床的・内視鏡的寛解が認められなかった 32 例、先行試験のベースラインに組織学的に正常粘膜であった 14 例、先行試験で GCP 違反の見られた実施医療機関に組入れられた 7 例、骨密度が不十分のため中止した 10 例、無作為割付けされなかった 1 例であった。

表 2.7.6.10-3 解析したデータセット

	プラセボ N=61	FE 999315 6 mg N=62	計 N=123
無作為割付け	61	61	122
安全性解析対象集団	61	62	123
先行試験別被験者数			
CB-01-02/01 n (%)	39 (63.9)	38 (61.3)	77 (62.6)
CB-01-02/02 n (%)	18 (29.5)	19 (30.6)	37 (30.1)
CB-01-02/06 n (%)	4 (6.6)	5 (8.1)	9 (7.3)
EE解析対象集団	32	39	71
ITT解析対象集団	61	61	122

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合
［CB-01-02/04 試験：添付資料 5.3.5.1-6 Table 2］から引用

10.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性を表 2.7.6.10-4 に示した。

人口統計学的データについて投与群間に差は認められなかった。

表 2.7.6.10-4 人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

	プラセボ N=61	FE999315 6 mg N=62
年齢 (歳) mean±SD	42.0±11.77	42.9±12.65
性別 n (%)		
男性	33 (54.1)	36 (58.1)
女性	28 (45.9)	26 (41.9)
人種 n (%)		
White or Caucasian	33 (54.1)	38 (61.3)
Black or African American	3 (4.9)	2 (3.2)
Hispanic or Latino	4 (6.6)	2 (3.2)
Asian	21 (34.4)	20 (32.3)
身長 (cm) mean±SD	166.83±10.771	168.75±10.868
体重 (kg) mean±SD	70.84±17.684	73.54±18.767

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合
［CB-01-02/04 試験：添付資料 5.3.5.1-6 Table 6］から引用

潰瘍性大腸炎の病歴については、先行試験の［2.7.6 個々の試験のまとめ 2.7.6.8.2.3 項、2.7.6.9.2.3 項］に示した。

10.2.4 服薬遵守状況

試験期間中の服薬率が 80～120%であった被験者の割合は 73.2%（90/123 例）であり、投与群別では、6 mg 群（67.7%）と比べプラセボ群（78.7%）が高かった［CB-01-02/04 試験：添付資料 5.3.5.1-6 Table 8］。

10.2.5 有効性の結果

10.2.5.1 主要評価項目（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数及び割合）

主解析

EE 解析対象集団において臨床的寛解が認められた被験者数及び割合を表 2.7.6.10-5 に示す。

試験期間を通じて、6 mg 群及びプラセボ群共に、投与後 12 ヵ月時まで臨床的寛解が認められた被験者数は経時的に減少した。各評価時期における 6 mg 群の臨床的寛解が認められた被験者の割合は、プラセボ群と比べ高かったが、統計学的な有意差は認められなかった。

なお、各評価時期における臨床的寛解が認められた被験者の割合については、評価可能な被験者日誌のデータが得られた被験者を分母として算出したため、試験期間を通じて減少は認められなかった。

表 2.7.6.10-5 臨床的寛解が認められた被験者数及び割合（EE 解析対象集団）

	プラセボ N=32 x/n (%)	FE 999315 6 mg N=39 x/n (%)	p値
臨床的寛解			
1ヵ月	23/30 (76.7)	30/34 (88.2)	0.2209
3ヵ月	23/25 (92.0)	30/31 (96.8)	0.4303
6ヵ月	16/21 (76.2)	20/25 (80.0)	0.7550
9ヵ月	13/15 (86.7)	19/20 (95.0)	0.3835
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

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。
［CB-01-02/04 試験：添付資料 5.3.5.1-6 Table 9］から引用

副次解析

ITT 解析対象集団における臨床的寛解が認められた被験者数及び割合についても、EE 解析対象集団とほぼ同様の結果が得られた。

10.2.5.2 副次評価項目

臨床的再燃までの時間

EE 解析対象集団における臨床的再燃までの時間を表 2.7.6.10-6、再燃までの時間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.10-1 に示す。

EE 解析対象集団において、臨床的再燃までの時間の中央値は、6 mg 群（1 年超）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）。

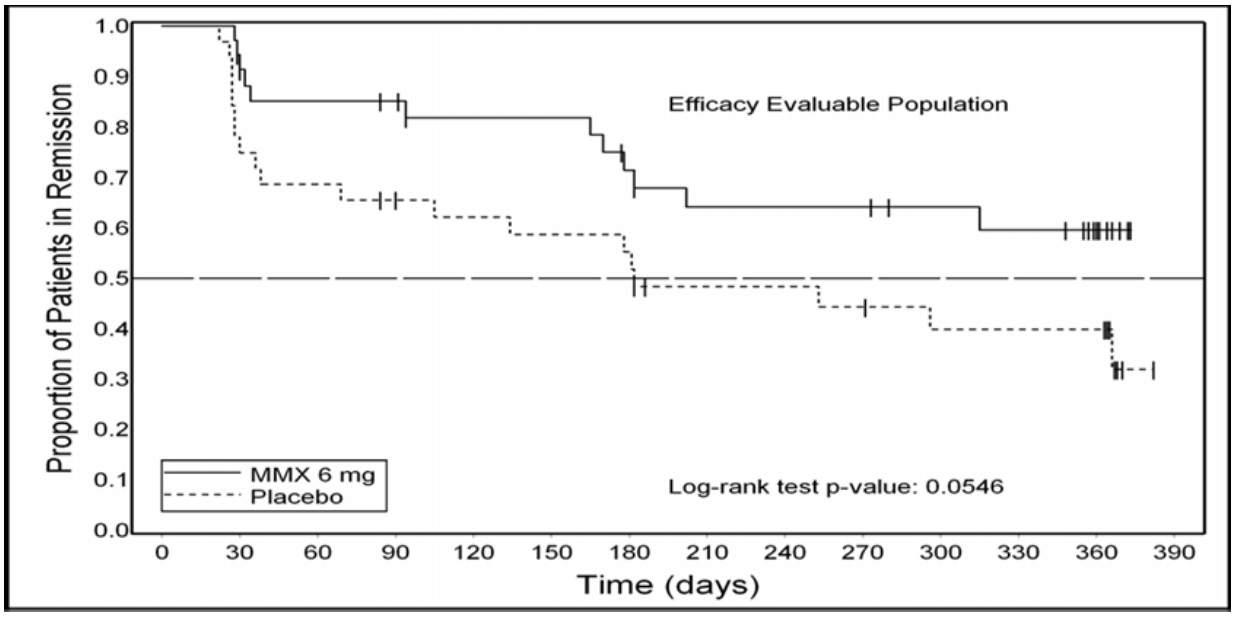
Kaplan-Meier 推定値による再燃率は、全ての評価時期で 6 mg 群と比べプラセボ群が数値的に高く、投与後 12 ヵ月時では、プラセボ群 60.1%、6 mg 群 40.4%であった。

本試験において 12 ヵ月を超えて投与継続した被験者において、最長期間はプラセボ群 382 日、6 mg 群 373 日であり、全被験者が試験を完了した。当該被験者群における Kaplan-Meier 推定値による再燃率は、プラセボ群 68.1%、6 mg 群 40.4%であった。

表 2.7.6.10-6 臨床的再燃までの時間（EE 解析対象集団）

	プラセボ N=32	FE 999315 6 mg N=39	計 N=71
臨床的再燃が認められた被験者 n (%)	19 (59.4)	12 (30.8)	31 (43.7)
臨床的再燃が認められなかった被験者 n (%)	13 (40.6)	27 (69.2)	40 (56.3)
Kaplan-Meier推定値 (95%CI) (日)			
25th Percentile	33 (27, 178)	178 (34, NC)	94 (30, 181)
50th Percentile	182 (69, NC)	NC (NC, NC)	315 (181, NC)
75th Percentile	NC (NC, NC)	NC (NC, NC)	NC (NC, NC)
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)			
1ヵ月	0.250 (0.100, 0.400)	0.087 (0.000, 0.180)	0.165 (0.076, 0.254)
3 ヵ月	0.344 (0.179, 0.508)	0.147 (0.028, 0.267)	0.242 (0.139, 0.345)
6 ヵ月	0.447 (0.272, 0.623)	0.284 (0.126, 0.443)	0.363 (0.244, 0.483)
9ヵ月	0.557 (0.377, 0.736)	0.358 (0.186, 0.530)	0.455 (0.328, 0.582)
12ヵ月	0.601 (0.420, 0.783)	0.404 (0.222, 0.586)	0.501 (0.370, 0.632)
> 12ヵ月	0.681 (0.479, 0.882)	0.404 (0.222, 0.586)	0.556 (0.401, 0.711)

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、NC：算出不能
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
［CB-01-02/04 試験：添付資料 5.3.5.1-6 Table 11］から引用



［CB-01-02/04 試験：添付資料 5.3.5.1-6 Figure 1］から引用

図 2.7.6.10-1 再燃までの時間の Kaplan-Meier 曲線（EE 解析対象集団）

ITT 解析対象集団では、臨床的再燃までの時間の中央値は、6 mg 群（1 年超）と比べプラセボ群（181 日）が統計学的に有意に短かった（log-rank 検定、p=0.0224）［CB-01-02/04 試験：添付資料 5.3.5.1-6 Table 12］。

また、Kaplan-Meier 推定値による再燃率は、全ての評価時期で 6 mg 群と比べプラセボ群が数値的に高く、投与後 12 ヵ月時では、プラセボ群 59.7%、6 mg 群 40.9%であった。

本試験において 12 ヵ月を超えて投与継続した被験者において、最長期間はプラセボ群 382 日、6 mg 群 373 日であり、全被験者が試験を完了した。当該被験者群における Kaplan-Meier 推定値による再燃率は、プラセボ群 82.7%、6 mg 群 40.9%であった。

内視鏡的再燃が認められた被験者数及び割合

EE 解析対象集団において、内視鏡的再燃が認められた被験者数及び割合を表 2.7.6.10-7 に示す。

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、6 mg 群が数値的に高かったが、統計学的な有意差は認められなかった（χ^2 検定、p=0.0990）。

表 2.7.6.10-7 内視鏡的再燃が認められた被験者数及び割合（EE 解析対象集団）

	プラセボ N=32	FE 999315 6 mg N=39	計 N=71
内視鏡的再燃 n (%)	16 (50.0%)	27 (69.2%)	43 (60.6%)
(95%CI)	(32.7, 67.3)	(54.7, 83.7)	(49.2, 71.9)
投与群間差		19.2	
(95%CI)		(-6.2, 44.7)	
p値		0.0990	

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 EE 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 13］から引用

ITT 解析対象集団においても EE 解析対象集団と同様の結果が得られた。

10.2.6 安全性の結果

10.2.6.1 治験薬の曝露状況

治験薬の曝露期間（平均値±SD）は、プラセボ群 214.1±153.79 日（中央値：262 日）、6 mg 群 228.4±144.85 日（中央値：314 日）、投与された錠剤総数（平均値±SD）はプラセボ群 205.9±154.39 錠（中央値：246 錠）、6 mg 群 220.3±148.57 錠（中央値：259 錠）であった。本試験を完了し、被験者が 100%服用した場合、曝露期間は約 360 日、投与総数は約 360 錠となるが、本試験を中止した被験者がいたため、いずれの投与群も曝露量は予定より少なかった。また、曝露期間は 6 mg 群がプラセボ群と比べわずかに長かった［CB-01-02/04 試験：添付資料 5.3.5.1-6 Table 15］。

10.2.6.2 有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.7.6.10-8 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全体で 1.6%（2/123 例）と低かった。

表 2.7.6.10-8 有害事象の概要（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「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

10.2.6.3　有害事象

いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の有害事象を表 2.7.6.10-9 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、次いで、「感染症および寄生虫症」であり全体で 16.3%（20/123 例）、プラセボ群 14.8%（9/61 例）、6 mg 群 17.7%（11/62 例）であった。「胃腸障害」及び「感染症および寄生虫症」のいずれも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、その発現割合は、プラセボ群 26.2%（16/61 例）、6 mg 群 17.7%（11/62 例）であり、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、その発現割合は、それぞれ 8.2%（5/61 例）及び 9.7%（6/62 例）であった。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。

表 2.7.6.10-9　有害事象（2%以上）（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)

MedDRA PT	プラセボ N=61 n (%)		FE 999315 6 mg N=62 n (%)		計 N=123 n (%)	
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、%：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

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［CB-01-02/04 試験：添付資料 5.3.5.1-6 Table 14.3-1.3］。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［CB-01-02/04 試験：添付資料 5.3.5.1-6 Table 20］。

10.2.6.4　副作用

いずれかの投与群で発現割合 2%以上の副作用を表 2.7.6.10-10 に示した。

主な副作用（PT）は、潰瘍性大腸炎（原疾患の増悪）であり全体で 5.7%（7/123 例）、プラセボ群 4.9%（3/61 例）、6 mg 群 6.5%（4/62 例）であった。治験薬との因果関係が否定できない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 2.7.6.10-10副作用（2%以上）（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「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

10.2.6.5　糖質コルチコイド作用

糖質コルチコイド作用を表 2.7.6.10-11 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［CB-01-02/04 試験：添付資料 5.3.5.1-6 Table 14.3-6.1.1］。

表 2.7.6.10-11 糖質コルチコイド作用（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：観察された被験者数、%：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

10.2.6.6 死亡、その他の重篤な有害事象

死亡

本試験で、死亡は認められなかった。

その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.10-12 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 2.7.6.10-12 重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

	MedDRA SOC	PT	重症度	因果関係
プラセボ	感染症および寄生虫症	肺炎	重度	なし
FE 999315 6 mg	血管障害	高血圧	中等度	なし

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 23］から引用

妊娠

6 mg 群の 1 例において、Day 39 に妊娠が認められ、同日、試験を中止した。当該被験者は、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。

10.2.6.7　中止に至った有害事象

中止に至った有害事象を表 2.7.6.10-13 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 例以上に認められた事象はいずれの投与群でも認められなかった。

表 2.7.6.10-13 中止に至った有害事象（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

10.2.6.8　臨床検査

血液生化学検査

12 ヵ月の投与期間を通じて、プラセボ群及び 6 mg 群の血液生化学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血液生化学検査項目に異常値は認められなかった。主な異常変動として、各評価時期において両群共に総コレステロール値の高値及びトリグリセリドの高値が、それぞれ最大で被験者の約 40%及び約 20%に認められたが、その他の血液生化学検査項目の異常値を含め、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

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血液学的検査項目に異常値は認められなかったが、両群共に各評価時期でヘモグロビンの低値が、最大で被験者の約 25%に認められた。潰瘍性大腸炎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

12 ヵ月の投与期間を通じて、プラセボ群及び 6 mg 群の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尿検査項目に異常値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。

血漿中コルチゾール濃度

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［CB-01-02/04 試験：添付資料 5.3.5.1-6 Table 28、Table 29］。

ACTH 負荷試験

最長 12 ヵ月投与後の ACTH 負荷試験では、プラセボ群 82.4%、6 mg 群 69.7%で正常であった［CB-01-02/04 試験：添付資料 5.3.5.1-6 Table 30］。

骨密度

最長 12 ヵ月投与後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なかった。試験終了時（中止時）の骨密度の評価では、プラセボ群 74.4%、6 mg 群 77.1%で正常であった［CB-01-02/04 試験：添付資料 5.3.5.1-6 Table 32］。

10.2.6.9 バイタルサイン

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、明らかな異常値は認められず、全ての投与群において顕著なベースラインからの変化は認められなかった。

10.2.7 結論

臨床的・内視鏡的寛解が認められた軽症～中等症の潰瘍性大腸炎患者を対象に、本剤 6 mg 又はプラセボを最長 12 ヵ月間継続投与した結果、本剤 6 mg の忍容性は良好であった。プラセボ群の有害事象の発現割合（72.1%）は 6 mg 群（64.5%）と比べ高く、副作用の発現割合は両群で同程度であった（いずれも約 21%）。また、発現した事象の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。死亡及び生命を脅かす事象は認められず、重篤な有害事象は各群 1 例のみに認められた。最長 12 ヵ月間の継続投与において、感染症、耐糖能異常、骨密度減少、若しくは糖質コルチコイド作用に関する臨床的に明らかな増加は認められなかった。本剤は、ブデソニドの作用機序として、血漿中コルチゾール濃度の低下、若しくは ACTH 負荷試験での異常が認められる可能性があるが、本剤 6 mg の最長 12 ヵ月継続投与において、関連する有害事象の発現及び糖質コルチコイド作用の発現増加に基づく安全性リスクの増加は示唆されなかった。

試験期間を通じて、6 mg 群及びプラセボ群共に、投与後 12 ヵ月時まで臨床的寛解が認められた被験者数は経時的に減少した。EE 解析対象集団の試験終了時における臨床的寛解が認められた被験者の割合は、6 mg 群 57.7%でありプラセボ群 42.9%と比べて高かったが、統計学的な有意差は認められなかった。また、臨床的再燃までの時間の中央値は、6 mg 群（1 年超）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（1 年超）が統計学的に有意に延長

した（log-rank 検定、p=0.0224）。Kaplan-Meier 推定値による再燃率は、全ての評価時期で 6 mg 群と比べてプラセボ群が数値的に高く、投与後 12 ヵ月時では、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（log-rank 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、本剤の忍容性は良好であり、新たな安全性所見は認められなかった。また、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。

目次

11 海外第Ⅲb相試験［C2011-0401試験：参考資料5.3.5.1-7］ 2
11.1 試験方法 2
11.1.1 試験の目的 2
11.1.2 試験デザイン 2
11.1.3 対象 3
11.1.4 評価項目 4
11.1.5 評価スケジュール 5
11.1.6 被験者数 6
11.1.7 統計手法 6
11.1.8 試験実施期間及び実施医療機関 7
11.2 結果の要約 8
11.2.1 被験者の内訳 8
11.2.2 解析したデータセット 8
11.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性 9
11.2.4 服薬遵守状況 11
11.2.5 有効性の結果 11
11.2.6 安全性の結果 15
11.2.7 結論 21

表の目次

表 2.7.6.11-1 評価スケジュール 5
表 2.7.6.11-2 被験者の内訳（ITT 解析対象集団） 8
表 2.7.6.11-3 解析したデータセット 8
表 2.7.6.11-4 人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団） 9
表 2.7.6.11-5 潰瘍性大腸炎の病歴（ITT 解析対象集団） 10
表 2.7.6.11-6 投与後 8 週時に臨床的寛解が認められた被験者の割合（ITT 解析対象集団） 11
表 2.7.6.11-7 投与後 8 週時に臨床的反応が認められた被験者の割合（ITT 解析対象集団） 12
表 2.7.6.11-8 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（PP 解析対象集団：Observed case） 13
表 2.7.6.11-9 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（ITT 解析対象集団） 14
表 2.7.6.11-10 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（ITT 解析対象集団） 14
表 2.7.6.11-11 治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団） 15
表 2.7.6.11-12 有害事象の概要（安全性解析対象集団） 16
表 2.7.6.11-13 有害事象（1%以上）（安全性解析対象集団） 17
表 2.7.6.11-14 副作用（0.5%以上）（安全性解析対象集団） 18
表 2.7.6.11-15 糖質コルチコイド作用（安全性解析対象集団） 19
表 2.7.6.11-16 重篤な有害事象（安全性解析対象集団） 19
表 2.7.6.11-17 重篤な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） 20

11　海外第Ⅲb 相試験［C2011-0401 試験：参考資料 5.3.5.1-7］

標題：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に新規の持続放出型ブデソニドマルチマトリックスシステム（MMX）9 mg を追加経口投与した際の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験

11.1　試験方法

11.1.1　試験の目的

主目的

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、ブデソニド MMX（FE 999315、以下、本剤）9 mg を 8 週間経口投与した際の臨床的寛解導入における有効性をプラセボを対照に比較する。

副次目的

臨床的反応が認められた被験者の割合を投与群間で比較する。

その他の目的

- Ulcerative Colitis Disease Activity Index（UCDAI）（Sutherland Index）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を投与群間で比較する。
- 内視鏡的寛解が認められた被験者の割合を投与群間で比較する
- 組織学的寛解が認められた被験者の割合を投与群間で比較する
- 治療不成功の被験者の割合を投与群間で比較する
- 炎症性腸疾患（IBD）の生活の質（QOL）質問票（IBD-QOL 質問票）、C 反応性蛋白（CRP）及び便中カルプロテクチンに対する効果を投与群間で比較する

11.1.2　試験デザイン

本試験は、無作為割付前最低 6 週間の 5-ASA 経口剤（メサラジン 2400 mg/日以上、又は、相当量の他の既承認の 5-ASA 製剤）による安定的な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を対象とした、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。本試験では、寛解導入における上乗せ治療として、5-ASA 経口剤を投与中の被験者に対し、本剤 9 mg 又はプラセボを 8 週間投与し、本剤 9 mg の有効性及び安全性をプラセボと比較した。

スクリーニング後、本試験に適格な被験者を下記の 2 群に無作為に割付けた。試験期間中、本試験前から使用中の 5-ASA 製剤については、種類及び用法・用量を変更せず継続投与し、その他に使用中の潰瘍性大腸炎治療を中止した。

- 本剤 9 mg 群（以下、9 mg 群）：FE 999315 9 mg 錠 1 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）

また、試験期間中、消化管運動機能改善薬、腸運動抑制薬、全身性コルチコステロイド、他のブデソニド製剤、免疫抑制剤、抗腫瘍壊死因子（TNF）α 抗体製剤及び他の生物学的製剤の併用を禁止した。試験期間中の実施医療機関への来院は、スクリーニング 1 回、二重盲検期 4 回（Day 1、Week 2、4 及び 8）、追跡調査 1 回の計 6 回であり、追跡調査の来院は、二重盲検期の約 4 週間後（Week 12）に実施した。Week 8 以前に被験者が試験を中止した場合、最終 Visit の評価を実施するため、可能な限り早く来院するよう被験者に依頼した。

11.1.3 対象

主な選択基準

スクリーニング時に下記の選択基準に合致する患者を組入れることとした。

1) 18～75 歳の患者（性別は問わない）
2) 感染（例：腸内細菌感染、クロストリジウム・ディフィシル、寄生虫並びに虫卵など）が原因であることが否定できかつ、既往歴、内視鏡的所見及び生検による組織学的な病変に基づき、潰瘍性大腸炎と診断された患者
3) UCDAI 総スコア 4 以上及び 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
4) 無作為割付前最低 6 週間の 5-ASA 経口剤（メサラジン 2400 mg/日以上、又は、相当量の他の 5-ASA 製剤）による治療後も、再燃が認められ、スクリーニングにおいて、S 状結腸内視鏡検査による粘膜所見に基づき活動期潰瘍性大腸炎の所見が認められる患者

主な除外基準

スクリーニング時に下記の除外基準に抵触する患者を除外することとした。

1) 限局性遠位直腸炎（肛門縁から恥骨筋線上 15 cm まで）の患者
2) 重症の潰瘍性大腸炎（UCDAI 総スコア 11 以上又は UCDAI の医師の全般的評価サブスコア 3 以上）の患者、活動期でない患者、再燃（UCDAI 総スコア 3 以下）が認められない患者
3) 感染性大腸炎（中央検査機関の微生物学的検査陽性、クロストリジウム・ディフィシルトキシン検査、寄生虫並びに虫卵検査が陽性）、又はスクリーニング前 30 日以内に感染性大腸炎の既往を有する患者
4) 直近の 5 年以内に活動性悪性腫瘍又は上皮内癌の既往（切除又は治療された非黒色腫皮膚がんは除く）を有する患者
5) 血便の評価に影響を及ぼす可能性のある活動期潰瘍又は出血性疾患を有する患者
6) 中毒性巨大結腸症又は腸切除の現病歴若しくは既往歴を有する患者
7) クローン病又は分類不能の大腸炎患者
8) 肝硬変、又は明らかな肝若しくは腎疾患・機能不全がある患者、及び／又は血液生化学検査項目に重度の異常〔アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、γ-グルタミルトランスペプチターゼ（γ-GTP）が基準値上限の 2.5 倍以上又はクレアチニンが基準値上限の 2 倍以上（ギルバート症候群などの良性疾患によるビリルビンの上昇は除く）〕が見られる患者
9) ステロイド製剤及び／又は免疫抑制剤による治療を要する局所又は全身性の合併症、若しくは他の病的状態を有する患者
10) 1 型糖尿病と診断された患者
11) 緑内障と診断された、又は緑内障の家族歴がある患者
12) 地域の個人情報保護方針に従い、B 型肝炎、C 型肝炎、又はヒト免疫不全ウイルス（HIV）への感染が判明している全ての患者

13) 重度の貧血（ヘモグロビン 9 g/dL 未満）、白血球減少症（2.5×10^9/L 未満）、又は顆粒球減少症（1.2×10^9/L 未満）の患者

14) 8 年間以上の全結腸炎（病変の範囲が肝彎曲部を超える）、又は 15 年間以上の左側大腸炎〔左結腸に限局される病変（病変の範囲が脾彎曲部より遠位）〕を有し、過去 1 年以内に異形成／結腸直腸癌スクリーニングのためのサーベイランス大腸内視鏡検査を受けていない患者

15) 無作為割付前 4 週間以内に他のブデソニド製剤を含むコルチコステロイド経口剤を使用した患者

16) 無作為割付前 2 週間以内に 5-ASA 注腸剤又はコルチコステロイド注腸剤を使用した患者

17) 無作為割付前 8 週間以内に免疫抑制剤を使用した患者

18) 無作為割付前 3 ヵ月以内に TNFα 抗体製剤又は他の生物学的製剤を使用した患者

11.1.4 評価項目

1. 有効性主要評価項目

- 投与後 8 週時に臨床的寛解が認められた被験者の割合

  臨床的寛解は、UCDAI の血便サブスコア及び排便回数サブスコア（被験者日誌から評価）は 0 と定義した。

2. 有効性副次評価項目

- 投与後 8 週時に臨床的反応が認められた被験者の割合

  臨床的反応は、UCDAI 総スコアがベースラインから 3 以上減少し、UCDAI の血便サブスコアが 1 以下と定義した。

3. その他の主な有効性評価項目

- 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 総スコアによる評価での寛解（臨床的・内視鏡的寛解）は、UCDAI 総スコアが 1 以下とし、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が 0 と定義した。

- 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

  内視鏡的寛解とは、UCDAI の粘膜サブスコアが 0 と定義した。

- 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

  組織学的治癒とは、盲検下で中央組織病理学検査により組織学的活動性グレードが 0（正常粘膜）と定義した。

4. 安全性評価項目

- 有害事象
- 臨床検査〔血漿中コルチゾール濃度、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）負荷試験を含む〕
- 理学的検査
- 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）
- 糖質コルチコイド作用

11.1.5　評価スケジュール

評価スケジュールを表 2.7.6.11-1 に示す。

表 2.7.6.11-1 評価スケジュール

	Visit 1 (ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ) Day -14～0	Visit 2 Day 1	Visit 3 Day 14±2	Visit 4 Day 28±3	Visit 5 Day 56±3	試験中止	追跡調査 Day 84±3
同意取得	X						
患者背景	X						
既往歴	X						
潰瘍性大腸炎の既往歴	X						
潰瘍性大腸炎の治療歴	X						
選択基準／除外基準	X						
採便[1]	X						
無作為割付け		X					
治験薬投与（実施医療機関）		X	X	X			
安全性評価							
理学的検査	X	X[2,3]	X[2]	X[2]	X	X	X[2]
糖質コルチコイド作用評価	X		X	X	X	X	X
採血（血液学的検査）[4]	X[6]		X[6]	X[6]	X[6]	X[6]	
採血（血液生化学検査）[5]	X[6]		X[6]	X[6]	X[6]	X[6]	
血漿中コルチゾール濃度	X[6]	X[3]	X[6]	X[6]	X[6]	X[6]	
ACTH負荷試験		X[3]			X	X	
尿検査	X		X	X	X	X	
妊娠検査 （女性のみ）[7]	X	X[3]	X	X	X	X	
バイタルサイン[8]	X	X[3]	X	X	X	X	X
有害事象		X[3]	X	X	X	X	X
併用薬	X	X[3]	X	X	X	X	X
5-ASA製剤	X	X[3]	X	X	X	X	
有効性評価							
S状結腸内視鏡検査（又は大腸内視鏡検査）粘膜生検及び画像	X				X		
UCDAI[9]		X			X		
被験者日誌確認		X	X	X	X	X	
IBD-QOL質問票	X		X	X	X	X	
CRP	X		X	X	X	X	
便中カルプロテクチン	X				X	X	
被験者の試験遵守状況							
治験薬交付		X		X			
被験者日誌の指導	X	X	X	X			
服薬遵守の確認		X	X	X	X	X	

1 腸内細菌（サルモネラ菌、赤痢菌、カンピロバクター、ビブリオ、アエロモナス、プレシオモナス、エルシニア及び腸管出血性大腸菌 O-157）、クロストリジウム・ディフィシルトキシン検査、寄生虫並びに虫卵の糞便検査を実施し、感染性大腸炎を除外した。
2 Visit 2、3、4 及び追跡調査 Visit において、症状に応じて必要な理学的検査のみ実施した。
3 評価は、Visit 2 の治験薬初回投与前に実施した。
4 血液学的検査：赤血球数、白血球数（白血球分画含む）、血小板数、ヘモグロビン、ヘマトクリット
5 血液生化学検査：総ビリルビン、AST、ALT、γ-GTP、アルカリホスファターゼ（ALP）、クレアチニン、血中尿素窒素（BUN）、グルコース、総コレステロール、高比重リポ蛋白（HDL）コレステロール、トリグリセリド、ナトリウム（Na）、カリウム（K）
6 空腹時に採血後、被験者は軽い朝食（各国において適切な）を摂食した。
7 妊娠の可能性のある女性のみを対象とし、スクリーニング及び Visit 5／試験中止時に血清妊娠検査、Visit 2、3 及び 4 に尿妊娠検査を実施した。
8 バイタルサインは体重、口腔体温、呼吸数、脈拍数、血圧を測定した。

9 Visit 2 及び Visit 5 来院前の最低 3 日間の被験者日誌の排便回数と血便のデータを用いて UCDAI 総スコアを算出した（内視鏡検査の前処置日及び内視鏡検査日を除外した）。連続した 3 日間の排便回数と血便のデータが得られない場合、来院前の 5 日間のうち、来院日に最も近い 3 日間を選択した（内視鏡検査の前処置日及び内視鏡検査日を除外した）。
［C2011-0401 試験：添付資料 5.3.5.1-7 Table 3］から引用

11.1.6 被験者数

目標被験者数：500 例（各群 250 例）

本試験の有効性主要評価項目は、臨床的寛解とした。

本試験の被験者数の設定に際し、先行して実施した本剤 9 mg 及びプラセボを比較した海外第Ⅲ相試験の CB-01-02/01 試験［CB-01-02/01 試験：添付資料 5.3.5.1-4］及び CB-01-02/02 試験［CB-01-02/02 試験：添付資料 5.3.5.1-5］で用いた同じ定義の臨床的寛解率に基づき被験者数を設定した。本試験とこれらの 2 試験の試験デザイン（本試験では上乗せ治療、先行して実施した 2 試験では単剤療法）並びに対象患者の違いを考慮し、プラセボ群及び本剤群の臨床的寛解率をそれぞれ 15%及び 27%と仮定し、検出力 90%、両側有意水準 α=0.05 で両群間における統計学的な有意差を検出するためには、各群 250 例必要となる。したがって、本試験の予定被験者数は 500 例である。

11.1.7 統計手法

11.1.7.1 解析対象集団

Intention-to-treat（ITT）解析対象集団は、試験組入れ時に活動期潰瘍性大腸炎の被験者で、無作為割付けされ、治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者を含む集団と定義した。

Per Protocol set（PP）解析対象集団は、ベースライン時に臨床的寛解が認められず、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。

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。

11.1.7.2 欠測値の補完

欠測値の取扱いについては Observed case、Worst case 及び Last Observation Carried Forward（LOCF）を用いた。

- Observed case：データ欠測により当該評価ができなかった被験者は、解析対象から除外した。
- Worst case：データ欠測により当該評価ができなかった被験者は、エンドポイントを満たさなかったと評価した。
- LOCF：Day 1 以降のデータ欠測については、直近のデータで補完した。

11.1.7.3 有効性の解析

有効性主要評価項目の解析：

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について、χ^2 検定（又は Fisher の直接確率検定）を用いて両側有意水準 α=0.05 でプラセボ群と比較した。

有効性副次評価項目の解析：

9 mg 群の投与後 8 週時に臨床的反応が認められた被験者の割合について、χ^2 検定（又は Fisher の直接確率検定）を用いて両側有意水準 α=0.05 でプラセボ群と比較した。

その他の有効性評価項目の解析：

臨床的寛解発現までの時間及び臨床的寛解持続発現までの時間を Kaplan-Meier 法及び log-rank 検定を用いて比較した。

その他の有効性評価項目の被験者の割合について、χ^2 検定（又は Fisher の直接確率検定）を用いて両側有意水準 α=0.05 で 9 mg 群とプラセボ群を比較した

11.1.7.4 安全性の解析

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA） Version 11.0 の器官別大分類（SOC）及び基本語（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、記述統計解析を行った。ベースラインからの変化量を各評価時点別に要約し、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。

11.1.8 試験実施期間及び実施医療機関

試験実施期間：2012 年 1 月 27 日～2013 年 10 月 2 日

実施医療機関：米国、カナダ、ヨーロッパ、136 医療機関

11.2 結果の要約

11.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.11-2 に示した。

本試験では、510 例を無作為に割付けし、プラセボ群及び 9 mg 群で各 255 例であった。全被験者に治験薬を 1 回以上投与した。

試験完了した被験者は 457 例（89.6%）、試験中止した被験者はプラセボ群 17 例（6.7%）、9 mg 群 36 例（14.1%）であった。試験中止の主な理由は、プラセボ群では有害事象、9 mg 群では同意撤回であり、それぞれ、9 例（3.5%）及び 16 例（6.3%）に認められた。

表 2.7.6.11-2 被験者の内訳（ITT 解析対象集団）

	プラセボ N=255 n (%)	FE 999315 9 mg N=255 n (%)	計 N=510 n (%)
無作為割付け	255	255	510
無作為割付けされ、治験薬を1回以上投与	255 (100)	255 (100)	510 (100)
完了例	238 (93.3)	219 (85.9)	457 (89.6)
中止例	17 (6.7)	36 (14.1)	53 (10.4)
中止理由			
同意撤回	2 (0.8)	16 (6.3)	18 (3.5)
有害事象	9 (3.5)	12 (4.7)	21 (4.1)
潰瘍性大腸炎の増悪	8 (3.1)	11 (4.3)	19 (3.7)
治験実施計画書逸脱	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
効果不十分	1 (0.4)	4 (1.6)	5 (1.0)
追跡不能	4 (1.6)	3 (1.2)	7 (1.4)

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合
［C2011-0401 試験：添付資料 5.3.5.1-7 Table 4］から引用

11.2.2 解析したデータセット

解析したデータセットを表 2.7.6.11-3 に示す。

ITT 解析対象集団は、プラセボ群 228 例、9 mg 群 230 例の計 458 例、PP 解析対象集団は、それぞれ 226 例及び 229 例の計 455 例、安全性解析対象集団は、各群 255 例の計 510 例であった。

表 2.7.6.11-3 解析したデータセット

	プラセボ N=255 n (%)	FE 999315 9 mg N=255 n (%)	計 N=510 n (%)
無作為割付け	255	255	510
安全性解析対象集団	255 (100)	255 (100)	510 (100)
ITT解析対象集団	228 (89.4)	230 (90.2)	458 (89.8)
スクリーニング時に感染性大腸炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
スクリーニング時に組織学的に正常	27 (10.6)	24 (9.4)	51 (10.0)
PP解析対象集団	226 (88.6)	229 (89.8)	455 (89.2)
スクリーニング時に感染性大腸炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
スクリーニング時に組織学的に正常	27 (10.6)	24 (9.4)	51 (10.0)
ベースラインのUCDAI総スコア<4又は欠測	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (0.6)

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合
［C2011-0401 試験：添付資料 5.3.5.1-7 Table 5］から引用

11.2.3　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性を表 2.7.6.11-4 に示す。

安全性解析対象集団 510 例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 2.7.6.11-4　人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

	プラセボ N=255	FE 999315 9 mg N=255	計 N=510
年齢 (歳)			
n	255	255	510
Mean (SD)	44.9 (13.44)	44.5 (13.86)	44.7 (13.64)
Median (Min, Max)	46.0 (18, 75)	44.0 (18, 77)	45.0 (18, 77)
性別 n (%)			
男性	147 (57.6)	133 (52.2)	280 (54.9)
女性	108 (42.4)	122 (47.8)	230 (45.1)
人種 n (%)			
Asian	12 (4.7)	5 (2.0)	17 (3.3)
Black or African American	7 (2.7)	5 (2.0)	12 (2.4)
White	235 (92.2)	244 (95.7)	479 (93.9)
不明	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
民族 n (%)			
Hispanic or Latino	9 (3.5)	11 (4.3)	20 (3.9)
Not Hispanic or Latino	244 (95.7)	243 (95.3)	487 (95.5)
欠測	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (0.6)
身長 (cm)			
n	253	255	508
Mean (SD)	172.0 (10.15)	170.3 (9.69)	171.1 (9.95)
Median (Min, Max)	172.0 (140, 200)	170.0 (145, 196)	170.0 (140, 200)
体重 (kg)			
n	255	255	510
Mean (SD)	75.68 (16.148)	74.56 (17.297)	75.12 (16.725)
Median (Min, Max)	73.40 (39.5, 140.5)	72.60 (43.0, 166.8)	73.00 (39.5, 166.8)
BMI			
n	253	255	508
Mean (SD)	25.54 (4.808)	25.62 (5.128)	25.58 (4.967)
Median (Min, Max)	25.00 (15.4, 52.7)	25.00 (16.2, 54.5)	25.00 (15.4, 54.5)

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合
［C2011-0401 試験：添付資料 5.3.5.1-7 Table 6］から引用

潰瘍性大腸炎の病歴を表 2.7.6.11-5 に示す。

潰瘍性大腸炎の病歴について、投与群間に特筆すべき差は認められなかった。

表 2.7.6.11-5 潰瘍性大腸炎の病歴（ITT 解析対象集団）

	プラセボ N=255	FE 999315 9 mg N=255	計 N=510
罹病期間 (月)			
n	255	252	507
Mean (SD)	80.25 (92.414)	83.31 (91.902)	81.77 (92.082)
Median (Min, Max)	47.40 (1.0, 463.1)	52.15 (0.5, 515.6)	48.60 (0.5, 515.6)
Missing	0	3 (1.2%)	3 (0.6%)
診断時の年齢 (歳)			
n	255	252	507
Mean (SD)	38.3 (13.13)	37.6 (13.19)	37.9 (13.15)
Median (Min, Max)	36.0 (8, 72)	36.0 (9, 69)	36.0 (8, 72)
診断時の年齢 (歳) n (%)			
< 18	5 (2.0)	4 (1.6)	9 (1.8)
18 – 25	42 (16.5)	51 (20.0)	93 (18.2)
26 – 35	75 (29.4)	66 (25.9)	141 (27.6)
36 – 45	58 (22.7)	59 (23.1)	117 (22.9)
46 – 55	48 (18.8)	43 (16.9)	91 (17.8)
56 – 65	22 (8.6)	25 (9.8)	47 (9.2)
> 65	5 (2.0)	4 (1.6)	9 (1.8)
Missing	0	3 (1.2)	3 (0.6)
診断法 n (%)			
内視鏡	242 (94.9)	245 (96.1)	487 (95.5)
組織学的所見	162 (63.5)	170 (66.7)	332 (65.1)
その他	6 (2.4)	7 (2.7)	13 (2.5)
病変の拡がり及び部位 n (%)			
直腸S状結腸炎	97 (38.0%)	106 (41.6%)	203 (39.8%)
左側大腸炎	106 (41.6%)	93 (36.5%)	199 (39.0%)
広範囲型腸炎	16 (6.3%)	14 (5.5%)	30 (5.9%)
全大腸炎	36 (14.1%)	42 (16.5%)	78 (15.3%)
過去2年間の再燃の回数			
n	255	254	509
Mean (SD)	2.3 (2.93)	2.0 (1.63)	2.1 (2.37)
Median (Min, Max)	2.0 (0, 30)	2.0 (0, 15)	2.0 (0, 30)
現在の再燃の期間 n (%)			
< 1週	7 (2.7)	7 (2.7)	14 (2.7)
1～4週	34 (13.3)	41 (16.1)	75 (14.7)
5～8週	61 (23.9)	54 (21.2)	115 (22.5)
9～12週	41 (16.1)	46 (18.0)	87 (17.1)
3～6ヵ月	61 (23.9)	58 (22.7)	119 (23.3)
7～9ヵ月	20 (7.8)	15 (5.9)	35 (6.9)
10～12ヵ月	9 (3.5)	9 (3.5)	18 (3.5)
> 12ヵ月	16 (6.3)	15 (5.9)	31 (6.1)
Missing	6 (2.4)	10 (3.9)	16 (3.1)
現在の再燃の重症度 n (%)			
軽症	56 (22.0)	52 (20.4)	108 (21.2)
中等症	199 (78.0)	203 (79.6)	402 (78.8)
UCDAI総スコア			
n	255	254	509
Mean (SD)	6.5 (1.60)	6.4 (1.52)	6.4 (1.56)
Median (Min, Max)	6.0 (3, 10)	6.0 (4, 10)	6.0 (3, 10)

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合
［C2011-0401 試験：添付資料 5.3.5.1-7 Table 7］から引用

11.2.4　服薬遵守状況

試験期間中の服薬率が 80～120%であった被験者の割合は 98.2%（501/510 例）であった。

11.2.5　有効性の結果

11.2.5.1　主要評価項目（投与後 8 週時に臨床的寛解が認められた被験者の割合）

ITT 解析対象集団において投与後 8 週時に臨床的寛解が認められた被験者の割合を表 2.7.6.11-6 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 25.5%（52/204 例）、9 mg 群 28.6%（56/196 例）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）。

LOCF 及び Worst case を用いた解析においても、投与群間に統計学的な有意差は認められなかった（χ^2 検定、それぞれ p=0.7027 及び p=0.6977）。

表 2.7.6.11-6　投与後 8 週時に臨床的寛解が認められた被験者の割合（ITT 解析対象集団）

	プラセボ N=228	FE 999315 9 mg N=230	p値
Observed case			
計	204	196	
レスポンダー n (%)	52 (25.5)	56 (28.6)	0.4877
ノンレスポンダー n (%)	152 (74.5)	140 (71.4)	
LOCF			
計	228	230	
レスポンダー n (%)	54 (23.7)	58 (25.2)	0.7027
ノンレスポンダー n (%)	174 (76.3)	172 (74.8)	
Worst case			
計	228	230	
レスポンダー n (%)	52 (22.8)	56 (24.3)	0.6977
ノンレスポンダー n (%)	176 (77.2)	174 (75.7)	

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。
Worst case：投与後 8 週時にデータが欠測の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］から引用

11.2.5.2　副次評価項目

投与後 8 週時に臨床的反応が認められた被験者の割合

ITT 解析対象集団において、投与後 8 週時に臨床的反応が認められた被験者の割合を表 2.7.6.11-7 に示す。

ITT 解析対象集団（Observed case）において、投与後 8 週時に臨床的反応が認められた被験者の割合は、プラセボ群 42.8%（86/201 例）、9 mg 群 52.3%（101/193 例）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）。

LOCF 及び Worst case を用いた解析においても、投与群間に統計学的な有意差は認められなかった（χ^2 検定、それぞれ p=0.1803 及び p=1775）。

表 2.7.6.11-7 投与後 8 週時に臨床的反応が認められた被験者の割合（ITT 解析対象集団）

	プラセボ N=228	FE 999315 9 mg N=230	p値
Observed case			
計	201	193	0.0579
レスポンダー n (%)	86 (42.8)	101 (52.3)	
ノンレスポンダー n (%)	115 (57.2)	92 (47.7)	
LOCF			
計	228	230	0.1803
レスポンダー n (%)	89 (39.0)	104 (45.2)	
ノンレスポンダー n (%)	139 (61.0)	126 (54.8)	
Worst case			
計	228	230	0.1775
レスポンダー n (%)	86 (37.7)	101 (43.9)	
ノンレスポンダー n (%)	142 (62.3)	129 (56.1)	

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。
Worst case：投与後 8 週時にデータが欠測の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 10］から引用

11.2.5.3 その他の有効性評価項目

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

PP 解析対象集団（Observed case）において、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を表 2.7.6.11-8 に示す。

PP 解析対象集団（Observed case）において、投与後 8 週時に UCDAI 総スコアによる評価での寛解（臨床的・内視鏡的寛解）が認められた被験者の割合は、プラセボ群 8.5%（17/199 例）、9 mg 群 15.6%（30/192 例）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 UCDAI 総スコアが 1 以下であった被験者の割合も、それぞれ 13.1%（26/199 例）及び 25.5%（49/192 例）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=0.0018）。投与後 8 週時に UCDAI の粘膜所見サブスコアが 0 である被験者の割合も、それぞれ 12.9%（27/209 例）及び 22.4%（45/201 例）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=0.0118）。一方、投与後 8 週時に UCDAI の血便サブスコアが 0 である被験者、排便回数サブスコアが 0 である被験者は、いずれも投与群間に統計学的な有意差は認められなかった（χ^2 検定、それぞれ p=0.4288 及び p=0.2704）。

表 2.7.6.11-8 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（PP 解析対象集団：Observed case）

	プラセボ N=226	FE 999315 9 mg N=229	p値
UCDAI総スコアによる評価での寛解（臨床的・内視鏡的寛解）			
計	199	192	0.0313
レスポンダー n (%)	17 (8.5)	30 (15.6)	
ノンレスポンダー n (%)	182 (91.5)	162 (84.4)	
UCDAI総スコアが1以下			
計	199	192	0.0018
レスポンダー n (%)	26 (13.1)	49 (25.5)	
ノンレスポンダー n (%)	173 (86.9)	143 (74.5)	
UCDAIの血便サブスコアが0			
計	202	195	0.4288
レスポンダー n (%)	107 (53.0)	111 (56.9)	
ノンレスポンダー n (%)	95 (47.0)	84 (43.1)	
UCDAIの排便回数サブスコアが0			
計	202	195	0.2704
レスポンダー n (%)	71 (35.1)	79 (40.5)	
ノンレスポンダー n (%)	131 (64.9)	116 (59.5)	
UCDAIの粘膜所見サブスコアが0			
計	209	201	0.0118
レスポンダー n (%)	27 (12.9)	45 (22.4)	
ノンレスポンダー n (%)	182 (87.1)	156 (77.6)	

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。
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 11］から引用

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

ITT 解析対象集団において、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を表 2.7.6.11-9 に示す。

ITT 解析対象集団（Observed case）において、投与後 8 週時に内視鏡的寛解が認められた被験者の割合は、プラセボ群 13.3%（28/211 例）、9 mg 群 22.8%（46/202 例）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=0.0118）。LOCF 及び Worst case を用いた解析においても、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、各 p=0.0248）。

表 2.7.6.11-9　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（ITT 解析対象集団）

	プラセボ N=228	FE 999315 9 mg N=230	p値
Observed case			
計	211	202	0.0118
レスポンダー n (%)	28 (13.3)	46 (22.8)	
ノンレスポンダー n (%)	183 (86.7)	156 (77.2)	
LOCF			
計	228	230	0.0248
レスポンダー n (%)	28 (12.3)	46 (20.0)	
ノンレスポンダー n (%)	200 (87.7)	184 (80.0)	
Worst case			
計	228	230	0.0248
レスポンダー n (%)	28 (12.3)	46 (20.0)	
ノンレスポンダー n (%)	200 (87.7)	184 (80.0)	

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。
Worst case：投与後 8 週時にデータが欠測の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 15］から引用

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

ITT 解析対象集団において、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を表 2.7.6.11-10 に示す。

ITT 解析対象集団（Observed case）において、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は、プラセボ群 19.5%（40/205 例）、9 mg 群 32.5%（62/191 例）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=0.0032）。LOCF 及び Worst case を用いた解析においても、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、各 p=0.0155）。

表 2.7.6.11-10　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（ITT 解析対象集団）

	プラセボ N=228	FE 999315 9 mg N=230	p値
Observed case			
計	205	191	0.0032
レスポンダー n (%)	40 (19.5)	62 (32.5)	
ノンレスポンダー n (%)	165 (80.5)	129 (67.5)	
LOCF			
計	228	230	0.0155
レスポンダー n (%)	40 (17.5)	62 (27.0)	
ノンレスポンダー n (%)	188 (82.5)	168 (73.0)	
Worst case			
計	228	230	0.0155
レスポンダー n (%)	40 (17.5)	62 (27.0)	
ノンレスポンダー n (%)	188 (82.5)	168 (73.0)	

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。
Worst case：投与後 8 週時にデータが欠測の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 16］から引用

11.2.6 安全性の結果

11.2.6.1 治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況を表 2.7.6.11-11 に示す。

治験薬の曝露期間の中央値はプラセボ群及び 9 mg 群共に 56 日であった。投与群間の曝露期間に特筆すべき差は認められなかった。

表 2.7.6.11-11 治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）

	プラセボ N=255	FE 999315 9 mg N=255	計 N=510
投与期間 (日)[a]			
n	255	255	510
Mean	54.3	53.3	53.8
SD	8.56	9.21	8.89
Median	56.0	56.0	56.0
Min	3	4	3
Max	85	63	85
服薬率[b]			
n	255	255	510
Mean	99.93	99.44	99.68
SD	11.687	7.183	9.694
Median	100.0	100.0	100.0
Min	50.8	53.8	50.8
Max	250.0	185.7	250.0

N：被験者数、n：データのある被験者数
a：投与期間=（最終投与日－初回投与日）＋1
b：服薬率=100×（処方された錠剤数－返却された錠剤数）/（曝露期間）
［C2011-0401 試験：添付資料 5.3.5.1-7 Table 17］から引用

11.2.6.2 有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.7.6.11-12 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全体で 2.4%（12/510 例）と低かった。

表 2.7.6.11-12　有害事象の概要（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			
重度	2 (0.8)	8 (3.1)	10 (2.0)
中等度	26 (10.2)	29 (11.4)	55 (10.8)
軽度	41 (16.1)	44 (17.3)	85 (16.7)
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
［C2011-0401 試験：添付資料 5.3.5.1-7 Table 18］から引用

11.2.6.3　有害事象

いずれかの投与群で発現割合が 1%以上の有害事象を表 2.7.6.11-13 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）、次いで、「感染症および寄生虫症」であり全体で 7.1%（36/510 例）に認められ、有害事象の SOC は投与群間で同様であった。

主な有害事象（PT）は、潰瘍性大腸炎であり全体で 4.9%（25/510 例）に認められ、投与群別ではプラセボ群 3.9%（10/255 例）、9 mg 群 5.9%（15/255 例）、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。

表 2.7.6.11-13　有害事象（1%以上）（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)
悪心	3 (1.2)	4 (1.6)	7 (1.4)
腹痛	2 (0.8)	4 (1.6)	6 (1.2)
大腸ポリープ	3 (1.2)	2 (0.8)	5 (1.0)
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)
頭痛	4 (1.6)	3 (1.2)	7 (1.4)
感染症および寄生虫症	20 (7.8)	16 (6.3)	36 (7.1)
上咽頭炎	3 (1.2)	4 (1.6)	7 (1.4)
血液およびリンパ系障害	3 (1.2)	4 (1.6)	7 (1.4)
貧血	2 (0.8)	4 (1.6)	6 (1.2)
内分泌障害	3 (1.2)	3 (1.2)	6 (1.2)
クッシング様症状	3 (1.2)	3 (1.2)	6 (1.2)

N：被験者数、n：発現した被験者数、%：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

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全体で 2.0%（10/510 例）であった。

11.2.6.4　副作用

いずれかの投与群で発現割合が 0.5%以上の副作用を表 2.7.6.11-14 に示した。

主な副作用の SOC は、「臨床検査」であり全体で 2.4%（12/510 例）に認められた。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 2.7.6.11-14　副作用（0.5%以上）（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 (%)
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)
ざ瘡	4 (1.6)	3 (1.2)	7 (1.4)
胃腸障害	5 (2.0)	8 (3.1)	13 (2.5)
潰瘍性大腸炎	1 (0.4)	3 (1.2)	4 (0.8)
悪心	3 (1.2)	1 (0.4)	4 (0.8)
内分泌障害	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (0.6)
クッシング様症状	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (1.2)	1 (0.4)	4 (0.8)
疲労	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (0.6)
代謝および栄養障害	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (0.6)
体液貯留	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (0.6)
精神障害	3 (1.2)	2 (0.8)	5 (1.0)
気分動揺	1 (0.4)	2 (0.8)	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。
［C2011-0401 試験：添付資料 5.3.5.1-7 Table 20］から引用

11.2.6.5　糖質コルチコイド作用

ベースラインから悪化した糖質コルチコイド作用を表 2.7.6.11-15 に示す。

安全性解析対象集団において、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 2.7.6.11-15　糖質コルチコイド作用（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 (%)
全体	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

11.2.6.6　死亡、その他の重篤な有害事象

死亡

本試験で、死亡は認められなかった。

その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.11-16、重篤な有害事象の発現状況を表 2.7.6.11-17 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膵炎であった。

表 2.7.6.11-16　重篤な有害事象（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

表 2.7.6.11-17　重篤な有害事象の発現状況（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 (Day)	期間 (Day)	重症度	因果関係	治験薬	転帰
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
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

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 Listing 16.2.7.2］から引用

11.2.6.7　中止に至った有害事象

中止に至った有害事象は、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。

11.2.6.8　臨床検査

血液生化学検査

試験期間を通して、血液生化学検査項目のうち総コレステロールを除き、ほとんどの被験者の血液生化学検査項目は基準値内であった。試験終了時に総コレステロールがベースラインから増加した被験者の割合は、プラセボ群 22.0%（56/255 例）、9 mg 群 14.1%（36/255 例）であった。

血液学的検査

試験期間を通して、血液学的検査項目のうちヘモグロビンを除き、ほとんどの被験者の血液学的検査項目は基準値内であった。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。

11.2.6.9　バイタルサイン

試験期間中、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）の平均値に、臨床的に重要な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有害事象は認められなかった。

11.2.7　結論

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 及びプラセボを 8 週間経口投与した。

その結果、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。また、投与後 8 週時に UCDAI 総スコアによる評価での寛解（臨床的・内視鏡的寛解）が認められた被験者の割合は、プラセボ群 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）。さらに、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、プラセボ群 13.3%（28/211 例）、9 mg 群 22.8%（46/202 例）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=0.0118）。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は、プラセボ群 19.5%（40/205 例）、9 mg 群 32.5%（62/191 例）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=0.0032）。

本試験において、本剤 9 mg の忍容性は良好であり、有害事象の発現割合は 9 mg 群とプラセボ群で同程度であった。また、本試験で認められた有害事象の多くは胃腸障害であり、主な事象は潰瘍性大腸炎であった。発現したほとんどの有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。

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、内視鏡的寛解の評価、組織学的治癒の評価ではそれぞれプラセボ群と比べ統計学的に有意であり、本剤 9 mg の有効性が示された。また、本剤 9 mg の忍容性は良好であり、安全性が示された。

目次

12 海外第Ⅲ相試験［CB-01-02/06試験：参考資料5.3.5.2-1］ 2
12.1 試験方法 2
12.1.1 試験の目的 2
12.1.2 試験デザイン 2
12.1.3 対象 2
12.1.4 評価項目 3
12.1.5 評価スケジュール 4
12.1.6 被験者数 6
12.1.7 統計手法 6
12.1.8 試験実施期間及び実施医療機関 6
12.2 結果の要約 6
12.2.1 被験者の内訳 6
12.2.2 解析したデータセット 7
12.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性 8
12.2.4 服薬遵守状況 8
12.2.5 有効性の結果 8
12.2.6 安全性の結果 11
12.2.7 結論 16

表の目次

表 2.7.6.12-1 試験スケジュール 5
表 2.7.6.12-2 被験者の内訳（評価可能解析対象集団） 7
表 2.7.6.12-3 人口統計学的及び他の基準値の特性（評価可能解析対象集団） 8
表 2.7.6.12-4 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（評価可能解析対象集団） 9
表 2.7.6.12-5 投与後 8 週時に臨床的改善が認められた被験者の割合（評価可能解析対象集団） 9
表 2.7.6.12-6 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（評価可能解析対象集団） 10
表 2.7.6.12-7 投与後 8 週時に臨床的寛解が認められた被験者の割合（評価可能解析対象集団） 10
表 2.7.6.12-8 有害事象の概要（評価可能解析対象集団） 11
表 2.7.6.12-9 有害事象（評価可能解析対象集団） 12
表 2.7.6.12-10 副作用（評価可能解析対象集団） 13
表 2.7.6.12-11 糖質コルチコイド作用（評価可能解析対象集団） 14

図の目次

図 2.7.6.12-1 被験者の内訳 7

12　海外第Ⅲ相試験［CB-01-02/06 試験：参考資料 5.3.5.2-1］

標題：軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者に持続放出型ブデソニドマルチマトリックスシステム（MMX）9 mg を経口投与した際の有効性及び安全性を評価する多施設共同、非盲検試験

12.1　試験方法

12.1.1　試験の目的

軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象に先行して実施した CB-01-02/01 試験［CB-01-02/01 試験：添付資料 5.3.5.1-4］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ブデソニド MMX（FE 999315、以下、本剤）9 mg を 8 週間追加経口投与した際の有効性及び安全性を非盲検で評価する。

12.1.2　試験デザイン

本試験は、軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象に先行して実施した CB-01-02/01 試験の非盲検継続試験であり、先行試験において本剤 6、9 mg、プラセボ又はアサコール 2400 mg（以下、アサコール）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に対し、本剤 9 mg を更に 8 週間投与し、有効性及び安全性を評価した。

先行試験の最終 Visit（Visit 5）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を組入れ、同意取得後、各被験者に本剤 9 mg を 1 日 1 錠（朝食後）、8 週間投与した。

試験期間中、被験者に対し、潰瘍性大腸炎の治療薬の併用を禁止し、特に、抗菌薬、消化管運動機能改善薬及び腸運動抑制薬の併用を禁止した。試験期間中の実施医療機関への来院は、Day 1、Week 4 及び Week 8（最終 Visit：中止時又は Week 8）の計 3 回とし、安全性追跡調査の来院は、試験期間の最終 Visit の約 2 週間後に実施した。Week 8 以前に被験者が試験を中止した場合、最終 Visit の評価を実施するため、可能な限り早く来院するよう被験者に依頼した。重篤な有害事象は、治験薬最終投与後 30 日間記録した。

12.1.3　対象

主な選択基準

本試験の Day 1 に下記の選択基準に合致する患者を組入れることとした。

1) 18～75 歳の患者（性別は問わない）
2) CB-01-02/01 試験の最終 Visit の評価を全て完了し、臨床的・内視鏡的寛解が認められなかった患者
3) Ulcerative Colitis Disease Activity Index（UCDAI）（Sutherland Index）総スコア 4 以上 10 以下で軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎と診断された患者

主な除外基準

本試験の Day 1 に下記の除外基準に抵触する患者を除外することとした。

1) CB-01-02/01 試験を完了していない患者
2) CB-01-02/01 試験で臨床的・内視鏡的寛解が認められた患者
3) 重症の潰瘍性大腸炎（UCDAI 総スコア 11 以上）の患者

4) 感染性大腸炎の患者
5) 中毒性巨大結腸症の既往歴及び現病歴を有する患者
6) 重度の貧血、白血球減少症又は顆粒球減少症を有する患者
7) 試験前 8 週間以内に免疫抑制剤を使用した患者
8) 直近 3 ヵ月以内に抗腫瘍壊死因子（TNF）α 抗体製剤を使用した患者
9) 潰瘍性大腸炎の治療のための経直腸製剤を併用している患者
10) 抗菌薬を併用している患者
11) チトクローム P450 3A4（CYP3A4）誘導薬又は CYP3A4 阻害薬を併用している患者
12) 肝硬変、又は明らかな肝若しくは腎疾患・機能不全がある患者、及び／又は血液生化学検査項目に重度の異常〔アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、γ-グルタミルトランスペプチターゼ（γ-GTP）又はクレアチニンの基準値上限の 2 倍〕が見られる患者
13) ステロイド製剤及び／又は免疫抑制剤による治療を要する局所又は全身性の合併症、若しくは他の病的状態を有する患者
14) 1 型糖尿病と診断された患者
15) 緑内障と診断された、又は緑内障の家族歴がある患者
16) 地域の個人情報保護方針に従い、B 型肝炎、C 型肝炎、又はヒト免疫不全ウイルス（HIV）への感染が判明している全ての患者

12.1.4 評価項目

1. 有効性主要評価項目

有効性主要評価項目は、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。

臨床的・内視鏡的寛解は、以下の全てを満たし、UCDAI 総スコアが 1 以下と定義した。

- 投与後 8 週時に UCDAI の血便サブスコア及び排便回数サブスコア（被験者日誌から評価）は 0 である
- 投与後 8 週時に UCDAI の粘膜所見サブスコアは 0 である（正常粘膜：内視鏡検査により易出血性の所見がない）
- 投与後 8 週時に内視鏡的粘膜所見（Rachmilewitz スコアによる重症度判定）のスコア（以下、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

2. 有効性副次評価項目

- 投与後 8 週時に臨床的改善が認められた被験者の割合

  臨床的改善は、投与後 8 週時に UCDAI 総スコアがベースラインから 3 以上減少と定義した。

- 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

  内視鏡的改善は、投与後 8 週時に 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。

3. その他の主な有効性評価項目

- 投与後 8 週時に臨床的寛解（UCDAI の排便回数サブスコアが 0 及び血便サブスコアが 0）が認められた被験者の割合

4. 安全性評価項目

- 有害事象
- 臨床検査（血漿中コルチゾール濃度を含む）
- 理学的検査
- 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）
- 糖質コルチコイド作用

12.1.5 評価スケジュール

評価スケジュールを表 2.7.6.12-1 に示す。

表 2.7.6.12-1 試験スケジュール

Visit	Visit 1 ベースライン Day 1	Visit 2 Week 4 Day 28±2	Visit 3 Week 8 Day 56±2	最終Visit[1] （早期中止又は Week 8; Day 56）	追跡調査[2]
同意取得	X[3]				
患者背景	X[4]				
病歴	X[4]				
選択基準・除外基準	X				
理学的検査	X	X		X	X[5]
糖質コルチコイド作用評価	X	X		X	X
採血（血液学的検査及び血液生化学検査）[6]	X[7]	X[7]		X	
血漿中コルチゾール濃度	X	X		X	
尿検査	X	X		X	
妊娠検査（女性のみ）[8]	X	X		X	
便検体採取（細菌検査）	X				
バイタルサイン[9]	X	X		X	
有害事象[10]	X	X	X	X	X
前治療／併用薬	X	X	X	X	
全大腸内視鏡検査	X		X		
粘膜生検	X		X		
臨床的活動指標（CAI）	X		X		
UCDAI	X		X		
内視鏡的粘膜所見（重症度スコア）	X		X		
炎症性腸疾患（IBD）-生活の質（QOL）質問票	X		X		
治験薬の交付	X[11]	X			
被験者日誌の交付	X	X			
被験者日誌の評価	X	X	X	X	
服薬遵守の確認	X	X	X	X	
未使用薬の回収	X	X	X	X	

1 最終 Visit は、Visit 3 を完了した被験者及び早期中止した被験者を対象に実施した。
2 追跡調査は、Visit 3 又は最終 Visit の 2 週間後に実施した。
3 CB-01-02/01 試験の Visit 5 の完了後にのみ同意を取得した。
4 CB-01-02/01 試験の情報を更新するため実施した。
5 理学的検査は、心臓と肺の聴診、腹部の圧痛、膨満の検査（又は全大腸内視鏡検査と生検による合併症の確認）のみ実施した。
なお、その他の来院時には、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、感覚器を検査した。
6 血液学的検査：赤血球数、白血球数、血小板数、ヘモグロビン、ヘマトクリット及び赤血球沈降速度（ESR）、
血液生化学検査：C 反応性蛋白（CRP）、総ビリルビン、AST、ALT、アルカリホスファターゼ（ALP）、γ-GTP、クレアチニン、血中尿素窒素（BUN）、グルコース、総コレステロール、高比重リポ蛋白（HDL）コレステロール、トリグリセリド、ナトリウム（Na）、カリウム（K）。
7 実施医療機関で採血終了後、被験者は軽い朝食を摂り、その後、治験薬を服用した。
8 妊娠の可能性のある女性被験者に対し、Visit 1（ベースライン）及び最終 Visit に血清妊娠検査、Visit 2（Week 4）に尿妊娠検査を実施した。
9 バイタルサインは、座位 5 分後の口腔体温、呼吸数、脈拍数、収縮期及び拡張期血圧を測定した。
10 先行試験（CB-01-02/01 試験）が完了し、本試験での投与開始以降に発現した新しい有害事象を電子症例報告書（eCRF）に記録した。先行試験で認められた有害事象が本試験移行後も継続した場合、重症度が悪化しない限り、当該事象を本試験の有害事象とみなさなかった。重症度が悪化した時点で、当該事象は先行試験での重症度で消失したとみなし、本試験において新しい重症度の有害事象として eCRF に記録した。
11 被験者は、先行試験の Visit 5 及び最終 Visit の全手順を実施し、本試験参加の同意文書に署名し、本試験への組入れ時の手順を全て完了後、治験薬の初回投与を受けた。
［CB-01-02/06 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 2］から引用

12.1.6 被験者数

本試験は継続試験であるため、被験者数を設定しなかった。

12.1.7 統計手法

12.1.7.1 解析対象集団

評価可能解析対象集団は、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、有効性及び安全性解析に用いることとした。

12.1.7.2 欠測値の補完

欠測値の取扱いについては Worst case を用いた。

- 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。

主要評価項目、副次評価項目及びその他の有効性評価項目（臨床的寛解）は Worst case により欠測値を補完した。

12.1.7.3 有効性の解析

全ての有効性評価項目について、記述統計量を用いて要約した。本試験における本剤 9 mg の 8 週間追加投与の有効性を評価するため、本試験の 9 mg 群全体、並びに先行試験の投与群別（6 mg 群、9 mg 群、プラセボ群、アサコール群）に解析した。

主要評価項目、副次評価項目及びその他の有効性評価項目について、投与後 8 週時に有効性が認められた被験者の割合及び 95%信頼区間（CI）を算出した。

12.1.7.4 安全性の解析

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 11.0 の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）を用いてコード化し、被験者数及び発現割合を示した。有害事象の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要約した。さらに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。糖質コルチコイド作用についても、投与群別及び評価時期別に要約した。

12.1.8 試験実施期間及び実施医療機関

試験実施期間：2010 年 2 月 10 日～2010 年 7 月 27 日

実施医療機関：インド、14 医療機関

12.2 結果の要約

12.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.12-2 及び図 2.7.6.12-1 に示した。

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）が治験薬を投与されなかったため、60 例に本剤 9 mg を投与した。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。治験薬を投与された 60 例を評価可能解析対象集団に含めた。

評価可能解析対象集団 60 例のうち、試験完了した被験者は 52 例（86.7%）であった。試験中止の主な理由は同意撤回であり 3 例（5.0%）に認められた。

表 2.7.6.12-2 被験者の内訳（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[a]	計
	N=12	N=12	N=16	N=20	N=60
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
完了例	12 (100.00)	10 (83.33)	11 (68.75)	19 (95.00)	52 (86.67)
中止例	0	2 (16.67)	5 (31.25)	1 (5.00)	8 (13.33)
中止理由					
有害事象	0	0	1 (6.25)	0	1 (1.66)
治験実施計画書逸脱	0	1 (8.33)	0	0	1 (1.66)
同意撤回	0	1 (8.33)	2 (12.50)	0	3 (5.00)
追跡不能	0	0	1 (6.25)	0	1 (1.66)
治験依頼者の判断	0	0	1 (6.25)	0	1 (1.66)
治療不成功	0	0	0	1 (5.00)	1 (1.66)

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
［CB-01-02/06 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 8］から引用

先行試験（CB-01-02/01試験）の投与群	プラセボ	FE 999315 9 mg	FE 999315 6 mg	アサコール	計
本試験（CB-01-02/06試験）に移行した被験者数（インド、14医療機関）	N=12	N=12	N=17	N=20	N=61
治験薬未投与	N=0	N=0	N=1	N=0	N=1
治験薬（本剤9 mg）投与（評価可能解析対象集団）	N=12	N=12	N=16	N=20	N=60
完了例	N=12 (100.00%)	N=10 (83.33%)	N=11 (68.75%)	N=19 (95.00%)	N=52 (86.67%)
中止例	N=0	N=2 (16.67%)	N=5 (31.25%)	N=1 (5.00%)	N=8 (13.33%)

N：被験者数、%：被験者の割合
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。
［CB-01-02/06 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Figure 1］から引用

図 2.7.6.12-1 被験者の内訳

12.2.2 解析したデータセット

全ての有効性評価項目の解析に用いた評価可能解析対象集団は、60 例であり、先行試験での投与群別の内訳は、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。

12.2.3　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性を表 2.7.6.12-3 に示す。

評価可能解析対象集団 60 例は、全てアジア人であり、平均年齢〔±標準偏差（SD）〕は 40.3±11.41 歳、性別は男性の割合が 68.3%（41/60 例）と女性と比べ多かった。先行試験の投与群間の人口統計学的特性に特筆すべき差は認められなかった。

表 2.7.6.12-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（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[a]	計
	N=12	N=12	N=16	N=20	N=60
年齢 (歳)					
Mean	41.7	39.8	37.8	41.8	40.3
SD	11.32	13.16	11.46	10.82	11.41
Median	40.5	35.5	38.5	46.0	41.5
Min, Max	26, 62	20, 58	19, 56	23, 60	19, 62
性別: n (%)					
男性	10 (83.3)	8 (66.7)	12 (75.0)	11 (55.0)	41 (68.3)
女性	2 (16.7)	4 (33.3)	4 (25.0)	9 (45.0)	19 (31.7)
人種: n (%)					
Asian	12 (100.0)	12 (100.0)	16 (100.0)	20 (100.0)	60 (100.0)
身長 (cm)					
Mean	164.85	160.94	163.01	159.76	161.88
SD	5.331	11.096	10.439	7.686	8.878
Median	165.00	163.50	163.50	160.00	162.75
Min, Max	158.0, 175.0	140.0, 177.8	145.0, 179.2	147.0, 172.0	140.0, 179.2
体重 (kg)					
Mean	57.00	54.67	55.39	56.54	55.95
SD	11.732	10.430	8.784	12.697	10.874
Median	55.5	58.0	53.5	54.0	54.0
Min, Max	34.0, 76.0	34.0, 73.0	44.0, 74.6	35.0, 86.4	34.0, 86.4

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
［CB-01-02/06 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 11］から引用

12.2.4　服薬遵守状況

試験期間中の服薬率が 80～120%であった被験者の割合は 91.7%（55/60 例）であった。服薬率が 80%未満であった被験者は 1 例（1.7%）であり、服薬率が 120%を上回った被験者はなかった。また、治験薬の未返却により服薬率が欠測であった被験者は 4 例（6.7%）であった［CB-01-02/06 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 13］。

12.2.5　有効性の結果

12.2.5.1　主要評価項目（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）

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・内視鏡的寛解が認められた被験者の割合を表 2.7.6.12-4 に示す。

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・内視鏡的寛解が認められた被験者の割合は、25.0%（15/60 例）であった。先行試験の投与群別の割合では、プラセボ群 33.3%

（4/12 例）が最も高く、次いでアサコール群 30.0%（6/20 例）、6 mg 群 25.0%（4/16 例）、9 mg 群 8.3%（1/12 例）であった。

表 2.7.6.12-4 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（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] N=12	FE 999315 9 mg[a] N=12	FE 999315 6 mg[a] N=16	アサコール[a] N=20	計 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)

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］から引用

12.2.5.2 副次評価項目

投与後 8 週時に臨床的改善が認められた被験者の割合

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を表 2.7.6.12-5 に示す。

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、26.7%（16/60 例）であった。先行試験の投与群別の割合では、プラセボ群 25.0%（3/12 例）、9 mg 群 25.0%（3/12 例）、6 mg 群 25.0%（4/16 例）、アサコール群 30.0%（6/20 例）であった。

表 2.7.6.12-5 投与後 8 週時に臨床的改善が認められた被験者の割合（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] N=12	FE 999315 9 mg[a] N=12	FE 999315 6 mg[a] N=16	アサコール[a] N=20	計 N=60
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)

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 15］から引用

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

評価可能解析対象集団（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を表 2.7.6.12-6 に示す。

評価可能解析対象集団（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、40.0%（24/60 例）であった。先行試験の投与群別の割合では、プラセボ群 58.3%（7/12 例）が最も高く、次いでアサコール群 50.0%（10/20 例）、6 mg 群 31.3%（5/16 例）、9 mg 群 16.7%（2/12 例）であった。

表 2.7.6.12-6 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（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] N=12	FE 999315 9 mg[a] N=12	FE 999315 6 mg[a] N=16	アサコール[a] N=20	計 N=60
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)

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 16］から引用

12.2.5.3 その他の主な有効性評価項目

投与後 8 週時に臨床的寛解（UCDAI の排便回数サブスコアが 0 及び血便サブスコアが 0）が認められた被験者の割合

評価可能解析対象集団（Worst case）において、投与後 8 週時に臨床的寛解が認められた被験者の割合を表 2.7.6.12-7 に示す。

評価可能解析対象集団（Worst case）において、投与後 8 週時に臨床的寛解が認められた被験者の割合は、33.3%（20/60 例）であった。先行試験の投与群別の割合では、プラセボ群 41.7%（5/12 例）が最も高く、次いでアサコール群 40.0%（8/20 例）、6 mg 群 25.0%（4/16 例）、9 mg 群 25.0%（3/12 例）であった。

表 2.7.6.12-7 投与後 8 週時に臨床的寛解が認められた被験者の割合（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] N=12	FE 999315 9 mg[a] N=12	FE 999315 6 mg[a] N=16	アサコール[a] N=20	計 N=60
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 17］から引用

12.2.6 安全性の結果

12.2.6.1 治験薬の曝露状況

治験薬の曝露期間の中央値は 56 日、投与された錠剤の総数の中央値は 56 錠であった（投与期間中、被験者が 100%服薬した場合、曝露期間 56 日、錠剤 56 錠となる）。先行試験の投与群間の曝露期間及び曝露量に特筆すべき差は認められなかった［CB-01-02/06 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 24］。

12.2.6.2 有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.7.6.12-8 に示す。

有害事象の発現割合は 55.0%（33/60 例）、副作用の発現割合は 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 2.7.6.12-8 有害事象の概要（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[a]	計
	N=12	N=12	N=16	N=20	N=60
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	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「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

12.2.6.3 有害事象

有害事象を表 2.7.6.12-9 に示す。

主な有害事象の SOC は、「臨床検査」であり 25.0%（15/60 例）、次いで「感染症および寄生虫症」が 15.0%（9/60 例）に認められた。

主な有害事象（PT）は、コルチゾール減少であり 15.0%（9/60 例）、次いで、尿路感染が 11.7%（7/60 例）に認められた。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、重篤若しくは中止に至った事象は認められなかった。

表 2.7.6.12-9 有害事象（評価可能解析対象集団）

MedDRA SOC PT	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[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)
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、%：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

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［CB-01-02/06 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 28］、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

12.2.6.4　副作用

副作用を表 2.7.6.12-10 に示した。

副作用の発現割合は 13.3%（8/60 例）であった。主な副作用の SOC は、「臨床検査」であり 6.7%（4/60 例）に認められた。

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明らかな差は認められなかった。

表 2.7.6.12-10副作用（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[a]	計
MedDRA SOC PT	N=12 n (%)	N=12 n (%)	N=16 n (%)	N=20 n (%)	N=60 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「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-01-02/06 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 29］から引用

12.2.6.5　糖質コルチコイド作用

糖質コルチコイド作用を表 2.7.6.12-11 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 2.7.6.12-11 糖質コルチコイド作用（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[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

12.2.6.6 死亡、その他の重篤な有害事象

死亡

本試験で、死亡は認められなかった。

その他の重篤な有害事象

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。

重度の子宮内膜増殖症は、Day 16 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た。治験薬投与を中断することなく、Day 58 に試験を完了した。本事象は Day 77 に後遺症を残して回復し、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。

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。

12.2.6.7 中止に至った有害事象

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。

12.2.6.8　臨床検査

血液生化学検査

血液生化学検査項目の平均値に明らかな異常値は認められず、血液生化学検査項目の顕著なベースラインからの変化は認められなかった。

血液学的検査

血液学的検査項目の平均値に明らかな異常値は認められず、血液学的検査項目の顕著なベースラインからの変化は認められなかった。

尿検査

尿検査項目の平均値に明らかな異常値は認められず、尿検査項目の顕著なベースラインからの変化は認められなかった。

血漿中コルチゾール濃度

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、先行試験の最終 Visit の値であり、先行試験の投与群別のベースラインの血漿中コルチゾール濃度の平均値は、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。評価可能解析対象集団における最終 Visit 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最終 Visit で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［CB-01-02/06 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 35］。

ベースラインでの基準値下限を下回る異常値（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、最終 Visit に基準値下限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、最終 Visit 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［CB-01-02/06 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 45］。

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、若しくは中止に至ったコルチゾール減少は認められなかった［CB-01-02/06 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 38］。

12.2.6.9　バイタルサイン

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顕著なベースラインからの変化は認められなかった。

12.2.7　結論

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（9 mg 群、6 mg 群、アサコール群、プラセボ群）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 週間追加経口投与した結果、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。

同様の傾向が副次評価項目でも認められ、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 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 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。

本試験で得られた有効性の結果により、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、低用量の 6 mg 投与により臨床的・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。

本試験で認められた主な有害事象（PT）は、コルチゾール減少であり 15.0%（9/60 例）であった。いずれも軽度の事象であり、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。また、本試験の血漿中コルチゾール濃度のベースライン値及びベースラインからの変化量は、先行試験の投与群の影響が認められ、血漿中コルチゾール濃度のベースライン値は、先行試験の 9 mg 群及び 6 mg 群と比べ、プラセボ群及びアサコール群が高かった。本試験で本剤 9 mg を 8 週間追加投与後、先行試験の投与群がプラセボ群又はアサコール群であった被験者における血漿中コルチゾール濃度の平均減少量は、9 mg 群及び 6 mg 群と比べ大きく、一方、9 mg 群及び 6 mg 群であった被験者では、本剤 9 mg の 8 週間追加投与による血漿中コルチゾール濃度の著しい変化は認められなかった。また、先行試験の本剤群において、投与後 8 週時（本剤を計 16 週間投与）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、先行試験のプラセボ群及びアサコール群と同程度であった。

したがって、本試験において、本剤 9 mg の 1 日 1 回 8 週間投与の忍容性は良好であり、過去に得られた本剤の安全性プロファイルと一致した。また、先行して実施した CB-01-02/01 試験の投与群別の安全性プロファイルにも重要な差は認められず、更に、先行試験で本剤 9 mg 又は 6 mg を 8 週間投与し、その後、本剤 9 mg を 8 週間追加投与（計 16 週間投与）した場合でも安全性リスクが増加しないことが示唆された。

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 の有効性及び安全性が示された。

目次

13 海外非介入試験［000217試験：参考資料5.3.5.4-1］ 3
13.1 試験方法 3
13.1.1 試験の目的 3
13.1.2 試験デザイン 3
13.1.3 対象 3
13.1.4 評価項目 4
13.1.5 評価スケジュール 5
13.1.6 被験者数 5
13.1.7 統計手法 5
13.1.8 試験実施期間及び実施医療機関 6
13.2 結果の要約 7
13.2.1 被験者の内訳 7
13.2.2 解析したデータセット 7
13.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性 7
13.2.4 服薬遵守状況 8
13.2.5 有効性の結果 8
13.2.6 安全性の結果 18
13.2.7 結論 20
14 参考文献 21

表の目次

表 2.7.6.13-1 評価スケジュール 5
表 2.7.6.13-2 被験者の内訳 7
表 2.7.6.13-3 人口統計学的特性（評価可能解析対象集団） 8
表 2.7.6.13-4 潰瘍性大腸炎の病歴（評価可能解析対象集団） 8
表 2.7.6.13-5 臨床的改善（partial UCDAI スコア）が認められた被験者の割合（評価可能解析対象集団） 9
表 2.7.6.13-6 臨床的寛解（partial UCDAI スコア）が認められた被験者の割合（評価可能解析対象集団） 10
表 2.7.6.13-7 UCDAI の血便サブスコアが 0、排便回数サブスコアが 1 以下が認められた被験者の割合（評価可能解析対象集団） 10
表 2.7.6.13-8 臨床的寛解が認められた被験者の割合（評価可能解析対象集団） 11
表 2.7.6.13-9 コホート別 SIBDQ スコアのベースラインからの変化量（評価可能解析対象集団） 13
表 2.7.6.13-10 コホート別 WPAI スコア（疾患による労働時間の減少率）のベースラインからの変化量（評価可能解析対象集団） 13
表 2.7.6.13-11 コホート別 WPAI スコア（仕事の生産性の低下率）のベースラインからの変化量（評価可能解析対象集団） 14
表 2.7.6.13-12 コホート別 WPAI スコア（全般的な労働の低下率）のベースラインからの変化量（評価可能解析対象集団） 15

表 2.7.6.13-13 コホート別 WPAI スコア（全般的な活動の低下率）のベースラインからの変化量（評価可能解析対象集団）.....15
表 2.7.6.13-14 有害事象の概要（評価可能解析対象集団）.....18
表 2.7.6.13-15 副作用（評価可能解析対象集団）.....19

図の目次

図 2.7.6.13-1 コホート別 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 になるまでの時間の Kaplan-Meier 曲線（評価可能解析対象集団）.....12

13　海外非介入試験［000217 試験：参考資料 5.3.5.4-1］

標題：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 Cortiment®の有効性を評価する多施設、前向き観察コホート研究

13.1　試験方法

13.1.1　試験の目的

主目的

日常診療における Cortiment®（FE 999315、以下、本剤）の有効性を評価する。

副次目的

- 日常診療における本剤の忍容性（有害事象及び副作用）を評価する。
- 日常診療において消化器内科医／胃腸科医による本剤の処方及び使用状況を確認する。
  - 単剤療法又は 5-ASA 製剤への上乗せ治療
  - 5-ASA 製剤への上乗せ治療の場合、本剤の投与時期・期間
  - 本剤の投与中止／投与終了（割合、理由、時期・期間、漸減）
  - 本剤による寛解導入治療終了後、他の治療（全身性コルチコステロイド、免疫抑制剤、又は生物学的製剤）への切り替え率

13.1.2　試験デザイン

本試験は、多国籍、多施設、前向き観察コホート研究であり、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。

本試験では、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 Visit 3（追跡調査）を実施した。

13.1.3　対象

主な選択基準

スクリーニング時に下記の選択基準に合致する患者を組入れることとした。

1) 18 歳以上の患者（性別は問わない）
2) 外来患者
3) 本試験への登録前 5 日間以内に軽症～中等症の活動期大腸炎の治療のために本剤を処方された患者

主な除外基準

スクリーニング時に下記の除外基準に抵触する患者を除外することとした。

1) 重症／劇症の活動期潰瘍性大腸炎患者
2) 現在の再燃に対し、抗菌薬又はコルチコステロイドで治療された患者。登録前又は観察期間中に、消化管に関連しない他の状態に対する抗生物質の使用は可とした。
3) 結腸全摘術、結腸亜全摘術の既往を有する患者

13.1.4 評価項目

1. 有効性主要評価項目

- 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 以上減少と定義した。

2. 主な有効性副次評価項目

- 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

  臨床的寛解（partial UCDAI の寛解）とは partial UCDAI スコアが 1 以下と定義した。

- 本剤による寛解導入治療終了時に UCDAI の血便サブスコアが 0、排便回数サブスコアが 1 以下の被験者の割合
- 本剤による寛解導入治療終了時に臨床的寛解が認められた被験者の割合

  臨床的寛解とは UCDAI の血便サブスコア、排便サブスコアが 0 と定義した。

- 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 になるまでの時間
- 本剤の治療開始時と終了時に内視鏡検査を実施した被験者における、本剤による寛解導入治療終了時（Visit 2）に内視鏡的寛解又は粘膜所見サブスコアが 1 以下が認められた被験者の各割合

  内視鏡的寛解とは UCDAI の粘膜所見サブスコアが 0 と定義した。

- 本剤による寛解導入治療終了時の生活の質（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
- 本剤による寛解導入治療終了時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
- 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）〕

3. その他の主な有効性評価項目

- 日常診療における本剤の使用状況
  - 単剤療法又は 5-ASA 製剤への上乗せ治療
  - 5-ASA 製剤への上乗せ治療の場合、本剤の投与時期・期間
  - 本剤の投与中止／投与終了（割合、理由、時期・期間、漸減）
  - 他の治療への切り替え率（全身性コルチコステロイド、免疫抑制剤、又は生物学的製剤）

4. 安全性評価項目

- 有害事象

13.1.5 評価スケジュール

評価スケジュールを表 2.7.6.13-1 に示す。

表 2.7.6.13-1 評価スケジュール

時期	Visit 1 Day 1	Visit 2 本剤による寛解導入治療終了時 (daily) [2]	Visit 3 追跡調査 本剤最終投与後2週以降
同意取得 [1]	X		
選択基準／除外基準	X		
人口統計学的特性	X		
合併症	X		
潰瘍性大腸炎の既往歴	X		
現在の再燃の活動性	X	X	
併用薬	X	X	X
有効性評価（partial UCDAIスコア）	X	X	
WPAI質問票 [3]	X	X	
SIBDQ質問票 [3]	X	X	
治療満足度		X	
忍容性		X	X
患者日誌 [4]	X	X	
便中カルプロテクチン [5]	X	X	
UCDAIの粘膜所見サブスコア [5]	X	X	

1 試験関連のデータ収集前に同意取得した。
2 各 Visit は日常診療に基づいて実施され、本剤の投与については、本試験登録前 5 日間以内に各国の販売承認の条件（欧州製品概要）に基づき処方された。
3 WPAI 質問票、SIBDQ 質問票は非介入試験及び臨床診療における各国の規制に基づいた。
4 医師は患者に日誌を交付し、患者が希望する場合、登録時に患者に提供し、患者は終了時に医師へ返却した。日誌には、各週の最後の 3 日間の情報を記録した。
5 可能な場合、評価した。
［000217 試験：添付資料 5.3.5.4-1 Figure 2］から引用

13.1.6 被験者数

目標被験者数：350 例

本試験の被験者数は本剤（9 mg 錠を 1 日 1 回投与）による寛解導入治療終了時に臨床的改善〔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 以上の減少〕が認められた被験者の割合に基づき算出した。Clopper-Pearson 法により、期待値を 38%とした時、両側 95%信頼区間（CI）の幅を 10.1%とするためには 350 例必要であった。

13.1.7 統計手法

13.1.7.1 解析対象集団

評価可能解析対象集団は、本剤を少なくとも 1 回投与され、組入れ基準に合致した被験者集団と定義した。

13.1.7.2 欠測値の補完

主要評価項目の欠測値の取扱いについては Observed case 及び Worst case を用い、他の評価項目の欠測値の取扱いについては Observed case を用いた。

- Observed case：データ欠測により当該評価ができなかった被験者は、解析対象から除外した。
- Worst case：データ欠測により当該評価ができなかった被験者は、エンドポイントを満たさなかったと評価した。

13.1.7.3 有効性の解析

有効性主要評価項目の解析：

臨床的改善（partial UCDAI スコア）が認められた被験者の割合について以下のコホート及び国別に割合及び 95%信頼区間（CI）を算出した。

また、単変量及び多変量ロジスティック回帰分析により、事前に定義した共変量の影響を検討し、交絡因子を特定した。交絡因子の影響を、傾向スコアマッチング法を用いて調整した。傾向スコアは、多変量ロジスティック回帰分析により算出した。コホート間の比較は、χ^2 検定（又は Fisher の直接確率検定）を用いた。

- コホート 1（本剤後期上乗せ治療群）：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）：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）：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。

有効性副次評価項目の解析：

各副次評価項目について、被験者の割合及び 95%CI を算出した。コホート間の比較は、主要評価項目と同様に解析した。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 になるまでの時間（日数）は、Kaplan-Meier 法により要約した。本剤による寛解導入治療終了時における SIBDQ スコアのベースライン（Day 1）からの変化量及び WPAI スコアのベースラインからの変化量については、コホート別及び国別に記述統計量を用いて要約し、対応のある t 検定又は Wilcoxon 検定を用いて比較した。

13.1.7.4 安全性の解析

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 20.1 の器官別大分類（SOC）及び基本語（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。

13.1.8 試験実施期間及び実施医療機関

試験実施期間：2015 年 12 月 21 日～2018 年 4 月 5 日

実施医療機関：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 医療機関

13.2 結果の要約

13.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.13-2 に示した。

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が 349 例（92.3%）、評価不能であった被験者は 29 例（7.7%）であった。評価不能の主な理由は本剤投与なしが 16 例（55.2%）であった。

表 2.7.6.13-2 被験者の内訳

	コホート1 (N=59) n (%)	コホート2 (N=260) n (%)	コホート3 (N=30) n (%)	評価不能 (N=29) n (%)	計 (N=378) n (%)
評価可能解析対象集団	59 (100.0)	260 (100.0)	30 (100.0)	0 (0.0)	349 (92.3)
評価不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	29 (100.0)	29 (7.7)
評価不能の理由					
本剤投与なし	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (55.2)	16 (4.2)
組入れ基準逸脱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (48.3)	14 (3.7)
医療機関における中止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (51.7)	15 (4.0)

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 2］から引用

13.2.2 解析したデータセット

評価可能解析対象集団は 378 例、コホート別ではコホート 1 が 59 例、コホート 2 が 260 例、コホート 3 が 30 例であった。

13.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性を表 2.7.6.13-3 に示す。

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 では男性の割合が女性と比べ多かったが、コホート 2 及びコホート 3 では同程度であった。年齢について、コホート間に差は認められなかった。

表 2.7.6.13-3 人口統計学的特性（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)
性別					
男性	n (%)	36 (61.0)	132 (50.8)	15 (50.0)	183 (52.4)
女性	n (%)	23 (39.0)	128 (49.2)	15 (50.0)	166 (47.6)
年齢 (歳)					
	Mean (SD)	46.3 (15.5)	42.0 (15.6)	44.7 (15.4)	43.0 (15.6)
	Median (range)	45.0 (18-74)	39.0 (18-86)	42.5 (19-75)	40.0 (18-86)

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 3］から引用

潰瘍性大腸炎の病歴を表 2.7.6.13-4 に示す。

潰瘍性大腸炎の病歴について、コホート間に特筆すべき差は認められなかった。

表 2.7.6.13-4 潰瘍性大腸炎の病歴（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)
直近1年の再燃の回数	n	59	260	30	349
	Mean (SD)	1.5 (1.1)	1.6 (1.2)	1.5 (1.0)	1.6 (1.1)
	Median (range)	1.0 (0-4)	1.0 (0-9)	1.0 (0-5)	1.0 (0-9)
直近1年の5-ASA経口剤の導入回数	n	58	260	30	348
	Mean (SD)	1.6 (1.6)	1.5 (2.8)	0.5 (0.9)	1.4 (2.6)
	Median (range)	1.0 (0-10)	1.0 (0-20)	0.0 (0-4)	1.0 (0-20)
直近1年のコルチコステロイド直腸剤の投与回数	n	59	260	29	348
	Mean (SD)	0.7 (1.8)	0.4 (0.8)	0.6 (0.9)	0.4 (1.0)
	Median (range)	0.0 (0-12)	0.0 (0-5)	0.0 (0-3)	0.0 (0-12)

N：被験者数、n：観察された被験者数
［000217 試験：添付資料 5.3.5.4-1 Table 4］から引用

13.2.4 服薬遵守状況

試験期間中の服薬率は、全体で 96.6%、コホート 1 が 99.6%、コホート 2 が 96.9%、コホート 3 が 87.9%であった。

13.2.5 有効性の結果

13.2.5.1 主要評価項目〔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〕

評価可能解析対象集団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を表 2.7.6.13-5 に示す。

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。

評価可能解析対象集団（Worst 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 56.2%（196/349 例）、コホート 1 が 61.0%（36/59 例）、コホート 2 が 58.1%（151/260 例）、コホート 3 が 30.9%（9/30 例）であった。

表 2.7.6.13-5 臨床的改善（partial UCDAI スコア）が認められた被験者の割合（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)
Observed case					
Yes	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)
No	n (%)	20 (35.7)	92 (37.9)	18 (66.7)	130 (39.9)
不明	n	3	17	3	23
Worst case					
Yes	n (%)	36 (61.0)	151 (58.1)	9 (30.0)	196 (56.2)
	(95%CI)	(47.4,73.5)	(51.8,64.1)	(14.7,49.4)	(50.8,61.4)
No	n (%)	23 (39.0)	109 (41.9)	21 (70.0)	153 (43.8)

N：被験者数、n：観察された被験者数、%：被験者の割合
Yes：改善あり、No：改善なし
［000217 試験：添付資料 5.3.5.4-1 Table 6、Table 7］から引用

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）の交絡因子は以下のとおりであった。

- ベースラインの UCDAI の血便サブスコア 1、2、3：

  点推定値 vs 0：3.443〔95%CI（1.786,6.637）、Wald 法〕、χ^2 検定、p=0.0002
- 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：

  点推定値 vs 0/1：2.642〔95%CI（1.547,4.512）、Wald 法〕、χ^2 検定、p=0.0004
- 本剤の服薬率 80%以上：

  点推定値 vs 80%未満：2.693〔95%CI（1.459,4.971）、Wald 法〕、χ^2 検定、p=0.0015
- 国 ポーランド：

  点推定値 vs 他国：2.382〔95%CI（1.393,4.071）Wald 法〕、χ^2 検定、p=0.0015

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。

13.2.5.2 副次評価項目

臨床的寛解（partial UCDAI スコア）が認められた被験者の割合

評価可能解析対象集団において、臨床的寛解（partial UCDAI スコア）が認められた被験者の割合を表 2.7.6.13-6 に示す。

評価可能解析対象集団（Observed case）において、臨床的寛解（partial UCDAI スコア）が認められた被験者の割合は、全体が 51.8%（169/326 例）、コホート 1 が 57.1%（32/56 例）、コホート 2 が 52.7%（128/243 例）、コホート 3 が 33.3%（9/27 例）であった。

表 2.7.6.13-6 臨床的寛解（partial UCDAI スコア）が認められた被験者の割合（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)
Observed case					
Yes	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)
No	n (%)	24 (42.9)	115 (47.3)	18 (66.7)	157 (48.2)
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
Yes：寛解あり、No：寛解なし
［000217 試験：添付資料 5.3.5.4-1 Table 8］から引用

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。

UCDAI の血便サブスコアが 0、排便回数サブスコアが 1 以下となった被験者の割合

評価可能解析対象集団において、UCDAI の血便サブスコアが 0、排便回数サブスコアが 1 以下が認められた被験者の割合を表 2.7.6.13-7 に示す。

評価可能解析対象集団（Observed case）において、UCDAI の血便サブスコアが 0、排便回数サブスコアが 1 以下が認められた被験者の割合は、全体が 63.2%（206/326 例）、コホート 1 が 71.4%（40/56 例）、コホート 2 が 63.0%（153/243 例）、コホート 3 が 48.1%（13/27 例）であった。

表 2.7.6.13-7 UCDAI の血便サブスコアが 0、排便回数サブスコアが 1 以下が認められた被験者の割合（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)
Observed case					
Yes	n (%)	40 (71.4)	153 (63.0)	13 (48.1)	206 (63.2)
	(95%CI)	(57.8,82.7)	(56.6,69.0)	(28.7,68.1)	(57.7,68.4)
No	n (%)	16 (28.6)	90 (37.0)	14 (51.9)	120 (36.8)
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
Yes：UCDAI の血便サブスコアが 0、排便回数サブスコアが 1 以下である
No：UCDAI の血便サブスコアが 0、排便回数サブスコアが 1 以下でない
［000217 試験：添付資料 5.3.5.4-1 Table 9］から引用

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 UCDAI の血便サブスコアが 0、排便回数サブスコアが 1 以下が認められた被験者の割合は、コホート 1 で 68.6%（35/51 例）、コホート 2 で 60.1%（107/178 例）、コホート 3 で 37.5%（9/24 例）であった。

UCDAI の血便サブスコアが 0、排便回数サブスコアが 1 以下と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=0.0366）。コホート 1 とコホート 2 の差は 8.5%〔95%CI（-6.1,23.1）〕、コホート 1 とコホート 3 の差は 31.1%〔95%CI（7.9,54.3）〕、コホート 2 とコホート 3 の差は 22.6%〔95%CI（2.0,43.3）〕であった。

臨床的寛解が認められた被験者の割合

評価可能解析対象集団において、臨床的寛解が認められた被験者の割合を表 2.7.6.13-8 に示す。

評価可能解析対象集団（Observed case）において、臨床的寛解が認められた被験者の割合は、全体が 45.1%（147/326 例）、コホート 1 が 51.8%（29/56 例）、コホート 2 が 45.3%（110/243 例）、コホート 3 が 29.6%（8/27 例）であった。

表 2.7.6.13-8 臨床的寛解が認められた被験者の割合（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)
Observed case					
Yes	n (%) (95%CI)	29 (51.8) (38.0,65.3)	110 (45.3) (38.9,51.8)	8 (29.6) (13.8,50.2)	147 (45.1) (39.6,50.7)
No	n (%)	27 (48.2)	133 (54.7)	19 (70.4)	179 (54.9)
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
Yes：寛解あり、No：寛解なし
［000217 試験：添付資料 5.3.5.4-1 Table 10］から引用

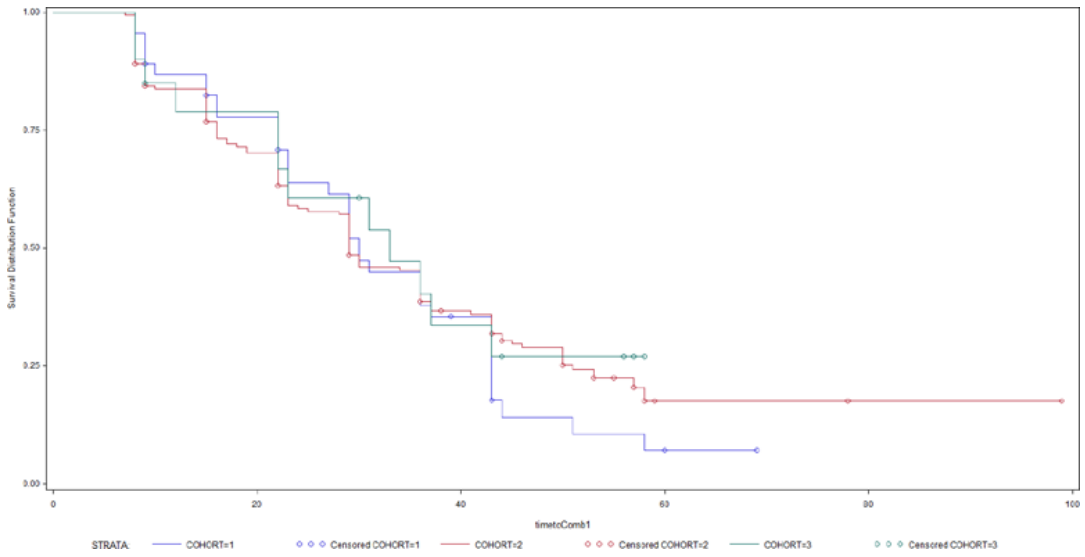
傾向スコアマッチング法によりマッチングされた被験者における臨床的寛解が認められた被験者の割合は、コホート 1 で 52.9%（27/51 例）、コホート 2 で 43.8%（78/178 例）、コホート 3 で 25.0%（6/24 例）であった。

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。

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 になるまでの時間

コホート別の 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 になるまでの時間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.13-1 に示す。

評価可能解析対象集団における 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 になるまでの時間の中央値（95%CI）は、30.0 日〔95%CI（29.0,36.0）〕、コホート 1 で 30.0 日〔95%CI（23.0,37.0）〕、コホート 2 で 29.0 日〔95%CI（28.0,36.0）〕、コホート 3 で 33.0 日〔95%CI（22.0,43.0）〕であった。



［000217 試験：添付資料 5.3.5.4-1 Figure 4］から引用

図 2.7.6.13-1　コホート別 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 になるまでの時間の Kaplan-Meier 曲線（評価可能解析対象集団）

内視鏡検査を実施した被験者における内視鏡的寛解が認められた被験者の割合

評価可能解析対象集団のうち内視鏡検査を実施した被験者は 14 例（4.0%）、コホート 1 で 3 例（5.1%）、コホート 2 で 10 例（3.8%）、コホート 3 で 1 例（3.3%）であった。内視鏡的寛解が認められた被験者の割合は、コホート 1 で 50.0%〔95%CI（6.8,93.2）〕、コホート 2 で 13.0%〔95%CI（2.8,33.6）〕、コホート 3 では 0.0%であった。

SIBDQ スコアの変化量

コホート別 SIBDQ スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.13-9 に示す。

本剤による寛解導入治療終了時の平均 SIBDQ スコアは、評価可能解析対象集団及び全てのコホートにおいてベースラインから統計学的に有意に増加した。

本剤による寛解導入治療終了時の平均 SIBDQ スコアのベースラインからの変化量（平均値±SD）は、評価可能解析対象集団で 10.0±12.3（対応のある t 検定及び Wilcoxon 検定、p<0.0001）、コホート 1 では 11.4±11.0（対応のある t 検定及び Wilcoxon 検定、p<0.0001）、コホート 2 では 10.1±12.7（対応のある t 検定及び Wilcoxon 検定、p<0.0001）、コホート 3 では 5.4±10.4（対応のある t 検定、p=0.0137、Wilcoxon 検定、p=0.0102）であった。

表 2.7.6.13-9 コホート別 SIBDQ スコアのベースラインからの変化量（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)	
		絶対値	変化量	絶対値	変化量	絶対値	変化量	絶対値	変化量
Day 1	n	58		258		30		346	
	Mean (SD)	41.4 (8.5)		41.8 (10.4)		43.4 (9.8)		41.9 (10.0)	
	Median	41.5		42.0		41.5		42.0	
	Min , Max	19 , 59		19 , 67		27 , 65		19 , 67	
寛解導入治療終了時	N	55	55	232	230	26	26	313	311
	Mean (SD)	52.8 (8.5)	11.4 (11.0)	51.8 (11.3)	10.1 (12.7)	49.6 (8.4)	5.4 (10.4)	51.8 (10.7)	10.0 (12.3)
	Median	54.0	12.0	55.0	10.5	49.0	6.0	55.0	10.0
	Min , Max	34 , 68	-22 , 42	15 , 69	-37 , 44	37 , 63	-19 , 25	15 , 69	-37 , 44
	95%CI		8.4 , 14.3		8.5 , 11.8		1.2 , 9.6		8.6 , 11.3

N：被験者数、n：観察された被験者数
［000217 試験：添付資料 5.3.5.4-1 Table 11］から引用

WPAI スコア（疾患による労働時間の減少率）の変化量

コホート別 WPAI スコア（疾患による労働時間の減少率）のベースラインからの変化量を表 2.7.6.13-10 に示す。

本剤による寛解導入治療終了時の平均 WPAI スコア（疾患による労働時間の減少率）は、評価可能解析対象集団、コホート 1 及びコホート 2 においてベースラインから統計学的に有意に低下した。

本剤による寛解導入治療終了時の平均 WPAI スコア（疾患による労働時間の減少率）のベースラインからの変化量（平均値±SD）は、評価可能解析対象集団で-8.9±27.3%（対応のある t 検定及び Wilcoxon 検定、p<0.0001）、コホート 1 では-9.6±22.4%（対応のある t 検定、p=0.0124、Wilcoxon 検定、p=0.0037）、コホート 2 では-9.5±28.7%（対応のある t 検定及び Wilcoxon 検定、p<0.0001）、コホート 3 では-1.7±24.2%（対応のある t 検定、p=0.7837、Wilcoxon 検定、p=0.2969）であった。

表 2.7.6.13-10 コホート別 WPAI スコア（疾患による労働時間の減少率）のベースラインからの変化量（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)	
		絶対値	変化量	絶対値	変化量	絶対値	変化量	絶対値	変化量
Day 1	n	43		173		20		236	
	Mean (SD)	15.0 (26.0)		15.1 (26.7)		8.8 (17.9)		14.5 (25.9)	
	Median	4.0		0.0		0.0		0.0	
	Min , Max	0.0 , 100.0		0.0 , 100.0		0.0 , 71.4		0.0 , 100.0	
寛解導入治療終了時	N	38	38	160	149	18	16	216	203
	Mean (SD)	3.7 (13.4)	-9.6 (22.4)	5.6 (17.2)	-9.5 (28.7)	5.1 (14.8)	-1.7 (24.2)	5.2 (16.3)	-8.9 (27.3)
	Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Min , Max	0.0 , 78.4	-100 , 20	0.0 , 100.0	-100 , 100	0.0 , 60.0	-71.4 , 60	0.0 , 100.0	-100 , 100
	95%CI		-16.9 , -2.2		-14.2 , -4.9		-14.6 , 11.2		-12.7 , -5.1

N：被験者数、n：観察された被験者数
［000217 試験：添付資料 5.3.5.4-1 Table 12］から引用

WPAI スコア（仕事の生産性の低下率）の変化量

コホート別 WPAI スコア（仕事の生産性の低下率）のベースラインからの変化量を表 2.7.6.13-11 に示す。

本剤による寛解導入治療終了時の平均 WPAI スコア（仕事の生産性の低下率）は、評価可能解析対象集団、コホート 1 及びコホート 2 においてベースラインから統計学的に有意に低下した。

本剤による寛解導入治療終了時の平均 WPAI スコア（仕事の生産性の低下率）のベースラインからの変化量（平均値±SD）は、評価可能解析対象集団で-21.3±30.3%（対応のある t 検定及び Wilcoxon 検定、p<0.0001）、コホート 1 では-23.2±29.2%（対応のある t 検定及び Wilcoxon 検定、p<0.0001）、コホート 2 では-23.0±29.8%（対応のある t 検定及び Wilcoxon 検定、p<0.0001）、コホート 3 では-1.3±32.6%（対応のある t 検定、p=0.8803、Wilcoxon 検定、p=0.8721）であった。

表 2.7.6.13-11 コホート別 WPAI スコア（仕事の生産性の低下率）のベースラインからの変化量（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)	
		絶対値	変化量	絶対値	変化量	絶対値	変化量	絶対値	変化量
Day 1	n	42		171		20		233	
	Mean (SD)	40.0 (28.2)		42.0 (26.7)		33.5 (30.7)		40.9 (27.3)	
	Median	40.0		40.0		25.0		40.0	
	Min , Max	0.0 , 100.0		0.0 , 100.0		0.0 , 80.0		0.0 , 100.0	
寛解導入治療終了時	N	37	37	160	148	18	16	215	201
	Mean (SD)	15.7 (20.2)	-23.2 (29.2)	19.9 (24.4)	-23.0 (29.8)	27.8 (26.0)	-1.3 (32.6)	19.9 (23.9)	-21.3 (30.3)
	Median	10.0	-30.0	10.0	-20.0	30.0	0.0	10.0	-20.0
	Min , Max	0.0 , 90.0	-100 , 40	0.0 , 100.0	-100 , 60	0.0 , 90.0	-50 , 60	0.0 , 100.0	-100 , 60
	95%CI		-33.0 , -13.5		-27.9 , -18.2		-18.6 , 16.1		-25.6 , -17.1

N：被験者数、n：観察された被験者数
［000217 試験：添付資料 5.3.5.4-1 Table 13］から引用

WPAI スコア（全般的な労働の低下率）の変化量

コホート別 WPAI スコア（全般的な労働の低下率）のベースラインからの変化量を表 2.7.6.13-12 に示す。

本剤による寛解導入治療終了時の平均 WPAI スコア（全般的な労働の低下率）は、評価可能解析対象集団、コホート 1 及びコホート 2 においてベースラインから統計学的に有意に低下した。

本剤による寛解導入治療終了時の平均 WPAI スコア（全般的な労働の低下率）のベースラインからの変化量（平均値±SD）は、評価可能解析対象集団で-23.7±34.8%（対応のある t 検定及び Wilcoxon 検定、p<0.0001）、コホート 1 では-26.1±32.3%（対応のある t 検定及び Wilcoxon 検定、p<0.0001）、コホート 2 では-25.7±34.4%（対応のある t 検定及び Wilcoxon 検定、p<0.0001）、コホート 3 では0.3±31.4%（対応のある t 検定、p=0.9769、Wilcoxon 検定、p=0.9263）であった。

表 2.7.6.13-12 コホート別 WPAI スコア（全般的な労働の低下率）のベースラインからの変化量（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)	
		絶対値	変化量	絶対値	変化量	絶対値	変化量	絶対値	変化量
Day 1	n	42		170		20		232	
	Mean (SD)	44.0 (30.5)		46.5 (29.0)		36.5 (33.9)		45.2 (29.7)	
	Median	40.0		43.8		27.1		42.9	
	Min , Max	0.0 , 100.0		0.0 , 100.0		0.0 , 91.4		0.0 , 100.0	
寛解導入治療終了時	N	37	37	160	148	18	16	215	201
	Mean (SD)	16.8 (22.3)	-26.1 (32.3)	22.0 (26.8)	-25.7 (34.4)	31.2 (28.5)	0.3 (37.4)	21.9 (26.3)	-23.7 (34.8)
	Median	10.0	-30.0	10.0	-23.9	30.0	0.0	10.0	-22.4
	Min , Max	0.0 , 97.8	-100 , 50	0.0 , 100.0	-100 , 70	0.0 , 90.0	-61.4 , 62	0.0 , 100.0	-100 , 70
	95%CI		-36.9 , -15.4		-31.3 , -20.1		-19.7 , 20.2		-28.6 , -18.9

N：被験者数、n：観察された被験者数
［000217 試験：添付資料 5.3.5.4-1 Table 14］から引用

WPAI スコア（全般的な活動の低下率）の変化量

コホート別 WPAI スコア（全般的な活動の低下率）のベースラインからの変化量を表 2.7.6.13-13 に示す。

本剤による寛解導入治療終了時の平均 WPAI スコア（全般的な活動の低下率）は、評価可能解析対象集団、コホート 1 及びコホート 2 においてベースラインから統計学的に有意に低下した。

本剤による寛解導入治療終了時の平均 WPAI スコア（全般的な活動の低下率）のベースラインからの変化量（平均値±SD）は、評価可能解析対象集団で-20.8±30.9%（対応のある t 検定及び Wilcoxon 検定、p<0.0001）、コホート 1 では-21.3±27.3%（対応のある t 検定及び Wilcoxon 検定、p<0.0001）、コホート 2 では-22.2±31.5%（対応のある t 検定及び Wilcoxon 検定、p<0.0001）、コホート 3 では-7.3±31.4%（対応のある t 検定、p=0.2471、Wilcoxon 検定、p=0.2483）であった。

表 2.7.6.13-13 コホート別 WPAI スコア（全般的な活動の低下率）のベースラインからの変化量（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)	
		絶対値	変化量	絶対値	変化量	絶対値	変化量	絶対値	変化量
Day 1	n	59		258		30		347	
	Mean (SD)	41.2 (25.6)		46.9 (27.1)		35.7 (27.4)		44.9 (27.0)	
	Median	40.0		50.0		40.0		50.0	
	Min , Max	0.0 , 100.0		0.0 , 100.0		0.0 , 80.0		0.0 , 100.0	
寛解導入治療終了時	N	54	54	232	230	26	26	312	310
	Mean (SD)	19.3 (20.7)	-21.3 (27.3)	24.2 (26.9)	-22.2 (31.5)	25.4 (26.3)	-7.3 (31.4)	23.5 (25.9)	-20.8 (30.9)
	Median	10.0	-20.0	10.0	-20.0	20.0	-5.0	10.0	-20.0
	Min , Max	0.0 , 80.0	-80 , 50	0.0 , 100.0	-90 , 60	0.0 , 90.0	-50 , 60	0.0 , 100.0	-90 , 60
	95%CI		-28.7 , -13.9		-26.3 , -18.1		-20.0 , 5.4		-24.2 , -17.3

N：被験者数、n：観察された被験者数
［000217 試験：添付資料 5.3.5.4-1 Table 15］から引用

治療満足度評価（VAS）

評価可能解析対象集団において、本剤による寛解導入治療終了後の治療満足度（VAS：0～10）について、非常に満足（VAS=10）であった被験者の割合は 27.5%（96/349 例）、VAS が 8 以上であった被験者の割合が 53.3%（186/349 例）、不満足（VAS=0）であった被験者の割合は 4.9%（17/349 例）であった。

コホート別の満足度は、コホート 2 及びコホート 3 と比べ、コホート 1 で最も高かった。コホート 1 の非常に満足（VAS=10）であった被験者の割合は 37.3%（22/59 例）、VAS が 8 以上であった被験者の割合は 62.7%（37/59 例）、不満足（VAS=0）であった被験者の割合は 3.4%（2/59 例）であった。コホート 2 ではそれぞれ 25.8%（67/260 例）、53.1%（138/260 例）及び 4.6%（12/260 例）、コホート 3 ではそれぞれ 23.3%（7/30 例）、36.7%（11/30 例）及び 10.0%（3/30 例）であった。

13.2.5.3 その他の有効性評価項目

日常診療における本剤の使用状況

- 単剤療法又は 5-ASA 製剤への上乗せ治療

評価可能解析対象集団 349 例のうち、59 例（16.9%）が 5-ASA 製剤の投与量を増量／最適化の少なくとも 14 日後に本剤を投与された（コホート 1）。84 例（24.1%）が 5-ASA 製剤の投与量を増量／最適化の 14 日以内に本剤を投与され、176 例（50.4%）が 5-ASA 製剤の用量を変更せずに本剤を投与された（コホート 2）。30 例（8.6%）が本剤を単剤投与された（コホート 3）。

- 5-ASA 製剤への上乗せ治療の場合、本剤の投与時期・期間

コホート 1 の本剤投与までの期間の中央値（95%CI）は 43.0 日〔95%CI（29.0,53.0）〕、コホート 2 では 0.0 日〔95%CI（0.0,1.0）〕であった。

- 本剤の投与中止／投与終了（割合、理由、時期・期間、漸減）

Visit 2 を実施した被験者は、評価可能解析対象集団 349 例のうち 327 例（93.7%）であり、コホート別で見るとコホート 1 で 56 例（94.9%）、コホート 2 で 244 例（93.8%）、コホート 3 で 27 例（90.0%）であった。Visit 2 を実施しなかった被験者の内訳（理由）は、同意撤回 3 例、追跡不能 8 例及びその他の理由 11 例であった。

本剤による寛解導入治療終了時に、本剤を漸減した被験者がコホート 1 で 9 例（16.1%）、コホート 2 で 34 例（13.9%）、コホート 3 で 10 例（37.0%）、漸減をせずに本剤を中止した被験者がそれぞれ 47 例（83.9%）、210 例（86.1%）及び 17 例（63.0%）であった。本剤の投与量を漸減した被験者のほとんど（41 例、77.4%）で本剤 9 mg を隔日投与された。

- 他の治療への切り替え率（免疫抑制剤、又は生物学的製剤）

追跡調査時に、最も使用されていた潰瘍性大腸炎治療薬は、5-ASA 経口製剤であり 230 例（追跡評価を実施した被験者の 85.2%）に投与された。コホート別では、コホート 1 で 41 例（85.4%）、コホート 2 で 183 例（91.0%）、コホート 3 で 6 例（28.6%）であった。

生物学的製剤は 21 例（7.8%）に投与されており、コホート 1 の 1 例（2.1%）及びコホート 2 の 16 例（8.0%）と比べ、コホート 3 の 4 例（19.0%）で多く投与された。免疫抑制剤は 32 例（11.9%）に投与されており、コホート 3（0.0%）と比べコホート 1（8.3%）及びコホート 2（13.9%）で多く投与さ

れた。全身性コルチコステロイドは 38 例（14.1%）に投与されており、コホート間で同程度であった。

追跡調査時に、治療薬を投与されなかった被験者は 12 例（4.4%）であり、コホート別では、コホート 1 で 2 例（4.2%）、コホート 2 で 3 例（1.5%）、コホート 3 で 7 例（33.3%）であった。

追跡調査時（Visit 2 から平均 29.3 日）に、本剤を中止した被験者は 255 例（追跡評価を実施した被験者の 94.4%）、コホート別では、コホート 1 で 44 例（91.7%）、コホート 2 で 191 例（95.0%）、コホート 3 で 20 例（95.2%）であり、本剤を継続投与していた被験者は 15 例（5.6%）、コホート別では、コホート 1 で 4 例（8.3%）、コホート 2 で 10 例（5.0%）、コホート 3 で 1 例（4.8%）であった。追跡調査における本剤の平均投与期間（±SD）は 29.9±22.4 日であった。

13.2.6 安全性の結果

13.2.6.1 治験薬の曝露状況

評価可能解析対象集団における本剤の曝露期間（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。

13.2.6.2 有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.7.6.13-14 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 2.7.6.13-14 有害事象の概要（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「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

13.2.6.3 有害事象

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。

13.2.6.4　副作用

副作用の発現割合を表 2.7.6.13-15 に示した。

主な副作用の SOC は、「一般・全身障害および投与部位の状態」であり全体で 10.6%（37/349 例）に認められた。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 2.7.6.13-15　副作用（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)
悪心	1 (1.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.6)
腹痛	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (3.3)	2 (0.6)
便秘	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
下痢	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
口内乾燥	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
鼓腸	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
排便回数増加	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
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)
状態悪化	0 (0.0)	3 (1.2)	0 (0.0)	3 (0.9)
胸痛	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
疲労	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
異常感	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
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)
挫傷	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
製品適用過誤	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
適応外使用	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
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)
筋肉痛	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (0.3)
心臓障害	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
動悸	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
神経系障害	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.6)
浮動性めまい	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
頭痛	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
腎および尿路障害	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
頻尿	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.6)
寝汗	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
そう痒性皮疹	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	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「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

13.2.6.5　死亡、その他の重篤な有害事象

死亡

本試験で、死亡は認められなかった。

その他の重篤な有害事象

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、治療ノンレスポンダーが 1 例であった。そのうち、重篤な副作用は、状態悪化の 2 例であった。

13.2.6.6　中止に至った有害事象

中止に至った有害事象は、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。

13.2.7　結論

軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者に対する日常診療における本剤の有効性及び安全性を評価した。

その結果、評価解析対象集団 349 例において、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 60.1%（196/326 例）であり、コホート 1（5-ASA 製剤への本剤後期上乗せ治療群）が 64.3%（36/56 例）、コホート 2（5-ASA 製剤への本剤早期上乗せ治療群）が 62.1%（151/243 例）、コホート 3（単剤療法群）が 33.3%（9/27 例）であった。

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。

副次評価項目である臨床的寛解（partial UCDAI スコアの寛解）が認められた被験者の割合、UCDAI の血便サブスコアが 0 かつ排便回数サブスコアが 1 以下の被験者の割合、臨床的寛解が認められた被験者の割合のいずれも、単剤療法群のコホート 3 と比べ、上乗せ治療群のコホート 1 及び 2 で高かった。いずれのコホートにおいても、QOL を評価した SIBDQ スコアはベースラインから統計学的に有意に改善したが、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、医療経済学的な指標である 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。

本試験において、本剤の忍容性は良好であり、既知の安全性プロファイルと一致していた。

14 参考文献

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

(2) Brunner M, Ziegler S, Di Stefano A F D, 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) Guidance for industry. Food-effect bioavailability and FE bioequivalence studies. Guidance December 2002, BP. U.S. Department of Health and Human Services, Food and drug administration, Center for drug evaluation and research (CDER).

(4) 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.

(5) 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.

(6) Greenberg GR, Feagan BG, Martin F, Sutherland LR, Thomson AB, Williams CN, et al. Oral budesonide for active Crohn's disease. Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group. N Engl J Med. 1994 Sep 29;331(13):836-41.

(7) NDA 21324 Entocort® EC. Clinical pharmacology and biopharmaceutics review(s). 2001 CDER.

(8) Marteau P. Preliminary efficacy and safety study of a new extended release budesonide 9 mg tablets formulation in patients with moderate left-sided ulcerative colitis. Report on file: 2005; study report CRO-03-53 (Sponsor code BUD 1002/clin).

(9) Machin D, Campbell MJ. Statistical Tables for Design of Clinical Trials. Blackwell Scientific Publications, Oxford; 1987.

(10) Fleiss JL, Tytun A, Ury SHK. A simple approximation for calculating sample sizes for comparing independent proportions. Biometrics 1980;36:343-6.