

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

## 潰瘍性大腸炎治療剤

ブデソニド腸溶性徐放錠

コレチメント<sup>®</sup>錠 9mgCORTIMENT<sup>®</sup> Tablets 9mg

剤形	腸溶性フィルムコーティング徐放錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1錠中、ブデソニド9 mgを含有する
一般名	和名：ブデソニド（JAN） 洋名：Budesonide（JAN）、budesonide（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2023年6月26日 薬価基準収載年月日：2023年8月30日 販売開始年月日：2023年9月1日
製造販売（輸入）・提携・ 販売会社名	製造販売元（輸入）フェリング・ファーマ株式会社 販売元 持田製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	持田製薬株式会社 くすり相談窓口 TEL：0120-189-522 03-5229-3906 FAX：03-5229-3955 受付時間 9:00～17:40（土・日、祝日、会社休日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://med.mochida.co.jp/">https://med.mochida.co.jp/</a>

本IFは2023年9月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

専用アプリ「添文ナビ」でGS1バーコードを読み取ることで、最新の電子化された電子添文等を閲覧できます。



(01)04987224724409

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

— 日本病院薬剤師会 —

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I F と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「I F記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬

剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMD Aの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、  
「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

#### 4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	2
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3
6. RMPの概要	3
II. 名称に関する項目	4
1. 販売名	4
2. 一般名	4
3. 構造式又は示性式	4
4. 分子式及び分子量	4
5. 化学名（命名法）又は本質	5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5
III. 有効成分に関する項目	6
1. 物理化学的性質	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6
IV. 製剤に関する項目	7
1. 剤形	7
2. 製剤の組成	7
3. 添付溶解液の組成及び容量	8
4. 力価	8
5. 混入する可能性のある夾雑物	8
6. 製剤の各種条件下における安定性	8
7. 調製法及び溶解後の安定性	8
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8
9. 溶出性	8
10. 容器・包装	8
11. 別途提供される資材類	9
12. その他	9
V. 治療に関する項目	10
1. 効能又は効果	10
2. 効能又は効果に関連する注意	10
3. 用法及び用量	11
4. 用法及び用量に関連する注意	12
5. 臨床成績	13
VI. 薬効薬理に関する項目	56
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	56
2. 薬理作用	56

<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	59
1. 血中濃度の推移.....	59
2. 薬物速度論的パラメータ.....	63
3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	63
4. 吸収.....	63
5. 分布.....	64
6. 代謝.....	65
7. 排泄.....	65
8. トランスポーターに関する情報.....	66
9. 透析等による除去率.....	66
10. 特定の背景を有する患者.....	66
11. その他.....	66
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	67
1. 警告内容とその理由.....	67
2. 禁忌内容とその理由.....	67
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	67
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	67
5. 重要な基本的注意とその理由.....	67
6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	68
7. 相互作用.....	70
8. 副作用.....	71
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	72
10. 過量投与.....	72
11. 適用上の注意.....	72
12. その他の注意.....	72
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	73
1. 薬理試験.....	73
2. 毒性試験.....	73
<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	77
1. 規制区分.....	77
2. 有効期間.....	77
3. 包装状態での貯法.....	77
4. 取扱い上の注意.....	77
5. 患者向け資材.....	77
6. 同一成分・同効薬.....	77
7. 国際誕生年月日.....	77
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日.....	77
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容.....	77
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	78
11. 再審査期間.....	78
12. 投薬期間制限に関する情報.....	78
13. 各種コード.....	78
14. 保険給付上の注意.....	78
<b>X I. 文献</b> .....	79
1. 引用文献.....	79
2. その他の参考文献.....	80

<b>X II. 参考資料</b> .....	81
1. 主な外国での発売状況.....	81
2. 海外における臨床支援情報.....	82
<b>X III. 備考</b> .....	84
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報.....	84
2. その他の関連資料.....	84

## 略語表

略語/用語	英語表記	日本語表記
ACTH	Adrenocorticotrophic Hormone	副腎皮質刺激ホルモン
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
5-ASA	5- Aminosalicylic Acid (mesalazine)	5-アミノサリチル酸
AST	Aspartate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the drug (plasma) curve concentration-time	血漿中薬物濃度時間曲線下面積
AUC <sub>inf</sub>	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 <sub>t</sub>	Area under the drug (plasma) concentration-time curve from dosing up to time t	薬剤投与からt時間 (定量下限値を上回る最終時点) までの血漿中薬物濃度時間曲線下面積
BMI	Body Mass Index	体格指数
CAI	Clinical Activity Index	臨床的活動指標
CI	Confidence interval	信頼区間
CIR	Controlled ileal release	回腸持続放出
CL/F	Apparent clearance	見かけの全身クリアランス
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
CYP	Cytochrome P450	チトクロームP450
C <sub>max</sub>	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
DHEA-S	Dehydroepiandrosterone Sulfate	デヒドロエピアンドロステロンサルフェート
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate	推算糸球体濾過量
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GCAP/GMA	Granulocytopheresis/Granulocyte and monocyte adsorption apheresis	選択的顆粒球・単球吸着除去療法
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GR	Glucocorticoid receptor	副腎皮質ステロイド受容体
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
HIV	Human Immunodeficiency Virus	ヒト免疫不全ウイルス
ITT	Intention-to-Treat	無作為化された全参加者
LCAP	leukocytopheresis	白血球除去療法
LD <sub>50</sub>	50% lethal dose	半数致死量
LOCF	Last Observation Carried Forward	時系列データの欠測に最直前 (脱落を起こした時点) のデータを代入し欠測値を補完すること
MMX	Multi-Matrix System	マルチマトリックシステム
MPO	Myeloperoxidase	ミエロペルオキシダーゼ
MRT	Mean Residence Time	平均滞留時間
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH国際医薬用語集

略語/用語	英語表記	日本語表記
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese	ICH国際医薬用語集／日本語版
NOAEL	Non-observed adverse effect level	無毒性量
NOEL	Non-observed effect level	無影響量
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
PP	Per Protocol	治験実施計画書に適合した
PT	Preferred Term	基本語
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画書
Ra	Rectum above the peritonea reflection	上部直腸
Rb	Rectum below the peritonea reflection	下部直腸
SOC	System Organ Class	器官別大分類
$t_{1/2}$	Terminal half-life	血漿中濃度半減期
TNBS	2,4,6-trinitrobenzensulfonic acid	2,4,6-トリニトロベンゼンスルホン酸
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
$T_{lag}$	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 of maximum observed concentration( $C_{max}$ )	最高血中濃度到達時間
UCDAI	Ulcerative Colitis Disease Activity Index	潰瘍性大腸炎の疾患活動指数
$V_z/F$	Apparent volume of distribution during terminal phase	消失相における見かけの分布容積
$\lambda_z$	First-order rate constant associated with the terminal (loglinear) 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
%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

---

## I. 概要に関する項目

---

### 1. 開発の経緯

潰瘍性大腸炎は、大腸に発症する慢性炎症性腸疾患であり、「主として粘膜を侵し、しばしばびらんや潰瘍を形成する大腸の原因不明のびまん性非特異性炎症である」と定義されている<sup>1)</sup>。潰瘍性大腸炎の主症状は粘血便、下痢、腹痛、軟便などであるが、主症状以外にも腸管合併症や腸管外合併症を伴うことがある。多くの場合、症状の増悪・再燃（活動期）と無症状期間（寛解期）が断続的に繰り返され、生涯続く慢性疾患であることから、患者の生活の質（QOL）に重大な影響を及ぼし、患者にとって罹患による負担が大きい疾患でもある<sup>2)</sup>。

現在、潰瘍性大腸炎に対する根治的な薬物療法は存在せず、本疾患の治療では寛解の導入と維持、QOLの改善、合併症の抑制が目的となる<sup>3),4)</sup>。軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎の寛解導入における薬物療法では、主として重症度と罹患範囲に応じて薬剤を選択する<sup>1)</sup>。

軽症～中等症の潰瘍性大腸炎の活動期薬物療法において、「副腎皮質ステロイド」（以降、ステロイド）は重要な一翼を担っており<sup>※1</sup>、最近では潰瘍性大腸炎の標的部位である“大腸”に限定して作用するように設計されたステロイドも選択肢の1つとして注目されつつある<sup>1),5),6)</sup>。

コレチメント<sup>®</sup>錠 9 mg（以降、本剤）は、有効成分としてブデソニドを含有し、「MMX テクノロジー」（Multi Matrix System）と呼ばれる薬物送達技術を用いた、ブデソニドの経口 DDS（Drug Delivery System）製剤である。本剤は、ブデソニドを親水性基剤および親油性基剤からなるマトリックス中に分散させた素錠部に、pH 応答性の高分子フィルムによるコーティングを施している。そのため、胃内および小腸付近でのブデソニドの放出が抑制され、本剤が大腸付近へ移行すると、高分子フィルムが溶解して素錠部が腸液にさらされ、親水性基剤および親油性基剤が腸液の素錠部内部への浸透を抑制し、ブデソニドが徐々に消化管中に放出される。即ち、本剤は、ブデソニドを潰瘍性大腸炎の標的部位である“大腸”に送達するとともに、送達部位でのブデソニドの“持続的”な放出が期待される放出制御製剤と位置付けられる。本剤は 2023 年 3 月現在、世界 75 以上の国又は地域で承認されている。

なお、本剤の有効成分であるブデソニドは、肝初回通過効果によって糖質コルチコイド活性の低い代謝物となるため、経口投与によるバイオアベイラビリティが低いと考えられ、全身に曝露される糖質コルチコイド活性の軽減が期待される、アンテドラッグ<sup>※2</sup>型のステロイドといえる。既に、ブデソニドを有効成分とするいくつかの製剤が、局所に限定したステロイド作用を期待する適応症で臨床応用されている。

さらに本剤は、1 日 1 回投与の経口剤であることから、良好な服薬利便性や服薬アドヒアランスが期待できる。

国内外で実施された軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした第Ⅲ相試験などの成績に基づいて、2023 年 6 月に「活動期潰瘍性大腸炎（重症を除く）」を効能又は効果、「通常、成人にはブデソニドとして 9 mg を 1 日 1 回朝経口投与する。」を用法及び用量として、製造販売承認を取得した。

※1：各種ステロイド製剤の【効能又は効果】、【用法及び用量】については、各製品の電子添文を参照されたい

※2：薬剤が曝露された局所で活性を発揮し、体内に吸収されると速やかに代謝されて不活化、又は活性が低くなる薬剤

## 2. 製品の治療学的特性

- (1) 軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者における有効性が検討された経口ステロイド製剤  
(国内、海外) (「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)
- (2) 1日1回、1錠の経口投与のため、良好な服薬アドヒアランスが期待<sup>7)</sup>  
(「V. 3. 用法及び用量」の項参照)
- (3) コレチメント<sup>®</sup>錠の安全性  
主な副作用として、潰瘍性大腸炎増悪が2～5%未満に認められることが報告されている。  
添付文書の副作用の項および各臨床成績の項の安全性の結果を参照されたい。  
(「VIII. 8. 副作用」の項参照)

## 3. 製品の製剤学的特性

- (1) MMX<sup>※1</sup>テクノロジーにより、有効成分のブデソニドが、潰瘍性大腸炎の標的部位である“大腸”に送達され、持続的に放出されるよう設計された経口DDS<sup>※2</sup>製剤  
<MMXテクノロジーの構成要素>
- ・pH応答性コーティング：コーティングされたブデソニドを含むマルチマトリックスを潰瘍性大腸炎の標的部位である大腸に送達
  - ・親水性基剤と親油性基剤のマルチマトリックス：送達された部位でブデソニドを持続的に放出
- ※1: Multi Matrix System (薬物送達技術)  
※2: Drug Delivery System
- (「VII. 1. (2) 1) 単回投与」の項参照)
- (2) アンテドラッグ<sup>※3</sup>型の経口ステロイド製剤
- ・ブデソニド腸溶性顆粒充填カプセル<sup>注)</sup> 単回経口投与後のバイオアベイラビリティは、健康成人では9～12% [外国人データ]、クローン病患者では11～21% [外国人データ]
  - ・主な代謝物の糖質コルチコイド活性は、未変化体の1%未満 (ラット、*in vitro*)
- ※3: 薬剤が曝露された局所で活性を發揮し、体内に吸収されると速やかに代謝されて不活化、又は活性が低くなる薬剤  
(「VII. 4. 吸収」「VII. 6. 代謝」の項参照)
- 注) ブデソニド腸溶性顆粒充填カプセルの効能又は効果は、「軽症から中等症の活動期クローン病」である。

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I. 6. RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

### (1)承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

### (2)流通・使用上の制限事項

該当しない

## 6. RMPの概要

### 医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

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

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
一般使用成績調査
有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
なし

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

(<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1)和名

コレチメント<sup>®</sup>錠 9 mg

#### (2)洋名

CORTIMENT<sup>®</sup> Tablets 9 mg

#### (3)名称の由来

特になし

### 2. 一般名

#### (1)和名(命名法)

ブデソニド (JAN)

#### (2)洋名(命名法)

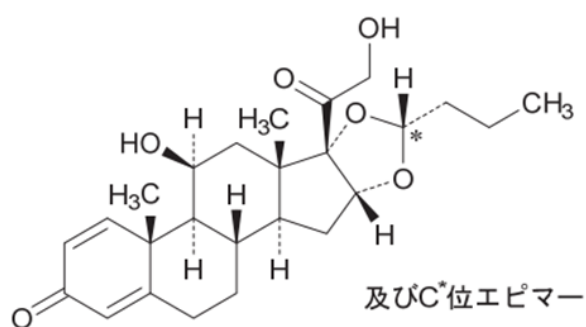
Budesonide (JAN)

budesonide (INN)

#### (3)ステム

-onide : アセタール誘導体の局所使用ステロイド

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式 :  $C_{25}H_{34}O_6$

分子量 : 430.53

5. 化学名(命名法)又は本質

化学名 :  $16\alpha, 17-[(1R,5S)\text{-Butylidenebis(oxy)}]-11\beta, 21\text{-dihydroxypregna-1, 4-diene-3, 20-dione}$

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験薬番号 : FE999315

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

##### (2) 溶解性

メタノールにやや溶けやすく、アセトニトリル又はエタノール(99.5) にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

##### (3) 吸湿性

吸湿性を示さない。

##### (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：約240℃ (分解)

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

旋光度  $[\alpha]_D^{25} = +102 \sim +109^\circ$  (0.25 g、メタノール、25 mL、100 mm)

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験名	保存条件	包装形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	アルミニウム ボトル	24 ヶ月	規格内
加速試験	40℃/75%RH		6 ヶ月	

試験項目：性状、乾燥減量、類縁物質、異性体比、含量及び粒度分布

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：日局「ブデソニド」の確認試験による

定量法：日局「ブデソニド」の定量法による


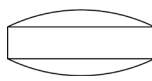
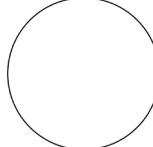
## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

親水性及び親油性のマトリックス基剤を含有するコア錠に胃酸耐性フィルムを付して遅延放出性と徐放性を有するMMX技術を適用した腸溶性徐放錠である。

#### (2) 製剤の外観及び性状

色・剤形	白色～微黄白色のフィルムコーティング錠		
外形	表面 	側面 	裏面 
大きさ	直径	9.5 mm	
	厚さ	4.7 mm	

#### (3) 識別コード

表示部位：錠剤、表示内容：MX9

#### (4) 製剤の物性

該当資料なし

#### (5) その他

該当資料なし

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	コレチメント錠 9 mg
有効成分	1 錠中 ブデソニド 9 mg
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、大豆レシチン、ヒドロキシプロピルセルロース、含水二酸化ケイ素、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、メタクリル酸コポリマーL、メタクリル酸コポリマーS、タルク、酸化チタン、クエン酸トリエチル

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当資料なし

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. カ価

該当しない

### 5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤に混在する可能性のある夾雑物は、有効成分及び製剤由来分解生成物である。

### 6. 製剤の各種条件下における安定性

試験名	保存条件	包装形態	保存期間	結果
長期保存試験	25±2℃/60±5%RH	PTP（アルミニウムラミネートシート／アルミニウム箔）	36 ヶ月	規格内
加速試験	40±2℃/75±5%RH		6 ヶ月	規格内
光安定性試験	総照度：120万lux・hr、総近紫外放射エネルギー：200 W・h/m <sup>2</sup> 以上)		—	規格内

試験項目：性状、類縁物質、溶出性、含量

### 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

### 8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

### 9. 溶出性

日局 溶出試験法（パドル法）

本剤は、徐放錠であり、有効成分は溶出開始後も徐々に溶出する。

### 10. 容器・包装

(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2)包装

50 錠 [10 錠 (PTP) ×5]

(3)予備容量

該当しない

**(4)容器の材質**

両面アルミニウムのブリスター包装 (PTP)

素材：アルミニウムラミネートシート、アルミニウム箔

**11. 別途提供される資材類**

該当資料なし

**12. その他**

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### 4. 効能又は効果

##### 活動期潰瘍性大腸炎（重症を除く）

（解説）

本剤は経口副腎皮質ステロイド製剤であり、潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療指針（令和4年度改訂版）において、経口副腎皮質ステロイド製剤は軽症もしくは中等症潰瘍性大腸炎においてメサラジン製剤で改善が認められない場合や中等症潰瘍性大腸炎で炎症反応が強い場合に寛解導入を目的として使用することが推奨されている<sup>1)</sup>。

国内第Ⅲ相試験（000234 試験）及び海外第Ⅲ相試験（CB-01-02/01試験及びCB-01-02/02 試験）では、経口副腎皮質ステロイド製剤の使用が想定される患者と同じ、軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者が組み入れられた。000234 試験では、16～75 歳の軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象に、有効性主要評価項目の独立中央判定委員会が判定した粘膜所見サブスコアを用いた投与後8 週時のUlcerative Colitis Disease Activity Index (UCDAI) 総スコアのベースラインからの変化量について、LOCFを適用しFASを対象に実施した主解析では本剤9 mgの5-ASA製剤（メサラジン3600 mg）に対する非劣性は検証されなかったものの、試験完了例のCompleter (FAS) を対象とした感度分析並びに治験担当医師の判定による粘膜所見サブスコアを用いた解析の結果〔FAS及びCompleter (FAS)〕、さらに有効性副次評価項目による結果から、日本人の軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者に対して本剤9 mgはメサラジン3600 mgと同程度の治療効果を示すと考えられた。CB-01-02/01 試験及びCB-01-02/02 試験では、18～75 歳の軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象に、有効性主要評価項目の臨床的・内視鏡的寛解率において、本剤9 mg（1 日1 回投与）のプラセボ（1 日1 回投与）に対する優越性が検証された。

本剤がステロイド剤であり効果や安全性に関するエビデンスが蓄積されていること、海外75ヵ国以上で本剤が潰瘍性大腸炎の治療として広く使用されている実績があること、さらに民族的要因の評価においても潰瘍性大腸炎患者における民族的な差異はないと考えられることから、本剤9 mgは日本人の軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者の寛解導入に対し有効であると判断した。また、国内で実施した臨床試験の結果から、本剤9 mgは日本人においても忍容性は高く、安全性上の問題はないと考えた。

これらのことから、本剤は、日本人の軽症～中等症の潰瘍性大腸炎患者において寛解導入効果を有すると考え、本剤の効能又は効果を「活動期潰瘍性大腸炎（重症を除く）」とした。（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、メサラジン3,600 mgを対照とした国内臨床試験で非劣性が検証されていないことを十分に理解した上で、本剤投与の適否を判断すること。〔17. 1. 1、17. 1. 2 参照〕

（解説）

国内第Ⅲ相試験結果に基づき設定した。

### 3. 用法及び用量

#### (1)用法及び用量の解説

##### 6. 用法及び用量

通常、成人にはブデソニドとして9mgを1日1回朝経口投与する。

#### (2)用法及び用量の設定経緯・根拠

国内外の臨床試験結果をもとに本剤の用法及び用量を設定した。

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を用いたパイロット試験として実施された海外第Ⅱ相試験（CRO-03-53 試験）において、本剤9 mgの4 週間投与で臨床効果が認められ、その臨床効果は8 週間持続することが示されたことから、本剤9 mgは潰瘍性大腸炎患者に対し有効かつ安全に投与できると考えられた。また、本剤3 mg及び9 mgを用いて至適用量を確認するためのパイロット試験として実施した海外第Ⅱ相試験（CB-01-02/05 試験）においても本剤9 mgが至適用量であることが確認された。

CRO-03-53 試験の結果を踏まえ、海外第Ⅲ相試験（CB-01-02/01 試験並びにCB-01-02/02 試験）では、本剤の低用量6 mgを加え、本剤6 mg及び9 mgを1 日1 回8 週間投与した際の外国人の軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者における有効性及び安全性について、いずれもプラセボを対照に、メサラジン2400 mg/日及びブデソニド9 mg/日をそれぞれ参照薬として検討した。有効性主要評価項目である投与後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おいて、本剤9 mgのプラセボに対する優越性が検証され、これらの2 試験において本剤9 mgの寛解導入効果が示された。なお、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。また、有害事象のプロファイルは、ブデソニド製剤投与時にみられる既知の安全性プロファイルと一致しており、本剤6 mg群及び9 mg群間においても差がみられなかった。以上より、海外で軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者の寛解導入における本剤の推奨用量は9 mgであることが示され、75 以上の国や地域で本剤9 mgの1 日1 回経口投与の用法及び用量で承認されている。

国内で実施された第Ⅰ相試験（000232 試験）では、欧米の承認用法及び用量である本剤9 mg/日に加え、6 mg/日及び15 mg/日の安全性及び薬物動態を日本人及び白人の健康成人を対象に検討した。本剤6 mg/日、9 mg/日及び15 mg/日のいずれの用量も日本人及び白人において安全性上の問題はみられなかった。薬物動態プロファイルは、いずれの用量とも日本人と白人で類似していたものの、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ことから、国内第Ⅲ相試験では海外の承認用法及び用量である本剤9 mg/日に加え、6 mg/日を検討することとした。

国内第Ⅲ相試験（000234 試験）において、軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者に8 週間投与した際の本剤9 mg/日及び6 mg/日の有効性及び安全性についてメサラジン3600 mg/日を比較対照薬として検討した。有効性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（FAS）は、本剤9 mg群及びメサラジン3600 mg群のいずれもベースラインから統計学的に有意に改善した。一方、本剤6 mg群ではベースラインから統計学的に有意な改善は認められず、用量相関的なUCDAI総スコアの改善が示された。また、有効性主要評価項目の主解析において、本剤9 mg群のメサラジン3600 mg群に対する非劣性は、変化量の差の95%信頼区間（CI）の上限値は1.31 と事前に規定した非劣性マージンの1.3 を僅かに上回り、検証されなかったものの、Completer（FAS）を対象とした主要評価項目の感度分析、並びに、治験担当医師の判定による粘膜所見サブスコアではFAS、Completer（FAS）のいずれの集団においても、本剤9 mg群とメサラジン3600 mg群の非劣性マージンの1.3 を下回った。したがって、本剤9 mgの寛解導入効果はメサラジン3600 mgと臨床的に同様であることが考えられた。

安全性においては、本剤の忍容性は良好であり、対照薬のメサラジン及び既存のブデソニド製剤の安

全性プロファイルと同様であったことから、新たに懸念すべき安全性上の問題は認められなかった。また、日本人集団において本剤特有の有害事象の発現は認められず、日本人及び外国人において安全性上で意義のある差は認められなかった。

以上のことから、日本人の活動期潰瘍性大腸炎患者（重症を除く）に対する本剤の用法及び用量を、海外での承認用法及び用量と同じ9 mg/日とした。

（「V. 5. (2) 臨床薬理試験」「V. 5. (3) 用量反応探索試験」「V. 5. (4) 検証的試験」「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

#### 4. 用法及び用量に関連する注意

##### 7. 用法及び用量に関連する注意

本剤投与中は患者の病態を十分観察し、投与開始8週間を目安に本剤の必要性を検討し、漫然と投与を継続しないこと。[8. 1. 1参照]

（解説）

国内臨床試験では本剤9 mg/日を8週間以上投与した際の有効性・安全性は検討していないため、「用法及び用量に関連する注意」の項として、投与開始8週間を目安に投与継続の必要性について検討するよう注意喚起することとした。

また、本剤は糖質コルチコイドであるブデソニドを結腸全体にて持続的に放出するよう設計された製剤のため、局所に作用し、糖質コルチコイドの全身作用は弱いとされているものの、長期投与した場合には副腎皮質機能抑制等の全身作用が発現する可能性は否定できないことから、漫然と投与を継続しないよう注意喚起することが適切であるため、設定した。

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

試験番号	相	主要目的	試験デザイン	試験薬	投与期間	対象：被験者数
評価資料：国内臨床試験						
000232	I	薬物動態 安全性 忍容性	無作為化、単盲検、 プラセボ対照	本剤：6、9、15 mg (6 mg 錠と 9 mg 錠投与) プラセボ	単回	健康成人男性、20～45歳：26例 〔日本人14例、白人12例〕
000234	III	有効性 安全性	多施設共同、無作為化、 二重盲検、実薬対照、並行群間、 ダブルダミー	本剤：6、9 mg1 日 1 回投与 メサラジン：3600 mg/日 1 日 3 回投与 プラセボ	8 週 間	軽症～中等症の活動期潰瘍 性大腸炎患者、16～75 歳： 274 例
評価資料：海外臨床試験						
CB-01-02/01	III	有効性 安全性	多施設共同、無作為化、 二重盲検、並行群間、 ダブルダミー	本剤：6、9 mg1 日 1 回投与 メサラジン：2400 mg/日 1 日 3 回投与 プラセボ	8 週 間	軽症～中等症の活動期潰瘍 性大腸炎患者、18～75 歳： 510 例
CB-01-02/02	III	有効性 安全性	多施設共同、無作為化、 二重盲検、並行群間、 ダブルダミー	本剤：6、9 mg1 日 1 回投与 ブデソニド：9 mg1 日 1 回投与 プラセボ	8 週 間	軽症～中等症の活動期潰瘍 性大腸炎患者、18～75 歳： 511 例
参考資料：海外臨床試験						
CRO-PK-06-178	I	バイオアベイラ ビリティ 薬物動態	非盲検、無作為化、 3 期クロスオーバー	本剤：6、9 mg1 日 1 回投与 ブデソニド：9 mg1 日 1 回投与	単回	健康成人、18～55 歳：13 例
CRO-01-28	I	薬物動態（消化 管内挙動）	非盲検、パイロット	<sup>152</sup> 酸化サマリウム (Sm) 標識の本 剤：9 mg 〔平均放射線量 1.118±0.428 MBq ( <sup>153</sup> Sm <sub>2</sub> O <sub>3</sub> として) を含有す る〕	単回	健康成人男性、18～45 歳： 12 例
CRO-PK-03-105	I	食事の影響 薬物動態 安全性 忍容性	非盲検、無作為化	第 I 期 本剤：9 mg 第 II 期 本剤：9 mg1 日 1 回投与	I： 単回 II：7 日間	健康成人男性、18～45 歳： 12 例
CRO-03-53	II	有効性 安全性	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	第 I 期 A 群) 本剤：9 mg1 日 1 回投与 B 群) プラセボ 第 II 期 A 群) 本剤：9 mg1 日 1 回投与 B 群) 本剤：9 mg1 日 1 回投与	I、 II： 各 4 週間	中等症（軽症含む）の活動 期左側潰瘍性大腸炎患者、 18～65 歳：36 例
CB-01-02/05	II	有効性 安全性 至適用量探索	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	本剤：3、9 mg1 日 1 回投与 プラセボ	8 週 間	軽症～中等症の活動期潰瘍 性大腸炎患者、18～75 歳： 49 例
CB-01-02/04	III	安全性 有効性	多施設共同、無作為化、 二重盲検、並行群間	本剤：6 mg1 日 1 回投与 プラセボ (CB-01-02/01 試験、CB-01- 02/02 試験、CB-01-02/06 試験の 継続試験)	12 ヶ 月ま で	寛解維持期の潰瘍性大腸炎 患者、18～75 歳：123 例
CB-01-02/06	III	有効性 安全性	多施設共同、非盲検	本剤：9 mg1 日 1 回投与 (CB-01-02/01 試験の継続試験)	8 週 間	軽症～中等症の活動期潰瘍 性大腸炎患者 (CB-01-02/01 試験で臨床的・内視鏡的寛 解が認められなかった被験 者)、18～75 歳：60 例
C2011-0401	III b	有効性 安全性	多施設共同、無作為化、 二重盲検、プラ セボ対照	本剤：9 mg1 日 1 回投与 プラセボ	8 週 間	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、18～75 歳： 510 例
000217	非 介 入	有効性 安全性	多施設共同、前向き 観察コホート	本剤：9 mg1 日 1 回投与	4～8 週間	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）、18 歳以 上：349 例

## (2)臨床薬理試験

国内第 I 相試験(000232 試験)<sup>8)</sup>

目的	<ul style="list-style-type: none"> <li>日本人健康成人男性に絶食条件下で単回投与における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。</li> <li>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。</li> </ul>
試験デザイン	無作為化、単盲検、プラセボ対照試験
対象	日本人健康男性及び白人健康男性26 例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>20～45 歳（同意取得時点）の日本人又は白人の健康な男性</li> <li>体格指数（BMI）が18.5 kg/m<sup>2</sup>以上25.0 kg/m<sup>2</sup>未満の者</li> <li>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</li> <li>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</li> <li>消化管機能が正常な者（便秘症及び下痢症ではない）</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>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</li> <li>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（一般用医薬品）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</li> <li>過去2 年以内又は現在、次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）</li> <li>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ると判断される医学的状态にある者、又は処置を受けた者</li> </ul>
試験方法	<p>日本人コホートでは、日本人男性を本剤群 12 例又はプラセボ群 2 例のいずれかに無作為に割付け、白人コホートでは、白人男性を本剤群のみに割り当てた。</p> <p>本試験は用量漸増法を用い、ステップ 1 では本剤 6 mg 又はプラセボを単回投与、ステップ 2 では本剤 9 mg 又はプラセボを単回投与、ステップ 3 では本剤 15 mg（6 mg1 錠と 9 mg1 錠の 2 錠）又はプラセボを単回投与した。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することとし、ステップ移行時に少なくとも 5 日間の washout 期間を設けた。</p> <p>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。</p> <p>初回治験薬投与前の 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、OTC を含むすべての併用薬の使用を禁止した。</p>
評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>薬物動態パラメータ：最高血漿中濃度（C<sub>max</sub>）、最高血漿中濃度到達時間（T<sub>max</sub>）、薬剤投与からt時間（定量下限値を上回る最終時点）までの血漿中濃度時間曲線下面積（AUC<sub>t</sub>）、血漿中濃度時間曲線下面積（AUC）、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（%ExtrapAUC）、血漿中濃度半減期（t<sub>1/2</sub>）、血漿中に薬物が定量されるまでの時間（T<sub>lag</sub>）、時間-対数濃度直線回帰により推定した血漿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（λ<sub>z</sub>）、平均滞留時間（MRT）、見かけの全身クリアランス（CL/F）、消失相における見かけの分布容積（V<sub>z</sub>/F）</li> <li>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</li> </ul>

解析計画	安全性解析に用いる安全性解析対象集団は治験薬が投与されたすべての被験者集団とした。有害事象は被験者数及び発現割合を、臨床検査値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、12誘導心電図検査は検査項目を、理学的検査は測定時期別に、それぞれ人種別及び投与群別に要約した。																																																																																				
患者背景	安全性解析対象集団において、年齢（平均値±標準偏差）は、日本人コホートでは本剤9 mg群で31.1±5.43歳、プラセボ群で34.5±0.71歳、白人コホートの本剤9 mg群で28.8±3.43歳、BMI（平均値±標準偏差）は、それぞれ21.29±1.697 kg/m <sup>2</sup> 、21.60±1.414 kg/m <sup>2</sup> 、22.26±1.379 kg/m <sup>2</sup> であった。																																																																																				
結果	<p><b>①薬物動態</b> 「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度 1) 単回投与」の項参照</p> <p><b>②有害事象（安全性解析対象集団）</b> 有害事象の発現割合は、本剤6 mg群20.8%（5/24例）、本剤9 mg群29.2%（7/24例）、本剤15 mg群66.7%（16/24例）、プラセボ群0例、副作用の発現割合は、本剤6 mg群12.5%（3/24例）、本剤9 mg群8.3%（2/24例）、本剤15 mg群54.2%（13/24例）、プラセボ群0例であった。主な副作用は、コルチゾール減少〔日本人コホート：本剤6 mg群1例（8.3%）、本剤9 mg群1例（8.3%）、本剤15 mg群7例（58.3%）、白人コホート：本剤15 mg群4例（33.3%）〕、下痢（日本人コホート：本剤9 mg群及び15 mg群各1例（8.3%））、硬便〔白人コホート：本剤6 mg群2例（16.7%）〕、軟便〔白人コホート：本剤15 mg群1例（8.3%）〕であった。本試験で、死亡、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。</p> <p style="text-align: center;"><b>人種及び投与量別の副作用（安全性解析対象集団）</b></p> <table border="1" data-bbox="491 1066 1455 1693"> <thead> <tr> <th>MedDRA SOC PT</th> <th>本剤6 mg群 N=12</th> <th>本剤9 mg群 N=12</th> <th>本剤15 mg群 N=12</th> <th>本剤群計 N=12</th> <th>プラセボ群 N=2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6" style="text-align: center;">日本人コホート [n (%)]</td> </tr> <tr> <td>副作用</td> <td>1 (8.3)</td> <td>2 (16.7)</td> <td>8 (66.7)</td> <td>8 (66.7)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td>0</td> <td>1 (8.3)</td> <td>1 (8.3)</td> <td>2 (16.7)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>下痢</td> <td>0</td> <td>1 (8.3)</td> <td>1 (8.3)</td> <td>2 (16.7)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>臨床検査</td> <td>1 (8.3)</td> <td>1 (8.3)</td> <td>7 (58.3)</td> <td>7 (58.3)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>コルチゾール減少</td> <td>1 (8.3)</td> <td>1 (8.3)</td> <td>7 (58.3)</td> <td>7 (58.3)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td colspan="6" style="text-align: center;">白人コホート [n (%)]</td> </tr> <tr> <td>副作用</td> <td>2 (16.7)</td> <td>0</td> <td>5 (41.7)</td> <td>6 (50.0)</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td>2 (16.7)</td> <td>0</td> <td>1 (8.3)</td> <td>3 (25.0)</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>硬便</td> <td>2 (16.7)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>2 (16.7)</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>軟便</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1 (8.3)</td> <td>1 (8.3)</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>臨床検査</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>4 (33.3)</td> <td>4 (33.3)</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>コルチゾール減少</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>4 (33.3)</td> <td>4 (33.3)</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> <p>MedDRA: ICH国際医薬用語集、MedDRA/J: ICH国際医薬用語集/日本語版、SOC: 器官別大分類、PT: 基本語 MedDRA/J Ver 23.0 (MedDRA Ver 19.0で集計)</p> <p><b>③臨床検査（安全性解析対象集団）</b> <b>血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査</b> 各検査項目の平均値に明らかな異常値は認められなかった。日本人コホート及び白人コホートのすべての投与群において臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められず、用量漸増に伴う変化も認められなかった。</p>	MedDRA SOC PT	本剤6 mg群 N=12	本剤9 mg群 N=12	本剤15 mg群 N=12	本剤群計 N=12	プラセボ群 N=2	日本人コホート [n (%)]						副作用	1 (8.3)	2 (16.7)	8 (66.7)	8 (66.7)	0	胃腸障害	0	1 (8.3)	1 (8.3)	2 (16.7)	0	下痢	0	1 (8.3)	1 (8.3)	2 (16.7)	0	臨床検査	1 (8.3)	1 (8.3)	7 (58.3)	7 (58.3)	0	コルチゾール減少	1 (8.3)	1 (8.3)	7 (58.3)	7 (58.3)	0	白人コホート [n (%)]						副作用	2 (16.7)	0	5 (41.7)	6 (50.0)	—	胃腸障害	2 (16.7)	0	1 (8.3)	3 (25.0)	—	硬便	2 (16.7)	0	0	2 (16.7)	—	軟便	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	—	臨床検査	0	0	4 (33.3)	4 (33.3)	—	コルチゾール減少	0	0	4 (33.3)	4 (33.3)	—
MedDRA SOC PT	本剤6 mg群 N=12	本剤9 mg群 N=12	本剤15 mg群 N=12	本剤群計 N=12	プラセボ群 N=2																																																																																
日本人コホート [n (%)]																																																																																					
副作用	1 (8.3)	2 (16.7)	8 (66.7)	8 (66.7)	0																																																																																
胃腸障害	0	1 (8.3)	1 (8.3)	2 (16.7)	0																																																																																
下痢	0	1 (8.3)	1 (8.3)	2 (16.7)	0																																																																																
臨床検査	1 (8.3)	1 (8.3)	7 (58.3)	7 (58.3)	0																																																																																
コルチゾール減少	1 (8.3)	1 (8.3)	7 (58.3)	7 (58.3)	0																																																																																
白人コホート [n (%)]																																																																																					
副作用	2 (16.7)	0	5 (41.7)	6 (50.0)	—																																																																																
胃腸障害	2 (16.7)	0	1 (8.3)	3 (25.0)	—																																																																																
硬便	2 (16.7)	0	0	2 (16.7)	—																																																																																
軟便	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	—																																																																																
臨床検査	0	0	4 (33.3)	4 (33.3)	—																																																																																
コルチゾール減少	0	0	4 (33.3)	4 (33.3)	—																																																																																

	<p><b>血漿中コルチゾール濃度</b></p> <p>日本人コホート及び白人コホートのすべての投与群において、投与後 24 時間の血漿中コルチゾール濃度は、ベースラインから低下した。本剤 6 mg 群、本剤 9 mg 群及び本剤 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平均変化量は、日本人コホートで-31.36、-9.15 及び-104.22 nmol/L、白人コホートで-20.00、-32.00 及び-131.21 nmol/Lであった。</p> <p><b>④バイタルサイン及び心電図（安全性解析対象集団）</b></p> <p>バイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧、脈拍数、体温）及び心電図に明らかな異常値又は異常所見は認められず、日本人コホート及び白人コホートのすべての投与群において臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められなかった。</p>
--	---

注) 本剤の用法及び用量は、「通常、成人にはプレソニドとして9 mgを1 日1 回朝経口投与する。」である。

## (3)用量反応探索試験

1)海外第Ⅱ相試験(CRO-03-53試験)<sup>9)</sup>

目 的	<ul style="list-style-type: none"> <li>・主目的として、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。</li> <li>・副次目的として、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。</li> </ul>
試験デザイン	<p>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</p> <p>第Ⅱ期：多施設共同、非盲検、パイロット試験</p>
対 象	軽症～中等症の活動期左側潰瘍性大腸炎患者36 例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・18～65 歳の患者（性別を問わない）</li> <li>・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</li> <li>・試験開始前の少なくとも2 ヶ月間、5-ASA経口剤0～3 g/日（又は同等の用量）により安定した投与量で治療されている患者</li> </ul>
除 外 基 準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・遠位直腸炎（恥骨筋線から15 cmまで）の患者</li> <li>・重症の左側潰瘍性大腸炎患者</li> <li>・脾彎曲までの近位型の遅発性大腸炎患者</li> <li>・感染性大腸炎患者</li> <li>・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</li> <li>・試験前6 ヶ月間以上、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</li> <li>・直近3 ヶ月以内に抗腫瘍壊死因子（TNF）<math>\alpha</math>抗体製剤を使用した患者</li> <li>・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</li> <li>・経直腸製剤を併用している患者</li> </ul>
試 験 方 法	<p>A群（第Ⅰ期及び第Ⅱ期に本剤9 mg投与）及びB群（第Ⅰ期にプラセボ、第Ⅱ期に本剤9 mg投与）の2 群に1:1で無作為に割付けした。</p> <p>本剤9 mg又はプラセボは1日1回朝食後に投与し、第Ⅰ期4 週間、第Ⅱ期4 週間の計8 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患者は、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。</p>
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
有効性副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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期へ移行した患者は投与後6 週時の患者数とした。）</li> <li>・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（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</li> </ul>
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）
解 析 計 画	<p>有効性解析に用いる有効性解析集団は、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集団とした。安全性解析に用いる安全性解析集団は、治験薬を少なくとも1 回投与された集団とした。</p> <p><b>有効性の解析：</b>主要評価項目である投与後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、<math>\chi^2</math>検定を用いて投与群間を比較した。副次評価項目について、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が認められた被</p>

	<p>験者数は<math>\chi^2</math>検定を用いて投与群間を比較した。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。</p> <p><b>安全性の解析：</b>有害事象は被験者数及び発現割合を示した。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。</p> <p>CRP値は、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。</p>																												
患者背景	<p>安全性解析対象集団36 例はすべて白人であり、A群は男性9 例及び女性9 例、B群は男性12 例及び女性6 例であった。年齢（平均値±標準偏差）は44.5±12.6 歳、体重（平均値±標準偏差）は72.7±15.0 kg、身長（平均値±標準偏差）は171.7±9.45 cmであった。平均罹病期間は、A群で9 年5 ヶ月、B群で10 年5 ヶ月であった。</p>																												
有効性評価	<p>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（有効性解析対象集団）</p> <p>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（47.1%）、B群5 例（33.3%）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（<math>p=0.1393</math>、<math>\chi^2</math>検定）。</p> <p style="text-align: center;"><b>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4 以下が認められた被験者数（有効性解析対象集団）</b></p> <table border="1" data-bbox="486 1167 1460 1346"> <thead> <tr> <th></th> <th>A群 N=17 n (%)</th> <th>B群 N=15 n (%)</th> <th>合計 N=32 n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CAIスコアが50%減少又は4 以下</td> <td>8 (47.1)</td> <td>5 (33.3)</td> <td>13 (40.6)</td> </tr> <tr> <td>改善*</td> <td>8 (47.1)</td> <td>5 (33.3)</td> <td>13 (40.6)</td> </tr> <tr> <td>不変又は増悪</td> <td>1 (5.9)</td> <td>5 (33.3)</td> <td>6 (18.8)</td> </tr> </tbody> </table> <p>* CAIスコアにベースラインから減少が見られたが、50%以上減少又は4 以下に達しなかった場合に改善と定義した。</p> <p>2) 副次評価項目（有効性解析対象集団）</p> <p>①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</p> <p>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、A群7 例（53.9%）、B群8 例（61.5%）であった。</p> <p style="text-align: center;"><b>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4 以下が認められた被験者数（有効性解析対象集団）</b></p> <table border="1" data-bbox="486 1749 1441 1928"> <thead> <tr> <th></th> <th>A群 N=13 n (%)</th> <th>B群 N=13 n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CAIスコアが70%減少又は4 以下</td> <td>7 (53.9)</td> <td>8 (61.5)</td> </tr> <tr> <td>改善*</td> <td>3 (23.1)</td> <td>1 (7.7)</td> </tr> <tr> <td>不変又は増悪</td> <td>3 (23.1)</td> <td>4 (30.8)</td> </tr> </tbody> </table> <p>* CAIスコアにベースラインから減少が見られたが、70%以上減少又は4 以下に達しなかった場合に改善と定義した。</p>		A群 N=17 n (%)	B群 N=15 n (%)	合計 N=32 n (%)	CAIスコアが50%減少又は4 以下	8 (47.1)	5 (33.3)	13 (40.6)	改善*	8 (47.1)	5 (33.3)	13 (40.6)	不変又は増悪	1 (5.9)	5 (33.3)	6 (18.8)		A群 N=13 n (%)	B群 N=13 n (%)	CAIスコアが70%減少又は4 以下	7 (53.9)	8 (61.5)	改善*	3 (23.1)	1 (7.7)	不変又は増悪	3 (23.1)	4 (30.8)
	A群 N=17 n (%)	B群 N=15 n (%)	合計 N=32 n (%)																										
CAIスコアが50%減少又は4 以下	8 (47.1)	5 (33.3)	13 (40.6)																										
改善*	8 (47.1)	5 (33.3)	13 (40.6)																										
不変又は増悪	1 (5.9)	5 (33.3)	6 (18.8)																										
	A群 N=13 n (%)	B群 N=13 n (%)																											
CAIスコアが70%減少又は4 以下	7 (53.9)	8 (61.5)																											
改善*	3 (23.1)	1 (7.7)																											
不変又は増悪	3 (23.1)	4 (30.8)																											

**②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**

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 (p<0.0001 及び p=0.0129、Wilcoxon 符号順位検定)。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 (p=0.0117 及び p=0.0391、Wilcoxon 符号順位検定)、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 週時から統計学的に有意に減少した (p=0.0156、Wilcoxon 符号順位検定)。

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 (p=0.0020、Wilcoxon符号順位検定)、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。また、各評価時期における A 群及び B 群間で、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。

**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		p値 (投与群間比較)
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 <sup>a</sup>	N=15	5.33±2.53	0.3937
投与後8 週	N=13	4.92±3.62 <sup>b</sup>	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 <sup>c</sup>	N=15	6.33±2.64 <sup>d</sup>	0.9231
投与後8 週	N=10	4.9±4.48 <sup>e, f</sup>	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

平均値±標準偏差

a:p<0.0001、b:p=0.0117、c:p=0.0129、d:p=0.0020、e:p=0.0391 (vs. ベースライン、Wilcoxon符号順位検定) f:p=0.0156 (vs. 投与4 週後、Wilcoxon符号順位検定)

**③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、A 群及び B 群とも、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。

安全性評価

**①有害事象 (安全性解析対象集団)**

有害事象の発現件数は 69 件、副作用の発現件数は A 群 20 件、B 群 4 件であった。主な副作用は頭痛 (A 群 4 件、B 群 1 件) であった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

中止に至った有害事象は、A 群 2 例で、重度の便秘切迫及び中等度の鼓腸 1 例、中等度の疼痛 (再発) 及び中等度の疲労 1 例であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。B 群で重度の腹痛 1 例に認められ、治験薬との因果関係は否定された。A 群及び B 群のいずれの事象も転帰は回復であった。

**副作用（安全性解析対象集団）**

MedDRA SOC PT	A群		B群		計	
	件数	%	件数	%	件数	%
副作用	20	100.0	4	100.0	24	100.0
心臓障害						
頻脈	2	10.0	0		2	8.3
胃腸障害						
腹痛	1	5.0	0		1	4.2
上腹部痛	1	5.0	1	25.0	2	8.3
便秘切迫	1	5.0	0		1	4.2
消化不良	1	5.0	0		1	4.2
鼓腸	2	10.0	0		2	8.3
悪心	1	5.0	1	25.0	2	8.3
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	1	5.0	0		1	4.2
口渇	1	5.0	0		1	4.2
臨床検査						
コルチゾール減少	1	5.0	0		1	4.2
代謝および栄養障害						
食欲亢進	1	5.0	0		1	4.2
筋骨格系および結合組織障害						
筋肉痛	0		1	25.0	1	4.2
神経系障害						
頭痛	4	20.0	1	25.0	5	20.8
精神障害						
神経過敏	1	5.0	0		1	4.2
皮膚および皮下組織障害						
ざ瘡	1	5.0	0		1	4.2
血管障害						
潮紅	1	5.0	0		1	4.2

MedDRA/J Ver 23.0 (MedDRA Ver 23.0で集計)

**②臨床検査（安全性解析対象集団）**

**血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査**

各検査項目の平均値に、臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められなかった。また、臨床検査値に関連した副作用も認められなかった。

**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 週時に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（安全性解析対象集団）**

A 群では投与後 8 週時の副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）負荷試験において、42.9%（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、60.0%（9/15 例）が正常であった。

2) 海外第Ⅱ相試験 (CB-01-02/05 試験)<sup>10)</sup>

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対照に評価し、至適用量を探索する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、用量設定、パイロット試験
対象	軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者49例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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）</li> <li>・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</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> <li>・重症の潰瘍性大腸炎（UCDAI総スコア10超）患者</li> <li>・感染性大腸炎患者</li> <li>・中毒性巨大結腸症の既往歴及び現病歴を有する患者</li> <li>・重度の貧血（ヘモグロビン9 g/dL未満）、白血球減少症（4000/mm<sup>3</sup>未満）又は顆粒球減少症（1000/mm<sup>3</sup>未満）を有する患者</li> <li>・直近4週間以内に経ロステロイド又は経直腸ステロイドを使用した患者</li> <li>・試験前2ヵ月以内に免疫抑制剤を使用した患者</li> <li>・直近3ヵ月以内にTNF<math>\alpha</math>抗体製剤を使用した患者</li> <li>・経直腸製剤を併用している患者</li> <li>・CYP3A4誘導薬又はCYP3A4阻害薬を併用している患者</li> <li>・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）</li> <li>・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）、<math>\gamma</math>-グルタミルトランスペプチターゼ（<math>\gamma</math>-GTP）又はクレアチニンの基準値の上限の2倍〕がみられる患者</li> <li>・胃十二指腸潰瘍の既往又は現病歴を有する患者</li> <li>・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</li> <li>・1型又は2型糖尿病と診断された患者</li> <li>・病理学的骨折又は骨粗鬆症の既往歴を有する患者</li> <li>・緑内障と診断された、又は緑内障の家族歴がある患者</li> <li>・地域の個人情報保護方針に従い、B型肝炎、C型肝炎、又はHIVへの感染が判明しているすべての患者</li> </ul>
試験方法	スクリーニング後、2日間のwashout期間終了後、本試験に適格な被験者を本剤3 mg群、本剤9 mg群、プラセボ群の3群のいずれかに1:1:1で無作為に割付け、二重盲検下で1日1回朝食後経口投与した。 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、Week 8又は早期中止後）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。
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 <ul style="list-style-type: none"> <li>－「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）が0」及び「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（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」を満たし、UCDAI総スコアが1以下</li> </ul>

有効性副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> <li>・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</li> <li>・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</li> <li>・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</li> <li>・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</li> </ul>																								
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)																								
解析計画	<p>有効性解析に用いたITT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 回以上の評価がある集団とした。安全性解析に用いた安全性解析対象集団は、治験薬を少なくとも1 回投与された集団とした。</p> <p><b>有効性の解析：</b>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。</p> <p><b>安全性の解析：</b>有害事象は、被験者数及び発現割合を示した。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。</p>																								
患者背景	安全性解析対象集団49 例はすべて白人であり、男性24 例、女性25 例であった。年齢 (平均値±標準偏差) は本剤9 mg群で47.07±13.00 歳、本剤3 mg群で44.65±14.80 歳、プラセボ群で43.24±11.17 歳、体重 (平均値±標準偏差) はそれぞれ69.85±15.64 kg、71.06±15.73 kg、73.28±17.08 kgであった。																								
有効性評価	<p><b>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) (ITT解析対象集団)</b></p> <p>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、本剤 9 mg 群 27.3% (3/11 例)、本剤 3 mg 群及びプラセボ群はいずれも 16.7% (2/12 例) であった。</p> <p style="text-align: center;"><b>投与後 8 週時に UCDAI 総スコアによる評価での寛解が認められた被験者の割合 (ITT 解析対象集団)</b></p> <table border="1" data-bbox="486 1265 1468 1601"> <thead> <tr> <th></th> <th>本剤9 mg群 N=11 n (%)</th> <th>本剤3 mg群 N=12<sup>a</sup> n (%)</th> <th>プラセボ群 N=12 n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>UCDAI総スコアによる評価での寛解 (臨床的・内視鏡的寛解)</td> <td>3 (27.3)</td> <td>2 (16.7)</td> <td>2 (16.7)</td> </tr> <tr> <td>UCDAI総スコア1以下</td> <td>5 (45.5)</td> <td>3 (25.0)</td> <td>3 (25.0)</td> </tr> <tr> <td>排便回数サブスコアが0 (正常)</td> <td>7 (63.6)</td> <td>2 (16.7)</td> <td>5 (41.7)</td> </tr> <tr> <td>血便サブスコアが0 (血便なし)</td> <td>8 (72.7)</td> <td>9 (75.0)</td> <td>6 (50.0)</td> </tr> <tr> <td>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</td> <td>9 (81.8)</td> <td>6 (50.0)</td> <td>8 (66.7)</td> </tr> </tbody> </table> <p>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2 例を除く</p> <p><b>2) 副次評価項目</b></p> <p><b>①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)</b></p> <p>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、投与後 4 週時では本剤 9 mg 群 36.4%、本剤 3 mg 群 28.6%、プラセボ群 16.7%、投与後 8 週時ではそれぞれ 54.6%、50.0%、41.7%であった。</p>		本剤9 mg群 N=11 n (%)	本剤3 mg群 N=12 <sup>a</sup> n (%)	プラセボ群 N=12 n (%)	UCDAI総スコアによる評価での寛解 (臨床的・内視鏡的寛解)	3 (27.3)	2 (16.7)	2 (16.7)	UCDAI総スコア1以下	5 (45.5)	3 (25.0)	3 (25.0)	排便回数サブスコアが0 (正常)	7 (63.6)	2 (16.7)	5 (41.7)	血便サブスコアが0 (血便なし)	8 (72.7)	9 (75.0)	6 (50.0)	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	9 (81.8)	6 (50.0)	8 (66.7)
	本剤9 mg群 N=11 n (%)	本剤3 mg群 N=12 <sup>a</sup> n (%)	プラセボ群 N=12 n (%)																						
UCDAI総スコアによる評価での寛解 (臨床的・内視鏡的寛解)	3 (27.3)	2 (16.7)	2 (16.7)																						
UCDAI総スコア1以下	5 (45.5)	3 (25.0)	3 (25.0)																						
排便回数サブスコアが0 (正常)	7 (63.6)	2 (16.7)	5 (41.7)																						
血便サブスコアが0 (血便なし)	8 (72.7)	9 (75.0)	6 (50.0)																						
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	9 (81.8)	6 (50.0)	8 (66.7)																						

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)

	本剤9 mg群		本剤3 mg群		プラセボ群	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
CAIの排便回数サブスコアと血便サブスコアが0						
投与後4 週	11	4 (36.4)	14	4 (28.6)	12	2 (16.7)
投与後8 週	11	6 (54.6)	12	6 (50.0)	12	5 (41.7)

②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)

CAI スコアが 4 未満の被験者の割合は、投与後 4 週時では本剤 9 mg 群 72.7%、本剤 3 mg 群 64.3%、プラセボ群 66.7%、投与後 8 週時ではそれぞれ 90.9%、66.7%、75.0%であった。

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)

	本剤9 mg群		本剤3 mg群		プラセボ群	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
CAIスコアが4未満						
投与後4 週	11	8 (72.7)	14	9 (64.3)	12	8 (66.7)
投与後8 週	11	10 (90.9)	12	8 (66.7)	12	9 (75.0)

③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 (ITT解析対象集団)

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、本剤 9 mg 群 9.1%、本剤 3 mg 群 8.3%、プラセボ群 0%であった。

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 (ITT 解析対象集団)

	本剤9 mg群		本剤3 mg群		プラセボ群	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
内視鏡的寛解 (内視鏡的粘膜所見の重症度スコアが0)						
投与後8 週	11	1 (9.1)	12 <sup>a</sup>	1 (8.3)	12	0

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

④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 (ITT解析対象集団)

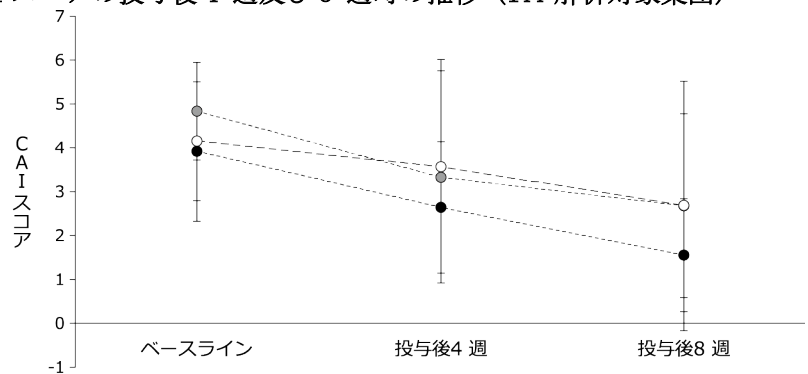
投与後 8 週時の CAI スコアのベースラインからの改善率は、本剤 9 mg 群 53.5%、本剤 3 mg 群 10.1%、プラセボ群 44.2%であった。

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)

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

平均値±標準偏差

CAI スコアの投与後 4 週及び 8 週時の推移 (ITT 解析対象集団)



●---9 mg群	N=11	N=11	N=11
○---3 mg群	N=14	N=14	N=12
●---プラセボ群	N=12	N=12	N=12

⑤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 (ITT解析対象集団)

投与後 8 週時の UCDAI スコアのベースラインからの改善率は、本剤 9 mg 群 62.3%、本剤 3 mg 群 38.4%、プラセボ群 37.1%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変化 (ITT 解析対象集団)

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

平均値±標準偏差

安全性評価

①有害事象（安全性解析対象集団）

有害事象の発現割合は本剤 9 mg 群 20.0% (3/15 例)、本剤 3 mg 群 35.3% (6/17 例)、プラセボ群 29.4% (5/17 例)、副作用の発現割合は、本剤 9 mg 群 13.3% (2/15 例)、本剤 3 mg 群 11.8% (2/17 例)、プラセボ群 17.6% (3/17 例)であった。主な副作用（全体で 2 例以上発現）は潰瘍性大腸炎及び血小板数減少で、いずれも本剤 9 mg 群 1 例 (6.7%) 及びプラセボ群 1 例 (5.9%) に認められた。

死亡例は認められず、重篤な有害事象は本剤 3 mg 群で腎結石 1 例が認められ、治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は 14.3% (7/49 例) に認められ、本剤 9 mg 群では潰瘍性大腸炎 1 例、本剤 3 mg 群では腹痛、潰瘍性大腸炎、血便排泄各 1 例、プラセボ群では潰瘍性大腸炎 2 例、痔核、尿中ビリルビン、血中ビリルビン増加、うつ病各 1 例であった。

副作用（安全性解析対象集団）

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

MedDRA/J Ver 23.0 (MedDRA Ver 12.1で集計)

②臨床検査（安全性解析対象集団）

血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査

血液生化学検査項目及び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なかった。

尿検査に関連した副作用として、プラセボ群で尿中ビリルビン 1 例が認められた。

血漿中コルチゾール濃度

血漿中コルチゾール濃度の平均値は、本剤 9 mg 群で投与後 4 週時に減少傾向が認められたが、本剤 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。

本剤 9 mg 群の 2 例で、投与後 4 週時にベースラインからの血漿中コルチゾール濃度減少がそれぞれ 97.4%及び 98.9%となったが、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。

③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）（安全性解析対象集団）

バイタルサインに明らかな異常値は認められず、臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められなかった。

注) 本剤の用法及び用量は、「通常、成人にはブデソニドとして 9 mg を 1 日 1 回朝経口投与する。」である。

#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

###### ① 国内第Ⅲ相試験(000234 試験)<sup>11)</sup>

目的	<ul style="list-style-type: none"><li>・ 主目的として、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週間投与したときの有効性について、メサラジン3600 mgに対する非劣性を検証する。</li><li>・ 副次目的として、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週間投与したときの寛解導入、臨床的改善、内視鏡的改善及び安全性を評価し、メサラジン3600 mgと比較する。</li></ul>
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、実薬対照、並行群間比較試験
対象	軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者274例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"><li>・ 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）</li><li>・ 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</li></ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"><li>・ 限局性遠位直腸炎〔上部直腸（Ra）及び/又は下部直腸（Rb）に限局性の炎症〕の患者</li><li>・ 感染性大腸炎患者</li><li>・ 中毒性巨大結腸の既往歴及び現病歴を有する患者</li><li>・ 結腸切除（虫垂切除は除外）の既往歴を有する患者</li><li>・ 臨床的に重要な血液学的異常を有する患者</li><li>・ Visit 2（Day 0）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</li><li>・ 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</li><li>・ Visit 2 来院前8週間以内に免疫抑制剤を使用した患者</li><li>・ Visit 2 来院前12週間以内にTNF<math>\alpha</math>抗体製剤を使用した患者</li><li>・ 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</li><li>・ Visit 2 来院前1週間以内に全身性抗菌薬を使用した患者</li><li>・ Visit 1（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</li><li>・ Visit 1 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</li><li>・ Visit 2 来院前4週間以内に生ワクチンを使用した患者</li><li>・ 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、ALT、AST、<math>\gamma</math>-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/1.73m<sup>2</sup>未満〕がみられる患者</li><li>・ ステロイド製剤及び/又は5-ASA製剤に不耐性の患者</li><li>・ 胃無酸症患者</li><li>・ 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</li><li>・ 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</li><li>・ 緑内障患者</li></ul>

試験方法	<p>本試験前から被験者が 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投与量で継続できることとした（増量は不可）。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及び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。</p> <p>スクリーニング後、本試験に適格な被験者は、本剤 9 mg 群、本剤 6 mg 群又はメサラジン群のいずれかに 1:1:1 で無作為に割付け、二重盲検下でダブルダミー法を用いて、本剤又はプラセボ 1 日 1 錠、及びメサラジン又はメサラジンプラセボ錠 1 回 3 錠を 1 日 3 回、8 週間経口投与した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤 9 mg 群：本剤 9 mg 1 錠（1 日 1 回朝食後）＋メサラジンプラセボ錠 3 錠（1 日 3 回毎食後）</li> <li>・本剤 6 mg 群：本剤 6 mg 1 錠（1 日 1 回朝食後）＋メサラジンプラセボ錠 3 錠（1 日 3 回毎食後）</li> <li>・メサラジン群：本剤プラセボ 1 錠（1 日 1 回朝食後）＋メサラジン 400 mg 錠 3 錠（1 日 3 回毎食後）</li> </ul> <p>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。</p> <p>Visit 1 から Visit 5 (Day 56) までの試験期間中、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）、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 (Visit 5 の 2 週間後) まで使用禁止]、生ワクチンの併用を禁止した。</p> <p>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 1 回 (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。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、回復又は被験者の医学的状態の安定まで追跡した。</p>
有効性 主要評価項目	<p>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)</p>
有効性 副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> <li>・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 8 週時の UCDAI 総スコアがベースラインから 3 以上減少</li> <li>・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 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</li> <li>・投与後 2、4 及び 8 週時に臨床的寛解が認められた被験者の割合 —UCDAI の血便サブスコア、排便回数サブスコアが 0 である</li> <li>・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 UCDAI の粘膜所見サブスコアが 0 である 等</li> </ul>
安全性 評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・有害事象</li> <li>・注目すべき有害事象（糖尿病及び高血糖、動悸、副腎抑制、月経障害、骨密度減少、感染症）</li> <li>・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〕</li> <li>・理学的検査</li> <li>・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）</li> <li>・糖質コルチコイド作用</li> </ul>

<p>解析計画</p>	<p>有効性の解析は、無作為割付けされたすべての被験者を含めた集団（ITT解析対象集団）、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集団（最大の解析対象集団：FAS）、FASから治験実施計画書からの重大な逸脱がみられた被験者を除いた集団（PP解析対象集団）を用いた。安全性の解析に用いた安全性解析対象集団は、治験薬を少なくとも1回投与されたすべての被験者を含めた集団とした。</p> <p><b>有効性の解析：</b>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。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。</p> <p>主要評価項目は閉手順を用いて段階的に解析した。まず本剤9mg群のメサラジン群に対する非劣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、本剤9mg群とメサラジン群の変化量の差の95%CIの上限値が1.3を下回った場合に本剤9mg群のメサラジン群に対する非劣性が検証されたとした。本剤9mg群についてメサラジン群に対する非劣性が検証された場合、本剤6mg群のメサラジン群に対する非劣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、本剤6mg群とメサラジン群の変化量の差の95%CIの上限値が1.3を下回った場合に本剤6mg群のメサラジン群に対する非劣性が検証されたとした。</p> <p>本剤9mg及び6mg群のいずれについてもメサラジン群に対する非劣性が検証された場合、本剤9mg群のメサラジン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、本剤9mg群とメサラジン群の変化量の差の95%CIの上限値が0を下回る場合に本剤9mg群のメサラジン群に対する優越性が検証されたとした。本剤9mg群のメサラジン群に対する優越性が検証された場合、本剤6mg群のメサラジン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、本剤6mg群とメサラジン群の変化量の差の95%CIの上限値が0を下回る場合に本剤6mg群のメサラジン群に対する優越性が検証されたとした。</p> <p>また感度分析として、PP解析対象集団を対象に、欠測値を補完せず試験完了例（Completer）（FAS）を対象に、主解析と同様の解析を実施した。</p> <p>主要評価項目の性別、年齢、喫煙歴、病変の重症度（UCDAI総スコア）、罹病期間、過去2年間の再燃の回数、再燃の重症度、現在の再燃の期間、スクリーニング時の臨床経過による分類、病変の拡がりによる病型分類、前治療別の部分集団解析は事前に規定されていた。</p> <p>さらに探索的解析として、粘膜所見を治験担当医師が判定したUCDAIの粘膜所見サブスコアを用いて、主解析と同様の解析を実施した。</p> <p>二値変数である副次評価項目〔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〕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。</p> <p><b>安全性の解析：</b>有害事象は被験者数及び発現割合を示した。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。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。</p>
-------------	---

患者背景		本剤 9 mg 群 N=92	本剤 6 mg 群 N=91	メサラジン 3600 mg 群 N=91
性別 [n (%)]	男性	57 (62.0)	46 (50.5)	47 (51.6)
	女性	35 (38.0)	45 (49.5)	44 (48.4)
年齢 (歳)	平均値± 標準偏差	45.3±14.83	44.2±13.13	45.3±13.62
身長 (cm)		164.99±7.741	163.83±9.419	163.96±8.552
体重 (kg)		62.17±12.113	61.13±11.158	61.25±12.514
BMI (kg/m <sup>2</sup> )		22.75±3.715	22.68±3.110	22.63±3.356
罹病期間区分 [n (%)]	5 年未満	29 (31.5)	44 (48.4)	39 (42.9)
	5 年以上	63 (68.5)	47 (51.6)	52 (57.1)
罹病期間 (年)	平均値± 標準偏差	9.6±8.15	7.6±7.62	8.1±7.80
過去 2 年間の 再燃の回数区分 [n (%)]	0 回	24 (26.1)	28 (30.8)	26 (28.6)
	1~2 回	56 (60.9)	54 (59.3)	57 (62.6)
	3 回以上	12 (13.0)	9 (9.9)	8 (8.8)
過去 2 年間の 再燃回数	平均値± 標準偏差	1.4±1.47	1.1±1.01	1.3±1.13
現在の再燃の 期間区分 [n (%)]	6 ヶ月未満	76 (82.6)	70 (76.9)	71 (78.0)
	6 ヶ月以上	16 (17.4)	21 (23.1)	20 (22.0)
現在の再燃の 期間 (月)	平均値± 標準偏差	6.2±20.21	4.0±7.55	8.8±25.89
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)
	再燃寛解型	73 (79.3)	72 (79.1)	68 (74.7)
	慢性持続型	19 (20.7)	17 (18.7)	22 (24.2)
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)
	左側大腸炎	49 (53.3)	41 (45.1)	50 (54.9)
	直腸炎	6 (6.5)	9 (9.9)	10 (11.0)
	右側あるいは 区域性大腸炎	4 (4.3)	1 (1.1)	1 (1.1)
病型分類 (lesion 2) [n (%)]	直腸炎	6 (6.5)	9 (9.9)	10 (11.0)
	その他	86 (93.5)	82 (90.1)	81 (89.0)
粘膜所見サブスコア を用いた UCDAI 総スコア (平均値±標準 偏差)	独立中央判定 委員会の 判定	6.78±1.468	6.74±1.461	6.70±1.417
	治験担当医 師の判定	6.55±1.423	6.58±1.349	6.40±1.423
有効性評価	<p>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)</p> <p>FAS におけ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、本剤 9 mg 群-0.87 [95%CI (-1.42 ; -0.31)]、メサラジン群-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。本剤 9 mg 群及びメサラジン群の投与群間差及びその 95%CI は 0.53 (-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 を下回らず、本剤 9 mg のメサラジン 3600 mg に対する非劣性は検証されなかった。</p> <p>本剤 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</p>			

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 のメサラジン 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 のメサラジン 3600 mg に対する非劣性、本剤 9 mg のメサラジン 3600 mg に対する優越性並びに本剤 6 mg のメサラジン 3600 mg に対する優越性の検定は実施しなかった。

#### 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)

投与群	UCDAI 総スコアの変化量	
	調整平均 (95%CI)	メサラジン群との差 (95%CI)
本剤 9 mg 群 N=91	-0.87 (-1.42 ; -0.31)	0.53 (-0.26 ; 1.31)
本剤 6 mg 群 N=91	-0.02 (-0.57 ; 0.54)	1.38 (0.59 ; 2.16)
メサラジン 3600 mg 群 N=90	-1.39 (-1.95 ; -0.84)	—

#### 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、本剤 9 mg 群-0.86、メサラジン群-1.40、投与群間差及びその 95%CI は 0.54 (-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。

#### 感度分析 [Completer (FAS)]

Completer (FAS) におけ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、本剤 9 mg 群-1.71、メサラジン群-1.93、投与群間差及びその 95%CI は 0.22 (-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。

#### 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、Completer (FAS)]

	投与群	UCDAI 総スコアの変化量	
		調整平均 (95%CI)	メサラジン群との差 (95%CI)
PP 解析対象 集団	本剤 9 mg 群 N=90	-0.86 (-1.42 ; -0.30)	0.54 (-0.26 ; 1.33)
	本剤 6 mg 群 N=90	-0.02 (-0.58 ; 0.54)	1.37 (0.58 ; 2.17)
	メサラジン 3600 mg 群 N=89	-1.40 (-1.96 ; -0.83)	—
Completer (FAS)	本剤 9 mg 群 N=65	-1.71 (-2.32 ; -1.11)	0.22 (-0.60 ; 1.04)
	本剤 6 mg 群 N=54	-1.39 (-2.05 ; -0.73)	0.55 (-0.32 ; 1.41)
	メサラジン 3600 mg 群 N=77	-1.93 (-2.49 ; -1.38)	—

#### 探索的解析 (FAS)

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（調整平均）は、本剤 9 mg 群 -0.80、メサラジン群-1.25、投与群間差及びその 95%CI は 0.45（-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。

**投与後 8 週時の UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量  
(治験担当医師の判定、FAS)**

投与群	UCDAI 総スコアの変化量	
	調整平均 (95%CI)	メサラジン群との差 (95%CI)
本剤 9 mg 群 N=91	-0.80 (-1.36 ; -0.25)	0.45 (-0.34 ; 1.24)
本剤 6 mg 群 N=91	0.02 (-0.54 ; 0.58)	1.27 (0.48 ; 2.06)
メサラジン 3600 mg 群 N=90	-1.25 (-1.81 ; -0.69)	—

**部分集団解析**

FASにおいて、主要評価項目の本剤 9 mg 群及びメサラジン群の投与群間差の 95%CI の上限値が非劣性マージンの 1.3 を下回ったのは、年齢 65 歳未満 [0.25 (-0.58 ; 1.08)]、罹病期間が 5 年未満 [-0.17 (-1.46 ; 1.13)]、現在の再燃の期間が 6 ヶ月以上 [-0.51 (-2.17 ; 1.15)]、スクリーニング時の臨床経過による分類が慢性持続型 [-0.45 (-2.08 ; 1.18)] の各部分集団であった。

**2) 副次評価項目 (FAS)**

**①投与後 8 週時に臨床的・内視鏡的寛解が認められた被験者の割合**

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、本剤 9 mg 群 3%、本剤 6 mg 群 5%、メサラジン群 2%であった。本剤 9 mg 群とメサラジン群間で統計学的な有意差は認められなかった。同様に本剤 6 mg 群とメサラジン群間で統計学的な有意差は認められなかった。

**②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（調整値）は、本剤 9 mg 群 32%、本剤 6 mg 群 18%、メサラジン群 31%であった。本剤 9 mg 群とメサラジン群間で統計学的な有意差は認められなかった。同様に本剤 6 mg 群とメサラジン群間で統計学的な有意差は認められなかった。

**③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（調整値）は、本剤 9 mg 群 27%、本剤 6 mg 群 24%、メサラジン群 41%であった。本剤 9 mg 群とメサラジン群間で統計学的な有意差は認められなかった。本剤 6 mg 群とメサラジン群間には統計学的な有意差が認められた（オッズ比 0.46、ロジスティック回帰分析、 $p=0.0185$ ）。

**④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（調整値）は、本剤 9 mg 群 17%、本剤 6 mg 群 7%、メサラジン群 15%であった。本剤 9 mg 群とメサラジン群間で統計学的な有意差は認められなかった。同様に本剤 6 mg 群とメサラジン群間で統計学的な有意差は認められなかった。

**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**

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、本剤 9 mg 群 6%、本剤 6 mg 群 9%、メサラジン群 9%であった。本剤 9 mg 群とメサラジン群間で統計学的な有意差は認められなかった。同様に本剤 6 mg 群とメサラジン群間で統計学的な有意差は認められなかった。

副次評価項目 (FAS)				
副次評価項目	投与群	調整値 (95%CI)	メサラジン群との比較 オッズ比 (95%CI)	p 値
臨床的・ 内視鏡的寛解 の割合	本剤 9 mg 群 N=92	0.03 (0.01 ; 0.09)	1.49 (0.24 ; 9.21)	0.6650
	本剤 6 mg 群 N=91	0.05 (0.02 ; 0.12)	2.58 (0.49 ; 13.75)	0.2661
	メサラジン 3600 mg 群 N=90	0.02 (0.01 ; 0.08)	—	—
臨床的改善の 割合	本剤 9 mg 群 N=91	0.32 (0.23 ; 0.42)	1.03 (0.55 ; 1.94)	0.9152
	本剤 6 mg 群 N=91	0.18 (0.12 ; 0.28)	0.51 (0.25 ; 1.01)	0.0539
	メサラジン 3600 mg 群 N=90	0.31 (0.22 ; 0.41)	—	—
内視鏡的改善 の割合	本剤 9 mg 群 N=91	0.27 (0.19 ; 0.37)	0.54 (0.29 ; 1.01)	0.0544
	本剤 6 mg 群 N=90	0.24 (0.17 ; 0.34)	0.46 (0.24 ; 0.88)	0.0185
	メサラジン 3600 mg 群 N=90	0.41 (0.31 ; 0.51)	—	—
臨床的寛解の 割合	本剤 9 mg 群 N=91	0.17 (0.11 ; 0.26)	1.16 (0.53 ; 2.57)	0.7074
	本剤 6 mg 群 N=91	0.07 (0.04 ; 0.15)	0.45 (0.17 ; 1.18)	0.1034
	メサラジン 3600 mg 群 N=90	0.15 (0.09 ; 0.24)	—	—
内視鏡的寛解 の割合	本剤 9 mg 群 N=92	0.06 (0.03 ; 0.13)	0.65 (0.23 ; 1.84)	0.4169
	本剤 6 mg 群 N=91	0.09 (0.05 ; 0.17)	0.99 (0.38 ; 2.59)	0.9866
	メサラジン 3600 mg 群 N=90	0.09 (0.05 ; 0.17)	—	—

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  
p値は対立仮説'different effect'に対し帰無仮説'equal effect'の検定に対応

安全性評価

①有害事象 (安全性解析対象集団)

有害事象の発現割合は、本剤 9 mg 群 44.6% (41/92 例)、本剤 6 mg 群 61.5% (56/91 例)、メサラジン群 53.8% (49/91 例)、副作用の発現割合は、本剤 9 mg 群 13.0% (12/92 例)、本剤 6 mg 群 13.2% (12/91 例)、メサラジン群 17.6% (16/91 例) であった。主な副作用は潰瘍性大腸炎であり、本剤 9 mg 群 2.2% (2/92 例)、本剤 6 mg 群 5.5% (5/91 例)、メサラジン群 2.2% (2/91 例) に認められた。

本試験で死亡例は認められず、重篤な有害事象は本剤 9 mg 群 7.6% (7/92 例)、本剤 6 mg 群 8.8% (8/91 例)、メサラジン群 4.4% (4/91 例) に認められた。そのうち、重篤な副作用は本剤 9 mg 群で潰瘍性大腸炎及び感染性腸炎各 1 例、本剤 6 mg 群で潰瘍性大腸炎 1 例、メサラジン群で潰瘍性大腸炎 1 例であり、いずれの事象も転帰は回復であった。

中止に至った有害事象は、本剤 9 mg 群 21.7% (20/92 例)、本剤 6 mg 群 35.2% (32/91 例)、メサラジン群 12.1% (11/91 例) に認められ、本剤 9 mg 群で潰瘍性大腸炎 18 例、感染性腸炎 1 例、サルモネラ菌性胃腸炎 1 例、本剤 6 mg 群で潰瘍性大腸炎 32 例、メサラジン群は潰瘍性大腸炎 9 例、悪心 1 例、頭痛 1 例であった。

**副作用（いずれかの群で発現割合2%以上）  
（安全性解析対象集団）**

MedDRA SOC PT	本剤9 mg群 N=92 n (%)	本剤6 mg群 N=91 n (%)	メサラジン群 N=91 n (%)
副作用	12 (13.0)	12 (13.2)	16 (17.6)
胃腸障害	4 (4.3)	5 (5.5)	6 (6.6)
潰瘍性大腸炎	2 (2.2)	5 (5.5)	2 (2.2)
悪心	0	0	2 (2.2)
嘔吐	0	0	2 (2.2)
神経系障害	0	2 (2.2)	3 (3.3)
頭痛	0	2 (2.2)	1 (1.1)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.1)	3 (3.3)	3 (3.3)
ざ瘡	1 (1.1)	0	2 (2.2)

MedDRA/J Ver 23.0 (MedDRA Ver 20.0で集計)

**②糖質コルチコイド作用（安全性解析対象集団）**

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（本剤9 mg群2例、本剤6 mg群1例、メサラジン群2例）、ざ瘡（本剤9 mg群1例、本剤6 mg群1例、メサラジン群2例）、睡眠変化はメサラジン群2例、気分変化はメサラジン群1例であった。追跡調査における糖質コルチコイド作用の発現状況は投与後8週時と差はみられなかった。

**③注目すべき有害事象（安全性解析対象集団）**

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。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、本剤9 mg群16.3%（15/92例）、本剤6 mg群7.7%（7/91例）、メサラジン群16.5%（15/91例）、副作用の発現割合は、本剤9 mg群3.3%（3/92例）、本剤6 mg群0%、メサラジン群1.1%（1/91例）で、本剤9 mg群では感染性腸炎、乳腺炎、口腔ヘルペス各1例、メサラジン群では口角口唇炎及び扁桃炎1例が認められた。本剤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。

また、「月経障害」に関連した有害事象の発現割合は、本剤9 mg群で月経障害1.1%（1/92例）、本剤6 mg群で月経障害1.1%（1/92例）、メサラジン群0%であった。本剤9 mg群に認められた月経障害は治験薬との因果関係は否定されなかったが、重症度は軽度で投与中止、用量変更なしで回復した。

**④臨床検査（安全性解析対象集団）**

**血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査**

各検査項目の平均値に、臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められなかった。

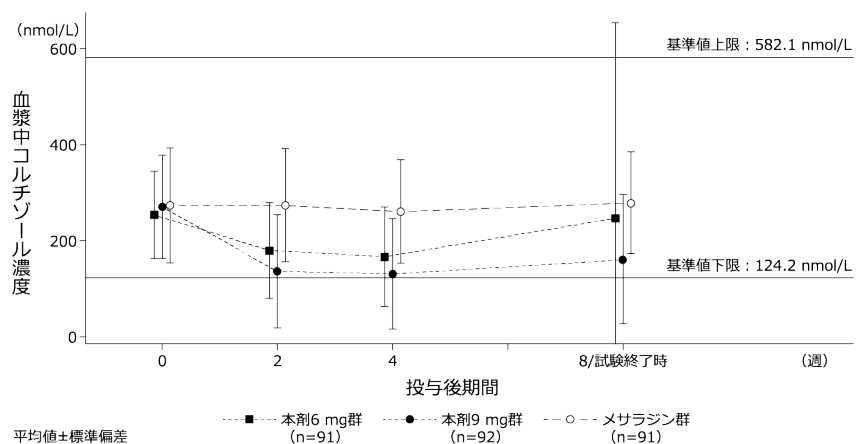
血液生化学検査に関連した副作用として、メサラジン群に血中アルカリホスファターゼ（ALP）増加、血中コレステロール増加、 $\gamma$ -GTP増加各1例が認められた。血液学的検査に関連した副作用として、本剤9 mg群に白血球数増加1例、本剤6 mg群に白血球数増加1例、血小板数増加1例が認められた。尿検査に関連した副作用として、本剤9 mg群に尿中白血球陽性1例が認められた。

### 血漿中コルチゾール濃度

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、投与後8週時（Visit 5/試験終了時）に本剤9 mg群 46.4%、本剤6 mg群 27.8%、メサラジン群 3.5%、追跡調査時（Visit 6）では、本剤9 mg群 17.9%、本剤6 mg群 23.8%、メサラジン群 17.9%であった。

投与後8週時では、本剤9 mg群の血漿中コルチゾール濃度のベースラインからの平均変化量は-108.23 nmol/Lであり、血漿中コルチゾール濃度の平均値は161.15 nmol/Lであった。本剤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平均変化量は-6.82 nmol/Lであり、血漿中コルチゾール濃度の平均値は247.25 nmol/Lであった。メサラジン群のベースラインからの平均変化量は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。

### 血漿中コルチゾール濃度の推移（安全性解析対象集団）



### 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、投与後8週時（Visit 5/試験終了時）に基準値未満となった被験者の割合は本剤9 mg群 20.9%、本剤6 mg群 11.2%、メサラジン群 0%であった。

投与後8週時において、本剤9 mg群で、血清中 DHEA-S 濃度のベースラインからの平均変化量は-1.504  $\mu\text{mol/L}$ 、血清中 DHEA-S 濃度の平均値は2.822  $\mu\text{mol/L}$ であった。本剤6 mg群で、血清中 DHEA-S 濃度のベースラインからの平均変化量は-1.131  $\mu\text{mol/L}$ 、血清中 DHEA-S 濃度の平均値は2.766  $\mu\text{mol/L}$ であった。メサラジン群で、血清中 DHEA-S 濃度のベースラインからの平均変化量は0.239  $\mu\text{mol/L}$ 、血清中 DHEA-S 濃度の平均値は4.000  $\mu\text{mol/L}$ であった。

### ⑤バイタルサイン（安全性解析対象集団）

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、すべての投与群において臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められなかった。バイタルサインに関連した副作用はいずれの投与群でも認められなかった。

注）本剤の用法及び用量は、「通常、成人にはブデソニドとして9 mgを1日1回朝経口投与する。」である。

②海外第Ⅲ相試験(CORE I 試験、CB-01-02/01 試験)<sup>12)</sup>

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 週間経口投与したとき、主目的はプラセボを対照とした有効性及び安全性の評価、副次目的は臨床的改善及び内視鏡的改善の評価とする。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、ダブルダミー、並行群間比較試験
対象	軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者509 例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・6 ヶ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）</li> <li>・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（有効性評価）</li> <li>・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</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> <li>・重症の潰瘍性大腸炎（UCDAI総スコア11 以上）の患者</li> <li>・感染性大腸炎患者</li> <li>・中毒性巨大結腸症の既往歴及び現病歴を有する患者</li> <li>・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</li> <li>・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</li> <li>・試験前8 週間以内に免疫抑制剤を使用した患者</li> <li>・直近3 ヶ月以内にTNF α 抗体製剤を使用した患者</li> <li>・経直腸製剤を併用している患者</li> <li>・抗菌薬を併用している患者</li> <li>・CYP3A4誘導薬又はCYP3A4阻害薬を併用している患者</li> <li>・サリチル酸不耐性の患者</li> <li>・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（ALT、AST、γ-GTP又はクレアチニンの基準値上限の2 倍）がみられる患者</li> <li>・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</li> <li>・1 型糖尿病と診断された患者</li> <li>・緑内障と診断された、又は緑内障の家族歴がある患者</li> <li>・地域の個人情報保護方針に従い、B型肝炎、C型肝炎、又はHIVへの感染が判明しているすべての患者</li> </ul>
試験方法	<p>スクリーニング後、被験者は、使用中の潰瘍性大腸炎治療薬を中止した。2 日間の washout 期間を終了後、被験者を本剤 6 mg 群、本剤 9 mg 群、メサラジン 2400 mg 群、又はプラセボ群のいずれかに 1:1:1:1 で無作為に割付け、二重盲検下でダブルダミー法を用いて、本剤 6 mg、9 mg 又は本剤プラセボ 1 日 1 錠及びメサラジン又はメサラジンプラセボ 1 回 2 錠を 1 日 3 回、8 週間経口投与した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤 9 mg 群：本剤 9 mg 1 錠（1 日 1 回朝食後）＋メサラジンプラセボ 2 錠（1 日 3 回毎食後）</li> <li>・本剤 6 mg 群：本剤 6 mg 1 錠（1 日 1 回朝食後）＋メサラジンプラセボ 2 錠（1 日 3 回毎食後）</li> <li>・プラセボ群：本剤プラセボ 1 錠（1 日 1 回朝食後）＋メサラジンプラセボ 2 錠（1 日 3 回毎食後）</li> <li>・メサラジン群：本剤プラセボ 1 錠（1 日 1 回朝食後）＋メサラジン 400 mg 錠 2 錠（1 日 3 回毎食後）</li> </ul> <p>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、Week 4、Week 8 又は早期中止後）の計 5 回とし、安全性追跡調査の来院</p>

	は、試験期間の最終 Visit の約 2 週間後に実施した。重篤な有害事象は、治験薬最終投与後 30 日間記録した。
有効性 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 —「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」、「投与後8 週時にUCDAIの粘膜所見サブスコアは0（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（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」をすべて満たし、UCDAI総スコアが1 以下
有効性 副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・投与後8 週時に臨床的改善が認められた被験者の割合</li> <li>—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</li> <li>・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</li> <li>—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</li> </ul>
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
安全性評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・有害事象</li> <li>・臨床検査（血漿中コルチゾール濃度を含む）</li> <li>・理学的検査</li> <li>・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）</li> <li>・糖質コルチコイド作用</li> </ul>
解析計画	<p>有効性の解析には、治験薬を少なくとも1 回投与されたすべての被験者のうち、医薬品の臨床試験の実施の基準（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（ITT解析対象集団）、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（PP解析対象集団）を用いた。安全性の解析に用い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した。</p> <p><b>有効性の解析：</b>主解析として、主要評価項目である投与後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、<math>\chi^2</math>検定を用いて有意水準 <math>\alpha=0.025</math> で本剤6 mg群及び9 mg群とプラセボ群を比較した。</p> <p>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、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。</p> <p>主要評価項目の年齢、性別及び地域別の部分集団解析は事前に規定されていた。</p> <p>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、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 <math>\alpha=0.025</math> で本剤6 mg群及び9 mg群とプラセボ群を比較した。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、投与後8 週時の内視鏡的改善について有意水準 <math>\alpha=0.025</math> で本剤6 mg群及び9 mg群とプラセボ群を比較することとした。</p> <p>その他の評価項目は、主要評価項目で本剤群のいずれかの群がプラセボ群と比べ統計学的に有意であった場合、有意水準 <math>\alpha=0.05</math> で本剤6 mg群及び9 mg群とプラセボ群を比較した。</p> <p>また感度分析として、PP解析対象集団における主要評価項目及び副次評価項目について、主解析と同じ手順で<math>\chi^2</math>検定を用いて有意水準 <math>\alpha=0.025</math> で本剤6 mg群及び9 mg群とプラセボ群を比較した。</p> <p>主要評価項目は、データ欠測により当該評価ができなかった被験者をエンドポ</p>

	<p>イントが満たさなかったと評価するWorst case、副次評価項目及びその他の有効性評価項目は、データ欠測により当該評価ができなかった被験者を解析対象から除外するObserved caseを用いて、欠測値を補完した。</p> <p>なお、本試験では、メサラジン群と本剤群間の正式な統計学的な比較は実施せず、メサラジン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<math>\alpha=0.05</math>で探索的に解析した。</p> <p><b>安全性の解析：</b>有害事象は、被験者数及び発現割合を示した。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。理学的検査及び糖質コルチコイド作用については、投与群別及び評価時期別に要約した。</p>																																																																																																																																																																				
患者背景	<table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th></th> <th>本剤9 mg群</th> <th>本剤6 mg群</th> <th>プラセボ群</th> <th>メサラジン群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>被験者数</td> <td></td> <td>N=127</td> <td>N=126</td> <td>N=129</td> <td>N=127</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">性別 [n (%)]</td> <td>男性</td> <td>80 (63.0)</td> <td>63 (50.0)</td> <td>73 (56.6)</td> <td>71 (55.9)</td> </tr> <tr> <td>女性</td> <td>47 (37.0)</td> <td>63 (50.0)</td> <td>56 (43.4)</td> <td>56 (44.1)</td> </tr> <tr> <td>年齢 (歳)</td> <td>平均値±標準偏差</td> <td>41.7±12.24</td> <td>43.2±12.97</td> <td>41.7±13.60</td> <td>44.0±12.42</td> </tr> <tr> <td>身長 (cm)</td> <td>平均値±標準偏差</td> <td>168.04±11.74</td> <td>165.98±9.90</td> <td>166.55±10.33</td> <td>167.81±10.88</td> </tr> <tr> <td>体重 (kg)</td> <td>平均値±標準偏差</td> <td>73.37±20.02</td> <td>72.01±19.64</td> <td>71.59±21.15</td> <td>75.85±21.17</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">人種 [n (%)]</td> <td>白人又はコーカソイド</td> <td>62 (48.8)</td> <td>62 (49.2)</td> <td>65 (50.4)</td> <td>63 (49.6)</td> </tr> <tr> <td>黒人又はアフリカ系アメリカ人</td> <td>9 (7.1)</td> <td>10 (7.9)</td> <td>8 (6.2)</td> <td>8 (6.3)</td> </tr> <tr> <td>ヒスパニック系又はラテン系</td> <td>8 (6.3)</td> <td>7 (5.6)</td> <td>10 (7.8)</td> <td>12 (9.4)</td> </tr> <tr> <td>アジア人</td> <td>46 (36.2)</td> <td>46 (36.5)</td> <td>44 (34.1)</td> <td>44 (34.6)</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>2 (1.6)</td> <td>1 (0.8)</td> <td>2 (1.6)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>被験者数</td> <td></td> <td>N=123</td> <td>N=121</td> <td>N=121</td> <td>N=124</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">スクリーニング時の罹病期間 (月)</td> <td>平均値±標準偏差</td> <td>69.7±87.20</td> <td>85.2±102.17</td> <td>67.3±88.45</td> <td>90.3±111.83</td> </tr> <tr> <td>診断時の年齢 (歳)</td> <td>35.7±12.21</td> <td>36.6±13.12</td> <td>35.3±13.11</td> <td>36.2±13.08</td> </tr> <tr> <td rowspan="8">現在の再燃の期間 [n (%)]</td> <td>1 週未満</td> <td>19 (15.4)</td> <td>25 (20.7)</td> <td>16 (13.2)</td> <td>17 (13.7)</td> </tr> <tr> <td>1~4 週</td> <td>47 (38.2)</td> <td>47 (38.8)</td> <td>44 (36.4)</td> <td>47 (37.9)</td> </tr> <tr> <td>5~8 週</td> <td>15 (12.2)</td> <td>17 (14.0)</td> <td>23 (19.0)</td> <td>27 (21.8)</td> </tr> <tr> <td>9~12 週</td> <td>11 (8.9)</td> <td>10 (8.3)</td> <td>16 (13.2)</td> <td>11 (8.9)</td> </tr> <tr> <td>3~6 カ月</td> <td>17 (13.8)</td> <td>8 (6.6)</td> <td>11 (9.1)</td> <td>16 (12.9)</td> </tr> <tr> <td>7~9 カ月</td> <td>6 (4.9)</td> <td>5 (4.1)</td> <td>5 (4.1)</td> <td>1 (0.8)</td> </tr> <tr> <td>10~12 カ月</td> <td>1 (0.8)</td> <td>6 (5.0)</td> <td>1 (0.8)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>12 カ月超</td> <td>1 (0.8)</td> <td>3 (2.5)</td> <td>3 (2.5)</td> <td>2 (1.6)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">直近の再燃の重症度 [n (%)]</td> <td>軽症</td> <td>31 (25.2)</td> <td>29 (24.0)</td> <td>30 (24.8)</td> <td>25 (20.2)</td> </tr> <tr> <td>中等症</td> <td>82 (66.7)</td> <td>80 (66.1)</td> <td>79 (65.3)</td> <td>81 (65.3)</td> </tr> <tr> <td>被験者数</td> <td></td> <td>N=122</td> <td>N=121</td> <td>N=121</td> <td>N=121</td> </tr> <tr> <td>過去2年間の再燃の回数</td> <td>平均値±標準偏差</td> <td>4.0±9.46</td> <td>3.7±4.53</td> <td>4.0±4.72</td> <td>3.9±7.79</td> </tr> <tr> <td>被験者数</td> <td></td> <td>N=114</td> <td>N=115</td> <td>N=108</td> <td>N=114</td> </tr> <tr> <td>スクリーニング時のUCDAI 総スコア (日誌)</td> <td>平均値±標準偏差</td> <td>6.3±2.12</td> <td>6.5±2.09</td> <td>6.6±2.05</td> <td>6.8±2.10</td> </tr> </tbody> </table>					投与群		本剤9 mg群	本剤6 mg群	プラセボ群	メサラジン群	被験者数		N=127	N=126	N=129	N=127	性別 [n (%)]	男性	80 (63.0)	63 (50.0)	73 (56.6)	71 (55.9)	女性	47 (37.0)	63 (50.0)	56 (43.4)	56 (44.1)	年齢 (歳)	平均値±標準偏差	41.7±12.24	43.2±12.97	41.7±13.60	44.0±12.42	身長 (cm)	平均値±標準偏差	168.04±11.74	165.98±9.90	166.55±10.33	167.81±10.88	体重 (kg)	平均値±標準偏差	73.37±20.02	72.01±19.64	71.59±21.15	75.85±21.17	人種 [n (%)]	白人又はコーカソイド	62 (48.8)	62 (49.2)	65 (50.4)	63 (49.6)	黒人又はアフリカ系アメリカ人	9 (7.1)	10 (7.9)	8 (6.2)	8 (6.3)	ヒスパニック系又はラテン系	8 (6.3)	7 (5.6)	10 (7.8)	12 (9.4)	アジア人	46 (36.2)	46 (36.5)	44 (34.1)	44 (34.6)	その他	2 (1.6)	1 (0.8)	2 (1.6)	0	被験者数		N=123	N=121	N=121	N=124	スクリーニング時の罹病期間 (月)	平均値±標準偏差	69.7±87.20	85.2±102.17	67.3±88.45	90.3±111.83	診断時の年齢 (歳)	35.7±12.21	36.6±13.12	35.3±13.11	36.2±13.08	現在の再燃の期間 [n (%)]	1 週未満	19 (15.4)	25 (20.7)	16 (13.2)	17 (13.7)	1~4 週	47 (38.2)	47 (38.8)	44 (36.4)	47 (37.9)	5~8 週	15 (12.2)	17 (14.0)	23 (19.0)	27 (21.8)	9~12 週	11 (8.9)	10 (8.3)	16 (13.2)	11 (8.9)	3~6 カ月	17 (13.8)	8 (6.6)	11 (9.1)	16 (12.9)	7~9 カ月	6 (4.9)	5 (4.1)	5 (4.1)	1 (0.8)	10~12 カ月	1 (0.8)	6 (5.0)	1 (0.8)	0	12 カ月超	1 (0.8)	3 (2.5)	3 (2.5)	2 (1.6)	直近の再燃の重症度 [n (%)]	軽症	31 (25.2)	29 (24.0)	30 (24.8)	25 (20.2)	中等症	82 (66.7)	80 (66.1)	79 (65.3)	81 (65.3)	被験者数		N=122	N=121	N=121	N=121	過去2年間の再燃の回数	平均値±標準偏差	4.0±9.46	3.7±4.53	4.0±4.72	3.9±7.79	被験者数		N=114	N=115	N=108	N=114	スクリーニング時のUCDAI 総スコア (日誌)	平均値±標準偏差	6.3±2.12	6.5±2.09	6.6±2.05	6.8±2.10
投与群		本剤9 mg群	本剤6 mg群	プラセボ群	メサラジン群																																																																																																																																																																
被験者数		N=127	N=126	N=129	N=127																																																																																																																																																																
性別 [n (%)]	男性	80 (63.0)	63 (50.0)	73 (56.6)	71 (55.9)																																																																																																																																																																
	女性	47 (37.0)	63 (50.0)	56 (43.4)	56 (44.1)																																																																																																																																																																
年齢 (歳)	平均値±標準偏差	41.7±12.24	43.2±12.97	41.7±13.60	44.0±12.42																																																																																																																																																																
身長 (cm)	平均値±標準偏差	168.04±11.74	165.98±9.90	166.55±10.33	167.81±10.88																																																																																																																																																																
体重 (kg)	平均値±標準偏差	73.37±20.02	72.01±19.64	71.59±21.15	75.85±21.17																																																																																																																																																																
人種 [n (%)]	白人又はコーカソイド	62 (48.8)	62 (49.2)	65 (50.4)	63 (49.6)																																																																																																																																																																
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	9 (7.1)	10 (7.9)	8 (6.2)	8 (6.3)																																																																																																																																																																
	ヒスパニック系又はラテン系	8 (6.3)	7 (5.6)	10 (7.8)	12 (9.4)																																																																																																																																																																
	アジア人	46 (36.2)	46 (36.5)	44 (34.1)	44 (34.6)																																																																																																																																																																
	その他	2 (1.6)	1 (0.8)	2 (1.6)	0																																																																																																																																																																
被験者数		N=123	N=121	N=121	N=124																																																																																																																																																																
スクリーニング時の罹病期間 (月)	平均値±標準偏差	69.7±87.20	85.2±102.17	67.3±88.45	90.3±111.83																																																																																																																																																																
	診断時の年齢 (歳)	35.7±12.21	36.6±13.12	35.3±13.11	36.2±13.08																																																																																																																																																																
現在の再燃の期間 [n (%)]	1 週未満	19 (15.4)	25 (20.7)	16 (13.2)	17 (13.7)																																																																																																																																																																
	1~4 週	47 (38.2)	47 (38.8)	44 (36.4)	47 (37.9)																																																																																																																																																																
	5~8 週	15 (12.2)	17 (14.0)	23 (19.0)	27 (21.8)																																																																																																																																																																
	9~12 週	11 (8.9)	10 (8.3)	16 (13.2)	11 (8.9)																																																																																																																																																																
	3~6 カ月	17 (13.8)	8 (6.6)	11 (9.1)	16 (12.9)																																																																																																																																																																
	7~9 カ月	6 (4.9)	5 (4.1)	5 (4.1)	1 (0.8)																																																																																																																																																																
	10~12 カ月	1 (0.8)	6 (5.0)	1 (0.8)	0																																																																																																																																																																
	12 カ月超	1 (0.8)	3 (2.5)	3 (2.5)	2 (1.6)																																																																																																																																																																
直近の再燃の重症度 [n (%)]	軽症	31 (25.2)	29 (24.0)	30 (24.8)	25 (20.2)																																																																																																																																																																
	中等症	82 (66.7)	80 (66.1)	79 (65.3)	81 (65.3)																																																																																																																																																																
被験者数		N=122	N=121	N=121	N=121																																																																																																																																																																
過去2年間の再燃の回数	平均値±標準偏差	4.0±9.46	3.7±4.53	4.0±4.72	3.9±7.79																																																																																																																																																																
被験者数		N=114	N=115	N=108	N=114																																																																																																																																																																
スクリーニング時のUCDAI 総スコア (日誌)	平均値±標準偏差	6.3±2.12	6.5±2.09	6.6±2.05	6.8±2.10																																																																																																																																																																

## 有効性評価

## 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）

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、本剤9mg群17.9%（22/123例）、本剤6mg群13.2%（16/121例）、プラセボ群7.4%（9/121例）、メサラジン群12.1%（15/124例）であった。

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本剤9mg群及びプラセボ群の群間差及びその95%CIは、10.4%（2.2；18.7）であり、本剤9mg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いことが示された（ $p=0.0143$ 、 $\chi^2$ 検定）。本剤6mg群は、プラセボ群と比べ統計学的な有意差は認められなかった。

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  
（ITT解析対象集団、Worst case）

投与群	臨床的・内視鏡的寛解	
	n (%) (95%CI)	プラセボ群との差 (95%CI) p値
本剤9mg群 N=123	22 (17.9) (11.1；24.7)	10.4% (2.2；18.7) 0.0143 <sup>b</sup>
本剤6mg群 N=121	16 (13.2) (7.2；19.3)	5.8% (-1.8；13.4) 0.1393 <sup>b</sup>
プラセボ群 N=121	9 (7.4) (2.8；12.1)	—
メサラジン群 <sup>a</sup> N=124	15 (12.1) (6.4；17.8)	4.7% (-2.7；12.1) 0.2200 <sup>c</sup>

a:本剤群とメサラジン群の比較で統計学的有意差を示す検出力は設定していない

b:統計学的有意差： $p<0.025$ 、 $\chi^2$ 検定 c:統計学的有意差： $p<0.05$ 、 $\chi^2$ 検定

95%CIは正規近似に基づき算出した

## 感度分析（PP解析対象集団、Worst case）

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、本剤9mg群29.0%（20/69例）、本剤6mg群15.3%（11/72例）、プラセボ群8.2%（5/61例）、メサラジン群13.7%（10/73例）であった。

本剤9mg群及びプラセボ群の群間差及びその95%CIは、20.8%（8.1；33.5）であり、本剤9mg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いことが示された（ $p=0.0027$ 、 $\chi^2$ 検定）。本剤6mg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差は認められなかった。

**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  
(PP解析対象集団、Worst case)**

投与群	臨床的・内視鏡的寛解	
	n (%) (95%CI)	プラセボ群との差 (95%CI) p 値
本剤9 mg 群 N=69	20 (29.0) (18.3 ; 39.7)	20.8% (8.1 ; 33.5) 0.0027 <sup>b</sup>
本剤6 mg 群 N=72	11 (15.3) (7.0 ; 23.6)	7.1% (-3.7 ; 17.9) 0.2110 <sup>b</sup>
プラセボ群 N=61	5 (8.2) (1.3 ; 15.1)	—
メサラジン群 <sup>a</sup> N=73	10 (13.7) (5.8 ; 21.6)	5.5% (-5.0 ; 16.0) 0.3144 <sup>c</sup>

a:本剤群とメサラジン群の比較で統計学的有意差を示す検出力は設定していない

b:統計学的有意差：p<0.025、 $\chi^2$ 検定 c:統計学的有意差：p<0.05、 $\chi^2$ 検定

95%CIは正規近似に基づき算出した

**探索的解析 (ITT解析対象集団)**

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、本剤9 mg群はプラセボ群と比べ統計学的な有意差が認められた (年齢:p=0.0180、性別:p=0.0151、地域:p=0.0141、CMH 検定)。

**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、 $\chi^2$ 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、42歳を超える被験者で、本剤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% (8.8 ; 33.2) であり、統計学的な有意差が認められた (p=0.0024、 $\chi^2$ 検定)。

**2) 副次評価項目 (ITT解析対象集団、Observed case)**

**①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は、本剤9 mg群 56.9% (41/72 例)、本剤6 mg群 49.3% (37/75 例)、プラセボ群 46.9% (30/64 例)、メサラジン群 52.5% (42/80 例) であった。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。

**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)**

投与群	臨床的改善	
	n (%) (95%CI)	プラセボ群との差 (95%CI) p 値
本剤9 mg 群 N=72	41 (56.9) (45.5 ; 68.4)	10.1% (-6.7 ; 26.8) 0.2406 <sup>b</sup>
本剤6 mg 群 N=75	37 (49.3) (38.0 ; 60.6)	2.5% (-14.2 ; 19.1) 0.7725 <sup>b</sup>
プラセボ群 N=64	30 (46.9) (34.6 ; 59.1)	—
メサラジン群 <sup>a</sup> N=80	42 (52.5) (41.6 ; 63.4)	5.6% (-10.8 ; 22.0) 0.5023 <sup>c</sup>

a:本剤群とメサラジン群の比較で統計学的有意差を示す検出力は設定していない

b:統計学的有意差：p<0.025、 $\chi^2$ 検定 c:統計学的有意差：p<0.05、 $\chi^2$ 検定

95%CIは正規近似に基づき算出した

**②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は、本剤9mg群57.3% (51/89例)、本剤6mg群50.6% (43/85例)、プラセボ群53.3% (40/75例)、メサラジン群43.2% (41/95例)であった。

**投与後8週時に内視鏡的改善が認められた被験者の割合  
(ITT解析対象集団、Observed case)**

投与群	内視鏡的改善	
	n (%) (95%CI)	プラセボ群との差 (95%CI) p値
本剤9mg群 N=89	51 (57.3) (47.0 ; 67.6)	4.0% <sup>b</sup>
本剤6mg群 N=85	43 (50.6) (40.0 ; 61.2)	-2.7% <sup>b</sup>
プラセボ群 N=75	40 (53.3) (42.0 ; 64.6)	—
メサラジン群 <sup>a</sup> N=95	41 (43.2) (33.2 ; 53.1)	-10.2% (-25.2 ; 4.9) 0.1872 <sup>c</sup>

a:本剤群とメサラジン群の比較で統計学的有意差を示す検出力は設定していない

b: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、閉手順に則り統計学的比較検定は実施しなかった

c:統計学的有意差：p<0.05、 $\chi^2$ 検定

95%CIは正規近似に基づき算出した

**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]**

**(ITT解析対象集団、Observed case)**

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、本剤9mg群44.9% (35/78例)、本剤6mg群43.2% (35/81例)、プラセボ群29.9% (20/67例)、メサラジン群36.0% (31/86例)であった。投与後8週時の臨床的寛解が認められた被験者の割合は、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。

**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、Observed case)**

投与群	臨床的寛解	
	n (%) (95%CI)	プラセボ群との差 (95%CI) p値 <sup>b</sup>
本剤9mg群 N=78	35 (44.9) (33.8 ; 55.9)	15.0% (-0.5 ; 30.6) 0.0631
本剤6mg群 N=81	35 (43.2) (32.4 ; 54.0)	13.4% (-2.0 ; 28.7) 0.0941
プラセボ群 N=67	20 (29.9) (18.9 ; 40.8)	—
メサラジン群 <sup>a</sup> N=86	31 (36.0) (25.9 ; 46.2)	6.2% (-8.7 ; 21.1) 0.4199

a:本剤群とメサラジン群の比較で統計学的有意差を示す検出力は設定していない

b:統計学的有意差：p<0.05、 $\chi^2$ 検定

95%CIは正規近似に基づき算出した。

安全性評価

①有害事象（安全性解析対象集団）

有害事象の発現割合は、本剤9 mg群 57.5% (73/127 例)、本剤6 mg群 58.7% (74/126 例)、プラセボ群 62.8% (81/129 例)、メサラジン群 63.0% (80/127 例)、副作用の発現割合は、本剤9 mg群 28.3% (36/127 例)、本剤6 mg群 27.8% (35/126 例)、プラセボ群 26.4% (34/129 例)、メサラジン群 24.4% (31/127 例)であった。主な副作用は潰瘍性大腸炎（原疾患の増悪）であり、本剤9 mg群 5.5% (7/127 例)、本剤6 mg群 6.3% (8/126 例)、プラセボ群 9.3% (12/129 例)、メサラジン群 4.7% (6/127 例)に認められた。

本試験で死亡例は認められず、重篤な有害事象は本剤9 mg群 2.4% (3/127 例)、本剤6 mg群 1.6% (2/126 例)、プラセボ群 2.3% (3/129 例)、メサラジン群 3.1% (4/127 例)であった。そのうち重篤な副作用は本剤9 mg群の潰瘍性大腸炎及び大腸穿孔1 例、本剤6 mg群の潰瘍性大腸炎1 例であり、いずれ事象も転帰は回復であった。

中止に至った有害事象は本剤9 mg群 11.8% (15/127 例)、本剤6 mg群 14.3% (18/126 例)、プラセボ群 18.6% (24/129 例)、メサラジン群 11.0% (14/127 例)で、主な事象は潰瘍性大腸炎（原疾患の増悪）で、本剤9 mg群 10 例、本剤6 mg群 14 例、プラセボ群 18 例、メサラジン群 10 例に認められた。

副作用（発現割合2%以上）（安全性解析対象集団）

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

MedDRA/J Ver 23.0 (MedDRA Ver 11.0で集計)

## ②糖質コルチコイド作用（安全性解析対象集団）

投与後8週時（Visit 5／最終Visit）の主な糖質コルチコイド作用は、不眠症（本剤9 mg群5例、本剤6 mg群4例、プラセボ群4例、メサラジン群4例）、睡眠変化（本剤9 mg群4例、本剤6 mg群3例、プラセボ群5例、メサラジン群3例）及び気分変化（本剤9 mg群3例、本剤6 mg群5例、プラセボ群2例、メサラジン群3例）であり、投与群間で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は投与後8週時／最終Visit時と差はなかった。

## ③臨床検査（安全性解析対象集団）

### 血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査

各検査項目の平均値に、臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められなかった。

血液生化学検査に関連した副作用として、本剤9 mg群で血中ブドウ糖増加1例、血中コレステロール増加及び高比重リポ蛋白増加1例、本剤6 mg群でトランスアミナーゼ上昇1例、メサラジン群でAST増加1例が認められた。

血液学的検査に関連した副作用として、本剤9 mg群で白血球増加症1例、プラセボ群でヘマトクリット増加及びヘモグロビン増加1例、好酸球増加症1例、メサラジン群でヘモグロビン減少1例が認められた。

尿検査に関連した副作用として、メサラジン群で中等度の尿蛋白及び尿中亜硝酸塩1例が認められた。

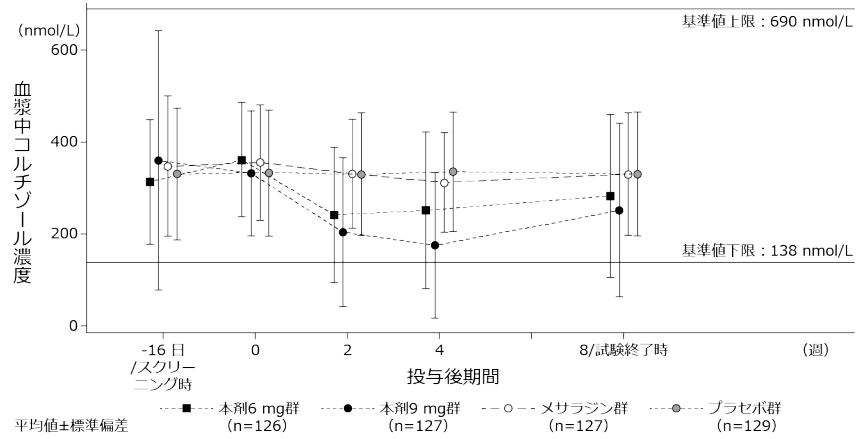
### 血漿中コルチゾール濃度

本剤9 mg群の血漿中コルチゾール濃度の平均値は、すべての評価時期でベースラインから減少し、ベースラインからの減少量は98.6～175.7 nmol/Lの範囲であった。本剤6 mg群においても血漿中コルチゾール濃度の平均値は、すべての評価時期でベースラインから減少し、ベースラインからの減少量は52.9～91.2 nmol/Lの範囲であった。

投与後8週時（Visit 5／最終Visit）では、本剤9 mg群のベースラインからの平均変化量は-98.6 nmol/Lであり、血漿中コルチゾール濃度の平均値は253.7 nmol/Lであった。本剤6 mg群では、ベースラインからの平均変化量は-52.9 nmol/Lであり、血漿中コルチゾール濃度の平均値は283.7 nmol/Lであった。メサラジン群及びプラセボ群で、ベースラインからの平均変化量は-25.3及び1.3 nmol/L、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週時に血漿中コルチゾール濃度が異常値であった被験者は、本剤9 mg群31例（24.4%）、本剤6 mg群34例（27.0%）で、メサラジン群及びプラセボ群は各5例（3.9%）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は本剤9 mg群4例、本剤6 mg群3例に認められた。

### 血漿中コルチゾール濃度の推移 (安全性解析対象集団)



### ③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) (安全性解析対象集団)

試験期間を通じてバイタルサイン (収縮期及び拡張期血圧、脈拍数、呼吸数、体温) に明らかな異常値は認められず、すべての投与群において臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められなかった。

注) 本剤の用法及び用量は、「通常、成人にはブデソニドとして9 mgを1 日1 回朝経口投与する。」である。

③海外第Ⅲ相試験(COREⅡ試験、CB-01-02/02試験)<sup>13)</sup>

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週間経口投与したとき、主目的はプラセボを対照とした有効性及び安全性の評価、副次目的は臨床的改善及び内視鏡的改善の評価とする。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、ダブルダミー、並行群間比較試験
対象	軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者511例
選択基準	CB-01-02/01試験と同様の選択基準を用いた。 (「V. 5. (4) ②海外第Ⅲ相試験 (CB-01-02/01試験)」の項参照)
除外基準	CB-01-02/01試験と同様の除外基準を用いた。 (「V. 5. (4) ②海外第Ⅲ相試験 (CB-01-02/01試験)」の項参照)
試験方法	スクリーニング後、使用中の潰瘍性大腸炎治療薬を中止し、2日間のwashout期間を終了後、被験者を本剤6 mg群、本剤9 mg群、ブデソニド腸溶性顆粒充填カプセル9 mg群(以降、ブデソニド9 mg群)、又はプラセボ群のいずれかに1:1:1:1で無作為に割付け、二重盲検下でダブルダミー法を用いて、本剤6 mg、9 mg又は本剤プラセボ1日1錠、ブデソニド腸溶性顆粒充填カプセル3 mg(以降、ブデソニド3 mg)又はプラセボ腸溶性製剤1日3錠を、1日1回8週間経口投与した。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤6 mg群：本剤6 mg1錠(1日1回朝食後)＋プラセボ腸溶性製剤3錠(1日1回朝食後)</li> <li>・本剤9 mg群：本剤9 mg1錠(1日1回朝食後)＋プラセボ腸溶性製剤3錠(1日1回朝食後)</li> <li>・プラセボ群：本剤プラセボ1錠(1日1回朝食後)＋プラセボ腸溶性製剤3錠(1日1回朝食後)</li> <li>・ブデソニド9 mg群：本剤プラセボ1錠(1日1回朝食後)＋ブデソニド3 mg3錠(1日1回朝食後)</li> </ul> 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、Week 4、Week 8又は早期中止後)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。重篤な有害事象は、治験薬最終投与後30日間記録した。
評価項目	CB-01-02/01試験と同様の評価項目を用いた。 (「V. 5. (4) ②海外第Ⅲ相試験 (CB-01-02/01試験)」の項参照)
解析計画	CB-01-02/01試験と同様の統計解析手法を用いた。なお、本試験では、本剤群とブデソニド9 mg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。ブデソニド9 mg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 $\alpha=0.05$ で探索的に解析した。 (「V. 5. (4) 海外第Ⅲ相試験 (CB-01-02/01試験)」の項参照)

患者背景		本剤 9 mg 群	本剤 6 mg 群	プラセボ群	ブデソニド 9 mg 群
投与群		本剤 9 mg 群	本剤 6 mg 群	プラセボ群	ブデソニド 9 mg 群
被験者数		N=128	N=128	N=129	N=126
性別 [n (%)]	男性	70 (54.7)	67 (52.3)	77 (59.7)	66 (52.4)
	女性	58 (45.3)	61 (47.7)	52 (40.3)	60 (47.6)
年齢 (歳)	平均値± 標準偏差	43.0±13.67	43.7±14.09	46.2±13.30	43.0±13.93
身長 (cm)		171.88±10.01	171.43±9.05	172.83±8.34	170.61±8.92
体重 (kg)		74.54±14.38	73.64±15.24	76.79±15.21	72.75±13.80*
人種 [n (%)]	白人又はコーカソイド	126 (98.4)	128 (100)	129 (100)	126 (100)
	アジア人	1 (0.8)	0	0	0
	その他	1 (0.8)	0	0	0
被験者数		N=109	N=109	N=89	N=103
スクリーニング時の罹病期間 (月)	平均値± 標準偏差	68.8±83.66	68.2±66.02	80.1±91.53	72.5±71.22
		37.0±13.55	37.9±12.98	38.1±11.62	37.3±12.76
現在の再燃の期間 [n (%)]	1 週未満	8 (7.3)	7 (6.4)	5 (5.6)	4 (3.9)
	1~4 週	56 (51.4)	60 (55.0)	43 (48.3)	51 (49.5)
	5~8 週	25 (22.9)	20 (18.3)	25 (28.1)	25 (24.3)
	9~12 週	8 (7.3)	7 (6.4)	5 (5.6)	11 (10.7)
	3~6 カ月	9 (8.3)	12 (11.0)	6 (6.7)	4 (3.9)
	7~9 カ月	3 (2.8)	2 (1.8)	2 (2.2)	5 (4.9)
	10~12 カ月	0	0	2 (2.2)	1 (1.0)
	12 カ月超	0	0	0	0
直近の再燃の重症度 [n (%)]	軽症	34 (31.2)	33 (30.3)	25 (28.1)	31 (30.1)
	中等症	66 (60.6)	74 (67.9)	63 (70.8)	67 (65.0)
被験者数		N=109	N=109	N=88	N=101
過去 2 年間の再燃の回数	平均値± 標準偏差	2.7±1.42	2.6±1.45	2.8±2.09	2.9±2.24
被験者数		N=108	N=108	N=83	N=97
スクリーニング時の UCDAI 総スコア (日誌)	平均値± 標準偏差	6.8±1.72	6.7±1.73	6.8±1.80	6.9±1.85
*n=125					
有効性評価	<p>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)</p> <p><b>主解析 (ITT解析対象集団、Worst case)</b></p> <p>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、本剤 9 mg 群 17.4% (19/109 例)、本剤 6 mg 群 8.3% (9/109 例)、プラセボ群 4.5% (4/89 例)、ブデソニド 9 mg 群 12.6% (13/103 例) であった。</p> <p>本剤 9 mg 群及びプラセボ群の群間差及びその 95%CI は、12.9% (4.6; 21.3) であり、本剤 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 (p=0.0047、<math>\chi^2</math>検定)。</p> <p>本剤 6 mg 群はプラセボ群と比べ統計学的な有意差は認められなかった。</p>				

**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、Worst case)**

投与群	臨床的・内視鏡的寛解	
	n (%) (95%CI)	プラセボ群との差 (95%CI) p 値
本剤 9 mg 群 N=109	19 (17.4) (10.3 ; 24.6)	12.9% (4.6 ; 21.3) 0.0047 <sup>b</sup>
本剤 6 mg 群 N=109	9 (8.3) (3.1 ; 13.4)	3.8% (-3.0 ; 10.5) 0.2876 <sup>b</sup>
プラセボ群 N=89	4 (4.5) (0.2 ; 8.8)	—
ブデソニド 9 mg 群 <sup>a</sup> N=103	13 (12.6) (6.2 ; 19.0)	8.1% (0.4 ; 15.9) 0.0481 <sup>c</sup>

a: 本剤群とブデソニド 9 mg 群の比較で統計学的有意差を示す検出力は設定していない

b: 統計学的有意差: p<0.025、 $\chi^2$ 検定      c: 統計学的有意差: p<0.05、 $\chi^2$ 検定

95%CI は正規近似に基づき算出した

**感度分析 (PP 解析対象集団、Worst case)**

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、本剤 9 mg 群 22.6% (19/84 例)、本剤 6 mg 群 11.0% (8/73 例)、プラセボ群 6.0% (4/67 例)、ブデソニド 9 mg 群 16.7% (12/72 例) であった。

本剤 9 mg 群及びプラセボ群の群間差及びその 95%CI は、16.6% (6.1 ; 27.2) であり、本剤 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 (p=0.0047、 $\chi^2$ 検定)。本剤 6 mg 群はプラセボ群と比べ統計学的な有意差は認められなかった。

**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  
(PP 解析対象集団、Worst case)**

投与群	臨床的・内視鏡的寛解	
	n (%) (95%CI)	プラセボ群との差 (95%CI) p 値
本剤 9 mg 群 N=84	19 (22.6) (13.7 ; 31.6)	16.6% (6.1 ; 27.2) 0.0047 <sup>b</sup>
本剤 6 mg 群 N=73	8 (11.0) (3.8 ; 18.1)	5.0% (-4.2 ; 14.1) 0.2922 <sup>b</sup>
プラセボ群 N=67	4 (6.0) (0.3 ; 11.6)	—
ブデソニド 9 mg 群 <sup>a</sup> N=72	12 (16.7) (8.1 ; 25.3)	10.7% (0.4 ; 21.0) 0.0483 <sup>c</sup>

a: 本剤群とブデソニド 9 mg 群の比較で統計学的有意差を示す検出力は設定していない

b: 統計学的有意差: p<0.025、 $\chi^2$ 検定      c: 統計学的有意差: p<0.05、 $\chi^2$ 検定

95%CI は正規近似に基づき算出した

**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、本剤 9 mg 群はプラセボ群と比べ統計学的な有意差が認められた (年齢: p=0.0048、性別: p=0.0045、地域: p=0.0048、CMH 検定)。

**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、 $\chi^2$  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、本剤 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 (p=0.0195、p=0.0246 及びp=0.0227、 $\chi^2$ 検定)。

**2) 副次評価項目 (ITT解析対象集団、Observed case)**

**①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は、本剤9mg群66.7% (46/69例)、本剤6mg群48.3% (28/58例)、プラセボ群55.6% (30/54例)、ブデソニド9mg群58.6% (34/58例)であった。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。

**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)**

投与群	臨床的改善	
	n (%) (95%CI)	プラセボ群との差 (95%CI) p値
本剤9mg群 N=69	46 (66.7) (55.5 ; 77.8)	11.1% (-6.2 ; 28.4) 0.2082 <sup>b</sup>
本剤6mg群 N=58	28 (48.3) (35.4 ; 61.1)	-7.3% (-25.7 ; 11.2) 0.4411 <sup>b</sup>
プラセボ群 N=54	30 (55.6) (42.3 ; 68.8)	—
ブデソニド9mg群 <sup>a</sup> N=58	34 (58.6) (45.9 ; 71.3)	3.1% (-15.3 ; 21.4) 0.7433 <sup>c</sup>

a: 本剤群とブデソニド9mg群の比較で統計学的有意差を示す検出力は設定していない

b: 統計学的有意差: p<0.025、 $\chi^2$ 検定 c: 統計学的有意差: p<0.05、 $\chi^2$ 検定

95%CIは正規近似に基づき算出した

**②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は、本剤9mg群63.0% (46/73例)、本剤6mg群43.8% (28/64例)、プラセボ群49.1% (28/57例)、ブデソニド9mg群58.5% (38/65例)であった。

**投与後8週時に内視鏡的改善が認められた被験者の割合  
(ITT解析対象集団、Observed case)**

投与群	内視鏡的改善	
	n (%) (95%CI)	プラセボ群との差 (95%CI) p値
本剤9mg群 N=73	46 (63.0) (51.9 ; 74.1)	13.9% <sup>b</sup>
本剤6mg群 N=64	28 (43.8) (31.6 ; 55.9)	-5.4% <sup>b</sup>
プラセボ群 N=57	28 (49.1) (36.1 ; 62.1)	—
ブデソニド9mg群 <sup>a</sup> N=65	38 (58.5) (46.5 ; 70.4)	9.3% (-8.3 ; 27.0) 0.3017 <sup>c</sup>

a: 本剤群とブデソニド9mg群の比較で統計学的有意差を示す検出力は設定していない

b: 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、閉手順に則り統計学的比較検定は実施しなかった

c: 統計学的有意差: p<0.05、 $\chi^2$ 検定

95%CIは正規近似に基づき算出した

3) その他の有効性評価項目（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）

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、本剤9mg群36.1%（26/72例）、本剤6mg群24.6%（15/61例）、プラセボ群17.5%（10/57例）、ブデソニド9mg群30.6%（19/62例）であった。

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本剤9mg群及びプラセボ群の群間差及びその95%CIは、18.6%（3.7；33.4）であり、本剤9mg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（ $p=0.0196$ 、 $\chi^2$ 検定）。

本剤6mg群はプラセボ群と比べ統計学的な有意差は認められなかった。

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

投与群	臨床的寛解	
	n (%) (95%CI)	プラセボ群との差 (95%CI) p値 <sup>b</sup>
本剤9mg群 N=72	26 (36.1) (25.0；47.2)	18.6% (3.7；33.4) 0.0196
本剤6mg群 N=61	15 (24.6) (13.8；35.4)	7.0% (-7.6；21.7) 0.3493
プラセボ群 N=57	10 (17.5) (7.7；27.4)	—
ブデソニド9mg群 <sup>a</sup> N=62	19 (30.6) (19.2；42.1)	13.1% (-2.0；28.2) 0.0963

a: 本剤群とブデソニド9mg群の比較で統計学的有意差を示す検出力は設定していない

b: 統計学的有意差  $p < 0.05$ 、 $\chi^2$ 検定

95%CIは正規近似に基づき算出した

安全性評価

①有害事象（安全性解析対象集団）

有害事象の発現割合は、本剤9mg群55.5%（71/128例）、本剤6mg群62.5%（80/128例）、プラセボ群44.2%（57/129例）、ブデソニド9mg群54.8%（69/126例）、副作用の発現割合は、本剤9mg群25.8%（33/128例）、本剤6mg群21.9%（28/128例）、プラセボ群24.0%（31/129例）、ブデソニド9mg群23.0%（29/126例）であった。主な副作用は潰瘍性大腸炎（原疾患の増悪）で、本剤9mg群5.5%（7/128例）、本剤6mg群7.0%（9/128例）、プラセボ群6.2%（8/129例）、ブデソニド9mg群5.6%（7/126例）であった。

死亡例は認められず、重篤な有害事象は、本剤9mg群3.1%（4/128例）、本剤6mg群2.3%（3/128例）、プラセボ群3.9%（5/129例）、ブデソニド9mg群0.8%（1/126例）で認められた。そのうち重篤な副作用は、本剤9mg群で治療不成功1例（転帰：後遺症）、本剤6mg群で潰瘍性大腸炎1例（転帰：回復）、ブデソニド9mg群で胃潰瘍及び潰瘍性大腸炎1例（転帰：回復）であった。

中止に至った有害事象は、本剤9mg群18.8%（24/128例）、本剤6mg群23.4%（30/128例）、プラセボ群14.7%（19/129例）、ブデソニド9mg群17.5%（22/126例）であった。主な事象は、本剤9mg群で潰瘍性大腸炎19例、治療不成功3例及び貧血3例、本剤6mg群で潰瘍性大腸炎26例及び治療不成功2例、プラセボ群で潰瘍性大腸炎13例及び治療不成功2例、ブデソニド9mg群で潰瘍性大腸炎15例及び治療不成功3例であった。

**副作用（発現割合2%以上）（安全性解析対象集団）**

MedDRA SOC PT	本剤9 mg群 N=128 n (%)	本剤6 mg群 N=128 n (%)	プラセボ群 N=129 n (%)	ブデソニド 9 mg群 N=126 n (%)
副作用	33 (25.8)	28 (21.9)	31 (24.0)	29 (23.0)
胃腸障害	17 (13.3)	16 (12.5)	17 (13.2)	11 (8.7)
潰瘍性大腸炎	7 (5.5)	9 (7.0)	8 (6.2)	7 (5.6)
悪心	4 (3.1)	3 (2.3)	2 (1.6)	2 (1.6)
上腹部痛	4 (3.1)	1 (0.8)	1 (0.8)	0
神経系障害	8 (6.3)	4 (3.1)	1 (0.8)	3 (2.4)
頭痛	7 (5.5)	4 (3.1)	1 (0.8)	2 (1.6)
精神障害	4 (3.1)	3 (2.3)	4 (3.1)	4 (3.2)
不眠症	2 (1.6)	2 (1.6)	3 (2.3)	3 (2.4)
皮膚及び皮下組織障害	3 (2.3)	4 (3.1)	3 (2.3)	4 (3.2)
ざ瘡	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (2.4)
一般・全身障害及び 投与部位の状態	4 (3.1)	2 (1.6)	4 (3.1)	3 (2.4)
治療不成功	2 (1.6)	0	2 (1.6)	3 (2.4)
筋骨格系及び結合組 織障害	2 (1.6)	3 (2.3)	1 (0.8)	1 (0.8)
臨床検査	10 (7.8)	5 (3.9)	3 (2.3)	7 (5.6)
コルチゾール減少	6 (4.7)	3 (2.3)	1 (0.8)	4 (3.2)
感染症および寄生虫症	3 (2.3)	3 (2.3)	1 (0.8)	3 (2.4)
血液およびリンパ系 障害	2 (1.6)	0	3 (2.3)	0
内分泌障害	1 (0.8)	1 (0.8)	5 (3.9)	2 (1.6)
クッシング様症状	1 (0.8)	1 (0.8)	5 (3.9)	2 (1.6)

MedDRA/J Ver 23.0 (MedDRA Ver 11.0で集計)

**②糖質コルチコイド作用（安全性解析対象集団）**

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（本剤 9 mg 群 5 例、本剤 6 mg 群 5 例、プラセボ群 12 例、ブデソニド 9 mg 群 6 例）、睡眠変化（本剤 9 mg 群 6 例、本剤 6 mg 群 3 例、プラセボ群 6 例、ブデソニド 9 mg 群 8 例）及び不眠症（本剤 9 mg 群 3 例、本剤 6 mg 群 4 例、プラセボ群 6 例、ブデソニド 9 mg 群 5 例）であった。投与群間に明らかな差は認められなかった。

**③臨床検査（安全性解析対象集団）**

**血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査**

各検査項目の平均値に、臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められなかった。

血液生化学検査に関連した副作用として、本剤 9 mg 群で高ビリルビン血症 1 例、本剤 6 mg 群で ALT 増加及び AST 増加 1 例、CRP 増加 1 例、ブデソニド 9 mg 群で ALT 増加及び  $\gamma$ -GTP 増加 1 例、肝酵素上昇 1 例、プラセボ群で CRP 増加 1 例が認められた。

血液学的検査に関連した副作用として、本剤 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）、プラセボ群 4 例に 8 件（血小板増加症 2 件、白血球増加症 2 件、白血球減少症 1 件、好中球数増加 1 件、白血球数増加 1 件、血沈亢進 1 件）が認められた。

尿検査に関連した副作用として、本剤 9 mg 群で尿中ケトン体 1 例、尿中血陽性 1 例、本剤 6 mg 群で尿中蛋白陽性 1 例及び尿中血陽性 1 例、細菌尿 1 例、ブデソニド 9 mg 群で尿中結晶及び尿中蛋白陽性 1 例が認められた。

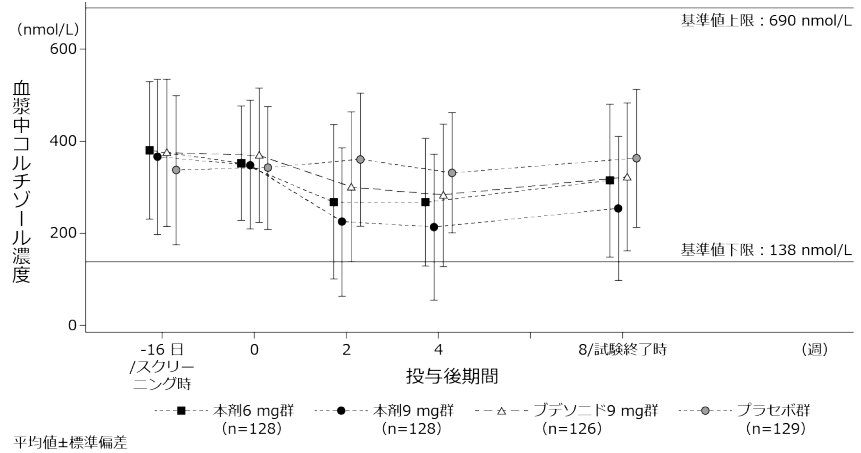
### 血漿中コルチゾール濃度

試験期間中のすべ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。

投与後 8 週時/最終 Visit では、本剤 9 mg 群のベースラインからの平均変化量は-103.3 nmol/L であり、血漿中コルチゾール濃度の平均値は 253.3 nmol/L であった。本剤 6 mg 群のベースラインからの平均変化量は-48.3 nmol/L であり、血漿中コルチゾール濃度の平均値は 315.4 nmol/L であった。ブデソニド 9 mg 群及びプラセボ群において、ベースラインからの平均変化量は-47.0 及び 27.5 nmol/L、投与後 8 週時の血漿中コルチゾール濃度の平均値は 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/最終 Visit で血漿中コルチゾール濃度が異常値であった被験者は、本剤 9 mg 群 32 例（25.0%）、本剤 6 mg 群 18 例（14.1%）、プラセボ群 6 例（4.7%）、ブデソニド 9 mg 群 20 例（15.9%）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は本剤 9 mg 群 7 例、本剤 6 mg 群 3 例、プラセボ群 1 例、ブデソニド 9 mg 群 4 例に認められた。

### 血漿中コルチゾール濃度の推移（安全性解析対象集団）



### ④バイタルサイン（安全性解析対象集団）

試験期間を通じてバイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧、脈拍数、呼吸数及び体温）に明らかな異常値は認められず、すべての投与群において臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められなかった。

注) 本剤の用法及び用量は、「通常、成人にはブデソニドとして 9 mg を 1 日 1 回朝経口投与する。」である。

## 2) 安全性試験

### 海外第Ⅲ相試験 (CB-01-02/06 試験)<sup>14)</sup>

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際の有効性及び安全性について評価する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検試験
対象	軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者60 例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・18～75 歳の患者（性別は問わない）</li> <li>・CB-01-02/01 試験の最終Visitの評価をすべて完了し、臨床的・内視鏡的寛解が認められなかった患者</li> <li>・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</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・CB-01-02/01 試験を完了していない患者</li> <li>・CB-01-02/01 試験で臨床的・内視鏡的寛解が認められた患者</li> <li>・重症の潰瘍性大腸炎（UCDAI総スコア11 以上）の患者</li> <li>・感染性大腸炎の患者</li> <li>・中毒性巨大結腸症の既往歴及び現病歴を有する患者</li> <li>・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</li> <li>・試験前8 週間以内に免疫抑制剤を使用した患者</li> <li>・直近3 ヶ月以内にTNF α 抗体製剤を使用した患者</li> <li>・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</li> <li>・抗菌薬を併用している患者</li> <li>・CYP3A4誘導薬又はCYP3A4阻害薬を併用している患者</li> <li>・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〔ALT、AST、γ-GTP又はクレアチニンの基準値上限の2 倍〕がみられる患者</li> <li>・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</li> <li>・1 型糖尿病と診断された患者</li> <li>・緑内障と診断された、又は緑内障の家族歴がある患者</li> <li>・地域の個人情報保護方針に従い、B型肝炎、C型肝炎、又はHIVへの感染が判明しているすべての患者</li> </ul>
試験方法	本試験に適格な被験者を組入れ、同意取得後、本剤9 mg を1 日1 回（朝食後）8 週間経口投与した。 試験期間中、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、Week 8 又は中止時（最終Visit）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。重篤な有害事象は、治験薬最終投与後30 日間記録した。
有効性 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 — 「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」、「投与後8 週時にUCDAIの粘膜所見サブスコアは0（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（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」をすべて満たし、UCDAI総スコアが1 以下
有効性 副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・投与後8 週時に臨床的改善が認められた被験者の割合</li> <li>— 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</li> <li>・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</li> <li>— 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</li> </ul>
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

安全性評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・有害事象</li> <li>・臨床検査（血漿中コルチゾール濃度を含む）</li> <li>・理学的検査</li> <li>・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）</li> <li>・糖質コルチコイド作用</li> </ul>																																																						
解析計画	<p>有効性及び安全性の解析に用いた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した。</p> <p><b>有効性の解析：</b>すべ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、本試験の本剤9 mg群全体、並びに先行試験の投与群別（本剤6 mg群、本剤9 mg群、プラセボ群、メサラジン群）に解析した。</p> <p>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%CIを算出した。欠測値の補完はWorst caseを用いた。</p> <p><b>安全性の解析：</b>有害事象は、被験者数及び発現割合を示した。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。理学的検査及び糖質コルチコイド作用については、投与群別及び評価時期別に要約した。本試験の本剤9 mg群全体、並びに先行試験の投与群別（本剤6 mg群、本剤9 mg群、プラセボ群、メサラジン群）に解析した。</p>																																																						
患者背景	<table border="1" data-bbox="520 954 1474 1384"> <thead> <tr> <th colspan="2">本試験の投与薬</th> <th colspan="5">本剤 9 mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">CB-01-02/01 試験の投与群</td> <td>本剤 9 mg 群 N=12</td> <td>本剤 6 mg 群 N=16</td> <td>プラセボ群 N=12</td> <td>メサラジン群 N=20</td> <td>計 N=60</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">性別 [n (%)]</td> <td>男性</td> <td>8 (66.7)</td> <td>12 (75.0)</td> <td>10 (83.3)</td> <td>11 (55.0)</td> <td>41 (68.3)</td> </tr> <tr> <td>女性</td> <td>4 (33.3)</td> <td>4 (25.0)</td> <td>2 (16.7)</td> <td>9 (45.0)</td> <td>19 (31.7)</td> </tr> <tr> <td>年齢 (歳)</td> <td></td> <td>39.8±13.16</td> <td>37.8±11.46</td> <td>41.7±11.32</td> <td>41.8±10.82</td> <td>40.3±11.41</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">身長 (cm)</td> <td>平均値±標準偏差</td> <td>160.94±11.096</td> <td>163.01±10.439</td> <td>164.85±5.331</td> <td>159.76±7.686</td> <td>161.88±8.878</td> </tr> <tr> <td>体重 (kg)</td> <td>54.67±10.430</td> <td>55.39±8.784</td> <td>57.00±11.732</td> <td>56.54±12.697</td> <td>55.95±10.874</td> </tr> <tr> <td>人種 [n (%)]</td> <td>アジア人</td> <td>12 (100.0)</td> <td>16 (100.0)</td> <td>12 (100.0)</td> <td>20 (100.0)</td> <td>60 (100.0)</td> </tr> </tbody> </table>	本試験の投与薬		本剤 9 mg					CB-01-02/01 試験の投与群		本剤 9 mg 群 N=12	本剤 6 mg 群 N=16	プラセボ群 N=12	メサラジン群 N=20	計 N=60	性別 [n (%)]	男性	8 (66.7)	12 (75.0)	10 (83.3)	11 (55.0)	41 (68.3)	女性	4 (33.3)	4 (25.0)	2 (16.7)	9 (45.0)	19 (31.7)	年齢 (歳)		39.8±13.16	37.8±11.46	41.7±11.32	41.8±10.82	40.3±11.41	身長 (cm)	平均値±標準偏差	160.94±11.096	163.01±10.439	164.85±5.331	159.76±7.686	161.88±8.878	体重 (kg)	54.67±10.430	55.39±8.784	57.00±11.732	56.54±12.697	55.95±10.874	人種 [n (%)]	アジア人	12 (100.0)	16 (100.0)	12 (100.0)	20 (100.0)	60 (100.0)
本試験の投与薬		本剤 9 mg																																																					
CB-01-02/01 試験の投与群		本剤 9 mg 群 N=12	本剤 6 mg 群 N=16	プラセボ群 N=12	メサラジン群 N=20	計 N=60																																																	
性別 [n (%)]	男性	8 (66.7)	12 (75.0)	10 (83.3)	11 (55.0)	41 (68.3)																																																	
	女性	4 (33.3)	4 (25.0)	2 (16.7)	9 (45.0)	19 (31.7)																																																	
年齢 (歳)		39.8±13.16	37.8±11.46	41.7±11.32	41.8±10.82	40.3±11.41																																																	
身長 (cm)	平均値±標準偏差	160.94±11.096	163.01±10.439	164.85±5.331	159.76±7.686	161.88±8.878																																																	
	体重 (kg)	54.67±10.430	55.39±8.784	57.00±11.732	56.54±12.697	55.95±10.874																																																	
人種 [n (%)]	アジア人	12 (100.0)	16 (100.0)	12 (100.0)	20 (100.0)	60 (100.0)																																																	
有効性評価	<p>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）</p> <p>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、本剤9 mg群8.3%（1/12例）、本剤6 mg群25.0%（4/16例）、プラセボ群33.3%（4/12例）、メサラジン群30.0%（6/20例）であった。</p> <p style="text-align: center;"><b>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）</b></p> <table border="1" data-bbox="520 1733 1474 1939"> <thead> <tr> <th colspan="2">本試験の投与薬</th> <th colspan="5">本剤 9 mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">CB-01-02/01 試験の投与群</td> <td>本剤 9 mg 群 N=12</td> <td>本剤 6 mg 群 N=16</td> <td>プラセボ群 N=12</td> <td>メサラジン群 N=20</td> <td>計 N=60</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">臨床的・内視鏡的寛解 [n (%)] (95%CI)</td> <td></td> <td>1 (8.3) (0 ; 24.0)</td> <td>4 (25.0) (3.8 ; 46.2)</td> <td>4 (33.3) (6.7 ; 60.0)</td> <td>6 (30.0) (9.9 ; 50.1)</td> <td>15 (25.0) (14.0 ; 36.0)</td> </tr> </tbody> </table> <p>95%CIは正規近似に基づき算出、下限値がマイナスの場合は0と表示した</p>	本試験の投与薬		本剤 9 mg					CB-01-02/01 試験の投与群		本剤 9 mg 群 N=12	本剤 6 mg 群 N=16	プラセボ群 N=12	メサラジン群 N=20	計 N=60	臨床的・内視鏡的寛解 [n (%)] (95%CI)		1 (8.3) (0 ; 24.0)	4 (25.0) (3.8 ; 46.2)	4 (33.3) (6.7 ; 60.0)	6 (30.0) (9.9 ; 50.1)	15 (25.0) (14.0 ; 36.0)																																	
本試験の投与薬		本剤 9 mg																																																					
CB-01-02/01 試験の投与群		本剤 9 mg 群 N=12	本剤 6 mg 群 N=16	プラセボ群 N=12	メサラジン群 N=20	計 N=60																																																	
臨床的・内視鏡的寛解 [n (%)] (95%CI)		1 (8.3) (0 ; 24.0)	4 (25.0) (3.8 ; 46.2)	4 (33.3) (6.7 ; 60.0)	6 (30.0) (9.9 ; 50.1)	15 (25.0) (14.0 ; 36.0)																																																	

2) 副次評価項目 (評価可能解析対象集団、Worst case)

①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は26.7% (16/60例)であった。先行試験の投与群別の割合では、本剤9mg群25.0% (3/12例)、本剤6mg群25.0% (4/16例)、プラセボ群25.0% (3/12例)、メサラジン群30.0% (6/20例)であった。

投与後8週時に臨床的改善が認められた被験者の割合  
(評価可能解析対象集団、Worst case)

本試験の投与薬 CB-01-02/01 試験 の投与群	本剤9mg				計 N=60
	本剤9mg群 N=12	本剤6mg群 N=16	プラセボ群 N=12	メサラジン群 N=20	
臨床的改善 [n (%) (95%CI)]	3 (25.0) (0.5 ; 49.5)	4 (25.0) (3.8 ; 46.2)	3 (25.0) (0.5 ; 49.5)	6 (30.0) (9.9 ; 50.1)	16 (26.7) (15.5 ; 37.9)

95%CIは正規近似に基づき算出した

②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は40.0% (24/60例)であった。先行試験の投与群別の割合では、本剤9mg群16.7% (2/12例)、本剤6mg群31.3% (5/16例)、プラセボ群58.3% (7/12例)、メサラジン群50.0% (10/20例)であった。

投与後8週時に内視鏡的改善が認められた被験者の割合  
(評価可能解析対象集団、Worst case)

本試験の投与薬 CB-01-02/01 試験 の投与群	本剤9mg				計 N=60
	本剤9mg群 N=12	本剤6mg群 N=16	プラセボ群 N=12	メサラジン群 N=20	
内視鏡的改善 [n (%) (95%CI)]	2 (16.7) (0 ; 37.8)	5 (31.3) (8.5 ; 54.0)	7 (58.3) (30.4 ; 86.2)	10 (50.0) (28.1 ; 71.9)	24 (40.0) (27.6 ; 52.4)

95%CIは正規近似に基づき算出、下限値がマイナスの場合は0と表示した

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)  
(評価可能解析対象集団、Worst case)

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、本剤9mg群25.0% (3/12例)、本剤6mg群25.0% (4/16例)、プラセボ群41.7% (5/12例)、メサラジン群40.0% (8/20例)であった。

投与後8週時に臨床的寛解が認められた被験者の割合  
(評価可能解析対象集団、Worst case)

本試験の投与薬 CB-01-02/01 試験 の投与群	本剤9mg				計 N=60
	本剤9mg群 N=12	本剤6mg群 N=16	プラセボ群 N=12	メサラジン群 N=20	
臨床的寛解 [n (%) (95%CI)]	3 (25.0) (0.5 ; 49.5)	4 (25.0) (3.8 ; 46.2)	5 (41.7) (13.8 ; 69.6)	8 (40.0) (18.5 ; 61.5)	20 (33.3) (21.4 ; 45.3)

95%CIは正規近似に基づき算出した

安全性評価

①有害事象（評価可能解析対象集団）

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。主な副作用はコルチゾール減少 6.7% (4/60 例) であった。本試験で死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 3.3% (2/60 例) に認められ、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）各 1 例であった。

中止に至った有害事象は 2 例で、中等度の潰瘍性大腸炎（原疾患の増悪）1 例及び軽度の体液貯留 1 例であった。

副作用（評価可能解析対象集団）

本試験の投与薬	本剤9 mg				
	本剤9 mg群 N=12 n (%)	本剤6 mg群 N=16 n (%)	プラセボ群 N=12 n (%)	メサラジン群 N=20 n (%)	計 N=60 n (%)
MedDRA SOC PT					
副作用	1 (8.3)	2 (12.5)	2 (16.7)	3 (15.0)	8 (13.3)
臨床検査	1 (8.3)	0	2 (16.7)	1 (5.0)	4 (6.7)
コルチゾール減少	1 (8.3)	0	2 (16.7)	1 (5.0)	4 (6.7)
内分泌障害	0	1 (6.3)	0	1 (5.0)	2 (3.3)
クッシング様症状	0	1 (6.3)	0	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	1 (6.3)	0	0	1 (1.7)
体液貯留	0	1 (6.3)	0	0	1 (1.7)

MedDRA/J Ver 23.0 (MedDRA Ver 11.0 で集計)

②糖質コルチコイド作用（評価可能解析対象集団）

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、いずれも軽度であった。主な糖質コルチコイド作用は、満月様顔貌 3 例であった。

③臨床検査（評価可能解析対象集団）

血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査

各検査項目の平均値に、臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められなかった。

血漿中コルチゾール濃度

本試験におけるベースライン（先行試験の最終Visit）の血漿中コルチゾール濃度の平均値は、本剤9 mg群171.4 nmol/L、本剤6 mg群150.7 nmol/L、プラセボ群272.2 nmol/L及びメサラジン群297.7 nmol/Lで、すべて基準値内（138～690 nmol/L）であった。

最終Visitの血漿中コルチゾール濃度の平均値は167.4 nmol/Lで、基準値内であった。先行試験の投与群別では、最終Visitでのベースラインからの減少量は、本剤9 mg群-17.8 nmol/L、本剤6 mg群+7.1 nmol/L、プラセボ群-118.2 nmol/L及びメサラジン群-94.2 nmol/Lであった。

ベースラインでの基準値下限を下回る異常値（28 未満～121 nmol/L）は、先行試験の投与群別に見ると、本剤9 mg群4 例、本剤6 mg群10 例、プラセボ群2 例に認められ、最終Visitに基準値下限を下回った被験者は本剤9 mg群7 例、本剤6 mg群10 例、プラセボ群5 例、メサラジン群13 例であった。

	<p>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本剤9 mg群1 例、プラセボ群2 例及びメサラジン群1 例であった。いずれも、重症度は軽度で転帰は回復であった。</p> <p>③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）（評価可能解析対象集団）</p> <p>試験期間を通じてバイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧、脈拍数、呼吸数、体温）に明らかな異常値は認められず、すべての投与群において臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められなかった。</p>
--	---

注) 本剤の用法及び用量は、「通常、成人にはブデソニドとして9 mgを1 日1 回朝経口投与する。」である。

(5)患者・病態別試験

該当資料なし

(6)治療の使用

1)使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

一般使用成績調査

目的	本剤は薬理学的作用により、糖質コルチコイド関連事象の発現が想定されることから、活動期潰瘍性大腸炎患者（重症を除く）を対象に、糖質コルチコイド関連事象の発現状況を把握し、発現割合が国内臨床試験と比べ同程度であるかを確認し、本剤のリスク最小化活動に対する適切性の評価及び新たなリスク最小化計画の策定要否について検討する。背景因子をもとに発現傾向についても調査検討する。
調査方式	中央登録方式
症例数	目標症例数：400 例
調査期間等	調査期間：3 年3 カ月（予定） 登録期間：2 年6 カ月（予定） 観察期間：本剤投与開始より12週間

2)承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7)その他

該当資料なし

---

## VI.薬効薬理に関する項目

---

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

プレドニゾロン、ベタメタゾン、ベクロメタゾンなどの副腎皮質ホルモン

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1)作用部位・作用機序

作用部位：大腸（本剤の作用部位）

作用機序：ブデソニドは、強力な合成副腎皮質ホルモンであり、抗アレルギー作用及び抗炎症作用を示す。各種メディエータ及びサイトカインの産生及び遊離、血管透過性亢進並びに炎症性浮腫形成などを抑制すると考えられる<sup>15)~18)</sup>。(ブデソニドの作用機序)

#### (2)薬効を裏付ける試験成績

本剤の有効成分のブデソニドは、適応症に応じて各種製剤が製造販売承認され、臨床使用されている。それらの薬剤の開発過程の非臨床試験で、薬理作用及び薬物動態特性について検討され、安全性特性は十分に確立されていると考えられることから、公表論文の非臨床成績を、本剤の薬効を裏付けるデータとして掲載した。

#### 1)副腎皮質ステロイド受容体(GR)への親和性<sup>19)</sup>

ブデソニドのラット骨格筋のGRへの親和性を他の副腎皮質ステロイドと比較した。ブデソニドはデキサメタゾンの約8倍、トリアムシノロン16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -アセトニド及びプレドニゾロン16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -アセトニドの約2~3倍、ヒドロコルチゾンの約200倍の親和性を示した。ブデソニドの2つのエピマー22Rと22Sは、ブデソニドの親和性のそれぞれ1.4倍及び0.5倍であった。一方、ブデソニドの2つの主要代謝物6 $\beta$ -ヒドロキシブデソニド及び16 $\alpha$ -ヒドロキシプレドニゾロンのGRへの親和性は非常に低かった。

#### 2)トリニトロベンゼンスルホン酸誘発急性結腸炎への結腸損傷及び細胞性免疫応答に対する影響(ラット)<sup>18)</sup>

2, 4, 6-トリニトロベンゼンスルホン酸 (TNBS) で誘発した急性結腸炎と胸腺のTリンパ球に対するブデソニド及びデキサメタゾンの作用を検討した。雄Wag/Rij系ラット (約200 g) 24例にTNBS 30 mgを結腸内投与し、急性結腸炎を誘発した。急性結腸炎誘発後の1、4及び6日後にブデソニド150  $\mu$ g、デキサメタゾン150  $\mu$ g又は生理食塩水をそれぞれ結腸内投与し、結腸損傷に及ぼす影響や胸腺のT細胞数などを比較検討した。

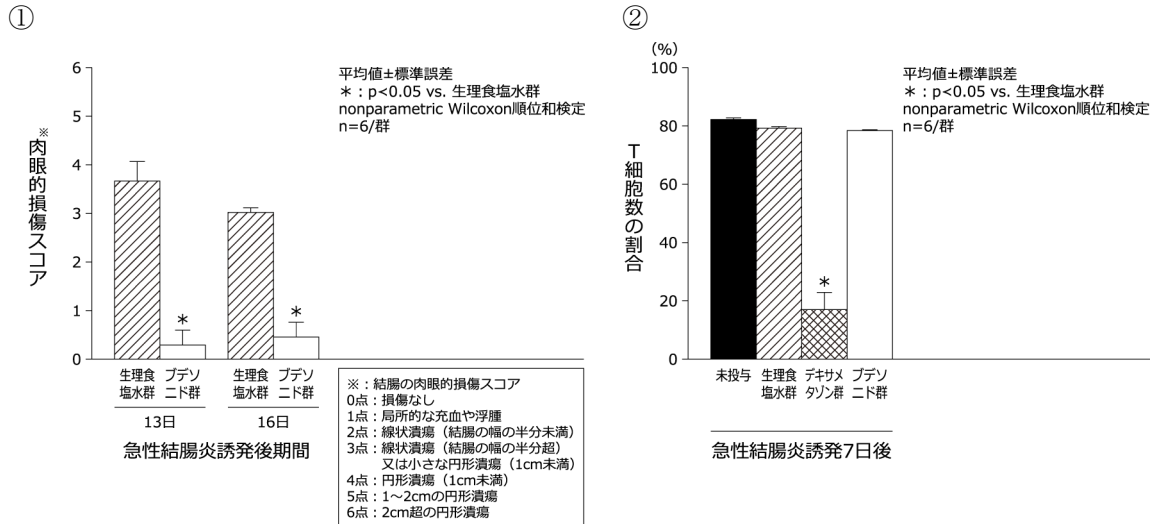
#### ①結腸損傷に及ぼす影響

急性結腸炎ラットの肉眼的損傷スコア<sup>\*</sup>は、急性結腸炎誘発13日後には生理食塩水群の3.66点に対し、ブデソニド群では0.3点、誘発16日後には生理食塩水群の3.0点に対し、ブデソニド群では0.46点と、いずれも統計学的有意に低下した (いずれも $p < 0.05$ , nonparametric Wilcoxon順位和検定、図VI-1 ①)。したがって、ブデソニドの結腸内投与は、急性結腸炎ラットの病理組織学損傷を軽減させることが示された。

※肉眼的損傷スコア 各スコアの定義は、図VI-1 ① 内参照

## ②細胞性免疫応答に及ぼす影響

急性結腸炎ラットの胸腺におけるCD4/CD8陽性T細胞数の割合は、ブデソニド群では生理食塩水群と統計学的有意差は認められず (nonparametric Wilcoxon順位和検定、図VI-1 ②)、ブデソニドの結腸内投与は胸腺のT細胞数を減少させなかったことが示された。



図VI-1 急性結腸炎誘発後の肉眼的損傷スコアの推移（13 及び16 日後）及び胸腺CD4/CD8陽性T細胞数の割合（7 日後）

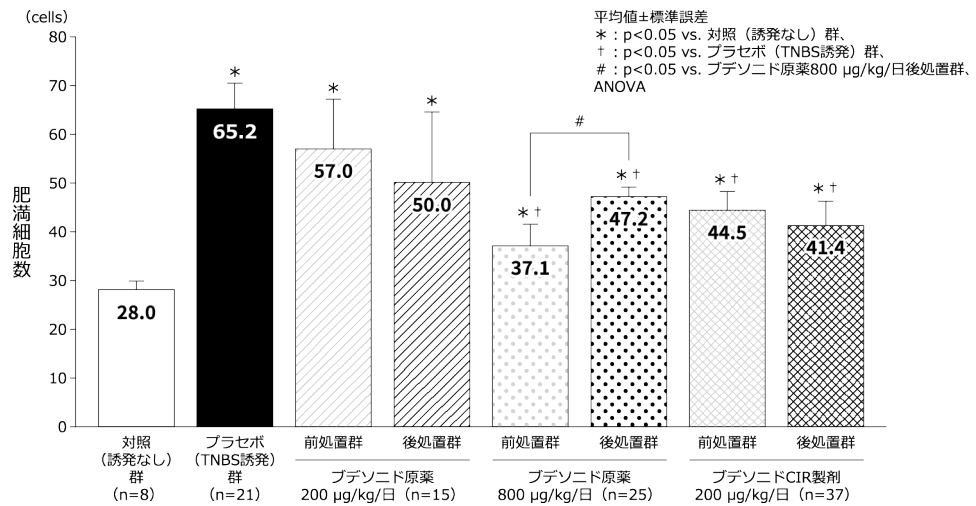
以上の結果から、ブデソニドの結腸内投与は、ラット急性結腸炎モデルに対して局所抗炎症作用を示し、全身性の免疫応答には影響を及ぼしにくいことが示唆された。

## 3) TNBS誘発回腸炎への影響(ハムスター)<sup>20)</sup>

TNBSで誘発した回腸炎に対するブデソニドの原薬又は回腸持続放出 (CIR) 製剤の影響について比較検討した。雄ゴールデンハムスター (120~160 g) 98 例にTNBSを投与し回腸炎を誘発した。ブデソニド原薬200 又は800  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、CIR製剤200  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、及びプラセボを、前処置群では誘発2 日前から誘発2 週間後まで、後処置群では誘発7 日後から2 週間後まで投与した。前処置群及び後処置群ともに誘発2 週間後に安楽死させて、回腸の病理組織学検査を行い、肥満細胞数及びミエロペルオキシターゼ (MPO) 活性を測定した。

### ①肥満細胞数に及ぼす影響

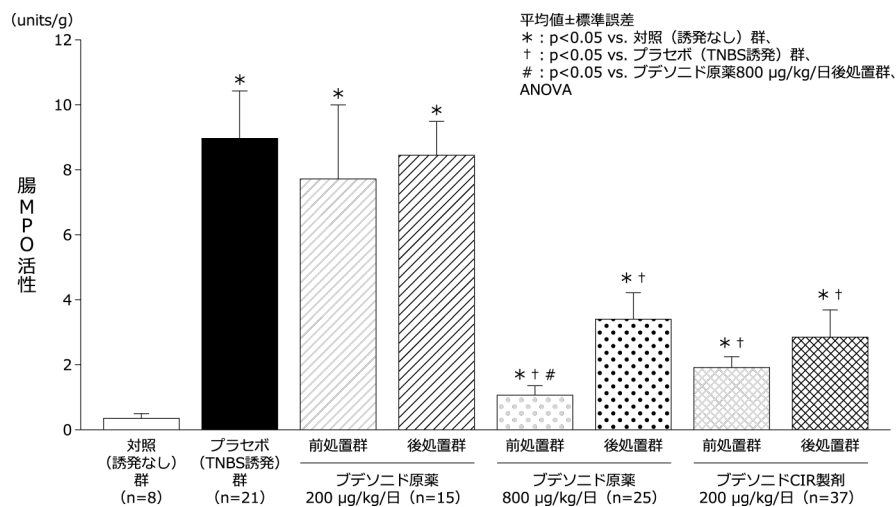
TNBS投与による回腸炎誘発2 週後、回腸では組織学的炎症が認められ、肥満細胞数が統計学的有意に増加したが [p<0.05\*、分散分析 (ANOVA)]、ブデソニドCIR製剤の経口投与により、前処置群及び後処置群ともに統計学的有意に減少した (前処置群：31.7%減少、後処置群：36.5%減少) (いずれもp<0.05<sup>†</sup>、ANOVA、図VI-2)。



図VI-2 肥満細胞数に対するブデソニドの原薬及びCIR製剤の影響

### ②腸MPO活性に及ぼす影響

TNBS投与による回腸炎誘発2 週後、回腸では組織学的炎症が認められ、腸MPO活性が統計学的有意に増加したが ( $p < 0.05^*$ 、ANOVA)、ブデソニドCIR製剤の経口投与により、前処置群及び後後処置群ともに統計学的有意に減少した (前処置群 : 77.8%減少、後処置群 : 67.8%減少) (いずれも  $p < 0.05^\dagger$ 、ANOVA、図VI-3)。



図VI-3 腸MPO活性に対するブデソニドの原薬及びCIR製剤の影響

以上の結果から、ブデソニドCIR製剤は、ハムスター回腸炎モデルに対して抗炎症作用を示した。

### (3)作用発現時間・持続時間

<参考> (外国人データ)<sup>21)</sup>

有効成分の放出時間を示す $T_{max}-T_{lag}$ は $7.21 \pm 5.49$  時間であった。

(「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

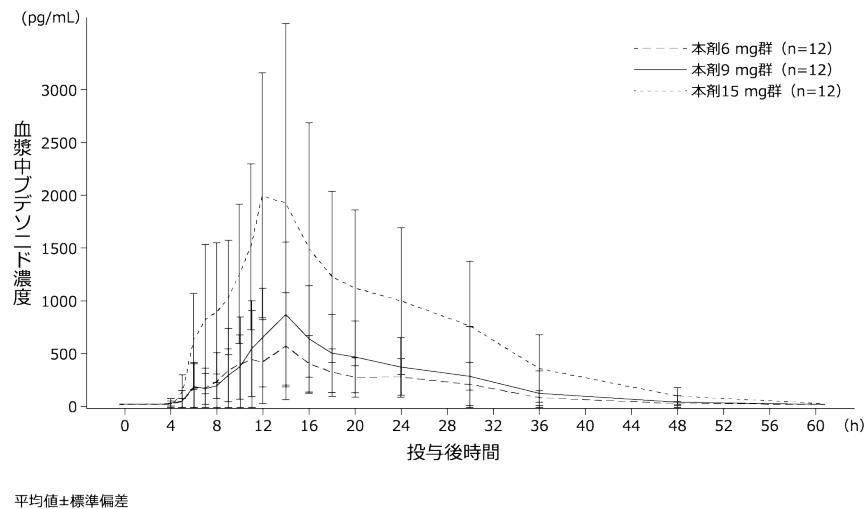
該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回投与

##### ① 日本人データにおける薬物動態(国内第 I 相試験: 000232 試験)<sup>8)</sup>

日本人健康成人男性12 例を対象に本剤6、9 及び15 mgを単回経口投与した際の平均血漿中ブデソニド濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。



図VII-1 単回経口投与時の平均血漿中ブデソニド濃度推移 (日本人データ)

表VII-1 単回経口投与時の薬物動態パラメータ (日本人データ)

本剤の用量	6 mg	9 mg	15 mg
$C_{max}$ (pg/mL)	674.9±466.6	1110.5±628.7	2505.0±1570.9
$T_{max}$ (h)	14.7±5.4 (14.0)	14.8±5.9 (14.0)	13.7±5.9 (12.0)
AUC (h・pg/mL)	9617.8±6646.6 <sup>a</sup>	12203.8±7777.1 <sup>a</sup>	35278.0±19425.9 <sup>a</sup>
$t_{1/2}$ (h)	7.4±4.2 <sup>a</sup>	5.5±1.3 <sup>a</sup>	5.5±1.2 <sup>a</sup>

n=12, a:n=11、平均値±標準偏差 ( $T_{max}$ : 中央値)

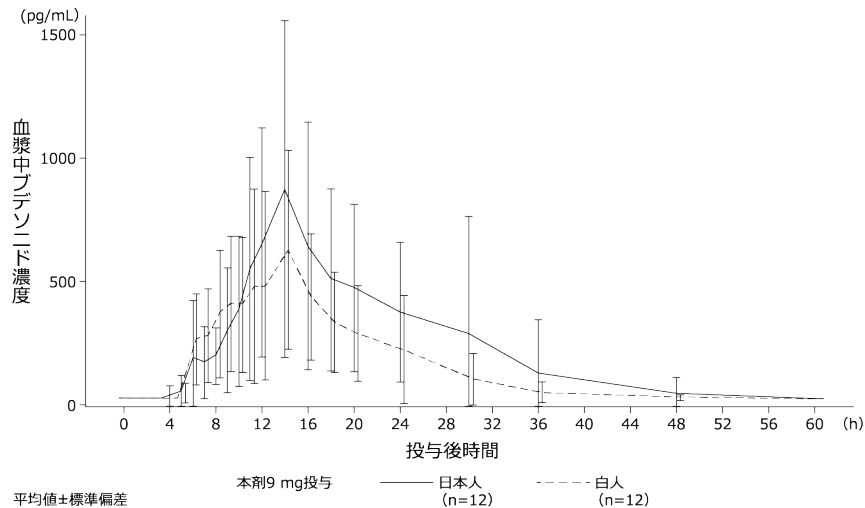
<参考> 日本人と白人の薬物動態の比較 (外国人データ、国内第 I 相試験: 000232 試験)

白人健康男性12 例を対象に本剤6、9 及び15 mgを単回経口投与した際の薬物動態プロファイルは以下のとおりで、日本人及び白人コホートのいずれにおいても、本剤の用量増加に伴い本剤の曝露量 (AUC、 $C_{max}$ ) が増加した。日本人コホートの本剤の曝露量は白人コホートより高かったものの、いずれのコホートにおいても大きな個体間変動がみられ、本剤の曝露量に人種による影響はみられなかった。また、本剤の承認用量である9 mgを投与した際の平均血漿中ブデソニド濃度の推移は以下のとおりであった。

表VII-2 単回経口投与時の薬物動態パラメータ (外国人データ)

本剤の用量	6 mg	9 mg	15 mg
$C_{max}$ (pg/mL)	603.7 ± 320.4	823.8 ± 321.4	1570.9 ± 884.8
$T_{max}$ (h)	10.9 ± 2.8 (10.5)	12.8 ± 4.6 (13.0)	13.4 ± 4.3 (12.0)
AUC (h·pg/mL)	6145.4 ± 3781.3	8749.7 ± 4264.7 <sup>a</sup>	19169.7 ± 9823.1
$t_{1/2}$ (h)	4.7 ± 2.2	6.5 ± 3.0 <sup>a</sup>	5.4 ± 1.4

n=12, a:n=11、平均値±標準偏差 ( $T_{max}$ : 中央値)

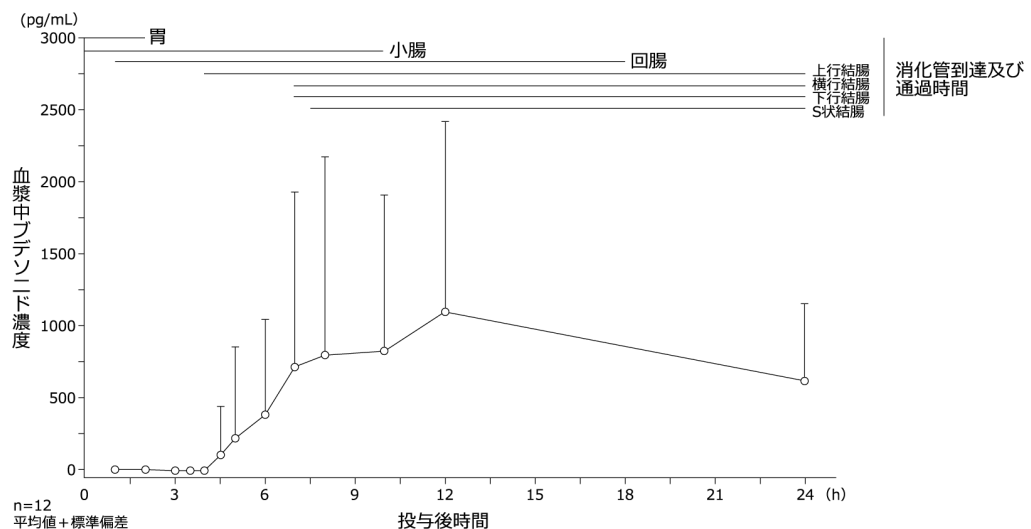


図VII-2 本剤9 mg単回経口投与時の平均血漿中ブデソニド濃度推移 (日本人及び外国人データ)

注) 本剤の用法及び用量は、「通常、成人にはブデソニドとして9 mgを1 日1 回朝経口投与する。」である。

②外国人データにおける薬物動態及び消化管内挙動の検討 (外国人データ、海外第 I 相試験: CRO-01-28 試験)<sup>21)</sup>

外国人健康成人男性12 例を対象に<sup>152</sup>Sm標識したブデソニド9 mg (<sup>153</sup>Sm<sub>2</sub>O<sub>3</sub>として1.118 ± 0.428 MBq)を投与した際の平均血漿中ブデソニド濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。



図VII-3 <sup>152</sup>Sm標識ブデソニド9 mg単回経口投与時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 (外国人データ)

表VII-3 <sup>152</sup>Sm標識ブデソニド9 mg単回経口投与時の薬物動態パラメータ (外国人データ)

C <sub>max</sub> (pg/mL)	T <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>t</sub> (h·pg/mL)	T <sub>lag</sub> (h)	T <sub>max</sub> -T <sub>lag</sub> (h)
1768.7±1499.8	14.0±7.7	15607±14549	6.8±3.2	7.2±5.5

n=12、平均値±標準偏差

2) 反復投与(外国人データ、海外第 I 相試験:CRO-PK-03-105 試験)<sup>22)</sup>

外国人健康成人男性12 例を対象に本剤9 mgを1 日1 回7 日間反復経口投与した際の平均血漿中ブデソニド濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

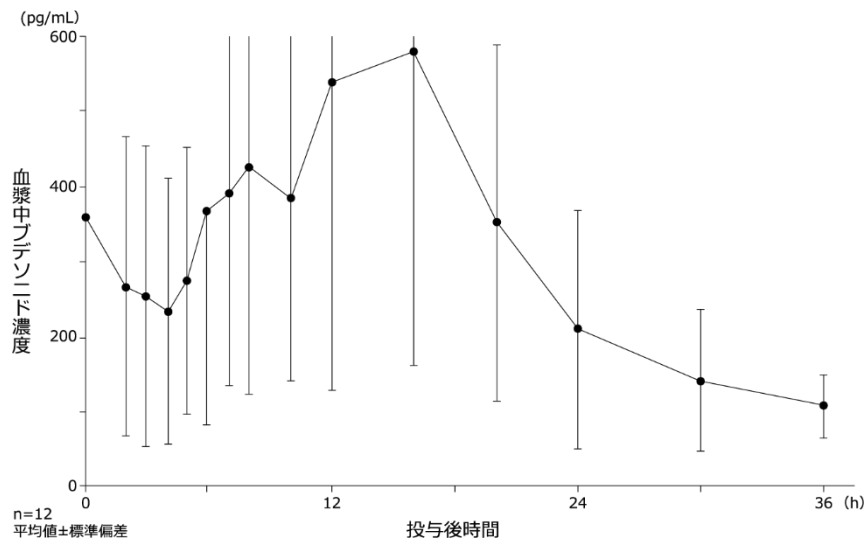


図 VII-4 反復経口投与時の定常状態における平均血漿中ブデソニド濃度推移

表VII-4 反復経口投与時の定常状態における薬物動態パラメータ

C <sub>max</sub> (pg/mL)	T <sub>max</sub> (h)	AUC (h·pg/mL)
891.3±394.1	11±4.9 (12)	9295.2±3694.2

n=12、平均値±標準偏差 (T<sub>max</sub>: 中央値)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

① 食事の影響(外国人データ、海外第 I 相試験:CRO-PK-03-105 試験)<sup>22)</sup>

外国人健康成人男性12 例を対象に本剤9 mgを2 期クロスオーバー法で空腹時又は食後に単回経口投与したとき、T<sub>lag</sub> (平均値±標準偏差) 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<sub>max</sub>は空腹時で1428.7±1013.5 pg/mL、食後で1039.9±601.4 pg/mL、AUC<sub>t</sub>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。C<sub>max</sub>及びAUC<sub>t</sub>は食後と比較して空腹時において統計学的に有意に高く (C<sub>max</sub>:p=0.0149、AUC<sub>t</sub>:p=0.0078、ANOVA)、食後及び空腹時のC<sub>max</sub>の幾何平均比の90%CIは59.26~113.96%、AUC<sub>t</sub>の幾何平均比の90%CIは66.87~130.87%で、いずれも同等性の基準範囲内 (80~125%) になかった。そのため、食事の影響を受けると考えられたが、食後のAUC<sub>inf</sub> (平均値) は空腹時の94%であり、食後と空腹時の本剤の曝露量の差は臨床的に重要でないと考えられ、食後のT<sub>max</sub> (平均値) は空腹時より遅延したが、統計学的な有意差は認めなかった (p=0.059、Friedman検定)。

## ②併用薬の影響

本剤を用いた薬物相互作用の検討は実施していない。

＜参考：ブデソニド腸溶性顆粒充填カプセルを用いたCYP3A4阻害剤併用試験＞（外国人データ）健康成人8例を対象にブデソニド腸溶性顆粒充填カプセルを用いて、ブデソニドとCYP3A4阻害剤であるケトコナゾールとの相互作用を検討した結果、ケトコナゾール200 mgを3日間投与後、投与前と比較してAUCが6.5倍上昇した<sup>23),24)</sup>。また、CYP3A4を阻害するグレープフルーツジュースをブデソニド腸溶性顆粒充填カプセルと併用した場合、併用しない時と比較してブデソニドの生物学的利用率は2倍上昇した<sup>23)</sup>。CYP3A4阻害剤やグレープフルーツジュースにより全身的な曝露量の上昇の可能性があると考えられた。

（「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照）

制酸剤、酸分泌抑制剤との併用時や、無酸症の患者に投与する場合など、上部消化管のpHが本剤の溶解pHである7に近いpHを呈する患者において、本剤の標的部位である大腸よりも上部で溶出が始まる可能性は否定できないものの、本剤の有効性に関して臨床的に大きな影響を与えるものではないと考えられる。また、本剤の国内及び海外の第Ⅲ相試験において、制酸剤、酸分泌抑制剤の併用の有無による層別解析を行ったところ、本剤の有効性が併用により影響を受ける兆候は認められなかった（下表）。

＜参考：ブデソニド腸溶性顆粒充填カプセル等とオメプラゾール併用試験＞（外国人データ）メサラジン腸溶性製剤の薬物動態は、プロトンポンプ阻害剤であるオメプラゾールの併用に影響を受けないとの報告<sup>25)</sup>、ブデソニド腸溶性顆粒充填カプセルの薬物動態もオメプラゾールの併用に影響を受けないとの報告がある<sup>26)</sup>。

### 国内第Ⅲ相試験（000234試験）における主要評価項目の層別解析 （制酸剤、酸分泌抑制剤の併用の有無による）

本剤9 mg群の 投与後8週時のUCDAI総スコアの ベースラインからの変化	調整平均（95%CI）	
	併用あり（N=10）	併用なし（N=81）
	-2.14（-3.77；-0.52）	-0.71（-1.30；-0.12）

### 海外第Ⅲ相試験（CB-01-02/01試験）における主要評価項目の層別解析 （制酸剤、酸分泌抑制剤の併用の有無による）（外国人データ）

本剤9 mg群の 投与後8週時の臨床的・内視鏡的 寛解率	臨床的・内視鏡的寛解率（95% CI）	
	併用あり（N=22）	併用なし（N=101）
	18.2%（2.1；34.3）	17.8%（10.4；25.3）

### 海外第Ⅲ相試験（CB-01-02/02試験）における主要評価項目の層別解析 （制酸剤、酸分泌抑制剤の併用の有無による）（外国人データ）

本剤9 mg群の 投与後8週時の臨床的・内視鏡的 寛解率	臨床的・内視鏡的寛解率（95% CI）	
	併用あり（N=14）	併用なし（N=95）
	14.3%（0.0；32.6）	17.9%（10.2；25.6）

### 海外第Ⅲ相試験（CB-01-02/01試験およびCB-01-02/02試験の併合）における 主要評価項目の層別解析（制酸剤、酸分泌抑制剤の併用の有無による）（外国人データ）

本剤9 mg群の 投与後8週時の臨床的・内視鏡的 寛解率	臨床的・内視鏡的寛解率（95% CI）	
	併用あり（N=36）	併用なし（N=196）
	16.7%（4.5；28.8）	17.9%（12.5；23.2）

注）本剤の用法及び用量は、「通常、成人にはブデソニドとして9 mgを1日1回朝経口投与する。」である。

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1)解析方法<sup>8)</sup>

ノンコンパートメントモデルを用いて解析した。

### (2)吸収速度定数

該当資料なし

### (3)消失速度定数

本剤9 mgを単回経口投与した際の時間-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（ $\lambda_z$ ）の平均値は、日本人健康成人男性11例で0.13/h（日本人データ）、外国人健康成人男性11例で0.12/hであった（外国人データ）。

### (4)クリアランス

本剤9 mgを単回経口投与した際の見かけの全身クリアランス（CL/F）の平均値は、日本人健康成人男性11例で955.1 L/h（日本人データ）、外国人健康成人男性11例で1270.2 L/hであった（外国人データ）。

### (5)分布容積

本剤9 mgを単回経口投与した際の消失相における見かけの分布容積（ $V_z/F$ ）の平均値は、日本人健康成人男性11例で7873.1 L（日本人データ）、外国人健康成人男性11例で11695.6 Lであった（外国人データ）。

### (6)その他

該当資料なし

## 3. 母集団(ポピュレーション)解析

### (1)解析方法

該当資料なし

### (2)パラメータ変動要因

該当資料なし

## 4. 吸収

（外国人データ）

外国人健康成人男性12例を対象に<sup>152</sup>Sm標識したブデソニド9 mg（<sup>153</sup>Sm<sub>2</sub>O<sub>3</sub>として1.118±0.428 MBq）を投与すると、標的臓器（上行結腸から下行結腸）におけるAUCの平均値は15113.5 h·pg/mLであり、全体の吸収（投与後24時間までのAUC：15607 h·pg/mL）に対する標的臓器における吸収の割合は95.9%であった<sup>21)</sup>。「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

<参考：ブデソニド腸溶性顆粒充填カプセルを用いた試験>（外国人データ）<sup>23), 27)</sup>

ブデソニド腸溶性顆粒充填カプセルの単回経口投与後のバイオアベイラビリティは、健康成人では9～12%、クローン病患者では11～21%であった。

## 5. 分布

(外国人データ)<sup>21)</sup>

外国人健康成人男性12例を対象に<sup>152</sup>Sm標識したブデソニド9 mg (<sup>153</sup>Sm<sub>2</sub>O<sub>3</sub>として1.118±0.428 MBq)のシンチグラフィ及び薬物動態による消化管内挙動を検討した結果、消化管内挙動における個体間変動は大きく、錠剤は、投与後6～24時間で上行結腸に到達し、12～24時間で下行結腸を通過した。また、各部位を通過する時間は、胃で0.28～1.95時間、小腸で0.62～9.95時間、回腸で0.5～12時間、上行結腸で3～15.5時間、横行結腸で4～17時間、下行結腸で12～17時間であった。錠剤の崩壊開始部位は主に回腸(5/12例、41.7%)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±標準偏差)は、投与後9.5±5.1時間に始まった。

### (1) 血液-脳関門通過性

<参考> (マウス)<sup>28)</sup>

[<sup>3</sup>H]ブデソニドをマウスに静脈内投与すると、血液脳関門をある程度通過し、脳のほとんどの放射活性は未変化体であった。

### (2) 血液-胎盤関門通過性

<参考> (マウス)<sup>28)</sup>

[<sup>3</sup>H]ブデソニドをマウスに静脈内投与すると、放射能は血液-胎盤関門を通過した。

### (3) 乳汁への移行性

<参考>

本剤は母乳中へ移行するとの報告がある<sup>29)</sup>。「VIII. 6. (6) 授乳婦」の項参照)

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

### (5) その他の組織への移行性

<参考> (マウス)<sup>28)</sup>

[<sup>3</sup>H]ブデソニドをマウスに静脈内投与すると、肝臓、腎臓、肺、及びリンパ組織に大量の放射性が認められた。副腎皮質で高い放射活性がみられ、髄質は低かった。

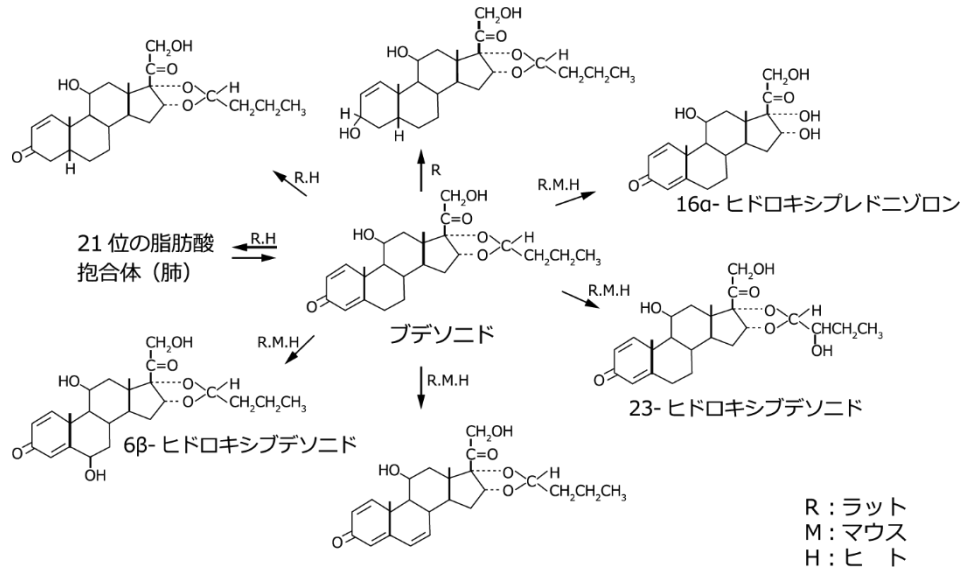
### (6) 血漿蛋白結合率<sup>23)</sup>

ヒト血漿における蛋白結合率は85～90%であった。

## 6. 代謝

### (1)代謝部位及び代謝経路

ブデソニドは、経口投与後、肝臓で副腎皮質ステロイド活性をほとんどもたない代謝物へ変換される。主要代謝物は6β-ヒドロキシブデソニド及び16α-ヒドロキシプレドニゾロンである<sup>19)</sup>。なお、ラット、マウス及びヒト肝臓における代謝経路は、次のように推定されている<sup>30)</sup>。



図VII-5 ブデソニドの推定代謝経路

### (2)代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

ヒトにおける本剤を用いた薬物相互作用の検討は実施していない。

本薬は主としてCYP3A4で代謝され、ケトコナゾールなどの強いCYP3A4阻害剤によりブデソニドの代謝物である6β-ヒドロキシブデソニド及び16α-ヒドロキシプレドニゾロンの生成が阻害されることが知られている<sup>31)</sup>。

### (3)初回通過効果の有無及びその割合

ブデソニドは肝初回通過効果を大きく受ける(～90%)。

### (4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

<参考> (ラット)<sup>19)</sup>

ラット耳介浮腫試験で、ブデソニドの主要代謝物である6β-ヒドロキシブデソニド及び16α-ヒドロキシプレドニゾロンの副腎皮質ステロイド活性はブデソニドの約1/100以下であった。

## 7. 排泄

<参考> (外国人データ)<sup>32)</sup>

外国人健康成人男性に<sup>3</sup>H標識ブデソニドを静脈内投与したとき、投与量の60%が尿中排泄され、尿中に未変化体ブデソニドは認められなかった。

注) 本剤の用法及び用量は、「通常、成人にはブデソニドとして9 mgを1日1回経口投与する。」である。

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

### ①肝機能障害患者

本剤は主に肝臓で代謝されるため、本剤を肝機能が低下した患者に投与した場合、正常肝機能の患者と比較して、ブデソニドの血中濃度が高くなる可能性がある。なお、肝機能障害患者に対する本剤の影響は検討していない。

<参考：ブデソニド腸溶性顆粒充填カプセルを用いた試験> (外国人データ)<sup>23)</sup>

軽度から中等度の肝硬変患者男女8例に、微細化ブデソニド4 mgを単回経口投与した際の全身バイオアベイラビリティは、健康成人と比較して、軽度肝硬変患者では同程度、中等度肝硬変患者では3.5倍高かった。このことから、肝機能障害患者に本剤を投与する際、全身的な曝露量が上昇する可能性があると考えられた。

注) 本剤の用法及び用量は、「通常、成人にはブデソニドとして9 mgを1日1回朝経口投与する。」である。

## 11. その他

該当資料なし

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 デスマプレシン酢酸塩水和物(男性における夜間多尿による夜間頻尿)を投与中の患者 [10.1 参照]

(解説)

2.1 過去に過敏症の既往がある場合、より重篤な過敏症反応が発現する可能性があることから設定した。

2.2 デスマプレシン酢酸塩水和物(ミニリンメルト)(男性における夜間多尿による夜間頻尿)の添付文書において、副腎皮質ステロイド剤(注射剤、経口剤、吸入剤、注腸剤、坐剤)が併用禁忌薬とされていることを踏まえ、本剤の禁忌及び併用禁忌薬に「デスマプレシン酢酸塩水和物(ミニリンメルト)(男性における夜間多尿による夜間頻尿)」を設定した。

本剤は腸管で局所的に作用し、全身に対する生物学的利用率が低い(10~20%程度)ことが確認されているため、本剤は相互作用や有害事象に関して、他の全身及び吸入投与の副腎皮質ステロイドと同様ではないと考えられるものの、機序は不明であるが、デスマプレシン酢酸塩水和物と一部の副腎皮質ステロイド(全身性及び吸入)との併用で相互作用が確認されたとの海外報告があり、本剤とデスマプレシン酢酸塩水和物との併用により低ナトリウム血症発現のリスクが増す可能性が否定できないことから設定した。(「VIII-7. 相互作用 (1) 併用禁忌とその理由」参照)

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は副腎皮質ステロイドであり、誘発感染症、続発性副腎皮質機能不全、クッシング症候群、骨密度の減少、消化性潰瘍、糖尿病、白内障、緑内障、精神障害等の重篤な副作用があらわれる可能性がある。本剤の投与にあたっては、次の注意が必要である。

8.1.1 本剤を長期間投与した場合に、全身性の副作用があらわれる可能性があるため、漫然と投与しないこと。 [7. 参照]

8.1.2 投与中は、副作用の発現に対し、常に十分な配慮と観察を行い、また、患者をストレスから避けるようにし、事故、手術等の場合には当該患者の副腎皮質機能の低下に留意し、全身性ステロイド剤の投与など適切な処置を行うこと。

8.1.3 特に、免疫抑制状態の患者が、水痘又は麻疹に感染すると、致命的な経過をたどることがあるので、次の注意が必要である。

a) 本剤投与前に水痘又は麻疹の既往や予防接種の有無を確認すること。

b) 水痘又は麻疹の既往のない患者においては、水痘又は麻疹への感染を極力防ぐよう常に十分な配慮と観察を行うこと。感染が疑われる場合や感染した場合には、直ちに受診するよう指導し、適

切な処置を講ずること。

- c) 水痘又は麻疹の既往や予防接種を受けたことがある患者であっても、本剤投与中は、水痘又は麻疹を発症する可能性があるので留意すること。
- 8.1.4 免疫抑制状態の患者では、生ワクチンの接種により、ワクチン由来の感染を増強又は持続させるおそれがあるので、本剤投与中の患者に生ワクチンを接種する場合、免疫機能を検査の上、十分な注意を払うこと。
- 8.2 本剤中止時又は全身作用の強いステロイド剤から本剤に変更する場合、血中のステロイド濃度の変化に伴い筋肉痛、関節痛等の症状があらわれることがある。まれに、疲労、頭痛、悪心、嘔吐等の症状があらわれることがあり、このような症状があらわれた場合には、副腎皮質機能抑制を疑い、必要に応じて一時的に全身作用の強いステロイド剤の投与を行うこと。
- 8.3 全身作用の強いステロイド剤から本剤に変更する場合に、鼻炎、湿疹等のアレルギー症状が顕在化することがあるので、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

(解説)

- 8.1 本剤は局所作用性の副腎皮質ステロイドであるため全身性の有害事象のリスクは低いと考えられるが、副腎皮質ステロイドにおいて一般的に認められる副作用が発現する可能性が考えられることから、CCDS及び類薬の記載を参考に設定した。
- 8.1.1 一般的に副腎皮質ステロイド剤が長期投与された場合、副腎皮質機能の抑制による様々な全身性の作用があらわれることが知られていることから、CCDS及び類薬の記載を参考に設定した。
- 8.1.2 副腎皮質機能の抑制に伴い、体内のコルチゾールが不足した場合、事故、手術等の強いストレスを誘因として急性副腎不全が引き起こされる可能性があるため設定した。
- 8.1.3 副腎皮質ステロイド剤を投与中に水痘又は麻疹に感染し、副腎皮質ステロイド剤の免疫抑制作用による症状が増悪し、重篤な経過をたどったとの報告があるため設定した<sup>33)</sup>。
- 8.1.4 免疫抑制状態にある患者への生ワクチンの投与は、ワクチン由来の感染を引き起こすリスクが高くなること、及びその症状が増悪又は持続するおそれがあることから設定した。
- 8.2 本剤中止時又は全身作用の強い副腎皮質ステロイド剤から本剤に変更する場合に、副腎皮質機能抑制に伴う症状が引き起こされる可能性があることから、CCDS及び類薬の記載を参考に設定した。
- 8.3 全身作用の強い副腎皮質ステロイド剤から本剤に変更する場合、全身作用の強い副腎皮質ステロイド剤によってコントロールされていたアレルギー反応（例えば鼻炎、湿疹など）が顕在化する可能性があることから、本剤のCCDS及び類薬の記載を参考に設定した。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 感染症の患者

症状が増悪するおそれがある。

##### 9.1.2 B型肝炎ウイルスキャリアの患者

本剤の投与期間中及び投与終了後は継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルス増殖の徴候や症状の発現に注意すること。異常が認められた場合には、本剤の減量を考慮し、抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。B型肝炎ウイルスの増殖による肝炎があらわれることがある。なお、投与開始前にHBs抗原陰性の患者において、他の副腎皮質ステロイド剤投与後にB型肝炎ウイルスによる肝炎を発症した症例が報告されている。

(解説)

- 9.1.1 副腎皮質ステロイド剤の免疫抑制作用により感染症の症状が増悪する可能性が考えられることから設定した。
- 9.1.2 B型肝炎ウイルスキャリアの患者に副腎皮質ステロイド剤を投与することにより、B型肝炎ウイルスの増殖（再活性化）のリスクがあることが知られている<sup>34), 35)</sup> ことから設定した。

(2)腎機能障害患者

設定されていない

(3)肝機能障害患者

**9.3 肝機能障害患者**

**9.3.1 中等度以上の肝機能障害のある患者**

本剤は主に肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇する可能性がある。肝機能障害患者を対象とした本剤の臨床試験は実施していない。[16. 6. 1参照]

(解説)

肝機能の低下は肝臓での本剤の代謝を低下させ、腎臓を介して排泄される糖質コルチコイド代謝産物が少なくなる。その結果、血漿中の本剤の濃度が上昇し、全身性副作用が増大する可能性があることから設定した。

(4)生殖能を有する者

設定されていない

(5)妊婦

**9.5 妊婦**

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験で催奇形性及び胚・胎児への影響が認められている<sup>36), 37)</sup>。

(解説)

経口ブデソニド剤投与後の妊娠の結果に関するデータはないが、動物実験において、他の副腎皮質ステロイドと同様に、高濃度の本剤の曝露により、胎児死亡及び胎児発育異常が認められていることから設定した<sup>36), 37)</sup>。

(6)授乳婦

**9.6 授乳婦**

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤は乳汁中へ移行するとの報告がある<sup>29)</sup>。

(解説)

本剤は乳汁中へ移行するとの報告があるため設定した<sup>29)</sup>。

(7)小児等

**9.7 小児等**

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

臨床試験において、小児等（18歳未満）の患者における使用経験はないため設定した。

(8)高齢者

**9.8 高齢者**

状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

(解説)

高齢者において、薬物代謝機能が低下していた場合、肝臓による初回通過効果が低下し、結果としてステロイドの全身への曝露量及び作用が高まり、副作用の発現に繋がる可能性が考えられることから設定した。

## 7. 相互作用

### 10. 相互作用

本剤は、主として代謝酵素CYP3A4で代謝される。[16.4参照]

#### (1) 併用禁忌とその理由

##### 10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
デスモプレシン酢酸塩水和物 (ミニリンメルト) (男性における夜間多尿による夜間頻尿) [2.2参照]	低ナトリウム血症が発現するおそれがある。	機序不明。

(解説)

(「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由」参照)

#### (2) 併用注意とその理由

##### 10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 阻害剤 (イトラコナゾール、エリスロマイシン、シクロスポリン、コビスタット等) [16.7参照]	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあり、副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。	CYP3A4による本剤の代謝が阻害されることにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
グレープフルーツ、グレープフルーツジュース [16.7参照]	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあり、副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。	発現機序の詳細は不明であるが、グレープフルーツに含まれる成分が、CYP3A4を抑制するためと考えられる。

(解説)

本剤は主にCYP3A4により肝臓で代謝される。CYP3A4阻害剤及びグレープフルーツはCYP3A4に対する阻害作用を示すため、本剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇すると考えられ、全身性の副作用があらわれるリスクが上昇する可能性があることから設定した。

## 8. 副作用

### 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

#### (2) その他の副作用

##### 11.2 その他の副作用

	2～5%未満	2%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症		乳房膿瘍、感染性腸炎、乳腺炎、口腔ヘルペス	インフルエンザ
血液及びリンパ系障害			白血球増加症
免疫性障害			アナフィラキシー反応
内分泌障害			クッシング様症状、小児の成長遅延
代謝及び栄養障害			低カリウム血症
精神障害		不眠症、睡眠障害	気分変化、神経過敏、気分動揺、うつ病、精神運動亢進、不安、攻撃性
神経系障害			頭痛、浮動性めまい、振戦
眼障害			白内障、緑内障、霧視
心臓障害			動悸
胃腸障害	潰瘍性大腸炎増悪	腹部膨満、口唇炎	悪心、上腹部痛、腹痛、口内乾燥、消化不良、鼓腸
皮膚及び皮下組織障害		ざ瘡、湿疹	蕁麻疹、発疹、斑状出血
筋骨格系及び結合組織障害			筋肉痛、背部痛、筋痙縮
腎及び尿路障害		蛋白尿	
生殖系及び乳房障害		月経障害	
一般・全身障害及び投与部位の状態		末梢性浮腫	疲労
臨床検査		白血球数増加、尿中白血球陽性	血中コルチゾール減少

#### (解説)

本剤の国内第Ⅲ相試験（000234 試験）において報告された副作用及び本剤のCCDSに記載されている副作用情報に基づき設定した。なお、CCDSに基づいて記載した副作用のうち、国内臨床試験で発現しなかった事象を頻度不明欄に記載した。

なお、国内臨床試験において報告された潰瘍性大腸炎は原疾患の悪化であったことから、事象名としてMedDRA LLT「潰瘍性大腸炎増悪」を用いた。潰瘍性大腸炎の増悪は、潰瘍性大腸炎患者の臨床経過においてよく認められる症状として知られている。

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

設定されていない

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤調製時の注意

本剤を分割したり、乳鉢による粉砕は行わないこと。

#### 14.2 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

#### 14.3 薬剤投与時の注意

本剤は放出制御製剤であることより、かまずに服用すること。

#### 14.4 薬剤投与後の注意

便中に錠剤が認められることがある。

(解説)

14.1 本剤の製剤的有用性を保つための注意喚起のため設定した。

14.2 ブリスターシートの誤飲により、同様の合併症併発が懸念されるため、「PTPの誤飲対策について」(日薬連発第240号、平成8年3月27日)に基づき設定した。

14.3 本剤の製剤的有用性を保つための注意喚起のため設定した。

14.4 海外臨床試験(CRO-PK-03-105試験)で報告があるため設定した。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験<sup>38)</sup>

ブデソニドの非臨床開発は、安全性薬理試験のICHガイドラインの最終化前に完了したため、コアバッテリー試験は報告されていない。しかし、ブデソニドの一般薬理試験が実施されており、生命機能に対する影響に関する試験が実施されている。

試験項目	動物種	投与経路	結果
中枢神経系	マウス	静脈内	抗痙攣作用では、ブデソニド1.0 mg/kgで影響がなかったが、10.0 mg/kgでは強直性伸展痙攣の持続時間が延長した。
呼吸及び循環器系	イヌ	静脈内	テレメトリー試験において、ブデソニド0.1~10.0 mg/kgまでの用量で、血圧、心拍数及び心電図に影響は認められなかった。

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験

マウス、ラット、及びイヌの単回投与毒性（マウス、ラット、ビーグル犬）<sup>39)</sup>

種（系統）	性、動物数	投与経路	LD <sub>50</sub> 値 <sup>※</sup> [3 週後] (mg/kg)
マウス (Jcl:ICR)	雄 10 例、雌 10 例	静注	雄：131、雌：124
	雄 10 例、雌 10 例	腹腔内	雄：179、雌：300
	雄 10 例、雌 10 例	皮下	雄：53.6、雌：57.7
	雄 10 例、雌 10 例	経口	雄：>10000、雌：4750
ラット (Jcl:SD)	雄 10 例、雌 10 例	静注	雄：98.9、雌：105
	雄 10 例、雌 10 例	腹腔内	雄：284、雌：138
	雄 10 例、雌 10 例	皮下	雄：58.4、雌：94.1
	雄 10 例、雌 10 例	経口	雄：>3200、雌：>3200
ビーグル犬	雄 1 例、雌 2 例	皮下	173

※LD<sub>50</sub>：半数致死量

## (2) 反復投与毒性試験

ラット 26 週間皮下反復投与毒性試験 (ラット) <sup>40)</sup>

動物種 (系統)	投与経路	用量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ )	性、動物数	投与期間	特記すべき所見
ラット (Wister)	皮下	0、5、20、80	雄 15 例 雌 15 例	26 週間	死亡例なし $\geq 5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ : 体重増加量の減少、 子宮拡張、副腎重量の減少、汎線 房性肝細胞空胞化 $\geq 20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ : リンパ組織の萎 縮、乳腺の腺房過形成・分泌 $80 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ : 白血球数及びリンパ 球数の減少、汎線房性肝細胞空胞 化 (雌のみ) NOEL < $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$
		0、0.01、 0.1、5.0	雄 10 例 雌 10 例	26 週間	NOAEL : $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ NOEL : $0.1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$

本剤及びブデソニド腸溶性顆粒充填カプセルの28日間経口反復投与毒性試験 (サル) <sup>41)</sup>

動物種 (系統)	投与経路	用量 ( $\text{mg}/\text{動物}/\text{日}$ )	性、動物数	投与期間	特記すべき所見
サル	経口 〔強制〕	本剤、 ブデソニド腸溶性顆 粒充填カプセル、 18	雄 3 例 (1 例) 雌 3 例 (1 例) (カッコ内は投与 後 14 日間休薬)	28 日間	18 mg : 胸腺重量の 減少、胸腺リンパ 球減少/萎縮 2 つの製剤間に投与 に関連する差は認め られなかった。

NOEL : 無影響量、NOAEL : 無毒性量

## (3) 遺伝毒性試験

(*in vitro*、マウス) <sup>42)</sup>

ブデソニドの遺伝毒性は細菌を用いる復帰突然変異試験及び*in vivo* マウス骨髄小核試験で検討し、ブデソニドは遺伝子突然変異誘発性及び染色体異常誘発性を示さなかった。

試験	種/細胞/株	濃度/用量	代謝活性	特記すべき所見
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 ( <i>S. typhimurium</i> ) / TA1535, TA1537, TA100, TA98 大腸菌 ( <i>E. coli</i> ) /WP2 <i>uvrA</i> -	0.5~5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$	$\pm$ S9	陰性
骨髄小核試験	マウス/Jc1:ICR	33、100、320 $\text{mg}/\text{kg}$ 、2 回 腹腔内投与	NA	陰性

NA : 該当なし

## (4) がん原性試験

(ラット)

ブデソニドの発がん性はSprague-Dawley系ラットで検討され、ラット104 週間飲水投与試験では雄ラットの原因性肝細胞腫瘍の発生率が高く、追加で実施した雄ラット104 週間飲水投与試験では肝細胞腺腫及び肝細胞癌の合計発生率が有意に増加した<sup>43)</sup>。肝細胞腺腫及び肝癌は副腎皮質ステロイドのクラスエフェクトであり、GRが関与していることが考えられるが<sup>43)</sup>、臨床経験では神経膠腫及び原因性肝細胞腫瘍の誘発は報告されていない。

(5) 生殖発生毒性試験

(ラット、ウサギ) <sup>36),37)</sup>

生殖発生毒性では、胎児の死亡、胎児重量減少、及び骨格異常がみられた。

試験	動物種 (系統)	投与 経路	用量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	性、動物数	投与期間	特記すべき所見
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する皮下投与試験	ラット (Jc1:SD)	皮下	0、0.8、4、20	雄 25 例 雌 25 例	【雄】 交配前から交配までの9週間 【雌】 交配2週間前～交配7日後	$\geq 20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ : (雄) 注射部位局所刺激、摂水量の増加、(雌雄) 摂餌量減少、体重増加抑制、(胎児) 死胚数増加、胎児生存率の減少、化骨遅延 NOAEL: $4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$
胚・胎児発生に関する皮下投与試験	ラット (Jc1:SD)	皮下	0、4、20、100	雌 40 例	妊娠 7～17 日	$\geq 20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ : (母動物) 摂餌量の減少、体重増加抑制、胸腺退縮、胸腺及び脾臓の重量減少、(胎児) 胎児体重減少、胸骨骨核・中手骨・尾椎骨化骨遅延 $\geq 100 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ : (母動物) 体重減少、妊娠日数延長、副腎委縮、副腎及び子宮の重量減少、(胎児) 生存胎児及び胎盤重量減少、胎児頸椎椎体・中足骨化骨遅延、雄出生児体量減少、離乳児胸椎椎弓化骨遅延 NOAEL: $4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$
	ウサギ (NZW)	皮下	0、5、25、125	雌 15 例	妊娠 6～18 日	$5、25 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ : 摂餌量の減少、体重増加量の減少、内臓異常 $125 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ : 流産 NOAEL < $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する皮下投与試験	ラット (Jc1:SD)	皮下	0、0.8、4、20	雌 25 例	妊娠 17 日～分娩後 21 日	$\geq 0.8 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ : 注射部位局所刺激 $\geq 4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ : (母動物) 摂餌量減少、体重増加抑制 $\geq 20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ : (母動物) 胸腺退縮、体重減少、(児動物) 眼瞼開裂促進 NOAEL: (母動物) $0.8 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、(児動物) $4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$

(6)局所刺激性試験

該当資料なし

(7)その他の毒性試験

ブデソニドの保存期間中に、規定閾値を超える分解生成物の17-カルボキシブデソニドが同定されたことから、イヌ90日間経口反復投与毒性試験及び2つの遺伝毒性試験で、ブデソニドと17-カルボキシブデソニドの毒性を比較した。

1)90日間反復投与毒性及び28日間回復性試験(イヌ)<sup>44)</sup>

動物種 (系統)	投与経路 (溶媒)	用量 ( $\mu\text{g}$ /動物)	性、動物数	投与期間	特記すべき所見
ビーグル犬	経口〔強制〕 (ゼラチンカプセル)	【17-カルボキシブデソニド】 0、27、54  【ブデソニド】 54	雄4例 雌4例  17-カルボキシブデソニド 0、54 $\mu\text{g}$ を 90日間投与 後に28日間 休薬(雄2 例、雌2例)	90日間	投与に関連した変化なし NOAEL : 54 $\mu\text{g}$ /動物 <sup>*</sup>

※ : 17-カルボキシブデソニドおよびブデソニド

2)遺伝毒性試験(*in vitro*)<sup>45)</sup>

試験の種類	細胞/株	濃度	代謝活性	特記すべき所見
遺伝子突然変異試験	ネズミチフス菌 ( <i>S. typhimurium</i> ) TA98、 TA100、TA1535、TA1537 大腸菌 ( <i>E. coli</i> ) WP2 <i>uvrA</i>	50~5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$	S9-、S9+	陰性
染色体異常試験	ヒトリンパ球	50~5000 $\mu\text{g}/\text{mL}$	S9-、S9+	陰性

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：コレチメント<sup>®</sup>錠 9 mg  
処方箋医薬品<sup>注)</sup> 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること  
有 効 成 分：ブデソニド

### 2. 有効期間

有効期間：3 年

### 3. 包装状態での貯法

貯法：室温保存

### 4. 取扱い上の注意

「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし  
くすりのしおり：あり  
その他の患者向け資材：「コレチメント<sup>®</sup>錠 9mgを服用されている方へ」

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ゼンタコートカプセル、レクタブル注腸フォーム  
同 効 薬：リアルダ錠、アサコール錠、サラゾピリン錠、プレドネマ注腸

### 7. 国際誕生年月日

2013 年2 月28 日（オランダ）※

※Cortiment<sup>®</sup>としての国際誕生年月日。なお、米国では、Salix Pharmaceuticals Inc. (Santarus Inc. 買収) が開発し、本剤と同一のブデソニド腸溶性徐放錠（販売名：UCERIS<sup>®</sup>）が2013年1月に承認されている。

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
2023年6月26日	30500AMX00130000	2023年8月30日	2023年9月1日

### 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

4年：2023年6月26日～2027年6月25日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）に基づき、2024年8月末日までは、投薬は1回14日分を限度とされている。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	個別医薬品 コード (YJコード)	HOT（13桁） 番号	レセプト電算 処理システム用 コード
コレチメント <sup>®</sup> 錠9 mg	2399016G1020	2399016G1020	1294606010101	622946001

14. 保険給付上の注意

該当しない

---

## X I . 文献

---

### 1. 引用文献

- 1) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」(久松班) 令和 4年度分担研究報告書  
『潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針』 令和4年度 改訂版(令和5年3月31日)
- 2) Ford, A.C. et al. : *Am. J. Gastroenterol.* 2011 ; 106 (4) : 590-599 (PMID : 21407179)
- 3) Dignass, A. et al. : *J. Crohns. Colitis.* 2012 ; 6 (10) : 991-1030 (PMID : 23040451)
- 4) Kamm, M.A. et al. : *Gut.* 2008 ; 57 (7) : 893-902 (PMID : 18272546)
- 5) Rubin, D.T. et al. : *Am. J. Gastroenterol.* 2019 ; 114 (3) : 384-413 (PMID : 30840605)
- 6) Raine, T. et al. : *J. Crohns. Colitis.* 2022 ; 16 (1) : 2-17 (PMID : 34635919)
- 7) Coleman, C.I. et al. : *J. Manag. Care. Pharm.* 2012 ; 18 (7) : 527-539 (PMID : 22971206)
- 8) 社内資料 : 国内第 I 相試験 [承認時評価資料] (2023 年6月26日承認、CTD 2.7.6.2)
- 9) 社内資料 : 海外第 II 相試験 [承認時評価資料] (2023 年6月26日承認、CTD 2.7.6.6)
- 10) 社内資料 : 海外第 II 相試験 [承認時評価資料] (2023 年6月26日承認、CTD 2.7.6.7)
- 11) 社内資料 : 国内第 III 相試験 [承認時評価資料] (2023 年6月26日承認、CTD 2.7.6.5)
- 12) 社内資料 : 海外第 III 相試験 [承認時評価資料] (2023 年6月26日承認、CTD 2.7.6.8)
- 13) 社内資料 : 海外第 III 相試験 [承認時評価資料] (2023 年6月26日承認、CTD 2.7.6.9)
- 14) 社内資料 : 海外第 III 相試験 [承認時参考資料] (2023 年6月26日承認、CTD 2.7.6.12)
- 15) Linden, M. et al. : *Pulm. Pharmacol.* 1994 ; 7 (1) : 43-47 (PMID : 8003851)
- 16) Woolley, M.J. et al. : *J. Appl. Physiol.* 1994 ; 77 (3) : 1303-1308 (PMID : 7836134)
- 17) Svensjö, E. et al. : *Prog. Resp. Res.* 1985 ; 19 : 173-180
- 18) Palmen, M.J. et al. : *Dig. Dis. Sci.* 1998 ; 43 (11) : 2518-2525 (PMID : 9824145)
- 19) Dahlberg, E. et al. : *Mol. Pharmacol.* 1984 ; 25 (1) : 70-78 (PMID : 6708937)
- 20) Boyd, A.J. et al. : *Scand. J. Gastroenterol.* 1995 ; 30 (10) : 974-981 (PMID : 8545618)
- 21) 社内資料 : 海外第 I 相試験 [承認時参考資料] (2023 年6月26日承認、CTD 2.7.6.3)
- 22) 社内資料 : 海外第 I 相試験 [承認時参考資料] (2023 年6月26日承認、CTD 2.7.6.4)
- 23) Edsbäcker, S. et al. : *Clin. Pharmacokinet.* 2004 ; 43 (12) : 803-821 (PMID : 15355126)
- 24) Seidegård, J. : *Clin. Pharmacol. Ther.* 2000 ; 68 (1) : 13-17 (PMID : 10945311)
- 25) Hussain, F.N. et al. : *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1998 ; 46 (2) : 173-175 (PMID : 9723828)
- 26) Edsbäcker, S. et al. : *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003 ; 17 (3) : 403-408 (PMID : 12562453)
- 27) Edsbäcker, S. et al. : *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003 ; 17 (4) : 525-536 (PMID : 12622761)
- 28) Andersson, P. et al. : *Acta. Pharmacol. Toxicol (Copenh)* . 1986 ; 59 (5) : 392-402 (PMID : 3811967)
- 29) Fält, A. et al. : *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2007 ; 120 (4) : 798-802 (PMID : 17825891)
- 30) Edsbäcker, S. et al. : *Drug. Metab. Dispos.* 1987 ; 15 (3) : 403-411 (PMID : 2886319)
- 31) Jönsson, G. et al. : *Drug. Metab. Dispos.* 1995 ; 23 (1) : 137-142 (PMID : 7720517)
- 32) Szeffler, S.J. : *J. Allergy. Clin. Immunol.* 1999 ; 104 (4 Pt 2) : 175-183 (PMID : 10518844)
- 33) Stanbury, R.M. et al. : *Br. J. Ophthalmol.* 1998 ; 82 (6) : 704-708 (PMID : 9797677)
- 34) 坪内博仁, 他. : 肝臓. 2009 ; 50 (1) : 38
- 35) B型肝炎治療ガイドライン (第4版) : 日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会 編 (2022年6月改訂) , 87-97
- 36) 逆野 勲, 他. : 基礎と臨床. 1985 ; 19 (10) : 5093-5118
- 37) Kihlström, I. et al. : *Arzneimittelforschung.* 1987 ; 37 (1) : 43-46 (PMID : 3566856)

- 38) 西村敬治, 他. : 基礎と臨床. 1985 ; 19 (9) : 4479-4507.
- 39) 伊藤位一, 他. : 基礎と臨床. 1985 ; 19 (9) : 4377-4387.
- 40) Ekman L. et al. : *Arzneimittelforschung*. 1987 ; 37(1) : 37-42. (PMID : 3566855)
- 41) 社内資料 : 反復投与毒性試験 (2023 年6 月26 日承認、CTD 2.6.6.3.2)
- 42) 藤井登志之, 他. : 基礎と臨床. 1985 ; 19 (9) : 4465-4469.
- 43) Ryrfeldt A. et al. : *Toxicol Pathol.* 1992 ; 20 (1) : 115-117. (PMID : 1411124)
- 44) 社内資料 : 17-カルボキシブデソニドの経口反復投与毒性試験及び回復性試験 (2023 年6 月26 日承認、CTD 2.6.6.8.1.1)
- 45) 社内資料 : 17-カルボキシブデソニドの *in vitro* 遺伝毒性試験 (2023 年6 月26 日承認、CTD 2.6.6.8.1.3、2.6.6.8.1.4)
- 46) Sutherland, L.R. et al. : *Gastroenterology*. 1987 ; 92 (6) : 1894-1898 (PMID : 3569765)
- 47) Rachmilewitz, D. : *BMJ*. 1989 ; 298 (6666) : 82-86 (PMID : 2563951)

## 2. その他の参考文献

特になし

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本剤は、2013年2月にオランダで承認\*されて以来、イギリス、ドイツ並びにフランスをはじめとするEU各国、カナダ、オーストラリアを含む世界75以上の国や地域で承認されている（2023年3月時点）。

※米国では、Salix Pharmaceuticals Inc. (Santarus Inc.買収)が開発し、本剤と同一のブデソニド腸溶性徐放錠（販売名：UCERIS®）が2013年1月に承認されている。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

### 4. 効能又は効果

活動期潰瘍性大腸炎（重症を除く）

### 5. 効能又は効果に関連する注意

「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、メサラジン3,600 mgを対照とした国内臨床試験で非劣性が検証されていないことを十分に理解した上で、本剤投与の適否を判断すること。[17.1.1、17.1.2参照]

### 6. 用法及び用量

通常、成人にはブデソニドとして9 mgを1日1回朝経口投与する。

### 7. 用法及び用量に関連する注意

本剤投与中は患者の病態を十分観察し、投与開始8週間を目安に本剤の必要性を検討し、漫然と投与を継続しないこと。[8.1.1参照]

海外での承認状況（2023年3月時点）

国名	英国
会社名	Ferring Pharmaceuticals Ltd.
販売名	Cortiment 9 mg, prolonged release tablets
剤形・規格	徐放錠 直径約9.5 mm、厚さ約4.7 mm、白色～微黄白色の両凸円形の腸溶性フィルムコーティング錠であり、片面にMX9の印がある。
承認日	2014年11月
効能又は効果	・5-アミノサリチル酸（5-ASA）療法が効果不十分な成人における軽度～中等度の活動期潰瘍性大腸炎（UC）の寛解導入 ・成人における活動期顕微鏡的大腸炎（MC）の寛解導入
用法及び用量	<b>用量</b> <b>成人</b> <u>潰瘍性大腸炎及び顕微鏡的大腸炎：</u> 寛解導入にはブデソニドとして9 mgを1日1回朝、8週間まで投与することが推奨される。 投与を中止する場合は、漸減が有用であると考えられる（投与の中止に関する詳細は4.4項を参照）。  <b>小児集団</b> 0～18歳の小児における本剤の安全性及び有効性は確立していない。小児集団に関する本剤のデータは得られていないため、さらなるデータが得られるまで小児における使用は推奨されない。

	<p><u>高齢者</u> 特に用量調節を行うことは推奨されない。ただし、高齢者における本剤の使用経験は限られている。</p> <p><u>肝機能障害及び腎機能障害のある患者</u> 本剤は肝機能障害及び腎機能障害のある患者に関する検討を行っていないため、本剤の投与及びモニタリングを慎重に行うこと。</p> <p><u>投与方法</u> 本剤1錠を食前・食後に関わらず朝服用する。コップ1杯の水で錠剤を丸ごと飲みこむこと。有効成分が確実に持続放出するようにフィルムコーティングを施しているため、錠剤を割ったり、つぶしたり、噛んだりしないこと。</p>
--	--

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1)妊婦への投与に関する海外情報

日本の添付文書の「9.4 生殖能を有する患者」「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、SmPC（英国添付文書）とは異なる。

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意（抜粋）

#### 9.4 生殖能を有する患者

設定されていない

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験で催奇形性及び胚・胎児への影響が認められている。

#### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤は乳汁中へ移行するとの報告がある。

欧州製品概要（SmPC）（2020年11月改訂）

## 4.6 Fertility, pregnancy and lactation

### Pregnancy

Data on use of inhaled budesonide in a very large number of exposed pregnancies indicate no adverse effects. Although there are no data of outcomes of pregnancies after oral administration, the bioavailability after oral administration is low. In animal experiments, at high exposures, corticosteroids proved to be harmful (see section 5.3). Corticosteroid should only be used during pregnancy if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

### Breast-feeding

Budesonide is excreted in breast milk.

Maintenance treatment with inhaled budesonide (200 or 400 micrograms twice daily) in asthmatic nursing women results in negligible systemic exposure to budesonide in breast-fed infants.

In a pharmacokinetic study the estimated daily infant dose was 0.3% of the daily maternal dose for both dose levels, and the average plasma concentration in infants was estimated to

be 1/600<sup>th</sup> of the concentrations observed in maternal plasma, assuming complete infant oral bioavailability.

Budesonide concentrations in infant plasma samples were all less than the limit of quantification.

Based on data from inhaled budesonide and the fact that budesonide exhibits linear PK properties within the therapeutic dosage intervals after inhaled, oral and rectal administrations, at therapeutic doses of budesonide, exposure to the suckling child is anticipated to be low. These data support continued use of budesonide, oral and rectal administrations, during breast-feeding.

#### Fertility

There is no data on the effect of Cortiment on fertility in humans. There were no effects on fertility in rats after treatment with budesonide.

#### (2)小児等への投与に関する海外情報

日本の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、SmPC（英国添付文書）とは異なる。

#### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意（抜粋）

##### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

欧州製品概要（SmPC）（2020年11月改訂）

#### **4.2 Posology and method of administration**

##### Posology

##### *Paediatric population*

The safety and efficacy of Cortiment tablets in children aged 0-18 years have not yet been established. No data are available, therefore the use in paediatric population is not recommended until further data become available.

## ⅩⅢ.備考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1)粉砕

該当資料なし

<参考>

#### 14. 適用上の注意（抜粋）

##### 14.1 薬剤調製時の注意

本剤を分割したり、乳鉢による粉砕は行わないこと。

##### 14.3 薬剤投与時の注意

本剤は放出制御製剤であることより、かまずに服用すること。

#### (2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

### 2. その他の関連資料

臨床的重症度による潰瘍性大腸炎の分類<sup>1)</sup>

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

重症とは 1) 及び 2) の他に全身症状である 3) 又は 4) のいずれかを満たし、かつ 6 項目のうち 4 項目以上を満たすものとする。軽症は 6 項目すべて満たすものとする。

本剤の臨床試験で有効性評価に用いた評価指標

UCDAI の評価及びスコア<sup>46)</sup>

1	排便回数：	スコア
0	正常	0
1	正常より 1~2 回/日多い	1
2	正常より 3~4 回/日多い	2
3	正常より 5 回/日以上多い	3
2	血便：	
0	なし	0
1	わずかな血液	1
2	明らかな血液	2
3	ほとんどが血液	3

3 粘膜所見：		
0	正常	0
1	軽度（発赤、血管透見像減少、軽度の易出血性）	1
2	中等度（強発赤、血管透見像消失、易出血性、びらん）	2
3	重度（自然出血、潰瘍化）	3
4 医師による全般的評価：		
0	正常	0
1	軽症	1
2	中等症	2
3	重症	3
最大スコア=12		

内視鏡的粘膜所見の重症度スコア（Rachmilewitz スコアによる重症度判定）<sup>47)</sup>

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

©2023 Ferring Pharmaceuticals Co., Ltd.

コレチメント®、CORTIMENT®はフェリング・ファーマ B.V.の登録商標です。