メサラジン
リアルダ錠 1200 mg

第 2 部（モジュール 2）
CTD の概要（サマリー）

2.7 臨床概要
2.7.3 臨床的有効性

持田製薬株式会社

目次

2.7.3 臨床的有効性 8
2.7.3.1 背景および概観 8
2.7.3.1.1 有効性を評価した臨床試験 8
2.7.3.1.2 試験方法の概略 11
2.7.3.1.2.1 国内臨床試験（評価資料） 11
2.7.3.1.2.1.1 対象患者 11
2.7.3.1.2.1.2 用法・用量 12
2.7.3.1.2.1.3 対照薬 13
2.7.3.1.2.1.4 評価指標 13
2.7.3.1.2.1.5 評価項目 14
2.7.3.1.2.1.6 投与期間 15
2.7.3.1.2.1.7 解析方法 15
2.7.3.1.2.2 海外臨床試験（参考資料） 18
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 22
2.7.3.2.1 活動期における有効性を検討した試験 22
2.7.3.2.1.1 国内臨床試験（評価資料） 22
2.7.3.2.1.1.1 活動期 U33 試験 22
2.7.3.2.1.1.2 活動期 U31 試験 22
2.7.3.2.1.2 海外臨床試験（参考資料） 22
2.7.3.2.1.2.1 SPD476-301 試験 22
2.7.3.2.1.2.2 SPD476-302 試験 23
2.7.3.2.1.2.3 SPD476-202 試験 23
2.7.3.2.1.2.4 SPD476-201 試験 23
2.7.3.2.2 寛解期における有効性を検討した試験 24
2.7.3.2.2.1 国内臨床試験（評価資料） 24
2.7.3.2.2.1.1 寛解期 U32 試験 24
2.7.3.2.2.2 海外臨床試験（参考資料） 24
2.7.3.2.2.2.1 SPD476-304 試験 24
2.7.3.2.2.2.2 SPD476-306 試験 24
2.7.3.2.3 その他長期投与試験 25
2.7.3.2.3.1 海外臨床試験（参考資料） 25
2.7.3.2.3.1.1 SPD476-303 試験 25
2.7.3.2.3.1.2 SPD476-404 試験 25
2.7.3.2.3.1.3 SPD476-409 試験 25
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 26
2.7.3.3.1 試験対象集団 26

2.7.3.3.1.1 活動期における有効性を検討した試験 26
2.7.3.3.1.1.1 国内臨床試験（評価資料） 26
2.7.3.3.1.1.2 海外臨床試験（参考資料） 29
2.7.3.3.1.2 寛解期における有効性を検討した試験 31
2.7.3.3.1.2.1 国内臨床試験（評価資料） 31
2.7.3.3.1.2.2 海外臨床試験（参考資料） 32
2.7.3.3.1.3 その他長期投与試験 33
2.7.3.3.1.3.1 海外臨床試験（参考資料） 33
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 34
2.7.3.3.2.1 活動期における有効性を検討した試験 34
2.7.3.3.2.1.1 国内臨床試験（評価資料） 34
2.7.3.3.2.1.2 海外臨床試験（参考資料） 46
2.7.3.3.2.2 寛解期における有効性を検討した試験 49
2.7.3.3.2.2.1 国内臨床試験（評価資料） 49
2.7.3.3.2.2.2 海外臨床試験（参考資料） 52
2.7.3.3.2.3 その他長期投与試験 53
2.7.3.3.2.3.1 海外臨床試験（参考資料） 53
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 56
2.7.3.3.3.1 活動期における有効性を検討した試験 56
2.7.3.3.3.1.1 人口統計学的特性 56
2.7.3.3.3.1.2 喫煙歴、合併症、主な疾患特性 56
2.7.3.3.3.2 寛解期における有効性を検討した試験 58
2.7.3.3.3.2.1 人口統計学的特性 58
2.7.3.3.3.2.2 喫煙歴、合併症、主な疾患特性 58
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 60
2.7.3.4.1 薬物動態 60
2.7.3.4.2 有効性 60
2.7.3.4.2.1 活動期の有効性 60
2.7.3.4.2.2 寛解期の有効性 61
2.7.3.4.3 安全性 61
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 62
2.7.3.6 付録 63

表一覧

表 2.7.3-1 有効性評価に用いた臨床試験の一覧（評価資料）.....9
表 2.7.3-2 有効性評価に用いた臨床試験の一覧（参考資料）.....9
表 2.7.3-3 試験方法の概要（国内臨床試験）.....11
表 2.7.3-4 潰瘍性大腸炎の疾患活動指数（UC-DAI スコア）.....14
表 2.7.3-5 有効性の評価項目.....15
表 2.7.3-6 試験方法の概要（海外臨床試験：活動期）.....19
表 2.7.3-7 試験方法の概要（海外臨床試験：寛解期）.....20
表 2.7.3-8 試験方法の概要（海外臨床試験：長期投与）.....21
表 2.7.3-9 活動期 U33 試験の中止例の内訳.....27
表 2.7.3-10 活動期 U31 試験の中止例の内訳.....27
表 2.7.3-11 寛解期 U32 試験の中止例の内訳.....31
表 2.7.3-12 投与期終了時における UC-DAI スコア変化量（活動期 U33 試験、PPS）.....35
表 2.7.3-13 投与期終了時における UC-DAI スコア変化量（活動期 U33 試験、FAS）.....35
表 2.7.3-14 投与期終了時における副次評価項目の成績（活動期 U33 試験）.....36
表 2.7.3-15 投与期終了時における UC-DAI を構成する各スコアの変化量（活動期 U33 試験）.....37
表 2.7.3-16 投与期終了時における UC-DAI スコア変化量（活動期 U31 試験）.....40
表 2.7.3-17 投与期終了時における UC-DAI スコア変化量（活動期 U31 試験）.....41
表 2.7.3-18 投与期終了時における副次評価項目の成績（活動期 U31 試験）.....42
表 2.7.3-19 投与期終了時における UC-DAI を構成する各スコアの変化量（活動期 U31 試験）.....43
表 2.7.3-20 有効性評価項目の解析結果（SPD476-301 試験、ITT 解析集団）.....46
表 2.7.3-21 有効性評価項目の解析結果（SPD476-302 試験、ITT 解析集団）.....47
表 2.7.3-22 有効性評価項目の解析結果（SPD476-202 試験、評価可能集団）.....48
表 2.7.3-23 投与期終了時までの血便の非発現率（寛解期 U32 試験）.....49
表 2.7.3-24 血便の非発現期間（寛解期 U32 試験）.....51
表 2.7.3-25 投与期終了時の再燃率（寛解期 U32 試験）.....51
表 2.7.3-26 UC-DAI スコアの要約統計量（寛解期 U32 試験）.....52
表 2.7.3-27 有効性評価項目の解析結果（SPD476-304 試験、PP 解析集団）.....53
表 2.7.3-28 有効性評価項目の解析結果（SPD476-306 試験、mITT 解析集団）.....53
表 2.7.3-29 有効性評価項目の解析結果（SPD476-303 試験、有効性解析集団）.....54
表 2.7.3-30 維持期相の投与 6 ヵ月時および投与 12 ヵ月時における臨床的再燃.....55
表 2.7.3-31 投与 12 ヵ月時の完全寛解率(SPD476-409 試験､維持期相の有効性解析集団).....56
表 2.7.3-32 活動期における有効性を検討した試験の主な成績（評価資料）.....63
表 2.7.3-33 活動期における有効性を検討した試験の主な成績（参考資料）（1）.....64

表 2.7.3-34 活動期における有効性を検討した試験の主な成績（参考資料）（2） 64
表 2.7.3-35 寛解期における有効性を検討した試験の主な成績（評価資料） 65
表 2.7.3-36 寛解期における有効性を検討した試験の主な成績（参考資料）（1） 65
表 2.7.3-37 寛解期における有効性を検討した試験の主な成績（参考資料）（2） 65
表 2.7.3-38 有効性を検討したその他長期投与試験の主な成績（参考資料）（1） 66
表 2.7.3-39 有効性を検討したその他長期投与試験の主な成績（参考資料）（2） 66
表 2.7.3-40 有効性を検討したその他長期投与試験の主な成績（参考資料）（3） 67
表 2.7.3-41 人口統計学的特性（活動期 U33 試験） 68
表 2.7.3-42 喫煙歴、合併症および潰瘍性大腸炎の治療歴（活動期 U33 試験） 70
表 2.7.3-43 投与期開始時の UC-DAI スコア（活動期 U33 試験） 74
表 2.7.3-44 人口統計学的特性（活動期 U31 試験） 76
表 2.7.3-45 喫煙歴、合併症および潰瘍性大腸炎の治療歴（活動期 U31 試験） 77
表 2.7.3-46 投与期開始時の UC-DAI スコア（活動期 U31 試験） 80
表 2.7.3-47 人口統計学的特性（寛解期 U32 試験） 82
表 2.7.3-48 喫煙歴、合併症および潰瘍性大腸炎の治療歴（寛解期 U32 試験） 83
表 2.7.3-49 投与期開始時の UC-DAI スコア値（寛解期 U32 試験） 87
表 2.7.3-50 人口統計学的特性別の UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時）の 共分散分析（活動期 U33 試験） 87
表 2.7.3-51 喫煙歴、合併症および潰瘍性大腸炎の治療歴別の UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時）の共分散分析（活動期 U33 試験） 90
表 2.7.3-52 投与期の併用薬の有無別の UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時）の 共分散分析（活動期 U33 試験） 98
表 2.7.3-53 投与期開始時の UC-DAI スコア別の UC-DAI スコアの変化量(投与期終了時)の共分散分析（活動期 U33 試験） 98
表 2.7.3-54 人口統計学的特性別の UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時）の 共分散分析（活動期 U31 試験） 99
表 2.7.3-55 喫煙歴、合併症および潰瘍性大腸炎の治療歴別の UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時）の共分散分析（活動期 U31 試験） 103
表 2.7.3-56 投与期の併用薬の有無別の UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時）の 共分散分析（活動期 U31 試験） 113
表 2.7.3-57 投与期開始時の UC-DAI スコア別の UC-DAI スコアの変化量(投与期終了時)の共分散分析（活動期 U31 試験） 114
表 2.7.3-58 人口統計学的特性別の血便の非発現率の比較（寛解期 U32 試験） 115
表 2.7.3-59 喫煙歴、合併症および潰瘍性大腸炎の治療歴別の血便の非発現率の比較（寛解期 U32 試験） 118
表 2.7.3-60 投与期の併用薬の有無別の血便の非発現率の比較（寛解期 U32 試験） 126

表 2.7.3-61 活動期 U31 試験からの移行別・現在の寛解維持期間別の血便の非発現率の比較（寛解期 U32 試験） 126
表 2.7.3-62 投与期開始時の UC-DAI スコア別の血便の非発現率の比較（寛解期 U32 試験） 127

図一覧

図 2.7.3-1 排便回数スコア（平均値 ± 標準偏差）の推移（活動期 U33 試験） 38
図 2.7.3-2 血便スコア（平均値 ± 標準偏差）の推移（活動期 U33 試験） 38
図 2.7.3-3 S 状結腸内視鏡スコア（平均値 ± 標準偏差）の推移（活動期 U33 試験） 39
図 2.7.3-4 PGA スコア（平均値 ± 標準偏差）の推移（活動期 U33 試験） 39
図 2.7.3-5 排便回数スコア（平均値 ± 標準偏差）の推移（活動期 U31 試験） 44
図 2.7.3-6 血便スコア（平均値 ± 標準偏差）の推移（活動期 U31 試験） 44
図 2.7.3-7 S 状結腸内視鏡スコア（平均値 ± 標準偏差）の推移（活動期 U31 試験） 45
図 2.7.3-8 PGA スコア（平均値 ± 標準偏差）の推移（活動期 U31 試験） 45
図 2.7.3-9 血便の非発現期間の Kaplan-Meier プロット（寛解期 U32 試験） 50

略号一覧

略号	英語表記	日本語表記
5-ASA	5-Aminosalicylic Acid	5-アミノサリチル酸（メサラジン）
Ac-5-ASA	N-acetyl-5- Aminosalicylic Acid	N-アセチル-5-アミノサリチル酸
CAI	Clinical Activity Index	－
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
ITT	Intention-To-Treat	治療しようとした全例を対象とする解析
LOCF	Last Observation Carried Forward	欠測値が発生した場合、発生時点以前の最終の測定値を欠測値に代入して解析を行うこと
mITT	modified Intention-To-Treat	改変された ITT
OC	Observed Cases	欠測値を他の値で補うことなく実測の値のみを用いて解析する方法
PGA	Physician’s Global Assessment	医師による全般的評価
PP	Per-Protocol	ITT 解析対象集団のうち重要なプロトコール違反のあった被験者を除外した全例を対象とする解析
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
UC-DAI	Ulcerative Colitis Disease Activity Index	潰瘍性大腸炎の疾患活動指数

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景および概観

2.7.3.1.1 有効性を評価した臨床試験

本剤の有効性を評価した臨床試験（評価資料および参考資料）の一覧を表 2.7.3-1 および表 2.7.3-2 に示した。

評価資料は、活動期の潰瘍性大腸炎患者を対象とした 2 試験（MD090111U31 試験および MD090111U33 試験、以後はそれぞれ活動期 U31 試験および活動期 U33 試験と表記）および寛解期の潰瘍性大腸炎患者を対象とした 1 試験（MD090111U32 試験、以後は寛解期 U32 試験と表記）の合計 3 試験とした。

活動期 U31 試験は、軽症から中等症の活動期の潰瘍性大腸炎患者を対象に、メサラジン 2.25 g/日（1 日 3 回）投与に対する本剤 2.4 g/日（1 日 1回）投与の非劣性、および本剤 4.8 g/日（1日 1 回）投与の優越性を検証することを目的とした。

活動期 U33 試験は、軽症から中等症の活動期の潰瘍性大腸炎患者を対象に、アサコール® 錠 3.6 g/日（1 日 3 回）投与に対する本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）投与の非劣性を検証することを目的とした。

寛解期 U32 試験は、寛解期の潰瘍性大腸炎患者を対象に、メサラジン 2.25 g/日（1 日 3 回）投与に対する本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与の非劣性を検証することを目的とした。

参考資料は、海外で実施された潰瘍性大腸炎患者を対象とした 9 試験とした。内訳は、活動期の潰瘍性大腸炎を対象としたプラセボ対照比較試験が 2 試験（SPD476-301 試験および SPD476-302 試験）、活動期の左側大腸炎型潰瘍性大腸炎を対象とした実薬対照比較試験が 1 試験（SPD476-201 試験）、寛解期の潰瘍性大腸炎を対象とした実薬対照比較試験が 2 試験（SPD476-304 試験および SPD476-306 試験）、活動期の潰瘍性大腸炎を対象とした第 II 相用量反応試験が 1 試験（SPD476-202 試験）、プラセボ対照比較試験の継続試験である長期投与試験が 1 試験（SPD476-303 試験）、および第 IV 相長期投与試験が 2 試験（SPD476-404 試験および SPD476-409 試験）とした。

表 2.7.3-1 有効性評価に用いた臨床試験の一覧（評価資料）

試験番号（実施国または地域）	試験デザイン	対象患者	用法・用量	主要評価項目	投与期間	有効性解析対象例数	添付資料
MD090111U31（日本）	ランダム化、二重盲検、実薬対照、多施設共同、並行群間比較試験	軽症から中等症の活動期の潰瘍性大腸炎患者	本剤 2.4 g/日（1 日 1 回） 本剤 4.8 g/日（1 日 1 回） メサラジン 2.25 g/日（1 日 3 回）	投与期終了時の UC-DAI スコア変化量	8 週間	251 例（FAS） 243 例（PPS）	5.3.5.1.1
MD090111U32（日本）	ランダム化、二重盲検、実薬対照、多施設共同、並行群間比較試験	寛解期の潰瘍性大腸炎患者	本剤 2.4 g/日（1 日 1 回） メサラジン 2.25 g/日（1 日 3 回）	血便	48 週間	199 例（PPS）	5.3.5.1.2
MD090111U33（日本）	ランダム化、二重盲検、実薬対照、多施設共同、並行群間比較試験	軽症から中等症の活動期の潰瘍性大腸炎患者	本剤 4.8 g/日（1 日 1 回） アサコール錠 3.6 g/日（1 日 3 回）	投与期終了時の UC-DAI スコア変化量	8 週間	267 例（PPS）	5.3.5.1.3

表 2.7.3-2 有効性評価に用いた臨床試験の一覧（参考資料）（1/2）

試験番号（実施国または地域）	試験デザイン	対象患者	用法・用量	主要評価項目	投与期間	有効性解析対象例数	添付資料
SPD476-301（米国、欧州、オセアニア、中米、アジア）	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、並行群間比較試験	軽症から中等症の活動期の潰瘍性大腸炎患者	本剤 2.4 g/日（1 日 2 回） 本剤 4.8 g/日（1 日 1 回） プラセボ	投与 8 週時の寛解	8 週間	262 例（ITT）	5.3.5.1.4
SPD476-302（欧州）	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、並行群間比較試験	軽症から中等症の活動期の潰瘍性大腸炎患者	本剤 2.4 g/日（1 日 1 回） 本剤 4.8 g/日（1 日 1 回） プラセボ Asacol® 2.4 g/日（1 日 3 回）	投与 8 週時の寛解	8 週間	341 例（ITT）	5.3.5.1.5
SPD476-202（欧州）	ランダム化、二重盲検、多施設共同、用量反応性探索、並行群間比較試験	軽症から中等症の活動期の潰瘍性大腸炎患者	本剤 1.2 g/日（1 日 1 回） 本剤 2.4 g/日（1 日 1 回） 本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）	投与 8 週時の寛解	8 週間	36 例（評価可能集団）	5.3.5.1.6
SPD476-201（イタリア）	ランダム化、二重盲検、実薬対照、多施設共同、並行群間比較試験	軽症から中等症の活動期の左側の潰瘍性大腸炎患者	本剤 3.6 g/日（1 日 3 回） Asacol® enema 4.0 g/日（1 日 1 回）	投与 8 週時の臨床的寛解	8 週間	78 例（ITT）	5.3.5.1.7
SPD476-304（北米、欧州、中南米、アジア、オセアニア、南アフリカ）	ランダム化、二重盲検、実薬対照、多施設共同、並行群間比較試験	寛解期の潰瘍性大腸炎患者	本剤 2.4 g/日（1 日 1 回） Asacol® 1.6 g/日（1 日 2 回）	投与 6 ヵ月時の内視鏡的寛解	6 ヵ月	679 例（PP）	5.3.5.1.8

表 2.7.3-2　有効性評価に用いた臨床試験の一覧（参考資料）（2/2）

試験番号（実施国または地域）	試験デザイン	対象患者	用法・用量	主要評価項目	投与期間	有効性解析対象例数	添付資料
SPD476-306（欧州）	ランダム化、二重盲検、実薬対照、多施設共同、並行群間比較試験	寛解期の左側大腸炎型潰瘍性大腸炎患者	本剤 2.4 g/日（1 日 1 回） Asacol® 2.4 g/日（1 日 2 回）	投与 12 ヵ月時の臨床的寛解	12 ヵ月	323 例（mITT）	5.3.5.1.9
SPD476-303（米国、オセアニア、欧州、中米、アジア）	ランダム化、非盲検、多施設共同、長期投与試験（SPD476-301 試験および SPD476-302 試験からの継続）	［活動期相］SPD476-301 試験および SPD476-302 試験の非寛解例	本剤 4.8 g/日（1 日 2 回）	長期投与時における安全性および忍容性	8 週間	304 例（有効性解析集団）	5.3.5.2.1
		［寛解期相］SPD476-301 試験、SPD476-302 試験および活動期相の寛解例	本剤 2.4 g/日（1 日 1 回） 本剤 2.4 g/日（1 日 2 回）		12 ヵ月	451 例（有効性解析集団）	
SPD476-404（米国）	非盲検、単群、多施設共同、長期投与試験	［活動期相］軽症から中等症の潰瘍性大腸炎患者	本剤 2.4～4.8 g/日（1 日 1 回）	―	8 週間	132 例（有効性解析集団）	5.3.5.2.2
		［維持期相］寛解期の潰瘍性大腸炎患者および活動期相の寛解例	本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）	投与 6 ヵ月時の臨床的再燃	12 ヵ月	207 例（有効性解析集団）	
SPD476-409（米国、欧州、カナダ、コロンビア、インド、南アフリカ）	非盲検、単群、多施設共同、長期投与試験	［活動期相］軽症から中等症の潰瘍性大腸炎患者	本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）	寛解導入から 12 ヵ月間の維持期治療後の完全寛解	8 週間	717 例（有効性解析集団）	5.3.5.2.3
		［維持期相］活動期相の完全寛解例または部分寛解例	本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）		12 ヵ月	459 例（有効性解析集団）	

2.7.3.1.2　試験方法の概略

2.7.3.1.2.1　国内臨床試験（評価資料）

有効性の評価資料とした 3 試験の試験方法の概略を表 2.7.3-3 に示した。

活動期 U31 試験、活動期 U33 試験および寛解期 U32 試験のデザインは、本剤の海外臨床試験、国内の経口 5-ASA 製剤の臨床試験のデザインおよび対面助言（医薬品[redacted]相談；受付番号[redacted]、医薬品[redacted]相談；受付番号[redacted]、医薬品[redacted]相談；受付番号[redacted]）での助言を参考に設定した。

表 2.7.3-3　試験方法の概要（国内臨床試験）

	活動期の試験		寛解期の試験
試験番号 ＜添付資料番号＞	MD090111U31 ＜5.3.5.1.1＞	MD090111U33 ＜5.3.5.1.3＞	MD090111U32 ＜5.3.5.1.2＞
試験デザイン	ランダム化、二重盲検、実薬対照、多施設共同、並行群間比較試験	ランダム化、二重盲検、実薬対照、多施設共同、並行群間比較試験	ランダム化、二重盲検、実薬対照、多施設共同、並行群間比較試験
対象患者	16 歳以上 軽症から中等症の活動期の潰瘍性大腸炎患者 UC-DAI スコア 4 以上 10 以下かつ血便スコア 1 以上、S 状結腸内視鏡スコア 1 以上、PGA スコア 2以下のいずれをも満たす患者	16 歳以上 軽症から中等症の活動期の潰瘍性大腸炎患者 UC-DAI スコア 3 以上 8 以下かつ血便スコア 1 以上、S 状結腸内視鏡スコア 1 以上、PGA スコア 2以下のいずれをも満たす患者	16 歳以上 寛解期の潰瘍性大腸炎患者 UC-DAI スコア 2 以下かつ血便スコアが 0 の患者 MD090111U31 試験において投与 8 週時に寛解に至った患者も対象とした。
投与群	本剤 2.4 g/日群 本剤 4.8 g/日群 メサラジン 2.25 g/日群	本剤 4.8 g/日群 アサコール®錠 3.6 g/日群	本剤 2.4 g/日群 メサラジン 2.25 g/日群
投与期間	8 週間	8 週間	48 週間
主要評価項目	UC-DAI スコア変化量（投与期終了時）	UC-DAI スコア変化量（投与期終了時）	血便（投与期間 48 週）
目標症例数	PPS のうち UC-DAI スコア変化量を算出可能な症例として 228 例（1 群 76 例）	PPS のうち UC-DAI スコア変化量を算出可能な症例として 250 例（1 群 125 例）	PPS として 190 例（1 群 95 例）
治験実施医療機関	56 医療機関	77 医療機関	46 医療機関
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.3.1.2.1.1　対象患者

活動期 U31 試験および活動期 U33 試験の対象患者は、本剤の寛解導入効果を評価するため、軽症から中等症の潰瘍性大腸炎患者とした。選択基準として設定した Ulcerative Colitis Disease Activity Index （UC-DAI）スコアの範囲は、活動期 U31 試験では本剤の海外臨床試験および国内外の軽症から中等症の潰瘍性大腸炎患者を対象とした臨床試験[1)-3)]での基準を参考に 4 以上 10 以下とし、活動期 U33 試験では、国内外の軽症から中等症の潰瘍性大腸炎患者を対象とした臨床試験[1)-3)]での基準を参考に 3 以上 8 以下と設定した。また、国内の診断基準[4)]において「活動期は血便を訴え、内視鏡的に血管透見像の消失、易出血性、びらん、

または潰瘍などを認める状態」とされていることを参考に、血便スコア 1 以上、S 状結腸内視鏡スコア 1 以上をいずれも満たすこととした。さらに、重症の患者を除外するため、医師による全般的評価（PGA）スコア 2 以下を満たすとともに、診断基準[4)]の重症度分類における重症に該当しないことを確認した。

寛解期 U32 試験の対象患者は、本剤の寛解維持効果を評価するため、寛解期の潰瘍性大腸炎患者とした。選択基準として設定した UC-DAI スコアの範囲は、寛解期の潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内臨床試験[2)]を参考に 2 以下とした。また、国内の潰瘍性大腸炎の診療ガイドライン[5)]で血便の消失が寛解の定義とされていることを参考に設定した。血便スコア 0 を満たすこととした。

年齢はいずれの試験も、潰瘍性大腸炎は若年層からの発症が多いため 16 歳以上とし、高齢者も罹患することから上限は設けなかった。

2.7.3.1.2.1.2　用法・用量

活動期 U31 試験および寛解期 U32 試験の開始前に、日本人健康成人を対象に実施した国内第 I 相試験（MD090111N11 試験）で、本剤 2.4 g/日および 4.8 g/日（単回および 1 日 1 回 7 日間反復投与）の血中薬物濃度推移が海外と類似しており、安全性に特段の問題は認められないことを確認した。

活動期 U31 試験の本剤の用法・用量は、ペンタサ®錠の通常用量の上限（2.25g/日）と同程度の用量として 2.4 g/日（1 日 1 回）、本剤の増量効果を検討する用量として 4.8 g /日（1 日 1 回）とした。設定にあたっては、軽症から中等症の活動期の潰瘍性大腸炎患者を対象に実施された本剤の海外臨床試験（SPD476-301 試験および SPD476-302 試験）で、本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与および本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）投与の有効性および安全性が確認されていたこと、活動期の潰瘍性大腸炎における本剤の海外承認用法・用量が 1 日 1 回 2400 mg から 4800 mg であることに基づいた。

寛解期 U32 試験の本剤の用法・用量は、2.4 g/日（1 日 1 回）とした。設定にあたっては、ペンタサ®錠 2.25 g/日と同程度の用量であること、寛解期の潰瘍性大腸炎患者を対象に実施された本剤の海外臨床試験（SPD476-303 試験）で 2.4 g/日（1 日 1 回または 1 日 2 回）の 12 ヵ月投与の安全性が確認され、60%以上の患者で寛解が維持されていたこと、寛解期の潰瘍性大腸炎における本剤の海外の承認用法・用量が 1 日 1 回 2.4 g であることに基づいた。

活動期 U33 試験の本剤の用法・用量は、4.8 g/日（1 日 1 回）とした。設定にあたっては、国内の治療指針[6)]において寛解導入には高用量を用いることが推奨されていること、海外承認用法・用量の上限は 4.8 g/日（1 日 1 回）であり、活動期 U31 試験で本剤 4.8 g/日のメサラジン 2.25 g/日および本剤 2.4 g/日に対する高い有効性が示唆され、安全性に用量依存的な影響が認められなかったことに基づいた。

2.7.3.1.2.1.3 対照薬

活動期 U31 試験および寛解期 U32 試験の対照薬は、試験計画立案時に国内での使用経験が豊富であった経口 5-ASA 製剤であるペンタサ®錠とし、用量はペンタサ®錠の承認用量で通常使用される用量の上限とされている 2.25 g/日、用法は 2.25 g/日の承認用法である 1 日 3 回投与とした。以後、本項ではメサラジン 2.25 g/日（1 日 3 回）と表記した。

活動期 U33 試験の対照薬は、軽症から中等症の潰瘍性大腸炎患者に対する高用量の有効性が十分に検討されているアサコール®錠とし、用量は活動期の潰瘍性大腸炎患者に対する国内の承認用法・用量である 3.6 g/日、用法は 3.6 g/日の承認用法である 1 日 3 回とした。以後、本項ではアサコール®錠 3.6 g/日（1 日 3 回）をアサコール錠 3.6 g/日（1 日 3 回）と表記した。

2.7.3.1.2.1.4 評価指標

本剤の海外臨床試験および経口 5-ASA 製剤の最近の国内臨床試験[1) 2)]では、UC-DAI が有効性の評価指標として用いられている。UC-DAI は、排便回数、血便、内視鏡所見および PGA の計 4 項目からなり、各評価項目を 0 から 3 でスコア化し、合計 0 から 12 のスコアで病態や治療効果を評価する[7) 8)]。本剤の国内第 III 相試験（活動期 U31 試験、活動期 U33 試験および寛解期 U32 試験）では、本剤の海外臨床試験および経口 5-ASA 製剤の最近の国内臨床試験を参考に、表 2.7.3-4 に示す UC-DAI を有効性の評価指標として用いた。排便回数スコアおよび血便スコアは、来院前 3 日間の排便回数スコアおよび血便スコアの平均値を用いた。PGA スコアは被験者の臨床症状および内視鏡所見に基づきスコア化し、前観察期終了時と投与期終了時の評価は可能な限り同一の評価者とした。

表 2.7.3-4　潰瘍性大腸炎の疾患活動指数（UC-DAI スコア）

項目	スコア
排便回数 1)（排便回数スコア）	0：正常
	1：正常より 1～2 回多い
	2：正常より 3～4 回多い
	3：正常より 5 回以上多い
血便 1)（血便スコア）	0：なし
	1：わずかな血液
	2：明らかな血液
	3：ほとんどが血液
S 状結腸の粘膜所見（S 状結腸内視鏡スコア）2)	0：正常
	1：軽度（発赤、血管透見像減少、軽度の易出血性）
	2：中等度（強発赤、血管透見像消失、易出血性、びらん）
	3：重度（自然出血、潰瘍化）
医師による全般的評価 3)（PGA スコア）	0：正常
	1：軽症
	2：中等症
	3：重症

1) 治験責任（分担）医師が、患者日記を基に各来院日の前 3 日間の状態を 1 日ごとにスコア化した。エンドポイントの評価には 3 日間のスコアの平均値（小数点第一位を四捨五入）を用いた。
2) 前観察期終了時の評価部位は、直腸から S 状結腸までの最も炎症像（活動性）の強い部位を評価することとした。投与期終了時の評価は、前観察期終了時と同一部位を可能な限り同一の評価者が実施することとした。症状の悪化が著しく投与期終了時の大腸内視鏡検査が実施できなかった場合にはスコア 3 とした。
3) 治験責任（分担）医師が、被験者の臨床症状および内視鏡所見により評価することとした。前観察期終了時と投与期終了時の評価は可能な限り同一の評価者が実施することとした。

2.7.3.1.2.1.5　評価項目

各試験の主要評価項目および副次評価項目を表 2.7.3-5 に示した。

活動期 U31 および活動期 U33 試験では、主要評価項目を投与期終了時における UC-DAI スコアの投与期開始時からの変化量とした。近年実施された軽症から中等症の活動期の潰瘍性大腸炎を対象とした経口 5-ASA 製剤の国内外の臨床試験 1) -3) が UC-DAI スコア変化量を主要評価項目としていることに基づいた。副次評価項目は、寛解、臨床的寛解、内視鏡的寛解および改善とし、これらの定義に合致した被験者の割合（%）をそれぞれ寛解率、臨床的寛解率、内視鏡的寛解率および改善率とした。また、UC-DAI を構成する各スコアの変化量も副次評価項目とした。

寛解期 U32 試験の主要評価項目は血便とした。本邦の潰瘍性大腸炎の診療ガイドライン 5) において寛解および再燃を判定する所見の一つとされており常時観察が可能な所見であること、寛解期の潰瘍性大腸炎を対象に最近実施された経口 5-ASA 製剤の国内臨床試験 2) は血便を主要評価項目としていることに基づいた。血便の発現は投与期に血便スコアが 1 以上と定義し、投与期終了時までに血便が発現しなかった被験者の割合（%）を血便の非発現率とした。副次評価項目は、血便の非発現期間、再燃、UC-DAI スコアの変化量および UC-DAI を構成する各スコアの変化量とした。

表 2.7.3-5　有効性の評価項目

活動期 U31 試験 活動期 U33 試験	寛解期 U32 試験
［主要評価項目］ ・UC-DAI スコアの変化量	［主要評価項目］ ・血便 投与期に血便スコアが 1 以上
［副次評価項目］ ・寛解 投与期終了時の UC-DAI スコアが 2 以下、かつ血便スコアが 0 ・臨床的寛解 投与期終了時の血便スコアが 0、かつ排便スコアが 0 ・内視鏡的寛解 投与期終了時の S 状結腸内視鏡スコアが 0 ・改善 投与期終了時の UC-DAI スコアが投与期開始時から 2 以上改善 ・UC-DAI を構成する各スコアの変化量	［副次評価項目］ ・血便の非発現期間 投与期に血便スコアが 1 以上になるまでの期間 ・再燃 投与期終了時に UC-DAI スコアが 3 以上、かつ血便スコアが 1 以上 ・UC-DAI スコアの変化量 ・UC-DAI を構成する各スコアの変化量

2.7.3.1.2.1.6　投与期間

活動期 U31 試験および活動期 U33 試験の投与期間は 8 週間とした。軽症から中等症の活動期の潰瘍性大腸炎を対象に実施された本剤の海外臨床試験（SPD476-301 試験および SPD476-302 試験）および経口 5-ASA 製剤の国内臨床試験[1) 2)]での評価期間を参考にした。

寛解期 U32 試験の投与期間は 48 週間とした。寛解期の潰瘍性大腸炎を対象に実施された本剤の海外臨床試験（SPD476-303 試験）および経口 5-ASA 製剤の国内臨床試験[2)]での評価期間を参考にした。

2.7.3.1.2.1.7　解析方法

（1） 活動期 U31 試験

本試験の有効性に関する解析の目的は、投与期終了時の UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時の UC-DAI スコア–投与期開始時の UC-DAI スコア）について、メサラジン 2.25 g/日（1 日 3 回）投与に対する本剤 2.4 g/日（1日 1 回）投与の非劣性およびメサラジン 2.25 g/日（1 日 3 回）投与に対する本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）投与の優越性を検証することとした。

本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与のメサラジン 2.25 g/日（1 日 3 回）投与に対する非劣性の検証の主要解析対象集団は PPS とした。また、本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）投与のメサラジン 2.25 g/日（1 日 3 回）投与に対する優越性の検証の主要解析対象集団は FAS とした。

本試験の非劣性限界値は、軽症から中等症の活動期の潰瘍性大腸炎を対象とした国内外の臨床試験成績より、実対照薬の効果の大きさ（エフェクトサイズ）は UC-DAI スコア変化量で 2.0 以上と推定できること[1) -3) 9) -13)]、軽症から中等症の活動期の潰瘍性大腸炎を対象に経口メサラジン製剤を対照薬として実施された UC-DAI スコア変化量を主要評価項目とした臨床試験での非劣性限界値は 1.0 であったことから[2) 3)]、UC-DAI スコア変化量の差として「1.0」とした。

目標被験者数は、本剤の海外臨床試験（SPD476-301 試験および SPD476-302 試験）および経口 5-ASA 製剤の国内臨床試験[2)]を参考に、本剤 2.4 g/日群とメサラジン 2.25 g/日群の UC-DAI スコアの変化量の差を-0.5、本剤 4.8 g/日群とメサラジン 2.25 g/日群の UC-DAI スコアの変化量の差を-1.6、各群共通の標準偏差を 3.0 と仮定し、非劣性限界値を 1.0 としてシミュレーションを行った結果に基づき、以下の二つの仮説を同時に検証するための検出力を 80%以上確保するために、PPS のうち UC-DAI スコア変化量を算出可能な症例として 1 群 76 例、合計 228 例とした。

【仮説 1】本剤 2.4 g/日群のメサラジン 2.25 g/日群に対する非劣性

【仮説 2】本剤 4.8 g/日群のメサラジン 2.25 g/日群に対する優越性

なお、シミュレーションの結果、1 群 76 例のとき仮説 1 の検出力は 85.8%、仮説 2 の検出力は 90.2%であった。

主要評価項目に関する主要な解析では、非劣性および優越性のいずれの検証についても、UC-DAI スコアの変化量に関して、群を主効果、投与期開始時の UC-DAI スコアを共変量とした共分散分析を行うこととした。非劣性は、投与群間の平均値の差（本剤 2.4 g/日群の変化量 － メサラジン 2.25 g/日群の変化量）の両側 95%信頼区間の上限が非劣性の限界値 1.0 を下回った場合に検証されることとした。また、非劣性が検証された場合に限り、閉手順により優越性を検証することとした。優越性は、UC-DAI スコアの変化量に関して本剤 4.8 g/日群とメサラジン 2.25 g/日群を比較し、群に関する p 値が有意水準両側 5%を下回った場合に検証されることとした。

副次評価項目については、寛解率、臨床的寛解率、内視鏡的寛解率および改善率を求め、対照群との投与群間の差および差の両側 95%信頼区間を算出することとした。また、UC-DAI を構成する各スコアの変化量については主要評価項目と同様の解析を実施することとした。

欠測の場合は、UC-DAI スコアは補完しないこととした。寛解、内視鏡的寛解および改善については、それぞれ非寛解、非内視鏡的寛解および非改善として補完することとした。臨床的寛解については Last Observation Carried Forward（LOCF）により補完し、それでも欠測の場合は非臨床的寛解として補完することとした。

（2） 活動期 U33 試験

本試験の有効性に関する解析の目的は、投与期終了時の UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時の UC-DAI スコア–投与期開始時の UC-DAI スコア）について、アサコール錠 3.6 g/日（1 日 3 回）投与に対する本剤 4.8 g/日（1日 1 回）投与の非劣性を検証することとした。アサコール錠 3.6 g/日（1 日 3 回）投与に対する本剤 4.8 g/日（1日 1 回）投与の非劣性の主要解析対象集団は PPS とした。

本試験の非劣性限界値は、活動期の潰瘍性大腸炎を対象とした国内臨床試験成績[2)]から、アサコール錠 3.6 g/日とプラセボの UC-DAI スコア変化量の差が 2.6 と推定されること、アサコール錠 3.6 g/日と 2.4 g/日の UC-DAI スコア変化量の差が 1.4 と推定されることを踏まえ、UC-DAI スコアの変化量の差として「1.1」と設定した。

目標被験者数は、本剤 4.8 g/日群とアサコール錠 3.6 g/日群の UC-DAI スコアの変化量の差を 0、各群共通の標準偏差を 2.6 と仮定し、非劣性限界値を 1.1、第 1 種の過誤の率（α）を片側 2.5%とした条件の下で、非劣性を検証するための検出力を 90%確保するために、PPS のうち UC-DAI スコア変化量を算出可能な症例として 1 群 125 例、合計 250 例とした。

主要評価項目に関する主要な解析では、UC-DAI スコアの変化量に関して、群を主効果、投与期開始時の UC-DAI スコアを共変量とした共分散分析を行うこととした。投与群間の平均値の差（本剤 4.8 g/日群の変化量 － アサコール錠 3.6 g/日群の変化量）の両側 95%信頼区間の上限が非劣性の限界値 1.1 を下回った場合に非劣性が検証されることとした。なお、非劣性が検証された場合、FAS を対象として投与群間の平均値の差の両側 95%信頼区間に基づき、優越性の確認も行うこととした。

副次評価項目については、寛解率、臨床的寛解率、内視鏡的寛解率および改善率を求め、対照群との投与群間の差および差の両側 95%信頼区間を算出することとした。また、UC-DAI を構成する各スコアの変化量については主要評価項目と同様の解析を実施することとした。

欠測の場合は、UC-DAI スコアは補完しないこととした。寛解、内視鏡的寛解および改善については、それぞれ非寛解、非内視鏡的寛解および非改善として補完することとした。臨床的寛解については LOCF により補完し、それでも欠測の場合は非臨床的寛解として補完することとした。

（3） 寛解期 U32 試験

本試験の有効性に関する解析の目的は、血便の非発現率について、メサラジン 2.25 g/日（1 日 3 回）投与に対する本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与の非劣性を検証することとした。

本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与のメサラジン 2.25 g/日（1 日 3 回）投与に対する非劣性の検証の主要解析対象集団は PPS とした。

寛解期を対象とした臨床試験成績から実対照薬の効果の大きさ（エフェクトサイズ）は投与 12 ヵ月において血便の非発現率で 21%以上と推定されること[14)-18)]、および寛解期の潰瘍性大腸炎患者を対象に血便の非発現率を主要評価項目として実施された経口メサラジン製剤の国内臨床試験[2)]の非劣性限界値は「-10%」であったことから、本治験の非劣性限界値を血便の非発現率の差として「-10%」とした。

目標被験者数は、本剤の海外臨床試験（SPD476-303 試験）および経口 5-ASA 製剤の国内臨床試験[2)]を参考に、投与期 48 週時の血便の非発現率を本剤 2.4 g/日群では 77%、メサラジン 2.25 g/日群では 69%と仮定し、非劣性限界値を-10%、第 1 種の過誤の率（α）を片側 2.5%とした条件の下で、非劣性を検証するための検出力を 80%確保するために、PPS として 1 群 95 例、計 190 例とした。

主要評価項目に関する主要な解析では、投与群間の血便の非発現率の差（本剤 2.4 g/日群－メサラジン 2.25 g/日群）の両側 95%信頼区間の下限が事前に定めた非劣性の限界値-10%を上回っていた場合に、非劣性が検証されることとした。

副次評価項目については、血便の非発現期間は血便発現までの期間の投与群毎のハザード比およびその両側 95%信頼区間を算出することとした。再燃は、再燃率を求め投与群間の差およびその両側 95%信頼区間を算出することとした。また、UC-DAI スコアおよび UC-DAI を構成する各スコアの変化量については、群を主効果、投与期開始時の UC-DAI スコアおよび UC-DAI を構成する各スコアを共変量とした共分散分析を行うこととした。

欠測の場合、血便の非発現は補完しないこととした。再燃については、再燃ありとして補完することとした。

2.7.3.1.2.2 海外臨床試験（参考資料）

参考資料とした海外臨床試験のデザインの概略を表 2.7.3-6、表 2.7.3-7 および表 2.7.3-8 に示した。

潰瘍性大腸炎患者を対象とした主要な海外臨床試験では、国内第 III 相試験と同様に UC-DAI が有効性の評価指標として用いられた。活動期の潰瘍性大腸炎を対象としたプラセボ対照比較試験 2 試験（SPD476-301 試験および SPD476-302 試験）および用量反応試験（SPD476-202試験）の主要評価項目は、投与 8 週時または中止時に寛解に至った被験者の割合とした。寛解は、UC-DAI スコアが 1 以下、血便スコアおよび排便回数スコアがいずれも 0、かつ S 状結腸内視鏡スコアがベースラインから 1 以上減少と定義した。寛解期の潰瘍性大腸炎を対象とした実薬対照比較試験（SPD476-304 試験）の主要評価項目は、投与 6 ヵ月時に内視鏡的寛解であった被験者の割合とした。内視鏡的寛解は、内視鏡スコアが 1 以下と定義した。寛解期の潰瘍性大腸炎を対象とした実薬対照比較試験（SPD476-306 試験）の主要評価項目は、投与 12 ヵ月時に寛解（臨床的寛解）であった被験者の割合とした。寛解（臨床的寛解）は、UC-DAI スコア 1 以下と定義した。

参考資料とした海外臨床試験は、主要評価項目の選択やプロトコールの詳細に国内臨床試験との違いがあるものの、全体として対象患者および試験デザインに大きな違いはなかった。よって、これらの海外試験は本申請の参考資料になり得ると判断した。

表 2.7.3-6　試験方法の概要（海外臨床試験：活動期）

試験番号 ＜添付資料番号＞	SPD476-301 ＜5.3.5.1.4＞	SPD476-302 ＜5.3.5.1.5＞	SPD476-202 ＜5.3.5.1.6＞	SPD476-201 ＜5.3.5.1.7＞
地域	米国、欧州、オセアニア、中米、アジア	欧州	欧州	イタリア
試験デザイン	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、並行群間比較試験	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、並行群間比較試験	ランダム化、二重盲検、多施設共同、用量反応性探索、並行群間比較試験	ランダム化、二重盲検、実薬対照、多施設共同、並行群間比較試験
対象	軽症から中等症の活動期の潰瘍性大腸炎患者			
ベースライン	UC-DAI スコアが 4 以上 10 以下、内視鏡スコア 1 以上、PGA スコア 2 以下			Clinical Activity Index（CAI）[1]が 6 以上
病変範囲	除外：直腸炎（炎症の範囲が肛門から 15 cm 以内）			左側大腸炎型（直腸から S 状結腸または脾彎曲部まで） 除外：直腸炎（炎症の範囲が肛門から 15 cm 以内）
本剤	2.4 g/日（1 日 2 回） 4.8 g/日（1 日 1 回）	2.4 g/日（1 日 1 回） 4.8 g/日（1 日 1 回）	1.2 g/日（1 日 1 回） 2.4 g/日（1 日 1 回） 4.8 g/日（1 日 1 回）	3.6 g/日（1 日 3 回）
対照薬	プラセボ	プラセボ Asacol® 2.4 g/日（1 日 3 回）	なし	Asacol® enema 4.0 g/日（1 日 1 回）
投与期間	8 週間			
有効性解析対象数	262 例（ITT）	341 例（ITT）	36 例（評価可能集団）	78 例（ITT）
主要評価項目	寛解（定義：UC-DAI スコアが 1 以下、血便スコアと排便回数スコアがいずれも 0、かつ S 状結腸内視鏡スコアが 1 以上減少）			臨床的寛解（定義：CAI が 4 以下）
主な副次評価項目	UC-DAI スコアの変化量 UC-DAI を構成する各スコア（排便回数スコア、血便スコア、S 状結腸内視鏡スコアおよび PGA スコア）の変化量			症状消失までの期間 内視鏡寛解（定義：Endoscopic Index[2]が 2 以下） 組織学的寛解（定義：Floren のスコア[2]が 1）
	臨床的改善（定義：UC-DAI スコアが 3 以上の減少） 治療無効（定義：UC-DAI スコアが不変、悪化欠測、または不完全） 臨床的寛解（定義：排便回数および血便の各スコアが共に 0）		直腸および S 状結腸の組織学的所見の変化	

1）5.3.5.1.7　5.5.1.1 項参照
2）5.3.5.1.7　5.5.1.2 項参照
Source: 表 2.7.6.19-1, 表 2.7.6.20-1, 表 2.7.6.21-1, 2.7.6.21.2 項, 表 2.7.6.22-1 より作成

表 2.7.3-7 試験方法の概要（海外臨床試験：寛解期）

試験番号 ＜添付資料番号＞	SPD476-304 ＜5.3.5.1.8＞	SPD476-306 ＜5.3.5.1.9＞
地域	北米、欧州、中南米、アジア、オセアニア、南アフリカ	イタリア、ポーランド、ウクライナ
試験デザイン	ランダム化、二重盲検、実薬対照、多施設共同、並行群間比較試験	ランダム化、二重盲検、実薬対照、多施設共同、並行群間比較試験
対象	寛解期の潰瘍性大腸炎患者	寛解期の左側大腸炎型潰瘍性大腸炎患者
本剤	2.4 g/日（1 日 1 回）	2.4 g/日（1 日 1 回）
対照薬	Asacol® 1.6 g/日（1 日 2 回）	Asacol® 2.4 g/日（1 日 2 回）
投与期間	6 ヵ月	12 ヵ月
有効性解析対象数	679 例（PP）	323 例（modified ITT）
主要評価項目	内視鏡的寛解（定義：内視鏡スコアが 1 以下）	臨床的寛解（定義：UC-DAI スコアが 1 以下）
主な副次評価項目	modified UC-DAI スコア [1]および UC-DAI スコアを構成する各スコア（排便回数スコア、血便スコア、内視鏡スコアおよび PGA スコア）の変化量 再燃（定義：有効性の欠如による治験の中止）までの期間	臨床的寛解かつ内視鏡的寛解（定義：内視鏡スコアが 0） 再燃（定義：UC-DAI スコアが 1 超）までの期間

1）5.3.5.1.8　5.1.2.2 項参照

Source: 表 2.7.6.23-1, 表 2.7.6.24-1 より作成

表 2.7.3-8 試験方法の概要（海外臨床試験：長期投与）

試験番号 ＜添付資料番号＞	SPD476-303 ＜5.3.5.2.1＞	SPD476-404 ＜5.3.5.2.2＞	SPD476-409 ＜5.3.5.2.3＞
地域	米国、オセアニア、欧州、中米、アジア	米国	米国、欧州、カナダ、コロンビア、インド、南アフリカ
試験デザイン	ランダム化、非盲検、多施設共同、長期投与試験（SPD476-301 試験および SPD476-302 試験からの継続）	非盲検、単群、多施設共同、長期投与試験	非盲検、単群、多施設共同、長期投与試験
対象	活動期相：SPD476-301 試験および SPD476-302 試験の非寛解例 寛解期相：SPD476-301 試験、SPD476-302 試験および活動期相の寛解例	活動期相：軽症から中等症の潰瘍性大腸炎患者 維持期相：寛解期の潰瘍性大腸炎患者および活動期相の寛解例	活動期相：軽症から中等症の潰瘍性大腸炎患者 維持期相：活動期相の完全寛解例または部分寛解例
本剤	活動期相：4.8 g/日（1 日 2 回） 維持期相：2.4 g/日（1 日 1 回）または 2.4 g/日（1 日 2 回）	活動期相：2.4～4.8 g/日（1 日 1 回） 維持期相：2.4 g/日（1 日 1 回）	活動期相：4.8 g/日（1 日 1 回） 維持期相：2.4 g/日（1 日 1 回）
対照薬	なし	なし	なし
投与期間	活動期相：8 週間 維持期相：12 ヵ月間	活動期相：8 週間 維持期相：12 ヵ月間	活動期相：8 週間 維持期相：12 ヵ月間
有効性解析対象数	活動期相：304 例（有効性解析対象集団） 寛解期相：451 例（有効性解析対象集団）	活動期相：132 例（有効性解析対象集団） 寛解期相：207 例（有効性解析対象集団）	活動期相：717 例（有効性解析対象集団） 維持期相：459 例（有効性解析対象集団）
主要評価項目	安全性および忍容性	6 ヵ月時点の臨床的再燃（定義：1 日あたりの排便回数が通常よりも 4回以上多く、かつ切迫感、腹痛または血便のいずれかの症状を伴う）	寛解導入から 12 ヵ月間の維持期治療後に完全寛解（定義：modified UC-DAI スコアが 1 以下、血便スコアと排便回数スコアがいずれも 0、かつ内視鏡スコアがベースラインから 1 以上減少）
主な副次評価項目	再燃（定義：潰瘍性大腸炎の代替療法が必要となった病態）までの期間 寛解（定義：UC-DAI スコアが 1 以下、血便スコアと排便回数スコアがいずれも 0、かつ S 状結腸内視鏡スコアが 1 以上減少）	内視鏡的寛解（定義：内視鏡スコアが 1 以下と判定された正常または軽度の大腸粘膜所見） 潰瘍性大腸炎の症状の評価 PGA	臨床的寛解（定義：血便スコアと排便回数スコアがいずれも 0） 再燃（定義：潰瘍性大腸炎に対する代替療法（手術を含む）を必要とする状態）までの期間 粘膜治癒（定義：UC-DAI の内視鏡スコアが 1 以下） 活動期相の投与 3 週および 8 週時の症状の改善（各評価時点での血便スコアおよび排便回数スコアがベースラインから 1 以上減少） 活動期相の投与 8 週時の完全寛解

Source: 表 2.7.6.25-1, 表 2.7.6.26-1, 表 2.7.6.27-1 より作成

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

国内臨床試験（評価資料）および海外臨床試験（参考資料）の各試験について、主な有効性成績の一覧を 2.7.3.6 項（付録）の表 2.7.3-32～表 2.7.3-40 に示した。

2.7.3.2.1 活動期における有効性を検討した試験

2.7.3.2.1.1 国内臨床試験（評価資料）

2.7.3.2.1.1.1 活動期 U33 試験

本試験の個々の試験のまとめは 2.7.6.18 項に、総括報告書は 5.3.5.1.3 項に示した。

軽症から中等症の潰瘍性大腸炎患者を対象とした多施設共同ランダム化二重盲検実薬対照並行群間比較試験（第 III 相）であった。アサコール錠 3.6 g/日を対照薬として用いた。PPS かつ投与期終了時の UC-DAI スコア変化量が算出された 263 例において、主要評価項目である投与期終了時の UC-DAI スコアの変化量について、本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）投与のアサコール錠 3.6 g/日（1 日 3 回）投与に対する非劣性が検証された。治験実施計画書の規定に従い、本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）投与のアサコール錠 3.6 g/日（1 日 3 回）投与に対する優越性も確認された。副次評価項目である寛解、臨床的寛解、内視鏡的寛解、改善および UC-DAI を構成する各スコアの変化量の成績は、主要評価項目を支持するものであった。

2.7.3.2.1.1.2 活動期 U31 試験

本試験の個々の試験のまとめは 2.7.6.16 項に、総括報告書は 5.3.5.1.1 項に示した。

軽症から中等症の潰瘍性大腸炎患者を対象とした多施設共同ランダム化二重盲検実薬対照並行群間比較試験（第 III 相）であった。メサラジン 2.25 g/日（1 日 3 回）を対照薬として用いた。PPS かつ投与期終了時の UC-DAI スコア変化量が算出された 236 例において、主要評価項目である投与期終了時の UC-DAI スコアの変化量について、本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与のメサラジン 2.25 g/日（1 日 3 回）投与に対する非劣性は検証されなかった。治験実施計画書の規定に従い、本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）投与のメサラジン 2.25 g/日（1 日 3 回）投与に対する優越性の検証は実施しなかった。事後的に実施した多重性を考慮しない解析では、FAS における本剤 4.8 g/日群のメサラジン 2.25 g/日群に対する UC-DAI スコアの変化量の平均値の差（調整済）は-1.2（両側 95%信頼区間：-2.0～-0.5）であった。副次評価項目である寛解、臨床的寛解、内視鏡的寛解、改善および UC-DAI を構成する各スコアの変化量について、本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与はメサラジン 2.25 g/日（1 日 3 回）投与に対し同程度で、本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）投与はメサラジン 2.25 g/日（1 日 3 回）投与に対し高い寛解導入効果を有することが示唆された。

2.7.3.2.1.2 海外臨床試験（参考資料）

2.7.3.2.1.2.1 SPD476-301 試験

本試験の個々の試験のまとめは 2.7.6.19 項に、総括報告書は 5.3.5.1.4 項に示した。

軽症から中等症の活動期の潰瘍性大腸炎患者を対象とした多施設共同ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間試験（第 III 相）であった。Per-Protocol （PP）解析集団 236 例において、主要評価項目である投与 8 週時に寛解に至った被験者の割合（寛解率）について、本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群の寛解率はプラセボ群と比較して統計学的に有意であった（χ^2 検定、それぞれ p=0.001 および p=0.009）。副次評価項目である臨床的改善を示した被験者の割合、治療無効の被験者の割合、臨床的寛解に至った被験者の割合、UC-DAI スコアの変化量および S 状結腸内視鏡スコアの変化について、投与 8 週時に本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群はプラセボ群と比較していずれも統計学的に有意で、主要評価項目を支持する結果であった。

2.7.3.2.1.2.2 SPD476-302 試験

本試験の個々の試験のまとめは 2.7.6.20 項に、総括報告書は 5.3.5.1.5 項に示した。

軽症から中等症の活動期の潰瘍性大腸炎患者を対象とした多施設共同ランダム化二重盲検プラセボ対照および実薬参照並行群間試験（第 III 相）であった。Asacol® 2.4 g/日（1 日 3 回、400 mg 錠）を参照薬として用いた。PP 解析集団 321例において、主要評価項目である投与 8 週時の寛解率について、本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群の寛解率はプラセボ群と比較して統計学的に有意であった（χ^2 検定、それぞれ p=0.010 および p=0.007）。一方、Asacol®群の投与 8 週時の寛解率はプラセボ群と比較して統計学的に有意ではなかった（χ^2 検定、p=0.124）。副次評価項目である臨床的改善を示した被験者の割合、治療無効の被験者の割合、臨床的寛解が得られた被験者の割合、UC-DAI スコアの変化量および S 状結腸内視鏡スコアの改善について、本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群はプラセボ群と比較していずれも統計学的に有意で、主要評価項目を支持する結果であった。

2.7.3.2.1.2.3 SPD476-202 試験

本試験の個々の試験のまとめは 2.7.6.21 項に、総括報告書は 5.3.5.1.6 項に示した。

軽症から中等症の活動期の潰瘍性大腸炎患者を対象とした多施設共同ランダム化二重盲検並行群間用量反応性探索試験（第 II 相）であった。有効性解析集団 36 例において、主要評価項目である投与 8 週時の寛解率は、本剤 2.4 g/日群 31%（4/13 例）および本剤 4.8 g/日群 18%（2/11 例）であった。本剤 1.2 g/日群で寛解に至った被験者はいなかった。副次評価項目である UC-DAI スコア、UC-DAI の各評価項目スコア、直腸および S 状結腸の組織学的所見（直腸および S 状結腸の組織学的スコア）の変化量について、本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群は本剤 1.2 g/日群と比較して高い改善傾向を示した。

2.7.3.2.1.2.4 SPD476-201 試験

本試験の個々の試験のまとめは 2.7.6.22 項に、総括報告書は 5.3.5.1.7 項に示した。

軽症から中等症の左側潰瘍性大腸炎患者を対象とした多施設共同ランダム化二重盲検並行群間比較パイロット試験（第 II 相）であった。有効性解析集団は 78 例において、主要評価項目である投与 4 週時および 8 週時に臨床的寛解であった被験者の割合は、本剤 3.6 g/日群

で 57.5%（23/40 例）および 60.0%（24/40 例）、Asacol® enema 群で 68.4%（26/38 例）および 50.0%（19/38 例）であった。

2.7.3.2.2 寛解期における有効性を検討した試験

2.7.3.2.2.1 国内臨床試験（評価資料）

2.7.3.2.2.1.1 寛解期 U32 試験

本試験の個々の試験のまとめは 2.7.6.17 項に、総括報告書は 5.3.5.1.2 項に示した。

寛解期の潰瘍性大腸炎患者を対象とした多施設共同ランダム化二重盲検実薬対照並行群間比較試験（第 III 相）であった。メサラジン 2.25 g/日（1 日 3 回）を対照薬として用いた。PPS 199 例において、主要評価項目である血便の非発現率（投与期間 48 週間）について、本剤 2.4 g/日（1日 1 回）投与のメサラジン 2.25 g/日（1 日 3 回）投与に対する非劣性が検証された。副次評価項目である血便の非発現期間について、Kaplan-Meier プロットから本剤 2.4 g/日群はメサラジン 2.25 g/日群に対し非発現期間が長い傾向が認められた。また、再燃、UC-DAI スコアの変化量および UC-DAI を構成する各スコアの変化量については、本剤 2.4 g/日投与はメサラジン 2.25 g/日投与に対し同程度であった。

2.7.3.2.2.2 海外臨床試験（参考資料）

2.7.3.2.2.2.1 SPD476-304 試験

本試験の個々の試験のまとめは 2.7.6.23 項に、総括報告書は 5.3.5.1.8 項に示した。

寛解期の潰瘍性大腸炎患者を対象とした多施設共同ランダム化二重盲検実薬対照並行群間試験（第 III 相）であった。Asacol® 1.6 g/日（1 日 2 回）を対照薬として用いた。PP 解析集団 679 例において、主要評価項目である投与 6 ヵ月時に内視鏡的寛解であった被験者の割合について、本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与の Asacol® 1.6 g/日（1 日 2 回）投与に対する非劣性が検証された。副次評価項目である内視鏡的寛解（正常または軽度）であった被験者の割合、再燃までの期間および modified UC-DAI スコア変化量について、本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与と Asacol® 1.6 g/日（1 日 2 回）投与は同程度であり、主要評価項目の成績を支持する成績であった。

2.7.3.2.2.2.2 SPD476-306 試験

本試験の個々の試験のまとめは 2.7.6.24 項に、総括報告書は 5.3.5.1.9 項に示した。

寛解期の左側大腸炎型の潰瘍性大腸炎を対象とした二重盲検実薬対照比較試験（第 III 相）であった。Asacol® 2.4 g/日（1 日 2 回）を対照薬として用いた。modified ITT（mITT）解析集団（治療とは明らかに無関係な理由により治験を中止した症例および 3 日間未満で中止した症例を ITT 解析集団から除外した集団）において、主要評価項目である投与 12 ヵ月時に臨床的寛解であった被験者の割合は、本剤 2.4 g/日群で 68.0%（106/156 例）、Asacol® 2.4 g/日群で 65.9%（110/167 例）であり同程度であった。副次評価項目である臨床的寛解かつ内視鏡的寛解であ

った被験者の割合および再燃までの期間について、本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与と Asacol® 2.4 g/日（1 日 2 回）投与は同程度であった。

2.7.3.2.3 その他長期投与試験

2.7.3.2.3.1 海外臨床試験（参考資料）

2.7.3.2.3.1.1 SPD476-303 試験

本試験の個々の試験のまとめは 2.7.6.25 項に、総括報告書は 5.3.5.2.1 項に示した。

SPD476-301 試験および 302 試験の継続試験として、本剤 4.8 g/日（1 日 2 回）を 8 週間投与する活動期相と本剤 2.4 g/日（1 日 1 回または 1 日 2 回）を 12 ヵ月間投与する維持期相からなる多施設共同ランダム化非盲検長期投与試験（第 III 相）であった。本治験の主要評価項目は長期投与時の安全性および忍容性で、有効性は副次評価項目であった。活動期相の有効性解析集団 304 例において、投与 8 週時に寛解に至った被験者の割合は 59.5%（181/304 例）、維持期相の有効性解析集団 451 例において、投与 12 ヵ月時に寛解であった被験者の割合は 1 日 1 回投与群では 64.4%（141/219 例）、1 日 2 回投与群では 68.5%（159/232 例）であった。

2.7.3.2.3.1.2 SPD476-404 試験

本試験の個々の試験のまとめは 2.7.6.26 項に、総括報告書は 5.3.5.2.2 項に示した。

潰瘍性大腸炎患者を対象とした多施設共同非盲検単群長期投与試験（第 IV 相）であった。スクリーニング時に臨床的寛解であった被験者は、本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）を 12 ヵ月間投与する維持期相に登録された。スクリーニング時に活動性がみられた被験者は、本剤 2.4～4.8 g/日（1 日 1 回）を 2 ヵ月投与する活動期相に登録され、そのうち臨床的寛解に至った被験者は維持期相に移行した。維持期相の有効性解析対象集団 207 例において、主要評価項目である投与 6 ヵ月時に臨床的再燃に至った被験者の割合は 23.5%（46/207 例）であった。また、副次評価項目である投与 12 ヵ月時に臨床的再燃に至った被験者の割合は 35.6%（69/207 例）であった。服薬遵守率が 80～120%であった被験者の臨床的再燃に至った割合は、服薬遵守率が 80%未満であった被験者の割合に比べ低かった。

2.7.3.2.3.1.3 SPD476-409 試験

本試験の個々の試験のまとめは 2.7.6.27 項に、総括報告書は 5.3.5.2.3 項に示した。

潰瘍性大腸炎患者を対象とした多施設共同非盲検長期投与試験（第 IIIb/IV 相）であった。活動期相では活動期の潰瘍性大腸炎に本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）を 8 週間投与した。活動期相で完全寛解に至った被験者および部分寛解に至った被験者は維持期相に移行し、本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）を 12 ヵ月間投与された。維持期相の有効性解析集団 459 例において、主要評価項目である投与 12 ヵ月時に完全寛解であった被験者の割合は、移行時に完全寛解であった被験者群では 47.8%（87/182 例）、部分寛解であった被験者群では 26.0%（72/277 例）であり、統計学的に有意（$p<0.001$）であった。副次評価項目である投与 12 ヵ月時に臨床的寛解であっ

た被験者の割合、粘膜治癒であった被験者の割合および再燃までの期間は、主要評価項目の結果を支持するものであった。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 活動期における有効性を検討した試験

本項では、評価資料である活動期 U31 試験および活動期 U33 試験の結果の要約を示した。また、参考資料である海外臨床試験については、国内臨床試験と同じく UC-DAI を評価指標とした第 III 相試験（SPD476-301 試験および SPD476-302 試験）および本剤の用量反応性等を検討した第 II 相試験（SPD476-202 試験および SPD476-201 試験）の結果の要約を示した。

2.7.3.3.1.1.1 国内臨床試験（評価資料）

活動期 U33 試験に組み入れられた被験者 322 例のうち、280 例（本剤 4.8 g/日群 140 例、アサコール錠 3.6 g/日群 140 例）に治験薬が投与された。そのうち 32 例（本剤 4.8 g/日群 13 例、アサコール錠 3.6 g/日群 19 例）が治験薬の投与を中止し、投与を完了したのは 248 例（本剤 4.8 g/日群 127 例、アサコール錠 3.6 g/日群 121 例）であった。中止例の内訳を表 2.7.3-9 に示した。最も多かった中止理由はいずれの投与群でも「有害事象の発現」で 25 例（本剤 4.8 g/日群 8 例、アサコール錠 3.6 g/日群 17 例）で、原疾患の悪化である「潰瘍性大腸炎」の発現が 19 例で最も多かった（本剤 4.8 g/日群 5 例、アサコール錠 3.6 g/日群 14 例）。有効性の解析対象集団は、FAS は治験薬が投与された 280 例のうち有効性評価が一度も行われなかった 2 例（本剤 4.8 g/日群 1 例、アサコール錠 3.6 g/日群 1 例）を除外した 278 例とし、PPS は FAS から 11 例（本剤 4.8 g/日群 3 例、アサコール錠 3.6 g/日群 8 例）を除外した 267 例とした。

活動期 U31 試験に組み入れられた被験者 279 例のうち、251 例（本剤 2.4 g/日群 85 例、本剤 4.8 g/日群 81 例、メサラジン 2.25 g/日群 85 例）に治験薬が投与された。そのうち 26 例（本剤 2.4 g/日群 11 例、本剤 4.8 g/日群 8 例、メサラジン 2.25 g/日群 7 例）が治験薬の投与を中止し、投与を完了したのは 225 例（本剤 2.4 g/日群 74 例、本剤 4.8 g/日群 73 例、メサラジン 2.25 g/日群 78 例）であった。中止例の内訳を表 2.7.3-10 に示した。最も多かった中止理由はいずれの投与群でも「有害事象の発現」で 22 例（本剤 2.4 g/日群 9 例、本剤 4.8 g/日群 7 例、メサラジン 2.25 g/日群 6 例）で、原疾患の悪化である「潰瘍性大腸炎」の発現が 13 例で最も多かった（本剤 2.4 g/日群 6 例、本剤 4.8 g/日群 3 例、メサラジン 2.25 g/日群 4 例）。有効性の解析対象集団は、FAS は治験薬が投与された 251 例全例とし、PPS は FAS から 8 例（本剤 2.4 g/日群 3 例、本剤 4.8 g/日群 2 例、メサラジン 2.25 g/日群 3 例）を除外した 243 例とした。

表 2.7.3-9 活動期 U33 試験の中止例の内訳

解析対象集団：2次登録例

	MD-0901 4.8g/日群	アサコール錠 3.6g/日群
完了例	127	121
中止例[1)]	13	19
選択基準から逸脱または除外基準に抵触	0	0
有害事象の発現[2)]	8	17
被験者都合により、治験薬の投与継続困難	4	3
「併用禁止薬および併用禁止療法」の使用	1	0
被験者の妊娠	0	0
その他、治験責任(分担)医師の判断	0	0

1) 中止理由は複数選択可
2) 治験薬の投与継続が困難であると治験責任(分担)医師が判断した、または被験者が治験薬の投与中止を希望した場合

Source: 5.3.5.1.3 表 10.1-2

表 2.7.3-10 活動期 U31 試験の中止例の内訳

解析対象集団：2次登録例

	MD-0901 2.4g/日群	MD-0901 4.8g/日群	メサラジン 2.25g/日群
完了例	74	73	78
中止例[1)]	11	8	7
選択基準から逸脱または除外基準に抵触	0	0	1
有害事象の発現[2)]	9	7	6
被験者都合により、治験薬の投与継続困難	3	1	2
「併用禁止薬および併用禁止療法」の使用	1	1	0
その他、治験責任(分担)医師の判断	1	0	0

1) 中止理由は複数選択可
2) 治験薬の投与継続が困難であると治験責任（分担）医師が判断した、または被験者が治験薬の投与中止を希望した場合

Source: 5.3.5.1.1 表 10.1-2

活動期 U33 試験の PPS における人口統計学的特性、主な疾患特性（潰瘍性大腸炎の治療歴、投与期開始時の UC-DAI スコアなど）を 2.7.3.6 項（付録）の表 2.7.3-41、表 2.7.3-42 および表 2.7.3-43 に示した。投与群間で統計学的に有意な不均衡があった因子（有意水準両側 15%）は年齢の計数値（65 歳未満/65 歳以上）（χ^2 検定、p=0.104）および潰瘍性大腸炎の重症度（χ^2 検定、p=0.057）で、それ以外は投与群間で統計学的に有意な不均衡は認められなかった。以下に主な項目の被験者特性（PPS）について要約した。

人口統計学的特性について、性別は本剤 4.8 g/日群で男性 61.0%（83/136 例）、女性 39.0%（53/136 例）、アサコール錠 3.6 g/日群で男性 53.4%（70/131 例）、女性 46.6%（61/131 例）で、全体では男性 57.3%（153/267 例）、女性 42.7%（114/267 例）で、男女比は 1:0.75 であった。年齢の平均値 ± 標準偏差は本剤 4.8 g/日群 41.1 ± 11.27 歳、アサコール錠 3.6 g/日群 43.1 ± 12.97

歳で、全体では 42.1 ± 12.15 歳であった。全体の年齢の範囲は 16～75 歳で、65 歳以上の高齢者は 6.0%（16/267 例）、20 歳未満の被験者は 1.1%（3/267 例）であった。

主な疾患特性について、投与期開始時の UC-DAI スコアの平均値 ± 標準偏差は本剤 4.8 g/日群 5.9 ± 1.60、アサコール錠 3.6 g/日群 5.8 ± 1.53 で、全体では 5.9 ± 1.56 であった。潰瘍性大腸炎の病型について、本剤 4.8 g/日群では初回発作型 19.1%（26/136 例）、再燃寛解型 80.9%（110/136 例）、アサコール錠 3.6 g/日群では初回発作型 17.6%（23/131 例）、再燃寛解型 82.4%（108/131 例）で、全体では初回発作型 18.4%（49/267 例）、再燃寛解型 81.6%（218/267 例）であった。病変範囲について、本剤 4.8 g/日群では直腸炎型 36.8%（50/136 例）、左側大腸炎型 47.1%（64/136 例）、全大腸炎型 15.4%（21/136 例）、区域性大腸炎型 0.7%（1/136 例）、アサコール錠 3.6 g/日群では直腸炎型 41.2%（54/131 例）、左側大腸炎型 46.6%（61/131 例）、全大腸炎型 10.7%（14/131 例）、区域性大腸炎型 1.5%（2/131 例）、全体では直腸炎型 39.0%（104/267 例）、左側大腸炎型 46.8%（125/267 例）、全大腸炎型 13.1%（35/267 例）、区域性大腸炎型 1.1%（3/267 例）であった。潰瘍性大腸炎に対する前治療薬・療法は、ペンタサ®錠が前治療であった被験者は全体の 30.3%（81/267 例）で、アサコール®錠が前治療であった被験者は全体の 44.9%（120/267 例）であった。血球成分除去療法が前治療であった被験者は 0.4%（1/267 例）であった。免疫調節剤、抗 TNF-α 抗体製剤が前治療であった被験者はいずれの投与群にもいなかった。

活動期 U31 試験の FAS における人口統計学的特性、主な疾患特性（潰瘍性大腸炎の治療歴、投与期開始時の UC-DAI スコアなど）を 2.7.3.6 項（付録）の表 2.7.3-44、表 2.7.3-45 および表 2.7.3-46 に示した。投与群間で統計学的に有意な不均衡があった因子（有意水準両側 15%）は身長（分散分析、p=0.143）、正常時の排便回数（分散分析、p=0.074）、投与期開始時の排便回数スコア（分散分析、p=0.081）およびカテゴリー別の投与期開始時の UC-DAI スコア（χ^2 検定、p=0.141）で、それ以外は投与群間で統計学的に有意な不均衡は認められなかった。以下に主な項目の被験者特性（FAS）について要約した。

人口統計学的特性について、性別は本剤 2.4 g/日群で男性 60.0%（51/85 例）、女性 40.0%（34/85 例）、本剤 4.8 g/日群で男性 55.6%（45/81 例）、女性 44.4%（36/81 例）、メサラジン 2.25 g/日群で男性 45.9%（39/85 例）、女性 54.1%（46/85 例）で、全体では男性 53.8%（135/251 例）、女性 46.2%（116/251例）で、男女比は 1:0.86 であった。年齢の平均値 ± 標準偏差は本剤 2.4 g/日群 39.8 ± 12.99 歳、本剤 4.8 g/日群 43.0 ± 13.07 歳、メサラジン 2.25 g/日群 40.4 ± 12.42 歳で、全体では 41.0 ± 12.85 歳であった。全体の年齢の範囲は 17～75 歳で、65 歳以上の高齢者は 4.4%（11/251 例）、20 歳未満の被験者は 2.0%（5/251 例）であった。

主な疾患特性について、投与期開始時の UC-DAI スコアの平均値 ± 標準偏差は本剤 2.4 g/日群 6.4 ± 1.85、本剤 4.8 g/日群 6.2 ± 1.64、メサラジン 2.25 g/日群 6.7 ± 1.68 で、全体では 6.4 ± 1.73 であった。潰瘍性大腸炎の病型について、本剤 2.4 g/日群では初回発作型 18.8%（16/85 例）、再燃寛解型 81.2%（69/85 例）、本剤 4.8 g/日群では初回発作型 19.8%（16/81 例）、再燃寛解型 80.2%（65/81 例）、メサラジン 2.25 g/日群では初回発作型 21.2%（18/85 例）、再燃寛解型 78.8%（67/85 例）で、全体では初回発作型 19.9%（50/251 例）、再燃寛解型 80.1%（201/251 例）であった。

病変範囲について、本剤 2.4 g/日群では直腸炎型 32.9%（28/85 例）、左側大腸炎型 47.1%（40/85 例）、全大腸炎型 20.0%（17/85 例）、区域性大腸炎 0%（0/85 例）、本剤 4.8 g/日群では直腸炎型 40.7%（33/81 例）、左側大腸炎型 46.9%（38/81 例）、全大腸炎型 8.6%（7/81 例）、区域性大腸炎 3.7%（3/81 例）、メサラジン 2.25 g/日群では直腸炎型 34.1%（29/85 例）、左側大腸炎型 44.7%（38/85 例）、全大腸炎型 17.6%（15/85 例）、区域性大腸炎 3.5%（3/85 例）で、全体では直腸炎型 35.9%（90/251 例）、左側大腸炎型 46.2%（116/251 例）、全大腸炎型 15.5%（39/251 例）、区域性大腸炎 2.4%（6/251 例）であった。潰瘍性大腸炎に対する前治療薬・療法は、ペンタサ®錠が前治療であった被験者は全体の 46.2%（116/251 例）で、アサコール®錠が前治療であった被験者は全体の 25.9%（65/251 例）であった。免疫調節剤、血球成分除去療法、抗 TNF-α 抗体製剤が前治療であった被験者はいずれの投与群にもいなかった。

以上、被験者の年齢分布、男女比、病型などの特徴に、2.5.1 項で前述した国内における疫学調査結果と比較して特段偏った傾向は認められなかった。

2.7.3.3.1.1.2 海外臨床試験（参考資料）

SPD476-301 試験では、280 例の被験者がランダム割付けされ、すべての被験者は治験薬を 1 回以上服用した。治験を完了した被験者の割合は、プラセボ群 55.9%、本剤 2.4 g/日群 81.7%および本剤 4.8 g/日群 77.7%で、プラセボ群に比べて本剤群で高かった。79 例の被験者が本治験を早期に中止した（プラセボ群 44.1%、本剤 2.4 g/日群 18.3%、本剤 4.8 g/日群 22.3%）。最も多かった中止理由はいずれの投与群でも有効性の欠如であった（プラセボ群 25.8%、本剤 2.4 g/日群 7.5%、本剤 4.8 g/日群 11.7%）。有害事象／重篤な有害事象による中止の割合はプラセボ群が最も高かった（プラセボ群 11.8%、本剤 2.4 g/日群 5.4%、本剤 4.8 g/日群 2.1%）。その他の中止理由（プロトコール違反、被験者の都合、追跡不能および服薬遵守違反）は少なく、投与群間に明らかな違いは認められなかった。

ITT 解析集団は 262 例、PP 解析集団は 236 例であった。

人口統計学的特性について、年齢、性別、人種、身長および体重において、各投与群間に不均衡はなかった。被験者の多くは白人で、約 20%がアジア人／太平洋諸島系であった。各投与群における男性と女性の人数はほぼ同数であり、被験者の平均年齢は約 42 歳であった（2.7.6.19項 表 2.7.6.19-5）。各投与群の主な潰瘍性大腸炎の病歴の特徴は、新規診断が約 11~25%、過去に診断ありが約 75～89%、病変範囲は左側大腸炎型が約 78～89%、直腸病変ありが約 83～85%であった。潰瘍性大腸炎の病歴は、全般的に投与群間で同様であった（2.7.6.19項 表 2.7.6.19-6）。ベースライン時の各投与群の UC-DAI スコアの平均値± 標準偏差は、プラセボ群 6.68 ± 1.77、本剤 2.4 g/日群 6.13 ± 1.53、本剤 4.8 g/日群 6.44 ± 1.63 であった。

SPD476-302 試験では、343 例の被験者がランダム割付され、このうち 2 例（いずれも本剤 2.4 g/日群）を除くすべての被験者が治験薬を 1 回以上服用した。治験を完了した被験者の割合は、本剤 2.4 g/日群、本剤 4.8 g/日群および Asacol®群の実薬投与の 3 投与群では 80%を超えたが、

プラセボ群は 61%であった。79 例の被験者が本治験を早期に中止した（プラセボ群 39.5%、本剤 4.8 g/日群 15.3%、本剤 2.4 g/日群および Asacol®群それぞれ 18.6%）。最も多かった中止理由はいずれの投与群でも有効性の欠如であった（プラセボ群 27.9%、実薬投与の 3 投与群約 12%）。その他の理由での中止（被験者都合、有害事象／重篤な有害事象、プロトコール違反、追跡不能およびその他）は少なく、投与群間に明らかな違いは認められなかった。

ITT 解析集団は 341 例、PP 解析集団は 321例であった。

被験者は全例が白人で、各投与群における男性と女性の人数はほぼ同数であり、被験者の平均年齢は約 43 歳であった。人口統計学的特性について、投与群間で臨床的に意味のある差はみられなかった（2.7.6.20 項 表 2.7.6.20-5）。各投与群の主な潰瘍性大腸炎の病歴の特徴は、新規診断が約 12～15%、過去に診断ありが約 85～88%、病変範囲は左側大腸炎型が約 70～80%、直腸病変ありが約 93～99%であった。潰瘍性大腸炎の病歴は、全般的に投与群間で同様であった（2.7.6.20 項 表 2.7.6.20-6）。ベースライン時の各投与群の UC-DAI スコアの平均値 ± 標準偏差は、プラセボ群 6.60 ± 1.50、本剤 2.4 g/日群 6.56 ± 1.57、本剤 4.8 g/日群 6.27 ± 1.34、Asacol®群 6.43 ± 1.55 であった。

SPD476-202 試験では、38 例の被験者がランダム割付けされた。本剤 1.2 g/日群には 13 例、本剤 2.4 g/日群には 14 例、および本剤 4.8 g/日群には 11 例の被験者がランダム割付けされた。10 例が本治験を早期に中止した。本剤 1.2 g/日群［6 例（46.2%）］は、本剤 2.4 g/日群［3 例（21.4%）］および本剤 4.8 g/日群［1 例（9.1%）］に比べて早期に中止した被験者が多く、中止理由が有効性の欠如によるものは、本剤 1.2 g/日群 3 例、本剤 2.4 g/日群 3 例、本剤 4.8 g/日群が 1 例であった（2.7.6.21 項 表 2.7.6.21-3）。

評価可能集団は 36 例であった。

評価可能集団の被験者背景は、本剤 1.2 g/日群では男性 9 例、女性 3 例、平均年齢 43.4歳、本剤 2.4 g/日群では男性 7 例、女性 6 例、平均年齢 46.6 歳、本剤 4.8 g/日群では男性 8 例、女性 3 例、平均年齢 52.9 歳であった。ベースライン時の各投与群の UC-DAI スコアの平均値 ± 標準偏差は、本剤 1.2 g/日群 6.72 ± 1.38、本剤 2.4 g/日群 7.18 ± 2.10、本剤 4.8 g/日群 6.61 ± 1.41 であった。

SPD476-201 試験では、79 例の被験者がランダム割付けされ、59 例が 8 週間の治験を完了した。本剤 3.6 g/日群および Asacol® enema 群は、それぞれ 40 例および 39 例の被験者がランダム割付けされ、32 例（80.0%）および 27 例（69.2%）が 8 週間の治験を完了した。治験を早期に中止した被験者は合計 20 例で、原疾患の悪化が 12 例と最も多かった（2.7.6.22 項 表 2.7.6.22-3）。

79 例中 78 例の被験者が有効性解析の対象（ITT 解析集団）であった。

安全性解析対象集団の被験者背景は、男性 47 例、女性 32 例で、平均年齢は 41.2 歳であった。59 例の被験者は、罹患部位が結腸遠位部に限局（直腸 S 状結腸炎）しており、20 例は左側大腸炎型であった（2.7.6.22 項 表 2.7.6.22-5）。

2.7.3.3.1.2 寛解期における有効性を検討した試験

2.7.3.3.1.2.1 国内臨床試験（評価資料）

寛解期 U32 試験の被験者の内訳を表 2.7.3-11 に示した。組み入れられた被験者 218 例のうち、203 例（本剤 2.4 g/日群 100 例、メサラジン 2.25 g/日群 103 例）に治験薬が投与され、そのうち 38 例（本剤 2.4 g/日群 17 例、メサラジン 2.25 g/日群 21 例）が治験薬の投与を中止し、48週間の投与期間を完了したのは 165 例(本剤 2.4 g/日群 83 例、メサラジン 2.25 g/日群 82 例)であった。最も多かった中止理由はいずれの投与群でも「有害事象の発現」の 23 例（本剤 2.4 g/日群 12 例、メサラジン 2.25 g/日群 11 例）で、原疾患の悪化である「潰瘍性大腸炎」の発現が 14 例で最も多かった（本剤 2.4 g/日群 7 例、メサラジン 2.25 g/日群 7 例)。有効性の解析対象集団は、FAS では治験薬を投与された 203 例全例であり、PPS は FAS から 4 例（本剤 2.4 g/日群 1 例、メサラジン 2.25 g/日群 3 例）を除外した 199 例であった。

表 2.7.3-11 寛解期 U32 試験の中止例の内訳

解析対象集団：2次登録例

	MD-0901 2.4g/日群	メサラジン 2.25g/日群
完了例	83	82
中止例[1)]	17	21
選択基準から逸脱または除外基準に抵触	0	1
有害事象の発現[2)]	12	11
被験者都合により、治験薬の投与継続困難	3	3
「併用禁止薬および併用禁止療法」の使用	1	2
その他、治験責任(分担)医師の判断	1	6

1) 中止理由は複数選択可
2) 治験薬の投与継続が困難であると治験責任（分担）医師が判断した、または被験者が治験薬の投与中止を希望した場合

Source: 5.3.5.1.2 表 10.1-2

寛解期 U32 試験の PPS における人口統計学的特性、主な疾患特性（潰瘍性大腸炎の治療歴、開始時の UC-DAI スコアなど）を 2.7.3.6 項（付録）の表 2.7.3-47、表 2.7.3-48 および表 2.7.3-49 に示した。PPS において両投与群間の人口統計学的特性は同様であり、投与群間での差は認められなかった。以下に主な項目の被験者特性（PPS）について要約した。

人口統計学的特性について、年齢の平均値 ± 標準偏差は本剤 2.4 g/日群 43.1 ± 10.35 歳、メサラジン 2.25 g/日群 44.2 ± 12.46 歳で、全体では 43.6 ± 11.45 歳であった。全体の年齢の範囲は 20～70 歳で、65 歳以上の高齢者は 3.0%（6/199 例）であった。性別は本剤 2.4 g/日群で男性 58.6%（58/99 例)、女性 41.4%（41/99 例)、メサラジン 2.25 g/日群で男性 60.0%（60/100 例)、女性 40.0%（40/100 例）で、全体では男性 59.3%（118/199 例)、女性 40.7%（81/199 例）で、男女比は 1:0.69 であった。

主な疾患特性について、投与期開始時の UC-DAI スコアの平均値 ± 標準偏差は本剤 2.4 g/日群 0.9 ± 0.87、メサラジン 2.25 g/日群 0.8 ± 0.82 で、全体では 0.8 ± 0.85 であった。潰瘍性大

腸炎の病型について、本剤 2.4 g/日群では初回発作型 18.2%（18/99 例）、再燃寛解型 81.8%（81/99 例）、慢性持続型 0%（0/99 例）、メサラジン 2.25 g/日群では初回発作型 15.0%（15/100 例）、再燃寛解型 82.0%（82/100 例）、慢性持続型 3.0%（3/100 例）で、全体では初回発作型 16.6%（33/199 例）、再燃寛解型 81.9%（163/199 例）、慢性持続型 1.5%（3/199 例）であった。寛解維持期間について、本剤 2.4 g/日群では 24 ヵ月未満 70.7%（70/99 例）、24 ヵ月以上 28.3%（28/99 例）、不明 1.0%（1/99 例）、メサラジン 2.25 g/日群では 24 ヵ月未満 72.0%（72/100 例）、24 ヵ月以上 28.0%（28/100 例）、不明 0%（0/100 例）で、全体では 24 ヵ月未満 71.4%（142/199 例）、24 ヵ月以上 28.1%（56/199 例）、不明 0.5%（1/199 例）であった。過去の再燃回数の平均値 ± 標準偏差は本剤 2.4 g/日群 0.8 ± 0.85 回、メサラジン 2.25 g/日群 0.9 ± 0.87回で、全体では 0.8 ± 0.86回であった。潰瘍性大腸炎に対する前治療薬・療法について、ペンタサ®錠が前治療であった被験者は全体の 64.3%（128/199 例）、アサコール®錠が前治療であった被験者は全体の 20.1%（40/199 例）であった。副腎皮質ホルモン剤、免疫調節剤、血球成分除去療法、抗 TNF-α 抗体製剤が前治療であった被験者はいずれの投与群にもいなかった。寛解導入時の主な治療法（複数選択可）は、メサラジン製剤が 82.9%（165/199 例）、サラゾスルファピリジンが 20.1%（40/199 例）、副腎皮質ホルモン剤が 23.1%（46/199 例）、血球成分除去療法が 7.5%（15/199 例）であった。活動期 U31 試験から移行した被験者は、本剤 2.4 g/日群で 5.1%（5/99 例）、メサラジン 2.25 g/日群で 6.0%（6/100 例）、全体では 5.5%（11/199 例）であった。

以上、被験者の年齢分布、男女比、病型などの特徴に、2.5.1 項で前述した国内における疫学調査結果と比較して特段偏った傾向は認められなかった。

2.7.3.3.1.2.2 海外臨床試験（参考資料）

SPD476-304 試験では、829 例の被験者がランダム割付けされ、3 例を除く 826 例が治験薬の投与を受けた。治験を完了した被験者は合計 670 例（80.8%）で、本剤 2.4 g/日群 340 例（81.7%）および Asacol®群 330 例（79.9%）であった。最も多かった中止理由はいずれの投与群でも有効性の欠如であった（本剤 2.4 g/日群 12.0%、Asacol®群 13.8%）。

ITT 解析集団は 826 例（本剤 2.4 g/日群 415 例、Asacol®群 411 例）、PP 解析集団は重大なプロトコール違反の 147 例を除く 679 例（本剤 2.4 g/日群 343 例、Asacol®群 336 例）であった。

被験者の多くは白人で、約 25%がアジア人／太平洋諸島系であった。各投与群における男性と女性の割合はほぼ同数であり、被験者の平均年齢は約 45 歳であった。人口統計学的特性について、年齢、性別、人種、身長および喫煙歴において、投与群間に偏りはなかった（2.7.6.23 項 表 2.7.6.23-5）。直近の活動期における病変範囲は、左側大腸炎型が最も多かった（2.7.6.23 項 表 2.7.6.23-6）。

（1） SPD476-306 試験

SPD476-306 試験では、334 例の被験者がランダム割付けされ、3 例を除く 311 例が治験薬の投与を受けた。治験を完了した被験者は本剤 2.4 g/日群および Asacol® 群ともに 65%で、114

例（本剤 2.4 g/日群 56 例、Asacol® 群 58 例）が治験を中止した。最も多かった中止理由は再燃であった（本剤 2.4 g/日群 24.1%、Asacol® 群 29.6%）。

ITT 解析集団は 331 例（本剤 2.4 g/日群 162 例、Asacol® 群 169 例）、mITT 解析集団（治療とは明らかに無関係な理由により治験を中止した症例および 3 日間未満で中止した症例を ITT 解析集団から除外した集団）は 323 例（本剤 2.4 g/日群 156 例、Asacol® 群 167 例）、PP 解析集団は重大なプロトコール違反の 49 例を除く 282 例（本剤 2.4 g/日群 134 例、Asacol® 群 148 例）であった。

各投与群における男性と女性の割合はほぼ同様であった。被験者の平均年齢は約 45 歳であった（2.7.6.24項 表 2.7.6.24-5）。人口統計学的特性について、年齢、性別、身長および体重において、各投与群間に不均衡はなかった。病変範囲は、59%の被験者が直腸 S 状結腸炎型に含まれ、41%の被験者が左側大腸炎型であった。潰瘍性大腸炎の病歴は、全般的に投与群間で同様であった。

2.7.3.3.1.3 その他長期投与試験

2.7.3.3.1.3.1 海外臨床試験（参考資料）

（1） SPD476-303 試験

SPD476-303 試験では、活動期相に 312 例の被験者が組み入れられ、本剤 4.8 g/日（1 日 2 回）の投与を受けた。250 例が活動期相を完了し、そのうち 213 例（先行試験である SPD476-301 試験から 89 例、SPD476-302 試験から 124 例）は維持期相へ移行した（活動期相からの移行群）。99 例（31.7%）の被験者は活動期相で治験を中止した。最も多かった中止理由は有効性の欠如／再燃（69 例、22.1%）で、このうちの 37 例は活動期相を完了したが維持期相へ移行しなかった。

維持期相には、先行試験である SPD476-301 および 302 試験から直接移行した 246 例（先行試験からの直接組入れ群）、および活動期相から移行した 213 例（活動期相からの移行群）の計 459 例の被験者が組み入れられ、本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）または本剤 2.4 g/日（1 日 2 回）の投与を受けた。 82 例（17.9%）の被験者が維持期相を中止した。主な中止理由は、有効性の欠如／再燃（29 例、6.3%）および有害事象／重篤な有害事象（20 例、4.4%）であった。有害事象により治験を中止した被験者のうち、15 例は有効性の欠如に関連する有害事象であった。

有効性解析集団は、活動期相 304 例および維持期相 451 例で、維持期相の有効性評価可能解析集団は 383 例であった（2.7.6.25 項 表 2.7.6.25-6）。

被験者の多くは白人であった。活動期相および維持期相での男性と女性の人数はほぼ同数であり、被験者の平均年齢は約 40 歳であった。（2.7.6.25 項 表 2.7.6.25-7）。

（2） SPD476-404 試験

SPD476-404 試験では、290 例の被験者が組み入れられた。290 例のうち 138 例の被験者は活動期相に組み入れられ、そのうち 56 例が維持期相へ移行した。維持期相に直接組み入れた被

験者（直接の組入れ群）および活動期相から移行した被験者（活動期相からの移行群）を合わせて、合計 208 例（71.7%）の被験者が維持期相に組み入れられた。活動期相に組み入れられた被験者の 40.6%（56/138 例）が治験を完了した。活動期相を完了した 56 例の被験者は全例が維持期相に移行した。維持期相に組み入れられた被験者の 66.3%（138/208 例）が治験を完了した。活動期相および維持期相で最も多かった中止理由は、有効性の欠如／再燃（活動期相：64 例、46.4%、寛解期相：40 例、19.2%）であった。

維持期相の有効性解析集団は、維持期相において一度でも治験薬が投与され、かつ有効性が評価された 207例であった。

被験者の多くは白人であった。活動期相および維持期相ともに男性に比べ女性の人数がやや多く、被験者の平均年齢は、約 45 歳であった（2.7.6.26 項 表 2.7.6.26-6）。

（3） SPD476-409 試験

SPD476-409 試験では、活動期相に 722 例の被験者が組み入れられ、本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）の投与を受けた。639 例が活動期相を完了し、そのうち 469 例が維持期相に移行した。維持期相を完了したのは 373 例であった。最も多かった中止理由は、活動期相では同意の撤回（22 例、3.0%）、維持期相では有効性の欠如（40 例、8.5%）であった。

維持期相の有効性解析集団は、維持期相において一度でも治験薬が投与され、かつ有効性が評価された 459例であった。

被験者の約半数が白人で、約 30%がアジア人であった。女性に比べ男性がやや多く、被験者の平均年齢は約 43 歳であった（2.7.6.27 項 表 2.7.6.27-6）。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 活動期における有効性を検討した試験

2.7.3.3.2.1.1 国内臨床試験（評価資料）

（1） 活動期 U33 試験

活動期 U33 試験の主要評価項目である PPS における投与期終了時の UC-DAI スコアの投与期開始時からの変化量の要約統計量および共分散分析結果を表 2.7.3-12 に示した。

PPS のうち UC-DAI スコアが算出された症例において、投与期終了時の UC-DAI スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は本剤 4.8 g/日群-2.6 ± 2.47、アサコール錠 3.6 g/日群-1.8 ± 2.64 であった。本剤 4.8 g/日群とアサコール錠 3.6 g/日群の UC-DAI スコアの変化量の平均値の差（投与期開始時の UC-DAI スコアで調整）は-0.7（両側 95%信頼区間：-1.3～-0.1）であり、投与群間の差の両側 95%信頼区間の上限が非劣性限界値（1.1）を下回ったため、本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）投与のアサコール錠 3.6 g/日（1 日 3 回）投与に対する非劣性が検証された。

主要評価項目の主要な解析（非劣性）に影響したと考えられる被験者背景因子はなかった。

表 2.7.3-12 投与期終了時における UC-DAI スコア変化量（活動期 U33 試験、PPS）

解析対象集団：PPS
補完方法：OC

投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間		アサコール錠3.6g/日群との差および両側95%信頼区間			p値
							下限	上限	差	下限	上限	
MD-0901 4.8g/日群	134	-2.6	2.47	-8	-3.0	5	-3.0	-2.1	-0.7	-1.3	-0.1	p=0.017 1)
アサコール錠 3.6g/日群	129	-1.8	2.64	-7	-2.0	6	-2.3	-1.4				

UC-DAIスコアの変化量=終了時のUC-DAIスコア−開始時のUC-DAIスコア
1) MD-0901 4.8g/日群、アサコール錠3.6g/日群を解析対象とした共分散分析

共分散分析における統計モデル：UC-DAIスコアの変化量 = β_0(切片) + β_1(開始時のUC-DAIスコア) + β_2(投与群) + 誤差{正規分布}

Source:5.3.5.1.3 表 11.4-1

本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）投与のアサコール錠 3.6 g/日（1 日 3 回）投与に対する非劣性が検証されたため、治験実施計画書の規定に従い、FAS を対象として投与群間の平均値の差の両側95%信頼区間に基づき優越性の確認を行った。FAS における投与期終了時の UC-DAI スコアの投与期開始時からの変化量の要約統計量および共分散分析結果を表 2.7.3-13 に示した。

FAS のうち UC-DAI スコアが算出された症例において、投与期終了時の UC-DAI スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は本剤 4.8 g/日群-2.5 ± 2.51、アサコール錠 3.6 g/日群-1.7 ± 2.73 であった。本剤 4.8 g/日群とアサコール錠 3.6 g/日群の UC-DAI スコアの変化量の平均値の差（投与期開始時の UC-DAI スコアで調整）は-0.8、その両側 95%信頼区間が-1.4～-0.2 であったことから、本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）投与のアサコール錠 3.6 g/日（1 日 3 回）投与に対する優越性が確認された。

表 2.7.3-13 投与期終了時における UC-DAI スコア変化量（活動期 U33 試験、FAS）

解析対象集団：FAS
補完方法：OC

投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間		アサコール錠3.6g/日群との差および両側95%信頼区間			p値
							下限	上限	差	下限	上限	
MD-0901 4.8g/日群	137	-2.5	2.51	-8	-3.0	5	-2.9	-2.0	-0.8	-1.4	-0.2	p=0.009 1)
アサコール錠 3.6g/日群	135	-1.7	2.73	-7	-2.0	6	-2.1	-1.2				

UC-DAIスコアの変化量=終了時のUC-DAIスコア−開始時のUC-DAIスコア
1) MD-0901 4.8g/日群、アサコール錠3.6g/日群を解析対象とした共分散分析

共分散分析における統計モデル：UC-DAIスコアの変化量 = β_0(切片) + β_1(開始時のUC-DAIスコア) + β_2(投与群) + 誤差{正規分布}

Source:5.3.5.1.3 表 11.4-2

活動期 U33 試験の副次評価項目である寛解、臨床的寛解、内視鏡的寛解および改善の投与期終了時の成績を表 2.7.3-14 に示した。寛解、臨床的寛解、内視鏡的寛解および改善の成績は、いずれも主要評価項目を支持するものであった。

表 2.7.3-14 投与期終了時における副次評価項目の成績（活動期 U33 試験）

解析対象集団：PPS
補完方法：補完あり

	投与群	例数	寛解例数	寛解率(%)	両側95%信頼区間		アサコール錠3.6g/日群との差および両側95%信頼区間		
					下限	上限	差	下限	上限
寛解	MD-0901 4.8g/日群	136	59	43.4	34.9	52.1	12.8	1.4	24.3
	アサコール錠3.6g/日群	131	40	30.5	22.8	39.2			
臨床的寛解	MD-0901 4.8g/日群	136	56	41.2	32.8	49.9	10.6	-0.8	22.1
	アサコール錠3.6g/日群	131	40	30.5	22.8	39.2			
内視鏡的寛解	MD-0901 4.8g/日群	136	26	19.1	12.9	26.7	5.4	-3.5	14.2
	アサコール錠3.6g/日群	131	18	13.7	8.4	20.8			
	投与群	例数	改善例数	改善率(%)	両側95%信頼区間		アサコール錠3.6g/日群との差および両側95%信頼区間		
					下限	上限	差	下限	上限
改善	MD-0901 4.8g/日群	136	86	63.2	54.5	71.3	9.0	-2.7	20.8
	アサコール錠3.6g/日群	131	71	54.2	45.3	62.9			

寛解：終了時に UC-DAI スコアが 2 以下、かつ血便スコアが 0
臨床的寛解：終了時に血便スコアが 0、かつ排便回数スコアが 0
内視鏡的寛解：終了時に S 状結腸内視鏡スコアが 0
改善：終了時に UC-DAI スコアが開始時から 2 以上改善

Source: 5.3.5.1.3 表 11.4-4, 表 11.4-5, 表 11.4-7, 表 11.4-8

また、投与期終了時における排便回数スコア、血便スコア、S 状結腸内視鏡スコアおよび PGA スコア変化量の共分散分析を表 2.7.3-15 に示した。これら 4 項目のスコア（平均値 ± 標準偏差）の推移（PPS, OC）をそれぞれ図 2.7.3-1、図 2.7.3-2、図 2.7.3-3 および図 2.7.3-4 に示した。

投与期終了時における UC-DAI を構成する各スコアの変化量の成績は、いずれも主要評価項目を支持するものであった。

排便回数スコアと血便スコアの推移は、いずれの投与群も投与 2 週時から改善が認められた。血便スコアについては、投与期終了時における変化量の本剤 4.8 g/日群とアサコール錠 3.6 g/日群との差は-0.3（両側 95%信頼区間：-0.5～-0.2）で、投与期 2 週時には-0.2（両側 95%信頼区間：-0.4～0.0）、4 週時には-0.3（両側 95%信頼区間：-0.5～-0.1）、8 週時には-0.3（両側 95%信頼区間：-0.5～-0.1）であった（表 2.7.6.18-17、表 2.7.6.18-44）。

表 2.7.3-15 投与期終了時におけるUC-DAIを構成する各スコアの変化量（活動期U33試験）

解析対象集団：PPS
補完方法：OC

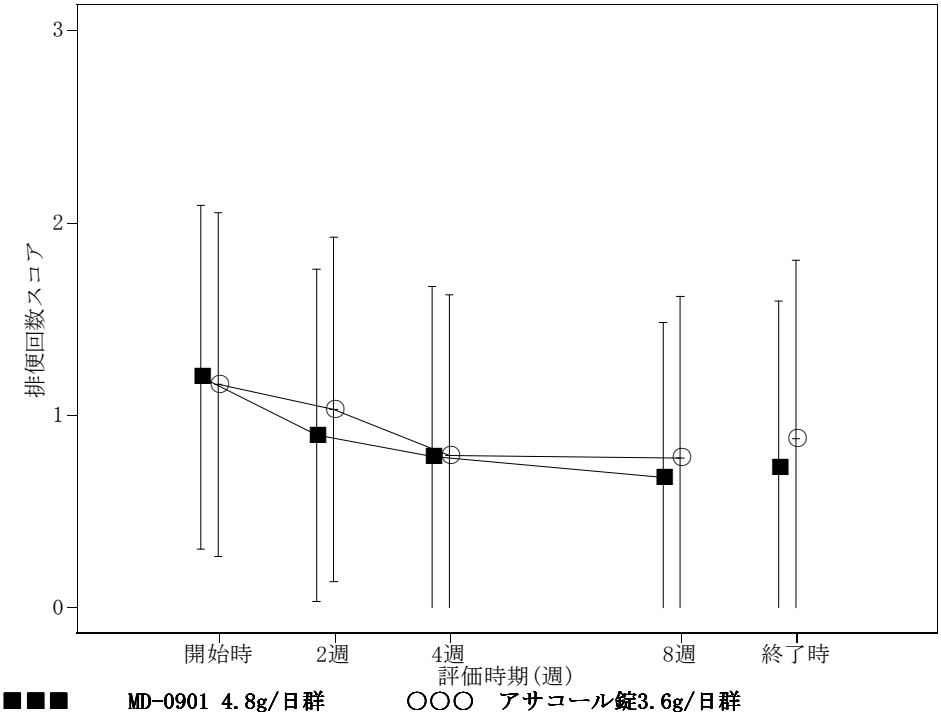
	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間		アサコール錠3.6g/日群との差および両側95%信頼区間			
								下限	上限	差	下限	上限	
排便回数スコア	MD-0901 4.8g/日群	136	-0.5	0.93	-3	0.0	2	-0.6	-0.3	-0.2	-0.4	0.0	1)
	アサコール錠 3.6g/日群	131	-0.3	1.02	-3	0.0	2	-0.5	-0.1				
血便スコア	MD-0901 4.8g/日群	136	-1.0	0.85	-3	-1.0	2	-1.2	-0.9	-0.3	-0.5	-0.2	1)
	アサコール錠 3.6g/日群	131	-0.6	0.82	-2	-1.0	2	-0.8	-0.5				
S状結腸内視鏡スコア	MD-0901 4.8g/日群	134	-0.5	0.74	-2	0.0	1	-0.6	-0.4	-0.1	-0.3	0.1	1)
	アサコール錠 3.6g/日群	129	-0.4	0.81	-2	0.0	2	-0.5	-0.3				
PGAスコア	MD-0901 4.8g/日群	134	-0.6	0.68	-2	-1.0	1	-0.7	-0.4	-0.1	-0.3	0.0	1)
	アサコール錠 3.6g/日群	129	-0.5	0.71	-2	0.0	1	-0.6	-0.3				

各スコアの変化量=終了時の各スコア-開始時の各スコア
1) MD-0901 4.8g/日群、アサコール錠3.6g/日群を解析対象とした共分散分析
共分散分析における統計モデル：各スコアの変化量 = β_0(切片) + β_1(開始時の各スコア) + β_2(投与群) + 誤差{正規分布}

Source: 5.3.5.1.3 表 11.4-9, 表 11.4-11, 表 11.4-14, 表 11.4-16

図 2.7.3-1 排便回数スコア（平均値 ± 標準偏差）の推移（活動期 U33 試験）

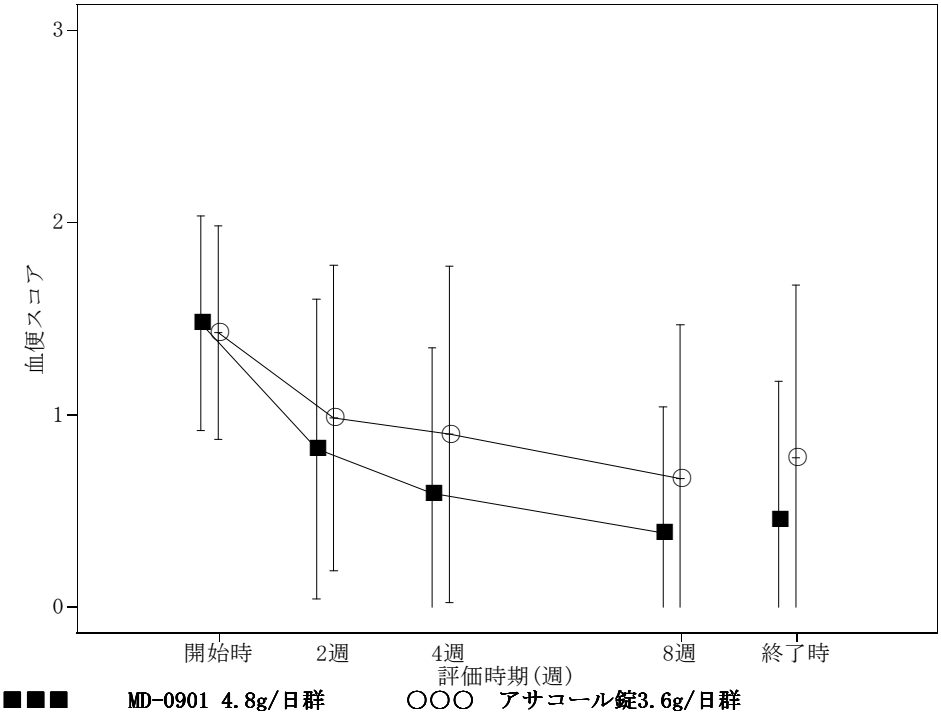
解析対象集団：PPS、補完方法：OC



Source: 5.3.5.1.3 図 11.4-2

図 2.7.3-2 血便スコア（平均値 ± 標準偏差）の推移（活動期 U33 試験）

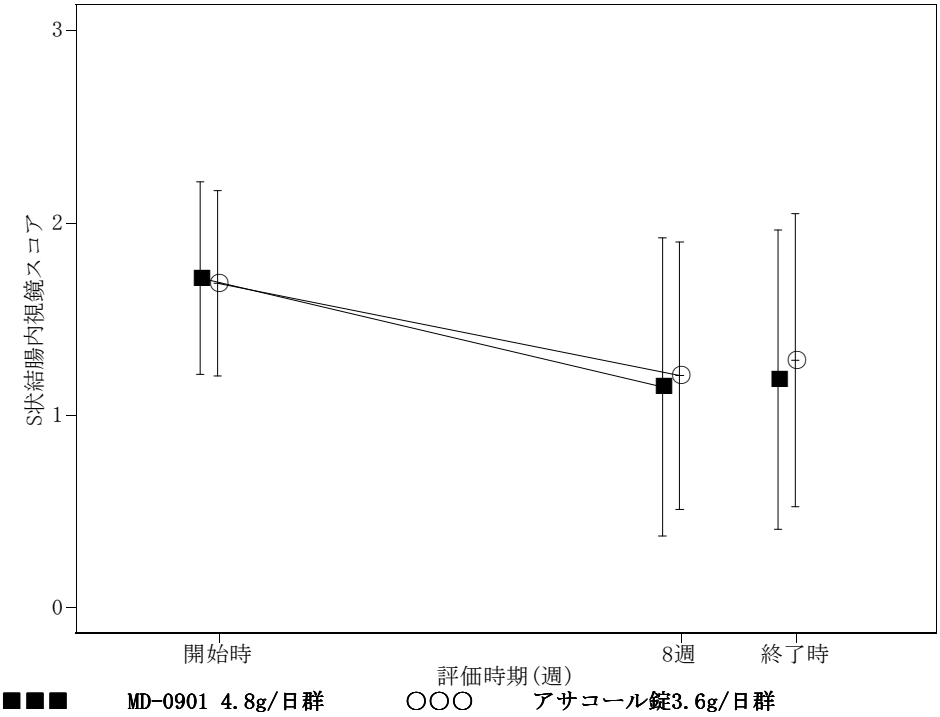
解析対象集団：PPS、補完方法：OC



Source: 5.3.5.1.3 図 11.4-3

図 2.7.3-3 S 状結腸内視鏡スコア（平均値 ± 標準偏差）の推移（活動期 U33 試験）

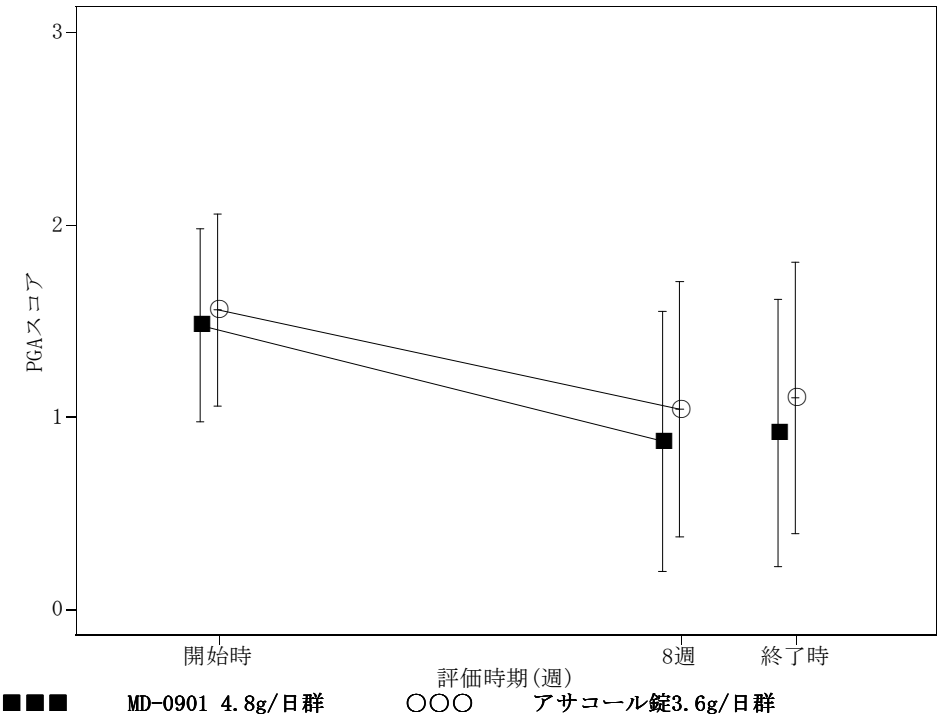
解析対象集団：PPS、補完方法：OC



Source: 5.3.5.1.3 図 11.4-4

図 2.7.3-4 PGA スコア（平均値 ± 標準偏差）の推移（活動期 U33 試験）

解析対象集団：PPS、補完方法：OC



Source: 5.3.5.1.3 図 11.4-5

（2） 活動期 U31 試験

活動期 U31 試験の主要評価項目である PPS における投与期終了時の UC-DAI スコアの投与期開始時からの変化量の要約統計量および共分散分析結果を表 2.7.3-16 に示した。

PPS のうち UC-DAI スコアが算出された症例において、投与期終了時の UC-DAI スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は本剤 2.4 g/日群-1.9 ± 2.54、本剤 4.8 g/日群-3.3 ± 2.46、メサラジン 2.25 g/日群-2.4 ± 2.79 であった。本剤 2.4 g/日群とメサラジン 2.25 g/日群の UC-DAI スコアの変化量の平均値の差（投与期開始時の UC-DAI スコアで調整）は 0.3（両側 95%信頼区間：-0.5～1.1）であり、投与群間の差の両側 95%信頼区間の上限は非劣性限界値（1.0）を下回っておらず、メサラジン 2.25 g/日（1 日 3 回）投与に対する本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与の非劣性は検証されなかった。

表 2.7.3-16 投与期終了時における UC-DAI スコア変化量（活動期 U31 試験）

解析対象集団：PPS
補完方法：OC

投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間		メサラジン2.25g/日群との差および両側95%信頼区間			p値	
							下限	上限	差	下限	上限		
MD-0901 2.4g/日群	79	-1.9	2.54	-9	-2.0	5	-2.5	-1.4	0.3	-0.5	1.1		1)
MD-0901 4.8g/日群	77	-3.3	2.46	-10	-4.0	3	-3.9	-2.8	-1.3	-2.1	-0.5	p=0.001	2)
メサラジン 2.25g/日群	80	-2.4	2.79	-8	-2.0	3	-3.0	-1.7					

UC-DAIスコアの変化量=終了時のUC-DAIスコア–開始時のUC-DAIスコア

1) MD-0901 2.4g/日群、メサラジン2.25g/日群のみを解析対象とした共分散分析

共分散分析における統計モデル：UC-DAIスコアの変化量 = β_0(切片) + β_1(開始時のUC-DAIスコア) + β_2(投与群) + 誤差 {正規分布}

2) MD-0901 4.8g/日群、メサラジン2.25g/日群のみを解析対象とした共分散分析

共分散分析における統計モデル：UC-DAIスコアの変化量 = β_0(切片) + β_1(開始時のUC-DAIスコア) + β_2(投与群) + 誤差 {正規分布}

Source: 5.3.5.1.1 表 11.4-1

被験者背景の各因子が主要評価項目の主要な解析（非劣性）へ与える影響を検討した解析の結果、「潰瘍性大腸炎の治療歴の詳細：病変範囲による分類」で調整した共分散分析での本剤 2.4 g/日群のメサラジン 2.25 g/日群に対する UC-DAI スコア変化量の平均値の差（調整済）は 0.1（両側 95%信頼区間：-0.7～1.0）であり、主要な解析（非劣性）に影響を与えた因子であることが示唆された。病変範囲（直腸炎型、左側大腸炎型、全大腸炎型、区域性大腸炎型、右側大腸炎型）による分類のうち、区域性大腸炎型が本剤 4.8 g/日群に 3 例、メサラジン 2.25 g/日群に 3 例割付され、本剤 2.4 g/日群には割付けられなかった。投与期終了時における UC-DAI スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ本剤 4.8 g/日群で-4.7 ± 0.58、メサラジン 2.25

g/日群で-6.0 ± 1.73 であり、他の病変範囲と比較して UC-DAI スコアの変化量が大きく、いずれの症例も寛解に至った。

メサラジン 2.25 g/日（1 日 3 回）に対する本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）の非劣性が検証されなかったため、あらかじめ規定した閉手順に従って本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）のメサラジン 2.25 g/日（1 日 3 回）に対する優越性の検証は実施しなかった。

事後的に実施した多重性を考慮しない解析で FAS における投与期終了時の UC-DAI スコアの変化量の要約統計量および共分散分析結果を表 2.7.3-17 に示した。

FAS のうち UC-DAI スコアが算出された症例において、投与期終了時の UC-DAI スコアの投与期開始時からの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、本剤 2.4 g/日群-1.9 ± 2.53、本剤 4.8 g/日群-3.3 ± 2.46、メサラジン 2.25 g/日群-2.4 ± 2.77 であった。本剤 4. 8 g/日群のメサラジン 2.25 g/日群に対する UC-DAI スコアの変化量の平均値の差（投与期開始時の UC-DAI スコアで調整）は-1.2（両側 95%信頼区間：-2.0～-0.5）であった。

表 2.7.3-17 投与期終了時における UC-DAI スコア変化量（活動期 U31 試験）

解析対象集団：FAS
補完方法：OC

投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間		メサラジン2.25g/日群との差および両側95%信頼区間			p値	
							下限	上限	差	下限	上限		
MD-0901 2.4g/日群	80	-1.9	2.53	-9	-2.0	5	-2.5	-1.3	0.3	-0.5	1.1		1)
MD-0901 4.8g/日群	77	-3.3	2.46	-10	-4.0	3	-3.9	-2.8	-1.2	-2.0	-0.5	p=0.002	2)
メサラジン 2.25g/日群	81	-2.4	2.77	-8	-2.0	3	-3.0	-1.7					

UC-DAIスコアの変化量=終了時のUC-DAIスコア−開始時のUC-DAIスコア

1) MD-0901 2.4g/日群、メサラジン2.25g/日群のみを解析対象とした共分散分析

共分散分析における統計モデル：UC-DAIスコアの変化量 = β_0(切片) + β_1(開始時のUC-DAIスコア) + β_2(投与群) + 誤差 {正規分布}

2) MD-0901 4.8g/日群、メサラジン2.25g/日群のみを解析対象とした共分散分析

共分散分析における統計モデル：UC-DAIスコアの変化量 = β_0(切片) + β_1(開始時のUC-DAIスコア) + β_2(投与群) + 誤差 {正規分布}

Source: 5.3.5.1.1 表 11.4-2

活動期 U31 試験の副次評価項目である寛解、臨床的寛解、内視鏡的寛解および改善の投与期終了時の成績を表 2.7.3-18 に示した。

寛解、臨床的寛解、内視鏡的寛解および改善となった被験者の割合はいずれも、メサラジン 2.25 g/日群および本剤 2.4 g/日群と比較し、本剤 4.8 g/日群ではより高い傾向が認められ、本剤 2.4 g/日群はメサラジン 2.25 g/日群と同程度の有効性を示した。

表 2.7.3-18　投与期終了時における副次評価項目の成績（活動期 U31 試験）

解析対象集団：FAS
補完方法：補完あり

	投与群	例数	寛解例数	寛解率(%)	両側95%信頼区間		メサラジン2.25g/日群との差および両側95%信頼区間		
					下限	上限	差	下限	上限
寛解	MD-0901 2.4g/日群	85	27	31.8	22.1	42.8	3.5	-10.2	17.3
	MD-0901 4.8g/日群	81	37	45.7	34.6	57.1	17.4	3.0	31.9
	メサラジン2.25g/日群	85	24	28.2	19.0	39.0			
臨床的寛解	MD-0901 2.4g/日群	85	27	31.8	22.1	42.8	11.8	-1.3	24.8
	MD-0901 4.8g/日群	81	31	38.3	27.7	49.7	18.3	4.7	31.8
	メサラジン2.25g/日群	85	17	20.0	12.1	30.1			
内視鏡的寛解	MD-0901 2.4g/日群	85	9	10.6	5.0	19.2	-3.5	-13.4	6.3
	MD-0901 4.8g/日群	81	16	19.8	11.7	30.1	5.6	-5.8	17.0
	メサラジン2.25g/日群	85	12	14.1	7.5	23.4			
	投与群	例数	改善例数	改善率(%)	両側95%信頼区間		メサラジン2.25g/日群との差および両側95%信頼区間		
					下限	上限	差	下限	上限
改善	MD-0901 2.4g/日群	85	46	54.1	43.0	65.0	-3.5	-18.4	11.4
	MD-0901 4.8g/日群	81	63	77.8	67.2	86.3	20.1	6.3	34.0
	メサラジン2.25g/日群	85	49	57.6	46.4	68.3			

寛解：終了時に UC-DAI スコアが 2 以下、かつ血便スコアが 0
臨床的寛解：終了時に血便スコアが 0、かつ排便回数スコアが 0
内視鏡的寛解：終了時に S 状結腸内視鏡スコアが 0
改善：終了時に UC-DAI スコアが開始時から 2 以上改善
Source: 5.3.5.1.1 表 11.4-5, 表 11.4-6, 表 11.4-7, 表 11.4-8

また、投与期終了時における排便回数スコア、血便スコア、S 状結腸内視鏡スコアおよび PGA スコア変化量の共分散分析を表 2.7.3-19 に示した。また、これら 4 項目のスコア（平均値 ± 標準偏差）の推移（FAS、OC）をそれぞれ図 2.7.3-5、図 2.7.3-6、図 2.7.3-7 および図 2.7.3-8 に示した。

投与期終了時における UC-DAI を構成する各スコアの変化量は、本剤 4.8 g/日群では、メサラジン 2.25 g/日群および本剤 2.4 g/日群と比べていずれのスコアでも変化量が大きかった。また、本剤 2.4 g/日群はメサラジン 2.25 g/日群と同程度の有効性を示した。

排便回数スコアと血便スコアの推移では、いずれの投与群も投与 2 週から改善が認められた。

表 2.7.3-19 投与期終了時におけるUC-DAIを構成する各スコアの変化量（活動期U31試験）

解析対象集団：FAS
補完方法：OC

	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間		メサラジン2.25g/日群との差および両側95%信頼区間		
								下限	上限	差	下限	上限
排便回数スコア	MD-0901 2.4g/日群	83	-0.3	1.04	-3	0.0	2	-0.6	-0.1	0.1	-0.2	0.3 1)
	MD-0901 4.8g/日群	81	-0.5	0.99	-3	0.0	2	-0.7	-0.3	-0.2	-0.5	0.0 2)
	メサラジン 2.25g/日群	83	-0.5	0.99	-3	0.0	1	-0.7	-0.3			
血便スコア	MD-0901 2.4g/日群	83	-0.8	0.90	-2	-1.0	1	-1.0	-0.6	0.0	-0.3	0.3 1)
	MD-0901 4.8g/日群	81	-1.1	0.80	-3	-1.0	1	-1.3	-0.9	-0.4	-0.6	-0.1 2)
	メサラジン 2.25g/日群	83	-0.8	0.95	-3	-1.0	1	-1.0	-0.6			
S状結腸内視鏡スコア	MD-0901 2.4g/日群	82	-0.4	0.72	-2	0.0	1	-0.6	-0.3	0.1	-0.1	0.3 1)
	MD-0901 4.8g/日群	77	-0.8	0.83	-2	-1.0	1	-1.0	-0.6	-0.2	-0.5	0.0 2)
	メサラジン 2.25g/日群	82	-0.5	0.82	-2	0.0	1	-0.7	-0.3			
PGAスコア	MD-0901 2.4g/日群	80	-0.3	0.67	-2	0.0	1	-0.5	-0.2	0.2	-0.1	0.4 1)
	MD-0901 4.8g/日群	77	-0.9	0.71	-2	-1.0	1	-1.0	-0.7	-0.4	-0.6	-0.2 2)
	メサラジン 2.25g/日群	81	-0.5	0.74	-2	0.0	1	-0.7	-0.4			

各スコアの変化量＝投与期終了時の各スコアー開始時の各スコア

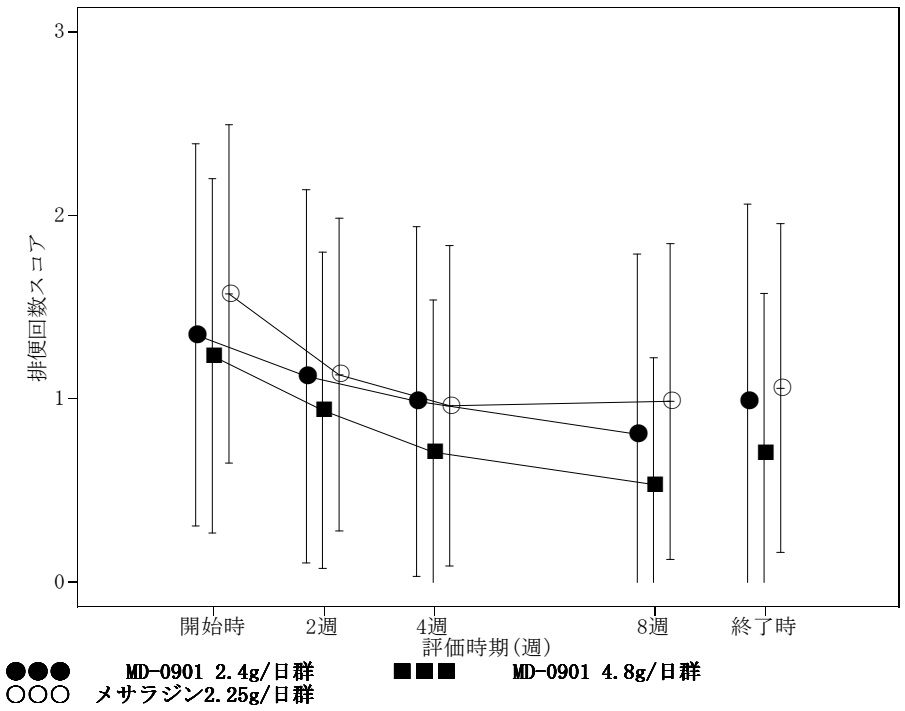
1) MD-0901 2.4g/日群、メサラジン 2.25g/日群のみを解析対象とした共分散分析
共分散分析における統計モデル ： 各スコアの変化量 $= \beta_0$ (切片) + β_1 (開始時の各スコア) + β_2 (投与群) + 誤差{正規分布}

2) MD-0901 4.8g/日群、メサラジン 2.25g/日群のみを解析対象とした共分散分析
共分散分析における統計モデル ： 各スコアの変化量 $= \beta_0$ (切片) + β_1 (開始時の各スコア) + β_2 (投与群) + 誤差{正規分布}

Source: 5.3.5.1.1 表 11.4-9, 表 11.4-11, 表 11.4-13, 表 11.4-15

図 2.7.3-5 排便回数スコア（平均値 ± 標準偏差）の推移（活動期 U31 試験）

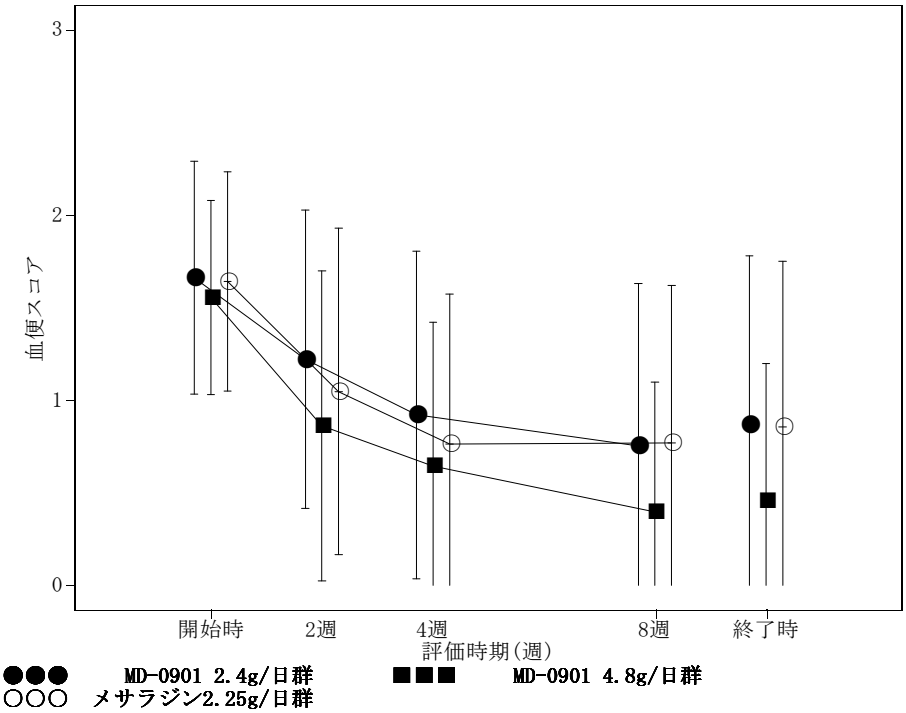
解析対象集団：FAS、補完方法：OC



Source: 5.3.5.1.1 図 11.4-6

図 2.7.3-6 血便スコア（平均値 ± 標準偏差）の推移（活動期 U31 試験）

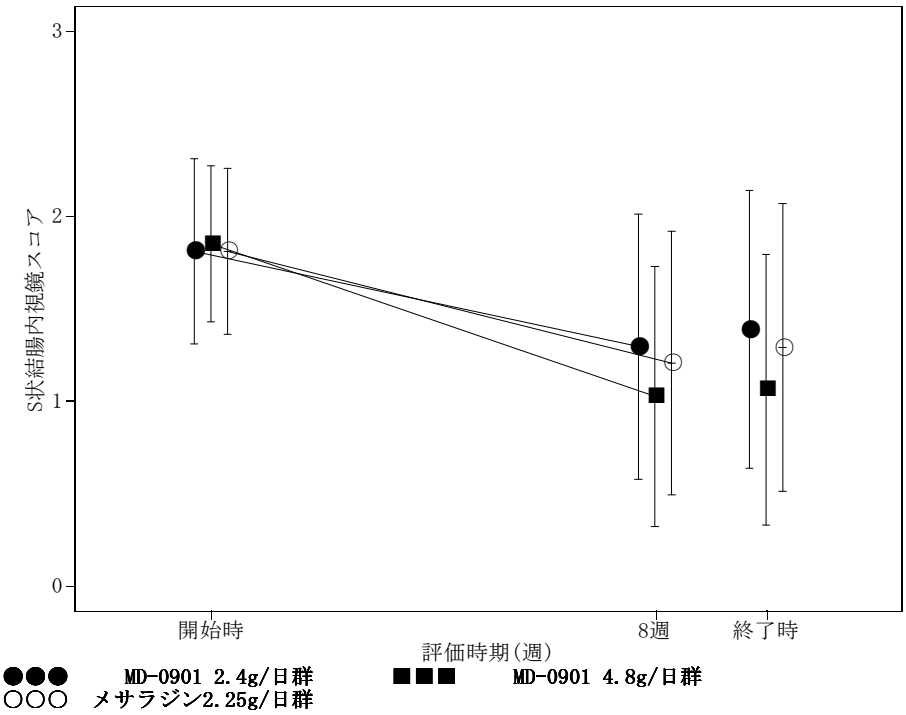
解析対象集団：FAS、補完方法：OC



Source: 5.3.5.1.1 図 11.4-5

図 2.7.3-7 S 状結腸内視鏡スコア（平均値 ± 標準偏差）の推移（活動期 U31 試験）

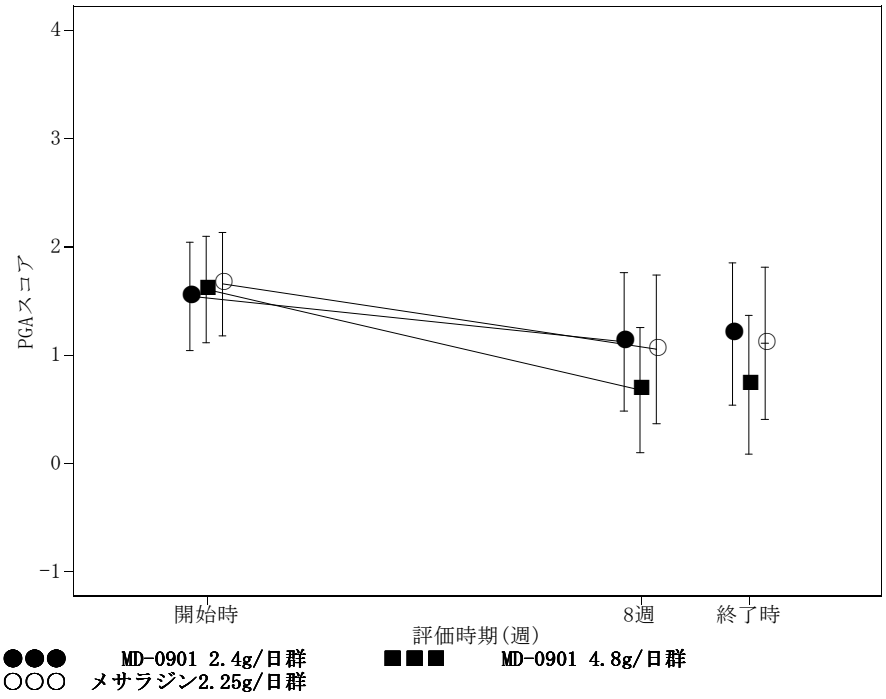
解析対象集団：FAS、補完方法：OC



Source: 5.3.5.1.1 図 14.2.4.3.1.2

図 2.7.3-8 PGA スコア（平均値 ± 標準偏差）の推移（活動期 U31 試験）

解析対象集団：FAS、補完方法：OC



Source: 5.3.5.1.1 図 14.2.5.3.1.2

2.7.3.3.2.1.2　海外臨床試験（参考資料）

（1） SPD476-301 試験

主な有効性の結果を表 2.7.3-20 に示した。主要評価項目である投与 8 週時における寛解率は、本剤 2.4 g/日群 34.1%およびプラセボ群 12.9%であった。両投与群間における寛解率の差は有意水準 0.025 に対して p 値が 0.001 であり、統計学的に有意であった。投与 8 週時における寛解率は、本剤 4.8 g/日群で 29.2%およびプラセボ群で 12.9%であった。両投与群間における寛解率の差は有意水準 0.05 に対して p 値が 0.009 であり、統計学的に有意であった。

副次評価項目である臨床的改善、治療無効、臨床的寛解、UC-DAI スコア変化量、S 状結腸内視鏡スコア改善について、本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群はプラセボ群と比較していずれも統計学的に有意で、主要評価項目を支持する結果であった。

また、本剤 4.8 g/日群は本剤 2.4 g/日群と比較して臨床的改善、UC-DAI スコア変化量、S 状結腸内視鏡スコア改善について、統計学的に有意ではないものの改善傾向を示した。

以上、本剤の 2.4 g/日（1 日 2 回）投与および 4.8 g/日（1 日 1 回）投与は、軽症から中等症の活動期の潰瘍性大腸炎において、プラセボに対する優越性を示した。

表 2.7.3-20　有効性評価項目の解析結果（SPD476-301 試験、ITT 解析集団）

評価項目	プラセボ群 (N=85)	本剤	
		2.4 g/日群 (N=88)	4.8 g/日群 (N=89)
寛解 [1)#1] (投与 8 週時)	12.9% (11/85 例)	34.1%*** (30/88 例)	29.2%** (26/89 例)
臨床的改善 [2) #1] (投与 8 週時)	25.9% (22/85 例)	55.7%*** (49/88 例)	59.6%*** (53/89 例)
治療無効 [3) #1] (投与 8 週時)	54.1% (46/85 例)	28.4%*** (25/88 例)	24.7%*** (22/89 例)
臨床的寛解 [4) #1] (投与 8 週時)	18.8% (16/85 例)	37.5%** (33/88 例)	32.6%* (29/89 例)
UC-DAI スコア変化量 [5) #2] (投与 8 週時または中止時)	-0.79	-2.71***	-3.46***
S 状結腸内視鏡スコア改善 [6) #3] (投与 8 週時または中止時)	36.5% (31/85 例)	64.8%** (57/88 例)	71.9%*** (64/89 例)

1) 寛解に至った被験者の割合
2) UC-DAI スコアがベースライン時から 3 以上減少した被験者の割合
3) UC-DAI スコアが不変、悪化または欠測の被験者の割合
4) 排便回数スコアが 0 および血便スコアが 0 である被験者の割合
5) 最小二乗平均値
6) S 状結腸内視鏡スコアが 1 以上減少した被験者の割合

#1: χ^2 検定、#2: ANCOVA、#3: Mantel-Haenszel χ^2 検定、プラセボ群との比較：*p≤0.05　**p≤0.01　***p≤0.001

Source: 表 2.7.6.19-7, 表 2.7.6.19-10, 表 2.7.6.19-13, 5.3.5.1.4 Table 17, Table 18, Table 19

（2） SPD476-302 試験

主な有効性の結果を表 2.7.3-21 に示した。主要評価項目である投与 8 週時の寛解率は、本剤 2.4 g/日群 40.5%（34/84例）、本剤 4.8 g/日群 41.2%（35/85 例）で、プラセボ群 22.1%（19/86

例）と比較して高かった（χ^2 検定、p=0.010、p=0.007）。一方、Asacol®群の投与 8 週時の寛解率はプラセボ群と比較して、統計学的に有意ではなかった。

副次評価項目である臨床的改善、治療無効、臨床的寛解、UC-DAI スコア変化量、S 状結腸内視鏡スコア改善について、本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群はプラセボ群と比較していずれも統計学的に有意な差を示し、主要評価項目を支持する結果であった。

本剤 4.8 g/日群は本剤 2.4 g/日群と比較して寛解率、臨床的改善、S 状結腸内視鏡スコア改善について、統計学的に有意ではないものの改善傾向を示した。

以上、本剤の 2.4 g/日（1 日 1 回）投与および 4.8 g/日（1 日 1 回）投与は、軽症から中等症の活動期の潰瘍性大腸炎において、プラセボに対する優越性を示した。

表 2.7.3-21　有効性評価項目の解析結果（SPD476-302 試験、ITT 解析集団）

評価項目	プラセボ群 (N=86)	本剤 2.4 g/日群 (N=84)	本剤 4.8 g/日群 (N=85)	Asacol®群 (N=86)
寛解 1) #1 （投与 8 週時）	22.1% (19/86 例)	40.5%**** (34/84 例)	41.2%**** (35/85 例)	32.6% (28/86 例)
臨床的改善 2) #1 （投与 8 週時）	39.5% (34/86 例)	60.7%** (51/84 例)	64.7%*** (55/85 例)	55.8%* (48/86 例)
治療無効 3) #1 （投与 8 週時）	47.7% (41/86 例)	21.4%*** (18/84 例)	20.0%*** (17/85 例)	27.9%** (24/86 例)
臨床的寛解 4) #1 （投与 8 週時）	22.1% (19/86 例)	41.7%** (35/84 例)	41.2%** (35/85 例)	33.7% (29/86 例)
UC-DAI スコア変化量 5) #2 （投与 8 週時または中止時）	-1.94	-3.34**	-3.58***	-3.11*
S 状結腸内視鏡スコア改善 6) #3 （投与 8 週時または中止時）	41.9% (36/86 例)	70.2%*** (59/84 例)	76.5%*** (65/85 例)	60.5%* (52/86 例)

1) 寛解に至った被験者の割合
2) UC-DAI スコアがベースライン時から 3 以上減少した被験者の割合
3) UC-DAI スコアが不変、悪化または欠測の被験者の割合
4) 排便回数スコアが 0 および血便スコアが 0 である被験者の割合
5) 最小二乗平均値
6) S 状結腸内視鏡スコアが 1 以上減少した被験者の割合

#1: χ^2 検定、#2: ANCOVA、#3: Mantel-Haenszel χ^2 検定、プラセボ群との比較：*p≤0.05　**p≤0.01　***p≤0.001　****p≤0.01（study-wise false-positive error rate を Bonterroni-Holm 法により調整）

Source: 表 2.7.6.20-7, 表 2.7.6.20-8, 表 2.7.6.20-10, 表 2.7.6.20-13, 5.3.5.1.5 Table 16, Table 17, Table 18

（3） SPD476-202 試験

主な有効性の結果を表 2.7.3-22 に示した。投与 8 週時（LOCF）において、評価可能集団のうち、本剤 2.4 g/日群の 4 例（31%）および本剤 4.8 g/日群の 2 例（18%）の計 6 例の被験者が寛解に至った。本剤 1.2 g/日群で寛解に至った被験者はいなかった。本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群の投与 8 週時の寛解率は本剤 1.2 g/日群と比較して高い傾向が認められたが、投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった。

また、いずれの副次評価項目においても本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群は本剤 1.2 g/日群と比較して改善傾向を示した。特に UC-DAI スコアにおいて本剤 4.8 g/日群は用量反応性を

伴い改善傾向を示した。本剤 4.8 g/日群の直腸および S 状結腸の組織学的スコアの変化量は、本剤 2.4 g/日群と比較して改善が認められた。本剤 1.2 g/日群の直腸および S 状結腸の組織学的スコアは改善が認められなかった。

以上、本剤の 1.2 g/日（1 日 1 回）投与は最小有効用量であると想定され、本剤の 2.4 g/日（1 日 1 回）投与および 4.8 g/日（1 日 1 回）投与の有効性が示された。特に高用量の投与により S状結腸内視鏡スコア、直腸および S 状結腸の組織学的スコアの改善ならびに血便の早期改善が認められた。

表 2.7.3-22　有効性評価項目の解析結果（SPD476-202 試験、評価可能集団）

評価項目	本剤		
	1.2 g/日群 （N=12）	2.4 g/日群 （N=13）	4.8 g/日群 （N=11）
寛解 [1)]	0%（ 0/12 例）	31%（ 4/13 例）	18%（ 2/11 例）
UC-DAI スコア変化量 [2)]	-1.152 ± 2.635	-3.436 ± 3.720	-3.970 ± 3.308
排便回数スコア変化量 [2)]	-0.485 ± 0.970	-1.000 ± 1.217	-0.848 ± 1.099
血便スコア変化量 [2)]	-0.212 ± 0.820	-0.974 ± 1.126	-0.939 ± 1.020
S 状結腸内視鏡スコア変化量 [2)]	-0.5 ± 0.69	-0.8 ± 1.09	-1.3 ± 0.90
PGA スコア変化量 [2)]	0.0 ± 0.77	-0.7 ± 0.95	-0.9 ± 1.14
直腸の組織学的スコア変化量 [2)]	-0.7 ± 3.40	-1.2 ± 3.79	-3.0 ± 5.74
S 状結腸の組織学的スコア変化量 [2)]	0.0 ± 3.97	-2.7 ± 3.04	-4.4 ± 3.70

1)　投与 8 週時に寛解に至った被験者の割合
2)　平均値 ± 標準偏差（ベースライン時から投与 8 週時または中止時までの変化量）
Source: 表 2.7.6.21-7～表 2.7.6.21-13, 2.7.6.21.2.2.1 項

（4） SPD476-201 試験

主要評価項目である臨床的寛解に至った被験者の割合は、投与 8 週時において本剤 3.6 g/日群 60%（24/40 例）（両側 95%信頼区間：44.8～75.2）、Asacol® enema 群の 50.0%（19/38 例）（両側 95%信頼区間：34.1～65.9）で、両投与群の差の両側 95%信頼区間は-12～32 であった。投与 4 週時では本剤 3.6 g/日群の 57.5%（23/40 例）（両側 95%信頼区間：42.2～72.8）、Asacol® enema 群の 68.4%（26/38 例）（両側 95%信頼区間：53.6～83.2）であった。投与 4 週時および 8 週時において、両投与群間の差は統計学的に有意ではなかった。

2.7.3.3.2.2 寛解期における有効性を検討した試験

2.7.3.3.2.2.1 国内臨床試験（評価資料）

（1） 寛解期 U32 試験

PPS における血便の非発現率（血便が発現しなかった症例数の割合）およびメサラジン 2.25 g/日群との差を表 2.7.3-23 に示した。2 次登録日から投与期終了時までのすべての評価において血便スコアが 0 の被験者を血便の非発現例とした。

PPS における血便の非発現率は本剤 2.4 g/日群 84.8%（84/99 例）、メサラジン 2.25 g/日群 78.0%（78/100 例）であった。本剤 2.4 g/日群のメサラジン 2.25 g/日群に対する血便の非発現率の差は 6.8%（両側 95%信頼区間：-3.9～17.6%）で、両側 95%信頼区間の下限が非劣性限界値（-10%）を上回ったことから、メサラジン 2.25 g/日（1 日 3 回）に対する本剤 2.4 g/日（1日 1 回）投与の非劣性が検証された。FAS においても PPS と同様の結果が得られた。

表 2.7.3-23 投与期終了時までの血便の非発現率（寛解期 U32 試験）

解析対象集団：PPS

投与群	例数	血便の非発現[1)]例数	血便の非発現率(%)	両側95%信頼区間		メサラジン2.25g/日群との差および両側95%信頼区間		
				下限	上限	差	下限	上限
MD-0901 2.4g/日群	99	84	84.8	76.2	91.3	6.8	-3.9	17.6
メサラジン2.25g/日群	100	78	78.0	68.6	85.7			

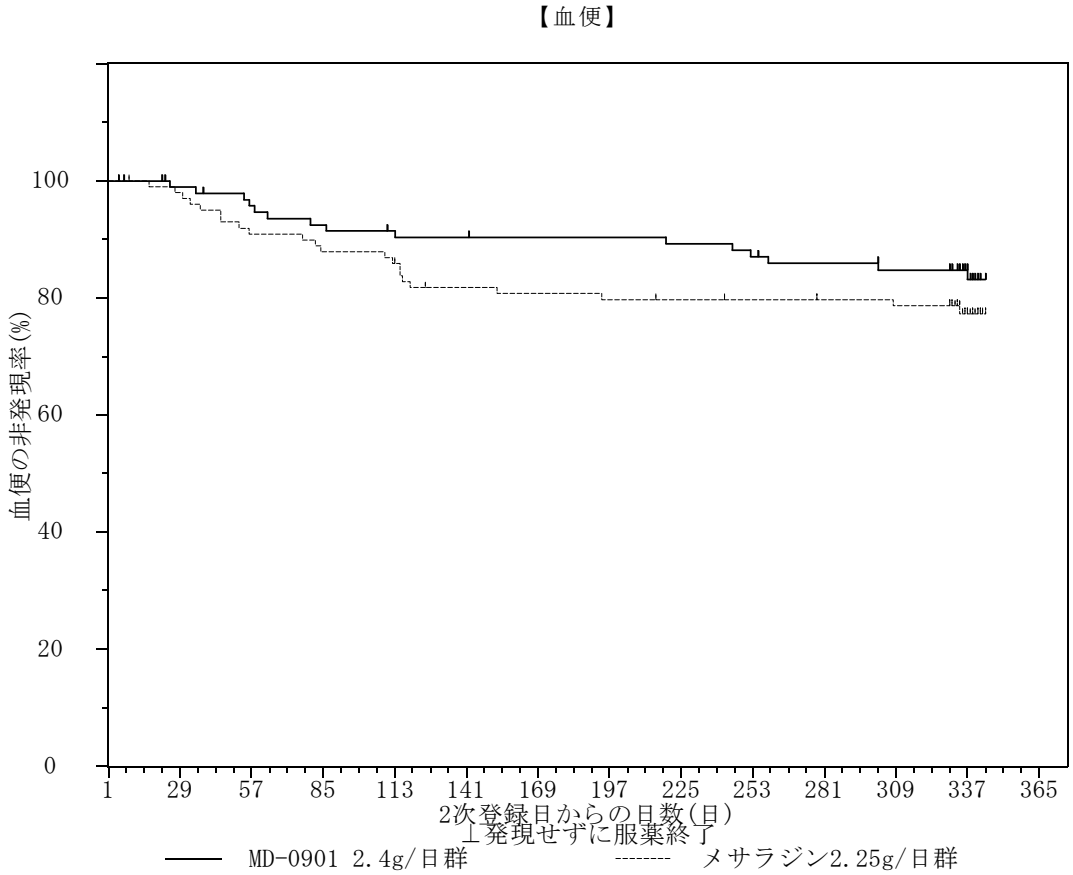
1) 2次登録日から終了時までのすべての評価(規定外来院を含む)において血便スコアが0

Source: 5.3.5.1.2 表 11.4-1

PPS における血便の非発現期間の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3-9 に示した。2 次登録日から血便スコアが最初に 1 以上と判定された評価日（血便の発現がなかった場合は終了時）までの期間を血便の非発現期間とした。

図 2.7.3-9　血便の非発現期間の Kaplan-Meier プロット（寛解期 U32 試験）

解析対象集団：PPS



Number at risk

投与群	2次登録日からの日数(日)													
	1	29	57	85	113	141	169	197	225	253	281	309	337	365
MD-0901 2.4g/日群	99	94	89	86	84	83	82	82	81	79	77	75	53	0
メサラジン2.25g/日群	100	97	90	87	85	79	78	77	76	75	74	73	44	0

Source: 5.3.5.1.2 図 11.4-1

PPS における血便の非発現期間について Cox 回帰を用いた生存時間解析によるメサラジン 2.25 g/日群に対する本剤 2.4 g/日群の比較を表 2.7.3-24 に示した。

PPS における血便の非発現期間について生存時間解析を行った結果、血便発現のメサラジン 2.25 g/日群に対する本剤 2.4 g/日群のハザード比は 0.677（両側 95%信頼区間：0.351～1.305）で、本剤 2.4 g/日群の血便発現のリスクは 32.3%減少した（p=0.242）。

表 2.7.3-24 血便の非発現期間（寛解期 U32 試験）

解析対象集団：PPS

投与群	血便の非発現期間(日)[1]								
	例数	血便の発現例数	MST[2] (日)	両側95%信頼区間 下限	両側95%信頼区間 上限	ハザード比[3]	両側95%信頼区間 下限	両側95%信頼区間 上限	p値
MD-0901 2.4g/日群	99	15	-	-	-	0.677	0.351	1.305	p=0.242 [4]
メサラジン2.25g/日群	100	22	-	-	-				

1) 血便が発現した場合：血便スコアが最初に1以上と判定された来院日の前日-2次登録日+1
血便が発現しなかった場合：終了時来院日-2次登録日+1
欠測の取り扱い：血便スコアが最後に0であることが確認された来院日-2次登録日+1
2) Median survival time
3) Cox回帰による、メサラジン2.25g/日群に対するMD-0901 2.4g/日群のハザード比
4) Log-rank検定

Source: 5.3.5.1.2 表 11.4-3

48 週時および終了時の再燃率およびメサラジン 2.25 g/日群との差を表 2.7.3-25 に示した。UC-DAI スコアが 3 以上、かつ血便スコアが 1 以上を再燃とし、欠測の場合は「再燃あり」として補完した。

PPS における終了時の再燃率（補完あり）は本剤 2.4 g/日群で 13.1%（13/99 例）、メサラジン 2.25 g/日群で 18.0%（18/100 例）であった。PPS における本剤 2.4 g/日群のメサラジン 2.25 g/日群に対する再燃率の差は-4.9（両側 95%信頼区間：-14.9～5.2）であった。

表 2.7.3-25 投与期終了時の再燃率（寛解期 U32 試験）

解析対象集団：PPS
補完方法：補完あり

評価時期	投与群	例数	再燃[1] 例数	再燃率 (%)	両側95%信頼区間 下限	両側95%信頼区間 上限	メサラジン2.25g/日群との差および両側95%信頼区間 差	下限	上限
48週	MD-0901 2.4g/日群	99	16	16.2	9.5	24.9	-4.8	-15.6	5.9
	メサラジン2.25g/日群	100	21	21.0	13.5	30.3			
終了時	MD-0901 2.4g/日群	99	13	13.1	7.2	21.4	-4.9	-14.9	5.2
	メサラジン2.25g/日群	100	18	18.0	11.0	26.9			

1) UC-DAIスコアが3以上、かつ血便スコアが1以上

Source: 5.3.5.1.2 表 11.4-4

PPS における投与期開始時、48 週時および終了時の UC-DAI スコアの要約統計量を表 2.7.3-26 に示した。

PPS において、投与期開始時の UC-DAI スコア（平均値 ± 標準偏差）は本剤 2.4 g/日群 0.9 ± 0.87、メサラジン 2.25 g/日群 0.8 ± 0.82、48 週時では本剤 2.4 g/日群 0.9 ± 1.10、メサラジン 2.25 g/日群 0.9 ± 1.12、終了時では本剤 2.4 g/日群 1.4 ± 2.20、メサラジン 2.25 g/日群 1.4 ± 1.97 でほとんど変わりなかった。なお、FAS においても PPS と同様の結果が得られた。

表 2.7.3-26 UC-DAI スコアの要約統計量（寛解期 U32 試験）

解析対象集団：PPS
補完方法：OC

評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
								下限	上限
開始時	MD-0901 2.4g/日群	99	0.9	0.87	0	1.0	2	0.7	1.0
	メサラジン2.25g/日群	100	0.8	0.82	0	1.0	2	0.6	0.9
48週	MD-0901 2.4g/日群	83	0.9	1.10	0	0.0	4	0.6	1.1
	メサラジン2.25g/日群	82	0.9	1.12	0	1.0	6	0.7	1.1
終了時	MD-0901 2.4g/日群	92	1.4	2.20	0	0.5	12	0.9	1.8
	メサラジン2.25g/日群	95	1.4	1.97	0	1.0	9	1.0	1.8

Source: 5.3.5.1.2 表 11.4-7

UC-DAI を構成する各スコア（排便回数スコア、血便スコア、S 状結腸内視鏡スコア、PGA スコア）の変化については 2.7.6.17.2.2.5 項に詳細を示した。

排便回数スコアと血便スコアは本剤 2.4 g/日群でメサラジン 2.25 g/日群と同様に 0 付近で推移した。終了時の S 状結腸内視鏡スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、本剤 2.4 g/日群 0.1 ± 0.65、メサラジン 2.25 g/日群 0.1 ± 0.79 であった。終了時の PGA スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は本剤 2.4 g/日群 0.1 ± 0.57、メサラジン 2.25 g/日群 0.1 ± 0.62 であった。

以上、UC-DAI を構成する各スコアの変化量について、本剤 2.4 g/日群はメサラジン 2.25 g/日群と同程度であった。また、FAS においても PPS と同様の結果が得られた。

2.7.3.3.2.2.2 海外臨床試験（参考資料）

（1） SPD476-304 試験

主な有効性の結果を表 2.7.3-27 に示した。主要評価項目である投与 6 ヵ月時の内視鏡的寛解について、PP 解析集団における内視鏡的寛解率は本剤 2.4 g/日群 83.7%（287/343 例）、Asacol® 群 81.5%（274/336 例）で、本剤 2.4 g/日群と Asacol®群との差の両側 95%信頼区間は-0.04～0.08 であった。両側 95%信頼区間の下限が非劣性限界値-10%を上回ったため、本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与の Asacol® 1.6 g/日（1 日 2 回）投与に対する非劣性が検証された。

副次評価項目である内視鏡的寛解（正常または軽度）、再燃および modified UC-DAI スコア変化量は、本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与と Asacol® 1.6 g/日（1 日 2 回）投与で同程度であり、主要評価項目の成績を支持する成績であった。

表 2.7.3-27　有効性評価項目の解析結果（SPD476-304 試験、PP 解析集団）

評価項目	本剤 2.4 g/日群	Asacol®群
内視鏡的寛解 1) （投与 6 ヵ月時）	83.7% （287/343 例）	81.5% （274/336 例）
内視鏡的寛解（正常または軽度） 2) （投与 6 ヵ月時）	79.0% （271/343 例）	75.6% （254/336 例）
再燃 3)	12.8% （44/343 例）	14.6% （49/336 例）
modified UC-DAI スコア変化量 4) （投与 6 ヵ月時）	0.056	0.065

1)　内視鏡的寛解であった被験者の割合
2)　内視鏡的寛解（正常または軽度）であった被験者の割合
3)　有効性の欠如により治験を中止した被験者の割合
4)　最小二乗平均（ベースラインからの変化量を反応変数、投与群を因子、ベースラインの modified UC-DAI スコアを共変量とした共分散分析に基づく。）
Source: 表 2.7.6.23-7, 表 2.7.6.23-9、表 2.7.6.23-11, 5.3.5.1.8 Table 26

（2）　SPD476-306 試験

主な有効性の結果を表 2.7.3-28 に示した。主要評価項目である投与 12 ヵ月時の臨床的寛解（UC-DAI スコアが 1 以下）について、mITT 解析集団における臨床的寛解率は本剤 2.4 g/日群 68.0%（106/156 例）、Asacol® 2.4 g/日群 65.9%（110/167 例）で、本剤 2.4 g/日群と Asacol® 2.4 g/日群との差およびその両側 95%信頼区間は 2.1（-8.2～12.4）であった。本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与と Asacol® 2.4 g/日（1 日 2 回）投与は統計学的に有意ではなかった（χ^2 検定、p=0.69）。

副次評価項目である臨床的寛解かつ内視鏡的寛解（内視鏡スコアが 0）および再燃までの期間は、本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与と Asacol® 2.4 g/日（1 日 2 回）投与で同程度であった。

表 2.7.3-28　有効性評価項目の解析結果（SPD476-306 試験、mITT 解析集団）

評価項目	本剤 2.4 g/日群	Asacol® 2.4 g/日群
臨床的寛解 1) （投与 12 ヵ月時）	68.0% （106/156 例）	65.9% （110/167 例）
臨床的寛解かつ内視鏡的寛解 2) （投与 12 ヵ月）	60.9% （95/156 例）	61.7% （103/167 例）

1)　臨床的寛解（UC-DAI スコアが 1 以下）であった被験者の割合
2)　臨床的寛解かつ内視鏡的寛解（内視鏡スコアが 0）であった被験者の割合
Source: 表 2.7.6.24-7, 表 2.7.6.24-12

2.7.3.3.2.3　その他長期投与試験

2.7.3.3.2.3.1　海外臨床試験（参考資料）

（1）　SPD476-303 試験

本治験の主要評価項目は長期投与時の安全性および忍容性で、有効性は副次評価項目として評価した。有効性の評価項目は活動期相および維持期相での寛解、UC-DAI スコア、排便回数スコア、血便スコア、S 状結腸内視鏡スコア、PGA スコアとした。さらに維持期相では再燃までの期間、治験薬の被験者満足度を評価した。

主な有効性の結果を表 2.7.3-29 に示した。

活動期相の投与 8 週時の寛解率は 59.5%（181/304例）であった。また、活動期相の投与 8 週時の UC-DAI スコア変化量は先行試験（SPD476-301 試験または 302 試験）および活動期相のベースライン時と比較して改善傾向を示した。

維持期相の投与 12 ヵ月時の寛解率は、本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）群で 64.4%（141/219 例）、本剤 2.4 g/日（1 日 2 回）群で 68.5%（159/232 例）で、投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった。維持期相の投与 12 ヵ月時の再燃しなかった被験者の割合は、本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）群で約 88%、本剤 2.4 g/日（1 日 2 回）群で約 92%であった。維持期相 6 ヵ月時に約 3 分の 1 の被験者が被験者質問票のすべての項目に回答した。ほとんどの被験者が、治験薬の総合満足度、1 回に服用する錠剤数、1 日に服用する回数、錠剤の大きさのそれぞれについて満足との回答であった。

表 2.7.3-29 有効性評価項目の解析結果（SPD476-303 試験、有効性解析集団）

評価項目	活動期相	維持期相	
	本剤 4.8 g/日（1 日 2 回）群	本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）群	本剤 2.4 g/日（1 日 2 回）群
寛解 [1)]	59.5%（181/304 例）	64.4%（141/219 例）	68.5%（159/232 例）
UC-DAI スコア変化量	-6.10 ± 1.512 [2)] -4.85 ± 2.371 [3)]	— —	— —
排便回数スコアが 0 であった被験者の割合 [4)]	65.1%（198/294 例）	75.3%（165/219 例）	81.5%（189/232 例）
血便スコアが 0 であった被験者の割合 [4)]	80.6%（245/294 例）	81.3%（178/219 例）	85.3%（198/232 例）
S 状結腸内視鏡スコア改善 [5)]	77.6%（236/304 例）	81.3%（178/219 例）	81.9%（190/232 例）
S 状結腸内視鏡スコアが 0 であった被験者の割合 [4)]	45.1%（137/304 例）	58.9%（129/219 例）	59.5%（138/232 例）
PGA スコア改善 [5)]	80.3%（244/304 例）	82.2%（180/219 例）	84.9%（197/232 例）
PGA スコアが 0 であった被験者の割合 [4)]	70.4%（214/304 例）	74.9%（164/219 例）	78.0%（181/232 例）

1) 活動期相の投与 8 週時または維持期相の投与 12 ヵ月時で寛解であった被験者の割合
2) 先行試験のベースライン時から活動期相の投与 8 週時の UC-DAI スコア変化量（平均値 ± 標準偏差、n=210）
3) 活動期相のベースライン時から活動期相の投与 8 週時の UC-DAI スコア変化量（平均値 ± 標準偏差、n=209）
4) 活動期相の投与 8 週時もしくは中止時または維持期相の投与 12 ヵ月時もしくは中止時
5) 活動期相の投与 8 週時もしくは中止時または維持期相の投与 12 ヵ月時もしくは中止時のスコアが 1 以上減少した被験者の割合

Source: 表 2.7.6.25-9, 表 2.7.6.25-10, 表 2.7.6.25-11, 表 2.7.6.25-13, 表 2.7.6.25-14, 表 2.7.6.25-15, 表 2.7.6.25-16, 表 2.7.6.25-17, 表 2.7.6.25-18, 表 2.7.6.25-19

（2） SPD476-404 試験

維持期相における本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）の投与 6 ヵ月時および投与 12 ヵ月時の臨床的再燃を表 2.7.3-30 に示した。

維持期相の有効性解析集団において、主要評価項目について投与 6 ヵ月時の臨床的再燃が認められた被験者の割合は 23.5%（46/207 例）であった。副次評価項目について投与 12 ヵ月時の臨床的再燃が認められた被験者の割合は 35.6%（69/207 例）であった。服薬遵守率が 80～120%であった被験者の臨床的再燃は、投与 6 ヵ月時で 20.9%（33/158 例）、投与 12 ヵ月時で 31.2%（48/154 例）であった。一方、服薬遵守率が 80%未満であった被験者の臨床的再燃は、投与 6 ヵ月時で 36.1%（13/36 例）、投与 12 ヵ月時で 52.5%（21/40 例）であった。

表 2.7.3-30 維持期相の投与 6 ヵ月時および投与 12 ヵ月時における臨床的再燃
（SPD476-404 試験、維持期相の有効性解析集団）

		活動期からの移行群（N=56）	直接の組入れ群（N=151）	合計（N=207）
6 ヵ月時	再燃あり	12 (22.2)	34 (23.9)	46 (23.5)
	再燃なし	42 (77.8)	108 (76.1)	150 (76.5)
	不明	2	9	11
	臨床的再燃の両側 95%信頼区間	(11.1, 33.3)	(16.9, 31.0)	(17.5, 29.4)
12 ヵ月時	再燃あり	18 (32.7)	51 (36.7)	69 (35.6)
	再燃なし	37 (67.3)	88 (63.3)	125 (64.4)
	不明	1	12	13
	臨床的再燃の両側 95%信頼区間	(20.3, 45.1)	(28.7, 44.7)	(28.8, 42.3)

Source: 表 2.7.6.26-8, 表 2.7.6.26-10

（3） SPD476-409 試験

維持期相における本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）の投与 12 ヵ月時における完全寛解率を表 2.7.3-31 に示した。

維持期相の有効性解析対象集団において、主要評価項目である投与 12 ヵ月時の完全寛解率は、活動期からの移行時に完全寛解であった被験者群では 47.8%（87/182 例）、部分寛解であった被験者群では 26.0%（72/277 例）で、移行時部分寛解群に対する移行時完全寛解群のオッズ比は 2.61（両側 95%信頼区間：1.76, 3.87）で、統計学的に有意であった（p<0.001）。

維持期相の副次評価項目について、投与 12 ヵ月時の臨床的寛解率は移行時に完全寛解であった被験者群では 58.8%（107/182 例）、部分寛解であった被験者群では 40.4%（112/277 例）、投与 12 ヵ月時の粘膜治癒率は移行時に完全寛解であった被験者群では 76.4%（139/182 例）、部分寛解であった被験者群では 63.5%（176/277 例）であった。投与 12 ヵ月時の再燃までの期間は、被験者の再燃率が 50%未満であったため、比較できなかった。

表 2.7.3-31　投与 12 ヵ月時の完全寛解率（SPD476-409 試験、維持期相の有効性解析集団）

	移行時完全寛解群（N=182）	移行時部分寛解群（N=277）
Month 12		
完全寛解の被験者数；n（%）	87 (47.8)	72 (26.0)
比率の差（移行時完全寛解群－移行時部分寛解群）（%）		21.8
オッズ比（移行時完全寛解群／移行時部分寛解群）		2.61
オッズ比の両側 95%信頼区間		(1.76, 3.87)
p 値		<0.001

1：完全寛解（臨床的および内視鏡的寛解）は、modified UC-DAI スコアが 1 以下で、血便および排便回数スコアが 0、かつ内視鏡スコアがベースラインから 1 以上の減少と定義した。
2：部分寛解は、modified UC-DAI スコアが 3 以下で、血便および排便回数スコアの合計が 1 以下の完全寛解でない状態と定義した。
3：割合（%）は維持期相の有効性解析集団に組み入れた被験者数に基づき算出した。
4：Month 12 でデータに欠損がある被験者は無効例として扱った。
移行時完全寛解群：Month 0 で完全寛解であった被験者集団
移行時部分寛解群：Month 0 で部分寛解であった被験者集団
Source: 表 2.7.6.27-8

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

評価資料とした活動期 U33 試験、活動期 U31 試験および寛解期 U32 試験について、部分集団における有効性を検討した。活動期 U33 試験では PPS における投与期終了時における UC-DAI スコアの投与期開始時からの変化量を、活動期 U31 試験では FAS における投与期終了時における UC-DAI スコアの投与期開始時からの変化量を、寛解期 U32 試験では PPS における投与期間 48 週間における血便の非発現率を指標に検討した。部分集団による分析は人口統計学的特性（性別、年齢、体重）、喫煙歴、合併症、主な疾患特性（潰瘍性大腸炎の治療歴、投与期開始時の UC-DAI スコアなど）に関する項目について行った。

2.7.3.3.3.1　活動期における有効性を検討した試験

2.7.3.3.3.1.1　人口統計学的特性

活動期 U33 試験および活動期 U31 試験における人口統計学的特性別（性別、年齢、体重）の部分集団における UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時）の共分散分析の結果について、2.7.3.6 項（付録）の表 2.7.3-50 および表 2.7.3-54 に示した。

いずれの試験においても、性別、年齢、体重の部分集団と全集団との成績で異なる傾向は認められなかった。

2.7.3.3.3.1.2　喫煙歴、合併症、主な疾患特性

活動期 U33 試験および活動期 U31 試験における UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時）の共分散分析について、喫煙歴、合併症および潰瘍性大腸炎の治療歴別の部分集団における結果を 2.7.3.6 項（付録）の表 2.7.3-51 および表 2.7.3-55 に、投与期の併用薬の有無別の部分集

団における結果を 2.7.3.6 項(付録)の表 2.7.3-52 および表 2.7.3-56 に、投与期開始時の UC-DAI スコア別の結果を 2.7.3.6 項（付録）の表 2.7.3-53 および表 2.7.3-57 に示した。

いずれの試験においても、喫煙歴、合併症および潰瘍性大腸炎の治療歴別の部分集団と全集団との成績で異なる傾向は認められなかった。

（1） 潰瘍性大腸炎の病型

活動期 U33 試験の潰瘍性大腸炎の病型別の投与期終了時の UC-DAI スコア変化量(平均値 ± 標準偏差）は、初回発作型で本剤 4.8 g/日群（24 例）-3.6 ± 1.77、アサコール錠 3.6 g/日群（22 例）-3.1 ± 2.59 で、再燃寛解型で本剤 4.8 g/日群（110 例）-2.3 ± 2.55、アサコール錠 3.6 g/日群（107 例）-1.6 ± 2.59 であった。本剤 4.8 g/日群とアサコール錠 3.6 g/日群との差（両側 95%信頼区間）は、初回発作型で-0.8（-1.9 ~ 0.3)、再燃寛解型で-0.7（-1.4 ~ -0.1）であった。

活動期 U31 試験の潰瘍性大腸炎の病型別の投与期終了時の UC-DAI スコア変化量(平均値 ± 標準偏差）は、初回発作型で本剤 2.4 g/日群（16 例）-1.6 ± 2.13、本剤 4.8 g/日群（15 例）-3.2 ± 3.00、メサラジン 2.25 g/日群（18 例）-2.9 ± 2.86 で、再燃寛解型で本剤 2.4 g/日群（64 例）-2.0 ± 2.63、本剤 4.8 g/日群（62 例）-3.4 ± 2.34、メサラジン 2.25 g/日群（63 例）-2.2 ± 2.75 であった。メサラジン 2.25 g/日群との差（両側 95%信頼区間）は、初回発作型で本剤 2.4 g/日群 1.4（-0.4 ~ 3.2)、本剤 4.8 g/日群-0.3（-2.2 ~ 1.6)、再燃寛解型で本剤 2.4 g/日群 0.0（-0.9 ~ 0.9)、本剤 4.8 g/日群-1.5（-2.4 ~ 0.7）であった。

（2） 潰瘍性大腸炎の病変範囲

活動期 U33 試験の潰瘍性大腸炎の病変範囲別の投与期終了時の UC-DAI スコア変化量（平均値 ± 標準偏差）は、直腸炎型で本剤 4.8 g/日群（50 例）-2.7 ± 2.64、アサコール錠 3.6 g/日群（53 例）-0.7 ± 1.86、直腸炎型以外で本剤 4.8 g/日群（84 例）-2.5 ± 2.37、アサコール錠 3.6 g/日群（76 例）-2.6 ± 2.81 であった。本剤 4.8 g/日群とアサコール錠 3.6 g/日群との差（両側 95%信頼区間）は、直腸炎型で-1.9（-2.8 ~ -1.1)、直腸炎型以外で 0.1（-0.7 ~ 0.8）であった。

活動期 U31 試験の潰瘍性大腸炎の病変範囲別の投与期終了時の UC-DAI スコア変化量（平均値 ± 標準偏差）は、直腸炎型で本剤 2.4 g/日群（26 例）-2.0 ± 1.97、本剤 4.8 g/日群（33 例）-2.6 ± 2.25、メサラジン 2.25 g/日群（28 例）-2.1 ± 2.56 で、直腸炎型以外で本剤 2.4 g/日群（54 例）-1.9 ± 2.78、本剤 4.8 g/日群（44 例）-3.9 ± 2.50、メサラジン 2.25 g/日群（53 例）-2.5 ± 2.89 であった。メサラジン 2.25 g/日群との差（両側 95%信頼区間）は、直腸炎型で本剤 2.4 g/日群 0.0 (-1.3 ~ 1.2)、本剤 4.8 g/日群-0.6 (-1.9 ~ 0.6)、直腸炎型以外で本剤 2.4 g/日群 0.5 (-0.5 ~ 1.6)、本剤 4.8 g/日群-1.7（-2.7 ~ -0.6）であった。

（3） 投与期開始時の UC-DAI スコア

活動期 U33 試験の投与期開始時の UC-DAI スコア別の投与期終了時の UC-DAI スコア変化量（平均値 ± 標準偏差）は投与期開始時の UC-DAI スコアが「3-5」で本剤 4.8 g/日群（56 例）-1.6 ± 2.23、アサコール錠 3.6 g/日群(52 例) -1.5 ± 1.83、投与期開始時の UC-DAI スコアが「6-8」

で本剤 4.8 g/日群（78 例）-3.3 ± 2.40、アサコール錠 3.6 g/日群（77 例）-2.1 ± 3.06 であった。本剤 4.8 g/日群とアサコール錠 3.6 g/日群との差（両側 95%信頼区間）は、投与期開始時の UC-DAI スコアが「3-5」で-0.1（-0.9 ~ 0.6）、投与期開始時の UC-DAI スコアが「6-8」で-1.1（-2.0 ~ -0.3）であった。

活動期 U31 試験の投与期開始時の UC-DAI スコア別の投与期終了時の UC-DAI スコア変化量（平均値 ± 標準偏差）は、投与期開始時の UC-DAI スコアが「4-5」で本剤 2.4 g/日群（32 例）-1.4 ± 2.18、本剤 4.8 g/日群（27 例）-2.3 ± 1.51、メサラジン 2.25 g/日群（21 例）-1.5 ± 1.99 で、投与期開始時の UC-DAI スコアが「6-8」で本剤 2.4 g/日群（36 例）-2.1 ± 2.70、本剤 4.8 g/日群（45 例）-3.6 ± 2.28、メサラジン 2.25 g/日群（46 例）-2.3 ± 2.73 で、投与期開始時の UC-DAI スコアが「9-10」で本剤 2.4 g/日群（12 例）-2.5 ± 2.88、本剤 4.8 g/日群（5 例）-6.4 ±4.83、メサラジン 2.25 g/日群（13 例）-4.1 ± 3.48 であった。メサラジン 2.25 g/日群との差（両側 95%信頼区間）は、投与期開始時の UC-DAI スコアが「4-5」で本剤 2.4 g/日群 0.0（-1.2 ~ 1.2）、本剤 4.8 g/日群-0.9（-1.9 ~ 0.2）、投与期開始時の UC-DAI スコアが「6-8」で本剤 2.4 g/日群 0.2（-1.0 ~ 1.4）、本剤 4.8 g/日群-1.3（-2.4 ~ -0.3）、投与期開始時の UC-DAI スコアが「9-10」で本剤 2.4 g/日群 1.6（-1.0 ~ 4.2）、本剤 4.8 g/日群-2.8（-6.7 ~ 1.2）であった。

2.7.3.3.3.2 寛解期における有効性を検討した試験

2.7.3.3.3.2.1 人口統計学的特性

寛解期 U32 試験における血便の非発現率について、人口統計学的特性別を 2.7.3.6 項（付録）の表 2.7.3-58 に示した。

性別、年齢、体重の部分集団と全集団との成績で異なる傾向は認められなかった。

2.7.3.3.3.2.2 喫煙歴、合併症、主な疾患特性

寛解期 U32 試験における血便の非発現率について、喫煙歴、合併症および潰瘍性大腸炎の治療歴別を 2.7.3.6 項（付録）の表 2.7.3-59 に、投与期の併用薬の有無別を 2.7.3.6 項（付録）の表 2.7.3-60 に、活動期 U31 試験からの移行別・現在の寛解維持期間別を 2.7.3.6 項（付録）の表 2.7.3-61 に、投与期開始時の UC-DAI スコア別を 2.7.3.6 項（付録）の表 2.7.3-62 に示した。

本剤 2.4 g/日群およびメサラジン 2.25 g/日群ともに活動期 U31 試験から移行した症例で血便の非発現率が低い傾向が認められたことを除き、いずれの部分集団についても全集団との成績に明らかな違いは認められなかった。

（1） 潰瘍性大腸炎の病型

血便の非発現率について、初回発作型では本剤 2.4 g/日群（18 例）83.3%、メサラジン 2.25 g/日群（15 例）80.0%で、再燃寛解型では本剤 2.4 g/日群（81 例）85.2%、メサラジン 2.25 g/日群（82 例）76.8%であった。本剤 2.4 g/日群とメサラジン 2.25 g/日群の差（両側 95%信頼区間）は、初回発作型で 3.3（-23.2 ~ 29.9）、再燃寛解型で 8.4（-3.6 ~20.3）であった。

（2） 現在の寛解維持期間

血便の非発現率について、現在の寛解維持期間が 3 ヵ月未満では本剤 2.4 g/日群（13 例）69.2%、メサラジン 2.25 g/日群（15 例）40.0%、3 ヵ月以上 6 ヶ月未満では本剤 2.4 g/日群（9 例）66.7%、メサラジン 2.25 g/日群（12 例）75.0%、6 ヶ月以上 12 ヵ月未満では本剤 2.4 g/日群（28 例）82.1%、メサラジン 2.25 g/日群（19 例）84.2%、12 ヵ月以上 24 ヶ月未満では本剤 2.4 g/日群（20 例）85.0%、メサラジン 2.25 g/日群（26 例）92.3%、24 ヵ月以上では本剤 2.4 g/日群（28 例）100%、メサラジン 2.25 g/日群（28 例）82.1%であった。本剤 2.4 g/日群とメサラジン 2.25 g/日群の差（両側 95%信頼区間）は、現在の寛解維持期間が 3 ヵ月未満では 29.2（-6.0～64.5）、3 ヶ月以上 6 ヵ月未満では-8.3（-47.7 ~31.0）、6 ヶ月以上 12 ヶ月未満では-2.1（-23.7 ~19.6）、12 ヶ月以上 24 ヵ月未満では-7.3（-26.0～11.4）、24 ヶ月以上では 17.9（3.7～32.0）であった。

（3） 投与期開始時の UC-DAI スコア

血便の非発現率について、投与期開始時の UC-DAI スコアが「0」では本剤 2.4 g/日群（45 例）91.1%、メサラジン 2.25 g/日群（47 例）80.9%で、「1」では本剤 2.4 g/日群（23 例）87.0%、メサラジン 2.25 g/日群（28 例）78.6%で、「2」では本剤 2.4 g/日群（31 例）74.2%、メサラジン 2.25 g/日群（25 例）72.0%であった。本剤 2.4 g/日群とメサラジン 2.25 g/日群の差（両側 95%信頼区間）は、投与期開始時の UC-DAI スコアが「0」では 10.3（-3.7 ~24.2）、「1」では 8.4（-12.1 ~28.9）、「2」では 2.2（-21.2 ~25.6）であった。

（4） 活動期 U31 試験からの移行別

血便の非発現率について、活動期 U31 試験からの移行例（以下、移行例）では本剤 2.4 g/日群（5 例）60.0%、メサラジン 2.25 g/日群（6 例）16.7%で、活動期 U31 試験から移行していない症例（以下、非移行例）では本剤 2.4 g/日群（94 例）86.2%、メサラジン 2.25 g/日群（94 例）81.9%であり、非移行例に比べ移行例で顕著に血便の非発現率が低い傾向が認められた。

移行例と非移行例の被験者背景の違いを検討したところ、移行例では「現在の寛解維持期間」がいずれの症例も「3 ヵ月未満」と短く、「開始時の UC-DAI スコア」の平均値は 1.2 であり、非移行例の 0.8 に比べ大きい傾向があった。非移行例では、「現在の寛解維持期間」が短い集団および「開始時の UC-DAI スコア」が大きい集団では血便の非発現率が低い傾向があった。また、移行例では「前観察期の潰瘍性大腸炎に対する併用薬・療法」が「ペンタサ®錠 1.5 g/日以下」であった症例がいなかったが、非移行例では「ペンタサ®錠 1.5 g/日以下」の集団における血便の非発現率は高い傾向があった。（2.7.6.17.2.2.6.1 項参照）。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本剤の推奨用法・用量（案）を以下に示す。

通常、成人にはメサラジンとして 1 日 1 回 2,400 mg を食後経口投与する。活動期は、通常、成人にはメサラジンとして 1 日 1 回 4,800 mg を食後経口投与するが、患者の状態により適宜減量する。

2.7.3.4.1 薬物動態

国内第 I 相試験（以後は N11 試験と表記）では本剤 2.4 g/日および 4.8 g/日（1 日 1 回）の空腹時単回投与で持続的吸収が確認され、投与 24 時間後においても血漿中 5-ASA 濃度が継続して認められた（2.7.2 項参照）。海外臨床試験（SPD476-105 試験）では本剤 2.4 g/日および 4.8 g/日（1 日 1 回）の食後単回投与で持続的吸収が確認され、投与 24 時間後においても血漿中 5-ASA 濃度が継続して認められた（2.7.2 項参照）。海外臨床試験（SPD476-106 試験）では本剤 1.2g/日、本剤 2.4 g/日および 4.8 g/日（1 日 1 回）の空腹時単回投与で持続的吸収が確認され、投与 24 時間後においても血漿中 5-ASA 濃度が継続して認められた（2.7.2 項参照）。

N11 試験での本剤 2.4 g/日および 4.8 g/日の 1 日 1回投与における血漿中曝露量（C_{max}, AUC）は、ペンタサ®錠（1 日 3 回または 1 日 2 回）およびアサコール®錠（1 日 3 回）の血漿中曝露量と比べて大きく異なるものではなかった（2.7.2 項参照）。

N11 試験では食事により本剤の血漿中曝露量がわずかに増加する傾向が認められたものの、血漿中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度の平均値の推移、尿中排泄率および吸収率に食事による著しい影響は認められなかった（2.7.1 項参照）。

2.7.3.4.2 有効性

2.7.3.4.2.1 活動期の有効性

活動期 U33 試験では軽症から中等症の活動期の潰瘍性大腸炎患者を対象に、主要評価項目である投与期終了時における投与開始時からの UC-DAI スコア変化量について本剤 4.8g/日（1 日 1 回）投与のアサコール錠 3.6 g/日（1 日 3 回）投与に対する非劣性が検証された。また、治験実施計画書の規定に従い、本剤 4.8g/日（1 日 1 回）投与のアサコール錠 3.6 g/日（1 日 3 回）投与に対する優越性も確認された（2.7.3.3.2.1.1 項参照）。副次評価項目の寛解、臨床的寛解、内視鏡的寛解、改善および UC-DAI を構成する各スコアの変化量の成績は、主要評価項目を支持するものであった。また、投与期開始時の UC-DAI スコア、病型、病変範囲を含むいずれの部分集団も全体と同様の成績であった。

活動期 U31 試験では、主要評価項目である投与期終了時における投与開始時からの UC-DAI スコア変化量について、本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与のメサラジン 2.25 g/日（1 日 3回）投与に対する非劣性は検証されなかった。副次評価項目である寛解、臨床的寛解、内視鏡的寛解、改善および UC-DAI を構成する各スコアの変化量について、本剤 2.4 g/日投与はメサラジン

2.25 g/日投与に対し同程度であり、主要評価項目および副次評価項目の成績を総合的に評価すると本剤 2.4g/日（1 日 1 回）投与はメサラジン 2.25 g/日（1 日 3回）投与と同程度の寛解導入効果が示唆された。本剤 4.8g/日（1 日 1 回）投与は、主要評価項目において本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与およびメサラジン 2.25 g/日（1 日 3 回）投与に比べ高い傾向であった。また、副次評価項目の成績は、主要評価項目と同様の傾向であった。また、投与期開始時の UC-DAI スコア、病型、病変範囲を含むいずれの部分集団も全体と同様の成績であった。

2 つの海外臨床試験（SPD476-301 試験、SPD476-302 試験）では、主要評価項目である投与 8 週時における寛解率について本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群はプラセボ群と比較して統計学的に有意であった（2.7.3.3.2.1.2 項参照）。

2.7.3.4.2.2 寛解期の有効性

寛解期 U32 試験（2.7.3.3.2.2.1 項参照）では、主要評価項目である血便の非発現率について本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与のメサラジン 2.25 g/日（1 日 3回）投与に対する非劣性が検証された。また、副次評価項目である血便の非発現期間、再燃、UC-DAI スコア変化量の成績は、主要評価項目の成績を支持するものであった。

海外臨床試験（SPD476-304 試験）では、主要評価項目である投与 6 ヵ月時の内視鏡的寛解について本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与の Asacol® 1.6 g/日（1 日 2 回）投与に対する非劣性が検証された（2.7.3.3.2.2.2 項参照）。また、海外臨床試験（SPD476-306 試験）では、主要評価項目である投与 12 ヵ月時の臨床的寛解について本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与と Asacol® 2.4 g/日（1 日 2 回）投与は同程度の有効性を示した（2.7.3.3.2.2.2 項参照）。

海外臨床試験（SPD476-303 試験）では、本剤 2.4g/日（1 日 1 回）投与あるいは本剤 2.4g/日（1 日 2 回）投与の維持期相での投与 12 ヵ月時の寛解率および非再燃率は、本剤 2.4g/日（1 日 1 回）群では 64.4%および 88.1%、本剤 2.4 g/日（1 日 2 回）群では 68.5%および 92.2%であった（2.7.3.3.2.3.1 項参照）。海外臨床試験（SPD476-404 試験）では、本剤 2.4g/日（1 日 1 回）投与の維持期相での投与 6 ヵ月あるいは投与 12 ヵ月時の臨床的再燃率はそれぞれ 23.5%、35.6%であった（2.7.3.3.2.3.1 項参照）。海外臨床試験（SPD476-409 試験）では、本剤 2.4g/日（1 日 1 回）投与の維持期相での投与 12 ヵ月時の完全寛解率は、活動期からの移行時に完全寛解であった被験者群では 47.8%、部分寛解であった被験者群では 26.0%であった（2.7.3.3.2.3.1 項参照）。

2.7.3.4.3 安全性

潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内臨床試験（活動期 U31 試験、活動期 U33 試験および寛解期 U32 試験）において、本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）および 4.8 g/日（1 日 1 回）投与に発現した有害事象および副作用の頻度や種類は、対照薬である既存の経口 5-ASA 製剤（メサラジン 2.25 g/日およびアサコール錠 3.6 g/日）と特段異なるものではなかった。本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）および 4.8 g/日（1 日 1 回）投与に用量依存的な有害事象および副作用の発現率の上昇や種類、重症度の違いは認められなかった（2.7.4 項参照）。

国内臨床試験で報告された安全性情報の特徴は、本剤の海外臨床試験および既存の経口5-ASA 製剤での報告の範囲内であった（2.7.4 項参照）。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

SPD476-301 試験および SPD476-302 試験の非寛解例が組み入れられた SPD476-303 試験の活動期相では、本剤 4.8g/日（1 日 2 回）をさらに 8 週間投与し、59.5%の被験者で寛解が得られた（2.7.3.3.2.3.1 項参照）。

寛解期 U32 試験（投与期間：48 週間）における本剤 2.4 g/日群の成績は、主要評価項目である血便について、その非発現率は 84.8%（84/99 例）、副次的評価項目である再燃について、その発現率は 13.1%（13/99 例）であった。血便の非発現率は投与期間に応じて徐々に低下したものの、一定の期間を超えることで大幅に血便の発現が多くなる傾向は認められなかった。本剤 2.4 g/日群の 83.0%（83/100 例）が試験を完了し、潰瘍性大腸炎（有害事象）により治験を中止した被験者の割合は 7.0%（7/100 例）と少数であった。

海外臨床試験（SPD476-304 試験）では、主要評価項目である投与 6 ヵ月時の内視鏡的寛解について本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与の Asacol® 1.6 g/日（1 日 2 回）投与に対する非劣性が検証された（2.7.3.3.2.2.2 項参照）。また、海外臨床試験（SPD476-306 試験）では、主要評価項目である投与 12 ヵ月時の臨床的寛解について本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与と Asacol® 2.4 g/日（1 日 2 回）投与は統計学的に有意ではなかった（2.7.3.3.2.2.2 項参照）。

海外臨床試験（SPD476-303 試験）では、本剤 2.4g/日（1 日 1 回）投与あるいは本剤 2.4g/日（1 日 2 回）投与の維持期相での投与 12 ヵ月時の寛解率および非再燃率は、いずれの投与群もそれぞれ約 65%、約 90%であった（2.7.3.3.2.3.1 項参照）。海外臨床試験（SPD476-404 試験）では、本剤 2.4g/日（1 日 1 回）投与の維持期相での投与 6 ヵ月あるいは投与 12 ヵ月時の臨床的再燃率はそれぞれ 23.5%（46/207 例）、35.6%（69/207 例）であった（2.7.3.3.2.3.1 項参照）。海外臨床試験（SPD476-409 試験）では、本剤 2.4g/日（1 日 1 回）投与の維持期相での投与 12 ヵ月時の完全寛解率は、活動期からの移行時に完全寛解であった被験者群では 47.8%（87/182 例）、部分寛解であった被験者群では 26.0%（72/277 例）であった（2.7.3.3.2.3.1 項参照）。

2.7.3.6 付録

表 2.7.3-32 活動期における有効性を検討した試験の主な成績（評価資料）

試験番号	投与期間	投与群	解析対象例数	UC-DAI スコア変化量（終了時）	寛解 1)（%）（終了時）	臨床的寛解 2)（%）（終了時）	内視鏡的寛解 3)（%）（終了時）	改善 4)（%）（終了時）
MD090111U31	8週間	本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）	85（FAS）	-1.9（n=80）	31.8	31.8	10.6	54.1
		本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）	81（FAS）	-3.3（n=77）	45.7	38.3	19.8	77.8
		メサラジン 2.25 g/日（1 日 3 回）	85（FAS）	-2.4（n=81）	28.2	20.0	14.1	57.6
MD090111U33	8週間	本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）	136（PPS）	-2.6（n=134）	43.4	41.2	19.1	63.2
		アサコール錠 3.6 g/日（1 日 3 回）	131（PPS）	-1.8（n=129）	30.5	30.5	13.7	54.2

1) 寛解：投与期終了時に UC-DAI スコアが 2 以下、かつ血便スコアが 0
2) 臨床的寛解：投与期終了時の血便スコアが 0、かつ排便回数スコアが 0
3) 内視鏡的寛解：投与期終了時の内視鏡スコアが 0
4) 改善：投与期終了時の UC-DAI スコアが投与期開始時から 2 以上改善

Source: 5.3.5.1.1 表 11.4-2, 表 11.4-5, 表 11.4-6, 表 11.4-7, 表 11.4-8, 5.3.5.1.3 表 11.4-1, 表 11.4-4, 表 11.4-5, 表 11.4-7, 表 11.4-8

表 2.7.3-33　活動期における有効性を検討した試験の主な成績（参考資料）（1）

試験番号	投与期間	投与群	解析対象例数（ITTまたは評価可能集団）	寛解[1]（%）（投与8週時）	臨床的改善[2]（%）（投与8週時）	臨床的寛解[3]（%）（投与8週時）	UC-DAIスコア変化量（終了時）	S状結腸内視鏡スコア改善[4]（%）（終了時）
SPD476-301	8週間	本剤2.4 g/日（1日2回）	88	34.1	55.7	37.5	-2.71[5]	64.8
		本剤4.8 g/日（1日1回）	89	29.2	59.6	32.6	-3.46[5]	71.9
		プラセボ	85	12.9	25.9	18.8	-0.79[5]	36.5
SPD476-302	8週間	本剤2.4 g/日（1日1回）	84	40.5	60.7	41.7	-3.34[5]（n=82）	70.2
		本剤4.8 g/日（1日1回）	85	41.2	64.7	41.2	-3.58[5]（n=84）	76.5
		プラセボ	86	22.1	39.5	22.1	-1.94[5]（n=78）	41.9
		Asacol® 2.4 g/日（1日3回）	86	32.6	55.8	33.7	-3.11[5]（n=82）	60.5
SPD476-202	8週間	本剤1.2 g/日（1日1回）	12	0			-1.15（n=11）	-0.5[6]（n=11）
		本剤2.4 g/日（1日1回）	13	31	—	—	-3.44	-0.8[6]
		本剤4.8 g/日（1日1回）	11	18			-3.97	-1.3[6]

1) 寛解：UC-DAIスコアが1以下、血便スコアと排便回数スコアがいずれも0、かつS状結腸内視鏡スコアが1以上減少
2) 臨床的改善：ベースラインからUC-DAIスコアが3以上減少
3) 臨床的寛解：排便回数および血便スコアが共に0
4) S状結腸内視鏡スコア改善：ベースラインからS状結腸内視鏡スコアが改善
5) ベースラインからの変化量の最小二乗平均値
6) ベースラインからの変化量の平均値

Source: 表 2.7.6.19-7, 2.7.6.19.2.2 項, 表 2.7.6.19-10, 表 2.7.6.19-13, 表 2.7.6.20-7, 表 2.7.6.20-8, 2.7.6.20.2.2 項, 表 2.7.6.20-10, 表 2.7.6.20-13, 表 2.7.6.21-7, 表 2.7.6.21-8, 表 2.7.6.21-11

表 2.7.3-34　活動期における有効性を検討した試験の主な成績（参考資料）（2）

試験番号	投与期間	投与群	解析対象例数（ITT）	臨床的寛解[1]（%）（投与8週時）	内視鏡的寛解[2]（%）（投与8週時）	組織学的寛解[3]（%）（終了時）
SPD476-201	8週間	本剤3.6 g/日（1日3回）	40	60.0	45.0	15.0
		Asacol®enema 4.0 g/日（1日1回）	38	50.0	36.8	7.9

1) 臨床的寛解：Clinical Activity Index（CAI）が4以下
2) 内視鏡的寛解：Rachmilewitzの Endoscopic Index（EI）が2以下
3) 組織学的寛解：Florenのスコアが1（正常な粘膜）

Source:2.7.6.22.2.2 項

表 2.7.3-35 寛解期における有効性を検討した試験の主な成績（評価資料）

試験番号	投与期間	投与群	解析対象例数（PPS）	血便の非発現 [1]（%）	血便の非発現率のハザード比	再燃 [2]（%）（終了時）	UC-DAIスコア変化量の平均値（終了時）
MD090111U32	48週間	本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）	99	84.8	0.677	13.1	0.5（n=92）
		メサラジン 2.25 g/日（1 日 3 回）	100	78.0		18.0	0.6（n=95）

1) 2 次登録日から終了時までのすべての評価（規定外来院を含む）において血便スコアが 0
2) 再燃：UC-DAI スコア 3 以上、かつ血便スコアが 1 以上
Source: 5.3.5.1.2 表 11.4-1, 表 11.4-3, 表 11.4-4, 表 11.4-8

表 2.7.3-36 寛解期における有効性を検討した試験の主な成績（参考資料）（1）

試験番号	投与期間	投与群	解析対象例数（PP）	内視鏡的寛解 [1]（%）（投与 6 ヵ月時）	再燃 [2]（%）（終了時）	臨床的寛解 [3]（%）（投与 6 カ月時）	modified UC-DAIスコア変化量（終了時）
SPD476-304	6 ヵ月	本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）	343	83.7	12.8	69.7	0.64
		Asacol® 1.6 g/日（1 日 2 回）	336	81.5	14.6	69.3	0.80

1) 内視鏡的寛解：内視鏡スコアが 1 以下
2) 再燃：有効性の欠如による治験の中止
3) 臨床的寛解：症状スコア（血便スコアおよび排便回数スコア）が 0
Source: 表 2.7.6.23-7, 表 2.7.6.23-9, 表 2.7.6.23-10, 表 2.7.6.23-12

表 2.7.3-37 寛解期における有効性を検討した試験の主な成績（参考資料）（2）

試験番号	投与期間	投与群	解析対象例数（mITT）	臨床的寛解 [1]（%）（投与 12 ヵ月時）	臨床的寛解かつ内視鏡的寛解 [2]（%）（投与 12 ヵ月時）
SPD476-306	12 ヵ月	本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）	156	68.0	60.9
		Asacol® 2.4 g/日（1 日 2 回）	167	65.9	61.7

1) 臨床的寛解：UC-DAI スコアが 1 以下
2) 内視鏡的寛解：内視鏡スコアが 0
Source: 表 2.7.6.24-7, 表 2.7.6.24-12

表 2.7.3-38　有効性を検討したその他長期投与試験の主な成績（参考資料）（1）

試験番号	投与期間	投与群	解析対象例数（有効性解析集団）	寛解[1]（%）		UC-DAI スコア変化量[2]（終了時）
				投与 8 週時（Visit A3）	投与 12 ヵ月時（Visit M6）	
SPD476-303	活動期相　8 週間	本剤 4.8 g/日（1 日 2 回）	304	59.5	—	-3.91（n=286）
	維持期相　12 ヵ月	本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）	219	—	64.4	1.01（n=207）
		本剤 2.4 g/日（1 日 2 回）	232	—	68.5	0.66（n=222）

1) 寛解：UC-DAI スコアが 1 以下、血便スコアと排便回数スコアがいずれも 0、かつ S 状結腸内視鏡スコアが 1 以上減少
2) SPD476-303 試験の活動期相の Visit A1（Month 0）または維持期相の Visit M1（Month 0）からの UC-DAI スコア変化量の平均値

Source: 2.7.6.25.2.2.2 項, 表 2.7.6.25-9, 表 2.7.6.25-10, 表 2.7.6.25-11, 表 2.7.6.25-12

表 2.7.3-39　有効性を検討したその他長期投与試験の主な成績（参考資料）（2）

試験番号	投与期間	投与群	解析対象例数（有効性解析集団）	臨床的再燃[1]（%）（投与 6 ヵ月時）	臨床的寛解[2]（%）		内視鏡的寛解[3]（%）（Month 12）
					2 ヵ月間の活動期相の終了時（Visit A3）	投与 12 ヵ月時（Visit M5）	
SPD476-404	活動期相　8 週間	本剤 2.4～4.8 g/日（1 日 1 回）	106[4]	—	50.9	—	—
	維持期相　12 ヵ月	本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）	207	23.5	—	80.2	93.9

1) 臨床的再燃：1 日あたりの排便回数が正常よりも 4 回以上多く、かつ切迫感、腹痛または血便のいずれかの症状を伴う
2) 臨床的寛解：血便スコアおよび排便回数スコアがいずれも 0
3) 内視鏡的寛解：内視鏡スコアが 1 以下
4) 有効性解析集団のうち、2 ヶ月間の活動期相の終了時点において血便および排便回数スコアが得られた被験者数

Source: 表 2.7.6.26-8, 2.7.6.26.2.2.4 項, 表 2.7.6.26-13, 表 2.7.6.26-14

表 2.7.3-40　有効性を検討したその他長期投与試験の主な成績（参考資料）（3）

試験番号	投与期間	投与群	解析対象群	解析対象例数（有効性解析集団）	完全寛解（%）（活動期終了時または投与12ヵ月時）	臨床的寛解[3]（%）（投与12ヵ月時）	再燃[4]（%）（投与12ヵ月時）	粘膜治癒[5]（%）（投与12ヵ月時）
SPD476-409	活動期相　8週間	本剤 4.8 g/日（1日1回）	－	717	25.9	－	－	－
	維持期相　12ヵ月	本剤 2.4 g/日（1日1回）	移行時完全寛解[1]群	182	47.8	58.8	6.0	76.4
			移行時部分寛解[2]群	277	26.0	40.4	10.5	63.5

1) 完全寛解：modified UC-DAI スコアが 1 以下で、血便および排便回数スコアが 0、かつ内視鏡スコアがベースラインから 1 以上の減少
2) 部分寛解：modified UC-DAI スコアが 3 以下で、血便および排便回数スコアの合計が 1 以下の完全寛解でない状態
3) 臨床的寛解：排便回数スコアおよび血便スコアが共に 0
4) 再燃：潰瘍性大腸炎に対する代替療法（手術を含む）を必要とする状態
5) 粘膜治癒：内視鏡スコアが 1 以下

Source: 表 2.7.6.27-1, 表 2.7.6.27-8, 表 2.7.6.27-9, 2.7.6.27.2.2.3 項, 表 2.7.6.27-10, 表 2.7.6.27-12

表 2.7.3-41 人口統計学的特性（活動期 U33 試験）（1/2）

解析対象集団：PPS

		MD-0901 4.8g/日群 (136例)		アサコール錠 3.6g/日群 (131例)		投与群 全体 (267例)		p値
性								
例数(%)	男性	83	(61.0)	70	(53.4)	153	(57.3)	p=0.210 [1)]
	女性	53	(39.0)	61	(46.6)	114	(42.7)	
年齢(歳)								
例数		136		131		267		p=0.199 [2)]
平均値		41.1		43.1		42.1		
標準偏差		11.27		12.97		12.15		
最大値		75		72		75		
中央値		40.0		41.0		41.0		
最小値		16		16		16		
例数(%)	65歳未満	131	(96.3)	120	(91.6)	251	(94.0)	p=0.104 [1)]
	65歳以上	5	(3.7)	11	(8.4)	16	(6.0)	
	16歳-19歳	1	(0.7)	2	(1.5)	3	(1.1)	p=0.296 [1)]
	20歳-29歳	20	(14.7)	17	(13.0)	37	(13.9)	
	30歳-39歳	45	(33.1)	32	(24.4)	77	(28.8)	
	40歳-49歳	39	(28.7)	46	(35.1)	85	(31.8)	
	50歳-59歳	22	(16.2)	16	(12.2)	38	(14.2)	
	60歳-64歳	4	(2.9)	7	(5.3)	11	(4.1)	
	65歳以上	5	(3.7)	11	(8.4)	16	(6.0)	
身長(cm)								
例数		136		131		267		p=0.231 [2)]
平均値		165.71		164.36		165.05		
標準偏差		8.902		9.421		9.168		
最大値		187.3		188.2		188.2		
中央値		166.00		163.70		165.00		
最小値		143.0		146.0		143.0		

表 2.7.3-41 人口統計学的特性（活動期 U33 試験）（2/2）

解析対象集団：PPS

		MD-0901 4.8g/日群 (136例)		アサコール錠 3.6g/日群 (131例)		投与群 全体 (267例)		p値
体重(kg)								
例数		136		131		267		p=0.243 2)
平均値		62.43		60.74		61.60		
標準偏差		12.086		11.464		11.793		
最大値		99.7		103.0		103.0		
中央値		60.10		58.00		59.50		
最小値		37.3		39.3		37.3		
例数(%)	50kg未満	18	(13.2)	19	(14.5)	37	(13.9)	p=0.753 1)
	50kg以上60kg未満	49	(36.0)	51	(38.9)	100	(37.5)	
	60kg以上70kg未満	32	(23.5)	34	(26.0)	66	(24.7)	
	70kg以上80kg未満	25	(18.4)	20	(15.3)	45	(16.9)	
	80kg以上	12	(8.8)	7	(5.3)	19	(7.1)	

1) χ^2検定

2) t検定

Source: 5.3.5.1.3 表 11.2-1

表 2.7.3-42 喫煙歴、合併症および潰瘍性大腸炎の治療歴（活動期 U33 試験）（1/4）

解析対象集団：PPS

		MD-0901 4.8g/日群 (136例)		アサコール錠 3.6g/日群 (131例)		投与群 全体 (267例)		p値
喫煙歴								
例数(%)	なし	77	(56.6)	71	(54.2)	148	(55.4)	p=0.831 1)
	現在あり	19	(14.0)	17	(13.0)	36	(13.5)	
	過去にあり	40	(29.4)	43	(32.8)	83	(31.1)	
合併症の有無								
例数(%)	なし	28	(20.6)	30	(22.9)	58	(21.7)	p=0.647 1)
	あり	108	(79.4)	101	(77.1)	209	(78.3)	
潰瘍性大腸炎の治療歴の詳細								
病型								
例数(%)	初回発作型	26	(19.1)	23	(17.6)	49	(18.4)	p=0.742 1)
	再燃寛解型	110	(80.9)	108	(82.4)	218	(81.6)	
	慢性持続型	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
	急性劇症型	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
発症からの期間(年)								
例数		136		131		267		p=0.645 2)
平均値		6.11		6.51		6.30		
標準偏差		7.083		7.047		7.055		
最大値		34.6		34.0		34.6		
中央値		3.82		4.50		4.17		
最小値		0.0		0.0		0.0		
例数(%)	1年未満	38	(27.9)	31	(23.7)	69	(25.8)	p=0.625 1)
	1年以上2年未満	13	(9.6)	16	(12.2)	29	(10.9)	
	2年以上3年未満	13	(9.6)	7	(5.3)	20	(7.5)	
	3年以上4年未満	6	(4.4)	8	(6.1)	14	(5.2)	
	4年以上5年未満	8	(5.9)	11	(8.4)	19	(7.1)	
	5年以上	58	(42.6)	58	(44.3)	116	(43.4)	
	不明	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
病変範囲による分類								
例数(%)	直腸炎型	50	(36.8)	54	(41.2)	104	(39.0)	p=0.455 1)
	直腸炎型以外	86	(63.2)	77	(58.8)	163	(61.0)	
	直腸炎型	50	(36.8)	54	(41.2)	104	(39.0)	p=0.601 1)
	左側大腸炎型	64	(47.1)	61	(46.6)	125	(46.8)	
	全大腸炎型	21	(15.4)	14	(10.7)	35	(13.1)	
	右側大腸炎型	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
	区域性大腸炎型	1	(0.7)	2	(1.5)	3	(1.1)	

表 2.7.3-42 喫煙歴、合併症および潰瘍性大腸炎の治療歴（活動期 U33 試験）(2/4)

解析対象集団：PPS

		MD-0901 4.8g/日群 (136例)		アサコール錠 3.6g/日群 (131例)		投与群 全体 (267例)		p値
病変範囲の診断方法								
例数(%)	全大腸内視鏡検査	111	(81.6)	111	(84.7)	222	(83.1)	p=0.497 1)
	S状結腸内視鏡検査	25	(18.4)	20	(15.3)	45	(16.9)	
	直腸内視鏡検査	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
	注腸X線検査	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
重症度								
例数(%)	軽症	38	(27.9)	51	(38.9)	89	(33.3)	p=0.057 1)
	中等症	98	(72.1)	80	(61.1)	178	(66.7)	
	重症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
再燃回数(回)								
例数		136		131		267		p=0.640 2)
平均値		1.7		1.6		1.7		
標準偏差		1.52		1.23		1.38		
最大値		11		6		11		
中央値		2.0		1.0		1.0		
最小値		0		0		0		
例数(%)	0回	26	(19.1)	23	(17.6)	49	(18.4)	p=0.953 1)
	1回	41	(30.1)	44	(33.6)	85	(31.8)	
	2回	37	(27.2)	34	(26.0)	71	(26.6)	
	3回	22	(16.2)	21	(16.0)	43	(16.1)	
	4回	6	(4.4)	6	(4.6)	12	(4.5)	
	5回	1	(0.7)	2	(1.5)	3	(1.1)	
	6回	1	(0.7)	1	(0.8)	2	(0.7)	
	7回	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)	
	8回	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
	9回	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
	10回	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
	11回	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)	
例数(%)	0回	26	(19.1)	23	(17.6)	49	(18.4)	p=0.926 1)
	1-2回	78	(57.4)	78	(59.5)	156	(58.4)	
	3回以上	32	(23.5)	30	(22.9)	62	(23.2)	

表 2.7.3-42 喫煙歴、合併症および潰瘍性大腸炎の治療歴（活動期 U33 試験）(3/4)

解析対象集団：PPS

		MD-0901 4.8g/日群 (136例)		アサコール錠 3.6g/日群 (131例)		投与群 全体 (267例)		p値
現在の活動期の症状発現からの期間(月)								
例数		136		131		267		p=0.406 2)
平均値		2.19		2.53		2.36		
標準偏差		2.946		3.774		3.376		
最大値		26.9		30.5		30.5		
中央値		1.30		1.47		1.40		
最小値		0.0		0.0		0.0		
例数(%)	1ヶ月未満	55	(40.4)	46	(35.1)	101	(37.8)	p=0.315 1)
	1ヶ月以上2ヶ月未満	27	(19.9)	32	(24.4)	59	(22.1)	
	2ヶ月以上3ヶ月未満	28	(20.6)	18	(13.7)	46	(17.2)	
	3ヶ月以上4ヶ月未満	7	(5.1)	16	(12.2)	23	(8.6)	
	4ヶ月以上5ヶ月未満	6	(4.4)	5	(3.8)	11	(4.1)	
	5ヶ月以上6ヶ月未満	3	(2.2)	4	(3.1)	7	(2.6)	
	6ヶ月以上	10	(7.4)	10	(7.6)	20	(7.5)	
例数(%)	2ヶ月未満	82	(60.3)	78	(59.5)	160	(59.9)	p=0.999 1)
	2ヶ月以上4ヶ月未満	35	(25.7)	34	(26.0)	69	(25.8)	
	4ヶ月以上6ヶ月未満	9	(6.6)	9	(6.9)	18	(6.7)	
	6ヶ月以上	10	(7.4)	10	(7.6)	20	(7.5)	
正常時の排便回数(回)								
例数		136		131		267		p=0.599 2)
平均値		1.6		1.6		1.6		
標準偏差		1.03		0.81		0.93		
最大値		7		5		7		
中央値		1.0		1.0		1.0		
最小値		1		1		1		
潰瘍性大腸炎に対する前治療薬・療法の有無								
例数(%)	なし	26	(19.1)	23	(17.6)	49	(18.4)	p=0.742 1)
	あり	110	(80.9)	108	(82.4)	218	(81.6)	

表 2.7.3-42 喫煙歴、合併症および潰瘍性大腸炎の治療歴（活動期 U33 試験）（4/4）

解析対象集団：PPS

		MD-0901 4.8g/日群 (136例)		アサコール錠 3.6g/日群 (131例)		投与群 全体 (267例)		p値
潰瘍性大腸炎に対する前治療薬・療法[3]								
例数(%)	ペンタサ錠							
	1.5g/日以下	7	(5.1)	4	(3.1)	11	(4.1)	
	1.5g/日超2.25g/日以下	7	(5.1)	14	(10.7)	21	(7.9)	
	2.25g/日超4.0g/日以下	18	(13.2)	31	(23.7)	49	(18.4)	
	アサコール錠							
	2.4g/日以下	30	(22.1)	26	(19.8)	56	(21.0)	
	2.4g/日超3.6g/日以下	37	(27.2)	27	(20.6)	64	(24.0)	
	サラゾスルファピリジン							
	3g/日以下	7	(5.1)	3	(2.3)	10	(3.7)	
	3g/日超4.5g/日以下	3	(2.2)	3	(2.3)	6	(2.2)	
	副腎皮質ホルモン剤	3	(2.2)	6	(4.6)	9	(3.4)	
	免疫調節剤	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
	血球成分除去療法	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)	
	抗TNF-α抗体製剤	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
	ペンタサ注腸剤	7	(5.1)	5	(3.8)	12	(4.5)	
	ペンタサ坐剤	10	(7.4)	9	(6.9)	19	(7.1)	
	サラゾスルファピリジン坐剤	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)	
	その他	37	(27.2)	37	(28.2)	74	(27.7)	
潰瘍性大腸炎に対する前治療薬・療法の使用期間・治療期間								
例数(%)	なし	26	(19.1)	23	(17.6)	49	(18.4)	p=0.811 [1]
	2週間以内	7	(5.1)	9	(6.9)	16	(6.0)	
	2週間超	103	(75.7)	99	(75.6)	202	(75.7)	
前観察期の潰瘍性大腸炎に対する併用薬・療法の有無								
例数(%)	なし	28	(20.6)	23	(17.6)	51	(19.1)	p=0.529 [1]
	あり	108	(79.4)	108	(82.4)	216	(80.9)	
前観察期の潰瘍性大腸炎に対する併用薬・療法[3]								
例数(%)	ペンタサ錠							
	1.5g/日以下	7	(5.1)	3	(2.3)	10	(3.7)	
	1.5g/日超2.25g/日以下	6	(4.4)	13	(9.9)	19	(7.1)	
	2.25g/日超4.0g/日以下	18	(13.2)	31	(23.7)	49	(18.4)	
	アサコール錠							
	2.4g/日以下	30	(22.1)	26	(19.8)	56	(21.0)	
	2.4g/日超3.6g/日以下	37	(27.2)	27	(20.6)	64	(24.0)	
	サラゾスルファピリジン							
	3g/日以下	7	(5.1)	3	(2.3)	10	(3.7)	
	3g/日超4.5g/日以下	3	(2.2)	3	(2.3)	6	(2.2)	
	その他	36	(26.5)	34	(26.0)	70	(26.2)	

1) χ^2検定

2) t検定

3) 複数選択可

Source: 5.3.5.1.3 表 11.2-2

表 2.7.3-43 投与期開始時の UC-DAI スコア（活動期 U33 試験）（1/2）

解析対象集団：PPS

		MD-0901 4.8g/日群 (136例)		アサコール錠 3.6g/日群 (131例)		投与群 全体 (267例)		p値
排便回数スコア								
例数		136		131		267		p=0.727 [1]
平均値		1.2		1.2		1.2		
標準偏差		0.89		0.89		0.89		
最大値		3		3		3		
中央値		1.0		1.0		1.0		
最小値		0		0		0		
例数(%)	0	29	(21.3)	32	(24.4)	61	(22.8)	p=0.779 [2]
	1	65	(47.8)	57	(43.5)	122	(45.7)	
	2	28	(20.6)	31	(23.7)	59	(22.1)	
	3	14	(10.3)	11	(8.4)	25	(9.4)	
血便スコア								
例数		136		131		267		p=0.459 [1]
平均値		1.5		1.4		1.5		
標準偏差		0.56		0.56		0.56		
最大値		3		3		3		
中央値		1.0		1.0		1.0		
最小値		1		1		1		
例数(%)	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	p=0.676 [2]
	1	75	(55.1)	79	(60.3)	154	(57.7)	
	2	57	(41.9)	48	(36.6)	105	(39.3)	
	3	4	(2.9)	4	(3.1)	8	(3.0)	
S状結腸内視鏡スコア								
例数		136		131		267		p=0.663 [1]
平均値		1.7		1.7		1.7		
標準偏差		0.50		0.48		0.49		
最大値		3		3		3		
中央値		2.0		2.0		2.0		
最小値		1		1		1		
例数(%)	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	p=0.620 [2]
	1	42	(30.9)	42	(32.1)	84	(31.5)	
	2	91	(66.9)	88	(67.2)	179	(67.0)	
	3	3	(2.2)	1	(0.8)	4	(1.5)	

表 2.7.3-43 投与期開始時の UC-DAI スコア（活動期 U33 試験）（2/2）

解析対象集団：PPS

		MD-0901 4.8g/日群 (136例)		アサコール錠 3.6g/日群 (131例)		投与群 全体 (267例)		p値
PGAスコア								
例数		136		131		267		p=0.196 1)
平均値		1.5		1.6		1.5		
標準偏差		0.50		0.50		0.50		
最大値		2		2		2		
中央値		1.0		2.0		2.0		
最小値		1		1		1		
例数(%)	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	p=0.195 2)
	1	71	(52.2)	58	(44.3)	129	(48.3)	
	2	65	(47.8)	73	(55.7)	138	(51.7)	
	3	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
UC-DAIスコア								
例数		136		131		267		p=0.853 1)
平均値		5.9		5.8		5.9		
標準偏差		1.60		1.53		1.56		
最大値		8		8		8		
中央値		6.0		6.0		6.0		
最小値		3		3		3		
例数(%)	3	11	(8.1)	9	(6.9)	20	(7.5)	p=0.956 2)
	4	22	(16.2)	22	(16.8)	44	(16.5)	
	5	23	(16.9)	22	(16.8)	45	(16.9)	
	6	25	(18.4)	30	(22.9)	55	(20.6)	
	7	28	(20.6)	25	(19.1)	53	(19.9)	
	8	27	(19.9)	23	(17.6)	50	(18.7)	
	3-5	56	(41.2)	53	(40.5)	109	(40.8)	p=0.905 2)
	6-8	80	(58.8)	78	(59.5)	158	(59.2)	

1) t検定

2) χ^2検定

Source: 5.3.5.1.3 表 11.2-3

表 2.7.3-44　人口統計学的特性（活動期 U31 試験）

解析対象集団：FAS

		MD-0901 2.4g/日群 (85例)	MD-0901 4.8g/日群 (81例)	メサラジン 2.25g/日群 (85例)	投与群 全体 (251例)	p値
性						
例数(%)	男性	51 (60.0)	45 (55.6)	39 (45.9)	135 (53.8)	p=0.169 1)
	女性	34 (40.0)	36 (44.4)	46 (54.1)	116 (46.2)	
年齢(歳)						
例数		85	81	85	251	p=0.224 2)
平均値		39.8	43.0	40.4	41.0	
標準偏差		12.99	13.07	12.42	12.85	
最大値		75	75	73	75	
中央値		37.0	41.0	39.0	39.0	
最小値		17	18	18	17	
例数(%)	65歳未満	82 (96.5)	76 (93.8)	82 (96.5)	240 (95.6)	p=0.633 1)
	65歳以上	3 (3.5)	5 (6.2)	3 (3.5)	11 (4.4)	
	16歳-19歳	1 (1.2)	2 (2.5)	2 (2.4)	5 (2.0)	p=0.725 1)
	20歳-29歳	18 (21.2)	11 (13.6)	17 (20.0)	46 (18.3)	
	30歳-39歳	29 (34.1)	24 (29.6)	25 (29.4)	78 (31.1)	
	40歳-49歳	19 (22.4)	17 (21.0)	20 (23.5)	56 (22.3)	
	50歳-59歳	9 (10.6)	19 (23.5)	15 (17.6)	43 (17.1)	
	60歳-64歳	6 (7.1)	3 (3.7)	3 (3.5)	12 (4.8)	
	65歳以上	3 (3.5)	5 (6.2)	3 (3.5)	11 (4.4)	
身長(cm)						
例数		85	81	85	251	p=0.143 2)
平均値		165.91	164.19	163.22	164.44	
標準偏差		8.815	8.533	9.482	8.993	
最大値		180.3	182.8	185.5	185.5	
中央値		167.10	163.00	163.20	164.80	
最小値		147.0	147.6	144.0	144.0	
体重(kg)						
例数		85	81	85	251	p=0.569 2)
平均値		62.09	60.09	60.70	60.97	
標準偏差		12.824	10.532	13.642	12.409	
最大値		103.1	82.7	116.8	116.8	
中央値		59.80	60.70	59.00	59.80	
最小値		41.0	40.1	39.5	39.5	
例数(%)	50kg未満	14 (16.5)	13 (16.0)	16 (18.8)	43 (17.1)	p=0.371 1)
	50kg以上60kg未満	30 (35.3)	25 (30.9)	29 (34.1)	84 (33.5)	
	60kg以上70kg未満	18 (21.2)	30 (37.0)	23 (27.1)	71 (28.3)	
	70kg以上80kg未満	15 (17.6)	11 (13.6)	10 (11.8)	36 (14.3)	
	80kg以上	8 (9.4)	2 (2.5)	7 (8.2)	17 (6.8)	

1) χ^2検定

2) 分散分析

Source: 5.3.5.1.1 表 11.2-1

表 2.7.3-45 喫煙歴、合併症および潰瘍性大腸炎の治療歴（活動期 U31 試験）（1/3）

解析対象集団：FAS

		MD-0901 2.4g/日群 (85例)	MD-0901 4.8g/日群 (81例)	メサラジン 2.25g/日群 (85例)	投与群 全体 (251例)	p値
喫煙歴						
例数(%)	なし	47 (55.3)	43 (53.1)	54 (63.5)	144 (57.4)	p=0.241 1)
	あり	14 (16.5)	11 (13.6)	5 (5.9)	30 (12.0)	
	過去にあり	24 (28.2)	27 (33.3)	26 (30.6)	77 (30.7)	
合併症の有無						
例数(%)	なし	22 (25.9)	21 (25.9)	21 (24.7)	64 (25.5)	p=0.979 1)
	あり	63 (74.1)	60 (74.1)	64 (75.3)	187 (74.5)	
潰瘍性大腸炎の治療歴の詳細						
病型						
例数(%)	初回発作型	16 (18.8)	16 (19.8)	18 (21.2)	50 (19.9)	p=0.928 1)
	再燃寛解型	69 (81.2)	65 (80.2)	67 (78.8)	201 (80.1)	
	慢性持続型	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	急性劇症型	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
発症からの期間(年)						
例数		85	81	85	251	p=0.347 2)
平均値		5.38	6.95	6.17	6.16	
標準偏差		6.395	7.622	6.752	6.933	
最大値		31.5	33.6	25.8	33.6	
中央値		2.59	4.65	3.90	3.66	
最小値		0.0	0.0	0.0	0.0	
例数(%)	1年未満	25 (29.4)	21 (25.9)	26 (30.6)	72 (28.7)	p=0.659 1)
	1年以上2年未満	9 (10.6)	7 (8.6)	5 (5.9)	21 (8.4)	
	2年以上3年未満	11 (12.9)	4 (4.9)	7 (8.2)	22 (8.8)	
	3年以上4年未満	5 (5.9)	6 (7.4)	6 (7.1)	17 (6.8)	
	4年以上5年未満	5 (5.9)	7 (8.6)	3 (3.5)	15 (6.0)	
	5年以上	30 (35.3)	36 (44.4)	38 (44.7)	104 (41.4)	
	不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
病変範囲による分類						
例数(%)	直腸炎型	28 (32.9)	33 (40.7)	29 (34.1)	90 (35.9)	p=0.531 1)
	直腸炎型以外	57 (67.1)	48 (59.3)	56 (65.9)	161 (64.1)	
	直腸炎型	28 (32.9)	33 (40.7)	29 (34.1)	90 (35.9)	p=0.256 1)
	左側大腸炎型	40 (47.1)	38 (46.9)	38 (44.7)	116 (46.2)	
	全大腸炎型	17 (20.0)	7 (8.6)	15 (17.6)	39 (15.5)	
	右側大腸炎型	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	区域性大腸炎型	0 (0.0)	3 (3.7)	3 (3.5)	6 (2.4)	
病変範囲の診断方法						
例数(%)	全大腸内視鏡検査	56 (65.9)	51 (63.0)	54 (63.5)	161 (64.1)	p=0.714 1)
	S状結腸内視鏡検査	29 (34.1)	30 (37.0)	30 (35.3)	89 (35.5)	
	直腸内視鏡検査	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	注腸X線検査	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.4)	
重症度						
例数(%)	軽症	16 (18.8)	21 (25.9)	17 (20.0)	54 (21.5)	p=0.493 1)
	中等症	69 (81.2)	60 (74.1)	68 (80.0)	197 (78.5)	
	重症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	

表 2.7.3-45 喫煙歴、合併症および潰瘍性大腸炎の治療歴（活動期 U31 試験）(2/3)

解析対象集団：FAS

		MD-0901 2.4g/日群 (85例)	MD-0901 4.8g/日群 (81例)	メサラジン 2.25g/日群 (85例)	投与群 全体 (251例)	p値
潰瘍性大腸炎の治療歴の詳細						
再燃回数(回)						
例数		85	81	85	251	p=0.659 2)
平均値		1.8	1.9	1.7	1.8	
標準偏差		1.51	1.55	1.43	1.50	
最大値		10	6	6	10	
中央値		2.0	2.0	1.0	2.0	
最小値		0	0	0	0	
例数(%)	0回	16 (18.8)	16 (19.8)	18 (21.2)	50 (19.9)	p=0.834 1)
	1回	24 (28.2)	22 (27.2)	28 (32.9)	74 (29.5)	
	2回	25 (29.4)	18 (22.2)	16 (18.8)	59 (23.5)	
	3回	12 (14.1)	12 (14.8)	13 (15.3)	37 (14.7)	
	4回	6 (7.1)	7 (8.6)	6 (7.1)	19 (7.6)	
	5回	1 (1.2)	4 (4.9)	3 (3.5)	8 (3.2)	
	6回	0 (0.0)	2 (2.5)	1 (1.2)	3 (1.2)	
	7回	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	8回	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	9回	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	10回	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	
例数(%)	0回	16 (18.8)	16 (19.8)	18 (21.2)	50 (19.9)	p=0.824 1)
	1-2回	49 (57.6)	40 (49.4)	44 (51.8)	133 (53.0)	
	3回以上	20 (23.5)	25 (30.9)	23 (27.1)	68 (27.1)	
現在の活動期の症状発現からの期間(月)						
例数		85	81	85	251	p=0.431 2)
平均値		1.81	1.43	1.95	1.73	
標準偏差		2.249	1.478	3.717	2.662	
最大値		10.3	8.9	30.9	30.9	
中央値		0.83	1.03	0.97	0.93	
最小値		0.0	0.0	0.0	0.0	
例数(%)	1ヶ月未満	46 (54.1)	39 (48.1)	43 (50.6)	128 (51.0)	p=0.627 1)
	1ヶ月以上2ヶ月未満	13 (15.3)	20 (24.7)	16 (18.8)	49 (19.5)	
	2ヶ月以上3ヶ月未満	9 (10.6)	14 (17.3)	11 (12.9)	34 (13.5)	
	3ヶ月以上4ヶ月未満	5 (5.9)	4 (4.9)	7 (8.2)	16 (6.4)	
	4ヶ月以上5ヶ月未満	5 (5.9)	1 (1.2)	2 (2.4)	8 (3.2)	
	5ヶ月以上6ヶ月未満	2 (2.4)	2 (2.5)	2 (2.4)	6 (2.4)	
	6ヶ月以上	5 (5.9)	1 (1.2)	4 (4.7)	10 (4.0)	
正常時の排便回数(回)						
例数		85	81	85	251	p=0.074 2)
平均値		1.6	1.4	1.4	1.5	
標準偏差		1.03	0.62	0.61	0.79	
最大値		8	3	4	8	
中央値		1.0	1.0	1.0	1.0	
最小値		1	1	1	1	

表 2.7.3-45 喫煙歴、合併症および潰瘍性大腸炎の治療歴（活動期 U31 試験）（3/3）

解析対象集団：FAS

		MD-0901 2.4g/日群 (85例)		MD-0901 4.8g/日群 (81例)		メサラジン 2.25g/日群 (85例)		投与群 全体 (251例)		p値
潰瘍性大腸炎に対する前治療薬・療法の有無										
例数(%)	なし	13	(15.3)	12	(14.8)	15	(17.6)	40	(15.9)	p=0.866 [1)]
	あり	72	(84.7)	69	(85.2)	70	(82.4)	211	(84.1)	
潰瘍性大腸炎に対する前治療薬・療法[3)]										
例数(%)	ペンタサ錠									
	1.5g/日以下	13	(15.3)	11	(13.6)	8	(9.4)	32	(12.7)	
	1.5g/日超2.25g/日以下	25	(29.4)	32	(39.5)	20	(23.5)	77	(30.7)	
	2.25g/日超4.0g/日以下	3	(3.5)	0	(0.0)	4	(4.7)	7	(2.8)	
	アサコール錠									
	2.4g/日以下	18	(21.2)	12	(14.8)	24	(28.2)	54	(21.5)	
	2.4g/日超3.6g/日以下	4	(4.7)	2	(2.5)	5	(5.9)	11	(4.4)	
	サラゾスルファピリジン									
	3g/日以下	5	(5.9)	9	(11.1)	8	(9.4)	22	(8.8)	
	3g/日超4.5g/日以下	3	(3.5)	2	(2.5)	2	(2.4)	7	(2.8)	
	副腎皮質ホルモン剤	0	(0.0)	4	(4.9)	1	(1.2)	5	(2.0)	
	免疫調節剤	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
	血球成分除去療法	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
	抗TNF-α抗体製剤	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
	ペンタサ注腸剤	2	(2.4)	4	(4.9)	3	(3.5)	9	(3.6)	
	サラゾスルファピリジン坐剤	1	(1.2)	1	(1.2)	2	(2.4)	4	(1.6)	
	その他	34	(40.0)	27	(33.3)	32	(37.6)	93	(37.1)	
前観察期の潰瘍性大腸炎に対する併用薬・療法の有無										
例数(%)	なし	14	(16.5)	12	(14.8)	14	(16.5)	40	(15.9)	p=0.945 [1)]
	あり	71	(83.5)	69	(85.2)	71	(83.5)	211	(84.1)	
前観察期の潰瘍性大腸炎に対する併用薬・療法[3)]										
例数(%)	ペンタサ錠									
	1.5g/日以下	13	(15.3)	11	(13.6)	8	(9.4)	32	(12.7)	
	1.5g/日超2.25g/日以下	26	(30.6)	32	(39.5)	22	(25.9)	80	(31.9)	
	アサコール錠									
	2.4g/日以下	21	(24.7)	13	(16.0)	29	(34.1)	63	(25.1)	
	サラゾスルファピリジン									
	3g/日以下	5	(5.9)	9	(11.1)	8	(9.4)	22	(8.8)	
	3g/日超4g/日以下	3	(3.5)	2	(2.5)	1	(1.2)	6	(2.4)	
	その他	35	(41.2)	25	(30.9)	29	(34.1)	89	(35.5)	

1) χ^2検定

2) 分散分析

3) 複数選択可

Source: 5.3.5.1.1 表 11.2-2

表 2.7.3-46 投与期開始時の UC-DAI スコア（活動期 U31 試験）（1/2）

解析対象集団：FAS

		MD-0901 2.4g/日群 (85例)		MD-0901 4.8g/日群 (81例)		メサラジン 2.25g/日群 (85例)		投与群 全体 (251例)		p値
排便回数スコア										
例数		83		81		84		248		p=0.081 1)
平均値		1.3		1.2		1.6		1.4		
標準偏差		1.04		0.97		0.92		0.98		
最大値		3		3		3		3		
中央値		1.0		1.0		2.0		1.0		
最小値		0		0		0		0		
例数(%)	0	19	(22.4)	20	(24.7)	10	(11.8)	49	(19.5)	p=0.182 2)
	1	32	(37.6)	32	(39.5)	31	(36.5)	95	(37.8)	
	2	16	(18.8)	19	(23.5)	28	(32.9)	63	(25.1)	
	3	16	(18.8)	10	(12.3)	15	(17.6)	41	(16.3)	
血便スコア										
例数		83		81		84		248		p=0.461 1)
平均値		1.7		1.6		1.6		1.6		
標準偏差		0.63		0.52		0.59		0.58		
最大値		3		3		3		3		
中央値		2.0		2.0		2.0		2.0		
最小値		1		1		1		1		
例数(%)	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	p=0.345 2)
	1	35	(41.2)	37	(45.7)	35	(41.2)	107	(42.6)	
	2	41	(48.2)	43	(53.1)	44	(51.8)	128	(51.0)	
	3	7	(8.2)	1	(1.2)	5	(5.9)	13	(5.2)	
S状結腸内視鏡スコア										
例数		85		81		85		251		p=0.811 1)
平均値		1.8		1.9		1.8		1.8		
標準偏差		0.50		0.42		0.45		0.46		
最大値		3		3		3		3		
中央値		2.0		2.0		2.0		2.0		
最小値		1		1		1		1		
例数(%)	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	p=0.714 2)
	1	20	(23.5)	14	(17.3)	18	(21.2)	52	(20.7)	
	2	61	(71.8)	65	(80.2)	65	(76.5)	191	(76.1)	
	3	4	(4.7)	2	(2.5)	2	(2.4)	8	(3.2)	

表 2.7.3-46 投与期開始時の UC-DAI スコア（活動期 U31 試験）（2/2）

解析対象集団：FAS

		MD-0901 2.4g/日群 (85例)	MD-0901 4.8g/日群 (81例)	メサラジン 2.25g/日群 (85例)	投与群 全体 (251例)	p値
PGAスコア						
例数		83	81	84	248	p=0.333 1)
平均値		1.5	1.6	1.7	1.6	
標準偏差		0.50	0.49	0.48	0.49	
最大値		2	2	2	2	
中央値		2.0	2.0	2.0	2.0	
最小値		1	1	1	1	
例数(%)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	p=0.330 2)
	1	38 (44.7)	32 (39.5)	29 (34.1)	99 (39.4)	
	2	45 (52.9)	49 (60.5)	55 (64.7)	149 (59.4)	
	3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
UC-DAIスコア						
例数		83	81	84	248	p=0.256 1)
平均値		6.4	6.2	6.7	6.4	
標準偏差		1.85	1.64	1.68	1.73	
最大値		10	10	10	10	
中央値		6.0	6.0	7.0	6.0	
最小値		4	4	3	3	
例数(%)	3	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.4)	p=0.256 2)
	4	16 (18.8)	17 (21.0)	8 (9.4)	41 (16.3)	
	5	17 (20.0)	11 (13.6)	14 (16.5)	42 (16.7)	
	6	14 (16.5)	18 (22.2)	14 (16.5)	46 (18.3)	
	7	9 (10.6)	12 (14.8)	21 (24.7)	42 (16.7)	
	8	14 (16.5)	17 (21.0)	13 (15.3)	44 (17.5)	
	9	9 (10.6)	5 (6.2)	9 (10.6)	23 (9.2)	
	10	4 (4.7)	1 (1.2)	4 (4.7)	9 (3.6)	
	4-5	33 (38.8)	28 (34.6)	22 (25.9)	83 (33.1)	p=0.190 2)
	6-10	50 (58.8)	53 (65.4)	61 (71.8)	164 (65.3)	
	4-5	33 (38.8)	28 (34.6)	22 (25.9)	83 (33.1)	p=0.141 2)
	6-8	37 (43.5)	47 (58.0)	48 (56.5)	132 (52.6)	
	9-10	13 (15.3)	6 (7.4)	13 (15.3)	32 (12.7)	

1) 分散分析

2) χ^2検定

Source: 5.3.5.1.1 表 11.2-3

表 2.7.3-47 人口統計学的特性（寛解期 U32 試験）

解析対象集団：PPS

		MD-0901 2.4g/日群 (99例)		メサラジン 2.25g/日群 (100例)		投与群 全体 (199例)		p値
性								
例数(%)	男性	58	(58.6)	60	(60.0)	118	(59.3)	p=0.886 1)
	女性	41	(41.4)	40	(40.0)	81	(40.7)	
年齢(歳)								
例数		99		100		199		p=0.503 2)
平均値		43.1		44.2		43.6		
標準偏差		10.35		12.46		11.45		
最大値		70		70		70		
中央値		42.0		44.0		43.0		
最小値		25		20		20		
例数(%)	65歳未満	97	(98.0)	96	(96.0)	193	(97.0)	p=0.683 1)
	65歳以上	2	(2.0)	4	(4.0)	6	(3.0)	
	16歳-19歳	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	p=0.500 1)
	20歳-29歳	9	(9.1)	14	(14.0)	23	(11.6)	
	30歳-39歳	33	(33.3)	23	(23.0)	56	(28.1)	
	40歳-49歳	30	(30.3)	28	(28.0)	58	(29.1)	
	50歳-59歳	19	(19.2)	22	(22.0)	41	(20.6)	
	60歳-64歳	6	(6.1)	9	(9.0)	15	(7.5)	
	65歳以上	2	(2.0)	4	(4.0)	6	(3.0)	
身長(cm)								
例数		99		100		199		p=0.952 2)
平均値		164.79		164.86		164.83		
標準偏差		8.295		8.632		8.445		
最大値		180.4		187.0		187.0		
中央値		164.60		165.55		165.00		
最小値		142.5		140.1		140.1		
体重(kg)								
例数		99		100		199		p=0.781 2)
平均値		60.47		60.97		60.73		
標準偏差		11.067		14.137		12.673		
最大値		88.0		117.8		117.8		
中央値		58.80		59.75		59.50		
最小値		39.9		38.6		38.6		
例数(%)	50kg未満	17	(17.2)	24	(24.0)	41	(20.6)	p=0.511 1)
	50kg以上60kg未満	33	(33.3)	26	(26.0)	59	(29.6)	
	60kg以上70kg未満	27	(27.3)	29	(29.0)	56	(28.1)	
	70kg以上80kg未満	17	(17.2)	13	(13.0)	30	(15.1)	
	80kg以上	5	(5.1)	8	(8.0)	13	(6.5)	

1) Fisherの正確検定
2) t検定

Source: 5.3.5.1.2 表 11.2-1

表 2.7.3-48 喫煙歴、合併症および潰瘍性大腸炎の治療歴（寛解期 U32 試験）（1/4）

解析対象集団：PPS

		MD-0901 2.4g/日群 (99例)		メサラジン 2.25g/日群 (100例)		投与群 全体 (199例)		p値
MD-0901活動期試験からの移行								
例数(%)	なし	94	(94.9)	94	(94.0)	188	(94.5)	p=1.000 1)
	あり	5	(5.1)	6	(6.0)	11	(5.5)	
喫煙歴								
例数(%)	なし	60	(60.6)	55	(55.0)	115	(57.8)	p=0.700 1)
	あり	11	(11.1)	11	(11.0)	22	(11.1)	
	過去にあり	28	(28.3)	34	(34.0)	62	(31.2)	
合併症の有無								
例数(%)	なし	13	(13.1)	12	(12.0)	25	(12.6)	p=0.834 1)
	あり	86	(86.9)	88	(88.0)	174	(87.4)	
潰瘍性大腸炎の治療歴の詳細								
病型								
例数(%)	初回発作型	18	(18.2)	15	(15.0)	33	(16.6)	p=0.269 1)
	再燃寛解型	81	(81.8)	82	(82.0)	163	(81.9)	
	慢性持続型	0	(0.0)	3	(3.0)	3	(1.5)	
	急性劇症型	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
発症からの期間(年)								
例数		99		100		199		p=0.892 2)
平均値		7.75		7.63		7.69		
標準偏差		6.275		7.137		6.705		
最大値		26.1		34.7		34.7		
中央値		5.90		5.38		5.79		
最小値		0.0		0.2		0.0		
例数(%)	1年未満	13	(13.1)	8	(8.0)	21	(10.6)	p=0.336 1)
	1年以上2年未満	5	(5.1)	13	(13.0)	18	(9.0)	
	2年以上3年未満	8	(8.1)	10	(10.0)	18	(9.0)	
	3年以上4年未満	8	(8.1)	5	(5.0)	13	(6.5)	
	4年以上5年未満	9	(9.1)	10	(10.0)	19	(9.5)	
	5年以上	56	(56.6)	54	(54.0)	110	(55.3)	
	不明	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
直近の活動期の病変範囲による分類								
例数(%)	直腸炎型	40	(40.4)	43	(43.0)	83	(41.7)	p=0.466 1)
	直腸炎型以外	52	(52.5)	54	(54.0)	106	(53.3)	
	不明	7	(7.1)	3	(3.0)	10	(5.0)	
	直腸炎型	40	(40.4)	43	(43.0)	83	(41.7)	p=0.554 1)
	左側大腸炎型	32	(32.3)	26	(26.0)	58	(29.1)	
	全大腸炎型	16	(16.2)	21	(21.0)	37	(18.6)	
	右側大腸炎型	1	(1.0)	3	(3.0)	4	(2.0)	
	区域性大腸炎型	3	(3.0)	4	(4.0)	7	(3.5)	
	不明	7	(7.1)	3	(3.0)	10	(5.0)	

表 2.7.3-48 喫煙歴、合併症および潰瘍性大腸炎の治療歴（寛解期 U32 試験）(2/4)

解析対象集団：PPS

		MD-0901 2.4g/日群 (99例)		メサラジン 2.25g/日群 (100例)		投与群 全体 (199例)		p値
直近の活動期の病変範囲の診断方法								
例数(%)	全大腸内視鏡検査	73	(73.7)	82	(82.0)	155	(77.9)	p=0.281 1)
	S状結腸内視鏡検査	16	(16.2)	14	(14.0)	30	(15.1)	
	直腸内視鏡検査	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
	注腸X線検査	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	
	不明	9	(9.1)	4	(4.0)	13	(6.5)	
直近の活動期の重症度								
例数(%)	軽症	67	(67.7)	62	(62.0)	129	(64.8)	p=0.674 1)
	中等症	27	(27.3)	32	(32.0)	59	(29.6)	
	重症	3	(3.0)	5	(5.0)	8	(4.0)	
	不明	2	(2.0)	1	(1.0)	3	(1.5)	
再燃回数(回)								
例数		99		100		199		p=0.924 2)
平均値		0.8		0.9		0.8		
標準偏差		0.85		0.87		0.86		
最大値		4		5		5		
中央値		1.0		1.0		1.0		
最小値		0		0		0		
例数(%)	0回	39	(39.4)	38	(38.0)	77	(38.7)	p=0.985 1)
	1回	42	(42.4)	44	(44.0)	86	(43.2)	
	2回	14	(14.1)	15	(15.0)	29	(14.6)	
	3回	3	(3.0)	2	(2.0)	5	(2.5)	
	4回	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	
	5回	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)	
例数(%)	0回	39	(39.4)	38	(38.0)	77	(38.7)	p=0.982 1)
	1回	42	(42.4)	44	(44.0)	86	(43.2)	
	2回以上	18	(18.2)	18	(18.0)	36	(18.1)	
現在の寛解維持期間(年)								
例数		98		100		198		p=0.822 2)
平均値		1.68		1.75		1.72		
標準偏差		1.825		2.194		2.015		
最大値		9.1		16.0		16.0		
中央値		0.92		1.17		1.08		
最小値		0.0		0.0		0.0		

表 2.7.3-48 喫煙歴、合併症および潰瘍性大腸炎の治療歴（寛解期 U32 試験）(3/4)

解析対象集団：PPS

		MD-0901 2.4g/日群 (99例)		メサラジン 2.25g/日群 (100例)		投与群 全体 (199例)		p値
現在の寛解維持期間(年)								
例数(%)	24ヶ月未満	70	(70.7)	72	(72.0)	142	(71.4)	p=0.937 [1)]
	24ヶ月以上	28	(28.3)	28	(28.0)	56	(28.1)	
	不明	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	
	3ヶ月未満	13	(13.1)	15	(15.0)	28	(14.1)	p=0.552 [1)]
	3ヶ月以上6ヶ月未満	9	(9.1)	12	(12.0)	21	(10.6)	
	6ヶ月以上12ヶ月未満	28	(28.3)	19	(19.0)	47	(23.6)	
	12ヶ月以上24ヶ月未満	20	(20.2)	26	(26.0)	46	(23.1)	
	24ヶ月以上	28	(28.3)	28	(28.0)	56	(28.1)	
	不明	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	
現在の寛解導入時の治療法[3)]								
例数(%)	メサラジン製剤	80	(80.8)	85	(85.0)	165	(82.9)	
	サラゾスルファピリジン	22	(22.2)	18	(18.0)	40	(20.1)	
	副腎皮質ホルモン剤	24	(24.2)	22	(22.0)	46	(23.1)	
	免疫調節剤	3	(3.0)	2	(2.0)	5	(2.5)	
	血球成分除去療法	7	(7.1)	8	(8.0)	15	(7.5)	
	抗TNF-α抗体製剤	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)	
	その他	33	(33.3)	31	(31.0)	64	(32.2)	
正常時の排便回数(回)								
例数		99		100		199		p=0.368 [2)]
平均値		1.7		1.8		1.8		
標準偏差		0.91		0.86		0.88		
最大値		4		5		5		
中央値		1.0		2.0		2.0		
最小値		1		1		1		
潰瘍性大腸炎に対する前治療薬・療法の有無								
例数(%)	なし	2	(2.0)	0	(0.0)	2	(1.0)	p=0.246 [1)]
	あり	97	(98.0)	100	(100.0)	197	(99.0)	

表 2.7.3-48 喫煙歴、合併症および潰瘍性大腸炎の治療歴（寛解期 U32 試験）（4/4）

解析対象集団：PPS

		MD-0901 2.4g/日群 (99例)		メサラジン 2.25g/日群 (100例)		投与群 全体 (199例)		p値
潰瘍性大腸炎に対する前治療薬・療法[3]								
例数(%)	ペンタサ錠							
	1.5g/日以下	26	(26.3)	37	(37.0)	63	(31.7)	
	1.5g/日超2.25g/日以下	31	(31.3)	29	(29.0)	60	(30.2)	
	2.25g/日超4.0g/日以下	3	(3.0)	2	(2.0)	5	(2.5)	
	アサコール錠							
	2.4g/日以下	18	(18.2)	18	(18.0)	36	(18.1)	
	2.4g/日超3.6g/日以下	1	(1.0)	3	(3.0)	4	(2.0)	
	サラゾスルファピリジン							
	3g/日以下	12	(12.1)	5	(5.0)	17	(8.5)	
	3g/日超4.5g/日以下	1	(1.0)	2	(2.0)	3	(1.5)	
	副腎皮質ホルモン剤	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
	免疫調節剤	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
	血球成分除去療法	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
	抗TNF-α抗体製剤	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
	ペンタサ注腸剤	0	(0.0)	2	(2.0)	2	(1.0)	
	サラゾスルファピリジン坐剤	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)	
	その他	23	(23.2)	26	(26.0)	49	(24.6)	
前観察期の潰瘍性大腸炎に対する併用薬・療法の有無								
例数(%)	なし	2	(2.0)	1	(1.0)	3	(1.5)	p=0.621 [1]
	あり	97	(98.0)	99	(99.0)	196	(98.5)	
前観察期の潰瘍性大腸炎に対する併用薬・療法[3]								
例数(%)	ペンタサ錠							
	1.5g/日以下	25	(25.3)	37	(37.0)	62	(31.2)	
	1.5g/日超2.25g/日以下	37	(37.4)	32	(32.0)	69	(34.7)	
	アサコール錠							
	2.4g/日以下	22	(22.2)	22	(22.0)	44	(22.1)	
	サラゾスルファピリジン							
	3g/日以下	12	(12.1)	5	(5.0)	17	(8.5)	
	3g/日超4g/日以下	1	(1.0)	2	(2.0)	3	(1.5)	
	その他	21	(21.2)	25	(25.0)	46	(23.1)	

1) Fisherの正確検定
2) t検定
3) 複数選択可

Source: 5.3.5.1.2 表 11.2-2

表 2.7.3-49 投与期開始時の UC-DAI スコア値（寛解期 U32 試験）

解析対象集団：PPS

		MD-0901 2.4g/日群 (99例)		メサラジン 2.25g/日群 (100例)		投与群 全体 (199例)		p値
UC-DAIスコア								
例数		99		100		199		p=0.513 1)
平均値		0.9		0.8		0.8		
標準偏差		0.87		0.82		0.85		
最大値		2		2		2		
中央値		1.0		1.0		1.0		
最小値		0		0		0		
例数(%)	0	45	(45.5)	47	(47.0)	92	(46.2)	p=0.564 2)
	1	23	(23.2)	28	(28.0)	51	(25.6)	
	2	31	(31.3)	25	(25.0)	56	(28.1)	

1) t検定

2) Fisherの正確検定

Source: 5.3.5.1.2 表 11.2-3

表 2.7.3-50 人口統計学的特性別の UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時）の共分散分析（活動期 U33 試験）（1/3）

解析対象集団：PPS
補完方法：OC
部分集団：人口統計学的変数

項目	分類	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間		アサコール錠3.6g/日群との差および両側95%信頼区間		
									下限	上限	差	下限	上限
性	男性	MD-0901 4.8g/日群	81	-2.1	2.37	-6	-2.0	5	-2.6	-1.5	-0.2	-1.0	0.5
		アサコール錠 3.6g/日群	69	-1.9	2.44	-7	-2.0	5	-2.5	-1.3			
	女性	MD-0901 4.8g/日群	53	-3.3	2.45	-8	-3.0	2	-4.0	-2.6	-1.4	-2.4	-0.5
		アサコール錠 3.6g/日群	60	-1.7	2.88	-7	-1.0	6	-2.5	-1.0			
年齢	65歳未満	MD-0901 4.8g/日群	129	-2.6	2.50	-8	-3.0	5	-3.0	-2.2	-0.9	-1.5	-0.3
		アサコール錠 3.6g/日群	118	-1.7	2.62	-7	-2.0	6	-2.2	-1.2			
	65歳以上	MD-0901 4.8g/日群	5	-1.4	1.14	-3	-1.0	0	-2.8	0.0	1.7	-1.2	4.5
		アサコール錠 3.6g/日群	11	-3.0	2.72	-7	-4.0	2	-4.8	-1.2			

表 2.7.3-50 人口統計学的特性別の UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時）の共分散分析（活動期 U33 試験）（2/3）

解析対象集団：PPS
補完方法：OC
部分集団：人口統計学的変数

項目	分類	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間		アサコール錠3.6g/日群との差および両側95%信頼区間		
									下限	上限	差	下限	上限
年齢	16歳-19歳	MD-0901 4.8g/日群	1	-1.0	-	-1	-1.0	-1	-	-	-4.0	-	-
		アサコール錠 3.6g/日群	2	-4.5	3.54	-7	-4.5	-2	-36.3	27.3			
	20歳-29歳	MD-0901 4.8g/日群	20	-3.3	2.71	-7	-4.0	1	-4.5	-2.0	-3.4	-5.2	-1.6
		アサコール錠 3.6g/日群	17	0.2	2.72	-4	0.0	6	-1.2	1.6			
	30歳-39歳	MD-0901 4.8g/日群	45	-1.7	2.62	-7	-2.0	5	-2.5	-0.9	-0.1	-1.2	1.0
		アサコール錠 3.6g/日群	31	-1.6	2.12	-6	-2.0	3	-2.4	-0.9			
	40歳-49歳	MD-0901 4.8g/日群	38	-2.9	2.35	-7	-3.0	5	-3.7	-2.2	-1.2	-2.2	-0.2
		アサコール錠 3.6g/日群	45	-1.8	2.63	-7	-1.0	4	-2.6	-1.0			
	50歳-59歳	MD-0901 4.8g/日群	21	-3.2	2.02	-8	-3.0	-1	-4.2	-2.3	0.4	-1.0	1.7
		アサコール錠 3.6g/日群	16	-3.4	2.50	-7	-3.5	2	-4.8	-2.1			
	60歳-64歳	MD-0901 4.8g/日群	4	-3.0	2.00	-6	-2.0	-2	-6.2	0.2	-1.7	-4.2	0.9
		アサコール錠 3.6g/日群	7	-1.1	1.46	-3	-2.0	1	-2.5	0.2			
	65歳以上	MD-0901 4.8g/日群	5	-1.4	1.14	-3	-1.0	0	-2.8	0.0	1.7	-1.2	4.5
		アサコール錠 3.6g/日群	11	-3.0	2.72	-7	-4.0	2	-4.8	-1.2			

表 2.7.3-50 人口統計学的特性別の UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時）の共分散分析（活動期 U33 試験）（3/3）

解析対象集団：PPS
補完方法：OC
部分集団：人口統計学的変数

項目	分類	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間		アサコール錠3.6g/日群との差および両側95%信頼区間		
									下限	上限	差	下限	上限
体重	50kg未満	MD-0901 4.8g/日群	18	-3.2	2.28	-6	-3.5	1	-4.3	-2.0	-1.8	-3.4	-0.2
		アサコール錠 3.6g/日群	19	-1.4	2.29	-5	-2.0	4	-2.5	-0.3			
	50kg以上 60kg未満	MD-0901 4.8g/日群	47	-2.7	2.48	-8	-3.0	2	-3.4	-2.0	-0.6	-1.5	0.4
		アサコール錠 3.6g/日群	50	-2.0	2.85	-7	-2.0	6	-2.8	-1.2			
	60kg以上 70kg未満	MD-0901 4.8g/日群	32	-2.4	2.60	-7	-2.5	5	-3.3	-1.4	-0.4	-1.7	0.9
		アサコール錠 3.6g/日群	34	-1.9	2.79	-7	-2.0	5	-2.9	-0.9			
	70kg以上 80kg未満	MD-0901 4.8g/日群	25	-1.8	2.56	-6	-2.0	5	-2.9	-0.8	-0.5	-2.1	1.0
		アサコール錠 3.6g/日群	19	-1.6	2.39	-7	-1.0	2	-2.7	-0.4			
	80kg以上	MD-0901 4.8g/日群	12	-3.1	2.07	-6	-2.5	0	-4.4	-1.8	-0.6	-2.9	1.6
		アサコール錠 3.6g/日群	7	-2.3	2.36	-6	-2.0	0	-4.5	-0.1			

UC-DAIスコアの変化量=終了時のUC-DAIスコア−開始時のUC-DAIスコア

Source: 5.3.5.1.3 表 11.4-17

表 2.7.3-51 喫煙歴、合併症および潰瘍性大腸炎の治療歴別の UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時）の共分散分析（活動期 U33 試験）（1/8）

解析対象集団：PPS
補完方法：OC
部分集団：その他の因子

項目	分類	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間		アサコール錠3.6g/日群との差および両側95%信頼区間		
									下限	上限	差	下限	上限
喫煙歴	なし	MD-0901 4.8g/日群	77	-2.5	2.50	-8	-2.0	3	-3.1	-2.0	-0.6	-1.4	0.2
		アサコール錠 3.6g/日群	70	-1.9	2.60	-7	-2.0	6	-2.5	-1.3			
	現在あり	MD-0901 4.8g/日群	19	-2.8	2.59	-7	-3.0	5	-4.0	-1.5	-1.0	-2.7	0.7
		アサコール錠 3.6g/日群	17	-1.6	2.62	-6	-2.0	5	-3.0	-0.3			
	過去にあり	MD-0901 4.8g/日群	38	-2.5	2.41	-6	-3.0	5	-3.3	-1.7	-0.9	-2.0	0.2
		アサコール錠 3.6g/日群	42	-1.7	2.78	-7	-2.0	4	-2.6	-0.8			
合併症の有無	なし	MD-0901 4.8g/日群	28	-2.9	2.34	-7	-3.0	1	-3.8	-2.0	-1.6	-2.9	-0.2
		アサコール錠 3.6g/日群	30	-1.3	2.90	-7	-1.0	5	-2.4	-0.2			
	あり	MD-0901 4.8g/日群	106	-2.5	2.50	-8	-2.0	5	-2.9	-2.0	-0.5	-1.1	0.2
		アサコール錠 3.6g/日群	99	-2.0	2.56	-7	-2.0	6	-2.5	-1.5			
潰瘍性大腸炎の治療歴の詳細病型	初回発作型	MD-0901 4.8g/日群	24	-3.6	1.77	-7	-3.5	0	-4.3	-2.8	-0.8	-1.9	0.3
		アサコール錠 3.6g/日群	22	-3.1	2.59	-7	-2.5	2	-4.3	-2.0			
	再燃寛解型	MD-0901 4.8g/日群	110	-2.3	2.55	-8	-2.0	5	-2.8	-1.9	-0.7	-1.4	-0.1
		アサコール錠 3.6g/日群	107	-1.6	2.59	-7	-2.0	6	-2.0	-1.1			
	慢性持続型	MD-0901 4.8g/日群	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		アサコール錠 3.6g/日群	0	-	-	-	-	-	-	-			
	急性劇症型	MD-0901 4.8g/日群	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		アサコール錠 3.6g/日群	0	-	-	-	-	-	-	-			

表 2.7.3-51 喫煙歴、合併症および潰瘍性大腸炎の治療歴別の UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時）の共分散分析（活動期 U33 試験）（2/8）

解析対象集団：PPS
補完方法：OC
部分集団：その他の因子

項目	分類	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間		アサコール錠3.6g/日群との差および両側95%信頼区間		
									下限	上限	差	下限	上限
潰瘍性大腸炎の治療歴の詳細 発症からの期間	1年未満	MD-0901 4.8g/日群	36	-3.1	2.09	-7	-3.0	0	-3.8	-2.4	-1.1	-2.2	0.0
		アサコール錠 3.6g/日群	30	-2.4	2.90	-7	-2.0	2	-3.5	-1.3			
	1年以上2年未満	MD-0901 4.8g/日群	13	-1.5	3.02	-7	-1.0	3	-3.4	0.3	-0.9	-3.0	1.2
		アサコール錠 3.6g/日群	15	-0.5	2.39	-5	0.0	3	-1.9	0.8			
	2年以上3年未満	MD-0901 4.8g/日群	13	-2.0	2.68	-7	-1.0	2	-3.6	-0.4	0.2	-2.4	2.7
		アサコール錠 3.6g/日群	7	-2.1	2.19	-5	-3.0	1	-4.2	-0.1			
	3年以上4年未満	MD-0901 4.8g/日群	6	-3.0	2.19	-7	-2.0	-1	-5.3	-0.7	-0.4	-3.6	2.7
		アサコール錠 3.6g/日群	8	-1.8	2.49	-4	-3.0	3	-3.8	0.3			
	4年以上5年未満	MD-0901 4.8g/日群	8	-1.8	2.31	-5	-1.0	1	-3.7	0.2	-0.8	-3.0	1.5
		アサコール錠 3.6g/日群	11	-1.0	2.05	-4	-1.0	2	-2.4	0.4			
	5年以上	MD-0901 4.8g/日群	58	-2.6	2.53	-8	-3.0	5	-3.3	-2.0	-0.6	-1.5	0.4
		アサコール錠 3.6g/日群	58	-2.0	2.69	-7	-2.0	6	-2.7	-1.3			
	不明	MD-0901 4.8g/日群	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		アサコール錠 3.6g/日群	0	-	-	-	-	-	-	-			
潰瘍性大腸炎の治療歴の詳細 病変範囲による分類	直腸炎型	MD-0901 4.8g/日群	50	-2.7	2.64	-8	-3.0	5	-3.5	-1.9	-1.9	-2.8	-1.1
		アサコール錠 3.6g/日群	53	-0.7	1.86	-5	-1.0	4	-1.2	-0.1			
	直腸炎型以外	MD-0901 4.8g/日群	84	-2.5	2.37	-7	-2.0	5	-3.0	-2.0	0.1	-0.7	0.8
		アサコール錠 3.6g/日群	76	-2.6	2.81	-7	-3.0	6	-3.3	-2.0			

表 2.7.3-51 喫煙歴、合併症および潰瘍性大腸炎の治療歴別の UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時）の共分散分析（活動期 U33 試験）（3/8）

解析対象集団：PPS
補完方法：OC
部分集団：その他の因子

項目	分類	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間		アサコール錠3.6g/日群との差および両側95%信頼区間		
									下限	上限	差	下限	上限
潰瘍性大腸炎の治療歴の詳細病変範囲による分類	直腸炎型	MD-0901 4.8g/日群	50	-2.7	2.64	-8	-3.0	5	-3.5	-1.9	-1.9	-2.8	-1.1
		アサコール錠 3.6g/日群	53	-0.7	1.86	-5	-1.0	4	-1.2	-0.1			
	左側大腸炎型	MD-0901 4.8g/日群	64	-2.4	2.32	-7	-2.0	5	-3.0	-1.8	0.1	-0.8	1.0
		アサコール錠 3.6g/日群	60	-2.5	2.77	-7	-3.0	6	-3.2	-1.8			
	全大腸炎型	MD-0901 4.8g/日群	19	-2.8	2.50	-7	-3.0	1	-4.0	-1.6	-0.6	-2.6	1.4
		アサコール錠 3.6g/日群	14	-3.0	3.09	-7	-2.5	2	-4.8	-1.2			
	右側大腸炎型	MD-0901 4.8g/日群	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		アサコール錠 3.6g/日群	0	-	-	-	-	-	-	-			
	区域性大腸炎型	MD-0901 4.8g/日群	1	1.0	-	1	1.0	1	-	-	4.5	-50.5	59.5
		アサコール錠 3.6g/日群	2	-3.5	3.54	-6	-3.5	-1	-35.3	28.3			
潰瘍性大腸炎の治療歴の詳細病変範囲の診断方法	全大腸内視鏡検査	MD-0901 4.8g/日群	109	-2.6	2.34	-8	-3.0	5	-3.0	-2.1	-0.7	-1.4	-0.1
		アサコール錠 3.6g/日群	109	-1.9	2.72	-7	-2.0	6	-2.4	-1.4			
	S状結腸内視鏡検査	MD-0901 4.8g/日群	25	-2.5	3.03	-7	-3.0	5	-3.7	-1.2	-0.7	-2.3	0.8
		アサコール錠 3.6g/日群	20	-1.3	2.18	-5	-1.5	3	-2.3	-0.3			
	直腸内視鏡検査	MD-0901 4.8g/日群	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		アサコール錠 3.6g/日群	0	-	-	-	-	-	-	-			
	注腸X線検査	MD-0901 4.8g/日群	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		アサコール錠 3.6g/日群	0	-	-	-	-	-	-	-			

表 2.7.3-51 喫煙歴、合併症および潰瘍性大腸炎の治療歴別の UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時）の共分散分析（活動期 U33 試験）（4/8）

解析対象集団：PPS
補完方法：OC
部分集団：その他の因子

項目	分類	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間		アサコール錠3.6g/日群との差および両側95%信頼区間		
									下限	上限	差	下限	上限
潰瘍性大腸炎の治療歴の詳細 重症度	軽症	MD-0901 4.8g/日群	38	-2.0	2.48	-8	-2.0	5	-2.8	-1.2	-0.2	-1.0	0.6
		アサコール錠 3.6g/日群	51	-1.8	1.93	-6	-2.0	3	-2.3	-1.2			
	中等症	MD-0901 4.8g/日群	96	-2.8	2.44	-7	-3.0	5	-3.3	-2.3	-1.1	-1.9	-0.3
		アサコール錠 3.6g/日群	78	-1.8	3.03	-7	-2.0	6	-2.5	-1.2			
	重症	MD-0901 4.8g/日群	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		アサコール錠 3.6g/日群	0	-	-	-	-	-	-	-			
潰瘍性大腸炎の治療歴の詳細 再燃回数	0回	MD-0901 4.8g/日群	24	-3.6	1.77	-7	-3.5	0	-4.3	-2.8	-0.8	-1.9	0.3
		アサコール錠 3.6g/日群	22	-3.1	2.59	-7	-2.5	2	-4.3	-2.0			
	1-2回	MD-0901 4.8g/日群	78	-2.3	2.46	-8	-2.0	3	-2.8	-1.7	-0.6	-1.4	0.2
		アサコール錠 3.6g/日群	77	-1.7	2.63	-7	-2.0	6	-2.3	-1.1			
	3回以上	MD-0901 4.8g/日群	32	-2.5	2.79	-7	-3.0	5	-3.5	-1.5	-1.3	-2.5	-0.1
		アサコール錠 3.6g/日群	30	-1.3	2.48	-5	-1.0	5	-2.2	-0.3			
潰瘍性大腸炎の治療歴の詳細 現在の活動期の症状発現からの期間	2ヶ月未満	MD-0901 4.8g/日群	81	-2.9	2.52	-8	-3.0	5	-3.4	-2.3	-0.9	-1.6	-0.1
		アサコール錠 3.6g/日群	77	-2.1	2.66	-7	-2.0	6	-2.7	-1.5			
	2ヶ月以上4ヶ月未満	MD-0901 4.8g/日群	35	-2.7	2.34	-7	-2.0	1	-3.5	-1.9	-1.2	-2.4	-0.1
		アサコール錠 3.6g/日群	34	-1.4	2.30	-6	-1.0	4	-2.2	-0.6			
	4ヶ月以上6ヶ月未満	MD-0901 4.8g/日群	8	-1.1	1.25	-3	-1.0	0	-2.2	-0.1	1.6	-0.8	3.9
		アサコール錠 3.6g/日群	9	-2.9	2.76	-7	-3.0	2	-5.0	-0.8			
	6ヶ月以上	MD-0901 4.8g/日群	10	-0.8	2.35	-4	-1.0	5	-2.5	0.9	-0.2	-2.6	2.2
		アサコール錠 3.6g/日群	9	-0.1	3.02	-5	-1.0	5	-2.4	2.2			

表 2.7.3-51 喫煙歴、合併症および潰瘍性大腸炎の治療歴別の UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時）の共分散分析（活動期 U33 試験）（5/8）

解析対象集団：PPS
補完方法：OC
部分集団：その他の因子

項目	分類	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間		アサコール錠3.6g/日群との差および両側95%信頼区間		
									下限	上限	差	下限	上限
潰瘍性大腸炎に対する前治療薬・療法の有無	なし	MD-0901 4.8g/日群	26	-3.3	1.99	-7	-3.0	1	-4.1	-2.5	-1.1	-2.3	0.0
		アサコール錠 3.6g/日群	22	-2.3	2.23	-6	-2.0	2	-3.3	-1.3			
	あり	MD-0901 4.8g/日群	108	-2.4	2.55	-8	-2.0	5	-2.9	-1.9	-0.6	-1.3	0.1
		アサコール錠 3.6g/日群	107	-1.7	2.72	-7	-2.0	6	-2.2	-1.2			
潰瘍性大腸炎に対する前治療薬・療法	ペンタサ錠 1.5g/日以下	MD-0901 4.8g/日群	7	-2.4	3.15	-7	-3.0	1	-5.3	0.5	1.6	-1.8	5.0
		アサコール錠 3.6g/日群	4	-4.0	2.16	-7	-3.5	-2	-7.4	-0.6			
	ペンタサ錠 1.5g/日超 2.25g/日以下	MD-0901 4.8g/日群	7	-3.7	2.43	-7	-3.0	0	-6.0	-1.5	-1.2	-3.1	0.7
		アサコール錠 3.6g/日群	14	-2.6	1.83	-6	-2.5	0	-3.6	-1.5			
	ペンタサ錠 2.25g/日超 4.0g/日以下	MD-0901 4.8g/日群	17	-2.8	2.79	-7	-2.0	3	-4.3	-1.4	-0.7	-2.1	0.8
		アサコール錠 3.6g/日群	31	-2.0	2.56	-7	-2.0	4	-2.9	-1.1			
	アサコール錠 2.4g/日以下	MD-0901 4.8g/日群	30	-2.0	2.77	-6	-2.0	5	-3.1	-1.0	0.0	-1.4	1.4
		アサコール錠 3.6g/日群	26	-1.6	2.52	-7	-1.0	2	-2.6	-0.6			
	アサコール錠 2.4g/日超 3.6g/日以下	MD-0901 4.8g/日群	37	-2.0	2.20	-6	-2.0	2	-2.8	-1.3	-1.1	-2.3	0.1
		アサコール錠 3.6g/日群	26	-1.1	2.55	-7	-1.0	3	-2.1	-0.1			
	サラゾスルファピリジン 3g/日以下	MD-0901 4.8g/日群	7	-4.0	2.38	-8	-4.0	-1	-6.2	-1.8	-6.2	-12.5	0.1
		アサコール錠 3.6g/日群	3	2.3	5.51	-4	5.0	6	-11.3	16.0			
	サラゾスルファピリジン 3g/日超 4.5g/日以下	MD-0901 4.8g/日群	3	-1.7	0.58	-2	-2.0	-1	-3.1	-0.2	-0.9	-8.7	6.8
		アサコール錠 3.6g/日群	3	-1.3	4.04	-6	1.0	1	-11.4	8.7			

表 2.7.3-51 喫煙歴、合併症および潰瘍性大腸炎の治療歴別の UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時）の共分散分析（活動期 U33 試験）（6/8）

解析対象集団：PPS
補完方法：OC
部分集団：その他の因子

項目	分類	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間		アサコール錠3.6g/日群との差および両側95%信頼区間		
									下限	上限	差	下限	上限
潰瘍性大腸炎に対する前治療薬・療法	副腎皮質ホルモン	MD-0901 4.8g/日群	3	-1.3	1.53	-3	-1.0	0	-5.1	2.5	0.3	-2.2	2.8
		アサコール錠 3.6g/日群	6	-1.7	1.37	-3	-2.0	0	-3.1	-0.2			
	免疫調節剤	MD-0901 4.8g/日群	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		アサコール錠 3.6g/日群	0	-	-	-	-	-	-	-			
	血球成分除去療法	MD-0901 4.8g/日群	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		アサコール錠 3.6g/日群	1	-4.0	-	-4	-4.0	-4	-	-			
	抗TNF-α抗体製剤	MD-0901 4.8g/日群	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		アサコール錠 3.6g/日群	0	-	-	-	-	-	-	-			
	ペンタサ注腸剤	MD-0901 4.8g/日群	7	-2.3	4.03	-7	-2.0	5	-6.0	1.4	-4.0	-8.3	0.3
		アサコール錠 3.6g/日群	4	0.0	2.16	-3	0.5	2	-3.4	3.4			
	ペンタサ坐剤	MD-0901 4.8g/日群	10	-1.3	2.71	-7	-1.0	2	-3.2	0.6	0.7	-1.5	2.9
		アサコール錠 3.6g/日群	9	-1.8	2.11	-5	-2.0	1	-3.4	-0.2			
	サラゾスルファピリジン坐剤	MD-0901 4.8g/日群	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		アサコール錠 3.6g/日群	0	-	-	-	-	-	-	-			
	その他	MD-0901 4.8g/日群	36	-2.7	2.59	-7	-3.0	5	-3.6	-1.8	-0.7	-1.9	0.6
		アサコール錠 3.6g/日群	36	-1.9	2.91	-7	-2.0	5	-2.9	-0.9			

表 2.7.3-51 喫煙歴、合併症および潰瘍性大腸炎の治療歴別の UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時）の共分散分析（活動期 U33 試験）（7/8）

解析対象集団：PPS
補完方法：OC
部分集団：その他の因子

項目	分類	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間		アサコール錠3.6g/日群との差および両側95%信頼区間		
									下限	上限	差	下限	上限
潰瘍性大腸炎に対する前治療薬・療法の使用期間・治療期間	なし	MD-0901 4.8g/日群	26	-3.3	1.99	-7	-3.0	1	-4.1	-2.5	-1.1	-2.3	0.0
		アサコール錠 3.6g/日群	22	-2.3	2.23	-6	-2.0	2	-3.3	-1.3			
	2週間以内	MD-0901 4.8g/日群	6	-3.0	3.03	-7	-2.5	1	-6.2	0.2	-0.5	-4.0	3.0
		アサコール錠 3.6g/日群	9	-2.7	2.78	-6	-2.0	1	-4.8	-0.5			
	2週間超	MD-0901 4.8g/日群	102	-2.4	2.53	-8	-2.0	5	-2.9	-1.9	-0.6	-1.3	0.1
		アサコール錠 3.6g/日群	98	-1.6	2.71	-7	-2.0	6	-2.2	-1.1			
前観察期の潰瘍性大腸炎に対する併用薬・療法の有無	なし	MD-0901 4.8g/日群	28	-3.2	1.96	-7	-3.0	1	-3.9	-2.4	-1.0	-2.1	0.1
		アサコール錠 3.6g/日群	22	-2.3	2.23	-6	-2.0	2	-3.3	-1.3			
	あり	MD-0901 4.8g/日群	106	-2.4	2.57	-8	-2.0	5	-2.9	-1.9	-0.6	-1.3	0.1
		アサコール錠 3.6g/日群	107	-1.7	2.72	-7	-2.0	6	-2.2	-1.2			

表 2.7.3-51 喫煙歴、合併症および潰瘍性大腸炎の治療歴別の UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時）の共分散分析（活動期 U33 試験）（8/8）

解析対象集団：PPS
補完方法：OC
部分集団：その他の因子

項目	分類	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間		アサコール錠3.6g/日群との差および両側95%信頼区間		
									下限	上限	差	下限	上限
前観察期の潰瘍性大腸炎に対する併用薬・療法	ペンタサ錠1.5g/日以下	MD-0901 4.8g/日群	7	-2.4	3.15	-7	-3.0	1	-5.3	0.5	2.4	-1.5	6.4
		アサコール錠3.6g/日群	3	-4.0	2.65	-7	-3.0	-2	-10.6	2.6			
	ペンタサ錠1.5g/日超2.25g/日以下	MD-0901 4.8g/日群	6	-4.0	2.53	-7	-4.0	0	-6.7	-1.3	-1.3	-3.5	0.9
		アサコール錠3.6g/日群	13	-2.6	1.89	-6	-3.0	0	-3.8	-1.5			
	ペンタサ錠2.25g/日超4.0g/日以下	MD-0901 4.8g/日群	17	-2.8	2.79	-7	-2.0	3	-4.3	-1.4	-0.7	-2.1	0.8
		アサコール錠3.6g/日群	31	-2.0	2.56	-7	-2.0	4	-2.9	-1.1			
	アサコール錠2.4g/日以下	MD-0901 4.8g/日群	30	-2.0	2.77	-6	-2.0	5	-3.1	-1.0	0.0	-1.4	1.4
		アサコール錠3.6g/日群	26	-1.6	2.52	-7	-1.0	2	-2.6	-0.6			
	アサコール錠2.4g/日超3.6g/日以下	MD-0901 4.8g/日群	37	-2.0	2.20	-6	-2.0	2	-2.8	-1.3	-1.1	-2.3	0.1
		アサコール錠3.6g/日群	26	-1.1	2.55	-7	-1.0	3	-2.1	-0.1			
	サラゾスルファピリジン3g/日以下	MD-0901 4.8g/日群	7	-4.0	2.38	-8	-4.0	-1	-6.2	-1.8	-6.2	-12.5	0.1
		アサコール錠3.6g/日群	3	2.3	5.51	-4	5.0	6	-11.3	16.0			
	サラゾスルファピリジン3g/日超4.5g/日以下	MD-0901 4.8g/日群	3	-1.7	0.58	-2	-2.0	-1	-3.1	-0.2	-0.9	-8.7	6.8
		アサコール錠3.6g/日群	3	-1.3	4.04	-6	1.0	1	-11.4	8.7			
	その他	MD-0901 4.8g/日群	35	-2.7	2.64	-7	-3.0	5	-3.6	-1.8	-0.7	-1.9	0.6
		アサコール錠3.6g/日群	33	-1.8	2.84	-7	-2.0	5	-2.8	-0.8			

UC-DAIスコアの変化量=終了時のUC-DAIスコア−開始時のUC-DAIスコア

Source: 5.3.5.1.3 表 11.4-18

表 2.7.3-52 投与期の併用薬の有無別の UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時）の共分散分析（活動期 U33 試験）

解析対象集団：PPS
補完方法：OC
部分集団：併用薬の有無(投与期)

項目	分類	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間		アサコール錠3.6g/日群との差および両側95%信頼区間		
									下限	上限	差	下限	上限
併用薬の有無	なし	MD-0901 4.8g/日群	19	-2.8	3.21	-7	-4.0	5	-4.3	-1.2	-1.3	-3.4	0.8
		アサコール錠 3.6g/日群	16	-1.5	3.20	-7	-2.0	4	-3.2	0.2			
	あり	MD-0901 4.8g/日群	115	-2.5	2.34	-8	-2.0	5	-3.0	-2.1	-0.6	-1.3	0.0
		アサコール錠 3.6g/日群	113	-1.9	2.57	-7	-2.0	6	-2.3	-1.4			

UC-DAIスコアの変化量=終了時のUC-DAIスコア−開始時のUC-DAIスコア

Source: 5.3.5.1.3 表 11.4-22

表 2.7.3-53 投与期開始時の UC-DAI スコア別の UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時）の共分散分析（活動期 U33 試験）

解析対象集団：PPS
補完方法：OC
部分集団：ベースライン

項目	分類	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間		アサコール錠3.6g/日群との差および両側95%信頼区間		
									下限	上限	差	下限	上限
UC-DAIスコア	3-5	MD-0901 4.8g/日群	56	-1.6	2.23	-5	-2.0	5	-2.2	-1.0	-0.1	-0.9	0.6
		アサコール錠 3.6g/日群	52	-1.5	1.83	-5	-2.0	3	-2.0	-1.0			
	6-8	MD-0901 4.8g/日群	78	-3.3	2.40	-8	-4.0	2	-3.8	-2.7	-1.1	-2.0	-0.3
		アサコール錠 3.6g/日群	77	-2.1	3.06	-7	-2.0	6	-2.8	-1.4			

UC-DAIスコアの変化量=終了時のUC-DAIスコア−開始時のUC-DAIスコア

Source: 5.3.5.1.3 表 11.4-19

表 2.7.3-54 人口統計学的特性別の UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時）の共分散分析（活動期 U31 試験）（1/4）

解析対象集団：FAS
補完方法：OC
部分集団：人口統計学的変数

項目	分類	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間		メサラジン2.25g/日群との差および両側95%信頼区間		
									下限	上限	差	下限	上限
性	男性	MD-0901 2.4g/日群	50	-2.1	2.46	-9	-2.0	2	-2.8	-1.4	0.2	-0.9	1.4
		MD-0901 4.8g/日群	42	-3.6	2.15	-10	-4.0	1	-4.2	-2.9	-1.5	-2.5	-0.4
		メサラジン 2.25g/日群	37	-2.4	2.88	-8	-2.0	3	-3.3	-1.4			
	女性	MD-0901 2.4g/日群	30	-1.6	2.66	-6	-2.0	5	-2.6	-0.6	0.5	-0.8	1.7
		MD-0901 4.8g/日群	35	-3.0	2.79	-8	-3.0	3	-4.0	-2.1	-1.0	-2.2	0.2
		メサラジン 2.25g/日群	44	-2.3	2.71	-8	-2.0	2	-3.2	-1.5			

表 2.7.3-54 人口統計学的特性別の UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時）の共分散分析（活動期 U31 試験）（2/4）

解析対象集団：FAS
補完方法：OC
部分集団：人口統計学的変数

項目	分類	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間		メサラジン2.25g/日群との差および両側95%信頼区間		
									下限	上限	差	下限	上限
年齢	65歳未満	MD-0901 2.4g/日群	77	-1.9	2.53	-9	-2.0	5	-2.5	-1.3	0.3	-0.5	1.2
		MD-0901 4.8g/日群	73	-3.4	2.44	-10	-4.0	3	-4.0	-2.8	-1.3	-2.1	-0.5
		メサラジン 2.25g/日群	78	-2.4	2.79	-8	-2.0	3	-3.0	-1.7			
	65歳以上	MD-0901 2.4g/日群	3	-1.7	3.21	-4	-3.0	2	-9.7	6.3	0.2	-8.5	8.8
		MD-0901 4.8g/日群	4	-2.0	2.94	-5	-2.0	1	-6.7	2.7	0.0	-6.7	6.8
		メサラジン 2.25g/日群	3	-2.0	2.65	-5	-1.0	0	-8.6	4.6			
年齢	16歳-19歳	MD-0901 2.4g/日群	1	-4.0	-	-4	-4.0	-4	-	-	-	-	-
		MD-0901 4.8g/日群	2	-3.5	0.71	-4	-3.5	-3	-9.9	2.9	-1.0	-	-
		メサラジン 2.25g/日群	1	-2.0	-	-2	-2.0	-2	-	-			
	20歳-29歳	MD-0901 2.4g/日群	17	-1.9	2.51	-8	-2.0	2	-3.2	-0.6	0.8	-1.3	2.8
		MD-0901 4.8g/日群	10	-3.6	1.78	-7	-3.5	0	-4.9	-2.3	-0.8	-3.1	1.4
		メサラジン 2.25g/日群	14	-2.8	3.04	-7	-3.0	1	-4.5	-1.0			
	30歳-39歳	MD-0901 2.4g/日群	28	-2.1	2.73	-9	-2.0	3	-3.2	-1.1	-0.2	-1.6	1.3
		MD-0901 4.8g/日群	23	-4.0	2.85	-10	-4.0	3	-5.3	-2.8	-2.5	-4.0	-1.0
		メサラジン 2.25g/日群	25	-1.9	2.71	-8	-2.0	3	-3.0	-0.8			
	40歳-49歳	MD-0901 2.4g/日群	19	-2.3	2.00	-6	-2.0	1	-3.3	-1.4	-0.3	-1.8	1.2
		MD-0901 4.8g/日群	16	-3.0	2.45	-6	-4.0	2	-4.3	-1.7	-0.8	-2.5	0.9
		メサラジン 2.25g/日群	20	-2.3	2.71	-7	-2.0	3	-3.5	-1.0			

表 2.7.3-54 人口統計学的特性別の UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時）の共分散分析（活動期 U31 試験）（3/4）

解析対象集団：FAS
補完方法：OC
部分集団：人口統計学的変数

項目	分類	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間		メサラジン2.25g/日群との差および両側95%信頼区間		
									下限	上限	差	下限	上限
年齢	50歳-59歳	MD-0901 2.4g/日群	7	-0.6	3.21	-5	0.0	5	-3.5	2.4	1.8	-1.2	4.8
		MD-0901 4.8g/日群	19	-2.9	2.21	-8	-3.0	1	-4.0	-1.8	-0.5	-2.3	1.4
		メサラジン 2.25g/日群	15	-3.1	3.09	-8	-2.0	1	-4.8	-1.4			
	60歳-64歳	MD-0901 2.4g/日群	5	-0.6	2.30	-4	-1.0	2	-3.5	2.3	1.1	-3.6	5.7
		MD-0901 4.8g/日群	3	-3.0	3.46	-5	-5.0	1	-11.6	5.6	-1.5	-9.7	6.8
		メサラジン 2.25g/日群	3	-1.3	2.31	-4	0.0	0	-7.1	4.4			
	65歳以上	MD-0901 2.4g/日群	3	-1.7	3.21	-4	-3.0	2	-9.7	6.3	0.2	-8.5	8.8
		MD-0901 4.8g/日群	4	-2.0	2.94	-5	-2.0	1	-6.7	2.7	0.0	-6.7	6.8
		メサラジン 2.25g/日群	3	-2.0	2.65	-5	-1.0	0	-8.6	4.6			
体重	50kg未満	MD-0901 2.4g/日群	12	-1.5	2.35	-6	-2.0	3	-3.0	0.0	1.3	-0.6	3.2
		MD-0901 4.8g/日群	13	-3.5	3.23	-8	-3.0	3	-5.4	-1.5	-0.9	-2.9	1.1
		メサラジン 2.25g/日群	16	-2.8	2.49	-7	-3.0	1	-4.1	-1.4			
	50kg以上 60kg未満	MD-0901 2.4g/日群	28	-2.1	2.93	-8	-2.0	5	-3.2	-0.9	-0.7	-2.1	0.6
		MD-0901 4.8g/日群	22	-3.0	2.18	-8	-3.0	2	-4.0	-2.0	-1.6	-2.9	-0.2
		メサラジン 2.25g/日群	28	-1.5	2.30	-6	-1.5	3	-2.4	-0.6			
	60kg以上 70kg未満	MD-0901 2.4g/日群	17	-2.0	2.12	-5	-2.0	2	-3.1	-0.9	0.4	-1.6	2.4
		MD-0901 4.8g/日群	29	-3.8	2.54	-10	-4.0	2	-4.8	-2.8	-1.5	-3.1	0.1
		メサラジン 2.25g/日群	21	-2.8	3.47	-8	-2.0	3	-4.4	-1.2			

表 2.7.3-54 人口統計学的特性別の UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時）の共分散分析（活動期 U31 試験）（4/4）

解析対象集団：FAS
補完方法：OC
部分集団：人口統計学的変数

項目	分類	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間		メサラジン2.25g/日群との差および両側95%信頼区間		
									下限	上限	差	下限	上限
体重	70kg以上80kg未満	MD-0901 2.4g/日群	15	-1.7	2.12	-6	-2.0	2	-2.9	-0.6	0.8	-1.2	2.8
		MD-0901 4.8g/日群	11	-2.9	1.81	-5	-3.0	1	-4.1	-1.7	-1.0	-3.0	1.0
		メサラジン 2.25g/日群	10	-2.6	2.55	-8	-2.0	1	-4.4	-0.8			
	80kg以上	MD-0901 2.4g/日群	8	-2.0	3.30	-9	-1.5	1	-4.8	0.8	2.4	-0.7	5.4
		MD-0901 4.8g/日群	2	-1.5	2.12	-3	-1.5	0	-20.6	17.6	0.4	-4.3	5.1
		メサラジン 2.25g/日群	6	-3.3	3.01	-7	-2.5	0	-6.5	-0.2			

Source: 5.3.5.1.1 表 11.4-18

表 2.7.3-55 喫煙歴、合併症および潰瘍性大腸炎の治療歴別の UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時）の共分散分析（活動期 U31 試験）（1/10）

解析対象集団：FAS
補完方法：OC
部分集団：その他の因子

項目	分類	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間		メサラジン2.25g/日群との差および両側95%信頼区間		
									下限	上限	差	下限	上限
喫煙歴	なし	MD-0901 2.4g/日群	43	-2.1	2.70	-9	-2.0	5	-2.9	-1.3	0.3	-0.8	1.4
		MD-0901 4.8g/日群	39	-2.8	2.79	-8	-4.0	3	-3.7	-1.9	-0.5	-1.6	0.6
		メサラジン 2.25g/日群	50	-2.3	2.49	-8	-2.0	3	-3.0	-1.6			
	あり	MD-0901 2.4g/日群	14	-1.7	1.77	-5	-2.0	1	-2.7	-0.7	-0.5	-2.6	1.5
		MD-0901 4.8g/日群	11	-3.8	2.36	-10	-3.0	-1	-5.4	-2.2	-3.1	-5.3	-0.8
		メサラジン 2.25g/日群	5	-1.2	1.92	-4	-1.0	1	-3.6	1.2			
	過去にあり	MD-0901 2.4g/日群	23	-1.6	2.66	-6	-2.0	3	-2.8	-0.5	0.2	-1.5	2.0
		MD-0901 4.8g/日群	27	-3.9	1.85	-9	-4.0	0	-4.6	-3.1	-2.1	-3.4	-0.7
		メサラジン 2.25g/日群	26	-2.7	3.38	-8	-1.5	3	-4.0	-1.3			
合併症の有無	なし	MD-0901 2.4g/日群	22	-2.4	2.92	-9	-2.0	3	-3.7	-1.1	-0.1	-1.9	1.6
		MD-0901 4.8g/日群	21	-4.7	1.71	-9	-4.0	-3	-5.4	-3.9	-2.4	-3.8	-1.0
		メサラジン 2.25g/日群	21	-2.1	2.95	-8	-2.0	3	-3.5	-0.8			
	あり	MD-0901 2.4g/日群	58	-1.7	2.37	-6	-2.0	5	-2.3	-1.1	0.5	-0.4	1.5
		MD-0901 4.8g/日群	56	-2.8	2.52	-10	-3.0	3	-3.5	-2.1	-0.8	-1.7	0.2
		メサラジン 2.25g/日群	60	-2.4	2.73	-8	-2.0	2	-3.1	-1.7			

表 2.7.3-55 喫煙歴、合併症および潰瘍性大腸炎の治療歴別の UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時）の共分散分析（活動期 U31 試験）（2/10）

解析対象集団：FAS
補完方法：OC
部分集団：その他の因子

項目	分類	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間		メサラジン2.25g/日群との差および両側95%信頼区間		
									下限	上限	差	下限	上限
潰瘍性大腸炎の治療歴の詳細病型	初回発作型	MD-0901 2.4g/日群	16	-1.6	2.13	-4	-2.0	2	-2.7	-0.4	1.4	-0.4	3.2
		MD-0901 4.8g/日群	15	-3.2	3.00	-9	-3.0	2	-4.9	-1.5	-0.3	-2.2	1.6
		メサラジン 2.25g/日群	18	-2.9	2.86	-8	-3.0	1	-4.4	-1.5			
	再燃寛解型	MD-0901 2.4g/日群	64	-2.0	2.63	-9	-2.0	5	-2.6	-1.3	0.0	-0.9	0.9
		MD-0901 4.8g/日群	62	-3.4	2.34	-10	-4.0	3	-3.9	-2.8	-1.5	-2.4	-0.7
		メサラジン 2.25g/日群	63	-2.2	2.75	-8	-2.0	3	-2.9	-1.5			
	慢性持続型	MD-0901 2.4g/日群	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		MD-0901 4.8g/日群	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		メサラジン 2.25g/日群	0	-	-	-	-	-	-	-			
	急性劇症型	MD-0901 2.4g/日群	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		MD-0901 4.8g/日群	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		メサラジン 2.25g/日群	0	-	-	-	-	-	-	-			

表 2.7.3-55 喫煙歴、合併症および潰瘍性大腸炎の治療歴別の UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時）の共分散分析（活動期 U31 試験）（3/10）

解析対象集団：FAS
補完方法：OC
部分集団：その他の因子

項目	分類	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間		メサラジン2.25g/日群との差および両側95%信頼区間		
									下限	上限	差	下限	上限
潰瘍性大腸炎の治療歴の詳細発症からの期間	1年未満	MD-0901 2.4g/日群	24	-2.0	2.43	-8	-2.0	2	-3.0	-1.0	0.4	-1.1	1.9
		MD-0901 4.8g/日群	20	-3.5	2.72	-9	-3.5	2	-4.7	-2.2	-1.4	-3.0	0.3
		メサラジン 2.25g/日群	26	-2.4	2.70	-8	-2.5	1	-3.5	-1.3			
	1年以上2年未満	MD-0901 2.4g/日群	9	-1.4	2.24	-4	-1.0	2	-3.2	0.3	2.4	-0.8	5.6
		MD-0901 4.8g/日群	6	-3.5	4.18	-10	-4.0	3	-7.9	0.9	0.6	-4.9	6.0
		メサラジン 2.25g/日群	3	-3.7	1.53	-5	-4.0	-2	-7.5	0.1			
	2年以上3年未満	MD-0901 2.4g/日群	10	-1.3	1.64	-5	-1.0	0	-2.5	-0.1	-0.2	-2.1	1.7
		MD-0901 4.8g/日群	4	-3.5	2.65	-6	-4.0	0	-7.7	0.7	-2.3	-5.4	0.8
		メサラジン 2.25g/日群	6	-1.2	1.33	-3	-1.0	0	-2.6	0.2			
	3年以上4年未満	MD-0901 2.4g/日群	5	-2.4	2.07	-5	-2.0	0	-5.0	0.2	-1.1	-4.1	1.9
		MD-0901 4.8g/日群	5	-3.2	2.49	-5	-4.0	1	-6.3	-0.1	-2.0	-5.5	1.5
		メサラジン 2.25g/日群	6	-1.3	2.07	-4	-1.5	1	-3.5	0.8			
	4年以上5年未満	MD-0901 2.4g/日群	4	-3.3	2.06	-5	-3.5	-1	-6.5	0.0	1.9	-3.7	7.4
		MD-0901 4.8g/日群	7	-3.4	1.27	-6	-3.0	-2	-4.6	-2.3	0.4	-3.5	4.3
		メサラジン 2.25g/日群	3	-4.0	3.00	-7	-4.0	-1	-11.5	3.5			
	5年以上	MD-0901 2.4g/日群	28	-1.9	3.12	-9	-2.0	5	-3.1	-0.7	0.6	-0.6	1.9
		MD-0901 4.8g/日群	35	-3.2	2.27	-8	-4.0	2	-4.0	-2.4	-1.1	-2.2	0.1
		メサラジン 2.25g/日群	37	-2.5	3.12	-8	-2.0	3	-3.5	-1.4			
	不明	MD-0901 2.4g/日群	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		MD-0901 4.8g/日群	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		メサラジン 2.25g/日群	0	-	-	-	-	-	-	-			

表 2.7.3-55 喫煙歴、合併症および潰瘍性大腸炎の治療歴別の UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時）の共分散分析（活動期 U31 試験）（4/10）

解析対象集団：FAS
補完方法：OC
部分集団：その他の因子

項目	分類	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間		メサラジン2.25g/日群との差および両側95%信頼区間		
									下限	上限	差	下限	上限
潰瘍性大腸炎の治療歴の詳細病変範囲による分類	直腸炎型	MD-0901 2.4g/日群	26	-2.0	1.97	-6	-2.0	1	-2.8	-1.2	0.0	-1.3	1.2
		MD-0901 4.8g/日群	33	-2.6	2.25	-7	-3.0	3	-3.4	-1.8	-0.6	-1.9	0.6
		メサラジン 2.25g/日群	28	-2.1	2.56	-8	-2.0	1	-3.1	-1.1			
	直腸炎型以外	MD-0901 2.4g/日群	54	-1.9	2.78	-9	-2.0	5	-2.6	-1.1	0.5	-0.5	1.6
		MD-0901 4.8g/日群	44	-3.9	2.50	-10	-4.0	2	-4.6	-3.1	-1.7	-2.7	-0.6
		メサラジン 2.25g/日群	53	-2.5	2.89	-8	-2.0	3	-3.3	-1.7			
潰瘍性大腸炎の治療歴の詳細病変範囲による分類	直腸炎型	MD-0901 2.4g/日群	26	-2.0	1.97	-6	-2.0	1	-2.8	-1.2	0.0	-1.3	1.2
		MD-0901 4.8g/日群	33	-2.6	2.25	-7	-3.0	3	-3.4	-1.8	-0.6	-1.9	0.6
		メサラジン 2.25g/日群	28	-2.1	2.56	-8	-2.0	1	-3.1	-1.1			
	左側大腸炎型	MD-0901 2.4g/日群	37	-1.7	2.81	-9	-2.0	5	-2.7	-0.8	0.2	-1.0	1.5
		MD-0901 4.8g/日群	36	-3.9	2.39	-10	-4.0	2	-4.7	-3.1	-2.2	-3.2	-1.1
		メサラジン 2.25g/日群	36	-2.2	2.73	-7	-2.0	3	-3.1	-1.3			
	全大腸炎型	MD-0901 2.4g/日群	17	-2.2	2.79	-8	-2.0	2	-3.6	-0.7	0.4	-1.8	2.6
		MD-0901 4.8g/日群	5	-3.0	3.94	-9	-3.0	1	-7.9	1.9	-0.4	-4.1	3.4
		メサラジン 2.25g/日群	14	-2.4	3.13	-8	-3.0	3	-4.2	-0.6			
	右側大腸炎型	MD-0901 2.4g/日群	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		MD-0901 4.8g/日群	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		メサラジン 2.25g/日群	0	-	-	-	-	-	-	-			
	区域性大腸炎型	MD-0901 2.4g/日群	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		MD-0901 4.8g/日群	3	-4.7	0.58	-5	-5.0	-4	-6.1	-3.2	-0.1	-0.7	0.6
		メサラジン 2.25g/日群	3	-6.0	1.73	-8	-5.0	-5	-10.3	-1.7			

表 2.7.3-55 喫煙歴、合併症および潰瘍性大腸炎の治療歴別の UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時）の共分散分析（活動期 U31 試験）（5/10）

解析対象集団：FAS
補完方法：OC
部分集団：その他の因子

項目	分類	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間		メサラジン2.25g/日群との差および両側95%信頼区間		
									下限	上限	差	下限	上限
潰瘍性大腸炎の治療歴の詳細 病変範囲の診断方法	全大腸内視鏡検査	MD-0901 2.4g/日群	54	-2.4	2.47	-9	-2.0	2	-3.0	-1.7	-0.1	-1.1	0.9
		MD-0901 4.8g/日群	48	-3.2	2.58	-9	-3.5	3	-4.0	-2.5	-1.1	-2.1	-0.1
		メサラジン 2.25g/日群	51	-2.2	2.79	-8	-2.0	3	-3.0	-1.5			
	S状結腸内視鏡検査	MD-0901 2.4g/日群	26	-1.0	2.46	-5	-1.0	5	-2.0	0.0	1.2	-0.2	2.6
		MD-0901 4.8g/日群	29	-3.5	2.29	-10	-4.0	2	-4.4	-2.6	-1.6	-2.8	-0.3
		メサラジン 2.25g/日群	29	-2.4	2.69	-8	-2.0	3	-3.4	-1.4			
	直腸内視鏡検査	MD-0901 2.4g/日群	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		MD-0901 4.8g/日群	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		メサラジン 2.25g/日群	0	-	-	-	-	-	-	-			
	注腸X線検査	MD-0901 2.4g/日群	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		MD-0901 4.8g/日群	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		メサラジン 2.25g/日群	1	-7.0	-	-7	-7.0	-7	-	-			
潰瘍性大腸炎の治療歴の詳細 重症度	軽症	MD-0901 2.4g/日群	16	-1.9	1.96	-5	-2.0	2	-2.9	-0.8	-0.8	-2.3	0.8
		MD-0901 4.8g/日群	20	-3.0	1.38	-5	-3.0	0	-3.6	-2.4	-1.9	-3.2	-0.6
		メサラジン 2.25g/日群	16	-1.1	2.33	-4	-2.0	3	-2.4	0.1			
	中等症	MD-0901 2.4g/日群	64	-1.9	2.67	-9	-2.0	5	-2.6	-1.2	0.6	-0.3	1.5
		MD-0901 4.8g/日群	57	-3.4	2.75	-10	-4.0	3	-4.2	-2.7	-1.1	-2.0	-0.1
		メサラジン 2.25g/日群	65	-2.7	2.80	-8	-2.0	2	-3.4	-2.0			
	重症	MD-0901 2.4g/日群	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		MD-0901 4.8g/日群	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		メサラジン 2.25g/日群	0	-	-	-	-	-	-	-			

表 2.7.3-55 喫煙歴、合併症および潰瘍性大腸炎の治療歴別の UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時）の共分散分析（活動期 U31 試験）（6/10）

解析対象集団：FAS
補完方法：OC
部分集団：その他の因子

項目	分類	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間		メサラジン2.25g/日群との差および両側95%信頼区間		
									下限	上限	差	下限	上限
潰瘍性大腸炎の治療歴の詳細再燃回数	0回	MD-0901 2.4g/日群	16	-1.6	2.13	-4	-2.0	2	-2.7	-0.4	1.4	-0.4	3.2
		MD-0901 4.8g/日群	15	-3.2	3.00	-9	-3.0	2	-4.9	-1.5	-0.3	-2.2	1.6
		メサラジン 2.25g/日群	18	-2.9	2.86	-8	-3.0	1	-4.4	-1.5			
	1-2回	MD-0901 2.4g/日群	47	-1.9	2.67	-8	-2.0	5	-2.7	-1.1	0.0	-1.1	1.2
		MD-0901 4.8g/日群	38	-3.2	2.42	-10	-4.0	3	-4.0	-2.4	-1.4	-2.5	-0.3
		メサラジン 2.25g/日群	40	-2.1	2.72	-8	-2.0	3	-3.0	-1.3			
	3回以上	MD-0901 2.4g/日群	17	-2.2	2.60	-9	-2.0	1	-3.5	-0.8	-0.1	-1.7	1.5
		MD-0901 4.8g/日群	24	-3.5	2.25	-8	-3.5	1	-4.5	-2.6	-1.7	-3.1	-0.3
		メサラジン 2.25g/日群	23	-2.3	2.85	-7	-2.0	3	-3.5	-1.1			
潰瘍性大腸炎に対する前治療薬・療法の有無	なし	MD-0901 2.4g/日群	13	-2.8	2.31	-6	-3.0	2	-4.2	-1.4	0.1	-1.6	1.9
		MD-0901 4.8g/日群	12	-4.3	2.18	-8	-4.0	1	-5.6	-2.9	-0.9	-2.6	0.7
		メサラジン 2.25g/日群	14	-3.3	2.61	-8	-3.0	0	-4.8	-1.8			
	あり	MD-0901 2.4g/日群	67	-1.7	2.56	-9	-2.0	5	-2.4	-1.1	0.3	-0.6	1.2
		MD-0901 4.8g/日群	65	-3.2	2.49	-10	-3.0	3	-3.8	-2.5	-1.3	-2.2	-0.4
		メサラジン 2.25g/日群	67	-2.2	2.78	-8	-2.0	3	-2.8	-1.5			

表 2.7.3-55 喫煙歴、合併症および潰瘍性大腸炎の治療歴別の UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時）の共分散分析（活動期 U31 試験）（7/10）

解析対象集団：FAS
補完方法：OC
部分集団：その他の因子

項目	分類	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間		メサラジン2.25g/日群との差および両側95%信頼区間		
									下限	上限	差	下限	上限
潰瘍性大腸炎に対する前治療薬・療法	ペンタサ錠1.5g/日以下	MD-0901 2.4g/日群	13	-1.2	2.82	-6	-1.0	3	-2.9	0.6	0.6	-2.0	3.2
		MD-0901 4.8g/日群	10	-2.6	2.32	-5	-3.5	2	-4.3	-0.9	-1.2	-3.5	1.1
		メサラジン 2.25g/日群	8	-1.6	2.26	-5	-1.5	1	-3.5	0.3			
	ペンタサ錠1.5g/日超2.25g/日以下	MD-0901 2.4g/日群	21	-1.4	2.50	-6	-2.0	5	-2.6	-0.3	0.2	-1.6	1.9
		MD-0901 4.8g/日群	31	-3.6	2.68	-10	-4.0	3	-4.6	-2.6	-2.3	-3.9	-0.8
		メサラジン 2.25g/日群	20	-2.2	3.01	-7	-2.0	3	-3.6	-0.7			
	ペンタサ錠2.25g/日超4.0g/日以下	MD-0901 2.4g/日群	3	-0.7	0.58	-1	-1.0	0	-2.1	0.8	2.4	-1.8	6.6
		MD-0901 4.8g/日群	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		メサラジン 2.25g/日群	4	-4.3	2.50	-7	-4.5	-1	-8.2	-0.3			
	アサコール錠2.4g/日以下	MD-0901 2.4g/日群	18	-2.8	2.78	-9	-2.5	1	-4.2	-1.4	-0.7	-2.5	1.2
		MD-0901 4.8g/日群	11	-3.1	2.21	-7	-3.0	2	-4.6	-1.6	-1.1	-3.1	1.0
		メサラジン 2.25g/日群	22	-2.0	2.98	-8	-2.0	3	-3.4	-0.7			
	アサコール錠2.4g/日超3.6g/日以下	MD-0901 2.4g/日群	4	-1.0	2.45	-4	-1.0	2	-4.9	2.9	0.2	-7.6	8.0
		MD-0901 4.8g/日群	1	-1.0	-	-1	-1.0	-1	-	-	-2.6	-16.3	11.0
		メサラジン 2.25g/日群	4	0.0	1.63	-2	0.0	2	-2.6	2.6			
	サラゾスルファピリジン3g/日以下	MD-0901 2.4g/日群	5	-1.8	2.05	-4	-1.0	0	-4.3	0.7	1.1	-0.6	2.9
		MD-0901 4.8g/日群	8	-2.5	2.20	-5	-2.5	1	-4.3	-0.7	1.4	-1.0	3.8
		メサラジン 2.25g/日群	8	-3.8	2.76	-8	-3.0	0	-6.1	-1.4			
	サラゾスルファピリジン3g/日超4.5g/日以下	MD-0901 2.4g/日群	3	-2.7	1.15	-4	-2.0	-2	-5.5	0.2	-4.4	-7.6	-1.1
		MD-0901 4.8g/日群	2	-3.0	2.83	-5	-3.0	-1	-28.4	22.4	-7.5	-23.1	8.1
		メサラジン 2.25g/日群	2	0.5	0.71	0	0.5	1	-5.9	6.9			

表 2.7.3-55 喫煙歴、合併症および潰瘍性大腸炎の治療歴別の UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時）の共分散分析（活動期 U31 試験）（8/10）

解析対象集団：FAS
補完方法：OC
部分集団：その他の因子

項目	分類	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間		メサラジン2.25g/日群との差および両側95%信頼区間		
									下限	上限	差	下限	上限
潰瘍性大腸炎に対する前治療薬・療法	副腎皮質ホルモン	MD-0901 2.4g/日群	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		MD-0901 4.8g/日群	3	-4.3	0.58	-5	-4.0	-4	-5.8	-2.9	-1.3	-10.8	8.1
		メサラジン 2.25g/日群	1	-2.0	-	-2	-2.0	-2	-	-			
	免疫調節剤	MD-0901 2.4g/日群	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		MD-0901 4.8g/日群	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		メサラジン 2.25g/日群	0	-	-	-	-	-	-	-			
	血球成分除去療法	MD-0901 2.4g/日群	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		MD-0901 4.8g/日群	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		メサラジン 2.25g/日群	0	-	-	-	-	-	-	-			
	抗TNF-α抗体製剤	MD-0901 2.4g/日群	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		MD-0901 4.8g/日群	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		メサラジン 2.25g/日群	0	-	-	-	-	-	-	-			
	ペンタサ注腸剤	MD-0901 2.4g/日群	2	2.0	4.24	-1	2.0	5	-36.1	40.1	2.3	-34.2	38.8
		MD-0901 4.8g/日群	3	-2.0	1.73	-3	-3.0	0	-6.3	2.3	-3.1	-7.1	0.9
		メサラジン 2.25g/日群	2	0.5	0.71	0	0.5	1	-5.9	6.9			
	サラゾスルファピリジン坐剤	MD-0901 2.4g/日群	1	-2.0	-	-2	-2.0	-2	-	-	-2.0	-	-
		MD-0901 4.8g/日群	1	-2.0	-	-2	-2.0	-2	-	-	-2.0	-	-
		メサラジン 2.25g/日群	2	0.0	0.00	0	0.0	0	-	-			
	その他	MD-0901 2.4g/日群	32	-1.7	2.10	-8	-2.0	2	-2.4	-0.9	0.5	-0.7	1.7
		MD-0901 4.8g/日群	25	-3.3	2.30	-9	-4.0	1	-4.3	-2.4	-1.4	-2.7	-0.1
		メサラジン 2.25g/日群	32	-2.3	2.72	-7	-2.0	1	-3.3	-1.4			

表 2.7.3-55 喫煙歴、合併症および潰瘍性大腸炎の治療歴別の UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時）の共分散分析（活動期 U31 試験）（9/10）

解析対象集団：FAS
補完方法：OC
部分集団：その他の因子

項目	分類	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間		メサラジン2.25g/日群との差および両側95%信頼区間		
									下限	上限	差	下限	上限
前観察期の潰瘍性大腸炎に対する併用薬・療法の有無	なし	MD-0901 2.4g/日群	14	-2.8	2.26	-6	-3.0	2	-4.1	-1.5	0.0	-1.7	1.7
		MD-0901 4.8g/日群	12	-4.3	2.18	-8	-4.0	1	-5.6	-2.9	-1.0	-2.8	0.7
		メサラジン 2.25g/日群	13	-3.1	2.60	-8	-3.0	0	-4.6	-1.5			
	あり	MD-0901 2.4g/日群	66	-1.7	2.56	-9	-2.0	5	-2.3	-1.1	0.4	-0.5	1.3
		MD-0901 4.8g/日群	65	-3.2	2.49	-10	-3.0	3	-3.8	-2.5	-1.3	-2.1	-0.4
		メサラジン 2.25g/日群	68	-2.2	2.80	-8	-2.0	3	-2.9	-1.5			
前観察期の潰瘍性大腸炎に対する併用薬・療法	ペンタサ錠 1.5g/日以下	MD-0901 2.4g/日群	13	-1.2	2.82	-6	-1.0	3	-2.9	0.6	0.6	-2.0	3.2
		MD-0901 4.8g/日群	10	-2.6	2.32	-5	-3.5	2	-4.3	-0.9	-1.2	-3.5	1.1
		メサラジン 2.25g/日群	8	-1.6	2.26	-5	-1.5	1	-3.5	0.3			
	ペンタサ錠 1.5g/日超 2.25g/日以下	MD-0901 2.4g/日群	22	-1.2	2.39	-6	-1.5	5	-2.3	-0.2	0.3	-1.2	1.9
		MD-0901 4.8g/日群	31	-3.6	2.68	-10	-4.0	3	-4.6	-2.6	-2.3	-3.8	-0.8
		メサラジン 2.25g/日群	22	-2.2	2.94	-7	-2.0	3	-3.5	-0.9			
	アサコール錠 2.4g/日以下	MD-0901 2.4g/日群	21	-2.4	2.80	-9	-2.0	2	-3.7	-1.1	-0.3	-1.9	1.4
		MD-0901 4.8g/日群	12	-2.9	2.19	-7	-3.0	2	-4.3	-1.5	-1.0	-2.9	0.8
		メサラジン 2.25g/日群	26	-2.0	2.82	-8	-2.0	3	-3.1	-0.8			
	サラゾスルファピリジン 3g/日以下	MD-0901 2.4g/日群	5	-1.8	2.05	-4	-1.0	0	-4.3	0.7	1.1	-0.6	2.9
		MD-0901 4.8g/日群	8	-2.5	2.20	-5	-2.5	1	-4.3	-0.7	1.4	-1.0	3.8
		メサラジン 2.25g/日群	8	-3.8	2.76	-8	-3.0	0	-6.1	-1.4			

表 2.7.3-55 喫煙歴、合併症および潰瘍性大腸炎の治療歴別の UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時）の共分散分析（活動期 U31 試験）（10/10）

解析対象集団：FAS
補完方法：OC
部分集団：その他の因子

項目	分類	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間		メサラジン2.25g/日群との差および両側95%信頼区間		
									下限	上限	差	下限	上限
前観察期の潰瘍性大腸炎に対する併用薬・療法	サラゾスルファピリジン3g/日超4g/日以下	MD-0901 2.4g/日群	3	-2.7	1.15	-4	-2.0	-2	-5.5	0.2	-4.9	-14.3	4.6
		MD-0901 4.8g/日群	2	-3.0	2.83	-5	-3.0	-1	-28.4	22.4	-8.0	-	-
		メサラジン 2.25g/日群	1	1.0	-	1	1.0	1	-	-			
	その他	MD-0901 2.4g/日群	33	-1.5	2.09	-8	-2.0	2	-2.3	-0.8	0.8	-0.5	2.1
		MD-0901 4.8g/日群	24	-2.9	2.58	-9	-3.0	2	-4.0	-1.8	-0.8	-2.4	0.7
		メサラジン 2.25g/日群	29	-2.6	2.85	-7	-2.0	1	-3.7	-1.5			

Source: 5.3.5.1.1 表 11.4-19

表 2.7.3-56 投与期の併用薬の有無別の UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時）の共分散分析（活動期 U31 試験）

解析対象集団：FAS
補完方法：OC
部分集団：併用薬の有無(投与期)

項目	分類	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間		メサラジン2.25g/日群との差および両側95%信頼区間		
									下限	上限	差	下限	上限
併用薬の有無	なし	MD-0901 2.4g/日群	7	0.3	1.98	-2	-1.0	3	-1.5	2.1	1.9	-0.9	4.7
		MD-0901 4.8g/日群	13	-3.7	1.32	-6	-4.0	-1	-4.5	-2.9	-2.2	-4.1	-0.3
		メサラジン 2.25g/日群	12	-1.8	3.02	-8	-1.5	3	-3.7	0.2			
	あり	MD-0901 2.4g/日群	73	-2.1	2.49	-9	-2.0	5	-2.7	-1.5	0.2	-0.6	1.1
		MD-0901 4.8g/日群	64	-3.3	2.64	-10	-3.0	3	-3.9	-2.6	-1.1	-1.9	-0.2
		メサラジン 2.25g/日群	69	-2.5	2.74	-8	-2.0	3	-3.1	-1.8			

Source: 5.3.5.1.1 表 11.4-20

表 2.7.3-57 投与期開始時の UC-DAI スコア別の UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時）の共分散分析（活動期 U31 試験）

解析対象集団：FAS
補完方法：OC
部分集団：ベースライン

項目	分類	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間		メサラジン2.25g/日群との差および両側95%信頼区間		
									下限	上限	差	下限	上限
UC-DAIスコア	4-5	MD-0901 2.4g/日群	32	-1.4	2.18	-5	-2.0	5	-2.2	-0.7	0.0	-1.2	1.2
		MD-0901 4.8g/日群	27	-2.3	1.51	-4	-3.0	2	-2.9	-1.7	-0.9	-1.9	0.2
		メサラジン 2.25g/日群	21	-1.5	1.99	-4	-1.0	3	-2.4	-0.6			
	6-10	MD-0901 2.4g/日群	48	-2.2	2.72	-9	-2.0	3	-3.0	-1.4	0.5	-0.5	1.6
		MD-0901 4.8g/日群	50	-3.9	2.70	-10	-4.0	3	-4.6	-3.1	-1.5	-2.5	-0.4
		メサラジン 2.25g/日群	59	-2.7	2.97	-8	-2.0	3	-3.4	-1.9			
UC-DAIスコア	4-5	MD-0901 2.4g/日群	32	-1.4	2.18	-5	-2.0	5	-2.2	-0.7	0.0	-1.2	1.2
		MD-0901 4.8g/日群	27	-2.3	1.51	-4	-3.0	2	-2.9	-1.7	-0.9	-1.9	0.2
		メサラジン 2.25g/日群	21	-1.5	1.99	-4	-1.0	3	-2.4	-0.6			
	6-8	MD-0901 2.4g/日群	36	-2.1	2.70	-8	-2.0	3	-3.0	-1.2	0.2	-1.0	1.4
		MD-0901 4.8g/日群	45	-3.6	2.28	-8	-4.0	3	-4.3	-2.9	-1.3	-2.4	-0.3
		メサラジン 2.25g/日群	46	-2.3	2.73	-8	-2.0	3	-3.1	-1.5			
	9-10	MD-0901 2.4g/日群	12	-2.5	2.88	-9	-1.5	1	-4.3	-0.7	1.6	-1.0	4.2
		MD-0901 4.8g/日群	5	-6.4	4.83	-10	-8.0	2	-12.4	-0.4	-2.8	-6.7	1.2
		メサラジン 2.25g/日群	13	-4.1	3.48	-8	-5.0	1	-6.2	-2.0			

Source: 5.3.5.1.1 表 11.4-21

表 2.7.3-58 人口統計学的特性別の血便の非発現率の比較（寛解期 U32 試験）（1/3）

解析対象集団：PPS
部分集団：人口統計学的変数

項目	分類	投与群	例数	血便の非発現[1)]例数	血便の非発現率(%)	両側95%信頼区間		メサラジン2.25g/日群との差および両側95%信頼区間		
						下限	上限	差	下限	上限
性	男性	MD-0901 2.4g/日群	58	49	84.5	72.6	92.7	6.1	-7.8	20.1
		メサラジン 2.25g/日群	60	47	78.3	65.8	87.9			
	女性	MD-0901 2.4g/日群	41	35	85.4	70.8	94.4	7.9	-9.0	24.7
		メサラジン 2.25g/日群	40	31	77.5	61.5	89.2			
年齢	65歳未満	MD-0901 2.4g/日群	97	82	84.5	75.8	91.1	7.5	-3.6	18.5
		メサラジン 2.25g/日群	96	74	77.1	67.4	85.0			
	65歳以上	MD-0901 2.4g/日群	2	2	100.0	15.8	100.0	-	-	-
		メサラジン 2.25g/日群	4	4	100.0	39.8	100.0			

表 2.7.3-58 人口統計学的特性別の血便の非発現率の比較（寛解期 U32 試験）（2/3）

解析対象集団：PPS
部分集団：人口統計学的変数

項目	分類	投与群	例数	血便の非発現[1)]例数	血便の非発現率(%)	両側95%信頼区間		メサラジン2.25g/日群との差および両側95%信頼区間		
						下限	上限	差	下限	上限
年齢	16歳-19歳	MD-0901 2.4g/日群	0	-	-	-	-	-	-	-
		メサラジン 2.25g/日群	0	-	-	-	-			
	20歳-29歳	MD-0901 2.4g/日群	9	8	88.9	51.8	99.7	3.2	-24.3	30.7
		メサラジン 2.25g/日群	14	12	85.7	57.2	98.2			
	30歳-39歳	MD-0901 2.4g/日群	33	28	84.8	68.1	94.9	15.3	-7.2	37.7
		メサラジン 2.25g/日群	23	16	69.6	47.1	86.8			
	40歳-49歳	MD-0901 2.4g/日群	30	25	83.3	65.3	94.4	11.9	-9.5	33.3
		メサラジン 2.25g/日群	28	20	71.4	51.3	86.8			
	50歳-59歳	MD-0901 2.4g/日群	19	15	78.9	54.4	93.9	-2.9	-27.3	21.5
		メサラジン 2.25g/日群	22	18	81.8	59.7	94.8			
	60歳-64歳	MD-0901 2.4g/日群	6	6	100.0	54.1	100.0	11.1	-9.4	31.6
		メサラジン 2.25g/日群	9	8	88.9	51.8	99.7			
	65歳以上	MD-0901 2.4g/日群	2	2	100.0	15.8	100.0	-	-	-
		メサラジン 2.25g/日群	4	4	100.0	39.8	100.0			

表 2.7.3-58 人口統計学的特性別の血便の非発現率の比較（寛解期 U32 試験）（3/3）

解析対象集団：PPS
部分集団：人口統計学的変数

項目	分類	投与群	例数	血便の非発現[1)]例数	血便の非発現率(%)	両側95%信頼区間		メサラジン2.25g/日群との差および両側95%信頼区間		
						下限	上限	差	下限	上限
体重	50kg未満	MD-0901 2.4g/日群	17	16	94.1	71.3	99.9	19.1	-1.5	39.7
		メサラジン 2.25g/日群	24	18	75.0	53.3	90.2			
	50kg以上 60kg未満	MD-0901 2.4g/日群	33	27	81.8	64.5	93.0	-2.8	-21.9	16.3
		メサラジン 2.25g/日群	26	22	84.6	65.1	95.6			
	60kg以上 70kg未満	MD-0901 2.4g/日群	27	21	77.8	57.7	91.4	1.9	-20.2	24.0
		メサラジン 2.25g/日群	29	22	75.9	56.5	89.7			
	70kg以上 80kg未満	MD-0901 2.4g/日群	17	16	94.1	71.3	99.9	17.2	-8.3	42.7
		メサラジン 2.25g/日群	13	10	76.9	46.2	95.0			
	80kg以上	MD-0901 2.4g/日群	5	4	80.0	28.4	99.5	5.0	-41.1	51.1
		メサラジン 2.25g/日群	8	6	75.0	34.9	96.8			

1) 2次登録日から終了時までのすべての評価(規定外来院を含む)において血便スコアが0

Source: 5.3.5.1.2 表 11.4-14

表 2.7.3-59 喫煙歴、合併症および潰瘍性大腸炎の治療歴別の血便の非発現率の比較（寛解期 U32 試験）（1/8）

解析対象集団：PPS
部分集団：その他の因子

項目	分類	投与群	例数	血便の非発現[1)]例数	血便の非発現率(%)	両側95%信頼区間		メサラジン2.25g/日群との差および両側95%信頼区間		
						下限	上限	差	下限	上限
MD-0901活動期試験からの移行	なし	MD-0901 2.4g/日群	94	81	86.2	77.5	92.4	4.3	-6.2	14.7
		メサラジン 2.25g/日群	94	77	81.9	72.6	89.1			
	あり	MD-0901 2.4g/日群	5	3	60.0	14.7	94.7	43.3	-8.9	95.6
		メサラジン 2.25g/日群	6	1	16.7	0.4	64.1			
喫煙歴	なし	MD-0901 2.4g/日群	60	51	85.0	73.4	92.9	5.0	-8.9	18.9
		メサラジン 2.25g/日群	55	44	80.0	67.0	89.6			
	あり	MD-0901 2.4g/日群	11	11	100.0	71.5	100.0	18.2	-4.6	41.0
		メサラジン 2.25g/日群	11	9	81.8	48.2	97.7			
	過去にあり	MD-0901 2.4g/日群	28	22	78.6	59.0	91.7	5.0	-16.2	26.3
		メサラジン 2.25g/日群	34	25	73.5	55.6	87.1			
合併症の有無	なし	MD-0901 2.4g/日群	13	10	76.9	46.2	95.0	10.3	-24.9	45.4
		メサラジン 2.25g/日群	12	8	66.7	34.9	90.1			
	あり	MD-0901 2.4g/日群	86	74	86.0	76.9	92.6	6.5	-4.7	17.7
		メサラジン 2.25g/日群	88	70	79.5	69.6	87.4			
潰瘍性大腸炎の治療歴の詳細病型	初回発作型	MD-0901 2.4g/日群	18	15	83.3	58.6	96.4	3.3	-23.2	29.9
		メサラジン 2.25g/日群	15	12	80.0	51.9	95.7			
	再燃寛解型	MD-0901 2.4g/日群	81	69	85.2	75.6	92.1	8.4	-3.6	20.3
		メサラジン 2.25g/日群	82	63	76.8	66.2	85.4			
	慢性持続型	MD-0901 2.4g/日群	0	-	-	-	-	-	-	-
		メサラジン 2.25g/日群	3	3	100.0	29.2	100.0			
	急性劇症型	MD-0901 2.4g/日群	0	-	-	-	-	-	-	-
		メサラジン 2.25g/日群	0	-	-	-	-			

表 2.7.3-59 喫煙歴、合併症および潰瘍性大腸炎の治療歴別の血便の非発現率の比較（寛解期 U32 試験）（2/8）

解析対象集団：PPS
部分集団：その他の因子

項目	分類	投与群	例数	血便の非発現[1)]例数	血便の非発現率(%)	両側95%信頼区間		メサラジン2.25g/日群との差および両側95%信頼区間		
						下限	上限	差	下限	上限
潰瘍性大腸炎の治療歴の詳細 発症からの期間	1年未満	MD-0901 2.4g/日群	13	10	76.9	46.2	95.0	1.9	-35.8	39.7
		メサラジン 2.25g/日群	8	6	75.0	34.9	96.8			
	1年以上2年未満	MD-0901 2.4g/日群	5	4	80.0	28.4	99.5	26.2	-18.2	70.5
		メサラジン 2.25g/日群	13	7	53.8	25.1	80.8			
	2年以上3年未満	MD-0901 2.4g/日群	8	5	62.5	24.5	91.5	-27.5	-65.9	10.9
		メサラジン 2.25g/日群	10	9	90.0	55.5	99.7			
	3年以上4年未満	MD-0901 2.4g/日群	8	6	75.0	34.9	96.8	-5.0	-51.1	41.1
		メサラジン 2.25g/日群	5	4	80.0	28.4	99.5			
	4年以上5年未満	MD-0901 2.4g/日群	9	9	100.0	66.4	100.0	30.0	1.6	58.4
		メサラジン 2.25g/日群	10	7	70.0	34.8	93.3			
	5年以上	MD-0901 2.4g/日群	56	50	89.3	78.1	96.0	6.0	-6.9	18.8
		メサラジン 2.25g/日群	54	45	83.3	70.7	92.1			
	不明	MD-0901 2.4g/日群	0	-	-	-	-	-	-	-
		メサラジン 2.25g/日群	0	-	-	-	-			
潰瘍性大腸炎の治療歴の詳細 直近の活動期の病変範囲による分類	直腸炎型	MD-0901 2.4g/日群	40	33	82.5	67.2	92.7	8.1	-9.5	25.7
		メサラジン 2.25g/日群	43	32	74.4	58.8	86.5			
	直腸炎型以外	MD-0901 2.4g/日群	52	46	88.5	76.6	95.6	8.8	-5.0	22.6
		メサラジン 2.25g/日群	54	43	79.6	66.5	89.4			
	不明	MD-0901 2.4g/日群	7	5	71.4	29.0	96.3	-28.6	-62.0	4.9
		メサラジン 2.25g/日群	3	3	100.0	29.2	100.0			

表 2.7.3-59 喫煙歴、合併症および潰瘍性大腸炎の治療歴別の血便の非発現率の比較（寛解期 U32 試験）（3/8）

解析対象集団：PPS
部分集団：その他の因子

項目	分類	投与群	例数	血便の非発現[1)]例数	血便の非発現率(%)	両側95%信頼区間		メサラジン2.25g/日群との差および両側95%信頼区間		
						下限	上限	差	下限	上限
潰瘍性大腸炎の治療歴の詳細直近の活動期の病変範囲による分類	直腸炎型	MD-0901 2.4g/日群	40	33	82.5	67.2	92.7	8.1	-9.5	25.7
		メサラジン 2.25g/日群	43	32	74.4	58.8	86.5			
	左側大腸炎型	MD-0901 2.4g/日群	32	28	87.5	71.0	96.5	14.4	-6.1	35.0
		メサラジン 2.25g/日群	26	19	73.1	52.2	88.4			
	全大腸炎型	MD-0901 2.4g/日群	16	14	87.5	61.7	98.4	-3.0	-23.5	17.5
		メサラジン 2.25g/日群	21	19	90.5	69.6	98.8			
	右側大腸炎型	MD-0901 2.4g/日群	1	1	100.0	2.5	100.0	33.3	-20.0	86.7
		メサラジン 2.25g/日群	3	2	66.7	9.4	99.2			
	区域性大腸炎型	MD-0901 2.4g/日群	3	3	100.0	29.2	100.0	25.0	-17.4	67.4
		メサラジン 2.25g/日群	4	3	75.0	19.4	99.4			
	不明	MD-0901 2.4g/日群	7	5	71.4	29.0	96.3	-28.6	-62.0	4.9
		メサラジン 2.25g/日群	3	3	100.0	29.2	100.0			
潰瘍性大腸炎の治療歴の詳細直近の活動期の病変範囲の診断方法	全大腸内視鏡検査	MD-0901 2.4g/日群	73	64	87.7	77.9	94.2	7.2	-4.2	18.6
		メサラジン 2.25g/日群	82	66	80.5	70.3	88.4			
	S状結腸内視鏡検査	MD-0901 2.4g/日群	16	12	75.0	47.6	92.7	10.7	-22.2	43.6
		メサラジン 2.25g/日群	14	9	64.3	35.1	87.2			
	直腸内視鏡検査	MD-0901 2.4g/日群	0	-	-	-	-	-	-	-
		メサラジン 2.25g/日群	0	-	-	-	-			
	注腸X線検査	MD-0901 2.4g/日群	1	1	100.0	2.5	100.0	-	-	-
		メサラジン 2.25g/日群	0	-	-	-	-			
	不明	MD-0901 2.4g/日群	9	7	77.8	40.0	97.2	2.8	-47.6	53.2
		メサラジン 2.25g/日群	4	3	75.0	19.4	99.4			

表 2.7.3-59 喫煙歴、合併症および潰瘍性大腸炎の治療歴別の血便の非発現率の比較（寛解期 U32 試験）（4/8）

解析対象集団：PPS
部分集団：その他の因子

項目	分類	投与群	例数	血便の非発現[1)]例数	血便の非発現率(%)	両側95%信頼区間		メサラジン2.25g/日群との差および両側95%信頼区間		
						下限	上限	差	下限	上限
潰瘍性大腸炎の治療歴の詳細 直近の活動期の重症度	軽症	MD-0901 2.4g/日群	67	56	83.6	72.5	91.5	1.3	-11.7	14.3
		メサラジン 2.25g/日群	62	51	82.3	70.5	90.8			
	中等症	MD-0901 2.4g/日群	27	24	88.9	70.8	97.6	17.0	-2.6	36.6
		メサラジン 2.25g/日群	32	23	71.9	53.3	86.3			
	重症	MD-0901 2.4g/日群	3	2	66.7	9.4	99.2	6.7	-61.8	75.1
		メサラジン 2.25g/日群	5	3	60.0	14.7	94.7			
	不明	MD-0901 2.4g/日群	2	2	100.0	15.8	100.0	-	-	-
		メサラジン 2.25g/日群	1	1	100.0	2.5	100.0			
潰瘍性大腸炎の治療歴の詳細 再燃回数	0回	MD-0901 2.4g/日群	39	36	92.3	79.1	98.4	10.7	-4.2	25.6
		メサラジン 2.25g/日群	38	31	81.6	65.7	92.3			
	1回	MD-0901 2.4g/日群	42	34	81.0	65.9	91.4	6.0	-11.5	23.4
		メサラジン 2.25g/日群	44	33	75.0	59.7	86.8			
	2回以上	MD-0901 2.4g/日群	18	14	77.8	52.4	93.6	0.0	-27.2	27.2
		メサラジン 2.25g/日群	18	14	77.8	52.4	93.6			
潰瘍性大腸炎の治療歴の詳細 現在の寛解維持期間	24ヶ月未満	MD-0901 2.4g/日群	70	55	78.6	67.1	87.5	2.2	-11.6	15.9
		メサラジン 2.25g/日群	72	55	76.4	64.9	85.6			
	24ヶ月以上	MD-0901 2.4g/日群	28	28	100.0	87.7	100.0	17.9	3.7	32.0
		メサラジン 2.25g/日群	28	23	82.1	63.1	93.9			
	不明	MD-0901 2.4g/日群	1	1	100.0	2.5	100.0	-	-	-
		メサラジン 2.25g/日群	0	-	-	-	-			

表 2.7.3-59 喫煙歴、合併症および潰瘍性大腸炎の治療歴別の血便の非発現率の比較（寛解期 U32 試験）（5/8）

解析対象集団：PPS
部分集団：その他の因子

項目	分類	投与群	例数	血便の非発現[1)]例数	血便の非発現率(%)	両側95%信頼区間		メサラジン2.25g/日群との差および両側95%信頼区間		
						下限	上限	差	下限	上限
潰瘍性大腸炎の治療歴の詳細現在の寛解維持期間	3ヶ月未満	MD-0901 2.4g/日群	13	9	69.2	38.6	90.9	29.2	-6.0	64.5
		メサラジン 2.25g/日群	15	6	40.0	16.3	67.7			
	3ヶ月以上6ヶ月未満	MD-0901 2.4g/日群	9	6	66.7	29.9	92.5	-8.3	-47.7	31.0
		メサラジン 2.25g/日群	12	9	75.0	42.8	94.5			
	6ヶ月以上12ヶ月未満	MD-0901 2.4g/日群	28	23	82.1	63.1	93.9	-2.1	-23.7	19.6
		メサラジン 2.25g/日群	19	16	84.2	60.4	96.6			
	12ヶ月以上24ヶ月未満	MD-0901 2.4g/日群	20	17	85.0	62.1	96.8	-7.3	-26.0	11.4
		メサラジン 2.25g/日群	26	24	92.3	74.9	99.1			
	24ヶ月以上	MD-0901 2.4g/日群	28	28	100.0	87.7	100.0	17.9	3.7	32.0
		メサラジン 2.25g/日群	28	23	82.1	63.1	93.9			
	不明	MD-0901 2.4g/日群	1	1	100.0	2.5	100.0	-	-	-
		メサラジン 2.25g/日群	0	-	-	-	-			
潰瘍性大腸炎に対する前治療薬・療法の有無	なし	MD-0901 2.4g/日群	2	2	100.0	15.8	100.0	-	-	-
		メサラジン 2.25g/日群	0	-	-	-	-			
	あり	MD-0901 2.4g/日群	97	82	84.5	75.8	91.1	6.5	-4.3	17.4
		メサラジン 2.25g/日群	100	78	78.0	68.6	85.7			

表 2.7.3-59 喫煙歴、合併症および潰瘍性大腸炎の治療歴別の血便の非発現率の比較（寛解期 U32 試験）（6/8）

解析対象集団：PPS
部分集団：その他の因子

項目	分類	投与群	例数	血便の非発現[1)]例数	血便の非発現率(%)	両側95%信頼区間		メサラジン2.25g/日群との差および両側95%信頼区間		
						下限	上限	差	下限	上限
潰瘍性大腸炎に対する前治療薬・療法	ペンタサ錠1.5g/日以下	MD-0901 2.4g/日群	26	25	96.2	80.4	99.9	7.0	-5.5	19.4
		メサラジン2.25g/日群	37	33	89.2	74.6	97.0			
	ペンタサ錠1.5g/日超2.25g/日以下	MD-0901 2.4g/日群	31	25	80.6	62.5	92.5	1.3	-18.9	21.6
		メサラジン2.25g/日群	29	23	79.3	60.3	92.0			
	ペンタサ錠2.25g/日超4.0g/日以下	MD-0901 2.4g/日群	3	2	66.7	9.4	99.2	-33.3	-86.7	20.0
		メサラジン2.25g/日群	2	2	100.0	15.8	100.0			
	アサコール錠2.4g/日以下	MD-0901 2.4g/日群	18	15	83.3	58.6	96.4	16.7	-11.1	44.4
		メサラジン2.25g/日群	18	12	66.7	41.0	86.7			
	アサコール錠2.4g/日超3.6g/日以下	MD-0901 2.4g/日群	1	1	100.0	2.5	100.0	33.3	-20.0	86.7
		メサラジン2.25g/日群	3	2	66.7	9.4	99.2			
	サラゾスルファピリジン3g/日以下	MD-0901 2.4g/日群	12	11	91.7	61.5	99.8	11.7	-26.7	50.1
		メサラジン2.25g/日群	5	4	80.0	28.4	99.5			
	サラゾスルファピリジン3g/日超4.5g/日以下	MD-0901 2.4g/日群	1	0	0.0	0.0	97.5	-100.0	-100.0	-100.0
		メサラジン2.25g/日群	2	2	100.0	15.8	100.0			
	副腎皮質ホルモン	MD-0901 2.4g/日群	0	-	-	-	-	-	-	-
		メサラジン2.25g/日群	0	-	-	-	-			

表 2.7.3-59 喫煙歴、合併症および潰瘍性大腸炎の治療歴別の血便の非発現率の比較（寛解期 U32 試験）（7/8）

解析対象集団：PPS
部分集団：その他の因子

項目	分類	投与群	例数	血便の非発現[1)]例数	血便の非発現率(%)	両側95%信頼区間		メサラジン2.25g/日群との差および両側95%信頼区間		
						下限	上限	差	下限	上限
潰瘍性大腸炎に対する前治療薬・療法	免疫調節剤	MD-0901 2.4g/日群	0	-	-	-	-	-	-	-
		メサラジン 2.25g/日群	0	-	-	-	-			
	血球成分除去療法	MD-0901 2.4g/日群	0	-	-	-	-	-	-	-
		メサラジン 2.25g/日群	0	-	-	-	-			
	抗TNF-α抗体製剤	MD-0901 2.4g/日群	0	-	-	-	-	-	-	-
		メサラジン 2.25g/日群	0	-	-	-	-			
	ペンタサ注腸剤	MD-0901 2.4g/日群	0	-	-	-	-	-	-	-
		メサラジン 2.25g/日群	2	2	100.0	15.8	100.0			
	サラゾスルファピリジン坐剤	MD-0901 2.4g/日群	0	-	-	-	-	-	-	-
		メサラジン 2.25g/日群	1	1	100.0	2.5	100.0			
	その他	MD-0901 2.4g/日群	23	21	91.3	72.0	98.9	14.4	-5.5	34.3
		メサラジン 2.25g/日群	26	20	76.9	56.4	91.0			
前観察期の潰瘍性大腸炎に対する併用薬・療法の有無	なし	MD-0901 2.4g/日群	2	2	100.0	15.8	100.0	100.0	100.0	100.0
		メサラジン 2.25g/日群	1	0	0.0	0.0	97.5			
	あり	MD-0901 2.4g/日群	97	82	84.5	75.8	91.1	5.7	-5.1	16.5
		メサラジン 2.25g/日群	99	78	78.8	69.4	86.4			

表 2.7.3-59 喫煙歴、合併症および潰瘍性大腸炎の治療歴別の血便の非発現率の比較（寛解期 U32 試験）（8/8）

解析対象集団：PPS
部分集団：その他の因子

項目	分類	投与群	例数	血便の非発現[1)]例数	血便の非発現率(%)	両側95%信頼区間		メサラジン2.25g/日群との差および両側95%信頼区間		
						下限	上限	差	下限	上限
前観察期の潰瘍性大腸炎に対する併用薬・療法	ペンタサ錠1.5g/日以下	MD-0901 2.4g/日群	25	24	96.0	79.6	99.9	4.1	-7.6	15.8
		メサラジン2.25g/日群	37	34	91.9	78.1	98.3			
	ペンタサ錠1.5g/日超2.25g/日以下	MD-0901 2.4g/日群	37	29	78.4	61.8	90.2	0.3	-19.3	19.8
		メサラジン2.25g/日群	32	25	78.1	60.0	90.7			
	アサコール錠2.4g/日以下	MD-0901 2.4g/日群	22	18	81.8	59.7	94.8	27.3	1.0	53.6
		メサラジン2.25g/日群	22	12	54.5	32.2	75.6			
	サラゾスルファピリジン3g/日以下	MD-0901 2.4g/日群	12	11	91.7	61.5	99.8	11.7	-26.7	50.1
		メサラジン2.25g/日群	5	4	80.0	28.4	99.5			
	サラゾスルファピリジン3g/日超4g/日以下	MD-0901 2.4g/日群	1	0	0.0	0.0	97.5	-100.0	-100.0	-100.0
		メサラジン2.25g/日群	2	2	100.0	15.8	100.0			
	その他	MD-0901 2.4g/日群	21	18	85.7	63.7	97.0	9.7	-12.7	32.2
		メサラジン2.25g/日群	25	19	76.0	54.9	90.6			

1) 2次登録日から終了時までのすべての評価(規定外来院を含む)において血便スコアが0

Source: 5.3.5.1.2 表 11.4-15

表 2.7.3-60 投与期の併用薬の有無別の血便の非発現率の比較（寛解期 U32 試験）

解析対象集団：PPS
部分集団：併用薬の有無(投与期)

項目	分類	投与群	例数	血便の非発現[1)]例数	血便の非発現率(%)	両側95%信頼区間		メサラジン2.25g/日群との差および両側95%信頼区間		
						下限	上限	差	下限	上限
併用薬の有無	なし	MD-0901 2.4g/日群	3	3	100.0	29.2	100.0	100.0	100.0	100.0
		メサラジン 2.25g/日群	4	0	0.0	0.0	60.2			
	あり	MD-0901 2.4g/日群	96	81	84.4	75.5	91.0	3.1	-7.5	13.8
		メサラジン 2.25g/日群	96	78	81.3	72.0	88.5			

1) 2次登録日から終了時までのすべての評価(規定外来院を含む)において血便スコアが0

Source: 5.3.5.1.2 表 11.4-16

表 2.7.3-61 活動期 U31 試験からの移行別・現在の寛解維持期間別の血便の非発現率の比較（寛解期 U32 試験）

解析対象集団：PPS
部分集団：MD-0901活動期試験からの移行×現在の寛解維持期間(24ヶ月未満、24ヶ月以上)

MD-0901活動期試験からの移行	現在の寛解維持期間	投与群	例数	血便の非発現[1)]例数	血便の非発現率(%)	両側95%信頼区間		メサラジン2.25g/日群との差および両側95%信頼区間		
						下限	上限	差	下限	上限
なし	24ヶ月未満	MD-0901 2.4g/日群	65	52	80.0	68.2	88.9	-1.8	-15.3	11.6
		メサラジン 2.25g/日群	66	54	81.8	70.4	90.2			
	24ヶ月以上	MD-0901 2.4g/日群	28	28	100.0	87.7	100.0	17.9	3.7	32.0
		メサラジン 2.25g/日群	28	23	82.1	63.1	93.9			
あり	24ヶ月未満	MD-0901 2.4g/日群	5	3	60.0	14.7	94.7	43.3	-8.9	95.6
		メサラジン 2.25g/日群	6	1	16.7	0.4	64.1			
	24ヶ月以上	MD-0901 2.4g/日群	0	-	-	-	-	-	-	-
		メサラジン 2.25g/日群	0	-	-	-	-			

1) 2次登録日から終了時までのすべての評価(規定外来院を含む)において血便スコアが0

Source: 5.3.5.1.2 表 11.4-17

表 2.7.3-62 投与期開始時の UC-DAI スコア別の血便の非発現率の比較（寛解期 U32 試験）

解析対象集団：PPS
部分集団：ベースライン

項目	分類	投与群	例数	血便の非発現[1)]例数	血便の非発現率(%)	両側95%信頼区間		メサラジン2.25g/日群との差および両側95%信頼区間		
						下限	上限	差	下限	上限
開始時のUC-DAIスコア	0	MD-0901 2.4g/日群	45	41	91.1	78.8	97.5	10.3	-3.7	24.2
		メサラジン 2.25g/日群	47	38	80.9	66.7	90.9			
	1	MD-0901 2.4g/日群	23	20	87.0	66.4	97.2	8.4	-12.1	28.9
		メサラジン 2.25g/日群	28	22	78.6	59.0	91.7			
	2	MD-0901 2.4g/日群	31	23	74.2	55.4	88.1	2.2	-21.2	25.6
		メサラジン 2.25g/日群	25	18	72.0	50.6	87.9			

1) 2次登録日から終了時までのすべての評価(規定外来院を含む)において血便スコアが0

Source: 5.3.5.1.2 表 11.4-18