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
2.7.6 個々の試験のまとめ

持田製薬株式会社

目次

全臨床試験一覧表 3
個々の試験のまとめ
2.7.6.1 SPD476-103 試験（参考資料） 11
2.7.6.2 SPD476-106 試験（参考資料） 28
2.7.6.3 SPD476-104 試験（参考資料） 52
2.7.6.4 SPD476-102 試験（参考資料） 66
2.7.6.5 MD090111N11 試験（評価資料） 83
2.7.6.6 CRO-00-15 試験（参考資料） 130
2.7.6.7 CRO-PK-00-42 試験（参考資料） 143
2.7.6.8 SPD476-101 試験（参考資料） 155
2.7.6.9 SPD476-105 試験（参考資料） 177
2.7.6.10 SPD476-109 試験（参考資料） 200
2.7.6.11 SPD476-111 試験（参考資料） 215
2.7.6.12 SPD476-114 試験（参考資料） 235
2.7.6.13 SPD476-115 試験（参考資料） 250
2.7.6.14 SPD476-116 試験（参考資料） 265
2.7.6.15 SPD476-117 試験（参考資料） 281
2.7.6.16 MD090111U31 試験（評価資料） 298
2.7.6.17 MD090111U32 試験（評価資料） 393
2.7.6.18 MD090111U33 試験（評価資料） 493
2.7.6.19 SPD476-301 試験（参考資料） 601
2.7.6.20 SPD476-302 試験（参考資料） 637
2.7.6.21 SPD476-202 試験（参考資料） 669
2.7.6.22 SPD476-201 試験（参考資料） 698
2.7.6.23 SPD476-304 試験（参考資料） 716
2.7.6.24 SPD476-306 試験（参考資料） 747
2.7.6.25 SPD476-303 試験（参考資料） 772
2.7.6.26 SPD476-404 試験（参考資料） 832
2.7.6.27 SPD476-409 試験（参考資料） 871
2.7.6.28 SPD476-313 試験（参考資料） 922
2.7.6.29 SPD476-314 試験（参考資料） 979
2.7.6.30 SPD476-112 試験（参考資料） 1036

全臨床試験一覧表（1/8）

試験の種類	試験番号	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザインおよび対照の種類	治験薬 投与方法 投与経路	被験者数 （投与例数）	対象	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
バイオアベイラビリティ（BA） （参考）	SPD476-103	5.3.1.1.1	食事による薬物動態プロファイルへの影響に関する検討	単一施設、ランダム化、非盲検、2 期クロスオーバー	MD-0901 4.8 g 空腹時および食後 単回経口投与	34 例	海外の健康被験者 男女	単回	完了 完全な報告書
バイオアベイラビリティ（BA） （参考）	SPD476-106	5.3.1.1.2	線形性および食事による薬物動態プロファイルへの影響に関する検討	単一施設、ランダム化、非盲検、4 期クロスオーバー	MD-0901 1.2 g 2.4 g 4.8 g 空腹時（4.8 g のみ空腹時および食後） 単回経口投与	48 例	海外の健康被験者 男女	単回	完了 完全な報告書
生物学的同等性（BE） （参考）	SPD476-104	5.3.1.2.1	製造場所が異なる製剤間の生物学的同等性の検討	単一施設、ランダム化、非盲検、2 期クロスオーバー	MD-0901 2.4 g（Owings Mills） 2.4 g（Cosmo SpA） 食後　単回経口投与	120 例	海外の健康被験者 男女	単回	完了 完全な報告書
In Vitro-In Vivo の関連 （参考）	SPD476-102	5.3.1.3.1	*in vitro* の剤型溶解性と薬物動態プロファイルの関連性に関する検討	単一施設、ランダム化、非盲検、3 期クロスオーバー	MD-0901　1.2 g 低速溶出型製剤 中速溶出型製剤 高速溶出型製剤 空腹時　単回経口投与	48 例	海外の健康被験者 男女	単回	完了 完全な報告書

全臨床試験一覧表（2/8）

試験の種類	試験番号	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザインおよび対照の種類	治験薬 投与方法 投与経路	被験者数 （投与例数）	対象	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
健康被験者における PK 及び初期忍容性 （評価）	MD090111N11	5.3.3.1.1	単回および反復投与時の薬物動態プロファイルおよび安全性に関する検討	単一施設、ランダム化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照	MD-0901 2.4 g/日　1 日 1 回 4.8 g/日　1 日 1 回 プラセボ　1 日 1 回 空腹時　単回経口投与⇒ 食後　反復経口投与	2.4 g/日群：10 例 4.8 g/日群：10 例 プラセボ群：10 例	国内の健康被験者 男女	単回および 7 日間	完了 完全な報告書
健康被験者における PK 及び初期忍容性 （参考）	CRO-00-15	5.3.3.1.2	ガンマシンチグラフィーおよび薬物動態プロファイルに関する検討	単一施設、ランダム化、2 期クロスオーバー 前期：二重盲検 後期：非盲検	前期：剤型 A、剤型 B 1.2 g 後期：剤型 A 1.2 g 空腹時　単回経口投与	前期：6 例 後期：6 例	海外の健康被験者 男性	単回	完了 完全な報告書
健康被験者における PK 及び初期忍容性 （参考）	CRO-PK-00-42	5.3.3.1.3	反復投与後の薬物動態プロファイルおよび忍容性に関する検討	単一施設、非盲検	MD-0901 2.4 g/日　1 日 2 回 摂食下　反復経口投与	12 例	海外の健康被験者 男性	7 日間	完了 完全な報告書
健康被験者における PK 及び初期忍容性 （参考）	SPD476-101	5.3.3.1.4	ガンマシンチグラフィーおよび薬物動態プロファイルに関する検討	単一施設、ランダム化、非盲検、2 期クロスオーバー	MD-0901 1.2 g Asacol® 1.2 g 空腹時　単回経口投与	MD-0901 群：8 例 Asacol® 群：8 例	海外の健康被験者 男性	単回	完了 完全な報告書

全臨床試験一覧表（3/8）

試験の種類	試験番号	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザインおよび対照の種類	治験薬 投与方法 投与経路	被験者数 （投与例数）	対象	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
健康被験者における PK 及び初期忍容性 （参考）	SPD476-105	5.3.3.1.5	単回および反復投与後の薬物動態プロファイルに関する検討	単一施設、ランダム化、非盲検、2 投与期、並行群間、男女層別	MD-0901 2.4 g/日　1 日 1 回 4.8 g/日　1 日 1 回 食後　単回経口投与 ⇒ 食後　反復経口投与	2.4 g/日群：28 例 4.8 g/日群：28 例	海外の健康被験者 男女	単回および 14 日間	完了 完全な報告書
健康被験者における PK 及び初期忍容性 （参考）	SPD476-109	5.3.3.1.6	年齢別および性別による薬物動態プロファイルへの影響に関する検討	単一施設、非盲検、並行群間	MD-0901 4.8 g 空腹時　単回経口投与	18～35 歳： 男性 14 例、女性 14 例 65～75 歳： 男性 14 例、女性 14 例 76 歳以上： 男性 8 例、女性 7 例	海外の健康被験者 男女	単回	完了 完全な報告書
健康被験者における PK 及び初期忍容性 （参考）	SPD476-111	5.3.3.1.7	Asacol®を対照とした MD-0901 の結腸/直腸粘膜中メサラジン濃度の検討	単一施設、ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、2 期クロスオーバー	MD-0901 4.8 g/日　1 日 1 回 Asacol® 4.8 g/日　1 日 3 回 食後　反復経口投与	MD-0901 群：53 例 Asacol® 群：51 例	海外の健康被験者 男性	4 日間	完了 完全な報告書
外因性要因を検討した PK （参考）	SPD476-114	5.3.3.4.1	アモキシシリン単独投与および MD-0901 との併用投与でのアモキシシリンの薬物動態プロファイルの検討	単一施設、ランダム化、非盲検、2 期クロスオーバー	アモキシシリン 500 mg　1 日 1 回 アモキシシリン 500 mg　1 日 1 回＋ MD-0901 4.8 g/日　1 日 1 回経口投与	アモキシシリン単独投与群：62 例 MD-0901 併用投与群：59 例	海外の健康被験者 男女	MD-0901：4 日間 アモキシシリン：単回	完了 完全な報告書

全臨床試験一覧表（4/8）

試験の種類	試験番号	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザインおよび対照の種類	治験薬 投与方法 投与経路	被験者数（投与例数）	対象	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
外因性要因を検討した PK （参考）	SPD476-115	5.3.3.4.2	シプロフロキサシン XR 単独投与および MD-0901 との併用投与でのシプロフロキサシンの薬物動態プロファイルの検討	単一施設、ランダム化、非盲検、2 期クロスオーバー	シプロフロキサシン XR　500 mg　1 日 1 回 シプロフロキサシン XR　500 mg　1 日 1 回＋MD-0901 4.8 g/日 1 日 1 回 経口投与	シプロフロキサシン XR 単独投与群：29 例 MD-0901 併用群：30 例	海外の健康被験者 男女	MD-0901：4 日間 シプロフロキサシン：単回	完了 完全な報告書
外因性要因を検討した PK （参考）	SPD476-116	5.3.3.4.3	メトロニダゾール単独投与および MD-0901 との併用投与でのメトロニダゾールの薬物動態プロファイルの検討	単一施設、ランダム化、非盲検、2 期クロスオーバー	メトロニダゾール 750 mg　1 日 2 回（4 日目は 1 日 1 回） メトロニダゾール 750 mg　1 日 2 回（4 日目は 1 日 1 回）＋MD-0901 4.8 g/日　1 日 1 回 経口投与	メトロニダゾール単独投与群：29 例 MD-0901 併用群：29 例	海外の健康被験者 男女	4 日間	完了 完全な報告書
外因性要因を検討した PK （参考）	SPD476-117	5.3.3.4.4	スルファメトキサゾール単独投与および MD-0901 との併用投与でのスルファメトキサゾールの薬物動態プロファイルの検討	単一施設、ランダム化、非盲検、2 期クロスオーバー	スルファメトキサゾール 800 mg/トリメトプリム 160 mg　1 日 2 回（4 日目は 1 日 1 回） スルファメトキサゾール 800 mg/トリメトプリム 160 mg　1 日 2 回（4 日目は 1 日 1 回）＋MD-0901 4.8 g/日 1 日 1 回 経口投与	スルファメトキサゾール単独投与群：43 例 MD-0901 併用群：44 例	海外の健康被験者 男女	4 日間	完了 完全な報告書

全臨床試験一覧表（5/8）

試験の種類	試験番号	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザインおよび対照の種類	治験薬 投与方法 投与経路	被験者数 （投与例数）	対象	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
有効性及び安全性（比較対象試験） （評価）	MD090111U31	5.3.5.1.1	メサラジンを対照としたMD-0901の有効性および安全性の検討	多施設共同、ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間、実薬対照	MD-0901 2.4 g/日　1日1回 4.8 g/日　1日1回 メサラジン 2.25 g/日　1日3回 経口投与	MD-0901 2.4 g/日群：85例 4.8 g/日群：81例 メサラジン 2.25 g/日群：85例	国内の軽症～中等症の活動期の潰瘍性大腸炎患者	8週間	完了 完全な報告書
有効性及び安全性（比較対象試験） （評価）	MD090111U32	5.3.5.1.2	メサラジンを対照としたMD-0901の有効性および安全性の検討	多施設共同、ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間、実薬対照	MD-0901 2.4 g/日 1日1回 メサラジン 2.25 g/日 1日3回 経口投与	MD-0901 2.4 g/日群：100例 メサラジン 2.25 g/日群：103例	国内の寛解期の潰瘍性大腸炎患者	48週間	完了 完全な報告書
有効性及び安全性（比較対象試験） （評価）	MD090111U33	5.3.5.1.3	アサコール®錠を対照としたMD-0901の有効性および安全性の検討	多施設共同、ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間、実薬対照	MD-0901 4.8 g/日　1日1回 アサコール®錠 3.6 g/日　1日3回 経口投与	MD-0901 4.8 g/日群：140例 アサコール®錠 3.6 g/日群：140例	国内の軽症～中等症の活動期の潰瘍性大腸炎患者	8週間	完了 完全な報告書
有効性及び安全性（比較対象試験） （参考）	SPD476-301	5.3.5.1.4	プラセボを対照としたMD-0901の有効性および安全性の検討	多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照	MD-0901 2.4 g/日　1日2回 4.8 g/日　1日1回 プラセボ 経口投与	MD-0901 2.4 g/日群：93例 4.8 g/日群：94例 プラセボ群：93例	海外の軽症～中等症の活動期の潰瘍性大腸炎患者	8週間	完了 完全な報告書
有効性及び安全性（比較対象試験） （参考）	SPD476-302	5.3.5.1.5	プラセボを対照とし、Asacol®を参照としたMD-0901の有効性および安全性の検討	多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間、ダブルダミー、プラセボ対照	MD-0901 2.4 g/日　1日1回 4.8 g/日　1日1回 Asacol® 2.4 g/日 1日3回 プラセボ 経口投与	MD-0901 2.4 g/日群：84例 4.8 g/日群：85例 Asacol®群：86例 プラセボ群：86例	海外の軽症～中等症の活動期の潰瘍性大腸炎患者	8週間	完了 完全な報告書

全臨床試験一覧表（6/8）

試験の種類	試験番号	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザインおよび対照の種類	治験薬 投与方法 投与経路	被験者数 （投与例数）	対象	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
有効性及び安全性（比較対象試験） （参考）	SPD476-202	5.3.5.1.6	MD-0901 の用量反応性の検討	多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間、用量反応	MD-0901 1.2 g/日　1 日 1 回 2.4 g/日　1 日 1 回 4.8 g/日　1 日 1 回 経口投与	MD-0901 1.2 g/日群：13 例 2.4 g/日群：14 例 4.8 g/日群：11 例	海外の軽症～中等症の活動期の潰瘍性大腸炎患者	8 週間	完了 完全な報告書
有効性及び安全性（比較対象試験） （参考）	SPD476-201	5.3.5.1.7	Asacol®enema を対照とした MD-0901 の有効性および忍容性の検討	多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間、ダブルダミー、実薬対照	MD-0901 3.6 g/日 1 日 3 回 経口投与 Asacol®enema 4 g/日 1 日 1 回 直腸内投与	MD-0901 3.6 g/日群：40 例 Asacol®enema 群：39 例	海外の軽症～中等症の活動期の左側の潰瘍性大腸炎患者	8 週間	完了 完全な報告書
有効性及び安全性（比較対象試験） （参考）	SPD476-304	5.3.5.1.8	Asacol®を対照とした MD-0901 の有効性および安全性の検討	多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間、実薬対照	MD-0901 2.4 g/日　1 日 1 回 Asacol® 1.6 g/日　1 日 2 回 経口投与	MD-0901 2.4 g/日群：415 例 Asacol®群：411 例	海外の寛解期の潰瘍性大腸炎患者	6 ヵ月間	完了 完全な報告書
有効性及び安全性（比較対象試験） （参考）	SPD476-306	5.3.5.1.9	Asacol®を対照とした MD-0901 の有効性および安全性の検討	多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間、実薬対照	MD-0901 2.4 g/日　1 日 1 回 Asacol® 2.4 g/日　1 日 2 回 経口投与	MD-0901 2.4 g/日群：162 例 Asacol® 2.4 g/日群：169 例	海外の寛解期の左側大腸炎型潰瘍性大腸炎患者	12 ヵ月間	完了 完全な報告書

全臨床試験一覧表（7/8）

試験の種類	試験番号	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザインおよび対照の種類	治験薬 投与方法 投与経路	被験者数 （投与例数）	対象	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
有効性及び安全性（非対照試験） （参考）	SPD476-303	5.3.5.2.1	MD-0901 の長期投与時の安全性および忍容性の検討	多施設共同、ランダム化、非盲検、長期投与	MD-0901 活動期相 4.8 g/日　1 日 2 回 維持期相 2.4 g/日　1 日 1 回 2.4 g/日　1 日 2 回 経口投与	MD-0901 活動期相 4.8 g/日 1 日 2 回 群：312 例 維持期相 2.4 g/日 1 日 1 回 群：225 例 2.4 g/日 1 日 2 回 群：234 例	SPD476-301 および SPD476-302 試験からの継続	活動期相 2 ヵ月 維持期相 12 ヵ月間	完了 完全な報告書
有効性及び安全性（非対照試験） （参考）	SPD476-404	5.3.5.2.2	MD-0901 の長期投与時の服薬遵守状況と臨床的再燃の関連性の検討	多施設共同、非盲検、長期投与	MD-0901 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 経口投与	MD-0901 活動期相：137 例 維持期相：208 例	活動期相：海外の軽症～中等症の活動期の潰瘍性大腸炎患者 維持期相：海外の寛解期の潰瘍性大腸炎患者	活動期相 2 ヵ月 維持期相 12 ヵ月間	完了 完全な報告書
有効性及び安全性（非対照試験） （参考）	SPD476-409	5.3.5.2.3	MD-0901 の長期投与時の寛解維持効果または臨床的および内視鏡的寛解導入効果の検討	多施設共同、非盲検、前向き、長期投与	MD-0901 活動期相 4.8 g/日　1 日 1 回 維持期相 2.4 g/日　1 日 1 回 経口投与	MD-0901 活動期相：717 例 維持期相：461 例	活動期相：海外の軽症～中等症の活動期の潰瘍性大腸炎患者 維持期相：活動期相で完全寛解または部分寛解した患者	活動期相 8 週間 維持期相 12 ヵ月間	完了 完全な報告書

全臨床試験一覧表（8/8）

試験の種類	試験番号	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザインおよび対照の種類	治験薬 投与方法 投与経路	被験者数（投与例数）	対象	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
有効性及び安全性（その他の臨床試験） （参考）	SPD476-313	5.3.5.4.1	プラセボを対照とした MD-0901 の有効性および安全性の検討	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照	MD-0901 1.2 g/日　1 日 1 回 2.4 g/日　1 日 1 回 4.8 g/日　1 日 1 回 プラセボ 経口投与	MD-0901 1.2 g/日群：143 例 2.4 g/日群：143 例 4.8 g/日群：150 例 プラセボ群：147 例	海外の憩室炎患者	最大 104 週間	完了 完全な報告書
有効性及び安全性（その他の臨床試験） （参考）	SPD476-314	5.3.5.4.2	プラセボを対照とした MD-0901 の有効性および安全性の検討	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照	MD-0901 1.2 g/日　1 日 1 回 2.4 g/日　1 日 1 回 4.8 g/日　1 日 1 回 プラセボ 経口投与	MD-0901 1.2 g/日群：148 例 2.4 g/日群：147 例 4.8 g/日群：149 例 プラセボ群：142 例	海外の憩室炎患者	最大 104 週間	完了 完全な報告書
有効性及び安全性（その他の臨床試験） （参考）	SPD476-112	5.3.5.4.3	小児潰瘍性大腸炎における安全性および薬物動態の検討	多施設共同、非盲検、ランダム化	MD-0901 30 mg/kg　1 日 1 回 60 mg/kg　1 日 1 回 100 mg/kg　1 日 1 回 経口投与	MD-0901 30 mg/kg 群：21 例 60 mg/kg 群：22 例 100 mg/kg 群：9 例	海外の小児潰瘍性大腸炎患者	7 日間	完了 完全な報告書

2.7.6.1　SPD476-103 試験（参考資料 5.3.1.1.1）

―健康な男性および女性被験者を対象とした、本剤 4.8 g 食後投与における 5-アミノサリチル酸（5-ASA）のバイオアベイラビリティへの影響を評価する、第 I 相、ランダム化、非盲検、単回投与、2 投与期、クロスオーバー試験―

2.7.6.1.1　試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6.1-1 に示した。

表 2.7.6.1-1　試験方法の概略（1/5）

項目	内容
治験薬	メサラジン
治験責任医師	[redacted]
実施医療機関	1 施設（[redacted]、米国）
公表論文	なし
試験期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最初の被験者のスクリーニング日） ～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最終の被験者の後観察完了日）
開発段階	第 I 相
目的	主要目的 - 本剤 4.8 g を単回経口投与した 2 投与群（食後投与群および空腹時投与群）における 5-ASA のバイオアベイラビリティを比較すること 副次目的 - 本剤 4.8 g を単回経口投与した 2 投与群における N-アセチル-5-アミノサリチル酸（Ac-5-ASA）のバイオアベイラビリティを比較すること - 食後および空腹時における 5-ASA および Ac-5ASA の薬物動態を検討すること - 食後および空腹時において経口投与した本剤の安全性および忍容性を検討すること
方法	本治験は、ランダム化、非盲検、2 投与期、クロスオーバー試験であった。 第 1 期において、被験者は以下の投与群のいずれかに均等（1:1）にランダム割付けされた。 - 空腹時投与群：本剤 4.8 g（本剤 1.2 g 錠を 4 錠）を空腹時に投与 - 食後投与群：本剤 4.8 g（本剤 1.2 g 錠を 4 錠）を高脂肪、高カロリーの朝食開始後 30 分に投与

表 2.7.6.1-1 試験方法の概略（2/5）

項目	内容
方法（続き）	第 2 期において、被験者は第 1 期とは異なる投与群にて治験薬の投与を受けた。 本治験の評価スケジュールを表 2.7.6.1-2 に示した。 被験者は実施施設に入院する日の 14 日前までにスクリーニングを受けた。各投与期（第 1 期および第 2 期）において、被験者は Day -1（治験薬投与日の前日）の夕方に実施施設に入院した。被験者は、治験薬の投与を受ける 10 時間以上前から絶食した。Day 1（治験薬投与日）において、食後投与群に割り付けられた被験者は、投与 30 分前に朝食を摂取した。すべての被験者は本剤 4.8 g の投与を受け、投与後は 4 時間以上絶食した。一連の薬物動態および安全性の評価を投与後 72 時間まで実施し、被験者は実施施設を退院した。第 1 期の Day 1 と第 2 期の Day 1 の間には、7 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。 薬物動態解析のための血液検体の採取は、投与前（-0.5 時間）および投与後 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 16, 18, 24, 30, 36, 48, 60 および 72 時間に実施した。バリデーション済みの液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析計を用いて、血漿検体の 5-ASA および Ac-5-ASA を測定した。多くの検体で濃度が定量上限を超えたことから、再測定が必要になった。再測定が必要となった検体は、-20°C での保管が 3 週間を超えていたことから、保管期間の長期化による 5-ASA の分解が考えられた（Ac-5-ASA には影響なし）。この分解に関しては多項式曲線を用いてモデル化し、薬物動態の解析前に適切に補正した。この補正は食後投与群および空腹時投与群のデータに適応したが、この補正は 5-ASA の全身曝露における食事の影響の評価には影響しないものと考えられた。 治験期間を通して、有害事象、バイタルサインおよび併用薬に関して評価した。スクリーニング時、第 1 期および第 2 期の Day 1、第 2 期の Day 4 または早期中止時に、身体所見および 12 誘導心電図を実施した。妊娠可能な女性については、スクリーニング時、第 1 期および第 2 期の治験薬投与前、第 2 期の Day 4 または早期中止時に、妊娠血清検査を実施した。スクリーニング時および第 1 期および第 2 期の治験薬投与前に薬物およびアルコール尿検査を実施し、スクリーニング時および第 2 期の Day 4 または早期中止時に安全性評価のための尿検体を採取した。 重篤な有害事象および未回復の非重篤な有害事象の状態を評価し、治験完了または早期中止以降に発現した新規の重篤な有害事象または治験薬との因果関係が否定できない非重篤な有害事象を評価するために、電話による後観察が第 2 期の Day 4 または早期中止時の 30 日後に実施された。

表 2.7.6.1-1　試験方法の概略（3/5）

項目	内容
被験者数	治験完了例を 32 例とするために、合計 34 例（男性 12 例および女性 22 例）の被験者がランダム割付けされた。2 例（被験者番号 0006 および 0013）は第 1 期を完了し中止した。
主な組入れ基準	- 18～55 歳の健康な男性、または妊娠していない女性（閉経後もしくは避妊手術後である者、または治験実施計画書が求める避妊法に従う意思がある者）。 - 1983 年の Metropolitan Life Tables による身長と体格に合った理想体重の下限 10%または上限 20%を超えない者。 - スクリーニング時に、既往歴、身体所見、バイタルサイン、心電図または安全性のための臨床検査において臨床的に意義のある異常所見がない者。 - 非喫煙者で、食事制限のない者。
被験薬、用法・用量、バッチ No.	本剤は有効成分として 5-ASA を 1.2 g 含有する錠剤で、単回経口投与した。 - 空腹時投与群：本剤 4.8 g（本剤 1.2 g 錠を 4 錠）を空腹時に投与 - 食後投与群：本剤 4.8 g（本剤 1.2 g 錠を 4 錠）を高脂肪、高カロリーの朝食開始後 30 分に投与 空腹時投与群は対照群、食後投与群は被験群としての役割を果たした。 バッチ No.は [redacted] であった。
期間	- スクリーニング期間：約 12 日間（Day -14 から Day -2） - 投与期間：　22 日間 - 追跡期間（後観察）：第 2 期の Day 4 または早期中止後の 30 日間
対照薬、用法・用量、バッチ No.	なし
評価基準	薬物動態 5-ASA および Ac-5-ASA の血漿中濃度は液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析計により定量した。以下の薬物動態パラメータの検討を計画した。 - $AUC_{6\text{-}18\,h}$：投与後 6 時間から 18 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（大腸内の滞留時間を間接的に反映する指標） - C_t：定量が可能であった最終時点の薬物濃度 - k_{el}：消失速度定数（測定できた最後の 3 測定点以上を使用して対数変換した濃度の回帰直線の負の傾き）

表 2.7.6.1-1　試験方法の概略（4/5）

項目	内容
評価基準 （続き）	- $AUC_{0\text{-}t}$：投与後 0 時間から t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（t は投与後の薬物濃度の定量が可能な最終時点、最終時点の薬物濃度は C_t） - $AUC_{0\text{-}x}$：投与後 0 時間からすべての被験者の薬物濃度が定量下限を超えているあらかじめ設定した時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 - $AUC_{0\text{-}\infty}$：投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}\infty} = AUC_{0\text{-}t} + C_t/k_{el}$） - $AUCR_{crtx}$：$AUC_{6\text{-}18\ h}$ と $AUC_{0\text{-}x}$ の比率（大腸内の滞留時間への食事の影響を推定するために用いる） - C_{max}：最高血漿中濃度 - $t_{1/2}$：消失半減期（$\ln(2)/k_{el}$ により算出） - t_{lag}：遅滞時間（最初に血漿中濃度が定量［0 ng/mL を除く］できた直前の採血時間） - t_{max}：最高血漿中濃度到達時間（C_{max} に到達した投与後からの時間） $AUC_{0\text{-}36\ h}$（投与後 0 時間から 36 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積）は主要な曝露の観察が含まれると考えるられる時間として設定され、統計解析計画書において $AUC_{0\text{-}x}$ と定義された。データの評価において、$AUC_{0\text{-}36\ h}$, $AUC_{6\text{-}18\ h}$ および $AUCR_{crtx}$ は大腸内の滞留性を検出するために有用ではないことが明らかとなった。そのため、これらのパラメータを示したものの、結果の解釈には用いなかった。また、多数の被験者で k_{el} を測定できず、$AUC_{0\text{-}\infty}$を検討することができなかった。 統計解析計画書の変更に伴い、以下のパラメータを追加で検討した。 - $AUC_{75\%}$：t_z（血漿中濃度を最後に測定した時間）から算出した $AUC_{0\text{-}t}$ の 75%として計算した血漿中濃度－時間曲線下面積 - MR_{AUC}：$AUC_{0\text{-}t}$ から算出した代謝比率（Ac-5-ASA：5-ASA） - MR_{Cmax}：C_{max} から算出した代謝比率（Ac-5-ASA：5-ASA） - $t_{25\%}$：$AUC_{75\%}$の開始時間（総全身曝露量の 25%に到達した時間） - t_{last}：血漿中濃度を最後に測定した時間（0 ng/mL 以外） 5-ASA および Ac-5-ASA の全身曝露の大部分が起こった時間の差を定量するために、$t_{25\%}$, t_{last} および $AUC_{75\%}$を検討した。代謝比率（MR_{AUC} および MR_{Cmax}）は、食後と空腹時および男性と女性における 5-ASA の代謝クリアランスの差の検討に用いた。

表 2.7.6.1-1　試験方法の概略（5/5）

項目	内容
評価基準 （続き）	安全性 5-ASA の安全性および忍容性は、有害事象の記録、臨床検査、身体所見、12 誘導心電図およびバイタルサインの評価を通じて評価した。
統計手法	主要評価項目は、本剤 4.8 g 単回経口投与後のすべての被験者（男性および女性）における 2 投与群間の 5-ASA のバイオアベイラビリティを比較することであった。バイオアベイラビリティに関する食後および空腹時の薬物動態パラメータ（AUC および C_{max}）は、分散分析を用いて比較した。データは、解析前に対数変換し、推定値および幾何最小二乗平均値の比の両側 90%信頼区間を示した。副次評価項目は以下のとおりであった。 - 2 投与群間の Ac-5-ASA のバイオアベイラビリティを 5-ASA と同じ方法を用いて評価した。 - 5-ASA および Ac-5-ASA の 2 投与群間における t_{max} を Wilcoxon 順位和検定を用いて比較した。 - 5-ASA および Ac-5-ASA の薬物動態パラメータについて、記述統計を用いて 2 投与群間で要約し、比較した。 性差の探索として、事後の薬物動態解析を実施した。 本剤 4.8 g の食後および空腹時投与の安全性および忍容性を評価した。有害事象は国際医薬品規制用語集である MedDRA version 7.0 を用いて読み替えた（MedDRA/J version 7.0 により日本語訳）。有害事象の発現頻度として、有害事象が報告された被験者数を器官別大分類および基本語別に算出した。有害事象の重症度および治験薬との因果関係も同様に要約した。臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査および尿検査）、バイタルサイン、心電図、身体所見および中止例は適切な記述統計量を用いて要約した。死亡、重篤な有害事象および有害事象による治験の中止に関する被験者の詳細を示した。

表 2.7.6.1-2 評価スケジュール

来院日	スクリーニング期間	入院	第 1 期および第 2 期				30 日間の追跡調査
Day	-14～-2	-1	1	2	3	4	
同意取得	X						
選択基準／除外基準	X	X					
ランダム化			X [1)]				
人口統計学的特性	X						
既往歴	X						
身体所見	X		X [2)]			X [3)]	
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	
12 誘導心電図	X		X			X [3)]	
血液学的検査 血液生化学的検査	X					X [3)]	
妊娠血清検査	X	X				X [3)]	
薬物動態用採血 [4)]			X	X	X	X	
抗体検査 [5)]	X						
尿中薬物／アルコール検査	X	X					
尿検査 [6)]	X					X [3)]	
治験薬の投与 [7)]			X				
摂食制限		X	X	X	X	X	
有害事象	X	X	X	X	X	X	X
併用薬の確認	X	X	X	X	X	X	X

1) ランダム化は第 1 期の Day 1 にのみ実施した。
2) 第 1 期および第 2 期の Day 1 の投与前に症状に基づく簡単な身体検査を実施した。
3) 第 2 期の Day 4 または早期中止時のみ実施した。
4) 薬物動態用の血液採取は、投与前（-0.5 時間）および投与後 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 16, 18, 24, 30, 36, 48, 60 および 72 時間に実施した。
5) 抗体検査は、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）抗体、B 型肝炎ウイルス表面抗原および C 型肝炎ウイルス抗体とした。
6) 尿検査において蛋白または血液が検出された場合に、顕微鏡検査を実施した。
7) 第 1 期と第 2 期の間のウォッシュアウト期間は 7 日以上とした。
Source: 5.3.1.1.1 Table 1

2.7.6.1.2 結果の要約

2.7.6.1.2.1 対象被験者

2.7.6.1.2.1.1 被験者の内訳

全体の被験者の内訳を表 2.7.6.1-3 に示した。

本治験では 34 例（男性 12 例および女性 22 例）の被験者がランダム割付けされ、32 例が治験実施計画書に従って本治験を完了した。

2 例が 2 投与期の治験期間を完了できず、被験者番号 0006（女性）は食後投与のみ、被験者番号 0013（男性）は空腹時投与のみで中止した。

表 2.7.6.1-3　被験者の内訳

	投与順序		合計 (N=34)
	空腹時→食後 (N=17)	食後→空腹時 (N=17)	
ランダム割付けされた被験者	17	17	34
治験を中止した被験者	1	1	2
治験を完了した被験者	16	16	32
治験を中止した理由			
被験者の都合	0	1	1
尿中薬物／アルコール検査による脱落	1	0	1

空腹時投与群：本剤 1.2 g 錠 4 錠を空腹時に投与
食後投与群：本剤 1.2 g 錠 4 錠を高脂肪、高カロリーの朝食開始後 30 分に投与
Source: 5.3.1.1.1 Section 6.2, Table 1.1 および Table 3 より作成

2.7.6.1.2.1.2　解析したデータセット（解析対象集団）

解析の対象となった薬物動態解析集団および安全性解析集団を表 2.7.6.1-4 に示した。

薬物動態解析集団は 34 例全例を対象とした。この中で、33 例（男性 11 例および女性 22例）は食後に本剤を服用し、33 例（男性 12 例および女性 21 例）は空腹時に本剤を服用した。32例が 2 投与期を完了した。

薬物動態パラメータの要約統計量は 1 投与期のみで中止した 2 例を含めて示した。しかしながら、食後と空腹時の差の推定に関する統計解析にはこの 2 例のデータは使用しなかった。

安全性解析集団は、治験薬を 1 回以上服用した 34 例全例が対象となった。

表 2.7.6.1-4　被験者集団の要約

	空腹時	食後	空腹時および食後の両方に投与
ランダム割付けされた被験者	34	34	34
薬物動態解析集団	33	33	32
安全性解析集団	34	34	—

Source: 5.3.1.1.1 Section 7.1 および Section 8 より作成

2.7.6.1.2.1.3　人口統計学的および他の基準値の特性

34 例の健康な被験者が本治験に組み入れられ、そのうち 22 例は女性であった。被験者の 59%（20 例）がヒスパニックおよび 32%（11 例）が白人であった。平均年齢は 34 歳（範囲：18～53 歳）であった。ほとんどの被験者の体格は中程度で、平均体重が 148 ポンドおよび平均身長が 66 インチであった。

2.7.6.1.2.2　薬物動態（5-ASA、Ac-5-ASA）

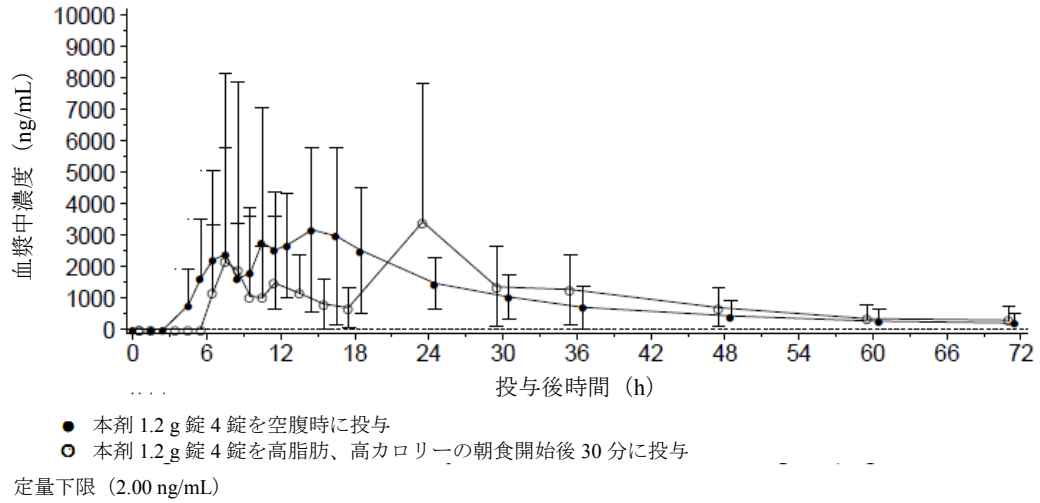
2.7.6.1.2.2.1　薬物動態における食事の影響（5-ASA）

空腹時および食後における本剤 4.8 g 単回経口投与後の 5-ASA の平均血漿中濃度の推移を図 2.7.6.1-1 に、5-ASA の薬物動態パラメータの要約および食事の影響に関する解析結果を表 2.7.6.1-5 に示した。

食後および空腹時における本剤 4.8 g 単回経口投与後、5-ASA の平均血漿中濃度推移は一様ではなく、被験者間に大きなばらつきが認められた。しかし、全体的には二峰性のピークが明確にみられ、一峰目のピークは比較的初期の早期吸収相で、二峰目の大きなピークはより延長し、遅延した吸収相であった。

t_{lag} の中央値は食後が 6 時間、空腹時が 2 時間で、食事摂取による t_{lag} の大きな延長を示した。さらに、食事摂取により遅延した吸収のピークが平均血漿中濃度推移を右側に移動させた。食後において t_{max} および $t_{25\%}$が遅延したこと（t_{max} の中央値は空腹時が 12 時間、食後が 24 時間、$t_{25\%}$の中央値はそれぞれ 12 時間および 18 時間）も、吸収の遅延および延長を支持した。

図 2.7.6.1-1 空腹時および食後における 5-ASA の平均血漿中濃度推移



Source: 5.3.1.1.1 Figure 2

$AUC_{0\text{-}36\ h}$, $AUC_{6\text{-}18\ h}$ および $AUCR_{crtx}$ は大腸内の滞留性測定に使用できないことがわかったため、これら結果については言及しない。

統計解析により、食後と空腹時で C_{max} は類似しており、$AUC_{0\text{-}t}$ は空腹時に比べて食後で 14%低下したことが示された。食後および空腹時における曝露から推定した生物学的同等性は、これらのパラメータにおける幾何最小二乗平均値の比の両側 90%信頼区間が 0.8～1.25 の場合に同等とする事前の定義から外れており、同等でないと判断された。変動係数の算術百分率（CV%）により評価した被験者間のばらつきは大きく、食後および空腹時において $AUC_{0\text{-}t}$ がそれぞれ 64.6%および 60.3%、C_{max} が 91.9%および 110%と類似していた。見かけ上の $t_{1/2}$ は食後と空腹時で類似しており、それぞれ約 12 時間であった。

多くの被験者において投与後 48 時間でも 5-ASA の血漿中濃度が検出され、その濃度は C_{max} の平均値に対し食後で 12%および空腹時で 8%であり、一部の被験者では 72 時間まで検出された。

表 2.7.6.1-5　空腹時および食後における本剤 4.8 g 単回経口投与後の 5-ASA の薬物動態パラメータの要約および食事の影響に関する解析結果

5-ASA の薬物動態パラメータ [1]（単位）	本剤 4.8 g		幾何最小二乗平均値の比（両側 90%信頼区間）食後：空腹時（N=32）
	食後（N=33 [2]）	空腹時（N=33 [2]）	
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL) [3]	74507 (51749)	82695 (52950)	0.920 (0.685, 1.23)
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	67230 (43440)	70841 (42705)	0.859 (0.716, 1.03)
C_{max} (ng/mL)	5905 (6466)	5097 (4682)	0.999 (0.730, 1.37)
$t_{1/2}$ (h) [3]	12.3 (8.85)	12.4 (9.61)	-
t_{max} (h)	24.0 (6.00-36.0)	12.0 (5.00-36.0)	<0.0001 [4]
t_{lag} (h)	6.00 (0-18.0)	2.00 (0-4.01)	-
$t_{25\%}$ (h)	18.0 (7.00-36.0)	12.0 (6.00-30.0)	-
t_{last} (h) [5]	72.0 (36.0-72.0)	72.0 (36.0-72.0)	-

1) 各パラメータは平均値（標準偏差）で示した。ただし、t_{max}, t_{lag}, $t_{25\%}$, t_{last} は中央値（最大値－最小値）で示した。
2) 1 例（被験者番号 0006）は空腹時投与を受けず、1 例（被験者番号 0013）は食後投与を受けなかった。
3) $AUC_{0-\infty}$および $t_{1/2}$ の症例数は食後が n=21、空腹時が n=24。$AUC_{0-\infty}$の幾何最小二乗平均値の比（食後：空腹時）は n=14。
4) p 値は有意水準を 5%として評価した。
5) t_{last} は定量可能であった最終の採血時間。
Source: 5.3.1.1.1 Table 5

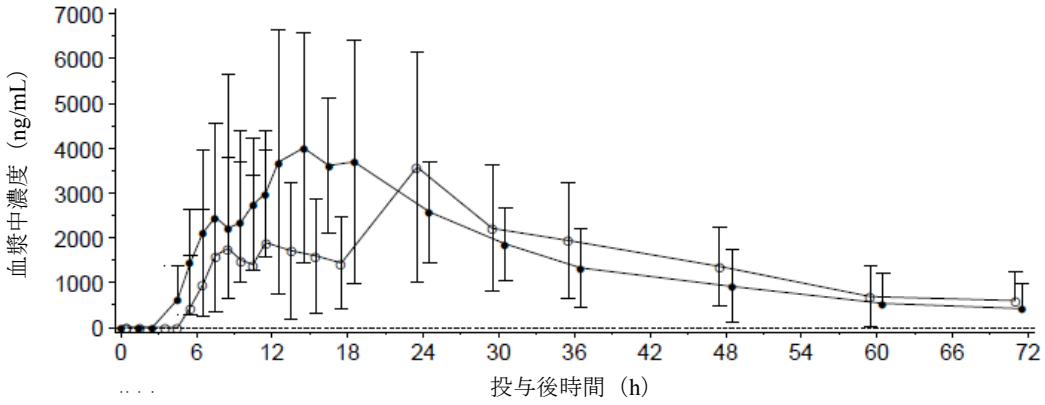
7 例（空腹時投与群 3 例：被験者番号 0002, 0015 および 0030、食後投与群 4 例：被験者番号 0010, 0025, 0026 および 0033）の女性被験者の C_{max} は、他の多くの被験者（10 µg/mL）に比べて著しく高く、その範囲は 10.7～33.6 µg/mL であった。しかし、治験終了時の尿潜血が陽性であった 1 例（被験者番号 0002）を除いて、臨床的に意義のある臨床検査値の変動は認められなかった。

2.7.6.1.2.2.2　薬物動態における食事の影響（Ac-5-ASA）

空腹時および食後における本剤 4.8 g 単回経口投与後の Ac-5-ASA の平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.1-2 に、Ac-5-ASA の薬物動態パラメータの要約および食事の影響に関する解析結果を表 2.7.6.1-6 に示した。

代謝物である Ac-5-ASA は未変化体である 5-ASA と類似した薬物動態を示し、平均血漿中濃度推移の形状は 5-ASA を反映していた。

図 2.7.6.1-2　空腹時および食後における Ac-5-ASA の平均血漿中濃度推移



● 本剤 1.2 g 錠 4 錠を空腹時に投与
○ 本剤 1.2 g 錠 4 錠を高脂肪、高カロリーの朝食開始後 30 分に投与
- - - 定量下限（2.00 ng/mL）

Source: 5.3.1.1.1 Figure 4

Ac-5-ASA の t_{max} は、空腹時に比べて食後で著しく延長し、t_{max} の中央値はそれぞれ 14 時間および 24 時間であった。見かけ上の $t_{1/2}$ は、空腹時が 11.8 時間および食後が 10.7 時間と同様であった。

全体的に Ac-5-ASA の全身曝露は 5-ASA よりも大きく、被験者間において 5-ASA と比較した Ac-5-ASA の相対量は、MR_{AUC} 値で約 1.0～6.9 と大きな差が認められた。

5-ASA と同様に、Ac-5-ASA の曝露として $AUC_{0-\infty}$および AUC_{0-t} の幾何最小二乗平均値の比の両側 90%信頼区間による食後と空腹時の生物学的同等性は検証されなかったが、C_{max} は事前に定義された 0.80～1.25 に含まれ、同等であることが示された。

CV%で評価した Ac-5-ASA の被験者間のばらつきは 5-ASA よりも大きくなかった。食後および空腹時における AUC_{0-t} はそれぞれ 41.7%および 42.9%、C_{max} はそれぞれ 70.4%および 61.9%で、CV%は大きかったものの同程度であった。

表 2.7.6.1-6　空腹時および食後における本剤 4.8 g 単回経口投与後の Ac-5-ASA の薬物動態パラメータの要約および食事の影響に関する解析結果

Ac-5-ASA の薬物動態パラメータ [1]（単位）	本剤 4.8 g		幾何最小二乗平均値の比（両側 90%信頼区間）食後：空腹時（N=32）
	食後（N=33 [2]）	空腹時（N=33 [2]）	
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL) [3]	99357 (50830)	109571 (50527)	0.944 (0.776, 1.15)
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	100920 (42096)	108967 (46774)	0.890 (0.794, 0.997)
C_{max} (ng/mL)	5250 (3698)	4871 (3014)	1.01 (0.831, 1.23)
$t_{1/2}$ (h) [3]	10.7 (8.27)	11.8 (8.89)	-
t_{max} (h)	24.0 (6.0-48.0)	14.0 (6.0-36.0)	<0.0001 [4]
t_{lag} (h)	5.0 (0-16.0)	2.00 (0-4.00)	-

1) 各パラメータは平均値（標準偏差）で示した。ただし、t_{max} および t_{lag} は中央値（最大値－最小値）で示した。
2) 1 例（被験者番号 0006）は空腹時投与を受けず、1 例（被験者番号 0013）は食後投与を受けなかった。
3) $AUC_{0-\infty}$および $t_{1/2}$ の症例数は食後が n=20、空腹時が n=21。$AUC_{0-\infty}$の幾何最小二乗平均値の比（食後：空腹時）は n=15。
4) p 値は有意水準を 5%として評価した。
Source: 5.3.1.1.1 Table 6

2.7.6.1.2.2.3　薬物動態における性別の影響（空腹時および食後）

男女別の空腹時および食後における本剤 4.8 g 単回経口投与後の 5-ASA の薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.1-7 に、Ac-5-ASA の薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.1-8 に、代謝比率の要約を表 2.7.6.1-9 に示した。

5-ASA の平均血漿中濃度推移の食後投与による t_{lag} の著明な延長および 2 番目の遅延吸収ピークの右側への移動は、男性よりも女性に顕著であった。また、男性でのみ、本剤の食後投与後の吸収量がわずかに減少した。

空腹時における t_{lag} の中央値は男性および女性でそれぞれ約 2 時間であった。食後における t_{lag} は著しく遅延し、t_{lag} の中央値は女性が 9.5 時間で男性の 5.0 時間に比べて大きく遅延した。空腹時の t_{max} の中央値は男性および女性でそれぞれ 12.0 時間および 14.0 時間であった。空腹時と比較して食後で男性の t_{max} は変化しなかったが、女性は t_{max} の中央値が 10 時間遅延した。

食後および空腹時における全身曝露量は男性よりも女性で大きかった（C_{max} がそれぞれ約 36%および 160%、AUC_{0-t} がそれぞれ 38%および 89%）。これらの差は体重（平均値は男性が 71.1 kg、女性が 65.1 kg）で補正することで縮小した。男性では、空腹時と比較して食後の AUC_{0-t} および C_{max} の平均値はそれぞれ約 26%および約 31%低かった。一方、女性では空腹時と比較して食後の C_{max} の平均値は 32%増加し、AUC_{0-t} は同様であった。

男性および女性における見かけ上の $t_{1/2}$ は空腹時と食後で同様であった。平均値は女性が男性よりも長い傾向がみられたが、被験者間のばらつきが大きく、有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.1-7　空腹時および食後における本剤 4.8 g 単回経口投与後の男女別 5-ASA の薬物動態パラメータの要約

5-ASA の薬物動態パラメータ 1)（単位）	男性		女性	
	食後（N=11）	空腹時（N=12）	食後（N=22）	空腹時（N=21）
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL) 2)	46835 (40056)	69827 (35743)	83154 (52988)	86984 (57790)
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	42197 (29868)	56973 (33989)	79746 (44252)	78765 (45839)
C_{max} (ng/mL)	2853 (1942)	4153 (2482)	7430 (7389)	5637 (5554)
$t_{1/2}$ (h) 2)	8.22 (5.94)	8.22 (3.31)	13.6 (9.36)	13.8 (10.6)
t_{max} (h)	12.0 (6.00-36.0)	12.0 (5.00-36.0)	24.0 (7.00-36.0)	14.0 (5.00-36.0)
t_{lag} (h)	5.00 (2.00-18.0)	2.00 (1.00-2.01)	9.51 (0-18.0)	2.00 (0-4.01)
$t_{25\%}$ (h)	16.0 (7.00-30.0)	11.0 (6.00-30.0)	21.1 (8.00-36.0)	14.0 (6.00-24.0)
t_{last} (h)	72.0 (48.0-72.0)	54.0 (36.0-72.0)	72.0 (36.0-72.0)	72.0 (48.0-72.0)

1) 各パラメータは平均値（標準偏差）で示した。ただし、t_{max}, t_{lag}, $t_{25\%}$および t_{last} は中央値（最大値－最小値）で示した。
2) $AUC_{0-\infty}$および $t_{1/2}$ の症例数は、男性で食後が n=5 および空腹時が n=6、女性で食後が n=16 および空腹時が n=18。
Source: 5.3.1.1.1 Table 8

Ac-5-ASA の平均血漿中濃度の推移は性別および食事の状況に関係なく、5-ASA と類似していた。

食後および空腹時における Ac-5-ASA の全身曝露量は男性に比べて女性で高く、C_{max} では女性が男性よりも食後で約 61%および空腹時で約 19%高く、AUC_{0-t} では女性が男性よりも食後で 26%および空腹時で 24%高かった。男性の食後の AUC_{0-t} および C_{max} の平均値は、空腹時に比べて約 9%および約 14%低かった。一方、空腹時に比べて女性の食後の C_{max} の平均値は 16%増加し、AUC_{0-t} の平均値は 8%低下した。

表 2.7.6.1-8　空腹時および食後における本剤 4.8 g 単回経口投与後の男女別 Ac-5-ASA の薬物動態パラメータの要約

Ac-5-ASA の薬物動態パラメータ 1)（単位）	男性		女性	
	食後（N=11）	空腹時（N=12）	食後（N=22）	空腹時（N=21）
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL) 2)	97822 (45943)	102645 (44888)	100380 (55827)	115866 (56578)
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	85910 (39070)	94639 (42550)	108425 (42383)	117154 (48075)
C_{max} (ng/mL)	3741 (1683)	4342 (1914)	6005 (4208)	5173 (3501)
$t_{1/2}$ (h) 2)	10.7 (7.73)	10.7 (6.20)	10.7(8.94)	12.8(11.0)
t_{max} (h)	24.0 (6.00-48.0)	14.0 (6.00-36.0)	24.0 (7.00-36.0)	14.0 (6.00-24.0)
t_{lag} (h)	5.00 (1.00-16.0)	2.00 (1.00-2.01)	6.50 (0-16.0)	2.00 (0-4.00)

1) 各パラメータは平均値（標準偏差）で示した。ただし、t_{max} および t_{lag} は中央値（最大値－最小値）で示した。
2) $AUC_{0-\infty}$および $t_{1/2}$ の症例数は、男性で食後が n=8 および空腹時が n=10、女性で食後が n=12 および空腹時が n=11。
Source: 5.3.1.1.1 Table 9

男性および女性における食後および空腹時の代謝比率は類似していた。

表 2.7.6.1-9 空腹時および食後における本剤4.8 g単回経口投与後の男女別代謝比率の要約

パラメータ [1]	男性		女性	
	食後 (N=11)	空腹時 (N=12)	食後 (N=22)	空腹時 (N=21)
MR_{AUC}	2.53 (1.23)	2.20 (1.55)	1.49 (0.329)	1.58 (0.333)
MRC_{max}	1.81 (1.15)	1.51 (1.27)	1.01 (0.357)	1.16 (0.433)

1) 各パラメータは平均値（標準偏差）で示した。
Source: 5.3.1.1.1 Table 10

2.7.6.1.2.3 安全性

2.7.6.1.2.3.1 治験薬の曝露量

32 例の被験者は計画どおり本剤 4.8 g の投与を 2 回（食後および空腹時）受け、33 例の被験者が食後に、33 例の被験者が空腹時に本剤 4.8 g の投与を受けた。

2.7.6.1.2.3.2 有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.1-10 に示した。

治験期間中の有害事象は、空腹時投与群に 13 例（39%）および食後投与群に 12 例（36%）で、全体では 17 例の被験者に合計 42 件の有害事象が発現した。

死亡、重篤な有害事象または有害事象により治験を中止した被験者は認められなかった。

表 2.7.6.1-10 有害事象の要約（安全性解析集団）

	本剤 4.8 g	
	空腹時 (N=33)	食後 (N=33)
被験者数（%）		
すべての有害事象	13 (39)	12 (36)
重篤な有害事象	0	0
治験中止に至った有害事象	0	0
治験薬と多分関連がある有害事象 [1]	0	3
治験薬と関連あるかもしれない有害事象 [1]	7	3
軽度の有害事象 [2]	13	12
中等度の有害事象 [2]	0	0
重度の有害事象 [2]	0	0

1) 各投与期に因果関係の異なる同じ有害事象を発現した場合、それぞれ 1 例として集計した。
2) 各投与期に重症度の異なる同じ有害事象を発現した場合、それぞれ 1 例として集計した。
Source: 5.3.1.1.1 Table 11, Section 8.2.1 および Table 3.1.3 より作成

2.7.6.1.2.3.3 比較的よくみられる有害事象

被験者に発現したすべての有害事象の要約を表 2.7.6.1-11 に示した。また、因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表を付録（表 2.7.6.1-13）に示した。

発現頻度の高かった有害事象は、頭痛（4 例、12%）、傾眠（4 例、12%）および背部痛（3例、9%）であった。その他の有害事象の発現は 2 例以下であった。投与群間における有害事象の種類または発現頻度には大きな相違はみられなかった。

表 2.7.6.1-11　すべての有害事象の要約（安全性解析集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	本剤 4.8 g		全体 （N=34）
	空腹時 （N=33）	食後 （N=33）	
1件以上の有害事象を発現した被験者	13 (39)	12 (36)	17 (50)
胃腸障害			
腹痛	1 (3)	0	1 (3)
上腹部痛	0	1 (3)	1 (3)
便秘	1 (3)	1 (3)	2 (6)
口内乾燥	1 (3)	0	1 (3)
鼓腸	2 (6)	1 (3)	2 (6)
口唇乾燥	0	1 (3)	1 (3)
軟便	1 (3)	0	1 (3)
悪心	0	2 (6)	2 (6)
唾液腺結石	0	1 (3)	1 (3)
全身障害および投与局所様態			
無力症	1 (3)	0	1 (3)
疲労	1 (3)	1 (3)	1 (3)
感染症および寄生虫症			
歯膿瘍	1 (3)	0	1 (3)
筋骨格系および結合組織障害			
関節痛	0	1 (3)	1 (3)
背部痛	3 (9)	0	3 (9)
局所腫脹	0	1 (3)	1 (3)
筋痛	1 (3)	0	1 (3)
頚部痛	0	1 (3)	1 (3)
四肢痛	0	1 (3)	1 (3)
神経系障害			
浮動性めまい	1 (3)	1 (3)	2 (6)
味覚異常	1 (3)	0	1 (3)
頭痛	2 (6)	3 (9)	4 (12)
傾眠	3 (9)	2 (6)	4 (12)
生殖系および乳房障害			
月経困難症	0	1 (3)	1 (3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
鼻漏	0	1 (3)	1 (3)
くしゃみ	0	2 (6)	2 (6)

MedDRA version 7.0（MedDRA/J version 7.0 により日本語訳）

Source: 5.3.1.1.1 Table 3.1.1

2.7.6.1.2.3.4　因果関係が否定できない有害事象

被験者に発現した治験薬との因果関係が否定できないすべての有害事象を表 2.7.6.1-12 に示した。また、因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表を付録（表 2.7.6.1-13）に示した。

ほとんどの有害事象（42 件中 28 件）が治験薬との因果関係がないと判定された。

最も発現頻度の高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は頭痛（3 例、9%）であった。その他の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 2 例以下であった。投与群間における有害事象の種類または発現頻度には大きな相違はみられなかった。

表 2.7.6.1-12 治験薬との因果関係が否定できないすべての有害事象の要約
（安全性解析集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	本剤 4.8 g		全体 (N=34)
	空腹時 (N=33)	食後 (N=33)	
胃腸障害			
腹痛	1 (3)	0	1 (3)
上腹部痛	0	1 (3)	1 (3)
便秘	1 (3)	1 (3)	2 (6)
鼓腸	2 (6)	1 (3)	2 (6)
軟便	1 (3)	0	1 (3)
悪心	0	1 (3)	1 (3)
神経系障害			
味覚異常	1 (3)	0	1 (3)
頭痛	2 (6)	2 (6)	3 (9)

MedDRA version 7.0（MedDRA/J version 7.0 により日本語訳）
Source: 5.3.1.1.1 Table 13 および Table 3.1.1

2.7.6.1.2.3.5 重症度別の有害事象

全有害事象の重症度は軽度のみで、中等度または重度の有害事象は発現しなかった。

2.7.6.1.2.3.6 死亡、その他の重篤な有害事象

死亡、その他の重篤な有害事象は発現しなかった。

2.7.6.1.2.3.7 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象は発現しなかった。

2.7.6.1.2.3.8 臨床検査値、バイタルサイン、心電図、身体所見

臨床検査の各項目の平均値において、臨床的に意義のある異常は認められなかった。各被験者における臨床的に意義のある血液学的検査および血液生化学的検査の異常変動は 2 例（好中球数減少および総ビリルビン増加）と非常にわずかであった。ただし、これら異常変動は有害事象として取り扱われなかった。

食後および空腹時における本剤 4.8 g 投与後のバイタルサインに臨床的に大きな違いはみられなかった。心電図異常の発現頻度は稀であり、臨床的に意義のある異常は認められなかった。

2.7.6.1.3 結論

- 34 例の健康な男性および女性被験者を対象とした本剤 4.8 g 投与後について、食後および空腹時における血漿中薬物曝露は、AUC_{0-t} および C_{max} に基づいた生物学的同等性を示さなかった。しかしながら、曝露に対する食事の全般的な影響は比較的低

く、空腹時および食後における C_{max} は同様であり、AUC_{0-t} は食後が空腹時より 14%低かった。

- 食事の摂取により 5-ASA の平均血漿中濃度の推移は右方向に移動し、食後の t_{lag} および t_{max} はそれぞれ 4 時間および 12 時間延長し、5-ASA の生物学的利用速度を遅延する影響が示された。
- 5-ASA の血漿中濃度は、投与後 48 時間時点でも多くの被験者に検出され（食後および空腹時で、C_{max} の平均値のそれぞれ 12%および 8%）、一部の被験者では 72 時間まで検出された。5-ASA の半減期は約 1 時間と短いことを考慮すると、放出または溶解速度の制御による本剤の作用部位である大腸からの吸収の持続と本用量でのクリアランスの変化の両方、またはいずれか一方であることが示唆された。
- 食後および空腹時において、代謝物である Ac-5-ASA は、未変化体である 5-ASA と全体的に同様の薬物動態プロファイルを示した。AUC_{0-t} および $AUC_{0-\infty}$ では食後と空腹時の生物学的同等性は得られなかったが、C_{max} では生物学的同等性が認められた。食後において t_{max} の有意な延長が認められた（食後が 24 時間、空腹時が 14 時間）。
- 全体的に 5-ASA のバイオアベイラビリティおよび薬物動態における幾つかの男女差が食後および空腹時の両方で認められた。生物学的利用速度に関する最も顕著な差は食後における吸収の遅延で、男性に比べて女性で大きかった。男性では曝露量の減少（26%）がみられたが、大腸における局所濃度に著しい影響を与えることはないと考えられた。
- 大部分の被験者に比べて C_{max} が著明に高かった 7 例の女性（>10 μg/mL）は、範囲が 10.7～33.6 μg/mL であったが、7 例中 6 例で臨床的に意義のある臨床検査値の変動はみられなかった。
- 本治験で認められた食後の 5-ASA の吸収延長の特性は、下部消化管で局所的に作用する放出遅延および放出延長製剤が最終目標とする特性と一致した。
- 本剤 4.8 g は、食後および空腹時に投与した際に良好な忍容性が示された。

2.7.6　個々の試験のまとめ（SPD476-103 試験）＜付録＞

表 2.7.6.1-13　因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表（安全性解析集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	空腹時 (N=33)	食後 (N=33)	空腹時 (N=33)	食後 (N=33)
胃腸障害				
腹痛	1 (3)	0	1 (3)	0
上腹部痛	0	1 (3)	0	1 (3)
便秘	1 (3)	1 (3)	1 (3)	1 (3)
口内乾燥	1 (3)	0	0	0
鼓腸	2 (6)	1 (3)	2 (6)	1 (3)
口唇乾燥	0	1 (3)	0	0
軟便	1 (3)	0	1 (3)	0
悪心	0	2 (6)	0	1 (3)
唾液腺結石	0	1 (3)	0	0
全身障害および投与局所様態				
無力症	1 (3)	0	0	0
疲労	1 (3)	1 (3)	0	0
感染症および寄生虫症				
歯膿瘍	1 (3)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	0	1 (3)	0	0
背部痛	3 (9)	0	0	0
局所腫脹	0	1 (3)	0	0
筋痛	1 (3)	0	0	0
頚部痛	0	1 (3)	0	0
四肢痛	0	1 (3)	0	0
神経系障害				
浮動性めまい	1 (3)	1 (3)	0	0
味覚異常	1 (3)	0	1 (3)	0
頭痛	2 (6)	3 (9)	2 (6)	2 (6)
傾眠	3 (9)	2 (6)	0	0
生殖系および乳房障害				
月経困難症	0	1 (3)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
鼻漏	0	1 (3)	0	0
くしゃみ	0	2 (6)	0	0

MedDRA version 7.0（MedDRA/J version 7.0 により日本語訳）

Source: 5.3.1.1.1 Table 13 および Table 3.1.1 より作成

2.7.6.2　SPD476-106 試験（参考資料 5.3.1.1.2）

―健康な被験者を対象とした、本剤 3 用量（1.2 g, 2.4 g, 4.8 g）を単回投与したときの 5-アミノサリチル酸（5-ASA）および N-アセチル-5-アミノサリチル酸（Ac-5-ASA）の薬物動態における用量線形性および食事下における本剤（4.8 g）の薬物動態プロファイルを検討する試験―

2.7.6.2.1　試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6.2-1 に示した。

表 2.7.6.2-1　試験方法の概略（1/5）

項目	内容
治験薬	メサラジン
治験責任医師	[redacted]
実施医療機関	1 施設（[redacted]、米国）
公表論文	なし
治験期間	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の組入れ日） ～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最終の被験者の後観察日）
開発段階	第 I 相
目的	主要目的 - 本剤 3 用量投与時の 5-ASA および Ac-5-ASA の薬物動態の用量比例性を検討すること - 本剤 4.8 g 経口投与後の 5-ASA および Ac-5-ASA の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討すること 副次目的 - 本剤の安全性および忍容性を検討すること
方法	本治験は、4 回の本剤単回投与からなる、非盲検、ランダム化、4 期クロスオーバー試験であった。 本治験の評価スケジュールを表 2.7.6.2-2 に示した。最初の治験薬投与日前 28 日以内をスクリーニング期間とした。被験者は第 1 期の Day -1 から退院時の評価と処置が完了するまで、合計 29 日間、臨床研究センター（CRC）に入院した。第 1 期の開始時において、被験者は本剤の 3 用量（1.2 g［投与 A］、2.4 g［投与 B］、4.8 g［投与 C］）で構成される 6 つの投与順序（ABC, ACB, BAC, BCA, CAB, CBA）にランダム割付けされた。第 1 期、第 2 期および第 3 期の Day 1 において、被験者は一晩絶食した後、割付けられた投与順序に従って本剤を単回経口投与された。投与間隔は約 7 日間であった。

表 2.7.6.2-1　試験方法の概略（2/5）

項目	内容
方法（続き）	第 4 期の Day 1 では、高脂肪食（総エネルギー800～1000 kcal、蛋白質約 150 kcal、炭水化物約 250 kcal、脂質約 500～600 kcal）を摂取した直後の被験者に、本剤 4.8 g を単回経口投与した。 各投与期において、5-ASA および Ac-5-ASA の血漿中濃度を測定するために、血液サンプルを投与後 168 時間まで経時的に採取した。
被験者数	治験完了例数を 36 例にするために、最大 48 例（男女それぞれ最低でも 18 例）の被験者をランダム割付けすることとした。実際には合計 48 例がランダム割付けされ、1 例が早期に中止して 47 例が治験を完了した。
主な組入れ基準	被験者は 18 歳から 55 歳の健康な男性および女性とした。体重は 1983 年の Metropolitan Life Table に基づく身長と体格による理想体重の下限 10%または上限 20%を超えないこととした。 被験者はスクリーニングにおいて、既往歴、身体所見、バイタルサイン、心電図または臨床検査に臨床的に重大な異常所見がない者とした。被験者は非喫煙者および食事制限のない者とした。
被験薬、用法・用量、バッチ No.	MD-0901 錠は有効成分として 5-ASA を 1.2 g 含有した。 - 投与 A：本剤 1.2 g（1 錠）を空腹時に単回投与した。 - 投与 B：本剤 2.4 g（2 錠）を空腹時に単回投与した。 - 投与 C：本剤 4.8 g（4 錠）を空腹時に単回投与した。 - 投与 D：本剤 4.8 g（4 錠）を食後に単回投与した。 バッチ No.は[redacted]であった。
期間	- スクリーニング期間：4 週間以内 - 組入れ期間：[redacted]間 - 投与期間：合計 4 週間（被験者 1 人あたり）
対照薬、用法・用量、バッチ No.	なし
評価基準	薬物動態 液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析計により 5-ASA および Ac-5-ASA の血漿中濃度を測定し、薬物動態を検討した。採血は、投与前、投与後 1, 2, 4, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 48, 60, 72, 96, 120, 144 および 168 時間に実施した。

表 2.7.6.2-1　試験方法の概略（3/5）

項目	内容
評価基準 （続き）	薬物動態パラメータは下記のとおりとした。 用量比例性 - C_{max}：実測値の最高血漿中濃度 - t_{max}：最初に C_{max} が観察された時間 - t_{lag}：最初に血漿中濃度を定量化（0 ng/mL 以外）できた直前の採血時間 - AUC_{0-t}：薬物濃度の定量が可能な最終の時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（台形法を用いて算出） - $AUC_{0-\infty}$：無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 - $t_{1/2}$：見かけの消失半減期 - MR_{Cmax}：5-ASA の C_{max} に対する Ac-5-ASA の C_{max} の比 - MR_{AUC}：5-ASA の AUC_{0-t} に対する Ac-5-ASA の AUC_{0-t} の比 食事の影響 - t_{lag} - t_{max} - C_{max} - $AUC_{0-med\ tmax}$：空腹時における t_{max} 中央値までの血漿中濃度－時間曲線下面積 - AUC_{0-24}：投与後 24 時間までの血液中濃度－時間曲線下面積 - AUC_{0-t} - $AUC_{0-\infty}$ - $t_{1/2}$ - MR_{Cmax} - MR_{AUC} 安全性 安全性および忍容性はバイタルサインおよび有害事象を記録することにより治験期間を通して観察した。さらに安全性評価（12 誘導心電図、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査および身体所見）をスクリーニング期間、Day -1（被験者が CRC に入院後に実施［第 1 期のみ］）、および退院時（第 4 期の Day 8 の投与後 168 時間の血液サンプル採取後、または早期中止時）に実施した。

表 2.7.6.2-1　試験方法の概略（4/5）

項目	内容
統計手法	薬物動態 投与量ごとおよび性別ごとの 5-ASA および Ac-5-ASA の薬物動態パラメータは、記述統計（被験者数［N］、幾何平均値、算術平均値、算術標準偏差［SD］、算術変動係数［CV%］、中央値、最小値、最大値）を用いて検討した。 主解析および副解析を下記に示した。 5-ASA および Ac-5-ASA の用量比例性 主解析 空腹投与時の AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$および C_{max} を用量で 1.2 g 投与時のデータに換算することで標準化した。自然対数（log_e）に変換した第 1 期～第 3 期の標準化した AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$および C_{max} データは、混合効果モデルを用いて解析した。モデルには、固定効果として投与順序、投与期、性別、投与量群、および変量効果として投与順序内の被験者を用いた。投与量群の平均値の比（2.4 g/1.2 g、4.8 g/1.2 g および 4.8 g/2.4 g）の点推定および両側 90%信頼区間を算出した。薬物動態データにおける線形性は、AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$および C_{max} の平均値の比の両側 90%信頼区間を 70～143%の範囲と比較することで評価した。 副解析 薬物動態の主要パラメータである、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$および C_{max} の用量比例性について、下記のパワーモデルを用いて空腹時用量の範囲内で検討した。 log（薬物動態パラメータ） $= a + b \times$ log（用量） a は切片、b は傾き パワーモデルは、固定効果として投与順序、投与期、性別、log（用量）、および変量効果として投与順序内の被験者を用いて、自然対数（log_e）に変換した AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$および C_{max} に適用した。各パラメータに対して傾き（b）の平均値および両側 90%信頼区間を算出した。パワーモデルの指数および両側 90%信頼区間は、用量の 2 倍または 4 倍の増加を予測するために使用した。両側 90%信頼区間が定義した判定基準内に含まれるか否かに基づいて線形性を評価した（予測した増加が 2 倍：1.40～2.86、4 倍：2.80～5.72）。パワーモデルでの用量比例性推定のためのパラメータには各用量とも最低三つの値が必要であった。 投与群間における t_{lag} および t_{max} の比較には Kruskall-Wallis 検定を用いた。

表 2.7.6.2-1　試験方法の概略（5/5）

項目	内容
統計手法 （続き）	5-ASA および Ac-5-ASA に対する食事の影響 主解析 自然対数（$\log_e$）に変換した空腹時投与群および食後投与群の $AUC_{0\text{-}t}$, $AUC_{0\text{-}\infty}$および C_{max} データは混合効果モデルを用いて解析した。モデルには、固定効果として性別、食後／空腹時の状態、および変量効果として被験者を用いた。平均値の比（食後：空腹時）の点推定および両側 90%信頼区間を算出した。薬物動態データにおける食事の影響は、AUC および C_{max} の平均値の比の両側 90%信頼区間を 70%から 143%の範囲と比較することで評価した。 副解析 自然対数（$\log_e$）に変換した空腹時投与群および食後投与群の $AUC_{0\text{-}24}$ および $AUC_{0\text{-med tmax}}$ データは混合効果モデルを用いて解析した。モデルは、固定効果として性別、食後／空腹時の状態、および変量効果として被験者を用いた。平均値の比（食後：空腹時）の点推定および両側 90%信頼区間を算出した。 投与群間における t_{lag} および t_{max} の比較には Wilcoxon signed-rank 検定を用いた。 安全性 最終的な副次評価は、各投与期間における本剤の安全性および忍容性の検討であった。有害事象は、治験実施時において最新の国際医薬品規制用語集 MedDRA version 8.1 を用いて読み替えた（MedDRA/J vesion 8.1 により日本語訳）。有害事象の発現頻度は、有害事象の発現例数を器官別大分類および基本語別に算出した。有害事象の重症度、有害事象による中止および治験薬との因果関係も要約した。臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査および尿検査）、バイタルサイン、心電図、身体所見および中止例は、適切な記述統計量を用いて要約した。死亡、重篤な有害事象および有害事象による治験の中止に関する被験者の詳細を表示した。

表 2.7.6.2-2　評価スケジュール

試験日（Day）	スクリーニング期間 [1]	Day -1 [2]	Day 1									Day 2								Day 3		Day 4	Day 5	Day 6	Day 7	Day 8	退院日 [3]
投与開始からの経過時間（h：時間）			投与前 [4]	0 h	1 h	2 h	4 h	6-11 h	12 h	13 h	14 h	16-22 h	24 h	26 h	28 h	30 h	32 h	34 h	36 h	48 h	60 h	72 h	96 h	120 h	144 h	168 h	
同意取得	X																										
適格性の評価／確認	X	X	X [10]																								
人口統計学データ、既往歴	X																										
身体所見	X	X																									X
薬物／アルコール依存性検査	X	X																									
ヒト免疫不全ウイルス抗体、 B 型肝炎ウイルス表面抗原および C 型肝炎ウイルス抗体の検査	X																										
心電図	X	X																									X
臨床検査 [5]	X	X																									X
バイタルサイン [6]	X	X	X										X							X		X	X	X	X		X
妊娠検査 [7]	X	X																									X
治験薬投与				X																							
薬物動態用血液採取 [8]			X [11]		X	X	X	X [8]	X	X	X	X [8]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X [11]	
併用薬、有害事象の評価、問診 [9]	X	X	X										X							X		X	X	X	X		X

1) 評価は第 1 期の投与日（Day 1）前の 28 日以内に実施した。
2) 評価または処置は、被験者が CRC に入院した後に実施した（第 1 期のみ）。
3) 早期中止または第 4 期の Day 8 における投与後 168 時間の採血完了後に実施した。
4) 評価または処置は、治験薬服用前 30 分以内に実施した。
5) 臨床検査は血液学的検査、血液生化学的検査および尿検査とした。
6) バイタルサインは、呼吸数、心拍数、血圧および体温とした。
7) すべての妊娠可能な女性に対して、スクリーニング期間、Day -1 の入院時および退院時に妊娠血清検査を実施した。
8) 一連の薬物動態用採血は、治験薬投与前 30 分以内、投与後 1, 2, 4, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 48, 60, 72, 96, 120, 144 および 168 時間に実施した。
9) 本治験における被験者の参加期間を通じて、有害事象に気付いた時に自発的に報告するように促した。自発的に報告する有害事象に加えて、各投与期における Day 1 の治験薬服用直前および Day 2 から Day 7 の朝食前 30 分以内に有害事象について問診した。
10) 第 1 期のみ適用した。
11) 第 2 期、第 3 期、第 4 期において、投与前の薬物動態用サンプルは前投与期の投与後 168 時間と同一とした。投与後 168 時間の採血が実施された時点で、各投与期における Day 1 の評価および処置スケジュールの完了とした。

Source: 5.3.1.1.2 Table 1

2.7.6.2.2 結果の要約

2.7.6.2.2.1 対象被験者

2.7.6.2.2.1.1 被験者の内訳

全体的な被験者の内訳を表 2.7.6.2-3 に示した。

本治験には 48 例の被験者が組み入れられ、6 つの投与順序にそれぞれ 8 例ずつランダム割付けされた。合計 47 例の被験者が治験を完了し、1 例が空腹時に 4.8 g/日および 2.4 g/日の単回投与を受けた後、第 2 期終了時に早期中止をした。

表 2.7.6.2-3 被験者の内訳

被験者数（%）[1]	ランダム化した投与順序						合計 (N=48)
	ABCD (N=8)	ACBD (N=8)	BACD (N=8)	BCAD (N=8)	CABD (N=8)	CBAD (N=8)	
被験者							
組み入れられた被験者	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	48 (100.0)
ランダム割付けされた被験者	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	48 (100.0)
治験を中止した被験者	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (2.1)
治験を完了した被験者	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	7 (87.5)	47 (97.9)
治験を中止した主な理由							
被験者都合	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (2.1)

1) 各投与順において組み入れられた被験者数に対する割合

投与 A：空腹時における本剤 1.2 g/日（1 錠）の単回投与、投与 B：空腹時における本剤 2.4 g/日（2 錠）の単回投与、投与 C：空腹時における本剤 4.8 g/日（4 錠）の単回投与、投与 D：食後における本剤 4.8 g/日（4錠）の単回投与

Source: 5.3.1.1.2 Table 5 より抜粋

2.7.6.2.2.1.2 解析したデータセット

解析した被験者集団を表 2.7.6.2-4 に示した。

48 例全例が薬物動態解析集団に含まれた。47 例が 4 期すべてを完了し、1 例（被験者番号 1042）が第 3 期の投与前に中止したため、中止例の 5-ASA および Ac-5-ASA の血漿中濃度については中止時までを要約し、薬物動態パラメータも第 1 期および第 2 期のみを示した。

48 例全例が、本治験において少なくとも 1 回の治験薬投与を受け、安全性解析集団に含まれた。

表 2.7.6.2-4　被験者集団の要約

被験者数（%）[1)]	ランダム化した投与順序						合計 (N=48)
	ABCD (N=8)	ACBD (N=8)	BACD (N=8)	BCAD (N=8)	CABD (N=8)	CBAD (N=8)	
薬物動態解析集団	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	48 (100.0)
安全性解析集団	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	48 (100.0)

1)　各投与順において組み入れられた被験者数に対する割合
投与 A：空腹時における本剤 1.2 g/日（1 錠）の単回投与、投与 B：空腹時における本剤 2.4 g/日（2 錠）の単回投与、投与 C：空腹時における本剤 4.8 g/日（4 錠）の単回投与、投与 D：食後における本剤 4.8 g/日（4錠）の単回投与
Source: 5.3.1.1.2 Table 5 より抜粋

2.7.6.2.2.1.3　人口統計学的および他の基準値の特性

全体では、被験者の 50%が男性で 50%が女性であった。スクリーニング時における人口統計学的変数に関して、性別と年齢を除いて各投与順序で著明な差異は認められなかった。CBAD の順序にランダム化した被験者はすべて女性となったが、それ以外の投与順序における男女数はほぼ同数であった。また、ACBD の順序にランダム化した被験者の平均年齢は 36.1 歳であったが、それ以外の投与順序の平均年齢は 27.0～31.8 歳であった。被験者の 29%はヒスパニック、27%は白人、19%はアジア／太平洋諸島系、17%は黒人、8%はその他であった。被験者の年齢の平均値（標準偏差）は 31.0（10.2）歳で、被験者の 71%が中程度の体格であった。

2.7.6.2.2　薬物動態（5-ASA および Ac-5-ASA）

2.7.6.2.2.1　空腹時における 5-ASA の用量比例性

本剤（1.2 g, 2.4 g, 4.8 g）空腹時単回投与後における 5-ASA の平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.2-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-5 に、5-ASA の AUC および C_{max} の幾何最小二乗平均値の比および両側 90%信頼区間を表 2.7.6.2-6 に示した。

本剤単回投与後の各投与量群における平均血漿中濃度推移は全体的に二峰性のピークを示し、平均値では一峰目が投与後約 6 時間および二峰目が約 12 時間であった。本剤 2.4 g 群および本剤 4.8 g 群において二峰目の緩やかなピークが大きい傾向であった。全投与群の平均血漿中濃度推移は t_{lag}（中央値 2 時間、範囲：0～8 時間）およびその後の緩徐な吸収が特徴であった。t_{max} の中央値は、本剤 1.2 g 群（投与後 9 時間、範囲：4～32.1 時間）が本剤 2.4 g 群および本剤 4.8 g 群（投与後 12 時間、範囲：4～34.1 時間）に比べて短かった。t_{lag} および t_{max} はすべての投与群で被験者間のばらつきが大きかった。

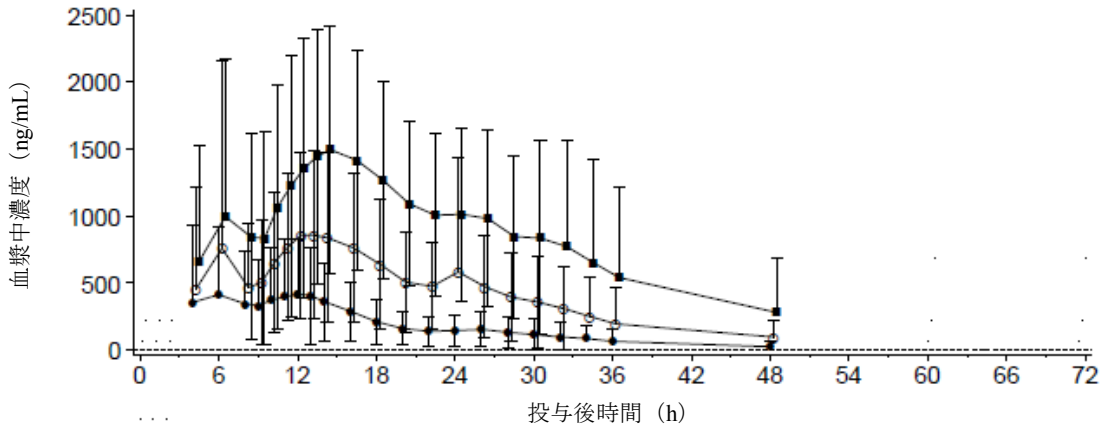
空腹時における 5-ASA の終末消失半減期（$t_{1/2}$）は、本剤 1.2 g 群が 8.56 時間（範囲：1.1～24.4 時間）、本剤 2.4 g 群が 7.05 時間（範囲：0.7～22.2 時間）、本剤 4.8 g 群が 7.25 時間（範囲：0.7～44.6 時間）で、過去の検討と一致してばらつきが大きかった。この延長した半減期は、放出遅延および徐放性製剤化したことによるものと考えられた。

空腹時の本剤単回投与後、5-ASA の全身曝露量（AUC_{0-t} および $AUC_{0-\infty}$）は本剤 1.2 g 群から本剤 4.8 g 群において用量に比例した増加が認められた。C_{max} は本剤 1.2 g 群と本剤 2.4 g 群間で用量に比例した増加がみられたが、本剤 2.4 g 群と本剤 4.8 g 群間では用量比をやや下回る増加であった。

本剤 1.2 g 群のデータで標準化された AUC_{0-t}（norm）および $AUC_{0-\infty}$（norm）の幾何最小二乗平均の 2.4 g : 1.2 g、4.8 g : 1.2 g および 4.8 g : 2.4 g 比の範囲は 0.933～1.13 であり、両側 90%信頼区間は事前に定義した 0.70～1.43 の範囲内であった。また、C_{max}（norm）の幾何最小二乗平均の 4.8 g : 1.2 g および 4.8 g : 2.4 g 比の両側 90%信頼区間は事前に定義した 0.70～1.43 の範囲内に完全に収まらなかったが、2.4 g : 1.2 g 比の両側 90%信頼区間は範囲内であった。

全投与群における AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$および C_{max} における被験者間変動は、それぞれ 123%, 91.8%および 135%であった。被験者内変動の CV%値は、それぞれ 50.1%, 45.5%および 90.7%であった。

図 2.7.6.2-1　空腹時単回投与（1.2 g, 2.4 g, 4.8 g）後の 5-ASA の平均血漿中濃度推移（平均値 ± 標準偏差）



●：本剤 1.2 g（空腹時）　○：本剤 2.4 g（空腹時）　■：本剤 4.8 g（空腹時）

- - -　定量下限（5.00 ng/mL）

エラーバーが X 軸と交差する場合、下半分は示していない。

Source: 5.3.1.1.2 Figure 2

表 2.7.6.2-5　空腹時単回投与（1.2 g, 2.4 g, 4.8 g）後の 5-ASA の薬物動態パラメータ

5-ASA のパラメータ	本剤 1.2 g 群 (N=47)	本剤 2.4 g 群 (N=48)	本剤 4.8 g 群 (N=48)
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	9039 [2] (5054)	20538 (12980)	41434 (26640)
AUC_{0-t} (norm)	9039 [2] (5054)	10269 (6490)	10358 (6661)
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	9578 [3] (5214)	21084 [4] (13185)	44775 [5] (30302)
$AUC_{0-\infty}$ (norm)	9578 [3] (5214)	10542 [4] (6592)	11193 [5] (7576)
C_{max} (ng/mL)	857 (638)	1595 (1484)	2154 (1140)
C_{max} (norm)	857 (638)	797 (742)	538 (285)
t_{max} [1] (h)	9.00 [6] (4.00-32.1)	12.0 (4.00-34.1)	12.0 (4.00-34.0)
t_{lag} [1] (h)	2.00 [6] (0-8.00)	2.00 (1.00-4.00)	2.00 (1.00-4.00)
$t_{1/2}$ (h)	8.56 [3] (6.38)	7.05 [4] (5.54)	7.25 [5] (8.32)

算術平均値（標準偏差）を示した。
norm：用量（1.2 g）で標準化
1) 中央値（最大値－最小値）
2) N=43
3) N=27
4) N=33
5) N=36
6) N=46
Source: 5.3.1.1.2 Table 8

表 2.7.6.2-6　5-ASA の AUC および C_{max} の幾何最小二乗平均値の比および両側 90%信頼区間

用量で標準化したパラメータ	2.4 g 群：1.2 g 群の比	4.8 g 群：1.2 g 群の比	4.8 g 群：2.4 g 群の比
AUC_{0-t}	1.13 (0.953, 1.33)	1.05 (0.889, 1.24)	0.933 (0.794, 1.10)
$AUC_{0-\infty}$	1.01 (0.822, 1.24)	1.13 (0.925, 1.39)	1.12 (0.925, 1.36)
C_{max}	1.07 (0.823, 1.40)	0.796 (0.610, 1.04)	0.740 (0.569, 0.963)

幾何最小二乗平均値の比（両側 90%信頼区間）を示した。
Source: 5.3.1.1.2 Table 9

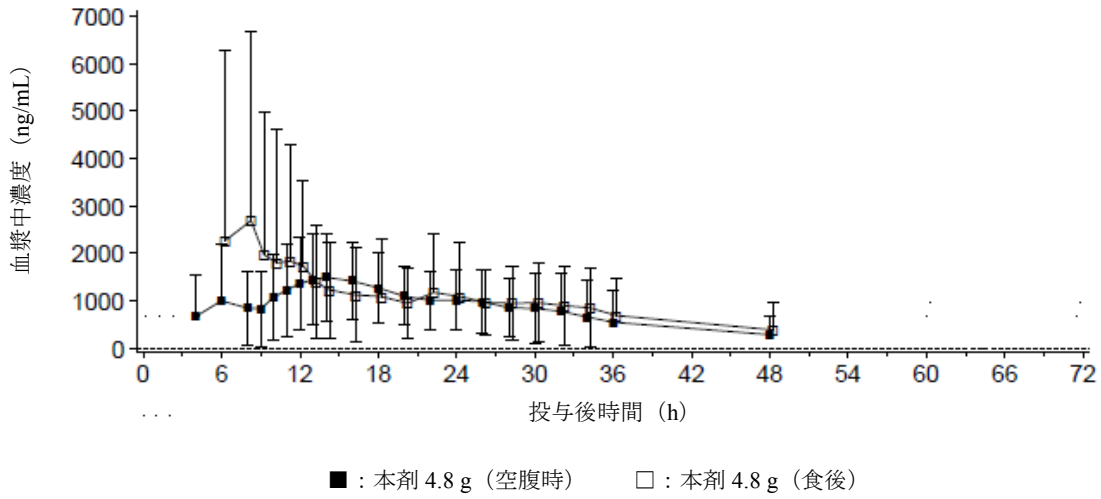
2.7.6.2.2.2.2　5-ASA の薬物動態に与える食事の影響

本剤 4.8 g を空腹時および食後に単回投与したときの 5-ASA の平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.2-2 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-7 に示した。

食後（高脂肪食の朝食摂取開始後 30 分）本剤 4.8 g 投与時の 5-ASA の平均血漿中濃度推移は空腹時と異なっていた。全体として食後の吸収ピークは二峰以上みられたが、一峰目の鋭いピークは大きく、投与後 8 時間と空腹時（投与後 6 時間）に比べてやや遅れて出現した。また、二峰目のより緩やかなピークも遅延しており、投与後 24 時間（空腹時：投与後 12 時間）に出現した。さらに、食後投与時の t_{lag}（中央値 4 時間、範囲：1～18 時間）も空腹時（中央値 2 時間、範囲：1～4 時間）に比べて有意に延長した。t_{max} の中央値は食後と空腹時で同様であり、それぞれ 10 時間（範囲：4～48 時間）および 12 時間（範囲：4～34 時間）であった。見かけの消失半減期（$t_{1/2}$）の平均値は食後と空腹時で同様であり、それぞれ 8.35 時間および 7.25 時間であった。$t_{1/2}$ の個々の被験者間の変動は大きく、食後群では 0.6～31.6 時間、空腹時群では 0.7～44.6 時間であった。

本剤 4.8 g を食後および空腹時に投与したとき、両群の 5-ASA の全身曝露量（AUC_{0-t} および $AUC_{0-\infty}$）および C_{max} は、その平均値の比の両側 90%信頼区間で事前に定義した範囲（70～143%）から逸脱したことから、同等でないことが示された。食後と空腹時の AUC の差は平均値で 20%未満（食後が空腹時に比べ AUC_{0-t} では 16%高く、$AUC_{0-\infty}$では 10%低い）であったが、C_{max} の平均値は食後が空腹時より 91%高かった。この曝露量の平均値の増加と同様に、数例の被験者（9 例、男性 7 例、女性 2 例）において血漿中濃度の著明な増加として、10 μg/mL を超える C_{max}（範囲：10.4～20.9 μg/mL）が高脂肪食摂取後の 4.8 g 投与群に認められた。これら 9 例の被験者のうち 4 例は、空腹時に比べて食後の全身曝露量（AUC_{0-t}）が 2倍を超えて増加した。しかし、全体的な全身曝露量の範囲については食後と空腹時で大きな相違がみられなかった。

図 2.7.6.2-2　空腹時および食後における単回投与時の 5-ASA の平均血漿中濃度推移
（平均値 ± 標準偏差）



■：本剤 4.8 g（空腹時）　　□：本剤 4.8 g（食後）

- - -　定量下限（5.00 ng/mL）

エラーバーが X 軸と交差する場合、下半分は示していない。

Source: 5.3.1.1.2 Figure 6

表 2.7.6.2-7 空腹時および食後における単回投与時の 5-ASA の薬物動態パラメータの比較

5-ASA のパラメータ	本剤 4.8 g 群（食後）(N=47)	本剤 4.8 g 群（空腹時）(N=48)	幾何最小二乗平均値の比（両側 90%信頼区間）（食後：空腹時）
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng•h/mL)	52073 (41460)	41434 (26640)	1.16 (0.909, 1.48)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng•h/mL)	56951 [2] (46320)	44775 [3] (30302)	0.898 (0.673, 1.20)
C_{max} (ng/mL)	5181 (4901)	2154 (1140)	1.91 (1.48, 2.47)
$AUC_{0\text{-}med\ tmax}$ (ng•h/mL)	15911 (20234)	8296 (6432)	1.19 (0.787, 1.79)
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng•h/mL)	29580 (26398)	23195 (13098)	1.08 (0.821, 1.41)
t_{max} [1] (h)	10.0 (4.00-48.0)	12.0 (4.00-34.0)	-0.967 [4] (-3.50, 1.51)
t_{lag} [1] (h)	4.00 (1.00-18.0)	2.00 (1.00-4.00)	2.00 [4] (1.50, 3.50)
$t_{1/2}$ (h)	8.35 [2] (7.14)	7.25 [3] (8.32)	NC

算術平均値（標準偏差）を示した。
NC：算出できず
1) 中央値（最大値－最小値）
2) N=32
3) N=36
4) 中央値の差および差の両側 90%信頼区間
Source: 5.3.1.1.2 Table 11

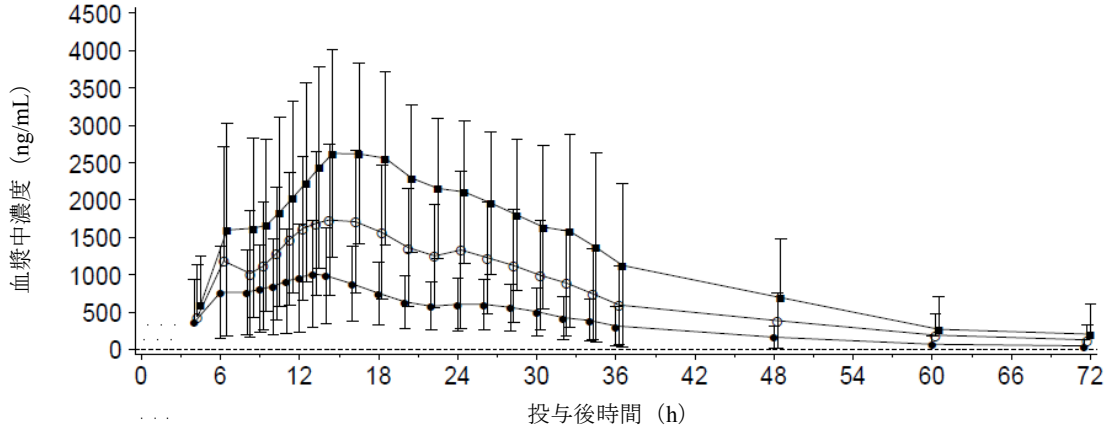
2.7.6.2.2.2.3 空腹時における Ac-5-ASA の用量比例性

本剤（1.2 g, 2.4 g, 4.8 g）空腹時単回投与後における Ac-5-ASA の平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.2-3 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-8 に、Ac-5-ASA の AUC および C_{max} の幾何最小二乗平均値の比および両側 90%信頼区間を表 2.7.6.2-9 に示した。

Ac-5-ASA は 5-ASA と同時に血漿中に出現し、過去の結果と一致して 5-ASA の初回通過代謝が観察された。Ac-5-ASA の全身曝露量は 5-ASA よりも大きかったが、AUC に基づく代謝比率（MR_{AUC}）は被験者間の変動が大きく、1.2 から 8.6 であった。本剤を 1.2 g から 4.8 g に増量するに伴って、平均代謝比率は 3.7 から 2.3 に減少した。これは、過去に報告された 5-ASA のアセチル化の飽和と一致していた。

Ac-5-ASA の $AUC_{0\text{-}t}$, $AUC_{0\text{-}\infty}$および C_{max} で示された全身曝露量は、本剤 1.2 g 群から本剤 4.8 g 群の間で用量比例性が示されなかった。$AUC_{0\text{-}t}$ では、本剤 1.2 g 群と本剤 2.4 g 群の間で比例性を超えた増加がみられ、本剤 2.4 g 群と本剤 4.8 g 群の間では比例性を下回る増加であった。$AUC_{0\text{-}\infty}$および C_{max} では、本剤 1.2 g 群と本剤 2.4 g 群の間で用量比例性がみられたが、本剤 2.4 g 群と本剤 4.8 g 群の間では用量比例性を下回る増加であった。全投与群における Ac-5-ASA の $AUC_{0\text{-}t}$, $AUC_{0\text{-}\infty}$および C_{max} における被験者間変動は、それぞれ 159%, 140%および 89.9%であった。被験者内変動の CV%値は、それぞれ 101%, 72.6%および 70.4%であった。

図 2.7.6.2-3　空腹時単回投与（1.2 g, 2.4 g, 4.8 g）後の Ac-5-ASA の平均血漿中濃度推移
（平均値 ± 標準偏差）



●：本剤 1.2 g（空腹時）　○：本剤 2.4 g（空腹時）　■：本剤 4.8 g（空腹時）

- - -　定量下限（5.00 ng/mL）

エラーバーが X 軸と交差する場合、下半分は示していない。

Source: 5.3.1.1.2 Figure 8

表 2.7.6.2-8　空腹時単回投与（1.2 g, 2.4 g, 4.8 g）後の Ac-5-ASA の薬物動態パラメータ

Ac-5-ASA の パラメータ	本剤 1.2 g 群 (N=47)	本剤 2.4 g 群 (N=48)	本剤 4.8 g 群 (N=48)
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng•h/mL)	27190 (14577)	52513 (29485)	85126 (45810)
$AUC_{0\text{-}t}$ (norm)	27190 (14577)	26256 (14743)	21282 (11453)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng•h/mL)	25695 [2] (11907)	48388 [3] (31692)	82170 [4] (45380)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (norm)	25695 [2] (11907)	24194 [3] (15846)	20542 [4] (11345)
C_{max} (ng/mL)	1416 (734)	2493 (1540)	3403 (1427)
C_{max} (norm)	1416 (734)	1246 (770)	851 (357)
t_{max} [1] (h)	11.0 (4.00-36.0)	14.0 (4.00-34.1)	15.0 (6.00-34.0)
t_{lag} [1] (h)	2.00 (0-4.00)	2.00 (0-2.03)	2.00 (0-4.00)
$t_{1/2}$ (h)	7.85 [2] (4.97)	10.0 [3] (7.70)	11.6 [4] (8.71)
MR_{AUC}	3.73 [5] (1.18)	2.88 (1.12)	2.34 (0.695)
MR_{Cmax}	2.54 [6] (2.13)	1.98 (0.887)	1.79 (0.575)

算術平均値（標準偏差）を示した。
norm：用量で標準化（1.2 g）
1) 中央値（最大値－最小値）
2) N=29
3) N=32
4) N=38
5) N=43
6) N=46

Source: 5.3.1.1.2 Table 12

表 2.7.6.2-9 Ac-5-ASA の AUC および C_{max} の幾何最小二乗平均値の比および両側 90%信頼区間

用量で標準化したパラメータ	2.4 g 群：1.2 g 群の比	4.8 g 群：1.2 g 群の比	4.8 g 群：2.4 g 群の比
AUC_{0-t}	1.23 (0.921, 1.63)	0.944 (0.709, 1.26)	0.770 (0.580, 1.02)
$AUC_{0-\infty}$	0.979 (0.722, 1.33)	0.715 (0.534, 0.959)	0.730 (0.552, 0.966)
C_{max}	1.02 (0.822, 1.27)	0.706 (0.568, 0.877)	0.691 (0.557, 0.857)

幾何最小二乗平均値の比（両側 90%信頼区間）を示した。

Source: 5.3.1.1.2 Table 13

2.7.6.2.2.2.4 Ac-5-ASA の薬物動態に与える食事の影響

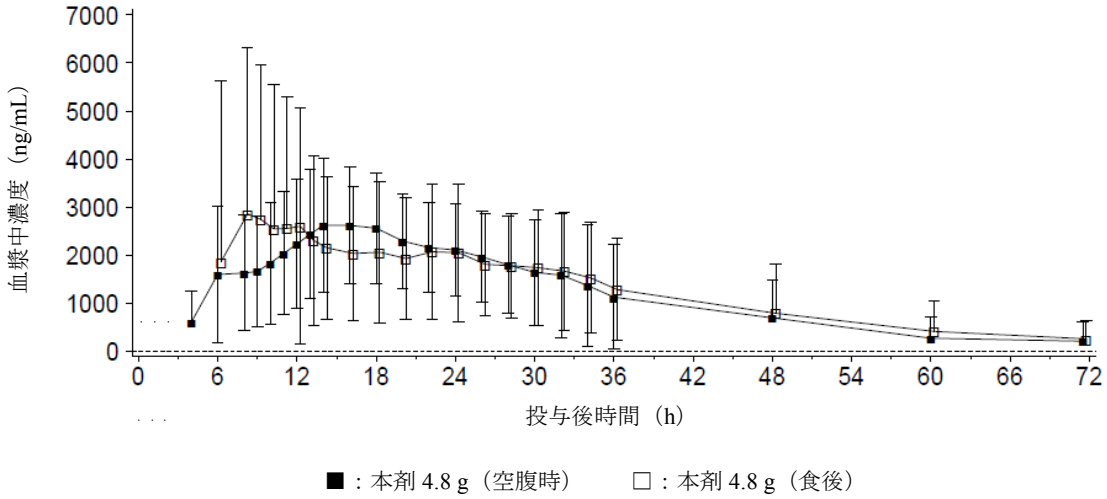
本剤 4.8 g を空腹時および食後に単回投与したときの Ac-5-ASA の平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.2-4 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-10 に示した。

代謝物である Ac-5-ASA は 5-ASA と類似した平均血漿中濃度推移を示していた。食後の Ac-5-ASA の平均血漿中濃度推移において、80%を超える被験者に二峰以上のピークが認められ、全体的に一峰目は投与後約 8 時間の鋭く大きなピークであり、二峰目は投与後約 24 時間の緩やかなピークであった。空腹時では 50%を超える被験者で二峰性のピークを示し、一峰目のピークは投与後約 6 時間に、大きく緩やかな二峰目のピークは投与後約 14 時間に出現した。

AUC_{0-t} は食後と空腹時で同等であったが、$AUC_{0-\infty}$ は食後が空腹時に比べて 25%大きく、幾何最小二乗平均値の比の両側 90%信頼区間で事前に定義した同等性の範囲 0.70～1.43 から逸脱しており、同等ではなかった。Ac-5-ASA の C_{max} も食後が空腹時に比べて 36%大きく同等ではなかった。このような全身曝露量の平均値の増加と同様に、数例の被験者（6 例：男性 5 例、女性 1 例）に著明に高い Ac-5-ASA の血漿中濃度がみられ、高脂肪食摂取後の 4.8 g 投与群に 10 μg/mL を超える C_{max}（範囲 12.3～19.1 μg/mL）がみられた。しかし、全体的な全身曝露量の範囲は食後と空腹時で大きな違いはみられなかった。

その他の曝露量の解析では、空腹時に比べて食後の AUC_{0-24} は平均で 11%低く、$AUC_{0-med\ tmax}$ は平均で 25%低かった。

図 2.7.6.2-4　空腹時および食後における単回投与時の Ac-5-ASA の平均血漿中濃度推移
（平均値 ± 標準偏差）



■：本剤 4.8 g（空腹時）　　□：本剤 4.8 g（食後）

- - -　定量下限（5.00 ng/mL）

エラーバーが X 軸と交差する場合、下半分は示していない。

Source: 5.3.1.1.2 Figure 12

表 2.7.6.2-10　空腹時および食後における単回投与時の Ac-5-ASA の薬物動態パラメータの比較

Ac-5-ASA のパラメータ	本剤 4.8 g 群（食後）(N=47)	本剤 4.8 g 群（空腹時）(N=48)	幾何最小二乗平均値の比（両側 90%信頼区間）（食後：空腹時）
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng•h/mL)	91774 (62099)	85126 (45810)	1.01 (0.829, 1.24)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng•h/mL)	94840 [2] (63924)	82170 [3] (45380)	1.25 (1.02, 1.53)
C_{max} (ng/mL)	5265 (3991)	3403 (1427)	1.36 (1.12, 1.65)
$AUC_{0\text{-med tmax}}$ (ng•h/mL)	24651 (24601)	20978 (11917)	0.750 (0.526, 1.07)
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng•h/mL)	42866 (31475)	42333 (19044)	0.894 (0.719, 1.11)
t_{max} [1] (h)	12.0 (6.00-48.0)	15.0 (6.00-34.0)	-2.00 [4] (-5.50, 0)
t_{lag} [1] (h)	4.00 (0-10.0)	2.00 (0-4.00)	2.00 [4] (1.00, 2.50)
$t_{1/2}$ (h)	10.7 [2] (7.41)	11.6 [3] (8.71)	NC
MR_{AUC}	2.07 (0.719)	2.34 (0.695)	NC
MR_{Cmax}	1.33 (0.608)	1.79 (0.575)	NC

算術平均値（標準偏差）を示した。
NC：算出できず
1) 中央値（最大値－最小値）
2) N=36
3) N=38
4) 中央値の差および差の両側 90%信頼区間

Source: 5.3.1.1.2 Table 15

2.7.6.2.2.2.5　薬物動態における性別の影響

本剤（1.2 g, 2.4 g, 4.8 g）空腹時単回投与後および本剤 4.8 g 食後単回投与したときの男女別における 5-ASA の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-11 に、Ac-5-ASA の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-12 に示した。

薬物動態において、性別による相違はわずかであった。空腹時投与の用量では t_{lag} の中央値には性別による相違はなく、t_{max} の中央値は女性に比べ男性でわずかに短かった。空腹時投与において、AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$および C_{max} に基づく 5-ASA の全身曝露量には男性と女性の間で一定の傾向は認められなかった。食後投与における 5-ASA の全身曝露量も AUC_{0-t} および $AUC_{0-\infty}$で同様であったが、C_{max} は女性が男性に比べて 0.6 倍と低かった。このような結果は、女性における 5-ASA の全身曝露量が男性より高いという過去の試験結果と異なっていた。5-ASA の生物学的利用能および体内動態における性別の差異は、全体的に Ac-5-ASA と類似していた。

表 2.7.6.2-11　空腹時および食後単回投与時の男女別における 5-ASA の薬物動態パラメータ

5-ASA のパラメータ	本剤 1.2 g 群（空腹時）		本剤 2.4 g 群（空腹時）	
	男性 (N=24)	女性 (N=23)	男性 (N=24)	女性 (N=24)
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	8263 [2] (5133)	9931 [3] (4940)	21340 (15199)	197354 (10580)
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	8305 [4] (5185)	10760 [5] (5141)	19550 [6] (14979)	22528 [7] (11521)
C_{max} (ng/mL)	866 (601)	848 (688)	1964 (1944)	1226 (663)
t_{max} [1] (h)	8.51 (4.00-26.0)	10.0 (4.00-32.1)	11.0 (4.00-30.0)	14.0 (4.00-34.1)
t_{lag} [1] (h)	2.00 (0-8.00)	2.00 (0-6.03)	2.00 (1.00-4.00)	2.00 (1.00-4.00)
$t_{1/2}$ (h)	6.45 [4] (5.24)	10.5 [5] (6.88)	5.83 [6] (3.69)	8.20 [7] (6.76)
5-ASA のパラメータ	本剤 4.8 g 群（空腹時）		本剤 4.8 g 群（食後）	
	男性 (N=24)	女性 (N=24)	男性 (N=24)	女性 (N=23)
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	41435 (28780)	41434 (24940)	53877 (42133)	50191 (41606)
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	42564 [8] (34183)	46985 [8] (26676)	55630 [7] (45764)	58448 [9] (48507)
C_{max} (ng/mL)	2213 (1311)	2094 (964)	6452 (5946)	3855 (3109)
t_{max} [1] (h)	11.0 (4.00-34.0)	14.0 (4.00-34.0)	8.00 (4.00-26.0)	14.0 (6.00-48.0)
t_{lag} [1] (h)	2.00 (1.00-4.00)	2.00 (2.00-4.00)	4.00 (1.00-10.0)	4.00 (1.00-18.0)
$t_{1/2}$ (h)	6.30 [8] (10.5)	8.20 [8] (5.49)	9.40 [7] (8.82)	7.15 [9] (4.59)

算術平均値（標準偏差）を示した。

1) 中央値（最大値－最小値）
2) N=23
3) N=20
4) N=13
5) N=14
6) N=16
7) N=17
8) N=18
9) N=15

Source: 5.3.1.1.2 Table 16

表 2.7.6.2-12　空腹時および食後単回投与時の男女別における Ac-5-ASA の薬物動態パラメータ

Ac-5-ASA のパラメータ	本剤 1.2 g 群（空腹時）		本剤 2.4 g 群（空腹時）	
	男性 (N=24)	女性 (N=23)	男性 (N=24)	女性 (N=24)
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	26496 (13212)	27914 (16147)	57507 (35519)	47518 (21516)
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	25022 [2] (13226)	26323 [3] (10965)	54662 [4] (39997)	42114 [4] (19799)
C_{max} (ng/mL)	1454 (716)	1377 (767)	2880 (1986)	2106 (766)
t_{max} [1] (h)	9.49 (6.00-36.0)	11.0 (4.00-30.2)	13.0 (4.00-30.0)	16.0 (4.00-34.1)
t_{lag} [1] (h)	2.00 (1.00-4.00)	2.00 (0-4.00)	2.00 (0-2.03)	2.00 (0-2.00)
$t_{1/2}$ (h)	7.61 [2] (5.98)	8.08 [3] (4.01)	10.2 [4] (7.74)	9.81 [4] (7.91)
MR_{AUC}	3.94 [5] (1.36)	3.49 [6] (0.910)	3.17 (1.35)	2.59 (0.745)
MR_{Cmax}	2.69 (2.63)	2.37 [7] (1.45)	2.02 (1.10)	1.94 (0.633)
Ac-5-ASA のパラメータ	本剤 4.8 g 群（空腹時）		本剤 4.8 g 群（食後）	
	男性 (N=24)	女性 (N=24)	男性 (N=24)	女性 (N=23)
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	87237 (52477)	83015 (39054)	95667 (64269)	87711 (60918)
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	82843 [6] (46887)	81422 [8] (44988)	89832 [8] (66000)	99848 [8] (63276)
C_{max} (ng/mL)	3466 (1471)	3340 (1410)	6269 (4854)	4217 (2535)
t_{max} [1] (h)	14.0 (6.00-34.0)	16.1 (6.00-34.0)	9.03 (6.00-26.0)	18.0 (6.00-48.0)
t_{lag} [1] (h)	2.00 (1.00-4.00)	2.00 (0-4.00)	3.00 (0-9.00)	4.00 (0-10.0)
$t_{1/2}$ (h)	8.67 [6] (6.69)	14.8 [8] (9.71)	9.40 [8] (5.27)	12.1 [8] (9.02)
MR_{AUC}	2.49 (0.841)	2.20 (0.489)	2.09 (0.749)	2.05 [5] (0.703)
MR_{Cmax}	1.88 (0.720)	1.70 (0.375)	1.28 (0.643)	1.39 [5] (0.577)

算術平均値（標準偏差）を示した。

1) 中央値（最大値－最小値）
2) N=14
3) N=15
4) N=16
5) N=23
6) N=20
7) N=22
8) N=18

Source: 5.3.1.1.2 Table 17

2.7.6.2.2.3　安全性の評価

2.7.6.2.2.3.1　治験薬の曝露量

48 例中 1 例（被験者番号 1042）を除く 47 例は、第 1 期、第 2 期および第 3 期において空腹時に本剤（1.2 g, 2.4 g, 4.8 g）の単回投与を受けた。被験者番号 1042 は、第 1 期で 4.8 g の投与（投与 C）を受け、第 2 期で 2.4 g の投与（投与 B）を受けた後に患者都合（家族の死）により早期に中止した。47 例（98%）が治験を完了した。

47 例が第 4 期の Day 1 において食後に本剤 4.8 g の単回投与を受けた。第 4 期での中止例はなかった。

2.7.6.2.2.3.2　有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.2-13 に示した。

本剤（1.2 g, 2.4 g, 4.8 g）の空腹時単回投与および本剤 4.8 g の食後単回投与で良好な忍容性と安全性が観察された。治験期間中に死亡、重篤な有害事象および治験中止に至った有害事象は発現しなかった。

48 例中 39 例（81%）の被験者に 130 件の有害事象が発現した。有害事象の発現例数は、本剤 4.8 g 空腹時投与群（24 例［50%］）が、本剤 1.2 g 空腹時投与群（18 例［38%］）、本剤 2.4 g 空腹時投与群（19 例［40%］）および本剤 4.8 g 食後投与群（20 例［43%］）に比べて最も多かった。さらに、有害事象の発現件数も、本剤 4.8 g 空腹時投与群（41 件）が、本剤 1.2 g 空腹時投与群（31 件）、本剤 2.4 g 空腹時投与群（31 件）および本剤 4.8 g 食後投与群（27 件）に比べて最も多かった。

表 2.7.6.2-13 有害事象の要約（安全性解析集団）

	本剤				全例 (N=48)
	1.2 g 空腹時 (N=47)	2.4 g 空腹時 (N=48)	4.8 g 空腹時 (N=48)	4.8 g 食後 (N=47)	
被験者数（%）					
すべての有害事象	18 (38)	19 (40)	24 (50)	20 (43)	39 (81)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0
治験中止に至った有害事象	0	0	0	0	0
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	7 (15)	6 (13)	8 (17)	12 (26)	24 (50)
軽度の有害事象	13 (28)	12 (25)	17 (35)	17 (36)	24 (50)
中等度の有害事象	5 (11)	6 (13)	6 (13)	3 (6)	13 (27)
重度の有害事象	0	1 (2)	1 (2)	0	2 (4)

Source: 5.3.1.1.2 Table 18 および Section 8.3

2.7.6.2.2.3.3 比較的よくみられる有害事象

いずれかの投与群で 4%以上の被験者に発現した有害事象を表 2.7.6.2-14 に示した。また、因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表を付録（表 2.7.6.2-16）に示した。

器官別大分類において発現頻度の高かった有害事象は、神経系障害（24 例［50%］）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（11 例［23%］）であった。

基本語による分類で、全体を通して発現頻度の高かった有害事象は、頭痛（23 例［48%］）、咽喉頭疼痛（10 例［21%］）、上気道感染（7 例［15%］）、悪心（6 例［13%］）および浮動性めまい（5 例［10%］）であった。その他のすべての有害事象の発現は 3 例以下であった。

全体的に有害事象の件数は少なく、投与群間に大きな差異はなかった。しかしながら、有害事象の発現頻度別にみると、頭痛で投与群間の差異が大きく、本剤 4.8 g 空腹時投与群（13例［27%］）が本剤 4.8 g 食後投与群（9 例［19%］）、本剤 2.4 g 空腹時投与群（8 例［17%］）および本剤 1.2 g 空腹時投与群（10 例［21%］）に比べて発現頻度が高かった。さらに、空腹時投与群の被験者にのみ発現した頻度の高い有害事象は、上気道感染、浮動性めまい、悪心、上腹部痛、頚部痛および月経困難症で、各投与群とも 4 例（8%）以下であった。

一方、本剤 4.8 g 食後投与群のみに発現した有害事象は、貧血（3 例［6%］）および肝機能検査値異常（2 例［4%］）であった。しかしながら、臨床検査はベースライン時（Day -1）の後、治験終了時のみの実施であったため、すべての臨床検査に関連する有害事象は

本剤 4.8 g 食後投与群で発現した有害事象に割り当てられた。つまり、これらの有害事象は、治験終了時にのみ測定されたため、ベースライン後のどの時点で発現したかを特定することは困難であった。

表 2.7.6.2-14 いずれかの投与群で 4%以上の被験者に発現した有害事象（安全性解析集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	本剤				全例 (N=48)
	1.2 g 空腹時 (N=47)	2.4 g 空腹時 (N=48)	4.8 g 空腹時 (N=48)	4.8 g 食後 (N=47)	
神経系障害	11 (23)	8 (17)	16 (33)	9 (19)	24 (50)
頭痛	10 (21)	8 (17)	13 (27)	9 (19)	23 (48)
浮動性めまい	2 (4)	0	3 (6)	0	5 (10)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (9)	2 (4)	4 (8)	1 (2)	11 (23)
咽喉頭疼痛	4 (9)	2 (4)	3 (6)	1 (2)	10 (21)
胃腸障害	1 (2)	5 (10)	5 (10)	1 (2)	9 (19)
悪心	0	3 (6)	4 (8)	0	6 (13)
上腹部痛	0	2 (4)	1 (2)	0	3 (6)
筋骨格系および結合組織障害	3 (6)	2 (4)	4 (8)	1 (2)	9 (19)
頚部痛	2 (4)	0	1 (2)	0	3 (6)
感染症および寄生虫症	2 (4)	4 (8)	2 (4)	0	8 (17)
上気道感染	1 (2)	4 (8)	2 (4)	0	7 (15)
全身障害および投与局所様態	2 (4)	3 (6)	1 (2)	1 (2)	6 (13)
疼痛	0	2 (4)	0	1 (2)	3 (6)
臨床検査	0	0	0	5 (11)	5 (10)
肝機能検査値異常	0	0	0	2 (4)	2 (4)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	3 (6)	3 (6)
貧血	0	0	0	3 (6)	3 (6)
生殖系および乳房障害	2 (4)	0	0	0	2 (4)
月経困難症	2 (4)	0	0	0	2 (4)

MedDRA version 8.1（MedDRA/J vesion 8.1 により日本語訳）

Source: 5.3.1.1.2 Table 19

2.7.6.2.2.3.4 因果関係が否定できない有害事象

治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.2-15 に示した。また、因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表を付録（表 2.7.6.2-16）に示した。

全体で 24 例（50%）の被験者が治験薬との因果関係が否定できない有害事象を発現した。空腹時投与における治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現は、本剤 1.2 g 投与群が 7 例（15%）、本剤 2.4 g 投与群が 6 例（13%）および本剤 4.8 g 投与群が 8 例（17%）であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現は、第 4 期の本剤 4.8 g 食後投与群が 12 例（26%）と空腹時投与群よりやや多かった。

発現率の高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、頭痛（13 例［27%］）、悪心（4 例［8%］）、貧血（3 例［6%］）、浮動性めまい（2 例［4%］）、発熱（2 例［4%］）および肝機能検査値異常（2 例［4%］）であった。その他の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現はすべて 1 例以下であった。治験薬との因果関係が否定できない頭痛の発現例数は、投与群間で大きな違いがなかった。臨床検査値に関連する治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、すべて本剤 4.8 g 食後投与群に発現したが、これはベースライン時

の検査（第 1 期の治験薬投与前）後の臨床検査が治験終了時のみで、すべての臨床検査に関連する有害事象が本剤 4.8 g 食後投与群で発現した有害事象として割り当てられたことに起因するものであった。一方、治験薬との因果関係が否定できない悪心および浮動性めまいはすべての被験者で空腹時投与において発現した。その他の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の頻度または種類に、用量の違いによる大きな差はみられなかった。

表 2.7.6.2-15 治験薬との因果関係が否定できない有害事象（安全性解析集団）

基本語（PT） 被験者数（%）	本剤				全例 （N=48）
	1.2 g 空腹時 （N=47）	2.4 g 空腹時 （N=48）	4.8 g 空腹時 （N=48）	4.8 g 食後 （N=47）	
合計	7 (15)	6 (13)	8 (17)	12 (26)	24 (50)
頭痛	5 (11)	3 (6)	6 (13)	3 (6)	13 (27)
悪心	0	2 (4)	2 (4)	0	4 (8)
貧血	0	0	0	3 (6)	3 (6)
浮動性めまい	1 (2)	0	1 (2)	0	2 (4)
発熱	1 (2)	0	0	1 (2)	2 (4)
肝機能検査値異常	0	0	0	2 (4)	2 (4)
耳不快感	0	0	1 (2)	0	1 (2)
耳鳴	0	1 (2)	0	0	1 (2)
上腹部痛	0	1 (2)	0	0	1 (2)
便秘	1 (2)	0	0	0	1 (2)
下痢	0	0	0	1 (2)	1 (2)
疲労	0	1 (2)	0	0	1 (2)
疼痛	0	0	0	1 (2)	1 (2)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (2)	1 (2)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (2)	1 (2)
心拍数増加	0	0	0	1 (2)	1 (2)
咽喉頭疼痛	1 (2)	0	0	0	1 (2)

MedDRA version 8.1（MedDRA/J vesion 8.1 により日本語訳）

Source: 5.3.1.1.2 Table 20

2.7.6.2.2.3.5 重症度別の有害事象

軽度の有害事象は 24 例（50%）、中等度の有害事象は 13 例（27%）であった。重度の有害事象は 2 例（4%）のみで、1 例（被験者番号 1023）では本剤 2.4 g 空腹時投与において、治験薬との因果関係が否定できない上腹部痛を発現したが、アセトアミノフェン投与により同日に回復した。もう 1 例（被験者番号 1010）では本剤 4.8 g 空腹時投与において治験薬との因果関係のない悪心を発現し、無治療でその日のうちに回復した。

最も発現頻度の高かった中等度の有害事象は頭痛（全体で 9 例［19%］）で、本剤 1.2 g 空腹時投与群および本剤 4.8 g 食後投与群で各 2 例、本剤 2.4 g 空腹時投与群および本剤 4.8 g 空腹時投与群で各 5 例で発現した。その他の中等度の有害事象の発現は 1 投与群あたり 1 例以下であった。中等度の有害事象の発現件数および種類は投与群間で大きな違いはみられなかった。

2.7.6.2.2.3.6 死亡、その他の重篤な有害事象

死亡、その他の重篤な有害事象は発現しなかった。

2.7.6.2.2.3.7　中止に至った有害事象

中止に至った有害事象、その他重要な有害事象は発現しなかった。

2.7.6.2.2.3.8　臨床検査値、バイタルサイン、心電図、身体所見

ベースラインまたは治験終了時に実施した血液学的検査値および血液生化学的検査値の平均値において臨床的に意義のある異常は認められなかった。すべての被験者の尿検査（pH、比重および糖）の平均値は正常範囲内であった。全体では、4 例（8%）で治験終了時に臨床的に意義のある臨床検査値異常を認めたが、再検査時には臨床的に意義のある異常を示さなかった。臨床的に意義のある臨床検査値異常はすべて有害事象として報告された（軽度の貧血が 2 例［4%］、軽度の肝機能検査値異常が 1 例［2%］、軽度のγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加が 1 例［2%］）。

バイタルサインに臨床的に問題となる項目はなかった。心電図異常はほとんど認められず、臨床的に意義のある変動はなかった。身体所見はベースライン時に異常はなかったものの、4例に異常が報告され、臨床的な意義はないと判断された。

2.7.6.2.3　結論

- 食後（高脂肪食）および空腹時下における本剤単回経口投与後の 5-ASA および Ac-5-ASA の薬物動態は、5-ASA の放出遅延および徐放性製剤の特徴と一致していた。
- 全般的に個々の被験者における平均血漿中濃度推移には二峰性の吸収ピークがみられ、平均して一峰目は投与後約 6 時間、二峰目は投与後約 12 時間にあらわれた。本剤 2.4 g 群および本剤 4.8 g 群では二峰目の緩やかなピークがより大きい傾向であった。5-ASA の吸収は遅く、変動が大きかった。
- 5-ASA の全身曝露量は本剤 1.2 g 群から本剤 4.8 g 群まで用量に比例して増加した。C_{max} は本剤 1.2 g 群と本剤 2.4 g 群の間では用量に比例して増加したが、本剤 2.4 g 群と本剤 4.8 g 群の間では用量比をやや下回る増加であった。
- 食後投与により 5-ASA の血漿中濃度推移が変化した。空腹時投与に比較して、5-ASA が血漿中にあらわれる前の t_{lag} は遅延したが、C_{max} にはやや早い時間に達した。投与後 8 時間に認められた一峰目のピークは全体的に大きく、二峰目のピークは投与後約 24 時間と遅延した。
- 食後および空腹時の本剤 4.8 g 投与において、AUC_{0-t} および $AUC_{0-\infty}$に基づく 5-ASA の全身曝露量については、平均値の比の両側 90%信頼区間で事前に定義した範囲内に完全に収まらず、同等であることを証明できなかった。しかしながら、食後と空腹時の平均値の差は 20%未満であった。5-ASA の C_{max} は同等ではなく、食後が 91%高かった。
- 食後の本剤 4.8 g 群でのみ、数例（9 例：男性 7 例、女性 2 例）に 10 μg/mL を超える（範囲：10.4～20.9 μg/mL）非常に高い 5-ASA の血漿中濃度が認められた。しかしながら、全体の全身曝露量の範囲は食後と空腹時で大きく異なってはいなかった。

- 5-ASA の見かけの終末消失半減期は、用量および食事の状態に依存していなかった。しかし、被験者間変動が大きく、0.6 時間から 44.6 時間であった。
- 代謝物である Ac-5-ASA は、用量または食事の状態にかかわらず、未変化体である 5-ASA と同様な薬物動態プロファイルを示した。しかしながら、全体的に Ac-5-ASA の全身曝露量は 5-ASA よりも高かった。代謝比率は変動が大きく、1.2 から 8.6 の範囲であった。用量間では、1.2 g から 4.8 g に増量するに伴って代謝比率の平均値は 3.7 から 2.3 に減少した。
- 空腹時における本剤（1.2 g, 2.4 g, 4.8 g）の投与と食後における本剤 4.8 g の投与は、良好な忍容性と安全性を示した。

2.7.6　個々の試験のまとめ（SPD476-106 試験）＜付録＞

表 2.7.6.2-16　因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表（安全性解析集団）（1/2）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	1.2 g 空腹時 （N=47）	2.4 g 空腹時 （N=48）	4.8 g 空腹時 （N=48）	4.8 g 食後 （N=47）	1.2 g 空腹時 （N=47）	2.4 g 空腹時 （N=48）	4.8 g 空腹時 （N=48）	4.8 g 食後 （N=47）
有害事象発現例数	18 (38)	19 (40)	24 (50)	20 (43)	7 (15)	6 (13)	8 (17)	12 (26)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	3 (6)	0	0	0	3 (6)
貧血	0	0	0	3 (6)	0	0	0	3 (6)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0
色素性母斑	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0
耳および迷路障害	0	1 (2)	1 (2)	0	0	1 (2)	1 (2)	0
耳不快感	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)	0
耳鳴	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)	0	0
眼障害	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0
眼痛	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	1 (2)	5 (10)	5 (10)	1 (2)	1 (2)	3 (6)	2 (4)	1 (2)
上腹部痛	0	2 (4)	1 (2)	0	0	1 (2)	0	0
便秘	1 (2)	0	0	0	1 (2)	0	0	0
下痢	0	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)
悪心	0	3 (6)	4 (8)	0	0	2 (4)	2 (4)	0
全身障害および投与局所様態	2 (4)	3 (6)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	0	1 (2)
疲労	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)	0	0
注射部位疼痛	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0
疼痛	0	2 (4)	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)
発熱	1 (2)	0	1 (2)	1 (2)	1 (2)	0	0	1 (2)
感染症および寄生虫症	2 (4)	4 (8)	2 (4)	0	0	0	0	0
単純ヘルペス	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0
上気道感染	1 (2)	4 (8)	2 (4)	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0
皮膚裂傷	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0
歯牙破折	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0

表 2.7.6.2-16 因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表（安全性解析集団）（2/2）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	1.2 g 空腹時 (N=47)	2.4 g 空腹時 (N=48)	4.8 g 空腹時 (N=48)	4.8 g 食後 (N=47)	1.2 g 空腹時 (N=47)	2.4 g 空腹時 (N=48)	4.8 g 空腹時 (N=48)	4.8 g 食後 (N=47)
臨床検査	0	0	0	5 (11)	0	0	0	5 (11)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)
心拍数増加	0	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)
肝機能検査値異常	0	0	0	2 (4)	0	0	0	2 (4)
筋骨格系および結合組織障害	3 (6)	2 (4)	4 (8)	1 (2)	0	0	0	0
背部痛	0	1 (2)	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0
筋骨格系胸痛	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0
筋痛	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0
頚部痛	2 (4)	0	1 (2)	0	0	0	0	0
四肢痛	1 (2)	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0	0
神経系障害	11 (23)	8 (17)	16 (33)	9 (19)	5 (11)	3 (6)	7 (15)	3 (6)
浮動性めまい	2 (4)	0	3 (6)	0	1 (2)	0	1 (2)	0
頭痛	10 (21)	8 (17)	13 (27)	9 (19)	5 (11)	3 (6)	6 (13)	3 (6)
感覚減退	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0
片頭痛	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	2 (4)	0	0	0	0	0	0	0
月経困難症	2 (4)	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (9)	2 (4)	4 (8)	1 (2)	1 (2)	0	0	0
咽喉頭疼痛	4 (9)	2 (4)	3 (6)	1 (2)	1 (2)	0	0	0
咽喉刺激感	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (2)	0	2 (4)	1 (2)	0	0	0	0
ざ瘡	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0
そう痒症	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0
丘疹	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0

MedDRA version 8.1（MedDRA/J vesion 8.1 により日本語訳）

Source: 5.3.1.1.2 Table 3.1.1, Table 3.1.3

2.7.6.3　SPD476-104 試験（参考資料 5.3.1.2.1）

―製造所 Owings Mills（米国メリーランド州）および Cosmo SpA（イタリア）で製造した本剤の単回投与後の薬物動態を評価する生物学的同等性試験―

2.7.6.3.1　試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6.3-1 に示した。

表 2.7.6.3-1　試験方法の概略（1/4）

項目	内容
治験薬	メサラジン
治験責任医師	[redacted]
実施医療機関	1 施設（[redacted]、米国）
公表論文	なし
治験期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最初の被験者のスクリーニング日） ～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最終の被験者の最終観察日）
開発段階	第 I 相
目的	主要目的 - 製造所 Owings Mills（米国メリーランド州）および Cosmo SpA（イタリア）で製造した本剤の生物学的同等性を検討すること 副次目的 - 本剤 2.4 g（1.2 g 錠を 2 錠）の単回投与後の安全性および忍容性を検討すること
方法	本治験は、健康な成人男性および女性被験者を対象とした、ランダム化、単一施設、非盲検、2 期クロスオーバー試験であった。 本治験の評価スケジュールを表 2.7.6.3-2 に示した。各被験者はスクリーニング時（治験薬初回投与の前 28 日以内）および 2 回の投与期（第 1 期および第 2 期）に治験実施施設に来院した。被験者は各投与期の Day 1（治験薬投与日）に治験薬を服用した。被験者は各投与期の Day -1 から Day 6 まで治験実施施設に入院した。第 1 期の Day 1 と第 2 期の Day 1 の間には、約 14 日間のウォッシュアウト期間を設けた。第 2 期の Day 6 以降、被験者の治験実施施設への来院は必要としなかった。 各投与期の Day 1 に治験薬を単回経口投与した。被験者を第 1 投与群（第 1 期に薬剤 A、第 2 期に薬剤 B を投与）または第 2 投与群（第 1 期に薬剤 B、第 2 期に薬剤 A を投与）にランダム割付けした。

表 2.7.6.3-1　試験方法の概略（2/4）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>被験者数</td><td>計画：96 例の完了例を得るために 120 例を 1：1（被験薬［薬剤 B］：対照薬［薬剤 A］）にランダム割付けすることとした。
実際の被験者数：
<table>
<tr><th>被験者数</th><th>第 1 投与群</th><th>第 2 投与群</th><th>合計</th></tr>
<tr><td>ランダム割付けした被験者</td><td>59</td><td>61</td><td>120 1)</td></tr>
<tr><td>第 1 期の投与を受けた被験者数</td><td>59</td><td>61</td><td>120</td></tr>
<tr><td>第 1 期を完了した被験者数</td><td>58</td><td>59</td><td>117</td></tr>
<tr><td>第 2 期の投与を受けた被験者数</td><td>55</td><td>59</td><td>114</td></tr>
<tr><td>第 2 期を完了した被験者数</td><td>54</td><td>59</td><td>113</td></tr>
<tr><td>治験を中止した被験者数</td><td>5</td><td>2</td><td>7</td></tr>
</table>
第 1 投与群は薬剤 A－薬剤 B、第 2 投与群は薬剤 B－薬剤 A の順に投与
薬剤 A（対照薬）：Cosmo SpA（イタリア）で製造した本剤 2.4 g
薬剤 B（被験薬）：Owings Mills（米国メリーランド州）で製造した本剤 2.4 g
1) この他に 2 例の被験者が誤ってランダム割付けされた。この 2 例は治験の不適格者として治験薬を投与しなかった。
Source: 5.3.1.2.1 SYNOPSIS</td></tr>
<tr><td>主な組入れ基準</td><td>- 健康な男性または授乳中もしくは妊娠中でない女性
- 年齢が 18～55 歳の者
- BMI が 20.0～29.0 kg/m^2 の者
- ヘモグロビン量が 12.0 g/dL 以上の者
- 非喫煙者
- 消化器疾患、消化性潰瘍、胃腸出血、セリアック病、ラクトース不耐性、潰瘍性大腸炎、クローン病または過敏性腸症候群の既往歴または関連する疾患に罹患していない者
- 慢性便秘の既往歴または現病歴がない者
- 腎疾患または腎機能障害の既往歴または現病歴がない者
- 喘息の既往歴または現病歴がない者（5-アミノサリチル酸［5-ASA］に対する過敏症がある場合）
- 膵炎の既往歴または現病歴がない者</td></tr>
<tr><td>被験薬、用法・用量、バッチ No.</td><td>薬剤 B：Owings Mills（米国メリーランド州）で製造した本剤 2.4 g（1.2 g 錠を 2錠）を食後に単回経口投与した。
バッチ No.：[redacted]</td></tr>
<tr><td>期間</td><td>- スクリーニング：治験薬初回投与の前 28 日以内
- 第 1 期：Day -1 から Day 6（入院）
- ウォッシュアウト期間：第 1 期の Day 1 と第 2 期の Day 1 の間の約 14 日間
- 第 2 期：Day -1 から Day 6（入院）</td></tr>
</table>

表 2.7.6.3-1　試験方法の概略（3/4）

項目	内容
対照薬、 用法・用量、 バッチ No.	薬剤 A：Cosmo SpA（イタリア）で製造した本剤 2.4 g（1.2 g 錠を 2 錠）を食後に単回経口投与した。 バッチ No.：[redacted]
評価基準	薬物動態 液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析計により 5-ASA の血漿中濃度を測定後、薬物動態を検討した。採血は、各投与期の投与前、投与後 1, 2, 4, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 48, 60, 72, 96 および 120 時間に実施した。 薬物動態パラメータは下記のとおりとした。 - C_{max}：最高血漿中濃度 - t_{max}：C_{max} が観察された時間 - t_{lag}：最初に血漿中濃度を定量（0 ng/mL 以外）した時間 - AUC_{0-t}：最終の薬物濃度の定量が可能な時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（台形法を用いて算出） - $AUC_{0-\infty}$：無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 - $AUC_{0-mediantmax}$：対照薬（Cosmo SpA）の t_{max} 中央値までの血漿中濃度－時間曲線下面積 - $t_{1/2}$：見かけ上の消失半減期 安全性および忍容性 安全性は下記の項目により評価した。 - 有害事象 - 臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査および尿検査） - バイタルサイン（仰臥位収縮期／拡張期血圧、心拍数および口腔体温） - 12 誘導心電図 - 身体所見 - 妊娠検査

表 2.7.6.3-1　試験方法の概略（4/4）

項目	内容
統計手法	薬物動態 5-ASA の薬物動態パラメータは記述統計量を用いて要約した。 混合効果モデルを用いて 5-ASA の $AUC_{0\text{-}t}$, C_{max}, $AUC_{0\text{-}\infty}$および $AUC_{0\text{-}mediantmax}$ を解析した。主要評価項目である C_{max} および $AUC_{0\text{-}t}$ の薬剤 A に対する薬剤 B の比の推定値および両側 90%信頼区間が、生物学的同等性の基準に用いられている 0.8～1.25 の範囲内に含まれるか否かを評価した。 さらに、t_{max} および t_{lag} は Wilcoxon 符号順位検定を用いて薬剤群間の比較をした。 安全性および忍容性 要約統計量を用いて示した。統計学に基づく比較は実施しなかった。

表 2.7.6.3-2　評価スケジュール

評価項目	スクリーニング	投与期 [1)]			
		Day -1	Day 1	Day 2～5	Day 6／早期中止 [2)]
同意取得	X				
入院		X	X	X	X
適格性の確認	X	X			
人口統計学的データ／既往歴	X				
身体所見	X	X			X
薬物乱用、アルコール検査 [3)]	X	X			
ウイルス血清検査 [4)]	X				
12 誘導心電図	X	X	X [5)]		X
臨床検査	X	X	X [5)]		X
バイタルサイン	X	X	X [5)]	X	X
妊娠検査	X	X			
ランダム割付け			X [6)]		
治験薬投与			X		
薬物動態用血液検体採取			X [7)]	X [7)]	X [7)]
前治療薬／併用薬の確認	X	X	X	X	X
有害事象	X	X	X	X	X

1) 第 1 期と第 2 期を同一手順にて実施した。
2) 被験者は各投与期の Day 6 における評価（投与後 120 時間）終了後に退院した。治験を早期に中止した被験者は退院時の評価を実施することとした。
3) 尿中のアンフェタミン、バルビツール酸系、ベンゾジアゼピン系、カンナビノイド系、コカイン、メタドン、アヘン代謝物およびフェンシクリジンの検査を実施した。尿中のアルコールも検査した。
4) ヒト免疫不全ウイルス抗体、B 型肝炎ウイルス表面抗原および C 型肝炎ウイルス抗体の血液検査を実施した。
5) Day 1 は投与前のみ記録した。
6) ランダム割付けは第 1 期の Day 1 のみ実施した。
7) 薬物動態用の血液検体は Day 1 の投与前から Day 6（投与後 120 時間）まで採取した。
Source: 5.3.1.2.1 Table 2

2.7.6.3.2 結果の要約

2.7.6.3.2.1 対象被験者

2.7.6.3.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.3-3 に示した。

120 例がいずれかの投与群にランダム割付けされた。

第 1 投与群にランダム割付けされた 59 例のうち、5 例が治験を中止した。その内訳は、3例が同意の撤回（第 1 期に被験者番号 031 および 041、第 2 期に被験者番号 124）、1 例が追跡不能（第 1 期終了後［Day 6］に被験者番号 115）、および 1 例がプロトコール違反（被験者番号 204 が第 2 期の治験薬投与前の薬物尿検査で陽性）であった。第 2 投与群にランダム割付けされた 61 例のうち、2 例が治験を中止した。その内訳は、2 例とも同意の撤回であった（第 1 期に被験者番号 011 および 040）。

表 2.7.6.3-3 被験者の内訳（ランダム割付けされた被験者）

被験者数（%）	第 1 投与群 (N=59)	第 2 投与群 (N=61)	合計 (N=120)
ランダム割付けされた被験者	59 (100.0)	61 (100.0)	120 (100.0)
治験薬を投与された被験者	59 (100.0)	61 (100.0)	120 (100.0)
治験を完了した被験者	54 (91.5)	59 (96.7)	113 (94.2)
治験を中止した被験者	5 (8.5)	2 (3.3)	7 (5.8)
中止理由			
プロトコール違反	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (0.8)
同意の撤回	3 (5.1)	2 (3.3)	5 (4.2)
追跡不能	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (0.8)

Source: 5.3.1.2.1 Table 4 より抜粋

2.7.6.3.2.1.2 解析したデータセット（解析対象集団）

被験者集団の要約を表 2.7.6.3-4 に示した。

ランダム割付けされ、治験薬を 1 回以上服用したすべての被験者を安全性解析集団とした。治験実施計画書および統計解析計画書の定義に基づいて、第 1 期の Day 1 に中止した 2例（第 2 投与群の被験者番号 040、第 1 投与群の被験者番号 041）を薬物動態解析集団から除外した。薬物動態解析集団は、安全性解析集団のうち第 1 期または第 2 期の少なくともいずれかの投与期において、C_{max} および AUC_{0-t} の算出に十分な投与後血液検体を採取することができたすべての被験者と定義した。

表 2.7.6.3-4 被験者集団の要約

被験者数（%）	第 1 投与群 (N=59)	第 2 投与群 (N=61)	合計 (N=120)
薬物動態解析集団	58 [1] (98.3)	60 [2] (98.4)	118 [3] (98.3)
安全性解析集団	59 (100.0)	61 (100.0)	120 (100.0)

1) 第 1 投与群における薬物動態解析集団は、薬剤 A 群が 58 例および薬剤 B 群が 55 例であった。
2) 第 2 投与群における薬物動態解析集団は、薬剤 A 群が 59 例および薬剤 B 群が 60 例であった。
3) 薬物動態解析集団において、117 例は薬剤 A を服用し、115 例は薬剤 B を服用した。このうち、114 例は薬剤 A および薬剤 B の両方を服用した。
Source: 5.3.1.2.1 Table 4 より抜粋

2.7.6.3.2.1.3 人口統計学的および他の基準値の特性

両投与群共に女性よりも男性の割合が高かった。また、第 1 投与群における男性の割合は、第 2 投与群よりも高かった（それぞれ、76.3%および 62.3%）。しかしながら、この違いは試験結果に影響しないと考えられた。その他の人口統計学的およびベースライン特性の各項目は両投与群で同様であった。安全性解析集団における年齢（平均値 ± 標準偏差）は、第 1 投与群（薬剤 A－薬剤 B）が 30.9 ± 11.12 および第 2 投与群（薬剤 B－薬剤 A）が 31.9 ± 11.46 であった。

2.7.6.3.2.2 薬物動態

薬剤 A および薬剤 B における 5-ASA の平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.3-1 に示した。また、薬剤 A および薬剤 B における 5-ASA の薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.3-5 に、薬剤 A と薬剤 B における 5-ASA の生物学的同等性パラメータの分散分析を表 2.7.6.3-6 に示した。

5-ASA の平均血漿中濃度の推移は、すべての被験者で二～三峰性のピークを示したが、ピークの大きさは被験者間で異なっていた。薬剤 B 群における 5-ASA の平均血漿中濃度推移は、投与後 12～16 時間の平均血漿中濃度が低く、その後はやや高めであった。

両薬剤群の 5-ASA の平均血漿中濃度推移は、t_{lag} およびそれに続く緩徐な吸収が特徴的であった。t_{lag} および t_{max} は吸収ピークの大小が被験者間で異なるために大きなばらつきが認められた。t_{lag} の中央値は両薬剤群共に投与後 4 時間で同様であったが、範囲は 2～22 時間と被験者間で大きなばらつきが認められた。t_{max} の中央値は、薬剤 B 群が 26 時間で薬剤 A 群の 16 時間より長かったが、ばらつきが大きく統計学的に有意な差は認められなかった（薬剤 A 群：6～36 時間、薬剤 B 群：4～60 時間）。

薬剤 A および薬剤 B の 2.4 g 投与後の 5-ASA の $t_{1/2}$ は、それぞれ 14.8 時間および 13.1 時間と同様であったが、各被験者において 0.7～43.7 時間とばらつきが大きかった。見かけ上の緩徐な消失と一致して、薬剤 A 群では 117 例中 27 例、薬剤 B 群では 115 例中 23 例において 120 時間後にも 5-ASA の血漿中濃度が測定可能であった。

AUC_{0-t} による 5-ASA の全身曝露量は、薬剤 B の 2.4 g 投与後の AUC_{0-t} が薬剤 A よりも 9%大きかった。AUC_{0-t} の幾何最小二乗平均値の比の両側 90%信頼区間は 0.94～1.27 であり、事前に定義した同等性を示す範囲である 0.80～1.25 の上限をわずかに超えていた。補助的な事後解析では、どちらか一方の投与期のみ完了した被験者 4 例を除外すると、信頼区間は 0.94

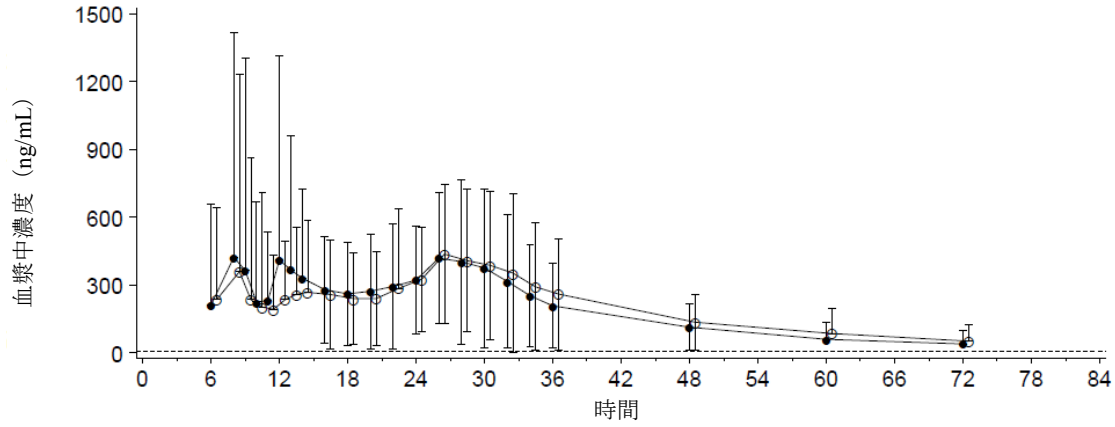
～1.26 となり、事前に定義した範囲の上限値に近づいた。AUC_{0-t} の被験者内変動は大きく、幾何変動係数（幾何 CV%）は 77%であった。

5-ASA の C_{max} の幾何最小二乗平均値の比の両側 90%信頼区間は 0.82～1.14 であり、事前に定義した同等性を示す範囲である 0.80～1.25 を満たしていた。C_{max} の被験者内変動も大きく、幾何 CV%は 85%であった。

$AUC_{0-\infty}$の幾何最小二乗平均値の比およびその両側 90%信頼区間が 1.02 および 0.87～1.19 であったことから、$AUC_{0-\infty}$において薬剤 A と薬剤 B は同様であった。しかし、$AUC_{0-\infty}$の算出が可能であった被験者は薬剤 A 群が 65 例および薬剤 B 群が 68 例であり、薬物動態解析集団の一部（各薬剤群の被験者の 60%未満）であった。評価可能であったこれらの被験者では、$AUC_{0-\infty}$は全体的に適切に測定され、最終定量可能時間から無限大時間までの外挿部分の AUC の割合（%extrap）は、薬剤 A 群が 0.043～18.2%（平均値 ± 標準偏差：3.33 ± 3.66%）、薬剤 B 群が 0.140～28.9%（同：4.37 ± 6.17%）の範囲であった。薬剤 A 群では%extrap が 20%を超える被験者はなく、薬剤 B 群では 4 例（被験者番号 076, 085, 111 および 124）のみであった。

$AUC_{0-mediantmax}$ は、薬剤 B 群が薬剤 A 群に比べて 12%低く、幾何最小二乗平均値の比の両側 90%信頼区間は 0.70～1.11 であった。

図 2.7.6.3-1　薬剤 A および薬剤 B における 5-ASA の平均血漿中濃度推移
（平均値 ± 標準偏差）



●：薬剤 A 群　　○：薬剤 B 群

- - -　定量下限（5.00 ng/mL）

Source: 5.3.1.2.1 Figure 3

表 2.7.6.3-5 薬剤 A および薬剤 B における 5-ASA の薬物動態パラメータの要約

5-ASA の薬物動態パラメータ 算術平均値（標準偏差）	薬剤 A 群 （N=117）	薬剤 B 群 （N=115）
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	13595 (8437)	14187 (8375)
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	16832 (8249) [2)]	17418 (8725) [3)]
$AUC_{0-mediantmax}$ (ng•h/mL)	3378 (3721) [4)]	2961 (3526) [5)]
C_{max} (ng/mL)	1156 (1323)	941 (876)
t_{max} [1)] (h)	16.0 (5.97-36.1)	26.0 (4.00-60.0)
t_{lag} [1)] (h)	4.00 (2.00-22.0)	4.00 (2.00-22.0)
$t_{1/2}$ (h)	14.8 (9.77) [2)]	13.1 (8.33) [3)]

1) 中央値（最小値－最大値）
2) n=65
3) n=68
4) n=115
5) n=108

Source: 5.3.1.2.1 Table 6

表 2.7.6.3-6 薬剤 A および薬剤 B における 5-ASA の生物学的同等性パラメータの分散分析

5-ASA の 薬物動態パラメータ	幾何最小二乗平均値		幾何最小二乗平均値の比 （両側 90%信頼区間） （薬剤 B 群：薬剤 A 群）
	薬剤 A 群	薬剤 B 群	
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	9792	10715	1.09 (0.94, 1.27)
C_{max} (ng/mL)	701	679	0.97 (0.82, 1.14)
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	14389	14633	1.02 (0.87, 1.19)
$AUC_{0-mediantmax}$ (ng•h/mL)	1738	1533	0.88 (0.70, 1.11)

Source: 5.3.1.2.1 Table 7

2.7.6.3.2.3 安全性

2.7.6.3.2.3.1 治験薬の曝露量

ランダム割付けされた 120 例の被験者のうち、114 例は薬剤 A および薬剤 B の両方の単回経口投与を受け、4 例（第 1 投与群の被験者 031, 041, 115 および 204）は薬剤 A のみの単回経口投与を受け、2 例（第 2 投与群の被験者 011 および 040）は薬剤 B のみの単回経口投与を受けた。

2.7.6.3.2.3.2 有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.3-7 に示した。

重篤な有害事象、死亡、治験中止に至った有害事象またはその他の重要な有害事象は発現しなかった。ほとんどの有害事象は軽度で、重度の有害事象は発現しなかった。

1 件以上の有害事象が発現した被験者の割合は、薬剤 A 群および薬剤 B 群で同程度であり、それぞれ 35 例（29.7%）および 31 例（26.7%）であった。

表 2.7.6.3-7　有害事象の要約（安全性解析集団）

	薬剤 A 群 (N=118)	薬剤 B 群 (N=116)
被験者数（%）		
すべての有害事象	35 (29.7)	31 (26.7)
重篤な有害事象	0	0
治験中止に至った有害事象	0	0
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	17 (14.4)	13 (11.2)
軽度の有害事象 [1)]	35 (29.7)	30 (25.9)
中等度の有害事象 [1)]	0	1 (0.9)
重度の有害事象 [1)]	0	0

1) 各被験者において同じ有害事象を複数回発現した場合には、器官別大分類および基本語で最も高い重症度を採用した。
Source: 5.3.1.2.1 Table 3.1.1 および Table 3.1.3 より作成

2.7.6.3.2.3.3　比較的よくみられる有害事象

いずれかの群で 1%以上の被験者に発現した有害事象を表 2.7.6.3-8 に示した。また、因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表を付録（表 2.7.6.3-10）に示した。

両薬剤群で最も発現頻度が高かった有害事象は頭痛で、薬剤 A 群で 13 例（11.0%）および薬剤 B 群で 9 例（7.8%）の被験者に発現した。

薬剤 A 群または薬剤 B 群で 3%を超えて発現した頭痛以外の有害事象は、下痢（それぞれ 4 例［3.4%］および 5 例［4.3%］）、便秘（それぞれ 5 例［4.2%］および 4 例［3.4%］）、鼓腸（それぞれ 4 例［3.4%］および 0 例）であった。1 件以上の胃腸障害を発現した被験者の割合は、薬剤 A 群（16 例［13.6%］）が薬剤 B 群（11 例［9.5%］）よりわずかに高かった。

6 例に皮膚および皮下組織障害が発現し、薬剤 A 群が 5 例（4.2%、斑状出血、皮膚炎、接触性皮膚炎、擦過傷および発疹）および薬剤 B 群が 1 例（0.9%、斑状出血）であった。これらの有害事象は、発疹を除きすべて治験薬との因果関係はないと判定された。発疹の 1 例（被験者番号 095）は軽度で、Day 3（悪心の改善後）に発現し、約 8.5 日間持続した。

表 2.7.6.3-8 いずれかの群で 1%以上発現した有害事象（安全性解析集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	薬剤 A 群 （N=118）	薬剤 B 群 （N=116）
1 件以上の有害事象を発現した被験者	35 (29.7)	31 (26.7)
神経系障害	14 (11.9)	15 (12.9)
頭痛	13 (11.0)	9 (7.8)
浮動性めまい	2 (1.7)	3 (2.6)
胃腸障害	16 (13.6)	11 (9.5)
下痢	4 (3.4)	5 (4.3)
便秘	5 (4.2)	4 (3.4)
腹痛	2 (1.7)	2 (1.7)
鼓腸	4 (3.4)	0
悪心	2 (1.7)	0
嘔吐	2 (1.7)	0
筋骨格系および結合組織障害	5 (4.2)	5 (4.3)
背部痛	1 (0.8)	3 (2.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	4 (3.4)
鼻閉	0	2 (1.7)
精神障害	0	2 (1.7)
悪夢	0	2 (1.7)

MedDRA version 10（MedDRA/J version 10.0 により日本語訳）

Source: 5.3.1.2.1 Table 9

2.7.6.3.2.3.4 因果関係が否定できない有害事象

治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.3-9 に示した。また、因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表を付録（表 2.7.6.3-10）に示した。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、薬剤 A 群が 17 例（14.4%）および薬剤 B 群が 13 例（11.2%）と同程度であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は胃腸障害が多く、薬剤 A 群が 10 例（8.5%）で薬剤 B 群の 5 例（4.3%）より発現頻度がやや高かった。これは薬剤 B 群に比べ薬剤 A 群で治験薬との因果関係が否定できない当該器官別の有害事象の全般的発現頻度がわずかに高かったことを反映したものであった。

薬剤 A 群または薬剤 B 群の 2%以上の被験者で発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、頭痛、下痢および便秘であった。それ以外の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、浮動性めまい、腹痛、鼓腸および悪夢が各 2 例（1.7%）に発現した。

表 2.7.6.3-9　治験薬との因果関係が否定できない有害事象（安全性解析集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	薬剤 A 群 （N=118）	薬剤 B 群 （N=116）
1 件以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象を発現した被験者	17 (14.4)	13 (11.2)
神経系障害	8 (6.8)	8 (6.9)
頭痛	7 (5.9)	6 (5.2)
浮動性めまい	2 (1.7)	2 (1.7)
傾眠	1 (0.8)	0
胃腸障害	10 (8.5)	5 (4.3)
下痢	3 (2.5)	3 (2.6)
便秘	3 (2.5)	1 (0.9)
腹痛	1 (0.8)	2 (1.7)
腹部膨満	1 (0.8)	1 (0.9)
排便回数増加	1 (0.8)	1 (0.9)
鼓腸	2 (1.7)	0
悪心	1 (0.8)	0
嘔吐	1 (0.8)	0
精神障害	0	2 (1.7)
悪夢	0	2 (1.7)
代謝および栄養障害	0	1 (0.9)
食欲不振	0	1 (0.9)
心臓障害	1 (0.8)	0
動悸	1 (0.8)	0
腎および尿路障害	1 (0.8)	0
頻尿	1 (0.8)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (0.8)	0
発疹	1 (0.8)	0

MedDRA version 10（MedDRA/J version 10.0 により日本語訳）
Source: 5.3.1.2.1 Table 10

2.7.6.3.2.3.5　重症度別の有害事象

重度の有害事象は発現しなかった。中等度の有害事象は、薬剤 B 群に発現した血管迷走神経性失神の 1 例（被験者番号 053、治験薬との因果関係なし）のみであった。薬剤 A 群および薬剤 B 群に発現した他の有害事象はすべて軽度であった。

2.7.6.3.2.3.6　死亡、その他の重篤な有害事象

死亡、その他の重篤な有害事象は発現しなかった。

2.7.6.3.2.3.7　中止に至った有害事象

中止に至った有害事象は発現しなかった。

2.7.6.3.2.3.8　臨床検査値、バイタルサイン、身体所見、心電図

ベースラインから投与後 120 時間（Day 6）までの臨床検査値の平均値には臨床的に意義のある異常変動はみられなかった。

血液学的検査および血液生化学的検査の各項目において数件の異常変動がみられたが、治験薬の投与に対する臨床的な意義はないと考えられた。

また、各被験者における尿検査にも数件の異常変動がみられたが、臨床的に意義のある変動ではないと考えられた。

バイタルサイン、12 誘導心電図または身体所見についても、臨床的に意義のある変動は認められなかった。

2.7.6.3.3 結論

- $AUC_{0\text{-}t}$ による 5-ASA の全身曝露量は、Owings Mills で製造した本剤 2.4 g（薬剤 B 群）が Cosmo SpA で製造した本剤 2.4 g（薬剤 A 群）より 9%大きかった。幾何最小二乗平均値の比の両側 90%信頼区間（0.94～1.27）は事前に定義した同等性を示す範囲である 0.80～1.25 をわずかに超えていた。
- C_{max} に関して薬剤 A および薬剤 B は同等性を示した。
- $AUC_{0\text{-}\infty}$の算出が可能であった被験者（全体の 60%未満）では、薬剤 A および薬剤 B の $AUC_{0\text{-}\infty}$は同様であり、幾何最小二乗平均値の比の点推定値および両側 90%信頼区間は 1.02（0.87～1.19）であった。
- 薬剤 B の吸収が薬剤 A よりもわずかに緩徐であったことを反映して、5-ASA の $AUC_{0\text{-}mediantmax}$ は薬剤 B が薬剤 A よりも 12%低かった。この結果と一致して、t_{max} の中央値は薬剤 B が 26 時間で、薬剤 A の 16 時間に比べて長かったが、この差は統計学的に有意ではなかった。
- 5-ASA の $t_{1/2}$ の平均値は両薬剤群で同様であり、薬剤 A が約 15 時間および薬剤 B が約 13 時間であった。5-ASA の消失半減期はばらつきが大きく、0.7～43.7 時間であった。
- 安全性または忍容性の観点から、薬剤 A および薬剤 B の間には臨床的に意義のある差はなかった。両薬剤は、健康な成人男性および女性被験者に対する 2.4 g の単回投与後において良好な忍容性を示し、安全性上の懸念のないことが確認された。

2.7.6　個々の試験のまとめ（SPD476-104 試験）＜付録＞

表 2.7.6.3-10　因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表（安全性解析集団）（1/2）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	薬剤 A 群 (N=118)	薬剤 B 群 (N=116)	薬剤 A 群 (N=118)	薬剤 B 群 (N=116)
有害事象発現例数	35 (29.7)	31 (26.7)	17 (14.4)	13 (11.2)
神経系障害	14 (11.9)	15 (12.9)	8 (6.8)	8 (6.9)
頭痛	13 (11.0)	9 (7.8)	7 (5.9)	6 (5.2)
浮動性めまい	2 (1.7)	3 (2.6)	2 (1.7)	2 (1.7)
異常感覚	0	1 (0.9)	0	0
錯感覚	0	1 (0.9)	0	0
坐骨神経痛	0	1 (0.9)	0	0
血管迷走神経性失神	0	1 (0.9)	0	0
傾眠	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
胃腸障害	16 (13.6)	11 (9.5)	10 (8.5)	5 (4.3)
下痢	4 (3.4)	5 (4.3)	3 (2.5)	3 (2.6)
便秘	5 (4.2)	4 (3.4)	3 (2.5)	1 (0.9)
腹痛	2 (1.7)	2 (1.7)	1 (0.8)	2 (1.7)
腹部膨満	1 (0.8)	1 (0.9)	1 (0.8)	1 (0.9)
排便回数増加	1 (0.8)	1 (0.9)	1 (0.8)	1 (0.9)
胃食道逆流性疾患	0	1 (0.9)	0	0
便通不規則	1 (0.8)	0	0	0
鼓腸	4 (3.4)	0	2 (1.7)	0
胃炎	1 (0.8)	0	0	0
悪心	2 (1.7)	0	1 (0.8)	0
嘔吐	2 (1.7)	0	1 (0.8)	0
筋骨格系および結合組織障害	5 (4.2)	5 (4.3)	0	0
背部痛	1 (0.8)	3 (2.6)	0	0
筋骨格痛	1 (0.8)	1 (0.9)	0	0
頚部痛	1 (0.8)	1 (0.9)	0	0
四肢痛	1 (0.8)	1 (0.9)	0	0
腱痛	1 (0.8)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	4 (3.4)	0	0
鼻閉	0	2 (1.7)	0	0
咳嗽	0	1 (0.9)	0	0
上気道分泌増加	0	1 (0.9)	0	0
咽喉頭疼痛	0	1 (0.9)	0	0
鼻漏	0	1 (0.9)	0	0
くしゃみ	0	1 (0.9)	0	0
感染症および寄生虫症	0	2 (1.7)	0	0
ウイルス性下気道感染	0	1 (0.9)	0	0
咽頭炎	0	1 (0.9)	0	0
精神障害	0	2 (1.7)	0	2 (1.7)
悪夢	0	2 (1.7)	0	2 (1.7)
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.9)	0	0
好中球減少症	0	1 (0.9)	0	0
全身障害および投与局所様態	0	1 (0.9)	0	0
末梢性浮腫	0	1 (0.9)	0	0

表 2.7.6.3-10 因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表（安全性解析集団）（2/2）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	薬剤 A 群 (N=118)	薬剤 B 群 (N=116)	薬剤 A 群 (N=118)	薬剤 B 群 (N=116)
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.7)	1 (0.9)	0	0
頚部損傷	0	1 (0.9)	0	0
挫傷	1 (0.8)	0	0	0
皮膚裂傷	1 (0.8)	0	0	0
臨床検査	0	1 (0.9)	0	0
白血球数増加	0	1 (0.9)	0	0
代謝および栄養障害	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
食欲不振	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
腎および尿路障害	1 (0.8)	1 (0.9)	1 (0.8)	0
頻尿	1 (0.8)	1 (0.9)	1 (0.8)	0
皮膚および皮下組織障害	5 (4.2)	1 (0.9)	1 (0.8)	0
斑状出血	1 (0.8)	1 (0.9)	0	0
皮膚炎	1 (0.8)	0	0	0
接触性皮膚炎	1 (0.8)	0	0	0
擦過傷	1 (0.8)	0	0	0
発疹	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
心臓障害	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
動悸	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
眼障害	2 (1.7)	0	0	0
結膜炎	1 (0.8)	0	0	0
眼痛	1 (0.8)	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (0.8)	0	0	0
月経困難症	1 (0.8)	0	0	0
血管障害	2 (1.7)	0	0	0
潮紅	1 (0.8)	0	0	0
血腫	1 (0.8)	0	0	0

MedDRA version 10（MedDRA/J version 10.0 により日本語訳）

Source: 5.3.1.2.1 Table 3.1.2.1 および Table 3.1.2.2 より作成

2.7.6.4　SPD476-102 試験（参考資料 5.3.1.3.1）

―健康な被験者を対象とした、低速溶出型、中速溶出型、高速溶出型の本剤 1.2 g の単回投与後における生物学的利用率の評価による *in vitro/in vivo* 相関を明らかにするための薬物動態試験―

2.7.6.4.1　試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6.4-1 に示した。

表 2.7.6.4-1　試験方法の概略（1/5）

項目	内容
治験薬	メサラジン
治験責任医師	[redacted]
実施医療機関	1 施設（[redacted]、米国）
公表論文	なし
治験期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最初の被験者のスクリーニング日） ～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最終の被験者の後観察完了日）
開発段階	第 I 相
目的	主要目的 - 5-アミノサリチル酸（5-ASA）の放出速度の *in vitro* および *in vivo* の相関性（*in vitro/in vivo* correlation［IVIVC］）を明らかにするため、溶出速度が異なる本剤の 3 製剤（低速溶出型、中速溶出型および高速溶出型）1.2 g を単回経口投与した後の 5-ASA の生物学的利用速度と生物学的利用率を検討すること 副次目的 - 中速溶出型製剤に対する低速溶出型および高速溶出型製剤の 5-ASA の生物学的利用率（最高血漿中濃度［C_{max}］および血漿中濃度－時間曲線下面積［AUC］）を検討すること - 健康な成人被験者に対して、低速溶出型、中速溶出型および高速溶出型製剤を単回投与したときの 5-ASA および N-アセチル-5-アミノサリチル酸（Ac-5-ASA）の薬物動態を検討すること - 溶出速度が異なる本剤の 3 製剤の安全性および忍容性を検討すること
方法	本治験は、成人被験者を対象とした非盲検、単回投与、ランダム化、3 期クロスオーバー試験であった。

表 2.7.6.4-1 試験方法の概略（2/5）

項目	内容
方法（続き）	本治験の評価スケジュールを表 2.7.6.4-2 に示した。被験者は、投与順序の異なる 6 群（1 群あたり 8 例）の一つに均等にランダム割付けされた。各投与群は第 1 期で割付けされた製剤の投与を受け、続けて残りの 2 期（第 2 期および第 3 期）でそれぞれ異なった製剤を服用した。各投与期は最大 4 日間で、各投与の間に 7 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。早期に治験を中止した被験者に代わる追加の組入れは行わなかった。 治験薬投与前に標準的な低脂肪食を摂るために、被験者は治験薬投与予定の 36 時間以上前の夜に治験施設に入院した。被験者は治験薬投与前に 10 時間以上絶食した。被験者は治験薬投与後 24 時間の血液採取が完了するまでは治験施設に滞在したが、投与後 36 時間、48 時間、60 時間および 72 時間の血液採取は外来にて対応した。被験者は最終的に第 3 期の投与後 72 時間の血液採取後、治験施設を退院し、治験を終了した。 スクリーニング時および治験終了時に身体所見を評価した。治験期間を通して、バイタルサイン、有害事象および併用薬を評価した。妊娠可能なすべての女性は各投与期の投与前および治験完了または早期中止時に妊娠血清検査を実施した。 各投与期において 5-ASA および Ac-5-ASA の血漿中濃度を定量するために薬物動態用の血液採取を 21 回行った。スクリーニング時および第 3 期の Day 4 または早期中止時に安全性評価のために血液および尿を採取した。 第 1 期で採取したすべての血漿は-20°C で保管したことから、5-ASA の安定性を考慮して解析には使用せず、第 2 期および第 3 期で得た薬物動態データのみを使用して評価した。 第 3 期の Day 1 から 30 日間、または中止例では治験薬の最終投与後 30 日間、各被験者に対し追跡調査を行い、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現を調査した。
被験者数	48 例の被験者を組み入れ、クロスオーバー法により本剤 1.2 g の低速溶出型、中速溶出型および高速溶出型製剤の投与を受けるようにランダム割付けすることとした（ABC, BCA, CAB, ACB, BAC, CBA の 6 群に割り付けた。A では本剤 1.2 g 低速溶出型製剤、B では本剤 1.2 g 中速溶出型製剤および C では本剤 1.2 g 高速溶出型製剤を投与した）。 48 例をランダム割付けし、45 例は溶出速度が異なる本剤の 3 製剤の投与をすべて受けた（すなわち、3 投与期をすべて完了した）。被験者番号 0002（ACB）、被験者番号 0031（BCA）および被験者番号 0032（ACB）は早期に治験を中止し、第 3 期の治験薬を服用しなかった。

表 2.7.6.4-1 試験方法の概略（3/5）

項目	内容
主な組入れ基準	［選択基準］ - 健康な 18～55 歳の男性または女性。 - 妊娠可能な女性では、スクリーニング時の血清 β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン（HCG）妊娠検査が陰性で、かつ各投与期の開始前の妊娠血清検査が陰性である者。 - 体重が身長と体格による理想体重（1983 年の Metropolitan Life Table に当てはめて得た体重）の下限 10%または上限 20%を超えない者。 - ヘモグロビンが 12 g/dL 以上の者。 ［除外基準］ - 重篤、重度または不安定（急性または進行性）な身体疾患または精神疾患の現病歴または既往歴のある者。 - 治療が必要または治験を完了することが困難と考えられる内科疾患のある者。 - 治験薬または治験中の処置によって過度のリスクを発現する状態にある者。 - 治験薬の作用、吸収もしくは体内動態、または臨床上や研究上の評価に影響する現病歴または再発性の疾患のある者。 - 5-ASA、サリチル酸塩または関連薬物に対してアレルギーまたは有害反応の既往のある者。 - 治験薬の作用、吸収もしくは体内動態、または臨床上や研究上の評価に影響する薬物で現在または定期的に治療中の者（一般用医薬品、ハーブまたはホメオパシー製剤を含む）。 - スクリーニング前 30 日以内にたばこまたはニコチンを何らかの方法（例えば、喫煙または噛みたばこを噛むなど）で使用した者。 - スクリーニング前 1 年以内にアルコールまたはその他の薬物乱用の既往のある者。尿中薬物検査やアルコール検査で陽性が認められた者。 - 治験開始前 30 日以内に他の臨床試験に参加した者。
被験薬、用法・用量、バッチ No.	溶出速度の異なる本剤の 3 製剤（低速溶出型、中速溶出型および高速溶出型製剤）は絶食下の被験者に経口投与された。いずれの製剤も有効成分である 5-ASA を 1.2 g 含有していた。中速溶出型製剤を対照薬とし、低速溶出型および高速溶出型製剤を被験薬とした。各製剤の崩壊特性は下記のとおりであった。

表 2.7.6.4-1　試験方法の概略（4/5）

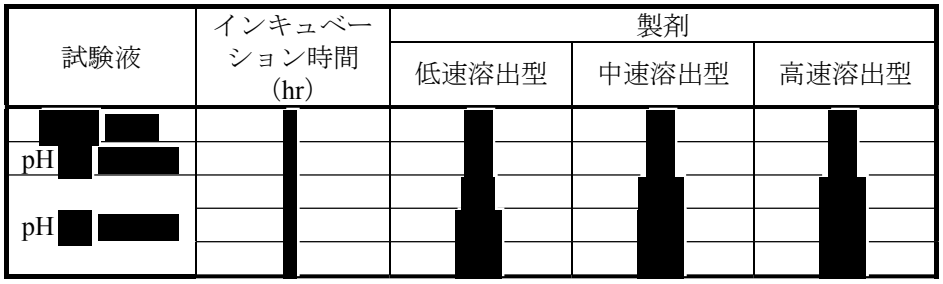
項目	内容
被験薬、用法・用量、バッチ No.（続き）	各製剤のメサラジンの溶出率（%）  Source: 5.3.1.3.1 Table 4 から作成 バッチ No.は低速溶出型が [redacted]、中速溶出型が [redacted] および高速溶出型が [redacted] であった。
期間	- スクリーニング期間 ：約 12 日間（Day -14 から Day -2） - 投与期間 ：33 日間 - 後観察期間 ：第 3 期の Day 1 または治験薬の最終投与から 30 日間
対照薬、用法・用量、バッチ No.	中速溶出型製剤を対照薬として、相対的な生物学的利用率を評価した。
評価基準	5-ASA および Ac-5-ASA の血漿中濃度を蛍光検出液体クロマトグラフィーにより測定した。 計画では下記の薬物動態パラメータを検討することとした。 - $AUC_{0\text{-}8\,h}$：投与後 8 時間までの血液中濃度－時間曲線下面積 - $AUC_{8\text{-}36\,h}$：投与後 8 時間から 36 時間までの血液中濃度－時間曲線下面積（結腸内の滞留時間を間接的に反映） - $AUC_{0\text{-}t}$：投与後の薬物濃度の定量が可能な最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積 - $AUC_{0\text{-}\infty}$：投与後の無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}\infty} = AUC_{0\text{-}t} + C_t/k_{el}$） - C_{max}：最高血漿中濃度 - C_t：定量が可能だった最終時点での薬物濃度 - k_{el}：消失速度定数（測定できた最後の 3 測定点以上を使用して対数変換した濃度の回帰の負の傾き） - $t_{1/2}$：消失半減期（$\ln(2)/k_{el}$） - t_{lag}：ラグタイム。最初に血漿中濃度が定量化（0 ng/mL 以外）できた直前の採血時間

表 2.7.6.4-1　試験方法の概略（5/5）

項目	内容
評価基準 （続き）	- t_{max}：最高血漿中濃度到達時間。C_{max} に到達した投与後からの時間 下記のパラメータを追加で検討した。 - $t_{25\%}$：$AUC_{75\%}$の開始時間（$AUC_{0\text{-}t}$ の 25%に到達した時間） - t_{last}：血漿中濃度を最後に測定した時間（0 ng/mL 以外） - $AUC_{75\%}$：$t_{25\%}$から t_{last}（血漿中濃度を最後に測定した時間）までの血液中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}t}$ の 75%に相当） - MR_{AUC}：$AUC_{0\text{-}t}$ から算出した代謝比率（Ac-5-ASA：5-ASA） - MR_{Cmax}：C_{max} から算出した代謝比率（Ac-5-ASA：5-ASA） 本剤の安全性および忍容性は、有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査および尿検査）、身体所見、心電図およびバイタルサインにより評価した。
統計手法	中速溶出型製剤と比較した、低速溶出型および高速溶出型製剤の生物学的利用率（C_{max} および AUC）を評価した。第 1 期のデータを解析から除外した不完全なデータであったため、統計解析は固定効果による分散分析ではなく、混合効果による分散分析を用いた。すべての 5-ASA および Ac-5-ASA の薬物動態パラメータは要約統計量を表記した。薬物動態解析には、性差の検討および生物学的利用率のパラメータ（t_{max} および $t_{25\%}$）と曝露量（$AUC_{0\text{-}t}$）との相関関係も検討した。 有害事象は、国際医薬品規制用語集（MedDRA）vesion 7.0 を用いて要約した（MedDRA/J vesion 7.0 により日本語訳）。有害事象の発現頻度は、器官別大分類および基本語による分類で算出した。有害事象の重症度、有害事象による治験中止および治験薬との因果関係も要約した。臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査および尿検査）、バイタルサイン、12 誘導心電図、身体所見および中止データは適切な記述統計量を用いて要約した。死亡、重篤な有害事象および有害事象による治験の中止に関する被験者の詳細を記載した。

表 2.7.6.4-2 評価スケジュール

試験日（Day）	スクリーニング期間 (Day -14～-2)	入院 (Day -2 [1])	投与期			第 3 期の Day 4／早期中止	30 日間の後観察
			1	2	3		
同意取得	X						
選択基準／除外基準	X	X					
既往歴および薬剤使用歴	X	X [2]					
身体所見	X		X [3]	X [3]	X [3]	X	
バイタルサイン	X	X	X [4]	X [4]	X [4]	X	
身長	X						
体重	X	X				X	
体格	X						
12 誘導心電図	X					X	
血液学的検査（全血算を含む）	X					X	
血液生化学的検査	X					X	
尿検査 [5]	X					X	
抗体検査 [6]	X						
妊娠血清検査 [7]	X	X				X	
尿中薬物／アルコール検査	X	X					
治験施設に入院（投与前 36 時間以前）		X					
標準食／軽食		X	X	X	X		
ランダム割付け			X				
治験薬の投与 [8]			X	X	X		
薬物動態用血液採取			X	X	X		
併用薬の確認		X	X	X	X		
有害事象	X	X	X	X	X	X	X

1) 各投与期の前に入院した。
2) 適格性の維持を確認するために、既往歴および薬剤使用歴について問診を実施した。
3) 各投与期の Day 1 に、症状に基づく簡単な身体所見検査を実施した。
4) 投与期に測定するバイタルサインは血圧および脈拍数とした。
5) 尿検査において蛋白または血液が検出された場合に顕微鏡検査を実施した。
6) ヒト免疫不全ウイルス抗体、B 型肝炎ウイルス表面抗原および C 型肝炎ウイルス抗体を含め実施した。
7) 妊娠可能な女性にのみ実施した。
8) 各投与期の治験薬投与（午前 7 時前後）の間にウォッシュアウト期間を 7 日以上設けた。
Source: 5.3.1.3.1 Table 1

2.7.6.4.2 結果の要約

2.7.6.4.2.1 対象被験者

2.7.6.4.2.1.1 被験者の内訳

全体的な被験者の内訳を表 2.7.6.4-3 に示した。

本治験では 48 例（男性 28 例および女性 20 例）の被験者がランダム割付けされ、45 例が本剤 1.2 g の 3 製剤の服用を完了した。治験を早期に中止した男性 2 例（被験者番号 0002、被験者番号 0031）および女性 1 例（被験者番号 0032）は、被験者都合（被験者番号 0002）および追跡不能（被験者番号 0031、被験者番号 0032）のため、いずれも第 3 期の投与を受けなかった。

表 2.7.6.4-3 被験者の内訳

	投与順序						合計 (N=48)
	ABC (N=8)	BCA (N=8)	CAB (N=8)	ACB (N=8)	BAC (N=8)	CBA (N=8)	
ランダム割付けされた被験者	8	8	8	8	8	8	48
治験を中止した被験者	0	1	0	2	0	0	3
治験を完了した被験者	8	7	8	6	8	8	45
治験を中止した理由							
被験者都合	0	0	0	1	0	0	1
追跡不能	0	1	0	1	0	0	2

投与 A：本剤 1.2 g の低速溶出型製剤、投与 B：本剤 1.2 g の中速溶出型製剤、投与 C：本剤 1.2 g の高速溶出型製剤

Source: 5.3.1.3.1 Table 5 および Table 1.1 より作成

2.7.6.4.2.1.2 解析したデータセット

解析の対象となった薬物動態解析集団および安全性解析集団を表 2.7.6.4-4 に示した。

48 例中 46 例（男性 27 例および女性 19 例）が薬物動態解析集団となった。被験者番号 0035 および被験者番号 0036 は蛍光検出液体クロマトグラフィー測定において検体の注入位置が不確かであったことから、生物学的分析に用いるデータとして妥当性が確認できないとして、使用する血漿中濃度データから除外した。また、第 1 期の被験者から得たデータは検体の保管状態が適切でなかったため、薬物動態の評価に使用しなかった。したがって、第 2 期および第 3 期のデータ（それぞれ最大で 16 例）が使用された。

安全性解析集団は、低速溶出型製剤が 47 例、中速溶出型製剤が 46 例、高速溶出型製剤が 48 例であった。

表 2.7.6.4-4 被験者集団の要約

投与群	低速溶出型製剤			中速溶出型製剤			高速溶出型製剤		
	男性	女性	合計	男性	女性	合計	男性	女性	合計
薬物動態解析集団（評価対象）	18	11	29	16	13	29	18	13	31
安全性解析集団			47			46			48

Source: 5.3.1.3.1 Table 7 および Table 16 より作成

2.7.6.4.2.1.3 人口統計学的および他の基準値の特性

48 例の健康な被験者（男性 28 例および女性 20 例）が本治験に組み入れられた。そのうち 40 例が白人であった。平均年齢は 33 歳（範囲：19～55 歳）であった。ほとんどの被験者の体格は中程度で、平均体重が 162 ポンドおよび平均身長が 68 インチであった。

2.7.6.4.2.2 薬物動態（5-ASA、Ac-5-ASA）

2.7.6.4.2.2.1 5-ASA の薬物動態

低速溶出型、中速溶出型および高速溶出型製剤の 5-ASA の平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.4-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.4-5 に、各製剤間の統計学的比較を表 2.7.6.4-6 に示した。

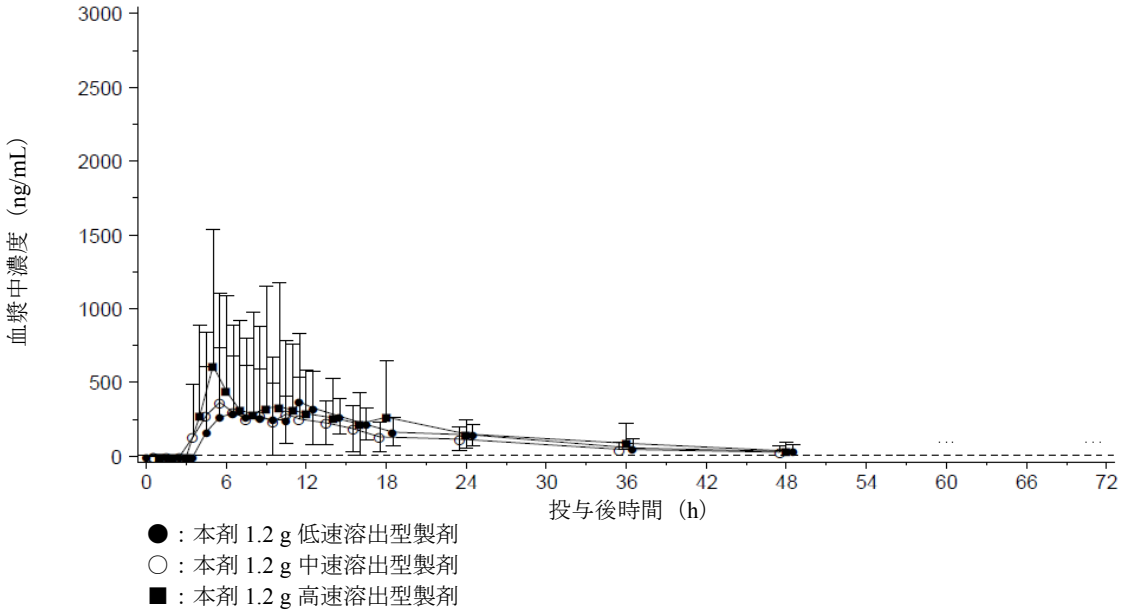
本剤 1.2 g の低速溶出型、中速溶出型および高速溶出型製剤を単回経口投与後の 5-ASA の平均血漿中濃度推移は一定ではなく、被験者間のばらつきが大きかった。CV%で評価した被験者間変動は高度であり、$AUC_{0\text{-}t}$ および C_{max} において、それぞれ低速溶出型製剤が 50.4%および 96.9%、中速溶出型製剤が 70.9%および 129%、高速溶出型製剤が 57.2%および 103%であった。すべての製剤において、二つの異なる吸収相がみられた。一つは早期吸収相で、もう一つは緩やかで遅延した吸収相であった。遅延した吸収相は 3 製剤とも大きく、$AUC_{8\text{-}36\ h}$ の平均値は全身曝露量（$AUC_{0\text{-}t}$）の 66～73%であった。このような放出特性は、小腸付近での放出を抑制するコーティングとより緩やかに溶解するコアが本製剤デザインと一致した。

$AUC_{0\text{-}8\ h}$ および $AUC_{8\text{-}36\ h}$ は $AUC_{0\text{-}t}$ と同様に、生物学的利用率における製剤間の相違はみられなかった。低速溶出型、中速溶出型および高速溶出型製剤の $AUC_{0\text{-}8\ h}$ の平均値は、それぞれ $AUC_{0\text{-}t}$ の 18%, 21%および 22%であった。

同様に、全身曝露量の 75%にあたる時間（すなわち、$t_{25\%}$～t_{last}）は各製剤間の差が小さく、低速溶出型、中速溶出型および高速溶出型製剤でそれぞれ 10～48 時間、12～48 時間および 12～48 時間で、最大の生物学的利用率の時間の中央値（すなわち、t_{last} と $t_{25\%}$の中央値の差から算出）は 38 時間、36 時間および 36 時間であった。多くの被験者において緩やかで遅延した吸収を反映したと考えられたため、全身曝露量の程度（$AUC_{8\text{-}36\ h}$）は投与後 8～36 時間で評価した。全身曝露量の 75%にあたる時間は全製剤で約 10～48 時間であったため、$AUC_{8\text{-}36\ h}$ は製剤間で類似していた。しかし、中速溶出型製剤に比べて低速溶出型および高速溶出型製剤は、平均曝露量（$AUC_{8\text{-}36\ h}$）がそれぞれ約 18%および 34%高く、製剤による依存性がみられた。$AUC_{8\text{-}36\ h}$ における被験者間変動は軽度であり、この差は統計学的に有意であった。

3 製剤間の 5-ASA の生物学的利用率について、t_{max} および t_{lag} は同様であり、$t_{25\%}$, t_{last} および $t_{1/2}$ にも大きな相違はみられなかった。しかし、見かけの消失率は低速溶出型製剤が最も延長した。

図 2.7.6.4-1　低速溶出型、中速溶出型および高速溶出型製剤の 5-ASA の平均血漿中濃度推移



--- 定量下限（10.0 ng/mL）

Source: 5.3.1.3.1 Figure 2

表 2.7.6.4-5　本剤 3 製剤における 5-ASA の薬物動態パラメータ

5-ASA の薬物動態パラメータ 1)（単位）	低速溶出型製剤 (N=29)	中速溶出型製剤 (N=29)	高速溶出型製剤 (N=31)
$AUC_{0\text{-}8\ h}$ (ng•h/mL)	1137 (1324)	1183 (1805)	1763 (2534)
$AUC_{8\text{-}36\ h}$ (ng•h/mL)	4588 (1886)	3892 (2632)	5223 (3229)
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng•h/mL)	6247 (3151)	5656 (4011)	7910 (4525)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng•h/mL) 2)	8981 (3470)	7357 (3333)	10039 (5544)
C_{max} (ng/mL)	651 (630)	701 (904)	1076 (1107)
t_{max} (h)	11.0 (4.00-24.0)	10.0 (4.01-36.0)	12.0 (4.00-36.0)
t_{lag} (h)	3.00 (2.00-7.00)	3.00 (2.00-10.0)	3.00 (0.998-14.0)
$t_{1/2}$ (h) 2)	16.5 (7.43)	13.1 (4.48)	12.1 (6.06)
$t_{25\%}$ (h)	10.0 (5.01-24.0)	12.0 (5.00-24.0)	12.0 (4.00-36.0)
t_{last} (h)	48.0 (24.0-72.0)	48.0 (24.0-72.1)	48.0 (24.0-72.1)

1) 各パラメータは算術平均値（標準偏差）で示した。ただし、t_{max}, t_{lag}, $t_{25\%}$および t_{last} は中央値（最小値－最大値）で示した。
2) $AUC_{0\text{-}\infty}$および $t_{1/2}$ の症例数は低速溶出型（n=15）、中速溶出型（n=9）および高速溶出型（n=14）
Source: 5.3.1.3.1 Table 8

$AUC_{0\text{-}t}$ の平均値による全身曝露量は、低速溶出型および高速溶出型製剤が中速溶出型製剤と比較してそれぞれ約 10%および 40%大きく、幾何最小二乗平均値において統計学的な有意差が認められた。C_{max} における幾何最小二乗平均値は、中速溶出型製剤と比較して、低速溶出型および高速溶出型製剤がそれぞれ 52%および 57%高かった。

生物学的利用率の指標と曝露量との相関関係はみられず、全体的に薬物動態パラメータのCV%は高度であった。低速溶出型、中速溶出型および高速溶出型製剤間の各パラメータは予測していたような溶出速度による序列化を図れなかったため、IVIVC 解析は実施しなかった。

表 2.7.6.4-6 各製剤間の薬物動態パラメータの統計学的比較（5-ASA）

薬物動態パラメータ	幾何最小二乗平均値（両側 90%信頼区間）	
	低速溶出型と中速溶出型との比	高速溶出型と中速溶出型との比
$AUC_{8\text{-}36\ h}$ (ng•h/mL)	1.36 (1.11-1.66)	1.35 (1.10-1.65)
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng•h/mL)	1.42 (1.11-1.81)	1.50 (1.18-1.92)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng•h/mL)	1.21 (0.893-1.64)	1.10 (0.788-1.55)
C_{max} (ng/mL)	1.52 (1.07-2.15)	1.57 (1.11-2.24)

注：データは自然対数に変換して解析した。$AUC_{0\text{-}8\ h}$ は 0 の症例が含まれ、非対称データであったことから解析しなかった。

Source: 5.3.1.3.1 Table 9

5-ASA の薬物動態における性差は $AUC_{0\text{-}t}$ による全身曝露量で認められた。$AUC_{0\text{-}t}$ はすべての製剤において男性に比べ女性で高値で、最大 2 倍であった（低速溶出型、中速溶出型および高速溶出型製剤でそれぞれ、男性が 5655, 3828 および 5890 ng•h/mL、女性が 7217, 7906 および 10708 ng•h/mL）。この差は男性と女性の平均体重の差（それぞれ、78 kg および 66 kg）の影響もあるものの、それだけが原因ではないと考えられた。男性では二峰性の吸収相が認められ、一方で女性の平均血漿中濃度推移は全体的に緩徐でより持続的であった。低速溶出型、中速溶出型および高速溶出型製剤の生物学的利用率には溶出速度による序列がみられなかったことから、IVIVC モデルは明らかにできなかった。

2.7.6.4.2.2.2 Ac-5-ASA の薬物動態

低速溶出型、中速溶出型および高速溶出型製剤の Ac-5-ASA の薬物動態パラメータを表 2.7.6.4-7 に、各製剤間の統計学的比較を表 2.7.6.4-8 に示した。

代謝物である Ac-5-ASA は未変化体である 5-ASA と類似した体内動態を示し、平均血漿中濃度推移の形状は 5-ASA を反映していたが、血漿中濃度は 2 倍以上高かった。また、5-ASA でみられた製剤と性別の差異は全般的に Ac-5-ASA でもみられた。全体として、Ac-5-ASA の全身曝露量は 5-ASA よりも高く、$AUC_{0\text{-}t}$ による代謝比率（MR_{AUC}）の被験者間のばらつきも大きかった。

Ac-5-ASA の $AUC_{0\text{-}t}$ および C_{max} による平均曝露量は低速溶出型と中速溶出型製剤が類似しており、高速溶出型製剤ではそれぞれに比べ 11%および 25%高かった。被験者間のばらつきは 5-ASA に比べて小さかったが、Ac-5-ASA の全般的な CV%は $AUC_{0\text{-}t}$ が 31～56%および C_{max} が 39～78%と全製剤とも高度であった。MR_{AUC} は、被験者間変動が高度で、2.1～23.6 であった。

表 2.7.6.4-7 本剤 3 製剤における Ac-5-ASA の薬物動態パラメータ

Ac-5-ASA の薬物動態パラメータ 1)（単位）	低速溶出型製剤 (N=29)	中速溶出型製剤 (N=29)	高速溶出型製剤 (N=31)
$AUC_{0\text{-}8\ h}$ (ng•h/mL)	2401 (2568)	2099 (2420)	2893 (3304)
$AUC_{8\text{-}36\ h}$ (ng•h/mL)	19690 (6460)	18501 (7441)	20345 (6349)
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng•h/mL)	29174 (13965)	29233 (12413)	32326 (11822)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng•h/mL) 2)	32632 (13794)	37289 (16825)	39166 (12751)
C_{max} (ng/mL)	1366 (830)	1349 (939)	1689 (1171)
t_{max} (h)	12.0 (5.01-36.0)	14.0 (5.01-36.0)	14.0 (5.00-36.0)
t_{lag} (h)	3.00 (0-7.00)	3.00 (0-10.0)	3.00 (0-10.0)
$t_{1/2}$ (h) 2)	14.9 (10.9)	18.3 (11.4)	16.5 (9.29)
$t_{25\%}$ (h)	14.0 (9.04-24.0)	16.0 (7.00-36.0)	14.0 (8.02-36.0)
t_{last} (h)	72.0 (24.0-72.0)	72.0 (36.0-72.1)	72.0 (36.0-72.1)
MR_{AUC}	4.89 (1.37)	6.77 (4.22)	4.79 (1.96)
MR_{Cmax}	2.65 (0.959)	3.47 (2.36)	2.33 (1.21)

1) 各パラメータは算術平均値（標準偏差）で示した。ただし、t_{max}, t_{lag}, $t_{25\%}$および t_{last} は中央値（最小値－最大値）で示した。
2) $AUC_{0\text{-}\infty}$および $t_{1/2}$ の症例数は低速溶出型（n=13）、中速溶出型（n=18）および高速溶出型（n=15）
Source: 5.3.1.3.1 Table 14

表 2.7.6.4-8 各製剤間の薬物動態パラメータの統計学的比較（Ac-5-ASA）

薬物動態パラメータ	幾何最小二乗平均値（両側 90%信頼区間）	
	低速溶出型対中速溶出型	高速溶出型対中速溶出型
$AUC_{8\text{-}36\ h}$ (ng•h/mL)	1.13 (1.01-1.27)	1.14 (1.02-1.28)
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng•h/mL)	1.10 (0.941-1.28)	1.21 (1.03-1.41)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng•h/mL)	0.953 (0.706-1.29)	1.18 (0.865-1.61)
C_{max} (ng/mL)	1.16 (0.967-1.40)	1.22 (1.01-1.47)

注：データは自然対数に変換して解析した。$AUC_{0\text{-}8\ h}$ は 0 の症例が含まれ、非対称データであったことから解析しなかった。
Source: 5.3.1.3.1 Table 15

2.7.6.4.2.3 安全性の評価

2.7.6.4.2.3.1 治験薬の曝露量

45 例は本剤 1.2 g の 3 製剤すべての投与を受けた。47 例が低速溶出型製剤の投与を受け、46 例が中速溶出型製剤の投与を受け、48 例が高速溶出型製剤の投与を受けた。

2.7.6.4.2.3.2 有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.4-9 に示した。

死亡および重篤な有害事象は発現しなかった。48 例中 28 例（58%）で合計 161 件の有害事象が発現した。各製剤群における有害事象の発現例数は類似しており、低速溶出型製剤群が 47 例中 18 例（38%）、中速溶出型製剤群が 46 例中 16 例（35%）、高速溶出型製剤群が 48 例中 16 例（33%）であった。有害事象の発現件数は、中速溶出型製剤群が 68 件であり、低速溶出型製剤群の 46 件および高速溶出型製剤群の 47 件に比べて多かったが、これは少数の被験者に複数の有害事象が発現したためであった。

表 2.7.6.4-9　有害事象の要約（安全性解析集団）

	投与群		
	低速溶出型 (N=47)	中速溶出型 (N=46)	高速溶出型 (N=48)
被験者数（%）			
すべての有害事象	18 (38)	16 (35)	16 (33)
重篤な有害事象	0	0	0
治験中止に至った有害事象	0	0	0
治験薬と関連あるかもしれない有害事象 [1)]	13	12	10
治験薬と多分関連がある有害事象 [1)]	5	6	6
軽度の有害事象 [2)]	17	16	16
中等度の有害事象 [2)]	8	6	4
重度の有害事象 [2)]	0	1	0

1) 各投与期に治験薬との関連（関連あるかもしれない、多分関連がある）の異なる同じ有害事象を発現した場合、それぞれ 1 件として集計した。
2) 各投与期に重症度（軽度、中等度、重度）の異なる同じ有害事象を発現した場合、それぞれ 1 件として集計した。
Source: 5.3.1.3.1 Table 16, Table 3.1.3, Section 8.3 より作成

2.7.6.4.2.3.3　比較的よくみられる有害事象

合計で 2 例以上に発現した有害事象を表 2.7.6.4-10 に示した。また、因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表を付録（表 2.7.6.4-12）に示した。

発現頻度の高かった有害事象は頭痛が 21 例(44%)、悪心が 8 例(17%)、嘔吐が 6 例(13%)、軟便が 5 例（10%）、浮動性めまいが 5 例（10%）および静脈穿刺部位疼痛が 5 例（10%）であった。各製剤群における有害事象の種類または発現率に著明な相違はみられなかった。中速溶出型製剤群における嘔吐および軟便の発現件数(それぞれ 13 件および 14 件)は、低速溶出型製剤群（それぞれ 1 件および 9 件）および高速溶出型製剤群（それぞれ 3 件および 4 件）よりも多かった。この相違は、嘔吐および軟便が一部の被験者に複数回発現したことが原因であり、発現例数は各製剤間で同様であった。

表 2.7.6.4-10 合計で 2 例以上に発現した有害事象の要約（安全性解析集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	投与群			合計 (N=48)
	低速溶出型 (N=47)	中速溶出型 (N=46)	高速溶出型 (N=48)	
胃腸障害				
上腹部痛	0	0	3 (6)	3 (6)
口内乾燥	0	2 (4)	0	2 (4)
鼓腸	0	1 (2)	1 (2)	2 (4)
軟便	1 (2)	3 (7)	3 (6)	5 (10)
悪心	4 (9)	3 (7)	4 (8)	8 (17)
嘔吐	1 (2)	3 (7)	3 (6)	6 (13)
全身障害および投与局所様態				
疲労	1 (2)	1 (2)	0	2 (4)
熱感	0	2 (4)	0	2 (4)
静脈穿刺部位疼痛	2 (4)	0	4 (8)	5 (10)
臨床検査				
最高血圧低下	0	2 (4)	1 (2)	2 (4)
神経系障害				
浮動性めまい	3 (6)	2 (4)	2 (4)	5 (10)
頭痛	12 (26)	10 (22)	10 (21)	21 (44)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
鼻閉	0	2 (4)	0	2 (4)

MedDRA version 7.0（MedDRA/J vesion 7.0 により日本語訳）
Source: 5.3.1.3.1 Table 17 および Table 3.1.1 より作成

2.7.6.4.2.3.4 因果関係が否定できない有害事象

治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.4-11 に示した。また、因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表を付録（表 2.7.6.4-12）に示した。

ほとんどの有害事象は治験薬との因果関係が否定できない（関連あるかもしれないまたは多分関連がある）と判定された。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の件数は、低速溶出型製剤群が 46 件中 36 件、中速溶出型製剤群が 68 件中 45 件、高速溶出型製剤群が 47件中 38 件であった。

最も発現頻度の高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は頭痛であり、低速溶出型製剤群が 12 例（26%）、中速溶出型製剤群が 9 例（20%）、高速溶出型製剤群が 9例（19%）であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の種類または発現頻度に各製剤群間の著明な相違はみられなかった。

表 2.7.6.4-11 治験薬との因果関係が否定できない有害事象（安全性解析集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	投与群		
	低速溶出型 (N=47)	中速溶出型 (N=46)	高速溶出型 (N=48)
胃腸障害			
下腹部痛	0	1 (2)	0
上腹部痛	0	0	3 (6)
鼓腸	0	0	1 (2)
軟便	1 (2)	2 (4)	3 (6)
悪心	4 (9)	3 (7)	4 (8)
胃不快感	1 (2)	0	0
嘔吐	1 (2)	3 (7)	3 (6)
全身障害および投与局所様態			
無力症	0	1 (2)	0
疲労	1 (2)	1 (2)	0
熱感	0	1 (2)	0
悪寒	0	1 (2)	0
神経系障害			
浮動性めまい	1 (2)	2 (4)	2 (4)
頭痛	12 (26)	9 (20)	9 (19)
精神障害			
不眠症	1 (2)	0	0

MedDRA version 7.0（MedDRA/J vesion 7.0 により日本語訳）
各投与期に治験薬との関連（関連あるかもしれない、多分関連がある）の異なる同じ有害事象を発現した場合、それぞれ 1 件として集計した。
Source: 5.3.1.3.1 Table 18 および Table 3.1.1 より作成

2.7.6.4.2.3.5 重症度別の有害事象

有害事象のうち、第 1 期において中速溶出型製剤の投与後 13 時間に重度の悪心が 1 例（被験者番号 0027）に発現したが、それ以外の有害事象は軽度または中等度であった。重度の有害事象は治験薬と関連ありと判定された。

2.7.6.4.2.3.6 死亡、その他の重篤な有害事象

死亡、その他の重篤な有害事象は発現しなかった。

2.7.6.4.2.3.7 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象、その他重要な有害事象は発現しなかった。

2.7.6.4.2.3.8 臨床検査値、バイタルサイン、心電図、身体所見

臨床検査（血液学的検査および血液生化学的検査）の各項目の平均値において、臨床的に意義のある異常は認められなかった。各被験者における臨床的に意義のある異常は、血液学的検査では被験者番号 0011（男性、白血球数低値 3400/mL）、被験者番号 0027（女性、好酸球高値 12.4%、好中球低値 25.9%）、被験者番号 0029（女性、白血球数低値 3000/mL）、被験者番号 0032（女性、ヘモグロビン量低値 11.3 g/dL）および被験者番号 0036（女性、ヘモグ

ロビン量低値 11.3 g/dL、リンパ球高値 59.0%、好中球低値 25.4%）の 5 例に認められた。血液生化学的検査では、被験者番号 0035（男性、AST［GOT］高値 38 U/L、総ビリルビン高値 7.6 mg/dL）および被験者番号 0048（男性、ALT［GPT］高値 46 U/L）の 2 例に臨床的に意義のある異常が認められた。その中で、有害事象と判定されたのは、軽度の白血球減少症の 1例（被験者番号 0011）であったが、治験薬との因果関係は否定された。

各被験者の尿検査において臨床的に意義のある異常は 3 例（全例女性）で、被験者番号 0016 は赤血球高値（20～25 × 10^6/μL）、被験者番号 0026 は潜血陽性（3+）、赤血球高値（3～5 × 10^6/μL）および尿比重低値（1.001）、被験者番号 0027 は潜血陽性（3+）および赤血球高値（3～5 × 10^6/μL）であった。これらは有害事象と判定されなかった。

収縮期血圧（投与前 110～111 mmHg）、拡張期血圧（投与前 66 mmHg）および脈拍数（投与前 66～67 拍/分）の平均値の増加が、投与後 4 時間の測定時点から 24 時間および 60 時間の測定時点までみられた（投与後 4, 24 および 60 時間の測定値の範囲：収縮期血圧 108～121 mmHg、拡張期血圧 65～74 mmHg、脈拍数 65～77 拍/分）。脈拍数、収縮期血圧および拡張期血圧は投与後 72 時間の測定時点では投与前値に回復、または回復しつつあった。この傾向は 3 製剤群で同様であった。心電図所見ではスクリーニング時から治験終了時において PR および QT 間隔のわずかな延長（投与後 4, 24 および 60 時間の測定値の範囲：PR 間隔 154.6～163.8 msec、QT 間隔 367.0～376.5 msec）がみられたが、各被験者の心電図所見は臨床的に意義のある変動でないと判定された。

身体所見はスクリーニング時において 12 例に異常所見がみられたが、ほとんどは手術痕であった。

2.7.6.4.3 結論

- 低速溶出型および高速溶出型製剤における 5-ASA の全身曝露量は[redacted]、いずれの群も中速溶出型製剤群に比べて[redacted]。
- 低速溶出型、中速溶出型および高速溶出型製剤における生物学的利用速度と生物学的利用率は、[redacted]。
- 薬物動態パラメータの追加解析は、[redacted]。追加したパラメータのほとんどは[redacted]。
- 薬物動態パラメータの性別解析では[redacted]。
- 生物学的利用率および体内動態でみられた 5-ASA の高い被験者間変動は、[redacted]。
- 溶出速度が異なる本剤 3 製剤はすべて良好な忍容性を示した。

2.7.6　個々の試験のまとめ（SPD476-102 試験）＜付録＞

表 2.7.6.4-12　因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表（安全性解析集団）（1/2）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない			因果関係が否定できない					
				低速溶出型 (N=47)		中速溶出型 (N=46)		高速溶出型 (N=48)	
	低速溶出型 (N=47)	中速溶出型 (N=46)	高速溶出型 (N=48)	関連あるかもしれない	多分関連がある	関連あるかもしれない	多分関連がある	関連あるかもしれない	多分関連がある
有害事象発現例数	18 (38)	16 (35)	16 (33)	13	5	12	6	10	6
血液およびリンパ系障害									
白血球減少症	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害									
耳閉	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0
眼障害									
眼刺激	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害									
腹痛	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0
下腹部痛	0	1 (2)	0	0	0	0	1	0	0
上腹部痛	0	0	3 (6)	0	0	0	0	2	1
口内乾燥	0	2 (4)	0	0	0	0	0	0	0
鼓腸	0	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0	0	1
軟便	1 (2)	3 (7)	3 (6)	0	1	0	2	0	3
悪心	4 (9)	3 (7)	4 (8)	0	4	0	3	0	4
胃不快感	1 (2)	0	0	0	1	0	0	0	0
嘔吐	1 (2)	3 (7)	3 (6)	0	1	0	3	0	3
全身障害および投与局所様態									
無力症	0	1 (2)	0	0	0	1	0	0	0
疲労	1 (2)	1 (2)	0	1	0	1	0	0	0
熱感	0	2 (4)	0	0	0	1	0	0	0
悪寒	0	1 (2)	0	0	0	1	0	0	0
静脈穿刺部位挫傷	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0
静脈穿刺部位出血	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0	0
静脈穿刺部位疼痛	2 (4)	0	4 (8)	0	0	0	0	0	0
静脈穿刺部位反応	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0	0
静脈穿刺部位腫脹	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.4-12 因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表（安全性解析集団）（2/2）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない			因果関係が否定できない					
				低速溶出型 (N=47)		中速溶出型 (N=46)		高速溶出型 (N=48)	
	低速溶出型 (N=47)	中速溶出型 (N=46)	高速溶出型 (N=48)	関連あるかもしれない	多分関連がある	関連あるかもしれない	多分関連がある	関連あるかもしれない	多分関連がある
感染症および寄生虫症									
膣真菌症	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査									
最高血圧低下	0	2 (4)	1 (2)	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害									
背部痛	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0
頚部痛	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害									
浮動性めまい	3 (6)	2 (4)	2 (4)	1	0	2	0	2	0
頭痛	12 (26)	10 (22)	10 (21)	12	0	9	0	9	0
感覚減退	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0	0
精神障害									
不眠症	1 (2)	0	0	1	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害									
鼻閉	0	2 (4)	0	0	0	0	0	0	0
鼻漏	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0
血管障害									
蒼白	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA version 7.0（MedDRA/J vesion 7.0 により日本語訳）
各投与期に治験薬との関連（関連あるかもしれない、多分関連がある）の異なる同じ有害事象を発現した場合、それぞれ 1 件として集計した。
Source: 5.3.1.3.1 Table 3.1.1 および Table 3.1.3 より作成

2.7.6.5　MD090111N11 試験（評価資料 5.3.3.1.1）

―健康成人を対象とした第 I 相ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較、同一被験者に第 I 期で単回投与、第 II 期で反復投与する試験―

2.7.6.5.1　試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6.5-1 に示した。

表 2.7.6.5-1　試験方法の概略（1/7）

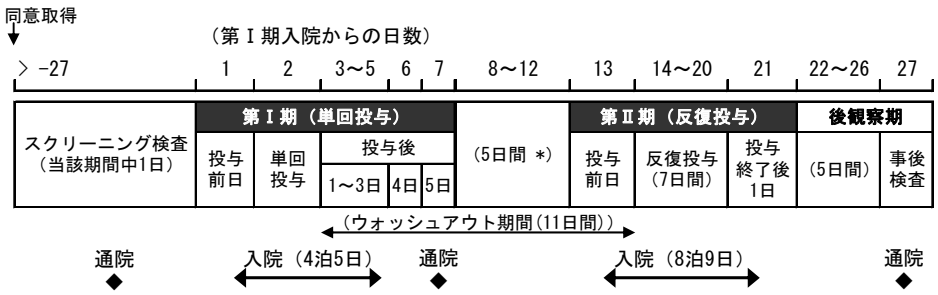
項目	内容
治験薬	メサラジン
治験責任医師	[redacted]（[redacted]）
実施医療機関	1 施設（[redacted]）
公表論文	なし
治験期間	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の同意取得日） ～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の事後検査日）
開発段階	第 I 相
目的	本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）または 4.8 g/日（1 日 1 回）を健康成人に単回経口投与および 7 日間反復経口投与したときの薬物動態および安全性について検討する。
方法	本治験は、健康成人を対象とした 2 期からなる第 I 相ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較であった。被験者は割付けられた治験薬を第 I 期で単回投与され、第 II 期では第 I 期と同じ治験薬を反復投与された。 治験スケジュールの概略を下図に、本治験の評価スケジュールを表 2.7.6.5-2（第 I 期）および表 2.7.6.5-3（第 II 期）に示した。  *：女性被験者 15 例中 8 例については、6 日間と規定した（ウォッシュアウト期間：12 日間）。 Source: 5.3.3.1.1 図 9.1.1

表 2.7.6.5-1　試験方法の概略（2/7）

項目	内容
方法（続き）	投与群 　投与群は、本剤 2.4 g/日群、本剤 4.8 g/日群およびプラセボ群の 3 群とした。すべての投与群において、第 I 期（単回投与）およびウォッシュアウト後の第 II 期（反復投与）を実施した。 治験実施方法 【スクリーニング検査】：表 2.7.6.5-2 に従って調査および検査を実施した。 【第 I 期】：表 2.7.6.5-2 に従って調査および検査を実施した。 　スクリーニング検査で適格と判定された被験者を投与前日に来院させ、調査および検査を実施し、選定を行った。選定後、被験者を入院させ、治験薬投与の少なくとも 10 時間前から絶食させた。投与日に、被験者の適格性を確認後、被験者識別コードを割り振った。被験者に治験薬をランダムに割り付け、治験薬を投与した。治験薬投与後 4 時間まで絶食とし、飲料については、治験薬投与前後の 1 時間を除き自由に摂取させた。また、治験薬投与後 4 時間までは臥位および睡眠を禁止した。 　投与後 1～3 日目の朝食前に、投与後 24 時間、48 時間、72 時間の採血を実施した。投与後 3 日に被験者の安全を確認した後、帰宅させた。 　投与後 5 日目に、被験者を来院させ、調査および検査を実施し、被験者の安全を確認した後、帰宅させた。 【第 II 期】：表 2.7.6.5-3 に従って調査および検査を実施した。 　投与前日に、被験者の治験への参加の継続に問題のないことを確認し、入院させた。 　投与 1～7 日目の朝食前に採血を実施し、食後（食事開始後 30 分）に治験薬を投与した。治験薬投与後 4 時間まで絶食とし、飲料については、治験薬投与前後の 1 時間を除き自由に摂取させた。また、治験薬投与後 4 時間までは臥位および睡眠を禁止した。 　投与終了後 1 日目に、男性被験者は、採血の後、大腸内視鏡生検のための前処置（浣腸、大腸内洗浄）を実施し、大腸粘膜の生検を行った。調査および検査の結果をもとに被験者の安全を確認した後、帰宅させた。 【後観察期】：表 2.7.6.5-3 に従って調査および検査を実施した。 　第 II 期の治験薬投与終了後 7 日に被験者を来院させ、調査および検査を実施し、被験者の安全を確認した後、帰宅させた。

表 2.7.6.5-1　試験方法の概略（3/7）

項目	内容
被験者数	目標被験者数は、薬物動態および安全性を評価するための症例数を 1 群あたり 6 例（男女各 3 例）と設定し、この症例数を確保するため、治験途中における中止・脱落を考慮したことから、1 群あたり 10 例（男女各 5 例）の計 30 例とした。 第 I 期に治験薬を投与された被験者数は、各投与群 10 例の計 30 例で、28 例（本剤 2.4 g/日群：9例［男性 5 例、女性 4 例］、本剤 4.8 g/日群：9 例［男性 4 例、女性 5 例］、プラセボ群：10 例［男性 5 例、女性 5 例］）が治験を完了した。
主な組入れ基準	【選択基準】 （1） 本治験への参加を文書により同意した人。 （2） 同意取得時の年齢が 20 歳以上、40 歳以下の人。 （3） スクリーニング検査時の BMI が 18.5 以上、25.0 未満の人。 【除外基準】 （1） 臨床上問題となるような異常（肝障害、腎障害、心血管障害、血管障害、肺機能障害、消化器障害、内分泌系障害、神経系障害、感染症、新生物、代謝障害、または精神障害など）があり、本治験の被験者として不適格であると治験責任（分担）医師に判断された人。 （2） 便秘症もしくは過敏性腸症候群と診断されたことのある人、またはこれらの症状の治療を目的として薬剤（医療用医薬品、一般用医薬品など）を日常的に使用したことのある人。 （3） 薬剤アレルギーの既往のある人。 （4） メサラジン、サリチル酸エステルまたはサリチル酸塩類に対する過敏症の既往のある人。 （5） 消化管手術の既往のある人（治験薬投与の 12 ヵ月以上前に虫垂切除術を受けた人を除く）。 （6） 妊娠中、授乳中の人、妊娠検査で陽性の人。 （7） 第 I 期の治験薬投与前 2 週間以内に薬剤（医療用医薬品、一般用医薬品、マルチビタミン、漢方薬、ホメオパシー製剤を含む）を使用した人。ただし、保湿目的のワセリン・尿素含有のクリームおよびコンタクトレンズ用点眼液の使用については許容する。 （8） 第 I 期の治験薬投与前 6 ヵ月以内に、週に 14 単位*、または日に 2 単位以上のアルコールを継続して摂取している人（* 1 単位は、日本酒 1 合、ウィスキーダブル 1 杯、ビール中瓶 1 本［500 mL］に相当するエタノール量［約 22 g］とした）。 （9） 過去にアルコール乱用または薬物乱用状態にあった人。

表 2.7.6.5-1　試験方法の概略（4/7）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>主な組入れ基準（続き）</td><td>（10） アルコール検査または尿中薬物検査の結果が陽性の人。
（11） 日常的に喫煙している人、またはニコチン含有製品（パッチ、ガム、偽タバコ、吸入剤）を使用している人。
（12） 第 I 期の治験薬投与前 16 週以内に献血をした人。
（13） 第 I 期の治験薬投与前 16 週以内に他の治験に参加し治験薬の投与を受けた人。
（14） その他、本治験の被験者として不適格であると治験責任（分担）医師に判断された人。</td></tr>
<tr><td>被験薬、用法・用量、バッチ No.</td><td>【治験薬の剤形・含有量】
（1） 本剤 1.2 g 錠
剤型　：赤褐色、だ円形の腸溶性フィルムコート錠
含有量：1 錠中にメサラジンを 1.2 g 含有する。
（2） 本剤 1.2 g プラセボ錠
剤型　：赤褐色、だ円形の腸溶性フィルムコート錠（本剤 1.2 g 錠と外観上識別不能）
含有量：メサラジンを含有せず。
ロット番号：[redacted]（有効期限：20[redacted] 年[redacted] 月）
【用法】
（1） 第 I 期（単回投与）：1 日 1 回、絶食下、水 150 mL を用いて単回経口投与した。
（2） 第 II 期（反復投与）：1 日 1 回、7 日間、通常食摂取開始後 30 分に水 150 mL を用いて反復経口投与した。
【用量】
メサラジンとして 1 回あたり 2.4 g または 4.8 g を経口投与した。各投与群において投与する治験薬の組み合わせを以下に示した。
<table>
<tr><th></th><th>本剤 1.2 g 錠</th><th>本剤 1.2 g プラセボ錠</th></tr>
<tr><td>本剤 2.4 g/日群</td><td>2 錠</td><td>2 錠</td></tr>
<tr><td>本剤 4.8 g/日群</td><td>4 錠</td><td>0 錠</td></tr>
<tr><td>プラセボ群</td><td>0 錠</td><td>4 錠</td></tr>
</table>
Source: 5.3.3.1.1 表 9.1.1</td></tr>
<tr><td>期間</td><td>スクリーニング検査：入院日（投与前日）の 26 日前～1 日前の 1 日間
第 I 期（単回投与）：7 日間
第 II 期（7 日間の反復投与）：9 日間
後観察期：6 日間
第 I 期と第 II 期の中間の期間：5 日間（女性被験者 8 例については 6 日間）</td></tr>
</table>

表 2.7.6.5-1　試験方法の概略（5/7）

項目	内容
期間（続き）	第 I 期の投与前日～後観察期の事後検査：27 日間（女性被験者 8 例については 28 日間）
対照薬、 用法・用量、 バッチ No.	なし
評価基準	薬物動態 - 血漿中の 5-アミノサリチル酸（5-ASA）および N-アセチル-5-アミノサリチル酸（Ac-5-ASA）濃度およびその薬物動態パラメータ - 尿中の 5-ASA および Ac-5-ASA 排泄率 - 大腸粘膜中の 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度（男性被験者のみ） 安全性 - 第 I 期治験薬投与後から事後検査終了までに発現した有害事象 - 安全性の評価指標は、バイタルサイン（体温、収縮期血圧／拡張期血圧、脈拍数、呼吸数）、心電図、自覚症状および他覚所見、一般臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）とした。
統計手法	薬物動態 （1） 5-ASA および Ac-5-ASA の血漿中濃度について、投与群ごとに各測定時点の要約統計量を算出した。また、これらの濃度の時間推移のプロットを作成した。 （2） 5-ASA および Ac-5-ASA の尿中排泄率を被験者ごとに算出し、投与群ごとに各測定時点の要約統計量を算出した。 （3） 5-ASA および Ac-5-ASA の大腸粘膜中濃度について、投与群ごとに要約統計量を算出した。 （4） 薬物動態パラメータを被験者ごとに算出し、投与群ごとに要約統計量を算出した。薬物動態パラメータはモデルに依存しない解析方法（ノンコンパートメント解析）により算出した。算出したパラメータは以下のとおりとした。 単回投与 - $AUC_{0\text{-}24}$：投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 - $AUC_{0\text{-}\infty}$：投与後無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 - $AUC_{0\text{-}t}$：投与後血漿中濃度が最後に定量下限以上であった測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積 - CL_{tot}/F：経口クリアランス（5-ASA についてのみ算出） - C_{max}：最高血漿中濃度

表 2.7.6.5-1 試験方法の概略（6/7）

項目	内容
統計手法 （続き）	- t_{max}：最高血漿中濃度到達時間 - t_{lag}：血漿中濃度が定量可能な最初の時点の 1 つ前の採血時点 - $t_{1/2}$：消失半減期 - V_z/F：消失相の見かけの分布容積（5-ASA についてのみ算出） - MR_{Cmax}：5-ASA の C_{max} に対する Ac-5-ASA の C_{max} の比 - MR_{AUC}：5-ASA の AUC に対する Ac-5-ASA の AUC の比 - $\sum Xu_{0-24}$, $\sum Xu_{0-72}$：投与後 24 時間または 72 時間までの累積尿中排泄量 - $\%\sum Xu_{0-24}$, $\%\sum Xu_{0-72}$：投与後 24 時間または 72 時間までの累積尿中排泄率 - CL_R：腎クリアランス - % Dose Absorbed：尿中排泄量から推定した吸収率 反復投与（初回投与） - AUC_{0-24} - C_{max} - t_{max} - t_{lag} - $\sum Xu_{0-24}$ - $\%\sum Xu_{0-24}$ - MR_{Cmax} - MR_{AUC} - % Dose Absorbed 反復投与（最終回投与） - AUC_{ss}：定常状態における投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 - C_{ssmax}：定常状態における最高血漿中濃度 - C_{ssmin}：定常状態における投与直前の血漿中濃度 - t_{max} - t_{lag} - MR_{Cssmax}：5-ASA の C_{ssmax} に対する Ac-5-ASA の C_{ssmax} の比 - MR_{AUCss}：5-ASA の AUC_{ss} に対する Ac-5-ASA の AUC_{ss} の比 - $\sum Xu_{ss}$：定常状態における投与後 24 時間までの尿中排泄量 - $\%\sum Xu_{ss}$：定常状態における投与後 24 時間までの尿中排泄率 - CL_R - % Dose Absorbed

表 2.7.6.5-1　試験方法の概略（7/7）

項目	内容
統計手法 （続き）	- $R_{obsCmax}$：反復投与初回投与時の C_{max} に対する定常状態における C_{max} の比 - R_{obsAUC}：反復投与初回投与時の AUC に対する定常状態における AUC の比 (5) 本治験薬の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討するため、単回投与時（絶食）と反復投与の初回投与時（食後）の 5-ASA および Ac-5-ASA の血漿中濃度の時間推移を投与群ごとに同時にプロットした。 (6) 本治験薬の反復投与時の蓄積性を検討するため、反復投与の初回投与時と最終回投与時の 5-ASA および Ac-5-ASA の血漿中濃度の時間推移を投与群ごとに同時にプロットした。 (7) 本治験薬の薬物動態の男女間差を検討するため、上記（1）、（2）および（4）～（6）の解析を男女別に同様に実施した。 安全性 第 I 期の治験薬投与後から事後検査終了までに発現した有害事象および副作用（治験薬との因果関係が否定できない有害事象）の発現頻度を、投与群および発現時期ごとに算出した。なお、有害事象の集計は MedDRA/J version 13.0 の基本語を用いて行った。 バイタルサイン、各心電図パラメータの測定値について、投与群別に各測定時点における要約統計量を算出した。各一般臨床検査項目（尿検査項目は尿比重と pH のみ）の測定値について投与群別に各測定時点における要約統計量を算出した。各尿検査項目（定性値）の測定値について投与群別に各測定時点における例数および割合を算出した。

表 2.7.6.5-2　評価スケジュール（スクリーニング検査～第 I 期）

（第 I 期の治験薬投与後 5 日から第 II 期の投与前日までの日数を 5 日間とした場合）

期	スクリーニング日	第 I 期																					―
		投与前日	投与日					投与後 1 日									投与後 2 日		投与後 3 日	投与後 4 日	投与後 5 日		
第 I 期入院からの日数	＞-27	1	2					3									4		5	6	7		8～12
投与後時間（h）		―	0	1～11[1)]	12	13	14	18	22	24	26	28	30	32	34	36	48	60	72	96	120		
入院		←	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	→				
割付			○																				
治験薬投与			○																				
血漿中薬物濃度の評価			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○		
尿中薬物濃度の評価[2)]			←	―	→	←	―	―	―	→	←	―	―	―	―	―	→	←	→				
排便状況の確認		←	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	→				
大腸粘膜中薬物濃度の評価（大腸内視鏡生検）（男性のみ）																							
身長	○																						
体重	○																						
一般臨床検査[4)]	○	○								○[3)]													
バイタルサイン[4)]	○	○	○							○							○		○		○		
心電図[4)]	○	○								○													
自覚症状および他覚所見[4)]	○	○	○							○							○		○		○		
選択基準・除外基準	○	○																					
被験者遵守事項		○	○									○					○		○		○		
感染症・ウイルス検査	○																						
アルコール、尿中乱用薬物検査	○	○																					
妊娠検査（妊娠可能な女性のみ）	○	○																					
有害事象	←	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―

1) 1, 2, 4, 6, 8, 9, 10, 11 時間後

2) 治験薬投与前の採尿、ならびに投与後 0～12 時間、12～24 時間、24～48 時間および 48～72 時間の蓄尿

3) 一般臨床検査用の採血と血漿中薬物濃度測定用の採血を同時に行う。

4) 投与日においては治験薬投与前に、それ以外の日においては検査当日の最初の食事前に実施する。

Source: 5.3.3.1.1 表 9.4.1

表 2.7.6.5-3　評価スケジュール（第 II 期～事後検査）

（第 I 期の治験薬投与後 5 日から第 II 期の投与前日までの日数を 5 日間とした場合）

期	第 II 期																				後観察期	
	投与前日	投与 1 日					投与 2 日			投与 3 日	投与 4 日	投与 5 日	投与 6 日	投与 7 日					投与終了後 1 日		―	事後検査
第 I 期入院からの日数	13	14					15			16	17	18	19	20					21		22～26	27
投与後時間（h）[1]	―	0	1～11[2]	12	13	14	18	22	24	48	72	96	120	0	1～11[2]	12	13	14	18	22	24	―	―
入院	←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→		
割付																							
治験薬投与		○							○	○	○	○	○	○									
血漿中薬物濃度の評価		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
尿中薬物濃度の評価[3]		←	—	→	←	—	—	—	→					←	—	→	—	—	—	—	→		
排便状況の確認	←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→		
大腸粘膜中薬物濃度の評価（大腸内視鏡生検）（男性のみ）																					○		
身長																							
体重																							
一般臨床検査[5]	○																				○[4]		
バイタルサイン[5]	○	○							○	○	○	○	○	○							○		○
心電図[5]	○																				○		
自覚症状および他覚所見[5]	○	○							○	○	○	○	○	○							○		○
選択基準・除外基準																							
被験者遵守事項	○	○							○	○	○	○	○	○					○				○
感染症・ウイルス検査																							
アルコール、尿中乱用薬物検査	○																						
妊娠検査（妊娠可能な女性のみ）	○																						
有害事象	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		→

1) 第 II 期の投与 6 日までは投与 1 日の治験薬投与からの経過時間を、投与 7 日目以降は直前の治験薬投与からの経過時間を示した。
2) 1, 2, 4, 6, 8, 9, 10, 11 時間後
3) 投与 1 日および 7 日における治験薬投与前の採尿、ならびに投与後 0～12 時間および 12～24 時間の蓄尿
4) 一般臨床検査用の採血と血漿中薬物濃度測定用の採血を同時に行う。
5) 検査当日の最初の食事前に実施する。

Source: 5.3.3.1.1 表 9.4.1

2.7.6.5.2 結果の要約

2.7.6.5.2.1 対象被験者

2.7.6.5.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.5-4 に示した。

第 I 期（単回投与期）に治験薬を投与された被験者は 30 例（本剤 2.4 g/日群 10 例、本剤 4.8 g/日群 10 例、プラセボ群 10 例）であった。このうち 2 例（本剤 2.4 g/日群 1 例、本剤 4.8 g/日群 1 例）は第 II 期（反復投与期）の治験薬投与開始前に治験を中止したため、第 II 期に治験薬を投与され、治験を完了した被験者は 28 例（本剤 2.4 g/日群 9 例、本剤 4.8 g/日群 9 例、プラセボ群 10 例）であった。治験を中止した 2 例の中止理由は、本剤 2.4 g/日群の 1例が被験者都合、本剤 4.8 g/日群の 1 例が有害事象であった。なお、治験実施計画書から逸脱した被験者はなかった。

表 2.7.6.5-4 被験者の内訳（ランダム割付けされた被験者）

被験者数	本剤 2.4 g/日群		本剤 4.8 g/日群		プラセボ群	
	男性	女性	男性	女性	男性	女性
ランダム割付けされた被験者	5 例	5 例	5 例	5 例	5 例	5 例
第 I 期に治験薬を投与された被験者	5 例	5 例	5 例	5 例	5 例	5 例
第 II 期に治験薬を投与された被験者	5 例	4 例	4 例	5 例	5 例	5 例
治験を完了した被験者	5 例	4 例	4 例	5 例	5 例	5 例
治験を中止した被験者	0 例	1 例	1 例	0 例	0 例	0 例

Source: 5.3.3.1.1 図 10.1.1 より作成

2.7.6.5.2.1.2 解析したデータセット（解析対象集団）

解析した被験者集団を表 2.7.6.5-5 に示した。

薬物動態の解析対象を薬物動態解析対象集団（薬物動態解析対象集団 1 および薬物動態解析対象集団 2）とした。薬物動態解析対象集団 1 は、第 I 期の治験薬投与後、少なくとも 1 時点の血漿中薬物濃度データまたは尿中薬物濃度データがある被験者、薬物動態解析対象集団 2 は、第 II 期の治験薬投与後、少なくとも 1 時点の血漿中薬物濃度データ、尿中薬物濃度データまたは大腸粘膜中薬物濃度データがある被験者と定義した。薬物動態解析対象集団 1 は 30例全例、薬物動態解析対象集団 2 は 28 例であった。

安全性の解析対象を安全性解析対象集団とした。安全性解析対象集団は、単回投与期に治験薬を投与された被験者のうち、安全性の評価に関するデータがある被験者を含む集団とした。なお、単回投与期を第 I 期治験薬投与後から第 II 期投与 1 日の治験薬投与前まで、反復投与期を第 II 期投与 1 日の治験薬投与後から事後検査終了までと定義した。治験薬を投与された被験者のうち、安全性の解析対象から除外された被験者はなく、治験薬を投与された 30例全例を安全性解析対象とした。

表 2.7.6.5-5　被験者集団の要約

被験者数	本剤 2.4 g/日群			本剤 4.8 g/日群			プラセボ群		
	男性	女性	合計	男性	女性	合計	男性	女性	合計
ランダム割付けされた被験者	5 例	5 例	10 例	5 例	5 例	10 例	5 例	5 例	10 例
薬物動態解析対象集団 1	5 例	5 例	10 例	5 例	5 例	10 例	5 例	5 例	10 例
薬物動態解析対象集団 2	5 例	4 例	9 例	4 例	5 例	9 例	5 例	5 例	10 例
安全性解析対象集団	5 例	5 例	10 例	5 例	5 例	10 例	5 例	5 例	10 例

Source: 5.3.3.1.1 図 11.1.1 および図 12.1.1 より作成

2.7.6.5.2.1.3　人口統計学的および他の基準値の特性

スクリーニング時の人口統計学的特性に、投与群間で臨床的に重要な差は認められなかった。本剤 2.4 g/日群、本剤 4.8 g/日群およびプラセボ群の年齢（平均値 ± 標準偏差、以下同様）はそれぞれ 27.8 ± 6.76 歳、25.7 ± 5.46 歳および 27.9 ± 6.10 歳、身長はそれぞれ 166.07 ± 10.460 cm、164.52 ± 7.786 cm および 164.91 ± 8.804 cm、体重はそれぞれ 58.93 ± 8.013 kg、59.51 ± 8.693 kg および 59.61 ± 5.931 kg、BMI はそれぞれ 21.29 ± 1.280 kg/m^2、21.87 ± 1.738 kg/m^2 および 21.93 ± 1.709 kg/m^2 であった。それぞれの投与群に組み入れられた被験者数に、性差はなかった。合併症に関しては、本剤 2.4 g/日群に右第 5 指ばね指手術の被験者が 1 例存在した。

2.7.6.5.2.2　薬物動態および大腸粘膜中薬物濃度（5-ASA、Ac-5-ASA）

2.7.6.5.2.2.1　単回投与後の血漿中薬物動態

本剤 2.4 g および本剤 4.8 g の空腹時単回投与後における血漿中 5-ASA 濃度の平均値の推移を図 2.7.6.5-1 に、血漿中 Ac-5-ASA 濃度の平均値の推移を図 2.7.6.5-2 に、5-ASA および Ac-5-ASA 薬物動態パラメータを表 2.7.6.5-6 に示した。

本剤の空腹時単回投与後における血漿中 5-ASA 濃度の推移の平均値は、本剤 2.4 g/日群と比較して本剤 4.8 g/日群が高かった。また、本剤 2.4 g/日群はおおむね三峰性を示し、そのピークの出現時間は投与後約 6 時間、約 12 時間および約 30 時間であった。本剤 4.8 g/日群はおおむね二峰性を示し、そのピークの出現時間は投与後約 6 時間および約 30 時間であった。

いずれの投与群でも t_{lag} が認められ、中央値は両投与群共に 2.00 時間であった。

5-ASA の t_{max} の中央値は、本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群でそれぞれ 25.0 時間および 26.0 時間とほぼ同様であったが、両投与群の最小値－最大値は共に 6.00 - 34.0 時間と被験者間の変動が大きかった。また、投与後 24 時間以降においても高い血漿中濃度が認められ、両投与群の 20 例中 12 例において 24 時間以降に t_{max} が認められた。

5-ASA の $t_{1/2}$ は算出できた被験者数が少なかったが、本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群の平均値 ± 標準偏差（以下同様）はそれぞれ 10.5 ± 6.95 時間（4 例）および 6.55 ± 1.76 時間（3 例）であった。

本剤 4.8 g/日群の C_{max} および AUC_{0-t} はいずれも本剤 2.4 g/日群の平均値の 1.8 倍であり、投与量に応じた増加が認められた。C_{max} および AUC_{0-t} の変動係数は、両投与群でそれぞれ 58.6～102%および 81.2～82.3%と被験者間の変動が大きかった。

本剤の空腹時単回投与後における血漿中 Ac-5-ASA 濃度の平均値は、本剤 2.4 g/日群と比較して本剤 4.8 g/日群で高い推移を示した。また、血漿中 Ac-5-ASA 濃度の平均値は、血漿中 5-ASA 濃度よりも高かったが、5-ASA とほぼ類似の推移を示した。

Ac-5-ASA の t_{lag} の中央値は、本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群共に 5-ASA と同じ 2.00 時間であった。Ac-5-ASA の t_{max} の中央値は、本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群でそれぞれ 25.0 時間および 26.0 時間とほぼ同様であったが、最小値－最大値は本剤 2.4 g/日群で 6.00 - 36.0 時間、本剤 4.8 g/日群で 6.00 - 34.0 時間と範囲が広く、被験者間の変動が大きかった。また、投与後 24 時間以降においても高い血漿中濃度が認められ、両投与群の 20 例中 12 例において 24 時間以降に t_{max} が認められた。

Ac-5-ASA の $t_{1/2}$ は本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群でそれぞれ 7.62 ± 3.92 時間および 5.74 ± 4.09 時間であった。

本剤 4.8 g/日群における Ac-5-ASA の C_{max}, AUC_{0-t} および $AUC_{0-\infty}$の平均値は、本剤 2.4 g/日群の平均値のそれぞれ 1.8 倍、1.6 倍および 1.7 倍で、5-ASA と同様に投与量に応じた全身曝露量の増加が認められた。

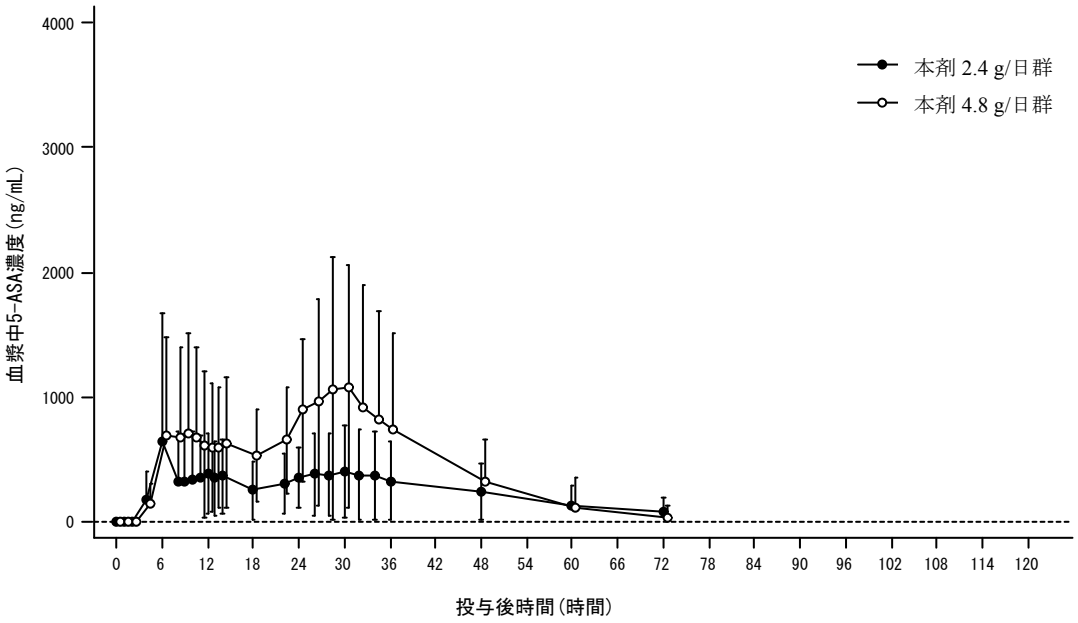
MR_{Cmax} は、投与群間でほぼ同様であり、本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群でそれぞれ 2.22 ± 0.953 および 1.86 ± 0.582 であった。MR_{AUC0-t} は、本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群でそれぞれ 3.70 ± 3.28 および 2.42 ± 0.645 であり、本剤 2.4 g/日群が本剤 4.8 g/日群と比較して高かったが、変動係数はそれぞれ 88.7%および 26.6%と本剤 2.4 g/日群の被験者間の変動が大きかった。本剤 2.4 g/日群の被験者識別コード 115（男性）において、低い AUC_{0-t} が認められたが、Ac-5-ASA については低い血漿中濃度推移が認められなかったため、12.9 という高い MR_{AUC0-t} が得られた。この影響により、MR_{AUC0-t} の本剤 2.4 g/日群における平均値が高くなったものと考えられた。本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群の MR_{AUC0-t} の中央値はそれぞれ 2.68 および 2.16 であり、Ac-5-ASA の C_{max} および AUC_{0-t} は、共に 5-ASA の 2 倍程度と考えられた。

5-ASA の%$\sum Xu_{0-72}$ は本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群でそれぞれ 0.753 ± 1.55%および 1.14 ± 1.58%であり、両投与群の%$\sum Xu_{0-72}$ は約 1%であった。5-ASA の CL_R は、本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群でそれぞれ 0.472 ± 0.898 L/h および 1.08 ± 1.01 L/h であり、本剤 2.4 g/日群と比較して本剤 4.8 g/日群が高かった。また、本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群の変動係数はそれぞれ 190%および 93.8%であり、被験者間の変動が大きかった。

Ac-5-ASA の%$\sum Xu_{0-72}$ は、本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群でそれぞれ 22.0 ± 15.2%および 15.9 ± 10.3%であった。Ac-5-ASA の CL_R は、本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群でそれぞれ 15.7 ± 2.50 L/h および 14.9 ± 3.49 L/h とほぼ同様であった。Ac-5-ASA の%$\sum Xu_{0-72}$ および CL_R は、5-ASA の 10 倍以上高い値であった。

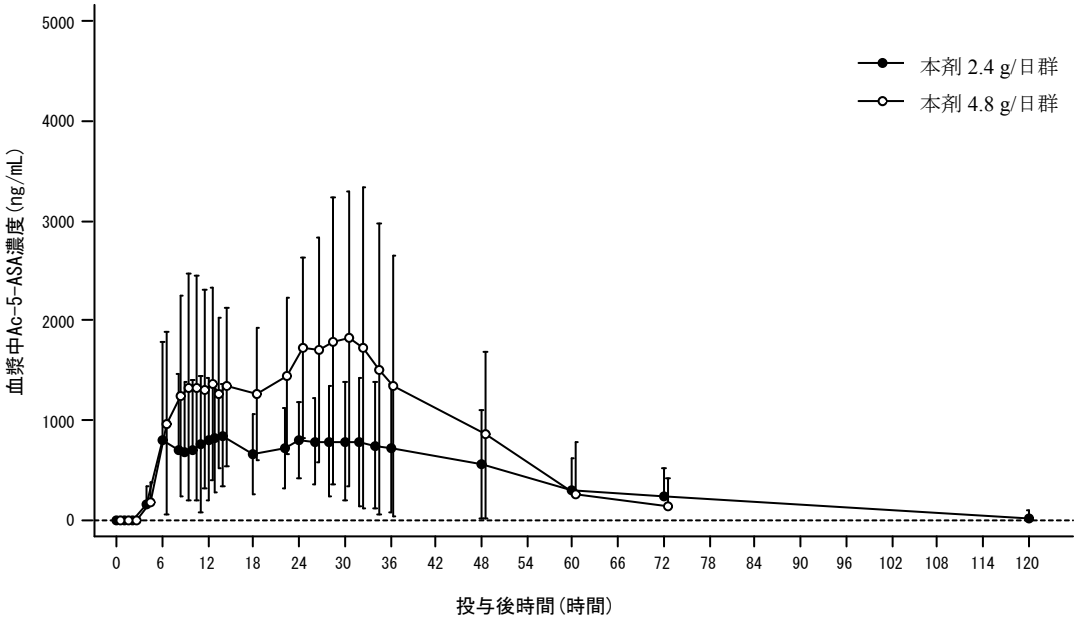
5-ASA および Ac-5-ASA の% Dose Absorbed は、投与群間においてほぼ同様であり、本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群でそれぞれ 22.7 ± 16.1%および 17.1 ± 11.7%であった。また、両投与群の変動係数はそれぞれ 70.9%および 68.3%と被験者間の変動が大きかった。

図 2.7.6.5-1　本剤の空腹時単回投与後における血漿中 5-ASA 濃度の平均値の推移



平均値 ± 標準偏差
本剤 2.4 g/日群：n=10、本剤 4.8 g/日群：n=10
注）横軸点線は定量下限（5.00 ng/mL）を表す
Source: 5.3.3.1.1 図 11.4.1

図 2.7.6.5-2　本剤の空腹時単回投与後における血漿中 Ac-5-ASA 濃度の平均値の推移



平均値 ± 標準偏差
本剤 2.4 g/日群：n=10、本剤 4.8 g/日群：n=10
注）横軸点線は定量下限（5.00 ng/mL）を表す
Source: 5.3.3.1.1 図 11.4.7

表 2.7.6.5-6　本剤の空腹時単回投与後における 5-ASA および Ac-5-ASA の薬物動態パラメータ

パラメータ	5-ASA		Ac-5-ASA	
	本剤 2.4 g/日群 (n=10)	本剤 4.8 g/日群 (n=10)	本剤 2.4 g/日群 (n=10)	本剤 4.8 g/日群 (n=10)
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng•h/mL)	18121 (14908)	32031 (26021)	42056 (28850)	66314 (47748)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng•h/mL)	25152 [1)] (19452)	49796 [2)] (28791)	36669 [3)] (28272)	60775 [3)] (54519)
C_{max} (ng/mL)	900 (922)	1591 (932)	1398 (765)	2548 (1192)
t_{max} (h)	25.0 (6.00-34.0)	26.0 (6.00-34.0)	25.0 (6.00-36.0)	26.0 (6.00-34.0)
t_{lag} (h)	2.00 (2.00-4.00)	2.00 (1.00-4.00)	2.00 (1.00-4.00)	2.00 (1.00-4.00)
$t_{1/2}$ (h)	10.5 [1)] (6.95)	6.55 [2)] (1.76)	7.62 [3)] (3.92)	5.74 [3)] (4.09)
$MR_{AUC0\text{-}t}$	—	—	3.70 (3.28)	2.42 (0.645)
MR_{Cmax}	—	—	2.22 (0.953)	1.86 (0.582)
CL_{tot}/F (L/h)	2388 (6602)	520 (813)	—	—
Vz/F (L)	1735[1)] (896)	1072[2)] (529)	—	—
$\%\sum Xu_{0\text{-}72}$ (%)	0.753 (1.55)	1.14 (1.58)	22.0 (15.2)	15.9 (10.3)
CL_R (L/h)	0.472 (0.898)	1.08 (1.01)	15.7 (2.50)	14.9 (3.49)
%Dose Absorbed (%)	22.7 (16.1)	17.1 (11.7)	—	—

注）t_{max}, t_{lag} は中央値（最小値－最大値）を表示し、その他は平均値（標準偏差）を表示した

1) N=4
2) N=3
3) N=6

Source: 5.3.3.1.1 表 11.4.1 および表 11.4.4 より作成

2.7.6.5.2.2.2　反復投与後の血漿中薬物動態

本剤 2.4 g および本剤 4.8 g の 1 日 1 回 7 日間反復投与後における血漿中 5-ASA 濃度の平均値の推移を図 2.7.6.5-3 に、血漿中 Ac-5-ASA 濃度の平均値の推移を図 2.7.6.5-4 に示した。また、反復投与初回投与後および最終回投与後における 5-ASA および Ac-5-ASA の薬物動態パラメータを表 2.7.6.5-7 および表 2.7.6.5-8 に示した。

本剤の反復投与最終回投与後における血漿中 5-ASA 濃度の平均値は、本剤 2.4 g/日群と比較して本剤 4.8 g/日群で高い推移を示した。また、5-ASA の血漿中濃度の平均値の推移は、両投与群共に投与後約 8 時間にピークが認められ、おおむね類似した推移を示した。各被験者の血漿中濃度推移から、投与開始後 48 時間までに半数以上の被験者が定常状態に達していることが認められた。

定常状態では、両投与群のすべての被験者に見かけ上の t_{lag} は認められなかった。

5-ASA の t_{max} の中央値は、本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群でそれぞれ 8.00 時間および 9.00 時間とほぼ同様であったが、最小値－最大値は本剤 2.4 g/日群で 1.00 - 23.8 時間、本剤 4.8 g/日群で 0.00 - 23.8 時間と被験者間の変動が大きかった。本剤 4.8 g/日群における 5-ASA の C_{ssmax} および AUC_{ss} はそれぞれ本剤 2.4 g/日群の 1.2 倍および 1.4 倍で、両パラメータ共に投与量に応じた増加は認められなかった。また、両投与群の C_{ssmax} および AUC_{ss} の変動係数は、それぞれ 70.2～74.0%および 55.2～72.9%であり、被験者間の変動が大きかった。5-ASA の $R_{obsCmax}$ は、本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群でそれぞれ 4.02 ± 4.81 および 3.12 ± 1.57 とほぼ同様であった。R_{obsAUC} はそれぞれ 12.6 ± 22.0 および 3.64 ± 2.56 と本剤 2.4 g/日群で高かったが、変動係数はそれぞれ 175%および 70.4%であり、被験者間の変動が大きかった。

なお、単回投与において投与後 24 時間以降に 5-ASA の C_{max} を示す被験者が存在したことから、反復投与初回投与においても投与後 24 時間以降に C_{max} を示す被験者が存在するものと推測され、$R_{obsCmax}$ および R_{obsAUC} では、蓄積性を明確にすることが困難であると考えられた。

本剤の反復投与最終回投与後における血漿中 Ac-5-ASA 濃度の平均値は、本剤 2.4 g/日群と比較して本剤 4.8 g/日群が高く、5-ASA と比較して高い濃度推移であったが、両投与群共に投与後約 8 時間にピークが認められ、5-ASA とおおむね類似した推移を示した。被験者ごとの Ac-5-ASA の血漿中濃度推移は、両投与群共に反復投与開始後 48 時間までに半数以上の被験者が定常状態に達していた。また、5-ASA と同様に定常状態では両投与群のすべての被験者において、見かけ上の t_{lag} は認められなかった。

Ac-5-ASA の t_{max} の中央値は本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群共に 9.00 時間であったが、5-ASA と同様に最小値－最大値は本剤 2.4 g/日群で 1.00 - 23.8 時間、本剤 4.8 g/日群で 0.00 - 23.8 時間と被験者間の変動が大きかった。本剤 4.8 g/日群における Ac-5-ASA の C_{ssmax} および AUC_{ss} はそれぞれ本剤 2.4 g/日群の 1.2 倍および 1.3 倍で、投与量に応じた増加が認められなかった。また、両投与群の C_{ssmax} および AUC_{ss} の変動係数は 53.4～72.4%および 37.5～52.7%であり、本剤 2.4 g/日群における被験者間の変動が大きかった。

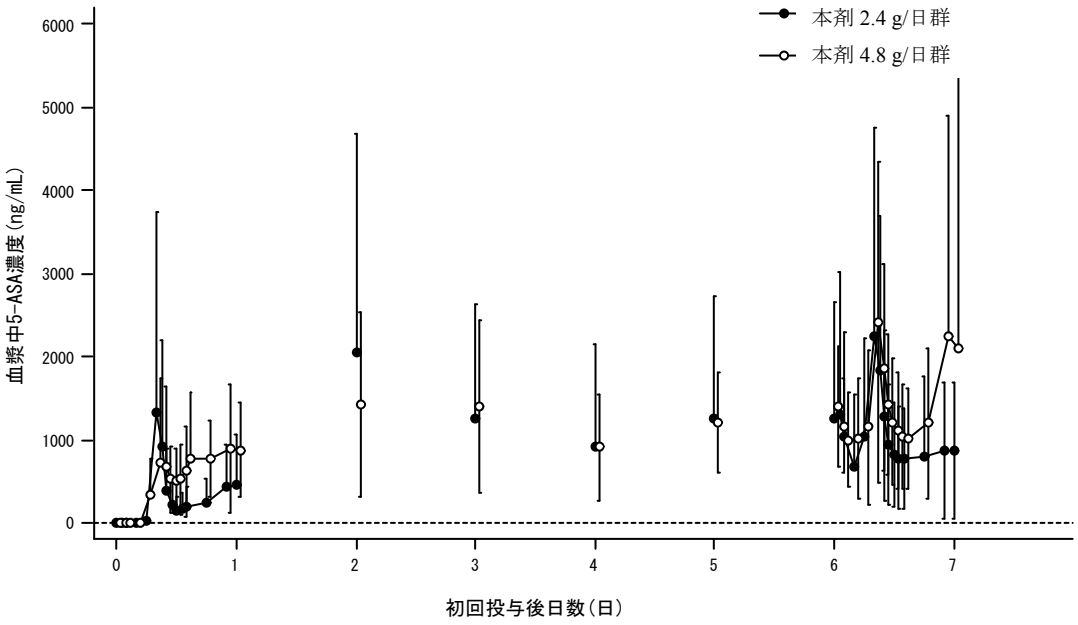
Ac-5-ASA の $R_{obsCmax}$ は、本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群でそれぞれ 2.90 ± 2.98 および 2.29 ± 0.957 とほぼ同様であった。Ac-5-ASA の R_{obsAUC} はそれぞれ 6.82 ± 9.13 および 2.51 ± 1.18 と、本剤 4.8 g/日群と比較して本剤 2.4 g/日群が高かったが、本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群の $R_{obsCmax}$ の中央値はそれぞれ 1.97 および 2.06、R_{obsAUC} の中央値はそれぞれ 2.57 および 2.25 であり、投与群間に顕著な差は認められなかった。両投与群の $R_{obsCmax}$ および R_{obsAUC} の変動係数は、それぞれ 41.8～103%および 47.2～134%と被験者間の変動が大きかった。なお、単回投与において投与後 24 時間以降に Ac-5-ASA の C_{max} を示す被験者が存在したことから、反復投与初回投与においても投与後 24 時間以降に C_{max} を示す被験者が存在するものと推測され、$R_{obsCmax}$ および R_{obsAUC} では、蓄積性を明確にすることが困難であると考えられた。

MR_{Cssmax} は、本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群でそれぞれ 1.38 ± 0.627 および 1.22 ± 0.389 と投与群間においてほぼ同様であった。MR_{AUCss} は、本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群でそれぞれ 2.15 ± 1.09 および 1.62 ± 0.453 と本剤 4.8 g/日群でやや減少する傾向が認められた。また、MR_{Cssmax} および MR_{AUCss} 共に、空腹時単回投与後と比較して定常状態では減少する傾向が認められた。

5-ASA の $\%\sum Xu_{ss}$ は、本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群でそれぞれ 6.35 ± 6.05%および 4.38 ± 4.00%、CL_R はそれぞれ 4.45 ± 3.47 L/h および 5.17 ± 2.54 L/h とほぼ同様であり、空腹時単回投与後と比較して両パラメータ共に定常状態で増大した。Ac-5-ASA の $\%\sum Xu_{ss}$ は、本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群でそれぞれ 16.2 ± 8.61%および 10.7 ± 4.62%と本剤 4.8 g/日群でやや減少する傾向が認められたが、CL_R はそれぞれ 14.4 ± 3.63 L/h および 13.6 ± 2.16 L/h とほぼ同様であった。Ac-5-ASA の $\%\sum Xu_{ss}$ および定常状態における CL_R は 5-ASA と比較して高値であったが、空腹時単回投与後と比較して、定常状態においてやや減少する傾向が認められた。

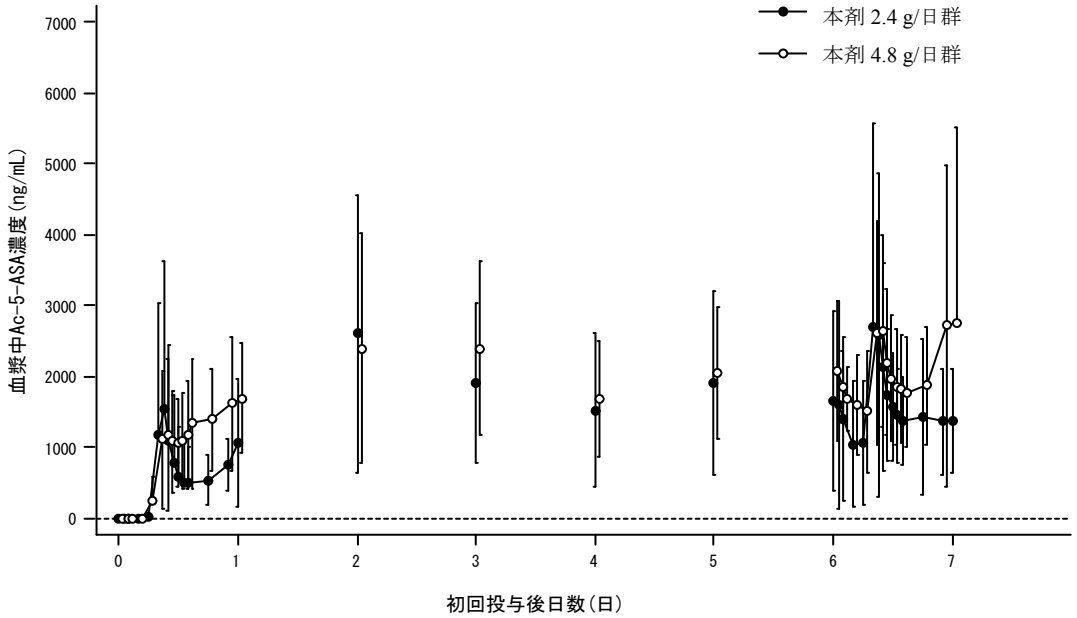
% Dose Absorbed は、本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群においてそれぞれ 22.6 ± 14.3%および 15.1 ± 8.54%であり、両投与群共に空腹時単回投与後とほぼ同じ値であった。

図 2.7.6.5-3 本剤 1 日 1 回 7 日間反復投与後における血漿中 5-ASA 濃度の平均値の推移



平均値 ± 標準偏差
本剤 2.4 g/日群：n=9、本剤 4.8 g/日群：n=9
注）横軸点線は定量下限（5.00 ng/mL）を表す
Source: 5.3.3.1.1 図 11.4.3

図 2.7.6.5-4　本剤 1 日 1 回 7 日間反復投与後における血漿中 Ac-5-ASA 濃度の平均値の推移



平均値 ± 標準偏差
本剤 2.4 g/日群：n=9、本剤 4.8 g/日群：n=9
注）横軸点線は定量下限（5.00 ng/mL）を表す
Source: 5.3.3.1.1 図 11.4.9

表 2.7.6.5-7　本剤の反復投与初回投与後における 5-ASA および Ac-5-ASA の薬物動態パラメータ

パラメータ	5-ASA		Ac-5-ASA	
	本剤 2.4 g/日群 (n=9)	本剤 4.8 g/日群 (n=9)	本剤 2.4 g/日群 (n=9)	本剤 4.8 g/日群 (n=9)
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng•h/mL)	6763 (5307)	13057 (7891)	13009 (10193)	23266 (11235)
C_{max} (ng/mL)	1951 (2238)	1542 (1033)	2238 (1802)	2097 (1130)
t_{lag} (h)	6.00 (4.00-14.0)	4.00 (4.00-14.0)	6.00 (4.00-13.0)	4.00 (4.00-9.00)
t_{max} (h)	18.0 (8.00-24.0)	18.0 (6.00-24.0)	18.0 (9.00-24.0)	22.0 (9.00-24.0)
$\sum Xu_{0\text{-}24}$ (g)	0.0117 (0.0226)	0.0189 (0.0212)	0.201 (0.166)	0.367 (0.179)
$\%\sum Xu_{0\text{-}24}$ (%)	0.486 (0.944)	0.393 (0.441)	6.59 (5.43)	6.01 (2.93)
%Dose Absorbed (%)	7.07 (6.27)	6.40 (3.25)	—	—
$MR_{AUC0\text{-}24}$	—	—	2.07 (0.562)	2.19 (0.924)
MR_{Cmax}	—	—	1.38 (0.358)	1.60 (0.519)

注）t_{max}, t_{lag} は中央値（最小値－最大値）を表示し、その他は平均値（標準偏差）を表示した
Source: 5.3.3.1.1 表 11.4.2 および表 11.4.5 より作成

表 2.7.6.5-8　本剤の反復投与最終回投与後における 5-ASA および Ac-5-ASA の薬物動態パラメータ

パラメータ	5-ASA		Ac-5-ASA	
	本剤 2.4 g/日群 (n=9)	本剤 4.8 g/日群 (n=9)	本剤 2.4 g/日群 (n=9)	本剤 4.8 g/日群 (n=9)
AUC_{ss}(ng•h/mL)	24178 (17625)	33569 (18542)	36697 (19334)	48450 (18166)
C_{ssmax} (ng/mL)	3280 (2426)	4044 (2838)	3631 (2628)	4252 (2271)
C_{ssmin} (ng/mL)	1263 (1388)	1396 (723)	1657 (1261)	2079 (985)
t_{max} (h)	8.00 (1.00-23.8)	9.00 (0.00-23.8)	9.00 (1.00-23.8)	9.00 (0.00-23.8)
t_{lag} (h)	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.00)
MR_{AUCss}	—	—	2.15 (1.09)	1.62 (0.453)
MR_{Cssmax}	—	—	1.38 (0.627)	1.22 (0.389)
CL_{sstot}/F (L/h)	279 (340)	195 (114)	—	—
R_{obsAUC}	12.6 (22.0)	3.64 (2.56)	6.82 (9.13)	2.51 (1.18)
$R_{obsCmax}$	4.02 (4.81)	3.12 (1.57)	2.90 (2.98)	2.29 (0.957)
$\sum Xu_{ss}$ (g)	0.152 (0.145)	0.210 (0.192)	0.497 (0.263)	0.653 (0.282)
$\%\sum Xu_{ss}$ (%)	6.35 (6.05)	4.38 (4.00)	16.2 (8.61)	10.7 (4.62)
CL_R (L/h)	4.45 (3.47)	5.17 (2.54)	14.4 (3.63)	13.6 (2.16)
%Dose Absorbed (%)	22.6 (14.3)	15.1 (8.54)	—	—

注）t_{max}, t_{lag} は中央値（最小値－最大値）を表示し、その他は平均値（標準偏差）を表示した
Source: 5.3.3.1.1 表 11.4.3 および表 11.4.6 より作成

2.7.6.5.2.2.3　血漿中薬物動態に対する食事の影響

本剤 2.4 g および本剤 4.8 g の空腹時単回投与後および食後反復投与初回投与後における血漿中 5-ASA 濃度の平均値の推移を図 2.7.6.5-5 に、血漿中 Ac-5-ASA 濃度の平均値の推移を図 2.7.6.5-6 に、5-ASA および Ac-5-ASA の薬物動態パラメータを表 2.7.6.5-9 に示した。なお、食後反復投与初回投与における最終評価時点は投与後 24 時間であったため、空腹時単回投与も投与後 24 時間までの血漿中濃度推移および薬物動態パラメータにより評価した。

空腹時単回投与後および食後反復投与初回投与後における本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群の血漿中 5-ASA 濃度の平均値の推移は、両投与群共に食後において最初のピークの出現が遅延したものの、おおむね類似していた。

5-ASA の t_{lag} の中央値は、両投与群共に空腹時に比べて食後が長かった。5-ASA の t_{max} の中央値は、本剤 2.4 g/日群で遅延する傾向が認められたものの、両投与群における最小値－最大値の範囲は空腹時および食後でほぼ同様であったが、被験者間の変動が大きかった。

5-ASA の C_{max} は、本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群でそれぞれ 2.4 倍および 1.3 倍と両投与群共に空腹時と比較して食後において増加した。5-ASA の AUC_{0-24} は、両投与群共に空腹時と食後においてほぼ同様であった。

本剤の空腹時単回投与後および食後反復投与初回投与後における本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群の血漿中 Ac-5-ASA 濃度の平均値は、両投与群共に 5-ASA と類似した推移を示した。また、両投与群共に食後において最初のピークの出現が遅くなったが、空腹時および食後においておおむね類似の推移を示した。

Ac-5-ASA の t_{lag} の中央値は、両投与群共に空腹時に比べて食後が長かった。Ac-5-ASA の t_{max} の中央値は、本剤 4.8 g/日群で遅延する傾向が認められたものの、両投与群における最小

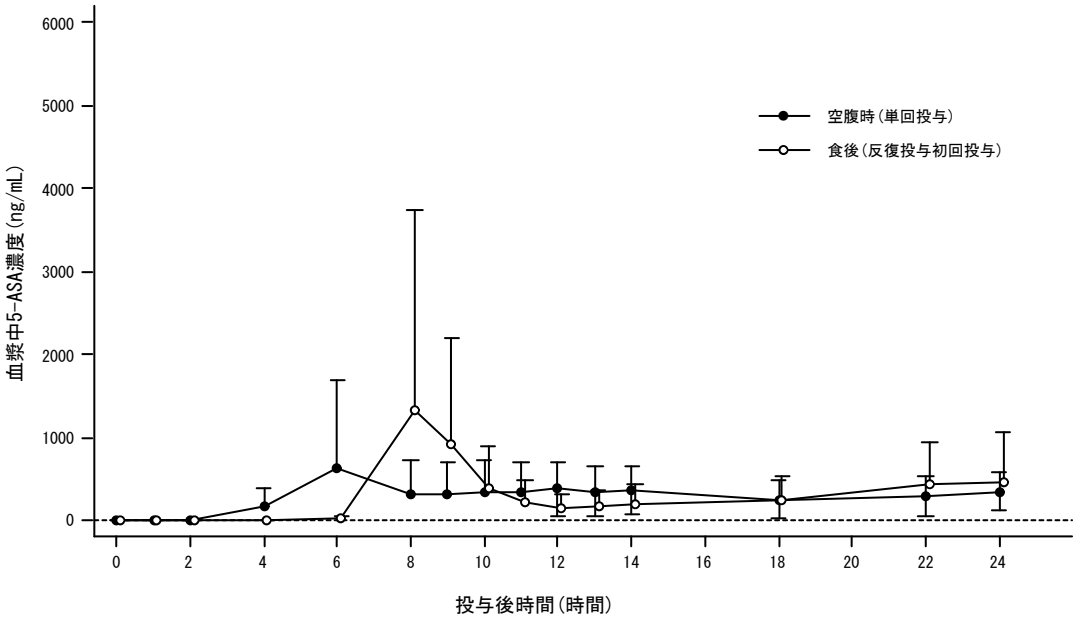
値－最大値の範囲は空腹時および食後でほぼ同様であり、5-ASA と同様に被験者ごとに血漿中濃度推移が様々であった。

Ac-5-ASA に関して、食後の C_{max} は、本剤 2.4 g/日群では空腹時に比べて 1.8 倍に増大したが、本剤 4.8 g/日群では空腹時と同様であった。AUC_{0-24} は、両投与群共に空腹時と食後でほぼ同様であった。MR_{Cmax} は、両投与群共に空腹時と比較して食後に減少する傾向が認められた。$MR_{AUC0-24}$ は、本剤 2.4 g/日群で空腹時と比較して食後に減少する傾向が認められたが、本剤 4.8 g/日群ではほぼ同様であった。$MR_{AUC0-24}$ の変動係数は本剤 2.4 g/日群の空腹時を除き 26.4～42.1%であった。本剤 2.4 g/日群の空腹時の変動係数は 84.0%であったが、中央値は空腹時および食後でそれぞれ 2.87 および 2.16 とほぼ同様であった。

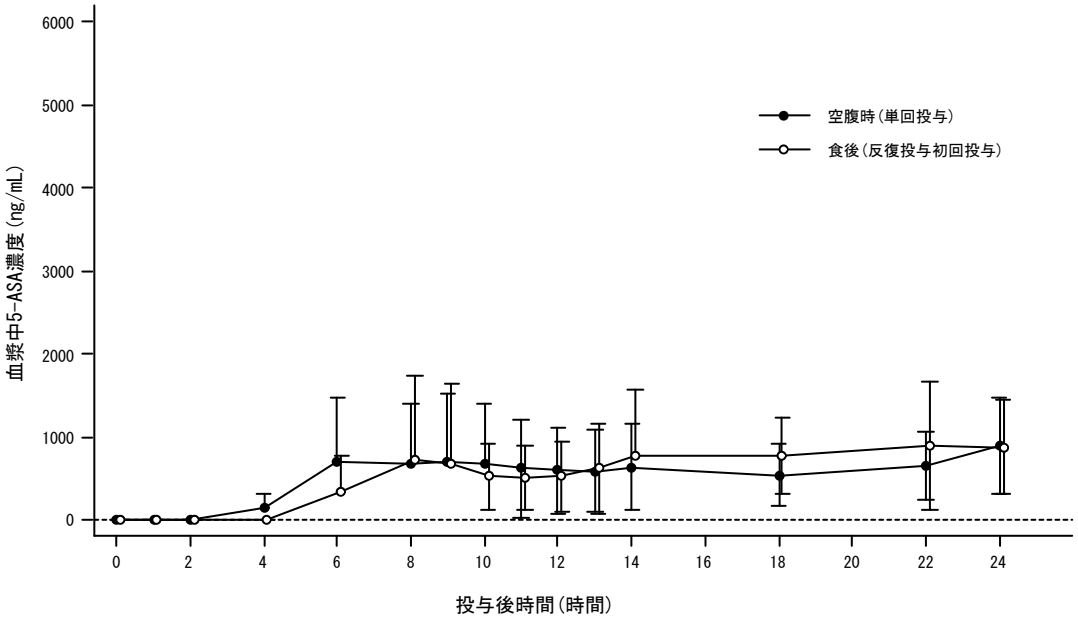
5-ASA の%$\sum Xu_{0-24}$ は、両投与群共に空腹時と食後においてほぼ同様であった。Ac-5-ASA の%$\sum Xu_{0-24}$ は、本剤 2.4 g/日群で空腹時に比べて食後でやや減少する傾向が認められたが、本剤 4.8 g/日群ではほぼ同様であった。本剤 2.4 g/日群の空腹時および食後における%$\sum Xu_{0-24}$ の最小値－最大値は、それぞれ 0.641 - 17.1%および 1.28 - 17.0%とほぼ同様であった。また、両投与群共に被験者間の変動が大きかった。% Dose Absorbed は、両投与群共に空腹時と食後においてほぼ同様であった。

図 2.7.6.5-5　本剤の空腹時単回投与後および食後反復投与初回投与後における血漿中 5-ASA 濃度の平均値の推移

本剤 2.4 g/日群



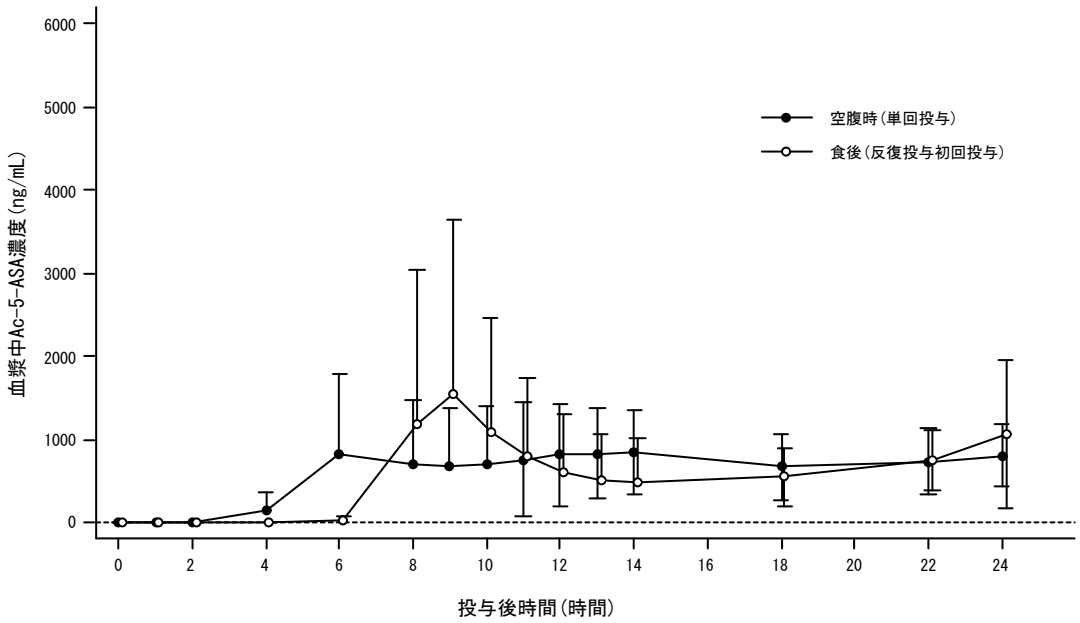
本剤 4.8 g/日群



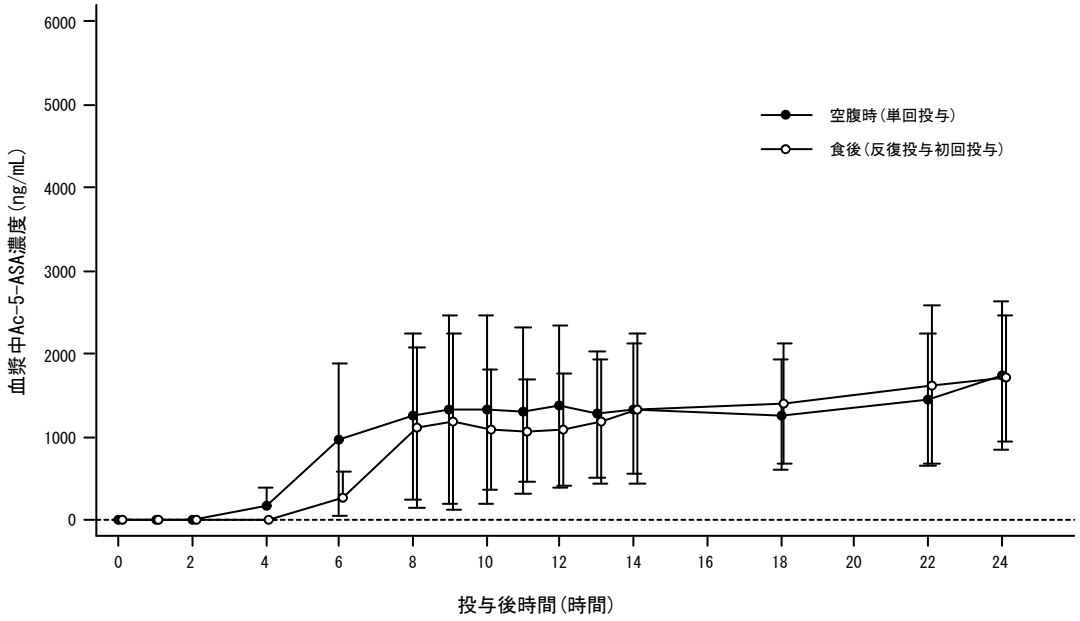
平均値 ± 標準偏差
本剤 2.4 g/日群：空腹時（単回投与）n=10、食後（反復投与初回投与）n=9
本剤 4.8 g/日群：空腹時（単回投与）n=10、食後（反復投与初回投与）n=9
注）横軸点線は定量下限（5.00 ng/mL）を表す
Source: 5.3.3.1.1 図 11.4.13

図 2.7.6.5-6 本剤の空腹時単回投与後および食後反復投与初回投与後における
血漿中 Ac-5-ASA 濃度の平均値の推移

本剤 2.4 g/日群



本剤 4.8 g/日群



平均値 ± 標準偏差
本剤 2.4 g/日群：空腹時（単回投与）n=10、食後（反復投与初回投与）n=9
本剤 4.8 g/日群：空腹時（単回投与）n=10、食後（反復投与初回投与）n=9
注）横軸点線は定量下限（5.00 ng/mL）を表す
Source: 5.3.3.1.1 図 11.4.14

表 2.7.6.5-9　本剤の空腹時単回投与後および食後反復投与初回投与後における 5-ASA および Ac-5-ASA の薬物動態パラメータ

測定対象	パラメータ	本剤 2.4 g/日群		本剤 4.8 g/日群	
		空腹時 (n=10)	食後 (n=9)	空腹時 (n=10)	食後 (n=9)
5-ASA	AUC_{0-24} (ng•h/mL)	6912 (6696)	6763 (5307)	12374 (9400)	13057 (7891)
	C_{max} [1)] (ng/mL)	803 (962)	1951 (2238)	1221 (726)	1542 (1033)
	t_{max} [1)] (h)	12.5 (6.00-24.0)	18.0 (8.00-24.0)	19.0 (6.00-24.0)	18.0 (6.00-24.0)
	t_{lag} (h)	2.00 (2.00-4.00)	6.00 (4.00-14.0)	2.00 (1.00-4.00)	4.00 (4.00-14.0)
	$\sum Xu_{0-24}$ (g)	0.00879 (0.0196)	0.0117 (0.0226)	0.0132 (0.0204)	0.0189 (0.0212)
	$\%\sum Xu_{0-24}$ (%)	0.366 (0.817)	0.486 (0.944)	0.274 (0.425)	0.393 (0.441)
Ac-5-ASA	AUC_{0-24} (ng•h/mL)	14530 (10202)	13009 (10193)	25219 (14166)	23266 (11235)
	C_{max} [1)] (ng/mL)	1236 (806)	2238 (1802)	2140 (938)	2097 (1130)
	t_{max} [1)] (h)	18.0 (6.00-24.0)	18.0 (9.00-24.0)	19.0 (6.00-24.0)	22.0 (9.00-24.0)
	t_{lag} (h)	2.00 (1.00-4.00)	6.00 (4.00-13.0)	2.00 (1.00-4.00)	4.00 (4.00-9.00)
	$MR_{AUC0-24}$	3.62 (3.04)	2.07 (0.562)	2.39 (0.632)	2.19 (0.924)
	MR_{Cmax} [1)]	2.38 (0.982)	1.38 (0.358)	2.03 (0.597)	1.60 (0.519)
	$\sum Xu_{0-24}$ (g)	0.255 (0.201)	0.201 (0.166)	0.390 (0.226)	0.367 (0.179)
	$\%\sum Xu_{0-24}$ (%)	8.35 (6.57)	6.59 (5.43)	6.38 (3.69)	6.01 (2.93)
%Dose Absorbed [1)]		8.72 (7.09)	7.07 (6.27)	6.65 (4.04)	6.40 (3.25)

注）t_{max}, t_{lag} は中央値（最小値－最大値）を表示し、その他は平均値（標準偏差）を表示した

1) 空腹時（単回投与）については 24 時間までの C_{max}（C_{max24}）、t_{max}（t_{max24}）、MR_{Cmax}（MR_{Cmax24}）、% Dose Absorbed（% Dose $Absorbed_{24}$）を表示した

Source: 5.3.3.1.1 表 11.4.7、表 11.4.8、表 11.4.9、表 11.4.10 より作成

2.7.6.5.2.2.4　空腹時単回投与後の血漿中薬物動態に対する性差の影響

本剤 2.4 g および本剤 4.8 g の空腹時単回投与後における血漿中 5-ASA 濃度の男女別の平均値の推移を図 2.7.6.5-7 に、血漿中 Ac-5-ASA 濃度の男女別の平均値の推移を図 2.7.6.5-8 に、5-ASA の男女別の薬物動態パラメータを表 2.7.6.5-10 に、Ac-5-ASA の男女別の薬物動態パラメータを表 2.7.6.5-11 に示した。

本剤の空腹時単回投与後における血漿中 5-ASA 濃度の平均値の推移は、両投与群共に男性と比較して女性が高かった。本剤 2.4 g/日群の女性および本剤 4.8 g/日群の男性では投与後約 6 時間に血漿中 5-ASA 濃度のピークが認められたが、それ以降の血漿中濃度推移は両投与群共に男女でおおむね類似していた。

両投与群の 5-ASA の t_{lag} の中央値は男女共に同様であった。5-ASA の t_{max} の中央値は女性でやや遅延する傾向が認められたが、最小値－最大値の範囲はほぼ同様で、被験者間の変動が大きかった。

5-ASA の C_{max} および AUC_{0-t} は、両投与群共に男性と比較して女性が 2.0～2.7 倍大きかった。男性および女性における本剤 2.4 g/日群に対する本剤 4.8 g/日群の比率は、C_{max} がそれぞれ 2.2 倍および 1.6 倍、AUC_{0-t} がそれぞれ 1.7 倍および 1.8 倍であり、男女共に投与量に応じた増加が認められた。男性および女性において、C_{max} の変動係数はそれぞれ 70.2～78.1%および 39.9～87.5%、AUC_{0-t} の変動係数はそれぞれ 93.4～96.4%および 56.4～61.0%であった。

本剤の空腹時単回投与後における血漿中 Ac-5-ASA 濃度の平均値の推移は、両投与群の男女共に 5-ASA と類似の推移を示した。

両投与群の男女において、5-ASA と同様に Ac-5-ASA の t_{lag} の中央値は 2.00 時間に認められた。

Ac-5-ASA の t_{max} の中央値は、男性および女性において本剤 2.4 g/日群がそれぞれ 24.0 時間および 26.0 時間、本剤 4.8 g/日群がそれぞれ 24.0 時間および 28.0 時間であった。Ac-5-ASA の t_{max} は、5-ASA と同様に女性でやや遅延する傾向が認められたが、両投与群の男女における最小値－最大値の範囲は 6.00 - 36.0 時間とほぼ同様であった。しかし、男女共に被験者間の変動が大きかった。

Ac-5-ASA の $t_{1/2}$ は両投与群共に女性で遅延する傾向が認められた。

両投与群の Ac-5-ASA の C_{max} および AUC_{0-t} は、男性に比べて女性が 1.4～2.3 倍大きく、5-ASA と同様の傾向であった。両投与群の男性および女性における C_{max} の変動係数はそれぞれ 52.4～63.9%および 32.5～48.4%、AUC_{0-t} の変動係数はそれぞれ 86.8～88.4%および 51.3～52.1%であり、男性における被験者間の変動が大きかった。

Ac-5-ASA の $AUC_{0-\infty}$は、男性および女性において本剤 2.4 g/日群がそれぞれ 13020 ± 14136 ng•h/mL および 60318 ± 10979 ng•h/mL、本剤 4.8 g/日群がそれぞれ 10598 ± 5913 ng•h/mL および 85863 ± 49240 ng•h/mL であった。

Ac-5-ASA の MR_{Cmax} および MR_{AUC0-t} は、共に女性と比較して男性で高い傾向が認められた。空腹時単回投与後の本剤 2.4 g/日群の男性被験者（被験者識別コード 115）では低い血漿中 5-ASA の AUC_{0-t} が認められたが、Ac-5-ASA については低い血漿中濃度推移が認められなかったため、MR_{AUC0-t} が 12.9 と非常に高い値となり、本剤 2.4 g/日群の男性の MR_{AUC0-t} の平均値が高くなったと考えられた。

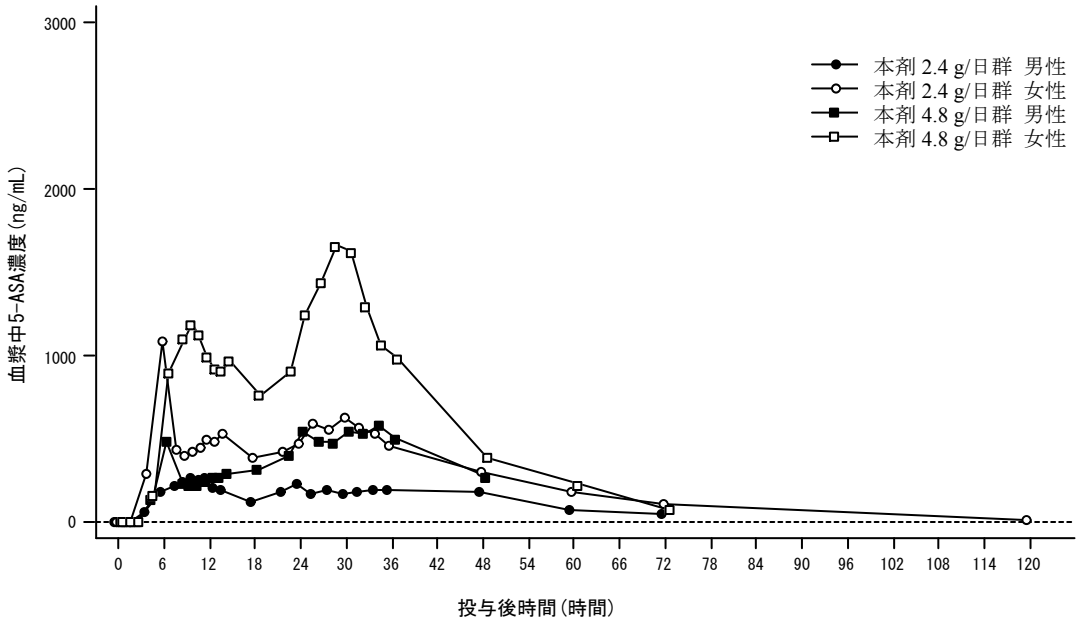
5-ASA の%$\sum Xu_{0-72}$ は男女共に 2%未満、CL_R は 2 L/h 未満であった。

Ac-5-ASA の%$\sum Xu_{0-72}$ は両投与群共に男性と比較して女性が高かった。また、Ac-5-ASA の%$\sum Xu_{0-72}$ は、男女共に 5-ASA の 10 倍以上高かった。

Ac-5-ASA の CL_R は両投与群共に女性と比較して男性で高かった。

% Dose Absorbed は、両投与群共に男性と比較して女性で高かった。% Dose Absorbed の変動係数は、両投与群の男性および女性でそれぞれ 90.4～90.8%および 48.7～57.4%であり、男性における被験者間の変動が大きかった。

図 2.7.6.5-7　本剤の空腹時単回投与後における血漿中 5-ASA 濃度の男女別の平均値の推移



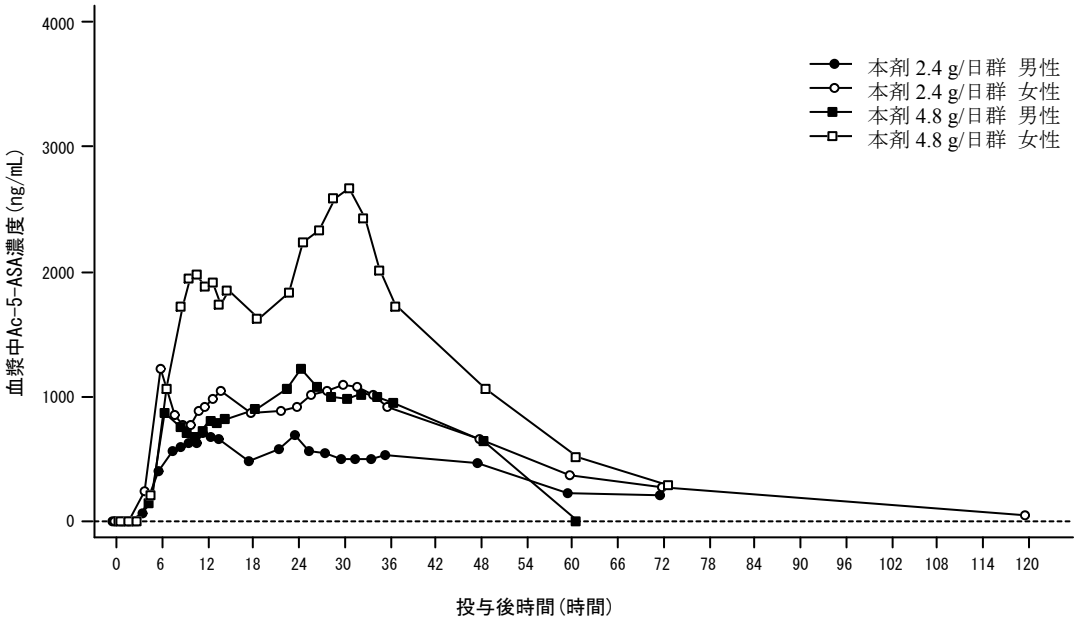
平均値
本剤 2.4 g/日群：男性 n=5、女性 n=5
本剤 4.8 g/日群：男性 n=5、女性 n=5
注）横軸点線は定量下限（5.00 ng/mL）を表す
Source: 5.3.3.1.1 図 11.4.15

表 2.7.6.5-10　本剤の空腹時単回投与後における 5-ASA の男女別の薬物動態パラメータ

5-ASA の薬物動態パラメータ	本剤 2.4 g/日群		本剤 4.8 g/日群	
	男性 (n=5)	女性 (n=5)	男性 (n=5)	女性 (n=5)
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	10191 (9523)	26051 (15880)	17191 (16564)	46871 (26431)
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	14677 [1] (NC)	28643 [2] (22236)	NC	49796 [2] (28791)
C_{max} (ng/mL)	481 (375)	1319 (1154)	1069 (750)	2113 (843)
t_{max} (h)	24.0 (6.00-34.0)	26.0 (6.00-32.0)	24.0 (6.00-34.0)	28.0 (9.00-32.0)
t_{lag} (h)	2.00 (2.00-4.00)	2.00 (2.00-4.00)	2.00 (2.00-4.00)	2.00 (1.00-4.00)
$t_{1/2}$ (h)	12.6 [1] (NC)	9.79 [2] (8.34)	NC	6.55 [2] (1.76)
CL_{tot}/F (L/h)	4549 (9289)	228 (326)	905 (1055)	135 (79.5)
Vz/F (L)	2968 [1] (NC)	1324 [2] (435)	NC	1072 [2] (529)
$\sum Xu_{0-72}$ (g)	0.00228 (0.00510)	0.0339 (0.0498)	0.0168 (0.0209)	0.0922 (0.0949)
$\%\sum Xu_{0-72}$ (%)	0.0951 (0.213)	1.41 (2.07)	0.350 (0.436)	1.92 (1.98)
CL_R (L/h)	0.0961 (0.215)	0.848 (1.19)	0.712 (0.808)	1.45 (1.15)
% Dose Absorbed (%)	17.0 (15.4)	28.4 (16.3)	11.6 (10.5)	22.5 (11.0)

注）t_{max}, t_{lag} は中央値（最小値－最大値）を表示し、その他は平均値（標準偏差）を表示した
注）パラメータが 1 例も算出されなかった場合、NC（Not Calculated）と表示した
1) n=1
2) n=3
Source: 5.3.3.1.1 表 11.4.11

図 2.7.6.5-8　本剤の空腹時単回投与後における血漿中 Ac-5-ASA 濃度の男女別の平均値の推移



平均値
本剤 2.4 g/日群：男性 n=5、女性 n=5
本剤 4.8 g/日群：男性 n=5、女性 n=5
注）横軸点線は定量下限（5.00 ng/mL）を表す
Source: 5.3.3.1.1 図 11.4.17

表 2.7.6.5-11　本剤の空腹時単回投与後における Ac-5-ASA の男女別の薬物動態パラメータ

Ac-5-ASA の薬物動態パラメータ	本剤 2.4 g/日群		本剤 4.8 g/日群	
	男性 (n=5)	女性 (n=5)	男性 (n=5)	女性 (n=5)
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng•h/mL)	29735 (26274)	54378 (28333)	40581 (35219)	92047 (47264)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng•h/mL)	13020 [1] (14136)	60318 [1] (10979)	10598 [2] (5913)	85863 [3] (49240)
C_{max} (ng/mL)	1163 (744)	1632 (791)	1873 (981)	3222 (1046)
t_{max} (h)	24.0 (6.00-36.0)	26.0 (6.00-32.0)	24.0 (6.00-34.0)	28.0 (9.00-32.0)
t_{lag} (h)	2.00 (2.00-4.00)	2.00 (1.00-4.00)	2.00 (2.00-2.00)	2.00 (1.00-4.00)
$t_{1/2}$ (h)	6.05 [1] (3.21)	9.19 [1] (4.56)	1.17 [2] (0.237)	8.02 [3] (2.65)
$MR_{AUC0\text{-}t}$	5.09 (4.39)	2.32 (0.491)	2.80 (0.712)	2.04 (0.248)
MR_{Cmax}	2.88 (0.828)	1.55 (0.491)	2.15 (0.721)	1.57 (0.172)
$\sum Xu_{0\text{-}72}$ (g)	0.518 (0.466)	0.826 (0.455)	0.688 (0.620)	1.26 (0.550)
$\%\sum Xu_{0\text{-}72}$ (%)	16.9 (15.2)	27.0 (14.9)	11.2 (10.1)	20.6 (8.99)
CL_R (L/h)	16.8 (2.59)	14.5 (2.06)	15.9 (4.82)	13.9 (1.28)

注）t_{max}, t_{lag} は中央値（最小値－最大値）を表示し、その他は平均値（標準偏差）を表示した
1) n=3
2) n=2
3) n=4
Source: 5.3.3.1.1 表 11.4.16

2.7.6.5.2.2.5 反復投与後の血漿中薬物動態に対する性差の影響

本剤 2.4 g および本剤 4.8 g の 1 日 1 回 7 日間反復投与後における男女別の血漿中 5-ASA 濃度の平均値の推移を図 2.7.6.5-9 に、男女別の血漿中 Ac-5-ASA 濃度の平均値の推移を図 2.7.6.5-10 に、反復投与初回投与後および最終回投与後における 5-ASA の男女別の薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.6.5-12 および表 2.7.6.5-13 に、Ac-5-ASA の男女別の薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.6.5-14 および表 2.7.6.5-15 に示した。

定常状態における血漿中 5-ASA 濃度の平均値の推移は、男性と比較して女性で高かったが、両投与群の男女共に反復投与最終回投与後約 8 時間にピークを示し、男女間でおおむね類似していた。また、被験者ごとの血漿中濃度推移では、両投与群の男女共に半数以上の被験者が反復投与開始後 48 時間までに定常状態に達していた。

両投与群のすべての男女共に定常状態における 5-ASA の見かけ上の t_{lag} は認められなかった。

定常状態における 5-ASA の t_{max} の中央値は、両投与群共に女性が早くなる傾向が認められた。最小値－最大値は、本剤 2.4 g/日群で男性が 8.00 - 23.8 時間、女性が 1.00 - 8.00 時間と範囲が異なっていたが、本剤 4.8 g/日群では男性が 0.00 - 23.8 時間、女性が 8.00 - 22.0 時間とおおむね同じ範囲であり、また被験者間の変動が大きかった。

5-ASA に関して、男性および女性における C_{ssmax} は本剤 2.4 g/日群の女性および本剤 4.8 g/日群の男性で高かった。また、AUC_{ss} は両投与群共に女性が大きかった。C_{ssmax} および AUC_{ss} の平均値は、男性では本剤 4.8 g/日群が本剤 2.4 g/日群の 1.7 倍および 2.3 倍であったが、女性の C_{ssmax} は本剤 4.8 g/日群が本剤 2.4 g/日群より低く、AUC_{ss} は両投与群でほぼ同様であった。したがって、定常状態における 5-ASA の全身曝露量に関しては男性および女性において投与群間で一貫した傾向が認められなかった。また、両投与群の男性および女性における C_{ssmax} の変動係数は、それぞれ 85.8～117%および 27.2～51.5%、AUC_{ss} の変動係数はそれぞれ 85.8～93.3%および 31.6～36.7%であり、男性の被験者間の変動が大きかった。$R_{obsCmax}$ および R_{obsAUC} は共に本剤 2.4 g/日群では女性に高い傾向が認められたが、本剤 4.8 g/日群では男女間でほぼ同様であった。両投与群の男性および女性における $R_{obsCmax}$ の変動係数は、それぞれ 66.3～95.6%および 39.8～70.9%、R_{obsAUC} の変動係数はそれぞれ 70.5～78.1%および 76.1～110%と、男女共に被験者間の変動が大きく、特に R_{obsAUC} の女性における変動が大きかった。

定常状態における血漿中 Ac-5-ASA 濃度の平均値の推移は、5-ASA における濃度推移とおおむね類似していた。また、両投与群共に女性の濃度推移が男性よりも高かったが、両投与群の血漿中 Ac-5-ASA 濃度の平均値の推移は男女共に反復投与最終回投与後約 8 時間にピークを示し、男女間でおおむね類似していた。また、被験者ごとの血漿中濃度推移から、両投与群の男女共に半数以上の被験者において、反復投与開始後 48 時間までに定常状態に達していることが認められた。

定常状態における Ac-5-ASA の t_{max} の中央値は、本剤 2.4 g/日群では 5-ASA と同様に男性よりも女性が早かったが、本剤 4.8 g/日群では女性で遅延する傾向が認められた。男性および女性における Ac-5-ASA の t_{max} の中央値は、本剤 2.4 g/日群がそれぞれ 14.0 時間および

4.50 時間、本剤 4.8 g/日群がそれぞれ 4.50 時間および 9.00 時間であった。また、5-ASA と同様に、定常状態における Ac-5-ASA の血漿中濃度推移も男女共に被験者間の変動が大きかった。

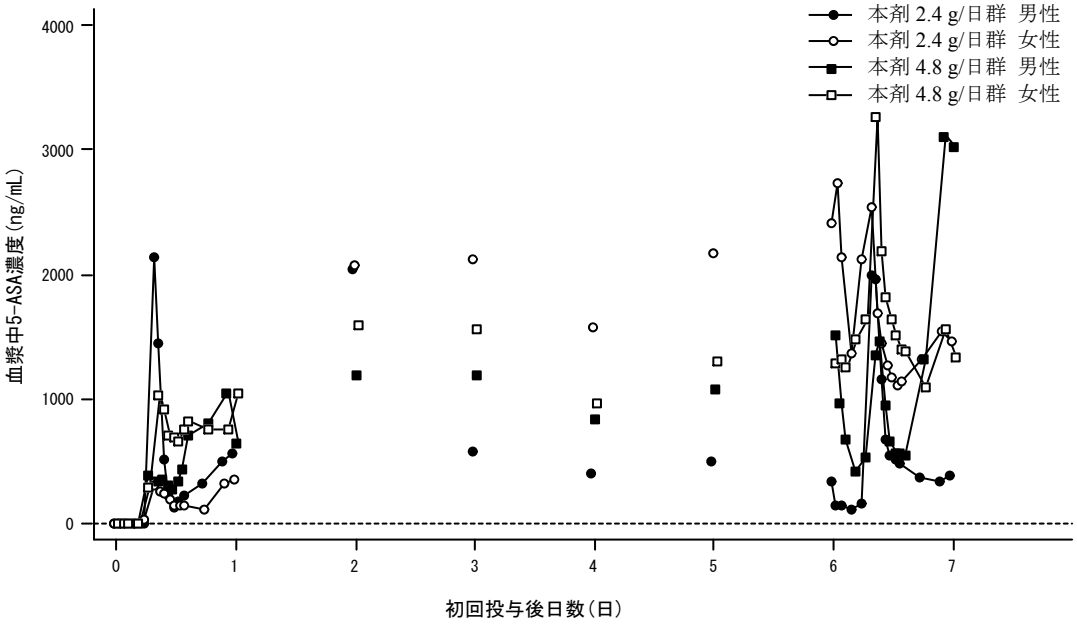
Ac-5-ASA に関して、5-ASA と同様に、C_{ssmax} は本剤 2.4 g/日群では女性、本剤 4.8 g/日群では男性で高かったが、Ac-5-ASA の AUC_{ss} は両投与群共に女性で大きかった。男性における本剤 4.8 g/日群の C_{ssmax} および AUC_{ss} は本剤 2.4 g/日群の 1.7～1.8 倍であり、投与量に応じた増加が認められたが、女性は 0.8～1.0 倍と投与群間でほぼ同様であった。したがって、定常状態の Ac-5-ASA の全身曝露量に関して、男性および女性における投与群間の一貫した傾向は認められなかった。両投与群の男性および女性における C_{ssmax} の変動係数はそれぞれ 67.1～93.7%および 35.8～54.1%、AUC_{ss} の変動係数はそれぞれ 53.4～61.1%および 24.7～26.5%であり、男性における被験者間の変動が大きかった。

Ac-5-ASA の $R_{obsCmax}$ および R_{obsAUC} 共に、本剤 2.4 g/日群では男性と比較して女性で高かったが、本剤 4.8 g/日群では男女間でほぼ同様であった。両投与群の男性および女性における $R_{obsCmax}$ の変動係数は、それぞれ 48.8～75.5%および 35.6～57.3%、R_{obsAUC} の変動係数はそれぞれ 53.2～74.7%および 48.1～89.4%であり、男女共に被験者間の変動が大きかった。MR_{Cssmax} は両投与群の男女間でほぼ同様であったが、MR_{AUCss} は本剤 2.4 g/日群において、女性よりも男性で高かった。

5-ASA の $\%\sum Xu_{ss}$ および CL_R は、両パラメータ共に本剤 2.4 g/日群において女性で高く、本剤 4.8 g/日群において男女間でほぼ同様であった。両投与群の $\%\sum Xu_{ss}$ の変動係数は、男性および女性でそれぞれ 137～143%および 52.8～53.3%、CL_R がそれぞれ 63.7～133%および 28.6～43.2%と男性の被験者間の変動が大きかった。Ac-5-ASA の $\%\sum Xu_{ss}$ は、本剤 2.4 g/日群では男性よりも女性で高かったが、本剤 4.8 g/日群では男女間でほぼ同様であった。CL_R は、両投与群共に男性においてやや高かった。

% Dose Absorbed は本剤 2.4 g/日群において女性が高く、本剤 4.8 g/日群において男女間でほぼ同様であった。% Dose Absorbed の変動係数は、両投与群の男性および女性でそれぞれ 72.8～87.2%および 30.1～48.7%であり、男性の被験者間の変動が大きかった。

図 2.7.6.5-9　本剤 1 日 1 回 7 日間反復投与後における血漿中 5-ASA 濃度の男女別の平均値の推移



平均値
本剤 2.4 g/日群：男性 n=5、女性 n=4
本剤 4.8 g/日群：男性 n=4、女性 n=5
注）横軸点線は定量下限（5.00 ng/mL）を表す
Source: 5.3.3.1.1 図 11.4.16

表 2.7.6.5-12　本剤の反復投与初回投与後における 5-ASA の男女別の薬物動態パラメータ

5-ASA の薬物動態パラメータ	本剤 2.4 g/日群		本剤 4.8 g/日群	
	男性 (n=5)	女性 (n=4)	男性 (n=4)	女性 (n=5)
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng•h/mL)	9289 (5264)	3606 (3775)	11560 (7962)	14254 (8541)
C_{max} (ng/mL)	2971 (2643)	676 (382)	1634 (975)	1468 (1186)
t_{max} (h)	9.00 (8.00-24.0)	23.0 (8.00-24.0)	16.0 (6.00-22.0)	24.0 (8.00-24.0)
t_{lag} (h)	6.00 (6.00-14.0)	4.00 (4.00-14.0)	4.00 (4.00-14.0)	4.00 (4.00-4.00)
$\sum Xu_{0\text{-}24}$ (g)	0.0198 (0.0288)	0.00146 (0.00293)	0.0128 (0.0149)	0.0238 (0.0257)
$\%\sum Xu_{0\text{-}24}$ (%)	0.826 (1.20)	0.0609 (0.122)	0.266 (0.310)	0.495 (0.536)
% Dose Absorbed (%)	9.88 (6.88)	3.56 (3.47)	6.66 (3.99)	6.19 (3.01)

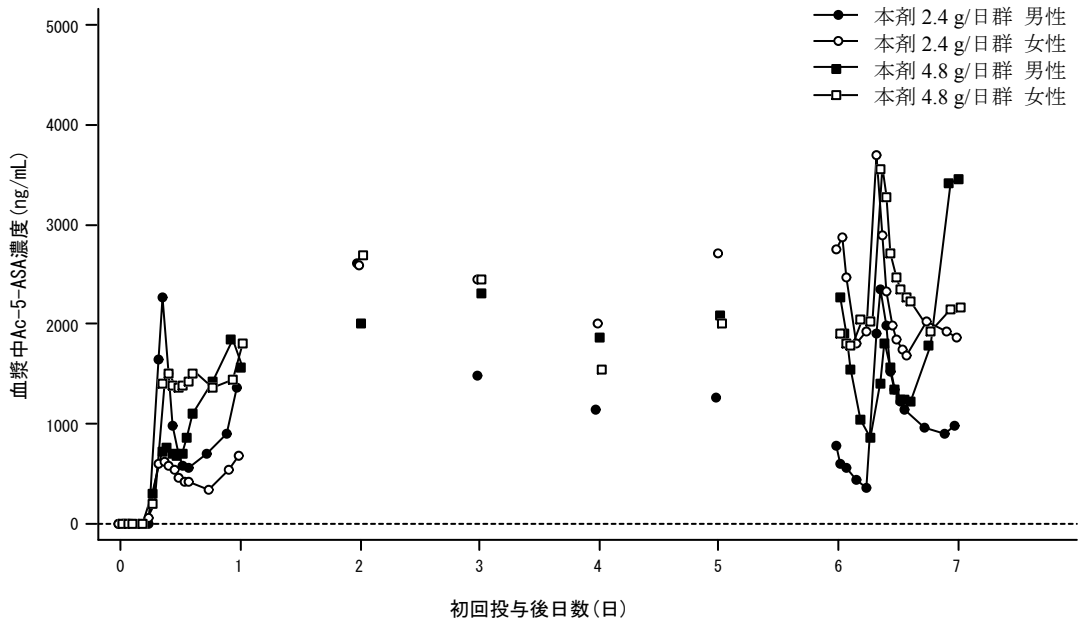
注）t_{max}, t_{lag} は中央値（最小値－最大値）を表示し、その他は平均値（標準偏差）を表示した
Source: 5.3.3.1.1 表 11.4.12

表 2.7.6.5-13　本剤の反復投与最終回投与後における 5-ASA の男女別の薬物動態パラメータ

5-ASA の薬物動態パラメータ	本剤 2.4 g/日群		本剤 4.8 g/日群	
	男性 (n=5)	女性 (n=4)	男性 (n=4)	女性 (n=5)
AUC_{ss} (ng•h/mL)	12714 (11859)	38508 (12168)	28887 (24773)	37314 (13707)
C_{ssmax} (ng/mL)	2692 (3148)	4014 (1091)	4674 (4012)	3540 (1823)
C_{ssmin} (ng/mL)	340 (369)	2416 (1328)	1521 (753)	1297 (769)
t_{max} (h)	10.0 (8.00-23.8)	4.50 (1.00-8.00)	15.5 (0.00-23.8)	8.00 (8.00-22.0)
t_{lag} (h)	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.00)
CL_{sstot}/F (L/h)	448 (388)	67.2 (20.5)	244 (128)	156 (96.5)
R_{obsAUC}	1.57 (1.22)	26.3 (29.0)	3.29 (2.32)	3.92 (2.98)
$R_{obsCmax}$	1.14 (1.09)	7.62 (5.40)	3.22 (2.14)	3.05 (1.21)
$\sum Xu_{ss}$ (g)	0.0693 (0.0948)	0.256 (0.135)	0.196 (0.282)	0.222 (0.118)
$\%\sum Xu_{ss}$ (%)	2.89 (3.95)	10.7 (5.64)	4.09 (5.87)	4.62 (2.46)
CL_R (L/h)	2.76 (3.66)	6.56 (1.88)	4.94 (3.15)	5.36 (2.31)
% Dose Absorbed (%)	16.6 (12.1)	30.1 (14.6)	14.8 (12.9)	15.3 (4.61)

注）t_{max}, t_{lag} は中央値（最小値－最大値）を表示し、その他は平均値（標準偏差）を表示した
Source: 5.3.3.1.1 表 11.4.13

図 2.7.6.5-10　本剤 1 日 1 回 7 日間反復投与後における血漿中 Ac-5-ASA 濃度の男女別の平均値の推移



平均値
本剤 2.4 g/日群：男性 n=5、女性 n=4
本剤 4.8 g/日群：男性 n=4、女性 n=5
注）横軸点線は定量下限（5.00 ng/mL）を表す
Source: 5.3.3.1.1 図 11.4.18

表 2.7.6.5-14　本剤の反復投与初回投与後における Ac-5-ASA の男女別の薬物動態パラメータ

Ac-5-ASA の薬物動態パラメータ	本剤 2.4 g/日群		本剤 4.8 g/日群	
	男性 (n=5)	女性 (n=4)	男性 (n=4)	女性 (n=5)
AUC_{0-24} (ng•h/mL)	16746 (10092)	8337 (9427)	21019 (10890)	25064 (12426)
C_{max} (ng/mL)	3164 (1895)	1081 (808)	2022 (1077)	2157 (1293)
t_{max} (h)	9.00 (9.00-24.0)	23.0 (9.00-24.0)	23.0 (14.0-24.0)	11.0 (9.00-24.0)
t_{lag} (h)	6.00 (4.00-11.0)	4.00 (4.00-13.0)	4.00 (4.00-9.00)	4.00 (4.00-4.00)
$MR_{AUC0-24}$	1.85 (0.467)	2.35 (0.604)	2.13 (0.663)	2.24 (1.17)
MR_{Cmax}	1.24 (0.356)	1.54 (0.324)	1.36 (0.365)	1.79 (0.579)
$\sum Xu_{0-24}$ (g)	0.277 (0.177)	0.107 (0.102)	0.391 (0.226)	0.348 (0.157)
$\%\sum Xu_{0-24}$ (%)	9.06 (5.79)	3.50 (3.35)	6.40 (3.70)	5.70 (2.57)

注）t_{max}, t_{lag} は中央値（最小値－最大値）を表示し、その他は平均値（標準偏差）を表示した
Source: 5.3.3.1.1 表 11.4.17

表 2.7.6.5-15　本剤の反復投与最終回投与後における Ac-5-ASA の男女別の薬物動態パラメータ

Ac-5-ASA の薬物動態パラメータ	本剤 2.4 g/日群		本剤 4.8 g/日群	
	男性 (n=5)	女性 (n=4)	男性 (n=4)	女性 (n=5)
AUC_{ss} (ng•h/mL)	24833 (15170)	51526 (12738)	41523 (22169)	53993 (14317)
C_{ssmax} (ng/mL)	2720 (2548)	4770 (2579)	4830 (3241)	3790 (1357)
C_{ssmin} (ng/mL)	788 (580)	2742 (983)	2273 (1166)	1924 (925)
t_{max} (h)	14.0 (9.00-23.8)	4.50 (1.00-8.00)	4.50 (0.00-23.8)	9.00 (8.00-22.0)
t_{lag} (h)	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.00)
MR_{AUCss}	2.77 (1.11)	1.39 (0.346)	1.71 (0.550)	1.56 (0.413)
MR_{Cssmax}	1.57 (0.773)	1.15 (0.342)	1.18 (0.306)	1.25 (0.479)
R_{obsAUC}	2.00 (1.49)	12.9 (11.5)	2.38 (1.26)	2.61 (1.25)
$R_{obsCmax}$	0.991 (0.748)	5.30 (3.04)	2.55 (1.25)	2.09 (0.742)
$\sum Xu_{ss}$ (g)	0.419 (0.254)	0.593 (0.277)	0.654 (0.431)	0.652 (0.141)
$\%\sum Xu_{ss}$ (%)	13.7 (8.30)	19.4 (9.05)	10.7 (7.05)	10.7 (2.31)
CL_R (L/h)	16.8 (0.994)	11.4 (3.45)	15.2 (1.91)	12.3 (1.29)

注）t_{max}, t_{lag} は中央値（最小値－最大値）を表示し、その他は平均値（標準偏差）を表示した
Source: 5.3.3.1.1 表 11.4.18

2.7.6.5.2.2.6　血漿中薬物動態に対する男女別の食事の影響

本剤 2.4 g および本剤 4.8 g の空腹時単回投与後および食後反復投与初回投与後における 5-ASA の男女別の薬物動態パラメータを表 2.7.6.5-16 および表 2.7.6.5-17 に、Ac-5-ASA の男女別の薬物動態パラメータを表 2.7.6.5-18 および表 2.7.6.5-19 に示した。

本剤 2.4 g および本剤 4.8 g の空腹時単回投与後および食後反復投与初回投与後の血漿中 5-ASA 濃度の平均値の推移は、男性では両投与群共に空腹時と比較して食後で高く、女性では反対に食後と比較して空腹時で高かった。本剤 2.4 g/日群の血漿中濃度の平均値の推移において、男性で食後投与後 8 時間、女性では空腹時投与後 6 時間にそれぞれピークが認められたことを除けば、両投与群の平均値の推移は男女間でおおむね類似していた。

5-ASA の t_{lag} の中央値は、両投与群の男女共に空腹時と比較して食後で大きかった。5-ASA の t_{max} は、食後において男性では早くなる傾向が、女性では遅延する傾向がみられたが、空腹時および食後の 5-ASA の濃度推移は被験者間の変動が大きかった。

食後の 5-ASA の C_{max} および AUC_{0-24} は、男性において空腹時の 1.8～7.7 倍に増加したが、女性では 0.4～0.9 倍と減少し、男女間で異なる傾向が認められた。

本剤 2.4 g および本剤 4.8 g の空腹時単回投与後および食後反復投与初回投与後の血漿中 Ac-5-ASA 濃度の平均値の推移は 5-ASA とおおむね類似しており、両投与群共に男性では食後が、女性では空腹時が高かった。また、本剤 2.4 g/日群の血漿中濃度の平均値の推移は、男性では食後投与後 9 時間、女性では空腹時投与後 6 時間にそれぞれピークが認められたが、それ以外は両投与群の平均値の推移は男女間でおおむね類似していた。

Ac-5-ASA の t_{lag} の中央値は、両投与群の男女共に食後で大きかった。Ac-5-ASA の t_{max} の中央値は、本剤 2.4 g/日群の男性では食後で早く、女性では食後に遅延する傾向が認められたが、本剤 4.8 g/日群では男女共に空腹時および食後でほぼ同様であった。

両投与群の Ac-5-ASA の C_{max} および AUC_{0-24} は共に、男性では食後が空腹時の 1.2～3.3 倍に増加したが、女性では 0.5～0.8 倍と減少した。

MR_{Cmax} および $MR_{AUC0-24}$ は共に、男性では食後に減少する傾向が認められたが、女性では空腹時と食後でほぼ同様であった。

5-ASA の$\%\sum Xu_{0-24}$ は男女間で異なる傾向が認められたものの、男女共に 1%未満であった。Ac-5-ASA の$\%\sum Xu_{0-24}$ は、両投与群共に男性では食後で増加し、女性では減少する傾向が認められた。

% Dose Absorbed は、男性において空腹時と比較して食後において高かったが、女性では食後において低かった。

表 2.7.6.5-16　本剤の空腹時単回投与後および食後反復投与初回投与後における 5-ASA の男女別の薬物動態パラメータ（本剤 2.4 g/日群）

5-ASA の薬物動態パラメータ	本剤 2.4 g/日群			
	空腹時（単回投与）		食後（反復投与初回投与）	
	男性 (n=5)	女性 (n=5)	男性 (n=5)	女性 (n=4)
AUC_{0-24} (ng•h/mL)	3706 (4370)	10117 (7490)	9289 (5264)	3606 (3775)
C_{max} [1)] (ng/mL)	384 (377)	1223 (1226)	2971 (2643)	676 (382)
t_{max} [1)] (h)	12.0 (6.00-24.0)	13.0 (6.00-24.0)	9.00 (8.00-24.0)	23.0 (8.00-24.0)
t_{lag} (h)	2.00 (2.00-4.00)	2.00 (2.00-4.00)	6.00 (6.00-14.0)	4.00 (4.00-14.0)
$\sum Xu_{0-24}$ (g)	0.00 (0.00)	0.0176 (0.0259)	0.0198 (0.0288)	0.00146 (0.00293)
$\%\sum Xu_{0-24}$ (%)	0.00 (0.00)	0.732 (1.08)	0.826 (1.20)	0.0609 (0.122)
% Dose Absorbed [1)] (%)	6.41 (6.36)	11.0 (7.70)	9.88 (6.88)	3.56 (3.47)

注）t_{max}, t_{lag} は中央値（最小値－最大値）を表示し、その他は平均値（標準偏差）を表示した

1) 空腹時（単回投与）については 24 時間までの C_{max}（C_{max24}）、t_{max}（t_{max24}）、% Dose Absorbed（% Dose $Absorbed_{24}$）を表示した

Source: 5.3.3.1.1 表 11.4.14

表 2.7.6.5-17　本剤の空腹時単回投与後および食後反復投与初回投与後における 5-ASA の男女別の薬物動態パラメータ（本剤 4.8 g/日群）

5-ASA の薬物動態パラメータ	本剤 4.8 g/日群			
	空腹時（単回投与）		食後（反復投与初回投与）	
	男性 (n=5)	女性 (n=5)	男性 (n=4)	女性 (n=5)
AUC_{0-24} (ng•h/mL)	6480 (3546)	18269 (9969)	11560 (7962)	14254 (8541)
C_{max} [1)] (ng/mL)	896 (688)	1546 (669)	1634 (975)	1468 (1186)
t_{max} [1)] (h)	24.0 (6.00-24.0)	14.0 (9.00-24.0)	16.0 (6.00-22.0)	24.0 (8.00-24.0)
t_{lag} (h)	2.00 (2.00-4.00)	2.00 (1.00-4.00)	4.00 (4.00-14.0)	4.00 (4.00-4.00)
$\sum Xu_{0-24}$ (g)	0.00382 (0.00854)	0.0225 (0.0254)	0.0128 (0.0149)	0.0238 (0.0257)
$\%\sum Xu_{0-24}$ (%)	0.0796 (0.178)	0.469 (0.528)	0.266 (0.310)	0.495 (0.536)
% Dose Absorbed [1)] (%)	4.57 (2.91)	8.73 (4.19)	6.66 (3.99)	6.19 (3.01)

注）t_{max}, t_{lag} は中央値（最小値－最大値）を表示し、その他は平均値（標準偏差）を表示した

1) 空腹時（単回投与）については 24 時間までの C_{max}（C_{max24}）、t_{max}（t_{max24}）、% Dose Absorbed（% Dose $Absorbed_{24}$）を表示した

Source: 5.3.3.1.1 表 11.4.15

表 2.7.6.5-18　本剤の空腹時単回投与後および食後反復投与初回投与後における Ac-5-ASA の男女別の薬物動態パラメータ（本剤 2.4 g/日群）

Ac-5-ASA の薬物動態パラメータ	本剤 2.4 g/日群			
	空腹時（単回投与）		食後（反復投与初回投与）	
	男性 (n=5)	女性 (n=5)	男性 (n=5)	女性 (n=4)
AUC_{0-24} (ng•h/mL)	10934 (9849)	18125 (10240)	16746 (10092)	8337 (9427)
C_{max} [1)] (ng/mL)	952 (722)	1521 (859)	3164 (1895)	1081 (808)
t_{max} [1)] (h)	24.0 (6.00-24.0)	14.0 (6.00-24.0)	9.00 (9.00-24.0)	23.0 (9.00-24.0)
t_{lag} (h)	2.00 (2.00-4.00)	2.00 (1.00-4.00)	6.00 (4.00-11.0)	4.00 (4.00-13.0)
$MR_{AUC0-24}$	5.08 (3.89)	2.16 (0.656)	1.85 (0.467)	2.35 (0.604)
MR_{Cmax} [1)]	3.01 (0.795)	1.76 (0.747)	1.24 (0.356)	1.54 (0.324)
$\sum Xu_{0-24}$ (g)	0.196 (0.194)	0.315 (0.210)	0.277 (0.177)	0.107 (0.102)
$\%\sum Xu_{0-24}$ (%)	6.41 (6.36)	10.3 (6.87)	9.06 (5.79)	3.50 (3.35)

注）t_{max}, t_{lag} は中央値（最小値－最大値）を表示し、その他は平均値（標準偏差）を表示した

1) 空腹時（単回投与）については 24 時間までの C_{max}（C_{max24}）、t_{max}（t_{max24}）、MR_{Cmax}（MR_{Cmax24}）を表示した

Source: 5.3.3.1.1 表 11.4.19

表 2.7.6.5-19　本剤の空腹時単回投与後および食後反復投与初回投与後における Ac-5-ASA の男女別の薬物動態パラメータ（本剤 4.8 g/日群）

Ac-5-ASA の薬物動態パラメータ	本剤 4.8 g/日群			
	空腹時（単回投与）		食後（反復投与初回投与）	
	男性 (n=5)	女性 (n=5)	男性 (n=4)	女性 (n=5)
AUC_{0-24} (ng•h/mL)	16966 (7494)	33472 (15002)	21019 (10890)	25064 (12426)
C_{max} [1)] (ng/mL)	1656 (803)	2623 (867)	2022 (1077)	2157 (1293)
t_{max} [1)] (h)	24.0 (6.00-24.0)	14.0 (9.00-24.0)	23.0 (14.0-24.0)	11.0 (9.00-24.0)
t_{lag} (h)	2.00 (2.00-2.00)	2.00 (1.00-4.00)	4.00 (4.00-9.00)	4.00 (4.00-4.00)
$MR_{AUC0-24}$	2.82 (0.548)	1.96 (0.364)	2.13 (0.663)	2.24 (1.17)
MR_{Cmax} [1)]	2.29 (0.740)	1.77 (0.293)	1.36 (0.365)	1.79 (0.579)
$\sum Xu_{0-24}$ (g)	0.275 (0.170)	0.505 (0.230)	0.391 (0.226)	0.348 (0.157)
$\%\sum Xu_{0-24}$ (%)	4.50 (2.77)	8.26 (3.75)	6.40 (3.70)	5.70 (2.57)

注）t_{max}, t_{lag} は中央値（最小値－最大値）を表示し、その他は平均値（標準偏差）を表示した

1) 空腹時（単回投与）については 24 時間までの C_{max}（C_{max24}）、t_{max}（t_{max24}）、MR_{Cmax}（MR_{Cmax24}）を表示した

Source: 5.3.3.1.1 表 11.4.20

2.7.6.5.2.2.7　大腸粘膜中薬物濃度

本剤 2.4 g および本剤 4.8 g の 1 日 1 回 7 日間反復投与最終回投与後における S 状結腸および直腸粘膜中の 5-ASA 濃度の要約を表 2.7.6.5-20 に、Ac-5-ASA 濃度の要約を表 2.7.6.5-21 に示した。被験者毎の S 状結腸および直腸粘膜中の 5-ASA 濃度、Ac-5-ASA 濃度は付録（表 2.7.6.5-28 および表 2.7.6.5-29）に示した。また、粘膜採取時点（反復投与最終回投与後 24 時間）における血漿中 5-ASA 濃度と、S 状結腸および直腸粘膜中 5-ASA 濃度の関係を図 2.7.6.5-11 および図 2.7.6.5-12 に、血漿中 Ac-5-ASA 濃度と、S 状結腸および直腸粘膜中 Ac-5-ASA 濃度の関係を図 2.7.6.5-13 および図 2.7.6.5-14 に示した。S 状結腸および直腸粘膜中薬物濃度は、各被験者のそれぞれの部位から 3 箇所ずつ粘膜を採取し、3 濃度の算術平均値を各被験者の S 状結腸および直腸粘膜中薬物濃度とし、要約統計量を算出した。定量下限（0.100 ng/mg）未満の値は 0.000 とした。

定常状態における S 状結腸粘膜中 5-ASA 濃度は、本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群において、それぞれ 2.93 ± 6.15 ng/mg および 1.64 ± 2.89 ng/mg であり、直腸粘膜中 5-ASA 濃度はそれぞれ 11.5 ± 25.5 ng/mg および 6.61 ± 13.2 ng/mg で、両投与群共に直腸粘膜における 5-ASA 濃度が S 状結腸粘膜よりも高かった。また、S 状結腸および直腸共に、投与量依存的な粘膜中 5-ASA 濃度の増加は認められなかった。

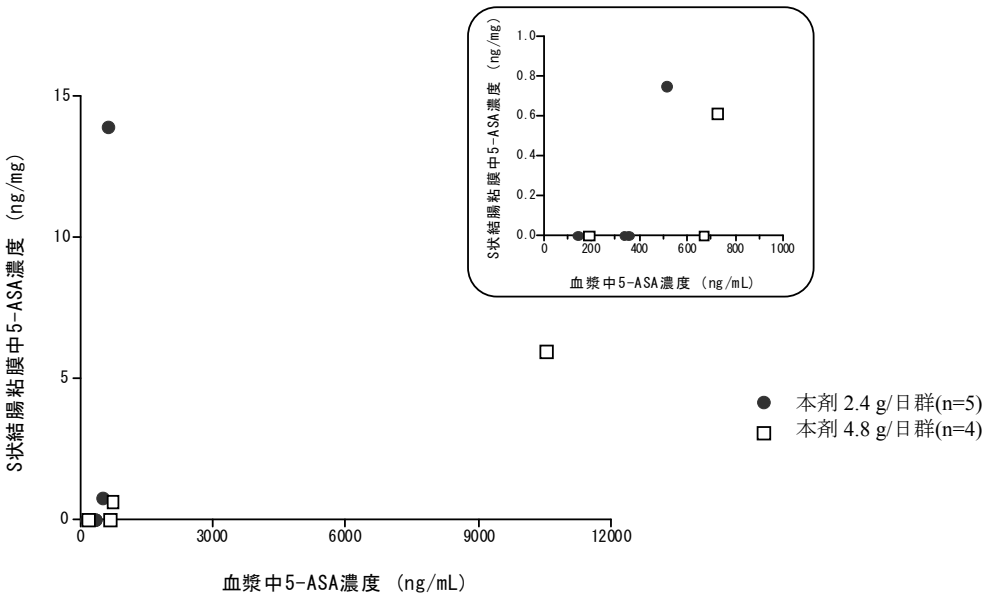
なお、S 状結腸粘膜中の 5-ASA 濃度は、本剤 2.4 g/日群の 3 例および本剤 4.8 g/日群の 2 例において定量下限未満であり、直腸粘膜中では本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群共に 2 例ずつの被験者が定量下限未満であった。また、粘膜採取時点（反復投与最終回投与後 24 時間）における血漿中 5-ASA 濃度と、S 状結腸および直腸粘膜中 5-ASA 濃度との明確な関連性は認められなかった。

表 2.7.6.5-20　本剤の反復投与最終回投与後における大腸粘膜中 5-ASA 濃度

性別	部位	投与群	大腸粘膜中 5-ASA 濃度 (ng/mg)						
			例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	定量下限 1)未満の例数
男性	S 状結腸	本剤 2.4 g/日群	5	2.93	6.15	0.00	0.00	13.9	3
		本剤 4.8 g/日群	4	1.64	2.89	0.00	0.305	5.96	2
	直腸	本剤 2.4 g/日群	5	11.5	25.5	0.00	0.0383	57.1	2
		本剤 4.8 g/日群	4	6.61	13.2	0.00	0.0192	26.4	2

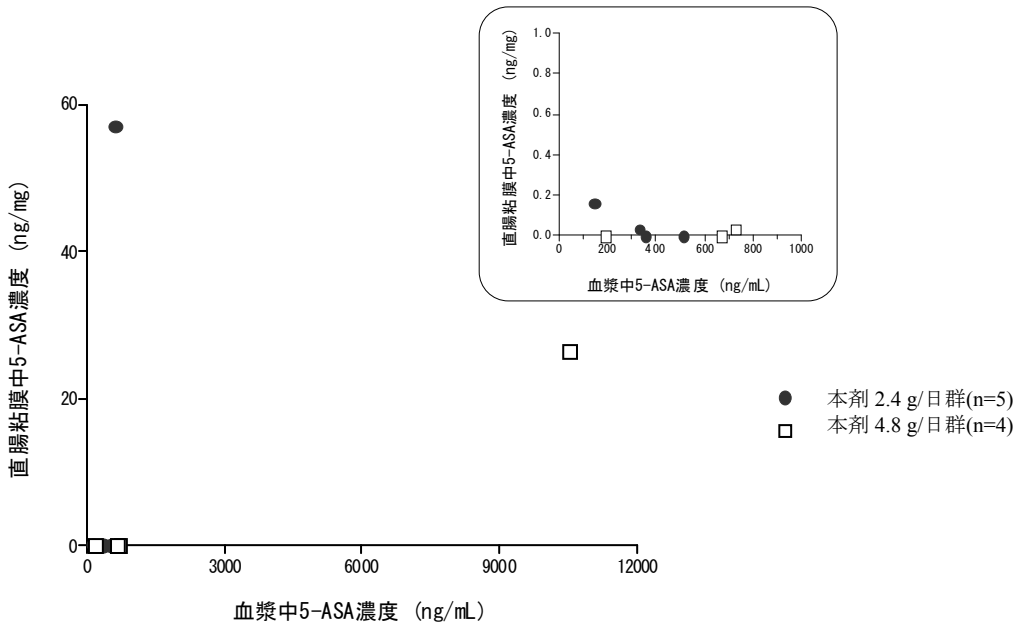
1)　定量下限値は 0.100 ng/mg
Source: 5.3.3.1.1 表 11.4.21

図 2.7.6.5-11　反復投与最終回投与後 24 時間における血漿中 5-ASA 濃度に対する S 状結腸粘膜中 5-ASA 濃度



注）右上図は血漿中濃度 1000 ng/mL、粘膜中濃度 1.0 ng/mg までの拡大図
Source: 5.3.3.1.1 図 14.2.37

図 2.7.6.5-12　反復投与最終回投与後 24 時間における血漿中 5-ASA 濃度に対する直腸粘膜中 5-ASA 濃度



注）右上図は血漿中濃度 1000 ng/mL、粘膜中濃度 1.0 ng/mg までの拡大図
Source: 5.3.3.1.1 図 14.2.38

定常状態における S 状結腸粘膜中 Ac-5-ASA 濃度は、本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群において、それぞれ 2.28 ± 2.42 ng/mg および 2.56 ± 2.78 ng/mg であり、直腸粘膜中 Ac-5-ASA 濃度は、それぞれ 2.51 ± 4.22 ng/mg および 2.57 ± 3.99 ng/mg であった。S 状結腸および直腸粘膜中 Ac-5-ASA 濃度はほぼ同様であり、共に投与量依存的な増加は認められなかった。

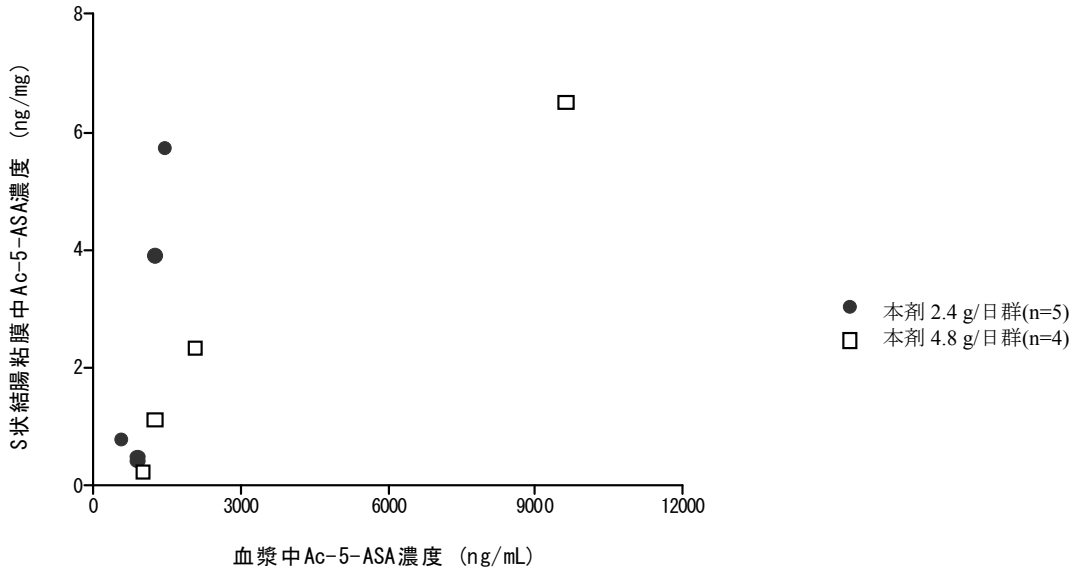
なお、大腸粘膜中 Ac-5-ASA 濃度は、S 状結腸および直腸共に全被験者において定量可能であった。また、粘膜採取時点（反復投与最終回投与後 24 時間）における血漿中 Ac-5-ASA 濃度と、S 状結腸および直腸粘膜中 Ac-5-ASA 濃度との明確な関連性は認められなかった。

表 2.7.6.5-21　本剤の反復投与最終回投与後における大腸粘膜中 Ac-5-ASA 濃度

性別	部位	投与群	大腸粘膜中 Ac-5-ASA 濃度 (ng/mg)						
			例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	定量下限 [1]未満の例数
男性	S 状結腸	本剤 2.4 g/日群	5	2.28	2.42	0.421	0.796	5.74	0
		本剤 4.8 g/日群	4	2.56	2.78	0.238	1.74	6.52	0
	直腸	本剤 2.4 g/日群	5	2.51	4.22	0.395	0.590	10.1	0
		本剤 4.8 g/日群	4	2.57	3.99	0.286	0.728	8.54	0

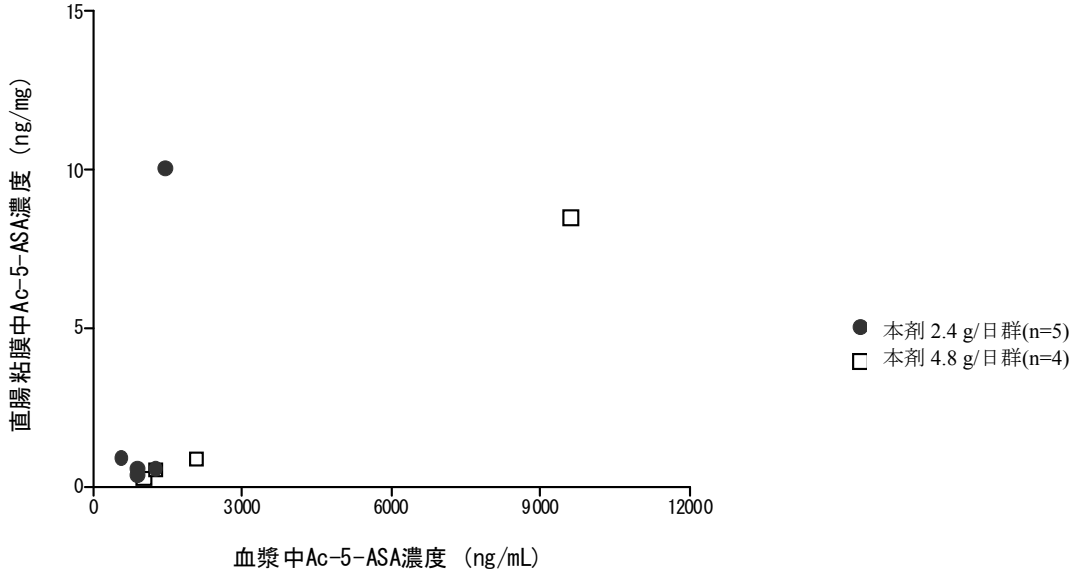
1)　定量下限値は 0.100 ng/mg
Source: 5.3.3.1.1 表 11.4.22

図 2.7.6.5-13 反復投与最終回投与後 24 時間における血漿中 Ac-5-ASA 濃度に対する S 状結腸粘膜中 Ac-5-ASA 濃度



Source: 5.3.3.1.1 図 14.2.39

図 2.7.6.5-14 反復投与最終回投与後 24 時間における血漿中 Ac-5-ASA 濃度に対する 直腸粘膜中 Ac-5-ASA 濃度



Source: 5.3.3.1.1 図 14.2.40

2.7.6.5.2.3 安全性

2.7.6.5.2.3.1 治験薬の曝露量

本剤 2.4 g/日群の 10 例全例が本剤を単回投与された。このうち 1 例が反復投与開始前に中止したため、9 例が本剤を 1 日 1 回 7 日間反復投与された。

本剤 4.8 g/日群の 10 例全例が本剤を単回投与された。このうち 1 例が反復投与開始前に中止したため、9 例が本剤を 1 日 1 回 7 日間反復投与された。

プラセボ群の 10 例全例が本剤のプラセボ錠のみを単回投与された。これらの 10 例全例がプラセボ錠のみを 1 日 1 回 7 日間反復投与された。

2.7.6.5.2.3.2 有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.5-22 に示した。

第 I 期治験薬投与後から事後検査終了までに発現した有害事象は、56.7%（17/30 例）に 36件認められた。投与群別の有害事象は、本剤 2.4 g/日群では 40.0%（4/10 例）に 6 件、本剤 4.8 g/日群では 50.0%（5/10 例）に 11 件、プラセボ群では 80.0%（8/10 例）に 19 件認められた。有害事象の発現はプラセボ群が最も多く、本剤 2.4 g/日群と本剤 4.8 g/日群では発現例数、件数および発現率に明確な差は認められなかった。

死亡を含む重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、肝機能検査異常が本剤 4.8 g/日群の 1 例に 1 件発現し、治験責任医師によって治験薬との因果関係を「明らかに関連あり」と判断された。当該有害事象の程度は軽度であり、特に治療することなく消失した。

その他の有害事象は、いずれも軽度であり、無処置で消失または回復した。

副作用は、40.0%（12/30 例）に 27 件認められた。本剤 2.4 g/日群では 20.0%（2/10 例）に 4 件認められ、下痢、腹部膨満、便秘および ALT 増加がそれぞれ 1 例に 1 件ずつであった。本剤 4.8 g/日群では 50.0%（5/10 例）に 9 件認められ、下痢が 3 例に 4 件、腹部膨満、腹部不快感、血中アミラーゼ増加、好酸球数増加および肝機能検査異常がそれぞれ 1 例に 1 件ずつであった。プラセボ群では 50.0%（5/10 例）に 14 件認められ、下痢が 3 例に 6 件、腹部膨満、便秘、腹痛、下腹部痛、鼓腸、消化管運動過剰、頭痛および起立性低血圧がそれぞれ 1 例に 1 件ずつであった。

表 2.7.6.5-22 有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	本剤 2.4 g/日群 (N=10)	本剤 4.8 g/日群 (N=10)	プラセボ群 (N=10)
被験者数（%）			
すべての有害事象	4 (40.0)	5 (50.0)	8 (80.0)
重篤な有害事象	0	0	0
治験中止に至った有害事象	0	1 (10.0)	0
副作用	2 (20.0)	5 (50.0)	5 (50.0)
軽度の有害事象	4 (40.0)	5 (50.0)	8 (80.0)
中等度の有害事象	0	0	0
重度の有害事象	0	0	0

Source: 5.3.3.1.1 12.2.1 項より作成

2.7.6.5.2.3.3 比較的よくみられる有害事象

第 I 期治験薬投与後から事後検査終了までに発現したすべての有害事象を表 2.7.6.5-23 に、投与期ごとの有害事象の発現例数および件数を表 2.7.6.5-24 に示した。また、因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表を付録（表 2.7.6.5-26）に示した。

発現率が 5%以上の有害事象は、下痢 23.3%（7/30 例）、腹部膨満 10.0%（3/30 例）、便秘 6.7%（2/30 例）およびアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 6.7%（2/30 例）であった。器官別大分類で発現例数、件数および発現率が最も高かった有害事象は胃腸障害で 33.3%（10/30 例）に 22 件、次いで臨床検査が 13.3%（4/30 例）に 5 件、神経系障害が 10.0%（3/30例）に 4 件認められた。投与群別で 2 例以上に発現した有害事象は下痢で、本剤 4.8 g/日群で 3例、プラセボ群で 3 例に発現した。

単回投与期に発現した有害事象は 36.7%（11/30 例）に 17 件認められた。投与群別では、本剤 2.4 g/日群では 10.0%（1/10 例）に 1 件（血管穿刺部位疼痛）、本剤 4.8 g/日群では 30.0%（3/10 例）に 5 件（下痢、血中アミラーゼ増加、好酸球数増加、肝機能検査異常および四肢痛が各 1 件）、プラセボ群では 70.0%（7/10 例）に 11 件（下痢が 3 件、腹部膨満、腹痛、鼓腸、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、頭痛、傾眠、睡眠の質低下および起立性低血圧が各 1 件）認められた。単回投与期に発現した有害事象はプラセボ群が最も多く、本剤 2.4 g/日群よりも本剤 4.8 g/日群に多く認められた。単回投与期で最も頻度の高かった下痢は、13.3%（4/30 例）に認められ、プラセボ群が 3 例、本剤 4.8 g/日群が 1 例であり、本剤 2.4 g/日群には認められなかった。

反復投与期に発現した有害事象は、39.3%（11/28 例）に 19 件認められた。投与群別では、本剤 2.4 g/日群では 33.3%（3/9 例）に 5 件（下痢、腹部膨満、便秘、血便排泄およびアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が各 1 件）、本剤 4.8 g/日群では 33.3%（3/9 例）に 6 件（下痢が 3 件、腹部膨満、腹部不快感および浮動性めまいが各 1 件）、プラセボ群では 50.0%（5/10例）に 8 件（下痢が 3 件、便秘、下腹部痛、消化管運動過剰、血管穿刺部位知覚異常および初期不眠症が各 1 件）認められた。反復投与期に発現した有害事象はプラセボ群が最も多く、本剤 2.4 g/日群と本剤 4.8 g/日群の発現率は同程度であった。反復投与期で最も頻度が高かった下痢は 21.4%（6/28 例）に認められ、本剤 4.8 g/日群に 3 例、プラセボ群に 2 例、本剤 2.4 g/日群に 1 例認められた。

単回投与期と反復投与期の比較では、本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群において単回投与期と比較して反復投与期の胃腸障害の発現例数、件数および発現率が高い傾向にあった。ただし、プラセボ群では、いずれの投与期でも本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群の反復投与期と同程度の胃腸障害が発現していた。

表 2.7.6.5-23 第 I 期治験薬投与後から事後検査終了までの有害事象発現率
（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	本剤 2.4 g/日群 (N=10)	本剤 4.8 g/日群 (N=10)	プラセボ群 (N=10)	全体 (N=30)
有害事象発現例数	4 (40.0)	5 (50.0)	8 (80.0)	17 (56.7)
胃腸障害	3 (30.0)	3 (30.0)	4 (40.0)	10 (33.3)
下痢	1 (10.0)	3 (30.0)	3 (30.0)	7 (23.3)
腹部膨満	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	3 (10.0)
便秘	1 (10.0)	0	1 (10.0)	2 (6.7)
腹部不快感	0	1 (10.0)	0	1 (3.3)
腹痛	0	0	1 (10.0)	1 (3.3)
下腹部痛	0	0	1 (10.0)	1 (3.3)
鼓腸	0	0	1 (10.0)	1 (3.3)
血便排泄	1 (10.0)	0	0	1 (3.3)
消化管運動過剰	0	0	1 (10.0)	1 (3.3)
臨床検査	1 (10.0)	2 (20.0)	1 (10.0)	4 (13.3)
アラニン･アミノトランスフェラーゼ増加	1 (10.0)	0	1 (10.0)	2 (6.7)
血中アミラーゼ増加	0	1 (10.0)	0	1 (3.3)
好酸球数増加	0	1 (10.0)	0	1 (3.3)
肝機能検査異常	0	1 (10.0)	0	1 (3.3)
神経系障害	0	1 (10.0)	2 (20.0)	3 (10.0)
浮動性めまい	0	1 (10.0)	0	1 (3.3)
頭痛	0	0	1 (10.0)	1 (3.3)
傾眠	0	0	1 (10.0)	1 (3.3)
睡眠の質低下	0	0	1 (10.0)	1 (3.3)
全身障害および投与局所様態	1 (10.0)	0	1 (10.0)	2 (6.7)
血管穿刺部位疼痛	1 (10.0)	0	0	1 (3.3)
血管穿刺部位知覚異常	0	0	1 (10.0)	1 (3.3)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (10.0)	0	1 (3.3)
四肢痛	0	1 (10.0)	0	1 (3.3)
精神障害	0	0	1 (10.0)	1 (3.3)
初期不眠症	0	0	1 (10.0)	1 (3.3)
血管障害	0	0	1 (10.0)	1 (3.3)
起立性低血圧	0	0	1 (10.0)	1 (3.3)

各有害事象は MedDRA/J ver.13.0 の基本語を用いて読み替えた後、器官別大分類用語で分類した
Source: 5.3.3.1.1 表 12.2.1

表 2.7.6.5-24　投与期ごとの有害事象の発現例数および件数

有害事象発現状況	単回投与			反復投与			単回投与および反復投与		
	本剤 2.4 g/日群	本剤 4.8 g/日群	プラセボ群	本剤 2.4 g/日群	本剤 4.8 g/日群	プラセボ群	本剤 2.4 g/日群	本剤 4.8 g/日群	プラセボ群
解析対象	10	10	10	9	9	10	10	10	10
例数	1	3	7	3	3	5	4	5	8
発現率（%）	10.0	30.0	70.0	33.3	33.3	50.0	40.0	50.0	80.0
件数	1	5	11	5	6	8	6	11	19

注）反復投与の発現率は第 II 期に少なくとも 1 回は治験薬を投与された被験者数を分母として算出した
Source: 5.3.3.1.1 表 12.2.7

2.7.6.5.2.3.4　因果関係が否定できない有害事象

治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）を表 2.7.6.5-25 に示した。また、因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表を付録（表 2.7.6.5-26）に示した。

第 I 期治験薬投与後から事後検査終了までに発現した副作用は 40.0%（12/30 例）に 27 件認められた。発現率が 5%以上の副作用は、下痢 23.3%（7/30 例）、腹部膨満 10.0%（3/30 例）および便秘 6.7%（2/30 例）であった。器官別大分類で発現例数、件数および発現率が最も高かった副作用は、胃腸障害が 30.0%（9/30 例）に 21 件、次いで臨床検査が 10.0%（3/30 例）に 4 件であった。第 I 期治験薬投与後から事後検査終了までに発現した副作用は、本剤 2.4 g/日群より本剤 4.8 g/日群の方が多かったが、本剤 4.8 g/日群とプラセボ群の発現率は同程度であった。

単回投与期に発現した副作用は、26.7%（8/30 例）に 12 件認められた。投与群別では、本剤 4.8 g/日群では 30.0%（3/10 例）に 4 件（下痢、血中アミラーゼ増加、好酸球数増加および肝機能検査異常が各 1 件）、プラセボ群では 50.0%（5/10 例）に 8 件（下痢が 3 件、腹部膨満、腹痛、鼓腸、頭痛および起立性低血圧が各 1 件）認められた。本剤 2.4 g/日群には認められなかった。単回投与期に発現した副作用は、プラセボ群が最も多かった。

反復投与期に発現した副作用は 28.6%（8/28 例）に 15 件認められた。投与群別では、本剤 2.4 g/日群では 22.2%（2/9 例）に 4 件（下痢、腹部膨満、便秘およびアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が各 1 件）、本剤 4.8 g/日群では 33.3%（3/9 例）に 5 件（下痢が 3件、腹部膨満および腹部不快感が各 1件）、プラセボ群では 30.0%（3/10 例）に 6 件（下痢が 3 件、便秘、下腹部痛および消化管運動過剰が各 1 件）認められた。反復投与期に発現した副作用は、投与群間で明確な差はみられなかった。

単回投与期と反復投与期の比較では、全体での副作用の発現例数、件数および発現率に明確な差は認められなかったが、本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群の反復投与期に胃腸障害の発現例数、件数および発現率が高い傾向にあった。ただし、プラセボ群では、いずれの投与期でも、両投与群の反復投与期と同程度の胃腸障害が発現した。

表 2.7.6.5-25 第 I 期治験薬投与後から事後検査終了までの副作用発現率
（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	本剤 2.4 g/日群 (N=10)	本剤 4.8 g/日群 (N=10)	プラセボ群 (N=10)	全体 (N=30)
副作用発現例数	2 (20.0)	5 (50.0)	5 (50.0)	12 (40.0)
胃腸障害	2 (20.0)	3 (30.0)	4 (40.0)	9 (30.0)
下痢	1 (10.0)	3 (30.0)	3 (30.0)	7 (23.3)
腹部膨満	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	3 (10.0)
便秘	1 (10.0)	0	1 (10.0)	2 (6.7)
腹部不快感	0	1 (10.0)	0	1 (3.3)
腹痛	0	0	1 (10.0)	1 (3.3)
下腹部痛	0	0	1 (10.0)	1 (3.3)
鼓腸	0	0	1 (10.0)	1 (3.3)
消化管運動過剰	0	0	1 (10.0)	1 (3.3)
臨床検査	1 (10.0)	2 (20.0)	0	3 (10.0)
アラニン･アミノトランスフェラーゼ増加	1 (10.0)	0	0	1 (3.3)
血中アミラーゼ増加	0	1 (10.0)	0	1 (3.3)
好酸球数増加	0	1 (10.0)	0	1 (3.3)
肝機能検査異常	0	1 (10.0)	0	1 (3.3)
神経系障害	0	0	1 (10.0)	1 (3.3)
頭痛	0	0	1 (10.0)	1 (3.3)
血管障害	0	0	1 (10.0)	1 (3.3)
起立性低血圧	0	0	1 (10.0)	1 (3.3)

各有害事象は MedDRA/J ver.13.0 の基本語を用いて読み替えた後、器官別大分類用語で分類した
Source: 5.3.3.1.1 表 12.2.4

2.7.6.5.2.3.5 重症度別の有害事象

すべての有害事象の程度は軽度であり、治験中止のもの以外は無処置で消失または回復した。また、治験を中止した 1 例も有害事象は特に治療することなく消失した。

2.7.6.5.2.3.6 死亡、その他の重篤な有害事象

死亡、その他の重篤な有害事象は発現しなかった。

2.7.6.5.2.3.7 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象一覧表を付録（表 2.7.6.5-27）に示した。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、肝機能検査異常が 1 例（被験者識別コード 101、本剤 4.8 g/日群）に 1 件認められた。

単回投与前日（AST が 23 U/L、ALT が 24 U/L）および単回投与後 1 日（AST が 20 U/L、ALT が 24 U/L）の臨床検査値は共に基準内値であったが、反復投与前日（単回投与後 11 日）の臨床検査は AST（58 U/L）および ALT（144 U/L）共に上昇していた。また、本被験者には肝機能検査異常の発現以前に有害事象として好酸球数増加が発現していた。その他の肝機能

検査値（総蛋白、アルブミン、Al-P、γ-GTP および総ビリルビン）および白血球数は単回投与前日から反復投与前日まですべて基準内値であった。

治験責任医師は当該事象について、治験薬との因果関係を「明らかに関連あり」と判断した。

有害事象の程度は、好酸球数増加、肝機能検査異常共に軽度であり、好酸球数増加は発現日から 24 日後に、肝機能検査異常は発現日から 42 日後に特に治療することなく消失した。

なお、この被験者の第 I 期（単回投与）の 5-ASA の全身曝露量は、C_{max} が 1269 ng/mL、AUC_{0-t} が 30322 ng•h/mL であり、本剤 4.8 g/日群の平均値（C_{max} 1591 ng/mL、AUC_{0-t} 32031 ng•h/mL）と比較して高い方ではなかった。

2.7.6.5.2.3.8 臨床検査値、バイタルサイン、身体所見、心電図

臨床検査値の異常変動に関して、単回投与期の投与前日検査値と比較して、平均値および中央値に差が認められた検査項目が散見されたが、臨床的に問題となるような変化を示した検査項目はなかった。

単回投与期の投与前日検査の基準内値から、単回投与期の投与後 1 日の検査と反復投与期の投与終了後 1 日の検査のいずれかで、基準値下限未満に 5 例以上または基準値上限超に 5 例以上変動した一般臨床検査項目は総ビリルビンのみで、単回投与期に 9 例、反復投与期に 8 例に発現した。治験責任医師はいずれも有害事象に該当しないと判断した。

有害事象に該当すると判断された臨床検査値異常は、ALT 増加が 3 例に 3 件、AST 増加、血中アミラーゼ増加および好酸球数増加がそれぞれ 1 例に 1 件ずつであった。そのうち、ALT 増加、AST 増加および好酸球数増加の各 1 件は被験者識別コード 101 に発現した肝機能検査異常に伴う有害事象であった（「2.7.6.5.2.3.7 中止に至った有害事象」参照）。

ALT 増加の 2 件のうち、1 件はプラセボ群の単回投与期に認められた。もう 1 件は本剤 2.4 g/日群の反復投与期に認められた。なお、上記の 2 例には好酸球の増加は認められなかった。

血中アミラーゼ増加は、本剤 4.8 g/日群の単回投与期に認められた。

上記の検査値異常は、いずれも軽度であり無処置で消失または回復した。

バイタルサインの変化に関して、単回投与期にプラセボ群の 1 例で血圧低下が認められ、治験責任（分担）医師によって有害事象（起立性低血圧）に該当すると判断されたが、発現日と同日に無処置で回復が確認された。その他に、治験責任（分担）医師によって有害事象と判断されたバイタルサインはなかった。

心電図異常に関して、単回投与期の投与後 1 日の検査で、QTc（B）間隔（Bazett の補正）の変化量が 30 msec 超を示した被験者が 1 例（本剤 2.4 g/日群：35 msec）認められたが、有害事象と判断されなかった。各測定時点で QTc（F）間隔（Fridericia の補正）が 450 msec 超、または変化量が 30 msec 超を示した被験者はいなかった。心電図所見には、治験責任（分担）医師によって有害事象と判断された異常所見はなかった。

自覚症状および他覚所見について、治験責任（分担）医師によって異常と判断された場合には、いずれも有害事象と判断されたため、「有害事象」の項にその内容を記載した。

2.7.6.5.3 結論

- 単回投与後における血漿中 5-ASA 濃度の推移は、本剤 2.4 g/日群ではおおむね三峰性、本剤 4.8 g/日群ではおおむね二峰性を示した。両投与群において t_{lag} の中央値は 2.00 時間で、t_{max} の中央値は両投与群においてそれぞれ 25.0 時間および 26.0 時間であった。
- 単回投与後における 5-ASA の C_{max} および AUC_{0-t} は、投与量に応じた増加を示した。Ac-5-ASA については、5-ASA と比較して高い濃度推移が認められたものの、5-ASA とおおむね類似の推移を示し、両投与群において 5-ASA の薬物動態パラメータと同様の傾向を示した。
- 単回投与後における本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群における% Dose Absorbed はそれぞれ 22.7%および 17.1%であり、投与群間においてほぼ同じであった。
- 本剤反復投与の最終投与後の血漿中 5-ASA 濃度の推移は、本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群においておおむね類似していた。また、両投与群共に、半数以上の被験者において、反復投与開始後 48 時間までに定常状態に達していた。すべての被験者において、見かけ上 t_{lag} が認められなかった。t_{max} の中央値は投与群間でほぼ同じであった。
- 定常状態における 5-ASA の C_{ssmax} および AUC_{ss} については、投与量に応じた増加が認められなかった。
- 蓄積性を評価するために $R_{obsCmax}$ および R_{obsAUC} を算出したが、単回投与において投与後 24 時間以降に 5-ASA の C_{max} を示す被験者が存在したことから、反復投与初回投与においても投与後 24 時間以降に C_{max} を示す被験者が存在するものと推測され、蓄積性を明確にすることが困難であると考えられた。
- 定常状態における% Dose Absorbed は、15.1～22.6%であり、単回投与後とほぼ同じであった。
- 本剤空腹時単回投与後および食後反復投与初回投与後における、5-ASA および Ac-5-ASA の薬物動態パラメータに対する食事の影響は、食後において t_{lag} および C_{max} の増加傾向が認められたものの、その他の薬物動態パラメータについては空腹時と食後において顕著な差が認められなかった。また、いずれのパラメータについても被験者間の変動が大きかった。
- 単回投与後における男女別の 5-ASA および Ac-5-ASA の薬物動態は、C_{max}, AUC_{0-t} は男性と比較して女性において大きかった。定常状態における男女別の 5-ASA および Ac-5-ASA の薬物動態は、C_{ssmax} は本剤 2.4 g/日群では女性、本剤 4.8 g/日群では男性において高かったが、AUC_{ss} は両投与群共に男性と比較して女性において大きかった。その他にも本剤投与後の 5-ASA および Ac-5-ASA の薬物動態について、男女間において異なる傾向を示すパラメータが認められた。しかし、5-ASA および

Ac-5-ASA の血漿中濃度推移は被験者間の変動が大きく、5-ASA および Ac-5-ASA の薬物動態における男女間の差について明確な結論は得られなかった。

- 大腸粘膜中 5-ASA 濃度は本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群共に S 状結腸よりも直腸において高く、大腸粘膜中 Ac-5-ASA 濃度は本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群共に S 状結腸および直腸においてほぼ同じであった。両粘膜中の 5-ASA または Ac-5-ASA 濃度に投与量依存的な増加は認められなかった。なお、大腸粘膜中 Ac-5-ASA 濃度は、S 状結腸および直腸共に全被験者において定量可能であった。
- 粘膜採取時点（反復投与最終回投与後 24 時間）における血漿中 5-ASA 濃度と、S 状結腸および直腸粘膜中 5-ASA 濃度との明確な関連性は認められず、Ac-5-ASA についても同様であった。
- 有害事象は 30 例中 17 例（56.7%）に 36 件、副作用は 30 例中 12 例（40.0%）に 27件認められた。投与群別の有害事象の発現率はプラセボ群が最も高く、本剤 2.4 g/日群と本剤 4.8 g/日群では発現率に明確な差は認められなかった。器官別大分類別の有害事象の発現率は胃腸障害が最も高かった。
- 治験薬の投与中止に至った重要な副作用として、肝機能検査異常が本剤 4.8 g/日群の 1 例に 1 件発現した。程度は軽度であり、特に治療することなく消失した。その他、発現したすべての有害事象はいずれも軽度であり、無処置で消失または回復した。

2.7.6 個々の試験のまとめ（MD090111N11 試験）＜付録＞

表 2.7.6.5-26 因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表（安全性解析対象集団）（1/2）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	本剤 2.4 g/日群 (N=10)	本剤 4.8 g/日群 (N=10)	プラセボ群 (N=10)	本剤 2.4 g/日群 (N=10)	本剤 4.8 g/日群 (N=10)	プラセボ群 (N=10)
有害事象発現例数	4 (40.0)	5 (50.0)	8 (80.0)	2 (20.0)	5 (50.0)	5 (50.0)
胃腸障害	3 (30.0)	3 (30.0)	4 (40.0)	2 (20.0)	3 (30.0)	4 (40.0)
下痢	1 (10.0)	3 (30.0)	3 (30.0)	1 (10.0)	3 (30.0)	3 (30.0)
腹部膨満	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (10.0)
便秘	1 (10.0)	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	1 (10.0)
腹部不快感	0	1 (10.0)	0	0	1 (10.0)	0
腹痛	0	0	1 (10.0)	0	0	1 (10.0)
下腹部痛	0	0	1 (10.0)	0	0	1 (10.0)
鼓腸	0	0	1 (10.0)	0	0	1 (10.0)
血便排泄	1 (10.0)	0	0	0	0	0
消化管運動過剰	0	0	1 (10.0)	0	0	1 (10.0)
臨床検査	1 (10.0)	2 (20.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	2 (20.0)	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (10.0)	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0
血中アミラーゼ増加	0	1 (10.0)	0	0	1 (10.0)	0
好酸球数増加	0	1 (10.0)	0	0	1 (10.0)	0
肝機能検査異常	0	1 (10.0)	0	0	1 (10.0)	0
神経系障害	0	1 (10.0)	2 (20.0)	0	0	1 (10.0)
浮動性めまい	0	1 (10.0)	0	0	0	0
頭痛	0	0	1 (10.0)	0	0	1 (10.0)
傾眠	0	0	1 (10.0)	0	0	0
睡眠の質低下	0	0	1 (10.0)	0	0	0
全身障害および投与局所様態	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0	0	0
血管穿刺部位疼痛	1 (10.0)	0	0	0	0	0
血管穿刺部位知覚異常	0	0	1 (10.0)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (10.0)	0	0	0	0
四肢痛	0	1 (10.0)	0	0	0	0

表 2.7.6.5-26 因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表（安全性解析対象集団）（2/2）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	本剤 2.4 g/日群 （N=10）	本剤 4.8 g/日群 （N=10）	プラセボ群 （N=10）	本剤 2.4 g/日群 （N=10）	本剤 4.8 g/日群 （N=10）	プラセボ群 （N=10）
精神障害	0	0	1 (10.0)	0	0	0
初期不眠症	0	0	1 (10.0)	0	0	0
血管障害	0	0	1 (10.0)	0	0	1 (10.0)
起立性低血圧	0	0	1 (10.0)	0	0	1 (10.0)

MedDRA/J ver.13.0

Source: 5.3.3.1.1 表 14.3.2 より作成

表 2.7.6.5-27 中止に至った有害事象一覧表

投与群	被験者識別コード	人種	性別	年齢	体重	有害事象（PT）	有害事象の発現日	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	処置	転帰
本剤 4.8 g/日群	101	日本人	男性	22 歳	75.4 kg	肝機能検査異常	単回投与後 11 日	42 日間	明らかに関連あり	軽度	非重篤	なし	消失または回復

MedDRA/J ver.13.0

Source: 5.3.3.1.1 表 16.2.1、表 16.2.3 および表 16.2.10 より作成

表 2.7.6.5-28 被験者毎の大腸粘膜中 5-ASA 濃度および Ac-5-ASA 濃度（本剤 2.4 g/日群）

	被験者識別コード	S 状結腸				直腸			
		1	2	3	平均値	1	2	3	平均値
5-ASA 濃度（ng/mg）	103	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	106	0.488	1.168	0.584	0.747	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	110	17.380	18.087	6.314	13.9	56.836	89.820	24.633	57.1
	113	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	0.235	0.251	0.162
	115	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	0.115	BLQ	BLQ	0.0383
Ac-5-ASA 濃度（ng/mg）	103	0.480	0.389	0.394	0.421	0.384	0.449	0.353	0.395
	106	3.206	4.963	3.614	3.93	0.722	0.301	0.725	0.583
	110	3.655	6.582	6.990	5.74	6.623	14.049	9.484	10.1
	113	0.887	0.860	0.640	0.796	1.094	0.977	0.773	0.948
	115	0.472	0.529	0.531	0.511	0.842	0.312	0.617	0.590

BLQ：定量下限値未満

Source: 5.3.3.1.1 表 16.2.8 より作成

表 2.7.6.5-29 被験者毎の大腸粘膜中 5-ASA 濃度および Ac-5-ASA 濃度（本剤 4.8 g/日群）

	被験者識別コード	S 状結腸				直腸			
		1	2	3	平均値	1	2	3	平均値
5-ASA 濃度（ng/mg）	102	1.454	BLQ	0.377	0.610	BLQ	0.115	BLQ	0.0383
	107	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	109	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	111	5.480	7.448	4.966	5.96	19.820	29.583	29.847	26.4
Ac-5-ASA 濃度（ng/mg）	102	2.541	1.840	2.673	2.35	0.781	1.101	0.817	0.900
	107	0.249	0.217	0.249	0.238	0.288	0.318	0.252	0.286
	109	1.233	0.988	1.177	1.13	0.456	0.510	0.700	0.555
	111	6.839	7.028	5.694	6.52	7.468	8.601	9.557	8.54

BLQ：定量下限値未満

Source: 5.3.3.1.1 表 16.2.8 より作成

2.7.6.6　CRO-00-15 試験（参考資料 5.3.3.1.2）

―健康な男性被験者を対象とした、^{153}Sm-標識メサラジン 1200 mg の腸溶性徐放製剤 2 剤型の消化管通過時間および崩壊部位に関する二重盲検、空腹時単回投与、クロスオーバー、薬物シンチグラフィーおよび薬物動態試験―

2.7.6.6.1　試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6.6-1 に示した。

表 2.7.6.6-1　試験方法の概略（1/5）

項目	内容
治験薬	メサラジン
治験責任医師	[redacted]
実施医療機関	1 施設（[redacted]、オーストリア）
公表論文	Brunner M, Assandri R, Kletter K, Tschurlovits M, Corrado ME, Villa R, et al. Gastrointestinal transit and 5-ASA release from a new mesalazine extended-release formulation. Aliment Pharmacol Ther. 2003 Feb;17(3):395-402.
治験期間	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（前期の開始日） ～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（後期の終了日）
開発段階	第 I 相
目的	- 消化管におけるメサラジン 1200 mg 腸溶性徐放製剤の新規 2 剤型の崩壊部位について、薬物シンチグラフィーおよび薬物動態により検討すること - 有効成分である 5-アミノサリチル酸（5-ASA）の大腸における高濃度かつ均一な放出を検討すること
方法	本治験は、二重盲検、ランダム化、クロスオーバー、単一施設、第 I 相試験であった。 本治験の評価スケジュールを表 2.7.6.6-2 に示した。 本治験は、前期（被験者 1～6）と後期（被験者 7～12）の 2 期に分けて実施した。前期は、2 群 2 期クロスオーバー法で、後期は単回投与であった。後期は前期の結果に基づき選択された剤型 A を非盲検にて単回投与した。

表 2.7.6.6-1 試験方法の概略（2/5）

項目	内容
方法（続き）	前期（Day -14～Day 10） スクリーニング（Day -14～Day -1）期間後、被験者は Day 1 の午後 6 時に治験施設に入院した。Day 2 の医師の診察後、午前 7 時 ± 1 時間に被験者は空腹状態で治験薬を服用した。標準的な食事は治験薬投与後 2 時間、6 時間および 12 時間に摂取した。投与後 24 時間（Day 3 の午前 7 時）のシンチグラフィー検査、血液および尿の採取後、被験者は施設から一度退院したが、同日の午後 6 時には施設に戻った。 7 日間のウォッシュアウト後、Day 2 で服用した剤型とは異なる剤型を用いて、Day 1～Day 3 と同様のスケジュールで Day 8～Day 10 を実施した。 後期（Day -14～Day 3） 前期の Day -14～Day 3 までと同様のスケジュールで実施した。
被験者数	本治験には、12 例の健康な男性が参加した。12 例の被験者は剤型 A の投与を受け、6 例の被験者は剤型 B の投与を受けた。
主な組入れ基準	- 19～45 歳の白人男性。 - 体重が性別､年齢および体格に基づく理想体重（Metropolitan Life Insurance Height and Weight Tables）の±15%以内の者。 - 5 分間の安静後の仰臥位における収縮期血圧が 100～140 mmHg、拡張期血圧が 50～90 mmHg、心拍数が 50～90 拍/分の者。 - 臨床的に意義のある心電図所見および身体異常がなく、正常な身体所見、正常な臨床検査所見（血液学的検査、尿検査）の者。 - 腎臓系、心血管系、血液系、内分泌系または中枢神経系に関する疾患の既往歴のない者。 - 治験責任（分担）医師の判断において、治験薬服用のリスクファクターになる、または治験薬の体内動態（ADME）に影響するような、外科または内科的疾患のない者。 - 治験開始前 2 週間以内に、治験責任（分担）医師が治験成績に影響すると判断する薬剤を使用していない者。 - 治験開始前 1 ヵ月以内に薬剤評価の臨床試験に参加していない者。 - 治験開始前 6 ヵ月以内に放射性標識した化合物を使用した試験に参加していない者。 - 本治験前 3 ヵ月以内に献血していない者。 - 薬物、アルコール（60 g/日超）またはたばこ（11 本/日以上）の乱用者でない者。

表 2.7.6.6-1　試験方法の概略（3/5）

項目	内容
主な組入れ基準（続き）	- 治験薬投与前 24 時間以内にアルコールを摂取していない者。 - リスクおよび副作用の可能性を含めて、治験の本質および目的を完全に理解することができる者。 - 治験責任（分担）医師と協力ができ、治験実施計画書を遵守することができる者。 - 治験の各項目測定を開始する前に書面により同意した者。
被験薬、用法・用量、バッチ No.	治験薬は酸化サマリウム 152（^{152}Sm）を混合した腸溶性徐放製剤（メサラジン 1200 mg を含む）であった。 治験薬には ^{152}Sm を 10 mg 混合し、中性子放射化して酸化サマリウム 153（^{153}Sm）を生成した。この化合物は消化管から吸収されず、照射時間が比較的短時間で、他の濃縮安定同位体よりも入手しやすく、適切な放射性崩壊（47 時間）を保持するという利点があり、臨床試験で使用されている。なお、投与した放射能は 1.6 ± 0.6 MBq/dose であった。 治験薬は 2 種類の製剤を用い、これらは便宜的に剤型 A および B とした。*In vitro* における崩壊および溶出試験では、pH[redacted] で剤型 B は剤型 A の約 2 時間後に放出を開始した。pH[redacted] における *in vitro* の両剤型の放出パターンを下図に示す。 バッチ No.は、剤型 A が[redacted]、剤型 B が[redacted] であった。 両剤型とも 1 錠（1200 mg）を単回経口投与した。 [redacted]

表 2.7.6.6-1　試験方法の概略（4/5）

項目	内容
期間	全被験者共通： - スクリーニング期間：Day -14～Day -1 - Day 2：治験薬投与、シンチグラフィー検査、血漿および尿採取 - Day 3：シンチグラフィー検査、血漿および尿採取 被験者 1～6 のみ： - 1 週間（7 日間）のウォッシュアウト後、もう一方の剤型を服用し同様の手順を実施した。
対照薬、用法・用量、バッチ No.	なし
評価基準	シンチグラフィー 下記の項目により評価した。 - 各領域（胃、回腸までの小腸、回腸、上行結腸、横行結腸、下行結腸または S 状結腸）における放射能の到達時間および排出時間 - 錠剤の崩壊開始部位 薬物動態 試料の分析 高速液体クロマトグラフィー法を用いて、5-ASA および主要代謝物である N-アセチル-5-アミノサリチル酸（Ac-5-ASA）の血漿中濃度を測定した。血漿サンプルの採取は、投与後 0, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 および 24 時間に実施した。 高速液体クロマトグラフィー法を用いて、5-ASA および主要代謝物である Ac-5-ASA の尿中濃度を測定した。尿の採取は、投与後 0～8 時間、8～16 時間、16～24 時間に実施した。 下記の薬物動態パラメータを評価した。 - C_{max}：最高血漿中濃度 - t_{max}：最高血漿中濃度到達時間 - AUC_t：投与後薬物濃度の定量が可能な最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積 - AUC_{colon}：大腸の全領域における血漿中濃度－時間曲線下面積 - $AUC_{small\ intestine}$：小腸の全領域における血漿中濃度－時間曲線下面積 - Xu：24 時間尿中排泄率 - AUC_{colon}/AUC_t 比 - $AUC_{small\ intestine}/AUC_t$ 比

表 2.7.6.6-1　試験方法の概略（5/5）

項目	内容
評価基準 （続き）	安全性 両剤型の安全性および忍容性は有害事象および臨床検査に基づき、下記の項目により評価した。 - 体重を含む身体所見：スクリーニング日および治験終了日 - バイタルサイン（体温、仰臥位収縮期／拡張期血圧、心拍数）：各診察日 - 臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）：スクリーニング日および治験終了日の空腹時 - 有害事象
統計手法	薬物動態データの記述統計量を示した。剤型 A および B 投与後において 5-ASA と Ac-5-ASA の合計の AUC_t および C_{max} を算出し、それを対数変換して分散分析法により比較した（有意水準 $p<0.05$）。5-ASA と Ac-5-ASA の合計の 24 時間累積尿中排泄量も分散分析法で比較した。24 時間累積尿中排泄量における Ac-5-ASA と 5-ASA のモル比を分散分析法で比較した。5-ASA および Ac-5-ASA として排泄された投与量に対する比率を分散分析法で比較した。AUC_{colon}/AUC_t 比および $AUC_{small\ intestine}/AUC_t$ 比を分散分析法で比較した。

表 2.7.6.6-2　評価スケジュール

評価項目	前期							後期			
	Day -14 ～Day -1	Day 1	Day 2	Day 3	Day 8	Day 9	Day 10	Day -14 ～Day -1	Day 1	Day 2	Day 3
同意取得	X							X			
人口統計学データ	X							X			
生活習慣（喫煙、飲酒）	X							X			
既往歴および現病歴	X							X			
身体的異常	X			X			X	X			X
前治療および併用治療	X	X			X			X	X		
体重、身長	X							X			
血圧、心拍数、体温	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
心電図	X			X			X	X			X
血液検査	X			X [1)]			X [1)]	X			X [1)]
尿検査	X			X			X	X			X
標準的な食事		X [2)]	X [3)]		X [2)]	X [3)]			X [2)]	X [3)]	
治験薬投与			X			X				X	
血漿採取			X	X		X	X			X	X
尿採取			X	X		X	X			X	X
被験者の入院		X	X	X	X	X	X		X	X	X
シンチグラフィー検査			X	X		X	X			X	X
有害事象		X	X	X	X	X	X		X	X	X

1) ウイルス検査および薬物検査を除く（血液学的検査、血液生化学的検査を実施）。
2) 標準的な夕食
3) 標準的な朝食
Source: 5.3.3.1.2 Section 6.4.2

2.7.6.6.2　結果の要約

2.7.6.6.2.1　対象被験者

2.7.6.6.2.1.1　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.6-3 に示した。

本治験に組み入れられた被験者は 12 例で、前期（クロスオーバー）に 6 例、後期（単回投与）に 6 例であった。プロトコールに関する違反はなかった。

表 2.7.6.6-3　被験者の内訳（ランダム割付けされた被験者）

被験者数（%）	前期 （クロスオーバー法）	後期 （単回投与）
ランダム割付けされた被験者	6 例（100%）	6 例（100%）
治験薬を投与された被験者	6 例（100%）	6 例（100%）
治験を完了した被験者	6 例（100%）	6 例（100%）
治験を中止した被験者	6 例（100%）	6 例（100%）

Source: 5.3.3.1.2 Table 4.1 より作成

2.7.6.6.2.1.2　解析したデータセット（解析対象集団）

解析した被験者集団を表 2.7.6.6-4 に示した。安全性解析集団、薬物動態解析集団はそれぞれ 12 例全例であった。

表 2.7.6.6-4 被験者集団の要約

被験者数	剤型 A	剤型 B
薬物動態解析集団	12 例	6 例
安全性解析集団	12 例	6 例

Source: 5.3.3.1.2 Table 4.1 より作成

2.7.6.6.2.1.3 人口統計学的および他の基準値の特性

本治験に組み入れられた被験者の平均年齢は 27.9 ± 5.0 歳、平均体重は 76.17 ± 7.17 kg、平均身長は 181.6 ± 5.9 cm であった。

2.7.6.6.2.2 シンチグラフィー（消化管通過）

剤型 A 投与後の大腸におけるシンチグラム画像の一例を図 2.7.6.6-1 に、剤型 A および B の大腸各部位での存在時間の要約を表 2.7.6.6-5 に示した。

本治験は 2 期で実施した。前期は、メサラジン 1200 mg の異なる腸溶性徐放製剤 2 剤型（剤型 A および B）を 6 例の被験者に投与したクロスオーバー試験であった。前期終了後、中間解析を実施し、後期の 6 例の被験者による単回投与の検討には剤型 A が選択された。したがって、剤型 A は 12 例、剤型 B は 6 例の被験者の結果の平均値を示した。

胃、回腸までの小腸、回腸、上行結腸、横行結腸、下行結腸および S 状結腸の通過をシンチグラム画像により検討した。

胃の通過は早く、小腸への到達（平均値 ± 標準偏差）は、剤型 A が投与後 0.8 ± 0.5 時間、剤型 B が投与後 0.8 ± 0.7 時間であった。回腸への到達は、剤型 A が投与後 4.0 ± 1.0 時間、剤型 B が 3.6 ± 1.2 時間であった。シンチグラム画像において、放射線源の移動が示され、これら上部消化管の治験薬での排出速度は生理的な範囲であった。

治験薬の崩壊開始は結腸内で認められ、剤型 A では 12 例中 8 例が上行結腸、残りの 4 例が横行結腸において崩壊が始まり、崩壊開始時間（平均値 ± 標準偏差）は投与後 6.9 ± 1.1 時間であった。剤型 B の崩壊開始時間は 7.1 ± 1.0 時間で剤型 A と同様であったが、崩壊開始部位は 6 例中 3 例が上行結腸で、他の 3 例は横行結腸であった。これは、上行結腸で崩壊が始まった剤型 A に比べて、剤型 B は通過が早く、上行結腸から横行結腸にかけて崩壊が始まったことを示している。崩壊が開始されると、治験薬は結腸の内壁に沿って拡散するように見えた。治験薬の漸進的な崩壊に代わり、崩壊部である先頭より後方に向かって伸びる帯状の放射能が確認された。治験薬は大腸全体を覆うように見えた。したがって、治験薬による局所治療効果は大腸全域にわたることが推定された。

全体的に剤型 A の大腸通過時間は、剤型 B よりも遅かった。すべての被験者において、投与後 24 時間でも S 状結腸内に治験薬が残存していた。横行結腸では、多くの被験者において両剤型の放射能が投与後 24 時間まで検出された。下行結腸でも多くの被験者で放射能が投与後 24 時間まで検出された。

図 2.7.6.6-1　^{153}Sm 標識した剤型 A 投与後の大腸におけるシンチグラム画像
（被験者番号 8、剤型 A 投与後 750 分）



Source: 5.3.3.1.2 Figure 1

表 2.7.6.6-5　剤型 A および B の大腸各部位での存在時間

大腸領域	存在時間（投与後時間、到達 － 排出）	
	剤型 A（N=12）	剤型 B（N=6）
上行結腸	5.8 ± 1.2 – 18.1 ± 6.5	5.0 ± 2.1 – 15.3 ± 7.5
横行結腸	7.3 ± 1.0 – 22.0 ± 3.6	7.0 ± 1.1 – >24.0
下行結腸	9.5 ± 2.1 – 22. 3 ± 4.0	9.1 ± 3.4 – >24.0
S 状結腸	13.0 ± 5.9 – >24.0	14.7 ± 7.8 – >24.0

平均値 ± 標準偏差を示した。

Source: 5.3.3.1.2 TABLE 5A および TABLE 5B より作成

2.7.6.6.2.3　薬物動態（5-ASA、Ac-5-ASA）

剤型 A 投与後の 5-ASA および Ac-5-ASA の平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.6-2 に、剤型 A および B における薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.6-6 に、剤型 A および B の大腸または小腸領域における 5-ASA の相対的吸収率を表 2.7.6.6-7 に示した。

薬物動態データは、シンチグラフィーの結果を支持するものであった。

5-ASA は腸内で Ac-5-ASA に代謝された。5-ASA の血漿中濃度は、剤型 A および B で約 3.8 ± 1.0 時間後に定量が可能となった。5-ASA の吸収ピークは、多くの被験者で小腸から回腸において認められた。この領域では吸収が高いことが知られている。両剤型が大腸に到達後、5-ASA の血漿中濃度は小さく変動したが、数例の被験者では変動しなかった。シンチグラフィーの結果を考慮すると、この現象は大腸領域に広く分布した治験薬が複数の領域から同時に吸収されたことを反映している可能性がある。投与後 24 時間においても血漿中濃度は検出され、多くの被験者は減衰相が観察されなかった。Ac-5-ASA の平均血漿中濃度推移は 5-ASA と非常に類似していたが、5-ASA よりも高く、より明確なプラトー相がみられた。5-ASA の尿中排泄量（平均値 ± 標準偏差）は、剤型 A が 1585.341 ± 1999.685 µg で、剤型 B の 873.805 ± 795.691 µg に比べて 1.8 倍高かった。

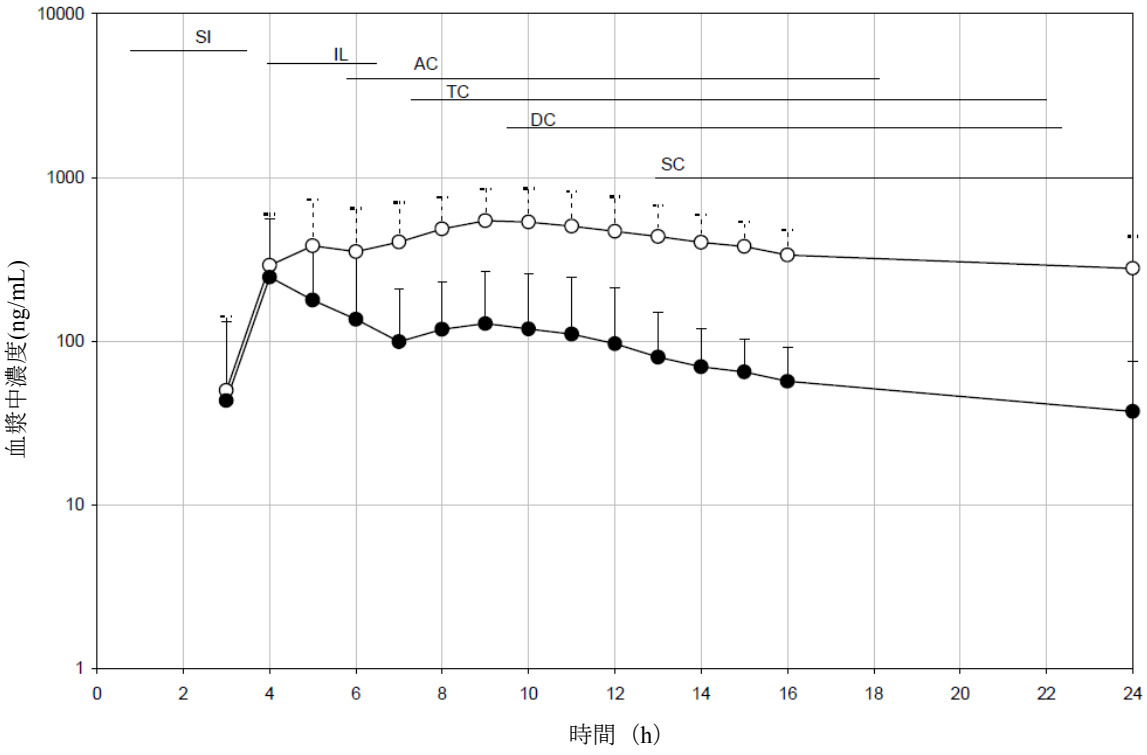
Ac-5-ASA の尿中排泄量（平均値 ± 標準偏差）は、剤型 A が 132970.33 ± 71177.69 µg で、剤型 B の 117431.13 ± 61031.41 µg に比べて 1.1 倍高かった。

5-ASA と Ac-5-ASA を合計した尿中排泄量（平均値 ± 標準偏差）は、剤型 A が 691.905 ± 371.633 µmol で、剤型 B の 607.610 ± 317.779 µmol に比べて 1.1 倍高かった。尿中排泄は 24 時間で終了せず、投与後 24 時間までの投与量に対する排泄率（平均値 ± 標準偏差）は、剤型 A では 8.83 ± 4.74%、剤型 B では 7.75 ± 4.05%であった。

大腸領域における 5-ASA の相対的吸収率である AUC_{colon}/AUC_t 比（平均値 ± 標準偏差）は、剤型 A が 80.1 ± 18.2%であり、剤型 B の 92.7 ± 8.7%がより高かった。

一方、小腸領域における $AUC_{small\ intestine}/AUC_t$ 比（平均値 ± 標準偏差）は、剤型 A が 19.9 ± 18.2%であり、剤型 B の 7.3 ± 8.7%より高かった。これらの結果から、大腸領域における相対的な吸収は非常に多く、腸内の総吸収量のほとんどを占めていることが確認された。この結果は、すべての大腸領域において治験薬の広範囲で持続的な吸収を示したシンチグラフィーの結果と一致していた。

図 2.7.6.6-2　剤型 A 投与後の 5-ASA および Ac-5-ASA の平均血漿中濃度推移
（平均値 ＋ 標準偏差）



●：5-ASA　　○：Ac-5-ASA
SI：回腸までの小腸、IL：回腸、AC：上行結腸、TC：横行結腸、DC：下行結腸、SC：S 状結腸
Source: 5.3.3.1.2 FIGURE 2A

表 2.7.6.6-6　剤型 A および B の薬物動態パラメータの要約

パラメータ	剤型	C_{max} (ng/mL) 1)	t_{max} (h)	t_{lag} (h)	$t_{max} - t_{lag}$ (h)	AUC_t (ng•h/mL) 1)
5-ASA	A	350.6 ± 322.6	8.3 ± 6.2	3.8 ± 1.1	4.6 ± 6.1	1894.5 ± 1329.9
	B	167.0 ± 160.0	10.7 ± 4.2	3.8 ± 1.2	6.8 ± 4.4	1718.2 ± 1156.0
Ac-5-ASA	A	702.3 ± 293.9	10.5 ± 5.3	3.7 ± 0.9	6.8 ± 5.1	7859.1 ± 3336.0
	B	517.7 ± 201.7	13.0 ± 6.4	3.0 ± 0.6	10.0 ±7.0	7489.0 ± 3507.9
5-ASA + Ac-5-ASA	A	5.480 ± 3.323	11.3 ± 7.0	3.7 ± 0.9	7.6 ± 6.9	52.657 ± 25.299
	B	3.511 ± 1.603	12.8 ± 6.7	3.0 ± 0.6	9.8 ± 7.3	49.609 ± 25.420

平均値 ± 標準偏差で示した。

1) 5-ASA + Ac-5-ASA の C_{max} の単位は nmol/mL、AUC_t の単位は nmol•h/mL

Source: 5.3.3.1.2 TABLE 10.A, TABLE 10.B, TABLE 11.A, TABLE 11.B, TABLE 12.A および TABLE 12.B より作成

表 2.7.6.6-7　剤型 A および B の大腸または小腸領域における 5-ASA の相対的吸収率

剤型	AUC_{colon} (ng•h/mL)	$AUC_{small\ intestine}$ (ng•h/mL)	AUC_{colon}/AUC_t 比 (%)	$AUC_{small\ intestine}/AUC_t$ 比 (%)
剤型 A（N=12）	1455.1 ± 1075.0	439.4 ± 580.6	80.1 ± 18.2	19.9 ± 18.2
剤型 B（N=6）	1529.8 ± 913.7	188.4 ± 290.5	92.7 ± 8.7	7.3 ± 8.7

平均値 ± 標準偏差で示した。

Source: 5.3.3.1.2 TABLE 22.A および TABLE 22.B より作成

2.7.6.6.2.4　安全性

2.7.6.6.2.4.1　治験薬の曝露量

被験者 1～6 の 6 例は、メサラジンの総投与量が 2.4 g（剤型 A［1.2 g］および剤型 B［1.2 g］をそれぞれ 1 錠ずつ服用）、被験者 7～12 の 6 例はメサラジンの総投与量が 1.2 g（剤型 A［1.2 g］を 1 錠服用）であった。

2.7.6.6.2.4.2　有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.6-8 に示した。

治験中の有害事象は、剤型 B の 1 例（17%）に発現した口腔ヘルペスの 1 件のみであった。この有害事象は治験薬の投与前から発現しており、治験薬との関連性はないと判定された。

死亡、重篤な有害事象または重度の有害事象は発現せず、有害事象により治験を中止した被験者はなかった。

表 2.7.6.6-8 有害事象の要約（安全性解析集団）

	剤型 A (N=12)	剤型 B (N=6)
被験者数（%）		
すべての有害事象	0	1 (17)
重篤な有害事象	0	0
治験中止に至った有害事象	0	0
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	0	0
軽度の有害事象	0	1 (17)
中等度の有害事象	0	0
重度の有害事象	0	0

Source: 5.3.3.1.2 TABLE 29.1 より作成

2.7.6.6.2.4.3 比較的よくみられる有害事象

有害事象は剤型 B に発現した口腔ヘルペスの 1 例（17%）のみであった。因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表を付録（表 2.7.6.6-9）に示した。

2.7.6.6.2.4.4 因果関係が否定できない有害事象

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は発現しなかった。

2.7.6.6.2.4.5 重症度別の有害事象

有害事象は剤型 B に発現した口腔ヘルペスのみで、重症度は軽度であった。

2.7.6.6.2.4.6 死亡、その他の重篤な有害事象

死亡、その他の重篤な有害事象は発現しなかった。

2.7.6.6.2.4.7 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象は発現しなかった。

2.7.6.6.2.4.8 臨床検査値、バイタルサイン、心電図

剤型 A または B 投与後において、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査および尿検査）、血圧、心拍数、体温および心電図に臨床的に意義のある異常変動はみられなかった。

2.7.6.6.3 結論

- 小腸末端部から S 状結腸に至る腸領域において非常に効果的な局所治療作用を発現する放出特性により、新規の腸溶性徐放製剤である本治験薬は大腸病変の治療に非常に期待ができる。
- 5-ASA を放出する高分子マトリックスが貯留層として働くことで、大腸領域における治験薬の活性が長時間持続した。

- 今回の健康な被験者において得られた結果は、患者対象試験でも確認する必要がある。実際に、潰瘍性大腸炎または炎症性腸疾患の患者では、健康な被験者と比較して腸管粘膜の状態、腸壁の透過性および pH が異なり、消化管通過時間が早いために、薬剤の反応性が異なる可能性がある。
- 血漿中濃度の減衰相はほとんどの被験者において観察されず、また投与量に対する尿排泄量の比率は過去の報告に比べて低かったことから、製剤の投与量を少なくできる可能性が示唆された。
- 本治験では血漿中濃度の減衰相の観察ができなかったため、製剤の薬物動態プロファイルを詳細に説明することはできなかった。
- 今後、製剤および低用量またはいずれか一方の完全な薬物動態の特性を得る目的の反復投与試験の実施が見込まれる。

2.7.6　個々の試験のまとめ（CRO-00-15 試験）＜付録＞

表 2.7.6.6-9　因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表（安全性解析集団）

被験者数（%）	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	剤型 A (N=12)	剤型 B (N=6)	剤型 A (N=12)	剤型 B (N=6)
有害事象発現例数	0	1 (17)	0	0
口腔ヘルペス	0	1 (17)	0	0

Source: 5.3.3.1.2 Section 18.3 および TABLE 29.1 より作成

2.7.6.7　CRO-PK-00-42 試験（参考資料 5.3.3.1.3）

―健康な男性被験者を対象とした、新規メサラジン 1200 mg 放出制御経口製剤の反復投与による薬物動態試験―

2.7.6.7.1　試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6.7-1 に示した。

表 2.7.6.7-1　試験方法の概略（1/5）

項目	内容
治験薬	メサラジン
治験責任医師	[redacted]
実施医療機関	1 施設（[redacted]、スイス）
公表論文	Brunner M, Assandri R, Kletter K, Tschurlovits M, Corrado ME, Villa R, et al. Gastrointestinal transit and 5-ASA release from a new mesalazine extended-release formulation. Aliment Pharmacol Ther. 2003;17(3):395-402.
試験期間	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（スクリーニング日） ～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Visit 4、最終日）
開発段階	第 I 相
目的	健康な男性被験者を対象に、新規メサラジン 1200 mg 放出制御経口製剤を反復投与した後の薬物動態プロファイルおよび忍容性を検討すること
方法	本治験は、単一施設、非盲検、反復投与による薬物動態試験であった。 本治験の評価スケジュールを表 2.7.6.7-2 に示した。 本治験は、治験薬投与前の Visit 1 および Visit 2、ならびに治験薬投与後の Visit 3 および Visit 4 から構成された。 - Visit 1（スクリーニング期間）：Day -14～-1 スクリーニングは治験開始の 2 週間以内に実施した。 - Visit 2：Day 0 Visit 1 における評価に基づく適格な被験者を登録し、被験者番号を割り当てた。被験者は Day 0 の午後 7 時前後に実施施設に入院した。午後 8 時に標準的な夕食を摂り、その後の摂食は制限された。

表 2.7.6.7-1 試験方法の概略（2/5）

項目	内容
方法（続き）	- Visit 3：Day 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 および 9 朝に身体所見（血圧および心拍数）および有害事象を評価した。Day 1～7 において、朝の治験薬投与は空腹状態の被験者に午前 7時 0 分から 33 分の間に実施した。投与直前に、投与前の血漿サンプル（10 mL）を採取した。夕方の治験薬投与は午後 7 時 0 分から 33分の間に実施した。 食事は朝の投与後 3, 6 および 13 時間に摂取した。血液サンプル（10 mL）の採取は、Day 1～7 の朝の投与前ならびに Day 7 の投与後 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 24, 30, 36, 48, 60 および 72 時間に実施した。各採血時点において血漿を分離（2 mL を 2 本）した。 Day 7 の尿の採取は、朝の治験薬投与前（0 時間）、ならびに投与後 0～8 時間、8～16 時間、16～24 時間、24～36 時間、36～48 時間、48～60 時間および 60～72 時間に実施した。 血漿および尿における未変化体の 5-アミノサリチル酸（5-ASA）および代謝物の N-アセチル-5-アミノサリチル酸（Ac-5-ASA）の分析は、AAI GmbH & Co KG, Germany で実施した。 - Visit 4：Day 10（最終日） 朝に身体所見（血圧および心拍数）および有害事象を評価した。最終の採血および採尿を実施した。
被験者数	本治験では 22～38 歳の健康な男性被験者 12 例を組み入れた。
主な組入れ基準	- 性別：男性。 - 年齢：18 歳から 45 歳の者。 - 体重：性別、年齢および体格に準じた標準体重（Metropolitan Life Insurance Tables による）の±20%以内の者。 - バイタルサイン：座位で 5 分間安静の後、正常血圧（収縮期血圧 100～139 mmHg および拡張期血圧 50～89 mmHg）および正常心拍数（50～90 拍/分）の者。 - 心電図（12 誘導）：臨床的に意義のある異常のない者。 - 身体所見：治験の目的を妨げるような臨床的に重要な身体所見の異常のない者。 - 臨床検査：臨床的に意義のある臨床検査値異常（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、ウイルス検査または薬物検査）のない者。

表 2.7.6.7-1　試験方法の概略（3/5）

項目	内容
主な組入れ基準（続き）	- アレルギー：治験責任（分担）医師が本治験の結果に影響する可能性があると考える全般的な、薬物過敏症またはアレルギー反応の既往のない者。 - 交差感受性：サリチル酸塩、オルサラジンまたはサラゾスルファピリジンに対して過敏症の既往のない者。 - 臓器機能：臨床的に重要な機能障害のない者。 - 疾患：治験の目的を妨げるような、腎臓、肝臓、胃腸、心血管、血液、呼吸器、内分泌または神経系疾患の既往のない者。 - 胃腸機能：胃腸疾患の既往のない者。腸機能が正常で便秘のない者。 - 薬剤の使用：本治験の開始前 2 週間以内に、治験責任（分担）医師が本治験の結果に影響する可能性があると考える薬剤を使用していない者。 - 生活習慣：薬物、アルコール（60 g/日以上）、カフェイン（コーヒー・紅茶を 5 杯/日以上）またはたばこ（10 本/日以上）に対する依存の既往のない者。 - 治験への参加：本治験の開始前 3 ヵ月以内に他の薬物の評価試験に参加していない者。 - 献血：本治験の開始前 3 ヵ月以内に献血をしていない者。 - 十分な理解力：可能性のあるリスクおよび副作用を含めて、本治験の本質および目的を完全に理解でき、治験責任（分担）医師と協力し、治験参加に伴う要求に従うことができる者。 - 同意書：本治験に参加する前に同意書に署名した者。
被験薬、用法・用量、バッチ No.	本剤は有効成分としてメサラジンを 1200 mg 含有する錠剤で、1 回 1 錠を 1 日 2 回（朝および夕；2.4 g/日）を 7 日間連続で経口投与した。 バッチ No.は [redacted] であった。
期間	反復投与（Day 1～7 の 7 日間） - Visit 1（スクリーニング期間）：14 日間 - Visit 2（Day 0）：1 日間 - Visit 3（Day 1～9）：9 日間 - Visit 4（Day 10、最終日）：1 日間
対照薬、用法・用量、バッチ No.	なし

表 2.7.6.7-1　試験方法の概略（4/5）

項目	内容
評価基準	薬物動態 主要評価項目は、定常状態における 5-ASA および Ac-5-ASA の薬物動態の評価であった。 定常状態において主要な薬物動態パラメータである C_{ssmin}, C_{ssmax}, %PTF, t_{ssmax}, $C_{average}$, AUC_{ss}, CL_{ss}/F および∑Xu などを評価した。 - C_{ssmin}：定常状態における最低血漿中濃度 - C_{ssmax}：定常状態における最高血漿中濃度 - C_{24}：投与後 24 時間における血漿中濃度 - C_{72}：投与後 72 時間における血漿中濃度 - %PTF : ピーク値トラフ値変動率 (= 100 × (C_{ssmax} − C_{ssmin})／$C_{average}$) - t_{ssmax}：C_{ssmax} へ到達したときの時間 - $t_{1/2}$：消失半減期（= ln2 / Lz、Lz は最小消失速度定数） - $C_{average}$：定常状態における平均血漿中濃度（= AUC_{ss}／Tau、Tau は投与間隔） - AUC_{ss}:定常状態において選択した投与間隔の血漿中濃度 − 時間曲線下面積（台形法により算出） - AUC_{0-24}：投与後 0～24 時間の血漿中濃度 − 時間曲線下面積 - AUC_{∞}：投与後無限大までの血漿中濃度 − 時間曲線下面積 - MRT：平均滞留時間 - CL_{ss}/F：定常状態における経口クリアランス - Xu：尿中排泄量 - dXu/dt：尿中排泄率 - ∑Xu：定常状態における尿中累積排泄量 便中における未消化錠の存在の有無 副次評価項目として、便中における未消化の治験薬の有無を調査した。 安全性 副次評価項目として、本剤の忍容性を検討した。 バイタルサイン、心電図、臨床検査値、忍容性、ならびに局所および全身性の有害事象の発現頻度を評価した。

表 2.7.6.7-1 試験方法の概略（5/5）

項目	内容
統計手法	本治験において測定した各パラメータの表記について、定量的変数は平均値、標準偏差、変動係数（%）、最小値および最大値、定性的変数は頻度を示した。 安全性に対する比較解析 臨床検査値の基準値からの逸脱頻度ならびに局所および全身性の有害事象の発現頻度を示した。

表 2.7.6.7-2 評価スケジュール

評価項目	Day -14～-1	Day 0	Day 1～7	Day 8～9	Day 10
	Visit 1	Visit 2	Visit 3		Visit 4
同意取得	X				
人口統計学的特性	X				
生活習慣	X				
既往歴・現病歴	X				
身体異常	X				X
前治療薬・併用薬の確認	X	X	X	X	X
体重、身長	X				X
血圧、心拍数	X	X	X	X	X
心電図	X				X
臨床検査	X				X [1)]
標準的な食事		X	X	X	
治験薬の投与			X		
薬物動態用血液採取 [2)]			X	X	X
薬物動態用尿採取 [3)]			X	X	X
実施施設への入院		X	X	X	X
便検査 [4)]			X	X	
有害事象		X	X	X	X

1) ウイルス検査、薬物検査を除く。
2) Day 1～6 は朝の投与前に実施。Day 7 は朝の投与前、ならびに投与後 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 24, 30, 36, 48, 60 および 72 時間に実施。
3) Day 7 の朝の投与前、ならびに投与後 0～8 時間、8～16 時間、16～24 時間、24～36 時間、36～48 時間、48～60 時間および 60～72 時間に実施。
4) Day 1～8 に実施。
Source: 5.3.3.1.3 ENCLOSURE I STUDY PROTOCOL STUDY SCHEDULE より作成

2.7.6.7.2 結果の要約

2.7.6.7.2.1 対象被験者

2.7.6.7.2.1.1 被験者の内訳

本治験では 12 例の被験者を組み入れ、全例が治験実施計画書に従って本治験を完了した。

2.7.6.7.2.1.2 解析したデータセット（解析対象集団）

薬物動態解析集団および安全性解析集団は 12 例全例が対象となった。

2.7.6.7.2.1.3 人口統計学的および他の基準値の特性

12 例の平均年齢は 27.6 ± 4.5 歳、平均体重は 69.9 ± 7.0 kg および平均身長は 176.8 ± 6.1 cm であった。

2.7.6.7.2.2 薬物動態（5-ASA、Ac-5-ASA）

2.7.6.7.2.2.1 5-ASA および Ac-5-ASA の血漿中薬物動態

本剤 1200 mg を 1 日 2 回（本剤 2.4 g/日）の反復経口投与後の 5-ASA および Ac-5-ASA の薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.7-3 に、血漿中の動力学的パラメータの要約を表 2.7.6.7-4 に示した。

Day 1 において本剤 2.4 g/日（1 日 2 回、朝および夕）の投与後、血漿中濃度は被験者間で異なる増加を示し、Day 2 の投与前に測定した平均血漿中濃度は 5-ASA が 238.61 ± 509.76 ng/mL および Ac-5-ASA が 694.92 ± 716.15 ng/mL であった。

その後、5-ASA および Ac-5-ASA の濃度は Day 4～5 に定常状態に達したと考えられた。

本剤の反復経口投与後、5-ASA の吸収は過去の試験で得られた成績と同様の薬物動態プロファイルの増加が認められた。

定常状態（Day 7）における C_{ssmax} の平均値は、5-ASA が 2042.5 ± 1846.0 ng/mL および Ac-5-ASA が 2600.0 ± 1729.6 ng/mL で、C_{ssmin} の平均値はそれぞれ 530.95 ± 352.96 ng/mL および 1130.3 ± 643.06 ng/mL であった。

$C_{average}$ は C_{ssmax} の約 2 分の 1 および C_{ssmin} の約 2 倍で、%PTF は 5-ASA が 152.6%および Ac-5-ASA が 90.5%であった。

算出された $C_{average}$ および%PTF は吸収部位における一定の放出を表す一貫した薬力学的特性を示した。

定常状態における最高血漿中濃度への到達までの時間（Day 7 の朝の投与後の t_{ssmax}）は、Ac-5-ASA（4.33 ± 3.29 時間）と 5-ASA（5.50 ± 2.97 時間）で同時であった。これは Ac-5-ASA への代謝が早かったことを示した。

AUC_{ss}（Tau = 12 時間）の平均値は、5-ASA が 12684 ± 9857 ng•h/mL および Ac-5-ASA が 20985 ± 12093 ng•h/mL で、$AUC_{0\text{-}24}$ はそれぞれ 20784 ± 13148 ng•h/mL および 37009 ± 18722 ng•h/mL で AUC_{ss} の約 2 倍であった。

表 2.7.6.7-3 本剤 2.4 g/日反復経口投与後の定常状態における 5-ASA および Ac-5-ASA の薬物動態パラメータの要約（薬物動態解析集団）

薬物動態パラメータ（単位）	5-ASA	Ac-5-ASA
C_{ssmax} (ng/mL)	2043 (1846)	2600 (1730)
C_{ssmin} (ng/mL)	530.95 (352.96)	1130.3 (643.06)
$C_{average}$ (ng/mL)	1057.0 (821.4)	1748.7 (1007.8)
t_{ssmax} (h)	5.5 (3.0)	4.3 (3.3)
AUC_{ss} (ng•h/mL)	12684 (9857)	20985 (12093)
AUC_{0-24} (ng•h/mL)	20784 (13148)	37009 (18722)
%PTF	152.6 (109.5)	90.48 (60.55)
CLss/F (mL/h•kg)	3389.8 (5516.8)	1211.5 (1095.9)

各パラメータは平均値（標準偏差）で示した。

Source: 5.3.3.1.3 Table II

減衰相（C_{24}）開始時の平均血漿中濃度は、5-ASA が 462.44 ± 244.81 ng/mL および Ac-5-ASA が 1251.6 ± 639.8 ng/mL であった。最終投与後 60 時間（C_{72}）の平均血漿中濃度は、5-ASA が 34.19 ± 73.19 ng/mL および Ac-5-ASA が 156.75 ± 230.05 ng/mL であった。

C_{24} から無限大時間までの AUC（$AUC_{24-\infty}$）を算出すると、定常状態における投与後 1 日間 AUC（AUC_{0-24}）よりも小さかった。

5-ASA の消失は Ac-5-ASA よりも早く、半減期の平均値はそれぞれ 7.04 ± 6.28 時間および 11.37 ± 10.09 時間であった。

表 2.7.6.7-4 本剤 2.4 g/日反復経口投与の最終投与後の減衰相における 5-ASA および Ac-5-ASA の動力学的パラメータの要約（薬物動態解析集団）

動力学的パラメータ（単位）	5-ASA	Ac-5-ASA
C_{24} (ng/mL)	462.44 (244.81)	1251.6 (639.8)
C_{72} (ng/mL)	34.19 (73.19)	156.75 (230.05)
$t_{1/2}$ (h)	7.04 (6.28)	11.37 (10.09)
MRT (h)	25.88 (7.45)	30.25 (9.89)

各パラメータは平均値（標準偏差）で示した。

Source: 5.3.3.1.3 Table III

2.7.6.7.2.2.2 5-ASA および Ac-5-ASA の尿中排泄

本剤 2.4 g/日（1 日 2 回）の反復経口投与後の 5-ASA の尿中排泄パラメータの要約を表 2.7.6.7-5 に、Ac-5-ASA の尿中排泄パラメータの要約を表 2.7.6.7-6 に示した。

定常状態である最終投与日（Day 7）の 0～24 時間の採尿における 5-ASA および Ac-5-ASA の尿中排泄は一定の速度であった。最終投与日（Day 7）の 0～24 時間における 5-ASA および Ac-5-ASA の尿中回収量は、1 日投与量である本剤 2.4 g の 3.62 ± 3.77%および 19.97 ± 12.13%であった。この結果は、総吸収量が投与量の 23.59 ± 15.90%、すなわち本剤 2.4 g 中の 566.16 ± 381.60 mg であることを示した。

表 2.7.6.7-5　本剤 2.4 g/日反復経口投与の最終投与日からの 5-ASA の尿中排泄パラメータの要約（薬物動態解析集団）

回収期間（h）	Xu (mg)	∑Xu (mg)	dXu/dt (mg/h)
0～ 8	25.36 (27.93)	25.36 (27.93)	3.17 (3.49)
8～16	28.99 (34.14)	54.31 (52.63)	3.63 (4.27)
16～24	32.55 (44.90)	86.79 (90.39)	4.06 (5.61)
24～36	25.77 (28.54)	112.69 (91.63)	2.15 (2.38)
36～48	9.80 (9.67)	122.54 (95.81)	0.82 (0.81)
48～60	13.67 (31.96)	136.30 (104.16)	1.14 (2.67)
60～72	1.36 (3.93)	137.60 (106.64)	0.11 (0.33)

各パラメータは平均値（標準偏差）で示した。

Source: 5.3.3.1.3 Table IV

表 2.7.6.7-6　本剤 2.4 g/日反復経口投与の最終投与日からの Ac-5-ASA の尿中排泄パラメータの要約（薬物動態解析集団）

回収期間（h）	Xu (mg)	∑Xu (mg)	dXu/dt (mg/h)
0～ 8	215.17 (146.98)	215.17 (146.98)	26.91 (18.37)
8～16	207.08 (130.13)	422.27 (264.03)	25.87 (16.26)
16～24	188.40 (127.17)	610.87 (370.83)	23.55 (15.88)
24～36	198.77 (105.69)	809.17 (397.53)	16.56 (8.800)
36～48	136.76 (59.29)	946.92 (400.23)	11.40 (4.95)
48～60	104.72 (140.23)	1050.3 (427.37)	8.72 (11.67)
60～72	18.89 (36.74)	1069.8 (446.03)	1.58 (3.06)

各パラメータは平均値（標準偏差）で示した。

Source: 5.3.3.1.3 Table V

2.7.6.7.2.2.3　便中の未消化の治験薬の評価

Day 1 から Day 8 まで、治験責任（分担）医師は被験者の便中に含まれる未消化の治験薬をスコア（0～3）により評価した。なお、各スコアは以下のとおりとした。

0：便中に治験薬なし

1：便中に治験薬の約 4 分の 1 が認められる

2：便中に治験薬の約 2 分の 1 が認められる

3：便中に治験薬の半分以上が認められる

治験薬の一部または痕跡の存在が 83 検体中 25 検体で認められた。

スコアを試験日間で比較したところ、有意な依存性は認められなかった（尤度比 χ^2 検定：p=0.193）。治験薬の未消化量とは無関係に便中の治験薬の有無（「あり」または「なし」）を試験日間で比較した結果も同様であった。また、最初の 2 日間において治験薬は検出されなかったものの、試験日と便中の治験薬の有無（「あり」または「なし」）からの独立性はみられなかった（χ^2 検定：p=0.003）。

2.7.6.7.2.3　安全性

2.7.6.7.2.3.1　治験薬の曝露量

全 12 例の被験者は本剤 1.2 g 錠を 1 日 2 回（1 回 1 錠）、7 日間連続で服用した。

2.7.6.7.2.3.2 有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.7-7 に示した。

治験期間中に重篤な有害事象は発現しなかった。有害事象は 3 例に認められた。

表 2.7.6.7-7 有害事象の要約（安全性解析集団）

	全体 (N=12)
被験者数（%）	
すべての有害事象	3 (25)
重篤な有害事象	0
治験中止に至った有害事象	0
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	2 (17)
軽度の有害事象	3 (25)
中等度の有害事象	1 (8)
重度の有害事象	0

Source: 5.3.3.1.3 Table XII より作成

2.7.6.7.2.3.3 比較的よくみられる有害事象

被験者に発現したすべての有害事象の要約を表 2.7.6.7-8 に示した。また、因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表を付録（表 2.7.6.7-10）に示した。

有害事象は 3 例に 8 件発現した。発現頻度の高かった有害事象は、腹痛（2 例 3 件）で、その他の有害事象の発現はすべて 1 例 1 件であった。

表 2.7.6.7-8 すべての有害事象の要約（安全性解析集団）

被験者数（%）	全体 (N=12)
1 件以上の有害事象を発現した被験者	3 (25)
腹痛	2 (17)
悪心	1 (8)
嘔吐	1 (8)
鼓腸	1 (8)
発熱	1 (8)
咽喉痛	1 (8)

Source: 5.3.3.1.3 Table XII より作成

2.7.6.7.2.3.4 因果関係が否定できない有害事象

被験者に発現したすべての治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.7-9 に示した。また、因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表を付録（表 2.7.6.7-10）に示した。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 2 例に 6 件発現した。発現頻度の高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は腹痛（2 例 3 件）であった。その他に、1 例 1件の有害事象（発熱）が治験薬との因果関係を評価不能とされた。

表 2.7.6.7-9　治験薬との因果関係が否定できないすべての有害事象の要約
（安全性解析集団）

被験者数（%）	全体 （N=12）
1 件以上の有害事象を発現した被験者	2 (17)
腹痛	2 (17)
悪心	1 (8)
嘔吐	1 (8)
鼓腸	1 (8)

Source: 5.3.3.1.3 Table XII より作成

2.7.6.7.2.3.5　重症度別の有害事象

全有害事象の中で中等度（最も重症時の評価）の有害事象として発熱（因果関係は評価不能）が 1 例に 1 件認められた。その他の有害事象はすべて軽度であった。

2.7.6.7.2.3.6　死亡、その他の重篤な有害事象

死亡、その他の重篤な有害事象は発現しなかった。

2.7.6.7.2.3.7　中止に至った有害事象

中止に至った有害事象は発現しなかった。

2.7.6.7.2.3.8　臨床検査値、バイタルサイン、心電図および身体所見

最終日の Visit 4 における臨床検査値異常は、ほとんどがスクリーニング時にも認められており、治験薬との明確な関連性はなかった。

身体所見について臨床的に意義のある異常は報告されなかった。スクリーニング時および Visit 4 における平均体重および各被験者の体重に意義のある変動はみられなかった。Visit 4 の体重にベースラインと比較して統計学的に有意な変動は認められなかった。

スクリーニング時におけるバイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧および心拍数）は正常値であった。さらに、Day 0、Day 1～9 の治験薬投与（朝の投与）前および Visit 4 において、座位でのバイタルサインを測定した。収縮期血圧では Day 2 以降、拡張期血圧では Day 3 および Day 8、心拍数では Day 4～9 で、それぞれ統計学的に有意な変動を示した。しかし、これらの変動はすべて臨床的には意義のないものであった。

スクリーニング時と同様に、Visit 4 の心電図所見では数例の被験者に軽度の異常所見がみられた。しかし、これら Visit 4 の異常所見の多くは同一被験者でスクリーニング時に認められていたものであった。

2.7.6.7.3 結論

本治験の結果および過去のシンチグラフィー試験（CRO-00-15 試験）から、本剤は他剤とは異なる放出特性（大腸全域にわたる持続した放出）を示し、これは遠位炎症性腸疾患の局所治療に有利であることが明らかであった。

胃でメサラジンを放出しない放出制御製剤である本剤は、他のメサラジン製剤に比べて 1200 mg の 1 日 2 回投与で優れた効果と高い忍容性をもたらす。

2.7.6　個々の試験のまとめ（CRO-PK-00-42 試験）＜付録＞

表 2.7.6.7-10　因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表（安全性解析集団）

被験者数（%）	因果関係を問わない 全体 (N=12)	因果関係が否定できない 全体 (N=12)
有害事象発現例数	3 (25)	2 (17)
腹痛	2 (17)	2 (17)
悪心	1 (8)	1 (8)
嘔吐	1 (8)	1 (8)
鼓腸	1 (8)	1 (8)
発熱	1 (8)	0
咽喉痛	1 (8)	0

Source: 5.3.3.1.3 Table XII より作成

2.7.6.8　SPD476-101 試験（参考資料 5.3.3.1.4）

―健康な男性被験者を対象とした、本剤および Asacol®の、第 I 相、ランダム化、非盲検、単一用量、2 期クロスオーバー、薬物シンチグラフィー・パイロット試験―

2.7.6.8.1　試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6.8-1 に示した。

表 2.7.6.8-1　試験方法の概略（1/4）

項目	内容
治験薬	メサラジン
治験責任医師	[redacted]
実施医療機関	1 施設（[redacted]、英国）
公表論文	なし
治験期間	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者のスクリーニング日） ～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最終の被験者の後観察日）
開発段階	第 I 相
目的	- 本剤および Asacol®（Asacol）を単回投与したときの血漿中薬物動態プロファイルを比較すること - X 線不透過性ビーズの通過時間とシンチグラムデータにより、本剤および Asacol の全体および局所の消化管通過時間を比較すること - 本剤および Asacol の消化管内での崩壊性を比較すること - 本剤の安全性および忍容性
方法	本治験は、健康な男性被験者を対象とした、非盲検、ランダム化、2 期クロスオーバー試験であった。第 1 期において、適格な被験者を本剤群（被験薬）または Asacol 群（対照薬）にランダムへ 1：1 に割り付けた。第 2 期において、被験者は第 1 期と別の薬剤を服用した。 本治験の評価スケジュールを表 2.7.6.8-2 に示した。各投与期において、被験者は Day 1 の前夜に治験実施施設に入院し、治験薬投与 8 時間前から投与 4 時間後まで絶食した。被験者に対して、^{99m}Tc を含む解剖学的位置標識を皮膚表面に貼り付け、胃幽門部のおおよその位置を特定することで、シンチグラムデータを解釈した。Day 1 において、被験者は割り付けられた治験薬を服用した。被験者は治験薬服用直後に 20 個の X 線不透過性ビーズを服用した。一連の薬物動態、シンチグラフィーおよび安全性の評価は被験者が退院する投与後 96 時間まで実施した。被験者はすべての X 線不透過性ビーズが回収されるまで便サンプルを採取された。

表 2.7.6.8-1　試験方法の概略（2/4）

項目	内容
方法（続き）	第 1 期の Day 1 と第 2 期の Day 1 は 7 日間以上の間隔を空けた。
被験者数	本治験では、6 例の完全なデータを得るために 8 例の被験者を組み入れる計画をした。最初の 8 例の薬物動態およびシンチグラムの解析に続いて、本剤と Asacol の特性の違いをより正確に見出すために、最大 8 例の被験者を追加で組み入れる予定であったが、実際は行わなかった。27 例がスクリーニングに参加し、8 例が組み入れられ、全例が治験を完了した。
主な組入れ基準	18 歳から 65 歳で、体重が 60 kg から 90 kg かつ 1983 年の Metropolitan Life Insurance Table に基づく身長と体格による理想体重の±20%以内の健康な男性被験者。 治験薬投与前 14 日以内に下痢または便秘であった被験者は除外した。治験薬投与前 14 日以内に医療用医薬品もしくはセント・ジョーンズ・ワート、または治験薬投与前 7 日以内に一般用医薬品を使用した被験者は除外した。 スクリーニング時に身体所見、心電図、既往歴または臨床検査において臨床的に重要な異常所見のなかった被験者を適格者として本治験に組み入れた。
被験薬、用法・用量、バッチ No.	放射性物質である酸化サマリウム 153（^{153}Sm）約 1.5 MBq が混合された MD-0901（^{153}Sm-MD-0901）1.2 g 錠 1 錠を経口投与した。バッチ No.は[redacted]であった。
期間	7 日間以上の間隔（washout 期間）を空けた 2 投与期において、治験薬をそれぞれ単回経口投与した。 治験期間　：2 ヵ月間 組入れ期間　：[redacted]間 投与期間　：96 時間 後観察来院　：第 2 期の退院後 14 日以内
対照薬、用法・用量、バッチ No.	^{153}Sm 約 0.5 MBq が混合された Asacol（^{153}Sm-Asacol）400 mg 錠 3 錠を経口投与した。バッチ No.は[redacted]であった。
評価基準	薬物動態は、蛍光検出高速液体クロマトグラフィーによる 5-アミノサリチル酸（5-ASA）および N-アセチル-5-アミノサリチル酸（Ac-5-ASA）の血漿中濃度の測定結果に基づいて評価した。血液サンプルの採取は、投与前 0.5 時間、投与後の最初の 24 時間までは 2 時間ごと、72 時間までは 4 時間ごと、96 時間までは 8 時間ごとに実施した。

表 2.7.6.8-1　試験方法の概略（3/4）

項目	内容
評価基準 （続き）	すべての被験者は、消化管通過時間を検討するため、すべてのX線不透過性ビーズが回収されるまで便サンプルの採取およびX線撮影を実施した。 錠剤の通過および崩壊、上行結腸、横行結腸および下行結腸における5-ASAおよびAc-5-ASAの分布を比較するために、広視野で低エネルギー平行コリメータ付きのガンマカメラ（General Electric Maxicamera）によるシンチグラフィーを記録した。 安全性はバイタルサインおよび有害事象を記録することにより治験期間を通して観察した。さらに安全性評価として、12誘導心電図、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査および身体所見検査をスクリーニングおよび後観察において実施した。
統計手法	統計的手法 データは記述統計量を用いて要約した。 薬物動態 ノンコンパートメント法を用いて、血漿中濃度－時間データから適切な薬物動態パラメータを算出した。薬物動態パラメータは、投与後96時間までの血液中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}96\ h}$）、治験薬が結腸の各部位（上行結腸、横行結腸および下行結腸）に到達してから投与後96時間までの総血漿中濃度－時間曲線下面積（それぞれ、$AUC_{Asc\text{-}96\ h}$, $AUC_{Tra\text{-}96\ h}$および$AUC_{Des\text{-}96\ h}$）、最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）および遅延時間（t_{lag}）などであった。投与群間は、記述統計量および分散分析を用いて比較した。 シンチグラフィー それぞれの *in vivo* における製剤の特性評価のために適切なシンチグラフィーパラメータを検討した。パラメータは、消化管通過の質的評価、錠剤の崩壊および結腸通過の定量的評価などであった。データは記述統計量を用いて比較した。 薬物動態パラメータと消化管通過との関連性(シンチグラフィーおよびX線不透過性ビーズを用いて測定）は予備解析として検討した。必要に応じて、データの説明には記述統計量および両側95%信頼区間を用いた。

表 2.7.6.8-1　試験方法の概略（4/4）

項目	内容
統計手法 （続き）	安全性 有害事象はMedDRA version 5.1を用いて読み替えた（MedDRA/J vesion 5.1により日本語訳）。有害事象の発現頻度は、有害事象の発現件数および発現例数を用いて器官別大分類および基本語別に算出した。有害事象の重症度および治験薬との因果関係を器官別大分類および基本語別に要約した。臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査および尿検査）、バイタルサイン（収縮期／拡張期血圧および脈拍数）、心電図および身体所見は投与群ごとに適切な記述統計量を用いて要約した。

表 2.7.6.8-2　評価スケジュール

	スクリーニング		第 1 期および第 2 期共通				
試験日（Day）	-21～-2	-1	1	2	3	4	後観察 [4)]
同意取得	X						
選択／除外基準および登録	X	X					
人口統計学データ	X						
既往歴	X						
身体所見	X						X
バイタルサイン	X		X	X	X	X	X
12 誘導心電図	X						X
血液学的検査／ 血液生化学的検査	X						X
ヒト免疫不全ウイルス、 B 型・C 型肝炎検査	X						
薬物動態用血液サンプル採取 [1)]			X	X	X	X	
便サンプル採取 [2)]			X	X	X	X	
シンチグラフィー [3)]			X	X	X	X	
尿検査	X						X
薬物乱用検査	X	X					
呼気アルコール		X					
呼気一酸化炭素	X	X					
施設への入院（午後 9 時）		X					
治験薬投与			X				
食事規制		X	X	X	X	X	
併用薬	X	X	X	X	X	X	X
有害事象		X	X	X	X	X	X
施設からの退院						X	

1) 薬物動態サンプルは、投与前 0.5 時間、投与後 24 時間まで 2 時間ごと、72 時間まで 4 時間ごと、96 時間まで 8 時間ごとに採取した。
2) すべての X 線不透過性ビーズが回収されるまで、便サンプルの採取と X 線撮影を実施した。
3) 腹側および背側のシンチグラフィーは、治験薬投与後 8 時間まで約 20 分ごと、16 時間まで約 30 分ごと、24 時間まで 2 時間ごとに撮影した。その後は、血液サンプル採取と同時に撮影した。
4) 後観察は第 2 期の退院 14 日以内に実施した。
Source: 5.3.3.1.4 Table 1

2.7.6.8.2 結果の要約

2.7.6.8.2.1 対象被験者

2.7.6.8.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.8-3 に示した。

本治験において 27 例の被験者をスクリーニングし、8 例が選択基準に適合した。8 例全例が 2 期の投与期を完了した。

表 2.7.6.8-3 被験者の内訳（ランダム割付けされた被験者）

被験者数（%）	第 1 期		第 2 期		第 1 期および第 2 期	
	本剤群	Asacol 群	本剤群	Asacol 群	本剤群	Asacol 群
ランダム割付けされた被験者	4	4	4	4	8	8
治験薬を投与された被験者	4 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)
治験を完了した被験者	4 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)
治験を中止した被験者	0	0	0	0	0	0

Source: 5.3.3.1.4 Listing 1

2.7.6.8.2.1.2 解析したデータセット（解析対象集団）

解析した被験者集団を表 2.7.6.8-4 に示した。安全性解析集団、ITT（Intention-to-treat）解析集団および薬物動態解析集団はそれぞれ 8 例となった。PP（Per-protocol）解析集団に関しては解析計画に含まれず、実施されなかった。なお、ITT 解析集団はシンチグラムの解析の対象集団とした。

表 2.7.6.8-4 被験者集団の要約

被験者数	本剤群	Asacol 群
ランダム割付けされた被験者	8	8
薬物動態解析集団	8	8
ITT 解析集団（シンチグラムに使用）	8	8
安全性解析集団	8	8

Source: 5.3.3.1.4 Section 6.2

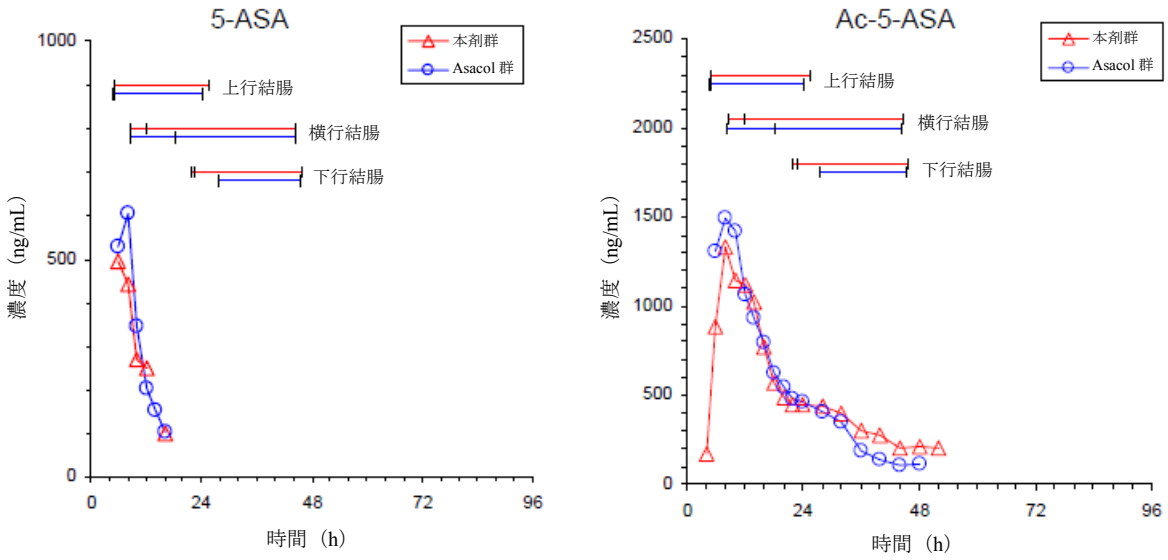
2.7.6.8.2.1.3 人口統計学的および他の基準値の特性

本治験に組み入れられた 8 例の健康な男性被験者は、22～62 歳（平均 38.5 歳）であった。8 例中 7 例が白人で、1 例が黒人であった。平均体重（範囲）は 78.6 kg（66.1～84.6 kg）および平均身長（範囲）は 174.7 cm（167.0～184.0 cm）であった。8 例全例に既往歴または手術歴があり、4 例は投与期開始時にも軽い症状が認められた。これらの症状は治験期間中に併用薬を必要とすることはなく、治験の結果への影響または被験者の安全性への問題を引き起こす可能性はなかった。

2.7.6.8.2.2 薬物動態（5-ASA、Ac-5-ASA）

本剤群および Asacol 群の 5-ASA または Ac-5-ASA の平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.8-1 に示した。

図 2.7.6.8-1　本剤群および Asacol 群の 5-ASA または Ac-5-ASA の血漿中濃度推移



消化管の該当部位（上行結腸、横行結腸、下行結腸）における $T_{15\%(first)}$, $T_{50\%}$, $T_{15\%(last)}$

$T_{15\%(first)}$　：遠位小腸内に放射能が 100%到達した時間と結腸の各部位を総放射能の推定 15%が通過した時間との間の時間（結腸の各部位へ放射性物質が到達した時間）

$T_{15\%(last)}$　：結腸の各部位に残存する放射標識製剤が 15%未満となった時間（結腸の各部位から放射性物質が排出された時間）

$T_{50\%}$　：放射性物質の 50%が結腸の各部位に到達した時間（到達速度）

Source: 5.3.3.1.4 Figure 1

本剤群および Asacol 群の薬物動態パラメータの要約をそれぞれ表 2.7.6.8-5、表 2.7.6.8-6 および表 2.7.6.8-7 に示した。

5-ASA または Ac-5-ASA の t_{lag} は、本剤群と Asacol 群で同程度であった。t_{max} は両投与群で同様で主に上行結腸または横行結腸において 5-ASA が放出されることと一致していた。C_{max} および $AUC_{0\text{-}96\ h}$ は両投与群で同様であった。Ac-5-ASA の C_{max} の平均値は、本剤群で 1563 ng/mL および Asacol 群で 1915 ng/mL であり、5-ASA のそれぞれ 2.2 倍および 2.4 倍であった。Ac-5-ASA の $AUC_{0\text{-}96\ h}$ の平均値は、本剤群で 25613 ng•h/mL および Asacol 群で 25380 ng•h/mL であり、5-ASA のそれぞれ 6.3 倍および 5.7 倍であった。

表 2.7.6.8-5　本剤群および Asacol 群の 5-ASA の薬物動態パラメータの要約

投与群	t_{lag} (h)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}96\ h}$ (ng•h/mL)
本剤群	3.5 ± 1.4	7.0 ± 3.0	711 ± 540	4069 ± 3028
Asacol 群	4.3 ± 2.5	8.8 ± 3.2	790 ± 626	4444 ± 2610

平均 ± 標準偏差、本剤群と Asacol 群の比較；p>0.05（N=8）

Source: 5.3.3.1.4 Table 5 を改変

表 2.7.6.8-6　本剤群および Asacol 群の Ac-5-ASA の薬物動態パラメータの要約

投与群	t_{lag} (h)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}96\ h}$ (ng•h/mL)
本剤群	2.8 ± 1.0	12.0 ± 8.0	1563 ± 808	25613 ± 9104
Asacol 群	3.8 ± 2.0	10.0 ± 4.0	1915 ± 931	25380 ± 5783

平均 ± 標準偏差、本剤群と Asacol 群の比較；p>0.05（N=8）

Source: 5.3.3.1.4 Table 6 を改変

表 2.7.6.8-7　本剤群および Asacol 群の 5-ASA + Ac-5-ASA の薬物動態パラメータの要約

投与群	t_{lag} (h)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}96\ h}$ (ng•h/mL)
本剤群	2.8 ± 1.0	8.0 ± 2.0	1769 ± 1031	24165 ± 9877
Asacol 群	3.8 ± 2.0	9.0 ± 3.0	2285 ± 1283	24357 ± 6385

平均 ± 標準偏差、本剤群と Asacol 群の比較；p>0.05（N=8）

Source: 5.3.3.1.4 Table 7 を改変

本剤群および Asacol 群における結腸各部位への薬剤到達時間ごとの 5-ASA および Ac-5-ASA の合計濃度の AUC の $AUC_{0\text{-}96\ h}$ に対する割合を表 2.7.6.8-8 に示した。

放射性物質を含む製剤が結腸の各部位に到達した時間に基づいて区分した AUC は両投与群間で明確な差が認められなかったものの、下行結腸に到達後の本剤群の $AUC_{Des\text{-}96\ h}$ は Asacol 群より高い傾向が認められた。この傾向は、投与後 32 時間から検出限界未満となった 48～52 時間における Ac-5-ASA の平均血漿中濃度推移で認められ、特に投与後 40～48 時間の本剤群の Ac-5-ASA 濃度は Asacol 群の約 2 倍であった（図 2.7.6.8-1）。本剤群の 5-ASA および Ac-5-ASA の合計濃度の $AUC_{Des\text{-}96\ h}$ の幾何平均は、Asacol 群と比べ本剤群で 51%高かった。

結腸内における吸収の持続性については、製剤が結腸に到達後、5-ASA および Ac-5-ASA の合計血漿中濃度が C_{max} の 50%以上の濃度で推移した時間（$t_{50\%}C_{max}$）により評価した。5-ASA の $t_{50\%}C_{max}$ の平均値は本剤群が 3.5 時間および Asacol 群が 5.4 時間であった。Ac-5-ASA の $t_{50\%}C_{max}$ の平均値は、本剤群が 15.2 時間および Asacol 群が 10.9 時間であった。このように、結腸内に到達後に 5-ASA または Ac-5-ASA の血漿中濃度が最大値の 50%を超えた時間は両製剤とも同程度であった。

表 2.7.6.8-8　本剤群および Asacol 群の全身および結腸の各部位における 5-ASA および Ac-5-ASA の合計濃度の AUC

投与群		$AUC_{0\text{-}96\ h}$ (ng•h/mL)	$AUC_{Asc\text{-}96\ h}$ (%) [1]	$AUC_{Tra\text{-}96\ h}$ (%) [1]	$AUC_{Des\text{-}96\ h}$ (%) [1]
本剤群	(N=8)	24165 ± 9877	90 ± 12	72 ± 20	43 ± 21 [2]
Asacol 群	(N=8)	24357 ± 6385	93 ± 10	75 ± 16	33 ± 27

平均 ± 標準偏差

1) $AUC_{0\text{-}96\ h}$ との比率

2) N=7

$AUC_{Asc\text{-}96\ h}$, $AUC_{Tra\text{-}96\ h}$, $AUC_{Des\text{-}96\ h}$：製剤がそれぞれ上行結腸、横行結腸、下行結腸に到達してから投与後 96 時間（治験終了）までの AUC

Source: 5.3.3.1.4 Table 8 を改変

X 線不透過性ビーズの 90%排泄後における 5-ASA および Ac-5-ASA の合計濃度の AUC を表 2.7.6.8-9 に示した。

消化管通過時間を超えた腸内における製剤の滞留の可能性について、製剤投与後に経口投与した X 線不透過性ビーズの 90%便中排泄後の血漿中 AUC を測定することで評価した。製剤が消化管通過時間を超えて腸内に留まっていれば、5-ASA の吸収が持続することが期待されたが、両製剤のビーズ排泄後～投与後 96 時間の AUC の比率からはそれを確認することができず、本剤群および Asacol 群における消化管通過時間を超えた腸内における製剤の滞留性は示されなかった。

表 2.7.6.8-9　X 線不透過性ビーズの 90%排泄後の 5-ASA + Ac-5-ASA の AUC

	本剤群		Asacol 群	
	ビーズ滞留時間（時間）	ビーズ排泄後～投与後 96 時間の AUC の比率 [1]（%）	ビーズ滞留時間（時間）	ビーズ排泄後～投与後 96 時間の AUC の比率 [1]（%）
平均値	60.1	2.1	57.0	1.2
範囲	35.8-101.8	0.0-16.0	31.0-74.9	0.0-3.9

1) $AUC_{0\text{-}96\ h}$ に対する比率
Source: 5.3.3.1.4 Table 13

本治験は、2 製剤間における薬物動態パラメータの差を明確にするだけの検出力を持たない予備的な試験であり、被験者間のデータの変動も大きかったため、各パラメータで統計学的な有意差は認められなかった。しかし、両製剤の下行結腸到達後の濃度が C_{max} の 10%程度と定量下限（100 ng/mL）付近であるものの、$AUC_{Des\text{-}96\ h}$ では本剤群が Asacol 群より高い傾向を示した。

2.7.6.8.2.3　シンチグラム（消化管内滞留）

^{153}Sm-MD-0901 および ^{153}Sm-Asacol の消化管通過プロファイルを表 2.7.6.8-10 に示した。

^{153}Sm-MD-0901 および ^{153}Sm-Asacol の小腸の通過時間は、それぞれ 3.65 ± 0.91 時間（平均値 ± 標準偏差、以降同様）および 4.32 ± 1.67 時間であった。上部消化管の通過時間は両製剤でほぼ同様であった。また、結腸へ到達した時間は ^{153}Sm-MD-0901 および ^{153}Sm-Asacol において、それぞれ投与後 5.03 ± 1.37 時間および 5.27 ± 2.12 時間であった。両製剤の消化管通過プロファイルは類似していた。

表 2.7.6.8-10 ^{153}Sm-MD-0901 および ^{153}Sm-Asacol の消化管通過プロファイル

	胃排出（時間）	回腸盲腸移行部到達（時間）	結腸到達（時間）	小腸通過時間（時間）	回腸盲腸移行部滞留時間（時間）
^{153}Sm-MD-0901	1.38 ± 1.22 (N=8)	4.44 ± 1.56 (N=5 [1)])	5.03 ± 1.37 (N=8)	3.65 ± 0.91 (N=8)	0.95 ± 0.35 (N=5 [1)])
^{153}Sm-Asacol	0.86 ± 0.90 (N=8)	3.66 ± 0.72 (N=4 [1)])	5.27 ± 2.12 (N=7)	4.32 ± 1.67 (N=7)	1.76 ± 1.73 (N=3 [1), 2)])

平均 ± 標準偏差

1) 小腸から結腸までの連続した画像において放射性標識製剤が移動していたため、^{153}Sm-MD-0901 の 3 例および ^{153}Sm-Asacol の 4 例の回腸盲腸移行部出現時間および回腸盲腸移行部滞留時間は計測できなかった。

2) ^{153}Sm-Asacol の 1 例は結腸到達前に崩壊が完了したため、結腸到達、小腸通過時間および回腸盲腸移行部滞留時間は検討できなかった。

Source: 5.3.3.1.4 Table 14 を改変

^{153}Sm-MD-0901 および ^{153}Sm-Asacol の錠剤崩壊の要約を表 2.7.6.8-11 に示した。

^{153}Sm-MD-0901 および ^{153}Sm-Asacol における錠剤の崩壊開始時間および崩壊完了時間は、投与後 4.75 ± 1.31 時間および 6.16 ± 1.80 時間、17.37 ± 8.63 時間および 7.27 ± 2.13 時間であった。崩壊開始は、^{153}Sm-Asacol が ^{153}Sm-MD-0901 よりもやや遅かった。崩壊完了は、^{153}Sm-Asacol が ^{153}Sm-MD-0901 よりも早かった。

表 2.7.6.8-11 ^{153}Sm-MD-0901 および ^{153}Sm-Asacol の錠剤崩壊の要約

錠剤の崩壊（時間）	^{153}Sm-MD-0901（N=8）	^{153}Sm-Asacol（N=8）
崩壊開始	4.75 ± 1.31	6.16 ± 1.80
崩壊完了	17.37 ± 8.63	7.27 ± 2.13

平均 ± 標準偏差

Source: 5.3.3.1.4 Table 18 および Table 19 を改変

消化管の各部位において放射標識した錠剤の崩壊部位の要約を表 2.7.6.8-12 に示した。

両製剤の錠剤の崩壊開始は全般的に遠位小腸と上行結腸の間において始まった。崩壊開始の部位は、消化管内において ^{153}Sm-MD-0901 が ^{153}Sm-Asacol よりもやや近位であった。錠剤の崩壊完了は、^{153}Sm-MD-0901 が ^{153}Sm-Asacol に比べて消化管のより下部であった。^{153}Sm-MD-0901 の崩壊完了は上行結腸から下行結腸の間、^{153}Sm-Asacol の崩壊完了は全般的に上行結腸において行われた。

表 2.7.6.8-12　錠剤崩壊の部位

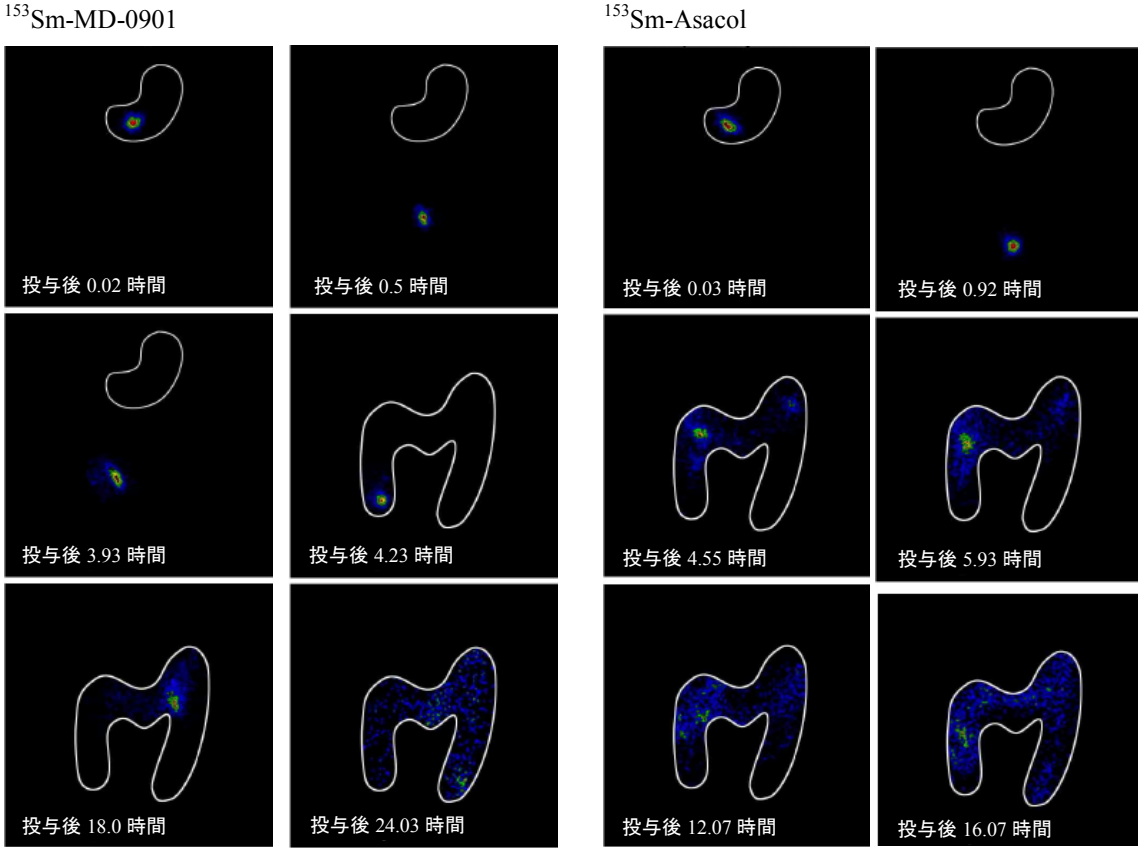
	各消化管部位における被験者数 1)									
	胃	近位小腸	小腸中央部	遠位小腸	回腸盲腸移行部	上行結腸	右結腸曲	横行結腸	左結腸曲	下行結腸
^{153}Sm-MD-0901										
崩壊開始	0	0	1	2	2	2	0	0	0	0
崩壊完了	0	0	0	0	0	2	2	2	1	1
^{153}Sm-Asacol										
崩壊開始	0	0	0	2	2	3	0	1	0	0
崩壊完了	0	0	0	0	1	6	0	1	0	0

1)　^{153}Sm-MD-0901 または ^{153}Sm-Asacol の崩壊開始または崩壊完了した消化管部位ごとの被験者数
Source: 5.3.3.1.4 Table 20

被験者毎の ^{153}Sm-MD-0901 および ^{153}Sm-Asacol の大腸（上行結腸、横行結腸、下行結腸）における消化管通過プロファイルを付録（図 2.7.6.8-3～図 2.7.6.8-18）に示した。投与後 24 時間以降も大腸全域で放射能が検出された被験者の割合は、^{153}Sm-MD-0901 および ^{153}Sm-Asacol ともに 75%（6/8 例）であった。

^{153}Sm-MD-0901 および ^{153}Sm-Asacol 投与後のシンチグラムの一例（被験者番号 3）を図 2.7.6.8-2 に示した。

図 2.7.6.8-2　^{153}Sm-MD-0901 および ^{153}Sm-Asacol 投与後のシンチグラム例（被験者番号 3）



Source: 5.3.3.1.4 Figure 13.27 および Figure 13.28

2.7.6.8.2.4 安全性

2.7.6.8.2.4.1 治験薬の曝露量

各被験者へのメサラジンの総投与量は 2.4 g（^{153}Sm-MD-0901 錠 1.2 g を 1 錠および ^{153}Sm-Asacol 錠 400 mg を 3 錠）であった。

2.7.6.8.2.4.2 有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.8-13 に示した。

重篤な有害事象または重度の有害事象は発現せず、有害事象により治験を中止した被験者はなかった。

表 2.7.6.8-13 有害事象の要約（安全性解析集団）

	本剤群 (N=8)	Asacol 群 (N=8)	全例 [1] (N=8)
被験者数（%）			
すべての有害事象	1 (13)	5 (63)	5 (63)
重篤な有害事象	0	0	0
治験中止に至った有害事象	0	0	0
治験薬と関連あるかもしれない有害事象	1 (13)	2 (25)	2 (25)
治験薬と多分関連がある有害事象	0	1 (13)	1 (13)
軽度の有害事象	1 (13)	3 (38)	4 (50)
中等度の有害事象	1 (13)	2 (25)	3 (38)
重度の有害事象	0	0	0

被験者数（%）
各投与期において有害事象の発現した被験者を 1 例として集計（器官別大分類および基本語）
1) 全例はいずれかの治験薬を服用した被験者（1 例として集計）
Source: 5.3.3.1.4 Table 21, Table 13.31 および Table 13.32

2.7.6.8.2.4.3 比較的よくみられる有害事象

被験者に発現したすべての有害事象を表 2.7.6.8-14 に示した。また、因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表を付録（表 2.7.6.8-16）に示した。

全体で 5 例が 1 件以上の有害事象を発現した。

表 2.7.6.8-14　被験者に発現したすべての有害事象（安全性解析集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	本剤群 （N=8）	Asacol 群 （N=8）	全例 [1)] （N=8）
1 件以上の有害事象を発現した被験者	1 (13)	5 (63)	5 (63)
神経系障害			
頭痛	0	3 (38)	3 (38)
皮膚および皮下組織障害			
挫傷	1 (13)	0	1 (13)
接触性皮膚炎	0	2 (25)	2 (25)
紅斑	1 (13)	0	1 (13)

被験者数（%）
各投与期において有害事象の発現した被験者を 1 例として集計（器官別大分類および基本語）
1)　全例はいずれかの治験薬を服用した被験者（1 例として集計）
MedDRA version 5.1（MedDRA/J vesion 5.1 により日本語訳）
Source: 5.3.3.1.4 Table 21

2.7.6.8.2.4.4　因果関係が否定できない有害事象

治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.8-15 に示した。また、因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表を付録（表 2.7.6.8-16）に示した。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象（関連あるかもしれないまたは多分関連がある）は 3 例に 4 件発現した。

表 2.7.6.8-15　治験薬との因果関係が否定できない有害事象（安全性解析集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	本剤群 （N=8）		Asacol 群 （N=8）		全例 [1)] （N=8）	
	関連あるかもしれない	多分関連がある	関連あるかもしれない	多分関連がある	関連あるかもしれない	多分関連がある
1 件以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象を発現した被験者	1 (13)	0	2 (25)	1 (13)	3 (38)	1 (13)
神経系障害						
頭痛	0	0	0	1 (13)	0	1 (13)
皮膚および皮下組織障害						
挫傷	1 (13)	0	0	0	1 (13)	0
接触性皮膚炎	0	0	2 (25)	0	2 (25)	0
紅斑	0	0	0	0	0	0

被験者数（%）
各投与期において有害事象の発現した被験者を 1 例として集計（器官別大分類および基本語）
1)　全例はいずれかの治験薬を服用した被験者（1 例として集計）
MedDRA version 5.1（MedDRA/J vesion 5.1 により日本語訳）
Source: 5.3.3.1.4 Table 13.32

2.7.6.8.2.4.5　重症度別の有害事象

重度の有害事象は発現しなかった。中等度の有害事象は本剤群に 1 例（紅斑）、Asacol 群に 2 例（頭痛）で、残りの有害事象はすべて軽度であった。

2.7.6.8.2.4.6 死亡、その他の重篤な有害事象

死亡、その他の重篤な有害事象は発現しなかった。

2.7.6.8.2.4.7 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象は発現しなかった。

2.7.6.8.2.4.8 臨床検査値、バイタルサイン、身体所見、心電図

臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査および尿検査）について、ほとんどの検査値は正常範囲内の変動であり、臨床的に意義のある異常変動はみられなかった。バイタルサイン（収縮期／拡張期血圧および脈拍数）、身体所見および心電図についても、臨床的に意義のある変動は認められなかった。

2.7.6.8.3 結論

- 5-ASA および Ac-5-ASA の全身曝露量は本剤群と Asacol 群で同程度であった。
- 薬物動態のデータは、本剤および Asacol による結腸への 5-ASA の効率的な送達システムを支持するものであった。
- シンチグラムデータより得られた製剤の消化管通過プロファイルは 2 つのメサラジン製剤で類似していた。
- X 線不透過性ビーズの消化管通過時間は両投与群で類似していた。
- 崩壊完了は ^{153}Sm-Asacol が ^{153}Sm-MD-0901 よりも早く、^{153}Sm-MD-0901 は ^{153}Sm-Asacol よりも消化管の下部で崩壊が完了した。
- 薬物動態とシンチグラムデータでは、2 つのメサラジン製剤には明確な相違は認められなかったが、メサラジン製剤が下行結腸に到達した後は、本剤群の血漿中濃度は Asacol 群に比べて高い傾向がみられた。
- 崩壊開始は ^{153}Sm-Asacol が ^{153}Sm-MD-0901 よりもわずかに遅く、^{153}Sm-MD-0901 は ^{153}Sm-Asacol よりも消化管のやや近位で崩壊が始まった。
- 二つのメサラジン製剤は良好な忍容性を示した。

2.7.6　個々の試験のまとめ（SPD476-101 試験）＜付録＞

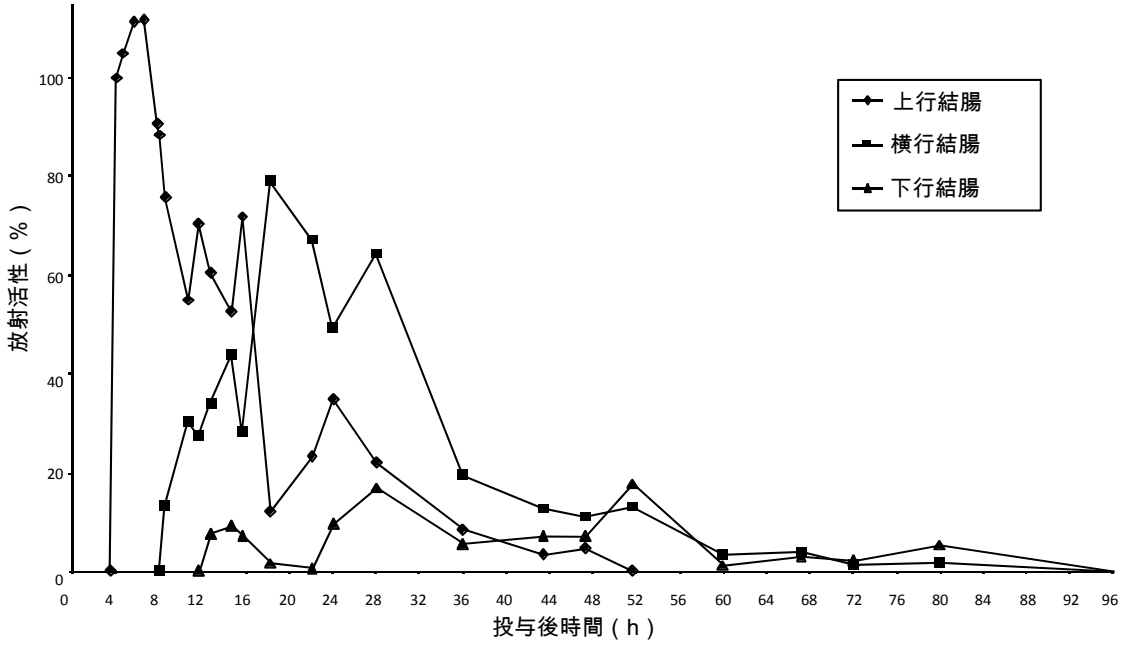
表 2.7.6.8-16　因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表（安全性解析集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	本剤群 （N=8）	Asacol 群 （N=8）	本剤群 （N=8）	Asacol 群 （N=8）
有害事象発現例数	1 (13)	5 (63)	1 (13)	3 (38)
神経系障害	0	3 (38)	0	1 (13)
頭痛	0	3 (38)	0	1 (13)
皮膚および皮下組織障害	2 (25)	2 (25)	1 (13)	2 (25)
挫傷	1 (13)	0	1 (13)	0
接触性皮膚炎	0	2 (25)	0	2 (25)
紅斑	1 (13)	0	0	0

MedDRA version 5.1（MedDRA/J vesion 5.1 により日本語訳）

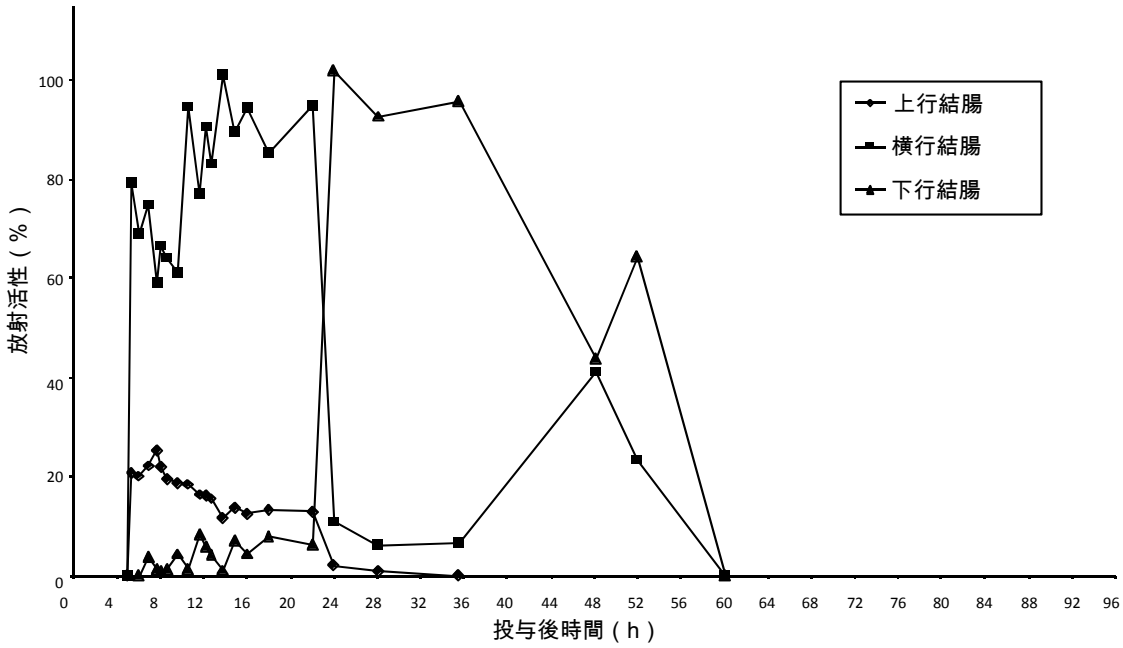
Source: 5.3.3.1.4 Table 21 および Table 13.32 より作成

図 2.7.6.8-3　^{153}Sm-MD-0901 の消化管通過プロファイル（被験者番号 1）



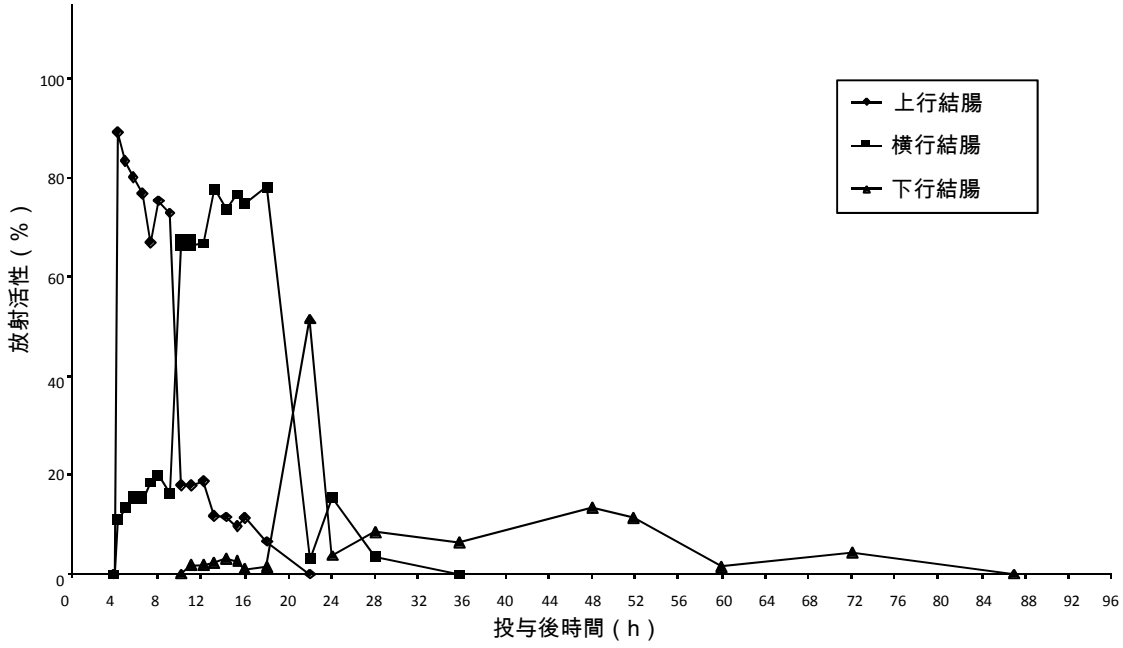
Source: 5.3.3.1.4 Figure 13.1

図 2.7.6.8-4 ^{153}Sm-MD-0901 の消化管通過プロファイル（被験者番号 2）



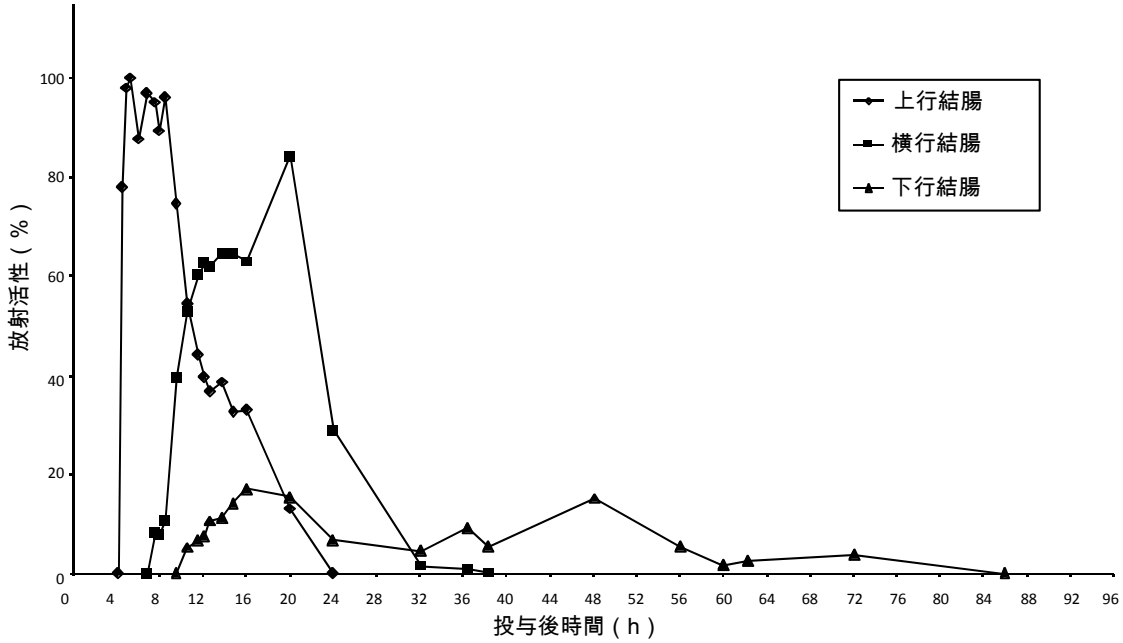
Source: 5.3.3.1.4 Figure 13.2

図 2.7.6.8-5 ^{153}Sm-MD-0901 の消化管通過プロファイル（被験者番号 3）



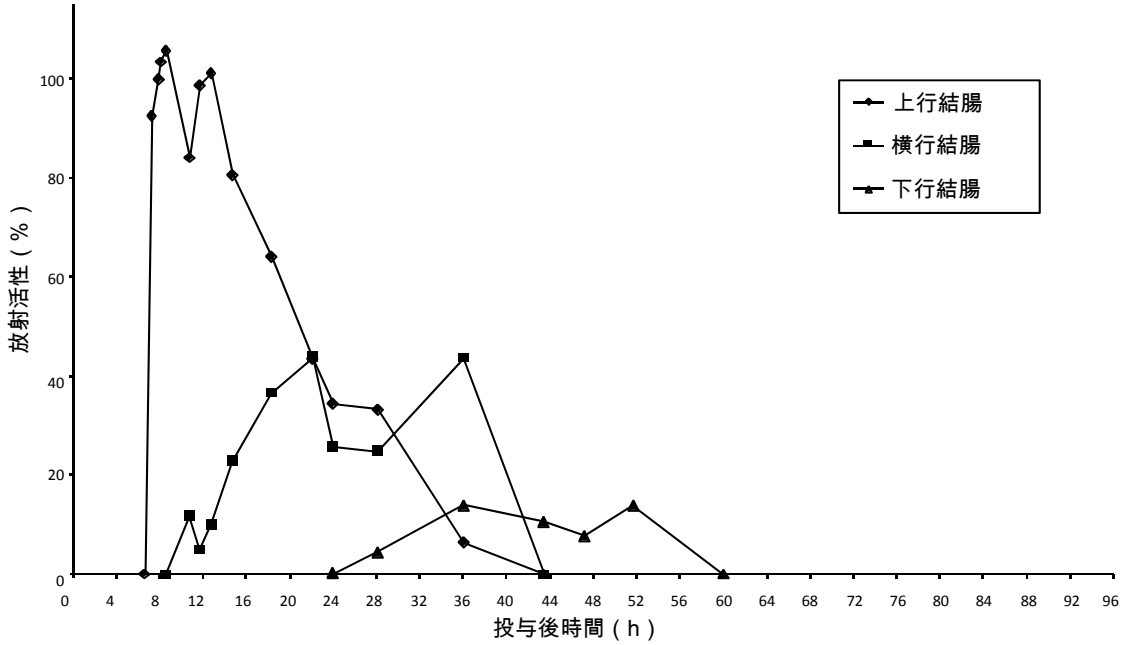
Source: 5.3.3.1.4 Figure 13.3

図 2.7.6.8-6 ^{153}Sm-MD-0901 の消化管通過プロファイル（被験者番号 4）



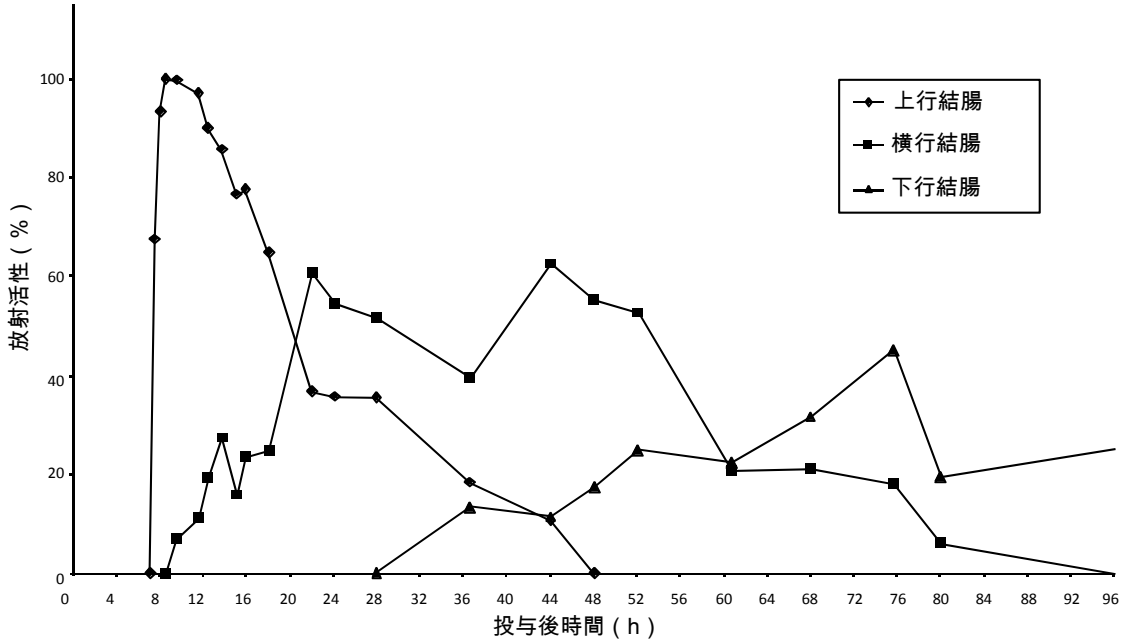
Source: 5.3.3.1.4 Figure 13.4

図 2.7.6.8-7 ^{153}Sm-MD-0901 の消化管通過プロファイル（被験者番号 5）



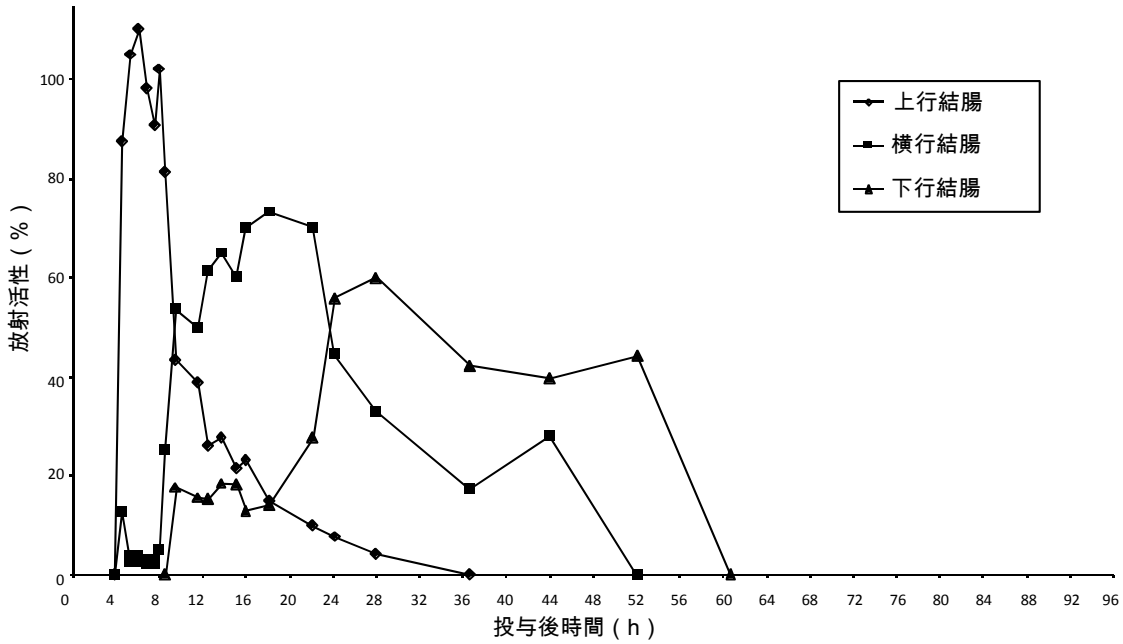
Source: 5.3.3.1.4 Figure 13.5

図 2.7.6.8-8 ^{153}Sm-MD-0901 の消化管通過プロファイル（被験者番号 6）



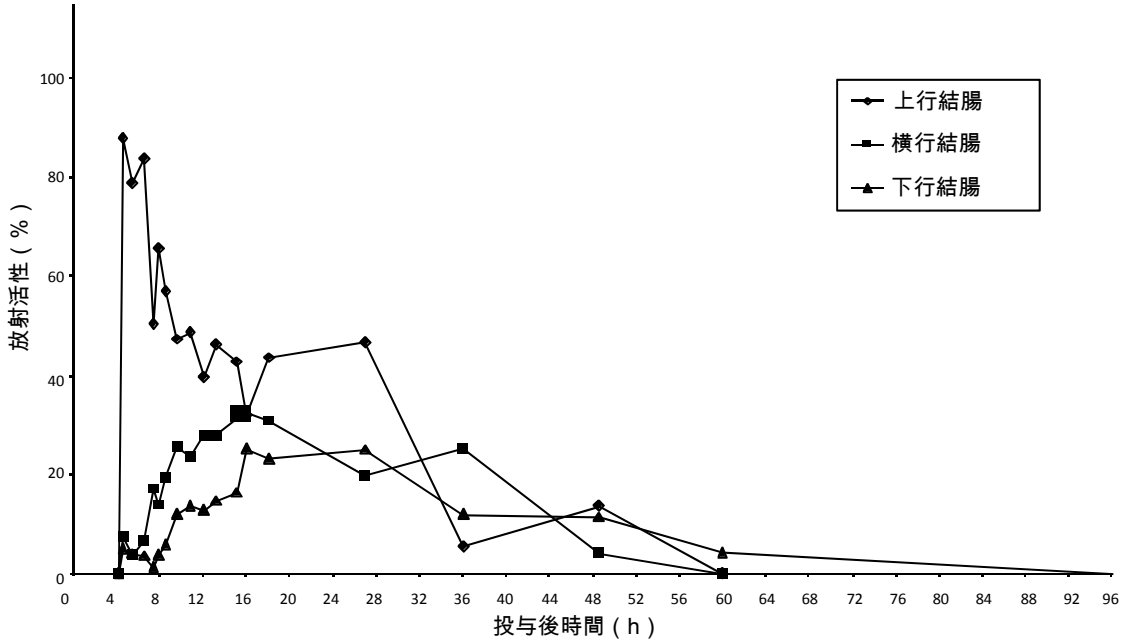
Source: 5.3.3.1.4 Figure 13.6

図 2.7.6.8-9 ^{153}Sm-MD-0901 の消化管通過プロファイル（被験者番号 7）



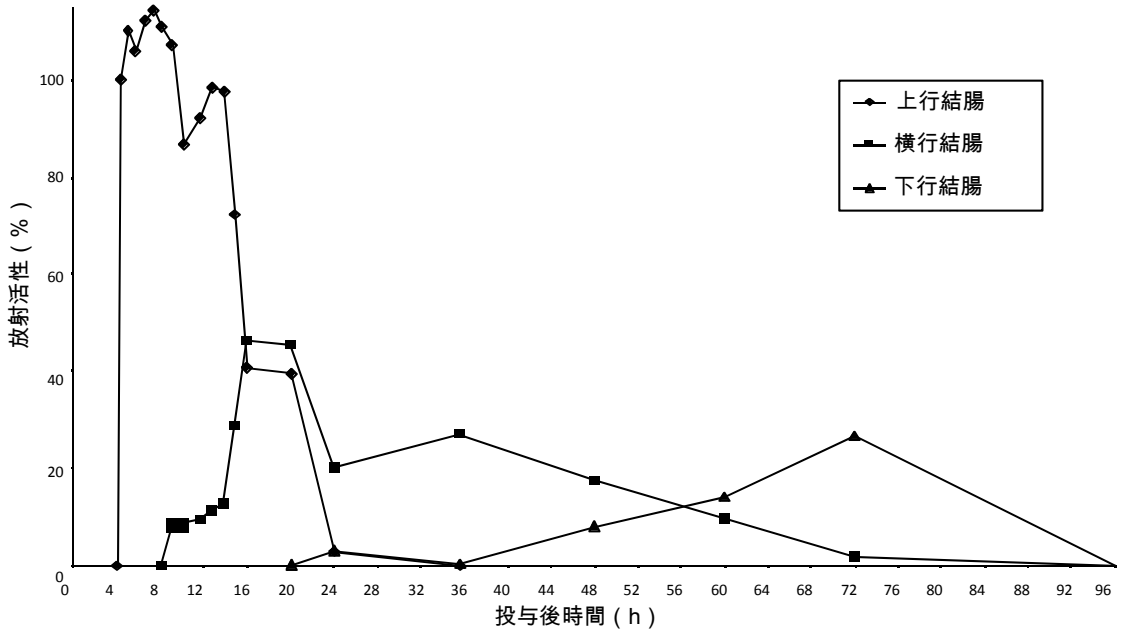
Source: 5.3.3.1.4 Figure 13.7

図 2.7.6.8-10 ^{153}Sm-MD-0901 の消化管通過プロファイル（被験者番号 8）



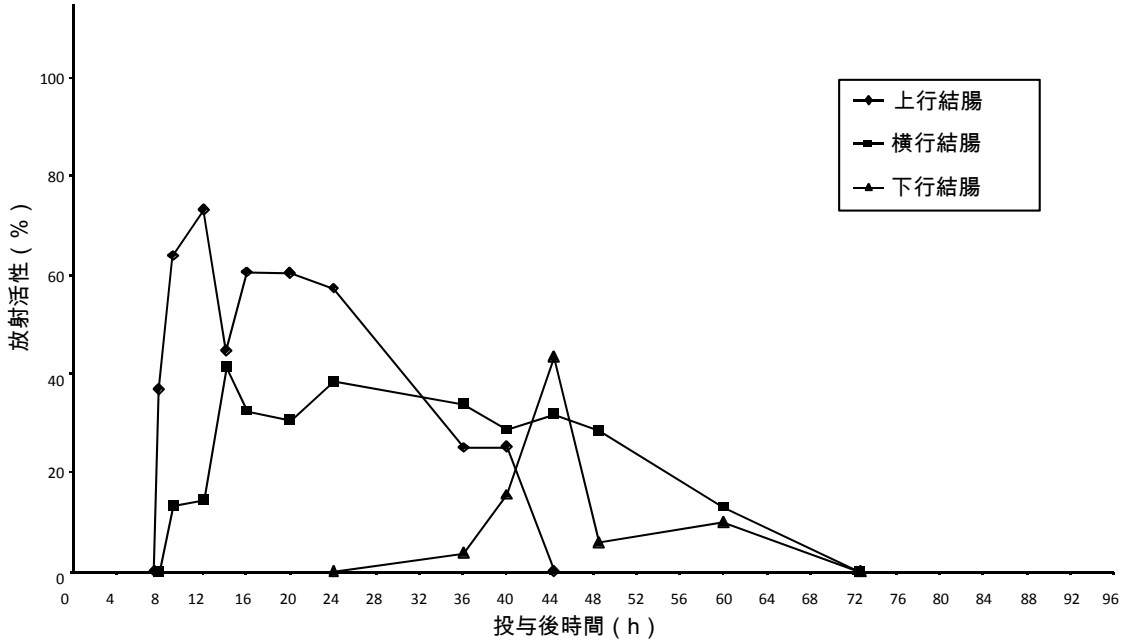
Source: 5.3.3.1.4 Figure 13.8

図 2.7.6.8-11 ^{153}Sm-Asacol の消化管通過プロファイル（被験者番号 1）



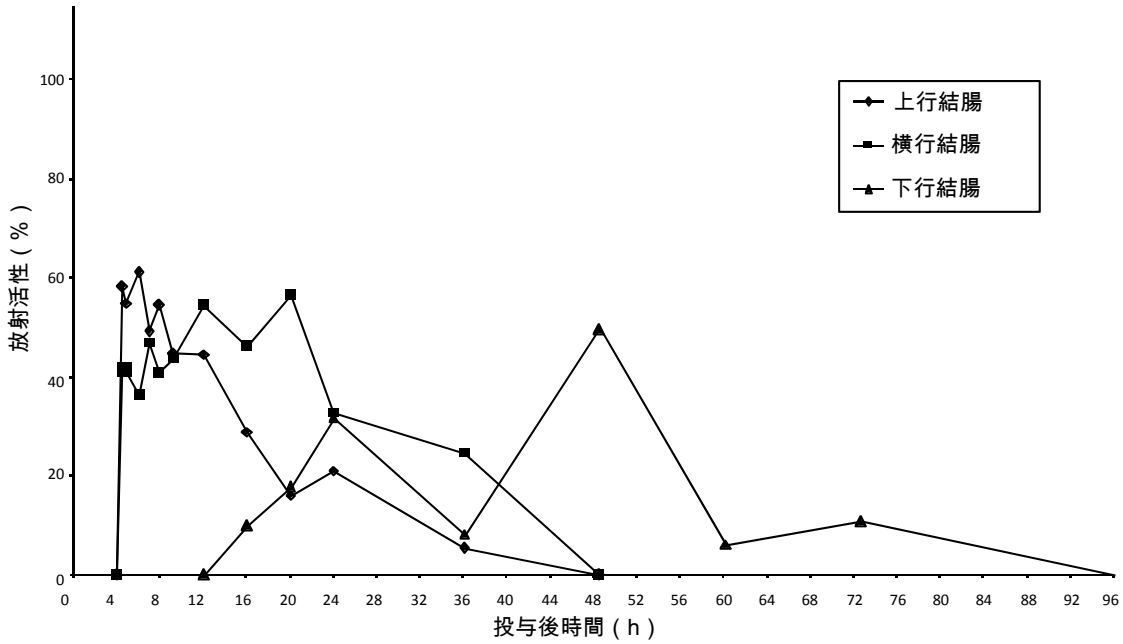
Source: 5.3.3.1.4 Figure 13.9

図 2.7.6.8-12 ^{153}Sm-Asacol の消化管通過プロファイル（被験者番号 2）



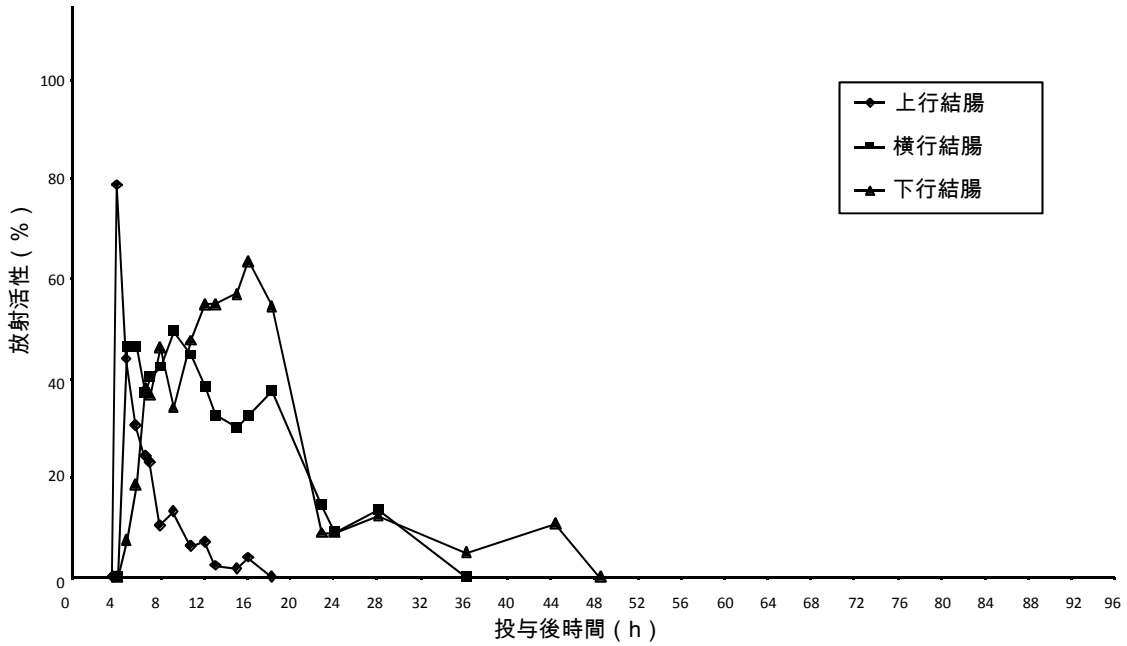
Source: 5.3.3.1.4 Figure 13.10

図 2.7.6.8-13 ^{153}Sm-Asacol の消化管通過プロファイル（被験者番号 3）



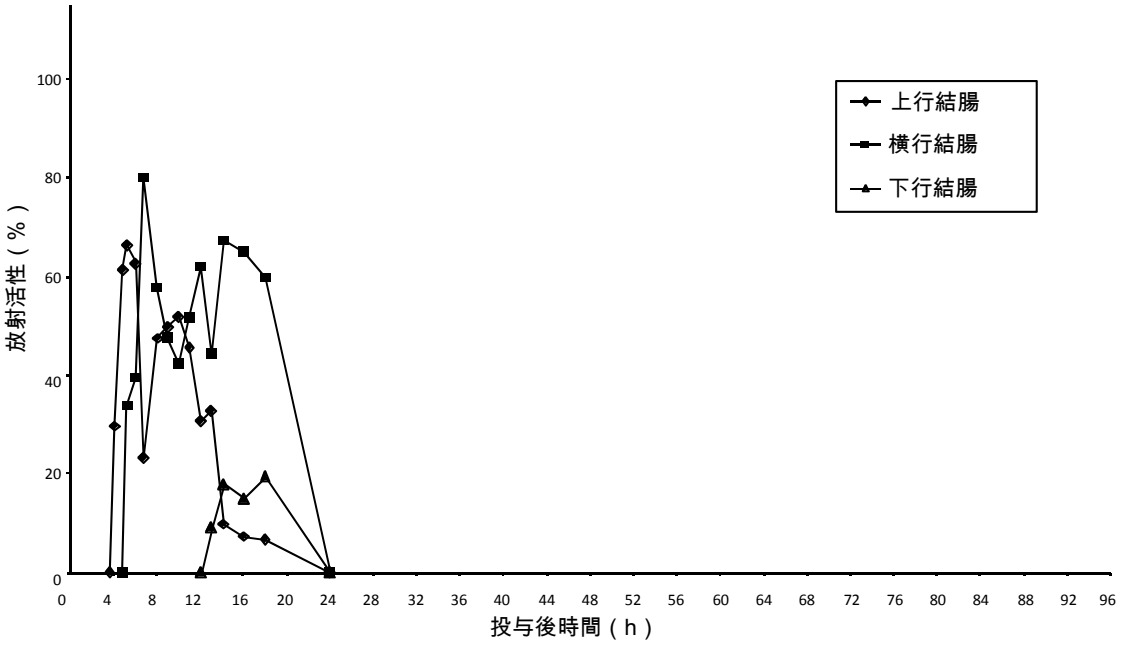
Source: 5.3.3.1.4 Figure 13.11

図 2.7.6.8-14 ^{153}Sm-Asacol の消化管通過プロファイル（被験者番号 4）



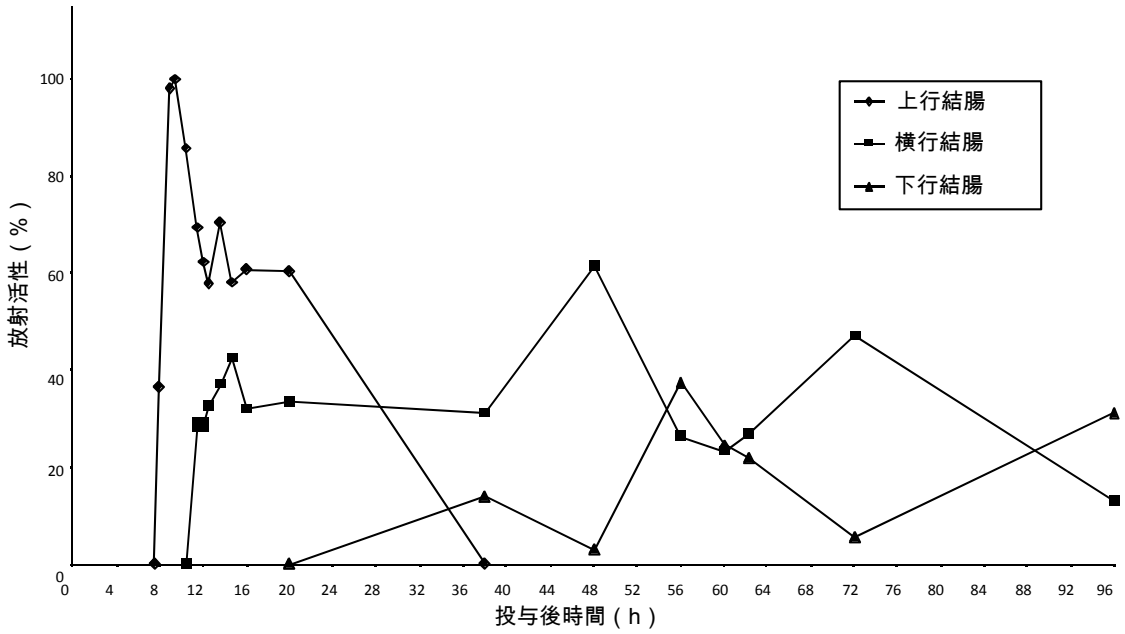
Source: 5.3.3.1.4 Figure 13.12

図 2.7.6.8-15 ^{153}Sm-Asacol の消化管通過プロファイル（被験者番号 5）



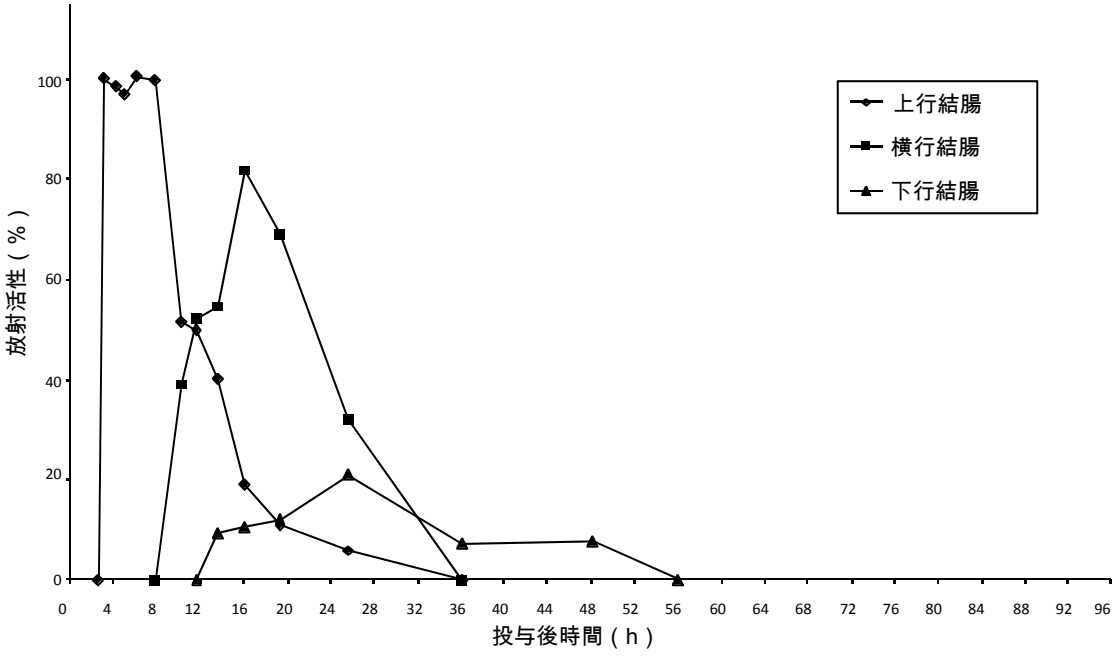
Source: 5.3.3.1.4 Figure 13.13

図 2.7.6.8-16 ^{153}Sm-Asacol の消化管通過プロファイル（被験者番号 6）



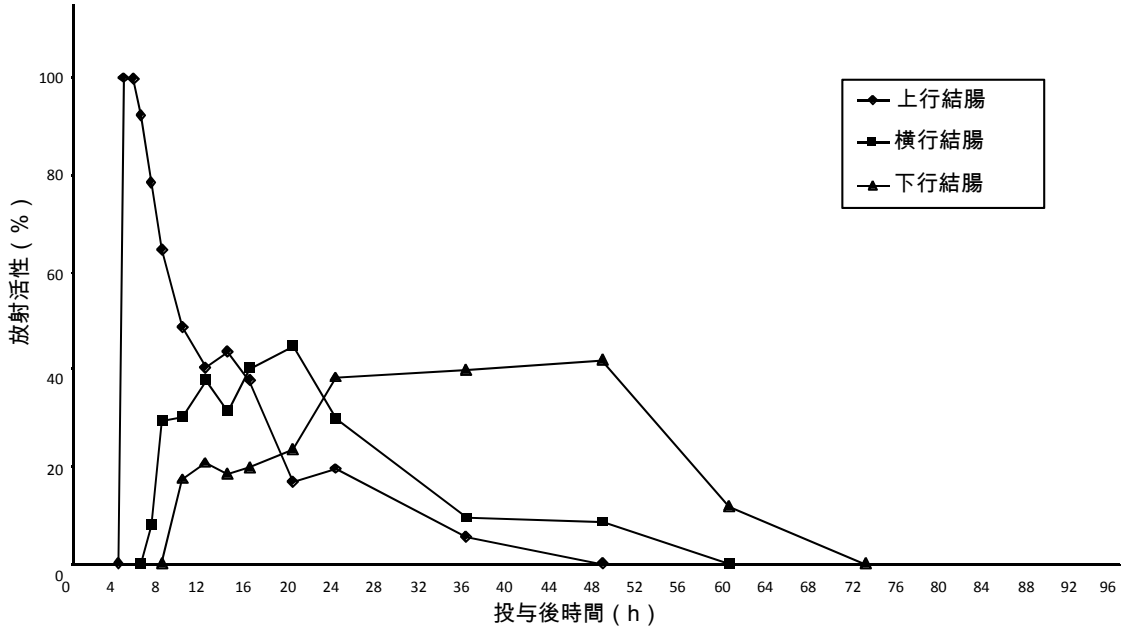
Source: 5.3.3.1.4 Figure 13.14

図 2.7.6.8-17 ^{153}Sm-Asacol の消化管通過プロファイル（被験者番号 7）



Source: 5.3.3.1.4 Figure 13.15

図 2.7.6.8-18 ^{153}Sm-Asacol の消化管通過プロファイル（被験者番号 8）



Source: 5.3.3.1.4 Figure 13.16

2.7.6.9　SPD476-105 試験（参考資料 5.3.3.1.5）

―健康な男性および女性被験者を対象とした、本剤 2.4 g/日および 4.8 g/日投与後の 5-アミノサリチル酸（5-ASA）および N-アセチル-5-アミノサリチル酸（Ac-5-ASA）の薬物動態プロファイルを評価する、第 I 相、ランダム化、男女層別、非盲検、並行群間、2 投与期、単回および反復投与試験―

2.7.6.9.1　試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6.9-1 に示した。

表 2.7.6.9-1　試験方法の概略（1/5）

項目	内容
治験薬	メサラジン
治験責任医師	[redacted]
実施医療機関	1 施設（[redacted]、米国）
公表論文	なし
治験期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最初の被験者のスクリーニング日） ～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最終の被験者の後観察日）
開発段階	第 I 相
目的	主要目的 - 本剤 2.4 g/日 1 日 1 回または 4.8 g/日 1 日 1 回を単回投与および 14 日間反復投与後の 5-アミノサリチル酸（5-ASA）の血漿中薬物動態プロファイルを検討すること 副次目的 - 本剤を 2.4 g/日 1 日 1 回または 4.8 g/日 1 日 1 回、単回投与および 14 日間反復投与後の 5-ASA 代謝物である N-アセチル-5-アミノサリチル酸（Ac-5-ASA）の血漿中薬物動態プロファイルを検討すること - 単回投与後および定常状態において、5-ASA と Ac-5-ASA の尿中排泄量の合計から算出した本剤から放出した 5-ASA の吸収量を検討すること - 本剤（2.4 g/日および 4.8 g/日）の単回投与および反復投与後における 5-ASA に対する Ac-5-ASA の比率を検討すること

表 2.7.6.9-1　試験方法の概略（2/5）

項目	内容
目的（続き）	- 単回投与後および定常状態下での最高血漿中濃度（C_{max}）と血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）の比較、ならびに定常状態における投与間隔ごとの AUC と無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）の比較により、5-ASA および Ac-5-ASA の蓄積比率を検討すること - 本剤の安全性および忍容性を検討すること
方法	本治験は、非盲検、2 投与期、ランダム化、並行群間、男女層別による単回および反復投与試験であった。被験者は以下の 2 つの投与群にランダム割付けされた。 - 本剤 2.4 g/日群：本剤 2.4 g/日を 1 日 1 回投与 - 本剤 4.8 g/日群：本剤 4.8 g/日を 1 日 1 回投与 本治験の評価スケジュールを表 2.7.6.9-2 に示した。第 1 期（6 日間）において、被験者は本剤 2.4 g/日または本剤 4.8 g/日を単回投与され、投与後 120 時間までの薬物動態および安全性を評価された。第 2 期（15 日間）は反復投与期間で、被験者は第 1 期と同じ投与量（本剤 2.4 g/日または本剤 4.8 g/日）を 1 日 1 回 14 日間服用した。被験者は第 1 期から第 2 期へそのまま移行した。 ［スクリーニング期間／施設への入院］ 3 週間のスクリーニング期間を設けた。スクリーニング期間終了時、治験参加適格者はベースライン評価を行うため、投与日前日の正午までに治験実施施設に入院した。 ［第 1 期］ 被験者は Day -1 の正午までに治験実施施設に入院した。Day 1（投与日）に、被験者は男女別にランダム割付けされ、標準的な朝食の 30 分後に本剤 2.4 g または本剤 4.8 g の投与を受け、少なくとも投与後 4 時間は食物の摂取を禁止された。投与後 120 時間までに一連の薬物動態および安全性評価（Day 1 から Day 5 までの 24 時間蓄尿を含む）を完了した。その後、被験者はそのまま、第 2 期へ移行した。

表 2.7.6.9-1　試験方法の概略（3/5）

項目	内容
方法（続き）	［第 2 期］ Day 1（投与日、第 1 期の Day 6 と同日）以降、被験者は第 1 期と同じ投与量（2.4 g/日または 4.8 g/日）の本剤を 1 日 1 回朝食後 30 分に投与し、これを 14 日間連続した。第 2 期でも薬物動態および安全性評価を実施した。 Day 2, 4, 6, 8, 10, 11, 12, 13 および 14 の投与前 30 分に採血を実施した。 Day 14 から Day 15 を通じて 24 時間蓄尿を実施した。Day 14 では投与後 24 時間まで複数回の採血を実施した。 最終投与後 14 日に電話による被験者の追跡調査を行った（後観察）。
被験者数	治験完了例を 48 例（各投与群に 24 例）得るために、合計 56 例（各投与群に 28 例）の被験者を組み入れたが、4 例が早期に中止して 52 例が治験を完了した。4 例の中止例は全例が本剤 4.8 g/日群であった。早期に中止した被験者の代替は行わなかった。
主な組入れ基準	被験者は 18 歳から 55 歳の健康な男性および女性とした。また、体重は 1983 年の Metropolitan Life Table に基づく身長と体格による理想体重の下限 10%または上限 20%を超えないこととした。 被験者はスクリーニング時に、既往歴、身体所見、バイタルサイン、心電図、または臨床検査において臨床的に意義のある異常所見がないこととした。被験者は非喫煙者および食事制限のない者とした。
被験薬、用法・用量、バッチ No.	MD-0901 錠は有効成分としてメサラジン（5-ASA）を 1.2 g 含有した。 - 単回投与および反復投与に本剤 2.4 g（2 錠）を用いた。 - 単回投与および反復投与に本剤 4.8 g（4 錠）を用いた。 バッチ No.は[redacted] であった。
期間	- スクリーニング期間：2 週間 - 組入れ期間：[redacted]間 - 投与期間：合計 3 週間（被験者 1 人あたり） - 追跡期間（後観察）：被験者 1 人あたり 1 日間（最終投与の 14 日後）
対照薬、用法・用量、バッチ No.	なし

表 2.7.6.9-1　試験方法の概略（4/5）

項目	内容
評価基準	薬物動態 第 1 期（単回投与）において採血したサンプルから液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析計により 5-ASA および Ac-5-ASA の血漿中濃度を測定し、薬物動態を検討した。採血は投与前、投与後 1, 2, 4, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 48, 60, 72, 96 および 120 時間に実施した。第 2 期（反復投与）では Day 2, 4, 6, 8, 10, 11, 12, 13 および 14 の投与前、ならびに Day 14 の投与後 1, 2, 4, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 18, 20, 22 および 24 時間に血漿中濃度を測定した。 液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析計により 5-ASA および Ac-5-ASA の尿中濃度を測定し、尿中薬物動態を検討した。第 1 期（単回投与）において、尿は Day 1～5（投与後 0～24 時間、24～48 時間、48～72 時間、72～96 時間および 96～120 時間）に 24 時間蓄尿として採取した。第 2 期（反復投与）において、尿は Day 14 朝の投与直後から 24 時間蓄尿として採取した。 薬物動態パラメータは下記のとおりとした。 単回投与 - t_{max}：最初に C_{max} が観察された時間 - t_{lag}：最初に血漿中濃度を定量化（0 ng/mL 以外）できた直前の採血時間 - C_{max} - AUC_{0-t}：投与後から薬物濃度の定量が可能な最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（台形法を用いて算出） - $AUC_{0-\infty}$ - $t_{1/2}$：見かけの消失半減期 - ∑Xu：完全回収した尿における尿中総薬物排泄量 - CL_R：腎クリアランス - MR_{Cmax}：C_{max} における血漿中の未変化体と代謝物の比率 - MR_{AUC}：AUC における血漿中の未変化体と代謝物の比率 反復投与 - t_{max} - t_{lag} - C_{ssmax}：実測値による定常状態における最高血漿中濃度 - C_{ssmin}：実測値による定常状態における投与直前の血漿中濃度

表 2.7.6.9-1　試験方法の概略（5/5）

項目	内容
評価基準 （続き）	- AUC_{ss}：定常状態における投与間隔内（すなわち 0～24 時間）の血漿中濃度－時間曲線下面積（台形法を用いて算出） - 変動指数：定常状態における最小血漿中濃度（C_{min}）対 C_{max} - Xu(i)：i 時間における尿中薬物排泄量 - CL_R - MR_{Cmax} - MR_{AUC} 安全性 安全性および忍容性はバイタルサインおよび有害事象を記録することにより治験期間を通して観察した。さらに安全性評価（12 誘導心電図、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査および身体所見検査）をスクリーニング期間、第 1 期および第 2 期の Day 1, Day 15 または早期中止時に実施した。
統計手法	5-ASA および Ac-5-ASA の薬物動態パラメータは、記述統計量（算術平均値、標準偏差、変動係数、幾何平均値、中央値、最小値、最大値）を用いて検討した。 最終的な副次評価は、各投与期における本剤の安全性および忍容性の評価であった。有害事象は治験実施時における最新の国際医薬品規制用語集である MedDRA version 8.1 を用いて読み替えた（MedDRA/J vesion 8.1 により日本語訳）。有害事象の発現頻度では、有害事象が報告された被験者の例数を器官別大分類および基本語別に算出した。有害事象の重症度および治験薬との因果関係も同様に要約した。臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査および尿検査）、バイタルサイン、心電図、身体所見および中止例は適切な記述統計量を用いて要約した。死亡、重篤な有害事象および有害事象により治験を中止した被験者の詳細を表示した。

表 2.7.6.9-2　評価スケジュール

Visit	スクリーニング期間	第 1 期		第 2 期			治験終了（Day 15）／早期中止	後観察 [1)]
		入院	投与	1 [2)]	2, 4, 6, 8, 10, 11, 12, 13	14		
Day	-21～-2	-1	1					
同意取得	X							
選択／除外基準	X	X						
人口統計学データ	X							
既往歴	X							
身体所見	X	X [3)]					X	
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	X	
12 誘導心電図	X	X	X	X			X	
血液学的検査／血液生化学的検査	X	X		X			X	
妊娠血清検査 [4)]	X	X					X	
薬物動態用血液サンプル			X	X [5)]	X [5)]	X	X	
薬物動態用尿サンプル			X [6)]			X	X	
抗体検査 [7)]	X							
尿／薬物アルコール検査	X	X						
尿検査 [8)]	X	X					X	
治験薬投与 [9)]			X	X	X	X		
食事規制		X	X	X		X		
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	

1) 後観察は本剤 2.4 g/日または 4.8 g/日の最終投与後 14 日に電話で実施した。
2) 第 2 期の Day 1 は第 1 期の Day 6 と同日とした。
3) 第 1 期の入院時において症状に基づく簡単な身体所見検査を実施した。
4) 妊娠血清検査は妊娠可能な女性のみに実施した。
5) 薬物動態サンプルは、本剤 2.4 g/日または 4.8 g/日の毎日投与前 30 分に採血した。
6) 24 時間蓄尿は、第 1 期の投与後 0～24 時間、24～48 時間、48～72 時間、72～96 時間および 96～120 時間に採取した。
7) ヒト免疫不全ウイルス抗体、B 型肝炎ウイルス表面抗原および C 型肝炎ウイルス抗体を含め検査した。
8) 尿検査中に蛋白もしくは血液、またはその両方が検出された場合には顕微鏡検査を実施した。
9) 第 1 期の Day 1 の治験薬投与前にランダム割付けおよび層別化を実施した。
Source: 5.3.3.1.5 Table 1

2.7.6.9.2　結果の要約

2.7.6.9.2.1　対象被験者

2.7.6.9.2.1.1　被験者の内訳

全体的な被験者の内訳を表 2.7.6.9-3 に示した。

本治験には 56 例（男性 28 例および女性 28 例）の被験者が組み入れられ、52 例（男性 26例および女性 26 例）が治験を完了した。被験者番号 0006（男性）、被験者番号 0026（男性）、被験者番号 0036（女性）および被験者番号 0045（女性）は第 1 期において本剤 4.8 g の単回投与を受けたが、第 2 期に治験を中止した。

表 2.7.6.9-3 被験者の内訳

	本剤 2.4 g/日群 (N = 28)		本剤 4.8 g/日群 (N = 28)		合計 (N = 56)
被験者数（%）[1)]	単回投与	反復投与	単回投与	反復投与	
被験者					
組み入れられた被験者	28 (100.0)		28 (100.0)		56 (100.0)
ランダム割付けされた被験者	28 (100.0)		28 (100.0)		56 (100.0)
治験を中止した被験者	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (14.3)	4 (7.1)
治験を完了した被験者	28 (100.0)	28 (100.0)	28 (100.0)	24 (85.7)	52 (92.9)
治験を中止した主な理由					
コンプライアンス違反	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.1)	2 (3.6)
被験者都合	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.1)	2 (3.6)

1) 各投与群に組み入れられた被験者数に対する割合
Source: 5.3.3.1.5 Table 2 から抜粋

2.7.6.9.2.1.2 解析したデータセット

解析した被験者集団を表 2.7.6.9-4 に示した。

治験に組み入れられた 56 例全例が、薬物動態解析集団に含まれた。52 例は 2 投与期を完了した。第 2 期の Day 14 より前に中止した 4 例について、血漿中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度は中止時までを要約し、薬物動態パラメータは第 1 期（単回投与）のみ示した。

56 例全例が、本治験において少なくとも 1 回の治験薬投与を受け、安全性解析集団に含まれた。

表 2.7.6.9-4 被験者集団の要約

	本剤 2.4 g/日群 (N = 28)		本剤 4.8 g/日群 (N = 28)		合計 (N = 56)
被験者数（%）[1)]	単回投与	反復投与	単回投与	反復投与	
解析集団					
薬物動態解析集団	28 (100.0)		28 (100.0)		56 (100.0)
安全性解析集団	28 (100.0)		28 (100.0)		56 (100.0)

1) 各投与群に組み入れられた被験者数に対する割合
Source: 5.3.3.1.5 Table 2 から抜粋

2.7.6.9.2.1.3 人口統計学的および他の基準値の特性

43 例（77%）がヒスパニックで 13 例（23%）が白人であった。被験者の平均年齢（標準偏差）は 33.6（8.5）歳であった。大部分の被験者は中程度の体格で、平均値（標準偏差）は肘幅が 2.6（0.2）インチ、体重が 153.2（22.3）ポンド、身長が 65.3（4.0）インチであった。

2.7.6.9.2.2 薬物動態（5-ASA、Ac-5-ASA）

2.7.6.9.2.2.1 5-ASA の薬物動態

本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群における単回投与および反復投与後の 5-ASA の平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.9-1 および図 2.7.6.9-2 に、単回投与時（第 1 期）および反復投与時（第 2 期）の 5-ASA の薬物動態パラメータを表 2.7.6.9-5 および表 2.7.6.9-6 に示した。

本剤 2.4 g/日および 4.8 g/日の単回投与および反復投与後の 5-ASA の血漿中濃度の推移は、全被験者において二峰性の吸収ピークがみられた。1 回目のピークは投与後約 8 時間で t_{max} を伴い、2 回目のピークは 22 時間以降に認められた。本剤 2.4 g/日群では 1 回目のピークに顕著な傾向がみられたが、本剤 4.8 g/日群では 2 回目のピークがより明確であった。t_{lag}（単回投与時のみ）および t_{max} は、二峰性の吸収ピーク間のピークの大小が被験者間で異なるために大きなばらつきがあった。両投与群における平均血漿中濃度推移は、緩徐な吸収を示した。反復投与では、前日からの血漿中濃度の残存により、14 日目までに定常状態の t_{lag} はほとんど消失した。

5-ASA の吸収の延長はほとんどの被験者に認められ、両投与群における t_{lag} および t_{max} の中央値はそれぞれ約 4 時間および約 8 時間であった。本剤単回投与後の 5-ASA の終末消失半減期（$t_{1/2}$）は、0.6 時間から 20.8 時間と大きくばらつき、過去の検討と一致していた。この $t_{1/2}$ の延長は、本剤が放出遅延および徐放性製剤であるためと考えられた。

両投与量において、各被験者の朝の 5-ASA 血漿中濃度のトラフ値をプロットした図から判断すると、ほとんどの被験者で反復投与開始後 48 時間までに定常状態に達した。AUC_{ss} および C_{max} に基づく 5-ASA の蓄積性は投与量に依存せず、14 日間の本剤投与後は単回投与と比較して 1.7～2.4 倍であった。蓄積性は単回投与による薬物動態で予測された線形性、相対性よりもやや大きかった。本剤 2.4 g/日および 4.8 g/日を 1 日 1 回投与したときの AUC と C_{max} に基づく、定常状態における 5-ASA の全身曝露量は、過去の試験で同じ投与量における 5-ASA の反復投与後に観察されたものと同様であった。

本剤単回投与後、5-ASA の全身曝露量は、本剤 4.8 g/日群を本剤 2.4 g/日群と比較すると AUC_{0-t} および $AUC_{0-\infty}$ がそれぞれ 2.6 および 2.4 倍と用量比例性の 2 倍を上回る増加を示した。一方、AUC_{ss} および C_{ssmax} の平均値は、それぞれ約 2.2 倍および約 1.8 倍であり、用量比例性を上回る増加は定常状態ではみられなかった。また、AUC_{0-t} および $AUC_{0-\infty}$ の CV 値は 47～59%、C_{max} は 69～101%と被験者間のばらつきが大きかった。このような 5-ASA の軽度の非比例性は過去の知見と一致しており、Pentasa®でも非比例性がみられている。5-ASA の曝露量における比例性を上回る増加は、おそらく 5-ASA の代謝クリアランスの処理限界の結果と考えられる。

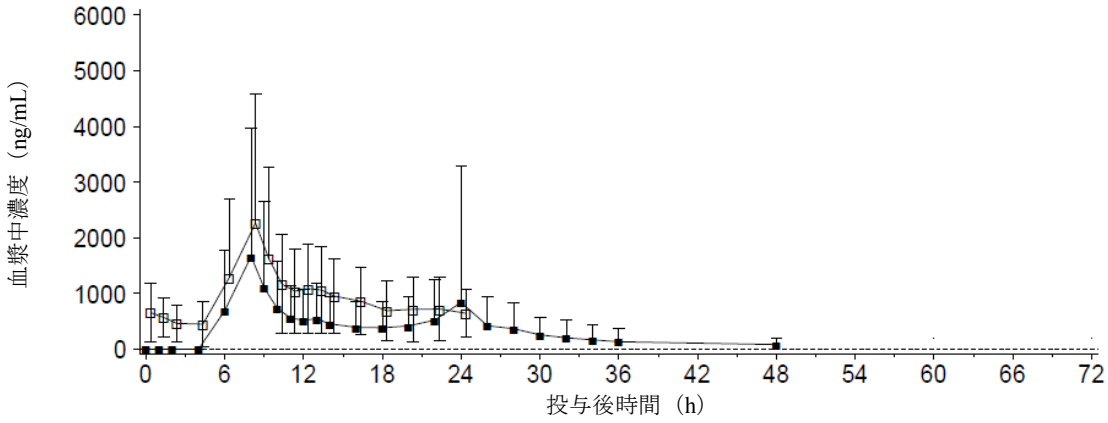
R_{ss} の検討が可能であった被験者において、厳密な線形蓄積性に比べて単回投与薬物動態に基づいて予測したよりも大きな中等度の 5-ASA の蓄積が認められ、本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群の平均値はそれぞれ 1.38 および 1.09 であった。全被験者における R_{obsAUC} および $R_{obsCmax}$ に基づく見かけの蓄積性は約 2 倍で、本剤 2.4 g/日を 14 日間反復投与した R_{obsAUC} および $R_{obsCmax}$ に基づく 5-ASA の蓄積性は約 2.2 倍、本剤 4.8 g/日では約 1.7 倍であった。5-ASA

の CL_R は低く（投与量の 8%未満）、投与量に依存せず、糸球体ろ過量よりも小さかった。これは 5-ASA の過去の検討と一致しており、代謝クリアランスが主要なクリアランス機構であることを示している。

Day 1 の投与後 120 時間までにおける尿中排泄率は、本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群でそれぞれ平均して 2%および 3%であった。また、5-ASA と Ac-5-ASA の尿中排泄量から算出した吸収率はそれぞれ 25%および 27%であった。

反復投与の Day 14 の投与後 24 時間における 5-ASA の尿中排泄率は、本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群でそれぞれ投与量の 5.3%および 7.6%であった。尿中排泄量から計算した 5-ASA の吸収率はそれぞれ約 22%および約 21%であり、Day 1 とほぼ同様であった。

図 2.7.6.9-1　本剤 2.4 g/日群における単回投与および反復投与後の 5-ASA の平均血漿中濃度推移（平均値 ± 標準偏差）

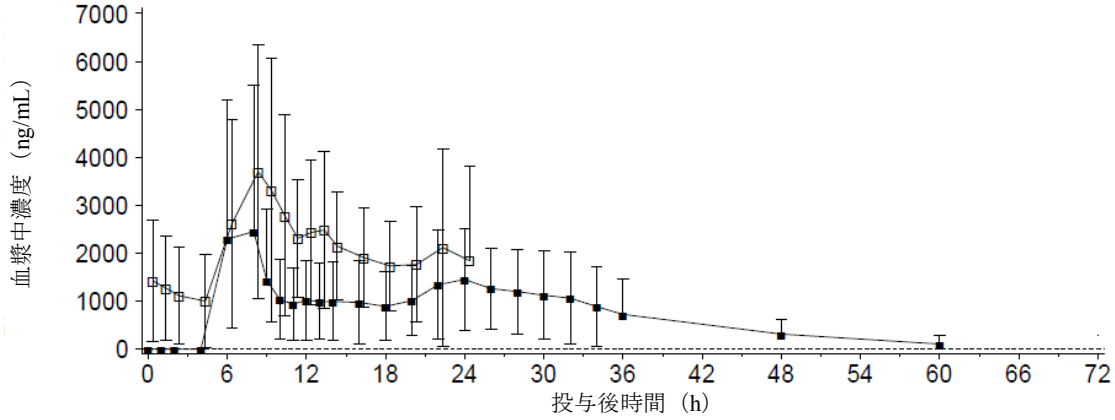


■：Day 1（第 1 期）　□：Day 14（第 2 期）

- - - 定量下限（5.00 ng/mL）

Source: 5.3.3.1.5 Figure 2

図 2.7.6.9-2　本剤 4.8 g/日群における単回投与および反復投与後の 5-ASA の平均血漿中濃度推移（平均値 ± 標準偏差）



■：Day 1（第 1 期）　□：Day 14（第 2 期）

- - - 定量下限（5.00 ng/mL）

Source: 5.3.3.1.5 Figure 3

表 2.7.6.9-5　5-ASA の薬物動態パラメータ（単回投与時）

5-ASA の薬物動態パラメータ	本剤 2.4 g/日群（N=28）	本剤 4.8 g/日群（N=28）
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	18573　(10969) [1)]	47785　(22421)
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	19852　(11740) [2)]	48141　(25627) [3)]
C_{max} (ng/mL)	2932　(2957)	4385　(3033)
t_{max} (h)	8.04　(4.00-48.0)	8.04　(6.00-32.1)
t_{lag} (h)	4.00　(1.99-18.0)	4.00　(2.00-16.0)
$t_{1/2}$ (h)	7.41　(4.65) [2)]	6.28　(5.31) [3)]
∑Xu (g)	0.0388　(0.0442)	0.156　(0.121) [1)]
CL_R (L/h)	1.75　(1.64) [1)]	2.93　(1.53) [1)]
% Dose Absorbed	25.2　(10.4)	27.0　(12.6) [1)]

注：t_{max} および t_{lag} は中央値（最小値－最大値）、その他は算術平均値（標準偏差）で示した。

1)　n = 27
2)　n = 17
3)　n = 18

Source: 5.3.3.1.5 Table 5

表 2.7.6.9-6　5-ASA の薬物動態パラメータ（反復投与時）

5-ASA の薬物動態パラメータ	本剤 2.4 g/日群 (N=28)	本剤 4.8 g/日群 (N=24)
AUC_{ss} (ng•h/mL)	22319　(13697)	49559　(23780)
C_{ssmax} (ng/mL)	2918　(2164)	5280　(3146)
C_{ssmin} (ng/mL)	660　(528)	1424　(1261)
Fluctuation index	20.8　(76.8)	8.44　(13.5) [1)]
Degree of fluctuation	2.17　(1.34)	2.08　(1.10)
t_{max} (h)	8.00　(0-22.0)	8.50　(6.00-22.0)
t_{lag} (h)	0　(0-0)	0　(0-4.0)
R_{ss}	1.38　(0.675) [2)]	1.09　(0.660) [3)]
R_{obsAUC}	2.18　(1.26) [4)]	6.45　(15.9)
$R_{obsCmax}$	2.20　(4.50)	1.68　(1.11)
∑Xu (g)	0.127　(0.105)	0.364　(0.243)
CL_R (L/h)	5.50　(2.18)	6.37　(2.96)
% Dose Absorbed	22.4　(9.25)	20.8　(11.6)

注：t_{max} および t_{lag} は中央値（最小値－最大値）、その他は算術平均値（標準偏差）で示した。

1)　n = 22
2)　n = 17
3)　n = 14
4)　n = 27

Source: 5.3.3.1.5 Table 6

2.7.6.9.2.2.2　Ac-5-ASA の薬物動態

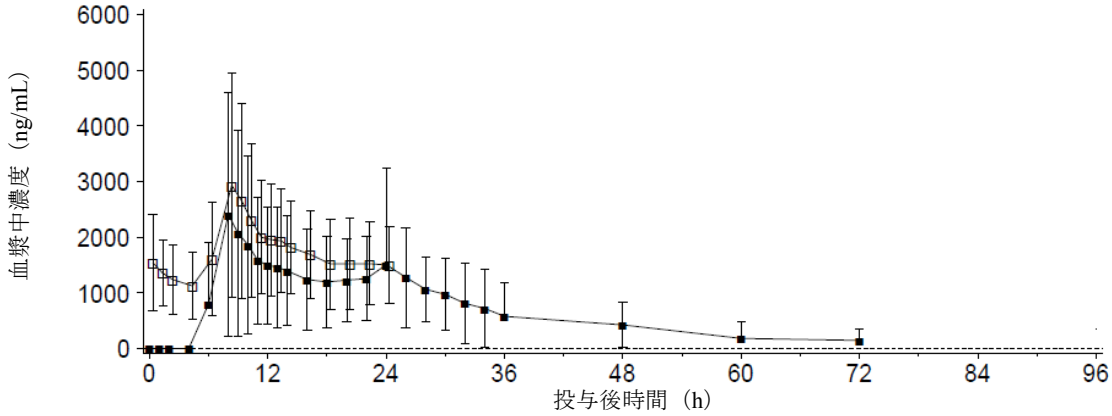
本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群における単回投与時（第 1 期）および反復投与時（第 2 期）の Ac-5-ASA の平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.9-3 および図 2.7.6.9-4 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.9-7 および表 2.7.6.9-8 に示した。

代謝物である Ac-5-ASA は 5-ASA と同様の体内動態を示した。Ac-5-ASA による全身曝露量は 5-ASA よりも大きく、本剤 2.4 g/日および 4.8 g/日の単回および反復投与における代謝比率の被験者間変動性は高かった（0.98～9.3）。さらに、代謝比率の平均値は本剤 2.4 g/日群に比べて本剤 4.8 g/日群が低かった。AUC に基づく Ac-5-ASA の蓄積性は 5-ASA の結果を反映した。つまり、5-ASA の蓄積性が線形性をやや超えたことを反映して、代謝物である Ac-5-ASA は線形性をやや下回る蓄積性であった。Ac-5-ASA の曝露量は、単回投与後に投与量に比例した増加が認められ、反復投与後にも投与量にやや比例した増加がみられた（AUC_{ss} は 1.6倍増加）。

Ac-5-ASA の CL_R は投与量の最大 25%と算出され、投与量および投与方法には依存せず、糸球体ろ過量を超えており、既知の Ac-5-ASA の腎分泌と一致した。

単回投与 120 時間までの Ac-5-ASA の尿中排泄率は、両投与群とも約 25%であった。反復投与の Day 14 の投与後 24 時間における Ac-5-ASA の尿中排泄率は、本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群でそれぞれ投与量の約 17%および約 13%であった。

図 2.7.6.9-3　本剤 2.4 g/日群における単回投与および反復投与後の Ac-5-ASA の平均血漿中濃度推移（算術平均値 ± 標準偏差）

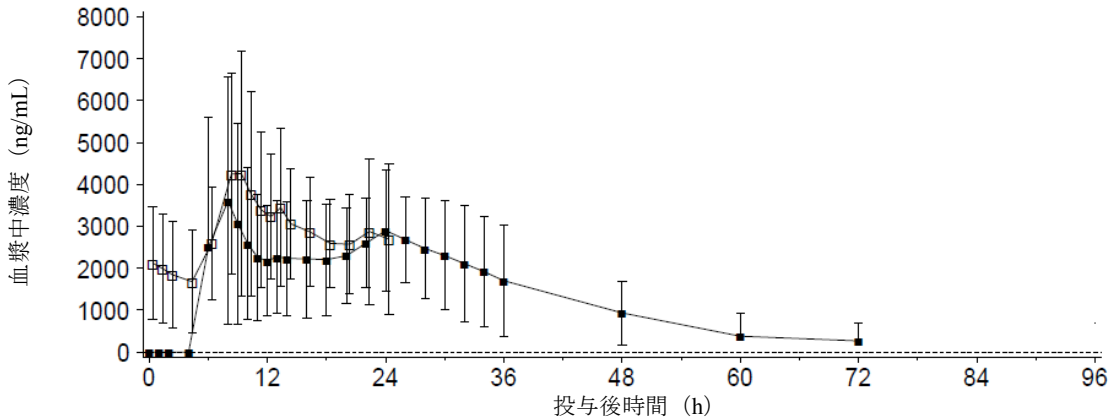


■：Day 1（第 1 期）　　□：Day 14（第 2 期）

- - - 定量下限（5.00 ng/mL）

Source: 5.3.3.1.5 Figure 8

図 2.7.6.9-4　本剤 4.8 g/日群における単回投与および反復投与後の Ac-5-ASA の平均血漿中濃度推移（算術平均値 ± 標準偏差）



■：Day 1（第 1 期）　　□：Day 14（第 2 期）

- - - 定量下限（5.00 ng/mL）

Source: 5.3.3.1.5 Figure 9

表 2.7.6.9-7　Ac-5-ASA の薬物動態パラメータ（単回投与時）

Ac-5-ASA の薬物動態パラメータ	本剤 2.4 g/日群 (N=28)	本剤 4.8 g/日群 (N=28)
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	51401 (23848)	107289 (41266)
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	56830 (27732) [1)]	109498 (44838) [2)]
C_{max} (ng/mL)	3429 (2211)	5535 (2596)
t_{max} (h)	9.00 (6.00-48.0)	9.00 (6.00-36.1)
t_{lag} (h)	4.00 (1.99-20.0)	4.00 (2.00-14.0)
$t_{1/2}$ (h)	9.76 (6.92) [1)]	12.6 (11.3) [2)]
∑Xu (g)	0.721 (0.294)	1.45 (0.678) [3)]
CL_R (L/h)	14.8 (3.78)	13.4 (3.81) [3)]
MR_{AUC}	3.55 (1.82) [3)]	2.59 (1.04)
MR_{Cmax}	1.76 (0.986)	1.62 (0.876)

注：t_{max} および t_{lag} は中央値（最小値－最大値）、その他は算術平均値（標準偏差）で示した。

1) n = 14
2) n = 25
3) n = 27

Source: 5.3.3.1.5 Table 7

表 2.7.6.9-8　Ac-5-ASA の薬物動態パラメータ（反復投与時）

Ac-5-ASA の薬物動態パラメータ	本剤 2.4 g/日群 (N=28)	本剤 4.8 g/日群 (N=24)
AUC_{ss} (ng•h/mL)	41254 (16096)	67845 (28385)
C_{ssmax} (ng/mL)	3573 (1912)	5493 (2995)
C_{ssmin} (ng/mL)	1543 (872)	2127 (1342) [1)]
Fluctuation index	3.34 (4.01)	5.28 (7.91) [1)]
Degree of fluctuation	1.07 (0.712)	1.22 (0.665) [1)]
t_{max} (h)	8.02 (0-22.0)	9.51 (6.00-22.0)
t_{lag} (h)	0 (0-0)	0 (0-0.0)
R_{ss}	0.910 (0.397) [2)]	0.698 (0.300) [3)]
R_{obsAUC}	10.2 (44.9)	2.94 (4.39)
$R_{obsCmax}$	1.47 (1.95)	1.12 (0.491)
∑Xu (g)	0.522 (0.160)	0.809 (0.413)
CL_R (L/h)	13.5 (3.37)	11.9 (3.13)
MR_{AUC}	2.15 (0.757)	1.88 (1.36)
MR_{Cmax}	1.49 (0.607)	1.34 (0.797)

注：t_{max} および t_{lag} は中央値（最小値－最大値）、その他は算術平均値（標準偏差）で示した。

1) n = 23
2) n = 14
3) n = 21

Source: 5.3.3.1.5 Table 8

2.7.6.9.2.2.3　薬物動態における性別の影響

本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群における単回投与時（第 1 期）および反復投与時（第 2 期）の男女別の 5-ASA の薬物動態パラメータを表 2.7.6.9-9 に、Ac-5-ASA の薬物動態パラメータを表 2.7.6.9-10 に示した。

男女における t_{max} および t_{lag} の中央値は類似していたが、女性被験者の C_{max} は高く、高い生物学的利用率が示された。5-ASA の全身曝露量は性別による相違が示され、投与量または

投与方法にかかわらず、全般的に女性における AUC および C_{max} が 1.1～1.9 倍高かった。Ac-5-ASA の全身曝露量における性別の差異は小さく、女性において AUC および C_{max} が 1.0～1.3 倍高かった。過去にも認められているように、体重による補正後でも男性に比べて女性の曝露量が高かった（全般的に女性における 5-ASA の AUC および C_{max} が 1.0～1.7 倍高い）。見かけの消失率、t_{lag} または t_{max} には性別による相違はみられず、過去の治験（SPD476-103）と異なる結果であったが、おそらく投与前 30 分に食事をしたことによる違いと考えられた。

表 2.7.6.9-9　5-ASA の薬物動態パラメータ（男女別）

5-ASA の薬物動態パラメータ	本剤 2.4 g/日群		本剤 4.8 g/日群	
	男性 (N=14)	女性 (N=14)	男性 (N=14)	女性 (N=14)
単回投与				
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	13637 (8893) [1)]	23156 (10985)	36436 (21744)	59135 (17144)
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	14432 (8306) [2)]	24671 (12640) [3)]	39391 (24396) [4)]	61891 (22536) [5)]
C_{max} (ng/mL)	1991 (1954)	3874 (3526)	4167 (3139)	4603 (3025)
t_{max} (h)	8.00 (4.00-48.0)	8.52 (6.00-34.0)	8.00 (6.00-32.0)	10.0 (6.00-32.1)
t_{lag} (h)	4.00 (1.99-9.00)	4.00 (2.00-18.00)	2.00 (2.00-16.0)	4.00 (2.00-16.0)
$t_{1/2}$ (h)	7.02 (4.23) [2)]	7.75 (5.22) [3)]	5.76 (6.33) [4)]	7.10 (3.46) [5)]
∑Xu (g)	0.0273 (0.0369)	0.0503 (0.0491)	0.108 (0.120) [1)]	0.201 (0.108)
CL_R (L/h)	1.48 (1.56) [1)]	2.00 (1.73)	2.51 (1.69) [1)]	3.31 (1.32)
% Dose Absorbed	22.2 (11.5)	28.2 (8.47)	21.9 (10.5) [1)]	31.8 (12.8)
反復投与				
AUC_{ss} (ng•h/mL)	17851 (9545)	26788 (15985)	38784 (24990) [6)]	60335 (17452) [6)]
C_{ssmax} (ng/mL)	2442 (1671)	3394 (2539)	4000 (3308) [6)]	6559 (2486) [6)]
C_{ssmin} (ng/mL)	449 (277)	870 (638)	978 (912) [6)]	1870 (1435) [6)]
t_{max} (h)	8.00 (1.00-20.0)	8.00 (0-22.0)	9.50 (6.00-16.0) [6)]	8.00 (6.00-22.0) [6)]
t_{lag} (h)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-4.0)	0 (0-0)
R_{ss}	1.61 (0.705) [2)]	1.17 (0.611) [3)]	0.928 (0.717) [3)]	1.37 (0.474) [7)]
R_{obsAUC}	2.28 (1.45) [1)]	2.08 (1.10)	8.35 (22.0) [6)]	4.54 (6.14) [6)]
$R_{obsCmax}$	3.35 (6.24)	1.06 (0.564)	1.36 (1.01) [6)]	2.01 (1.15) [6)]
∑Xu (g)	0.0994 (0.0702)	0.155 (0.128)	0.273 (0.253) [6)]	0.455 (0.203) [6)]
CL_R (L/h)	5.61 (1.92)	5.40 (2.48)	5.38 (3.52) [6)]	7.36 (1.94) [6)]
% Dose Absorbed	21.2 (5.01)	23.6 (12.2)	16.6 (12.2) [6)]	25.0 (9.75) [6)]

注：t_{max} および t_{lag} は中央値（最小値－最大値）、その他は算術平均値（標準偏差）で示した。

1) n = 13
2) n = 8
3) n = 9
4) n = 11
5) n = 7
6) n = 12
7) n = 5

Source: 5.3.3.1.5 Table 9

表 2.7.6.9-10　Ac-5-ASA の薬物動態パラメータ（男女別）

Ac-5-ASA の薬物動態パラメータ	本剤 2.4 g/日群		本剤 4.8 g/日群	
	男性 (N=14)	女性 (N=14)	男性 (N=14)	女性 (N=14)
単回投与				
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	47596 (23980)	55206 (23979)	98143 (36820)	116436 (44731)
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	53518 (28336) [1)]	58670 (28942) [2)]	99350 (43032) [3)]	117471 (46169)
C_{max} (ng/mL)	2970 (1899)	3887 (2469)	5569 (2643)	5502 (2647)
t_{max} (h)	10.0 (6.00-48.0)	8.52 (6.00-34.0)	8.5 (6.00-34.00)	16.5 (6.00-36.1)
t_{lag} (h)	4.00 (1.99-20.0)	4.00 (2.00-14.0)	2.00 (2.00-10.0)	4.00 (2.00-14.0)
$t_{1/2}$ (h)	9.34 (6.03) [1)]	9.99 (7.72) [2)]	11.3 (10.6) [3)]	13.7 (12.2)
MR_{AUC}	4.67 (1.90) [4)]	2.52 (0.923)	3.21 (1.14)	1.96 (0.338)
MR_{Cmax}	2.24 (1.13)	1.29 (0.521)	1.91 (1.14)	1.32 (0.326)
∑Xu (g)	0.644 (0.332)	0.798 (0.238)	1.20 (0.584) [4)]	1.69 (0.694)
CL_R (L/h)	13.9 (3.40)	15.6 (4.08)	12.1 (3.27) [4)]	14.5 (4.02)
反復投与				
AUC_{ss} (ng•h/mL)	40962 (11868)	41545 (19926)	61964 (33679) [5)]	73725 (21795) [5)]
C_{ssmax} (ng/mL)	3527 (1586)	3620 (2253)	4927 (3553) [5)]	6060 (2331) [5)]
C_{ssmin} (ng/mL)	1524 (840)	1562 (935)	1863 (1371) [5)]	2414 (1312) [3)]
t_{max} (h)	8.00 (0-13.0)	8.52 (6.01-22.0)	10.5 (6.00-20.0) [5)]	9.02 (6.00-22.0) [5)]
t_{lag} (h)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)
R_{ss}	1.01 (0.532) [1)]	0.852 (0.323) [2)]	0.685 (0.419) [2)]	0.708 (0.187) [5)]
R_{obsAUC}	18.4 (63.6)	1.94 (1.09)	2.45 (4.45) [5)]	3.42 (4.46) [5)]
$R_{obsCmax}$	1.96 (2.68)	0.976 (0.430)	0.950 (0.442) [5)]	1.28 (0.499) [5)]
MR_{AUC}	2.60 (0.786)	1.71 (0.362)	2.51 (1.72) [5)]	1.25 (0.283) [5)]
MR_{Cmax}	1.75 (0.720)	1.22 (0.304)	1.71 (0.979) [5)]	0.978 (0.277) [5)]
∑Xu (g)	0.521 (0.0794)	0.524 (0.217)	0.668 (0.435) [5)]	0.950 (0.353) [5)]
CL_R (L/h)	13.3 (2.55)	13.7 (4.13)	11.0 (3.75) [5)]	12.8 (2.17) [5)]

注：t_{max} および t_{lag} は中央値（最小値－最大値）、その他は算術平均値（標準偏差）で示した。

1) n = 5
2) n = 9
3) n = 11
4) n = 13
5) n = 12

Source: 5.3.3.1.5 Table 10

2.7.6.9.2.3　安全性

2.7.6.9.2.3.1　治験薬の曝露量

28 例の被験者が第 1 期において本剤 2.4 g/日の単回投与を受け、第 2 期へ移行して本剤 2.4 g/日 1 日 1 回の投与を受けた。本剤 2.4 g/日群は全例が第 2 期を完了した。

残りの 28 例の被験者は第 1 期において本剤 4.8 g/日の単回投与を受け、第 2 期へ移行して本剤 4.8 g/日 1 日 1 回の投与を受けた。本剤 4.8 g/日群の 24 例は治験を完了したが、4 例は早期に中止した。有害事象による中止例は認められなかった。

2.7.6.9.2.3.2　有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.9-11 に示した。

46 例（82%）の被験者に合計 215 件の有害事象が発現した。第 1 期において、本剤 4.8 g/日群（16 例［57%］）は本剤 2.4 g/日群（11 例［39%］）よりも有害事象の発現率が高かった。第 2 期では両投与群における有害事象の発現率に著明な差異はなかった（本剤 2.4 g/日群 20例［71%］、本剤 4.8 g/日群 22 例［79%］）。一方、第 2 期における有害事象の発現件数は、本剤 4.8 g/日群（22 例に 91 件）が本剤 2.4 g/日群（20 例に 67 件）よりも多かった。治験期間全体を通して、本剤 4.8 g/日群（24 例に 125 件）における有害事象の発現件数は、本剤 2.4 g/日群（22 例に 90 件）よりも多かった。

死亡、重篤な有害事象または有害事象により治験を中止した被験者は認められなかった。すべての有害事象は軽度または中等度であった。

表 2.7.6.9-11 有害事象の要約（安全性解析集団）

	本剤 2.4 g/日群 (N=28)		本剤 4.8 g/日群 (N=28)	
	単回投与	反復投与	単回投与	反復投与
被験者数（%）				
すべての有害事象	11 (39)	20 (71)	16 (57)	22 (79)
重篤な有害事象	0	0	0	0
治験中止に至った有害事象	0	0	0	0
治験薬との因果関係が否定できない有害事象 [1)]	7 (25)	13 (46)	8 (29)	14 (50)
軽度の有害事象 [1)]	11 (39)	20 (71)	15 (54)	22 (79)
中等度の有害事象 [1)]	0	4 (14)	2 (7)	3 (11)
重度の有害事象 [1)]	0	0	0	0

1) 各投与期で重症度の異なる同じ有害事象が発現した場合、それぞれ 1 件として集計した。
Source: 5.3.3.1.5 Table 11, Table 3.1.3, Table 3.1.4 および Section 8.2.1

2.7.6.9.2.3.3 比較的よくみられる有害事象

いずれか一方の投与群の 1 投与期で 5%以上の被験者に発現した有害事象を表 2.7.6.9-12 に示した。また、因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表を付録（表 2.7.6.9-14）に示した。

治験全体を通して発現頻度の高かった有害事象は、頭痛（25 例［45%］）、口唇乾燥（20 例［36%］）、悪心（14 例［25%］）および浮動性めまい（8 例［14%］）であった。その他のすべての有害事象は 6 例以下であった。第 1 期において、頭痛の発現頻度は本剤 4.8 g/日群（7例［25%］）が本剤 2.4 g/日群（1 例［4%］）よりも高かった。その他の有害事象の種類または発現頻度では、両投与群に著明な相違はみられなかった。

表 2.7.6.9-12　いずれかの投与群の 1 投与期で 5%以上の被験者に発現した有害事象
（安全性解析集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	本剤 2.4 g/日群 (N=28)		本剤 4.8 g/日群 (N=28)		全例 (N=56)
	単回投与	反復投与	単回投与	反復投与	
胃腸障害	7 (25)	16 (57)	6 (21)	16 (57)	36 (64)
口唇乾燥	1 (4)	8 (29)	2 (7)	10 (36)	20 (36)
悪心	2 (7)	5 (18)	1 (4)	7 (25)	14 (25)
嘔吐	0	2 (7)	1 (4)	3 (11)	6 (11)
上腹部痛	1 (4)	2 (7)	0	2 (7)	5 (9)
便秘	1 (4)	2 (7)	1 (4)	0	4 (7)
消化不良	1 (4)	2 (7)	0	0	3 (5)
腹痛	0	0	0	2 (7)	2 (4)
腹部膨満	2 (7)	0	0	0	2 (4)
神経系障害	4 (14)	12 (43)	7 (25)	11 (39)	28 (50)
頭痛	1 (4)	9 (32)	7 (25)	10 (36)	25 (45)
浮動性めまい	0	3 (11)	0	5 (18)	8 (14)
傾眠	3 (11)	1 (4)	2 (7)	1 (4)	6 (11)
皮膚および皮下組織障害	2 (7)	4 (14)	1 (4)	7 (25)	13 (23)
皮膚乾燥	2 (7)	3 (11)	1 (4)	1 (4)	6 (11)
そう痒症	1 (4)	2 (7)	0	3 (11)	6 (11)
紅斑	0	2 (7)	0	1 (4)	3 (5)
多汗症	0	0	0	2 (7)	2 (4)
皮膚刺激	0	0	0	2 (7)	2 (4)
全身障害および投与局所様態	0	5 (18)	3 (11)	4 (14)	11 (20)
疲労	0	0	2 (7)	1 (4)	3 (5)
胸痛	0	2 (7)	0	0	2 (4)
疼痛	0	2 (7)	0	0	2 (4)
熱感	0	0	0	2 (7)	2 (4)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	3 (11)	6 (21)	8 (14)
頚部痛	0	0	1 (4)	3 (11)	4 (7)
筋痙縮	0	0	2 (7)	1 (4)	2 (4)
背部痛	0	0	0	2 (7)	2 (4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (7)	1 (4)	3 (11)	2 (7)	7 (13)
しゃっくり	2 (7)	0	0	0	2 (4)
精神障害	1 (4)	0	0	4 (14)	5 (9)
不安	0	0	0	3 (11)	3 (5)

MedDRA version 8.1（MedDRA/J vesion 8.1 により日本語訳）
Source: 5.3.3.1.5 Table 12

2.7.6.9.2.3.4　因果関係が否定できない有害事象

いずれかの投与群の 1 投与期で 5%以上の被験者に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.9-13 に示した。また、因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表を付録（表 2.7.6.9-14）に示した。

全 215 件の有害事象のうち、104 件（48%）が治験薬との因果関係が否定できない有害事象とされた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、いずれの投与期においても両投与群間に著明な相違はみられなかった。第 1 期において、合計 15 例に治験薬との因果関係が否定できない有害事象が発現した（本剤 2.4 g/日群 7 例[25%]、本剤 4.8 g/日群 8 例[29%]）。

第 2 期において、合計 27 例に治験薬との因果関係が否定できない有害事象が発現した（本剤 2.4 g/日群 13 例［46%］、本剤 4.8 g/日群 14 例［50%］）。

発現頻度の高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、頭痛（23 例［41%］）、悪心（13 例［23%］）、浮動性めまい（7 例［13%］）および嘔吐（6 例［11%］）であった。その他のすべての有害事象は 5 例以下であった。第 1 期において、治験薬との因果関係が否定できない頭痛の発現頻度は、本剤 4.8 g/日群（6 例［21%］に 8 件）で本剤 2.4 g/日群（1 例［4%］に 1 件）よりも高かった。その他の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度または種類に関して、両投与群に著明な相違はみられなかった。

表 2.7.6.9-13 いずれかの投与群の 1 投与期で 5%以上の被験者に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象（安全性解析集団）

基本語（PT） 被験者数（%）	本剤 2.4 g/日群（N=28）		本剤 4.8 g/日群（N=28）		全例（N=56）
	単回投与	反復投与	単回投与	反復投与	
頭痛	1 (4)	9 (32)	6 (21)	9 (32)	23 (41)
悪心	1 (4)	5 (18)	1 (4)	7 (25)	13 (23)
浮動性めまい	0	3 (11)	0	4 (14)	7 (13)
嘔吐	0	2 (7)	1 (4)	3 (11)	6 (11)
上腹部痛	1 (4)	2 (7)	0	2 (7)	5 (9)
便秘	1 (4)	2 (7)	1 (4)	0	4 (7)
傾眠	1 (4)	0	2 (7)	0	3 (5)
腹痛	0	0	0	2 (7)	2 (4)
腹部膨満	2 (7)	0	0	0	2 (4)

各投与期で重症度の異なる同じ有害事象が発現した場合、それぞれ 1 件として集計した。
MedDRA version 8.1（MedDRA/J vesion 8.1 により日本語訳）
Source: 5.3.3.1.5 Table 13

2.7.6.9.2.3.5 重症度別の有害事象

全有害事象の重症度は軽度（215 件中 205 件）または中等度（215 件中 10 件）で、治験期間中に重度の有害事象は発現しなかった。最も発現頻度の高かった中等度の有害事象は頭痛（本剤 4.8 g/日群 3 例［11%］、本剤 2.4 g/日群 1 例［4%］）であった。その他の中等度の有害事象はすべて 1 例での発現であった。中等度の有害事象の種類において、両投与群間に著明な相違はみられなかった。

2.7.6.9.2.3.6 死亡、その他の重篤な有害事象

死亡、その他の重篤な有害事象は発現しなかった。

2.7.6.9.2.3.7 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象は発現しなかった。

2.7.6.9.2.3.8 臨床検査値、バイタルサイン、心電図、身体所見

臨床検査の各項目の平均値において臨床的に意義のある異常結果は認められなかった。各被験者における血液学的検査、血液生化学的検査および尿検査についても、臨床的に意義のある異常変動はほとんどなく、有害事象として判定されたものはなかった。

バイタルサインにも臨床的に問題となる項目はなく、全般的に両投与群で類似していた。心電図異常はほとんど認められず、臨床的に意義のある変動はなかった。2 例において、スクリーニング期間からの身体所見の変化が認められた。1 例（被験者番号 0014）は乾燥および擦過傷で有害事象とされ、他の 1 例（被験者番号 0026）は腹部が軟状態で、有害事象と判定された上腹部痛による上腹部の圧痛を伴っていた。

2.7.6.9.3 結論

- 本剤経口投与後の 5-ASA および Ac-5-ASA の単回および反復投与の薬物動態は、5-ASA の放出遅延および徐放性製剤としての特徴と一致していた。
- 本剤（2.4 g/日および 4.8 g/日）の単回および反復投与では、すべての被験者における平均血漿中濃度推移プロファイルに二峰性の吸収ピークがみられており、1 回目は投与後約 8 時間の t_{max} と共にあらわれ、2 回目は全般的に 22 時間以降にあらわれた。5-ASA の吸収は緩やかで、変動が大きく、投与量に依存していなかった。
- 定常状態における蓄積比率（R_{ss}）を検討した被験者では、厳密な線形蓄積性に比べて単回投与薬物動態に基づいて予測したよりも大きな中等度の 5-ASA の蓄積が認められており、本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群の平均値はそれぞれ 1.38 および 1.09 であった。全被験者における見かけの蓄積比率の平均値は 1.7～2.4 であった。
- ほとんどの被験者において、5-ASA の血漿中濃度は、投与量に関わりなく全般的に反復投与開始後 48 時間までに定常状態に到達した。
- 単回投与における本剤 2.4 g/日から 4.8 g/日への投与量の 2 倍の増加によって、用量比例性を上回る 5-ASA の AUC（2.4～2.6 倍）の増加がみられたが、反復投与後には認められなかった。
- 単回投与後に検討した 5-ASA の見かけの終末消失半減期は、投与量に依存しなかったものの、被験者間変動が大きく、0.6～20.8 時間の範囲であった。5-ASA の CL_R は低く（8%未満）、投与量または投与方法に依存していなかった。
- 代謝物である Ac-5-ASA は、未変化体である 5-ASA と類似した薬物動態プロファイルを示し、投与量または投与方法に依存していなかった。しかしながら、Ac-5-ASA の全身曝露量は、全般的に 5-ASA よりも大きかった。代謝比率は変動が大きく、0.97～9.3 の範囲であった。
- 5-ASA および Ac-5ASA の尿中回収に基づく 5-ASA の吸収率は、投与量に依存せず、単回および反復投与後の平均値は 21～27%の範囲であった。
- 単回および反復投与期において、本剤（2.4 g/日または 4.8 g/日）は良好な忍容性を示した。

2.7.6　個々の試験のまとめ（SPD476-105 試験）＜付録＞

表 2.7.6.9-14　因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表（安全性解析集団）（1/4）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	本剤 2.4 g/日群（N=28）		本剤 4.8 g/日群（N=28）		本剤 2.4 g/日群（N=28）		本剤 4.8 g/日群（N=28）	
	単回投与	反復投与	単回投与	反復投与	単回投与	反復投与	単回投与	反復投与
有害事象発現例数	11 (39)	20 (71)	16 (57)	22 (79)	7 (25)	13 (46)	8 (29)	14 (50)
心臓障害								
動悸	0	0	0	1 (4)	0	0	0	0
眼障害								
眼精疲労	0	1 (4)	0	0	0	0	0	0
眼瞼浮腫	0	0	0	1 (4)	0	0	0	0
眼瞼そう痒症	0	0	0	1 (4)	0	0	0	0
流涙増加	0	0	1 (4)	0	0	0	0	0
眼充血	0	0	0	1 (4)	0	0	0	0
胃腸障害								
腹部膨満	2 (7)	0	0	0	2 (7)	0	0	0
腹痛	0	0	0	2 (7)	0	0	0	2 (7)
下腹部痛	0	1 (4)	1 (4)	1 (4)	0	1 (4)	1 (4)	1 (4)
上腹部痛	1 (4)	2 (7)	0	2 (7)	1 (4)	2 (7)	0	2 (7)
便秘	1 (4)	2 (7)	1 (4)	0	1 (4)	2 (7)	1 (4)	0
下痢	1 (4)	0	0	0	1 (4)	0	0	0
口内乾燥	0	0	0	1 (4)	0	0	0	0
消化不良	1 (4)	2 (7)	0	0	0	1 (4)	0	0
おくび	0	1 (4)	0	0	0	1 (4)	0	0
口の感覚鈍麻	0	1 (4)	0	0	0	0	0	0
口唇乾燥	1 (4)	8 (29)	2 (7)	10 (36)	0	0	0	0
口唇痛	0	1 (4)	0	0	0	0	0	0
悪心	2 (7)	5 (18)	1 (4)	7 (25)	1 (4)	5 (18)	1 (4)	7 (25)
肛門周囲痛	1 (4)	0	0	0	1 (4)	0	0	0
胃不快感	0	1 (4)	1 (4)	0	0	1 (4)	1 (4)	0
嘔吐	0	2 (7)	1 (4)	3 (11)	0	2 (7)	1 (4)	3 (11)

表 2.7.6.9-14 因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表（安全性解析集団）（2/4）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	本剤 2.4 g/日群（N=28）		本剤 4.8 g/日群（N=28）		本剤 2.4 g/日群（N=28）		本剤 4.8 g/日群（N=28）	
	単回投与	反復投与	単回投与	反復投与	単回投与	反復投与	単回投与	反復投与
全身障害および投与局所様態								
無力症	0	1 (4)	0	1 (4)	0	1 (4)	0	1 (4)
胸痛	0	2 (7)	0	0	0	0	0	0
疲労	0	0	2 (7)	1 (4)	0	0	0	1 (4)
熱感	0	0	0	2 (7)	0	0	0	0
空腹	0	0	1 (4)	0	0	0	0	0
倦怠感	0	0	0	1 (4)	0	0	0	1 (4)
非心臓性胸痛	0	1 (4)	0	0	0	0	0	0
疼痛	0	2 (7)	0	0	0	1 (4)	0	0
発熱	0	0	0	1 (4)	0	0	0	0
血管穿刺部位反応	0	0	1 (4)	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症								
単純ヘルペス	0	1 (4)	0	0	0	0	0	0
上気道感染	0	1 (4)	1 (4)	1 (4)	0	0	0	1 (4)
傷害、中毒および処置合併症								
擦過傷	0	1 (4)	1 (4)	0	0	0	0	0
臨床検査								
心拍数増加	0	1 (4)	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害								
食欲不振	0	0	0	1 (4)	0	0	0	1 (4)
筋骨格系および結合組織障害								
背部痛	0	0	0	2 (7)	0	0	0	0
筋痙縮	0	0	2 (7)	1 (4)	0	0	0	0
筋緊張	0	0	0	1 (4)	0	0	0	0
頚部痛	0	0	1 (4)	3 (11)	0	0	0	0
四肢痛	0	0	1 (4)	1 (4)	0	0	0	0
肩部痛	0	0	0	1 (4)	0	0	0	0

表 2.7.6.9-14 因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表（安全性解析集団）（3/4）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	本剤 2.4 g/日群（N=28）		本剤 4.8 g/日群（N=28）		本剤 2.4 g/日群（N=28）		本剤 4.8 g/日群（N=28）	
	単回投与	反復投与	単回投与	反復投与	単回投与	反復投与	単回投与	反復投与
神経系障害								
浮動性めまい	0	3 (11)	0	5 (18)	0	3 (11)	0	4 (14)
頭部不快感	0	1 (4)	0	0	0	0	0	0
頭痛	1 (4)	9 (32)	7 (25)	10 (36)	1 (4)	9 (32)	6 (21)	9 (32)
傾眠	3 (11)	1 (4)	2 (7)	1 (4)	1 (4)	0	2 (7)	0
精神障害								
不安	0	0	0	3 (11)	0	0	0	0
抑うつ気分	1 (4)	0	0	0	0	0	0	0
不眠症	0	0	0	1 (4)	0	0	0	0
生殖系および乳房障害								
月経過多	0	0	1 (4)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
息詰まり	0	0	0	1 (4)	0	0	0	0
呼吸困難	0	1 (4)	0	0	0	0	0	0
しゃっくり	2 (7)	0	0	0	0	0	0	0
咽喉頭疼痛	0	0	1 (4)	0	0	0	0	0
副鼻腔うっ血	0	0	1 (4)	1 (4)	0	0	0	0
咽喉絞扼感	0	0	1 (4)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害								
皮膚乾燥	2 (7)	3 (11)	1 (4)	1 (4)	0	0	0	0
紅斑	0	2 (7)	0	1 (4)	0	0	0	0
多汗症	0	0	0	2 (7)	0	0	0	0
そう痒症	1 (4)	2 (7)	0	3 (11)	0	0	0	0
斑状皮疹	0	0	0	1 (4)	0	0	0	0
皮膚刺激	0	0	0	2 (7)	0	0	0	0

表 2.7.6.9-14 因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表（安全性解析集団）（4/4）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	本剤 2.4 g/日群（N=28）		本剤 4.8 g/日群（N=28）		本剤 2.4 g/日群（N=28）		本剤 4.8 g/日群（N=28）	
	単回投与	反復投与	単回投与	反復投与	単回投与	反復投与	単回投与	反復投与
血管障害								
末梢冷感	0	1 (4)	0	0	0	0	0	0

MedDRA version 8.1（MedDRA/J vesion 8.1 により日本語訳）

Source: 5.3.3.1.5 Table 3.1.1, Table 3.1.3, Table 3.1.4

2.7.6.10　SPD476-109 試験（参考資料 5.3.3.1.6）

―健康な男性および女性被験者を対象とした、本剤 4.8 g 単回投与時の薬物動態を評価する第 I 相、年齢および男女層別化、非盲検、並行群間、単回投与試験―

2.7.6.10.1　試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6.10-1 に示した。

表 2.7.6.10-1　試験方法の概略（1/3）

項目	内容
治験薬	メサラジン
治験責任医師	[redacted]
実施医療機関	1 施設（[redacted]、米国）
公表論文	なし
治験期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最初の被験者のスクリーニング日） ～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最終の被験者の最終観察日）
開発段階	第 I 相
目的	主要目的 健康成人男性および女性に本剤を単回投与したときの薬物動態における年齢と性別の影響を検討すること 副次目的 本剤 4.8 g（1.2 g 錠を 4 錠）を単回経口投与したときの安全性および忍容性を検討すること
方法	本治験は、健康な非高齢男女（18～35 歳：非高齢者群）および高齢男女（65～75 歳：65～75 歳群、76 歳以上：76 歳以上群、両群合わせて高齢者群）を対象とした、年齢および性別による層別化、単施設、非盲検、単一投与期間、並行群間試験であった。 本治験の評価スケジュールを表 2.7.6.10-2 に示した。本治験はスクリーニング検査（治験薬投与前 28 日以内）および投与期間（Day -1～Day 6）で構成された。各被験者は、Day 1 の空腹時に本剤 4.8 g を単回経口投与された。Day 6 の退院日以降に治験の評価のための来院はなかった。
被験者数	治験完了例を 60 例にするために、72 例の被験者を組み入れる計画をした。実際は、合計 71 例（男性 36 例および女性 35 例）が組み入れられ、本剤の単回投与を受けた。71 例全例が治験を完了した。

表 2.7.6.10-1　試験方法の概略（2/3）

項目	内容
主な組入れ基準	- 健康な男性または授乳もしくは妊娠していない女性。 - 年齢が 18～35 歳または 65 歳以上の者。 - Body mass index（BMI）が 20.0～29.9 kg/m^2（18～35 歳）または 20.0～32.0 kg/m^2（65 歳以上）の者。 - ヘモグロビンが 12.0 g/dL 以上（18～35 歳の女性）、13.5 g/dL 以上（18～35 歳の男性）または 11.0 g/dL 以上（65 歳以上の男女）の者。 - 非喫煙者。 - 消化器疾患（特に、消化性潰瘍、胃腸出血、セリアック病、ラクトース不耐性、潰瘍性大腸炎、クローン病または過敏性腸症候群）、慢性便秘、腎疾患もしくは腎障害、喘息（5-アミノサリチル酸［5-ASA］に対する過敏症のある場合）または膵炎の既往歴または現病歴がない者。
被験薬、用法・用量、バッチ No.	空腹時の被験者に本剤 4.8 g（1.2 g 錠を 4 錠）を経口投与した。バッチ No.は [redacted] であった。
期間	1 日間（単回投与）
対照薬、用法・用量、バッチ No.	なし
評価基準	薬物動態 液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析計により 5-ASA および N-アセチル-5-アミノサリチル酸（Ac-5-ASA）の血漿中濃度を測定後、薬物動態を検討した。採血は、投与前（投与前 30 分）、投与後 1, 2, 4, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 48, 60, 72, 96 および 120 時間に実施した。 液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析計により 5-ASA および Ac-5-ASA の尿中濃度を測定後、尿中の薬物動態を検討した。採尿は Day 1～Day 5 において 24 時間間隔（投与後 0～24 時間、24～48 時間、48～72 時間、72～96 時間および 96～120 時間）で実施した。 薬物動態パラメータは下記のとおりとした。 - C_{max}：実測値の最高血漿中濃度 - t_{max}：最初に C_{max} が観察された時間 - t_{lag}：最初に血漿中濃度を定量できるまでの時間 - AUC_{0-t}：0 時から最終の薬物濃度の定量が可能な時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（台形法を用いて算出）

表 2.7.6.10-1　試験方法の概略（3/3）

項目	内容
評価基準 （続き）	- $AUC_{0-\infty}$：0 時から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-t} + C_t/\lambda_z^*$） - $t_{1/2}$：見かけの終末半減期 - ∑Xu：採取したすべての蓄尿における尿中薬物排泄量 - CL_R：腎クリアランス - % dose absorbed：5-ASA および Ac-5-ASA の尿中排泄率に基づいて推定した吸収率 - 血漿中における C_{max} および AUC_{0-t} に基づく代謝比率 *：C_t は最後に定量可能であった血漿中濃度、λ_z は見かけの終末相速度定数 安全性 安全性は治験期間を通して下記の項目により評価した。 - 有害事象 - 臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査） - バイタルサイン（仰臥位収縮期／拡張期血圧、心拍数、口腔体温） - 12 誘導心電図 - 身体所見
統計手法	5-ASA および Ac-5-ASA の薬物動態パラメータは、記述統計を用いて検討した。AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$, C_{max} および CL_R とクレアチニンクリアランスの関連性は回帰分析法を用いて検討した。 副次評価項目である安全性および忍容性は記述統計を用いて検討した。

表 2.7.6.10-2 評価スケジュール

評価項目	スクリーニング期間	投与期間			
		Day -1	Day 1	Day 2～5	Day 6／早期中止 1)
同意取得	X				
入院		X	X	X	X
適格性の評価	X	X			
人口統計学データ／既往歴	X				
身体所見	X	X			X
薬物／アルコール依存性検査 2)	X	X			
ウイルス血清学検査 3)	X				
12 誘導心電図	X	X	X 4)		X
臨床検査	X	X	X 4)		X
バイタルサイン	X	X	X 4)	X	X
妊娠検査	X	X			
治験薬投与			X		
薬物動態用血液採取			X 5)	X 5)	X 5)
薬物動態用尿採取			X 6)	X 6)	X 6)
前治療薬／併用薬の確認	X	X	X	X	X
有害事象の評価	X	X	X	X	X

1) 被験者は Day 6（投与後 120 時間）に予定された評価項目の実施後に退院した。早期に中止した被験者も退院時に Day 6 の評価項目を実施した。
2) 尿中のアンフェタミン、バルビツール酸、ベンゾジアゼピン、カンナビノイド、コカイン、メタドン、アヘン代謝物およびフェンシクリジンの検査を実施した。尿中アルコールも検査した。
3) ヒト免疫不全ウイルス抗体、B 型肝炎ウイルス表面抗原および C 型肝炎ウイルス抗体の血液検査を実施した。
4) 投与前に実施した。
5) 薬物動態用血液サンプルは Day 1 の投与前から Day 6（投与後 120 時間）まで採取した。
6) 薬物動態用尿サンプルは 24 時間間隔で連続して投与後 120 時間まで採取した。
Source: 5.3.3.1.6 Table 2

2.7.6.10.2 結果の要約

2.7.6.10.2.1 対象被験者

2.7.6.10.2.1.1 被験者の内訳

全体的な被験者の内訳を表 2.7.6.10-3 に示した。

本治験には 71 例（男性 36 例および女性 35 例）の被験者が組み入れられ、本剤の単回投与を受けた。71 例全例が治験を完了した。

表 2.7.6.10-3 被験者の内訳

	被験者数 (%)						合計 (N=71)
	男性 (N=36)			女性 (N=35)			
	18～35 歳 (N=14)	65～75 歳 (N=14)	76 歳以上 (N=8)	18～35 歳 (N=14)	65～75 歳 (N=14)	76 歳以上 (N=7)	
組み入れられた被験者	14	14	8	14	14	7	71
治験薬の投与を受けた被験者	14 (100.0)	14 (100.0)	8 (100.0)	14 (100.0)	14 (100.0)	7 (100.0)	71 (100.0)
治験を中止した被験者	0	0	0	0	0	0	0
治験を完了した被験者	14 (100.0)	14 (100.0)	8 (100.0)	14 (100.0)	14 (100.0)	7 (100.0)	71 (100.0)

Source: 5.3.3.1.6 Table 4 より抜粋

2.7.6.10.2.1.2 解析したデータセット

解析した被験者集団を表 2.7.6.10-4 に示した。

薬物動態解析集団および安全性解析集団は、それぞれ 71 例全例とした。

表 2.7.6.10-4 被験者集団の要約

	被験者数 (%)						合計 (N=71)
	男性 (N=36)			女性 (N=35)			
	18～35 歳 (N=14)	65～75 歳 (N=14)	76 歳以上 (N=8)	18～35 歳 (N=14)	65～75 歳 (N=14)	76 歳以上 (N=7)	
薬物動態解析集団	14 (100.0)	14 (100.0)	8 (100.0)	14 (100.0)	14 (100.0)	7 (100.0)	71 (100.0)
安全性解析集団	14 (100.0)	14 (100.0)	8 (100.0)	14 (100.0)	14 (100.0)	7 (100.0)	71 (100.0)

Source: 5.3.3.1.6 Table 4 より抜粋

2.7.6.10.2.1.3 人口統計学的および他の基準値の特性

71 例の被験者は、男性 36 例および女性 35 例であった。男性被験者は、14 例が 18～35 歳、14 例が 65～75 歳および 8 例が 76 歳以上であった。女性被験者は、14 例が 18～35 歳、14 例が 65～75 歳および 7 例が 76 歳以上であった。ほとんどの被験者（90.1%）が白人であった。

2.7.6.10.2.2 薬物動態（5-ASA、Ac-5-ASA）

2.7.6.10.2.2.1 5-ASA の薬物動態

本剤 4.8 g 単回投与後において、年齢で層別化した 5-ASA の血漿中濃度推移を図 2.7.6.10-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.10-5 に示した。

各被験者の 5-ASA の血漿中濃度推移の特徴として、年齢層に依存せずに二峰性または三峰性のピークがあらわれ、その大きさは被験者間で異なっていた。非高齢者群（18～35 歳）では、一峰目が投与後 6 時間に、続けて二つの大きく緩やかなピークが投与後 16 時間および 26 時間にみられた。二つの高齢者群（65～75 歳群および 76 歳以上群）の血漿中濃度推移は

類似しており、一峰目は65～75歳群で投与後6時間および76歳以上群で投与後8時間、それに続くより緩やかなピークが、それぞれ投与後16時間および18時間に、さらに小さなピークがそれぞれ投与後24時間および26時間にあらわれた。一峰目がC_{max}となった被験者は、非高齢者群で14%、65～75歳群で39%および76歳以上群で36%であった。

3投与群における5-ASAのt_{lag}の中央値は、投与後2時間（範囲：1～6時間）であった。一方、5-ASAのt_{max}の中央値は、65～75歳群が投与後12.5時間（範囲：4～36時間）および76歳以上群が投与後16時間（範囲：4～26時間）で、非高齢者群の投与後22時間（範囲：6～48時間）より短かった。しかし、t_{max}は被験者間の変動が大きかった。

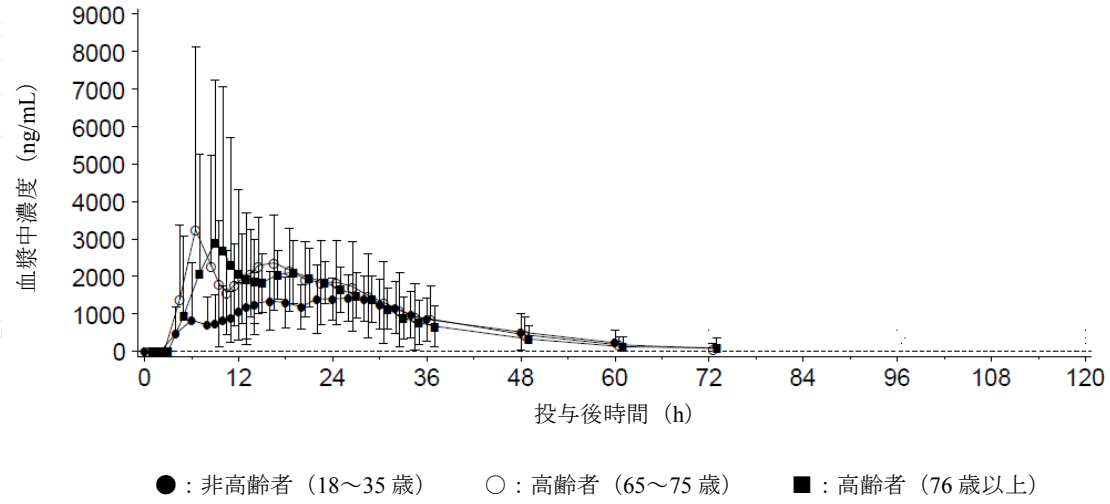
5-ASAの$t_{1/2}$の平均値は、65～75歳群が9.7時間（範囲：0.9～28.2時間）および76歳以上群が8.7時間（範囲：3.6～25.8時間）で、非高齢者群の5.7時間（範囲：1.1～10.7時間）に比べて延長した。しかし、$t_{1/2}$は被験者間の変動が大きかった。

5-ASAの全身曝露量として、AUC_{0-t}は非高齢者群に対して65～75歳群が1.4倍、76歳以上群が1.3倍高かった。76歳以上群のAUC_{0-t}が65～75歳群よりわずかに低かったが、被験者間の変動が大きく、有意な差ではなかった。また、$AUC_{0-\infty}$についても同様で、有意な差は認められなかった。C_{max}については高齢者群が非高齢者群と比べて約2.2倍高かった。

CV%で評価した非高齢者群および高齢者群のAUC_{0-t}および$AUC_{0-\infty}$の被験者間変動は36～58%と全体的に中等度から高度であった。また、C_{max}の被験者間変動は高度で、特に高齢者群ではCV%が63～91%であった。

3投与群において、投与後120時間までに尿中に排泄された5-ASAの投与量に対する比率は4%未満と低かった。腎クリアランスの平均値は約2 L/hと3投与群でほぼ同様であった。

図 2.7.6.10-1　本剤単回投与後における年齢層別 5-ASA の血漿中濃度推移
（平均 ± 標準偏差）



●：非高齢者（18～35 歳）　○：高齢者（65～75 歳）　■：高齢者（76 歳以上）

- - - 定量下限（5.00 ng/mL）

Source: 5.3.3.1.6 Figure 2

表 2.7.6.10-5　本剤単回投与後における年齢別 5-ASA の薬物動態パラメータ

5-ASA のパラメータ	非高齢者群 （18～35 歳） (N=28)	高齢者群 （65～75 歳） (N=28)	高齢者群 （76 歳以上） (N=15)
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng•h/mL)	51570 (23870)	73001 (42608)	65820 (25283)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng•h/mL)	58057 [2] (22429)	89612 [3] (40596)	63067 [4] (22531)
C_{max} (ng/mL)	2243 (1410)	4999 (4381)	4832 (4383)
t_{max} [1] (h)	22.0 (5.98-48.0)	12.5 (4.00-36.0)	16.0 (4.00-26.0)
t_{lag} [1] (h)	2.00 (1.00-6.00)	2.00 (1.00-4.00)	2.00 (2.00-4.00)
$t_{1/2}$ (h)	5.68 [2] (2.83)	9.68 [3] (7.47)	8.67 [4] (5.84)
∑Xu (g)	0.128 (0.102)	0.180 (0.158)	0.145 (0.131)
CL_R (L/h)	2.05 (1.33)	2.04 (1.16)	2.13 (1.20)

算術平均値（標準偏差）を示した。
1) 中央値（最大値－最小値）
2) n=15
3) n=16
4) n=13

Source: 5.3.3.1.6 Table 6

2.7.6.10.2.2.2　Ac-5-ASA の薬物動態

本剤 4.8 g 単回投与後において、年齢で層別化した Ac-5-ASA の薬物動態パラメータを表 2.7.6.10-6 に示した。

Ac-5-ASA の血漿中濃度推移は、全体的に 5-ASA と同様であったが、高齢者群の一峰目のピークは 5-ASA のように明瞭ではなかった。

Ac-5-ASA の血漿中濃度推移は、5-ASA と同様の t_{lag} とそれに続くゆっくりとした血漿中濃度の立ち上がりを示し、t_{lag} の中央値は投与後 2 時間で、各被験者における範囲は 1～4 時間と 3 投与群で同様であった。t_{max} の中央値は、65～75 歳群が 11.5 時間および 76 歳以上群が 16 時間で、非高齢者群の 22 時間よりも早かったが、被験者間のばらつきが大きく、範囲は非高齢者群で 6～48 時間、65～75 歳群で 4～36 時間、76 歳以上群で 4～26 時間であった。

Ac-5-ASA の $t_{1/2}$ の平均値は非高齢者群が 10.8 時間で、65～75 歳群の 11.9 時間と類似していたが、76 歳以上群は 15.0 時間と延長していた。3 投与群の Ac-5-ASA の $t_{1/2}$ の平均値は 5-ASA よりも長かった。

Ac-5-ASA の全身曝露量として、$AUC_{0\text{-}t}$ は 5-ASA と同様に非高齢者群に比べて、65～75 歳群が 1.5 倍、76 歳以上群が 1.7 倍高く、$AUC_{0\text{-}\infty}$ も同様の比率であった。C_{max} は非高齢者群に比べて、65～75 歳群が 1.9 倍、76 歳以上群が 2.3 倍高かった。

CV%で評価した $AUC_{0\text{-}t}$ および $AUC_{0\text{-}\infty}$ の被験者間変動は 34～63%と全体的に中等度から高度であった。また、C_{max} の被験者間変動も中等度から高度で、CV%は 42～67%であった。

Ac-5-ASA の全身曝露量は 5-ASA よりも高く、AUC に基づく代謝比率（MR_{AUC}：5-ASA に対する Ac-5-ASA の $AUC_{0\text{-}t}$ の比率）の平均値は、非高齢者群が 2.14、65～75 歳群が 2.45 および 76 歳以上群が 2.74 であった。被験者ごとの 5-ASA に対する Ac-5-ASA の比率は多様であり、各被験者の MR_{AUC} の範囲は 1.3～4.5 であった。Ac-5-ASA の C_{max} も 5-ASA よりも高く、C_{max} に基づく代謝比率（MR_{Cmax}：5-ASA に対する Ac-5-ASA の C_{max} の比率）の平均値は、非高齢者群が 1.65、65～75 歳群が 1.69 および 76 歳以上群が 2.01 であった。

3 投与群において、投与後 120 時間までに尿中に排泄された Ac-5-ASA の投与量に対する比率は同様で、24～27%であった。Ac-5-ASA の尿中排泄量は 5-ASA よりも高く、∑Xu の平均値は 3 投与群共に約 9～11 倍高かった。Ac-5-ASA の CL_R の平均値は、非高齢者群の 14.2 L/h に比べて、65～75 歳群が 11.0 L/h、76 歳以上群が 10.1 L/h とやや低かった。

尿中に排泄された 5-ASA と Ac-5-ASA の合計から算出した% dose absorbed は 3 投与群で類似しており、27～31%であった。

表 2.7.6.10-6　本剤単回投与後における年齢別 Ac-5-ASA の薬物動態パラメータ

Ac-5-ASA のパラメータ	非高齢者群（18～35 歳）(N=28)	高齢者群（65～75 歳）(N=28)	高齢者群（76 歳以上）(N=15)
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	104312 (40128)	161010 (85131)	176494 (63361)
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	111911 [2] (38251)	156631 [3] (99379)	178092 (65091)
C_{max} (ng/mL)	3427 (1442)	6642 (3315)	7865 (5244)
t_{max} [1] (h)	22.0 (5.98-48.0)	11.5 (4.00-36.0)	16.0 (4.00-26.0)
t_{lag} [1] (h)	2.00 (1.00-4.00)	2.00 (1.00-4.00)	2.00 (1.00-4.00)
$t_{1/2}$ (h)	10.8 [2] (4.53)	11.9 [3] (9.74)	15.0 (7.41)
∑Xu (g)	1.47 (0.704)	1.63 (0.686)	1.66 (0.404)
CL_R (L/h)	14.2 (4.30)	11.0 (2.71)	10.1 (3.38)
% dose absorbed	26.8 (12.6)	30.5 (13.6)	30.1 (7.95)
MR_{AUC}	2.14 (0.480)	2.45 (0.683)	2.74 (0.657)
MR_{Cmax}	1.65 (0.318)	1.69 (0.614)	2.01 (0.723)

算術平均値（標準偏差）を示した。
1) 中央値（最大値－最小値）
2) n=17
3) n=20
Source: 5.3.3.1.6 Table 7

2.7.6.10.2.2.3　5-ASA の薬物動態における性別の影響

本剤 4.8 g 単回投与後において年齢と性別で層別化した 5-ASA の薬物動態パラメータを表 2.7.6.10-7 に示した。

3 投与群において男女間にいくつかの薬物動態パラメータの相違がみられたが、非高齢者および高齢者に対する本剤 4.8 g 単回経口投与後の 5-ASA の薬物動態には性差を示す一定の傾向はみられなかった。

5-ASA の t_{lag} の中央値はすべての投与群において男女で同様であった。非高齢者において、t_{max} の中央値は女性で投与後 18 時間と男性の投与後 26 時間より早期であったが、高齢者群では女性で投与後 14～16 時間と男性の投与後 11～11.5 時間よりも遅く認められた。女性の t_{max} の中央値は 3 投与群で同様であったが、男性では高齢者群が非高齢者群に比べて早期であった。$t_{1/2}$ は非高齢者群と 65～75 歳群の男女で同様であったが、76 歳以上群では女性が投与後 5.7 時間と男性の投与後 10.6 時間に比べて短かった。ただし、76 歳以上群の女性で $t_{1/2}$ の算出に使用された被験者は 7 例中 5 例であった。

AUC_{0-t} および $AUC_{0-\infty}$ に基づく 5-ASA の全身曝露量は、3 投与群共に男女間で差異を示す一定の傾向はみられなかった。非高齢者群および 65～75 歳群において、女性の AUC_{0-t} および $AUC_{0-\infty}$ の平均値は男性の 1.3～1.6 倍であったが、76 歳以上群では男性と女性で同程度であった。AUC_{0-t} および $AUC_{0-\infty}$ を体重で補正すると、それぞれの平均値は、非高齢者群と 65～75 歳群において大きな性差が認められ、男性に比べて女性が 1.4～2.2倍高かった。C_{max} の平均値は、3 投与群において男女間に差異を示す一定の傾向はみられなかった。非高齢者群および 65～75 歳群では C_{max} の平均値は男性と女性で同様であったが、76 歳以上群では女性が男性に比べて約 40%低かった。

5-ASA の尿中排泄量は、非高齢者群および 65～75 歳群で女性が男性に比べて 1.5～1.7 倍高かったが、76 歳以上群では男女で同様であった。CL_R の平均値は、非高齢者群では女性が男性に比べて 1.3 倍高かったが、高齢者群では男女で同様であった。

表 2.7.6.10-7　本剤単回投与後における年齢と性別で層別した 5-ASA の薬物動態パラメータ

5-ASA のパラメータ	非高齢者群（18～35 歳）		高齢者群（65～75 歳）		高齢者群（76 歳以上）	
	男性 (N=14)	女性 (N=14)	男性 (N=14)	女性 (N=14)	男性 (N=8)	女性 (N=7)
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	44587 (17713)	58553 (27651)	55260 (38357)	90741 (40268)	68216 (25890)	63080 (26326)
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	46203 [2] (20810)	71605 [3] (16342)	72298 [4] (34486)	95383 [5] (42162)	68521 (25963)	54339 [6] (13733)
C_{max} (ng/mL)	2063 (1091)	2422 (1693)	5241 (5869)	4756 (2301)	5992 (5509)	3506 (2361)
t_{max} [1] (h)	26.0 (12.0-30.0)	18.0 (5.98-48.0)	11.5 (4.02-36.0)	14.0 (4.00-30.0)	11.0 (6.00-26.0)	16.0 (4.00-26.0)
t_{lag} [1] (h)	2.00 (1.00-6.00)	2.00 (1.00-2.00)	2.00 (2.00-4.00)	2.00 (1.00-4.00)	2.00 (2.00-4.00)	2.00 (2.00-4.00)
$t_{1/2}$ (h)	6.03 [2] (3.35)	5.28 [3] (2.29)	8.90 [4] (6.82)	9.94 [5] (7.94)	10.6 (6.82)	5.64 [6] (1.58)
∑Xu (g)	0.094 (0.080)	0.162 (0.112)	0.144 (0.164)	0.216 (0.149)	0.160 (0.168)	0.127 (0.0790)
CL_R (L/h)	1.77 (1.30)	2.34 (1.35)	1.93 (1.50)	2.15 (0.721)	2.15 (1.34)	2.11 (1.12)

算術平均値（標準偏差）を示した。

1) 中央値（最大値－最小値）
2) n=8
3) n=7
4) n=4
5) n=12
6) n=5

Source: 5.3.3.1.6 Table 8

2.7.6.10.2.2.4　Ac-5-ASA の薬物動態における性別の影響

本剤 4.8 g 単回投与後において年齢と性別で層別化した Ac-5-ASA の薬物動態パラメータを表 2.7.6.10-8 に示した。

5-ASA の薬物動態と同様に、3 投与群において男女間にいくつかの薬物動態パラメータの相違がみられたが、非高齢者群および高齢者群における本剤 4.8 g 単回経口投与後の Ac-5-ASA の薬物動態に性差を示す一定の傾向はみられなかった。

Ac-5-ASA の全身曝露量は、65～75 歳群における女性の AUC_{0-t} および $AUC_{0-\infty}$ が男性に比べて最大 1.9 倍高かったことを除いて、男女に大きな差異はみられなかった。C_{max} の平均値は、76 歳以上群で女性が男性に比べて約 40%低かったことを除いて、男女で同様であった。

3 投与群において、$t_{1/2}$ の平均値に性差を示す一定の傾向はみられなかった。$t_{1/2}$ の平均値は、非高齢者群では男女で同様であったが、65～75 歳群では女性が 13.6 時間と男性の 9.4 時間より長く、76 歳以上群では女性が 13.1 時間と男性の 16.8 時間より短かった。

5-ASA から Ac-5-ASA への代謝比率は男女でわずかに異なっていた。MR_{AUC} は、3 投与群において男性が女性よりわずかに高く、非高齢者群および 65～75 歳群で顕著であった。

Ac-5-ASA の尿中排泄量および CL_R は、3 投与群において全体的に男女で同様であった。% dose absorbed も 3 投与群において男女で同様であった。

表 2.7.6.10-8　本剤単回投与後における年齢と性別で層別した Ac-5-ASA の薬物動態パラメータ

Ac-5-ASA のパラメータ	非高齢者群（18～35 歳）		高齢者群（65～75 歳）		高齢者群（76 歳以上）	
	男性 (N=14)	女性 (N=14)	男性 (N=14)	女性 (N=14)	男性 (N=8)	女性 (N=7)
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	105573 (36781)	103051 (44589)	131267 (76099)	190752 (85766)	188877 (58133)	162342 (70616)
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	119204 [2] (25098)	103706 [3] (49790)	100133 [3] (67903)	194296 [4] (101270)	191020 (60250)	163317 (71925)
C_{max} (ng/mL)	3522 (1493)	3332 (1439)	6113 (4133)	7171 (2267)	9496 (6761)	6000 (1800)
t_{max} [1] (h)	25.0 (10.0-28.0)	20.0 (5.98-48.0)	11.0 (6.00-36.0)	14.0 (4.00-32.0)	11.0 (8.00-26.0)	18.0 (4.00-24.0)
t_{lag} [1] (h)	2.00 (1.00-4.00)	2.00 (1.00-2.00)	2.00 (1.00-2.03)	2.00 (1.00-4.00)	2.00 (2.00-4.00)	2.00 (1.00-2.00)
$t_{1/2}$ (h)	10.7 [2] (4.46)	11.0 [3] (4.91)	9.36 [3] (7.11)	13.6 [4] (11.1)	16.8 (8.75)	13.1 (5.50)
∑Xu (g)	1.63 (0.835)	1.31 (0.528)	1.50 (0.703)	1.77 (0.668)	1.73 (0.420)	1.58 (0.402)
CL_R (L/h)	14.6 (4.30)	13.7 (4.42)	12.2 (2.08)	9.76 (2.75)	9.29 (1.53)	11.0 (4.70)
% dose absorbed	28.7 (14.5)	24.8 (10.6)	27.6 (14.0)	33.4 (13.1)	31.6 (9.02)	28.5 (6.84)
MR_{AUC}	2.45 (0.386)	1.83 (0.353)	2.75 (0.806)	2.15 (0.357)	2.83 (0.350)	2.65 (0.919)
MR_{Cmax}	1.79 (0.288)	1.50 (0.290)	1.71 (0.716)	1.67 (0.518)	1.98 (0.680)	2.05 (0.822)

算術平均値（標準偏差）を示した。

1) 中央値（最大値－最小値）
2) n=9
3) n=8
4) n=12

Source: 5.3.3.1.6 Table 9

2.7.6.10.2.2.5　薬物動態パラメータとクレアチニンクリアランスとの関連性

本剤 4.8 g 単回投与後の個々の被験者における 5-ASA および Ac-5-ASA の AUC_{0-t}, C_{max} および CL_R とクレアチニンクリアランスとの相関を表 2.7.6.10-9 に示した。

クレアチニンクリアランス（平均 ± 標準偏差）は、65～75 歳群（76 ± 15.3 mL/min）および 76 歳以上群（68 ± 7.9 mL/min）が非高齢者群（124 ± 19.3 mL/min）よりも低い値を示した。

各被験者のクレアチニンクリアランスと 5-ASA の AUC_{0-t} および C_{max} をプロットすると、クレアチニンクリアランスが低値であるほど 5-ASA の曝露量が高くなる傾向がみられ、この相関は有意であった。クレアチニンクリアランスと 5-ASA の CL_R とは有意な相関が認められなかった。

クレアチニンクリアランスが低値であるほど Ac-5-ASA の曝露量が高くなる傾向がみられ、各被験者のクレアチニンクリアランスと Ac-5-ASA の AUC_{0-t} および C_{max} との相関は有意であった。また、クレアチニンクリアランスが低値であるほど Ac-5-ASA の CL_R が低くなり、クレアチニンクリアランスと Ac-5-ASA の CL_R には有意な相関が認められた。

表 2.7.6.10-9　本剤 4.8 g 単回投与後の個々の被験者における 5-ASA および Ac-5-ASA の AUC_{0-t}, C_{max} および CL_R とクレアチニンクリアランスとの相関関係

解析対象	薬物動態パラメータ	回帰式	傾きの両側95%信頼区間	Pearson の相関係数	P 値
5-ASA	AUC_{0-t} vs Ccr	AUC_{0-t} = 101439 − 413 × Ccr	[-668.7, -156.6]	-0.361	0.0020
	C_{max} vs Ccr	C_{max} = 7998 − 44.3 × Ccr	[-72.51, -16.06]	-0.353	0.0026
	CL_R vs Ccr	CL_R = 2.30 − 0.002 × Ccr	[-0.01, 0.01]	-0.062	0.6085
Ac-5-ASA	AUC_{0-t} vs Ccr	AUC_{0-t} = 256926 − 1236 × Ccr	[-1740, -731.4]	-0.507	<0.0001
	C_{max} vs Ccr	C_{max} = 11289 − 60.8 × Ccr	[-87.40, -34.16]	-0.481	<0.0001
	CL_R vs Ccr	CL_R = 5.79 + 0.067 × Ccr	[0.04, 0.09]	0.509	<0.0001

Ccr：クレアチニンクリアランス。治験薬投与日（Day 1）および Day 6 の平均値を用いた。

Source: 5.3.3.1.6 Figure 10～Figure 15 より作成

2.7.6.10.2.3　安全性の評価

2.7.6.10.2.3.1　治験薬の曝露量

本剤 4.8 g を投与した被験者数を表 2.7.6.10-10 に示した。

71 例全例（男性 36 例、女性 35 例）が本剤 4.8 g（1.2 g 錠を 4 錠）の単回投与を受けた。

表 2.7.6.10-10　治験薬の投与量（安全性解析集団）

投与群	本剤 4.8 g を単回投与した被験者数			
	非高齢者群（18～35 歳）	高齢者群（65～75 歳）	高齢者群（76 歳以上）	合計
男性	14	14	8	36
女性	14	14	7	35
合計	28	28	15	71

Source: 5.3.3.1.6 Table 10

2.7.6.10.2.3.2　有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.10-11 に示した。

死亡、その他の重篤な有害事象、中止に至った有害事象およびその他重要な有害事象は発現しなかった。有害事象は 2 例（2.8%）に発現し、2 例とも 65～75 歳群であった。

表 2.7.6.10-11 有害事象の要約（安全性解析集団）

	男性 (N=36)			女性 (N=35)			全例 (N=71)
	18～35 歳 (N=14)	65～75 歳 (N=14)	76 歳以上 (N=8)	18～35 歳 (N=14)	65～75 歳 (N=14)	76 歳以上 (N=7)	
被験者数（%）							
すべての有害事象	0	1 (7.1)	0	0	1 (7.1)	0	2 (2.8)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0
治験中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	0	1 (7.1)	0	0	1 (7.1)	0	2 (2.8)
軽度の有害事象	0	1 (7.1)	0	0	1 (7.1)	0	2 (2.8)
中等度の有害事象	0	0	0	0	0	0	0
重度の有害事象	0	0	0	0	0	0	0

Source: 5.3.3.1.6 Section 10.2.1, Table 3.1.1 および Table 3.1.3 より作成

2.7.6.10.2.3.3 比較的よくみられる有害事象

被験者に発現したすべての有害事象を表 2.7.6.10-12 に示した。また、因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表を付録（表 2.7.6.10-13）に示した。

有害事象は 2 例に発現した。1 例は男性で下痢を発現し、もう 1 例は女性で悪心および嘔吐を発現した。

表 2.7.6.10-12 すべての有害事象の要約（安全性解析集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	被験者数					
	男性 (N=36)			女性 (N=35)		
	18～35 歳 (N=14)	65～75 歳 (N=14)	76 歳以上 (N=8)	18～35 歳 (N=14)	65～75 歳 (N=14)	76 歳以上 (N=7)
胃腸障害	0	1 (7.1)	0	0	1 (7.1)	0
下痢	0	1 (7.1)	0	0	0	0
悪心	0	0	0	0	1 (7.1)	0
嘔吐	0	0	0	0	1 (7.1)	0

MedDRA version 10（MedDRA/J vesion 10.0 により日本語訳）

Source: 5.3.3.1.6 Table 11

2.7.6.10.2.3.4 因果関係が否定できない有害事象

本治験で発現した 3 件の有害事象は、すべて治験責任医師により治験薬との関連ありと判定された。

2.7.6.10.2.3.5 重症度別の有害事象

本治験で発現した 3 件の有害事象の重症度は、すべて軽度であった。

2.7.6.10.2.3.6 死亡、その他の重篤な有害事象

死亡、その他の重篤な有害事象は発現しなかった。

2.7.6.10.2.3.7 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象、その他重要な有害事象は発現しなかった。

2.7.6.10.2.3.8 臨床検査値、バイタルサイン、身体所見、心電図

有害事象として報告された臨床検査値異常はなかった。6 例において、血液学的検査および血液生化学的検査項目に事前に規定した基準外の検査値が認められたが、治験薬に関連すると判定された基準外の検査値はなかった。

スクリーニングから投与期間を通してバイタルサイン、身体所見または 12 誘導心電図に臨床的に問題となる項目はなかった。

2.7.6.10.3 結論

- 年齢は 5-ASA および Ac-5-ASA の尿中への排泄量に基づく 5-ASA の吸収率に影響しなかった。
- 本剤 4.8 g の単回投与後、加齢に伴い 5-ASA および Ac-5-ASA の全身曝露量（AUC_{0-t} および $AUC_{0-\infty}$）および C_{max} は増加した。
- 加齢と 5-ASA および Ac-5-ASA の生物学的利用速度の早さに相関がみられた。
- $t_{1/2}$ に高い被験者間変動がみられたが、加齢に伴い 5-ASA の見かけの消失相は緩やかになった。Ac-5-ASA の見かけの消失率は、5-ASA よりも年齢の影響が少なかった。
- 3 投与群において、Ac-5-ASA の全身曝露量は 5-ASA よりも高かった。全身曝露量における年齢の影響は、Ac-5-ASA でわずかに大きかった。
- いくつかの薬物動態パラメータに男女の差異がみられたが、5-ASA または Ac-5-ASA の吸収や代謝において臨床的に意義のある性差を示す一定の傾向はみられなかった。
- 5-ASA の腎排泄量は投与量の 4%未満で 3 投与群とも低く、ほとんどが Ac-5-ASA であった（投与量の最大 27%）。高齢者群における Ac-5-ASA の腎クリアランスは非高齢者群に比べて低かった。
- 各被験者における 5-ASA および Ac-5-ASA の全身曝露量（AUC_{0-t} および C_{max}）は、クレアチニンクリアランスで評価した腎機能と負の相関を示した。さらに、Ac-5-ASA の腎クリアランスはクレアチニンクリアランスと正の相関を示したが、5-ASA には相関がみられなかった。
- 健康な非高齢および高齢の男女被験者において、本剤 4.8 g の単回投与は良好な忍容性を示し、安全性上の問題は認められなかった。

2.7.6　個々の試験のまとめ（SPD476-109 試験）＜付録＞

表 2.7.6.10-13　因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表（安全性解析集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない						因果関係が否定できない					
	男性 (N=36)			女性 (N=35)			男性 (N=36)			女性 (N=35)		
	18～35 歳 (N=14)	65～75 歳 (N=14)	76 歳以上 (N=8)	18～35 歳 (N=14)	65～75 歳 (N=14)	76 歳以上 (N=7)	18～35 歳 (N=14)	65～75 歳 (N=14)	76 歳以上 (N=8)	18～35 歳 (N=14)	65～75 歳 (N=14)	76 歳以上 (N=7)
胃腸障害	0	1 (7.1)	0	0	1 (7.1)	0	0	1 (7.1)	0	0	1 (7.1)	0
下痢	0	1 (7.1)	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	0	0	0
悪心	0	0	0	0	1 (7.1)	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0
嘔吐	0	0	0	0	1 (7.1)	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0

MedDRA version 10（MedDRA/J vesion 10.0 により日本語訳）

Source: 5.3.3.1.6 Table 11 および Section 10.2.3.2 より作成

2.7.6.11　SPD476-111 試験（参考資料 5.3.3.1.7）

―健康な男性被験者を対象とした、本剤および Asacol®の 1 日間投与後および反復投与後の 5-アミノサリチル酸（5-ASA）とその代謝物 N-アセチル-5-アミノサリチル酸（Ac-5-ASA）の血漿中ならびに S 状結腸および直腸粘膜中濃度を探索する第 I 相、ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、2 期クロスオーバー、パイロット試験―

2.7.6.11.1　試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6.11-1 に示した。

表 2.7.6.11-1　試験方法の概略（1/4）

項目	内容
治験薬	メサラジン
治験責任医師	[redacted]
実施医療機関	1 施設（[redacted]、米国）
公表論文	なし
治験期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最初の被験者のスクリーニング日） ～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最終の被験者の最終観察日）
開発段階	第 I 相
目的	主要目的 - 本剤 4.8 g/日 1 日 1 回および Asacol®（Asacol）4.8 g/日 1 日 3 回を経口投与して、1 日間投与後と反復投与による定常状態後における 5-ASA の S 状結腸および直腸粘膜中濃度を検討すること 副次目的 - 本剤 4.8 g/日 1 日 1 回および Asacol 4.8 g/日 1 日 3 回を経口投与して、1 日間投与後と反復投与による定常状態後における Ac-5-ASA の S 状結腸および直腸粘膜中濃度を検討すること - 本剤および Asacol の反復投与による定常状態後において、5-ASA および Ac-5-ASA の血漿中薬物動態プロファイルを比較検討すること - 本剤および Asacol の安全性および忍容性を検討すること
方法	本治験は、本剤および Asacol の 1 日間投与後および反復投与による定常状態後の 5-ASA および Ac-5-ASA の S 状結腸および直腸粘膜中濃度を検討した、ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、2 期クロスオーバー、パイロット試験であった。また、本剤および Asacol を定常状態まで反復投与した後の 5-ASA および Ac-5-ASA の血漿中における薬物動態プロファイルも検討した。

表 2.7.6.11-1　試験方法の概略（2/4）

項目	内容
方法（続き）	本治験の評価スケジュールを表 2.7.6.11-2 に示した。 本治験はスクリーニング期間および 2 期の投与期で構成された。被験者はそれぞれの投与期において臨床研究センター（CRC）に入院した。本治験全体の入院期間は 12 日間であった（各投与期 6 日間）。 被験者は下記の二つの投与順序のいずれかに 1 : 1 でランダム割付けされた。 - 投与順序（A→B）：投与 A（本剤 4.8 g 1 日 1 回および Asacol プラセボ 1 日 3 回を 4 日間服用）の後、投与 B（Asacol 1.6 g 1 日 3 回［4.8 g/日］および本剤プラセボ 1 日 1 回を 4 日間服用）を実施した。 - 投与順序（B→A）：投与 B（Asacol 1.6 g 1 日 3 回［4.8 g/日］および本剤プラセボ 1 日 1 回を 4 日間服用）の後、投与 A（本剤 4.8 g 1 日 1 回および Asacol プラセボ 1 日 3 回を 4 日間服用）を実施した。
被験者数	治験完了例を 40 例にするために、56 例の健康成人男性を組み入れる計画をした。54 例の被験者をランダム割付けし、50 例（93%）が治験を完了した。
主な組入れ基準	年齢が 18～55 歳の健康な成人男性で、臨床的に重要または関連のある異常が認められず、Body mass index（BMI）が 20.0～29.9 kg/m^2 の者。
被験薬、用法・用量、バッチ No.	すべての被験者は、朝の治験薬服用前までの約 8 時間を絶食し、標準的な中程度の脂肪食を摂取後、治験薬を服用した。 - 本剤 4.8 g（1.2 g 錠を 4 錠）：各投与期の Day 1, 2, 3 および 4 の 8 時前後において、朝食後に 240 mL の常温水で経口服用した。バッチ No.は、製造ロット番号が [redacted]、包装ロット番号が [redacted] であった。 - 本剤プラセボ錠（本剤 1.2 g 錠と同一外観で有効成分を含まない）：各投与期の Day 1, 2, 3 および 4 の 8 時前後において、朝食後に 240 mL の常温水で経口服用した。バッチ No.は、製造ロット番号が [redacted]、包装ロット番号が [redacted] であった。 - Asacol 4.8 g（0.4 g カプセル［Asacol 0.4 g 錠をゼラチン硬カプセル殻に封入したカプセル］を 12 カプセル）：各投与期の Day 1, 2, 3 および 4 の 8 時前後（朝食後）、13 時前後（昼食後）および 18 時前後（夕食後）において、240 mL の常温水で 1 回 1.6 g（0.4 g カプセルを 4 カプセル）を経口服用した。バッチ No.は、製造ロット番号が [redacted]、包装ロット番号が [redacted] であった。

表 2.7.6.11-1　試験方法の概略（3/4）

項目	内容
被験薬、 用法・用量、 バッチ No. （続き）	- Asacol プラセボカプセル（Asacol カプセルと同一外観で有効成分を含まない）：各投与期の Day 1, 2, 3 および 4 の 8 時前後（朝食後）、13 時前後（昼食後）および 18 時前後（夕食後）において、240 mL の常温水で 1 回 4 カプセルを経口服用した。バッチ No.は、製造ロット番号が [redacted]、包装ロット番号が [redacted] であった。
期間	本治験には 2 期の投与期があり、第 1 期と第 2 期は 10 日間のウォッシュアウト期間（休薬期間）によって区分された。被験者は各投与期で治験薬を 4 日間投与された。
対照薬、 用法・用量、 バッチ No.	なし
評価基準	薬物動態 主要評価項目： 治験薬は、1 日間および定常状態になるまで反復投与した。個々の粘膜検体中濃度および 5-ASA に対する Ac-5-ASA の比率を示した。粘膜中濃度の統計的解析は実施せず、記述統計量のみを示した。各粘膜検体の採取時点における 5-ASA および Ac-5-ASA の粘膜中濃度は、要約統計量（被験者数、平均値、標準偏差、変動係数［CV%］、幾何平均、中央値、最大値、最小値）を用いて検討した。 副次評価項目： 薬物動態パラメータはノンコンパートメント解析による 5-ASA および Ac-5-ASA の血漿中濃度に基づいて算出した。すべての計算は血液採取時の実測値に基づいて実施した。算出した薬物動態パラメータは下記のとおりとした。 - t_{lag}：最初に血漿中濃度を定量化できた時間 - t_{max}：最高血漿中濃度に到達した時間 - C_{ssmax}：定常状態における最高血漿中濃度 - C_{ssmin}：定常状態における最小（トラフ）血漿中濃度 - AUC_{ss}：定常状態における投与日内（投与後 0～24 時間）の血漿中濃度－時間曲線下面積 - degree of fluctuation：$(C_{ssmax} - C_{ssmin}) / C_{av}$、$C_{av}$ は定常状態における平均血漿中濃度（$AUC_{ss}/24$） - MR_{Cmax}：C_{ssmax} を用いて算出した代謝比率

表 2.7.6.11-1　試験方法の概略（4/4）

項目	内容
評価基準 （続き）	- MR_{AUC}：AUC_{ss}を用いて算出した代謝比率 安全性および忍容性 安全性は治験期間を通じて一定の間隔で収集した有害事象および臨床検査値、身体所見、バイタルサイン、12 誘導心電図によって評価した。
統計手法	薬物動態 各検体の採取時点における血漿中および粘膜中濃度、ならびに血漿中および粘膜組織中の 5-ASA に対する Ac-5-ASA の比率を含めたすべての薬物動態パラメータは、要約統計量（被験者数、平均値、標準偏差、CV%、幾何平均、中央値、最大値、最小値）を用いて検討した。 安全性 有害事象は、投与群ごとに国際医薬品規制用語集 MedDRA version 11.0 の基本語および器官別大分類により読み替えて要約した（MedDRA/J vesion 11.0 により日本語訳）。バイタルサイン、12 誘導心電図、臨床検査および身体所見は、投与群ごとに適切な記述統計量を用いて要約した。

表 2.7.6.11-2 評価スケジュール

第 1 期および第 2 期共通																								
試験日（Day）	スクリーニング期間 1)	-1	1	2	3	4																	Washout 2) ／退院 3)	追跡調査
投与後時間			PD	PD	PD	PD	0	1	2	4	6	8	9	10	11	12	13	14	16	18	20	22	24	
同意取得	X																							
入院		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
適格性の評価／確認	X	X																						
ランダム化 4)			X																					
人口統計学データ	X																							
既往歴	X																							
身体所見 5)	X	X																					X	
薬物依存性／アルコール検査	X	X																						
ヒト免疫不全ウイルス、B 型・C 型肝炎検査	X																							
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X																	X	
血液学的検査／血液生化学的検査	X	X																					X	
尿検査	X	X																					X	
治験薬投与 6)			X	X	X		X																	
心電図	X	X																					X	
S 状結腸鏡検査（生検を含む）				X								X											X	
薬物動態用血液採取			X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
有害事象 7)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
併用薬の確認	X	X	X	X	X	X																	X	X

1) 第 1 期の Day 1 前 28 日以内に評価を完了した。
2) 第 2 期の投与前に 10 日間のウォッシュアウト期間を設けた。
3) 第 2 期の治験終了時または早期中止時に退院した。
4) 第 1 期のみで実施した。
5) すべての身体所見検査をスクリーニング時および退院（または早期中止）時に実施し、簡略化した身体所見検査を Day -1 に実施した。
6) 本剤は 1 日 1 回（8 時前後）、Asacol は 1 日 3 回（8 時、13 時、18 時前後）服用した。
7) 被験者には治験期間を通じて気づいた時に自発的に有害事象を報告するように促した。自発的に報告した有害事象に加えて、各治験薬投与前 30 分以内に有害事象に関する問診を実施した。

PD：投与前

Source: 5.3.3.1.7 Table 3

2.7.6.11.2 結果の要約

2.7.6.11.2.1 対象被験者

2.7.6.11.2.1.1 被験者の内訳

全体的な被験者の内訳を表 2.7.6.11-3 に示した。

本治験には 54 例の被験者がランダム割付けされ、50 例（93%）が治験を完了した。治験を完了できなかった 4 例の早期中止の理由は、プロトコール違反（被験者番号 043）、同意の撤回（被験者番号 090）、第 2 期の入院時のアルコール検査陽性（被験者番号 005）および肝酵素の増加（被験者番号 053）であった。

表 2.7.6.11-3 被験者の内訳

被験者数（%）	全被験者 (N=54)
ランダム割付けされた被験者	54 (100)
治験を中止した被験者	4 (7)
治験を完了した被験者	50 (93)
治験を中止した主な理由	
プロトコール違反	1 (25)
同意の撤回	1 (25)
その他 [1)]	2 (50)

1) その他の理由は、アルコール検査陽性および肝酵素の増加であった。

Source: 5.3.3.1.7 Table 5 より抜粋

2.7.6.11.2.1.2 解析したデータセット

解析した被験者集団を表 2.7.6.11-4 に示した。薬物動態解析集団および安全性解析集団は 54 例で、本剤群が 53 例および Asacol 群が 51 例であった。

表 2.7.6.11-4 被験者集団の要約

	被験者数（%）		合計
	本剤群	Asacol 群	
薬物動態解析集団	53	51	54
安全性解析集団	53	51	54

Source: 5.3.3.1.7 Section 8.1 および Section 9.1.1 より作成

2.7.6.11.2.1.3 人口統計学的および他の基準値の特性

54 例の被験者はすべて男性であった。年齢の中央値は 37.5 歳で、範囲は 22～55 歳であった。人種は 48%が白人および 46%が黒人／アフリカ系米国人で、民族は 72%が非ヒスパニックまたはラテン民族であった。

2.7.6.11.2.2 薬物動態（5-ASA、Ac-5-ASA）

2.7.6.11.2.2.1 大腸粘膜内 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度

本剤または Asacol 投与後の大腸粘膜中 5-ASA 濃度を表 2.7.6.11-5 に、Ac-5-ASA 濃度を表 2.7.6.11-6 に、代謝比率（Ac-5-ASA と 5-ASA の比）を表 2.7.6.11-7 に示した。また、Day4 の治験薬投与後 24 時間における被験者毎の大腸粘膜中 5-ASA 濃度および Ac-5-ASA 濃度の一覧を付録（表 2.7.6.11-14）に示した。

本剤 4.8 g/日（4.8 g を 1 日 1 回投与）および Asacol 4.8 g/日（1.6 g を 1 日 3 回投与）反復投与後の検体採取時間（Day 2 の投与前、Day 4 の投与後 8 時間および 24 時間）における各被験者の 5-ASA の S 状結腸および直腸粘膜中濃度は、両組織ともに被験者間のばらつきが大きかった。いずれの投与群でも少数の粘膜検体において、5-ASA 濃度は同時に採取したその他の被験者に比べて著明に高い濃度が認められた。これらの異常な数値の一律な除外は行わなかったが、両投与群を比較する際のバイアスになる場合には、適宜除外した。定量下限未満（<5.00 ng/mg）の値は 0 として要約統計量を算出した。

Day 2 の治験薬投与前において、S 状結腸粘膜中の 5-ASA の定量が可能であった被験者は、本剤群で 52 例中 15 例（29%）、Asacol 群で 51 例中 15 例（29%）であった。直腸粘膜中における 5-ASA の定量が可能であった被験者は本剤群で 52 例中 18 例（35%）、Asacol 群で 51 例中 11 例（22%）であった。いずれも 5-ASA が検出された被験者は 50%未満であったため、平均値および中央値は算出しなかった。被験者番号 042 は、本剤投与後に 605 ng/mg と著明に直腸粘膜中 5-ASA 濃度が高かった。

Day 4 の治験薬投与後 8 時間において、S 状結腸粘膜中の 5-ASA の定量が可能であった被験者は、本剤群で 53 例中 25 例（47%）、Asacol 群で 51 例中 29 例（57%）であった。本剤群では 5-ASA が検出された被験者が 50%未満であったため、平均値および中央値は算出しなかった。Asacol 群（2 回目の投与後 3 時間）の 5-ASA 濃度の平均値（標準偏差）は、127（779）ng/mg で、著明に高かった被験者番号 073（5577 ng/mg）を除外すると 17.9（24.1）ng/mg であった。また、被験者番号 073 を除いた 5-ASA 濃度の範囲は本剤群と Asacol 群で同様であり、それぞれ<2.68～117 ng/mg および<3.77～98.5 ng/mg であった。直腸粘膜中の 5-ASA の定量が可能であった被験者は、本剤群で 53 例中 22 例（42%）、Asacol 群で 51 例中 31 例（61%）であった。本剤群では 5-ASA が検出された被験者が 50%未満であったため、平均値および中央値は算出しなかった。Asacol 群の直腸粘膜中 5-ASA 濃度の平均値（標準偏差）は 19.6（25.9）ng/mg であった。直腸粘膜中 5-ASA 濃度の範囲は、本剤群と Asacol 群で同様であり、それぞれ<3.39～86.8 ng/mg および<3.75～135 ng/mg であった。

Day 4 の治験薬投与後 24 時間において、S 状結腸粘膜中の 5-ASA の定量が可能であった被験者は、本剤群で 53 例中 33 例（62%）、Asacol 群で 51 例中 28 例（55%）であった。Day 4 の投与後 24 時間である定常状態における S 状結腸粘膜中の 5-ASA のトラフ濃度中央値は、本剤群（16.4 ng/mg）と Asacol 群（14.8 ng/mg）で同様であった。Asacol 群の S 状結腸粘膜中 5-ASA の平均値（標準偏差）は 32.3（56.8）ng/mg で、Asacol 投与後に S 状結腸粘膜中 5-ASA 濃度が 356 ng/mg と高値を示した被験者番号 076 を除くと 25.9（33.2）ng/mg で、本剤群の

23.7（33.8）ng/mg と同様であった。本剤群の 12 例および Asacol 群の 10 例は、すべての測定時点で S 状結腸粘膜中 5-ASA 濃度が定量下限未満であった。

Day 4 の治験薬投与後 24 時間において、直腸粘膜中の 5-ASA の定量が可能であった被験者は、本剤群で 53 例中 32 例（60%）、Asacol 群で 51 例中 31 例（61%）であった。本剤群の直腸粘膜中 5-ASA 濃度の平均値（標準偏差）は 65.7（253）ng/mg であったが、著明に高かった 3 例（被験者番号 019：1803 ng/mg、被験者番号 076：386 ng/mg、被験者番号 080：348 ng/mg）を除外すると 18.9（24.3）ng/mg となり、Asacol 群の 17.2（21.0）ng/mg と同様であった。直腸粘膜中 5-ASA のトラフ濃度中央値も本剤群と Asacol 群で同様で、それぞれ 11.8 ng/mg および 11.0 ng/mg であった。本剤群の 15 例および Asacol 群の 5 例は、すべての測定時点で直腸粘膜中 5-ASA 濃度が定量下限未満であった。

Day 4 の投与後 24 時間において、両投与群ともに S 状結腸および直腸粘膜中の 5-ASA 濃度は被験者間のばらつきが大きく、算術 CV%は本剤群がそれぞれ 143%および 385%、Asacol 群がそれぞれ 176%および 122%であった。異常に高値であった被験者を除外した CV%は、本剤群がそれぞれ 143%および 128%、Asacol 群がそれぞれ 128%および 122%であった。

定常状態における 5-ASA のトラフ濃度中央値は、両投与群ともに S 状結腸粘膜（本剤群：16.4 ng/mg、Asacol 群：14.8 ng/mg）が直腸粘膜（本剤群：11.8 ng/mg、Asacol 群 11.0 ng/mg）よりやや高値であったが、被験者間のばらつきが大きくデータの解釈が困難であった。

表 2.7.6.11-5　本剤または Asacol 投与後の大腸粘膜中 5-ASA 濃度

測定時点	本剤群		Asacol 群	
	S 状結腸（N=53）	直腸（N=53）	S 状結腸（N=51）	直腸（N=51）
Day 2　投与前				
平均値（標準偏差）	NC [1)]	NC [1)]	NC	NC
中央値	NC [1)]	NC [1)]	NC	NC
最小値－最大値	<3.17-197	<3.39-605	<3.34-68.8	<3.57-92.2
Day 4　投与後 8 時間				
平均値（標準偏差）	NC	NC	127 (779)	19.6 (25.9)
中央値	NC	NC	6.26	12.2
最小値－最大値	<2.68-117	<3.39-86.8	<3.77-5577	<3.75-135
Day 4　投与後 24 時間				
平均値（標準偏差）	23.7 (33.8)	65.7 (253)	32.3 (56.8)	17.2 (21.0)
中央値	16.4	11.8	14.8	11.0
最小値－最大値	<4.48-183	<4.03-1803	<3.49-356	<2.73-95.7

1)　N=52

NC：算出せず（Not Calculated）

Source: 5.3.3.1.7 Table 7

Ac-5-ASA の S 状結腸および直腸粘膜中濃度も 5-ASA と同様に被験者間のばらつきが大きく、著明に高い異常な数値が両投与群間の比較のバイアスになる場合には除外して検討した。

Day 2 の治験薬投与前における S 状結腸粘膜中の Ac-5-ASA を定量できた被験者は、本剤群が 52 例中 26 例（50%）、Asacol 群が 51 例中 25 例（49%）であった。本測定時点において、

両投与群の S 状結腸の Ac-5-ASA 濃度が検出されなかった被験者が 50%以上であったため、平均値および中央値は算出しなかった。また、直腸粘膜中 Ac-5-ASA を定量できた被験者は本剤群が 52 例中 25 例（48%）、Asacol 群が 51 例中 22 例（43%）であった。本測定時点において、両投与群の直腸の Ac-5-ASA 濃度が検出されなかった被験者が 50%以上であったため、平均値および中央値は算出しなかった。

Day 4 の治験薬投与後 8 時間における S 状結腸粘膜中の Ac-5-ASA を定量できた被験者は、本剤群が 53 例中 45 例（85%）、Asacol 群が 51 例中 45 例（88%）であった。Ac-5-ASA 濃度の平均値（標準偏差）は、本剤群が 17.0（14.6）ng/mg、Asacol 群が 121（686）ng/mg であったが、Asacol 群で著明に高値であった被験者番号 073（4909 ng/mg）を除外すると 24.7（55.9）ng/mg となり、両投与群で同様であった。直腸粘膜中で Ac-5-ASA を定量できた被験者は、本剤群が 53 例中 40 例（75%）、Asacol 群が 51 例中 48 例（94%）であった。直腸粘膜中 Ac-5-ASA 濃度の平均値および中央値は、本剤群がそれぞれ 13.4 ng/mg および 13.2 ng/mg、Asacol 群がそれぞれ 19.9 ng/mg および 16.4 ng/mg で同様であった。

Day 4 の治験薬投与後 24 時間における S 状結腸粘膜中の Ac-5-ASA を定量できた被験者は、本剤群が 53 例中 41 例（77%）、Asacol 群が 51 例中 47 例（92%）であった。定常状態における S 状結腸粘膜中の Ac-5-ASA のトラフ濃度中央値は、本剤群（15.2 ng/mg）と Asacol 群（16.3 ng/mg）で同様であった。Asacol 群の被験者番号 076（115 ng/mg）を除く Ac-5-ASA の S 状結腸粘膜中濃度の平均値（標準偏差）は 20.8（15.8）ng/mg で、本剤群の 17.1（17.7）ng/mg と同様であった。直腸粘膜中で Ac-5-ASA を定量できた被験者は、本剤群で 53 例中 45 例（85%）、Asacol 群で 51 例中 45 例（88%）であった。本剤群の Ac-5-ASA 濃度の平均値（標準偏差）は 30.2（67.8）ng/mg であったが、3 例（被験者番号 019：263 ng/mg、被験者番号 076：153 ng/mg、被験者番号 080：418 ng/mg）を除外すると 15.3（12.7）ng/mg となり、Asacol 群の 16.8（15.3）ng/mg と同様であった。直腸粘膜中 Ac-5-ASA のトラフ濃度中央値も本剤群と Asacol 群で同様で、それぞれ 13.3 ng/mg および 14.0 ng/mg であった。

Day 4 の投与後 24 時間において、両投与群ともに S 状結腸および直腸粘膜中の Ac-5-ASA 濃度は被験者間のばらつきが大きく、算術 CV%は本剤群がそれぞれ 104%および 224%、Asacol 群がそれぞれ 90%および 91%であった。異常に高値であった被験者を除外した CV%は、本剤群がそれぞれ 104%および 83%、Asacol 群がそれぞれ 76%および 91%であった。

定常状態における Ac-5-ASA のトラフ濃度中央値は、両投与群ともに S 状結腸粘膜が直腸粘膜よりやや高値であったが、被験者間のばらつきが大きかった。

S 状結腸および直腸の Ac-5-ASA 粘膜中濃度は、両投与群とも 5-ASA と同程度で、平均代謝比率の範囲は、本剤群が 0.867～1.40 および Asacol 群が 0.857～1.57 であった。各被験者における代謝比率は両投与群とも 0～6.95 であり、5-ASA に比べて Ac-5-ASA でばらつきが大きかった。

表 2.7.6.11-6　本剤または Asacol 投与後の大腸粘膜中 Ac-5-ASA 濃度

測定時点	本剤群		Asacol 群	
	S 状結腸 (N=53)	直腸 (N=53)	S 状結腸 (N=51)	直腸 (N=51)
Day 2　投与前				
平均値（標準偏差）	NC [1)]	NC [1)]	NC	NC
中央値	NC [1)]	NC [1)]	NC	NC
最小値－最大値	<3.80-78.0	<3.39-72.4	<3.34-38.4	<3.57-53.4
Day 4　投与後 8 時間				
平均値（標準偏差）	17.0 (14.6)	13.4 (11.3)	121 (686)	19.9 (15.4)
中央値	13.6	13.2	17.9	16.4
最小値－最大値	<3.57-80.6	<3.39-48.6	<5.09-4909	<5.89–71.1
Day 4　投与後 24 時間				
平均値（標準偏差）	17.1 (17.7)	30.2 (67.8)	22.7 (20.5)	16.8 (15.3)
中央値	15.2	13.3	16.3	14.0
最小値－最大値	<4.54-101	<5.18-418	<4.31-115	<4.05–93.8

1)　N=52

NC：算出せず（Not Calculated）

Source: 5.3.3.1.7 Table 10

表 2.7.6.11-7　本剤または Asacol 投与後の大腸粘膜中 5-ASA の代謝比率

測定時点	本剤群		Asacol 群	
	S 状結腸	直腸	S 状結腸	直腸
Day 2　投与前	(N=15)	(N=18)	(N=15)	(N=11)
平均値（標準偏差）	0.867 (0.752)	0.909 (1.16)	1.25 (0.965)	1.36 (1.38)
中央値	0.582	0.486	1.15	0.900
最小値－最大値	0-2.60	0-4.72	0-3.59	0.197-4.70
Day 4　投与後 8 時間	(N=25)	(N=22)	(N=29)	(N=31)
平均値（標準偏差）	0.998 (0.815)	1.40 (0.994)	1.57 (1.75)	1.23 (1.04)
中央値	0.809	1.25	0.839	0.949
最小値－最大値	0.118-3.41	0.240-4.00	0.195-6.95	0.212-5.04
Day 4　投与後 24 時間	(N=33)	(N=32)	(N=28)	(N=31)
平均値（標準偏差）	0.966 (0.926)	0.877 (0.537)	0.857 (0.634)	1.03 (0.597)
中央値	0.671	0.749	0.677	0.945
最小値－最大値	0-4.76	0.146-2.09	0.158-2.65	0.186-2.74

Source: 5.3.3.1.7 Table 16.2.5.4.27 および Table 16.2.5.4.28 より作成

2.7.6.11.2.2.2　5-ASA および Ac-5ASA の血漿中薬物動態

本剤 4.8 g/日および Asacol 4.8 g/日を 4 日間反復投与したときの Day 4 における 5-ASA の平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.11-1 に、本剤群および Asacol 群における 5-ASA の大腸粘膜中濃度と粘膜採取時点の血漿中濃度との相関図を図 2.7.6.11-2 に、5-ASA の薬物動態パラメータを表 2.7.6.11-8 に、Ac-5-ASA の薬物動態パラメータを表 2.7.6.11-9 に示した。

本剤群および Asacol 群の平均血漿中濃度推移による 5-ASA の吸収特性は、全体的に二～三峰のピークがみられたが、ピークの大きさは被験者によって異なっていた。Day 4 における本剤群の平均値では、一峰目が投与後 8 時間、二峰目の緩やかなピークが 20 時間であった。Asacol 群では一峰目が 1 回目の投与後 9 時間（2 回目の投与後 4 時間）、二峰目の緩やかなピークが 24 時間（3 回目の投与後 14 時間）であった。定常状態における t_{lag} は、前日の

5-ASA の血漿中濃度の残余によりすべての被験者で 0 時間であった。両投与群の t_{max} は二～三峰の吸収ピークの切り替わりを反映して被験者間のばらつきが大きく、0～24 時間であった。t_{max} 中央値は本剤群（8 時間）と Asacol 群（10 時間）で類似していた。Asacol 群の定常状態における 5-ASA の平均血漿中濃度推移の最も大きなピークは 1 回目の投与後 24 時間（3回目の投与後 14 時間）であり、C_{ssmax} は 51 例中 18 例が 22 時間または 24 時間であった。

Day 1 および Day 4 の投与後 24 時間の 5-ASA の平均血漿中濃度は、Asacol 群に比べて本剤群がそれぞれ約 40%および 55%低かった。Day 4 の投与後 8 時間の 5-ASA の平均血漿中濃度は、本剤群が Asacol 群に比べて約 2 倍高かったが、この時点までの Asacol の投与量は 3.2 g であった。さらに、この濃度は本剤群の C_{ssmax} に近似しており、また Asacol 群の 1 回目の投与（1.6 g）の C_{ssmax} に近似していた。Day 1 と Day 4 の投与後 24 時間の 5-ASA の平均血漿中濃度を比較すると、Day 4 が本剤群で 1.3 倍、Asacol 群で 1.7 倍高かった。

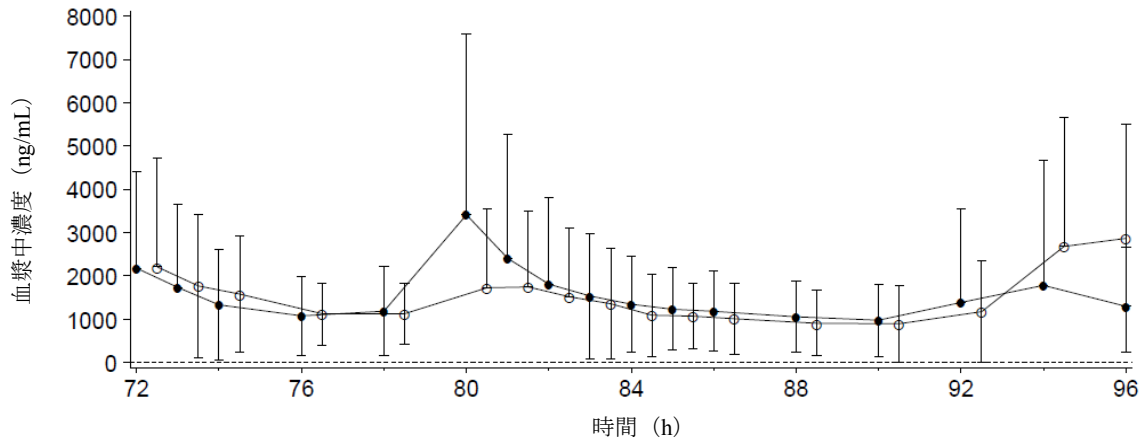
Day 4 における 5-ASA の全身曝露量（平均 AUC_{ss}）は本剤群と Asacol 群で類似しており、それぞれ 35561 ng•h/mL および 35026 ng•h/mL であった。5-ASA の C_{ssmax} および C_{ssmin} の平均値は本剤群と Asacol 群で類似しており、C_{ssmax} がそれぞれ 5157 ng/mL および 4861 ng/mL、C_{ssmin} がそれぞれ 479 ng/mL および 452 ng/mL であった。

定常状態における 5-ASA の C_{ssmax} と C_{ssmin} の変動の程度（degree of fluctuation）は両投与群で類似しており、C_{ssmax} と C_{ssmin} の差は定常状態における平均濃度（AUC_{ss}/24）の約 3 倍であった。

全体的に被験者間変動が大きく、本剤群および Asacol 群の CV%は、AUC_{ss} がそれぞれ 67%および 52%、C_{ssmax} がそれぞれ 85%および 67%であった。

両投与群において、S 状結腸または直腸粘膜中と血漿中の 5-ASA 濃度の明らかな関連性はみられなかった。

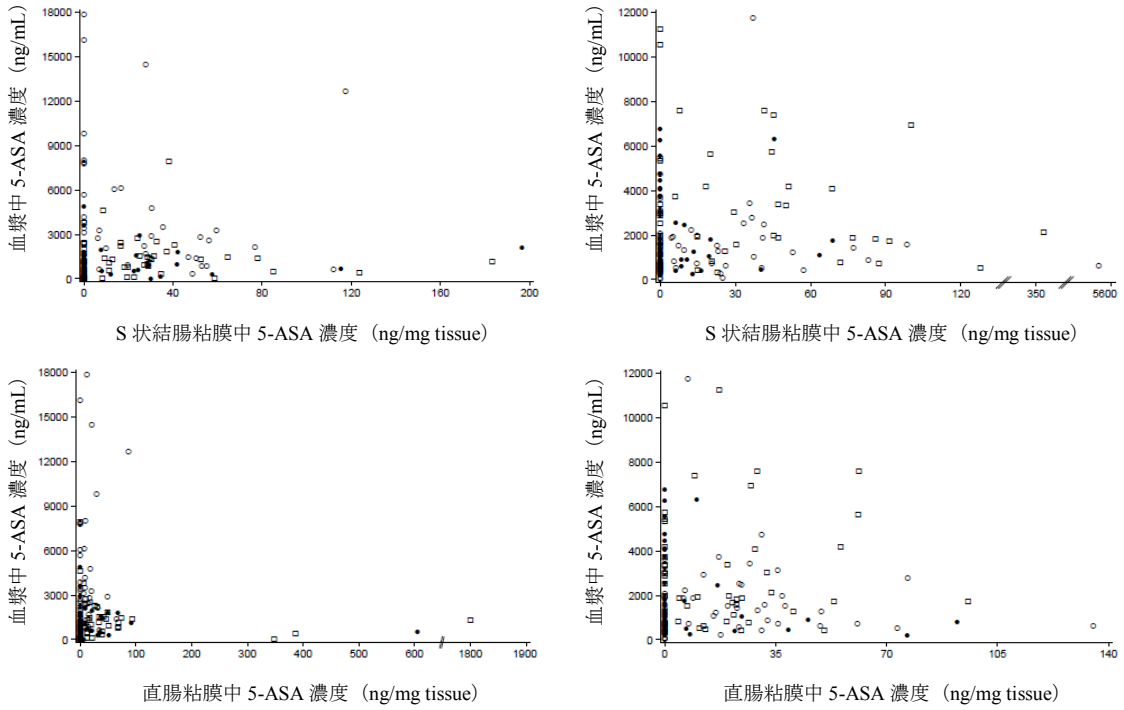
図 2.7.6.11-1　本剤および Asacol を 4 日間反復投与したときの Day 4 の平均血漿中濃度推移



●：本剤群　　○：Asacol 群
エラーバーが X 軸と交差する場合、下半分を省略した。
Source: 5.3.3.1.7 Figure 6

図 2.7.6.11-2　5-ASA の大腸粘膜中濃度と粘膜採取時点の血漿中濃度との相関図

本剤群　　Asacol 群



●：Day 2 投与前　　○：Day 4 投与後 8 時間　　□：Day 4 投与後 24 時間
定量下限未満（<5.00 ng/mg tissue）の値は 0 としてプロットした。
Source: 5.3.3.1.7 Figure 14.2.25～Figure 14.2.28

表 2.7.6.11-8　本剤および Asacol 反復投与後における 5-ASA の薬物動態パラメータ

5-ASA の薬物動態パラメータ	本剤群（N=53）	Asacol 群（N=51）
AUC_{ss} (ng•h/mL)	35561 (23686)	35026 (18244)
C_{ssmax} (ng/mL)	5157 (4391)	4861 (3266)
C_{ssmin} (ng/mL)	479 (563)	452 (358)
t_{max} [1)] (h)	8.00 (0-24.0)	9.97 (0-24.0)
t_{lag} [1)] (h)	0 (0-0)	0 (0-0)
Degree of fluctuation	3.25 (2.15) [2)]	3.08 (1.81)

算術平均値（標準偏差）
Degree of fluctuation：(C_{ssmax} − C_{ssmin}) / C_{av}、C_{av} は定常状態における平均血漿中濃度（AUC_{ss}/24）
1)　中央値（最小値－最大値）
2)　N=51
Source: 5.3.3.1.7 Table 9

両投与群における Ac-5-ASA の平均血漿中濃度推移は 5-ASA と同様に二～三峰のピークがみられた。定常状態において、t_{lag} はすべての被験者が 0 時間であった。t_{max} は被験者間でばらつきが大きく、範囲は 0～24 時間であったが、t_{max} 中央値は本剤群が 9 時間と Asacol 群の 18 時間よりも短かった。

Day 1 および Day 4 の投与後 24 時間の Ac-5-ASA の平均血漿中濃度は、Asacol 群に比べて本剤群がそれぞれ約 23%および 46%低かった。Day 4 の投与後 8 時間の Ac-5-ASA の平均血漿中濃度は、Asacol 群に比べて本剤群が 1.5 倍高かったが、この時点までの Asacol の投与量は 3.2 g であった。本剤群の Ac-5-ASA の平均血漿中濃度は、初回投与後 24 時間と定常状態時で類似していたが、Asacol 群では Day 4 の投与後 24 時間が Day 1 の投与後 24 時間の約 1.5 倍であった。

Day 4 における Ac-5-ASA の全身曝露量（AUC_{ss}）は、本剤群が 57564 ng•h/mL で Asacol 群の 57585 ng•h/mL と同様であった。Ac-5-ASA の C_{ssmax} および C_{ssmin} の平均値も本剤群と Asacol 群で類似しており、C_{ssmax} がそれぞれ 5723 ng/mL および 5882 ng/mL、C_{ssmin} がそれぞれ 1081 ng/mL および 1163 ng/mL で、5-ASA と同様であった。

定常状態における Ac-5-ASA の C_{ssmax} と C_{ssmin} の変動の程度（degree of fluctuation）は両投与群で類似しており、C_{ssmax} と C_{ssmin} の差は定常状態における平均濃度（AUC_{ss}/24）の約 2 倍であった。

定常状態における Ac-5-ASA の平均全身曝露量は、両投与群とも 5-ASA の約 2 倍であったが、代謝比率は被験者間のばらつきが大きく、0.6～5.2 の範囲であった。Ac-5-ASA の最高血漿中濃度も 5-ASA より大きく、平均 C_{ssmax} は本剤群が 1.5 倍、Asacol 群が 1.4 倍であった。

全体的に被験者間変動は中程度から高度で、本剤群および Asacol 群の CV%は、AUC_{ss} がそれぞれ 46%および 37%、C_{ssmax} がそれぞれ 62%および 57%であった。

両投与群において、S 状結腸または直腸粘膜中と血漿中の Ac-5-ASA 濃度の明らかな関連性はみられなかった。

表 2.7.6.11-9 本剤および Asacol 反復投与後における Ac-5-ASA の薬物動態パラメータ

Ac-5-ASA の薬物動態パラメータ	本剤群（N=53）	Asacol 群（N=51）
AUC_{ss} (ng•h/mL)	57564 (26201)	57585 (21363)
C_{ssmax} (ng/mL)	5723 (3520)	5882 (3375)
C_{ssmin} (ng/mL)	1081 (845)	1163 (694)
t_{max} [1)] (h)	9.00 (0-24.0)	18.0 (0-24.0)
t_{lag} [1)] (h)	0 (0-0)	0 (0-0)
Degree of fluctuation	2.02 (1.28)	2.01 (1.19)
MR_{AUC}	2.00 (0.791)	1.86 (0.595)
MR_{Cmax}	1.45 (0.633)	1.41 (0.569)

算術平均値（標準偏差）

Degree of fluctuation：(C_{ssmax} − C_{ssmin}) / C_{av}、C_{av} は定常状態における平均血漿中濃度（AUC_{ss}/24）

1) 中央値（最小値－最大値）

Source: 5.3.3.1.7 Table 12

2.7.6.11.2.3 安全性

2.7.6.11.2.3.1 治験薬の曝露量

50 例が本剤および Asacol の 4 日間の服用を完了した。1 例（被験者番号 043）は第 2 期において投薬過誤により服用すべきであった Asacol ではなく本剤を服用し、本剤を 5 日間服用後、プロトコール違反として治験を中止した。

3 例は第 1 期を終了後、本治験を早期中止した。被験者番号 005 および 053 は本剤を 4 日間服用し、被験者番号 090 は Asacol を 4 日間服用した。

2.7.6.11.2.3.2 有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.11-10 に示した。

死亡、その他の重篤な有害事象、中止に至った有害事象またはその他重要な有害事象は発現しなかった。有害事象は本剤群に 4 例（8%）、Asacol 群に 7 例（14%）発現した。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、本剤群が 2 例（4%）、Asacol 群が 3 例（6%）であった。

表 2.7.6.11-10 有害事象の要約（安全性解析集団）

	本剤群 (N=53)	Asacol 群 (N=51)
被験者数（%）		
すべての有害事象	4 (8)	7 (14)
重篤な有害事象	0	0
治験中止に至った有害事象	0	0
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	2 (4)	3 (6)
軽度の有害事象	3 (6)	4 (8)
中等度の有害事象	1 (2)	3 (6)
重度の有害事象	0	0

Source: 5.3.3.1.7 Table 16.2.7.6 および Table 16.2.7.2 より作成

2.7.6.11.2.3.3 比較的よくみられる有害事象

被験者に発現したすべての有害事象を表 2.7.6.11-11 に示した。また、因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表を付録（表 2.7.6.11-13）に示した。

器官別大分類において、最も発現頻度の高かった有害事象は胃腸障害であった。基本語別では本剤群で発現した有害事象は各 1 例であったが、Asacol 群に発現した有害事象は結腸直腸ポリープが 3 例、下痢が 2 例で、その他は各 1 例であった。

表 2.7.6.11-11 すべての有害事象の要約（安全性解析集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	本剤群 （N=53）	Asacol 群 （N=51）
胃腸障害	3 (6)	7 (14)
腹部不快感	1 (2)	0
腹痛	1 (2)	0
肛門直腸不快感	0	1 (2)
下痢	0	2 (4)
鼓腸	1 (2)	1 (2)
結腸直腸ポリープ	1 (2)	3 (6)
臨床検査	0	1 (2)
肝酵素上昇	0	1 (2)
神経系障害	1 (2)	1 (2)
浮動性めまい	1 (2)	0
傾眠	0	1 (2)
精神障害	2 (4)	0
不安	1 (2)	0
不眠症	1 (2)	0

MedDRA version 11.0（MedDRA/J vesion 11.0 により日本語訳）

Source: 5.3.3.1.7 Table 13

2.7.6.11.2.3.4 因果関係が否定できない有害事象

治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.11-12 に示した。また、因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表を付録（表 2.7.6.11-13）に示した。

治験薬と因果関係ありと判定された有害事象は、本剤群が腹痛、鼓腸、浮動性めまい、不安および不眠症、Asacol 群が下痢、鼓腸、肝酵素上昇および傾眠であった。

表 2.7.6.11-12 治験薬との因果関係が否定できない有害事象（安全性解析集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	本剤群 （N=53）	Asacol 群 （N=51）
胃腸障害	1 (2)	3 (6)
腹痛	1 (2)	0
下痢	0	2 (4)
鼓腸	1 (2)	1 (2)
臨床検査	0	1 (2)
肝酵素上昇	0	1 (2)
神経系障害	1 (2)	1 (2)
浮動性めまい	1 (2)	0
傾眠	0	1 (2)
精神障害	2 (4)	0
不安	1 (2)	0
不眠症	1 (2)	0

MedDRA version 11.0（MedDRA/J vesion 11.0 により日本語訳）

Source: 5.3.3.1.7 Table 16.2.7.3 より抜粋

2.7.6.11.2.3.5 重症度別の有害事象

本治験中に発現した有害事象はすべて軽度または中等度であった。

2.7.6.11.2.3.6 死亡、その他の重篤な有害事象

死亡、その他の重篤な有害事象は発現しなかった。

2.7.6.11.2.3.7 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象、その他重要な有害事象は発現しなかった。

2.7.6.11.2.3.8 臨床検査値、バイタルサイン、身体所見、心電図

本剤群では、有害事象として報告された、または臨床的に意義のある臨床検査値異常はみられなかった。Asacol 群では 1 件の臨床検査値異常（AST 増加）が有害事象（肝酵素上昇）として報告され、因果関係ありと判定された。

ベースラインから退院時まで、バイタルサイン、身体所見または 12 誘導心電図に臨床的に意義のある変動はみられなかった。

2.7.6.11.3 結論

- Day 4 の投与後 8 時間および 24 時間において、S 状結腸および直腸の 5-ASA および Ac-5-ASA の粘膜中濃度は、1 日 1 回投与の本剤群（4.8 g を 1 日 1 回）と 1 日 3 回投与の Asacol 群（1.6 g を 1 日 3 回）で同様であったが、両投与群ともに被験者間の粘膜中濃度に大きなばらつきがみられた。
- 本剤 4.8 g/日または Asacol 4.8 g/日の投与後、S 状結腸または直腸における 5-ASA および Ac-5-ASA の粘膜中濃度は全般的に類似していたが、代謝比率の被験者間変動は 0～6.75 と高かった。
- ピークの発現時期や大きさは投与群に多少依存していたが、本剤 4.8 g/日または Asacol 4.8 g/日の投与後の各被験者の平均血漿中濃度推移に 5-ASA の吸収特性として全般的に二～三峰のピークがみられた。
- 5-ASA の全身曝露量は両投与群間で類似していた。また、本剤群は 1 日 1 回投与であるにもかかわらず、1 日 3 回投与の Asacol 群と比較して 5-ASA の C_{ssmax} と C_{ssmin} の変動の程度（degree of fluctuation）は同様であった。
- 代謝物 Ac-5-ASA は、未変化体である 5-ASA の薬物動態プロファイルと類似していた。本剤群および Asacol 群において、定常状態の Ac-5-ASA の平均全身曝露量は 5-ASA に比べ約 2 倍高かったが、代謝比率は 0.6～5.2 と被験者間のばらつきが大きかった。
- 本剤群または Asacol 群ともに、S 状結腸または直腸における 5-ASA または Ac-5-ASA の粘膜中濃度と血漿中濃度には関連性がみられなかった。

- 健康な成人男性被験者における本剤および Asacol の 4.8 g 単回および反復投与は良好な忍容性を示し、安全性に問題は認められなかった。

2.7.6　個々の試験のまとめ（SPD476-111 試験）＜付録＞

表 2.7.6.11-13　因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表（安全性解析集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	本剤群 (N=53)	Asacol 群 (N=51)	本剤群 (N=53)	Asacol 群 (N=51)
有害事象発現例数	4 (8)	7 (14)	2 (4)	3 (6)
胃腸障害	3 (6)	7 (14)	1 (2)	3 (6)
腹部不快感	1 (2)	0	0	0
腹痛	1 (2)	0	1 (2)	0
肛門直腸不快感	0	1 (2)	0	0
下痢	0	2 (4)	0	2 (4)
鼓腸	1 (2)	1 (2)	1 (2)	1 (2)
結腸直腸ポリープ	1 (2)	3 (6)	0	0
臨床検査	0	1 (2)	0	1 (2)
肝酵素上昇	0	1 (2)	0	1 (2)
神経系障害	1 (2)	1 (2)	1 (2)	1 (2)
浮動性めまい	1 (2)	0	1 (2)	0
傾眠	0	1 (2)	0	1 (2)
精神障害	2 (4)	0	2 (4)	0
不安	1 (2)	0	1 (2)	0
不眠症	1 (2)	0	1 (2)	0

MedDRA version 11.0（MedDRA/J vesion 11.0 により日本語訳）

Source: 5.3.3.1.7 Table 13 および Table 16.2.7.3 より作成

表 2.7.6.11-14　被験者毎の大腸粘膜中 5-ASA 濃度および Ac-5-ASA 濃度

（Day4 投与後 24 時間）（1/2）

	本剤群				Asacol 群			
	S 状結腸		直腸		S 状結腸		直腸	
	5-ASA	Ac-5-ASA	5-ASA	Ac-5-ASA	5-ASA	Ac-5-ASA	5-ASA	Ac-5-ASA
001	30.23	21.54	11.97	18.90	44.57	33.46	BLQ	14.64
003	34.55	15.04	38.78	14.95	6.02	13.08	BLQ	10.64
005[1)]	BLQ	8.83	BLQ	10.88	-	-	-	-
006	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	20.67	47.58	4.25	7.68
007	28.48	18.36	19.85	10.57	127.68	75.16	10.99	11.07
008	64.55	15.68	17.20	13.09	47.08	22.64	19.70	16.54
009	84.94	30.61	12.68	24.68	76.79	37.79	24.37	32.76
010	28.91	15.57	68.66	12.16	29.50	14.90	32.21	14.56
011	BLQ	BLQ	12.00	12.83	100.07	27.47	27.20	17.75
012	16.40	17.76	11.62	8.89	50.25	22.98	BLQ	8.28
013	22.45	34.82	21.50	27.18	BLQ	26.95	20.18	32.19
015	37.15	15.38	49.07	19.40	BLQ	BLQ	24.07	37.95
017	19.59	35.16	67.87	58.20	47.11	50.49	4.53	11.25
018	40.58	18.37	26.54	14.21	BLQ	16.68	17.21	16.27
019	52.44	21.19	1802.81	263.23	14.83	24.38	10.30	14.24
021	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	45.27	19.04	9.38	25.74
022	BLQ	BLQ	BLQ	5.81	BLQ	10.79	21.44	32.33
023	11.27	16.69	BLQ	10.42	45.20	33.61	BLQ	14.99
028	183.32	100.75	33.58	31.22	25.90	20.20	40.54	31.81
029	16.43	15.40	29.90	16.86	85.88	45.04	22.69	14.03
031	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	18.27	27.88	55.48	38.35
032	BLQ	8.55	11.81	21.95	41.57	39.45	61.29	93.77
036	31.35	11.46	42.03	14.59	BLQ	BLQ	BLQ	11.10
037	28.57	14.52	73.72	26.53	91.54	14.46	95.73	17.80
038	77.90	21.57	93.19	57.64	BLQ	10.39	BLQ	17.70
042	58.61	15.59	BLQ	BLQ	BLQ	8.22	BLQ	BLQ
043[1)]	32.61	21.88	17.76	13.08	-	-	-	-
044	BLQ	BLQ	BLQ	10.57	BLQ	BLQ	21.73	12.12
045	24.00	15.65	10.26	13.31	87.29	46.98	BLQ	BLQ
048	19.31	15.19	BLQ	10.34	20.07	12.89	61.01	36.50
049	29.48	34.27	46.27	27.10	BLQ	14.12	26.44	13.93
053[1)]	BLQ	7.21	6.09	7.43	-	-	-	-
056	BLQ	8.31	6.75	9.88	BLQ	9.69	7.01	8.45
058	BLQ	11.78	BLQ	15.27	71.94	58.16	BLQ	6.82
059	BLQ	BLQ	68.55	14.46	14.90	11.81	50.37	13.97
060	BLQ	BLQ	BLQ	21.23	BLQ	6.90	BLQ	5.02
061	BLQ	13.14	BLQ	BLQ	22.91	16.31	BLQ	BLQ
062	8.53	28.00	BLQ	12.03	BLQ	14.89	BLQ	BLQ
064	18.16	BLQ	BLQ	9.16	BLQ	8.99	12.19	12.03
066	38.07	41.62	BLQ	16.47	BLQ	11.72	BLQ	BLQ
067	BLQ	12.35	BLQ	9.19	BLQ	5.07	BLQ	5.10
070	25.06	25.04	34.54	31.65	30.33	26.55	22.52	18.84
071	9.24	15.36	BLQ	BLQ	BLQ	16.52	19.55	10.23
072	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
073	27.10	26.53	51.17	37.75	BLQ	18.35	BLQ	14.87
075	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	13.87	12.79	13.81

表 2.7.6.11-14 被験者毎の大腸粘膜中 5-ASA 濃度および Ac-5-ASA 濃度

（Day4 投与後 24 時間）（2/2）

	本剤群				Asacol 群			
	S 状結腸		直腸		S 状結腸		直腸	
	5-ASA	Ac-5-ASA	5-ASA	Ac-5-ASA	5-ASA	Ac-5-ASA	5-ASA	Ac-5-ASA
076	123.67	51.19	386.26	153.25	356.23	114.57	33.61	38.09
077	BLQ	13.34	7.93	16.54	51.22	30.14	BLQ	9.26
079	BLQ	7.93	BLQ	7.16	BLQ	10.81	BLQ	8.25
080	8.22	11.77	348.42	418.32	BLQ	9.96	53.37	22.69
081	12.78	60.88	15.71	25.39	BLQ	10.86	BLQ	11.64
083	BLQ	BLQ	BLQ	6.52	BLQ	8.34	BLQ	9.58
084	11.34	10.79	39.72	20.29	68.51	15.53	28.38	16.59
090[2)]	-	-	-	-	7.82	20.70	29.18	27.58

ng/mg

BLQ：定量下限値未満

1) 投与順序（A→B）の投与 A（本剤 4.8 g 1 日 1 回および Asacol プラセボ 1 日 3 回を 4 日間服用）にて中止

2) 投与順序（B→A）の投与 B（Asacol 1.6 g 1 日 3 回［4.8 g/日］および本剤プラセボ 1 日 1 回を 4 日間服用）にて中止

Source: 5.3.3.1.7 Table 16.2.5.4.3、Table 16.2.5.4.6、Table 16.2.5.4.16、Table 16.2.5.4.19 より作成

2.7.6.12　SPD476-114 試験（参考資料 5.3.3.4.1）

―健康な成人被験者を対象とした、アモキシシリン単独投与および本剤との併用投与でのアモキシシリンの薬物動態プロファイルを検討する第 I 相、ランダム化、非盲検、クロスオーバー、薬物相互作用試験―

2.7.6.12.1　試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6.12-1 に示した。

表 2.7.6.12-1　試験方法の概略（1/4）

項目	内容
治験薬	メサラジン
治験責任医師	[redacted]
実施医療機関	1 施設（PRA International、米国）
公表論文	Pierce D, Corcoran M, Martin P, Barrett K, Inglis S, Preston P, et al. Effect of MMX® mesalamine coadministration on the pharmacokinetics of amoxicillin, ciprofloxacin XR, metronidazole, and sulfamethoxazole: results from four randomized clinical trials. Drug Des Devel Ther. 2014 May 14;8:529-43.
治験期間	2011 年 10 月 7 日（最初の被験者のスクリーニング日） ～2011 年 11 月 20 日（最終の被験者の最終観察日）
開発段階	第 I 相
目的	主要目的 - アモキシシリン単独投与および本剤との併用投与でのアモキシシリンの薬物動態を検討すること 副次目的 - アモキシシリンと併用投与したときの本剤の安全性を検討すること
方法	本治験は、アモキシシリン単独投与および本剤との併用投与での薬物動態プロファイルを検討した、非盲検、ランダム化、2 期クロスオーバー、薬物相互作用試験であった。 本治験の評価スケジュールを表 2.7.6.12-2 に示した。 被験者は第 1 期の Day 1 で投与順序 AB（第 1 期：処置 A、第 2 期：処置 B）または投与順序 BA（第 1 期：処置 B、第 2 期：処置 A）のいずれかにランダム割付けされた。 - 処置 A：Day 1～4 に本剤プラセボを 1 日 1 回投与＋Day 4 にアモキシシリン 500 mg を 1 回投与（単独投与群） - 処置 B：Day 1～4 に本剤 4.8 g を 1 日 1 回投与＋Day 4 にアモキ

表 2.7.6.12-1　試験方法の概略（2/4）

項目	内容
方法（続き）	シシリン 500 mg を 1 回投与（本剤併用投与群） 第 2 期では第 1 期とは逆の処置を実施した。 各投与期での血液サンプルの採取は、Day 4 の治験薬投与後 24 時間まで実施した。 各投与期の間には 7 日間のウォッシュアウト期間を設けた。 なお、被験者は空腹時に治験薬を服用し、服用後 4 時間以上絶食とした。すべての治験薬は約 240 mL の水で服用した（錠剤の破砕、切断または噛み砕きを禁止した）。
被験者数	治験完了例を 52 例にするために、62 例の被験者をランダム割付けした。被験者は各投与順序に 1：1 にランダム割付けされ、投与順序 AB および投与順序 BA にそれぞれ 31 例の被験者が登録された。3 例が治験を中止した。
主な組入れ基準	健康な男性または授乳もしくは妊娠をしていない女性、年齢が 18～55 歳、body mass index が 18.5～30 kg/m^2、ヘモグロビンが 12 g/dL 以上、非喫煙者およびいかなるニコチン含有製品も使用していない者、胃腸疾患（特に消化性潰瘍、胃腸出血、セリアック病、ラクトース不耐性、潰瘍性大腸炎、クローン病、もしくは過敏性腸症候群）、慢性便秘、腎疾患もしくは腎機能障害、喘息（5-アミノサリチル酸［5-ASA］に対する過敏症であることが既知の場合）、または膵炎に関連する既往歴または現病歴のない者。
被験薬、用法・用量、バッチ No.	- 本剤 1.2 g 錠：空腹時に被験者に 4 錠（4.8 g）を経口投与した（バッチ No.：[redacted]）。 - 本剤プラセボ錠：空腹時に被験者に 4 錠を経口投与した（バッチ No.：[redacted]）。 - アモキシシリン 500 mg 錠：空腹時に被験者に 1 錠を経口投与した（市販のボトル品、バッチ No.：[redacted]）。
期間	- スクリーニング：初回投与前の 28 日以内に実施 - 投与期間　：17 日間 - 追跡期間　：7 日間
対照薬、用法・用量、バッチ No.	なし
評価基準	- 主要評価項目：アモキシシリンの最高血漿中濃度（C_{max}）および投与間隔内の血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC） - 副次評価項目：治験期間中の本剤の安全性の評価

表 2.7.6.12-1　試験方法の概略（3/4）

項目	内容
評価基準 （続き）	薬物動態パラメータは下記のとおりとした。 - C_{max}：最高血漿中濃度 - t_{max}：最高血漿中濃度到達時間 - $AUC_{0-\infty}$：投与後無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 - AUC_{0-t}：投与後薬物濃度の定量が可能な最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積 - $t_{1/2}$：見かけの終末相消失半減期 - λ_z：見かけの終末相消失速度定数 - CL/F：見かけの経口クリアランス - Vz/F：見かけの分布容積 - C_{maxss}：定常状態での最高血漿中濃度 - C_{minss}：定常状態での最低血漿中濃度 - t_{lag}：薬物濃度の定量が可能な最初の時点までの時間 - AUC_{ss}：定常状態での血漿中濃度－時間曲線下面積 - MR_{Cmaxss}：定常状態での最高血漿中濃度の代謝比（N-アセチル-5-アミノサリチル酸［Ac-5-ASA］：5-ASA） - MR_{AUCss}：定常状態での血漿中濃度－時間曲線下面積の代謝比（Ac-5-ASA：5-ASA） なお、アモキシシリン、5-ASA および Ac-5-ASA の分析には、液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法（LC-MS/MS）を用いた。アモキシシリンの血漿中濃度は固相抽出後に LC-MS/MS で測定し、定量下限は 100 ng/mL であった。5-ASA および Ac-5-ASA の血漿中濃度は、プロピオン酸無水物（メタノール溶液）で誘導体化／たん白質沈殿後に LC-MS/MS で測定し、定量下限は 5 ng/mL であった。 血液サンプルの採取は、Day 4 の投与前（服用前 5 分以内）、投与後 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 4, 6, 8, 10, 12, 13, 14, 18, 20, 22, 24 時間に実施した。
統計手法	アモキシシリンと併用したとき、本剤に相互作用が生じるという仮説を検討した。 一次仮説はアモキシシリンとプラセボまたはアモキシシリンと本剤を併用投与した場合で検討し、アモキシシリンの C_{max} および AUC に関する同等性を検証した。 真の平均での 5%の差（真の比率：1.05）を許容範囲内として、被験者内変動係数を 30%と仮定すると、同等性の検証に 90%の検出力を確保するために 52 例の被験者が必要であった。

表 2.7.6.12-1　試験方法の概略（4/4）

項目	内容
統計手法 （続き）	アモキシシリンと本剤の薬物相互作用に関する一次仮説には、アモキシシリン単独投与（本剤プラセボと併用）に対する本剤とアモキシシリン併用投与の C_{max} および AUC の幾何平均値の比の両側 90%信頼区間を用い、下限を 0.80 および上限を 1.25 として、その範囲内である場合には相互作用が生じるという仮説が棄却されるものとした。 5-ASA および Ac-5-ASA の血漿中濃度および薬物動態学的パラメータの要約統計量を、反復投与により定常状態が得られた過去のデータ（SPD476-105 試験）と比較した。 要約統計量（標本数、平均値、標準偏差、変動係数、中央値、最大値、最小値、幾何平均値）を、すべての薬物動態学的パラメータについて投与群（単独投与群および本剤併用投与群）ごとに検討した。 副次評価項目は安全性および忍容性の評価項目（有害事象、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図、身体所見など）をもとに、記述統計量を用いて評価した。

表 2.7.6.12-2 評価スケジュール

来院	スクリーニング	投与期（第 1 期および第 2 期共通）						後観察 [1)]
試験日（Day）	-28～-2	-1	1	2	3	4	5	
同意取得	X							
選択／除外基準	X	X [2)]						
人口統計学的データおよび既往歴／薬剤使用歴	X							
身体所見 [3)]	X	X					X [4)]	
ランダム化			X [2)]					
バイタルサイン（血圧、脈拍数） [3)]	X	X	X	X	X	X	X	
身長および体重	X							
12 誘導心電図 [3)]	X	X					X [4)]	
血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査 [3)]	X	X					X [4)]	
ヒト免疫不全ウイルス、B 型肝炎表面抗原、C 型肝炎抗体検査	X							
妊娠検査 [3)]	X	X					X [4)]	
薬物・アルコール乱用尿検査	X	X						
治験薬投与			X	X	X	X		
薬物動態用血液サンプル採取						X	X	
施設への入院		X	X	X	X	X		
有害事象／重篤な有害事象 [3)]	X	X	X	X	X	X	X	X
併用薬 [3)]	X	X	X	X	X	X	X	X

1) 後観察（来院または電話）は治験薬の最終投与後 7 日までに完了した。
2) 第 1 期のみ実施した。
3) 被験者が治験を早期に中止した場合は、これらの評価を可能な限り完全なものにすべく努めた。
4) 第 2 期のみ実施した。
Source: 5.3.3.4.1 Table 2

2.7.6.12.2 結果の要約

2.7.6.12.2.1 対象被験者

2.7.6.12.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.12-3 に示した。

本治験では、62 例（男性 46 例および女性 16 例）の被験者をランダム割付けした。第 1 期では、31 例が投与順序 AB で、31 例が投与順序 BA で治験薬を投与された。第 2 期では、28例が投与順序 AB で、31 例が投与順序 BA で治験薬を投与された。2 例が処置 A および 1 例が処置 B で治験を中止し、59 例が治験を完了した。

表 2.7.6.12-3 被験者の内訳（ランダム割付けされた被験者）

被験者数（%）	投与順序 1)		合計
	AB	BA	
ランダム割付けされた被験者	31 (100.0)	31 (100.0)	62 (100.0)
治験薬を投与された被験者	31 (100.0)	31 (100.0)	62 (100.0)
治験を完了した被験者	28 (90.3)	31 (100.0)	59 (95.2)
治験を中止した被験者	3 (6.7)	0 (0.0)	3 (10.0)

1) 処置 A：プラセボ 1 日 1 回（Day 1～4）＋アモキシシリン 500 mg 単回投与（Day 4）
処置 B：本剤 4.8 g 1 日 1 回（Day 1～4）＋アモキシシリン 500 mg 単回投与（Day 4）
Source: 5.3.3.4.1 Table 5 および Table 4.1 から抜粋

2.7.6.12.2.1.2 解析したデータセット（解析対象集団）

解析した被験者集団を表 2.7.6.12-4 に示した。投与順序 AB の 1 例（被験者番号 11019）で第 1 期（処置 A）の Day 4 の原資料を紛失したため、薬物動態解析集団は投与順序 AB が 30例、投与順序 BA が 31 例であった。安全性解析集団はランダム割付した全例を解析対象とした。

表 2.7.6.12-4 被験者集団の要約

被験者数（%）	投与順序 1)		合計
	AB	BA	
薬物動態解析集団	30 (96.8)	31 (100.0)	61 (98.4)
安全性解析集団	31 (100.0)	31 (100.0)	62 (100.0)

1) 処置 A：プラセボ 1 日 1 回（Day 1～4）＋アモキシシリン 500 mg 単回投与（Day 4）
処置 B：本剤 4.8 g 1 日 1 回（Day 1～4）＋アモキシシリン 500 mg 単回投与（Day 4）
Source: 5.3.3.4.1 Table 5 から抜粋

2.7.6.12.2.1.3 人口統計学的および他の基準値の特性

ランダム割付けされた 62 例は男性 46 例および女性 16 例であった。

投与順序 AB では、被験者の平均年齢 ± 標準偏差は 34.3 ± 11.18 歳（範囲 : 19～54 歳）で、男性が 24 例、女性が 7 例、白人が 21 例（67.7%）、黒人／アフリカ系アメリカ人が 9 例（29.0%）、その他が 1 例（3.2%）であった。

投与順序 BA では、被験者の平均年齢 ± 標準偏差は 30.1 ± 8.91 歳（範囲 : 18～52 歳）で、男性が 22 例、女性が 9 例、白人が 18 例（58.1%）、黒人／アフリカ系アメリカ人が 10例（32.3%）、その他が 3 例（9.7%）であった。

2.7.6.12.2.2 薬物動態

2.7.6.12.2.2.1 アモキシシリンの薬物動態

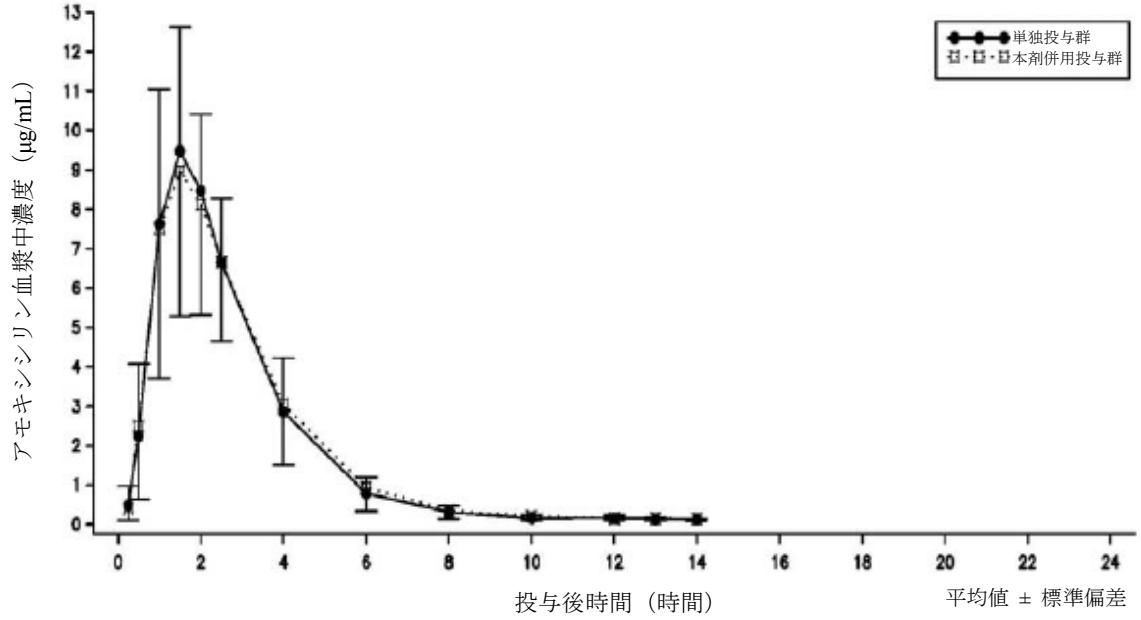
単独投与（プラセボ＋アモキシシリン）群および本剤併用投与群での平均血漿中濃度の推移を図 2.7.6.12-1 に、血漿中薬物動態パラメータおよび両投与群の曝露量に関する統計解析を表 2.7.6.12-5 および表 2.7.6.12-6 に示した。

アモキシシリンの薬物動態は、単独投与群と本剤併用投与群とですべてのパラメータが類似していた。本剤との併用の有無にかかわらず、アモキシシリンは速やかに吸収され、t_{max}

の中央値が約 1.5 時間、$t_{1/2}$ が約 1.4～1.5 時間であった。その他の薬物動態パラメータも両投与群間で同様であった。

本剤にアモキシシリンを併用したときのアモキシシリンの曝露量に関する薬物動態パラメータに、統計学的に有意な影響は認められなかった。C_{max} および $AUC_{0-\infty}$のいずれも、幾何平均値の比（本剤併用投与群／単独投与群）の両側 90%信頼区間は、完全に同等性の範囲内（0.80～1.25）にあった。

図 2.7.6.12-1　アモキシシリンの平均血漿中濃度の推移



単独投与群：プラセボ 1 日 1 回（Day 1～4）＋アモキシシリン 500 mg 単回投与（Day 4）、
上向きエラーバー（┬）
本剤併用投与群：本剤 4.8 g 1 日 1 回（Day 1～4）＋アモキシシリン 500 mg 単回投与（Day 4）、
下向きエラーバー（┴）
Source: 5.3.3.4.1 Figure 2

表 2.7.6.12-5　アモキシシリンの薬物動態パラメータの要約（本剤およびプラセボ併用時）

パラメータ [1]	単独投与群（N=60）	本剤併用投与群（N=59）
$AUC_{0-\infty}$ (μg•h/mL)	27.8 (5.02)	28.3 (6.37)
AUC_{0-t} (μg•h/mL)	27.5 (5.02)	27.9 (6.32)
C_{max} (μg/mL)	10.3 (2.59)	10.2 (2.89)
t_{max} [2] (h)	1.50 (1.00-4.00)	1.50 (1.00-4.00)
$t_{1/2}$ (h)	1.39 (0.379)	1.50 (0.671)
CL/F (L/h)	18.6 (3.50)	18.5 (4.01)
Vz/F (L)	36.9 (12.0)	39.3 (17.8)

単独投与群：プラセボ 1 日 1 回（Day 1～4）＋アモキシシリン 500 mg 単回投与（Day 4）
本剤併用投与群：本剤 4.8 g 1 日 1 回（Day 1～4）＋アモキシシリン 500 mg 単回投与（Day 4）
1) t_{max} を除き、算術平均値（標準偏差）で表示
2) 中央値（最小値－最大値）で表示
Source: 5.3.3.4.1 Table 10

表 2.7.6.12-6　アモキシシリンの曝露量での本剤の影響（薬物動態解析集団）

パラメータ	幾何最小二乗平均値		幾何最小二乗平均値の比（本剤併用投与群／単独投与群）		
	単独投与群	本剤併用投与群	点推定	信頼区間	
				下限	上限
C_{max} (μg/mL)	9.90	9.81	0.991	0.940	1.04
$AUC_{0-\infty}$ (μg•h/mL)	27.1	27.6	1.02	0.995	1.04
AUC_{0-t} (μg•h/mL)	26.8	27.3	1.02	0.993	1.04
			差の中央値	本剤併用投与群－単独投与群の中央値の差の両側 90%信頼区間	
t_{max} (h)	1.50	1.50	0.00	-0.0500	1.50

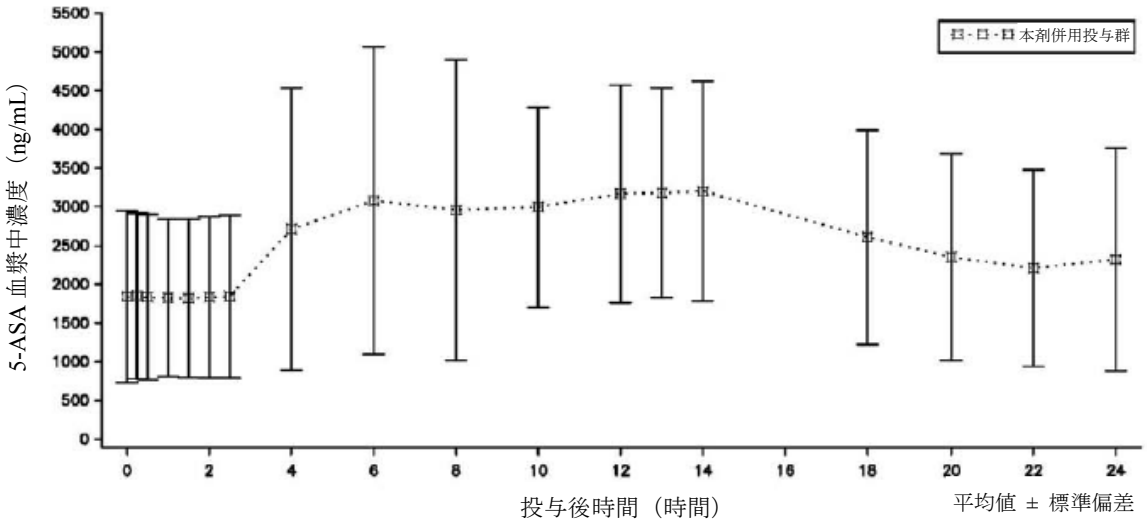
単独投与群：プラセボ 1 日 1 回（Day 1～4）＋アモキシシリン 500 mg 単回投与（Day 4）
本剤併用投与群：本剤 4.8 g 1 日 1 回（Day 1～4）＋アモキシシリン 500 mg 単回投与（Day 4）
Source: 5.3.3.4.1 Table 11

2.7.6.12.2.2.2　5-ASA および Ac-5-ASA の薬物動態

本剤の反復経口投与にアモキシシリン 500 mg 単回経口投与を併用したときの 5-ASA の平均血漿中濃度の推移を図 2.7.6.12-2 に、5-ASA の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.12-7 に示した。

Day 4 でアモキシシリン単回投与を併用した本剤の 4 日間反復投与では、5-ASA のラグタイム（t_{lag}）は検出されなかった。5-ASA の t_{max} の中央値は投与後 12 時間とその吸収速度は緩徐であり、本製剤の遅延性および持続性の放出が反映されていた。

図 2.7.6.12-2　本剤併用投与群の 5-ASA の平均血漿中濃度の推移



本剤併用投与群：本剤 4.8 g 1 日 1 回（Day 1～4）＋アモキシシリン 500 mg 単回投与（Day 4）
Source: 5.3.3.4.1 Figure 5

表 2.7.6.12-7　本剤併用投与群の定常状態での 5-ASA の薬物動態パラメータの要約（薬物動態解析集団）

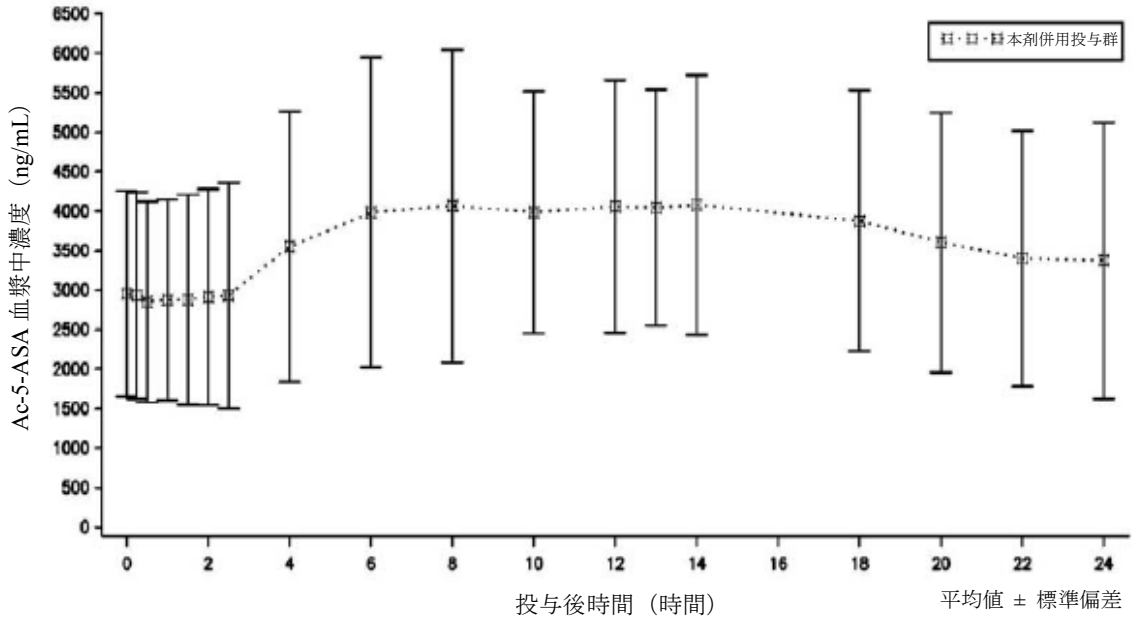
パラメータ 1)	本剤併用投与群（N=59）
AUC_{ss} (ng•h/mL)	63986 (29145)
C_{maxss} (ng/mL)	4332 (2270)
C_{minss} (ng/mL)	1441 (949)
t_{lag} 2) (h)	0.00 (0.00-0.00)
t_{max} 2) (h)	12.0 (0.00-24.0)

本剤併用投与群：本剤 4.8 g 1 日 1 回（Day 1～4）＋アモキシシリン 500 mg 単回投与（Day 4）
1) t_{max} および t_{lag} を除き、算術平均値（標準偏差）で表示
2) 中央値（最小値－最大値）で表示
Source: 5.3.3.4.1 Table 12

本剤の反復経口投与にアモキシシリン 500 mg 単回経口投与を併用したときの Ac-5-ASA の平均血漿中濃度の推移を図 2.7.6.12-3 に、Ac-5-ASA の血漿中薬物動態パラメータおよび 5-ASA に対する Ac-5-ASA の代謝比（MR）を表 2.7.6.12-8 および表 2.7.6.12-9 に示した。

代謝物である Ac-5-ASA は、最初の測定時から既に検出されていた。Ac-5-ASA の t_{max} の中央値は 10.0 時間（最小値－最大値：0.250－24.0 時間）であった。MR の平均値 ± 標準偏差は、MR_{AUCss} が 1.49 ± 0.364、MR_{Cmaxss} が 1.32 ± 0.366 であった。

図 2.7.6.12-3　本剤併用投与群の Ac-5-ASA の平均血漿中濃度の推移



本剤併用投与群：本剤 4.8 g 1 日 1 回（Day 1～4）＋アモキシシリン 500 mg 単回投与（Day 4）
Source: 5.3.3.4.1 Figure 7

表 2.7.6.12-8　本剤併用投与群の定常状態での Ac-5-ASA の薬物動態パラメータの要約
（薬物動態解析集団）

パラメータ 1)	本剤併用投与群（N=59）
AUC_{ss} (ng•h/mL)	89059 (34086)
C_{maxss} (ng/mL)	5212 (2031)
C_{minss} (ng/mL)	2351 (1249)
t_{lag} 2) (h)	0.00 (0.00-0.00)
t_{max} 2) (h)	10.0 (0.25-24.0)

本剤併用投与群：本剤 4.8 g 1 日 1 回（Day 1～4）＋アモキシシリン 500 mg 単回投与（Day 4）
1) t_{max} および t_{lag} を除き、算術平均値（標準偏差）で表示
2) 中央値（最小値－最大値）で表示
Source: 5.3.3.4.1 Table 13

表 2.7.6.12-9　本剤併用投与群の 5-ASA と Ac-5-ASA の薬物動態パラメータの比率
（薬物動態解析集団）

パラメータ 1)	本剤併用投与群（N=59）
MR_{AUCss}	1.49 (0.364)
MR_{Cmaxss}	1.32 (0.366)

本剤併用投与群：本剤 4.8 g 1 日 1 回（Day 1～4）＋アモキシシリン 500 mg 単回投与（Day 4）
1) 算術平均値（標準偏差）で表示
Source: 5.3.3.4.1 Table 14

本剤をアモキシシリン 500 mg と併用したときの 5-ASA および Ac-5-ASA の全身曝露量は、SPD476-105 試験で本剤を単独投与したときに観察された曝露量に比べて著しく高値ではなかった。被験者内変動の大きさを考慮すると、本試験での 5-ASA の C_{maxss}（平均値 ± 標準偏差）は 4332 ± 2270 ng/mL で SPD476-105 試験の 5280 ± 3146 ng/mL と類似しており、また本試験での 5-ASA の AUC_{ss} は 63986 ± 29145 ng•h/mL で、SPD476-105 試験の 49559 ± 23780 ng•h/mL に比べて著しく高くはなかった。同様に本試験での Ac-5-ASA の C_{maxss}（平均値 ± 標準偏差）は 5212 ± 2031 ng/mL で SPD476-105 試験の 5493 ± 2995 ng/mL と類似しており、本試験での Ac-5-ASA の AUC_{ss} は 89059 ± 34086 ng•h/mL で SPD476-105 試験の 67845 ± 28385 ng•h/mL に比べて著しく高くはなかった。

2.7.6.12.2.3　安全性

2.7.6.12.2.3.1　治験薬の曝露量

29 例の被験者が処置 A（単独投与群）にランダム割付けされ、Day 1～4 にプラセボ 1 日 1回投与および Day 4 にアモキシシリンを単回投与された。また、29 例の被験者が処置 B（本剤併用投与群）にランダム割付けされ、Day 1～4 に本剤 4.8 g 1 日 1 回投与および Day 4 にアモキシシリンを単回投与された。3 例の被験者が治験を中止した（処置 A の期間中に 2例、処置 B の期間中に 1 例）。有害事象のため中止と治験責任（分担）医師が判定した被験者はいなかった。なお、被験者番号 11019 については第 1 期の Day 4 で原資料を紛失したため、本被験者の処置 A での Day 4 の記録は不明であった。

2.7.6.12.2.3.2 有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.12-10 に示した。

重度の有害事象、死亡、その他の重篤な有害事象、中止に至った有害事象は発現しなかった。有害事象の発現頻度は、本剤併用投与群が単独投与群よりもわずかに高かったが（それぞれ 22.0%および 14.5%）、発現件数は本剤併用投与群が少なかった（それぞれ 14 件および 16 件）。4 件の中等度の有害事象を除き、すべての有害事象は治験責任（分担）医師により軽度と判定された。

表 2.7.6.12-10 有害事象の要約（安全性解析集団）

	単独投与群 (N=62)		本剤併用投与群 (N=59)	
	発現例数	発現件数	発現例数	発現件数
被験者数（%）				
すべての有害事象	9 (14.5)	16	13 (22.0)	14
重篤な有害事象	0	0	0	0
治験中止に至った有害事象	0	0	0	0
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	1 (1.6)	2	2 (3.4)	2
軽度の有害事象	7 (11.3)	14	11 (18.6)	12
中等度の有害事象	2 (3.2)	2	2 (3.4)	2
重度の有害事象	0	0	0	0

単独投与群：プラセボ 1 日 1 回（Day 1～4）＋アモキシシリン 500 mg 単回投与（Day 4）
本剤併用投与群：本剤 4.8 g 1 日 1 回（Day 1～4）＋アモキシシリン 500 mg 単回投与（Day 4）
Source: 5.3.3.4.1 Table 16, Table 17, Table 4.3.1, Table 4.3.2 および Listing 7.3

2.7.6.12.2.3.3 比較的よくみられる有害事象

被験者に発現したすべての有害事象を表 2.7.6.12-11 に示した。また、因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表を付録（表 2.7.6.12-13）に示した。

2 例以上に発現した有害事象は、本剤併用投与群で便秘、斑状丘疹状皮疹、頭痛、単独投与群で悪心、嘔吐、頭痛であった。すべての有害事象は治験の完了までに回復した。これらの有害事象は、健康な被験者を対象として本剤を投与した他の治験で認められた事象と一致した。

表 2.7.6.12-11 被験者に発現したすべての有害事象（安全性解析集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	単独投与群 （N=62）		本剤併用投与群 （N=59）	
	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)	発現件数
1 件以上の有害事象を発現した被験者	9 (14.5)	16	13 (22.0)	14
心臓障害	0	0	1 (1.7)	1
頻脈	0	0	1 (1.7)	1
耳および迷路障害	1 (1.6)	1	0	0
耳不快感	1 (1.6)	1	0	0
眼障害	0	0	1 (1.7)	1
結膜炎	0	0	1 (1.7)	1
胃腸障害	4 (6.5)	7	2 (3.4)	2
腹痛	1 (1.6)	1	0	0
便秘	0	0	2 (3.4)	2
下痢	1 (1.6)	1	0	0
消化不良	1 (1.6)	2	0	0
悪心	2 (3.2)	2	0	0
嘔吐	2 (3.2)	2	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	2 (3.4)	2
筋骨格障害	0	0	1 (1.7)	1
四肢痛	0	0	1 (1.7)	1
神経系障害	4 (6.5)	5	5 (8.5)	5
頭痛	4 (6.5)	5	3 (5.1)	3
失神寸前の状態	0	0	1 (1.7)	1
傾眠	0	0	1 (1.7)	1
腎および尿路障害	1 (1.6)	1	0	0
血尿	1 (1.6)	1	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.6)	1	0	0
鼻閉	1 (1.6)	1	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (1.6)	1	3 (5.1)	3
そう痒症	0	0	1 (1.7)	1
発疹	1 (1.6)	1	0	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	2 (3.4)	2

MedDRA version 14.1（MedDRA/J version 14.1 により日本語訳）
単独投与群：プラセボ 1 日 1 回（Day 1～4）＋アモキシシリン 500 mg 単回投与（Day 4）
本剤併用投与群：本剤 4.8 g 1 日 1 回（Day 1～4）＋アモキシシリン 500 mg 単回投与（Day 4）
Source: 5.3.3.4.1 Table 17

2.7.6.12.2.3.4 因果関係が否定できない有害事象

治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.12-12 に示した。また、因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表を付録（表 2.7.6.12-13）に示した。

本治験で発現した 30 件の有害事象のうち、治験責任（分担）医師は 4 件を治験薬との因果関係が否定できない有害事象として判定した（単独投与群 2 件および本剤併用投与群 2件）。その他の 26 件の有害事象は治験薬との因果関係は否定された。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤併用投与群で頭痛および傾眠、単独投与群で下痢および嘔吐であった。

表 2.7.6.12-12 治験薬との因果関係が否定できない有害事象（安全性解析集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	単独投与群 （N=62）		本剤併用投与群 （N=59）	
	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)	発現件数
1 件以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象を発現した被験者	1 (1.6)	2	2 (3.4)	2
胃腸障害	1 (1.6)	2	0	0
下痢	1 (1.6)	1	0	0
嘔吐	1 (1.6)	1	0	0
神経系障害	0	0	2 (3.4)	2
頭痛	0	0	1 (1.7)	1
傾眠	0	0	1 (1.7)	1

MedDRA version 14.1（MedDRA/J version 14.1 により日本語訳）
単独投与群：プラセボ 1 日 1 回（Day 1～4）＋アモキシシリン 500 mg 単回投与（Day 4）
本剤併用投与群：本剤 4.8 g 1 日 1 回（Day 1～4）＋アモキシシリン 500 mg 単回投与（Day 4）
Source: 5.3.3.4.1 Table 4.3.2

2.7.6.12.2.3.5 重症度別の有害事象

本治験で発現した 30 件の有害事象のうち 26 件（単独投与群 14 件および本剤併用投与群 12 件）が軽度と判定され、4 件（単独投与群 2 件および本剤併用投与群 2 件）が中等度と判定された。中等度の有害事象は、単独投与群で頭痛 1 件（治験薬との因果関係なし）および嘔吐 1 件（治験薬との因果関係が否定できない）、本剤併用投与群で頭痛 1 件（治験薬との因果関係が否定できない）および便秘 1 件（治験薬との因果関係なし）であった。

2.7.6.12.2.3.6 死亡、その他の重篤な有害事象

死亡、その他の重篤な有害事象は発現しなかった。

2.7.6.12.2.3.7 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象は発現しなかった。

2.7.6.12.2.3.8 臨床検査値、バイタルサイン、身体所見、心電図

1 例が有害事象となる頻脈を発現し、治験薬との因果関係なしと判定された（本剤併用投与群）。本事象は同日に回復した。臨床検査、バイタルサイン、心電図所見では、アモキシシリン単独投与または本剤との併用投与による安全性への懸念は認められなかった。

2.7.6.12.3 結論

- 本剤の併用は、アモキシシリンの C_{max}, $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-t} または t_{max} に統計学的に有意な影響を及ぼさなかった。
- 本剤とアモキシシリンの併用では薬物間相互作用は認められなかった。
- アモキシシリン 500 mg を併用投与したとき、本剤は良好な忍容性を示し、安全性への懸念は認められなかった。

- アモキシシリンの単独投与および本剤との併用投与では安全で良好な忍容性を示した。

2.7.6　個々の試験のまとめ（SPD476-114 試験）＜付録＞

表 2.7.6.12-13　因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表（安全性解析集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	単独投与群 （N=62）	本剤併用投与群 （N=59）	単独投与群 （N=62）	本剤併用投与群 （N=59）
有害事象発現例数	9 (14.5)	13 (22.0)	1 (1.6)	2 (3.4)
心臓障害	0	1 (1.7)	0	0
頻脈	0	1 (1.7)	0	0
耳および迷路障害	1 (1.6)	0	0	0
耳不快感	1 (1.6)	0	0	0
眼障害	0	1 (1.7)	0	0
結膜炎	0	1 (1.7)	0	0
胃腸障害	4 (6.5)	2 (3.4)	1 (1.6)	0
腹痛	1 (1.6)	0	0	0
便秘	0	2 (3.4)	0	0
下痢	1 (1.6)	0	1 (1.6)	0
消化不良	1 (1.6)	0	0	0
悪心	2 (3.2)	0	0	0
嘔吐	2 (3.2)	0	1 (1.6)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (3.4)	0	0
筋骨格障害	0	1 (1.7)	0	0
四肢痛	0	1 (1.7)	0	0
神経系障害	4 (6.5)	5 (8.5)	0	2 (3.4)
頭痛	4 (6.5)	3 (5.1)	0	1 (1.7)
失神寸前の状態	0	1 (1.7)	0	0
傾眠	0	1 (1.7)	0	1 (1.7)
腎および尿路障害	1 (1.6)	0	0	0
血尿	1 (1.6)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.6)	0	0	0
鼻閉	1 (1.6)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (1.6)	3 (5.1)	0	0
そう痒症	0	1 (1.7)	0	0
発疹	1 (1.6)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	0	2 (3.4)	0	0

MedDRA version 14.1（MedDRA/J version 14.1 により日本語訳）
単独投与群：プラセボ 1 日 1 回（Day 1～4）＋アモキシシリン 500 mg 単回投与（Day 4）
本剤併用投与群：本剤 4.8 g 1 日 1 回（Day 1～4）＋アモキシシリン 500 mg 単回投与（Day 4）
Source: 5.3.3.4.1 Table 17 および Table 4.3.2

2.7.6.13　SPD476-115 試験（参考資料 5.3.3.4.2）

―健康な成人被験者を対象とした、シプロフロキサシン XR 単独投与および本剤との併用投与でのシプロフロキサシンの薬物動態プロファイルを検討する第 I 相、ランダム化、非盲検、クロスオーバー、薬物相互作用試験―

2.7.6.13.1　試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6.13-1 に示した。

表 2.7.6.13-1　試験方法の概略（1/4）

項目	内容
治験薬	メサラジン
治験責任医師	[redacted]
実施医療機関	1 施設（PRA International、米国）
公表論文	Pierce D, Corcoran M, Martin P, Barrett K, Inglis S, Preston P, et al. Effect of MMX® mesalamine coadministration on the pharmacokinetics of amoxicillin, ciprofloxacin XR, metronidazole, and sulfamethoxazole: results from four randomized clinical trials. Drug Des Devel Ther. 2014 May 14;8:529-43.
治験期間	2011 年 7 月 25 日（最初の被験者のスクリーニング日） ～2011 年 8 月 [redacted] 日（最終の被験者の最終観察日）
開発段階	第 I 相
目的	主要目的 - シプロフロキサシン XR 単独投与および本剤との併用投与でのシプロフロキサシンの薬物動態を検討すること 副次目的 - シプロフロキサシン XR と併用投与したときの本剤の安全性を検討すること
方法	本治験は、シプロフロキサシン XR 単独投与および本剤との併用投与での薬物動態プロファイルを検討した、非盲検、ランダム化、2 期クロスオーバー、薬物相互作用試験であった。 本治験の評価スケジュールを表 2.7.6.13-2 に示した。 被験者は第 1 期の Day 1 で投与順序 AB（第 1 期：処置 A、第 2 期：処置 B）または投与順序 BA（第 1 期：処置 B、第 2 期：処置 A）のいずれかにランダム割付けされた。 - 処置 A：Day 1～4 に本剤プラセボを 1 日 1 回投与＋Day 4 にシプロフロキサシン XR 500 mg を 1 回投与（単独投与群） - 処置 B：Day 1～4 に本剤 4.8 g を 1 日 1 回投与＋Day 4 にシプロ

表 2.7.6.13-1　試験方法の概略（2/4）

項目	内容
方法（続き）	フロキサシン XR 500 mg を 1 回投与（本剤併用投与群） 第 2 期では第 1 期とは逆の処置を実施した。 各投与期での血液サンプルの採取は、Day 4 の治験薬投与後 24 時間まで実施した。 各投与期の間には 7 日間のウォッシュアウト期間を設けた。 なお、被験者は空腹時に治験薬を服用し、服用後 4 時間以上絶食とした。すべての治験薬は約 240 mL の水で服用した（錠剤の破砕、切断または噛み砕きを禁止した）。
被験者数	治験完了例を 24 例にするために、30 例の被験者をランダム割付けした。被験者は各投与順序に 1：1 にランダム割付けされ、投与順序 AB および投与順序 BA にそれぞれ 15 例の被験者が登録された。投与順序 BA の第 1 期で 1 例が治験を中止した。
主な組入れ基準	健康な男性または授乳もしくは妊娠をしていない女性､年齢が 18～55 歳、body mass index が 18.5～30 kg/m^2、ヘモグロビンが 12 g/dL 以上、非喫煙者およびいかなるニコチン含有製品も使用していない者、胃腸疾患（特に消化性潰瘍、胃腸出血、セリアック病、ラクトース不耐性、潰瘍性大腸炎、クローン病、もしくは過敏性腸症候群）、慢性便秘、腎疾患もしくは腎機能障害、喘息（5-アミノサリチル酸［5-ASA］に対する過敏症であることが既知の場合）、または膵炎に関連する既往歴または現病歴のない者。
被験薬、用法・用量、バッチ No.	- 本剤 1.2 g 錠：空腹時に被験者に 4 錠（4.8 g）を経口投与した（バッチ No.：[redacted]）。 - 本剤プラセボ錠：空腹時に被験者に 4 錠を経口投与した（バッチ No.：[redacted]）。 - シプロフロキサシン XR 500 mg 錠：空腹時に被験者に 1 錠を経口投与した（市販のボトル品、バッチ No.：[redacted]）。
期間	- スクリーニング：初回投与前の 28 日以内に実施 - 投与期間　：17 日間 - 追跡期間　：7 日間
対照薬、用法・用量、バッチ No.	なし
評価基準	- 主要評価項目：シプロフロキサシンの最高血漿中濃度（C_{max}）および投与後無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$） - 副次評価項目：治験期間中の本剤の安全性の評価

表 2.7.6.13-1　試験方法の概略（3/4）

項目	内容
評価基準 （続き）	薬物動態パラメータは下記のとおりとした。 - C_{max}：最高血漿中濃度 - t_{max}：最高血漿中濃度到達時間 - $AUC_{0-\infty}$：投与後無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 - AUC_{0-t}：投与後薬物濃度の定量が可能な最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積 - $t_{1/2}$：見かけの終末相消失半減期 - λ_z：見かけの終末相消失速度定数 - CL/F：見かけの経口クリアランス - Vz/F：見かけの分布容積 - C_{maxss}：定常状態での最高血漿中濃度 - C_{minss}：定常状態での最低血漿中濃度 - t_{lag}：薬物濃度の定量が可能な最初の時点までの時間 - AUC_{ss}：定常状態での血漿中濃度－時間曲線下面積 - MR_{Cmaxss}：定常状態での最高血漿中濃度の代謝比（N-アセチル-5-アミノサリチル酸［Ac-5-ASA］：5-ASA） - MR_{AUCss}：定常状態での血漿中濃度－時間曲線下面積の代謝比（Ac-5-ASA：5-ASA） なお、シプロフロキサシン、5-ASA および Ac-5-ASA の分析には、高速液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法（HPLC-MS/MS）を用いた。シプロフロキサシンの血漿中濃度は、たん白質沈殿後に LC-MS/MS（陽イオン多重反応モニタリングモード）で測定し、定量下限は 5 ng/mL であった。5-ASA および Ac-5-ASA の血漿中濃度は、プロピオン酸無水物による 5-ASA の誘導体化に続いて、たん白質沈殿後に LC-MS/MS（陰イオン多重反応モニタリングモード）で測定し、定量下限は 5 ng/mL であった。 血液サンプルの採取は、Day 4 の投与前（服用前 5 分以内）、投与後 0.5, 2, 3, 4, 5, 5.5, 6, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 16, 18, 20, 22, 24 時間に実施した。
統計手法	シプロフロキサシン XR と併用したとき､本剤に相互作用が生じるという仮説を検討した。 一次仮説はシプロフロキサシン XR とプラセボまたはシプロフロキサシン XR と本剤を併用投与した場合で検討し、シプロフロキサシンの C_{max} および AUC に関する同等性を検証した。 真の平均における 5%の差（真の比率：1.05）を許容範囲内として、被験者内変動係数を 20%と仮定すると、同等性の検証に 90%の検出力を確保するために 24 例の被験者が必要であった。

表 2.7.6.13-1 試験方法の概略（4/4）

項目	内容
統計手法 （続き）	シプロフロキサシン XR と本剤の薬物相互作用に関する一次仮説には、シプロフロキサシン XR 単独投与（本剤プラセボと併用）に対する本剤とシプロフロキサシン XR 併用投与の C_{max} および AUC の幾何平均値の比の両側 90%信頼区間を用い、下限を 0.80 および上限を 1.25 として、その範囲内である場合には相互作用が生じるという仮説が棄却されるものとした。 5-ASA および Ac-5-ASA の血漿中濃度および薬物動態学的パラメータの要約統計量を、反復投与により定常状態が得られた過去のデータ（SPD476-105 試験）と比較した。 要約統計量（標本数、平均値、標準偏差、変動係数、中央値、最大値、最小値、幾何平均値）を、すべての薬物動態学的パラメータについて投与群（単独投与群および本剤併用投与群）ごとに検討した。 副次評価項目は安全性および忍容性の評価項目（有害事象、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図、身体所見など）をもとに、記述統計量を用いて評価した。

表 2.7.6.13-2 評価スケジュール

来院	スクリーニング	投与期（第 1 期および第 2 期共通）						後観察 [1)]
試験日（Day）	-28～-2	-1	1	2	3	4	5	
同意取得	X							
選択／除外基準	X	X						
人口統計学的データおよび既往歴／薬剤使用歴	X							
身体所見 [2)]	X	X					X [4)]	
ランダム化			X [3)]					
バイタルサイン（血圧、脈拍数） [2)]	X	X	X	X	X	X	X	
身長および体重	X							
12 誘導心電図 [2)]	X	X					X [4)]	
血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査 [2)]	X	X					X [4)]	
ヒト免疫不全ウイルス、B 型肝炎表面抗原、C 型肝炎抗体検査	X							
妊娠検査 [2)]	X	X					X [4)]	
薬物・アルコール乱用尿検査	X	X						
治験薬投与			X	X	X	X		
薬物動態用血液サンプル採取						X	X	
施設への入院		X	X	X	X	X		
有害事象／重篤な有害事象 [2)]	X	X	X	X	X	X	X	X
併用薬 [2)]	X	X	X	X	X	X	X	X

1) 後観察（来院または電話）は治験薬の最終投与後 7 日までに完了した。
2) 被験者が治験を早期に中止した場合は、これらの評価を可能な限り完全なものにすべく努めた。
3) 第 1 期のみ実施した。
4) 第 2 期のみ実施した。
Source: 5.3.3.4.2 Table 2

2.7.6.13.2 結果の要約

2.7.6.13.2.1 対象被験者

2.7.6.13.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.13-3 に示した。

本治験では、30 例（男性 20 例および女性 10 例）の被験者をランダム割付けした。第 1 期では、15 例が投与順序 AB で、15 例が投与順序 BA で治験薬を投与された。1 例が処置 B で治験を中止し、29 例が治験を完了した。

表 2.7.6.13-3 被験者の内訳（ランダム割付けされた被験者）

被験者数（%）	投与順序 1)		合計
	AB	BA	
ランダム割付けされた被験者	15 (100.0)	15 (100.0)	30(100.0)
治験薬を投与された被験者	15 (100.0)	15 (100.0)	30 (100.0)
治験を完了した被験者	15 (100.0)	14 (93.3)	29 (96.7)
治験を中止した被験者	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.3)

1) 処置 A：プラセボ 1 日 1 回（Day 1～4）＋シプロフロキサシン XR 500 mg 単回投与（Day 4）
処置 B：本剤 4.8 g 1 日 1 回（Day 1～4）＋シプロフロキサシン XR 500 mg 単回投与（Day 4）
Source: 5.3.3.4.2 Table 5 から抜粋

2.7.6.13.2.1.2 解析したデータセット（解析対象集団）

解析した被験者集団を表 2.7.6.13-4 に示した。薬物動態解析集団は投与順序 AB が 15例、投与順序 BA が 15 例であった。安全性解析集団はランダム割付した全例を解析対象とした。

表 2.7.6.13-4 被験者集団の要約

被験者数（%）	投与順序 1)		合計
	AB	BA	
薬物動態解析集団	15 (100.0)	15 (100.0)	30 (100.0)
安全性解析集団	15 (100.0)	15 (100.0)	30 (100.0)

1) 処置 A：プラセボ 1 日 1 回（Day 1～4）＋シプロフロキサシン XR 500 mg 単回投与（Day 4）
処置 B：本剤 4.8 g 1 日 1 回（Day 1～4）＋シプロフロキサシン XR 500 mg 単回投与（Day 4）
Source: 5.3.3.4.2 Table 5 から抜粋

2.7.6.13.2.1.3 人口統計学的および他の基準値の特性

ランダム割付けされた 30 例は男性 20 例および女性 10 例であった。

投与順序 AB では、被験者の平均年齢 ± 標準偏差は 31.9 ± 11.73 歳（範囲 : 20～55 歳）で、男性が 10 例、女性が 5 例、白人が 8 例（53.3%）、黒人／アフリカ系アメリカ人が 6 例（40.0%）、アジア人が 1 例（6.7%）であった。

投与順序 BA では、被験者の平均年齢 ± 標準偏差は 31.3 ± 10.95 歳（範囲 : 18～51 歳）で、男性が 10 例、女性が 5 例、白人が 9 例（60.0%）、黒人／アフリカ系アメリカ人が 6 例（40.0%）であった。

2.7.6.13.2.2 薬物動態

2.7.6.13.2.2.1 シプロフロキサシンの薬物動態

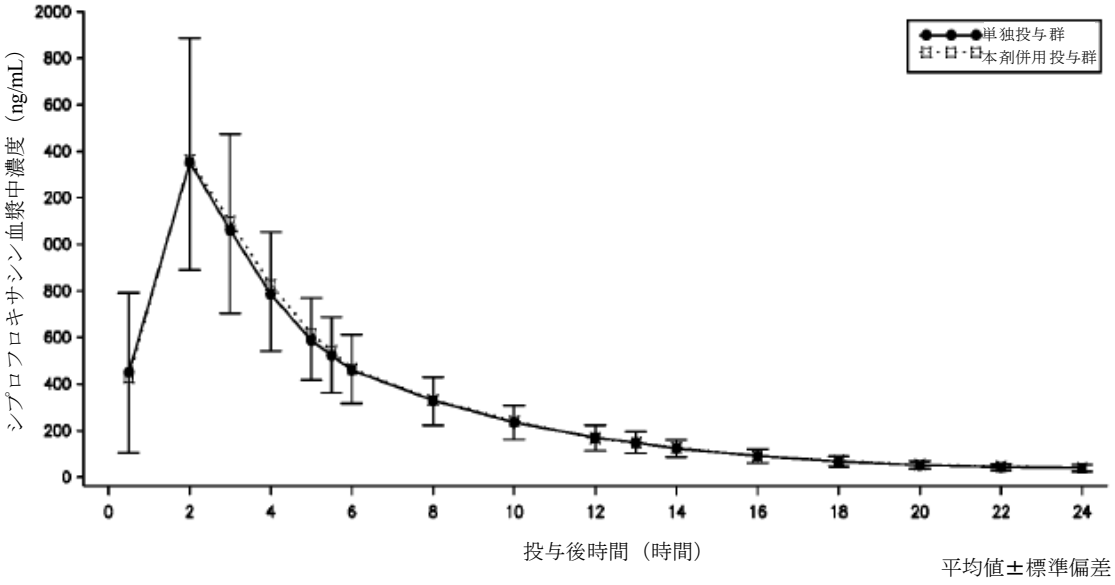
単独投与（プラセボ＋シプロフロキサシン XR）群および本剤併用投与群での平均血漿中濃度の推移を図 2.7.6.13-1 に、血漿中薬物動態パラメータおよび両投与群の曝露量に関する統計解析を表 2.7.6.13-5 および表 2.7.6.13-6 に示した。

シプロフロキサシンの薬物動態は、単独投与群と本剤併用投与群とですべてのパラメータが類似していた。シプロフロキサシンは速やかに吸収され、いずれの投与群とも t_{max} の中央

値が 2 時間であった。また、シプロフロキサシンは速やかに消失し始め、$t_{1/2}$ はいずれの投与群でも約 4.8 時間であった。

本剤にシプロフロキサシン XR を併用したときのシプロフロキサシンの曝露量に関する薬物動態パラメータに、統計学的に有意な影響は認められなかった。$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t} および C_{max} のいずれにおいても、幾何平均値の比（本剤併用投与群／単独投与群）の両側 90%信頼区間は、完全に同等性の範囲内（0.80～1.25）にあった。

図 2.7.6.13-1　シプロフロキサシンの平均血漿中濃度の推移



単独投与群：プラセボ 1 日 1 回（Day 1～4）＋シプロフロキサシン XR 500 mg 単回投与（Day 4）、
上向きエラーバー（┬）
本剤併用投与群：本剤 4.8 g 1 日 1 回（Day 1～4）＋シプロフロキサシン XR 500 mg 単回投与（Day 4）、
下向きエラーバー（┴）
Source: 5.3.3.4.2 Figure 2

表 2.7.6.13-5　シプロフロキサシンの薬物動態パラメータの要約（本剤およびプラセボ併用時）

パラメータ [1)]	単独投与群（N=29）	本剤併用投与群（N=30）
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	7530 (1919)	7650 (2060)
$AUC_{0-\infty}$(ng•h/mL)	7805 (1949)	7934 (2101)
CL/F (L/h)	69.4 (22.8)	67.8 (19.3)
C_{max} (ng/mL)	1455 (518)	1433 (446)
λ_z (l/h)	0.1482 (0.01934)	0.1477 (0.02007)
t_{max} [2)] (h)	2.00 (0.50-4.00)	2.00 (0.50-3.00)
Vz/F (L)	482 (184)	476 (182)
$t_{1/2}$ (h)	4.75 (0.59)	4.79 (0.73)

単独投与群：プラセボ 1 日 1 回（Day 1～4）＋シプロフロキサシン XR 500 mg 単回投与（Day 4）
本剤併用投与群：本剤 4.8 g 1 日 1 回（Day 1～4）＋シプロフロキサシン XR 500 mg 単回投与（Day 4）
1) t_{max} を除き、算術平均値（標準偏差）で表示
2) 中央値（最小値－最大値）で表示
Source: 5.3.3.4.2 Table 10

表 2.7.6.13-6　シプロフロキサシンの曝露量における本剤の影響（薬物動態解析集団）

パラメータ	幾何最小二乗平均値		幾何最小二乗平均値の比（本剤併用投与群／単独投与群）		
	単独投与群	本剤併用投与群	点推定	信頼区間	
				下限	上限
C_{max} (ng/mL)	1369	1367	0.999	0.893	1.117
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	7286	7371	1.012	0.929	1.101
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	7558	7655	1.013	0.933	1.100

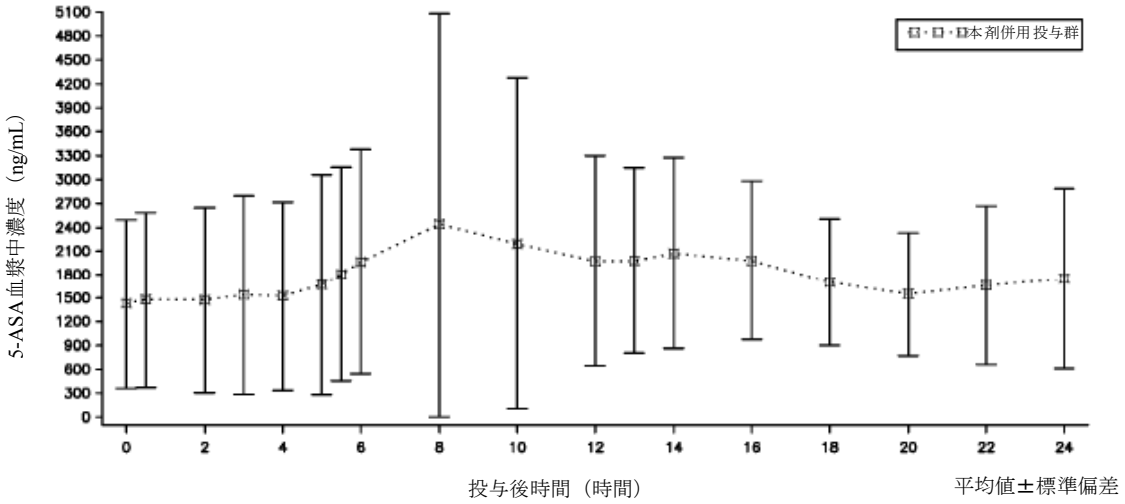
単独投与群：プラセボ 1 日 1 回（Day 1～4）＋シプロフロキサシン XR 500 mg 単回投与（Day 4）
本剤併用投与群：本剤 4.8 g 1 日 1 回（Day 1～4）＋シプロフロキサシン XR 500 mg 単回投与（Day 4）
Source: 5.3.3.4.2 Table 11

2.7.6.13.2.2.2　5-ASA および Ac-5-ASA の薬物動態

本剤の反復経口投与にシプロフロキサシン XR 単回経口投与を併用したときの 5-ASA の平均血漿中濃度の推移を図 2.7.6.13-2 に、5-ASA の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.13-7 に示した。

Day 4 でシプロフロキサシン XR 単回経口投与を併用した本剤の 4 日間反復経口投与では、5-ASA のラグタイム（t_{lag}）は検出されなかった。5-ASA の t_{max} の中央値は投与後 8 時間とその吸収速度は緩徐であり、本製剤の遅延性および持続性の放出が反映されていた。

図 2.7.6.13-2　本剤併用投与群の 5-ASA の平均血漿中濃度の推移



本剤併用投与群：本剤 4.8 g 1 日 1 回（Day 1～4）＋シプロフロキサシン XR 500 mg 単回投与（Day 4）
Source: 5.3.3.4.2 Figure 5

表 2.7.6.13-7　本剤併用投与群の定常状態における 5-ASA の薬物動態パラメータの要約（薬物動態解析集団）

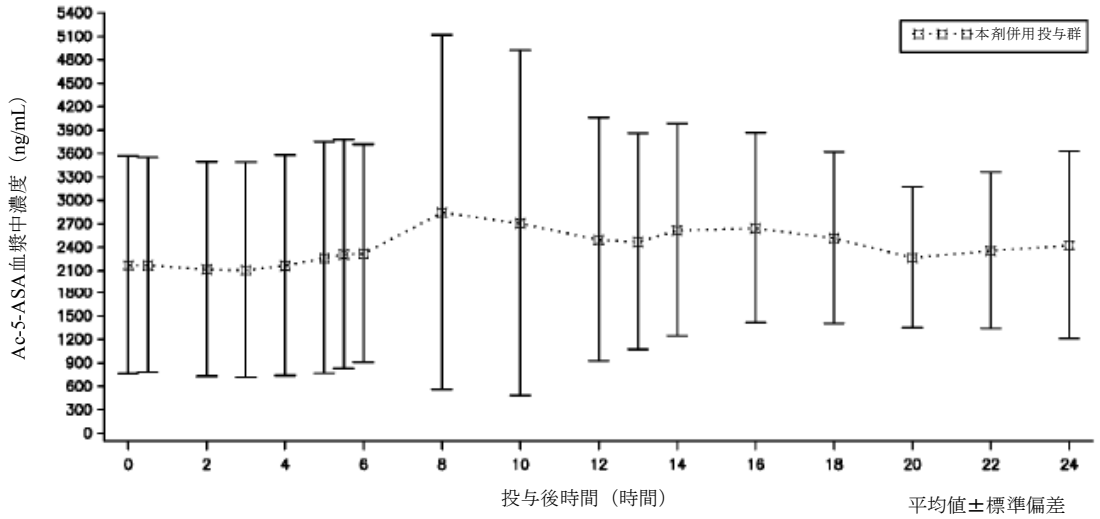
パラメータ 1)	本剤併用投与群（N=30）
AUC_{ss} (ng•h/mL)	44158 (27451)
C_{maxss} (ng/mL)	3280 (2381)
C_{minss} (ng/mL)	974 (781)
t_{max} 2) (h)	8.00 (2.00-24.0)
t_{lag} 2) (h)	0.00 (0.00-0.00)

本剤併用投与群：本剤 4.8 g 1 日 1 回（Day 1～4）＋シプロフロキサシン XR 500 mg 単回投与（Day 4）
1) t_{max} および t_{lag} を除き、算術平均値（標準偏差）で表示
2) 中央値（最小値－最大値）で表示
Source: 5.3.3.4.2 Table 12

本剤の反復経口投与にシプロフロキサシン XR 単回経口投与を併用したときの Ac-5-ASA の平均血漿中濃度の推移を図 2.7.6.13-3 に、Ac-5-ASA の血漿中薬物動態パラメータおよび 5-ASA に対する Ac-5-ASA の代謝比（MR）を表 2.7.6.13-8 および表 2.7.6.13-9 に示した。

MR の平均値 ± 標準偏差は、MR_{Cmaxss} が 1.21 ± 0.27、MR_{AUCss} が 1.43 ± 0.32 であった。

図 2.7.6.13-3　本剤併用投与群の Ac-5-ASA の平均血漿中濃度の推移



本剤併用投与群：本剤 4.8 g 1 日 1 回（Day 1～4）＋シプロフロキサシン XR 500 mg 単回投与（Day 4）
Source: 5.3.3.4.2 Figure 7

表 2.7.6.13-8　本剤併用投与群の定常状態における Ac-5-ASA の薬物動態パラメータの要約（薬物動態解析集団）

パラメータ 1)	本剤併用投与群（N=30）
AUC_{ss} (ng•h/mL)	58529 (30840)
C_{maxss} (ng/mL)	3645 (2247)
C_{minss} (ng/mL)	1538 (958)
t_{max} 2) (h)	12.5 (0.5-24.0)
t_{lag} 2) (h)	0.00 (0.00-0.00)

本剤併用投与群：本剤 4.8 g 1 日 1 回（Day 1～4）＋シプロフロキサシン XR 500 mg 単回投与（Day 4）
1) t_{max} および t_{lag} を除き、算術平均値（標準偏差）で表示
2) 中央値（最小値－最大値）で表示
Source: 5.3.3.4.2 Table 13

表 2.7.6.13-9　本剤併用投与群の 5-ASA と Ac-5-ASA の薬物動態パラメータの比率（薬物動態解析集団）

パラメータ 1)	本剤併用投与群（N=30）
MR_{Cmaxss}	1.21 (0.27)
MR_{AUCss}	1.43 (0.32)

本剤併用投与群：本剤 4.8 g 1 日 1 回（Day 1～4）＋シプロフロキサシン XR 500 mg 単回投与（Day 4）
1) 算術平均値（標準偏差）で表示
Source: 5.3.3.4.2 Table 14

本剤をシプロフロキサシン XR と併用したときの 5-ASA および Ac-5-ASA の全身曝露量は、SPD476-105 試験で本剤を単独投与したときに観察された曝露量に比べて高値ではなかった。被験者内変動の大きさを考慮すると、本試験での 5-ASA の C_{maxss}（平均値 ± 標準偏差）は 3280 ± 2381 ng/mL で SPD476-105 試験の 5280 ± 3146 ng/mL と類似しており、また本試験での 5-ASA の AUC_{ss} は 44158 ± 27451 ng•h/mL で、SPD476-105 試験の 49559 ± 23780 ng•h/mL と類似していた。同様に本試験での Ac-5-ASA の C_{maxss}（平均値 ± 標準偏差）は 3645 ± 2247 ng/mL で SPD476-105 試験の 5493 ± 2995 ng/mL と類似しており、本試験での Ac-5-ASA の AUC_{ss} は 58529± 30840 ng•h/mL で SPD476-105 試験の 67845 ± 28385 ng•h/mL と類似していた。

2.7.6.13.2.3　安全性

2.7.6.13.2.3.1　治験薬の曝露量

30 例の被験者が処置 A（単独投与群）にランダム割付けされ、Day 1～4 にプラセボ 1 日 1回投与および Day 4 にシプロフロキサシン XR を単回投与された。また、30 例の被験者が処置 B（本剤併用投与群）にランダム割付けされ、29 例の被験者が Day 1～4 に本剤 4.8 g 1 日 1 回投与および Day 4 にシプロフロキサシン XR を単回投与された。投与順序 BA に割付けられた 1 例が、有害事象のため第 1 期に治験を中止した。

2.7.6.13.2.3.2 有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.13-10 に示した。

重度の有害事象、死亡、その他の重篤な有害事象は発現しなかった。本剤併用投与群の 1 例が有害事象により中止に至った。有害事象の発現頻度は、本剤併用投与群が単独投与群より高かった（それぞれ 26.7%および 6.9%）。同一症例に発現した 2 件の中等度の有害事象を除き、すべての有害事象は軽度であった。すべての有害事象は治験の完了までに回復した。

表 2.7.6.13-10 有害事象の要約（安全性解析集団）

	単独投与群 (N=29)		本剤併用投与群 (N=30)	
	発現例数	発現件数	発現例数	発現件数
被験者数（%）				
すべての有害事象	2 (6.9)	3	8 (26.7)	11
重篤な有害事象	0	0	0	0
治験中止に至った有害事象	0	0	1 (3.3)	1
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	1 (3.4)	1	2 (6.7)	4
軽度の有害事象	2 (6.9)	3	7 (23.3)	9
中等度の有害事象	0	0	1 (3.3)	2
重度の有害事象	0	0	0	0

単独投与群：プラセボ 1 日 1 回（Day 1～4）＋シプロフロキサシン XR 500 mg 単回投与（Day 4）
本剤併用投与群：本剤 4.8 g 1 日 1 回（Day 1～4）＋シプロフロキサシン XR 500 mg 単回投与（Day 4）
Source: 5.3.3.4.2 Table 16, Table 17, Table 4.3.1, Table 4.3.2 および Listing 7.3

2.7.6.13.2.3.3 比較的よくみられる有害事象

被験者に発現したすべての有害事象を表 2.7.6.13-11 に示した。また、因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表を付録（表 2.7.6.13-13）に示した。

最も発現頻度の高かった有害事象は、本剤併用投与群で 2 例に発現した頭痛であった。また、本剤併用投与群の 2 例の被験者に治験薬との因果関係が否定できない胃腸障害が認められた。1 例は悪心を、もう 1 例は鼓腸および胃食道逆流性疾患を発現した。これらの事象は、健康な被験者を対象として本剤を投与した他の治験で認められた事象と一致した。単独投与群では 2 例以上に発現した有害事象はなかった。

表 2.7.6.13-11 被験者に発現したすべての有害事象（安全性解析集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	単独投与群 （N=29）		本剤併用投与群 （N=30）	
	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)	発現件数
1 件以上の有害事象を発現した被験者	2 (6.9)	3	8 (26.7)	11
胃腸障害	1 (3.4)	2	2 (6.7)	3
鼓腸	0	0	1 (3.3)	1
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (3.3)	1
悪心	1 (3.4)	2	1 (3.3)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (3.3)	1
疲労	0	0	1 (3.3)	1
感染症および寄生虫症	0	0	1 (3.3)	1
蜂巣炎	0	0	1 (3.3)	1
筋骨格系および結合組織障害	0	0	2 (6.7)	2
側腹部痛	0	0	1 (3.3)	1
関節硬直	0	0	1 (3.3)	1
神経系障害	1 (3.4)	1	3 (10.0)	3
頭痛	1 (3.4)	1	2 (6.7)	2
失神寸前の状態	0	0	1 (3.3)	1
血管系障害	0	0	1 (3.3)	1
静脈炎	0	0	1 (3.3)	1

MedDRA version 14.0（MedDRA/J version 14.0 により日本語訳）
単独投与群：プラセボ 1 日 1 回（Day 1～4）＋シプロフロキサシン XR 500 mg 単回投与（Day 4）
本剤併用投与群：本剤 4.8 g 1 日 1 回（Day 1～4）＋シプロフロキサシン XR 500 mg 単回投与（Day 4）
Source: 5.3.3.4.2 Table 17

2.7.6.13.2.3.4 因果関係が否定できない有害事象

治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.13-12 に示した。

本治験で発現した 14 件の有害事象のうち、治験責任（分担）医師は 5 件を治験薬との因果関係が否定できない有害事象として判定した（単独投与群 1 件および本剤併用投与群 4 件）。その他の 9 件の有害事象は治験薬との因果関係は否定された。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤併用投与群で鼓腸、胃食道逆流性疾患、悪心および疲労、単独投与群で悪心であった。

表 2.7.6.13-12 治験薬との因果関係が否定できない有害事象（安全性解析集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	単独投与群 （N=29）		本剤併用投与群 （N=30）	
	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)	発現件数
1 件以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象を発現した被験者	1 (3.4)	1	2 (6.7)	4
胃腸障害	1 (3.4)	1	2 (6.7)	3
鼓腸	0	0	1 (3.3)	1
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (3.3)	1
悪心	1 (3.4)	1	1 (3.3)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (3.3)	1
疲労	0	0	1 (3.3)	1

MedDRA version 14.0（MedDRA/J version 14.0 により日本語訳）
単独投与群：プラセボ 1 日 1 回（Day 1～4）＋シプロフロキサシン XR 500 mg 単回投与（Day 4）
本剤併用投与群：本剤 4.8 g 1 日 1 回（Day 1～4）＋シプロフロキサシン XR 500 mg 単回投与（Day 4）
Source: 5.3.3.4.2 Table 4.3.2

2.7.6.13.2.3.5 重症度別の有害事象

本治験で発現した 14 件の有害事象のうち 12 件（単独投与群 3 件および本剤併用投与群 9 件）が軽度と判定され、本剤併用投与群の 2 件が中等度と判定された。中等度の有害事象は、被験者番号 11024 に発現した蜂巣炎 1 件（治験薬との因果関係なし）および静脈炎 1 件（治験薬との因果関係なし）であった。

2.7.6.13.2.3.6 死亡、その他の重篤な有害事象

死亡、その他の重篤な有害事象は発現しなかった。

2.7.6.13.2.3.7 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象の一覧を付録（表 2.7.6.13-14）に示した。

本剤併用投与群の 1 例の被験者（被験者番号 11024）が、治験責任医師の判断により有害事象（静脈炎）のため治験を中止した。治験薬との因果関係は否定され、治験中止後に回復した。

2.7.6.13.2.3.8 臨床検査値、バイタルサイン、身体所見、心電図

臨床検査、バイタルサイン、心電図所見では、シプロフロキサシン XR 単独投与または本剤との併用投与による安全性への懸念は認められなかった。

2.7.6.13.3 結論

- 本剤の併用は、シプロフロキサシンの C_{max}, AUC_{0-t} または $AUC_{0-\infty}$に統計学的に有意な影響を及ぼさなかった。
- 本剤とシプロフロキサシン XR の併用では薬物間相互作用は認められなかった。

- シプロフロキサシン XR を併用投与したとき、本剤は良好な忍容性を示し、安全性への懸念は認められなかった。
- シプロフロキサシン XR の単独投与および本剤との併用投与では安全で良好な忍容性を示した。

2.7.6　個々の試験のまとめ（SPD476-115 試験）＜付録＞

表 2.7.6.13-13　因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表（安全性解析集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	単独投与群 （N=29）	本剤併用投与群 （N=30）	単独投与群 （N=29）	本剤併用投与群 （N=30）
有害事象発現例数	2 (6.9)	8 (26.7)	1 (3.4)	2 (6.7)
胃腸障害	1 (3.4)	2 (6.7)	1 (3.4)	2 (6.7)
鼓腸	0	1 (3.3)	0	1 (3.3)
胃食道逆流性疾患	0	1 (3.3)	0	1 (3.3)
悪心	1 (3.4)	1 (3.3)	1 (3.4)	1 (3.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (3.3)	0	1 (3.3)
疲労	0	1 (3.3)	0	1 (3.3)
感染症および寄生虫症	0	1 (3.3)	0	0
蜂巣炎	0	1 (3.3)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (6.7)	0	0
側腹部痛	0	1 (3.3)	0	0
関節硬直	0	1 (3.3)	0	0
神経障害	1 (3.4)	3 (10.0)	0	0
頭痛	1 (3.4)	2 (6.7)	0	0
失神寸前の状態	0	1 (3.3)	0	0
血管系障害	0	1 (3.3)	0	0
静脈炎	0	1 (3.3)	0	0

MedDRA version 14.0（MedDRA/J version 14.0 により日本語訳）
単独投与群：プラセボ 1 日 1 回（Day 1～4）＋シプロフロキサシン XR 500 mg 単回投与（Day 4）
本剤併用投与群：本剤 4.8 g 1 日 1 回（Day 1～4）＋シプロフロキサシン XR 500 mg 単回投与（Day 4）
Source: 5.3.3.4.2 Table 17 および Table 4.3.2

表 2.7.6.13-14　中止に至った有害事象一覧表（安全性解析集団）

投与群	被験者番号	人種	性別	年齢	体重	有害事象（PT）	有害事象の発現日	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	処置	転帰
本剤併用投与群	11024	白人	男性	29 歳	72.6 kg	蜂巣炎	4 日目	15 日間	関連なし	中等度	非重篤	なし	回復
						脂漏性皮膚炎 [1)]	14 日目	5 日間	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復
						静脈炎	4 日目	15 日間	関連なし	中等度	非重篤	中止	回復

MedDRA version 14.0（MedDRA/J version 14.0 により日本語訳）
1)　Not TEAE
Source: 5.3.3.4.2 Listing 4.1 および Listing 7.2 より作成

2.7.6.14　SPD476-116 試験（参考資料 5.3.3.4.3）

―健康な成人被験者を対象とした、メトロニダゾール単独投与および本剤との併用投与でのメトロニダゾールの薬物動態プロファイルを検討する第 I 相、ランダム化、非盲検、クロスオーバー、薬物相互作用試験―

2.7.6.14.1　試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6.14-1 に示した。

表 2.7.6.14-1　試験方法の概略（1/4）

項目	内容
治験薬	メサラジン
治験責任医師	[redacted]
実施医療機関	1 施設（PRA International、米国）
公表論文	Pierce D, Corcoran M, Martin P, Barrett K, Inglis S, Preston P, et al. Effect of MMX® mesalamine coadministration on the pharmacokinetics of amoxicillin, ciprofloxacin XR, metronidazole, and sulfamethoxazole: results from four randomized clinical trials. Drug Des Devel Ther. 2014 May 14;8:529-43.
治験期間	2011 年 8 月 22 日（最初の被験者のスクリーニング日） ～2011 年 10 月 5 日（最終の被験者の最終観察日）
開発段階	第 I 相
目的	主要目的 - メトロニダゾール単独投与および本剤との併用投与でのメトロニダゾールの薬物動態を検討すること 副次目的 - メトロニダゾールと併用投与したときの本剤の安全性を検討すること
方法	本治験は、メトロニダゾール単独投与および本剤との併用投与での薬物動態プロファイルを検討した、非盲検、ランダム化、2 期クロスオーバー、薬物相互作用試験であった。 本治験の評価スケジュールを表 2.7.6.14-2 に示した。 被験者は第 1 期の Day 1 で投与順序 AB（第 1 期：処置 A、第 2 期：処置 B）または投与順序 BA（第 1 期：処置 B、第 2 期：処置 A）のいずれかにランダム割付けされた。 - 処置 A：Day 1～4 に本剤プラセボを 1 日 1 回投与＋Day 1～3 にメトロニダゾール 750 mg を 1 日 2 回投与＋Day 4 にメトロニダゾール 750 mg を単回投与（単独投与群）

表 2.7.6.14-1　試験方法の概略（2/4）

項目	内容
方法（続き）	- 処置 B : Day 1～4 に本剤 4.8 g を 1 日 1 回投与＋Day 1～3 にメトロニダゾール 750 mg を 1 日 2 回投与＋Day 4 にメトロニダゾール 750 mg を単回投与（本剤併用投与群） 第 2 期の Day 1 では第 1 期とは逆の処置を実施した。 各投与期での血液サンプルの採取は、Day 4 の治験薬投与後 24 時間まで実施した。 各投与期の間には 7 日間のウォッシュアウト期間を設けた。 なお、被験者は空腹時に治験薬を服用し、服用後 4 時間以上絶食とした。すべての治験薬は約 240 mL の水で服用した（錠剤の破砕、切断または噛み砕きを禁止した）。
被験者数	治験完了例を 24 例にするために、30 例の被験者をランダム割付けした。被験者は各投与順序に 1:1 にランダム割付けされた。投与順序 AB には 15例および投与順序 BA には 15 例の被験者が登録された。3 例が治験を中止した。
主な組入れ基準	健康な男性または授乳もしくは妊娠をしていない女性、年齢が 18～55 歳、body mass index が 18.5～30 kg/m^2、ヘモグロビンが 12 g/dL 以上、非喫煙者およびいかなるニコチン含有製品も使用していない者、胃腸疾患（特に消化性潰瘍、胃腸出血、セリアック病、ラクトース不耐性、潰瘍性大腸炎、クローン病、もしくは過敏性腸症候群）、慢性便秘、腎疾患もしくは腎機能障害、喘息（5-アミノサリチル酸［5-ASA］に対する過敏症であることが既知の場合）、または膵炎に関連する既往歴または現病歴のない者。
被験薬、用法・用量、バッチ No.	- 本剤 1.2 g 錠：空腹時に 4 錠（4.8 g）を被験者に経口投与した（バッチ No. : [redacted]）。 - 本剤プラセボ錠：空腹時に被験者に 4 錠を経口投与した（バッチ No. : [redacted]）。 - メトロニダゾール 250 mg 錠：空腹時に被験者に 1 錠を経口投与した（市販のボトル品、バッチ No. : [redacted]）。 - メトロニダゾール 500 mg 錠：空腹時に被験者に 1 錠を経口投与した（市販のボトル品、バッチ No. : [redacted]）
期間	- スクリーニング：初回投与前の 28 日以内に実施 - 投与期間　：17 日間 - 追跡期間　：7 日間

表 2.7.6.14-1　試験方法の概略（3/4）

項目	内容
対照薬、 用法・用量、 バッチ No.	なし
評価基準	主要評価項目：メトロニダゾールの定常状態での最高血漿中濃度（C_{maxss}）および定常状態での投与間隔内の血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{ss}） 副次評価項目：メトロニダゾールの代謝物であるヒドロキシメトロニダゾールの C_{maxss} および AUC_{ss}、治験期間中の本剤の安全性の評価 薬物動態パラメータは下記のとおりとした。 - C_{maxss}：定常状態での最高血漿中濃度 - C_{minss}：定常状態での最低血漿中濃度 - t_{max}：定常状態での最高血漿中濃度到達時間 - AUC_{ss}：定常状態での投与間隔内の血漿中濃度－時間曲線下面積 - AUC_{0-24}：定常状態での投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 - 定常状態での変動度：（$C_{maxss} - C_{minss}$）÷ C_{av} より算出（C_{av}：定常状態での平均血漿中濃度 ＝AUC_{ss} ÷ 12） - t_{lag}：薬物濃度の定量が可能な最初の時点までの時間 - MR_{Cmaxss}：定常状態での最高血漿中濃度の代謝比（N-アセチル-5-アミノサリチル酸［Ac-5-ASA］：5-ASA） - MR_{AUCss}：定常状態での血漿中濃度－時間曲線下面積の代謝比（Ac-5-ASA：5-ASA） なお、メトロニダゾール、ヒドロキシメトロニダゾール、5-ASA および Ac-5-ASA の分析には、高速液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法（HPLC-MS/MS）を用いた。メトロニダゾールおよびヒドロキシメトロニダゾールの血漿中濃度は、たん白質沈殿後に液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法（LC-MS/MS）で測定し、定量下限はメトロニダゾールが 500 ng/mL およびヒドロキシメトロニダゾールが 100 ng/mL であった。 5-ASA および Ac-5-ASA の血漿中濃度は、プロピオン酸無水物（メタノール溶液）で誘導体化／たん白質沈殿後に LC-MS/MS で測定し、定量下限は 5 ng/mL であった。 血液サンプルの採取は、Day 4 の投与前（服用前 5 分以内）、投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 13, 14, 16, 18, 20, 22, 24 時間に実施した。

表 2.7.6.14-1　試験方法の概略（4/4）

項目	内容
統計手法	メトロニダゾールと併用したとき、本剤に相互作用が生じるという仮説を検討した。 一次仮説は、メトロニダゾールとプラセボまたはメトロニダゾールと本剤を併用投与した場合で検討し、メトロニダゾールの C_{max} および AUC に関する同等性を検証した。 真の平均での 5%の差（真の比率：1.05）を許容範囲内として同等性を証明するためには、被験者内変動係数を 20%と仮定すると、90%の検出力を得るために 24 例の被験者が必要であった。 メトロニダゾールと本剤の薬物相互作用に関する一次仮説には、メトロニダゾール単独投与（本剤プラセボと併用）に対する本剤とメトロニダゾール併用投与のメトロニダゾールの C_{max} および AUC の幾何平均値の比の両側 90%信頼区間を用い、下限を 0.80 および上限を 1.25 として、その範囲内である場合には相互作用が生じるという仮説が棄却されるものとした。 5-ASA および Ac-5-ASA の血漿中濃度および薬物動態学的パラメータの要約統計量を、反復投与により定常状態が得られた過去のデータ（SPD476-105 試験）と比較した。 要約統計量（標本数、平均値、標準偏差、変動係数、中央値、最大値、最小値、幾何平均値）を、すべての薬物動態学的パラメータについて投与群（単独投与群および本剤併用投与群）ごとに検討した。 副次評価項目は安全性および忍容性の評価項目（有害事象、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図、身体所見など）をもとに、記述統計量を用いて評価した。

表 2.7.6.14-2 評価スケジュール

来院	スクリーニング	投与期（第 1 期および第 2 期共通）						後観察 [1)]
試験日（Day）	-28～-2	-1	1	2	3	4	5	
同意取得	X							
選択／除外基準	X	X [2)]						
人口統計学的データおよび既往歴／薬剤使用歴	X							
身体所見 [3)]	X	X					X [4)]	
ランダム化			X [2)]					
バイタルサイン（血圧、脈拍数） [3)]	X	X	X	X	X	X	X	
身長および体重	X							
12 誘導心電図 [3)]	X	X					X [4)]	
血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査 [3)]	X	X					X [4)]	
ヒト免疫不全ウイルス、B 型肝炎表面抗原、C 型肝炎抗体検査	X							
妊娠検査 [3)]	X	X					X [4)]	
薬物・アルコール乱用尿検査	X	X						
治験薬投与			X	X	X	X		
薬物動態用血液サンプル採取						X	X	
施設への入院		X	X	X	X	X		
有害事象／重篤な有害事象 [3)]	X	X	X	X	X	X	X	X
併用薬 [3)]	X	X	X	X	X	X	X	X

1) 後観察（来院または電話）は治験薬の最終投与後 7 日までに完了した。
2) 第 1 期のみ実施した。
3) 被験者が治験を早期に中止した場合は、これらの評価を可能な限り完全なものにすべく努めた。
4) 第 2 期のみ実施した。
Source: 5.3.3.4.3 Table 2

2.7.6.14.2 結果の要約

2.7.6.14.2.1 対象被験者

2.7.6.14.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.14-3 に示した。

本治験では、30 例（男性 18 例および女性 12 例）の被験者をランダム割付けした。第 1 期では、15 例の被験者（男性 9 例および女性 6 例）が投与順序 AB で、15 例の被験者（男性 9例および女性 6 例）が投与順序 BA で治験薬を投与された。27 例が治験を完了した。3 例が治験を中止した。有害事象により中止した被験者はいなかった。

表 2.7.6.14-3 被験者の内訳（ランダム割付けされた被験者）

被験者数（%）	投与順序 1)		合計
	AB	BA	
ランダム割付けされた被験者	15 (100.0)	15 (100.0)	30 (100.0)
治験薬を投与された被験者	15 (100.0)	15 (100.0)	30 (100.0)
治験を完了した被験者	14 (93.3)	13 (86.7)	27 (90.0)
治験を中止した被験者	1 (6.7)	2 (13.3)	3 (10.0)

1) 処置 A：プラセボ 1 日 1 回（Day 1～4）＋メトロニダゾール 750 mg 1 日 2 回（Day 1～3）＋メトロニダゾール 750 mg 単回投与（Day 4）
処置 B：本剤 4.8 g 1 日 1 回（Day 1～4）＋メトロニダゾール 750 mg 1 日 2 回（Day 1～3）＋メトロニダゾール 750 mg 単回投与（Day 4）
Source: 5.3.3.4.3 Table 5 および Table 4.1 から抜粋

2.7.6.14.2.1.2 解析したデータセット（解析対象集団）

解析した被験者集団を表 2.7.6.14-4 に示した。

薬物動態解析集団は投与順序 AB が 15 例、投与順序 BA が 14 例、安全性解析集団はランダム割付けした全例を解析対象とした。

表 2.7.6.14-4 被験者集団の要約

被験者数（%）	投与順序 1)		合計
	AB	BA	
薬物動態解析集団	15 (100.0)	14 (93.3)	29 (96.7)
安全性解析集団	15 (100.0)	15 (100.0)	30 (100.0)

1) 処置 A：プラセボ 1 日 1 回（Day 1～4）＋メトロニダゾール 750 mg 1 日 2 回（Day 1～3）＋メトロニダゾール 750 mg 単回投与（Day 4）
処置 B：本剤 4.8 g 1 日 1 回（Day 1～4）＋メトロニダゾール 750 mg 1 日 2 回（Day 1～3）＋メトロニダゾール 750 mg 単回投与（Day 4）
Source: 5.3.3.4.3 Table 5 から抜粋

2.7.6.14.2.1.3 人口統計学的および他の基準値の特性

ランダム割付けされた 30 例の被験者は、男性 18 例および女性 12 例であった。

投与順序 AB では、被験者の平均年齢 ± 標準偏差が 35.9 ± 8.84 歳（範囲：22～54 歳）で、男性が 9 例、女性が 6 例、黒人／アフリカ系アメリカ人が 8 例（53.3%）、白人が 7 例（46.7%）であった。

投与順序 BA では、被験者の平均年齢 ± 標準偏差が 31.2 ± 11.01 歳（範囲：18～55 歳）で、男性が 9 例、女性が 6 例、白人が 8 例（53.3%）、黒人／アフリカ系アメリカ人が 7 例（46.7%）であった。

2.7.6.14.2.2 薬物動態

2.7.6.14.2.2.1 メトロニダゾールの薬物動態

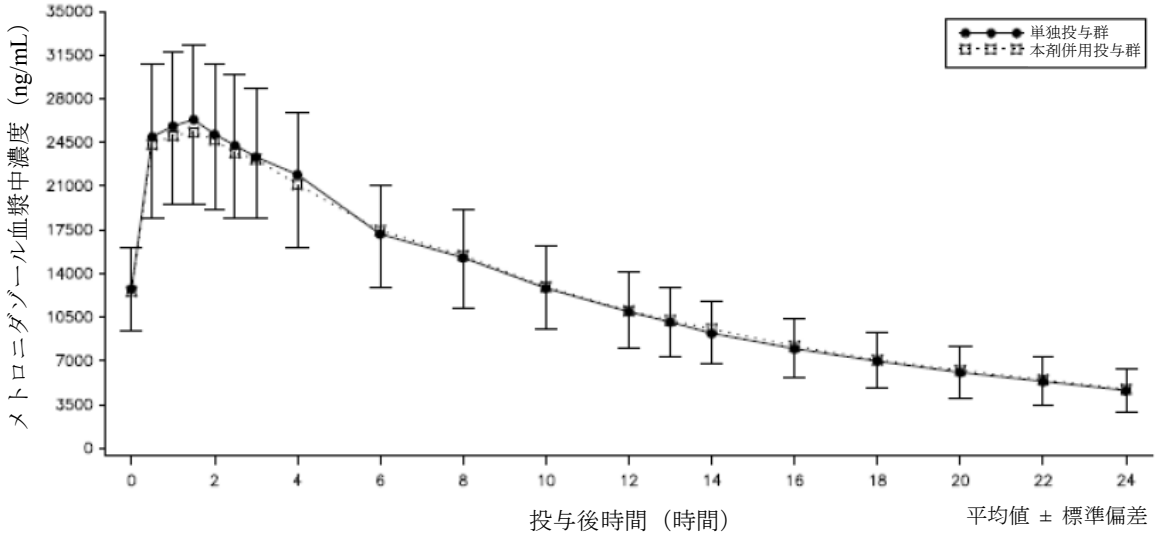
単独投与（プラセボとメトロニダゾールの併用）群および本剤併用投与（本剤とメトロニダゾールの併用）群での平均血漿中濃度の推移を図 2.7.6.14-1 に、血漿中薬物動態パラメー

タおよびメトロニダゾールの C_{maxss} と AUC_{ss} に対する本剤の影響を表 2.7.6.14-5 および表 2.7.6.14-6 に示した。

メトロニダゾールの薬物動態は、単独投与群と本剤併用投与群とで、すべてのパラメータが類似していた。メトロニダゾールはいずれの投与群でも速やかに吸収され、t_{max} の中央値は約 1 時間であった。

本剤との併用によって、メトロニダゾールの全身曝露に関する薬物動態パラメータに、統計学的に有意な影響は認められなかった。AUC_{ss} および C_{maxss} の幾何平均値の比（本剤併用投与群／単独投与群）の両側 90%信頼区間は完全に同等性の範囲内（0.80～1.25）にあった。

図 2.7.6.14-1　メトロニダゾールの平均血漿中濃度の推移



単独投与群：プラセボ 1 日 1 回（Day 1～4）＋メトロニダゾール 750 mg 1 日 2 回（Day 1～3）＋メトロニダゾール 750 mg 単回投与（Day 4）、上向きエラーバー（┬）

本剤併用投与群：本剤 4.8 g 1 日 1 回（Day 1～4）＋メトロニダゾール 750 mg 1 日 2 回（Day 1～3）＋メトロニダゾール 750 mg 単回投与（Day 4）、下向きエラーバー（┴）

Source: 5.3.3.4.3 Figure 2

表 2.7.6.14-5　メトロニダゾールの薬物動態パラメータの要約（薬物動態解析集団）

パラメータ [1]	単独投与群（N=29）	本剤併用投与群（N=29）
AUC_{ss} (ng•h/mL)	217686 (49693)	215809 (48681)
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng•h/mL)	306004 (76627)	304386 (74308)
C_{maxss} (ng/mL)	28193 (6249)	28057 (5522)
C_{minss} (ng/mL)	10936 (3144)	10932 (2986)
t_{max} [2] (h)	1.00 (0.50-3.00)	1.01 (0.50-3.00)
定常状態での変動度	0.971 (0.222)	0.983 (0.282)

単独投与群：プラセボ 1 日 1 回（Day 1～4）＋メトロニダゾール 750 mg 1 日 2 回（Day 1～3）＋メトロニダゾール 750 mg 単回投与（Day 4）

本剤併用投与群：本剤 4.8 g 1 日 1 回（Day 1～4）＋メトロニダゾール 750 mg 1 日 2 回（Day 1～3）＋メトロニダゾール 750 mg 単回投与（Day 4）

1) t_{max} を除き、算術平均値（標準偏差）により表示

2) 中央値（最小値－最大値）で表示

Source: 5.3.3.4.3 Table 11

表 2.7.6.14-6　メトロニダゾールの C_{maxss} および AUC_{ss} に対する本剤の影響
（薬物動態解析集団）

パラメータ 1)	幾何最小二乗平均値		幾何最小二乗平均値の比（本剤併用投与群／単独投与群）		
	単独投与群	本剤併用投与群	点推定	信頼区間	
				下限	上限
C_{maxss} (ng/mL)	27559	27364	0.993	0.951	1.04
AUC_{ss} (ng•h/mL)	212473	208112	0.979	0.961	0.998

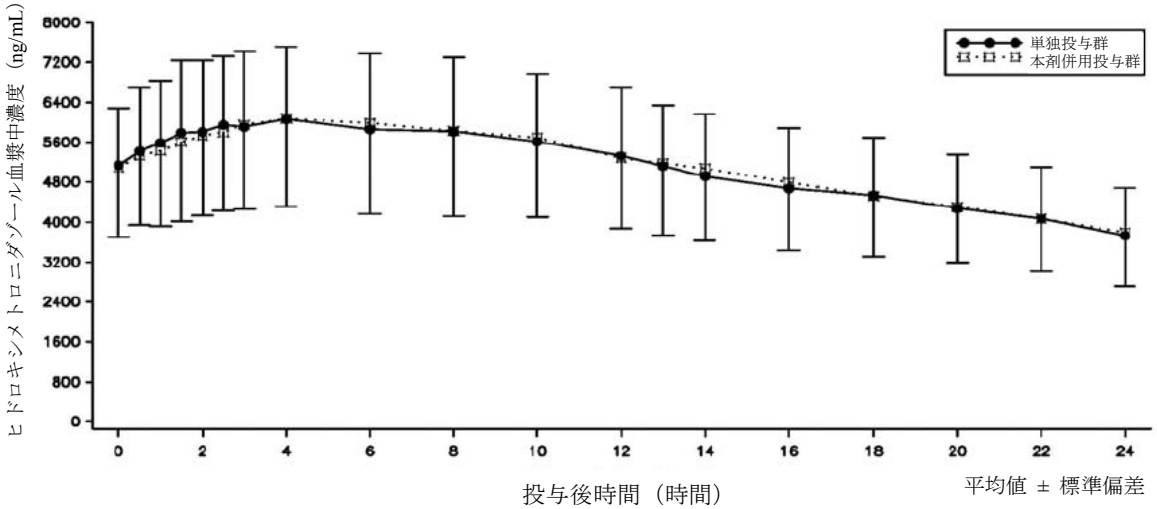
単独投与群：プラセボ 1 日 1 回（Day 1～4）＋メトロニダゾール 750 mg 1 日 2 回（Day 1～3）＋メトロニダゾール 750 mg 単回投与（Day 4）
本剤併用投与群：本剤 4.8 g 1 日 1 回（Day 1～4）＋メトロニダゾール 750 mg 1 日 2 回（Day 1～3）＋メトロニダゾール 750 mg 単回投与（Day 4）
1) 幾何平均値により表示
Source: 5.3.3.4.3 Table 12

2.7.6.14.2.2.2　ヒドロキシメトロニダゾールの薬物動態

単独投与群および本剤併用投与群でのヒドロキシメトロニダゾールの平均血漿中濃度の推移を図 2.7.6.14-2 に、血漿中薬物動態パラメータおよびヒドロキシメトロニダゾールの C_{maxss} と AUC_{ss} に対する本剤の影響を表 2.7.6.14-7 および表 2.7.6.14-8 に示した。

本剤との併用によって、ヒドロキシメトロニダゾールの全身曝露に関する薬物動態パラメータに、統計学的に有意な影響は認められなかった。AUC_{ss} および C_{maxss} の幾何平均値の比（本剤併用投与群／単独投与群）の両側 90%信頼区間は完全に同等の範囲内（0.80～1.25）にあった。

図 2.7.6.14-2　ヒドロキシメトロニダゾールの平均血漿中濃度の推移



単独投与群：プラセボ 1 日 1 回（Day 1～4）＋メトロニダゾール 750 mg 1 日 2 回（Day 1～3）＋メトロニダゾール 750 mg 単回投与（Day 4）、上向きエラーバー（┬）
本剤併用投与群：本剤 4.8 g 1 日 1 回（Day 1～4）＋メトロニダゾール 750 mg 1 日 2 回（Day 1～3）＋メトロニダゾール 750 mg 単回投与（Day 4）、下向きエラーバー（┴）
Source: 5.3.3.4.3 Figure 5

表 2.7.6.14-7　ヒドロキシメトロニダゾールの薬物動態パラメータの要約

（薬物動態解析集団）

パラメータ [1]	単独投与群（N=29）	本剤併用投与群（N=29）
AUC_{ss} (ng•h/mL)	69009 (16734)	69069 (19409)
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng•h/mL)	123189 (29429)	123664 (33371)
C_{maxss} (ng/mL)	6376 (1551)	6297 (1777)
C_{minss} (ng/mL)	4981 (1203)	4881 (1333)
t_{max} [2] (h)	4.00 (0.0-8.0)	4.00 (1.5-10.0)
定常状態での変動度	0.242 (0.0687)	0.245 (0.0638)

単独投与群：プラセボ 1 日 1 回（Day 1～4）＋メトロニダゾール 750 mg 1 日 2 回（Day 1～3）＋メトロニダゾール 750 mg 単回投与（Day 4）

本剤併用投与群：本剤 4.8 g 1 日 1 回（Day 1～4）＋メトロニダゾール 750 mg 1 日 2 回（Day 1～3）＋メトロニダゾール 750 mg 単回投与（Day 4）

1) t_{max} を除き、算術平均値（標準偏差）により表示

2) 中央値（最小値－最大値）で表示

Source: 5.3.3.4.3 Table 13

表 2.7.6.14-8　ヒドロキシメトロニダゾールの C_{maxss} および AUC_{ss} に対する本剤の影響

（薬物動態解析集団）

パラメータ [1]	幾何最小二乗平均値		幾何最小二乗平均値の比（本剤併用投与群／単独投与群）		
	単独投与群	本剤併用投与群	点推定	信頼区間	
				下限	上限
C_{maxss} (ng/mL)	6180	6034	0.976	0.936	1.02
AUC_{ss} (ng•h/mL)	66883	66123	0.989	0.947	1.03

単独投与群：プラセボ 1 日 1 回（Day 1～4）＋メトロニダゾール 750 mg 1 日 2 回（Day 1～3）＋メトロニダゾール 750 mg 単回投与（Day 4）

本剤併用投与群：本剤 4.8 g 1 日 1 回（Day 1～4）＋メトロニダゾール 750 mg 1 日 2 回（Day 1～3）＋メトロニダゾール 750 mg 単回投与（Day 4）

1) 幾何平均値により表示

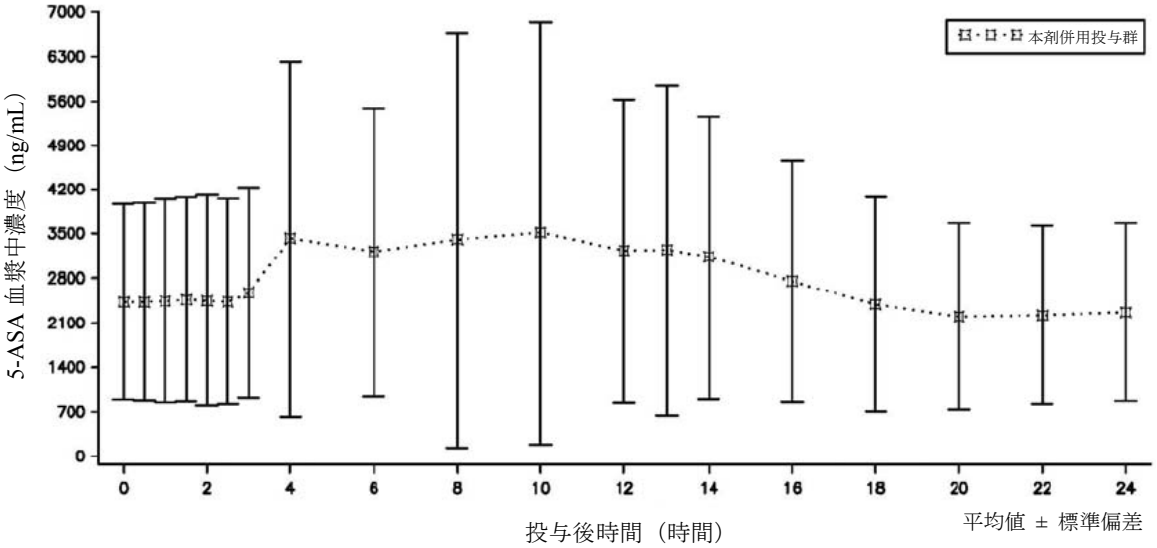
Source: 5.3.3.4.3 Table 14

2.7.6.14.2.2.3　5-ASA および Ac-5-ASA の薬物動態

本剤併用投与群の 5-ASA の平均血漿中濃度の推移を図 2.7.6.14-3 に、5-ASA の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.14-9 に示した。

本剤とメトロニダゾール（Day 1～3 に 1 日 2 回および Day 4 に単回投与）の 4 日間の反復投与ではラグタイム（t_{lag}）は検出されなかった。5-ASA の吸収速度は緩徐であり、t_{max} の中央値は投与後 6 時間で、本製剤の遅延性および持続性の放出が反映されていた。

図 2.7.6.14-3　本剤併用投与群の 5-ASA の平均血漿中濃度の推移



本剤併用投与群：本剤 4.8 g 1 日 1 回（Day 1～4）＋メトロニダゾール 750 mg 1 日 2 回（Day 1～3）＋メトロニダゾール 750 mg 単回投与（Day 4）

Source: 5.3.3.4.3 Figure 8

表 2.7.6.14-9　本剤併用投与群の定常状態での 5-ASA の薬物動態パラメータの要約（薬物動態解析集団）

パラメータ 1)	本剤併用投与群（N=29）
AUC_{ss} (ng•h/mL)	67361 (44817)
C_{maxss} (ng/mL)	4632 (3527)
C_{minss} (ng/mL)	1932 (1548)
t_{lag} 2) (h)	0.00 (0.00-0.00)
t_{max} 2) (h)	6.00 (0.00-12.00)

本剤併用投与群：本剤 4.8 g 1 日 1 回（Day 1～4）＋メトロニダゾール 750 mg 1 日 2 回（Day 1～3）＋メトロニダゾール 750 mg 単回投与（Day 4）

1) t_{max} および t_{lag} を除き、算術平均値（標準偏差）により表示
2) 中央値（最小値－最大値）で表示

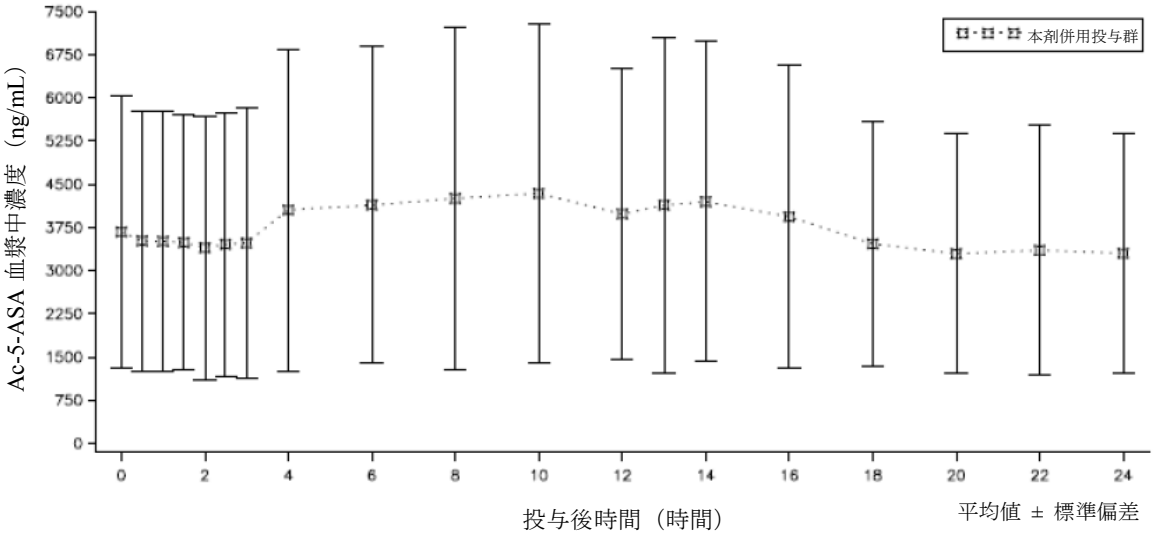
Source: 5.3.3.4.3 Table 15

本剤併用投与群の Ac-5-ASA の平均血漿中濃度の推移を図 2.7.6.14-4 に、Ac-5-ASA の血漿中薬物動態パラメータおよび 5-ASA に対する Ac-5-ASA の代謝比（MR）を表 2.7.6.14-10 および表 2.7.6.14-11 に示した。

Ac-5-ASA の t_{max} の中央値は 7.04 時間（最小値－最大値：0.00－12.0 時間）であった。

MR の平均値 ± 標準偏差は、MR_{Cmaxss} が 1.33 ± 0.547、MR_{AUCss} が 1.66 ± 0.818 であった。

図 2.7.6.14-4　本剤併用投与群の Ac-5-ASA の平均血漿中濃度の推移



本剤併用投与群：本剤 4.8 g 1 日 1 回（Day 1～4）＋メトロニダゾール 750 mg 1 日 2 回（Day 1～3）＋メトロニダゾール 750 mg 単回投与（Day 4）

Source: 5.3.3.4.3 Figure 10

表 2.7.6.14-10　本剤併用投与群の定常状態での Ac-5-ASA の薬物動態パラメータの要約（薬物動態解析集団）

パラメータ 1)	本剤併用投与群（N=29）
AUC_{ss} (ng•h/mL)	91973 (56959)
C_{maxss} (ng/mL)	5156 (2958)
C_{minss} (ng/mL)	2837 (2169)
t_{lag} 2) (h)	0.00 (0.00-0.00)
t_{max} 2) (h)	7.04 (0.00-12.0)

本剤併用投与群：本剤 4.8 g 1 日 1 回（Day 1～4）＋メトロニダゾール 750 mg 1 日 2 回（Day 1～3）＋メトロニダゾール 750 mg 単回投与（Day 4）

1) t_{max} および t_{lag} を除き、算術平均値（標準偏差）により表示
2) 中央値（最小値－最大値）で表示

Source: 5.3.3.4.3 Table 16

表 2.7.6.14-11　本剤併用投与群の 5-ASA と Ac-5-ASA の薬物動態パラメータの比率（薬物動態解析集団）

パラメータ 1)	本剤併用投与群（N=29）
MR_{AUCss}	1.66 (0.818)
MR_{Cmaxss}	1.33 (0.547)

本剤併用投与群：本剤 4.8 g 1 日 1 回（Day 1～4）＋メトロニダゾール 750 mg 1 日 2 回（Day 1～3）＋メトロニダゾール 750 mg 単回投与（Day 4）

1) 算術平均値（標準偏差）で表示

Source: 5.3.3.4.3 Table 17

本剤をメトロニダゾール 750 mg と併用したときの 5-ASA および Ac-5-ASA の全身曝露量は、SPD476-105 試験で本剤を単独投与したときに観察された曝露量に比べて著しく高値では

なかった。被験者内変動の大きさを考慮すると、本試験での 5-ASA の C_{maxss}（平均値 ± 標準偏差）は 4632 ± 3527 ng/mL で SPD476-105 試験の 5280 ± 3146 ng/mL と類似しており、また AUC_{ss} は 67361 ± 44817 ng•h/mL で SPD476-105 試験の 49559 ± 23780 ng•h/mL に比べて著しく高くはなかった。同様に Ac-5-ASA の C_{maxss}（平均値 ± 標準偏差）は 5156 ± 2958 ng/mL で SPD476-105 試験の 5493 ± 2995 ng/mL と類似しており、AUC_{ss} は 91973 ± 56959 ng•h/mL で SPD476-105 試験の 67845 ± 28385 ng•h/mL に比べて著しく高くはなかった。

2.7.6.14.2.3 安全性

2.7.6.14.2.3.1 治験薬の曝露量

ランダム割付けされた被験者のうち 29 例が、Day 1～4 にプラセボ 1 日 1 回投与、Day 1～3 にメトロニダゾール 750 mg 1 日 2 回投与および Day 4 にメトロニダゾール 750 mg 単回投与（処置 A）を受け、29 例が Day 1～4 に本剤 4.8 g 1 日 1 回投与、Day 1～3 にメトロニダゾール 750 mg 1 日 2 回投与および Day 4 にメトロニダゾール 750 mg 単回投与（処置 B）を受けた。3 例の被験者が治験を中止（処置 A の期間中に 2 例［被験者番号 11002 および被験者番号 11027］および処置 B の期間中に 1 例［被験者番号 11015］）したが、有害事象のため中止した被験者はいなかった。

2.7.6.14.2.3.2 有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.14-12 に示した。

重度の有害事象、死亡、その他の重篤な有害事象、中止に至った有害事象は発現しなかった。有害事象の発現頻度は、本剤併用投与群が単独投与群よりもわずかに高かった（それぞれ 20.7%および 17.2%）。2 件の中等度の有害事象（同一被験者に発現）を除き、すべての有害事象は治験責任（分担）医師により軽度と判定された。

表 2.7.6.14-12 有害事象の要約（安全性解析集団）

	単独投与群 (N=29)		本剤併用投与群 (N=29)	
	発現例数	発現件数	発現例数	発現件数
被験者数（%）				
すべての有害事象	5 (17.2)	13	6 (20.7)	14
重篤な有害事象	0	0	0	0
治験中止に至った有害事象	0	0	0	0
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	4 (13.8)	10	5 (17.2)	13
軽度の有害事象	5 (17.2)	13	5 (17.2)	12
中等度の有害事象	0	0	1 (3.4)	2
重度の有害事象	0	0	0	0

単独投与群：プラセボ 1 日 1 回（Day 1～4）＋メトロニダゾール 750 mg 1 日 2 回（Day 1～3）＋メトロニダゾール 750 mg 単回投与（Day 4）

本剤併用投与群：本剤 4.8 g 1 日 1 回（Day 1～4）＋メトロニダゾール 750 mg 1 日 2 回（Day 1～3）＋メトロニダゾール 750 mg 単回投与（Day 4）

Source: 5.3.3.4.3 Table 19, Table 20, Table 4.3.1, Table 4.3.2 および Listing 7.3 から作成

2.7.6.14.2.3.3 比較的よくみられる有害事象

被験者に発現したすべての有害事象を表 2.7.6.14-13 に示した。また、因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表を付録（表 2.7.6.14-15）に示した。

2 例以上に発現した有害事象は、本剤併用投与群で腹痛、下痢、悪心および頭痛、単独投与群で悪心および頭痛であった。治験薬との関連なしと判定された 1 件の筋肉痛（頸部）が治験終了まで回復しなかった。それ以外の有害事象はすべて治験の完了までに回復した。これらの有害事象は、健康な被験者を対象として本剤を投与した他の治験での所見と一致した。

表 2.7.6.14-13 被験者に発現したすべての有害事象（安全性解析集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	単独投与群 （N=29）		本剤併用投与群 （N=29）	
	発現例数（%）	発現件数	発現例数（%）	発現件数
1 件以上の有害事象を発現した被験者	5 (17.2)	13	6 (20.7)	14
胃腸障害	3 (10.3)	5	4 (13.8)	9
腹痛	1 (3.4)	1	2 (6.9)	2
下痢	1 (3.4)	1	3 (10.3)	3
悪心	2 (6.9)	2	2 (6.9)	3
嘔吐	1 (3.4)	1	1 (3.4)	1
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (3.4)	1
筋肉痛	0	0	1 (3.4)	1
神経系障害	4 (13.8)	5	3 (10.3)	3
頭痛	4 (13.8)	5	3 (10.3)	3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (3.4)	1	0	0
鼻漏	1 (3.4)	1	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (3.4)	1	1 (3.4)	1
多汗症	0	0	1 (3.4)	1
皮膚病変	1 (3.4)	1	0	0
血管障害	1 (3.4)	1	0	0
ほてり	1 (3.4)	1	0	0

MedDRA version 14.1（MedDRA/J version 14.1 により日本語訳）
単独投与群：プラセボ 1 日 1 回（Day 1～4）＋メトロニダゾール 750 mg 1 日 2 回（Day 1～3）＋メトロニダゾール 750 mg 単回投与（Day 4）
本剤併用投与群：本剤 4.8 g 1 日 1 回（Day 1～4）＋メトロニダゾール 750 mg 1 日 2 回（Day 1～3）＋メトロニダゾール 750 mg 単回投与（Day 4）
Source: 5.3.3.4.3 Table 20

2.7.6.14.2.3.4 因果関係が否定できない有害事象

治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.14-14 に示した。また、因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表を付録（表 2.7.6.14-15）に示した。

本治験で発現した 27 件の有害事象のうち、治験責任（分担）医師は 23 件を治験薬との因果関係が否定できない有害事象と判定した（単独投与群 10 件および本剤併用投与群 13 件）。その他の 4 件の有害事象は治験薬との因果関係は否定された。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤併用投与群で腹痛、多汗症、嘔吐、頭痛、下痢および悪心、単独投与群で腹痛、下痢、嘔吐、頭痛および悪心であった。

表 2.7.6.14-14 治験薬との因果関係が否定できない有害事象（安全性解析集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	単独投与群 （N=29）		本剤併用投与群 （N=29）	
	発現例数（%）	発現件数	発現例数（%）	発現件数
1 件以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象を発現した被験者	4 (13.8)	10	5 (17.2)	13
胃腸障害	3 (10.3)	5	4 (13.8)	9
腹痛	1 (3.4)	1	2 (6.9)	2
下痢	1 (3.4)	1	3 (10.3)	3
悪心	2 (6.9)	2	2 (6.9)	3
嘔吐	1 (3.4)	1	1 (3.4)	1
神経系障害	4 (13.8)	5	3 (10.3)	3
頭痛	4 (13.8)	5	3 (10.3)	3
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (3.4)	1
多汗症	0	0	1 (3.4)	1

MedDRA version 14.1（MedDRA/J version 14.1 により日本語訳）
単独投与群：プラセボ 1 日 1 回（Day 1～4）＋メトロニダゾール 750 mg 1 日 2 回（Day 1～3）＋メトロニダゾール 750 mg 単回投与（Day 4）
本剤併用投与群：本剤 4.8 g 1 日 1 回（Day 1～4）＋メトロニダゾール 750 mg 1 日 2 回（Day 1～3）＋メトロニダゾール 750 mg 単回投与（Day 4）
Source: 5.3.3.4.3 Table 4.3.2

2.7.6.14.2.3.5 重症度別の有害事象

本治験で発現した 27 件の有害事象のうち 25 件（単独投与群 13 件および本剤併用投与群 12 件）が軽度と判定され、2 件（本剤併用投与群）が中等度と判定された。中等度の有害事象は、悪心および嘔吐（いずれも治験薬との因果関係を否定できない）で、いずれも同一被験者（被験者番号 11015）に発現した。

2.7.6.14.2.3.6 死亡、その他の重篤な有害事象

死亡、その他の重篤な有害事象は発現しなかった。

2.7.6.14.2.3.7 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象は発現しなかった。

2.7.6.14.2.3.8 臨床検査値、バイタルサイン、身体所見、心電図

臨床検査、バイタルサイン、心電図所見では、メトロニダゾール単独投与または本剤との併用投与による安全性への懸念は認められなかった。

2.7.6.14.3 結論

- 本剤の併用は、メトロニダゾールの C_{maxss} もしくは AUC_{ss}、またはヒドロキシメトロニダゾールの C_{maxss} もしくは AUC_{ss} に対して統計学的に有意な影響を及ぼさなかった。

- 本剤とメトロニダゾールとの併用による薬物間相互作用は認められなかった。
- メトロニダゾール 750 mg を併用投与したとき、本剤は良好な忍容性を示し、安全性への懸念は認められなかった。
- メトロニダゾールの単独投与および本剤との併用投与では、安全で良好な忍容性を示した。

2.7.6　個々の試験のまとめ（SPD476-116 試験）＜付録＞

表 2.7.6.14-15　因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表（安全性解析集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	単独投与群 （N=29）	本剤併用投与群 （N=29）	単独投与群 （N=29）	本剤併用投与群 （N=29）
有害事象発現例数	5 (17.2)	6 (20.7)	4 (13.8)	5 (17.2)
胃腸障害	3 (10.3)	4 (13.8)	3 (10.3)	4 (13.8)
腹痛	1 (3.4)	2 (6.9)	1 (3.4)	2 (6.9)
下痢	1 (3.4)	3 (10.3)	1 (3.4)	3 (10.3)
悪心	2 (6.9)	2 (6.9)	2 (6.9)	2 (6.9)
嘔吐	1 (3.4)	1 (3.4)	1 (3.4)	1 (3.4)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (3.4)	0	0
筋肉痛	0	1 (3.4)	0	0
神経系障害	4 (13.8)	3 (10.3)	4 (13.8)	3 (10.3)
頭痛	4 (13.8)	3 (10.3)	4 (13.8)	3 (10.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (3.4)	0	0	0
鼻漏	1 (3.4)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (3.4)	1 (3.4)	0	1 (3.4)
多汗症	0	1 (3.4)	0	1 (3.4)
皮膚病変	1 (3.4)	0	0	0
血管障害	1 (3.4)	0	0	0
ほてり	1 (3.4)	0	0	0

MedDRA version 14.1（MedDRA/J version 14.1 により日本語訳）
単独投与群：プラセボ 1 日 1 回（Day 1～4）＋メトロニダゾール 750 mg 1 日 2 回（Day 1～3）＋メトロニダゾール 750 mg 単回投与（Day 4）
本剤併用投与群：本剤 4.8 g 1 日 1 回（Day 1～4）＋メトロニダゾール 750 mg 1 日 2 回（Day 1～3）＋メトロニダゾール 750 mg 単回投与（Day 4）
Source: 5.3.3.4.3 Table 20 および Table 4.3.2

2.7.6.15　SPD476-117 試験（参考資料 5.3.3.4.4）

―健康な成人被験者を対象とした、スルファメトキサゾール単独投与および本剤との併用投与でのスルファメトキサゾールの薬物動態プロファイルを検討する第 I 相、ランダム化、非盲検、クロスオーバー、薬物相互作用試験―

2.7.6.15.1　試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6.15-1 に示した。

表 2.7.6.15-1　試験方法の概略（1/4）

項目	内容
治験薬	メサラジン
治験責任医師	[redacted]
実施医療機関	1 施設（PRA International、米国）
公表論文	Pierce D, Corcoran M, Martin P, Barrett K, Inglis S, Preston P, et al. Effect of MMX® mesalamine coadministration on the pharmacokinetics of amoxicillin, ciprofloxacin XR, metronidazole, and sulfamethoxazole: results from four randomized clinical trials. Drug Des Devel Ther. 2014 May 14;8:529-43.
治験期間	2011 年 11 月 7 日（最初の被験者のスクリーニング日） ～2011 年 12 月 20 日（最終の被験者の最終観察日）
開発段階	第 I 相
目的	主要目的 - スルファメトキサゾール単独投与および本剤との併用投与でのスルファメトキサゾールの薬物動態を検討すること 副次目的 - スルファメトキサゾールと併用投与したときの本剤の安全性を検討すること
方法	本治験は、スルファメトキサゾール単独投与および本剤との併用投与での薬物動態プロファイルを検討した、非盲検、ランダム化、2 期クロスオーバー、薬物相互作用試験であった。 本治験の評価スケジュールを表 2.7.6.15-2 に示した。 被験者は第 1 期の Day 1 で投与順序 AB（第 1 期：処置 A、第 2 期：処置 B）または投与順序 BA（第 1 期：処置 B、第 2 期：処置 A）のいずれかにランダム割付けされた。 - 処置 A：Day 1～4 に本剤プラセボを 1 日 1 回投与＋Day 1～3 にスルファメトキサゾール 800 mg／トリメトプリム 160 mg を 1 日 2 回投与＋Day 4 にスルファメトキサゾール 800 mg／トリメトプリム

表 2.7.6.15-1　試験方法の概略（2/4）

項目	内容
方法（続き）	160 mg を単回投与（単独投与群） - 処置 B : Day 1～4 に本剤 4.8 g を 1 日 1 回投与＋Day 1～3 にスルファメトキサゾール 800 mg／トリメトプリム 160 mg を 1 日 2 回投与＋Day 4 にスルファメトキサゾール 800 mg／トリメトプリム 160 mg を単回投与（本剤併用投与群） 第 2 期では第 1 期とは逆の処置を実施した。 各投与期の間には 7 日間のウォッシュアウト期間を設けた。 なお、被験者は空腹時に治験薬を服用し、服用後 4 時間以上絶食とした。すべての治験薬は約 240 mL の水で服用した（錠剤の破砕、切断または噛み砕きを禁止した）。
被験者数	治験完了例を 36 例にするために、44 例の被験者をランダム割付けした。被験者は各投与順序に 1:1 にランダム割付けされた。投与順序 AB には 22例および投与順序 BA には 22 例の被験者が登録された。2 例が治験を中止した。
主な組入れ基準	健康な男性または授乳もしくは妊娠をしていない女性、年齢が 18～55 歳、body mass index が 18.5～30 kg/m^2、ヘモグロビンが 12 g/dL 以上、非喫煙者およびいかなるニコチン含有製品も使用していない者、胃腸疾患（特に消化性潰瘍、胃腸出血、セリアック病、ラクトース不耐性、潰瘍性大腸炎、クローン病、もしくは過敏性腸症候群）、慢性便秘、腎疾患もしくは腎機能障害、喘息（5-アミノサリチル酸［5-ASA］に対する過敏症であることが既知の場合）、または膵炎に関連する既往歴または現病歴のない者。
被験薬、用法・用量、バッチ No.	- 本剤 1.2 g 錠：空腹時に被験者に 4 錠（4.8 g）を経口投与した（バッチ No. : [redacted]）。 - 本剤プラセボ錠：空腹時に被験者に 4 錠を経口投与した（バッチ No. : [redacted]）。 - スルファメトキサゾール 800 mg／トリメトプリム 160 mg 錠:空腹時に被験者に 1 錠を経口投与した（市販のボトル品、バッチ No. : [redacted]）。
期間	- スクリーニング：初回投与前の 28 日以内に実施 - 投与期間　：17 日間 - 追跡期間　：7 日間
対照薬、用法・用量、バッチ No.	なし

表 2.7.6.15-1　試験方法の概略（3/4）

項目	内容
評価基準	主要評価項目：スルファメトキサゾールの定常状態での最高血漿中濃度（C_{maxss}）および定常状態での投与間隔内の血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{ss}） 副次評価項目：治験期間中の本剤の安全性の評価 薬物動態パラメータは下記のとおりとした。 - C_{maxss}：定常状態での最高血漿中濃度 - C_{minss}：定常状態での最低血漿中濃度 - t_{max}：定常状態での最高血漿中濃度到達時間 - AUC_{ss}：定常状態での投与間隔内の血漿中濃度－時間曲線下面積 - $AUC_{0\text{-}24}$：定常状態での投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（0～24 時間） - 定常状態での変動度：（$C_{maxss} - C_{minss}$）÷ C_{av} より算出（C_{av}：定常状態での平均血漿中濃度 ＝AUC_{ss} ÷ 12） - t_{lag}：薬物濃度の定量が可能な最初の時点までの時間 - MR_{Cmaxss}：定常状態での最高血漿中濃度の代謝比（N-アセチル-5-アミノサリチル酸［Ac-5-ASA］：5-ASA） - MR_{AUCss}：定常状態での血漿中濃度－時間曲線下面積の代謝比（Ac-5-ASA：5-ASA） なお、スルファメトキサゾール、5-ASA および Ac-5-ASA の分析には、液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法（LC-MS/MS）を用いた。スルファメトキサゾールの血漿中濃度は、たん白質沈殿後に LC-MS/MS で測定し、定量下限は 1 μg/mL であった。5-ASA および Ac-5-ASA の血漿中濃度は、プロピオン酸無水物（メタノール溶液）で誘導体化／たん白質沈殿後に LC-MS/MS で測定し、定量下限は 5 ng/mL であった。 血液サンプルの採取は、Day 4 の投与前（服用前 5 分以内）、投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 13, 14, 16, 18, 20, 22, 24 時間に実施した。
統計手法	スルファメトキサゾールと併用したとき、本剤に相互作用が生じるという仮説を検討した。 一次仮説は、スルファメトキサゾールとプラセボまたはスルファメトキサゾールと本剤を併用投与した場合で検討し、スルファメトキサゾールの C_{max} および AUC に関する同等性を検証した。

表 2.7.6.15-1　試験方法の概略（4/4）

項目	内容
統計手法 （続き）	真の平均での 5%の差（真の比率：1.05）を許容範囲内として同等性を証明するためには、被験者内変動係数を 24%と仮定すると、90%の検出力を得るために 36 例の被験者が必要であった。 スルファメトキサゾールと本剤の薬物相互作用に関する一次仮説には、スルファメトキサゾール単独投与（本剤プラセボと併用）に対する本剤とスルファメトキサゾール併用投与のスルファメトキサゾールの C_{maxss} および AUC_{ss} の幾何平均値の比の両側 90%信頼区間を用い、下限を 0.80 および上限を 1.25 として、その範囲内である場合に相互作用が生じるという仮説が棄却されるものとした。 5-ASA および Ac-5-ASA の血漿中濃度および薬物動態学的パラメータの要約統計量を、反復投与により定常状態が得られた過去のデータ（SPD476-105 試験）と比較した。 要約統計量（標本数、平均値、標準偏差、変動係数、中央値、最大値、最小値、幾何平均値）を、すべての薬物動態学的パラメータについて投与群（単独投与群および本剤併用投与群）ごとに検討した。 副次評価項目は安全性および忍容性の評価項目（有害事象、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図、身体所見など）をもとに、記述統計量を用いて評価した。

表 2.7.6.15-2 評価スケジュール

来院	スクリーニング	投与期（第 1 期および第 2 期共通）						後観察 [1)]
試験日（Day）	-28～-2	-1	1	2	3	4	5	
同意取得	X							
選択／除外基準	X	X [2)]						
人口統計学的データおよび既往歴／薬剤使用歴	X							
身体所見 [3)]	X	X					X [4)]	
ランダム化			X [2)]					
バイタルサイン（血圧、脈拍数） [3)]	X	X	X	X	X	X	X	
身長および体重	X							
12 誘導心電図 [3)]	X	X					X [4)]	
血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査 [3)]	X	X					X [4)]	
ヒト免疫不全ウイルス、B 型肝炎表面抗原、C 型肝炎抗体検査	X							
妊娠検査 [3)]	X	X					X [4)]	
薬物・アルコール乱用尿検査	X	X						
治験薬投与			X	X	X	X		
薬物動態用血液サンプル採取						X	X	
施設への入院		X	X	X	X	X		
有害事象／重篤な有害事象 [3)]	X	X	X	X	X	X	X	X
併用薬 [3)]	X	X	X	X	X	X	X	X

1) 後観察（来院または電話）は治験薬の最終投与後 7 日までに完了した。
2) 第 1 期のみ実施した。
3) イベントの発生により被験者が治験を早期に中止した場合は、これらの評価を可能な限り完全なものにすべく努めた。
4) 第 2 期のみ実施した。
Source: 5.3.3.4.4 Table 2

2.7.6.15.2 結果の要約

2.7.6.15.2.1 対象被験者

2.7.6.15.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.15-3 に示した。

本治験では、44 例（男性 24 例および女性 20 例）の被験者をランダム割付けした。第 1 期では、22 例の被験者（男性 12 例および女性 10 例）が投与順序 AB で、22 例の被験者（男性 12 例および女性 10 例）が投与順序 BA で治験薬を投与された。2 例が処置 B で治験を中止し、42 例が治験を完了した。

表 2.7.6.15-3 被験者の内訳（ランダム割付けされた被験者）

被験者数（%）	投与順序 1)		合計
	AB	BA	
ランダム割付けされた被験者	22 (100.0)	22 (100.0)	44 (100.0)
治験薬を投与された被験者	22 (100.0)	22 (100.0)	44 (100.0)
治験を完了した被験者	21 (95.5)	21 (95.5)	42 (95.5)
治験を中止した被験者	1 (4.5)	1 (4.5)	2 (4.5)

1) 処置 A : プラセボ 1 日 1 回（Day 1～4）＋スルファメトキサゾール 800 mg／トリメトプリム 160 mg 1 日 2 回（Day 1～3）＋スルファメトキサゾール 800 mg／トリメトプリム 160 mg 単回投与（Day 4）
処置 B : 本剤 4.8 g 1 日 1 回（Day 1～4）＋スルファメトキサゾール 800 mg／トリメトプリム 160 mg 1 日 2 回（Day 1～3）＋スルファメトキサゾール 800 mg／トリメトプリム 160 mg 単回投与（Day 4）
Source: 5.3.3.4.4 Table 5 から抜粋

2.7.6.15.2.1.2 解析したデータセット（解析対象集団）

解析した被験者集団を表 2.7.6.15-4 に示した。

薬物動態解析集団は投与順序 AB が 22 例、投与順序 BA が 22 例、安全性解析集団はランダム割付けした全例を解析対象とした。

表 2.7.6.15-4 被験者集団の要約

被験者数（%）	投与順序 1)		合計
	AB	BA	
薬物動態解析集団	22 (100.0)	22 (100.0)	44 (100.0)
安全性解析集団	22 (100.0)	22 (100.0)	44 (100.0)

1) 処置 A : プラセボ 1 日 1 回（Day 1～4）＋スルファメトキサゾール 800 mg／トリメトプリム 160 mg 1 日 2 回（Day 1～3）＋スルファメトキサゾール 800 mg／トリメトプリム 160 mg 単回投与（Day 4）
処置 B : 本剤 4.8 g 1 日 1 回（Day 1～4）＋スルファメトキサゾール 800 mg／トリメトプリム 160 mg 1 日 2 回（Day 1～3）＋スルファメトキサゾール 800 mg／トリメトプリム 160 mg 単回投与（Day 4）
Source: 5.3.3.4.4 Table 5 から抜粋

2.7.6.15.2.1.3 人口統計学的および他の基準値の特性

ランダム割付けされた 44 例の被験者は、男性 24 例および女性 20 例であった。

投与順序 AB では、被験者の平均年齢 ± 標準偏差が 38.0 ± 11.7 歳（範囲 : 20～55 歳）で、男性が 12 例、女性が 10 例、白人が 14 例（63.6%）、黒人／アフリカ系アメリカ人が 6 例（27.3%）、アジア人が 1 例（4.5%）、その他が 1 例（4.5%）であった。

投与順序 BA では、被験者の平均年齢 ± 標準偏差が 35.4 ± 12.6 歳（範囲 : 19～54 歳）で、男性が 12 例、女性が 10 例、白人が 12 例（54.5%）、黒人／アフリカ系アメリカ人が 10 例（45.5%）であった。

2.7.6.15.2.2 薬物動態

2.7.6.15.2.2.1 スルファメトキサゾールの薬物動態

単独投与（プラセボとスルファメトキサゾールの併用）群および本剤併用投与（本剤とスルファメトキサゾールの併用）群でのスルファメトキサゾールの平均血漿中濃度の推移を図

2.7.6.15-1 に、血漿中薬物動態パラメータおよびスルファメトキサゾールの C_{maxss} と AUC_{ss} に対する本剤の影響を表 2.7.6.15-5 および表 2.7.6.15-6 に示した。

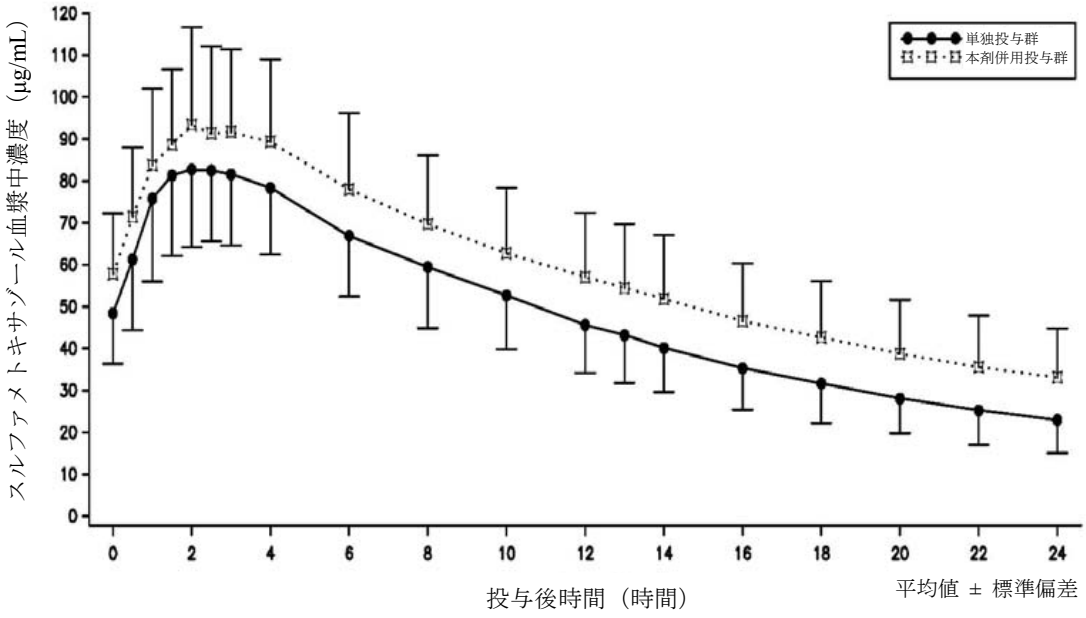
本剤併用投与群のスルファメトキサゾールの平均血漿中濃度は、単独投与群よりもわずかに高かった。しかし、測定値の変動を考慮するとこれらの差は臨床的に重要でないと考えられた。

本剤併用投与群と単独投与群とで、スルファメトキサゾールのすべての薬物動態パラメータは類似していた。スルファメトキサゾールは速やかに吸収され、t_{max} の中央値は約 2.0 時間であった。本剤併用投与群の変動度は、単独投与群と比較して 12%減少した。

スルファメトキサゾールの曝露量は本剤との併用により、AUC_{ss}, AUC_{0-24}, C_{maxss} および C_{minss} の算術平均はわずかに増加した（それぞれ 16%, 22%, 12%および 23%）。本剤との併用により、スルファメトキサゾールの C_{maxss} および AUC_{ss} の幾何最小二乗平均値の比（本剤併用投与群：単独投与群）から算出した点推定は、それぞれ 12%および 15%増加した。この増加は、幾何最小二乗平均値の比の両側 90%信頼区間が 1.00 を含まないため、統計学的に有意差が認められた。しかし、C_{maxss} および AUC_{ss} の幾何最小二乗平均値の比（本剤併用投与群／単独投与群）の両側 90%信頼区間は完全に同等性の範囲内（0.80～1.25）にあることから、これらのわずかな変化に臨床的な意義はないと考えられた。

スルファメトキサゾールの t_{max} は本剤との併用による影響を受けなかった。

図 2.7.6.15-1　スルファメトキサゾールの平均血漿中濃度の推移



単独投与群：プラセボ 1 日 1 回（Day 1～4）＋スルファメトキサゾール 800 mg／トリメトプリム 160 mg 1 日 2 回（Day 1～3）＋スルファメトキサゾール 800 mg／トリメトプリム 160 mg 単回投与（Day 4）、上向きエラーバー（┬）

本剤併用投与群：本剤 4.8 g 1 日 1 回（Day 1～4）＋スルファメトキサゾール 800 mg／トリメトプリム 160 mg 1 日 2 回（Day 1～3）＋スルファメトキサゾール 800 mg／トリメトプリム 160 mg 単回投与（Day 4）、下向きエラーバー（┴）

Source: 5.3.3.4.4 Figure 2

表 2.7.6.15-5　スルファメトキサゾールの薬物動態パラメータの要約（薬物動態解析集団）

パラメータ 1)	単独投与群（N=43）	本剤併用投与群（N=43）
AUC_{ss} (μg•h/mL)	786 (169)	909 (198)
$AUC_{0\text{-}24}$ (μg•h/mL)	1176 (275)	1430 (352)
C_{maxss} (μg/mL)	89.1 (16.3)	100 (20.2)
C_{minss} (μg/mL)	45.1 (11.4)	55.4 (14.6)
t_{max} 2) (h)	2.00 (1.00-4.00)	2.00 (0.50-4.00)
定常状態での変動度	0.689 (0.140)	0.604 (0.138)

単独投与群：プラセボ 1 日 1 回（Day 1～4）＋スルファメトキサゾール 800 mg／トリメトプリム 160 mg 1 日 2 回（Day 1～3）＋スルファメトキサゾール 800 mg／トリメトプリム 160 mg 単回投与（Day 4）

本剤併用投与群：本剤 4.8 g 1 日 1 回（Day 1～4）＋スルファメトキサゾール 800 mg／トリメトプリム 160 mg 1 日 2 回（Day 1～3）＋スルファメトキサゾール 800 mg／トリメトプリム 160 mg 単回投与（Day 4）

1) t_{max} を除き、算術平均値（標準偏差）により表示
2) 中央値（最小値－最大値）で表示

Source: 5.3.3.4.4 Table 10

表 2.7.6.15-6　スルファメトキサゾールの C_{maxss}, AUC_{ss} および t_{max} に対する本剤の影響
（薬物動態解析集団）

パラメータ 1)	幾何最小二乗平均値		幾何最小二乗平均値の比（本剤併用投与群／単独投与群）		
	単独投与群	本剤併用投与群	点推定	信頼区間	
				下限	上限
C_{maxss} (μg/mL)	87.5	97.8	1.12	1.09	1.15
AUC_{ss} (μg•h/mL)	768	882	1.15	1.12	1.18
			差の中央値	本剤併用投与群－単独投与群の中央値の差の両側 90% 信頼区間	
t_{max} (h)	2.00	2.00	0.25	-2.00	2.50

単独投与群 : プラセボ 1 日 1 回（Day 1～4）＋スルファメトキサゾール 800 mg／トリメトプリム 160 mg 1 日 2 回（Day 1～3）＋スルファメトキサゾール 800 mg／トリメトプリム 160 mg 単回投与（Day 4）
本剤併用投与群 : 本剤 4.8 g 1 日 1 回（Day 1～4）＋スルファメトキサゾール 800 mg／トリメトプリム 160 mg 1 日 2 回（Day 1～3）＋スルファメトキサゾール 800 mg／トリメトプリム 160 mg 単回投与（Day 4）

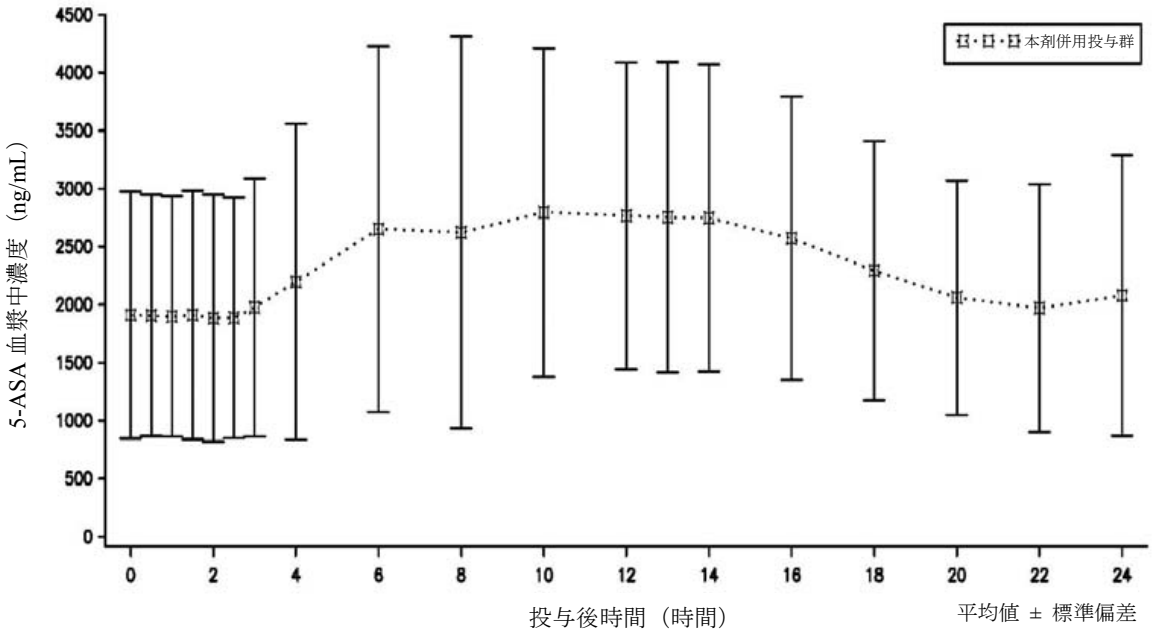
1) 幾何平均値により表示
Source: 5.3.3.4.4 Table 11

2.7.6.15.2.2.2　5-ASA および Ac-5-ASA の薬物動態

本剤併用投与群の 5-ASA の平均血漿中濃度の推移を図 2.7.6.15-2 に、5-ASA の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.15-7 に示した。

本剤とスルファメトキサゾール 800 mg／トリメトプリム 160 mg（Day 1～3 に 1 日 2 回および Day 4 に単回投与）の 4 日間の反復投与では、ラグタイム（t_{lag}）は検出されなかった。5-ASA の吸収速度は緩徐であり、t_{max} の中央値は投与後 8.02 時間で、本製剤の遅延性および持続性の放出が反映されていた。

図 2.7.6.15-2　本剤併用投与群の 5-ASA の平均血漿中濃度の推移



本剤併用投与群：本剤 4.8 g 1 日 1 回（Day 1～4）＋スルファメトキサゾール 800 mg／トリメトプリム 160 mg 1 日 2 回（Day 1～3）＋スルファメトキサゾール 800 mg／トリメトプリム 160 mg 単回投与（Day 4）

Source: 5.3.3.4.4 Figure 5

表 2.7.6.15-7　本剤併用投与群の定常状態での 5-ASA の薬物動態パラメータの要約（薬物動態解析集団）

パラメータ 1)	本剤併用投与群（N=43）
AUC_{ss} (ng•h/mL)	57051 (27512)
C_{maxss} (ng/mL)	3468 (1612)
C_{minss} (ng/mL)	1421 (905)
t_{lag} 2) (h)	0.00 (0.00-0.00)
t_{max} 2) (h)	8.02 (0.00-24.0)

本剤併用投与群：本剤 4.8 g 1 日 1 回（Day 1～4）＋スルファメトキサゾール 800 mg／トリメトプリム 160 mg 1 日 2 回（Day 1～3）＋スルファメトキサゾール 800 mg／トリメトプリム 160 mg 単回投与（Day 4）

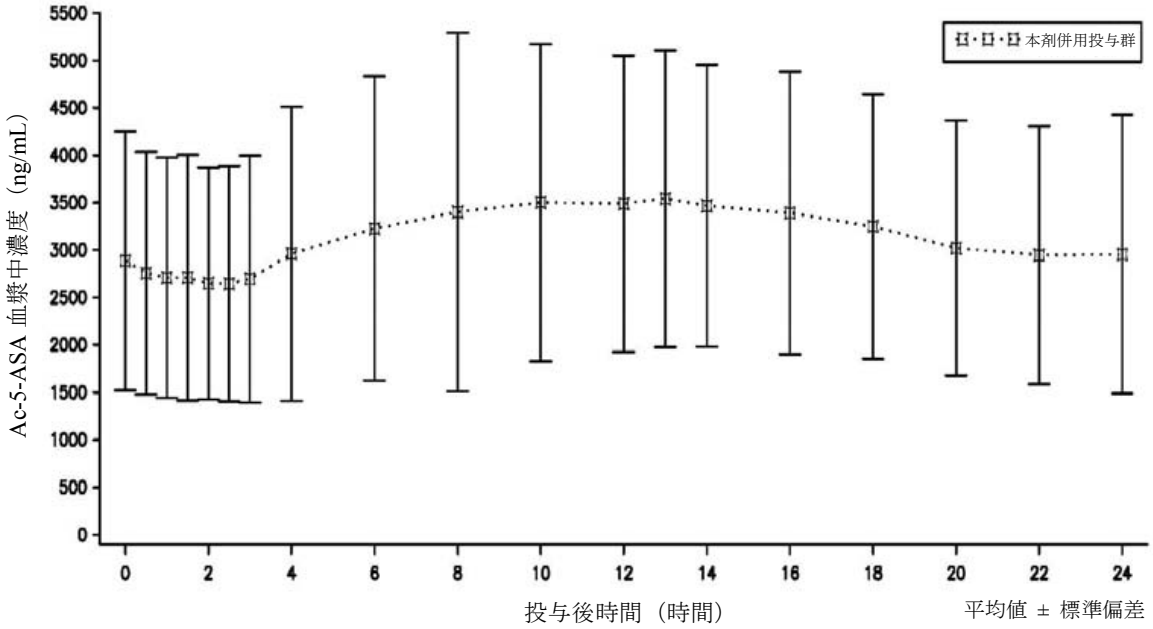
1) t_{max} および t_{lag} を除き、算術平均値（標準偏差）により表示
2) 中央値（最小値－最大値）で表示

Source: 5.3.3.4.4 Table 12

本剤併用投与群の Ac-5-ASA の平均血漿中濃度の推移を図 2.7.6.15-3 に、Ac-5-ASA の血漿中薬物動態パラメータおよび 5-ASA に対する Ac-5-ASA の代謝比（MR）を表 2.7.6.15-8 および表 2.7.6.15-9 に示した。

代謝物である Ac-5-ASA は最初の測定時から既に検出されていた。Ac-5-ASA の t_{max} の中央値は 12.0 時間（最小値－最大値：0.00－24.0 時間）であった。MR の平均値 ± 標準偏差は、MR_{Cmaxss} が 1.26 ± 0.272、MR_{AUCss} が 1.42 ± 0.329 であった。

図 2.7.6.15-3　本剤併用投与群の Ac-5-ASA の平均血漿中濃度の推移



本剤併用投与群：本剤 4.8 g 1 日 1 回（Day 1～4）＋スルファメトキサゾール 800 mg／トリメトプリム 160 mg 1 日 2 回（Day 1～3）＋スルファメトキサゾール 800 mg／トリメトプリム 160 mg 単回投与（Day 4）

Source: 5.3.3.4.4 Figure 7

表 2.7.6.15-8　本剤併用投与群の定常状態での Ac-5-ASA の薬物動態パラメータの要約（薬物動態解析集団）

パラメータ [1]	本剤併用投与群（N=43）
AUC_{ss} [2] (ng•h/mL)	74700 (31750)
C_{maxss} (ng/mL)	4191 (1844)
C_{minss} (ng/mL)	2193 (1126)
t_{lag} [3] (h)	0.00 (0.00-0.00)
t_{max} [3] (h)	12.0 (0.00-24.0)

本剤併用投与群：本剤 4.8 g 1 日 1 回（Day 1～4）＋スルファメトキサゾール 800 mg／トリメトプリム 160 mg 1 日 2 回（Day 1～3）＋スルファメトキサゾール 800 mg／トリメトプリム 160 mg 単回投与（Day 4）

1) t_{max} および t_{lag} を除き、算術平均値（標準偏差）により表示
2) 本解析には 42 例が含まれた
3) 中央値（最小値－最大値）で表示

Source: 5.3.3.4.4 Table 13

表 2.7.6.15-9 本剤併用投与群の 5-ASA と Ac-5-ASA の薬物動態パラメータの比率
（薬物動態解析集団）

パラメータ 1)	本剤併用投与群（N=43）
MR_{AUCss} 2)	1.42 (0.329)
MR_{Cmaxss}	1.26 (0.272)

本剤併用投与群 : 本剤 4.8 g 1 日 1 回（Day 1～4）＋スルファメトキサゾール 800 mg／トリメトプリム 160 mg 1 日 2 回（Day 1～3）＋スルファメトキサゾール 800 mg／トリメトプリム 160 mg 単回投与（Day 4）

1) 算術平均値（標準偏差）で表示
2) 本解析には 42 例が含まれた
Source: 5.3.3.4.4 Table 14

本剤をスルファメトキサゾール 800 mg／トリメトプリム 160 mg と併用したときの 5-ASA および Ac-5-ASA の全身曝露量は、SPD476-105 試験で本剤を単独投与したときに観察された曝露量に比べて著しく高値ではなかった。被験者内変動の大きさを考慮すると、本試験での 5-ASA の C_{maxss}（平均値 ± 標準偏差）は 3468 ± 1612 ng/mL で、SPD476-105 試験の 5280 ± 3146 ng/mL より低く、また AUC_{ss} は 57051 ± 27512 ng•h/mL で、SPD476-105 試験の 49559 ± 23780 ng•h/mL に比べて著しく高くはなかった。同様に Ac-5-ASA の C_{maxss}（平均値 ± 標準偏差）は 4191 ± 1844 ng/mL で、SPD476-105 試験の 5493 ± 2995 ng/mL より低く、また AUC_{ss} は 74700 ± 31750 ng•h/mL で、SPD476-105 試験の 67845 ± 28385 ng•h/mL に比べて著しく高くはなかった。

2.7.6.15.2.3 安全性

2.7.6.15.2.3.1 治験薬の曝露量

ランダム割付けされた被験者のうち 22 例が、Day 1～4 にプラセボ 1 日 1 回投与、Day 1～3 にスルファメトキサゾール 800 mg／トリメトプリム 160 mg 1 日 2 回投与および Day 4 にスルファメトキサゾール 800 mg／トリメトプリム 160 mg 単回投与（処置 A）を受け、22 例が Day 1～4 に本剤 4.8 g 1 日 1 回投与、Day 1～3 にスルファメトキサゾール 800 mg／トリメトプリム 160 mg 1 日 2 回投与および Day 4 にスルファメトキサゾール 800 mg／トリメトプリム 160 mg 単回投与（処置 B）を受けた。2 例の被験者が治験を中止（処置 B の期間中に 2 例［被験者番号 11018 および被験者番号 11043］）したが、有害事象のため中止した被験者はいなかった。

2.7.6.15.2.3.2 有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.15-10 に示した。

重度の有害事象、死亡、その他の重篤な有害事象、中止に至った有害事象は発現しなかった。有害事象の発現頻度は、本剤併用投与群が単独投与群よりもわずかに高かった（それぞれ 31.8%および 23.3%）。8 件の中等度の有害事象を除き、すべての有害事象は治験責任（分担）医師により軽度と判定された。

表 2.7.6.15-10 有害事象の要約（安全性解析集団）

	単独投与群 (N=43)		本剤併用投与群 (N=44)	
	発現例数	発現件数	発現例数	発現件数
被験者数（%）				
すべての有害事象	10 (23.3)	13	14 (31.8)	20
重篤な有害事象	0	0	0	0
治験中止に至った有害事象	0	0	0	0
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	2 (4.7)	2	8 (18.2)	11
軽度の有害事象	7 (16.3)	9	10 (22.7)	16
中等度の有害事象	3 (7.0)	4	4 (9.1)	4
重度の有害事象	0	0	0	0

単独投与群：プラセボ 1 日 1 回（Day 1～4）＋スルファメトキサゾール 800 mg／トリメトプリム 160 mg 1 日 2 回（Day 1～3）＋スルファメトキサゾール 800 mg／トリメトプリム 160 mg 単回投与（Day 4）
本剤併用投与群：本剤 4.8 g 1 日 1 回（Day 1～4）＋スルファメトキサゾール 800 mg／トリメトプリム 160 mg 1 日 2 回（Day 1～3）＋スルファメトキサゾール 800 mg／トリメトプリム 160 mg 単回投与（Day 4）
Source: 5.3.3.4.4 Table 16, Table 17, Table 4.3.1, Table 4.3.2 および Listing 7.3 から作成

2.7.6.15.2.3.3 比較的よくみられる有害事象

被験者に発現したすべての有害事象を表 2.7.6.15-11 に示した。また、因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表を付録（表 2.7.6.15-13）に示した。

2 例以上に発現した有害事象は、本剤併用投与群で便秘、悪心、背部痛および頭痛、単独投与群で頭痛であった。有害事象はすべて治験の完了までに回復した。これらの有害事象は、健康な被験者を対象として本剤を投与した他の治験での所見と一致した。

表 2.7.6.15-11 被験者に発現したすべての有害事象（安全性解析集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	単独投与群 （N=43）		本剤併用投与群 （N=44）	
	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)	発現件数
1 件以上の有害事象を発現した被験者	10 (23.3)	13	14 (31.8)	20
胃腸障害	4 (9.3)	5	7 (15.9)	9
腹部不快感	1 (2.3)	1	0	0
腹部膨満	0	0	1 (2.3)	1
便秘	1 (2.3)	1	2 (4.5)	2
下痢	1 (2.3)	1	1 (2.3)	1
口内乾燥	0	0	1 (2.3)	1
鼓腸	1 (2.3)	1	0	0
悪心	1 (2.3)	1	2 (4.5)	2
歯痛	0	0	1 (2.3)	1
嘔吐	0	0	1 (2.3)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.3)	1	0	0
疲労	1 (2.3)	1	0	0
感染症および寄生虫症	1 (2.3)	1	0	0
喉頭炎	1 (2.3)	1	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.3)	1	2 (4.5)	2
背部痛	1 (2.3)	1	2 (4.5)	2
神経系障害	4 (9.3)	4	6 (13.6)	6
浮動性めまい	0	0	1 (2.3)	1
頭痛	4 (9.3)	4	5 (11.4)	5
精神障害	0	0	1 (2.3)	1
神経過敏	0	0	1 (2.3)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.3)	1	1 (2.3)	1
鼻出血	1 (2.3)	1	1 (2.3)	1
血管障害	0	0	1 (2.3)	1
静脈炎	0	0	1 (2.3)	1

MedDRA version 14.1（MedDRA/J version 14.1 により日本語訳）
単独投与群 : プラセボ 1 日 1 回（Day 1～4）＋スルファメトキサゾール 800 mg／トリメトプリム 160 mg 1日 2 回（Day 1～3）＋スルファメトキサゾール 800 mg／トリメトプリム 160 mg 単回投与（Day 4）
本剤併用投与群 : 本剤 4.8 g 1 日 1 回（Day 1～4）＋スルファメトキサゾール 800 mg／トリメトプリム 160 mg 1 日 2 回（Day 1～3）＋スルファメトキサゾール 800 mg／トリメトプリム 160 mg 単回投与（Day 4）
Source: 5.3.3.4.4 Table 17

2.7.6.15.2.3.4 因果関係が否定できない有害事象

治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.15-12 に示した。また、因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表を付録（表 2.7.6.15-13）に示した。

本治験で発現した 33 件の有害事象のうち、治験責任（分担）医師は 13 件を治験薬との因果関係が否定できない有害事象と判定した（単独投与群 2 件および本剤併用投与群 11件）。その他の 20 件の有害事象は治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6.15-12 治験薬との因果関係が否定できない有害事象（安全性解析集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	単独投与群 （N=43）		本剤併用投与群 （N=44）	
	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)	発現件数
1 件以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象を発現した被験者	2 (4.7)	2	8 (18.2)	11
胃腸障害	1 (2.3)	1	5 (11.4)	7
腹部膨満	0	0	1 (2.3)	1
便秘	0	0	1 (2.3)	1
下痢	0	0	1 (2.3)	1
口内乾燥	0	0	1 (2.3)	1
鼓腸	1 (2.3)	1	0	0
悪心	0	0	2 (4.5)	2
嘔吐	0	0	1 (2.3)	1
神経系障害	1 (2.3)	1	3 (6.8)	3
頭痛	1 (2.3)	1	3 (6.8)	3
精神障害	0	0	1 (2.3)	1
神経過敏	0	0	1 (2.3)	1

MedDRA version 14.1（MedDRA/J version 14.1 により日本語訳）
単独投与群 : プラセボ 1 日 1 回（Day 1～4）＋スルファメトキサゾール 800 mg／トリメトプリム 160 mg 1 日 2 回（Day 1～3）＋スルファメトキサゾール 800 mg／トリメトプリム 160 mg 単回投与（Day 4）
本剤併用投与群 : 本剤 4.8 g 1 日 1 回（Day 1～4）＋スルファメトキサゾール 800 mg／トリメトプリム 160 mg 1 日 2 回（Day 1～3）＋スルファメトキサゾール 800 mg／トリメトプリム 160 mg 単回投与（Day 4）
Source: 5.3.3.4.4 Table 4.3.2

2.7.6.15.2.3.5 重症度別の有害事象

本治験で発現した 33 件の有害事象のうち 25 件（単独投与群 9 件および本剤併用投与群 16 件）が軽度と判定され、8 件（単独投与群 4 件および本剤併用投与群 4 件）が中等度と判定された。中等度の有害事象は、単独投与群が 3 例に頭痛 2 件（2 件が治験薬と因果関係なし）、便秘 1件（治験薬と因果関係なし）および背部痛 1 件（治験薬と因果関係なし）、本剤併用投与群が 4 例に頭痛 3 件（2 件が治験薬との因果関係が否定できない、1 件が治験薬と因果関係なし）および嘔吐 1 件（治験薬との因果関係が否定できない）であった。

2.7.6.15.2.3.6 死亡、その他の重篤な有害事象

死亡、その他の重篤な有害事象は発現しなかった。

2.7.6.15.2.3.7 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象は発現しなかった。

2.7.6.15.2.3.8 臨床検査値、バイタルサイン、身体所見、心電図

臨床検査、バイタルサイン、心電図所見のデータでは、スルファメトキサゾール単独投与または本剤との併用投与による安全性への懸念は認められなかった。

2.7.6.15.3 結論

- 本剤と併用したことで、スルファメトキサゾールの C_{maxss} および AUC_{ss} はわずかに増加し（それぞれ 12%および 15%）、t_{max} は変化しなかった。これらの変化は、両投与群の幾何最小二乗平均値の比（本剤併用投与群：単独投与群）の両側 90%信頼区間が同等性の範囲（0.80～1.25）内に完全に含まれていたことから、臨床的な意義はないと考えられた。
- 本剤とスルファメトキサゾールとの併用による薬物間相互作用は認められなかった。
- スルファメトキサゾール 800 mg／トリメトプリム 160 mg を併用投与したとき、本剤は良好な忍容性を示し、安全性への懸念は認められなかった。
- スルファメトキサゾールの単独投与および本剤との併用投与では、安全で良好な忍容性を示した。

2.7.6　個々の試験のまとめ（SPD476-117 試験）＜付録＞

表 2.7.6.15-13　因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表（安全性解析集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	単独投与群 (N=43)	本剤併用 投与群 (N=44)	単独投与群 (N=43)	本剤併用 投与群 (N=44)
有害事象発現例数	10 (23.3)	14 (31.8)	2 (4.7)	8 (18.2)
胃腸障害	4 (9.3)	7 (15.9)	1 (2.3)	5 (11.4)
腹部不快感	1 (2.3)	0	0	0
腹部膨満	0	1 (2.3)	0	1 (2.3)
便秘	1 (2.3)	2 (4.5)	0	1 (2.3)
下痢	1 (2.3)	1 (2.3)	0	1 (2.3)
口内乾燥	0	1 (2.3)	0	1 (2.3)
鼓腸	1 (2.3)	0	1 (2.3)	0
悪心	1 (2.3)	2 (4.5)	0	2 (4.5)
歯痛	0	1 (2.3)	0	0
嘔吐	0	1 (2.3)	0	1 (2.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.3)	0	0	0
疲労	1 (2.3)	0	0	0
感染症および寄生虫症	1 (2.3)	0	0	0
喉頭炎	1 (2.3)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.3)	2 (4.5)	0	0
背部痛	1 (2.3)	2 (4.5)	0	0
神経系障害	4 (9.3)	6 (13.6)	1 (2.3)	3 (6.8)
浮動性めまい	0	1 (2.3)	0	0
頭痛	4 (9.3)	5 (11.4)	1 (2.3)	3 (6.8)
精神障害	0	1 (2.3)	0	1 (2.3)
神経過敏	0	1 (2.3)	0	1 (2.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.3)	1 (2.3)	0	0
鼻出血	1 (2.3)	1 (2.3)	0	0
血管障害	0	1 (2.3)	0	0
静脈炎	0	1 (2.3)	0	0

MedDRA version 14.1（MedDRA/J version 14.1 により日本語訳）
単独投与群：プラセボ 1 日 1 回（Day 1～4）＋スルファメトキサゾール 800 mg／トリメトプリム 160 mg 1 日 2 回（Day 1～3）＋スルファメトキサゾール 800 mg／トリメトプリム 160 mg 単回投与（Day 4）
本剤併用投与群：本剤 4.8 g 1 日 1 回（Day 1～4）＋スルファメトキサゾール 800 mg／トリメトプリム 160 mg 1 日 2 回（Day 1～3）＋スルファメトキサゾール 800 mg／トリメトプリム 160 mg 単回投与（Day 4）

Source: 5.3.3.4.4 Table 17 および Table 4.3.2

2.7.6.16　MD090111U31 試験（評価資料 5.3.5.1.1）

MD-0901 活動期試験－軽症～中等症の活動期の潰瘍性大腸炎を対象とした第 III 相試験－

2.7.6.16.1　試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6.16-1 に示した。

表 2.7.6.16-1　試験方法の概略（1/9）

項目	内容
治験薬	メサラジン
治験責任医師	[redacted]、他 55 名
実施医療機関	日本国内の 56 医療機関
公表論文	なし
治験期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最初の被験者の同意取得日） ～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最後の被験者の追跡調査の転帰確認日）
開発段階	第 III 相
目的	軽症～中等症の活動期の潰瘍性大腸炎に対する本剤 2.4 g/日および 4.8 g/日の有効性および安全性について、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により検討する。 有効性は、投与期終了時における Ulcerative Colitis Disease Activity Index（UC-DAI）スコアの投与期開始時からの変化量について、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。 安全性は、投与期の有害事象について、本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与および 4.8 g/日（1 日 1 回）投与とメサラジン 2.25 g/日（1 日 3 回）投与を評価する。
方法	本治験は、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（ダブルダミー法）であり、前観察期、投与期（8 週間）および後観察期（1 週間）から構成された。被験者は以下の 3 投与群へランダムに割り付けられた。 - 本剤 2.4 g/日群：MD-0901 1.2 g 錠を 1 回 2 錠および MD-0901 のプラセボ錠を 1 回 2 錠、1 日 1 回朝食後に、メサラジンのプラセボ錠を 1 回 3 錠、1 日 3 回（朝・昼・夕）毎食後に経口投与した。

表 2.7.6.16-1 試験方法の概略（2/9）

項目	内容
方法（続き）	- 本剤 4.8 g/日群 : MD-0901 1.2 g 錠を 1 回 4 錠、1 日 1 回朝食後に、メサラジンのプラセボ錠を 1 回 3 錠、1 日 3 回（朝・昼・夕）毎食後に経口投与した。 - メサラジン 2.25 g/日群 : MD-0901 のプラセボ錠を 1 回 4 錠、1 日 1 回朝食後に、メサラジン 250 mg 錠を 1 回 3 錠、1 日 3 回（朝・昼・夕）毎食後に経口投与した。 本治験の評価スケジュールを表 2.7.6.16-2 に示した。 なお、併用禁止薬および併用禁止療法は以下のとおりとした。 （1） 同意取得時から後観察期終了時まで併用を禁止する治療薬 - 本治験薬以外の治験薬 （2） 前観察期開始時から投与期終了時まで併用を禁止する治療薬および療法 - 本治験薬以外のメサラジン製剤（経口剤、注腸剤） ただし、同意取得時にメサラジン（経口剤）を使用していた場合には、前観察期に限り 2.4 g/日以下（同意取得時に使用していた用量が 2.4 g/日以下の場合は、使用していた用量）の経口剤を使用可能とした。 - サラゾスルファピリジン（経口剤、坐剤） ただし、同意取得時にサラゾスルファピリジン（経口剤）を使用していた場合には、前観察期に限り 4.0 g/日以下（同意取得時に使用していた用量が 4.0 g/日以下の場合は、使用していた用量）の経口剤を使用可能とした。 - 副腎皮質ホルモン剤（経口剤、注腸剤、坐剤、痔疾患治療薬、注射剤）、副腎皮質刺激ホルモン剤 - 免疫調節剤（経口剤、注射剤） - 血球成分除去療法 - 潰瘍性大腸炎に対する外科的治療 - 抗 TNF-α 抗体製剤 - 止しゃ剤 - 過敏性腸症候群治療薬 - メトロニダゾール（経口剤）、シプロフロキサシン
被験者数	目標被験者数：Per Protocol Set（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）

表 2.7.6.16-1　試験方法の概略（3/9）

項目	内容
被験者数 （続き）	［設定根拠］ 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 と仮定した。この条件で非劣性限界値（Δ）を 1.0 としてシミュレーションを行った結果、本治験において検証すべき以下の 2 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 スコア変化量の算出可能な症例数として 1 群 76 例を目標被験者数と設定した。 - 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。 解析時の被験者数： Full Analysis Set（FAS）251 例 PPS 243 例 PPS かつ UC-DAI スコア算出可能な症例 236 例 前観察期における安全性解析対象集団 278 例 投与期における安全性解析対象集団 251 例 後観察期における安全性解析対象集団 249 例
主な組入れ基準	［選択基準］ （1） 潰瘍性大腸炎と診断された患者 （2） 2 次登録時の UC-DAI スコアが 4 以上 10 以下で、かつ S 状結腸内視鏡スコアが 1 以上、血便スコアが 1 以上、医師による全般的評価（PGA）スコアが 2 以下をいずれも満たす患者 （3） 同意取得時の年齢が満 16 歳以上の外来患者 ［除外基準］ （1） メサラジン製剤やサリチル酸系の薬剤に対する薬物過敏症の既往を有する患者 （2） 潰瘍性大腸炎の重症度分類で重症と判断された患者 （3） 潰瘍性大腸炎の病型が慢性持続型または急性劇症型の患者 （4） 2 次登録時の前 2 週以内に 2.4 g/日を超える経口メサラジン製剤、または 4.0 g/日を超える経口サラゾスルファピリジンを使用した患者

表 2.7.6.16-1　試験方法の概略（4/9）

項目	内容
主な組入れ基準（続き）	（5） 2 次登録時の前 2 週以内にメサラジン注腸剤またはサラゾスルファピリジン坐剤を使用した患者 （6） 2 次登録時の前 2 週以内に副腎皮質ホルモン剤（経口剤、注腸剤、坐剤、痔疾患治療薬、注射剤）を使用した患者 （7） 2 次登録時の前 2 週以内に血球成分除去療法を受けた患者 （8） 2 次登録時の前 12 週以内に免疫調節剤を使用した患者 （9） 2 次登録時の前 12 週以内に抗 TNF-α 抗体製剤を使用した患者 （10） 大腸切除（虫垂切除は除く）の既往を有する患者 （11） 中等度から重度の腎障害または肝障害を合併している患者 （12） 血液、呼吸器、消化器、心血管系、精神神経系、代謝・電解質異常の疾患、または過敏症などの重篤な合併症のある患者 （13） 悪性腫瘍を合併している患者 （14） 妊婦、授乳婦もしくは妊娠している可能性のある患者、または治験期間中に妊娠を希望する患者 （15） 1 次登録時の前 4 ヵ月以内に他の治験薬の投与を受けた患者 （16） その他、治験責任（分担）医師が、本治験への参加が不適切であると判断した患者
被験薬、用法・用量、バッチ No.	剤形・含有量： （1） MD-0901 1.2 g 錠 剤型　：赤褐色、楕円のフィルムコート錠 含有量：1 錠中にメサラジンを 1.2 g 含有 （2） MD-0901 プラセボ錠 剤型　：赤褐色、楕円のフィルムコート錠 （MD-0901 1.2 g 錠と外観上識別不能） 含有量：メサラジンを含有せず。 用法・用量： MD-0901 1.2 g 錠または MD-0901 プラセボ錠を 1 回 4 錠、1 日 1 回朝食後に経口投与した。 ロット番号（使用期限）：[redacted]（20[redacted] 年[redacted] 月） [redacted]（20[redacted] 年[redacted] 月） [redacted]（20[redacted] 年[redacted] 月）

表 2.7.6.16-1　試験方法の概略（5/9）

項目	内容
期間	- 前観察期（1 次登録時から 2 次登録日までの期間）：4～14 日間 - 投与期：8 週間 - 後観察期：1 週間
対照薬、用法・用量、バッチ No.	剤形・含有量： （1） メサラジン 250 mg 錠 剤型　：灰白色～淡灰黄色の斑点入りの白色～淡黄色の素錠 含有量：1 錠中にメサラジン 250 mg を含有 （2） メサラジンプラセボ錠 剤型　：灰白色～淡灰黄色の斑点入りの白色～淡黄色の素錠（メサラジン 250 mg 錠と外観上識別不能） 含有量：メサラジンを含有せず。 用法・用量： メサラジン 250 mg 錠またはメサラジンプラセボ錠を 1 回 3 錠、1 日 3 回（朝・昼・夕）毎食後に経口投与した。 ロット番号（使用期限）：[redacted]（20[redacted] 年[redacted] 月） [redacted]（20[redacted] 年[redacted] 月） [redacted]（20[redacted] 年[redacted] 月）
評価基準	主要エンドポイント 有効性：UC-DAI スコアの変化量 （投与期終了時の UC-DAI スコアー投与期開始時の UC-DAI スコア） 安全性：有害事象（投与期） 副次エンドポイント 有効性： （1） 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 （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 S 状結腸内視鏡スコアが 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

表 2.7.6.16-1　試験方法の概略（6/9）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>評価基準
（続き）</td><td>（5） UC-DAI を構成する各スコア*の変化量
（投与期終了時の各スコアー投与期開始時の各スコア）
*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

UC-DAI を構成する各スコア
<table>
<tr><td>排便回数スコア 1)</td><td>0：正常（被験者の健康な状態または寛解維持の状態）
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</td></tr>
<tr><td>血便スコア 1)</td><td>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</td></tr>
<tr><td>S 状結腸内視鏡スコア 2)</td><td>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）</td></tr>
<tr><td>PGA スコア 3)</td><td>0：正常
1：軽症
2：中等症
3：重症</td></tr>
</table>
1) 治験責任（分担）医師が、「くすりと健康日記」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、肛門から 15 cm 以内の直腸あるいは S 状結腸までの最も炎症像（活動性）の強い部位を評価対象とした。投与期 8 週時または中止時の評価部位は、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 8 週時または中止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した。前観察期終了時および投与期 8 週時または中止時の評価は可能な限り同一の評価者が判定することとした。

安全性：有害事象（前観察期、後観察期）および副作用（投与期、後観察期）</td></tr>
<tr><td>統計手法</td><td>有効性の解析
有効性の解析に用いる主要な解析対象は、非劣性については PPS、優越性については FAS とした。有効性の解析対象集団として、以下の集団を定めた。
（1） FAS
2 次登録例のうち、以下の条件をすべて満たす被験者を含む集団とした。
- 投与期に治験薬を 1 度でも服薬した被験者</td></tr>
</table>

表 2.7.6.16-1　試験方法の概略（7/9）

項目	内容
統計手法 （続き）	- 投与期開始後に 1 度でも有効性に関する評価がなされた被験者 (2) PPS FAS に含まれる被験者のうち、以下の条件をすべて満たす被験者を含む集団とした。 - 選択基準を満たし、除外基準に該当しない被験者 - 前観察期および投与期に「併用禁止薬および併用禁止療法」を受けていない被験者 - 投与期開始時から投与期終了時までの各錠剤の服薬率が共に 75%以上の被験者 有効性に関する以下の項目について解析を実施した。 (1) 主要エンドポイントの解析 有効性の主要エンドポイントとして UC-DAI スコアの変化量を用いた。なお、投与期終了時のスコアは投与期 8 週時または中止時のスコアを、投与期開始時のスコアは前観察期終了時のスコアを用いた。主要エンドポイントに関する主要な解析として、以下の解析を行った。 1) 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：本剤 2.4 g/日群およびメサラジン 2.25 g/日群を対象に、UC-DAI スコアの変化量に関して共分散分析を行い、投与群間の平均値の差の両側 95%信頼区間を求めた。共分散分析モデルは、群を主効果、投与期開始時の UC-DAI スコアを共変量とした。 非劣性の限界値は、UC-DAI の変化量の差として 1.0 とした。 2) 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：本剤 4.8 g/日群およびメサラジン 2.25 g/日群を対象に、UC-DAI スコアの変化量に関して共分散分析を行い、本剤 4.8 g/日群とメサラジン 2.25 g/日群を比較した。共分散分析モデルは、群を主効果、投与期開始時の UC-DAI スコアを共変量とした。 なお、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た場合に限り、メサラジン 2.25 g/日（1 日 3 回）に対する本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）の優越性を検証することとした。

表 2.7.6.16-1　試験方法の概略（8/9）

項目	内容
統計手法 （続き）	（2） 副次エンドポイントの解析 寛解、臨床的寛解、内視鏡的寛解、改善については、それぞれ寛解率、臨床的寛解率、内視鏡的寛解率、改善率を求め、本剤2.4 g/日群とメサラジン2.25 g/日群、本剤4.8 g/日群とメサラジン2.25 g/日群の差および差の両側95%信頼区間を算出した。UC-DAIを構成する各スコアの変化量については、主要エンドポイントと同様の解析を実施した。 その他、主要エンドポイントおよび副次エンドポイントをサポートする目的で、必要に応じた解析を実施することとした。 有効性評価指標の評価データが欠測し、データを代入する場合は、Last Observation Carried Forward（LOCF）法にて行うこととした。LOCF法による補完を行わない場合は「補完方法：OC（Observed Cases）」と表記した。 安全性の解析 安全性の解析に用いる主要な解析対象は投与期における安全性解析対象集団とした。安全性の解析対象集団として、以下の集団を定めた。 （1） 前観察期における安全性解析対象集団 以下の条件を同時に満たす被験者を含む集団とした。 - 1次登録で適格と判定された被験者 - 前観察期の安全性に関するデータのある被験者 （2） 投与期における安全性解析対象集団 以下の条件を同時に満たす被験者を含む集団とした。 - 投与期に治験薬を1度でも服薬した被験者 - 投与期の安全性に関するデータのある被験者 （3） 後観察期における安全性解析対象集団 以下の条件を同時に満たす被験者を含む集団とした。 - 「投与期における安全性解析対象集団」に含まれる被験者 - 後観察期の安全性に関するデータのある被験者 安全性に関する以下の項目について解析を実施した。なお、有害事象の集計はICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）（Ver.15.0）の基本語（Preferred Term：PT）を用いて行った。 （1） 主要エンドポイントの解析 投与期の有害事象は、投与群ごとに発現率を算出した。

表 2.7.6.16-1　試験方法の概略（9/9）

項目	内容
統計手法 （続き）	(2) 副次エンドポイントの解析 前観察期の有害事象は、発現率を算出した。投与期の副作用、後観察期の有害事象および副作用は、投与群ごとに発現率を算出した。 安全性評価指標の評価データが欠測した場合は、他の観察時点または測定時点のデータを代入しないこととした。

表 2.7.6.16-2　評価スケジュール

		前観察期（4～14 日間）		投与期（8 週間）			後観察期（1 週間）
		開始時	終了時	2 週時	4 週時	または中止時 8 週時	または中止時 1 週時
来院回数		1	2	3	4	5	6
同意取得	○						
1 次登録		○					
2 次登録			○				
選択・除外基準	←	―	→				
妊娠検査 [1)]		○					
赤血球沈降速度 [2)]		○					
被験者背景 [3)]		←	→				
治験薬の処方			○[5)]	○	○		
治験薬の回収				○	○	○	
治験薬の服薬状況				←	―	→	
併用治療	←	―	―	―	―	―	→
有効性評価 排便回数スコア		○[4)]	○	○	○	○	
有効性評価 血便スコア		○[4)]	○	○	○	○	
有効性評価 S 状結腸内視鏡スコア			○[6)]			○[7)]	
有効性評価 PGA スコア			○			○	
安全性評価 バイタルサイン		○	○	○	○	○	
安全性評価 体重		○			○	○	
安全性評価 一般臨床検査		○			○	○	
安全性評価 有害事象	←	―	―	―	―	―	→

1) 妊娠する可能性のある被験者に限り実施した。
2) 重症度を判定するため、潰瘍性大腸炎診断基準改訂案（平成 9 年度研究報告書）に従い実施した。
3) 生年月日、性別、身長、喫煙歴、合併症、潰瘍性大腸炎の病歴の詳細、潰瘍性大腸炎に対する前治療薬・療法を確認した。
4) 来院日の前 3 日間の状態について問診時に被験者より口頭にて確認した。
5) 治験薬の投与は 2 次登録日の翌日から開始した。
6) 2 次登録日の前 14 日以内のデータは利用可能とした。
7) 投与期 8 週時は来院の前 7 日以内、中止時は来院の後 7 日以内のデータは利用可能とした。

Source: 5.3.5.1.1 表 9.4-1

2.7.6.16.2　結果の要約

2.7.6.16.2.1　対象被験者

2.7.6.16.2.1.1　被験者の内訳

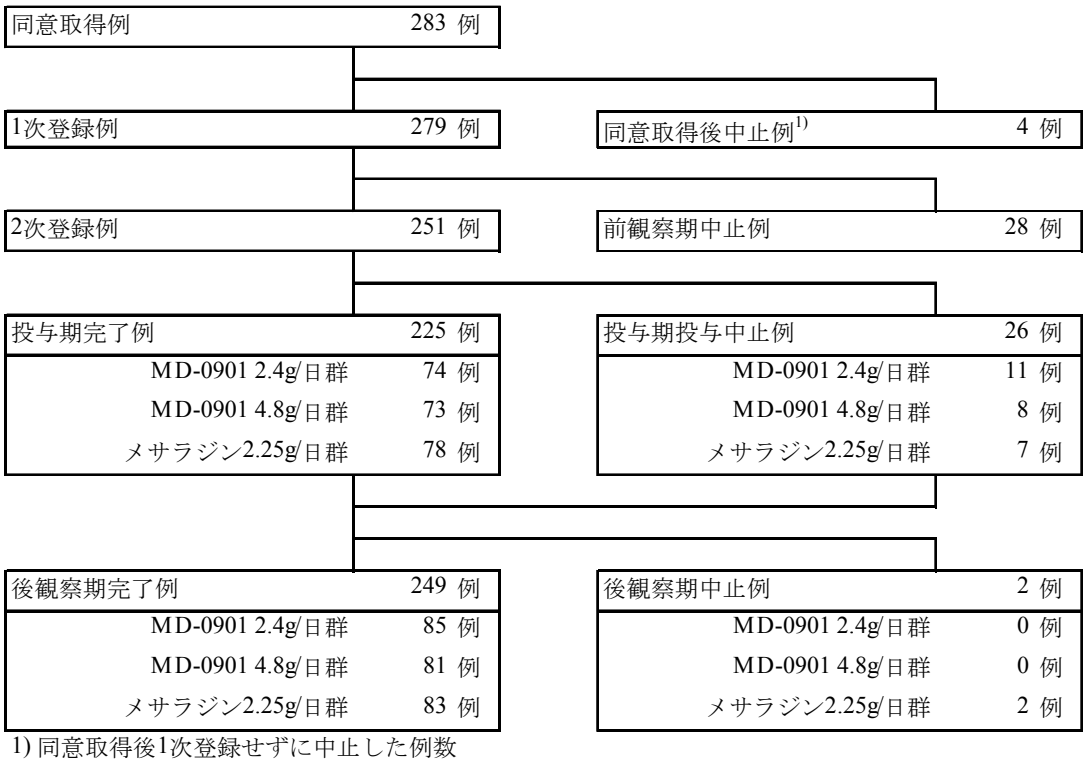
本治験に組み入れられた被験者の構成を図 2.7.6.16-1 に、投与期および後観察期における中止例の内訳を表 2.7.6.16-3 および表 2.7.6.16-4 に示した。

同意取得例は 283 例で、そのうち 1 次登録は 279 例、2 次登録例は 251 例で、2 次登録例全例に治験薬が投与された。

治験薬が投与された 251 例中、26 例が治験薬の投与を中止し、治験薬の投与を完了したのは 225 例であった。治験薬投与完了例または治験薬の投与中止例で後観察期間を完了したのは 249 例であった。後観察期に治験を中止したのは 2 例であった。

図 2.7.6.16-1　本治験に組み入れられた被験者の構成

解析対象集団：同意取得例



1) 同意取得後1次登録せずに中止した例数

Source: 5.3.5.1.1 図 10.1-1

前観察期中止例は 28 例で、最も多かった中止理由は「選択基準から逸脱または除外基準に抵触」であった。投与期中止例は 26 例で、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」であった。後観察期中止例は 2 例（メサラジン 2.25 g/日群）で、中止理由は「被験者都合により、治験継続困難」および「その他、治験責任（分担）医師の判断」であった。

表 2.7.6.16-3 中止例の内訳（投与期）

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

表 2.7.6.16-4 中止例の内訳（後観察期）

解析対象集団：投与期における安全性解析対象集団

	MD-0901 2.4g/日群	MD-0901 4.8g/日群	メサラジン 2.25g/日群
完了例	85	81	83
中止例[1)]	0	0	2
被験者都合により、治験継続困難	0	0	1
その他、治験責任(分担)医師の判断	0	0	1

1) 中止理由は複数選択可

Source: 5.3.5.1.1 表 10.1-3

2.7.6.16.2.1.2 治験実施計画書からの逸脱

治験全体で治験実施計画書からの重要な逸脱は 21 例に認められた。2 次登録例では、本剤 2.4 g/日群で 7 例、本剤 4.8 g/日群で 5 例、メサラジン 2.25 g/日群で 5 例に重要な逸脱があった。最も多かった重要な逸脱は「主要項目の検査・観察・評価項目を実施しなかった場合」で、2 次登録例では本剤 2.4 g/日群で 4 例、本剤 4.8 g/日群で 4 例、メサラジン 2.25 g/日群で 3 例に認められた。

2.7.6.16.2.1.3 解析したデータセット（解析対象集団）

2.7.6.16.2.1.3.1 有効性解析対象集団

有効性解析対象の構成を図 2.7.6.16-2 に示した。

2 次登録症例 251 例のうち、FAS は 251 例であり、PPS は 243 例であった。FAS 除外例は、いずれの投与群もなかった。

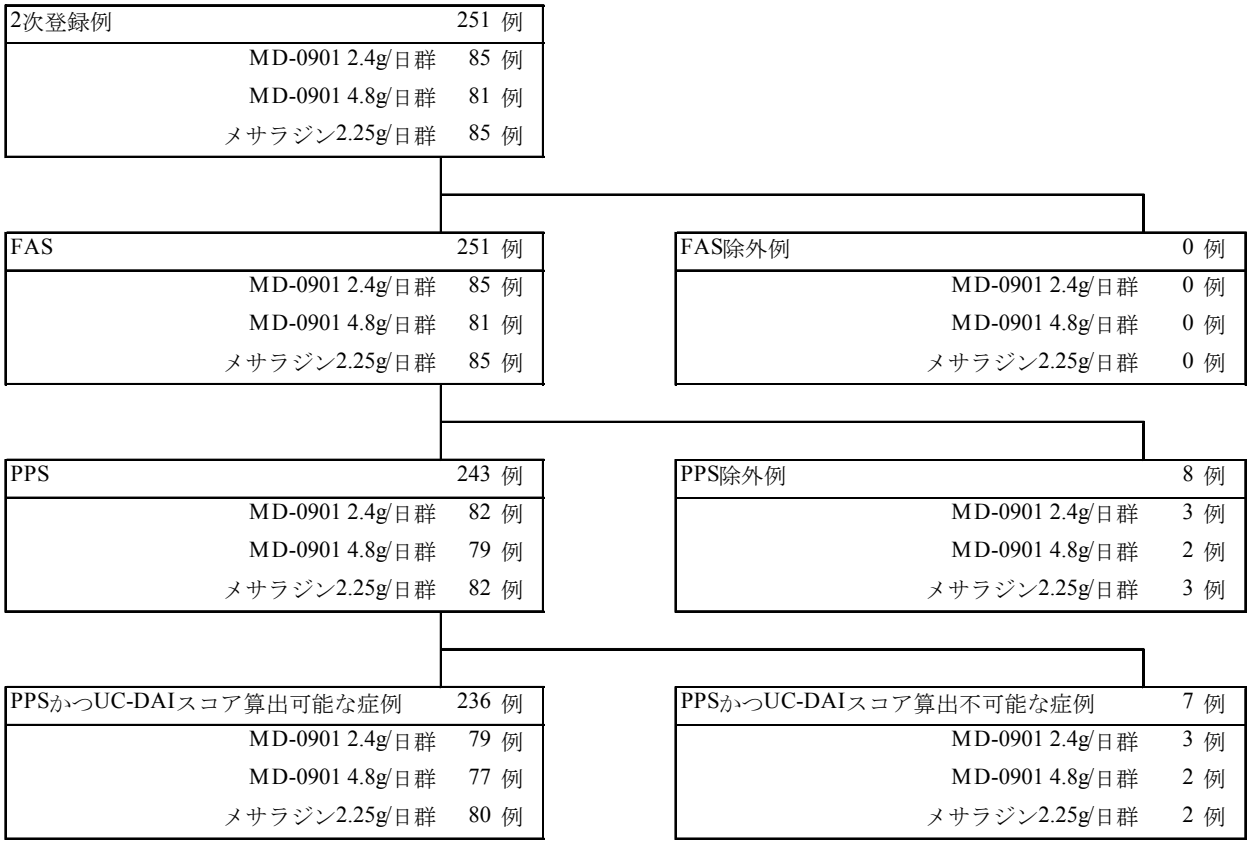
PPS 除外例は 8 例であり、その内訳（除外理由は複数選択可）は、「選択基準を満たさない、または除外基準に抵触した被験者」が 5 例（本剤 2.4 g/日群：2 例、メサラジン 2.25 g/日群：3 例）、「前観察期および投与期に『併用禁止薬および併用禁止療法』を受けた被験者」が 2

例（本剤 2.4 g/日群：1 例、本剤 4.8 g/日群：1 例）「投与期開始時から投与期終了時までの各錠剤の服薬率のいずれかが 75%未満だった被験者」が 2 例（本剤 4.8 g/日群：2 例）であった。

投与期終了時の UC-DAI スコアにおいて、UC-DAI を構成するいずれかの項目に欠測があった場合は補完せず、投与期終了時の UC-DAI スコアの変化量が算出されなかった症例は、解析対象症例から除外した。FAS のうち UC-DAI スコアの変化量が算出不能であった被験者は 13 例で、PPS のうち UC-DAI スコアの変化量が算出不能であった被験者は 7 例であった。内訳は、FAS の「投与期開始時の排便回数スコア、血便スコアおよび PGA スコアが欠測」の 3 例（本剤 2.4 g/日群：2 例、メサラジン 2.25 g/日群で 1 例）を除き、いずれも大腸内視鏡検査が未実施であったため UC-DAI スコアの変化量が算出不能となった被験者であった。

図 2.7.6.16-2　有効性解析対象の構成

解析対象集団：2次登録例



Source: 5.3.5.1.1 図 11.1-1

2.7.6.16.2.1.3.2　安全性解析対象集団

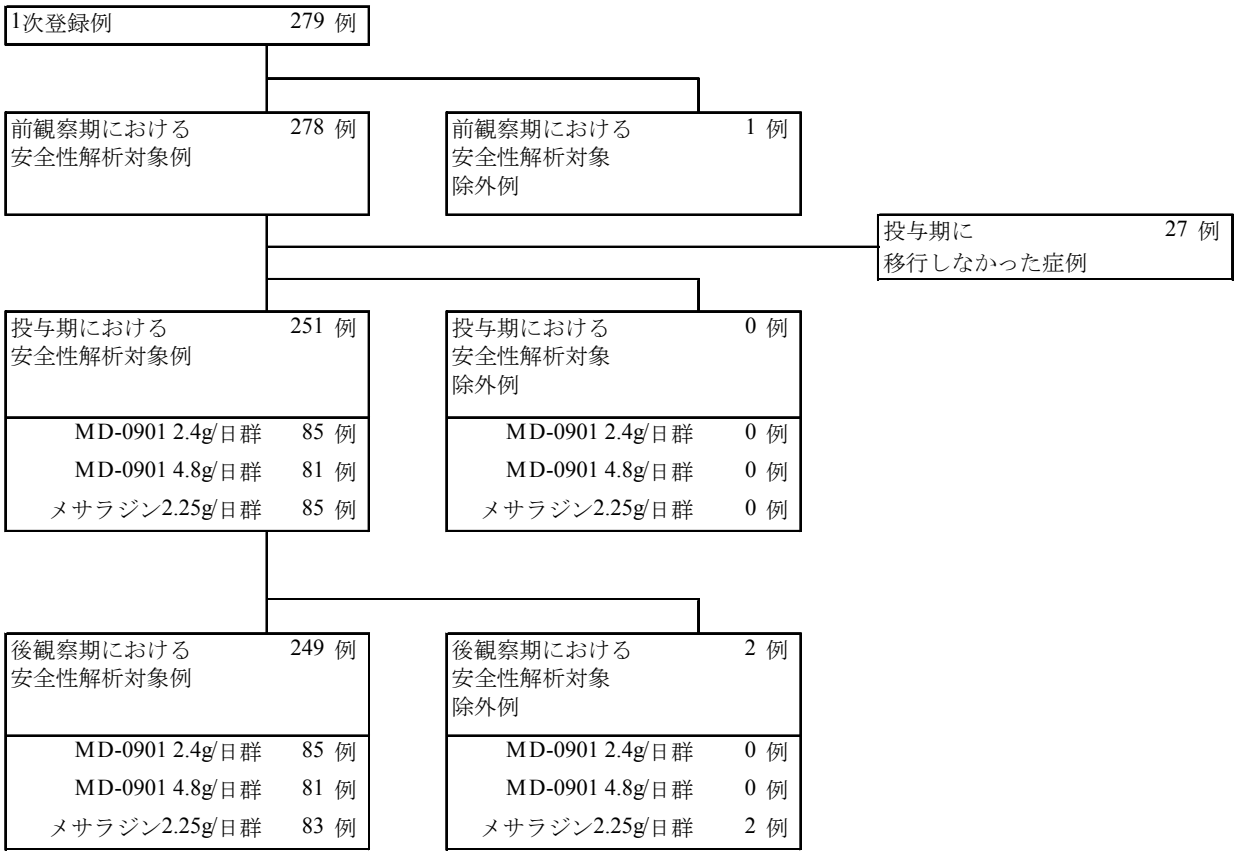
安全性解析対象の構成を図 2.7.6.16-3 に示した。

1 次登録された 279 例の被験者のうち、1 例が前観察期における安全性解析対象例から除外された。投与期に移行し治験薬を投与された被験者 251 例のうち、安全性の解析対象から除外された被験者はなく、治験薬を投与された 251 例全例を投与期における安全性解析集団の

対象とした。また、後観察期における安全性解析対象は249例であり、2例（メサラジン2.25 g/日群）が除外された。

図 2.7.6.16-3　安全性解析対象の構成

解析対象集団：1次登録例



Source: 5.3.5.1.1 図 12.1-1

2.7.6.16.2.1.4　人口統計学的および他の基準値の特性

FAS の人口統計学的特性を表 2.7.6.16-5 に、喫煙歴、合併症の有無および潰瘍性大腸炎の治療歴を表 2.7.6.16-6 に、有効性評価指標（UC-DAI スコア、血便スコア、排便回数スコア、S 状結腸内視鏡スコア、PGA スコア）のベースライン値を表 2.7.6.16-7 に示した。

人口統計学的および他の基準値の特性についての投与群間の差は、計量値については分散分析、計数値については χ^2 検定により確認した。

FAS において投与群間に統計学的に有意な差が認められた因子（有意水準両側 15%）は身長（p=0.143）、正常時の排便回数（p=0.074）、排便回数スコアのベースライン値（p=0.081）、および「4～5」、「6～8」、「9～10」の 3 カテゴリーに分けたときのベースラインの UC-DAI スコア（p=0.141）であった。ベースラインの UC-DAI スコアについては、計量値としての統計学的に有意な差は認められなかった（p=0.256）。

また、PPS において投与群間に統計学的に有意な差が認められた因子（有意水準両側 15%）は、性別（p=0.090）、身長（p=0.095）、正常時の排便回数（p=0.066）、排便回数スコアのベースライン値（p=0.034）、UC-DAI スコア（p=0.113）、「4～5」、「6～10」の 2 カテゴリーに分けたときのベースラインの UC-DAI スコア（p=0.130）、および「4～5」、「6～8」、「9～10」の 3 カテゴリーに分けたときのベースラインの UC-DAI スコア（p=0.071）であった（5.3.5.1.1 表 14.1.1.1.1、表 14.1.1.2.1 および表 14.1.1.3.1）。

表 2.7.6.16-5　人口統計学的特性（FAS）

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 2.7.6.16-6　喫煙歴、合併症および潰瘍性大腸炎の治療歴（FAS）（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 2.7.6.16-6　喫煙歴、合併症および潰瘍性大腸炎の治療歴（FAS）（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 2.7.6.16-6　喫煙歴、合併症および潰瘍性大腸炎の治療歴（FAS）（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 2.7.6.16-7　UC-DAI スコアのベースライン値（FAS）（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 2.7.6.16-7 UC-DAI スコアのベースライン値（FAS）（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

2.7.6.16.2.1.5　治験方法の遵守状況の測定

PPS および FAS における投与期終了時の治験薬の服薬率をそれぞれ表 2.7.6.16-8 および表 2.7.6.16-9 に示した。

服薬率（平均値 ± 標準偏差）は、PPS では本剤 2.4 g/日群で 98.7 ± 2.5%、本剤 4.8 g/日群で 98.8 ± 1.8%、メサラジン 2.25 g/日群で 98.0 ± 3.5%、FAS では本剤 2.4 g/日群で 98.7 ± 2.4%、本剤 4.8 g/日群で 98.1 ± 4.9%、メサラジン 2.25 g/日群で 98.1 ± 3.5%であった。

表 2.7.6.16-8　治験薬の服薬率（PPS）

解析対象集団：PPS

投与群	治験薬の種類	治験薬の服薬率(%)[1]					
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
MD-0901 2.4g/日群	MD-0901錠	82	99.18	1.681	90.0	100.00	100.0
	メサラジン錠	82	98.14	3.557	82.1	99.40	100.0
	両剤[2]	82	98.66	2.455	86.1	99.70	100.0
MD-0901 4.8g/日群	MD-0901錠	79	99.31	1.526	93.0	100.00	100.0
	メサラジン錠	79	98.35	2.675	88.5	99.40	100.0
	両剤[2]	79	98.83	1.822	90.9	99.70	100.0
メサラジン2.25g/日群	MD-0901錠	82	98.67	3.380	80.4	100.00	100.0
	メサラジン錠	82	97.39	4.215	79.8	99.10	100.0
	両剤[2]	82	98.03	3.540	80.9	99.40	100.0

1) 治験薬の服薬率(%)=投与期開始時から投与期の最終来院日までに実際に服薬した治験薬の錠数/投与期開始時から投与期の最終来院日までに服薬すべき治験薬の錠数×100

2) 治験薬の服薬率(両剤)(%)=(MD-0901錠の服薬率＋メサラジン錠の服薬率)/2

Source: 5.3.5.1.1 表 11.3-1

表 2.7.6.16-9　治験薬の服薬率（FAS）

解析対象集団：FAS

投与群	治験薬の種類	治験薬の服薬率(%)[1]					
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
MD-0901 2.4g/日群	MD-0901錠	85	99.21	1.658	90.0	100.00	100.0
	メサラジン錠	85	98.18	3.505	82.1	99.40	100.0
	両剤[2]	85	98.70	2.419	86.1	99.70	100.0
MD-0901 4.8g/日群	MD-0901錠	81	98.53	5.227	63.6	100.00	100.0
	メサラジン錠	81	97.72	4.873	67.7	99.40	100.0
	両剤[2]	81	98.12	4.891	65.7	99.70	100.0
メサラジン2.25g/日群	MD-0901錠	85	98.68	3.334	80.4	100.00	100.0
	メサラジン錠	85	97.43	4.153	79.8	98.90	100.0
	両剤[2]	85	98.05	3.491	80.9	99.40	100.0

1) 治験薬の服薬率(%)=投与期開始時から投与期の最終来院日までに実際に服薬した治験薬の錠数
/投与期開始時から投与期の最終来院日までに服薬すべき治験薬の錠数×100

2) 治験薬の服薬率(両剤)(%)=(MD-0901錠の服薬率＋メサラジン錠の服薬率)/2

Source: 5.3.5.1.1 表 11.3-2

2.7.6.16.2.2　有効性

2.7.6.16.2.2.1　主要評価項目：UC-DAI スコアの変化量

2.7.6.16.2.2.1.1　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

PPS 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の結果を表 2.7.6.16-10 に示した。

PPS 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/日群で-1.9 ± 2.54、本剤 4.8 g/日群で-3.3 ± 2.46、メサラジン 2.25 g/日群で-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（調整済）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 2.7.6.16-10　UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時）の共分散分析（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		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

2.7.6.16.2.2.1.2　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

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の結果を表 2.7.6.16-11 に示した。

主要な解析で、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は、FAS における投与期終了時の UC-DAI スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、本剤 2.4 g/日群で-1.9 ± 2.53、本剤 4.8 g/日群で-3.3 ± 2.46、メサラジン 2.25 g/日群で-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（調整済）は-1.2（両側 95%信頼区間：-2.0～-0.5）であった（p=0.002）。

表 2.7.6.16-11　UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時）の共分散分析（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		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

2.7.6.16.2.2.1.3　UC-DAI スコアの推移

PPS における投与期開始時、8 週時および投与期終了時の UC-DAI スコアの要約統計量を表 2.7.6.16-12 に、推移グラフを図 2.7.6.16-4 に示した。また、FAS における投与期開始時、8 週時および投与期終了時の UC-DAI スコアの要約統計量を表 2.7.6.16-13 に、推移グラフを図 2.7.6.16-5 に示した。

PPS における UC-DAI スコア（平均値 ± 標準偏差）は、投与期開始時が本剤 2.4 g/日群で 6.4 ± 1.86、本剤 4.8 g/日群で 6.2 ± 1.62、メサラジン 2.25 g/日群で 6.7 ± 1.64（以下同順）、8週時がそれぞれ 4.0 ± 2.63, 2.6 ± 2.00, 4.1 ± 2.46、投与期終了時がそれぞれ 4.5 ± 2.81, 2.9 ± 2.36, 4.4 ± 2.68 であった。

表 2.7.6.16-12　UC-DAI スコアの要約統計量（PPS）

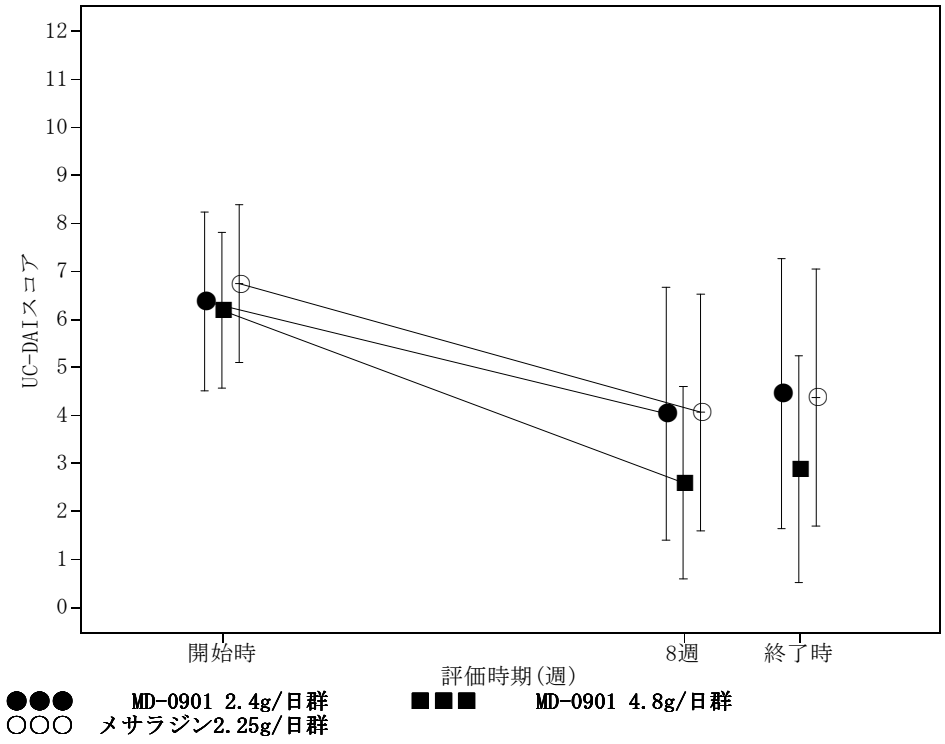
解析対象集団：PPS
補完方法：OC

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	82	6.4	1.86	4	6.0	10	6.0	6.8
	MD-0901 4.8g/日群	79	6.2	1.62	4	6.0	10	5.8	6.6
	メサラジン2.25g/日群	82	6.7	1.64	4	7.0	10	6.4	7.1
8週	MD-0901 2.4g/日群	71	4.0	2.63	0	4.0	10	3.4	4.7
	MD-0901 4.8g/日群	73	2.6	2.00	0	2.0	9	2.1	3.1
	メサラジン2.25g/日群	75	4.1	2.46	0	4.0	9	3.5	4.6
終了時	MD-0901 2.4g/日群	79	4.5	2.81	0	4.0	10	3.8	5.1
	MD-0901 4.8g/日群	77	2.9	2.36	0	3.0	11	2.3	3.4
	メサラジン2.25g/日群	80	4.4	2.68	0	4.0	10	3.8	5.0

Source: 5.3.5.1.1 表 11.4-3

図 2.7.6.16-4　UC-DAI スコアの推移（PPS）

解析対象集団：PPS
補完方法：OC



(平均値±標準偏差)

Source: 5.3.5.1.1 図 11.4-3

FAS における UC-DAI スコア（平均値 ± 標準偏差）は、投与期開始時が本剤 2.4 g/日群で 6.4 ± 1.85、本剤 4.8 g/日群で 6.2 ± 1.64、メサラジン 2.25 g/日群で 6.7 ± 1.68 で（以下同順）、8 週時がそれぞれ 4.0 ± 2.64, 2.6 ± 2.00, 4.0 ± 2.48、投与期終了時がそれぞれ 4.4 ± 2.81, 2.9 ± 2.36, 4.3 ± 2.69 であった。

表 2.7.6.16-13　UC-DAI スコアの要約統計量（FAS）

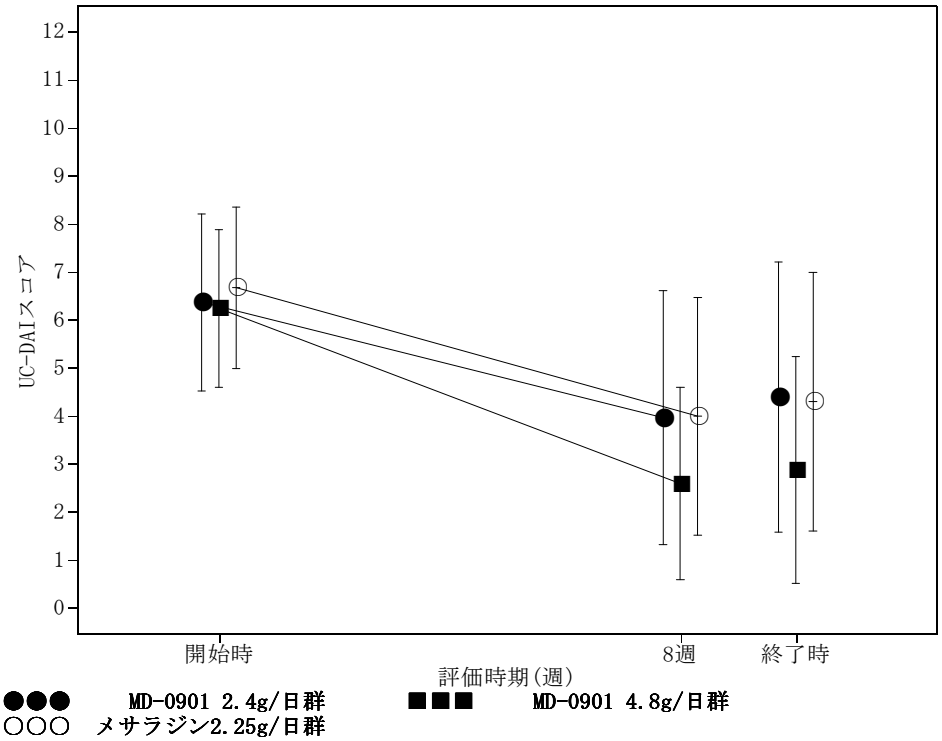
解析対象集団：FAS
補完方法：OC

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	83	6.4	1.85	4	6.0	10	6.0	6.8
	MD-0901 4.8g/日群	81	6.2	1.64	4	6.0	10	5.9	6.6
	メサラジン2.25g/日群	84	6.7	1.68	3	7.0	10	6.3	7.0
8週	MD-0901 2.4g/日群	73	4.0	2.64	0	3.0	10	3.4	4.6
	MD-0901 4.8g/日群	73	2.6	2.00	0	2.0	9	2.1	3.1
	メサラジン2.25g/日群	77	4.0	2.48	0	4.0	9	3.4	4.6
終了時	MD-0901 2.4g/日群	82	4.4	2.81	0	4.0	10	3.8	5.0
	MD-0901 4.8g/日群	77	2.9	2.36	0	3.0	11	2.3	3.4
	メサラジン2.25g/日群	82	4.3	2.69	0	4.0	10	3.7	4.9

Source: 5.3.5.1.1 表 11.4-4

図 2.7.6.16-5 UC-DAI スコアの推移（FAS）

解析対象集団：FAS
補完方法：OC



(平均値±標準偏差)

Source: 5.3.5.1.1 図 11.4-4

2.7.6.16.2.2.2 副次評価項目：寛解

FASにおける投与期終了時の寛解率およびメサラジン2.25 g/日群との差を表 2.7.6.16-14に示した。

寛解の評価欠測値において、成績を補完する場合は「非寛解」として補完した。

FAS における寛解率（寛解となった被験者の割合）は、本剤 2.4 g/日群で 31.8%（27/85例）、本剤 4.8 g/日群で 45.7%（37/81 例）、メサラジン 2.25 g/日群で 28.2%（24/85 例）であった。

本剤 2.4 g/日群のメサラジン 2.25 g/日群に対する寛解率の差は 3.5%（両側 95%信頼区間：-10.2～17.3%）であった。本剤 4.8 g/日群のメサラジン 2.25 g/日群に対する寛解率の差は 17.4%（両側 95%信頼区間：3.0～31.9%）であった。PPS においても FAS と同様の結果が得られた。

表 2.7.6.16-14 寛解（投与期終了時）の比較（FAS）

解析対象集団：FAS
補完方法：補完あり

投与群	例数	寛解[1)]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
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			

1) 終了時にUC-DAIスコアが2以下、かつ血便スコアが0

Source: 5.3.5.1.1 表 11.4-5

2.7.6.16.2.2.3 副次評価項目：臨床的寛解

FAS における投与期終了時の臨床的寛解率およびメサラジン 2.25 g/日群との差を表 2.7.6.16-15 に示した。

臨床的寛解の評価欠測値において、成績を補完する場合は LOCF 法を用いたが、それでも欠測の場合は「非臨床的寛解」として補完した。

FAS における臨床的寛解率（臨床的寛解となった被験者の割合）は、本剤 2.4 g/日群で 31.8%（27/85 例）、本剤 4.8 g/日群で 38.3%（31/81 例）、メサラジン 2.25 g/日群で 20.0%（17/85 例）であった。

FAS における本剤 2.4 g/日群のメサラジン 2.25 g/日群に対する臨床的寛解率の差は 11.8%（両側 95%信頼区間：-1.3～24.8%）であった。本剤 4.8 g/日群のメサラジン 2.25 g/日群に対する臨床的寛解率の差は 18.3%（両側 95%信頼区間：4.7～31.8%）であった。PPS においても FAS と同様の結果が得られた。

表 2.7.6.16-15 臨床的寛解（投与期終了時）の比較（FAS）

解析対象集団：FAS
補完方法：LOCF・補完あり

投与群	例数	臨床的寛解[1)]例数	臨床的寛解率(%)	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
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			

1) 血便スコアが0、かつ排便回数スコアが0

Source: 5.3.5.1.1 表 11.4-6

2.7.6.16.2.2.4 副次評価項目：内視鏡的寛解

FAS における投与期終了時の内視鏡的寛解率およびメサラジン 2.25 g/日群との差を表 2.7.6.16-16 に示した。

内視鏡的寛解の評価欠測値において、成績を補完する場合は「非内視鏡的寛解」として補完した。

FAS における内視鏡的寛解率（内視鏡的寛解となった被験者の割合）は、本剤 2.4 g/日群で 10.6%（9/85 例）、本剤 4.8 g/日群で 19.8%（16/81 例）、メサラジン 2.25 g/日群で 14.1%（12/85例）であった。

FAS における本剤 2.4 g/日群のメサラジン 2.25 g/日群に対する内視鏡的寛解率の差は-3.5%（両側 95%信頼区間：-13.4～6.3%）、本剤 4.8 g/日群のメサラジン 2.25 g/日群に対する内視鏡的寛解率の差は 5.6%（両側 95%信頼区間：-5.8～17.0%）であった。PPS においても FAS と同様の結果が得られた。

表 2.7.6.16-16 内視鏡的寛解（投与期終了時）の比較（FAS）

解析対象集団：FAS
補完方法：補完あり

投与群	例数	内視鏡的寛解[1)] 例数	内視鏡的寛解率 (%)	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
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			

1) 終了時にS状結腸内視鏡スコアが0

Source: 5.3.5.1.1 表 11.4-7

2.7.6.16.2.2.5 副次評価項目：改善

FAS における改善率およびメサラジン 2.25 g/日群との差を表 2.7.6.16-17 に示した。

改善の評価欠測値において、成績を補完する場合は「非改善」として補完した。

FAS における改善率（改善が認められた被験者の割合）は、本剤 2.4 g/日群で 54.1%（46/85例）、本剤 4.8 g/日群で 77.8%（63/81 例）、メサラジン 2.25 g/日群で 57.6%（49/85 例）であった。

FAS における本剤 2.4 g/日群のメサラジン 2.25 g/日群に対する改善率の差は-3.5%（両側 95%信頼区間：-18.4～11.4%）であった。本剤 4.8 g/日群のメサラジン 2.25 g/日群に対する改善率の差は 20.1%（両側 95%信頼区間：6.3～34.0%）であった。PPS においても FAS と同様の結果が得られた。

表 2.7.6.16-17 改善（投与期終了時）の比較（FAS）

解析対象集団：FAS
補完方法：補完あり

投与群	例数	改善[1)] 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
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			

1) 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 11.4-8

2.7.6.16.2.2.6 副次評価項目：UC-DAI を構成する各スコアの変化量

2.7.6.16.2.2.6.1 血便スコア

FAS における投与期終了時の欠測値の補完を行わなかった場合の血便スコアの変化量の要約統計量および共分散分析の結果を表 2.7.6.16-18 に示した。また、血便スコアの要約統計量を付録（表 2.7.6.16-40）に示した。

FAS における投与期終了時の血便スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、本剤 2.4 g/日群で-0.8 ± 0.90、本剤 4.8 g/日群で-1.1 ± 0.80、メサラジン 2.25 g/日群で-0.8 ± 0.95 であった。本剤 2.4 g/日群とメサラジン 2.25 g/日群の血便スコアの変化量の平均値の差（調整済）は 0.0（両側 95%信頼区間：-0.3～0.3）であった。本剤 4.8 g/日群とメサラジン 2.25 g/日群の血便スコアの変化量の平均値の差（調整済）は-0.4（両側 95%信頼区間：-0.6～-0.1）であった。

表 2.7.6.16-18 血便スコアの変化量（投与期終了時）の共分散分析（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		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	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				

血便スコアの変化量=終了時の血便スコア-開始時の血便スコア

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：血便スコアの変化量 = β_0(切片) + β_1(開始時の血便スコア) + 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：血便スコアの変化量 = β_0(切片) + β_1(開始時の血便スコア) + β_2(投与群) + 誤差 {正規分布}

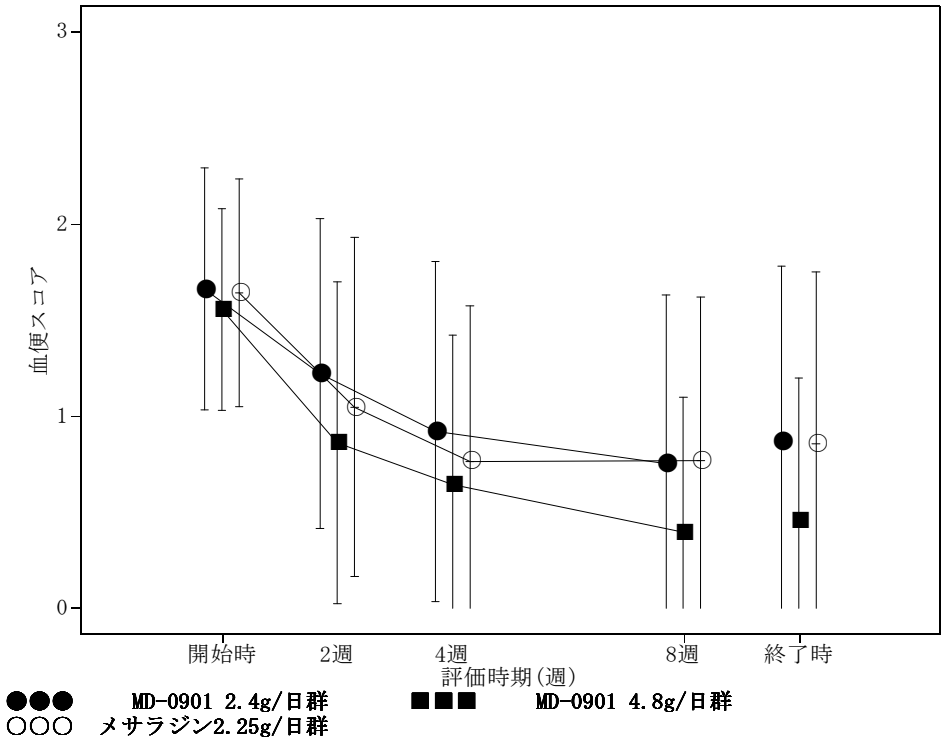
Source: 5.3.5.1.1 表 11.4-9

FAS における評価時期（2 週時、4 週時、8 週時および終了時）ごとの欠測値の補完を行わなかった場合の血便スコアの推移グラフを図 2.7.6.16-6 に示した。また、血便スコアの変化量の要約統計量および共分散分析の結果を付録（表 2.7.6.16-41）に示した。

いずれの投与群においても 2 週時から血便スコアの改善がみられた。8 週時の血便スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、本剤 2.4 g/日群で-0.9 ± 0.83、本剤 4.8 g/日群で-1.2 ± 0.79、メサラジン 2.25 g/日群で-0.8 ± 0.95 で、本剤 4.8 g/日群で最も大きく減少した。

図 2.7.6.16-6 血便スコアの推移（FAS）

解析対象集団：FAS
補完方法：OC



(平均値±標準偏差)

Source: 5.3.5.1.1 図 11.4-5

2.7.6.16.2.2.6.2 排便回数スコア

FAS における投与期終了時の補完を行わなかった場合の排便回数スコアの変化量の要約統計量および共分散分析の結果を表 2.7.6.16-19 に示した。また、排便回数スコアの要約統計量を付録（表 2.7.6.16-42）に示した。

FAS における投与期終了時の排便回数スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、本剤 2.4 g/日群で-0.3 ± 1.04、本剤 4.8 g/日群で-0.5 ± 0.99、メサラジン 2.25 g/日群で-0.5 ± 0.99 であった。本剤 2.4 g/日群とメサラジン 2.25 g/日群の排便回数スコアの変化量の平均値の差（調整済）は 0.1（両側 95%信頼区間：-0.2～0.3）であった。本剤 4.8 g/日群とメサラジン 2.25 g/日群の排便回数スコアの変化量の平均値の差（調整済）は-0.2（両側 95%信頼区間：-0.5～0.0）であった。

表 2.7.6.16-19 排便回数スコアの変化量（投与期終了時）の共分散分析（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		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	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				

排便回数スコアの変化量=終了時の排便回数スコア-開始時の排便回数スコア
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：排便回数スコアの変化量 = β_0(切片) + β_1(開始時の排便回数スコア) + 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：排便回数スコアの変化量 = β_0(切片) + β_1(開始時の排便回数スコア) + β_2(投与群) + 誤差{正規分布}

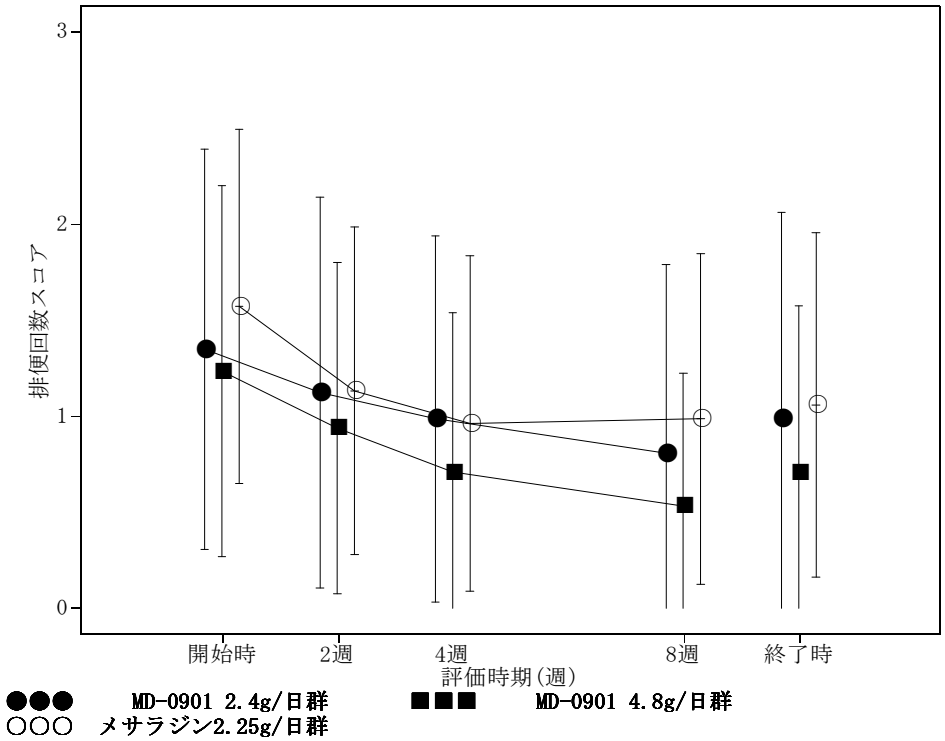
Source: 5.3.5.1.1 表 11.4-11

FAS における評価時期（2 週時、4 週時、8 週時および終了時）ごとの欠測値の補完を行わなかった場合の排便回数スコアの推移グラフを図 2.7.6.16-7 に示した。また、排便回数スコアの変化量の要約統計量および共分散分析の結果を付録（表 2.7.6.16-43）に示した。

いずれの投与群においても 2 週時から排便回数スコアの改善がみられた。8 週時の排便回数スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、本剤 2.4 g/日群で-0.5 ± 1.00、本剤 4.8 g/日群で-0.6 ± 0.97、メサラジン 2.25 g/日群で-0.5 ± 1.01 で、本剤 4.8 g/日群で最も大きく減少した。

図 2.7.6.16-7　排便回数スコアの推移（FAS）

解析対象集団：FAS
補完方法：OC



(平均値±標準偏差)

Source: 5.3.5.1.1 図 11.4-6

2.7.6.16.2.2.6.3　S 状結腸内視鏡スコア

FAS における投与期終了時の S 状結腸内視鏡スコアの変化量の要約統計量および共分散分析の結果を表 2.7.6.16-20 に、S 状結腸内視鏡スコアの推移グラフを図 2.7.6.16-8 に示した。

FAS における投与期終了時の 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/日群で-0.4 ± 0.72、本剤 4.8 g/日群で-0.8 ± 0.83、メサラジン 2.25 g/日群で-0.5 ± 0.82 であった。本剤 2.4 g/日群とメサラジン 2.25 g/日群の S 状結腸内視鏡スコアの変化量の平均値の差（調整済）は 0.1（両側 95%信頼区間：-0.1～0.3）であった。本剤 4.8 g/日群とメサラジン 2.25 g/日群の S 状結腸内視鏡スコアの変化量の平均値の差（調整済）は-0.2（両側 95%信頼区間：-0.5～0.0）であった。

表 2.7.6.16-20 S 状結腸内視鏡スコアの変化量（投与期終了時）の共分散分析（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		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	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				

S状結腸内視鏡スコアの変化量=終了時のS状結腸内視鏡スコア-開始時のS状結腸内視鏡スコア
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：S状結腸内視鏡スコアの変化量 = β_0(切片) + β_1(開始時のS状結腸内視鏡スコア) + β_2(投与群) + 誤差{正規分布}

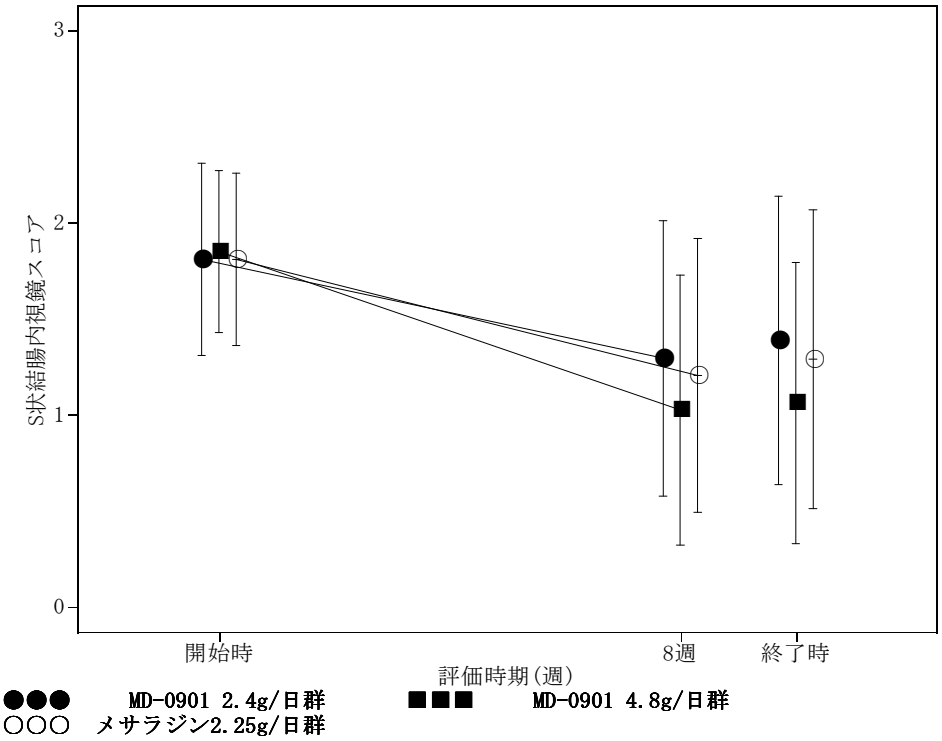
2) MD-0901 4.8g/日群、メサラジン2.25g/日群のみを解析対象とした共分散分析

共分散分析における統計モデル：S状結腸内視鏡スコアの変化量 = β_0(切片) + β_1(開始時のS状結腸内視鏡スコア) + β_2(投与群) + 誤差{正規分布}

Source: 5.3.5.1.1 表 11.4-13

図 2.7.6.16-8　S 状結腸内視鏡スコアの推移（FAS）

解析対象集団：FAS
補完方法：OC



(平均値±標準偏差)

Source: 5.3.5.1.1 図 14.2.4.3.1.2

FAS における S 状結腸内視鏡スコアの変化分類による集計を表 2.7.6.16-21 に示した。

FAS における投与期終了時の S 状結腸内視鏡スコアの変化分類は、「改善」が本剤 2.4 g/日群で 42.4%（36/85 例）、本剤 4.8 g/日群で 63.0%（51/81 例）、メサラジン 2.25 g/日群で 47.1%（40/85例）（以下同順）、「不変」がそれぞれ 47.1%（40/85 例）、25.9%（21/81 例）、41.2%（35/85例）、「悪化」がそれぞれ 7.1%（6/85 例）、6.2%（5/81 例）、8.2%（7/85 例）、「不明」がそれぞれ 3.5%（3/85 例）、4.9%（4/81 例）、3.5%（3/85 例）であった。

表 2.7.6.16-21　S 状結腸内視鏡スコア変化分類の集計（FAS）

解析対象集団：FAS
補完方法：OC

評価時期	S状結腸内視鏡スコア変化分類	MD-0901 2.4g/日群 (85例) 例数(%)	MD-0901 4.8g/日群 (81例) 例数(%)	メサラジン2.25g/日群 (85例) 例数(%)
8週	改善	35 (41.2)	50 (61.7)	40 (47.1)
	不変	36 (42.4)	20 (24.7)	33 (38.8)
	悪化	3 (3.5)	4 (4.9)	4 (4.7)
	不明	11 (12.9)	7 (8.6)	8 (9.4)
	メサラジン2.25g/日群との比較[1)]	p=0.643	p=0.071	
終了時	改善	36 (42.4)	51 (63.0)	40 (47.1)
	不変	40 (47.1)	21 (25.9)	35 (41.2)
	悪化	6 (7.1)	5 (6.2)	7 (8.2)
	不明	3 (3.5)	4 (4.9)	3 (3.5)
	メサラジン2.25g/日群との比較[1)]	p=0.636	p=0.035	

1) 相関統計量に基づくCochran-Mantel-Haenszel検定(rankスコア)
改善、不変、悪化のみを対象とし、不明は除いた

Source: 5.3.5.1.1 表 11.4-14

2.7.6.16.2.2.6.4　PGA スコア

FAS における投与期終了時の PGA スコアの変化量の要約統計量および共分散分析の結果を表 2.7.6.16-22 に、PGA スコアの推移グラフを図 2.7.6.16-9 に示した。また、FAS における PGA スコアの変化分類による集計を付録（表 2.7.6.16-44）に示した。

FAS における投与期終了時の PGA スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、本剤 2.4 g/日群で-0.3 ± 0.67、本剤 4.8 g/日群で-0.9 ± 0.71、メサラジン 2.25 g/日群で-0.5 ± 0.74 であった。本剤 2.4 g/日群とメサラジン 2.25 g/日群の PGA スコアの変化量の平均値の差（調整済）は 0.2（両側 95%信頼区間 : -0.1～0.4）であった。本剤 4.8 g/日群とメサラジン 2.25 g/日群の PGA スコアの変化量の平均値の差（調整済）は-0.4（両側 95%信頼区間：-0.6～-0.2）であった。

表 2.7.6.16-22 PGA スコアの変化量（投与期終了時）の共分散分析（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		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	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				

PGAスコアの変化量=終了時のPGAスコア-開始時のPGA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：PGAスコアの変化量 = β_0(切片) + β_1(開始時のPGAスコア) + β_2(投与群) + 誤差 {正規分布}

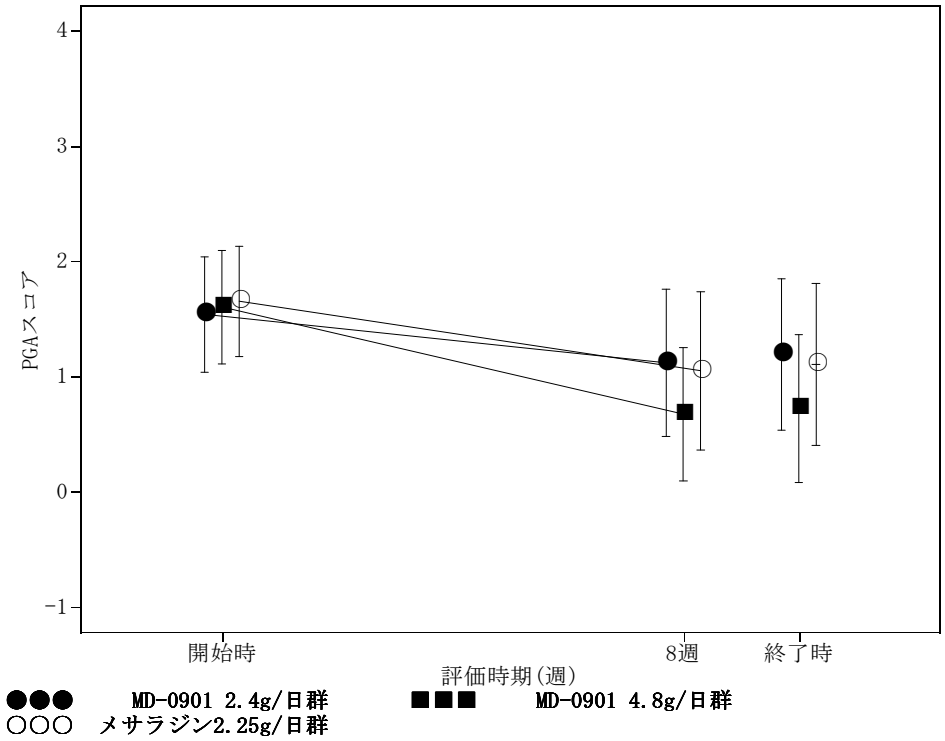
2) MD-0901 4.8g/日群、メサラジン2.25g/日群のみを解析対象とした共分散分析

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

Source: 5.3.5.1.1 表 11.4-15

図 2.7.6.16-9 PGA スコアの推移（FAS）

解析対象集団：FAS
補完方法：OC



(平均値±標準偏差)

Source: 5.3.5.1.1 図 14.2.5.3.1.2

2.7.6.16.2.2.7 投与 8 週時における UC-DAI スコア変化量

PPS および FAS における 8 週時の UC-DAI スコアの変化量の要約統計量および共分散分析の結果をそれぞれ表 2.7.6.16-23 および表 2.7.6.16-24 に示した。

PPS における 8 週時の UC-DAI スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、本剤 2.4 g/日群で-2.3 ± 2.32、本剤 4.8 g/日群で-3.5 ± 2.29、メサラジン 2.25 g/日群で-2.6 ± 2.71 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 UC-DAI スコアの変化量の平均値の差（調整済）は 0.2（両側 95%信頼区間：-0.6～0.9）、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-1.3（両側 95%信頼区間：-2.1～-0.6）であった（p<0.001）。

表 2.7.6.16-23 UC-DAI スコアの変化量（8 週時）の共分散分析（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		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	71	-2.3	2.32	-9	-2.0	3	-2.8	-1.7	0.2	-0.6	0.9		1)
MD-0901 4.8g/日群	73	-3.5	2.29	-10	-4.0	2	-4.1	-3.0	-1.3	-2.1	-0.6	p<0.001	2)
メサラジン 2.25g/日群	75	-2.6	2.71	-8	-2.0	3	-3.2	-2.0					

UC-DAIスコアの変化量=8週の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 11.4-16

FAS における 8 週時の UC-DAI スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、本剤 2.4 g/日群で-2.3 ± 2.32、本剤 4.8 g/日群で-3.5 ± 2.29、メサラジン 2.25 g/日群で-2.6 ± 2.69 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 UC-DAI スコアの変化量の平均値の差（調整済）は 0.2（両側 95%信頼区間：-0.6～1.0）、本剤 4.8 g/日群とメサラジン 2.25 g/日群の UC-DAI スコアの変化量の平均値の差（調整済）は-1.3（両側 95%信頼区間：-2.0～-0.5）であった（p<0.001）。

表 2.7.6.16-24　UC-DAI スコアの変化量（8 週時）の共分散分析（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		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	71	-2.3	2.32	-9	-2.0	3	-2.8	-1.7	0.2	-0.6	1.0		1)
MD-0901 4.8g/日群	73	-3.5	2.29	-10	-4.0	2	-4.1	-3.0	-1.3	-2.0	-0.5	p<0.001	2)
メサラジン 2.25g/日群	76	-2.6	2.69	-8	-2.0	3	-3.2	-2.0					

UC-DAIスコアの変化量=8週の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 11.4-17

2.7.6.16.2.2.8　部分集団の検討

UC-DAI スコアの変化量について、人口統計学的特性、その他の因子、UC-DAI スコアのベースラインおよび併用薬（投与期）の有無別に検討した。

2.7.6.16.2.2.8.1　人口統計学的特性による部分集団の検討

人口統計学的特性の部分集団ごとに、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の結果を表 2.7.6.16-25 に示した。

人口統計学的特性（性、年齢、体重）の部分集団別の投与期終了時の UC-DAI スコアの変化量は、全集団の成績と異なる傾向は認められなかった。

性別（男性／女性）の UC-DAI スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、「男性」で本剤 2.4 g/日群-2.1 ± 2.46、本剤 4.8 g/日群-3.6 ± 2.15、メサラジン 2.25 g/日群-2.4 ± 2.88、「女性」で本剤 2.4 g/日群-1.6 ± 2.66、本剤 4.8 g/日群-3.0 ± 2.79、メサラジン 2.25 g/日群-2.3 ± 2.71 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、「男性」では本剤 2.4 g/日群で 0.2（-0.9~ 1.4）、本剤 4.8 g/日群で-1.5（-2.5 ~ -0.4）、「女性」では本剤 2.4 g/日群で 0.5（-0.8 ~ 1.7）、本剤 4.8 g/日群で-1.0（-2.2 ~ 0.2）であった。

年齢別の UC-DAI スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、「65 歳未満」で本剤 2.4 g/日群-1.9 ± 2.53、本剤 4.8 g/日群-3.4 ± 2.44、メサラジン 2.25 g/日群-2.4 ± 2.79、「65 歳以上」で本剤 2.4 g/日群-1.7 ± 3.21、本剤 4.8 g/日群-2.0 ± 2.94、メサラジン 2.25 g/日群-2.0 ± 2.65 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、「65 歳未満」では

本剤 2.4 g/日群で 0.3（-0.5~ 1.2)、本剤 4.8 g/日群で-1.3（-2.1 ~ -0.5)、「65 歳以上」では本剤 2.4 g/日群で 0.2（-8.5 ~ 8.8)、本剤 4.8 g/日群で 0.0（-6.7 ~ 6.8）であった。

表 2.7.6.16-25　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（FAS）（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 2.7.6.16-25 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（FAS）（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 2.7.6.16-25　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（FAS）（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 2.7.6.16-25　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（FAS）（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

2.7.6.16.2.2.8.2　その他の因子による部分集団の検討

その他の因子（喫煙歴、合併症の有無、潰瘍性大腸炎の治療歴の詳細、潰瘍性大腸炎に対する前治療薬・療法、潰瘍性大腸炎に対する併用薬・療法）による部分集団および併用薬の有無（投与期）別の部分集団ごとに、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の結果を表 2.7.6.16-26 および表 2.7.6.16-27 に示した。

その他の因子の部分集団および併用薬の有無（投与期）別の部分集団の投与期終了時の UC-DAI スコアの変化量は、全集団の成績と異なる傾向は認められなかった。潰瘍性大腸炎の治療歴の詳細における主な部分集団として、病型および病変範囲別の投与期終了時の UC-DAI スコアの変化量を以下に示した。

病型別の UC-DAI スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、「初回発作型」で本剤 2.4 g/日群-1.6 ± 2.13、本剤 4.8 g/日群-3.2 ± 3.00、メサラジン 2.25 g/日群-2.9 ± 2.86、「再燃寛解型」で本剤 2.4 g/日群-2.0 ± 2.63、本剤 4.8 g/日群-3.4 ± 2.34、メサラジン 2.25 g/日群-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」では本剤 2.4 g/日群で 1.4（-0.4 ~ 3.2）、本剤 4.8 g/日群で-0.3（-2.2 ~ 1.6）、「再燃寛解型」では本剤 2.4 g/日群で 0.0（-0.9 ~ 0.9）、本剤 4.8 g/日群で-1.5（-2.4 ~ -0.7）であった。

病変範囲別の UC-DAI スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、「直腸炎型」で本剤 2.4 g/日群-2.0 ± 1.97、本剤 4.8 g/日群-2.6 ± 2.25、メサラジン 2.25 g/日群-2.1 ± 2.56、「直腸炎型以外」で本剤 2.4 g/日群-1.9 ± 2.78、本剤 4.8 g/日群-3.9 ± 2.50、メサラジン 2.25 g/日群-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」では本剤 2.4 g/日群で 0.0（-1.3 ~ 1.2）、本剤 4.8 g/日群で-0.6（-1.9 ~ 0.6）、「直腸炎型以外」では本剤 2.4 g/日群で 0.5（-0.5 ~ 1.6）、本剤 4.8 g/日群で-1.7（-2.7 ~ -0.6）であった。

表 2.7.6.16-26　その他の因子別の UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時）の共分散分析（FAS）（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 2.7.6.16-26 その他の因子別の UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時）の共分散分析（FAS）（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 2.7.6.16-26　その他の因子別の UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時）の共分散分析（FAS）（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 2.7.6.16-26　その他の因子別の UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時）の共分散分析（FAS）（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 2.7.6.16-26　その他の因子別の UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時）の共分散分析（FAS）（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	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
病変範囲の診断方法		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	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
重症度		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 2.7.6.16-26　その他の因子別の UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時）の共分散分析（FAS）（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 2.7.6.16-26　その他の因子別の UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時）の共分散分析（FAS）（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 2.7.6.16-26　その他の因子別の UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時）の共分散分析（FAS）（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 2.7.6.16-26　その他の因子別の UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時）の共分散分析（FAS）（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 2.7.6.16-26 その他の因子別の UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時）の共分散分析（FAS）（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 2.7.6.16-27 併用薬（投与期）別 UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時）の共分散分析（FAS）

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

2.7.6.16.2.2.8.3 UC-DAI スコアベースラインによる部分集団の検討

UC-DAI スコアベースライン別の部分集団ごとに、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の結果を表 2.7.6.16-28 に示した。UC-DAI スコアベースラインおよび病変範囲による分類（直腸炎型／直腸炎型以外）の掛け合わせによる部分集団ごとに、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の結果を表 2.7.6.16-29 および表 2.7.6.16-30 に示した。UC-DAI スコアベースラインおよび潰瘍性大腸炎の病型（初回発作型／再燃寛解型）の掛け合わせによる部分集団ごとに、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の結果を表 2.7.6.16-31 および表 2.7.6.16-32 に示した。

UC-DAI スコアベースライン別の部分集団の投与期終了時の UC-DAI スコアの変化量は、全集団の成績と異なる傾向は認められなかった。

UC-DAI スコアのベースライン別の UC-DAI スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、投与期開始時の UC-DAI スコアが「4-5」では本剤 2.4 g/日群-1.4 ± 2.18、本剤 4.8 g/日群-2.3 ± 1.51、メサラジン 2.25 g/日群-1.5 ± 1.99、「6-8」で本剤 2.4 g/日群-2.1 ± 2.70、本剤 4.8 g/日群-3.6 ± 2.28、メサラジン 2.25 g/日群-2.3 ± 2.73、「9-10」で本剤 2.4 g/日群-2.5 ± 2.88、本剤 4.8 g/日群-6.4 ± 4.83、メサラジン 2.25 g/日群-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」では

本剤 2.4 g/日群で 0.0（-1.2～1.2）、本剤 4.8 g/日群で-0.9（-1.9～0.2）、「6-8」では本剤 2.4 g/日群で 0.2（-1.0～1.4）、本剤 4.8 g/日群で-1.3（-2.4～-0.3）、「9-10」では本剤 2.4 g/日群で 1.6（-1.0～4.2）、本剤 4.8 g/日群で-2.8（-6.7～1.2）であった。

表 2.7.6.16-28　ベースラインの 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（FAS）

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 2.7.6.16-29　UC-DAI スコアベースライン（4～5／6～10）別・病変範囲による分類別 UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時）の共分散分析（FAS）

解析対象集団：FAS
補完方法：OC
部分集団：病変範囲による分類(直腸炎型、直腸炎型以外)×開始時のUC-DAIスコア

病変範囲による分類	開始時のUC-DAIスコア	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
直腸炎型	4-5	MD-0901 2.4g/日群	14	-1.4	1.50	-4	-1.5	1	-2.2	-0.5	0.3	-1.3	1.8
		MD-0901 4.8g/日群	14	-1.9	1.38	-4	-2.0	1	-2.7	-1.1	-0.4	-2.0	1.3
		メサラジン 2.25g/日群	9	-1.4	1.74	-4	-1.0	1	-2.8	-0.1			
	6-10	MD-0901 2.4g/日群	12	-2.7	2.27	-6	-2.5	1	-4.1	-1.2	-0.3	-2.4	1.8
		MD-0901 4.8g/日群	19	-3.1	2.64	-7	-4.0	3	-4.4	-1.8	-0.8	-2.6	1.0
		メサラジン 2.25g/日群	18	-2.4	2.94	-8	-2.0	1	-3.9	-1.0			
直腸炎型以外	4-5	MD-0901 2.4g/日群	18	-1.5	2.64	-5	-2.0	5	-2.8	-0.2	0.3	-1.6	2.1
		MD-0901 4.8g/日群	13	-2.7	1.60	-4	-3.0	2	-3.7	-1.7	-1.1	-2.8	0.5
		メサラジン 2.25g/日群	12	-1.5	2.24	-4	-1.5	3	-2.9	-0.1			
	6-10	MD-0901 2.4g/日群	36	-2.1	2.87	-9	-2.0	3	-3.0	-1.1	0.9	-0.4	2.2
		MD-0901 4.8g/日群	31	-4.4	2.67	-10	-4.0	2	-5.3	-3.4	-1.9	-3.2	-0.6
		メサラジン 2.25g/日群	41	-2.8	3.02	-8	-2.0	3	-3.7	-1.8			

Source: 5.3.5.1.1 表 11.4-22

表 2.7.6.16-30　UC-DAI スコアベースライン（4～5／6～8／9～10）別・病変範囲による分類別 UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時）の共分散分析（FAS）

解析対象集団：FAS
補完方法：OC
部分集団：病変範囲による分類(直腸炎型、直腸炎型以外)×開始時のUC-DAIスコア

病変範囲による分類	開始時のUC-DAIスコア	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
直腸炎型	4-5	MD-0901 2.4g/日群	14	-1.4	1.50	-4	-1.5	1	-2.2	-0.5	0.3	-1.3	1.8
		MD-0901 4.8g/日群	14	-1.9	1.38	-4	-2.0	1	-2.7	-1.1	-0.4	-2.0	1.3
		メサラジン 2.25g/日群	9	-1.4	1.74	-4	-1.0	1	-2.8	-0.1			
	6-8	MD-0901 2.4g/日群	10	-3.0	2.36	-6	-3.0	1	-4.7	-1.3	-0.9	-3.2	1.4
		MD-0901 4.8g/日群	18	-2.9	2.54	-6	-3.5	3	-4.2	-1.6	-0.4	-2.3	1.5
		メサラジン 2.25g/日群	15	-2.4	2.85	-8	-2.0	1	-4.0	-0.8			
	9-10	MD-0901 2.4g/日群	2	-1.0	0.00	-1	-1.0	-1	-	-	1.7	-7.9	11.3
		MD-0901 4.8g/日群	1	-7.0	-	-7	-7.0	-7	-	-	-4.3	-24.4	15.7
		メサラジン 2.25g/日群	3	-2.7	4.04	-7	-2.0	1	-12.7	7.4			
直腸炎型以外	4-5	MD-0901 2.4g/日群	18	-1.5	2.64	-5	-2.0	5	-2.8	-0.2	0.3	-1.6	2.1
		MD-0901 4.8g/日群	13	-2.7	1.60	-4	-3.0	2	-3.7	-1.7	-1.1	-2.8	0.5
		メサラジン 2.25g/日群	12	-1.5	2.24	-4	-1.5	3	-2.9	-0.1			
	6-8	MD-0901 2.4g/日群	26	-1.8	2.79	-8	-2.0	3	-2.9	-0.6	0.6	-0.8	2.1
		MD-0901 4.8g/日群	27	-4.1	2.00	-8	-4.0	1	-4.9	-3.3	-1.9	-3.2	-0.6
		メサラジン 2.25g/日群	31	-2.2	2.71	-7	-2.0	3	-3.2	-1.2			
	9-10	MD-0901 2.4g/日群	10	-2.8	3.08	-9	-2.5	1	-5.0	-0.6	1.7	-1.3	4.7
		MD-0901 4.8g/日群	4	-6.3	5.56	-10	-8.5	2	-15.1	2.6	-2.4	-7.1	2.4
		メサラジン 2.25g/日群	10	-4.5	3.41	-8	-6.0	1	-6.9	-2.1			

Source: 5.3.5.1.1 表 11.4-23

表 2.7.6.16-31 UC-DAI スコアベースライン（4～5／6～10）別・潰瘍性大腸炎の病型（初回発作型／再燃寛解型）別 UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時）の共分散分析（FAS）

解析対象集団：FAS
補完方法：OC
部分集団：病型×開始時のUC-DAIスコア

病型	開始時のUC-DAIスコア	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
初回発作型	4-5	MD-0901 2.4g/日群	8	-2.0	1.85	-4	-2.5	2	-3.5	-0.5	0.8	-1.0	2.6
		MD-0901 4.8g/日群	7	-1.1	1.95	-3	-2.0	2	-2.9	0.7	1.7	-0.4	3.9
		メサラジン 2.25g/日群	6	-2.8	1.17	-4	-3.0	-1	-4.1	-1.6			
	6-10	MD-0901 2.4g/日群	8	-1.1	2.42	-4	-1.0	2	-3.1	0.9	2.3	-0.8	5.3
		MD-0901 4.8g/日群	8	-5.0	2.62	-9	-5.0	0	-7.2	-2.8	-1.8	-4.9	1.3
		メサラジン 2.25g/日群	11	-3.0	3.63	-8	-4.0	1	-5.4	-0.6			
再燃寛解型	4-5	MD-0901 2.4g/日群	24	-1.3	2.29	-5	-1.5	5	-2.2	-0.3	-0.4	-1.9	1.1
		MD-0901 4.8g/日群	20	-2.7	1.13	-4	-3.0	0	-3.2	-2.2	-1.9	-3.0	-0.8
		メサラジン 2.25g/日群	15	-0.9	2.02	-4	-1.0	3	-2.1	0.2			
	6-10	MD-0901 2.4g/日群	40	-2.4	2.75	-9	-2.0	3	-3.3	-1.5	0.2	-1.0	1.3
		MD-0901 4.8g/日群	42	-3.7	2.69	-10	-4.0	3	-4.5	-2.8	-1.4	-2.5	-0.3
		メサラジン 2.25g/日群	48	-2.6	2.84	-8	-2.0	3	-3.4	-1.8			

Source: 5.3.5.1.1 表 11.4-24

表 2.7.6.16-32　UC-DAI スコアベースライン（4～5／6～8／9～10）別・潰瘍性大腸炎の病型（初回発作型／再燃寛解型）別 UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時）の共分散分析（FAS）

解析対象集団：FAS
補完方法：OC
部分集団：病型×開始時のUC-DAIスコア

病型	開始時のUC-DAIスコア	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
初回発作型	4-5	MD-0901 2.4g/日群	8	-2.0	1.85	-4	-2.5	2	-3.5	-0.5	0.8	-1.0	2.6
		MD-0901 4.8g/日群	7	-1.1	1.95	-3	-2.0	2	-2.9	0.7	1.7	-0.4	3.9
		メサラジン 2.25g/日群	6	-2.8	1.17	-4	-3.0	-1	-4.1	-1.6			
	6-8	MD-0901 2.4g/日群	5	-0.4	2.07	-3	0.0	2	-3.0	2.2	2.0	-1.8	5.8
		MD-0901 4.8g/日群	6	-4.0	2.10	-6	-4.5	0	-6.2	-1.8	-1.8	-5.4	1.8
		メサラジン 2.25g/日群	8	-2.4	3.20	-7	-2.0	1	-5.1	0.3			
	9-10	MD-0901 2.4g/日群	3	-2.3	2.89	-4	-4.0	1	-9.5	4.8	4.0	-5.0	13.0
		MD-0901 4.8g/日群	2	-8.0	1.41	-9	-8.0	-7	-20.7	4.7	-5.0	-22.7	12.7
		メサラジン 2.25g/日群	3	-4.7	4.93	-8	-7.0	1	-16.9	7.6			
再燃寛解型	4-5	MD-0901 2.4g/日群	24	-1.3	2.29	-5	-1.5	5	-2.2	-0.3	-0.4	-1.9	1.1
		MD-0901 4.8g/日群	20	-2.7	1.13	-4	-3.0	0	-3.2	-2.2	-1.9	-3.0	-0.8
		メサラジン 2.25g/日群	15	-0.9	2.02	-4	-1.0	3	-2.1	0.2			
	6-8	MD-0901 2.4g/日群	31	-2.4	2.72	-8	-2.0	3	-3.4	-1.4	-0.1	-1.4	1.2
		MD-0901 4.8g/日群	39	-3.5	2.33	-8	-4.0	3	-4.3	-2.8	-1.4	-2.5	-0.3
		メサラジン 2.25g/日群	38	-2.2	2.67	-8	-2.0	3	-3.1	-1.4			
	9-10	MD-0901 2.4g/日群	9	-2.6	3.05	-9	-1.0	0	-4.9	-0.2	1.3	-1.9	4.4
		MD-0901 4.8g/日群	3	-5.3	6.43	-10	-8.0	2	-21.3	10.6	-1.3	-6.5	3.9
		メサラジン 2.25g/日群	10	-3.9	3.25	-8	-3.5	1	-6.2	-1.6			

Source: 5.3.5.1.1 表 11.4-25

2.7.6.16.2.2.9 結果に影響を及ぼす因子の検討（非劣性）

主要エンドポイントに関する主解析のうち、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）投与の非劣性について、人口統計学的特性およびその他の因子を共変量とした PPS における投与期終了時の UC-DAI スコアの変化量の共分散分析の結果を表 2.7.6.16-33 および表 2.7.6.16-34 に示した。

人口統計学的特性およびその他の因子のうち、UC-DAI スコアの変化量への影響が有意（p<0.15）であったのは、「潰瘍性大腸炎の治療歴の詳細：病変範囲による分類（p=0.086）」、「潰瘍性大腸炎の治療歴の詳細：病変範囲の診断方法（p=0.125）」、「潰瘍性大腸炎に対する前治療薬・療法の有無（p=0.019）」、「前観察期の潰瘍性大腸炎に対する併用薬・療法の有無（p=0.028）」であった。これらの因子で調整した共分散分析の結果、「潰瘍性大腸炎の治療歴の詳細：病変範囲による分類」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）が 0.1（両側 95%信頼区間：-0.7～1.0）であり、主解析（非劣性）に影響を与えた因子であることが示唆された。

「潰瘍性大腸炎の治療歴の詳細：病変範囲による分類」について、本試験では区域性大腸炎型が合計 6 例登録された。投与群ごとの例数は、本剤 4.8 g/日群が 3 例、メサラジン 2.25 g/日群が 3 例であった。本剤 4.8 g/日群の 3 例は全例が再燃寛解型であり、メサラジン 2.25 g/日群の 3 例は全例が初回発作型であった。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。一方、本剤 2.4 g/日群には区域性大腸炎型の症例は割り付けられなかった。

それ以外の因子で、主解析（非劣性）に影響を与えたと考えられるものは認められなかった。

表 2.7.6.16-33 UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時）の共分散分析
（調整：人口統計学的特性）（非劣性）（PPS）

解析対象集団：PPS
補完方法：OC

要因	分散分析表					平均値の差 (調整済)[1)]	両側95%信頼区間	
	自由度	平方和	平均平方	F値	p値		下限	上限
開始時のUC-DAIスコア β_1	1	88.15	88.15	13.30	<0.001	0.3	-0.5	1.1
性 β_2	1	1.05	1.05	0.16	0.691			
投与群 β_3	1	3.58	3.58	0.54	0.463			
誤差	155	1027.06	6.63					
開始時のUC-DAIスコア β_1	1	88.79	88.79	13.41	<0.001	0.3	-0.5	1.1
年齢 β_2	1	1.67	1.67	0.25	0.616			
投与群 β_3	1	3.35	3.35	0.51	0.478			
誤差	155	1026.43	6.62					
開始時のUC-DAIスコア β_1	1	85.75	85.75	12.95	<0.001	0.3	-0.5	1.1
体重 β_2	1	1.51	1.51	0.23	0.633			
投与群 β_3	1	3.48	3.48	0.53	0.470			
誤差	155	1026.59	6.62					

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 (上記の因子) + β_3 (投与群) + 誤差{正規分布}

投与群：MD-0901 2.4g/日群、メサラジン2.25g/日群

1) 開始時のUC-DAIスコアで調整したUC-DAIスコアの変化量(終了時)の投与群間の平均値の差
(MD-0901 2.4g/日群-メサラジン2.25g/日群)

Source: 5.3.5.1.1 表 11.4-26

表 2.7.6.16-34　UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時）の共分散分析
（調整：その他の因子）（非劣性）（PPS）（1/3）

解析対象集団：PPS
補完方法：OC

要因	分散分析表					平均値の差 (調整済)[1)]	両側95%信頼区間	
	自由度	平方和	平均平方	F値	p値		下限	上限
開始時のUC-DAIスコア β_1	1	88.60	88.60	13.32	<0.001	0.2	-0.6	1.1
喫煙歴 β_2	2	3.80	1.90	0.29	0.752			
投与群 β_3	1	1.97	1.97	0.30	0.587			
誤差	154	1024.31	6.65					
開始時のUC-DAIスコア β_1	1	89.61	89.61	13.52	<0.001	0.3	-0.5	1.1
合併症の有無 β_2	1	1.02	1.02	0.15	0.696			
投与群 β_3	1	3.13	3.13	0.47	0.493			
誤差	155	1027.09	6.63					
開始時のUC-DAIスコア β_1	1	91.61	91.61	13.85	<0.001	0.3	-0.5	1.1
潰瘍性大腸炎の治療歴の詳細 病型 β_2	1	2.66	2.66	0.40	0.527			
投与群 β_3	1	2.91	2.91	0.44	0.508			
誤差	155	1025.44	6.62					
開始時のUC-DAIスコア β_1	1	87.71	87.71	13.24	<0.001	0.3	-0.5	1.1
潰瘍性大腸炎の治療歴の詳細 発症からの期間 β_2	1	1.13	1.13	0.17	0.681			
投与群 β_3	1	2.73	2.73	0.41	0.522			
誤差	155	1026.98	6.63					
開始時のUC-DAIスコア β_1	1	90.16	90.16	13.61	<0.001	0.3	-0.5	1.1
潰瘍性大腸炎の治療歴の詳細 病変範囲による分類 β_2 (直腸炎型、直腸炎型以外)	1	1.37	1.37	0.21	0.650			
投与群 β_3	1	2.90	2.90	0.44	0.509			
誤差	155	1026.74	6.62					
開始時のUC-DAIスコア β_1	1	87.63	87.63	13.61	<0.001	0.1	-0.7	1.0
潰瘍性大腸炎の治療歴の詳細 病変範囲による分類 β_2	3	43.27	14.42	2.24	0.086			
投与群 β_3	1	0.79	0.79	0.12	0.726			
誤差	153	984.84	6.44					

表 2.7.6.16-34　UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時）の共分散分析
（調整：その他の因子）（非劣性）（PPS）（2/3）

解析対象集団：PPS
補完方法：OC

要因	分散分析表					平均値の差 (調整済)[1)]	両側95%信頼区間	
	自由度	平方和	平均平方	F値	p値		下限	上限
開始時のUC-DAIスコア β_1	1	82.25	82.25	12.66	<0.001	0.3	-0.6	1.1
潰瘍性大腸炎の治療歴の詳細 病変範囲の診断方法 β_2	2	27.39	13.69	2.11	0.125			
投与群 β_3	1	2.47	2.47	0.38	0.539			
誤差	154	1000.72	6.50					
開始時のUC-DAIスコア β_1	1	71.90	71.90	10.84	0.001	0.3	-0.5	1.1
潰瘍性大腸炎の治療歴の詳細 重症度 β_2	1	0.00	0.00	0.00	0.996			
投与群 β_3	1	3.02	3.02	0.46	0.501			
誤差	155	1028.11	6.63					
開始時のUC-DAIスコア β_1	1	86.79	86.79	13.09	<0.001	0.3	-0.5	1.1
潰瘍性大腸炎の治療歴の詳細 再燃回数 β_2	1	0.22	0.22	0.03	0.857			
投与群 β_3	1	2.98	2.98	0.45	0.504			
誤差	155	1027.89	6.63					
開始時のUC-DAIスコア β_1	1	89.10	89.10	13.43	<0.001	0.3	-0.5	1.1
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 β_2	1	0.01	0.01	0.00	0.963			
投与群 β_3	1	3.02	3.02	0.45	0.501			
誤差	155	1028.09	6.63					
開始時のUC-DAIスコア β_1	1	88.20	88.20	13.32	<0.001	0.3	-0.5	1.1
正常時の排便回数 β_2	1	1.63	1.63	0.25	0.621			
投与群 β_3	1	3.58	3.58	0.54	0.463			
誤差	155	1026.48	6.62					

表 2.7.6.16-34　UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時）の共分散分析（調整：その他の因子）（非劣性）（PPS）（3/3）

解析対象集団：PPS
補完方法：OC

要因	分散分析表					平均値の差 (調整済)[1)]	両側95%信頼区間	
	自由度	平方和	平均平方	F値	p値		下限	上限
開始時のUC-DAIスコア β_1	1	100.55	100.55	15.71	<0.001	0.3	-0.5	1.1
潰瘍性大腸炎に対する前治療薬・療法の有無 β_2	1	36.17	36.17	5.65	0.019			
投与群 β_3	1	2.87	2.87	0.45	0.504			
誤差	155	991.94	6.40					
開始時のUC-DAIスコア β_1	1	101.26	101.26	15.75	<0.001	0.3	-0.5	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 β_2	1	31.66	31.66	4.93	0.028			
投与群 β_3	1	3.54	3.54	0.55	0.459			
誤差	155	996.44	6.43					

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 (上記の因子) + β_3 (投与群) + 誤差{正規分布}

投与群：MD-0901 2.4g/日群、メサラジン2.25g/日群

1) 開始時のUC-DAIスコアで調整したUC-DAIスコアの変化量(終了時)の投与群間の平均値の差 (MD-0901 2.4g/日群-メサラジン2.25g/日群)

Source: 5.3.5.1.1 表 11.4-27

2.7.6.16.2.3　安全性

2.7.6.16.2.3.1　治験薬の曝露量

治験薬を投与された 251 例全例が投与期における安全性解析集団に含まれた。投与期における安全性解析対象集団の投与期終了時の治験薬の服薬錠数の要約統計量を表 2.7.6.16-35、服薬日数の要約統計量を表 2.7.6.16-36 に示した。

投与期における安全性解析対象集団において、治験薬の服薬錠数（平均値 ± 標準偏差）は本剤 2.4 g/日群 651.0 ± 170.72 錠、本剤 4.8 g/日群 664.2 ± 149.55 錠、メサラジン 2.25 g/日群 670.7 ± 136.05 錠であった。

表 2.7.6.16-35　治験薬の服薬錠数（投与期における安全性解析対象集団）

解析対象集団：投与期における安全性解析対象集団

投与群	治験薬の種類	治験薬の服薬錠数(錠)[1]					
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
MD-0901 2.4g/日群	MD-0901錠	85	202.9	52.66	16	220.0	240
	メサラジン錠	85	448.2	118.26	30	489.0	537
	両剤[2]	85	651.0	170.72	46	708.0	777
MD-0901 4.8g/日群	MD-0901錠	81	206.8	46.35	20	220.0	236
	メサラジン錠	81	457.4	103.40	39	492.0	525
	両剤[2]	81	664.2	149.55	59	713.0	761
メサラジン2.25g/日群	MD-0901錠	85	209.4	42.17	24	220.0	236
	メサラジン錠	85	461.3	94.18	45	489.0	528
	両剤[2]	85	670.7	136.05	69	709.0	764

1) 治験薬の服薬錠数(錠)=投与期開始時から投与期の最終来院日までに実際に服薬した治験薬の錠数
2) MD-0901錠とメサラジン錠の合計

Source: 5.3.5.1.1 表 12.2-1

投与期における安全性解析対象集団において、最も多かった投与日数はいずれも 50～56日で、本剤 2.4 g/日群 85 例中 60 例（70.6%）、本剤 4.8 g/日群 81 例中 56 例（69.1%）、メサラジン 2.25 g/日群 85 例中 54 例（63.5%）であった。

服薬日数（平均値 ± 標準偏差）は、本剤 2.4 g/日群 50.9 ± 13.17 日、本剤 4.8 g/日群 51.9 ± 11.57日、メサラジン 2.25 g/日群 52.7 ± 10.53 日であった。

表 2.7.6.16-36　治験薬の服薬日数（投与期における安全性解析対象集団）

解析対象集団：投与期における安全性解析対象集団

投与群	治験薬の服薬日数[1]					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
MD-0901 2.4g/日群	85	50.9	13.17	4	55.0	60
MD-0901 4.8g/日群	81	51.9	11.57	5	55.0	59
メサラジン2.25g/日群	85	52.7	10.53	6	56.0	59

1) 投与期の最終来院日までの服薬日数の総和

Source: 5.3.5.1.1 表 12.2-3

2.7.6.16.2.3.2　有害事象の要約

投与期に発現した有害事象の要約を表 2.7.6.16-37 に示した。

投与期の有害事象の発現率は、本剤 2.4 g/日群で 50.6%（43/85 例、79 件）、本剤 4.8 g/日群で 50.6%（41/81 例、73 件）、メサラジン 2.25 g/日群で 50.6%（43/85 例、77 件）であった（以下同順）。

投与期の治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）の発現率は、それぞれ 24.7%（21/85 例、32 件）、27.2%（22/81 例、35 件）、18.8%（16/85 例、24 件）であった。

本治験では死亡例は認められなかった。投与期のその他の重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を除いた重篤な有害事象）の発現率は、それぞれ 1.2%（1/85 例、1 件）、2.5%（2/81例、2 件）、0.0%（0/85 例、0 件）で、その他の重篤な副作用（死亡に至った有害事象を除いた重篤な副作用）の発現率は、それぞれ 1.2%（1/85 例、1 件）、2.5%（2/81 例、2 件）、0.0%（0/85例、0 件）であった。

投与期の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、それぞれ 10.6%（9/85 例、9 件）、8.6%（7/81 例、8 件）、7.1%（6/85 例、6 件）で、治験薬の投与中止に至った副作用の発現率は、それぞれ 8.2%（7/85 例、7 件）、6.2%（5/81 例、6 件）、2.4%（2/85 例、2 件）であった。

後観察期におけるその他の重篤な有害事象の発現率は、本剤 4.8 g/日群で 1.2%（1/81 例）、その他の重篤な副作用の発現率は、本剤 4.8 g/日群で 1.2%（1/81 例）であった。

また、性別、年齢、および UC-DAI スコアベースライン別の有害事象および副作用の発現率に特筆すべき投与群間の違いや傾向は認められなかった。また、症例数の少ない部分集団を除いたその他の部分集団（人口統計学的特性、その他の因子、UC-DAI スコアのベースラインおよび併用薬［投与期］の有無）でも、各投与群の有害事象および副作用の発現率に特筆すべき違いや傾向は認められなかった。

表 2.7.6.16-37　投与期の有害事象の簡潔な要約（投与期における安全性解析対象集団）

解析対象集団：投与期における安全性解析対象集団

	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)			p値[3]	p値[4]
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数		
有害事象	43	(50.6)	79	41	(50.6)	73	43	(50.6)	77	p=1.000	p=1.000
副作用	21	(24.7)	32	22	(27.2)	35	16	(18.8)	24	p=0.458	p=0.267
重度の有害事象	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	p= -	p= -
重度の副作用	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	p= -	p= -
死亡に関連する有害事象	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	p= -	p= -
死亡に関連する副作用	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	p= -	p= -
その他の重篤な有害事象[1]	1	(1.2)	1	2	(2.5)	2	0	(0.0)	0	p=1.000	p=0.237
その他の重篤な副作用[1]	1	(1.2)	1	2	(2.5)	2	0	(0.0)	0	p=1.000	p=0.237
中止に至った有害事象[2]	9	(10.6)	9	7	(8.6)	8	6	(7.1)	6	p=0.590	p=0.778
中止に至った副作用[2]	7	(8.2)	7	5	(6.2)	6	2	(2.4)	2	p=0.168	p=0.269

1) 死亡に至った有害事象(副作用)を除いた重篤な有害事象(副作用)を指す

2) 治験薬の投与中止に至った有害事象(副作用)を指す

3) MD-0901 2.4g/日群とメサラジン2.25g/日群の比較(Fisherの正確検定)

4) MD-0901 4.8g/日群とメサラジン2.25g/日群の比較(Fisherの正確検定)

Source: 5.3.5.1.1 表 12.3-1

2.7.6.16.2.3.3 比較的よくみられる有害事象

投与期にいずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象を表 2.7.6.16-38 に示した。また、因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表を付録（表 2.7.6.16-45）に示した。

投与期の有害事象で発現率が 10%以上の器官別大分類は、感染症および寄生虫症（本剤 2.4 g/日群 : 11.8% ［10/85 例］、本剤 4.8 g/日群 : 17.3% ［14/81 例］、メサラジン 2.25 g/日群 : 30.6%［26/85 例］、以下同順）、臨床検査（16.5%［14/85 例］、27.2%［22/81 例］、15.3%［13/85 例］）、胃腸障害（17.6% ［15/85 例］、9.9% ［8/81 例］、12.9% ［11/85 例］）であった。

いずれかの投与群で 5%以上発現した有害事象は、鼻咽頭炎（9.4%［8/85 例］、11.1%［9/81 例］、23.5%［20/85 例］）、β－N アセチル D グルコサミニダーゼ増加（7.1%［6/85 例］、7.4%［6/81 例］、7.1% ［6/85 例］）、潰瘍性大腸炎（7.1% ［6/85 例］、3.7% ［3/81 例］、4.7% ［4/85 例］）であった。投与期にいずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象について、メサラジン 2.25 g/日群に対して、本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群で発現率が有意に高い有害事象は認められなかった。また、本剤 2.4 g/日群に対して、本剤 4.8 g/日群で発現率が有意に高い有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.16-38　いずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象（投与期）

解析対象集団：投与期における安全性解析対象集団

PT(基本語)	因果関係を問わない								
	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)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	43	(50.6)	79	41	(50.6)	73	43	(50.6)	77
鼻咽頭炎	8	(9.4)	9	9	(11.1)	9	20	(23.5)	21
β－ＮアセチルＤグルコサミニダーゼ増加	6	(7.1)	6	6	(7.4)	6	6	(7.1)	6
頭痛	3	(3.5)	3	4	(4.9)	4	1	(1.2)	1
血中ビリルビン増加	2	(2.4)	2	4	(4.9)	4	1	(1.2)	1
潰瘍性大腸炎	6	(7.1)	6	3	(3.7)	3	4	(4.7)	4
尿中血陽性	1	(1.2)	1	3	(3.7)	3	1	(1.2)	1
白血球数増加	1	(1.2)	1	3	(3.7)	3	1	(1.2)	1
Ｃ－反応性蛋白増加	2	(2.4)	2	2	(2.5)	2	1	(1.2)	1
貧血	1	(1.2)	1	2	(2.5)	2	1	(1.2)	1
尿中ブドウ糖陽性	1	(1.2)	1	2	(2.5)	2	1	(1.2)	1
体重減少	1	(1.2)	1	2	(2.5)	2	0		
血中アルカリホスファターゼ増加	0			2	(2.5)	2	1	(1.2)	1
尿中蛋白陽性	2	(2.4)	2	1	(1.2)	1	2	(2.4)	2
腹部膨満	2	(2.4)	2	1	(1.2)	1	0		
腹部不快感	0			1	(1.2)	1	2	(2.4)	2
体位性めまい	0			1	(1.2)	1	2	(2.4)	2
アミラーゼ増加	2	(2.4)	2	0			1	(1.2)	1
口腔ヘルペス	2	(2.4)	2	0			1	(1.2)	1
脱毛症	2	(2.4)	2	0			0		
血便排泄	2	(2.4)	2	0			0		
インフルエンザ	0			0			2	(2.4)	2
季節性アレルギー	0			0			2	(2.4)	2

用語辞書:MedDRA/J Ver.15.0

Source: 5.3.5.1.1 表 12.3-2

2.7.6.16.2.3.4　治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）

投与期にいずれかの投与群で 2%以上に発現した副作用を表 2.7.6.16-39 に示した。また、因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表を付録（表 2.7.6.16-45）に示した。

投与期の副作用で発現率が 10%以上の器官別大分類は、臨床検査（本剤 2.4 g/日群：11.8%［10/85 例］、本剤 4.8 g/日群：21.0%［17/81 例］、メサラジン 2.25 g/日群：9.4%［8/85 例］、以下同順）であった。

いずれかの群で 5%以上発現した副作用は、β－Ｎアセチル D グルコサミニダーゼ増加（7.1%［6/85 例］、7.4%［6/81 例］、7.1%［6/85 例］）であった。

投与期にいずれかの投与群で 2%以上発現した副作用について、メサラジン 2.25 g/日群に対して、本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群で発現率が有意に高い副作用は認められなかった。また、本剤 2.4 g/日群に対して、本剤 4.8 g/日群で発現率が有意に高い副作用は認められなかった。

後観察期終了までに「未回復」または「軽快」であった副作用は、本剤 2.4 g/日群で 7 例 7件、本剤 4.8 g/日群で 9 例 11 件、メサラジン 2.25 g/日群で 5 例 7 件認められた。これらの副作用は、追跡調査を原則 12 週間実施した。12 週の後、治験依頼者および治験責任医師に追跡調査が必要と判断されなかった副作用は追跡調査を終了した。追跡調査を終了した副作用のうち「未回復」であった副作用は、本剤 4.8 g/日群の血中アルカリホスファターゼ増加 1 件（症例番号 A037）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 1 件（症例番号 A166）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1 件（症例番号 A166）、「軽快」であった副作用は本剤 2.4 g/日群のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 1 件（症例番号 A238）であった。

表 2.7.6.16-39 いずれかの投与群で 2%以上発現した副作用（投与期）

解析対象集団：投与期における安全性解析対象集団

PT(基本語)	因果関係を否定できない								
	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)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	21	(24.7)	32	22	(27.2)	35	16	(18.8)	24
β－Ｎアセチルグルコサミニダーゼ増加	6	(7.1)	6	6	(7.4)	6	6	(7.1)	6
頭痛	0			3	(3.7)	3	1	(1.2)	1
血中ビリルビン増加	2	(2.4)	2	4	(4.9)	4	1	(1.2)	1
潰瘍性大腸炎	4	(4.7)	4	2	(2.5)	2	2	(2.4)	2
白血球数増加	0			2	(2.5)	2	1	(1.2)	1
Ｃ－反応性蛋白増加	1	(1.2)	1	2	(2.5)	2	0		
貧血	1	(1.2)	1	2	(2.5)	2	0		
血中アルカリホスファターゼ増加	0			2	(2.5)	2	1	(1.2)	1
尿中蛋白陽性	2	(2.4)	2	1	(1.2)	1	1	(1.2)	1
アミラーゼ増加	2	(2.4)	2	0			1	(1.2)	1
脱毛症	2	(2.4)	2	0			0		

用語辞書:MedDRA/J Ver.15.0

Source: 5.3.5.1.1 表 12.3-3

2.7.6.16.2.3.5 重症度別の有害事象

投与期における重症度別の有害事象の発現率は、本剤 2.4 g/日群で軽度が 44.7%（38/85 例）、中等度が 8.2%（7/85 例）、本剤 4.8 g/日群で軽度が 46.9%（38/81 例）、中等度が 7.4%（6/81例）、メサラジン 2.25 g/日群で軽度が 49.4%（42/85 例）、中等度が 8.2%（7/85 例）であった。いずれの投与群においても重度の有害事象は認められなかった。

投与期における重症度別の副作用の発現率は、本剤 2.4 g/日群で軽度が 20.0%（17/85 例）、中等度が 5.9%（5/85 例）、本剤 4.8 g/日群で軽度が 24.7%（20/81 例）、中等度が 4.9%（4/81例）、メサラジン 2.25 g/日群で軽度が 17.6%（15/85 例）、中等度が 3.5%（3/85 例）であった。いずれの投与群においても重度の副作用は認められなかった。

2.7.6.16.2.3.6 死亡、その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象一覧表を付録（表 2.7.6.16-46）に示した。

本治験において、死亡例は認められなかった。

投与期における重篤な有害事象は、本剤 2.4 g/日群で潰瘍性大腸炎が 1 例 1 件（1.2%）、本剤 4.8 g/日群で潰瘍性大腸炎が 1 例 1 件（1.2%）、頭痛が 1 例 1 件（1.2%）認められ、メサラジン 2.25 g/日群では認められなかった。

後観察期における重篤な有害事象は、本剤 4.8 g/日群で心膜炎が 1 例 1 件で、程度は中等度、治験薬との因果関係は「否定できない」と判断され、治験期間中に回復した。

前観察期に 4 例 4 件の重篤な有害事象が認められた。このうち、リンパ腫（メサラジン 2.25 g/日群、1例 1 件）は前観察期に実施した病理検査の結果からリンパ腫の発現を確認したが、病理検査結果の入手が投与期であったため、治験薬投与後に前観察期に発現した重篤な有害事象として判断された。

なお、重篤な有害事象は前観察期に発現したリンパ腫（未回復）および大腸癌（軽快）を除き、いずれも追跡調査終了時までに回復した。

重篤な有害事象が発現した症例について、以下に叙述した。

（1） 症例番号 A051、潰瘍性大腸炎（医師記載名：潰瘍性大腸炎の悪化）

投与群：本剤 4.8 g/日群

発現時期：投与期

経過：治験薬投与開始 16 日目に腹痛と 10 回/日の下痢があり、全大腸内視鏡検査を実施した結果、S 状結腸内視鏡スコア 2（中等度）と評価。病状悪化のため治験中止と判断した。病変範囲が左側大腸炎型から全大腸炎型まで炎症部位が広がっており、食事制限（禁食）が必要と判断し、入院加療となった。治験責任医師は、中等度の事象と判断した。治験薬との因果関係については、高齢での潰瘍性大腸炎の発症後、メサラジンのみではその症状が改善せず病態が進行した結果であると考えるが、治験薬投与後に症状の悪化が認められていること、また治験薬による潰瘍性大腸炎の悪化の報告もあることから、治験薬との因果関係を完全には否定することはできないと判断した。転帰は回復と判断した。

（2） 症例番号 A062、リンパ腫（医師記載名：悪性リンパ腫）

投与群：メサラジン 2.25 g/日群

発現時期：前観察期

経過：治験薬投与開始前 3 日に全大腸内視鏡検査とともに病理検査を実施した。治験薬服薬開始後に病理検査結果を入手し、悪性リンパ腫が強く疑われる所見であることを確認し、治験を中止した。治験責任医師は、中等度の事象と判断した。潰瘍性大腸炎を含め今後の治療は他院にて実施することとなった。

治験責任医師は、未回復でこれ以上の追跡調査は不要と判断した。治験薬服用前の事象であることから、治験薬との因果関係は否定できると判断した。

(3) 症例番号 A123、大腸癌（医師記載名：大腸癌）

投与群：該当せず

発現時期：前観察期

経過：前観察期を開始後、大腸内視鏡検査を実施し「早期大腸癌」と診断。治験責任医師は、中等度の事象と判断した。大腸癌に対し腹腔補助下大腸全摘術目的で入院。軽快にて退院。治験責任医師は治験薬との因果関係は否定できると判断した。

(4) 症例番号 A195、潰瘍性大腸炎（医師記載名：潰瘍性大腸炎の悪化）

投与群：該当せず

発現時期：前観察期

経過：2 次登録前に潰瘍性大腸炎の悪化により治験継続が困難と判断し、治験を中止した。全身状態を考慮し、入院にて加療が必要であると判断し、他施設に入院した。治験責任医師は、重度の事象と判断した。ステロイド療法、白血球／顆粒球除去療法を施行。その後、回腸部分切除等を施行し退院、回復と判断された。治験薬投与開始前の事象であり、治験責任医師は治験薬との因果関係は否定できると判断した。

(5) 症例番号 A207、潰瘍性大腸炎（医師記載名：潰瘍性大腸炎の悪化）

投与群：本剤 2.4 g/日群

発現時期：投与期

経過：治験薬投与開始 14 日目に潰瘍性大腸炎の悪化により、治験を中止した。その後入院治療を開始。治験責任医師は、中等度の事象と判断した。その後、G-CAP 療法等を開始し、退院後に回復と判断された。治験責任医師は、本事象と治験薬との因果関係は否定できないと判断した。

(6) 症例番号 A232、潰瘍性大腸炎（医師記載名：潰瘍性大腸炎の悪化）

投与群：該当せず

発現時期：前観察期

経過：前観察期中に潰瘍性大腸炎の悪化による排便回数増加により、ふらつきを覚え来院。被験者の主訴により、治験継続は困難と判断し、治験中止。症状の改善が見られず、入院。治験責任医師は、中等度の事象と判断した。その後、症状軽快のため、退院となり、回復と判断された。治験責任医師は、治験薬投与開始前の事象であり、治験薬との因果関係は否定できると判断した。

（7） 症例番号 A233

1） 頭痛（医師記載名：頭痛）

投与群：本剤 4.8 g/日群

発現時期：投与期

経過：治験薬投与開始 5 日目に頭痛および胸痛が発現。投与期 2 週時来院時に強い頭痛を訴えたため治験中止を判断。入院での検査実施を他院に依頼し、他院に検査入院。頭痛に対して、頭部 MRI および頭部 MRA を実施したが、明らかな異常は認められなかった。治験責任医師は、中等度の事象と判断した。ロキソニンの頓用にて頭痛症状は緩和し、心嚢液貯留の精査加療目的で転院後、他院を退院。その後、当院受診（後観察期来院）時に頭痛の回復を確認した。治験責任医師は、治験薬との因果関係は否定できないと判断した。

2） 心膜炎（医師記載名：心膜炎）

発現時期：後観察期

経過：治験薬投与開始 5 日目に頭痛および胸痛が発現。投与期 2 週時来院時に強い頭痛を訴えたため治験中止を判断。入院での検査実施を他院に依頼し、他院に検査入院。治験責任医師は、中等度の事象と判断した。他院外科にて胸部 XP、心エコー、胸部 CT 等の検査を実施した結果、心膜炎に伴う心嚢液貯留、それに貧血も併せ胸部異和感が出現したものと判断された。心臓精査加療目的で転院し、心嚢液を排出し、回復したため他院を退院。当院受診（後観察期来院）時に安全性に問題なく治験による観察を終了。治験責任医師は、治験薬との因果関係は否定できないと判断した。

2.7.6.16.2.3.7 治験薬投与中止に至った有害事象

治験薬投与中止に至った有害事象一覧表を付録（表 2.7.6.16-47）に示した。

投与期における治験薬投与中止に至った有害事象の発現率は本剤 2.4 g/日群で 10.6%（9/85例）、本剤 4.8 g/日群で 8.6%（7/81 例）、メサラジン 2.25 g/日群で 7.1%（6/85 例）であった。いずれの投与群においても潰瘍性大腸炎が最も多く、投与群ごとの発現率は、本剤 2.4 g/日群で 7.1%（6/85 例）、本剤 4.8 g/日群で 3.7%（3/81 例）、メサラジン 2.25 g/日群で 4.7%（4/85 例）であった。その他、いずれの投与群においても 2 例以上で認められた治験薬投与中止に至った有害事象はなかった。

投与期における治験薬投与中止に至った副作用の発現率は本剤 2.4 g/日群で 8.2%（7/85 例）、本剤 4.8 g/日群で 6.2%（5/81 例）、メサラジン 2.25 g/日群で 2.4%（2/85 例）であった。いずれの投与群においても潰瘍性大腸炎が最も多く、投与群ごとの発現率は、本剤 2.4 g/日群で 4.7%（4/85 例）、本剤 4.8 g/日群で 2.5%（2/81 例）、メサラジン 2.25 g/日群で 2.4%（2/85 例）であった。その他、いずれの投与群においても 2 例以上で認められた治験薬投与中止に至った副作用はなかった。

2.7.6.16.2.3.8 その他の重要な有害事象

本治験では、重篤な有害事象を除き、治験薬の休薬または投与中止に至った有害事象、著しい血液学的異常および臨床検査の検査値異常、重要な併用治療の追加に至った有害事象、その他医学的に重要と判断された有害事象を重要な有害事象として取り扱った。

投与期における重要な有害事象の発現率は、本剤 2.4 g/日群で 10.6%（9/85 例）、本剤 4.8 g/日群で 9.9%（8/81 例）、メサラジン 2.25 g/日群で 10.6%（9/85 例）であった。

いずれの投与群においても潰瘍性大腸炎が最も多く、投与群ごとの発現率は本剤 2.4 g/日群で 5.9%（5/85 例）、本剤 4.8 g/日群で 2.5%（2/81 例）、メサラジン 2.25 g/日群で 4.7%（4/85 例）であった。その他、いずれかの投与群で 2 例以上認められたのは、β－N アセチル D グルコサミニダーゼ増加（本剤 2.4 g/日群：2.4%［2/85 例］、本剤 4.8 g/日群：1.2%［1/81 例］、メサラジン 2.25 g/日群:2.4%[2/85 例]）、および白血球数増加（本剤 4.8 g/日群:2.5%[2/81例]）であった。

投与期における重要な副作用の発現率は、本剤 2.4 g/日群で 8.2%（7/85 例）、本剤 4.8 g/日群で 7.4%（6/81 例）、メサラジン 2.25 g/日群で 4.7%（4/85 例）であった。

いずれかの投与群で 2 例以上に認められたのは、潰瘍性大腸炎（本剤 2.4 g/日群：3.5%［3/85例］、本剤 4.8 g/日群：1.2%［1/81 例］、メサラジン 2.25 g/日群：2.4%［2/85 例］）およびβ－N アセチル D グルコサミニダーゼ増加（本剤 2.4 g/日群 2.4%［2/85 例］、本剤 4.8 g/日群 1.2%［1/81 例］、メサラジン 2.25 g/日群 2.4%［2/85 例］）であった。

2.7.6.16.2.3.9 特徴的な有害事象

投与期における有害事象のうち、原疾患の悪化である「潰瘍性大腸炎」と、経口 5-ASA 製剤で注意すべき有害事象とされている「膵炎」、「腎および尿路障害」、「肝胆道系障害」および「過敏症状」について検討した。

（1） 潰瘍性大腸炎

投与期の安全性解析対象集団において、「潰瘍性大腸炎」の発現は 5.2%（13/251 例）に認められた。投与群別では、本剤 2.4 g/日群で 7.1%（6/85 例）、本剤 4.8 g/日群で 3.7%（3/81 例）、メサラジン 2.25 g/日群で 4.7%（4/85 例）で、投与群間で発現率に著しい違いは認められなかった。副作用は、本剤 2.4 g/日群で 4.7%（4/85 例）、本剤 4.8 g/日群で 2.5%（2/81 例）、メサラジン 2.25 g/日群で 2.4%（2/85 例）であった。重篤な有害事象は本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群で各 1 例認められた。重度の有害事象は認められなかった。全例が治験薬投与中止に至り、投与中止後にいずれも回復・軽快した。

（2） 膵炎

膵炎は発現しなかった。膵炎に関連する臨床検査値の有害事象として、アミラーゼ増加および高アミラーゼ血症が認められた。アミラーゼ増加は本剤 2.4 g/日群 2.4%（2/85 例）、メサラジン 2.25 g/日群 1.2%（1/85 例）に認められ、いずれも副作用であった。本剤 4.8 g/日群で

は発現しなかった。高アミラーゼ血症は、本剤群では発現せず、メサラジン 2.25 g/日群で 1.2%（1/85 例）に認められ、副作用であった。

いずれの有害事象も重症度は軽度で、治験薬投与中止に至ったものはなかった。重篤な有害事象は認められなかった。副作用についてはいずれも後観察期まで、あるいは投与終了後 12 週間の追跡調査中に回復した。

（3） 腎および尿路障害

「腎および尿路障害」に分類される有害事象は発現しなかった。「腎および尿路障害」に関連する臨床検査値の有害事象として、β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加、尿中血陽性、尿中ブドウ糖陽性、尿中蛋白陽性および血中クレアチニン増加が認められた。β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加が本剤 2.4 g/日群 7.1%（6/85 例）、本剤 4.8 g/日群 7.4%（6/81 例）、メサラジン 2.25 g 日/群 7.1%（6/85 例）に認められ、いずれも副作用であった。尿中血陽性が本剤 2.4 g/日群 1.2%（1/85 例）、本剤 4.8 g/日群 3.7%（3/81 例）、メサラジン 2.25 g/日群 1.2%（1/85 例）に認められ、そのうち副作用は本剤 2.4 g/日群と本剤 4.8 g/日群で各 1 例であった。尿中ブドウ糖陽性が本剤 2.4 g/日群 1.2%（1/85 例）、本剤 4.8 g/日群 2.5%（2/81 例）、メサラジン 2.25 g 日/群 1.2%（1/85 例）に認められ、いずれも副作用ではなかった。尿中蛋白陽性が本剤 2.4 g/日群 2.4%（2/85 例）、本剤 4.8 g/日群 1.2%（1/81 例）、メサラジン 2.25 g/日群 2.4%（2/85 例）に認められ、メサラジン 2.25 g/日群の 1 例を除き、副作用であった。血中クレアチニン増加が本剤 2.4 g/日群 1.2%（1/85 例）に認められ、副作用ではなかった。

いずれの有害事象も重症度は軽度で、治験薬投与中止に至ったものはなかった。重篤な有害事象は認められなかった。副作用についてはいずれも後観察期まで、あるいは追跡調査にて回復した。

（4） 肝胆道系障害

「肝胆道系障害」に分類される有害事象は発現しなかった。「肝胆道系障害」に関連する臨床検査値の有害事象として、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、血中ビリルビン増加、抱合ビリルビン増加が認められた。γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が本剤 2.4 g/日群 1.2%（1/85 例）、本剤 4.8 g/日群 1.2%（1/81 例）、メサラジン 2.25 g/日群 1.2%（1/85 例）に認められ、いずれも副作用ではなかった。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が本剤 2.4 g/日群 1.2%（1/85 例）、本剤 4.8 g/日群 1.2%（1/81 例）に認められ、いずれも副作用であった。メサラジン 2.25 g/日群では認められなかった。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が本剤 4.8 g/日群 1.2%（1/81 例）に認められ、副作用であった。本剤 2.4 g/日群およびメサラジン 2.25 g/日群では認められなかった。血中アルカリホスファターゼ増加が本剤 4.8 g/日群 2.5%（2/81 例）、メサラジン 2.25 g/日群 1.2%（1/85 例）に認められ、いずれも副作用であった。本剤 2.4 g/日群では認められなかった。血中ビリルビン増加が本剤 2.4 g/日群 2.4%（2/85 例）、本剤 4.8 g/日群 4.9%（4/81 例）、メサラジン

2.25 g/日群 1.2%（1/85 例）に認められ、いずれも副作用であった。抱合ビリルビン増加が本剤 2.4 g/日群 1.2%（1/85 例）、本剤 4.8 g/日群 1.2%（1/81 例）に認められ、いずれも副作用であった。メサラジン 2.25 g/日群では認められなかった。

いずれの有害事象も重症度は軽度で、治験薬投与中止に至った有害事象は本剤 4.8 g/日群のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加とアラニンアミノトランスフェラーゼ増加を併発した 1 例（症例番号 A166）であった。重篤な有害事象は認められなかった。副作用については、投与終了後 12 週間の追跡調査中に未回復であった本剤 4.8 g/日群の血中アルカリホスファターゼ増加 1 例（症例番号 A037）および本剤 4.8 g/日群のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加とアラニンアミノトランスフェラーゼ増加を併発した 1 例（症例番号 A166）を除き、いずれも後観察期まで、あるいは追跡調査にて回復・軽快した。

（5） 過敏症状

過敏症状として報告された有害事象はなかった。国内の既存の経口 5-ASA 製剤の添付文書の重要な基本的注意の過敏症状の項で、過敏症状とされている発熱、腹痛、下痢、好酸球増多および発疹の有害事象の発現率は、本剤 2.4 g/日群で発熱 1.2%（1/85 例）、腹痛 1.2%（1/85 例）、下痢 1.2%（1/85 例）、好酸球数増加 1.2%（1/85 例）、発疹 1.2%（1/85 例）、メサラジン 2.25 g/日群で発熱 1.2%（1/85 例）、下痢 1.2%（1/85 例）、好酸球数増加 1.2%（1/85 例）で、本剤 4.8 g/日群では認められなかった。これらの有害事象を併発した被験者はいなかった。メサラジン 2.25 g/日群の下痢 1 例を除き、いずれも副作用であった。重症度は、本剤 2.4 g/日群の発熱 1 例、メサラジン 2.25 g/日群の下痢 1 例が中等度、それ以外はいずれも軽度であった。重篤な有害事象は認められなかった。治験薬投与中止に至った有害事象は本剤 2.4 g/日群の発熱 1 例で、治験薬投与中止後に回復した。副作用については、いずれも後観察期までに回復した。

2.7.6.16.2.3.10 臨床検査値、バイタルサイン、身体所見

各臨床検査値の基準値内外の変動について、各評価時点の臨床検査値はいずれの投与群においても大部分の被験者が基準値内であった（5.3.5.1.1 表 14.3.4.1.1 および表 14.3.4.1.2）。

開始時からの変化量の群内比較について、いずれかの投与群で終了時に有意（$p<0.05$）な差があったのは、白血球数、好中球、リンパ球、単球、ヘモグロビン、ヘマトクリット、AST（GOT）、ALP、総ビリルビン、直接ビリルビン、クレアチニン、CRP であった。いずれかの評価時点で開始時からの変化量が有意であった項目が散見された。特定の投与群や評価時点に開始時からの変化量が有意であった項目が偏る傾向は認められなかった。

また、開始時からの変化量の群間比較について、終了時に投与群間に有意な差が認められたのは、メサラジン 2.25 g/日群と本剤 2.4 g/日群の比較ではクレアチニン、本剤 2.4 g/日群と本剤 4.8 g/日群の比較では単球、クレアチニンであった。また、いずれかの評価時点で有意な差が認められたのは、メサラジン 2.25 g/日群と本剤 2.4 g/日群の比較ではクレアチニン（4週、

8 週)、メサラジン 2.25 g/日群と本剤 4.8 g/日群の比較では単球（4 週)、本剤 2.4 g/日群と本剤 4.8 g/日群の比較では、単球（4 週、8 週）およびクレアチニン（8 週）であった。

臨床検査（器官別大分類）の有害事象について、投与群間の発現率に有意な差が認められた有害事象はなかった。

開始時からの変化量について終了時に投与群間に有意な差が認められた単球およびクレアチニンに関連する有害事象は白血球数増加および血中クレアチニン増加が認められた。投与群ごとの発現率は、白血球数増加が本剤 2.4 g/日群で 1.2%（1/85 例、1 件)、本剤 4.8 g/日群で 3.7%（3/81 例、3 件)、メサラジン 2.25 g/日群で 1.2%（1/85 例、1 件)、血中クレアチニン増加が本剤 2.4 g/日群で 1.2%（1/85 例、1 件）で、メサラジン 2.25 g/日群および本剤 4.8 g/日群では認められなかった。治験薬との因果関係が否定できないと判断されたのは、白血球数増加が本剤 4.8 g/日群で 2.5%（2/81 例、2 件)、メサラジン 2.25 g/日群で 1.2%（1/85 例、1 件）で、本剤 2.4 g/日群では認められなかった。また、血中クレアチニン増加はいずれも治験薬との因果関係は否定された。

臨床検査値に関連する有害事象のうち、投与中止に至った有害事象は本剤 4.8 g/日群でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 1 例、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 1 例認められた（症例番号 A166)。いずれも程度は軽度と判断された。後観察期終了時までに回復しなかったため、追跡調査を 12 週間実施した。転帰は「未回復」で終了したが、治験責任医師および治験依頼者はその後の追跡調査は必要と判断しなかった。

大部分の被験者の臨床検査値は基準値内であったこと、また開始時からの変化量について投与群間に有意な差が認められた項目があったものの一定の傾向は認められなかったこと、および臨床検査値に関連する有害事象はいずれも軽度であり、投与終了後にそのほとんどが回復または回復傾向であったことから、全体として臨床的に問題となるものではなかった。

バイタルサインについて、各投与群のバイタルサインの測定値に特筆すべき違いや傾向が認められなかった。また、開始時からの変化量について投与群間に有意な差が認められた項目があったものの、いずれの投与群においてもバイタルサインに関連する有害事象の発現も認められなかったため、全体として臨床的に問題となる変動はなかった。

体重について、全体として著しい変動が認められず、認められた体重に関連する有害事象はいずれも治験薬との因果関係が否定され、軽度であったため、全体として臨床的に問題となる変動はなかった。

2.7.6.16.3 結論

- 主要エンドポイントである UC-DAI スコアの変化量について、メサラジン 2.25 g/日投与に対する本剤 2.4 g/日投与の非劣性は検証されなかった。
- メサラジン 2.25 g/日に対する本剤 2.4 g/日の非劣性が検証されなかったため、本剤 4.8 g/日のメサラジン 2.25 g/日に対する優越性の検証は実施しなかった。
  UC-DAI スコアの変化量について、事後的に多重性を考慮しない解析を実施したと

ころ、メサラジン 2.25 g/日投与に対して本剤 4.8 g/日投与はより高い有効性を示した（p=0.002）。

- 副次エンドポイントである寛解、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の有効性、本剤 4.8 g/日投与はメサラジン 2.25 g/日投与に対し高い有効性を示した。
- UC-DAI スコア変化量について部分集団で検討したところ、いくつかの部分集団でメサラジン 2.25 g/日群の UC-DAI スコアの減少量が本剤 2.4 g/日群と比較して大きかった。メサラジン 2.25 g/日群と本剤 4.8 g/日群の比較では、すべての部分集団において本剤 4.8 g/日群はメサラジン 2.25 g/日群より UC-DAI スコア変化量の減少傾向を示した。
- 被験者背景の各因子が主解析へ与える影響を検討した結果、潰瘍性大腸炎の病変範囲が主解析（メサラジン 2.25 g/日に対する本剤 2.4 g/日の非劣性）に影響を与えた因子である可能性が示唆された。
- 投与期の有害事象および副作用の発現率について、投与群間に統計学的な有意差は認められなかった。また、本治験で発現した本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群の有害事象および副作用の発現頻度や種類は、メサラジン 2.25 g/日群と類似していた。
- 性別、年齢、および UC-DAI スコアベースライン別の有害事象および副作用の発現率について、特筆すべき投与群間の違いや傾向は認められなかった。また、その他の部分集団でも、症例数の少ない部分集団を除き各投与群の有害事象および副作用の発現率に特筆すべき違いや傾向は認められなかった。
- 重篤な有害事象について、投与期では本剤 2.4 g/日群で潰瘍性大腸炎が 1 例、本剤 4.8 g/日群で潰瘍性大腸炎が 1 例、頭痛が 1 例に認められ、後観察期では本剤 4.8 g/日群で心膜炎が 1 例に認められた。いずれの重篤な有害事象も治験薬との因果関係は否定できないと判断されたが、治験期間中に回復が確認された。
- 一般臨床検査値、バイタルサインおよび体重について、全体として臨床的に問題となる変動は認められなかった。

2.7.6　個々の試験のまとめ（MD090111U31）＜付録＞

表 2.7.6.16-40　血便スコアの要約統計量（FAS）

解析対象集団：FAS
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	83	1.7	0.63	1	2.0	3	1.5	1.8
	MD-0901 4.8g/日群	81	1.6	0.52	1	2.0	3	1.4	1.7
	メサラジン 2.25g/日群	84	1.6	0.59	1	2.0	3	1.5	1.8
2週	MD-0901 2.4g/日群	81	1.2	0.81	0	1.0	3	1.0	1.4
	MD-0901 4.8g/日群	80	0.9	0.84	0	1.0	3	0.7	1.0
	メサラジン 2.25g/日群	83	1.0	0.88	0	1.0	3	0.9	1.2
4週	MD-0901 2.4g/日群	77	0.9	0.89	0	1.0	3	0.7	1.1
	MD-0901 4.8g/日群	76	0.6	0.78	0	0.0	3	0.5	0.8
	メサラジン 2.25g/日群	81	0.8	0.81	0	1.0	3	0.6	0.9
8週	MD-0901 2.4g/日群	73	0.8	0.88	0	1.0	3	0.5	1.0
	MD-0901 4.8g/日群	73	0.4	0.70	0	0.0	2	0.2	0.6
	メサラジン 2.25g/日群	78	0.8	0.85	0	0.5	2	0.6	1.0
終了時	MD-0901 2.4g/日群	85	0.9	0.91	0	1.0	3	0.7	1.1
	MD-0901 4.8g/日群	81	0.5	0.74	0	0.0	2	0.3	0.6
	メサラジン 2.25g/日群	84	0.9	0.89	0	1.0	3	0.7	1.1

Source: 5.3.5.1.1 表 14.2.3.2.1.4

表 2.7.6.16-41 血便スコアの変化量（2 週、4 週、8 週）の共分散分析（FAS）

解析対象集団：FAS
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		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	
2週	MD-0901 2.4g/日群	79	-0.4	0.71	-2	0.0	1	-0.6	-0.3	0.2	-0.1	0.4	1)
	MD-0901 4.8g/日群	80	-0.7	0.76	-2	-1.0	1	-0.9	-0.5	-0.1	-0.4	0.1	2)
	メサラジン 2.25g/日群	82	-0.6	0.83	-2	-1.0	1	-0.8	-0.4				
4週	MD-0901 2.4g/日群	75	-0.7	0.78	-2	-1.0	1	-0.9	-0.5	0.1	-0.1	0.4	1)
	MD-0901 4.8g/日群	76	-0.9	0.81	-2	-1.0	1	-1.1	-0.7	-0.1	-0.3	0.1	2)
	メサラジン 2.25g/日群	80	-0.9	0.87	-3	-1.0	1	-1.0	-0.7				
8週	MD-0901 2.4g/日群	71	-0.9	0.83	-2	-1.0	1	-1.1	-0.7	0.0	-0.3	0.2	1)
	MD-0901 4.8g/日群	73	-1.2	0.79	-3	-1.0	1	-1.3	-1.0	-0.4	-0.6	-0.1	2)
	メサラジン 2.25g/日群	77	-0.8	0.95	-3	-1.0	1	-1.1	-0.6				

血便スコアの変化量=2週、4週、8週の血便スコア-開始時の血便スコア

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：血便スコアの変化量 = β_0(切片) + β_1(開始時の血便スコア) + 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：血便スコアの変化量 = β_0(切片) + β_1(開始時の血便スコア) + β_2(投与群) + 誤差{正規分布}

Source: 5.3.5.1.1 表 11.4-10

表 2.7.6.16-42 排便回数スコアの要約統計量（FAS）

解析対象集団：FAS
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	83	1.3	1.04	0	1.0	3	1.1	1.6
	MD-0901 4.8g/日群	81	1.2	0.97	0	1.0	3	1.0	1.4
	メサラジン2.25g/日群	84	1.6	0.92	0	2.0	3	1.4	1.8
2週	MD-0901 2.4g/日群	81	1.1	1.02	0	1.0	3	0.9	1.3
	MD-0901 4.8g/日群	80	0.9	0.86	0	1.0	3	0.7	1.1
	メサラジン2.25g/日群	83	1.1	0.85	0	1.0	3	0.9	1.3
4週	MD-0901 2.4g/日群	77	1.0	0.95	0	1.0	3	0.8	1.2
	MD-0901 4.8g/日群	76	0.7	0.83	0	1.0	3	0.5	0.9
	メサラジン2.25g/日群	81	1.0	0.87	0	1.0	3	0.8	1.2
8週	MD-0901 2.4g/日群	73	0.8	0.98	0	1.0	3	0.6	1.0
	MD-0901 4.8g/日群	73	0.5	0.69	0	0.0	3	0.4	0.7
	メサラジン2.25g/日群	78	1.0	0.86	0	1.0	3	0.8	1.2
終了時	MD-0901 2.4g/日群	85	1.0	1.07	0	1.0	3	0.8	1.2
	MD-0901 4.8g/日群	81	0.7	0.87	0	1.0	3	0.5	0.9
	メサラジン2.25g/日群	84	1.1	0.90	0	1.0	3	0.9	1.3

Source: 5.3.5.1.1 表 14.2.2.2.1.4

表 2.7.6.16-43　排便回数スコアの変化量（2 週、4 週、8 週）の共分散分析（FAS）

解析対象集団：FAS
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		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	
2週	MD-0901 2.4g/日群	79	-0.2	0.81	-3	0.0	2	-0.4	0.0	0.2	-0.1	0.4	1)
	MD-0901 4.8g/日群	80	-0.3	0.76	-3	0.0	1	-0.4	-0.1	0.0	-0.2	0.2	2)
	メサラジン 2.25g/日群	82	-0.4	0.75	-2	0.0	1	-0.6	-0.3				
4週	MD-0901 2.4g/日群	75	-0.3	1.00	-3	0.0	2	-0.5	-0.1	0.1	-0.1	0.4	1)
	MD-0901 4.8g/日群	76	-0.4	0.91	-3	0.0	1	-0.7	-0.2	-0.1	-0.3	0.2	2)
	メサラジン 2.25g/日群	80	-0.6	0.92	-3	0.0	1	-0.8	-0.4				
8週	MD-0901 2.4g/日群	71	-0.5	1.00	-3	0.0	2	-0.7	-0.2	-0.1	-0.3	0.2	1)
	MD-0901 4.8g/日群	73	-0.6	0.97	-3	0.0	1	-0.8	-0.4	-0.3	-0.6	-0.1	2)
	メサラジン 2.25g/日群	77	-0.5	1.01	-3	0.0	1	-0.8	-0.3				

排便回数スコアの変化量=2週、4週、8週の排便回数スコア-開始時の排便回数スコア

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：排便回数スコアの変化量 = β_0(切片) + β_1(開始時の排便回数スコア) + 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：排便回数スコアの変化量 = β_0(切片) + β_1(開始時の排便回数スコア) + β_2(投与群) + 誤差{正規分布}

Source: 5.3.5.1.1 表 11.4-12

表 2.7.6.16-44 PGA スコア変化分類の集計（FAS）

解析対象集団：FAS
補完方法：OC

評価時期	PGAスコア変化分類	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)
		例数(%)	例数(%)	例数(%)
8週	改善	27 (31.8)	53 (65.4)	38 (44.7)
	不変	43 (50.6)	21 (25.9)	37 (43.5)
	悪化	2 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.2)
	不明	13 (15.3)	7 (8.6)	9 (10.6)
終了時	改善	27 (31.8)	54 (66.7)	38 (44.7)
	不変	48 (56.5)	22 (27.2)	40 (47.1)
	悪化	5 (5.9)	1 (1.2)	3 (3.5)
	不明	5 (5.9)	4 (4.9)	4 (4.7)

Source: 5.3.5.1.1 表 14.2.5.2.3.2

表 2.7.6.16-45　因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表（安全性解析対象集団）（1/5）

解析対象集団：投与期における安全性解析対象集団

SOC(器官分類) PT(基本語)	因果関係を問わない								
	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)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	43	(50.6)	79	41	(50.6)	73	43	(50.6)	77
感染症および寄生虫症	10	(11.8)	14	14	(17.3)	17	26	(30.6)	30
鼻咽頭炎	8	(9.4)	9	9	(11.1)	9	20	(23.5)	21
副鼻腔炎	1	(1.2)	1	1	(1.2)	1	1	(1.2)	1
細菌性結膜炎	1	(1.2)	1	1	(1.2)	1	0		
咽頭炎	0			1	(1.2)	1	1	(1.2)	1
上気道感染	0			1	(1.2)	1	1	(1.2)	1
食道カンジダ症	0			1	(1.2)	1	0		
急性中耳炎	0			1	(1.2)	1	0		
マイコプラズマ性肺炎	0			1	(1.2)	1	0		
膿疱性皮疹	0			1	(1.2)	1	0		
口腔ヘルペス	2	(2.4)	2	0			1	(1.2)	1
肺炎	1	(1.2)	1	0			0		
インフルエンザ	0			0			2	(2.4)	2
膀胱炎	0			0			1	(1.2)	1
胃腸炎	0			0			1	(1.2)	1
帯状疱疹	0			0			1	(1.2)	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0			1	(1.2)	1	0		
皮膚乳頭腫	0			1	(1.2)	1	0		
血液およびリンパ系障害	1	(1.2)	1	2	(2.5)	2	2	(2.4)	2
貧血	1	(1.2)	1	2	(2.5)	2	1	(1.2)	1
鉄欠乏性貧血	0			0			1	(1.2)	1
免疫系障害	0			0			2	(2.4)	2
季節性アレルギー	0			0			2	(2.4)	2
内分泌障害	1	(1.2)	1	0			0		
甲状腺嚢腫	1	(1.2)	1	0			0		
代謝および栄養障害	0			0			1	(1.2)	1
高アミラーゼ血症	0			0			1	(1.2)	1
精神障害	1	(1.2)	1	1	(1.2)	1	1	(1.2)	1
不快気分	0			1	(1.2)	1	0		
中期不眠症	1	(1.2)	1	0			0		
不眠症	0			0			1	(1.2)	1
神経系障害	4	(4.7)	4	5	(6.2)	6	3	(3.5)	3
頭痛	3	(3.5)	3	4	(4.9)	4	1	(1.2)	1
体位性めまい	0			1	(1.2)	1	2	(2.4)	2
浮動性めまい	0			1	(1.2)	1	0		
知覚過敏	1	(1.2)	1	0			0		
眼障害	1	(1.2)	1	0			0		
角膜炎	1	(1.2)	1	0			0		
耳および迷路障害	1	(1.2)	1	0			0		
頭位性回転性めまい	1	(1.2)	1	0			0		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(1.2)	1	2	(2.5)	2	2	(2.4)	2
口腔咽頭痛	0			1	(1.2)	1	1	(1.2)	1
鼻出血	0			1	(1.2)	1	0		
喘息	1	(1.2)	1	0			1	(1.2)	1

表 2.7.6.16-45　因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表（安全性解析対象集団）（2/5）

解析対象集団：投与期における安全性解析対象集団

SOC(器官分類) PT(基本語)	因果関係を問わない								
	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)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
胃腸障害	15	(17.6)	18	8	(9.9)	9	11	(12.9)	11
潰瘍性大腸炎	6	(7.1)	6	3	(3.7)	3	4	(4.7)	4
腹部膨満	2	(2.4)	2	1	(1.2)	1	0		
排便回数増加	1	(1.2)	1	1	(1.2)	1	1	(1.2)	1
腹部不快感	0			1	(1.2)	1	2	(2.4)	2
齲歯	0			1	(1.2)	1	0		
胃ポリープ	0			1	(1.2)	1	0		
舌障害	0			1	(1.2)	1	0		
血便排泄	2	(2.4)	2	0			0		
便秘	1	(1.2)	1	0			1	(1.2)	1
下痢	1	(1.2)	2	0			1	(1.2)	1
腹痛	1	(1.2)	1	0			0		
結腸ポリープ	1	(1.2)	1	0			0		
痔核	1	(1.2)	1	0			0		
直腸ポリープ	1	(1.2)	1	0			0		
悪心	0			0			1	(1.2)	1
口内炎	0			0			1	(1.2)	1
皮膚および皮下組織障害	7	(8.2)	7	2	(2.5)	2	2	(2.4)	3
蕁麻疹	1	(1.2)	1	1	(1.2)	1	0		
結節性紅斑	0			1	(1.2)	1	0		
脱毛症	2	(2.4)	2	0			0		
ざ瘡	1	(1.2)	1	0			1	(1.2)	1
湿疹	1	(1.2)	1	0			1	(1.2)	1
皮膚乾燥	1	(1.2)	1	0			0		
発疹	1	(1.2)	1	0			0		
乾癬	0			0			1	(1.2)	1
筋骨格系および結合組織障害	1	(1.2)	1	1	(1.2)	1	0		
背部痛	0			1	(1.2)	1	0		
関節炎	1	(1.2)	1	0			0		
生殖系および乳房障害	1	(1.2)	2	0			0		
月経困難症	1	(1.2)	2	0			0		
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(2.4)	2	2	(2.5)	2	2	(2.4)	2
胸痛	0			1	(1.2)	1	1	(1.2)	1
口渇	0			1	(1.2)	1	0		
発熱	1	(1.2)	1	0			1	(1.2)	1
倦怠感	1	(1.2)	1	0			0		

表 2.7.6.16-45　因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表（安全性解析対象集団）（3/5）

解析対象集団：投与期における安全性解析対象集団

SOC(器官分類) PT(基本語)	因果関係を問わない								
	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)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
臨床検査	14	(16.5)	23	22	(27.2)	30	13	(15.3)	20
βーNアセチルDグルコサミニダーゼ増加	6	(7.1)	6	6	(7.4)	6	6	(7.1)	6
血中ビリルビン増加	2	(2.4)	2	4	(4.9)	4	1	(1.2)	1
尿中血陽性	1	(1.2)	1	3	(3.7)	3	1	(1.2)	1
白血球数増加	1	(1.2)	1	3	(3.7)	3	1	(1.2)	1
Cー反応性蛋白増加	2	(2.4)	2	2	(2.5)	2	1	(1.2)	1
尿中ブドウ糖陽性	1	(1.2)	1	2	(2.5)	2	1	(1.2)	1
体重減少	1	(1.2)	1	2	(2.5)	2	0		
血中アルカリホスファターゼ増加	0			2	(2.5)	2	1	(1.2)	1
尿中蛋白陽性	2	(2.4)	2	1	(1.2)	1	2	(2.4)	2
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(1.2)	1	1	(1.2)	1	1	(1.2)	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.2)	1	1	(1.2)	1	0		
抱合ビリルビン増加	1	(1.2)	1	1	(1.2)	1	0		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0			1	(1.2)	1	0		
体重増加	0			1	(1.2)	1	0		
アミラーゼ増加	2	(2.4)	2	0			1	(1.2)	1
好酸球数増加	1	(1.2)	1	0			1	(1.2)	1
血中クレアチニン増加	1	(1.2)	1	0			0		
血中クロール減少	0			0			1	(1.2)	1
血中カリウム減少	0			0			1	(1.2)	1
妊娠反応陽性	0			0			1	(1.2)	1
傷害、中毒および処置合併症	2	(2.4)	2	0			0		
節足動物刺傷	1	(1.2)	1	0			0		
手骨折	1	(1.2)	1	0			0		

表 2.7.6.16-45　因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表（安全性解析対象集団）（4/5）

解析対象集団：投与期における安全性解析対象集団

SOC(器官分類) PT(基本語)	因果関係を否定できない								
	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)		
	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
全体	21	(24.7)	32	22	(27.2)	35	16	(18.8)	24
感染症および寄生虫症	1	(1.2)	1	1	(1.2)	1	2	(2.4)	2
鼻咽頭炎	0			0			1	(1.2)	1
副鼻腔炎	0			0			1	(1.2)	1
膿疱性皮疹	0			1	(1.2)	1	0		
肺炎	1	(1.2)	1	0			0		
血液およびリンパ系障害	1	(1.2)	1	2	(2.5)	2	1	(1.2)	1
貧血	1	(1.2)	1	2	(2.5)	2	0		
鉄欠乏性貧血	0			0			1	(1.2)	1
代謝および栄養障害	0			0			1	(1.2)	1
高アミラーゼ血症	0			0			1	(1.2)	1
精神障害	0			1	(1.2)	1	0		
不快気分	0			1	(1.2)	1	0		
神経系障害	0			3	(3.7)	4	2	(2.4)	2
頭痛	0			3	(3.7)	3	1	(1.2)	1
体位性めまい	0			0			1	(1.2)	1
浮動性めまい	0			1	(1.2)	1	0		
胃腸障害	8	(9.4)	9	4	(4.9)	4	4	(4.7)	4
潰瘍性大腸炎	4	(4.7)	4	2	(2.5)	2	2	(2.4)	2
腹部膨満	1	(1.2)	1	1	(1.2)	1	0		
排便回数増加	0			1	(1.2)	1	0		
腹部不快感	0			0			1	(1.2)	1
血便排泄	1	(1.2)	1	0			0		
下痢	1	(1.2)	2	0			0		
腹痛	1	(1.2)	1	0			0		
悪心	0			0			1	(1.2)	1
皮膚および皮下組織障害	3	(3.5)	3	0			1	(1.2)	1
脱毛症	2	(2.4)	2	0			0		
ざ瘡	0			0			1	(1.2)	1
発疹	1	(1.2)	1	0			0		
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(1.2)	1	2	(2.5)	2	1	(1.2)	1
胸痛	0			1	(1.2)	1	0		
口渇	0			1	(1.2)	1	0		
発熱	1	(1.2)	1	0			1	(1.2)	1

表 2.7.6.16-45 因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表（安全性解析対象集団）（5/5）

解析対象集団：投与期における安全性解析対象集団

SOC(器官分類) PT(基本語)	因果関係を否定できない								
	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)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
臨床検査	10	(11.8)	17	17	(21.0)	21	8	(9.4)	12
βーNアセチルDグルコサミニダーゼ増加	6	(7.1)	6	6	(7.4)	6	6	(7.1)	6
血中ビリルビン増加	2	(2.4)	2	4	(4.9)	4	1	(1.2)	1
尿中血陽性	1	(1.2)	1	1	(1.2)	1	0		
白血球数増加	0			2	(2.5)	2	1	(1.2)	1
Cー反応性蛋白増加	1	(1.2)	1	2	(2.5)	2	0		
血中アルカリホスファターゼ増加	0			2	(2.5)	2	1	(1.2)	1
尿中蛋白陽性	2	(2.4)	2	1	(1.2)	1	1	(1.2)	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.2)	1	1	(1.2)	1	0		
抱合ビリルビン増加	1	(1.2)	1	1	(1.2)	1	0		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0			1	(1.2)	1	0		
アミラーゼ増加	2	(2.4)	2	0			1	(1.2)	1
好酸球数増加	1	(1.2)	1	0			1	(1.2)	1

用語辞書:MedDRA/J Ver.15.0

Source: 5.3.5.1.1 表 14.3.1.3.1

表 2.7.6.16-46 重篤な有害事象一覧表（安全性解析対象集団）

解析対象集団：前観察期における安全性解析対象集団

投与群	症例番号	性	年齢(歳)	基本語(PT)(医師記載名)	発現までの日数[1)](日)	持続期間[2)](日)	治験薬との因果関係	有害事象の重症度	重篤度	治験薬に対する処置	転帰
MD-0901 4.8g/日群	A051	男性	58	潰瘍性大腸炎(潰瘍性大腸炎の悪化)	16	8	否定できない	中等度	重篤	中止(再投与なし)	未回復
メサラジン 2.25g/日群	A062	男性	22	リンパ腫(悪性リンパ腫)	-3	10	-	中等度	重篤	-	未回復
-	A123	女性	41	大腸癌(大腸癌)	-	6	-	中等度	重篤	-	未回復
-	A195	男性	67	潰瘍性大腸炎(潰瘍性大腸炎の悪化)	-	1	-	重度	重篤	-	未回復
MD-0901 2.4g/日群	A207	男性	43	潰瘍性大腸炎(潰瘍性大腸炎の悪化)	14	12	否定できない	中等度	重篤	中止(再投与なし)	未回復
-	A232	女性	51	潰瘍性大腸炎(潰瘍性大腸炎の悪化)	-	1	-	中等度	重篤	-	未回復
MD-0901 4.8g/日群	A233	男性	45	頭痛(頭痛)	5	33	否定できない	中等度	重篤	中止(再投与なし)	回復
				心膜炎(心膜炎)	17	9	否定できない	中等度	重篤	-	回復

用語辞書:MedDRA/J Ver.15.0

1) 有害事象発現日 - 投与開始日 + 1

2) 有害事象回復日または転帰確認日 - 有害事象発現日 + 1

Source: 5.3.5.1.1 表 12.4-1

表 2.7.6.16-47　治験中止に至った有害事象一覧表（安全性解析対象集団）（1/4）

解析対象集団：投与期における安全性解析対象集団

投与群	症例番号	性	年齢(歳)	基本語(PT)(医師記載名)	発現までの日数[1)](日)	持続期間[2)](日)	治験薬との因果関係	有害事象の重症度	重篤度	治験薬に対する処置	転帰
MD-0901 4.8g/日群	A024	女性	38	潰瘍性大腸炎(潰瘍性大腸炎の悪化)	49	10	否定できない	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	未回復
メサラジン2.25g/日群	A034	女性	26	潰瘍性大腸炎(潰瘍性大腸炎の悪化)	22	9	否定できる	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	軽快
メサラジン2.25g/日群	A044	男性	56	潰瘍性大腸炎(潰瘍性大腸炎の悪化)	28	22	否定できない	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	未回復
MD-0901 4.8g/日群	A051	男性	58	鼻出血(鼻出血)	6	1	否定できる	軽度	非重篤	不変	回復
				舌障害(舌あれ)	9	2	否定できる	軽度	非重篤	不変	回復
				潰瘍性大腸炎(潰瘍性大腸炎の悪化)	16	8	否定できない	中等度	重篤	中止(再投与なし)	未回復
				尿中ブドウ糖陽性(尿糖増加)	16	8	否定できる	軽度	非重篤	不変	未回復
				β－NアセチルDグルコサミニダーゼ増加(NAG上昇)	16	8	否定できない	軽度	非重篤	不変	未回復
MD-0901 2.4g/日群	A053	女性	62	肺炎(肺炎)	32	32	否定できない	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	軽快
				甲状腺嚢腫(甲状腺嚢胞)	32	32	否定できる	軽度	非重篤	不変	未回復
				副鼻腔炎(上顎洞炎)	49	15	否定できる	軽度	非重篤	不変	未回復
MD-0901 2.4g/日群	A086	女性	29	潰瘍性大腸炎(潰瘍性大腸炎の悪化)	9	14	否定できない	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	未回復
MD-0901 4.8g/日群	A096	男性	67	排便回数増加(排便回数の増加)	5	21	否定できない	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	回復
MD-0901 4.8g/日群	A107	女性	35	結節性紅斑(結節性紅斑)	9	13	否定できる	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	未回復

表 2.7.6.16-47　治験中止に至った有害事象一覧表（安全性解析対象集団）（2/4）

解析対象集団：投与期における安全性解析対象集団

投与群	症例番号	性	年齢(歳)	基本語(PT)(医師記載名)	発現までの日数[1)](日)	持続期間[2)](日)	治験薬との因果関係	有害事象の重症度	重篤度	治験薬に対する処置	転帰
MD-0901 4.8g/日群	A112	女性	48	潰瘍性大腸炎(潰瘍性大腸炎の悪化)	3	12	否定できる	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	回復
				β－Ｎアセチルグルコサミニダーゼ増加(NAG増加)	5	10	否定できない	軽度	非重篤	不変	回復
				尿中蛋白陽性(尿蛋白陽性)	5	10	否定できない	軽度	非重篤	不変	回復
				体重減少(体重減少)	5	10	否定できる	軽度	非重篤	不変	未回復
MD-0901 2.4g/日群	A114	女性	56	潰瘍性大腸炎(潰瘍性大腸炎の悪化)	8	18	否定できない	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	回復
MD-0901 2.4g/日群	A133	女性	50	血便排泄(粘血便)	1	17	否定できない	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	回復
				関節炎(左膝関節炎)	10	8	否定できる	軽度	非重篤	不変	未回復
MD-0901 2.4g/日群	A142	男性	21	潰瘍性大腸炎(潰瘍性大腸炎の悪化)	2	10	否定できない	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	未回復
メサラジン 2.25g/日群	A161	男性	45	血中ナトリウム減少(血中ナトリウム減少)	-1	14	-	軽度	非重篤	-	回復
				潰瘍性大腸炎(潰瘍性大腸炎の悪化)	3	11	否定できる	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	回復
				血中カリウム減少(血中カリウム減少)	6	8	否定できる	軽度	非重篤	不変	未回復
				血中クロール減少(血中クロール減少)	6	8	否定できる	軽度	非重篤	不変	回復
				貧血(貧血)	6	8	否定できる	中等度	非重篤	不変	未回復
メサラジン 2.25g/日群	A162	男性	37	鼻咽頭炎(感冒)	14	3	否定できる	軽度	非重篤	不変	回復
				排便回数増加(排便回数の増加)	17	34	否定できる	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	回復

表 2.7.6.16-47 治験中止に至った有害事象一覧表（安全性解析対象集団）（3/4）

解析対象集団：投与期における安全性解析対象集団

投与群	症例番号	性	年齢(歳)	基本語(PT)(医師記載名)	発現までの日数[1)](日)	持続期間[2)](日)	治験薬との因果関係	有害事象の重症度	重篤度	治験薬に対する処置	転帰
MD-0901 4.8g/日群	A166	男性	31	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加(AST上昇)	28	29	否定できない	軽度	非重篤	中止（再投与なし）	未回復
				アラニンアミノトランスフェラーゼ増加(ALT上昇)	28	29	否定できない	軽度	非重篤	中止（再投与なし）	未回復
MD-0901 2.4g/日群	A186	女性	62	潰瘍性大腸炎(潰瘍性大腸炎の悪化)	14	22	否定できる	軽度	非重篤	中止（再投与なし）	回復
MD-0901 2.4g/日群	A206	男性	33	潰瘍性大腸炎(潰瘍性大腸炎の悪化)	5	13	否定できる	中等度	非重篤	中止（再投与なし）	回復
MD-0901 2.4g/日群	A207	男性	43	潰瘍性大腸炎(潰瘍性大腸炎の悪化)	14	12	否定できない	中等度	重篤	中止（再投与なし）	未回復
メサラジン 2.25g/日群	A218	女性	25	発熱(発熱)	16	13	否定できない	軽度	非重篤	不変	回復
				妊娠反応陽性(妊娠反応陽性)	36	-	否定できる	軽度	非重篤	中止（再投与なし）	-
MD-0901 4.8g/日群	A233	男性	45	副鼻腔炎(副鼻腔炎)	1	5	否定できる	軽度	非重篤	不変	回復
				胸痛(胸痛)	5	1	否定できない	中等度	非重篤	不変	回復
				頭痛(頭痛)	5	33	否定できない	中等度	重篤	中止（再投与なし）	回復
				貧血(貧血)	14	24	否定できない	中等度	非重篤	不変	回復
				血中アルカリホスファターゼ増加(ALP上昇)	14	24	否定できない	軽度	非重篤	不変	回復
				心膜炎(心膜炎)	17	9	否定できない	中等度	重篤	-	回復

表 2.7.6.16-47 治験中止に至った有害事象一覧表（安全性解析対象集団）（4/4）

解析対象集団：投与期における安全性解析対象集団

投与群	症例番号	性	年齢(歳)	基本語(PT)(医師記載名)	発現までの日数[1)](日)	持続期間[2)](日)	治験薬との因果関係	有害事象の重症度	重篤度	治験薬に対する処置	転帰
MD-0901 2.4g/日群	A241	男性	38	発熱(発熱)	4	25	否定できない	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	回復
				中期不眠症(中途覚醒)	4	25	否定できる	軽度	非重篤	不変	回復
				アミラーゼ増加(アミラーゼ上昇)	14	15	否定できない	軽度	非重篤	不変	回復
				Ｃ－反応性蛋白増加(CRP上昇)	14	15	否定できない	軽度	非重篤	不変	回復
				尿中蛋白陽性(尿蛋白陽性)	14	15	否定できない	軽度	非重篤	不変	回復
				尿中血陽性(尿潜血陽性)	14	15	否定できない	軽度	非重篤	不変	回復
				βーＮアセチルＤグルコサミニダーゼ増加(NAG上昇)	14	15	否定できない	軽度	非重篤	不変	回復
				体重減少(体重減少)	14	15	否定できる	軽度	非重篤	不変	未回復
メサラジン 2.25g/日群	A280	女性	39	潰瘍性大腸炎(潰瘍性大腸炎急性増悪)	11	11	否定できない	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	回復
				高アミラーゼ血症(高アミラーゼ血症)	14	8	否定できない	軽度	非重篤	不変	未回復

用語辞書:MedDRA/J Ver.15.0

1) 有害事象発現日 - 投与開始日 + 1

2) 有害事象回復日または転帰確認日 - 有害事象発現日 + 1

Source: 5.3.5.1.1 表 14.3.2.4.1

2.7.6.17　MD090111U32 試験（評価資料 5.3.5.1.2）

MD-0901 寛解期試験　－寛解期の潰瘍性大腸炎を対象とした第 III 相試験－

2.7.6.17.1　試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6.17-1 に示した。

表 2.7.6.17-1　試験方法の概略（1/8）

項目	内容
治験薬	メサラジン
治験責任医師	[redacted]、他 45 名
実施医療機関	日本国内の 46 医療機関
公表論文	なし
治験期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最初の被験者の同意取得日） ～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最後の被験者の追跡調査の転帰確認日）
開発段階	第 III 相
目的	寛解期の潰瘍性大腸炎に対する本剤 2.4 g/日投与の有効性および安全性について、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により検討する。 有効性は、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。 安全性は、投与期の有害事象について、本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与とメサラジン 2.25 g/日（1 日 3 回）投与を評価する。
方法	本治験は、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（ダブルダミー法）であり、前観察期、投与期（48 週間）および後観察期（1週間）から構成された。被験者は以下の 2 投与群へランダムに割り付けられた。 - 本剤 2.4 g/日群：MD-0901 1.2 g 錠を 1 回 2 錠、1 日 1 回朝食後およびメサラジンのプラセボ錠を 1 回 3 錠、1 日 3 回（朝・昼・夕）毎食後に経口投与した。 - メサラジン 2.25 g/日群：MD-0901 のプラセボ錠を 1 回 2 錠、1 日 1回朝食後およびメサラジン 250 mg 錠を 1 回 3 錠、1 日 3 回（朝・昼・夕）毎食後に経口投与した。 本治験の評価スケジュールを表 2.7.6.17-2 に示した。 なお、併用禁止薬および併用禁止療法は以下のとおりとした。 （1） 同意取得時から後観察期終了時まで併用を禁止した治療薬 - 本治験薬以外の治験薬

表 2.7.6.17-1　試験方法の概略（2/8）

項目	内容
方法（続き）	(2) 前観察期開始時から投与期終了時まで併用を禁止した治療薬および療法 - 本治験薬以外のメサラジン製剤（経口剤、注腸剤） ただし、同意取得時にメサラジン（経口剤）を使用していた場合には、前観察期に限り 2.4 g/日以下（同意取得時に使用していた用量が 2.4 g/日以下の場合は、使用していた用量）の経口剤を使用可能とした。なお、本剤の活動期試験（MD090111U31）から移行し、活動期試験の投与期 8 週時から 2 週間以内に同意取得した場合は、2.4 g/日以下の用量を使用可能とした。 - サラゾスルファピリジン（経口剤、坐剤） ただし、同意取得時にサラゾスルファピリジン（経口剤）を使用していた場合には、前観察期に限り 4.0 g/日以下（同意取得時に使用していた用量が 4.0 g/日以下の場合は、使用していた用量）の経口剤を使用可能とした。 - 副腎皮質ホルモン剤（経口剤、注腸剤、坐剤、痔疾患治療薬、注射剤）、副腎皮質刺激ホルモン剤 - 免疫調節剤（経口剤、注射剤） - 血球成分除去療法 - 潰瘍性大腸炎に対する外科的治療 - 抗 TNF-α 抗体製剤 - 止しゃ剤 ただし、鎮咳目的のコデインリン酸塩水和物、ジヒドロコデインリン酸塩の一時的な使用は可能とした。 - 過敏性腸症候群治療薬 ただし、同意取得前より継続して使用していた場合に限り、使用していた用量以下の使用は可能とした。 - メトロニダゾール（経口剤）、シプロフロキサシン
被験者数	目標被験者数：Per Protocol Set（PPS）として 190 例（1 群 95 例） ［設定根拠］ 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%、非劣性限界値を-10%、第 1 種の過誤の率（α）を片側 2.5%、第 2 種の過誤の率（β）を 20%（検出力：1 – β = 80%）とした場合、非劣性を検証するために PPS として 1 群 95 例を目標被験者数と設定した。

表 2.7.6.17-1　試験方法の概略（3/8）

項目	内容
被験者数 （続き）	解析時の被験者数： PPS 199 例 Full Analysis Set（FAS）203 例 前観察期における安全性解析対象集団 218 例 投与期における安全性解析対象集団 203 例 後観察期における安全性解析対象集団 201 例
主な組入れ基準	［選択基準］ （1） 潰瘍性大腸炎と診断された患者 （2） 2 次登録時の Ulcerative Colitis Disease Activity Index（UC-DAI）スコアが 2 以下で、かつ血便スコアが 0 で定義される寛解期の患者 （3） 同意取得時の年齢が満 16 歳以上の外来患者 ［除外基準］ （1） メサラジン製剤やサリチル酸系の薬剤に対する薬物過敏症の既往を有する患者 （2） 2 次登録時の前 2 週以内に副腎皮質ホルモン剤（経口剤、注腸剤、坐剤、痔疾患治療薬、注射剤）を使用した患者 （3） 2 次登録時の前 2 週以内に血球成分除去療法を受けた患者 （4） 2 次登録時の前 12 週以内に免疫調節剤を使用した患者 （5） 2 次登録時の前 12 週以内に抗 TNF-α 抗体製剤を使用した患者 （6） 大腸切除（虫垂切除は除く）の既往を有する患者 （7） 中等度から重度の腎障害または肝障害を合併している患者 （8） 血液、呼吸器、消化器、心血管系、精神神経系、代謝・電解質異常の疾患、または過敏症などの重篤な合併症のある患者 （9） 悪性腫瘍を合併している患者 （10） 妊婦、授乳婦もしくは妊娠している可能性のある患者、または治験期間中に妊娠を希望する患者 （11） 1 次登録時の前 4 ヵ月以内に他の治験薬の投与を受けた患者（ただし、本剤の活動期試験［MD090111U31］の被験者で活動期試験の 8週投与を終了し、かつ発現した有害事象が後観察期終了時にすべて消失している被験者は除く。） （12） その他、治験責任（分担）医師が、本治験への参加が不適切であると判断した患者

表 2.7.6.17-1　試験方法の概略（4/8）

項目	内容
被験薬、 用法・用量、 バッチ No.	剤形・含有量： （1） MD-0901 1.2 g 錠 剤型　：赤褐色、楕円のフィルムコート錠 含有量：1 錠中にメサラジンを 1.2 g 含有 （2） MD-0901 プラセボ錠 剤型　：赤褐色、楕円のフィルムコート錠 （MD-0901 1.2 g 錠と外観上識別不能） 含有量：メサラジンを含有せず 用法・用量： MD-0901 1.2 g 錠または MD-0901 プラセボ錠を 1 回 2 錠、1 日 1 回朝食後に経口投与した。 ロット番号（使用期限）：[redacted]（20[redacted] 年[redacted] 月） [redacted]（20[redacted] 年[redacted] 月）
期間	前観察期（1 次登録時から 2 次登録日までの期間）：4～14 日間 投与期：48 週間 後観察期：1 週間
対照薬、 用法・用量、 バッチ No.	剤形・含有量： （1） メサラジン 250 mg 錠 剤型　：灰白色～淡灰黄色の斑点入りの白色～淡黄色の素錠 含有量：1 錠中にメサラジン 250 mg を含有 （2） メサラジンプラセボ錠 剤型　：灰白色～淡灰黄色の斑点入りの白色～淡黄色の素錠 （メサラジン 250 mg 錠と外観上識別不能） 含有量：メサラジンを含有せず 用法・用量： メサラジン 250 mg 錠またはメサラジンプラセボ錠を 1 回 3 錠、1 日 3 回（朝・昼・夕）毎食後に経口投与した。 ロット番号（使用期限）：[redacted]（20[redacted] 年[redacted] 月） [redacted]（20[redacted] 年[redacted] 月） [redacted]（20[redacted] 年[redacted] 月）

表 2.7.6.17-1　試験方法の概略（5/8）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>評価基準</td><td>主要エンドポイント
有効性：血便
投与期に血便スコアが 1 以上
安全性：有害事象（投与期）

副次エンドポイント
有効性：
（1） 血便の非発現期間
（2） 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
（3） UC-DAI スコアの変化量
（投与期終了時の UC-DAI スコアー投与期開始時の UC-DAI スコア）
（4） UC-DAI を構成する各スコア*の変化量
（投与期終了時の各スコアー投与期開始時の各スコア）
*排便回数スコア、血便スコア、S 状結腸内視鏡スコア、医師による全般的評価（PGA）スコア

UC-DAI を構成する各スコア
<table><tr><td>排便回数スコア 1)</td><td>0：正常（被験者の健康な状態または寛解維持の状態）
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</td></tr><tr><td>血便スコア 1)</td><td>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</td></tr><tr><td>S 状結腸内視鏡スコア 2)</td><td>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）</td></tr><tr><td>PGA スコア 3)</td><td>0：正常
1：軽症
2：中等症
3：重症</td></tr></table>1) 治験責任（分担）医師が、「くすりと健康日記」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、肛門から 15cm 以内の直腸あるいは S 状結腸までの最も炎症像（活動性）の強い部位を評価対象とした。投与期 48 週時または中止時の評価部位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 48 週時または中止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した。前観察期終了時と投与期 48 週時または中止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。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.17-1　試験方法の概略（6/8）

項目	内容
評価基準（続き）	安全性：有害事象（前観察期、後観察期）および副作用（投与期、後観察期）
統計手法	有効性の解析 有効性の解析に用いる主要な解析対象は PPS とした。PPS により得られた結果と FAS により得られた結果を比較することにより感度分析を行った。有効性の解析対象集団として、以下の集団を定めた。 （1） FAS 2 次登録例のうち、以下の条件をすべて満たす被験者を含む集団とした。 - 投与期に治験薬を 1 度でも服薬した被験者 - 投与期開始後に 1 度でも有効性に関する評価がなされた被験者 （2） PPS FAS に含まれる被験者のうち、以下の条件をすべて満たす被験者を含む集団とした。 - 投与期開始後に血便の有無に関する評価がなされた被験者 - 選択基準を満たし、除外基準に該当しない被験者 - 前観察期および投与期に「併用禁止薬および併用禁止療法」を受けていない被験者 - 投与期開始時から投与期終了時までの各錠剤の服薬率が共に 75%以上の被験者 有効性に関する以下の項目について解析を実施した。 （1） 主要エンドポイントの解析 投与群ごとに血便の非発現率（血便が発現しなかった症例数の割合）およびその両側 95%信頼区間を算出した。また、投与群間の差およびその両側 95%信頼区間を算出した。 非劣性限界値は、血便の非発現率の差として-10%とした。なお、血便が発現しなかった症例は、2 次登録日から終了時までのすべての血便スコアが 0 であった症例とした。 （2） 副次エンドポイントの解析 血便の非発現期間は、メサラジン 2.25 g/日群と本剤 2.4 g/日群のハザード比およびその両側 95%信頼区間を算出した。 再燃は、投与群ごとに再燃率（再燃した症例数の割合）およびその両側 95%信頼区間、ならびに、投与群間の差およびその両側

表 2.7.6.17-1　試験方法の概略（7/8）

項目	内容
統計手法 （続き）	95%信頼区間を算出した。 UC-DAI スコアおよび UC-DAI を構成する各スコアの変化量は、要約統計量、平均値の両側 95%信頼区間を算出し、投与群を主効果、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った。 その他、主要エンドポイントおよび副次エンドポイントをサポートする目的で、必要に応じた解析を実施することとした。 有効性評価指標の評価データが欠測し、データを代入する場合は、Last Observation Carried Forward（LOCF）法にて行うこととした。 安全性の解析 安全性の解析に用いる主要な解析対象は投与期における安全性解析対象集団とした。安全性の解析対象集団として、以下の集団を定めた。 (1) 前観察期における安全性解析対象集団 以下の条件を同時に満たす被験者を含む集団とした。 - 1 次登録で適格と判定された被験者 - 前観察期の安全性に関するデータのある被験者 (2) 投与期における安全性解析対象集団 以下の条件を同時に満たす被験者を含む集団とした。 - 投与期に治験薬を 1 度でも服薬した被験者 - 投与期の安全性に関するデータのある被験者 (3) 後観察期における安全性解析対象集団 以下の条件を同時に満たす被験者を含む集団とした。 - 「投与期における安全性解析対象集団」に含まれる被験者 - 後観察期の安全性に関するデータのある被験者 安全性に関する以下の項目について解析を実施した。なお、有害事象の集計は、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）（Ver.15.0）の基本語（Preferred Term：PT）を用いて行った。 (1) 主要エンドポイントの解析 投与期の有害事象は、投与群ごとに発現率を算出した。 (2) 副次エンドポイントの解析 前観察期の有害事象は、発現率を算出した。投与期の副作用、後観察期の有害事象および副作用は、投与群ごとに発現率を算出した。

表 2.7.6.17-1　試験方法の概略（8/8）

項目	内容
統計手法 （続き）	その他、主要エンドポイントおよび副次エンドポイントをサポートする目的で、必要に応じた解析を実施することとした。 安全性評価指標の評価データが欠測した場合は、他の観察時点または測定時点データを代入しないこととした。

表 2.7.6.17-2　評価スケジュール

		前観察期（4～14日間）		投与期（48 週間）												後観察期（1 週間）
		開始時	終了時	4週時	8週時	12週時	16週時	20週時	24週時	28週時	32週時	36週時	40週時	44週時	48週時または中止時	1週時または中止時
来院回数		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
同意取得		○														
1 次登録		○														
2 次登録			○													
選択・除外基準		←	→													
妊娠検査 [1)]		○														
被験者背景 [2)]		←	→													
治験薬の処方			○[4)]	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
治験薬の回収				○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
治験薬の服薬状況				←											→	
併用治療		←														→
有効性評価	排便回数スコア	○[3)]	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
有効性評価	血便スコア	○[3)]	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
有効性評価	S 状結腸内視鏡スコア		○[5)]												○[6)]	
有効性評価	PGA スコア		○												○	
安全性評価	バイタルサイン	○	○			○			○			○			○	
安全性評価	体重	○				○			○			○			○	
安全性評価	一般臨床検査	○		○		○			○			○			○	
安全性評価	有害事象	←	→													→

1) 妊娠する可能性のある被験者に限り実施した。
2) 生年月日、性別、身長、喫煙歴、合併症、潰瘍性大腸炎の病歴の詳細、潰瘍性大腸炎に対する前治療薬・療法を確認した。
3) 来院日の前 3 日間の状態について問診時に被験者より口頭にて確認した。
4) 治験薬の投与は 2 次登録日の翌日から開始した。
5) 2 次登録日の前 14 日以内のデータは利用可能とした。
6) 投与期 48 週時は来院の前 7 日以内、中止時は来院の後 7 日以内のデータは利用可能とした。

Source: 5.3.5.1.2 表 9.4-1

2.7.6.17.2 結果の要約

2.7.6.17.2.1 対象被験者

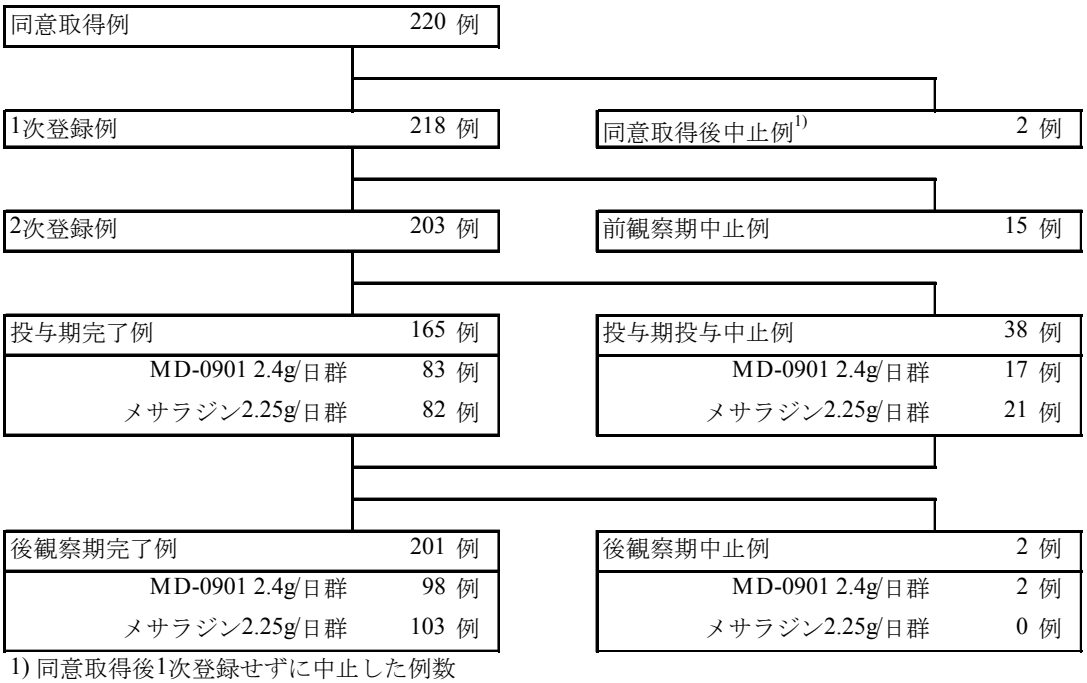
2.7.6.17.2.1.1 被験者の内訳

本治験に組み入れられた被験者の構成を図 2.7.6.17-1 に、投与期および後観察期における中止例の内訳を表 2.7.6.17-3 および表 2.7.6.17-4 に示した。

同意取得例は 220 例で、そのうち 1 次登録例は 218 例、2 次登録例は 203例で、2 次登録例全例に治験薬が投与された。治験薬が投与された 203 例のうち、投与期完了例は 165 例、投与期中止例は 38 例であった。投与期完了例または投与期中止例における後観察期完了例は 201 例で、後観察期中止例は 2 例であった。

図 2.7.6.17-1 本治験に組み入れられた被験者の構成

解析対象集団：同意取得例



1) 同意取得後1次登録せずに中止した例数

Source: 5.3.5.1.2 図 10.1-1

前観察期中止例は 15 例で、最も多かった中止理由は「選択基準から逸脱または除外基準に抵触」であった。投与期中止例は 38 例で、最も多かった中止理由は「有害事象の発現」であった。後観察期中止例は 2 例で、中止理由はいずれも「被験者都合により、治験継続困難」であった。

表 2.7.6.17-3 中止例の内訳（投与期）

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

表 2.7.6.17-4 中止例の内訳（後観察期）

解析対象集団：投与期における安全性解析対象集団

	MD-0901 2.4g/日群	メサラジン 2.25g/日群
完了例	98	103
中止例[1)]	2	0
被験者都合により、治験継続困難	2	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

Source: 5.3.5.1.2 表 10.1-3

2.7.6.17.2.1.2 治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの逸脱は 29 例 37 件であった。このうち、治験実施計画書からの重要な逸脱は 26 例 33 件であった。

2 次登録例における重要な逸脱は本剤 2.4 g/日群で 14 例 16 件、メサラジン 2.25 g/日群で 10 例 15 件であった。最も多かった重要な逸脱は「主要項目の検査・観察・評価項目を実施しなかった場合」で、2 次登録例では本剤 2.4 g/日群で 13 例 14 件、メサラジン 2.25 g/日群で 9 例 9 件であった。このうち最も多く認められた重要な逸脱は大腸内視鏡検査の未実施であり、本剤 2.4 g/日群で 7 例 7 件、メサラジン 2.25 g/日群で 6 例 6 件であった。

2.7.6.17.2.1.3 解析したデータセット（解析対象集団）

2.7.6.17.2.1.3.1 有効性解析対象集団

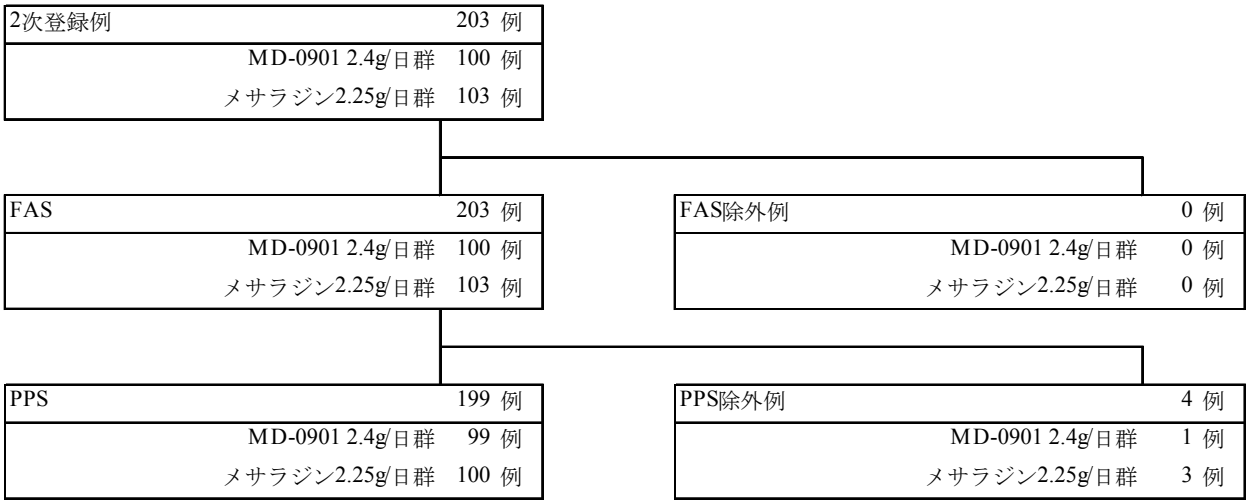
有効性解析対象の構成を図 2.7.6.17-2 に示した。

2 次登録例 203 例のうち、FAS は 203 例であり、PPS は 199 例であった。FAS 除外例は認められなかった。

PPS 除外例は 4 例であり、その内訳（除外理由は複数選択可）は、本剤 2.4 g/日群で「前観察期および投与期に『併用禁止薬および併用禁止療法』を受けた被験者」が 1 例、メサラジン 2.25 g/日群で「選択基準を満たさない、または除外基準に抵触した被験者」が 1 例、「前観察期および投与期に『併用禁止薬および併用禁止療法』を受けた被験者」が 1 例、「前観察期および投与期に『併用禁止薬および併用禁止療法』を受けた被験者」および「投与期開始時から投与期終了時までの各錠剤の服薬率のいずれかが 75%未満だった被験者」のいずれにも該当した被験者が 1 例であった。

図 2.7.6.17-2　有効性解析対象の構成

解析対象集団：2次登録例



Source: 5.3.5.1.2 図 11.1-1

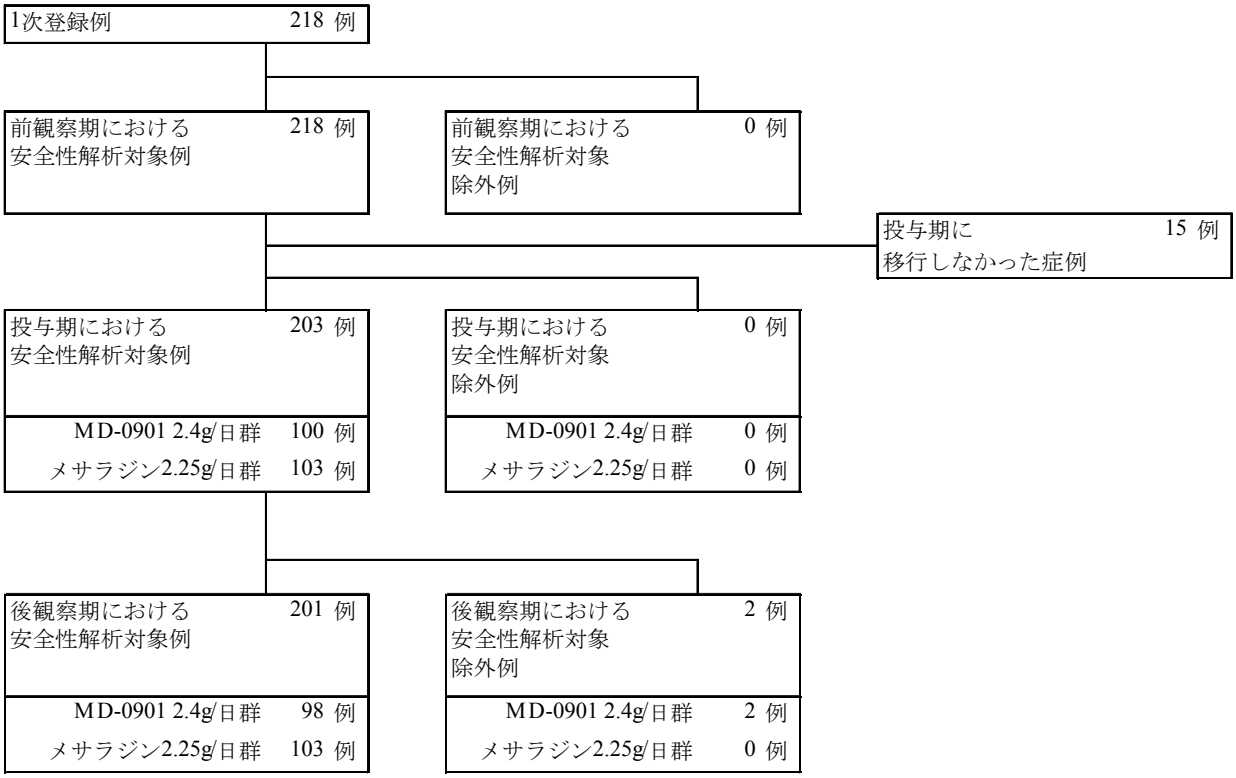
2.7.6.17.2.1.3.2　安全性解析対象集団

安全性解析対象の構成を図 2.7.6.17-3 に示した。

1 次登録例は 218 例で、全例が前観察期における安全性解析対象例であった。このうち、投与期に移行しなかった症例は 15 例であった。投与期における安全性解析対象例は 203例、後観察期における安全性解析対象集団は 201 例であった。

図 2.7.6.17-3　安全性解析対象の構成

解析対象集団：1次登録例



Source: 5.3.5.1.2 図 12.1-1

2.7.6.17.2.1.4　人口統計学的および他の基準値の特性

PPS の人口統計学的特性を表 2.7.6.17-5 に、喫煙歴、合併症の有無および潰瘍性大腸炎の治療歴を表 2.7.6.17-6 に、開始時 UC-DAI スコア値を表 2.7.6.17-7 に示した。

PPS における投与群間で、いずれの項目においても統計学的に有意な差は認められなかった。

なお、FAS においても PPS と同様の結果が得られた（5.3.5.1.2 表 14.1.1.1.2、表 14.1.1.2.2 および表 14.1.1.3.2）。

表 2.7.6.17-5 人口統計学的特性（PPS）

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 2.7.6.17-6　喫煙歴、合併症および潰瘍性大腸炎の治療歴（PPS）（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 2.7.6.17-6　喫煙歴、合併症および潰瘍性大腸炎の治療歴（PPS）（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 2.7.6.17-6　喫煙歴、合併症および潰瘍性大腸炎の治療歴（PPS）（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 2.7.6.17-6　喫煙歴、合併症および潰瘍性大腸炎の治療歴（PPS）（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 2.7.6.17-7 開始時 UC-DAI スコア値（PPS）

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

2.7.6.17.2.1.5 治験方法の遵守状況

PPS における終了時の治験薬の服薬率の要約統計量を表 2.7.6.17-8 に、評価時期ごとの治験薬の服薬率の要約統計量を表 2.7.6.17-9 に示した。

PPS における服薬率（平均値 ± 標準偏差）は、本剤 2.4 g/日群で MD-0901 錠が 98.67 ± 3.879%、メサラジン 2.25 g/日群でメサラジン錠が 97.90 ± 3.037%であった。また、PPS における評価時期（4 週）ごとの治験薬（MD-0901 錠およびメサラジン錠）の服薬率は本剤 2.4 g/日群、メサラジン 2.25 g/日群共にいずれの評価時期においても 97%以上であった。なお、FAS においても PPS と同様の結果が得られた。

表 2.7.6.17-8 治験薬の服薬率（PPS）

解析対象集団：PPS

投与群	治験薬の種類	治験薬の服薬率(%)[1]					
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
MD-0901 2.4g/日群	MD-0901錠	99	98.67	3.879	75.0	99.70	100.0
	メサラジン錠	99	97.59	4.634	75.5	99.10	100.0
	両剤[2]	99	98.13	4.083	77.5	99.45	100.0
メサラジン2.25g/日群	MD-0901錠	100	99.17	1.732	87.5	99.85	100.0
	メサラジン錠	100	97.90	3.037	87.3	99.20	100.0
	両剤[2]	100	98.53	2.154	91.5	99.50	100.0

1) 治験薬の服薬率(%)=投与期開始時から投与期の最終来院日までに実際に服薬した治験薬の錠数
/投与期開始時から投与期の最終来院日までに服薬すべき治験薬の錠数×100

2) 治験薬の服薬率(両剤)(%)=(MD-0901錠の服薬率＋メサラジン錠の服薬率)/2

Source: 5.3.5.1.2 表 11.3-1

表 2.7.6.17-9　評価時期ごとの治験薬の服薬率の要約統計量（PPS）

解析対象集団：PPS

投与群	評価時期	治験薬の服薬率(%)[1]					
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
MD-0901 2.4g/日群	4週	99	98.29	4.148	77.5	100.00	100.0
	8週	94	98.66	2.877	79.7	99.70	100.0
	12週	92	98.87	2.024	87.6	99.60	100.0
	16週	91	98.88	1.913	88.5	99.55	100.0
	20週	89	99.02	1.672	89.9	99.55	100.0
	24週	88	98.98	1.657	90.4	99.50	100.0
	28週	88	99.02	1.586	90.4	99.55	100.0
	32週	88	99.01	1.574	90.0	99.53	100.0
	36週	87	99.03	1.574	89.6	99.55	100.0
	40週	85	98.98	1.569	89.7	99.55	100.0
	44週	84	98.98	1.543	90.1	99.55	100.0
	48週	83	98.98	1.548	90.1	99.60	100.0
	終了時	99	98.13	4.083	77.5	99.45	100.0
メサラジン2.25g/日群	4週	100	98.39	3.490	75.3	100.00	100.0
	8週	98	98.63	2.523	85.2	99.70	100.0
	12週	95	98.62	2.492	87.3	99.60	100.0
	16週	94	98.61	2.339	89.1	99.55	100.0
	20週	92	98.48	2.344	89.6	99.40	100.0
	24週	87	98.59	2.185	90.5	99.40	100.0
	28週	86	98.59	2.094	91.2	99.38	100.0
	32週	86	98.60	2.074	91.3	99.40	100.0
	36週	84	98.66	1.995	92.0	99.45	100.0
	40週	83	98.62	2.027	92.0	99.45	100.0
	44週	83	98.63	1.999	92.1	99.45	100.0
	48週	82	98.62	1.997	92.3	99.48	100.0
	終了時	100	98.53	2.154	91.5	99.50	100.0

1) 治験薬の服薬率(%)=(MD-0901錠の服薬率＋メサラジン錠の服薬率)/2

Source: 5.3.5.1.2 表 11.3-2 より抜粋

2.7.6.17.2.2　有効性

2.7.6.17.2.2.1　主要評価項目：血便の非発現率

PPS における血便の非発現率および本剤 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を表 2.7.6.17-10 に示した。

PPS における血便の非発現率は本剤 2.4 g/日群で 84.8%（84/99 例）、メサラジン 2.25 g/日群で 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、投与群間の差の両側 95%信頼区間の下限値が非劣性限界値（-10%）を上回っていたことから、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）投与の非劣性が検証された。

また、FAS における血便の非発現率は本剤 2.4 g/日群で 85.0%（85/100 例）、メサラジン 2.25 g/日群で 78.6%（81/103 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 6.4%（両側 95%信頼区間：-4.2～16.9%）で、PPS と同様の結果が得られた。

表 2.7.6.17-10　血便の非発現率の比較（PPS）

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

2.7.6.17.2.2.2　副次評価項目：血便の非発現期間

PPS における血便の非発現期間の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.6.17-4 に、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/日群のハザード比を表 2.7.6.17-11 に示した。

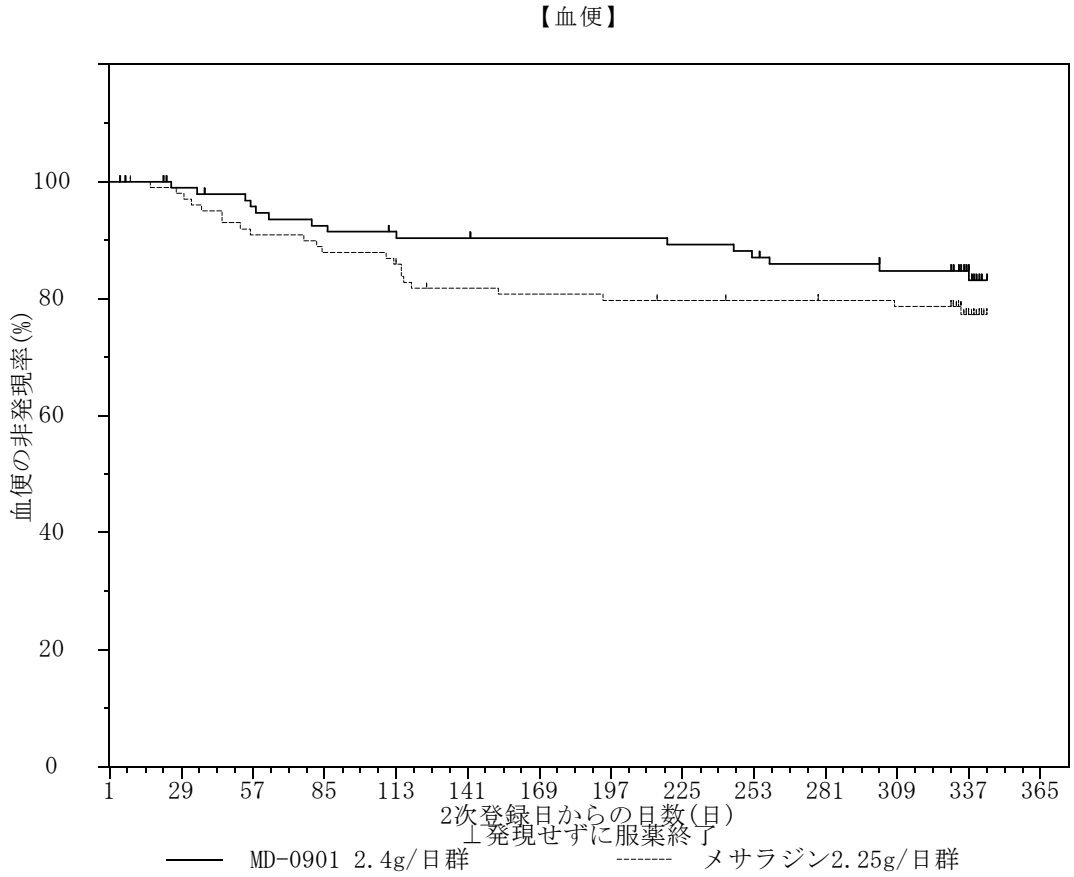
PPS における血便の非発現期間の Kaplan-Meier プロットから、本剤 2.4 g/日群はメサラジン 2.25 g/日群に対し非発現期間が延長される傾向が認められた。

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。

なお、FAS においても PPS と同様の結果が得られた。

図 2.7.6.17-4 血便の非発現期間の Kaplan-Meier プロット（PPS）

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

表 2.7.6.17-11　血便の非発現期間の比較（PPS）

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		ハザード比[3]	両側95%信頼区間		p値
				下限	上限		下限	上限	
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

2.7.6.17.2.2.3　副次評価項目：再燃

PPS において欠測値を補完した終了時の再燃率および本剤 2.4 g/日群とメサラジン 2.25 g/日群との差を表 2.7.6.17-12 に示した。

再燃の評価欠測例において、成績を補完する場合は「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。また、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。なお、FAS においても PPS と同様の結果が得られた。

表 2.7.6.17-12　再燃（終了時）の比較（PPS）

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		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
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 における血便の発現と再燃の分割表を表 2.7.6.17-13 に示した。

投与期における血便の発現は本剤 2.4 g/日群で 15 例およびメサラジン 2.25 g/日群で 22 例に認められた（表 2.7.6.17-11）。

PPS における終了時の分割表では、血便発現例のうち、本剤 2.4 g/日群では「再燃なし」が 9 例、「再燃あり」が 6 例、およびメサラジン 2.25 g/日群では「再燃なし」が 7 例、「再燃あり」が 13 例、「欠測」が 2例であった。

投与期における血便発現例のうち、本剤 2.4 g/日群の 7 例およびメサラジン 2.25 g/日群の 12 例は治験薬の投与を中止または終了し、本剤 2.4 g/日群で 1 例が「再燃なし」および 6 例が「再燃あり」、メサラジン 2.25 g/日群で 10 例が「再燃あり」および 2 例が「欠測」と評価された。治験薬の投与を終了した症例は本剤 2.4 g/日群の 1 例であり、48 週時に血便が発現し、「再燃なし」としてそのまま投与期を終了した。

また、本剤 2.4 g/日群で 8 例およびメサラジン 2.25 g/日群で 10 例は治験薬の投与を継続し、全例が 48 週時に至った。このうち、メサラジン 2.25 g/日群の 3 例を除き血便が消失した。48週時の再燃の有無については、本剤 2.4 g/日群では 8 例全例が「再燃なし」、メサラジン 2.25 g/日群では 7 例が「再燃なし」および 3 例が「再燃あり」であった。

表 2.7.6.17-13　血便の発現と再燃の分割表（PPS）

解析対象集団：PPS

評価時期	投与群	血便の発現[1)]	再燃[2)]		
			なし	あり	欠測
48週	MD-0901 2.4g/日群	なし	74	0	10
		あり	9	0	6
		欠測	0	0	0
	メサラジン2.25g/日群	なし	72	0	6
		あり	7	3	12
		欠測	0	0	0
終了時	MD-0901 2.4g/日群	なし	77	0	7
		あり	9	6	0
		欠測	0	0	0
	メサラジン2.25g/日群	なし	75	0	3
		あり	7	13	2
		欠測	0	0	0

1) 2次登録日から終了時までの評価(規定外来院を含む)において1度でも血便スコアが1以上
2) 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 11.4-6

2.7.6.17.2.2.4　副次評価項目：UC-DAI スコアの変化量

2.7.6.17.2.2.4.1　UC-DAI スコアの推移

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 2.7.6.17-14 に示した。

UC-DAI スコアの欠測値に対し、LOCF 法による補完は行わなかった（補完方法：OC［Observed Cases］）。

PPS における投与期開始時の UC-DAI スコア（平均値 ± 標準偏差）は、本剤 2.4 g/日群で 0.9 ± 0.87、メサラジン 2.25 g/日群で 0.8 ± 0.82、48 週時では本剤 2.4 g/日群で 0.9 ± 1.10、メサラジン 2.25 g/日群で 0.9 ± 1.12、終了時では本剤 2.4 g/日群で 1.4 ± 2.20、メサラジン 2.25 g/日群で 1.4 ± 1.97 であった。なお、FAS においても PPS と同様の結果が得られた。

表 2.7.6.17-14　UC-DAI スコアの要約統計量（PPS）

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

2.7.6.17.2.2.4.2　UC-DAI スコアの変化量

PPS における終了時の UC-DAI スコアの変化量の要約統計量および共分散分析の結果を表 2.7.6.17-15 に示した。

UC-DAI スコアの変化量の欠測値に対し、LOCF 法による補完は行わなかった（補完方法：OC）。

PPS における終了時の UC-DAI スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、本剤 2.4 g/日群で 0.5 ± 1.94、メサラジン 2.25 g/日群で 0.6 ± 2.02 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（調整済）は-0.1（両側 95%信頼区間：-0.7～0.5）であった。なお、FAS においても PPS と同様の結果が得られた。

表 2.7.6.17-15 UC-DAI スコアの変化量（終了時）の共分散分析（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		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	92	0.5	1.94	-2	0.0	10	0.1	0.9	-0.1	-0.7	0.5	1)
メサラジン 2.25g/日群	95	0.6	2.02	-2	0.0	9	0.2	1.0				

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: 5.3.5.1.2 表 11.4-8

2.7.6.17.2.2.5 副次評価項目：UC-DAI を構成する各スコアの変化量

2.7.6.17.2.2.5.1 血便スコア

PPS における終了時の血便スコアの変化量の要約統計量および共分散分析の結果を表 2.7.6.17-16 に、血便スコアの推移図を図 2.7.6.17-5 に示した。また、補完を行わなかった場合の各評価時の血便スコアの変化量の要約統計量および共分散分析の結果を付録（表 2.7.6.17-37）に示した。

血便スコアの欠測値に対し、LOCF 法による補完は行わなかった（補完方法：OC）。

PPS における終了時の血便スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は本剤 2.4 g/日群で 0.1 ± 0.56、メサラジン 2.25 g/日群で 0.2 ± 0.51 であった。本剤 2.4 g/日群とメサラジン 2.25 g/日群の血便スコアの変化量の平均値の差（調整済）は 0.0（両側 95%信頼区間：-0.2～0.1）であった。なお、FAS においても PPS と同様の結果が得られた。

表 2.7.6.17-16 血便スコアの変化量（終了時）の共分散分析（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		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	98	0.1	0.56	0	0.0	3	0.0	0.3	0.0	-0.2	0.1	1)
メサラジン 2.25g/日群	100	0.2	0.51	0	0.0	3	0.1	0.3				

血便スコアの変化量=終了時の血便スコア−開始時の血便スコア
1) MD-0901 2.4g/日群、メサラジン2.25g/日群を解析対象とした共分散分析

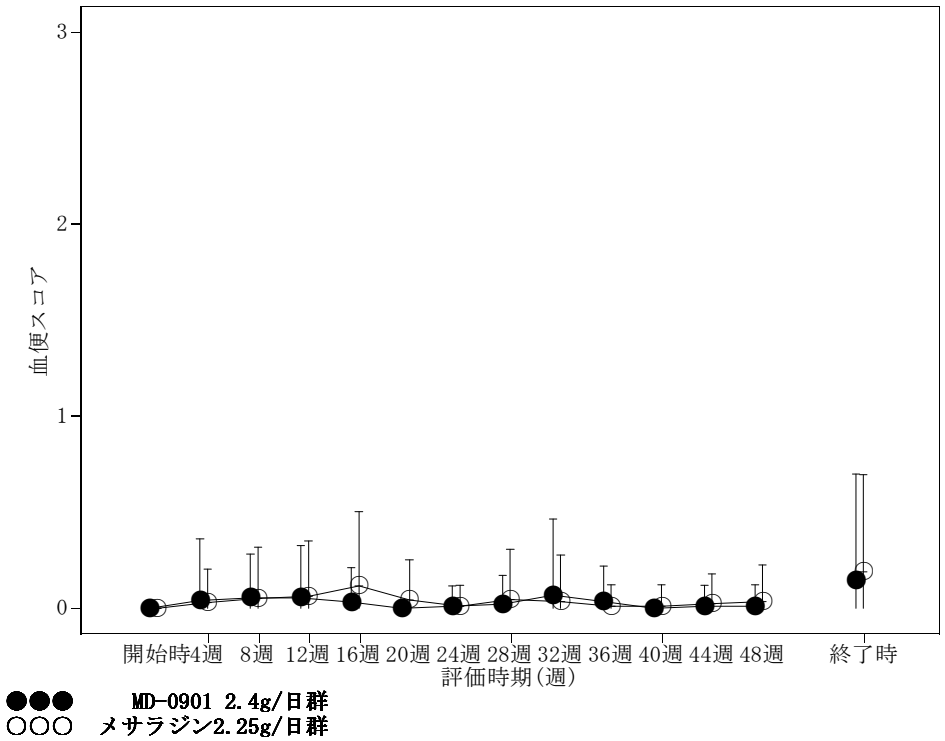
共分散分析における統計モデル：血便スコアの変化量 = β_0 (切片) + β_1 (開始時の血便スコア) + β_2 (投与群) + 誤差{正規分布}

Source: 5.3.5.1.2 表 11.4-9

PPS における 4 週時から 48 週時まで血便スコアの変化量(平均値 ± 標準偏差)は本剤 2.4 g/日群、メサラジン 2.25 g/日群で大きな違いはなく、本剤 2.4 g/日群とメサラジン 2.25 g/日群の血便スコアの変化量の平均値の差は-0.1～0.0 の程度であった。なお、FAS においても PPS と同様の結果が得られた。

図 2.7.6.17-5 血便スコアの推移（PPS）

解析対象集団：PPS
補完方法：OC



(平均値±標準偏差)

Source: 5.3.5.1.2 図 11.4-2

2.7.6.17.2.2.5.2 排便回数スコア

PPS における終了時の排便回数スコアの変化量の要約統計量および共分散分析の結果を表 2.7.6.17-17 に、排便回数スコアの推移図を図 2.7.6.17-6 に示した。また、補完を行わなかった場合の各評価時の排便回数スコアの変化量の要約統計量および共分散分析の結果を付録（表 2.7.6.17-38）に示した。

排便スコアの欠測値に対し、LOCF 法による補完は行わなかった（補完方法：OC）。

PPS における終了時の排便回数スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は本剤 2.4 g/日群で 0.1 ± 0.68、メサラジン 2.25 g/日群で 0.2 ± 0.58 であった。本剤 2.4 g/日群とメサラジン 2.25 g/日群の排便回数スコアの変化量の平均値の差（調整済）は 0.0（両側 95%信頼区間：-0.2～0.2）であった。なお、FAS においても PPS と同様の結果が得られた。

表 2.7.6.17-17 排便回数スコアの変化量（終了時）の共分散分析（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		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	98	0.1	0.68	-1	0.0	3	0.0	0.3	0.0	-0.2	0.2	1)
メサラジン 2.25g/日群	100	0.2	0.58	-1	0.0	3	0.0	0.3				

排便回数スコアの変化量=終了時の排便回数スコア−開始時の排便回数スコア
1) MD-0901 2.4g/日群、メサラジン2.25g/日群を解析対象とした共分散分析

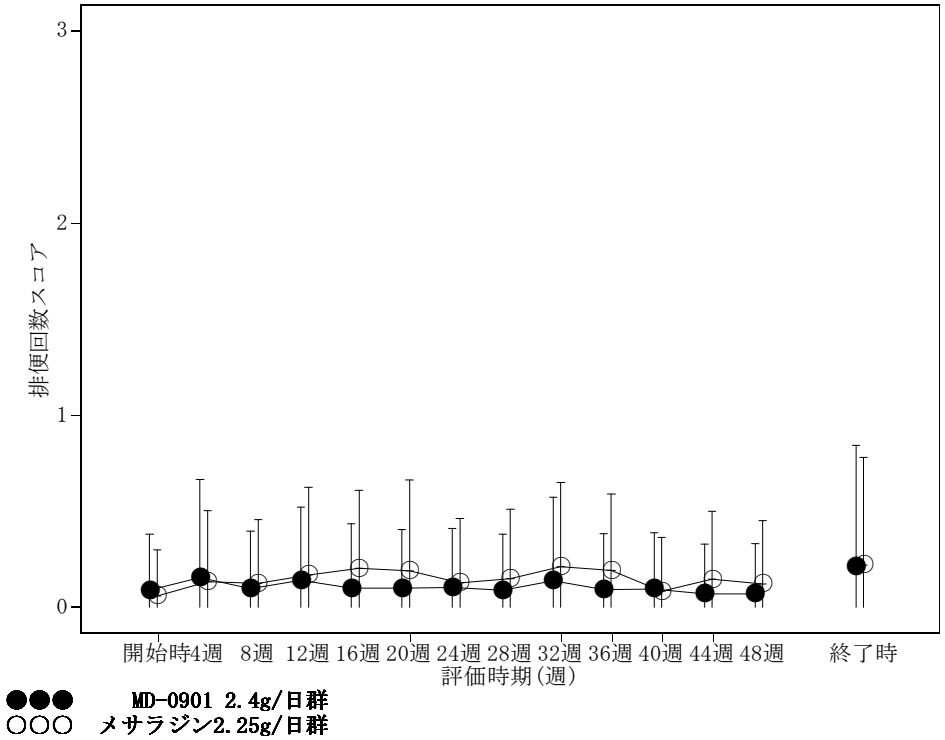
共分散分析における統計モデル：排便回数スコアの変化量 = β_0 (切片) + β_1 (開始時の排便回数スコア) + β_2 (投与群) + 誤差{正規分布}

Source: 5.3.5.1.2 表 11.4-10

PPS における 4 週時から 48 週時までの排便回数スコアは、本剤 2.4 g/日群、メサラジン 2.25 g/日群で大きな違いはなく、本剤 2.4 g/日群とメサラジン 2.25 g/日群の血便スコアの変化量の平均値の差は-0.1～0.0 の程度であった。なお、FAS においても PPS と同様の結果が得られた。

図 2.7.6.17-6 排便回数スコアの推移（PPS）

解析対象集団：PPS
補完方法：OC



（平均値±標準偏差）

Source: 5.3.5.1.2 図 11.4-3

2.7.6.17.2.2.5.3 S 状結腸内視鏡スコア

PPS における終了時の S 状結腸内視鏡スコアの変化量の要約統計量および共分散分析の結果を表 2.7.6.17-18 に、S 状結腸内視鏡スコアの変化分類による集計を表 2.7.6.17-19 に示した。

S 状結腸内視鏡スコアの欠測値に対し、LOCF 法による補完は行わなかった（補完方法：OC）。

PPS における終了時の 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/日群で 0.1 ± 0.65、メサラジン 2.25 g/日群で 0.1 ± 0.79 であった。本剤 2.4 g/日群とメサラジン 2.25 g/日群の S 状結腸内視鏡スコアの変化量の平均値の差（調整済）は 0.0（両側 95%信頼区間 : -0.2～0.2）であった。なお、FAS においても PPS と同様の結果が得られた。

表 2.7.6.17-18 S 状結腸内視鏡スコアの変化量（終了時）の共分散分析（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		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	92	0.1	0.65	-1	0.0	2	0.0	0.2	0.0	-0.2	0.2	1)
メサラジン 2.25g/日群	95	0.1	0.79	-1	0.0	3	0.0	0.3				

S状結腸内視鏡スコアの変化量=終了時のS状結腸内視鏡スコア−開始時のS状結腸内視鏡スコア
1) MD-0901 2.4g/日群、メサラジン2.25g/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：S状結腸内視鏡スコアの変化量 = β_0 (切片) + β_1 (開始時のS状結腸内視鏡スコア) + β_2 (投与群) + 誤差{正規分布}

Source: 5.3.5.1.2 表 11.4-11

PPS における終了時の S 状結腸内視鏡スコアの変化分類は、本剤 2.4 g/日群、メサラジン 2.25 g/日群で大きな違いはなかった。なお、FAS においても PPS と同様の結果が得られた。

表 2.7.6.17-19 S 状結腸内視鏡スコア変化分類の集計（PPS）

解析対象集団：PPS
補完方法：OC

評価時期	S状結腸内視鏡スコア変化分類	MD-0901 2.4g/日群 (99例)	メサラジン2.25g/日群 (100例)
		例数(%)	例数(%)
48週	改善	11 (11.1)	10 (10.0)
	不変	61 (61.6)	66 (66.0)
	悪化	11 (11.1)	6 (6.0)
	不明	16 (16.2)	18 (18.0)
終了時	改善	11 (11.1)	12 (12.0)
	不変	65 (65.7)	67 (67.0)
	悪化	16 (16.2)	16 (16.0)
	不明	7 (7.1)	5 (5.0)

Source: 5.3.5.1.2 表 11.4-12

2.7.6.17.2.2.5.4 PGA スコア

PPS における終了時の PGA スコアの変化量の要約統計量および共分散分析の結果を表 2.7.6.17-20 に、PGA スコアの変化分類による集計を付録（表 2.7.6.17-39）に示した。

PGA スコアの欠測値に対し、LOCF 法による補完は行わなかった（補完方法：OC）。

PPS における終了時の PGA スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、本剤 2.4 g/日群で 0.1 ± 0.57、メサラジン 2.25 g/日群で 0.1 ± 0.62 であった。本剤 2.4 g/日群とメサラジン 2.25 g/日群の PGA

スコアの変化量の平均値の差（調整済）は 0.0（両側 95%信頼区間：-0.2～0.2）であった。なお、FAS においても PPS と同様の結果が得られた。

表 2.7.6.17-20 PGA スコアの変化量（終了時）の共分散分析（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		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	92	0.1	0.57	-1	0.0	3	0.0	0.3	0.0	-0.2	0.2	1)
メサラジン 2.25g/日群	95	0.1	0.62	-1	0.0	2	0.0	0.3				

PGAスコアの変化量=終了時のPGAスコア−開始時のPGAスコア
1) MD-0901 2.4g/日群、メサラジン2.25g/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：PGAスコアの変化量 = β_0 (切片) + β_1 (開始時のPGAスコア) + β_2 (投与群) + 誤差{正規分布}

Source: 5.3.5.1.2 表 11.4-13

2.7.6.17.2.2.6 部分集団の検討

血便の非発現率について、人口統計学的特性、その他の因子、開始時 UC-DAI スコア別に検討した。

2.7.6.17.2.2.6.1 部分集団における血便の非発現率

PPS における人口統計学的特性（性、年齢、体重）による部分集団ごとの血便の非発現率の比較を表 2.7.6.17-21 に示した。

人口統計学的特性による部分集団ごとの血便の非発現率は、全集団における成績と異なる傾向は認められなかった。

性別（男性／女性）の血便の非発現率は、「男性」で本剤 2.4 g/日群 84.5%（49/58 例）、メサラジン 2.25 g/日群 78.3%（47/60 例）、「女性」で本剤 2.4 g/日群 85.4%（35/41 例）、メサラジン 2.25 g/日群 77.5%（31/40 例）であった。

年齢別の血便の非発現率は、「65 歳未満」で本剤 2.4 g/日群 84.5%（82/97 例）、メサラジン 2.25 g/日群 77.1%（74/96 例）、「65 歳以上」で本剤 2.4 g/日群 100.0%（2/2 例）、メサラジン 2.25 g/日群 100.0%（2/2 例）であった。

なお、FAS においても PPS と同様の結果が得られた。

表 2.7.6.17-21 人口統計学的特性別の血便の非発現率の比較（PPS）（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 2.7.6.17-21 人口統計学的特性別の血便の非発現率の比較（PPS）（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 2.7.6.17-21　人口統計学的特性別の血便の非発現率の比較（PPS）（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

PPS におけるその他の因子（MD-0901 活動期試験からの移行、喫煙歴、合併症の有無、潰瘍性大腸炎の治療歴の詳細）による部分集団ごとの血便の非発現率の比較を表 2.7.6.17-22～表 2.7.6.17-24 に示した（以後、MD-0901 活動期試験を活動期 U31 試験と表記）。その他の因子による部分集団では、活動期 U31 試験からの移行が「あり」の集団（以後、移行例と表記）で血便の非発現率が低い傾向が認められ、本剤 2.4 g/日群で 60.0%（3/5 例）、メサラジン 2.25 g/日群で 16.7%（1/6 例）であった。移行例と活動期 U31 試験からの移行が「なし」の症例（以後、非移行例と表記）の被験者背景を比較したところ、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 UC-DAI スコア」の平均値は 1.2 であった。非移行例で「現在の寛解維持期間」が「3 ヵ月未満」であったのは 9.0%（17/188 例）、「開始時 UC-DAI スコア」の平均値は 0.8 であり、血便の非発現率は「現在の寛解維持期間」が短い部分集団および「開始時 UC-DAI スコア」が大きい部分集団で低い傾向があった。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」であった症例はいなかったが、非移行例では「ペンタサ錠 1.5 g/日以下」であった

症例の割合が 33.0%（62/188 例）で、前観察期の潰瘍性大腸炎に対する併用薬・療法の他の部分集団と比べ血便の非発現率が高い傾向であった（付録　表 2.7.6.17-43 および表 2.7.6.17-44）。

その他の部分集団に、全集団における血便の非発現率と明らかな違いは認められなかった。また、いずれの部分集団においても、本剤 2.4 g/日群とメサラジン 2.25 g/日群の血便の非発現率に差はなかった。潰瘍性大腸炎の病歴の詳細における主な部分集団として、病型、現在の寛解維持期間別の血便の非発現率を以下に示した。

病型別の血便の非発現率は、「初回発作型」で本剤 2.4 g/日群 83.3%（15/18 例）、メサラジン 2.25 g/日群 80.0%（12/15 例）、「再燃寛解型」で本剤 2.4 g/日群 85.2%（69/81 例）、メサラジン 2.25 g/日群 76.8%（63/82 例）であった。

現在の寛解維持期間別の血便の非発現率は、「3 ヵ月未満」では本剤 2.4 g/日群で 69.2%（9/13 例）、メサラジン 2.25 g/日群で 40.0%（6/15 例）、「3 ヵ月以上 6 ヶ月未満」では本剤 2.4 g/日群で 66.7%（6/9 例）、メサラジン 2.25 g/日群で 75.0%（9/12 例）、「6 ヵ月以上 12 ヶ月未満」では本剤 2.4 g/日群で 82.1%（23/28 例）、メサラジン 2.25 g/日群で 84.2%（16/19 例）、「12 ヵ月以上 24 ヶ月未満」では本剤 2.4 g/日群で 85.0%（17/20 例）、メサラジン 2.25 g/日群で 92.3%（24/26 例）、「24 ヵ月以上」では本剤 2.4 g/日群で 100%（28/28 例）、メサラジン 2.25 g/日群で 82.1%（23/28 例）であった。現在の寛解維持期間が短い程、血便の非発現率がやや低くなる傾向が認められた。

なお、FAS においても PPS と同様の結果が得られた。

表 2.7.6.17-22 その他の因子別の血便の非発現率の比較（PPS）（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 2.7.6.17-22 その他の因子別の血便の非発現率の比較（PPS）（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 2.7.6.17-22 その他の因子別の血便の非発現率の比較（PPS）（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 2.7.6.17-22 その他の因子別の血便の非発現率の比較（PPS）（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 2.7.6.17-22　その他の因子別の血便の非発現率の比較（PPS）（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 2.7.6.17-22　その他の因子別の血便の非発現率の比較（PPS）（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 2.7.6.17-22　その他の因子別の血便の非発現率の比較（PPS）（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 2.7.6.17-22　その他の因子別の血便の非発現率の比較（PPS）（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 2.7.6.17-23 併用薬の有無（投与期）別の血便の非発現率の比較（PPS）

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 2.7.6.17-24 活動期試験からの移行別・現在の寛解維持期間別の血便の非発現率の比較（PPS）

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

PPS における開始時 UC-DAI スコアの部分集団ごとの血便の非発現率の比較を

表 2.7.6.17-25 に示した。

開始時 UC-DAI スコア別の部分集団の血便の非発現率は、全集団における成績と明らかな違いは認められなかったが、開始時 UC-DAI スコアが大きい程、血便の非発現率がやや低くなる傾向が認められた。

なお、FAS においても PPS と同様の結果が得られた。

表 2.7.6.17-25 開始時 UC-DAI スコア別の血便の非発現率の比較（PPS）

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

2.7.6.17.2.2.7 結果に影響を及ぼす因子の検討

PPS における人口統計学的特性、その他の因子および開始時 UC-DAI スコアを調整した本剤 2.4 g/日群とメサラジン 2.25 g/日群の血便の非発現率の比較それぞれ表 2.7.6.17-26、表 2.7.6.17-27 および表 2.7.6.17-28 に示した。

PPS における人口統計学的特性、その他の因子および開始時 UC-DAI スコアを調整した本剤 2.4 g/日群とメサラジン 2.25 g/日群の血便の非発現率の差は、各因子の調整を行わなかった場合の本剤 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と明らかな相違はなく、主解析の結果に影響を及ぼす因子はないと考えられた。なお、FAS においても PPS と同様の結果が得られた。

表 2.7.6.17-26 血便の非発現率の比較（調整：人口統計学的特性）（PPS）

解析対象集団：PPS

項目	投与群	例数	血便の非発現[1]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[2]		
				下限	上限	差	下限	上限
性	MD-0901 2.4g/日群	99	84.8	77.8	91.9	6.8	-3.9	17.6
	メサラジン 2.25g/日群	100	78.0	69.9	86.1			
年齢 (65歳未満、65歳以上)	MD-0901 2.4g/日群	99	85.0	78.0	92.0	7.2	-3.5	18.0
	メサラジン 2.25g/日群	100	77.8	69.6	85.9			
年齢	MD-0901 2.4g/日群	99	85.3	78.4	92.1	8.4	-2.4	19.2
	メサラジン 2.25g/日群	100	76.9	68.5	85.2			
体重	MD-0901 2.4g/日群	99	85.0	78.0	91.9	6.6	-4.0	17.2
	メサラジン 2.25g/日群	100	78.4	70.3	86.4			

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) 標準化法による血便の非発現率の差

Source: 5.3.5.1.2 表 11.4-19

表 2.7.6.17-27 血便の非発現率の比較（調整：その他の因子）（PPS）（1/2）

解析対象集団：PPS

項目	投与群	例数	血便の非発現[1)]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[2)]		
				下限	上限	差	下限	上限
MD-0901活動期試験からの移行	MD-0901 2.4g/日群	99	84.7	77.7	91.7	6.4	-3.9	16.7
	メサラジン 2.25g/日群	100	78.3	70.8	85.8			
喫煙歴	MD-0901 2.4g/日群	99	84.7	77.6	91.7	6.5	-4.2	17.2
	メサラジン 2.25g/日群	100	78.2	70.1	86.2			
合併症の有無	MD-0901 2.4g/日群	99	84.9	77.9	91.9	7.0	-3.7	17.7
	メサラジン 2.25g/日群	100	77.9	69.8	86.0			
潰瘍性大腸炎の治療歴の詳細病型	MD-0901 2.4g/日群	99	83.6	76.6	90.5	7.5	-3.4	18.4
	メサラジン 2.25g/日群	100	77.7	69.5	85.9			
潰瘍性大腸炎の治療歴の詳細発症からの期間	MD-0901 2.4g/日群	99	84.8	77.8	91.8	5.9	-4.6	16.4
	メサラジン 2.25g/日群	100	78.9	71.0	86.8			
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、直腸炎型以外)	MD-0901 2.4g/日群	92	85.8	78.7	92.9	8.5	-2.4	19.4
	メサラジン 2.25g/日群	97	77.3	69.0	85.7			
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	MD-0901 2.4g/日群	92	86.0	79.0	93.0	9.0	-1.9	19.9
	メサラジン 2.25g/日群	97	77.0	68.6	85.4			
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	MD-0901 2.4g/日群	90	85.7	78.5	92.8	7.8	-3.2	18.7
	メサラジン 2.25g/日群	96	77.4	69.2	85.7			
潰瘍性大腸炎の治療歴の詳細直近の活動期の重症度	MD-0901 2.4g/日群	97	84.5	77.3	91.7	6.3	-4.5	17.0
	メサラジン 2.25g/日群	99	78.2	70.2	86.2			

表 2.7.6.17-27 血便の非発現率の比較（調整：その他の因子）（PPS）（2/2）

解析対象集団：PPS

項目	投与群	例数	血便の非発現[1]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[2]		
				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	MD-0901 2.4g/日群	99	84.8	77.8	91.8	6.7	-4.0	17.4
	メサラジン 2.25g/日群	100	78.0	70.0	86.1			
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、24ヶ月以上)	MD-0901 2.4g/日群	98	84.6	77.7	91.5	6.6	-4.0	17.3
	メサラジン 2.25g/日群	100	78.0	69.9	86.1			
潰瘍性大腸炎の治療歴の詳細 現在の寛解維持期間	MD-0901 2.4g/日群	98	84.4	77.5	91.3	6.1	-4.1	16.3
	メサラジン 2.25g/日群	100	78.3	70.8	85.8			
潰瘍性大腸炎に対する前治療薬・療法の有無	MD-0901 2.4g/日群	99	84.7	77.6	91.8	6.5	-4.3	17.4
	メサラジン 2.25g/日群	100	77.2	69.2	85.3			
前観察期の潰瘍性大腸炎に対する併用薬・療法の有無	MD-0901 2.4g/日群	99	84.8	77.7	91.9	7.2	-3.5	17.8
	メサラジン 2.25g/日群	100	77.6	69.7	85.5			

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
2) 標準化法による血便の非発現率の差

Source: 5.3.5.1.2 表 11.4-20

表 2.7.6.17-28 血便の非発現率の比較（調整：開始時 UC-DAI スコア）（PPS）

解析対象集団：PPS

項目	投与群	例数	血便の非発現[1]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[2]		
				下限	上限	差	下限	上限
開始時のUC-DAIスコア	MD-0901 2.4g/日群	99	85.3	78.5	92.1	7.5	-3.1	18.1
	メサラジン 2.25g/日群	100	77.8	69.6	85.9			

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
2) 標準化法による血便の非発現率の差

Source: 5.3.5.1.2 表 11.4-21

2.7.6.17.2.3 安全性

2.7.6.17.2.3.1 治験薬の曝露量

投与期における安全性解析対象集団の終了時の治験薬の服薬錠数の要約統計量を表 2.7.6.17-29 に、投与期間別（4 週ごと）の被験者数の集計を表 2.7.6.17-30 に、服薬日数の要約統計量を表 2.7.6.17-31 に示した。

投与期における安全性解析対象集団において、治験薬の服薬錠数（平均値 ± 標準偏差）は本剤 2.4 g/日群で 3234.9 ± 1001.82 錠、メサラジン 2.25 g/日群で 3114.9 ±1064.77 錠であった。

表 2.7.6.17-29 治験薬の服薬錠数（投与期における安全性解析対象集団）

解析対象集団：投与期における安全性解析対象集団

投与群	治験薬の種類	治験薬の服薬錠数(錠)[1]					
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
MD-0901 2.4g/日群	MD-0901錠	100	594.0	182.81	6	668.0	686
	メサラジン錠	100	2641.0	819.38	24	2980.5	3075
	両剤[2]	100	3234.9	1001.82	30	3651.0	3759
メサラジン2.25g/日群	MD-0901錠	103	573.8	195.84	14	664.0	686
	メサラジン錠	103	2541.2	869.38	63	2961.0	3072
	両剤[2]	103	3114.9	1064.77	77	3623.0	3756

1) 治験薬の服薬錠数(錠)=投与期開始時から投与期の最終来院日までに実際に服薬した治験薬の錠数
2) MD-0901錠とメサラジン錠の合計

Source: 5.3.5.1.2 表 12.2-1

投与期における安全性解析対象集団において、治験薬の投与期間はいずれの投与群においても 45～48 週が最も多く、その割合は本剤 2.4 g/日群で 59.0%（59/100 例）、メサラジン 2.25 g/日群で 61.2%（63/103 例）であった。

表 2.7.6.17-30 治験薬の投与期間の集計（投与期における安全性解析対象集団）

解析対象集団：投与期における安全性解析対象集団

治験薬の投与期間[1)]	MD-0901 2.4g/日群 (100例)	メサラジン 2.25g/日群 (103例)
1-4週	5 (5.0)	3 (2.9)
5-8週	2 (2.0)	5 (4.9)
9-12週	1 (1.0)	2 (1.9)
13-16週	2 (2.0)	2 (1.9)
17-20週	0 (0.0)	4 (3.9)
21-24週	1 (1.0)	1 (1.0)
25-28週	1 (1.0)	0 (0.0)
29-32週	2 (2.0)	2 (1.9)
33-36週	0 (0.0)	1 (1.0)
37-40週	2 (2.0)	1 (1.0)
41-44週	1 (1.0)	0 (0.0)
45-48週	59 (59.0)	63 (61.2)
49週以上	24 (24.0)	19 (18.4)
判定不能	0 (0.0)	0 (0.0)

1) 投与開始日から最終投与日までの日数
ただし、最終投与日が不明な場合は最後に服薬状況を確認した来院日を用いた。

Source: 5.3.5.1.2 表 12.2-2

投与期における安全性解析対象集団において、服薬日数（平均値 ± 標準偏差）は、本剤 2.4 g/日群で 297.9 ± 91.61 日、メサラジン 2.25 g/日群で 288.0 ± 98.20 日であった。

表 2.7.6.17-31 治験薬の服薬日数（投与期における安全性解析対象集団）

解析対象集団：投与期における安全性解析対象集団

投与群	治験薬の服薬日数[1)]					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
MD-0901 2.4g/日群	100	297.9	91.61	3	335.0	343
メサラジン2.25g/日群	103	288.0	98.20	8	333.0	343

1) 投与期の最終来院日までの服薬日数の総和

Source: 5.3.5.1.2 表 12.2-3

2.7.6.17.2.3.2 有害事象の要約

投与期に発現した有害事象の要約を表 2.7.6.17-32 に示した。

投与期の有害事象の発現率は本剤 2.4 g/日群で 82.0%（82/100 例）、メサラジン 2.25 g/日群で 85.4%（88/103 例）で、統計学的な有意差は認められなかった（Fisher の正確検定、p=0.570）。投与期の副作用の発現率は本剤 2.4 g/日群で 17.0%（17/100 例）、メサラジン 2.25 g/日群で 25.2%（26/103 例）であった（Fisher の正確検定、p=0.171）。

投与期の死亡に関連する有害事象は認められなかった。

投与期のその他の重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を除いた重篤な有害事象）の発現率は本剤 2.4 g/日群で 2.0%（2/100 例）、メサラジン 2.25 g/日群で 1.0%（1/103 例）で、その他の重篤な副作用（死亡に至った副作用を除いた重篤な副作用）は認められなかった。

投与期の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は本剤 2.4 g/日群で 12.0%（12/100例）、メサラジン 2.25 g/日群で 11.7%（12/103 例）、治験薬の投与中止に至った副作用の発現率は本剤 2.4 g/日群で 8.0%（8/100 例）で、メサラジン 2.25 g/日群で 5.8%（6/103例）であった。

なお、後観察期の死亡に関連する有害事象および副作用はなく、その他の重篤な有害事象の発現率はメサラジン 2.25 g/日群で 1.0%（1/103 例）であり、その他の重篤な副作用は認められなかった。

副作用および重篤な有害事象のうち、後観察期終了までに転帰が「未回復」または「軽快」であった有害事象は、本剤 2.4 g/日群で 7 例 8 件、メサラジン 2.25 g/日群で 8 例 9件であった。このうち、追跡調査の結果においても消失または回復に至らなかった事象は、「未回復」であったメサラジン 2.25 g/日群の「脱毛症」1 件（症例番号 M204）、「軽快」であったメサラジン 2.25 g/日群の「アミラーゼ増加」2 件（症例番号 M012、M042）であった。

表 2.7.6.17-32　投与期の有害事象の簡潔な要約（投与期における安全性解析対象集団）

解析対象集団：投与期における安全性解析対象集団

	MD-0901 2.4g/日群 (100例)			メサラジン 2.25g/日群 (103例)			p値[3]
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	
有害事象	82	(82.0)	246	88	(85.4)	310	p=0.570
副作用	17	(17.0)	20	26	(25.2)	35	p=0.171
重度の有害事象	2	(2.0)	2	0	(0.0)	0	p=0.241
重度の副作用	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	p= -
死亡に関連する有害事象	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	p= -
死亡に関連する副作用	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	p= -
その他の重篤な有害事象[1]	2	(2.0)	2	1	(1.0)	1	p=0.618
その他の重篤な副作用[1]	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	p= -
中止に至った有害事象[2]	12	(12.0)	13	12	(11.7)	12	p=1.000
中止に至った副作用[2]	8	(8.0)	9	6	(5.8)	6	p=0.590

1) 死亡に至った有害事象(副作用)を除いた重篤な有害事象(副作用)を指す

2) 治験薬の投与中止に至った有害事象(副作用)を指す

3) MD-0901 2.4g/日群とメサラジン2.25g/日群の比較(Fisherの正確検定)

Source: 5.3.5.1.2 表 12.3-1

2.7.6.17.2.3.3 比較的よく見られる有害事象

投与期にいずれかの投与群で2%以上発現した有害事象を表 2.7.6.17-33 に示した。また、因果関係の有無別に集計した全有害事象の要約表を付録（表 2.7.6.17-40）に示した。

投与期の有害事象で発現率が10%以上の器官別大分類は、感染症および寄生虫症、胃腸障害、皮膚および皮下組織障害、臨床検査、呼吸器、胸郭および縦隔障害、筋骨格系および結合組織障害、神経系障害であった。

投与期の有害事象で発現率が最も高かった器官別大分類は感染症および寄生虫症で、その発現率は本剤2.4 g/日群で47.0%（47/100例）、メサラジン2.25 g/日群で58.3%（60/103例）であった。

いずれかの投与群で5%以上発現した有害事象は、鼻咽頭炎、潰瘍性大腸炎、下痢、頭痛、β－N アセチル D グルコサミニダーゼ増加、胃腸炎、胃炎および背部痛であった。その発現率は、鼻咽頭炎が本剤2.4 g/日群で41.0%（41/100例）、メサラジン2.25 g/日群で46.6%（48/103例）、潰瘍性大腸炎が本剤2.4 g/日群で10.0%（10/100例）、メサラジン2.25 g/日群で11.7%（12/103例）、下痢が本剤2.4 g/日群で5.0%（5/100例）、メサラジン2.25 g/日群で4.9%（5/103例）、頭痛が本剤2.4 g/日群で4.0%（4/100例）、メサラジン2.25 g/日群で9.7%（10/103例）、β－N アセチル D グルコサミニダーゼ増加が本剤2.4 g/日群で3.0%（3/100例）、メサラジン2.25 g/日群で8.7%（9/103例）、胃腸炎が本剤2.4 g/日群で3.0%（3/100例）、メサラジン2.25 g/日群で5.8%（6/103例）、胃炎が本剤2.4 g/日群で2.0%（2/100例）、メサラジン2.25 g/日群で6.8%（7/103例）、背部痛が本剤2.4 g/日群で2.0%（2/100例）、メサラジン2.25 g/日群で5.8%（6/103例）であった。

表 2.7.6.17-33　いずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象（投与期）

解析対象集団：投与期における安全性解析対象集団

PT(基本語)	因果関係を問わない						
	MD-0901 2.4g/日群 (100例)			メサラジン2.25g/日群 (103例)			MD-0901 2.4g/日群とメサラジン2.25g/日群の群間比較[1)]
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	
全体	82	(82.0)	246	88	(85.4)	310	p=0.570
鼻咽頭炎	41	(41.0)	71	48	(46.6)	72	p=0.480
潰瘍性大腸炎	10	(10.0)	10	12	(11.7)	12	p=0.822
下痢	5	(5.0)	8	5	(4.9)	7	p=1.000
頭痛	4	(4.0)	4	10	(9.7)	14	p=0.165
気管支炎	4	(4.0)	4	1	(1.0)	1	p=0.207
アレルギー性鼻炎	4	(4.0)	5	0			p=0.057
β－ＮアセチルＤグルコサミニダーゼ増加	3	(3.0)	3	9	(8.7)	10	p=0.134
胃腸炎	3	(3.0)	3	6	(5.8)	7	p=0.498
腹痛	3	(3.0)	3	3	(2.9)	3	p=1.000
そう痒症	3	(3.0)	4	1	(1.0)	1	p=0.364
腹部不快感	3	(3.0)	9	0			p=0.118
季節性アレルギー	3	(3.0)	3	0			p=0.118
胃炎	2	(2.0)	2	7	(6.8)	8	p=0.170
背部痛	2	(2.0)	2	6	(5.8)	7	p=0.280
アミラーゼ増加	2	(2.0)	2	5	(4.9)	5	p=0.445
咽頭炎	2	(2.0)	3	5	(4.9)	5	p=0.445
歯周炎	2	(2.0)	2	4	(3.9)	4	p=0.683
湿疹	2	(2.0)	3	3	(2.9)	4	p=1.000
尿中ブドウ糖陽性	2	(2.0)	2	3	(2.9)	3	p=1.000
インフルエンザ	2	(2.0)	2	3	(2.9)	3	p=1.000
浮動性めまい	2	(2.0)	2	2	(1.9)	3	p=1.000
齲歯	2	(2.0)	2	1	(1.0)	1	p=0.618
胃食道逆流性疾患	2	(2.0)	2	1	(1.0)	1	p=0.618
高血圧	2	(2.0)	2	1	(1.0)	1	p=0.618
口腔咽頭痛	2	(2.0)	2	1	(1.0)	1	p=0.618
腹部膨満	2	(2.0)	2	0			p=0.241
節足動物刺傷	2	(2.0)	2	0			p=0.241
喘息	2	(2.0)	2	0			p=0.241
血便排泄	2	(2.0)	2	0			p=0.241
手足口病	2	(2.0)	2	0			p=0.241
肝機能検査異常	2	(2.0)	2	0			p=0.241
腱鞘炎	2	(2.0)	2	0			p=0.241
感染性腸炎	2	(2.0)	2	0			p=0.241
貧血	1	(1.0)	1	5	(4.9)	5	p=0.212
尿中血陽性	1	(1.0)	1	4	(3.9)	4	p=0.369
肝機能異常	1	(1.0)	2	4	(3.9)	4	p=0.369
口内炎	1	(1.0)	1	4	(3.9)	4	p=0.369
上腹部痛	1	(1.0)	1	3	(2.9)	8	p=0.621
関節周囲炎	1	(1.0)	1	3	(2.9)	3	p=0.621
痔核	0			4	(3.9)	4	p=0.121
帯状疱疹	0			3	(2.9)	3	p=0.246
腎結石症	0			3	(2.9)	3	p=0.246
口腔ヘルペス	0			3	(2.9)	4	p=0.246

用語辞書:MedDRA/J Ver.15.0

1) Fisherの正確検定

Source: 5.3.5.1.2 表 12.3-2

2.7.6.17.2.3.4　治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）

投与期にいずれかの投与群で 2%以上発現した副作用を表 2.7.6.17-34 に示した。また、因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表を付録（表 2.7.6.17-40）に示した。

投与期の副作用で発現率が最も高かった器官別大分類は、本剤 2.4 g/日群では胃腸障害であり、発現率は 9.0%（9/100 例）、メサラジン 2.25 g/日群では臨床検査であり、発現率は 9.7%（10/103例）であった。

投与期の発現率が 2%以上の副作用は、潰瘍性大腸炎、β－N アセチル D グルコサミニダーゼ増加、腹部膨満、アミラーゼ増加および貧血であった。その発現率は、潰瘍性大腸炎が本剤 2.4 g/日群で 4.0%（4/100 例）、メサラジン 2.25 g/日群で 5.8%（6/103例）、β－N アセチル D グルコサミニダーゼ増加が本剤 2.4 g/日群で 2.0%（2/100 例）、メサラジン 2.25 g/日群で 5.8%（6/103 例）、腹部膨満が本剤 2.4 g/日群で 2.0%（2/100例）、アミラーゼ増加が本剤 2.4 g/日群で 1.0%（1/100 例）、メサラジン 2.25 g/日群で 2.9%（3/103 例）、貧血がメサラジン 2.25 g/日群で 2.9%（3/103例）であった。

表 2.7.6.17-34　いずれかの投与群で 2%以上発現した副作用（投与期）

解析対象集団：投与期における安全性解析対象集団

PT(基本語)	因果関係を否定できない						MD-0901 2.4g/日群とメサラジン2.25g/日群の群間比較[1)]
	MD-0901 2.4g/日群 (100例)			メサラジン2.25g/日群 (103例)			
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	
全体	17	(17.0)	20	26	(25.2)	35	p=0.171
潰瘍性大腸炎	4	(4.0)	4	6	(5.8)	6	p=0.748
β－NアセチルDグルコサミニダーゼ増加	2	(2.0)	2	6	(5.8)	7	p=0.280
腹部膨満	2	(2.0)	2	0			p=0.241
アミラーゼ増加	1	(1.0)	1	3	(2.9)	3	p=0.621
貧血	0			3	(2.9)	3	p=0.246

用語辞書:MedDRA/J Ver.15.0

1) Fisherの正確検定

Source: 5.3.5.1.2 表 12.3-3

2.7.6.17.2.3.5　重症度別の有害事象

投与期の軽度の有害事象の発現率は、本剤 2.4 g/日群で 78.0%（78/100 例）、メサラジン 2.25 g/日群で 80.6%（83/103 例）、中等度は本剤 2.4 g/日群で 12.0%（12/100例）、メサラジン 2.25 g/日群で 12.6%（13/103 例）、重度は本剤 2.4 g/日群で 2.0%（2/100 例）であった。投与期の重度の

有害事象は本剤 2.4 g/日群で子宮頚部癌および潰瘍性大腸炎であり、その発現率はいずれも 1.0%（1/100例）であった。

投与期の軽度の副作用の発現率は、本剤 2.4 g/日群で 14.0%（14/100 例）、メサラジン 2.25 g/日群で 18.4%（19/103 例）、中等度は本剤 2.4 g/日群で 4.0%（4/100例）、メサラジン 2.25 g/日群で 6.8%（7/103 例）であり、重度の副作用は認められなかった。

2.7.6.17.2.3.6 発現時期別の有害事象

投与期にいずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象および副作用を発現時期別に表 2.7.6.17-35 および表 2.7.6.17-36 に示した。

有害事象および副作用の発現例数および発現件数において、発現時期別に大きな違いはなく、投与群間の差も認められなかった。

投与期 48 週時までの 4 週ごとの有害事象の発現例数（件数）は、本剤 2.4 g/日群で 14～21例（16～29 件）、メサラジン 2.25 g/日群で 14～30 例（15～36 件）で、投与期間別に大きな違いはなく、また、本剤 2.4 g/日群とメサラジン 2.25 g/日群の有害事象の発現例数（件数）に大きな違いはなかった。

投与期 48 週時までの 4 週ごとの副作用の発現例数（件数）は、本剤 2.4 g/日群で 0～8例（0～10 件）、メサラジン 2.25 g/日群で 0～5 例（0～6 件）で、投与期間別に大きな違いはなく、また、本剤 2.4 g/日群とメサラジン 2.25 g/日群の副作用の発現例数（件数）に大きな違いはなかった。

なお、投与期 4 週までの副作用は、本剤 2.4 g/日群では腹部膨満および潰瘍性大腸炎が 2例 2 件、嚥下障害、四肢痛、頭痛、そう痒症、腹痛および胃腸炎がそれぞれ 1 例 1 件、メサラジン 2.25 g/日群では貧血が 2 例 2 件、潰瘍性大腸炎、下痢、上腹部痛がそれぞれ 1 例 1 件で、副作用の発現に特定の傾向を認めなかった。

表 2.7.6.17-35 いずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象の発現時期別の集計（投与期）（1/6）

解析対象集団：投与期における安全性解析対象集団
部分集団：発現時期

SOC(器官分類) PT(基本語)	因果関係を問わない																							
	MD-0901 2.4g/日群																							
	4週まで (100例)			4週以降8週まで (97例)			8週以降12週まで (93例)			12週以降24週まで (93例)			24週以降36週まで (89例)			36週以降48週まで (86例)			48週以降 (81例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	21	(21.0)	29	16	(16.5)	21	18	(19.4)	20	35	(37.6)	53	39	(43.8)	54	43	(50.0)	66	2	(2.5)	3
感染症および寄生虫症	5	(5.0)	6	8	(8.2)	9	8	(8.6)	8	18	(19.4)	21	22	(24.7)	26	20	(23.3)	27	0		
鼻咽頭炎	4	(4.0)	4	6	(6.2)	7	6	(6.5)	6	13	(14.0)	14	17	(19.1)	19	17	(19.8)	21	0		
気管支炎	1	(1.0)	1	0			0			0			2	(2.2)	2	1	(1.2)	1	0		
胃腸炎	1	(1.0)	1	0			0			0			0			2	(2.3)	2	0		
咽頭炎	0			0			0			2	(2.2)	2	0			1	(1.2)	1	0		
インフルエンザ	0			1	(1.0)	1	0			0			1	(1.1)	1	0			0		
手足口病	0			0			0			2	(2.2)	2	0			0			0		
感染性腸炎	0			0			0			1	(1.1)	1	0			1	(1.2)	1	0		
帯状疱疹	0			0			0			0			0			0			0		
口腔ヘルペス	0			0			0			0			0			0			0		
血液およびリンパ系障害	0			0			0			1	(1.1)	1	0			0			0		
貧血	0			0			0			1	(1.1)	1	0			0			0		
免疫系障害	0			0			0			0			2	(2.2)	2	1	(1.2)	1	0		
季節性アレルギー	0			0			0			0			2	(2.2)	2	1	(1.2)	1	0		
神経系障害	1	(1.0)	1	0			0			2	(2.2)	3	1	(1.1)	1	4	(4.7)	4	0		
頭痛	1	(1.0)	1	0			0			0			1	(1.1)	1	2	(2.3)	2	0		
浮動性めまい	0			0			0			0			0			2	(2.3)	2	0		
血管障害	0			0			0			0			0			2	(2.3)	2	0		
高血圧	0			0			0			0			0			2	(2.3)	2	0		

表 2.7.6.17-35 いずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象の発現時期別の集計（投与期）（2/6）

解析対象集団：投与期における安全性解析対象集団
部分集団：発現時期

SOC(器官分類) PT(基本語)	因果関係を問わない																							
	MD-0901 2.4g/日群																							
	4週まで (100例)			4週以降8週まで (97例)			8週以降12週まで (93例)			12週以降24週まで (93例)			24週以降36週まで (89例)			36週以降48週まで (86例)			48週以降 (81例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	(3.0)	3	0			0			2	(2.2)	2	4	(4.5)	4	3	(3.5)	3	0		
アレルギー性鼻炎	1	(1.0)	1	0			0			0			2	(2.2)	2	2	(2.3)	2	0		
口腔咽頭痛	0			0			0			2	(2.2)	2	0			0			0		
喘息	2	(2.0)	2	0			0			0			0			0			0		
胃腸障害	8	(8.0)	10	4	(4.1)	6	6	(6.5)	6	10	(10.8)	13	9	(10.1)	9	12	(14.0)	13	1	(1.2)	1
潰瘍性大腸炎	2	(2.0)	2	0			1	(1.1)	1	2	(2.2)	2	2	(2.2)	2	2	(2.3)	2	1	(1.2)	1
下痢	1	(1.0)	1	1	(1.0)	1	1	(1.1)	1	1	(1.1)	1	1	(1.1)	1	2	(2.3)	3	0		
腹痛	1	(1.0)	1	1	(1.0)	1	1	(1.1)	1	0			0			0			0		
腹部不快感	1	(1.0)	1	1	(1.0)	1	1	(1.1)	1	2	(2.2)	5	1	(1.1)	1	0			0		
胃炎	1	(1.0)	1	0			0			0			0			1	(1.2)	1	0		
歯周炎	0			0			0			2	(2.2)	2	0			0			0		
齲歯	0			0			0			1	(1.1)	1	1	(1.1)	1	0			0		
胃食道逆流性疾患	1	(1.0)	1	0			0			0			1	(1.1)	1	0			0		
腹部膨満	2	(2.0)	2	0			0			0			0			0			0		
血便排泄	0			1	(1.0)	1	0			0			0			1	(1.2)	1	0		
口内炎	0			0			1	(1.1)	1	0			0			0			0		
上腹部痛	0			0			0			0			1	(1.1)	1	0			0		
痔核	0			0			0			0			0			0			0		
肝胆道系障害	0			0			1	(1.1)	1	0			1	(1.1)	1	1	(1.2)	2	0		
肝機能異常	0			0			1	(1.1)	1	0			1	(1.1)	1	0			0		

表 2.7.6.17-35　いずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象の発現時期別の集計（投与期）（3/6）

解析対象集団：投与期における安全性解析対象集団
部分集団：発現時期

SOC(器官分類) PT(基本語)	因果関係を問わない																				
	MD-0901 2.4g/日群																				
	4週まで (100例)			4週以降8週まで (97例)			8週以降12週まで (93例)			12週以降24週まで (93例)			24週以降36週まで (89例)			36週以降48週まで (86例)			48週以降 (81例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
皮膚および皮下組織障害	4	(4.0)	4	2	(2.1)	2	0			3	(3.2)	3	4	(4.5)	4	3	(3.5)	3	0		
そう痒症	1	(1.0)	1	0			0			0			2	(2.2)	2	1	(1.2)	1	0		
湿疹	0			1	(1.0)	1	0			1	(1.1)	1	0			1	(1.2)	1	0		
筋骨格系および結合組織障害	1	(1.0)	1	1	(1.0)	1	1	(1.1)	1	2	(2.2)	2	1	(1.1)	1	4	(4.7)	4	0		
背部痛	0			0			0			1	(1.1)	1	0			1	(1.2)	1	0		
腱鞘炎	0			1	(1.0)	1	1	(1.1)	1	0			0			0			0		
関節周囲炎	0			0			0			0			0			1	(1.2)	1	0		
腎および尿路障害	0			1	(1.0)	1	0			0			0			1	(1.2)	1	0		
腎結石症	0			0			0			0			0			0			0		
臨床検査	2	(2.0)	3	1	(1.0)	1	1	(1.1)	1	3	(3.2)	3	4	(4.5)	4	3	(3.5)	3	1	(1.2)	2
βーＮアセチルＤグルコサミニダーゼ増加	1	(1.0)	1	1	(1.0)	1	0			0			0			1	(1.2)	1	0		
アミラーゼ増加	0			0			0			0			1	(1.1)	1	1	(1.2)	1	0		
尿中ブドウ糖陽性	2	(2.0)	2	0			0			0			0			0			0		
肝機能検査異常	0			0			0			1	(1.1)	1	1	(1.1)	1	0			0		
尿中血陽性	0			0			0			0			1	(1.1)	1	0			0		
傷害、中毒および処置合併症	0			0			1	(1.1)	1	2	(2.2)	3	0			0			0		
節足動物刺傷	0			0			1	(1.1)	1	1	(1.1)	1	0			0			0		

表 2.7.6.17-35　いずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象の発現時期別の集計（投与期）（4/6）

解析対象集団：投与期における安全性解析対象集団
部分集団：発現時期

SOC(器官分類) PT(基本語)	因果関係を問わない																							
	メサラジン2.25g/日群																							
	4週まで (103例)			4週以降8週まで (102例)			8週以降12週まで (97例)			12週以降24週まで (94例)			24週以降36週まで (86例)			36週以降48週まで (84例)			48週以降 (82例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	20	(19.4)	25	22	(21.6)	26	17	(17.5)	28	47	(50.0)	66	53	(61.6)	87	45	(53.6)	74	4	(4.9)	4
感染症および寄生虫症	7	(6.8)	7	11	(10.8)	11	4	(4.1)	5	19	(20.2)	20	31	(36.0)	37	22	(26.2)	26	0		
鼻咽頭炎	6	(5.8)	6	8	(7.8)	8	2	(2.1)	2	12	(12.8)	13	23	(26.7)	26	15	(17.9)	17	0		
気管支炎	0			0			0			1	(1.1)	1	0			0			0		
胃腸炎	0			0			1	(1.0)	2	0			2	(2.3)	2	3	(3.6)	3	0		
咽頭炎	0			0			0			1	(1.1)	1	4	(4.7)	4	0			0		
インフルエンザ	1	(1.0)	1	0			0			0			1	(1.2)	1	1	(1.2)	1	0		
手足口病	0			0			0			0			0			0			0		
感染性腸炎	0			0			0			0			0			0			0		
帯状疱疹	0			2	(2.0)	2	0			0			0			1	(1.2)	1	0		
口腔ヘルペス	0			0			0			1	(1.1)	1	2	(2.3)	2	1	(1.2)	1	0		
血液およびリンパ系障害	2	(1.9)	2	0			2	(2.1)	2	1	(1.1)	1	1	(1.2)	1	0			0		
貧血	2	(1.9)	2	0			2	(2.1)	2	0			1	(1.2)	1	0			0		
免疫系障害	0			0			0			0			0			0			0		
季節性アレルギー	0			0			0			0			0			0			0		
神経系障害	2	(1.9)	2	3	(2.9)	3	1	(1.0)	1	5	(5.3)	6	2	(2.3)	3	5	(6.0)	5	0		
頭痛	1	(1.0)	1	2	(2.0)	2	0			3	(3.2)	3	2	(2.3)	3	5	(6.0)	5	0		
浮動性めまい	1	(1.0)	1	1	(1.0)	1	0			1	(1.1)	1	0			0			0		
血管障害	0			0			0			0			1	(1.2)	1	0			0		
高血圧	0			0			0			0			1	(1.2)	1	0			0		

表 2.7.6.17-35 いずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象の発現時期別の集計（投与期）（5/6）

解析対象集団：投与期における安全性解析対象集団
部分集団：発現時期

SOC(器官分類) PT(基本語)	因果関係を問わない																				
	メサラジン2.25g/日群																				
	4週まで (103例)			4週以降8週まで (102例)			8週以降12週まで (97例)			12週以降24週まで (94例)			24週以降36週まで (86例)			36週以降48週まで (84例)			48週以降 (82例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(1.0)	1	0			0			0			3	(3.5)	3	1	(1.2)	1	0		
アレルギー性鼻炎	0			0			0			0			0			0			0		
口腔咽頭痛	0			0			0			0			1	(1.2)	1	0			0		
喘息	0			0			0			0			0			0			0		
胃腸障害	5	(4.9)	5	6	(5.9)	6	5	(5.2)	6	14	(14.9)	16	12	(14.0)	15	17	(20.2)	19	0		
潰瘍性大腸炎	1	(1.0)	1	2	(2.0)	2	1	(1.0)	1	5	(5.3)	5	0			3	(3.6)	3	0		
下痢	2	(1.9)	2	0			0			2	(2.1)	2	2	(2.3)	2	1	(1.2)	1	0		
腹痛	0			0			1	(1.0)	1	0			1	(1.2)	1	1	(1.2)	1	0		
腹部不快感	0			0			0			0			0			0			0		
胃炎	0			1	(1.0)	1	1	(1.0)	1	3	(3.2)	3	3	(3.5)	3	0			0		
歯周炎	0			1	(1.0)	1	0			2	(2.1)	2	1	(1.2)	1	0			0		
齲歯	0			0			0			1	(1.1)	1	0			0			0		
胃食道逆流性疾患	0			0			0			0			1	(1.2)	1	0			0		
腹部膨満	0			0			0			0			0			0			0		
血便排泄	0			0			0			0			0			0			0		
口内炎	1	(1.0)	1	1	(1.0)	1	0			0			2	(2.3)	2	0			0		
上腹部痛	1	(1.0)	1	1	(1.0)	1	0			2	(2.1)	2	2	(2.3)	2	2	(2.4)	2	0		
痔核	0			0			0			0			0			4	(4.8)	4	0		
肝胆道系障害	1	(1.0)	1	0			0			2	(2.1)	2	1	(1.2)	1	2	(2.4)	4	0		
肝機能異常	1	(1.0)	1	0			0			1	(1.1)	1	1	(1.2)	1	1	(1.2)	1	0		

表 2.7.6.17-35　いずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象の発現時期別の集計（投与期）（6/6）

解析対象集団：投与期における安全性解析対象集団
部分集団：発現時期

SOC(器官分類) PT(基本語)	因果関係を問わない																				
	メサラジン2.25g/日群																				
	4週まで (103例)			4週以降8週まで (102例)			8週以降12週まで (97例)			12週以降24週まで (94例)			24週以降36週まで (86例)			36週以降48週まで (84例)			48週以降 (82例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
皮膚および皮下組織障害	0			1	(1.0)	1	1	(1.0)	1	4	(4.3)	4	5	(5.8)	7	0			0		
そう痒症	0			0			0			0			1	(1.2)	1	0			0		
湿疹	0			0			1	(1.0)	1	1	(1.1)	1	1	(1.2)	2	0			0		
筋骨格系および結合組織障害	2	(1.9)	2	0			0			4	(4.3)	4	3	(3.5)	3	3	(3.6)	3	0		
背部痛	1	(1.0)	1	0			0			1	(1.1)	1	3	(3.5)	3	2	(2.4)	2	0		
腱鞘炎	0			0			0			0			0			0			0		
関節周囲炎	0			0			0			2	(2.1)	2	0			1	(1.2)	1	0		
腎および尿路障害	1	(1.0)	1	0			2	(2.1)	3	1	(1.1)	2	0			1	(1.2)	1	0		
腎結石症	1	(1.0)	1	0			0			1	(1.1)	1	0			1	(1.2)	1	0		
臨床検査	1	(1.0)	1	3	(2.9)	4	4	(4.1)	6	5	(5.3)	6	3	(3.5)	4	7	(8.3)	7	3	(3.7)	3
βーＮアセチルＤグルコサミニダーゼ増加	0			1	(1.0)	1	2	(2.1)	2	1	(1.1)	1	0			4	(4.8)	4	2	(2.4)	2
アミラーゼ増加	0			1	(1.0)	1	2	(2.1)	2	1	(1.1)	1	1	(1.2)	1	0			0		
尿中ブドウ糖陽性	0			0			0			0			1	(1.2)	1	2	(2.4)	2	0		
肝機能検査異常	0			0			0			0			0			0			0		
尿中血陽性	0			0			1	(1.0)	1	1	(1.1)	1	1	(1.2)	1	0			1	(1.2)	1
傷害、中毒および処置合併症	0			0			1	(1.0)	1	1	(1.1)	1	1	(1.2)	1	2	(2.4)	2	1	(1.2)	1
節足動物刺傷	0			0			0			0			0			0			0		

用語辞書:MedDRA/J Ver.15.0

Source: 5.3.5.1.2 表 14.3.1.7.1 より抜粋

表 2.7.6.17-36 いずれかの投与群で 2%以上発現した副作用の発現時期別の集計（投与期）（1/2）

解析対象集団：投与期における安全性解析対象集団
部分集団：発現時期

SOC(器官分類) PT(基本語)	因果関係を否定できない																							
	MD-0901 2.4g/日群																							
	4週まで (100例)			4週以降8週まで (97例)			8週以降12週まで (93例)			12週以降24週まで (93例)			24週以降36週まで (89例)			36週以降48週まで (86例)			48週以降 (81例)					
	発現例数	発現率 (%)		発現件数	発現例数	発現率 (%)		発現件数	発現例数	発現率 (%)		発現件数	発現例数	発現率 (%)		発現件数	発現例数	発現率 (%)		発現件数	発現例数	発現率 (%)		発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	8	(8.0)	10	2	(2.1)	2	1	(1.1)	1	3	(3.2)	3	2	(2.2)	2	2	(2.3)	2	0					
血液およびリンパ系障害	0			0			0			0			0			0			0					
貧血	0			0			0			0			0			0			0					
胃腸障害	6	(6.0)	6	0			1	(1.1)	1	1	(1.1)	1	0			1	(1.2)	1	0					
潰瘍性大腸炎	2	(2.0)	2	0			1	(1.1)	1	1	(1.1)	1	0			0			0					
腹部膨満	2	(2.0)	2	0			0			0			0			0			0					
臨床検査	0			1	(1.0)	1	0			1	(1.1)	1	1	(1.1)	1	1	(1.2)	1	0					
βーＮアセチルＤグルコサミニダーゼ増加	0			1	(1.0)	1	0			0			0			1	(1.2)	1	0					
アミラーゼ増加	0			0			0			0			1	(1.1)	1	0			0					

表 2.7.6.17-36 いずれかの投与群で 2%以上発現した副作用の発現時期別の集計（投与期）（2/2）

解析対象集団：投与期における安全性解析対象集団
部分集団：発現時期

SOC(器官分類) PT(基本語)	因果関係を否定できない																				
	メサラジン2.25g/日群																				
	4週まで (103例)			4週以降8週まで (102例)			8週以降12週まで (97例)			12週以降24週まで (94例)			24週以降36週まで (86例)			36週以降48週まで (84例)			48週以降 (82例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	5	(4.9)	5	5	(4.9)	6	5	(5.2)	5	9	(9.6)	9	4	(4.7)	4	4	(4.8)	4	2	(2.4)	2
血液およびリンパ系障害	2	(1.9)	2	0			1	(1.0)	1	0			0			0			0		
貧血	2	(1.9)	2	0			1	(1.0)	1	0			0			0			0		
胃腸障害	3	(2.9)	3	2	(2.0)	2	1	(1.0)	1	6	(6.4)	6	1	(1.2)	1	1	(1.2)	1	0		
潰瘍性大腸炎	1	(1.0)	1	1	(1.0)	1	0			4	(4.3)	4	0			0			0		
腹部膨満	0			0			0			0			0			0			0		
臨床検査	0			2	(2.0)	2	2	(2.1)	2	2	(2.1)	2	0			3	(3.6)	3	2	(2.4)	2
βーＮアセチルＤグルコサミニダーゼ増加	0			1	(1.0)	1	1	(1.0)	1	1	(1.1)	1	0			2	(2.4)	2	2	(2.4)	2
アミラーゼ増加	0			1	(1.0)	1	1	(1.0)	1	1	(1.1)	1	0			0			0		

用語辞書:MedDRA/J Ver.15.0

Source: 5.3.5.1.2 表 14.3.1.7.1 より抜粋

2.7.6.17.2.3.7 死亡、その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象一覧表を付録（表 2.7.6.17-41）に示した。

治験期間を通じて、死亡例は認められなかった。

前観察期のその他の重篤な有害事象は 1 例 1 件（腸管腺癌）であり、投与期では本剤 2.4 g/日群で 2例 2 件（潰瘍性大腸炎および子宮頚部癌）、メサラジン 2.25 g/日群で 1 例 1 件（卵巣嚢胞）、後観察期ではメサラジン 2.25 g/日群で 1 例 1 件（流産）であった。

治験期間を通じて、その他の重篤な副作用は認められなかった。

重篤な有害事象はいずれも治験中または追跡調査により回復を確認した。

重篤な有害事象が発現した症例について、以下に叙述した。

（1） 症例番号 M060、卵巣嚢胞（医師記載名：右卵巣腫瘍［良性］）

投与群：メサラジン 2.25 g/日群

発現時期：投与期

経過：治験参加前より卵巣嚢胞が認められており、治験参加後に明らかな増大は認められていないため、治験薬との因果関係は否定された。また、腹腔鏡下での摘出術が施行され、術後の経過が良好であったため、本事象は転帰回復と判断された。

（2） 症例番号 M110、潰瘍性大腸炎（医師記載名：潰瘍性大腸炎の悪化）

投与群：本剤 2.4 g/日群

発現時期：投与期

経過：「治験薬を 28 週投与した後の再燃であること、禁酒指導を継続していたにも関わらず、被験者自身が飲酒の生活習慣（1 日 3 合）を改善できなかった事により、潰瘍性大腸炎が悪化したと思われる」ため、治験薬との因果関係は否定された。また、本事象は後観察期終了までに回復しなかったが、その後、ペンタサ錠 250、タケプロン OD 錠、ビオフェルミン配合散 6.0 g、G-CAP の実施、アザニン錠（50 mg）、フェログラデュメット、ペンタサ注腸、プレドネマ注腸により症状が回復したため、転帰回復と判断された。

（3） 症例番号 M140、子宮頚部癌（医師記載名：子宮頸癌）

投与群：本剤 2.4 g/日群

発現時期：投与期

経過：「子宮頚癌は HPV 感染により発症するものが多いと示唆されているため、治験薬により発症した可能性が低い」、「子宮頚癌がメサラジンにより誘発されるという報告を確認したことがない」、「子宮頚癌の進行速度から、治験参加前から発症していたと想定される」ため、治験薬との因果関係は否定された。また、本事象は後観察期終了までに回復しなかったが、その後、子宮・卵巣・

所属リンパ節の摘出手術を施行し、経過観察で再発・転移は認められないため、転帰回復と判断された。

(4) 症例番号 M196、腸管腺癌（医師記載名：絨毛状腺癌）
投与群：メサラジン 2.25 g/日群
発現時期：前観察期
経過：2 次登録のために実施した全大腸内視鏡検査時に切除したポリープの病理組織診断で判明した。ポリープ切除時に粘膜に限局した腸管腺癌をすべて摘出できたことから、切除日をもって転帰回復と判断された

(5) 症例番号 M200、流産（医師記載名：流産）
投与群：メサラジン 2.25 g/日群
発現時期：後観察期
経過：「被験者の年齢（40 歳）を考慮すると、高齢による流産の可能性が高く、また、メサラジンは妊娠中に継続して服用しても影響が少ないことが知られている」ため、治験薬との因果関係は否定された。また、本事象は後観察期終了までに回復しなかったが、その後、手術を施行し、転帰回復と判断された。

2.7.6.17.2.3.8 治験薬投与中止に至った有害事象

治験薬投与中止に至った有害事象一覧表を付録（表 2.7.6.17-42）に示した。

投与期の治験薬投与中止に至った有害事象の発現率は本剤 2.4 g/日群で 12.0%（12/100例）、メサラジン 2.25 g/日群で 11.7%（12/103 例）であった。

最も発現率が高かった投与期の治験薬投与中止に至った有害事象は潰瘍性大腸炎で、発現率は本剤 2.4 g/日群で 7.0%（7/100 例）、メサラジン 2.25 g/日群で 6.8%（7/103 例）であった。その他の治験薬投与中止に至った有害事象は、本剤 2.4 g/日群で子宮頚部癌、頭痛、腹部膨満、そう痒症、全身性そう痒症および四肢痛が各 1.0%（1/100例）、メサラジン 2.25 g/日群で妊娠時の母体の曝露が 1.9%（2/103例）、肝機能異常、異常感およびアミラーゼ増加が各 1.0%（1/103 例）であった。

投与期の治験薬の投与中止に至った副作用の発現率は本剤 2.4 g/日群で 8.0%（8/100例）、メサラジン 2.25 g/日群で 5.8%（6/103 例）であった。

最も発現率が高かった投与期の治験薬投与中止に至った副作用は潰瘍性大腸炎で、発現率は本剤 2.4 g/日群で 4.0%（4/100 例）、メサラジン 2.25 g/日群で 3.9%（4/103 例）であった。その他の治験薬投与中止に至った副作用は、本剤 2.4 g/日群で頭痛、腹部膨満、そう痒症、全身性そう痒症および四肢痛が各 1.0%（1/100 例）、メサラジン 2.25 g/日群で肝機能異常およびアミラーゼ増加が各 1.0%（1/103例）であった。

2.7.6.17.2.3.9 その他の重要な有害事象

本治験では、重篤な有害事象として報告されているものを除き、(1) 治験薬の投与中止に至った有害事象、(2) 著しい血液学的異常および臨床検査の検査値異常、(3) 重要な併用療法の追加に至った有害事象、(4) その他医学的に重要と判断された有害事象をその他の重要な有害事象とした。

投与期の重要な有害事象の発現率は本剤 2.4 g/日群で 11.0%（11/100 例）、メサラジン 2.25 g/日群で 16.5%（17/103 例）であった。

投与期の重要な有害事象は、潰瘍性大腸炎、胃腸炎、頭痛、腹部膨満、肝機能異常、脂肪肝、そう痒症、全身性そう痒症、四肢痛、アミラーゼ増加、貧血、妊娠時の母体の曝露、耳鳴、悪心、脱毛症および異常感であった。

最も発現率が高かった投与期の重要な有害事象は潰瘍性大腸炎で、発現率は本剤 2.4 g/日群で 6.0%（6/100 例）、メサラジン 2.25 g/日群で 6.8%（7/103 例）であった。

投与期の重要な副作用の発現率は本剤 2.4 g/日群で 9.0%（9/100 例）、メサラジン 2.25 g/日群で 10.7%（11/103 例）であった。

投与期の重要な副作用は、潰瘍性大腸炎、胃腸炎、頭痛、腹部膨満、肝機能異常、そう痒症、全身性そう痒症、四肢痛、アミラーゼ増加、貧血、耳鳴、悪心および脱毛症であった。

最も発現率が高かった投与期の重要な副作用は「潰瘍性大腸炎」で、発現率は本剤 2.4 g/日群で 4.0%（4/100 例）、メサラジン 2.25 g/日群で 3.9%（4/103 例）であった。

2.7.6.17.2.3.10 特徴的な有害事象

投与期における有害事象のうち、原疾患の悪化である「潰瘍性大腸炎」と、経口 5-ASA 製剤で注意すべき有害事象とされている「膵炎」、「腎および尿路障害」、「肝胆道系障害」および「過敏症状」について検討した。

（1） 潰瘍性大腸炎

投与期の安全性解析対象集団において、「潰瘍性大腸炎」の発現率は 10.8%（22/203 例）であった。投与群別では、本剤 2.4 g/日群で 10.0%（10/100 例）、メサラジン 2.25 g/日群で 11.7%（12/103 例）で、投与群間で発現率に著しい違いは認められなかった。副作用は、本剤 2.4 g/日群で 4.0%（4/100 例）、メサラジン 2.25 g/日群で 5.8%（6/103 例）であった。重度の有害事象は本剤 2.4 g/日群で 1 例に認められ、重篤な有害事象であった。治験薬投与中止に至ったのは本剤 2.4 g/日群で 7.0%（7/100 例）、メサラジン 2.25 g/日群で 6.8%（7/103 例）で、副作用についてはいずれも後観察期まであるいは追跡調査にて回復した。

（2） 膵炎

膵炎は発現しなかった。膵炎に関連する臨床検査値の有害事象として、アミラーゼ増加が本剤 2.4 g/日群 2.0%（2/100 例）、メサラジン 2.25 g/日群 4.9%（5/103 例）に認められ、その

うち副作用は本剤 2.4 g/日群で 1.0%（1/100 例）、メサラジン 2.25 g/日群で 2.9%（3/103 例）であった。

いずれの有害事象も重症度は軽度で、治験薬投与中止に至ったのはメサラジン 2.25 g/日群のアミラーゼ増加 1 例であった。重篤な有害事象は認められなかった。副作用については、いずれも後観察期まであるいは追跡調査にて回復または軽快した。

（3） 腎および尿路障害

「腎および尿路障害」に分類される有害事象は、本剤 2.4 g/日群で腎嚢胞 1.0%（1/100 例）、頻尿 1.0%（1/100 例）、メサラジン 2.25 g/日群で腎結石症 2.9%（3/103 例）、水腎症 1.0%（1/103 例）、腎嚢胞 1.0%（1/103 例）、血尿 1.0%（1/103 例）、頻尿 1.0%（1/103 例）が認められた。本剤 2.4 g/日群の頻尿の 1 例を除き、いずれも副作用ではなかった。重症度はメサラジン 2.25 g/日群の腎結石症 1 例が中等度で、それ以外はいずれも軽度であった。重篤な有害事象は認められなかった。治験薬投与中止に至った有害事象はなかった。これらの有害事象を併発したのは、腎結石症および腎嚢胞を併発したメサラジン 2.25 g/日群の 1 例（症例番号：M144）と、腎結石症、血尿および頻尿を併発したメサラジン 2.25 g/日群の 1 例（症例番号：M160）であった。副作用については、後観察期までに回復した。

「腎および尿路障害」に関連する臨床検査値の投与期の有害事象は、β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加、尿中血陽性および尿中ブドウ糖陽性が認められた。β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加は、本剤 2.4 g/日群 3.0%（3/100 例）、メサラジン 2.25 g/日群 8.7%（9/103 例）に認められ、そのうち副作用は本剤 2.4 g/日群 2.0%（2/100 例）、メサラジン 2.25 g/日群 5.8%（6/103 例）であった。尿中血陽性は、本剤 2.4 g/日群 1.0%（1/100 例）、メサラジン 2.25 g/日群 3.9%（4/103 例）に認められ、いずれも副作用ではなかった。尿中ブドウ糖陽性は、本剤 2.4 g/日群 2.0%（2/100 例）、メサラジン 2.25 g/日群 2.9%（3/103 例）に認められ、いずれも副作用ではなかった。

いずれの有害事象も重症度は軽度で、治験薬投与中止に至ったものはなかった。重篤な有害事象は認められなかった。副作用については、いずれも後観察期まであるいは追跡調査にて回復した。

（4） 肝胆道系障害

「肝胆道系障害」に分類される有害事象の発現率は、本剤 2.4 g/日群で肝機能異常 1.0%（1/100 例）、脂肪肝 1.0%（1/100 例）および胆嚢ポリープ 1.0%（1/100 例）、メサラジン 2.25 g/日群で肝機能異常 3.9%（4/103 例）、脂肪肝 1.9%（2/103 例）、胆嚢ポリープ 1.0%（1/103 例）および胆石症 1.0%（1/103 例）で、そのうち副作用は本剤 2.4 g/日群の肝機能異常 1 例およびメサラジン 2.25 g/日群の肝機能異常 2 例であった。これらの有害事象を併発したのは、本剤 2.4 g/日群の肝機能異常、胆嚢ポリープおよび脂肪肝を併発した 1 例（症例番号：M068）、メサラジン 2.25 g/日群の脂肪肝および胆石症を併発した 1 例（症例番号：M101）、メサラジン 2.25 g/日群の肝機能異常および脂肪肝を併発した 1 例（症例番号：M131）であった。

重症度はメサラジン 2.25 g/日群の肝機能異常 1 例が中等度で、それ以外は軽度であった。重篤な有害事象は認められなかった。治験薬投与中止に至ったのはメサラジン 2.25 g/日群の肝機能異常 1 例であった。副作用についてはいずれも後観察期までに回復した。

「肝胆道系障害」に関連する臨床検査値の投与期の有害事象は、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、肝機能検査異常および血中ビリルビン増加が認められた。γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が本剤 2.4 g/日群 1.0%（1/100 例）、メサラジン 2.25 g/日群 1.9%（2/103 例）に認められ、メサラジン 2.25 g/日群の 1 例が副作用であった。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が本剤 2.4 g/日群 1.0%（1/100 例）、メサラジン 2.25 g/日群 1.9%（2/103 例）に認められ、いずれも副作用ではなかった。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が本剤 2.4 g/日群 1.0%（1/100 例）、メサラジン 2.25 g/日群 1.9%（2/103 例）に認められ、いずれも副作用ではなかった。肝機能検査異常が本剤 2.4 g/日群 2.0%（2/100 例）に認められ、いずれも副作用ではなかった。メサラジン 2.25 g/日群では認められなかった。血中ビリルビン増加が本剤 2.4 g/日群 1.0%（1/100 例）に認められ、副作用ではなかった。メサラジン 2.25 g/日群では認められなかった。

いずれの有害事象も重症度は軽度で、治験薬投与中止に至ったものはなかった。重篤な有害事象は認められなかった。副作用については後観察期までに回復した。

（5） 過敏症状

過敏症状として報告された有害事象はなかった。国内の既存の経口 5-ASA 製剤の添付文書の重要な基本的注意の過敏症状の項で過敏症状とされている発熱、腹痛、下痢、好酸球増多、発疹の有害事象の発現率は、本剤 2.4 g/日群で下痢 5.0%（5/100 例）、腹痛 3.0%（3/100 例）、発疹 1.0%（1/100 例）、発熱 1.0%（1/100 例）、メサラジン 2.25 g/日群で下痢 4.9%（5/103 例）、腹痛 2.9%（3/103 例）、発疹 1.9%（2/103 例）、発熱 1.0%（1/103 例）であった。これらの有害事象が複数発現した被験者は、発疹および腹痛を併発したメサラジン 2.25 g/日群 1 例（症例番号 M175）であった。副作用は、本剤 2.4 g/日群の腹痛 1 例、メサラジン 2.25 g/日群の下痢 1 例および発疹 1 例であった。重症度は、メサラジン 2.25 g/日群の発疹 1 例を除きいずれも軽度で、治験薬投与中止に至ったものはなかった。重篤な有害事象は認められなかった。副作用については、いずれも後観察期までに回復した。

2.7.6.17.2.3.11 臨床検査値、バイタルサイン

一般臨床検査値（定量値）において、開始時からの変化の群内比較でいずれかの投与群で終了時に有意（$p<0.05$、Wilcoxon1 標本検定）であった項目は本剤 2.4 g/日群で総ビリルビン、メサラジン 2.25 g/日群で尿素窒素および総コレステロールであった。また、開始時からの変化について本剤 2.4 g/日群とメサラジン 2.25 g/日群の終了時の群間比較で有意（$p<0.05$、Wilcoxon2 標本検定）で項目はナトリウムであった（5.3.5.1.2 表 14.3.4.1.2）。これらの一般臨床検査に関連した臨床検査（器官別大分類）の投与期の有害事象は、血中ビリルビン増加、

血中コレステロール増加であった。血中ビリルビン増加は本剤 2.4 g/日群で 1 例 1 件、血中コレステロール増加はメサラジン 2.25 g/日群で 1 例 1 件であり、いずれも程度は軽度で、治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。

開始時からの変化量の群内比較について、いずれかの投与群で終了時に有意（p<0.05、Wilcoxon1 標本検定）であったのは、本剤 2.4 g/日群で好中球、好酸球、赤血球数、AST（GOT）、総ビリルビン、直接ビリルビン、総蛋白、アルブミン、尿素窒素、クレアチニン、総コレステロール、カリウム、クロールおよびアミラーゼ、メサラジン 2.25 g/日群で総ビリルビン、直接ビリルビン、総蛋白、尿素窒素、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、クロールおよびアミラーゼであった。いずれかの評価時点で有意であった項目は散見された。また、開始時からの変化量の群間比較について終了時に有意（p<0.05、Wilcoxon2 標本検定）であったのはクロールであった。いずれかの評価時点で有意であったのは、赤血球数（48 週）、ALT（GPT）（4 週）およびクロール（48 週）であった（5.3.5.1.2　表 14.3.4.2.1）。開始時からの変化量の群内比較あるいは群間比較について、いずれかの投与群で終了時に有意であった一般臨床検査に関連した臨床検査（器官別大分類）の投与期の有害事象は、アミラーゼ増加、肝機能検査異常、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、白血球数増加、、および血中コレステロール増加であった。アミラーゼ増加は本剤 2.4 g/日群で 2 例 2 件、メサラジン 2.25 g/日群で 5 例 5 件、肝機能検査異常は本剤 2.4 g/日群で 2 例 2 件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は本剤 2.4 g/日群で 1 例 1 件、メサラジン 2.25 g/日群で 2 例 2 件、血中ビリルビン増加は本剤 2.4 g/日群で 1 例 1 件、白血球数増加は本剤 2.4 g/日群で 1 例 1 件、血中コレステロール増加はメサラジン 2.25 g/日群で 1 例 1 件であった。アミラーゼ増加の本剤 2.4 g/日群で 1 例 1 件およびメサラジン 2.25 g/日群で 3 例 3 件を除き治験薬との因果関係は否定された。いずれの有害事象も程度は軽度で、いずれの副作用も転帰は回復または軽快であった。

一般臨床検査値（定性値）において、開始時からの変化について本剤 2.4 g/日群とメサラジン 2.25 g/日群の群間比較で有意（p<0.05、Wilcoxon2 標本検定）であった一般臨床検査は認められなかった。開始時からの変化の群内比較で終了時に有意（p<0.05、Wilcoxon1 標本検定）であった項目は糖であった（5.3.5.1.2　表 14.3.4.2.2）。

器官別大分類で臨床検査に該当する投与期の有害事象のうち、発現率が最も高かった有害事象はβ－N アセチル D グルコサミニダーゼ増加で、発現率は本剤 2.4 g/日群で 3.0%（3/100 例）、メサラジン 2.25 g/日群で 8.7%（9/103 例）であった。

バイタルサインの要約統計量は、本剤 2.4 g/日群とメサラジン 2.25 g/日群で収縮期血圧に差があり、開始時からの変化の比較では本剤 2.4 g/日群で体温、メサラジン 2.25 g/日群で収縮期血圧および脈拍に差が認められた（5.3.5.1.2　表 14.3.5.1.1）。これらのバイタルサインに関連した有害事象は高血圧および発熱であったが、いずれも程度は軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。その他に関連した有害事象はなく、バイタルサインの変動は臨床的に問題がなかった。

2.7.6.17.3 結論

- 主要評価項目である血便の非発現率においてメサラジン 2.25 g/日（1 日 3 回）投与に対する本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与の非劣性が検証された。
- 副次評価項目である血便の非発現期間、再燃、UC-DAI スコアの変化量および UC-DAI を構成する各スコアの変化量の結果は、主要評価項目の結果を支持するものであった。
- 本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）の 48 週間投与において、発現した有害事象または副作用の種類、発現頻度、発現時期および重症度はメサラジン 2.25 g/日（1 日 3 回）投与と大きな違いはなく、本剤 2.4 g/日群で投与期に 2%以上発現した副作用は潰瘍性大腸炎、β－N アセチル D グルコサミニダーゼ増加および腹部膨満であった。
- 両投与群において最も発現頻度が高かった治験薬投与中止に至った有害事象および副作用は潰瘍性大腸炎で、その発現頻度は本剤 2.4 g/日群とメサラジン 2.25 g/日群で大きな違いはなかった。
- 両投与群において有害事象による投与中止例が認められたものの、その発現頻度は本剤 2.4 g/日群とメサラジン 2.25 g/日群で大きな違いはなかった。副作用や重篤な有害事象において、後観察期終了時に転帰が未回復であった事象を認めたものの、本剤 2.4 g/日群では追跡調査によりすべて回復を確認した。

2.7.6 個々の試験のまとめ（MD090111U32 試験）＜付録＞

表 2.7.6.17-37 血便スコア（終了時以外）の共分散分析（PPS）（1/2）

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		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	
4週	MD-0901 2.4g/日群	96	0.0	0.32	0	0.0	3	0.0	0.1	0.0	-0.1	0.1	1)
	メサラジン 2.25g/日群	98	0.0	0.17	0	0.0	1	0.0	0.1				
8週	MD-0901 2.4g/日群	92	0.1	0.23	0	0.0	1	0.0	0.1	0.0	-0.1	0.1	1)
	メサラジン 2.25g/日群	96	0.1	0.27	0	0.0	2	0.0	0.1				
12週	MD-0901 2.4g/日群	92	0.1	0.27	0	0.0	2	0.0	0.1	0.0	-0.1	0.1	1)
	メサラジン 2.25g/日群	94	0.1	0.29	0	0.0	2	0.0	0.1				
16週	MD-0901 2.4g/日群	90	0.0	0.18	0	0.0	1	0.0	0.1	-0.1	-0.2	0.0	1)
	メサラジン 2.25g/日群	93	0.1	0.39	0	0.0	2	0.0	0.2				
20週	MD-0901 2.4g/日群	89	0.0	0.00	0	0.0	0	-	-	0.0	-0.1	0.0	1)
	メサラジン 2.25g/日群	89	0.0	0.21	0	0.0	1	0.0	0.1				
24週	MD-0901 2.4g/日群	87	0.0	0.11	0	0.0	1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1)
	メサラジン 2.25g/日群	86	0.0	0.11	0	0.0	1	0.0	0.0				
28週	MD-0901 2.4g/日群	88	0.0	0.15	0	0.0	1	0.0	0.1	0.0	-0.1	0.0	1)
	メサラジン 2.25g/日群	86	0.0	0.26	0	0.0	2	0.0	0.1				
32週	MD-0901 2.4g/日群	87	0.1	0.40	0	0.0	3	0.0	0.2	0.0	-0.1	0.1	1)
	メサラジン 2.25g/日群	85	0.0	0.24	0	0.0	2	0.0	0.1				
36週	MD-0901 2.4g/日群	86	0.0	0.18	0	0.0	1	0.0	0.1	0.0	0.0	0.1	1)
	メサラジン 2.25g/日群	83	0.0	0.11	0	0.0	1	0.0	0.0				

表 2.7.6.17-37 血便スコア（終了時以外）の共分散分析（PPS）（2/2）

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		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	
40週	MD-0901 2.4g/日群	84	0.0	0.00	0	0.0	0	-	-	0.0	0.0	0.0	1)
	メサラジン 2.25g/日群	83	0.0	0.11	0	0.0	1	0.0	0.0				
44週	MD-0901 2.4g/日群	84	0.0	0.11	0	0.0	1	0.0	0.0	0.0	-0.1	0.0	1)
	メサラジン 2.25g/日群	82	0.0	0.16	0	0.0	1	0.0	0.1				
48週	MD-0901 2.4g/日群	83	0.0	0.11	0	0.0	1	0.0	0.0	0.0	-0.1	0.0	1)
	メサラジン 2.25g/日群	82	0.0	0.19	0	0.0	1	0.0	0.1				

血便スコアの変化量=終了時以外の血便スコア-開始時の血便スコア

1) MD-0901 2.4g/日群、メサラジン2.25g/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：血便スコアの変化量 = β_0 (切片) + β_1 (開始時の血便スコア) + β_2 (投与群) + 誤差{正規分布}

Source: 5.3.5.1.2 表 14.2.6.1.1.5

表 2.7.6.17-38 排便回数スコア（終了時以外）の共分散分析（PPS）（1/2）

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		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	
4週	MD-0901 2.4g/日群	96	0.1	0.58	-1	0.0	3	-0.1	0.2	0.0	-0.1	0.1	1)
	メサラジン 2.25g/日群	98	0.1	0.36	-1	0.0	1	0.0	0.1				
8週	MD-0901 2.4g/日群	92	0.0	0.39	-1	0.0	1	-0.1	0.1	0.0	-0.1	0.1	1)
	メサラジン 2.25g/日群	96	0.1	0.41	-1	0.0	1	0.0	0.1				
12週	MD-0901 2.4g/日群	92	0.0	0.42	-1	0.0	1	0.0	0.1	0.0	-0.2	0.1	1)
	メサラジン 2.25g/日群	94	0.1	0.50	-1	0.0	3	0.0	0.2				
16週	MD-0901 2.4g/日群	90	0.0	0.41	-1	0.0	2	-0.1	0.1	-0.1	-0.2	0.0	1)
	メサラジン 2.25g/日群	93	0.1	0.43	-1	0.0	1	0.1	0.2				
20週	MD-0901 2.4g/日群	89	0.0	0.44	-1	0.0	1	-0.1	0.1	-0.1	-0.2	0.0	1)
	メサラジン 2.25g/日群	89	0.1	0.50	-1	0.0	3	0.0	0.2				
24週	MD-0901 2.4g/日群	87	0.0	0.43	-1	0.0	1	-0.1	0.1	0.0	-0.1	0.1	1)
	メサラジン 2.25g/日群	86	0.1	0.42	-1	0.0	1	0.0	0.1				
28週	MD-0901 2.4g/日群	88	0.0	0.36	-1	0.0	1	-0.1	0.1	-0.1	-0.2	0.0	1)
	メサラジン 2.25g/日群	86	0.1	0.38	-1	0.0	1	0.0	0.2				
32週	MD-0901 2.4g/日群	87	0.1	0.49	-1	0.0	3	0.0	0.2	-0.1	-0.2	0.1	1)
	メサラジン 2.25g/日群	85	0.1	0.44	-1	0.0	1	0.0	0.2				
36週	MD-0901 2.4g/日群	86	0.0	0.42	-1	0.0	1	-0.1	0.1	-0.1	-0.2	0.0	1)
	メサラジン 2.25g/日群	83	0.1	0.41	-1	0.0	1	0.0	0.2				

表 2.7.6.17-38 排便回数スコア（終了時以外）の共分散分析（PPS）（2/2）

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		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	
40週	MD-0901 2.4g/日群	84	0.0	0.40	-1	0.0	1	-0.1	0.1	0.0	-0.1	0.1	1)
	メサラジン 2.25g/日群	83	0.0	0.38	-1	0.0	1	-0.1	0.1				
44週	MD-0901 2.4g/日群	84	0.0	0.40	-1	0.0	1	-0.1	0.1	-0.1	-0.2	0.0	1)
	メサラジン 2.25g/日群	82	0.1	0.42	-1	0.0	1	0.0	0.2				
48週	MD-0901 2.4g/日群	83	0.0	0.37	-1	0.0	1	-0.1	0.1	-0.1	-0.1	0.0	1)
	メサラジン 2.25g/日群	82	0.1	0.40	-1	0.0	1	0.0	0.1				

排便回数スコアの変化量=終了時以外の排便回数スコア-開始時の排便回数スコア

1) MD-0901 2.4g/日群、メサラジン2.25g/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：排便回数スコアの変化量 = β_0 (切片) + β_1 (開始時の排便回数スコア) + β_2 (投与群) + 誤差{正規分布}

Source: 5.3.5.1.2 表 14.2.5.1.1.5

表 2.7.6.17-39 PGA スコア変化分類の集計（PPS）

解析対象集団：PPS
補完方法：OC

評価時期	PGAスコア変化分類	MD-0901 2.4g/日群 (99例)	メサラジン2.25g/日群 (100例)
		例数(%)	例数(%)
48週	改善	5 (5.1)	7 (7.0)
	不変	70 (70.7)	69 (69.0)
	悪化	8 (8.1)	6 (6.0)
	不明	16 (16.2)	18 (18.0)
終了時	改善	5 (5.1)	7 (7.0)
	不変	72 (72.7)	72 (72.0)
	悪化	15 (15.2)	16 (16.0)
	不明	7 (7.1)	5 (5.0)

Source: 5.3.5.1.2 表 14.2.8.2.3.1

表 2.7.6.17-40　因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表
（投与期における安全性解析対象集団）（1/6）

解析対象集団：投与期における安全性解析対象集団

SOC(器官分類) PT(基本語)	因果関係を問わない						
	MD-0901 2.4g/日群 (100例)			メサラジン2.25g/日群 (103例)			MD-0901 2.4g/日群とメサラジン2.25g/日群の群間比較[1)]
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	
全体	82	(82.0)	246	88	(85.4)	310	p=0.570
感染症および寄生虫症	47	(47.0)	97	60	(58.3)	106	p=0.123
鼻咽頭炎	41	(41.0)	71	48	(46.6)	72	p=0.480
気管支炎	4	(4.0)	4	1	(1.0)	1	p=0.207
胃腸炎	3	(3.0)	3	6	(5.8)	7	p=0.498
咽頭炎	2	(2.0)	3	5	(4.9)	5	p=0.445
インフルエンザ	2	(2.0)	2	3	(2.9)	3	p=1.000
手足口病	2	(2.0)	2	0			p=0.241
感染性腸炎	2	(2.0)	2	0			p=0.241
膀胱炎	1	(1.0)	1	0			p=0.493
麦粒腫	1	(1.0)	1	0			p=0.493
急性中耳炎	1	(1.0)	1	0			p=0.493
爪囲炎	1	(1.0)	1	0			p=0.493
歯髄炎	1	(1.0)	1	0			p=0.493
歯肉膿瘍	1	(1.0)	1	0			p=0.493
ヘリコバクター感染	1	(1.0)	1	0			p=0.493
白癬感染	1	(1.0)	1	0			p=0.493
ウイルス性腸炎	1	(1.0)	1	0			p=0.493
細菌性外耳炎	1	(1.0)	1	0			p=0.493
帯状疱疹	0			3	(2.9)	3	p=0.246
口腔ヘルペス	0			3	(2.9)	4	p=0.246
蜂巣炎	0			2	(1.9)	2	p=0.498
上気道感染	0			2	(1.9)	2	p=0.498
感染性皮膚嚢腫	0			2	(1.9)	2	p=0.498
喉頭蓋炎	0			1	(1.0)	1	p=1.000
食道カンジダ症	0			1	(1.0)	1	p=1.000
歯膿瘍	0			1	(1.0)	1	p=1.000
細菌性気管支炎	0			1	(1.0)	1	p=1.000
細菌性結膜炎	0			1	(1.0)	1	p=1.000
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(1.0)	1	0			p=0.493
子宮頚部癌	1	(1.0)	1	0			p=0.493
血液およびリンパ系障害	1	(1.0)	1	6	(5.8)	6	p=0.119
貧血	1	(1.0)	1	5	(4.9)	5	p=0.212
鉄欠乏性貧血	0			1	(1.0)	1	p=1.000
免疫系障害	3	(3.0)	3	0			p=0.118
季節性アレルギー	3	(3.0)	3	0			p=0.118
代謝および栄養障害	2	(2.0)	2	5	(4.9)	6	p=0.445
糖尿病	1	(1.0)	1	1	(1.0)	1	p=1.000
脂質異常症	1	(1.0)	1	1	(1.0)	1	p=1.000
痛風	0			2	(1.9)	2	p=0.498
低カリウム血症	0			1	(1.0)	1	p=1.000
高脂血症	0			1	(1.0)	1	p=1.000
精神障害	1	(1.0)	1	1	(1.0)	1	p=1.000
適応障害	1	(1.0)	1	0			p=0.493
不眠症	0			1	(1.0)	1	p=1.000

表 2.7.6.17-40　因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表
（投与期における安全性解析対象集団）（2/6）

解析対象集団：投与期における安全性解析対象集団

SOC(器官分類) PT(基本語)	因果関係を問わない						
	MD-0901 2.4g/日群 (100例)			メサラジン2.25g/日群 (103例)			MD-0901 2.4g/日群とメサラジン2.25g/日群の群間比較[1)]
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	
神経系障害	8	(8.0)	9	14	(13.6)	20	p=0.260
頭痛	4	(4.0)	4	10	(9.7)	14	p=0.165
浮動性めまい	2	(2.0)	2	2	(1.9)	3	p=1.000
頚椎症性神経炎	1	(1.0)	1	1	(1.0)	1	p=1.000
感覚鈍麻	1	(1.0)	2	0			p=0.493
脳血管障害	0			1	(1.0)	1	p=1.000
坐骨神経痛	0			1	(1.0)	1	p=1.000
眼障害	2	(2.0)	2	6	(5.8)	7	p=0.280
眼精疲労	1	(1.0)	1	1	(1.0)	1	p=1.000
眼瞼炎	1	(1.0)	1	1	(1.0)	2	p=1.000
結膜出血	0			1	(1.0)	1	p=1.000
結膜炎	0			1	(1.0)	1	p=1.000
眼充血	0			1	(1.0)	1	p=1.000
硝子体剥離	0			1	(1.0)	1	p=1.000
耳および迷路障害	2	(2.0)	2	2	(1.9)	2	p=1.000
耳鳴	1	(1.0)	1	1	(1.0)	1	p=1.000
耳不快感	1	(1.0)	1	0			p=0.493
頭位性回転性めまい	0			1	(1.0)	1	p=1.000
心臓障害	1	(1.0)	1	1	(1.0)	1	p=1.000
心室性期外収縮	1	(1.0)	1	0			p=0.493
動悸	0			1	(1.0)	1	p=1.000
血管障害	2	(2.0)	2	1	(1.0)	1	p=0.618
高血圧	2	(2.0)	2	1	(1.0)	1	p=0.618
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11	(11.0)	12	5	(4.9)	5	p=0.123
アレルギー性鼻炎	4	(4.0)	5	0			p=0.057
口腔咽頭痛	2	(2.0)	2	1	(1.0)	1	p=0.618
喘息	2	(2.0)	2	0			p=0.241
咳嗽	1	(1.0)	1	0			p=0.493
アレルギー性咽頭炎	1	(1.0)	1	0			p=0.493
嚢胞性肺疾患	1	(1.0)	1	0			p=0.493
過換気	0			2	(1.9)	2	p=0.498
鼻茸	0			1	(1.0)	1	p=1.000
鼻漏	0			1	(1.0)	1	p=1.000

表 2.7.6.17-40　因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表
（投与期における安全性解析対象集団）（3/6）

解析対象集団：投与期における安全性解析対象集団

SOC(器官分類) PT(基本語)	因果関係を問わない						
	MD-0901 2.4g/日群 (100例)			メサラジン2.25g/日群 (103例)			MD-0901 2.4g/日群とメサラジン2.25g/日群の群間比較[1)]
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	
胃腸障害	40	(40.0)	58	41	(39.8)	67	p=1.000
潰瘍性大腸炎	10	(10.0)	10	12	(11.7)	12	p=0.822
下痢	5	(5.0)	8	5	(4.9)	7	p=1.000
腹痛	3	(3.0)	3	3	(2.9)	3	p=1.000
腹部不快感	3	(3.0)	9	0			p=0.118
胃炎	2	(2.0)	2	7	(6.8)	8	p=0.170
歯周炎	2	(2.0)	2	4	(3.9)	4	p=0.683
齲歯	2	(2.0)	2	1	(1.0)	1	p=0.618
胃食道逆流性疾患	2	(2.0)	2	1	(1.0)	1	p=0.618
腹部膨満	2	(2.0)	2	0			p=0.241
血便排泄	2	(2.0)	2	0			p=0.241
口内炎	1	(1.0)	1	4	(3.9)	4	p=0.369
上腹部痛	1	(1.0)	1	3	(2.9)	8	p=0.621
便秘	1	(1.0)	1	2	(1.9)	2	p=1.000
嘔吐	1	(1.0)	1	2	(1.9)	2	p=1.000
悪心	1	(1.0)	1	1	(1.0)	1	p=1.000
下腹部痛	1	(1.0)	1	0			p=0.493
口唇炎	1	(1.0)	1	0			p=0.493
結腸ポリープ	1	(1.0)	1	0			p=0.493
口内乾燥	1	(1.0)	1	0			p=0.493
消化不良	1	(1.0)	1	0			p=0.493
嚥下障害	1	(1.0)	1	0			p=0.493
変色便	1	(1.0)	1	0			p=0.493
食中毒	1	(1.0)	1	0			p=0.493
排便回数増加	1	(1.0)	1	0			p=0.493
胃出血	1	(1.0)	1	0			p=0.493
埋伏歯	1	(1.0)	1	0			p=0.493
痔核	0			4	(3.9)	4	p=0.121
急性腹症	0			1	(1.0)	1	p=1.000
裂肛	0			1	(1.0)	1	p=1.000
肛門ポリープ	0			1	(1.0)	1	p=1.000
硬便	0			1	(1.0)	1	p=1.000
胃ポリープ	0			1	(1.0)	1	p=1.000
裂孔ヘルニア	0			1	(1.0)	1	p=1.000
歯周病	0			1	(1.0)	1	p=1.000
結腸直腸ポリープ	0			1	(1.0)	1	p=1.000
痔出血	0			1	(1.0)	1	p=1.000
直腸病変	0			1	(1.0)	1	p=1.000
肝胆道系障害	1	(1.0)	4	6	(5.8)	8	p=0.119
肝機能異常	1	(1.0)	2	4	(3.9)	4	p=0.369
脂肪肝	1	(1.0)	1	2	(1.9)	2	p=1.000
胆嚢ポリープ	1	(1.0)	1	1	(1.0)	1	p=1.000
胆石症	0			1	(1.0)	1	p=1.000

表 2.7.6.17-40　因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表
（投与期における安全性解析対象集団）（4/6）

解析対象集団：投与期における安全性解析対象集団

SOC(器官分類) PT(基本語)	因果関係を問わない						
	MD-0901 2.4g/日群 (100例)			メサラジン2.25g/日群 (103例)			MD-0901 2.4g/日群とメサラジン2.25g/日群の群間比較[1)]
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	
皮膚および皮下組織障害	14	(14.0)	16	11	(10.7)	13	p=0.526
そう痒症	3	(3.0)	4	1	(1.0)	1	p=0.364
湿疹	2	(2.0)	3	3	(2.9)	4	p=1.000
ざ瘡	1	(1.0)	1	2	(1.9)	2	p=1.000
発疹	1	(1.0)	1	2	(1.9)	2	p=1.000
脱毛症	1	(1.0)	1	1	(1.0)	1	p=1.000
紅色汗疹	1	(1.0)	1	1	(1.0)	1	p=1.000
アレルギー性皮膚炎	1	(1.0)	1	0			p=0.493
皮膚乾燥	1	(1.0)	1	0			p=0.493
過角化	1	(1.0)	1	0			p=0.493
シャンバーグ病	1	(1.0)	1	0			p=0.493
全身性そう痒症	1	(1.0)	1	0			p=0.493
接触性皮膚炎	0			1	(1.0)	1	p=1.000
蕁麻疹	0			1	(1.0)	1	p=1.000
筋骨格系および結合組織障害	10	(10.0)	10	11	(10.7)	12	p=1.000
背部痛	2	(2.0)	2	6	(5.8)	7	p=0.280
腱鞘炎	2	(2.0)	2	0			p=0.241
関節周囲炎	1	(1.0)	1	3	(2.9)	3	p=0.621
頚部痛	1	(1.0)	1	0			p=0.493
四肢痛	1	(1.0)	1	0			p=0.493
変形性脊椎症	1	(1.0)	1	0			p=0.493
椎間板突出	1	(1.0)	1	0			p=0.493
椎間板障害	1	(1.0)	1	0			p=0.493
顎関節症候群	0			1	(1.0)	1	p=1.000
筋骨格硬直	0			1	(1.0)	1	p=1.000
腎および尿路障害	2	(2.0)	2	4	(3.9)	7	p=0.683
頻尿	1	(1.0)	1	1	(1.0)	1	p=1.000
腎嚢胞	1	(1.0)	1	1	(1.0)	1	p=1.000
腎結石症	0			3	(2.9)	3	p=0.246
血尿	0			1	(1.0)	1	p=1.000
水腎症	0			1	(1.0)	1	p=1.000
生殖系および乳房障害	1	(1.0)	1	4	(3.9)	7	p=0.369
月経前症候群	1	(1.0)	1	0			p=0.493
月経困難症	0			2	(1.9)	4	p=0.498
亀頭包皮炎	0			1	(1.0)	1	p=1.000
良性前立腺肥大症	0			1	(1.0)	1	p=1.000
卵巣嚢胞	0			1	(1.0)	1	p=1.000
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(1.0)	1	4	(3.9)	4	p=0.369
発熱	1	(1.0)	1	1	(1.0)	1	p=1.000
胸痛	0			2	(1.9)	2	p=0.498
異常感	0			1	(1.0)	1	p=1.000

表 2.7.6.17-40　因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表
（投与期における安全性解析対象集団）（5/6）

解析対象集団：投与期における安全性解析対象集団

SOC(器官分類) PT(基本語)	因果関係を問わない						
	MD-0901 2.4g/日群 (100例)			メサラジン2.25g/日群 (103例)			MD-0901 2.4g/日群とメサラジン2.25g/日群の群間比較[1)]
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	
臨床検査	14	(14.0)	17	23	(22.3)	31	p=0.147
βーNアセチルDグルコサミニダーゼ増加	3	(3.0)	3	9	(8.7)	10	p=0.134
アミラーゼ増加	2	(2.0)	2	5	(4.9)	5	p=0.445
尿中ブドウ糖陽性	2	(2.0)	2	3	(2.9)	3	p=1.000
肝機能検査異常	2	(2.0)	2	0			p=0.241
尿中血陽性	1	(1.0)	1	4	(3.9)	4	p=0.369
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.0)	1	2	(1.9)	2	p=1.000
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.0)	1	2	(1.9)	2	p=1.000
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(1.0)	1	2	(1.9)	2	p=1.000
体重減少	1	(1.0)	1	2	(1.9)	2	p=1.000
血中ビリルビン増加	1	(1.0)	1	0			p=0.493
体重増加	1	(1.0)	1	0			p=0.493
白血球数増加	1	(1.0)	1	0			p=0.493
血中コレステロール増加	0			1	(1.0)	1	p=1.000
傷害、中毒および処置合併症	3	(3.0)	4	6	(5.8)	6	p=0.498
節足動物刺傷	2	(2.0)	2	0			p=0.241
手首関節骨折	1	(1.0)	1	0			p=0.493
靭帯損傷	1	(1.0)	1	0			p=0.493
外傷後頚部症候群	0			2	(1.9)	2	p=0.498
妊娠時の母体の曝露	0			2	(1.9)	2	p=0.498
骨亀裂	0			1	(1.0)	1	p=1.000
熱中症	0			1	(1.0)	1	p=1.000

表 2.7.6.17-40 因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表
（投与期における安全性解析対象集団）（6/6）

解析対象集団：投与期における安全性解析対象集団

SOC(器官分類) PT(基本語)	因果関係を否定できない						
	MD-0901 2.4g/日群 (100例)			メサラジン2.25g/日群 (103例)			MD-0901 2.4g/日群とメサラジン2.25g/日群の群間比較[1)]
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	
全体	17	(17.0)	20	26	(25.2)	35	p=0.171
感染症および寄生虫症	1	(1.0)	1	1	(1.0)	1	p=1.000
胃腸炎	1	(1.0)	1	0			p=0.493
喉頭蓋炎	0			1	(1.0)	1	p=1.000
血液およびリンパ系障害	0			3	(2.9)	3	p=0.246
貧血	0			3	(2.9)	3	p=0.246
神経系障害	1	(1.0)	1	1	(1.0)	1	p=1.000
頭痛	1	(1.0)	1	0			p=0.493
頚椎症性神経炎	0			1	(1.0)	1	p=1.000
耳および迷路障害	0			1	(1.0)	1	p=1.000
耳鳴	0			1	(1.0)	1	p=1.000
胃腸障害	9	(9.0)	9	9	(8.7)	14	p=1.000
潰瘍性大腸炎	4	(4.0)	4	6	(5.8)	6	p=0.748
下痢	0			1	(1.0)	1	p=1.000
腹痛	1	(1.0)	1	0			p=0.493
腹部膨満	2	(2.0)	2	0			p=0.241
上腹部痛	0			1	(1.0)	5	p=1.000
便秘	1	(1.0)	1	1	(1.0)	1	p=1.000
悪心	0			1	(1.0)	1	p=1.000
嚥下障害	1	(1.0)	1	0			p=0.493
肝胆道系障害	1	(1.0)	1	2	(1.9)	2	p=1.000
肝機能異常	1	(1.0)	1	2	(1.9)	2	p=1.000
皮膚および皮下組織障害	2	(2.0)	2	2	(1.9)	2	p=1.000
そう痒症	1	(1.0)	1	0			p=0.493
発疹	0			1	(1.0)	1	p=1.000
脱毛症	0			1	(1.0)	1	p=1.000
全身性そう痒症	1	(1.0)	1	0			p=0.493
筋骨格系および結合組織障害	1	(1.0)	1	0			p=0.493
四肢痛	1	(1.0)	1	0			p=0.493
腎および尿路障害	1	(1.0)	1	0			p=0.493
頻尿	1	(1.0)	1	0			p=0.493
臨床検査	4	(4.0)	4	10	(9.7)	11	p=0.165
βーＮアセチルＤグルコサミニダーゼ増加	2	(2.0)	2	6	(5.8)	7	p=0.280
アミラーゼ増加	1	(1.0)	1	3	(2.9)	3	p=0.621
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	0			1	(1.0)	1	p=1.000
体重増加	1	(1.0)	1	0			p=0.493

用語辞書:MedDRA/J Ver.15.0

1) Fisherの正確検定

Source: 5.3.5.1.2 表 14.3.1.3.1 より抜粋

表 2.7.6.17-41 重篤な有害事象一覧表（前観察期における安全性解析対象集団）

解析対象集団：前観察期における安全性解析対象集団

投与群	症例番号	性	年齢(歳)	基本語(PT)(医師記載名)	発現までの日数[1)](日)	持続期間[2)](日)	治験薬との因果関係	有害事象の重症度	重篤度	治験薬に対する処置	転帰
メサラジン 2.25g/日群	M060	女性	51	卵巣嚢胞(右卵巣腫瘍（良性）)	125	100	否定できる	中等度	重篤	不変	回復
MD-0901 2.4g/日群	M110	男性	43	潰瘍性大腸炎(潰瘍性大腸炎の悪化)	212	18	否定できる	重度	重篤	中止(再投与なし)	未回復
MD-0901 2.4g/日群	M140	女性	42	子宮頚部癌(子宮頸癌)	273	8	否定できる	重度	重篤	中止(再投与なし)	未回復
メサラジン 2.25g/日群	M196	女性	53	腸管腺癌(絨毛状腺癌)	-1	1	-	軽度	重篤	-	回復
メサラジン 2.25g/日群	M200	女性	40	流産(流産)	228	1	否定できる	中等度	重篤	-	未回復

用語辞書:MedDRA/J Ver.15.0
1) 有害事象発現日 - 投与開始日 + 1
2) 有害事象回復日または転帰確認日 - 有害事象発現日 + 1

Source: 5.3.5.1.2 表 12.4-1

表 2.7.6.17-42 治験中止に至った有害事象一覧表（安全性解析対象集団）（1/5）

解析対象集団：投与期における安全性解析対象集団

投与群	症例番号	性	年齢(歳)	基本語(PT) (医師記載名)	発現までの日数[1)](日)	持続期間[2)](日)	治験薬との因果関係	有害事象の重症度	重篤度	治験薬に対する処置	転帰
メサラジン2.25g/日群	M007	男性	28	鼻咽頭炎 (感冒)	111	8	否定できる	軽度	非重篤	不変	回復
				異常感 (気分不良)	153	114	否定できる	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	未回復
MD-0901 2.4g/日群	M010	女性	47	口腔咽頭痛 (咽頭痛)	113	4	否定できる	軽度	非重篤	不変	回復
				潰瘍性大腸炎 (潰瘍性大腸炎の悪化)	194	47	否定できる	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	未回復
メサラジン2.25g/日群	M012	女性	29	アミラーゼ増加 (血清アミラーゼ上昇)	33	89	否定できない	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	未回復
				鼻咽頭炎 (感冒)	54	3	否定できる	軽度	非重篤	不変	回復
メサラジン2.25g/日群	M015	男性	56	浮動性めまい (浮動性めまい)	3	14	否定できる	軽度	非重篤	不変	回復
				肝機能異常 (肝機能障害)	28	30	否定できる	軽度	非重篤	不変	回復
				鼻咽頭炎 (感冒)	69	28	否定できる	軽度	非重篤	不変	未回復
				痛風 (痛風)	69	28	否定できる	軽度	非重篤	不変	軽快
				水腎症 (水腎症)	74	23	否定できる	軽度	非重篤	不変	軽快
				尿中血陽性 (尿潜血陽性の増強)	77	20	否定できる	軽度	非重篤	不変	回復
				β－ＮアセチルＤグルコサミニダーゼ増加 (NAG上昇)	77	20	否定できる	軽度	非重篤	不変	回復
				潰瘍性大腸炎 (潰瘍性大腸炎の悪化)	79	18	否定できる	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	軽快
				アミラーゼ増加 (アミラーゼ上昇)	82	15	否定できる	軽度	非重篤	不変	未回復

表 2.7.6.17-42　治験中止に至った有害事象一覧表（安全性解析対象集団）（2/5）

解析対象集団：投与期における安全性解析対象集団

投与群	症例番号	性	年齢(歳)	基本語(PT)(医師記載名)	発現までの日数[1)](日)	持続期間[2)](日)	治験薬との因果関係	有害事象の重症度	重篤度	治験薬に対する処置	転帰
MD-0901 2.4g/日群	M030	男性	25	潰瘍性大腸炎(潰瘍性大腸炎の悪化)	107	17	否定できない	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	回復
				倦怠感(倦怠感)	110	14	否定できる	軽度	非重篤	-	未回復
				頭痛(頭痛)	110	14	否定できる	軽度	非重篤	-	未回復
				アラニンアミノトランスフェラーゼ増加(ＡＬＴ上昇)	123	1	否定できる	軽度	非重篤	-	未回復
				アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加(ＡＳＴ上昇)	123	1	否定できる	軽度	非重篤	-	未回復
メサラジン 2.25g/日群	M042	女性	51	潰瘍性大腸炎(潰瘍性大腸炎の悪化)	111	46	否定できる	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	回復
				アミラーゼ増加(アミラーゼ値上昇)	146	22	否定できない	軽度	非重篤	不変	未回復
メサラジン 2.25g/日群	M051	女性	39	歯周炎(歯科治療後の歯根炎)	36	48	否定できる	軽度	非重篤	不変	回復
				貧血(貧血)	80	66	否定できない	軽度	非重篤	不変	未回復
				潰瘍性大腸炎(UCの悪化（再燃）)	111	35	否定できない	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	未回復
メサラジン 2.25g/日群	M065	男性	23	潰瘍性大腸炎(潰瘍性大腸炎の悪化)	39	18	否定できる	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	軽快
メサラジン 2.25g/日群	M066	男性	37	潰瘍性大腸炎(潰瘍性大腸炎の増悪)	50	20	否定できない	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	未回復
MD-0901 2.4g/日群	M073	男性	52	胃ポリープ(胃底腺ポリープ)	-1	19	-	軽度	非重篤	-	未回復
				四肢痛(左足底部痛)	3	3	否定できない	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	回復

表 2.7.6.17-42 治験中止に至った有害事象一覧表（安全性解析対象集団）（3/5）

解析対象集団：投与期における安全性解析対象集団

投与群	症例番号	性	年齢(歳)	基本語(PT)(医師記載名)	発現までの日数[1)](日)	持続期間[2)](日)	治験薬との因果関係	有害事象の重症度	重篤度	治験薬に対する処置	転帰
MD-0901 2.4g/日群	M110	男性	43	鼻咽頭炎(感冒)	161	8	否定できる	軽度	非重篤	不変	回復
				鼻咽頭炎(感冒)	207	3	否定できる	軽度	非重篤	不変	回復
				潰瘍性大腸炎(潰瘍性大腸炎の悪化)	212	18	否定できる	重度	重篤	中止(再投与なし)	未回復
				耳不快感(耳閉感)	212	13	否定できる	軽度	非重篤	不変	回復
MD-0901 2.4g/日群	M112	女性	60	頭痛(頭重感)	1	5	否定できない	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	回復
				腹部膨満(腹部膨満感)	1	6	否定できない	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	回復
MD-0901 2.4g/日群	M114	女性	38	潰瘍性大腸炎(潰瘍性大腸炎の悪化)	9	31	否定できない	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	未回復
MD-0901 2.4g/日群	M122	男性	34	そう痒症(皮膚そう痒症)	23	15	否定できない	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	回復
MD-0901 2.4g/日群	M127	男性	35	潰瘍性大腸炎(潰瘍性大腸炎の悪化)	90	20	否定できる	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	未回復
				感染性腸炎(感染性腸炎)	99	11	否定できる	軽度	非重篤	不変	未回復
MD-0901 2.4g/日群	M140	女性	42	皮膚乾燥(肌荒れ)	26	26	否定できる	軽度	非重篤	不変	回復
				子宮頚部癌(子宮頸癌)	273	8	否定できる	重度	重篤	中止(再投与なし)	未回復
MD-0901 2.4g/日群	M158	男性	40	胃腸炎(急性胃腸炎)	11	20	否定できない	軽度	非重篤	不変	未回復
				潰瘍性大腸炎(潰瘍性大腸炎の悪化)	22	9	否定できない	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	未回復

表 2.7.6.17-42 治験中止に至った有害事象一覧表（安全性解析対象集団）（4/5）

解析対象集団：投与期における安全性解析対象集団

投与群	症例番号	性	年齢(歳)	基本語(PT)(医師記載名)	発現までの日数[1)](日)	持続期間[2)](日)	治験薬との因果関係	有害事象の重症度	重篤度	治験薬に対する処置	転帰
メサラジン2.25g/日群	M165	女性	23	咽頭炎(咽頭炎)	145	8	否定できる	軽度	非重篤	不変	回復
				妊娠時の母体の曝露(妊娠時の薬物暴露)	254	21	否定できる	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	回復
MD-0901 2.4g/日群	M183	男性	44	節足動物刺傷(虫さされ)	69	14	否定できる	軽度	非重篤	不変	回復
				潰瘍性大腸炎(潰瘍性大腸炎の悪化)	70	22	否定できない	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	未回復
メサラジン2.25g/日群	M184	女性	49	潰瘍性大腸炎(潰瘍性大腸炎の悪化)	10	22	否定できない	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	未回復
メサラジン2.25g/日群	M193	男性	49	潰瘍性大腸炎(潰瘍性大腸炎の再燃)	98	40	否定できない	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	回復
メサラジン2.25g/日群	M197	女性	44	頭痛(頭痛)	51	6	否定できる	軽度	非重篤	不変	回復
				肝機能異常(肝機能障害)	91	56	否定できない	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	回復
				鼻咽頭炎(感冒)	131	16	否定できる	軽度	非重篤	-	回復
メサラジン2.25g/日群	M200	女性	40	靭帯捻挫(右足根関節捻挫)	-9	29	-	軽度	非重篤	-	回復
				妊娠時の母体の曝露(妊娠時薬物曝露)	196	16	否定できる	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	回復
				流産(流産)	228	1	否定できる	中等度	重篤	-	未回復

表 2.7.6.17-42 治験中止に至った有害事象一覧表（安全性解析対象集団）（5/5）

解析対象集団：投与期における安全性解析対象集団

投与群	症例番号	性	年齢(歳)	基本語(PT)(医師記載名)	発現までの日数[1)](日)	持続期間[2)](日)	治験薬との因果関係	有害事象の重症度	重篤度	治験薬に対する処置	転帰
MD-0901 2.4g/日群	M217	女性	35	鼻咽頭炎(感冒)	3	56	否定できる	軽度	非重篤	不変	回復
				腹痛(腹痛)	82	11	否定できる	軽度	非重篤	不変	回復
				全身性そう痒症(全身掻痒感)	116	33	否定できない	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	回復

用語辞書:MedDRA/J Ver.15.0

1) 有害事象発現日 - 投与開始日 + 1

2) 有害事象回復日または転帰確認日 - 有害事象発現日 + 1

Source: 5.3.5.1.2 表 14.3.2.4.1

表 2.7.6.17-43 U31 試験からの移行の有無別の被験者背景の分布（PPS）（1/5）

		U31試験からの移行なし (188例)	U31試験からの移行あり (11例)	全体 (199例)	p値
性					
例数(%)	男性	112 (59.6)	6 (54.5)	118 (59.3)	p=0.761 1)
	女性	76 (40.4)	5 (45.5)	81 (40.7)	
年齢(歳)					
例数		188	11	199	p=0.689 2)
平均値		43.7	42.3	43.6	
標準偏差		11.55	9.92	11.45	
最大値		70	58	70	
中央値		43.0	43.0	43.0	
最小値		20	30	20	
例数(%)	65歳未満	182 (96.8)	11 (100.0)	193 (97.0)	p=1.000 1)
	65歳以上	6 (3.2)	0 (0.0)	6 (3.0)	
	16歳-19歳	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	p=0.712 1)
	20歳-29歳	23 (12.2)	0 (0.0)	23 (11.6)	
	30歳-39歳	51 (27.1)	5 (45.5)	56 (28.1)	
	40歳-49歳	55 (29.3)	3 (27.3)	58 (29.1)	
	50歳-59歳	38 (20.2)	3 (27.3)	41 (20.6)	
	60歳-64歳	15 (8.0)	0 (0.0)	15 (7.5)	
	65歳以上	6 (3.2)	0 (0.0)	6 (3.0)	
身長(cm)					
例数		188	11	199	p=0.541 2)
平均値		164.91	163.31	164.83	
標準偏差		8.266	11.467	8.445	
最大値		187.0	185.5	187.0	
中央値		165.05	160.30	165.00	
最小値		140.1	147.6	140.1	
体重(kg)					
例数		188	11	199	p=0.953 2)
平均値		60.71	60.95	60.73	
標準偏差		12.045	21.612	12.673	
最大値		111.4	117.8	117.8	
中央値		59.75	54.70	59.50	
最小値		38.6	42.9	38.6	
例数(%)	50kg未満	37 (19.7)	4 (36.4)	41 (20.6)	p=0.605 1)
	50kg以上60kg未満	57 (30.3)	2 (18.2)	59 (29.6)	
	60kg以上70kg未満	53 (28.2)	3 (27.3)	56 (28.1)	
	70kg以上80kg未満	29 (15.4)	1 (9.1)	30 (15.1)	
	80kg以上	12 (6.4)	1 (9.1)	13 (6.5)	

表 2.7.6.17-43 U31 試験からの移行の有無別の被験者背景の分布（PPS）（2/5）

		U31試験からの移行なし (188例)	U31試験からの移行あり (11例)	全体 (199例)	p値
MD-0901活動期試験からの移行					
例数(%)	なし	188 (100.0)	0 (0.0)	188 (94.5)	p<0.001 1)
	あり	0 (0.0)	11 (100.0)	11 (5.5)	
喫煙歴					
例数(%)	なし	109 (58.0)	6 (54.5)	115 (57.8)	p=0.901 1)
	あり	21 (11.2)	1 (9.1)	22 (11.1)	
	過去にあり	58 (30.9)	4 (36.4)	62 (31.2)	
合併症の有無					
例数(%)	なし	19 (10.1)	6 (54.5)	25 (12.6)	p<0.001 1)
	あり	169 (89.9)	5 (45.5)	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	29 (15.4)	4 (36.4)	33 (16.6)	p=0.235 1)
	再燃寛解型	156 (83.0)	7 (63.6)	163 (81.9)	
	慢性持続型	3 (1.6)	0 (0.0)	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		188	11	199	p=0.203 2)
平均値		7.84	5.18	7.69	
標準偏差		6.644	7.581	6.705	
最大値		34.7	25.9	34.7	
中央値		5.83	3.74	5.79	
最小値		0.0	0.2	0.0	
例数(%)	1年未満	17 (9.0)	4 (36.4)	21 (10.6)	p=0.037 1)
	1年以上2年未満	17 (9.0)	1 (9.1)	18 (9.0)	
	2年以上3年未満	18 (9.6)	0 (0.0)	18 (9.0)	
	3年以上4年未満	12 (6.4)	1 (9.1)	13 (6.5)	
	4年以上5年未満	17 (9.0)	2 (18.2)	19 (9.5)	
	5年以上	107 (56.9)	3 (27.3)	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	77 (41.0)	6 (54.5)	83 (41.7)	p=0.743 1)
	直腸炎型以外	101 (53.7)	5 (45.5)	106 (53.3)	
	不明	10 (5.3)	0 (0.0)	10 (5.0)	
	直腸炎型	77 (41.0)	6 (54.5)	83 (41.7)	p=0.905 1)
	左側大腸炎型	54 (28.7)	4 (36.4)	58 (29.1)	
	全大腸炎型	36 (19.1)	1 (9.1)	37 (18.6)	
	右側大腸炎型	4 (2.1)	0 (0.0)	4 (2.0)	
	区域性大腸炎型	7 (3.7)	0 (0.0)	7 (3.5)	
	不明	10 (5.3)	0 (0.0)	10 (5.0)	
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	149 (79.3)	6 (54.5)	155 (77.9)	p=0.064 1)
	S状結腸内視鏡検査	25 (13.3)	5 (45.5)	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 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	
	不明	13 (6.9)	0 (0.0)	13 (6.5)	

表 2.7.6.17-43 U31 試験からの移行の有無別の被験者背景の分布（PPS）（3/5）

		U31試験からの移行なし (188例)	U31試験からの移行あり (11例)	全体 (199例)	p値
直近の活動期の重症度					
例数(%)	軽症	124 (66.0)	5 (45.5)	129 (64.8)	p=0.343 [1)]
	中等症	53 (28.2)	6 (54.5)	59 (29.6)	
	重症	8 (4.3)	0 (0.0)	8 (4.0)	
	不明	3 (1.6)	0 (0.0)	3 (1.5)	
再燃回数(回)					
例数		188	11	199	p=0.089 [2)]
平均値		0.8	1.3	0.8	
標準偏差		0.81	1.49	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	73 (38.8)	4 (36.4)	77 (38.7)	p=0.086 [1)]
	1回	83 (44.1)	3 (27.3)	86 (43.2)	
	2回	26 (13.8)	3 (27.3)	29 (14.6)	
	3回	5 (2.7)	0 (0.0)	5 (2.5)	
	4回	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	
	5回	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (0.5)	
例数(%)	0回	73 (38.8)	4 (36.4)	77 (38.7)	p=0.232 [1)]
	1回	83 (44.1)	3 (27.3)	86 (43.2)	
	2回以上	32 (17.0)	4 (36.4)	36 (18.1)	
現在の寛解維持期間(年)					
例数		187	11	198	p=0.005 [2)]
平均値		1.82	0.05	1.72	
標準偏差		2.032	0.056	2.015	
最大値		16.0	0.2	16.0	
中央値		1.17	0.08	1.08	
最小値		0.0	0.0	0.0	
例数(%)	24ヶ月未満	131 (69.7)	11 (100.0)	142 (71.4)	p=0.089 [1)]
	24ヶ月以上	56 (29.8)	0 (0.0)	56 (28.1)	
	不明	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	
	3ヶ月未満	17 (9.0)	11 (100.0)	28 (14.1)	p<0.001 [1)]
	3ヶ月以上6ヶ月未満	21 (11.2)	0 (0.0)	21 (10.6)	
	6ヶ月以上12ヶ月未満	47 (25.0)	0 (0.0)	47 (23.6)	
	12ヶ月以上24ヶ月未満	46 (24.5)	0 (0.0)	46 (23.1)	
	24ヶ月以上	56 (29.8)	0 (0.0)	56 (28.1)	
	不明	1 (0.5)	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	165 (87.8)	0 (0.0)	165 (82.9)	
	サラゾスルファピリジン	40 (21.3)	0 (0.0)	40 (20.1)	
	副腎皮質ホルモン剤	46 (24.5)	0 (0.0)	46 (23.1)	
	免疫調節剤	5 (2.7)	0 (0.0)	5 (2.5)	
	血球成分除去療法	15 (8.0)	0 (0.0)	15 (7.5)	
	抗TNF-α抗体製剤	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	
	その他	53 (28.2)	11 (100.0)	64 (32.2)	

表 2.7.6.17-43 U31 試験からの移行の有無別の被験者背景の分布（PPS）（4/5）

		U31試験からの移行なし (188例)	U31試験からの移行あり (11例)	全体 (199例)
正常時の排便回数(回)				
例数		188	11	199
平均値		1.8	1.5	1.8
標準偏差		0.90	0.52	0.88
最大値		5	2	5
中央値		2.0	1.0	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 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.0)
	あり	186 (98.9)	11 (100.0)	197 (99.0)
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	63 (33.5)	0 (0.0)	63 (31.7)
	1.5g/日超2.25g/日以下	60 (31.9)	0 (0.0)	60 (30.2)
	2.25g/日超4.0g/日以下	5 (2.7)	0 (0.0)	5 (2.5)
	アサコール錠			
	2.4g/日以下	35 (18.6)	1 (9.1)	36 (18.1)
	2.4g/日超3.6g/日以下	4 (2.1)	0 (0.0)	4 (2.0)
	サラゾスルファピリジン			
	3g/日以下	17 (9.0)	0 (0.0)	17 (8.5)
	3g/日超4.5g/日以下	3 (1.6)	0 (0.0)	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	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.0)
	サラゾスルファピリジン坐剤	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
	その他	48 (25.5)	1 (9.1)	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	3 (1.6)	0 (0.0)	3 (1.5)
	あり	185 (98.4)	11 (100.0)	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	62 (33.0)	0 (0.0)	62 (31.2)
	1.5g/日超2.25g/日以下	65 (34.6)	4 (36.4)	69 (34.7)
	アサコール錠			
	2.4g/日以下	37 (19.7)	7 (63.6)	44 (22.1)
	サラゾスルファピリジン			
	3g/日以下	17 (9.0)	0 (0.0)	17 (8.5)
	3g/日超4g/日以下	3 (1.6)	0 (0.0)	3 (1.5)
	その他	44 (23.4)	2 (18.2)	46 (23.1)

表 2.7.6.17-43 U31 試験からの移行の有無別の被験者背景の分布（PPS）（5/5）

		U31試験からの移行なし (188例)	U31試験からの移行あり (11例)	全体 (199例)	p値
開始時のUC-DAIスコア					
例数		188	11	199	p=0.144 2)
平均値		0.8	1.2	0.8	
標準偏差		0.83	0.98	0.85	
最大値		2	2	2	
中央値		1.0	2.0	1.0	
最小値		0	0	0	
例数(%)	0	88 (46.8)	4 (36.4)	92 (46.2)	p=0.152 1)
	1	50 (26.6)	1 (9.1)	51 (25.6)	
	2	50 (26.6)	6 (54.5)	56 (28.1)	

1) Fisherの正確検定

2) t検定

3) 複数選択可

Source: 5.3.5.3.1 事前評価相談（評 P143）の照会事項回答（表 3-2） 表 14.1.1.1.1, 表 14.1.1.2.1, 表 14.1.1.3.1

表 2.7.6.17-44 U31 試験からの移行の有無別の血便の非発現率（PPS）（1/8）

項目	分類	U31試験からの移行の有無	投与群	例数	血便の非発現[1)]例数	血便の非発現率(%)
MD-0901活動期試験からの移行	なし	なし	MD-0901 2.4 g/日	94	81	86.2
			メサラジン2.25 g/日	94	77	81.9
			全体	188	158	84.0
		あり	MD-0901 2.4 g/日	0	-	-
			メサラジン2.25 g/日	0	-	-
			全体	0	-	-
	あり	なし	MD-0901 2.4 g/日	0	-	-
			メサラジン2.25 g/日	0	-	-
			全体	0	-	-
		あり	MD-0901 2.4 g/日	5	3	60.0
			メサラジン2.25 g/日	6	1	16.7
			全体	11	4	36.4
合併症の有無	なし	なし	MD-0901 2.4 g/日	10	9	90.0
			メサラジン2.25 g/日	9	7	77.8
			全体	19	16	84.2
		あり	MD-0901 2.4 g/日	3	1	33.3
			メサラジン2.25 g/日	3	1	33.3
			全体	6	2	33.3
	あり	なし	MD-0901 2.4 g/日	84	72	85.7
			メサラジン2.25 g/日	85	70	82.4
			全体	169	142	84.0
		あり	MD-0901 2.4 g/日	2	2	100.0
			メサラジン2.25 g/日	3	0	0.0
			全体	5	2	40.0

表 2.7.6.17-44 U31 試験からの移行の有無別の血便の非発現率（PPS）（2/8）

項目	分類	U31試験からの移行の有無	投与群	例数	血便の非発現[1)]例数	血便の非発現率(%)
潰瘍性大腸炎の治療歴の詳細 発症からの期間	1年未満	なし	MD-0901 2.4 g/日群	10	8	80.0
			メサラジン2.25 g/日群	7	5	71.4
			全体	17	13	76.5
		あり	MD-0901 2.4 g/日群	3	2	66.7
			メサラジン2.25 g/日群	1	1	100.0
			全体	4	3	75.0
	1年以上2年未満	なし	MD-0901 2.4 g/日群	5	4	80.0
			メサラジン2.25 g/日群	12	7	58.3
			全体	17	11	64.7
		あり	MD-0901 2.4 g/日群	0	-	-
			メサラジン2.25 g/日群	1	0	0.0
			全体	1	0	0.0
	2年以上3年未満	なし	MD-0901 2.4 g/日群	8	5	62.5
			メサラジン2.25 g/日群	10	9	90.0
			全体	18	14	77.8
		あり	MD-0901 2.4 g/日群	0	-	-
			メサラジン2.25 g/日群	0	-	-
			全体	0	-	-
	3年以上4年未満	なし	MD-0901 2.4 g/日群	7	6	85.7
			メサラジン2.25 g/日群	5	4	80.0
			全体	12	10	83.3
		あり	MD-0901 2.4 g/日群	1	0	0.0
			メサラジン2.25 g/日群	0	-	-
			全体	1	0	0.0
	4年以上5年未満	なし	MD-0901 2.4 g/日群	9	9	100.0
			メサラジン2.25 g/日群	8	7	87.5
			全体	17	16	94.1
		あり	MD-0901 2.4 g/日群	0	-	-
			メサラジン2.25 g/日群	2	0	0.0
			全体	2	0	0.0
	5年以上	なし	MD-0901 2.4 g/日群	55	49	89.1
			メサラジン2.25 g/日群	52	45	86.5
			全体	107	94	87.9
		あり	MD-0901 2.4 g/日群	1	1	100.0
			メサラジン2.25 g/日群	2	0	0.0
			全体	3	1	33.3
	不明	なし	MD-0901 2.4 g/日群	0	-	-
			メサラジン2.25 g/日群	0	-	-
			全体	0	-	-
		あり	MD-0901 2.4 g/日群	0	-	-
			メサラジン2.25 g/日群	0	-	-
			全体	0	-	-

表 2.7.6.17-44 U31 試験からの移行の有無別の血便の非発現率（PPS）（3/8）

項目	分類	U31試験からの移行の有無	投与群	例数	血便の非発現[1)]例数	血便の非発現率(%)
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	なし	MD-0901 2.4 g/日群	71	62	87.3
			メサラジン2.25 g/日群	78	65	83.3
			全体	149	127	85.2
		あり	MD-0901 2.4 g/日群	2	2	100.0
			メサラジン2.25 g/日群	4	1	25.0
			全体	6	3	50.0
	S状結腸内視鏡検査	なし	MD-0901 2.4 g/日群	13	11	84.6
			メサラジン2.25 g/日群	12	9	75.0
			全体	25	20	80.0
		あり	MD-0901 2.4 g/日群	3	1	33.3
			メサラジン2.25 g/日群	2	0	0.0
			全体	5	1	20.0
	直腸内視鏡検査	なし	MD-0901 2.4 g/日群	0	-	-
			メサラジン2.25 g/日群	0	-	-
			全体	0	-	-
		あり	MD-0901 2.4 g/日群	0	-	-
			メサラジン2.25 g/日群	0	-	-
			全体	0	-	-
	注腸X線検査	なし	MD-0901 2.4 g/日群	1	1	100.0
			メサラジン2.25 g/日群	0	-	-
			全体	1	1	100.0
		あり	MD-0901 2.4 g/日群	0	-	-
			メサラジン2.25 g/日群	0	-	-
			全体	0	-	-
	不明	なし	MD-0901 2.4 g/日群	9	7	77.8
			メサラジン2.25 g/日群	4	3	75.0
			全体	13	10	76.9
		あり	MD-0901 2.4 g/日群	0	-	-
			メサラジン2.25 g/日群	0	-	-
			全体	0	-	-
潰瘍性大腸炎の治療歴の詳細 再燃回数	0回	なし	MD-0901 2.4 g/日群	36	34	94.4
			メサラジン2.25 g/日群	37	30	81.1
			全体	73	64	87.7
		あり	MD-0901 2.4 g/日群	3	2	66.7
			メサラジン2.25 g/日群	1	1	100.0
			全体	4	3	75.0
	1回	なし	MD-0901 2.4 g/日群	42	34	81.0
			メサラジン2.25 g/日群	41	33	80.5
			全体	83	67	80.7
		あり	MD-0901 2.4 g/日群	0	-	-
			メサラジン2.25 g/日群	3	0	0.0
			全体	3	0	0.0
	2回以上	なし	MD-0901 2.4 g/日群	16	13	81.3
			メサラジン2.25 g/日群	16	14	87.5
			全体	32	27	84.4
		あり	MD-0901 2.4 g/日群	2	1	50.0
			メサラジン2.25 g/日群	2	0	0.0
			全体	4	1	25.0

表 2.7.6.17-44 U31 試験からの移行の有無別の血便の非発現率（PPS）（4/8）

項目	分類	U31試験からの移行の有無	投与群	例数	血便の非発現[1)]例数	血便の非発現率(%)
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	なし	MD-0901 2.4 g/日群	8	6	75.0
			メサラジン2.25 g/日群	9	5	55.6
			全体	17	11	64.7
		あり	MD-0901 2.4 g/日群	5	3	60.0
			メサラジン2.25 g/日群	6	1	16.7
			全体	11	4	36.4
	3ヶ月以上 6ヶ月未満	なし	MD-0901 2.4 g/日群	9	6	66.7
			メサラジン2.25 g/日群	12	9	75.0
			全体	21	15	71.4
		あり	MD-0901 2.4 g/日群	0	-	-
			メサラジン2.25 g/日群	0	-	-
			全体	0	-	-
	6ヶ月以上 12ヶ月未満	なし	MD-0901 2.4 g/日群	28	23	82.1
			メサラジン2.25 g/日群	19	16	84.2
			全体	47	39	83.0
		あり	MD-0901 2.4 g/日群	0	-	-
			メサラジン2.25 g/日群	0	-	-
			全体	0	-	-
	12ヶ月以上 24ヶ月未満	なし	MD-0901 2.4 g/日群	20	17	85.0
			メサラジン2.25 g/日群	26	24	92.3
			全体	46	41	89.1
		あり	MD-0901 2.4 g/日群	0	-	-
			メサラジン2.25 g/日群	0	-	-
			全体	0	-	-
	24ヶ月以上	なし	MD-0901 2.4 g/日群	28	28	100.0
			メサラジン2.25 g/日群	28	23	82.1
			全体	56	51	91.1
		あり	MD-0901 2.4 g/日群	0	-	-
			メサラジン2.25 g/日群	0	-	-
			全体	0	-	-
	不明	なし	MD-0901 2.4 g/日群	1	1	100.0
			メサラジン2.25 g/日群	0	-	-
			全体	1	1	100.0
		あり	MD-0901 2.4 g/日群	0	-	-
			メサラジン2.25 g/日群	0	-	-
			全体	0	-	-

表 2.7.6.17-44 U31 試験からの移行の有無別の血便の非発現率（PPS）（5/8）

項目	分類	U31試験からの移行の有無	投与群	例数	血便の非発現[1)]例数	血便の非発現率(%)
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	なし	MD-0901 2.4 g/日群	26	25	96.2
			メサラジン2.25 g/日群	37	33	89.2
			全体	63	58	92.1
		あり	MD-0901 2.4 g/日群	0	-	-
			メサラジン2.25 g/日群	0	-	-
			全体	0	-	-
	ペンタサ錠1.5g/日超2.25g/日以下	なし	MD-0901 2.4 g/日群	31	25	80.6
			メサラジン2.25 g/日群	29	23	79.3
			全体	60	48	80.0
		あり	MD-0901 2.4 g/日群	0	-	-
			メサラジン2.25 g/日群	0	-	-
			全体	0	-	-
	ペンタサ錠2.25g/日超4.0g/日以下	なし	MD-0901 2.4 g/日群	3	2	66.7
			メサラジン2.25 g/日群	2	2	100.0
			全体	5	4	80.0
		あり	MD-0901 2.4 g/日群	0	-	-
			メサラジン2.25 g/日群	0	-	-
			全体	0	-	-
	アサコール錠2.4g/日以下	なし	MD-0901 2.4 g/日群	18	15	83.3
			メサラジン2.25 g/日群	17	12	70.6
			全体	35	27	77.1
		あり	MD-0901 2.4 g/日群	0	-	-
			メサラジン2.25 g/日群	1	0	0.0
			全体	1	0	0.0
	アサコール錠2.4g/日超3.6g/日以下	なし	MD-0901 2.4 g/日群	1	1	100.0
			メサラジン2.25 g/日群	3	2	66.7
			全体	4	3	75.0
		あり	MD-0901 2.4 g/日群	0	-	-
			メサラジン2.25 g/日群	0	-	-
			全体	0	-	-
	サラゾスルファピリジン3g/日以下	なし	MD-0901 2.4 g/日群	12	11	91.7
			メサラジン2.25 g/日群	5	4	80.0
			全体	17	15	88.2
		あり	MD-0901 2.4 g/日群	0	-	-
			メサラジン2.25 g/日群	0	-	-
			全体	0	-	-
	サラゾスルファピリジン3g/日超4.5g/日以下	なし	MD-0901 2.4 g/日群	1	0	0.0
			メサラジン2.25 g/日群	2	2	100.0
			全体	3	2	66.7
		あり	MD-0901 2.4 g/日群	0	-	-
			メサラジン2.25 g/日群	0	-	-
			全体	0	-	-
	副腎皮質ホルモン	なし	MD-0901 2.4 g/日群	0	-	-
			メサラジン2.25 g/日群	0	-	-
			全体	0	-	-
		あり	MD-0901 2.4 g/日群	0	-	-
			メサラジン2.25 g/日群	0	-	-
			全体	0	-	-

表 2.7.6.17-44 U31 試験からの移行の有無別の血便の非発現率（PPS）（6/8）

潰瘍性大腸炎に対する前治療薬・療法	免疫調節剤	なし	MD-0901 2.4 g/日	0	-	-
			メサラジン2.25 g/日	0	-	-
			全体	0	-	-
		あり	MD-0901 2.4 g/日	0	-	-
			メサラジン2.25 g/日	0	-	-
			全体	0	-	-
	血球成分除去療法	なし	MD-0901 2.4 g/日	0	-	-
			メサラジン2.25 g/日	0	-	-
			全体	0	-	-
		あり	MD-0901 2.4 g/日	0	-	-
			メサラジン2.25 g/日	0	-	-
			全体	0	-	-
	抗TNF-α抗体製剤	なし	MD-0901 2.4 g/日	0	-	-
			メサラジン2.25 g/日	0	-	-
			全体	0	-	-
		あり	MD-0901 2.4 g/日	0	-	-
			メサラジン2.25 g/日	0	-	-
			全体	0	-	-
	ペンタサ注腸剤	なし	MD-0901 2.4 g/日	0	-	-
			メサラジン2.25 g/日	2	2	100.0
			全体	2	2	100.0
		あり	MD-0901 2.4 g/日	0	-	-
			メサラジン2.25 g/日	0	-	-
			全体	0	-	-
	サラゾスルファピリジン坐剤	なし	MD-0901 2.4 g/日	0	-	-
			メサラジン2.25 g/日	1	1	100.0
			全体	1	1	100.0
		あり	MD-0901 2.4 g/日	0	-	-
			メサラジン2.25 g/日	0	-	-
			全体	0	-	-
	その他	なし	MD-0901 2.4 g/日	23	21	91.3
			メサラジン2.25 g/日	25	19	76.0
			全体	48	40	83.3
		あり	MD-0901 2.4 g/日	0	-	-
			メサラジン2.25 g/日	1	1	100.0
			全体	1	1	100.0

表 2.7.6.17-44 U31 試験からの移行の有無別の血便の非発現率（PPS）（7/8）

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	なし	MD-0901 2.4 g/日	25	24	96.0
			メサラジン2.25 g/日	37	34	91.9
			全体	62	58	93.5
		あり	MD-0901 2.4 g/日	0	-	-
			メサラジン2.25 g/日	0	-	-
			全体	0	-	-
	ペンタサ錠1.5g/日超2.25g/日以下	なし	MD-0901 2.4 g/日	35	28	80.0
			メサラジン2.25 g/日	30	24	80.0
			全体	65	52	80.0
		あり	MD-0901 2.4 g/日	2	1	50.0
			メサラジン2.25 g/日	2	1	50.0
			全体	4	2	50.0
	アサコール錠2.4g/日以下	なし	MD-0901 2.4 g/日	19	16	84.2
			メサラジン2.25 g/日	18	12	66.7
			全体	37	28	75.7
		あり	MD-0901 2.4 g/日	3	2	66.7
			メサラジン2.25 g/日	4	0	0.0
			全体	7	2	28.6
	サラゾスルファピリジン3g/日以下	なし	MD-0901 2.4 g/日	12	11	91.7
			メサラジン2.25 g/日	5	4	80.0
			全体	17	15	88.2
		あり	MD-0901 2.4 g/日	0	-	-
			メサラジン2.25 g/日	0	-	-
			全体	0	-	-
	サラゾスルファピリジン3g/日超4g/日以下	なし	MD-0901 2.4 g/日	1	0	0.0
			メサラジン2.25 g/日	2	2	100.0
			全体	3	2	66.7
		あり	MD-0901 2.4 g/日	0	-	-
			メサラジン2.25 g/日	0	-	-
			全体	0	-	-
	その他	なし	MD-0901 2.4 g/日	20	18	90.0
			メサラジン2.25 g/日	24	18	75.0
			全体	44	36	81.8
		あり	MD-0901 2.4 g/日	1	0	0.0
			メサラジン2.25 g/日	1	1	100.0
			全体	2	1	50.0

表 2.7.6.17-44 U31 試験からの移行の有無別の血便の非発現率（PPS）（8/8）

項目	分類	U31試験からの移行の有無	投与群	例数	血便の非発現[1)]例数	血便の非発現率(%)
開始時のUC-DAIスコア	0	なし	MD-0901 2.4 g/日群	43	40	93.0
			メサラジン2.25 g/日群	45	37	82.2
			全体	88	77	87.5
		あり	MD-0901 2.4 g/日群	2	1	50.0
			メサラジン2.25 g/日群	2	1	50.0
			全体	4	2	50.0
	1	なし	MD-0901 2.4 g/日群	23	20	87.0
			メサラジン2.25 g/日群	27	22	81.5
			全体	50	42	84.0
		あり	MD-0901 2.4 g/日群	0	-	-
			メサラジン2.25 g/日群	1	0	0.0
			全体	1	0	0.0
	2	なし	MD-0901 2.4 g/日群	28	21	75.0
			メサラジン2.25 g/日群	22	18	81.8
			全体	50	39	78.0
		あり	MD-0901 2.4 g/日群	3	2	66.7
			メサラジン2.25 g/日群	3	0	0.0
			全体	6	2	33.3

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: 5.3.5.3.1 事前評価相談（評 P143）の照会事項回答（表 3-3） 表 14.2.1.1.2.3, 表 14.2.1.1.2.5 より抜粋

2.7.6.18　MD090111U33 試験（評価資料　5.3.5.1.3）

MD-0901 第Ⅲ相試験－軽症～中等症の活動期の潰瘍性大腸炎を対象とした試験－

2.7.6.18.1　試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6.18-1 に示した。

表 2.7.6.18-1　試験方法の概略（1/8）

項目	内容
治験薬	メサラジン
治験責任医師	[redacted]、他 76 名
実施医療機関	日本国内の 77 医療機関
公表論文	なし
治験期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最初の被験者の同意取得日） ～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最後の被験者の追跡調査の転帰確認日）
開発段階	第 III 相
目的	軽症～中等症の活動期の潰瘍性大腸炎に対する本剤 4.8 g/日の有効性および安全性について、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により検討する。 有効性は、投与期終了時における Ulcerative Colitis Disease Activity Index（UC-DAI）スコアの投与期開始時からの変化量について、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。 安全性は、投与期の有害事象について、本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）投与とアサコール®錠 3.6 g/日（1 日 3 回）投与を評価する。
方法	本治験は、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（ダブルダミー法）であり、前観察期、投与期（8 週間）および後観察期（1 週間）から構成された。被験者は以下の 2 投与群へランダムに割り付けられた。 - 本剤 4.8 g/日群 : MD-0901 1.2 g 錠を 1 回 4 錠、1 日 1 回朝食後に、アサコール®のプラセボ錠を 1 回 3 錠、1 日 3 回（朝・昼・夕）毎食後に経口投与する。 - アサコール®錠 3.6 g/日群 : MD-0901 のプラセボ錠を 1 回 4 錠、1 日 1 回朝食後に、アサコール®錠 400 mg を 1 回 3 錠、1 日 3 回（朝・昼・夕）毎食後に経口投与する。 本治験の評価スケジュールを表 2.7.6.18-2 に示した。

表 2.7.6.18-1　試験方法の概略（2/8）

項目	内容
方法（続き）	なお、併用禁止薬および併用禁止療法は以下のとおりとした。 （1） 同意取得時から後観察期終了時まで併用を禁止する治療薬 - 本治験薬以外の治験薬 （2） 前観察期開始時から投与期終了時まで併用を禁止する治療薬および療法 - 本治験薬以外のメサラジン製剤 ただし、同意取得時にメサラジン製剤（経口剤）を使用していた場合には、前観察期に限り同意取得時に使用していた用量以下（ただし、国内承認用量以下）の経口剤を使用可能とする。 - サラゾスルファピリジン ただし、同意取得時にサラゾスルファピリジン（経口剤）を使用していた場合には、前観察期に限り同意取得時に使用していた用量以下（ただし、国内承認用量以下）の経口剤を使用可能とする。 - 副腎皮質ホルモン剤（経口剤、注腸剤、坐剤、痔疾患治療薬、注射剤）、副腎皮質刺激ホルモン剤 - 免疫調節剤（経口剤、注射剤） - 血球成分除去療法 - 潰瘍性大腸炎に対する外科的治療 - 抗 TNF-α 抗体製剤 - 止しゃ剤 - 過敏性腸症候群治療薬 - メトロニダゾール（経口剤）、シプロフロキサシン
被験者数	目標被験者数：Per Protocol Set（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） ［設定根拠］ 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 と仮定した。この条件で非劣性限界値（Δ）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 スコア変化量の算出可能な症例数として 1 群 125 例を目標被験者数と設定した。 解析時の被験者数： FAS（Full Analysis Set） 278 例 PPS 267 例

表 2.7.6.18-1　試験方法の概略（3/8）

項目	内容
被験者数 （続き）	PPS かつ UC-DAI スコア算出可能な症例 263 例 前観察期における安全性解析対象集団 321 例 投与期における安全性解析対象集団 280 例 後観察期における安全性解析対象集団 280 例
主な組入れ基準	［選択基準］ （1） 潰瘍性大腸炎と診断された患者 （2） 2 次登録時の UC-DAI スコアが 3 以上 8 以下で、かつ S 状結腸内視鏡スコアが 1 以上、血便スコアが 1 以上、医師による全般的評価（PGA）スコアが 2 以下をいずれも満たす患者 （3） 同意取得時の年齢が満 16 歳以上の外来患者 ［除外基準］ （1） メサラジン製剤やサリチル酸系の薬剤に対する薬物過敏症の既往を有する患者 （2） 潰瘍性大腸炎の重症度分類で重症と判断された患者 （3） 潰瘍性大腸炎の病型が慢性持続型または急性劇症型の患者 （4） 2 次登録時の前 2 週以内にメサラジンの局所製剤あるいはサラゾスルファピリジンの局所製剤を使用した患者 （5） 2 次登録時の前 2 週以内に副腎皮質ホルモン剤（経口剤、注腸剤、坐剤、痔疾患治療薬、注射剤）を使用した患者 （6） 2 次登録時の前 2 週以内に血球成分除去療法を受けた患者 （7） 2 次登録時の前 12 週以内に免疫調節剤（経口剤、注射剤）を使用した患者 （8） 2 次登録時の前 12 週以内に抗 TNF-α 抗体製剤を使用した患者 （9） 大腸切除（虫垂切除は除く）の既往を有する患者 （10） 中等度から重度の腎障害または肝障害を合併している患者 （11） 血液、呼吸器、消化器、心血管系、精神神経系、代謝・電解質異常の疾患、または過敏症などの重篤な合併症のある患者 （12） 悪性腫瘍を合併している患者 （13） 妊婦、授乳婦もしくは妊娠している可能性のある患者、または治験期間中に妊娠を希望する患者 （14） 1 次登録時の前 4 ヵ月以内に他の治験薬の投与を受けた患者 （15） その他、治験責任（分担）医師が、本治験への参加が不適切であると判断した患者

表 2.7.6.18-1　試験方法の概略（4/8）

項目	内容
被験薬、 用法・用量、 バッチ No.	剤形・含有量： （1） MD-0901 1.2 g 錠 剤型　：赤褐色、楕円のフィルムコーティング錠 含有量：1 錠中にメサラジンを 1.2 g 含有 （2） MD-0901 のプラセボ錠 剤型　：赤褐色、楕円のフィルムコーティング錠 （MD-0901 1.2 g 錠と外観上識別不能） 含有量：メサラジンを含有せず 用法・用量： MD-0901 1.2 g 錠または MD-0901 のプラセボ錠を 1 回 4 錠、1 日 1 回朝食後に経口投与する。 ロット番号（使用期限）：[redacted]（20[redacted] 年[redacted] 月）
期間	- 前観察期（1 次登録時から 2 次登録日までの期間）：4～14 日間 - 投与期：8 週間 - 後観察期：1 週間
対照薬、 用法・用量、 バッチ No.	剤形・含有量： （1） アサコール®錠 400 mg 剤型　：帯赤褐色～褐色のフィルムコーティング錠 含有量：1 錠中にメサラジン 400 mg を含有 （2） アサコール®のプラセボ錠 剤型　：帯赤褐色～褐色のフィルムコーティング錠 （アサコール®錠 400 mg と外観上識別不能） 含有量：メサラジンを含有せず 用法・用量： アサコール®錠 400 mg またはアサコール®のプラセボ錠を 1 回 3 錠、1 日 3 回（朝・昼・夕）毎食後に経口投与する。 ロット番号（使用期限）：[redacted]（20[redacted] 年[redacted] 月）

表 2.7.6.18-1　試験方法の概略（5/8）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>評価基準</td><td>主要エンドポイント
有効性：UC-DAI スコアの変化量
（投与期終了時の UC-DAI スコアー投与期開始時の UC-DAI スコア）
安全性：有害事象（投与期）

副次エンドポイント
有効性：
（1） 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
（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 S 状結腸内視鏡スコアが 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
（5） UC-DAI を構成する各スコア*の変化量
（投与期終了時の各スコアー投与期開始時の各スコア）
*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

UC-DAI を構成する各スコアのスコア化の基準
<table><tr><td>排便回数スコア 1)</td><td>0：正常（被験者の健康な状態あるいは寛解維持の状態）
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</td></tr><tr><td>血便スコア 1)</td><td>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</td></tr><tr><td>S 状結腸内視鏡スコア 2)</td><td>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）</td></tr><tr><td>PGA スコア 3)</td><td>0：正常
1：軽症
2：中等症
3：重症</td></tr></table>1)治験責任（分担）医師が、「くすりと健康日記」を基に各来院日の前 3 日間の状態を 1 日ごとにスコア化することとした。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）を用いることとした。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.18-1　試験方法の概略（6/8）

項目	内容
評価基準 （続き）	2)前観察期終了時に治験責任（分担）医師が直腸から 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 8 週時または中止時の評価は、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 8 週時または中止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 8 週時または中止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。 安全性：有害事象（前観察期、後観察期）および副作用（投与期、後観察期）
統計手法	有効性の解析 有効性の解析に用いる主要な解析対象は、PPS とした。PPS により得られた結果と FAS により得られた結果を比較することにより感度分析を行うこととした。有効性の解析対象集団として、以下の集団を定めた。 （1） FAS 2 次登録例のうち、以下の条件をすべて満たす被験者を含む集団とした。 - 投与期に治験薬を 1 度でも服薬した被験者 - 投与期開始後に 1 度でも有効性に関する評価がなされた被験者 （2） PPS FAS に含まれる被験者のうち、以下の条件をすべて満たす被験者を含む集団とした。 - 選択基準を満たし、除外基準に該当しない被験者 - 前観察期および投与期に「併用禁止薬および併用禁止療法」を受けていない被験者 - 治験薬投与日数（治験薬投与開始日から最終投与日まで）が 18 日以上の被験者 - 投与期開始時から投与期終了時までの各錠剤の服薬率が共に 75%以上の被験者 有効性に関する以下の項目について解析を実施することとした。 （1） 主要エンドポイントの解析 有効性の主要エンドポイントの解析には UC-DAI スコアの変化量を用いることとした。

表 2.7.6.18-1　試験方法の概略（7/8）

項目	内容
統計手法 （続き）	なお、投与期終了時のスコアは投与期 8 週時または中止時のスコアを、投与期開始時のスコアは前観察期終了時のスコアを用いることとした。 主要エンドポイントに関する主要な解析として、以下の解析を行うこととした。 本剤 4.8 g/日群およびアサコール®錠 3.6 g /日群を対象に、UC-DAI スコアの変化量に関して共分散分析を行い、投与群間の平均値の差の両側 95%信頼区間を求め非劣性を検証することとした。共分散分析モデルは、群を主効果、投与期開始時の UC-DAI スコアを共変量とすることとした。非劣性限界値は、UC-DAI の変化量の差として 1.1 とすることとした。 なお、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。 (2) 副次エンドポイントの解析 寛解、臨床的寛解、内視鏡的寛解、改善については、それぞれ寛解率、臨床的寛解率、内視鏡的寛解率、改善率を求め、本剤 4.8 g/日群とアサコール®錠 3.6 g /日群の差および差の両側 95%信頼区間を算出することとした。UC-DAI を構成する各スコアの変化量については、主要エンドポイントと同様の解析を実施することとした。その他、主要エンドポイントおよび副次エンドポイントをサポートする目的で、必要に応じた解析を実施することとした。 有効性評価指標の評価データが欠測し、データを代入する場合は、Last Observation Carried Forward（LOCF）法にて行うこととした。LOCF 法による補完を行わない場合は「補完方法：OC（Observed Cases)」と表記することとした。 安全性の解析 安全性の解析に用いる主要な解析対象は投与期における安全性解析対象集団とした。安全性の解析対象集団として、以下の集団を定めた。

表 2.7.6.18-1　試験方法の概略（8/8）

項目	内容
統計手法 （続き）	(1) 前観察期における安全性解析対象集団 以下の条件を同時に満たす被験者を含む集団とした。 - 1 次登録で適格と判定された被験者 - 前観察期の安全性に関するデータのある被験者 (2) 投与期における安全性解析対象集団 以下の条件を同時に満たす被験者を含む集団とした。 - 投与期に治験薬を 1 度でも服薬した被験者 - 投与期の安全性に関するデータのある被験者 (3) 後観察期における安全性解析対象集団 以下の条件を同時に満たす被験者を含む集団とした。 - 「投与期における安全性解析対象集団」に含まれる被験者 - 後観察期の安全性に関するデータのある被験者 安全性に関する以下の項目について解析を実施した。なお、有害事象の集計は最新の ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）の基本語（Preferred Term：PT）を用いて行うこととした。 (1) 主要エンドポイントの解析 投与期の有害事象は、投与群ごとに発現率を算出することとした。 (2) 副次エンドポイントの解析 前観察期の有害事象は、発現率を算出することとした。投与期の副作用、後観察期の有害事象および副作用は、投与群ごとに発現率を算出することとした。 その他、主要エンドポイントおよび副次エンドポイントをサポートする目的で、必要に応じた解析を実施することとした。 安全性評価指標の評価データが欠測した場合は、他の観察時点または測定時点のデータを代入しないこととした。

表 2.7.6.18-2　評価スケジュール

			前観察期（4～14 日間）		投与期（8 週間）			後観察期（1 週間）
			開始時	終了時	2 週時	4 週時	8 週時または中止時	1 週時または中止時
来院回数			1	2	3	4	5	6
同意取得		○						
1 次登録			○[1)]					
2 次登録				○				
選択・除外基準		←	―	→				
妊娠検査[2)]			○					
赤血球沈降速度[3)]			○					
被験者背景[4)]			←	→				
治験薬の処方				○[5)]	○	○		
治験薬の回収					○	○	○	
治験薬の服薬状況					←	―	→	
併用治療		←	―	―	―	―	―	→
有効性評価	排便回数スコア			○	○	○	○	
	血便スコア			○	○	○	○	
	S 状結腸内視鏡スコア			○[6)]			○[7)]	
	PGA スコア			○			○	
安全性評価	バイタルサイン		○	○	○	○	○	
	体重		○			○	○	
	一般臨床検査		○			○	○	
	有害事象	←	―	―	―	―	―	→

1) 1 次登録結果が適格であった被験者を前観察期に移行させる。
2) 閉経前の女性被験者に限り実施する。投与期開始時以降は、必要に応じて妊娠検査を実施する。
3) 重症度を判定するため、潰瘍性大腸炎診断基準（平成 23 年度総括・分担研究報告書）に従い実施する。
4) 生年月日、性別、身長、喫煙歴、合併症、潰瘍性大腸炎の病歴の詳細、潰瘍性大腸炎に対する前治療薬・療法等を確認する。
5) 治験薬の投与は 2 次登録日の翌日から開始する。
6) 2 次登録日の前 14 日以内（ただし、現在の活動期の症状発現以降）のデータは利用可能とする。
7) 投与期 8 週時は来院の前 7 日以内、中止時は来院の後 7 日以内のデータは利用可能とする。

2.7.6.18.2　結果の要約

2.7.6.18.2.1　対象被験者

2.7.6.18.2.1.1　被験者の内訳

本治験に組み入れられた被験者の構成を図 2.7.6.18-1 に示した。また、投与期における中止例の内訳を表 2.7.6.18-3 に示した。

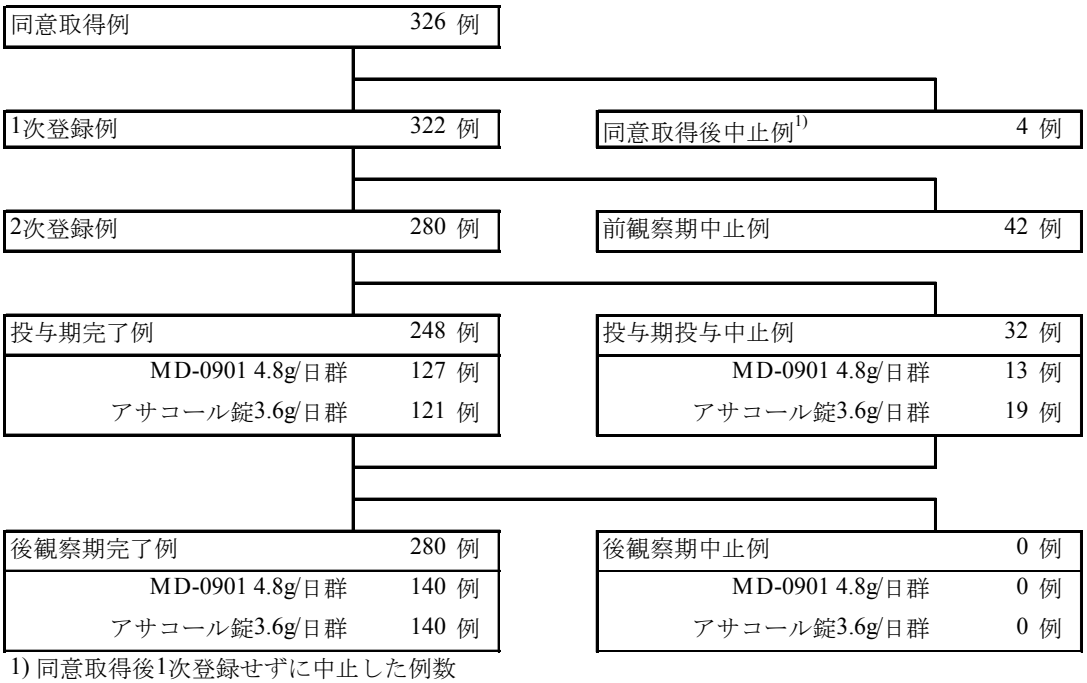
なお、本章以降の図表では、「アサコール®錠」を「アサコール錠」と表記した。

同意取得例は 326 例で、そのうち 1 次登録例は 322 例、2 次登録例は 280 例で、2 次登録例全例に治験薬が投与された。なお、同意取得後 1 次登録に至らなかった被験者は 4 例であった。

治験薬が投与された 280 例中、32 例が治験薬の投与を中止し、治験薬の投与を完了したのは 248 例であった。後観察期に治験を中止した被験者はいなかった。

図 2.7.6.18-1　本治験に組み入れられた被験者の構成

解析対象集団：同意取得例



1) 同意取得後1次登録せずに中止した例数

Source: 5.3.5.1.3 図 10.1-1

前観察期中止例は 42 例で、最も多かった中止理由は「選択基準から逸脱または除外基準に抵触」であった。投与期中止例は 32 例で、最も多かった中止理由はいずれの投与群も「有害事象の発現」であった。

表 2.7.6.18-3 投与期における中止例の内訳

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

2.7.6.18.2.1.2 治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの重要な逸脱は 16 例に認められた。2 次登録例では、本剤 4.8 g/日群で 6 例、アサコール®錠 3.6 g/日群で 7 例に重要な逸脱が認められた。

最も多かったのは「主要項目の検査・観察・評価項目を実施しなかった場合」の 9 例で、本剤 4.8 g/日群で 3 例、アサコール®錠 3.6 g/日群で 6 例であった。

2.7.6.18.2.1.3 解析したデータセット（解析対象集団）

2.7.6.18.2.1.3.1 有効性解析対象集団

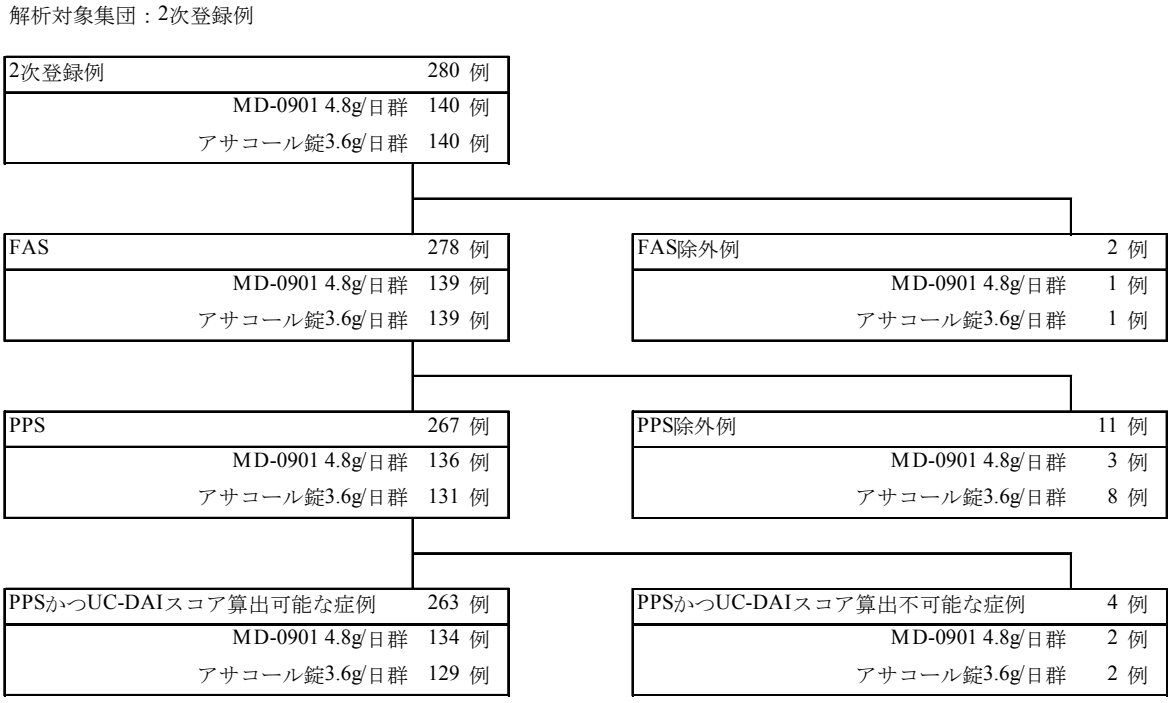
有効性解析対象の構成を図 2.7.6.18-2 に示した。また、FAS 除外例、PPS 除外例の内訳および UC-DAI スコアが算出不能であった被験者の一覧を付録（表 2.7.6.18-33 および表 2.7.6.18-34）に示した。

2 次登録例 280 例のうち FAS は 278 例で、PPS は 267 例であった。

FAS 除外例は 2 例で、本剤 4.8 g/日群で 1 例、アサコール®錠 3.6 g/日群で 1 例であった。いずれも「投与期開始後に 1 度も有効性に関する評価がなされなかった被験者」であった。PPS 除外例は 11 例で、本剤 4.8 g/日群で 3 例、アサコール®錠 3.6 g/日群で 8 例であった。最も多かった除外理由は「治験薬投与日数（治験薬投与開始日から最終投与日まで）が 18 日未満だった被験者」であった（除外理由は複数選択可）。

FAS 採用例のうち UC-DAI スコアが算出不能であった被験者は 6 例で、本剤 4.8 g/日群で 2 例、アサコール®錠 3.6 g/日群で 4 例であった。PPS 採用例のうち UC-DAI スコアが算出不能であった被験者は 4 例で、本剤 4.8 g/日群で 2 例、アサコール®錠 3.6 g/日群で 2 例であった。いずれも投与期終了時の大腸内視鏡検査が未実施であったため UC-DAI スコアが算出不能となった被験者であった。

図 2.7.6.18-2　有効性解析対象の構成



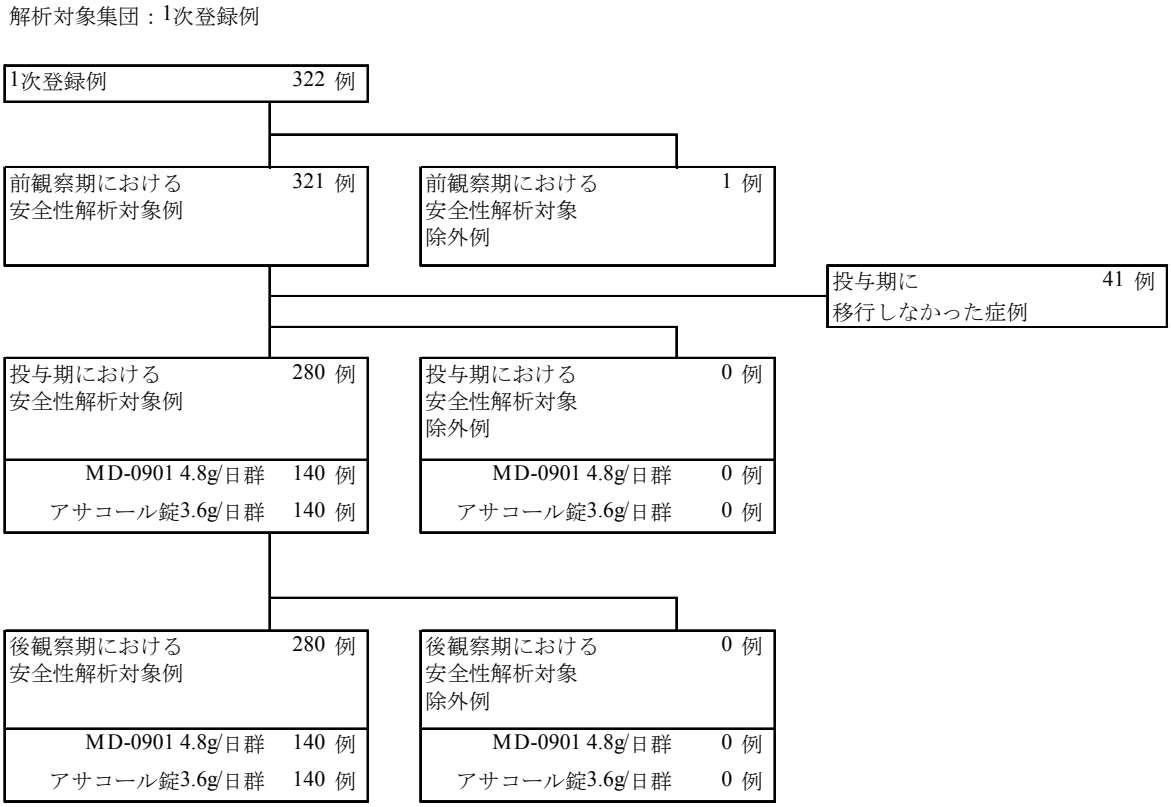
Source: 5.3.5.1.3 図 11.1-1

2.7.6.18.2.1.3.2　安全性解析対象集団

安全性解析対象の構成を図 2.7.6.18-3 に示した。

前観察期における安全性解析対象集団は、1 次登録された 322 例のうち、安全性評価未実施であった 1 例を除く 321 例であった。投与期における安全性解析対象集団は、前観察期における安全性解析対象集団から投与期に移行しなかった 41 例を除き、治験薬が投与された 280 例であった。後観察期における安全性解析対象集団は、投与期における安全性解析対象集団と同じく 280 例であった。

図 2.7.6.18-3　安全性解析対象の構成



Source: 5.3.5.1.3 図 12.1-1

2.7.6.18.2.1.4　人口統計学的および他の基準値の特性

PPS の人口統計学的特性を表 2.7.6.18-4 に、喫煙歴、合併症の有無および潰瘍性大腸炎の治療歴を表 2.7.6.18-5 に、投与期開始時の UC-DAI を表 2.7.6.18-6 に示した。FAS および安全性解析対象集団については付録（表 2.7.6.18-35、表 2.7.6.18-36、表 2.7.6.18-37、表 2.7.6.18-38、表 2.7.6.18-39 および表 2.7.6.18-40）に示した。

人口統計学的および他の基準値の特性についての投与群間の不均衡は、計量値については t 検定、計数値については χ^2 検定により確認した。

PPS において投与群間に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）（p=0.104）および潰瘍性大腸炎の重症度（p=0.057）であった。投与期開始時の UC-DAI スコアについては、統計学的に有意な不均衡はなかった（p=0.853）。

また、FAS において投与群間に不均衡があった因子（有意水準両側 15%）は、性（p=0.116）、身長（p=0.129）、潰瘍性大腸炎の重症度（p=0.097）、PGA スコアの計量値（p=0.119）および計数値（p=0.119）であった。投与期開始時の UC-DAI スコアについては、統計学的に有意な不均衡はなかった（p=1.000）。

表 2.7.6.18-4 人口統計学的特性（PPS）（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 2.7.6.18-4 人口統計学的特性（PPS）（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 2.7.6.18-5　喫煙歴、合併症の有無および潰瘍性大腸炎の治療歴（PPS）（1/5）

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 2.7.6.18-5　喫煙歴、合併症の有無および潰瘍性大腸炎の治療歴（PPS）（2/5）

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 2.7.6.18-5 喫煙歴、合併症の有無および潰瘍性大腸炎の治療歴（PPS）（3/5）

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 2.7.6.18-5　喫煙歴、合併症の有無および潰瘍性大腸炎の治療歴（PPS）（4/5）

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)	

表 2.7.6.18-5 喫煙歴、合併症の有無および潰瘍性大腸炎の治療歴（PPS）（5/5）

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
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 2.7.6.18-6 投与期開始時の UC-DAI（PPS）（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 2.7.6.18-6 投与期開始時の UC-DAI（PPS）（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

2.7.6.18.2.1.5 治験方法の遵守状況の測定

PPS および FAS における投与期終了時の治験薬の服薬率をそれぞれ表 2.7.6.18-7 および表 2.7.6.18-8 に示した。

治験薬の服薬率（平均値 ± 標準偏差）は、PPS では本剤 4.8 g/日群で 98.67 ± 2.558%、アサコール®錠 3.6 g/日群で 99.06 ± 1.714%、FAS では本剤 4.8 g/日群で 98.31 ± 4.366%、アサコール®錠 3.6 g/日群で 98.71 ± 2.989%であった。

表 2.7.6.18-7 治験薬の服薬率（PPS）

解析対象集団：PPS

投与群	治験薬の種類	治験薬の服薬率(%)[1]					
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
MD-0901 4.8g/日群	MD-0901錠	136	98.99	2.556	84.2	100.00	100.0
	アサコール錠	136	98.35	2.855	80.7	99.40	100.0
	両剤[2]	136	98.67	2.558	82.5	99.70	100.0
アサコール錠3.6g/日群	MD-0901錠	131	99.46	1.651	89.3	100.00	100.0
	アサコール錠	131	98.66	2.253	88.5	99.40	100.0
	両剤[2]	131	99.06	1.714	90.8	99.70	100.0

1) 治験薬の服薬率(%)=投与期開始時から投与期の最終来院日までに実際に服薬した治験薬の錠数/投与期開始時から投与期の最終来院日までに服薬すべき治験薬の錠数×100

2) 治験薬の服薬率(両剤)(%)=(MD-0901錠の服薬率＋アサコール錠の服薬率)/2

Source: 5.3.5.1.3 表 11.3-1

表 2.7.6.18-8 治験薬の服薬率（FAS）

解析対象集団：FAS

投与群	治験薬の種類	治験薬の服薬率(%)[1]					
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
MD-0901 4.8g/日群	MD-0901錠	139	98.55	4.987	50.0	100.00	100.0
	アサコール錠	139	98.06	3.992	66.7	99.40	100.0
	両剤[2]	139	98.31	4.366	58.4	99.70	100.0
アサコール錠3.6g/日群	MD-0901錠	139	99.06	3.296	73.0	100.00	100.0
	アサコール錠	139	98.36	3.083	82.6	99.40	100.0
	両剤[2]	139	98.71	2.989	77.8	99.70	100.0

1) 治験薬の服薬率(%)=投与期開始時から投与期の最終来院日までに実際に服薬した治験薬の錠数/投与期開始時から投与期の最終来院日までに服薬すべき治験薬の錠数×100

2) 治験薬の服薬率(両剤)(%)=(MD-0901錠の服薬率＋アサコール錠の服薬率)/2

Source: 5.3.5.1.3 表 11.3-2

2.7.6.18.2.2 有効性

2.7.6.18.2.2.1 UC-DAI スコアの変化量：主要エンドポイント

2.7.6.18.2.2.1.1 本剤 4.8 g/日群のアサコール®錠 3.6 g/日群に対する非劣性

PPS および FAS における投与期終了時の UC-DAI スコアの変化量の共分散分析を表 2.7.6.18-9 および表 2.7.6.18-10 に示した。

PPS における投与期終了時の UC-DAI スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、本剤 4.8 g/日群で-2.6 ± 2.47、アサコール®錠 3.6 g/日群で-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/日群との UC-DAI スコアの変化量の平均値の差（調整済）は-0.7（両側 95%信頼区間：-1.3～-0.1）で、投与群間の差の両側 95%信頼区間の上限値が非劣性限界値（1.1）を下回ったことから、アサコール®錠 3.6 g/日投与に対する本剤 4.8 g/日投与の非劣性が検証された。

表 2.7.6.18-9 UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時）の共分散分析（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

FAS における本剤 4.8 g/日群とアサコール®錠 3.6 g/日群との UC-DAI スコアの変化量の平均値の差（調整済）は-0.8（両側 95%信頼区間：-1.4～-0.2）で、投与群間の差の両側 95%信頼区間の上限値が非劣性限界値（1.1）を下回っており、結果の頑健性が確認された。

表 2.7.6.18-10　UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時）の共分散分析（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

2.7.6.18.2.2.1.2　本剤 4.8 g/日群のアサコール®錠 3.6 g/日群に対する優越性

アサコール®錠 3.6 g/日投与に対する本剤 4.8 g/日投与の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 UC-DAI スコアの変化量の平均値の差の両側 95%信頼区間に基づき、アサコール®錠 3.6 g/日投与に対する本剤 4.8 g/日投与の優越性の確認を行った。

FAS における投与期終了時の UC-DAI スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、本剤 4.8 g/日群で-2.5 ± 2.51、アサコール®錠 3.6 g/日群で-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/日群との UC-DAI スコアの変化量の平均値の差（調整済）は-0.8 で、その両側 95%信頼区間が-1.4～-0.2 であったことから、アサコール®錠 3.6 g/日投与に対する本剤 4.8 g/日投与の優越性が確認された（表 2.7.6.18-10）。

2.7.6.18.2.2.1.3　UC-DAI スコアの推移

PPS における投与期開始時、8 週時および終了時の UC-DAI スコアの要約統計量を表 2.7.6.18-11 に、推移グラフを図 2.7.6.18-4 に示した。

PPS における UC-DAI スコア（平均値 ± 標準偏差）は、本剤 4.8 g/日群およびアサコール®錠 3.6 g/日群でそれぞれ投与期開始時が 5.9 ± 1.60 および 5.8 ± 1.53、投与期 8 週時が 3.1 ± 2.28 および 3.7 ± 2.38、投与期終了時が 3.3 ± 2.43 および 4.0 ± 2.72 であり、投与期開始時に比べて UC-DAI スコアが減少した。FAS においても PPS と同様の傾向であった。

表 2.7.6.18-11　UC-DAI スコアの要約統計量（PPS）

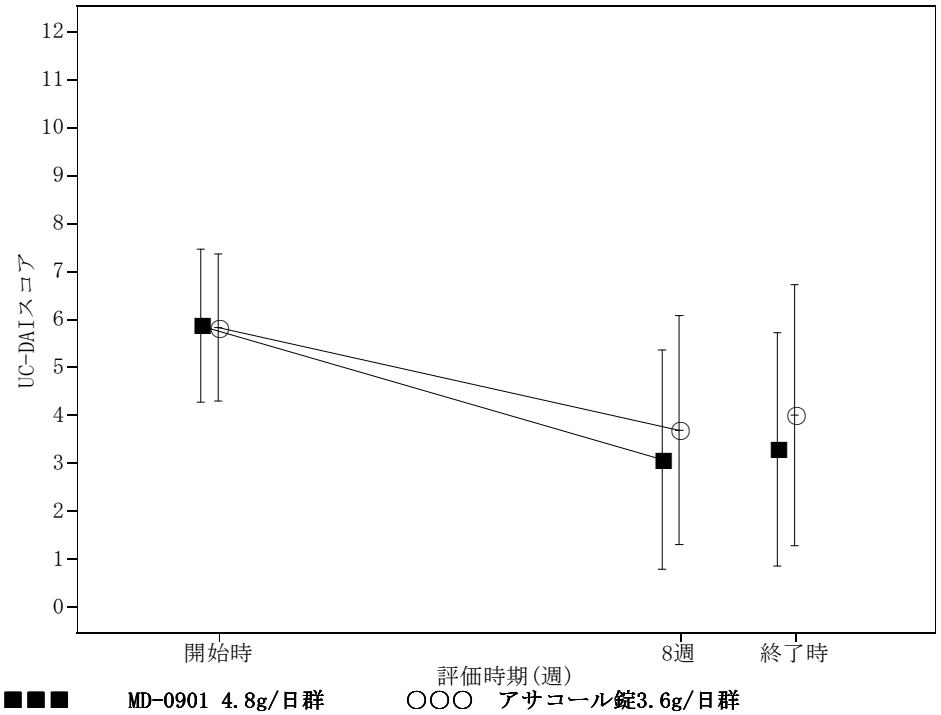
解析対象集団：PPS
補完方法：OC

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 4.8g/日群	136	5.9	1.60	3	6.0	8	5.6	6.1
	アサコール錠3.6g/日群	131	5.8	1.53	3	6.0	8	5.6	6.1
8週	MD-0901 4.8g/日群	127	3.1	2.28	0	3.0	9	2.7	3.5
	アサコール錠3.6g/日群	121	3.7	2.38	0	3.0	9	3.3	4.1
終了時	MD-0901 4.8g/日群	134	3.3	2.43	0	3.0	9	2.9	3.7
	アサコール錠3.6g/日群	129	4.0	2.72	0	3.0	12	3.5	4.5

Source: 5.3.5.1.3 表 11.4-3

図 2.7.6.18-4　UC-DAI スコアの推移グラフ（PPS）

解析対象集団：PPS
補完方法：OC



(平均値±標準偏差)

Source: 5.3.5.1.3 図 11.4-1

2.7.6.18.2.2.2 寛解：副次エンドポイント

PPS における投与期終了時の寛解率（寛解となった被験者の割合）の比較を表 2.7.6.18-12 に示した。

欠測の場合は「非寛解」として取り扱った。

PPS における投与期終了時の寛解率は、本剤 4.8 g/日群で 43.4%（59/136 例）、アサコール®錠 3.6 g/日群で 30.5%（40/131 例）で、本剤 4.8 g/日群とアサコール®錠 3.6 g/日群との寛解率の差は 12.8%（両側 95%信頼区間：1.4～24.3%）であった。FAS においても PPS と同様の傾向であった。

表 2.7.6.18-12 寛解（投与期終了時）の比較（PPS）

解析対象集団：PPS
補完方法：補完あり

投与群	例数	寛解[1)] 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
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			

1) 終了時にUC-DAIスコアが2以下、かつ血便スコアが0

Source: 5.3.5.1.3 表 11.4-4

2.7.6.18.2.2.3 臨床的寛解：副次エンドポイント

PPS における投与期終了時の臨床的寛解率（臨床的寛解となった被験者の割合）の比較を表 2.7.6.18-13 に示した。

欠測の場合は LOCF 法で補完した。補完できない場合は「非臨床的寛解」として取り扱った。

PPS における投与期終了時の臨床的寛解率は、本剤 4.8 g/日群で 41.2%（56/136例）、アサコール®錠 3.6 g/日群で 30.5%（40/131例）で、本剤 4.8 g/日群とアサコール®錠 3.6 g/日群との臨床的寛解率の差は 10.6%（両側 95%信頼区間：-0.8～22.1%）であった。FAS においても PPS と同様の傾向であった。

表 2.7.6.18-13　臨床的寛解（投与期終了時）の比較（PPS）

解析対象集団：PPS
補完方法：LOCF・補完あり

投与群	例数	臨床的寛解[1)]例数	臨床的寛解率(%)	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
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			

1) 血便スコアが0、かつ排便回数スコアが0

Source: 5.3.5.1.3 表 11.4-5

2.7.6.18.2.2.4　内視鏡的寛解：副次エンドポイント

PPS における投与期終了時の内視鏡的寛解率（内視鏡的寛解となった被験者の割合）の比較を表 2.7.6.18-14 に示した。

欠測の場合は「非内視鏡的寛解」として取り扱った。

PPS における投与期終了時の内視鏡的寛解率は、本剤 4.8 g/日群で 19.1%（26/136 例）、アサコール®錠 3.6 g/日群で 13.7%（18/131 例）で、本剤 4.8 g/日群とアサコール®錠 3.6 g/日群との内視鏡的寛解率の差は 5.4%（両側 95%信頼区間：-3.5～14.2%）であった。FAS においても PPS と同様の傾向であった。

表 2.7.6.18-14　内視鏡的寛解（投与期終了時）の比較（PPS）

解析対象集団：PPS
補完方法：補完あり

投与群	例数	内視鏡的寛解[1)]例数	内視鏡的寛解率(%)	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
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			

1) 終了時にS状結腸内視鏡スコアが0

Source: 5.3.5.1.3 表 11.4-7

2.7.6.18.2.2.5　改善：副次エンドポイント

PPS における投与期終了時の改善率（改善となった被験者の割合）の比較を表 2.7.6.18-15 に示した。

欠測の場合は「非改善」として取り扱った。

PPS における投与期終了時の改善率は、本剤 4.8 g/日群で 63.2%（86/136 例）、アサコール®錠 3.6 g/日群で 54.2%（71/131例）で、本剤 4.8 g/日群とアサコール®錠 3.6 g/日群との改善率の差は 9.0%（両側 95%信頼区間：-2.7～20.8%）であった。FAS においても PPS と同様の傾向であった。

表 2.7.6.18-15　改善（投与期終了時）の比較（PPS）

解析対象集団：PPS
補完方法：補完あり

投与群	例数	改善[1)]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
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			

1) 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 11.4-8

2.7.6.18.2.2.6　UC-DAI を構成する各スコアの変化量：副次エンドポイント

2.7.6.18.2.2.6.1　排便回数スコア

PPS における投与期終了時の排便回数スコアの変化量の共分散分析を表 2.7.6.18-16 に、推移グラフを図 2.7.6.18-5 に示した。また、排便回数スコアの要約統計量および変化量（投与期 2 週時、4 週時および 8 週時）の共分散分析を付録（表 2.7.6.18-41 および表 2.7.6.18-42）に示した。

PPS における投与期終了時の排便回数スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、本剤 4.8 g/日群で-0.5 ± 0.93、アサコール®錠 3.6 g/日群で-0.3 ± 1.02 で、本剤 4.8 g/日群とアサコール®錠 3.6 g/日群との排便回数スコアの変化量の平均値の差（調整済）は-0.2（両側 95%信頼区間：-0.4～0.0）であった。FAS においても PPS と同様の傾向であった。

表 2.7.6.18-16　排便回数スコアの変化量（投与期終了時）の共分散分析（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			
							下限	上限	差	下限	上限	
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				

排便回数スコアの変化量=終了時の排便回数スコア-開始時の排便回数スコア
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：排便回数スコアの変化量 = β_0(切片) + β_1(開始時の排便回数スコア) + β_2(投与群) + 誤差{正規分布}

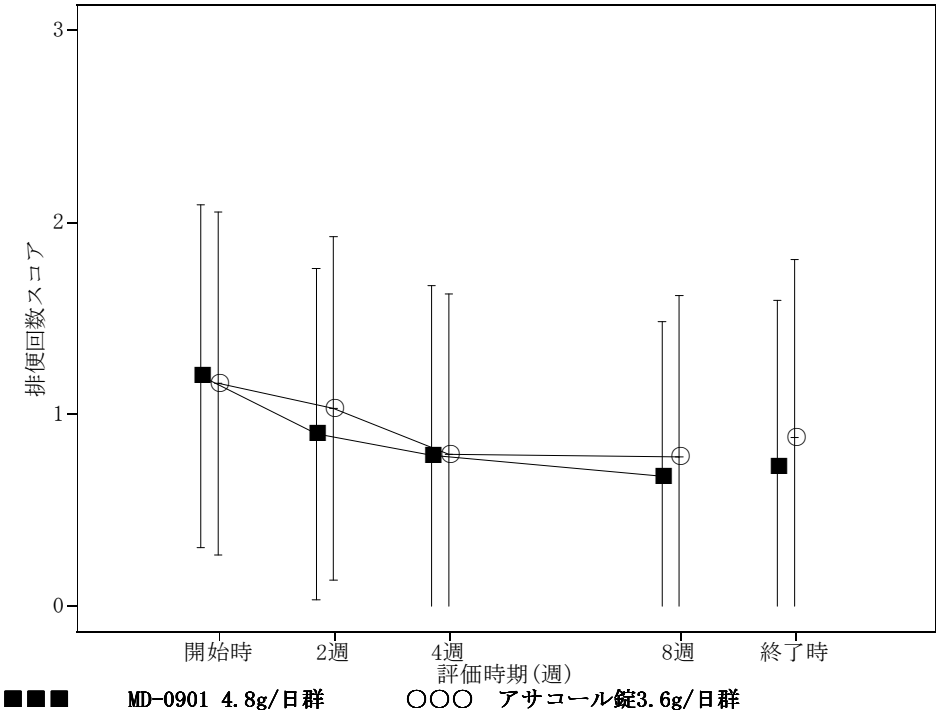
Source: 5.3.5.1.3 表 11.4-9

PPS における投与期 2 週時、4 週時および 8 週時の本剤 4.8 g/日群とアサコール®錠 3.6 g/日群との排便回数スコアの変化量の平均値の差（調整済）は、投与期 2 週時が-0.2（両側 95%信頼区間：-0.3～0.0）で、投与期 4 週時が 0.0（両側 95%信頼区間：-0.2～0.2）で、投与期 8

週時が-0.1（両側 95%信頼区間：-0.3～0.1）であった。FAS においても PPS と同様の傾向であった。

図 2.7.6.18-5　排便回数スコアの推移グラフ（PPS）

解析対象集団：PPS
補完方法：OC



(平均値±標準偏差)
Source: 5.3.5.1.3 図 11.4-2

2.7.6.18.2.2.6.2　血便スコア

PPS における投与期終了時の血便スコアの変化量の共分散分析を表 2.7.6.18-17 に、推移グラフを図 2.7.6.18-6 に示した。また、血便スコアの要約統計量および変化量（投与期 2 週時、4 週時および 8 週時）の共分散分析を付録（表 2.7.6.18-43 および表 2.7.6.18-44）に示した。

PPS における投与期終了時の血便スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、本剤 4.8 g/日群で-1.0 ± 0.85、アサコール®錠 3.6 g/日群で-0.6 ± 0.82 であった。本剤 4.8 g/日群とアサコール®錠 3.6 g/日群との血便スコアの変化量の平均値の差（調整済）は-0.3（両側 95%信頼区間：-0.5～-0.2）であった。FAS においても PPS と同様の傾向であった。

表 2.7.6.18-17 血便スコアの変化量（投与期終了時）の共分散分析（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			
							下限	上限	差	下限	上限	
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				

血便スコアの変化量=終了時の血便スコア-開始時の血便スコア
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

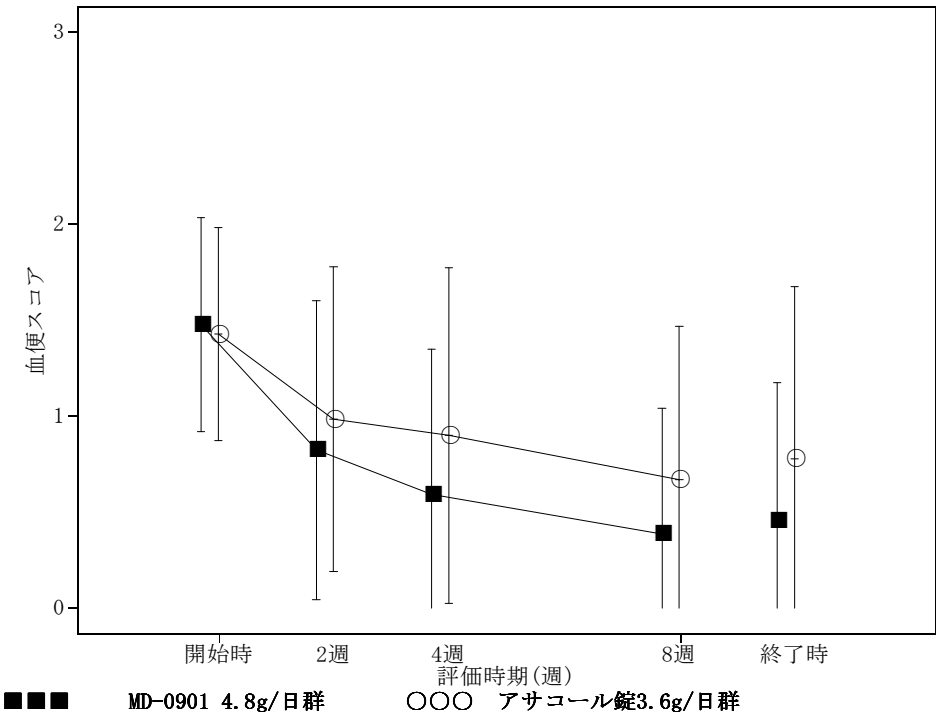
共分散分析における統計モデル：血便スコアの変化量 = β_0(切片) + β_1(開始時の血便スコア) + β_2(投与群) + 誤差{正規分布}

Source: 5.3.5.1.3 表 11.4-11

PPS における投与期 2 週時、4 週時および 8 週時の本剤 4.8 g/日群とアサコール®錠 3.6 g/日群との血便スコアの変化量の平均値の差（調整済）は、投与期 2 週時が-0.2（両側 95%信頼区間：-0.4～0.0）で、投与期 4 週時が-0.3（両側 95%信頼区間：-0.5～-0.1）で、投与期 8 週時が-0.3（両側 95%信頼区間：-0.5～-0.1）であった。また、経時データ解析における投与期のすべての評価時期（2 週時、4 週時および 8 週時）を対象とした本剤 4.8 g/日群とアサコール®錠 3.6 g/日群の比較では、血便スコアの変化量の差（推定値）が-0.28（両側 95%信頼区間：-0.43～-0.13）であった（5.3.5.1.3 表 11.4-13）。FAS においても PPS と同様の傾向であった。

図 2.7.6.18-6　血便スコアの推移グラフ（PPS）

解析対象集団：PPS
補完方法：OC



(平均値±標準偏差)
Source: 5.3.5.1.3 図 11.4-3

2.7.6.18.2.2.6.3　S 状結腸内視鏡スコア

PPS における投与期終了時の S 状結腸内視鏡スコアの変化量の共分散分析を表 2.7.6.18-18 に、推移グラフを図 2.7.6.18-7 に示した。また、S 状結腸内視鏡スコアおよび変化分類の集計を表 2.7.6.18-19 および表 2.7.6.18-20 に示した。

PPS における投与期終了時の S 状結腸内視鏡スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、本剤 4.8 g/日群で-0.5 ± 0.74、アサコール®錠 3.6 g/日群で-0.4 ± 0.81 で、本剤 4.8 g/日群とアサコール®錠 3.6 g/日群との S 状結腸内視鏡スコアの変化量の平均値の差（調整済）は-0.1（両側 95%信頼区間：-0.3～0.1）であった。FAS においても PPS と同様の傾向であった。

表 2.7.6.18-18　S 状結腸内視鏡スコアの変化量（投与期終了時）の共分散分析（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			
							下限	上限	差	下限	上限	
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				

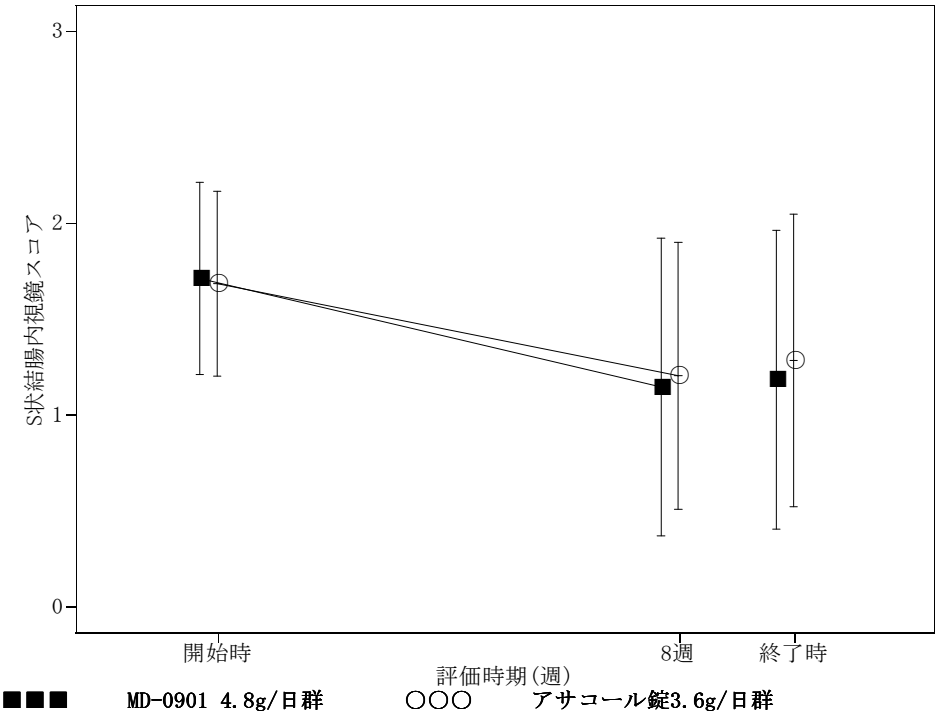
S状結腸内視鏡スコアの変化量=終了時のS状結腸内視鏡スコア-開始時のS状結腸内視鏡スコア
1) MD-0901 4.8g/日群、アサコール錠3.6g/日群を解析対象とした共分散分析

共分散分析における統計モデル：S状結腸内視鏡スコアの変化量 = β_0(切片) + β_1(開始時のS状結腸内視鏡スコア) + β_2(投与群) + 誤差{正規分布}

Source: 5.3.5.1.3 表 11.4-14

図 2.7.6.18-7　S 状結腸内視鏡スコアの推移グラフ（PPS）

解析対象集団：PPS
補完方法：OC



(平均値±標準偏差)

Source: 5.3.5.1.3 図 11.4-4

PPS における投与期終了時の S 状結腸内視鏡スコアは、本剤 4.8 g/日群およびアサコール® 錠 3.6 g/日群でそれぞれ「0」が 19.1%（26/136 例）および 13.7%（18/131 例）、「1」が 44.9%（61/136 例）および 47.3%（62/131 例）、「2」が 31.6%（43/136 例）および 32.8%（43/131 例）、「3」が 2.9%（4/136 例）および 4.6%（6/131 例）であった。FAS においても PPS と同様の傾向であった。

表 2.7.6.18-19　S 状結腸内視鏡スコアの集計（PPS）

解析対象集団：PPS
補完方法：OC

評価時期	S状結腸内視鏡スコア	MD-0901 4.8g/日群 (136例)	アサコール錠3.6g/日群 (131例)
		例数 (%)	例数 (%)
開始時	0	0 (0.0)	0 (0.0)
	1	42 (30.9)	42 (32.1)
	2	91 (66.9)	88 (67.2)
	3	3 (2.2)	1 (0.8)
8週	0	26 (19.1)	18 (13.7)
	1	61 (44.9)	61 (46.6)
	2	37 (27.2)	41 (31.3)
	3	4 (2.9)	1 (0.8)
終了時	0	26 (19.1)	18 (13.7)
	1	61 (44.9)	62 (47.3)
	2	43 (31.6)	43 (32.8)
	3	4 (2.9)	6 (4.6)

Source: 5.3.5.1.3 表 14.2.4.2.2.1

PPS における投与期終了時の S 状結腸内視鏡スコアの変化分類は、本剤 4.8 g/日群およびアサコール®錠 3.6 g/日群でそれぞれ「改善」が 47.1%（64/136 例）および 44.3%（58/131 例）、「不変」が 46.3%（63/136 例）および 44.3%（58/131 例）、「悪化」が 5.1%（7/136 例）および 9.9%（13/131 例）であった。FAS においても PPS と同様の傾向であった。

表 2.7.6.18-20　S 状結腸内視鏡スコア変化分類の集計（PPS）

解析対象集団：PPS
補完方法：OC

評価時期	S状結腸内視鏡スコア変化分類	MD-0901 4.8g/日群 (136例) 例数(%)	アサコール錠3.6g/日群 (131例) 例数(%)
8週	改善	64 (47.1)	57 (43.5)
	不変	58 (42.6)	57 (43.5)
	悪化	6 (4.4)	7 (5.3)
	不明	8 (5.9)	10 (7.6)
	アサコール錠3.6g/日群との比較[1)]	p=0.611	
終了時	改善	64 (47.1)	58 (44.3)
	不変	63 (46.3)	58 (44.3)
	悪化	7 (5.1)	13 (9.9)
	不明	2 (1.5)	2 (1.5)
	アサコール錠3.6g/日群との比較[1)]	p=0.417	

1) 相関統計量に基づくCochran-Mantel-Haenszel検定(rankスコア)
改善、不変、悪化のみを対象とし、不明は除いた

Source: 5.3.5.1.3 表 11.4-15

2.7.6.18.2.2.6.4　PGA スコア

PPS における投与期終了時の PGA スコアの変化量の共分散分析を表 2.7.6.18-21 に、推移グラフを図 2.7.6.18-8 に、変化分類の集計を付録（表 2.7.6.18-45）に示した。

PPS における投与期終了時の PGA スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、本剤 4.8 g/日群で-0.6 ± 0.68、アサコール®錠 3.6 g/日群で-0.5 ± 0.71 で、本剤 4.8 g/日群とアサコール®錠 3.6 g/日群との PGA スコアの変化量の平均値の差（調整済）は-0.1（両側 95%信頼区間：-0.3～0.0）であった。FAS においても PPS と同様の傾向であった。

表 2.7.6.18-21　PGA スコアの変化量（投与期終了時）の共分散分析（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			
							下限	上限	差	下限	上限	
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				

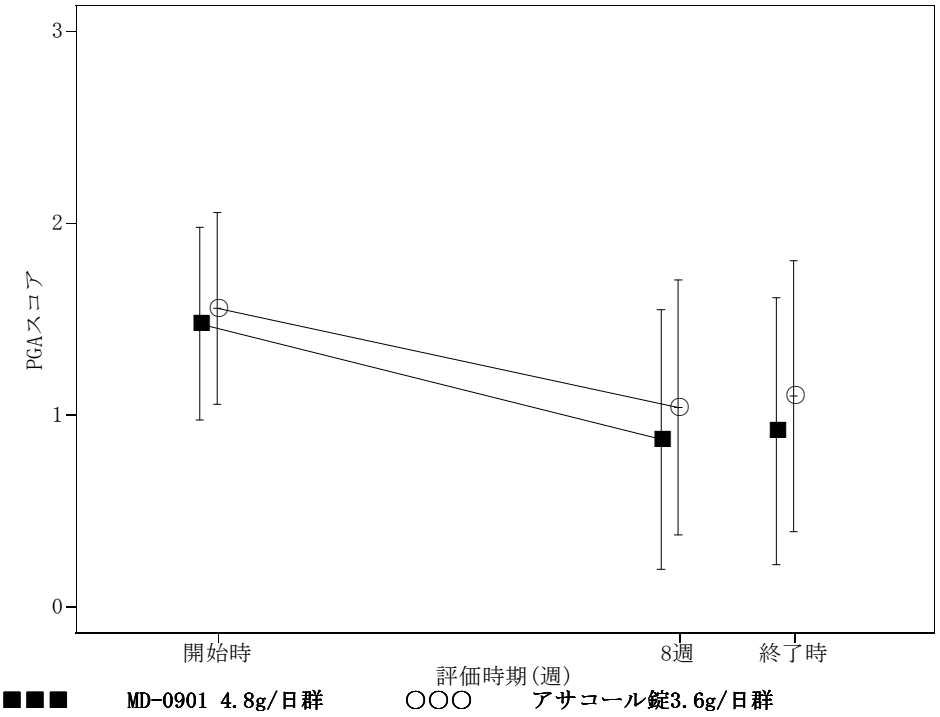
PGAスコアの変化量=終了時のPGAスコア-開始時のPGAスコア
1) MD-0901 4.8g/日群、アサコール錠3.6g/日群を解析対象とした共分散分析

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

Source: 5.3.5.1.3 表 11.4-16

図 2.7.6.18-8　PGA スコアの推移グラフ（PPS）

解析対象集団：PPS
補完方法：OC



(平均値±標準偏差)

Source: 5.3.5.1.3 図 11.4-5

2.7.6.18.2.2.7　部分集団の検討

2.7.6.18.2.2.7.1　人口統計学的変数による部分集団の検討

人口統計学的変数の部分集団ごとに、PPS における投与期終了時の UC-DAI スコアの変化量の共分散分析を表 2.7.6.18-22 に示した。

投与群あたりの被験者数が少ない部分集団を除いて、PPS における投与期終了時の UC-DAI スコアの変化量の差（調整済）は、いずれの部分集団でも全集団と大きな違いはなかった。

性別の本剤 4.8 g/日群とアサコール®錠 3.6 g/日群との投与期終了時の UC-DAI スコアの変化量の平均値の差（調整済）は、「男性」が-0.2（両側 95%信頼区間：-1.0～0.5）で、「女性」が-1.4（両側 95%信頼区間：-2.4～-0.5）であった。

年齢別では、「65 歳未満」が-0.9（両側 95%信頼区間：-1.5～-0.3）で、「65 歳以上」が 1.7（両側 95%信頼区間：-1.2～4.5）であった。

体重別では、「50 kg 未満」が-1.8（両側 95%信頼区間：-3.4～-0.2）で、「50 kg 以上 60 kg 未満」が-0.6（両側 95%信頼区間：-1.5～0.4）で、「60 kg 以上 70 kg 未満」が-0.4（両側 95%信頼区間：-1.7～0.9）で、「70 kg 以上 80 kg 未満」が-0.5（両側 95%信頼区間：-2.1～1.0）で、「80 kg 以上」が-0.6（両側 95%信頼区間：-2.9～1.6）であった。

FAS においても PPS と同様の傾向であった。

表 2.7.6.18-22　人口統計学的変数別の UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時）の共分散分析（PPS）（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 2.7.6.18-22 人口統計学的変数別の UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時）の共分散分析（PPS）（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 2.7.6.18-22 人口統計学的変数別の UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時）の共分散分析（PPS）（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

2.7.6.18.2.2.7.2 その他の因子による部分集団の検討

その他の因子（喫煙歴、合併症の有無、潰瘍性大腸炎の治療歴の詳細等）による部分集団および併用薬の有無（投与期）別の部分集団ごとに、PPS における投与期終了時の UC-DAI スコアの変化量の共分散分析を表 2.7.6.18-23 および表 2.7.6.18-24 に示した。

投与群あたりの被験者数が少ない部分集団を除いて、PPS における投与期終了時の UC-DAI スコアの変化量の差（調整済）は、いずれの部分集団でも全集団と大きな違いはなかった。潰瘍性大腸炎の治療歴の詳細における主な部分集団として、病型および病変範囲による分類別の投与期終了時の UC-DAI スコアの変化量を以下に示した。

病型別の投与期終了時の UC-DAI スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、「初回発作型」で本剤 4.8 g/日群-3.6 ± 1.77、アサコール®錠 3.6 g/日群-3.1 ± 2.59、「再燃寛解型」で本剤 4.8 g/日群-2.3 ± 2.55、アサコール®錠 3.6 g/日群-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（調整済）は、「初回発作型」が-0.8（両側 95%信頼区間：-1.9～0.3）で、「再燃寛解型」が-0.7（両側 95%信頼区間：-1.4～-0.1）であった。

病変範囲による分類別の投与期終了時の UC-DAI スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、「直腸炎型」で本剤 4.8 g/日群-2.7 ± 2.64、アサコール®錠 3.6 g/日群-0.7 ± 1.86、「直腸炎型以外」で本剤 4.8 g/日群-2.5 ± 2.37、アサコール®錠 3.6 g/日群-2.6 ± 2.81 で、本剤 4.8 g/日群では「直腸炎型」においても「直腸炎型以外」と同等の有効性を示した。本剤 4.8 g/日群とアサコール®錠 3.6 g/日群との差（調整済）は、「直腸炎型」が-1.9（両側 95%信頼区間：-2.8～-1.1）で、「直腸炎型以外」が 0.1（両側 95%信頼区間：-0.7～0.8）であった。

FAS においても PPS と同様の傾向であった。

表 2.7.6.18-23 その他の因子別の UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時）の共分散分析（PPS）（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 2.7.6.18-23 その他の因子別の UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時）の共分散分析（PPS）（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 2.7.6.18-23 その他の因子別の UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時）の共分散分析（PPS）（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 2.7.6.18-23 その他の因子別の UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時）の共分散分析（PPS）（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 2.7.6.18-23 その他の因子別の UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時）の共分散分析（PPS）（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 2.7.6.18-23 その他の因子別の UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時）の共分散分析（PPS）（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 2.7.6.18-23 その他の因子別の UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時）の共分散分析（PPS）（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 2.7.6.18-23 その他の因子別の UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時）の共分散分析（PPS）（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 2.7.6.18-24 併用薬の有無別の変化量（投与期終了時）の共分散分析（PPS）

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

2.7.6.18.2.2.7.3 投与期開始時の UC-DAI スコア別の部分集団の検討

投与期開始時の UC-DAI スコア別の部分集団ごとに、PPS における投与期終了時の UC-DAI スコアの変化量の共分散分析を表 2.7.6.18-25 に示した。病変範囲による分類（直腸炎型、直腸炎型以外）×投与期開始時の UC-DAI スコア別の部分集団および病型×投与期開始時の UC-DAI スコア別の部分集団ごとの共分散分析を付録（表 2.7.6.18-46 および表 2.7.6.18-47）に示した。

投与群あたりの被験者数が少ない部分集団を除いて、PPS における投与期終了時の UC-DAI スコアの変化量の差（調整済）は、いずれの部分集団でも全集団と大きな違いはなかった。

PPS における投与期開始時の UC-DAI スコア別の投与期終了時の UC-DAI スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、「3-5」で本剤 4.8 g/日群-1.6 ± 2.23、アサコール®錠 3.6 g/日群-1.5 ± 1.83、「6-8」で本剤 4.8 g/日群-3.3 ± 2.40、アサコール®錠 3.6 g/日群-2.1 ± 3.06 で、本剤 4.8 g/日群では投与期開始時 UC-DAI スコアに応じたスコアの改善を示した。本剤 4.8 g/日群とアサコール®錠 3.6 g/日群との差（調整済）は、「3-5」が-0.1（両側 95%信頼区間：-0.9～0.6）で、「6-8」が-1.1（両側 95%信頼区間：-2.0～-0.3）であった。

FAS においても PPS と同様の傾向であった。

表 2.7.6.18-25　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（PPS）

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

2.7.6.18.2.2.8　結果に影響を及ぼす因子の検討

主要エンドポイントの解析であるアサコール®錠 3.6 g/日投与に対する本剤 4.8 g/日投与の非劣性について、人口統計学的変数およびその他の因子を共変量とした PPS における投与期終了時の UC-DAI スコアの変化量の共分散分析の結果を表 2.7.6.18-26 および表 2.7.6.18-27 に示した。

PPS において、いずれの因子で調整した共分散分析の結果でも投与群間の差は-0.8～-0.7、その両側 95%信頼区間の上限値は-0.2～-0.1 で非劣性限界値（1.1）を下回っており、主要エンドポイントの非劣性の解析結果に影響を及ぼす特筆すべき因子はなかった。

FAS においても PPS と同様の傾向であった。

なお、FAS において、いずれの因子で調整した共分散分析の結果でも投与群間の差は-0.9～-0.8、その両側 95%信頼区間の上限値は-0.3～-0.2 であったことから、主要エンドポイントの優越性の解析結果に影響を及ぼす特筆すべき因子はなかった。

表 2.7.6.18-26 UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時）の共分散分析
（調整：人口統計学的変数）（非劣性）（PPS）

解析対象集団：PPS
補完方法：OC

要因	分散分析表					平均値の差	両側95%信頼区間	
	自由度	平方和	平均平方	F値	p値	(調整済)[1)]	下限	上限
開始時のUC-DAIスコア β_1	1	135.90	135.90	22.66	<0.001	-0.8	-1.3	-0.2
性 β_2	1	7.64	7.64	1.27	0.260			
投与群 β_3	1	37.00	37.00	6.17	0.014			
誤差	259	1553.01	6.00					
開始時のUC-DAIスコア β_1	1	137.96	137.96	23.52	<0.001	-0.8	-1.4	-0.2
年齢 β_2	1	41.11	41.11	7.01	0.009			
投与群 β_3	1	41.40	41.40	7.06	0.008			
誤差	259	1519.53	5.87					
開始時のUC-DAIスコア β_1	1	144.39	144.39	23.96	<0.001	-0.7	-1.3	-0.1
体重 β_2	1	0.05	0.05	0.01	0.925			
投与群 β_3	1	34.81	34.81	5.78	0.017			
誤差	259	1560.59	6.03					

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

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 (上記の因子) + β_3 (投与群) + 誤差{正規分布}

投与群：MD-0901 4.8g/日群、アサコール錠3.6g/日群

1) 開始時のUC-DAIスコアで調整したUC-DAIスコアの変化量(終了時)の投与群間の平均値の差
(MD-0901 4.8g/日群-アサコール錠3.6g/日群)

Source: 5.3.5.1.3 表 11.4-23

表 2.7.6.18-27 UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時）の共分散分析
（調整：その他の因子）（非劣性）（PPS）（1/3）

解析対象集団：PPS
補完方法：OC

要因	分散分析表					平均値の差	両側95%信頼区間	
	自由度	平方和	平均平方	F値	p値	(調整済)[1)]	下限	上限
開始時のUC-DAIスコア β_1	1	148.72	148.72	24.65	<0.001	-0.7	-1.3	-0.1
喫煙歴 β_2	2	4.04	2.02	0.33	0.716			
投与群 β_3	1	34.32	34.32	5.69	0.018			
誤差	258	1556.60	6.03					
開始時のUC-DAIスコア β_1	1	146.22	146.22	24.29	<0.001	-0.7	-1.3	-0.1
合併症の有無 β_2	1	1.35	1.35	0.22	0.636			
投与群 β_3	1	34.39	34.39	5.71	0.018			
誤差	259	1559.29	6.02					
開始時のUC-DAIスコア β_1	1	146.18	146.18	25.51	<0.001	-0.7	-1.3	-0.1
潰瘍性大腸炎の治療歴の詳細 病型 β_2	1	76.29	76.29	13.31	<0.001			
投与群 β_3	1	33.66	33.66	5.87	0.016			
誤差	259	1484.35	5.73					
開始時のUC-DAIスコア β_1	1	146.79	146.79	24.45	<0.001	-0.7	-1.3	-0.1
潰瘍性大腸炎の治療歴の詳細 発症からの期間 β_2	1	5.98	5.98	1.00	0.319			
投与群 β_3	1	35.61	35.61	5.93	0.016			
誤差	259	1554.66	6.00					
開始時のUC-DAIスコア β_1	1	113.55	113.55	19.04	<0.001	-0.7	-1.3	-0.1
潰瘍性大腸炎の治療歴の詳細 病変範囲による分類 β_2 (直腸炎型、直腸炎型以外)	1	15.80	15.80	2.65	0.105			
投与群 β_3	1	33.00	33.00	5.53	0.019			
誤差	259	1544.84	5.96					
開始時のUC-DAIスコア β_1	1	115.06	115.06	19.22	<0.001	-0.7	-1.3	-0.1
潰瘍性大腸炎の治療歴の詳細 病変範囲による分類 β_2	3	22.01	7.34	1.23	0.301			
投与群 β_3	1	31.36	31.36	5.24	0.023			
誤差	257	1538.64	5.99					
開始時のUC-DAIスコア β_1	1	145.01	145.01	24.13	<0.001	-0.7	-1.3	-0.1
潰瘍性大腸炎の治療歴の詳細 病変範囲の診断方法 β_2	1	3.88	3.88	0.65	0.423			
投与群 β_3	1	35.73	35.73	5.95	0.015			
誤差	259	1556.76	6.01					

表 2.7.6.18-27 UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時）の共分散分析（調整：その他の因子）（非劣性）（PPS）（2/3）

解析対象集団：PPS
補完方法：OC

要因	分散分析表					平均値の差 (調整済)[1)]	両側95%信頼区間	
	自由度	平方和	平均平方	F値	p値		下限	上限
開始時のUC-DAIスコア β_1	1	151.47	151.47	25.40	<0.001	-0.8	-1.4	-0.2
潰瘍性大腸炎の治療歴の詳細 重症度 β_2	1	16.26	16.26	2.73	0.100			
投与群 β_3	1	40.88	40.88	6.86	0.009			
誤差	259	1544.38	5.96					
開始時のUC-DAIスコア β_1	1	140.67	140.67	23.61	<0.001	-0.7	-1.3	-0.2
潰瘍性大腸炎の治療歴の詳細 再燃回数 β_2	1	17.35	17.35	2.91	0.089			
投与群 β_3	1	36.37	36.37	6.10	0.014			
誤差	259	1543.29	5.96					
開始時のUC-DAIスコア β_1	1	157.91	157.91	26.84	<0.001	-0.7	-1.3	-0.1
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 β_2	1	36.60	36.60	6.22	0.013			
投与群 β_3	1	31.39	31.39	5.34	0.022			
誤差	259	1524.04	5.88					
開始時のUC-DAIスコア β_1	1	143.03	143.03	23.74	<0.001	-0.7	-1.3	-0.1
正常時の排便回数 β_2	1	0.09	0.09	0.02	0.903			
投与群 β_3	1	34.66	34.66	5.75	0.017			
誤差	259	1560.55	6.03					
開始時のUC-DAIスコア β_1	1	155.21	155.21	26.30	<0.001	-0.7	-1.3	-0.1
潰瘍性大腸炎に対する前治療薬・療法の有無 β_2	1	31.94	31.94	5.41	0.021			
投与群 β_3	1	32.75	32.75	5.55	0.019			
誤差	259	1528.71	5.90					

表 2.7.6.18-27　UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時）の共分散分析（調整：その他の因子）（非劣性）（PPS）（3/3）

解析対象集団：PPS
補完方法：OC

要因	分散分析表					平均値の差	両側95%信頼区間	
	自由度	平方和	平均平方	F値	p値	(調整済)[1)]	下限	上限
開始時のUC-DAIスコア β_1	1	154.32	154.32	26.09	<0.001	-0.7	-1.3	-0.1
前観察期の潰瘍性大腸炎に対する併用薬・療法の有無 β_2	1	28.80	28.80	4.87	0.028			
投与群 β_3	1	31.66	31.66	5.35	0.021			
誤差	259	1531.84	5.91					

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

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 (上記の因子) + β_3 (投与群) + 誤差{正規分布}

投与群：MD-0901 4.8g/日群、アサコール錠3.6g/日群

1) 開始時のUC-DAIスコアで調整したUC-DAIスコアの変化量(終了時)の投与群間の平均値の差
(MD-0901 4.8g/日群-アサコール錠3.6g/日群)

Source: 5.3.5.1.3 表 11.4-24

2.7.6.18.2.3　安全性

2.7.6.18.2.3.1　治験薬の曝露量

治験薬を投与された 280 例全例が投与期における安全性解析集団に含まれた。投与期における安全性解析対象集団の治験薬の服薬錠数を表 2.7.6.18-28 に、治験薬の服薬日数を表 2.7.6.18-29 に示した。

投与期における安全性解析対象集団において、治験薬の服薬錠数（平均値 ± 標準偏差）は、本剤 4.8 g/日群で 211.1 ± 37.12 錠（MD-0901 錠）、アサコール®錠 3.6 g/日群で 451.9 ± 108.85 錠（アサコール®錠）であった。

表 2.7.6.18-28　治験薬の服薬錠数

解析対象集団：投与期における安全性解析対象集団

投与群	治験薬の種類	治験薬の服薬錠数(錠)[1)]					
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
MD-0901 4.8g/日群	MD-0901錠	140	211.1	37.12	12	220.0	236
	アサコール錠	140	468.7	81.51	24	492.0	525
	両剤[2)]	140	679.8	118.48	36	715.0	761
アサコール錠3.6g/日群	MD-0901錠	140	203.7	48.48	12	222.0	236
	アサコール錠	140	451.9	108.85	24	495.0	525
	両剤[2)]	140	655.6	157.21	36	715.0	761

1) 治験薬の服薬錠数(錠)=投与期開始時から投与期の最終来院日までに実際に服薬した治験薬の錠数

2) MD-0901錠とアサコール錠の合計

Source: 5.3.5.1.3 表 12.2-1

投与期における安全性解析対象集団において、治験薬の投与期間はいずれも 50～56 日が最も多く、本剤 4.8 g/日群では 67.1%（94/140 例）、アサコール®錠 3.6 g/日群では 65.0%（91/140 例）であった（5.3.5.1.3 表 12.2-2）。

治験薬の服薬日数（平均値 ± 標準偏差）は、本剤 4.8 g/日群で 53.1 ± 9.02 日、アサコール®錠 3.6 g/日群で 51.2 ± 11.98 日であった。

表 2.7.6.18-29 治験薬の服薬日数

解析対象集団：投与期における安全性解析対象集団

投与群	治験薬の服薬日数[1)]					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
MD-0901 4.8g/日群	140	53.1	9.02	3	55.5	59
アサコール錠3.6g/日群	140	51.2	11.98	3	56.0	59

1) 投与期の最終来院日までの服薬日数の総和

Source: 5.3.5.1.3 表 12.2-3

2.7.6.18.2.3.2 有害事象の要約

投与期の有害事象の簡潔な要約を表 2.7.6.18-30 に示した。

投与期の有害事象の発現率は、本剤 4.8 g/日群で 50.0%（70/140 例、107 件）、アサコール®錠 3.6 g/日群で 55.7%（78/140 例、139 件）、投与期の副作用の発現率は、本剤 4.8 g/日群で 26.4%（37/140 例、47 件）、アサコール®錠 3.6 g/日群で 22.9%（32/140 例、54 件）であった。

投与期の重度の有害事象は、アサコール®錠 3.6 g/日群で 0.7%（1/140 例、1 件）で、副作用であった。

投与期の死亡に関連する有害事象および副作用は発現しなかった。

投与期のその他の重篤な有害事象の発現率は、本剤 4.8 g/日群で 2.1%（3/140 例、3 件）、アサコール®錠 3.6 g/日群で 2.9%（4/140 例、4 件）、投与期のその他の重篤な副作用の発現率は、本剤 4.8 g/日群で 1.4%（2/140 例、2 件）、アサコール®錠 3.6 g/日群で 2.1%（3/140 例、3 件）であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、本剤 4.8 g/日群で 5.7%（8/140 例、8 件）、アサコール®錠 3.6 g/日群で 12.1%（17/140 例、20 件）、治験薬の投与中止に至った副作用の発現率は、本剤 4.8 g/日群で 3.6%（5/140 例、5 件）、アサコール®錠 3.6 g/日群で 7.1%（10/140 例、12 件）であった。

後観察期の死亡に関連する有害事象および副作用は発現しなかった。後観察期のその他の重篤な有害事象の発現率は、本剤 4.8 g/日群で 0.7%（1/140 例、1 件）、後観察期のその他の重篤な副作用は発現しなかった。

治験薬との因果関係を問わず重篤な有害事象または副作用のうち後観察期の調査終了までに回復または発現前の状態に復さなかった有害事象については、治験実施計画書の規定に従い追跡調査を原則 12 週間実施した。追跡調査を実施した有害事象は、前観察期における有害

事象が 2 例 2 件、投与期および後観察期における有害事象が本剤 4.8 g/日群で 18 例 23 件、アサコール®錠 3.6 g/日群で 16 例 17 件であった。

本剤 4.8 g/日群で特定の部分集団で有害事象および副作用の発現率が、全集団と比べて高い傾向はなかった（5.3.5.1.3 表 14.3.1.2.1 (1)、表 14.3.1.2.1 (2)、表 14.3.1.2.3 (1)、表 14.3.1.2.3 (2)、表 14.3.1.2.5 (1)、表 14.3.1.2.5 (2)、表 14.3.1.2.7 (1) および表 14.3.1.2.7 (2)）。

表 2.7.6.18-30　投与期の有害事象の簡潔な要約

解析対象集団：投与期における安全性解析対象集団

	MD-0901 4.8g/日群 (140例)			アサコール錠 3.6g/日群 (140例)			p値[3]
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	
有害事象	70	(50.0)	107	78	(55.7)	139	p=0.402
副作用	37	(26.4)	47	32	(22.9)	54	p=0.579
重度の有害事象	0	(0.0)	0	1	(0.7)	1	p=1.000
重度の副作用	0	(0.0)	0	1	(0.7)	1	p=1.000
死亡に関連する有害事象	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	p= -
死亡に関連する副作用	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	p= -
その他の重篤な有害事象[1]	3	(2.1)	3	4	(2.9)	4	p=1.000
その他の重篤な副作用[1]	2	(1.4)	2	3	(2.1)	3	p=1.000
中止に至った有害事象[2]	8	(5.7)	8	17	(12.1)	20	p=0.092
中止に至った副作用[2]	5	(3.6)	5	10	(7.1)	12	p=0.288

1) 死亡に至った有害事象(副作用)を除いた重篤な有害事象(副作用)を指す

2) 治験薬の投与中止に至った有害事象(副作用)を指す

3) MD-0901 4.8g/日群とアサコール錠3.6g/日群の比較(Fisherの正確検定)

Source: 5.3.5.1.3 表 12.3-1

2.7.6.18.2.3.3　比較的よくみられる有害事象

投与期にいずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象を表 2.7.6.18-31 に示した。因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表を付録（表 2.7.6.18-48）に示した。

いずれかの投与群で有害事象の発現率が 10%以上の器官別大分類およびその発現率は、本剤 4.8 g/日群およびアサコール®錠 3.6 g/日群でそれぞれ「感染症および寄生虫症」が 15.0%（21/140 例）および 18.6%（26/140 例）、「胃腸障害」が 12.1%（17/140 例）および 22.9%（32/140 例）、「臨床検査」が 20.7%（29/140 例）および 16.4%（23/140 例）であった。

いずれかの投与群で 5%以上発現した有害事象およびその発現率は、本剤 4.8 g/日群およびアサコール®錠 3.6 g/日群でそれぞれ「鼻咽頭炎」が 7.9%（11/140 例）および 10.7%（15/140 例）、「β－N アセチル D グルコサミニダーゼ増加」が 6.4%（9/140 例）および 7.1%（10/140

例)、「潰瘍性大腸炎」が 5.0%（7/140 例）および 12.1%（17/140 例)、「血中ビリルビン増加」が 5.0%（7/140 例）および 1.4%（2/140 例)、「頭痛」が 2.1%（3/140 例）および 5.7%（8/140 例）であった。

いずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象について、アサコール®錠 3.6 g/日群に対して、本剤 4.8 g/日群で発現率が統計学的に有意に高い有害事象はなかった（有意水準両側 5%)。

表 2.7.6.18-31　いずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象（投与期）

解析対象集団：投与期における安全性解析対象集団

PT(基本語)	因果関係を問わない						
	MD-0901 4.8g/日群 (140例)			アサコール錠3.6g/日群 (140例)			MD-0901 4.8g/日群とアサコール錠3.6g/日群の群間比較[1)]
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	
全体	70	(50.0)	107	78	(55.7)	139	p=0.402
鼻咽頭炎	11	(7.9)	11	15	(10.7)	16	p=0.537
β－NアセチルDグルコサミニダーゼ増加	9	(6.4)	9	10	(7.1)	10	p=1.000
潰瘍性大腸炎	7	(5.0)	7	17	(12.1)	17	p=0.053
血中ビリルビン増加	7	(5.0)	7	2	(1.4)	2	p=0.173
アミラーゼ増加	4	(2.9)	4	1	(0.7)	1	p=0.370
頭痛	3	(2.1)	5	8	(5.7)	10	p=0.217
口腔咽頭痛	3	(2.1)	3	1	(0.7)	1	p=0.622
貧血	1	(0.7)	1	3	(2.1)	3	p=0.622
咽頭炎	1	(0.7)	1	3	(2.1)	3	p=0.622
発疹	1	(0.7)	1	3	(2.1)	3	p=0.622
排便回数増加	0			4	(2.9)	4	p=0.122
悪心	0			3	(2.1)	4	p=0.247

用語辞書:MedDRA/J Ver.18.0

1) Fisherの正確検定

Source: 5.3.5.1.3 表 12.3-2

2.7.6.18.2.3.4　治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）

投与期にいずれかの投与群で 2%以上発現した副作用を表 2.7.6.18-32 に示した。

いずれかの投与群で副作用の発現率が 10%以上の器官別大分類およびその発現率は、本剤 4.8 g/日群およびアサコール®錠 3.6 g/日群でそれぞれ「臨床検査」が 17.1%（24/140 例）および 12.1%（17/140 例）であった。

いずれかの投与群で 5%以上発現した副作用およびその発現率は、本剤 4.8 g/日群およびアサコール®錠 3.6 g/日群でそれぞれ「β－N アセチル D グルコサミニダーゼ増加」が 5.0%（7/140 例）および 4.3%（6/140 例)、「血中ビリルビン増加」が 5.0%（7/140 例）および 1.4%（2/140 例)、「潰瘍性大腸炎」が 1.4%（2/140 例）および 5.7%（8/140 例）であった。

いずれかの投与群で 2%以上発現した副作用について、アサコール®錠 3.6 g/日群に対して、本剤 4.8 g/日群で発現率が統計学的に有意に高い副作用はなかった（有意水準両側 5%)。

表 2.7.6.18-32 いずれかの投与群で 2%以上発現した副作用（投与期）

解析対象集団：投与期における安全性解析対象集団

PT(基本語)	因果関係を否定できない						
	MD-0901 4.8g/日群 (140例)			アサコール錠3.6g/日群 (140例)			MD-0901 4.8g/日群とアサコール錠3.6g/日群の群間比較[1)]
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	
全体	37	(26.4)	47	32	(22.9)	54	p=0.579
β－Ｎアセチルグルコサミニダーゼ増加	7	(5.0)	7	6	(4.3)	6	p=1.000
血中ビリルビン増加	7	(5.0)	7	2	(1.4)	2	p=0.173
アミラーゼ増加	3	(2.1)	3	1	(0.7)	1	p=0.622
潰瘍性大腸炎	2	(1.4)	2	8	(5.7)	8	p=0.103

用語辞書:MedDRA/J Ver.18.0
1) Fisherの正確検定

Source: 5.3.5.1.3 表 12.3-3

2.7.6.18.2.3.5 重症度別の有害事象

投与期における重症度別の有害事象の発現率は、本剤 4.8 g/日群で軽度が 47.1%（66/140 例）、中等度が 5.0%（7/140 例）、重度の事象は発現せず、アサコール®錠 3.6 g/日群で軽度が 45.7%（64/140 例）、中等度が 10.7%（15/140 例）、重度が 0.7%（1/140 例）であった。

投与期における重症度別の副作用の発現率は、本剤 4.8 g/日群で軽度が 25.0%（35/140 例）、中等度が 2.1%（3/140 例）、重度の事象は発現せず、アサコール®錠 3.6 g/日群で軽度が 18.6%（26/140 例）、中等度が 3.6%（5/140 例）、重度が 0.7%（1/140 例）であった。

投与期における重度の有害事象は、アサコール®錠 3.6 g/日群の心筋炎 1 例で、副作用であった。なお、本事象は重篤な有害事象として報告され、治験薬投与中止後、追跡調査中に回復した。

2.7.6.18.2.3.6 死亡、その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象一覧を付録（表 2.7.6.18-49）に示した。

本治験において、死亡例はいなかった。

投与期における重篤な有害事象は、本剤 4.8 g/日群で間質性肺疾患 1 例 1 件（0.7%）、器質化肺炎 1 例 1 件（0.7%）、潰瘍性大腸炎 1 例 1 件（0.7%）で、アサコール®錠 3.6 g/日群で膀胱癌 1 例 1 件（0.7%）、心筋炎 1 例 1 件（0.7%）、潰瘍性大腸炎 2 例 2 件（1.4%）であった。

投与期における重篤な副作用は、本剤 4.8 g/日群で間質性肺疾患 1 例 1 件（0.7%）、器質化肺炎 1 例 1 件（0.7%）で、アサコール®錠 3.6 g/日群で心筋炎 1 例 1 件（0.7%）、潰瘍性大腸炎 2 例 2 件（1.4%）であった。

後観察期における重篤な有害事象は、本剤 4.8 g/日群でうつ病 1 例 1 件（0.7%）で、治験薬との因果関係は否定された。

前観察期における重篤な有害事象は、潰瘍性大腸炎 2 例 2 件（0.6%）であった。

なお、重篤な有害事象は後観察期に発現したうつ病を除き、いずれも追跡調査中に回復した。うつ病については、転帰は「軽快」と判断され、追跡調査を終了した。

重篤な有害事象が発現した被験者について、以下に叙述した。

(1) 症例番号 K034、間質性肺疾患（医師記載名：間質性肺炎）
投与群：本剤 4.8 g/日群
発現時期：投与期
経過：治験薬投与開始 3 日目から 37°C 台の発熱を認め、治験薬投与開始 7 日目の規定外来院にて感冒と診断された。治験薬投与開始 22 日目に咳および喉の痛みが出現し、治験薬投与開始 32 日目の規定外来院にて院内で実施された採血、胸部レントゲン検査および CT 検査より間質性肺炎を疑われたため、治験は中止され、精査および加療目的にて入院となった。有害事象の重症度は、中等度と判断された。治験薬との因果関係は、メサラジン製剤の副作用として既知の事象であること、治験薬投与開始時期とウイルスや膠原病など間質性肺疾患を引き起こす病態との関連が認められないことから、否定できないと判断された。本有害事象に対してはステロイド療法が実施され、有害事象発現 62 日目に転帰は回復と判断された。

(2) 症例番号 K037、膀胱癌（医師記載名：膀胱癌）
投与群：アサコール®錠 3.6 g/日群
発現時期：投与期
経過：治験薬投与開始 58 日目（投与 8 週時来院）の規定検査にて尿潜血 1+を、後観察期終了時（後観察期来院）の追加検査にて尿潜血±を認めたため、追跡調査が実施された。追跡調査中の検査にて尿潜血 1+を認めたため、精査目的にて他院を受診し、膀胱内に悪性の腫瘍を認め手術が必要であることが確認された。有害事象の重症度は、軽度と判断された。治験薬との因果関係は、3 年ほど前からメサラジン製剤にて潰瘍性大腸炎の治療を継続していること、治験薬投与期間が 2 ヵ月と短期間であることから、否定できると判断された。本有害事象に対しては外科治療が実施され、有害事象発現 77 日目に転帰は回復と判断された。

(3) 症例番号 K045、潰瘍性大腸炎（医師記載名：潰瘍性大腸炎の悪化）
投与群：アサコール®錠 3.6 g/日群
発現時期：投与期
経過：治験薬投与開始 2 日目から、腹痛、下痢回数増加を認め、治験薬投与開始 5

日目の規定外来院にて病状悪化のため治験は中止された。治験中止 3 日後に発熱持続、食欲不振のため当該医療機関を受診し、加療目的にて入院となった。有害事象の重症度は、中等度と判断された。治験薬との因果関係は、治験薬投与直後に病状悪化を認めていることから、時間的経過を考慮し、否定できないと判断された。本有害事象に対してはステロイド療法が実施され、有害事象発現 28 日目に転帰は回復と判断された。

(4) 症例番号 K136、うつ病（医師記載名：うつ病の悪化）
投与群：本剤 4.8 g/日群
発現時期：後観察期
経過：治験薬投与終了 3 日後に合併症であるうつ病の症状が発現し、後観察期来院後、加療目的にて他院に入院となった。有害事象の重症度は、軽度と判断された。治験薬との因果関係は、治験薬投与終了まで内服薬で症状が十分コントロールされており、治験薬投与終了後に病状悪化を認めていることから、否定できると判断された。本有害事象に対しては内服薬の増量治療および電気けいれん療法が実施され、有害事象発現 127 日目に転帰は軽快と判断された。

(5) 症例番号 K148、潰瘍性大腸炎（医師記載名：潰瘍性大腸炎の悪化）
投与群：該当せず
発現時期：前観察期
経過：前観察期終了時の規定来院にて潰瘍性大腸炎の悪化を認めたため、治験は中止され、加療目的にて入院となった。有害事象の重症度は、中等度と判断された。本有害事象に対してはステロイド療法が実施され、有害事象発現 56 日目に転帰は回復と判断された。

(6) 症例番号 K235、潰瘍性大腸炎（医師記載名：潰瘍性大腸炎の悪化）
投与群：本剤 4.8 g/日群
発現時期：投与期
経過：治験薬投与開始 2 日目に関節痛を認めて規定外来院し、治療のため併用禁止薬（シプロフロキサシン錠）を使用した。治験薬投与開始 3 日目に併用禁止薬を使用されていたことが確認され、治験は中止された。後観察期の規定来院終了後、有害事象「β－N アセチル D グルコサミニダーゼ増加」の追跡調査期間中に原疾患の病状の悪化を認め、加療目的のため入院となった。有害事象の重症度は、中等度と判断された。治験薬との因果関係は、過去にメサラジン製剤にて治療していた経緯より薬物過敏症については否定できること、本事象の発現前日（治験薬投与開始 1 日目）に認められた有害事象（感冒）

によって病状の悪化が引き起こされていると判断できることから、否定できると判断された。本有害事象に対してはステロイド療法が実施され、有害事象発現 46 日目に転帰は回復と判断された。

(7) 症例番号 K262、潰瘍性大腸炎（医師記載名：潰瘍性大腸炎の悪化）
投与群：アサコール®錠 3.6 g/日群
発現時期：投与期
経過：治験薬投与開始 37 日目に血便増悪と腹痛の出現を認めて規定外来院し、大腸内視鏡検査により潰瘍性大腸炎の悪化を認めたため、治験は中止され、加療目的にて入院となった。有害事象の重症度は、中等度と判断された。治験薬との因果関係は、ストレス、服薬忘れ、過去の寛解導入治療歴（インフリキシマブやステロイド療法）を踏まえると治験薬が本事象を惹起させたとは考えにくいものの、治験薬投与後に病状悪化を認めていること、メサラジン製剤による潰瘍性大腸炎の悪化の報告があることから、否定できないと判断された。本有害事象に対してはステロイド療法およびタクロリムス経口投与が実施された後、外科治療が実施され、有害事象発現 60 日目に転帰は回復と判断された。

(8) 症例番号 K284、心筋炎（医師記載名：心筋炎）
投与群：アサコール®錠 3.6 g/日群
発現時期：投与期
経過：治験薬投与開始 18 日目に動作時の胸痛、呼吸苦などを認め規定外来院した。治験薬投与開始 19 日目に病状改善せず他院を受診し、心筋炎疑いのため、精査および加療目的にて入院となった。入院の経緯を他院より入手したため、治験は中止された。有害事象の重症度は、重度と判断された。治験薬との因果関係は、メサラジン製剤で既知の事象であることから、否定できないと判断された。本有害事象に対しては治療は行われず、有害事象発現 31 日目に転帰は回復と判断された。

(9) 症例番号 K313、器質化肺炎（医師記載名：器質化肺炎）
投与群：本剤 4.8 g/日群
発現時期：投与期
経過：治験薬投与開始 18 日目に発熱、咳などを認め、治験薬投与開始 29 日目に病状が改善せず規定外来院した。治験薬との因果関係も考慮の上、治験薬投与を一時中断された。その後、治験薬投与開始 33 日目に他科にて器質化肺炎と診断され、治験は中止された。有害事象の重症度は、中等度と判断された。治験薬との因果関係は、メサラジン製剤での治療歴がなく、薬剤性を疑うこ

とから、否定できないと判断された。本有害事象に対しては抗生物質の経口投与が実施され、有害事象発現 44 日目に転帰は回復と判断された。

（10） 症例番号 K314、潰瘍性大腸炎（医師記載名：潰瘍性大腸炎の急性増悪）
投与群：該当せず
発現時期：前観察期
経過：前観察期中に潰瘍性大腸炎の悪化を認めて規定外来院し、治験は中止され、経過観察目的にて入院となった。有害事象の重症度は、中等度と判断された。本有害事象に対してはステロイド療法が実施され、有害事象発現 26 日目に転帰は回復と判断された。

2.7.6.18.2.3.7 治験薬投与中止に至った有害事象

治験薬投与中止に至った有害事象について、一覧表および器官分類の集計（因果関係の有無別）を付録（表 2.7.6.18-50、表 2.7.6.18-51 および表 2.7.6.18-52）に示した。

治験薬投与中止に至った有害事象の発現率は、本剤 4.8 g/日群で 5.7%（8/140 例、8 件）、アサコール®錠 3.6 g/日群で 12.1%（17/140 例、20 件）であった。

治験薬投与中止に至った副作用の発現率は、本剤 4.8 g/日群で 3.6%（5/140 例、5 件）、アサコール®錠 3.6 g/日群で 7.1%（10/140 例、12 件）であった。

いずれの投与群においても治験薬投与中止に至った有害事象および副作用は潰瘍性大腸炎が最も多く、投与群ごとの有害事象の発現率は本剤 4.8 g/日群で 3.6%（5/140 例、5 件）、アサコール®錠 3.6 g/日群で 10.0%（14/140 例、14 件）、副作用の発現率は本剤 4.8 g/日群で 1.4%（2/140 例、2 件）、アサコール®錠 3.6 g/日群で 5.0%（7/140 例、7 件）であった。いずれの投与群においても潰瘍性大腸炎を除き 2 例以上発現した治験薬投与中止に至った有害事象および副作用はなかった。

重症度は、アサコール®錠 3.6 g/日群の心筋炎 1 例が重度、本剤 4.8 g/日群の間質性肺疾患 1 例、器質化肺炎 1 例、潰瘍性大腸炎 1 例およびアサコール®錠 3.6 g/日群の潰瘍性大腸炎 9 例が中等度で、その他は軽度であった。また、いずれも後観察期までにあるいは追跡調査中に回復または軽快した。

2.7.6.18.2.3.8 追跡調査を実施した有害事象

追跡調査にて転帰が「回復」であった有害事象は、前観察期における有害事象が 2 例 2 件、投与期および後観察期における有害事象が本剤 4.8 g/日群で 16 例 20 件、アサコール®錠 3.6 g/日群で 12 例 13 件であった。追跡調査にて転帰が「軽快」であった有害事象は、本剤 4.8 g/日群の急性胃炎（症例番号 K146）、うつ病の悪化（症例番号 K136）、アサコール®錠 3.6 g/日群の γ-GTP 高値（症例番号 K001）、発疹（症例番号 K054）、肺のう胞症の悪化（症例番号 K120）、高アミラーゼ血症（症例番号 K255）であった。追跡調査にて転帰が「未回復」であった有害事象は本剤 4.8 g/日群のビリルビン上昇（症例番号 K321）であった。本事象の重症

度は軽度で治療の必要はなく、治験開始以降、他の肝機能関連の臨床検査値に異常がなかったことから、今後は通常診療で経過観察を行うことが適切と判断され、追跡調査を 13 週で終了した。

2.7.6.18.2.3.9 その他の重要な有害事象

本治験では、重篤な有害事象を除き、治験薬の休薬または投与中止に至った有害事象、著しい血液学的異常や他の一般臨床検査値異常、重要な併用治療の追加を要した有害事象、その他の医学的に重要と判断された有害事象を重要な有害事象として取り扱った。

投与期における重要な有害事象の発現率は、本剤 4.8 g/日群で 4.3%（6/140 例、6 件）、アサコール®錠 3.6 g/日群で 10.0%（14/140 例、17 件）で、すべての重要な有害事象で治験薬の投与中止に至った。重症度は、中等度であった本剤 4.8 g/日群の潰瘍性大腸炎 1 例およびアサコール®錠 3.6 g/日群の潰瘍性大腸炎 7 例を除きいずれも軽度であった。

投与期における重要な副作用の発現率は、本剤 4.8 g/日群で 2.1%（3/140 例、3 件）、アサコール®錠 3.6 g/日群で 5.0%（7/140 例、9 件）であった。

いずれの投与群においても重要な有害事象および副作用は潰瘍性大腸炎が最も多く、投与群ごとの有害事象の発現率は本剤 4.8 g/日群で 3.6%（5/140 例、5 件）、アサコール®錠 3.6 g/日群で 8.6%（12/140 例、12 件）、副作用の発現率は本剤 4.8 g/日群で 1.4%（2/140 例、2 件）、アサコール®錠 3.6 g/日群で 3.6%（5/140 例、5 件）であった。いずれの投与群においても潰瘍性大腸炎を除き 2 例以上発現した重要な有害事象および副作用はなかった。また、いずれも後観察期までにあるいは追跡調査中に回復または軽快した（5.3.5.1.3 表 12.4-2、表 12.4-3 および表 14.3.2.3.1）。

2.7.6.18.2.3.10 注目すべき有害事象

投与期における有害事象のうち、原疾患の悪化である「潰瘍性大腸炎」および経口 5-ASA 製剤で注意すべき有害事象とされている「膵炎」、「腎および尿路障害」、「肝胆道系障害」および「過敏症状」について検討した。

（1） 潰瘍性大腸炎

「潰瘍性大腸炎」の有害事象を発現した被験者の一覧を付録（表 2.7.6.18-53 および表 2.7.6.18-54）に示した。

投与期の安全性解析対象集団において、「潰瘍性大腸炎」の発現は 8.6%（24/280 例）に認められた。投与群別の発現率は、本剤 4.8 g/日群で 5.0%（7/140 例）、アサコール®錠 3.6 g/日群で 12.1%（17/140 例）であった。

重症度別の発現率は、本剤 4.8 g/日群で軽症が 2.6%（1/39 例）、中等症が 5.9%（6/101 例）、アサコール®錠 3.6 g/日群で軽症が 3.8%（2/52 例）、中等症が 17.0%（15/88 例）であった。アサコール®錠 3.6 g/日群では、潰瘍性大腸炎の重症度が中等症の被験者は、軽症の被験者と比べて潰瘍性大腸炎の有害事象の発現率が高値であった。重篤

な有害事象は本剤 4.8 g/日群で 1 例、アサコール®錠 3.6 g/日群で 2 例であった。重度の有害事象はなかった。

副作用についてはいずれも後観察期までにまたは追跡調査中に回復した。

(2) 膵炎

膵炎は発現しなかった。膵炎に関連する一般臨床検査値の有害事象として、アミラーゼ増加および高アミラーゼ血症が認められた。アミラーゼ増加は本剤 4.8 g/日群で 2.9%（4/140 例）、アサコール®錠 3.6 g/日群で 0.7 %（1/140 例）に認められ、そのうち副作用は、本剤 4.8 g/日群で 2.1%（3/140 例）、アサコール®錠 3.6 g/日群で 0.7%（1/140 例）であった。高アミラーゼ血症はアサコール®錠 3.6 g/日群で 0.7%（1/140 例）に認められ、副作用であった。

いずれの有害事象も重症度は軽度で、重篤な有害事象および治験薬投与中止に至ったものはなかった。

副作用についてはいずれも後観察期までにあるいは追跡調査中に回復または軽快した。

(3) 腎および尿路障害

「腎および尿路障害」に分類される有害事象は発現しなかった。「腎および尿路障害」に関連する一般臨床検査値の有害事象として、β–N アセチル D グルコサミニダーゼ増加、高尿酸血症、血中尿酸増加、尿中血陽性、尿中蛋白陽性、尿中ブドウ糖陽性および膿尿が認められた。β–N アセチル D グルコサミニダーゼ増加は本剤 4.8 g/日群で 6.4%（9/140 例）、アサコール®錠 3.6 g/日群で 7.1%（10/140 例）に認められ、そのうち副作用は、本剤 4.8 g/日群で 5.0%（7/140 例）、アサコール®錠 3.6 g/日群で 4.3%（6/140 例）であった。高尿酸血症は本剤 4.8 g/日群で 1.4%（2/140 例）、アサコール®錠 3.6 g/日群で 0.7%（1/140 例）に認められ、いずれも副作用であった。血中尿酸増加はアサコール®錠 3.6 g/日群で 0.7%（1/140 例）に認められ、副作用であった。尿中血陽性および尿中蛋白陽性はそれぞれ本剤 4.8 g/日群で 0.7%（1/140 例）に認められ、いずれも副作用であった。尿中ブドウ糖陽性は本剤 4.8 g/日群で 0.7%（1/140 例）、アサコール®錠 3.6 g/日群で 0.7%（1/140 例）に認められ、いずれも副作用ではなかった。膿尿は本剤 4.8 g/日群で 0.7%（1/140 例）に認められ、副作用ではなかった。

重症度は、中等度であった本剤 4.8 g/日群の尿中血陽性 1 例を除いていずれも軽度であった。重篤な有害事象はなかった。治験薬投与中止に至ったのは、アサコール®錠 3.6 g/日群の尿中ブドウ糖陽性 1 例であった。「腎および尿路障害」に関連する一般臨床検査値の有害事象を併発した被験者は、β–N アセチル D グルコサミニダーゼ増加および尿中蛋白陽性を併発した本剤 4.8 g/日群 1 例（症例番号 K078）および β–N

アセチル D グルコサミニダーゼ増加および尿中ブドウ糖陽性を併発したアサコール®錠 3.6 g/日群 1 例（症例番号 K001）で、いずれの有害事象も軽度であった。

副作用についてはいずれも後観察期までにまたは追跡調査中に回復した。

(4) 肝胆道系障害

「肝胆道系障害」に分類される有害事象は、肝機能異常が本剤 4.8 g/日群で 0.7%（1/140 例）、アルコール性肝疾患が本剤 4.8 g/日群で 0.7%（1/140 例）、高ビリルビン血症が本剤 4.8 g/日群で 0.7%（1/140 例）、胆石症がアサコール®錠 3.6 g/日群で 0.7%（1/140 例）に認められ、そのうち副作用は本剤 4.8 g/日群の肝機能異常 1 例およびアルコール性肝疾患 1 例であった。

いずれの有害事象も重症度は軽度であった。重篤な有害事象はなかった。治験薬投与中止に至ったのは、本剤 4.8 g/日群の肝機能異常 1 例であった。

また、「肝胆道系障害」に関連する一般臨床検査値の有害事象として、血中ビリルビン増加、抱合ビリルビン増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加、血中アルカリホスファターゼ増加、肝機能検査異常および肝酵素上昇が認められた。血中ビリルビン増加は本剤 4.8 g/日群で 5.0%（7/140 例）、アサコール®錠 3.6 g/日群で 1.4%（2/140 例）、抱合ビリルビン増加は本剤 4.8 g/日群で 0.7%（1/140 例）、アサコール®錠 3.6 g/日群で 0.7%（1/140 例）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加は本剤 4.8 g/日群で 1.4%（2/140 例）、アサコール®錠 3.6 g/日群で 0.7%（1/140 例）、血中乳酸脱水素酵素増加は本剤 4.8 g/日群で 0.7%（1/140 例）、アサコール®錠 3.6 g/日群で 1.4%（2/140 例）、血中アルカリホスファターゼ増加は本剤 4.8 g/日群で 0.7%（1/140 例）、アサコール®錠 3.6 g/日群で 1.4%（2/140 例）、肝機能検査異常はアサコール®錠 3.6 g/日群で 0.7%（1/140 例）、肝酵素上昇は本剤 4.8 g/日群で 0.7%（1/140 例）に認められた。本剤 4.8 g/日群の血中乳酸脱水素酵素増加 1 例およびアサコール®錠 3.6 g/日群の血中アルカリホスファターゼ増加 1 例を除いて、いずれも副作用であった。

いずれの有害事象も重症度は軽度で、重篤な有害事象はなかった。

副作用については本剤 4.8 g/日群の血中ビリルビン増加 1 例（症例番号 K321）を除いて、いずれも後観察期までにあるいは追跡調査中に回復または軽快した。K321 の血中ビリルビン増加については、軽度で治療の必要はなく他の肝機能関連の臨床検査値に異常がなかったことから、通常診療で経過観察を行うことが適切と判断されたため、未回復にて追跡調査を終了した。

「肝胆道系障害」に関連する一般臨床検査値の有害事象を併発した被験者は本剤 4.8 g/日群で 2 例（症例番号 K144 および K167）およびアサコール®錠 3.6 g/日群で 2 例（症例番号 K001 および K180）であった。本剤 4.8 g/日群の K144 については、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加および血中アルカリホスファターゼ増加の併発で、いずれも副作用であった。本剤 4.8 g/日群の K167 については、血中ビリルビン

増加および抱合ビリルビン増加の併発で、いずれも副作用であった。アサコール®錠 3.6 g/日群の K001 については、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加および血中アルカリホスファターゼ増加の併発であり、いずれも副作用で治験薬投与中止に至った事象であった。アサコール®錠 3.6 g/日群の K180 については、血中ビリルビン増加および抱合ビリルビン増加の併発で、いずれも副作用であった。副作用についてはいずれも後観察期までにあるいは追跡調査中に回復または軽快した。

(5) 過敏症状

過敏症の有害事象は本剤 4.8 g/日群で 0.7%（1/140 例、症例番号 K034）に認められ、副作用であった。重症度は軽度で、K034 は過敏症の発現後に発現した重篤な有害事象「間質性肺疾患」により治験薬投与中止に至った。

過敏症状とされている発熱、腹痛、下痢、好酸球増多および発疹の有害事象の発現率は、本剤 4.8 g/日群で発熱 0.7%（1/140 例）、下痢 0.7%（1/140 例）、発疹 0.7%（1/140 例）、アサコール®錠 3.6 g/日群で発熱 0.7%（1/140 例）、腹痛 0.7%（1/140 例）、下痢 1.4%（2/140 例）、発疹 2.1%（3/140 例）であった。副作用は、本剤 4.8 g/日群の発熱 1 例および発疹 1 例、アサコール®錠 3.6 g/日群の発熱 1 例および発疹 2 例であった。

いずれの有害事象も重症度は軽度で、重篤な有害事象および治験薬投与中止に至ったものはなかった。上記の有害事象を併発した被験者はいなかった。

いずれの副作用も後観察期までにあるいは追跡調査中に回復または軽快した。

2.7.6.18.2.3.11 臨床検査値、バイタルサイン、身体所見

各一般臨床検査値について、各評価時期の一般臨床検査値はいずれの投与群においても大部分の被験者が基準値内であった（5.3.5.1.3 表 14.3.4.1.1（1）、表 14.3.4.1.1（2）、表 14.3.4.1.2 および表 14.3.4.2.2）。

開始時からの変化量（平均値）が、終了時に有意（$p<0.05$）であった項目は、本剤 4.8 g/日群で好中球、リンパ球、AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、総ビリルビン、直接ビリルビン、総蛋白およびカリウム、アサコール®錠 3.6 g/日群で好中球、リンパ球、総ビリルビン、直接ビリルビン、総蛋白および総コレステロールであった。開始時からの変化量が、いずれかの評価時期で有意であった項目は散見された。また、投与群間において、開始時からの変化量がいずれかの評価時期で有意であった項目は、γ-GTP（8 週および終了時）で、本剤 4.8 g/日群で変化量が大きかった（5.3.5.1.3 表 14.3.4.2.1）。

投与群間において、開始時からの変化量がいずれかの評価時期で有意（$p<0.05$）であった γ-GTP に関連する有害事象はγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加であった。γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加の有害事象の発現率は、本剤 4.8 g/日群で 1.4%（2/140 例、2 件）、アサコール®錠 3.6 g/日群で 0.7%（1/140 例、1 件）で、いずれも副作用であった。重症度は軽度で、後観察期までにあるいは追跡調査中に回復または軽快した。

一般臨床検査値に関する有害事象のうち、治験薬投与中止に至った有害事象はアサコー

ル®錠 3.6 g/日群で尿中ブドウ糖陽性、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、血中カリウム増加および血中アルカリホスファターゼ増加が 1 例であった（症例番号 K001）。いずれも重症度は軽度で、後観察期までにあるいは追跡調査中に回復または軽快した。

バイタルサインの各評価時期における開始時からの変化量について、いずれの投与群においても有意（p<0.05）な差はなかった（5.3.5.1.3 表 14.3.5.1.1）。また、投与群間においても有意（p<0.05）な差はなかった。バイタルサインに関連する有害事象として、体温上昇が本剤 4.8 g/日群で 0.7%（1/140 例、1 件）に認められ、副作用ではなかった。重症度は軽度で、後観察期までに回復した。

体重の各評価時期の測定値について、投与群間で特筆すべき違いや一定の傾向はなかった（5.3.5.1.3 表 14.3.6.1.1）。開始時からの変化量はいずれの投与群でも終了時に有意（p<0.05）であったが、投与群間の比較においては終了時に有意（p<0.05）ではなかった。性別の開始時からの変化量は、男性で本剤 4.8 g/日群に、女性でアサコール®錠 3.6 g/日群において終了時に有意（p<0.05）であったが、投与群間の比較においては男性、女性ともに終了時に有意（p<0.05）ではなかった（5.3.5.1.3 表 14.3.6.1.2（1）および表 14.3.6.1.2（2））。体重に関連する有害事象として、体重減少が本剤 4.8 g/日群で 0.7%（1/140 例）、体重増加がアサコール®錠 3.6 g/日群で 0.7%（1/140 例、1 件）に認められた。体重減少が副作用であったが、重症度は軽度で後観察期までに回復した。

以上、一般臨床検査値、バイタルサインおよび体重について、投与群間で特定の傾向はなく、臨床的に問題となるものはなかった。

2.7.6.18.2.3.12 妊娠

1 例の被験者において妊娠が認められた。経過を以下に叙述した。

症例番号 K028
投与群：本剤 4.8 g/日群
発現時期：後観察期
年齢：32 歳（妊娠判明時）
経過：1 次登録時に院内で妊娠検査を実施し陰性と判定され、2 次登録翌日より治験薬の投与を開始した（服薬日数は 57 日）。治験薬投与終了後（後観察期間中）、他院にて妊娠と確定診断され、胎児週齢 7 週であったことが確認された。胎児週齢 38 週に帝王切開により出産した。被験者および出生児に異常は認められなかった。

2.7.6.18.3 結論

- 有効性の主要エンドポイントである UC-DAI スコアの変化量について、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）投与の非劣性が検証された。
- 治験実施計画書の規定に従い、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）投与の優越性が確認された。
- 副次エンドポイントである寛解、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結果は、主要エンドポイントの結果を支持するものであった。
- 主要エンドポイントの部分集団の検討では、投与群あたりの被験者数が少ない部分集団を除いて、いずれの部分集団でも全集団と大きな違いはなかった。本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）投与は病変範囲、重症度を問わず有効であった。
- 投与期の有害事象および副作用について、投与群間の比較において発現率が統計学的に有意なものはなく、本剤 4.8 g/日群で特定の部分集団で有害事象および副作用の発現率が全集団に比べて高い傾向はなかった。
- 重篤な有害事象について、投与期では本剤 4.8 g/日群で間質性肺疾患 1 例、器質化肺炎 1 例および潰瘍性大腸炎 1 例に認められ、アサコール®錠 3.6 g/日群で膀胱癌 1 例、心筋炎 1 例および潰瘍性大腸炎 2 例に認められた。本剤 4.8 g/日群の潰瘍性大腸炎 1 例およびアサコール®錠 3.6 g/日群の膀胱癌 1 例を除き、いずれも副作用であった。後観察期では本剤 4.8 g/日群でうつ病が 1 例に認められ、治験薬との因果関係は否定された。
- 原疾患である潰瘍性大腸炎の悪化の有害事象の発現率は、本剤 4.8 g/日群で 5.0%、アサコール®錠 3.6 g/日群で 12.1%で、有効性と矛盾しない結果であった。
- 一般臨床検査値、バイタルサインおよび体重について、投与群間で特定の傾向はなく、臨床的に問題となるものはなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ（MD090111U33）＜付録＞

表 2.7.6.18-33 FAS 除外例、PPS 除外例の内訳

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	全体
FAS除外例[1)]	1	1	2
投与期に治験薬を一度も服用しなかった被験者	0	0	0
投与期開始後に一度も有効性に関する評価がなされなかった被験者	1	1	2
PPS除外例(FAS採用例のうちPPS除外例)[1)]	3	8	11
選択基準を満たさない、または除外基準に抵触した被験者	0	0	0
前観察期および投与期に、「併用禁止薬および併用禁止療法」を受けた被験者	0	1	1
治験薬投与日数(治験薬投与開始日から最終投与日まで)が18日未満だった被験者	3	6	9
投与期開始時から投与期終了時までの各錠剤の服薬率のいずれかが75%未満だった被験者	1	1	2

1) 除外理由は複数選択可

Source: 5.3.5.1.3 表 11.1-1

表 2.7.6.18-34 UC-DAI スコア算出不能例一覧

解析対象集団：FAS

投与群	治験薬割付記号/症例番号	症例の取り扱い（有効性） FAS	PPS	UC-DAIスコア算出不能理由
MD-0901 4.8 g/日群	K29組1番 K034	採用	採用	投与期終了時の大腸内視鏡検査が未実施であったため
MD-0901 4.8 g/日群	K93組2番 K313	採用	採用	投与期終了時の大腸内視鏡検査が未実施であったため
アサコール錠3.6 g/日群	K61組1番 K049	採用	採用	投与期終了時の大腸内視鏡検査が未実施であったため
アサコール錠3.6 g/日群	K70組1番 K054	採用	除外	投与期終了時の大腸内視鏡検査が未実施であったため
アサコール錠3.6 g/日群	K99組3番 K266	採用	除外	投与期終了時の大腸内視鏡検査が未実施であったため
アサコール錠3.6 g/日群	K85組1番 K284	採用	採用	投与期終了時の大腸内視鏡検査が未実施であったため

Source: 5.3.5.1.3 表 16.2.6.1 より作成

表 2.7.6.18-35　人口統計学的特性（FAS）（1/2）

解析対象集団：FAS

		MD-0901 4.8g/日群 (139例)		アサコール錠 3.6g/日群 (139例)		投与群 全体 (278例)		p値
性								
例数(%)	男性	85	(61.2)	72	(51.8)	157	(56.5)	p=0.116 [1)]
	女性	54	(38.8)	67	(48.2)	121	(43.5)	
年齢(歳)								
例数		139		139		278		p=0.399 [2)]
平均値		41.2		42.5		41.8		
標準偏差		11.38		12.99		12.21		
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	133	(95.7)	128	(92.1)	261	(93.9)	p=0.211 [1)]
	65歳以上	6	(4.3)	11	(7.9)	17	(6.1)	
	16歳-19歳	1	(0.7)	3	(2.2)	4	(1.4)	p=0.342 [1)]
	20歳-29歳	21	(15.1)	19	(13.7)	40	(14.4)	
	30歳-39歳	45	(32.4)	34	(24.5)	79	(28.4)	
	40歳-49歳	40	(28.8)	49	(35.3)	89	(32.0)	
	50歳-59歳	22	(15.8)	16	(11.5)	38	(13.7)	
	60歳-64歳	4	(2.9)	7	(5.0)	11	(4.0)	
	65歳以上	6	(4.3)	11	(7.9)	17	(6.1)	
身長(cm)								
例数		139		139		278		p=0.129 [2)]
平均値		165.73		164.05		164.89		
標準偏差		8.830		9.482		9.183		
最大値		187.3		188.2		188.2		
中央値		166.00		163.00		165.00		
最小値		143.0		146.0		143.0		

表 2.7.6.18-35 人口統計学的特性（FAS）（2/2）

解析対象集団：FAS

		MD-0901 4.8g/日群 (139例)		アサコール錠 3.6g/日群 (139例)		投与群 全体 (278例)		p値
体重(kg)								
例数		139		139		278		p=0.180 2)
平均値		62.56		60.66		61.61		
標準偏差		12.078		11.465		11.792		
最大値		99.7		103.0		103.0		
中央値		60.20		58.00		59.45		
最小値		37.3		39.3		37.3		
例数(%)	50kg未満	18	(12.9)	21	(15.1)	39	(14.0)	p=0.723 1)
	50kg以上60kg未満	50	(36.0)	54	(38.8)	104	(37.4)	
	60kg以上70kg未満	32	(23.0)	35	(25.2)	67	(24.1)	
	70kg以上80kg未満	27	(19.4)	21	(15.1)	48	(17.3)	
	80kg以上	12	(8.6)	8	(5.8)	20	(7.2)	

1) χ^2検定

2) t検定

Source: 5.3.5.1.3 表 11.2-4

表 2.7.6.18-36 喫煙歴、合併症の有無および潰瘍性大腸炎の治療歴（FAS）（1/5）

解析対象集団：FAS

		MD-0901 4.8g/日群 (139例)		アサコール錠 3.6g/日群 (139例)		投与群 全体 (278例)		p値
喫煙歴								
例数(%)	なし	78	(56.1)	76	(54.7)	154	(55.4)	p=0.925 1)
	現在あり	19	(13.7)	18	(12.9)	37	(13.3)	
	過去にあり	42	(30.2)	45	(32.4)	87	(31.3)	
合併症の有無								
例数(%)	なし	28	(20.1)	31	(22.3)	59	(21.2)	p=0.660 1)
	あり	111	(79.9)	108	(77.7)	219	(78.8)	
潰瘍性大腸炎の治療歴の詳細								
病型								
例数(%)	初回発作型	27	(19.4)	25	(18.0)	52	(18.7)	p=0.758 1)
	再燃寛解型	112	(80.6)	114	(82.0)	226	(81.3)	
	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		139		139		278		p=0.678 2)
平均値		6.05		6.40		6.23		
標準偏差		7.037		6.939		6.978		
最大値		34.6		34.0		34.6		
中央値		3.73		4.23		4.02		
最小値		0.0		0.0		0.0		
例数(%)	1年未満	39	(28.1)	34	(24.5)	73	(26.3)	p=0.520 1)
	1年以上2年未満	14	(10.1)	16	(11.5)	30	(10.8)	
	2年以上3年未満	13	(9.4)	7	(5.0)	20	(7.2)	
	3年以上4年未満	6	(4.3)	8	(5.8)	14	(5.0)	
	4年以上5年未満	8	(5.8)	14	(10.1)	22	(7.9)	
	5年以上	59	(42.4)	60	(43.2)	119	(42.8)	
	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	51	(36.7)	56	(40.3)	107	(38.5)	p=0.538 1)
	直腸炎型以外	88	(63.3)	83	(59.7)	171	(61.5)	
	直腸炎型	51	(36.7)	56	(40.3)	107	(38.5)	p=0.679 1)
	左側大腸炎型	65	(46.8)	65	(46.8)	130	(46.8)	
	全大腸炎型	22	(15.8)	16	(11.5)	38	(13.7)	
	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	(1.4)	3	(1.1)	

表 2.7.6.18-36　喫煙歴、合併症の有無および潰瘍性大腸炎の治療歴（FAS）（2/5）

解析対象集団：FAS

		MD-0901 4.8g/日群 (139例)		アサコール錠 3.6g/日群 (139例)		投与群 全体 (278例)		p値
病変範囲の診断方法								
例数(%)	全大腸内視鏡検査	113	(81.3)	117	(84.2)	230	(82.7)	p=0.526 1)
	S状結腸内視鏡検査	26	(18.7)	22	(15.8)	48	(17.3)	
	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	39	(28.1)	52	(37.4)	91	(32.7)	p=0.097 1)
	中等症	100	(71.9)	87	(62.6)	187	(67.3)	
	重症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
再燃回数(回)								
例数		139		139		278		p=0.831 2)
平均値		1.7		1.7		1.7		
標準偏差		1.51		1.29		1.40		
最大値		11		6		11		
中央値		2.0		1.0		2.0		
最小値		0		0		0		
例数(%)	0回	27	(19.4)	25	(18.0)	52	(18.7)	p=0.884 1)
	1回	41	(29.5)	45	(32.4)	86	(30.9)	
	2回	38	(27.3)	35	(25.2)	73	(26.3)	
	3回	23	(16.5)	22	(15.8)	45	(16.2)	
	4回	6	(4.3)	8	(5.8)	14	(5.0)	
	5回	1	(0.7)	3	(2.2)	4	(1.4)	
	6回	1	(0.7)	1	(0.7)	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	27	(19.4)	25	(18.0)	52	(18.7)	p=0.952 1)
	1-2回	79	(56.8)	80	(57.6)	159	(57.2)	
	3回以上	33	(23.7)	34	(24.5)	67	(24.1)	

表 2.7.6.18-36　喫煙歴、合併症の有無および潰瘍性大腸炎の治療歴（FAS）（3/5）

解析対象集団：FAS

		MD-0901 4.8g/日群 (139例)		アサコール錠 3.6g/日群 (139例)		投与群 全体 (278例)		p値
現在の活動期の症状発現からの期間(月)								
例数		139		139		278		p=0.432 2)
平均値		2.15		2.46		2.31		
標準偏差		2.925		3.706		3.336		
最大値		26.9		30.5		30.5		
中央値		1.30		1.43		1.33		
最小値		0.0		0.0		0.0		
例数(%)	1ヶ月未満	58	(41.7)	52	(37.4)	110	(39.6)	p=0.262 1)
	1ヶ月以上2ヶ月未満	27	(19.4)	32	(23.0)	59	(21.2)	
	2ヶ月以上3ヶ月未満	28	(20.1)	18	(12.9)	46	(16.5)	
	3ヶ月以上4ヶ月未満	7	(5.0)	17	(12.2)	24	(8.6)	
	4ヶ月以上5ヶ月未満	6	(4.3)	5	(3.6)	11	(4.0)	
	5ヶ月以上6ヶ月未満	3	(2.2)	5	(3.6)	8	(2.9)	
	6ヶ月以上	10	(7.2)	10	(7.2)	20	(7.2)	
例数(%)	2ヶ月未満	85	(61.2)	84	(60.4)	169	(60.8)	p=0.996 1)
	2ヶ月以上4ヶ月未満	35	(25.2)	35	(25.2)	70	(25.2)	
	4ヶ月以上6ヶ月未満	9	(6.5)	10	(7.2)	19	(6.8)	
	6ヶ月以上	10	(7.2)	10	(7.2)	20	(7.2)	
正常時の排便回数(回)								
例数		139		139		278		p=0.604 2)
平均値		1.6		1.6		1.6		
標準偏差		1.02		0.81		0.92		
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	(18.7)	23	(16.5)	49	(17.6)	p=0.637 1)
	あり	113	(81.3)	116	(83.5)	229	(82.4)	

表 2.7.6.18-36　喫煙歴、合併症の有無および潰瘍性大腸炎の治療歴（FAS）（4/5）

解析対象集団：FAS

		MD-0901 4.8g/日群 (139例)		アサコール錠 3.6g/日群 (139例)		投与群 全体 (278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	(5.0)	5	(3.6)	12	(4.3)	
	1.5g/日超2.25g/日以下	7	(5.0)	15	(10.8)	22	(7.9)	
	2.25g/日超4.0g/日以下	18	(12.9)	32	(23.0)	50	(18.0)	
	アサコール錠							
	2.4g/日以下	33	(23.7)	26	(18.7)	59	(21.2)	
	2.4g/日超3.6g/日以下	38	(27.3)	31	(22.3)	69	(24.8)	
	サラゾスルファピリジン							
	3g/日以下	7	(5.0)	3	(2.2)	10	(3.6)	
	3g/日超4.5g/日以下	3	(2.2)	4	(2.9)	7	(2.5)	
	副腎皮質ホルモン剤	3	(2.2)	7	(5.0)	10	(3.6)	
	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	(0.7)	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	(5.0)	5	(3.6)	12	(4.3)	
	ペンタサ坐剤	10	(7.2)	12	(8.6)	22	(7.9)	
	サラゾスルファピリジン坐剤	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	
	その他	39	(28.1)	40	(28.8)	79	(28.4)	
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	(18.7)	23	(16.5)	49	(17.6)	p=0.814 [1)]
	2週間以内	8	(5.8)	10	(7.2)	18	(6.5)	
	2週間超	105	(75.5)	106	(76.3)	211	(75.9)	
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	(20.1)	23	(16.5)	51	(18.3)	p=0.438 [1)]
	あり	111	(79.9)	116	(83.5)	227	(81.7)	

表 2.7.6.18-36 喫煙歴、合併症の有無および潰瘍性大腸炎の治療歴（FAS）（5/5）

解析対象集団：FAS

		MD-0901 4.8g/日群 (139例)		アサコール錠 3.6g/日群 (139例)		投与群 全体 (278例)		p値
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	(5.0)	4	(2.9)	11	(4.0)	
	1.5g/日超2.25g/日以下	6	(4.3)	14	(10.1)	20	(7.2)	
	2.25g/日超4.0g/日以下	18	(12.9)	32	(23.0)	50	(18.0)	
	アサコール錠							
	2.4g/日以下	32	(23.0)	26	(18.7)	58	(20.9)	
	2.4g/日超3.6g/日以下	38	(27.3)	31	(22.3)	69	(24.8)	
	サラゾスルファピリジン							
	3g/日以下	7	(5.0)	3	(2.2)	10	(3.6)	
	3g/日超4.5g/日以下	3	(2.2)	4	(2.9)	7	(2.5)	
	その他	38	(27.3)	37	(26.6)	75	(27.0)	

1) χ^2検定

2) t検定

3) 複数選択可

Source: 5.3.5.1.3 表 11.2-5

表 2.7.6.18-37 投与期開始時の UC-DAI（FAS）（1/2）

解析対象集団：FAS

		MD-0901 4.8g/日群 (139例)		アサコール錠 3.6g/日群 (139例)		投与群 全体 (278例)		p値
排便回数スコア								
例数		139		139		278		p=0.840 1)
平均値		1.2		1.2		1.2		
標準偏差		0.89		0.90		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	(20.9)	33	(23.7)	62	(22.3)	p=0.756 2)
	1	66	(47.5)	59	(42.4)	125	(45.0)	
	2	30	(21.6)	35	(25.2)	65	(23.4)	
	3	14	(10.1)	12	(8.6)	26	(9.4)	
血便スコア								
例数		139		139		278		p=0.330 1)
平均値		1.5		1.4		1.4		
標準偏差		0.56		0.55		0.55		
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=0.536 2)
	1	76	(54.7)	85	(61.2)	161	(57.9)	
	2	59	(42.4)	50	(36.0)	109	(39.2)	
	3	4	(2.9)	4	(2.9)	8	(2.9)	
S状結腸内視鏡スコア								
例数		139		139		278		p=0.902 1)
平均値		1.7		1.7		1.7		
標準偏差		0.50		0.47		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=0.589 2)
	1	43	(30.9)	42	(30.2)	85	(30.6)	
	2	93	(66.9)	96	(69.1)	189	(68.0)	
	3	3	(2.2)	1	(0.7)	4	(1.4)	

表 2.7.6.18-37 投与期開始時の UC-DAI（FAS）（2/2）

解析対象集団：FAS

		MD-0901 4.8g/日群 (139例)		アサコール錠 3.6g/日群 (139例)		投与群 全体 (278例)		p値
PGAスコア								
例数		139		139		278		p=0.119 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=0.119 2)
	1	73	(52.5)	60	(43.2)	133	(47.8)	
	2	66	(47.5)	79	(56.8)	145	(52.2)	
	3	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
UC-DAIスコア								
例数		139		139		278		p=1.000 1)
平均値		5.9		5.9		5.9		
標準偏差		1.59		1.52		1.55		
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	(7.9)	9	(6.5)	20	(7.2)	p=0.952 2)
	4	22	(15.8)	23	(16.5)	45	(16.2)	
	5	24	(17.3)	22	(15.8)	46	(16.5)	
	6	26	(18.7)	31	(22.3)	57	(20.5)	
	7	28	(20.1)	30	(21.6)	58	(20.9)	
	8	28	(20.1)	24	(17.3)	52	(18.7)	
	3-5	57	(41.0)	54	(38.8)	111	(39.9)	p=0.713 2)
	6-8	82	(59.0)	85	(61.2)	167	(60.1)	

1) t検定

2) χ^2検定

Source: 5.3.5.1.3 表 11.2-6

表 2.7.6.18-38　人口統計学的特性（安全性解析対象集団）（1/2）

解析対象集団：投与期における安全性解析対象集団

		MD-0901 4.8g/日群 (140例)	アサコール錠 3.6g/日群 (140例)	投与群 全体 (280例)	p値
性					
例数(%)	男性	85 (60.7)	72 (51.4)	157 (56.1)	p=0.117 [1)]
	女性	55 (39.3)	68 (48.6)	123 (43.9)	
年齢(歳)					
例数		140	140	280	p=0.429 [2)]
平均値		41.4	42.5	41.9	
標準偏差		11.43	12.96	12.21	
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	134 (95.7)	129 (92.1)	263 (93.9)	p=0.211 [1)]
	65歳以上	6 (4.3)	11 (7.9)	17 (6.1)	
	16歳-19歳	1 (0.7)	3 (2.1)	4 (1.4)	p=0.295 [1)]
	20歳-29歳	21 (15.0)	19 (13.6)	40 (14.3)	
	30歳-39歳	45 (32.1)	34 (24.3)	79 (28.2)	
	40歳-49歳	40 (28.6)	50 (35.7)	90 (32.1)	
	50歳-59歳	23 (16.4)	16 (11.4)	39 (13.9)	
	60歳-64歳	4 (2.9)	7 (5.0)	11 (3.9)	
	65歳以上	6 (4.3)	11 (7.9)	17 (6.1)	
身長(cm)					
例数		140	140	280	p=0.129 [2)]
平均値		165.66	164.00	164.83	
標準偏差		8.833	9.472	9.179	
最大値		187.3	188.2	188.2	
中央値		166.00	163.00	164.80	
最小値		143.0	146.0	143.0	

表 2.7.6.18-38 人口統計学的特性（安全性解析対象集団）（2/2）

解析対象集団：投与期における安全性解析対象集団

		MD-0901 4.8g/日群 (140例)	アサコール錠 3.6g/日群 (140例)	投与群 全体 (280例)	p値
体重(kg)					
例数		140	140	280	p=0.191 2)
平均値		62.41	60.55	61.48	
標準偏差		12.161	11.489	11.845	
最大値		99.7	103.0	103.0	
中央値		60.10	58.00	59.30	
最小値		37.3	39.3	37.3	
例数(%)	50kg未満	19 (13.6)	22 (15.7)	41 (14.6)	p=0.725 1)
	50kg以上60kg未満	50 (35.7)	54 (38.6)	104 (37.1)	
	60kg以上70kg未満	32 (22.9)	35 (25.0)	67 (23.9)	
	70kg以上80kg未満	27 (19.3)	21 (15.0)	48 (17.1)	
	80kg以上	12 (8.6)	8 (5.7)	20 (7.1)	

1) χ^2検定

2) t検定

Source: 5.3.5.3.1 MD090111U33 試験の背景因子（安全性解析対象集団） 表 14.1.1.1.3

表 2.7.6.18-39　喫煙歴、合併症の有無および潰瘍性大腸炎の治療歴（安全性解析対象集団）（1/5）

解析対象集団：投与期における安全性解析対象集団

		MD-0901 4.8g/日群 (140例)	アサコール錠 3.6g/日群 (140例)	投与群 全体 (280例)	p値
喫煙歴					
例数(%)	なし	78 (55.7)	77 (55.0)	155 (55.4)	p=0.961 [1)]
	現在あり	19 (13.6)	18 (12.9)	37 (13.2)	
	過去にあり	43 (30.7)	45 (32.1)	88 (31.4)	
合併症の有無					
例数(%)	なし	28 (20.0)	31 (22.1)	59 (21.1)	p=0.660 [1)]
	あり	112 (80.0)	109 (77.9)	221 (78.9)	
潰瘍性大腸炎の治療歴の詳細					
病型					
例数(%)	初回発作型	28 (20.0)	25 (17.9)	53 (18.9)	p=0.647 [1)]
	再燃寛解型	112 (80.0)	115 (82.1)	227 (81.1)	
	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		140	140	280	p=0.653 [2)]
平均値		6.01	6.38	6.20	
標準偏差		7.030	6.916	6.964	
最大値		34.6	34.0	34.6	
中央値		3.49	4.20	4.02	
最小値		0.0	0.0	0.0	
例数(%)	1年未満	40 (28.6)	34 (24.3)	74 (26.4)	p=0.435 [1)]
	1年以上2年未満	14 (10.0)	16 (11.4)	30 (10.7)	
	2年以上3年未満	13 (9.3)	7 (5.0)	20 (7.1)	
	3年以上4年未満	6 (4.3)	8 (5.7)	14 (5.0)	
	4年以上5年未満	8 (5.7)	15 (10.7)	23 (8.2)	
	5年以上	59 (42.1)	60 (42.9)	119 (42.5)	
	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	51 (36.4)	56 (40.0)	107 (38.2)	p=0.539 [1)]
	直腸炎型以外	89 (63.6)	84 (60.0)	173 (61.8)	
	直腸炎型	51 (36.4)	56 (40.0)	107 (38.2)	p=0.608 [1)]
	左側大腸炎型	65 (46.4)	66 (47.1)	131 (46.8)	
	全大腸炎型	23 (16.4)	16 (11.4)	39 (13.9)	
	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 (1.4)	3 (1.1)	

表 2.7.6.18-39　喫煙歴、合併症の有無および潰瘍性大腸炎の治療歴（安全性解析対象集団）（2/5）

解析対象集団：投与期における安全性解析対象集団

		MD-0901 4.8g/日群 (140例)	アサコール錠 3.6g/日群 (140例)	投与群 全体 (280例)	p値
病変範囲の診断方法					
例数(%)	全大腸内視鏡検査	114 (81.4)	118 (84.3)	232 (82.9)	p=0.526 [1)]
	S状結腸内視鏡検査	26 (18.6)	22 (15.7)	48 (17.1)	
	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	39 (27.9)	52 (37.1)	91 (32.5)	p=0.097 [1)]
	中等症	101 (72.1)	88 (62.9)	189 (67.5)	
	重症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
再燃回数(回)					
例数		140	140	280	p=0.865 [2)]
平均値		1.7	1.7	1.7	
標準偏差		1.51	1.28	1.40	
最大値		11	6	11	
中央値		2.0	1.0	1.5	
最小値		0	0	0	
例数(%)	0回	28 (20.0)	25 (17.9)	53 (18.9)	p=0.867 [1)]
	1回	41 (29.3)	46 (32.9)	87 (31.1)	
	2回	38 (27.1)	35 (25.0)	73 (26.1)	
	3回	23 (16.4)	22 (15.7)	45 (16.1)	
	4回	6 (4.3)	8 (5.7)	14 (5.0)	
	5回	1 (0.7)	3 (2.1)	4 (1.4)	
	6回	1 (0.7)	1 (0.7)	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	28 (20.0)	25 (17.9)	53 (18.9)	p=0.900 [1)]
	1-2回	79 (56.4)	81 (57.9)	160 (57.1)	
	3回以上	33 (23.6)	34 (24.3)	67 (23.9)	

表 2.7.6.18-39　喫煙歴、合併症の有無および潰瘍性大腸炎の治療歴（安全性解析対象集団）（3/5）

解析対象集団：投与期における安全性解析対象集団

		MD-0901 4.8g/日群 (140例)	アサコール錠 3.6g/日群 (140例)	投与群 全体 (280例)	p値
現在の活動期の症状発現からの期間(月)					
例数		140	140	280	p=0.445 [2)]
平均値		2.15	2.45	2.30	
標準偏差		2.915	3.695	3.325	
最大値		26.9	30.5	30.5	
中央値		1.30	1.42	1.33	
最小値		0.0	0.0	0.0	
例数(%)	1ヶ月未満	58 (41.4)	53 (37.9)	111 (39.6)	p=0.239 [1)]
	1ヶ月以上2ヶ月未満	27 (19.3)	32 (22.9)	59 (21.1)	
	2ヶ月以上3ヶ月未満	29 (20.7)	18 (12.9)	47 (16.8)	
	3ヶ月以上4ヶ月未満	7 (5.0)	17 (12.1)	24 (8.6)	
	4ヶ月以上5ヶ月未満	6 (4.3)	5 (3.6)	11 (3.9)	
	5ヶ月以上6ヶ月未満	3 (2.1)	5 (3.6)	8 (2.9)	
	6ヶ月以上	10 (7.1)	10 (7.1)	20 (7.1)	
例数(%)	2ヶ月未満	85 (60.7)	85 (60.7)	170 (60.7)	p=0.996 [1)]
	2ヶ月以上4ヶ月未満	36 (25.7)	35 (25.0)	71 (25.4)	
	4ヶ月以上6ヶ月未満	9 (6.4)	10 (7.1)	19 (6.8)	
	6ヶ月以上	10 (7.1)	10 (7.1)	20 (7.1)	
正常時の排便回数(回)					
例数		140	140	280	p=0.559 [2)]
平均値		1.6	1.6	1.6	
標準偏差		1.02	0.81	0.92	
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 (18.6)	23 (16.4)	49 (17.5)	p=0.637 [1)]
	あり	114 (81.4)	117 (83.6)	231 (82.5)	

表 2.7.6.18-39　喫煙歴、合併症の有無および潰瘍性大腸炎の治療歴（安全性解析対象集団）（4/5）

解析対象集団：投与期における安全性解析対象集団

		MD-0901 4.8g/日群 (140例)	アサコール錠 3.6g/日群 (140例)	投与群 全体 (280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 (5.0)	5 (3.6)	12 (4.3)	
	1.5g/日超2.25g/日以下	7 (5.0)	15 (10.7)	22 (7.9)	
	2.25g/日超4.0g/日以下	18 (12.9)	32 (22.9)	50 (17.9)	
	アサコール錠				
	2.4g/日以下	33 (23.6)	26 (18.6)	59 (21.1)	
	2.4g/日超3.6g/日以下	38 (27.1)	32 (22.9)	70 (25.0)	
	サラゾスルファピリジン				
	3g/日以下	7 (5.0)	3 (2.1)	10 (3.6)	
	3g/日超4.5g/日以下	3 (2.1)	4 (2.9)	7 (2.5)	
	副腎皮質ホルモン剤	3 (2.1)	7 (5.0)	10 (3.6)	
	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 (0.7)	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 (5.0)	6 (4.3)	13 (4.6)	
	ペンタサ坐剤	11 (7.9)	12 (8.6)	23 (8.2)	
	サラゾスルファピリジン坐剤	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	
	その他	39 (27.9)	40 (28.6)	79 (28.2)	
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 (18.6)	23 (16.4)	49 (17.5)	p=0.814 [1)]
	2週間以内	8 (5.7)	10 (7.1)	18 (6.4)	
	2週間超	106 (75.7)	107 (76.4)	213 (76.1)	
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	29 (20.7)	23 (16.4)	52 (18.6)	p=0.356 [1)]
	あり	111 (79.3)	117 (83.6)	228 (81.4)	

表 2.7.6.18-39　喫煙歴、合併症の有無および潰瘍性大腸炎の治療歴（安全性解析対象集団）（5/5）

解析対象集団：投与期における安全性解析対象集団

	MD-0901 4.8g/日群 (140例)	アサコール錠 3.6g/日群 (140例)	投与群 全体 (280例)	p値
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 (5.0)	4 (2.9)	11 (3.9)	
1.5g/日超2.25g/日以下	6 (4.3)	14 (10.0)	20 (7.1)	
2.25g/日超4.0g/日以下	18 (12.9)	32 (22.9)	50 (17.9)	
アサコール錠				
2.4g/日以下	32 (22.9)	26 (18.6)	58 (20.7)	
2.4g/日超3.6g/日以下	38 (27.1)	32 (22.9)	70 (25.0)	
サラゾスルファピリジン				
3g/日以下	7 (5.0)	3 (2.1)	10 (3.6)	
3g/日超4.5g/日以下	3 (2.1)	4 (2.9)	7 (2.5)	
その他	38 (27.1)	37 (26.4)	75 (26.8)	

1) χ^2検定

2) t検定

3) 複数選択可

Source: 5.3.5.3.1 MD090111U33 試験の背景因子（安全性解析対象集団） 表 14.1.1.2.3

表 2.7.6.18-40 投与期開始時の UC-DAI（安全性解析対象集団）（1/2）

解析対象集団：投与期における安全性解析対象集団

		MD-0901 4.8g/日群 (140例)	アサコール錠 3.6g/日群 (140例)	投与群 全体 (280例)	p値
排便回数スコア					
例数		140	140	280	p=0.789 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 (20.7)	33 (23.6)	62 (22.1)	p=0.816 2)
	1	66 (47.1)	60 (42.9)	126 (45.0)	
	2	31 (22.1)	35 (25.0)	66 (23.6)	
	3	14 (10.0)	12 (8.6)	26 (9.3)	
血便スコア					
例数		140	140	280	p=0.332 1)
平均値		1.5	1.4	1.5	
標準偏差		0.56	0.55	0.55	
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=0.540 2)
	1	76 (54.3)	85 (60.7)	161 (57.5)	
	2	60 (42.9)	51 (36.4)	111 (39.6)	
	3	4 (2.9)	4 (2.9)	8 (2.9)	
S状結腸内視鏡スコア					
例数		140	140	280	p=0.902 1)
平均値		1.7	1.7	1.7	
標準偏差		0.50	0.47	0.48	
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=0.589 2)
	1	43 (30.7)	42 (30.0)	85 (30.4)	
	2	94 (67.1)	97 (69.3)	191 (68.2)	
	3	3 (2.1)	1 (0.7)	4 (1.4)	

表 2.7.6.18-40 投与期開始時の UC-DAI（安全性解析対象集団）（2/2）

解析対象集団：投与期における安全性解析対象集団

		MD-0901 4.8g/日群 (140例)	アサコール錠 3.6g/日群 (140例)	投与群 全体 (280例)	p値
PGAスコア					
例数		140	140	280	p=0.121 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=0.120 2)
	1	73 (52.1)	60 (42.9)	133 (47.5)	
	2	67 (47.9)	80 (57.1)	147 (52.5)	
	3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
UC-DAIスコア					
例数		140	140	280	p=0.969 1)
平均値		5.9	5.9	5.9	
標準偏差		1.59	1.52	1.55	
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 (7.9)	9 (6.4)	20 (7.1)	p=0.927 2)
	4	22 (15.7)	23 (16.4)	45 (16.1)	
	5	24 (17.1)	22 (15.7)	46 (16.4)	
	6	26 (18.6)	31 (22.1)	57 (20.4)	
	7	28 (20.0)	31 (22.1)	59 (21.1)	
	8	29 (20.7)	24 (17.1)	53 (18.9)	
	3-5	57 (40.7)	54 (38.6)	111 (39.6)	p=0.714 2)
	6-8	83 (59.3)	86 (61.4)	169 (60.4)	

1) t検定

2) χ^2検定

Source: 5.3.5.3.1 MD090111U33 試験の背景因子（安全性解析対象集団） 表 14.1.1.3.3

表 2.7.6.18-41 排便回数スコアの要約統計量（PPS）

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 4.8g/日群	136	1.2	0.89	0	1.0	3	1.0	1.3
	アサコール錠3.6g/日群	131	1.2	0.89	0	1.0	3	1.0	1.3
2週	MD-0901 4.8g/日群	136	0.9	0.86	0	1.0	3	0.8	1.0
	アサコール錠3.6g/日群	131	1.0	0.89	0	1.0	3	0.9	1.2
4週	MD-0901 4.8g/日群	135	0.8	0.88	0	1.0	3	0.6	0.9
	アサコール錠3.6g/日群	129	0.8	0.84	0	1.0	3	0.6	0.9
8週	MD-0901 4.8g/日群	127	0.7	0.81	0	0.0	3	0.5	0.8
	アサコール錠3.6g/日群	121	0.8	0.84	0	1.0	3	0.6	0.9
終了時	MD-0901 4.8g/日群	136	0.7	0.86	0	1.0	3	0.6	0.9
	アサコール錠3.6g/日群	131	0.9	0.93	0	1.0	3	0.7	1.0

Source: 5.3.5.1.3 表 14.2.2.2.1.3

表 2.7.6.18-42 排便回数スコアの変化量（投与期 2 週時、4 週時および 8 週時）の共分散分析（PPS）

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		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	
2週	MD-0901 4.8g/日群	136	-0.3	0.84	-3	0.0	2	-0.4	-0.2	-0.2	-0.3	0.0	1)
	アサコール錠 3.6g/日群	131	-0.1	0.73	-3	0.0	2	-0.3	0.0				
4週	MD-0901 4.8g/日群	135	-0.4	0.92	-3	0.0	2	-0.6	-0.3	0.0	-0.2	0.2	1)
	アサコール錠 3.6g/日群	129	-0.4	0.92	-3	0.0	2	-0.5	-0.2				
8週	MD-0901 4.8g/日群	127	-0.5	0.91	-3	0.0	2	-0.7	-0.4	-0.1	-0.3	0.1	1)
	アサコール錠 3.6g/日群	121	-0.4	0.98	-3	0.0	2	-0.5	-0.2				

排便回数スコアの変化量=2週、4週、8週の排便回数スコア-開始時の排便回数スコア

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：排便回数スコアの変化量 = β_0(切片) + β_1(開始時の排便回数スコア) + β_2(投与群) + 誤差{正規分布}

Source: 5.3.5.1.3 表 11.4-10

表 2.7.6.18-43 血便スコアの要約統計量（PPS）

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 4.8g/日群	136	1.5	0.56	1	1.0	3	1.4	1.6
	アサコール錠 3.6g/日群	131	1.4	0.56	1	1.0	3	1.3	1.5
2週	MD-0901 4.8g/日群	136	0.8	0.78	0	1.0	3	0.7	1.0
	アサコール錠 3.6g/日群	131	1.0	0.79	0	1.0	3	0.8	1.1
4週	MD-0901 4.8g/日群	135	0.6	0.76	0	0.0	3	0.5	0.7
	アサコール錠 3.6g/日群	129	0.9	0.87	0	1.0	3	0.7	1.1
8週	MD-0901 4.8g/日群	127	0.4	0.66	0	0.0	2	0.3	0.5
	アサコール錠 3.6g/日群	121	0.7	0.80	0	0.0	3	0.5	0.8
終了時	MD-0901 4.8g/日群	136	0.5	0.72	0	0.0	3	0.3	0.6
	アサコール錠 3.6g/日群	131	0.8	0.90	0	1.0	3	0.6	0.9

Source: 5.3.5.1.3 表 14.2.3.2.1.3

表 2.7.6.18-44 血便スコアの変化量（投与期２週時、4 週時および８週時）の共分散分析（PPS）

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		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	
2週	MD-0901 4.8g/日群	136	-0.7	0.79	-2	-1.0	1	-0.8	-0.5	-0.2	-0.4	0.0	1)
	アサコール錠 3.6g/日群	131	-0.4	0.69	-2	0.0	1	-0.6	-0.3				
4週	MD-0901 4.8g/日群	135	-0.9	0.87	-3	-1.0	2	-1.0	-0.7	-0.3	-0.5	-0.1	1)
	アサコール錠 3.6g/日群	129	-0.5	0.77	-2	-1.0	2	-0.7	-0.4				
8週	MD-0901 4.8g/日群	127	-1.1	0.80	-3	-1.0	1	-1.2	-0.9	-0.3	-0.5	-0.1	1)
	アサコール錠 3.6g/日群	121	-0.7	0.79	-2	-1.0	1	-0.9	-0.6				

血便スコアの変化量=2週、4週、8週の血便スコア-開始時の血便スコア

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：血便スコアの変化量 = β_0(切片) + β_1(開始時の血便スコア) + β_2(投与群) + 誤差{正規分布}

Source: 5.3.5.1.3 表 11.4-12

表 2.7.6.18-45 PGA スコア変化分類の集計（PPS）

解析対象集団：PPS
補完方法：OC

評価時期	PGAスコア変化分類	MD-0901 4.8g/日群 (136例)	アサコール錠3.6g/日群 (131例)
		例数(%)	例数(%)
8週	改善	70 (51.5)	58 (44.3)
	不変	54 (39.7)	59 (45.0)
	悪化	4 (2.9)	4 (3.1)
	不明	8 (5.9)	10 (7.6)
終了時	改善	70 (51.5)	59 (45.0)
	不変	59 (43.4)	62 (47.3)
	悪化	5 (3.7)	8 (6.1)
	不明	2 (1.5)	2 (1.5)

Source: 5.3.5.1.3 表 14.2.5.2.3.1

表 2.7.6.18-46 病変範囲による分類（直腸炎型、直腸炎型以外）×投与期開始時の UC-DAI スコア別の変化量（投与期終了時）の共分散分析（PPS）

解析対象集団：PPS
補完方法：OC
部分集団：病変範囲による分類(直腸炎型、直腸炎型以外)×開始時のUC-DAIスコア

病変範囲による分類	開始時のUC-DAIスコア	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
直腸炎型	3-5	MD-0901 4.8g/日群	27	-1.9	2.45	-5	-3.0	5	-2.9	-0.9	-0.8	-1.9	0.2
		アサコール錠 3.6g/日群	30	-1.0	1.55	-3	-1.0	3	-1.6	-0.4			
	6-8	MD-0901 4.8g/日群	23	-3.7	2.59	-8	-4.0	1	-4.8	-2.5	-3.2	-4.6	-1.7
		アサコール錠 3.6g/日群	23	-0.2	2.15	-5	0.0	4	-1.1	0.7			
直腸炎型以外	3-5	MD-0901 4.8g/日群	29	-1.3	2.00	-5	-1.0	5	-2.0	-0.5	0.7	-0.4	1.9
		アサコール錠 3.6g/日群	22	-2.1	2.02	-5	-3.0	2	-3.0	-1.2			
	6-8	MD-0901 4.8g/日群	55	-3.1	2.32	-7	-3.0	2	-3.7	-2.5	-0.3	-1.3	0.8
		アサコール錠 3.6g/日群	54	-2.9	3.07	-7	-3.0	6	-3.7	-2.0			

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 11.4-20

表 2.7.6.18-47 病型×投与期開始時の UC-DAI スコア別の変化量（投与期終了時）の共分散分析（PPS）

解析対象集団：PPS
補完方法：OC
部分集団：病型×開始時のUC-DAIスコア

病型	開始時のUC-DAIスコア	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
初回発作型	3-5	MD-0901 4.8g/日群	13	-2.8	1.69	-5	-3.0	0	-3.8	-1.7	-1.1	-2.8	0.6
		アサコール錠 3.6g/日群	7	-1.3	1.80	-4	-1.0	2	-2.9	0.4			
	6-8	MD-0901 4.8g/日群	11	-4.5	1.37	-7	-4.0	-3	-5.5	-3.6	-0.5	-2.2	1.2
		アサコール錠 3.6g/日群	15	-4.0	2.48	-7	-5.0	0	-5.4	-2.6			
再燃寛解型	3-5	MD-0901 4.8g/日群	43	-1.2	2.26	-5	-1.0	5	-1.9	-0.5	0.2	-0.7	1.1
		アサコール錠 3.6g/日群	45	-1.5	1.85	-5	-2.0	3	-2.0	-0.9			
	6-8	MD-0901 4.8g/日群	67	-3.1	2.47	-8	-4.0	2	-3.7	-2.5	-1.4	-2.3	-0.4
		アサコール錠 3.6g/日群	62	-1.6	3.02	-7	-1.5	6	-2.4	-0.8			
慢性持続型	3-5	MD-0901 4.8g/日群	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		アサコール錠 3.6g/日群	0	-	-	-	-	-	-	-			
	6-8	MD-0901 4.8g/日群	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		アサコール錠 3.6g/日群	0	-	-	-	-	-	-	-			
急性劇症型	3-5	MD-0901 4.8g/日群	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		アサコール錠 3.6g/日群	0	-	-	-	-	-	-	-			
	6-8	MD-0901 4.8g/日群	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		アサコール錠 3.6g/日群	0	-	-	-	-	-	-	-			

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 11.4-21

表 2.7.6.18-48 因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表（安全性解析対象集団）（1/6）

解析対象集団：投与期における安全性解析対象集団

SOC(器官分類) PT(基本語)	因果関係を問わない					
	MD-0901 4.8g/日群 (140例)			アサコール錠3.6g/日群 (140例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	70	(50.0)	107	78	(55.7)	139
感染症および寄生虫症	21	(15.0)	22	26	(18.6)	28
鼻咽頭炎	11	(7.9)	11	15	(10.7)	16
麦粒腫	2	(1.4)	2	0		
咽頭炎	1	(0.7)	1	3	(2.1)	3
胃腸炎	1	(0.7)	1	1	(0.7)	1
扁桃炎	1	(0.7)	1	1	(0.7)	1
気管支炎	1	(0.7)	1	0		
ウイルス性胃腸炎	1	(0.7)	1	0		
膿尿	1	(0.7)	1	0		
副鼻腔炎	1	(0.7)	1	0		
カンピロバクター感染	1	(0.7)	1	0		
ヘリコバクター性胃炎	1	(0.7)	1	0		
歯肉炎	0			2	(1.4)	2
結膜炎	0			1	(0.7)	1
膀胱炎	0			1	(0.7)	1
インフルエンザ	0			1	(0.7)	1
歯周炎	0			1	(0.7)	1
口腔ヘルペス	0			1	(0.7)	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0			1	(0.7)	1
膀胱癌	0			1	(0.7)	1
血液およびリンパ系障害	1	(0.7)	1	3	(2.1)	3
貧血	1	(0.7)	1	3	(2.1)	3
免疫系障害	1	(0.7)	1	0		
過敏症	1	(0.7)	1	0		
代謝および栄養障害	2	(1.4)	2	2	(1.4)	2
高尿酸血症	2	(1.4)	2	1	(0.7)	1
高アミラーゼ血症	0			1	(0.7)	1
精神障害	1	(0.7)	1	0		
易刺激性	1	(0.7)	1	0		
神経系障害	4	(2.9)	6	11	(7.9)	13
頭痛	3	(2.1)	5	8	(5.7)	10
傾眠	1	(0.7)	1	0		
浮動性めまい	0			1	(0.7)	1
感覚鈍麻	0			1	(0.7)	1
片頭痛	0			1	(0.7)	1
眼障害	0			1	(0.7)	1
虹彩炎	0			1	(0.7)	1

表 2.7.6.18-48 因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表（安全性解析対象集団）（2/6）

解析対象集団：投与期における安全性解析対象集団

SOC(器官分類) PT(基本語)	因果関係を問わない					
	MD-0901 4.8g/日群 (140例)			アサコール錠3.6g/日群 (140例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
耳および迷路障害	1	(0.7)	1	2	(1.4)	2
耳鳴	1	(0.7)	1	0		
鼓膜穿孔	0			1	(0.7)	1
突発性難聴	0			1	(0.7)	1
心臓障害	0			1	(0.7)	1
心筋炎	0			1	(0.7)	1
血管障害	1	(0.7)	1	0		
高血圧	1	(0.7)	1	0		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6	(4.3)	6	2	(1.4)	2
口腔咽頭痛	3	(2.1)	3	1	(0.7)	1
間質性肺疾患	1	(0.7)	1	0		
器質化肺炎	1	(0.7)	1	0		
口腔咽頭不快感	1	(0.7)	1	0		
肺嚢胞	0			1	(0.7)	1
胃腸障害	17	(12.1)	18	32	(22.9)	39
潰瘍性大腸炎	7	(5.0)	7	17	(12.1)	17
下痢	1	(0.7)	1	2	(1.4)	2
腹部不快感	1	(0.7)	1	1	(0.7)	2
上腹部痛	1	(0.7)	1	1	(0.7)	1
裂肛	1	(0.7)	1	1	(0.7)	1
痔核	1	(0.7)	1	1	(0.7)	1
口唇炎	1	(0.7)	1	0		
齲歯	1	(0.7)	1	0		
腸炎	1	(0.7)	1	0		
胃炎	1	(0.7)	1	0		
肛門周囲痛	1	(0.7)	1	0		
歯痛	1	(0.7)	1	0		
排便回数増加	0			4	(2.9)	4
悪心	0			3	(2.1)	4
嘔吐	0			2	(1.4)	2
腹痛	0			1	(0.7)	1
胃食道逆流性疾患	0			1	(0.7)	1
口内炎	0			1	(0.7)	1
胃腸異形成	0			1	(0.7)	1
軟便	0			1	(0.7)	1
肝胆道系障害	3	(2.1)	3	1	(0.7)	1
アルコール性肝疾患	1	(0.7)	1	0		
肝機能異常	1	(0.7)	1	0		
高ビリルビン血症	1	(0.7)	1	0		
胆石症	0			1	(0.7)	1

表 2.7.6.18-48 因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表（安全性解析対象集団）（3/6）

解析対象集団：投与期における安全性解析対象集団

SOC(器官分類) PT(基本語)	因果関係を問わない					
	MD-0901 4.8g/日群 (140例)			アサコール錠3.6g/日群 (140例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
皮膚および皮下組織障害	3	(2.1)	3	8	(5.7)	8
発疹	1	(0.7)	1	3	(2.1)	3
そう痒症	1	(0.7)	1	1	(0.7)	1
接触性皮膚炎	1	(0.7)	1	0		
ざ瘡	0			1	(0.7)	1
皮膚嚢腫	0			1	(0.7)	1
湿疹	0			1	(0.7)	1
蕁麻疹	0			1	(0.7)	1
筋骨格系および結合組織障害	3	(2.1)	3	4	(2.9)	4
頚部痛	2	(1.4)	2	1	(0.7)	1
筋肉痛	1	(0.7)	1	0		
関節痛	0			1	(0.7)	1
変形性関節症	0			1	(0.7)	1
筋膜疼痛症候群	0			1	(0.7)	1
生殖系および乳房障害	1	(0.7)	1	0		
不正子宮出血	1	(0.7)	1	0		
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(0.7)	1	2	(1.4)	2
発熱	1	(0.7)	1	1	(0.7)	1
倦怠感	0			1	(0.7)	1

表 2.7.6.18-48　因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表（安全性解析対象集団）（4/6）

解析対象集団：投与期における安全性解析対象集団

SOC(器官分類) PT(基本語)	因果関係を問わない					
	MD-0901 4.8g/日群 (140例)			アサコール錠3.6g/日群 (140例)		
	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
臨床検査	29	(20.7)	36	23	(16.4)	32
βーＮアセチルＤグルコサミニダーゼ増加	9	(6.4)	9	10	(7.1)	10
血中ビリルビン増加	7	(5.0)	7	2	(1.4)	2
アミラーゼ増加	4	(2.9)	4	1	(0.7)	1
Ｃ－反応性蛋白増加	2	(1.4)	2	2	(1.4)	2
残留薬剤存在	2	(1.4)	2	2	(1.4)	2
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	2	(1.4)	2	1	(0.7)	1
血中乳酸脱水素酵素増加	1	(0.7)	1	2	(1.4)	2
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(0.7)	1	2	(1.4)	2
抱合ビリルビン増加	1	(0.7)	1	1	(0.7)	1
尿中ブドウ糖陽性	1	(0.7)	1	1	(0.7)	1
体温上昇	1	(0.7)	1	0		
尿中血陽性	1	(0.7)	1	0		
体重減少	1	(0.7)	1	0		
血中ブドウ糖変動	1	(0.7)	1	0		
尿中蛋白陽性	1	(0.7)	1	0		
肝酵素上昇	1	(0.7)	1	0		
白血球数増加	0			2	(1.4)	2
血中カリウム増加	0			1	(0.7)	1
血中尿酸増加	0			1	(0.7)	1
肝機能検査異常	0			1	(0.7)	1
リンパ球数減少	0			1	(0.7)	1
好中球数増加	0			1	(0.7)	1
体重増加	0			1	(0.7)	1
傷害、中毒および処置合併症	1	(0.7)	1	0		
処置による疼痛	1	(0.7)	1	0		

表 2.7.6.18-48　因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表（安全性解析対象集団）（5/6）

解析対象集団：投与期における安全性解析対象集団

SOC(器官分類) PT(基本語)	因果関係を否定できない					
	MD-0901 4.8g/日群 (140例)			アサコール錠3.6g/日群 (140例)		
	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
全体	37	(26.4)	47	32	(22.9)	54
感染症および寄生虫症	0			1	(0.7)	1
扁桃炎	0			1	(0.7)	1
血液およびリンパ系障害	1	(0.7)	1	1	(0.7)	1
貧血	1	(0.7)	1	1	(0.7)	1
免疫系障害	1	(0.7)	1	0		
過敏症	1	(0.7)	1	0		
代謝および栄養障害	2	(1.4)	2	2	(1.4)	2
高尿酸血症	2	(1.4)	2	1	(0.7)	1
高アミラーゼ血症	0			1	(0.7)	1
精神障害	1	(0.7)	1	0		
易刺激性	1	(0.7)	1	0		
神経系障害	1	(0.7)	1	3	(2.1)	3
傾眠	1	(0.7)	1	0		
頭痛	0			2	(1.4)	2
感覚鈍麻	0			1	(0.7)	1
耳および迷路障害	0			1	(0.7)	1
突発性難聴	0			1	(0.7)	1
心臓障害	0			1	(0.7)	1
心筋炎	0			1	(0.7)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	(2.1)	3	2	(1.4)	2
間質性肺疾患	1	(0.7)	1	0		
器質化肺炎	1	(0.7)	1	0		
口腔咽頭不快感	1	(0.7)	1	0		
口腔咽頭痛	0			1	(0.7)	1
肺嚢胞	0			1	(0.7)	1
胃腸障害	4	(2.9)	4	9	(6.4)	13
潰瘍性大腸炎	2	(1.4)	2	8	(5.7)	8
胃炎	1	(0.7)	1	0		
肛門周囲痛	1	(0.7)	1	0		
悪心	0			2	(1.4)	3
腹部不快感	0			1	(0.7)	2
肝胆道系障害	2	(1.4)	2	0		
アルコール性肝疾患	1	(0.7)	1	0		
肝機能異常	1	(0.7)	1	0		
皮膚および皮下組織障害	1	(0.7)	1	4	(2.9)	4
発疹	1	(0.7)	1	2	(1.4)	2
ざ瘡	0			1	(0.7)	1
湿疹	0			1	(0.7)	1
筋骨格系および結合組織障害	1	(0.7)	1	1	(0.7)	1
筋肉痛	1	(0.7)	1	0		
頚部痛	0			1	(0.7)	1

表 2.7.6.18-48　因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表（安全性解析対象集団）（6/6）

解析対象集団：投与期における安全性解析対象集団

SOC(器官分類) PT(基本語)	因果関係を否定できない					
	MD-0901 4.8g/日群 (140例)			アサコール錠3.6g/日群 (140例)		
	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
生殖系および乳房障害	1	(0.7)	1	0		
不正子宮出血	1	(0.7)	1	0		
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(0.7)	1	1	(0.7)	1
発熱	1	(0.7)	1	1	(0.7)	1
臨床検査	24	(17.1)	28	17	(12.1)	24
βーNアセチルDグルコサミニダーゼ増加	7	(5.0)	7	6	(4.3)	6
血中ビリルビン増加	7	(5.0)	7	2	(1.4)	2
アミラーゼ増加	3	(2.1)	3	1	(0.7)	1
残留薬剤存在	2	(1.4)	2	2	(1.4)	2
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	2	(1.4)	2	1	(0.7)	1
抱合ビリルビン増加	1	(0.7)	1	1	(0.7)	1
Cー反応性蛋白増加	1	(0.7)	1	1	(0.7)	1
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(0.7)	1	1	(0.7)	1
尿中血陽性	1	(0.7)	1	0		
体重減少	1	(0.7)	1	0		
尿中蛋白陽性	1	(0.7)	1	0		
肝酵素上昇	1	(0.7)	1	0		
血中乳酸脱水素酵素増加	0			2	(1.4)	2
白血球数増加	0			2	(1.4)	2
血中カリウム増加	0			1	(0.7)	1
血中尿酸増加	0			1	(0.7)	1
肝機能検査異常	0			1	(0.7)	1
リンパ球数減少	0			1	(0.7)	1
好中球数増加	0			1	(0.7)	1

用語辞書:MedDRA/J Ver.18.0

Source: 5.3.5.1.3 表 14.3.1.3.1(1)および表 14.3.1.3.1(2)より作成

表 2.7.6.18-49 重篤な有害事象一覧

解析対象集団：前観察期における安全性解析対象集団

投与群	症例番号	性	年齢(歳)	基本語(PT)(医師記載名)	発現までの日数[1](日)	持続期間[2](日)	治験薬との因果関係	有害事象の重症度	重篤度	治験薬に対する処置	転帰[3]
MD-0901 4.8 g/日群	K034	男性	43	間質性肺疾患 (間質性肺炎)	22	25	否定できない	中等度	重篤	中止(再投与なし)	軽快
アサコール錠3.6 g/日群	K037	女性	69	膀胱癌 (膀胱癌)	58	11	否定できる	軽度	重篤	不変	未回復
アサコール錠3.6 g/日群	K045	女性	27	潰瘍性大腸炎 (潰瘍性大腸炎の悪化)	2	14	否定できない	中等度	重篤	中止(再投与なし)	未回復
MD-0901 4.8 g/日群	K136	女性	60	うつ病 (うつ病の悪化)	59	19	否定できる	軽度	重篤	該当せず	未回復
-	K148	男性	73	潰瘍性大腸炎 (潰瘍性大腸炎の悪化)	-	1	該当せず	中等度	重篤	該当せず	未回復
MD-0901 4.8 g/日群	K235	女性	58	潰瘍性大腸炎 (潰瘍性大腸炎の悪化)	2	12	否定できる	中等度	重篤	不変	未回復
アサコール錠3.6 g/日群	K262	女性	17	潰瘍性大腸炎 (潰瘍性大腸炎の悪化)	37	17	否定できない	中等度	重篤	中止(再投与なし)	軽快
アサコール錠3.6 g/日群	K284	男性	31	心筋炎 (心筋炎)	19	17	否定できない	重度	重篤	中止(再投与なし)	軽快
MD-0901 4.8 g/日群	K313	男性	56	器質化肺炎 (器質化肺炎)	18	33	否定できない	中等度	重篤	中止(再投与なし)	軽快
-	K314	男性	57	潰瘍性大腸炎 (潰瘍性大腸炎の急性増悪)	-	1	該当せず	中等度	重篤	該当せず	未回復

用語辞書:MedDRA/J Ver.18.0

1) 有害事象発現日 - 投与開始日 + 1

2) 有害事象回復日または転帰確認日 - 有害事象発現日 + 1

3) 後観察期終了時の転帰

Source: 5.3.5.1.3 表 12.4-1

表 2.7.6.18-50　治験薬投与中止に至った有害事象一覧表（安全性解析対象集団）（1/4）

解析対象集団：投与期における安全性解析対象集団

投与群	症例番号	性	年齢(歳)	基本語(PT)(医師記載名)	発現までの日数[1)](日)	持続期間[2)](日)	治験薬との因果関係	有害事象の重症度	重篤度	治験薬に対する処置	転帰[3)]
アサコール錠3.6 g/日群	K001	女性	72	尿中ブドウ糖陽性 (尿糖陽性)	28	12	否定できる	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	回復
				γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 (γ-GTP高値)	28	22	否定できない	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	軽快
				血中カリウム増加 (血清カリウム高値)	28	12	否定できない	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	回復
				血中アルカリホスファターゼ増加 (ALP高値)	28	12	否定できない	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	回復
				β－ＮアセチルＤグルコサミニダーゼ増加 (尿中NAG高値)	39	11	否定できない	軽度	非重篤	不変	回復
アサコール錠3.6 g/日群	K003	女性	48	潰瘍性大腸炎 (UCの悪化)	3	12	否定できる	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	回復
アサコール錠3.6 g/日群	K013	女性	40	潰瘍性大腸炎 (潰瘍性大腸炎の悪化)	12	22	否定できない	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	回復
アサコール錠3.6 g/日群	K014	女性	31	体重増加 (体重の増加)	28	27	否定できる	軽度	非重篤	不変	回復
				潰瘍性大腸炎 (原疾患の悪化)	36	19	否定できない	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	回復
				悪心 (悪心)	39	3	否定できない	軽度	非重篤	不変	回復
				感覚鈍麻 (手足のしびれ)	39	3	否定できない	軽度	非重篤	不変	回復
MD-0901 4.8 g/日群	K034	男性	43	過敏症 (アレルギー反応)	3	31	否定できない	軽度	非重篤	不変	回復
				間質性肺疾患 (間質性肺炎)	22	25	否定できない	中等度	重篤	中止(再投与なし)	軽快
				血中ブドウ糖変動 (血糖変動)	32	15	否定できる	軽度	非重篤	該当せず	回復
				アミラーゼ増加 (血清アミラーゼ増加)	32	15	否定できる	軽度	非重篤	該当せず	軽快
				β－ＮアセチルＤグルコサミニダーゼ増加 (NAG増加)	32	15	否定できる	軽度	非重篤	不変	未回復

表 2.7.6.18-50　治験薬投与中止に至った有害事象一覧表（安全性解析対象集団）（2/4）

解析対象集団：投与期における安全性解析対象集団

投与群	症例番号	性	年齢(歳)	基本語(PT)(医師記載名)	発現までの日数[1)](日)	持続期間[2)](日)	治験薬との因果関係	有害事象の重症度	重篤度	治験薬に対する処置	転帰[3)]
アサコール錠3.6 g/日群	K045	女性	27	潰瘍性大腸炎(潰瘍性大腸炎の悪化)	2	14	否定できない	中等度	重篤	中止(再投与なし)	未回復
アサコール錠3.6 g/日群	K049	女性	47	排便回数増加(排便回数の増加)	2	5	否定できる	軽度	非重篤	不変	回復
				潰瘍性大腸炎(潰瘍性大腸炎の悪化)	16	34	否定できる	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	軽快
				発疹(皮疹)	17	1	否定できる	軽度	非重篤	不変	回復
アサコール錠3.6 g/日群	K054	男性	40	発疹(発疹)	9	14	否定できない	軽度	非重篤	不変	軽快
				潰瘍性大腸炎(潰瘍性大腸炎の悪化)	12	11	否定できない	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	回復
MD-0901 4.8 g/日群	K067	女性	39	潰瘍性大腸炎(原疾患の悪化)	38	19	否定できる	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	軽快
				残留薬剤存在(便中の薬剤残留（MD-0901錠）)	40	1	否定できない	軽度	非重篤	不変	回復
アサコール錠3.6 g/日群	K071	男性	28	潰瘍性大腸炎(潰瘍性大腸炎増悪)	14	22	否定できる	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	軽快
アサコール錠3.6 g/日群	K084	女性	41	歯肉炎(歯肉炎)	2	55	否定できる	軽度	非重篤	不変	未回復
				貧血(貧血)	28	29	否定できる	軽度	非重篤	不変	未回復
				突発性難聴(突発性難聴)	44	13	否定できない	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	軽快
MD-0901 4.8 g/日群	K093	男性	38	潰瘍性大腸炎(原疾患の悪化)	35	8	否定できる	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	回復
アサコール錠3.6 g/日群	K141	女性	27	潰瘍性大腸炎(潰瘍性大腸炎の悪化)	14	22	否定できる	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	回復

表 2.7.6.18-50 治験薬投与中止に至った有害事象一覧表（安全性解析対象集団）（3/4）

解析対象集団：投与期における安全性解析対象集団

投与群	症例番号	性	年齢(歳)	基本語(PT)(医師記載名)	発現までの日数[1)](日)	持続期間[2)](日)	治験薬との因果関係	有害事象の重症度	重篤度	治験薬に対する処置	転帰[3)]
MD-0901 4.8 g/日群	K146	男性	41	発熱 (発熱)	6	10	否定できない	軽度	非重篤	不変	回復
				胃炎 (急性胃炎)	10	12	否定できない	軽度	非重篤	不変	軽快
				体重減少 (体重減少)	14	8	否定できない	軽度	非重篤	不変	回復
				肝機能異常 (肝機能異常)	14	8	否定できない	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	軽快
				ヘリコバクター性胃炎 (ヘリコバクターピロリ胃炎)	14	8	否定できる	軽度	非重篤	不変	軽快
				β－ＮアセチルＤグルコサミニダーゼ増加 (β-NアセチルDグルコサミニダーゼ増加)	14	8	否定できない	軽度	非重篤	不変	回復
アサコール錠3.6 g/日群	K171	女性	45	潰瘍性大腸炎 (潰瘍性大腸炎の悪化)	16	11	否定できない	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	回復
アサコール錠3.6 g/日群	K218	男性	67	潰瘍性大腸炎 (UCの悪化)	25	15	否定できる	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	回復
アサコール錠3.6 g/日群	K219	女性	45	潰瘍性大腸炎 (潰瘍性大腸炎の悪化)	7	21	否定できない	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	回復
アサコール錠3.6 g/日群	K227	男性	30	潰瘍性大腸炎 (潰瘍性大腸炎の悪化)	29	22	否定できる	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	軽快
MD-0901 4.8 g/日群	K239	男性	43	胃腸炎 (感染性胃腸炎)	9	42	否定できる	軽度	非重篤	不変	回復
				潰瘍性大腸炎 (原疾患の悪化)	39	12	否定できない	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	軽快
MD-0901 4.8 g/日群	K258	男性	65	潰瘍性大腸炎 (潰瘍性大腸炎の悪化)	8	21	否定できない	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	未回復

表 2.7.6.18-50 治験薬投与中止に至った有害事象一覧（安全性解析対象集団）（4/4）

解析対象集団：投与期における安全性解析対象集団

投与群	症例番号	性	年齢(歳)	基本語(PT)(医師記載名)	発現までの日数[1)](日)	持続期間[2)](日)	治験薬との因果関係	有害事象の重症度	重篤度	治験薬に対する処置	転帰[3)]
アサコール錠3.6 g/日群	K262	女性	17	鼻咽頭炎(感冒)	2	3	否定できる	軽度	非重篤	不変	回復
				腹痛(腹痛)	8	4	否定できる	軽度	非重篤	不変	回復
				インフルエンザ(インフルエンザ)	26	4	否定できる	中等度	非重篤	不変	回復
				潰瘍性大腸炎(潰瘍性大腸炎の悪化)	37	17	否定できない	中等度	重篤	中止(再投与なし)	軽快
				鼻咽頭炎(感冒)	50	4	否定できる	軽度	非重篤	該当せず	未回復
アサコール錠3.6 g/日群	K284	男性	31	心筋炎(心筋炎)	19	17	否定できない	重度	重篤	中止(再投与なし)	軽快
MD-0901 4.8 g/日群	K290	女性	29	易刺激性(焦燥感)	4	5	否定できない	軽度	非重篤	不変	回復
				潰瘍性大腸炎(UCの悪化)	11	24	否定できる	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	回復
MD-0901 4.8 g/日群	K313	男性	56	器質化肺炎(器質化肺炎)	18	33	否定できない	中等度	重篤	中止(再投与なし)	軽快
アサコール錠3.6 g/日群	K316	男性	36	潰瘍性大腸炎(原疾患の悪化)	10	12	否定できる	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	回復

用語辞書:MedDRA/J Ver.18.0

1) 有害事象発現日 - 投与開始日 + 1

2) 有害事象回復日または転帰確認日 - 有害事象発現日 + 1

3) 後観察期終了時の転帰

Source: 5.3.5.1.3 表 14.3.2.4.1

表 2.7.6.18-51　投与中止に至った有害事象の器官分類の集計（投与期）

解析対象集団：投与期における安全性解析対象集団

SOC(器官分類) PT(基本語)	因果関係を問わない					
	MD-0901 4.8g/日群 (140例)			アサコール錠3.6g/日群 (140例)		
	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
全体	8	(5.7)	8	17	(12.1)	20
耳および迷路障害	0			1	(0.7)	1
突発性難聴	0			1	(0.7)	1
心臓障害	0			1	(0.7)	1
心筋炎	0			1	(0.7)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(1.4)	2	0		
間質性肺疾患	1	(0.7)	1	0		
器質化肺炎	1	(0.7)	1	0		
胃腸障害	5	(3.6)	5	14	(10.0)	14
潰瘍性大腸炎	5	(3.6)	5	14	(10.0)	14
肝胆道系障害	1	(0.7)	1	0		
肝機能異常	1	(0.7)	1	0		
臨床検査	0			1	(0.7)	4
血中カリウム増加	0			1	(0.7)	1
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0			1	(0.7)	1
尿中ブドウ糖陽性	0			1	(0.7)	1
血中アルカリホスファターゼ増加	0			1	(0.7)	1

用語辞書:MedDRA/J Ver.18.0

Source: 5.3.5.1.3 表 12.4-4

表 2.7.6.18-52　投与中止に至った副作用の器官分類の集計（投与期）

解析対象集団：投与期における安全性解析対象集団

SOC(器官分類) PT(基本語)	因果関係を否定できない					
	MD-0901 4.8g/日群 (140例)			アサコール錠3.6g/日群 (140例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	5	(3.6)	5	10	(7.1)	12
耳および迷路障害	0			1	(0.7)	1
突発性難聴	0			1	(0.7)	1
心臓障害	0			1	(0.7)	1
心筋炎	0			1	(0.7)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(1.4)	2	0		
間質性肺疾患	1	(0.7)	1	0		
器質化肺炎	1	(0.7)	1	0		
胃腸障害	2	(1.4)	2	7	(5.0)	7
潰瘍性大腸炎	2	(1.4)	2	7	(5.0)	7
肝胆道系障害	1	(0.7)	1	0		
肝機能異常	1	(0.7)	1	0		
臨床検査	0			1	(0.7)	3
血中カリウム増加	0			1	(0.7)	1
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0			1	(0.7)	1
血中アルカリホスファターゼ増加	0			1	(0.7)	1

用語辞書:MedDRA/J Ver.18.0

Source: 5.3.5.1.3 表 12.4-5

表 2.7.6.18-53 有害事象「潰瘍性大腸炎」を発現した被験者一覧（本剤 4.8 g/日群）

解析対象集団：投与期における安全性解析対象集団

治験薬割付記号/症例番号	年齢(歳)/性	病型/病変範囲による分類/重症度	有害事象の発現までの期間[1)](日)	因果関係/治験薬に対する処置/重症度	転帰	前治療(メサラジン、サラゾスルファピリジン)/前治療(その他薬剤)		併用薬(メサラジン、サラゾスルファピリジン(後観察期))/併用薬(その他)	
						薬剤名	投与量(mg)	薬剤名	投与量(mg)
K97組2番 K067	39 女性	再燃寛解型 区域性大腸炎型 中等症	38	否定できる 中止（再投与なし） 中等度	軽快	アサコール錠 ペンタサ坐剤	3600 －	アサコール錠 ペンタサ注腸 、プレドネマ注腸	3600 －
K2組1番 K093	38 男性	再燃寛解型 左側大腸炎型 中等症	35	否定できる 中止（再投与なし） 軽度	回復	アサコール錠 ペンタサ注腸1g 、ミヤBM錠	2400 －	アサコール錠 ミヤBM錠、ペンタサ注腸1g	2400 －
K56組2番 K228	24 女性	再燃寛解型 直腸炎型 中等症	5	否定できる 不変 中等度	回復	ペンタサ錠あるいはその後発品 －	1500 －	アサコール錠 ビオフェルミンR散	2400 －
K108組1番 K235	58 女性	初回発作型 全大腸炎型 中等症	2	否定できる 不変 中等度	回復	－ ペンタサ坐剤	－ －	アサコール錠 ソル・コーテフ注射用100mg 、ロキソプロフェンナトリウム錠60mg「日医工」、プレドニゾロン錠5mg	3600 －
K101組1番 K239	43 男性	初回発作型 直腸炎型 中等症	39	否定できない 中止（再投与なし） 軽度	回復	－ －	－ －	－ －	－ －
K47組3番 K258	65 男性	再燃寛解型 左側大腸炎型 中等症	8	否定できない 中止（再投与なし） 軽度	回復	アサコール錠 ツムラ芍薬甘草湯エキス顆粒	2400 または3600 －	アサコール錠 ツムラ芍薬甘草湯エキス顆粒 、ステロネマ注腸3mg 、ペンタサ坐剤1g	3600 －
K80組3番 K290	29 女性	再燃寛解型 直腸炎型 軽症	11	否定できる 中止（再投与なし） 軽度	回復	アサコール錠 ビオスリー配合錠	2400 －	アサコール錠 ビオスリー配合錠	2400 －

1)有害事象発現日は、投与開始日を1日目として起算

Source:5.3.5.1.3 表 16.2.4.1(2), 表 16.2.4.1(3), 表 16.2.4.1(4), 表 16.2.5.2(2), 表 16.2.5.2(3)および表 16.2.7.2(1)より作成

表 2.7.6.18-54　有害事象「潰瘍性大腸炎」を発現した被験者一覧（アサコール®錠 3.6 g/日群）（1/2）

解析対象集団：投与期における安全性解析対象集団

治験薬 割付記号 /症例番号	年齢 (歳) /性	病型 /病変範囲 による分類/ 重症度	有害事象の発現までの期間[1)] (日)	因果関係 /治験薬に 対する処置/ 重症度	転帰	前治療(メサラジン、サラゾスルファピリジン) /前治療(その他薬剤)		併用薬(メサラジン、サラゾスルファピリジン (後観察期))/併用薬(その他)	
						薬剤名	投与量 (mg)	薬剤名	投与量 (mg)
K73組3番 K003	48 女性	再燃寛解型 左側大腸炎型 中等症	3	否定できる 中止(再投与なし) 軽度	回復	アサコール錠 ペンタサ注腸	3600 －	アサコール錠 ペンタサ注腸	3600 －
K10組1番 K013	40 女性	再燃寛解型 直腸炎型 中等症	12	否定できない 中止(再投与なし) 中等度	回復	ペンタサ錠あるいはその後発品 －	4000 －	ペンタサ錠あるいはその後発品 ペンタサ注腸	4000 －
K23組1番 K014	31 女性	再燃寛解型 直腸炎型 中等症	36	否定できない 中止(再投与なし) 軽度	回復	ペンタサ錠あるいはその後発品 －	3000 －	ペンタサ錠あるいはその後発品 ペンタサ注腸1g	4000 －
K4組2番 K045	27 女性	初回発作型 全大腸炎型 中等症	2	否定できない 中止(再投与なし) 中等度	回復	ペンタサ錠あるいはその後発品 ビオスリー	2000 －	ペンタサ錠あるいはその後発品 ビオスリー 、ミヤBM 、ビーフリード輸液 、ソリューゲンG注 、ビタメジン静注 、水溶性プレドニン 、カロナール 、クラビット 、ラコールNF配合経腸用液	2000 または4000 －
K61組1番 K049	47 女性	再燃寛解型 左側大腸炎型 中等症	16	否定できる 中止(再投与なし) 軽度	軽快	アサコール錠 サラゾピリン坐剤 、ペンタサ注腸 、ミヤBM錠 、ラックビー錠 、ユベラ錠	3600 －	アサコール錠 ミヤBM錠 、ラックビー錠 、ユベラ錠 、サラゾピリン坐薬 、ペンタサ注腸 、ロキソニン錠	3600 －
K70組1番 K054	40 男性	初回発作型 全大腸炎型 軽症	12	否定できない 中止(再投与なし) 軽度	回復	アサコール錠 －	3600 －	アサコール錠 ミヤBM錠、ペンタサ注腸1g	3600 －
K19組1番 K071	28 男性	再燃寛解型 左側大腸炎型 中等症	14	否定できる 中止(再投与なし) 中等度	軽快	サラゾピリン錠あるいはその後発品 ビオスリー錠 、アズノール軟膏	3000 －	サラゾピリン錠あるいはその後発品 アズノール軟膏、ビオスリー錠、プレドニン錠 、ポタコールR輸液	3000 －
K37組2番 K141	27 女性	再燃寛解型 左側大腸炎型 中等症	14	否定できる 中止(再投与なし) 中等度	回復	サラゾピリン錠あるいはその後発品 －	3000 －	サラゾピリン錠あるいはその後発品 プレドニン錠5mg 、強力ポステリザン(軟膏) 、ペンタサ坐剤1g	4000 －
K20組1番 K147	43 男性	初回発作型 直腸炎型 中等症	36	否定できない 不変 軽度	回復	－ －	－ －	ペンタサ錠あるいはその後発品 ペンタサ坐剤、ビオスリー配合錠	4000 －

表 2.7.6.18-54 有害事象「潰瘍性大腸炎」を発現した被験者一覧（アサコール®錠 3.6 g/日群）（2/2）

解析対象集団：投与期における安全性解析対象集団

治験薬割付記号/症例番号	年齢(歳)/性	病型/病変範囲による分類/重症度	有害事象の発現までの期間[1)](日)	因果関係/治験薬に対する処置/重症度	転帰	前治療(メサラジン、サラゾスルファピリジン)/前治療(その他薬剤)		併用薬(メサラジン、サラゾスルファピリジン(後観察期))/併用薬(その他)	
						薬剤名	投与量(mg)	薬剤名	投与量(mg)
K75組2番 K171	45 女性	再燃寛解型 直腸炎型 中等症	16	否定できない 中止(再投与なし) 中等度	回復	ペンタサ錠あるいはその後発品 －	3000 －	ペンタサ錠あるいはその後発品 ペンタサ坐剤1g	4000 －
K80組1番 K218	67 男性	再燃寛解型 直腸炎型 中等症	25	否定できる 中止(再投与なし) 軽度	回復	アサコール錠 －	3600 －	アサコール錠 ペンタサ坐剤1g	3600 －
K75組3番 K219	45 女性	再燃寛解型 直腸炎型 中等症	7	否定できない 中止(再投与なし) 中等度	回復	アサコール錠 ペンタサ坐剤	3600 －	ペンタサ錠あるいはその後発品 ペンタサ坐剤1g、プレドネマ注腸20mg	4000 －
K27組2番 K227	30 男性	再燃寛解型 全大腸炎型 中等症	29	否定できる 中止(再投与なし) 中等度	軽快	サラゾピリン錠あるいはその後発品 －	4000 －	サラゾピリン錠あるいはその後発品 プレドニン錠5mg	4000 －
K67組1番 K240	21 女性	初回発作型 左側大腸炎型 中等症	38	否定できる 不変 中等度	未回復	－ －	－ －	ペンタサ錠あるいはその後発品 プレドニン錠	4000 －
K76組4番 K262	17 女性	再燃寛解型 左側大腸炎型 中等症	37	否定できない 中止(再投与なし) 中等度	回復	ペンタサ錠あるいはその後発品 水溶性プレドニン10mg、プレドネマ注腸20mg	3000 －	ペンタサ錠あるいはその後発品 ガスコン錠40mg、水溶性プレドニン10mg、ラノビ静注50mg、レミケード点滴静注用100、プレドニン錠5mg	3000 －
K44組2番 K289	40 男性	再燃寛解型 直腸炎型 軽症	54	否定できる 該当せず 中等度	未回復	ペンタサ錠あるいはその後発品 ペンタサ坐剤	4000 －	ペンタサ錠あるいはその後発品 ペンタサ坐剤	4000 －
K93組3番 K316	36 男性	再燃寛解型 左側大腸炎型 中等症	10	否定できる 中止(再投与なし) 中等度	回復	サラゾピリン錠あるいはその後発品 －	4000 －	サラゾピリン錠あるいはその後発品 プレドネマ注腸 20 mg	8000 －

1)有害事象発現日は、投与開始日を1日目として起算

Source:5.3.5.1.3 表 16.2.4.1(2), 表 16.2.4.1(3), 表 16.2.4.1(4), 表 16.2.5.2(2), 表 16.2.5.2(3)および表 16.2.7.2(1)より作成

2.7.6.19　SPD476-301 試験（参考資料 5.3.5.1.4）

―軽症から中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象として、本剤 1 日 2 回（2.4 g/日）と本剤 1 日 1 回（4.8 g/日）を比較した安全性および有効性を評価する、ランダム化、多施設、二重盲検、並行群間、プラセボ対照、第 III 相臨床試験―

2.7.6.19.1　試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6.19-1 に示した。

表 2.7.6.19-1　試験方法の概略（1/8）

項目	内容
治験薬	メサラジン
治験責任医師	治験調整責任医師：[redacted], USA
実施医療機関	オーストラリア、コスタリカ、チェコ共和国、インド、メキシコ、ニュージーランド、ルーマニア、ウクライナ、米国　計 52 医療機関
公表論文	Lichtenstein GR, Kamm MA, Boddu P, Gubergrits N, Lyne A, Butler T, et al. Effect of once- or twice-daily MMX mesalamine (SPD476) for the induction of remission of mild to moderately active ulcerative colitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007 Jan;5(1):95-102.
治験期間	2003 年 9 月 [redacted] 日（最初の被験者のランダム割付け日） ～2005 年 1 月 [redacted] 日（最終の被験者の最終来院日）
開発段階	第 III 相
目的	主要目的 - Week 8 における寛解率について、本剤 2.4 g/日（1 回 1.2 g を 1 日 2回）投与とプラセボ投与、および本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）投与とプラセボ投与で比較する（統計解析計画書第 3.0 版に従って定義）。寛解の定義は、潰瘍性大腸炎の疾患活動指数（UC-DAI）スコアが 1 以下、血便および排便回数スコアが 0、かつ S 状結腸内視鏡スコアがベースラインから 1 以上減少のすべてを満たすとした。 副次目的 - Week 8 において臨床的改善に至った被験者の割合を 3 投与群間で比較する。臨床的改善の定義は、ベースラインから UC-DAI スコアが 3 以上の減少とした。 - Week 8 における寛解率を本剤 2 投与群（本剤 2.4 g/日および本剤 4.8 g/日）間で比較する。

表 2.7.6.19-1 試験方法の概略（2/8）

項目	内容
目的（続き）	- ベースラインから Week 8 までの UC-DAI スコア変化量を 3 投与群間で比較する。 - ベースラインから Week 2, 4 および 8 の症状（血便および排便回数）の変化を 3 投与群間で比較する。 - ベースラインから Week 8 までの S 状結腸内視鏡（大腸粘膜）所見の変化を 3 投与群間で比較する。 - 治験中止までの期間を 3 投与群間で比較する。 - 本剤 2.4 g/日（1 日 2 回）投与および本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）投与の安全性および忍容性をプラセボ投与と比較検討する。
方法	本治験は、本剤 2.4 g/日（1 日 2 回）投与および本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）投与の安全性および有効性を評価する、ランダム化、第 III 相、多施設、二重盲検、並行群間、プラセボ対照臨床試験であった。適格な被験者を下記の 3 投与群に均等にランダム割付けした。 - 本剤 2.4 g/日群：本剤 2.4 g/日を 1 日 2 回投与（1 日あたり MD-0901 錠を 2 錠［朝：1 錠、夕：1 錠］および MD-0901 プラセボ錠を 3 錠［朝：3 錠］服用） - 本剤 4.8 g/日群：本剤 4.8 g/日を 1 日 1 回投与（1 日あたり MD-0901 錠を 4 錠［朝：4 錠］および MD-0901 プラセボ錠を 1 錠［夕：1 錠］服用） - プラセボ群：プラセボを投与（MD-0901 プラセボ錠を 5 錠［朝：4錠、夕：1 錠］服用） 本治験の評価スケジュールを表 2.7.6.19-2 に示した。 被験者は治験実施施設において、スクリーニング（Week -1）、ベースライン（Week 0）、Visit 3（Week 2）、Visit 4（Week 4）および治験終了（Week 8）／早期治験中止時の 5 回の診察を受けた。 治験薬の有効性、安全性および忍容性は治験期間を通して評価した。有効性の評価には UC-DAI スコアを用いた。被験者は治験期間を通して、音声自動応答システム（IVRS）を用いて潰瘍性大腸炎の症状（血便および排便回数）を報告した。ベースラインおよび治験終了／早期治験中止時に S 状結腸内視鏡検査および医師による全般的評価（PGA）を実施した。治験終了／早期治験中止時における S 状結腸内視鏡検査および PGA は、ベースラインと同一の治験責任（分担）医師／内視鏡医が実施した。

表 2.7.6.19-1　試験方法の概略（3/8）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>方法（続き）</td><td>治験期間中はレスキュー薬（本治験薬以外のメサラジン製剤を含む潰瘍性大腸炎の治療薬）の投与を禁止したが、スクリーニング以前からメサラジン 2.0 g/日以下の安定した投与量で治療を継続している被験者については、スクリーニング期間中の投与を許可した。レスキュー薬を必要とした被験者については治験中止として扱い、治験責任（分担）医師が決定した適切な代替治療を実施した。服薬遵守状況は Visit 3, Visit 4 および治験終了／早期治験中止時に評価した。それぞれの来院日には未使用の治験薬および使用した治験薬の包装を回収し、Visit 3 および Visit 4 には新たな治験薬を処方した。
本治験の Week 8 において寛解に至った被験者は、非盲検継続試験である SPD476-303 試験の維持期相への移行を可とした。また、本治験の治験終了／早期治験中止時に寛解に至らなかった被験者（UC-DAI スコアが 1 超）は、SPD476-303 試験の活動期相への移行を可とした。Visit 3（Week 2）以前に治験を中止した被験者は、継続試験への移行不適格とした。治験責任（分担）医師は継続試験に移行しなかった被験者を治験終了／早期治験中止後 30 日間追跡し、発現した治験薬との因果関係が否定できない非重篤の有害事象およびすべての重篤な有害事象を報告した。</td></tr>
<tr><td>被験者数</td><td>被験者を本剤 2.4 g/日群、本剤 4.8 g/日群またはプラセボ群に 1:1:1 にランダム割付けした。
<table>
<tr><th>被験者数</th><th>プラセボ群</th><th>本剤 2.4 g/日群</th><th>本剤 4.8 g/日群</th><th>合計</th></tr>
<tr><td>計画時</td><td>85</td><td>85</td><td>85</td><td>255</td></tr>
<tr><td>ランダム化</td><td>93</td><td>93</td><td>94</td><td>280</td></tr>
<tr><td>治験中止</td><td>41</td><td>17</td><td>21</td><td>79</td></tr>
<tr><td>治験完了</td><td>52</td><td>76</td><td>73</td><td>201</td></tr>
</table>
Source: 5.3.5.1.4 SYNOPSIS より抜粋

［目標被験者数の設定根拠］
本治験のプラセボ投与時の寛解率を 15%と推定し、本剤投与群において 40%の寛解率を臨床的に価値のある改善と考えた場合、有意水準を両側 0.025 と仮定して、この改善に対する 90%の検出力が得られる被験者数は 255 例（1 投与群 85 例）と算出された。この有意水準は多重仮説検定用に選択した。被験者数の算出には、nQuery Advisor® software を使用した。すべての投与群で同数の被験者を登録する計画とした。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.19-1 試験方法の概略（4/8）

項目	内容
主な組入れ基準	［選択基準］ 下記を満たす被験者を本治験に組み入れた。 - 年齢が 18 歳以上の男性または女性。 - 妊娠する可能性のない女性（定義：閉経後 12 ヵ月以上経過または避妊手術後）。または、治験期間中の適切な避妊および治験薬最終投与後 30 日間の避妊に同意した妊娠可能な女性。 - 新規診断例または再燃例（ベースラインの 6 週間以内に再燃）で軽症から中等症の潰瘍性大腸炎（UC-DAI スコアが 4 以上 10 以下で、S 状結腸内視鏡スコアが 1 以上、かつ PGA スコアが 2 以下）の患者。S 状結腸内視鏡検査、全大腸内視鏡検査またはバリウム注腸により潰瘍性大腸炎と診断され、組織学的にも矛盾しない患者。 - 治験責任（分担）医師がメサラジン 2.4 g/日に反応しないであろうと考える被験者は除外した。 ［除外基準］ 下記に該当する被験者は本治験から除外した。 - PGA により重症と判定された潰瘍性大腸炎患者またはベースラインの前 6 週間を超えて再燃状態が継続している患者。 - 2.0 g/日を超えるメサラジン製剤での寛解維持治療中に再燃した患者。現在のメサラジン製剤の投与量が、2.0 g/日超から 2.0 g/日以下に減量されており、その減量から 2 週間以内に再燃した患者。 - クローン病、直腸炎（炎症の範囲が肛門から 15 cm 以下）、出血性疾患または活動性消化性潰瘍疾患を有する患者。 - メサラジン過敏症の喘息患者。 - 緊急性または明らかなリスクのある中毒性巨大結腸症であると治験責任（分担）医師が判断した患者。 - 便培養検査で腸内病原菌が陽性であった患者。 - 結腸切除術の既往のある患者。 - ベースラインの前 4 週間以内にステロイドの全身投与または直腸局所投与を行った患者。 - ベースラインの前 6 週間以内に免疫抑制薬を使用した患者。 - ベースラインの前 7 日以内に抗生物質を使用した患者。 - ベースラインの前 7 日以内に、アスピリン、COX-2 阻害薬またはイブプロフェンなどの非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）を繰り返し使用した患者。

表 2.7.6.19-1　試験方法の概略（5/8）

項目	内容
主な組入れ基準（続き）	- 現在の再燃に対してステロイドおよび 2.0 g/日を超えるメサラジン製剤による治療が無効であった患者。 - メサラジン化合物による治療で禁忌とされる中等度または重度の腎機能障害（クレアチニン値が 2 mg/dL 超）を有する患者。
被験薬、用法・用量、バッチ No.	本剤は、消化管においてメサラジンの放出を遅延し徐放化した高分子マトリックス製剤である。MD-0901 錠は有効成分メサラジンを 1.2 g 含有し、2.4 g/日（1 日 2 回）または 4.8 g/日（1 日 1 回）が経口投与された。 MD-0901 錠のバッチ No.は、[redacted] および [redacted] であった。
期間	- スクリーニング期間： 3～7 日間 - 組入れ期間： [redacted] 間 - 治療期間： 8 週間 - 後観察期間： 30 日間
対照薬、用法・用量、バッチ No.	治療を盲検化するために、プラセボ錠は MD-0901 錠と同一外観とし、メサラジンを含有しなかった。 プラセボ錠のバッチ No.は[redacted]、[redacted] および [redacted] であった。
評価基準	有効性 本治験における主要評価項目は寛解であった。寛解は 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 S 状結腸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。UC-DAI は、血便、排便回数、S 状結腸内視鏡検査および PGA の 4 項目から構成された。各評価項目は 3 を最も重度とする 0～3 でスコア化した。4 項目のスコアの合計を UC-DAI スコアとした（5.3.5.1.4　5.5.1.1 項参照）。 UC-DAI スコアの各項目は、下記の有効性評価にも使用した。 - 臨床的改善:ベースラインから UC-DAI スコアが 3 以上減少と定義。 - 治療無効：UC-DAI スコアが不変、悪化または欠測と定義（治験実施計画書改訂第 4 版に則って追加）。 - 臨床的寛解：排便回数および血便スコアが共に 0、すなわち症状の完全消失と定義（治験実施計画書改訂第 4 版に則って追加）。 - ベースラインからの UC-DAI スコア変化量。 - ベースラインからの症状（排便回数および血便）、S 状結腸内視鏡および PGA スコアの変化量。

表 2.7.6.19-1　試験方法の概略（6/8）

項目	内容
評価基準 （続き）	Week 2, 4 および 8 における症状の変化を、血便および排便回数のデータを用いて評価した。被験者は自分自身の血便および排便回数の症状を評価し、治験期間中、毎日 IVRS を用いて報告した。治験責任（分担）医師は、各来院直前の 5 日間のうち評価可能な直近の 3 日間の各評価項目の平均スコアを算出した。来院日の 6 日以前のデータは使用しなかった。 S 状結腸内視鏡所見の評価は、直腸の最も悪化した炎症部位、直腸に炎症が認められなかった場合には S 状結腸の最も悪化した炎症部位においてベースラインおよび Week 8（治験終了／早期治験中止）時に実施した。 PGA は、ベースラインおよび Week 8（治験終了／早期治験中止）時に評価した。 安全性 安全性および忍容性は、有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査および尿検査）、身体所見およびバイタルサインにより評価した。治験薬投与開始から治験中止までの期間も評価した。
統計手法	安全性解析集団は、1 回以上の治験薬投与を受けたすべてのランダム割付けされた被験者と定義した。Intention-to-treat（ITT）解析集団は、3 ヵ所の実施施設（施設番号 121［米国］、施設番号 153［メキシコ］、施設番号 219［インド］）に登録した 18 例の被験者を除いた、1 回以上の治験薬投与を受けたすべてのランダム割付けされた被験者と定義した。18 例の被験者が ITT 解析集団から除外された理由は、各実施施設におけるプロトコールおよび医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の不遵守であった（解析計画書改訂第 3.0 版に則って追加）。Per-protocol（PP）解析集団は、ITT 解析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被験者と定義した。 有効性の主要評価項目は、Week 8 において寛解に至った被験者の割合（寛解率）であった。 主要な投与群の比較は、以下に示すとおりであった。 - 本剤 2.4 g/日群とプラセボ群との比較 - 本剤 4.8 g/日群とプラセボ群との比較 有効性の主要評価項目の主解析は、ITT 解析集団において実施した。

表 2.7.6.19-1　試験方法の概略（7/8）

項目	内容
統計手法 （続き）	Week 8 における寛解率は、プラセボ群と本剤 2 投与群について、χ^2 検定を用いて比較した。主要な比較が 2 種類存在することによる Study-wise false positive error rate（試験に関する偽陽性エラー率）は、Bonferroni-Holm 法を用いて調整した。投与群の比較のうち、小さい p 値の有意水準は 0.025 として評価した。これを満たした場合、大きい p 値の有意水準は 0.05 として評価した。本剤 2 投与群とプラセボ群とのオッズ比と共に仮説検証における有意水準に対応するそれぞれの信頼区間も示した（統計解析計画書第 3.0 版に則る）。主解析において、途中で治験を中止した被験者またはベースライン以降のデータのない被験者は、寛解に至っていない被験者として扱った（統計解析計画第 3.0 版に則る）。 主解析の結果が統計学的に有意であった場合、実施施設および治験責任（分担）医師による治療成績の不均衡（実施施設における治療効果の違い）を調整して追加解析を実施した。 有効性の主要評価項目の感度分析は、施設番号 121, 153 および 219 に組み入れられた 18 例を除外した結果の頑健性を評価するために、安全性解析集団を対象として実施した。 有効性の主要評価項目の追加解析および副次評価項目の解析は補助的な解析とした。このため、有意水準に対する多重性の調整は実施しなかった。特に記載がない限り、すべての補助的な解析において、仮説検定には有意水準 0.05 および両側 95%信頼区間を用いた。Week 8 における臨床的改善の被験者の割合、治療無効の割合および臨床的寛解の被験者の割合は、プラセボ群と本剤 2 投与群について χ^2 検定を用いて比較した。ベースラインからの UC-DAI スコアの変化量は、プラセボ群と本剤 2 投与群について、ベースラインからの変化量を応答変数、ベースラインの UC-DAI スコア、投与群および解析に用いた実施施設を説明変数として、共分散分析（ANCOVA）により比較した。ベースラインからの S 状結腸内視鏡スコアの変化量はプラセボ群と本剤 2 投与群について、Mantel-Haenszel χ^2 検定を用いて比較した。補助的な解析の一部として last observation carried forward（LOCF）解析を実施した（統計解析計画書第 3.0 版に則る）。これらの解析は最終評価時（治験終了［Week 8］／早期中止時）の解析に用いた。最終評価時の解析は、Week 8 の来院前に中止した被験者が結果に与える影響を評価する感度分析のために実施した。

表 2.7.6.19-1 試験方法の概略（8/8）

項目	内容
統計手法 （続き）	有効性の補助的な解析は、以下に示す投与群の比較を実施した（統計解析計画書第 3.0 版に則る）。 - 本剤 2.4 g/日群とプラセボ群との比較 - 本剤 4.8 g/日群とプラセボ群との比較 - 本剤 2.4 g/日群と本剤 4.8 g/日群との比較 安全性の要約は安全性解析集団を用いて表示した。有害事象は MedDRA version 5.1（MedDRA/J vesion 5.1 により日本語訳）を用いて読み替えた。有害事象は、器官別大分類および基本語別に集計し、記述的に要約した。臨床検査値およびバイタルサインは測定時点ごとに要約統計量を算出した。 投与群および中止理由ごとに治験中止を要約した。治験薬投与の開始から中止までの期間について、Kaplan-Meier 曲線を用いて 3 投与群を比較した。

表 2.7.6.19-2 評価スケジュール

Visit Week [2)]	スクリーニング 1 -1	ベースライン 2 0	3 2	4 4	治験終了／早期中止時 [1)] 5 8
同意取得	X				
選択／除外基準	X	X			
既往歴	X				
人口統計学データ	X				
身体所見 [3)]	X				X
バイタルサイン（血圧および脈拍数）	X	X	X	X	X
妊娠尿検査 [4)]	X				X
尿検査（尿試験紙） [5)]	X				X
便培養	X				
血液学的検査および血液生化学的検査 [6)]	X			X	X
S 状結腸内視鏡検査（UC-DAI）		X			X
PGA（UC-DAI）		X			X
症状評価（UC-DAI） [7)]	X [8)]	X	X	X	X
IVRS による評価	X	X	X	X	
治験薬処方		X	X	X	
有害事象	X	X	X	X	X
併用薬	X	X	X	X	X
服薬状況			X	X	X
30 日間の追跡調査 [9)]					X

1) 被験者が 8 週間の投与期間を完了しない場合、Visit 5 に示したすべての手順を最終投与後できる限り早期に実施した。
2) Visit 3, 4 および 5 の来院日は±3 日を許容範囲とした。
3) 身長はスクリーニング時のみ測定した。
4) 妊娠の可能性のあるすべての女性は、治験薬投与前の妊娠尿検査が陰性であることとした。
5) 尿試験紙で異常が認められた場合、分析および顕微鏡評価を行うために尿検体を中央検査室に送付した。
6) 血液学的検査および血液生化学的検査は中央検査室で評価した。
7) 症状として排便回数および便潜血を IVRS で記録したデータにより評価した。来院日の直近 3 日間のみ評価した。
8) スクリーニング時の前 3 日間の症状評価は、IVRS ではなく被験者の記憶により行った。
9) すべての重篤な有害事象は同意取得から最終投与後 30 日まで記録した。継続試験である SPD476-303 試験に移行した被験者には、30 日間の追跡調査のための電話を実施しなかった。
Source: 5.3.5.1.4 Table 1

2.7.6.19.2 結果の要約

2.7.6.19.2.1 対象被験者

2.7.6.19.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.19-3 に示した。

52 施設において合計で 280 例の被験者がランダム割付けされた。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は、プラセボ群の 56%に比べて、本剤 2.4 g/日群は 82%および本剤 4.8 g/日群は 78%であった。

ランダム割付けされた 280 例の被験者のうち、241 例は継続試験である SPD476-303 試験に移行した（活動期相への移行が 147 例、維持期相への移行が 94 例）。活動期相へ移行した被験者の割合は、プラセボ群が本剤 2 投与群よりも高く、維持期相へ移行した被験者の割合は本剤 2 投与群がプラセボ群より高かった。

10 例の被験者が強制割付けを受けた（本剤 2.4 g/日群 5 例および本剤 4.8 g/日群 5 例）。1 実施施設（施設番号 153）で 2 例が、残りの 8 実施施設ではそれぞれ 1 例が強制割付けを受けた。なお、被験者のランダム化にあたり実施施設で割り当てられた投与群が利用できない場合（例えば、実施施設への治験薬の到着が遅れた場合または実施施設が予測したより多くの被験者を集めた場合）に強制割付けの実施を可能とした。

79 例の被験者が本治験を早期に中止した。中止例はプラセボ群が最も多かった（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%）。

3 投与群において最も頻度の高かった中止理由は有効性の欠如で、プラセボ群における有効性の欠如による中止の割合が最も高かった（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も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、追跡不能および不遵守）は少なく、投与群間で著明な違いはなかった。

表 2.7.6.19-3 被験者の内訳（ランダム割付けされた被験者）

被験者数（%）	プラセボ群	本剤 2.4 g/日群	本剤 4.8 g/日群
ランダム割付けされた被験者	93	93	94
治験薬を投与された被験者	93 (100.0)	93 (100.0)	94 (100.0)
治験を完了した被験者	52 (55.9)	76 (81.7)	73 (77.7)
継続試験に移行した被験者 [1)]	76 (81.7)	82 (88.2)	83 (88.3)
活動期相	61 (65.6)	42 (45.2)	44 (46.8)
維持期相 [2)]	15 (16.1)	40 (43.0)	39 (41.5)
治験を中止した被験者	41 (44.1)	17 (18.3)	21 (22.3)
中止理由			
有効性の欠如	24 (25.8)	7 (7.5)	11 (11.7)
有害事象／重篤な有害事象	11 (11.8)	5 (5.4)	2 (2.1)
プロトコール違反	4 (4.3)	0	1 (1.1)
被験者の都合	0	3 (3.2)	2 (2.1)
追跡不能	1 (1.1)	0	3 (3.2)
服薬遵守違反	1 (1.1)	2 (2.2)	1 (1.1)

1) 活動期相および維持期相の被験者数は、継続試験である SPD476-303 試験に移行時の症例数
2) 被験者番号 11403（プラセボ群）は誤って維持期相に移行した。本被験者の UC-DAI スコアは 1、血便および排便回数スコアは 0 であったが、S 状結腸内視鏡スコアは減少しなかった。
Source: 5.3.5.1.4 Table 3 および Table 4 より作成

2.7.6.19.2.1.2 解析したデータセット（解析対象集団）

解析した被験者集団を表 2.7.6.19-4 に示した。

ランダム割付けした 280 例はすべて安全性解析集団に含まれ、ITT 解析集団は 262 例および PP 解析集団は 236 例であった。

ITT 解析集団のうち 26 例は、重要なプロトコール違反により PP 解析集団から除外された。それぞれの違反の頻度は高くなく、全体的に各投与群間で著明な差はなかったが、治験薬の服薬遵守違反に関しては本剤 4.8 g/日群でやや頻度が高かった。

表 2.7.6.19-4 被験者集団の要約

被験者数（%）	プラセボ群	本剤 2.4 g/日群	本剤 4.8 g/日群
ランダム割付けした被験者	93	93	94
ITT 解析集団	85 (91.4)	88 (94.6)	89 (94.7)
PP 解析集団	76 (81.7)	81 (87.1)	79 (84.0)
安全性解析集団	93 (100.0)	93 (100.0)	94 (100.0)

Source: 5.3.5.1.4 Table 13

2.7.6.19.2.1.3 人口統計学的および他の基準値の特性

ITT 解析集団について、人口統計学的特性を表 2.7.6.19-5 に、潰瘍性大腸炎の病歴を表 2.7.6.19-6 に示した。

スクリーニング時の人口統計学的特性について、投与群間に臨床的に意義のある差はみられなかった。年齢、性別、人種、身長および体重において、各投与群間に偏りはなかった。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。被験者の平均年齢は、約 42 歳であった。多くの被験者は非喫煙者であり、各投与群において現在喫煙している被験者の割合は 10%未満であった。

表 2.7.6.19-5 被験者の人口統計学的特性（ITT 解析集団）

	プラセボ群 （N=85）	本剤 2.4 g/日群 （N=88）	本剤 4.8 g/日群 （N=89）
性別；n（%）			
男性	41 (48.2)	46 (52.3)	48 (53.9)
女性	44 (51.8)	42 (47.7)	41 (46.1)
年齢（歳）			
平均値（標準偏差）	42.6 (11.68)	40.2 (11.97)	41.8 (13.62)
中央値	42.0	40.0	39.0
最小値，最大値	21, 76	20, 67	18, 73
身長（cm）			
平均値（標準偏差）	167.7 (9.93)	168.3 (10.91)	167.8 (9.54)
中央値	167.0	168.5	167.0
最小値，最大値	140, 186	130, 191	145, 192
体重（kg）[1)]			
平均値（標準偏差）	69.0 (16.87)	68.1 (17.20)	70.8 (18.03)
中央値	65.8	63.2	67.3
最小値，最大値	31, 115	40, 119	38, 135
人種；n（%）			
白人	56 (65.9)	57 (64.8)	54 (60.7)
黒人	3 (3.5)	3 (3.4)	3 (3.4)
ヒスパニック	5 (5.9)	6 (6.8)	6 (6.7)
アジア人／太平洋諸島系	16 (18.8)	17 (19.3)	22 (24.7)
その他	5 (5.9)	5 (5.7)	4 (4.5)
喫煙歴；n（%）			
喫煙経験なし	62 (72.9)	67 (76.1)	68 (76.4)
喫煙していた	20 (23.5)	17 (19.3)	13 (14.6)
現在喫煙している	3 (3.5)	4 (4.5)	8 (9.0)

1) 体重データは安全性解析集団で記録した。
Source: 5.3.5.1.4 Table 5

潰瘍性大腸炎の病歴も全般的に投与群間で同様であった。診断方法、病変の長さ、直腸病変の有無および腸管外病変の有無に関して、投与群間で著明な違いはなかった。

表 2.7.6.19-6 潰瘍性大腸炎の病歴（ITT 解析集団）

	プラセボ群 （N=85）	本剤 2.4 g/日群 （N=88）	本剤 4.8 g/日群 （N=89）
診断；n（%）			
新規診断	16 (18.8)	10 (11.4)	22 (24.7)
過去に診断あり	69 (81.2)	78 (88.6)	67 (75.3)
診断からの期間（週）			
平均値（標準偏差）	226.1 (282.94)	216.1 (298.59)	266.8 (396.84)
中央値	113.1	87.6	92.1
最小値，最大値	0, 1187	1, 1627	0, 2123
診断方法；n（%）			
S 状結腸内視鏡	19 (22.4)	29 (33.0)	26 (29.2)
大腸内視鏡	69 (81.2)	66 (75.0)	64 (71.9)
バリウム注腸	7 (8.2)	6 (6.8)	7 (7.9)
組織学的診断	84 (98.8)	88 (100.0)	89 (100.0)
最近 2 年間の再燃回数；n（%）			
0	12 (14.1)	9 (10.2)	19 (21.3)
1～2	31 (36.5)	49 (55.7)	37 (41.6)
3～4	27 (31.8)	25 (28.4)	20 (22.5)
5～6	9 (10.6)	4 (4.5)	5 (5.6)
≥7	4 (4.7)	0	5 (5.6)
現症状の罹病期間（日）			
平均値（標準偏差）	26.6 (38.74)	21.4 (17.02)	20.6 (10.10)
中央値	21.0	21.0	21.0
最小値，最大値	4, 364	1, 147	4, 42
病変の長さ [1]（cm）			
被験者数	75	74	78
平均値（標準偏差）	48.2 (26.80)	48.9 (23.30)	55.2 (26.21)
中央値	40.0	45.0	50.0
最小値，最大値	10, 120	20, 120	12, 140
病型；n（%）			
左側大腸炎型 [2]	66 (77.6)	78 (88.6)	71 (79.8)
横行結腸を含む	4 (4.7)	4 (4.5)	6 (6.7)
全大腸炎型	15 (17.6)	6 (6.8)	11 (12.4)
直腸病変；n（%）			
あり	72 (84.7)	75 (85.2)	74 (83.1)
腸管外病変；n（%）			
あり	3 (3.5)	5 (5.7)	1 (1.1)
ベースラインの UC-DAI スコア			
被験者数	84	88	88
平均値（標準偏差）	6.675 (1.7668)	6.133 (1.5317)	6.443 (1.6289)
中央値	6.667	6.000	6.333
最小値，最大値	2.67, 10.00	4.00, 9.67	4.00, 10.00

注：診断方法では、同一被験者が 2 つ以上のカテゴリーに含まれる場合がある。再燃回数および病変の長さは、記録のない被験者あり。

1) 肛門側断端より計測。

2) S 状結腸および下行結腸を含む。

Source: 5.3.5.1.4 Table 6 および Table 2.6.1

全体的に、人口統計学的特性または潰瘍性大腸炎の病歴に関して治験の結果に影響するような投与群間の差はなかった。

2.7.6.19.2.2 有効性

2.7.6.19.2.2.1 主要評価項目：Week 8 の寛解率

ITT 解析集団を対象とした Week 8 における本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群とプラセボ群の寛解率の解析結果を表 2.7.6.19-7 に示した。

Week 8 における寛解率は、本剤 2.4 g/日群が 34.1%およびプラセボ群が 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。オッズ比およびその両側 97.5%信頼区間は 3.48（1.44, 8.41）であった。

Week 8 における寛解率は、本剤 4.8 g/日群が 29.2%およびプラセボ群が 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。オッズ比およびその両側 95%信頼区間は 2.78（1.27, 6.06）であった。

表 2.7.6.19-7 Week 8 における本剤投与群およびプラセボ群の寛解率の解析（ITT 解析集団）

	寛解した被験者数（%）	オッズ比	信頼区間	p 値 [2)]
プラセボ群；N=85	11 (12.9)			
本剤 2.4 g/日群；N=88 対プラセボ群 [1)]	30 (34.1)	3.48	(1.44, 8.41)	0.001
本剤 4.8 g/日群；N=89 対プラセボ群 [1)]	26 (29.2)	2.78	(1.27, 6.06)	0.009

1) χ^2 検定
2) Study-wise false-positive error rate を Bonferroni-Holm 法により調整した。群間比較のうち、小さい p 値の有意水準は 0.025 とした。これを満たした場合、群間比較の大きい p 値の有意水準は 0.05 として評価した。信頼区間は有意水準と同等とした。
Source: 5.3.5.1.4 Table 14

なお、ITT 解析集団における解析結果の感度分析として、除外した 3 実施施設（18 例）を含めた安全性解析集団において主要評価項目（Week 8 の寛解率）を解析した。その結果、ITT 解析集団と安全性解析集団に著明な差は認められなかった。

2.7.6.19.2.2.2 副次評価項目：寛解率（主解析の補助解析）

ITT 解析集団を対象とした Week 8 における本剤 2 投与群の寛解率の解析を表 2.7.6.19-8 に示した。

Week 8 における寛解率は本剤 2.4 g/日群が本剤 4.8 g/日群よりもやや高かった（それぞれ 34.1%および 29.2%）。

Week 8 における寛解率について、本剤 2 投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった（p=0.485）。

表 2.7.6.19-8 Week 8 における本剤の 2 投与群の寛解率の解析（ITT 解析集団）

	寛解した被験者数（%）	オッズ比	両側 95% 信頼区間	p 値 [2)]
本剤 2.4 g/日群；N=88 対本剤 4.8 g/日群 [1)]	30 (34.1)	1.25	(0.66, 2.36)	0.485
本剤 4.8 g/日群；N=89	26 (29.2)			

1) χ^2 検定
2) p 値は有意水準 0.05 で評価した。
Source: 5.3.5.1.4 Table 15

2.7.6.19.2.2.3 副次評価項目：臨床的改善

臨床的改善の定義はベースラインから UC-DAI スコアが 3 以上の減少とした。早期中止または投与期開始後のデータのない被験者は、臨床的改善として取り扱わなかった。

Week 8 において臨床的改善を示した被験者の割合は、プラセボ群と比較して本剤 4.8 g/日群および本剤 2.4 g/日群が高かった（それぞれ 25.9%, 59.6%および 55.7%）。本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群とプラセボ群を比較した臨床的改善の差は統計学的に有意な差が認められた（両投与群共に p<0.001）。

Week 8 において臨床的改善を示した被験者の割合について、本剤の 2 投与群間には統計学的に有意な差は認められなかったが（p=0.603）、本剤 4.8 g/日群が高い割合を示した。

2.7.6.19.2.2.4 副次評価項目：UC-DAI スコアの変化量

2.7.6.19.2.2.4.1 治療無効

治療無効は、不変（UC-DAI スコアがベースラインと同一）、悪化（UC-DAI スコアがベースラインより悪化）、欠測（ベースラインからの UC-DAI スコア変化量の算出に使用する UC-DAI スコアが欠測または利用不可）のいずれかに該当すると定義した。

Week 8 における治療無効（ほとんどが UC-DAI スコアの欠測）の被験者の割合は、プラセボ群が本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群よりも高かった（それぞれ 54.1%, 28.4%および 24.7%）。本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群とプラセボ群との差には統計学的に有意な差が認められた（本剤の 2 投与群共に p<0.001）。

Week 8 における治療無効の被験者の割合について、本剤 2 投与群間には統計学的に有意な差は認められなかったが（p=0.578）、本剤 4.8 g/日群では治療無効の割合が低かった。

2.7.6.19.2.2.4.2 臨床的寛解

臨床的寛解の定義は、排便回数および血便の各スコアが共に 0（すなわち症状なし）とした。

Week 8 において臨床的寛解に至った被験者の割合は、本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群がプラセボ群よりも高かった（それぞれ 37.5%, 32.6%および 18.8%）。本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群とプラセボ群との差には統計学的に有意な差が認められた（本剤 2.4 g/日群：p=0.006、本剤 4.8 g/日群：p=0.038）。

Week 8 における臨床的寛解に至った被験者の割合について、本剤 2 投与群間には統計学的に有意な差は認められなかったが（p=0.493）、本剤 2.4 g/日群では高い割合を示した。

2.7.6.19.2.2.4.3 UC-DAI スコアの変化量

ITT 解析集団を対象とした Week 8 におけるベースラインからの UC-DAI スコアの変化量の要約と解析結果を表 2.7.6.19-9 に、最終評価時における UC-DAI スコアの変化量の要約と解析結果を表 2.7.6.19-10 に示した。

ベースラインの UC-DAI スコアの平均値は 3 投与群で全体的に同様であった。

Week 8 におけるベースラインからの UC-DAI スコアの変化量の最小二乗平均値は、本剤 4.8 g/日群および本剤 2.4 g/日群（それぞれ-3.98 および-3.15）がプラセボ群（-2.25）よりも大きかった。本剤 2 投与群とプラセボ群との間には統計学的に有意な差が認められた（本剤 2.4 g/日群：p=0.036、本剤 4.8 g/日群：p<0.001）。

本剤 4.8 g/日群の変化量は大きく、Week 8 におけるベースラインからの UC-DAI スコアの変化量について、本剤 2 投与群間でも統計学的に有意な差が認められた（p=0.033）。

表 2.7.6.19-9 Week 8 における UC-DAI スコアの変化量の解析結果（ITT 解析集団）

	ベースラインの UC-DAI スコアの平均値（標準偏差）	n [1)]	ベースラインからの変化量の最小二乗平均値	差 [2)]	p 値
プラセボ群；N=85	6.68 (1.767)	48	-2.25		
本剤 2.4 g/日群；N=88	6.13 (1.532)	72	-3.15		
プラセボ群との差				-0.90	0.036
本剤 4.8 g/日群との差				0.83	0.033
本剤 4.8 g/日群；N=89	6.44 (1.629)	70	-3.98		
プラセボ群との差				-1.73	<0.001

注：プラセボ群の被験者番号 13002 および本剤 4.8 g/日群の被験者番号 12907 のベースラインに記録した排便回数および血便スコアは来院日後の記録であったため、使用されなかった。

1) Week 8 において UC-DAI スコアが得られた被験者数。

2) 応答変数としてのベースラインからの変化量、ならびに説明変数としてのベースラインの UC-DAI スコア、投与群および各施設の合計による ANCOVA に基づいた最小二乗平均値の差。

Source: 5.3.5.1.4 Table 20

Week 8 と同様に、最終評価時のベースラインからの UC-DAI スコアの変化量の最小二乗平均値は、本剤 4.8 g/日群および本剤 2.4 g/日群がプラセボ群に比べて大きかった（それぞれ-3.46, -2.71 および-0.79）。本剤 2 投与群とプラセボ群との間には統計学的に有意な差が認められた（両投与群共に p<0.001）。

最終評価時における本剤 2 投与群間には、UC-DAI スコアのベースラインからの変化量について統計学的に有意な差は認められなかったが（p=0.085）、本剤 4.8 g/日群のベースラインからの変化量が大きかった。

表 2.7.6.19-10 最終評価時における UC-DAI スコア変化量の解析結果（ITT 解析集団）

	ベースラインの UC-DAI スコアの 平均値（標準偏差）	n [1)]	ベースラインからの 変化量の 最小二乗平均値	差 [2)]	p 値
プラセボ群；N=85	6.68 (1.767)	80	-0.79		
本剤 2.4 g/日群；N=88	6.13 (1.532)	85	-2.71		
プラセボ群との差				-1.92	<0.001
本剤 4.8 g/日群との差				0.75	0.085
本剤 4.8 g/日群；N=89	6.44 (1.629)	81	-3.46		
プラセボ群との差				-2.67	<0.001

注：プラセボ群の被験者番号 13002 および本剤 4.8 g/日群の被験者番号 12907 のベースラインに記録した排便回数および血便スコアは来院日後の記録であったため、使用されなかった。

1) 最終評価時において UC-DAI スコアが得られた被験者数。

2) 応答変数としてのベースラインからの変化量、ならびに説明変数としてのベースラインの UC-DAI スコア、投与群および各施設の合計による ANCOVA に基づいた最小二乗平均値の差。

Source: 5.3.5.1.4 Table 21

2.7.6.19.2.2.5 副次評価項目：症状の変化

2.7.6.19.2.2.5.1 排便回数

ITT 解析集団を対象とした、ベースライン、Week 2, 4, 8 および最終評価時における排便回数スコアの要約を表 2.7.6.19-11 に示した。また、排便回数スコアのベースラインからの変化量の要約統計量を付録（表 2.7.6.19-19）に示した。

ベースラインにおいて、排便回数スコアはほとんどの被験者が 1 以上であったが、本剤 2.4 g/日群の排便回数スコアは本剤 4.8 g/日群およびプラセボ群に比べてやや低かった（それぞれ 1.53, 1.67 および 1.75）。Week 8 および最終評価時において、排便回数スコアが 1未満であった被験者の割合はベースラインに比べて 3 投与群で増加したが、プラセボ群よりも本剤 2 投与群の増加が大きかった。Week 8 および最終評価時の排便回数スコアが 1 未満であった被験者の割合は、本剤 4.8 g/日群が最も高かった（Week 8 が 59.6%および最終評価時が 61.8%）。

表 2.7.6.19-11 排便回数スコアの要約（ITT 解析集団）

	プラセボ群 (N=85)	本剤 2.4 g/日群 (N=88)	本剤 4.8 g/日群 (N=89)
ベースライン	(N=84)	(N=88)	(N=88)
平均値（標準偏差）	1.746 (0.9134)	1.527 (0.8316)	1.667 (0.7598)
スコア; n (%)			
<1	13 (15.3)	18 (20.5)	9 (10.1)
1 to <2	29 (34.1)	34 (38.6)	37 (41.6)
≥2	42 (49.4)	36 (40.9)	42 (47.2)
Week 2	(N=65)	(N=80)	(N=78)
平均値（標準偏差）	1.436 (0.9518)	1.190 (0.9112)	1.081 (0.8378)
スコア; n (%)			
<1	22 (25.9)	31 (35.2)	30 (33.7)
1 to <2	17 (20.0)	23 (26.1)	32 (36.0)
≥2	26 (30.6)	26 (29.5)	16 (18.0)
Week 4	(N=55)	(N=74)	(N=75)
平均値（標準偏差）	1.200 (0.9614)	0.926 (0.8309)	0.818 (0.7317)
スコア; n (%)			
<1	19 (22.4)	33 (37.5)	35 (39.3)
1 to <2	21 (24.7)	28 (31.8)	34 (38.2)
≥2	15 (17.6)	13 (14.8)	6 (6.7)
Week 8	(N=48)	(N=72)	(N=70)
平均値（標準偏差）	0.868 (0.9596)	0.662 (0.8622)	0.502 (0.6872)
スコア; n (%)			
<1	26 (30.6)	45 (51.1)	53 (59.6)
1 to <2	13 (15.3)	16 (18.2)	12 (13.5)
≥2	9 (10.6)	11 (12.5)	5 (5.6)
最終評価時	(N=81)	(N=86)	(N=83)
平均値（標準偏差）	1.510 (1.1739)	0.826 (0.9765)	0.735 (0.9239)
スコア; n (%)			
<1	27 (31.8)	49 (55.7)	55 (61.8)
1 to <2	19 (22.4)	19 (21.6)	15 (16.9)
≥2	35 (41.2)	18 (20.5)	13 (14.6)

注：プラセボ群の被験者番号 13002 および本剤 4.8 g/日群の被験者番号 12907 のベースラインに記録した排便回数スコアは来院日後の記録であったため、使用されなかった。
各投与群の被験者の割合（%）は、ITT 解析集団における被験者数に基づいて算出した。
Source: 5.3.5.1.4 Table 22 および Table 2.7.1

2.7.6.19.2.2.5.2 血便

ITT 解析集団を対象とした、ベースライン、Week 2, 4, 8 および最終評価時における血便スコアの要約を表 2.7.6.19-12 に示した。また、血便スコアのベースラインからの変化量の要約統計量を付録（表 2.7.6.19-20）に示した。

ベースラインにおいて、血便スコアの平均値は、プラセボ群、本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群で同様であり（それぞれ 1.27, 1.10 および 1.19）、ほとんどの被験者のベースラインのスコアが 1 以上であった。Week 8 および最終評価時において、血便スコアが 1 未満であった被験者の割合はベースラインに比べて 3 投与群で増加したが、プラセボ群よりも本剤 2 投与群の増加が大きく、Week 2 以降で非常に大きな差が認められた。Week 8 および最終評価時の血便スコアが 1 未満であった被験者の割合は、本剤 4.8 g/日群が最も高かった（Week 8 が 70.8%および最終評価時が 75.3%）。

表 2.7.6.19-12 血便スコアの要約（ITT 解析集団）

	プラセボ群 (N=85)	本剤 2.4 g/日群 (N=88)	本剤 4.8 g/日群 (N=89)
ベースライン	(N=84)	(N=88)	(N=88)
平均値（標準偏差）	1.27 (0.754)	1.10 (0.727)	1.19 (0.841)
スコア; n (%)			
<1	18 (21.2)	24 (27.3)	28 (31.5)
1 to <2	40 (47.1)	46 (52.3)	37 (41.6)
≥2	26 (30.6)	18 (20.5)	23 (25.8)
Week 2	(N=65)	(N=80)	(N=78)
平均値（標準偏差）	0.921 (0.8463)	0.710 (0.7546)	0.500 (0.6704)
スコア; n (%)			
<1	29 (34.1)	43 (48.9)	57 (64.0)
1 to <2	26 (30.6)	28 (31.8)	13 (14.6)
≥2	10 (11.8)	9 (10.2)	8 (9.0)
Week 4	(N=55)	(N=74)	(N=75)
平均値（標準偏差）	0.703 (0.8131)	0.405 (0.5846)	0.338 (0.5355)
スコア; n (%)			
<1	30 (35.3)	55 (62.5)	56 (62.9)
1 to <2	19 (22.4)	16 (18.2)	17 (19.1)
≥2	6 (7.1)	3 (3.4)	2 (2.2)
Week 8	(N=48)	(N=72)	(N=70)
平均値（標準偏差）	0.618 (0.8222)	0.375 (0.6758)	0.219 (0.4744)
スコア; n (%)			
<1	32 (37.6)	56 (63.6)	63 (70.8)
1 to <2	10 (11.8)	10 (11.4)	6 (6.7)
≥2	6 (7.1)	6 (6.8)	1 (1.1)
最終評価時	(N=81)	(N=86)	(N=83)
平均値（標準偏差）	1.082 (1.0322)	0.465 (0.7708)	0.390 (0.6863)
スコア; n (%)			
<1	37 (43.5)	64 (72.7)	67 (75.3)
1 to <2	19 (22.4)	11 (12.5)	11 (12.4)
≥2	25 (29.4)	11 (12.5)	5 (5.6)

注：プラセボ群の被験者番号 13002 および本剤 4.8 g/日群の被験者番号 12907 のベースラインに記録した血便スコアは来院日後の記録であったため、使用されなかった。
各投与群の被験者の割合（%）は、ITT 解析集団における被験者数に基づいて算出した。
Source: 5.3.5.1.4 Table 23 および Table 2.7.5

2.7.6.19.2.2.6 副次評価項目：S 状結腸内視鏡検査スコアの変化

ITT 解析集団を対象とした、ベースライン、Week 8 および最終評価時における S 状結腸内視鏡スコアの要約を表 2.7.6.19-13 に示した。

ベースラインにおいて、S 状結腸内視鏡スコアが 1（軽度）の被験者が本剤 2.4 g/日群にわずかに多かったが、3 投与群のほとんどの被験者はスコア 2（中等度）であった。S 状結腸内視鏡スコアが 0（正常）の被験者はなかった。

Week 8 および最終評価時において、S 状結腸内視鏡スコアの改善が得られた被験者の割合は、本剤 4.8 g/日群および本剤 2.4 g/日群がプラセボ群に比べて高かった（最終評価時：それぞれ 71.9%, 64.8%および 36.5%、Week 8 も同様）。S 状結腸内視鏡スコアが改善した被験者の割合は本剤 4.8 g/日群が最も高かった。

Week 8 における S 状結腸内視鏡スコアのベースラインからの変化に関して、本剤 4.8 g/日群が最も有効であり、本剤 4.8 g/日群とプラセボ群（p=0.002）および本剤 4.8 g/日群と本剤 2.4 g/日群（p=0.040）で統計学的に有意な差が認められた。

最終評価時における S 状結腸内視鏡スコアに関して、本剤の 2 投与群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差が認められた（本剤 2.4 g/日群：p=0.002、本剤 4.8 g/日群：p<0.001）。

Week 8 および最終評価時においてスコアが悪化した被験者も 3 投与群においてわずかに認められた（割合が最大だったのはプラセボ群の最終評価時で 7.1%）。

表 2.7.6.19-13　S 状結腸内視鏡スコアの要約（ITT 解析集団）

被験者数（%）	プラセボ群 (N=85)	本剤 2.4 g/日群 (N=88)	本剤 4.8 g/日群 (N=89)
ベースライン			
1（軽度）	13 (15.3)	19 (21.6)	13 (14.6)
2（中等度）	64 (75.3)	65 (73.9)	74 (83.1)
3（重度）	8 (9.4)	4 (4.5)	2 (2.2)
Week 8 [1)]			
改善	30 (35.3)	54 (61.4)	62 (69.7)
不変	17 (20.0)	15 (17.0)	7 (7.9)
悪化	1 (1.2)	3 (3.4)	1 (1.1)
不明 [3)]	37 (43.5)	16 (18.2)	19 (21.3)
p 値 [2)]			
対プラセボ群		0.300	0.002
対本剤 4.8 g/日群		0.040	
最終評価時 [1)]			
改善	31 (36.5)	57 (64.8)	64 (71.9)
不変	43 (50.6)	24 (27.3)	15 (16.9)
悪化	6 (7.1)	5 (5.7)	2 (2.2)
不明	5 (5.9)	2 (2.3)	8 (9.0)
p 値 [2)]			
対プラセボ群		0.002	<0.001
対本剤 4.8 g/日群		0.059	

1) ベースラインからの変化。本解析では不明を除外した。
2) Week 8 または最終評価時における線形連関の対立仮説に対する Mantel-Haenszel χ^2 検定による p 値。
3) Week 8 以前に中止した被験者を含む不明な値。
Source: 5.3.5.1.4 Table 24

2.7.6.19.2.2.7　副次評価項目：その他の補助的解析

2.7.6.19.2.2.7.1　医師による全般的評価（PGA）

ITT 解析集団を対象とした、ベースラインの PGA スコア、Week 8 および最終評価時における PGA スコアの変化量の要約を表 2.7.6.19-14 に示した。

ベースラインにおける PGA スコアに 3 投与群間で大きな差はみられず、多くの被験者は中等症（スコア 2）であり、正常（スコア 0）および重症（スコア 3）の被験者はなかった。

Week 8 および最終評価時において、すべての投与群で PGA の改善がみられたが、プラセボ群に比べて本剤 4.8 g/日群および本剤 2.4 g/日群では高い改善が認められた。最も高い改善は本剤 4.8 g/日群に認められた（最終評価時の 66.3%）。

表 2.7.6.19-14 医師による全般的評価（PGA）の要約（ITT 解析集団）

被験者数（%）	プラセボ群 (N=85)	本剤 2.4 g/日群 (N=88)	本剤 4.8 g/日群 (N=89)
ベースライン			
1（軽症）	24 (28.2)	28 (31.8)	25 (28.1)
2（中等症）	61 (71.8)	60 (68.2)	64 (71.9)
Week 8 [1)]			
改善	31 (36.5)	52 (59.1)	58 (65.2)
不変	14 (16.5)	18 (20.5)	11 (12.4)
悪化	3 (3.5)	2 (2.3)	1 (1.1)
不明	37 (43.5)	16 (18.2)	19 (21.3)
最終評価時 [1)]			
改善	33 (38.8)	56 (63.6)	59 (66.3)
不変	37 (43.5)	25 (28.4)	21 (23.6)
悪化	10 (11.8)	5 (5.7)	1 (1.1)
不明	5 (5.9)	2 (2.3)	8 (9.0)

1) ベースラインからの変化。

Source: 5.3.5.1.4 Table 25

2.7.6.19.2.3 安全性

2.7.6.19.2.3.1 治験薬の曝露量

治験薬の投与期間を表 2.7.6.19-15 に示した。

全体の平均投与期間は 6.9 週間であった。本剤 2 投与群はプラセボ群に比べて投与期間がやや長く（それぞれ、約 7 週間および約 6 週間）、プラセボ群は本剤 2 投与群よりも投与期間が 4 週間未満の被験者が多かった。

表 2.7.6.19-15 治験薬の投与期間（安全性解析集団）

	プラセボ群 (N=93)	本剤 2.4 g/日群 (N=93)	本剤 4.8 g/日群 (N=94)
投与期間 [1)]；n（%）			
0 週以上 2 週未満	4 (4.3)	4 (4.3)	2 (2.1)
2 週以上 4 週未満	25 (26.9)	10 (10.8)	10 (10.6)
4 週以上 8 週以内	30 (32.3)	36 (38.7)	41 (43.6)
8 週超	30 (32.3)	43 (46.2)	37 (39.4)
被験者数	89	93	90
平均値（標準偏差）	6.04 (2.796)	7.30 (2.283)	7.24 (2.175)
中央値	8.00	8.00	8.00
最小値，最大値	0.7, 10.1	0.4, 10.1	1.0, 9.4

1) 週単位の投与期間 =（最終投与日 − 初回投与日 + 1）/ 7

1 例（被験者番号 12907）は初回投与日、7 例（被験者番号 12106, 12108, 12205, 12906, 13005, 22206, 22209）は最終投与日の記載がなかったため、投与期間を算出できなかった。

Source: 5.3.5.1.4 Table 27

2.7.6.19.2.3.2 有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.19-16 に示した。

有害事象は 129 例 233 件に発現した。有害事象の重症度はほとんどが軽度または中等度であり、重度は 13 例で、そのうち 8 例がプラセボ群であった。有害事象の発現率は投与群間で大きな違いがなく、各投与群とも 20%未満であった。

本治験期間中に死亡は認められず、重篤な有害事象は 7 例 8 件に発現した。治験中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ群に比べて本剤 2 投与群が少なかった。

本剤 2 投与群間に投与量と有害事象の増加の関連は認められなかった。

表 2.7.6.19-16 有害事象の要約（安全性解析集団）

	プラセボ群 (N=93)	本剤 2.4 g/日群 (N=93)	本剤 4.8 g/日群 (N=94)
被験者数（%）			
すべての有害事象	47 (50.5)	44 (47.3)	38 (40.4)
重篤な有害事象	3 (3.2)	2 (2.2)	2 (2.1)
治験中止に至った有害事象	11 (11.8)	5 (5.4)	2 (2.1)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	17 (18.3)	15 (16.1)	14 (14.9)
軽度の有害事象	26 (28.0)	35 (37.6)	28 (29.8)
中等度の有害事象	25 (26.9)	14 (15.1)	15 (16.0)
重度の有害事象	8 (8.6)	2 (2.2)	3 (3.2)

Source: 5.3.5.1.4 Table 28

2.7.6.19.2.3.3 比較的よくみられる有害事象

いずれかの投与群で被験者の 2%以上に発現した有害事象を表 2.7.6.19-17 に示した。また、因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表を付録（表 2.7.6.19-21）に示した。

各有害事象の発現頻度は低かった。3 投与群において最も頻度の高かった有害事象は胃腸障害で、発現した被験者は本剤 2 投与群よりもプラセボ群に多く、本剤 4.8 g/日群が最も少なかった。胃腸障害の中で最も発現頻度の高かった有害事象は潰瘍性大腸炎増悪で、プラセボ群に 9 例（9.7%）、本剤 2.4 g/日群に 6 例（6.5%）および本剤 4.8 g/日群に 1 例（1.1%）であった。さらに、1 例の大腸炎増悪および 1 例の大腸炎 NOS が発現した（いずれもプラセボ群）。

各投与群において肝胆道系障害は認められなかった。腎および尿路障害（急性糸球体腎炎および血尿）は本剤 2.4 g/日群の 2 例に発現したが、いずれも治験薬との関連性はないと判定された。

表 2.7.6.19-17 いずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象（安全性解析集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	プラセボ群 (N=93)	本剤 2.4 g/日群 (N=93)	本剤 4.8 g/日群 (N=94)
1 件以上の有害事象を発現した被験者	47 (50.5)	44 (47.3)	38 (40.4)
胃腸障害	35 (37.6)	22 (23.7)	15 (16.0)
潰瘍性大腸炎増悪	9 (9.7)	6 (6.5)	1 (1.1)
鼓腸	4 (4.3)	3 (3.2)	2 (2.1)
消化不良	3 (3.2)	2 (2.2)	1 (1.1)
腹痛 NOS	2 (2.2)	1 (1.1)	2 (2.1)
上腹部痛	2 (2.2)	2 (2.2)	1 (1.1)
肛門不快感	2 (2.2)	0	0
下痢 NOS	2 (2.2)	4 (4.3)	0
排便回数増加	2 (2.2)	0	0
悪心	2 (2.2)	3 (3.2)	3 (3.2)
腹部膨満	1 (1.1)	2 (2.2)	2 (2.1)
筋骨格系および結合組織障害	5 (5.4)	8 (8.6)	4 (4.3)
関節痛	0	3 (3.2)	1 (1.1)
背部痛	1 (1.1)	2 (2.2)	1 (1.1)
皮膚および皮下組織障害	3 (3.2)	4 (4.3)	9 (9.6)
そう痒症	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.1)
脱毛症	0	0	2 (2.1)
感染症および寄生虫症	4 (4.3)	4 (4.3)	6 (6.4)
帯状疱疹	0	0	2 (2.1)
上気道感染 NOS	0	2 (2.2)	0
全身障害および投与局所様態	5 (5.4)	4 (4.3)	4 (4.3)
発熱	2 (2.2)	2 (2.2)	3 (3.2)
臨床検査	3 (3.2)	2 (2.2)	7 (7.4)
アラニン･アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.1)	2 (2.1)
ヘモグロビン減少	2 (2.2)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (6.5)	2 (2.2)	4 (4.3)
気管支炎 NOS	3 (3.2)	0	0
鼻咽頭炎	1 (1.1)	0	3 (3.2)
神経系障害	1 (1.1)	5 (5.4)	3 (3.2)
頭痛	1 (1.1)	5 (5.4)	2 (2.1)
浮動性めまい	0	2 (2.2)	0
代謝および栄養障害	3 (3.2)	0	3 (3.2)
食欲不振	2 (2.2)	0	0
精神障害	2 (2.2)	3 (3.2)	0
不安	0	2 (2.2)	0
血液およびリンパ系障害	2 (2.2)	2 (2.2)	0
貧血 NOS	1 (1.1)	2 (2.2)	0
眼障害	0	2 (2.2)	1 (1.1)
腎および尿路障害	0	2 (2.2)	0
心臓障害	0	0	2 (2.1)

MedDRA version 5.1（MedDRA/J vesion 5.1 により日本語訳）

Source: 5.3.5.1.4 Table 29

2.7.6.19.2.3.4 因果関係が否定できない有害事象

いずれかの投与群で被験者の 2%以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.19-18 に示した。また、因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表を付録（表 2.7.6.19-21）に示した。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は、全般的に 3 投与群において同様であった。しかしながら、最も発現頻度の高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象である胃腸障害（46 例中 26 例）はプラセボ群が 13 例（14.0%）で、本剤 2.4 g/日群の 8例（8.6%）および本剤 4.8 g/日群の 5 例（5.3%）よりも発現率が高く、胃腸障害のなかでも潰瘍性大腸炎増悪、鼓腸、悪心および消化不良の発現頻度が高かった。

本剤 2.4 g/日群において最も頻度の高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は頭痛の 5 例（5.4%）で、本剤 4.8 g/日群またはプラセボ群では発現しなかった。

本剤 4.8 g/日群において最も頻度の高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は皮膚および皮下組織障害で、主にそう痒症および脱毛症であった。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は膵炎 NOS が 2 例で、本剤 2.4 g/日群で 1 例（被験者番号 11902）および本剤 4.8 g/日群で 1 例（被験者番号 17301）であった。

表 2.7.6.19-18 いずれかの投与群で 2%以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象（安全性解析集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	プラセボ群 (N=93)	本剤 2.4 g/日群 (N=93)	本剤 4.8 g/日群 (N=94)
1 件以上の有害事象を発現した被験者	17 (18.3)	15 (16.1)	14 (14.9)
胃腸障害	13 (14.0)	8 (8.6)	5 (5.3)
潰瘍性大腸炎増悪	3 (3.2)	1 (1.1)	1 (1.1)
鼓腸	3 (3.2)	1 (1.1)	1 (1.1)
悪心	2 (2.2)	1 (1.1)	2 (2.1)
消化不良	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.1)
上腹部痛	2 (2.2)	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (1.1)	2 (2.2)	6 (6.4)
そう痒症	0	1 (1.1)	2 (2.1)
脱毛症	0	0	2 (2.1)
神経系障害	0	5 (5.4)	1 (1.1)
頭痛	0	5 (5.4)	0
浮動性めまい	0	2 (2.2)	0
臨床検査	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.1)
アラニン･アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.1)	2 (2.1)
全身障害および投与局所様態	0	2 (2.2)	0

MedDRA version 5.1（MedDRA/J vesion 5.1 により日本語訳）

Source: 5.3.5.1.4 Table 31

2.7.6.19.2.3.5 重症度別の有害事象

大部分の有害事象(93%)は軽度または中等度であった。重度の有害事象の発現は 13 例で、プラセボ群に 8 例(8.6%)、本剤 2.4 g/日群に 2 例(2.2%)および本剤 4.8 g/日群に 3 例(3.2%)であった。最も頻度の高かった重度の有害事象は胃腸障害(13 例中 9 例)で、潰瘍性大腸炎増悪(4 例)が最も多かった。重度の潰瘍性大腸炎増悪の発現は、本剤 2.4 g/日群で 1 例およびプラセボ群で 3 例、重度の膵炎 NOS の発現は、本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群で各 1例で、プラセボ群では発現しなかった。

2.7.6.19.2.3.6 死亡、その他の重篤な有害事象

死亡は認められなかった。

その他の重篤な有害事象は、プラセボ群で 3 例(3.2%)、本剤 2.4 g/日群で 2 例(2.2%)、本剤 4.8 g/日群で 2 例(2.1%)の計 7 例に 8 件認められた。重篤な有害事象一覧表を付録(表 2.7.6.19-22)に示した。

1 件を除く 7 件は胃腸障害であった。被験者番号 11902(関連あるかもしれない)および被験者番号 17301(多分関連がある)の 2 件の膵炎 NOS を除いた 6 件の重篤な有害事象は、治験薬との因果関係なしと判定された。中等度と判定された大腸炎増悪(被験者番号 18210)を除いた 7 件の重症度は重度と判定された。重篤な有害事象のうち 1 件(被験者番号 11701 に発現したウイルス性胃腸炎 NOS)では治験を中止しなかった。また、すべての重篤な有害事象は回復した。

2.7.6.19.2.3.7 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象一覧表を付録(表 2.7.6.19-23)に示した。

中止に至った有害事象の発現は 18 例で、プラセボ群に 11 例(11.8%)、本剤 2.4 g/日群に 5例(5.4%)および本剤 4.8 g/日群に 2 例(2.1%)であった。治験の中止に至った有害事象は、1件を除いてすべて胃腸障害であった。治験の中止に至った有害事象は、プラセボ群で本剤 2 投与群よりも発現頻度が高かった。

治験の中止に至った最も発現頻度の高かった有害事象は、潰瘍性大腸炎増悪(18 例中 10例)で、プラセボ群で本剤 2 投与群よりも発現頻度が高かった。さらに、プラセボ群の 1 例において別の有害事象である大腸炎増悪による中止が認められた。

2.7.6.19.2.3.8 その他の重要な有害事象

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象として、被験者番号 11902(本剤 2.4 g/日群)および被験者番号 17301(本剤 4.8 g/日群)の 2 例に膵炎 NOS が発現した。

2.7.6.19.2.3.9 臨床検査値、バイタルサイン、身体所見

臨床検査項目、バイタルサインまたは身体所見の異常に関して、投与群間に臨床的に意義のある相違は認められなかった。

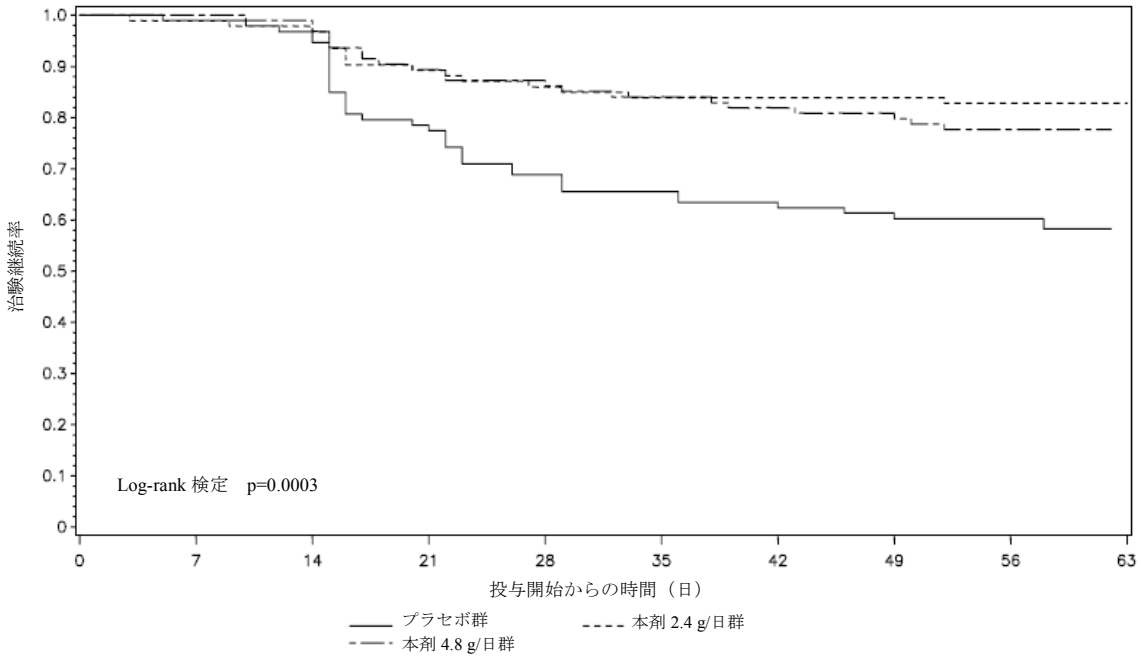
2.7.6.19.2.3.10 その他の安全性データ

2.7.6.19.2.3.10.1 治験中止までの期間

治験薬投与開始から治験中止までの期間についての Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.19-1 に示した。

3 投与群の治験中止例の割合では、統計学的に有意な差が認められた（p=0.0003）。本剤 2.4 g/日群または本剤 4.8 g/日群では、プラセボ群に比べてより高い継続効果がみられた。プラセボ群と本剤 2 投与群の Kaplan-Meier 曲線は、Week 2 から分岐し、治験期間を通して離れた状態が持続した。本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群には全体的に著明な差異はみられなかった。追跡不能の理由で「早期中止」に分類した 3 例の被験者（プラセボ群の 2 例および本剤 2.4 g/日群の 1 例）は、正しく解釈するために本解析から除外した。この 3 例の被験者の中止までの期間は、治験薬投与開始から 9 週間を超えており、治験期間（8 週間）より長い期間となっていた。

図 2.7.6.19-1 治験薬投与開始から治験中止までの期間についての Kaplan-Meier 曲線
（安全性解析対象集団）



注：プラセボ群の 2 例（被験者番号 12906［Day 75］、12106［Day 78］）および本剤 2.4/日群の 1 例（被験者番号 21803［Day 76］）は各投与群において最終被験者の完了後、治験から早期中止となった。
Source: 5.3.5.1.4 Figure 4

2.7.6.19.3 結論

- 治験実施計画書において定義した潰瘍性大腸炎の寛解率は、本剤 2.4 g/日群、本剤 4.8 g/日群およびプラセボ群で、それぞれ 34.1%, 29.2%および 12.9%であった。

寛解率は、プラセボ群に比べて本剤2.4 g/日群（p=0.001）および本剤4.8 g/日群（p=0.009）が有意に高かった。

- 副次評価項目である臨床的改善、ベースラインからのUC-DAIスコア変化量およびUC-DAIの構成項目（治療無効、臨床的寛解およびS状結腸内視鏡スコアを含む）では、本剤とプラセボの間に一貫した統計学的な有意差が認められ、主要評価項目の結果を裏付けた。
- 副次評価項目の多数の項目において、本剤4.8 g/日群は本剤2.4 g/日群と比較して高い効果（臨床的改善、ベースラインからのUC-DAIスコア変化量、排便回数、血便、S状結腸内視鏡スコアおよびPGAスコア）を示し、副次評価項目における臨床に関連した有効性の用量依存性が示唆された。
- プラセボ群の被験者は、早期に治験を中止する傾向が強く、ほとんどの治験中止例が治験期間の最初の4週間における中止であった（3投与群の治験中止例の割合に統計学的に有意な差が認められた［p=0.0003、log-rank検定］）。
- 本治験において、本剤2投与群の忍容性は良好であり、安全性評価項目に対する用量相関のエビデンスはなく、本剤2投与群とプラセボ群、または本剤2.4 g/日群と本剤4.8 g/日群との間には臨床的に意義のある相違は認められなかった。
- 治験を実施した3施設におけるプロトコールおよびGCP不遵守で主解析（ITT解析集団における寛解率）から除外した18例の頑健性を評価した感度分析では、全体的な治験の結論に影響しないことが証明された。
- 結論として、本治験では活動期潰瘍性大腸炎患者に対して、本剤2.4 g/日（1日2回）投与および本剤4.8 g/日（1日1回）投与共にプラセボ投与と比較して治験実施計画書で定義した寛解における優越性を示した。また、臨床的に意義のある多数の副次評価項目で、用量反応性を示唆するエビデンスが認められた。本治験では本剤の1日1回投与が効果的であることも示された。

2.7.6. 個々の試験のまとめ（SPD476-301 試験）＜付録＞

表 2.7.6.19-19 排便回数スコアのベースラインからの変化量の要約（ITT 解析集団）

	プラセボ群 (N=85)	本剤 2.4 g/日群 (N=88)	本剤 4.8 g/日群 (N=89)
ベースライン	(N=84)	(N=88)	(N=88)
平均値（標準偏差）	1.746 (0.9134)	1.527 (0.8316)	1.667 (0.7598)
Week 2	(N=64)	(N=80)	(N=78)
平均値（標準偏差）	-0.245 (0.6673)	-0.319 (0.8123)	-0.496 (0.7630)
中央値	0.000	0.000	-0.333
最小値	-2.00	-2.67	-3.00
最大値	2.00	2.00	1.00
Week 4	(N=54)	(N=74)	(N=75)
平均値（標準偏差）	-0.444 (0.8972)	-0.570 (0.8948)	-0.751 (0.8093)
中央値	-0.333	-0.333	-0.667
最小値	-2.33	-2.67	-3.00
最大値	1.67	1.67	1.00
Week 8	(N=48)	(N=72)	(N=70)
平均値（標準偏差）	-0.715 (1.1526)	-0.847 (0.9192)	-1.098 (0.8939)
中央値	-0.667	-0.667	-1.000
最小値	-2.67	-3.00	-3.00
最大値	1.67	2.00	1.33
最終評価時	(N=80)	(N=86)	(N=83)
平均値（標準偏差）	-0.263 (1.2032)	-0.682 (1.0352)	-0.936 (0.9880)
中央値	0.000	-0.667	-1.000
最小値	-2.67	-3.00	-3.00
最大値	2.33	2.67	2.00

注：プラセボ群の被験者番号 13002 および本剤 4.8 g/日群の被験者番号 12907 のベースラインに記録した排便回数スコアは来院日後の記録であったため、使用されなかった。
各投与群の被験者の割合（%）は、ITT 解析集団における被験者数に基づいて算出した。
Source: 5.3.5.1.4 Table 2.7.1

表 2.7.6.19-20 血便スコアのベースラインからの変化量の要約（ITT 解析集団）

	プラセボ群 (N=85)	本剤 2.4 g/日群 (N=88)	本剤 4.8 g/日群 (N=89)
ベースライン	(N=84)	(N=88)	(N=88)
平均値（標準偏差）	1.274 (0.7537)	1.095 (0.7271)	1.186 (0.8409)
Week 2	(N=64)	(N=80)	(N=78)
平均値（標準偏差）	-0.258 (0.5879)	-0.390 (0.7893)	-0.675 (0.7931)
中央値	0.000	-0.333	-0.500
最小値	-2.00	-2.00	-2.67
最大値	1.00	2.00	1.00
Week 4	(N=54)	(N=74)	(N=75)
平均値（標準偏差）	-0.432 (0.7624)	-0.703 (0.8906)	-0.822 (0.7776)
中央値	-0.333	-0.667	-1.000
最小値	-2.00	-3.00	-2.67
最大値	1.67	1.67	0.67
Week 8	(N=48)	(N=72)	(N=70)
平均値（標準偏差）	-0.486 (0.9199)	-0.718 (0.8497)	-0.933 (0.8352)
中央値	-0.333	-1.000	-1.000
最小値	-2.00	-3.00	-3.00
最大値	2.00	1.67	0.67
最終評価時	(N=80)	(N=86)	(N=83)
平均値（標準偏差）	-0.188 (0.9107)	-0.632 (0.9218)	-0.779 (0.8839)
中央値	0.000	-0.833	-1.000
最小値	-2.00	-3.00	-3.00
最大値	2.00	2.00	1.67

注：プラセボ群の被験者番号 13002 および本剤 4.8 g/日群の被験者番号 12907 のベースラインに記録した血便スコアは来院日後の記録であったため、使用されなかった。
各投与群の被験者の割合（%）は、ITT 解析集団における被験者数に基づいて算出した。
Source: 5.3.5.1.4 Table 2.7.5

表 2.7.6.19-21 因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表（安全性解析集団）（1/6）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	プラセボ群 (N=93)	本剤 2.4 g/日群 (N=93)	本剤 4.8 g/日群 (N=94)	プラセボ群 (N=93)	本剤 2.4 g/日群 (N=93)	本剤 4.8 g/日群 (N=94)
有害事象発現例数 (%)	47 (50.5)	44 (47.3)	38 (40.4)	17 (18.3)	15 (16.1)	14 (14.9)
有害事象発現件数	91	76	66	19	26	20
血液およびリンパ系障害	2 (2.2)	2 (2.2)	0	0	0	0
貧血 NOS	1 (1.1)	2 (2.2)	0	0	0	0
貧血 NOS 増悪	1 (1.1)	0	0	0	0	0
心臓障害	0	0	2 (2.1)	0	0	1 (1.1)
動悸	0	0	1 (1.1)	0	0	0
頻脈 NOS	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (1.1)
耳および迷路障害	0	1 (1.1)	0	0	1 (1.1)	0
耳痛	0	1 (1.1)	0	0	1 (1.1)	0
眼障害	0	2 (2.2)	1 (1.1)	0	0	1 (1.1)
結膜炎	0	1 (1.1)	0	0	0	0
流涙増加	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (1.1)
ブドウ膜炎 NOS	0	1 (1.1)	0	0	0	0
胃腸障害	35 (37.6)	22 (23.7)	15 (16.0)	13 (14.0)	8 (8.6)	5 (5.3)
腹部不快感	1 (1.1)	0	0	0	0	0
腹部膨満	1 (1.1)	2 (2.2)	2 (2.1)	0	1 (1.1)	0
下腹部痛	1 (1.1)	1 (1.1)	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0
腹痛 NOS	2 (2.2)	1 (1.1)	2 (2.1)	0	0	0
上腹部痛	2 (2.2)	2 (2.2)	1 (1.1)	2 (2.2)	0	0
肛門不快感	2 (2.2)	0	0	0	0	0
裂肛	1 (1.1)	0	0	0	0	0
大腸炎増悪	1 (1.1)	0	0	0	0	0
大腸炎 NOS	1 (1.1)	0	0	1 (1.1)	0	0
潰瘍性大腸炎増悪	9 (9.7)	6 (6.5)	1 (1.1)	3 (3.2)	1 (1.1)	1 (1.1)
結腸ポリープ	1 (1.1)	0	0	0	0	0
血性下痢	1 (1.1)	0	0	0	0	0

表 2.7.6.19-21 因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表（安全性解析集団）（2/6）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	プラセボ群 (N=93)	本剤 2.4 g/日群 (N=93)	本剤 4.8 g/日群 (N=94)	プラセボ群 (N=93)	本剤 2.4 g/日群 (N=93)	本剤 4.8 g/日群 (N=94)
下痢 NOS	2 (2.2)	4 (4.3)	0	0	1 (1.1)	0
消化不良	3 (3.2)	2 (2.2)	1 (1.1)	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.1)
便異常 NOS	1 (1.1)	0	0	0	0	0
鼓腸	4 (4.3)	3 (3.2)	2 (2.1)	3 (3.2)	1 (1.1)	1 (1.1)
排便回数増加	2 (2.2)	0	0	0	0	0
胃炎 NOS	1 (1.1)	0	0	0	0	0
胃腸炎 NOS	0	0	1 (1.1)	0	0	0
痔核	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0	0	0
口腔内潰瘍形成	1 (1.1)	0	0	0	0	0
悪心	2 (2.2)	3 (3.2)	3 (3.2)	2 (2.2)	1 (1.1)	2 (2.1)
嚥下痛	0	0	1 (1.1)	0	0	0
口腔粘膜水疱形成	1 (1.1)	0	0	0	0	0
膵炎 NOS	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	1 (1.1)	1 (1.1)
直腸出血	1 (1.1)	0	0	0	0	0
直腸ポリープ	1 (1.1)	0	0	0	0	0
直腸しぶり	1 (1.1)	0	0	0	0	0
嘔吐 NOS	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (1.1)
全身障害および投与局所様態	5 (5.4)	4 (4.3)	4 (4.3)	0	2 (2.2)	0
無力症	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0
胸痛	1 (1.1)	0	0	0	0	0
疲労	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0
末梢性浮腫	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0	0	0
疼痛 NOS	1 (1.1)	0	0	0	0	0
発熱	2 (2.2)	2 (2.2)	3 (3.2)	0	1 (1.1)	0
免疫系障害	1 (1.1)	0	0	0	0	0
食品添加物に対する反応	1 (1.1)	0	0	0	0	0

表 2.7.6.19-21 因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表（安全性解析集団）（3/6）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	プラセボ群 (N=93)	本剤 2.4 g/日群 (N=93)	本剤 4.8 g/日群 (N=94)	プラセボ群 (N=93)	本剤 2.4 g/日群 (N=93)	本剤 4.8 g/日群 (N=94)
感染症および寄生虫症	4 (4.3)	4 (4.3)	6 (6.4)	0	0	0
膿瘍 NOS	1 (1.1)	0	0	0	0	0
アメーバ性大腸炎	0	0	1 (1.1)	0	0	0
真菌感染 NOS	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0	0	0
ウイルス性胃腸炎 NOS	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0	0	0
ウイルス性肝炎 NOS	0	0	1 (1.1)	0	0	0
帯状疱疹	0	0	2 (2.1)	0	0	0
インフルエンザ	0	0	1 (1.1)	0	0	0
腎感染 NOS	0	1 (1.1)	0	0	0	0
口腔カンジダ症	1 (1.1)	0	0	0	0	0
腎盂膀胱炎	0	1 (1.1)	0	0	0	0
副鼻腔炎 NOS	1 (1.1)	0	0	0	0	0
扁桃炎	1 (1.1)	0	0	0	0	0
上気道感染 NOS	0	2 (2.2)	0	0	0	0
尿路感染 NOS	0	0	1 (1.1)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.1)	0	0	0	0	0
皮膚裂傷	1 (1.1)	0	0	0	0	0
臨床検査	3 (3.2)	2 (2.2)	7 (7.4)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.1)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.1)	2 (2.1)	0	1 (1.1)	2 (2.1)
血中クレアチニン増加	0	0	1 (1.1)	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	0	1 (1.1)	0	0	0
体温上昇	0	0	1 (1.1)	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.1)	0	0	0	0	0
ヘマトクリット減少	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	2 (2.2)	0	0	0	0	0
肝機能検査 NOS 異常	1 (1.1)	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
尿中蛋白陽性	0	0	1 (1.1)	0	0	0
赤血球数減少	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0

表 2.7.6.19-21 因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表（安全性解析集団）（4/6）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	プラセボ群 (N=93)	本剤 2.4 g/日群 (N=93)	本剤 4.8 g/日群 (N=94)	プラセボ群 (N=93)	本剤 2.4 g/日群 (N=93)	本剤 4.8 g/日群 (N=94)
代謝および栄養障害	3 (3.2)	0	3 (3.2)	1 (1.1)	0	0
食欲不振	2 (2.2)	0	0	1 (1.1)	0	0
食欲減退 NOS	0	0	1 (1.1)	0	0	0
脱水	1 (1.1)	0	0	0	0	0
体液貯留	0	0	1 (1.1)	0	0	0
低カリウム血症	0	0	1 (1.1)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	5 (5.4)	8 (8.6)	4 (4.3)	1 (1.1)	0	1 (1.1)
関節痛	0	3 (3.2)	1 (1.1)	0	0	0
背部痛	1 (1.1)	2 (2.2)	1 (1.1)	0	0	1 (1.1)
関節腫脹	1 (1.1)	0	0	0	0	0
筋痙攣	0	0	1 (1.1)	0	0	0
筋脱力 NOS	1 (1.1)	0	0	0	0	0
筋骨格系胸痛	0	1 (1.1)	0	0	0	0
筋骨格不快感	1 (1.1)	0	0	1 (1.1)	0	0
筋痛	0	1 (1.1)	0	0	0	0
頚部痛	0	1 (1.1)	0	0	0	0
四肢痛	1 (1.1)	0	0	0	0	0
腱炎	0	0	1 (1.1)	0	0	0
神経系障害	1 (1.1)	5 (5.4)	3 (3.2)	0	5 (5.4)	1 (1.1)
浮動性めまい	0	2 (2.2)	0	0	2 (2.2)	0
頭痛	1 (1.1)	5 (5.4)	2 (2.1)	0	5 (5.4)	0
傾眠	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (1.1)
振戦	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (1.1)
精神障害	2 (2.2)	3 (3.2)	0	0	0	0
不安	0	2 (2.2)	0	0	0	0
うつ病	1 (1.1)	0	0	0	0	0
不眠症	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0

表 2.7.6.19-21 因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表（安全性解析集団）（5/6）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	プラセボ群 (N=93)	本剤 2.4 g/日群 (N=93)	本剤 4.8 g/日群 (N=94)	プラセボ群 (N=93)	本剤 2.4 g/日群 (N=93)	本剤 4.8 g/日群 (N=94)
腎および尿路障害	0	2 (2.2)	0	0	0	0
急性糸球体腎炎	0	1 (1.1)	0	0	0	0
血尿	0	1 (1.1)	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0
乳房圧痛	0	0	1 (1.1)	0	0	0
前立腺肥大	0	1 (1.1)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (6.5)	2 (2.2)	4 (4.3)	0	1 (1.1)	0
気管支炎 NOS	3 (3.2)	0	0	0	0	0
鼻閉	1 (1.1)	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	1 (1.1)	0	3 (3.2)	0	0	0
咽頭炎	0	1 (1.1)	0	0	0	0
咽喉頭疼痛	0	1 (1.1)	0	0	1 (1.1)	0
鼻炎 NOS	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	3 (3.2)	4 (4.3)	9 (9.6)	1 (1.1)	2 (2.2)	6 (6.4)
ざ瘡 NOS	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (1.1)
脱毛症	0	0	2 (2.1)	0	0	2 (2.1)
挫傷	0	1 (1.1)	0	0	0	0
皮膚炎 NOS	1 (1.1)	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	0	0	1 (1.1)	0	0	0
顔面浮腫	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (1.1)
そう痒症	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.1)	0	1 (1.1)	2 (2.1)
発疹 NOS	1 (1.1)	1 (1.1)	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0
丘疹	0	1 (1.1)	0	0	0	0
皮膚障害 NOS	0	0	1 (1.1)	0	0	0
多汗	0	0	1 (1.1)	0	0	0

表 2.7.6.19-21 因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表（安全性解析集団）（6/6）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	プラセボ群 (N=93)	本剤 2.4 g/日群 (N=93)	本剤 4.8 g/日群 (N=94)	プラセボ群 (N=93)	本剤 2.4 g/日群 (N=93)	本剤 4.8 g/日群 (N=94)
血管障害	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (1.1)	0
高血圧 NOS	1 (1.1)	0	0	0	0	0
低血圧 NOS	0	1 (1.1)	0	0	1 (1.1)	0

MedDRA version 5.1（MedDRA/J vesion 5.1 により日本語訳）

Source: 5.3.5.1.4 Table 3.2.1 および Table 3.2.5

表 2.7.6.19-22 重篤な有害事象一覧表（安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	人種	性別	年齢	体重	有害事象（PT）	有害事象の発現日	持続期間	因果関係	重症度	中止の有無	処置	転帰
プラセボ群	12906	白人	女性	34 歳	47.5 kg	潰瘍性大腸炎増悪	11 日目	5 日間	なし	重度	中止	入院	回復
	18210	白人	男性	21 歳	66.0 kg	大腸炎増悪	14 日目	25 日間	なし	中等度	中止	治療薬の投与	回復
	21804	A/P [1)]	男性	29 歳	45.0 kg	潰瘍性大腸炎増悪	6 日目	8 日間	なし	重度	中止	入院、静脈内輸液、ステロイド	回復
						潰瘍性大腸炎増悪	34 日目	11 日間	なし	重度	なし	入院、静脈内輸液	回復
本剤 2.4 g/日群	11902	白人	男性	40 歳	79.4 kg	膵炎 NOS	13 日目	67 日間	あるかもしれない	重度	中止	治療薬の投与	回復
	26001	白人	女性	30 歳	57.0 kg	潰瘍性大腸炎増悪	5 日目	9 日間	なし	重度	中止	治療薬の投与	回復
本剤 4.8 g/日群	11701	白人	女性	56 歳	127.0 kg	ウイルス性胃腸炎 NOS	5 日目	6 日間	なし	重度	中断	治療薬の投与	回復
	17301	白人	女性	48 歳	53.5 kg	膵炎 NOS	10 日目	4 日間	多分ある	重度	中止	治療薬の投与	回復

MedDRA version 5.1（MedDRA/J vesion 5.1 により日本語訳）

1) アジア人／太平洋諸島系

Source: 5.3.5.1.4 Listing 6.2

表 2.7.6.19-23　中止に至った有害事象一覧表

投与群	被験者番号	人種	性別	年齢	体重	有害事象（PT）	有害事象の発現日	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	処置	転帰
プラセボ群	12301	白人	男性	56 歳	75.3 kg	潰瘍性大腸炎増悪	3 日目	5 日間	なし	重度	非重篤	治療薬の投与	回復
	12906	白人	女性	34 歳	47.5 kg	潰瘍性大腸炎増悪	11 日目	5 日間	なし	重度	重篤	入院	回復
	18210	白人	男性	21 歳	66.0 kg	大腸炎増悪	14 日目	25 日間	なし	中等度	重篤	治療薬の投与	回復
	20109	白人	男性	33 歳	80.0 kg	潰瘍性大腸炎増悪	34 日目	持続中	あるかもしれない	中等度	非重篤	なし	不明
	20209	白人	男性	56 歳	79.0 kg	潰瘍性大腸炎増悪	15 日目	持続中	あるかもしれない	軽度	非重篤	なし	未回復
	20410	白人	女性	32 歳	56.0 kg	潰瘍性大腸炎増悪	22 日目	持続中	なし	中等度	非重篤	なし	不明
	20602	白人	女性	25 歳	56.5 kg	潰瘍性大腸炎増悪	11 日目	持続中	なし	中等度	非重篤	SPD476-303 試験へ継続	未回復
	20803	白人	女性	42 歳	67.0 kg	排便回数増加	12 日目	持続中	なし	重度	非重篤	なし	不明
	20804	白人	男性	58 歳	85.3 kg	排便回数増加	15 日目	持続中	なし	重度	非重篤	なし	未回復
	21804	A/P [1)]	男性	29 歳	45.0 kg	潰瘍性大腸炎増悪	6 日目	8 日間	なし	重度	重篤	入院、静脈内輸液、ステロイド	回復
	24103	白人	女性	30 歳	59.0 kg	消化不良	6 日目	11 日間	あるかもしれない	中等度	非重篤	なし	回復
本剤 2.4 g/日群	10701	白人	女性	40 歳	65.3 kg	不安	2 日目	2 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
	11902	白人	男性	40 歳	79.4 kg	膵炎 NOS	13 日目	67 日間	あるかもしれない	重度	重篤	治療薬の投与	回復
	18207	白人	男性	47 歳	75.0 kg	下痢 NOS	9 日目	3 日間	あるかもしれない	中等度	非重篤	治療薬の投与	回復
	20204	白人	男性	26 歳	60.0 kg	潰瘍性大腸炎増悪	15 日目	持続中	あるかもしれない	中等度	非重篤	なし	未回復
	26001	白人	女性	30 歳	57.0 kg	潰瘍性大腸炎増悪	5 日目	9 日間	なし	重度	重篤	治療薬の投与	回復
本剤 4.8 g/日群	17301	白人	女性	48 歳	53.5 kg	膵炎 NOS	10 日目	4 日間	多分ある	重度	重篤	治療薬の投与	回復
	20213	白人	女性	56 歳	63.0 kg	潰瘍性大腸炎増悪	39 日目	持続中	あるかもしれない	中等度	非重篤	なし	未回復

MedDRA version 5.1（MedDRA/J vesion 5.1 により日本語訳）

1)　アジア人／太平洋諸島系

Source: 5.3.5.1.4 Listing 6.1 から抜粋

2.7.6.20　SPD476-302 試験（参考資料 5.3.5.1.5）

―軽症から中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした、本剤 2 用量（2.4 g または 4.8 g を 1 日 1 回）と対照薬 Asacol®（0.8 g を 1 日 3 回）の有効性および安全性を評価する、ランダム化、多施設、二重盲検、ダブルダミー、並行群間、プラセボ対照、第 III 相臨床試験―

2.7.6.20.1　試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6.20-1 に示した。

表 2.7.6.20-1　試験方法の概略（1/8）

項目	内容
治験薬	メサラジン
治験責任医師	治験調整責任医師：[redacted], London ただし、本治験の参加施設には所属していない。
実施医療機関	ドイツ、スペイン、フランス、ポーランド、ハンガリー、ロシア、イスラエル、ラトビア、リトアニア、エストニア　計 49 医療機関
公表論文	Kamm MA, Sandborn WJ, Gassull M, Schreiber S, Jackowski L, Butler T, et al. Once-daily, high-concentration MMX mesalamine in active ulcerative colitis. Gastroenterology. 2007 Jan;132(1):66-75; quiz 432-3. Epub 2006 Oct 12.
治験期間	2003 年 12 月 4 日（最初の被験者のランダム割付け日） ～2004 年 10 月 20 日（最終の被験者の最終来院日）
開発段階	第 III 相
目的	主要目的 - Week 8 に寛解に至った被験者の割合について、本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与対プラセボ投与、本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）投与対プラセボ投与で比較すること（統計解析計画書第 2.0 版に従って記述）。寛解の定義は、潰瘍性大腸炎の疾患活動指数（UC-DAI）スコアが 1 以下、かつ血便スコアおよび排便回数スコアが 0 および S 状結腸内視鏡スコアがベースラインから 1 以上減少のすべてを満たすこととした。 副次目的（治験実施計画書改訂第 5 版の変更を含む） - Week 8 に寛解に至った被験者の割合を 4 投与群間（本剤 2.4 g/日群、本剤 4.8 g/日群、Asacol 群およびプラセボ群）で比較すること - Week 8 に臨床的改善（UC-DAI スコアがベースラインから 3 以上減少）を示した被験者の割合を 4 投与群間で比較すること

表 2.7.6.20-1　試験方法の概略（2/8）

項目	内容
目的（続き）	- ベースラインから Week 8 までの UC-DAI スコアの変化量を 4 投与群間で比較すること - ベースラインから Week 2, 4 および 8 の症状（血便および排便回数）の変化を 4 投与群間で比較すること - ベースラインから Week 8 までの S 状結腸内視鏡による粘膜所見の変化を 4 投与群間で比較すること - 治験中止までの期間を 4 投与群間で比較すること - 本剤 2.4 g/日投与および本剤 4.8 g/日投与の安全性および忍容性をプラセボ投与および Asacol® 2.4 g/日投与と比較検討すること
方法	本治験は、活動期の軽症から中等症の潰瘍性大腸炎患者を対象とした、4 投与群の第 III 相、ランダム化、多施設、二重盲検、ダブルダミー、並行群間、プラセボ対照臨床試験である。適格な被験者を以下の 4 投与群に均等にランダム化した。 - 本剤 2.4 g/日群：本剤 2.4 g/日を 1 日 1 回投与 1 日あたり MD-0901 錠を 2 錠（朝：2 錠）、MD-0901 プラセボ錠を 2 錠（朝：2 錠）および Asacol®プラセボカプセルを 6 カプセル（朝、昼、夕：各 2 カプセル）服用 - 本剤 4.8 g/日群：本剤 4.8 g/日を 1 日 1 回投与 1 日あたり MD-0901 錠を 4 錠（朝：4 錠）および Asacol®プラセボカプセルを 6 カプセル（朝、昼、夕：各 2 カプセル）服用 - Asacol 群：Asacol® 2.4 g/日を 1 日 3 回投与 1 日あたり MD-0901 プラセボ錠を 4 錠（朝：4 錠）および Asacol®カプセルを 6 カプセル（朝、昼、夕：各 2 カプセル）服用 - プラセボ群：プラセボを投与 1 日あたり MD-0901 プラセボ錠を 4 錠（朝：4 錠）および Asacol®プラセボカプセルを 6 カプセル（朝、昼、夕：各 2 カプセル）服用 本治験の評価スケジュールを表 2.7.6.20-2 に示した。 被験者は治験実施施設において、スクリーニング（Week -1）、ベースライン（Week 0）、Visit 3（Week 2）、Visit 4（Week 4）および治験終了（Week 8）／早期治験中止時の 5 回診察を受けた。

表 2.7.6.20-1　試験方法の概略（3/8）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>方法（続き）</td><td>治験薬の有効性、安全性および忍容性は治験期間を通して評価した。有効性の評価には UC-DAI スコアを用いた。被験者は治験期間を通して、音声自動応答システム（IVRS）を用いて潰瘍性大腸炎の症状（血便および排便回数）を報告した。ベースラインおよび治験終了／早期治験中止時に S状結腸内視鏡および医師による全般的評価（PGA）を実施した。
治験期間中はレスキュー薬（本治験薬以外のメサラジン製剤を含む潰瘍性大腸炎の治療薬）の投与を禁止した。ただし、スクリーニング以前からメサラジンを 2.0 g/日以下の安定した投与量で継続していた被験者に対しては、スクリーニング期間中の投与を許可した。もしレスキュー薬を必要とした場合、当被験者は治験中止として扱い、治験責任（分担）医師が決定した適切な代替治療を行った。服薬遵守は Visit 3, Visit 4 および治験終了／早期治験中止時に評価した。その際に、未使用の治験薬および使用した治験薬の包装を回収し、Visit 3 および Visit 4 には新たな治験薬を処方した。
本治験の Week 8 において寛解した被験者は、非盲検継続試験である SPD476-303 試験の維持期相に移行可とした。本治験の治験終了／早期治験中止時に寛解に至らなかった被験者（UC-DAI スコア>1）は、SPD476-303 試験の活動期相に移行可とした。Visit 3 以前に治験を中止した被験者は継続試験への移行不可とした。治験責任（分担）医師は継続試験に移行しなかった被験者を治験終了／早期治験中止後 30 日間追跡し、発現した治験薬との因果関係が否定できない非重篤の有害事象およびすべての重篤な有害事象を報告した。</td></tr>
<tr><td>被験者数</td><td>被験者をプラセボ群、本剤 2.4 g/日群、本剤 4.8 g/日群または Asacol 群に 1:1:1:1 にランダム化した。
<table>
<tr><th rowspan="2">被験者数</th><th rowspan="2">プラセボ群</th><th colspan="2">本剤</th><th rowspan="2">Asacol 群</th><th rowspan="2">合計</th></tr>
<tr><th>2.4 g/日群</th><th>4.8 g/日群</th></tr>
<tr><td>計画時</td><td>85</td><td>85</td><td>85</td><td>85</td><td>340</td></tr>
<tr><td>ランダム化</td><td>86</td><td>86</td><td>85</td><td>86</td><td>343</td></tr>
<tr><td>治験中止</td><td>34</td><td>16</td><td>13</td><td>16</td><td>79</td></tr>
<tr><td>治験完了</td><td>52</td><td>70</td><td>72</td><td>70</td><td>264</td></tr>
<tr><td>ITT 解析集団</td><td>86</td><td>84</td><td>85</td><td>86</td><td>341</td></tr>
<tr><td>PP 解析集団</td><td>82</td><td>78</td><td>78</td><td>83</td><td>321</td></tr>
<tr><td>安全性解析集団</td><td>86</td><td>84</td><td>85</td><td>86</td><td>341</td></tr>
</table>
ITT=Intent-to-treat, PP=Per-Protocol
Source: 5.3.5.1.5 SYNOPSIS</td></tr>
</table>

表 2.7.6.20-1　試験方法の概略（4/8）

項目	内容
被験者数 （続き）	［被験者数の設定根拠］ プラセボ投与時の寛解率を 15%とし、本剤投与群における寛解率 40%を臨床的に価値のある改善と考えた場合、有意水準を両側 0.025 と仮定して、この改善に対する 90%の検出力が得られる被験者数は 1 群 85 例であった。この有意水準は多重仮説検定用に選択した。被験者数の算出には、nQuery Advisor software を使用した。 すべての投与群で同数の被験者を組み入れる計画とした。Asacol 群は本治験の妥当性を確認するために設定したものであり、本治験は Asacol 群に対する本剤群の非劣性を示す検出力を持たなかった。
主な組入れ基準	［選択基準］ 下記を満たす被験者を本治験に組み入れた。 - 年齢が 18 歳以上の男性または女性。女性の場合は、閉経後もしくは避妊手術後の患者、またはスクリーニング時の妊娠尿検査が陰性で、適切な避妊が行われている患者。 - 新規診断例または再燃例の軽症から中等症の潰瘍性大腸炎（UC-DAI スコアが 4 以上 10 以下で、S 状結腸内視鏡スコアが 1 以上、かつ PGA スコアが 2 以下）で、組織学的にも矛盾しない患者。 ［除外基準］ 下記に該当する被験者は本治験から除外した。 - ベースライン前に再燃状態が 6 週間を超えて継続している潰瘍性大腸炎患者。 - 2.0 g/日を超えるメサラジン製剤での寛解維持治療中に再燃した患者。最近メサラジン製剤の投与量が 2.0 g/日超から 2.0 g/日以下へ減量され、その減量から 2 週間以内に再燃した患者。 - 現在の再燃に対しステロイドまたは 2.0 g/日を超えるメサラジン製剤による治療が無効であった患者。 - クローン病、直腸炎（炎症の範囲が肛門から 15 cm 以下）、出血性疾患、活動性の消化性潰瘍疾患もしくは結腸手術の既往を有する患者、または中毒性巨大結腸の緊急性のリスクがあるもしくは便培養で腸内病原菌が陽性であった患者。

表 2.7.6.20-1　試験方法の概略（5/8）

項目	内容
主な組入れ基準（続き）	- ベースライン前 4 週間以内にステロイドを全身投与もしくは直腸局所投与した患者、ベースライン前 6 週間以内に免疫抑制薬を使用した患者、またはベースライン前 7 日以内に抗炎症薬を繰り返し使用した患者。 - サリチル酸塩に対する過敏症を有する患者および中等度または重度の腎機能障害を有する患者。
被験薬、用法・用量、バッチ No.	本剤は、消化管におけるメサラジンの放出を遅延化および徐放化した高分子マトリックス製剤である。MD-0901 錠は有効成分であるメサラジンを 1.2 g 含有し、2.4 g/日（2 錠/日）1 日 1 回または 4.8 g/日（4 錠/日）1 日 1 回で経口投与された。MD-0901 錠のバッチ No.は[redacted] であった。 盲検化のために、有効成分を含有しないプラセボ錠は MD-0901 錠と同一外観とした。プラセボ錠のバッチ No.は[redacted] であった。
期間	- スクリーニング期間：3～7 日間 - 組入れ期間：[redacted]間 - 治療期間：8 週間 - 後観察期間：30 日間
対照薬、用法・用量、バッチ No.	本治験では対照群に Asacol 群およびプラセボ群を設定したが、主解析は本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群とプラセボ群との比較であった。プラセボ群は、本剤および Asacol®の盲検化のために、プラセボ錠およびプラセボカプセルを服用した。Asacol®錠は、1 錠中に 400 mg のメサラジンを含有する米国での承認製剤を使用した。Asacol®錠は盲検化するためにカプセルに封入し（Asacol®カプセル）、2.4 g/日（1 回 2 カプセルを 1 日 3 回）を経口投与した。Asacol®カプセルのバッチ No.は[redacted] および[redacted] であった。 盲検化のために、有効成分を含有しないプラセボカプセルは Asacol®カプセルと同一外観とした。プラセボカプセルのバッチ No.は[redacted] および[redacted] であった。

表 2.7.6.20-1　試験方法の概略（6/8）

項目	内容
評価基準	有効性 本治験における主要評価項目は寛解であった。寛解は UC-DAI スコアが 1 以下で、血便スコアおよび排便回数スコアが 0、かつ S 状結腸内視鏡スコアがベースラインから 1 以上の減少と定義した。UC-DAI スコアは、血便、排便回数、S 状結腸内視鏡の粘膜所見および PGA の 4 つのサブスコアから構成された。各サブスコアは 3 を最も重度として 0～3 でスコア化し、4 項目のスコアの合計を UC-DAI スコアとした（5.3.5.1.5　5.5.1.1 項参照）。UC-DAI スコアはベースラインおよび治験終了／早期治験中止時に算出した。 UC-DAI スコアのサブスコアは、下記に示した有効性評価にも使用した。 - 臨床的改善：UC-DAI スコアがベースラインから 3 以上の減少 - 治療無効：UC-DAI スコアが不変、悪化、欠測または不完全（治験実施計画書改訂第 5 版に従って追加） - 臨床的寛解：排便回数および血便スコアが共に 0（すなわち、症状の完全消失） - UC-DAI スコアのベースラインからの変化量 - 症状スコア（血便スコアおよび排便回数スコア）、S 状結腸内視鏡スコアおよび PGA スコアのベースラインからの変化量 Week 2, 4 および 8 における症状の変化を、血便および排便回数のデータを用いて評価した。被験者は自分自身の血便および排便回数の症状を評価して、治験期間中、毎日 IVRS を使用して報告した。治験責任（分担）医師は、各来院直前の 5 日間のうち評価可能な直近の 3 日間の各症状スコアの平均値を算出した。来院日の 6 日以前のデータは使用しなかった。 安全性 安全性および忍容性は、有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査および尿検査）、身体所見およびバイタルサインより評価した。治験薬投与開始から治験中止までの期間も評価した。
統計手法	安全性解析集団および ITT（Intention-to-treat）解析集団は、ランダム割付けされ、1 回以上の治験薬の投与を受けた全被験者、PP（Per-protocol）解析集団は ITT 集団のうち重大なプロトコール違反者を除外した全被験者と定義した。解析計画の変更は、開鍵前に実施し、統計解析計画書に記載した。主要有効性変数は Week 8 において寛解に至った被験者の割合（寛解率）とした。

表 2.7.6.20-1 試験方法の概略（7/8）

項目	内容
統計手法 （続き）	投与群の主要な比較は、以下に示すとおりであった。 - 本剤 2.4 g/日群とプラセボ群との比較 - 本剤 4.8 g/日群とプラセボ群との比較 本治験は Asacol 群に対する本剤の 2 投与群の非劣性を検討するためのデザインではなく、Asacol 群と本剤の 2 投与群の比較は補助的解析とした（治験実施計画書改訂第 5 版参照）。 Week 8 において寛解に至った被験者の割合は、本剤 2.4 g/日群または本剤 4.8 g/日群とプラセボ群において χ^2 検定を用いて比較した。主要な比較が 2 種類存在することによる Study-wise false-positive error rate（試験に関する偽陽性エラー率）は Bonferroni-Holm 法を用いて調整した。二つの p 値のうち、小さい p 値の有意水準を 0.025 として、これを満たした場合に大きい p 値の有意水準を 0.05 として評価した。本剤 2.4 g/日群または本剤 4.8 g/日群とプラセボ群とのオッズ比を対応する信頼区間と共に表記した。主解析において、途中で治験を中止した被験者またはベースライン以降のデータのない被験者は、寛解に至らなかった被験者とした（治験実施計画書改訂第5版で変更）。 主解析の結果が統計学的に有意であった場合、実施施設および治験責任（分担）医師間における不均衡を調整するための追加解析を実施した。主要評価項目の追加解析および副次評価項目の解析は補助的なものとした。このため、有意水準に対する多重性の調整は実施しなかった。特に記載がない限り、すべての補助的解析において、仮説検定には有意水準 0.05 および両側 95%信頼区間を使用した。χ^2 検定を実施する予定であったが、期待セル度数が極めて低い場合は、代替の解析方法として Fisher の正確検定を用いた。 補助的な解析の一部として last observation carried forward（LOCF）解析を実施した（治験実施計画書改訂第 5 版で変更）。LOCF 解析は最終評価時（Week 8／早期中止時）の解析に適用した。 有効性の副解析としては、出力データについて以下に示す比較を実施した。 - 本剤 2.4 g/日群とプラセボ群、本剤 4.8 g/日群とプラセボ群との比較 - 本剤 2.4 g/日群と本剤 4.8 g/日群との比較 - 本剤 2.4 g/日群と Asacol 群、本剤 4.8 g/日群と Asacol 群との比較 - Asacol 群とプラセボ群との比較

表 2.7.6.20-1　試験方法の概略（8/8）

項目	内容
統計手法 （続き）	安全性の要約は安全性解析集団を用いて表示した。有害事象は MedDRA version 5.1 を用いて読み替えた（MedDRA/J vesion 5.1 により日本語訳）。有害事象について、器官別大分類および基本語別に集計し、要約統計量を算出した。臨床検査値およびバイタルサインは測定時点ごとに要約統計量を算出した。また、臨床検査値異常を一覧表にした。投与開始から治験中止までの期間について、投与群ごとに Kaplan-Meier 曲線に表示し、log-rank 検定により p 値を算出した。

表 2.7.6.20-2　評価スケジュール

Visit [1)]	スクリーニング	ベースライン	3	4	治験終了／早期中止時	後観察 [2)]
Week	-1	0	2	4	8	
同意取得	X					
選択／除外基準	X	X				
既往歴	X					
背景	X					
身体所見	X				X	
バイタルサイン	X	X	X	X	X	
妊娠検査（尿）	X				X	
尿検査（尿試験紙）	X				X	
便培養	X					
血液学的検査	X			X	X	
血液生化学的検査	X			X	X	
S 状結腸内視鏡検査（UC-DAI）		X			X	
PGA（UC-DAI）		X			X	
症状評価（UC-DAI）、IVRS 利用	X [3)]	X	X	X	X	
治験薬処方		X	X	X		
有害事象		X	X	X	X	X
併用薬	X	X	X	X	X	
服薬状況			X	X	X	

1) スクリーニングとベースラインまでの期間の許容範囲は 3～7 日間とした。Week 2, 4 および 8 の来院日についてはベースラインから±3 日を許容範囲とした。
2) 治験責任（分担）医師または治験責任（分担）医師が指名した者は、治験終了／早期中止時の来院後 30 日間を後観察として、治験薬と因果関係が否定できない非重篤の有害事象およびすべての重篤な有害事象を報告することとした。なお、継続試験に移行しなかった被験者にのみ実施することとした。
3) スクリーニング時の前 3 日間の症状評価は、IVRS ではなく被験者の記憶により行った。
Source: 5.3.5.1.5 Table 1

2.7.6.20.2　結果の要約

2.7.6.20.2.1　対象被験者

2.7.6.20.2.1.1　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.20-3 に示した。

ランダム割付けした被験者は343例であり、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。本治験でランダム割付けした343例のうち317例が継続試験であるSPD476-303試験に移行した（活動期相に169例および維持期相に148例が移行）。

治験を中止した被験者は全体で79例であった。治験を中止した被験者はプラセボ群が最も多かった（プラセボ群が39.5%、本剤4.8 g/日群が15.3%、本剤2.4 g/日群およびAsacol群がそれぞれ18.6%）。

すべての投与群において最も頻度の高い中止理由は有効性の欠如であったが、その割合はプラセボ群が最も多かった（プラセボ群が27.9%、実薬投与の3投与群では約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）は少数例で、4投与群間に注目すべき相違はなかった。

表 2.7.6.20-3　被験者の内訳（ランダム割付けされた被験者）

被験者数（%）	プラセボ群	本剤 2.4 g/日群	本剤 4.8 g/日群	Asacol群
ランダム割付けされた被験者	86	86	85	86
治験薬を投与された被験者	86 (100.0)	84 (97.7)	85 (100.0)	86 (100.0)
治験を完了した被験者	52 (60.5)	70 (81.4)	72 (84.7)	70 (81.4)
継続試験に移行した被験者 [1)]	77 (89.5)	80 (93.0)	83 (97.6)	77 (89.5)
活動期相	49 (57.0)	40 (46.5)	38 (44.7)	42 (48.8)
維持期相	28 (32.6)	40 (46.5)	45 (52.9)	35 (40.7)
治験を中止した被験者	34 (39.5)	16 (18.6)	13 (15.3)	16 (18.6)
中止理由				
有効性の欠如	24 (27.9)	11 (12.8)	11 (12.9)	10 (11.6)
被験者都合	6 (7.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (2.3)
その他 [2)]	2 (2.3)	2 [3)] (2.3)	0	1 (1.2)
有害事象／重篤な有害事象	2 (2.3)	1 (1.2)	0	1 (1.2)
プロトコール違反	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)
追跡不能	0	0	0	1 (1.2)

1) 活動期相および維持期相の被験者数は、SPD476-303試験への移行例数
2) プラセボ群：治験薬が大きく量が多い（被験者番号58206）、病態の悪化（被験者番号63603）
本剤2.4 g/日群：病態の悪化（被験者番号63604）、誤って登録（被験者番号63606）
Asacol群：潰瘍性大腸炎の悪化（被験者番号62208）
3) この2例に加えて、本剤2.4 g/日群の被験者番号62803は便培養で陽性であったが誤ってランダム割付けした。治験薬を投与せず、スクリーニング不適格症例として本治験より除外した。
Source: 5.3.5.1.5 Table 3 および Table 4

2.7.6.20.2.1.2　解析したデータセット（解析対象集団）

解析した被験者集団を表 2.7.6.20-4 に示した。ITT解析集団は341例、PP解析集団は321例であった。

表 2.7.6.20-4 被験者集団の要約

被験者数	プラセボ群	本剤2.4 g/日群	本剤4.8 g/日群	Asacol 群
ランダム割付けした被験者	86	86	85	86
ITT 解析集団	86	84	85	86
PP 解析集団	82	78	78	83
安全性解析集団	86	84	85	86

Source: 5.3.5.1.5 Table 12 を改変

2.7.6.20.2.1.3 人口統計学的および他の基準値の特性

ITT 解析集団について、人口統計学的特性を表 2.7.6.20-5 に、潰瘍性大腸炎の病歴を表 2.7.6.20-6 に示した。

スクリーニング時の人口統計学的特性について、投与群間で臨床的に意義のある差はみられなかった。被験者は全例が白人で、各投与群における男性と女性の割合はおよそ同数であり、年齢の範囲は投与群間で同様であった。ほとんどの被験者は非喫煙者であり、各投与群における現在喫煙している被験者の割合（10%未満）は同程度であった。平均体重はプラセボ群（69 kg）が実薬投与の 3 投与群（約 73 kg）に比べてわずかに低値であった。

表 2.7.6.20-5 被験者の人口統計学的特性（ITT 解析集団）

	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)
性別；n（%）				
男性	43 (50.0)	39 (46.4)	39 (45.9)	41 (47.7)
女性	43 (50.0)	45 (53.6)	46 (54.1)	45 (52.3)
年齢（歳）				
平均値（標準偏差）	43.2 (14.06)	43.3 (13.30)	44.6 (13.13)	41.9 (13.34)
中央値	44.5	45.0	45.0	43.0
最小値，最大値	19, 74	21, 78	19, 76	18, 76
身長（cm）				
平均値（標準偏差）	169.9 (9.19)	169.7 (8.68)	169.7 (9.88)	170.6 (9.65)
中央値	170.5	170.0	170.0	170.0
最小値，最大値	142, 192	150, 190	148, 191	144, 198
体重（kg）[1)]				
平均値（標準偏差）	68.7 (14.36)	73.3 (14.87)	73.0 (14.33)	72.6 (15.65)
中央値	68.0	72.0	71.0	70.5
最小値，最大値	40.2, 99.0	43.0, 126.0	42.5 , 120.0	46.0, 124.0
人種；n（%）				
白人	86 (100.0)	84 (100.0)	85 (100.0)	86 (100.0)
喫煙歴；n（%）				
喫煙経験なし	51 (59.3)	56 (66.7)	62 (72.9)	63 (73.3)
喫煙していた	28 (32.6)	20 (23.8)	17 (20.0)	18 (20.9)
現在喫煙している	7 (8.1)	8 (9.5)	6 (7.1)	5 (5.8)

1) 体重データは安全性解析集団を対象とした。

Source: 5.3.5.1.5 Table 5

潰瘍性大腸炎の病歴も全般的に投与群間で同様であった。多くの被験者は過去に潰瘍性大腸炎と診断されており、左側大腸炎型および直腸病変ありであった。診断からの平均期間は、

プラセボ群が 293.1 週間、本剤 2.4 g/日群が 290.4 週間、本剤 4.8 g/日群が 282.7 週間、Asacol 群が 244.4 週間であった。また、各投与群における多くの被験者は、最近 2 年間に 1～4 回の再燃がみられた。現症状の平均罹病期間は、全投与群において約 21 日間であった。

表 2.7.6.20-6 潰瘍性大腸炎の病歴（ITT 解析集団）

	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)
診断；n（%）				
新規診断	10 (11.6)	11 (13.1)	12 (14.1)	13 (15.1)
過去に診断あり	76 (88.4)	73 (86.9)	73 (85.9)	73 (84.9)
診断からの時間（週）				
平均値（標準偏差）	293.1 (324.5)	290.4 (333.9)	282.7 (380.9)	244.4 (260.3)
中央値	179.1	151.4	135.0	122.9
最小値，最大値	1, 1224	1, 1539	0, 2212	0, 1045
診断方法；n（%）				
S 状結腸内視鏡	33 (38.4)	33 (39.3)	34 (40.0)	33 (38.4)
大腸内視鏡	65 (75.6)	65 (77.4)	68 (80.0)	66 (76.7)
バリウム注腸	10 (11.6)	5 (6.0)	9 (10.6)	10 (11.6)
組織学的診断	86 (100.0)	83 (98.8)	85 (100.0)	86 (100.0)
最近 2 年間の再燃回数；n（%）				
0	8 (9.3)	8 (9.5)	8 (9.4)	6 (7.0)
1-2	52 (60.5)	39 (46.4)	40 (47.1)	44 (51.2)
3-4	21 (24.4)	27 (32.1)	28 (32.9)	20 (23.3)
5-6	1 (1.2)	6 (7.1)	4 (4.7)	8 (9.3)
≥7	2 (2.3)	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (2.3)
現症状の罹病期間（日）				
平均値（標準偏差）	22.4 (11.61)	21.3 (9.10)	20.7 (8.46)	21.5 (10.65)
中央値	21.0	21.0	21.0	21.0
最小値，最大値	5, 84	6, 42	3, 35	7, 70
病変の長さ [1]（cm）				
被験者数	60	58	62	59
平均値（標準偏差）	48.9 (31.93)	56.1 (32.61)	50.4 (34.68)	52.4 (28.26)
中央値	35.0	41.0	40.0	45.0
最小値，最大値	15, 150	25, 190	15, 190	15, 150
病変範囲；n（%）				
左側大腸炎型 [2]	63 (73.3)	59 (70.2)	67 (78.8)	69 (80.2)
横行結腸を含む	6 (7.0)	7 (8.3)	4 (4.7)	2 (2.3)
全大腸炎型	17 (19.8)	18 (21.4)	14 (16.5)	15 (17.4)
直腸病変；n（%）				
あり	85 (98.8)	80 (95.2)	79 (92.9)	83 (96.5)
腸管外合併症；n（%）				
あり	9 (10.5)	5 (6.0)	6 (7.1)	7 (8.1)
ベースラインの UC-DAI スコア				
被験者数	86	83	85	85
平均値（標準偏差）	6.597 (1.5039)	6.558 (1.5696)	6.271 (1.3447)	6.431 (1.5497)
中央値	7.000	6.667	6.000	6.667
最小値，最大値	3.67, 9.33	4.00, 10.00	4.00, 9.00	4.00, 9.33

注：診断方法では、同一被験者が二つ以上のカテゴリーに含まれる場合がある。病変の長さは、記録がない場合がある。

1) 肛門側断端より計測。

2) S 状結腸および／または下行結腸を含む。

Source: 5.3.5.1.5 Table 6 および Table 2.6.1

2.7.6.20.2.2 有効性

2.7.6.20.2.2.1 主要評価項目：Week 8 の寛解率

ITT 解析集団を対象とした Week 8 における本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群とプラセボ群の寛解率の解析結果を表 2.7.6.20-7 に示した。

主要有効性変数である Week 8 における寛解率は、本剤 2.4 g/日群が 40.5%、本剤 4.8 g/日群が 41.2%、プラセボ群が 22.1%および Asacol 群が 32.6%であった。主要変数（多重性調整後）の主解析では、本剤 4.8 g/日群とプラセボ群（p=0.007、χ^2 検定）および本剤 2.4 g/日群とプラセボ群（p=0.010、χ^2 検定）において統計学的に有意差が認められた。両投与群のオッズ比およびその信頼区間は、2.47（両側 97.5%信頼区間：1.15, 5.30）および 2.40（両側 95%信頼区間：1.23, 4.69）であった。このオッズ比は、本剤投与群の被験者の寛解率がプラセボ群に比べて約 2.5 倍であったことを示している。

表 2.7.6.20-7 Week 8 における本剤投与群およびプラセボ群の寛解率の解析（ITT 解析集団）

	寛解した被験者数（%）	オッズ比	両側 95%（または 97.5%）信頼区間	p 値 [2)]
プラセボ群；N=86	19 (22.1)			
本剤 2.4 g/日群；N=84 対プラセボ群 [1)]	34 (40.5)	2.40	(1.23, 4.69)	0.010
本剤 4.8 g/日群；N=85 対プラセボ群 [1)]	35 (41.2)	2.47	(1.15, 5.30)	0.007

1) χ^2 検定
2) Study-wise false-positive error rate を Bonferroni-Holm 法により調整した。二つの群間比較の p 値のうち、小さい p 値の有意水準を 0.025 として、これを満たした場合に大きい p 値の有意水準を 0.05 として評価した。信頼区間は有意水準と同等とした。
Source: 5.3.5.1.5 Table 13

2.7.6.20.2.2.2 副次評価項目：寛解率（主解析の補助解析）

ITT 解析集団を対象とした Week 8 における 4 投与群の寛解率の解析結果を表 2.7.6.20-8 に示した。

主要変数の補助的解析では、本剤 2.4 g/日群と本剤 4.8 g/日群（p=0.926、χ^2 検定）、本剤 2.4 g/日群と Asacol 群（p=0.284、χ^2 検定）、本剤 4.8 g/日群と Asacol 群（p=0.243、χ^2 検定）および Asacol 群とプラセボ群（p=0.124、χ^2 検定）は統計学的な有意差が認められなかった。

表 2.7.6.20-8　Week 8 における本剤投与群、Asacol 群およびプラセボ群の寛解率の解析（ITT 解析集団）

	寛解した被験者数（%）	オッズ比	両側 95%信頼区間	p 値 [2]
プラセボ群；N=86	19 (22.1)			
本剤 2.4 g/日群；N=84	34 (40.5)			
対本剤 4.8 g/日群 [1]		0.97	(0.53, 1.79)	0.926
対 Asacol 群 [1]		1.41	(0.75, 2.64)	0.284
本剤 4.8 g/日群；N=85	35 (41.2)			
対 Asacol 群 [1]		1.45	(0.78, 2.71)	0.243
Asacol 群；N=86	28 (32.6)			
対プラセボ群 [1]		1.70	(0.86, 3.36)	0.124

1) χ^2 検定
2) p 値は有意水準 0.05 で評価した。
Source: 5.3.5.1.5 Table 14

2.7.6.20.2.2.3　副次評価項目：臨床的改善

Week 8 における臨床的改善（UC-DAI スコアがベースラインから 3 以上減少と定義）を示した被験者の割合は、Asacol 群およびプラセボ群（55.8%および 39.5%）と比較して本剤 4.8 g/日群および本剤 2.4 g/日群（64.7%および 60.7%）が高かった。本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群とプラセボ群を比較した臨床的改善の差は統計学的に有意差が認められた（本剤 4.8 g/日群：p<0.001、本剤 2.4 g/日群：p=0.006、χ^2 検定）。また、Asacol 群とプラセボ群における臨床的改善の差も統計学的に有意差が認められた（p=0.033、χ^2 検定）。

2.7.6.20.2.2.4　副次評価項目：治療無効

Week 8 における治療無効（UC-DAI スコアが不変、悪化、欠測または不完全と定義）の被験者の割合は、プラセボ群が Asacol 群、本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群よりも高かった（それぞれ、47.7%, 27.9%, 21.4%および 20.0%）。本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群とプラセボ群との差は統計学的に有意差が認められた（本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群共に p<0.001、χ^2 検定）。同様に、Asacol 群とプラセボ群との比較でも統計学的な有意差が認められた（p=0.008、χ^2 検定）。

2.7.6.20.2.2.5　副次評価項目：臨床的寛解

Week 8 における臨床的寛解（排便回数スコアおよび血便スコアが共に 0 と定義）が得られた被験者の割合は、Asacol 群およびプラセボ群（33.7%および 22.1%）と比較して本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群（41.7%および 41.2%）が高かった。本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群とプラセボ群との比較では統計学的に有意差が認められた（本剤 2.4 g/日群：p=0.006、本剤 4.8 g/日群：p=0.007、χ^2 検定）。また、Asacol 群とプラセボ群との比較では統計学的な有意差は認められなかった（p=0.089、χ^2 検定）。

2.7.6.20.2.2.6 副次評価項目：UC-DAI スコアの変化量

ITT 解析集団を対象とした Week 8 における UC-DAI スコアの変化量の要約と解析結果を表 2.7.6.20-9 に、最終評価時における UC-DAI スコアの変化量の要約と解析結果を表 2.7.6.20-10 に示した。

Week 8 において、UC-DAI スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、本剤 4.8 g/日群が-4.29、本剤 2.4 g/日群が-4.05、Asacol 群が-3.81、プラセボ群が-3.59 で、各投与群間に有意差は認められなかった。Week 8 におけるプラセボ群の被験者数が他の投与群よりも少なかったことから、最終評価時における UC-DAI スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値を投与群間で比較した。その結果、最終評価時の UC-DAI スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、本剤 4.8 g/日群、本剤 2.4 g/日群、Asacol 群およびプラセボ群で、それぞれ-3.58, -3.34, -3.11 および-1.94 であった。本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群とプラセボ群との差は統計学的に有意差が認められた（本剤 4.8 g/日群：p=0.001、本剤 2.4 g/日群：p=0.004、ANCOVA）。同様に、Asacol 群とプラセボ群との比較でも統計学的な有意差が認められた（p=0.015、ANCOVA）。

表 2.7.6.20-9 Week 8 における UC-DAI スコア変化量の解析結果（ITT 解析集団）

	ベースラインの UC-DAI スコアの平均値（標準偏差）	n [1)]	ベースラインからの変化量の最小二乗平均値	差 [2)]	p 値
プラセボ群（N=86）	6.597 (1.5039)	52	-3.59		
本剤 2.4 g/日群（N=84）	6.558 (1.5696)	70	-4.05		
プラセボ群との差				-0.47	0.289
本剤 4.8 g/日群との差				0.23	0.565
Asacol 群との差				-0.25	0.540
本剤 4.8 g/日群（N=85）	6.271 (1.3447)	72	-4.29		
プラセボ群との差				-0.70	0.110
Asacol 群との差				-0.48	0.234
Asacol 群（N=86）	6.431 (1.5497)	70	-3.81		
プラセボ群との差				-0.22	0.620

注：本剤 2.4 g/日群の被験者番号 66205 および Asacol 群の被験者番号 55404 はベースラインの排便回数スコアまたは血便スコアの記録がなかった。

1) Week 8 において UC-DAI スコアが得られた被験者数

2) 応答変数としてのベースラインからの変化量、説明変数としてのベースラインの UC-DAI スコア、投与群および各施設の合計による ANCOVA に基づく最小二乗平均値の差

Source: 5.3.5.1.5 Table 19

表 2.7.6.20-10 最終評価時における UC-DAI スコア変化量の解析結果（ITT 解析集団）

	ベースラインの UC-DAI スコアの平均値（標準偏差）	n [1)]	ベースラインからの変化量の最小二乗平均値	差 [2)]	p 値
プラセボ群（N=86）	6.597 (1.5039)	78	-1.94		
本剤 2.4 g/日群（N=84）	6.558 (1.5696)	82	-3.34		
プラセボ群との差				-1.40	0.004
本剤 4.8 g/日群との差				0.24	0.611
Asacol 群との差				-0.23	0.632
本剤 4.8 g/日群（N=85）	6.271 (1.3447)	84	-3.58		
プラセボ群との差				-1.64	0.001
Asacol 群との差				-0.47	0.322
Asacol 群（N=86）	6.431 (1.5497)	82	-3.11		
プラセボ群との差				-1.17	0.015

注：本剤 2.4 g/日群の被験者番号 66205 および Asacol 群の被験者番号 55404 はベースラインの排便回数スコアまたは血便スコアの記録がなかった。

1) 最終評価時において UC-DAI スコアが得られた被験者数

2) 応答変数としてのベースラインからの変化量、説明変数としてのベースラインの UC-DAI スコア、投与群および各施設の合計による ANCOVA に基づく最小二乗平均値の差

Source: 5.3.5.1.5 Table 20

2.7.6.20.2.2.7 副次評価項目：症状（排便回数および血便）

ITT 解析集団を対象とした、ベースライン、Week 2, 4, 8 および最終評価時における排便回数スコアの要約を表 2.7.6.20-11 に、血便スコアの要約を表 2.7.6.20-12 に示した。また、排便回数スコアおよび血便スコアのベースラインからの変化量の要約統計量を付録（表 2.7.6.20-19 および表 2.7.6.20-20）に示した。

ベースラインにおいて、排便回数スコアはほとんどの被験者が 1 以上であったが、本剤 4.8 g/日群の排便回数スコアは他の 3 投与群に比べてやや低かった。血便スコアは約半数の被験者が 1 以上 2 未満であり、各投与群間に大きな相違はみられなかった。症状スコアは、すべての投与群で改善がみられた。最終評価時において、排便回数スコアおよび血便スコアが 1 未満であった被験者の割合は、プラセボ群（排便回数スコア：36.0%、血便スコア：45.3%）と比較して本剤 2.4 g/日群、本剤 4.8 g/日群および Asacol 群が高かった（それぞれ、排便回数スコアが 53.6%, 57.6%および 54.7%、血便スコアが 69.0%, 74.1%および 66.3%）。

表 2.7.6.20-11　排便回数スコアの要約（ITT 解析集団）

	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)
ベースライン	(n=86)	(n=83)	(n=85)	(n=85)
平均値（標準偏差）	1.686 (0.7291)	1.675 (0.7507)	1.482 (0.6872)	1.647 (0.7565)
スコア; n（%）				
<1	10 (11.6)	7 (8.3)	12 (14.1)	9 (10.5)
1 to <2	32 (37.2)	37 (44.0)	46 (54.1)	38 (44.2)
≥2	44 (51.2)	39 (46.4)	27 (31.8)	38 (44.2)
Week 2	(n=71)	(n=80)	(n=82)	(n=79)
平均値（標準偏差）	1.338 (0.8665)	1.233 (0.8721)	1.236 (0.6919)	1.236 (0.7626)
スコア; n（%）				
<1	20 (23.3)	28 (33.3)	20 (23.5)	23 (26.7)
1 to <2	30 (34.9)	28 (33.3)	44 (51.8)	35 (40.7)
≥2	21 (24.4)	24 (28.6)	18 (21.2)	21 (24.4)
Week 4	(n=58)	(n=74)	(n=75)	(n=74)
平均値（標準偏差）	1.253 (0.9393)	0.910 (0.8553)	0.964 (0.7302)	0.856 (0.6623)
スコア; n（%）				
<1	16 (18.6)	36 (42.9)	29 (34.1)	37 (43.0)
1 to <2	26 (30.2)	27 (32.1)	37 (43.5)	28 (32.6)
≥2	16 (18.6)	11 (13.1)	9 (10.6)	9 (10.5)
Week 8	(n=52)	(n=70)	(n=72)	(n=70)
平均値（標準偏差）	0.699 (0.7956)	0.576 (0.7780)	0.586 (0.7762)	0.633 (0.7907)
スコア; n（%）				
<1	31 (36.0)	45 (53.6)	47 (55.3)	46 (53.5)
1 to <2	14 (16.3)	19 (22.6)	18 (21.2)	18 (20.9)
≥2	7 (8.1)	6 (7.1)	7 (8.2)	6 (7.0)
最終評価時	(n=79)	(n=84)	(n=85)	(n=83)
平均値（標準偏差）	1.215 (1.0649)	0.849 (0.9864)	0.747 (0.8640)	0.916 (1.0252)
スコア; n（%）				
<1	31 (36.0)	45 (53.6)	49 (57.6)	47 (54.7)
1 to <2	21 (24.4)	23 (27.4)	23 (27.1)	19 (22.1)
≥2	27 (31.4)	16 (19.0)	13 (15.3)	17 (19.8)

注：本剤 2.4 g/日群の被験者番号 66205 および Asacol 群の被験者番号 55404 はベースラインの排便回数スコアの記録がなかった。
各投与群の被験者の割合（%）は、ITT 解析集団における被験者数に基づいて算出した。
Source: 5.3.5.1.5 Table 21 および Table 2.7.1

表 2.7.6.20-12　血便スコアの要約（ITT 解析集団）

	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)
ベースライン	(n=86)	(n=83)	(n=85)	(n=85)
平均値（標準偏差）	1.260 (0.7256)	1.185 (0.7218)	1.141 (0.6180)	1.231 (0.7053)
スコア; n（%）				
<1	20 (23.3)	21 (25.0)	20 (23.5)	20 (23.3)
1 to <2	42 (48.8)	40 (47.6)	49 (57.6)	40 (46.5)
≥2	24 (27.9)	22 (26.2)	16 (18.8)	25 (29.1)
Week 2	(n= 71)	(n=80)	(n=82)	(n=79)
平均値（標準偏差）	0.883 (0.8225)	0.796 (0.7416)	0.805 (0.7257)	0.873 (0.7344)
スコア; n（%）				
<1	35 (40.7)	40 (47.6)	41 (48.2)	34 (39.5)
1 to <2	20 (23.3)	29 (34.5)	28 (32.9)	32 (37.2)
≥2	16 (18.6)	11 (13.1)	13 (15.3)	13 (15.1)
Week 4	(n=58)	(n=74)	(n=75)	(n=74)
平均値（標準偏差）	0.759 (0.7793)	0.491 (0.6830)	0.484 (0.6537)	0.527 (0.6169)
スコア; n（%）				
<1	32 (37.2)	52 (61.9)	52 (61.2)	51 (59.3)
1 to <2	19 (22.1)	17 (20.2)	18 (21.2)	18 (20.9)
≥2	7 (8.1)	5 (6.0)	5 (5.9)	5 (5.8)
Week 8	(n=52)	(n=70)	(n=72)	(n=70)
平均値（標準偏差）	0.468 (0.6708)	0.324 (0.5731)	0.266 (0.5040)	0.371 (0.6333)
スコア; n（%）				
<1	35 (40.7)	55 (65.5)	58 (68.2)	54 (62.8)
1 to <2	13 (15.1)	13 (15.5)	12 (14.1)	11 (12.8)
≥2	4 (4.7)	2 (2.4)	2 (2.4)	5 (5.8)
最終評価時	(n=79)	(n=84)	(n=85)	(n=83)
平均値（標準偏差）	0.835 (0.9072)	0.516 (0.7922)	0.410 (0.6753)	0.566 (0.8406)
スコア; n（%）				
<1	39 (45.3)	58 (69.0)	63 (74.1)	57 (66.3)
1 to <2	25 (29.1)	18 (21.4)	15 (17.6)	13 (15.1)
≥2	15 (17.4)	8 (9.5)	7 (8.2)	13 (15.1)

注：本剤 2.4 g/日群の被験者番号 66205 および Asacol 群の被験者番号 55404 はベースラインの血便スコアの記録がなかった。
各投与群の被験者の割合（%）は、ITT 解析集団における被験者数に基づいて算出した。
Source: 5.3.5.1.5 Table 22 および Table 2.7.5

2.7.6.20.2.2.8　副次評価項目：S 状結腸内視鏡検査

ITT 解析集団を対象とした、ベースライン、Week 8 および最終評価時における S 状結腸内視鏡スコアの要約を表 2.7.6.20-13 に示した。

最終評価時において S 状結腸内視鏡スコアの改善が得られた被験者の割合は、Asacol 群およびプラセボ群（60.5%および 41.9%）に比べて本剤 4.8 g/日群および本剤 2.4 g/日群（76.5%および 70.2%）が高かった。本剤 4.8 g/日群および本剤 2.4 g/日群（p<0.001、Mantel-Haenszel χ^2 検定）ならびに Asacol 群（p=0.026、Mantel-Haenszel χ^2 検定）は、プラセボ群に対する統計学的な有意差が認められた。

表 2.7.6.20-13　S 状結腸内視鏡スコアの要約（ITT 解析集団）

被験者数（%）	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）
ベースライン				
0（正常）	0	0	0	0
1（軽度）	12 (14.0)	12 (14.3)	14 (16.5)	18 (20.9)
2（中等度）	66 (76.7)	64 (76.2)	62 (72.9)	61 (70.9)
3（重度）	8 (9.3)	8 (9.5)	9 (10.6)	6 (7.0)
スコアなし	0	0	0	1 (1.2)
Week 8 [1)]				
改善	36 (41.9)	58 (69.0)	65 (76.5)	50 (58.1)
不変	14 (16.3)	11 (13.1)	7 (8.2)	19 (22.1)
悪化	2 (2.3)	1 (1.2)	0	1 (1.2)
不明	34 (39.5)	14 (16.7)	13 (15.3)	16 (18.6)
p 値 [2)]				
本剤群対プラセボ群		0.074	0.002	
本剤 2.4 g/日群対 4.8 g/日群		0.153		
本剤群対 Asacol 群		0.144	0.004	
Asacol 群対プラセボ群				0.627
最終評価時 [1)]				
改善	36 (41.9)	59 (70.2)	65 (76.5)	52 (60.5)
不変	36 (41.9)	22 (26.2)	16 (18.8)	27 (31.4)
悪化	6 (7.0)	1 (1.2)	3 (3.5)	3 (3.5)
不明	8 (9.3)	2 (2.4)	1 (1.2)	4 (4.7)
p 値 [2)]				
本剤群対プラセボ群		<0.001	<0.001	
本剤 2.4 g/日群対 4.8 g/日群		0.692		
本剤群対 Asacol 群		0.182	0.096	
Asacol 群対プラセボ群				0.026

1) ベースラインからの変化量。本解析では不明を除外した。
2) Week 8 または最終評価時における線形連関の対立仮説に対する Mantel-Haenszel χ^2 検定による p 値
Source: 5.3.5.1.5 Table 23

2.7.6.20.2.2.9　副次評価項目：医師による全般的評価（PGA）

ITT 解析集団を対象とした、ベースラインの PGA スコア、Week 8 および最終評価時における PGA スコアの変化量の要約を表 2.7.6.20-14 に示した。

ベースラインにおける PGA スコアは投与群間で大きな差はみられず、多くの被験者は中等症であった。

Week 8 および最終評価時において、すべての投与群で改善がみられたが、本剤投与群および Asacol 群はプラセボ群よりも改善した被験者の割合が多かった。Week 8 において最も改善したのは本剤 4.8 g/日群で 74.1%であった（本剤 2.4 g/日群：66.7%、Asacol 群：61.6%、プラセボ群：45.3%）。

表 2.7.6.20-14 医師による全般的評価（PGA）の要約（ITT 解析集団）

被験者数（%）	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)
ベースライン				
0（正常）	0	0	0	0
1（軽症）	26 (30.2)	23 (27.4)	25 (29.4)	26 (30.2)
2（中等症）	60 (69.8)	61 (72.6)	60 (70.6)	59 (68.6)
3（重症）	0	0	0	0
スコアなし	0	0	0	1 (1.2)
Week 8 [1)]				
改善	39 (45.3)	56 (66.7)	63 (74.1)	53 (61.6)
不変	12 (14.0)	14 (16.7)	9 (10.6)	17 (19.8)
悪化	1 (1.2)	0	0	0
不明	34 (39.5)	14 (16.7)	13 (15.3)	16 (18.6)
最終評価時 [1)]				
改善	39 (45.3)	58 (69.0)	64 (75.3)	54 (62.8)
不変	33 (38.4)	23 (27.4)	16 (18.8)	25 (29.1)
悪化	7 (8.1)	2 (2.4)	4 (4.7)	3 (3.5)
不明	7 (8.1)	1 (1.2)	1 (1.2)	4 (4.7)

1) ベースラインからの変化量

Source: 5.3.5.1.5 Table 24

2.7.6.20.2.3 安全性

安全性の評価は特に記載のない限り安全性解析集団を対象とした。安全性解析集団は341例であった。

2.7.6.20.2.3.1 治験薬の曝露量

治験薬の投与期間を表 2.7.6.20-15 に示した。

被験者の大部分が 4 週間以上の治験薬の投与を受けた。投与期間の平均値は実薬投与の 3 投与群がプラセボ群よりもやや長期であった。また、投与期間が 2 週間未満の被験者の割合はプラセボ群で高かった。

表 2.7.6.20-15 治験薬の投与期間（安全性解析集団）

	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)
投与期間 [1)]；n（%）				
0 週以上 2 週未満	10 (11.6)	2 (2.4)	1 (1.2)	4 (4.7)
2 週以上 4 週未満	14 (16.3)	5 (6.0)	6 (7.1)	5 (5.8)
4 週以上 8 週以内	46 (53.5)	46 (54.8)	42 (49.4)	45 (52.3)
8 週超	16 (18.6)	31 (36.9)	36 (42.4)	31 (36.0)
n	86	84	85	85
平均値（標準偏差）	6.10 (2.667)	7.36 (1.878)	7.49 (1.819)	7.29 (2.095)

1) 週単位の投与期間 =（最終投与日 − 初回投与日 +1）/ 7

注：Asacol 群の被験者番号 63001 は、治験薬を投与されたが追跡不能となったため、投与期間を算出していない。

Source: 5.3.5.1.5 Table 27

2.7.6.20.2.3.2 有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.20-16 に示した。

有害事象は全体で 72 例に 115 件発現し、発現頻度は投与群間で同程度であった。ほとんどの有害事象は軽度または中等度であった。重度の有害事象は 7 件発現したが、すべて治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象および有害事象による中止は少数であり、本剤 4.8 g/日群では重篤な有害事象および治験中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.20-16 有害事象の要約（安全性解析集団）

	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)
被験者数（%）				
すべての有害事象	15 (17.4)	20 (23.8)	20 (23.5)	17 (19.8)
重篤な有害事象	2 (2.3)	1 (1.2)	0	2 (2.3)
治験中止に至った有害事象	2 (2.3)	1 (1.2)	0	1 (1.2)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	8 (9.3)	10 (11.9)	12 (14.1)	6 (7.0)
軽度の有害事象	5 (5.8)	15 (17.9)	15 (17.6)	11 (12.8)
中等度の有害事象	7 (8.1)	9 (10.7)	6 (7.1)	9 (10.5)
重度の有害事象	3 (3.5)	0	1 (1.2)	1 (1.2)

Source: 5.3.5.1.5 Table 28

2.7.6.20.2.3.3 比較的よくみられる有害事象

いずれかの投与群で被験者の 2%以上に発現した有害事象を表 2.7.6.20-17 に示した。また、因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表を付録（表 2.7.6.20-21）に示した。

各有害事象の発現頻度は低かった。全般的に、プラセボ群、本剤 2.4 g/日群、本剤 4.8 g/日群および Asacol 群において、また本剤の 2 用量間において有害事象の内容および頻度に投与群間で明らかな違いはみられなかった。プラセボ群における体重減少の発現率が他の投与群よりやや高めであった。

最も発現率の高かった有害事象は、器官別大分類（SOC）では、すべての投与群で「胃腸障害」であった。基本語（PT）では、頭痛（プラセボ群 0%、本剤 2.4 g/日群 6.0%、本剤 4.8 g/日群 4.7%、Asacol 群 3.5%）、鼓腸（プラセボ群 1.2%、本剤 2.4 g/日群 4.8%、本剤 4.8 g/日群 3.5%、Asacol 群 1.2%）、腹痛 NOS（プラセボ群 3.5%、本剤 2.4 g/日群 3.6%、本剤 4.8 g/日群 0%、Asacol 群 2.3%）であった。

肝胆道系障害ならびに腎および尿路障害の発現頻度は非常に低かった。

表 2.7.6.20-17 いずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象（安全性解析集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	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）
胃腸障害	8 (9.3)	10 (11.9)	7 (8.2)	7 (8.1)
鼓腸	1 (1.2)	4 (4.8)	3 (3.5)	1 (1.2)
腹痛 NOS	3 (3.5)	3 (3.6)	0	2 (2.3)
悪心	2 (2.3)	0	2 (2.4)	2 (2.3)
潰瘍性大腸炎増悪	1 (1.2)	1 (1.2)	0	2 (2.3)
神経系障害	3 (3.5)	5 (6.0)	5 (5.9)	3 (3.5)
頭痛	0	5 (6.0)	4 (4.7)	3 (3.5)
浮動性めまい	3 (3.5)	0	1 (1.2)	0
臨床検査	4 (4.7)	3 (3.6)	1 (1.2)	2 (2.3)
体重減少	4 (4.7)	1 (1.2)	0	0
全身障害および投与局所様態	2 (2.3)	3 (3.6)	1 (1.2)	1 (1.2)
無力症	2 (2.3)	2 (2.4)	1 (1.2)	0
感染症および寄生虫症	2 (2.3)	2 (2.4)	2 (2.4)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	2 (2.4)	3 (3.5)
咽頭炎	0	0	0	2 (2.3)
筋骨格系および結合組織障害	2 (2.3)	0	1 (1.2)	1 (1.2)
関節痛	2 (2.3)	0	1 (1.2)	0
血液およびリンパ系障害	0	2 (2.4)	0	0

MedDRA version 5.1（MedDRA/J vesion 5.1 により日本語訳）

Source: 5.3.5.1.5 Table 29

2.7.6.20.2.3.4 因果関係が否定できない有害事象

治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.20-18 に示した。また、因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表を付録（表 2.7.6.20-21）に示した。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 36 例に 49 件認められた。各有害事象の発現率は非常に低く、内容および頻度に投与群間および本剤 2 用量間で明らかな違いはみられなかった。PT について最も発現率の高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、鼓腸（プラセボ群 1.2%、本剤 2.4 g/日群 4.8%、本剤 4.8 g/日群 2.4%、Asacol 群 1.2%）、腹痛 NOS（プラセボ群 3.5%、本剤 2.4 g/日群 1.2%、本剤 4.8 g/日群 0%、Asacol 群 2.3%）および頭痛（プラセボ群 0%、本剤 2.4 g/日群 1.2%、本剤 4.8 g/日群 3.5%、Asacol 群 2.3%）であった。

表 2.7.6.20-18 治験薬との因果関係が否定できない有害事象（安全性解析集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	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）
有害事象発現例数	8 (9.3)	10 (11.9)	12 (14.1)	6 (7.0)
胃腸障害	6 (7.0)	7 (8.3)	3 (3.5)	3 (3.5)
鼓腸	1 (1.2)	4 (4.8)	2 (2.4)	1 (1.2)
腹痛 NOS	3 (3.5)	1 (1.2)	0	2 (2.3)
悪心	2 (2.3)	0	2 (2.4)	1 (1.2)
下痢 NOS	1 (1.2)	0	0	0
消化不良	0	1 (1.2)	0	0
直腸ポリープ	0	1 (1.2)	0	0
嘔吐 NOS	0	1 (1.2)	0	0
神経系障害	2 (2.3)	1 (1.2)	4 (4.7)	2 (2.3)
頭痛	0	1 (1.2)	3 (3.5)	2 (2.3)
浮動性めまい	2 (2.3)	0	1 (1.2)	0
臨床検査	2 (2.3)	1 (1.2)	1 (1.2)	0
体重減少	2 (2.3)	0	0	0
肝機能検査 NOS 異常	0	0	1 (1.2)	0
血小板数減少	0	1 (1.2)	0	0
全身障害および投与局所様態	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	0
無力症	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	0
発熱	1 (1.2)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0
関節痛	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0
痒疹	0	0	1 (1.2)	0
蕁麻疹 NOS	0	1 (1.2)	0	0
肝胆道系障害	0	0	1 (1.2)	0
肝不全	0	0	1 (1.2)	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	1 (1.2)
月経過多	0	0	0	1 (1.2)
血管障害	0	0	1 (1.2)	0
高血圧 NOS	0	0	1 (1.2)	0

MedDRA version 5.1（MedDRA/J vesion 5.1 により日本語訳）

Source: 5.3.5.1.5 Table 31

2.7.6.20.2.3.5 重症度別の有害事象

すべての有害事象のうち軽度または中等度の有害事象の発現率は 94%であった。重度の有害事象は、5 例（プラセボ群 3 例、本剤 4.8 g/日群 1 例、Asacol 群 1 例）に 7 件発現した。上気道感染の 1 件を除き、すべての重度の有害事象は胃腸障害であった。すべての重度の有害事象で、治験薬との因果関係が否定された。

2.7.6.20.2.3.6 死亡、その他の重篤な有害事象

死亡は認められなかった。

その他の重篤な有害事象は、5 例（プラセボ群 2 例、本剤 2.4 g/日群 1 例、Asacol 群 2 例）に 8 件認められた。重篤な有害事象一覧表を付録（表 2.7.6.20-22）に示した。8 件のうち 6件

（プラセボ群および Asacol 群）は胃腸障害であった。本剤 4.8 g/日群には重篤な有害事象は発現せず、本剤 2.4 g/日群の 2 件の重篤な有害事象は胃腸障害ではなかった。

8 件の重篤な有害事象のうち 5 件が重度であった。Asacol 群で発現した 3 件中 1 件および本剤 2.4 g/日群で発現した 2 件中 2 件は中等度であった。重篤な有害事象はすべて治験薬との因果関係が否定された。また、すべての重篤な有害事象は治験終了時には回復した。

2.7.6.20.2.3.7 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象一覧表を付録（表 2.7.6.20-23）に示した。

有害事象により治験を中止した被験者は 4 例（プラセボ群 2 例、本剤 2.4 g/日群 1 例、Asacol 群 1 例）であった。本剤 2.4 g/日群の 1 例（非重篤な無力症）を除いた 3 例は重篤な胃腸障害の発現により治験を中止した。これら 4 例の中止に至った有害事象は、治験薬との因果関係が否定された。

2.7.6.20.2.3.8 臨床検査値、バイタルサイン

臨床検査項目、バイタルサインまたは身体所見の異常に関して、投与群間に臨床的に意義のある相違は認められなかった。本剤 4.8 g/日群および Asacol 群においてγ-グルタミルトランスフェラーゼおよびアラニン・アミノトランスフェラーゼのわずかな上昇傾向がみられたが、これらの全体の平均値はすべての測定時点で正常範囲内であった。

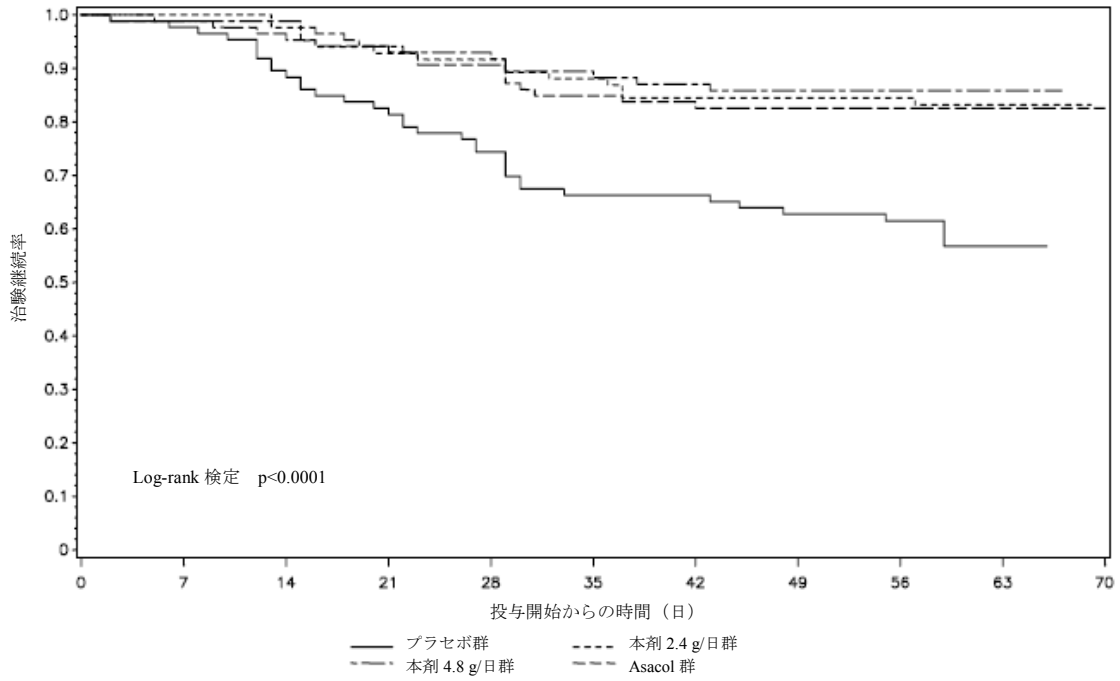
2.7.6.20.2.3.9 その他の安全性データ

2.7.6.20.2.3.9.1 治験中止までの期間

治験薬投与開始から治験中止までの期間についての Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.20-1 に示した。

治験全体を通じて治験中止例の割合は、投与群間で有意差が認められた（$p<0.0001$、log-rank 検定）。本剤 2.4 g/日群、本剤 4.8 g/日群または Asacol 群は、プラセボ群に比べてより効果的に治療を継続した。プラセボ群と実薬投与の 3 投与群の曲線は、投与開始 2 週後から分岐し、治験期間を通してその差が持続した。本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群と Asacol 群には著明な差異はみられなかった。

図 2.7.6.20-1　治験薬投与開始から治験中止までの期間についての Kaplan-Meier 曲線
（安全性解析対象集団）



Source: 5.3.5.1.5 Figure 4

2.7.6.20.2.3.9.2　肝胆道系障害、腎および尿路障害に関連する有害事象

肝胆道系障害ならびに腎および尿路障害に関する有害事象の発現頻度は非常に低く、これらの有害事象の発現における明確な用量相関は証明されなかった。これらの有害事象は 1 件（本剤 4.8 g/日群の軽度の肝不全）のみで、治験薬と関連すると判定された。

ただし、この肝不全とされた被験者は肝疾患の臨床症状がなく、Week 4 にアラニン・アミノトランスフェラーゼおよび総ビリルビン値の増加が認められたことで判定され、Week 8 には回復していた。

2.7.6.20.3　結論

- 治験実施計画書において定義した潰瘍性大腸炎の寛解に至った被験者の割合は、本剤 4.8 g/日群、本剤 2.4 g/日群、プラセボ群および Asacol 群で、それぞれ 41.2%, 40.5%, 22.1%および 32.6%であった。寛解に至った被験者の割合は、プラセボ群に比べて本剤 4.8 g/日群（p=0.007）および本剤 2.4 g/日群（p=0.010）で統計学的な有意差が認められた。寛解に至った本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群のプラセボ群に対するオッズ比は、それぞれ 2.40 倍および 2.47 倍であった。
- 副次評価項目である臨床的改善および UC-DAI スコアのベースラインからの変化量と UC-DAI を構成する項目（治療無効、臨床的寛解および S 状結腸内視鏡スコアを

含む）では、本剤投与群とプラセボ群の間に一貫した統計学的な有意差が示され、主要評価項目の結果を支持した。

- 副次評価項目である寛解率、臨床的改善、S 状結腸内視鏡スコアおよび PGA スコアでは、本剤 4.8 g/日群が本剤 2.4 g/日群と比較して高い効果を示し、有効性の副次評価項目の用量反応性が示唆された。
- Asacol 群は多くの副次評価項目（臨床的改善、UC-DAI スコアのベースラインからの変化量、S 状結腸内視鏡スコアおよび治療無効）においてプラセボ群と比較して有益であり、Asacol®錠の添付文書に記載された効果と一致したが、寛解率では有益性が示されなかった。Asacol 群において、寛解した被験者の割合および臨床的寛解に至った被験者の割合は、プラセボ群と比較して統計学的に有意ではなかった。
- プラセボ群の被験者は、早期に治験を中止する傾向が強く、ほとんどの治験中止例は治験期間の前半 4 週間での中止であった（実薬投与の 3 投与群［本剤 2.4 g/日群、本剤 4.8 g/日群および Asacol 群］と比較して、それぞれ $p<0.001$）。
- 本治験において、実薬投与の 3 投与群の忍容性は良好であった。安全性評価項目に対する用量相関のエビデンスはなく、本剤の 2 用量群と Asacol 群、または本剤 2.4 g/日群と本剤 4.8 g/日群との間には臨床的に意義のある相違は認められなかった。
- ポーランドにおける IVRS の記録ミスに対する治験結果（主要評価項目の寛解率）の頑健性を評価する付加的な感度解析では、全体的な治験の結論に影響しないことが証明された（5.3.5.1.5　7.2.4.4 項参照）。
- 結論として、本治験では活動期潰瘍性大腸炎患者において、プラセボ投与時の寛解率が予想よりも高かったものの、本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）および本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）投与時は共にプラセボ投与時と比較して治験実施計画書で定義した寛解において優越性を示した。また、臨床的に意義のある多数の副次評価項目で、用量反応性を示唆するエビデンスが認められた。Asacol® 2.4 g/日（0.8 g を 1 日 3 回）投与とプラセボ投与との間には寛解率に有意差が認められなかったが、Asacol®投与では添付文書に記載のとおりの効果がみられており、本治験はこの製剤を使用したこれまでの臨床経験で観察された結果を反映していると考えられた。

2.7.6 個々の試験のまとめ（SPD476-302 試験）＜付録＞

表 2.7.6.20-19 排便回数スコアのベースラインからの変化量の要約（ITT 解析集団）

	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)
ベースライン	(n=86)	(n=83)	(n=85)	(n=85)
平均値（標準偏差）	1.686 (0.7291)	1.675 (0.7507)	1.482 (0.6872)	1.647 (0.7565)
Week 2	(n=71)	(n=79)	(n=82)	(n=79)
平均値（標準偏差）	-0.296 (0.7959)	-0.456 (0.7866)	-0.256 (0.7394)	-0.405 (0.7561)
中央値	0.000	-0.333	0.000	-0.333
最小値	-3.00	-2.33	-2.33	-2.00
最大値	1.33	2.00	1.67	1.00
Week 4	(n=58)	(n=73)	(n=75)	(n=74)
平均値（標準偏差）	-0.305 (0.9557)	-0.763 (0.9403)	-0.564 (0.8971)	-0.730 (0.7579)
中央値	-0.167	-1.000	-0.667	-0.667
最小値	-2.67	-3.00	-3.00	-3.00
最大値	1.33	1.33	2.33	1.00
Week 8	(n=52)	(n=70)	(n=72)	(n=70)
平均値（標準偏差）	-0.885 (0.9540)	-1.086 (0.9525)	-0.951 (1.0517)	-0.933 (1.0641)
中央値	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
最小値	-3.00	-3.00	-3.00	-3.00
最大値	1.33	1.00	2.00	3.00
最終評価時	(n=79)	(n=83)	(n=85)	(n=83)
平均値（標準偏差）	-0.451 (1.1852)	-0.827 (1.1023)	-0.735 (1.1196)	-0.711 (1.1509)
中央値	-0.667	-1.000	-1.000	-1.000
最小値	-3.00	-3.00	-3.00	-3.00
最大値	3.00	1.67	2.00	3.00

注：本剤 2.4 g/日群の被験者番号 66205 および Asacol 群の被験者番号 55404 はベースラインの排便回数スコアの記録がなかった。

Source: 5.3.5.1.5 Table 2.7.1

表 2.7.6.20-20 血便スコアのベースラインからの変化量の要約（ITT 解析集団）

	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)
ベースライン	(n=86)	(n=83)	(n=85)	(n=85)
平均値（標準偏差）	1.260 (0.7256)	1.185 (0.7218)	1.141 (0.6180)	1.231 (0.7053)
Week 2	(n=71)	(n=79)	(n=82)	(n=79)
平均値（標準偏差）	-0.324 (0.7367)	-0.397 (0.6362)	-0.354 (0.6694)	-0.316 (0.7179)
中央値	0.000	0.000	-0.333	0.000
最小値	-2.00	-2.33	-2.00	-2.00
最大値	1.67	1.00	1.67	1.33
Week 4	(n=58)	(n=73)	(n=75)	(n=74)
平均値（標準偏差）	-0.368 (0.8667)	-0.671 (0.7925)	-0.649 (0.7472)	-0.649 (0.7359)
中央値	-0.333	-0.667	-0.667	-0.667
最小値	-2.00	-2.33	-2.00	-2.00
最大値	2.67	1.00	1.00	1.00
Week 8	(n=52)	(n=70)	(n=72)	(n=70)
平均値（標準偏差）	-0.692 (0.8778)	-0.833 (0.8239)	-0.877 (0.6696)	-0.819 (0.8411)
中央値	-1.000	-0.667	-1.000	-1.000
最小値	-2.00	-3.00	-2.00	-2.67
最大値	1.67	1.00	1.00	2.00
最終評価時	(n=79)	(n=83)	(n=85)	(n=83)
平均値（標準偏差）	-0.380 (1.0110)	-0.663 (0.8949)	-0.731 (0.7586)	-0.667 (0.8865)
中央値	-0.333	-0.667	-1.000	-1.000
最小値	-2.00	-3.00	-2.00	-2.67
最大値	2.33	1.00	1.67	2.00

注：本剤 2.4 g/日群の被験者番号 66205 および Asacol 群の被験者番号 55404 はベースラインの血便スコアの記録がなかった。

Source: 5.3.5.1.5 Table 2.7.5

表 2.7.6.20-21 因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表（安全性解析集団）（1/3）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	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)	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)
有害事象発現例数	15 (17.4)	20 (23.8)	20 (23.5)	17 (19.8)	8 (9.3)	10 (11.9)	12 (14.1)	6 (7.0)
有害事象発現件数	28	33	26	28	14	12	15	8
血液およびリンパ系障害	0	2 (2.4)	0	0	0	0	0	0
貧血 NOS	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
リンパ節症	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
心臓障害	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0
上室性頻脈	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
頻脈 NOS	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	8 (9.3)	10 (11.9)	7 (8.2)	7 (8.1)	6 (7.0)	7 (8.3)	3 (3.5)	3 (3.5)
腹痛 NOS	3 (3.5)	3 (3.6)	0	2 (2.3)	3 (3.5)	1 (1.2)	0	2 (2.3)
上腹部痛	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
潰瘍性大腸炎	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0
潰瘍性大腸炎増悪	1 (1.2)	1 (1.2)	0	2 (2.3)	0	0	0	0
結腸出血	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0
下痢 NOS	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
消化不良	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	0	0
消化不良の増悪	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
鼓腸	1 (1.2)	4 (4.8)	3 (3.5)	1 (1.2)	1 (1.2)	4 (4.8)	2 (2.4)	1 (1.2)
胃炎 NOS	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
悪心	2 (2.3)	0	2 (2.4)	2 (2.3)	2 (2.3)	0	2 (2.4)	1 (1.2)
直腸ポリープ	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	0
嘔吐 NOS	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	0
全身障害および投与局所様態	2 (2.3)	3 (3.6)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	0
無力症	2 (2.3)	2 (2.4)	1 (1.2)	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	0
胸痛	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
疲労	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
発熱	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0

表 2.7.6.20-21 因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表（安全性解析集団）（2/3）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	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)	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)
肝胆道系障害	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0
肝不全	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0
慢性活動性肝炎増悪	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
節足動物咬傷アレルギー	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	2 (2.3)	2 (2.4)	2 (2.4)	0	0	0	0	0
B 型肝炎	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
インフルエンザ	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0
肛門周囲膿瘍	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
ウイルス性気道感染 NOS	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
上気道感染 NOS	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0
尿路感染 NOS	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
臨床検査	4 (4.7)	3 (3.6)	1 (1.2)	2 (2.3)	2 (2.3)	1 (1.2)	1 (1.2)	0
アラニン･アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
血中ブドウ糖増加	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
肝機能検査 NOS 異常	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0
血小板数減少	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	0
体重減少	4 (4.7)	1 (1.2)	0	0	2 (2.3)	0	0	0
白血球数増加	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
食欲不振	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0
インスリン非依存性糖尿病	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.20-21 因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表（安全性解析集団）（3/3）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	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)	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)
筋骨格系および結合組織障害	2 (2.3)	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0
関節痛	2 (2.3)	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0
背部痛	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
神経系障害	3 (3.5)	5 (6.0)	5 (5.9)	3 (3.5)	2 (2.3)	1 (1.2)	4 (4.7)	2 (2.3)
浮動性めまい	3 (3.5)	0	1 (1.2)	0	2 (2.3)	0	1 (1.2)	0
頭痛	0	5 (6.0)	4 (4.7)	3 (3.5)	0	1 (1.2)	3 (3.5)	2 (2.3)
腎および尿路障害	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0	0
腎下垂症	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0	0
腎仙痛	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0
尿閉	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)
良性前立腺肥大症	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
月経過多	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	2 (2.4)	3 (3.5)	0	0	0	0
鼻咽頭炎	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0	0
咽頭炎	0	0	0	2 (2.3)	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎 NOS	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0
痒疹	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0
そう痒症	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
蕁麻疹 NOS	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	0
血管障害	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0
高血圧増悪	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
高血圧 NOS	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0

MedDRA version 5.1（MedDRA/J vesion 5.1 により日本語訳）

Source: 5.3.5.1.5 Table 3.2.1 および Table 3.2.5

表 2.7.6.20-22 重篤な有害事象一覧表（安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	人種	性別	年齢	体重	有害事象（PT）	有害事象の発現日	持続期間	因果関係	重症度	中止の有無	処置	転帰
プラセボ群	63209	白人	男性	62 歳	84.0 kg	潰瘍性大腸炎増悪	7 日目	14 日間	なし	重度	中止	治療薬の投与	回復
	64103	白人	男性	34 歳	62.0 kg	結腸出血	21 日目	22 日間	なし	重度	中止	治療薬の投与	回復
						潰瘍性大腸炎	21 日目	22 日間	なし	重度	中止	治療薬の投与	回復
本剤 2.4 g/日群	58208	白人	男性	63 歳	82.0 kg	肛門周囲膿瘍	21 日目	12 日間	なし	中等度	継続	治療薬の投与	回復
						尿閉	21 日目	12 日間	なし	中等度	継続	治療薬の投与	回復
Asacol 群	62208	白人	女性	60 歳	57.4 kg	潰瘍性大腸炎増悪	17 日目	20 日間	なし	重度	継続	治療薬の投与	後遺症を伴って回復
						潰瘍性大腸炎増悪	54 日目	36 日間	なし	重度	継続	治療薬の投与	回復
	66207	白人	女性	25 歳	52.0 kg	潰瘍性大腸炎増悪	21 日目	8 日間	なし	中等度	中止	治療薬の投与	回復

MedDRA version 5.1（MedDRA/J vesion 5.1 により日本語訳）

Source: 5.3.5.1.5 Listing 6.2

表 2.7.6.20-23 中止に至った有害事象一覧表

投与群	被験者番号	人種	性別	年齢	体重	有害事象（PT）	有害事象の発現日	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	処置	転帰
プラセボ群	63209	白人	男性	62 歳	84.0 kg	潰瘍性大腸炎増悪	7 日目	14 日間	なし	重度	重篤	治療薬の投与	回復
	64103	白人	男性	34 歳	62.0 kg	結腸出血	21 日目	22 日間	なし	重度	重篤	治療薬の投与	回復
						潰瘍性大腸炎	21 日目	22 日間	なし	重度	重篤	治療薬の投与	回復
本剤 2.4 g/日群	63201	白人	女性	47 歳	65.0 kg	無力症	23 日目	47 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
Asacol 群	66207	白人	女性	25 歳	52.0 kg	潰瘍性大腸炎増悪	21 日目	8 日間	なし	中等度	重篤	治療薬の投与	回復

MedDRA version 5.1（MedDRA/J vesion 5.1 により日本語訳）

Source: 5.3.5.1.5 Listing 6.1 から抜粋

2.7.6.21　SPD476-202 試験（参考資料 5.3.5.1.6）

―軽症から中等症の潰瘍性大腸炎患者を対象とした、本剤 1 日 1 回投与による第 II 相、ランダム化、多施設、二重盲検、並行群間、用量反応性探索試験―

2.7.6.21.1　試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6.21-1 に示した。

表 2.7.6.21-1　試験方法の概略（1/7）

項目	内容
治験薬	メサラジン
治験責任医師	治験調整責任医師：[redacted], Belgium
実施医療機関	オランダ、ベルギー、イギリス　計 8 医療機関
公表論文	D'Haens G, Hommes D, Engels L, Baert F, van der Waaij L, Connor P, et al. Once daily MMX mesalazine for the treatment of mild-to-moderate ulcerative colitis: a phase II, dose-ranging study. Aliment Pharmacol Ther. 2006 Oct 1;24(7):1087-1097.
治験期間	2003 年 2 月 [redacted] 日（最初の被験者のランダム割付け日） ～2004 年 10 月 [redacted] 日（最終の被験者の最終来院日）
開発段階	第 II 相
目的	主要目的 - 8 週間の治療期間終了時において、寛解した被験者の割合（寛解率）を本剤 3 投与群（本剤 1.2 g/日、本剤 2.4 g/日または本剤 4.8 g/日を 1 日 1 回投与）で比較すること。寛解の定義は、潰瘍性大腸炎の疾患活動指数（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 0、かつ S 状結腸内視鏡スコアがベースラインから 1 以上減少とした（寛解の定義は治験実施計画書改訂第 1 版に従った）。 副次目的 - 本剤 3 投与群間および診断時期ごと（新規診断例［本剤投与開始の 6 週間以内に診断された被験者と定義］または再燃例［6 週間以内に再燃した被験者と定義］［統計解析計画書第 2.0 版、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日］）に Week 8 時点の UC-DAI スコアのベースラインからの変化量を比較すること - ベースラインから Week 2, 4 および 8 までの症状（血便および排便回数）の変化を本剤 3 投与群間で比較すること

表 2.7.6.21-1 試験方法の概略（2/7）

項目	内容
目的（続き）	- ベースラインから Week 8 までの S 状結腸内視鏡（大腸粘膜）所見の変化を本剤 3 投与群間で比較すること - ベースラインから Week 8 までの組織学的変化を本剤 3 投与群間で比較すること - 5-アミノサリチル酸（5-ASA）および N-アセチル-5-アミノサリチル酸（Ac-5-ASA）の血漿中濃度と大腸粘膜中濃度との相関性を検討すること。さらに 5-ASA および Ac-5-ASA の血漿中濃度および大腸粘膜中濃度と本剤の投与量（1.2 g/日、2.4 g/日および 4.8 g/日）との関連性を検討すること。 - 診断時期（新規診断例または再燃例）および施設ごとの寛解率を比較すること（統計解析計画書第 2.0 版、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日） - 本剤 1.2 g/日、2.4 g/日または 4.8 g/日を 1 日 1 回投与したときの安全性および忍容性を検討すること
方法	本治験は、軽症から中等症の潰瘍性大腸炎患者を対象とした、本剤 3 投与群によるランダム化、第 II 相、多施設、二重盲検、並行群間臨床試験であった。適格な被験者を本剤 1.2 g/日、2.4 g/日または 4.8 g/日（1 日 1 回投与）へ 1:1:1 にランダム割付けした。 本治験の評価スケジュールを表 2.7.6.21-2 に示した。被験者は、スクリーニング／ベースライン（Week 0）、Visit 2（Week 2）、Visit 3（Week 4）および Visit 4（Week 8［治験終了／早期治験中止時］）の 4 回来院した。 スクリーニングとベースラインは、別日の実施でも可とした。スクリーニングにおいて、感染性大腸炎を除外するために用いる培養用の便検体を採取した。被験者は治験期間を通して、治験用の日誌に、潰瘍性大腸炎に特異的な症状（排便回数および血便）および有害事象を記録した。血便および排便回数による症状スコアは、各来院日前の評価可能な直近 3 日間における合計点を平均して算出した。ただし、来院日前 5 日より前の記録は用いなかった。

表 2.7.6.21-1　試験方法の概略（3/7）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>方法（続き）</td><td>投与期開始前および Week 8 において S 状結腸内視鏡検査を実施し（新規診断例の被験者はスクリーニング時に S 状結腸内視鏡検査を実施）、肛門縁から 15 cm 以内（直腸）の最も悪化した炎症部位、または直腸に炎症が認められなかった場合は S 状結腸における粘膜所見を検査し、さらに組織学的検査用に生検組織を採取した。投与期開始前および Week 8 における大腸粘膜所見は同一部位で評価した。Week 8 において、5-ASA および Ac-5-ASA の大腸粘膜中濃度の測定のために、二ヵ所の生検組織を追加して採取した（S 状結腸における最も炎症の少ない部位より採取）。Week 8 において、5-ASA および Ac-5-ASA の血漿中濃度測定用血液サンプルを採取した（大腸粘膜の生検採取とできる限り近いタイミングで実施した）。医師による全般的評価（PGA）をベースラインおよび Week 8 に実施した。
投与期開始前および Week 8 における S 状結腸内視鏡および PGA は、同一の治験責任（分担）医師または内視鏡医が評価した。投与期開始前および Week 8 における UC-DAI スコアを算出した。
治験期間中はレスキュー薬の使用を禁止し、コンプライアンスを評価した。治療無効例については治験を中止して、治験責任（分担）医師が決定した適切な代替治療を実施した。</td></tr>
<tr><td>被験者数</td><td>被験者を本剤 1.2 g/日群、本剤 2.4 g/日群または本剤 4.8 g/日群に 1:1:1 の割合でランダム割付けした。
<table>
<tr><th>被験者数</th><th>本剤 1.2 g/日群</th><th>本剤 2.4 g/日群</th><th>本剤 4.8 g/日群</th><th>合計</th></tr>
<tr><td>計画時</td><td>12</td><td>12</td><td>12</td><td>36</td></tr>
<tr><td>ランダム化</td><td>13</td><td>14</td><td>11</td><td>38</td></tr>
<tr><td>治験中止</td><td>6</td><td>3</td><td>1</td><td>10</td></tr>
<tr><td>治験完了</td><td>7</td><td>11</td><td>10</td><td>28</td></tr>
<tr><td>ITT 解析集団</td><td>13</td><td>14</td><td>11</td><td>38</td></tr>
<tr><td>評価可能集団 1)</td><td>12</td><td>13</td><td>11</td><td>36</td></tr>
<tr><td>PP 解析集団</td><td>11</td><td>12</td><td>10</td><td>33</td></tr>
<tr><td>安全性解析集団</td><td>13</td><td>14</td><td>11</td><td>38</td></tr>
</table>
ITT=Intent-to-treat、PP=Per-Protocol
1) 評価可能集団は、血液検査および便培養の結果に基づく組入れ基準を満たさずにランダム割付けされた被験者を ITT 解析集団から除いた被験者と定義した。
Source: 5.3.5.1.6 SYNOPSIS

［目標被験者数の設定根拠］
各投与群に 12 例の被験者を組み入れた場合に、寛解率と投与量の対数に直線的な用量反応関係があり、かつ中間用量（2.4 g/日）の寛解率を 45%と仮定すると、投与群間の差が 28%となり、約 80%の検出力（有意水準を両側 5%として）で直線的な用量反応関係を検出できると算出された。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.21-1 試験方法の概略（4/7）

項目	内容
主な組入れ基準	［選択基準］ - 18 歳以上の男性および女性。 - 新規診断例または再燃例の軽症から中等症の潰瘍性大腸炎患者（UC-DAI スコアが 4～10 で、S 状結腸内視鏡スコアが 1 以上、かつ PGA スコアが 2 以下）で組織学的にも矛盾のない患者（治験実施計画書改訂第 1 版）。 - 全般的な医学的評価基準を満たし、臨床的に意義のある異常がない患者。 ［除外基準］ 下記に該当する被験者は本治験から除外した。 - PGA が重症の潰瘍性大腸炎患者および再燃状態が 6 週間を超えて継続している患者（治験実施計画書改訂第 1 版）。 - 2.0 g/日を超えるメサラジン製剤による維持治療中に再燃した患者。近時メサラジン製剤の投与量が 2.0 g/日超から 2.0 g/日以下に減量され、その減量から 2 週間以内に再燃した患者（治験実施計画書改訂第 1 版）。 - 現在の再燃に対してステロイドまたは 2.4 g/日を超えるメサラジン製剤による治療が無効であった患者（治験実施計画書改訂第 1 版）。 - ベースラインの前 4 週間以内にステロイドの全身投与もしくは直腸局所投与した患者、6 週間以内に免疫抑制薬を使用した患者、7日以内に抗生物質を使用した患者、または 7 日以内に抗炎症薬を繰り返して使用した患者（治験実施計画書改訂第 1 版）。 - 直腸炎（炎症の範囲が肛門から 15 cm 以下）、大腸手術の既往、クローン病、出血性疾患、活動性の消化性潰瘍疾患または便培養で腸内病原菌が陽性であった患者。 - サリチル酸塩またはアスピリンに対する過敏症を有する患者および中等度または重度の腎機能障害を有する患者。 - 大腸手術の既往を有する患者。

表 2.7.6.21-1　試験方法の概略（5/7）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>被験薬、
用法・用量、
バッチ No.</td><td>MD-0901 錠およびプラセボ錠は、ブリスター包装された赤褐色で楕円型のフィルムコート錠であり、投与単位ごとに包装した。本剤は有効成分としてメサラジン 1.2 g を含有する錠剤で、経口投与した。プラセボ錠は盲検化を目的として使用され、本剤と同一の外観を持ち、有効成分を含有しなかった。治験薬のバッチ No.は、本剤が [redacted] および [redacted] で、プラセボ錠が [redacted] および [redacted] であった。
<table>
<tr><th rowspan="2">1 日投与量</th><th colspan="2">錠剤数</th></tr>
<tr><th>本剤</th><th>プラセボ錠</th></tr>
<tr><td>1.2 g/日</td><td>1 錠</td><td>3 錠</td></tr>
<tr><td>2.4 g/日</td><td>2 錠</td><td>2 錠</td></tr>
<tr><td>4.8 g/日</td><td>4 錠</td><td>0 錠</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>期間</td><td>- スクリーニング期間　：3～7 日間
- 組入れ期間　：[redacted]間（2003 年 2 月～20[redacted] 年[redacted] 月）
- 治療期間　：8 週間</td></tr>
<tr><td>対照薬、
用法・用量、
バッチ No.</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>評価基準</td><td>有効性
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 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（治験実施計画書改訂第 1 版）。
UC-DAI スコアは、血便、排便回数、S 状結腸内視鏡（大腸粘膜所見）および PGA の各評価項目を合算したスコアとして、ベースラインおよび Week 8 に算出した。各評価項目は 0～3（3 が最も重症）のスケールでスコア化し、UC-DAI スコアを 0～12 とした。
UC-DAI スコアの項目
<table>
<tr><td>排便回数</td><td>スコア</td><td>血便（1 日で最も重度の出血）</td><td>スコア</td></tr>
<tr><td>正常</td><td>0</td><td>なし</td><td>0</td></tr>
<tr><td>正常より 1～2 回多い</td><td>1</td><td>わずかな血液</td><td>1</td></tr>
<tr><td>正常より 3～4 回多い</td><td>2</td><td>明らかな血液</td><td>2</td></tr>
<tr><td>正常より 5 回以上多い</td><td>3</td><td>ほとんどが血液</td><td>3</td></tr>
<tr><td>PGA</td><td>スコア</td><td>S 状結腸内視鏡（大腸粘膜所見）</td><td>スコア</td></tr>
<tr><td>正常</td><td>0</td><td>正常（正常な血管透見像、易出血性または顆粒状粘膜なし）</td><td>0</td></tr>
<tr><td>軽症</td><td>1</td><td>軽度（発赤、血管透見像減少、易出血性、軽度顆粒状粘膜）</td><td>1</td></tr>
<tr><td>中等症</td><td>2</td><td>中等度（強発赤、顆粒状粘膜、血管透見像消失、わずかな外傷による出血、潰瘍なし）</td><td>2</td></tr>
<tr><td>重症</td><td>3</td><td>重度（潰瘍化、自然出血）</td><td>3</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

表 2.7.6.21-1　試験方法の概略（6/7）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>評価基準
（続き）</td><td>組織学的スコアは 4 つの評価項目（上皮細胞、陰窩、固有層における単核細胞および固有層における好中球）のスコアを合算したスコアとして、ベースラインおよび Week 8 に算出した。各評価項目は 0～3（3 が最も重症）のスケールでスコア化し、合計スコアを 0～12 とした。
大腸粘膜の生検標本に対する組織学的評価
<table>
<tr><td>上皮細胞</td><td>スコア</td><td>陰窩</td><td>スコア</td></tr>
<tr><td>正常</td><td>0</td><td>正常</td><td>0</td></tr>
<tr><td>単細胞の消失</td><td>1</td><td>単独の炎症細胞</td><td>1</td></tr>
<tr><td>細胞群の消失</td><td>2</td><td>陰窩炎</td><td>2</td></tr>
<tr><td>明確な潰瘍化</td><td>3</td><td>陰窩膿瘍</td><td>3</td></tr>
<tr><td>固有層における単核細胞</td><td>スコア</td><td>固有層における好中球</td><td>スコア</td></tr>
<tr><td>正常</td><td>0</td><td>正常</td><td>0</td></tr>
<tr><td>わずかに増加</td><td>1</td><td>わずかに増加</td><td>1</td></tr>
<tr><td>中等度の増加</td><td>2</td><td>中等度の増加</td><td>2</td></tr>
<tr><td>著明に増加</td><td>3</td><td>著明に増加</td><td>3</td></tr>
</table>
薬物動態
大腸粘膜中と血漿中の 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度の相関性、ならびに大腸粘膜中および血漿中の 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度と本剤の経口投与量との関連性を評価した（血漿中および S 状結腸の粘膜生検組織における 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度は高速液体クロマトグラフィーにより測定）。UC-DAI スコアと大腸粘膜中および血漿中の 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度との関連性も評価した。

安全性
安全性および忍容性は、有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査および尿検査）、身体所見およびバイタルサイン（血圧および脈拍数）により評価した。</td></tr>
<tr><td>統計手法</td><td>本治験の主要評価項目は Week 8 における寛解率であった。
有効性の主要評価項目に対するロジスティック回帰分析は、各投与群の寛解に至った被験者数が不十分であったために実施しなかった。各投与群における寛解率は Fisher の正確検定を用いて評価した。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.21-1　試験方法の概略（7/7）

項目	内容
統計手法 （続き）	主解析は、早期中止例には last observation carried forward（LOCF）法を用いて、評価可能集団において実施し（統計解析計画書第 3.0 版、20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日）、傾きの両側 95%信頼区間、治療群間を比較したオッズ比および関連する両側 95%信頼区間を示した。最悪の場合を想定した副次的な感度分析として、Week 8 の前に脱落した被験者を寛解に至らなかった症例として分類した（すなわち、LOCF を用いない方法）。副解析は LOCF を用いて、PP（Per-protocol）解析集団において実施した。 本治験は探索的な検討であったため、有効性の副次評価項目に対して正式な統計解析を実施しなかった。これらのデータは記述的要約と表の作成により示した。 安全性データは安全性解析集団を用いて記述的に要約した。5-ASA および Ac-5-ASA の血漿中および大腸粘膜中濃度は、記述的要約および図の作成により、ITT（Intention-to-treat）解析集団において示した。

表 2.7.6.21-2 評価スケジュール

来院回数	1		2	3	4
	スクリーニング 1)	ベースライン 1)			治験終了／中止
Week 2)	-1	0	2	4	8
同意取得	X				
選択／除外基準	X				
既往歴	X				
人口統計学データ	X				
身体所見	X				X
バイタルサイン	X		X	X	X
妊娠検査（尿）	X				X
尿検査（尿試験紙）	X				X
便培養	X				
血液学的検査	X		X	X	X
血液生化学的検査	X		X	X	X
血液採取（5-ASA および Ac-5-ASA 濃度）					X
S 状結腸内視鏡検査（UC-DAI）		X 1)			X
生検（5-ASA および Ac-5-ASA 濃度）					X
生検（組織学検査）		X 1)			X
PGA 3)（UC-DAI）		X			X
排便回数および血便の評価（UC-DAI）		X	X	X	X
患者日誌の評価		X	X	X	X
治験薬投与		X	X	X	
有害事象		X	X	X	X
併用薬		X	X	X	X
服薬状況			X	X	X

1) スクリーニングとベースラインの来院日は、別日でも同日でも可とした。新規診断例の被験者の場合は、ベースライン時ではなくスクリーニング時の来院日において S 状結腸内視鏡検査および生検を実施した（治験実施計画書改訂第 1 版）。
2) ベースラインの来院日の許容範囲は投与開始日前 3～7 日間とした。そのほかの来院日については来院予定日の±3 日を許容範囲とした。
3) 医師による全般的評価
Source: 5.3.5.1.6 Table 1

2.7.6.21.2 結果の要約

2.7.6.21.2.1 対象被験者

2.7.6.21.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.21-3 に示した。

本治験は 8 施設において合計 40 例の被験者が組み入れられ、38 例がランダム割付けされた。1 例（被験者番号 10-01）はサリチル酸塩に対するアレルギーの既往歴のために不適格者としてランダム割付けせず、もう 1 例（被験者番号 02-01）は軽症から中等症の潰瘍性大腸炎の再燃が認められなかったことから不適格者とした。治験期間中に割付コードを開封することはなかった。

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が、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かった。本剤 3 投与群の多くの被験者は、概して有効性の欠如または疾患の悪化に関連した理由により中止した。

全体的に、本剤 1.2 g/日群（7 例）は、有効性の欠如により本剤 2.4 g/日群（11 例）および本剤 4.8 g/日群（10 例）に比べて本治験を継続した被験者が少なかった。

表 2.7.6.21-3 被験者の内訳（ランダム割付けされた被験者）

被験者数（%）	本剤 1.2 g/日群	本剤 2.4 g/日群	本剤 4.8 g/日群
ランダム割付けされた被験者	13	14	11
治験を中止した被験者	6 (46.2)	3 (21.4)	1 (9.1)
中止理由			
被験者都合（Subject request）	2 (15.4)	0	0
スクリーニング不適 [1]（Screening failure）	1 (7.7)	0	0
改善の欠如（Lack of improvement）	1 (7.7)	0	0
効果の欠如（Lack of efficacy）	1 (7.7)	0	0
治療効果なし（No therapeutic effect）	0	1 (7.1)	0
腸症状の増加（Increasing bowel complaints）	1 (7.7)	0	0
悪化（Deterioration）	0	1 (7.1)	0
症状の悪化（Worsening symptoms）	0	0	1 (9.1)
代替治療の必要性（Requirement for alternate treatment）	0	1 (7.1)	0

1) 被験者番号 01-184 はスクリーニング時に慢性自己免疫性肝炎を有していた。スクリーニング時における血液検査の結果、重篤な有害事象として自己免疫性肝炎および治療に関連しない重度の有害事象として肝機能検査 NOS 異常が発現し、本被験者は治験開始 12 日目にスクリーニング不適として本治験から除外された。

Source: 5.3.5.1.6 Table 2 および Table 3 より作成

2.7.6.21.2.1.2 解析したデータセット（解析対象集団）

解析した被験者集団を表 2.7.6.21-4 に示した。

ITT 解析集団および安全性解析集団はそれぞれ 38 例、評価可能集団は 36 例、PP 解析集団は 33 例であった。

ランダム割付けされた被験者はすべて ITT 解析集団に含まれた。3 例が治験実施計画書からの逸脱により PP 解析集団から除外された。また、下記の 2 例が評価可能集団から除外された。

- 被験者番号 01-098（本剤 2.4 g/日群）：スクリーニング時の便培養にて *C. difficile* 毒素陽性、かつ近時メサラジン製剤の投与量が 2.0 g/日超から 2.0 g/日以下へ減量され、その減量から 2 週間以内に再燃した症例であった。便評価は治験開始 15 日目にも実施予定であったが、潰瘍性大腸炎ではなく感染症によると考えられる「水様性」便のために評価できなかった。本例は治験開始 28 日目に悪化により中止した。
- 被験者番号 01-184（本剤 1.2 g/日群）：スクリーニング時に慢性自己免疫性肝炎を有していた。これはスクリーニング時における血液検査の結果から診断され、治験開始 12 日目にスクリーニング不適として本治験から除外された。

薬物動態の対象集団はITT解析集団とした。また、治験薬を1回以上服用した38例全例を安全性解析集団とした。

表 2.7.6.21-4 被験者集団の要約

被験者数（%）	本剤 1.2 g/日群	本剤 2.4 g/日群	本剤 4.8 g/日群
ランダム割付けした被験者	13	14	11
ITT 解析集団	13 (100.0)	14 (100.0)	11 (100.0)
評価可能集団	12 (92.3)	13 (92.9)	11 (100.0)
PP 解析集団	11 (84.6)	12 (85.7)	10 (90.9)
安全性解析集団	13 (100.0)	14 (100.0)	11 (100.0)

Source: 5.3.5.1.6 Table 9 および Section 9 より作成

2.7.6.21.2.1.3 人口統計学的および他の基準値の特性

安全性解析集団について、人口統計学的特性を表 2.7.6.21-5 に、潰瘍性大腸炎の病歴を表 2.7.6.21-6 に示した。

被験者の人口統計学的特性は、全体的に本剤3投与群間で類似しており、ベースラインにおける相違は少数の被験者集団ではよくみられるものであった。本治験に参加した被験者の多くが男性（本剤1.2 g/日群で69.2%、本剤2.4 g/日群で50.0%および本剤4.8 g/日群で72.7%）であった。被験者の年齢は、本剤1.2 g/日群が22～72歳、本剤2.4 g/日群が23～74歳および本剤4.8 g/日群が31～79歳であった。

表 2.7.6.21-5 被験者の人口統計学的特性（安全性解析集団）

	本剤 1.2 g/日群 (N=13)	本剤 2.4 g/日群 (N=14)	本剤 4.8 g/日群 (N=11)
性別；n（%）			
男性	9 (69.2)	7 (50.0)	8 (72.7)
女性	4 (30.8)	7 (50.0)	3 (27.3)
年齢（歳）			
被験者数	13	14	11
平均値（標準偏差）	42.5 (13.81)	45.9 (16.54)	52.9 (16.07)
中央値	41.0	39.0	48.0
最小値，最大値	22, 72	23, 74	31, 79
人種；n（%）			
白人	12 (92.3)	14 (100.0)	11 (100.0)
アジア人	1 (7.7)	0	0
体重（kg）			
被験者数 [1)]	12	14	11
平均値（標準偏差）	80.12 (12.43)	74.49 (12.37)	68.52 (13.50)
中央値	80.00	75.40	70.70
最小値，最大値	62.9, 95.2	49.0, 93.8	48.0, 85.0
身長（cm）			
被験者数	13	14	11
平均値（標準偏差）	171.4 (10.66)	170.6 (8.49)	172.6 (12.52)
中央値	171.0	172.5	174.0
最小値，最大値	150, 189	156, 186	147, 185

1) 被験者番号01-096（本剤1.2 g/日群）は体重の記録がなかった。

Source: 5.3.5.1.6 Table 4

31 例（81.6%）が再燃例、7 例（18.4%）が新規診断例であった。潰瘍性大腸炎の罹病期間の中央値は、本剤 2.4 g/日群が 47 ヵ月で、本剤 1.2 g/日群の 28 ヵ月および本剤 4.8 g/日群の 22 ヵ月に比べて最も長かった。現在の潰瘍性大腸炎が再燃してからの期間は、本剤 1.2 g/日群が 14 日間で、ほかの 2 投与群の 21 日間に比べてやや短かった。病変の長さの中央値は、本剤 1.2 g/日群が 28 cm で、本剤 2.4 g/日群の 40 cm および本剤 4.8 g/日群の 50 cm に比べてやや短かった。除外基準で定義された消化管の手術歴を有する被験者はなかった。

被験者のほぼ半数は、本治験の開始前 6 週間以内にメサラジン（本剤以外の製剤）による治療歴があった。多くの被験者は治験期間中に併用薬を服用しており、鎮痛薬、全身用抗菌薬、β 遮断薬および酸関連疾患用薬の使用頻度が高かった。これらの使用頻度は本剤 3 投与群間で同様であった。

1 例の被験者（被験者番号 02-032）は Week 8 時点における服薬遵守状況が悪かったが、治験期間全体を通しての服薬遵守率は 93.8%であった。この 1 例を除くほかの被験者は、各来院日における服薬遵守率が 80%以上 120%以下であった。

表 2.7.6.21-6　潰瘍性大腸炎の病歴（安全性解析集団）

	本剤 1.2 g/日群 (N=13)	本剤 2.4 g/日群 (N=14)	本剤 4.8 g/日群 (N=11)
罹病期間（月）			
被験者数	13	14	11
平均値（標準偏差）	77.00 (96.15)	64.83 (60.69)	54.10 (62.39)
中央値	28.30	46.95	22.33
最小値，最大値	0.0, 248.7	0.0, 207.1	0.1, 178.9
診断方法；n（%）[1]			
S 状結腸内視鏡	4 (30.8)	3 (21.4)	3 (27.3)
大腸内視鏡	9 (69.2)	9 (64.3)	9 (81.8)
バリウム注腸	0	2 (14.3)	0
組織学的診断	8 (61.5)	11 (78.6)	8 (72.7)
最近 1 年間の再燃回数（回）			
被験者数	13	14	11
平均値（標準偏差）	2.6 (3.18)	1.1 (1.41)	1.0 (1.41)
中央値	2.0	1.0	1.0
最小値，最大値	0, 12	0, 5	0, 5
現症状の期間（日）			
被験者数	13	14	11
平均値（標準偏差）	16.8 (10.64)	21.2 (12.17)	21.4 (5.48)
中央値	14.0	21.0	21.0
最小値，最大値	4, 35	7, 56	7, 28
消化管手術の既往；n（%）			
なし	13 (100.0)	14 (100.0)	11 (100.0)
病変の長さ[2]（cm）			
被験者数	13	13	11
平均値（標準偏差）	35.3 (19.17)	40.6 (17.93)	49.7 (25.65)
中央値	28.0	40.0	50.0
最小値，最大値	15, 80	20, 80	20, 90
病型；n（%）			
左側大腸炎型[3]	10 (83.3)	11 (78.6)	7 (63.6)
横行結腸を含む	0	0	1 (9.1)
全大腸炎型	2 (16.7)	3 (21.4)	3 (27.3)
不明	1	0	0
ベースラインの UC-DAI スコア			
被験者数	12	13	11
平均値（標準偏差）	6.722 (1.3768)	7.179 (2.0977)	6.606 (1.4128)
中央値	6.667	8.000	6.667
最小値，最大値	5.00, 9.00	4.00, 10.00	4.33, 9.00

1) 同一被験者が二つ以上のカテゴリーに含まれる場合がある。
2) 肛門側断端より計測
3) S 状結腸および下行結腸を含む
Source: 5.3.5.1.6 Table 5 および Table 8.1.1 より作成

2.7.6.21.2.2　有効性

2.7.6.21.2.2.1　主要評価項目：Week 8 の寛解率

評価可能集団を対象とした Week 8 における本剤 1.2 g/日群、本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群の寛解率の解析結果を表 2.7.6.21-7 に示した。

有効性の主要評価項目は、8 週間の治療終了後における寛解率であった。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 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。Week 8（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。寛解率に関して、本剤 3 投与群間に統計学的な有意差は認められなかった（p=0.130）。LOCF を用いない場合でも Week 8 における本剤 3 投与群の寛解率は同一であった。寛解に至った被験者の中で新規診断例は 1 例（本剤 4.8 g/日群）であった。

表 2.7.6.21-7　Week 8（LOCF）における寛解率（評価可能集団）

	本剤 1.2 g/日群 (N=12)	本剤 2.4 g/日群 (N=13)	本剤 4.8 g/日群 (N=11)
寛解に至った被験者数（%）	0	4 (31)	2 (18)

注：寛解は、UC-DAI スコアが 1 以下で、かつ血便スコアおよび排便回数スコアが 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。

Source: 5.3.5.1.6 Table 10

2.7.6.21.2.2.2　副次評価項目：UC-DAI スコアの変化量

評価可能集団を対象とした、ベースラインの UC-DAI スコアおよび Week 8 におけるベースラインからの UC-DAI スコアの変化量を表 2.7.6.21-8 に示した。

Week 8（LOCF）において、ベースラインからの UC-DAI スコアの変化量の中央値は本剤 4.8 g/日群（-5.7）が最も大きく改善し、その結果、本剤 4.8 g/日群の Week 8（LOCF）における UC-DAI スコアの中央値は 1.0 となった。この改善は、本剤 2.4 g/日群（-3.3）の約 2 倍、および本剤 1.2 g/日群（-1.0）の約 6 倍であった。Week 8（LOCF）における UC-DAI スコアの中央値は、本剤 1.2 g/日群の 5.0 に対して本剤 2.4 g/日群が 2.3 であった。全体として、本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群は、本剤 1.2 g/日群と比較して治療反応性が高かった。新規診断例と再燃例の被験者群の直接比較は、評価可能集団における被験者の大部分（29例、80.5%）が再燃例の被験者であり、実施できなかった。

表 2.7.6.21-8 Week 8 におけるベースラインからの UC-DAI スコアの変化量

（評価可能集団）

来院日	本剤 1.2 g/日群 (N=12)	本剤 2.4 g/日群 (N=13)	本剤 4.8 g/日群 (N=11)
ベースライン			
被験者数	12	13	11
平均値（標準偏差）	6.722 (1.377)	7.179 (2.098)	6.606 (1.413)
中央値	6.667	8.000	6.667
最小値，最大値	5.00, 9.00	4.00, 10.00	4.33, 9.00
Week 8 における変化量			
被験者数	7	11	10
平均値（標準偏差）	-2.381 (2.520)	-4.182 (3.504)	-4.433 (3.087)
中央値	-3.000	-3.667	-5.667
最小値，最大値	-4.33, 2.67	-10.00, -0.33	-7.00, 2.67
Week 8 時点の中央値	4.000	2.000	1.000
Week 8 における変化量（LOCF）			
被験者数	11 [1)]	13	11
平均値（標準偏差）	-1.152 (2.635)	-3.436 (3.720)	-3.970 (3.308)
中央値	-1.000	-3.333	-5.667
最小値，最大値	-4.33, 2.67	-10.00, 2.00	-7.00, 2.67
Week 8 時点（LOCF）の中央値	5.000	2.333	1.000

注：UC-DAI スコア（範囲：0～12）は、（直近 3 日間における排便回数スコアの平均値）＋（直近 3 日間における血便スコアの平均値）＋S 状結腸内視鏡スコア（大腸粘膜所見）＋PGA スコアにより算出した。

1) 被験者番号 04-003 は被験者都合により治験開始 16 日目に中止したため、Week 8（LOCF）のデータがなかった。

Source: 5.3.5.1.6 Table 11 および Table 8.1.1 より作成

2.7.6.21.2.2.3 副次評価項目：排便回数スコアの変化量

評価可能集団を対象とした、ベースラインの平均排便回数スコアおよび Week 2, 4 および 8 におけるベースラインからの平均排便回数スコアの変化量を表 2.7.6.21-9 に示した。

Week 8（LOCF）において、ベースラインからの平均排便回数スコアの変化量の中央値は、本剤 1.2 g/日群および本剤 4.8 g/日群が-0.7、本剤 2.4 g/日群が-1.0 と本剤 3 投与群で同様であった。Week 8（LOCF）における排便回数スコアの中央値は、本剤 2.4 g/日群が 0.0 と正常の排便回数となり、本剤 4.8 g/日群が 1.0 および本剤 1.2 g/日群が 1.3 と正常よりも 1 日 1～2 回多い程度であった。スコアの改善は、本剤 3 投与群共に Week 2 から認められ、その後も同様であった。

表 2.7.6.21-9　各来院日におけるベースラインからの平均排便回数スコアの変化量
（評価可能集団）

来院日	本剤 1.2 g/日群 (N=12)	本剤 2.4 g/日群 (N=13)	本剤 4.8 g/日群 (N=11)
ベースライン			
被験者数	12	13	11
平均値（標準偏差）	1.694 (0.731)	1.846 (1.006)	1.667 (0.803)
中央値	2.000	2.000	1.667
最小値，最大値	0.67, 3.00	0.00, 3.00	0.67, 3.00
Week 2 における変化量			
被験者数	11	12	11
平均値（標準偏差）	-0.606 (0.728)	-0.750 (0.889)	-0.727 (0.917)
中央値	-0.667	-0.667	-0.667
最小値，最大値	-1.67, 0.33	-2.33, 1.00	-3.00, 0.33
Week 2 時点の中央値	1.000	0.667	1.000
Week 4 における変化量			
被験者数	8	11	10
平均値（標準偏差）	-0.667 (1.155)	-1.030 (0.888)	-1.000 (1.042)
中央値	-0.833	-0.667	-0.833
最小値，最大値	-2.33, 1.00	-2.67, 0.00	-3.00, 0.33
Week 4 時点の中央値	0.833	0.667	0.667
Week 8 における変化量			
被験者数	7	11	10
平均値（標準偏差）	-0.857 (0.960)	-1.273 (1.094)	-0.933 (1.120)
中央値	-1.000	-1.000	-0.667
最小値，最大値	-2.00, 1.00	-3.00, 0.00	-3.00, 0.67
Week 8 時点の中央値	1.000	0.000	1.000
Week 8 における変化量（LOCF）			
被験者数	11	13	11
平均値（標準偏差）	-0.485 (0.970)	-1.000 (1.217)	-0.848 (1.099)
中央値	-0.667	-1.000	-0.667
最小値，最大値	-2.00, 1.00	-3.00, 1.00	-3.00, 0.67
Week 8 時点（LOCF）の中央値	1.333	0.000	1.000

注：排便回数スコアの平均値は直近 3 日間に基づき算出した。排便回数スコアは 0～3 のスケールを用いて、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、とした。
Source: 5.3.5.1.6 Table 12 および Table 9.1.1 より作成

2.7.6.21.2.2.4　副次評価項目：血便スコアの変化量

評価可能集団を対象とした、ベースラインの平均血便スコアおよび Week 2, 4 および 8 におけるベースラインからの平均血便スコアの変化量を表 2.7.6.21-10 に示した。

Week 8（LOCF）において、ベースラインからの平均血便スコアの変化量の中央値は、本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群が-1.0 となり、その結果、両投与群とも血便スコアの中央値は 0.0 と血便がなくなった。Week 8（LOCF）における本剤 1.2 g/日群の血便スコアの中央値には改善が認められなかった。血便スコアの変化量が最も大きかった（血便スコアが最も改善した）時点は、本剤 4.8 g/日群が Week 2（中央値：-1.3）、本剤 2.4 g/日群が Week 4（中央値：-1.0）であったが、本剤 1.2 g/日群が Week 8（中央値：-0.7）であり、高用量群においてより早い反応性が示された。

表 2.7.6.21-10　各来院日におけるベースラインからの平均血便スコア変化量

（評価可能集団）

来院日	本剤 1.2 g/日群 (N=12)	本剤 2.4 g/日群 (N=13)	本剤 4.8 g/日群 (N=11)
ベースライン			
被験者数	12	13	11
平均値（標準偏差）	1.444 (0.796)	1.564 (1.022)	1.394 (0.786)
中央値	1.833	2.000	1.667
最小値，最大値	0.00, 2.33	0.00, 3.00	0.00, 2.00
Week 2 における変化量			
被験者数	11	12	11
平均値（標準偏差）	-0.273 (0.998)	-0.472 (0.758)	-1.091 (0.804)
中央値	-0.333	0.000	-1.333
最小値，最大値	-2.00, 2.00	-2.00, 0.00	-2.00, 0.00
Week 2 時点の中央値	1.333	1.000	0.000
Week 4 における変化量			
被験者数	8	11	10
平均値（標準偏差）	-0.500 (1.054)	-0.909 (0.883)	-1.067 (0.886)
中央値	-0.167	-1.000	-1.000
最小値，最大値	-2.00, 0.67	-2.33, 0.00	-2.00, 0.00
Week 4 時点の中央値	1.000	0.333	0.000
Week 8 における変化量			
被験者数	7	11	10
平均値（標準偏差）	-0.524 (0.790)	-1.000 (1.229)	-1.000 (1.054)
中央値	-0.667	-1.000	-1.000
最小値，最大値	-1.67, 0.67	-3.00, 1.33	-2.00, 1.00
Week 8 時点の中央値	1.000	0.000	0.000
Week 8 における変化量（LOCF）			
被験者数	11	13	11
平均値（標準偏差）	-0.212 (0.820)	-0.974 (1.126)	-0.939 (1.020)
中央値	0.000	-1.000	-1.000
最小値，最大値	-1.67, 1.00	-3.00, 1.33	-2.00, 1.00
Week 8 時点（LOCF）の中央値	1.667	0.000	0.000

注：平均血便スコアは直近 3 日間に基づき算出した。血便スコアは 0～3 のスケールを用いて、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、とした。

Source: 5.3.5.1.6 Table 13 および Table 10.1.1 より作成

2.7.6.21.2.2.5　副次評価項目：S 状結腸内視鏡スコア（大腸粘膜所見）の変化量

評価可能集団を対象とした、ベースラインの S 状結腸内視鏡スコアおよび Week 8 におけるベースラインからの S 状結腸内視鏡スコアの変化量を表 2.7.6.21-11 に示した。

Week 8（LOCF）において、ベースラインからの S 状結腸内視鏡スコアの変化量の中央値は、本剤 4.8 g/日群（-2.0）の改善が最も大きく、そのほかの 2 投与群の 2 倍であった。Week 8（LOCF）における本剤 4.8 g/日群の S 状結腸内視鏡スコアの中央値は 0.0 となり、完全な粘膜治癒（正常な血管透見像、易出血性または顆粒状粘膜なし）が得られた。Week 8（LOCF）における本剤 2.4 g/日群の S 状結腸内視鏡スコアの中央値は 1.0 となり、中等度から軽度の粘膜所見に改善したが、本剤 1.2 g/日群の S 状結腸内視鏡スコアの中央値は 2.0 と、中等度の粘膜所見が残存した。全体として、本剤 4.8 g/日群の被験者では、ほかの 2 投与群に比べてより良好な粘膜治癒が認められた。

表 2.7.6.21-11 Week 8 におけるベースラインからの S 状結腸内視鏡スコアの変化量（評価可能集団）

来院日	本剤 1.2 g/日群（N=12）	本剤 2.4 g/日群（N=13）	本剤 4.8 g/日群（N=11）
ベースライン			
被験者数	12	13	11
平均値（標準偏差）	2.1 (0.29)	2.1 (0.49)	2.0 (0.00)
中央値	2.0	2.0	2.0
最小値，最大値	2, 3	1, 3	2, 3
Week 8 における変化量			
被験者数	7	11	10
平均値（標準偏差）	-0.7 (0.49)	-1.0 (1.00)	-1.4 (0.84)
中央値	-1.0	-1.0	-2.0
最小値，最大値	-1, 0	-3, 0	-2, 0
Week 8 時点の中央値	1.0	1.0	0.0
Week 8 における変化量（LOCF）			
被験者数	11	13	11
平均値（標準偏差）	-0.5 (0.69)	-0.8 (1.09)	-1.3 (0.90)
中央値	-1.0	-1.0	-2.0
最小値，最大値	-1, 1	-3, 1	-2, 0
Week 8 時点（LOCF）の中央値	2.0	1.0	0.0

注：S 状結腸内視鏡スコア（大腸粘膜所見）は 0～3 のスケールを用いて、0＝ 正常（正常な血管透見像、易出血性または顆粒状粘膜なし）、1＝ 軽度（発赤、血管透見像減少、易出血性、軽度顆粒状粘膜）、2＝ 中等度（強発赤、顆粒状粘膜、血管透見像消失、わずかな外傷による出血、潰瘍なし）、3＝ 重度（潰瘍化、自然出血）、とした。

Source: 5.3.5.1.6 Table 14 および Table 11.1.1 より作成

2.7.6.21.2.2.6 副次評価項目：PGA スコアの変化量

評価可能集団を対象とした、ベースラインの PGA スコアおよび Week 8 におけるベースラインからの PGA スコアの変化量を表 2.7.6.21-12 に示した。

Week 8（LOCF）において、ベースラインからの PGA スコアの変化量の中央値は、本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群が-1.0 であり、臨床的に意義のある改善であった。本剤 1.2 g/日群では PGA スコアの中央値の改善は得られなかった。Week 8（LOCF）における本剤 4.8 g/日群の PGA スコアの中央値は 0.0 と正常になったが、ほかの 2 投与群では PGA スコアの中央値が 1.0 と軽症であった。

表 2.7.6.21-12 Week 8 におけるベースラインからの PGA スコアの変化量（評価可能集団）

来院日	本剤 1.2 g/日群（N=12）	本剤 2.4 g/日群（N=13）	本剤 4.8 g/日群（N=11）
ベースライン			
被験者数	12	13	11
平均値（標準偏差）	1.5 (0.52)	1.7 (0.48)	1.5 (0.52)
中央値	1.5	2.0	2.0
最小値，最大値	1, 2	1, 2	1, 2
Week 8 における変化量			
被験者数	7	11	10
平均値（標準偏差）	-0.3 (0.76)	-0.9 (0.83)	-1.1 (0.99)
中央値	0.0	-1.0	-1.0
最小値，最大値	-1, 1	-2, 0	-2, 1
Week 8 時点の中央値	1.0	1.0	0.0
Week 8 における変化量（LOCF）			
被験者数	11	13	11
平均値（標準偏差）	0.0 (0.77)	-0.7 (0.95)	-0.9 (1.14)
中央値	0.0	-1.0	-1.0
最小値，最大値	-1, 1	-2, 1	-2, 1
Week 8 時点（LOCF）の中央値	1.0	1.0	0.0

注：PGA スコアは 0～3 のスケールを用いて、0＝ 正常、1＝ 軽症、2＝ 中等症、3＝ 重症、とした。
Source: 5.3.5.1.6 Table 15 および Table 12.1.1 より作成

2.7.6.21.2.2.7 副次評価項目：直腸および S 状結腸の組織学的所見

評価可能集団を対象とした、ベースラインの大腸粘膜生検による組織学的スコアおよび Week 8 におけるベースラインからの組織学的スコアの変化量を表 2.7.6.21-13 に示した。

Week 8（LOCF）の S 状結腸および直腸の粘膜生検組織において、ベースラインからの組織学的スコアの変化量の中央値では、本剤 4.8 g/日群で大きな改善（直腸が-3.0、S 状結腸が-4.5）が得られ、組織学的スコアの中央値が 1.0（直腸）および 0.0（S 状結腸）となった。それに対して、Week 8（LOCF）において、本剤 2.4 g/日群のベースラインからの組織学的スコアの変化量の中央値ではあまり改善せず（直腸が-0.5、S 状結腸が-3.0）、組織学的スコアの中央値は 5.0（直腸）および 2.0（S 状結腸）であった。Week 8（LOCF）において、本剤 1.2 g/日群のベースラインからの直腸の組織学的スコアの変化量の中央値では改善がみられず、S 状結腸の粘膜生検スコアは 1.0 の悪化がみられた。

表 2.7.6.21-13　Week 8 におけるベースラインからの組織学的スコアの変化量

（評価可能集団）

来院日		本剤 1.2 g/日群 (N=12)	本剤 2.4 g/日群 (N=13)	本剤 4.8 g/日群 (N=11)
直腸粘膜生検スコア	ベースライン			
	被験者数	9	12	10
	平均値（標準偏差）	7.2 (1.86)	5.0 (2.70)	5.8 (3.52)
	中央値	7.0	6.0	7.0
	最小値，最大値	4, 10	0, 9	0, 10
	Week 8 における変化量			
	被験者数	5	11	8
	平均値（標準偏差）	-2.0 (3.16)	-1.6 (3.59)	-4.0 (5.24)
	中央値	-1.0	-1.0	-5.5
	最小値，最大値	-7, 1	-7, 3	-9, 4
	Week 8 時点の中央値	6.0	5.0	0.5
	Week 8 における変化量（LOCF）			
	被験者数	7	12	9
	平均値（標準偏差）	-0.7 (3.40)	-1.2 (3.79)	-3.0 (5.74)
	中央値	0.0	-0.5	-3.0
	最小値，最大値	-7, 3	-7, 4	-9, 5
	Week 8 時点（LOCF）の中央値	7.0	5.0	1.0
S 状結腸粘膜生検スコア	ベースライン			
	被験者数	10	11	11
	平均値（標準偏差）	5.9 (1.91)	5.5 (2.50)	5.0 (3.38)
	中央値	6.0	6.0	5.0
	最小値，最大値	3, 9	0, 9	0, 10
	Week 8 における変化量			
	被験者数	6	10	7
	平均値（標準偏差）	-1.3 (4.13)	-2.7 (3.20)	-5.0 (3.51)
	中央値	-1.5	-3.0	-6.0
	最小値，最大値	-6, 5	-8, 2	-10, 0
	Week 8 時点の中央値	4.5	2.0	0.0
	Week 8 における変化量（LOCF）			
	被験者数	9	11	8
	平均値（標準偏差）	0.0 (3.97)	-2.7 (3.04)	-4.4 (3.70)
	中央値	1.0	-3.0	-4.5
	最小値，最大値	-6, 5	-8, 2	-10, 0
	Week 8 時点（LOCF）の中央値	6.0	2.0	0.0

注：組織学的な S 状結腸および直腸の粘膜生検スコアは、上皮細胞、陰窩、固有層における単核細胞および好中球のスコアを合算して算出した。

Source: 5.3.5.1.6 Table 16, Table 13.1.1 および Table 14.1.1 より作成

評価可能集団における Week 8 の寛解率、UC-DAI スコアおよび UC-DAI スコアを構成する各スコアの変化量、S 状結腸および直腸の粘膜生検による組織学的スコアの変化量は、PP 解析集団でも同様の結果であった。

2.7.6.21.2.3　薬物動態

Week 8 または中止時における 5-ASA および Ac-5-ASA の血漿中濃度を表 2.7.6.21-14 に、大腸粘膜中濃度を表 2.7.6.21-15 に示した。

Week 8 または中止時における 5-ASA および Ac-5-ASA の血漿中濃度は、治験薬の投与量に伴って増加した。本剤 1.2 g/日群、本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群において、血漿中 5-ASA 濃度の幾何平均値はそれぞれ 283.6 ng/mL, 511.4 ng/mL および 1926.0 ng/mL、Ac-5-ASA 濃度はそれぞれ 783.0 ng/mL, 1513.5 ng/mL および 2864.6 ng/mL であった。

本剤 4.8 g/日の血漿中 5-ASA 濃度の幾何平均値は、本剤 1.2 g/日群の約 7 倍、本剤 2.4 g/日群の約 4 倍であった。また、本剤 4.8 g/日の血漿中 Ac-5-ASA 濃度の幾何平均値は、本剤 1.2 g/日群の約 4 倍、本剤 2.4 g/日群の約 2 倍であった。しかし、いずれも標準偏差が非常に大きかった。

表 2.7.6.21-14 Week 8 または中止時の 5-ASA および Ac-5-ASA の血漿中濃度

（ITT 解析集団）

	本剤 1.2 g/日群 （N=13）	本剤 2.4 g/日群 （N=14）	本剤 4.8 g/日群 （N=11）
5-ASA Week 8 または中止時 被験者数 幾何平均値 平均値（標準偏差） 中央値 最小値，最大値	 6 283.6 473.3 (633.01) 224.5 104, 1750	 13 511.4 950.9 (896.21) 443.0 120, 2320	 9 1926.0 3206.8 (2716.70) 2900.0 119, 9050
Ac-5-ASA Week 8 または中止時 被験者数 幾何平均値 平均値（標準偏差） 中央値 最小値，最大値	 8 783.0 1230.9 (972.95) 1190.0 103, 3200	 13 1513.5 1881.4 (1279.96) 1430.0 511, 4970	 9 2864.6 3406.7 (2234.33) 2750.0 1040, 8110

Source: 5.3.5.1.6 Table 17

Week 8 または中止時における大腸粘膜中 5-ASA 濃度の幾何平均値も、本剤 4.8 g/日群（48.8 ng/mg）が本剤 1.2 g/日群（11.2 ng/mg）および本剤 2.4 g/日群（6.9 ng/mg）よりも高かった。同様に、大腸粘膜中 Ac-5-ASA 濃度の幾何平均値は、本剤 4.8 g/日群（29.7 ng/mg）が本剤 1.2 g/日群（8.6 ng/mg）および本剤 2.4 g/日群（7.0 ng/mg）よりも高かった。

表 2.7.6.21-15　Week 8 または中止時の 5-ASA および Ac-5-ASA の大腸粘膜中濃度
（ITT 解析集団）

	本剤 1.2 g/日群 （N=13）	本剤 2.4 g/日群 （N=14）	本剤 4.8 g/日群 （N=11）
5-ASA Week 8 または中止時 被験者数 幾何平均値 平均値（標準偏差） 中央値 最小値，最大値	 6 11.199 22.583 (24.016) 13.950 2.35, 59.60	 10 6.933 12.808 (15.020) 5.645 1.14, 49.60	 9 48.757 88.711 (94.663) 61.500 6.09, 286.00
Ac-5-ASA Week 8 または中止時 被験者数 幾何平均値 平均値（標準偏差） 中央値 最小値，最大値	 7 8.589 15.040 (14.158) 8.840 1.07, 38.40	 11 6.989 14.752 (20.078) 7.240 1.05, 68.50	 10 29.685 52.478 (55.341) 36.750 5.14, 189.00

Source: 5.3.5.1.6 Table 18

血漿中と大腸粘膜中の 5-ASA または Ac-5-ASA 濃度の間には明確な相関性は認められなかった。5-ASA および Ac-5-ASA の血漿中または大腸粘膜中濃度と Week 8 または中止時における UC-DAI スコアとの間の明らかな関連性も認められなかった。しかし、本剤 4.8 g/日群は最も大腸粘膜中濃度が高いことに加えて、Week 8 または中止時においてほかの 2 投与群に比べて最も良い組織学的スコア（直腸および S 状結腸）および S 状結腸内視鏡検査スコアを示した。本剤 1.2 g/日群では、組織学的な有効性を示さなかった（「2.7.6.21.2.2.5　副次評価項目：S 状結腸内視鏡スコア（大腸粘膜所見）の変化量」および「2.7.6.21.2.2.7　副次評価項目：直腸および S 状結腸の組織学的所見」項参照）。

2.7.6.21.2.4　安全性

2.7.6.21.2.4.1　治験薬の曝露量

治験薬の投与期間を表 2.7.6.21-16 に示した。

3 投与群において被験者の多くは 43 日間以上の治験薬の投与を受けた。投与期間の中央値は、本剤 1.2 g/日群および本剤 2.4 g/日群が 56.0 日間、本剤 4.8 g/日群が 58.0 日間であった。

表 2.7.6.21-16　治験薬の投与期間（安全性解析集団）

	本剤 1.2 g/日群 (N=13)	本剤 2.4 g/日群 (N=14)	本剤 4.8 g/日群 (N=11)
投与期間；n（%）			
1～14 日間	1 [1)] (7.7)	0	0
15～28 日間	3 (23.1)	3 (21.4)	1 (9.1)
29～42 日間	1 (7.7)	0	0
43～56 日間	5 (38.5)	6 (42.9)	3 (27.3)
56 日間超	3 (23.1)	5 (35.7)	7 (63.6)
平均値（標準偏差）	41.7 (20.64)	49.9 (16.52)	56.6 (10.12)
中央値	56.0	56.0	58.0
最小値，最大値	10, 63	15, 63	28, 67

1)　被験者番号 01-184 はスクリーニング不適で治験開始 12 日目で中止した。
Source: 5.3.5.1.6 Table 19

2.7.6.21.2.4.2　有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.21-17 に示した。

有害事象は、安全性解析対象において 28 例（73.7%）に発現した。本剤 4.8 g/日群の発現率は、本剤 1.2 g/日群および本剤 2.4 g/日群よりもわずかに高く、本剤 4.8 g/日群が 10 例（90.9%）、本剤 1.2 g/日群が 9 例（69.2%）および本剤 2.4 g/日群が 9 例（64.3%）であった。有害事象の重症度は 1 例の重度を除きすべて軽度または中等度であった。この重度の有害事象は、治験薬との関連性のない、重篤な有害事象として報告された。

治療期間中における死亡および治験中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.21-17　有害事象の要約（安全性解析集団）

	本剤 1.2 g/日群 (N=13)	本剤 2.4 g/日群 (N=14)	本剤 4.8 g/日群 (N=11)
被験者数（%）			
すべての有害事象	9 (69.2)	9 (64.3)	10 (90.9)
1 件以上発現した軽度の有害事象	6 (46.2)	9 (64.3)	10 (90.9)
1 件以上発現した中等度の有害事象	6 (46.2)	2 (14.3)	2 (18.2)
1 件以上発現した重度の有害事象	1 (7.7)	0	0
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	3 (23.1)	5 (35.7)	2 (18.2)
重篤な有害事象	1 (7.7)	0	0
治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象	0	0	0
治験中止に至った有害事象	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0

注：有害事象は、最初の治験薬投与から最終投与後 30 日までに発現したものを含む。
Source: 5.3.5.1.6 Table 20

2.7.6.21.2.4.3　比較的よくみられる有害事象

いずれかの投与群で 10%を超えて発現した有害事象を表 2.7.6.21-18 に示した。また、因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表を付録（表 2.7.6.21-20）に示した。

安全性解析対象において、合計 28 例（73.7%）に有害事象が発現した。全体的に各有害事象の発現頻度は低かった。器官別大分類により分類した発現頻度の高い有害事象は、胃腸障害が 11 例（28.9%）、神経系障害が 9 例（23.7%）、全身障害および投与局所様態が 5 例（13.2%）

であった。本剤 1.2 g/日群および本剤 2.4 g/日群のみに発現した全身障害および投与局所様態を除いて、これらの有害事象の発現程度は投与群間で類似していた。

基本語により分類した発現頻度の高い有害事象は、頭痛が 8 例（21.1%：本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群に各 2 例、本剤 1.2 g/日群に 4 例）であった。次いで発現頻度の高い有害事象は、インフルエンザ様疾患、上腹部痛および傾眠で、それぞれ本剤 1.2 g/日群、本剤 2.4 g/日群、本剤 4.8 g/日群に 2 例発現した。そのほかの有害事象の発現は、各投与群とも 1 例以下であった。

全体的に、各投与群間において有害事象の発現数および種類に関する大きな差異はみられなかった。最も頻度の高い有害事象は、器官別大分類では胃腸障害であったが、基本語では頭痛であった。

表 2.7.6.21-18　いずれかの投与群で 10%を超えて発現した有害事象（安全性解析集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	本剤 1.2 g/日群 (N=13)	本剤 2.4 g/日群 (N=14)	本剤 4.8 g/日群 (N=11)
1 件以上の有害事象を発現した被験者数(%)	9 (69.2)	9 (64.3)	10 (90.9)
胃腸障害	3 (23.1)	5 (35.7)	3 (27.3)
上腹部痛	0	2 (14.3)	0
感染症および寄生虫症	1 (7.7)	1 (7.1)	2 (18.2)
筋骨格系および結合組織障害	2 (15.4)	1 (7.1)	1 (9.1)
神経系障害	4 (30.8)	2 (14.3)	3 (27.3)
頭痛	4 (30.8)	2 (14.3)	2 (18.2)
傾眠	0	0	2 (18.2)
全身障害および投与局所様態	3 (23.1)	2 (14.3)	0
インフルエンザ様疾患	2 (15.4)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (7.1)	2 (18.2)

注：同一の器官別大分類において一人の被験者に 2 件以上の有害事象が発現した場合、その被験者は当該器官別大分類に合計 1 回として算入した。同一の基本語において、一人の被験者に 2 件以上の有害事象が発現した場合、その被験者は当該基本語に 1 件として算入した。

MedDRA version 5.1（MedDRA/J vesion 5.1 により日本語訳）

Source: 5.3.5.1.6 Table 21

2.7.6.21.2.4.4　因果関係が否定できない有害事象

治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.21-19 に示した。また、因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表を付録（表 2.7.6.21-20）に示した。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 10 例（26.3%）に認められた。重症度はすべて軽度または中等度であった。器官別大分類により分類した発現頻度の高い有害事象は、神経系障害が 5 例（13.2%）および胃腸障害が 4 例（10.5%）であったが、胃腸障害は本剤 1.2 g/日群と本剤 2.4 g/日群にのみ認められた。

基本語により分類した発現頻度の高い治験薬との因果関係が否定できない有害事象は頭痛であり、本剤 1.2 g/日群に 2 例（15.4%）、本剤 2.4 g/日群に 1 例（7.1%）および本剤 4.8 g/日群に 2 例（18.2%）と各投与群間で類似していた。そのほかの治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現は、各投与群とも 1 例以下であった。

表 2.7.6.21-19 治験薬との因果関係が否定できない有害事象（安全性解析集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	本剤 1.2 g/日群 (N=13)	本剤 2.4 g/日群 (N=14)	本剤 4.8 g/日群 (N=11)
1 件以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象を発現した被験者数（%）	3 (23.1)	5 (35.7)	2 (18.2)
胃腸障害	1 (7.7)	3 (21.4)	0
上腹部痛	0	1 (7.1)	0
アフタ性口内炎	0	1 (7.1)	0
便秘	0	1 (7.1)	0
下痢 NOS	1 (7.7)	0	0
悪心	1 (7.7)	0	0
神経系障害	2 (15.4)	1 (7.1)	2 (18.2)
頭痛	2 (15.4)	1 (7.1)	2 (18.2)
傾眠	0	0	1 (9.1)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (7.1)	0
そう痒症	0	1 (7.1)	0

注：同一の器官別大分類において一人の被験者に 2 件以上の有害事象が発現した場合、その被験者は当該器官別大分類に合計 1 回として算入した。同一の基本語において、一人の被験者に 2 件以上の有害事象が発現した場合、その被験者は当該基本語に 1 件として算入した。

MedDRA version 5.1（MedDRA/J vesion 5.1 により日本語訳）

Source: 5.3.5.1.6 Table 22

2.7.6.21.2.4.5 重症度別の有害事象

中等度の有害事象の発現頻度は、本剤 2.4 g/日群の 2 例（14.3%）および本剤 4.8 g/日群の 2例（18.2%）に比べて、本剤 1.2 g/日群が 6 例（46.2%）と最も高かった。軽度の有害事象は、本剤 2.4 g/日群が 9 例（64.3%）および本剤 4.8 g/日群が 10 例（90.9%）と、本剤 1.2 g/日群の 6 例（46.2%）よりも発現頻度が高かった。

重度の有害事象は、スクリーニング不適として扱われた自己免疫性肝炎（本剤 1.2 g/日群）1 例のみであった。

2.7.6.21.2.4.6 死亡、その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象一覧表を付録（表 2.7.6.21-21）に示した。

死亡は認められなかった。

その他の重篤な有害事象は、安全性解析集団において本剤 1.2 g/日群の 1 例に、治験薬との関連性のない自己免疫性肝炎が発現した。この被験者は、スクリーニング不適として脱落とした。

2.7.6.21.2.4.7 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象は認められなかった。

2.7.6.21.2.4.8 臨床検査値、バイタルサイン、身体所見

臨床検査項目、バイタルサインまたは身体所見の異常は、全体的に認められず、投与群間の重要な差異もみられなかった。

本剤 3 投与群における大部分の被験者の臨床検査値は正常範囲内であり、臨床的に意義のある治療に関連した異常は認められなかった。

身体所見の異常は、本剤 1.2 g/日群に 2 例、本剤 2.4 g/日群に 4 例および本剤 4.8 g/日群に 1例の計 7 例（18.4%）に認められ、そのうち、蒼白、アフタ性潰瘍（口腔内、頬部、舌部）、下肢の乾燥した斑点状の紅斑（湿疹様）が軽度の有害事象と判定された。

2.7.6.21.3 結論

- 本治験は、軽症から中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者（本剤 3 投与群に 38 例）を対象とした比較的小規模な本剤の探索的試験であり、このような小規模な治験であることを有効性の結果に対する解釈で考慮する必要がある。
- 主要評価項目（寛解率）について、各投与群間に統計学的な有意差は認められなかった。本剤による 8 週間の治療後、2.4 g/日（1 日 1 回）投与を受けた 13 例中 4 例および 4.8 g/日（1 日 1 回）投与を受けた 11 例中 2 例は寛解に至った。本剤 1.2 g/日（1日 1 回）投与を受けた被験者は寛解に至らなかった。
- 本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与および 4.8 g/日（1 日 1 回）投与は、検討したすべての有効性の項目において常に本剤 1.2 g/日（1 日 1 回）投与よりも高い改善が認められた。
- 有効性の副次評価項目（UC-DAI スコア、S 状結腸内視鏡スコア、血便スコアおよび大腸粘膜生検の組織学的スコアの変化量）において用量反応性が認められた。これらの結果では本剤 3 投与群における、臨床的に意義のある差が示された。
- UC-DAI スコアおよび S 状結腸内視鏡（大腸粘膜所見）スコアの 8 週時におけるベースラインからの変化量による改善は、本剤 4.8 g/日群が最も大きく、UC-DAI スコアでは明らかな用量反応性がみられた。
- 本剤 4.8 g/日群におけるベースラインからの血便スコアの変化量による改善は 2 週後が最も高く、本剤 2.4 g/日群を上回る効果が早期に発現することが示唆された。ベースラインからの排便回数スコアの変化量による 2, 4 および 8 週後の改善は、本剤 3 投与量群で同様であった。
- 投与期開始 8 週後において、大腸粘膜生検（直腸および S 状結腸）の組織学的所見は、本剤 4.8 g/日群が本剤 2.4 g/日群に比べてより改善したが、本剤 1.2 g/日群は本剤 4.8 g/日群および本剤 2.4 g/日群に比べて直腸生検では改善せず、S 状結腸生検では悪化した。
- 5-ASA および Ac-5-ASA の大腸粘膜中濃度は本剤 4.8 g/日群が最も高く、組織学的改善に関連する可能性が示唆された。

- 投与期終了時における 5-ASA と Ac-5-ASA の血漿中および大腸粘膜中濃度には相関性が認められなかった。
- 本剤 4.8 g/日群では、5-ASA および Ac-5-ASA の血漿中濃度が高い傾向が認められたが、有害事象の増加にはつながらなかった。
- 各投与量群において、安全性に重要な問題点はみられなかった。
- 以上より、本剤 1.2 g/日（1 日 1 回）投与は最小有効濃度と考えられる一方で、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）投与は共に有効であった。有効性の副次評価項目において用量反応性が認められ、高用量である本剤 4.8 g/日（1日 1 回）投与は、粘膜治癒（内視鏡所見および組織学所見）および血便の早期改善において、本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与を上回る利益が示された。

2.7.6　個々の試験のまとめ（SPD476-202 試験）＜付録＞

表 2.7.6.21-20　因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表（安全性解析集団）（1/3）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	本剤 1.2 g/日群 （N=13）	本剤 2.4 g/日群 （N=14）	本剤 4.8 g/日群 （N=11）	本剤 1.2 g/日群 （N=13）	本剤 2.4 g/日群 （N=14）	本剤 4.8 g/日群 （N=11）
有害事象発現例数	9 (69.2)	9 (64.3)	10 (90.9)	3 (23.1)	5 (35.7)	2 (18.2)
心臓障害	0	0	1 (9.1)	0	0	0
動悸	0	0	1 (9.1)	0	0	0
耳および迷路障害	0	1 (7.1)	0	0	0	0
回転性眩暈	0	1 (7.1)	0	0	0	0
胃腸障害	3 (23.1)	5 (35.7)	3 (27.3)	1 (7.7)	3 (21.4)	0
腹部不快感	1 (7.7)	1 (7.1)	0	0	0	0
腹痛 NOS	1 (7.7)	0	1 (9.1)	0	0	0
上腹部痛	0	2 (14.3)	0	0	1 (7.1)	0
アフタ性口内炎	0	1 (7.1)	0	0	1 (7.1)	0
便秘	0	1 (7.1)	0	0	1 (7.1)	0
下痢 NOS	1 (7.7)	0	0	1 (7.7)	0	0
消化不良	0	0	1 (9.1)	0	0	0
心窩部不快感	0	0	1 (9.1)	0	0	0
胃腸炎 NOS	0	0	1 (9.1)	0	0	0
悪心	1 (7.7)	1 (7.1)	0	1 (7.7)	0	0
嘔吐 NOS	0	1 (7.1)	0	0	0	0
全身障害および投与局所様態	3 (23.1)	2 (14.3)	0	0	0	0
疲労	0	1 (7.1)	0	0	0	0
疲労増悪	1 (7.7)	0	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	2 (15.4)	0	0	0	0	0
倦怠感	1 (7.7)	0	0	0	0	0
発熱	1 (7.7)	1 (7.1)	0	0	0	0
肝胆道系障害	1 (7.7)	0	0	0	0	0
自己免疫性肝炎	1 (7.7)	0	0	0	0	0

表 2.7.6.21-20 因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表（安全性解析集団）（2/3）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	本剤 1.2 g/日群 (N=13)	本剤 2.4 g/日群 (N=14)	本剤 4.8 g/日群 (N=11)	本剤 1.2 g/日群 (N=13)	本剤 2.4 g/日群 (N=14)	本剤 4.8 g/日群 (N=11)
感染症および寄生虫症	1 (7.7)	1 (7.1)	2 (18.2)	0	0	0
カンピロバクター感染	1 (7.7)	0	0	0	0	0
眼感染症 NOS	0	1 (7.1)	0	0	0	0
インフルエンザ	0	0	1 (9.1)	0	0	0
限局性感染	0	0	1 (9.1)	0	0	0
臨床検査	2 (15.4)	0	2 (18.2)	0	0	0
アラニン･アミノトランスフェラーゼ増加	1 (7.7)	0	0	0	0	0
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (9.1)	0	0	0
好中球数増加	1 (7.7)	0	0	0	0	0
白血球数減少	0	0	1 (9.1)	0	0	0
白血球数増加	1 (7.7)	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (7.7)	0	0	0	0	0
食欲不振	1 (7.7)	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (15.4)	1 (7.1)	1 (9.1)	0	0	0
関節痛	1 (7.7)	0	0	0	0	0
背部痛	1 (7.7)	1 (7.1)	0	0	0	0
筋痛	0	0	1 (9.1)	0	0	0
神経系障害	4 (30.8)	2 (14.3)	3 (27.3)	2 (15.4)	1 (7.1)	2 (18.2)
頭痛	4 (30.8)	2 (14.3)	2 (18.2)	2 (15.4)	1 (7.1)	2 (18.2)
感覚減退	0	1 (7.1)	0	0	0	0
傾眠	0	0	2 (18.2)	0	0	1 (9.1)
精神障害	0	1 (7.1)	0	0	0	0
不眠症	0	1 (7.1)	0	0	0	0

表 2.7.6.21-20 因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表（安全性解析集団）（3/3）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	本剤 1.2 g/日群 (N=13)	本剤 2.4 g/日群 (N=14)	本剤 4.8 g/日群 (N=11)	本剤 1.2 g/日群 (N=13)	本剤 2.4 g/日群 (N=14)	本剤 4.8 g/日群 (N=11)
腎および尿路障害	0	0	1 (9.1)	0	0	0
着色尿	0	0	1 (9.1)	0	0	0
排尿困難	0	0	1 (9.1)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (7.1)	2 (18.2)	0	0	0
気管支炎 NOS	0	1 (7.1)	1 (9.1)	0	0	0
咽頭炎	0	0	1 (9.1)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (7.7)	1 (7.1)	1 (9.1)	0	1 (7.1)	0
挫傷発生の増加傾向	1 (7.7)	0	0	0	0	0
そう痒症	0	1 (7.1)	1 (9.1)	0	1 (7.1)	0
血管障害	0	1 (7.1)	1 (9.1)	0	0	0
蒼白	0	1 (7.1)	0	0	0	0
静脈炎 NOS	0	0	1 (9.1)	0	0	0

注：同一の基本語において、一人の被験者に 2 件以上の有害事象を発現した場合、その被験者は当該基本語に 1 件として算入した。
注：同一の器官別大分類において、一人の被験者に 2 件以上の有害事象が発現した場合、その被験者は当該器官別大分類に合計 1 回として算入した。
注：有害事象は、最初の治験薬投与から最終投与後 30 日までに発現したものを含んだ。
注：治験薬との因果関係が不明な有害事象は、要約の際には因果関係が否定できないに分類した。
MedDRA version 5.1（MedDRA/J vesion 5.1 により日本語訳）
Source: 5.3.5.1.6 Table 16.2 および Table 16.4 より作成

表 2.7.6.21-21 重篤な有害事象を発現した被験者一覧表

投与群	被験者番号	人種	性別	年齢	体重	有害事象（PT）	有害事象の発現日	持続期間	因果関係	重症度	中止の有無	処置	転帰
本剤 1.2 g/日群	01-184	白人	女性	32 歳	62.9 kg	自己免疫性肝炎	2003 年 12 月	－	なし	重度	なし	なし	未回復

MedDRA version 5.1（MedDRA/J vesion 5.1 により日本語訳）
Source: 5.3.5.1.6 Listing 10.2, Listing 2 および Section 9.3.4.1 より作成

2.7.6.22　SPD476-201 試験（参考資料 5.3.5.1.7）

―軽症から中等症の左側の潰瘍性大腸炎患者を対象とした、本剤 1.2 g 錠と Asacol® 4 g 直腸内投与用懸濁液の有効性および忍容性を比較する、多施設、ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較パイロット試験―

2.7.6.22.1　試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6.22-1 に示した。

表 2.7.6.22-1　試験方法の概略（1/5）

項目	内容
治験薬	メサラジン
治験責任医師	治験調整責任医師：[redacted], Italy
実施医療機関	5 施設（イタリア）
公表論文	Prantera C, Viscido A, Biancone L, Francavilla A, Giglio L, Campieri M. A new oral delivery system for 5-ASA: preliminary clinical findings for MMx. Inflamm Bowel Dis. 2005 May;11(5):421-7.
治験期間	2001 年 11 月 [redacted] 日（最初の被験者の組入れ日） ～2003 年 3 月 [redacted] 日（最終の被験者の治験完了日）
開発段階	第 II 相
目的	主要目的 - 軽症から中等症の左側の潰瘍性大腸炎患者を対象として、本剤 1.2 g 錠の 3.6 g/日（1 日 3 回）投与（本剤 3.6 g/日群）と Asacol® 4 g 直腸内投与用懸濁液（注腸剤）の投与（Asacol enema 群）を比較し、両投与群の臨床的寛解に至った被験者の割合が同様であることを検討すること。臨床的寛解は投与開始後 4週（Week 4）および 8 週（Week 8）に検討した。臨床的寛解は Clinical Activity Index（CAI）が 4 以下と定義した。主要評価項目は、Week 8 における臨床的寛解とした。 副次目的 - 潰瘍性大腸炎の症状消失までの期間、内視鏡的および組織学的所見を副次評価項目として検討すること。内視鏡的および組織学的寛解は Week 8 に検討した。

表 2.7.6.22-1　試験方法の概略（2/5）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>方法</td><td>本治験は、多施設、ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、実薬対照、並行群間、第 II 相パイロット試験であった。
本治験の評価スケジュールを表 2.7.6.22-2 に示した。
被験者は本剤 3.6 g/日群または Asacol enema 群に 1:1 にランダム割付けされた。被験者は割付け時（ベースライン）、Week 4、Week 8 の計 3 回来院した。
ベースラインでは、同意書への署名、既往歴、過去の治療および併用療法の聴取、潰瘍性大腸炎の臨床的、内視鏡的および組織学的活動性の評価、臨床検査値の評価ならびに腎および膵機能の評価を実施した。
Week 4 では、潰瘍性大腸炎の臨床的活動性、臨床検査、併用治療および有害事象の評価を実施した。
Week 8 では、潰瘍性大腸炎の臨床的、内視鏡的および組織学的活動性、臨床検査、併用治療ならびに有害事象の評価を実施した。</td></tr>
<tr><td>被験者数</td><td>各群 40 例（合計 80 例）を組み入れる計画とした。本剤 3.6 g/日群 40 例および Asacol enema 群 39 例の計 79 例の被験者をランダム割付けし、それぞれ 32 例（80.0%）および 27 例（69.2%）の計 59 例が治験を完了した。
<table>
<tr><th>被験者数</th><th>本剤 3.6 g/日群</th><th>Asacol enema 群</th><th>合計</th></tr>
<tr><td>計画時</td><td>40</td><td>40</td><td>80</td></tr>
<tr><td>ランダム化</td><td>40</td><td>39</td><td>79</td></tr>
<tr><td>治験中止</td><td>8</td><td>12</td><td>20</td></tr>
<tr><td>治験完了</td><td>32</td><td>27</td><td>59</td></tr>
<tr><td>ITT 解析集団</td><td>40</td><td>38</td><td>78</td></tr>
<tr><td>PP 解析集団</td><td>37</td><td>35</td><td>72</td></tr>
<tr><td>安全性解析集団</td><td>40</td><td>39</td><td>79</td></tr>
</table>
ITT=Intent-to-treat, PP=Per-Protocol
Source: 5.3.5.1.7 SYNOPSIS</td></tr>
<tr><td>主な組入れ基準</td><td>軽症から中等症の左側の潰瘍性大腸炎患者を対象とした。
［選択基準］
- 18 歳以上 65 歳以下の男性または女性患者。
- 外来または入院の患者。
- CAI（5.3.5.1.7　5.5.1.1 項参照）が 6 以上で、軽症から中等症の活動期の左側の潰瘍性大腸炎（直腸から S 状結腸または脾彎曲部まで）患者。
- 同意書に署名した患者。
［除外基準］
- 直腸炎（炎症の範囲が肛門から 15 cm 以下）の患者。
- 重症の左側の潰瘍性大腸炎患者。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.22-1 試験方法の概略（3/5）

項目	内容
主な組入れ基準（続き）	- 脾彎曲部付近まで広がった大腸炎を有する患者。 - 感染性大腸炎の疑いのある患者。 - 治験組入れ前 4 週間以内に経口もしくは局所ステロイド剤または免疫抑制剤を使用した患者。 - サリチル酸不耐性症のある患者。 - 妊娠中の患者、妊娠の疑いのある患者、または妊娠を計画している患者。 - 授乳中の患者。 - 他の臓器や器官が関与する重度の病的状態にある患者。 - 肝障害、腎障害または体液に関する生物学的パラメータの重度の変動を伴う患者。 - コルチコステロイド剤、免疫抑制剤またはメトロニダゾールによる治療を必要とする局所もしくは全身性合併症、またはその他の病的状態にある患者。 - 腸の内容物の pH が変化するような薬剤（緩下剤、抗生物質、短鎖脂肪酸）を使用する患者。 - 治験組入れ前 6 ヵ月以内に他の臨床研究に参加した患者。 - 治験実施計画書を遵守することが不可能と考えられる患者。
被験薬、用法・用量、バッチ No.	- 本剤 1.2 g 錠：メサラジン 1.2 g を含有。バッチ No.は [redacted] であった。 - 本剤のプラセボ錠：本剤と外観上識別不能な錠剤。バッチ No.は [redacted] であった。 両剤は 1 回 1 錠を 1 日 3 回、毎食後に前の投与から間隔を 5～6 時間あけて経口投与した。
期間	8 週間
対照薬、用法・用量、バッチ No.	- Asacol® enema：注腸剤で、100 mL 中にメサラジンを 4 g 含有（A.I.C. 026416154）。バッチ No.は [redacted] であった。 - Asacol® enema のプラセボ : Asacol® enema と外観上識別不能な注腸剤。バッチ No.は [redacted] であった。 両剤は夜に直腸内投与した。
評価基準	有効性 - 臨床的活動性 : Rachmilewitz の CAI を用いて評価した。臨床的寛解は、7 項目から構成される CAI が 4 以下と定義した。

表 2.7.6.22-1　試験方法の概略（4/5）

項目	内容
評価基準 （続き）	- 内視鏡的活動性：Rachmilewitz の Endoscopic Index（EI）（5.3.5.1.7 5.5.1.2項参照）を用いて評価した。内視鏡的寛解は、4 項目から構成される EI が 2 以下と定義した。 - 組織学的活動性：Floren のスコア（グレード 1～5）（5.3.5.1.7　5.5.1.2 項参照）を用いて評価した。組織学的寛解は Floren のスコアが 1（正常な粘膜）と定義した。 服薬（使用）遵守状況 - 治験責任（分担）医師および治験モニターは被験者の服薬（使用）遵守状況を確認した。被験者の服薬（使用）遵守状況は、返却された錠剤および注腸剤の数量により評価した。被験者は薬剤を服薬（使用）したときに患者日誌に記録した。治験薬の服薬（使用）状況が 70%未満の場合は服薬（使用）不遵守とした。 薬物動態 - 血漿中薬物濃度：ベースライン、Week 4 および Week 8 において、臨床検査の評価に必要な採血と同時に、5-アミノサリチル酸（5-ASA）および N-アセチル-5-アミノサリチル酸（Ac-5-ASA）の血漿中濃度測定のために 10 mL の静脈血を採取した。 - 大腸粘膜中薬物濃度：治験終了時（Week 8）の内視鏡検査において、5-ASA の大腸粘膜中濃度を測定するために生検組織を採取し、同時に組織学的活動性を評価した。採取部位は、直腸粘膜を 2 ヵ所（直腸から S 状結腸曲接合部の下）および下行結腸遠位粘膜を 2 ヵ所（下行結腸から S 状結腸曲接合部の上）とした。 安全性 - 有害事象および臨床検査（血液学的検査および血液生化学的検査）を観察した。
統計手法	主要評価項目は Intent-to-treat（ITT）解析集団を用いて解析した。誤って組み入れられた被験者（組入れ時のプロトコール違反）を除くすべての被験者を ITT 解析集団とした。 Per-protocol population（PP）解析集団を用いて副解析を実施した。なお、PP 解析集団はランダム割付けした被験者から、組入れ時のプロトコール違反した被験者、脱落した被験者、同意の撤回および妊娠により治験を中止した被験者を除く、すべての被験者とした。 安全性評価は、安全性解析集団を用いて解析した。安全性解析集団は、治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた、ランダム割付けしたすべての被験者とした。

表 2.7.6.22-1 試験方法の概略（5/5）

項目	内容
統計手法 （続き）	ベースライン値の群間差に関して、連続変数には分散分析、割合には χ^2 検定、カテゴリー変数には Mann-Whitney 検定を用いて評価した。 治験終了時において臨床的、内視鏡的または組織学的寛解に至った被験者の割合の群間比較は χ^2 検定および両側信頼区間により解析し、CAI、内視鏡的および組織学的な各指標はノンパラメトリック検定により解析した。 潰瘍性大腸炎の症状消失までの期間は患者日誌により評価し、生存時間解析法を用いて解析した。Kaplan-Meier 曲線を用いて生存曲線の差を評価する計画であった。予後変数の評価には Cox 回帰分析を用いる計画であった。

表 2.7.6.22-2 評価スケジュール

来院日	ランダム化 （Week 0）	Week 4	治験終了 Week 8
時期	ベースライン	投与後 4 週	投与後 8 週
同意取得	X		
選択／除外基準	X		
既往歴	X		
人口統計学特性	X		
臨床的活動性の評価	X	X	X
内視鏡的および組織学的活動性の評価	X		X
臨床検査値の評価	X	X	X
腎および膵機能の評価	X	X	X
血漿中薬物濃度	X	X	X
大腸粘膜中薬物濃度			X
併用療法	X	X	X
有害事象		X	X
患者日誌による潰瘍性大腸炎の症状		X	X

Source: 5.3.5.1.7 Table 1

2.7.6.22.2 結果の要約

2.7.6.22.2.1 対象被験者

2.7.6.22.2.1.1 被験者の内訳

全体的な被験者の内訳を表 2.7.6.22-3 に示した。

本治験には 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%）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、プロトコール違反の 1 例（被験者番号 73）を ITT 解析集団から除外し、その他の被験者は無効例として取り扱った。

表 2.7.6.22-3 被験者の内訳

被験者数	本剤 3.6 g/日群	Asacol enema 群	合計
ランダム割付けされた被験者	40	39	79
治験を完了した被験者	32	27	59
治験を中止した被験者	8	12	20
中止理由			
疾患の悪化	5	7	12
妊娠	1	0	1
同意の撤回	2	1	3
脱落	0	2	2
プロトコール違反	0	1	1
有害事象（非重篤）	0	1	1

Source: 5.3.5.1.7 Figure 1 および Table 3 より作成

2.7.6.22.2.1.2 解析したデータセット

解析した被験者集団を表 2.7.6.22-4 に示した。

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。Asacol enema 群の 1例（被験者番号 73）は、組入れ時の重大なプロトコール違反により除外されたため、ITT 解析集団は 78 例となった。

PP 解析集団は治験期間中に脱落した Asacol enema 群の 2 例、同意の撤回により治験を中止した本剤 3.6 g/日群の 2 例および Asacol enema 群の 1 例、ならびに妊娠により中止した本剤 3.6 g/日群の 1 例の合計 6 例（本剤 3.6 g/日群 3 例、Asacol enema 群 3 例）を ITT 解析集団から除外した集団とした。

表 2.7.6.22-4 被験者集団の要約

被験者数	本剤 3.6 g/日群	Asacol enema 群	合計
ランダム化	40	39	79
ITT 解析集団	40	38	78
PP 解析集団	37	35	72
安全性解析集団	40	39	79

Source: 5.3.5.1.7 SYNOPSIS より抜粋

2.7.6.22.2.1.3 人口統計学的および他の基準値の特性

安全性解析集団について、人口統計学的特性および潰瘍性大腸炎に関する病歴を表 2.7.6.22-5 に示した。

ベースラインにおける被験者数および基準値の特性は両投与群で均一であった。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。CAI の平均値は本剤 3.6 g/日群および Asacol enema 群でそれぞれ 7.75（範囲 : 6～13）および 7.67（範囲 : 6～12）であった。

表 2.7.6.22-5 被験者の人口統計学的特性および潰瘍性大腸炎の病歴（安全性解析集団）

	本剤 3.6 g/日群 （N=40）	Asacol enema 群 （N=39）	合計 （N=79）
性別；n 男性 女性	 24 16	 23 16	 47 32
年齢（歳） 平均値（標準偏差） 最小値，最大値	 41.1 (14.4) 21, 72	 41.3 (12.3) 18, 66	 41.2 (13.3) 18, 72
罹患部位；n 直腸 S 状結腸炎型 左側大腸炎型	 27 13	 32 7	 59 20
罹病期間（年） 中央値 最小値，最大値	 5.83 0, 34	 6.97 0, 33	 6.39 0, 34
喫煙者；n（%）	7 (17.9)	8 (21.1)	15 (19.5)
ベースラインの CAI 平均値 最小値，最大値	 7.75 6, 13	 7.67 6, 12	 7.71 6, 13
ベースラインの EI 平均値 最小値，最大値	 6.73 2, 12	 6.49 1, 11	 6.61 1, 12
直近 1 年間の再燃回数 平均値 最小値，最大値	 1.0 0, 3	 0.8 0, 4	 0.9 0, 4
直近の再燃時からの期間(月) 平均値（標準偏差）	 13.8 (15.2)	 14.1 (15.1)	 14.0 (15.1)
現症状の期間（日） 平均値（標準偏差） 最小値，最大値	 38 (54) 3, 280	 32 (58) 3, 365	 35 (55) 3, 365

CAI：Rachmilewitz の Clinical Activity Index
EI：Rachmilewitz の Endoscopic Index
Source: 5.3.5.1.7 Table 2

2.7.6.22.2.2 有効性

2.7.6.22.2.2.1 主要評価項目：ITT 解析集団における臨床的寛解

ITT 解析集団を対象とした Week 4 および Week 8 における本剤 3.6 g/日群および Asacol enema 群の臨床的寛解を図 2.7.6.22-1 に、ベースライン、Week 4 および Week 8 における CAI の平均値の推移を図 2.7.6.22-2 に示した。

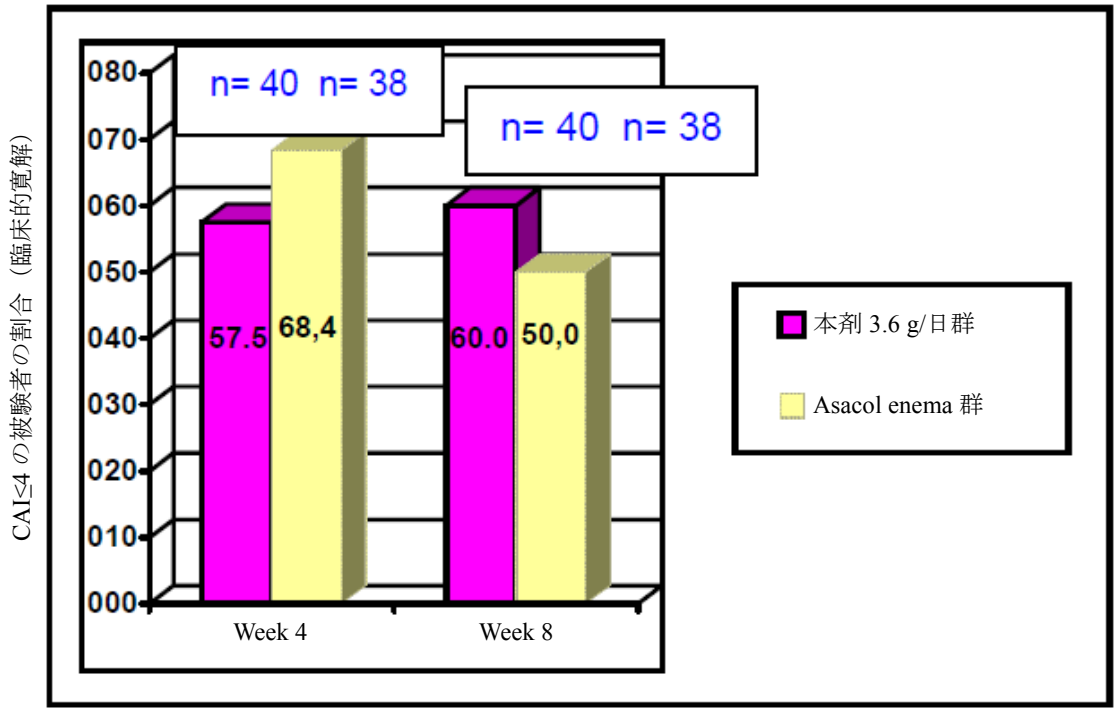
最終来院日（Week 8）において、本剤 3.6 g/日群の 40 例中 24 例（60.0%、両側 95%信頼区間：44.8～75.2）および Asacol enema 群の 38 例中 19 例（50.0%、両側 95%信頼区間：34.1～65.9）は臨床的寛解に至った（両投与群の差の両側 95%信頼区間：-12～32）。

Week 4 において、本剤 3.6 g/日群の 40 例中 23 例（57.5%、両側 95%信頼区間：42.2～72.8）および Asacol enema 群の 38 例中 26 例（68.4%、両側 95%信頼区間：53.6～83.2）は臨床的寛解に至った。Week 4 および Week 8 において、両投与群間に有意差は認められなかった（χ^2 検定）。

この結果は、Week 4 までは Asacol enema 群の方が本剤 3.6 g/日群より寛解に至る割合が高いが、Week 4～8 においては本剤 3.6 g/日群の方が寛解に至る割合が高い傾向を示した。

さらに臨床的寛解とは別に、Week 8 において本剤 3.6 g/日群の 7 例（17.5%）および Asacol enema 群の 4 例（10.5%）は、CAI が 1 以上の改善を示した。

図 2.7.6.22-1 Week 4 および Week 8 における臨床的寛解（ITT 解析集団）

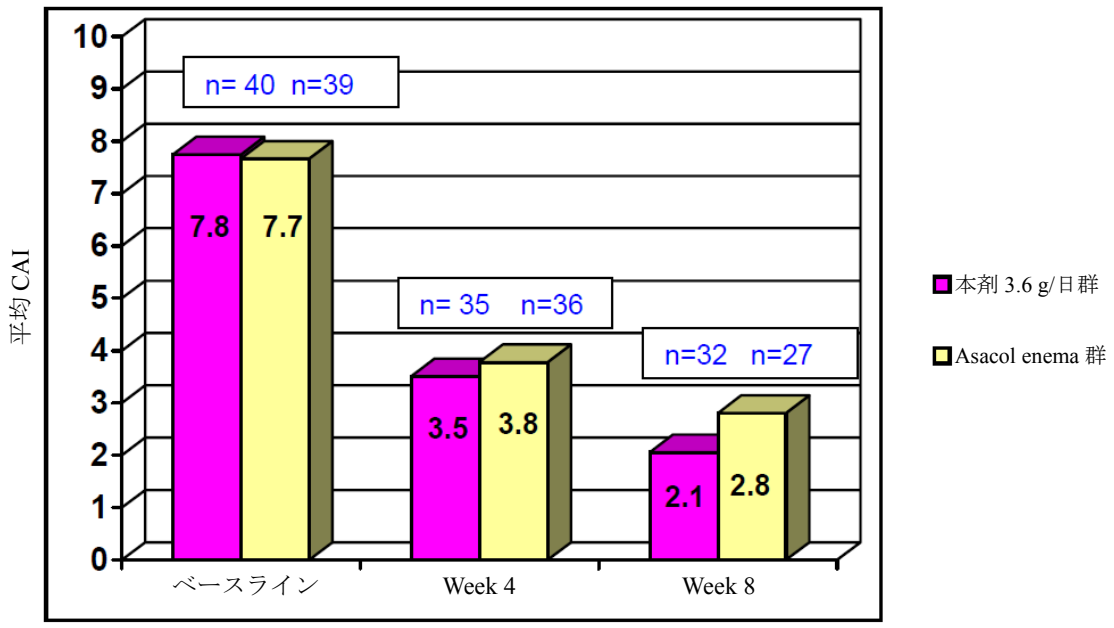


Source: 5.3.5.1.7 Figure 2

Week 4 および Week 8 時点の両投与群におけるベースラインからの CAI の変化量に統計学的な有意差が認められた（$p<0.01$、Wilcoxon 検定）。

一方、両投与群間の比較では明らかな差異は認められなかった（Mann-Whitney 検定）。

図 2.7.6.22-2　ベースライン、Week 4 および Week 8 における CAI の平均値の推移
（ITT 解析集団）



Source: 5.3.5.1.7 Figure 3

2.7.6.22.2.2.2　主要評価項目：PP 解析集団における臨床的寛解

主要評価項目である臨床的寛解について、副解析として PP 解析集団においても統計解析を実施した。Week 4 において、本剤 3.6 g/日群の 38 例中 23 例（60.5%）および Asacol enema群の 38 例中 26 例（68.4%）が臨床的寛解に至った。

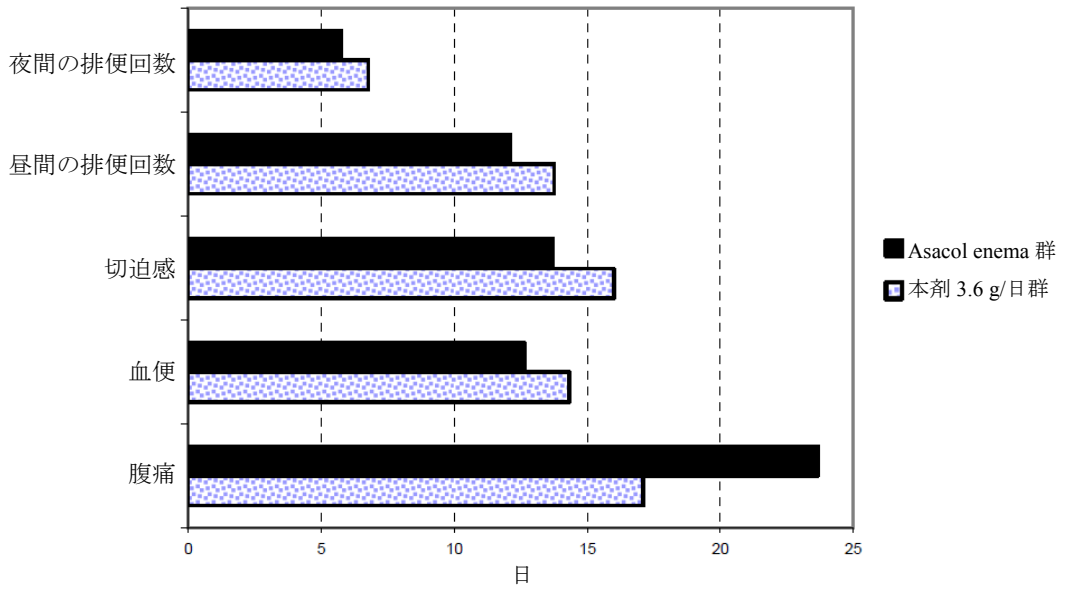
最終来院日である Week 8 時点では、本剤 3.6 g/日群の 37 例中 24 例（64.9%）および Asacol enema 群の 35 例中 19 例（54.3%）が臨床的寛解に至った。

2.7.6.22.2.2.3　副次評価項目：潰瘍性大腸炎の症状消失

ITT 解析集団を対象とした潰瘍性大腸炎の症状消失までの期間を図 2.7.6.22-3 に示した。

潰瘍性大腸炎の症状である、昼間の排便回数、夜間の排便回数、切迫感、血便または腹痛に関して、両投与群間には統計学的な有意差は認められなかった。腹痛は本剤 3.6 g/日群が Asacol enema 群と比べて平均で 5～6 日間早く消失したが、それ以外の症状は Asacol enema 群が本剤 3.6 g/日群と比べて 1～2 日間早く消失した。

図 2.7.6.22-3　潰瘍性大腸炎の症状消失までの期間（ITT 解析集団）



Source: 5.3.5.1.7 Figure 4

2.7.6.22.2.2.4　副次評価項目：内視鏡的および組織学的活動性

Week 8 において、EI が 2 以下となった内視鏡的寛解例は、本剤 3.6 g/日群で 40 例中 18 例（45.0%、両側 95%信頼区間：29.6～60.4）および Asacol enema群で 38 例中 14 例（36.8%、両側 95%信頼区間：21.5～52.1）であった（有意差なし、χ^2 検定）。ベースラインと比較した Week 8 の EI 値は、本剤 3.6 g/日群が 6.7 から 2.9 および Asacol enema群が 6.5 から 3.0 へ減少し、両投与群共に統計学的に有意な改善が認められた（p<0.05、Wilcoxon 検定）。両投与群間に明らかな差異は認められなかった（Mann-Whitney 検定）。

Floren スコアによる組織学的寛解例は両投与群合わせて 9 例で、本剤 3.6 g/日群が 6 例（15.0%）および Asacol enema 群が 3 例（7.9%）であった（有意差なし、χ^2 検定）。

組織学的寛解の 9 例中 8 例は、同時に臨床的寛解および内視鏡的寛解であった。残りの 1例は内視鏡的寛解であったが、主に腹痛および関節炎の症状を訴えたことで臨床的寛解に至らなかった。

両投与群の組織学的スコアは、ベースラインに対して統計学的に有意な改善を示した（p<0.05、Wilcoxon 検定）。

Site 1（最も炎症が進展している部位）の生検において、本剤 3.6 g/日群および Asacol enema 群のベースラインの組織学的スコアは、それぞれ 3.05 ± 1.02 および 2.97 ± 0.9 であった。Week 8 における本剤 3.6 g/日群および Asacol enema 群の組織学的スコアは、それぞれ 2.52 ± 0.99 および 2.56 ± 0.93 であった。

Site 2（肛門縁から 15 cm の部位）の生検において、本剤 3.6 g/日群および Asacol enema 群のベースラインの組織学的スコアは、それぞれ 3.4 ± 0.88 および 3.2 ± 0.87 であった。Week 8

における本剤 3.6 g/日群および Asacol enema 群の組織学的スコアは、それぞれ 2.57 ± 1.07 および 2.5 ± 0.82 であった。

2.7.6.22.2.3 服薬（使用）遵守状況

本剤 3.6 g/日群および Asacol enema 群における臨床的寛解例／非臨床的寛解例別の服薬（使用）遵守率の要約を表 2.7.6.22-6 に示した。

本剤 3.6 g/日群の服薬遵守率の平均値は 92.9～96.9%と良好であったが、Week 4 で非臨床的寛解であった被験者（非臨床的寛解例）の服薬遵守率は Week 4 および Week 8 時点で臨床的寛解であった被験者（臨床的寛解例）よりもやや低かった。Week 8 における非臨床的寛解例の服薬遵守率は他の集団とわずかに異なっていたが、90%を超えていた。

Asacol enema 群の使用遵守率の平均値は 65.5～88.0%で、本剤 3.6 g/日群より低かった。非臨床的寛解例は臨床的寛解例より使用遵守率が低く、特に Week 8 において臨床的寛解例が 88.0%であったのに対して、非臨床的寛解例は 65.5%であった。

表 2.7.6.22-6 本剤 3.6 g/日群および Asacol enema 群の臨床的寛解例／非臨床的寛解例別服薬（使用）遵守率の要約

	本剤 3.6 g/日群		Asacol enema 群	
	遵守率（%）	症例数	遵守率（%）	症例数
臨床的寛解例（Week 4 時点）	96.9	21	86.1	22
非臨床的寛解例（Week 4 時点）	95.1	10	79.3	8
臨床的寛解例（Week 8 時点）	96.6	23	88.0	17
非臨床的寛解例（Week 8 時点）	92.9	6	65.5	7
非臨床的寛解例（Week 4 時点および Week 8 時点）	—	—	43.6	3

Source: 5.3.5.1.7 Table 8

2.7.6.22.2.4 薬物動態（5-ASA、Ac-5-ASA）

2.7.6.22.2.4.1 大腸粘膜中 5-ASA 濃度

大腸粘膜中薬物濃度の結果はすべての被験者で利用できるわけではなかった。分析した医師の見解では、高速液体クロマトグラフィーの前段階（検体出荷時、-80°C での保管時、または冷凍装置での超音波処理時など）で検体が損失したことがその主な理由とのことであった。よく知られているように、5-ASA は生検組織内で容易かつ迅速に Ac-5-ASA に代謝される。

しかしながら、本治験の 5-ASA の大腸粘膜中濃度の測定では、以下の傾向が示された。

- 本剤を服用した被験者において、直腸での 5-ASA 濃度は Asacol enema 投与時の 5-ASA 濃度とほぼ同じであった。これは直腸粘膜に対する薬剤送達という点で、本剤の有効性を示している。
- 本剤を服用した被験者において、S 状結腸での 5-ASA 濃度は Asacol enema 投与時の 5-ASA 濃度よりも高かった。これは本剤が 5-ASA のより均一な分布を可能にすることを示している。

2.7.6.22.2.4.2 5-ASA および Ac-5ASA の血漿中薬物動態

本剤 3.6 g/日群および Asacol enema 群の 5-ASA および Ac-5-ASA の血漿中濃度推移を表 2.7.6.22-7 に示した。

被験者の 70%は本治験に組み入れられた時に他の 5-ASA 製剤を使用しており、5-ASA および Ac-5-ASA の血漿中濃度は、ベースラインにおいても多くの被験者で検出された。

血漿中 5-ASA 濃度が定量下限未満（0 に近い濃度）の被験者の血漿中濃度は 0 として計算した。両投与群間の血漿中薬物濃度の違いは、投与経路（経口投与と局所投与）の違いによるものと考えられた。注腸剤のような局所投与では全身性の吸収が減少すると過去に報告されている。

Ac-5-ASA の血漿中濃度についても両投与群で検出された。

表 2.7.6.22-7 本剤 3.6 g/日群および Asacol enema 群の血漿中薬物濃度の推移

	ベースライン		Week 4		Week 8	
	本剤 3.6 g/日群	Asacol enema 群	本剤 3.6 g/日群	Asacol enema 群	本剤 3.6 g/日群	Asacol enema 群
5-ASA						
被験者数 [1)]	9 (18)	11 (17)	12 (12)	5 (10)	16 (20)	2 (14)
全例の血漿中濃度 [2)]	26 (405)	118 (610)	1273 (1023)	37 (57)	924 (434)	0 (59)
定量可能例の血漿中濃度	413 (763)	338 (902)	1273 (1023)	132 (90)	1167 (490)	458 (367)
Ac-5-ASA						
被験者数 [1)]	12 (17)	12 (17)	11 (11)	7 (10)	19 (20)	4 (14)
全例の血漿中濃度 [2)]	221 (669)	973 (530)	3544 (921)	157 (160)	2473 (541)	0 (219)
定量可能例の血漿中濃度	705 (886)	1748 (661)	3544 (921)	580 (195)	2530 (546)	159 (739)

血漿中濃度の単位は ng/mL、表示は中央値（標準誤差）。

1) 定量可能であった被験者数（測定した被験者数）。

2) 定量下限未満の血漿中濃度は 0 とした。

Source: 5.3.5.1.7 Table 9 および Table 10 より作成

2.7.6.22.2.5 安全性

2.7.6.22.2.5.1 治験薬の曝露量

本剤 3.6 g/日群はメサラジン 1.2 g 錠を 3.6 g/日、8 週間服用した。Asacol enema 群は注腸剤としてメサラジン 4 g/日を 8 週間注入した。

2.7.6.22.2.5.2 有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.22-8 に示した。

治験期間中に重篤な有害事象および未知の有害事象は発現しなかった。有害事象の発現による盲検化コードの開鍵は行われなかった。1 件以上の有害事象を発現した被験者は 79 例中 17 例（21.5%）で、本剤 3.6 g/日群は 40 例中 6 例（15%）および Asacol enema 群は 39 例中 11 例（28%）であった。治験中止に至った有害事象の発現は Asacol enema 群の 1 例（被験者番号 36）のみであった。

表 2.7.6.22-8 有害事象の要約（安全性解析集団）

	本剤 3.6 g/日群 (N=40)	Asacol enema 群 (N=39)
被験者数（%）		
すべての有害事象	6 (15)	11 (28)
重篤な有害事象	0	0
治験中止に至った有害事象	0	1
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	2	4
重度の有害事象	1	0

Source: 5.3.5.1.7 Section 9.2.1, 9.2.2.2 および 9.2.2.3 より作成

2.7.6.22.2.5.3 比較的よくみられる有害事象

被験者に発現したすべての有害事象を表 2.7.6.22-9 に示した。また、因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表を付録（表 2.7.6.22-11）に示した。

MedDRA version 7.1 により分類した、2 例以上に発現した有害事象は、潰瘍性大腸炎、歯膿瘍および頭痛（それぞれ 2 例、すべて Asacol enema 群）であった。

表 2.7.6.22-9 すべての有害事象の要約（安全性解析集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数	本剤 3.6 g/日群 （N=40）	Asacol enema 群 （N=39）
1 件以上の有害事象を発現した被験者	6 (15%)	11 (28%)
胃腸障害	1	5
歯肉炎	1	0
潰瘍性大腸炎	0	2
味覚異常	0	1
肛門周囲痛	0	1
口内炎	0	1
神経系障害	1	2
顔面麻痺	1	0
頭痛	0	2
全身障害および投与局所様態	0	4
無力症	0	1
インフルエンザ様疾患	0	1
腹痛	0	1
投与部位疼痛	0	1
皮膚および皮下組織障害	1	1
全身性エリテマトーデス様皮疹	1	0
そう痒症	0	1
腎および尿路障害	0	2
頻尿	0	1
多尿	0	1
筋骨格系および結合組織障害	1	0
関節痛	1	0
生殖系および乳房障害	0	1
無月経	0	1
臨床検査	2	1
血中クレアチニン増加	1	0
血中尿素増加	1	0
リパーゼ増加	0	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1
鼻出血	0	1
血管障害	0	2
高血圧性クリーゼ	0	1
痔核	0	1
感染症および寄生虫症	0	3
歯膿瘍	0	2
齲歯	0	1
眼障害	1	0
結膜炎	1	0

MedDRA version 7.1（MedDRA/J version 7.1 により日本語訳）

Source: 5.3.5.1.7 Table 12

2.7.6.22.2.5.4 因果関係が否定できない有害事象

治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.22-10 に示した。また、因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表を付録（表 2.7.6.22-11）に示した。

治験責任（分担）医師により治験薬と因果関係あり（関連あるかもしれない）と判定された有害事象は合計 6 例 6 件で、治験薬との因果関係が不明であった有害事象が 1 例 3 件であった。

本剤 3.6 g/日群において、被験者番号 51（合併症：腎結石症）は Week 4 でのクレアチニン高値（1.4 mg/dL［正常範囲：0.6～1.2 mg/dL］）が報告された。ベースラインのクレアチニン値は 1.26 mg/dL（正常範囲：0.4～1.3 mg/dL）、Week 8 では 1.4 mg/dL を維持していた。本事象は血中クレアチニン増加の有害事象として取り扱われ、治験薬との因果関係は関連あるかもしれないと判定された。被験者番号 55 は Week 8 に血中尿素増加が発現して、因果関係を関連あるかもしれないと判定された。ベースラインの血中尿素（正常範囲：16～46 mg/dL）は 37 mg/dL、Week 4 は 36 mg/dL であったが、Week 8 には 70 mg/dL に増加した。

Asacol enema 群において、被験者番号 1 は投与後 17 日目前後に上肢における中等度のそう痒症が発現した。被験者番号 21 は Week 8 にリパーゼ増加が発現した。血中リパーゼ（正常範囲：114～286 IU）は、ベースラインの 185 IU、Week 4 の 212 IU から、Week 8 には 1256 IU に増加した。本有害事象はその後の 2 回の検査（10 日後および 20 日後）で正常に回復した。被験者番号 35 および 54 の 2 例は潰瘍性大腸炎の悪化を発現した。

被験者番号 50 には治験薬との因果関係が不明とされた高血圧性クリーゼ、鼻出血、頭痛が発現した。

表 2.7.6.22-10　治験薬との因果関係が否定できないすべての有害事象の要約
（安全性解析集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数	本剤 3.6 g/日群 （N=40）	Asacol enema 群 （N=39）
1 件以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象を発現した被験者	2	4
胃腸障害	0	2
潰瘍性大腸炎	0	2
皮膚および皮下組織障害	0	1
そう痒症	0	1
臨床検査	2	1
血中クレアチニン増加	1	0
血中尿素増加	1	0
リパーゼ増加	0	1

MedDRA version 7.1（MedDRA/J version 7.1 により日本語訳）
Source: 5.3.5.1.7 Table 11

2.7.6.22.2.5.5　重症度別の有害事象

本治験中に発現した有害事象は重度の 1 例 1 件を除いて、すべて軽度または中等度であった。重度の有害事象は、本剤 3.6 g/日群の 1 例（被験者番号 33）に発現した関節痛で、治験薬との因果関係は否定された。

2.7.6.22.2.5.6 死亡、その他の重篤な有害事象

死亡、その他の重篤な有害事象は発現しなかった。

2.7.6.22.2.5.7 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象一覧表を付録（表 2.7.6.22-12）に示した。

中止に至った有害事象は Asacol enema 群の被験者番号 36 の 1 例に発現した軽度の腹痛、投与部位疼痛および頭痛（各 1 件）のみであった。これらの有害事象は投与後 24 日目に発現して 5 日間持続したが、治験薬の投与量を減量したことで回復した。これらの有害事象について、治験責任（分担）医師は治験薬との因果関係を多分関連なしと判定した。

2.7.6.22.2.5.8 その他重要な有害事象

被験者番号 15 は治験期間中に妊娠したため、治験を中止した。本症例は 2002 年 6 月 4 日に本治験に組み入れられ、2002 年 6 月 24 日に中止した。本症例は本剤 3.6 g/日群に割り付けられた。本治験中止後、本症例は 2003 年 1 月 30 日に健康な女児を出産した。母子共に良好な状態であった。

2.7.6.22.2.5.9 臨床検査値

血液生化学的検査値の異常が 3 例（リパーゼ増加、クレアチニン増加、血中尿素増加）に認められ、有害事象として報告された。その他の臨床的に意味のある臨床検査値の異常な傾向または変動は認められなかった。

2.7.6.22.3 結論

- 左側大腸炎型潰瘍性大腸炎の被験者に対して、メサラジンの腸溶性徐放製剤である本剤 1.2 g 錠は、我々が過去に実施した局所療法の試験結果と同程度の反応性を示した。
- 本剤の安全性プロファイルは良好であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ（SPD476-201 試験）＜付録＞

表 2.7.6.22-11 因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表（安全性解析集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	本剤 3.6 g/日群 (N=40)	Asacol enema 群 (N=39)	本剤 3.6 g/日群 (N=40)	Asacol enema 群 (N=39)
有害事象発現例数	6 (15)	11 (28)	2 (5)	4 (10)
胃腸障害	1 (3)	5 (13)	0	2 (5)
歯肉炎	1 (3)	0	0	0
潰瘍性大腸炎	0	2 (5)	0	2 (5)
味覚異常	0	1 (3)	0	0
肛門周囲痛	0	1 (3)	0	0
口内炎	0	1 (3)	0	0
神経系障害	1 (3)	2 (5)	0	0
顔面麻痺	1 (3)	0	0	0
頭痛	0	2 (5)	0	0
全身障害および投与局所様態	0	4 (10)	0	0
無力症	0	1 (3)	0	0
インフルエンザ様疾患	0	1 (3)	0	0
腹痛	0	1 (3)	0	0
投与部位疼痛	0	1 (3)	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (3)	1 (3)	0	1 (3)
全身性エリテマトーデス様皮疹	1 (3)	0	0	0
そう痒症	0	1 (3)	0	1 (3)
腎および尿路障害	0	2 (5)	0	0
頻尿	0	1 (3)	0	0
多尿	0	1 (3)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (3)	0	0	0
関節痛	1 (3)	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	1 (3)	0	0
無月経	0	1 (3)	0	0
臨床検査	2 (5)	1 (3)	2 (5)	1 (3)
血中クレアチニン増加	1 (3)	0	1 (3)	0
血中尿素増加	1 (3)	0	1 (3)	0
リパーゼ増加	0	1 (3)	0	1 (3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (3)	0	0
鼻出血	0	1 (3)	0	0
血管障害	0	2 (5)	0	0
高血圧性クリーゼ	0	1 (3)	0	0
痔核	0	1 (3)	0	0
感染症および寄生虫症	0	3 (8)	0	0
歯膿瘍	0	2 (5)	0	0
齲歯	0	1 (3)	0	0
眼障害	1 (3)	0	0	0
結膜炎	1 (3)	0	0	0

MedDRA version 7.1（MedDRA/J version 7.1 により日本語訳）

Source: 5.3.5.1.7 Table 11 および Table 12 より作成

表 2.7.6.22-12　中止に至った有害事象一覧表（安全性解析集団）

投与群	被験者番号	人種	性別	年齢	体重	有害事象（PT）	有害事象の発現日	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	処置	転帰
Asacol enema 群	36		女性	42 歳		腹痛	24 日目	5 日間	多分関連なし	軽度	非重篤	治験薬の減量	回復
						投与部位疼痛	24 日目	5 日間	多分関連なし	軽度	非重篤	治験薬の減量	回復
						頭痛	24 日目	5 日間	多分関連なし	軽度	非重篤	治験薬の減量	回復

MedDRA version 7.1（MedDRA/J version 7.1 により日本語訳）

Source: 5.3.5.1.7 Section 9.3.3 および Listing 2.1 より作成

2.7.6.23　SPD476-304 試験（参考資料 5.3.5.1.8）

―寛解維持期の潰瘍性大腸炎患者を対象とした、本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）と対照薬 Asacol® 1.6 g/日（1 日 2 回）の有効性および安全性を比較する、ランダム化、多施設、二重盲検、並行群間、第 III 相臨床試験―

2.7.6.23.1　試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6.23-1 に示した。

表 2.7.6.23-1　試験方法の概略（1/7）

項目	内容
治験薬	メサラジン
治験責任医師	[redacted] Belgium [redacted] USA
実施医療機関	アルゼンチン、インド、英国、オーストラリア、オランダ、カナダ、韓国、シンガポール、スウェーデン、スペイン、台湾、チェコ、チリ、デンマーク、ドイツ、ニュージーランド、ハンガリー、ブラジル、フランス、米国、ペルー、ベルギー、ポーランド、ポルトガル、南アフリカ、メキシコ、ルーマニア、ロシア　計 113 医療機関
公表論文	D'Haens G, Sandborn WJ, Barrett K, Hodgson I, Streck P. Once-daily MMX® mesalamine for endoscopic maintenance of remission of ulcerative colitis. Am J Gastroenterol. 2012 Jul;107(7):1064-1077. Epub 2012 May 8.
治験期間	2005 年 4 月 [redacted] 日（最初の被験者のスクリーニング日） ～2009 年 9 月 [redacted] 日（最終の被験者の最終観察日）
開発段階	第 III 相
目的	主要目的 - 本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与と Asacol® 1.6 g/日（1 日 2 回）投与における Month 6 の内視鏡的寛解率（大腸粘膜治癒を維持した被験者の割合）を比較する。 副次目的 - 2 投与群間における Month 6 の症状が正常または軽度で、かつ内視鏡的寛解の被験者の割合を比較する。 - 2 投与群間における再燃までの期間を比較する。

表 2.7.6.23-1　試験方法の概略（2/7）

項目	内容
目的（続き）	- 2 投与群間における修正した潰瘍性大腸炎の疾患活動指数（modified UC-DAI）スコア（5.3.5.1.8　5.1.2.2 項参照）およびそのサブスコア（排便回数、血便、大腸粘膜所見および医師による全般的評価［PGA］）を比較する。 - 2 投与群の一部の被験者集団における Quality Of Life（QOL）の評価を比較する。 - Asacol® 1.6 g/日と比較した本剤 2.4 g/日の安全性および忍容性を検討する。
方法	本治験は、内視鏡的寛解に至っている潰瘍性大腸炎患者を対象とした、全世界的、第 III 相、ランダム化、二重盲検、並行群間、実薬対照臨床試験であった。被験者を本剤 2.4 g/日投与（本剤 2.4 g/日群）または Asacol® 1.6 g/日投与（Asacol 群）に 1:1 の割合で割り付けた。 - 本剤 2.4 g/日群：本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与 1 日あたり MD-0901 錠を 2 錠、Asacol®カプセルのプラセボを 4 カプセル服用 - Asacol 群：Asacol® 1.6 g/日（1 回 0.8 g を 1 日 2 回）投与 1 日あたり Asacol®カプセルを 4 カプセル、MD-0901 錠のプラセボを 2 錠服用 本治験の評価スケジュールを表 2.7.6.23-2 に示した。 本治験には 5 回の来院があり、被験者を各投与群にランダム割付けする 2 週間前までにスクリーニングを実施した（1 回目の来院）。治験薬の投与期間は 6 ヵ月間で、ベースライン（Month 0）、Month 1, Month 3 および Month 6（治験終了時）の 4 回来院した。治験期間中に潰瘍性大腸炎の再燃または症状の悪化がみられた場合には、4 回の来院日以外の日に診察を受けることを可能とした。被験者は安全性評価のために、月に一度、さらに安全性の後観察のために最終来院日の 30 日後に電話連絡を受けた。 本治験の目的は内視鏡的寛解に至っている潰瘍性大腸炎の寛解維持治療において、Asacol® 1 日 2 回投与と比較した本剤 1 日 1 回投与の有効性および安全性を検討することであった。Asacol®を対照薬として選択した理由は、本治験の計画時に Asacol®が、米国、英国およびその他のヨーロッパ各国において、潰瘍性大腸炎に対して通常最も処方される 5-アミノサリチル酸（5-ASA、メサラジン）製剤であるためであった。

表 2.7.6.23-1　試験方法の概略（3/7）

項目	内容
被験者数	最初の治験実施計画書（第 1 版、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付）において、Per-Protocol（PP）解析集団を 1 投与群 165 例にするために、全体で約 410例の被験者をランダム割付けする計画とした。その後、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験実施計画書の改訂（第 3 版）に則り、PP 解析集団を 1 投与群 330 例にするため、被験者数を約826例に増加することとした（治験実施計画書第1版では、Asacol® 1.6 g/日の寛解維持率を Mesalamine Study Group trial の PP 解析集団における結果［Asacol® 1.6 g/日：65.5%、本剤 2.4 g/日：70%］を参考に 65%としたが、治験実施計画書第 3 版では、両薬剤の寛解維持率は同程度として、Asacol® 1.6 g/日の寛解維持率を 70%に変更した）。本剤 2.4 g/日群に 416 例および Asacol 群に 413 例の合計 829 例をランダム割付けした。安全性解析集団および Intent-To-Treat（ITT）解析集団は、ランダム割付けされ、1 回以上の治験薬の投与を受けたすべての被験者と定義し、合計826例（本剤 2.4 g/日群に 415 例および Asacol 群に 411 例）となった。PP 解析集団は、ITT 解析集団の中で治験完了または有効性の欠如もしくは有害事象により治験を中止したすべての被験者で、かつ治験実施計画書を遵守したと見なされた被験者と定義し、合計 679 例（本剤 2.4 g/日群に 343 例および Asacol 群に 336例）であった。 ［目標被験者数の設定根拠］ 主要評価項目（Month 6 の内視鏡的寛解率）の主解析は二項分布の正規近似に基づき、PP 解析集団を対象として実施した。本治験において 660 例（1群 330 例）の PP 解析集団を得るために、総被験者数として約 826 例を均等にランダム割付けすることとした。総被験者数のうち、約 80%が PP 解析集団の基準を満たすと仮定した。この被験者数は、非劣性限界値を 10%、検出力を 80%以上、Asacol 群および本剤 2.4 g/日群の寛解維持率を 70%として推定した。
主な組入れ基準	［選択基準］ - 18 歳以上の男性または女性。 - 組織学的に診断された潰瘍性大腸炎で、30 日間以上の寛解状態にあり、内視鏡スコアが 1 以下、2 つの症状スコア（排便回数および血便スコア）の合計が 1 以下の患者。

表 2.7.6.23-1　試験方法の概略（4/7）

項目	内容
主な組入れ基準（続き）	- 組入れ前の 12 ヵ月間において 1 回以上の潰瘍性大腸炎の活動期の症状（潰瘍性大腸炎治療の強化が必要な直腸出血を伴う排便回数の増加）を発現し、かつ過去に 2 回以上の活動期の症状を発現した患者。 - 投与期開始前 30 日間以上にわたり、潰瘍性大腸炎の症状が 5-ASA 2.4 g/日以下の一定用量でコントロールされていた患者。
被験薬、用法・用量、バッチ No.	MD-0901 錠 2.4 g/日を 1 日 1 回経口投与した。MD-0901 錠のバッチ No.は、[redacted] および [redacted] であった。 MD-0901 錠のプラセボを 1 日 1 回経口投与した。MD-0901 錠のプラセボのバッチ No.は、[redacted] および [redacted] であった。
期間	投与期間は 6 ヵ月間で、治験終了日の 30 日後に安全性に関する後観察のために被験者に電話にて連絡した。
対照薬、用法・用量、バッチ No.	Asacol®カプセル 1.6 g/日を 1 日 2 回に分けて経口投与した。Asacol®カプセルのバッチ No.は、[redacted] および [redacted] であった。 Asacol®カプセルのプラセボを 1 日 2 回に分けて経口投与した。Asacol®カプセルのプラセボのバッチ No.は、[redacted] および [redacted] であった。
評価基準	有効性 大腸粘膜所見、modified UC-DAI スコアおよびそのサブスコアを評価するために、有効性の評価で最低 2 回の大腸内視鏡検査を実施した。 また、有効性の評価に使用する指標を以下のように定義した。 - 内視鏡的寛解（大腸粘膜治癒の維持）：内視鏡スコアが 1 以下 - 症状が正常または軽度：症状スコア（血便および排便回数スコア）の合計が 1 以下 - 臨床的寛解：症状スコアが 0 - 再燃：有効性の欠如による治験の中止 QOL QOL は、Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire（SIBDQ）を用いて評価した（5.3.5.1.8　5.1.2.3 項参照）。

表 2.7.6.23-1　試験方法の概略（5/7）

項目	内容
評価基準 （続き）	安全性および忍容性 　安全性は、有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査および尿検査）、バイタルサイン、身体所見、および妊娠可能な女性には尿妊娠検査の観察を通して評価した。
統計手法	本治験における人口統計学的および他の基準値の特性ならびに安全性に関する仮説検定は実施しなかった。 有効性の主要評価項目 　主要評価項目は、各投与群における Month 6 の内視鏡的寛解率であった。主解析は PP 解析集団による本剤 2.4 g/日群と Asacol 群の主要評価項目の比較であった。PP 解析集団は、有効性の欠如もしくは有害事象以外により治験を中止した被験者または Month 6 の内視鏡データのない被験者を除外した全被験者とした。早期に中止したその他の被験者（有効性の欠如または有害事象により中止した被験者）は、Month 6 において内視鏡的寛解として扱わなかった。 　Month 6 における 2 投与群（本剤 2.4 g/日群および Asacol 群）の内視鏡的寛解率の群間差の両側 95%信頼区間は、二項分布の正規近似を用いて算出した。本剤の Asacol 群に対する非劣性の検証は、非劣性限界値として両側 95%信頼区間の下限値を-10%とし、これを上回った場合に証明できるとした（これは本剤 2.4 g/日群が Asacol 群より劣るとする帰無仮説に対する有意水準 0.025 の片側仮説検定と同等であることを示す）。内視鏡的寛解率の差の両側 95%信頼区間が非劣性限界値を上回るだけでなく、0 を超える場合には、両側 5%の有意水準（$p<0.05$）で統計学的な有意差が認められ、Asacol 群に対する本剤 2.4 g/日群の優越性が証明されることになる。 有効性の副次評価項目 　主要評価項目の補助的解析および副次評価項目の解析は補助的な位置付けとした。 ［主要評価項目の補助的解析］ 　主要評価項目の補助的解析は、ITT 解析集団において主解析と同じ方法を用いて実施した。

表 2.7.6.23-1 試験方法の概略（6/7）

項目	内容
統計手法 （続き）	主要評価項目の補助的解析として、国別の有効性を調査した。PP 解析集団および ITT 解析集団における内視鏡的寛解率を Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて国ごとに層別して比較し、オッズ比と両側 95%信頼区間を示した。オッズ比の均一性について Breslow-Day 検定の p 値も示した。 さらに、主要評価項目の補助的解析は、ベースラインの性別（男性、女性）、年齢（55 歳未満、55 歳以上）、人種（白人、白人以外）、喫煙歴（現在喫煙している、喫煙していた、喫煙経験なし）、病変範囲（左側大腸炎型、それ以外）、直近の活動期の症状の発現からベースラインまでの期間（12 週間以下、12 週間超～24 週間以下、24 週間超～36 週間以下、36 週間超）および潰瘍性大腸炎の活動期の症状の発現回数（2 回以下、2 回超～4 回以下、4 回超～10 回以下、10 回超）を共変量として上述の国別における内視鏡的寛解率の解析と同じ方法を用いて実施した。 ［副次評価項目の解析］ 副次評価項目の解析には、両側 95%信頼区間を示した。 Month 6 において、症状が正常または軽度で、かつ内視鏡的寛解（大腸粘膜治癒の維持）の被験者の割合を主解析と同じ方法で比較した。 再燃までの期間について、投与群のみを因子とした Cox 回帰モデルを用いて 2 投与群間で比較した。ITT 解析集団および PP 解析集団のハザード比とその両側 95%信頼区間を示した。ITT 解析集団および PP 解析集団における再燃までの期間は、Kaplan-Meier 法を用いて図示した。 ベースラインからの modified UC-DAI スコアの変化量は、投与群を因子とし、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を用いて解析した。ベースラインから Month 6 および最終評価時の変化量の最小二乗平均を算出し、最小二乗平均の差および両側 95%信頼区間と共に示した。 ITT 解析集団および PP 解析集団における全測定時点の排便回数スコアおよび血便スコアの平均値の要約統計量を示した。ベースライン以降のすべての来院日におけるベースラインからの排便回数スコアおよび血便スコアの平均値の変化量を示し、5 カテゴリー（0、0 以上～1 未満、1 以上～2 未満、2 以上～3 未満、3）で分類した被験者の割合も要約した。 各測定時点における臨床的寛解の被験者の割合ならびにベースラインからの内視鏡スコアおよび PGA スコアの変化量を主解析と同じ方法を用いて投与群間で比較した。

表 2.7.6.23-1　試験方法の概略（7/7）

項目	内容
統計手法 （続き）	QOL ITT 解析集団および PP 解析集団における各投与群の SIBDQ スコアの合計およびベースラインからの変化量の要約統計量を示した。 安全性 有害事象は MedDRA version 12.0 を用いて読み替えた（MedDRA/J version 12.0 により日本語訳）。有害事象は投与群ごとに要約した。有害事象の重症度は、投与群ごとに器官別大分類および基本語別に要約した。治験中止に至った有害事象、治験薬との因果関係が否定できない有害事象および重篤な有害事象も投与群ごとに器官別大分類および基本語別に要約した。有害事象は、性別、年齢区分（18～65 歳未満、65～75 歳未満、75 歳以上）および人種（白人、白人以外）に関しても要約した。 臨床検査値は要約表と一覧表を示した。血液学的検査および血液生化学的検査において、ベースラインおよび最終評価時に異常値（基準範囲から逸脱した検査値）が認められた各項目の推移表を作成した。バイタルサインの各項目について測定時点の要約統計量を示し、ベースライン以降の各測定時点におけるベースラインからの変化量も要約した。脈拍数および座位の拡張期／収縮期血圧についてベースラインと比較して変化が認められた評価時点に関する推移表を作成した。身体所見および尿妊娠検査について被験者ごとに一覧表を示した。

表 2.7.6.23-2 評価スケジュール

Visit	スクリーニング	ベースライン	3	4	治験終了／早期中止時	後観察
Month [1)]	-14 日～-3 日	0	1	3	6	+30 日
同意取得	X					
選択／除外基準	X	X				
既往歴	X					
人口統計学的特性	X					
身体所見	X				X	
バイタルサイン	X	X	X	X	X	
血液学的検査、血液生化学的検査	X			X [2)]	X	
尿検査（尿試験紙）	X			X [2)]	X	
妊娠検査（尿）	X				X	
大腸内視鏡検査 [3)]		X [4)]			X [5)]	
音声自動応答システム（IVRS）による被験者日誌の記録を実施するための諸手続き	X					
被験者日誌による症状の評価	X [6)]	X	X	X	X	
PGA		X			X	
modified UC-DAI の評価		X			X	
ランダム割付け		X				
治験薬の処方		X	X	X		
有害事象 [7)]	X	X	X	X	X	X
前治療薬・併用薬	X	X	X	X	X	
QOL [8)]		X		X	X	
服薬状況			X	X	X	

1) ベースライン以降のすべての来院日は、来院予定日の±7 日間（ベースラインを Month 0 とする）を許容範囲とした。
2) カナダの医療機関のみ実施。
3) 潰瘍性大腸炎の再燃を示唆する症状が発現した場合、規定外の大腸内視鏡検査を実施した。
4) ベースラインの前 10 日以内に大腸内視鏡検査が実施され、内視鏡スコアが算出されていた場合は、別途大腸内視鏡検査の実施する必要はなかった。
5) 規定外の大腸内視鏡検査で確認された再燃により中止した場合、早期中止時の大腸内視鏡検査は不要とした。なお、すべての被験者に対して、最低 2 回、最高 3 回の大腸内視鏡検査を実施した。
6) スクリーニング時における直前 3 日間の症状評価は、IVRS による被験者日誌ではなく、来院直前 3 日間の被験者の記憶をもとに算出した。その他のすべての診察では、modified UC-DAI スコアの症状スコア（排便回数および血便）の記録のために来院日前の 1 週間にわたって電話による IVRS を用いた。
7) 有害事象は同意書に署名した後から記録した。
8) QOL の評価は、正式な認可を受けた SIBDQ の質問票（各国語へ適切に翻訳）により実施した。
Source: 5.3.5.1.8 Table 7

2.7.6.23.2 結果の要約

2.7.6.23.2.1 対象被験者

2.7.6.23.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.23-3 に示した。

本治験は、977 例をスクリーニングし、本剤 2.4 g/日群に 416 例および Asacol 群に 413 例の合計 829 例をランダム割付けした。

ランダム割付けした 829 例中、3 例は治験薬の投与を受けなかった。したがって、826 例（本剤 2.4 g/日群に 415 例および Asacol 群に 411 例）が安全性解析集団および ITT 解析集団となった。治験を完了した被験者は合計 670 例（80.8%）で、本剤 2.4 g/日群が 340 例（81.7%）および Asacol 群が 330 例（79.9%）であった。治験を中止した理由は有効性の欠如が最も多く、本剤 2.4 g/日群で 50 例（12.0%）および Asacol 群で 57 例（13.8%）であった。

表 2.7.6.23-3 被験者の内訳（全被験者）

被験者数（%）	本剤 2.4 g/日群	Asacol 群	合計
スクリーニングした被験者数			977
ランダム割付けされた被験者	416	413	829
治験を完了した被験者	340 (81.7)	330 (79.9)	670 (80.8)
治験を中止した被験者	76 (18.3)	83 (20.1)	159 (19.2)
中止理由			
有効性の欠如	50 (12.0)	57 (13.8)	107 (12.9)
被験者都合	10 (2.4)	6 (1.5)	16 (1.9)
追跡不能	5 (1.2)	10 (2.4)	15 (1.8)
有害事象／重篤な有害事象	6 (1.4)	3 (0.7)	9 (1.1)
プロトコール違反	3 (0.7)	3 (0.7)	6 (0.7)
服薬遵守違反	0	1 (0.2)	1 (0.1)
妊娠	0	1 (0.2)	1 (0.1)
その他 [1)]	2 (0.5)	2 (0.5)	4 (0.5)

1) その他の中止理由は、被験者番号 20414（本剤 2.4 g/日群）が再来院しなかった、被験者番号 62601（本剤 2.4 g/日群）が入院中の喘息発作のために禁止されていたコルチコステロイドを使用した、被験者番号 19619（Asacol 群）が実施医療機関において治験薬が不足した、および被験者番号 50002（Asacol 群）が同意を撤回したである。

Source: 5.3.5.1.8 Table 8

2.7.6.23.2.1.2 解析したデータセット（解析対象集団）

解析した被験者集団を表 2.7.6.23-4 に示した。

安全性解析集団および ITT 解析集団は 826 例（本剤 2.4 g/日群が 415 例および Asacol 群が 411 例）、PP 解析集団は 679 例（本剤 2.4 g/日群が 343 例および Asacol 群が 336 例）であった。147 例は重要なプロトコール違反のために PP 解析集団から除外された。

表 2.7.6.23-4 被験者集団の要約

被験者数（%）	本剤 2.4 g/日群	Asacol 群	合計
ランダム割付けされた被験者	416	413	829
ITT 解析集団	415 (99.8)	411 (99.5)	826 (99.6)
PP 解析集団	343 (82.5)	336 (81.4)	679 (81.9)
安全性解析集団	415 (99.8)	411 (99.5)	826 (99.6)

Source: 5.3.5.1.8 Table 1.1 より抜粋

2.7.6.23.2.1.3 人口統計学的および他の基準値の特性

安全性解析集団について、人口統計学的特性を表 2.7.6.23-5 に、潰瘍性大腸炎の病歴を表 2.7.6.23-6 に示した。

安全性解析集団における人口統計学的特性は、両投与群間でバランスが取れていた。安全性解析集団全体において、年齢の中央値は 45.0 歳、51.6%が男性で、多くの被験者が白人（64.3%）および喫煙経験がなかった（70.9%）。

表 2.7.6.23-5 被験者の人口統計学的特性（安全性解析集団）

	本剤 2.4 g/日群 (N=415)	Asacol 群 (N=411)	全体 (N=826)
性別；n（%）			
男性	212 (51.1)	214 (52.1)	426 (51.6)
女性	203 (48.9)	197 (47.9)	400 (48.4)
年齢（歳）			
平均値（標準偏差）	45.0 (14.05)	45.2 (13.44)	45.1 (13.74)
中央値	45.0	45.0	45.0
最小値，最大値	18, 85	18, 85	18, 85
身長（cm）			
平均値（標準偏差）	168.4 (9.70)	168.5 (9.80)	168.5 (9.75)
中央値	168.0	168.0	168.0
最小値，最大値	108, 194	146, 198	108, 198
人種；n（%）			
白人	272 (65.5)	259 (63.0)	531 (64.3)
アジア人／太平洋諸島系	103 (24.8)	106 (25.8)	209 (25.3)
ヒスパニック	19 (4.6)	23 (5.6)	42 (5.1)
黒人	9 (2.2)	4 (1.0)	13 (1.6)
その他	12 (2.9)	19 (4.6)	31 (3.8)
喫煙歴；n（%）			
喫煙経験なし	289 (69.6)	297 (72.3)	586 (70.9)
喫煙していた	92 (22.2)	73 (17.8)	165 (20.0)
現在喫煙している	34 (8.2)	41 (10.0)	75 (9.1)

Source: 5.3.5.1.8 Table 9 および Table 1.2.1 より作成

安全性解析集団において、潰瘍性大腸炎の診断からの期間の中央値は 228.7 週間（4.4 年間）であった。多くの被験者は大腸内視鏡検査により潰瘍性大腸炎と診断され（80.9%）、さらに 98.7%の被験者は大腸内視鏡またはバリウム注腸に加え、組織学的検査により潰瘍性大腸炎と診断された。安全性解析集団において、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（75.6%）。

表 2.7.6.23-6 潰瘍性大腸炎の病歴（安全性解析集団）

	本剤 2.4 g/日群 （N=415）	Asacol 群 （N=411）	全体 （N=826）
診断からの期間（週）			
平均値（標準偏差）	370.7 (392.70)	377.5 (380.96)	374.1 (386.68)
中央値	226.9	231.9	228.7
最小値，最大値	2, 2301	0 [1)], 2315	0 [1)], 2315
診断方法；n（%）			
S 状結腸内視鏡	137 (33.0)	135 (32.8)	272 (32.9)
大腸内視鏡	337 (81.2)	331 (80.5)	668 (80.9)
バリウム注腸	11 (2.7)	13 (3.2)	24 (2.9)
組織学的診断	412 (99.3)	403 (98.1)	815 (98.7)
直近 1 年間の再燃回数；n（%）			
0	0	2 (0.5)	2 (0.2)
1-2	395 (95.2)	393 (95.6)	788 (95.4)
3-4	18 (4.3)	15 (3.6)	33 (4.0)
5-6	2 (0.5)	0	2 (0.2)
≥7	0	1 (0.2)	1 (0.1)
診断からの再燃回数；n（%）			
1-2	132 (32.4)	134 (33.3)	266 (32.8)
3-4	160 (39.2)	143 (35.6)	303 (37.4)
5-6	48 (11.8)	45 (11.2)	93 (11.5)
≥7	68 (16.7)	80 (19.9)	148 (18.3)
不明	7	9	16
病変の長さ（cm）			
被験者数	360	359	719
平均値（標準偏差）	56.0 (31.59)	57.3 (32.35)	56.7 (31.95)
中央値	50.0	50.0	50.0
最小値，最大値	15, 160	14, 190	14, 190
病変範囲；n（%）			
左側大腸炎型	307 (74.9)	308 (76.4)	615 (75.6)
横行結腸を含む	21 (5.1)	22 (5.5)	43 (5.3)
全大腸炎型	82 (20.0)	73 (18.1)	155 (19.1)
不明	5	8	13
直腸病変；n（%）			
あり	371 (89.8)	358 (88.6)	729 (89.2)
なし	42 (10.2)	46 (11.4)	88 (10.8)
不明	2	7	9
腸管外合併症；n（%）			
あり	14 (3.4)	27 (6.7)	41 (5.0)
なし	400 (96.6)	379 (93.3)	779 (95.0)
不明	1	5	6
ベースラインの modified UC-DAI スコア			
被験者数	342	335	677
平均値（標準偏差）	0.676 (0.7950)	0.699 (0.8077)	0.687 (0.8008)
中央値	0.333	0.333	0.333
最小値，最大値	0.00, 3.00	0.00, 3.00	0.00, 3.00

1) 診断からの期間「0」の症例は、新規診断例ではなく、診断からの期間の算出をする資料が不足していた症例である。

Source: 5.3.5.1.8 Table 12, Table 1.3 および Table 2.6.1 より作成

2.7.6.23.2.2 有効性

2.7.6.23.2.2.1 主要評価項目

2.7.6.23.2.2.1.1 Month 6 の内視鏡的寛解率（PP 解析集団）

PP 解析集団を対象とした Month 6 における本剤 2.4 g/日群および Asacol 群の内視鏡的寛解率の解析結果を表 2.7.6.23-7 に示した。

PP 解析集団の Month 6 における内視鏡的寛解率は、Asacol 群の 81.5%に対して、本剤 2.4 g/日群では 83.7%であった。本剤 2.4 g/日群と Asacol 群の内視鏡的寛解率の差の両側 95%信頼区間は-0.04, 0.08 であり、主要評価項目である本剤 2.4 g/日群の Asacol 群に対する非劣性が検証された。PP 解析集団の最終評価時において内視鏡的寛解を維持していた被験者は、Asacol 群の 82.7%に対して、本剤 2.4 g/日群では 85.7%であった。同様に、最終投与時における本剤 2.4 g/日群と Asacol 群の内視鏡的寛解率の差の両側 95%信頼区間は-0.03, 0.09 であり、非劣性限界値である-10%（-0.10）を満たした。

表 2.7.6.23-7 Month 6 における内視鏡的寛解率の解析結果（PP 解析集団）

		本剤 2.4 g/日群 （N=343）	Asacol 群 （N=336）
Month 6	内視鏡的寛解を維持した被験者数と割合；n (%) 差（本剤 2.4 g/日群 －Asacol 群） 差の両側 95%信頼区間 1)	287 (83.7)	274 (81.5) 0.02 (-0.04, 0.08)
最終評価時	内視鏡的寛解を維持した被験者数と割合；n (%) 差（本剤 2.4 g/日群 －Asacol 群） 差の両側 95%信頼区間 1)	294 (85.7)	278 (82.7) 0.03 (-0.03, 0.09)

1) 二項分布の正規近似を用いて算出した。
注：各解析において、Month 6 または最終評価時のデータがない被験者は非内視鏡的寛解とした。
Source: 5.3.5.1.8 Table 15

2.7.6.23.2.2.2 副次評価項目

2.7.6.23.2.2.2.1 主要評価項目の補助的解析

2.7.6.23.2.2.2.1.1 Month 6 の内視鏡的寛解率（ITT 解析集団）

ITT 解析集団を対象とした Month 6 における本剤 2.4 g/日群および Asacol 群の内視鏡的寛解率の解析結果を表 2.7.6.23-8 に示した。

ITT 解析集団の Month 6 における内視鏡的寛解率は、Asacol 群の 76.9%に対して、本剤 2.4 g/日群では 77.8%であった。両投与群の内視鏡的寛解率の差の両側 95%信頼区間は-0.05, 0.07 となり、本剤 2.4 g/日群は非劣性限界値である-10%（-0.10）を満たした。ITT 解析集団の最終評価時における内視鏡的寛解率は、Asacol 群の 78.3%に対して、本剤 2.4 g/日群では 82.2%であった。ITT 解析集団の最終投与時における内視鏡的寛解率は、本剤 2.4 g/日群の Asacol 群に対する非劣性が認められた（両側 95%信頼区間：-0.02, 0.09）。

表 2.7.6.23-8　Month 6 における内視鏡的寛解率の解析結果（ITT 解析集団）

		本剤 2.4 g/日群 （N=415）	Asacol 群 （N=411）
Month 6	内視鏡的寛解を維持した被験者数と割合；n (%) 差（本剤 2.4 g/日群 －Asacol 群） 差の両側 95%信頼区間 [1)]	323 (77.8)	316 (76.9) 0.01 (-0.05, 0.07)
最終評価時	内視鏡的寛解を維持した被験者数と割合；n (%) 差（本剤 2.4 g/日群 －Asacol 群） 差の両側 95%信頼区間 [1)]	341 (82.2)	322 (78.3) 0.04 (-0.02, 0.09)

1)　二項分布の正規近似を用いて算出した。
注：各解析において、Month 6 または最終評価時のデータがない被験者は非内視鏡的寛解とした。
Source: 5.3.5.1.8 Table 16

2.7.6.23.2.2.2.1.2　国別における内視鏡的寛解率の比較

主要評価項目における補助的解析として国別における内視鏡的寛解率を検討した。統計学的な有意差は認められなかったが、不均一性が認められた（PP 解析集団において、オッズ比が 1.21、両側 95%信頼区間が 0.80, 1.82、p 値が 0.1154）。しかし、この解析結果に基づいた何らかの傾向や結論への影響は認められなかった。

2.7.6.23.2.2.2.1.3　ベースラインの各因子における内視鏡的寛解率の比較

主要評価項目における補助的解析として、性別、年齢、人種、喫煙歴、病変範囲、直近の潰瘍性大腸炎の活動期の症状発現からの期間および発現回数における内視鏡的寛解率を検討した。統計学的な有意差は認められなかったが、人種（PP 解析集団において、オッズ比が 1.16、両側 95%信頼区間が 0.78, 1.72、p 値が 0.1103）、病変範囲（PP 解析集団において、オッズ比が 1.14、両側 95%信頼区間が 0.76, 1.71、p 値が 0.0847）および潰瘍性大腸炎の活動期の症状の発現回数（PP 解析集団において、オッズ比が 1.10、両側 95%信頼区間が 0.73, 1.64、p 値が 0.0675）に関して不均一性が認められた。しかし、これらの解析結果に基づいた何らかの傾向や結論への影響は認められなかった。

2.7.6.23.2.2.2.2　副次評価項目の解析

2.7.6.23.2.2.2.2.1　症状が正常または軽度で、かつ内視鏡的寛解の被験者の割合

Month 6 において、症状が正常または軽度で、かつ内視鏡的寛解の被験者の割合は、Asacol 群と本剤 2.4 g/日群で同程度であった。PP 解析集団においては、Asacol 群の 75.6%に対して、本剤 2.4 g/日群では 79.0%であった（割合の差が 0.034、両側 95%信頼区間：-0.032, 0.100）。

2.7.6.23.2.2.2.2.2　再燃までの期間

PP 解析集団における治験薬投与開始から再燃までの期間の解析結果を表 2.7.6.23-9 に示した。

再燃までの期間は本剤 2.4 g/日群と Asacol 群で同程度であった。PP 解析集団において、再燃により治験を中止した被験者は、Asacol 群の 14.6%に対して、本剤 2.4 g/日群では 12.8%で

あった。PP 解析集団における両投与群の再燃までの期間では、log-rank 検定により統計学的な有意差が認められなかった（ハザード比が 0.87、p=0.5116）。

表 2.7.6.23-9　投与開始から再燃までの期間の解析結果（PP 解析集団）

	本剤 2.4 g/日群 （N=343）	Asacol 群 （N=336）
再燃により中止した被験者；n (%)	44 (12.8)	49 (14.6)
打ち切りした被験者 [1]；n (%)	299 (87.2)	287 (85.4)
ハザード比（本剤 2.4 g/日群　対　Asacol 群）[2]		0.87
両側 95%信頼区間		(0.58, 1.31)
p 値（log-rank 検定）		0.5116

1) 有効性の欠如による中止例以外は、治験を中止または完了した日を打ち切り日とした。
2) Cox 比例ハザードモデルを用いて計算した。
Source: 5.3.5.1.8 Table 27

2.7.6.23.2.2.2.3　modified UC-DAI スコア

PP 解析集団の Month 6 および最終評価時におけるベースラインからの modified UC-DAI スコアの変化量を表 2.7.6.23-10 に、解析結果を表 2.7.6.23-11 に示した。

PP 解析集団において、Month 6 のベースラインからの modified UD-DAI スコアの変化量の平均値は、両投与群共にわずかに増加（悪化）し、最終評価時では Month 6 よりも増加（悪化）した。Month 6 における本剤 2.4 g/日群と Asacol 群のベースラインからの modified UC-DAI スコアの変化量の最小二乗平均の差は小さかった（-0.01）。

表 2.7.6.23-10　ベースラインからの modified UC-DAI スコアの変化量（PP 解析集団）

	本剤 2.4 g/日群 （N=343）	Asacol 群 （N=336）	全体 （N=679）
Month 6			
被験者数	290	281	571
平均値（標準偏差）	0.061 (1.1516)	0.059 (1.2394)	0.060 (1.1946)
中央値	0.000	0.000	0.000
最小値，最大値	-2.67, 10.00	-3.00, 7.00	-3.00, 10.00
最終評価時			
被験者数	323	321	644
平均値（標準偏差）	0.639 (2.1277)	0.798 (2.3790)	0.718 (2.2561)
中央値	0.000	0.000	0.000
最小値，最大値	-2.67, 11.00	-3.00, 11.00	-3.00, 11.00

Source: 5.3.5.1.8 Table 28

表 2.7.6.23-11 ベースラインからの modified UC-DAI スコアの変化量の解析結果
（PP 解析集団）

		本剤 2.4 g/日群 （N=343）	Asacol 群 （N=336）
Month 6	被験者数（%） ベースラインからの変化量の最小二乗平均 差（本剤 2.4 g/日群 －Asacol 群）[1)] 両側 95%信頼区間	290 (84.5) 0.056	281 (83.6) 0.065 -0.01 (-0.20, 0.18)
最終評価時	被験者数（%） ベースラインからの変化量の最小二乗平均 差（本剤 2.4 g/日群 －Asacol 群）[1)] 両側 95%信頼区間	323 (94.2) 0.631	321 (95.5) 0.805 -0.17 (-0.52, 0.17)

1) 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: 5.3.5.1.8 Table 29

2.7.6.23.2.2.2.2.4 排便回数および血便、臨床的寛解

PP 解析集団において、臨床的寛解を満たした被験者の割合および解析結果を表 2.7.6.23-12 に、modified UC-DAI スコアが 1 以下、かつ臨床的寛解の被験者の割合を表 2.7.6.23-13 に示した。

ベースラインからの排便回数スコアおよび血便スコアの変化量は、全体的に治験期間を通して両投与群共に同程度で、多くの被験者のスコアは治験期間中の各測定時点で 0 と記録された。

ベースラインにおける排便回数スコアが 0 であった被験者の割合は、Asacol 群の 79.8%に対して本剤 2.4 g/日群では 83.4%であった。Month 6 における排便回数スコアが 0 であった被験者の割合は、Asacol 群の 71.4%に対して本剤 2.4 g/日群では 72.6%であった。最終評価時における排便回数スコアが 0 であった被験者の割合は、Asacol 群の 73.2%に対して本剤 2.4 g/日群では 73.8%であった。最終評価時における排便回数スコアが 3 であった被験者は、本剤 2.4 g/日群で 9 例（2.6%）および Asacol 群で 7 例（2.1%）であった。

ベースラインにおいて、ほとんどの被験者は血便スコアが 0 であった（本剤 2.4 g/日群が 94.2%および Asacol 群が 95.2%）。Month 6 において血便スコアが 0 であった被験者の割合は、Asacol 群の 78.9%に対して本剤 2.4 g/日群では 78.4%であった。最終評価時において血便スコアが 0 であった被験者の割合は、Asacol 群の 80.7%に対して本剤 2.4 g/日群では 80.5%であった。最終評価時において血便スコアが 3 であった被験者は、本剤 2.4 g/日群で 3 例（0.9%）および Asacol 群で 4 例（1.2%）であった。

ベースラインにおいて、本剤 2.4 g/日群の 79.0%および Asacol 群の 76.8%の被験者は、本治験で用いられた臨床的寛解の定義を満たしていた。Month 6 における臨床的寛解は、Asacol 群の 69.3%に対して本剤 2.4 g/日群では 69.7%であり、割合の差は 0.003 であった。最終評価時における臨床的寛解は、Asacol 群の 69.9%に対して本剤 2.4 g/日群では 70.3%であり、割合の差は 0.003 であった。

表 2.7.6.23-12　臨床的寛解を満たした被験者の割合および解析結果（PP 解析集団）

	本剤 2.4 g/日群 （N=343）	Asacol 群 （N=336）
臨床的寛解を満たした被験者数（%）		
スクリーニング	311 (90.7)	303 (90.2)
ベースライン	271 (79.0)	258 (76.8)
Month 1	266 (77.6)	263 (78.3)
Month 3	263 (76.7)	246 (73.2)
Month 6	239 (69.7)	233 (69.3)
最終評価時	241 (70.3)	235 (69.9)
Month 6		
臨床的寛解を満たした被験者数 [1]（%）	239 (69.7)	233 (69.3)
差（本剤 2.4 g/日群 －Asacol 群）		0.003
差の両側 95%信頼区間 [2]		(-0.069, 0.076)
最終評価時		
臨床的寛解を満たした被験者数 [1]（%）	241 (70.3)	235 (69.9)
差（本剤 2.4 g/日群 －Asacol 群）		0.003
差の両側 95%信頼区間 [2]		(-0.069, 0.075)

1)　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。
2)　二項分布の正規近似を用いて算出した。
Source: 5.3.5.1.8 Table 30

PP 解析集団において、modified UC-DAI スコアが 1 以下、かつ臨床的寛解の被験者の割合は両投与群で同様であり、Month 6 および最終評価時で、本剤 2.4 g/日群が各 60.9%および Asacol 群が各 60.4%であった。

表 2.7.6.23-13　modified UC-DAI スコアが 1 以下、かつ臨床的寛解の被験者の割合の解析結果（PP 解析集団）

	本剤 2.4 g/日群 （N=343）	Asacol 群 （N=336）
Month 6		
modified UC-DAI スコアが 1 以下、かつ臨床的寛解 [1]の被験者数（%）	209 (60.9)	203 (60.4)
差（本剤 2.4 g/日群 －Asacol 群）		0.005
差の両側 95%信頼区間 [2]		(-0.071, 0.082)
最終評価時		
modified UC-DAI スコアが 1 以下、かつ臨床的寛解 [1]の被験者数（%）	209 (60.9)	203 (60.4)
差（本剤 2.4 g/日群 －Asacol 群）		0.005
差の両側 95%信頼区間 [2]		(-0.071, 0.082)

1)　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。
2)　二項分布の正規近似を用いて算出した。
Source: 5.3.5.1.8 Table 31

2.7.6.23.2.2.2.2.5　内視鏡スコアおよび医師による全般的評価（PGA）スコア

PP 解析集団における内視鏡スコアの要約および解析結果を表 2.7.6.23-14 に、PGA スコアの要約および解析結果を表 2.7.6.23-15 に示した。

PP 解析集団において、ベースラインと比較して Month 6 に内視鏡スコアが改善、不変または悪化した被験者の割合は、全体的に両投与群間で同程度であった。しかし、Month 6 において、ベースラインと比較して内視鏡スコアが改善または不変の被験者の割合は、本剤 2.4 g/日群

がわずかに高かった（本剤 2.4 g/日群が 78.7%および Asacol 群が 75.9%、割合の差は 0.028）。最終評価時も同様の結果であった。

表 2.7.6.23-14 内視鏡スコアの要約および解析結果（PP 解析集団）

被験者数（%）	本剤 2.4 g/日群 (N=343)	Asacol 群 (N=336)
ベースライン		
正常	197 (57.4)	198 (58.9)
軽度	146 (42.6)	138 (41.1)
中等度	0	0
重度	0	0
Month 6 のスコア		
正常	198 (57.7)	192 (57.1)
軽度	89 (25.9)	82 (24.4)
中等度	8 (2.3)	10 (3.0)
重度	2 (0.6)	1 (0.3)
不明	46 (13.4)	51 (15.2)
Month 6 におけるベースラインからの変化		
改善	45 (13.1)	44 (13.1)
不変	225 (65.6)	211 (62.8)
悪化	27 (7.9)	30 (8.9)
不明	46 (13.4)	51 (15.2)
スコアが改善または不変の被験者	270 (78.7)	255 (75.9)
差（本剤 2.4 g/日群 －Asacol 群）		0.028
差の両側 95%信頼区間 [1)]		(-0.038, 0.094)
最終評価時のスコア		
正常	198 (57.7)	193 (57.4)
軽度	96 (28.0)	85 (25.3)
中等度	33 (9.6)	38 (11.3)
重度	9 (2.6)	13 (3.9)
不明	7 (2.0)	7 (2.1)
最終評価時におけるベースラインからの変化		
改善	45 (13.1)	44 (13.1)
不変	226 (65.9)	214 (63.7)
悪化	65 (19.0)	71 (21.1)
不明	7 (2.0)	7 (2.1)
スコアが改善または不変の被験者	271 (79.0)	258 (76.8)
差（本剤 2.4 g/日群 －Asacol 群）		0.022
差の両側 95%信頼区間 [1)]		(-0.043, 0.088)

1) 二項分布の正規近似を用いて算出した。

Source: 5.3.5.1.8 Table 32

PP 解析集団において、ベースラインと比較して Month 6 に PGA スコアが改善または不変の被験者の割合は、本剤 2.4 g/日群でわずかに高かった（本剤 2.4 g/日群が 78.4%および Asacol 群が 75.3%で、割合の差は 0.031）。最終評価時における結果も同様であった。

表 2.7.6.23-15 PGA スコアの要約および解析結果（PP 解析集団）

被験者数（%）	本剤 2.4 g/日群 （N=343）	Asacol 群 （N=336）
ベースライン		
正常	296 (86.3)	285 (84.8)
軽症	47 (13.7)	51 (15.2)
中等症	0	0
重症	0	0
Month 6 のスコア		
正常	243 (70.8)	233 (69.3)
軽症	49 (14.3)	47 (14.0)
中等症	4 (1.2)	4 (1.2)
重症	1 (0.3)	1 (0.3)
不明	46 (13.4)	51 (15.2)
Month 6 におけるベースラインからの変化		
改善	15 (4.4)	23 (6.8)
不変	254 (74.1)	230 (68.5)
悪化	28 (8.2)	32 (9.5)
不明	46 (13.4)	51 (15.2)
スコアが改善または不変の被験者	269 (78.4)	253 (75.3)
差（本剤 2.4 g/日群 －Asacol 群）		0.031
差の両側 95%信頼区間 [1)]		(-0.035, 0.098)
最終評価時のスコア		
正常	244 (71.1)	234 (69.6)
軽症	66 (19.2)	64 (19.0)
中等症	24 (7.0)	29 (8.6)
重症	2 (0.6)	4 (1.2)
不明	7 (2.0)	5 (1.5)
最終評価時におけるベースラインからの変化		
改善	15 (4.4)	23 (6.8)
不変	255 (74.3)	232 (69.0)
悪化	66 (19.2)	76 (22.6)
不明	7 (2.0)	5 (1.5)
スコアが改善または不変の被験者	270 (78.7)	255 (75.9)
差（本剤 2.4 g/日群 －Asacol 群）		0.028
差の両側 95%信頼区間 [1)]		(-0.038, 0.094)

1) 二項分布の正規近似を用いて算出した。
Source: 5.3.5.1.8 Table 33

2.7.6.23.2.3 QOL

ITT 解析集団において、826 例中 400 例（48.4%）の被験者が治験期間中に SIBDQ に回答した。全体的に被験者の QOL は維持され、本剤 2.4 g/日群の結果は Asacol 群と同程度であった。

ベースラインにおける SIBDQ スコアは両投与群で同様で、本剤 2.4 g/日群が 58.378（198例）および Asacol 群が 58.456（194 例）であった。Month 6 における SIBDQ スコアは本剤 2.4 g/日群で 1.837 増加、Asacol 群で 0.872 増加した。最終評価時における SIBDQ スコアは両投与群ともわずかに減少した（本剤 2.4 g/日群で-0.456 および Asacol 群で-1.164）。

2.7.6.23.2.4 安全性

2.7.6.23.2.4.1 治験薬の曝露量

治験薬の投与期間を表 2.7.6.23-16 に示した。

曝露量は両投与群で同様であった。安全性解析集団において、投与期間の平均値は本剤 2.4 g/日群で 23.46 ± 6.838 週間および Asacol 群で 23.47 ± 6.653 週間であった。多くの被験者の投与期間は 24 週間以上であった（本剤 2.4 g/日群が 81.9%および Asacol 群が 80.0%）。

表 2.7.6.23-16 治験薬の投与期間（安全性解析集団）

	本剤 2.4 g/日群 （N=415）	Asacol 群 （N=411）	全体 （N=826）
投与期間；n（%）			
0 週以上 4 週未満	15 (3.6)	12 (2.9)	27 (3.3)
4 週以上 12 週未満	27 (6.5)	29 (7.1)	56 (6.8)
12 週以上 24 週未満	28 (6.7)	30 (7.3)	58 (7.0)
24 週以上	340 (81.9)	329 (80.0)	669 (81.0)
不明	5 (1.2)	11 (2.7)	16 (1.9)
n	410	400	810
平均値（標準偏差）	23.46 (6.838)	23.47 (6.653)	23.46 (6.743)
中央値	26.14	26.00	26.14
最大値，最小値	0.6, 29.3	0.1, 30.3	0.1, 30.3

注：週単位の投与期間は（最終投与日 − 初回投与日 ＋1）/ 7 で算出した。

Source: 5.3.5.1.8 Table 3.1 より抜粋

2.7.6.23.2.4.2 有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.23-17 に示した。

1 件以上の有害事象の発現は、本剤 2.4 g/日群で 415 例中 154 例（37.1%）、Asacol 群で 411例中 148 例（36.0%）に認められた。重篤な有害事象は 9 例（本剤 2.4 g/日群に 6 例および Asacol 群に 3 例）に発現したが、治験薬との因果関係はすべて否定された。

死亡に至った有害事象は発現せず、治験中止に至った有害事象は、本剤 2.4 g/日群で 8 例（1.9%）および Asacol 群で 4 例（1.0%）に認められた。

また、未知の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。

被験者番号 34105 は有害事象として不安を発現したが、この事象は不注意によりデータベースに含まれなかったため、安全性の要約および一覧に含まれていない。この事象の重症度は中等度で、非重篤であった。この事象により被験者は治験を中止した。治験責任（分担）医師はこの事象を治験薬との因果関係を関連あるかもしれないと判断した。

表 2.7.6.23-17 有害事象の要約（安全性解析集団）

	本剤 2.4 g/日群 (N=415)	Asacol 群 (N=411)
被験者数（%）		
すべての有害事象	154 (37.1)	148 (36.0)
重篤な有害事象	6 (1.4)	3 (0.7)
治験中止に至った有害事象	8 (1.9)	4 (1.0)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	51 (12.3)	45 (10.9)
軽度の有害事象	90 (21.7)	84 (20.4)
中等度の有害事象	53 (12.8)	52 (12.7)
重度の有害事象	11 (2.7)	12 (2.9)

Source: 5.3.5.1.8 Table 34 および Table 3.2.4 より作成

2.7.6.23.2.4.3 比較的よくみられる有害事象

いずれかの投与群で被験者の 2%以上に発現した有害事象を表 2.7.6.23-18 に示した。また、因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表を付録（表 2.7.6.23-20）に示した。

本剤 2.4 g/日群に最も高い頻度で発現した有害事象は潰瘍性大腸炎および頭痛で、それぞれ 3.9%であった。Asacol 群に発現した頻度の高い有害事象も潰瘍性大腸炎（4.4%）および頭痛（4.6%）であった。

本剤 2.4 g/日群の有害事象の発現について、頻度または種類に関する傾向を検討した結果、年齢、性別、人種による違いは認められず、Asacol 群との違いも認められなかった。

表 2.7.6.23-18 いずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象（安全性解析集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	本剤 2.4 g/日群 (N=415)	Asacol 群 (N=411)
胃腸障害	67 (16.1)	61 (14.8)
潰瘍性大腸炎	16 (3.9)	18 (4.4)
腹痛	9 (2.2)	7 (1.7)
下痢	6 (1.4)	9 (2.2)
感染症および寄生虫症	53 (12.8)	49 (11.9)
鼻咽頭炎	12 (2.9)	10 (2.4)
上気道感染	9 (2.2)	6 (1.5)
神経系障害	25 (6.0)	26 (6.3)
頭痛	16 (3.9)	19 (4.6)

MedDRA version 12.0（MedDRA/J version 12.0 により日本語訳）

Source: 5.3.5.1.8 Table 35

2.7.6.23.2.4.4 因果関係が否定できない有害事象

いずれかの投与群で被験者の 1%以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.23-19 に示した。また、因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表を付録（表 2.7.6.23-20）に示した。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は両投与群で同様に発現した（本剤 2.4 g/日群に 12.3%および Asacol 群に 10.9%）。最も発現頻度の高かった治験薬との因果関係が否定で

きない有害事象は両投与群共に潰瘍性大腸炎であった（本剤 2.4 g/日群に 2.4%および Asacol 群に 2.2%）。

表 2.7.6.23-19 いずれかの投与群で 1%以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象（安全性解析集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	本剤 2.4 g/日群 （N=415）	Asacol 群 （N=411）
胃腸障害	32 (7.7)	26 (6.3)
潰瘍性大腸炎	10 (2.4)	9 (2.2)
消化不良	3 (0.7)	4 (1.0)
上腹部痛	1 (0.2)	5 (1.2)
全身障害および投与局所様態	7 (1.7)	4 (1.0)
無力症	4 (1.0)	0
疲労	4 (1.0)	2 (0.5)
臨床検査	7 (1.7)	5 (1.2)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (1.0)	0
神経系障害	7 (1.7)	7 (1.7)
頭痛	2 (0.5)	6 (1.5)

MedDRA version 12.0（MedDRA/J version 12.0 により日本語訳）
Source: 5.3.5.1.8 Table 36

2.7.6.23.2.4.5 重症度別の有害事象

有害事象の重症度は多くが軽度または中等度であった。重度の有害事象の発現頻度は、両投与群で同程度であった。重度の有害事象は、本剤 2.4 g/日群で 11 例（2.7%）17 件、Asacol 群で 12 例（2.9%）15 件に認められた。

2.7.6.23.2.4.6 死亡、その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象一覧表を付録（表 2.7.6.23-21）に示した。

本治験中に死亡例は認められなかった。

本治験中に発現したその他の重篤な有害事象は合計 9 例で、本剤 2.4 g/日群に 6 例 7 件、Asacol 群に 3 例 4 件であった。それぞれの投与群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象はなく、すべての重篤な有害事象は因果関係が否定された。

2.7.6.23.2.4.7 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象一覧表を付録（表 2.7.6.23-22）に示した。

有害事象により治験を中止した被験者は 12 例で、本剤 2.4 g/日群に 8 例（1.9%）12 件、Asacol 群に 4 例（1.0%）5 件であった。本剤 2.4 g/日群に発現した 2 例以上の治験の中止に至った有害事象は 3 例（0.7%）の潰瘍性大腸炎であった。Asacol 群には 2 例以上に発現した治験の中止に至った有害事象は認められなかった。

2.7.6.23.2.4.8 その他重要な有害事象

治験期間中に 2 例が妊娠した。

- 被験者番号 24503 は 20 歳で、Asacol 群にランダム割付けされた。妊娠の報告は、19 日目（2005 年 9 月 20 日）に本被験者から受けた。最後に治験薬を服用したのは 10 日目であった。19 日目に尿検査により妊娠が確認された。出産予定日は 2006 年 5 月 9 日であった。しかし、41 日目（2005 年 10 月 12 日）の妊娠 6～7 週で自然流産し、入院した。翌日（2005 年 10 月 13 日）、合併症予防のために子宮内掻爬術を実施した。本被験者は、治験に組み入れられる前に、サラゾスルファピリジン 3 g/日（1 日 3 回）を 2004 年 12 月 17 日から 2005 年 9 月 1 日まで服用しており、また喫煙者（8 本/日）であった。治験責任（分担）医師は、本被験者は妊娠で社会的および経済的要因によるストレスが非常に多い状況であったと報告した。治験責任（分担）医師は、自然流産が Asacol® と関連しないと判定した。
- 被験者番号 34110 は 35 歳で、Asacol 群にランダム割付けされ、2006 年 4 月 26 日に投与を開始した。34 日目（2006 年 5 月 29 日）、本被験者に子宮外妊娠による右卵管の破裂が発現した。本被験者には卵管切除が施術された。本有害事象の発現により治験薬の投与は一時中断されたが、2006 年 7 月 2 日には投与を再開した。治験責任（分担）医師は、本被験者に発現した子宮外妊娠および卵管穿孔が Asacol® と関連しないと判定した。

2.7.6.23.2.4.9 臨床検査値、バイタルサイン、身体所見

臨床的に意義のある臨床検査値異常は、全体的に軽度、一過性で、治験薬との関連性は認められなかった。臨床検査項目、バイタルサインまたは身体所見の異常に関して、本剤 2.4 g/日群と Asacol 群との間に一定の傾向または差異は認められなかった。

2.7.6.23.3 結論

潰瘍性大腸炎の寛解維持治療に対して本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与は有効であり、以下のことが明らかになった。

- 主要評価項目である Month 6 の内視鏡的寛解率（大腸粘膜治癒を維持した被験者の割合）に関して、本剤 2.4 g/日群の Asacol 群に対する非劣性が検証された。同様の結果は、主要評価項目の 3 つの補助的解析でも認められた。
- Month 6 において、本剤 2.4 g/日群と Asacol 群は、症状が正常または軽度で、かつ内視鏡的寛解（大腸粘膜治癒の維持）の被験者が同程度であった。
- Month 6 において臨床的再燃を認めた被験者の割合は低く、再燃までの期間は本剤 2.4 g/日群と Asacol 群で同程度であった。
- 内視鏡的寛解率で本剤 2.4 g/日群の Asacol 群に対する非劣性が検証されたように、本剤 2.4 g/日群は寛解維持に対して有効であり、かつ Month 6 における modified

UC-DAI スコアの変動が少なく、臨床的寛解状態（正常な排便回数および血便なし）にある被験者の割合が高いことが示され、Asacol 群と同程度の有効性が認められた。

- 被験者の QOL は維持され、本剤 2.4 g/日群の結果は Asacol 群と同程度であった。

本治験において、本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与により寛解状態のある潰瘍性大腸炎の成人被験者から得られた安全性データでは本剤の忍容性は良好であった。安全性を懸念するような、急性または長期にわたる特別な新規の徴候は認められなかった。さらに、本剤 2.4 g/日群の安全性プロファイルは Asacol 群と同様であった。本治験において、治験薬との因果関係が否定できない未知の有害事象は認められなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ（SPD476-304 試験）＜付録＞

表 2.7.6.23-20 因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表（安全性解析集団）（1/6）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	本剤 2.4 g/日群 （N=415）	Asacol 群 （N=411）	本剤 2.4 g/日群 （N=415）	Asacol 群 （N=411）
有害事象発現例数	154 (37.1)	148 (36.0)	51 (12.3)	45 (10.9)
有害事象発現件数	291	287	74	63
血液およびリンパ系障害	3 (0.7)	4 (1.0)	0	1 (0.2)
貧血	3 (0.7)	2 (0.5)	0	0
リンパ球減少症	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
血小板血症	0	1 (0.2)	0	0
耳および迷路障害	2 (0.5)	0	1 (0.2)	0
聴覚障害	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
回転性めまい	1 (0.2)	0	0	0
内分泌障害	0	1 (0.2)	0	0
甲状腺機能低下症	0	1 (0.2)	0	0
眼障害	3 (0.7)	1 (0.2)	0	0
結膜炎	2 (0.5)	0	0	0
複視	0	1 (0.2)	0	0
網膜裂孔	1 (0.2)	0	0	0
胃腸障害	67 (16.1)	61 (14.8)	32 (7.7)	26 (6.3)
腹部不快感	0	2 (0.5)	0	0
腹部膨満	5 (1.2)	2 (0.5)	3 (0.7)	2 (0.5)
腹痛	9 (2.2)	7 (1.7)	3 (0.7)	2 (0.5)
下腹部痛	3 (0.7)	1 (0.2)	0	0
上腹部痛	3 (0.7)	7 (1.7)	1 (0.2)	5 (1.2)
アルコール性膵炎	1 (0.2)	0	0	0
裂肛	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
肛門出血	0	1 (0.2)	0	0
肛門そう痒症	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
大腸炎	1 (0.2)	0	0	0
潰瘍性大腸炎	16 (3.9)	18 (4.4)	10 (2.4)	9 (2.2)
結腸狭窄	0	1 (0.2)	0	0
便秘	1 (0.2)	2 (0.5)	0	1 (0.2)
齲歯	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
下痢	6 (1.4)	9 (2.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
消化不良	5 (1.2)	5 (1.2)	3 (0.7)	4 (1.0)
便量増加	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
鼓腸	6 (1.4)	3 (0.7)	3 (0.7)	3 (0.7)
排便回数増加	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
胃潰瘍	1 (0.2)	0	0	0
胃炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
消化管びらん	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0
歯肉痛	1 (0.2)	0	0	0
血便排泄	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
痔出血	0	2 (0.5)	0	0
痔核	1 (0.2)	5 (1.2)	0	0
口唇乾燥	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
悪心	1 (0.2)	6 (1.5)	1 (0.2)	2 (0.5)

表 2.7.6.23-20 因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表（安全性解析集団）（2/6）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	本剤 2.4 g/日群 (N=415)	Asacol 群 (N=411)	本剤 2.4 g/日群 (N=415)	Asacol 群 (N=411)
食道炎	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
直腸炎	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
偽性ポリポーシス	1 (0.2)	0	0	0
直腸出血	5 (1.2)	1 (0.2)	3 (0.7)	0
直腸ポリープ	1 (0.2)	0	0	0
歯痛	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
嘔吐	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0
全身障害および投与局所様態	18 (4.3)	13 (3.2)	7 (1.7)	4 (1.0)
無力症	5 (1.2)	0	4 (1.0)	0
胸痛	2 (0.5)	0	0	0
不快感	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
疲労	6 (1.4)	3 (0.7)	4 (1.0)	2 (0.5)
倦怠感	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
小結節	0	1 (0.2)	0	0
疼痛	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
発熱	6 (1.4)	6 (1.5)	0	1 (0.2)
恥骨上痛	0	1 (0.2)	0	0
肝胆道系障害	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
胆道仙痛	0	1 (0.2)	0	0
胆嚢炎	1 (0.2)	0	0	0
高ビリルビン血症	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
免疫系障害	0	1 (0.2)	0	0
動物アレルギー	0	1 (0.2)	0	0
感染症および寄生虫症	53 (12.8)	49 (11.9)	1 (0.2)	2 (0.5)
膿瘍	0	1 (0.2)	0	0
急性扁桃炎	0	1 (0.2)	0	0
アデノウイルス感染	1 (0.2)	0	0	0
虫垂炎	1 (0.2)	0	0	0
気管支炎	5 (1.2)	2 (0.5)	0	0
膀胱炎	2 (0.5)	0	0	0
赤痢	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
耳感染	0	1 (0.2)	0	0
毛包炎	0	1 (0.2)	0	0
皮膚真菌感染	0	2 (0.5)	0	0
せつ	0	1 (0.2)	0	0
胃腸炎	4 (1.0)	1 (0.2)	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.2)	0	0
ヘリコバクター感染	1 (0.2)	0	0	0
帯状疱疹	1 (0.2)	0	0	0
寄生虫感染	0	1 (0.2)	0	0
インフルエンザ	5 (1.2)	3 (0.7)	0	0
喉頭炎	1 (0.2)	0	0	0
限局性感染	1 (0.2)	0	0	0
下気道感染	1 (0.2)	0	0	0
伝染性軟属腫	0	1 (0.2)	0	0
鼻咽頭炎	12 (2.9)	10 (2.4)	0	0
咽頭炎	4 (1.0)	6 (1.5)	0	0

表 2.7.6.23-20 因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表（安全性解析集団）（3/6）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	本剤 2.4 g/日群 (N=415)	Asacol 群 (N=411)	本剤 2.4 g/日群 (N=415)	Asacol 群 (N=411)
レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (0.2)	0	0
咽頭扁桃炎	0	1 (0.2)	0	0
膿疱性皮疹	0	1 (0.2)	0	0
ウイルス性気道感染	2 (0.5)	1 (0.2)	0	0
鼻炎	2 (0.5)	1 (0.2)	0	0
卵管卵巣炎	1 (0.2)	0	0	0
副鼻腔炎	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
皮膚感染	1 (0.2)	0	0	0
皮下組織膿瘍	1 (0.2)	0	0	0
白癬感染	0	1 (0.2)	0	0
気管炎	1 (0.2)	0	0	0
気管気管支炎	0	2 (0.5)	0	0
上気道感染	9 (2.2)	6 (1.5)	1 (0.2)	0
尿路感染	2 (0.5)	3 (0.7)	0	0
ウイルス感染	1 (0.2)	2 (0.5)	0	0
ウイルス性上気道感染	0	1 (0.2)	0	0
創傷感染	1 (0.2)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	8 (1.9)	10 (2.4)	0	0
足関節部骨折	0	1 (0.2)	0	0
節足動物咬傷	1 (0.2)	0	0	0
挫傷	1 (0.2)	2 (0.5)	0	0
卵管穿孔	0	1 (0.2)	0	0
頭部損傷	0	1 (0.2)	0	0
関節脱臼	1 (0.2)	0	0	0
関節損傷	0	1 (0.2)	0	0
靭帯損傷	1 (0.2)	0	0	0
四肢損傷	0	1 (0.2)	0	0
半月板障害	0	1 (0.2)	0	0
筋損傷	0	1 (0.2)	0	0
筋挫傷	0	1 (0.2)	0	0
処置後出血	1 (0.2)	0	0	0
骨格損傷	1 (0.2)	0	0	0
皮膚裂傷	1 (0.2)	0	0	0
むち打ち損傷	1 (0.2)	0	0	0
臨床検査	12 (2.9)	9 (2.2)	7 (1.7)	5 (1.2)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.7)	2 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
血中アミラーゼ増加	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
血中ビリルビン増加	0	2 (0.5)	0	1 (0.2)
好酸球数増加	0	1 (0.2)	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (1.0)	0	4 (1.0)	0
肝酵素上昇	1 (0.2)	0	0	0
リパーゼ増加	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)

表 2.7.6.23-20 因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表（安全性解析集団）（4/6）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	本剤 2.4 g/日群 (N=415)	Asacol 群 (N=411)	本剤 2.4 g/日群 (N=415)	Asacol 群 (N=411)
肝機能検査異常	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
平均赤血球ヘモグロビン濃度減少	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
平均赤血球容積異常	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
ツベルクリン反応陽性	1 (0.2)	0	0	0
体重減少	2 (0.5)	1 (0.2)	0	0
体重増加	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
代謝および栄養障害	4 (1.0)	4 (1.0)	2 (0.5)	0
食欲不振	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
食欲減退	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
脂質異常症	1 (0.2)	0	0	0
痛風	0	1 (0.2)	0	0
高コレステロール血症	0	2 (0.5)	0	0
高血糖	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	12 (2.9)	21 (5.1)	1 (0.2)	4 (1.0)
関節痛	5 (1.2)	5 (1.2)	0	1 (0.2)
関節炎	1 (0.2)	3 (0.7)	0	0
背部痛	2 (0.5)	4 (1.0)	0	0
線維筋痛	0	1 (0.2)	0	0
椎間板突出	0	1 (0.2)	0	0
筋痙縮	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
筋緊張	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
筋攣縮	1 (0.2)	0	0	0
筋力低下	0	1 (0.2)	0	0
筋骨格痛	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
筋肉痛	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
頚部痛	0	1 (0.2)	0	0
骨減少症	1 (0.2)	0	0	0
四肢痛	1 (0.2)	2 (0.5)	1 (0.2)	0
仙腸骨炎	0	2 (0.5)	0	0
変形性脊椎炎	1 (0.2)	0	0	0
滑液嚢腫	0	1 (0.2)	0	0
腱炎	0	1 (0.2)	0	0
神経系障害	25 (6.0)	26 (6.3)	7 (1.7)	7 (1.7)
灼熱感	0	1 (0.2)	0	0
注意力障害	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
浮動性めまい	1 (0.2)	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)
味覚異常	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
頭痛	16 (3.9)	19 (4.6)	2 (0.5)	6 (1.5)
記憶障害	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
片頭痛	3 (0.7)	0	2 (0.5)	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.2)	0	0	0
上腕の神経根炎	1 (0.2)	0	0	0
坐骨神経痛	1 (0.2)	0	0	0
傾眠	0	1 (0.2)	0	0
失神	0	2 (0.5)	0	0

表 2.7.6.23-20 因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表（安全性解析集団）（5/6）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	本剤 2.4 g/日群 (N=415)	Asacol 群 (N=411)	本剤 2.4 g/日群 (N=415)	Asacol 群 (N=411)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	2 (0.5)	0	0
子宮外妊娠	0	1 (0.2)	0	0
妊娠	0	1 (0.2)	0	0
精神障害	2 (0.5)	5 (1.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
不安	1 (0.2)	0	0	0
抑うつ気分	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
うつ病	0	1 (0.2)	0	0
不眠症	0	2 (0.5)	0	0
落ち着きのなさ	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
腎および尿路障害	8 (1.9)	3 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.2)
糖尿	1 (0.2)	0	0	0
血尿	4 (1.0)	3 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.2)
腎結石症	2 (0.5)	0	0	0
腎仙痛	1 (0.2)	0	0	0
慢性腎不全	1 (0.2)	0	0	0
生殖系および乳房障害	5 (1.2)	3 (0.7)	0	0
乳房痛	1 (0.2)	0	0	0
子宮頚部嚢胞	1 (0.2)	0	0	0
月経困難症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
精巣上体炎	0	1 (0.2)	0	0
月経遅延	0	1 (0.2)	0	0
陰部そう痒症	1 (0.2)	0	0	0
精巣痛	1 (0.2)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (1.7)	4 (1.0)	0	0
喘息	1 (0.2)	0	0	0
咳嗽	1 (0.2)	0	0	0
鼻茸	1 (0.2)	0	0	0
口腔咽頭痛	1 (0.2)	2 (0.5)	0	0
アレルギー性鼻炎	0	2 (0.5)	0	0
季節性鼻炎	2 (0.5)	0	0	0
鼻漏	1 (0.2)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	6 (1.4)	11 (2.7)	1 (0.2)	3 (0.7)
ざ瘡	0	2 (0.5)	0	1 (0.2)
脱毛症	0	3 (0.7)	0	2 (0.5)
皮膚炎	0	1 (0.2)	0	0
湿疹	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
紅斑	1 (0.2)	3 (0.7)	0	0
皮膚疼痛	0	1 (0.2)	0	0
そう痒症	2 (0.5)	1 (0.2)	0	0
発疹	2 (0.5)	0	0	0
斑状皮疹	0	1 (0.2)	0	0
蕁麻疹	0	1 (0.2)	0	0

表 2.7.6.23-20 因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表（安全性解析集団）（6/6）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	本剤 2.4 g/日群 (N=415)	Asacol 群 (N=411)	本剤 2.4 g/日群 (N=415)	Asacol 群 (N=411)
血管障害	3 (0.7)	4 (1.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
高血圧	3 (0.7)	4 (1.0)	1 (0.2)	1 (0.2)

MedDRA version 12.0（MedDRA/J version 12.0 により日本語訳）

注：有害事象の発現率は安全性解析集団における各投与群の被験者数に基づいて算出した。
治験薬との因果関係を収集できなかった場合には、因果関係ありとした。
器官別大分類および基本語における頻度は、被験者ごとに算出した。
Source: 5.3.5.1.8 Table 3.2.2 および Table 3.2.6

表 2.7.6.23-21　重篤な有害事象一覧表（安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	人種 1)	性別	年齢	体重	有害事象（PT）	有害事象の発現日	持続期間	因果関係	重症度	中止の有無	処置	転帰
本剤 2.4 g/日群	21603	A/P	女性	35 歳	67.4 kg	潰瘍性大腸炎	69 日目	6 日間	なし	重度	中止	治療薬の投与	回復
	33102	白人	女性	48 歳	52.2 kg	虫垂炎	89 日目	3 日間	なし	重度	中断	腹腔鏡検査	回復
	52201	HS	男性	57 歳	80.0 kg	処置後出血	186 日目	3 日間	なし	中等度	なし	治療薬の投与	回復
	55102	白人	女性	37 歳	73.2 kg	大腸炎	170 日目	44 日間	なし	重度	中止	結腸切除	回復したが後遺症あり
	60301	白人	男性	59 歳	94.0 kg	上腕の神経根炎	105 日目	221 日間	なし	中等度	なし	治療薬の投与	回復
	62601	白人	男性	61 歳	80.0 kg	喘息	117 日目	4 日間	なし	重度	なし	治療薬の投与	回復
						気管支炎	117 日目	4 日間	なし	重度	なし	治療薬の投与	回復
Asacol 群	14804	白人	男性	70 歳	77.0 kg	椎間板突出	154 日目	8 日間	なし	重度	なし	外科手術	回復
	34110	黒人	女性	35 歳	67.0 kg	子宮外妊娠	34 日目	2 日間	なし	重度	中断	治療薬の投与	回復
						卵管穿孔	34 日目	2 日間	なし	重度	中断	治療薬の投与	回復
	57102	白人	女性	44 歳	44.0 kg	潰瘍性大腸炎	121 日目	37 日間	なし	中等度	中止	治療薬の投与	回復

MedDRA version 12.0（MedDRA/J version 12.0 により日本語訳）

1) HS：ヒスパニック、A/P：アジア人／太平洋諸島系

Source: 5.3.5.1.8 Listing 7.2

表 2.7.6.23-22　中止に至った有害事象一覧表

投与群	被験者番号	人種 1)	性別	年齢	体重	有害事象（PT）	有害事象の発現日	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	処置	転帰
本剤 2.4 g/日群	10010	白人	女性	72 歳	58.2 kg	上腹部痛	19 日目	4 日間	あるかもしれない	中等度	非重篤	なし	回復
						潰瘍性大腸炎	21 日目	継続	なし	軽度	非重篤	治療薬の投与	未回復
	12107	白人	女性	49 歳	59.0 kg	潰瘍性大腸炎	1 日目	80 日間	あるかもしれない	中等度	非重篤	治療薬の投与	回復
	18203	白人	男性	58 歳	88.0 kg	無力症	7 日目	12 日間	あるかもしれない	軽度	非重篤	なし	回復
	19947	A/P	女性	37 歳	75.8 kg	注意力障害	35 日目	継続	多分ある	軽度	非重篤	治療薬の投与	軽快
						聴覚障害	35 日目	継続	多分ある	軽度	非重篤	なし	軽快
						記憶障害	35 日目	継続	多分ある	軽度	非重篤	なし	軽快
	33301	白人	女性	58 歳	91.1 kg	潰瘍性大腸炎	131 日目	24 日間	なし	中等度	非重篤	治療薬の投与	回復
	34105	白人	男性	49 歳	75.0 kg	不安	60 日目	59 日間	あるかもしれない	中等度	非重篤	なし	回復
	34124	A/P	女性	49 歳	59.3 kg	腹部膨満	16 日目	43 日間	あるかもしれない	中等度	非重篤	なし	回復
						食欲減退	16 日目	43 日間	あるかもしれない	中等度	非重篤	なし	回復
	59103	白人	女性	30 歳	116.8 kg	胆嚢炎	32 日目	7 日間	なし	重度	非重篤	胆嚢摘出	回復
Asacol 群	19930	A/P	女性	50 歳	78.0 kg	不快感	46 日目	10 日間	あるかもしれない	軽度	非重篤	なし	回復
						落ち着きのなさ	46 日目	10 日間	あるかもしれない	軽度	非重篤	なし	回復
	20114	A/P	男性	34 歳	62.0 kg	赤痢	5 日目	継続	あるかもしれない	重度	非重篤	なし	未回復
	24503	白人	女性	20 歳	59.7 kg	妊娠	（不明）2)	－	なし	重度	非重篤	入院（子宮内掻爬）	回復
	32905	白人	女性	51 歳	62.6 kg	悪心	3 日目	22 日間	あるかもしれない	中等度	非重篤	なし	回復

MedDRA version 12.0（MedDRA/J version 12.0 により日本語訳）

1) A/P：アジア人／太平洋諸島系

2) 「2.7.6.23.2.4.8　その他重要な有害事象」の項参照

Source: 5.3.5.1.8 Listing 7.3 および Section 14.3.3 より作成

2.7.6.24　SPD476-306 試験（参考資料 5.3.5.1.9）

―左側大腸炎型潰瘍性大腸炎の寛解維持治療について本剤 1.2 g 錠の有効性を評価する、前向き、二重盲検、ランダム化、並行群間、第 III 相試験―

2.7.6.24.1　試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6.24-1 に示した。

表 2.7.6.24-1　試験方法の概略（1/5）

項目	内容
治験薬	メサラジン
治験責任医師	[redacted] Italy
実施医療機関	イタリア（34 医療機関）、ポーランド（7 医療機関）、ウクライナ（6 医療機関）
公表論文	Prantera C, Kohn A, Campieri M, Caprilli R, Cottone M, Pallone F, et al. Clinical trial: ulcerative colitis maintenance treatment with 5-ASA: a 1-year, randomized multicentre study comparing MMX with Asacol. Aliment Pharmacol Ther. 2009 Nov 1;30(9):908-18. Epub 2009 Aug 12.
治験期間	2004 年 10 月 [redacted] 日（最初の被験者のランダム割付け日） ～2007 年 1 月 [redacted] 日（最終の被験者の治験完了日）
開発段階	第 III 相
目的	主要目的 - 本剤 2.4 g 1 日 1 回投与（本剤 2.4 g/日群）と Asacol® 2.4 g 1 日 2 回投与（Asacol 2.4 g/日群）の 12 ヵ月間の治療後における臨床的寛解（潰瘍性大腸炎の疾患活動指数［UC-DAI スコア］が 1 以下）である被験者の割合を比較すること - 本剤 2.4 g/日群と Asacol 2.4 g/日群の 12 ヵ月間の治療後における臨床的寛解かつ内視鏡的寛解（内視鏡による活動性疾患の所見なし［内視鏡スコア 0］）である被験者の割合を比較すること 副次目的 - 本剤 2.4 g/日群と Asacol 2.4 g/日群の再燃（UC-DAI スコアが 1 超）までの期間を比較すること - 潰瘍性大腸炎の寛解維持治療における、本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与の安全性および忍容性を検討すること - 費用効用を検討すること

表 2.7.6.24-1　試験方法の概略（2/5）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>方法</td><td>本治験は、左側大腸炎型潰瘍性大腸炎患者 300 例の寛解維持治療に対する本剤と Asacol®の二重盲検、並行群間、ランダム化、比較試験であった。被験者は以下のいずれかの治療を 12 ヵ月間受けた。
- 本剤 2.4 g/日群：MD-0901 1.2 g 錠を朝に 2 錠、プラセボ錠を夕方に 1 錠服用
- Asacol 2.4 g/日群：Asacol® 800 mg 錠を朝に 2 錠、夕方に 1 錠服用
本治験は、スクリーニング期間（投与開始前 5 日以内）および投与期間（12 ヵ月間）から構成された。本治験の評価スケジュールを表 2.7.6.24-2 に示した。
適格な被験者をいずれかの投与群に 1:1 にランダム割付けし、スクリーニング期間の終了時（Visit 1）に投与を開始した。被験者は評価のために、治験実施施設に治験終了時（投与開始後 12 ヵ月時点［Month 12, Visit 5］）まで 3 ヵ月ごとに来院した。
治験薬の投与期間中に UC-DAI が 1 を超えた場合、被験者は治験薬の服用を中止し、中止時の来院を実施した。S 状結腸内視鏡検査または大腸内視鏡検査により評価し、適切な治療を行った。診断、重症度、治療の有無、投与期間、入院の有無、医療行為および再燃の転帰に関するすべての情報を記録した。
便サンプルを採取して以下の項目を評価した。
（1） サルモネラ菌、赤痢菌、エルシニア属、アエロモナス属、プレシオモナス属またはカンピロバクター属を含む腸内病原菌の培養
（2） クロストリジウム・ディフィシル毒素の有無
（3） 便中の卵および寄生虫の顕微鏡検査</td></tr>
<tr><td>被験者数</td><td>各投与群 150 例、合計 300 例を組み入れる計画とした。
合計 331 例が治験薬の投与を受け、全例が安全性解析集団および Intent-to-treat（ITT）解析集団に含まれた。有効性の解析は、modified ITT（mITT）解析集団および Per-Protocol（PP）解析集団において実施した。
<table>
<tr><th>被験者数</th><th>本剤 2.4 g/日群</th><th>Asacol 2.4 g/日群</th><th>合計</th></tr>
<tr><td>計画時</td><td>150</td><td>150</td><td>300</td></tr>
<tr><td>治験薬服用</td><td>162</td><td>169</td><td>331</td></tr>
<tr><td>ITT 解析集団</td><td>162</td><td>169</td><td>331</td></tr>
<tr><td>mITT 解析集団</td><td>156</td><td>167</td><td>323</td></tr>
<tr><td>PP 解析集団</td><td>134</td><td>148</td><td>282</td></tr>
<tr><td>安全性解析集団</td><td>162</td><td>169</td><td>331</td></tr>
</table>
Source: 5.3.5.1.9 SYNOPSIS、Table 2 および Table 13 から抜粋</td></tr>
</table>

表 2.7.6.24-1　試験方法の概略（3/5）

項目	内容
被験者数 （続き）	［目標被験者数の設定根拠］ 目標被験者数および検出力は Asacol 2.4 g/日群と本剤 2.4 g/日群の治療の成功率の比較に基づき設定した。 仮説 - Asacol 2.4 g/日群において 1 年後に臨床的寛解である被験者の割合は 50% - 本剤 2.4 g/日群の優位性を示すため、臨床的寛解である被験者の割合が Asacol 2.4 g/日群を 15%上回ることが臨床的に意義のある改善（本剤2.4 g/日群の1年後に臨床的寛解である被験者の割合は65%） - 有意水準が片側 5% 仮説を検証するための検出力を 0.80 とするために 1 群 135 例を目標被験者数とした。 この目標被験者数を得るために、脱落率を 10%と推定して、各投与群 150例、合計 300 例を組み入れる計画とした。
主な組入れ基準	［選択基準］ - 18～75 歳の男性および女性患者。 - 左側大腸炎型潰瘍性大腸炎（直腸から S 状結腸または脾彎曲部まで）と確定診断された患者。 - 少なくとも 1 ヵ月間 UC-DAI スコアが 1 以下である寛解期の患者。臨床的寛解であることは、3 ヵ月以内の直腸鏡検査および S 状結腸内視鏡検査または 6 ヵ月以内の大腸内視鏡検査により評価した。 - 直近 1 年以内に少なくとも 1 回の再燃があった患者（臨床的および内視鏡的な再燃に関する記録あり）。
被験薬、用法・用量、バッチ No.	MD-0901 1.2 g 錠は赤褐色の楕円形フィルムコーティング錠で、1 回 2 錠、1 日 1 回経口投与された。MD-0901 1.2 g 錠のバッチ No.は [redacted] および [redacted] であった。
期間	12 ヵ月間
対照薬、用法・用量、バッチ No.	Asacol® 800 mg 錠は赤褐色の楕円形フィルムコーティング錠で、朝 2 錠（1.6 g）および夕 1 錠（0.8 g）、1 日 2 回経口投与された。Asacol® 800 mg 錠のバッチ No.は [redacted] および [redacted] であった。 プラセボ錠のバッチ No.は [redacted] および [redacted] であった。 盲検化のために、それぞれの治験薬（MD-0901 1.2 g 錠、Asacol® 800 mg 錠およびプラセボ錠）は同一外観のカプセルへ 1 錠ずつ封入された。

表 2.7.6.24-1　試験方法の概略（4/5）

項目	内容
評価基準	有効性 （1） 主要評価項目 主要評価項目は、治療の成功（Month 12 における臨床的寛解）、または治療の失敗（治験期間中の再燃または何らかの理由による治験中止）とした。 （2） 副次評価項目 - Month 12 における臨床的寛解かつ内視鏡的寛解 - 再燃までの期間（ランダム割付けした日から再燃に至った日までの期間） - 費用効用（再燃時の総費用） 安全性 有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査および尿検査）、身体所見およびバイタルサイン（血圧および脈拍数）
統計手法	解析対象集団は以下のように定義した。 - 安全性解析集団および ITT 解析集団 : ランダム割付けされ、治験薬の投与を少なくとも 1 回受けたすべての被験者とした。 - 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とした。上記の理由で治験を中止した被験者は mITT 解析集団から除外したが、上記の理由以外で中止した被験者は mITT 解析集団へ含め、治療の失敗として取り扱った（中止理由が有効性の欠如に関連する可能性があるため）。 - PP 解析集団：ITT 解析集団のうち重大なプロトコール違反のないすべての被験者とした。重大なプロトコール違反は、明らかに有効性に影響するような違反と定義した。 2 投与群において Month 12 で臨床的寛解（治療の成功）であった被験者の割合を χ^2 検定で比較し、割合の差の両側 95%信頼区間を示した。本剤 2.4 g/日群と Asacol 2.4 g/日群のオッズ比も信頼区間と共に算出して示した。何らかの理由により治験を早期に中止した被験者は臨床的寛解として取り扱わなかった（治療の失敗）。主要評価項目に関して、以下の二つの追加解析を実施した。

表 2.7.6.24-1　試験方法の概略（5/5）

項目	内容
統計手法 （続き）	- 国による影響を評価し補正するために、国ごとに層別した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて解析を実施した。 - 国、治療および相互作用（国×治療）を要因として、国ごとの治療成績不均衡が生じる可能性について対数線形モデルを用いて検討した。 Month 12 における臨床的寛解かつ内視鏡的寛解を副次評価項目として主要評価項目と同様の解析を実施した。再燃までの期間に関して、「寛解維持」効果を評価するために Kaplan-Meier 法を用いた生存分析により 2 投与群を比較し、log-rank 検定を用いて両投与群間の差を評価した。本解析では、再燃しなかった被験者は治験の最終日を打ち切り日とし、早期に中止した被験者は中止した日を打ち切り日とした。上記のすべての解析は mITT 解析集団および PP 解析集団の両方において実施し、mITT 解析集団を主な解析集団とした。すべての統計学的解析は、有意水準を両側 5%とした。 有害事象が報告された被験者数および有害事象の種類は、投与群、MedDRA version 9.1 による器官別大分類および基本語（MedDRA/J version 9.1 により日本語訳）、重症度ならびに因果関係別に要約した。重篤な有害事象は別途要約した。各実施医療機関の基準値に基づき標準化された臨床検査値およびそのベースラインからの変動は一覧表を作成し、平均値および標準偏差で要約した。バイタルサインおよびそのベースラインからの変動は症例数、平均値、標準偏差、最小値、中央値および最大値で要約した。身体所見は投与群ごとに頻度および割合で要約した。治験の中止は投与群および中止理由で要約した。治験薬の投与開始から中止までの期間は、Kaplan-Meier 曲線を用いて 2 投与群で比較した。

表 2.7.6.24-2 評価スケジュール

Visit	V0 スクリーニング	V1 ランダム割付け	V2	V3	V4	V5 治験終了
Days	0	スクリーニングから5日以内	90 （3ヵ月）	180 （6ヵ月）	270 （9ヵ月）	360 （12ヵ月）
同意取得	X					
選択／除外基準	X	X				
既往歴	X					
人口統計学的特性	X					
身体所見	X					X
バイタルサイン		X	X	X	X	X
妊娠検査（尿）	X					X
尿検査（尿試験紙）	X					X
便培養 1)						
血液学的検査	X		X	X		X
血液生化学的検査	X	X	X	X		X
S状結腸内視鏡検査／大腸内視鏡検査 1)	X 2)					X
UC-DAIスコア		X				X
Rachmilewitz の CAI スコア		X	X	X	X	X
治験薬の処方		X	X	X	X	
有害事象		X	X	X	X	X
併用薬	X	X	X	X	X	X
服薬状況			X	X	X	X

1) 再燃時に実施
2) 被験者が臨床的寛解にある場合、過去6ヵ月以内に実施された大腸内視鏡検査の結果、または過去3ヵ月以内に実施された直腸S状結腸内視鏡検査の結果の使用を許可した。

UC-DAI：潰瘍性大腸炎の疾患活動指数
CAI：Clinical Activity Index
Source: 5.3.5.1.9 Table 1

2.7.6.24.2 結果の要約

2.7.6.24.2.1 対象被験者

2.7.6.24.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.24-3 に示した。

本治験では合計334例の被験者がランダム割付けされた。本剤2.4 g/日群の2例（被験者番号221および411）およびAsacol 2.4 g/日群の1例（被験者番号213）は治験薬を投与されず、ITT解析集団および安全性解析集団から除外された。少なくとも1回の治験薬の投与を受けた合計331例をITT解析集団および安全性解析集団とした（本剤2.4 g/日群：162例、Asacol 2.4 g/日群：169例）。治験を完了した被験者の割合は2投与群で同様であった（各投与群とも65%）。

合計114例が早期に治験を中止した。全体的な中止の割合は本剤2.4 g/日群とAsacol 2.4 g/日群で同程度であった（それぞれ34.6%および34.3%）。両投与群で最も多かった中止理由は再燃（89例）で、次いで多かったのが被験者の都合（12例）であった。再燃により中止した被験者の割合は、Asacol 2.4 g/日群（29.6%）が本剤2.4 g/日群（24.1%）よりも高かった。

表 2.7.6.24-3 被験者の内訳

被験者数（%）	本剤 2.4 g/日群	Asacol 2.4 g/日群	合計
ランダム化	164	170	334
治験薬服用	162 (98.8)	169 (99.4)	331 (99.1)
治験中止	56 (34.6)	58 (34.3)	114 (34.4)
治験完了	106 (64.6)	111 (65.3)	217 (65.0)
中止理由			
再燃	39 (24.1)	50 (29.6)	89 (26.9)
被験者の都合	8 (4.9)	4 (2.4)	12 (3.6)
有害事象	3 (1.9)	3 (1.8)	6 (1.8)
追跡不能	3 (1.9)	0	3 (0.9)
その他	3 (1.9)	0	3 (0.9)
プロトコール違反	0	1 (1.8)	1 (0.3)

Source: 5.3.5.1.9 Table 2 および Table 3 より作成

2.7.6.24.2.1.2 解析したデータセット（解析対象集団）

解析した被験者集団を表 2.7.6.24-4 に示した。

少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けた ITT 解析集団および安全性解析集団は、それぞれ本剤 2.4 g/日群が 162 例および Asacol 2.4 g/日群が 169 例であった。

ITT 解析集団のうち、49 例の被験者は重大なプロトコール違反のため、PP 解析集団から除外した。

表 2.7.6.24-4 被験者集団の要約

被験者数（%）	本剤 2.4 g/日群	Asacol 2.4 g/日群	合計
ITT 解析集団	162 (98.8)	169 (99.4)	331 (99.1)
mITT 解析集団に不適合	6	2	8
mITT 解析集団	156 (95.1)	167 (98.2)	323 (96.7)
重大なプロトコール違反	28	21	49
PP 解析集団	134 (81.7)	148 (87.1)	282 (84.4)
安全性解析集団	162	169	331

Source: 5.3.5.1.9 Table 2 および Table 13 より作成

2.7.6.24.2.1.3 人口統計学的および他の基準値の特性

安全性解析集団および ITT 解析集団について、人口統計学的特性を表 2.7.6.24-5 に、潰瘍性大腸炎の病歴を表 2.7.6.24-6 に示した。

安全性解析集団および ITT 解析集団におけるスクリーニング時の人口統計学的特性では両投与群間で臨床的に意義のある差は認められなかった。

各投与群における男性と女性の割合、平均年齢（約 45 歳）および年齢の範囲、平均体重、平均身長はほぼ同様であった。多くの被験者は「喫煙なし」であったが、「喫煙あり」の割合は本剤 2.4 g/日群で 8.6%および Asacol 2.4 g/日群で 12.4%とやや偏りがみられた。

表 2.7.6.24-5 被験者の人口統計学的特性（安全性解析集団・ITT 解析集団）

	本剤 2.4 g/日群 （N=162）	Asacol 2.4 g/日群 （N=169）	合計 （N=331）
性別；n（%）			
男性	99 (61.1)	102 (60.4)	201 (60.7)
女性	63 (38.9)	67 (39.6)	130 (39.3)
年齢（歳）			
平均値（標準偏差）	45.4 (14.1)	44.5 (13.5)	44.9 (13.8)
中央値	45.0	43.0	44.0
最小値，最大値	18, 74	18, 75	18, 75
身長（cm）			
平均値（標準偏差）	169.5 (8.5)	170.9 (8.8)	170.2 (8.7)
中央値	170.0	172.0	170.0
最小値，最大値	148, 188	150, 196	148, 196
体重（kg）			
平均値（標準偏差）	70.5 (12.4)	71.4 (13.6)	71.0 (13.0)
中央値	70.0	71.0	70.0
最小値，最大値	40, 105	45, 110	40, 110
喫煙；n（%）			
なし	148 (91.4)	148 (87.6)	296 (89.4)
あり	14 (8.6)	21 (12.4)	35 (10.6)

Source: 5.3.5.1.9 Table 4

病変範囲は、59%の被験者が直腸 S 状結腸型に含まれ、41%の被験者が左側結腸炎型であった。寛解と診断した検査方法は両投与群とも同様で、大腸内視鏡検査および S 状結腸内視鏡検査の割合が両投与群で同程度であった。診断からの期間、寛解に至ってからの期間、最後の再燃からの期間および最近 1 年間の再燃回数について、両投与群間に意義のある差はみられなかった。

ベースライン時の UC-DAI スコアは全被験者で 1 以下であり、全被験者が臨床的寛解であったことを示していた。しかしながら、UC-DAI スコアが 0 であった被験者の割合は Asacol 2.4 g/日群（60%）に比べて本剤 2.4 g/日群（54%）でやや低かった。CAI スコアが 0 の被験者も本剤 2.4 g/日群（74%）で Asacol 2.4 g/日群（83%）に比べて低かった。このベースライン時の違いはわずかであり、本治験の結論に影響しないと考えられた。

表 2.7.6.24-6 潰瘍性大腸炎の病歴（安全性解析集団・ITT 解析集団）

	本剤 2.4 g/日群 (N=162)	Asacol 2.4 g/日群 (N=169)	合計 (N=331)
病変範囲；n（%）			
左側大腸炎型	70 (43.2)	66 (39.1)	136 (41.1)
直腸 S 状結腸型	92 (56.8)	103 (60.9)	195 (58.9)
診断からの期間（年）			
平均値（標準偏差）	7.02 (6.07)	6.96 (6.28)	6.99 (6.17)
中央値	5.00	4.80	5.00
最小値，最大値	0.08, 26	0.25, 29	0.08, 29
最後の再燃からの期間（日）			
平均値（標準偏差）	43.6 (37.0)	45.2 (42.6)	44.4 (39.9)
中央値	31.0	31.0	31.0
最小値，最大値	1, 243	1, 314	1, 314
最近 1 年間の再燃回数；n（%）			
1 回	140 (86.4)	143 (84.6)	283 (85.5)
2 回	19 (11.7)	20 (12.4)	39 (11.8)
3 回	2 (1.2)	3 (1.8)	5 (1.5)
4 回	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (0.9)
6 回	0	1 (0.6)	1 (0.3)
内視鏡による寛解の診断方法；n（%）			
大腸内視鏡	71 (44.4)	74 (44.1)	145 (44.1)
S 状結腸内視鏡	90 (55.9)	94 (55.9)	184 (55.9)
寛解に至ってからの期間（月）			
平均値（標準偏差）	5.07 (2.89)	4.74 (2.99)	4.90 (2.93)
中央値	5.0	4.0	4.00
最小値，最大値	1, 12	1, 11	1, 12
寛解維持療法中の 5-ASA 投与量；n（%）	139 (85.8)	148 (87.6)	287 (86.7)
1.6 g 未満	27 (19.4)	39 (26.3)	66 (23.0)
1.6 g～2.4 g	43 (30.9)	38 (25.7)	81 (28.2)
2.4 g	69 (49.6)	71 (48.0)	140 (48.8)
ベースライン時の CAI スコア；n（%）			
0	120 (74.1)	140 (82.8)	260 (78.6)
1	27 (16.7)	14 (8.3)	41 (12.4)
2	9 (5.6)	7 (4.1)	16 (4.8)
3	2 (1.2)	2 (1.2)	4 (1.2)
4	2 (1.2)	1 (0.6)	3 (0.9)
不明	2 (1.2)	5 (3.0)	7 (2.1)
ベースライン時の UC-DAI スコア；n（%）			
0	88 (54.3)	101 (59.8)	189 (57.1)
1	73 (45.1)	67 (39.6)	140 (42.3)
不明	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)

Source: 5.3.5.1.9 Table 5

2.7.6.24.2.2 有効性

2.7.6.24.2.2.1 主要評価項目

2.7.6.24.2.2.1.1 Month 12 における臨床的寛解

Month 12 において臨床的寛解であった被験者の要約に関して mITT 解析集団を表 2.7.6.24-7 に、PP 解析集団を表 2.7.6.24-8 に示した。

mITT 解析集団において Month 12 に臨床的寛解であった被験者は、本剤 2.4 g/日群で 68.0%および Asacol 2.4 g/日群で 65.9%であった。有効性の主要評価項目について本剤 2.4 g/日群と Asacol 2.4 g/日群で統計学的に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.24-7 Month 12 において臨床的寛解であった被験者の要約（mITT 解析集団）

被験者数（%）		本剤 2.4 g/日群 (N=156)	Asacol 2.4 g/日群 (N=167)
Month 12 において臨床的寛解であった被験者		106 (68.0)	110 (65.9)
治療を失敗した被験者		50 (32.0)	57 (34.1)
治療を失敗した理由			
再燃		39 (25.0)	50 (29.9)
有害事象		3 (1.9)	3 (1.8)
被験者の自由意思		4 (2.6)	3 (1.8)
追跡不能		3 (1.9)	0
Month 12 において UC-DAI > 1（完了例）		0	1 (0.6)
その他（個人的な理由）		1 (0.9)	0
投与群間の差	本剤 2.4 g/日群 − Asacol 2.4 g/日群=2.1% オッズ比=1.10 χ^2 検定=0.158 p=0.69		両側 95%信頼区間（-8.2, 12.4） 両側 95%信頼区間（0.69, 1.75）

Source: 5.3.5.1.9 Table 15

PP 解析集団において Month 12 に臨床的寛解であった被験者は、mITT 解析集団と同様で、本剤 2.4 g/日群で 73.1%および Asacol 2.4 g/日群で 69.6%であった。本剤 2.4 g/日群と Asacol 2.4 g/日群の間には統計学的に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.24-8 Month 12 において臨床的寛解であった被験者の要約（PP 解析集団）

被験者数（%）		本剤 2.4 g/日群 (N=134)	Asacol 2.4 g/日群 (N=148)
Month 12 において臨床的寛解であった被験者		98 (73.1)	103 (69.6)
治療を失敗した被験者		36 (26.9)	45 (30.4)
治療を失敗した理由			
再燃		31 (23.1)	40 (27.0)
有害事象		1 (0.7)	2 (1.4)
被験者の自由意思		3 (2.2)	2 (1.4)
追跡不能		1 (0.7)	0
Month 12 において UC-DAI > 1（完了例）		0	1 (0.7)
投与群間の差	本剤 2.4 g/日群 − Asacol 2.4 g/日群=3.5% オッズ比=1.19 χ^2 検定=0.43 p=0.51		両側 95%信頼区間（-7.1, 14.1） 両側 95%信頼区間（0.71, 1.99）

Source: 5.3.5.1.9 Table 17

2.7.6.24.2.2.1.2 患者日誌を考慮した Month 12 における臨床的寛解

患者日誌を考慮した Month 12 における臨床的寛解の被験者の要約について mITT 解析集団を表 2.7.6.24-9 に、PP 解析集団を表 2.7.6.24-10 に示した。

Month 12 に臨床的寛解として治験を完了した被験者について、患者日誌の記載内容に基づき、各来院日の間の排便回数および血便の悪化の有無を調査した。患者日誌において、少な

くとも 2 週間の排便回数の増加および血便の悪化（少なくともスコアが 2）が認められた被験者は再燃とし、患者日誌を考慮した Month 12 における臨床的寛解とはしなかった。

mITT 解析集団において患者日誌を考慮した Month 12 に臨床的寛解であった被験者は、本剤 2.4 g/日群で 62.2%および Asacol 2.4 g/日群で 51.5%であった。2 投与群間の差は 10.7%であり、5%の有意水準における統計学的に有意な差がほぼ認められた（χ^2 検定=3.75、p=0.053）。

表 2.7.6.24-9　患者日誌を考慮した Month 12 において臨床的寛解であった被験者の要約（mITT 解析集団）

被験者数（%）		本剤 2.4 g/日群 (N=156)	Asacol 2.4 g/日群 (N=167)
Month 12 において臨床的寛解であった被験者		97 (62.2)	86 (51.5)
治療を失敗した被験者		59 (37.8)	81 (48.5)
治療を失敗した理由			
再燃（患者日誌を含む）		48 (30.8)	74 (44.3)
有害事象		3 (1.9)	3 (1.8)
被験者の自由意思		4 (2.6)	3 (1.8)
追跡不能		3 (1.9)	0
Month 12 において UC-DAI > 1（完了例）		0	1 (0.6)
その他（個人的な理由）		1 (0.6)	0
投与群間の差	本剤 2.4 g/日群 − Asacol 2.4 g/日群=10.7%　両側 95%信頼区間（0, 21.4） オッズ比=1.55　両側 95%信頼区間（0.99, 2.41） χ^2 検定=3.75　p=0.053		

Source: 5.3.5.1.9 Table 19

PP 解析集団において患者日誌を考慮した Month 12 に臨床的寛解であった被験者は、本剤 2.4 g/日群で 67.2%および Asacol 2.4 g/日群で 54.1%であった。2 投与群間の差は 13.1%であり、明らかな統計学的な有意差が認められた（χ^2 検定=5.05、p=0.025）。再燃した被験者の割合は、本剤 2.4 g/日群（29.1%）で Asacol 2.4 g/日群（42.6%）に比べて低く、その差は 13.5%であった。

表 2.7.6.24-10　患者日誌を考慮した Month 12 において臨床的寛解であった被験者の要約（PP 解析集団）

被験者数（%）		本剤 2.4 g/日群 (N=134)	Asacol 2.4 g/日群 (N=148)
Month 12 において臨床的寛解であった被験者		90 (67.2)	80 (54.1)
治療を失敗した被験者		44 (32.8)	68 (45.9)
治療を失敗した理由			
再燃（患者日誌を含む）		39 (29.1)	63 (42.6)
有害事象		1 (0.7)	2 (1.4)
被験者の自由意思		3 (2.2)	2 (1.4)
追跡不能		1 (0.7)	0
Month 12 において UC-DAI > 1（完了例）		0	1 (0.7)
投与群間の差	本剤 2.4 g/日群 − Asacol 2.4 g/日群= 13.1%　両側 95%信頼区間（1.9, 24.3） オッズ比= 1.74　両側 95%信頼区間（1.07, 2.82） χ^2 検定=5.05　p=0.025		

Source: 5.3.5.1.9 Table 21

2.7.6.24.2.2.1.3 国による層別解析

Month 12 において臨床的寛解であった被験者の国による層別解析の要約を表 2.7.6.24-11 に示した。

すべての解析において、統計学的に有意な国による影響が認められた。特に、ポーランドおよびウクライナでは Month 12 の臨床的寛解の被験者の割合がイタリアよりも著しく高かった。

表 2.7.6.24-11 Month 12 において臨床的寛解であった被験者の国による層別解析の要約

被験者数（%）	臨床的寛解例／全例（%）		要因（P 値）	調整済オッズ比（両側 95%信頼区間）[2]
	本剤 2.4 g/日群	Asacol 2.4 g/日群		
mITT			国（p<0.0001）[1] 治療×国（p=0.51）[1] 治療（p=0.65）[2]	1.12 (0.68, 1.85)
全体	106/156 (68.0)	110/167 (65.9)		
イタリア	59/105 (56.2)	60/110 (54.6)		
ポーランド	18/20 (90.0)	21/27 (77.8)		
ウクライナ	29/31 (93.6)	29/30 (96.7)		
PP			国（p=0.007）[1] 治療×国（p=0.941）[1] 治療（p=0.45）[2]	1.24 (0.71, 2.16)
全体	98/134 (73.1)	103/148 (69.6)		
イタリア	53/87 (60.9)	54/94 (57.5)		
ポーランド	17/19 (89.5)	21/25 (84.0)		
ウクライナ	28/28 (100.0)	28/29 (96.6)		
mITT（患者日誌を考慮）			国（p<0.0001）[1] 治療×国（p=0.73）[1] 治療（p=0.035）[2]	1.68 (1.04, 2.72)
全体	97/156 (62.2)	86/167 (51.5)		
イタリア	54/105 (51.4)	40/110 (36.4)		
ポーランド	15/20 (75.0)	19/27 (70.4)		
ウクライナ	28/31 (90.3)	27/30 (90.0)		
PP（患者日誌を考慮）			国（p<0.0001）[1] 治療×国（p=0.46）[1] 治療（p=0.014）[2]	1.95 (1.15, 3.32)
全体	90/134 (67.2)	80/148 (54.1)		
イタリア	47/87 (54.0)	35/94 (37.2)		
ポーランド	14/19 (73.7)	19/25 (76.0)		
ウクライナ	27/28 (96.4)	26/29 (89.7)		

1) 治療、国および治療×国の 3 要因でのロジスティック回帰分析
2) 治療および国の 2 要因でのロジスティック回帰分析
Source: 5.3.5.1.9 Table 16, Table 18, Table 20 および Table 22 より作成

2.7.6.24.2.2.2 副次評価項目

2.7.6.24.2.2.2.1 臨床的寛解かつ内視鏡的寛解

mITT 解析集団において Month 12 で臨床的寛解かつ内視鏡的寛解の被験者の要約を表 2.7.6.24-12 に示した。

mITT 解析集団において 12 ヵ月間の投与期間を完了した 217 例のうち、本剤 2.4 g/日群の 95 例（89.6%）および Asacol 2.4 g/日群の 103 例（92.8%）の計 198 例（91.2%）で内視鏡による評価が実施された。Month 12 で臨床的寛解かつ内視鏡的寛解であった被験者は、本剤 2.4 g/日群で 60.9%および Asacol 2.4 g/日群で 61.7%であった。両投与群間の差は-0.8%で統計学的に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.24-12　Month 12 において臨床的寛解かつ内視鏡的寛解であった被験者の要約（mITT 解析集団）

被験者数（%）		本剤 2.4 g/日群（N=156）	Asacol 2.4 g/日群（N=167）
Month 12 において臨床的寛解かつ内視鏡的寛解であった被験者		95 (60.9)	103 (61.7)
治療を失敗した被験者		61 (39.1)	64 (38.3)
治療を失敗した理由			
再燃		39 (25.0)	50 (29.9)
内視鏡検査の未実施		10 (6.4)	7 (4.2)
有害事象		3 (1.9)	3 (1.8)
被験者の自由意思		4 (2.6)	3 (1.8)
追跡不能		3 (1.9)	0
Month 12 において UC-DAI > 1（完了例）		1 (0.6)	1 (0.6)
その他（個人的な理由）		1 (0.6)	0
投与群間の差	本剤 2.4 g/日群 − Asacol 2.4 g/日群= -0.8%　両側 95%信頼区間（-11.4, 9.8） オッズ比=0.97　両側 95%信頼区間（0.62, 1.51） χ^2 検定=0.2　p=0.89		

Source: 5.3.5.1.9 Table 23

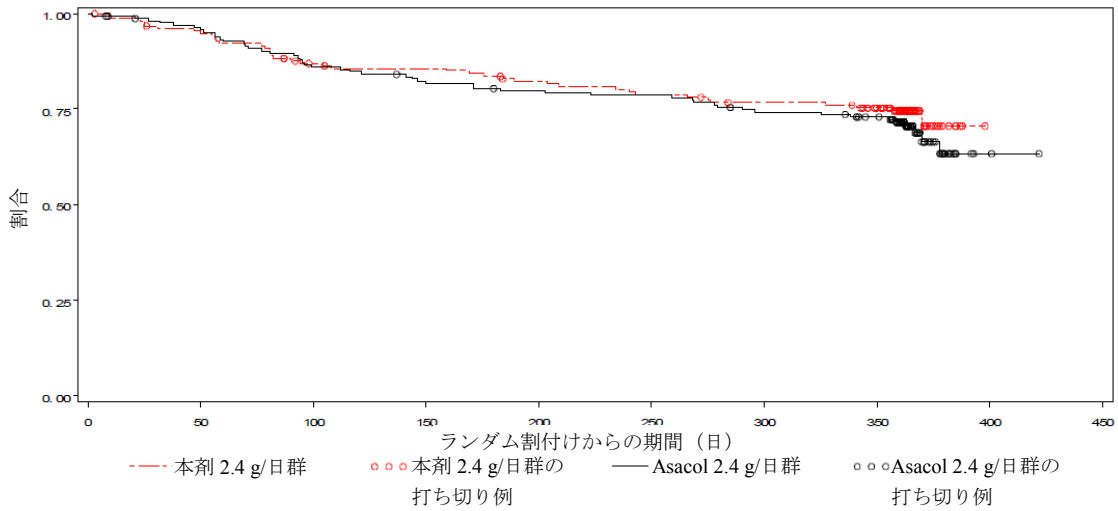
PP 解析集団において Month 12 で臨床的寛解かつ内視鏡的寛解であった被験者の割合は、本剤 2.4 g/日群で 67.2%および Asacol 2.4 g/日群で 66.9%であった（χ^2 検定=0.002、p=0.961）。

2.7.6.24.2.2.2.2　再燃までの期間

mITT 解析集団における本剤 2.4 g/日群および Asacol 2.4 g/日群の再燃までの期間をプロットした Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.24-1 に示した。

mITT 解析集団における本剤 2.4 g/日群および Asacol 2.4 g/日群の再燃までの期間をプロットした Kaplan-Meier 曲線は類似しており、統計学的な有意差は認められなかった（log-rank 検定、p=0.48）。

図 2.7.6.24-1　再燃までの期間をプロットした Kaplan-Meier 曲線（mITT 解析集団）



log-rank 検定、χ^2=0.51　p=0.48
Source: 5.3.5.1.9 Figure 1

PP 解析集団における本剤 2.4 g/日群および Asacol 2.4 g/日群の再燃までの期間をプロットした Kaplan-Meier 曲線は類似しており、統計学的な有意差は認められなかった（log-rank 検定、p=0.57）。

2.7.6.24.2.2.2.3　患者日誌を考慮した臨床的寛解かつ内視鏡的寛解

mITT 解析集団における本剤 2.4 g/日群および Asacol 2.4 g/日群の患者日誌を考慮した臨床的寛解かつ内視鏡的寛解であった被験者の割合を表 2.7.6.24-13 に示した。

mITT 解析集団において患者日誌を考慮した Month 12 で臨床的寛解かつ内視鏡的寛解であった被験者は、本剤 2.4 g/日群で 55.8%および Asacol 2.4 g/日群で 48.5%であった。両投与群間の差は 7.3%で統計学的に有意な差は認められなかった（χ^2 検定=1.71、p=0.19）。

表 2.7.6.24-13　Month 12 において患者日誌を考慮した臨床的寛解かつ内視鏡的寛解であった被験者の割合（mITT 解析集団）

被験者数（%）	本剤 2.4 g/日群（N=156）	Asacol 2.4 g/日群（N=167）
Month 12 において臨床的寛解かつ内視鏡的寛解であった被験者	87 (55.8)	81 (48.5)
治療を失敗した被験者	69 (44.2)	86 (51.5)
治療を失敗した理由		
再燃	39 (30.8)	50 (44.3)
患者日誌考慮による再燃	9	24
内視鏡検査の未実施	9 (5.8)	5 (3.0)
有害事象	3 (1.9)	3 (1.8)
被験者の自由意思	4 (2.6)	3 (1.8)
追跡不能	3 (1.9)	0
Month 12 において UC-DAI > 1（完了例）	1 (0.6)	1 (0.6)
その他（個人的な理由）	1 (0.6)	0
投与群間の差	本剤 2.4 g/日群 − Asacol 2.4 g/日群= 7.3%　両側 95%信頼区間（-3.6, 18.2） オッズ比=1.34　両側 95%信頼区間（0.86, 2.07） χ^2 検定=1.71　p=0.19	

Source: 5.3.5.1.9 Table 27

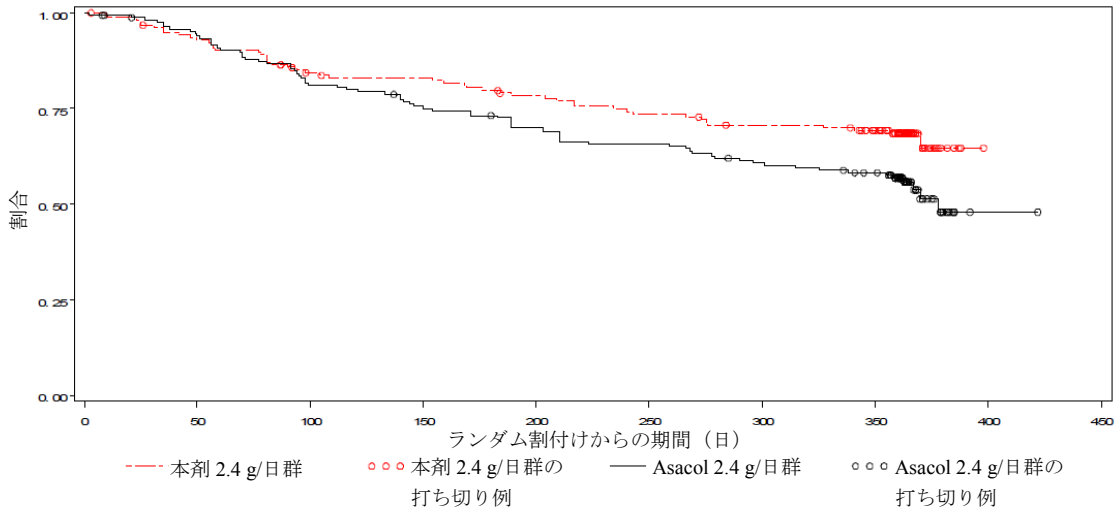
PP 解析集団において患者日誌を考慮した Month 12 で臨床的寛解かつ内視鏡的寛解であった被験者の割合は、本剤 2.4 g/日群が 61.9%および Asacol 2.4 g/日群が 52.7%であった（χ^2 検定=2.45、p=0.12）。

2.7.6.24.2.2.2.4　患者日誌を考慮した再燃までの期間

mITT 解析集団において患者日誌を考慮した再燃までの期間をプロットした Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.24-2 に示した。

mITT 解析集団において患者日誌を考慮した再燃までの期間は、本剤 2.4 g/日群が Asacol 2.4 g/日群よりも延長し、両投与群間には統計学的な有意差が認められた（log-rank 検定、p=0.031）。

図 2.7.6.24-2　患者日誌を考慮した再燃までの期間をプロットした Kaplan-Meier 曲線（mITT 解析集団）



log-rank 検定、χ^2=4.642　p=0.031

Source: 5.3.5.1.9 Figure 3

PP 解析集団においても、患者日誌を考慮した再燃までの期間は mITT 解析集団と同様で、本剤 2.4 g/日群が Asacol 2.4 g/日群よりも延長し、両投与群間には統計学的に有意な差が認められた（log-rank 検定、p=0.031）。

2.7.6.24.2.3　安全性

2.7.6.24.2.3.1　治験薬の曝露量

治験薬の投与期間を表 2.7.6.24-14 に示した。

全体として、治験薬の投与期間の中央値は 12.1 ヵ月、平均値 ± 標準偏差は 9.7 ± 4.09 ヵ月であった。70%以上の被験者が 9 ヵ月以上の治験薬の投与を受けた。

表 2.7.6.24-14　治験薬の投与期間（安全性解析集団）

	本剤 2.4 g/日群 (N=162)	Asacol 2.4 g/日群 (N=169)	合計 (N=331)
投与期間 [1)]；n（%）			
0 ヵ月間以上 1 ヵ月間未満	9 (5.6)	6 (3.6)	15 (4.5)
1 ヵ月間以上 3 ヵ月間未満	16 (9.9)	15 (8.9)	31 (9.4)
3 ヵ月間以上 6 ヵ月間未満	11 (6.8)	17 (10.1)	28 (8.5)
6 ヵ月間以上 9 ヵ月間未満	11 (6.8)	6 (3.6)	17 (5.1)
9 ヵ月間以上	115 (71.0)	125 (74.0)	240 (72.5)
平均値（標準偏差）	9.6 (4.13)	9.8 (4.05)	9.7 (4.09)
中央値	12.1	12.1	12.1
最小値，最大値	0.07, 13.3	0.1, 14.1	0.07, 14.1

1)　月単位の投与期間は（最終投与日 − 初回投与日 ＋1）/ 30 によって算出した。

Source: 5.3.5.1.9 Table 32

2.7.6.24.2.3.2 有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.24-15 に示した。

本治験では 331 例中 191 例（57.7%）に有害事象が報告され、発現例数は本剤 2.4 g/日群および Asacol 2.4 g/日群でそれぞれ 92 例（56.8%）および 99 例（58.6%）であった。本剤 2.4 g/日群および Asacol 2.4 g/日群において有害事象が報告された被験者数は、重症度または治験薬との因果関係による全体的な評価に大きな差はみられなかった。重篤な有害事象は、本剤 2.4 g/日群に 6例（3.7%）および Asacol 2.4 g/日群に 5 例（3.0%）認められ、ほとんどの重篤な有害事象は胃腸障害または腎障害であった。各投与群で 3 例の被験者が有害事象により治験を中止した。

表 2.7.6.24-15 有害事象の要約（安全性解析集団）

	本剤 2.4 g/日群 (N=162)	Asacol 2.4 g/日群 (N=169)	合計 (N=331)
被験者数（%）			
すべての有害事象	92 (56.8)	99 (58.6)	191 (57.7)
軽度の有害事象	66 (40.7)	79 (46.8)	145 (43.8)
中等度の有害事象	37 (22.8)	34 (20.1)	71 (21.5)
重度の有害事象	5 (3.1)	2 (1.2)	7 (2.1)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	13 (8.0)	16 (9.5)	29 (8.8)
重篤な有害事象	6 (3.7)	5 (3.0)	11 (3.3)
治験中止に至った有害事象	3 (1.9)	3 (1.8)	6 (1.8)

Source: 5.3.5.1.9 Table 33

2.7.6.24.2.3.3 比較的よくみられる有害事象

本治験においていずれかの投与群で被験者の 2%以上に発現した有害事象を表 2.7.6.24-16 に示した。また、因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表を付録（表 2.7.6.24-18）に示した。

最も発現頻度の高かった有害事象は潰瘍性大腸炎で、本剤 2.4 g/日群に 25.9%および Asacol 2.4 g/日群に 29.6%発現した。2%以上の被験者に発現したその他の胃腸障害は、排便回数増加、血便排泄および下痢であった。これらの有害事象を発現した被験者数は、両投与群間で大きな差はみられなかった。

2%以上の被験者に発現したその他の有害事象は、インフルエンザ様疾患および頭痛であった。これらの有害事象の発現率は 5%未満で、本剤 2.4 g/日群と Asacol 2.4 g/日群の間で大きな差はみられなかった。

表 2.7.6.24-16 いずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象（安全性解析集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	本剤 2.4 g/日群 （N=162）	Asacol 2.4 g/日群 （N=169）	合計 （N=331）
1 件以上の有害事象を発現した被験者	92 (56.8)	99 (58.6)	191 (57.7)
胃腸障害	77 (47.5)	76 (45.0)	153 (46.2)
潰瘍性大腸炎	42 (25.9)	50 (29.6)	92 (27.8)
排便回数増加	13 (8.0)	11 (6.5)	24 (7.3)
血便排泄	8 (4.9)	8 (4.7)	16 (4.8)
下痢	4 (2.5)	3 (1.8)	7 (2.1)
全身障害および投与局所様態	4 (2.5)	7 (4.1)	11 (3.3)
インフルエンザ様疾患	2 (1.2)	4 (2.5)	6 (1.8)
神経系障害	8 (4.9)	7 (4.1)	15 (4.5)
頭痛	8 (4.9)	6 (3.6)	14 (4.2)

MedDRA version 9.1（MedDRA/J version 9.1 により日本語訳）

Source: 5.3.5.1.9 Table 35

2.7.6.24.2.3.4 因果関係が否定できない有害事象

治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.24-17 に示した。また、因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表を付録（表 2.7.6.24-18）に示した。

本剤 2.4 g/日群の 13 例（8.0%）および Asacol 2.4 g/日群の 16 例（9.5%）に 1 件以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象が発現した。発現頻度が高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、潰瘍性大腸炎（本剤 2.4 g/日群に 6 例および Asacol 2.4 g/日群に 4例）および頭痛（Asacol 2.4 g/日群に 4 例および本剤 2.4 g/日群に 1 例）であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度では投与群間で大きな差はみられなかった。

表 2.7.6.24-17 治験薬との因果関係が否定できない有害事象（安全性解析集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	本剤 2.4 g/日群 （N=162）	Asacol 2.4 g/日群 （N=169）	合計 （N=331）
1件以上の有害事象を発現した被験者	13 (8.0)	16 (9.5)	29 (8.8)
胃腸障害	7 (4.3)	7 (4.1)	14 (4.2)
潰瘍性大腸炎	6 (3.7)	4 (2.5)	10 (3.0)
下痢	0	1 (0.6)	1 (0.3)
鼓腸	0	2 (1.2)	2 (0.6)
メレナ	1 (0.6)	0	1 (0.3)
肝胆道系障害	3 (1.9)	0	3 (0.9)
低アルブミン血症	3 (1.9)	0	3 (0.9)
臨床検査	3 (1.9)	6 (3.6)	9 (2.7)
アラニン･アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (0.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (0.9)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	0	1 (0.3)
膵酵素増加	0	2 (1.2)	2 (0.6)
神経系障害	1 (0.6)	4 (2.5)	5 (1.5)
頭痛	1 (0.6)	4 (2.5)	5 (1.5)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.6)	0	1 (0.3)
皮膚炎	1 (0.6)	0	1 (0.3)
血管障害	0	1 (0.6)	1 (0.3)
鼻出血	0	1 (0.6)	1 (0.3)

MedDRA version 9.1（MedDRA/J version 9.1 により日本語訳）

Source: 5.3.5.1.9 Table 37

2.7.6.24.2.3.5 重症度別の有害事象

重度の有害事象は、本剤 2.4 g/日群で 5 例（3%）に 5 件（潰瘍性大腸炎、メレナ、前立腺癌、腎結石症および高血圧）、Asacol 2.4 g/日群で 2 例（1%）に 3 件（潰瘍性大腸炎、肛門周囲膿瘍および蕁麻疹）発現した。

2.7.6.24.2.3.6 死亡、その他の重篤な有害事象

本治験において、死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象一覧表を付録（表 2.7.6.24-19）に示した。

重篤な有害事象は、本剤 2.4 g/日群に 6 例（3.7%）および Asacol 2.4 g/日群に 5 例（3.0%）発現した。

本剤 2.4 g/日群に発現した重篤な有害事象は、胃腸障害では潰瘍性大腸炎が 3 例、メレナが 1 例、急性膵炎が 1 例、腎および尿路障害では腎結石症が 1 例であった。治験薬との因果関係について、潰瘍性大腸炎の 1 例および急性膵炎は「不明」、メレナは「あるかもしれない」、その他の重篤な有害事象は「なし」と判断された。

Asacol 2.4 g/日群に発現した重篤な有害事象は、腎および尿路障害では腎仙痛が 1 例、蛋白尿が 1 例、胃腸障害では潰瘍性大腸炎が 1 例、感染症および寄生虫症では肛門周囲膿瘍が 1例、

血管障害では痔核が 1 例であった。いずれの重篤な有害事象も治験薬との因果関係は「なし」と判断された。

2.7.6.24.2.3.7 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象一覧表を付録（表 2.7.6.24-20）に示した。

有害事象の発現により治験を中止した被験者は、本剤 2.4 g/日群で 3 例（1.9%）および Asacol 2.4 g/日群で 3 例（1.8%）であった。

6 例のうち 1 例（被験者番号 52、本剤 2.4 g/日群）は重篤な有害事象（メレナ、治験薬との因果関係：あるかもしれない）により中止に至った。

2.7.6.24.2.3.8 その他の重要な有害事象

本治験において、その他の重要な有害事象は発現しなかった。

2.7.6.24.2.3.9 臨床検査値、バイタルサイン、身体所見

臨床検査値、バイタルサインまたは身体所見に関して目立った変動は認められなかった。

2.7.6.24.2.3.10 治験中止までの期間

ランダム割付け日から治験中止日までの期間を Kaplan-Meier 曲線により比較したところ、両投与群間に統計学的な有意差は認められなかった（log-rank 検定、p=0.82）。

2.7.6.24.3 結論

- 12 ヵ月間の投与後に臨床的寛解かつ内視鏡的寛解が維持された被験者の割合において、本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与の左側大腸炎型潰瘍性大腸炎患者に対する寛解維持効果は Asacol® 2.4 g/日（1 日 2 回）投与と同様であった。
- 主要評価項目において、本剤 2.4 g/日群の 68.0%および Asacol 2.4 g/日群の 65.9%の被験者は、Month 12 でも臨床的寛解にあった。
- 患者日誌を考慮に加えて解析すると、Month 12 の再燃の割合は、本剤 2.4 g/日群で 25.0%から 30.8%に増加し、Asacol 2.4 g/日群で 29.9%から 44.3%に増加した。Month 12 において本剤 2.4 g/日群および Asacol 2.4 g/日群で臨床的寛解であった被験者の割合は、それぞれ 62.2%および 51.5%で、その差では統計学的に有意な差は認められなかった（p=0.053）。
- 副次評価項目である再燃までの期間を示した Kaplan-Meier 曲線は、本剤 2.4 g/日群と Asacol 2.4 g/日群とで同様で、両投与群間に統計学的な有意差は認められなかった（p=0.48）。
- 服薬遵守率の低さが再燃に影響を及ぼす最も重要な因子と仮定すると、本剤が 1 日 1 回投与において有効性を示していることは特に重要である。

2.7.6. 個々の試験のまとめ（SPD476-306 試験）＜付録＞

表 2.7.6.24-18 因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表（安全性解析集団）（1/3）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	本剤 2.4 g/日群 (N=162)	Asacol 2.4 g/日群 (N=169)	本剤 2.4 g/日群 (N=162)	Asacol 2.4 g/日群 (N=169)
有害事象発現例数	92 (56.8)	99 (58.6)	13 (8.0)	16 (9.5)
胃腸障害	77 (47.5)	76 (45.0)	7 (4.3)	7 (4.1)
潰瘍性大腸炎	42 (25.9)	50 (29.6)	6 (3.7)	4 (2.5)
排便回数増加	13 (8.0)	11 (6.5)	0	0
血便排泄	8 (4.9)	8 (4.7)	0	0
下痢	4 (2.4)	3 (1.8)	0	1 (0.6)
消化不良	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0
鼓腸	0	2 (1.2)	0	2 (1.2)
歯痛	2 (1.2)	0	0	0
腹痛	1 (0.6)	0	0	0
根尖肉芽腫	0	1 (0.6)	0	0
腸雑音異常	1 (0.6)	0	0	0
裂孔ヘルニア	1 (0.6)	0	0	0
メレナ	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
悪心	1 (0.6)	0	0	0
急性膵炎	1 (0.6)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	7 (4.3)	8 (4.7)	0	0
背部痛	1 (0.6)	3 (1.8)	0	0
関節痛	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
坐骨神経痛	0	2 (1.2)	0	0
腱炎	2 (1.2)	0	0	0
強直性脊椎炎	0	1 (0.6)	0	0
挫傷	0	1 (0.6)	0	0
筋骨格痛	1 (0.6)	0	0	0
筋痛	1 (0.6)	0	0	0
頚部痛	1 (0.6)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	5 (3.1)	2 (1.2)	1 (0.6)	0
多汗症	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
脂漏性皮膚炎	1 (0.6)	0	0	0
皮膚炎	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
紅斑	1 (0.6)	0	0	0
紅斑性皮疹	1 (0.6)	0	0	0
蕁麻疹	0	1 (0.6)	0	0
感染症および寄生虫症	19 (11.7)	24 (23.7)	0	0
鼻咽頭炎	2 (1.2)	3 (1.8)	0	0
膀胱炎	1 (0.6)	3 (1.8)	0	0
咽頭炎	1 (0.6)	3 (1.8)	0	0
単純ヘルペス	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
鼻炎	2 (1.2)	0	0	0
気管支炎	1 (0.6)	0	0	0
急性気管支炎	1 (0.6)	0	0	0
中耳炎	0	1 (0.6)	0	0
肛門周囲膿瘍	0	1 (0.6)	0	0
咽頭扁桃炎	0	1 (0.6)	0	0
気道感染	1 (0.6)	0	0	0
副鼻腔炎	0	1 (0.6)	0	0
歯膿瘍	0	1 (0.6)	0	0
気管炎	1 (0.6)	0	0	0
上気道感染	1 (0.6)	0	0	0

表 2.7.6.24-18 因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表（安全性解析集団）（2/3）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	本剤 2.4 g/日群 （N=162）	Asacol 2.4 g/日群 （N=169）	本剤 2.4 g/日群 （N=162）	Asacol 2.4 g/日群 （N=169）
尿路感染	0	1 (0.6)	0	0
腟感染	0	1 (0.6)	0	0
全身障害および投与局所様態	4 (2.4)	7 (4.1)	0	0
インフルエンザ様疾患	2 (1.2)	4 (2.4)	0	0
不快感	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
無力症	0	1 (0.6)	0	0
異常高熱	0	1 (0.6)	0	0
腫脹	1 (0.6)	0	0	0
臨床検査	8 (4.9)	11 (6.5)	3 (1.9)	6 (3.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	3 (1.8)	1 (0.6)	2 (1.2)
膵酵素増加	1 (0.6)	3 (1.8)	0	2 (1.2)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	2 (1.2)	1 (0.6)	2 (1.2)
臨床検査異常	0	2 (1.2)	0	0
血圧上昇	0	1 (0.6)	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
肝酵素上昇	1 (0.6)	0	0	0
リパーゼ増加	1 (0.6)	0	0	0
血小板数増加	1 (0.6)	0	0	0
尿検査異常	1 (0.6)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (2.4)	1 (0.6)	0	0
咽喉頭不快感	2 (1.2)	0	0	0
喘息	0	1 (0.6)	0	0
夜間呼吸困難	1 (0.6)	0	0	0
アレルギー性鼻炎	1 (0.6)	0	0	0
神経系障害	8 (4.9)	7 (4.1)	1 (0.6)	4 (2.5)
頭痛	8 (4.9)	6 (3.6)	1 (0.6)	4 (2.5)
不眠症	0	1 (0.6)	0	0
代謝および栄養障害	1 (0.6)	2 (1.2)	0	0
高カリウム血症	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
高血糖	0	1 (0.6)	0	0
精神障害	1 (0.6)	2 (1.2)	0	0
不安	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
うつ病	0	1 (0.6)	0	0
血液およびリンパ系障害	6 (3.7)	6 (3.6)	0	0
貧血	3 (1.9)	3 (1.8)	0	0
血小板減少症	1 (0.6)	3 (1.8)	0	0
小球性貧血	1 (0.6)	0	0	0
リンパ球増加症	1 (0.6)	0	0	0
肝胆道系障害	4 (2.4)	5 (3.0)	3 (1.9)	0
低アルブミン血症	3 (3.7)	1 (0.6)	3 (1.9)	0
高ビリルビン血症	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
胆石症	0	1 (0.6)	0	0
脂肪肝	0	1 (0.6)	0	0
低蛋白血症	0	1 (0.6)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
乳房の良性新生物	0	1 (0.6)	0	0
前立腺癌	1 (0.6)	0	0	0

表 2.7.6.24-18 因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表（安全性解析集団）（3/3）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	本剤 2.4 g/日群 (N=162)	Asacol 2.4 g/日群 (N=169)	本剤 2.4 g/日群 (N=162)	Asacol 2.4 g/日群 (N=169)
腎および尿路障害	2 (1.2)	2 (1.2)	0	0
白血球尿	1 (0.6)	0	0	0
腎結石症	1 (0.6)	0	0	0
蛋白尿	0	1 (0.6)	0	0
腎仙痛	0	1 (0.6)	0	0
生殖系および乳房障害	4 (2.4)	6 (3.6)	0	0
月経困難症	1 (0.6)	2 (1.2)	0	0
勃起不全	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0
無月経	1 (0.6)	0	0	0
良性前立腺肥大	0	1 (0.6)	0	0
月経過多	0	1 (0.6)	0	0
前立腺炎	0	1 (0.6)	0	0
外科および内科処置	2 (1.2)	2 (1.2)	0	0
歯科手術	0	2 (1.2)	0	0
結腸ポリープ切除	1 (0.6)	0	0	0
ポリープ切除	1 (0.6)	0	0	0
血管障害	3 (1.9)	6 (3.6)	0	1 (0.6)
痔核	2 (1.2)	2 (1.2)	0	0
高血圧	1 (0.6)	2 (1.2)	0	0
鼻出血	0	2 (1.2)	0	1 (0.6)

MedDRA version 9.1（MedDRA/J version 9.1 により日本語訳）

Source: 5.3.5.1.9 Table 37 および Section 11. Table 9 より作成

表 2.7.6.24-19　重篤な有害事象一覧表（安全性解析集団）

投与群	被験者番号	人種	性別	年齢	体重	有害事象（PT）	有害事象発現日	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	中止の有無	処置	転帰
本剤 2.4 g/日群	32		男性	56 歳		腎結石症	321 日目	82 日間	なし	重度	重篤	なし	入院 対症療法	回復
	52		男性	33 歳		メレナ	281 日目	14 日間	あるかもしれない	重度	重篤	中止	入院	回復
	289		男性	25 歳		急性膵炎	94 日目	18 日間	不明	中等度	重篤	なし	入院	回復したが後遺症あり
	354		男性	42 歳		潰瘍性大腸炎	83 日目	17 日間	なし	中等度	重篤	中断	入院	回復
	418		男性	25 歳		潰瘍性大腸炎	94 日目	16 日間	不明	中等度	重篤	中断	入院	回復したが後遺症あり
	499		男性	55 歳		潰瘍性大腸炎	65 日目	15 日間	なし	中等度	重篤	中断	入院	回復
Asacol 2.4 g/日群	13		男性	70 歳		肛門周囲膿瘍	152 日目	36 日間	なし	重度	重篤	なし	入院、 抗菌薬投与	回復
	135		女性	50 歳		潰瘍性大腸炎		7 日間	なし	中等度	重篤	中断	入院 治療薬投与	回復
	168		男性	62 歳		痔核	341 日目	40 日間	なし	中等度	重篤	中断	入院	回復
	219		女性	22 歳		腎仙痛		1 日間	なし	中等度	重篤	なし	入院 治療薬投与	回復
	410		女性	61 歳		蛋白尿	131 日目	3 日間	なし	軽度	重篤	なし	入院	回復

Source: 5.3.5.1.9 Table 38 および Section 7.3.2 から抜粋

表 2.7.6.24-20　治験中止に至った有害事象一覧表（安全性解析集団）

投与群	被験者番号	人種	性別	年齢	体重	有害事象（PT）	有害事象発現日	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	中止の有無	処置	転帰
本剤 2.4 g/日群	16		男性	60 歳		前立腺癌	4 日目	89 日間	なし	重度	非重篤	中止	手術	回復
	51		女性	43 歳		無月経	10 日目		なし	軽度	非重篤	中止	なし	回復
	52		男性	33 歳		メレナ	281 日目	14 日間	あるかもしれない	重度	重篤	中止	入院	回復
Asacol 2.4 g/日群	50		女性	45 歳		強直性脊椎炎	7 日目	121 日間	なし	中等度	非重篤	中止	治療薬投与	回復
	107		男性	48 歳		膵酵素増加	177 日目	41 日間	あるかもしれない	軽度	非重篤	中止	なし	回復
	361		女性	31 歳		鼻出血	8 日目	15 日間	あるかもしれない	軽度	非重篤	中止	なし	回復

Source: 5.3.5.1.9 Section 7.3.3 から抜粋

2.7.6.25　SPD476-303 試験（参考資料 5.3.5.2.1）

―寛解期潰瘍性大腸炎の維持に対する、本剤 1 日 1 回と本剤 1 日 2 回を比較した安全性および忍容性を評価する、ランダム化、多施設、非盲検、12～14 ヵ月間の第 III 相継続試験―

2.7.6.25.1　試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6.25-1 に示した。

表 2.7.6.25-1　試験方法の概略（1/7）

項目	内容
治験薬	メサラジン
治験責任医師	治験調整責任医師：[redacted], London ただし、本治験の参加施設には所属していない。
実施医療機関	オーストラリア、コスタリカ、チェコ共和国、エストニア、フランス、ドイツ、ハンガリー、インド、イスラエル、ラトビア、リトアニア、メキシコ、ニュージーランド、ポーランド、ルーマニア、ロシア、スペイン、ウクライナ、米国　計 101 医療機関
公表論文	Kamm MA, Lichtenstein GR, Sandborn WJ, Schreiber S, Lees K, Barrett K, et al. Effect of extended MMX mesalamine therapy for acute, mild-to-moderate ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis. 2009 Jan; 15(1):1-8. Kamm MA, Lichtenstein GR, Sandborn WJ, Schreiber S, Lees K, Barrett K, et al. Randomised trial of once- or twice-daily MMX mesalazine for maintenance of remission in ulcerative colitis. Gut. 2008 Jul; 57(7):893-902. Epub 2008 Feb 13.
治験期間	2003 年 11 月 26 日（最初の被験者の組入れ日） ～2006 年 3 月 13 日（最終の被験者の最終投与日）
開発段階	第 III 相
目的	主要目的 維持期相 - 12 ヵ月間の長期間における、本剤 2.4 g 1 日 1 回投与（本剤 2.4 g/日 QD）と本剤 1.2 g 1 日 2 回投与（本剤 2.4 g/日 BID）の安全性および忍容性を検討する。 注：本治験は、活動期の被験者を活動期相に組み入れて、治験薬を 2 ヵ月間投与したため、12～14 ヵ月間の継続試験とした。

表 2.7.6.25-1 試験方法の概略（2/7）

項目	内容
目的（続き）	副次目的 活動期相 - 活動期相において、本剤 2.4 g 1 日 2 回投与（本剤 4.8 g/日 BID）における投与期間終了時点の寛解率（寛解状態にある被験者の割合）を検討する。なお、寛解の定義は、潰瘍性大腸炎の疾患活動指数（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 S 状結腸内視鏡スコアが先行試験（SPD476-301 試験または 302 試験）のベースラインから 1 以上減少とした。 - 本剤 4.8 g/日 BID の安全性および忍容性を検討する（本目的は治験実施計画書改訂第 5 版に則り追加）。 維持期相 - 本剤 2.4 g/日 QD および本剤 2.4 g/日 BID の 2 投与群間における再燃までの期間を 12 ヵ月間にわたって比較する。 - 本剤 2.4 g/日 QD および本剤 2.4 g/日 BID の 2 投与群間における被験者の服薬遵守状況を比較する。 - 本剤 2.4 g/日 QD および本剤 2.4 g/日 BID の 2 投与群間における 12 ヵ月間の投与期間終了時点の寛解率を比較する。 - 本剤 2.4 g/日 QD および本剤 2.4 g/日 BID の 2 投与群間における被験者質問票スコアを比較する（本目的は治験実施計画書改訂第 5版に則り追加）。
方法	本治験は、ランダム化、多施設、非盲検、長期継続、第 III 相試験であった（先行試験からの継続試験）。本治験は活動期相および維持期相の二つの投与期から構成された。本治験のフローチャートを図 2.7.6.25-1 に、評価スケジュールを表 2.7.6.25-2 および表 2.7.6.25-3 に示した。 先行試験の治験終了／早期治験中止時において、寛解に至らなかった被験者（UC-DAI による寛解の定義を満たさない被験者）は活動期相に組み入れた。活動期相において、被験者は 8 週間の本剤 4.8 g/日（2.4 g を 1 日 2回）の投与を受けた。被験者は 2 ヵ月間に 3 回来院した。活動期相において、投与後 2 ヵ月で寛解に至った場合、維持期相への組入れを可とした（活動期相からの移行群）。活動期相の期間中、被験者は音声自動応答システム（IVRS）を用いて毎日の症状（血便および排便回数）を報告した。活動期相において寛解に至らなかった被験者、または 8 週間以内に中止した被験者は治験終了／早期治験中止時の調査および検査をすべて実施した。

表 2.7.6.25-1 試験方法の概略（3/7）

項目	内容
方法（続き）	先行試験の治験終了／早期治験中止時または活動期相終了時において、寛解に至った被験者は、維持期相への組入れ可とした（先行試験からの直接組入れ群）。維持期相において、被験者は最大 12 ヵ月間の本剤 2.4 g/日（本剤 2.4 g を 1 日 1 回または本剤 1.2 g を 1 日 2 回）の投与を受け、12 ヵ月間に 6 回来院した。すべての来院時に被験者の症状に関する問診を行った。維持期相において、早期に治験を中止した被験者または再燃（潰瘍性大腸炎に対して本剤以外の薬剤による代替治療が必要である場合と定義）により中止した被験者は、治験終了／早期治験中止時の調査および検査をすべて実施した。これらの中止した被験者は治験責任（分担）医師による適切な代替治療を受けた。 本治験の最初の来院日である Visit A1（活動期相の Month 0）または Visit M1（維持期相の Month 0）は、先行試験の治験終了／早期治験中止時来院と同日とした。同様に、活動期相から維持期相へ移行する被験者（活動期相からの移行群）の Visit M1 は Visit A3（活動期相の Month 2）と同日とした。Visit A1 および Visit M1 では被験者の適格性を調査した。Visit A1、Visit A3（活動期相の治験終了／早期治験中止時）、Visit M1 および Visit M6（維持期相の治験終了／早期治験中止時）において大腸粘膜所見を評価するために S 状結腸内視鏡検査を実施した。これらの来院時には、寛解か否かを評価するために UC-DAI スコアを算出した。 すべての来院日には、バイタルサイン、有害事象、併用薬および治験薬の服薬遵守状況を評価した。Visit A2（活動期相の Month 1）を除くすべての来院日には、身体所見、血液採取（安全性解析用）および尿検査を実施した。 治験責任（分担）医師または治験責任（分担）医師が指名した者は、治験薬の最終投与後 30 日間にわたって被験者を追跡し、発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象およびすべての重篤な有害事象を報告した。
被験者数	活動期相において被験者は本剤 4.8 g/日 BID の投与を受けた。維持期相の被験者は 1:1 にランダム割付けされ、本剤 2.4 g/日 QD または本剤 2.4 g/日 BID のいずれかの投与を受けた。

表 2.7.6.25-1　試験方法の概略（4/7）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>被験者数
（続き）</td><td>
<table>
<tr><th rowspan="2">被験者数</th><th>活動期相</th><th colspan="3">維持期相</th></tr>
<tr><th>本剤 4.8 g/日
BID 群</th><th>本剤 2.4 g/日
QD 群</th><th>本剤 2.4 g/日
BID 群</th><th>合計</th></tr>
<tr><td>計画時</td><td>400</td><td>175</td><td>175</td><td>350</td></tr>
<tr><td>組入れ</td><td>312</td><td>n/a</td><td>n/a</td><td>459</td></tr>
<tr><td>ランダム割付け</td><td>n/a</td><td>225</td><td>234</td><td>459</td></tr>
<tr><td>治験中止</td><td>99 [1)]</td><td>43</td><td>39</td><td>82</td></tr>
<tr><td>治験完了</td><td>250 [1)]</td><td>182</td><td>195</td><td>377</td></tr>
</table>
n/a：該当せず
1)　活動期相を完了したが維持期相へ移行しなかった 37 例を含む。
Source: 5.3.5.2.1 SYNOPSIS および Table 4 から抜粋

［目標被験者数の設定根拠］
本治験は、先行試験の継続試験であるため、目標被験者数の設定は行わなかった。</td></tr>
<tr><td>主な組入れ基準</td><td>
［選択基準］
- SPD476-303 試験の同意書に署名し（本治験の本質を理解したことを示す）、すべての組入れ基準を満たし、かつ先行試験の治験終了／早期治験中止時のすべての評価を完了した者。
- 以下のいずれかの条件を満たす者。
（1）　先行試験の治験終了／早期治験中止時に寛解に至らなかった者（活動期相へ参加可能）
（2）　先行試験の治験終了／早期治験中止時または本治験の Visit A3（活動期相の Month 2）において寛解に至った者（維持期相へ参加可能）
- 妊娠可能な女性の場合、治験期間中の適切な避妊実施に同意した者。
- 本治験の活動期相および維持期相への参加が被験者にとって最善であると被験者および治験責任（分担）医師が同意した者。

［除外基準］
- 先行試験において Visit 3（Week 2）以前に中止した被験者
- 治験薬との因果関係が否定できない重度の有害事象または重篤な有害事象により先行試験を中止した被験者</td></tr>
</table>

表 2.7.6.25-1　試験方法の概略（5/7）

項目	内容
被験薬、 用法・用量、 バッチ No.	本剤は、消化管において 5-アミノサリチル酸（5-ASA、メサラジン）の放出を遅延および徐放化した高分子マトリックス製剤である。MD-0901 錠は有効成分であるメサラジンを 1.2 g 含有する経口剤であった。MD-0901 錠のバッチ No.は[redacted]および[redacted]であった。 活動期相における被験者の 1 日投与量は以下のとおりであった。 - 本剤 4.8 g/日 BID 群：本剤 1.2 g 錠を 1 回 2 錠、1 日 2 回投与した。 維持期相における被験者の 1 日投与量は以下のとおりであった。 - 本剤 2.4 g/日 QD 群：本剤 1.2 g 錠を 1 回 2 錠、1 日 1 回投与した。 - 本剤 2.4 g/日 BID 群：本剤 1.2 g 錠を 1 回 1 錠、1 日 2 回投与した。
期間	- 活動期相：2 ヵ月間 - 維持期相：12 ヵ月間 - 活動期相後、維持期相に移行した場合：合計 14 ヵ月間 - 後観察期間：30 日間
対照薬、 用法・用量、 バッチ No.	なし
評価基準	有効性 本治験の有効性評価は、維持期相における再燃までの期間ならびに活動期相および維持期相終了時における寛解率であった。再燃は、潰瘍性大腸炎の代替治療が必要となった場合と定義した。寛解は、UC-DAI スコアが 1 以下、かつ血便および排便回数スコアが 0 ならびに S 状結腸内視鏡スコアが先行試験のベースラインから 1 以上減少のすべてを満たすことと定義した。 UC-DAI は、血便、排便回数、S 状結腸内視鏡検査および医師による全般的評価（PGA）から構成された。各評価項目は 3 を最も重度とする 0〜3 でスコア化した。4 項目のスコアの合計を UC-DAI スコアとした（5.3.5.2.1 5.5.1.1項参照）。S 状結腸内視鏡検査所見の評価は、直腸の最も悪化した炎症部位、または直腸に炎症が認められなかった場合には S 状結腸の最も悪化した炎症部位において実施した。治験期間中の S 状結腸内視鏡検査は同一部位で評価した。S 状結腸内視鏡検査および PGA は、Visit A1（活動期相の Month 0）および Visit A3（活動期相の Month 2）ならびに Visit M1（維持期相の Month 0）および Visit M6（維持期相の Month 12）において、同一の治験責任（分担）医師または内視鏡医が評価した。

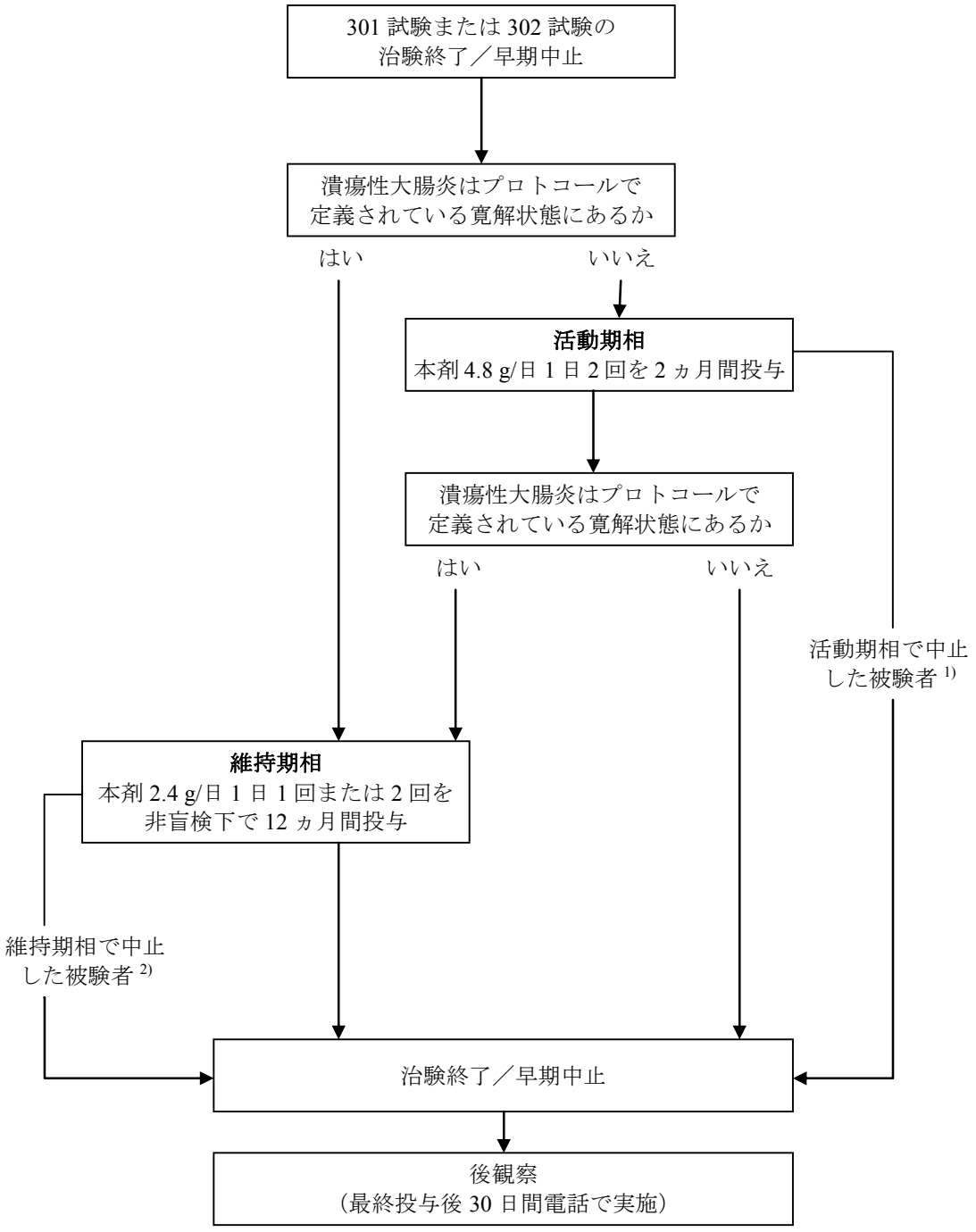
表 2.7.6.25-1 試験方法の概略（6/7）

項目	内容
評価基準 （続き）	安全性 本治験の安全性および忍容性は、有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査）、尿検査、身体所見およびバイタルサインにより評価した。服薬遵守状況は、被験者による錠剤の処方数と返却数をモニタリングすることで評価した。
統計手法	安全性解析集団は、本治験の活動期相または維持期相において1回以上の治験薬投与を受けたすべての被験者と定義した。有効性解析集団は、医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）および服薬遵守に違反した3ヵ所の実施施設（米国、メキシコおよびインド）に登録された活動期相の8例（15301, 15303, 15305, 15307, 15308, 21901, 21905および21906）および維持期相の8例（12101, 12102, 12104, 12105, 21902, 21903, 21905および21906）の被験者を除外した、本治験の活動期相または維持期相において1回以上の治験薬投与を受けたすべての被験者とした。有効性評価可能解析集団は、割り付けられた治療を受けなかった被験者、および維持期相への移行時に緩和した寛解の定義を満たさなかった被験者を除く、本治験の維持期相において1回以上の治験薬投与を受けたすべての被験者と定義した。ただし、緩和した寛解の定義は、UC-DAIスコアが1.333以下、かつ3日間の血便スコアの合計が0、排便回数スコアの合計が1以下（血便または排便回数スコアの合計は、それぞれ来院日の直近3日間のスコアの和）およびS状結腸内視鏡スコアが先行試験のベースラインから1以上減少のすべてを満たすこととした。 本治験の活動期相および維持期相において、被験者の内訳はそれぞれ先行試験別に完了例および中止例に関して要約した。先行試験で得られた人口統計学的および他の基準値の特性を本治験の投与群ごとに要約した。 上記の要約は本治験の全被験者で示し、必要に応じて移行前に被験者が参加した先行試験およびその先行試験における投与群、先行試験における寛解導入の有無、活動期相における維持期相への移行の有無、および維持期相における投与群ごとでも示した。

表 2.7.6.25-1 試験方法の概略（7/7）

項目	内容
統計手法 （続き）	Visit A3（活動期相の Month 2）および Visit M6（維持期相の Month 12）時点の寛解率は本治験の全被験者で要約し、必要に応じて上記と同様の方法で分類した表で示した。有効性変数、ベースライン（先行試験の開始前）からの変化量および本治験の各相の開始時からの変化量について要約統計量を示した。これらの要約は本治験の全被験者で示し、必要に応じて維持期相の投与群ごとでも示した。 Last observation carried forward（LOCF）解析を最終評価時（活動期相：Visit A3／早期中止時、維持期相：Visit M6／早期中止時）に適用し、補助解析として結果の感度評価に用いた。なお、維持期相において、早期治験中止時に来院しなかった 8 例の被験者（12208, 12215, 56210, 62704, 62707, 62708, 64215 および 64413）は除外した。 有害事象は MedDRA version 5.1、重篤な有害事象は MedDRA version 9.0 を用いて読み替えた（MedDRA/J version 5.1 により日本語訳）。本治験の活動期相および維持期相に発現した有害事象は器官別大分類別および基本語別に集計し、記述的に要約した。これらの要約は本治験の全被験者で示し、必要に応じて前述の方法で分類した。 臨床検査値およびバイタルサイン、それらのベースラインからの変化量、および本治験の開始時からの変化量に関して要約統計量を示した。これらの要約は本治験の全被験者で示し、必要に応じて維持期相の投与群ごとに示した。

図 2.7.6.25-1 治験デザインフローチャート



1) 寛解に至らなかったこと以外の理由により治験を中止した被験者。
2) 維持期相で潰瘍性大腸炎が再燃した（代替治療を必要とする）すべての被験者は治験を中止した。
Source: 5.3.5.2.1 Figure 1

表 2.7.6.25-2 評価スケジュール（活動期相）

Visit [1)]	A1 [2)]	A2	A3/M1 [3)]	後観察
Month	0	1	2	+30 日間 [4)]
同意取得	X			
選択／除外基準	X			
身体所見	X [5)]		X	
バイタルサイン	X [5)]	X	X	
妊娠検査（尿）	X [5)]		X	
尿検査（尿試験紙）	X [5)]		X	
血液学的検査	X [5)]	X	X	
血液生化学的検査	X [5)]	X	X	
S 状結腸内視鏡検査（UC-DAI）	X [5)]		X	
PGA（UC-DAI）	X [5)]		X	
IVRS による症状評価（UC-DAI）	X [5)]	X	X	
治験薬の処方	X	X		
有害事象	X [5)]	X	X	X
併用薬	X [5)]	X	X	
服薬状況	X [5)]	X	X	

1) Visit A1 の 1 および 2 ヵ月後の Visit A2 および Visit A3 の来院日は±3 日を許容範囲とした。
2) Visit A1 は、寛解に至らなかった潰瘍性大腸炎患者の先行試験における治験終了／早期治験中止時と同一日とした。
3) Visit A3 は、活動期相における治験終了／早期治験中止時であった。この来院日は維持期相における初回来院日としても評価した。Visit A3 で寛解に至っていた被験者は維持期相に組み入れられた（活動期相からの移行群）。
4) 被験者が維持期相に移行しなかった場合、治験責任（分担）医師または治験責任（分担）医師が指名した者は治験薬の最終投与後 30 日間、被験者を追跡し、治験薬との因果関係が否定できない有害事象およびすべての重篤な有害事象を報告した。
5) 検査および評価の結果は、先行試験の治験終了／早期治験中止の一部としても記録した。
Source: 5.3.5.2.1 Table 1

表 2.7.6.25-3 評価スケジュール（維持期相）

Visit [1]	A3/M1 [2]	M2	M3	M4	M5	M6 [3]	後観察
Month	0	1	3	6	9	12	+30 日間 [4]
同意取得	X [5]						
選択／除外基準	X [5]						
身体所見	X [6]	X	X	X	X	X	
バイタルサイン	X [6]	X	X	X	X	X	
妊娠検査（尿）	X [6]	X	X	X	X	X	
尿検査（尿試験紙）	X [6]	X	X	X	X	X	
血液学的検査	X [6]	X	X	X	X	X	
血液生化学的検査	X [6]	X	X	X	X	X	
S 状結腸内視鏡検査（UC-DAI）	X [6]					X	
PGA（UC-DAI）	X [6]					X	
被験者質問票				X [7]		X [7]	
問診による症状評価（UC-DAI）	X [6]	X	X	X	X	X	
治験薬の処方	X	X	X	X	X		
有害事象	X [6]	X	X	X	X	X	X
併用薬	X [6]	X	X	X	X	X	
服薬状況	X [6]	X	X	X	X	X	
（IVRS による）ランダム割付け	X [6]						

1) Visit M1 の 1 ヵ月後の Visit M2 の来院日は±3 日を許容範囲とした。Visit M1 の 3, 6, 9 および 12 ヵ月後の Visit M3, M4, M5 および M6 の来院日は±10 日を許容範囲とした。
2) Visit M1 は、寛解に至った潰瘍性大腸炎患者の先行試験における治験終了／早期治験中止時または本治験の Visit A3 と同一日とした。
3) Visit M6 は、維持期相における治験終了／早期治験中止時であった。
4) 治験責任（分担）医師または治験責任（分担）医師が指名した者は治験薬の最終投与後 30 日間、被験者を追跡し、治験薬との関連性が否定できない有害事象およびすべての重篤な有害事象を報告した。
5) 同意取得および選択／除外基準は被験者が先行試験から維持期相に直接組み入れられた場合のみ実施した。
6) 検査および評価の結果は、先行試験の治験終了／早期治験中止時または Visit A3 の一部としても記録した。
7) 被験者質問票の回答は任意であり、Visit M4（Month 6）または Visit M4 の前に中止した場合は Visit M6（治験終了／早期治験中止時）に完成させることとした（治験実施計画書改訂第 5 版に則り追加）。
Source: 5.3.5.2.1 Table 2

2.7.6.25.2 結果の要約

2.7.6.25.2.1 対象被験者

2.7.6.25.2.1.1 被験者の内訳

活動期相の被験者の内訳を表 2.7.6.25-4 に、維持期相の被験者の内訳を表 2.7.6.25-5 に示した。

2.7.6.25.2.1.1.1 活動期相

312 例の被験者が活動期相に組み入れられ、本剤 4.8 g/日 BID 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）。

活動期相を完了したが維持期相へ移行しなかった 37 例を含む 99 例（31.7%）の被験者が活動期相で治験を中止した。最も頻度の高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。有害事象による治験の中止は 9 例（2.9%）で、このうち 7 例（2.3%）は有効性の欠如に関連する有害事象（潰瘍性大腸炎または潰瘍性大腸炎増悪）による中止であった。

有害事象／重篤な有害事象、被験者の都合、服薬遵守違反、追跡不能およびその他の理由による中止例は少数であった。

1 例（被験者番号 71105）は投与後 8 日に自殺により死亡した（酒に酔って転落死）。

表 2.7.6.25-4 被験者の内訳（活動期相）

被験者数（%）	SPD476-301 試験	SPD476-302 試験	合計
活動期相で治験薬を投与された被験者	146	166	312
活動期相を完了した被験者	109 (74.7)	141 (84.9)	250 [1] (80.1)
維持期相に移行した被験者	89 (61.0)	124 (74.7)	213 (68.3)
活動期相を中止した被験者	57 (39.0)	42 (25.3)	99 [1] (31.7)
中止理由			
有害事象／重篤な有害事象	7 (4.8)	2 (1.2)	9 (2.9)
服薬遵守違反	1 (0.7)	0	1 (0.3)
有効性の欠如／再燃	35 (24.0)	34 (20.5)	69 (22.1)
被験者の都合	6 (4.1)	5 (3.0)	11 (3.5)
追跡不能	2 (1.4)	0	2 (0.6)
死亡 [2]	0	1 (0.6)	1 (0.3)
プロトコール違反	0	0	0
その他 [3]	6 (4.1)	0	6 (1.9)

1) 活動期相を完了したが維持期相へ移行しなかった 37 例を含む。
2) 被験者番号 71105 は自殺した（酒に酔って転落死）。
3) その他の理由で中止した被験者は 6 例で、被験者番号 15301 は IVRS 未記録、被験者番号 15305 は来院せずまたは IVRS 未記録、被験者番号 15307 は IVRS 未記録およびサンプル採取を拒否、被験者番号 15308 は治験依頼者の判断、被験者番号 22204 および 22207 は寛解に至らなかったためであった。
注：被験者の割合は、先行試験ごとに、活動期相の安全性解析対象例数に基づいて算出した。
Source: 5.3.5.2.1 Table 4 および Table 1.5 より作成

2.7.6.25.2.1.1.2 維持期相

先行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 例の被験者が維持期相に組み入れられた。

両投与群（本剤 2.4 g/日 QD 群および本剤 2.4 g/日 BID 群）の中止例の割合は同様で、全体として 82 例（17.9%）が維持期相を中止した。頻度の高かった中止理由は、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、それぞれの投与群において同程度認められた。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。

両投与群における上記以外の中止理由は、本剤 2.4 g/日 BID 群に多く認められた被験者の都合を除いて、非常に少数であった。

1 例（本剤 2.4 g/日 BID 群）は 2004 年 8 月 12 日から 2005 年 5 月 23 日まで治験薬を服用したが、感電により死亡した。

活動期相からの移行群と先行試験からの直接組入れ群、または投与群間に中止理由の差異は認められなかった。

表 2.7.6.25-5　被験者の内訳（維持期相）

被験者数（%）	活動期相からの移行群			先行試験からの直接組入れ群		
	本剤 2.4 g/日 QD 群	本剤 2.4 g/日 BID 群	合計	本剤 2.4 g/日 QD 群	本剤 2.4 g/日 BID 群	合計
維持期相で治験薬を投与された被験者	103	110	213	122	124	246
維持期相を完了した被験者	79 (76.7)	90 (81.8)	169 (79.3)	103 (84.4)	105 (84.7)	208 (84.6)
維持期相を中止した被験者	24 (23.3)	20 (18.2)	44 (20.7)	19 (15.6)	19 (15.3)	38 (15.4)
中止理由						
有害事象／重篤な有害事象	6 (5.8)	6 (5.5)	12 (5.6)	5 (4.1)	3 (2.4)	8 (3.3)
服薬遵守違反	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
有効性の欠如／再燃	11 (10.7)	7 (6.4)	18 (8.5)	6 (4.9)	5 (4.0)	11 (4.5)
被験者の都合	0	5 (4.5)	5 (2.3)	2 (1.6)	5 (4.0)	7 (2.8)
追跡不能	3 (2.9)	0	3 (1.4)	0	1 (0.8)	1 (0.4)
死亡 [1)]	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
プロトコール違反	0	1 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.8)	0	1 (0.4)
その他 [2)]	3 (2.9)	1 (0.9)	4 (1.9)	5 (4.1)	4 (3.2)	9 (3.7)

1) 被験者番号 56210 は 2005 年 5 月 23 日に感電により死亡した。中止に至った有害事象と記録されたが、中止理由は死亡であった。

2) 13 例がその他の理由で治験を中止した。
本剤 2.4 g/日 QD 群：治験依頼者の判断、先行試験である SPD476-301 試験における便分析が不十分（被験者番号 10402）、治験依頼者の要請（被験者番号 21903, 21905 および 21906）、別の州への移住（被験者番号 12304）、治験依頼者による実施施設の閉鎖（被験者番号 12101, 12102 および 12104）
本剤 2.4 g/日 BID 群：治験依頼者の判断、先行試験である SPD476-301 試験における便分析が不十分（被験者番号 10404）、42 日間の来院遅れ（被験者番号 11905）、治験依頼者による実施施設の閉鎖（被験者番号 12105）、治験依頼者の要請（被験者番号 21902）、英国への移住（被験者番号 72304）

注：被験者の割合は、活動期相への参加状況により投与群ごとに、維持期相の安全性解析対象例数に基づいて算出した。

Source: 5.3.5.2.1 Table 5 および Table 1.8 より作成

2.7.6.25.2.1.2　解析したデータセット（解析対象集団）

解析した被験者集団を表 2.7.6.25-6 に示した。

安全性解析集団は、活動期相が 312 例および維持期相が 459 例であった。有効性解析集団は、安全性解析集団からそれぞれ 8 例（服薬遵守違反した 3 ヵ所の実施施設の被験者）ずつ除外して、活動期相が 304 例および維持期相が 451 例となった。また、維持期相の有効性評価可能解析集団は 383 例であった。

表 2.7.6.25-6 被験者集団の要約

	活動期相	維持期相		
	本剤 4.8 g/日 BID 群	本剤 2.4 g/日 QD 群	本剤 2.4 g/日 BID 群	合計
有効性解析集団	304	219	232	451
有効性評価可能解析集団	—	188	195	383
安全性解析集団	312	225	234	459

Source: 5.3.5.2.1 Table 16

2.7.6.25.2.1.3 人口統計学的および他の基準値の特性

安全性解析集団について、人口統計学的特性を表 2.7.6.25-7 に、潰瘍性大腸炎の病歴を表 2.7.6.25-8 に示した。

本治験の活動期相と維持期相の人口統計学的および他の基準値の特性（先行試験のベースラインのデータを使用）は同様であった。被験者の多くは白人であり、被験者の性別、年齢（平均年齢は約 40 歳）、喫煙歴（多くが喫煙経験なし）および先行試験のベースラインにおける UC-DAI スコア（活動期相：6.6 ± 1.5［平均値 ± 標準偏差］、維持期相：6.4 ± 1.5）は活動期相と維持期相で同様であった。潰瘍性大腸炎の病歴は、維持期相では両投与群間で、活動期相では先行試験間で類似していた。活動期相および維持期相の多くの被験者（活動期相：84.0%、維持期相：85.6%）は潰瘍性大腸炎の既往があり、約 15%の被験者（活動期相：16.0%、維持期相：14.4%）が新規診断、すなわち先行試験のスクリーニング時に診断された。多くの被験者は過去に大腸内視鏡検査により診断され、さらに維持期相の本剤 2.4 g/日 QD 群の 1 例を除いたすべての被験者は組織学的診断もされていた。多くの被験者は、治験参加前の 2 年間に 2 回以下の再燃を経験し、さらに直腸病変を有する左側大腸炎型（病変の長さは平均で約 50 cm）であった。

表 2.7.6.25-7 被験者の人口統計学的特性（安全性解析集団）

	活動期相 本剤 4.8 g/日 BID 群 （N=312）	維持期相 本剤 2.4 g/日 QD 群 （N=225）	維持期相 本剤 2.4 g/日 BID 群 （N=234）	合計 （N=459）
性別；n（%）				
男性	164 (52.6)	106 (47.1)	114 (48.7)	220 (47.9)
女性	148 (47.4)	119 (52.9)	120 (51.3)	239 (52.1)
年齢（歳）				
平均値（標準偏差）	41.3 (12.03)	42.4 (12.10)	42.6 (13.20)	42.5 (12.66)
中央値	41.0	43.0	42.0	43.0
最小値，最大値	18, 76	19, 78	18, 76	18, 78
身長（cm）				
平均値（標準偏差）	169.3 (9.95)	168.9 (9.61)	169.4 (9.35)	169.1 (9.47)
中央値	170.0	170.0	169.0	170.0
最小値，最大値	130, 192	144, 191	140, 192	140, 192
人種；n（%）				
白人	248 (79.5)	193 (85.8)	202 (86.3)	395 (86.1)
アジア人／太平洋諸島系	40 (12.8)	19 (8.4)	20 (8.5)	39 (8.5)
ヒスパニック	14 (4.5)	5 (2.2)	4 (1.7)	9 (2.0)
その他	6 (1.9)	7 (3.1)	6 (2.6)	13 (2.8)
黒人	4 (1.3)	1 (0.4)	2 (0.9)	3 (0.7)
喫煙歴；n（%）				
喫煙経験なし	221 (70.8)	160 (71.1)	167 (71.4)	327 (71.2)
喫煙していた	72 (23.1)	53 (23.6)	48 (20.5)	101 (22.0)
現在喫煙している	19 (6.1)	12 (5.3)	19 (8.1)	31 (6.8)

Source: 5.3.5.2.1 Table 6 および Table 7 より作成

表 2.7.6.25-8　潰瘍性大腸炎の病歴（安全性解析集団）

	活動期相 本剤4.8 g/日 BID群 (N=312)	維持期相 本剤2.4 g/日 QD群 (N=225)	維持期相 本剤2.4 g/日 BID群 (N=234)	維持期相 合計 (N=459)
診断；n（%）				
新規診断	50 (16.0)	32 (14.2)	34 (14.5)	66 (14.4)
既往あり	262 (84.0)	193 (85.8)	200 (85.5)	393 (85.6)
診断からの期間（週）				
平均値（標準偏差）	237.6 (286.67)	244.5 (314.06)	288.4 (338.81)	266.9 (327.30)
中央値	122.6	122.7	175.6	135.0
最小値，最大値	0, 1543	0, 2123	1, 2212	0, 2212
診断方法 [1)]；n（%）				
S状結腸内視鏡	93 (29.8)	73 (32.4)	90 (38.5)	163 (35.5)
大腸内視鏡	249 (79.8)	174 (77.3)	182 (77.8)	356 (77.6)
バリウム注腸	29 (9.3)	17 (7.6)	28 (12.0)	45 (9.8)
組織学的診断	312 (100.0)	224 (99.6)	234 (100.0)	458 (99.8)
最近2年間の再燃回数；n（%）				
0	36 (11.5)	17 (7.6)	29 (12.4)	46 (10.0)
1～2	147 (47.1)	118 (52.4)	115 (49.1)	233 (50.8)
3～4	86 (27.6)	65 (28.9)	66 (28.2)	131 (28.5)
5～6	21 (6.7)	11 (4.9)	16 (6.8)	27 (5.9)
≥7	10 (3.2)	4 (1.8)	5 (2.1)	9 (2.0)
不明	12 (3.8)	10 (4.4)	3 (1.3)	13 (2.8)
現症状の罹病期間（日）				
平均値（標準偏差）	22.9 (23.04)	21.1 (12.89)	23.1 (24.63)	22.1 (19.78)
中央値	21.0	21.0	21.0	21.0
最小値，最大値	2, 364	2, 147	1, 364	1, 364
病変の長さ（cm）				
被験者数	241	165	170	335
平均値（標準偏差）	51.5 (28.46)	50.7 (29.20)	54.0 (30.68)	52.4 (29.96)
中央値	40.0	40.0	45.0	45.0
最小値，最大値	12, 185	12, 185	16, 190	12, 190
病型；n（%）				
左側大腸炎型	237 (76.0)	175 (77.8)	179 (76.5)	354 (77.1)
横行結腸を含む	17 (5.4)	14 (6.2)	14 (6.0)	28 (6.1)
全大腸炎型	57 (18.3)	36 (16.0)	40 (17.1)	76 (16.6)
直腸病変；n（%）				
あり	285 (91.3)	208 (92.4)	215 (91.9)	423 (92.2)
腸管外病変；n（%）				
あり	18 (5.8)	10 (4.4)	18 (7.7)	28 (6.1)
ベースラインのUC-DAIスコア				
被験者数	311	225	234	459
平均値（標準偏差）	6.6 (1.53)	6.3 (1.52)	6.5 (1.45)	6.4 (1.48)
中央値	6.7	6.3	6.7	6.3
最小値，最大値	4, 10	4, 10	4, 10	4, 10

1)　二つ以上の方法を用いて診断された被験者がいるため、診断方法の合計は、被験者数の合計よりも多い。
Source: 5.3.5.2.1 Table 6, Table 7, Table 8 および Table 9 より作成

2.7.6.25.2.2　有効性

2.7.6.25.2.2.1　主要評価項目

本治験では有効性の主要評価項目を設定しなかった。

2.7.6.25.2.2.2 副次評価項目：再燃までの期間

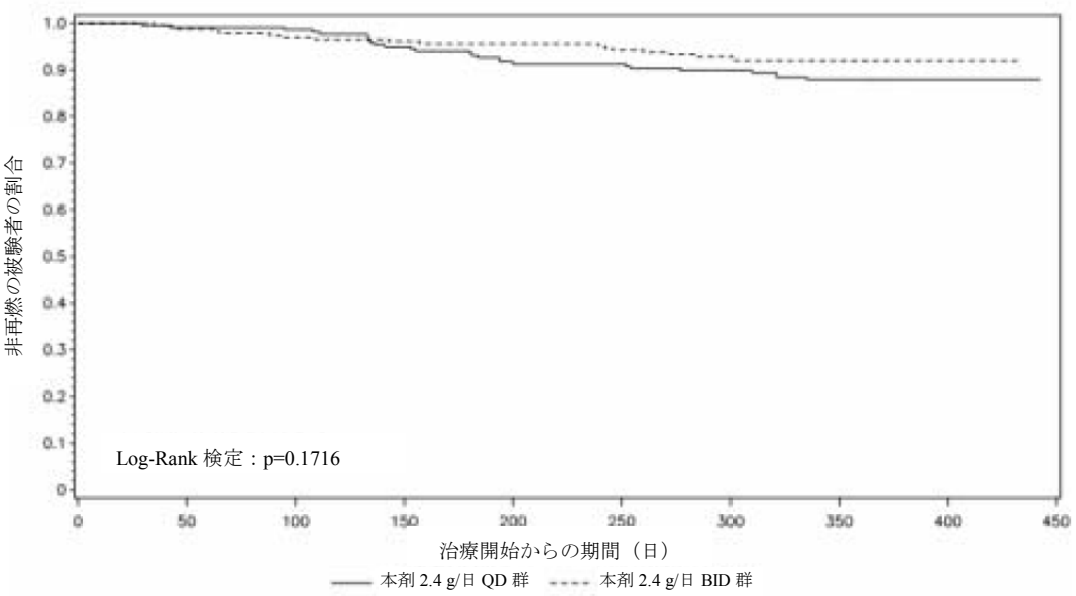
2.7.6.25.2.2.2.1 維持期相

維持期相における再燃までの期間を示した Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.25-2 に示した。

再燃までの期間は、維持期相において潰瘍性大腸炎に対して本剤以外の薬剤による代替治療を必要とした中止（「有効性の欠如／再燃」に分類）までの期間と定義した。また、有効性の欠如に該当する有害事象により中止した被験者も再燃として扱い、「再燃までの期間」に含めて解析した。

維持期相の有効性解析集団において、潰瘍性大腸炎に対する代替治療を必要とし中止した被験者の割合は低かった。維持期相における再燃までの期間は両投与群で同様であった。12 ヵ月（360 日）時点において、再燃しなかった被験者の割合は、本剤 2.4 g/日 QD 群が約 88%および本剤 2.4 g/日 BID 群が約 92%であった。

図 2.7.6.25-2 維持期相における再燃までの期間
（Kaplan-Meier 曲線、維持期相の有効性解析集団）



Source: 5.3.5.2.1 Figure 3

2.7.6.25.2.2.3 副次評価項目：寛解

活動期相における投与 8 週後の先行試験の投与群ごとの寛解率を表 2.7.6.25-9 に、Visit M6（維持期相の Month 12）の寛解率を表 2.7.6.25-10 に示した。

2.7.6.25.2.2.3.1 活動期相

Visit A3（Month 2）における寛解率は 59.5%であった。

先行試験である SPD476-301 試験から本治験の活動期相へ組み入れられた被験者の寛解率は SPD476-301 試験のいずれの本剤投与群でもほぼ同一であった（本剤 2.4 g/日群[1 日 2 回]：59.0%、本剤 4.8 g/日群［1 日 1 回］：58.5%）。SPD476-301 試験のプラセボ群では本剤投与群に比べて活動期相における寛解率が低かった（48.3%）。

先行試験である SPD476-302 試験から本治験の活動期相へ組み入れられた被験者の寛解率は SPD476-302 試験の投与群である本剤 2.4 g/日群（1 日 1 回）、本剤 4.8 g/日群（1 日 1 回）、Asacol®群、プラセボ群のいずれにおいても臨床的に意義のある違いは認められなかった（それぞれ 64.1%, 62.2%, 61.0%および 67.3%）。

表 2.7.6.25-9 活動期相における投与 8 週後の寛解率（活動期相の有効性解析集団）

寛解に至った被験者数 1) (%)	プラセボ群	本剤 2.4 g/日群（1 日 1 回）	本剤 2.4 g/日群（1 日 2 回）	本剤 4.8 g/日群（1 日 1 回）	Asacol® 群	合計	SPD476-301 および 302 試験の合計
SPD476-301 試験 被験者数 A3 (Month 2)	58 28 (48.3)		39 23 (59.0)	41 24 (58.5)		138 75 (54.3)	304 181 (59.5)
SPD476-302 試験 被験者数 A3 (Month 2)	49 33 (67.3)	39 25 (64.1)		37 23 (62.2)	41 25 (61.0)	166 106 (63.9)	

1) 寛解の定義は、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 S 状結腸内視鏡スコアが先行試験のベースラインから 1 以上減少とした。
Source: 5.3.5.2.1 Table 17 および Table 18 より作成

2.7.6.25.2.2.3.2 維持期相

Visit M1（Month 0）において、本剤 2.4 g/日 QD 群の 78.1%および本剤 2.4 g/日 BID 群の 82.3%の被験者は、本治験で採用された寛解の定義（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 S 状結腸内視鏡スコアが先行試験のベースラインから 1 以上減少）を満たした。残りの被験者（本剤 2.4 g/日 QD 群：21.9%、本剤 2.4 g/日 BID 群：17.7%）は寛解の定義を満たさなかったが、治験責任（分担）医師の判断により維持期相へ組み入れられた。

Visit M6（Month 12）において、本剤 2.4 g/日 QD 群の 64.4%および本剤 2.4 g/日 BID 群の 68.5%の被験者が寛解の定義を満たし、両投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった。

Visit M1（Month 0）において、本治験の維持期相に直接組み入れられた被験者（先行試験からの直接組入れ群）の寛解率は、本剤 2.4 g/日 QD 群で 72.0%および本剤 2.4 g/日 BID 群で 78.7%であった。Visit M1 において、本治験の活動期相から移行した被験者（活動期相からの移行群）の寛解率は、本剤 2.4 g/日 QD 群で 85.1%および本剤 2.4 g/日 BID 群で 86.4%であった。

Visit M6（Month 12）において、先行試験からの直接組入れ群の 75.8%（本剤 2.4 g/日 QD 群：74.6%、本剤 2.4 g/日 BID 群：77.0%）、および活動期相からの移行群の 55.9%（本剤 2.4 g/日 QD 群：52.5%、本剤 2.4 g/日 BID 群：59.1%）が寛解であった。

Visit M1（Month 0）時点における寛解率は、SPD476-301 試験からの移行群（本剤 2.4 g/日 QD 群：78.6%、本剤 2.4 g/日 BID 群：81.5%）および SPD476-302 試験からの移行群（本剤 2.4 g/日 QD 群：77.8%、本剤 2.4 g/日 BID 群：82.9%）で同様であった。Visit M6（Month 12）時点における寛解率も SPD476-301 試験からの移行群と SPD476-302 試験からの移行群で同じ割合（66.5%）であった。

治療への反応性は、先行試験のどの投与群から組み入れられた被験者にも認められたものの、寛解と前治療の間に明らかな傾向はみられず、Visit M6（Month 12）において先行試験で分類した本剤 2.4 g/日 QD 群および本剤 2.4 g/日 BID 群の比較でも統計学的に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.25-10 Visit M6（維持期相の Month 12）の寛解率（維持期相の有効性解析集団）

	寛解に至った被験者数 [1] (%)		オッズ比	両側 95% 信頼区間	p 値
	Month 0	Month 12			
合計 (N=451)	362 (80.3)	300 (66.5)			
本剤 2.4 g/日 BID 群 (N=232)	191 (82.3)	159 (68.5)			
本剤 2.4 g/日 QD 群 (N=219)	171 (78.1)	141 (64.4)			
対本剤 2.4 g/日 BID 群（Visit M6 時点）			0.83	0.56, 1.23	0.351
活動期相からの移行群					
合計 (N=211)	181 (85.8)	118 (55.9)			
本剤 2.4 g/日 BID 群 (N=110)	95 (86.4)	65 (59.1)			
本剤 2.4 g/日 QD 群 (N=101)	86 (85.1)	53 (52.5)			
対本剤 2.4 g/日 BID 群（Visit M6 時点）			0.76	0.44, 1.32	0.334
先行試験からの直接組入れ群					
合計 (N=240)	181 (75.4)	182 (75.8)			
本剤 2.4 g/日 BID 群 (N=122)	96 (78.7)	94 (77.0)			
本剤 2.4 g/日 QD 群 (N=118)	85 (72.0)	88 (74.6)			
対本剤 2.4 g/日 BID 群（Visit M6 時点）			0.87	0.48, 1.58	0.655
SPD476-301 試験からの移行群					
合計 (N=176)	141 (80.1)	117 (66.5)			
本剤 2.4 g/日 BID 群 (N=92)	75 (81.5)	63 (68.5)			
本剤 2.4 g/日 QD 群 (N=84)	66 (78.6)	54 (64.3)			
対本剤 2.4 g/日 BID 群（Visit M6 時点）			0.83	0.44, 1.55	0.556
SPD476-302 試験からの移行群					
合計 (N=275)	221 (80.4)	183 (66.5)			
本剤 2.4 g/日 BID 群 (N=140)	116 (82.9)	96 (68.6)			
本剤 2.4 g/日 QD 群 (N=135)	105 (77.8)	87 (64.4)			
対本剤 2.4 g/日 BID 群（Visit M6 時点）			0.83	0.50, 1.37	0.468

1) 寛解の定義は、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 S 状結腸内視鏡スコアが先行試験のベースラインから 1 以上減少とした。
Source: 5.3.5.2.1 Table 19, Table 20 および Table21 より作成

2.7.6.25.2.2.4 副次評価項目：UC-DAI スコア

活動期相における先行試験のベースラインおよび Visit A1 からの UC-DAI スコア変化量の要約統計量を表 2.7.6.25-11 に、維持期相における Visit M1 からの UC-DAI スコア変化量の要約統計量を表 2.7.6.25-12 に示した。

2.7.6.25.2.2.4.1 活動期相

先行試験のベースラインおよびVisit A1（Month 0）におけるUC-DAIスコア（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ6.6 ± 1.5および5.7 ± 2.5であった。

活動期相を完了した被験者のVisit A3（Month 2）におけるUC-DAIスコアは0.5 ± 0.7であり、先行試験のベースラインおよびVisit A1からのUC-DAIスコア変化量はそれぞれ-6.1 ± 1.5および-4.9 ± 2.4であった。

表 2.7.6.25-11 先行試験のベースラインおよびVisit A1（Month 0）からのUC-DAIスコア変化量の要約統計量（活動期相における有効性解析集団）

	本剤4.8 g/日 BID群	
UC-DAIスコア	先行試験のベースライン	Visit A1
n	303	303
平均値（標準偏差）	6.63 (1.541)	5.68 (2.517)
中央値	6.67	5.67
最小値, 最大値	4.0, 10.0	0.3, 11.0
	ベースラインからの変化量	Visit A1からの変化量
A1（Month 0）時の変化量		
n	302	
平均値（標準偏差）	-0.96 (2.500)	
中央値	-0.83	
最小値, 最大値	-7.7, 5.0	
A3（Month 2）時の変化量		
n	210	209
平均値（標準偏差）	-6.10 (1.512)	-4.85 (2.371)
中央値	-6.00	-4.67
最小値, 最大値	-10.0, -1.7	-10.0, 0.0
最終評価時の変化量		
n	286	286
平均値（標準偏差）	-4.95 (2.686)	-3.91 (2.782)
中央値	-5.33	-3.67
最小値, 最大値	-10.0, 4.0	-10.0, 3.0

Source: 5.3.5.2.1 Table 22

2.7.6.25.2.2.4.2 維持期相

先行試験のベースラインおよびVisit M1（Month 0）におけるUC-DAIスコア（平均値 ± 標準偏差）は、本剤2.4 g/日 QD群がそれぞれ6.3 ± 1.5および0.5 ± 0.6、本剤2.4 g/日 BID群がそれぞれ6.5 ± 1.4および0.6 ± 0.8であり、両投与群で同様であった。

Visit M6（Month 12）におけるUC-DAIスコアは両投与群とも1未満（両投与群とも0.7 ± 1.4）であったが、Visit M1からのUC-DAIスコア変化量は本剤2.4 g/日 QD群が0.2 ± 1.4、本剤2.4 g/日 BID群が0.1 ± 1.6であった。

表 2.7.6.25-12 Visit M1（Month 0）からの UC-DAI スコア変化量の要約統計量
（維持期相における有効性解析集団）

	本剤 2.4 g/日 QD 群	本剤 2.4 g/日 BID 群
M1（Month 0）		
n	218	231
平均値（標準偏差）	0.51 (0.645)	0.62 (0.823)
中央値	0.00	0.33
最小値, 最大値	0.0, 3.3	0.0, 6.0
M6（Month 12）時の変化量		
n	179	194
平均値（標準偏差）	0.20 (1.442)	0.06 (1.556)
中央値	0.00	0.00
最小値, 最大値	-3.3, 10.0	-6.0, 10.0
最終評価時の変化量		
n	207	222
平均値（標準偏差）	1.01 (2.832)	0.66 (2.530)
中央値	0.00	0.00
最小値, 最大値	-3.3, 12.0	-6.0, 10.0

Source: 5.3.5.2.1 Table 23

2.7.6.25.2.2.5 副次評価項目：症状スコア

活動期相における排便回数および血便スコアの要約を表 2.7.6.25-13 に、維持期相における排便回数および血便スコアの要約を表 2.7.6.25-14 および表 2.7.6.25-15 に示した。また、活動期相および維持期相における排便回数および血便スコアのベースラインからの変化量の要約統計量を付録（活動期相を表 2.7.6.25-28、維持期相を表 2.7.6.25-29 および表 2.7.6.25-30）に示した。

2.7.6.25.2.2.5.1 活動期相

先行試験のベースラインおよび Visit A1（Month 0）からの排便回数スコアの減少はすべての時点で認められた。投与期間中における排便回数スコアは漸進的な改善を示し、Visit A3（Month 2）では先行試験のベースラインから 1.6 ± 0.7（平均値 ± 標準偏差）の減少および Visit A1（Month 0）から 1.4 ± 0.9 の減少と最大の改善がみられ、活動期相を完了した被験者の Visit A3（Month 2）における排便回数スコアは 0.1 ± 0.3 となった。

排便回数スコアが 1 未満の被験者の割合は、先行試験のベースラインの 11.5%および Visit A1（Month 0）の 22.4%に比べて Visit A3（Month 2）では 66.8%となった。排便回数が正常化（スコア ＝0）した被験者の割合は、先行試験のベースラインの 3.9%および Visit A1（Month 0）の 7.9%に比べて Visit A3（Month 2）では 62.5%であった。

先行試験のベースラインおよび Visit A1（Month 0）からの血便スコアの減少はすべての時点で認められた。投与期間における血便スコアは漸進的な改善を示し、Visit A3（Month 2）では先行試験のベースラインから 1.3 ± 0.7 の減少および Visit A1（Month 0）から 0.9 ± 0.8 の減少と最大の改善がみられ、活動期相を完了した被験者の Visit A3（Month 2）における血便スコアは 0.0 ± 0.1 となった。

血便スコアが 1 未満の被験者の割合は、先行試験のベースラインの 24.7%および Visit A1（Month 0）の 42.1%に比べて Visit A3（Month 2）では 68.8%となった。血便なし（スコア = 0）となった被験者の割合は、先行試験のベースラインの 13.2%および Visit A1（Month 0）の 27.3%に比べて Visit A3（Month 2）では 67.4%であった。

表 2.7.6.25-13 排便回数および血便スコアの要約（活動期における有効性解析集団）

	本剤 4.8 g/日 BID 群の 排便回数スコア	本剤 4.8 g/日 BID 群の 血便スコア
先行試験のベースライン（n=303）		
平均値（標準偏差）	1.689 (0.7821)	1.237 (0.7435)
スコア; n (%)		
0	12 (3.9)	40 (13.2)
>0 to <1	23 (7.6)	35 (11.5)
1 to <2	128 (42.1)	140 (46.1)
2 to <3	105 (34.5)	83 (27.3)
3	35 (11.5)	5 (1.6)
A1（Month 0）（n=304）		
平均値（標準偏差）	1.582 (0.9597)	1.031 (0.8882)
スコア; n (%)		
0	24 (7.9)	83 (27.3)
>0 to <1	44 (14.5)	45 (14.8)
1 to <2	108 (35.5)	101 (33.2)
2 to <3	78 (25.7)	59 (19.4)
3	50 (16.4)	16 (5.3)
A2（Month 1）（n=281）		
平均値（標準偏差）	0.870 (0.8463)	0.407 (0.6096)
スコア; n (%)		
0	86 (28.3)	169 (55.6)
>0 to <1	54 (17.8)	38 (12.5)
1 to <2	93 (30.6)	59 (19.4)
2 to <3	36 (11.8)	15 (4.9)
3	12 (3.9)	0 (0.0)
A3（Month 2）（n=210）		
平均値（標準偏差）	0.065 (0.2619)	0.014 (0.0995)
スコア; n (%)		
0	190 (62.5)	205 (67.4)
>0 to <1	13 (4.3)	4 (1.3)
1 to <2	6 (2.0)	1 (0.3)
2 to <3	1 (0.3)	0 (0.0)
3	0 (0.0)	0 (0.0)
最終評価時（n=294）		
平均値（標準偏差）	0.446 (0.8099)	0.181 (0.5089)
スコア; n (%)		
0	198 (65.1)	245 (80.6)
>0 to <1	27 (8.9)	23 (7.6)
1 to <2	41 (13.5)	14 (4.6)
2 to <3	17 (5.6)	10 (3.3)
3	11 (3.6)	2 (0.7)

注：割合は、活動期相における有効性解析集団の被験者数に基づいて算出した（N=304）。

Source: 5.3.5.2.1 Table 24 および Table 26

2.7.6.25.2.2.5.2 維持期相

先行試験のベースラインにおける排便回数スコア（平均値 ± 標準偏差）は、両投与群（本剤 2.4 g/日 QD 群および本剤 2.4 g/日 BID 群）とも 1.6 ± 0.7 であった。

Visit M1（Month 0）における排便回数スコアは両投与群共に 0.1 ± 0.3 であった。両投与群の排便回数スコアは維持期相を通して比較的類似した経過を示し、多くの被験者はすべての測定時点において排便回数スコアが正常（スコア ＝0）であった。

Visit M6（Month 12）における排便回数スコアは、両投与群共に 0.1 ± 0.4 であった。Visit M6（Month 12）における本剤 2.4 g/日 QD 群の排便回数スコアが 1 未満の被験者の割合は、Visit M1（Month 0）の 93.2%から 77.2%に、排便回数スコアが正常（スコア ＝0）の被験者の割合は Visit M1（Month 0）の 81.7%から 72.1%になった。Visit M6（Month 12）における本剤 2.4 g/日 BID 群の排便回数スコアが 1 未満の被験者の割合は、Visit M1（Month 0）の 93.5%から 79.7%に、正常な排便回数スコアの被験者の割合は Visit M1（Month 0）の 86.2%から 75.9%になった。

表 2.7.6.25-14　排便回数スコアの要約（維持期相における有効性解析集団）

	本剤 2.4 g/日 QD 群	本剤 2.4 g/日 BID 群
先行試験のベースライン		
平均値（標準偏差）[1)]	1.559 (0.7060)	1.634 (0.7485)
スコア; n (%)		
0	8 (3.7)	8 (3.4)
>0 to <1	17 (7.8)	19 (8.2)
1 to <2	109 (49.8)	97 (41.8)
2 to <3	70 (32.0)	91 (39.2)
3	15 (6.8)	17 (7.3)
M1（Month 0）		
平均値（標準偏差）[1)]	0.115 (0.2961)	0.111 (0.3495)
スコア; n (%)		
0	179 (81.7)	200 (86.2)
>0 to <1	25 (11.4)	17 (7.3)
1 to <2	13 (5.9)	12 (5.2)
2 to <3	1 (0.5)	2 (0.9)
3	0 (0.0)	0 (0.0)
M6（Month 12）		
平均値（標準偏差）[1)]	0.130 (0.3912)	0.106 (0.4188)
スコア; n (%)		
0	158 (72.1)	176 (75.9)
>0 to <1	11 (5.0)	9 (3.9)
1 to <2	11 (5.0)	6 (2.6)
2 to <3	1 (0.5)	2 (0.9)
3	1 (0.5)	2 (0.9)
最終評価時		
平均値（標準偏差）[1)]	0.374 (0.8282)	0.275 (0.7287)
スコア; n (%)		
0	165 (75.3)	189 (81.5)
>0 to <1	14 (6.4)	11 (4.7)
1 to <2	15 (6.8)	10 (4.3)
2 to <3	7 (3.2)	10 (4.3)
3	13 (5.9)	8 (3.4)

1)　本剤 2.4 g/日 QD 群：先行試験のベースラインは n=219、Visit M1 は n=218、Visit M6 は n=182、最終評価時は n=214
本剤 2.4 g/日 BID 群：先行試験のベースラインは n=232、Visit M1 は n=231、Visit M6 は n=195、最終評価時は n=228

注：割合は、維持期相における有効性解析集団の被験者数に基づいて算出した（本剤 2.4 g/日 QD 群：N=219、本剤 2.4 g/日 BID 群：N=232）。

Source: 5.3.5.2.1 Table 25

先行試験のベースラインにおける血便スコアは、両投与群とも 1.2 ± 0.7 であった。

Visit M1（Month 0）における血便スコアは、本剤 2.4 g/日 QD 群が 0.01 ± 0.1、本剤 2.4 g/日 BID 群が 0.04 ± 0.2 であった。両投与群の血便スコアは治験期間を通して比較的類似した経過を示し、多くの被験者はすべての測定時点において血便なし（スコア ＝0）であった。

血便スコアに関して、両投与群間の全体的な経過に大きな違いはみられなかった。

Visit M6（Month 12）における血便スコアは、両投与群とも 0.1 ± 0.3 であった。

Visit M6（Month 12）における本剤 2.4 g/日 QD 群の血便スコアが 1 未満の被験者の割合は Visit M1（Month 0）の 99.1%から 79.0%に、血便スコア 0 の被験者の割合は Visit M1（Month 0）

の 96.8%から 78.1%になった。Visit M6（Month 12）における本剤 2.4 g/日 BID 群の血便スコアが 1 未満の被験者の割合は Visit M1（Month 0）の 97.8%から 81.5%に、血便スコア 0 の被験者の割合は Visit M1（Month 0）の 95.7%から 79.7%になった。

表 2.7.6.25-15 血便スコアの要約（維持期相における有効性解析集団）

	本剤 2.4 g/日 QD 群	本剤 2.4 g/日 BID 群
先行試験のベースライン		
平均値（標準偏差）[1)]	1.212 (0.7027)	1.172 (0.7011)
スコア; n (%)		
0	23 (10.5)	31 (13.4)
>0 to <1	26 (11.9)	27 (11.6)
1 to <2	115 (52.5)	117 (50.4)
2 to <3	52 (23.7)	55 (23.7)
3	3 (1.4)	2 (0.9)
M1（Month 0）		
平均値（標準偏差）[1)]	0.012 (0.0838)	0.038 (0.2410)
スコア; n (%)		
0	212 (96.8)	222 (95.7)
>0 to <1	5 (2.3)	5 (2.2)
1 to <2	1 (0.5)	3 (1.3)
2 to <3	0 (0.0)	0 (0.0)
3	0 (0.0)	1 (0.4)
M6（Month 12）		
平均値（標準偏差）[1)]	0.070 (0.3193)	0.051 (0.2548)
スコア; n (%)		
0	171 (78.1)	185 (79.7)
>0 to <1	2 (0.9)	4 (1.7)
1 to <2	8 (3.7)	4 (1.7)
2 to <3	0 (0.0)	2 (0.9)
3	1 (0.5)	0 (0.0)
最終評価時		
平均値（標準偏差）[1)]	0.271 (0.6907)	0.196 (0.5800)
スコア; n (%)		
0	178 (81.3)	198 (85.3)
>0 to <1	4 (1.8)	5 (2.2)
1 to <2	17 (7.8)	12 (5.2)
2 to <3	10 (4.6)	11 (4.7)
3	5 (2.3)	2 (0.9)

1) 本剤 2.4 g/日 QD 群：先行試験のベースラインは n=219、Visit M1 は n=218、Visit M6 は n=182、最終評価時は n=214
本剤 2.4 g/日 BID 群：先行試験のベースラインは n=232、Visit M1 は n=231、Visit M6 は n=195、最終評価時は n=228

注：割合は、維持期相における有効性解析集団の被験者数に基づいて算出した（本剤 2.4 g/日 QD 群：n=219、本剤 2.4 g/日 BID 群：n=232）。

Source: 5.3.5.2.1 Table 27

2.7.6.25.2.2.6 副次評価項目：S 状結腸内視鏡スコア

活動期相における S 状結腸内視鏡スコアの要約を表 2.7.6.25-16 に、維持期相における S 状結腸内視鏡スコアの要約を表 2.7.6.25-17 に示した。

2.7.6.25.2.2.6.1 活動期相

先行試験のベースラインにおいて、多くの被験者（79.6%）はS状結腸内視鏡による大腸粘膜所見が中等度（スコア ＝2）であった。

多くの被験者の大腸粘膜所見は、先行試験のベースラインに比べて、Visit A3（Month 2）では改善が認められた（67.4%）。正常な大腸粘膜所見（スコア ＝0）を示した被験者は、先行試験のベースラインでは0.0%、Visit A1（Month 0）では3.3%であったが、Visit A3（Month 2）で42.4%となった。

先行試験のベースラインに比べて大腸粘膜所見が悪化した被験者はVisit A3（Month 2）では0.0%であったが、2.0%の被験者は大腸粘膜所見が改善しなかった。

ただし、Visit A3（Month 2）において大腸粘膜所見が未評価であった被験者は30.6%と高い割合であった。

表 2.7.6.25-16　S 状結腸内視鏡スコアの要約（活動期相における有効性解析集団）

被験者数（%）	本剤 4.8 g/日 BID 群 （N=304）
先行試験のベースライン	
0（正常）	0 (0.0)
1（軽度）	37 (12.2)
2（中等度）	242 (79.6)
3（重度）	25 (8.2)
データなし	0 (0.0)
A1（Month 0）	
0（正常）	10 (3.3)
1（軽度）	117 (38.5)
2（中等度）	150 (49.3)
3（重度）	26 (8.6)
データなし	1 (0.3)
A3（Month 2）	
0（正常）	129 (42.4)
1（軽度）	82 (27.0)
2（中等度）	0 (0.0)
3（重度）	0 (0.0)
データなし	93 (30.6)
最終評価時	
0（正常）	137 (45.1)
1（軽度）	110 (36.2)
2（中等度）	29 (9.5)
3（重度）	13 (4.3)
データなし	15 (4.9)
A3（Month 2）における変化量	
改善	205 (67.4)
不変	6 (2.0)
悪化	0 (0.0)
不明	93 (30.6)
最終評価時における変化量	
改善	236 (77.6)
不変	40 (13.2)
悪化	13 (4.3)
不明	15 (4.9)

注：先行試験のベースラインからの変化量。
Source: 5.3.5.2.1 Table 28

2.7.6.25.2.2.6.2　維持期相

先行試験のベースラインにおいて両投与群の多くの被験者（本剤 2.4 g/日 QD 群：74.9%、本剤 2.4 g/日 BID 群：80.6%）は、S 状結腸内視鏡検査による大腸粘膜所見が中等度（スコア＝2）であった。

Visit M1（Month 0）において、両投与群の多くの被験者（本剤 2.4 g/日 QD 群：66.2%、本剤 2.4 g/日 BID 群：58.6%）は正常な大腸粘膜所見（スコア ＝0）を示し、残りの被験者は軽度の大腸粘膜所見（スコア ＝1）を示した。

Visit M6（Month 12）において、両投与群の多くの被験者（本剤 2.4 g/日 QD 群：57.1%、本剤 2.4 g/日 BID 群：56.9%）は正常な大腸粘膜所見を示したが、両投与群で大腸粘膜所見が

軽度の被験者の割合は Visit M1（本剤 2.4 g/日 QD 群：21.5%、本剤 2.4 g/日 BID 群：21.6%）よりも減少した。少数の被験者に中等度（本剤 2.4 g/日 QD 群：3.2%、本剤 2.4 g/日 BID 群：3.4%）および重度（スコア ＝3、本剤 2.4 g/日 QD 群：0.5%、本剤 2.4 g/日 BID 群：1.7%）の大腸粘膜所見が認められた。

両投与群の Visit M6（Month 12）において、先行試験のベースラインからの大腸粘膜所見の悪化が少数の被験者に認められた（本剤 2.4 g/日 QD 群：1.4%、本剤 2.4 g/日 BID 群：0.9%）。同様に、両投与群の Visit M6（Month 12）において、先行試験のベースラインからの大腸粘膜所見の改善が認められなかった被験者も少数認められた（本剤 2.4 g/日 QD 群：3.2%、本剤 2.4 g/日 BID 群：6.0%）。

表 2.7.6.25-17　S 状結腸内視鏡スコアの要約（維持期相における有効性解析集団）

被験者数（%）	本剤 2.4 g/日 QD 群	本剤 2.4 g/日 BID 群
先行試験のベースライン		
0（正常）	0 (0.0)	0 (0.0)
1（軽度）	41 (18.7)	29 (12.5)
2（中等度）	164 (74.9)	187 (80.6)
3（重度）	14 (6.4)	16 (6.9)
データなし	0 (0.0)	0 (0.0)
M1（Month 0）		
0（正常）	145 (66.2)	136 (58.6)
1（軽度）	74 (33.8)	96 (41.4)
2（中等度）	0 (0.0)	0 (0.0)
3（重度）	0 (0.0)	0 (0.0)
データなし	0 (0.0)	0 (0.0)
M6（Month 12）		
0（正常）	125 (57.1)	132 (56.9)
1（軽度）	47 (21.5)	50 (21.6)
2（中等度）	7 (3.2)	8 (3.4)
3（重度）	1 (0.5)	4 (1.7)
データなし	39 (17.8)	38 (16.4)
最終評価時		
0（正常）	129 (58.9)	138 (59.5)
1（軽度）	50 (22.8)	56 (24.1)
2（中等度）	22 (10.0)	20 (8.6)
3（重度）	8 (3.7)	9 (3.9)
データなし	10 (4.6)	9 (3.9)
M6（Month 12）における変化量		
改善	170 (77.6)	178 (76.7)
不変	7 (3.2)	14 (6.0)
悪化	3 (1.4)	2 (0.9)
不明	39 (17.8)	38 (16.4)
最終評価時における変化量		
改善	178 (81.3)	190 (81.9)
不変	21 (9.6)	26 (11.2)
悪化	10 (4.6)	7 (3.0)
不明	10 (4.6)	9 (3.9)

注：先行試験のベースラインからの変化量。

Source: 5.3.5.2.1 Table 29

2.7.6.25.2.2.7 副次評価項目：PGA スコア

活動期相における PGA スコアの要約を表 2.7.6.25-18 に、維持期相における PGA スコアの要約を表 2.7.6.25-19 に示した。

2.7.6.25.2.2.7.1 活動期相

先行試験のベースラインの PGA スコアは中等症（スコア ＝2）が 74.3%、軽症（スコア ＝1）が 25.7%であった。

先行試験のベースラインに比べて、Visit A3（Month 2）における多くの被験者（69.1%）の重症度は改善した。正常（スコア ＝0）の被験者の割合は、先行試験のベースラインで 0.0%および活動期相のベースラインで 7.6%であった。先行試験のベースラインに比べて、Visit A3（Month 2）において PGA スコアが悪化した被験者は 0.0%、不変の被験者は 0.3%であった。

ただし、Visit A3（Month 2）においてデータなし（30.6%）の割合が高かった。

表 2.7.6.25-18 PGA スコアの要約（活動期相における有効性解析集団）

被験者数（%）	本剤 4.8 g/日 BID 群 （N=304）
先行試験のベースライン	
0（正常）	0 (0.0)
1（軽症）	78 (25.7)
2（中等症）	226 (74.3)
3（重症）	0 (0.0)
データなし	0 (0.0)
A1（Month 0）	
0（正常）	23 (7.6)
1（軽症）	131 (43.1)
2（中等症）	146 (48.0)
3（重症）	4 (1.3)
データなし	0 (0.0)
A3（Month 2）	
0（正常）	203 (66.8)
1（軽症）	8 (2.6)
2（中等症）	0 (0.0)
3（重症）	0 (0.0)
データなし	93 (30.6)
最終評価時	
0（正常）	214 (70.4)
1（軽症）	45 (14.8)
2（中等症）	30 (9.9)
3（重症）	2 (0.7)
データなし	13 (4.3)
A3（Month 2）における変化量	
改善	210 (69.1)
不変	1 (0.3)
悪化	0 (0.0)
不明	93 (30.6)
最終評価時における変化量	
改善	244 (80.3)
不変	39 (12.8)
悪化	8 (2.6)
不明	13 (4.3)

注：先行試験のベースラインからの変化量。
Source: 5.3.5.2.1 Table 30

2.7.6.25.2.2.7.2 維持期相

先行試験のベースラインの PGA スコアは、両投与群の多くの被験者（本剤 2.4 g/日 QD 群：66.2%、本剤 2.4 g/日 BID 群：73.7%）が中等症（スコア ＝2）で、残りは軽症（スコア ＝1）であった。

Visit M1（Month 0）において、両投与群のほとんどの被験者（本剤 2.4 g/日 QD 群：95.0%、本剤 2.4 g/日 BID 群：94.4%）の PGA スコアは正常（スコア ＝0）を示し、残りの被験者も軽症であった。

Visit M6（Month 12）において、多くの被験者（本剤 2.4 g/日 QD 群：73.1%、本剤 2.4 g/日 BID 群：74.1%）は正常を維持していたが、両投与群には中等症の被験者（本剤 2.4 g/日 QD 群：1.4%、本剤 2.4 g/日 BID 群：1.3%）もわずかに認められた。

先行試験のベースラインから悪化した被験者が Visit M6（本剤 2.4 g/日 QD 群に 1 例）に少数認められた。同様に、不変であった被験者が Visit M6（本剤 2.4 g/日 QD 群：3.7%、本剤 2.4 g/日 BID 群：3.9%）に少数認められた。

表 2.7.6.25-19 PGA スコアの要約（維持期相における有効性解析集団）

被験者数（%）	本剤 2.4 g/日 QD 群	本剤 2.4 g/日 BID 群
先行試験のベースライン		
0（正常）	0 (0.0)	0 (0.0)
1（軽症）	74 (33.8)	61 (26.3)
2（中等症）	145 (66.2)	171 (73.7)
3（重症）	0 (0.0)	0 (0.0)
データなし	0 (0.0)	0 (0.0)
M1（Month 0）		
0（正常）	208 (95.0)	219 (94.4)
1（軽症）	11 (5.0)	13 (5.6)
2（中等症）	0 (0.0)	0 (0.0)
3（重症）	0 (0.0)	0 (0.0)
データなし	0 (0.0)	0 (0.0)
M6（Month 12）		
0（正常）	160 (73.1)	172 (74.1)
1（軽症）	17 (7.8)	19 (8.2)
2（中等症）	3 (1.4)	3 (1.3)
3（重症）	0 (0.0)	0 (0.0)
データなし	39 (17.8)	38 (16.4)
最終評価時		
0（正常）	164 (74.9)	181 (78.0)
1（軽症）	25 (11.4)	22 (9.5)
2（中等症）	15 (6.8)	22 (9.5)
3（重症）	6 (2.7)	0 (0.0)
データなし	9 (4.1)	7 (3.0)
M6（Month 12）における変化量		
改善	171 (78.1)	185 (79.7)
不変	8 (3.7)	9 (3.9)
悪化	1 (0.5)	0 (0.0)
不明	39 (17.8)	38 (16.4)
最終評価時における変化量		
改善	180 (82.2)	197 (84.9)
不変	21 (9.6)	23 (9.9)
悪化	9 (4.1)	5 (2.2)
不明	9 (4.1)	7 (3.0)

注：先行試験のベースラインからの変化量。

Source: 5.3.5.2.1 Table 31

2.7.6.25.2.2.8 副次評価項目：被験者質問票スコア

2.7.6.25.2.2.8.1 維持期相

維持期相における被験者質問票スコアの要約を表 2.7.6.25-20 に示した。

両投与群において、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。

両投与群における多くの被験者は、維持期相の治療に関する被験者質問票による評価において、1 回に服用する錠剤数、1 日に服用する回数および治験薬の錠剤の大きさに満足していた。

表 2.7.6.25-20 維持期相における被験者質問票スコアの要約（維持期相の安全性解析集団）

被験者数（%）	本剤 2.4 g/日 QD 群 (N=225)	本剤 2.4 g/日 BID 群 (N=234)
被験者質問票回答者数	79	73
1 回に服用する錠剤数		
非常に不満	0 (0.0)	1 (1.4)
やや不満	2 (2.5)	3 (4.1)
満足でも不満でもない	5 (6.3)	9 (12.3)
やや満足	29 (36.7)	30 (41.1)
非常に満足	43 (54.4)	30 (41.1)
治験薬に対する全体的な満足度		
非常に不満	0 (0.0)	1 (1.4)
やや不満	1 (1.3)	0 (0.0)
満足でも不満でもない	0 (0.0)	2 (2.7)
やや満足	21 (26.6)	22 (30.1)
非常に満足	57 (72.2)	48 (65.8)
治験薬の 1 日あたりの服用回数		
非常に不満	1 (1.3)	1 (1.4)
やや不満	0 (0.0)	1 (1.4)
満足でも不満でもない	2 (2.5)	4 (5.5)
やや満足	22 (27.8)	28 (38.4)
非常に満足	54 (68.4)	39 (53.4)
治験薬の錠剤の大きさ		
非常に不満	4 (5.1)	2 (2.7)
やや不満	8 (10.1)	7 (9.6)
満足でも不満でもない	10 (12.7)	15 (20.5)
やや満足	32 (40.5)	28 (38.4)
非常に満足	25 (31.6)	21 (28.8)

注：割合は維持期相の安全性解析集団における各投与群（本剤 2.4 g/日 QD 群または本剤 2.4 g/日 BID 群）の質問票に回答した被験者数に基づいて算出した。質問は Visit M4（Month 6）で実施したので、回答することができなかった被験者もいた。

Source: 5.3.5.2.1 Table 32

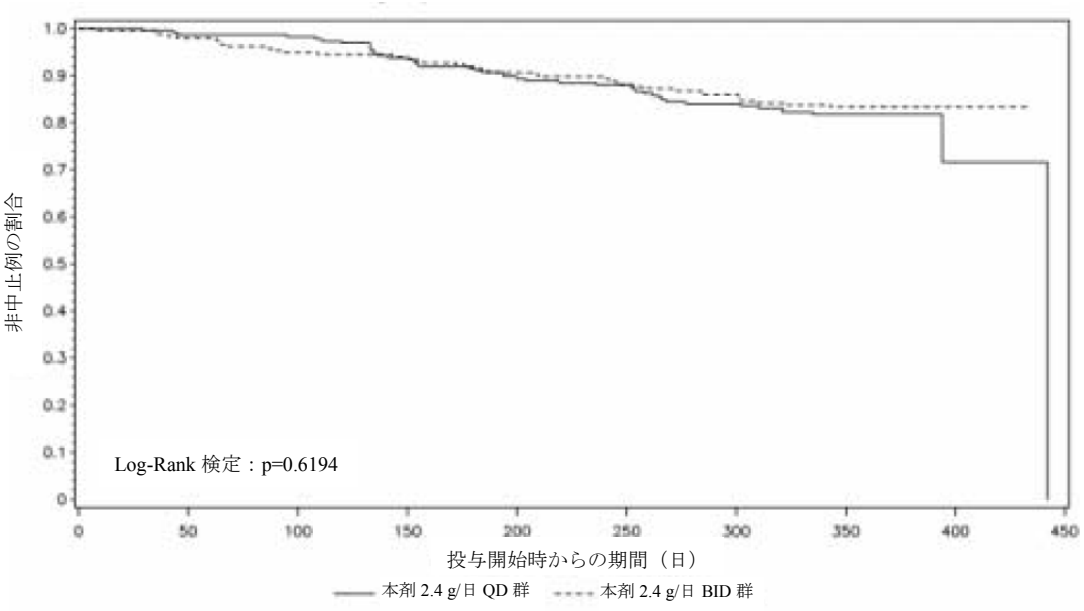
2.7.6.25.2.2.9 治験中止までの期間

2.7.6.25.2.2.9.1 維持期相

Kaplan-Meier 曲線による維持期相における中止までの期間を図 2.7.6.25-3 に示した。

両投与群の治験中止までの期間は同様で、12 ヵ月間の投与期間にわたって非常に緩徐な継続率の低下が認められた。維持期相の開始から 6 ヵ月間（180 日間）の継続率は 90%を超えた。

図 2.7.6.25-3 維持期相における中止までの期間
（Kaplan-Meier 曲線、維持期相の安全性解析集団）



Source: 5.3.5.2.1 Figure 6

2.7.6.25.2.3 安全性

2.7.6.25.2.3.1 治験薬の曝露量

活動期相の治験薬の投与期間を表 2.7.6.25-21 に、維持期相の治験薬の投与期間を表 2.7.6.25-22 に示した。

2.7.6.25.2.3.1.1 活動期相

活動期相における多くの被験者は 8 週間を超える投与を受け、本剤 4.8 g/日（1 日 2 回）投与の平均投与期間（平均値 ± 標準偏差）は 8.1 ± 1.7 週間であった。全体で 301 例（96.5%）が 2 週間以上、296 例（94.9%）が 4 週間以上の投与を受け、205 例（65.7%）が 8 週間を超える投与を受けた。

平均投与期間は、維持期相への移行群が非移行群よりわずかに長かった。

活動期相における服薬遵守率の平均値は 97.8%で、ほとんどの被験者（94.6%）は 80～120%の服薬遵守率であった。

表 2.7.6.25-21　治験薬の投与期間（活動期相の安全性解析集団）

	本剤 4.8 g/日 BID 群		
	全体 （N=312）	維持期相への移行群 （N=213）	維持期相への非移行群 （N=97）
週 [1)] n 平均値（標準偏差） 中央値 最小値，最大値	 310 8.05 (1.706) 8.29 0.1, 11.7	 213 8.52 (0.690) 8.43 4.0, 11.7	 97 7.03 (2.600) 8.00 0.1, 10.6
投与期間 [1)]；n（%） 0 週以上 2 週未満 2 週以上 4 週未満 4 週以上 8 週以内 8 週超	 9 (2.9) 5 (1.6) 91 (29.2) 205 (65.7)		

1) 週単位の投与期間 =（活動期相における最終投与日 − 活動期相における初回投与日 +1）/ 7
被験者番号 12206 および 21604 は最終投与日の記載がなかったため、投与期間を算出できなかった。
Source: 5.3.5.2.1 Table 33

2.7.6.25.2.3.1.2　維持期相

維持期相における多くの被験者は 48 週間を超える投与を受けた。全体の治験薬の平均投与期間（平均値 ± 標準偏差）は 47.6 ± 11.3 週間で、両投与群間に治験薬の曝露に関する大きな違いは認められなかった。

全体として、454 例（98.9%）が 4 週間以上、445 例（96.9%）が 12 週間以上、421 例（91.7%）が 24 週間（約 6 ヵ月）以上、400 例（87.1%）が 36 週間以上の投与を受け、363 例（79.1%）が 48 週間（約 12 ヵ月）を超える投与を受けた。

維持期相における平均投与期間は、先行試験からの直接組入れ群（48.4 ± 9.2 週間）と活動期相からの移行群（46.6 ± 13.2 週間）で同様であった。

維持期相における服薬遵守率の平均値は 98.7%で、ほとんどの被験者（94.6%）は 80〜120%の服薬遵守率であった。

表 2.7.6.25-22 治験薬の投与期間（維持期相の安全性解析集団）

	本剤 2.4 g/日 QD 群 (N=225)	本剤 2.4 g/日 BID 群 (N=234)	全体 (N=459)
投与期間 [1)] ; n (%)			
0 週以上 4 週未満	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
4 週以上 12 週未満	2 (0.9)	7 (3.0)	9 (2.0)
12 週以上 24 週未満	15 (6.7)	9 (3.8)	24 (5.2)
24 週以上 36 週未満	11 (4.9)	10 (4.3)	21 (4.6)
36 週以上 48 週以内	14 (6.2)	23 (9.8)	37 (8.1)
48 週超	180 (80.0)	183 (78.2)	363 (79.1)
n	223	233	456
平均値（標準偏差）	47.55 (11.080)	47.59 (11.440)	47.57 (11.253)
中央値	51.86	51.86	51.86
最小値，最大値	2.6, 62.9	1.0, 60.1	1.0, 62.9
活動期相からの移行群			
n	101	110	211
平均値（標準偏差）	46.38 (13.026)	46.71 (13.467)	46.55 (13.227)
中央値	51.86	52.00	52.00
最小値，最大値	2.6, 62.9	1.0, 59.7	1.0, 62.9
先行試験からの直接組入れ群			
n	122	123	245
平均値（標準偏差）	48.51 (9.108)	48.37 (9.248)	48.44 (9.160)
中央値	51.86	51.71	51.86
最小値，最大値	18.9, 57.4	5.9, 60.1	5.9, 60.1

1) 週単位の投与期間 =（維持期相における最終投与日 − 維持期相における初回投与日 +1）/ 7
被験者番号 12215, 64215 および 64413 は最終投与日の記載がなかったため、投与期間を算出できなかった。
Source: 5.3.5.2.1 Table 34

2.7.6.25.2.3.2 有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.25-23 に示した。

活動期相において、全体で 72 例（23.1%）に 156 件の有害事象が発現し、27 例（8.7%）に治験薬との因果関係が否定できない有害事象が発現したが、多くの有害事象は軽度または中等度であった。活動期相では 1 例の死亡が認められたが治験薬との因果関係は否定された。また、重篤な有害事象は 9 例（2.9%）に 9 件発現し、この中の 1 例 1 件は治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象であった。治験中止に至った有害事象は 9 例（2.9%）で発現し、この中の 4 例の有害事象は治験薬との因果関係が否定できないと判定された。

維持期相において、全体で 174 例（37.9%）に 384 件の有害事象が発現し、47 例（10.2%）に治験薬との因果関係が否定できない有害事象が発現したが、多くの有害事象は軽度または中等度であった。維持期相では 1 例の死亡が発現したが治験薬との因果関係は否定された。また、重篤な有害事象は 18 例（3.9%）に 22 件発現し、この中の 1 例 1 件は治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象であった。治験中止に至った有害事象は 21 例（4.6%）で発現し、この中の 4 例の有害事象は治験薬との因果関係が否定できないと判定された。

表 2.7.6.25-23 有害事象の要約（安全性解析集団）

	活動期相	維持期相		
	本剤 4.8 g/日 BID 群 (N=312)	本剤 2.4 g/日 QD 群 (N=225)	本剤 2.4 g/日 BID 群 (N=234)	合計 (N=459)
被験者数（%）				
すべての有害事象	72 (23.1)	88 (39.1)	86 (36.8)	174 (37.9)
軽度の有害事象	51 (16.3)	62 (27.6)	63 (26.9)	125 (27.2)
中等度の有害事象	25 (8.0)	44 (19.6)	38 (16.2)	82 (17.9)
重度の有害事象	8 (2.6)	7 (3.1)	5 (2.1)	12 (2.6)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	27 (8.7)	25 (11.1)	22 (9.4)	47 (10.2)
重篤な有害事象	9 (2.9)	9 (4.0)	9 (3.8)	18 (3.9)
治験中止に至った有害事象	9 (2.9)	11 (4.9)	10 (4.3)	21 (4.6)
死亡に至った有害事象	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)

注：被験者番号 20704 は活動期相において重篤な有害事象を発現し、維持期相（本剤 2.4 g/日 QD 群）まで継続した。

Source: 5.3.5.2.1 Table 35 および Table 36

2.7.6.25.2.3.3 比較的よくみられる有害事象

活動期相において被験者の 1%以上に発現した有害事象を表 2.7.6.25-24 に、維持期相においていずれかの投与群で被験者の 2%以上に発現した有害事象を表 2.7.6.25-25 に示した。また、因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表を付録（活動期相：表 2.7.6.25-31、維持期相：表 2.7.6.25-32）に示した。

2.7.6.25.2.3.3.1 活動期相

活動期相において、全体で 72 例（23.1%）に 1 件以上の有害事象が発現した。器官別大分類で最も頻度の高かった有害事象は「胃腸障害」（26 例、8.3%）であった。基本語による分類で頻度の高かった有害事象は、頭痛（2.6%）、潰瘍性大腸炎増悪（2.2%）および嘔吐 NOS（2.2%）であった。その他の有害事象は、活動期相の安全性解析集団において 5 例（1.6%）以下であった。

「腎および尿路障害」は 3 例 3 件（排尿困難、腎結石症および腎臓痛）に発現したが、すべて治験薬との因果関係なしと判定された。

表 2.7.6.25-24 1%以上に発現した有害事象（活動期相の安全性解析集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	本剤 4.8 g/日 BID 群 （N=312）
1 件以上の有害事象を発現した被験者	72 (23.1)
胃腸障害	26 (8.3)
腹部膨満	4 (1.3)
腹痛 NOS	4 (1.3)
潰瘍性大腸炎増悪	7 (2.2)
下痢 NOS	5 (1.6)
悪心	5 (1.6)
嘔吐 NOS	7 (2.2)
感染症および寄生虫症	14 (4.5)
臨床検査	12 (3.8)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.3)
血中クレアチニン増加	3 (1.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (1.3)
神経系障害	12 (3.8)
頭痛	8 (2.6)
全身障害および投与局所様態	6 (1.9)
発熱	4 (1.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (1.6)
血液およびリンパ系障害	5 (1.6)
皮膚および皮下組織障害	4 (1.3)
血管障害	4 (1.3)
腎および尿路障害	3 (1.0)
精神障害	3 (1.0)
代謝および栄養障害	3 (1.0)
筋骨格系および結合組織障害	3 (1.0)

MedDRA version 5.1、重篤な有害事象は MedDRA version 9.0（MedDRA/J version 5.1 により日本語訳）
Source: 5.3.5.2.1 Table 37

2.7.6.25.2.3.3.2 維持期相

維持期相において、全体で 174 例（37.9%）に 1 件以上の有害事象が、本剤 2.4 g/日 QD 群に 88 例（39.1%）および本剤 2.4 g/日 BID 群に 86 例（36.8%）に発現した。両投与群間の有害事象に関して発現数および種類に大きな違いはみられなかった。器官別大分類で最も頻度の高かった有害事象は「胃腸障害」（79 例、17.2%）で、本剤 2.4 g/日 QD 群に 39 例（17.3%）および本剤 2.4 g/日 BID 群に 40 例（17.1%）であった。

基本語による分類で、最も頻度の高かった有害事象は潰瘍性大腸炎増悪（29 例、6.3%）で、本剤 2.4 g/日 QD 群に 18 例（8.0%）および本剤 2.4 g/日 BID 群に 11 例（4.7%）であった。次いで頻度の高かった有害事象は、潰瘍性大腸炎（11 例、2.4%）および腹痛 NOS（9 例、2.0%）であった。その他の有害事象は、総じて 8 例（1.7%）以下であった。

「腎および尿路障害」の発現が 7 例（1.5%）に認められ、その内訳は血尿が 4 例（本剤 2.4 g/日 QD 群および本剤 2.4 g/日 BID 群に各 2 例）、膀胱炎 NOS が 1 例（本剤 2.4 g/日 BID 群）、尿管結石、腎結石症および夜間頻尿が各 1 例（本剤 2.4 g/日 QD 群）で、すべて治験薬との因果関係なし

と判定された。さらに、1 例（本剤 2.4 g/日 QD 群）に腎機能検査 NOS 異常が発現したが、治験薬との因果関係なしと判定された。

本剤 2.4 g/日 QD 群の 1 例に「肝胆道系障害」である慢性胆嚢炎 NOS および慢性肝炎 NOS が発現したが、いずれも治験薬との因果関係なしと判定された。

表 2.7.6.25-25　いずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象
（維持期相の安全性解析集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	本剤 2.4 g/日 QD 群 （N=225）	本剤 2.4 g/日 BID 群 （N=234）	合計 （N=459）
1 件以上の有害事象を発現した被験者	88 (39.1)	86 (36.8)	174 (37.9)
胃腸障害	39 (17.3)	40 (17.1)	79 (17.2)
腹痛 NOS	5 (2.2)	4 (1.7)	9 (2.0)
上腹部痛	1 (0.4)	5 (2.1)	6 (1.3)
大腸炎増悪 [1)]	2 (0.9)	0	2 (0.4)
潰瘍性大腸炎	4 (1.8)	7 (3.0)	11 (2.4)
潰瘍性大腸炎増悪	18 (8.0)	11 (4.7)	29 (6.3)
感染症および寄生虫症	22 (9.8)	24 (10.3)	46 (10.0)
臨床検査	18 (8.0)	18 (7.7)	36 (7.8)
筋骨格系および結合組織障害	6 (2.7)	6 (2.6)	12 (2.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (4.4)	12 (5.1)	22 (4.8)
鼻咽頭炎	3 (1.3)	5 (2.1)	8 (1.7)
咽頭炎	5 (2.2)	2 (0.9)	7 (1.5)
血液およびリンパ系障害	9 (4.0)	10 (4.3)	19 (4.1)
皮膚および皮下組織障害	4 (1.8)	9 (3.8)	13 (2.8)
神経系障害	6 (2.7)	9 (3.8)	15 (3.3)
頭痛	2 (0.9)	5 (2.1)	7 (1.5)
精神障害	5 (2.2)	2 (0.9)	7 (1.5)
生殖系および乳房障害	7 (3.1)	0	7 (1.5)
血管障害	5 (2.2)	2 (0.9)	7 (1.5)
心臓障害	1 (0.4)	5 (2.1)	6 (1.3)

MedDRA version 5.1、重篤な有害事象は MedDRA version 9.0（MedDRA/J version 5.1 により日本語訳）

1) いずれかの投与群で 2%以上の被験者に発現した有害事象を示したが、大腸炎増悪は基本語の潰瘍性大腸炎増悪と類似するために記載した。

Source: 5.3.5.2.1 Table 38

2.7.6.25.2.3.4　因果関係が否定できない有害事象

活動期相において被験者の 1%以上に発現した有害事象を表 2.7.6.25-26 に、維持期相においていずれかの投与群で被験者の 1%以上に発現した有害事象を表 2.7.6.25-27 に示した。また、因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表を付録（活動期相：表 2.7.6.25-31、維持期相：表 2.7.6.25-32）に示した。

2.7.6.25.2.3.4.1　活動期相

活動期相における治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現は少なく、27 例（8.7%）に 60 件であった。器官別大分類で最も発現頻度の高かった治験薬との因果関係が

否定できない有害事象は「胃腸障害」であった（15 例、4.8%）。基本語による分類では、悪心、嘔吐 NOS および頭痛が各 4 例（1.3%）に発現した。その他の本剤 4.8 g/日 BID 群における治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 3 例（1.0%）以下であった。

表 2.7.6.25-26　1%以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象
（活動期相の安全性解析集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	本剤 4.8 g/日 BID 群 （N=312）
1 件以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象が発現した被験者	27 (8.7)
胃腸障害	15 (4.8)
潰瘍性大腸炎増悪	3 (1.0)
悪心	4 (1.3)
嘔吐 NOS	4 (1.3)
下痢 NOS	3 (1.0)
臨床検査	7 (2.2)
神経系障害	7 (2.2)
頭痛	4 (1.3)

MedDRA version 5.1（MedDRA/J version 5.1 により日本語訳）
Source: 5.3.5.2.1 Table 41

2.7.6.25.2.3.4.2　維持期相

維持期相において、47 例（10.2%）に 76 件の治験薬との因果関係が否定できない有害事象が発現した。両投与群間の治験薬との因果関係が否定できない有害事象に関して発現数および種類に大きな違いはなかった。器官別大分類で最も頻度の高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は「胃腸障害」で、本剤 2.4 g/日 QD 群に 13 例（5.8%）および本剤 2.4 g/日 BID 群に 10 例（4.3%）と、両投与群で同程度に発現した。

基本語による分類において、最も頻度の高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は腹痛 NOS（本剤 2.4 g/日 QD 群：3 例、本剤 2.4 g/日 BID 群：2 例）、潰瘍性大腸炎増悪（本剤 2.4 g/日 QD 群：4 例、本剤 2.4 g/日 BID 群：1 例）、下痢 NOS（本剤 2.4 g/日 QD 群：3 例、本剤 2.4 g/日 BID 群：2 例）および上腹部痛（本剤 2.4 g/日 QD 群：1 例、本剤 2.4 g/日 BID 群：3例）であった。

その他の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、いずれの投与群においても 2 例以下であった。

表 2.7.6.25-27　いずれかの投与群で 1%以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象（維持期相の安全性解析集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	本剤 2.4 g/日 QD 群 （N=225）	本剤 2.4 g/日 BID 群 （N=234）	合計 （N=459）
1 件以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象を発現した被験者	25 (11.1)	22 (9.4)	47 (10.2)
胃腸障害	13 (5.8)	10 (4.3)	23 (5.0)
腹痛 NOS	3 (1.3)	2 (0.9)	5 (1.1)
潰瘍性大腸炎増悪	4 (1.8)	1 (0.4)	5 (1.1)
下痢 NOS	3 (1.3)	2 (0.9)	5 (1.1)
上腹部痛	1 (0.4)	3 (1.3)	4 (0.9)
臨床検査	9 (4.0)	8 (3.4)	17 (3.7)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.4)	4 (1.7)	5 (1.1)
血液およびリンパ系障害	3 (1.3)	1 (0.4)	4 (0.9)

MedDRA version 5.1（MedDRA/J version 5.1 により日本語訳）

Source: 5.3.5.2.1 Table 42

2.7.6.25.2.3.5　重症度別の有害事象

活動期相の安全性解析集団において、重度の有害事象は 8 例（2.6%）に 13 件発現した。重度の有害事象の多くは「胃腸障害」で、残りは「神経障害」、「精神障害」および「代謝および栄養障害」であった。重度の有害事象のうち、2 件（膵炎 NOS および頭痛 NOS 増悪）は治験薬との因果関係を「多分関連がある」と判定され、2 件（頭痛および嘔吐 NOS）は治験薬との因果関係を「関連あるかもしれない」と判定された。重度の有害事象のうち、6 件は重篤な有害事象であり、5 件（重篤な有害事象 3 件を含む）は治験中止に、1 件は死亡（自殺既遂：酒に酔って転落死）に至った。

維持期相の安全性解析集団において、重度の有害事象は 12 例（2.6%）に 14 件発現し、本剤 2.4 g/日 QD 群で 7 例（3.1%）および本剤 2.4 g/日 BID 群で 5 例（2.1%）であった。これらの有害事象はすべて治験薬との因果関係なしと判定された。重度の有害事象の多くは「胃腸障害」（7 例、1.5%）であった。これらの有害事象は、本剤 2.4 g/日 QD 群（6 例、2.7%）で本剤 2.4 g/日 BID 群（1 例、0.4%）よりも高い頻度で発現した。残りの有害事象は、「傷害、中毒および処置合併症」、「筋骨格系および結合組織障害」、「臨床検査」、「外科および内科処置」、「精神障害」、「神経系障害」および「心臓障害」であった。重度の有害事象のうち、9件は重篤な有害事象で、そのうち 4 件は治験中止に、1 件は死亡（電気ショック）に至った。

2.7.6.25.2.3.6　死亡、その他の重篤な有害事象

死亡例一覧表および重篤な有害事象一覧表を付録（死亡：表 2.7.6.25-33、重篤な有害事象：表 2.7.6.25-34）に示した。

本治験において 2 例の死亡が認められたが、2 例とも治験薬との因果関係は否定された。1例の死亡は活動期相で認められ、本症例（被験者番号 71105）は 8 日目に自殺既遂により死亡

した（被験者は酒に酔って転落死）。もう 1 例の死亡は維持期相で認められ、本症例（被験者番号 56210）は 284 日目に電気ショックにより死亡した。

活動期相において、9 例（2.9%）に 9 件の重篤な有害事象が発現した。主な重篤な有害事象は「胃腸障害」であった。9 件中 6 件は重度の有害事象であった。1 件の重篤な有害事象（膵炎 NOS）は、治験薬との因果関係を「多分関連がある」と判定された。4 例の「胃腸障害」の重篤な有害事象は治験中止に至った。1 例は自殺既遂により死亡した（酒に酔って転落死）。

維持期相において、18 例（3.9%）に 22 件の重篤な有害事象が発現し、本剤 2.4 g/日 QD 群では 9 例（4.0%）に 10 件および本剤 2.4 g/日 BID 群では 9 例（3.8%）に 12 件であった。多くの重篤な有害事象は「胃腸障害」（9 例、2.0%）であり、本剤 2.4 g/日 QD 群で 5 例（2.2%）および本剤 2.4 g/日 BID 群で 4 例（1.7%）であった。残りの重篤な有害事象は、「肝胆道系障害」、「神経系障害」、「精神障害」、「心臓障害」、「生殖系および乳房障害」、「感染症および寄生虫症」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、「臨床検査」および「傷害、中毒および処置合併症」であった。22 件の重篤な有害事象のうち 9 件（本剤 2.4 g/日 QD 群に 5件および本剤 2.4 g/日 BID 群に 4 件）は重度の有害事象であった。本剤 2.4 g/日 QD 群に発現した 1 件の重篤な有害事象（肝機能検査 NOS 異常）は本剤との因果関係を「関連あるかもしれない」と判定された。この重篤な有害事象は被験者番号 62707 に発現し、肝機能検査値は以下のとおりであった。

- Visit A3（Month 2）および活動期相最終評価時において、ALT 値はわずかに高値（34 U/L）であった。
- 維持期相の Visit M2（Month 1）において、ALP は高値（138 U/L）、AST および ALT は著しく高値（561 U/L および 1058 U/L）であり、この時点で治験中止となった。（正常範囲は ALT：1～30 U/L、AST：1～32 U/L、ALP：31～121 U/L）

維持期相において治験中止に至った重篤な有害事象は 11 例で、本剤 2.4 g/日 QD 群で 5 例および本剤 2.4 g/日 BID 群で 6 例であった。1 例は電気ショックにより死亡した。

2.7.6.25.2.3.7 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象一覧表を付録（表 2.7.6.25-35）に示した。

活動期相において、治験中止に至った有害事象は 9 例（2.9%）に 9 件発現した。「神経系障害」で治験を中止した 1 例を除いて、8 例は「胃腸障害」により治験を中止した。9 件のうち 5 件は重度の有害事象であった（「胃腸障害」が 4 件、「神経系障害」が 1 件）。治験中止に至った治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 4 例 4 件であった。4 件のうち 3 件（膵炎 NOS、潰瘍性大腸炎増悪および頭痛 NOS 増悪）は治験薬との因果関係を「多分関連がある」と判定され、1 件（潰瘍性大腸炎増悪）は「関連あるかもしれない」と判定された。

維持期相において、治験中止に至った有害事象は 21 例（4.6%）に 23 件発現し、本剤 2.4 g/日 QD 群で 11 例（4.9%）および本剤 2.4 g/日 BID 群で 10 例（4.3%）であった。治験中止に至った有害事象の多くは「胃腸障害」（15 例、3.3%）で、本剤 2.4 g/日 QD 群（9 例、4.0%）が本剤 2.4 g/日 BID 群（6 例、2.6%）より多かった。

維持期相において、治験中止に至った重篤な有害事象は 11 例に認められ、本剤 2.4 g/日 QD 群で 5 例および本剤 2.4 g/日 BID 群で 6 例であった。4 例（本剤 2.4 g/日 QD 群で 3 例および本剤 2.4 g/日 BID 群で 1 例）は重度の有害事象により治験中止に至り、これらは治験薬との因果関係が否定された。

4 例（本剤 2.4 g/日 QD 群で 3 例および本剤 2.4 g/日 BID 群で 1 例）は治験薬との因果関係が否定できない有害事象により維持期相において治験中止となった。治験中止に至った治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうち、2 件（本剤 2.4 g/日 QD 群の潰瘍性大腸炎増悪）は治験薬との因果関係を「多分関連がある」と判定され、2 件（本剤 2.4 g/日 QD 群の肝機能検査 NOS 異常および本剤 2.4 g/日 BID 群の関節痛）は「関連あるかもしれない」と判定された。

2.7.6.25.2.3.8 その他の重要な有害事象

活動期相において、被験者番号 10906 は 29 日目に重篤な有害事象とされた膵炎 NOS（2 日目から 29 日目まで持続）により治験を中止し、治験薬との因果関係を「多分関連がある」と判定された。

先行試験のスクリーニングで慢性または急性膵炎の既往歴があった被験者で、本治験期間中に再発が認められた被験者はなかった。

さらに、先行試験のスクリーニングで慢性または急性膵炎の病状を有する被験者において、本治験中に状態の悪化、すなわち膵炎に関連する有害事象や重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.6.25.2.3.9 臨床検査値、バイタルサイン、身体所見

活動期相における臨床検査項目またはバイタルサインに関して目立った変動は認められなかった。また、維持期相における臨床検査項目またはバイタルサインに関しても目立った変動は認められなかった。

身体所見で臨床的に意義のある異常については有害事象として取り扱った。

2.7.6.25.3 結論

- 本剤 2.4 g/日投与は維持期相において良好な忍容性が認められ、本剤の 1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与の間には安全性プロファイルの相違は認められなかった。他のメサラジン製剤による治療と比較して、長期投与による本剤の安全上の懸念や安全性プロファイルに関する特筆すべき徴候はみられなかった。本剤 4.8 g/日 BID は、活動期相において安全性と忍容性が認められ、安全性プロファイルは先行試験と類似していた。さらに、維持期相における本剤の低用量と比較しても安全性プロファイルに大きな違いはみられなかった。
- 活動期相において、Visit A3（Month 2）時点で 59.5%の被験者が寛解に至った。この寛解率は本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）投与で得られた寛解率である 29.2%および 41.2%

（それぞれ、SPD476-301 試験および 302 試験）に比べて良好であり、寛解導入には高用量または 8 週間を超える期間の投与が必要なことが示唆された。Visit A3（Month 2）における S 状結腸内視鏡スコアによる大腸粘膜所見は 67.4%の被験者が先行試験のベースラインから改善を示し、42.4%が正常となった。この結果は、PGA スコアでも支持され、Visit A3（Month 2）において先行試験のベースラインに比べて 69.1%の被験者が改善し、66.8%の被験者が正常（PGA スコア ＝0）であった。

- 維持期相において、Visit M6（Month 12）時点で本剤 2.4 g/日 QD 群の 64.4%および本剤 2.4 g/日 BID 群の 68.5%の被験者が寛解に至り、Visit M1（Month 0、本剤 2.4 g/日 QD 群で 78.1%および本剤 2.4 g/日 BID 群で 82.3%）と比較しても良好な寛解率であった。両投与群において、多くの被験者の Visit M6（Month 12）時点の PGA スコアは正常（PGA スコア ＝0）を維持していた（本剤 2.4 g/日 QD 群で 73.1%および本剤 2.4 g/日 BID 群で 74.1%）。Visit M6（Month 12）時点において、両投与群の多くの被験者は S 状結腸内視鏡スコアによる大腸粘膜所見が正常（本剤 2.4 g/日 QD 群で 57.1%および本剤 2.4 g/日 BID 群で 56.9%）、排便回数スコアが正常（本剤 2.4 g/日 QD 群で 72.1%および本剤 2.4 g/日 BID 群で 75.9%）および血便なし（本剤 2.4 g/日 QD 群で 78.1%および本剤 2.4 g/日 BID 群で 79.7%）であった。
- 維持期相において、事前に定義した再燃による中止例の割合は低かった。両投与群は、維持期相における再燃までの期間が同様であった。開始 12 ヵ月（360 日）時点において、非再燃率は、本剤 2.4 g/日 QD 群で約 88%および本剤 2.4 g/日 BID 群で約 92%であった。
- 12～14 ヵ月の治験期間にもかかわらず、治験薬の平均服薬遵守率は維持期相において 98.7%であり、ほとんどの被験者（94.6%）の服薬遵守率は 80～120%で両投与群間に大きな違いはみられなかった。
- 被験者質問票によって、維持期相における 1 回に服用する錠剤数、1 日の服薬回数および治験薬の大きさに関して多くの被験者が満足していたことが示された。

2.7.6 個々の試験のまとめ（SPD476-303 試験）＜付録＞

表 2.7.6.25-28 排便回数および血便スコアのベースラインからの変化量の要約統計量（活動期における有効性解析集団）

	本剤 4.8 g/日 BID の排便回数スコア	本剤 4.8 g/日 BID の血便スコア
先行試験のベースライン（n=303）		
平均（標準偏差）	1.689 (0.7821)	1.237 (0.7435)
中央値	1.667	1.000
最小値	0.00	0.00
最大値	3.00	3.00
A1（Month 0）（n=303）		
平均値（標準偏差）	-0.108 (1.0307)	-0.209 (0.8808)
中央値	0.000	0.000
最小値	-3.00	-3.00
最大値	3.00	2.33
A2（Month 1）（n=280）		
平均値（標準偏差）	-0.813 (0.9392)	-0.811 (0.8210)
中央値	-1.000	-1.000
最小値	-3.00	-3.00
最大値	2.33	2.00
A3（Month 2）（n=210）		
平均値（標準偏差）	-1.562 (0.7490)	-1.252 (0.7176)
中央値	-1.667	-1.000
最小値	-3.00	-3.00
最大値	0.67	0.33
最終評価時（n=293）		
平均値（標準偏差）	-1.250 (0.9821)	-1.049 (0.8387)
中央値	-1.333	-1.000
最小値	-3.00	-3.00
最大値	2.00	1.67

Source: 5.3.5.2.1 Table 2.5.1 および Table 2.6.1

表 2.7.6.25-29 排便回数スコアのベースラインからの変化量の要約統計量

（維持期相における有効性解析集団）

	本剤 2.4 g/日 QD 群	本剤 2.4 g/日 BID 群
先行試験のベースライン		
平均値（標準偏差）[1)]	1.559 (0.7060)	1.634 (0.7485)
中央値	1.667	1.667
最小値	0.00	0.00
最大値	3.00	3.00
M1（Month 0）		
平均値（標準偏差）[1)]	-1.446 (0.7467)	-1.517 (0.7887)
中央値	-1.333	-1.667
最小値	-3.00	-3.00
最大値	0.67	0.67
M2（Month 1）		
平均値（標準偏差）[1)]	-1.472 (0.7599)	-1.506 (0.8375)
中央値	-1.333	-1.667
最小値	-3.00	-3.00
最大値	1.00	1.33
M3（Month 3）		
平均値（標準偏差）[1)]	-1.493 (0.7833)	-1.559 (0.7919)
中央値	-1.667	-1.667
最小値	-3.00	-3.00
最大値	1.33	0.67
M4（Month 6）		
平均値（標準偏差）[1)]	-1.526 (0.7538)	-1.538 (0.8033)
中央値	-1.667	-1.667
最小値	-3.00	-3.00
最大値	0.67	1.00
M5（Month 9）		
平均値（標準偏差）[1)]	-1.483 (0.8112)	-1.541 (0.7990)
中央値	-1.667	-1.667
最小値	-3.00	-3.00
最大値	1.67	1.67
M6（Month 12）		
平均値（標準偏差）[1)]	-1.447 (0.8456)	-1.521 (0.8345)
中央値	-1.333	-1.667
最小値	-3.00	-3.00
最大値	1.67	2.00
最終評価時		
平均値（標準偏差）[1)]	-1.190 (1.1384)	-1.346 (1.0849)
中央値	-1.333	-1.500
最小値	-3.00	-3.00
最大値	3.00	3.00

1) 本剤 2.4 g/日 QD 群：先行試験のベースラインは n=219、Visit M1 は n=218、Visit M2 は n=217、Visit M3 は n=215、Visit M4 は n=199、Visit M5 は n=185、Visit M6 は n=182、最終評価時は n=214
本剤 2.4 g/日 BID 群：先行試験のベースラインは n=232、Visit M1 は n=231、Visit M2 は n=228、Visit M3 は n=220、Visit M4 は n=210、Visit M5 は n=201、Visit M6 は n=195、最終評価時は n=228
Source: 5.3.5.2.1 Table 2.5.2

表 2.7.6.25-30 血便スコアのベースラインからの変化量の要約統計量

（維持期相における有効性解析集団）

	本剤 2.4 g/日 QD 群	本剤 2.4 g/日 BID 群
先行試験のベースライン		
平均値（標準偏差）[1)]	1.212 (0.7027)	1.172 (0.7011)
中央値	1.000	1.000
最小値	0.00	0.00
最大値	3.00	3.00
M1（Month 0）		
平均値（標準偏差）[1)]	-1.200 (0.7034)	-1.132 (0.7163)
中央値	-1.000	-1.000
最小値	-3.00	-3.00
最大値	0.00	1.00
M2（Month 1）		
平均値（標準偏差）[1)]	-1.177 (0.7215)	-1.143 (0.7182)
中央値	-1.000	-1.000
最小値	-3.00	-3.00
最大値	1.00	1.00
M3（Month 3）		
平均値（標準偏差）[1)]	-1.172 (0.7269)	-1.142 (0.7450)
中央値	-1.000	-1.000
最小値	-3.00	-3.00
最大値	1.00	2.00
M4（Month 6）		
平均値（標準偏差）[1)]	-1.181 (0.6822)	-1.138 (0.7273)
中央値	-1.000	-1.000
最小値	-3.00	-3.00
最大値	0.00	0.67
M5（Month 9）		
平均値（標準偏差）[1)]	-1.160 (0.7299)	-1.134 (0.6930)
中央値	-1.000	-1.000
最小値	-3.00	-3.00
最大値	1.00	0.33
M6（Month 12）		
平均値（標準偏差）[1)]	-1.132 (0.7802)	-1.125 (0.6927)
中央値	-1.000	-1.000
最小値	-3.00	-3.00
最大値	3.00	0.00
最終評価時		
平均値（標準偏差）[1)]	-0.930 (0.9970)	-0.968 (0.9095)
中央値	-1.000	-1.000
最小値	-3.00	-3.00
最大値	3.00	2.67

1) 本剤 2.4 g/日 QD 群：先行試験のベースラインは n=219、Visit M1 は n=218、Visit M2 は n=217、Visit M3 は n=215、Visit M4 は n=199、Visit M5 は n=185、Visit M6 は n=182、最終評価時は n=214
本剤 2.4 g/日 BID 群：先行試験のベースラインは n=232、Visit M1 は n=231、Visit M2 は n=228、Visit M3 は n=220、Visit M4 は n=210、Visit M5 は n=201、Visit M6 は n=195、最終評価時は n=228
Source: 5.3.5.2.1 Table 2.6.2

表 2.7.6.25-31　因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表

（活動期相の安全性解析集団）（1/3）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない 本剤 4.8 g/日 BID 群 （N=312）	因果関係が否定できない 本剤 4.8 g/日 BID 群 （N=312）
有害事象発現例数	72 (23.1)	27 (8.7)
有害事象発現件数	156	60
血液およびリンパ系障害	5 (1.6)	2 (0.6)
貧血 NOS	2 (0.6)	0
鉄欠乏性貧血	2 (0.6)	2 (0.6)
血小板減少症	1 (0.3)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.3)	0
腎の先天異常 NOS	1 (0.3)	0
眼障害	1 (0.3)	0
結膜炎	1 (0.3)	0
胃腸障害	26 (8.3)	15 (4.8)
腹部膨満	4 (1.3)	2 (0.6)
腹痛 NOS	4 (1.3)	2 (0.6)
上腹部痛	1 (0.3)	1 (0.3)
潰瘍性大腸炎	1 (0.3)	0
潰瘍性大腸炎増悪	7 (2.2)	3 (1.0)
切迫排便	1 (0.3)	0
下痢 NOS	5 (1.6)	3 (1.0)
十二指腸潰瘍	1 (0.3)	1 (0.3)
嚥下障害	1 (0.3)	1 (0.3)
小腸炎	1 (0.3)	0
鼓腸	2 (0.6)	2 (0.6)
胃潰瘍	1 (0.3)	1 (0.3)
胃炎 NOS	1 (0.3)	1 (0.3)
胃腸炎 NOS	1 (0.3)	0
悪心	5 (1.6)	4 (1.3)
膵炎 NOS	1 (0.3)	1 (0.3)
嘔吐 NOS	7 (2.2)	4 (1.3)
全身障害および投与局所様態	6 (1.9)	1 (0.3)
疲労	1 (0.3)	0
間欠熱	1 (0.3)	0
疼痛 NOS	1 (0.3)	0
発熱	4 (1.3)	1 (0.3)
悪寒	2 (0.6)	0
感染症および寄生虫症	14 (4.5)	0
急性気管支炎 NOS	1 (0.3)	0
カンジダ感染 NOS	1 (0.3)	0
インフルエンザ	2 (0.6)	0
中耳炎 NOS	1 (0.3)	0
腎盂腎炎 NOS	1 (0.3)	0
気道感染 NOS	2 (0.6)	0
ウイルス性気道感染 NOS	2 (0.6)	0
副鼻腔炎 NOS	1 (0.3)	0
扁桃炎	1 (0.3)	0
急性扁桃炎 NOS	1 (0.3)	0
上気道感染 NOS	2 (0.6)	0
尿路感染 NOS	1 (0.3)	0
腟カンジダ症	1 (0.3)	0

表 2.7.6.25-31　因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表
（活動期相の安全性解析集団）（2/3）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない 本剤 4.8 g/日 BID 群 （N=312）	因果関係が否定できない 本剤 4.8 g/日 BID 群 （N=312）
臨床検査	12 (3.8)	7 (2.2)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.3)	2 (0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.6)	1 (0.3)
血中アルカリホスファターゼ NOS 増加	1 (0.3)	1 (0.3)
血中ビリルビン増加	1 (0.3)	1 (0.3)
血中クレアチニン増加	3 (1.0)	2 (0.6)
血中カリウム減少	1 (0.3)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (1.3)	2 (0.6)
血液学的検査異常	1 (0.3)	0
肝機能検査 NOS 異常	2 (0.6)	2 (0.6)
リンパ球数増加	1 (0.3)	1 (0.3)
好中球数減少	1 (0.3)	1 (0.3)
血小板数増加	1 (0.3)	0
体重減少	1 (0.3)	0
白血球数減少	1 (0.3)	1 (0.3)
代謝および栄養障害	3 (1.0)	1 (0.3)
脱水	1 (0.3)	0
電解質失調	1 (0.3)	1 (0.3)
高血糖 NOS	1 (0.3)	0
低カリウム血症	1 (0.3)	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	3 (1.0)	2 (0.6)
関節痛	1 (0.3)	1 (0.3)
背部痛	1 (0.3)	1 (0.3)
交感神経性後頚部症候群	1 (0.3)	0
神経系障害	12 (3.8)	7 (2.2)
浮動性めまい	1 (0.3)	1 (0.3)
頭痛	8 (2.6)	4 (1.3)
頭痛 NOS 増悪	1 (0.3)	1 (0.3)
片頭痛 NOS	1 (0.3)	1 (0.3)
失神	1 (0.3)	0
精神障害	3 (1.0)	0
自殺既遂	1 (0.3)	0
うつ病	2 (0.6)	0
腎および尿路障害	3 (1.0)	0
排尿困難	1 (0.3)	0
腎結石症	1 (0.3)	0
腎臓痛	1 (0.3)	0
生殖系および乳房障害	1 (0.3)	0
月経過多	1 (0.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (1.6)	0
咳嗽	1 (0.3)	0
上顎洞炎	1 (0.3)	0
鼻咽頭炎	2 (0.6)	0
咽頭炎	1 (0.3)	0
鼻炎 NOS	1 (0.3)	0
皮膚および皮下組織障害	4 (1.3)	2 (0.6)
爪囲炎	1 (0.3)	0
そう痒症	2 (0.6)	2 (0.6)
発疹 NOS	1 (0.3)	0

表 2.7.6.25-31　因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表

（活動期相の安全性解析集団）（3/3）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない 本剤 4.8 g/日 BID 群 （N=312）	因果関係が否定できない 本剤 4.8 g/日 BID 群 （N=312）
外科および内科処置	1 (0.3)	0
抜歯 NOS	1 (0.3)	0
血管障害	4 (1.3)	0
血腫 NOS	1 (0.3)	0
高血圧 NOS	2 (0.6)	0
静脈炎 NOS	1 (0.3)	0

MedDRA version 5.1、重篤な有害事象は MedDRA version 9.0（MedDRA/J version 5.1 により日本語訳）

注：有害事象の発現率は活動期相の安全性解析集団の被験者数に基づいて算出した。

治験薬との因果関係を収集できなかった場合には、因果関係ありとした。

器官別大分類および基本語における頻度は、被験者ごとに算出した。

Source: 5.3.5.2.1 Table 3.2.1 および Table 3.2.17 より作成

表 2.7.6.25-32　因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表

（維持期相の安全性解析集団）（1/5）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	本剤 2.4 g/日 QD 群 (N=225)	本剤 2.4 g/日 BID 群 (N=234)	本剤 2.4 g/日 QD 群 (N=225)	本剤 2.4 g/日 BID 群 (N=234)
有害事象発現例数	88 (39.1)	86 (36.8)	25 (11.1)	22 (9.4)
有害事象発現件数	185	199	41	35
血液およびリンパ系障害	9 (4.0)	10 (4.3)	3 (1.3)	1 (0.4)
貧血 NOS	3 (1.3)	3 (1.3)	0	0
貧血 NOS 増悪	1 (0.4)	2 (0.9)	0	0
鉄欠乏性貧血	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
白血球増加症	2 (0.9)	0	2 (0.9)	0
白血球減少症 NOS	2 (0.9)	3 (1.3)	1 (0.4)	1 (0.4)
リンパ球増加症	1 (0.4)	2 (0.9)	0	0
単球増加症	0	2 (0.9)	0	0
好中球減少症	1 (0.4)	3 (1.3)	0	1 (0.4)
好中球増加症	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
二次性貧血	0	1 (0.4)	0	0
心臓障害	1 (0.4)	5 (2.1)	1 (0.4)	0
狭心症	0	2 (0.9)	0	0
不整脈 NOS	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
慢性心不全	0	1 (0.4)	0	0
冠動脈疾患 NOS	0	1 (0.4)	0	0
動悸	0	1 (0.4)	0	0
肺水腫 NOS	0	1 (0.4)	0	0
発作性頻脈 NOS	0	1 (0.4)	0	0
眼障害	0	1 (0.4)	0	0
結膜炎	0	1 (0.4)	0	0
胃腸障害	39 (17.3)	40 (17.1)	13 (5.8)	10 (4.3)
下腹部痛	1 (0.4)	0	0	0
腹痛 NOS	5 (2.2)	4 (1.7)	3 (1.3)	2 (0.9)
上腹部痛	1 (0.4)	5 (2.1)	1 (0.4)	3 (1.3)
腹部圧痛	0	2 (0.9)	0	1 (0.4)
裂肛	0	1 (0.4)	0	0
抗生物質関連大腸炎	0	1 (0.4)	0	0
大腸炎増悪	2 (0.9)	0	0	0
潰瘍性大腸炎	4 (1.8)	7 (3.0)	0	1 (0.4)
潰瘍性大腸炎増悪	18 (8.0)	11 (4.7)	4 (1.8)	1 (0.4)
便秘	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)
下痢 NOS	3 (1.3)	2 (0.9)	3 (1.3)	2 (0.9)
消化不良	1 (0.4)	4 (1.7)	1 (0.4)	1 (0.4)
消化不良の増悪	0	1 (0.4)	0	0
嚥下障害	0	1 (0.4)	0	0
心窩部不快感	1 (0.4)	0	0	0
食中毒 NOS	1 (0.4)	0	0	0
排便回数増加	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.4)	0
胃障害	1 (0.4)	0	0	0
胃炎 NOS	0	1 (0.4)	0	0
胃腸炎 NOS	1 (0.4)	0	0	0
胃食道逆流性疾患	0	1 (0.4)	0	0
痔出血	1 (0.4)	0	0	0
痔核	0	3 (1.3)	0	0

表 2.7.6.25-32　因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表

（維持期相の安全性解析集団）（2/5）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	本剤 2.4 g/日 QD 群 (N=225)	本剤 2.4 g/日 BID 群 (N=234)	本剤 2.4 g/日 QD 群 (N=225)	本剤 2.4 g/日 BID 群 (N=234)
麻痺性イレウス	1 (0.4)	0	0	0
悪心	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.4)	0
直腸出血	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.4)	0
直腸脱	1 (0.4)	0	0	0
逆流性食道炎	0	1 (0.4)	0	0
歯痛	1 (0.4)	2 (0.9)	0	0
嘔吐 NOS	0	2 (0.9)	0	0
全身障害および投与局所様態	2 (0.9)	4 (1.7)	1 (0.4)	1 (0.4)
無力症	2 (0.9)	0	1 (0.4)	0
インフルエンザ様疾患	0	3 (1.3)	0	0
末梢性浮腫	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
肝胆道系障害	1 (0.4)	0	0	0
慢性胆嚢炎 NOS	1 (0.4)	0	0	0
慢性肝炎 NOS	1 (0.4)	0	0	0
免疫系障害	0	1 (0.4)	0	0
季節性アレルギー	0	1 (0.4)	0	0
感染症および寄生虫症	22 (9.8)	24 (10.3)	0	0
四肢膿瘍	1 (0.4)	0	0	0
細菌尿	0	1 (0.4)	0	0
急性気管支炎 NOS	4 (1.8)	3 (1.3)	0	0
ウイルス性胃腸炎 NOS	0	1 (0.4)	0	0
インフルエンザ	4 (1.8)	4 (1.7)	0	0
急性喉頭炎 NOS	0	1 (0.4)	0	0
下気道感染 NOS	1 (0.4)	0	0	0
肺膿瘍 NOS	0	1 (0.4)	0	0
外耳炎 NOS	1 (0.4)	0	0	0
ウイルス性咽頭炎 NOS	1 (0.4)	0	0	0
肺炎 NOS	0	2 (0.9)	0	0
腎盂膀胱炎	1 (0.4)	0	0	0
気道感染 NOS	1 (0.4)	0	0	0
ウイルス性気道感染 NOS	2 (0.9)	3 (1.3)	0	0
疥癬寄生	0	1 (0.4)	0	0
副鼻腔炎 NOS	0	1 (0.4)	0	0
歯膿瘍	0	1 (0.4)	0	0
上気道感染 NOS	1 (0.4)	4 (1.7)	0	0
ウイルス性上気道感染 NOS	1 (0.4)	0	0	0
尿路感染 NOS	1 (0.4)	2 (0.9)	0	0
水痘	2 (0.9)	0	0	0
ウイルス感染 NOS	2 (0.9)	2 (0.9)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.4)	3 (1.3)	0	0
電気ショック	0	1 (0.4)	0	0
足骨折	0	1 (0.4)	0	0
関節捻挫	0	1 (0.4)	0	0
靭帯損傷 NOS	1 (0.4)	0	0	0
腱損傷	0	1 (0.4)	0	0

表 2.7.6.25-32　因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表

（維持期相の安全性解析集団）（3/5）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	本剤 2.4 g/日 QD 群 (N=225)	本剤 2.4 g/日 BID 群 (N=234)	本剤 2.4 g/日 QD 群 (N=225)	本剤 2.4 g/日 BID 群 (N=234)
臨床検査	18 (8.0)	18 (7.7)	9 (4.0)	8 (3.4)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ異常 NOS	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.4)	2 (0.9)
関節鏡検査	1 (0.4)	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常 NOS	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)
血中ビリルビン増加	2 (0.9)	0	2 (0.9)	0
血中クレアチニン増加	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
血中ブドウ糖増加	0	1 (0.4)	0	0
血便	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
血中尿素増加	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
尿中血陽性	2 (0.9)	0	0	0
体温上昇	0	1 (0.4)	0	0
好酸球数増加	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
γ−グルタミルトランスフェラーゼ異常	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.4)	0	0
ヘマトクリット異常	0	1 (0.4)	0	0
ヘマトクリット減少	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
ヘモグロビン減少	2 (0.9)	0	1 (0.4)	0
心音異常	0	1 (0.4)	0	0
肝機能検査 NOS 異常	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
リンパ球数増加	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
好中球数減少	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
好中球数増加	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
尿蛋白	0	1 (0.4)	0	0
腎機能検査 NOS 異常	1 (0.4)	0	0	0
尿検査異常 NOS	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
体重減少	0	1 (0.4)	0	0
体重増加	1 (0.4)	2 (0.9)	0	1 (0.4)
白血球数減少	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
白血球数増加	1 (0.4)	0	0	0
代謝および栄養障害	3 (1.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
食欲不振	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
糖尿病 NOS	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0
高コレステロール血症	1 (0.4)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	6 (2.7)	6 (2.6)	2 (0.9)	2 (0.9)
関節痛	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.4)	2 (0.9)
関節炎 NOS	1 (0.4)	0	0	0
背部痛	2 (0.9)	0	0	0
関節硬直	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
筋痛	0	2 (0.9)	0	0
四肢痛	0	1 (0.4)	0	0
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.4)	0	0	0
脊椎症	0	1 (0.4)	0	0

表 2.7.6.25-32　因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表

（維持期相の安全性解析集団）（4/5）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	本剤 2.4 g/日 QD 群 (N=225)	本剤 2.4 g/日 BID 群 (N=234)	本剤 2.4 g/日 QD 群 (N=225)	本剤 2.4 g/日 BID 群 (N=234)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	1 (0.4)	0	0	0
嚢胞 NOS	1 (0.4)	0	0	0
神経系障害	6 (2.7)	9 (3.8)	0	1 (0.4)
頚動脈狭窄	0	1 (0.4)	0	0
大脳障害	0	1 (0.4)	0	0
脳梗塞	1 (0.4)	0	0	0
浮動性めまい	2 (0.9)	0	0	0
全健忘	1 (0.4)	0	0	0
頭痛	2 (0.9)	5 (2.1)	0	1 (0.4)
感覚減退	0	1 (0.4)	0	0
片頭痛 NOS	0	1 (0.4)	0	0
神経痛 NOS	0	1 (0.4)	0	0
失神	1 (0.4)	0	0	0
精神障害	5 (2.2)	2 (0.9)	0	1 (0.4)
不安	1 (0.4)	0	0	0
うつ病	2 (0.9)	1 (0.4)	0	1 (0.4)
うつ病の増悪	0	1 (0.4)	0	0
不眠症	2 (0.9)	0	0	0
腎および尿路障害	4 (1.8)	3 (1.3)	0	0
尿管結石	1 (0.4)	0	0	0
膀胱炎 NOS	0	1 (0.4)	0	0
血尿	2 (0.9)	2 (0.9)	0	0
腎結石症	1 (0.4)	0	0	0
夜間頻尿	1 (0.4)	0	0	0
生殖系および乳房障害	7 (3.1)	0	1 (0.4)	0
乳房腫瘤 NOS	1 (0.4)	0	0	0
乳房痛	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
機能性子宮出血	1 (0.4)	0	0	0
月経過多	1 (0.4)	0	0	0
卵巣嚢胞	2 (0.9)	0	0	0
頻発月経	1 (0.4)	0	0	0
前立腺肥大	1 (0.4)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (4.4)	12 (5.1)	0	0
気管支炎 NOS	2 (0.9)	0	0	0
慢性閉塞性気道疾患増悪	0	1 (0.4)	0	0
咳嗽	0	2 (0.9)	0	0
鼻咽頭炎	3 (1.3)	5 (2.1)	0	0
咽頭炎	5 (2.2)	2 (0.9)	0	0
呼吸障害 NOS	0	2 (0.9)	0	0
アレルギー性鼻炎 NOS	1 (0.4)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	4 (1.8)	9 (3.8)	1 (0.4)	4 (1.7)
ざ瘡 NOS	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
脱毛症	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
アレルギー性皮膚炎	2 (0.9)	2 (0.9)	0	0
紅斑	1 (0.4)	0	0	0
発疹	0	1 (0.4)	0	0

表 2.7.6.25-32 因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表

（維持期相の安全性解析集団）（5/5）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	本剤 2.4 g/日 QD 群 (N=225)	本剤 2.4 g/日 BID 群 (N=234)	本剤 2.4 g/日 QD 群 (N=225)	本剤 2.4 g/日 BID 群 (N=234)
紫斑 NOS	0	1 (0.4)	0	0
斑状丘疹状皮疹	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
発疹 NOS	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.4)	0
蕁麻疹 NOS	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
外科および内科処置	1 (0.4)	0	0	0
鼠径部ヘルニア修復	1 (0.4)	0	0	0
血管障害	5 (2.2)	2 (0.9)	0	0
血圧変動	1 (0.4)	0	0	0
血腫 NOS	0	1 (0.4)	0	0
高血圧 NOS	3 (1.3)	1 (0.4)	0	0
血栓性静脈炎	1 (0.4)	0	0	0

MedDRA version 5.1、重篤な有害事象は MedDRA version 9.0（MedDRA/J version 5.1 により日本語訳）

注：有害事象の発現率は維持期相の安全性解析集団における各投与群（本剤 2.4 g/日 QD 群または本剤 2.4 g/日 BID 群）の被験者数に基づいて算出した。
治験薬との因果関係を収集できなかった場合には、因果関係ありとした。
器官別大分類および基本語における頻度は、被験者ごとに算出した。
Source: 5.3.5.2.1 Table 3.2.3 および Table 3.2.18 より作成

表 2.7.6.25-33　死亡例一覧表（安全性解析対象集団）

活動期相／維持期相	被験者番号	人種	性別	年齢	体重	有害事象（PT）	有害事象の発現日	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	中止の有無	処置	転帰
活動期相 本剤 4.8 g/日（1 日 2 回）	71105	白人	男性	67 歳	70 kg	自殺既遂	8 日目	1 日間	なし	重度	重篤	なし（死亡）	なし	死亡
維持期相 本剤 2.4 g/日（1 日 2 回）	56210	白人	女性	24 歳	63 kg	電気ショック	284 日目	1 日間	なし	重度	重篤	中止	なし	死亡

MedDRA version 5.1、重篤な有害事象は MedDRA version 9.0（MedDRA/J version 5.1 により日本語訳）

Source: 5.3.5.2.1 Listing 6.1 から抜粋

表 2.7.6.25-34 重篤な有害事象一覧表（安全性解析対象集団）（1/3）

活動期相／維持期相	被験者番号	人種 [1)]	性別	年齢	体重	有害事象（PT）	有害事象発現日	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	中止の有無	処置	転帰
活動期相 本剤 4.8 g/日（1 日 2 回）	10906	白人	男性	25 歳	85 kg	膵炎 NOS	2 日目	28 日間	多分ある	重度	重篤	中止	治療薬の投与	回復
	11107	白人	男性	46 歳	88 kg	潰瘍性大腸炎増悪	1 日目	28 日間	なし	重度	重篤	中止	治療薬の投与	回復
	16103	HS	男性	32 歳	59 kg	潰瘍性大腸炎増悪	5 日目	67 日間	なし	重度	重篤	中止	治療薬の投与	回復
	21501	A/P	女性	31 歳	52 kg	脱水	12 日目	28 日間	なし	重度	重篤	なし	治療薬の投与	回復
	22009	A/P	女性	33 歳	52 kg	潰瘍性大腸炎増悪	59 日目	16 日間	なし	重度	重篤	なし	結腸切除の実施	回復
	24704	白人	女性	53 歳	55 kg	交感神経性後頚部症候群	53 日目	176 日間	なし	中等度	重篤	なし	理学療法	回復
	63117	白人	男性	20 歳	69 kg	嘔吐 NOS	77 日目	6 日間	なし	軽度	重篤	なし	治療薬の投与、入院	回復
	70201	白人	女性	52 歳	55 kg	潰瘍性大腸炎増悪	4 日目	17 日間	なし	中等度	重篤	中止	治療薬の投与	回復
	71105	白人	男性	67 歳	70 kg	自殺既遂	8 日目	1 日間	なし	重度	重篤	なし（死亡）	なし	死亡

表 2.7.6.25-34 重篤な有害事象一覧表（安全性解析対象集団）（2/3）

活動期相／維持期相	被験者番号	人種 [1)]	性別	年齢	体重	有害事象（PT）	有害事象発現日	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	中止の有無	処置	転帰
維持期相 本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）	12101	白人	女性	19 歳	54 kg	潰瘍性大腸炎	267 日目	7 日間	なし	重度	重篤	なし	直腸結腸切除	回復
	21211	A/P	男性	24 歳	55 kg	潰瘍性大腸炎増悪	131 日目	14 日間	なし	重度	重篤	中止	治療薬の投与	回復
	24705	白人	男性	63 歳	90 kg	脳梗塞	32 日目	21 日間	なし	中等度	重篤	中断	治療薬の投与	回復
						潰瘍性大腸炎増悪	176 日目	50 日間	なし	重度	重篤	中止	中止して副腎皮質ステロイド投与	回復
	62904	白人	女性	31 歳	65 kg	機能性子宮出血	360 日目	3 日間	なし	軽度	重篤	なし	なし	回復
	62707	白人	女性	33 歳	63 kg	肝機能検査 NOS 異常	45 日目	8 日間	あるかもしれない	中等度	重篤	中止	治療薬の投与	回復したが後遺症あり
	63111	白人	女性	43 歳	69 kg	卵巣嚢胞	114 日目	9 日間	なし	中等度	重篤	なし	治療薬の投与	回復
	64803	白人	女性	38 歳	57 kg	慢性肝炎 NOS	204 日目	25 日間	なし	中等度	重篤	中止	治療薬の投与	回復したが後遺症あり
	66203	白人	男性	45 歳	72 kg	潰瘍性大腸炎増悪	388 日目	21 日間	なし	重度	重篤	なし	結腸全摘除	回復したが後遺症あり
	72307	白人	男性	22 歳	76 kg	潰瘍性大腸炎増悪	129 日目	19 日間	なし	重度	重篤	中止	治療薬の投与	回復

表 2.7.6.25-34 重篤な有害事象一覧表（安全性解析対象集団）（3/3）

活動期相／維持期相	被験者番号	人種 1)	性別	年齢	体重	有害事象（PT）	有害事象発現日	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	中止の有無	処置	転帰
維持期相 本剤 2.4 g/日（1 日 2 回）	12403	HS	男性	34 歳	58 kg	潰瘍性大腸炎増悪	122 日目	87 日間	なし	中等度	重篤	中止	治療薬の投与、入院	回復
	18405	白人	男性	24 歳	81 kg	潰瘍性大腸炎増悪	83 日目	24 日間	なし	重度	重篤	中止	治療薬の投与	回復
	56202	白人	女性	54 歳	71 kg	うつ病の増悪	28 日目	28 日間	なし	重度	重篤	なし	治療薬の投与	回復
	56210	白人	女性	24 歳	63 kg	電気ショック	284 日目	1 日間	なし	重度	重篤	中止	なし	死亡
	62704	白人	女性	76 歳	66 kg	肺炎 NOS	140 日目	21 日間	なし	中等度	重篤	中止	治療薬の投与	回復
						狭心症	193 日目	9 日間	なし	中等度	重篤	なし	治療薬の投与	回復したが後遺症あり
						慢性閉塞性気道疾患増悪	202 日目	11 日間	なし	中等度	重篤	なし	治療薬の投与	回復
	62708	白人	男性	52 歳	72 kg	肺膿瘍 NOS	298 日目	継続	なし	中等度	重篤	中止	治療薬の投与	軽快
						肺炎 NOS	298 日目	継続	なし	中等度	重篤	中止	治療薬の投与	軽快
	63320	白人	女性	71 歳	45 kg	肺水腫 NOS	22 日目	10 日間	なし	重度	重篤	なし	治療薬の投与	回復
	64805	白人	女性	45 歳	60 kg	潰瘍性大腸炎増悪	94 日目	112 日間	なし	中等度	重篤	中止	治療薬の投与	回復
	72305	白人	女性	49 歳	60 kg	潰瘍性大腸炎増悪	292 日目	17 日間	なし	中等度	重篤	中止	治療薬の投与	回復

1) HS：ヒスパニック、A/P：アジア人／太平洋諸島系

MedDRA version 5.1、重篤な有害事象は MedDRA version 9.0（MedDRA/J version 5.1 により日本語訳）

Source: 5.3.5.2.1 Listing 6.1 から抜粋

表 2.7.6.25-35 治験中止に至った有害事象一覧表（安全性解析対象集団）（1/3）

活動期相／維持期相	被験者番号	人種 [1)]	性別	年齢	体重	有害事象（PT）	有害事象発現日	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	中止の有無	処置	転帰
活動期相 本剤 4.8 g/日（1 日 2 回）	10906	白人	男性	25 歳	85 kg	膵炎 NOS	2 日目	28 日間	多分ある	重度	重篤	中止	治療薬の投与	回復
	11107	白人	男性	46 歳	88 kg	潰瘍性大腸炎増悪	1 日目	28 日間	なし	重度	重篤	中止	治療薬の投与	回復
	16103	HS	男性	32 歳	59 kg	潰瘍性大腸炎増悪	5 日目	67 日間	なし	重度	重篤	中止	治療薬の投与	回復
	16104	HS	女性	40 歳	75 kg	潰瘍性大腸炎増悪	64 日目	31 日間	多分ある	中等度	非重篤	中止	治療薬の投与	回復
	20213	白人	女性	56 歳	63 kg	潰瘍性大腸炎増悪	1 日目	112 日間	あるかもしれない	中等度	非重篤	中止	治療薬の投与	回復
	21502	A/P	男性	49 歳	60 kg	頭痛 NOS 増悪	1 日目	4 日間	多分ある	重度	非重篤	中止	治療薬の投与	回復
	22009	A/P	女性	33 歳	52 kg	潰瘍性大腸炎増悪	22 日目	継続	なし	重度	非重篤	中止	治療薬の投与	未回復
	63212	白人	男性	29 歳	84 kg	潰瘍性大腸炎	65 日目	継続	なし	中等度	非重篤	中止	治療薬の投与	軽快
	70201	白人	女性	52 歳	55 kg	潰瘍性大腸炎増悪	4 日目	17 日間	なし	中等度	重篤	中止	治療薬の投与	回復

表 2.7.6.25-35 治験中止に至った有害事象一覧表（安全性解析対象集団）（2/3）

活動期相／維持期相	被験者番号	人種 [1)]	性別	年齢	体重	有害事象（PT）	有害事象発現日	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	中止の有無	処置	転帰
維持期相 本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）	11108	白人	男性	29 歳	95 kg	潰瘍性大腸炎増悪	247 日目	56 日間	多分ある	中等度	非重篤	中止	治療薬の投与	軽快
	18202	白人	男性	41 歳	83 kg	大腸炎増悪	138 日目	43 日間	なし	軽度	非重篤	中止	治療薬の投与	回復
	21211	A/P	男性	24 歳	55 kg	潰瘍性大腸炎増悪	131 日目	14 日間	なし	重度	重篤	中止	治療薬の投与	回復
	24705	白人	男性	63 歳	90 kg	潰瘍性大腸炎増悪	176 日目	50 日間	なし	重度	重篤	中止	中止して副腎皮質ステロイド投与	回復
	26507	白人	女性	43 歳	53 kg	潰瘍性大腸炎	19 日目	継続	なし	中等度	非重篤	中止	治療薬の投与	未回復
	62707	白人	女性	33 歳	63 kg	肝機能検査 NOS 異常	45 日目	8 日間	あるかもしれない	中等度	重篤	中止	治療薬の投与	回復したが後遺症あり
	63204	白人	女性	42 歳	54 kg	潰瘍性大腸炎増悪	296 日目	64 日間	なし	中等度	非重篤	中止	早期中止	回復
	63210	白人	男性	45 歳	82 kg	潰瘍性大腸炎増悪	130 日目	4 日間	なし	中等度	非重篤	中止	なし	回復
	64803	白人	女性	38 歳	57 kg	慢性肝炎 NOS	204 日目	25 日間	なし	中等度	重篤	中止	治療薬の投与	回復したが後遺症あり
	71204	白人	男性	34 歳	96 kg	潰瘍性大腸炎増悪	184 日目	31 日間	多分ある	中等度	非重篤	中止	治療薬の投与	回復
	72307	白人	男性	22 歳	76 kg	潰瘍性大腸炎増悪	129 日目	19 日間	なし	重度	重篤	中止	治療薬の投与	回復

表 2.7.6.25-35 治験中止に至った有害事象一覧表（安全性解析対象集団）（3/3）

活動期相／維持期相	被験者番号	人種 1)	性別	年齢	体重	有害事象（PT）	有害事象発現日	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	中止の有無	処置	転帰
維持期相 本剤 2.4 g/日（1 日 2 回）	11504	白人	男性	36 歳	107 kg	関節痛	98 日目	35 日間	あるかもしれない	中等度	非重篤	中止	なし	回復
	12403	HS	男性	34 歳	58 kg	潰瘍性大腸炎増悪	122 日目	87 日間	なし	中等度	重篤	中止	治療薬の投与、入院	回復
	20405	白人	女性	49 歳	87 kg	潰瘍性大腸炎増悪	239 日目	継続	なし	中等度	非重篤	中止	治療薬の投与	不明
	22005	A/P	女性	33 歳	45 kg	潰瘍性大腸炎増悪	57 日目	継続	なし	中等度	非重篤	中止	治療薬の投与	軽快
	56210	白人	女性	24 歳	63 kg	電気ショック	284 日目	1 日間	なし	重度	重篤	中止	なし	死亡
	62704	白人	女性	76 歳	66 kg	肺炎 NOS	140 日目	21 日間	なし	中等度	重篤	中止	治療薬の投与	回復
	62708	白人	男性	52 歳	72 kg	肺膿瘍 NOS	298 日目	継続	なし	中等度	重篤	中止	治療薬の投与	軽快
						肺炎 NOS	298 日目	継続	なし	中等度	重篤	中止	治療薬の投与	軽快
	63208	白人	女性	34 歳	59 kg	潰瘍性大腸炎増悪	279 日目	35 日間	なし	中等度	非重篤	中止	なし	回復
	64805	白人	女性	45 歳	60 kg	潰瘍性大腸炎	94 日目	103 日間	なし	中等度	非重篤	中止	治療薬の投与	回復
						潰瘍性大腸炎増悪	94 日目	112 日間	なし	中等度	重篤	中止	治療薬の投与	回復
	72305	白人	女性	49 歳	60 kg	潰瘍性大腸炎増悪	292 日目	17 日間	なし	中等度	重篤	中止	治療薬の投与	回復

1) HS：ヒスパニック、A/P：アジア人／太平洋諸島系

MedDRA version 5.1、重篤な有害事象は MedDRA version 9.0（MedDRA/J version 5.1 により日本語訳）

Source: 5.3.5.2.1 Listing 6.1 から抜粋

2.7.6.26　SPD476-404 試験（参考資料 5.3.5.2.2）

―寛解期潰瘍性大腸炎の寛解維持に対する、本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与時の服薬遵守状況と臨床的再燃の関連性を評価する、多施設、非盲検、第 IV 相臨床試験―

2.7.6.26.1　試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6.26-1 に示した。

表 2.7.6.26-1　試験方法の概略（1/5）

項目	内容
治験薬	メサラジン
治験責任医師	[redacted], USA
実施医療機関	米国内の 51 医療機関
公表論文	Kane S, Katz S, Jamal MM, Safdi M, Dolin B, Solomon D, et al. Strategies in maintenance for patients receiving long-term therapy (SIMPLE): a study of MMX mesalamine for the long-term maintenance of quiescent ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis. 2012 Jun;18(6):1026-1033. Epub 2011 Aug 11.
治験期間	2007 年 5 月 1 日（最初の被験者のスクリーニング日） ～2009 年 8 月 17 日（最終の被験者の最終観察日）
開発段階	第 IV 相
目的	主要目的 - 投与後 6 ヵ月時点の臨床的再燃（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と定義）が認められた被験者の割合を検討すること 副次目的 - 投与後 12 ヵ月時点の臨床的再燃が認められた被験者の割合を検討すること - 臨床的再燃までの期間を検討すること - 投与後 6 ヵ月および 12 ヵ月時点の本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与による臨床的再燃と被験者の服薬遵守状況との関連性を検討すること - 投与後 12 ヵ月時点における臨床的寛解（血便スコアおよび排便回数スコアがいずれも 0）の割合を検討すること - 投与後 12 ヵ月時点における内視鏡的寛解（内視鏡スコアが 1 以下）を検討すること

表 2.7.6.26-1 試験方法の概略（2/5）

項目	内容
目的（続き）	- 本剤 2.4～4.8 g/日（1 日 1 回）投与における安全性および忍容性を検討すること 三次目的 - 投与後 6 ヵ月および 12 ヵ月時点の各症状（正常と比較した時の 1 日あたりの排便回数、切迫感、腹痛および血便）を検討すること - 臨床的再燃が認められた被験者の割合について Sunanda Kane の公表論文データと比較すること - ベースライン、投与後 6 ヵ月および 12 ヵ月時点の生活の質（QOL）を Medical Outcomes Study 12-Item Short Form Health Survey（SF-12 v2）、Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire（SIBDQ）および Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Specific Health Problem v2.0（WPAI:SHP）により検討すること - 投与後 6 ヵ月および 12 ヵ月時点の服薬遵守状況について、人口統計学的特性およびベースライン特性から予測因子を検討すること - 投与後 6 ヵ月および 12 ヵ月時点の QOL について、人口統計学的特性およびベースライン特性から予測因子を検討すること - 被験者集団の人口統計学的特性およびベースライン特性に基づく治療反応性の予測因子を検討すること - 維持期相のベースラインからの組織学的スコアの変化量を投与後 12 ヵ月時点で比較すること
方法	本治験は、活動期相および維持期相から構成される、12～14 ヵ月間の服薬遵守と投与状況を観察する、第 IV 相、多施設、非盲検臨床試験であった。スクリーニング時に活動性がみられた潰瘍性大腸炎患者は 2 ヵ月間の活動期相に組み入れ、一方でスクリーニング時に臨床的寛解であった潰瘍性大腸炎患者は 12 ヵ月間の維持期相に直接組み入れた（直接の組入れ群）。活動期相に組み入れた後、臨床的寛解に至った被験者は続けて維持期相に移行した（活動期相からの移行群）。本治験の活動期相の評価スケジュールを表 2.7.6.26-2 に、維持期相の評価スケジュールを表 2.7.6.26-3 に示した。

表 2.7.6.26-1　試験方法の概略（3/5）

項目	内容
方法（続き）	本治験は日常的な臨床診療の設定で服薬遵守状況を評価するためのデザインで、寛解期潰瘍性大腸炎に対して本剤 1 日 1 回投与が症状の再燃を減少させる（臨床的寛解の状態）かどうかを検討した。さらに、本剤 1 日 1回投与が服薬遵守状況を改善するかどうかを検討するために、処方状況を処方箋により追跡した。より少ない服薬錠数かつ 1 日 1回投与である本剤で、患者の服薬遵守はメサラジン送達システムによって向上すると予測された。本治験で評価した服薬遵守状況と再燃の程度を、現在使用されている 5-アミノサリチル酸（5-ASA）経口製剤の過去のデータと比較した。
被験者数	本治験は合計 360 例前後の被験者を組み入れる計画であった。内訳は、活動期相に 288 例を組み入れ、そのうち 115 例前後を維持期相に移行させ、72 例前後を直接維持期相に組み入れる予定であった。 実際には、本治験に合計 290 例を組み入れた。290 例のうち、138 例（47.6%）を活動期相に組み入れ、そのうち 56 例が維持期相に移行した。維持期相に直接組み入れた被験者および活動期相から移行した被験者を合わせて、合計 208 例（71.7%）を維持期相に組み入れた。
主な組入れ基準	［選択基準］ - 18 歳以上の成人男性または女性。 - 軽症から中等症の活動期または臨床的寛解の状態にある潰瘍性大腸炎患者。 - 過去に組織学的検査および内視鏡検査、または組織学的検査および X 線検査により潰瘍性大腸炎と診断された患者。
被験薬、用法・用量、バッチ No.	活動期相では、被験者に本剤 2.4～4.8 g/日（1.2 g 錠を 2～4 錠）を 1 日 1回経口投与した。維持期相では、被験者に本剤 2.4 g/日（1.2 g 錠を 2 錠）を 1日 1 回経口投与した。[redacted]
期間	活動期相を完了して適格者として維持期相に移行した被験者（活動期相からの移行群）の投与期間は約 14 ヵ月間であった。維持期相に直接組み入れられた被験者（直接の組入れ群）の投与期間は約 12 ヵ月間であった。
対照薬、用法・用量、バッチ No.	なし

表 2.7.6.26-1　試験方法の概略（4/5）

項目	内容
評価基準	有効性 S 状結腸内視鏡による大腸粘膜所見、医師による全般的評価（PGA）、潰瘍性大腸炎の症状評価（血便、排便回数、切迫感および腹痛）（5.3.5.2.2 5.1.2.2項参照）および組織学により評価した。 QOL SF-12 v2、SIBDQ および WPAI:SHP を用いて評価した。さらに、ベースライン時には医療経済評価（HEOR）調査を実施した。 安全性および忍容性 治験期間を通して定期診察時に自発的に報告された有害事象の収集ならびに臨床検査の各項目、バイタルサインおよび身体所見によって評価した。
統計手法	本治験において人口統計学的特性、ベースライン特性および安全性に関する仮説検定は実施しなかった。 カテゴリー変数は度数および百分率を用いて要約した。百分率の計算は、欠測値なしの被験者数に基づいて算出した。連続変数は記述統計量（対象とした被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値および最大値）を用いて要約した。 有効性の主要評価項目 活動期相の有効性解析対象は、活動期相において治験薬を 1 回以上服用し、かつ投与後に 1 回以上の有効性を評価したすべての被験者とした。維持期相の有効性解析対象は、維持期相において治験薬を 1 回以上服用し、かつ投与後に 1 回以上の有効性を評価したすべての被験者とした。活動期相および維持期相におけるすべての有効性および医療上の評価項目（QOL および医療経済）はそれぞれの有効性解析対象を用いて評価した。 維持期相の Visit M3（Month 6）において、臨床的再燃が認められた被験者の割合は両側 95%信頼区間と共に表示した。連続した 21 日間を超える症状データを欠測した被験者は臨床的再燃を評価せず、それ以前に臨床的再燃と判定された被験者を除き、欠測として扱った。有効性の欠如以外の理由で中止した被験者も欠測として感度分析を実施した。

表 2.7.6.26-1 試験方法の概略（5/5）

項目	内容
統計手法 （続き）	有効性の主な副次評価項目 維持期相の Month 12 における臨床的再燃が認められた被験者の割合は両側 95%信頼区間と共に表示した。臨床的再燃の期間は、維持期相における治験薬の最初の投与日から臨床的再燃発現までの期間とした。なお、臨床的再燃の発現は、臨床的再燃のみられた時期の最初の日と定義した。維持期相における臨床的再燃が認められた被験者の割合は、服薬遵守率により 80%未満、80～120%、120%超に分類して表示した。維持期相における各来院日の臨床的寛解（来院前の評価可能な直近 3 日間の血便スコアおよび排便回数スコアがいずれも 0）の被験者の割合を表に示した。活動期相終了時（Visit A3）における臨床的寛解の被験者の要約も示した。維持期相の Visit M1（Month 0）および Visit M5（Month 12）における内視鏡的寛解（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）を要約した。維持期相の各評価時期における大腸粘膜所見（内視鏡スコア）を度数および百分率を用いて要約した。 安全性 活動期相の安全性解析集団は、活動期相において治験薬を 1 回以上服用したすべての被験者とした。維持期相の安全性解析集団は、維持期相において治験薬を 1 回以上服用したすべての被験者とした。活動期相および維持期相におけるすべての安全性評価項目はそれぞれの安全性解析集団を用いて要約した。 有害事象は MedDRA version 11 を用いて読み替えた（MedDRA/J version 11.1 により日本語訳）。各有害事象は、発現時期を活動期相、維持期相または投与終了後に分類して要約した。すべての有害事象は、同意書への署名時から本剤の最終投与後 7 日まで収集した。有害事象は、活動期相および維持期相ごとに、器官別大分類および基本語別に要約し、さらに同一の有害事象の中で最も高い重症度により要約した。すべての臨床検査値は要約し表を示した。活動期相および維持期相の各測定時点において、バイタルサインの各項目の要約統計量を表示し、ベースライン以降の各測定時点におけるベースラインからの変化量も要約した。身体所見は被験者ごとに一覧表を作成した。

表 2.7.6.26-2 評価スケジュール（活動期相）

Visit [1)]	スクリーニング [2)]	A1 [3)]	A2	A3 [4)]	後観察の電話連絡
Month	Week -1	0	1	2	+7 日間 [5)]
同意取得	X				
選択／除外基準	X	X			
既往歴	X				
身体所見	X			X	
バイタルサイン	X	X	X	X	
妊娠血清検査（妊娠の可能性がある女性）	X	X	X	X	
尿検査	X			X	
血液学的検査	X		X	X	
血液生化学的検査	X		X	X	
便培養	X				
症状評価（音声自動応答システム［IVRS］／インターネットによる Web 登録［IWRS］） [6)]	X	X	X	X	
SF-12（IVRS/IWRS）		X		X	
SIBDQ（IVRS/IWRS）		X		X	
WPAI:SHP（IVRS/IWRS）		X		X	
HEOR		X [9)]			
治験薬の処方 [7)]		X	X		
薬局カードの配布 [8)]		X			
投与量の調整			X [10)]		
有害事象	X	X	X	X	X
併用薬	X	X	X	X	X

1) スクリーニング期間は 7 日以内とした（潰瘍性大腸炎の症状の情報を収集するためには最低 3 日間を必要とした。しかしながら、ベースラインの 6 日以上前のデータは使用しなかった）。Visit A1 はスクリーニング来院日から算出した来院予定日の+3 日を許容範囲とした。Visit A2 および Visit A3 は Visit A1 から算出した来院予定日の±3 日間を許容範囲とした。
2) 活動期相もしくは維持期相に直接組み入れられた被験者、または活動期相から維持期相に移行した被験者のいずれであっても、スクリーニングの実施は 1 被験者につき 1 回のみとした。
3) Visit A1 は活動期相のベースラインとした。
4) Visit A3 は活動期相の治験終了／早期中止時とし、この時点で臨床的寛解となった被験者は維持期相（A3/M1）に移行した。
5) 維持期相に移行しなかった被験者については、治験責任（分担）医師または指定された者が治験薬の最終投与後 7 日間を追跡調査し、発現したすべての有害事象および重篤な有害事象を記録した。
6) スクリーニング期間中は毎日、電話またはインターネットにより記録した。
7) 日常的な臨床診療に準じ、被験者に適切な処方を行った。被験者が維持期相に移行しない場合、Visit A3 では治験薬を処方しなかった。
8) 活動期相に組み入れられた際に、被験者は処方箋と共に TrialCard 社が提供する一意的に識別可能な薬局カードを配布された。薬局カードは治験実施施設が TrialCard 社に連絡することで使用可能となり、このカードによって被験者は無償で治験薬を入手することができた。被験者の服薬遵守状況は、TrialCard 社が各薬局カードの使用を追跡して得た情報（薬局における投与量と投与期間）により評価された。
9) 被験者がベースラインの来院を完了している場合、次回来院時または電話にて HEOR に関する情報を遡及的に収集した。
10) 投与量を調整した場合には、投与量変更の日付と（来院または通話）時間を記録した。

Source: 5.3.5.2.2 Table 2 および Section 4.8 より作成

表 2.7.6.26-3 評価スケジュール（維持期相）

Visit [1]	スクリーニング [2]	M1 [3]	M2	M3	M4	M5 [4]	後観察の電話連絡
Month	Week -1	0	3	6	9	12	+7 日間 [5]
同意取得	X						
選択／除外基準	X [6]	X [6]					
既往歴	X						
身体所見	X			X		X	
バイタルサイン	X	X		X		X	
妊娠血清検査（妊娠の可能性がある女性）	X	X		X		X	
尿検査	X			X		X	
血液学的検査	X			X		X	
血液生化学的検査	X			X		X	
便培養	X						
S 状結腸内視鏡検査		X				X	
生検（治験参加医療機関および被験者）		X				X	
症状評価（IVRS/IWRS） [7]	X	X	X	X	X	X	
PGA（IVRS/IWRS）		X				X	
SF-12（IVRS/IWRS）		X		X		X	
SIBDQ（IVRS/IWRS）		X		X		X	
WPAI:SHP（IVRS/IWRS）		X		X		X	
HEOR		X [10]					
治験薬の処方 [8]		X		X			
薬局カードの配布 [9]		X					
有害事象	X	X	X	X	X	X	X
併用薬	X	X	X	X	X	X	X

1) スクリーニング期間は 7 日以内とした（潰瘍性大腸炎の症状の情報を収集するためには最低 3 日間を必要とした。しかしながら、ベースラインの 6 日以上前のデータは使用しなかった）。Visit M1 はスクリーニング来院日から算出した来院予定日の+3 日を許容範囲とした。すべての来院日は、Visit M1 から算出した来院予定日の±10 日間を許容範囲とした。
2) 活動期相もしくは維持期相に直接組み入れられた被験者、または活動期相から維持期相に移行した被験者のいずれであっても、スクリーニングの実施は 1 被験者につき 1 回のみとした。
3) Visit M1 は活動期相からの移行群の活動期相の最終来院日（Month 2/Visit A3）または直接の組入れ群のベースラインとした。
4) Visit M5 は維持期相の治験終了／早期中止時とした。
5) 治験責任（分担）医師または指定された者は、治験薬の最終投与後 7 日間を追跡調査し、発現したすべての有害事象および重篤な有害事象を記録した。後観察におけるすべての併用薬、臨床検査、診察および処置に関する情報を収集した。
6) 被験者が維持期相に直接組み入れられた場合のみ選択／除外基準を判定した。
7) スクリーニング期間中は毎日、電話またはインターネットにより記録した。
8) 日常的な臨床診療に準じ、被験者に本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）の処方を行った。
9) 維持期相に組み入れられた際に、被験者は処方箋と共に TrialCard 社が提供する一意的に識別可能な薬局カードを配布された。薬局カードは治験実施施設が TrialCard 社に連絡することで使用可能となり、このカードによって被験者は無償で治験薬を入手することができた。被験者の服薬遵守状況は、TrialCard 社が各薬局カードの使用を追跡して得た情報（薬局における投与量と投与期間）により評価された。
10) 被験者がベースラインの来院を完了している場合、次回来院時または電話にて HEOR に関する情報を遡及的に収集した。活動期相からの移行群では 2 度目となるため実施しなかった。

Source: 5.3.5.2.2 Table 3 および Section 4.8 より作成

2.7.6.26.2 結果の要約

2.7.6.26.2.1 対象被験者

2.7.6.26.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.26-4 に示した。

本治験には 290 例が組み入れられた。290 例のうち 138 例（47.6%）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約 41%（138 例中 56 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 3 分の 2（208 例中 138 例）が治験を完了した。活動期相および維持期相における中止理由は、有効性の欠如／再燃が最も多かった。

表 2.7.6.26-4 被験者の内訳（全被験者）

被験者数（%）	活動期相	維持期相
治験に組み入れられた被験者	138	208
治験薬を投与された被験者	137 (99.3)	208 (100.0)
治験を完了した被験者	56 (40.6)	138 (66.3)
維持期相へ移行した被験者	56 (40.6)	—
治験を中止した被験者	82 (59.4)	70 (33.7)
中止理由		
有効性の欠如／再燃	64 (46.4)	40 (19.2)
プロトコール違反	10 (7.2)	7 (3.4)
同意の撤回	4 (2.9)	5 (2.4)
有害事象	0	6 (2.9)
追跡不能	2 (1.4)	3 (1.4)
その他 [1)]	2 (1.4)	9 (4.3)

1) その他の中止理由
活動期相：治験責任（分担）医師の判断（被験者番号 15006：貧血の悪化）および服薬遵守不良（被験者番号 15201）
維持期相：妊娠（被験者番号 11315）、有害事象の胃腸炎に対する治療薬投与（被験者番号 12403）、抗生物質の使用（被験者番号 15010）、治験の終了（被験者番号 15203）、hydrocodone の使用（被験者番号 17101）、服薬遵守不良（被験者番号 10203 および 14507）、禁止薬剤の使用（被験者番号 11707）および併用薬の使用（被験者番号 15005）
Source: 5.3.5.2.2 Table 5 より作成

2.7.6.26.2.1.2 解析したデータセット（解析対象集団）

解析した被験者集団を表 2.7.6.26-5 に示した。

各解析対象集団は、活動期相の安全性解析集団が 137 例（99.3%）、有効性解析集団が 132例（95.7%）であった。また、維持期相の安全性解析集団は 208 例（100%）、有効性解析集団が 207 例（99.5%）であった。

表 2.7.6.26-5 被験者集団の要約

被験者数	活動期相	維持期相
組み入れた被験者	138	208
有効性解析集団	132 (95.7)	207 (99.5)
安全性解析集団	137 (99.3) [1)]	208 (100.0)

1) 1 例は活動期相に組み入れられたが治験薬を服用しなかった。
Source: 5.3.5.2.2 Table 4, Table 1.1.2 および Table 1.1.3 より作成

2.7.6.26.2.1.3 人口統計学的および他の基準値の特性

安全性解析集団について、人口統計学的特性を表 2.7.6.26-6 に、潰瘍性大腸炎の病歴を表 2.7.6.26-7 に示した。

被験者は軽症から中等症、または臨床的寛解の潰瘍性大腸炎患者で、年齢の中央値は活動期相が 43.0 歳および維持期相が 46.0 歳であった。女性がやや多く、活動期相および維持期相共に白人が多かった。

表 2.7.6.26-6 被験者の人口統計学的特性（活動期相／維持期相の安全性解析集団）

	活動期相 (N=137)	維持期相 (N=208)
性別；n（%）		
男性	61 (44.5)	100 (48.1)
女性	76 (55.5)	108 (51.9)
年齢（歳）		
平均値（標準偏差）	43.4 (14.09)	46.9 (13.70)
中央値	43.0	46.0
最小値，最大値	19, 75	19, 90
身長（インチ）		
平均値（標準偏差）	66.93 (3.903)	67.29 (4.023)
中央値	67.00	67.50
最小値，最大値	56.0, 77.0	56.0, 77.0
体重（ポンド）		
平均値（標準偏差）	183.43 (41.817)	182.53 (41.976)
中央値	180.00	179.25
最小値，最大値	102.0, 350.0	102.0, 351.0
人種；n（%）		
白人	107 (78.1)	180 (86.5)
黒人	14 (10.2)	13 (6.3)
ヒスパニック	10 (7.3)	9 (4.3)
アジア人／太平洋諸島系	4 (2.9)	2 (1.0)
アメリカ先住民	0	1 (0.5)
その他	2 (1.5)	3 (1.4)
喫煙歴；n（%）		
喫煙経験なし	63 (46.0)	103 (49.5)
喫煙していた	53 (38.7)	80 (38.5)
現在喫煙している	21 (15.3)	25 (12.0)

Source: 5.3.5.2.2 Table 6～Table 9, Table 1.2.1 および Table 1.2.2 より作成

表 2.7.6.26-7　潰瘍性大腸炎の病歴（活動期相／維持期相の安全性解析集団）

	活動期相 （N=137）	維持期相 （N=208）
診断からの期間（月）[1]	（n=135 [2]）	
平均値（標準偏差）	62.57 (70.045)	74.99 (81.933)
中央値	42.33	56.45
最小値，最大値	0.1, 346.3	-0.2, 496.2
診断方法[3]；n（%）		
S 状結腸内視鏡	17 (12.6)	28 (13.5)
大腸内視鏡	118 (87.4)	180 (86.5)
バリウム注腸	3 (2.2)	2 (1.0)
組織学的診断	133 (98.5)	207 (99.5)
不明	2	—
最近 1 年間の再燃回数；n（%）		
0 回	5 (3.7)	69 (33.3)
1 回	63 (47.0)	76 (36.7)
2 回	41 (30.6)	32 (15.5)
3 回	8 (6.0)	13 (6.3)
4 回以上	17 (12.7)	17 (8.2)
不明	3	1
診断からの再燃回数；n（%）		
0 回	—	4 (2.0)
1 回	23 (17.7)	35 (17.2)
2 回	16 (12.3)	37 (18.1)
3 回	17 (13.1)	30 (14.7)
4 回以上	74 (56.9)	98 (48.0)
不明	7	4
最近の内視鏡検査による病変範囲；n（%）		
左側大腸炎型[4]	86 (64.7)	110 (58.2)
横行結腸を含む	9 (6.8)	14 (7.4)
全大腸炎型	38 (28.6)	65 (34.4)
不明	4	19
直腸病変；n（%）		
あり	112 (83.0)	150 (72.1)
なし	23 (17.0)	58 (27.9)
不明	2	—
腸管外合併症；n（%）		
あり	17 (12.6)	25 (12.0)
なし	118 (87.4)	183 (88.0)
不明	2	—

1) 診断日からスクリーニング日までの月数。
2) 2 例は診断日または診断方法の記録が不明であった。
3) 潰瘍性大腸炎の診断方法では、同一被験者が二つ以上のカテゴリーに含まれる場合がある。
4) S 状結腸および／または下行結腸を含む。
Source: 5.3.5.2.2 Table 10, Table 11, Table 1.4.1 および Table 1.4.2 より作成

2.7.6.26.2.2　有効性

2.7.6.26.2.2.1　主要評価項目：Month 6 における臨床的再燃

維持期相における Month 6 時点の臨床的再燃（が認められた被験者の割合）を表 2.7.6.26-8 に、その感度分析（有効性の欠如以外の理由で中止した被験者を除外）を表 2.7.6.26-9 に示した。

有効性の主解析は維持期相の Month 6 における臨床的再燃であった。維持期相の有効性解析集団において、Month 6 の臨床的再燃は 23.5%であった。したがって、75%を超える被験者は本剤による 6 ヵ月間の寛解維持治療で再燃しなかった。活動期相からの移行群と直接の組入れ群は同様の結果であった。

表 2.7.6.26-8 維持期相の Month 6 における臨床的再燃（維持期相の有効性解析集団）

	活動期相からの移行群 （N=56）	直接の組入れ群 （N=151）	合計 （N=207）
再燃あり；n (%) 再燃なし；n (%) 不明；n (%)	12 (22.2) 42 (77.8) 2	34 (23.9) 108 (76.1) 9	46 (23.5) 150 (76.5) 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)

注：早期に中止した被験者は臨床的再燃として扱った。

Source: 5.3.5.2.2 Table 15

維持期相に組み入れられた 25%超の被験者は、Month 0 において本治験の臨床的寛解に該当せず、維持期相の選択基準を満たしていなかった（2.7.6.26.2.2.4 項参照）。しかしながら、当該被験者は治験責任医師により臨床的寛解と判断され、維持期相に組み入れられた。

維持期相の Month 6 時点の臨床的再燃について、維持期相の Month 0 で臨床的寛解にあった被験者を対象とした ad hoc 解析を実施した。この結果は主解析と同様であり、Month 0 で臨床的寛解にあった被験者の臨床的再燃は、Month 6 時点で 23.6%（144例中 34 例）であった。

有効性の欠如以外の理由で中止した被験者を除外した感度分析も実施した。感度分析の結果、維持期相の Month 6 時点の臨床的再燃は 17.1%であった。

表 2.7.6.26-9 維持期相の Month 6 における臨床的再燃の感度分析
（維持期相の有効性解析集団）

	活動期相からの移行群 （N=56）	直接の組入れ群 （N=151）	合計 （N=207）
再燃あり；n (%) 再燃なし；n (%) 不明；n (%)	9 (17.6) 42 (82.4) 5	22 (16.9) 108 (83.1) 21	31 (17.1) 150 (82.9) 26
臨床的再燃の 両側 95%信頼区間	(7.2, 28.1)	(10.5, 23.4)	(11.6, 22.6)

注：早期に中止した被験者は臨床的再燃として扱った。

Source: 5.3.5.2.2 Table 16

2.7.6.26.2.2.2 副次評価項目：Month 12 における臨床的再燃

維持期相における Month 12 時点の臨床的再燃を表 2.7.6.26-10 に、その感度分析（有効性の欠如以外の理由で中止した被験者を除外）を表 2.7.6.26-11 に示した。

維持期相の有効性解析集団における Month 12 時点の臨床的再燃は 35.6%であった。活動期相からの移行群と直接の組入れ群は同様の結果であった。

表 2.7.6.26-10 維持期相の Month 12 における臨床的再燃（維持期相の有効性解析集団）

	活動期相からの移行群 (N=56)	直接の組入れ群 (N=151)	合計 (N=207)
再燃あり ; n (%) 再燃なし ; n (%) 不明 ; n (%)	18 (32.7) 37 (67.3) 1	51 (36.7) 88 (63.3) 12	69 (35.6) 125 (64.4) 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)

注：早期に中止した被験者は臨床的再燃として扱った。

Source: 5.3.5.2.2 Table 17

維持期相の Month 12 時点の臨床的再燃について、維持期相の Month 0 で臨床的寛解にあった被験者を対象とした ad hoc 解析を実施した。この結果は維持期相の有効性解析集団全体と同様であり、Month 0 で臨床的寛解にあった被験者の臨床的再燃は、Month 12 時点で 36.2%（141 例中 51 例）であった。Month 0 時点で臨床的寛解でなかった被験者の臨床的再燃も同様であった（33.3%）。

感度分析の結果は、維持期相の Month 12 における臨床的再燃が 24.2%であった。

表 2.7.6.26-11 維持期相の Month 12 における臨床的再燃の感度分析
（維持期相の有効性解析集団）

	活動期相からの移行群 (N=56)	直接の組入れ群 (N=151)	合計 (N=207)
再燃あり ; n (%) 再燃なし ; n (%) 不明 ; n (%)	11 (22.9) 37 (77.1) 8	29 (24.8) 88 (75.2) 34	40 (24.2) 125 (75.8) 42
臨床的再燃の 両側 95%信頼区間	(11.0, 34.8)	(17.0, 32.6)	(17.7, 30.8)

注：早期に中止した被験者は臨床的再燃として扱った。

Source: 5.3.5.2.2 Table 18

2.7.6.26.2.2.3 副次評価項目：臨床的再燃と服薬遵守との関連性

維持期相における Month 6 および Month 12 時点の服薬遵守率と臨床的再燃の要約を表 2.7.6.26-12 に示した。

維持期相における Month 6 時点の臨床的再燃を服薬遵守率で層別して要約した。服薬遵守率が 80～120%の被験者群では、Month 6 時点で 20.9%に臨床的再燃が認められた。それに対して、服薬遵守率が 80%未満の被験者群では、Month 6 時点での臨床的再燃が 36.1%であった。維持期相の有効性解析集団において、多くの被験者の服薬遵守状況は良好（80～120%）であった（207 例中 160 例、77.3%）。服薬遵守率が 80～120%の被験者群では、Month 12 時

点の臨床的再燃が 31.2%であった。それに対して、Month 12 時点で服薬遵守率が 80%未満の被験者群では、半数以上（52.5%）に臨床的再燃が認められた。

表 2.7.6.26-12　維持期相の Month 6 および Month 12 における服薬遵守率と臨床的再燃の要約（維持期相の有効性解析集団）

	活動期相からの移行群（N=56）		直接の組入れ群（N=151）		合計（N=207）	
	Month 6	Month 12	Month 6	Month 12	Month 6	Month 12
服薬遵守率 80%未満						
再燃あり；n (%)	5 (38.5)	7 (53.8)	8 (34.8)	14 (51.9)	13 (36.1)	21 (52.5)
再燃なし；n (%)	8 (61.5)	6 (46.2)	15 (65.2)	13 (48.1)	23 (63.9)	19 (47.5)
不明；n (%)	1	0	6	7	7	7
臨床的再燃の両側 95%信頼区間	(12.0, 64.9)	(26.7, 80.9)	(15.3, 54.2)	(33.0, 70.7)	(20.4, 51.8)	(37.0, 68.0)
服薬遵守率 80～120%						
再燃あり；n (%)	7 (17.9)	11 (26.2)	26 (21.8)	37 (33.0)	33 (20.9)	48 (31.2)
再燃なし；n (%)	32 (82.1)	31 (73.8)	93 (78.2)	75 (67.0)	125 (79.1)	106 (68.8)
不明；n (%)	1	1	3	5	4	6
臨床的再燃の両側 95%信頼区間	(5.9, 30.0)	(12.9, 39.5)	(14.4, 29.3)	(24.3, 41.7)	(14.5, 27.2)	(23.9, 38.5)
服薬遵守率 120%超						
再燃あり；n (%)	0	—	0	—	0	—
再燃なし；n (%)	2 (100.0)	—	0	—	2 (100.0)	—
臨床的再燃の両側 95%信頼区間	—	—	—	—	—	—

注：早期に中止した被験者は臨床的再燃として扱った。

Source: 5.3.5.2.2 Table 19 および Table 20 より作成

2.7.6.26.2.2.4　副次評価項目：臨床的寛解の被験者

維持期相を通じて臨床的寛解にあった被験者の要約を表 2.7.6.26-13 に示した。

直接または 2 ヵ月間の活動期相を完了後に維持期相に組み入れられた被験者は臨床的寛解にあることとした。しかしながら、Month 0 において、本治験で定義した臨床的寛解に該当しない被験者は 25%を超えていた（26.6%）。維持期相を通じて臨床的寛解にあった被験者の割合は、Month 9 時点が最も高く 83.3%（138 例中 115 例）であった。維持期相の終了時点である 12 ヵ月後において、80.2%（126 例中 101 例）の被験者が臨床的寛解にあった。活動期相からの移行群と直接の組入れ群の臨床的寛解にあった被験者の割合に大きな違いはなかった。

表 2.7.6.26-13 維持期相の期間中に臨床的寛解にあった被験者の要約
（維持期相の有効性解析集団）

来院日	潰瘍性大腸炎の状態（臨床的寛解の有無）	被験者数（%）（N=207）
M1（Month 0）	臨床的寛解	149 (73.4)
	非臨床的寛解	54 (26.6)
	不明	4
M2（Month 3）	臨床的寛解	133 (77.3)
	非臨床的寛解	39 (22.7)
	不明	8
M3（Month 6）	臨床的寛解	121 (80.7)
	非臨床的寛解	29 (19.3)
	不明	8
M4（Month 9）	臨床的寛解	115 (83.3)
	非臨床的寛解	23 (16.7)
	不明	8
M5（Month 12）	臨床的寛解	101 (80.2)
	非臨床的寛解	25 (19.8)
	不明	12
M5（Month 12／早期中止）	臨床的寛解	108 (67.5)
	非臨床的寛解	52 (32.5)
	不明	42

注：臨床的寛解の定義は、来院日の直前 3 日間の血便および排便回数スコアが 0 であることとした。
Source: 5.3.5.2.2 Table 21

2 ヵ月間の活動期相の終了時点において 50.9%の被験者が臨床的寛解に至った（Month 2 時点で血便および排便回数スコアが得られた 106 例中 54 例）。

2.7.6.26.2.2.5 副次評価項目：S 状結腸内視鏡検査

維持期相の Month 0 および Month 12 における内視鏡的寛解および大腸粘膜所見の要約を表 2.7.6.26-14 に示した。

Month 12 において、93.9%（Month 12 時点の内視鏡スコアを有する 132 例中 124 例）の被験者が内視鏡的寛解に至り、65.2%の被験者が正常な粘膜所見であった。

表 2.7.6.26-14 維持期相におけるS状結腸内視鏡検査の要約（維持期相の有効性解析集団）

大腸粘膜所見（内視鏡スコア）	活動期相からの移行群（N=56）	直接の組入れ群（N=151）	合計（N=207）
ベースライン			
正常	35 (62.5)	98 (65.3)	133 (64.6)
軽度	20 (35.7)	46 (30.7)	66 (32.0)
中等度	1 (1.8)	3 (2.0)	4 (1.9)
重度	0	3 (2.0)	3 (1.5)
不明	0	1	1
内視鏡的寛解 1)	55 (98.2)	144 (96.0)	199 (96.6)
M5（Month 12）			
正常	19 (54.3)	67 (69.1)	86 (65.2)
軽度	13 (37.1)	25 (25.8)	38 (28.8)
中等度	3 (8.6)	4 (4.1)	7 (5.3)
重度	0	1 (1.0)	1 (0.8)
不明	3	3	6
内視鏡的寛解 1)	32 (91.4)	92 (94.8)	124 (93.9)
M5（Month 12／早期中止）			
正常	21 (45.7)	72 (60.0)	93 (56.0)
軽度	15 (32.6)	31 (25.8)	46 (27.7)
中等度	10 (21.7)	15 (12.5)	25 (15.1)
重度	0	2 (1.7)	2 (1.2)
不明	10	26	36
内視鏡的寛解 1)	36 (78.3)	103 (85.8)	139 (83.7)

1) 内視鏡スコアが 1 以下。
Source: 5.3.5.2.2 Table 22

2.7.6.26.2.2.6 三次評価項目：潰瘍性大腸炎の症状の評価

維持期相における各測定時点の潰瘍性大腸炎の症状の推移を表 2.7.6.26-15 に示した。

活動期相のベースラインにおいて排便回数スコアが 0（1 日あたりの排便回数が正常よりも 0～1 回多い）の被験者が 30.0%、血便スコアが 0（血便なし）の被験者が 29.2%、切迫感スコア 0（切迫感なし）の被験者が 19.2%、腹痛スコア 0（腹痛なし）の被験者が 41.5%であった。活動期相の Month 2 において、潰瘍性大腸炎の症状がないことを示すスコア 0 の被験者の割合は大幅に増加し、それぞれのスコアで 0 と報告された被験者は、排便回数スコアが 57.5%、血便スコアが 69.8%、切迫感スコアが 50.0%および腹痛スコアが 71.7%であった。

維持期相の被験者は寛解状態にあったため、維持期相のベースラインにおいて各スコアが 0 の被験者の割合は活動期相よりも非常に多かった。ベースラインにおいてスコア 0 の被験者の割合は、排便回数スコアが 76.8%、血便スコアが 95.1%、切迫感スコアが 67.8%および腹痛スコアが 79.7%であった。本剤による寛解維持療法の開始後 6 ヵ月では潰瘍性大腸炎の三つの症状においてスコア 0 の被験者の割合が増加した（排便回数スコアが 84.7%、切迫感スコアが 80.7%および腹痛スコアが 85.3%）。寛解維持療法の開始後 12 ヵ月では、潰瘍性大腸炎の症状スコア 0 の被験者の割合は高く維持されており（排便回数スコアが 83.3%、血便スコアが 92.9%、切迫感スコアが 78.6%および腹痛スコアが 87.3%）、本剤による長期治療の有効性が示唆された。

表 2.7.6.26-15　維持期相における各測定時点の潰瘍性大腸炎の症状の推移

（維持期相の有効性解析集団）（1/3）

症状 測定時期 スコア	活動期相からの移行群 （N=56）	直接の組入れ群 （N=151）	合計 （N=207）
排便回数スコア			
ベースライン [1)]			
0	45 (80.4%)	111 (75.5%)	156 (76.8%)
>0～<1	7 (12.5%)	30 (20.4%)	37 (18.2%)
1～<2	3 (5.4%)	5 (3.4%)	8 (3.9%)
2	1 (1.8%)	1 (0.7%)	2 (1.0%)
不明	0	4	4
M2（Month 3）			
0	41 (83.7%)	105 (85.4%)	146 (84.9%)
>0～<1	6 (12.2%)	13 (10.6%)	19 (11.0%)
1～<2	2 (4.1%)	4 (3.3%)	6 (3.5%)
2	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
不明	1	7	8
M3（Month 6）			
0	36 (85.7%)	91 (84.3%)	127 (84.7%)
>0～<1	6 (14.3%)	14 (13.0%)	20 (13.3%)
1～<2	0	3 (2.8%)	3 (2.0%)
2	0	0	0
不明	1	7	8
M4（Month 9）			
0	31 (83.8%)	88 (87.1%)	119 (86.2%)
>0～<1	6 (16.2%)	11 (10.9%)	17 (12.3%)
1～<2	0	2 (2.0%)	2 (1.4%)
2	0	0	0
不明	1	7	8
M5（Month 12）			
0	28 (75.7%)	77 (86.5%)	105 (83.3%)
>0～<1	7 (18.9%)	9 (10.1%)	16 (12.7%)
1～<2	2 (5.4%)	3 (3.4%)	5 (4.0%)
2	0	0	0
不明	1	11	12
M5（Month 12）／早期中止			
0	31 (67.4%)	86 (75.4%)	117 (73.1%)
>0～<1	10 (21.7%)	13 (11.4%)	23 (14.4%)
1～<2	5 (10.9%)	13 (11.4%)	18 (11.3%)
2	0	2 (1.8%)	2 (1.3%)
不明	10	32	42
血便スコア			
ベースライン [1)]			
0	53 (94.6%)	140 (95.2%)	193 (95.1%)
>0～<1	3 (5.4%)	7 (4.8%)	10 (4.9%)
1～<2	0	0	0
2～<3	0	0	0
3	0	0	0
不明	0	4	4
M2（Month 3）			
0	42 (85.7%)	109 (88.6%)	151 (87.8%)
>0～<1	3 (6.1%)	9 (7.3%)	12 (7.0%)
1～<2	3 (6.1%)	4 (3.3%)	7 (4.1%)
2～<3	1 (2.0%)	1 (0.8%)	2 (1.2%)
3	0	0	0
不明	1	7	8

表 2.7.6.26-15　維持期相における各測定時点の潰瘍性大腸炎の症状の推移

（維持期相の有効性解析集団）（2/3）

症状 測定時期 スコア	活動期相からの移行群 （N=56）	直接の組入れ群 （N=151）	合計 （N=207）
M3（Month 6）			
0	38 (90.5%)	99 (91.7%)	137 (91.3%)
>0～<1	2 (4.8%)	7 (6.5%)	9 (6.0%)
1～<2	2 (4.8%)	2 (1.9%)	4 (2.7%)
2～<3	0	0	0
3	0	0	0
不明	1	7	8
M4（Month 9）			
0	34 (91.9%)	95 (94.1%)	129 (93.5%)
>0～<1	3 (8.1%)	4 (4.0%)	7 (5.1%)
1～<2	0	2 (2.0%)	2 (1.4%)
2～<3	0	0	0
3	0	0	0
不明	1	7	8
M5（Month 12）			
0	34 (91.9%)	83 (93.3%)	117 (92.9%)
>0～<1	1 (2.7%)	6 (6.7%)	7 (5.6%)
1～<2	2 (5.4%)	0	2 (1.6%)
2～<3	0	0	0
3	0	0	0
不明	1	11	12
M5（Month 12）／早期中止			
0	36 (78.3%)	93 (81.6%)	129 (80.6%)
>0～<1	2 (4.3%)	10 (8.8%)	12 (7.5%)
1～<2	6 (13.0%)	6 (5.3%)	12 (7.5%)
2～<3	2 (4.3%)	4 (3.5%)	6 (3.8%)
3	0	1 (0.9%)	1 (0.6%)
不明	10	32	42
切迫感スコア			
ベースライン [1)]			
0	42 (75.0%)	95 (65.1%)	137 (67.8%)
>0～<1	7 (12.5%)	38 (26.0%)	45 (22.3%)
1～<2	7 (12.5%)	13 (8.9%)	20 (9.9%)
2	0	0	0
不明	0	5	5
M2（Month 3）			
0	41 (83.7%)	98 (79.7%)	139 (80.8%)
>0～<1	5 (10.2%)	18 (14.6%)	23 (13.4%)
1～<2	3 (6.1%)	6 (4.9%)	9 (5.2%)
2	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
不明	1	7	8
M3（Month 6）			
0	36 (85.7%)	85 (78.7%)	121 (80.7%)
>0～<1	4 (9.5%)	17 (15.7%)	21 (14.0%)
1～<2	2 (4.8%)	6 (5.6%)	8 (5.3%)
2	0	0	0
不明	1	7	8
M4（Month 9）			
0	32 (86.5%)	82 (81.2%)	114 (82.6%)
>0～<1	4 (10.8%)	13 (12.9%)	17 (12.3%)
1～<2	1 (2.7%)	6 (5.9%)	7 (5.1%)
2	0	0	0
不明	1	7	8

表 2.7.6.26-15　維持期相における各測定時点の潰瘍性大腸炎の症状の推移
（維持期相の有効性解析集団）（3/3）

症状 測定時期 スコア	活動期相からの移行群 （N=56）	直接の組入れ群 （N=151）	合計 （N=207）
M5（Month 12）			
0	27 (73.0%)	72 (80.9%)	99 (78.6%)
>0～<1	7 (18.9%)	12 (13.5%)	19 (15.1%)
1～<2	3 (8.1%)	5 (5.6%)	8 (6.3%)
2	0	0	0
不明	1	11	12
M5（Month 12）／早期中止			
0	31 (67.4%)	82 (71.9%)	113 (70.6%)
>0～<1	9 (19.6%)	17 (14.9%)	26 (16.3%)
1～<2	6 (13.0%)	14 (12.3%)	20 (12.5%)
2	0	1 (0.9%)	1 (0.6%)
不明	10	32	42
腹痛スコア			
ベースライン [1)]			
0	49 (87.5%)	112 (76.7%)	161 (79.7%)
>0～<1	4 (7.1%)	25 (17.1%)	29 (14.4%)
1	3 (5.4%)	9 (6.2%)	12 (5.9%)
不明	0	5	5
M2（Month 3）			
0	43 (87.8%)	102 (82.9%)	145 (84.3%)
>0～<1	4 (8.2%)	15 (12.2%)	19 (11.0%)
1	2 (4.1%)	6 (4.9%)	8 (4.7%)
不明	1	7	8
M3（Month 6）			
0	37 (88.1%)	91 (84.3%)	128 (85.3%)
>0～<1	3 (7.1%)	14 (13.0%)	17 (11.3%)
1	2 (4.8%)	3 (2.8%)	5 (3.3%)
不明	1	7	8
M4（Month 9）			
0	33 (89.2%)	88 (87.1%)	121 (87.7%)
>0～<1	3 (8.1%)	9 (8.9%)	12 (8.7%)
1	1 (2.7%)	4 (4.0%)	5 (3.6%)
不明	1	7	8
M5（Month 12）			
0	32 (86.5%)	78 (87.6%)	110 (87.3%)
>0～<1	2 (5.4%)	5 (5.6%)	7 (5.6%)
1	3 (8.1%)	6 (6.7%)	9 (7.1%)
不明	1	11	12
M5（Month 12）／早期中止			
0	37 (80.4%)	90 (78.9%)	127 (79.4%)
>0～<1	5 (10.9%)	11 (9.6%)	16 (10.0%)
1	4 (8.7%)	13 (11.4%)	17 (10.6%)
不明	10	32	42

1)　ベースラインのデータは、維持期相に直接組み入れられた被験者は Visit M1（Month 0）、活動期相から移行した被験者は Visit A3（Month 3）で得られた数値を用いた。

排便回数スコア　0：正常より 0～1 回/日多い、1：正常より 2～3 回/日多い、2：正常より 4 回/日以上多い
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
切迫感スコア　0：切迫感なし、1：切迫感あり、2：便失禁
腹痛スコア　0：腹痛なし、1：腹痛あり

Source: 5.3.5.2.2 Table 2.6.2

2.7.6.26.2.2.7 三次評価項目：臨床的再燃の公表データとの比較

本治験の三次目的には、Sunanda Kane（Am J Med. 2003 Jan;114(1):39-43）が公表した文献における臨床的再燃が認められた被験者の割合との比較があった。Kane らの試験では本治験と対象集団が異なっていた（被験者は、6 ヵ月間以上にわたって寛解期にある潰瘍性大腸炎の患者で、罹病期間が短期間であり、単一施設により厳密に管理されていた）ことから、統計学的な比較は実施せず、記述的な比較のみとした。Kane らの試験では、6 ヵ月間の観察期間において、99 例中 12 例（12%）の被験者が臨床的再燃を示したと報告された。本治験における Month 6 時点の臨床的再燃が認められた被験者の割合は 23.5%であった。有効性の欠如以外の理由で中止した被験者を除外した感度分析では、維持期相の Month 6 時点の臨床的再燃が認められた被験者の割合は 17.1%であることが示された。

2.7.6.26.2.2.8 三次評価項目：PGA

維持期相における PGA は、ベースライン時に正常（スコア 0）または軽症（スコア 1）の被験者が 97.6%であったが、2.4%の被験者は中等症（スコア 2）で治験実施計画書で定義した臨床的寛解にはなかった。維持期相の Month 12 時点では、有効性解析集団の 97.7%が正常または軽症であり、本剤による長期にわたる寛解維持効果が反映された。

2.7.6.26.2.3 QOL

活動期相において本剤の投与を受けた非臨床的寛解の被験者では、SF-12、SIBDQ および WPAI:SHP を用いた QOL のほとんどすべての項目に関して、統計学的および臨床的に有意な改善が認められた。さらに、維持期相において本剤の投与を受けた臨床的寛解の被験者では、QOL の各項目で低下はみられなかった。QOL に直接的に関係する排便回数および血便の重症度といった臨床成績に基づき被験者を層別したところ、これらの臨床成績が良い場合と比較して悪い場合では QOL が低かった。これらの臨床成績の改善では QOL の改善を伴っていた。

2.7.6.26.2.4 安全性

2.7.6.26.2.4.1 治験薬の曝露量

治験薬の投与期間を表 2.7.6.26-16 に示した。

活動期相における治験薬の投与期間の中央値は 57.0 日間であった。維持期相における治験薬の投与期間の中央値は 358.5 日間であった。維持期相における活動期相からの移行群と直接の組入れ群では、投与期間の中央値が同程度であった（360.5 日間と 357.0 日間）。

表 2.7.6.26-16 治験薬の投与期間（活動期相／維持期相の安全性解析集団）

投与期間（日間）[1]	活動期相 (N=137)	維持期相		
		活動期相からの移行群 (N=56)	直接の組入れ群 (N=152)	合計 (N=208)
n	137	56	150	206
平均値（標準偏差）	56.2 (26.86)	293.0 (111.96)	286.7 (122.23)	288.4 (119.29)
中央値	57.0	360.5	357.0	358.5
最大値，最小値	5, 324	42, 391	6, 395	6, 395

1) 最終投与日 − 初回投与日 ＋1 より算出。

Source: 5.3.5.2.2 Table 1.5.1 および Table 1.5.2 より作成

2.7.6.26.2.4.2 有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.26-17 に示した。

活動期相の安全性解析集団 137 例のうち、1 件以上の有害事象を発現した被験者は 57 例（41.6%）であった。重篤な有害事象は 3 例に発現したが、治験薬との関連性はないと判定された。

維持期相の安全性解析集団 208 例のうち、1 件以上の有害事象を発現した被験者は 123 例（59.1%）であった。重篤な有害事象は 9 例に発現し、そのうち 1 例（膵炎）は治験薬との関連性ありと治験責任（分担）医師に判定された。

表 2.7.6.26-17 有害事象の要約（活動期相／維持期相の安全性解析集団）

	活動期相 (N=137)	維持期相 (N=208)
被験者数（%）		
すべての有害事象	57 (41.6)	123 (59.1)
死亡に至った有害事象	0	0
重篤な有害事象	3 (2.2)	9 (4.3)
治験中止に至った有害事象	2 (1.5)	15 (7.2)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	12 (8.8)	24 (11.5)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象	0	1 (0.5)
軽度の有害事象	28 (20.4)	60 (28.8)
中等度の有害事象	18 (13.1)	48 (23.1)
重度の有害事象	11 (8.0)	15 (7.2)

Source: 5.3.5.2.2 Table 24, Table 25, Table 3.3.1 および Table 3.3.2 より作成

2.7.6.26.2.4.3 比較的よくみられる有害事象

活動期相において被験者の 1%以上に発現した有害事象を表 2.7.6.26-18 に、維持期相において被験者の 2%以上に発現した有害事象を表 2.7.6.26-19 に示した。また、因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表を付録（活動期相を表 2.7.6.26-22、維持期相を表 2.7.6.26-23）に示した。

活動期相において、57 例（41.6%）に 1 件以上の有害事象が発現した。最も発現頻度の高かった有害事象は、器官別大分類では胃腸障害であった（15.3%）。活動期相において、最も発現頻度の高かった有害事象は、腹痛および頭痛であった（それぞれ 3.6%）。

表 2.7.6.26-18 活動期相において 1%以上に発現した有害事象（活動期相の安全性解析集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	本剤 2.4～4.8 g/日 （N=137）
胃腸障害	21 (15.3)
腹痛	5 (3.6)
消化不良	3 (2.2)
鼓腸	3 (2.2)
悪心	3 (2.2)
嘔吐	2 (1.5)
神経系障害	10 (7.3)
頭痛	5 (3.6)
浮動性めまい	3 (2.2)
片頭痛	2 (1.5)
感染症および寄生虫症	9 (6.6)
鼻咽頭炎	3 (2.2)
上気道感染	2 (1.5)
筋骨格系および結合組織障害	9 (6.6)
関節痛	4 (2.9)
全身障害および投与局所様態	8 (5.8)
末梢性浮腫	3 (2.2)
疲労	2 (1.5)
発熱	2 (1.5)
皮膚および皮下組織障害	8 (5.8)
多汗症	2 (1.5)
臨床検査	7 (5.1)
血中カリウム減少	2 (1.5)
心臓障害	5 (3.6)
動悸	3 (2.2)
精神障害	3 (2.2)
不眠症	2 (1.5)
血管障害	3 (2.2)
ほてり	2 (1.5)
血液およびリンパ系障害	2 (1.5)
貧血	2 (1.5)

MedDRA version 11（MedDRA/J version 11.1 により日本語訳）
Source: 5.3.5.2.2 Table 26

維持期相において、123 例（59.1%）に 1 件以上の有害事象が発現した。最も発現頻度の高かった有害事象は、器官別大分類では胃腸障害（29.8%）であった。維持期相において、最も発現頻度の高かった有害事象は副鼻腔炎（5.8%）であった。

維持期相において、活動期相からの移行群と直接の組入れ群の有害事象の発現頻度は、全体的に同様であった。しかしながら、有害事象として報告された潰瘍性大腸炎の増悪（基本語：潰瘍性大腸炎）は、直接の組入れ群（2.6%）よりも活動期相からの移行群（7.1%）で頻度が高かった。

表 2.7.6.26-19 維持期相において 2%以上に発現した有害事象（維持期相の安全性解析集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	本剤 2.4 g/日 （N=208）
胃腸障害	62 (29.8)
腹部膨満	9 (4.3)
潰瘍性大腸炎	8 (3.8)
腹部圧痛	7 (3.4)
下痢	7 (3.4)
腹痛	6 (2.9)
痔核	6 (2.9)
便秘	5 (2.4)
感染症および寄生虫症	50 (24.0)
副鼻腔炎	12 (5.8)
鼻咽頭炎	10 (4.8)
上気道感染	10 (4.8)
胃腸炎	6 (2.9)
筋骨格系および結合組織障害	25 (12.0)
背部痛	9 (4.3)
全身障害および投与局所様態	19 (9.1)
疲労	5 (2.4)
皮膚および皮下組織障害	15 (7.2)
発疹	6 (2.9)
神経系障害	13 (6.3)
頭痛	8 (3.8)
精神障害	13 (6.3)
不安	5 (2.4)
代謝および栄養障害	10 (4.8)
高コレステロール血症	5 (2.4)

MedDRA version 11（MedDRA/J version 11.1 により日本語訳）
Source: 5.3.5.2.2 Table 27

2.7.6.26.2.4.4 因果関係が否定できない有害事象

活動期相において発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.26-20 に、維持期相において被験者の 1%以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.26-21 に示した。また、因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表を付録（活動期相を表 2.7.6.26-22、維持期相を表 2.7.6.26-23）に示した。

活動期相の安全性解析集団において、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現は少なく、1 件以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象を発現した被験者は 12 例（8.8%）であった。最も発現頻度の高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、器官別大分類で胃腸障害であった（4 例、2.9%）。2 例以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象は腹痛（2 例、1.5%）のみであった。活動期相におけるその他の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現はすべて 1 例ずつであった。

表 2.7.6.26-20 活動期相において治験薬との因果関係が否定できない有害事象
（活動期相の安全性解析集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	本剤 2.4～4.8 g/日 （N=137）
血液およびリンパ系障害	1 (0.7)
貧血	1 (0.7)
心臓障害	1 (0.7)
動悸	1 (0.7)
胃腸障害	4 (2.9)
腹痛	2 (1.5)
鼓腸	1 (0.7)
悪心	1 (0.7)
全身障害および投与局所様態	1 (0.7)
疼痛	1 (0.7)
臨床検査	2 (1.5)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)
血中クレアチニン増加	1 (0.7)
血中尿素増加	1 (0.7)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)
精神障害	1 (0.7)
不眠症	1 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	2 (1.5)
ざ瘡	1 (0.7)
脱毛症	1 (0.7)
血管障害	1 (0.7)
ほてり	1 (0.7)

MedDRA version 11（MedDRA/J version 11.1 により日本語訳）
Source: 5.3.5.2.2 Table 3.2.1.2

維持期相の安全性解析集団において、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現は少なく、1 件以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象を発現した被験者は 24 例（11.5%）であった。活動期相と同じように、最も発現頻度の高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は器官別大分類で胃腸障害（14 例、6.7%）であった。維持期相において最も発現頻度の高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は腹部膨満で、3例（1.4%）に発現した。

維持期相において、活動期相からの移行群と直接の組入れ群の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、全体的に同様であった。

表 2.7.6.26-21 維持期相において 1%以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象（維持期相の安全性解析集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	本剤 2.4 g/日 （N=208）
胃腸障害	14 (6.7)
腹部膨満	3 (1.4)
腹痛	2 (1.0)
便秘	2 (1.0)
鼓腸	2 (1.0)
皮膚および皮下組織障害	5 (2.4)
発疹	2 (1.0)
神経系障害	2 (1.0)
頭痛	2 (1.0)

MedDRA version 11（MedDRA/J version 11.1 により日本語訳）
Source: 5.3.5.2.2 Table 28

2.7.6.26.2.4.5 重症度別の有害事象

活動期相における有害事象の重症度のほとんどは軽度または中等度であった。活動期相における重度の有害事象の発現は 11 例（8.0%）であった。このうち 2 例（いずれも腹痛）の重度の有害事象を除き、治験薬との因果関係はなしと判定された。

維持期相における有害事象の重症度のほとんどは軽度または中等度であった。活動期相における重度の有害事象の発現は 15 例（7.2%）であった。このうち 1 例（下痢）の重度の有害事象を除き、治験薬との因果関係はなしと判定された。

2.7.6.26.2.4.6 死亡、その他の重篤な有害事象

活動期相および維持期相における重篤な有害事象一覧表を付録（表 2.7.6.26-24）に示した。

本治験で死亡は認められなかった。

活動期相でその他の重篤な有害事象が発現したのは 3 例であった。各被験者で有害事象は 1 件ずつ発現し、心房細動、ステント閉塞および頭痛であった。すべての重篤な有害事象は、治験薬と因果関係なしと判定された。

維持期相でその他の重篤な有害事象が発現したのは 9 例 10 件（1 例に 2 件、残りの 8例に 1 件ずつ）であった。維持期相ですべての重篤な有害事象が発現したのはそれぞれ 1 例であった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 1 件（膵炎）のみであった。

投与期間中に計 12 例の被験者が重篤な有害事象を発現したのに加え、活動期相での治験薬最終投与から 7 日以上経過後に 2 例の被験者（被験者番号 12401 および 15806）が重篤な有害事象を発現し、いずれも潰瘍性大腸炎の増悪（基本語：潰瘍性大腸炎）であった。

2.7.6.26.2.4.7 中止に至った有害事象

活動期相および維持期相における中止に至った有害事象一覧表を付録（表 2.7.6.26-25）に示した。

活動期相において、有害事象により治験を中止した被験者は 2 例（1.5%）で、被験者番号 12006 に発現した重度の治験薬との因果関係が否定できない腹痛、および被験者番号 15006 に発現した中等度の治験薬との因果関係が否定できない貧血であった。これらは重篤な有害事象と判定されなかった。

維持期相において、有害事象により治験を中止した被験者は 15 例（7.2%）であった。中止に至った有害事象は、潰瘍性大腸炎の増悪（基本語：潰瘍性大腸炎、6 例［2.9%］）および腹痛（2 例［1.0%］）を除き、1 例ずつの発現であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象により治験を中止した被験者は 6 例（膵炎、上腹部痛、腹痛、頭痛、潰瘍性大腸炎および直腸出血、各 1 例）であった。維持期相において活動期相からの移行群および直接の組入れ群の中止に至った有害事象の発現頻度は同様であった。

2.7.6.26.2.4.8 その他の重要な有害事象

治験期間中に 1 例が妊娠した。被験者番号 11315 は 2008 年 5 月 17 日に本剤の服用を開始し、2009 年 2 月 28 日に妊娠の疑いにより本剤の投与を中断した。2009 年 3 月 12 日に実施した妊娠検査は陽性であった。本被験者は治験を早期に中止し、早期中止時の診察を 2009 年 4 月 3日に実施した。実施医療機関の追跡調査で、本被験者は妊娠期間中の治療の必要がないことが示された。2009 年 11月 4 日に、本被験者は健康な女児を出産した。

その他の重要な有害事象は 3 例に発現した。以下にその詳細を示す。

- 被験者番号 10504 は 46 歳の白人女性で、2008 年 3 月 3 日（68 日目）に全身性エリテマトーデスを発現した。治験責任（分担）医師は、本被験者がループス様症候群ではなく全身性エリテマトーデスであることを確認したが、その病因や診断法を提示しなかった。本被験者は、2008 年 3 月 3 日から 2008 年 12月 8 日まで plaquenil（Hydroxychloroquine）により治療されたが、plaquenil 中止時も有害事象は持続していた。本被験者は本治験への組入れ前に Asacol®を投与されていた。治験期間を通じて本被験者は身体所見および臨床検査の結果が正常で、2008年 12 月 30 日（380 日目）に維持期相を完了した。治験責任（分担）医師は本被験者の全身性エリテマトーデスを、軽度、非重篤であり、治験薬との因果関係なしとした。
- 被験者番号 11504 は 54 歳の白人女性で、2008 年 8 月 14 日（270 日目）に喘息の悪化を発現した。本被験者は喘息の既往歴を有していた。本被験者は、2008 年 8 月 15日から 2008 年 8 月 21 日までプレドニゾロンで治療され、2008 年 9 月 4 日（291 日目）に回復した。治験責任（分担）医師は、本被験者の喘息について、中等度、非重篤であり、治験薬との因果関係なしとした。本被験者は 2008 年 9 月 10 日（302 日目）に重篤な有害事象である統合失調症の増悪により治験を中止した。2008 年 9 月 10日における早期中止時のバイタルサインおよび身体所見の結果は正常であった。
- 被験者番号 12401 は 50 歳の白人男性で、治験薬の最終投与 25 日後の 2007 年 9 月 4日に汎血球減少症を発現した。被験者の汎血球減少症は 4 日目（2007 年 9 月 7 日）に回復した。汎血球減少症が発現した時点の臨床検査データは報告されなかった。臨

床検査値は、スクリーニング時および血液学的検査を評価するための予定外の採血時のみ測定された。これらの臨床検査の結果は、いずれも臨床的に意義のあるものではなかった。本被験者の汎血球減少症は活動期の重度の潰瘍性大腸炎の再燃による多剤投与時に診断された。治験責任（分担）医師は、本被験者の汎血球減少症を軽度、非重篤であり、治験薬との因果関係なしとした。本被験者は 2007 年 10 月 4日（106 日目）に、有効性の欠如により治験を中止した。

2.7.6.26.2.4.9 臨床検査値、バイタルサイン

臨床検査の各項目において、ベースラインから中央値の大きな変動はみられなかった。潰瘍性大腸炎およびその合併症以外では、臨床検査値、バイタルサインまたは身体所見で臨床的に重要となる有害な所見はみられなかった。臨床的に意義にある臨床検査値異常は全体的に軽度、一過性で、治験薬との因果関係は認められなかった。

活動期相および維持期相において、血圧または脈拍数での注意すべき傾向やベースラインからの変動はみられなかった。

2.7.6.26.3 結論

以下によって明らかなように、潰瘍性大腸炎の寛解維持治療に対して、本剤の 1 日 1 回投与は有効であった。

- 維持期相の 6 ヵ月時点において、臨床的再燃は 75%を超える被験者で認められず、維持期相の投与後 12 ヵ月時点においてもほぼ 65%の被験者で臨床的再燃はみられなかった。臨床的再燃の発現に関して、活動期相から維持期相に移行した被験者群と直接維持期相に組み入れられた被験者群の間で臨床的に意義のある差は認められなかった。
- 服薬遵守状況は臨床成績と関連していた。
- 維持期相の 12 ヵ月時点において、多くの被験者は臨床的寛解にあった。
- 維持期相の 12 ヵ月時点においても、大多数の被験者は内視鏡的寛解にあり、65%の被験者は粘膜所見が正常であった。
- 維持期相の 12 ヵ月時点において、潰瘍性大腸炎の症状スコアが 0 であった被験者の割合は高い状態で維持されていた。
- 活動期相における被験者の QOL の改善は、維持期相においても持続していた。

本治験における、本剤 2.4～4.8 g/日（1 日 1 回）投与により潰瘍性大腸炎を治療した成人被験者の安全性データにより、本剤の忍容性が良好であることが示唆された。長期投与特有の安全性を懸念する徴候は認められなかった。さらに、本剤の長期投与の安全性プロファイルは、他のメサラジン製剤と同等であると考えられた。本治験において、治験薬との因果関係が否定できない未知の有害事象は認められなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ（SPD476-404 試験）＜付録＞

表 2.7.6.26-22 因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表
（活動期相の安全性解析集団）（1/3）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない 本剤 2.4～4.8 g/日 （N=137）	因果関係が否定できない 本剤 2.4～4.8 g/日 （N=137）
有害事象発現例数	57 (41.6)	12 (8.8)
血液およびリンパ系障害	2 (1.5)	1 (0.7)
貧血	2 (1.5)	1 (0.7)
心臓障害	5 (3.6)	1 (0.7)
狭心症	1 (0.7)	0
心房細動	1 (0.7)	0
動悸	3 (2.2)	1 (0.7)
眼障害	1 (0.7)	0
眼部腫脹	1 (0.7)	0
胃腸障害	21 (15.3)	4 (2.9)
腹部膨満	1 (0.7)	0
腹痛	5 (3.6)	2 (1.5)
腹部圧痛	1 (0.7)	0
肛門皮膚垂	1 (0.7)	0
結腸ポリープ	1 (0.7)	0
憩室	1 (0.7)	0
消化不良	3 (2.2)	0
鼓腸	3 (2.2)	1 (0.7)
胃腸音異常	1 (0.7)	0
痔核	1 (0.7)	0
悪心	3 (2.2)	1 (0.7)
食道閉塞症	1 (0.7)	0
偽性ポリポーシス	1 (0.7)	0
舌障害	1 (0.7)	0
嘔吐	2 (1.5)	0
全身障害および投与局所様態	8 (5.8)	1 (0.7)
胸部不快感	1 (0.7)	0
疲労	2 (1.5)	0
冷感	1 (0.7)	0
末梢性浮腫	3 (2.2)	0
疼痛	1 (0.7)	1 (0.7)
発熱	2 (1.5)	0
免疫系障害	1 (0.7)	0
薬物過敏症	1 (0.7)	0
感染症および寄生虫症	9 (6.6)	0
鼻咽頭炎	3 (2.2)	0
膿皮症	1 (0.7)	0
副鼻腔炎	1 (0.7)	0
歯膿瘍	1 (0.7)	0
上気道感染	2 (1.5)	0
尿路感染	1 (0.7)	0

表 2.7.6.26-22 因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表

（活動期相の安全性解析集団）（2/3）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない 本剤 2.4～4.8 g/日 (N=137)	因果関係が否定できない 本剤 2.4～4.8 g/日 (N=137)
傷害、中毒および処置合併症	7 (5.1)	0
挫傷	1 (0.7)	0
角膜擦過傷	1 (0.7)	0
関節捻挫	1 (0.7)	0
筋断裂	1 (0.7)	0
筋挫傷	1 (0.7)	0
骨格損傷	1 (0.7)	0
軟部組織損傷	1 (0.7)	0
ステント閉塞	1 (0.7)	0
臨床検査	7 (5.1)	2 (1.5)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)	1 (0.7)
血中クレアチニン増加	1 (0.7)	1 (0.7)
血中カリウム減少	2 (1.5)	0
血中尿素増加	1 (0.7)	1 (0.7)
尿中血陽性	1 (0.7)	0
機能性心雑音	1 (0.7)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)	1 (0.7)
ヘマトクリット減少	1 (0.7)	0
ヘモグロビン減少	1 (0.7)	0
代謝および栄養障害	2 (1.5)	0
脱水	1 (0.7)	0
高血糖	1 (0.7)	0
筋骨格系および結合組織障害	9 (6.6)	0
関節痛	4 (2.9)	0
関節炎	1 (0.7)	0
背部痛	1 (0.7)	0
関節腫脹	1 (0.7)	0
筋骨格系胸痛	1 (0.7)	0
頚部痛	1 (0.7)	0
腱炎	1 (0.7)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.7)	0
脂肪腫	1 (0.7)	0
神経系障害	10 (7.3)	0
浮動性めまい	3 (2.2)	0
頭痛	5 (3.6)	0
腰髄神経根障害	1 (0.7)	0
片頭痛	2 (1.5)	0
精神障害	3 (2.2)	1 (0.7)
不安	1 (0.7)	0
うつ病	1 (0.7)	0
薬物乱用	1 (0.7)	0
不眠症	2 (1.5)	1 (0.7)

表 2.7.6.26-22 因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表

（活動期相の安全性解析集団）（3/3）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない 本剤 2.4～4.8 g/日 （N=137）	因果関係が否定できない 本剤 2.4～4.8 g/日 （N=137）
生殖系および乳房障害	1 (0.7)	0
機能障害性子宮出血	1 (0.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.7)	0
咳嗽	1 (0.7)	0
皮膚および皮下組織障害	8 (5.8)	2 (1.5)
ざ瘡	1 (0.7)	1 (0.7)
脱毛症	1 (0.7)	1 (0.7)
皮膚乾燥	1 (0.7)	0
湿疹	1 (0.7)	0
多汗症	2 (1.5)	0
そう痒症	1 (0.7)	0
発疹	1 (0.7)	0
斑状皮疹	1 (0.7)	0
血管障害	3 (2.2)	1 (0.7)
ほてり	2 (1.5)	1 (0.7)
高血圧	1 (0.7)	0

MedDRA version 11（MedDRA/J version 11.1 により日本語訳）

注：1 人の被験者に複数の有害事象が発現した場合、同一の器官別大分類または基本語では 1 回として数えた。

有害事象の発現率は活動期相の安全性解析集団の被験者数に基づいて算出した。

Source: 5.3.5.2.2 Table 3.2.1.1 および Table 3.2.1.2 より作成

表 2.7.6.26-23 因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表（維持期相の安全性解析集団）（1/8）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	活動期相からの移行群（N=56）	直接の組入れ群（N=152）	合計（N=208）	活動期相からの移行群（N=56）	直接の組入れ群（N=152）	合計（N=208）
有害事象発現例数	34 (60.7)	89 (58.6)	123 (59.1)	6 (10.7)	18 (11.8)	24 (11.5)
血液およびリンパ系障害	2 (3.6)	2 (1.3)	4 (1.9)	0	0	0
貧血	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0	0	0
リンパ節症	1 (1.8)	1 (0.7)	2 (1.0)	0	0	0
白血球障害	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
心臓障害	1 (1.8)	4 (2.6)	5 (2.4)	0	0	0
不安定狭心症	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
房室ブロック	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
動悸	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
心嚢液貯留	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0	0	0
心室性期外収縮	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
耳および迷路障害	0	2 (1.3)	2 (1.0)	0	0	0
耳鳴	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
回転性めまい	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
内分泌障害	2 (3.6)	1 (0.7)	3 (1.4)	0	0	0
甲状腺腫	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0	0	0
甲状腺機能低下症	1 (1.8)	1 (0.7)	2 (1.0)	0	0	0
眼障害	1 (1.8)	2 (1.3)	3 (1.4)	0	0	0
白内障	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
角膜びらん	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0	0	0
霧視	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
胃腸障害	15 (26.8)	47 (30.9)	62 (29.8)	4 (7.1)	10 (6.6)	14 (6.7)
腹部不快感	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
腹部膨満	2 (3.6)	7 (4.6)	9 (4.3)	1 (1.8)	2 (1.3)	3 (1.4)
腹痛	1 (1.8)	5 (3.3)	6 (2.9)	1 (1.8)	1 (0.7)	2 (1.0)
下腹部痛	0	3 (2.0)	3 (1.4)	0	0	0
上腹部痛	2 (3.6)	2 (1.3)	4 (1.9)	0	1 (0.7)	1 (0.5)

表 2.7.6.26-23 因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表（維持期相の安全性解析集団）（2/8）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	活動期相からの移行群（N=56）	直接の組入れ群（N=152）	合計（N=208）	活動期相からの移行群（N=56）	直接の組入れ群（N=152）	合計（N=208）
腹部硬直	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
腹部圧痛	1 (1.8)	6 (3.9)	7 (3.4)	0	0	0
アフタ性口内炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
潰瘍性大腸炎	4 (7.1)	4 (2.6)	8 (3.8)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
便秘	2 (3.6)	3 (2.0)	5 (2.4)	1 (1.8)	1 (0.7)	2 (1.0)
下痢	1 (1.8)	6 (3.9)	7 (3.4)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
憩室	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
消化不良	0	2 (1.3)	2 (1.0)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
おくび	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
便量増加	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
変色便	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
鼓腸	1 (1.8)	1 (0.7)	2 (1.0)	1 (1.8)	1 (0.7)	2 (1.0)
胃炎	0	2 (1.3)	2 (1.0)	0	0	0
胃腸音異常	1 (1.8)	1 (0.7)	2 (1.0)	0	0	0
胃食道逆流性疾患	0	3 (2.0)	3 (1.4)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
血便排泄	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
痔出血	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0	0	0
痔核	2 (3.6)	4 (2.6)	6 (2.9)	1 (1.8)	0	1 (0.5)
裂孔ヘルニア	0	2 (1.3)	2 (1.0)	0	0	0
イレウス	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
悪心	0	4 (2.6)	4 (1.9)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
膵炎	1 (1.8)	0	1 (0.5)	1 (1.8)	0	1 (0.5)
結腸直腸ポリープ	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
直腸出血	0	3 (2.0)	3 (1.4)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
直腸しぶり	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
臍ヘルニア	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0	0	0
嘔吐	0	2 (1.3)	2 (1.0)	0	1 (0.7)	1 (0.5)

表 2.7.6.26-23 因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表（維持期相の安全性解析集団）（3/8）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	活動期相からの移行群（N=56）	直接の組入れ群（N=152）	合計（N=208）	活動期相からの移行群（N=56）	直接の組入れ群（N=152）	合計（N=208）
全身障害および投与局所様態	4 (7.1)	15 (9.9)	19 (9.1)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
無力症	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
胸痛	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
嚢胞	1 (1.8)	1 (0.7)	2 (1.0)	0	0	0
早期満腹	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0	0	0
疲労	1 (1.8)	4 (2.6)	5 (2.4)	0	0	0
炎症	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0	0	0
限局性浮腫	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
倦怠感	0	2 (1.3)	2 (1.0)	0	0	0
非心臓性胸痛	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
末梢性浮腫	0	3 (2.0)	3 (1.4)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
恥骨上痛	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
圧痛	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
肝胆道系障害	2 (3.6)	4 (2.6)	6 (2.9)	0	2 (1.3)	2 (1.0)
胆道ジスキネジー	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0	0	0
急性胆嚢炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
胆石症	1 (1.8)	1 (0.7)	2 (1.0)	0	0	0
脂肪肝	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
肝障害	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
免疫系障害	2 (3.6)	1 (0.7)	3 (1.4)	0	0	0
過敏症	1 (1.8)	1 (0.7)	2 (1.0)	0	0	0
季節性アレルギー	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0	0	0
感染症および寄生虫症	16 (28.6)	34 (22.4)	50 (24.0)	0	0	0
気管支炎	1 (1.8)	1 (0.7)	2 (1.0)	0	0	0
蜂巣炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
膀胱炎	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0	0	0
憩室炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
毛包炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0

表 2.7.6.26-23 因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表（維持期相の安全性解析集団）（4/8）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	活動期相からの移行群（N=56）	直接の組入れ群（N=152）	合計（N=208）	活動期相からの移行群（N=56）	直接の組入れ群（N=152）	合計（N=208）
皮膚真菌感染	0	2 (1.3)	2 (1.0)	0	0	0
胃腸炎	3 (5.4)	3 (2.0)	6 (2.9)	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	2 (1.3)	2 (1.0)	0	0	0
歯肉感染	1 (1.8)	1 (0.7)	2 (1.0)	0	0	0
感染	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
鼻咽頭炎	5 (8.9)	5 (3.3)	10 (4.8)	0	0	0
咽頭炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	0	2 (1.3)	2 (1.0)	0	0	0
肺炎	0	2 (1.3)	2 (1.0)	0	0	0
副鼻腔炎	3 (5.4)	9 (5.9)	12 (5.8)	0	0	0
皮膚感染	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
歯膿瘍	1 (1.8)	1 (0.7)	2 (1.0)	0	0	0
上気道感染	3 (5.4)	7 (4.6)	10 (4.8)	0	0	0
尿路感染	0	2 (1.3)	2 (1.0)	0	0	0
細菌性膣炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
ウイルス感染	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (5.4)	8 (5.3)	11 (5.3)	0	0	0
肛門損傷	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
挫傷	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
擦過傷	0	3 (2.0)	3 (1.4)	0	0	0
転倒・転落	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
損傷	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
靭帯断裂	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
四肢損傷	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0	0	0
下肢骨折	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
筋挫傷	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0	0	0
神経損傷	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
処置による疼痛	1 (1.8)	1 (0.7)	2 (1.0)	0	0	0

表 2.7.6.26-23 因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表（維持期相の安全性解析集団）（5/8）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	活動期相からの移行群（N=56）	直接の組入れ群（N=152）	合計（N=208）	活動期相からの移行群（N=56）	直接の組入れ群（N=152）	合計（N=208）
骨格損傷	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
熱傷	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
歯牙破折	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
むち打ち損傷	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
臨床検査	4 (7.1)	14 (9.2)	18 (8.7)	2 (3.6)	1 (0.7)	3 (1.4)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.8)	0	1 (0.5)	1 (1.8)	0	1 (0.5)
血中ビリルビン増加	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
血中カルシウム増加	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
血中コレステロール増加	0	2 (1.3)	2 (1.0)	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
血中クレアチニン増加	1 (1.8)	0	1 (0.5)	1 (1.8)	0	1 (0.5)
血圧上昇	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0	0	0
血中尿素増加	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
心雑音	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
肝機能検査異常	1 (1.8)	1 (0.7)	2 (1.0)	0	0	0
ビタミン B12 減少	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
体重減少	0	2 (1.3)	2 (1.0)	0	0	0
体重増加	0	3 (2.0)	3 (1.4)	0	0	0
代謝および栄養障害	2 (3.6)	8 (5.3)	10 (4.8)	0	0	0
脱水	1 (1.8)	1 (0.7)	2 (1.0)	0	0	0
糖尿病	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
高コレステロール血症	1 (1.8)	4 (2.6)	5 (2.4)	0	0	0
低カリウム血症	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
2 型糖尿病	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	7 (12.5)	18 (11.8)	25 (12.0)	0	0	0
関節痛	0	4 (2.6)	4 (1.9)	0	0	0
関節炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0

表 2.7.6.26-23 因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表（維持期相の安全性解析集団）（6/8）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	活動期相からの移行群（N=56）	直接の組入れ群（N=152）	合計（N=208）	活動期相からの移行群（N=56）	直接の組入れ群（N=152）	合計（N=208）
背部痛	4 (7.1)	5 (3.3)	9 (4.3)	0	0	0
滑液包炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
頚部脊柱管狭窄症	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0	0	0
椎間板突出	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
関節摩擦音	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
関節腫脹	2 (3.6)	0	2 (1.0)	0	0	0
筋痙縮	0	3 (2.0)	3 (1.4)	0	0	0
筋骨格痛	1 (1.8)	1 (0.7)	2 (1.0)	0	0	0
頚部痛	1 (1.8)	1 (0.7)	2 (1.0)	0	0	0
骨関節炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
四肢痛	1 (1.8)	2 (1.3)	3 (1.4)	0	0	0
肩回旋筋腱板症候群	0	2 (1.3)	2 (1.0)	0	0	0
仙腸骨炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
変形性脊椎炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
滑液嚢腫	1 (1.8)	1 (0.7)	2 (1.0)	0	0	0
全身性エリテマトーデス	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.8)	3 (2.0)	4 (1.9)	0	0	0
聴神経腫	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
基底細胞癌	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0	0	0
メラノサイト性母斑	0	2 (1.3)	2 (1.0)	0	0	0
神経系障害	3 (5.4)	10 (6.6)	13 (6.3)	1 (1.8)	1 (0.7)	2 (1.0)
無嗅覚	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
アルツハイマー型認知症	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
頭痛	3 (5.4)	5 (3.3)	8 (3.8)	1 (1.8)	1 (0.7)	2 (1.0)
感覚鈍麻	0	2 (1.3)	2 (1.0)	0	0	0
錯感覚	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
下肢静止不能症候群	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0

表 2.7.6.26-23 因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表（維持期相の安全性解析集団）（7/8）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	活動期相からの移行群（N=56）	直接の組入れ群（N=152）	合計（N=208）	活動期相からの移行群（N=56）	直接の組入れ群（N=152）	合計（N=208）
精神障害	4 (7.1)	9 (5.9)	13 (6.3)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
不安	2 (3.6)	3 (2.0)	5 (2.4)	0	0	0
嫌悪	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
うつ病	2 (3.6)	1 (0.7)	3 (1.4)	0	0	0
不眠症	1 (1.8)	1 (0.7)	2 (1.0)	0	0	0
パニック反応	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
外傷後ストレス障害	0	2 (1.3)	2 (1.0)	0	0	0
統合失調症	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
ストレス	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
腎および尿路障害	2 (3.6)	0	2 (1.0)	0	0	0
血尿	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0	0	0
尿閉	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (1.8)	7 (4.6)	8 (3.8)	0	0	0
子宮付属器腫瘤	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0	0	0
月経困難症	1 (1.8)	1 (0.7)	2 (1.0)	0	0	0
性交困難	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
子宮内膜症	1 (1.8)	1 (0.7)	2 (1.0)	0	0	0
精巣上体炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
勃起不全	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
出血性卵巣嚢胞	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0	0	0
閉経期症状	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
月経過多	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0	0	0
卵巣嚢胞	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
早発閉経	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
前立腺炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
子宮位置異常	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0

表 2.7.6.26-23 因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表（維持期相の安全性解析集団）（8/8）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	活動期相からの移行群（N=56）	直接の組入れ群（N=152）	合計（N=208）	活動期相からの移行群（N=56）	直接の組入れ群（N=152）	合計（N=208）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.8)	8 (5.3)	9 (4.3)	0	0	0
喘息	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
咳嗽	0	2 (1.3)	2 (1.0)	0	0	0
呼吸困難	0	3 (2.0)	3 (1.4)	0	0	0
鼻閉	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
口腔咽頭痛	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
副鼻腔うっ血	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (3.6)	13 (8.6)	15 (7.2)	0	5 (3.3)	5 (2.4)
ざ瘡	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
脱毛症	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
接触性皮膚炎	1 (1.8)	2 (1.3)	3 (1.4)	0	0	0
顔面感覚鈍麻	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
そう痒症	1 (1.8)	2 (1.3)	3 (1.4)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
乾癬	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
発疹	0	6 (3.9)	6 (2.9)	0	2 (1.3)	2 (1.0)
全身性皮疹	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	1 (0.7)	1 (0.5)
皮膚色素過剰	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
血管障害	2 (3.6)	3 (2.0)	5 (2.4)	0	0	0
ほてり	0	1 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
高血圧	2 (3.6)	2 (1.3)	4 (1.9)	0	0	0

MedDRA version 11（MedDRA/J version 11.1 により日本語訳）

注：1 人の被験者に複数の有害事象が発現した場合、同一の器官別大分類または基本語では 1 回として数えた。
有害事象の発現率は維持期相の安全性解析集団の被験者数に基づいて算出した。

Source: 5.3.5.2.2 Table 3.2.2.1 および Table 3.2.2.2 より作成

表 2.7.6.26-24 重篤な有害事象一覧表（活動期相／維持期相の安全性解析集団）

投与群	被験者番号	人種 1)	性別	年齢	体重	有害事象（PT）	有害事象の発現日	持続期間	因果関係	重症度	中止の有無	処置	転帰
活動期相	10107	白人	男性	43 歳	230.0 ポンド	心房細動	59 日目	2 日間	なし	重度	なし	治療薬の投与	回復
	11004	白人	女性	60 歳	170.0 ポンド	ステント閉塞	21 日目	2 日間	なし	重度	なし	治療薬の投与	回復
	12401	白人	男性	50 歳	192.0 ポンド	潰瘍性大腸炎 2)	51 日目	25 日間	なし	重度	なし	治療薬の投与	回復
	15806	白人	女性	24 歳	221.0 ポンド	潰瘍性大腸炎 2)	49 日目	5 日間	なし	重度	なし	治療薬の投与	回復
	16611	白人	女性	45 歳	130.0 ポンド	頭痛	70 日目	2 日間	なし	重度	なし	治療薬の投与	回復
維持期相	10801	白人	男性	21 歳	194.0 ポンド	膵炎	187 日目	5 日間	あり	中等度	中止	中止	回復
	11504	白人	女性	54 歳	208.0 ポンド	統合失調症	275 日目	5 日間	なし	重度	中止	中止 治療薬の投与	回復
	11505	白人	女性	60 歳	154.0 ポンド	不安定狭心症	145 日目	3 日間	なし	重度	なし	心臓カテーテル／血管形成	回復
	11706	白人	男性	60 歳	195.0 ポンド	高血圧	126 日目	2 日間	なし	重度	なし	治療薬の投与 経尿道的前立腺切除	回復
	12308	HS	男性	58 歳	162.6 ポンド	血便排泄	295 日目	3 日間	なし	軽度	なし	入院	回復
	15010	その他	男性	31 歳	216.4 ポンド	蜂巣炎	50 日目	4 日間	なし	重度	なし	治療薬の投与	回復
	15804	白人	女性	26 歳	126.0 ポンド	子宮内膜症	82 日目	2 日間	なし	中等度	なし	なし	回復
	15805	白人	男性	35 歳	202.0 ポンド	急性胆嚢炎	259 日目	4 日間	なし	中等度	なし	治療薬の投与 胆嚢摘出	回復
						イレウス	260 日目	3 日間	なし	中等度	なし	なし	回復
	16403	白人	女性	38 歳	211.0 ポンド	背部痛	204 日目	2 日間	なし	重度	なし	治療薬の投与	回復

MedDRA version 11（MedDRA/J version 11.1 により日本語訳）

1) HS：ヒスパニック

2) 治験薬最終投与から 7 日以上経過後に発現した重篤な有害事象

Source: 5.3.5.2.2 Listing 10.2.1, Listing 10.2.2 および Listing 3 より作成

表 2.7.6.26-25 中止に至った有害事象一覧表（活動期相／維持期相の安全性解析集団）

投与群	被験者番号	人種 [1)]	性別	年齢	体重	有害事象（PT）	有害事象の発現日	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	処置	転帰
活動期相	12006	HS	男性	40 歳	172.0 ポンド	腹痛	2 日目	18 日間	あり	重度	非重篤	中止	回復
	15006	白人	女性	24 歳	118.0 ポンド	貧血	13 日目	－	あり	中等度	非重篤	中止	未回復
維持期相	10002	黒人	女性	39 歳	257.0 ポンド	子宮内膜症	56 日目	－	なし	重度	非重篤	中止	未回復
	10801	白人	男性	21 歳	194.0 ポンド	膵炎	187 日目	5 日間	あり	中等度	重篤	中止	回復
	11003	白人	女性	38 歳	171.0 ポンド	潰瘍性大腸炎	62 日目	11 日間	なし	重度	非重篤	中止	回復
	11504	白人	女性	54 歳	208.0 ポンド	統合失調症	275 日目	5 日間	なし	重度	重篤	中止 治療薬の投与	回復
	12105	白人	女性	57 歳	189.0 ポンド	上腹部痛	1 日目	37 日間	あり	軽度	非重篤	中止	回復
	12706	白人	男性	47 歳	208.0 ポンド	腹痛	13 日目	45 日間	あり	中等度	非重篤	中止	回復
	12710	白人	男性	19 歳	167.0 ポンド	潰瘍性大腸炎	39 日目	51 日間	なし	中等度	非重篤	中止 治療薬の投与	回復
	13101	白人	女性	59 歳	107.0 ポンド	潰瘍性大腸炎	39 日目	18 日間	なし	中等度	非重篤	中止	回復
	13201	白人	女性	42 歳	120.0 ポンド	頭痛	112 日目	55 日間	あり	中等度	非重篤	中止	回復
	13603	白人	男性	56 歳	351.0 ポンド	潰瘍性大腸炎	79 日目	5 日間	なし	軽度	非重篤	中止 治療薬の投与	回復
	14601	白人	男性	54 歳	172.0 ポンド	腹痛	258 日目	－	なし	軽度	非重篤	中止	未回復
	14904	白人	女性	40 歳	164.0 ポンド	潰瘍性大腸炎	12 日目	－	あり	中等度	非重篤	中止	不明
	15010	その他	男性	31 歳	216.4 ポンド	蜂巣炎	54 日目	10 日間	なし	軽度	非重篤	中止 治療薬の投与	回復
	16005	白人	女性	66 歳	123.0 ポンド	直腸出血	7 日目	4 日間	あり	中等度	非重篤	中止	回復
	17501	白人	女性	40 歳	149.0 ポンド	潰瘍性大腸炎	141 日目	－	なし	中等度	非重篤	中止	未回復

MedDRA version 11（MedDRA/J version 11.1 により日本語訳）

1) HS：ヒスパニック

Source: 5.3.5.2.2 Listing 10.1.1, Listing 10.1.2 および Listing 3 より作成

2.7.6.27 SPD476-409 試験（参考資料 5.3.5.2.3）

―成人潰瘍性大腸炎患者を対象とした、本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与による 12 ヵ月間の長期維持期相中の寛解維持効果または臨床的および内視鏡的寛解導入効果を評価する、第 III b/IV 相、非盲検、多施設、前向き試験―

2.7.6.27.1 試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6.27-1 に示した。

表 2.7.6.27-1 試験方法の概略（1/7）

項目	内容
治験薬	メサラジン
治験責任医師	[redacted], The Netherlands [redacted], USA
実施医療機関	83 施設（14 ヵ国：ベルギー、カナダ、コロンビア、チェコ、フランス、ハンガリー、インド、アイルランド、ポーランド、ルーマニア、南アフリカ、スペイン、英国、米国）
公表論文	Rubin DT, Bradette M, Gabalec L, Dobru D, Márquez J, Inglis S, et al. Ulcerative Colitis Remission Status After Induction With Mesalazine Predicts Maintenance Outcomes: the MOMENTUM Trial. J Crohns Colitis. 2016 Aug;10(8):925-33
治験期間	2010 年 6 月 [redacted] 日（最初の被験者の同意取得／スクリーニング日） ～2012 年 12 月 [redacted] 日（最終の被験者の最終観察日）
開発段階	第 III b/IV 相
目的	主要目的 - 本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）投与での 8 週間の活動期治療の終了時点における完全寛解（臨床的および内視鏡的寛解）状態の被験者と部分寛解に至った被験者の、本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与での 12 ヵ月間の維持期治療後における完全寛解状態の被験者の割合（完全寛解率）を比較すること 副次目的 - 8 週間の活動期治療の終了時点における完全寛解状態の被験者と部分寛解状態の被験者の、維持期治療による 12 ヵ月時点での臨床的寛解状態の被験者の割合（臨床的寛解率）を比較すること - 8 週間の活動期治療の終了時点における完全寛解状態の被験者と

表 2.7.6.27-1 試験方法の概略（2/7）

項目	内容
目的（続き）	部分寛解状態の被験者の、維持期治療での再燃までの期間を比較すること - 8 週間の活動期治療終了時点での完全寛解状態の被験者と部分寛解状態の被験者の、維持期治療による 12 ヵ月時点での粘膜治癒（内視鏡スコアが 1 以下）に到達または維持した被験者の割合（粘膜治癒率）を比較すること - 活動期治療の 3 週および 8 週時点の症状の改善を検討すること - 8 週間の活動期治療の終了時点での完全寛解率を検討すること - 本剤の安全性および忍容性を検討すること 三次目的 - ベースライン（Visit 0）から投与後 3 週、8 週および 12 ヵ月時点までの被験者の日常生活での活動能力の経時的な改善において生活の質（QOL）の改善を検討すること - ベースライン（Visit 0）から投与後 3 週、8 週および 12 ヵ月時点までの疼痛および不快感の改善を検討すること - ベースライン（Visit 0）から投与後 3 週、8 週および 12 ヵ月時点までの活動期潰瘍性大腸炎の再燃に関する不安に基づく精神的健康の改善（落胆および抑うつ感の低減）を検討すること - ベースライン（Visit 0）から投与後 3 週、8 週および 12 ヵ月時点までの労働の損失および活動性障害の軽減、ならびに生産性の向上を検討すること - 組織学的スコアの経時的変化を検討すること
方法	本治験は、本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）8 週間投与による非盲検単一群の活動期相および本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）12 ヵ月間投与による非盲検単一群の維持期相から構成された、第 III b/IV 相、非盲検、多施設、前向き試験であった。本治験の評価スケジュールを表 2.7.6.27-2 に示した。

表 2.7.6.27-1 試験方法の概略（3/7）

項目	内容
方法（続き）	軽症から中等症の活動期潰瘍性大腸炎が疑われ、かつ S 状結腸内視鏡または大腸内視鏡により組織学的所見を含めて確定診断された被験者をスクリーニングした。軽症から中等症の潰瘍性大腸炎が疑われ、かつ確定診断されていない被験者もスクリーニングしたが、ベースラインの来院日前に S 状結腸内視鏡または大腸内視鏡により組織学的に潰瘍性大腸炎を確定診断することとした。本治験のために、易出血性が軽症の内視鏡スコアに含まれないように、標準的な潰瘍性大腸炎の疾患活動指数（UC-DAI）を修正し、易出血性のスコアを 2 として、中等症に含まれるようにした（modified UC-DAI スコア）。スクリーニングでの疾患活動性は、ベースライン時に modified UC-DAI スコアを算出して確認した。modified UC-DAI スコアは、血便、排便回数、内視鏡および医師による全般的評価（PGA）の 4 項目から構成された。各評価項目は 0～3 でスコア化し、最大値は 12 であった。治験期間中の来院は、スクリーニング期間、ベースライン、Week 3, Week 8（＝Month 0）, Month 3, Month 6, Month 9 および Month 12（最終／中止時）とした。
被験者数	本治験は 695 例の被験者を組み入れるために、およそ 875 例の被験者をスクリーニングする計画であった。維持期相の Month 12 まで完了する被験者数を 306 例と想定した。合計 894 例をスクリーニングし、722 例が治験に組み入れられた。活動期相を完了した 639 例のうち、167 例は完全寛解または部分寛解に至らず、活動期相の終了時点で治験を中止した。合計 373 例が治験を完了し、349 例が早期に中止した。 ［目標被験者数の設定根拠］ SPD476-301 試験、SPD476-302 試験および SPD476-303 試験での寛解のデータに基づき、Month 0 で完全寛解であった被験者の Month 12 の完全寛解率を 65%、Month 0 で部分寛解であった被験者の Month 12 の完全寛解率を 50%と推定し、検出力 80%および完全寛解と部分寛解の比率を 1.5：1 とすると、維持期相には 382 例の被験者を組み入れることが必要と考えられた。本治験に組み入れた被験者の 55%が継続して維持期相に移行すると仮定すると、695 例の被験者を組み入れる必要があった。

表 2.7.6.27-1　試験方法の概略（4/7）

項目	内容
主な組入れ基準	［選択基準］ - 成人男性または女性。 - 軽症から中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者、または新規に潰瘍性大腸炎と診断された患者。 軽症から中等症の活動期潰瘍性大腸炎は、内視鏡スコアが 1 以上および PGA が 2 以下を含む、modified UC-DAI スコアが 4～10 と定義した。 - 寛解期中の寛解維持治療として MMX メサラジンを除く 5-アミノサリチル酸（5-ASA）の服用量が 3.2 g/日以下であり、投与量が安定している患者。 寛解維持治療の安定の定義は、活動期の発現からベースライン時まで投与量の変更がなく、5-ASA 投与が初めてでない患者と定義した。
被験薬、用法・用量、バッチ No.	本剤（経口投与用マルチマトリックスシステム［MMX®］メサラジン）は 1.2 g 錠で、4.8 g/日（活動期相）および 2.4 g/日（維持期相）を 1 日 1 回経口投与した。本治験で使用したバッチ No.は以下のとおりであった。 - [redacted]（ベルギー、カナダ、チェコ、フランス、ドイツ、ハンガリー、アイルランド、ルーマニア、南アフリカ、スペイン、英国、米国） - [redacted]（カナダ、コロンビア、インド、米国） - [redacted]（ベルギー、コロンビア、チェコ、フランス、ハンガリー、インド、アイルランド、ルーマニア、南アフリカ、スペイン、英国） - [redacted]（ベルギー、カナダ、コロンビア、チェコ、フランス、ハンガリー、インド、アイルランド、ポーランド、ルーマニア、南アフリカ、スペイン、英国、米国）
期間	最大 14 ヵ月 - スクリーニング期間：3～10 日間 - 活動期相：8 週間 - 維持期相：12 ヵ月間 - 後観察期間：7 日間
対照薬、用法・用量、バッチ No.	なし（本治験は単一群による非盲検試験）

表 2.7.6.27-1 試験方法の概略（5/7）

項目	内容
評価基準	有効性の主要評価項目 完全寛解率は内視鏡、PGA および症状評価（血便および排便回数）を含む modified UC-DAI スコアにより評価した。 - 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。 - 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。 - 臨床的寛解：排便回数および血便スコアが共に 0。 - 内視鏡的寛解：内視鏡スコアが 1 以下。 - modified UC-DAI スコア：本治験のために、内視鏡スコア 1（軽症）に易出血性が含まれないように、標準的な UC-DAI を修正し、易出血性のスコアを 2 として中等症に含めることとした。スクリーニングでの疾患活動性は、ベースライン時に modified UC-DAI スコアを算出して確認した。modified UC-DAI スコアは、血便、排便回数、内視鏡および PGA の 4 項目から構成された。各評価項目は 0～3 でスコア化し、最大値は 12 であった。 有効性の副次評価項目 Week 8 の臨床的寛解、再燃、粘膜治癒、症状の改善および完全寛解を評価した。 - 再燃：潰瘍性大腸炎に対する代替療法（手術を含む）を必要とする状態と定義した。 - 粘膜治癒：UC-DAI の内視鏡スコアが 1 以下と定義した。 - 症状の改善：活動期相の Week 3 および Week 8 における血便および排便回数スコアのベースラインからの改善によって評価した。改善は、各評価時点での症状スコアがベースラインから 1 以上の減少と定義した。 主要評価項目の結果を支持するために以下の評価を実施した。 - Month 12 での臨床的寛解 - Month 12 での再燃までの期間 - Month 12 での粘膜治癒

表 2.7.6.27-1 試験方法の概略（6/7）

項目	内容
評価基準 （続き）	有効性の三次評価項目 下記の質問票を用いた医療経済評価（HEOR）調査の結果を評価した。また、組織学的評価の経時的変化も評価した。 - Short Form 12v2（SF-12v2） - Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire（SIBDQ） - Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Ulcerative Colitis (WPAI:UC) 安全性 治験期間を通じて定期診察時に自発的に報告された有害事象の収集および臨床検査の各項目、バイタルサインおよび身体所見によって評価した。
統計手法	連続変数は、対象とした被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値および最大値を用い、カテゴリー変数は対象とした被験者数および百分率を用いて要約した。活動期相は被験者全体を、維持期相は二つの寛解群ごとおよび被験者全体を要約した。Month 0 の寛解の状態により、移行時完全寛解群（Month 0 で完全寛解）および移行時部分寛解群（Month 0 で部分寛解）と定義した。活動期相のエンドポイントは Week 8、または Week 8 以前に中止した被験者では中止時の来院日と定義した。維持期相のエンドポイントは Month 12、または Month 12 以前に中止した被験者では中止時の来院日と定義した。 有効性の主解析 有効性の主要評価項目は、本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与による 12 ヵ月間の維持期治療後の完全寛解（臨床的および内視鏡的）の被験者の割合（完全寛解率）とした。主解析は、維持期相の 12 ヵ月時点の完全寛解率を、本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）投与による 8 週間の活動期相終了時点（すなわち、維持期相の Month 0）における完全寛解の被験者集団（移行時完全寛解群）と部分寛解の被験者集団（移行時部分寛解群）で比較した。 主解析は維持期相の有効性解析集団で実施した。維持期相の有効性解析集団は、維持期相で治験薬を 1 回以上服用し、かつ投与後に 1 回以上の有効性評価（適切な日誌または電子症例報告書に 1 回以上記載）を実施したすべての被験者とした。

表 2.7.6.27-1 試験方法の概略（7/7）

項目	内容
統計手法 （続き）	帰無仮説は、Month 12 の完全寛解率が、移行時完全寛解群と移行時部分寛解群で同等であるとして検定した。完全寛解率は、二つの寛解群でロジスティック回帰モデルを用いて比較した。オッズ比は二つの寛解群で比較し、両側 95%信頼区間およびその p 値と共に示した。 HEOR の解析 すべての健康関連 QOL（HRQL）データおよび就労関連アウトカム（WRO：Work-Related Outcomes）の一覧表を示した。SF-12v2, SIBDQ および WPAI:UC による評価結果を要約した。 安全性 有害事象は MedDRA version 15.0 を用いて読み替えた（MedDRA/J version 15.0 により日本語訳）。有害事象は、器官別大分類および基本語別に要約した。すべての有害事象の説明および読み替えた用語の一覧表を示した。すべての有害事象（重篤および非重篤）の一覧表を作成し、別に重篤な有害事象のみの一覧表も作成した。有害事象は、治験薬投与前に発現した有害事象、治験薬投与中に発現した有害事象（活動期相または維持期相中）、治験薬投与終了後に発現した有害事象に分類した。有害事象の要約は、活動期相の安全性解析集団（被験者全体）による活動期相と、維持期相の安全性解析集団（被験者全体および二つの寛解群）による維持期相に分類して示した。 - 活動期相の安全性解析集団は、活動期相で治験薬を 1 回以上服用したすべての被験者とした。 - 維持期相の安全性解析集団は、維持期相で治験薬を 1 回以上服用したすべての被験者とした。 臨床検査データ（血液学的検査、血液生化学的検査および便評価による便中カルプロテクチン）およびバイタルサインデータを要約統計量（対象とした被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値および最大値）を用いて示した。

表 2.7.6.27-2 評価スケジュール

来院	スクリーニング期間	活動期相			維持期相			治験終了／中止時	後観察期間
		0 ベースライン（Visit 0）	1	2 [1)]	3	4	5		
試験日（Week/Month [2)]）	Day -10～-3	Week 0	Week 3	Week 8/ Month 0	Month 3	Month 6	Month 9	Month 12	
同意取得	X								
選択／除外基準	X	X							
人口統計学的データ	X								
既往歴／薬剤使用歴	X								
身体所見 [3)]	X			X				X	
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	X	X	
血液学的検査、血液生化学的検査	X		X	X		X		X	
妊娠検査（血清）	X			X				X	
便培養	X								
便中カルプロテクチン	X			X				X	
音声自動応答システム（IVRS）／Web 自動応答システム（IWRS）に関する被験者への説明・注意	X								
症状の評価（IVRS） [4), 5)]	X	X	X	X	X	X	X	X	
SF-12v2（IWRS）		X	X	X				X	
SIBDQ（IWRS）		X		X				X	
WPAI:UC（IWRS）		X	X	X				X	
生検を含む内視鏡検査 [5), 6)]	X	X		X				X	
PGA [5)]		X		X				X	
治験薬の処方		X	X	X	X	X	X		
治験薬の回収およびコンプライアンス算出			X	X	X	X	X	X	
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X

1) Visit 2 は活動期相の最終来院日および維持期相の最初の来院日とした。
2) スクリーニング期間（3～10 日間の範囲で実施）およびスクリーニング後 3～10 日間のベースライン（Visit 0）を除き、すべての来院日は、来院予定日の±3 日間を許容範囲とした。
3) 身長はスクリーニング時にのみ実施した。

4) IVRS はスクリーニング時の来院日の夜から開始し、Week 8 の来院日まで毎日実施した（できるだけ就寝前 1 時間以内、毎回同時刻に行うこととした）。また Month 3, 6, 9 および 12 の各来院日前の 5 日間にも実施した。
5) modified UC-DAI の項目。
6) 潰瘍性大腸炎の既往歴のある被験者は、スクリーニング時の来院前に既往歴を確認し、ベースライン（Visit 0）時に中央検査室の評価のために生検を含む内視鏡検査を実施した。新規に診断された被験者に対しては、スクリーニング期間中に組織学的評価による確認および中央検査室の評価のために生検を含む内視鏡検査を実施した。
Source: 5.3.5.2.3 Table 2

2.7.6.27.2 結果の要約

2.7.6.27.2.1 対象被験者

2.7.6.27.2.1.1 被験者の内訳

治験全体での被験者の内訳を表 2.7.6.27-3 に、活動期相および維持期相での被験者の内訳を表 2.7.6.27-4 に示した。

合計 894 例がスクリーニングに参加し、本治験には 14 ヵ国（ベルギー、カナダ、コロンビア、チェコ、フランス、ハンガリー、インド、アイルランド、ポーランド、ルーマニア、南アフリカ、スペイン、英国、米国）から 722 例の被験者を組み入れた。本治験に組み入れた 722 例のうち 717 例（99.3%）の被験者が活動期相（安全性解析集団）で、461 例（63.9%）が維持期相（安全性解析集団）で投与を受けた。合計 373 例（51.7%）の被験者が治験を完了した。最も多かった中止理由は有効性の欠如で、治験を中止した 349 例（48.3%）の被験者のうち、223 例（30.9%）が該当した。

活動期相で治験を中止した 83 例（11.5%）の被験者の主な中止理由は、同意の撤回（3.0%）、有害事象（2.9%）および有効性の欠如（2.4%）であった。活動期相を完了した 639 例のうち、472 例（65.4%）が維持期相への移行の適格者であり、469 例（65.0%）が維持期相へ移行した（3 例が脱落した）。

維持期相で治験を中止した 96 例（20.5%）の被験者の主な中止理由は、有効性の欠如が 40例（8.5%）、有害事象が 24 例（5.1%）および追跡不能が 15 例（3.2%）であった。

表 2.7.6.27-3 被験者の内訳（治験全体）

被験者数（%）	
スクリーニングに参加した被験者	894
治験に組み入れられた被験者	722
活動期相で治験薬を投与された被験者	717 (99.3)
維持期相で治験薬を投与された被験者	461 (63.9)
治験を完了した被験者	373 (51.7)
治験を中止した被験者	349 (48.3)
主な中止理由	
有効性の欠如	223 (30.9)
有害事象	45 (6.2)
同意の撤回	34 (4.7)
プロトコール違反 [1)]	19 (2.6)
追跡不能	17 (2.4)
その他 [2)]	11 (1.5)

1) 活動期相で Per-protocol（PP）解析集団から除外したプロトコール違反は、選択／除外基準違反および併用禁止薬剤違反であった。なお、活動期相の PP 解析集団は、活動期相の有効性解析集団から、活動期相で臨床的に重要なプロトコール違反または逸脱をした被験者を除いたすべての被験者と定義した。

2) その他の中止理由：長期の抗生物質療法（被験者番号 102-0010）、治験依頼者からの要請（被験者番号 132-0006）、コーディネーターの過失（被験者番号 136-0001）、潰瘍性大腸炎の症状不変（被験者番号 200-0012）、治験責任医師の判断（服薬不遵守：被験者番号 300-0018 および被験者番号 400-0012）、低ヘモグロビン値（被験者番号 400-0008）、治験責任（分担）医師は部分寛解で治験継続の適格者と判断したが、IWRS では不適格者と判断（被験者番号 406-0017）、内痔核および Week 8 の内視鏡スコア 0（被験者番号 501-0008）、3～6 ヵ月間の外国への渡航が必要になった（被験者番号 503-0009）、重篤な有害事象の治療が必要と治験依頼者が判断（被験者番号 901-0021）

注：割合（%）は治験に組み入れた被験者数に基づき算出した。

Source: 5.3.5.2.3 Table 4

表 2.7.6.27-4 被験者の内訳（活動期相および維持期相）

被験者数（%）	
活動期相	
活動期相に組み入れられた被験者	722
活動期相を完了した被験者	639 (88.5)
活動期相で治験を中止した被験者	83 (11.5)
活動期相で治験を中止した主な中止理由	
同意の撤回	22 (3.0)
有害事象	21 (2.9)
有効性の欠如	17 (2.4)
プロトコール違反	14 (1.9)
追跡不能	2 (0.3)
その他	7 (1.0)
維持期相への組入れが不適格の被験者	167 (23.1)
維持期相への組入れが適格な被験者	472 (65.4)
維持期相に組み入れられた被験者	469 (65.0)
維持期相	
維持期相に組み入れられた被験者 [1)]	469
維持期相を完了した被験者	373 (79.5)
維持期相で治験を中止した被験者	96 (20.5)
維持期相で治験を中止した主な中止理由	
有効性の欠如	40 (8.5)
有害事象	24 (5.1)
追跡不能	15 (3.2)
同意の撤回	10 (2.1)
プロトコール違反	5 (1.1)
その他	2 (0.4)

1) 被験者番号 501-0011, 505-0011 および 406-0017 は維持期相への組入れ適格者であったが、治験を中止した。

注 1：割合（%）は治験に組み入れた被験者数に基づき算出した。

Source: 5.3.5.2.3 Table 5 から作成

2.7.6.27.2.1.2 解析したデータセット（解析対象集団）

解析した被験者集団を表 2.7.6.27-5 に示した。

本治験に組み入れた 722 例のうち、活動期相で治験薬を投与した 717 例（99.3%）を活動期相の安全性解析集団および活動期相の有効性解析集団、維持期相で治験薬を投与した461例（63.9%、維持期相への組入れ適格者 469 例の 98.3%）を維持期相の安全性解析集団とした。維持期相の安全性解析集団のうち、追跡不能の 1 例（被験者番号 404-0011）および脳血管発作による二次的な誤嚥により死亡した 1 例（被験者番号 132-0005）の 2 例を除く 469例中 459 例（97.9%）を維持期相の有効性解析集団、469 例中 430 例（91.7%）を維持期相ベースライン時の生検確認解析集団とした。

表 2.7.6.27-5 被験者集団の要約

被験者数（%）	
活動期相	
活動期相に組み入れられた被験者	722
活動期相の安全性解析集団 [1)]	717 (99.3)
活動期相の有効性解析集団 [2)]	717 (99.3)
活動期相ベースライン時の生検確認解析集団 [3)]	676 (93.6)
活動期相 PP 解析集団 [4)]	676 (93.6)
維持期相	
維持期相に組み入れられた被験者	469
維持期相の安全性解析集団 [1), 5)]	461 (98.3)
維持期相の有効性解析集団 [2), 6)]	459 (97.9)
維持期相ベースライン時の生検確認解析集団 [3)]	430 (91.7)

1) 安全性解析集団は、活動期相または維持期相で治験薬を 1 回以上服用したすべての被験者と定義した。
2) 有効性解析集団は、活動期相または維持期相で治験薬を 1 回以上服用し、かつ投与後に 1 回以上の有効性を評価したすべての被験者と定義した。
3) ベースライン時の生検確認解析集団は、活動期相または維持期相でベースラインの来院時に組織学的な疾患活動性のエビデンスを有する有効性解析集団のすべての被験者と定義した。
4) 活動期相 PP 解析集団は、活動期相で臨床的に重要なプロトコール違反や逸脱のない活動期相の有効性解析集団のすべての被験者を含んだ。
5) 被験者番号 132-0004 および 130-0006 は、維持期相への組入れ不適格者であったことから、維持期相の安全性解析集団および維持期相の有効性解析集団に含まれなかった。
6) 被験者番号 132-0005 は治験期間中に死亡し、被験者番号 404-0011 は追跡不能となった。この 2 例の被験者は、維持期相の有効性解析集団から除外した。

注 1：割合（%）は治験に組み入れられた被験者数に基づき算出した。
注 2：治験薬を服用しなかった被験者は、活動期相の安全性解析集団から除外した。
Source: 5.3.5.2.3 Table 5 から作成

2.7.6.27.2.1.3 人口統計学的および他の基準値の特性

活動期相／維持期相の安全性解析集団について、人口統計学的特性を表 2.7.6.27-6 に、潰瘍性大腸炎の病歴を表 2.7.6.27-7 に示した。

461 例の維持期相の安全性解析集団のうち、活動期相の終了時点で 183 例が完全寛解（移行時完全寛解群）および 278 例が部分寛解（移行時部分寛解群）であった。維持期相の全体的な人口統計学的特性は活動期相と類似しており、2 群間のバランスは良好であった。活動期相の被験者の年齢の中央値は 42.0 歳、男性が 57.0%および大部分の被験者（86.9%）が非ヒスパニック／ラテン・アメリカ人であった。約半数の被験者（59.7%）は白人で、アジア人は 28.7%であった。維持期相の被験者の年齢の中央値は 42.0 歳、男性が 56.4%および大部分の被験者（85.9%）が非ヒスパニック／ラテン・アメリカ人であった。約半数の被験者（55.5%）は白人で、アジア人は 31.0%であった。活動期相の安全性解析集団では、診断からの期間の中央値は 37.7 ヵ月で、ほとんどの被験者（78.9%）は大腸内視鏡検査により潰瘍性大腸炎と診断され、被験者の 99.4%は組織学的に診断された。活動期相の安全性解析集団での病変範囲は、ほとんどの被験者が左側大腸炎型（77.7%）で、全大腸炎型は 15.3%であった。

表 2.7.6.27-6 被験者の人口統計学的特性（活動期相／維持期相の安全性解析集団）

	活動期相 (N=717)	維持期相		
		移行時 完全寛解群 (N=183)	移行時 部分寛解群 (N=278)	合計 (N=461)
性別；n（%）				
男性	409 (57.0)	103 (56.3)	157 (56.5)	260 (56.4)
女性	308 (43.0)	80 (43.7)	121 (43.5)	201 (43.6)
年齢（歳）				
平均値（標準偏差）	42.9 (13.97)	43.5 (14.58)	42.3 (14.05)	42.7 (14.26)
中央値	42.0	42.0	41.5	42.0
最小値，最大値	18, 79	18, 78	18, 75	18, 78
身長（cm）				
平均値（標準偏差）	168.2 (9.63)	169.2 (9.91)	167.5 (9.52)	168.2 (9.70)
中央値	168.0	170.0	167.8	168.0
最小値，最大値	140, 196	144, 195	142, 192	142, 195
体重（kg）				
平均値（標準偏差）	69.5 (16.69)	71.3 (18.06)	67.9 (15.75)	69.2 (16.77)
中央値	67.0	68.3	65.3	67.0
最小値，最大値	31, 156	31, 156	37, 131	31, 156
BMI（kg/m^2）				
平均値（標準偏差）	24.4 (4.90)	24.7 (4.96)	24.1 (4.70)	24.3 (4.81)
中央値	23.9	24.2	23.4	23.9
最小値，最大値	13, 56	13, 54	14, 39	13, 54
民族				
非ヒスパニック／ラテン・アメリカ人	623 (86.9)	154 (84.2)	242 (87.1)	396 (85.9)
ヒスパニック／ラテン・アメリカ人	94 (13.1)	29 (15.8)	36 (12.9)	65 (14.1)
人種；n（%）				
白人	428 (59.7)	112 (61.2)	144 (51.8)	256 (55.5)
非白人	289 (40.3)	71 (38.8)	134 (48.2)	205 (44.5)
アジア人	206 (28.7)	44 (24.0)	99 (35.6)	143 (31.0)
アメリカ先住民／アラスカ先住民	13 (1.8)	10 (5.5)	2 (0.7)	12 (2.6)
黒人／アフリカ系アメリカ人	10 (1.4)	2 (1.1)	5 (1.8)	7 (1.5)
ハワイ先住民／その他の太平洋諸島系	0	0	0	0
その他	60 (8.4)	15 (8.2)	28 (10.1)	43 (9.3)

注：割合（%）は活動期相／維持期相の安全性解析集団に組み入れた被験者数に基づき算出した。
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: 5.3.5.2.3 Table 6 および Table7, Table 1.2.1.1 および Table 1.2.1.2 から作成

表 2.7.6.27-7　潰瘍性大腸炎の病歴（活動期相／維持期相の安全性解析集団）（1/2）

	活動期相 (N=717)	維持期相		
		移行時 完全寛解群 (N=183)	移行時 部分寛解群 (N=278)	合計 (N=461)
診断方法[1)]；n（%）				
S 状結腸内視鏡	260 (36.3)	73 (39.9)	106 (38.1)	179 (38.8)
大腸内視鏡	566 (78.9)	143 (78.1)	214 (77.0)	357 (77.4)
バリウム注腸	18 (2.5)	5 (2.7)	6 (2.2)	11 (2.4)
組織学的診断	713 (99.4)	182 (99.5)	278 (100)	460 (99.8)
病変の最大長				
15 cm 以下	3 (0.4)	0	0	0
15 cm 超	714 (99.6)	183 (100)	278 (100)	461 (100)
病変範囲；n（%）				
左側大腸炎型	557 (77.7)	151 (82.5)	208 (74.8)	359 (77.9)
横行結腸を含む	50 (7.0)	11 (6.0)	22 (7.9)	33 (7.2)
全大腸炎型	110 (15.3)	21 (11.5)	48 (17.3)	69 (15.0)
直腸病変；n（%）				
あり	653 (91.1)	169 (92.3)	251 (90.3)	420 (91.1)
なし	64 (8.9)	14 (7.7)	27 (9.7)	41 (8.9)
現症状の罹病期間（日）[2)]				
平均値（標準偏差）	38.6 (179.22)	65.4 (337.17)	27.2 (63.92)	42.4 (218.61)
中央値	17.0	16.0	14.0	15.0
最小値，最大値	0, 4355	0, 4355	0, 899	0, 4355
診断；n（%）				
新規診断	70 (9.8)	13 (7.1)	25 (9.0)	38 (8.2)
過去に診断あり	647 (90.2)	170 (92.9)	253 (91.0)	423 (91.8)
診断からの期間（月）[2), 3)]	(n=646)	(n=170)	(n=253)	(n=423)
平均値（標準偏差）	71.2 (86.56)	79.1 (86.19)	63.5 (75.95)	69.8 (80.49)
中央値	37.7	50.1	33.2	38.3
最小値，最大値	0, 595	0, 394	0, 351	0, 394
最近 1 年間の再燃回数[3)]；n（%）				
0 回	72 (10.0)	19 (10.4)	31 (11.2)	50 (10.8)
1～2 回	479 (66.8)	134 (73.2)	186 (66.9)	320 (69.4)
3～4 回	86 (12.0)	16 (8.7)	32 (11.5)	48 (10.4)
5～6 回	4 (0.6)	0	2 (0.7)	2 (0.4)
7 回以上	4 (0.6)	1 (0.5)	0	1 (0.2)
不明	2 (0.3)	0	2 (0.7)	2 (0.4)
診断からの再燃回数[3)]；n（%）				
0 回	16 (2.2)	3 (1.6)	7 (2.5)	10 (2.2)
1～2 回	247 (34.4)	62 (33.9)	102 (36.7)	164 (35.6)
3～4 回	177 (24.7)	51 (27.9)	64 (23.0)	115 (24.9)
5～6 回	74 (10.3)	22 (12.0)	29 (10.4)	51 (11.1)
7 回以上	125 (17.4)	31 (16.9)	48 (17.3)	79 (17.1)
不明	8 (1.1)	1 (0.5)	3 (1.1)	4 (0.9)

表 2.7.6.27-7　潰瘍性大腸炎の病歴（活動期相／維持期相の安全性解析集団）（2/2）

	活動期相 （N=717）	維持期相		
		移行時 完全寛解群 （N=183）	移行時 部分寛解群 （N=278）	合計 （N=461）
過去の再燃期間（日）[3)] 平均値（標準偏差） 中央値 最小値，最大値	(n=636) 32.7 (37.47) 21.0 0, 504	(n=167) 35.0 (49.05) 25.0 0, 504	(n=249) 32.5 (36.03) 21.0 0, 252	(n=416) 33.5 (41.71) 21.0 0, 504

注：割合（%）は活動期相／維持期相の安全性解析集団に組み入れた被験者数に基づき算出した。
1) 複数の診断方法を用いて潰瘍性大腸炎を診断した。
2) スクリーニングまでの期間。
3) 新規診断の被験者を除く。
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: 5.3.5.2.3 Table 8 および Table 9

2.7.6.27.2.2　有効性

2.7.6.27.2.2.1　主要評価項目：Month 12 の完全寛解率

維持期相の有効性解析集団を対象とした Month 12 の完全寛解率の解析結果を表 2.7.6.27-8 に示した。

有効性の主要評価項目は Month 12 の完全寛解率であった。完全寛解は、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。

維持期相の有効性解析集団では、移行時完全寛解群の 47.8%（182 例中 87 例）および移行時部分寛解群の 26.0%（277 例中 72 例）が Month 12 でも完全寛解であった。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、両群間には統計学的に有意差が認められた（$p<0.001$）。したがって、主要評価項目である完全寛解の維持は検証された。

表 2.7.6.27-8 Month 12 の完全寛解率について移行時完全寛解群と移行時部分寛解群を比較した解析結果（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

注 1：完全寛解（臨床的および内視鏡的）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。
注 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。
注 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。
注 4：Month 12 でデータの欠測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: 5.3.5.2.3 Table 14

解析結果に関する感度分析（維持期相ベースライン時の生検確認解析集団および維持期相の最終評価を対象とした解析結果）により、主要評価項目の結果は支持された。

2.7.6.27.2.2.2 副次評価項目：Month 12 の臨床的寛解

維持期相の有効性解析集団を対象とした Month 12 の臨床的寛解の解析結果を表 2.7.6.27-9 に示した。

維持期相の終了時点である Month 12 で臨床的寛解であった被験者は、移行時完全寛解群で 107 例（58.8%）および移行時部分寛解群で 112 例（40.4%）、両群間の差は統計学的に有意差が認められた（p<0.001）。

維持期相ベースライン時の生検確認解析集団でも同様の結果が認められた（移行時完全寛解群：57.1%および移行時部分寛解群：40.0%, p<0.001）。

表 2.7.6.27-9 Month 12 の臨床的寛解について移行時完全寛解群と移行時部分寛解群を比較した解析（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		
臨床的寛解の被験者数；n（%）	107 (58.8)	112 (40.4)
比率の差（移行時完全寛解群－移行時部分寛解群）（%）		18.4
オッズ比（移行時完全寛解群／移行時部分寛解群）		2.10
オッズ比の両側 95%信頼区間		(1.44, 3.07)
p 値		<0.001

注 1：臨床的寛解は、血便および排便回数スコアが 0 と定義した。
注 2：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。
注 3：Month 12 でデータの欠測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: 5.3.5.2.3 Table 15

2.7.6.27.2.2.3 副次評価項目：Month 12 での再燃までの期間

維持期相の終了時点での再燃率は、移行時完全寛解群および移行時部分寛解群共に低かった（それぞれ 6.0%および 10.5%）。被験者の再燃率が 50%未満であったため、生存分布を統計学的に比較できなかった。

2.7.6.27.2.2.4 副次評価項目：Month 12 の粘膜治癒

維持期相の有効性解析集団および維持期相ベースライン時の生検確認解析集団を対象とした Month 12 の粘膜治癒率の要約を表 2.7.6.27-10 に示した。

Month 12 の粘膜治癒率は、移行時完全寛解群（76.4%）が移行時部分寛解群（63.5%）よりも高かった。維持期相ベースライン時の生検確認解析集団でも同様の結果が認められた（移行時完全寛解群：75.9%および移行時部分寛解群：61.2%）。

表 2.7.6.27-10　Month 12 の粘膜治癒率の要約（維持期相の有効性解析集団）

	移行時 完全寛解群	移行時 部分寛解群
維持期相の有効性解析集団		
被験者数；n	182	277
Month 12		
粘膜治癒に到達または維持した被験者数；n（%）	139 (76.4)	176 (63.5)
維持期相ベースライン時の生検確認解析集団		
被験者数；n	170	260
Month 12		
粘膜治癒に到達または維持した被験者数；n（%）	129 (75.9)	159 (61.2)

注 1：粘膜治癒は、内視鏡スコアが 1 以下と定義した。
注 2：割合（%）は維持期相の有効性解析集団および維持期相ベースライン時の生検確認解析集団に組み入れた被験者数に基づき算出した。
注 3：Month 12 でデータの欠測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: 5.3.5.2.3 Table 17

2.7.6.27.2.2.5　副次評価項目：活動期相での症状の改善

活動期相の有効性解析集団を対象とした血便および排便回数の改善の要約を表 2.7.6.27-11 に示した。

血便および排便回数は経時的に改善した。Week 8 までに血便の改善および排便回数の改善がそれぞれ被験者の約 60%に認められ、血便および排便回数が両方とも改善した被験者は約 45%であった。活動期相ベースライン時の生検確認解析集団および PP 解析集団でも同様の結果が認められた。

表 2.7.6.27-11　活動期相での血便および排便回数の改善の要約
（活動期相の有効性解析集団）

被験者数（%）	（N=717）
血便	
Week 3 時点でベースラインから改善した被験者	304 (42.4)
Week 8 時点でベースラインから改善した被験者	429 (59.8)
排便回数	
Week 3 時点でベースラインから改善した被験者	276 (38.5)
Week 8 時点でベースラインから改善した被験者	422 (58.9)
血便＋排便回数	
Week 3 時点でベースラインから改善した被験者	181 (25.2)
Week 8 時点でベースラインから改善した被験者	325 (45.3)

注 1：改善は、各評価時点で血便スコアまたは排便回数スコアがベースラインから 1 以上の減少と定義した。
注 2：血便スコアまたは排便回数スコアは、来院日の直前 5 日間のうち利用可能な最近 3 日間の平均スコアと定義した。
注 3：割合（%）は活動期相の被験者数に基づき算出した。
注 4：Week 8/Month 0 でデータの欠測がある被験者は無効例として扱った。
Source: 5.3.5.2.3 Table 18～Table 20 から作成

2.7.6.27.2.2.6 副次評価項目：活動期相終了時点での完全寛解

活動期相の有効性解析集団を対象とした活動期相の終了時点での完全寛解率と部分寛解率の要約を表 2.7.6.27-12 に示した。

活動期相の終了時点で完全寛解に至った被験者は 186 例（25.9%）および部分寛解に至った被験者は 282 例（39.3%）であった。活動期相ベースライン時の生検確認解析集団および PP 解析集団でも類似した結果であった。

表 2.7.6.27-12 Week 8（活動期相の終了時点）での完全寛解率と部分寛解率の要約（活動期相の有効性解析集団）

活動期相の有効性解析集団	
被験者数；n	717
Week 8 時点で完全寛解に至った被験者数；n（%）	186 (25.9)
Week 8 時点で部分寛解に至った被験者数；n（%）	282 (39.3)
活動期相ベースライン時の生検確認解析集団	
被験者数；n	676
Week 8 時点で完全寛解に至った被験者数；n（%）	173 (25.6)
Week 8 時点で部分寛解に至った被験者数；n（%）	265 (39.2)
活動期相の PP 解析集団	
被験者数；n	676
Week 8 時点で完全寛解に至った被験者数；n（%）	178 (26.3)
Week 8 時点で部分寛解に至った被験者数；n（%）	270 (39.9)

注 1：完全寛解（臨床的および内視鏡的）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。
注 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。
注 3：割合（%）は活動期相の有効性解析集団、活動期相ベースライン時の生検確認解析集団および活動期相の PP 解析集団に組み入れた被験者数に基づき算出した。
注 4：Week 8/Month 0 でデータの欠測がある被験者は無効例として扱った。
Source: 5.3.5.2.3 Table 21

2.7.6.27.2.2.7 副次評価項目：その他の評価

維持期相の有効性解析集団を対象とした UC-DAI スコアの推移を表 2.7.6.27-13 に示した。

活動期相の終了時点で modified UC-DAI スコア、血便および排便回数スコア、PGA スコア、内視鏡スコアに改善が認められた。維持期相中すべての評価時点でこれらの評価項目は改善が維持され、Month 12 では移行時完全寛解群が移行時部分寛解群よりも高い改善率が得られた。

UC-DAI スコアのベースラインからの変化量の中央値は、Month 0 および Month 12 のいずれも移行時完全寛解群（それぞれ-6.000 および-5.000）が移行時部分寛解群（それぞれ-4.333 および-4.667）に比べて高かった。

血便スコア 0 の被験者の割合は、活動期相終了時点では移行時完全寛解群がベースライン時の 6.0%から 100%に増加し、移行時部分寛解群がベースライン時の 9.0%から 88.8%に増加した。維持期相での血便スコアは両群とも低い状態が維持され、Month 12 での血便スコア 0 の被験者の割合は、移行時完全寛解群が 65.4%および移行時部分寛解群が 57.0%であった。

排便回数スコア 0 の被験者の割合は、活動期相終了時点では移行時完全寛解群がベースライン時の 2.7%から 100%に増加し、移行時部分寛解群がベースライン時の 3.6%から 41.9%に増加した。維持期相での排便回数スコアは両群とも低い状態が維持され、Month 12 で排便回数スコア 0 の被験者の割合は、移行時完全寛解群が 62.6%および移行時部分寛解群が 42.6%であった。

PGA スコア 0（正常）の被験者の割合は、移行時完全寛解群がベースライン時の 0%から Month 0 で 97.3%および Month 12 で 64.3%に増加し、移行時部分寛解群がベースライン時の 0.4%から、Month 0 で 39.7%および Month 12 で 42.6%に増加した。

ベースライン時の内視鏡スコアは、多くの被験者がスコア 2（中等度）であった（移行時完全寛解群：70.3%、移行時部分寛解群：69.3%）。Week 8 でスコア 0（正常）の被験者の割合は、ベースライン時の 0%から、移行時完全寛解群が 72.0%に、移行時部分寛解群が 24.9%に増加し、Month 12 のスコア 0 は両群共に高い割合で維持された（移行時完全寛解群：56.6%、移行時部分寛解群：36.8%）。

表 2.7.6.27-13 UC-DAI スコアの推移の要約（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)		
	測定値	ベースラインからの変化量	Month 0 からの変化量	測定値	ベースラインからの変化量	Month 0 からの変化量
ベースライン						
被験者数	182			276		
平均値（標準偏差）	6.166 (1.5091)			6.330 (1.5529)		
中央値（最小値, 最大値）	6.000 (4.00, 9.67)			6.000 (4.00, 10.00)		
Month 0						
被験者数	182	182		277	276	
平均値（標準偏差）	0.308 (0.4628)	-5.858 (1.4639)		1.850 (0.8272)	-4.482 (1.5977)	
中央値（最小値, 最大値）	0.000 (0.00, 1.00)	-6.000 (-9.67, -3.33)		2.000 (0.33, 3.00)	-4.333 (-9.33, -1.33)	
Month 12						
被験者数	134	134	134	180	180	180
平均値（標準偏差）	0.981 (1.6144)	-5.108 (2.1445)	0.668 (1.5782)	1.747 (1.9854)	-4.497 (2.4110)	-0.139 (1.8813)
中央値（最小値, 最大値）	0.000 (0.00, 10.00)	-5.000 (-9.67, 3.00)	0.000 (-1.00, 9.00)	1.000 (0.00, 10.00)	-4.667 (-10.00, 3.67)	-0.333 (-3.00, 7.67)

注 1：UC-DAI スコアは臨床症状である血便、排便回数、PGA および内視鏡の 4 項目のスコアを合計して算出した。
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: 5.3.5.2.3 Table 22

2.7.6.27.2.2.8 三次評価項目：HEOR および組織学的評価

HEOR 解析の結果、活動期相で HRQL および WRO の測定したすべての面が改善し、維持期相の期間中もその改善が維持された。

ベースラインに比べて、活動期相の終了時点では組織学的スコアの中央値は減少し、維持期相の期間中もその減少が維持された。組織学的スコアは、移行時完全寛解群が移行時部分寛解群に比べて良好であった。

2.7.6.27.2.3 安全性

2.7.6.27.2.3.1 治験薬の曝露量

治験薬の投与期間を表 2.7.6.27-14 に示した。

活動期相での平均投与期間は7.8週間であった。活動期相の安全性解析集団の被験者の90%以上は6週間以上の治験薬の投与を受けて、44.4%の被験者は8週間以上の治験薬の投与を受けた。

維持期相での平均投与期間は二つの寛解群で同様であった(移行時完全寛解群:47.9週間、移行時部分寛解群:45.4週間)。両群共に被験者の60%以上は、48週超から52週間、治験薬の投与を受けた(移行時完全寛解群:66.7%、移行時部分寛解群:62.2%)。

表 2.7.6.27-14 治験薬の投与期間(活動期相/維持期相の安全性解析集団)

投与期間(週間)	活動期相 (N=717)	維持期相	
		移行時完全寛解群 (N=183)	移行時部分寛解群 (N=278)
0～2	9 (1.3%)		
>2～4	32 (4.5%)		
>4～6	17 (2.4%)		
>6～8	339 (47.3%)		
>8	318 (44.4%)		
0～8		2 (1.1%)	11 (4.0%)
>8～16		6 (3.3%)	15 (5.4%)
>16～32		10 (5.5%)	18 (6.5%)
>32～40		7 (3.8%)	8 (2.9%)
>40～48		1 (0.5%)	5 (1.8%)
>48～52		122 (66.7%)	173 (62.2%)
>52		34 (18.6%)	47 (16.9%)
被験者数	715	182	277
平均値(標準偏差)	7.8 (1.47)	47.9 (10.49)	45.4 (13.75)
中央値(最大値, 最小値)	8.0 (0, 13)	51.6 (5, 56)	51.4 (2, 55)

注:割合(%)は活動期相/維持期相の安全性解析集団に組み入れた被験者数に基づき算出した。投与期間は、(治験薬の最終投与日 − 治験薬の初回投与日 +1)÷7より算出した。
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: 5.3.5.2.3 Table 4.1.1 および Table 4.1.2 から作成

2.7.6.27.2.3.2 有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.27-15 に示した。

有害事象の発現率は、移行時完全寛解群(37.2%[183例中68例]、126件)に比べて移行時部分寛解群(50%[278例中139例]、246件)が高かった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は全体的に低く(活動期相:6.0%[717例中43例]、維持期相

の移行時完全寛解群：3.8%［183 例中 7 例］、移行時部分寛解群：8.6%［278 例中 24 例］）、ほとんどの有害事象の重症度は軽度から中等度であった。

表 2.7.6.27-15　有害事象の要約（活動期相／維持期相の安全性解析集団）

	活動期相 (N=717)	維持期相	
		移行時 完全寛解群 (N=183)	移行時 部分寛解群 (N=278)
被験者数（%）			
すべての有害事象	202 (28.2)	68 (37.2)	139 (50.0)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	43 (6.0)	7 (3.8)	24 (8.6)
軽度の有害事象	113 (15.8)	35 (19.1)	71 (25.5)
中等度の有害事象	72 (10.0)	30 (16.4)	56 (20.1)
重度の有害事象	17 (2.4)	3 (1.6)	12 (4.3)
重篤な有害事象	13 (1.8)	4 (2.2)	10 (3.6)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象	3 (0.4)	0	1 (0.4)
治験中止に至った有害事象 [1)]	47 (6.6)	15 (8.2)	42 (15.1)
死亡に至った有害事象	0	0	1 (0.4)

1) 治験中止の主要な理由として有害事象が報告され、活動期相で 21 例（2.9%）、維持期相で 24 例（5.1%）であった。

注：割合（%）は活動期相／維持期相の安全性解析集団に組み入れた被験者数に基づき算出した。
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: 5.3.5.2.3 Table 29, Table 30, Table 4.3.2.1 および Table 4.3.2.2 から作成

2.7.6.27.2.3.3　比較的よくみられる有害事象

活動期相で被験者の 1%以上に発現した有害事象を表 2.7.6.27-16 に、維持期相で被験者の 1%以上に発現した有害事象を表 2.7.6.27-17 に示した。また、因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表を付録（活動期相を表 2.7.6.27-22、維持期相を表 2.7.6.27-23）に示した。

活動期相で 717 例中 202 例（28.2%）に 353 件の有害事象が発現した。器官別大分類で 5%以上の被験者に発現した有害事象は、胃腸障害（9.3%［717 例中 67 例］）ならびに一般・全身障害および投与部位の状態（9.3%［717 例中 67 例］）で、基本語で 2%以上の被験者に発現した有害事象は、薬効欠如（7.0%［717 例中 50 例］）および頭痛（2.1%［717 例中 15 例］）であった。

表 2.7.6.27-16 活動期相で 1%以上に発現した有害事象（活動期相の安全性解析集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	活動期相 （N=717）
1 件以上の有害事象を発現した被験者	202 (28.2)
有害事象発現件数	353
胃腸障害	67 (9.3)
腹痛	10 (1.4)
潰瘍性大腸炎	10 (1.4)
下痢	9 (1.3)
悪心	7 (1.0)
嘔吐	7 (1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	67 (9.3)
薬効欠如	50 (7.0)
発熱	13 (1.8)
臨床検査	16 (2.2)
リパーゼ増加	7 (1.0)
神経系障害	26 (3.6)
浮動性めまい	9 (1.3)
頭痛	15 (2.1)

MedDRA version 15.0（MedDRA/J version 15.0 により日本語訳）
注 1：有害事象の発現率は活動期相の安全性解析集団の被験者数に基づいて算出した。
注 2：1 人の被験者に複数の有害事象が発現した場合、同一の器官別大分類または基本語では 1 回として数えた。
Source: 5.3.5.2.3 Table 31

維持期相で移行時完全寛解群の 183 例中 68 例（37.2%）に 126 件および移行時部分寛解群の 278 例中 139 例（50.0%）に 246 件の有害事象が発現した。器官別大分類で 10%以上の被験者に発現した有害事象は、胃腸障害（移行時完全寛解群：16.9%［183 例中 31 例］、移行時部分寛解群：20.9%［278 例中 58 例］）、感染症および寄生虫症（移行時完全寛解群：13.7%［183 例中 25 例］、移行時部分寛解群：10.1%［278 例中 28 例］）ならびに一般・全身障害および投与部位の状態（移行時完全寛解群：4.9%［183 例中 9 例］、移行時部分寛解群：10.4%［278 例中 29 例］）であった。基本語で 2%以上の被験者に発現した有害事象は、潰瘍性大腸炎（移行時完全寛解群：7.7%［183 例中 14 例］、移行時部分寛解群：10.4%［278 例中 29 例］）、薬効欠如（移行時完全寛解群：1.1%［183 例中 2 例］、移行時部分寛解群：7.2%［278 例中 20 例］）、頭痛（移行時完全寛解群：3.3%［183 例中 6 例］、移行時部分寛解群：3.6%［278 例中 10 例］）、気管支炎（移行時完全寛解群：3.3%［183 例中 6 例］、移行時部分寛解群：0.4%［278 例中 1 例］）、鼻咽頭炎（移行時完全寛解群：2.7%［183 例中 5 例］、移行時部分寛解群：2.2%［278 例中 6 例］）、インフルエンザ（移行時完全寛解群：1.6%［183 例中 3 例］、移行時部分寛解群：2.9%［278 例中 8 例］）および背部痛（移行時完全寛解群：1.1%［183例中 2 例］、移行時部分寛解群：2.2%［278 例中 6 例］）であった。両群間で最も大きな差が認められた有害事象は薬効欠如であった。

表 2.7.6.27-17 維持期相で 1%以上に発現した有害事象（維持期相の安全性解析集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	維持期相	
	移行時完全寛解群 (N=183)	移行時部分寛解群 (N=278)
1 件以上の有害事象を発現した被験者	68 (37.2)	139 (50.0)
有害事象発現件数	126	246
血液およびリンパ系障害	1 (0.5)	6 (2.2)
貧血	1 (0.5)	5 (1.8)
眼障害	0	5 (1.8)
ブドウ膜炎	0	3 (1.1)
胃腸障害	31 (16.9)	58 (20.9)
腹痛	3 (1.6)	2 (0.7)
アフタ性口内炎	0	3 (1.1)
潰瘍性大腸炎	14 (7.7)	29 (10.4)
下痢	3 (1.6)	5 (1.8)
排便回数増加	2 (1.1)	4 (1.4)
直腸出血	3 (1.6)	3 (1.1)
歯痛	0	3 (1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (4.9)	29 (10.4)
薬効欠如	2 (1.1)	20 (7.2)
発熱	3 (1.6)	5 (1.8)
感染症および寄生虫症	25 (13.7)	28 (10.1)
気管支炎	6 (3.3)	1 (0.4)
帯状疱疹	2 (1.1)	0
インフルエンザ	3 (1.6)	8 (2.9)
鼻咽頭炎	5 (2.7)	6 (2.2)
咽頭炎	3 (1.6)	4 (1.4)
副鼻腔炎	0	4 (1.4)
上気道感染	0	3 (1.1)
尿路感染	1 (0.5)	3 (1.1)
筋骨格系および結合組織障害	6 (3.3)	16 (5.8)
関節痛	1 (0.5)	4 (1.4)
背部痛	2 (1.1)	6 (2.2)
変形性関節症	2 (1.1)	0
神経系障害	8 (4.4)	12 (4.3)
頭痛	6 (3.3)	10 (3.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.1)	3 (1.1)
咳嗽	2 (1.1)	0
皮膚および皮下組織障害	0	5 (1.8)
発疹	0	3 (1.1)
血管障害	3 (1.6)	2 (0.7)
高血圧	3 (1.6)	1 (0.4)

MedDRA version 15.0（MedDRA/J version 15.0 により日本語訳）
注 1：有害事象の発現率は維持期相の安全性解析集団の被験者数に基づいて算出した。
注 2：1 人の被験者に複数の有害事象が発現した場合、同一の器官別大分類または基本語では 1 回として数えた。
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: 5.3.5.2.3 Table 32

2.7.6.27.2.3.4 因果関係が否定できない有害事象

活動期相で発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.27-18 に、維持期相で被験者の 1%以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.27-19 に示した。また、因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表を付録（活動期相を表 2.7.6.27-22、維持期相を表 2.7.6.27-23）に示した。

活動期相の安全性解析集団では、活動期相で発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象は少なく、1 件以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象を発現した被験者は 6.0%（717 例中 43 例）であった。最も発現頻度の高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、器官別大分類では胃腸障害（2.4%［717 例中 17 例］）であったが、胃腸障害の基本語別での各有害事象の発現頻度は 1%未満であった。基本語別で最も発現頻度の高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、頭痛（1.0%［717 例中 7 例］）であった。活動期相での治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度はすべて 1%以下であった。

表 2.7.6.27-18　活動期相での治験薬との因果関係が否定できない有害事象

（活動期相の安全性解析集団）（1/2）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	活動期相 （N=717）
1 件以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象を発現した被験者	43 (6.0)
有害事象発現件数	73
血液およびリンパ系障害	1 (0.1)
血小板増加症	1 (0.1)
胃腸障害	17 (2.4)
腹痛	4 (0.6)
肛門そう痒症	1 (0.1)
潰瘍性大腸炎	4 (0.6)
下痢	4 (0.6)
鼓腸	1 (0.1)
血便排泄	1 (0.1)
悪心	3 (0.4)
急性膵炎	1 (0.1)
直腸出血	2 (0.3)
嘔吐	2 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (1.5)
胸痛	1 (0.1)
悪寒	1 (0.1)
薬効欠如	6 (0.8)
疲労	3 (0.4)
発熱	1 (0.1)
免疫系障害	1 (0.1)
過敏症	1 (0.1)
感染症および寄生虫症	1 (0.1)
肺感染	1 (0.1)
臨床検査	8 (1.1)
アミラーゼ増加	2 (0.3)
血中ビリルビン増加	1 (0.1)
肝酵素上昇	1 (0.1)
リパーゼ増加	4 (0.6)
体重減少	2 (0.3)
代謝および栄養障害	1 (0.1)
食欲減退	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	3 (0.4)
関節炎	1 (0.1)
背部痛	1 (0.1)
側腹部痛	1 (0.1)
神経系障害	11 (1.5)
浮動性めまい	3 (0.4)
頭痛	7 (1.0)
片頭痛	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	5 (0.7)
脱毛症	3 (0.4)
多汗症	1 (0.1)
顔面腫脹	1 (0.1)

表 2.7.6.27-18　活動期相での治験薬との因果関係が否定できない有害事象
（活動期相の安全性解析集団）（2/2）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	活動期相 （N=717）
血管障害	1 (0.1)
潮紅	1 (0.1)

MedDRA version 15.0（MedDRA/J version 15.0 により日本語訳）
注 1：有害事象の発現率は活動期相の安全性解析集団の被験者数に基づいて算出した。
注 2：1 人の被験者に複数の有害事象が発現した場合、同一の器官別大分類または基本語では 1 回として数えた。
Source: 5.3.5.2.3 Table 4.3.1.1

維持期相の安全性解析集団でも、維持期相で発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現は少なく、移行時完全寛解群（3.8%［183 例中 7 例］）が移行時部分寛解群（8.6%［278 例中 24 例］）よりも少なかった。

被験者の 1%以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、器官別大分類では胃腸障害（移行時完全寛解群：3.3%［183 例中 6 例］、移行時部分寛解群：4.3%［278例中 12 例］）ならびに一般・全身障害および投与部位の状態（移行時完全寛解群：0.5%［183例中 1 例］、移行時部分寛解群：2.9%［278 例中 8 例］）であった。基本語別で発現頻度の高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象（2%以上）は、潰瘍性大腸炎（移行時完全寛解群：1.1%［183 例中 2 例］、移行時部分寛解群：2.5%［278 例中 7 例］）および薬効欠如（移行時完全寛解群：0%、移行時部分寛解群：2.5%［278 例中 7 例］）であった。

表 2.7.6.27-19　維持期相での 1%以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象（維持期相の安全性解析集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	維持期相	
	移行時完全寛解群 (N=183)	移行時部分寛解群 (N=278)
1 件以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象を発現した被験者	7 (3.8)	24 (8.6)
有害事象発現件数	9	28
胃腸障害	6 (3.3)	12 (4.3)
潰瘍性大腸炎	2 (1.1)	7 (2.5)
下痢	1 (0.5)	3 (1.1)
直腸出血	2 (1.1)	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.5)	8 (2.9)
薬効欠如	0	7 (2.5)

MedDRA version 15.0（MedDRA/J version 15.0 により日本語訳）
注 1：有害事象の発現率は維持期相の安全性解析集団の被験者数に基づいて算出した。
注 2：1 人の被験者に複数の有害事象が発現した場合、同一の器官別大分類または基本語では 1 回として数えた。
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: 5.3.5.2.3 Table 33

2.7.6.27.2.3.5 重症度別の有害事象

活動期相でのほとんどの有害事象の重症度は軽度または中等度であった。重度の有害事象を 1 件以上発現した被験者は 2.4%（717 例中 17 例）であった。器官別大分類で最も発現頻度の高かった重度の有害事象は胃腸障害（717 例中 5 例）であり、その他の重度の有害事象はすべて各器官別大分類で 2 例以下であった。

維持期相でのほとんどの有害事象の重症度は軽度または中等度であった。重度の有害事象を 1 件以上発現した被験者は、移行時完全寛解群に 1.6%（183 例中 3 例）および移行時部分寛解群に 4.3%（278 例中 12 例）であった。各器官別大分類での重度の有害事象の発現はいずれの群でも 3 例以下であった。

2.7.6.27.2.3.6 死亡、その他の重篤な有害事象

活動期相で発現した重篤な有害事象を表 2.7.6.27-20 に、維持期相で発現した重篤な有害事象を表 2.7.6.27-21 に示した。また、活動期相および維持期相の死亡例一覧表ならびに重篤な有害事象一覧表を付録（死亡例一覧を表 2.7.6.27-24、重篤な有害事象を表 2.7.6.27-25 および表 2.7.6.27-26）に示した。

本治験では 1 例が死亡した。当該被験者（被験者番号 132-0005）は、維持期相で脳血管発作による二次的な誤嚥により死亡した。当該被験者は治験を中止した後に死亡し、治験薬に関連した事象による死亡ではないと判断された。

活動期相ではその他の重篤な有害事象は 1.8%（717 例中 13 例）に 14 件発現した。2 例（被験者番号 200-0011、被験者番号 901-0021）に発現した潰瘍性大腸炎を除き、各有害事象の発現は 1 例のみであった。活動期相で 3 例に発現した各 1 件の重篤な有害事象は、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

- 被験者番号 901-0021 は、Day 25 に重篤な有害事象として潰瘍性大腸炎の増悪（基本語：潰瘍性大腸炎）が認められた。本事象は Day 31 に回復したが、Day 44 に本事象により治験を中止した（治験依頼者の判断）。潰瘍性大腸炎の増悪の重症度は重度で、治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係が否定できないと判定された。
- 被験者番号 127-0003 は、Day 20 に重篤な有害事象として急性膵炎が認められ、Day 24 に回復した。当該被験者は本事象により Day 25 に治験を中止した。急性膵炎の重症度は中等度で、治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係が否定できないと判定された。当該被験者の急性膵炎は持続したが、重症度および重篤度は軽度および非重篤に軽減した。軽度で非重篤の膵炎は Day 97 に回復した。
- 被験者番号 601-0001 は、Day 19 に重篤な有害事象として肺感染が認められ、本事象により翌日に治験を中止した（Day 20）。本事象は Day 22 に回復した。肺感染の重症度は重度で、治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係が否定できないと判定された。

被験者番号 117-0003 は活動期相で妊娠し、妊娠のために治験を中止した。当該被験者は正期産で出産し合併症はみられなかった。本事象は不注意により、データベースに重篤な有害事象として登録された。

表 2.7.6.27-20 活動期相での重篤な有害事象（活動期相の安全性解析集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	活動期相 （N=717）
1 件以上の重篤な有害事象を発現した被験者	13 (1.8)
有害事象発現件数	14
心臓障害	1 (0.1)
心筋梗塞	1 (0.1)
胃腸障害	3 (0.4)
潰瘍性大腸炎	2 (0.3)
急性膵炎	1 (0.1)
感染症および寄生虫症	4 (0.6)
細菌性関節炎	1 (0.1)
肺感染	1 (0.1)
ブドウ球菌性肺炎	1 (0.1)
急性腎盂腎炎	1 (0.1)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.1)
大腿骨頚部骨折	1 (0.1)
臨床検査	1 (0.1)
HIV 検査陽性	1 (0.1)
代謝および栄養障害	1 (0.1)
脱水	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.1)
反応性関節炎	1 (0.1)
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.1)
妊娠 [1)]	1 (0.1)
腎および尿路障害	1 (0.1)
腎結石症	1 (0.1)

MedDRA version 15.0（MedDRA/J version 15.0 により日本語訳）

1) 妊娠（被験者番号 117-0003）は不注意により、データベースに重篤な有害事象として登録された。

注 1：有害事象の発現率は活動期相の安全性解析集団の被験者数に基づいて算出した。

注 2：1 人の被験者に複数の有害事象が発現した場合、同一の器官別大分類または基本語では 1 回として数えた。

Source: 5.3.5.2.3 Table 34

維持期相ではその他の重篤な有害事象は、移行時完全寛解群に 183 例中 4 例（2.2%）に 9件、移行時部分寛解群に 278 例中 10 例（3.6%）に 17 件発現した。移行時部分寛解群の 1 例に発現した重篤な有害事象は、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

- 被験者番号 601-0007 は、Day 354 に重篤な有害事象として下痢の悪化が認められ、Day 390 に回復した。本事象の重症度は中等度であった。当該被験者は Day 417 に治験を完了した。

表 2.7.6.27-21 維持期相での重篤な有害事象（維持期相の安全性解析集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	維持期相	
	移行時完全寛解群 (N=183)	移行時部分寛解群 (N=278)
1 件以上の重篤な有害事象を発現した被験者	4 (2.2)	10 (3.6)
有害事象発現件数	9	17
血液およびリンパ系障害	0	2 (0.7)
貧血	0	2 (0.7)
心臓障害	0	1 (0.4)
心房細動	0	1 (0.4)
左脚ブロック	0	1 (0.4)
胃腸障害	2 (1.1)	3 (1.1)
腹痛	2 (1.1)	0
潰瘍性大腸炎	0	1 (0.4)
下痢	1 (0.5)	2 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.5)	0
発熱	1 (0.5)	0
感染症および寄生虫症	2 (1.1)	1 (0.4)
虫垂炎	1 (0.5)	0
胃腸炎	0	1 (0.4)
B 型肝炎	1 (0.5)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	2 (0.7)
前腕骨折	0	1 (0.4)
交通事故	0	2 (0.7)
臨床検査	1 (0.5)	0
C－反応性蛋白増加	1 (0.5)	0
代謝および栄養障害	0	1 (0.4)
脱水	0	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.4)
背部痛	0	1 (0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.5)	0
脳新生物	1 (0.5)	0
神経系障害	1 (0.5)	2 (0.7)
脳血管発作	0	1 (0.4)
出血性卒中	1 (0.5)	0
神経根障害	0	1 (0.4)
生殖系および乳房障害	0	1 (0.4)
不正子宮出血	0	1 (0.4)
血管障害	0	1 (0.4)
四肢静脈血栓症	0	1 (0.4)

MedDRA version 15.0（MedDRA/J version 15.0 により日本語訳）
注 1：有害事象の発現率は維持期相の安全性解析集団の被験者数に基づいて算出した。
注 2：1 人の被験者に複数の有害事象が発現した場合、同一の器官別大分類または基本語では 1 回として数えた。
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: 5.3.5.2.3 Table 35

2.7.6.27.2.3.7 中止に至った有害事象

活動期相および維持期相で治験中止に至った有害事象一覧表を付録（活動期相を表 2.7.6.27-27、維持期相を表 2.7.6.27-28）に示した。

活動期相では治験中止に至った有害事象は 6.6%（717 例中 47 例）に 61 件発現した。発現頻度の高かった治験中止に至った有害事象は、薬効欠如が 3.3%（717 例中 24 例）、潰瘍性大腸炎が 1.3%（717 例中 9 例）および下痢が 0.4%（717 例中 3 例）であった。活動期相で治験中止に至ったその他の有害事象はすべて 1 例であった。

活動期相で治験中止に至った有害事象を発現した 47 例のうち、21 例（2.9%）は有害事象が治験中止の主な理由であった。

維持期相で治験中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は、移行時部分寛解群（15.1%［278 例中 42 例］）が移行時完全寛解群（8.2%［183 例中 15 例］）のほとんど 2 倍であった。両群間で最も著しい差がみられた事象は薬効欠如であった。

移行時完全寛解群で最も発現頻度の高かった治験中止に至った有害事象は、潰瘍性大腸炎の 5.5%（183 例中 10 例）であった。移行時部分寛解群で発現頻度の高かった治験中止に至った有害事象は、薬効欠如が 6.5%（278 例中 18 例）および潰瘍性大腸炎が 6.1%（278 例中 17 例）であった。維持期相中に治験中止に至ったその他の有害事象は 3 例以下であった。

治験中止に至った有害事象を発現した移行時完全寛解群の 15 例および移行時部分寛解群の 42 例のうち、24 例（5.1%）は有害事象が治験中止の主な理由であった。

2.7.6.27.2.3.8 その他の重要な有害事象

治験期間中に 2 例の被験者が妊娠した。

- 被験者番号 102-0002 は維持期相で妊娠した（当該被験者の最終月経日は Day 171 であった）。当該被験者は Day 235 に治験薬の最終投与を受け、Day 238 に妊娠のため治験を中止した。Day 252 および Day 254 に実施した超音波検査により自然流産したことが確認された。自然流産は重篤と報告されたが、治験薬の最終投与 17 日後に発現したことから治験に関連するまたは治験薬との因果関係が否定できない有害事象として扱われなかった。治験責任（分担）医師は、妊娠を治験薬との関連性はないと判定した。
- 被験者番号 117-0003 は活動期相で妊娠した（当該被験者の最終月経日は Day -5 であった）当該被験者は Day 28 に妊娠のため治験を中止した。Day 275 に当該被験者は正期産で出産し合併症はみられなかった。出生児は正常であった。治験責任（分担）医師は、妊娠を治験薬との関連性はないと判定した。本事象は不注意により、データベースに重篤な有害事象として登録された。

2.7.6.27.2.3.9 臨床検査値、バイタルサイン

臨床検査の各項目（便中カルプロテクチンを含む）では、活動期相および維持期相共にベースラインからの中央値の大きな変動はみられなかった。血液学的検査値に関して、4 例に

有害事象が認められたが、いずれも軽度または中等度で、治験薬との関連性はなく、治験中止には至らず、非重篤と判定された。血液生化学的検査値に関して、20 例に有害事象が認められた。これらの事象はすべて非重篤であった。被験者番号 202-0007 は、有害事象としてのアミラーゼ増加およびリパーゼ増加により治験を中止した。

バイタルサインの各項目では、活動期相および維持期相共にベースラインからの中央値の大きな変動はみられなかった。有害事象として報告された臨床的に重要なバイタルサインは認められなかった。

2.7.6.27.3 結論

- 移行時部分寛解群に比べて移行時完全寛解群の Month 12 の完全寛解率の差は統計学的に有意差（$p<0.001$）が認められたことから、主要評価項目を達成した。この主要評価項目の結果は感度分析でも支持された。
- 主要評価項目の結果は、副次評価項目である Month 12 での臨床的寛解、粘膜治癒および再燃の解析によって支持された。移行時完全寛解群の被験者は、移行時部分寛解群の被験者に比べて全般的に予後が良好であった。
- HEOR 解析の結果、活動期相で HRQL および WRO の測定したすべての面で改善がもたらされた。この改善は維持期相の期間中も維持されていた。
- 組織学的検査の結果、移行時部分寛解群の被験者に比べて移行時完全寛解群の被験者は、全般的に維持期相終了時に粘膜の組織学的な改善が示されたことから、主要評価項目および副次評価項目の結果が支持された。
- 活動期の軽症から中等症の潰瘍性大腸炎または本治験への参加時に新たに潰瘍性大腸炎と診断された成人被験者から得られた安全性のデータでは、本剤を活動期相に 4.8 g/日および維持期相に 2.4 g/日投与したときの忍容性は良好であることが示された。短期間または長期間の安全性への特別な懸念を示す新たな徴候は認められなかった。さらに、活動期相終了時点での部分寛解の被験者と完全寛解の被験者を比較すると本剤の安全性プロファイルは両群とも同様であった。本治験では、予期しない治験薬との関連性が否定できない有害事象は発現しなかった。

2.7.6　個々の試験のまとめ（SPD476-409 試験）＜付録＞

表 2.7.6.27-22　因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表
（活動期相の安全性解析集団）（1/4）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない 活動期相 (N=717)	因果関係が否定できない 活動期相 (N=717)
有害事象発現例数	202 (28.2)	43 (6.0)
有害事象発現件数	353	73
血液およびリンパ系障害	5 (0.7)	1 (0.1)
貧血	4 (0.6)	0
血小板増加症	1 (0.1)	1 (0.1)
心臓障害	2 (0.3)	0
心筋梗塞	1 (0.1)	0
動悸	1 (0.1)	0
耳および迷路障害	2 (0.3)	0
鼓膜障害	1 (0.1)	0
回転性めまい	1 (0.1)	0
内分泌障害	1 (0.1)	0
甲状腺機能低下症	1 (0.1)	0
眼障害	5 (0.7)	0
結膜炎	2 (0.3)	0
眼部腫脹	1 (0.1)	0
虹彩炎	1 (0.1)	0
ブドウ膜炎	1 (0.1)	0
胃腸障害	67 (9.3)	17 (2.4)
腹部膨満	3 (0.4)	0
腹痛	10 (1.4)	4 (0.6)
上腹部痛	2 (0.3)	0
裂肛	2 (0.3)	0
肛門出血	1 (0.1)	0
肛門そう痒症	1 (0.1)	1 (0.1)
潰瘍性大腸炎	10 (1.4)	4 (0.6)
結腸ポリープ	2 (0.3)	0
便秘	1 (0.1)	0
齲歯	1 (0.1)	0
下痢	9 (1.3)	4 (0.6)
消化不良	2 (0.3)	0
嚥下障害	1 (0.1)	0
便失禁	1 (0.1)	0
鼓腸	5 (0.7)	1 (0.1)
食中毒	1 (0.1)	0
排便回数増加	1 (0.1)	0
胃炎	2 (0.3)	0
歯肉炎	1 (0.1)	0
血便排泄	4 (0.6)	1 (0.1)
痔核	4 (0.6)	0
悪心	7 (1.0)	3 (0.4)
急性膵炎	1 (0.1)	1 (0.1)
肛門周囲痛	1 (0.1)	0

表 2.7.6.27-22 因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表

（活動期相の安全性解析集団）（2/4）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない 活動期相 (N=717)	因果関係が否定できない 活動期相 (N=717)
直腸出血	2 (0.3)	2 (0.3)
変色歯	1 (0.1)	0
歯痛	1 (0.1)	0
嘔吐	7 (1.0)	2 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	67 (9.3)	11 (1.5)
無力症	3 (0.4)	0
胸痛	1 (0.1)	1 (0.1)
悪寒	2 (0.3)	1 (0.1)
薬効欠如	50 (7.0)	6 (0.8)
疲労	5 (0.7)	3 (0.4)
発熱	13 (1.8)	1 (0.1)
免疫系障害	1 (0.1)	1 (0.1)
過敏症	1 (0.1)	1 (0.1)
感染症および寄生虫症	49 (6.8)	1 (0.1)
細菌性関節炎	1 (0.1)	0
気管支炎	4 (0.6)	0
気管支肺炎	1 (0.1)	0
膀胱炎	2 (0.3)	0
蟯虫症	1 (0.1)	0
細菌性腸炎	1 (0.1)	0
胃腸炎	4 (0.6)	0
ウイルス性胃腸炎	1 (0.1)	0
インフルエンザ	5 (0.7)	0
肺感染	1 (0.1)	1 (0.1)
鼻咽頭炎	6 (0.8)	0
口腔真菌感染	1 (0.1)	0
口腔ヘルペス	1 (0.1)	0
咽頭炎	5 (0.7)	0
咽頭扁桃炎	1 (0.1)	0
肺炎	2 (0.3)	0
ブドウ球菌性肺炎	1 (0.1)	0
偽膜性大腸炎	1 (0.1)	0
急性腎盂腎炎	1 (0.1)	0
ウイルス性気道感染	3 (0.4)	0
鼻炎	3 (0.4)	0
副鼻腔炎	2 (0.3)	0
扁桃炎	1 (0.1)	0
上気道感染	3 (0.4)	0
尿路感染	3 (0.4)	0
腟感染	1 (0.1)	0
ウイルス感染	1 (0.1)	0
傷害、中毒および処置合併症	5 (0.7)	0
挫傷	2 (0.3)	0
大腿骨頚部骨折	1 (0.1)	0
靭帯断裂	1 (0.1)	0
肉離れ	1 (0.1)	0

表 2.7.6.27-22 因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表

（活動期相の安全性解析集団）（3/4）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない 活動期相 (N=717)	因果関係が否定できない 活動期相 (N=717)
臨床検査	16 (2.2)	8 (1.1)
アミラーゼ増加	5 (0.7)	2 (0.3)
血中ビリルビン増加	1 (0.1)	1 (0.1)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.1)	0
HIV 検査陽性	1 (0.1)	0
肝酵素上昇	1 (0.1)	1 (0.1)
リパーゼ増加	7 (1.0)	4 (0.6)
好中球中毒性顆粒存在	1 (0.1)	0
左方移動	1 (0.1)	0
体重減少	2 (0.3)	2 (0.3)
白血球数増加	1 (0.1)	0
代謝および栄養障害	5 (0.7)	1 (0.1)
食欲減退	3 (0.4)	1 (0.1)
脱水	1 (0.1)	0
痛風	1 (0.1)	0
筋骨格系および結合組織障害	12 (1.7)	3 (0.4)
関節痛	1 (0.1)	0
関節炎	1 (0.1)	1 (0.1)
反応性関節炎	1 (0.1)	0
背部痛	5 (0.7)	1 (0.1)
側腹部痛	1 (0.1)	1 (0.1)
筋骨格痛	1 (0.1)	0
筋骨格硬直	1 (0.1)	0
筋肉痛	1 (0.1)	0
四肢痛	1 (0.1)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (0.3)	0
副腎腺腫	1 (0.1)	0
基底細胞癌	1 (0.1)	0
神経系障害	26 (3.6)	11 (1.5)
浮動性めまい	9 (1.3)	3 (0.4)
頭痛	15 (2.1)	7 (1.0)
嗜眠	1 (0.1)	0
片頭痛	2 (0.3)	1 (0.1)
傾眠	1 (0.1)	0
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.1)	0
妊娠	1 (0.1)	0
精神障害	1 (0.1)	0
リビドー減退	1 (0.1)	0
腎および尿路障害	4 (0.6)	0
腎結石症	3 (0.4)	0
頻尿	1 (0.1)	0
腎嚢胞	1 (0.1)	0

表 2.7.6.27-22 因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表

（活動期相の安全性解析集団）（4/4）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない 活動期相 (N=717)	因果関係が否定できない 活動期相 (N=717)
生殖系および乳房障害	2 (0.3)	0
良性前立腺肥大症	1 (0.1)	0
腟出血	1 (0.1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (1.1)	0
咳嗽	2 (0.3)	0
呼吸困難	2 (0.3)	0
鼻出血	1 (0.1)	0
しゃっくり	1 (0.1)	0
口腔咽頭痛	2 (0.3)	0
皮膚および皮下組織障害	12 (1.7)	5 (0.7)
脱毛症	3 (0.4)	3 (0.4)
接触性皮膚炎	1 (0.1)	0
皮膚乾燥	2 (0.3)	0
結節性紅斑	2 (0.3)	0
多汗症	1 (0.1)	1 (0.1)
そう痒症	1 (0.1)	0
皮膚灼熱感	1 (0.1)	0
顔面腫脹	1 (0.1)	1 (0.1)
外科および内科処置	2 (0.3)	0
直腸ポリープ切除	1 (0.1)	0
尿管ステント挿入	1 (0.1)	0
血管障害	4 (0.6)	1 (0.1)
潮紅	1 (0.1)	1 (0.1)
高血圧	3 (0.4)	0

MedDRA version 15.0（MedDRA/J version 15.0 により日本語訳）

注 1：有害事象の発現率は活動期相の安全性解析集団の被験者数に基づいて算出した。

注 2：1 人の被験者に複数の有害事象が発現した場合、同一の器官別大分類または基本語では 1 回として数えた。

Source: 5.3.5.2.3 Table 4.2.2.1 および Table 4.3.1.1 から作成

表 2.7.6.27-23 因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表

（維持期相の安全性解析集団）（1/4）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	移行時 完全寛解群 (N=183)	移行時 部分寛解群 (N=278)	移行時 完全寛解群 (N=183)	移行時 部分寛解群 (N=278)
有害事象発現例数	68 (37.2)	139 (50.0)	7 (3.8)	24 (8.6)
有害事象発現件数	126	246	9	28
血液およびリンパ系障害	1 (0.5)	6 (2.2)	0	0
貧血	1 (0.5)	5 (1.8)	0	0
血小板増加症	0	1 (0.4)	0	0
心臓障害	0	2 (0.7)	0	0
心房細動	0	1 (0.4)	0	0
左脚ブロック	0	1 (0.4)	0	0
肥大型心筋症	0	1 (0.4)	0	0
内分泌障害	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0
甲状腺機能低下症	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0
眼障害	0	5 (1.8)	0	0
近視	0	1 (0.4)	0	0
ブドウ膜炎	0	3 (1.1)	0	0
霧視	0	1 (0.4)	0	0
胃腸障害	31 (16.9)	58 (20.9)	6 (3.3)	12 (4.3)
腹部不快感	0	1 (0.4)	0	0
腹部膨満	0	1 (0.4)	0	0
腹痛	3 (1.6)	2 (0.7)	0	0
下腹部痛	0	1 (0.4)	0	0
上腹部痛	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.5)	0
裂肛	1 (0.5)	0	0	0
肛門出血	0	2 (0.7)	0	1 (0.4)
アフタ性口内炎	0	3 (1.1)	0	0
大腸炎	0	1 (0.4)	0	0
潰瘍性大腸炎	14 (7.7)	29 (10.4)	2 (1.1)	7 (2.5)
便秘	0	1 (0.4)	0	0
便意切迫	0	1 (0.4)	0	0
下痢	3 (1.6)	5 (1.8)	1 (0.5)	3 (1.1)
血性下痢	1 (0.5)	0	0	0
憩室	0	1 (0.4)	0	0
消化不良	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0
出血性腸炎	0	1 (0.4)	0	0
鼓腸	0	2 (0.7)	0	0
排便回数増加	2 (1.1)	4 (1.4)	0	1 (0.4)
機能性胃腸障害	1 (0.5)	0	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.5)	0	0	0
血便排泄	0	2 (0.7)	0	1 (0.4)
痔核	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0
悪心	1 (0.5)	0	0	0
排便痛	0	1 (0.4)	0	0
直腸出血	3 (1.6)	3 (1.1)	2 (1.1)	1 (0.4)
直腸ポリープ	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0
歯痛	0	3 (1.1)	0	0
嘔吐	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0

表 2.7.6.27-23 因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表

（維持期相の安全性解析集団）（2/4）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	移行時 完全寛解群 (N=183)	移行時 部分寛解群 (N=278)	移行時 完全寛解群 (N=183)	移行時 部分寛解群 (N=278)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (4.9)	29 (10.4)	1 (0.5)	8 (2.9)
無力症	1 (0.5)	2 (0.7)	0	0
胸部不快感	0	1 (0.4)	0	0
状態悪化	1 (0.5)	0	0	0
薬効欠如	2 (1.1)	20 (7.2)	0	7 (2.5)
疲労	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.5)	0
倦怠感	0	1 (0.4)	0	0
末梢性浮腫	1 (0.5)	0	0	0
疼痛	0	1 (0.4)	0	0
発熱	3 (1.6)	5 (1.8)	0	1 (0.4)
脊椎痛	0	1 (0.4)	0	0
肝胆道系障害	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
肝障害	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
免疫系障害	1 (0.5)	2 (0.7)	0	0
節足動物刺傷アレルギー	1 (0.5)	0	0	0
化学物質アレルギー	0	1 (0.4)	0	0
季節性アレルギー	0	1 (0.4)	0	0
感染症および寄生虫症	25 (13.7)	28 (10.1)	0	0
急性扁桃炎	0	1 (0.4)	0	0
虫垂炎	1 (0.5)	0	0	0
気管支炎	6 (3.3)	1 (0.4)	0	0
膀胱炎	1 (0.5)	0	0	0
耳感染	0	1 (0.4)	0	0
胃腸炎	0	2 (0.7)	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.4)	0	0
消化管感染	0	1 (0.4)	0	0
ウイルス性消化管感染	0	1 (0.4)	0	0
B 型肝炎	1 (0.5)	0	0	0
帯状疱疹	2 (1.1)	0	0	0
インフルエンザ	3 (1.6)	8 (2.9)	0	0
鼻咽頭炎	5 (2.7)	6 (2.2)	0	0
爪真菌症	0	1 (0.4)	0	0
口腔ヘルペス	1 (0.5)	0	0	0
外耳炎	0	1 (0.4)	0	0
耳下腺炎	1 (0.5)	0	0	0
咽頭炎	3 (1.6)	4 (1.4)	0	0
肺炎	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0
鼻炎	1 (0.5)	0	0	0
副鼻腔炎	0	4 (1.4)	0	0
軟部組織感染	0	1 (0.4)	0	0
上気道感染	0	3 (1.1)	0	0
尿路感染	1 (0.5)	3 (1.1)	0	0
ウイルス感染	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0

表 2.7.6.27-23 因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表

（維持期相の安全性解析集団）（3/4）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	移行時 完全寛解群 (N=183)	移行時 部分寛解群 (N=278)	移行時 完全寛解群 (N=183)	移行時 部分寛解群 (N=278)
傷害、中毒および処置合併症	3 (1.6)	7 (2.5)	0	0
動物咬傷	0	1 (0.4)	0	0
挫傷	1 (0.5)	2 (0.7)	0	0
足骨折	1 (0.5)	0	0	0
前腕骨折	0	1 (0.4)	0	0
関節損傷	0	1 (0.4)	0	0
靭帯捻挫	0	1 (0.4)	0	0
交通事故	0	2 (0.7)	0	0
軟部組織損傷	0	1 (0.4)	0	0
ストレス骨折	1 (0.5)	0	0	0
臨床検査	5 (2.7)	7 (2.5)	1 (0.5)	2 (0.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	2 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.4)
アミラーゼ増加	0	2 (0.7)	0	1 (0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	2 (0.7)	0	1 (0.4)
乳房生検	0	1 (0.4)	0	0
血中ビリルビン増加	1 (0.5)	0	0	0
C－反応性蛋白増加	1 (0.5)	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	2 (0.7)	0	0
ヘモグロビン減少	1 (0.5)	0	0	0
肝酵素上昇	0	1 (0.4)	0	0
リパーゼ増加	0	2 (0.7)	0	1 (0.4)
リンパ球数減少	1 (0.5)	0	0	0
好中球数増加	1 (0.5)	0	0	0
白血球数増加	1 (0.5)	0	0	0
代謝および栄養障害	0	3 (1.1)	0	0
脱水	0	1 (0.4)	0	0
低血糖症	0	1 (0.4)	0	0
低カリウム血症	0	1 (0.4)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	6 (3.3)	16 (5.8)	1 (0.5)	0
強直性脊椎炎	0	1 (0.4)	0	0
関節痛	1 (0.5)	4 (1.4)	0	0
背部痛	2 (1.1)	6 (2.2)	1 (0.5)	0
外骨腫	0	1 (0.4)	0	0
側腹部痛	0	1 (0.4)	0	0
椎間板変性症	0	1 (0.4)	0	0
単関節炎	0	1 (0.4)	0	0
筋骨格系胸痛	1 (0.5)	0	0	0
頚部痛	0	1 (0.4)	0	0
変形性関節症	2 (1.1)	0	0	0
滑膜炎	0	1 (0.4)	0	0

表 2.7.6.27-23 因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表

（維持期相の安全性解析集団）（4/4）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	移行時 完全寛解群 (N=183)	移行時 部分寛解群 (N=278)	移行時 完全寛解群 (N=183)	移行時 部分寛解群 (N=278)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0
脳新生物	1 (0.5)	0	0	0
大腸腺腫	0	1 (0.4)	0	0
神経系障害	8 (4.4)	12 (4.3)	0	0
脳血管発作	0	1 (0.4)	0	0
出血性卒中	1 (0.5)	0	0	0
頭痛	6 (3.3)	10 (3.6)	0	0
片頭痛	1 (0.5)	0	0	0
神経根障害	0	1 (0.4)	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	0	1 (0.4)	0	0
妊娠	0	1 (0.4)	0	0
精神障害	2 (1.1)	1 (0.4)	0	0
不安	0	1 (0.4)	0	0
注意欠陥多動性障害	1 (0.5)	0	0	0
不眠症	1 (0.5)	0	0	0
腎および尿路障害	0	1 (0.4)	0	0
腎結石症	0	1 (0.4)	0	0
生殖系および乳房障害	0	2 (0.7)	0	0
乳房腫瘤	0	1 (0.4)	0	0
不正子宮出血	0	1 (0.4)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.1)	3 (1.1)	0	0
咳嗽	2 (1.1)	0	0	0
呼吸困難	0	1 (0.4)	0	0
口腔咽頭痛	0	2 (0.7)	0	0
胸膜障害	1 (0.5)	0	0	0
気道うっ血	0	1 (0.4)	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	5 (1.8)	0	1 (0.4)
脱毛症	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
発疹	0	3 (1.1)	0	0
皮膚障害	0	1 (0.4)	0	0
外科および内科処置	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0
耳介形成	0	1 (0.4)	0	0
尿管ステント挿入	1 (0.5)	0	0	0
血管障害	3 (1.6)	2 (0.7)	0	0
高血圧	3 (1.6)	1 (0.4)	0	0
四肢静脈血栓症	0	1 (0.4)	0	0

MedDRA version 15.0（MedDRA/J version 15.0 により日本語訳）

注 1：有害事象の発現率は維持期相の安全性解析集団の被験者数に基づいて算出した。

注 2：1 人の被験者に複数の有害事象が発現した場合、同一の器官別大分類または基本語では 1 回として数えた。

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: 5.3.5.2.3 Table 4.2.2.2 および Table 4.3.1.2 から作成

表 2.7.6.27-24　死亡例一覧表（活動期相／維持期相の安全性解析集団）

相 [1)]	被験者番号	人種	性別	年齢	体重	有害事象（PT）	有害事象の発現日	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	中止の有無	処置	転帰
維持期相	132-0005	白人	男性	68 歳	130.64 kg	脳血管発作	94 日目	108 日間	なし	重度	重篤	中止	中止	死亡

MedDRA version 15.0（MedDRA/J version 15.0 により日本語訳）

1)　有害事象が発現した相

Source: 5.3.5.2.3 Listing 7.2 および Listing 4.1 から作成

表 2.7.6.27-25 重篤な有害事象一覧表（活動期相の安全性解析集団）

相 [1)]	被験者番号	人種 [2)]	性別	年齢	体重	有害事象（PT）	有害事象の発現日	持続期間	因果関係	重症度	中止の有無	処置	転帰
活動期相	102-0010	白人	男性	60 歳	90.70 kg	細菌性関節炎	52 日目	6 日間	なし	中等度	なし	該当なし	軽快
	117-0003	B/A	女性	29 歳	69.31 kg	妊娠	28 日目	248 日間	なし	軽度	中止	中止	回復
	120-0004	白人	女性	42 歳	46.27 kg	脱水	23 日目	9 日間	なし	重度	なし	治験薬の中断	回復
						反応性関節炎	23 日目	9 日間	なし	重度	なし	治験薬の中断	回復
	127-0003	白人	男性	36 歳	90.27 kg	急性膵炎	20 日目	5 日間	あり	中等度	中止	中止	回復
	200-0011	白人	男性	48 歳	76.00 kg	潰瘍性大腸炎	29 日目	－	なし	重度	中止	中止	未回復
	300-0019	その他	男性	30 歳	66.00 kg	腎結石症	55 日目	6 日間	なし	中等度	なし	治験薬の投与量に変化なし	回復
	303-0005	その他	女性	42 歳	53.00 kg	心筋梗塞	51 日目	1 日間	なし	重度	中止	中止	後遺症を伴う回復
	406-0020	アジア人	男性	42 歳	40.00 kg	HIV 検査陽性	23 日目	－	なし	重度	中止	中止	未回復
	406-0023	アジア人	女性	60 歳	57.00 kg	大腿骨頚部骨折	21 日目	－	なし	重度	中止	中止	未回復
	501-0015	白人	女性	78 歳	64.00 kg	急性腎盂腎炎	46 日目	7 日間	なし	中等度	なし	治験薬の投与量に変化なし	回復
	555-0007	白人	女性	19 歳	70.00 kg	ブドウ球菌性肺炎	24 日目	14 日間	なし	中等度	なし	治験薬の中断	回復
	601-0001	白人	女性	72 歳	65.00 kg	肺感染	19 日目	4 日間	あり	重度	中止	中止	回復
	901-0021	白人	女性	36 歳	92.60 kg	潰瘍性大腸炎	25 日目	7 日間	あり	重度	なし	治験薬の投与量に変化なし	回復

MedDRA version 15.0（MedDRA/J version 15.0 により日本語訳）

1) 有害事象が発現した相

2) B/A：黒人またはアフリカ系アメリカ人

注：持続期間は回復日－発現日＋1 により算出

Source: 5.3.5.2.3 Listing 7.2 および Listing 4.1 から作成

表 2.7.6.27-26 重篤な有害事象一覧表（維持期相の安全性解析集団）（1/2）

相 [1)]	被験者番号	人種	性別	年齢	体重	有害事象（PT）	有害事象の発現日	持続期間	因果関係	重症度	中止の有無	処置	転帰
維持期相	130-0001	白人	女性	58 歳	73.48 kg	交通事故	100 日目	1 日間	なし	重度	なし	該当なし	回復
						神経根障害	105 日目	1 日間	なし	重度	中止	中止	回復
	132-0005	白人	男性	68 歳	130.64 kg	心房細動	94 日目	93 日間	なし	重度	中止	中止	回復
						左脚ブロック	94 日目	93 日間	なし	重度	中止	中止	回復
						脳血管発作	94 日目	108 日間	なし	重度	中止	中止	死亡
	303-0012	白人	女性	22 歳	57.00 kg	潰瘍性大腸炎	356 日目	16 日間	なし	中等度	中止	中止	回復
	303-0016	白人	男性	29 歳	65.00 kg	腹痛	442 日目	2 日間	なし	軽度	なし	治験薬の投与量に変化なし	回復
	402-0018	アジア人	女性	38 歳	48.70 kg	貧血	239 日目	16 日間	なし	重度	中止	中止	回復
	404-0015	アジア人	男性	41 歳	59.00 kg	貧血	422 日目	9 日間	なし	中等度	中止	中止	回復
						下痢	422 日目	9 日間	なし	重度	中止	中止	回復
	404-0018	アジア人	男性	57 歳	64.00 kg	胃腸炎	423 日目	8 日間	なし	重度	なし	該当なし	回復
						脱水	423 日目	8 日間	なし	重度	なし	該当なし	回復
	406-0009	アジア人	男性	50 歳	60.00 kg	虫垂炎	337 日目	13 日間	なし	重度	なし	治験薬の中断	回復
	501-0002	白人	男性	31 歳	89.00 kg	腹痛	309 日目	66 日間	なし	中等度	なし	治験薬の中断	回復
						下痢	309 日目	66 日間	なし	中等度	なし	治験薬の中断	回復
						発熱	309 日目	66 日間	なし	中等度	なし	治験薬の中断	回復
						C－反応性蛋白増加	309 日目	66 日間	なし	中等度	なし	治験薬の中断	回復
	504-0006	白人	男性	53 歳	93.00 kg	前腕骨折	254 日目	125 日間	なし	重度	なし	治験薬の投与量に変化なし	回復
						交通事故	254 日目	125 日間	なし	重度	なし	治験薬の投与量に変化なし	回復
	552-0005	白人	女性	46 歳	98.00 kg	四肢静脈血栓症	365 日目	7 日間	なし	中等度	なし	治験薬の投与量に変化なし	後遺症を伴う回復
	601-0007	白人	男性	47 歳	70.00 kg	下痢	354 日目	37 日間	あり	中等度	なし	治験薬の投与量に変化なし	回復
						背部痛	382 日目	9 日間	なし	重度	なし	治験薬の投与量に変化なし	回復
	850-0008	白人	女性	43 歳	62.00 kg	不正子宮出血	274 日間	10 日間	なし	中等度	なし	治験薬の投与量に変化なし	回復

表 2.7.6.27-26　重篤な有害事象一覧表（維持期相の安全性解析集団）（2/2）

相 [1)]	被験者番号	人種	性別	年齢	体重	有害事象（PT）	有害事象の発現日	持続期間	因果関係	重症度	中止の有無	処置	転帰
維持期相	905-0004	白人	男性	29 歳	68.00 kg	脳新生物	58 日目	－	なし	重度	なし	治験薬の投与量に変化なし	未回復
						B 型肝炎	86 日目	3 日間	なし	軽度	なし	治験薬の投与量に変化なし	回復
						出血性卒中	109 日目	1 日間	なし	重度	なし	治験薬の投与量に変化なし	回復

MedDRA version 15.0（MedDRA/J version 15.0 により日本語訳）

1)　有害事象が発現した相

注：持続期間は回復日－発現日＋1 により算出

Source: 5.3.5.2.3 Listing 7.2 および Listing 4.1 から作成

表 2.7.6.27-27　中止に至った有害事象一覧表（活動期相の安全性解析集団）（1/3）

相 [1)]	被験者番号	人種 [2)]	性別	年齢	体重	有害事象（PT）	有害事象の発現日	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	処置	転帰
活動期相	100-0002	白人	男性	23 歳	74.84 kg	薬効欠如	1 日目	31 日間	あり	中等度	非重篤	中止	軽快
	106-0004	白人	男性	58 歳	65.32 kg	薬効欠如	1 日目	－	なし	中等度	非重篤	中止	軽快
	106-0006	白人	女性	44 歳	58.97 kg	悪寒	2 日目	2 日間	あり	軽度	非重篤	中止	回復
						浮動性めまい	2 日目	2 日間	あり	中等度	非重篤	中止	回復
						悪心	2 日目	2 日間	あり	中等度	非重篤	中止	回復
	109-0002	白人	男性	27 歳	83.92 kg	下痢	27 日目	54 日間	あり	中等度	非重篤	中止	回復
	115-0001	白人	女性	66 歳	46.72 kg	薬効欠如	21 日目	－	なし	中等度	非重篤	中止	未回復
	117-0003	B/A	女性	29 歳	69.31 kg	妊娠	28 日目	248 日間	なし	軽度	重篤	中止	回復
	118-0005	白人	男性	29 歳	85.40 kg	潰瘍性大腸炎	10 日目	10 日間	なし	中等度	非重篤	中止	回復
	120-0005	白人	女性	46 歳	56.25 kg	薬効欠如	15 日目	5 日間	なし	中等度	非重篤	中止	回復
	123-0002	白人	男性	57 歳	98.88 kg	薬効欠如	1 日目	－	なし	中等度	非重篤	中止	未回復
	127-0003	白人	男性	36 歳	90.27 kg	背部痛	19 日目	2 日間	あり	軽度	非重篤	中止	回復
						急性膵炎	20 日目	5 日間	あり	中等度	重篤	中止	回復
	128-0001	HS	男性	29 歳	86.64 kg	薬効欠如	5 日目	－	なし	中等度	非重篤	中止	軽快
	132-0003	白人	男性	63 歳	108.64 kg	薬効欠如	1 日目	－	あり	中等度	非重篤	中止	軽快
						疲労	6 日目	34 日間	あり	中等度	非重篤	中止	回復
						肝酵素上昇	24 日目	－	あり	中等度	非重篤	中止	軽快
	132-0007	白人	女性	66 歳	82.56 kg	薬効欠如	1 日目	－	あり	中等度	非重篤	中止	軽快
	200-0011	白人	男性	48 歳	76.00 kg	潰瘍性大腸炎	29 日目	－	なし	重度	重篤	中止	未回復
	202-0007	白人	男性	52 歳	71.10 kg	アミラーゼ増加	26 日目	94 日間	あり	中等度	非重篤	中止	回復
						リパーゼ増加	26 日目	94 日間	あり	中等度	非重篤	中止	回復
	202-0022	白人	男性	21 歳	61.40 kg	潰瘍性大腸炎	19 日目	－	なし	中等度	非重篤	中止	未回復
	302-0002	その他	女性	32 歳	48.10 kg	血便排泄	10 日目	105 日間	なし	中等度	非重篤	中止	回復
	303-0005	その他	女性	42 歳	53.00 kg	心筋梗塞	51 日目	1 日間	なし	重度	重篤	中止	後遺症を伴う回復
	400-0001	アジア人	男性	40 歳	75.00 kg	薬効欠如	34 日目	29 日間	なし	軽度	非重篤	中止	後遺症を伴う回復
	400-0002	アジア人	男性	28 歳	83.00 kg	薬効欠如	57 日目	9 日間	なし	軽度	非重篤	中止	後遺症を伴う回復

表 2.7.6.27-27 中止に至った有害事象一覧表（活動期相の安全性解析集団）（2/3）

相 [1)]	被験者番号	人種 [2)]	性別	年齢	体重	有害事象（PT）	有害事象の発現日	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	処置	転帰
活動期相	400-0004	アジア人	男性	33 歳	58.00 kg	薬効欠如	59 日目	9 日間	なし	軽度	非重篤	中止	後遺症を伴う回復
	400-0007	アジア人	男性	45 歳	63.00 kg	薬効欠如	61 日目	9 日間	なし	軽度	非重篤	中止	後遺症を伴う回復
	400-0014	アジア人	女性	42 歳	45.00 kg	薬効欠如	56 日目	15 日間	なし	軽度	非重篤	中止	後遺症を伴う回復
	402-0024	アジア人	男性	26 歳	70.70 kg	薬効欠如	1 日目	－	なし	中等度	非重篤	中止	未回復
	402-0025	アジア人	女性	40 歳	43.20 kg	薬効欠如	23 日目	53 日間	なし	中等度	非重篤	中止	回復
	405-0014	アジア人	女性	25 歳	60.00 kg	排便回数増加	19 日目	11 日間	なし	中等度	非重篤	中止	回復
	406-0013	アジア人	男性	31 歳	46.00 kg	薬効欠如	1 日目	48 日間	あり	中等度	非重篤	中止	回復
	406-0020	アジア人	男性	42 歳	40.00 kg	HIV 検査陽性	23 日目	－	なし	重度	重篤	中止	未回復
	406-0023	アジア人	女性	60 歳	57.00 kg	大腿骨頚部骨折	21 日目	－	なし	重度	重篤	中止	未回復
	407-0003	アジア人	男性	52 歳	65.00 kg	薬効欠如	58 日目	－	なし	軽度	非重篤	中止	未回復
	458-0001	白人	女性	37 歳	52.20 kg	薬効欠如	25 日目	374 日間	あり	重度	非重篤	中止	回復
	502-0001	白人	女性	24 歳	54.00 kg	下痢	1 日目	6 日間	あり	中等度	非重篤	中止	回復
	504-0007	白人	女性	36 歳	55.00 kg	潰瘍性大腸炎	39 日目	－	なし	中等度	非重篤	中止	軽快
	504-0011	白人	女性	48 歳	52.00 kg	結節性紅斑	22 日目	－	なし	重度	非重篤	中止	軽快
	508-0001	白人	男性	37 歳	78.00 kg	薬効欠如	50 日目	－	なし	中等度	非重篤	中止	軽快
	508-0011	白人	女性	21 歳	49.00 kg	薬効欠如	51 日目	13 日間	なし	中等度	非重篤	中止	後遺症を伴う回復
	551-0004	白人	男性	36 歳	71.00 kg	薬効欠如	26 日目	17 日間	なし	軽度	非重篤	中止	回復
	551-0010	白人	男性	41 歳	93.00 kg	潰瘍性大腸炎	21 日目	－	あり	軽度	非重篤	中止	未回復
	601-0001	白人	女性	72 歳	65.00 kg	発熱	2 日目	21 日間	あり	中等度	非重篤	中止	回復
						呼吸困難	19 日目	4 日間	なし	中等度	非重篤	中止	回復
						肺感染	19 日目	4 日間	あり	重度	重篤	中止	回復
	601-0002	白人	女性	50 歳	62.00 kg	潰瘍性大腸炎	53 日目	－	なし	中等度	非重篤	中止	軽快
	601-0004	白人	女性	41 歳	65.00 kg	潰瘍性大腸炎	15 日目	－	あり	中等度	非重篤	中止	未回復
	601-0014	白人	女性	42 歳	63.60 kg	潰瘍性大腸炎	27 日目	－	あり	中等度	非重篤	中止	軽快

表 2.7.6.27-27　中止に至った有害事象一覧表（活動期相の安全性解析集団）（3/3）

相 [1)]	被験者番号	人種 [2)]	性別	年齢	体重	有害事象（PT）	有害事象の発現日	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	処置	転帰
活動期相	700-0006	白人	男性	56 歳	97.00 kg	頭痛	8 日目	40 日間	あり	軽度	非重篤	中止	回復
						多汗症	8 日目	40 日間	あり	軽度	非重篤	中止	回復
						腹痛	35 日目	13 日間	あり	重度	非重篤	中止	回復
						下痢	35 日目	13 日間	あり	重度	非重篤	中止	回復
						直腸出血	35 日目	13 日間	あり	重度	非重篤	中止	回復
						体重減少	35 日目	13 日間	あり	重度	非重篤	中止	回復
	700-0009	白人	女性	28 歳	60.00 kg	薬効欠如	62 日目	－	なし	中等度	非重篤	中止	軽快
	730-0002	白人	男性	44 歳	80.00 kg	薬効欠如	19 日目	14 日間	なし	中等度	非重篤	中止	回復
	763-0003	白人	男性	68 歳	86.50 kg	嗜眠	28 日目	7 日間	なし	重度	非重篤	中止	回復
						潰瘍性大腸炎	28 日目	32 日間	なし	中等度	非重篤	中止	回復
	904-0006	白人	女性	18 歳	64.20 kg	薬効欠如	17 日目	－	なし	中等度	非重篤	中止	未回復

MedDRA version 15.0（MedDRA/J version 15.0 により日本語訳）

1) 有害事象が発現した相

2) B/A：黒人またはアフリカ系アメリカ人、HS：ヒスパニック

注：持続期間は回復日－発現日＋1 により算出

Source: 5.3.5.2.3 Listing 7.1, Listing 1.1 および Listing 4.1 から作成

表 2.7.6.27-28　中止に至った有害事象一覧表（維持期相の安全性解析集団）（1/3）

相 [1)]	被験者番号	人種 [2)]	性別	年齢	体重	有害事象（PT）	有害事象の発現日	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	処置	転帰
維持期相	102-0002	白人	女性	31 歳	59.40 kg	妊娠	－	－	なし	中等度	非重篤	中止	回復
	104-0006	白人	女性	33 歳	59.88 kg	潰瘍性大腸炎	175 日目	－	なし	中等度	非重篤	中止	未回復
						薬効欠如	175 日目	－	なし	中等度	非重篤	中止	未回復
	106-0005	白人	男性	39 歳	71.67 kg	薬効欠如	191 日目	－	なし	中等度	非重篤	中止	軽快
	109-0001	白人	男性	65 歳	85.73 kg	下痢	63 日目	29 日間	あり	中等度	非重篤	中止	回復
	109-0006	白人	男性	54 歳	103.24 kg	直腸出血	167 日目	41 日間	あり	中等度	非重篤	中止	回復
	117-0008	白人	男性	70 歳	111.95 kg	潰瘍性大腸炎	234 日目	－	あり	中等度	非重篤	中止	未回復
	120-0003	B/A	女性	39 歳	84.82 kg	潰瘍性大腸炎	284 日目	22 日間	なし	中等度	非重篤	中止	回復
	130-0001	白人	女性	58 歳	73.48 kg	神経根障害	105 日目	1 日間	なし	重度	重篤	中止	回復
	132-0005	白人	男性	68 歳	130.64 kg	心房細動	94 日目	93 日間	なし	重度	重篤	中止	回復
						左脚ブロック	94 日目	93 日間	なし	重度	重篤	中止	回復
						脳血管発作	94 日目	108 日間	なし	重度	重篤	中止	死亡
	132-0008	白人	女性	34 歳	92.99 kg	薬効欠如	73 日目	－	あり	中等度	非重篤	中止	軽快
	133-0002	白人	女性	43 歳	65.77 kg	潰瘍性大腸炎	180 日目	－	なし	軽度	非重篤	中止	未回復
						薬効欠如	180 日目	－	なし	軽度	非重篤	中止	未回復
	200-0009	白人	女性	48 歳	84.00 kg	排便回数増加	371 日目	－	なし	軽度	非重篤	中止	未回復
						直腸出血	377 日目	－	なし	中等度	非重篤	中止	未回復
	202-0002	白人	女性	45 歳	79.30 kg	潰瘍性大腸炎	143 日目	－	あり	中等度	非重篤	中止	未回復
	202-0012	白人	女性	49 歳	63.20 kg	潰瘍性大腸炎	168 日目	－	なし	中等度	非重篤	中止	未回復
	202-0019	白人	男性	60 歳	85.20 kg	潰瘍性大腸炎	94 日目	－	なし	中等度	非重篤	中止	未回復
	202-0023	白人	男性	27 歳	72.50 kg	潰瘍性大腸炎	98 日目	－	なし	中等度	非重篤	中止	未回復
	202-0025	白人	女性	47 歳	73.10 kg	潰瘍性大腸炎	173 日目	－	なし	中等度	非重篤	中止	未回復
	202-0027	白人	男性	42 歳	79.50 kg	潰瘍性大腸炎	180 日目	－	なし	中等度	非重篤	中止	未回復
	303-0012	白人	女性	22 歳	57.00 kg	潰瘍性大腸炎	356 日目	16 日間	なし	中等度	重篤	中止	回復
	400-0006	アジア人	男性	44 歳	75.00 kg	薬効欠如	147 日目	8 日間	なし	軽度	非重篤	中止	後遺症を伴う回復
	402-0018	アジア人	女性	38 歳	48.70 kg	貧血	239 日目	16 日間	なし	重度	重篤	中止	回復

表 2.7.6.27-28 中止に至った有害事象一覧表（維持期相の安全性解析集団）（2/3）

相 [1)]	被験者番号	人種 [2)]	性別	年齢	体重	有害事象（PT）	有害事象の発現日	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	処置	転帰
維持期相	403-0004	アジア人	男性	23 歳	55.00 kg	薬効欠如	217 日目	10 日間	あり	中等度	非重篤	中止	回復
	404-0015	アジア人	男性	41 歳	59.00 kg	貧血	422 日目	9 日間	なし	中等度	重篤	中止	回復
						下痢	422 日目	9 日間	なし	重度	重篤	中止	回復
	406-0002	アジア人	男性	31 歳	45.00 kg	薬効欠如	410 日目	14 日間	あり	軽度	非重篤	中止	回復
	406-0018	アジア人	男性	45 歳	40.00 kg	薬効欠如	337 日目	8 日間	あり	軽度	非重篤	中止	回復
	406-0021	アジア人	女性	35 歳	49.00 kg	薬効欠如	196 日目	－	あり	軽度	非重篤	中止	未回復
	406-0030	アジア人	男性	26 歳	47.00 kg	薬効欠如	290 日目	14 日間	あり	軽度	非重篤	中止	回復
	408-0002	アジア人	男性	64 歳	57.20 kg	薬効欠如	230 日目	－	なし	中等度	非重篤	中止	軽快
	410-0012	アジア人	女性	49 歳	58.30 kg	薬効欠如	352 日目	13 日間	あり	中等度	非重篤	中止	回復
	456-0005	その他	女性	41 歳	74.40 kg	潰瘍性大腸炎	313 日目	－	なし	重度	非重篤	中止	未回復
	500-0002	白人	男性	30 歳	71.00 kg	潰瘍性大腸炎	105 日目	12 日間	なし	中等度	非重篤	中止	回復
	500-0005	白人	女性	64 歳	64.00 kg	潰瘍性大腸炎	141 日目	13 日間	なし	中等度	非重篤	中止	後遺症を伴う回復
	501-0009	白人	男性	66 歳	74.00 kg	薬効欠如	281 日目	－	なし	軽度	非重篤	中止	回復
	501-0012	白人	男性	57 歳	78.00 kg	薬効欠如	238 日目	－	なし	軽度	非重篤	中止	軽快
	504-0002	白人	女性	20 歳	51.00 kg	潰瘍性大腸炎	268 日目	－	なし	中等度	非重篤	中止	軽快
	504-0003	白人	女性	19 歳	65.00 kg	潰瘍性大腸炎	131 日目	－	なし	中等度	非重篤	中止	軽快
	505-0001	白人	男性	34 歳	88.00 kg	嘔吐	235 日目	3 日間	なし	中等度	非重篤	中止	回復
						潰瘍性大腸炎	235 日目	18 日間	なし	中等度	非重篤	中止	回復
	505-0002	白人	男性	43 歳	64.00 kg	潰瘍性大腸炎	346 日目	64 日間	なし	軽度	非重篤	中止	後遺症を伴う回復
	505-0019	白人	男性	56 歳	70.00 kg	薬効欠如	319 日目	15 日間	なし	中等度	非重篤	中止	回復
	508-0006	白人	女性	23 歳	66.00 kg	薬効欠如	134 日目	－	なし	中等度	非重篤	中止	軽快
	551-0001	白人	男性	51 歳	96.00 kg	薬効欠如	90 日目	18 日間	なし	軽度	非重篤	中止	回復
	551-0012	白人	男性	49 歳	105.00 kg	潰瘍性大腸炎	398 日目	－	なし	軽度	非重篤	中止	未回復
	551-0014	白人	男性	35 歳	73.00 kg	薬効欠如	82 日目	11 日間	なし	中等度	非重篤	中止	後遺症を伴う回復
	601-0005	白人	男性	48 歳	79.00 kg	潰瘍性大腸炎	109 日目	－	あり	中等度	非重篤	中止	未回復
	601-0006	白人	男性	43 歳	85.00 kg	潰瘍性大腸炎	327 日目	－	なし	中等度	非重篤	中止	未回復

表 2.7.6.27-28　中止に至った有害事象一覧表（維持期相の安全性解析集団）（3/3）

相 [1)]	被験者番号	人種 [2)]	性別	年齢	体重	有害事象（PT）	有害事象の発現日	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	処置	転帰
維持期相	601-0008	白人	男性	32 歳	66.50 kg	下痢	154 日目	－	あり	中等度	非重篤	中止	未回復
						潰瘍性大腸炎	154 日目	－	あり	中等度	非重篤	中止	未回復
	601-0009	白人	男性	65 歳	69.00 kg	肛門出血	164 日目	－	あり	中等度	非重篤	中止	未回復
	601-0013	白人	男性	49 歳	72.00 kg	潰瘍性大腸炎	142 日目	－	あり	中等度	非重篤	中止	未回復
	602-0003	白人	女性	46 歳	66.00 kg	潰瘍性大腸炎	180 日目	20 日間	あり	軽度	非重篤	中止	回復
	700-0004	白人	男性	56 歳	97.00 kg	排便回数増加	209 日目	129 日間	なし	中等度	非重篤	中止	回復
	700-0008	白人	男性	30 歳	98.20 kg	排便回数増加	225 日目	－	あり	中等度	非重篤	中止	未回復
						直腸出血	225 日目	－	あり	中等度	非重篤	中止	未回復
	901-0001	白人	男性	61 歳	76.50 kg	潰瘍性大腸炎	242 日目	－	なし	中等度	非重篤	中止	未回復
	904-0007	白人	女性	32 歳	55.80 kg	薬効欠如	163 日目	－	なし	中等度	非重篤	中止	未回復
	904-0008	白人	女性	35 歳	68.80 kg	潰瘍性大腸炎	129 日目	－	なし	中等度	非重篤	中止	未回復
	904-0009	白人	男性	51 歳	88.00 kg	薬効欠如	114 日目	－	なし	中等度	非重篤	中止	未回復
	904-0016	白人	女性	30 歳	48.00 kg	潰瘍性大腸炎	311 日目	28 日間	なし	中等度	非重篤	中止	回復
	906-0005	白人	女性	52 歳	88.00 kg	状態悪化	252 日目	8 日間	なし	中等度	非重篤	中止	回復

MedDRA version 15.0（MedDRA/J version 15.0 により日本語訳）

1)　有害事象が発現した相

2)　B/A：黒人またはアフリカ系アメリカ人、HS：ヒスパニック

注：持続期間は回復日－発現日＋1 により算出

Source: 5.3.5.2.3 Listing 7.1, Listing 1.1 および Listing 4.1 から作成

2.7.6.28　SPD476-313 試験（参考資料 5.3.5.4.1）

―憩室炎再発予防を目的として本剤 104 週間投与の有効性および安全性をプラセボと比較検討した、ランダム化、二重盲検、用量反応性、層別化、プラセボ対照、第 III 相試験―

2.7.6.28.1　試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6.28-1 に示した。

表 2.7.6.28-1　試験方法の概略（1/7）

項目	内容
治験薬	メサラジン
治験責任医師	治験調整責任医師：[redacted] Australia
実施医療機関	121 医療機関（アルゼンチン、オーストラリア、コロンビア、フランス、インド、イスラエル、ニュージーランド、スペイン、スウェーデン、英国および米国）
公表論文	Raskin JB, Kamm MA, Jamal MM, Márquez J, Melzer E, Schoen RE,et al. Mesalamine did not prevent recurrent diverticulitis in phase 3 controlled trials. Gastroenterology. 2014 Oct;147(4):793-802. Epub 2014 Jul 16.
治験期間	2007 年 11 月 [redacted] 日（最初の被験者のスクリーニング日） ～2012 年 3 月 [redacted] 日（最終の被験者の完了日）
開発段階	第 III 相
目的	主要目的 Week 104 時点で憩室炎再発のない被験者の割合について、本剤 3 用量（1.2, 2.4 および 4.8 g/日）投与およびプラセボ投与（それぞれ、1 日 1 回）間で比較する。 憩室炎再発の定義は、（1）腹痛、（2）白血球数のベースラインからの 15%増加、（3）腸管壁肥厚（5 mm を超える）および／または体軸ヘリカルコンピュータ断層撮影（CT）スキャンにより確認された脂肪組織のスジ状の濃度上昇（fat stranding）の 3 項目いずれかもしくはすべてが存在する、または憩室疾患に対する外科的治療を行うこととした。

表 2.7.6.28-1 試験方法の概略（2/7）

項目	内容
目的（続き）	副次目的 主な副次目的は、Week 104 までに CT で確認された憩室炎再発がなかった被験者の割合を本剤 3 用量（1.2, 2.4 および 4.8 g/日）それぞれの投与とプラセボ投与（それぞれ、1 日 1 回）間で比較することであった。CT での憩室炎再発の定義は、憩室炎所見として少なくとも脂肪組織のスジ状の濃度上昇（5 mm を超える腸管壁肥厚の有無にかかわらない）がヘリカル CT スキャンで陽性であること、または憩室疾患に対する外科的治療を行うこととした。 他の副次目的は以下のとおり。 - 憩室炎再発が疑われるすべての被験者（CT スキャンを実施した被験者と定義）について主要評価項目のそれぞれの項目を検討する。 - Week 104 までに憩室疾患に対する外科的治療を必要とした被験者の割合を本剤 3 用量（1.2, 2.4 および 4.8 g/日）それぞれの投与とプラセボ投与（それぞれ、1 日 1 回）間で比較する。 - 過去に憩室炎の発作が少なくとも 1 回あった被験者について、憩室炎再発までの時間を本剤 3 用量（1.2, 2.4 および 4.8 g/日）それぞれの投与とプラセボ投与（それぞれ、1 日 1 回）間で比較する。 - 過去に憩室炎の発作が少なくとも 1 回あった被験者について、CT で確認された憩室炎再発までの時間を本剤 3 用量（1.2, 2.4 および 4.8 g/日）それぞれの投与とプラセボ投与（それぞれ、1 日 1 回）間で比較する。 - 投与期間中の本剤 1.2, 2.4 および 4.8 g/日（1 日 1 回）投与の安全性および忍容性を検討する。 三次目的は以下のとおり。 - 腹膜膿瘍、憩室狭窄、瘻孔または閉塞のいずれかの所見を伴う場合を合併ありと定義し、合併の有無別に、Week 104 までに CT で確認された憩室炎再発のあった被験者の割合を本剤 3 用量（1.2, 2.4 および 4.8 g/日）それぞれの投与とプラセボ投与（それぞれ、1 日 1回）間で比較する。 - ベースライン、Week 16, 52, 78 および 104 時点での生活の質（QOL）を EQ-5D™ および Health Utilities Index® Mark 2（HUI2）質問票を用いて本剤 3 用量（1.2, 2.4 および 4.8 g/日）それぞれの投与とプラセボ投与（それぞれ、1 日 1 回）間で比較する。

表 2.7.6.28-1 試験方法の概略（3/7）

項目	内容
目的（続き）	- スクリーニング時および Week 104 時点または投与期早期中止時での S 状結腸の下部内視鏡検査評価を本剤 3 用量（1.2, 2.4 および 4.8 g/日）それぞれの投与とプラセボ投与（それぞれ、1 日 1 回）間で比較する。 - スクリーニング時および Week 104 時点または投与期早期中止時での生検検体の組織像を本剤 3 用量（1.2, 2.4 および 4.8 g/日）それぞれの投与とプラセボ投与（それぞれ、1 日 1 回）間で比較する。 - すべての測定時点での C 反応性蛋白のベースラインからの変化を本剤 3 用量（1.2, 2.4 および 4.8 g/日）それぞれの投与とプラセボ投与（それぞれ、1 日 1 回）間で比較する。
方法	本治験は、成人被験者を対象として 104 週投与後のプラセボに対する本剤 3 用量の有効性および安全性を憩室炎再発率の減少によって検討する、被験者を過去の憩室炎エピソード数（1 または 2 以上）で層別した、多施設、ランダム化、二重盲検、用量反応性、プラセボ対照、第 III 相試験であった。適格な被験者を下記の投与群に 1:1:1:1 の比率でランダム割付けした。 - 本剤 1.2 g/日群：本剤 1.2 g/日（1 日 1 回）投与（1 日あたり 1.2 g 錠を 1 錠およびプラセボ錠を 3 錠服用） - 本剤 2.4 g/日群：本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与（1 日あたり 1.2 g 錠を 2 錠およびプラセボ錠を 2 錠服用） - 本剤 4.8 g/日群：本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）投与（1 日あたり 1.2 g 錠を 4 錠服用） - プラセボ群：プラセボ（1 日 1 回）投与（1 日あたりプラセボ錠を 4 錠服用） すべての被験者は治験期間をとおして被験薬および／または対照薬計 4錠を 1 日 1 回服用することとした。 本治験の評価スケジュールを表 2.7.6.28-2 および表 2.7.6.28-3 に示した。 すべての被験者は 104 週間まで治験を続けることとした。治験実施計画書で定義した憩室炎再発以外の理由で早期中止となった被験者は、Week 104 まで毎月電話による追跡調査のために治験を続けることとした。憩室炎再発が疑われる事象がある場合は、CT スキャン、臨床検査および臨床的評価を行うために直ちに医療機関を訪問するように被験者へ指導した。

表 2.7.6.28-1　試験方法の概略（4/7）

項目	内容
被験者数	本治験は 584 例（各群 146 例）の被験者をランダム割付けする計画であった。治験を中止した被験者の補充は行わなかった。 本治験では合計 590 例がランダム割付けされた。590 例の内訳は、本剤 1.2 g/日群 145 例、本剤 2.4 g/日群 145 例、本剤 4.8 g/日群 151 例、プラセボ群 149 例であった。 ［目標被験者数の設定根拠］ 本治験の主要評価項目である Week 104 時点での憩室炎再発のない被験者の割合をプラセボ群で 75%、有効性を確立するために十分な治療群との差を 15%、すなわち本剤 4.8 g/日群での憩室炎再発のない被験者の割合を 90%と仮定したとき、有意水準両側 0.05 でこれらの 2 群間の主要評価項目に差がないという帰無仮説を棄却するのに 90%の検出力が得られる被験者数は 1 群 146 例（合計 584 例）と算出された。被験者数の算出には、nQuery Advisor® software Version 6.0 を使用した。 本剤 4.8 g/日群より低い投与量群についてもプラセボ群と比較し、第一種過誤については多重仮説検定を可能とするステップダウン閉検定手順を用いて調整した。
主な組入れ基準	年齢 18 歳以上、急性憩室炎の発作（既往を証明できる根拠資料があり、現在は大腸切除なしで臨床的に回復している発作）が過去 24 ヵ月以内に少なくとも 1 回ある者。
被験薬、用法・用量、バッチ No.	本剤（マルチマトリックスシステム［MMX®］メサラジン）は 1.2 g 錠の経口投与用製剤で、用法および用量は 1.2, 2.4 および 4.8 g/日の 1 日 1 回投与とした。 本治験で用いた被験薬のバッチ No.は、以下のとおりであった。 [redacted]
期間	最大 104 週間
対照薬、用法・用量、バッチ No.	外観および投与方法が被験薬と同じで、有効成分を含有しないプラセボとした。 本治験で用いたプラセボのバッチ No.は以下のとおりであった。 [redacted]

表 2.7.6.28-1　試験方法の概略（5/7）

項目	内容
評価基準	有効性 有効性は以下の評価項目を用いて検討した。 - 憩室炎再発の疑いのある被験者の 24 時間以内の腹部および骨盤ヘリカル CT スキャン なお、憩室炎再発の確認のための CT スキャンデータについては、主要読影者が腸管壁肥厚、脂肪組織のスジ状の濃度上昇、腸間膜中の遊離液体、膿瘍、リンパ節腫脹、狭窄、瘻孔、疾患部位セグメントの長さ、憩室の数、腫瘤を確認することにより評価を行った。また憩室炎エピソードの合併の有無を記録した。 - 憩室炎の症状および兆候（口腔体温の上昇、白血球数増加、腹痛、腹部圧痛、防御、悪心、嘔吐、排便パターンの変化、腹部膨満、および鼓腸） - 白血球数 - C 反応性蛋白濃度 - S 状結腸の内視鏡検査評価および生検 健康に関連した QOL 健康に関連した QOL データは、EuroQoL EQ-5D™、EQ VAS、および HUI2 質問票を用いて収集した。 安全性 安全性は、有害事象、臨床検査、バイタルサイン（口腔体温、血圧および脈拍）および身体所見により検討した。
統計手法	最大の解析集団（FAS）および安全性解析集団は、ランダム割付けされかつ 1 回以上の治験薬投与を受けたすべての被験者と定義した。 主解析は FAS を用いて Week 104 で憩室炎再発のない被験者の割合を本剤 3 用量それぞれの投与とプラセボ投与（それぞれ、1 日 1 回）間で比較した。主要評価項目の主解析のため、Week 104 で主要評価項目のデータを欠測した被験者（早期中止例）は治療無効（憩室炎再発）とした。 検定の帰無仮説は、Week 104 までに憩室炎再発のない被験者の割合に本剤 3 用量それぞれの投与とプラセボ投与間で差はないとした。

表 2.7.6.28-1　試験方法の概略（6/7）

項目	内容
統計手法 （続き）	Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて、Week 104 時点で憩室炎再発のない被験者の割合を過去の憩室炎エピソードの数（1 または 2 以上）で層別して、本剤 3 用量それぞれの投与とプラセボ投与間を比較した。割合の差は両側 95%信頼区間および対応する p 値と共に示した。 主要評価項目について、早期中止例の取り扱いを変えて四つの感度分析を実施した。また、再発の定義を変えて五つ目の感度分析を実施した。主要評価項目の追加解析は補足的と考え、多重性に関する有意水準の調整は行わなかった。 最初の四つの感度分析は主要評価項目の主解析と同じ方法を用いて実施した。データ補完に基づいた四つ目の感度分析は、SAS®の MI プロシジャを用いて投与群、過去の憩室炎エピソード、性別および年齢で調整したロジスティック回帰モデルに基づく多重補完を実施し、五つの補完済データセットを作成した。これら五つの補完済データセットのそれぞれについて、投与群および過去の憩室炎エピソードの数を因子として含めたロジスティック回帰モデルに当てはめ、オッズ比、両側 95%信頼区間および p 値を算出した。 主要評価項目のサブグループ解析として地域、過去の憩室炎エピソード、前回の憩室炎再発からの時間、年齢層、ベースラインの body mass index、人種および性別に基づくサブグループ解析を実施した。 主な副次評価項目の解析は主要評価項目の解析と同じ方法を用いた。主な副次有効性評価項目についての四つの感度分析は早期中止例（すなわち、Week 104 で主な副次有効性評価項目データを欠測した被験者）の取り扱いを変えて実施した。これらの感度分析は主要評価項目の感度分析と同様の方法を用いて実施した。

表 2.7.6.28-1 試験方法の概略（7/7）

項目	内容
統計手法 （続き）	憩室炎再発までの時間は、治験薬の割付けから憩室炎再発を確認した CT スキャンの実施日または被験者が憩室疾患に対する外科手術を受けた日までの時間とした。治験実施計画書で定義した憩室炎再発がなく治験を早期中止した被験者と、憩室炎再発がなく治験を完了した被験者は、それぞれ治験を中止または完了した日で打ち切りとした。本剤 3 用量それぞれの投与とプラセボ投与の生存分布の比較は log-rank 検定を用いた。各投与群の Kaplan-Meier 推定量をグラフに示した。本剤 3 用量それぞれの投与とプラセボ投与の憩室炎再発までの時間の比較には Cox 比例ハザード回帰モデルを用い、モデルには治療効果および過去の憩室炎エピソード数（1 または 2 以上）を含めた。各投与群間のハザード比およびそれぞれの両側 95%信頼区間および p 値を求めた。 治験薬投与中の有害事象（TEAE）は器官別大分類および基本語により投与群ごとおよび本剤投与群全体について要約した。重篤な TEAE は器官別大分類および基本語により投与群ごとおよび本剤投与群全体について分けて要約した。TEAE は重症度、治験薬との因果関係、性別、年齢層（18 歳以上 65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上）および人種ごとにも要約した。 その他の安全性評価項目は記述統計を用いて要約した。

表 2.7.6.28-2 評価スケジュール

Visit	スクリーニング	ベースライン	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14／早期中止時 [1)]	再発が疑われる場合	安全性追跡調査（電話）
Week [2)]	-3～0	0	8	16	26	34	42	52	60	68	78	86	94	104		治験薬最終投与+7 日
同意取得	X															
選択／除外基準	X	X														
既往歴	X															
人口統計学的データ	X															
全身体所見	X							X						X	X	
症状関連身体所見		X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X			
憩室炎に伴う腹痛の有無	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
臨床検査	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X [3)]	
妊娠血清検査（妊娠する可能性のある女性）	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
尿検査	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
造影ヘリカル CT スキャン [4)]															X	
S 状結腸内視鏡検査および生検 [5)]	X													X [6)]		
ランダム割付け（IVRS／IWRS）		X														
QOL 質問票（EQ-5D^{TM} および HUI2）		X		X				X			X			X		
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
前治療薬および併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
食物繊維サプリメント調査	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
治験薬処方		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
服薬状況			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		

1) Week 104 の投与を完了した被験者について、治験終了時の症例報告書をすべて記載することとした。治験薬の投与を中止した場合、投与中止手順を実施し、表 2.7.6.28-3 に概略を記載した手順で被験者を追跡した。
2) Visit 3（Week 8）以降のすべての来院日では規定した来院日の±5 日を許容範囲とした。
3) 被験者の中央検査室での採血が実施できない場合（緊急処置室に直行する場合または CT スキャンのため異なる施設にいる場合）には、採血実施施設での結果を補助的文書として使用可能とした。
4) CT スキャンは急性憩室炎再発を示唆する臨床的症状または兆候がみられた被験者に対してのみ実施することとした。
5) 標準的な手法に従って、大腸内視鏡検査または S 状結腸内視鏡検査のいずれかを実施することとした。もし通常診療として大腸内視鏡検査または S 状結腸内視鏡検査をスクリーニング前 90 日以内に実施した場合、その結果はスクリーニング時に実施する S 状結腸内視鏡検査の代わりとして用いることができ、生検の実施有無は問わないこととした。
6) S 状結腸の内視鏡検査はそれが禁忌でない場合にのみ実施するとした。スクリーニング時に生検を実施した場合のみ、Week 104 または早期投与中止時に生検を実施することとした。
   Source: 5.3.5.4.1 Table 2

表 2.7.6.28-3 早期中止被験者の追跡評価スケジュール

	毎月の電話	治験終了／早期治験中止時
憩室炎再発の疑いの有無 [1)]	X	X [2)]
有害事象 [3)]	X	

1) 憩室炎再発が疑われる症状または兆候を発現したすべての被験者は直ちに医療機関を訪問しなければならないものとした。これらの訪問時に、再発の疑いでの訪問時および関連する症例報告書のページをすべて記載することとした。毎月の電話は、被験者に憩室炎再発が疑われた場合には医療機関を訪問すべきであることを随時伝えるため、そして医療機関に来なかった被験者には再発していないことを確認するため実施した。再発の疑いがあり、かつ被験者が評価のために医療機関を訪問しなかった場合、直ちに医療機関を訪問するよう指導することとした。
2) 本 Visit は電話または医療機関訪問のいずれかで実施することとした。治験終了時の症例報告書をすべて記載することとした。
3) 有害事象は治験薬の最終投与後 7 日間収集した。
Source: 5.3.5.4.1 Table 3

2.7.6.28.2 結果の要約

2.7.6.28.2.1 対象被験者

2.7.6.28.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.28-4 に示した。

合計で 590 例の被験者がランダム割付けされた。その内訳は本剤 1.2 g/日群が 145 例、本剤 2.4 g/日群が 145 例、本剤 4.8/日群が 151 例、プラセボ群が 149 例であった。11 ヵ国（アルゼンチン、オーストラリア、コロンビア、フランス、インド、イスラエル、ニュージーランド、スペイン、スウェーデン、英国および米国）で被験者がランダム割付けされた。最も多くの被験者が組み入れられたのは米国で、被験者全体の 46.9%であった。

590 例の被験者のうち、265 例（44.9%）が Week 104 の治験薬投与を完了した。治験薬投与を完了した被験者の割合は投与群間で異なり、プラセボ群が最も大きく（52.3%）、本剤 4.8 g/日群が最も小さかった（36.4%）。全体として、頻度の高かった治験薬投与の早期中止の理由は有効性の欠如（中止例全体の 46.8%）、同意の撤回（中止例全体の 20.3%）および有害事象または重篤な有害事象（中止例全体の 17.2%）であった。治験薬投与の早期中止の理由は投与群間で概して同様であった。

被験者が治験薬投与を早期中止した場合でも、Week 104 まで追跡調査のため治験を続けることとした。そのため、Week 104 までの治験薬投与を完了した被験者はランダム割付けされた被験者全体の 44.9%であったが、Week 104 の治験を完了した安全性解析集団は、追跡調査のために Week 104 まで治験を続けた被験者も含むため被験者全体の 60.2%であった。治験を完了した被験者の割合が最も小さかった本剤 4.8 g/日群（53.0%）を除き、治験を完了した被験者の割合は概して投与群間で同程度であった。

全体として、投与群全体で最も頻度の高かった治験の早期中止の理由は「治験実施計画書で定義した憩室炎再発に合致」であり、早期に治験を中止した被験者全体の 63.8%で報告された。この理由で中止した被験者の割合は、中止した被験者の割合の最も小さかった本剤 1.2 g/日群（57.1%）を除き、投与群間で概して同様であった。

表 2.7.6.28-4 被験者の内訳（ランダム割付けされた被験者）

被験者数（%）	プラセボ群	本剤 1.2 g/日群	本剤 2.4 g/日群	本剤 4.8 g/日群	全体
スクリーニングされた被験者					776
ランダム割付けされた被験者	149	145	145	151	590
治験薬を投与された被験者	147 (98.7)	143 (98.6)	143 (98.6)	150 (99.3)	583 (98.8)
Week 104 までの治験薬投与を完了した被験者	78 (52.3)	70 (48.3)	62 (42.8)	55 (36.4)	265 (44.9)
治験薬投与を中止した被験者	71 (47.7)	75 (51.7)	83 (57.2)	96 (63.6)	325 (55.1)
中止理由					
有効性の欠如	36 (50.7)	34 (45.3)	35 (42.2)	47 (49.0)	152 (46.8)
憩室疾患に対する外科的治療	2 (2.8)	2 (2.7)	4 (4.8)	4 (4.2)	12 (3.7)
同意の撤回	18 (25.4)	17 (22.7)	15 (18.1)	16 (16.7)	66 (20.3)
有害事象／重篤な有害事象	9 (12.7)	10 (13.3)	18 (21.7)	19 (19.8)	56 (17.2)
追跡不能	6 (8.5)	7 (9.3)	5 (6.0)	5 (5.2)	23 (7.1)
プロトコール違反	0	1 (1.3)	3 (3.6)	1 (1.0)	5 (1.5)
その他 [1)]	2 (2.8)	6 (8.0)	7 (8.4)	8 (8.3)	23 (7.1)
Week 104 までの治験を完了した被験者	96 (64.4)	89 (61.4)	90 (62.1)	80 (53.0)	355 (60.2)
治験を中止した被験者	53 (35.6)	56 (38.6)	55 (37.9)	71 (47.0)	235 (39.8)
中止理由					
治験実施計画書に定義した憩室炎再発に合致	35 (66.0)	32 (57.1)	37 (67.3)	46 (64.8)	150 (63.8)
同意の撤回	7 (13.2)	7 (12.5)	5 (9.1)	9 (12.7)	28 (11.9)
憩室疾患に対する外科的治療	2 (3.8)	3 (5.4)	2 (3.6)	3 (4.2)	10 (4.3)
その他 [2)]	8 (15.1)	9 (16.1)	7 (12.7)	8 (11.3)	32 (13.6)
不明	1 (1.9)	5 (8.9)	4 (7.3)	5 (7.0)	15 (6.4)

1) その他の理由には、憩室炎の発作、憩室炎再発の疑い、治験実施施設の閉院、被験者の海外移住、被験者が毎月の電話のみ受諾、Visit 13 の来院なし、他の市への転居、治験依頼者からの要請、被験者に治験参加のための時間なし、服薬不遵守、被験者の予定された来院の拒否、来院時の補助困難、被験者の夫が治験参加を望まないおよび治験責任（分担）医師の判断が含まれた。

2) その他の理由には、追跡不能、連絡未実施、憩室炎再発の疑い、治験実施施設における治験終了、憩室炎エピソード確認、重篤な有害事象、服薬不遵守、被験者の夫が治験参加を望まないおよび治験責任（分担）医師の判断が含まれた。

注 1：中止した被験者数に基づいて算出した中止理由の割合を除き、割合はランダム割付けされた被験者数に基づいて算出した。

注 2：治験実施計画書第 1.0 版に従って組み入れられた被験者については、Week 104 前に治験薬の投与を早期中止した場合、被験者に治験の継続を依頼しなかった。そのため、治験実施計画書第 1.0 版に従って治験薬の投与を中止した被験者は、中止理由を「不明」として分類した。

Source: 5.3.5.4.1 Table 10

2.7.6.28.2.1.2 解析したデータセット（解析対象集団）

解析した被験者集団を表 2.7.6.28-5 に示した。

表 2.7.6.28-5 被験者集団の要約

被験者数（%）	プラセボ群	本剤 1.2 g/日群	本剤 2.4 g/日群	本剤 4.8 g/日群	全体
ランダム割付けされた被験者	149	145	145	151	590
安全性解析集団	147 (98.7)	143 (98.6)	143 (98.6)	150 (99.3)	583 (98.8)
FAS	147 (98.7)	143 (98.6)	143 (98.6)	150 (99.3)	583 (98.8)
主要評価項目に対する治験完了集団	120 (80.5)	110 (75.9)	115 (79.3)	109 (72.2)	454 (76.9)
主要評価項目に対する治療遵守集団	99 (66.4)	85 (58.6)	85 (58.6)	80 (53.0)	349 (59.2)
主な副次評価項目に対する治験完了集団	132 (88.6)	127 (87.6)	129 (89.0)	131 (86.8)	519 (88.0)
主な副次評価項目に対する治療遵守集団	112 (75.2)	103 (71.0)	96 (66.2)	99 (65.6)	410 (69.5)
憩室炎再発の疑いのある全被験者集団	46 (30.9)	52 (35.9)	49 (33.8)	55 (36.4)	202 (34.2)

Source: 5.3.5.4.1 Table 19

2.7.6.28.2.1.3 人口統計学的および他の基準値の特性

安全性解析集団について、人口統計学的特性を表 2.7.6.28-6 に示した。

人口統計学的および他のベースラインの特性は投与群間で概して均衡していた。安全性解析集団に含まれた 583 例中のほとんどが白人（81.8%）で、非ヒスパニック系または非ラテン系として特定された民族が 76.7%であった。全体として、解析集団の 52.8%が男性であった。年齢の中央値は 56.0 歳で、ほとんどの被験者が過体重（40.5%）または肥満（38.9%）であった。

表 2.7.6.28-6　被験者の人口統計学的特性（安全性解析集団）

	プラセボ群 (N=147)	本剤 1.2 g/日群 (N=143)	本剤 2.4 g/日群 (N=143)	本剤 4.8 g/日群 (N=150)	全体 (N=583)
性別；n（%）					
男性	76 (51.7)	79 (55.2)	74 (51.7)	79 (52.7)	308 (52.8)
女性	71 (48.3)	64 (44.8)	69 (48.3)	71 (47.3)	275 (47.2)
人種；n（%）					
白人	122 (83.0)	113 (79.0)	119 (83.2)	123 (82.0)	477 (81.8)
アジア人	4 (2.7)	4 (2.8)	3 (2.1)	3 (2.0)	14 (2.4)
黒人またはアフリカ系アメリカ人	2 (1.4)	5 (3.5)	2 (1.4)	4 (2.7)	13 (2.2)
その他 [1)]	19 (12.9)	21 (14.7)	19 (13.3)	20 (13.3)	79 (13.6)
民族；n（%）					
非ヒスパニック系または非ラテン系	117 (79.6)	106 (74.1)	106 (74.1)	118 (78.7)	447 (76.7)
ヒスパニック系またはラテン系	30 (20.4)	37 (25.9)	37 (25.9)	32 (21.3)	136 (23.3)
年齢（歳）					
被験者数	147	143	143	150	583
平均値（標準偏差）	57.1 (10.42)	55.1 (11.11)	54.5 (11.96)	54.5 (11.93)	55.3 (11.39)
中央値	57.0	54.0	56.0	55.0	56.0
最小値，最大値	29, 84	28, 90	23, 79	28, 85	23, 90
年齢範囲；n（%）					
18 歳以上 35 歳未満	3 (2.0)	3 (2.1)	11 (7.7)	8 (5.3)	25 (4.3)
35 歳以上 45 歳未満	14 (9.5)	20 (14.0)	17 (11.9)	26 (17.3)	77 (13.2)
45 歳以上 55 歳未満	37 (25.2)	49 (34.3)	39 (27.3)	36 (24.0)	161 (27.6)
55 歳以上 65 歳未満	62 (42.2)	43 (30.1)	46 (32.2)	51 (34.0)	202 (34.6)
65 歳以上	31 (21.1)	28 (19.6)	30 (21.0)	29 (19.3)	118 (20.2)
Body mass index；n（%）					
低体重（18.5 未満）	4 (2.7)	2 (1.4)	0	0	6 (1.0)
標準体重（18.5 以上 25.0 未満）	28 (19.0)	25 (17.5)	26 (18.2)	28 (18.7)	107 (18.4)
過体重（25.0 以上 30.0 未満）	54 (36.7)	56 (39.2)	64 (44.8)	62 (41.3)	236 (40.5)
肥満（30.0 以上）	60 (40.8)	56 (39.2)	52 (36.4)	59 (39.3)	227 (38.9)
欠測	1 (0.7)	4 (2.8)	1 (0.7)	1 (0.7)	7 (1.2)

1) その他には、ヒスパニック、多人種、混血、アルメニア人、ニュージーランドマオリおよび白人＋アジア人を含む。

Source: 5.3.5.4.1 Table 11

憩室疾患の既往歴も概して投与群間で同様であった。本治験でほとんどの被験者は、過去の憩室炎エピソード数が 1 または 2 回であり、また憩室炎のための入院経験については入院がなしまたは 1 回であった。

2.7.6.28.2.2　有効性

2.7.6.28.2.2.1　主要評価項目：Week 104 での憩室炎非再発率

FAS を対象とした Week 104 での本剤 1.2 g/日群、本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群とプラセボ群の憩室炎再発のない被験者の割合の解析結果を表 2.7.6.28-7 に示した。本治験で検討した本剤 3 用量（1.2, 2.4 および 4.8 g/日）で Week 104 で憩室炎再発のない被験者の割合に関して治療効果を持つものはなかった。本剤 4.8 g/日群の憩室炎再発のない被験者の割合はプラセボ群に比べて統計学的に有意に低かった（-12.0%、p=0.047）。本剤 4.8 g/日群とプラセボ群間の結果の顕著な差は、何らかの理由で治験を早期中止した被験者の割合が本剤 4.8 g/日群（47.0%）でプラセボ群（35.6%）より高く、そして Week 104 のデータが欠測した被験者（早期中止例）がすべて憩室炎再発と仮定されたことに主に起因した。主要評価

項目の感度分析によって、Week 104 での憩室炎再発率の減少に対する本剤の治療効果は示されないという主解析の結果が確認された。主要評価項目のサブグループ解析のいずれにおいても臨床的意義のある傾向はなかった。

表 2.7.6.28-7 Week 104 で憩室炎再発のない被験者の割合
（中止を再発とみなした場合）（FAS）

	プラセボ群 (N=147)	本剤 1.2 g/日群 (N=143)	本剤 2.4 g/日群 (N=143)	本剤 4.8 g/日群 (N=150)
憩室炎再発のない被験者数と割合（%）	95 (64.6)	89 (62.2)	90 (62.9)	79 (52.7)
プラセボ群との差（%）		-2.4	-1.7	-12.0
両側 95%信頼区間		(-14.2, 9.4)	(-13.4, 10.1)	(-23.7, -0.2)
p 値 [1)]		0.780	0.741	0.047

1) Week 104 における憩室炎再発のない被験者の割合は本剤投与群それぞれとプラセボ投与群を過去の憩室炎エピソード数（1 または 2 回以上）で層別し Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて比較した。
Source: 5.3.5.4.1 Table 20

2.7.6.28.2.2.2 主な副次評価項目

FAS を対象とした、Week 104 までに本剤 1.2 g/日群、本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群とプラセボ群の CT で確認された憩室炎再発のない被験者の割合の解析結果を表 2.7.6.28-8 に示した。Week 104 までに CT で確認された憩室炎再発のない被験者の割合は、本剤のいずれの用量もプラセボと比較して統計学的に有意な差はなかった（本剤 1.2, 2.4 および 4.8 g/日投与対プラセボ投与の p 値はそれぞれ 0.780, 0.736 および 0.063 であった）。主な副次評価項目の感度分析によって、Week 104 までに CT で確認された憩室炎再発率の減少に対して本剤の治療効果は示されないという解析結果が確認された。

表 2.7.6.28-8 Week 104 までに CT で確認された憩室炎再発のない被験者の割合
（中止を再発とみなした場合）（FAS）

	プラセボ群 (N=147)	本剤 1.2 g/日群 (N=143)	本剤 2.4 g/日群 (N=143)	本剤 4.8 g/日群 (N=150)
憩室炎再発のない被験者数と割合（%）	94 (63.9)	88 (61.5)	89 (62.2)	79 (52.7)
プラセボ群との差（%）		-2.4	-1.7	-11.3
両側 95%信頼区間		(-14.2, 9.4)	(-13.5, 10.1)	(-23.1, 0.5)
p 値 [1)]		0.780	0.736	0.063

1) Week 104 までに CT で確認された憩室炎再発のない被験者の割合は本剤投与群それぞれとプラセボ投与群を過去の憩室炎エピソード数（1 または 2 回以上）で層別し Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて比較した。
Source: 5.3.5.4.1 Table 22

2.7.6.28.2.2.3 その他の副次評価項目

2.7.6.28.2.2.3.1 主要評価項目の憩室炎再発を定義した個々の項目

憩室炎再発の疑いがあり、再発報告の訪問日より 7 日以内に CT スキャンが実施された全被験者集団を対象とした、主要評価項目の個々の項目の要約を表 2.7.6.28-9 に示した。すべての投与群で CT スキャン陽性であった被験者のほとんどに腹痛があったが、白血球数のベースラインからの 15%増加があった頻度および腹痛に白血球数のベースラインからの 15%増加を伴った頻度は低かった。

表 2.7.6.28-9 主要評価項目の憩室炎再発を定義した個々の項目
（憩室炎再発の疑いのある全被験者集団）

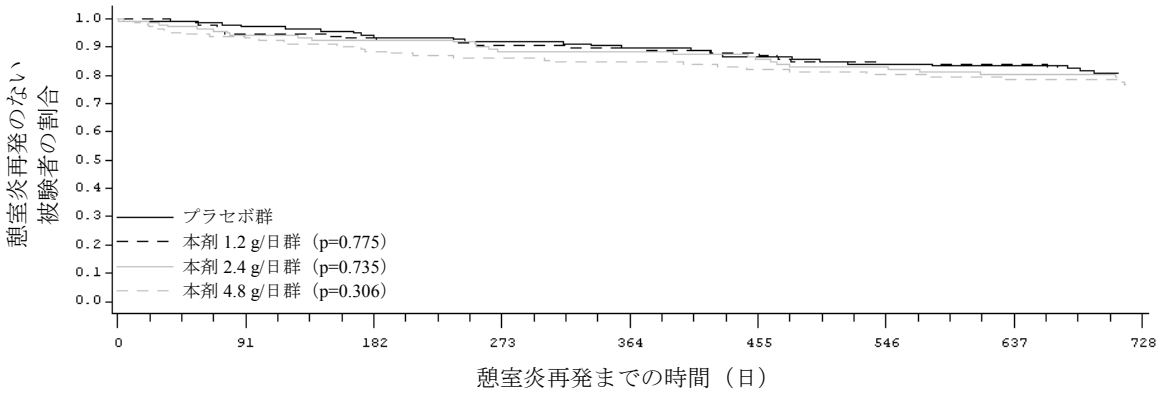
CT スキャン数（%）[1]	プラセボ群 (N=46)	本剤 1.2 g/日群 (N=52)	本剤 2.4 g/日群 (N=49)	本剤 4.8 g/日群 (N=55)
7 日以内に実施された CT スキャンの回数[2]	48	56	49	60
CT スキャン陽性	38 (79.2)	37 (66.1)	39 (79.6)	55 (91.7)
腹痛	37 (77.1)	30 (53.6)	39 (79.6)	54 (90.0)
白血球数のベースラインからの 15%増加	24 (50.0)	17 (30.4)	24 (49.0)	28 (46.7)
腹痛＋白血球数のベースラインからの 15%増加	23 (47.9)	17 (30.4)	24 (49.0)	28 (46.7)
CT スキャン陰性	10 (20.8)	19 (33.9)	10 (20.4)	5 (8.3)
腹痛	7 (14.6)	19 (33.9)	8 (16.3)	5 (8.3)
白血球数のベースラインからの 15%増加	1 (2.1)	5 (8.9)	2 (4.1)	2 (3.3)
腹痛＋白血球数のベースラインからの 15%増加	1 (2.1)	5 (8.9)	2 (4.1)	2 (3.3)

1) 2 回以上再発が疑われた被験者（すなわち CT スキャンを 2 回以上実施した被験者）がいたことから、被験者数ではなく、CT スキャン数で集計した。割合は各投与群での CT スキャンの実施数に基づき算出した。主要評価項目である憩室炎再発を定義した個々の項目を伴ったスキャンの実施数と割合のみ本表に示した。なお、個々の項目に対する記録のないスキャンは欠測扱いとした。
2) 本表では再発の報告のための訪問日から 7 日を超えて CT スキャンの実施をした被験者は除いた。
Source: 5.3.5.4.1 Table 24

2.7.6.28.2.2.3.2 憩室炎再発までの時間

FAS を対象とした各投与群のランダム割付けから憩室炎再発までの時間についての Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.28-1 に示した。再発までの時間に対する本剤の有効な効果はなく、プラセボ群と同程度であった。

図 2.7.6.28-1 憩室炎再発までの時間についての Kaplan-Meier 曲線（FAS）

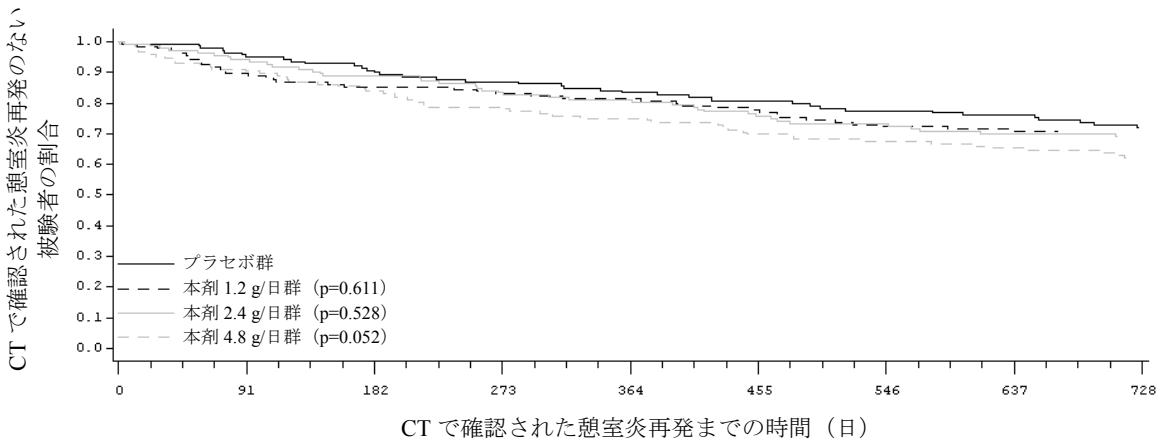


注：p 値は各本剤投与群とプラセボ群を比較した log-rank 検定に基づいた。
CT スキャンおよび白血球数データは、再発報告のための訪問日からそれぞれ 7 日および 3 日以内のものであった場合にのみ再発までの時間の計算に含めた。
再発までの時間 ＝ （憩室炎を確認した CT スキャンの実施日または憩室疾患に対する外科的治療日 － ランダム割付け日 ＋1）として計算した。
Source: 5.3.5.4.1 Figure 1

2.7.6.28.2.2.3.3 CT で確認された憩室炎再発までの時間

FAS を対象とした各投与群のランダム割付けから CT で確認された憩室炎再発までの時間についての Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.28-2 に示した。CT で確認された憩室炎再発までの時間についての結果は前述の憩室炎再発までの時間と同様であり、本剤の有効な効果はなかった。

図 2.7.6.28-2 CT で確認された憩室炎再発までの時間についての Kaplan-Meier 曲線（FAS）



注：p 値は各本剤投与群とプラセボ群を比較した log-rank 検定に基づいた。
CT スキャンデータは CT で確認された再発報告のための訪問日から 7 日以内のものであった場合にのみ CT で確認された再発までの時間の計算に含めた。
再発までの時間 ＝ （憩室炎を確認した CT スキャンの実施日または憩室疾患に対する外科的治療日 － ランダム割付け日 ＋1）として計算した。
Source: 5.3.5.4.1 Figure 2

2.7.6.28.2.2.3.4 憩室炎の症状

憩室炎再発の疑いがあり、再発報告の訪問日より 7 日以内に CT スキャンが実施された全被験者集団について、憩室炎の症状（腹痛、腹部圧痛、防御、悪心、嘔吐、排便パターンの変化、腹部膨満および鼓腸）を要約した結果を表 2.7.6.28-10 に示した。CT スキャン陽性の被験者に最も多く伴った症状は腹痛および腹部圧痛であった。これらの症状は、CT スキャン陰性の被験者で最も多かった症状でもあったが、CT スキャン陽性の被験者より顕著に頻度が低かった。

表 2.7.6.28-10 憩室炎の症状（憩室炎再発の疑いのある全被験者集団）

CT スキャン数（%）[1]	プラセボ群 (N=46)	本剤 1.2 g/日群 (N=52)	本剤 2.4 g/日群 (N=49)	本剤 4.8 g/日群 (N=55)
7 日以内に実施された CT スキャンの回数[2]	48	56	49	60
CT スキャン陽性	38 (79.2)	37 (66.1)	39 (79.6)	55 (91.7)
腹痛	37 (77.1)	30 (53.6)	39 (79.6)	54 (90.0)
腹部圧痛	35 (72.9)	29 (51.8)	36 (73.5)	44 (73.3)
防御	11 (22.9)	4 (7.1)	12 (24.5)	21 (35.0)
悪心	11 (22.9)	6 (10.7)	9 (18.4)	12 (20.0)
嘔吐	3 (6.3)	0	2 (4.1)	4 (6.7)
排便パターンの変化	16 (33.3)	8 (14.3)	13 (26.5)	22 (36.7)
腹部膨満	13 (27.1)	3 (5.4)	5 (10.2)	14 (23.3)
鼓腸	12 (25.0)	3 (5.4)	7 (14.3)	15 (25.0)
CT スキャン陰性	10 (20.8)	19 (33.9)	10 (20.4)	5 (8.3)
腹痛	7 (14.6)	19 (33.9)	8 (16.3)	5 (8.3)
腹部圧痛	10 (20.8)	13 (23.2)	9 (18.4)	4 (6.7)
防御	2 (4.2)	0	2 (4.1)	2 (3.3)
悪心	4 (8.3)	5 (8.9)	5 (10.2)	1 (1.7)
嘔吐	1 (2.1)	1 (1.8)	1 (2.0)	0
排便パターンの変化	6 (12.5)	7 (12.5)	6 (12.2)	2 (3.3)
腹部膨満	5 (10.4)	3 (5.4)	2 (4.1)	1 (1.7)
鼓腸	5 (10.4)	5 (8.9)	4 (8.2)	1 (1.7)

1) 2 回以上再発が疑われた被験者（すなわち CT スキャンを 2 回以上実施した被験者）がいたことから、被験者数ではなく、CT スキャン数で集計した。割合は各投与群での CT スキャンの実施数に基づき算出した。
2) 本表では再発の報告のための訪問日から 7 日を超えて CT スキャンの実施をした被験者は除いた。
Source: 5.3.5.4.1 Table 25 および Table 2.3.2 から抜粋

2.7.6.28.2.2.3.5 憩室疾患に対する外科的治療を必要とした被験者の割合

FAS を対象とした、Week 104 までに憩室疾患に対する外科的治療を必要とした被験者の割合を表 2.7.6.28-11 に示した。治験中に憩室疾患に対する外科的治療を必要とした被験者は 16 例であった。憩室疾患に対する外科的治療を必要とした被験者の割合は低く（3.5%未満）、各投与群間で同程度であった。

表 2.7.6.28-11 Week 104 までに憩室疾患に対する外科的治療を必要とした被験者の割合（FAS）

	プラセボ群 (N=147)	本剤 1.2 g/日群 (N=143)	本剤 2.4 g/日群 (N=143)	本剤 4.8 g/日群 (N=150)
憩室疾患に対する外科的治療を必要とした被験者数と割合（%）	3 (2.0)	4 (2.8)	4 (2.8)	5 (3.3)

Source: 5.3.5.4.1 Table 26

2.7.6.28.2.2.4 三次評価項目

2.7.6.28.2.2.4.1 合併の有無別 CT で確認された憩室炎再発率

Week 104 までに CT で確認された憩室炎再発のあった被験者のほとんどが合併のない憩室炎であった。CT で確認された憩室炎再発に合併があった被験者はプラセボ群 4 例（10.5%）に対して本剤投与群全体で 5 例（本剤 1.2 g/日群で 1 例[2.6%]、本剤 2.4 g/日で群 2 例[5.0%]、本剤 4.8 g/日群で 2 例［3.8%］）であった。憩室疾患に対する外科的治療を必要としたことで CT で確認された憩室炎再発の定義に合致した被験者は、本剤投与群全体で 8 例（本剤 1.2 g/日群で 3 例［7.7%］、本剤 2.4 g/日群で 2 例［5.0%］、本剤 4.8 g/日群で 3 例［5.8%］）およびプラセボ群で 1 例（2.6%）であった。

2.7.6.28.2.2.4.2 S 状結腸の下部内視鏡検査

スクリーニング時の憩室疾患の位置、憩室の数および下部内視鏡検査所見（炎症、潰瘍、虚血の兆候、狭窄の兆候、紅斑、血管透過性の消失）は概して各投与群間で同様であった。スクリーニング時、各投与群の約半数の被験者が S 状結腸にのみ憩室疾患を有しており、大腸全体が関与していた被験者は 8.4～12.9%であった。スクリーニング時の下部内視鏡検査において憩室疾患以外の所見はすべての投与群のほとんどの被験者（73.8～82.9%）でみられなかったが、最も多く報告されたのは紅斑で、本剤 1.2 g/日群、本剤 2.4 g/日群、本剤 4.8 g/日群およびプラセボ群でそれぞれ 12.1%, 14.2%, 17.4%および 11.9%にみられた。各投与群で半数をわずかに超える被験者がスクリーニング時に 15 を超える憩室を有していた。

Week 104 または早期中止時では、各投与群のほとんどの被験者（83.8～87.1%）に下部内視鏡検査所見は認められなかった。下部内視鏡検査所見を伴った被験者の割合は、紅斑を除き概して各投与群間で同程度であった。紅斑は本剤 1.2 g/日群 10.8%、本剤 4.8 g/日群 12.7%、プラセボ群 11.3%と比べて本剤 2.4 g/日群では 5.7%と頻度がより低かった。各投与群の約半数の被験者が Week 104 または早期中止時に 15 を超える憩室を有しており、スクリーニング時にみられた検査結果と一致していた。S 状結腸の下部内視鏡検査結果は全般的に各投与群間で同様であり、臨床的意義のある傾向はみられなかった。

2.7.6.28.2.2.4.3 生検検体の組織像

本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群では Week 104 または早期中止時の総組織学的スコアの変化の中央値は-1.0 であったが、本剤 1.2 g/日群およびプラセボ群では 0.0 で変化はなかっ

た。組織学的評価の個々の要素（上皮細胞、陰窩、固有層内の単核球、固有層内の好中球）について、各投与群間に臨床的意義のある傾向はなかった。

2.7.6.28.2.2.4.4 C 反応性蛋白のベースラインからの変化

Week 104 または早期中止時の C 反応性蛋白のベースラインからの変化量は、本剤投与群のいずれもプラセボ群との比較において統計学的に有意な差はなかった。

2.7.6.28.2.2.5 QOL

QOL 質問票データの正式な解析は実施されなかった。

2.7.6.28.2.2.5.1 EQ-5D^{TM} 質問票

FAS を対象とした Week 0 での EQ-5D^{TM} 質問票の 5 ドメイン（移動の程度、身の回りの管理、ふだんの活動、痛み／不快感、不安／ふさぎ込み）それぞれのスコアは全般的に各投与群間で同程度であった。全体として、特筆すべきパターンや傾向はみられなかった。

2.7.6.28.2.2.5.2 EQ VAS

FAS を対象とした Week 0 での本剤 1.2 g/日群、本剤 2.4 g/日群、本剤 4.8 g/日群およびプラセボ群の EQ VAS スコア平均値 ± 標準偏差はそれぞれ 83.41 ± 15.966, 86.45 ± 13.098, 85.01 ± 12.405, 81.35 ± 15.149 と各投与群間で同程度であった。Week 104 または早期中止時での EQ VAS スコアの平均値 ± 標準偏差はそれぞれ 82.84 ± 17.630, 85.53 ± 13.739, 83.23 ± 13.454, 81.92 ± 14.557 で、概して Week 0 と同程度であった。

2.7.6.28.2.2.5.3 HUI2 質問票

ベースライン、Week 104 または早期中止時では、本剤投与群およびプラセボ群間で差はみられなかった。

2.7.6.28.2.3 安全性

2.7.6.28.2.3.1 治験薬の曝露量

治験薬の投与期間を表 2.7.6.28-12 に示した。

本剤投与群全体の投与期間の中央値はプラセボ群に比べて短かった（本剤投与群全体が 75.7 週間およびプラセボ群が 103.3 週間）。本剤投与群間では、本剤 1.2 g/日群の投与期間の中央値（102.5 週間）が他の 2 つの本剤投与群（本剤 2.4 g/日群が 68.9 週間および本剤 4.8 g/日群が 60.3 週間）と比較して最も長かった。

年齢範囲ごとの投与期間に特筆すべき傾向はみられなかった。

性別ごとの投与期間の中央値は各投与群共に男女で同程度であった。

表 2.7.6.28-12 治験薬の投与期間（安全性解析集団）

	プラセボ群 (N=147)	本剤 1.2 g/日群 (N=143)	本剤 2.4 g/日群 (N=143)	本剤 4.8 g/日群 (N=150)	本剤投与群 全体 (N=436)
投与期間；n（%）					
0 週以上 8 週以下	13 (8.8)	17 (11.9)	19 (13.3)	30 (20.0)	66 (15.1)
8 週超 16 週以下	11 (7.5)	7 (4.9)	14 (9.8)	13 (8.7)	34 (7.8)
16 週超 34 週以下	16 (10.9)	9 (6.3)	12 (8.4)	16 (10.7)	37 (8.5)
34 週超 42 週以下	4 (2.7)	7 (4.9)	7 (4.9)	4 (2.7)	18 (4.1)
42 週超 52 週以下	4 (2.7)	4 (2.8)	7 (4.9)	5 (3.3)	16 (3.7)
52 週超 60 週以下	4 (2.7)	6 (4.2)	7 (4.9)	6 (4.0)	19 (4.4)
60 週超 68 週以下	5 (3.4)	5 (3.5)	4 (2.8)	6 (4.0)	15 (3.4)
68 週超 78 週以下	3 (2.0)	4 (2.8)	5 (3.5)	5 (3.3)	14 (3.2)
78 週超 86 週以下	1 (0.7)	6 (4.2)	2 (1.4)	2 (1.3)	10 (2.3)
86 週超 94 週以下	0	2 (1.4)	2 (1.4)	2 (1.3)	6 (1.4)
94 週超 104 週以下	36 (24.5)	37 (25.9)	28 (19.6)	31 (20.7)	96 (22.0)
104 週超	48 (32.7)	36 (25.2)	35 (24.5)	28 (18.7)	99 (22.7)
欠測	2 (1.4)	3 (2.1)	1 (0.7)	2 (1.3)	6 (1.4)
投与期間（週）					
被験者数	145	140	142	148	430
平均値（標準偏差）	72.4 (39.70)	71.5 (39.13)	63.7 (41.29)	58.0 (42.95)	64.3 (41.46)
中央値	103.3	102.5	68.9	60.3	75.7
最小値，最大値	1, 106	0, 107	0, 108	0, 111	0, 111
年齢範囲別投与期間（週）					
18 歳以上 65 歳未満					
被験者数	114	113	112	120	345
平均値（標準偏差）	72.3 (40.60)	69.4 (39.66)	65.3 (40.15)	58.0 (42.21)	64.1 (40.88)
中央値	103.2	90.7	69.6	59.5	69.7
最小値，最大値	1, 106	0, 106	0, 108	0, 111	0, 111
65 歳以上 75 歳未満					
被験者数	26	18	22	22	62
平均値（標準偏差）	74.6 (37.27)	84.2 (33.91)	59.2 (46.56)	56.1 (46.89)	65.3 (44.42)
中央値	103.6	103.3	69.1	47.7	100.1
最小値，最大値	13, 105	16, 107	0, 105	0, 106	0, 107
75 歳以上					
被験者数	5	9	8	6	23
平均値（標準偏差）	65.0 (37.52)	73.3 (41.41)	54.3 (45.44)	65.2 (50.09)	64.5 (43.82)
中央値	54.7	102.1	42.4	86.9	77.1
最小値，最大値	25, 105	3, 105	4, 105	1, 107	1, 107
性別投与期間（週）					
男性					
被験者数	75	79	74	79	232
平均値（標準偏差）	70.2 (41.12)	69.4 (40.39)	66.6 (39.56)	60.5 (41.06)	65.5 (40.36)
中央値	103.1	94.4	76.5	61.7	77.4
最小値，最大値	1, 106	0, 107	4, 107	0, 111	0, 111
女性					
被験者数	70	61	68	69	198
平均値（標準偏差）	74.8 (38.29)	74.2 (37.61)	60.6 (43.16)	55.3 (45.16)	62.9 (42.78)
中央値	103.4	103.0	67.8	53.6	70.4
最小値，最大値	3, 106	1, 106	0, 108	0, 107	0, 108

Source: 5.3.5.4.1 Table 30 および Table 3.1 から抜粋

2.7.6.28.2.3.2 有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.28-13 に示した。

本剤のすべての用量で憩室炎の既往のある被験者への長期投与における忍容性は概して良好であった。安全性所見の種類および頻度は各用量間およびプラセボ間で同様であった。本剤の長期投与安全性に関して新たな知見はなかった。

治験中、本剤投与群全体の 72.5%およびプラセボ群の 76.2%に少なくとも 1 件の TEAE が発現した。ほとんどの TEAE の重症度は軽度または中等度であった。重度の TEAE が発現した被験者の割合は本剤投与群全体（11.7%）とプラセボ群（15.6%）間で同程度であった。

治験薬との因果関係が否定できない TEAE が少なくとも 1 件発現した被験者の割合は、本剤投与群全体（13.5%）とプラセボ群（12.9%）にて同程度で、本剤 3 用量間でも同程度であった（1.2, 2.4 および 4.8 g/日でそれぞれ 13.3%, 14.0%, 13.3%）。

治験中の死亡例はなかった。重篤な TEAE または治験薬投与中止に至った TEAE を発現した被験者の割合は各投与群間で同程度であった。被験者全体で治験薬投与中止に至った TEAE の最も多かった器官別大分類は胃腸障害であった。

表 2.7.6.28-13 有害事象の要約（安全性解析集団）

	プラセボ群 (N=147)	本剤 1.2 g/日群 (N=143)	本剤 2.4 g/日群 (N=143)	本剤 4.8 g/日群 (N=150)	本剤投与群全体 (N=436)
被験者数（%）					
すべての有害事象	115 (78.2)	109 (76.2)	110 (76.9)	105 (70.0)	324 (74.3)
すべての TEAE	112 (76.2)	109 (76.2)	106 (74.1)	101 (67.3)	316 (72.5)
すべての治験薬との因果関係が否定できない TEAE	19 (12.9)	19 (13.3)	20 (14.0)	20 (13.3)	59 (13.5)
すべての重度の TEAE	23 (15.6)	17 (11.9)	17 (11.9)	17 (11.3)	51 (11.7)
すべての重篤な TEAE	16 (10.9)	16 (11.2)	15 (10.5)	18 (12.0)	49 (11.2)
すべての治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE	0	0	0	3 (2.0)	3 (0.7)
すべての死亡に至った TEAE	0	0	0	0	0
すべての中止に至った TEAE	9 (6.1)	12 (8.4)	20 (14.0)	19 (12.7)	51 (11.7)

Source: 5.3.5.4.1 Table 31

2.7.6.28.2.3.3 比較的よくみられる有害事象

安全性解析集団のいずれかの投与群で被験者の 5%以上に発現した TEAE を表 2.7.6.28-14 に示した。また、因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表を付録（表 2.7.6.28-16）に示した。

本剤投与群全体で最も高い頻度で報告された TEAE は腹痛（本剤投与群：11.7%、プラセボ群：10.9%）、下痢（本剤投与群：8.5%、プラセボ群：8.2%）、尿路感染（本剤投与群：7.8%、プラセボ群：11.6%）および頭痛（本剤投与群：7.6%、プラセボ群：6.8%）であった。本剤の各用量間で TEAE の種類および頻度は概して同様であり、本剤の用量依存的な傾向はなかった。

表 2.7.6.28-14 いずれかの投与群で 5%以上に発現した TEAE（安全性解析集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	プラセボ群 (N=147)	本剤 1.2 g/日群 (N=143)	本剤 2.4 g/日群 (N=143)	本剤 4.8 g/日群 (N=150)	本剤投与群全体 (N=436)
1 件以上の TEAE を発現した被験者	112 (76.2)	109 (76.2)	106 (74.1)	101 (67.3)	316 (72.5)
胃腸障害	55 (37.4)	57 (39.9)	45 (31.5)	58 (38.7)	160 (36.7)
腹痛	16 (10.9)	17 (11.9)	16 (11.2)	18 (12.0)	51 (11.7)
下痢	12 (8.2)	13 (9.1)	12 (8.4)	12 (8.0)	37 (8.5)
悪心	5 (3.4)	10 (7.0)	1 (0.7)	6 (4.0)	17 (3.9)
鼓腸	4 (2.7)	9 (6.3)	5 (3.5)	3 (2.0)	17 (3.9)
便秘	8 (5.4)	7 (4.9)	3 (2.1)	5 (3.3)	15 (3.4)
感染症および寄生虫症	67 (45.6)	53 (37.1)	59 (41.3)	49 (32.7)	161 (36.9)
尿路感染	17 (11.6)	14 (9.8)	12 (8.4)	8 (5.3)	34 (7.8)
鼻咽頭炎	13 (8.8)	6 (4.2)	15 (10.5)	7 (4.7)	28 (6.4)
上気道感染	14 (9.5)	9 (6.3)	3 (2.1)	10 (6.7)	22 (5.0)
副鼻腔炎	8 (5.4)	9 (6.3)	7 (4.9)	5 (3.3)	21 (4.8)
インフルエンザ	3 (2.0)	5 (3.5)	11 (7.7)	4 (2.7)	20 (4.6)
気管支炎	3 (2.0)	7 (4.9)	8 (5.6)	3 (2.0)	18 (4.1)
筋骨格系および結合組織障害	32 (21.8)	30 (21.0)	30 (21.0)	31 (20.7)	91 (20.9)
背部痛	12 (8.2)	8 (5.6)	5 (3.5)	8 (5.3)	21 (4.8)
関節痛	13 (8.8)	7 (4.9)	5 (3.5)	4 (2.7)	16 (3.7)
神経系障害	22 (15.0)	23 (16.1)	14 (9.8)	21 (14.0)	58 (13.3)
頭痛	10 (6.8)	13 (9.1)	6 (4.2)	14 (9.3)	33 (7.6)
血管障害	5 (3.4)	7 (4.9)	8 (5.6)	10 (6.7)	25 (5.7)
高血圧	1 (0.7)	5 (3.5)	8 (5.6)	6 (4.0)	19 (4.4)

MedDRA version 14.1（MedDRA/J version 14.1 により日本語訳）

Source: 5.3.5.4.1 Table 32

2.7.6.28.2.3.4 因果関係が否定できない有害事象

因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表を付録（表 2.7.6.28-16）に示した。

治験薬との因果関係が否定できない TEAE が少なくとも 1 件発現した被験者の割合は、本剤投与群全体（13.5%）とプラセボ群（12.9%）で同程度で、本剤 3 用量群間で同程度であった（1.2, 2.4 および 4.8 g/日投与群でそれぞれ 13.3%, 14.0%, 13.3%）。

最も頻度が高かった治験薬との因果関係が否定できない TEAE は胃腸障害で、本剤投与群全体が 7.6%、プラセボ群が 7.5%と同程度であった。

本剤投与群全体で頻度が高かった治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、下痢（本剤投与群：2.5%、プラセボ群：0.7%）、腹痛（本剤投与群：1.8%、プラセボ群：0.7%）、鼓腸（本剤投与群：1.6%、プラセボ群：1.4%）、肝酵素上昇（本剤投与群：1.4%、プラセボ群：0%）および頭痛（本剤投与群：1.1%、プラセボ群：1.4%）であった。その他の治験薬との因果関係が否定できない TEAE はすべて本剤投与群全体の 1%未満であった。治験薬との因果関係が否定できない TEAE の種類および頻度に、本剤の用量依存的な傾向はなかった。

2.7.6.28.2.3.5 重症度別の有害事象

大部分の TEAE は軽度または中等度であった。重度の TEAE を発現した被験者の割合は本剤投与群全体（11.7%）とプラセボ群（15.6%）で同程度であった。重症度別の TEAE の発現率を表 2.7.6.28-15 に示した。

表 2.7.6.28-15 重症度別の TEAE 発現率（安全性解析集団）

重症度 被験者数（%）	プラセボ群 (N=147)	本剤 1.2 g/日群 (N=143)	本剤 2.4 g/日群 (N=143)	本剤 4.8 g/日群 (N=150)	本剤投与群全体 (N=436)
軽度	44 (29.9)	39 (27.3)	42 (29.4)	28 (18.7)	109 (25.0)
中等度	45 (30.6)	53 (37.1)	47 (32.9)	56 (37.3)	156 (35.8)
重度	23 (15.6)	17 (11.9)	17 (11.9)	17 (11.3)	51 (11.7)

Source: 5.3.5.4.1 Table 33

2.7.6.28.2.3.6 死亡、その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象一覧表を付録（表 2.7.6.28-17）に示した。

治験中の死亡例は認められなかった。

重篤な TEAE は 65 例（本剤投与群で 49 例、プラセボ群で 16 例）に 88 件認められた。重篤な TEAE は本剤投与群全体（11.2%）およびプラセボ群（10.9%）で同程度の頻度であった。重篤な TEAE の種類および頻度に各投与群間で傾向の差はなかった。ほとんどの重篤な TEAE は 1 例にのみ認められた。2 例以上に認められた重篤な TEAE は、狭心症（4 例；本剤 1.2 g/日群 2 例、本剤 2.4 g/日群 1 例および本剤 4.8 g/日群 1 例）、急性心筋梗塞（3 例；プラセボ群 2 例、本剤 1.2 g/日群 1 例）、腹痛（3 例；プラセボ群 2 例、本剤 1.2 g/日群 1 例）、冠動脈不全（2例；プラセボ群 1 例、本剤 1.2 g/日群 1 例）、尿路感染（2 例；本剤 4.8 g/日群 2 例）、胃腸炎（2例；本剤 2.4 g/日群 1 例、本剤 4.8 g/日群 1 例）、敗血症（2 例；本剤 1.2 g/日群 1 例、本剤 4.8 g/日群 1例）、肺炎（2 例；プラセボ群 1 例、本剤 1.2 g/日群 1 例）、交通事故（2 例；本剤 1.2 g/日群 2 例）、子宮癌（2 例；本剤 1.2 g/日群 2 例）および慢性閉塞性肺疾患（2 例；本剤 1.2 g/日群 1 例、本剤 4.8 g/日群 1 例）であった。

治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された重篤な TEAE は 3 例に認められた。被験者番号 108-0010（本剤 4.8 g/日群）の膵仮性嚢胞および急性膵炎に伴う事象、被験者番号 113-0021（本剤 4.8 g/日群）の発熱、被験者番号 116-0003（本剤 4.8 g/日群）の膵炎が治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

2.7.6.28.2.3.7 中止に至った有害事象

治験薬投与中止に至った有害事象一覧表を付録（表 2.7.6.28-18）に示した。

治験薬投与中止に至った TEAE が発現した被験者の割合は本剤 1.2 g/日群が 8.4%、本剤 2.4 g/日群が 14.0%、本剤 4.8 g/日群が 12.7%およびプラセボ群が 6.1%で、概して投与群間で同程度であった。治験薬投与中止に至った TEAE の最も多かった器官別大分類は胃腸障害であった（本剤投与群：5.0%、プラセボ群：0.7%）。治験薬投与中止に至った TEAE のほ

とんどは各 1 例のみに認められた。治験薬投与中止に至った TEAE の種類および頻度に特筆すべき傾向はなかった。

2.7.6.28.2.3.8 臨床検査値、バイタルサイン、身体所見

臨床検査のベースラインからの変化は全般的に軽度で、投与群間で変化の幅は同程度であり、本剤の用量依存的な傾向はなかった。

2.7.6.28.3 結論

- 本治験で検討された本剤の 3 用量（1.2, 2.4 および 4.8 g/日）は憩室炎再発率の減少に臨床的意義のある治療効果を与えなかった。
- 有効性の結果は、すべての感度分析を通じて一致していた。
- 被験者集団全体およびすべてのサブグループ解析にて有効性の特筆すべき傾向はなかった。
- 本剤のすべての用量で忍容性は概して良好であった。TEAE の種類と頻度、臨床検査値異常およびその他の安全性所見は本剤投与群間およびプラセボ群で同様であった。サブグループで臨床的意義のある傾向はなく、長期投与による新たな安全性の知見はなかった。

2.7.6　個々の試験のまとめ（SPD476-313 試験）＜付録＞

表 2.7.6.28-16　因果関係の有無別に集計した全 TEAE 要約表（安全性解析集団）（1/22）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	プラセボ群 (N=147)	本剤 1.2 g/日群 (N=143)	本剤 2.4 g/日群 (N=143)	本剤 4.8 g/日群 (N=150)	プラセボ群 (N=147)	本剤 1.2 g/日群 (N=143)	本剤 2.4 g/日群 (N=143)	本剤 4.8 g/日群 (N=150)
有害事象発現例数 (%)	112 (76.2)	109 (76.2)	106 (74.1)	101 (67.3)	19 (12.9)	19 (13.3)	20 (14.0)	20 (13.3)
有害事象発現件数	519	481	432	435	41	30	30	37
血液およびリンパ系障害	1 (0.7)	6 (4.2)	3 (2.1)	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0
貧血	1 (0.7)	3 (2.1)	0	0	0	0	0	0
鉄欠乏性貧血	0	0	2 (1.4)	0	0	0	0	0
白血球減少症	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
血小板減少症	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	0
白血球増加症	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
リンパ節症	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
脾臓病変	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
心臓障害	5 (3.4)	6 (4.2)	7 (4.9)	2 (1.3)	0	0	0	0
狭心症	1 (0.7)	3 (2.1)	3 (2.1)	2 (1.3)	0	0	0	0
動悸	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0
不安定狭心症	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
不整脈	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
心房細動	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
心拡大	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
冠動脈疾患	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
心筋虚血	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
洞不全症候群	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
急性心筋梗塞	2 (1.4)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
冠動脈不全	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
頻脈	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	5 (3.4)	5 (3.5)	1 (0.7)	3 (2.0)	0	0	0	1 (0.7)
回転性めまい	2 (1.4)	3 (2.1)	1 (0.7)	2 (1.3)	0	0	0	1 (0.7)

表 2.7.6.28-16 因果関係の有無別に集計した全 TEAE 要約表（安全性解析集団）（2/22）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	プラセボ群 (N=147)	本剤 1.2 g/日群 (N=143)	本剤 2.4 g/日群 (N=143)	本剤 4.8 g/日群 (N=150)	プラセボ群 (N=147)	本剤 1.2 g/日群 (N=143)	本剤 2.4 g/日群 (N=143)	本剤 4.8 g/日群 (N=150)
耳不快感	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
耳痛	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
耳鳴	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
難聴	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
中耳滲出液	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
頭位性回転性めまい	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
内分泌障害	4 (2.7)	4 (2.8)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
甲状腺機能低下症	3 (2.0)	2 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0	0
甲状腺機能亢進症	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
中毒性結節性甲状腺腫	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
副腎機能不全	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
副甲状腺機能亢進症	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
性腺機能低下	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
自己免疫性甲状腺炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
続発性副甲状腺機能低下症	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
続発性甲状腺機能低下症	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	3 (2.0)	1 (0.7)	2 (1.4)	6 (4.0)	0	0	0	0
結膜炎	0	0	1 (0.7)	2 (1.3)	0	0	0	0
緑内障	1 (0.7)	0	0	2 (1.3)	0	0	0	0
眼瞼炎	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	0
眼乾燥	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
霧視	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
白内障	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
眼刺激	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
眼瞼痙攣	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.28-16 因果関係の有無別に集計した全 TEAE 要約表（安全性解析集団）（3/22）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	プラセボ群 (N=147)	本剤 1.2 g/日群 (N=143)	本剤 2.4 g/日群 (N=143)	本剤 4.8 g/日群 (N=150)	プラセボ群 (N=147)	本剤 1.2 g/日群 (N=143)	本剤 2.4 g/日群 (N=143)	本剤 4.8 g/日群 (N=150)
眼の炎症	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
網膜剥離	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	55 (37.4)	57 (39.9)	45 (31.5)	58 (38.7)	11 (7.5)	10 (7.0)	9 (6.3)	14 (9.3)
腹痛	16 (10.9)	17 (11.9)	16 (11.2)	18 (12.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	5 (3.5)	2 (1.3)
下痢	12 (8.2)	13 (9.1)	12 (8.4)	12 (8.0)	1 (0.7)	2 (1.4)	4 (2.8)	5 (3.3)
消化不良	2 (1.4)	7 (4.9)	7 (4.9)	4 (2.7)	0	1 (0.7)	0	0
悪心	5 (3.4)	10 (7.0)	1 (0.7)	6 (4.0)	2 (1.4)	1 (0.7)	0	1 (0.7)
鼓腸	4 (2.7)	9 (6.3)	5 (3.5)	3 (2.0)	2 (1.4)	4 (2.8)	2 (1.4)	1 (0.7)
便秘	8 (5.4)	7 (4.9)	3 (2.1)	5 (3.3)	2 (1.4)	2 (1.4)	0	1 (0.7)
下腹部痛	7 (4.8)	7 (4.9)	3 (2.1)	2 (1.3)	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
上腹部痛	3 (2.0)	3 (2.1)	4 (2.8)	4 (2.7)	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
腹部膨満	2 (1.4)	5 (3.5)	2 (1.4)	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.4)	0
嘔吐	6 (4.1)	3 (2.1)	2 (1.4)	3 (2.0)	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
腹部不快感	4 (2.7)	2 (1.4)	1 (0.7)	4 (2.7)	1 (0.7)	0	0	2 (1.3)
直腸出血	3 (2.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	4 (2.7)	0	0	0	0
胃炎	4 (2.7)	0	1 (0.7)	3 (2.0)	0	0	0	0
裂孔ヘルニア	1 (0.7)	0	1 (0.7)	3 (2.0)	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	6 (4.1)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.3)	2 (1.4)	0	0	1 (0.7)
痔核	0	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.3)	0	0	0	0
裂肛	1 (0.7)	0	0	3 (2.0)	0	0	0	0
びらん性胃炎	0	0	1 (0.7)	2 (1.3)	0	0	0	0
排便回数増加	0	1 (0.7)	0	2 (1.3)	0	1 (0.7)	0	0
便意切迫	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0
嚥下障害	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
肛門周囲痛	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0

表 2.7.6.28-16 因果関係の有無別に集計した全 TEAE 要約表（安全性解析集団）（4/22）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	プラセボ群 (N=147)	本剤 1.2 g/日群 (N=143)	本剤 2.4 g/日群 (N=143)	本剤 4.8 g/日群 (N=150)	プラセボ群 (N=147)	本剤 1.2 g/日群 (N=143)	本剤 2.4 g/日群 (N=143)	本剤 4.8 g/日群 (N=150)
口内乾燥	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
血便排泄	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
消化器痛	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	0
単径ヘルニア	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	0
臍ヘルニア	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	0
小腸炎	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0
胃潰瘍	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0
歯痛	2 (1.4)	2 (1.4)	0	0	0	0	0	0
食道炎	2 (1.4)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
嚥下痛	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
肛門直腸不快感	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
硬便	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
食中毒	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
痔出血	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
メレナ	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
腸間膜脂肪織炎	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
膵炎	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
急性膵炎	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
直腸しぶり	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
肛門そう痒症	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
大腸炎	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
血性下痢	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
十二指腸炎	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
腸膀胱瘻	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
びらん性食道炎	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0

表 2.7.6.28-16 因果関係の有無別に集計した全 TEAE 要約表（安全性解析集団）（5/22）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	プラセボ群 (N=147)	本剤 1.2 g/日群 (N=143)	本剤 2.4 g/日群 (N=143)	本剤 4.8 g/日群 (N=150)	プラセボ群 (N=147)	本剤 1.2 g/日群 (N=143)	本剤 2.4 g/日群 (N=143)	本剤 4.8 g/日群 (N=150)
おくび	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
胃腸出血	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
胃腸音異常	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
直腸分泌物	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
結腸ポリープ	2 (1.4)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
腹部圧痛	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
過敏性腸症候群	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
肛門出血	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
便習慣変化	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
潰瘍性大腸炎	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
変色便	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
大腸穿孔	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
消化性潰瘍	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
腹膜血腫	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
直腸裂	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
周期性嘔吐症候群	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
憩室	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
心窩部不快感	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
歯肉炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	15 (10.2)	17 (11.9)	9 (6.3)	19 (12.7)	2 (1.4)	3 (2.1)	0	3 (2.0)
発熱	6 (4.1)	4 (2.8)	3 (2.1)	6 (4.0)	0	0	0	1 (0.7)
非心臓性胸痛	0	3 (2.1)	1 (0.7)	4 (2.7)	0	0	0	0
疲労	5 (3.4)	2 (1.4)	2 (1.4)	3 (2.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.7)
インフルエンザ様疾患	0	3 (2.1)	1 (0.7)	3 (2.0)	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)

表 2.7.6.28-16 因果関係の有無別に集計した全 TEAE 要約表（安全性解析集団）（6/22）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	プラセボ群 (N=147)	本剤 1.2 g/日群 (N=143)	本剤 2.4 g/日群 (N=143)	本剤 4.8 g/日群 (N=150)	プラセボ群 (N=147)	本剤 1.2 g/日群 (N=143)	本剤 2.4 g/日群 (N=143)	本剤 4.8 g/日群 (N=150)
無力症	2 (1.4)	2 (1.4)	2 (1.4)	2 (1.3)	0	0	0	0
末梢性浮腫	4 (2.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0
倦怠感	0	0	0	2 (1.3)	0	0	0	0
血管穿刺部位反応	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
悪寒	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
硬結	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
限局性浮腫	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
疼痛	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
恥骨上痛	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
薬物不耐性	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
局所腫脹	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
薬剤残留	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
異物感	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	1 (0.7)	2 (1.4)	1 (0.7)	4 (2.7)	0	0	0	0
胆石症	0	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (2.0)	0	0	0	0
胆嚢炎	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
慢性胆嚢炎	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
脂肪肝	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
高ビリルビン血症	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	2 (1.4)	3 (2.1)	2 (1.4)	0	0	1 (0.7)	0	0
過敏症	0	0	2 (1.4)	0	0	0	0	0
薬物過敏症	0	2 (1.4)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
季節性アレルギー	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
ヨウ素アレルギー	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.28-16 因果関係の有無別に集計した全 TEAE 要約表（安全性解析集団）（7/22）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	プラセボ群 (N=147)	本剤 1.2 g/日群 (N=143)	本剤 2.4 g/日群 (N=143)	本剤 4.8 g/日群 (N=150)	プラセボ群 (N=147)	本剤 1.2 g/日群 (N=143)	本剤 2.4 g/日群 (N=143)	本剤 4.8 g/日群 (N=150)
感染症および寄生虫症	67 (45.6)	53 (37.1)	59 (41.3)	49 (32.7)	1 (0.7)	0	0	0
尿路感染	17 (11.6)	14 (9.8)	12 (8.4)	8 (5.3)	0	0	0	0
鼻咽頭炎	13 (8.8)	6 (4.2)	15 (10.5)	7 (4.7)	0	0	0	0
上気道感染	14 (9.5)	9 (6.3)	3 (2.1)	10 (6.7)	0	0	0	0
副鼻腔炎	8 (5.4)	9 (6.3)	7 (4.9)	5 (3.3)	0	0	0	0
インフルエンザ	3 (2.0)	5 (3.5)	11 (7.7)	4 (2.7)	0	0	0	0
気管支炎	3 (2.0)	7 (4.9)	8 (5.6)	3 (2.0)	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	3 (2.0)	3 (2.1)	6 (4.2)	4 (2.7)	0	0	0	0
胃腸炎	4 (2.7)	3 (2.1)	4 (2.8)	4 (2.7)	0	0	0	0
肺炎	3 (2.0)	2 (1.4)	2 (1.4)	1 (0.7)	0	0	0	0
耳感染	1 (0.7)	2 (1.4)	2 (1.4)	0	0	0	0	0
鼻炎	2 (1.4)	1 (0.7)	0	2 (1.3)	0	0	0	0
歯感染	0	1 (0.7)	0	2 (1.3)	0	0	0	0
膀胱炎	0	0	2 (1.4)	1 (0.7)	0	0	0	0
歯膿瘍	0	2 (1.4)	1 (0.7)	0	0	0	0	0
外耳炎	0	0	0	2 (1.3)	0	0	0	0
皮膚感染	0	0	0	2 (1.3)	0	0	0	0
下気道感染	2 (1.4)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
扁桃炎	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
ウイルス感染	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
毛包炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	0
喉頭炎	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	0
敗血症	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	0
爪真菌症	1 (0.7)	0	2 (1.4)	0	0	0	0	0
皮膚真菌感染	0	0	2 (1.4)	0	0	0	0	0

表 2.7.6.28-16 因果関係の有無別に集計した全 TEAE 要約表（安全性解析集団）（8/22）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	プラセボ群 (N=147)	本剤 1.2 g/日群 (N=143)	本剤 2.4 g/日群 (N=143)	本剤 4.8 g/日群 (N=150)	プラセボ群 (N=147)	本剤 1.2 g/日群 (N=143)	本剤 2.4 g/日群 (N=143)	本剤 4.8 g/日群 (N=150)
せつ	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0
腎感染	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
気道感染	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
バルトリン腺膿瘍	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
クロストリジウム感染	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
遊走性紅斑	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
ウイルス性胃炎	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
大葉性肺炎	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
急性中耳炎	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
原発性異型肺炎	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
細菌性膣炎	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
蜂巣炎	2 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
真菌感染	2 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
急性扁桃炎	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
感染性下痢	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0
鼡径部膿瘍	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
帯状疱疹	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
中耳炎	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
乳房感染	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
ノロウイルス性胃腸炎	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
歯肉感染	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
咽頭炎	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
術後創感染	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0

表 2.7.6.28-16 因果関係の有無別に集計した全 TEAE 要約表（安全性解析集団）（9/22）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	プラセボ群 (N=147)	本剤 1.2 g/日群 (N=143)	本剤 2.4 g/日群 (N=143)	本剤 4.8 g/日群 (N=150)	プラセボ群 (N=147)	本剤 1.2 g/日群 (N=143)	本剤 2.4 g/日群 (N=143)	本剤 4.8 g/日群 (N=150)
ウイルス性気道感染	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
ブドウ球菌感染	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
外陰腟真菌感染	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
消化管感染	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
無症候性細菌尿	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
細気管支炎	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
細菌性胃腸炎	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
ヘルペスウイルス感染	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
乳腺炎	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
細菌の過剰増殖	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
細菌性肺炎	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
足部白癬	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
憩室炎	2 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
四肢膿瘍	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
細菌尿	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
カンジダ症	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
眼内炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
麦粒腫	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
百日咳	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
皮下組織膿瘍	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	14 (9.5)	12 (8.4)	8 (5.6)	10 (6.7)	0	0	0	0
節足動物咬傷	1 (0.7)	0	2 (1.4)	1 (0.7)	0	0	0	0
肉離れ	3 (2.0)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
挫傷	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
上顆炎	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	0

表 2.7.6.28-16 因果関係の有無別に集計した全 TEAE 要約表（安全性解析集団）（10/22）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	プラセボ群 (N=147)	本剤 1.2 g/日群 (N=143)	本剤 2.4 g/日群 (N=143)	本剤 4.8 g/日群 (N=150)	プラセボ群 (N=147)	本剤 1.2 g/日群 (N=143)	本剤 2.4 g/日群 (N=143)	本剤 4.8 g/日群 (N=150)
処置による疼痛	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	0
半月板障害	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0
靭帯捻挫	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0
交通事故	1 (0.7)	2 (1.4)	0	0	0	0	0	0
足関節部骨折	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
腱断裂	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
擦過傷	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
関節損傷	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
溺水	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
処置後便秘	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
外傷後頚部症候群	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
上肢骨折	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
手骨折	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
熱傷	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
足骨折	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
骨格損傷	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
動物咬傷	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
脳振盪	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
大腿骨頚部骨折	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
裂傷	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
筋断裂	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
皮膚損傷	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
軟部組織損傷	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
創傷	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
関節脱臼	2 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.28-16 因果関係の有無別に集計した全 TEAE 要約表（安全性解析集団）（11/22）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	プラセボ群 (N=147)	本剤 1.2 g/日群 (N=143)	本剤 2.4 g/日群 (N=143)	本剤 4.8 g/日群 (N=150)	プラセボ群 (N=147)	本剤 1.2 g/日群 (N=143)	本剤 2.4 g/日群 (N=143)	本剤 4.8 g/日群 (N=150)
背部損傷	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
胸部損傷	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
頭蓋脳損傷	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
上腕骨骨折	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
靱帯損傷	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
四肢損傷	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
肋骨骨折	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	11 (7.5)	16 (11.2)	18 (12.6)	19 (12.7)	2 (1.4)	4 (2.8)	3 (2.1)	5 (3.3)
肝酵素上昇	0	3 (2.1)	2 (1.4)	2 (1.3)	0	2 (1.4)	2 (1.4)	2 (1.3)
C－反応性蛋白増加	3 (2.0)	3 (2.1)	3 (2.1)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0
血中コレステロール増加	2 (1.4)	3 (2.1)	2 (1.4)	1 (0.7)	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (1.4)	1 (0.7)	2 (1.4)	2 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
肝機能検査異常	0	1 (0.7)	0	3 (2.0)	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.4)	0	3 (2.1)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
ヘマトクリット増加	1 (0.7)	0	2 (1.4)	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0
体重増加	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
ヘモグロビン増加	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
好中球数増加	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
体重減少	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	0
尿中血陽性	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
血中クレアチニン増加	1 (0.7)	0	2 (1.4)	0	0	0	0	0

表 2.7.6.28-16 因果関係の有無別に集計した全 TEAE 要約表（安全性解析集団）（12/22）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	プラセボ群 (N=147)	本剤 1.2 g/日群 (N=143)	本剤 2.4 g/日群 (N=143)	本剤 4.8 g/日群 (N=150)	プラセボ群 (N=147)	本剤 1.2 g/日群 (N=143)	本剤 2.4 g/日群 (N=143)	本剤 4.8 g/日群 (N=150)
赤血球数増加	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
C－反応性蛋白異常	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
眼圧上昇	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
平均赤血球ヘモグロビン増加	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
平均赤血球容積増加	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
血小板数減少	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
前立腺特異性抗原増加	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (2.0)	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0
細菌検査陽性	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
血中テストステロン減少	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
真菌検査陽性	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
ツベルクリン反応陽性	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
尿中白血球陽性	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
抗核抗体陽性	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
血中カルシウム増加	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖増加	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
血中カリウム減少	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
血中トリグリセリド増加	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
呼吸音異常	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
血小板数増加	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
血圧上昇	2 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
酸素飽和度低下	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
尿中ケトン体陽性	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.28-16 因果関係の有無別に集計した全 TEAE 要約表（安全性解析集団）（13/22）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	プラセボ群 (N=147)	本剤 1.2 g/日群 (N=143)	本剤 2.4 g/日群 (N=143)	本剤 4.8 g/日群 (N=150)	プラセボ群 (N=147)	本剤 1.2 g/日群 (N=143)	本剤 2.4 g/日群 (N=143)	本剤 4.8 g/日群 (N=150)
代謝および栄養障害	10 (6.8)	11 (7.7)	5 (3.5)	6 (4.0)	0	0	1 (0.7)	0
ビタミン D 欠乏	2 (1.4)	2 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0	0
食欲減退	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
糖尿病	2 (1.4)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	0
高脂血症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	0
脱水	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	0
低カリウム血症	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	0
高カルシウム血症	1 (0.7)	2 (1.4)	0	0	0	0	0	0
コントロール不良の糖尿病	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
脂質異常症	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
痛風	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	0
2 型糖尿病	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
高カリウム血症	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
低血糖症	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
低マグネシウム血症	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
ラクトース不耐性	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
マグネシウム欠乏	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
肥満	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
高コレステロール血症	2 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
高血糖	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
食欲亢進	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
鉄欠乏	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
ビタミン B12 欠乏	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	32 (21.8)	30 (21.0)	30 (21.0)	31 (20.7)	3 (2.0)	3 (2.1)	2 (1.4)	2 (1.3)
背部痛	12 (8.2)	8 (5.6)	5 (3.5)	8 (5.3)	1 (0.7)	0	0	0

表 2.7.6.28-16 因果関係の有無別に集計した全 TEAE 要約表（安全性解析集団）（14/22）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	プラセボ群 (N=147)	本剤 1.2 g/日群 (N=143)	本剤 2.4 g/日群 (N=143)	本剤 4.8 g/日群 (N=150)	プラセボ群 (N=147)	本剤 1.2 g/日群 (N=143)	本剤 2.4 g/日群 (N=143)	本剤 4.8 g/日群 (N=150)
関節痛	13 (8.8)	7 (4.9)	5 (3.5)	4 (2.7)	2 (1.4)	1 (0.7)	0	0
四肢痛	2 (1.4)	5 (3.5)	4 (2.8)	4 (2.7)	0	0	0	0
筋骨格痛	2 (1.4)	1 (0.7)	5 (3.5)	4 (2.7)	0	0	0	0
筋痙縮	0	4 (2.8)	2 (1.4)	3 (2.0)	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
筋肉痛	3 (2.0)	1 (0.7)	3 (2.1)	3 (2.0)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
腱炎	0	1 (0.7)	4 (2.8)	2 (1.3)	0	0	0	0
関節炎	0	0	3 (2.1)	2 (1.3)	0	0	0	0
変形性関節症	1 (0.7)	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
椎間板突出	0	3 (2.1)	1 (0.7)	0	0	0	0	0
変形性脊椎症	0	0	0	3 (2.0)	0	0	0	0
頚部痛	0	1 (0.7)	2 (1.4)	0	0	0	0	0
肩回旋筋腱板症候群	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
側腹部痛	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	0
骨粗鬆症	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	0
筋骨格系胸痛	2 (1.4)	0	2 (1.4)	0	0	0	1 (0.7)	0
足底筋膜炎	0	0	2 (1.4)	0	0	0	0	0
関節滲出液	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
関節可動域低下	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
筋骨格硬直	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
関節リウマチ	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
脊柱管狭窄症	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
肋軟骨炎	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
乾癬性関節症	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
骨病変	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
滑液包炎	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.28-16 因果関係の有無別に集計した全 TEAE 要約表（安全性解析集団）（15/22）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	プラセボ群 (N=147)	本剤 1.2 g/日群 (N=143)	本剤 2.4 g/日群 (N=143)	本剤 4.8 g/日群 (N=150)	プラセボ群 (N=147)	本剤 1.2 g/日群 (N=143)	本剤 2.4 g/日群 (N=143)	本剤 4.8 g/日群 (N=150)
外骨腫	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
線維筋痛	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
椎間板変性症	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
中足骨痛	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
骨減少症	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
脊椎すべり症	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
弾発指	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
軟骨軟化症	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
尺骨部痛	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
関節周囲炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (2.7)	8 (5.6)	4 (2.8)	5 (3.3)	0	0	0	0
基底細胞癌	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0
子宮癌	0	2 (1.4)	0	0	0	0	0	0
ボーエン病	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
肝臓血管腫	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
肺新生物	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
前立腺癌	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
皮膚乳頭腫	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
乳癌	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
乳管内乳頭腫	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
化膿性肉芽腫	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
甲状腺新生物	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
乳房の良性新生物	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
胃腸管腺腫	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.28-16 因果関係の有無別に集計した全 TEAE 要約表（安全性解析集団）（16/22）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	プラセボ群 (N=147)	本剤 1.2 g/日群 (N=143)	本剤 2.4 g/日群 (N=143)	本剤 4.8 g/日群 (N=150)	プラセボ群 (N=147)	本剤 1.2 g/日群 (N=143)	本剤 2.4 g/日群 (N=143)	本剤 4.8 g/日群 (N=150)
良性副甲状腺腫瘍	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
扁平上皮癌	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
皮膚有棘細胞癌	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
乳房の上皮内癌	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
喉頭癌	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
脂肪腫	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺癌	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	22 (15.0)	23 (16.1)	14 (9.8)	21 (14.0)	3 (2.0)	1 (0.7)	4 (2.8)	3 (2.0)
頭痛	10 (6.8)	13 (9.1)	6 (4.2)	14 (9.3)	2 (1.4)	1 (0.7)	2 (1.4)	2 (1.3)
浮動性めまい	3 (2.0)	3 (2.1)	1 (0.7)	4 (2.7)	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
片頭痛	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.4)	1 (0.7)	0	0	0	0
失神	0	2 (1.4)	2 (1.4)	0	0	0	0	0
錯感覚	2 (1.4)	1 (0.7)	0	2 (1.3)	0	0	0	0
神経痛	1 (0.7)	2 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0	0
健忘	0	0	0	2 (1.3)	0	0	0	0
坐骨神経痛	2 (1.4)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	0
手根管症候群	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	0
傾眠	2 (1.4)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
平衡障害	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	0
虚血性脳卒中	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
運動障害	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
不随意性筋収縮	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	0
肘部管症候群	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
感覚鈍麻	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
嗜眠	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.28-16 因果関係の有無別に集計した全 TEAE 要約表（安全性解析集団）（17/22）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	プラセボ群 (N=147)	本剤 1.2 g/日群 (N=143)	本剤 2.4 g/日群 (N=143)	本剤 4.8 g/日群 (N=150)	プラセボ群 (N=147)	本剤 1.2 g/日群 (N=143)	本剤 2.4 g/日群 (N=143)	本剤 4.8 g/日群 (N=150)
後頭神経痛	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
脊髄圧迫	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
脳虚血	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
味覚異常	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
記憶障害	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
声帯麻痺	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	8 (5.4)	6 (4.2)	6 (4.2)	7 (4.7)	0	0	0	1 (0.7)
うつ病	4 (2.7)	3 (2.1)	1 (0.7)	3 (2.0)	0	0	0	0
不安	2 (1.4)	2 (1.4)	2 (1.4)	2 (1.3)	0	0	0	0
不眠症	1 (0.7)	2 (1.4)	1 (0.7)	2 (1.3)	0	0	0	1 (0.7)
アルコール乱用	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
アルコール症	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
双極 2 型障害	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
錯乱状態	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
感情的苦悩	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
不安障害	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
双極性障害	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
睡眠障害	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	11 (7.5)	6 (4.2)	5 (3.5)	7 (4.7)	0	0	0	0
腎結石症	1 (0.7)	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
血尿	4 (2.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
着色尿	0	0	0	2 (1.3)	0	0	0	0
排尿困難	2 (1.4)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
膀胱痛	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
膀胱痙縮	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0

表 2.7.6.28-16 因果関係の有無別に集計した全 TEAE 要約表（安全性解析集団）（18/22）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	プラセボ群 (N=147)	本剤 1.2 g/日群 (N=143)	本剤 2.4 g/日群 (N=143)	本剤 4.8 g/日群 (N=150)	プラセボ群 (N=147)	本剤 1.2 g/日群 (N=143)	本剤 2.4 g/日群 (N=143)	本剤 4.8 g/日群 (N=150)
骨盤部尿管閉塞	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
頻尿	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
腹圧性尿失禁	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
膀胱脱	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
尿意切迫	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
夜間頻尿	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
多尿	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
膿尿	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
緊張性膀胱	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
自動膀胱	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
腎仙痛	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
急性腎不全	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
白血球尿	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
乏尿	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
蛋白尿	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
腎嚢胞	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	6 (4.1)	2 (1.4)	8 (5.6)	6 (4.0)	0	0	0	0
骨盤痛	2 (1.4)	0	1 (0.7)	2 (1.3)	0	0	0	0
良性前立腺肥大症	1 (0.7)	0	3 (2.1)	0	0	0	0	0
前立腺炎	0	0	2 (1.4)	0	0	0	0	0
乳房腫瘤	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0
腟出血	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
勃起不全	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
不規則月経	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
陰茎分泌物	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0

表 2.7.6.28-16 因果関係の有無別に集計した全 TEAE 要約表（安全性解析集団）（19/22）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	プラセボ群 (N=147)	本剤 1.2 g/日群 (N=143)	本剤 2.4 g/日群 (N=143)	本剤 4.8 g/日群 (N=150)	プラセボ群 (N=147)	本剤 1.2 g/日群 (N=143)	本剤 2.4 g/日群 (N=143)	本剤 4.8 g/日群 (N=150)
陰茎痛	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
陰茎縮小	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
ペイロニー病	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
卵巣嚢胞破裂	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
直腸瘤	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
乳房過形成	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
線維嚢胞性乳腺疾患	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
腟分泌物	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
卵巣嚢胞	3 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15 (10.2)	10 (7.0)	14 (9.8)	8 (5.3)	0	0	0	1 (0.7)
呼吸困難	2 (1.4)	2 (1.4)	1 (0.7)	2 (1.3)	0	0	0	1 (0.7)
咳嗽	3 (2.0)	1 (0.7)	3 (2.1)	1 (0.7)	0	0	0	0
口腔咽頭痛	2 (1.4)	1 (0.7)	3 (2.1)	1 (0.7)	0	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.3)	0	0	0	0
副鼻腔うっ血	1 (0.7)	0	3 (2.1)	0	0	0	0	0
喘息	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.4)	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
気管支痙攣	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0
器質化肺炎	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
湿性咳嗽	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
労作性呼吸困難	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
鼻中隔弯曲	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
季節性鼻炎	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
副鼻腔ポリープ	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
咽喉刺激感	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0

表 2.7.6.28-16 因果関係の有無別に集計した全 TEAE 要約表（安全性解析集団）（20/22）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	プラセボ群 (N=147)	本剤 1.2 g/日群 (N=143)	本剤 2.4 g/日群 (N=143)	本剤 4.8 g/日群 (N=150)	プラセボ群 (N=147)	本剤 1.2 g/日群 (N=143)	本剤 2.4 g/日群 (N=143)	本剤 4.8 g/日群 (N=150)
喘鳴	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
鼻閉	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
肺高血圧症	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
ラ音	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
アレルギー性副鼻腔炎	2 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
発声障害	2 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
低換気	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
胸膜炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	16 (10.9)	15 (10.5)	11 (7.7)	15 (10.0)	2 (1.4)	3 (2.1)	3 (2.1)	0
発疹	2 (1.4)	3 (2.1)	4 (2.8)	4 (2.7)	0	1 (0.7)	2 (1.4)	0
皮膚嚢腫	1 (0.7)	1 (0.7)	0	3 (2.0)	0	0	0	0
脱毛症	2 (1.4)	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0
皮膚炎	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
皮膚病変	0	2 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0	0
多汗症	0	3 (2.1)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
寝汗	0	0	0	2 (1.3)	0	0	0	0
紅斑	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
酒さ	1 (0.7)	2 (1.4)	0	0	0	0	0	0
そう痒症	0	2 (1.4)	0	0	0	0	0	0
乾癬	0	2 (1.4)	0	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	2 (1.4)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
毛質異常	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
湿疹	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
内出血発生の増加傾向	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0

表 2.7.6.28-16 因果関係の有無別に集計した全 TEAE 要約表（安全性解析集団）（21/22）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	プラセボ群 (N=147)	本剤 1.2 g/日群 (N=143)	本剤 2.4 g/日群 (N=143)	本剤 4.8 g/日群 (N=150)	プラセボ群 (N=147)	本剤 1.2 g/日群 (N=143)	本剤 2.4 g/日群 (N=143)	本剤 4.8 g/日群 (N=150)
斑状皮疹	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
蕁麻疹	2 (1.4)	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
固定性扁豆状角化症	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
嵌入爪	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
血管浮腫	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
接触性皮膚炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
過角化	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
そう痒性皮疹	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
小水疱性皮疹	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
脂漏	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚色素過剰	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
社会環境	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
閉経	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	5 (3.4)	7 (4.9)	8 (5.6)	10 (6.7)	0	0	0	1 (0.7)
高血圧	1 (0.7)	5 (3.5)	8 (5.6)	6 (4.0)	0	0	0	1 (0.7)
大動脈硬化症	0	0	0	2 (1.3)	0	0	0	0
ほてり	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
動脈硬化症	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
血栓性静脈炎	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
潮紅	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
血腫	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
くも状静脈	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.28-16 因果関係の有無別に集計した全 TEAE 要約表（安全性解析集団）（22/22）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	プラセボ群 (N=147)	本剤 1.2 g/日群 (N=143)	本剤 2.4 g/日群 (N=143)	本剤 4.8 g/日群 (N=150)	プラセボ群 (N=147)	本剤 1.2 g/日群 (N=143)	本剤 2.4 g/日群 (N=143)	本剤 4.8 g/日群 (N=150)
大動脈瘤	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
低血圧	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
血栓症	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0

各投与群の被験者の割合（%）は、安全性解析集団における被験者数に基づいて算出した。
SOC および PT での頻度は被験者数で表した。
MedDRA version 14.1（MedDRA/J version 14.1 により日本語訳）
Source: 5.3.5.4.1 Table 3.2.2 および Table 3.2.3 から作成

表 2.7.6.28-17 重篤な有害事象一覧表（安全性解析対象集団）（1/6）

投与群	被験者番号	人種	性別	年齢	体重	有害事象（PT）	有害事象の発現日	持続期間	因果関係	重症度	中止の有無	処置	転帰
プラセボ群	108-0003	白人	女性	53 歳	67.0 kg	喘息 [1)]	690 日目	3 日間	なし	重度	なし	治療薬の投与	回復
	114-0009	白人	女性	81 歳	69.9 kg	乳房の上皮内癌 [1)]	179 日目	78 日間	なし	軽度	中止	なし	回復
	119-0005	白人	男性	68 歳	98.4 kg	急性心筋梗塞 [1)]	103 日目	3 日間	なし	重度	中断	治療薬の投与および治療薬以外の処置	回復したが後遺症あり
	121-0002	白人	女性	54 歳	97.8 kg	腹圧性尿失禁 [1)]	199 日目	1 日間	なし	重度	なし	治療薬以外の処置	回復
						卵巣嚢胞 [1)]	199 日目	2 日間	なし	重度	なし	治療薬以外の処置	回復
	236-0012	白人	女性	61 歳	74.8 kg	眼内炎 [1)]	184 日目	4 日間	なし	重度	なし	治療薬以外の処置	回復したが後遺症あり
						網膜剥離 [1)]	219 日目	1 日間	なし	重度	なし	治療薬以外の処置	回復
						網膜剥離 [1)]	215 日目	4 日間	なし	重度	なし	治療薬以外の処置	回復したが後遺症あり
	460-0001	白人	男性	60 歳	115.0 kg	関節脱臼 [1)]	56 日目	2 日間	なし	中等度	なし	治療薬の投与および治療薬以外の処置	回復
						上腕骨骨折 [1)]	177 日目	279 日間	なし	中等度	なし	治療薬の投与および治療薬以外の処置	回復したが後遺症あり
						上腕骨骨折 [1)]	56 日目	121 日間	なし	中等度	なし	治療薬の投与および治療薬以外の処置	回復したが後遺症あり
	461-0009	白人	女性	62 歳	53.0 kg	腹痛 [1)]	357 日目	8 日間	なし	中等度	中断	治療薬の投与	回復

表 2.7.6.28-17 重篤な有害事象一覧表（安全性解析対象集団）（2/6）

投与群	被験者番号	人種	性別	年齢	体重	有害事象（PT）	有害事象の発現日	持続期間	因果関係	重症度	中止の有無	処置	転帰
プラセボ群	464-0001	白人	男性	69 歳	114.0 kg	脳虚血 [1)]	148 日目	5 日間	なし	生命を脅かすもの	中断	治療薬の投与	回復
						冠動脈不全 [1)]	509 日目	2 日間	なし	中等度	なし	治療薬の投与および治療薬以外の処置	回復したが後遺症あり
						消化管感染 [1)]	154 日目	5 日間	なし	生命を脅かすもの	中断	治療薬以外の処置	回復
	546-0001	白人	女性	50 歳	54.0 kg	双極性障害 [1)]	621 日目	7 日間	なし	重度	なし	治療薬の投与	回復したが後遺症あり
	570-0002	白人	女性	54 歳	59.0 kg	自己免疫性甲状腺炎 [1)]	384 日目	328 日間	なし	生命を脅かすもの	なし	治療薬の投与および治療薬以外の処置	回復
						甲状腺癌 [1)]	384 日目	328 日間	なし	生命を脅かすもの	なし	治療薬の投与および治療薬以外の処置	回復
	572-0004	その他（混血）	女性	65 歳	55.0 kg	喉頭癌 [1)]	455 日目	589 日間	なし	中等度	なし	治療薬以外の処置	回復
	572-0006	その他（混血）	男性	42 歳	72.0 kg	肺炎 [1)]	583 日目	11 日間	なし	重度	なし	治療薬の投与	回復
	573-0023	その他（多人種）	男性	59 歳	82.0 kg	大動脈瘤 [1)]	578 日目	10 日間	なし	重度	なし	治療薬以外の処置	回復
	614-0005	白人	男性	51 歳	93.0 kg	急性心筋梗塞 [1)]	20 日目	3 日間	なし	生命を脅かすもの	なし	治療薬の投与	回復
	980-0008	白人	女性	63 歳	64.7 kg	頭位性回転性めまい [1)]	390 日目	2 日間	なし	軽度	なし	治療薬の投与	回復
	981-0003	白人	男性	51 歳	115.0 kg	腹痛 [1)]	220 日目	6 日間	なし	軽度	中断	治療薬の投与	回復
						高血圧 [1)]	220 日目	6 日間	なし	中等度	中断	治療薬の投与	回復

表 2.7.6.28-17 重篤な有害事象一覧表（安全性解析対象集団）（3/6）

投与群	被験者番号	人種	性別	年齢	体重	有害事象（PT）	有害事象の発現日	持続期間	因果関係	重症度	中止の有無	処置	転帰
本剤 1.2 g/日群	113-0023	白人	女性	78 歳	60.8 kg	非心臓性胸痛 [1)]	636 日目	2 日間	なし	軽度	なし	治療薬の投与	回復
	114-0003	白人	女性	90 歳	53.1 kg	大腸穿孔 [1)]	540 日目	96 日間	なし	重度	中止	治療薬の投与および治療薬以外の処置	回復
						腹膜血腫 [1)]	540 日目	96 日間	なし	重度	中止	治療薬の投与および治療薬以外の処置	回復
						敗血症 [1)]	540 日目	96 日間	なし	重度	中止	治療薬の投与	回復
	122-0001	黒人またはアフリカ系アメリカ人	女性	55 歳	87.5 kg	子宮癌 [1)]	411 日目	持続中	なし	重度	中止	治療薬の投与	未回復
	238-0004	白人	女性	61 歳	102.1 kg	急性腎不全 [1)]	507 日目	4 日間	なし	重度	中断	治療薬の投与	回復
						高カルシウム血症 [1)]	507 日目	4 日間	なし	重度	中断	治療薬の投与	回復
	331-0002	白人	男性	68 歳	108.0 kg	冠動脈不全 [1)]	56 日目	11 日間	なし	重度	なし	治療薬の投与	回復したが後遺症あり
	440-0001	白人	男性	67 歳	91.2 kg	大腿骨頚部骨折 [1)]	499 日目	3 日間	なし	重度	なし	治療薬以外の処置	回復
						急性心筋梗塞 [1)]	203 日目	61 日間	なし	生命を脅かすもの	なし	治療薬の投与および治療薬以外の処置	回復
	461-0003	白人	女性	54 歳	68.7 kg	子宮癌 [1)]	278 日目	持続中	なし	生命を脅かすもの	中止	治療薬以外の処置	未回復
	540-0003	白人	男性	57 歳	105.0 kg	狭心症 [1)]	67 日目	7 日間	なし	中等度	中断	治療薬の投与	回復
	570-0007	その他(多人種)	女性	77 歳	63.2 kg	肺高血圧症 [1)]	232 日目	4 日間	なし	重度	なし	治療薬の投与	回復
	572-0012	その他(多人種)	男性	59 歳	73.0 kg	狭心症 [1)]	533 日目	7 日間	なし	重度	なし	治療薬の投与	回復

表 2.7.6.28-17 重篤な有害事象一覧表（安全性解析対象集団）（4/6）

投与群	被験者番号	人種	性別	年齢	体重	有害事象（PT）	有害事象の発現日	持続期間	因果関係	重症度	中止の有無	処置	転帰
本剤 1.2 g/日群	572-0024	その他（多人種）	女性	68 歳	73.5 kg	慢性閉塞性肺疾患 [1)]	85 日目	4 日間	なし	中等度	なし	治療薬の投与および治療薬以外の処置	回復
						甲状腺新生物 [1)]	193 日目	2 日間	なし	中等度	なし	治療薬以外の処置	回復
	573-0012	その他（多人種）	女性	83 歳	51.0 kg	腹痛 [1)]	533 日目	2 日間	なし	中等度	なし	治療薬以外の処置	回復
	614-0004	白人	女性	58 歳	67.6 kg	肺炎 [1)]	333 日目	8 日間	なし	重度	なし	治療薬の投与	回復したが後遺症あり
	973-0021	白人	女性	70 歳	62.0 kg	脳振盪 [1)]	401 日目	3 日間	なし	軽度	なし	なし	回復
						交通事故 [1)]	391 日目	2 日間	なし	軽度	なし	なし	回復
	980-0013	白人	男性	55 歳	112.8 kg	腎仙痛 [1)]	68 日目	3 日間	なし	中等度	中断	なし	回復
	982-0001	白人	男性	48 歳	78.0 kg	交通事故 [1)]	117 日目	9 日間	なし	軽度	なし	なし	回復
						皮膚損傷 [1)]	117 日目	9 日間	なし	軽度	なし	なし	回復
本剤 2.4 g/日群	111-0005	白人	男性	30 歳	110.4 kg	腸膀胱瘻 [1)]	709 日目	1 日間	なし	中等度	中止	治療薬以外の処置	回復
	119-0012	白人	女性	49 歳	76.7 kg	乳癌 [1)]	50 日目	持続中	なし	重度	中止	治療薬の投与	不明
	123-0003	黒人またはアフリカ系アメリカ人	男性	64 歳	89.8 kg	胃腸出血 [1)]	306 日目	5 日間	なし	重度	中断	治療薬の投与および治療薬以外の処置	回復
						胃腸出血 [1)]	730 日目	12 日間	なし	重度	なし	治療薬の投与および治療薬以外の処置	回復したが後遺症あり
	231-0001	白人	女性	49 歳	105.1 kg	運動障害 [1)]	125 日目	3 日間	なし	重度	なし	治療薬の投与	回復
	236-0009	白人	女性	52 歳	134.7 kg	蜂巣炎 [1)]	53 日目	3 日間	なし	中等度	なし	治療薬の投与	回復
						狭心症 [1)]	73 日目	4 日間	なし	軽度	なし	治療薬の投与	回復
	238-0005	白人	女性	52 歳	69.4 kg	膀胱脱 [1)]	246 日目	2 日間	なし	重度	中断	治療薬の投与および治療薬以外の処置	回復
	238-0006	白人	男性	43 歳	99.8 kg	冠動脈疾患 [1)]	168 日目	持続中	なし	重度	中断	なし	未回復

表 2.7.6.28-17 重篤な有害事象一覧表（安全性解析対象集団）（5/6）

投与群	被験者番号	人種	性別	年齢	体重	有害事象（PT）	有害事象の発現日	持続期間	因果関係	重症度	中止の有無	処置	転帰
本剤 2.4 g/日群	443-0011	白人	男性	60 歳	81.9 kg	悪寒 [1)]	246 日目	2 日間	なし	重度	中止	なし	回復
	464-0012	白人	男性	41 歳	77.0 kg	胃腸炎 [1)]	523 日目	17 日間	なし	中等度	なし	なし	回復
	572-0025	その他（多人種）	男性	70 歳	78.0 kg	良性前立腺肥大症 [1)]	303 日目	4 日間	なし	中等度	なし	治療薬以外の処置	回復
	572-0032	その他（多人種）	女性	66 歳	48.1 kg	虚血性脳卒中 [1)]	458 日目	8 日間	なし	重度	なし	治療薬の投与	回復
						失神 [1)]	529 日目	8 日間	なし	中等度	なし	なし	回復
	615-0003	白人	男性	56 歳	90.0 kg	痔核	-16 日目	3 日間	なし	軽度	なし	治療薬の投与	回復
						心筋虚血 [1)]	318 日目	3 日間	なし	中等度	なし	治療薬の投与および治療薬以外の処置	回復したが後遺症あり
	974-0008	白人	男性	72 歳	79.0 kg	錯乱状態 [1)]	2 日目	1 日間	なし	軽度	中断	なし	回復
	977-0015	白人	女性	56 歳	58.5 kg	副鼻腔ポリープ [1)]	258 日目	2 日間	なし	中等度	なし	治療薬の投与	回復
						鼻中隔弯曲 [1)]	258 日目	2 日間	なし	中等度	なし	治療薬の投与	回復
	980-0004	白人	男性	62 歳	72.0 kg	鉄欠乏性貧血 [1)]	377 日目	持続中	なし	重度	なし	治療薬以外の処置	未回復
本剤 4.8 g/日群	108-0010	白人	女性	40 歳	95.1 kg	急性膵炎	16 日目	21 日間	あり	重度	なし	治療薬の投与および治療薬以外の処置	回復
						急性膵炎 [1)]	6 日目	7 日間	あり	重度	中止	治療薬の投与および治療薬以外の処置	回復したが後遺症あり
						膵仮性嚢胞	16 日目	21 日間	あり	重度	なし	治療薬の投与および治療薬以外の処置	回復
	113-0019	白人	女性	55 歳	84.8 kg	双極 2 型障害 [1)]	7 日目	11 日間	なし	中等度	中止	治療薬の投与	回復
	113-0021	白人	女性	82 歳	62.1 kg	敗血症 [1)]	12 日目	4 日間	なし	中等度	中断	治療薬の投与	回復
						発熱 [1)]	32 日目	8 日間	あり	中等度	中止	治療薬の投与	回復
	116-0003	白人	女性	44 歳	63.7 kg	膵炎 [1)]	447 日目	5 日間	あり	重度	中止	治療薬の投与および治療薬以外の処置	回復

表 2.7.6.28-17 重篤な有害事象一覧表（安全性解析対象集団）（6/6）

投与群	被験者番号	人種	性別	年齢	体重	有害事象（PT）	有害事象の発現日	持続期間	因果関係	重症度	中止の有無	処置	転帰
本剤 4.8 g/日群	117-0002	白人	男性	58 歳	75.8 kg	前立腺癌 1)	146 日目	64 日間	なし	重度	なし	治療薬の投与および治療薬以外の処置	回復
	118-0001	白人	男性	62 歳	92.1 kg	胃炎 1)	463 日目	2 日間	なし	中等度	なし	治療薬の投与および治療薬以外の処置	回復
	230-0010	白人	女性	57 歳	74.4 kg	腎感染 1)	24 日目	7 日間	なし	重度	中断	治療薬の投与	回復
						骨盤部尿管閉塞 1)	25 日目	6 日間	なし	重度	中断	治療薬以外の処置	回復
	231-0015	白人	男性	51 歳	104.4 kg	アルコール症 1)	240 日目	5 日間	なし	重度	中断	治療薬以外の処置	回復
	242-0007	白人	女性	66 歳	75.8 kg	慢性閉塞性肺疾患 1)	691 日目	5 日間	なし	重度	なし	治療薬の投与	回復
	464-0004	白人	女性	39 歳	76.0 kg	胃腸炎 1)	8 日目	11 日間	なし	中等度	中止	治療薬の投与	回復
	572-0027	その他（多人種）	男性	39 歳	83.2 kg	腎結石症 1)	135 日目	4 日間	なし	中等度	なし	治療薬の投与	回復
	619-0001	白人	女性	74 歳	84.0 kg	尿路感染 1)	10 日目	4 日間	なし	中等度	中止	治療薬の投与	回復
	619-0003	白人	男性	42 歳	90.0 kg	ウイルス感染 1)	12 日目	30 日間	なし	中等度	中止	治療薬以外の処置	回復
	642-0002	白人	男性	54 歳	103.8 kg	原発性異型肺炎 1)	11 日目	9 日間	なし	重度	なし	治療薬の投与	回復
	972-0003	白人	女性	72 歳	50.0 kg	クロストリジウム感染 1)	418 日目	7 日間	なし	中等度	なし	治療薬の投与	回復
						消化不良 1)	711 日目	3 日間	なし	軽度	なし	治療薬の投与	回復
	976-0001	白人	女性	69 歳	57.0 kg	溺水 1)	463 日目	13 日間	なし	重度	中断	なし	回復
	980-0003	白人	男性	64 歳	86.2 kg	狭心症 1)	27 日目	3 日間	なし	中等度	中断	治療薬以外の処置	回復
	982-0004	白人	男性	64 歳	74.0 kg	尿路感染 1)	125 日目	6 日間	なし	軽度	なし	治療薬の投与	回復

MedDRA version 14.1（MedDRA/J version 14.1 により日本語訳）

1) TEAE

Source: 5.3.5.4.1 Table 3.3.2 および Listing 3.1 から作成

表 2.7.6.28-18　中止に至った有害事象一覧表（1/5）

投与群	被験者番号	人種	性別	年齢	体重	有害事象（PT）	有害事象の発現日	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	処置	転帰
プラセボ群	105-0006	白人	男性	57 歳	89.4 kg	頭痛	3 日目	4 日間	あり	中等度	非重篤	治療薬の投与	回復
	114-0009	白人	女性	81 歳	69.9 kg	乳房の上皮内癌	179 日目	78 日間	なし	軽度	重篤	なし	回復
	121-0001	白人	男性	57 歳	105.5 kg	浮動性めまい	7 日目	18 日間	あり	中等度	非重篤	なし	回復
						関節痛	7 日目	13 日間	あり	中等度	非重篤	なし	回復
						疲労	7 日目	40 日間	あり	中等度	非重篤	なし	回復
	123-0006	白人	女性	62 歳	65.3 kg	皮膚乾燥	62 日目	持続中	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						脱毛症	62 日目	持続中	なし	重度	非重篤	なし	未回復
						鼓腸	62 日目	持続中	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
	239-0002	白人	女性	50 歳	124.3 kg	アラニン･アミノトランスフェラーゼ増加	57 日目	持続中	あり	中等度	非重篤	なし	未回復
						アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	57 日目	持続中	あり	中等度	非重篤	なし	未回復
						γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	57 日目	持続中	あり	中等度	非重篤	なし	未回復
						傾眠	68 日目	6 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
	340-0003	白人	男性	52 歳	80.5 kg	頭痛	165 日目	8 日間	あり	重度	非重篤	なし	回復
	460-0001	白人	男性	60 歳	115.0 kg	憩室炎	443 日目	12 日間	なし	重度	非重篤	治療薬の投与	回復
	465-0002	白人	女性	54 歳	60.3 kg	脱毛症	95 日目	持続中	あり	軽度	非重篤	なし	未回復
	977-0002	白人	女性	63 歳	101.0 kg	憩室炎	24 日目	5 日間	なし	重度	非重篤	治療薬の投与	回復
	977-0006	白人	女性	69 歳	65.2 kg	腹部圧痛	-14 日目	持続中	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
本剤 1.2 g/日群	105-0013	白人	女性	63 歳	93.6 kg	薬物過敏症	2 日目	29 日間	あり	軽度	非重篤	なし	回復
	113-0024	白人	男性	34 歳	100.2 kg	下痢	25 日目	30 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
	114-0003	白人	女性	90 歳	53.1 kg	大腸穿孔	540 日目	96 日間	なし	重度	重篤	治療薬の投与および治療薬以外の処置	回復
						腹膜血腫	540 日目	96 日間	なし	重度	重篤	治療薬の投与および治療薬以外の処置	回復
						敗血症	540 日目	96 日間	なし	重度	重篤	治療薬の投与	回復

表 2.7.6.28-18　中止に至った有害事象一覧表（2/5）

投与群	被験者番号	人種	性別	年齢	体重	有害事象（PT）	有害事象の発現日	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	処置	転帰
本剤 1.2 g/日群	122-0001	黒人またはアフリカ系アメリカ人	女性	55 歳	87.5 kg	子宮癌	411 日目	持続中	なし	重度	重篤	治療薬の投与	未回復
	122-0003	白人	男性	51 歳	99.8 kg	薬物不耐性	13 日目	28 日間	あり	中等度	非重篤	治療薬の投与	回復
	123-0011	白人	女性	48 歳	85.3 kg	悪心	1 日目	7 日間	あり	中等度	非重篤	なし	回復
						嘔吐	1 日目	7 日間	あり	中等度	非重篤	なし	回復
	440-0001	白人	男性	67 歳	91.2 kg	潰瘍性大腸炎	565 日目	持続中	なし	軽度	非重篤	治療薬の投与	未回復
	461-0003	白人	女性	54 歳	68.7 kg	子宮癌	278 日目	持続中	なし	生命を脅かすもの	重篤	治療薬以外の処置	未回復
	464-0010	白人	男性	55 歳	90.0 kg	発熱	734 日目	3 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
	570-0005	その他（多人種）	男性	68 歳	72.7 kg	高トリグリセリド血症	151 日目	持続中	なし	中等度	非重篤	治療薬の投与	未回復
						乾癬	117 日目	持続中	なし	中等度	非重篤	治療薬の投与	未回復
	643-0007	白人	男性	59 歳	79.9 kg	インフルエンザ様疾患	41 日目	24 日間	あり	中等度	非重篤	治療薬の投与	回復
						関節痛	48 日目	17 日間	あり	中等度	非重篤	治療薬の投与	回復
	644-0002	白人	女性	55 歳	61.0 kg	疲労	92 日目	41 日間	あり	軽度	非重篤	なし	回復
本剤 2.4 g/日群	101-0003	白人	女性	56 歳	67.6 kg	下痢	8 日目	48 日間	あり	軽度	非重篤	なし	回復
	105-0003	白人	男性	75 歳	81.3 kg	腹部膨満	24 日目	10 日間	あり	軽度	非重篤	なし	回復
						多尿	24 日目	10 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						尿意切迫	24 日目	10 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
	111-0005	白人	男性	30 歳	110.4 kg	腸膀胱瘻	637 日目	72 日間	なし	中等度	非重篤	治療薬以外の処置	回復したが後遺症あり
						腸膀胱瘻	709 日目	1 日間	なし	中等度	重篤	治療薬以外の処置	回復
						血尿	548 日目	162 日間	なし	中等度	非重篤	治療薬以外の処置	回復したが後遺症あり

表 2.7.6.28-18　中止に至った有害事象一覧表（3/5）

投与群	被験者番号	人種	性別	年齢	体重	有害事象（PT）	有害事象の発現日	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	処置	転帰
本剤 2.4 g/日群	113-0025	黒人またはアフリカ系アメリカ人	女性	65 歳	107.5 kg	発疹	20 日目	不明	なし	中等度	非重篤	治療薬の投与	回復
						直腸出血	28 日目	不明	なし	重度	非重篤	治療薬以外の処置	回復
	119-0012	白人	女性	49 歳	76.7 kg	乳癌	50 日目	持続中	なし	重度	重篤	治療薬の投与	不明
	129-0001	白人	男性	56 歳	92.6 kg	下痢	22 日目	19 日間	あり	重度	非重篤	治療薬の投与および治療薬以外の処置	回復
	230-0002	白人	女性	39 歳	53.5 kg	鼓腸	1 日目	21 日間	あり	重度	非重篤	なし	回復
	238-0006	白人	男性	43 歳	99.8 kg	大腸炎	481 日目	持続中	なし	重度	非重篤	治療薬の投与	未回復
	242-0002	白人	女性	48 歳	104.8 kg	椎間板突出	239 日目	16 日間	なし	中等度	非重篤	治療薬の投与	回復
	243-0004	白人	女性	68 歳	81.6 kg	脱毛症	458 日目	51 日間	あり	軽度	非重篤	なし	回復
						嚥下障害	458 日目	51 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						平衡障害	458 日目	51 日間	あり	軽度	非重篤	なし	回復
						尿路感染	458 日目	51 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
	245-0002	白人	女性	68 歳	72.6 kg	頭痛	26 日目	13 日間	あり	中等度	非重篤	なし	回復
						筋肉痛	26 日目	13 日間	あり	中等度	非重篤	なし	回復
	443-0011	白人	男性	60 歳	81.9 kg	悪寒	246 日目	2 日間	なし	重度	重篤	なし	回復
	461-0002	白人	女性	70 歳	70.8 kg	肝酵素上昇	56 日目	39 日間	あり	軽度	非重篤	なし	回復
	462-0009	白人	男性	50 歳	116.3 kg	皮膚炎	144 日目	20 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						頭痛	114 日目	45 日間	あり	中等度	非重篤	治療薬の投与	回復
	613-0002	白人	女性	72 歳	82.0 kg	腹痛	7 日目	4 日間	あり	重度	非重篤	なし	回復
						下痢	7 日目	4 日間	あり	重度	非重篤	なし	回復
	972-0007	白人	女性	76 歳	72.0 kg	肝酵素上昇	118 日目	45 日間	あり	中等度	非重篤	なし	回復
	973-0007	白人	女性	54 歳	61.0 kg	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	306 日目	持続中	なし	中等度	非重篤	治療薬以外の処置	未回復
	973-0009	白人	女性	61 歳	75.0 kg	呼吸困難	192 日目	68 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
	977-0010	白人	女性	46 歳	75.6 kg	腹痛	5 日目	持続中	あり	軽度	非重篤	なし	未回復
						発疹	4 日目	16 日間	あり	中等度	非重篤	なし	回復
	980-0004	白人	男性	62 歳	72.0 kg	無力症	363 日目	持続中	なし	中等度	非重篤	なし	未回復

表 2.7.6.28-18　中止に至った有害事象一覧表（4/5）

投与群	被験者番号	人種	性別	年齢	体重	有害事象（PT）	有害事象の発現日	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	処置	転帰
本剤 4.8 g/日群	105-0001	白人	男性	59 歳	80.9 kg	筋肉痛	313 日目	4 日間	あり	中等度	非重篤	なし	回復
						疲労	313 日目	4 日間	あり	中等度	非重篤	なし	回復
	108-0010	白人	女性	40 歳	95.1 kg	急性膵炎	6 日目	7 日間	あり	重度	重篤	治療薬の投与および治療薬以外の処置	回復したが後遺症あり
	113-0019	白人	女性	55 歳	84.8 kg	双極 2 型障害	7 日目	11 日間	なし	中等度	重篤	治療薬の投与	回復
	113-0021	白人	女性	82 歳	62.1 kg	嘔吐	32 日目	8 日間	あり	中等度	非重篤	なし	回復
						発熱	32 日目	8 日間	あり	中等度	重篤	治療薬の投与	回復
						発熱	32 日目	8 日間	あり	中等度	非重篤	なし	回復
	116-0003	白人	女性	44 歳	63.7 kg	膵炎	447 日目	5 日間	あり	重度	重篤	治療薬の投与および治療薬以外の処置	回復
	231-0004	白人	男性	38 歳	111.9 kg	肝酵素上昇	15 日目	10 日間	あり	軽度	非重篤	なし	回復したが後遺症あり
	239-0011	白人	女性	76 歳	85.7 kg	直腸出血	8 日目	4 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						頭痛	8 日目	4 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
	334-0004	白人	男性	60 歳	105.0 kg	呼吸困難	13 日目	326 日間	あり	中等度	非重篤	なし	回復
	346-0005	白人	女性	70 歳	62.0 kg	血尿	722 日目	2 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
	464-0004	白人	女性	39 歳	76.0 kg	胃腸炎	6 日目	2 日間	なし	中等度	非重篤	治療薬の投与	回復
						胃腸炎	8 日目	11 日間	なし	中等度	重篤	治療薬の投与	回復
						体重減少	7 日目	19 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
	464-0007	白人	女性	59 歳	64.0 kg	高血圧	32 日目	7 日間	なし	中等度	非重篤	治療薬の投与	回復
						下痢	23 日目	11 日間	あり	中等度	非重篤	なし	回復
						回転性めまい	24 日目	12 日間	あり	中等度	非重篤	なし	回復
	545-0001	白人	女性	74 歳	81.3 kg	錯感覚	107 日目	4 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
	610-0005	白人	女性	66 歳	95.9 kg	肝酵素上昇	184 日目	115 日間	あり	中等度	非重篤	なし	回復
	619-0001	白人	女性	74 歳	84.0 kg	尿路感染	10 日目	4 日間	なし	中等度	重篤	治療薬の投与	回復
	619-0003	白人	男性	42 歳	90.0 kg	ウイルス感染	12 日目	30 日間	なし	中等度	重篤	治療薬以外の処置	回復
	972-0004	白人	男性	65 歳	94.0 kg	腹痛	1 日目	不明	なし	軽度	非重篤	治療薬の投与	回復

表 2.7.6.28-18　中止に至った有害事象一覧表（5/5）

投与群	被験者番号	人種	性別	年齢	体重	有害事象（PT）	有害事象の発現日	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	処置	転帰
本剤 4.8 g/日群	975-0002	白人	女性	63 歳	68.0 kg	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	不明	持続中	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
	975-0013	白人	男性	65 歳	77.5 kg	浮動性めまい	1 日目	8 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						疲労	1 日目	8 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						悪心	1 日目	8 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
	977-0001	白人	女性	56 歳	65.5 kg	腹痛	26 日目	3 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復

MedDRA version 14.1（MedDRA/J version 14.1 により日本語訳）

Source: 5.3.5.4.1 Table 3.3.1 および Listing 3.1 から作成

2.7.6.29　SPD476-314 試験（参考資料 5.3.5.4.2）

―憩室炎再発予防を目的として本剤 104 週間投与の有効性および安全性をプラセボと比較検討した、ランダム化、二重盲検、用量反応性、層別化、プラセボ対照、第 III 相臨床試験―

2.7.6.29.1　試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6.29-1 に示した。

表 2.7.6.29-1　試験方法の概略（1/7）

項目	内容
治験薬	メサラジン
治験責任医師	治験調整責任医師：[redacted], USA
実施医療機関	131 医療機関（ブラジル、カナダ、フィンランド、ドイツ、ハンガリー、イタリア、オランダ、ルーマニア、南アフリカおよび米国）
公表論文	Raskin JB, Kamm MA, Jamal MM, Márquez J, Melzer E, Schoen RE,et al. Mesalamine did not prevent recurrent diverticulitis in phase 3 controlled trials. Gastroenterology. 2014 Oct;147(4):793-802. Epub 2014 Jul 16.
治験期間	2007 年 12 月 [redacted] 日（最初の被験者のスクリーニング日） ～2011 年 11 月 [redacted] 日（最終の被験者の完了日）
開発段階	第 III 相
目的	主要目的 Week 104 時点で憩室炎再発のない被験者の割合について、本剤 3 用量（1.2, 2.4 および 4.8 g/日）投与およびプラセボ投与（それぞれ、1 日 1 回）間で比較する。 憩室炎再発の定義は、（1）腹痛、（2）白血球数のベースラインからの 15%増加、（3）腸管壁肥厚（5 mm を超える）および／または体軸ヘリカルコンピュータ断層撮影（CT）スキャンにより確認された脂肪組織のスジ状の濃度上昇（fat stranding）の 3 項目いずれかもしくはすべてが存在する、または憩室疾患に対する外科的治療を行うこととした。 副次目的 主な副次目的は Week 104 までに CT で確認された憩室炎再発がなかった被験者の割合を本剤 3 用量（1.2, 2.4 および 4.8 g/日）それぞれの投与とプラセボ投与（それぞれ、1 日 1 回）間で比較することであった。CT での憩室炎再発の定義は、憩室炎所見として少なくとも脂肪組織のスジ状の濃度上昇（5 mm を超える腸管壁肥厚の有無にかかわらない）がヘリカル CT スキ

表 2.7.6.29-1 試験方法の概略（2/7）

項目	内容
目的（続き）	ャンで陽性であること、または憩室疾患に対する外科的治療を行うこととした。 他の副次目的は以下のとおり。 - 憩室炎再発が疑われるすべての被験者（CT スキャンを実施した被験者と定義）について主要評価項目のそれぞれの項目を検討する。 - Week 104 までに憩室疾患に対する外科的治療を必要とした被験者の割合を本剤 3 用量（1.2, 2.4 および 4.8 g/日）それぞれの投与とプラセボ投与（それぞれ、1 日 1 回）間で比較する。 - 過去に憩室炎の発作が少なくとも 1 回あった被験者について憩室炎再発までの時間を本剤 3 用量（1.2, 2.4 および 4.8 g/日）それぞれの投与とプラセボ投与（それぞれ、1 日 1 回）間で比較する。 - 過去に憩室炎の発作が少なくとも 1 回あった被験者について CT で確認された憩室炎再発までの時間を本剤 3 用量（1.2, 2.4 および 4.8 g/日）それぞれの投与とプラセボ投与（それぞれ、1 日 1 回）間で比較する。 - 投与期間中の本剤 1.2, 2.4 および 4.8 g/日（1 日 1 回）投与の安全性および忍容性を検討する。 三次目的は以下のとおり。 - 腹膜膿瘍、憩室狭窄、瘻孔または閉塞のいずれかの所見を伴う場合を合併ありと定義し、合併の有無別に、Week 104 までに CT で確認された憩室炎再発のあった被験者の割合を本剤 3 用量（1.2, 2.4 および 4.8 g/日）それぞれの投与とプラセボ投与（それぞれ、1 日 1 回）間で比較する。 - ベースライン、Week 16, 52, 78 および 104 時点での生活の質（QOL）を EQ-5D™ および Health Utilities Index® Mark 2（HUI2）質問票を用いて本剤 3 用量（1.2, 2.4 および 4.8 g/日）それぞれの投与とプラセボ投与（それぞれ、1 日 1 回）間で比較する。 - スクリーニング時および Week 104 時点または投与期早期中止時での S 状結腸の下部内視鏡検査評価を本剤 3 用量（1.2, 2.4 および 4.8 g/日）それぞれの投与とプラセボ投与（それぞれ、1 日 1 回）間で比較する。 - スクリーニング時および Week 104 時点または投与期早期中止時での生検検体の組織像を本剤 3 用量（1.2, 2.4 および 4.8 g/日）それぞれの投与とプラセボ投与（それぞれ、1 日 1 回）間で比較する。

表 2.7.6.29-1 試験方法の概略（3/7）

項目	内容
目的（続き）	- すべての測定時点での C 反応性蛋白のベースラインからの変化を本剤 3 用量（1.2, 2.4 および 4.8 g/日）それぞれの投与とプラセボ投与（それぞれ、1 日 1 回）間で比較する。
方法	本治験は、104 週投与後のプラセボに対する本剤 3 用量の有効性および安全性を憩室炎再発率の減少によって検討する、被験者を過去の憩室炎エピソード数（1 または 2 以上）で層別した、多施設、ランダム化、二重盲検、用量反応性、プラセボ対照、第 III 相試験であった。 適格な被験者を下記の投与群に 1:1:1:1 の比率でランダム割付けした。 - 本剤 1.2 g/日群：本剤 1.2 g/日（1 日 1 回）投与（1 日あたり 1.2 g 錠を 1 錠およびプラセボ錠を 3 錠服用） - 本剤 2.4 g/日群：本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与（1 日あたり 1.2 g 錠を 2 錠およびプラセボ錠を 2 錠服用） - 本剤 4.8 g/日群：本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）投与（1 日あたり 1.2 g 錠を 4 錠服用） - プラセボ群：プラセボ（1 日 1 回）投与（1 日あたりプラセボ錠を 4 錠服用） すべての被験者は治験期間をとおして被験薬および／または対照薬計 4錠を 1 日 1 回服用することとした。 本治験の評価スケジュールを表 2.7.6.29-2 および表 2.7.6.29-3 に示した。 すべての被験者は 104 週間まで治験を続けることとした。治験実施計画書で定義した憩室炎再発以外の理由で早期中止となった被験者は、Week 104 まで毎月電話による追跡調査のために治験を続けることとした。憩室炎再発が疑われる事象がある場合は、CT スキャン、臨床検査および臨床的評価を行うために直ちに医療機関を訪問するように被験者へ指導した。
被験者数	本治験は 584 例（各群 146 例）の被験者をランダム割付けする計画であった。治験を中止した被験者の補充は行わなかった。 本治験では合計 592 例がランダム割付けされた。592 例の内訳は、本剤 1.2 g/日群 148 例、本剤 2.4 g/日群 148 例、本剤 4.8 g/日群 150 例およびプラセボ群 146 例であった。

表 2.7.6.29-1　試験方法の概略（4/7）

項目	内容
被験者数 （続き）	［目標被験者数の設定根拠］ 本治験の主要評価項目である Week 104 時点での憩室炎再発のない被験者の割合をプラセボ群で 75%、有効性を確立するために十分な治療群との差を 15%、すなわち本剤 4.8 g/日群での憩室炎再発のない被験者の割合を 90%と仮定したとき、有意水準両側 0.05 でこれらの 2 群間の主要評価項目に差がないという帰無仮説を棄却するのに 90%の検出力が得られる被験者数は 1 群 146 例（合計 584 例）と算出された。被験者数の算出には、nQuery Advisor® software Version 6.0 を使用した。 本剤 4.8 g/日群より低い投与量群についてもプラセボ群と比較し、第一種過誤については多重仮説検定を可能とするステップダウン閉検定手順を用いて調整した。
主な組入れ基準	年齢 18 歳以上、急性憩室炎の発作（既往を証明できる根拠資料があり、現在は大腸切除なしで臨床的に回復している発作）が過去 24 ヵ月以内に少なくとも 1 回ある者。
被験薬、 用法・用量、 バッチ No.	本剤（マルチマトリックスシステム［MMX®］メサラジン）は 1.2 g 錠の経口投与用製剤で、用法および用量は 1.2, 2.4 および 4.8 g/日の 1 日 1 回投与とした。 本治験で用いた被験薬のバッチ No.は、以下のとおりであった。 [redacted]
期間	最大 104 週間
対照薬、 用法・用量、 バッチ No.	外観および投与方法が被験薬と同じで、有効成分を含有しないプラセボとした。 本治験で用いたプラセボのバッチ No.は以下のとおりであった。 [redacted]

表 2.7.6.29-1　試験方法の概略（5/7）

項目	内容
評価基準	有効性 有効性は以下の評価項目を用いて検討した。 - 憩室炎再発の疑いのある被験者の 24 時間以内の腹部および骨盤ヘリカル CT スキャン なお、憩室炎再発の確認のための CT スキャンデータについては、主要読影者が腸管壁肥厚、脂肪組織のスジ状の濃度上昇、腸間膜中の遊離液体、膿瘍、リンパ節腫脹、狭窄、瘻孔、疾患部位セグメントの長さ、憩室の数、腫瘤を確認することにより評価を行った。また憩室炎エピソードの合併の有無を記録した。 - 憩室炎の症状および兆候（口腔体温の上昇、白血球数増加、腹痛、腹部圧痛、防御、悪心、嘔吐、排便パターンの変化、腹部膨満、および鼓腸） - 白血球数 - C 反応性蛋白濃度 - S 状結腸の内視鏡検査評価および生検 健康に関連した QOL 健康に関連した QOL データは、EuroQol EQ-5D™、EQ VAS および HUI2 質問票を用いて収集した。 安全性 安全性は、有害事象、臨床検査、バイタルサイン（口腔体温、血圧および脈拍）および身体所見により検討した。
統計手法	最大の解析集団（FAS）および安全性解析集団は、ランダム割付けされかつ 1 回以上の治験薬投与を受けたすべての被験者と定義した。 主解析は FAS を用いて Week 104 で憩室炎再発のない被験者の割合を本剤 3 用量それぞれの投与とプラセボ投与（それぞれ、1 日 1 回）間で比較した。主要評価項目の主解析のため、Week 104 で主要評価項目のデータを欠測した被験者（早期中止例）は治療無効（憩室炎再発）とした。 検定の帰無仮説は、Week 104 までに憩室炎再発のない被験者の割合に本剤 3 用量それぞれの投与とプラセボ投与間で差はないとした。

表 2.7.6.29-1 試験方法の概略（6/7）

項目	内容
統計手法 （続き）	Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて、Week 104 時点で憩室炎再発のない被験者の割合を過去の憩室炎エピソードの数（1 または 2 以上）で層別して、本剤 3 用量それぞれの投与とプラセボ投与間を比較した。割合の差は両側 95%信頼区間および対応する p 値と共に示した。 主要評価項目について、早期中止例の取り扱いを変えて四つの感度分析を実施した。また、再発の定義を変えて五つ目の感度分析を実施した。主要評価項目の追加解析は補足的と考え、多重性に関する有意水準の調整は行わなかった。 最初の四つの感度分析は主要評価項目の主解析と同じ方法を用いて実施した。データ補完に基づいた四つ目の感度分析は、SAS®の MI プロシジャを用いて投与群、過去の憩室炎エピソード、性別および年齢で調整したロジスティック回帰モデルに基づく多重補完を実施し、五つの補完済データセットを作成した。これら五つの補完済データセットのそれぞれについて、投与群および過去の憩室炎エピソードの数を因子として含んだロジスティック回帰モデルに当てはめ、オッズ比、両側 95%信頼区間および p 値を算出した。 主要評価項目のサブグループ解析として地域、過去の憩室炎エピソード、前回の憩室炎再発からの時間、年齢層、ベースラインの body mass index、人種および性別に基づくサブグループ解析を実施した。 主な副次評価項目の解析は主要評価項目の解析と同じ方法を用いた。主な副次有効性評価項目についての四つの感度分析は早期中止例（すなわち、Week 104 で主な副次有効性評価項目データを欠測した被験者）の取り扱いを変えて実施した。これらの感度分析は主要評価項目の感度分析と同様の方法を用いて実施した。

表 2.7.6.29-1 試験方法の概略（7/7）

項目	内容
統計手法 （続き）	憩室炎再発までの時間は、治験薬の割付けから憩室炎再発を確認した CT スキャンの実施日または被験者が憩室疾患に対する外科手術を受けた日までの時間とした。治験実施計画書で定義した憩室炎再発がなく治験を早期中止した被験者と、憩室炎再発がなく治験を完了した被験者は、それぞれ治験を中止または完了した日で打ち切りとした。本剤 3 用量それぞれの投与とプラセボ投与の生存分布の比較は log-rank 検定を用いた。各投与群の Kaplan-Meier 推定量をグラフに示した。本剤 3 用量それぞれの投与とプラセボ投与の憩室炎再発までの時間の比較には Cox 比例ハザード回帰モデルを用い、モデルには治療効果および過去の憩室炎エピソード数（1 または 2 以上）を含めた。各投与群間のハザード比およびそれぞれの両側 95%信頼区間および p 値を求めた。 治験薬投与中の有害事象（TEAE）は器官別大分類および基本語により投与群ごとおよび本剤投与群全体について要約した。重篤な TEAE は器官別大分類および基本語により投与群ごとおよび本剤投与群全体について分けて要約した。TEAE は重症度、治験薬との因果関係、性別、年齢層（18 歳以上 65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上）および人種ごとにも要約した。 その他の安全性評価項目は記述統計を用いて要約した。

表 2.7.6.29-2 評価スケジュール

Visit	スクリーニング	ベースライン	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14／早期中止時 [1)]	再発が疑われる場合	安全性追跡調査（電話）
Week [2)]	-3～0	0	8	16	26	34	42	52	60	68	78	86	94	104		治験薬最終投与+7 日
同意取得	X															
選択／除外基準	X	X														
既往歴	X															
人口統計学的データ	X															
全身体所見	X							X						X	X	
症状関連身体所見		X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X			
憩室炎に伴う腹痛の有無	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
臨床検査	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X [3)]	
妊娠血清検査（妊娠する可能性のある女性）	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
尿検査	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
造影ヘリカル CT スキャン [4)]															X	
S 状結腸内視鏡検査および生検 [5)]	X													X [6)]		
ランダム割付け（IVRS／IWRS）		X														
QOL 質問票（EQ-5D™ および HUI2）		X		X				X			X			X		
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
前治療薬および併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
食物繊維サプリメント調査	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
治験薬処方		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
服薬状況			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		

1) Week 104 の投与を完了した被験者について、治験終了時の症例報告書をすべて記載することとした。治験薬の投与を中止した場合、投与中止手順を実施し、表 2.7.6.29-3 に概略を記載した手順で被験者を追跡した。
2) Visit 3（Week 8）以降のすべての来院日では規定した来院日の±5 日を許容範囲とした。
3) 被験者の中央検査室での採血が実施できない場合（緊急処置室に直行する場合または CT スキャンのため異なる施設にいる場合）には、採血実施施設での結果を補助的文書として使用可能とした。
4) CT スキャンは急性憩室炎再発を示唆する臨床的症状または兆候がみられた被験者に対してのみ実施することとした。
5) 標準的な手法に従って、大腸内視鏡検査または S 状結腸内視鏡検査のいずれかを実施することとした。もし通常診療として大腸内視鏡検査または S 状結腸内視鏡検査をスクリーニング前 90 日以内に実施した場合、その結果はスクリーニング時に実施する S 状結腸内視鏡検査の代わりとして用いることができ、生検の実施有無は問わないこととした。
6) S 状結腸の内視鏡検査はそれが禁忌でない場合にのみ実施することとした。スクリーニング時に生検を実施した場合のみ、Week 104 または早期投与中止時に生検を実施することとした。
   Source: 5.3.5.4.2 Table 2

表 2.7.6.29-3 早期中止被験者の追跡評価スケジュール

	毎月の電話	治験終了／早期治験中止時
憩室炎再発の疑いの有無 [1)]	X	X [2)]
有害事象 [3)]	X	

1) 憩室炎再発が疑われる症状または兆候を発現したすべての被験者は直ちに医療機関を訪問しなければならないものとした。これらの訪問時に、再発の疑いでの訪問時および関連する症例報告書のページをすべて記載することとした。毎月の電話は、被験者に憩室炎再発が疑われた場合には医療機関を訪問すべきであることを随時伝えるため、そして医療機関に来なかった被験者には再発していないことを確認するため実施した。再発の疑いがあり、かつ被験者が評価のために医療機関を訪問しなかった場合、直ちに医療機関を訪問するよう指導することとした。
2) 本 Visit は電話または医療機関訪問のいずれかで実施することとした。本 Visit では、治験終了時の症例報告書をすべて記載することとした。
3) 有害事象は治験薬の最終投与後 7 日間収集した。
Source: 5.3.5.4.2 Table 3

2.7.6.29.2 結果の要約

2.7.6.29.2.1 対象被験者

2.7.6.29.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.29-4 に示した。

合計で 592 例の被験者がランダム割付けされた。その内訳は本剤 1.2 g/日群が 148 例、本剤 2.4 g/日群が 148 例、本剤 4.8/日群が 150 例、プラセボ群が 146 例であった。10 ヵ国（ブラジル、カナダ、フィンランド、ドイツ、ハンガリー、イタリア、オランダ、ルーマニア、南アフリカおよび米国）で被験者がランダム割付けされた。最も多くの被験者が組み入れられたのは米国で、被験者全体の 59.3%であった。

592 例の被験者のうち、293 例（49.5%）が Week 104 の治験薬投与を完了した。治験薬投与を完了した被験者の割合は投与群間で同様であった。頻度の高かった治験薬投与の早期中止の理由は有効性の欠如（中止例全体の 50.5%）、同意の撤回（中止例全体の 18.7%）および有害事象または重篤な有害事象（中止例全体の 17.1%）であった。治験薬投与の早期中止の理由は、投与群間で広く異なった。本剤投与群間で、治験薬投与中止の理由が有効性の欠如であった被験者の割合は本剤 4.8 g/日群（40.8%）より本剤 1.2 g/日群（64.0%）、本剤 2.4 g/日群（57.7%）が高かった。プラセボ群で有効性の欠如により治験薬投与を中止した被験者の割合（38.6%）は本剤 4.8 g/日群（40.8%）と同様であった。本剤投与群間で、本剤 4.8 g/日群での同意の撤回および有害事象または重篤な有害事象が治験薬投与中止の理由であった被験者の割合は本剤投与群の低用量 2 群よりも高かった。しかし、プラセボ群（31.4%）では各本剤投与群（本剤 1.2 g/日群 8.0%、本剤 2.4 g/日群 12.8%、本剤 4.8 g/日群 23.7%）よりも同意の撤回により治験薬投与を中止した被験者の割合が高かった。有害事象または重篤な有害事象により治験薬投与を中止した被験者の割合はプラセボ群（14.3%）と本剤 1.2 g/日群（14.7%）および本剤 2.4 g/日群（16.7%）は同様であったが、本剤 4.8 g/日群（22.4%）よりも低かった。

被験者が治験薬投与を早期中止した場合でも、Week 104 まで追跡調査のため治験を続けることとした。そのため、Week 104 までの治験薬投与を完了した被験者はランダム割付けされた被験者全体の約半数であったが、Week 104 の治験を完了した安全性解析集団は、追跡調査

のためにWeek 104まで治験を続けた被験者も含むため被験者全体の約3分の2（64.0%）であった。治験を完了した被験者の割合は投与群間で概して同程度であった。

最も頻度の高かった治験の早期中止の理由はすべての投与群で「治験実施計画書で定義した憩室炎再発に合致」であり、早期に治験を中止した被験者全体の70.4%で報告された。この理由で中止した被験者の割合は、本剤1.2 g/日群（81.8%）が最も高く、プラセボ群（56.0%）が最も低かった。

表 2.7.6.29-4 被験者の内訳（ランダム割付けされた被験者）

被験者数（%）	プラセボ群	本剤 1.2 g/日群	本剤 2.4 g/日群	本剤 4.8 g/日群	全体
スクリーニングされた被験者					730
ランダム割付けされた被験者	146	148	148	150	592
治験薬を投与された被験者	142 (97.3)	148 (100.0)	147 (99.3)	149 (99.3)	586 (99.0)
Week 104までの治験薬投与を完了した被験者	76 (52.1)	73 (49.3)	70 (47.3)	74 (49.3)	293 (49.5)
治験薬投与を中止した被験者	70 (47.9)	75 (50.7)	78 (52.7)	76 (50.7)	299 (50.5)
治験薬投与の中止理由					
有効性の欠如	27 (38.6)	48 (64.0)	45 (57.7)	31 (40.8)	151 (50.5)
憩室疾患に対する外科的治療	2 (2.9)	7 (9.3)	4 (5.1)	2 (2.6)	15 (5.0)
同意の撤回	22 (31.4)	6 (8.0)	10 (12.8)	18 (23.7)	56 (18.7)
有害事象／重篤な有害事象	10 (14.3)	11 (14.7)	13 (16.7)	17 (22.4)	51 (17.1)
追跡不能	4 (5.7)	4 (5.3)	6 (7.7)	3 (3.9)	17 (5.7)
プロトコール違反	0	1 (1.3)	2 (2.6)	3 (3.9)	6 (2.0)
その他 [1)]	7 (10.0)	5 (6.7)	2 (2.6)	4 (5.3)	18 (6.0)
Week 104までの治験を完了した被験者	96 (65.8)	93 (62.8)	87 (58.8)	103 (68.7)	379 (64.0)
治験を中止した被験者	50 (34.2)	55 (37.2)	61 (41.2)	47 (31.3)	213 (36.0)
治験の中止理由					
治験実施計画書で定義した憩室炎再発に合致	28 (56.0)	45 (81.8)	43 (70.5)	34 (72.3)	150 (70.4)
憩室疾患に対する外科的治療	0	3 (5.5)	2 (3.3)	2 (4.3)	7 (3.3)
同意の撤回	8 (16.0)	1 (1.8)	6 (9.8)	2 (4.3)	17 (8.0)
その他 [2)]	8 (16.0)	3 (5.5)	6 (9.8)	6 (12.8)	23 (10.8)
不明	6 (12.0)	3 (5.5)	4 (6.6)	3 (6.4)	16 (7.5)

1) その他の理由には、憩室炎再発の疑い、治験薬包装の開封困難、治験薬を割り付けられたが服用せず、子どもを作ることを希望、憩室炎悪化、被験者の都合、被験者の判断、服薬不遵守、治験責任（分担）医師の判断、被験者の転居および併用禁止薬の使用が含まれた。

2) その他の理由には、追跡不能、同意の撤回、憩室炎再発、有害事象または重篤な有害事象およびプロトコール違反（治験の対象となる疾患がない）が含まれた。

注1：中止した被験者数に基づいて算出した中止理由の割合を除き、割合はランダム割付けされた被験者数に基づいて算出した。

注2：治験実施計画書第1.0版に従って組み入れられた被験者については、Week 104前に治験薬の投与を早期中止した場合、被験者に治験の継続を依頼しなかった。そのため、治験実施計画書第1.0版に従って治験薬の投与を中止した被験者は、中止理由を「不明」として分類した。

Source: 5.3.5.4.2 Table 10

2.7.6.29.2.1.2 解析したデータセット（解析対象集団）

解析した被験者集団を表 2.7.6.29-5 に示した。

表 2.7.6.29-5 被験者集団の要約

被験者数（%）	プラセボ群	本剤 1.2 g/日群	本剤 2.4 g/日群	本剤 4.8 g/日群	全体
ランダム割付けされた被験者	146	148	148	150	592
安全性解析集団	142 (97.3)	148 (100.0)	147 (99.3)	149 (99.3)	586 (99.0)
FAS	142 (97.3)	148 (100.0)	147 (99.3)	149 (99.3)	586 (99.0)
主要評価項目に対する治験完了集団	108 (74.0)	120 (81.1)	110 (74.3)	123 (82.0)	461 (77.9)
主要評価項目に対する治療遵守集団	86 (58.9)	95 (64.2)	92 (62.2)	91 (60.7)	364 (61.5)
主な副次評価項目に対する治験完了集団	125 (85.6)	142 (95.9)	132 (89.2)	138 (92.0)	537 (90.7)
主な副次評価項目に対する治療遵守集団	104 (71.2)	120 (81.1)	112 (75.7)	104 (69.3)	440 (74.3)
憩室炎再発の疑いのある全被験者集団	40 (27.4)	55 (37.2)	52 (35.1)	51 (34.0)	198 (33.4)

Source: 5.3.5.4.2 Table 19

2.7.6.29.2.1.3 人口統計学的および他の基準値の特性

安全性解析集団について、人口統計学的特性を表 2.7.6.29-6 に示した。

人口統計学的および他のベースラインの特性は各投与群間で概して均衡していた。安全性解析集団および FAS のいずれも大部分が白人で、女性が 53.6%であった。年齢の中央値は 56.0歳で、ほとんどの被験者が過体重または肥満であった。

表 2.7.6.29-6　被験者の人口統計学的特性（安全性解析集団）

	プラセボ群 (N=142)	本剤 1.2 g/日群 (N=148)	本剤 2.4 g/日群 (N=147)	本剤 4.8 g/日群 (N=149)	全体 (N=586)
性別；n（%）					
男性	70 (49.3)	65 (43.9)	76 (51.7)	61 (40.9)	272 (46.4)
女性	72 (50.7)	83 (56.1)	71 (48.3)	88 (59.1)	314 (53.6)
人種；n（%）					
白人	134 (94.4)	139 (93.9)	137 (93.2)	141 (94.6)	551 (94.0)
黒人またはアフリカ系アメリカ人	5 (3.5)	5 (3.4)	5 (3.4)	7 (4.7)	22 (3.8)
アジア人	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.3)
その他 [1)]	3 (2.1)	4 (2.7)	4 (2.7)	0	11 (1.9)
民族；n（%）					
非ヒスパニック系または非ラテン系	115 (81.0)	128 (86.5)	120 (81.6)	126 (84.6)	489 (83.4)
ヒスパニック系またはラテン系	27 (19.0)	20 (13.5)	27 (18.4)	23 (15.4)	97 (16.6)
年齢（歳）					
被験者数	142	148	147	149	586
平均値（標準偏差）	55.7 (11.15)	57.8 (10.88)	54.2 (10.10)	56.7 (11.76)	56.1 (11.04)
中央値	56.0	58.5	54.0	57.0	56.0
最小値，最大値	28, 78	29, 80	24, 80	30, 86	24, 86
年齢範囲；n（%）					
18 歳以上 35 歳未満	6 (4.2)	1 (0.7)	4 (2.7)	5 (3.4)	16 (2.7)
35 歳以上 45 歳未満	16 (11.3)	16 (10.8)	21 (14.3)	18 (12.1)	71 (12.1)
45 歳以上 55 歳未満	40 (28.2)	42 (28.4)	50 (34.0)	41 (27.5)	173 (29.5)
55 歳以上 65 歳未満	45 (31.7)	45 (30.4)	48 (32.7)	45 (30.2)	183 (31.2)
65 歳以上	35 (24.6)	44 (29.7)	24 (16.3)	40 (26.8)	143 (24.4)
Body mass index；n（%）					
低体重（18.5 未満）	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
標準体重（18.5 以上 25.0 未満）	26 (18.3)	31 (20.9)	25 (17.0)	24 (16.1)	106 (18.1)
過体重（25.0 以上 30.0 未満）	54 (38.0)	70 (47.3)	54 (36.7)	56 (37.6)	234 (39.9)
肥満（30.0 以上）	62 (43.7)	46 (31.1)	67 (45.6)	68 (45.6)	243 (41.5)
欠測	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.3)

1) その他には、ヒスパニック、中東、白人＋アフリカ系アメリカ人、ヒスパニック＋白人、二人種および混血を含む。
Source: 5.3.5.4.2 Table 11

憩室疾患の既往歴も概して投与群間で同様であった。大部分の被験者は、過去の憩室炎エピソード数が 1 または 2 回であり、また憩室炎のための入院経験については入院がなしまたは 1 回であった。

2.7.6.29.2.2　有効性

2.7.6.29.2.2.1　主要評価項目：Week 104 での憩室炎の非再発率

FAS を対象とした Week 104 での本剤 1.2 g/日群、本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群とプラセボ群の憩室炎再発のない被験者の割合の解析結果を表 2.7.6.29-7 に示した。Week 104 で憩室炎再発のない被験者の割合は本剤のいずれの用量もプラセボと比較して統計学的に有意な差はなかった（本剤 1.2, 2.4 および 4.8 g/日対プラセボの p 値はそれぞれ 0.368, 0.159 および 0.778）。主要評価項目の感度分析によって、Week 104 での憩室炎再発率の減少に対する本剤の治療効果はないという主解析結果が確認された。主要評価項目のサブグループ解析のいずれにおいても臨床的意義のある傾向はなかった。

表 2.7.6.29-7　Week 104 で憩室炎再発のない被験者の割合
（中止を再発とみなした場合）（FAS）

	プラセボ群 (N=142)	本剤 1.2 g/日群 (N=148)	本剤 2.4 g/日群 (N=147)	本剤 4.8 g/日群 (N=149)
憩室炎再発のない被験者数と割合（%）	96 (67.6)	93 (62.8)	87 (59.2)	103 (69.1)
プラセボ群との差（%）		-4.8	-8.4	1.5
両側 95%信頼区間		(-16.4, 6.9)	(-20.2, 3.3)	(-9.9, 12.9)
p 値 [1)]		0.368	0.159	0.778

1) Week 104 までに憩室炎再発のない被験者の割合は本剤投与群それぞれとプラセボ群を過去の憩室炎エピソード数（1 または 2 回以上）で層別し Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて比較した。
Source: 5.3.5.4.2 Table 20

2.7.6.29.2.2.2　主な副次評価項目

FAS を対象とした、Week 104 までに本剤 1.2 g/日群、本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群とプラセボ群の CT で確認された憩室炎再発のない被験者の割合の解析結果を表 2.7.6.29-8 に示した。Week 104 までに CT で確認された憩室炎再発のない被験者の割合では本剤のいずれの用量もプラセボと比較して統計学的に有意な差はなかった（本剤 1.2, 2.4 および 4.8 g/日対プラセボの p 値はそれぞれ 0.441, 0.198 および 0.685）。主な副次評価項目の感度分析によって、Week 104 までに CT で確認された憩室炎再発率の減少に対して本剤の治療効果は示されないという解析結果が確認された。

表 2.7.6.29-8　Week 104 までに CT で確認された憩室炎再発のない被験者の割合
（中止を再発とみなした場合）（FAS）

	プラセボ群 (N=142)	本剤 1.2 g/日群 (N=148)	本剤 2.4 g/日群 (N=147)	本剤 4.8 g/日群 (N=149)
憩室炎再発のない被験者数と割合（%）	95 (66.9)	93 (62.8)	87 (59.2)	103 (69.1)
プラセボ群との差（%）		-4.1	-7.7	2.2
両側 95%信頼区間		(-15.7, 7.6)	(-19.5, 4.1)	(-9.2, 13.6)
p 値 [1)]		0.441	0.198	0.685

1) Week 104 までに CT で確認された憩室炎再発のない被験者の割合は本剤投与群それぞれとプラセボ群を過去の憩室炎エピソード数（1 または 2 回以上）で層別し Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて比較した。
Source: 5.3.5.4.2 Table 22

2.7.6.29.2.2.3　その他の副次評価項目

2.7.6.29.2.2.3.1　主要評価項目の憩室炎再発を定義した個々の項目

憩室炎再発の疑いがあり、再発報告の訪問日より 7 日以内に CT スキャンが実施された全被験者集団を対象とした、主要評価項目の個々の項目の要約を表 2.7.6.29-9 に示した。すべての投与群で CT スキャン陽性であった被験者のほとんどに腹痛があったが、白血球数のベースラインからの 15%増加があった頻度および腹痛に白血球数のベースラインからの 15%増加を伴った頻度は CT スキャン陽性の被験者の半数以下であった。

表 2.7.6.29-9 主要評価項目の憩室炎再発を定義した個々の項目
（憩室炎再発の疑いのある全被験者集団）

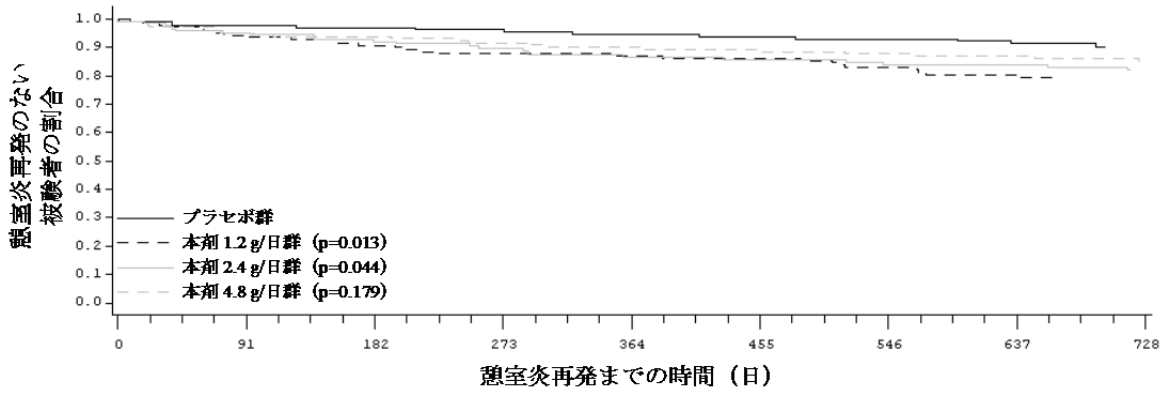
CT スキャン数（%）[1]	プラセボ群 (N=40)	本剤 1.2 g/日群 (N=55)	本剤 2.4 g/日群 (N=52)	本剤 4.8 g/日群 (N=51)
7 日以内に実施された CT スキャンの回数[2]	45	58	53	57
CT スキャン陽性	30 (66.7)	49 (84.5)	45 (84.9)	35 (61.4)
腹痛	29 (64.4)	48 (82.8)	39 (73.6)	34 (59.6)
白血球数のベースラインからの15%増加	11 (24.4)	23 (39.7)	24 (45.3)	18 (31.6)
腹痛＋白血球数のベースラインからの15%増加	11 (24.4)	23 (39.7)	22 (41.5)	18 (31.6)
CT スキャン陰性	15 (33.3)	9 (15.5)	8 (15.1)	22 (38.6)
腹痛	12 (26.7)	8 (13.8)	6 (11.3)	17 (29.8)
白血球数のベースラインからの15%増加	4 (8.9)	1 (1.7)	2 (3.8)	4 (7.0)
腹痛＋白血球数のベースラインからの15%増加	3 (6.7)	1 (1.7)	2 (3.8)	4 (7.0)

1) 2 回以上再発が疑われた被験者（すなわち CT スキャンを 2 回以上実施した被験者）がいたことから、被験者数ではなく、CT スキャン数で集計した。割合は各投与群での CT スキャンの実施数に基づき算出した。主要評価項目である憩室炎再発を定義した個々の項目を伴ったスキャンの実施数と割合のみ本表に示した。なお、個々の項目に対する記録のないスキャンは欠測扱いとした。
2) 本表では再発報告のための訪問日から 7 日を超えて CT スキャンの実施をした被験者は除いた。
Source: 5.3.5.4.2 Table 24

2.7.6.29.2.2.3.2 憩室炎再発までの時間

FAS を対象とした各投与群のランダム割付けから憩室炎再発までの時間についての Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.29-1 に示した。再発までの時間に対する本剤の有効な効果はなかった。

図 2.7.6.29-1　憩室炎再発までの時間についての Kaplan-Meier 曲線（FAS）

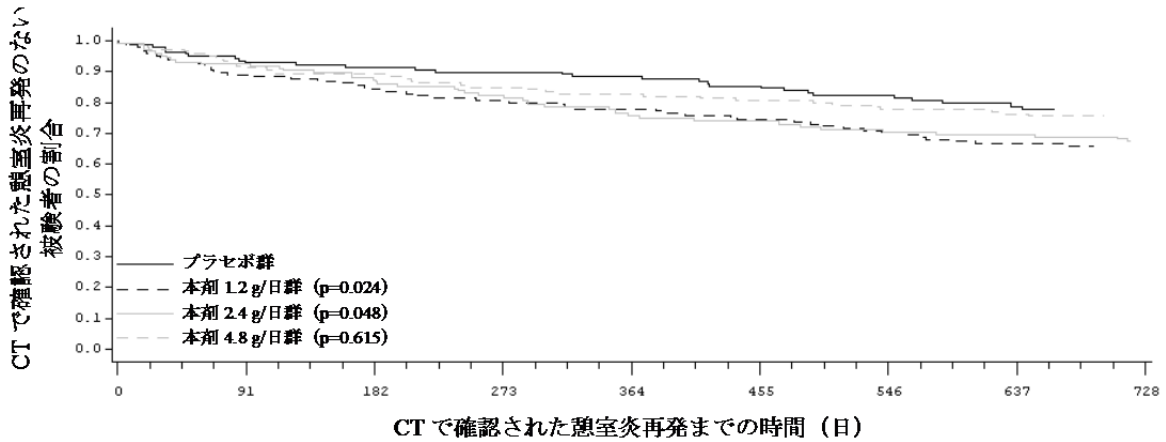


注：p 値は各本剤投与群とプラセボ群を比較した log-rank 検定に基づいた。
CT スキャンおよび白血球数データは、再発報告のための訪問日からそれぞれ 7 日および 3 日以内のものであった場合にのみ再発までの時間の計算に含めた。
再発までの時間 ＝ （憩室炎を確認した CT スキャンの実施日または憩室疾患に対する外科的治療日 － ランダム割付け日 ＋1）として計算した。
Source: 5.3.5.4.2 Figure 1

2.7.6.29.2.2.3.3　CT で確認された憩室炎再発までの時間

FAS を対象とした各投与群のランダム割付けから CT で確認された憩室炎再発までの時間についての Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.29-2 に示した。CT で確認された憩室炎再発までの時間についての結果は前述の憩室炎再発までの時間と同様であり、本剤の有効な効果はなかった。

図 2.7.6.29-2　CT で確認された憩室炎再発までの時間についての Kaplan-Meier 曲線（FAS）



注：p 値は各本剤投与群とプラセボ群を比較した log-rank 検定に基づいた。
CT スキャンデータは CT で確認された再発報告のための訪問日から 7 日以内のものであった場合にのみ CT で確認された再発までの時間の計算に含めた。
再発までの時間 ＝ （憩室炎を確認した CT スキャンの実施日または憩室疾患に対する外科的治療日 － ランダム割付け日 ＋1）として計算した。
Source: 5.3.5.4.2 Figure 2

2.7.6.29.2.2.3.4 憩室炎の症状

憩室炎の疑いがあり、再発報告の訪問日より 7 日以内に CT スキャンが実施された全被験者集団について、憩室炎の症状（腹痛、腹部圧痛、防御、悪心、嘔吐、排便パターンの変化、腹部膨満および鼓腸）を要約した結果を表 2.7.6.29-10 に示した。CT スキャン陽性の被験者に最も多く伴った症状は腹痛および腹部圧痛であった。これらの症状は、CT スキャン陰性の被験者で最も多かった症状でもあったが、CT スキャン陽性の被験者より頻度が低かった。

表 2.7.6.29-10 憩室炎の症状（憩室炎再発の疑いのある全被験者集団）

CT スキャン数（%）[1]	プラセボ群 (N=40)	本剤 1.2 g/日群 (N=55)	本剤 2.4 g/日群 (N=52)	本剤 4.8 g/日群 (N=51)
7 日以内に実施された CT スキャンの回数[2]	45	58	53	57
CT スキャン陽性	30 (66.7)	49 (84.5)	45 (84.9)	35 (61.4)
腹痛	29 (64.4)	48 (82.8)	39 (73.6)	34 (59.6)
腹部圧痛	22 (48.9)	45 (77.6)	36 (67.9)	32 (56.1)
防御	8 (17.8)	16 (27.6)	9 (17.0)	5 (8.8)
悪心	9 (20.0)	7 (12.1)	9 (17.0)	6 (10.5)
嘔吐	2 (4.4)	3 (5.2)	3 (5.7)	0
排便パターンの変化	12 (26.7)	21 (36.2)	12 (22.6)	11 (19.3)
腹部膨満	10 (22.2)	12 (20.7)	8 (15.1)	11 (19.3)
鼓腸	10 (22.2)	13 (22.4)	14 (26.4)	12 (21.1)
CT スキャン陰性	15 (33.3)	9 (15.5)	8 (15.1)	22 (38.6)
腹痛	12 (26.7)	8 (13.8)	6 (11.3)	17 (29.8)
腹部圧痛	9 (20.0)	4 (6.9)	7 (13.2)	17 (29.8)
防御	1 (2.2)	2 (3.4)	1 (1.9)	4 (7.0)
悪心	4 (8.9)	2 (3.4)	3 (5.7)	4 (7.0)
嘔吐	1 (2.2)	0	0	1 (1.8)
排便パターンの変化	3 (6.7)	3 (5.2)	3 (5.7)	3 (5.3)
腹部膨満	2 (4.4)	1 (1.7)	3 (5.7)	3 (5.3)
鼓腸	4 (8.9)	2 (3.4)	4 (7.5)	3 (5.3)

1) 2 回以上再発が疑われた被験者（すなわち CT スキャンを 2 回以上実施した被験者）がいたことから、被験者数ではなく、CT スキャン数で集計した。割合は各投与群での CT スキャンの実施数に基づき算出した。
2) 本表では再発報告のための訪問日から 7 日を超えて CT スキャンの実施をした被験者は除いた。
Source: 5.3.5.4.2 Table 25 および Table 2.3.2 から抜粋

2.7.6.29.2.2.3.5 憩室疾患に対する外科的治療を必要とした被験者の割合

FAS を対象とした、Week 104 までに憩室疾患に対する外科的治療を必要とした被験者の割合を表 2.7.6.29-11 に示した。治験中に憩室疾患に対する外科的治療を必要とした被験者は 16 例であった。

憩室疾患に対する外科的治療が必要であった被験者の割合は低く（5%未満）、各投与群間で概して同程度であった。

表 2.7.6.29-11 Week 104 までに憩室疾患に対する外科的治療を必要とした被験者の割合（FAS）

	プラセボ群 (N=142)	本剤 1.2 g/日群 (N=148)	本剤 2.4 g/日群 (N=147)	本剤 4.8 g/日群 (N=149)
憩室疾患に対する外科的治療を必要とした被験者数と割合（%）	2 (1.4)	7 (4.7)	4 (2.7)	3 (2.0)

Source: 5.3.5.4.2 Table 26

2.7.6.29.2.2.4 三次評価項目

2.7.6.29.2.2.4.1 合併の有無別 CT で確認された憩室炎再発率

Week 104 までに CT で確認された憩室炎再発のあった被験者のほとんどが合併のない憩室炎であった。CT で確認された憩室炎再発に合併があった被験者は、プラセボ群では 0 例に対して、本剤投与群全体で 11 例（本剤 1.2 g/日群で 5 例［10.2%］、本剤 2.4 g/日群で 3 例［6.7%］、本剤 4.8 g/日群で 3 例［8.6%］）であった。憩室疾患に対する外科的治療を必要としたことで CT で確認された憩室炎再発の定義に合致した被験者は 2 例でいずれも本剤投与群（本剤 1.2 g/日群で 1 例［2.0%］、本剤 4.8 g/日群で 1 例［2.9%］）であった。

2.7.6.29.2.2.4.2 S 状結腸の下部内視鏡検査

スクリーニング時の憩室疾患の位置、憩室の数および下部内視鏡検査所見（炎症、潰瘍、虚血の兆候、狭窄の兆候、紅斑、血管透過性の消失）は概して各投与群間で同様であった。スクリーニング時、各投与群の約半数の被験者が S 状結腸にのみ憩室疾患を有しており、大腸全体が関与していた被験者は本剤 2.4 g/日群の 7.5%から本剤 4.8 g/日群の 12.9%の範囲であった。スクリーニング時の下部内視鏡検査では憩室疾患以外の所見はすべての投与群のほとんどの被験者（80～84%）でみられなかったが、最も多く報告されたのは紅斑で、本剤 1.2 g/日群、本剤 2.4 g/日群、本剤 4.8 g/日群およびプラセボ群でそれぞれ 11.6%, 15.0%, 9.5%および 11.3%にみられた。各投与群で半数を超える被験者がスクリーニング時に 15 を超える憩室を有していた。

Week 104 または早期中止時では、各投与群の大腸全体が関与した被験者の割合は本剤 1.2 g/日群の 13.7%から本剤 4.8 g/日群の 23.1%の範囲に増加した。すべての被験者がベースラインおよび Week 104 または早期中止時のいずれでも下部内視鏡検査を実施したのではないことから、この増加の臨床的意義は明確でない。各投与群のほとんどの被験者（76.5～85.2%）は Week 104 または早期中止時に下部内視鏡検査所見が認められなかった。下部内視鏡検査所見を伴った被験者の割合は、紅斑を除き概して各投与群間で同程度であった。紅斑は、本剤 1.2 g/日群での 7.8%、本剤 2.4 g/日群での 13.8%およびプラセボ群での 8.0%と比べて、本剤 4.8 g/日群では 16.0%と最も頻度が高かった。各投与群の半数を超える被験者が Week 104 または早期中止時に 15 を超える憩室を有しており、スクリーニング時にみられた検査結果と一致していた。S 状結腸の下部内視鏡検査結果は全般的に各投与群間で同様であり、臨床的意義のある傾向はみられなかった。

2.7.6.29.2.2.4.3 生検検体の組織像

Week 104 または早期中止時の総組織学的スコアの変化の中央値はすべての投与群で 0.0 であり変化はなかった。組織学的評価の個々の要素（上皮細胞、陰窩、固有層内の単核球、固有層内の好中球）について、投与群間に臨床的意義のある傾向はなかった。

2.7.6.29.2.2.4.4 C 反応性蛋白のベースラインからの変化

Week 104 または早期中止時の C 反応性蛋白のベースラインからの変化量は、本剤投与群のいずれもプラセボ群との比較において統計学的に有意な差はなかった。

2.7.6.29.2.2.5 QOL

QOL 質問票データの正式な解析は実施されなかった。

2.7.6.29.2.2.5.1 EQ-5D^{TM} 質問票

FAS を対象とした Week 0 での EQ-5D^{TM} 質問票の 5 ドメイン（移動の程度、身の回りの管理、ふだんの活動、痛み／不快感、不安／ふさぎ込み）それぞれのスコアは各投与群間で全般的に同程度であった。全体として、大部分の被験者が Week 0 で 5 ドメインに関して「問題はない」または「ない」と報告した。「痛み／不快感」が Week 0 で被験者が最も悪い評価をしたドメインであり、「中程度の痛みや不快感がある」が各投与群の約 28～36%であった。Week 104 または早期中止時では、プラセボ群は「中程度の痛みや不快感がある」とした被験者の割合に変化はなかったが、本剤投与群ではその割合は約 26～27%に減少した。「不安／ふさぎ込み」のある被験者の割合も、プラセボ群は Week 104 または早期中止時ではベースラインより増加したが、本剤投与群は Week 104 または早期中止時ではベースラインより少なかった。

2.7.6.29.2.2.5.2 EQ VAS

FAS を対象とした Week 0 での本剤 1.2 g/日群、本剤 2.4 g/日群、本剤 4.8 g/日群およびプラセボ群の EQ VAS スコア平均値 ± 標準偏差はそれぞれ 85.46 ± 12.227, 85.55 ± 11.303, 81.71 ± 13.886, 85.04 ± 12.463 と各投与群間で同程度であった。Week 104 または早期中止時での EQ VAS スコアの平均値 ± 標準偏差はそれぞれ 84.75 ± 13.529, 83.25 ± 16.230, 85.65 ± 12.750, 83.92 ± 14.213 で、概して Week 0 と同程度であった。

2.7.6.29.2.2.5.3 HUI2 質問票

ベースライン、Week 104 または早期中止時では、本剤投与群およびプラセボ群間で差はみられなかった。

2.7.6.29.2.3 安全性

2.7.6.29.2.3.1 治験薬の曝露量

治験薬の投与期間を表 2.7.6.29-12 に示した。

本剤投与群全体の投与期間の中央値（99.0 週間）はプラセボ群（102.8 週間）と同程度であった。本剤投与群間では、本剤 2.4 g/日群の投与期間の中央値（93.7 週間）が他の二つの本剤投与群（本剤 1.2 g/日群が 100.1 週間、本剤 4.8 g/日群が 101.4 週間）より短かった。

本剤投与群の年齢範囲については、18 歳以上 65 歳未満の投与期間の中央値が 65 歳以上 75歳未満および 75 歳以上と比較してやや短かった。反対に、プラセボ群では 75 歳以上の投与期間の中央値が最も短く、18 歳以上 65 歳未満および 65 歳以上 75 歳未満の投与期間の中央値は類似していた。しかし、高齢者は非高齢者よりも著しく少ないため、これらの差から臨床的意義のある結論は得られなかった。

性別ごとの投与期間は、男性では本剤投与群とプラセボ群の投与期間の中央値は同程度であったが、女性では本剤投与群全体（75.9 週間）よりもプラセボ群（102.0 週間）が長かった。男性と女性を比較すると、本剤投与群全体の女性よりも本剤投与群全体の男性が投与期間の中央値が長かったが、プラセボ群では男性と女性の投与期間は同程度であった。

表 2.7.6.29-12 治験薬の投与期間（安全性解析集団）

	プラセボ群 (N=142)	本剤 1.2 g/日群 (N=148)	本剤 2.4 g/日群 (N=147)	本剤 4.8 g/日群 (N=149)	本剤投与群 全体 (N=444)
投与期間；n（%）					
0 週以上 8 週以下	14 (9.9)	19 (12.8)	16 (10.9)	21 (14.1)	56 (12.6)
8 週超 16 週以下	9 (6.3)	7 (4.7)	10 (6.8)	12 (8.1)	29 (6.5)
16 週超 34 週以下	14 (9.9)	17 (11.5)	17 (11.6)	12 (8.1)	46 (10.4)
34 週超 42 週以下	2 (1.4)	2 (1.4)	9 (6.1)	5 (3.4)	16 (3.6)
42 週超 52 週以下	4 (2.8)	7 (4.7)	6 (4.1)	7 (4.7)	20 (4.5)
52 週超 60 週以下	5 (3.5)	2 (1.4)	3 (2.0)	5 (3.4)	10 (2.3)
60 週超 68 週以下	6 (4.2)	3 (2.0)	5 (3.4)	2 (1.3)	10 (2.3)
68 週超 78 週以下	3 (2.1)	7 (4.7)	5 (3.4)	4 (2.7)	16 (3.6)
78 週超 86 週以下	3 (2.1)	5 (3.4)	0	0	5 (1.1)
86 週超 94 週以下	5 (3.5)	2 (1.4)	3 (2.0)	4 (2.7)	9 (2.0)
94 週超 104 週以下	45 (31.7)	46 (31.1)	46 (31.3)	47 (31.5)	139 (31.3)
104 週超	32 (22.5)	29 (19.6)	27 (18.4)	29 (19.5)	85 (19.1)
欠測	0	2 (1.4)	0	1 (0.7)	3 (0.7)
投与期間（週）					
被験者数	142	146	147	148	441
平均値（標準偏差）	72.9 (39.20)	69.5 (40.33)	67.2 (40.61)	67.4 (41.81)	68.0 (40.85)
中央値	102.8	100.1	93.7	101.4	99.0
最小値，最大値	1, 110	1, 106	1, 107	0, 106	0, 107
年齢範囲別投与期間（週）					
18 歳以上 65 歳未満					
被験者数	107	102	123	109	334
平均値（標準偏差）	72.2 (38.85)	68.9 (40.13)	65.5 (41.00)	67.1 (41.23)	67.0 (40.71)
中央値	102.1	89.5	86.4	97.9	90.1
最小値，最大値	1, 110	1, 106	2, 107	1, 106	1, 107
65 歳以上 75 歳未満					
被験者数	27	35	21	31	87
平均値（標準偏差）	73.8 (43.91)	71.5 (41.34)	72.2 (39.29)	63.9 (45.08)	68.9 (41.93)
中央値	103.3	103.3	103.4	88.7	102.9
最小値，最大値	1, 105	4, 105	1, 105	0, 105	0, 105
75 歳以上					
被験者数	8	9	3	8	20
平均値（標準偏差）	78.1 (30.01)	69.0 (43.18)	103.7 (0.46)	84.5 (37.32)	80.4 (38.12)
中央値	84.3	103.6	103.9	103.9	103.8
最小値，最大値	23, 104	6, 105	103, 104	8, 104	6, 105
性別投与期間（週）					
男性					
被験者数	70	64	76	61	201
平均値（標準偏差）	74.4 (38.33)	77.0 (37.45)	68.4 (40.51)	74.3 (40.02)	73.0 (39.38)
中央値	103.1	103.6	102.1	103.4	103.4
最小値，最大値	2, 107	3, 106	2, 106	1, 105	1, 106
女性					
被験者数	72	82	71	87	240
平均値（標準偏差）	71.3 (40.24)	63.7 (41.73)	65.9 (40.97)	62.5 (42.59)	63.9 (41.67)
中央値	102.0	77.3	86.4	71.4	75.9
最小値，最大値	1, 110	1, 105	1, 107	0, 106	0, 107

Source: 5.3.5.4.2 Table 30 および Table 3.1 から抜粋

2.7.6.29.2.3.2 有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.29-13 に示した。

本剤のすべての用量で憩室炎の既往のある被験者への長期投与における忍容性は概して良好であった。安全性所見の種類および頻度は各用量間およびプラセボ間で同様であった。本剤の長期投与安全性に関して新たな知見はなかった。

治験中、本剤投与群全体の 74.1%およびプラセボ群の 73.9%に少なくも 1 件の TEAE が発現した。ほとんどの TEAE の重症度は軽度または中等度であった。重度の TEAE が発現した被験者の割合は本剤投与群全体（13.7%）とプラセボ群（12.7%）間で同程度であった。

治験薬との因果関係が否定できない TEAE が少なくとも 1 件発現した被験者の割合は、本剤投与群全体（16.7%）とプラセボ群（19.0%）で概して同程度であった。本剤 3 用量間では、治験薬との因果関係が否定できない TEAE を少なくとも 1 件発現した被験者の割合は本剤 2.4 g/日群が最も少なかった（12.2%）。

治験中に 1 例の死亡が認められた。死亡した被験者は治験中本剤 2.4 g/日を投与され、胃腸出血、高血圧および腹痛により入院し、多臓器不全となり、重度の肝硬変と診断された。死亡した被験者は多臓器不全の複数のリスク因子を持っていたと考えられた。

重篤な TEAE または治験薬投与中止に至った TEAE を発現した被験者の割合は各投与群間で同程度であった。被験者全体で治験薬投与中止に至った TEAE の最も多かった器官別大分類は胃腸障害であった。

表 2.7.6.29-13 有害事象の要約（安全性解析集団）

	プラセボ群 (N=142)	本剤 1.2 g/日群 (N=148)	本剤 2.4 g/日群 (N=147)	本剤 4.8 g/日群 (N=149)	本剤投与群全体 (N=444)
被験者数（%）					
すべての有害事象	108 (76.1)	110 (74.3)	113 (76.9)	110 (73.8)	333 (75.0)
すべての TEAE	105 (73.9)	108 (73.0)	111 (75.5)	110 (73.8)	329 (74.1)
すべての治験薬との因果関係が否定できない TEAE	27 (19.0)	25 (16.9)	18 (12.2)	31 (20.8)	74 (16.7)
すべての重度の TEAE	18 (12.7)	21 (14.2)	19 (12.9)	21 (14.1)	61 (13.7)
すべての重篤な有害事象	15 (10.6)	9 (6.1)	13 (8.8)	14 (9.4)	36 (8.1)
すべての治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
すべての死亡に至った TEAE	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)
すべての中止に至った TEAE	9 (6.3)	12 (8.1)	13 (8.8)	17 (11.4)	42 (9.5)

Source: 5.3.5.4.2 Table 31

2.7.6.29.2.3.3 比較的よくみられる有害事象

安全性解析集団のいずれかの投与群で被験者の 5%以上に発現した TEAE を表 2.7.6.29-14 に示した。また、因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表を付録（表 2.7.6.29-16）に示した。

本剤投与群全体で最も高い頻度で報告された TEAE は腹痛（本剤投与群：11.9%、プラセボ群：8.5%）、下痢（本剤投与群：10.8%、プラセボ群：8.5%）および頭痛（本剤投与群：8.6%、

プラセボ群：9.2%）であった。本剤の各用量間で TEAE の種類および頻度は概して同様で、本剤の用量依存的な傾向はなかった。

表 2.7.6.29-14 いずれかの投与群で 5%以上に発現した TEAE（安全性解析集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	プラセボ群 (N=142)	本剤 1.2 g/日群 (N=148)	本剤 2.4 g/日群 (N=147)	本剤 4.8 g/日群 (N=149)	本剤投与群全体 (N=444)
1 件以上の TEAE を発現した被験者	105 (73.9)	108 (73.0)	111 (75.5)	110 (73.8)	329 (74.1)
胃腸障害	58 (40.8)	55 (37.2)	59 (40.1)	65 (43.6)	179 (40.3)
腹痛	12 (8.5)	19 (12.8)	19 (12.9)	15 (10.1)	53 (11.9)
下痢	12 (8.5)	15 (10.1)	15 (10.2)	18 (12.1)	48 (10.8)
悪心	11 (7.7)	5 (3.4)	8 (5.4)	10 (6.7)	23 (5.2)
消化不良	6 (4.2)	5 (3.4)	11 (7.5)	6 (4.0)	22 (5.0)
便秘	12 (8.5)	9 (6.1)	6 (4.1)	6 (4.0)	21 (4.7)
下腹部痛	7 (4.9)	5 (3.4)	2 (1.4)	10 (6.7)	17 (3.8)
感染症および寄生虫症	49 (34.5)	58 (39.2)	57 (38.8)	61 (40.9)	176 (39.6)
尿路感染	7 (4.9)	11 (7.4)	14 (9.5)	10 (6.7)	35 (7.9)
副鼻腔炎	11 (7.7)	12 (8.1)	8 (5.4)	10 (6.7)	30 (6.8)
インフルエンザ	11 (7.7)	11 (7.4)	8 (5.4)	9 (6.0)	28 (6.3)
気管支炎	7 (4.9)	8 (5.4)	7 (4.8)	9 (6.0)	24 (5.4)
鼻咽頭炎	9 (6.3)	5 (3.4)	10 (6.8)	8 (5.4)	23 (5.2)
筋骨格系および結合組織障害	31 (21.8)	25 (16.9)	33 (22.4)	31 (20.8)	89 (20.0)
背部痛	12 (8.5)	10 (6.8)	11 (7.5)	11 (7.4)	32 (7.2)
神経系障害	21 (14.8)	20 (13.5)	16 (10.9)	21 (14.1)	57 (12.8)
頭痛	13 (9.2)	14 (9.5)	10 (6.8)	14 (9.4)	38 (8.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13 (9.2)	18 (12.2)	11 (7.5)	15 (10.1)	44 (9.9)
咳嗽	2 (1.4)	9 (6.1)	3 (2.0)	4 (2.7)	16 (3.6)
血管障害	12 (8.5)	7 (4.7)	14 (9.5)	4 (2.7)	25 (5.6)
高血圧	8 (5.6)	6 (4.1)	8 (5.4) [1)]	2 (1.3)	16 (3.6) [1)]

MedDRA version 14.1（MedDRA/J version 14.1 により日本語訳）

1) 被験者番号 179-0010 に発現した高血圧（hypertension）（1 例 1 件）は、低血圧（hypotension）としてデータベースに誤って登録されたため含まれていない。

Source: 5.3.5.4.2 Table 32

2.7.6.29.2.3.4 因果関係が否定できない有害事象

因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表を付録（表 2.7.6.29-16）に示した。

治験薬との因果関係が否定できない TEAE が少なくとも 1 件発現した被験者の割合は、本剤投与群全体（16.7%）とプラセボ群（19.0%）にて概して同程度であった。本剤 3 用量群間では、治験薬との因果関係が否定できない TEAE が少なくとも 1 件発現した被験者の割合は本剤 2.4 g/日群（12.2%）が最も低かった。

最も頻度が高かった治験薬との因果関係が否定できない TEAE は胃腸障害で、本剤投与群全体が 9.5%、プラセボ群が 10.6%と同程度であった。

本剤投与群全体で頻度が高かった治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、下痢（本剤投与群：3.2%、プラセボ群：0.7%）、頭痛（本剤投与群：2.9%、プラセボ群：1.4%）、腹痛（本剤投与群：2.7%、プラセボ群：0.7%）、悪心（本剤投与群：1.8%、プラセボ群：1.4%）

および鼓腸（本剤投与群：1.1%、プラセボ群：2.8%）であった。その他の治験薬との因果関係が否定できない TEAE はすべて本剤投与群全体の 1%未満であった。治験薬との因果関係が否定できない TEAE の種類および頻度に、本剤の用量依存的な傾向はなかった。

2.7.6.29.2.3.5 重症度別の有害事象

大部分の TEAE は軽度または中等度であった。重度の TEAE を発現した被験者の割合は本剤投与群全体（13.7%）とプラセボ群（12.7%）で同程度であった。重症度別の TEAE の発現率を表 2.7.6.29-15 に示した。

表 2.7.6.29-15 重症度別の TEAE 発現率（安全性解析集団）

重症度 被験者数（%）	プラセボ群 (N=142)	本剤 1.2 g/日群 (N=148)	本剤 2.4 g/日群 (N=147)	本剤 4.8 g/日群 (N=149)	本剤投与群全体 (N=444)
軽度	35 (24.6)	35 (23.6)	38 (25.9)	31 (20.8)	104 (23.4)
中等度	52 (36.6)	52 (35.1)	54 (36.7)	58 (38.9)	164 (36.9)
重度	18 (12.7)	21 (14.2)	19 (12.9)	21 (14.1)	61 (13.7)

Source: 5.3.5.4.2 Table 33

2.7.6.29.2.3.6 死亡、その他の重篤な有害事象

死亡例一覧表および重篤な有害事象一覧表を付録（表 2.7.6.29-17 および表 2.7.6.29-18）に示した。

治験中に 1 例が死亡した。被験者番号 179-0010（46 歳の白人男性で本剤 2.4 g/日を 36 週間服用）は Day 248 に中等度の血性下痢、悪心および嘔吐を発現した。被験者は Day 250 に胃腸出血、高血圧および腹痛のために入院した。本被験者には C 型肝炎および高血圧の既往があった。本被験者に胃腸出血の既往はなく、当該事象は疾患の悪化とは考えられなかった。併用薬にはバルデナフィル、アテノロールおよび不特定のグルココルチコイドが含まれた。治験薬は Day 249 に投与を中止し、本被験者はこの事象により治験を中止した。治験責任（分担）医師は下痢、悪心および嘔吐は Day 250 に回復したと判断したが、同日に治験責任（分担）医師は被験者が多臓器不全を発現したと報告し、Day 251 に被験者は重度の肝硬変と診断された。被験者は Day 274 に多臓器不全により死亡した。腹痛、胃腸出血、高血圧および肝硬変は死亡時には未回復であった。腹痛、胃腸出血および高血圧は多臓器不全に起因するものであった。

剖検により死亡の原因は多臓器不全、凝血異常および敗血症を伴った肝硬変による肝不全と示された。要因として左冠動脈前下行枝に重度の冠動脈疾患（85～90%アテローム硬化性狭窄）があった。

治験責任（分担）医師は「治験薬と事象との関連を証明するまたは反証する十分な証拠がない」として、本被験者のすべての事象について治験薬との因果関係はないと判断した。

重篤な TEAE は 51 例（本剤投与群で 36 例、プラセボ群で 15 例）に 73 件認められた。重篤な TEAE は本剤投与群全体（8.1%）およびプラセボ群（10.6%）で同程度の頻度であった。

重篤なTEAEの種類および頻度に各投与群間で傾向の差はなかった。ほとんどの重篤なTEAEは各1例に認められた。2例以上に認められた重篤なTEAEは、肺炎（4例；本剤1.2 g/日群1例、本剤4.8 g/日群1例およびプラセボ群2例）、狭心症（3例；本剤2.4 g/日群1例、本剤4.8 g/日群1例およびプラセボ群1例）、心房細動（2例；本剤1.2 g/日群1例および本剤2.4 g/日群1例）、腹痛（2例；本剤2.4 g/日群1例およびプラセボ群1例）、胸痛（2例；本剤4.8 g/日群2例）、脳血管発作（2例；本剤2.4 g/日群2例）および呼吸困難（2例；本剤1.2 g/日群1例およびプラセボ群1例）であった。

治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された重篤なTEAEは1例のみであった。被験者番号182-0010（本剤4.8 g/日群、58歳の白人女性）はDay 625に無顆粒球症を発現し、治験責任（分担）医師は同事象を治験薬との因果関係が否定できないと判断した。被験者は本事象により治験薬の投与を中止した。本被験者の無顆粒球症はフィルグラスチムによる治療を行い、Day 629に回復したと判断された。

2.7.6.29.2.3.7 中止に至った有害事象

治験薬投与中止に至った有害事象一覧表を付録（表 2.7.6.29-19）に示した。

治験薬投与中止に至ったTEAEが発現した被験者の割合は本剤1.2 g/日群が8.1%、本剤2.4 g/日群が8.8%、本剤4.8 g/日群が11.4%およびプラセボ群が6.3%で、各投与群間で同程度であった。治験薬投与中止に至ったTEAEの最も多かった器官別大分類は、胃腸障害であった（本剤投与群全体：3.8%、プラセボ群：2.1%）。治験薬投与中止に至ったTEAEのほとんどは各1例に認められた。治験薬投与中止に至ったTEAEの種類および頻度に特筆すべき傾向はなかった。

2.7.6.29.2.3.8 臨床検査値、バイタルサイン、身体所見

臨床検査のベースラインからの変化は全般的に軽度で、投与群間で変化の幅は類似しており、本剤の用量依存的な傾向はなかった。

2.7.6.29.3 結論

- 本治験で検討された本剤の3用量（1.2, 2.4および4.8 g/日）は憩室炎再発率の減少に臨床的意義のある治療効果をもたなかった。主要評価項目（複合）および主な副次評価項目（CTのみ）でプラセボと本剤の間に差はなかった。
- 有効性の結果は、すべての感度分析を通じて一致していた。
- 被験者集団全体およびすべてのサブグループ解析のいずれでも有効性の特筆すべき傾向はなかった。
- 本剤のすべての用量で忍容性は概して良好であった。TEAEの種類と頻度、臨床検査値異常およびその他の安全性所見は本剤投与群間およびプラセボ群で同様であった。サブグループで臨床的意義のある傾向はなく、長期投与による新たな安全性の知見はなかった。

2.7.6　個々の試験のまとめ（SPD476-314 試験）＜付録＞

表 2.7.6.29-16　因果関係の有無別に集計した全 TEAE 要約表（安全性解析集団）（1/21）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	プラセボ群 (N=142)	本剤 1.2 g/日群 (N=148)	本剤 2.4 g/日群 (N=147)	本剤 4.8 g/日群 (N=149)	プラセボ群 (N=142)	本剤 1.2 g/日群 (N=148)	本剤 2.4 g/日群 (N=147)	本剤 4.8 g/日群 (N=149)
有害事象発現例数 (%)	105 (73.9)	108 (73.0)	111 (75.5)	110 (73.8)	27 (19.0)	25 (16.9)	18 (12.2)	31 (20.8)
有害事象発現件数	535	467	504	571	52	51	32	65
血液およびリンパ系障害	1 (0.7)	5 (3.4)	4 (2.7)	5 (3.4)	0	0	0	1 (0.7)
リンパ節症	0	1 (0.7)	2 (1.4)	2 (1.3)	0	0	0	0
貧血	0	1 (0.7)	2 (1.4)	1 (0.7)	0	0	0	0
鉄欠乏性貧血	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	0
無顆粒球症	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
二血球減少症	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
白血球減少症	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
リンパ節痛	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
大赤血球症	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
心臓障害	6 (4.2)	6 (4.1)	4 (2.7)	3 (2.0)	1 (0.7)	2 (1.4)	0	0
狭心症	1 (0.7)	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0
心不全	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
心房細動	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0
僧帽弁閉鎖不全症	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
洞性頻脈	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
三尖弁閉鎖不全症	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
動悸	2 (1.4)	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0
徐脈	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
心筋虚血	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
心室性期外収縮	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
心血管不全	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
上室性頻脈	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
頻脈	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	0	0

表 2.7.6.29-16 因果関係の有無別に集計した全 TEAE 要約表（安全性解析集団）（2/21）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	プラセボ群 (N=142)	本剤 1.2 g/日群 (N=148)	本剤 2.4 g/日群 (N=147)	本剤 4.8 g/日群 (N=149)	プラセボ群 (N=142)	本剤 1.2 g/日群 (N=148)	本剤 2.4 g/日群 (N=147)	本剤 4.8 g/日群 (N=149)
不整脈	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
期外収縮	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
心膜炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	4 (2.8)	2 (1.4)	3 (2.0)	2 (1.3)	0	1 (0.7)	0	0
回転性めまい	2 (1.4)	2 (1.4)	2 (1.4)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0
耳鳴	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0
聴力低下	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
メニエール病	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
耳痛	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
前庭障害	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
内分泌障害	1 (0.7)	2 (1.4)	1 (0.7)	2 (1.3)	0	0	0	0
甲状腺機能低下症	1 (0.7)	2 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0	0
甲状腺機能亢進症	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
甲状腺炎	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
眼障害	6 (4.2)	2 (1.4)	9 (6.1)	2 (1.3)	0	0	1 (0.7)	0
白内障	0	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
結膜炎	1 (0.7)	0	2 (1.4)	0	0	0	0	0
アレルギー性結膜炎	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
硝子体剥離	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
乱視	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
結膜出血	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
ブドウ膜炎	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
眼瞼炎	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
霰粒腫	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
眼乾燥	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	0

表 2.7.6.29-16 因果関係の有無別に集計した全 TEAE 要約表（安全性解析集団）（3/21）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	プラセボ群 (N=142)	本剤 1.2 g/日群 (N=148)	本剤 2.4 g/日群 (N=147)	本剤 4.8 g/日群 (N=149)	プラセボ群 (N=142)	本剤 1.2 g/日群 (N=148)	本剤 2.4 g/日群 (N=147)	本剤 4.8 g/日群 (N=149)
近視	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
老視	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
暗点	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
眼刺激	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
遠視	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
網膜剥離	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	58 (40.8)	55 (37.2)	59 (40.1)	65 (43.6)	15 (10.6)	13 (8.8)	12 (8.2)	17 (11.4)
腹痛	12 (8.5)	19 (12.8)	19 (12.9)	15 (10.1)	1 (0.7)	5 (3.4)	3 (2.0)	4 (2.7)
下痢	12 (8.5)	15 (10.1)	15 (10.2)	18 (12.1)	1 (0.7)	6 (4.1)	3 (2.0)	5 (3.4)
悪心	11 (7.7)	5 (3.4)	8 (5.4)	10 (6.7)	2 (1.4)	1 (0.7)	2 (1.4)	5 (3.4)
消化不良	6 (4.2)	5 (3.4)	11 (7.5)	6 (4.0)	1 (0.7)	0	2 (1.4)	2 (1.3)
便秘	12 (8.5)	9 (6.1)	6 (4.1)	6 (4.0)	4 (2.8)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
下腹部痛	7 (4.9)	5 (3.4)	2 (1.4)	10 (6.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (1.3)
腹部膨満	6 (4.2)	4 (2.7)	6 (4.1)	5 (3.4)	4 (2.8)	2 (1.4)	1 (0.7)	0
鼓腸	5 (3.5)	4 (2.7)	7 (4.8)	4 (2.7)	4 (2.8)	2 (1.4)	2 (1.4)	1 (0.7)
上腹部痛	5 (3.5)	4 (2.7)	5 (3.4)	3 (2.0)	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.7)	0
痔核	4 (2.8)	2 (1.4)	2 (1.4)	7 (4.7)	0	0	1 (0.7)	0
胃食道逆流性疾患	2 (1.4)	3 (2.0)	2 (1.4)	5 (3.4)	0	0	0	0
腹部不快感	2 (1.4)	2 (1.4)	3 (2.0)	4 (2.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
嘔吐	7 (4.9)	0	6 (4.1)	3 (2.0)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
歯痛	1 (0.7)	1 (0.7)	5 (3.4)	2 (1.3)	0	0	0	0
腹部圧痛	1 (0.7)	0	2 (1.4)	2 (1.3)	0	0	0	1 (0.7)
肛門そう痒症	0	2 (1.4)	0	2 (1.3)	0	1 (0.7)	0	0
過敏性腸症候群	1 (0.7)	0	3 (2.0)	1 (0.7)	0	0	0	0
胃炎	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.4)	1 (0.7)	0	0	0	0

表 2.7.6.29-16 因果関係の有無別に集計した全 TEAE 要約表（安全性解析集団）（4/21）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	プラセボ群 (N=142)	本剤 1.2 g/日群 (N=148)	本剤 2.4 g/日群 (N=147)	本剤 4.8 g/日群 (N=149)	プラセボ群 (N=142)	本剤 1.2 g/日群 (N=148)	本剤 2.4 g/日群 (N=147)	本剤 4.8 g/日群 (N=149)
裂孔ヘルニア	0	0	1 (0.7)	2 (1.3)	0	0	0	0
胃腸音異常	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0
直腸出血	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
舌障害	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
結腸ポリープ	0	2 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0	0
血便排泄	1 (0.7)	2 (1.4)	1 (0.7)	0	0	0	0	0
口内乾燥	1 (0.7)	3 (2.0)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
裂肛	0	0	0	2 (1.3)	0	0	0	0
肛門直腸不快感	0	0	0	2 (1.3)	0	0	0	1 (0.7)
直腸ポリープ	0	0	0	2 (1.3)	0	0	0	0
痔出血	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	0
肛門周囲痛	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	0
血性下痢	0	0	2 (1.4)	0	0	0	0	0
単径ヘルニア	2 (1.4)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
齲歯	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
後天性食道ウエッブ	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
十二指腸ポリープ	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
びらん性十二指腸炎	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
食中毒	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
小腸出血	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
便習慣変化	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
おくび	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
胃腸出血	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
腸管ポリープ	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
食道炎	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0

表 2.7.6.29-16 因果関係の有無別に集計した全 TEAE 要約表（安全性解析集団）（5/21）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	プラセボ群 (N=142)	本剤 1.2 g/日群 (N=148)	本剤 2.4 g/日群 (N=147)	本剤 4.8 g/日群 (N=149)	プラセボ群 (N=142)	本剤 1.2 g/日群 (N=148)	本剤 2.4 g/日群 (N=147)	本剤 4.8 g/日群 (N=149)
直腸炎	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
吐き戻し	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
排便回数増加	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	0	0
肛門皮膚垂	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
硬便	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
口腔内不快感	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
膵嚢胞	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
埋伏歯	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
小腸炎	2 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
胃潰瘍	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
びらん性胃炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
消化器痛	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
マロリー・ワイス症候群	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
臍ヘルニア	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (5.6)	15 (10.1)	17 (11.6)	14 (9.4)	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.3)
疲労	2 (1.4)	7 (4.7)	3 (2.0)	4 (2.7)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0
発熱	0	5 (3.4)	5 (3.4)	2 (1.3)	0	0	0	0
末梢性浮腫	0	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (2.0)	0	0	0	1 (0.7)
胸痛	0	1 (0.7)	2 (1.4)	2 (1.3)	0	0	0	0
非心臓性胸痛	0	0	2 (1.4)	1 (0.7)	0	0	0	0
口渇	0	0	0	2 (1.3)	0	0	0	1 (0.7)
倦怠感	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
悪寒	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	0

表 2.7.6.29-16 因果関係の有無別に集計した全 TEAE 要約表（安全性解析集団）（6/21）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	プラセボ群 (N=142)	本剤 1.2 g/日群 (N=148)	本剤 2.4 g/日群 (N=147)	本剤 4.8 g/日群 (N=149)	プラセボ群 (N=142)	本剤 1.2 g/日群 (N=148)	本剤 2.4 g/日群 (N=147)	本剤 4.8 g/日群 (N=149)
無力症	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
熱感	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
恥骨上痛	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
ヘルニア	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
多臓器不全	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
胸部不快感	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
ヘルニア痛	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
疼痛	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
薬剤残留	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
異物感	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	2 (1.4)	0	1 (0.7)	2 (1.3)	0	0	0	0
急性胆管炎	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
肝嚢胞	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
肝腫大	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
肝硬変	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
胆嚢炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
脂肪肝	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	3 (2.1)	3 (2.0)	3 (2.0)	10 (6.7)	0	0	0	3 (2.0)
過敏症	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.4)	5 (3.4)	0	0	0	2 (1.3)
季節性アレルギー	1 (0.7)	3 (2.0)	1 (0.7)	3 (2.0)	0	0	0	0
薬物過敏症	1 (0.7)	0	0	2 (1.3)	0	0	0	1 (0.7)
造影剤アレルギー	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	49 (34.5)	58 (39.2)	57 (38.8)	61 (40.9)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	3 (2.0)
尿路感染	7 (4.9)	11 (7.4)	14 (9.5)	10 (6.7)	0	0	0	0
副鼻腔炎	11 (7.7)	12 (8.1)	8 (5.4)	10 (6.7)	0	0	0	0

表 2.7.6.29-16 因果関係の有無別に集計した全 TEAE 要約表（安全性解析集団）（7/21）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	プラセボ群 (N=142)	本剤 1.2 g/日群 (N=148)	本剤 2.4 g/日群 (N=147)	本剤 4.8 g/日群 (N=149)	プラセボ群 (N=142)	本剤 1.2 g/日群 (N=148)	本剤 2.4 g/日群 (N=147)	本剤 4.8 g/日群 (N=149)
インフルエンザ	11 (7.7)	11 (7.4)	8 (5.4)	9 (6.0)	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
気管支炎	7 (4.9)	8 (5.4)	7 (4.8)	9 (6.0)	0	0	0	1 (0.7)
鼻咽頭炎	9 (6.3)	5 (3.4)	10 (6.8)	8 (5.4)	0	0	0	0
上気道感染	5 (3.5)	6 (4.1)	6 (4.1)	6 (4.0)	0	0	0	0
胃腸炎	4 (2.8)	4 (2.7)	5 (3.4)	5 (3.4)	0	0	0	1 (0.7)
歯膿瘍	1 (0.7)	2 (1.4)	2 (1.4)	4 (2.7)	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	2 (1.4)	2 (1.4)	4 (2.7)	0	0	0	0
咽頭炎	1 (0.7)	2 (1.4)	0	3 (2.0)	0	0	0	0
鼻炎	0	1 (0.7)	2 (1.4)	2 (1.3)	0	0	0	0
肺炎	2 (1.4)	3 (2.0)	0	2 (1.3)	0	0	0	0
膀胱炎	3 (2.1)	1 (0.7)	3 (2.0)	1 (0.7)	0	0	0	0
ウイルス感染	0	0	2 (1.4)	2 (1.3)	0	0	0	0
歯感染	0	1 (0.7)	2 (1.4)	0	0	0	0	0
帯状疱疹	3 (2.1)	2 (1.4)	1 (0.7)	0	0	0	0	0
外陰腟真菌感染	0	3 (2.0)	0	0	0	0	0	0
限局性感染	2 (1.4)	0	0	2 (1.3)	0	0	0	0
外陰部腟カンジダ症	1 (0.7)	0	0	2 (1.3)	0	0	0	0
皮下組織膿瘍	0	0	0	2 (1.3)	0	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
耳感染	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
真菌感染	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
急性副鼻腔炎	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
陰部ヘルペス	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
口腔真菌感染	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0

表 2.7.6.29-16 因果関係の有無別に集計した全 TEAE 要約表（安全性解析集団）（8/21）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	プラセボ群 (N=142)	本剤 1.2 g/日群 (N=148)	本剤 2.4 g/日群 (N=147)	本剤 4.8 g/日群 (N=149)	プラセボ群 (N=142)	本剤 1.2 g/日群 (N=148)	本剤 2.4 g/日群 (N=147)	本剤 4.8 g/日群 (N=149)
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
迷路炎	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	0
口腔ヘルペス	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	0
蜂巣炎	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0
膣感染	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0
下気道感染	0	2 (1.4)	0	0	0	0	0	0
ウイルス性気道感染	0	2 (1.4)	0	0	0	0	0	0
喉頭炎	2 (1.4)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
扁桃炎	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
腸管膿瘍	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
カンジダ症	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
皮膚真菌感染	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
性器膿瘍	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
鼓膜炎	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
爪真菌症	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
ブドウ球菌感染	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
ウイルス血症	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
虫垂炎	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
眼瞼感染	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
毛包炎	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
ウイルス性消化管感染	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
ブドウ球菌皮膚感染	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
皮膚感染	2 (1.4)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
デング熱	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
せつ	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.29-16 因果関係の有無別に集計した全 TEAE 要約表（安全性解析集団）（9/21）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	プラセボ群 (N=142)	本剤 1.2 g/日群 (N=148)	本剤 2.4 g/日群 (N=147)	本剤 4.8 g/日群 (N=149)	プラセボ群 (N=142)	本剤 1.2 g/日群 (N=148)	本剤 2.4 g/日群 (N=147)	本剤 4.8 g/日群 (N=149)
感染性皮膚嚢腫	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
ヘルペス性角膜炎	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
骨盤膿瘍	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
憩室周膿瘍	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
会陰膿瘍	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
足部白癬	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
ウイルス性上気道感染	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
ダニ皮膚炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
ボレリア感染	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
乳房膿瘍	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
丹毒	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
泌尿生殖器クラミジア感染	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
H1N1 インフルエンザ	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性肺炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
膿疱性皮疹	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
唾液腺炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
ダニ媒介熱	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性心膜炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	15 (10.6)	17 (11.5)	16 (10.9)	9 (6.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.7)
処置による疼痛	0	4 (2.7)	4 (2.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
挫傷	2 (1.4)	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
関節損傷	1 (0.7)	0	3 (2.0)	0	0	0	0	0
肋骨骨折	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
節足動物咬傷	2 (1.4)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0
動物咬傷	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	0

表 2.7.6.29-16 因果関係の有無別に集計した全 TEAE 要約表（安全性解析集団）（10/21）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	プラセボ群 (N=142)	本剤 1.2 g/日群 (N=148)	本剤 2.4 g/日群 (N=147)	本剤 4.8 g/日群 (N=149)	プラセボ群 (N=142)	本剤 1.2 g/日群 (N=148)	本剤 2.4 g/日群 (N=147)	本剤 4.8 g/日群 (N=149)
外傷後疼痛	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	0
手首関節骨折	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0
足関節部骨折	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0
肉離れ	0	2 (1.4)	0	0	0	0	0	0
裂傷	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
上腕骨骨折	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
外傷後頚部症候群	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
腱損傷	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
節足動物刺傷	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
胸部損傷	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
瘢痕ヘルニア	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
膝蓋骨骨折	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
処置後浮腫	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
橈骨骨折	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
靱帯捻挫	4 (2.8)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
脳振盪	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
造影剤反応	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
擦過傷	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
手骨折	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
股関節部骨折	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
下肢骨折	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
処置後便秘	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
処置による悪心	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
皮膚損傷	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
軟骨損傷	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.29-16 因果関係の有無別に集計した全 TEAE 要約表（安全性解析集団）（11/21）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	プラセボ群 (N=142)	本剤 1.2 g/日群 (N=148)	本剤 2.4 g/日群 (N=147)	本剤 4.8 g/日群 (N=149)	プラセボ群 (N=142)	本剤 1.2 g/日群 (N=148)	本剤 2.4 g/日群 (N=147)	本剤 4.8 g/日群 (N=149)
上顎炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
半月板障害	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
骨格損傷	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
創合併症	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	14 (9.9)	11 (7.4)	9 (6.1)	15 (10.1)	5 (3.5)	1 (0.7)	1 (0.7)	5 (3.4)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (2.0)	3 (2.0)	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (2.0)	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
肝機能検査異常	0	2 (1.4)	0	2 (1.3)	0	0	0	2 (1.3)
体重増加	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0
肝酵素上昇	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0
体重減少	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (1.4)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0
ビタミン D 減少	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	0
C－反応性蛋白増加	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖増加	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
尿中血陽性	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
血中カルシウム増加	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
血中カリウム増加	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
心拍数増加	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
リンパ球数減少	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
好中球数減少	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)

表 2.7.6.29-16 因果関係の有無別に集計した全 TEAE 要約表（安全性解析集団）（12/21）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	プラセボ群 (N=142)	本剤 1.2 g/日群 (N=148)	本剤 2.4 g/日群 (N=147)	本剤 4.8 g/日群 (N=149)	プラセボ群 (N=142)	本剤 1.2 g/日群 (N=148)	本剤 2.4 g/日群 (N=147)	本剤 4.8 g/日群 (N=149)
血清フェリチン増加	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
尿沈渣陽性	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
血中クレアチン増加	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
血圧上昇	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
心電図異常 T 波	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
ヘモグロビン増加	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
尿中蛋白／クレアチニン比増加	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
血中コレステロール増加	3 (2.1)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖異常	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
尿中ブドウ糖陽性	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
B 型肝炎表面抗原陽性	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
前立腺特異性抗原増加	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
血中尿素増加	2 (1.4)	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ異常	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
尿中白血球	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	10 (7.0)	13 (8.8)	8 (5.4)	18 (12.1)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.7)
高コレステロール血症	2 (1.4)	3 (2.0)	1 (0.7)	3 (2.0)	0	0	0	0
低カリウム血症	2 (1.4)	0	1 (0.7)	3 (2.0)	0	0	0	0
糖尿病	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.3)	0	0	0	0
高脂血症	0	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.3)	0	0	0	0
ビタミン D 欠乏	0	0	2 (1.4)	1 (0.7)	0	0	0	0

表 2.7.6.29-16 因果関係の有無別に集計した全 TEAE 要約表（安全性解析集団）（13/21）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	プラセボ群 (N=142)	本剤 1.2 g/日群 (N=148)	本剤 2.4 g/日群 (N=147)	本剤 4.8 g/日群 (N=149)	プラセボ群 (N=142)	本剤 1.2 g/日群 (N=148)	本剤 2.4 g/日群 (N=147)	本剤 4.8 g/日群 (N=149)
2 型糖尿病	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
食欲減退	1 (0.7)	2 (1.4)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
高トリグリセリド血症	0	0	0	2 (1.3)	0	0	0	0
痛風	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	0
高血糖	2 (1.4)	2 (1.4)	0	0	0	0	0	0
脂質異常症	0	2 (1.4)	0	0	0	0	0	0
異常体重増加	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
高尿酸血症	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
低アルブミン血症	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
低血糖症	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
脱水	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
高カルシウム血症	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
低ナトリウム血症	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
高カリウム血症	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
体液貯留	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
代謝症候群	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	31 (21.8)	25 (16.9)	33 (22.4)	31 (20.8)	3 (2.1)	0	1 (0.7)	1 (0.7)
背部痛	12 (8.5)	10 (6.8)	11 (7.5)	11 (7.4)	1 (0.7)	0	0	0
関節痛	7 (4.9)	5 (3.4)	3 (2.0)	7 (4.7)	0	0	0	0
四肢痛	4 (2.8)	1 (0.7)	4 (2.7)	3 (2.0)	1 (0.7)	0	0	0
筋肉痛	0	2 (1.4)	4 (2.7)	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0
関節炎	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	4 (2.7)	0	0	0	0
変形性関節症	0	1 (0.7)	1 (0.7)	4 (2.7)	0	0	0	1 (0.7)
頚部痛	3 (2.1)	4 (2.7)	2 (1.4)	0	0	0	0	0
筋痙縮	1 (0.7)	2 (1.4)	0	2 (1.3)	0	0	0	1 (0.7)

表 2.7.6.29-16 因果関係の有無別に集計した全 TEAE 要約表（安全性解析集団）（14/21）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	プラセボ群 (N=142)	本剤 1.2 g/日群 (N=148)	本剤 2.4 g/日群 (N=147)	本剤 4.8 g/日群 (N=149)	プラセボ群 (N=142)	本剤 1.2 g/日群 (N=148)	本剤 2.4 g/日群 (N=147)	本剤 4.8 g/日群 (N=149)
筋骨格不快感	0	0	1 (0.7)	2 (1.3)	0	0	0	0
筋骨格痛	3 (2.1)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
外骨腫	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
椎間板突出	0	1 (0.7)	2 (1.4)	0	0	0	0	0
筋骨格系胸痛	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
変形性脊椎症	1 (0.7)	0	2 (1.4)	0	0	0	0	0
骨粗鬆症	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0
筋骨格硬直	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
骨減少症	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
腱鞘炎	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
弾発指	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
肩回旋筋腱板症候群	2 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
筋障害	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
関節石灰化	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
骨痛	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
鼡径部痛	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
椎間板変性症	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
関節腫脹	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
筋肉疲労	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
足底筋膜炎	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
多発性関節炎	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
顎関節症候群	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
斜頚	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
腱炎	3 (2.1)	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	0	0
線維筋痛	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.29-16 因果関係の有無別に集計した全 TEAE 要約表（安全性解析集団）（15/21）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	プラセボ群 (N=142)	本剤 1.2 g/日群 (N=148)	本剤 2.4 g/日群 (N=147)	本剤 4.8 g/日群 (N=149)	プラセボ群 (N=142)	本剤 1.2 g/日群 (N=148)	本剤 2.4 g/日群 (N=147)	本剤 4.8 g/日群 (N=149)
椎間板障害	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
腱痛	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
バニオン	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
滑液包炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
脊柱管狭窄症	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	6 (4.2)	2 (1.4)	8 (5.4)	5 (3.4)	0	0	0	0
子宮平滑筋腫	0	0	1 (0.7)	2 (1.3)	0	0	0	0
甲状腺新生物	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
基底細胞癌	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
卵巣顆粒卵胞膜細胞腫	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
腎細胞癌	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
扁平上皮癌	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
皮膚良性新生物	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
乳癌	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
詳細不明の心臓新生物	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
線維腫症	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
肝臓血管腫	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
脂肪腫	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
メラノサイト性母斑	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
前立腺癌	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
良性副甲状腺腫瘍	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
脂漏性角化症	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
皮膚乳頭腫	2 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
肛門性器疣贅	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.29-16 因果関係の有無別に集計した全 TEAE 要約表（安全性解析集団）（16/21）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	プラセボ群 (N=142)	本剤 1.2 g/日群 (N=148)	本剤 2.4 g/日群 (N=147)	本剤 4.8 g/日群 (N=149)	プラセボ群 (N=142)	本剤 1.2 g/日群 (N=148)	本剤 2.4 g/日群 (N=147)	本剤 4.8 g/日群 (N=149)
悪性黒色腫	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
腱新生物	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	21 (14.8)	20 (13.5)	16 (10.9)	21 (14.1)	2 (1.4)	6 (4.1)	4 (2.7)	7 (4.7)
頭痛	13 (9.2)	14 (9.5)	10 (6.8)	14 (9.4)	2 (1.4)	4 (2.7)	4 (2.7)	5 (3.4)
浮動性めまい	5 (3.5)	1 (0.7)	3 (2.0)	2 (1.3)	0	1 (0.7)	0	2 (1.3)
坐骨神経痛	1 (0.7)	0	2 (1.4)	2 (1.3)	0	0	0	0
緊張性頭痛	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
失神	0	0	0	2 (1.3)	0	0	0	0
錯感覚	2 (1.4)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
脳血管発作	0	0	2 (1.4)	0	0	0	0	0
片頭痛	2 (1.4)	2 (1.4)	0	0	0	0	0	0
一過性脳虚血発作	0	2 (1.4)	0	0	0	0	0	0
手根管症候群	2 (1.4)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
感覚鈍麻	2 (1.4)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
傾眠	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
嗜眠	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	0
神経痛	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
椎骨脳底動脈不全	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
小脳梗塞	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
糖尿病性ニューロパチー	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
頭蓋内動脈瘤	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	7 (4.9)	6 (4.1)	6 (4.1)	7 (4.7)	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
うつ病	0	1 (0.7)	4 (2.7)	3 (2.0)	0	0	0	0
不眠症	3 (2.1)	3 (2.0)	2 (1.4)	2 (1.3)	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)

表 2.7.6.29-16 因果関係の有無別に集計した全 TEAE 要約表（安全性解析集団）（17/21）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	プラセボ群 (N=142)	本剤 1.2 g/日群 (N=148)	本剤 2.4 g/日群 (N=147)	本剤 4.8 g/日群 (N=149)	プラセボ群 (N=142)	本剤 1.2 g/日群 (N=148)	本剤 2.4 g/日群 (N=147)	本剤 4.8 g/日群 (N=149)
不安	3 (2.1)	2 (1.4)	0	3 (2.0)	0	0	0	0
パニック発作	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
急性ストレス反応	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
睡眠障害	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
錯乱状態	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	4 (2.8)	3 (2.0)	9 (6.1)	13 (8.7)	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
腎結石症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	4 (2.7)	0	0	0	0
血尿	2 (1.4)	0	3 (2.0)	2 (1.3)	0	0	0	0
排尿困難	0	0	2 (1.4)	1 (0.7)	0	0	0	0
頻尿	0	0	0	2 (1.3)	0	0	0	0
膀胱痛	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
非感染性膀胱炎	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
膿尿	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
腎仙痛	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
腎腫瘤	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
糖尿	2 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
膀胱痙縮	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
出血性膀胱炎	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
緊張性膀胱	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
夜間頻尿	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
蛋白尿	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
腎嚢胞	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
有痛性排尿困難	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
生殖系および乳房障害	11 (7.7)	5 (3.4)	5 (3.4)	6 (4.0)	1 (0.7)	0	0	0
卵巣嚢胞	1 (0.7)	0	0	3 (2.0)	0	0	0	0

表 2.7.6.29-16 因果関係の有無別に集計した全 TEAE 要約表（安全性解析集団）（18/21）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	プラセボ群 (N=142)	本剤 1.2 g/日群 (N=148)	本剤 2.4 g/日群 (N=147)	本剤 4.8 g/日群 (N=149)	プラセボ群 (N=142)	本剤 1.2 g/日群 (N=148)	本剤 2.4 g/日群 (N=147)	本剤 4.8 g/日群 (N=149)
前立腺炎	2 (1.4)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
乳房腫瘤	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	0
勃起不全	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0
前立腺腫大	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
良性前立腺肥大症	3 (2.1)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
閉経期症状	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
乳頭障害	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
女性生殖器瘻	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
機能性子宮出血	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
子宮腟脱	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
子宮ポリープ	2 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13 (9.2)	18 (12.2)	11 (7.5)	15 (10.1)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0
咳嗽	2 (1.4)	9 (6.1)	3 (2.0)	4 (2.7)	0	1 (0.7)	0	0
口腔咽頭痛	3 (2.1)	3 (2.0)	3 (2.0)	2 (1.3)	0	0	0	0
呼吸困難	1 (0.7)	3 (2.0)	0	3 (2.0)	0	0	0	0
肺うっ血	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (2.0)	0	0	0	0
鼻閉	0	3 (2.0)	0	2 (1.3)	0	0	0	0
喘息	0	1 (0.7)	2 (1.4)	0	0	0	0	0
喘鳴	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
副鼻腔うっ血	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患	0	0	2 (1.4)	0	0	0	0	0
労作性呼吸困難	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
湿性咳嗽	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
閉塞性気道障害	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0

表 2.7.6.29-16 因果関係の有無別に集計した全 TEAE 要約表（安全性解析集団）（19/21）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	プラセボ群 (N=142)	本剤 1.2 g/日群 (N=148)	本剤 2.4 g/日群 (N=147)	本剤 4.8 g/日群 (N=149)	プラセボ群 (N=142)	本剤 1.2 g/日群 (N=148)	本剤 2.4 g/日群 (N=147)	本剤 4.8 g/日群 (N=149)
呼吸時疼痛	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	0
肺肉芽腫	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
睡眠時無呼吸症候群	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
くしゃみ	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
アレルギー性胞隔炎	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
鼻出血	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
過換気	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
鼻粘膜障害	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭プラーク	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
鼻漏	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	9 (6.3)	11 (7.4)	8 (5.4)	18 (12.1)	3 (2.1)	3 (2.0)	1 (0.7)	4 (2.7)
発疹	1 (0.7)	2 (1.4)	0	3 (2.0)	0	0	0	0
蕁麻疹	0	2 (1.4)	1 (0.7)	2 (1.3)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
脱毛症	2 (1.4)	1 (0.7)	0	2 (1.3)	0	1 (0.7)	0	2 (1.3)
酒さ	0	0	2 (1.4)	1 (0.7)	0	0	0	0
そう痒症	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.4)	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
尋常性白斑	0	0	0	2 (1.3)	0	0	0	0
ざ瘡	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
紅斑	0	0	2 (1.4)	0	0	0	0	0
接触性皮膚炎	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
皮膚嚢腫	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
爪の障害	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
色素沈着障害	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
全身性そう痒症	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0

表 2.7.6.29-16 因果関係の有無別に集計した全 TEAE 要約表（安全性解析集団）（20/21）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	プラセボ群 (N=142)	本剤 1.2 g/日群 (N=148)	本剤 2.4 g/日群 (N=147)	本剤 4.8 g/日群 (N=149)	プラセボ群 (N=142)	本剤 1.2 g/日群 (N=148)	本剤 2.4 g/日群 (N=147)	本剤 4.8 g/日群 (N=149)
皮膚病変	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
皮膚潰瘍	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
多汗症	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
脂漏性皮膚炎	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
皮膚変色	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
日光性角化症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
皮膚炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	0	0
湿疹	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
嵌入爪	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
アレルギー性そう痒症	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
紅斑性皮疹	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
多形紅斑	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
光線過敏性反応	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	12 (8.5)	7 (4.7)	14 (9.5)	4 (2.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0
高血圧	8 (5.6)	6 (4.1)	8 (5.4) [1)]	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0
低血圧	0	0	2 (1.4) [1)]	1 (0.7)	0	0	0	0
レイノー現象	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
静脈瘤	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
ほてり	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
腹腔内出血	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
静脈炎	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
表在性血栓性静脈炎	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
血管炎	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
高血圧クリーゼ	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
大腿動脈狭窄	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.29-16　因果関係の有無別に集計した全 TEAE 要約表（安全性解析集団）（21/21）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	プラセボ群 (N=142)	本剤 1.2 g/日群 (N=148)	本剤 2.4 g/日群 (N=147)	本剤 4.8 g/日群 (N=149)	プラセボ群 (N=142)	本剤 1.2 g/日群 (N=148)	本剤 2.4 g/日群 (N=147)	本剤 4.8 g/日群 (N=149)
出血	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
血栓症	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0

各投与群の被験者の割合（%）は、安全性解析集団での被験者数に基づいて算出した。
SOC および PT での頻度は被験者数で表した。
MedDRA version 14.1（MedDRA/J version 14.1 により日本語訳）
1) 被験者番号 179-0010 に発現した高血圧（hypertension）（1 例 1 件）は、低血圧（hypotension）として誤ってデータベースに登録された。
Source: 5.3.5.4.2 Table 3.2.2 および Table 3.2.3 から作成

表 2.7.6.29-17　死亡例一覧表（安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	人種	性別	年齢	体重	有害事象（PT）	有害事象の発現日	持続期間	因果関係	重症度	中止の有無	処置	転帰
本剤 2.4 g/日群	179-0010	白人	男性	46 歳	104.1 kg	多臓器不全 [1)]	250 日目	25 日間	なし	有害事象による死亡	中止	治療薬の投与および治療薬以外の処置	死亡

MedDRA version 14.1（MedDRA/J version 14.1 により日本語訳）

1) TEAE

Source: 5.3.5.4.2 Table 3.3.2, Table 3.3.3 および Listing 3.1 から作成

表 2.7.6.29-18 重篤な有害事象一覧表（安全性解析対象集団）（1/6）

投与群	被験者番号	人種	性別	年齢	体重	有害事象（PT）	有害事象の発現日	持続期間	因果関係	重症度	中止の有無	処置	転帰
プラセボ群	155-0001	白人	女性	28 歳	103.9 kg	上腹部痛 [1)]	85 日目	3 日間	なし	重度	なし	治療薬の投与	未回復
						下腹部痛 [1)]	85 日目	3 日間	なし	重度	なし	治療薬以外の処置	未回復
	157-0017	白人	男性	37 歳	104.3 kg	腹痛 [1)]	135 日目	34 日間	なし	中等度	なし	治療薬の投与	回復
	166-0003	白人	女性	60 歳	102.5 kg	血栓症 [1)]	18 日目	6 日間	なし	中等度	なし	治療薬の投与および治療薬以外の処置	回復
	169-0009	白人	女性	52 歳	81.6 kg	パニック発作 [1)]	304 日目	1 日間	なし	中等度	なし	治療薬以外の処置	回復
						呼吸困難 [1)]	304 日目	1 日間	なし	中等度	なし	治療薬以外の処置	回復
	169-0017	白人	男性	43 歳	90.7 kg	悪性黒色腫 [1)]	637 日目	30 日間	なし	生命を脅かすまたは障害	なし	治療薬以外の処置	回復
	169-0032	白人	男性	58 歳	83.9 kg	ウイルス性心膜炎 [1)]	233 日目	2 日間	なし	軽度	なし	治療薬の投与および治療薬以外の処置	回復
	173-0003	白人	女性	48 歳	113.4 kg	胆嚢炎 [1)]	57 日目	1 日間	なし	重度	中断	治療薬の投与および治療薬以外の処置	回復
						出血 [1)]	57 日目	10 日間	なし	重度	中断	治療薬以外の処置	回復
	179-0016	白人	男性	45 歳	124.3 kg	肺炎 [1)]	54 日目	381 日間	なし	重度	中断	治療薬の投与	回復
	180-0010	白人	女性	72 歳	100.2 kg	関節炎 [1)]	519 日目	4 日間	なし	重度	なし	治療薬の投与および治療薬以外の処置	回復
						関節炎 [1)]	652 日目	5 日間	なし	重度	なし	治療薬の投与および治療薬以外の処置	回復

表 2.7.6.29-18 重篤な有害事象一覧表（安全性解析対象集団）（2/6）

投与群	被験者番号	人種	性別	年齢	体重	有害事象（PT）	有害事象の発現日	持続期間	因果関係	重症度	中止の有無	処置	転帰
プラセボ群	275-0005	白人	女性	55 歳	107.6 kg	肺炎 [1)]	408 日目	4 日間	なし	重度	なし	治療薬の投与	回復
	275-0008	白人	女性	69 歳	80.0 kg	脊柱管狭窄症 [1)]	116 日目	持続中	なし	重度	なし	治療薬の投与	未回復
	275-0015	白人	男性	55 歳	78.0 kg	消化不良 [1)]	121 日目	4 日間	なし	重度	なし	治療薬の投与	回復
						アレルギー性胞隔炎	236 日目	持続中	なし	重度	中止	治療薬の投与および治療薬以外の処置	未回復
						ウイルス性肺炎 [1)]	158 日目	9 日間	なし	重度	中止	治療薬の投与	回復
						マロリー・ワイス症候群 [1)]	188 日目	2 日間	なし	重度	なし	治療薬の投与および治療薬以外の処置	回復
						高血圧 [1)]	1 日目	3 日間	なし	重度	なし	なし	回復
	311-0001	白人	男性	45 歳	87.1 kg	大腿動脈狭窄 [1)]	685 日目	4 日間	なし	重度	なし	治療薬の投与および治療薬以外の処置	回復
	396-0001	白人	男性	63 歳	65.0 kg	肩回旋筋腱板症候群 [1)]	723 日目	2 日間	なし	中等度	なし	治療薬以外の処置	回復
	491-0009	白人	男性	57 歳	82.1 kg	ボレリア感染 [1)]	318 日目	15 日間	なし	中等度	なし	治療薬の投与	回復
						狭心症 [1)]	302 日目	3 日間	なし	中等度	中断	治療薬の投与	回復
本剤 1.2 g/日群	136-0005	白人	女性	60 歳	81.6 kg	胸部不快感 [1)]	86 日目	3 日間	なし	中等度	なし	治療薬の投与および治療薬以外の処置	回復
						呼吸困難 [1)]	86 日目	3 日間	なし	中等度	なし	治療薬の投与および治療薬以外の処置	回復
	157-0012	白人	女性	78 歳	67.1 kg	股関節部骨折 [1)]	559 日目	5 日間	なし	重度	中断	治療薬の投与および治療薬以外の処置	回復
	169-0001	白人	男性	36 歳	80.7 kg	一過性脳虚血発作 [1)]	1 日目	1 日間	なし	重度	中断	治療薬の投与および治療薬以外の処置	回復

表 2.7.6.29-18 重篤な有害事象一覧表（安全性解析対象集団）（3/6）

投与群	被験者番号	人種	性別	年齢	体重	有害事象（PT）	有害事象の発現日	持続期間	因果関係	重症度	中止の有無	処置	転帰
本剤 1.2 g/日群	169-0006	白人	女性	50 歳	76.7 kg	上室性頻脈 [1)]	18 日目	1 日間	なし	生命を脅かすまたは障害	中止	治療薬の投与および治療薬以外の処置	回復
	185-0002	白人	男性	57 歳	145.6 kg	気管支炎 [1)]	396 日目	10 日間	なし	中等度	なし	治療薬の投与	回復
						咽頭炎 [1)]	396 日目	10 日間	なし	中等度	なし	治療薬の投与	回復
	270-0007	白人	女性	52 歳	102.0 kg	心房細動 [1)]	153 日目	60 日間	なし	中等度	中断	治療薬の投与および治療薬以外の処置	回復したが後遺症あり
	274-0006	白人	男性	66 歳	88.3 kg	肺炎 [1)]	473 日目	33 日間	なし	重度	なし	治療薬の投与および治療薬以外の処置	回復
	275-0013	白人	女性	54 歳	70.4 kg	憩室周膿瘍 [1)]	28 日目	31 日間	なし	重度	中止	治療薬の投与および治療薬以外の処置	回復
	491-0011	白人	女性	74 歳	64.5 kg	子宮腟脱 [1)]	514 日目	8 日間	なし	重度	なし	治療薬以外の処置	回復
本剤 2.4 g/日群	152-0008	白人	女性	67 歳	48.1 kg	乳癌 [1)]	421 日目	57 日間	なし	重度	中止	治療薬の投与および治療薬以外の処置	回復
	160-0003	白人	男性	60 歳	123.6 kg	脳血管発作 [1)]	252 日目	3 日間	なし	中等度	中止	治療薬の投与および治療薬以外の処置	回復
	164-0002	白人	女性	54 歳	83.5 kg	食道炎 [1)]	19 日目	24 日間	なし	重度	なし	治療薬の投与	回復
						裂孔ヘルニア [1)]	19 日目	24 日間	なし	重度	なし	治療薬の投与	回復
	169-0026	白人	男性	59 歳	73.9 kg	前立腺癌 [1)]	346 日目	160 日間	なし	重度	なし	治療薬以外の処置	回復

表 2.7.6.29-18 重篤な有害事象一覧表（安全性解析対象集団）（4/6）

投与群	被験者番号	人種	性別	年齢	体重	有害事象（PT）	有害事象の発現日	持続期間	因果関係	重症度	中止の有無	処置	転帰
本剤 2.4 g/日群	173-0002	その他：ヒスパニック－白人	女性	44 歳	90.4 kg	脳血管発作 [1)]	60 日目	持続中	なし	重度	中断	治療薬の投与および治療薬以外の処置	不明
						詳細不明の心臓新生物 [1)]	不明	持続中	なし	重度	中断	治療薬の投与および治療薬以外の処置	不明
	179-0010	白人	男性	46 歳	104.1 kg	腹痛 [1)]	250 日目	持続中	なし	有害事象による死亡	中止	治療薬の投与および治療薬以外の処置	未回復
						胃腸出血 [1)]	250 日目	持続中	なし	有害事象による死亡	中止	治療薬の投与および治療薬以外の処置	未回復
						低血圧 [1), 2)]	250 日目	持続中	なし	有害事象による死亡	中止	治療薬の投与および治療薬以外の処置	未回復
						多臓器不全 [1)]	250 日目	25 日間	なし	有害事象による死亡	中止	治療薬の投与および治療薬以外の処置	死亡
	194-0006	アジア人	男性	55 歳	72.6 kg	狭心症 [1)]	588 日目	23 日間	なし	重度	なし	治療薬の投与および治療薬以外の処置	回復
						虫垂炎 [1)]	202 日目	6 日間	なし	中等度	なし	治療薬の投与および治療薬以外の処置	回復
						腹腔内出血 [1)]	207 日目	1 日間	なし	重度	なし	なし	回復
	201-0004	白人	女性	50 歳	91.8 kg	処置後浮腫 [1)]	727 日目	2 日間	なし	重度	なし	治療薬の投与	回復
	270-0008	白人	女性	75 歳	93.1 kg	橈骨骨折 [1)]	333 日目	6 日間	なし	中等度	なし	治療薬以外の処置	回復したが後遺症あり
						膝蓋骨骨折 [1)]	279 日目	12 日間	なし	中等度	なし	治療薬以外の処置	回復

表 2.7.6.29-18 重篤な有害事象一覧表（安全性解析対象集団）（5/6）

投与群	被験者番号	人種	性別	年齢	体重	有害事象（PT）	有害事象の発現日	持続期間	因果関係	重症度	中止の有無	処置	転帰
本剤 2.4 g/日群	358-0001	白人	女性	58 歳	84.0 kg	椎間板突出 [1)]	184 日目	16 日間	なし	重度	なし	治療薬の投与および治療薬以外の処置	回復
	361-0006	白人	女性	47 歳	77.0 kg	足関節部骨折 [1)]	400 日目	78 日間	なし	中等度	なし	治療薬の投与および治療薬以外の処置	回復
	554-0002	白人	男性	64 歳	75.0 kg	悪心 [1)]	350 日目	2 日間	なし	軽度	中断	なし	回復
	757-0004	白人	女性	68 歳	74.0 kg	心房細動 [1)]	448 日目	2 日間	なし	中等度	なし	治療薬の投与および治療薬以外の処置	回復
						心室性期外収縮 [1)]	448 日目	2 日間	なし	中等度	なし	治療薬の投与および治療薬以外の処置	回復
本剤 4.8 g/日群	136-0012	白人	女性	50 歳	79.0 kg	上腕骨骨折 [1)]	33 日目	2 日間	なし	重度	中断	治療薬の投与および治療薬以外の処置	回復したが後遺症あり
	153-0005	黒人またはアフリカ系アメリカ人	女性	50 歳	126.0 kg	卵巣嚢胞 [1)]	196 日目	1 日間	なし	中等度	なし	治療薬の投与および治療薬以外の処置	回復
	160-0007	黒人またはアフリカ系アメリカ人	女性	71 歳	73.5 kg	小腸出血 [1)]	421 日目	6 日間	なし	重度	中断	治療薬以外の処置	回復
	161-0002	白人	女性	54 歳	101.2 kg	卵巣顆粒卵胞膜細胞腫 [1)]	728 日目	39 日間	なし	重度	なし	治療薬以外の処置	回復
						腎細胞癌 [1)]	728 日目	39 日間	なし	重度	なし	治療薬以外の処置	回復
	161-0005	白人	男性	71 歳	68.0 kg	肺炎 [1)]	482 日目	3 日間	なし	重度	なし	治療薬の投与	回復
	172-0007	白人	女性	63 歳	82.6 kg	失神 [1)]	17 日目	2 日間	なし	中等度	中止	なし	回復

表 2.7.6.29-18 重篤な有害事象一覧表（安全性解析対象集団）（6/6）

投与群	被験者番号	人種	性別	年齢	体重	有害事象（PT）	有害事象の発現日	持続期間	因果関係	重症度	中止の有無	処置	転帰
本剤 4.8 g/日群	179-0012	白人	男性	55 歳	102.1 kg	胸痛 [1)]	204 日目	2 日間	なし	軽度	中断	治療薬の投与	回復
	182-0010	白人	女性	58 歳	69.3 kg	無顆粒球症 [1)]	625 日目	5 日間	あり	重度	中止	治療薬の投与	回復
						皮下組織膿瘍 [1)]	625 日目	20 日間	なし	重度	なし	治療薬の投与	回復
	276-0001	黒人またはアフリカ系アメリカ人	女性	63 歳	79.8 kg	胃食道逆流性疾患 [1)]	35 日目	持続中	なし	軽度	なし	治療薬の投与	未回復
	310-0003	白人	男性	47 歳	106.0 kg	胸痛 [1)]	23 日目	5 日間	なし	重度	中断	治療薬の投与	回復
	361-0002	白人	女性	63 歳	81.3 kg	扁平上皮癌 [1)]	37 日目	1 日間	なし	中等度	なし	治療薬以外の処置	回復
	706-0002	白人	女性	78 歳	72.0 kg	狭心症 [1)]	535 日目	9 日間	なし	中等度	なし	治療薬の投与	回復
						心不全 [1)]	535 日目	9 日間	なし	中等度	なし	治療薬の投与	回復
	706-0009	白人	女性	52 歳	66.0 kg	急性胆管炎 [1)]	641 日目	11 日間	なし	重度	なし	治療薬の投与および治療薬以外の処置	回復
						急性膵炎	653 日目	21 日間	なし	重度	なし	治療薬の投与および治療薬以外の処置	回復したが後遺症あり
	757-0001	白人	男性	74 歳	78.0 kg	2 型糖尿病 [1)]	225 日目	持続中	なし	軽度	なし	治療薬の投与および治療薬以外の処置	未回復

MedDRA version 14.1（MedDRA/J version 14.1 により日本語訳）

1) TEAE

2) 被験者番号 179-0010 に発現した高血圧（hypertension）は、低血圧（hypotension）として誤ってデータベースに登録された。

Source: 5.3.5.4.2 Table 3.3.2 および Listing 3.1 から作成

表 2.7.6.29-19　中止に至った有害事象一覧表（1/4）

投与群	被験者番号	人種	性別	年齢	体重	有害事象（PT）	有害事象の発現日	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	処置	転帰
プラセボ群	135-0007	白人	男性	69 歳	83.5 kg	勃起不全	4 日目	14 日間	あり	中等度	非重篤	治療薬以外の処置	回復
	137-0012	白人	男性	42 歳	71.1 kg	腹部膨満	3 日目	持続中	あり	軽度	非重篤	なし	未回復
						鼓腸	3 日目	持続中	あり	軽度	非重篤	なし	未回復
	163-0005	白人	男性	56 歳	81.2 kg	腹部膨満	58 日目	58 日間	あり	中等度	非重篤	なし	回復
	172-0015	白人	男性	46 歳	104.8 kg	頭痛	6 日目	20 日間	あり	中等度	非重篤	治療薬以外の処置	回復
	201-0006	白人	男性	59 歳	76.2 kg	四肢痛	不明	不明	あり	中等度	非重篤	なし	回復
	275-0015	白人	男性	55 歳	78.0 kg	アレルギー性胞隔炎	236 日目	持続中	なし	重度	重篤	治療薬の投与および治療薬以外の処置	未回復
						ウイルス性肺炎	158 日目	9 日間	なし	重度	重篤	治療薬の投与	回復
	492-0004	白人	女性	65 歳	68.7 kg	薬剤残留	14 日目	4 日間	あり	軽度	非重篤	なし	回復
	706-0003	白人	女性	70 歳	62.0 kg	悪心	22 日目	64 日間	あり	軽度	非重篤	なし	回復
	754-0001	白人	男性	68 歳	68.0 kg	多形紅斑	438 日目	85 日間	あり	軽度	非重篤	治療薬の投与	回復
本剤 1.2 g/日群	135-0028	白人	女性	63 歳	64.9 kg	脱毛症	431 日目	持続中	あり	中等度	非重篤	なし	未回復
	137-0010	白人	男性	69 歳	134.6 kg	便秘	不明	持続中	なし	中等度	非重篤	治療薬の投与	未回復
	157-0009	白人	女性	57 歳	80.7 kg	下痢	17 日目	4 日間	あり	軽度	非重篤	なし	回復
						悪心	17 日目	4 日間	あり	中等度	非重篤	なし	回復
						上腹部痛	17 日目	4 日間	あり	中等度	非重篤	なし	回復
	169-0006	白人	女性	50 歳	76.7 kg	上室性頻脈	18 日目	1 日間	なし	生命を脅かすまたは障害	重篤	治療薬の投与および治療薬以外の処置	回復
	170-0002	白人	女性	62 歳	69.6 kg	紅斑性皮疹	158 日目	8 日間	あり	重度	非重篤	なし	回復
	176-0013	白人	男性	67 歳	91.2 kg	下痢	34 日目	7 日間	あり	中等度	非重篤	なし	回復
	182-0004	白人	男性	44 歳	99.1 kg	口腔内不快感	314 日目	8 日間	なし	重度	非重篤	治療薬の投与	回復
						口腔内不快感	308 日目	7 日間	なし	軽度	非重篤	治療薬の投与	回復

表 2.7.6.29-19　中止に至った有害事象一覧表（2/4）

投与群	被験者番号	人種	性別	年齢	体重	有害事象（PT）	有害事象の発現日	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	処置	転帰
本剤 1.2 g/日群	185-0003	白人	女性	50 歳	118.8 kg	下痢	9 日目	5 日間	あり	中等度	非重篤	治療薬の投与	回復
						腹痛	9 日目	5 日間	あり	軽度	非重篤	なし	回復
	201-0002	白人	女性	56 歳	72.7 kg	無力症	13 日目	8 日間	あり	中等度	非重篤	なし	回復
	201-0003	白人	男性	80 歳	68.5 kg	腹痛	不明	不明	あり	中等度	非重篤	なし	回復
						腹部膨満	不明	不明	あり	中等度	非重篤	なし	回復
						下痢	不明	不明	あり	中等度	非重篤	なし	回復
						下腹部痛	不明	不明	あり	中等度	非重篤	なし	回復
	275-0013	白人	女性	54 歳	70.4 kg	憩室周膿瘍	26 日目	2 日間	なし	重度	非重篤	治療薬の投与および治療薬以外の処置	回復
						憩室周膿瘍	28 日目	31 日間	なし	重度	重篤	治療薬の投与および治療薬以外の処置	回復
	492-0007	白人	女性	73 歳	63.0 kg	四肢痛	26 日目	持続中	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						頻脈	26 日目	15 日間	あり	中等度	非重篤	なし	回復
						回転性めまい	18 日目	22 日間	あり	重度	非重篤	なし	回復
本剤 2.4 g/日群	152-0008	白人	女性	67 歳	48.1 kg	乳癌	421 日目	57 日間	なし	重度	重篤	治療薬の投与および治療薬以外の処置	回復
	157-0013	白人	女性	38 歳	130.2 kg	下痢	11 日目	3 日間	あり	軽度	非重篤	なし	回復
	157-0024	白人	男性	55 歳	122.5 kg	上腹部痛	5 日目	51 日間	あり	軽度	非重篤	なし	回復
	160-0003	白人	男性	60 歳	123.6 kg	脳血管発作	252 日目	3 日間	なし	中等度	重篤	治療薬の投与および治療薬以外の処置	回復
	161-0001	白人	女性	51 歳	83.0 kg	下痢	9 日目	11 日間	あり	中等度	非重篤	なし	回復
						消化不良	11 日目	6 日間	あり	軽度	非重篤	なし	回復

表 2.7.6.29-19　中止に至った有害事象一覧表（3/4）

投与群	被験者番号	人種	性別	年齢	体重	有害事象（PT）	有害事象の発現日	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	処置	転帰
本剤 2.4 g/日群	161-0004	白人	男性	55 歳	105.9 kg	ウイルス感染	225 日目	持続中	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
	162-0002	白人	女性	66 歳	103.5 kg	血管炎	15 日目	30 日間	なし	重度	非重篤	治療薬の投与	回復
	169-0018	白人	男性	58 歳	78.9 kg	便秘	94 日目	24 日間	あり	軽度	非重篤	治療薬の投与	回復
	179-0010	白人	男性	46 歳	104.1 kg	腹痛	250 日目	持続中	なし	有害事象による死亡	重篤	治療薬の投与および治療薬以外の処置	未回復
						胃腸出血	250 日目	持続中	なし	有害事象による死亡	重篤	治療薬の投与および治療薬以外の処置	未回復
						低血圧 [1)]	250 日目	持続中	なし	有害事象による死亡	重篤	治療薬の投与および治療薬以外の処置	未回復
						多臓器不全	250 日目	25 日間	なし	有害事象による死亡	重篤	治療薬の投与および治療薬以外の処置	死亡
	188-0002	白人	男性	57 歳	94.8 kg	頭痛	11 日目	10 日間	あり	軽度	非重篤	治療薬の投与	回復
						嗜眠	11 日目	10 日間	あり	軽度	非重篤	なし	回復
						悪心	11 日目	10 日間	あり	軽度	非重篤	なし	回復
	358-0001	白人	女性	58 歳	84.0 kg	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	191 日目	9 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
	492-0001	白人	女性	66 歳	62.0 kg	蕁麻疹	5 日目	9 日間	あり	中等度	非重篤	治療薬の投与	回復
	498-0002	白人	女性	62 歳	76.1 kg	眼乾燥	361 日目	23 日間	あり	中等度	非重篤	治療薬の投与	回復
本剤 4.8 g/日群	135-0019	白人	女性	70 歳	64.4 kg	悪心	2 日目	3 日間	あり	軽度	非重篤	なし	回復
						嘔吐	2 日目	3 日間	あり	軽度	非重篤	なし	回復
	136-0007	白人	女性	66 歳	72.9 kg	肝機能検査異常	57 日目	38 日間	あり	中等度	非重篤	なし	回復
	160-0004	白人	男性	42 歳	104.6 kg	過敏性腸症候群	76 日目	持続中	なし	中等度	非重篤	なし	不明
	169-0005	白人	女性	52 歳	111.1 kg	変形性関節症	500 日目	持続中	なし	中等度	非重篤	治療薬の投与および治療薬以外の処置	未回復

表 2.7.6.29-19　中止に至った有害事象一覧表（4/4）

投与群	被験者番号	人種	性別	年齢	体重	有害事象（PT）	有害事象の発現日	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	処置	転帰
本剤 4.8 g/日群	169-0038	白人	男性	69 歳	105.2 kg	関節痛	615 日目	持続中	なし	中等度	非重篤	治療薬の投与	未回復
						関節痛	615 日目	持続中	なし	中等度	非重篤	治療薬の投与	未回復
						関節痛	615 日目	持続中	なし	中等度	非重篤	治療薬の投与	未回復
	170-0005	白人	女性	48 歳	76.7 kg	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	9 日目	31 日間	なし	中等度	非重篤	治療薬の投与	回復
	172-0007	白人	女性	63 歳	82.6 kg	失神	17 日目	2 日間	なし	中等度	重篤	なし	回復
	180-0003	白人	女性	65 歳	59.1 kg	脱毛症	57 日目	持続中	あり	中等度	非重篤	なし	未回復
	182-0001	白人	男性	58 歳	121.6 kg	腹痛	37 日目	20 日間	あり	重度	非重篤	なし	回復
						下痢	37 日目	18 日間	あり	重度	非重篤	なし	回復
	182-0005	白人	女性	51 歳	82.0 kg	肝機能検査異常	211 日目	9 日間	あり	軽度	非重篤	なし	回復
	182-0010	白人	女性	58 歳	69.3 kg	無顆粒球症	625 日目	5 日間	あり	重度	重篤	治療薬の投与	回復
						二血球減少症	625 日目	16 日間	あり	重度	非重篤	なし	回復
	194-0001	白人	女性	65 歳	69.4 kg	浮動性めまい	2 日目	14 日間	あり	中等度	非重篤	なし	回復
						頭痛	2 日目	14 日間	あり	中等度	非重篤	なし	回復
	272-0003	白人	男性	68 歳	88.0 kg	挫傷	不明	不明	あり	重度	非重篤	なし	回復
	275-0014	白人	男性	69 歳	58.8 kg	過敏症	21 日目	4 日間	あり	中等度	非重篤	なし	回復
	311-0004	白人	女性	65 歳	71.6 kg	過敏症	18 日目	3 日間	あり	中等度	非重篤	なし	回復
	361-0003	白人	男性	39 歳	96.6 kg	下痢	11 日目	4 日間	あり	中等度	非重篤	なし	回復
						下痢	15 日目	4 日間	あり	中等度	非重篤	なし	回復
	706-0001	白人	女性	65 歳	59.0 kg	腹痛	18 日目	18 日間	あり	中等度	非重篤	なし	回復

MedDRA version 14.1（MedDRA/J version 14.1 により日本語訳）

1) 被験者番号 179-0010 に発現した高血圧（hypertension）は、低血圧（hypotension）として誤ってデータベースに登録された。

Source: 5.3.5.4.2 Table 3.3.1 および Listing 3.1 から作成

2.7.6.30　SPD476-112 試験（参考資料 5.3.5.4.3）

―小児の潰瘍性大腸炎を対象とした、本剤投与後の安全性および薬物動態を評価する第 I 相、多施設、非盲検試験―

2.7.6.30.1　試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6.30-1 に示した。

表 2.7.6.30-1　試験方法の概略（1/6）

項目	内容
治験薬	メサラジン
治験責任医師	治験調整責任医師：[redacted]
実施医療機関	米国、ポーランド、スロバキア　計 12 医療機関
公表論文	Cuffari C, Pierce D, Korczowski B, Fyderek K, Van Heusen H, Hossack S, et al. Randomized clinical trial: pharmacokinetics and safety of multimatrix mesalamine for treatment of pediatric ulcerative colitis. Drug Des Devel Ther. 2016 Feb 4;10:593-607.
治験期間	2010 年 10 月 [redacted] 日（最初の被験者のスクリーニング日） ～2013 年 6 月 [redacted] 日（最終の被験者の最終観察日）
開発段階	第 I 相
目的	主要目的 - 小児の潰瘍性大腸炎において、本剤 3 用量（30、60 または 100 mg/kg/日）の 7 日間反復投与後の 5-アミノサリチル酸（5-ASA）およびその代謝物である N-アセチル-5-アミノサリチル酸（Ac-5-ASA）の薬物動態を検討すること 副次目的 - 小児の潰瘍性大腸炎において、本剤 3 用量の 7 日間反復投与後の安全性および忍容性を検討すること - 定常状態において、本剤から放出された 5-ASA の吸収量（5-ASA と Ac-5-ASA の尿中排泄量の合計と定義）の投与量に対する割合を検討すること
方法	本治験は、小児（5～17 歳）の潰瘍性大腸炎における本剤 3 用量の 7 日間反復投与後の 5-ASA および Ac-5-ASA の薬物動態を評価する第 I 相、多施設、ランダム化、非盲検試験であった。すべての被験者は 1 日投与量が 900～4800 mg/日の範囲内となるように、体重に応じて本剤 30 mg/kg 群、本剤 60 mg/kg 群または本剤 100 mg/kg 群にランダムに割付けられた。体重が 18～24 kg の被験者は本剤 60 mg/kg 群または本剤 100 mg/kg 群に、25～49 kg

表 2.7.6.30-1 試験方法の概略（2/6）

項目	内容
方法（続き）	の被験者は本剤 30 mg/kg 群、本剤 60 mg/kg 群または本剤 100 mg/kg 群に、50～82 kg の被験者は本剤 30 mg/kg 群または本剤 60 mg/kg 群に割付けられた。 - 本剤 30 mg/kg 群：本剤 30 mg/kg を 1 日 1 回投与 - 本剤 60 mg/kg 群：本剤 60 mg/kg を 1 日 1 回投与 - 本剤 100 mg/kg 群：本剤 100 mg/kg を 1 日 1 回投与 本治験の評価スケジュールを表 2.7.6.30-2 および表 2.7.6.30-3 に示した。 被験者は 7 日間にわたり朝食後 30 分以内に治験薬を服用した。投与開始後 7～8 日目（Day 7～8）には薬物動態検討用の血液および尿検体の採取、ならびに安全性の評価を 7 日目の投与から 24 時間実施した。 ［スクリーニング期および基準日］ スクリーニング期（Day -28～-2）で被験者の適格性が確認された。その後、基準日（Day -1）に適格性が再確認され、適格と判断された被験者はそれぞれの体重に応じて本剤 30 mg/kg 群、本剤 60 mg/kg 群または本剤 100 mg/kg 群にランダム割付けされ、Day 1～4 で服用する治験薬が処方された。 ［投与期および後観察期］ Day 1～4 において被験者は自宅にて治験薬を服用した。 Day 5 および Day 6 の朝に被験者および保護者（または法定代理人）は治験薬を服用するため医療機関へ来院した。治験薬投与の前 30 分に薬物動態検討用の採血を行い、被験者は朝食後 30 分以内に 240 mL の水と共に治験薬を服用した。なお、Day 5 と Day 6 の治験薬の服用時間は同じになるようにした。 Day 7 に被験者は医療機関に入院した。被験者は Day 8 の最後の薬物動態検討用の検体採取まで入院し、その後治験は終了した。 Day 5 および Day 6 の朝食、ならびに Day 7～8 の入院中の食事は標準的な中程度の脂肪食であった。血液検体は Day 7 の投与前ならびに投与後 2, 4, 6, 9, 12, 16 および 24 時間に採取した。尿検体は Day 7 の朝食の前 30 分から Day 8 の朝食の前 30 分までの 24 時間尿を採取した。
被験者数	約 45 例を組み入れるために、60 例の被験者をスクリーニングする計画とした。52 例の被験者をランダム割付けし（本剤 30 mg/kg 群：21 例、本剤 60 mg/kg 群：22 例、本剤 100 mg/kg 群：9 例）、すべての被験者が治験を完了した。

表 2.7.6.30-1 試験方法の概略（3/6）

項目	内容
主な組入れ基準	［主な選択基準］ - 同意説明および被験者のアセント文書に対して、被験者の保護者または法定代理人より文書による同意が得られた者。 - 治験薬の初回投与時に 5～17 歳の男性または女性。 - 原医療記録、紹介状またはそれらに準ずる書類、もしくは責任医師の評価（被験者、被験者の保護者または法定代理人から聴取した診断日、臨床経過、再燃歴、前治療の情報に基づく評価）により少なくとも治験薬の初回投与の前 3 ヵ月以前に潰瘍性大腸炎の診断を受けている者。 - スクリーニング期に 5-ASA 製剤またはメサラジンを含む（または代謝物がメサラジンである）製剤を服用している場合、治験薬の初回投与の前 4 週間から投与量の変更を行っていない者（8 日間の投与期間中、現在の治療から治験薬へ治療を切り替えることについて、被験者がそれを希望し、責任医師が医学的に許容できると判断することが必要）。 - 現在、5-ASA 製剤またはメサラジンを含む（または代謝物がメサラジンである）製剤を服用しておらず、投与計画もない場合、治験薬の初回投与の前 4 週間から投与量の変更を行っていない者。 - 過去の病歴、ならびにスクリーニング期のバイタルサイン、心電図、身体検査および臨床検査の結果から全般的に健康な者（潰瘍性大腸炎および潰瘍性大腸炎に関連する合併症は除く）。 - スクリーニング期および基準日に体重が 18～82 kg の者。 ［主な除外基準］ - 病変部、治験薬の作用・吸収・分布、臨床所見または臨床検査の評価に何らかの影響を及ぼす疾患を有する者または再発性疾患の既往を有する者（例えば、心疾患、腎疾患、肝疾患、悪性腫瘍またはその他疾患）。 - 潰瘍性大腸炎の病変が直腸に限局している者（直腸炎型）。 - 肝障害の既往を有する者。 - 糸球体濾過率が 60 mL/分/1.73 m^2 未満の中等度から重度の腎障害の既往を有する者。 - サリチル酸またはアミノサリチル酸（例えば、5-ASA）に対するアレルギー、過敏症または不耐症の既往を有する者。 - ライ症候群または膵炎の既往を有する者。 - 治験薬の初回投与の前 4 週以内にステロイドの全身投与もしくは直腸局所投与された者、前 6 週以内に免疫抑制薬を投与された者、前 6 ヵ月以内に生物製剤を投与された者、または前 7 日以内に抗生物質を投与され

表 2.7.6.30-1　試験方法の概略（4/6）

項目	内容
主な組入れ基準（続き）	た者。 - 治験薬の初回投与の前 7 日以内に抗炎症薬（NSAIDs を含む）を繰り返し投与された者（5-ASA 製剤またはメサラジンを含む［または代謝物がメサラジンである］製剤は除く）。 - 治験薬の初回投与の前 3 日間に止しゃ剤または鎮痙剤を一定の用量で投与された者。 - 治験薬の初回投与の前 30 日以内に他の治験薬の投与を受けた者、もしくは他の薬剤またはワクチンの臨床研究に参加した者。 - 重篤、重症または不安定な身体的疾患、精神的疾患またはその既往を有する者。新たな治療または現在の治療の変更が必要、もしくは治験参加が被験者の不利益となる可能性がある内科的疾患またはその既往を有する者。治験を完遂できる見込みがない者、もしくは治験参加にリスクを伴う症状またはその既往を有する者。 - メサラジン過敏症を有する喘息患者。
被験薬、用法・用量、バッチ No.	被験者は適切な剤型（本剤 300 mg 錠、本剤 600 mg 錠または本剤 1200 mg 錠）を組み合わせることで 30、60 または 100 mg/kg/日の治験薬を 1 日 1 回朝食後に 7 日間反復経口投与した（1 日の投与量は体重から計算した 1 日投与量に最も近い 300 mg/日の倍数値とした）。 - 本剤 300 mg 錠：有効成分としてメサラジンを 300 mg 含有する錠剤（バッチ No.：[redacted] および [redacted]） - 本剤 600 mg 錠：有効成分としてメサラジンを 600 mg 含有する錠剤（バッチ No.：[redacted] および [redacted]） - 本剤 1200 mg 錠：有効成分としてメサラジンを 1200 mg 含有する錠剤（バッチ No.：[redacted] および [redacted]）
期間	- スクリーニング期：2～28 日間 - 投与期：7 日間 - 後観察期：治験薬の最終投与後 5～7 日間
対照薬、用法・用量、バッチ No.	なし
評価基準	［薬物動態］ 5-ASA および Ac-5-ASA の薬物動態パラメータについて評価した。 - $C_{max, ss}$：t_{max} における最高血漿中濃度 - t_{max}：投与間隔（24 時間）内の最高血漿中濃度に到達した時間

表 2.7.6.30-1　試験方法の概略（5/6）

項目	内容
評価基準（続き）	- t_{lag}：最初に血漿中濃度を定量（0 μg/L 以外）できた直前の採血時間 - AUC_{ss}：投与間隔内の血漿中濃度－時間曲線下面積 - $Xu_{0\text{-}24h}$：投与後 0～24 時間の尿中排 - CL_R：腎クリアランス - $MR_{Cmax,\ ss}$：$C_{max,\ ss}$ を用いて算出した代謝比率 - $MR_{AUC,\ ss}$：AUC_{ss} を用いて算出した代謝比率 - % Dose Absorbed：吸収率 ［安全性］ 安全性は来院時および入院中に自発的に報告された有害事象、臨床検査値、身体所見、バイタルサイン、12 誘導心電図によって評価した。なお、心電図結果は記録せず、心電図の異常所見は有害事象として報告した。
統計手法	［解析対象集団］ ランダム化集団はすべてのランダム割付けされた被験者とした。安全性解析対象集団は少なくとも 1 回以上治験薬を服用し、投与後の安全性評価が行われた被験者とした。薬物動態解析対象集団は安全性解析対象集団のうち $C_{max,\ ss}$ および AUC_{ss} が算出可能な被験者とした。 ［症例数設計］ 約 45 例の被験者を組み入れるためには 60 例をスクリーニングする必要があると予測した。合計で 30 例の被験者が必要であり、少なくとも各年齢（5～12 歳または 13～17 歳）で 6 例以上、各投与群（本剤 30 mg/kg 群、本剤 60 mg/kg 群または本剤 100 mg/kg 群）で 6 例以上が必要であった。 ［薬物動態の分析］ 薬物動態パラメータは 5-ASA および Ac-5-ASA の血漿中濃度に基づき、ノンコンパートメント解析により算出した。すべての計算は実際の検体採取時間に基づいて実施した。すべての血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）は、血漿中濃度増加時には線形台形法を、血漿中濃度減少時には対数台形法を用いて算出した。薬物動態データについて、統計的推論は実施しなかった。すべての薬物動態パラメータの要約統計量（被験者数、平均値、標準偏差、変動係数、中央値、最大値、最小値、幾何平均値）は投与群別および年齢・投与群別で記述した。計画された検体採取時間ごとの血漿中濃度は記述統計量で示した。Day 5～7 における投与前の血漿中濃度の定常状態への到達は目視にて評価した。全身曝露量（$C_{max,\ ss}$ および AUC_{ss}）は過

表 2.7.6.30-1 試験方法の概略（6/6）

項目	内容
統計手法（続き）	去の試験で本剤 2400 mg/日または 4800 mg/日を投与した健康成人のデータとの比較により評価した。 ［安全性の分析］ 安全性データは投与群別（本剤 30 mg/kg 群、本剤 60 mg/kg 群、本剤 100 mg/kg 群または併合群）および年齢・投与群別に要約した。ベースライン値は治験薬投与前の値と定義した。安全性評価は、有害事象、臨床検査値、バイタルサインおよび心電図により行った。なお、心電図結果は記録せず、心電図の異常所見は有害事象として報告した。有害事象は国際医薬品規制用語集 MedDRA version 15.0 の基本語および器官別大分類により読み替えて要約した（MedDRA/J vesion 15.0 により日本語訳）。

表 2.7.6.30-2　評価スケジュール（全体）

期間	スクリーニング期		投与期				後観察期 [1)]
試験日（Day）	-28～-2	-1	1-4	5-6	7	8[2)]	12～14
Visit	スクリーニング	基準日	院外投与	院内投与	入院	退院	
同意取得／アセント	X						
選択・除外基準	X	X					
人口統計学的変数、既往歴、治療歴	X						
身体所見	X	X[3)]			X	X	
バイタルサイン（血圧、脈拍、体温）	X	X			X[4)]	X	
12 誘導心電図	X				X[4)]		
身長	X						
体重 [5)]	X	X				X	
血液生化学的検査／血液学的検査	X	X[6)]				X	
尿検査	X	X			X[7)]	X	
血清 β-HCG 妊娠検査 [8)]（女性のみ）	X						
尿 HCG 妊娠検査（女性のみ）		X			X[7)]		
尿検査（薬物依存性／アルコール検査）	X	X			X[7)]		
ランダム化		X					
標準食				X[9)]	X[9)]	X[9)]	
治験薬の投与 [10)]			X	X	X		
入院 [11)]				X	X		
薬物動態検討用の血液採取				X[12)]	X[12)]	X[12)]	
薬物動態検討用の 24 時間尿採取					X[13)]	X[13)]	
有害事象／重篤な有害事象 [14)]	X	X	X	X	X	X	X
併用薬の確認 [14)]	X	X	X	X	X	X	X

1) 後観察は治験薬の最終投与から 5～7 日後に実施した。
2) 被験者は Day 7 の投与 24 時間後の薬物動態検討用の検体採取およびすべての評価が終了した後に退院した。生化学的検査用および血液学的検査用の検体は投与 24 時間後の薬物動態検討用の検体採取と同時に採取した。
3) 基準日（Day -1）に簡単な身体検査を実施した。
4) バイタルサインおよび 12 誘導心電図のみ Day 7 の投与前の薬物動態検討用の検体採取より前に実施した。
5) スクリーニング期（Day -28～-2）の体重は適格性確認のために、基準日（Day -1）の体重はランダム化前の投与量決定のために測定した。基準日（Day -1）の体重が選択基準を満たさない場合、スクリーニング期で中止とした。
6) スクリーニング期（Day -28～-2）の来院から 21 日以上経過している場合、基準日（Day -1）に血液生化学的検査および血液学的検査を再度実施した。
7) 尿検査の検体は Day 7 の 24 時間尿の最初の尿を使用した。尿検査に使用した尿量は記録した。
8) スクリーニング期（Day -28～-2）に採取された血液生化学的検査用の検体を血清 β-HCG 妊娠検査に使用した（女性のみ）。
9) 被験者は Day 5～7 の治験薬投与前に医療機関で標準的な中程度の脂肪食の朝食を摂った。同じく入院中の Day 7 の昼食および夕食、Day 8 の朝食および昼食（退院していない場合）も標準的な食事を摂った。Day 7 と Day 8 の朝食は同一時間帯に摂った。Day 7 の昼食以降からは軽食を摂ることを許可した。
10) 投与期中、被験者は朝食終了後 30 分以内に治験薬を服用した。Day 5～7 の治験薬投与は医療機関で実施した。
11) 被験者は Day 6 または遅くとも Day 7 の治験薬投与の 1.5 時間前までに入院した。
12) 定常状態を確認するため、薬物動態検討用の血液検体は Day 5 および Day 6 の治験薬投与前 30 分に採取した。薬物動態検討用の血液検体（2 mL/検体）の連続採取は Day 7 の投与前（治験薬投与前 30 分）ならびに投与後 2, 4, 6, 9, 12, 16 および 24 時間に実施した。留置カテーテルを使用する場合、最初の 1 mL 分の検体は廃棄し、2 mL 分の検体を採取した。
13) 24 時間尿は Day 7 の朝食の前 30 分から Day 8 の朝食の前 30 分まで採取した。
14) 試験期間中、被験者への確認または被験者からの自発報告により有害事象および併用薬剤を確認し、記録した。

Source: 5.3.5.4.3 Table 3

表 2.7.6.30-3 評価スケジュール（Day 7～8）

治験薬投与後	バイタルサイン	12 誘導心電図	薬物動態検討用検体採取		身体所見	食事／軽食 1)	臨床検査用検体採取	
			血液	尿			血液	尿
0 時間（投与前）	X	X	X	X[2)]		X		X[3)]
2 時間			X					
4 時間			X			X		
6 時間			X					
8 時間						X		
9 時間			X					
12 時間			X					
16 時間			X					
24 時間	X[4)]		X[4)]		X	X	X[4)]	X[4)]

1) Day 7（朝食、昼食および夕食）および Day 8（朝食、退院していない場合は昼食まで）は標準的な中程度の脂肪食を摂った。Day 7 の昼食以降からは軽食を摂ることを許可した。
2) 24 時間尿は Day 7 の朝食の前 30 分から Day 8 の朝食の前 30 分まで採取した。
3) 薬物依存性／アルコール検査および尿 HCG 妊娠検査（女性のみ）の検体は Day 7 の 24 時間尿の最初の尿を使用した。尿検査に使用した尿量は記録した。
4) 生化学的検査用および血液学的検査用の検体は投与 24 時間後の薬物動態検討用の血液検体採取と同時に採取した。尿検体は 24 時間尿の採取完了後に採取した。その他すべての試験終了時の評価は投与 24 時間後の薬物動態検討用の血液検体採取後に実施した。
Source: 5.3.5.4.3 Table 4

2.7.6.30.2 結果の要約

2.7.6.30.2.1 対象被験者

2.7.6.30.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.30-4 に示した。

本治験には 52 例の被験者がランダム割付けされ、全例が治験を完了した。事前に FDA（Food and Drug Administration）と合意していた、各投与群で 6 例以上、および各年齢（5～12 歳または 13～17 歳）で 6 例以上組み入れるという条件は満たした。

表 2.7.6.30-4 被験者の内訳

被験者数（%）	本剤 30 mg/kg 群 (N=21)	本剤 60 mg/kg 群 (N=22)	本剤 100 mg/kg 群 (N=9)	合計 (N=52)
ランダム割付けされた被験者	21 (100.0)	22 (100.0)	9 (100.0)	52 (100.0)
5～12 歳	5 (23.8)	4 (18.2)	7 (77.8)	16 (30.8)
13～17 歳	16 (76.2)	18 (81.8)	2 (22.2)	36 (69.2)
治験を中止した被験者	0	0	0	0
治験を完了した被験者	21 (100.0)	22 (100.0)	9 (100.0)	52 (100.0)

Source: 5.3.5.4.3 Table 5 および Table 6 より作成

2.7.6.30.2.1.2 解析したデータセット

解析した被験者集団を表 2.7.6.30-5 に示した。

薬物動態解析対象集団および安全性解析対象集団はそれぞれ 52 例であった。

表 2.7.6.30-5 被験者集団の要約

被験者数（%）	本剤 30 mg/kg 群 (N=21)	本剤 60 mg/kg 群 (N=22)	本剤 100 mg/kg 群 (N=9)	合計 (N=52)
薬物動態解析対象集団	21 (100.0)	22 (100.0)	9 (100.0)	52 (100.0)
安全性解析対象集団	21 (100.0)	22 (100.0)	9 (100.0)	52 (100.0)

Source: 5.3.5.4.3 Table 5 より抜粋

2.7.6.30.2.1.3 人口統計学的および他の基準値の特性

被験者は女性が 57.7%（30/52 例）とわずかに男性より多く、白人が 98.1%（51/52 例）であった。年齢の平均値±標準偏差は 13.3±3.06 歳で、範囲は 5～17 歳であった。潰瘍性大腸炎の最初の診断からの経過年数（中央値［最小値; 最大値］）は 1.83（0.2; 9.6）年であった。全体的に人口統計学的変数および他の基準値について投与群間の不均衡は認められなかった。

2.7.6.30.2.2 薬物動態（5-ASA、Ac-5-ASA）

2.7.6.30.2.2.1 5-ASA および Ac-5-ASA の血漿中薬物動態

本剤 30 mg/kg、60 mg/kg または 100 mg/kg を 7 日間反復投与したときの 5-ASA の平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.30-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.30-6 に示した。また、Ac-5-ASA の平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.30-2 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.30-7 に示した。

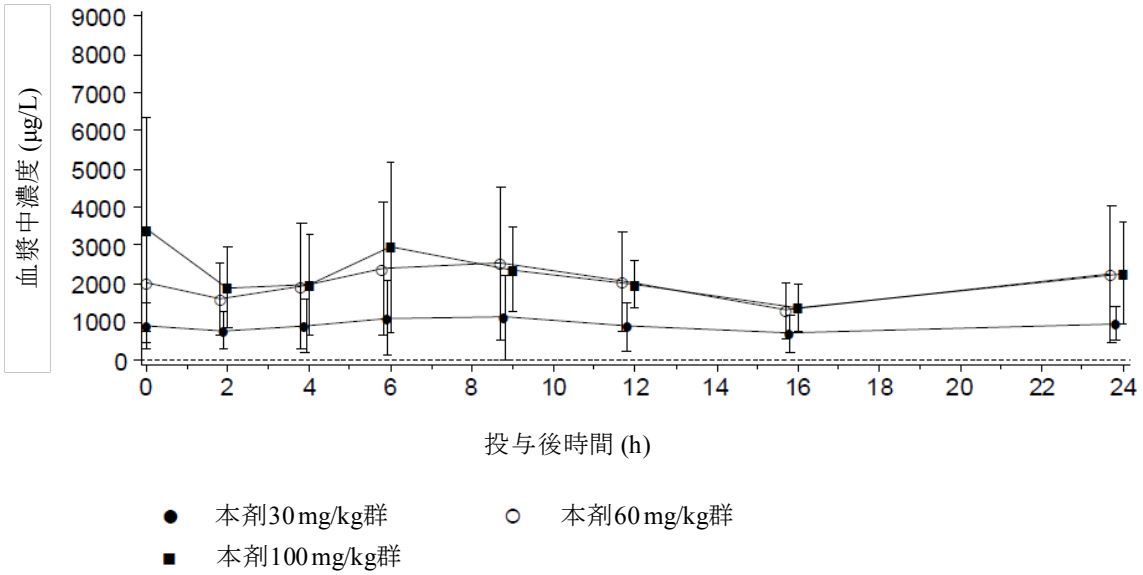
5-ASA の血漿中濃度の推移は、1 峰目の吸収ピークが投与後約 6 時間または約 9 時間に認められ、続いて顕著な 2 峰目の吸収ピークが 24 時間後に認められた。また、Ac-5-ASA の血漿中濃度の推移は 5-ASA の血漿中濃度の推移と類似していた。

すべての投与群において、血漿中 5-ASA および Ac-5-ASA の定常状態は Day 5 の投与までに確認された。Day 7 における 5-ASA および Ac-5-ASA の全身曝露量（AUC_{ss} および $C_{max,ss}$）は本剤 30 mg/kg/日投与と本剤 60 mg/kg/日投与の間で用量に応じた増加を示し、本剤 60 mg/kg/日投与と本剤 100 mg/kg/日投与の間では用量に応じた増加は認められなかった。

CL_R について、5-ASA では約 5.0～6.5 L/h（83～108 mL/min）、Ac-5-ASA では約 10.0～16.2 L/h（166～270 mL/min）の範囲であり、投与量の増加に伴い減少する傾向を示した。5-ASA の吸収率（5-ASA および Ac-5-ASA の尿中排泄量を基に算出）は、本剤 30 mg/kg/日投与と本剤 60 mg/kg/日投与で同様であったが（それぞれ、29.4%および 27.0%）、本剤 100 mg/kg/日投与は 22.1%と低かった。これら 5-ASA の吸収率は過去に実施した SPD476-105 試験の健康成人の吸収率と同様であった（成人男性は 17～22%、成人女性は 24～32%）。

全般的に AUC_{ss} および $C_{max,ss}$ では中程度から高度の被験者間変動（変動係数を基に評価）が認められた（それぞれの変動係数は 36～52%および 52～60%）。

図 2.7.6.30-1 本剤反復投与後における 5-ASA の平均血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）



定量下限（5.00 µg/L）

Source: 5.3.5.4.3 Figure 2

表 2.7.6.30-6 本剤反復投与後における 5-ASA の薬物動態パラメータ

5-ASA の 薬物動態パラメータ	本剤 30 mg/kg 群 (N=21)	本剤 60 mg/kg 群 (N=22)	本剤 100 mg/kg 群 (N=9)
AUC_{ss} (µg•h/L)	21411 (11081)	46173 (22864)	49213 (17664)
$C_{max, ss}$ (µg/L)	1884 (1018)	3825 (1979)	4314 (2602)
t_{max} [1)] (h)	6.00 (0.00, 24.0)	8.98 (0.00, 24.0)	1.98 (0.00, 24.0)
Xu_{0-24h} (mg)	162 (132)	298 (221)	235 (121)
CL_R (L/h)	6.48 (2.99)	5.94 (2.95)	4.95 (2.07)
% Dose Absorbed	29.4 [2)] (14.5)	27.0 (13.5)	22.1 (13.6)

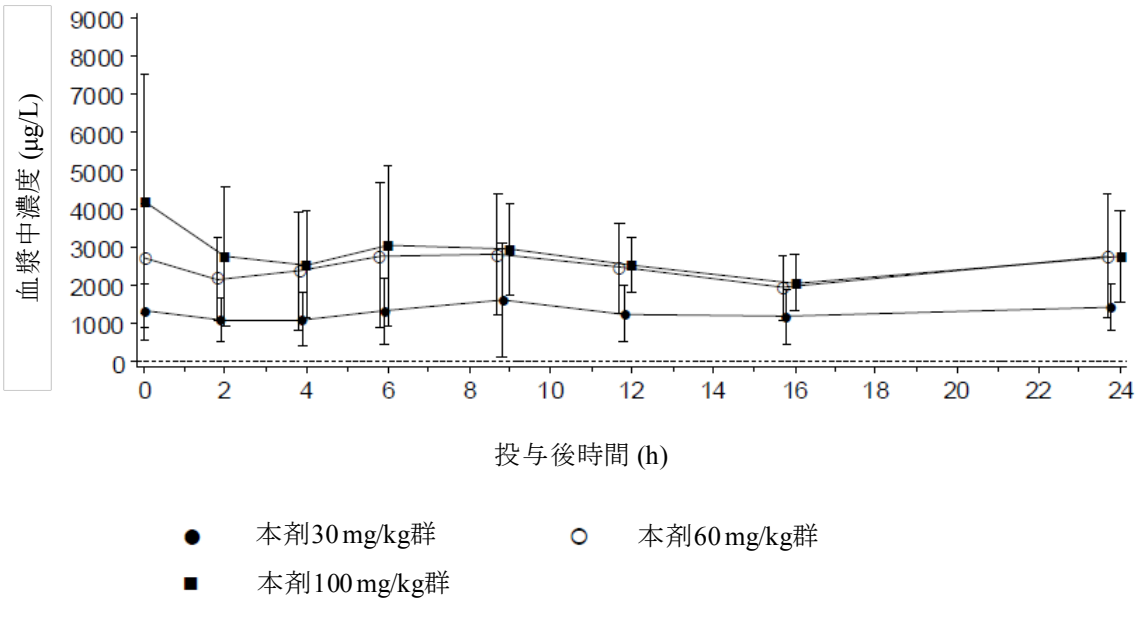
平均値（標準偏差）

1) 中央値（最小値, 最大値）

2) N=20

Source: 5.3.5.4.3 Table 11

図 2.7.6.30-2 本剤反復投与後における Ac-5-ASA の平均血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）



定量下限（5.00 μg/L）

Source: 5.3.5.4.3 Figure 4

表 2.7.6.30-7 本剤反復投与後における Ac-5-ASA の薬物動態パラメータ

Ac-5-ASA の 薬物動態パラメータ	本剤 30 mg/kg 群 (N=21)	本剤 60 mg/kg 群 (N=22)	本剤 100 mg/kg 群 (N=9)
AUC_{ss} (μg•h/L)	30942 (13743)	58119 (22729)	63067 (21752)
$C_{max, ss}$ (μg/L)	2396 (1217)	4113 (1641)	4968 (2911)
t_{max} [1)] (h)	9.00 (0.00, 24.0)	7.48 (0.00, 24.0)	1.98 (0.00, 24.0)
Xu_{0-24h} (mg)	532 (411)	708 (341)	593 (251)
CL_R (L/h)	16.2 (6.72)	12.2 (4.43)	10.0 (4.36)
$MR_{AUC, ss}$	1.56 (0.422)	1.34 (0.244)	1.31 (0.219)
$MR_{Cmax, ss}$	1.37 (0.409)	1.15 (0.247)	1.18 (0.223)

平均値（標準偏差）

1) 中央値（最小値, 最大値）

Source: 5.3.5.4.3 Table 12

2.7.6.30.2.2.2 母集団薬物動態モデル（Population Pharmacokinetic Model）

小児の潰瘍性大腸炎患者に対する本剤の反復投与後の 5-ASA および Ac-5-ASA の薬物動態を母集団薬物動態モデル（Population Pharmacokinetic Model）を用いて検討した。

母集団薬物動態モデルは、有効性および安全性を検討する第 III 相試験実施時の用量設定にあたり、5-ASA および Ac-5-ASA の定常状態プロファイルをシミュレーションするために使用された。定常状態における 5-ASA および Ac-5-ASA の全身曝露量（AUC）の被験者間変動は小児と成人で同様と予測された（5-ASA の変動係数は小児で約 50%および成人で 60%、Ac-5-ASA の変動係数は小児と成人で約 40～45%）。体重別（18～23、24～35、36～50 および 51～90 kg）に本剤の低用量投与（約 43 mg/kg［体重毎にそれぞれ 900、1200、1800 および 2400 mg/日］）の定常状態における 5-ASA および Ac-5-ASA の AUC を予測したところ、健康

成人に本剤 2400 mg を投与した過去のデータ（SPD476-105 試験）と同様であった。また、高用量投与（約 85 mg/kg［体重毎にそれぞれ 1800、2400、3600 および 4800 mg/日］）での予測でも、健康成人に本剤 4800 mg を投与した過去のデータ（SPD476-105 試験および SPD476-111 試験）と同様であった。

2.7.6.30.2.3 安全性

2.7.6.30.2.3.1 治験薬の曝露量

52 例に治験薬が投与され、全例が 7 日間の 1 日 1 回反復投与を完了した。本剤の投与量は 30 mg/kg/日が 21 例、60 mg/kg/日が 22 例および 100 mg/kg/日が 9 例であった。

2.7.6.30.2.3.2 有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.30-8 に示した。

死亡、その他の重篤な有害事象または中止に至った有害事象は発現しなかった。有害事象の発現率は低く、投与群合計で 10 例（19.2%）に発現した。投与群別の有害事象の発現率に差は認められなかった。年齢別では 5～12 歳で 4 例（25.0%）および 13～17 歳で 6 例（16.7%）に有害事象が発現した。

表 2.7.6.30-8 有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	本剤 30 mg/kg 群 (N=21)	本剤 60 mg/kg 群 (N=22)	本剤 100 mg/kg 群 (N=9)	合計 (N=52)
被験者数（%）				
すべての有害事象	4 (19.0)	4 (18.2)	2 (22.2)	10 (19.2)
重篤な有害事象	0	0	0	0
治験中止に至った有害事象	0	0	0	0
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	1 (4.8)	1 (4.5)	0	2 (3.8)
軽度の有害事象	3 (14.3)	3 (13.6)	2 (22.2)	8 (15.4)
中等度の有害事象	1 (4.8)	1 (4.5)	0	2 (3.8)
重度の有害事象	0	0	0	0

Source: 5.3.5.4.3 Table 16 および Table 18 より作成

2.7.6.30.2.3.3 比較的よくみられる有害事象

被験者に発現したすべての有害事象を表 2.7.6.30-9 に示した。また、因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表を付録（表 2.7.6.30-11）に示した。

最も発現頻度の高かった有害事象は腹痛、筋骨格痛および頭痛であり、それぞれ投与群合計で 2 例（3.8%）に発現した。投与群別または年齢別の有害事象の発現率に差は認められなかった。

表 2.7.6.30-9 すべての有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	本剤 30 mg/kg 群 (N=21)	本剤 60 mg/kg 群 (N=22)	本剤 100 mg/kg 群 (N=9)	合計 (N=52)
胃腸障害	2 (9.5)	2 (9.1)	0	4 (7.7)
腹部膨満	1 (4.8)	0	0	1 (1.9)
腹痛	1 (4.8)	1 (4.5)	0	2 (3.8)
上腹部痛	0	1 (4.5)	0	1 (1.9)
腹部圧痛	0	1 (4.5)	0	1 (1.9)
便意切迫	0	1 (4.5)	0	1 (1.9)
下痢	1 (4.8)	0	0	1 (1.9)
排便回数増加	0	1 (4.5)	0	1 (1.9)
血便排泄	1 (4.8)	0	0	1 (1.9)
悪心	0	1 (4.5)	0	1 (1.9)
嘔吐	1 (4.8)	0	0	1 (1.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (4.8)	1 (4.5)	1 (11.1)	3 (5.8)
カテーテル留置部位疼痛	1 (4.8)	0	0	1 (1.9)
疲労	0	0	1 (11.1)	1 (1.9)
疼痛	0	1 (4.5)	0	1 (1.9)
発熱	1 (4.8)	0	0	1 (1.9)
傷害、中毒および処置合併症	2 (9.5)	0	0	2 (3.8)
処置後血腫	1 (4.8)	0	0	1 (1.9)
血管処置合併症	1 (4.8)	0	0	1 (1.9)
代謝および栄養障害	1 (4.8)	0	0	1 (1.9)
脱水	1 (4.8)	0	0	1 (1.9)
筋骨格系および結合組織障害	1 (4.8)	1 (4.5)	0	2 (3.8)
筋骨格痛	1 (4.8)	1 (4.5)	0	2 (3.8)
神経系障害	2 (9.5)	1 (4.5)	0	3 (5.8)
頭痛	1 (4.8)	1 (4.5)	0	2 (3.8)
失神	1 (4.8)	0	0	1 (1.9)
精神障害	0	0	1 (11.1)	1 (1.9)
不眠症	0	0	1 (11.1)	1 (1.9)

MedDRA version 15.0（MedDRA/J vesion 15.0 により日本語訳）

Source: 5.3.5.4.3 Table 4.2.3

2.7.6.30.2.3.4 因果関係が否定できない有害事象

治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.30-10 に示した。また、因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表を付録（表 2.7.6.30-11）に示した。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は投与群合計で 2 例（3.8%）に発現し、いずれも中等度であった（被験者 051-0009 で腹痛、嘔吐および脱水、被験者 054-0001 で上腹部痛が発現）。投与群別または年齢別の有害事象の発現率に差は認められなかった。

表 2.7.6.30-10 治験薬との因果関係が否定できない有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	本剤 30 mg/kg 群 (N=21)	本剤 60 mg/kg 群 (N=22)	本剤 100 mg/kg 群 (N=9)	合計 (N=52)
胃腸障害	1 (4.8)	1 (4.5)	0	2 (3.8)
腹痛	1 (4.8)	0	0	1 (1.9)
上腹部痛	0	1 (4.5)	0	1 (1.9)
嘔吐	1 (4.8)	0	0	1 (1.9)
代謝および栄養障害	1 (4.8)	0	0	1 (1.9)
脱水	1 (4.8)	0	0	1 (1.9)

MedDRA version 15.0（MedDRA/J vesion 15.0 により日本語訳）

Source: 5.3.5.4.3 Table 4.3.3

2.7.6.30.2.3.5 重症度別の有害事象

本治験中に発現した有害事象はすべて軽度または中等度であった。中等度の有害事象は本剤 30 mg/kg 群で 1 例 3 件（腹痛、嘔吐および脱水）に、本剤 60 mg/kg 群で 1 例 1 件（上腹部痛）に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

2.7.6.30.2.3.6 死亡、その他の重篤な有害事象

死亡、その他の重篤な有害事象は発現しなかった。

2.7.6.30.2.3.7 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象は発現しなかった。

2.7.6.30.2.3.8 臨床検査値、バイタルサイン、身体所見、心電図

臨床検査値、バイタルサイン、身体所見または心電図について、臨床的に意義のある変動は認められなかった。

2.7.6.30.3 結論

- 本剤 30 mg/kg、60 mg/kg または 100 mg/kg の投与は全般的に良好な忍容性を示した。
- 有害事象の種類および頻度、臨床検査値異常、ならびにその他の安全性パラメータにおいて、投与群別または年齢別で差は認められなかった。
- 未知の安全性情報は確認されなかった。
- 小児の潰瘍性大腸炎における本剤 30 mg/kg、60 mg/kg または 100 mg/kg の 7 日間反復投与後の薬物動態プロファイルは、以下に関して過去の成人データと類似した。
    - 二峰性のピークがある吸収プロファイル
    - 5-ASA の吸収率（5-ASA および Ac-5-ASA の尿中排泄量を基に算出）
    - 5-ASA および Ac-5-ASA の腎クリアランス
    - 薬物動態パラメータの被験者間変動

2.7.6　個々の試験のまとめ（SPD476-112 試験）＜付録＞

表 2.7.6.30-11　因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表（安全性解析対象集団）（1/2）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	本剤 30 mg/kg 群 (N=21)	本剤 60 mg/kg 群 (N=22)	本剤 100 mg/kg 群(N=9)	本剤 30 mg/kg 群 (N=21)	本剤 60 mg/kg 群 (N=22)	本剤 100 mg/kg 群(N=9)
有害事象発現例数	4 (19.0)	4 (18.2)	2 (22.2)	1 (4.8)	1 (4.5)	0
胃腸障害	2 (9.5)	2 (9.1)	0	1 (4.8)	1 (4.5)	0
腹部膨満	1 (4.8)	0	0	0	0	0
腹痛	1 (4.8)	1 (4.5)	0	1 (4.8)	0	0
上腹部痛	0	1 (4.5)	0	0	1 (4.5)	0
腹部圧痛	0	1 (4.5)	0	0	0	0
便意切迫	0	1 (4.5)	0	0	0	0
下痢	1 (4.8)	0	0	0	0	0
排便回数増加	0	1 (4.5)	0	0	0	0
血便排泄	1 (4.8)	0	0	0	0	0
悪心	0	1 (4.5)	0	0	0	0
嘔吐	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (4.8)	1 (4.5)	1 (11.1)	0	0	0
カテーテル留置部位疼痛	1 (4.8)	0	0	0	0	0
疲労	0	0	1 (11.1)	0	0	0
疼痛	0	1 (4.5)	0	0	0	0
発熱	1 (4.8)	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (9.5)	0	0	0	0	0
処置後血腫	1 (4.8)	0	0	0	0	0
血管処置合併症	1 (4.8)	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)	0	0
脱水	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (4.8)	1 (4.5)	0	0	0	0
筋骨格痛	1 (4.8)	1 (4.5)	0	0	0	0

表 2.7.6.30-11 因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表（安全性解析対象集団）（2/2）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	本剤 30 mg/kg 群 (N=21)	本剤 60 mg/kg 群 (N=22)	本剤 100 mg/kg 群(N=9)	本剤 30 mg/kg 群 (N=21)	本剤 60 mg/kg 群 (N=22)	本剤 100 mg/kg 群(N=9)
有害事象発現例数	4 (19.0)	4 (18.2)	2 (22.2)	1 (4.8)	1 (4.5)	0
神経系障害	2 (9.5)	1 (4.5)	0	0	0	0
頭痛	1 (4.8)	1 (4.5)	0	0	0	0
失神	1 (4.8)	0	0	0	0	0
精神障害	0	0	1 (11.1)	0	0	0
不眠症	0	0	1 (11.1)	0	0	0

MedDRA version 15.0（MedDRA/J vesion 15.0 により日本語訳）

Source: 5.3.5.4.3 Table 4.2.3 および Table 4.3.3 より作成