目次

略号一覧表 4
2.5 臨床に関する概括評価 5
2.5.1 製品開発の根拠 5
2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類 5
2.5.1.2 目標適応症の臨床的・病態生理学的側面 5
2.5.1.3 申請医薬品を開発する科学的背景・根拠 10
2.5.1.4 臨床開発計画 13
2.5.1.5 臨床データパッケージ 16
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 18
2.5.2.1 製剤開発の経緯 18
2.5.2.2 臨床試験で使用した製剤間の比較 18
2.5.2.2.1 製造法 A 製剤と製造法 B 製剤の比較 18
2.5.2.2.2 製造法 B 製剤と製造法 C 製剤の比較 18
2.5.2.2.3 結論 19
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 20
2.5.3.1 単回静脈内点滴投与による薬物動態及び薬力学 21
2.5.3.1.1 単回静脈内点滴投与による薬物動態 21
2.5.3.1.2 $\alpha_4\beta_7$ インテグリン飽和度 21
2.5.3.1.3 白血球数 22
2.5.3.1.4 ヒトでの中枢系免疫監視機構 22
2.5.3.1.5 抗原投与に対する免疫応答 22
2.5.3.2 反復静脈内点滴投与による薬物動態及び薬力学 23
2.5.3.2.1 反復静脈内点滴投与による薬物動態 23
2.5.3.2.2 $\alpha_4\beta_7$ インテグリン飽和度 23
2.5.3.2.3 便中カルプロテクチン 23
2.5.3.3 外因性要因の検討 23
2.5.3.3.1 薬物間相互作用 23
2.5.3.4 内因性要因の検討 24
2.5.3.4.1 血清アルブミン値 24
2.5.3.4.2 体重 24
2.5.3.4.3 性別 25
2.5.3.4.4 免疫原性 25
2.5.3.4.5 腎及び肝機能障害 25
2.5.3.4.6 人種 25
2.5.3.5 母集団薬物動態 26
2.5.3.5.1 国内及び海外臨床試験データを用いた母集団薬物動態 26
2.5.3.6 特別な試験 26
2.5.3.6.1 免疫原性 26

2.5.3.6.2 QTc 間隔への影響 27
2.5.4 有効性の概括評価 28
2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験 28
2.5.4.2 治験デザイン 32
2.5.4.3 人口統計学的特性及び他の基準値の特性 34
2.5.4.4 有効性成績 36
2.5.4.4.1 有効性成績 36
2.5.4.4.2 部分集団における結果の比較 40
2.5.4.4.3 有効性成績のまとめ 42
2.5.4.5 海外臨床試験データを評価資料として利用することの妥当性 43
2.5.4.6 有効性と用法・用量の関係 46
2.5.4.6.1 用法・用量 46
2.5.4.6.2 用法・用量の設定根拠 46
2.5.4.7 耐薬性及び持続性 48
2.5.5 安全性の概括評価 49
2.5.5.1 安全性評価に用いた臨床試験 49
2.5.5.2 曝露状況 54
2.5.5.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の基準値の特性 56
2.5.5.4 有害事象の評価 59
2.5.5.4.1 導入期 59
2.5.5.4.2 維持期（長期投与を含む） 67
2.5.5.4.3 有害事象のまとめ 78
2.5.5.4.4 有害事象の追加データ 80
2.5.5.5 臨床検査値の評価 81
2.5.5.6 バイタルサインの評価 81
2.5.5.7 心電図の評価 81
2.5.5.8 PML の評価 82
2.5.5.9 免疫原性の評価 83
2.5.5.10 特別な患者集団及び状況下における安全性の評価 83
2.5.5.10.1 内因性要因 83
2.5.5.10.2 外因性要因 84
2.5.5.10.3 薬物相互作用 84
2.5.5.10.4 妊娠及び授乳時の使用 84
2.5.5.10.5 過量投与 85
2.5.5.10.6 薬物乱用 85
2.5.5.10.7 離脱症状及び反跳現象 85
2.5.5.10.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 85
2.5.5.11 市販後データ 86
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 87
2.5.6.1 治療の背景 87

2.5.6.1.1 疾患又は症状 87
2.5.6.1.2 現行の治療 87
2.5.6.2 ベネフィット 88
2.5.6.3 リスク 91
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 94
2.5.6.5 補遺 95
2.5.7 参考文献 96
2.5.7.1 「2.5.1 製品開発の根拠」で使用した参考文献 96
2.5.7.2 「2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価」で使用した参考文献 97
2.5.7.3 「2.5.3 臨床薬理に関する概括評価」で使用した参考文献 97
2.5.7.4 「2.5.4 有効性の概括評価」で使用した参考文献 98
2.5.7.5 「2.5.5 安全性の概括評価」で使用した参考文献 99
2.5.7.6 「2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論」で使用した参考文献 99

表

表 2.5.1-1 潰瘍性大腸炎診断基準 7
表 2.5.1-2 MLN0002 とナタリズマブの薬理学的作用に関する比較 12
表 2.5.1-3 GEMINI プログラムの概要（潰瘍性大腸炎患者を対象とした試験） 14
表 2.5.1-4 欧米で承認された本剤の潰瘍性大腸炎についての効能・効果及び用法・用量 15
表 2.5.1-5 MLN0002 の国内臨床開発の経緯 16
表 2.5.1-6 MLN0002 の臨床データパッケージ 17
表 2.5.4.1-1 有効性評価に用いた臨床試験一覧 29
表 2.5.5.1-1 安全性評価に用いた臨床試験一覧 50

図

図 2.5.1-1 潰瘍性大腸炎の特定医療費（指定難病）受給者証所持者数*の変遷 6
図 2.5.1-2 平成 27 年度潰瘍性大腸炎治療指針（内科） 8
図 2.5.1-3 潰瘍性大腸炎フローチャート 9
図 2.5.1-4 潰瘍性大腸炎難治例の治療 10

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明
5-ASA	5-aminosalicylic acid〔5-アミノサリチル酸〕
6-MP	6-mercaptopurine〔6-メルカプトプリン〕
Act-1	Mouse monoclonal antibody targeting $\alpha_4\beta_7$〔$\alpha_4\beta_7$インテグリンを標的にしたマウスモノクローナル抗体〕
AUC	Area under the serum concentration-time curve〔血清中濃度時間曲線下面積〕
AUC_∞	Area under the serum concentration-time curve from time 0 to infinity, calculated using the observed value of the last quantifiable〔0 時間から無限大時間までの血清中濃度時間曲線下面積〕
AVA	Anti-vedolizumab antibody〔抗ベドリズマブ抗体〕
AZA	Azathioprine〔アザチオプリン〕
BMI	Body mass index〔体格指数〕
C_{max}	Maximum observed serum concentration〔最高血清中濃度（実測値）〕
CRP	C-reactive protein〔C 反応性蛋白〕
CYP	Cytochrome P450〔チトクローム P450〕
HBI	Harvey Bradshaw Index
hERG	Human ether-á-go-go related gene〔ヒト Ether-á-go-go 遺伝子〕
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire〔炎症性腸疾患質問票〕
Ig	Immunoglobulin〔免疫グロブリン〕
ITT	Intent-to-treat
JCV	John Cunningham virus〔ジョン・カニンガムウイルス（JC ウイルス）〕
MAdCAM-1	Mucosal addressin cell adhesion molecule-1〔粘膜アドレシン細胞接着分子-1〕
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities〔ICH 国際医薬用語集〕
p-ANCA	Perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody〔核周辺部抗好中球細胞質抗体〕
PML	Progressive multifocal leukoencephalopathy〔進行性多巣性白質脳症〕
PSUR	Periodic safety update report〔定期的安全性最新報告〕
PT	Preferred term〔基本語〕
Q4W	once every 4 weeks〔4 週ごと（投与）〕
Q8W	once every 8 weeks〔8 週ごと（投与）〕
QOL	Quality of life〔生活の質〕
QTc	QT interval corrected for heart rate〔心拍数で補正した QT 間隔〕
QTcF	QT interval corrected by Fridericia formula〔Fridericia 式で補正した QT 間隔〕
SOC	System organ class〔器官別大分類〕
TNFα	Tumor Necrosis Factor-α〔腫瘍壊死因子 α〕
UCCS	Ulcerative Colitis Clinical Score〔潰瘍性大腸炎臨床スコア〕
VCAM-1	Vascular cell addressin molecule-1〔血管細胞接着分子-1〕

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類

MLN0002〔一般名：ベドリズマブ（遺伝子組換え）、以下、本剤〕は、ヒトリンパ球$\alpha_4\beta_7$インテグリンを標的としたヒト化免疫グロブリン（Ig）G1モノクローナル抗体である。本剤はMillennium Pharmaceuticals, Incによって創製され、米国及び欧州では、2014年5月に潰瘍性大腸炎及びクローン病の治療薬として販売許可を取得した。国内では、現在、潰瘍性大腸炎及びクローン病を対象として臨床開発を行っている。

本剤は、ヒトリンパ球$\alpha_4\beta_7$インテグリンに特異的に結合することにより、$\alpha_4\beta_7$インテグリンと消化管粘膜に発現する粘膜アドレシン細胞接着分子-1（MAdCAM-1）の接着に拮抗し、消化管粘膜及び腸管関連リンパ系組織へのリンパ球浸潤を抑制する。一方、本剤は、他のα_4又はβ_7インテグリンのヘテロ二量体（$\alpha_4\beta_1$インテグリンや$\alpha_E\beta_7$インテグリン等）には結合せず、中枢神経、皮膚等多くの臓器に発現する血管細胞接着分子-1（VCAM-1）との接着には拮抗しない。そのため、本剤は、全身的な免疫抑制を伴わずに消化管選択的な免疫調節作用を発揮すると考えられ、アザチオプリン（AZA）等の免疫調節薬や副腎皮質ステロイドといった従来の薬物療法又は他の生物学的製剤で見られるような全身的な免疫抑制に基づく副作用の問題を回避しつつ、十分な治療効果が期待できる新規作用機序の薬剤である。

2.5.1.2 目標適応症の臨床的・病態生理学的側面

（1）潰瘍性大腸炎の病態・疫学

炎症性腸疾患は原因が特定されていない慢性非特異性腸炎であり、潰瘍性大腸炎はクローン病と並んで炎症性腸疾患の一つとされる。

潰瘍性大腸炎は、直腸から結腸にかけての連続的な粘膜の炎症を特徴とし、しばしばびらんや潰瘍を形成するびまん性非特異性炎症である[1]。遺伝因子、免疫因子、環境因子等が組み合わさって発症すると考えられているが、病因はいまだに十分解明されていない。病態は寛解と再燃を繰り返し、炎症が及ぶ大腸の範囲により、全大腸炎、左側大腸炎、直腸炎、右側又は区域性大腸炎といった病型に分類される。病型によって症状も異なり、活動期の主な症状としては、慢性の血便や粘血便、頻回の下痢、腹痛といった消化器症状の他、発熱、倦怠感、体重減少、貧血等の全身症状、その他に関節炎、壊疽性膿皮症等の腸管外合併症が見られる。中等症又は重症の患者では、左側結腸に病変が見られることが多く、排便回数の増加、血便、それに関連する腹部不快感を伴う。頻回の下痢の場合は外出も不自由になり、生活の質（QOL）も低下する。

潰瘍性大腸炎患者の男女比はほぼ1：1であり、若年者から高齢者まで幅広い年齢層で発症する。発症年齢のピークは男性で20～24歳、女性で25～29歳であり、若年者にも多い疾患であるため、疾患の発症が患者の社会生活に著しい影響を与えることが少なくない。

潰瘍性大腸炎は、「難病の患者に対する医療等に関する法律」第5条第1項の規定に基づく、特定医療費の支給対象の難病に指定されている。図2.5.1-1に示すように、潰瘍性大腸炎の特定医療費（指定難病）受給者証所持者数は増加傾向にあり、平成27年度末時点では166,085人と報告されている[2]。

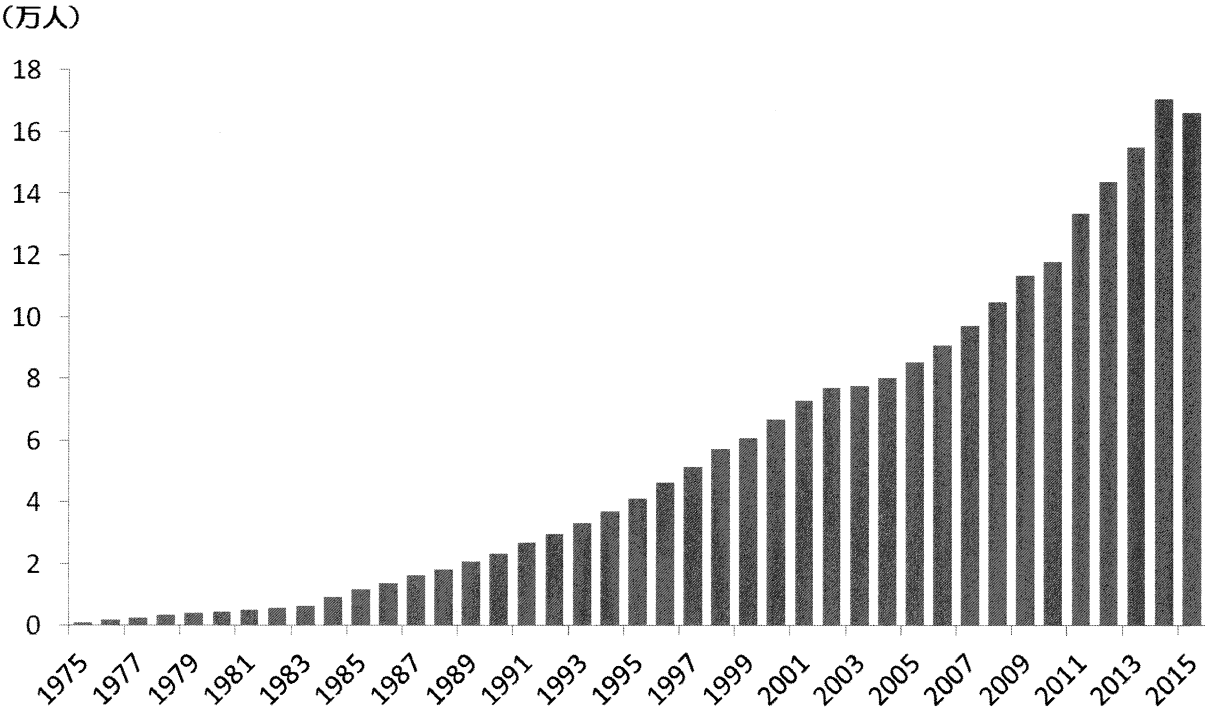


図 2.5.1-1　潰瘍性大腸炎の特定医療費（指定難病）受給者証所持者数*の変遷

*平成 26 年以前は特定医療受給者証所持者数
（難病情報センター　ホームページ[2]の情報に基づき作成）

（2）潰瘍性大腸炎の診断

潰瘍性大腸炎の診断では、慢性の粘血便・血便等の臨床像に加え、X 線検査や内視鏡検査等の画像所見と病理学的所見を踏まえ総合的に判断される。しかし、血便等の症状に乏しい場合や、形態学的所見や病理学的所見で鑑別が困難な症例も存在するため、長期の経過観察により診断されることもある。さらに、感染性腸炎や他の腸疾患等の除外も重要とされる。

潰瘍性大腸炎診断基準（2010 年 2 月改訂）[1]を表 2.5.1-1 に示す。

表 2.5.1-1　潰瘍性大腸炎診断基準

次の a）のほか、b）のうちの 1 項目、および c）を満たし、下記の疾患が除外できれば、確診となる。

a）臨床症状：持続性または反復性の粘血・血便、あるいはその既往がある。
b）①内視鏡検査：i）粘膜はびまん性におかされ、血管透見像は消失し、粗ぞうまたは細顆粒状を呈する。さらに、もろくて易出血性（接触出血）を伴い、粘血膿性の分泌物が付着しているか、ii）多発性のびらん、潰瘍あるいは偽ポリポーシスを認める。
②注腸 X 線検査：i）粗ぞうまたは細顆粒状の粘膜表面のびまん性変化、ii）多発性のびらん、潰瘍、iii）偽ポリポーシスを認める。その他、ハウストラの消失（鉛管像）や腸管の狭小・短縮が認められる。
c）生検組織学的検査：活動期では粘膜全層にびまん性炎症性細胞浸潤、陰窩膿瘍、高度な杯細胞減少が認められる。いずれも非特異的所見であるので、総合的に判断する。寛解期では腺の配列異常（蛇行・分岐）、萎縮が残存する。上記変化は通常直腸から連続性に口側にみられる。

b）c）の検査が不十分、あるいは施行できなくとも切除手術または剖検により、肉眼的および組織学的に本症に特徴的な所見を認める場合は、下記の疾患が除外できれば、確診とする。
除外すべき疾患は、細菌性赤痢、アメーバ性大腸炎、サルモネラ腸炎、キャンピロバクタ腸炎、大腸結核、クラミジア腸炎などの感染性腸炎が主体で、その他にクローン病、放射線照射性大腸炎、薬剤性大腸炎、リンパ濾胞増殖症、虚血性大腸炎、腸型ベーチェットなどがある。

〈注 1〉まれに血便に気付いていない場合や、血便に気付いてすぐに来院する（病悩期間が短い）場合もあるので注意を要する。
〈注 2〉所見が軽度で診断が確実でないものは「疑診」として取り扱い、後日再燃時などに明確な所見が得られた時に本症と「確診」する。
〈注 3〉Indeterminate colitis
クローン病と潰瘍性大腸炎の両疾患の臨床的、病理学的特徴を合わせ持つ、鑑別困難例。経過観察により、いずれかの疾患のより特徴的な所見が出現する場合がある。

（参考文献[1]より抜粋）

（3）潰瘍性大腸炎の治療

潰瘍性大腸炎の根本治療は確立していないため、潰瘍性大腸炎の内科治療では、病型や重症度に応じて細やかな対応が必要であるが、主に薬物治療で速やかな寛解導入を図り、その後長期にわたって寛解状態を維持することが基本となる。国内の治療指針は、最新の治療やデータに合わせて、毎年更新されている。

潰瘍性大腸炎治療指針（2016 年 1 月改訂）[3]からの抜粋を図 2.5.1-2～図 2.5.1-4 に示す。寛解導入では、軽症から中等症の活動期にある患者には 5-アミノサリチル酸（5-ASA）製剤又は副腎皮質ステロイド（以下、ステロイド）の局所投与を行い、その無効例や重症の活動期にある患者には全身性ステロイドの投与を行うとされている。また、ステロイド依存例（ステロイドの減量に伴って増悪又は再燃が起こり、離脱も困難な場合）やステロイド抵抗例（ステロイドによる適正な治療にもかかわらず、1～2 週間以内に明らかな改善が得られない場合）等の難治例には、免疫調節薬〔AZA 及び 6-メルカプトプリン（6-MP、保険適応外）〕、タクロリムス、シクロスポリン（保険適応外）、抗腫瘍壊死因子 α（TNFα）抗体（インフリキシマブ及びアダリムマブ）の投与、又は血球成分除去療法を行うとされている。それでも改善が見られない場合には、手術を考慮することとされている。

また、寛解維持では、非難治例には 5-ASA 製剤、難治例には免疫調節薬を投与し、寛解導入で抗 TNFα 抗体を投与した場合は、引き続き、抗 TNFα 抗体による寛解維持を行うとされている。

<table>
<tr><td colspan="5">寛解導入療法</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">軽　症</td><td>重　症</td><td>劇　症</td></tr>
<tr><td>全大腸炎型
左側大腸炎型</td><td colspan="2">経口剤：5-ASA製剤
注腸剤：5-ASA注腸、ステロイド注腸

※中等症で炎症反応が強い場合や上記で改善ない場合はプレドニゾロン経口投与
※さらに改善なければ重症またはステロイド抵抗例への治療を行う
※直腸部に炎症を有する場合はペンタサ坐剤が有用</td><td>・プレドニゾロン点滴静注

※状態に応じ以下の薬剤を併用
経口剤：5-ASA製剤
注腸剤：5-ASA注腸、ステロイド注腸
※改善なければ劇症またはステロイド抵抗例の治療を行う
※状態により手術適応の検討</td><td>・緊急手術の適応を検討

※外科医と連携のもと、状況が許せば以下の治療を試みてもよい。
・ステロイド大量静注療法
・タクロリムス経口
・シクロスポリン持続静注療法*
※上記で改善なければ手術</td></tr>
<tr><td>直腸炎型</td><td colspan="4">経口剤：5-ASA製剤
坐　剤：5-ASA坐剤、ステロイド坐剤
注腸剤：5-ASA注腸、ステロイド注腸　　※安易なステロイド全身投与は避ける</td></tr>
<tr><td rowspan="2">難治例</td><td colspan="2">ステロイド依存例</td><td colspan="2">ステロイド抵抗例</td></tr>
<tr><td colspan="2">免疫調節薬：アザチオプリン・6-MP*

※（上記で改善しない場合）：
血球成分除去療法・タクロリムス経口・インフリキシマブ点滴静注・アダリムマブ皮下注射を考慮してもよい</td><td colspan="2">中等症：血球成分除去療法・タクロリムス経口・インフリキシマブ点滴静注・アダリムマブ皮下注射
重　症：血球成分除去療法・タクロリムス経口・インフリキシマブ点滴静注・アダリムマブ皮下注射・シクロスポリン持続静注療法*

※アザチオプリン・6-MP*の併用を考慮する
※改善がなければ手術を考慮</td></tr>
<tr><td colspan="5">寛解維持療法</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">非難治例</td><td colspan="2">難治例</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">5-ASA製剤（経口剤・注腸剤・坐剤）</td><td colspan="2">5-ASA製剤（経口剤・注腸剤・坐剤）
免疫調節薬（アザチオプリン、6-MP*）、インフリキシマブ点滴静注**、アダリムマブ皮下注射**</td></tr>
</table>

*：現在保険適応には含まれていない、**：インフリキシマブ・アダリムマブで寛解導入した場合

5-ASA経口剤（ペンタサ®顆粒/錠、アサコール®錠、サラゾピリン®錠）、5-ASA注腸剤（ペンタサ®注腸）、5-ASA坐剤（ペンタサ®坐剤、サラゾピリン®坐剤）

ステロイド注腸剤（プレドネマ®注腸、ステロネマ®注腸）、ステロイド坐剤（リンデロン®坐剤）

※（治療原則）内科治療への反応性や薬物による副作用あるいは合併症などに注意し、必要に応じて専門家の意見を聞き、外科治療のタイミングなどを誤らないようにする。薬用量や治療の使い分け、小児や外科治療など詳細は本文を参照のこと。

図 2.5.1-2　平成 27 年度潰瘍性大腸炎治療指針（内科）

（参考文献[3]より抜粋）

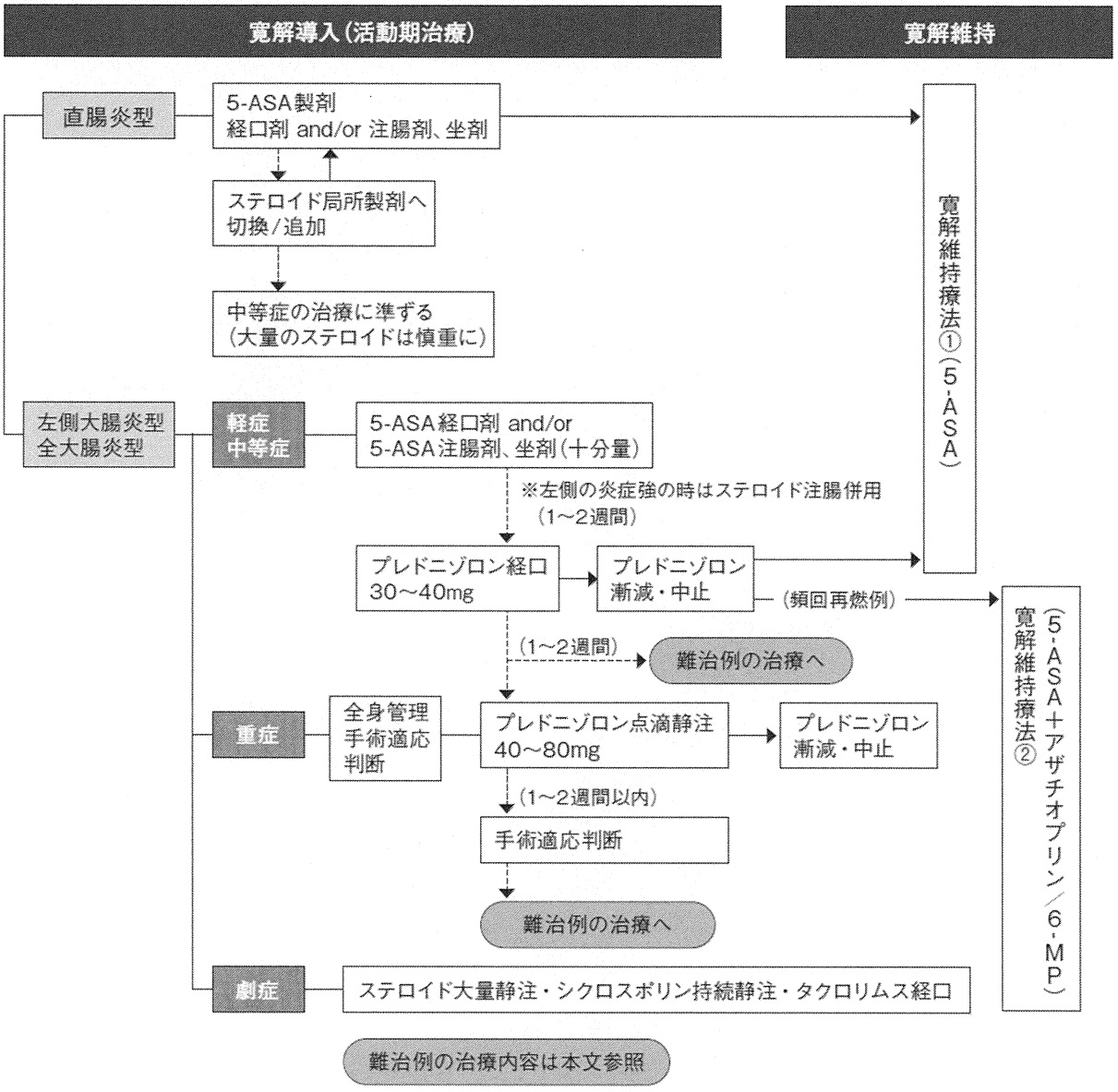


図 2.5.1-3　潰瘍性大腸炎フローチャート

（参考文献[3]より抜粋）

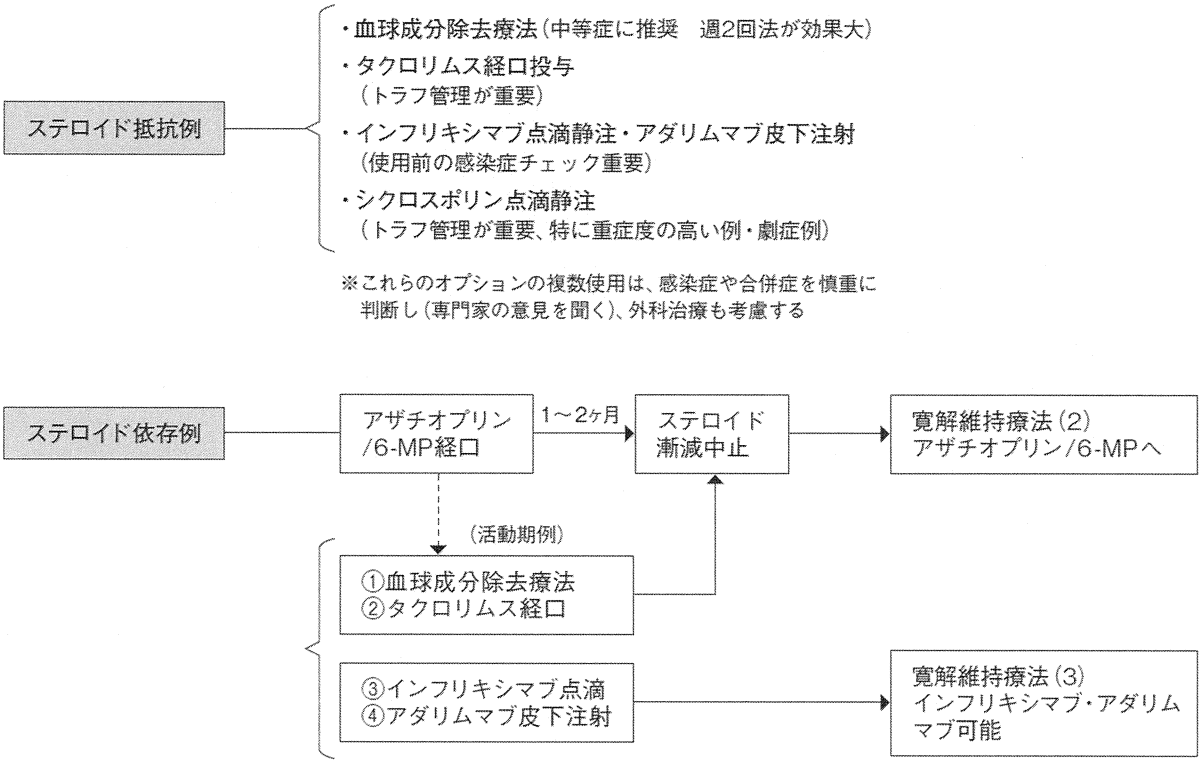


図 2.5.1-4　潰瘍性大腸炎難治例の治療

（参考文献[3]より抜粋）

2.5.1.3 申請医薬品を開発する科学的背景・根拠

（1）潰瘍性大腸炎の治療の現状と問題点

潰瘍性大腸炎の内科的治療戦略の基本は、速やかな寛解導入を図り、寛解状態を長期に維持することである。さらに望ましくはステロイド不使用状態で寛解を維持し、合併症を抑制するとともに、入院や手術の必要性を低減することである。

潰瘍性大腸炎の治療は、通常 5-ASA 製剤又はステロイド局所投与から開始し、効果の見られない患者に対しては全身性ステロイド等のより強力な治療薬を用いる。これらの治療薬は併用されることもある。このような治療で十分な効果が得られる場合もあるが、多くの患者では効果不十分（抵抗性）であったり、ステロイドに対する依存性のため、ステロイドの長期投与を余儀なくされるといった問題が存在する。

最近は、5-ASA 製剤、ステロイド、免疫調節薬に加え、抗 TNFα 抗体が使用可能になったことにより、特に難治例における入院及び手術移行率が低下し、潰瘍性大腸炎の治療は改善された。しかしながら、抗 TNFα 抗体を投与しても効果が見られない症例（一次無効例）や、抗 TNFα 抗体に対する抗体の形成又はその他原因不明の抵抗性により寛解維持療法中に無効となる症例（二次無効例）が見られることが問題となっている。海外で実施された他の抗 TNFα 抗体の臨床試験では、潰瘍性大腸炎患者の約 2/3 は抗 TNFα 抗体治療開始 1 年後の時点で寛解に至っていないことが示されており[4]、レトロスペクティブな海外の臨床研究では、潰瘍性大腸炎患者に対するインフリキシマブ及びアダリムマブの維持療法での二次無効率は、いずれも約 60%であったと報告されている[5]。初回の抗 TNFα 抗体治療失敗後は、一般的に次の抗 TNFα 抗体に対する反応性が大きく低下する傾向にある。

また、抗 TNFα 抗体は全身の免疫を抑制するため、結核の再発[6]、日和見感染症[7]や悪性腫瘍[8]といった重大な有害事象との関連性も指摘されている。免疫調節薬でも長期投与に伴う重篤な感染症や日和見感染症、リンパ腫の発現増加を引き起こす可能性があり、高用量のステロイドも種々の全身性の副作用（高血圧症、骨粗鬆症、感染症等）が見られる等、安全性に関する問題も多い。

内科治療で十分な効果が見られない場合は、外科的な結腸切除術が適用される。国内の潰瘍性大腸炎患者における結腸切除術実施率は、軽症例では発症後 10 年以上の追跡でも数%であるが、重症例では発症後 10 年で 37%～38%と報告されている[9]。また、海外の活動性の潰瘍性大腸炎患者における結腸切除術実施率は、病変範囲により異なるものの診断後 5 年間で 9%～35%であり[10]、抗 TNFα 抗体による約 1 年間の治療を行った臨床試験では、試験期間中の結腸切除術実施率はプラセボ投与群で 17%、抗 TNFα 抗体投与群で 10%であった[11]。このように、内科治療で十分な効果が見られず、結腸切除に至るケースは決して少なくない。

回腸嚢肛門吻合術等の結腸切除術は潰瘍性大腸炎患者にとって根治的治療と考えられているが、結腸切除術を行った場合には、女性の不妊の頻度がほぼ倍増する他、回腸嚢炎、便失禁、回腸嚢機能不全等の様々なリスクが伴う[12][13]。さらに結腸切除術を受けた潰瘍性大腸炎患者の 27%で吻合部狭窄、血栓症、感染症等の術後合併症が見られ、死亡率は予定された手術の場合で 1.5%[14]、緊急手術の場合で 5%にも及ぶ[15]。また、人工肛門を設置する場合は術後の QOL にも影響を及ぼす[16]。若年者にも多い疾患であるということを考慮すると、比較的年齢の若い患者にとってこのようなリスクを負うことは社会生活に影響する重大な問題となる。

以上のことから、既存の薬物治療では効果不十分な、中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者には、長期にわたり有効かつ安全な治療に対する大きなアンメットニーズが存在し、それを克服する新たな薬物治療が求められている。

(2) 申請医薬品の作用機序

本剤の作用機序は、本剤の $\alpha_4\beta_7$ インテグリンに対する特異性に基づいている。$\alpha_4\beta_7$ インテグリンはメモリーT リンパ球表面に発現する。$\alpha_4\beta_7$ インテグリンは、消化管粘膜の血管内皮細胞表面に発現する MAdCAM-1 に接着することによって消化管粘膜及び腸管関連リンパ系組織へのリンパ球浸潤を媒介する。本剤は $\alpha_4\beta_7$ インテグリンに特異的に結合し、$\alpha_4\beta_7$ インテグリンと MAdCAM-1 の接着に拮抗することで、消化管粘膜及び腸管関連リンパ系組織へのリンパ球浸潤を抑制し、潰瘍性大腸炎で見られる消化管粘膜の炎症を低減させる。一方、本剤は、他の α_4 又は β_7 インテグリンのヘテロ二量体（$\alpha_4\beta_1$ インテグリンや $\alpha_E\beta_7$ インテグリン等）には結合せず、中枢神経、皮膚等多くの臓器に発現する VCAM-1 との接着には拮抗しないため、全身的な免疫応答を阻害しないと考えられる。以上のことから、本剤は消化管選択的な免疫調節作用を示すことが期待される。

本剤と同様にインテグリンを標的とするナタリズマブは、α_4 インテグリンに対して特異的に結合するモノクローナル抗体製剤であり、国内では多発性硬化症の治療薬として用いられている。また、米国では、中等症又は重症のクローン病の治療薬としても用いられている。

α_4 インテグリンを認識するナタリズマブは $\alpha_4\beta_1$ インテグリン及び $\alpha_4\beta_7$ インテグリンの両方に結合することから、MAdCAM-1 及び VCAM-1 を介した細胞接着の両方を阻害する。また、

$\alpha_4\beta_1$インテグリンは$\alpha_4\beta_7$インテグリンよりも多様な白血球サブセットに発現し、種々の免疫反応に関与するため、ナタリズマブは本剤に比べて影響を及ぼす組織や臓器の範囲が広く、中枢神経系へのリンパ球浸潤も抑制する[17][18]。それゆえ、ナタリズマブでは、ジョン・カニンガム（JC）ウイルスによる中枢神経系の致死的な日和見感染症である進行性多巣性白質脳症（PML）のリスクを伴うことが問題となっている[19][20]。

本剤の潜在的なPMLリスクについて評価するため、本剤とナタリズマブの薬理学的作用に関する比較を表2.5.1-2に示す。

表2.5.1-2　MLN0002とナタリズマブの薬理学的作用に関する比較

薬理学的作用	MLN0002	ナタリズマブ	薬理学的作用から示唆されるPMLに関連するリスク
骨髄から循環血中への$CD34^+$細胞の移行誘導	なし（C13009）	あり [21][22][23]	神経向性JCウイルスの出現
中枢神経への白血球浸潤抑制	なし（RPT-01673）	あり（RPT-01673）	オリゴデンドロサイトにおけるJCウイルスの中和の抑制
末梢血中の白血球増加（末梢組織への白血球移行減少）	なし（RPT-01673）	あり（RPT-01673）	全身の免疫監視機構の抑制
消化管以外における免疫応答の抑制	なし（C13013）	あり [24]	全身の免疫監視機構の抑制

C13009：総括報告書（5.3.3.1-1）Section 11.2.3.5から引用
C13013：総括報告書（5.3.4.1-2）Section 11.7から引用
RPT-01673：報告書番号RPT-01673 Amendment 1（4.2.1.1-23）から引用

以上のように、非臨床試験及び臨床試験での評価から、本剤はナタリズマブとは異なり、骨髄から循環血中への$CD34^+$細胞の移行（2.7.6.1.2.3）及び中枢神経への白血球浸潤（2.6.2.2.3.2）に影響せず、中枢神経系の免疫監視機構を抑制しない（2.6.2.2.3.2）ことが示されている。

また、本剤は、健康成人における脳脊髄液中の$CD4^+$及び$CD8^+$リンパ球数及び$CD4^+/CD8^+$比にも影響を及ぼさなかった（2.7.6.7.2.5）。さらに、本剤は、動物及びヒトにおける皮下又は筋肉内抗原投与時の適応免疫応答には影響を及ぼさないが（2.6.2.2.3.2及び2.7.6.8.2.3）、ヒトにおいてコレラ毒素ワクチンを経口投与したときの適応免疫応答を減弱することが示され（2.7.6.8.2.3）、このことからも本剤の消化管選択的な免疫調節作用が示唆されている。

このような本剤の作用機序は、中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者に対して標準的に用いられている免疫調節薬や抗TNFα抗体のような全身の免疫抑制作用を示す既存治療薬とも異なるものである。

これらの結果は、本剤が消化管選択的に作用することにより、ナタリズマブで報告されているようなPMLのリスクや、潰瘍性大腸炎の既存治療で問題となる全身性の副作用のリスクを回避しながら、消化管における炎症を低減するという仮説を支持するものである[25]。

（3）申請医薬品の開発の意義

本剤は、$\alpha_4\beta_7$インテグリンを標的とした新規モノクローナル抗体であり、消化管選択的な免疫調節作用という既存治療薬とは異なる新規作用機序を有する薬剤である。2.5.1.3（1）で述べたように、潰瘍性大腸炎の既存治療では十分な効果が得られない、又は全身性の免疫抑制作用に基づく副作用のため治療を継続できないといった治療上の問題が存在する。本剤は、作用機序の特徴として全身的な免疫抑制を伴わないと考えられ、さらに既存治療とは作用機

序が異なることから、既存治療で十分な効果が得られなかった患者にも有効性が期待できると考えられる。このような本剤プロファイルは、潰瘍性大腸炎に対する臨床上のニーズにこたえるものであり、本剤は、中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の新たな治療選択肢となる可能性がある。

以上のことから、本剤は、中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の既存治療における問題点を克服した新規治療薬として、開発の意義があると考えた。

(4) 申請医薬品の臨床的位置付け

本剤は、中等症から重症の潰瘍性大腸炎患者で、他の薬物療法（副腎皮質ステロイド、AZA等）等の適切な治療を行っても改善が見られず、抗 TNFα 抗体の使用が推奨されるような患者に対する治療薬として位置付けられると想定される。

先行して実施された海外第 III 相試験（C13006 試験）では、副腎皮質ステロイド、免疫調節薬又は抗 TNFα 抗体のうち、少なくとも 1 剤で十分な効果が得られなかった中等症又は重症の活動期の潰瘍性大腸炎患者において、本剤の導入療法及び維持療法の有効性が検証され、さらに抗 TNFα 抗体による治療歴の有無、抗 TNFα 抗体による治療失敗（効果不十分、効果減弱又は不耐）歴の有無にかかわらず本剤が有用であることが示された。また、内視鏡的な粘膜治癒が見られること、ステロイド依存から離脱し、ステロイド不使用状態での寛解（ステロイドフリー寛解）が望めること、患者の QOL 改善が見られること等も示された。その後 C13006 試験と同様の患者を対象とした国内第 III 相試験（CCT-101 試験）を実施し、本剤の有効性について C13006 試験と類似した結果が得られており、安全性についても国内外の臨床試験から大きな問題は見られなかった。

2.5.1.3（3）で述べたように本剤は新規作用機序の薬剤であり、上述のとおり国内外の臨床試験成績から有効性及び安全性が示されていることから、潰瘍性大腸炎患者において、既存の抗 TNFα 抗体と同様の位置付けで、かつ異なる作用機序を有する新たな治療選択肢となり得ることが考えられる。

また、国内外の臨床試験では、5-ASA、ステロイド、免疫調節薬等の既存治療薬との併用を許容しており、本剤単剤での使用及び既存治療薬との併用のいずれにおいても有効性が確認されている。市販後では、単剤又はこれら既存治療薬との併用による使用が想定される。

2.5.1.4 臨床開発計画

本剤の臨床開発は、海外では 19[redacted]年に開始し、米国及び欧州では 2014 年 5 月に潰瘍性大腸炎及びクローン病の治療薬として販売許可を取得した。2018 年 2 月時点で、アジア、オーストラリア、欧州、北米及び南米を含む 60 ヵ国以上で販売許可を取得している。

国内では 20[redacted]年[redacted]月に開発を開始し、現在、潰瘍性大腸炎及びクローン病の効能・効果取得を目指し、それぞれ第 III 相試験（それぞれ CCT-101 試験及び CCT-001 試験）を実施中である。今般、潰瘍性大腸炎患者を対象とした CCT-101 試験の主要な成績が得られ、その評価結果に基づき、潰瘍性大腸炎の効能・効果を先行して取得するため、本申請を行った。

潰瘍性大腸炎の効能・効果取得のための国内外臨床開発の概要及び経緯を以下に要約した。

（1）潰瘍性大腸炎の効能・効果取得のための海外臨床開発

海外では19[redacted]年に本剤の臨床開発を開始し、潰瘍性大腸炎の効能・効果取得のため、第I相及び第II相試験として計14試験（健康成人、潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者を対象とした試験を含む）を実施した。また、GEMINIプログラムと名付けた第III相試験では、中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者を対象に導入療法及び維持療法の有効性を検討したC13006試験、並びに長期投与試験であるC13008試験の2試験を実施した。

表2.5.1-3　GEMINIプログラムの概要（潰瘍性大腸炎患者を対象とした試験）

試験番号	治験の標題
C13006 〔評価資料〕 〔5.3.5.1-2〕	中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者を対象にMLN0002の導入療法及び維持療法における有効性を検討する第III相、無作為割付、二重盲検、プラセボ対照試験（GEMINI 1）
C13008[1)] 〔参考資料〕 〔5.3.5.2-1〕	潰瘍性大腸炎又はクローン病患者を対象にMLN0002長期投与時の安全性及び有効性を検討する第III相非盲検試験（GEMINI LTS）

1) 20[redacted]年[redacted]月時点で最終報告書作成中

これらのGEMINIプログラムを含む臨床試験において、潰瘍性大腸炎患者における本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、欧州では2013年3月に、米国では2013年6月に、潰瘍性大腸炎の適応症について承認申請を行い、その後、米国及び欧州ともに2014年5月に販売許可を取得した。米国及び欧州で承認された効能・効果及び用法・用量をそれぞれ表2.5.1-4に示した。

表 2.5.1-4　欧米で承認された本剤の潰瘍性大腸炎についての効能・効果及び用法・用量

地域	効能・効果	用法・用量
米国	Adult patients with moderately to severely active UC who have had an inadequate response with, lost response to, or were intolerant to a tumor necrosis factor (TNF) blocker or immunomodulator; or had an inadequate response with, were intolerant to, or demonstrated dependence on corticosteroids: · inducing and maintaining clinical response · inducing and maintaining clinical remission · improving endoscopic appearance of the mucosa · achieving corticosteroid-free remission （抗 TNFα 抗体又は免疫調節薬による治療に対し、効果不十分、効果減弱、若しくは不耐性である、又は副腎皮質ステロイドによる治療に対し、効果不十分、不耐性、若しくは依存性を示す、中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎を有する成人における、臨床的改善の導入及び維持、寛解の導入及び維持、内視鏡的粘膜所見の改善、並びに副腎皮質ステロイド非併用下での寛解達成）	300 mg infused intravenously over approximately 30 minutes at zero, two and six weeks, then every eight weeks thereafter. （0、2、6 週目及びその後 8 週ごとに本剤 300 mg を約 30 分以上かけて静脈内点滴投与する）
欧州	Treatment of adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis who have had an inadequate response with, lost response to, or were intolerant to either conventional therapy or a tumour necrosis factor-alpha (TNFα) antagonist （抗 TNFα 抗体又は従来の治療に対し、効果不十分、効果減弱、又は不耐性である、中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎を有する成人の治療）	The recommended dose regimen of Entyvio is 300 mg administered by intravenous infusion at zero, two and six weeks and then every eight weeks thereafter. Some patients who have experienced a decrease in their response may benefit from an increase in dosing frequency to Entyvio 300 mg every four weeks. （0、2、6 週目及びその後 8 週ごとに本剤 300 mg を静脈内点滴投与する。 本剤の効果が減弱した患者については、本剤 300 mg の投与頻度を 4 週ごとに増やすと有効なことがある）

（2）潰瘍性大腸炎の効能・効果取得のための国内臨床開発

国内では、本剤の臨床試験実施に先立ち、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、総合機構）との[redacted]相談（[redacted]：受付番号[redacted]を行い、総合機構の助言に基づいて 20[redacted]年[redacted]月から第 I 相試験（CPH-001 試験）を開始した。

CPH-001 試験は、日本人の潰瘍性大腸炎患者を対象として、本剤 150 又は 300 mg を反復投与したときの薬物動態及び安全性・忍容性を非盲検下で検討した。あわせて、本剤の薬力学的作用及び有効性についても検討した。

[redacted]終了後、[redacted]について、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に総合機構との[redacted]相談（[redacted]：受付番号[redacted]を行い、総合機構の助言を踏まえ、[redacted]本剤 300 mg を用いて、日本人潰瘍性大腸炎患者における導入療法及び維持療法の有効性及び安全性を検討する第 III 相試験（CCT-101 試験）を 20[redacted]年[redacted]月から開始した。

また、20[redacted]年度[redacted]に[redacted]相談（[redacted]、受付番号[redacted]を実施した。

今般、CCT-101 試験結果が得られ、日本人の中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者に対する本剤 300 mg の維持療法の有効性が検証されたこと、導入療法の有効性についても海外第 III

相試験と同様の傾向が見られていること、安全性上の大きな問題が見られなかったことから、これまでに得られた試験成績及び治験相談等の結果を踏まえ、本申請を行った。

本剤の国内臨床開発の経緯を表 2.5.1-5 に示した。

表 2.5.1-5　MLN0002 の国内臨床開発の経緯

地域	主要試験（試験番号）	資料区分
国内	[redacted]	
	第 I 相　反復投与試験（CPH-001）	評価
	[redacted]	
	第 III 相　導入・維持検証試験（CCT-101）	評価
	[redacted]	

（3）その他の進行中の臨床開発

国内では、中等症又は重症のクローン病の効能・効果取得のため、第 III 相試験（CCT-001 試験）を現在実施中である。

また、本剤の皮下投与製剤についても開発を進めており、潰瘍性大腸炎及びクローン病の維持療法の効能・効果取得のため、日本を含めた国際共同試験を実施中である。

2.5.1.5 臨床データパッケージ

本申請における臨床データパッケージを表 2.5.1-6 に示した。

本申請では、日本人潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内臨床試験（CPH-001 試験及び CCT-101 試験）に加え、海外で実施した第 III 相試験（C13006 試験）及び第 I 相試験（C13009 試験、C13012 試験及び C13013 試験）の計 6 試験を評価資料として用いた。また、本剤の薬物動態、薬力学的作用、有効性及び安全性を検討するために海外臨床試験（C13001 試験、C13005 試験、M200-022 試験、C13002 試験及び C13008 試験）を参考資料として用いた。

本剤の臨床データパッケージについては、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の[redacted]相談（[redacted]：受付番号[redacted]）及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の[redacted]相談（[redacted]：受付番号[redacted]）を踏まえ決定した。

本申請資料に用いたすべての臨床試験は、ヘルシンキ宣言及び医薬品の臨床試験の実施に関する基準（Good Clinical Practice：GCP）の下に実施した。

表 2.5.1-6　MLN0002 の臨床データパッケージ

資料区分	種類	評価資料		参考資料
		国内試験（試験番号）	海外試験（試験番号）	海外試験（試験番号）
臨床薬物動態	健康成人における薬物動態及び初期忍容性試験		製剤間比較・QT 間隔検討試験（C13009）[1)]	単回投与試験（C13001）[2)] 低体重及び高体重の比較試験（C13005）[2)]
	患者における薬物動態及び初期忍容性試験	反復投与試験（CPH-001）[3)]		用量反応性試験（M200-022）[4)] 反復投与試験（C13002）[2)]
臨床薬力学	健康成人における薬力学試験		$CD4^+/CD8^+$比検討試験（C13012）[3)] 免疫応答検討試験（C13013）[3)]	
有効性及び安全性	比較対照試験	導入・維持検証試験（CCT-101）[3)]	導入・維持検証試験（C13006）[3)]	
	非対照試験			長期投与試験（C13008）[3), 5)]

1) 製造法 B 製剤及び製造法 C 製剤を使用
2) 製造法 B 製剤のみを使用
3) 製造法 C 製剤のみを使用
4) 製造法 A 製剤のみを使用
5) 潰瘍性大腸炎又はクローン病患者が対象（C13004 試験、C13006 試験、C13007 試験又は C13011 試験を完了した被験者及び C13006 試験又は C13007 試験を中止した被験者を含む。20[redacted]年[redacted]月時点で最終報告書作成中）

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 製剤開発の経緯

MLN0002（以下、本剤）は、ヒトリンパ球 $\alpha_4\beta_7$ インテグリンを標的としたヒト化 IgG1 モノクローナル抗体である。海外での開発開始以降、本剤の製造法を 2 度変更し、非臨床試験及び海外臨床試験においては、製造法 A、B、C という 3 つの異なる製造法で製造した製剤を使用した。変更の詳細は 2.3.P.2 及び 2.3.S.2 に示した。なお、申請製剤は製造法 C 製剤である。

製造法 A 製剤は NS0 細胞株を用いて産生されており、その後、CHO 細胞株を用いた製造法 B 製剤を開発した。製造法 B 製剤の開発後、海外第 III 相臨床試験に備え、1 バイアル 1 用量となるよう含量を増やし、更に冷蔵保存できるよう剤形を凍結溶液製剤から凍結乾燥製剤に変更するために製造処方及び製造工程の改良を行い、製造法 C 製剤を開発した。製造法 C 製剤については海外第 III 相臨床試験実施中に生産スケールと製造業者の変更を行った。

本剤の開発では産生細胞、製剤処方及び製造工程を変更しており、非臨床試験の結果から、本剤の生物学的特性は、製造法 A 及び B 製剤の間でほぼ維持されていることが確認された（2.6.2.2.2 及び 2.6.4.8.2.3）。製造法 B 製剤から製造法 C 製剤への変更においては臨床試験（C13009 試験）を実施した。本試験は、健康成人における製造法 C 製剤を単回静脈内点滴投与した時の薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性を評価するとともに、製造法 C 製剤と製造法 B 製剤の相対的バイオアベイラビリティを評価することを目的として実施し、本試験の結果から製造法 B 及び C 製剤が生物学的同等性の基準を満たすことを確認した。なお、国内で実施した臨床試験 2 試験ではいずれも申請製剤である製造法 C 製剤を用いた。

臨床試験で用いた本剤の血清中濃度測定法及び血清中抗ベドリズマブ抗体（AVA）測定法はそれぞれ 2.7.1.1.3.1 及び 2.7.1.1.3.2 に、製剤間比較のために実施した臨床試験成績は 2.7.1.2.1 に、製造法の異なる製剤の試験結果の総合的比較は 2.7.1.3 に記載した。

2.5.2.2 臨床試験で使用した製剤間の比較

2.5.2.2.1 製造法 A 製剤と製造法 B 製剤の比較

非臨床において製造法 A 及び B 製剤に対して実施した、ヒト組織を用いた組織交差反応性試験及びヒト全血を用いた種間交差反応性試験の結果から、製造法 A 及び B 製剤は、$\alpha_4\beta_7$ インテグリンに対してほぼ同等の結合特異性、親和性、選択的拮抗作用を持つと考えられた（2.6.2.2.2）。また、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施に関する基準（GLP）非適用で実施したサルを対象とした 2 週間の反復投与試験の結果から、製造法 A 及び B 製剤間で薬物動態、薬力学的作用、免疫原性についてはほとんど差がないと考えられた（2.6.4.8.2.3）。以上の結果を踏まえると、製造法 A 製剤と製造法 B 製剤は類似していると考えられた。なお、製造法 A 製剤とそれ以降の新しい製造法製剤における薬物動態又は薬力学を直接比較する臨床試験は実施していない。

2.5.2.2.2 製造法 B 製剤と製造法 C 製剤の比較

製造法 B 製剤と製造法 C 製剤の本剤 600 mg を比較するために海外臨床試験（C13009 試験）を実施した（2.7.1.2.1）。なお、国内第 I 相試験及び第 III 相試験は申請製剤である製造法 C

製剤を用いていることから、第 III 相試験使用製剤と申請製剤との生物学的同等性試験は実施していない。

2.5.2.2.2.1 薬物動態

C13009 試験の結果から、両製剤の薬物動態が生物学的同等性の基準（AUC_{∞}及び C_{max} の幾何平均値の比の 90%信頼区間が 0.80～1.25 の範囲内）を満たしていた。C_{max} 及び AUC パラメータの変動係数は 13%～31%であった。本剤の製造法間の変動に大きな差は認められなかった。

2.5.2.2.2.2 薬力学

製造法 B 製剤又は製造法 C 製剤 600 mg 投与時にはいずれの製剤においても $\alpha_4\beta_7$ インテグリンの結合をほぼ完全に阻害したことから、薬力学的作用については両製剤間に大きな差は認められなかった。

2.5.2.2.2.3 免疫原性

C13009 試験は製造法 B 製剤と製造法 C 製剤を直接比較する唯一の試験であったが、被験者数が少なかったことから、両製剤間での免疫原性の差については明確な結論を得ることはできなかった。

2.5.2.2.3 結論

以上の結果から、製造法 A 製剤、製造法 B 製剤及び製造法 C 製剤の薬物動態及び薬力学的作用は類似していると考えられ、製造法 A 製剤及び製造法 B 製剤を用いて海外で実施した探索的試験の結果は、国内臨床試験で使用した製造法 C 製剤についての臨床パッケージに利用可能であると考えた。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

MLN0002（以下、本剤）は、ヒト$\alpha_4\beta_7$インテグリンを標的としたヒト化IgG1モノクローナル抗体であり、主な消失経路は内因性の免疫グロブリンの消失経路と同じ蛋白質分解及び受容体媒介性の消失であると考えられる[1]。分解の結果得られたアミノ酸は再利用され、内因性蛋白質の合成に活用される。本剤の消失プロファイルを踏まえ、ヒト肝ミクロソーム／チトクローム P450（CYP）分子種の発現系細胞を用いた標準的なin vitro試験での薬物動態及び相互作用の検討は行わなかった。

国内では、潰瘍性大腸炎患者を対象に本剤150及び300 mgを1、15及び43日目（計3回）に静脈内点滴投与し、薬物動態及び薬力学を検討した（CPH-001試験）。また、潰瘍性大腸炎患者での導入療法及び維持療法時の血清中薬物濃度（トラフ濃度）の検討及び母集団薬物動態解析を実施した（CCT-101試験）。

一方、海外では健康成人を対象に単回静脈内点滴投与（検討用量：0.2～10.0 mg/kg、300～750 mg）（C13001試験、C13005試験、C13009試験、C13012試験及びC13013試験）での薬物動態、薬力学の検討、及び潰瘍性大腸炎患者を対象に1及び29日目（計2回）に反復静脈内点滴投与（0.5及び2.0 mg/kg）（M200-022試験）並びに1、15、29及び85日目（計4回）に反復静脈内点滴投与（2.0、6.0及び10.0 mg/kg）（C13002試験）での薬物動態及び薬力学の検討を行った。また、潰瘍性大腸炎患者での本剤1回300 mg反復静脈内点滴投与したときの薬物動態は第III相試験で検討した（CCT-101試験及びC13006試験）。

内因性要因の薬物動態に及ぼす影響としては、主に国内及び海外臨床試験データを用いた母集団薬物動態解析から検討した。体重（低体重、高体重）、性別及び人種については、第I/II相試験データからも検討した。薬物間相互作用等の外因性要因の薬物動態に及ぼす影響については、本剤がモノクローナル抗体であり、サイトカイン調節作用がないこと、投与経路が静脈内点滴投与であることから、他剤との間で相互作用が惹起される可能性は低いと考えられるため、通常の臨床薬理試験は実施せず、免疫調節薬（AZA、メトトレキサート、6-MP及び5-ASA）との併用による本剤の薬物動態に及ぼす影響については母集団薬物動態解析にて検討した。

本剤の薬力学は、作用機序に関連する$\alpha_4\beta_7$インテグリン飽和度を指標として検討した。また、薬力学として便中カルプロテクチン、脳脊髄液及び血中リンパ球への影響、抗原投与による免疫応答についても検討した。

国内2試験（CPH-001試験及びCCT-101試験）及び海外第III相試験（C13006試験）において本剤の免疫原性を検討した。さらに、海外の健康成人において本剤のQTc間隔に及ぼす影響についても検討した（C13009試験）。

今回の承認申請では、薬物動態及び薬力学に関する評価資料として、国内で実施した2試験（CPH-001試験及びCCT-101試験）、及び海外で実施した4試験（C13006試験、C13009試験、C13012試験及びC13013試験）を用いることとし、それ以外の海外で実施した4試験（M200-022試験、C13001試験、C13002試験及びC13005試験）は参考資料とした。

2.5.3.1 単回静脈内点滴投与による薬物動態及び薬力学

2.5.3.1.1 単回静脈内点滴投与による薬物動態

本剤 0.2～10.0 mg/kg 及び 300～750 mg の投与量において、単回静脈内点滴投与後の薬物動態データが得られた。血清中 MLN0002 濃度は、点滴投与終了時又はその付近で C_{max} に到達し、約 1～10 μg/mL に低下するまで 2 相性の消失を示した後、それ以降は非線形のより速やかな消失プロファイルを示した。このことから、低濃度域ではクリアランスが増加することが示唆された。

C13001 試験において、用量補正した MLN0002 の AUC_{∞}を求め用量比例性について検討したところ、用量補正後の AUC_{∞}は、本剤 2.0 mg/kg までは投与量に伴い増加し、低い用量範囲（0.2～2.0 mg/kg）では MLN0002 の薬物動態は非線形性を示した。しかし、本剤 2.0～10.0 mg/kg までの用量範囲では、用量補正した AUC_{∞}に増加傾向は見られなかった。

同様に、クリアランス及び終末相の消失半減期の推定値は、検討した本剤 0.2～2.0 mg/kg の用量範囲において用量依存的であった。投与量の増加に伴いクリアランスは減少し、終末相の消失半減期が延長した。しかし、本剤 2.0～10.0 mg/kg の用量範囲では、これら薬物動態学的パラメータに明確な変化は見られず、高濃度域では標的介在性の薬物消失（急速な消失過程）が飽和状態になることが示唆された。このため、本剤の高用量においては、内因性の抗体の消失経路である緩徐な線形の消失過程によるクリアランスが大部分を占めていると考えられた。

本剤の固定用量の単回静脈内点滴投与したときの薬物動態については、複数用量を検討した試験である C13009 試験における本剤 300 mg 群及び 600 mg 群を用いて検討した。MLN0002 の C_{max} 及び AUC_{∞}は、用量比に応じた増加を示した。一方、クリアランス及び分布容積は、検討した用量範囲では投与量に依存しなかった。これは、体重換算の投与量を用いた C13001 試験成績と一致するものであった。

一般に、モノクローナル抗体医薬品は、標的抗原との飽和性の結合によって非線形の分布及び消失を示すことが知られている[1]。そのため、MLN0002 の薬物動態学的パラメータは、投与量及び濃度によって変動したものと考えられた。

2.5.3.1.2 $\alpha_4\beta_7$インテグリン飽和度

本剤の開発過程では、本剤の $\alpha_4\beta_7$インテグリンへの結合の程度を評価する目的で 2 種類の薬力学マーカー（Act-1 及び MAdCAM-1-Fc）を用いた。Act-1 は本剤のイディオタイプドメイン由来のマウスモノクローナル抗体であり、本剤と同じ結合部位を有する。MAdCAM-1-Fc は、マウスモノクローナル抗体の Fc 部分の重鎖及び軽鎖と MAdCAM-1 との融合体で、MAdCAM-1 は $\alpha_4\beta_7$インテグリンの内因性のリガンドである。これらの測定法では、$\alpha_4\beta_7$インテグリンを有する細胞表面での Act-1 及び MAdCAM-1-Fc の結合度は、$\alpha_4\beta_7$インテグリン結合部位数（本剤により結合阻害されていない部位）を示す。そのため、本剤による $\alpha_4\beta_7$インテグリン結合部位への Act-1 及び MAdCAM-1-Fc の結合阻害の程度は、本剤による $\alpha_4\beta_7$インテグリン飽和度を示す。

Act-1 は製造法 A 製剤を使用した試験で使用された唯一の結合バイオマーカーである。製造法 B 製剤を使用した C13001、C13002 及び C13009 試験では Act-1 及び MAdCAM-1-Fc の両者を用いた。2 種類のバイオマーカーから得られた所見は、概ね一致するものであった。

MAdCAM-1 は $\alpha_4\beta_7$ インテグリンの内因性のリガンドであり、本剤に対する中和抗体による干渉を受ける可能性が低いことから、Act-1 測定法より測定精度が高いと考え、後期の臨床検討（C13006 試験及び CPH-001 試験）では MAdCAM-1-Fc 結合阻害測定法のみを用いた。

血清中 MLN0002 濃度と $\alpha_4\beta_7$ インテグリン飽和度の関係は本剤の開発過程で検討した。C13001 試験で示されたように、本剤の $\alpha_4\beta_7$ インテグリンへの結合は、本剤 0.2～10.0 mg/kg 投与後速やかに飽和することが明らかとなった。そのため、$\alpha_4\beta_7$ インテグリン結合阻害について明確な用量反応関係又は濃度反応関係を見出すことは困難であった。

臨床試験で用いた低用量を含む全ての投与量で、MLN0002 により $\alpha_4\beta_7$ インテグリンがほぼ完全に飽和されたことから、$\alpha_4\beta_7$ インテグリンへの Act-1 及び MAdCAM-1-Fc の結合の阻害は臨床効果の感度の良い予測指標とはならなかった。

2.5.3.1.3 白血球数

本剤が投与された被験者では、8 日目に $CD4^+$、$CD45RO^+$bright、$CD25^+$、β_7^+（腸管指向性）bright 細胞の小集団（$CD3^+$細胞の 2%未満）のみがベースラインから増加し、より程度は少ないが $CD8^+$、$CD45RO^+$bright、$CD25^+$、β_7^+（腸管指向性）bright 細胞も増加した（C13009 試験）。このリンパ球の小集団は、本剤が結合している細胞と考えられた。しかしながら、同様の増加は、その後の臨床試験（C13012 試験及び C13013 試験）では見られておらず、この増加の臨床的な意味合いは明確ではない。

全体及びフローサイトメトリーで選別された $CD34^+$細胞（造血前駆細胞）、全 $CD3^+$細胞、$CD103^+$（α_E）細胞、全 $CD4^+$細胞、全 $CD8^+$細胞、β_7 メモリー細胞又は $CD25^-$T 細胞にはベースラインからの変化は見られず、また、B 細胞又は NK 細胞にも明らかな変化は見られなかった。これらの結果は、循環白血球の増加や骨髄前駆細胞の循環血中への動員のような全身作用を引き起こすことなく、腸管選択性を示すという本剤の作用機序と一致していた（C13009 試験）。

2.5.3.1.4 ヒトでの中枢系免疫監視機構

本剤の中枢系免疫監視機構に対する影響を検討するため、C13012 試験においてヒト脳脊髄液中のリンパ球数に対する本剤の影響を検討した。本剤はヒトの脳脊髄液中 $CD4^+$細胞数、$CD8^+$細胞数又は $CD4^+/CD8^+$細胞比に対して影響を及ぼさないことが示された。このことから、脳脊髄液中の免疫機構を障害し、PML のような日和見感染症のリスクを増加させる可能性は低いと考えられる。

2.5.3.1.5 抗原投与に対する免疫応答

本剤は経口コレラワクチンに対するセロコンバージョン率を低下させた。しかし、非経口の B 型肝炎ワクチンに対するセロコンバージョン率は変化せず、経時的な B 型肝炎表面（HBs）抗体価の幾何平均値も変化しなかった（C13013 試験）。このことから、本剤は腸管での適応免疫応答を減弱するが、全身の適応免疫応答には影響を及ぼさないことが示された。

2.5.3.2 反復静脈内点滴投与による薬物動態及び薬力学

2.5.3.2.1 反復静脈内点滴投与による薬物動態

日本人の潰瘍性大腸炎患者を対象に、本剤 150 及び 300 mg を 1、15 及び 43 日目に投与したとき（CPH-001 試験）、血清中 MLN0002 濃度は投与量に伴い増加し、同一投与量内において 15 及び 43 日目の投与前の血清中 MLN0002 濃度は概ね同じであり、反復投与による蓄積傾向は見られなかった。43 日目の MLN0002 の C_{max} 及び AUC はいずれも投与量に比例して増加し、半減期は約 16～17 日と投与量間で差異は見られなかった。

海外の潰瘍性大腸炎患者を対象に本剤 2.0、6.0 及び 10.0 mg/kg を 1、15、29 及び 85 日目に投与したとき（C13002 試験）、血清中 MLN0002 濃度は投与量に伴い増加し、15、29 及び 85 日目の投与前の血清中 MLN0002 濃度は概ね同じであり、反復投与による蓄積傾向は見られなかった。85 日目の MLN0002 の C_{max} 及び AUC はいずれも投与量に比例して増加し、半減期は約 15～22 日と投与量間で差異は見られず、本剤 2.0～10.0 mg/kg の用量範囲で用量依存性は見られなかった。

2.5.3.2.2 $\alpha_4\beta_7$ インテグリン飽和度

日本人の潰瘍性大腸炎患者に、本剤 150 及び 300 mg を 1、15 及び 43 日目に投与し（CPH-001 試験）、MAdCAM-1-Fc 結合率から本剤のヒト $\alpha_4\beta_7$ インテグリン飽和度を経時的に測定した成績から、本剤とヒト $\alpha_4\beta_7$ インテグリンとの結合は投与期間中ほぼ完全に飽和していた。

海外の潰瘍性大腸炎患者に、本剤 2.0、6.0 及び 10.0 mg/kg を、1、15、29 及び 85 日目に投与し（C13002 試験）、MAdCAM-1-Fc 結合から本剤の $\alpha_4\beta_7$ インテグリン飽和度を経時的に測定した成績から、本剤とヒト $\alpha_4\beta_7$ インテグリンとの結合はいずれの投与量でも投与期間中ほぼ完全に飽和しており、最終投与から飽和状態の消失までの時間は投与量に比例した。

2.5.3.2.3 便中カルプロテクチン

便中カルプロテクチンは、炎症反応中に放出される好中球顆粒蛋白質で、好中球から便中へ放出されたカルプロテクチンは、腸管での炎症の程度と関連すると考えられる。

海外の潰瘍性大腸炎患者を対象とした C13006 試験において炎症のバイオマーカーとして便中カルプロテクチンを評価したところ、潰瘍性大腸炎患者では本剤の投与により便中カルプロテクチン量の減少傾向が見られた。

2.5.3.3 外因性要因の検討

2.5.3.3.1 薬物間相互作用

2.5.3.3.1.1 他剤に及ぼす影響

本剤の消失特性を考慮し、ヒト肝ミクロソーム／CYP 発現細胞のようなヒト生体試料を使用した標準的な in vitro 試験による薬物動態や相互作用の検討は実施しなかった。

公表されているデータから、臨床的に意味のあるモノクローナル抗体と併用薬剤間の相互作用は、作用機序のオーバーラップ、ターゲットの変化又は薬剤と疾患との相互作用時に発現することが示唆されている。サイトカインを調整するモノクローナル抗体は、P450 酵素の制御機構に影響を及ぼすことにより P450 を基質とする薬物の代謝に影響を与える可能性がある[2]。IL-6 をはじめとするサイトカインは、様々な CYP 分子種を濃度依存的に抑制する

ことが知られており、抗 IL-6 受容体抗体のようなサイトカイン調節薬は、CYP 分子種に対するサイトカインの抑制効果を打ち消し、CYP 活性を正常化することで、CYP 活性を変化させると考えられている[3][4][5]。

本剤はサイトカイン調節薬ではなく、作用は腸管に選択的であることから、全身性及び直接的にサイトカインに作用する薬剤と比較して、P450 酵素を介した薬物相互作用を惹起する可能性は低いと考えられる。

2.5.3.3.1.2 他剤から受ける影響

免疫調節薬と本剤を併用投与した場合における免疫調節薬の MLN0002 に及ぼす影響及び MLN0002 が免疫調節薬に及ぼす影響を検討した臨床試験は実施されていない。海外臨床試験データを用いた母集団薬物動態解析により、併用した免疫調節薬の本剤クリアランスに及ぼす影響を検討した。また、5-ASA 及び免疫調節薬である AZA、メトトレキサート及び 6-MP について、全期間併用及び併用期間不明に分けて検討した。その結果、併用した 5-ASA 及び免疫調節薬は本剤のクリアランスには臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。

2.5.3.4 内因性要因の検討

海外臨床試験データを用いた母集団薬物動態解析から臨床的に意味のある共変量と考えられた血清アルブミン、体重、免疫原性（AVA）及び人種について、国内臨床試験及び海外臨床試験を併合したデータを用いた母集団薬物動態解析から、これら内因性要因の薬物動態に及ぼす影響を検討した。体重（低体重、高体重）、性別及び人種については、第 I/II 相試験データからも検討した。

2.5.3.4.1 血清アルブミン値

アルブミンは他の抗体薬のクリアランスに影響を及ぼすことが知られている[6]ため、本剤の薬物動態に及ぼす血清アルブミンのベースライン値の影響を、国内及び海外臨床試験データを用いた母集団薬物動態解析により検討した。その結果、血清アルブミン値が 2.7 及び 4.5 g/dL（5 及び 95 パーセンタイル点）の被験者における本剤のクリアランスは、参照値（体重：70 kg、血清アルブミン値：4 g/dL、人種：非アジア人、AVA：陰性）の被験者の 1.59（95%信頼区間：1.55～1.64）及び 0.87 倍（95%信頼区間：0.84～0.90）と推定された。

2.5.3.4.2 体重

本剤の薬物動態に及ぼす体重の影響を、健康成人及び患者にて検討した。第 III 相試験開始前に実施された第 I 相試験（C13005 試験）において、体重換算した投与量を投与した場合、高体重の被験者では低体重の被験者と比べて曝露量が低い傾向が見られたことから、固定用量の投与を上回る利点はないことが示唆された。そのため、第 III 相試験は固定用量で実施した。

また、本剤 300 又は 600 mg を単回投与した C13009 試験の薬物動態データを用いて体重の影響を探索的に検討したところ、MLN0002 の C_{max} 及び AUC_{∞} は体重が大きいほどやや減少する傾向が見られた。

また、本剤の薬物動態に及ぼす体重の影響を、国内及び海外臨床試験データを用いた母集団薬物動態解析により検討した。その結果、体重が 46 及び 106 kg（5 及び 95 パーセンタイル点）の被験者における本剤のクリアランスは、参照値（体重：70 kg、血清アルブミン値：4 g/dL、人種：非アジア人、AVA：陰性）の被験者の 0.82（95%信頼区間：0.79～0.85）及び 1.22 倍（95%信頼区間：1.18～1.26）と推定された。

2.5.3.4.3 性別

他の抗体薬では、性別が薬物動態に影響を及ぼすことが知られている[7][8]。本剤の薬物動態に及ぼす性別の影響は、第 I 相試験成績から検討した。

本剤の薬物動態に及ぼす性別の影響を検討する目的で、C13009 試験の薬物動態学的パラメータを性別ごとに集計した。本剤の C_{max} 及び AUC_{∞} は女性の方が男性に比べやや高かった。

2.5.3.4.4 免疫原性

本剤の薬物動態に及ぼす AVA の影響を、国内及び海外臨床試験データを用いた母集団薬物動態解析により検討した。その結果、AVA が陽性（抗体価=250）の被験者における本剤のクリアランスは、参照値（体重：70 kg、血清アルブミン値：4 g/dL、人種：非アジア人、AVA：陰性）の被験者の 1.49 倍（95%信頼区間：1.34～1.64）と推定された。また、臨床試験成績に基づく検討結果の詳細については、2.5.3.6.1 に示す。

2.5.3.4.5 腎及び肝機能障害

本剤は、ヒト $\alpha_4\beta_7$ インテグリンを標的としたヒト化 IgG1 モノクローナル抗体であり、主な消失経路は内因性の免疫グロブリンの消失経路と同じ蛋白質分解及び受容体媒介性の消失であると考えられることから、腎機能及び肝機能障害患者を対象にした臨床試験は実施しなかった。

2.5.3.4.6 人種

本剤の薬物動態に及ぼす人種の影響を、国内及び海外の第 I/II 相及び第 III 相試験成績から検討した。

2.5.3.4.6.1 国内及び海外第 I/II 相試験

本剤の 2.0～10.0 mg/kg の用量範囲において MLN0002 の薬物動態は用量比例性が確認されていることから、外国人の体重を 75 kg と想定し C13002 試験 2.0 mg/kg（固定用量として 150 mg）と CPH-001 試験 150 mg の薬物動態学的パラメータを比較した結果、人種間で大きな差は見られなかった。

2.5.3.4.6.2 国内及び海外第 III 相試験

国内及び海外の潰瘍性大腸炎患者に、本剤 300 mg を 0 及び 2 週目、6 週目から 8 週ごとに投与した第 III 相試験（CCT-101 試験及び C13006 試験）の血清中トラフ濃度を比較した結果、国内外で大きな差は見られなかった。

また、本剤の薬物動態に及ぼす人種の影響を、国内及び海外臨床試験データを用いた母集団薬物動態解析により検討した。その結果、アジア人の被験者における本剤のクリアランスは、参照値（体重：70 kg、血清アルブミン値：4 g/dL、人種：非アジア人、AVA：陰性）の被験者の 1.08 倍（95%信頼区間：1.03～1.12）と推定されたことから、人種間で本剤の薬物動態は類似していると考えられた。

2.5.3.5 母集団薬物動態

2.5.3.5.1 国内及び海外臨床試験データを用いた母集団薬物動態

日本人の潰瘍性大腸炎患者における本剤の薬物動態特性を把握し、本剤の薬物動態に及ぼす共変量の影響を評価するため、国内及び海外臨床試験より得られたデータを用いて母集団薬物動態を行った。

潰瘍性大腸炎患者（C13002 試験及び 13006 試験）、クローン病患者（C13007 試験及び 13011 試験）及び健康成人（C13009 試験）の広範な薬物動態及び被験者背景データをもとに構築された最終モデルを参考に、潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内臨床試験（CPH-001 試験及び CCT-101 試験）及び海外臨床試験（C13006 試験及び C13007 試験）を併合したデータを用いて、血清アルブミン、体重、AVA 及び人種の影響を組み込んだモデルを基本モデルとし、共変量モデル及び誤差モデル等の検討を経て最終モデルを構築した。

本剤の母集団薬物動態は、0 次吸収、線形及び非線形クリアランスを含む 2-コンパートメントモデルにより表現可能であり、線形消失過程のクリアランス（CL_L）、中心コンパートメントの分布容積（V_c）、末梢コンパートメントの分布容積（V_p）、最大消失速度（V_{max}）及びコンパートメント間クリアランス（Q）の個体間変動は、アロメトリックスケール式で組み込んだ体重によって説明された。血清アルブミン、AVA 及び人種は CL_L の予測因子（人種以外は時間依存的因子）として組み込まれ、人種以外の共変量は本剤の薬物動態に臨床的意味のある影響を及ぼす共変量であると考えられた。なお、比例残差誤差の推定値は残差変動（%CV）として 17.8%であり、比較的小さい値であった。

2.5.3.6 特別な試験

2.5.3.6.1 免疫原性

CPH-001 試験及び C13006 試験での本剤の免疫原性は酵素免疫測定（ELISA）法を用いて評価したが、本法の薬剤耐性は 500 ng/mL の陽性対照存在下では 500 ng/mL～1 μg/mL であり、本剤が残存した検体を用いて評価したことにより、本剤の免疫原性が過小評価されている可能性が考えられた。そのため、より高感度の電気化学発光（ECL）法を開発し、CPH-001 試験及び C13006 試験の終了後に保存検体を用いて再評価した。同様に、CPH-001 試験及び C13006 試験での中和抗体はフローサイトメトリー法を用いて評価したが、より高感度の ECL 法を開発し、両試験の終了後に保存検体を用いて再評価した。CCT-101 試験では AVA 及び中和抗体はいずれも新測定法である ECL 法を用いて評価した。本項及び 2.7.2.4 では、申請製剤である製造法 C 製剤を用いた日本人を対象に実施した反復投与試験（CPH-001 試験）及び第 III 相試験（CCT-101 試験、C13006 試験）における新測定法（ECL 法）を用いた免疫原性の結果について記載し、他の臨床試験（C13009 試験、C13012 試験、C13013 試験及び C13008

試験）における免疫原性の結果、並びにCPH-001試験及びC13006試験での旧測定法を用いた免疫原性の結果については、それぞれの治験総括報告書に記載した。

国内第III相試験（CCT-101試験）で導入期及び維持期又は非盲検コホートにおいて継続的に本剤を投与された被験者は167例であり、治験期間中のいずれかの時点でAVAが検出された被験者は5例（3.0%）であった。これらの5例はいずれも一過性陽性であり、その中で1例で中和抗体が見られた。海外第III相試験（C13006試験）で導入期及び維持期に本剤を投与された被験者は620例であり、導入期又は維持期のいずれかの時点でAVAが検出された被験者は39例（6%）であった。これらの39例のうち、30例は一過性で、9例は持続性陽性（投与後2時点以上で連続してAVA陽性検体が確認された被験者）であり、27例では中和抗体が見られた。また、薬剤投与終了後（最終投与16週後）のAVA発現頻度はCCT-101試験及びC13006試験においてそれぞれ3.2%（62例中2例）及び13%（107例中14例）であった。以上より、AVAの発現率はCCT-101試験で若干低い傾向が見られたもののC13006試験との間に大きな差はないと考えられた。

導入期に本剤を投与され、維持期にプラセボに割付けられた群では免疫調節薬の併用によって、AVAの発現率が若干低下する傾向が見られたが、本剤の継続投与群ではAVA陽性率が低かったことから免疫調節薬の併用によるAVAの発現への影響を評価することは難しかった。同様に、本剤投与時の有効性及び安全性へのAVAの影響について評価することはできなかった。また、AVA持続性陽性の被験者では血清中MLN0002濃度が低下していることが示唆された。

2.5.3.6.2 QTc間隔への影響

本剤についてはQT/QTc試験は実施していない。

一般に、薬剤誘発性のQT延長はヒトEther-á-go-go related gene（hERG）カリウムチャネルを阻害することによって引き起こされることが知られている。本剤をはじめとするモノクローナル抗体医薬品は標的に対して高い特異性を有していることから、hERGカリウムチャネルやQT延長に関連するイオンチャネルを直接的に阻害する可能性は低いと考えられる[9]。

また、本剤はヒトリンパ球に発現する$\alpha_4\beta_7$インテグリンに特異的に結合し、$\alpha_4\beta_7$インテグリンとMAdCAM-1の接着に拮抗することで、消化管選択的に炎症反応を抑制する作用を有する薬剤であることから、心筋細胞に発現するhERGカリウムチャネル及びその他のイオンチャネルに対して二次的に影響を及ぼす可能性も低いと考えられる。

実際の臨床試験においては、健康成人男女を対象に本剤600 mgを単回投与したC13009試験のパート2において本剤のQTcF間隔に及ぼす影響を検討したところ、本剤によるQTcF間隔への作用が最大となった8日目において、QTcF間隔の時間を一致させたベースラインからの調整済み最大平均変化量の本剤群とプラセボ群との投与群間差の両側90%信頼区間の上限は、QTc/QT延長の薬理学的閾値である10 msecを下回っていた。また、QTc間隔が450 msec超又はベースラインからの変化量が60 msec以上の被験者は確認されなかった。

以上のことから、本剤はその化合物としての特性及び作用機序からQT延長を引き起こす可能性は低く、また、実際の臨床試験（C13009試験）からもQT延長を示唆するデータは得られていないことから、本剤はQT延長を惹起しないと考えられた。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験

本剤の有効性評価に用いた臨床試験一覧を表 2.5.4.1-1 に示した。

本剤の有効性は、日本人潰瘍性大腸炎患者対象の第 I 相反復投与試験（CPH-001 試験）、中等症又は重症の日本人潰瘍性大腸炎患者対象の第 III 相導入・維持検証試験（CCT-101 試験）、及び海外で実施した中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者対象の第 III 相導入・維持検証試験（C13006 試験）を評価資料として評価した。

また、用法・用量の設定根拠を補強する目的で、海外で潰瘍性大腸炎患者を対象に実施した第 II 相用量反応性試験（M200-022 試験）を参考資料とした。

その他、海外で実施された潰瘍性大腸炎患者を対象とした 1 試験（C13002 試験）及び潰瘍性大腸炎又はクローン病患者を対象とした長期投与試験の 1 試験（C13008 試験）は、いずれも有効性評価を主目的とした試験ではないものの、探索的評価項目として有効性を検討していることから参考資料とした。

本項では、本剤の有効性評価において最も重要と考えられる CCT-101 試験及び C13006 試験（評価資料）成績に基づく有効性評価を示す。

有効性評価に用いたその他の主な臨床試験成績は 2.7.3 に、個々の試験成績は 2.7.6 に示した。

表 2.5.4.1-1　有効性評価に用いた臨床試験一覧

地域	相	試験の種類 試験番号 〔添付資料番号〕	対象	主な有効性評価項目	治験デザイン	投与群	有効性の解析 対象集団例数	投与レジメン	試験期間 施設数
日本	第 I 相	反復投与試験 CPH-001 〔評価資料〕 〔5.3.3.2-1〕	潰瘍性大腸炎患者	副次評価項目： · 部分 Mayo スコア	非盲検 反復投与	MLN0002 150 mg MLN0002 300 mg	3 例 6 例	1、15 及び 43 日目に投与	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月 3 施設
日本	第 III 相	導入・維持検証試験 CCT-101 〔評価資料〕 〔5.3.5.1-1〕	中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者	導入期 主要評価項目： · 10 週目改善率 [1)] 副次評価項目： · 10 週目寛解率 [2)] · 10 週目粘膜治癒率 [3)]	コホート 1： 無作為割付 二重盲検 プラセボ対照 反復投与	MLN0002 300 mg プラセボ	164 例 82 例	0、2 及び 6 週目に投与	20[redacted]年[redacted]月～ （20[redacted]年[redacted]月時点で継続中） 86 施設
					コホート 2： 非盲検 反復投与	MLN0002 300 mg	（46 例）[4)]	0、2 及び 6 週目に投与	
				維持期 主要評価項目： · 60 週目寛解率 [2)] 副次評価項目： · 持続改善率 [5)] · 60 週目粘膜治癒率 [3)] · 持続寛解率 [6)] · 60 週目ステロイドフリー寛解率 [7)]	維持期無作為化例： 無作為割付 二重盲検 プラセボ対照 反復投与	MLN0002 300 mg プラセボ	41 例 42 例	14～54 週目 8 週ごとに投与	
					プラセボ継続例： 二重盲検 反復投与	プラセボ	（26 例）[8)]	14～54 週目 8 週ごとに投与	

表 2.5.4.1-1　有効性評価に用いた臨床試験一覧（続き）

地域	相	試験の種類 試験番号 〔添付資料番号〕	対象	主な有効性評価項目	治験デザイン	投与群	有効性の解析 対象集団例数	投与レジメン	試験期間 施設数
海外	第 III 相	導入・維持検証試験 C13006 〔評価資料〕 〔5.3.5.1-2〕	中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者	導入期 主要評価項目： · 6 週目改善率 [1)] 副次評価項目： · 6 週目寛解率 [2)] · 6 週目粘膜治癒率 [3)]	コホート 1： 無作為割付 二重盲検 プラセボ対照 反復投与	MLN0002 300 mg プラセボ	225 例 149 例	0 及び 2 週目に投与	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月 211 施設
					コホート 2： 非盲検 反復投与	MLN0002 300 mg	（521 例）[4)]	0 及び 2 週目に投与	
				維持期 主要評価項目： · 52 週目寛解率 [2)] 副次評価項目： · 持続改善率 [9)] · 52 週目粘膜治癒率 [3)] · 持続寛解率 [10)] · 52 週目ステロイドフリー寛解率 [11)]	ITT 解析対象集団： 無作為割付 二重盲検 プラセボ対照 反復投与	MLN0002 300 mg（Q8W） 300 mg（Q4W） プラセボ	122 例 125 例 126 例	6～50 週目 4 又は 8 週ごとに投与	
					非 ITT 解析対象集団： 反復投与	MLN0002 300 mg（Q4W） プラセボ	（373 例）[8)] （149 例）[8)]	6～50 週目 4 週ごとに投与	
海外	第 II 相	用量反応性試験 M200-022 〔参考資料〕 〔5.3.3.2-2〕	軽症又は中等症の潰瘍性大腸炎患者	主要評価項目： · 寛解率 [12)] 副次評価項目： · 治療失敗までの期間 · UCCS · Modified Baron スコア · Powell Tuck スコア · IBDQ スコア · CRP	無作為割付 二重盲検 プラセボ対照 反復投与	MLN0002 0.5 mg/kg 2.0 mg/kg プラセボ	58 例 60 例 63 例	1 及び 29 日目に投与	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月 20 施設

表 2.5.4.1-1　有効性評価に用いた臨床試験一覧（続き）

地域	相	試験の種類 試験番号 〔添付資料番号〕	対象	主な有効性評価項目	治験デザイン	投与群	有効性の解析対象集団例数	投与レジメン	試験期間 施設数
海外	第 II 相	反復投与試験 C13002 〔参考資料〕 〔5.3.3.2-3〕	潰瘍性大腸炎患者	探索的評価項目： · 部分 Mayo スコア · p-ANCA · CRP · 便中カルプロテクチン	無作為割付 二重盲検 プラセボ対照 反復投与	MLN0002 2.0 mg/kg 6.0 mg/kg 10.0 mg/kg プラセボ	 12 例 14 例 11 例 9 例	1、15、29 及び 85 日目に投与	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月 11 施設
海外	第 III 相	長期投与試験 C13008 〔参考資料〕 〔5.3.5.2-1〕	潰瘍性大腸炎又はクローン病患者（C13004、C13006、C13007 又は C13011 を完了した被験者及び C13006 又は C13007 を中止した被験者を含む）	探索的評価項目： · 部分 Mayo スコア（潰瘍性大腸炎患者） · HBI スコア（クローン病患者）	非盲検 反復投与	MLN0002 300 mg	2177 例（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点。潰瘍性大腸炎患者 873 例、クローン病患者 1304 例を含む）	20[redacted]年[redacted]月、被験者の居住国での本剤販売開始、又は治験中止のいずれか早い時点まで、4 週ごとに投与 [13)]	20[redacted]年[redacted]月～（20[redacted]年[redacted]月時点で最終報告書作成中） 298 施設

1) 改善は「完全 Mayo スコアがベースラインから 3 ポイント以上減少かつ 30%以上減少（完全 Mayo スコアが実施されない VISIT の場合は、部分 Mayo スコアがベースラインから 2 ポイント以上減少かつ 25%以上減少）、かつ血便サブスコアがベースラインから 1 ポイント以上減少又は血便サブスコアが 1 以下」と定義した。
2) 寛解は「完全 Mayo スコアが 2 以下かつすべてのサブスコアが 1 以下」と定義した。
3) 粘膜治癒は「完全 Mayo スコアの粘膜所見サブスコアが 1 以下」と定義した。
4) 無作為割付を行わず、本剤を非盲検下で投与した集団のため、導入期の有効性の解析対象集団には含めないこととした。
5) 持続改善は「10 及び 60 週目の両時点で改善」と定義した。
6) 持続寛解は「10 及び 60 週目の両時点で寛解」と定義した。
7) 60 週目ステロイドフリー寛解は「治験薬投与開始時に副腎皮質ステロイドを使用していたが、60 週目の時点で副腎皮質ステロイドの使用を中止しており、かつ寛解状態」と定義した。
8) 無作為割付を行わず、治験薬投与した集団のため、維持期の有効性の解析対象集団には含めないこととした。
9) 持続改善は「6 及び 52 週目の両時点で改善」と定義した。
10) 持続寛解は「6 及び 52 週目の両時点で寛解」と定義した。
11) 52 週目ステロイドフリー寛解は「治験薬投与開始時に副腎皮質ステロイドを使用していたが、52 週目の時点で副腎皮質ステロイドの使用を中止しており、かつ寛解状態」と定義した。
12) 寛解は「UCCS が 0 又は 1、かつ Modified Baron スコアが 0 又は 1 で血便がない状態」と定義した。
13) 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（データカットオフ日）時点の計画。なお、米国では、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成の治験実施計画書改訂版にて「20[redacted]年[redacted]月（承認された本剤の継続投与プログラムが米国で開始される時点）又は被験者が治験薬の投与を中止するまでのいずれか早い時点」に変更された。また、米国以外では、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成の治験実施計画書改訂版にて「20[redacted]年[redacted]月まで、本剤の継続投与プログラムが治験実施施設で開始されるまで、被験者が治験薬の投与を中止するまで、本剤の販売（保険償還を含む）が開始されるまで、又は治験依頼者が治験を中止するまでのいずれか早い時点」に変更された。

2.5.4.2 治験デザイン

有効性評価において最も重要と考えられる国内第 III 相導入・維持検証試験（CCT-101 試験）及び海外第 III 相導入・維持検証試験（C13006 試験）（いずれも評価資料）の治験デザインを以下に示した。

（1）国内第 III 相 導入・維持検証試験（CCT-101：評価）

CCT-101 試験では、中等症又は重症の日本人潰瘍性大腸炎患者を対象に、本剤 300 mg の導入療法及び維持療法それぞれの有効性、安全性及び薬物動態について、プラセボを対照とした無作為割付、二重盲検、並行群間比較デザインにより検討した。

対象は、完全 Mayo スコアが 6 以上、12 以下、かつ粘膜所見サブスコアが 2 以上と定義される中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者で、同意取得前 5 年以内に、副腎皮質ステロイド、免疫調節薬（AZA 又は 6-MP）又は抗 TNFα 抗体のうち、少なくとも 1 剤について治療失敗歴を有する者[1]とした。なお、本治験では、計画被験者数の 50%を目安に抗 TNFα 抗体治療歴のない患者を組み入れることとした。

本治験は、導入期（0～14 週目）及び維持期（14～60 週目）で構成された。また、導入期で改善が見られなかった被験者、若しくは維持期を完了又は中止した被験者については、非盲検コホート（最長 94 週間）に参加できることとした。

主要な有効性評価が行われた導入期及び維持期の各デザインを以下に要約した。

1）導入期

導入期はコホート 1 及びコホート 2 から構成され、コホート 1 の組入れ完了後にコホート 2 の組入れを行った。コホート 1 では、被験者をプラセボ群又は本剤群のいずれかに 1：2 の割合で無作為割付[2]し、導入療法としてプラセボ又は本剤 300 mg を二重盲検下で投与した。また、コホート 2 は無作為化を行わず、すべての被験者に導入療法として本剤 300 mg を非盲検下で投与した。いずれのコホートも、治験薬を 0、2 及び 6 週目に静脈内点滴投与し、10 週目に改善／非改善を判定した。

導入期（すなわちコホート 1）に無作為化され、導入期に治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者として定義される「導入期の最大の解析対象集団」を導入期の有効性の主たる解析対象集団とした。「導入期の最大の解析対象集団」を対象に、導入期の主要評価項目として 10 週目改善率、副次評価項目として 10 週目寛解率及び 10 週目粘膜治癒率を評価した。改善、寛解、粘膜治癒等を評価するための指標としては、潰瘍性大腸炎の臨床試験で疾患活動性の評価に広く用いられる Mayo スコアを使用した。

---

[1] ステロイド抵抗例、ステロイド依存例、ステロイド不耐例、免疫調節薬不応例、免疫調節薬不耐例、抗TNFα抗体一次無効例、抗TNFα抗体二次無効例、抗TNFα抗体不耐例のいずれかに該当する者。

[2] 抗TNFα抗体治療歴の有無、免疫調節薬併用の有無、ステロイド併用の有無及び治験実施医療機関による動的割付を実施した。

2）維持期

維持期は、維持療法における有効性及び安全性を検討するため、導入期で本剤の投与を受け、10 週目に改善した被験者（10 週目改善例）のみを維持期で無作為化するエンリッチメントデザインを採用した。導入期で本剤が投与された 10 週目改善例を、14 週目にプラセボ群又は本剤群のいずれかに 1：1 の割合で無作為割付[1]し、維持療法としてプラセボ又は本剤 300 mg を二重盲検下で投与した。導入期でプラセボが投与された 10 週目改善例については、14 週目に維持期に組み入れるものの無作為化はせず、引き続き二重盲検下でプラセボを投与した（プラセボ継続例）。維持期では、治験薬を 14、22、30、38、46 及び 54 週目に静脈内点滴投与した。

維持期に無作為化され、維持期に治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者として定義される「維持期の最大の解析対象集団」を維持期の有効性の主たる解析対象集団とした。「維持期の最大の解析対象集団」を対象に、維持期の主要評価項目として 60 週目寛解率、副次評価項目として持続改善率、60 週目粘膜治癒率、持続寛解率及び 60 週目ステロイドフリー寛解率を評価した。

（2）海外第 III 相 導入・維持検証試験（C13006：評価）

C13006 試験では、中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者を対象に、本剤 300 mg の導入療法及び維持療法それぞれの有効性及び安全性について、プラセボを対照とした無作為割付、二重盲検デザインにより検討した。

対象は、完全 Mayo スコアが 6 以上、12 以下、かつ粘膜所見サブスコアが 2 以上と定義される中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者で、過去 5 年以内に、副腎皮質ステロイド[2]、免疫調節薬（AZA 又は 6-MP）又は抗 TNFα 抗体のうち、少なくとも 1 剤について治療失敗歴を有する者とした。なお、本治験では、抗 TNFα 抗体治療歴ありの患者が、治験全体の計画被験者数の 50%を超えないよう組み入れることとした。

本治験は、導入期（0～6 週目）及び維持期（6～52 週目）で構成された。

主要な有効性評価が行われた導入期及び維持期の各デザインを以下に要約した。

1）導入期

導入期はコホート 1 及びコホート 2 から構成され、コホート 1 の組入れ完了後にコホート 2 の組入れを行った。コホート 1 では、被験者をプラセボ群又は本剤群のいずれかに 2：3 の割合で無作為割付し、導入療法としてプラセボ又は本剤 300 mg を二重盲検下で投与した。また、コホート 2 は無作為化を行わず、すべての被験者に導入療法として本剤 300 mg を非盲検下で投与した。いずれのコホートも、治験薬を 0 及び 2 週目に静脈内点滴投与し、6 週目に改善／非改善を判定した。

コホート 1 で無作為割付され、治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者として定義される「導入試験の ITT 解析対象集団」を導入期の有効性の主たる解析対象集団とした。「導

[1] 抗TNFα抗体治療歴の有無、免疫調節薬併用の有無、副腎皮質ステロイド併用の有無、治験実施医療機関、導入期コホート及び10週目寛解／非寛解による動的割付を実施した。

[2] 米国以外

入試験のITT解析対象集団」を対象に、導入期の主要評価項目として6週目改善率、副次評価項目として6週目寛解率及び6週目粘膜治癒率を評価した。改善、寛解、粘膜治癒等を評価するための指標としては、Mayoスコアを使用した。

2）維持期

維持期は、維持療法における有効性及び安全性を検討するため、導入期で本剤の投与を受け、6週目に改善した被験者（6週目改善例）のみを維持期で無作為化するエンリッチメントデザインを採用した。導入期で本剤が投与された6週目改善例を、6週目にプラセボ群、本剤4週ごと投与（Q4W）群又は本剤8週ごと投与（Q8W）群のいずれかに1：1：1の割合で無作為割付し、維持療法としてプラセボ又は本剤300 mgを二重盲検下で投与した。

導入期で本剤の投与を受け、6週目に改善が見られなかった被験者については、本剤Q4W群とし、維持療法として本剤300 mgを投与した。また、導入期でプラセボの投与を受けた被験者については、6週目の改善の有無にかかわらず、引き続きプラセボ群とし、維持療法としてプラセボを二重盲検下で投与した。

維持期では、治験薬を6、10、14、18、22、26、30、34、38、42、46及び50週目に静脈内点滴投与（本剤Q8W群では本剤とプラセボを交互に投与）した。

導入期に本剤が投与され、6週目に改善の基準に合致して無作為割付され、維持期の治験薬を少なくとも1回投与された被験者として定義される「維持試験のITT解析対象集団」を維持試験の有効性の主たる解析対象集団とした。維持期の主要評価項目として52週目寛解率、副次評価項目として持続改善率、52週目粘膜治癒率、持続寛解率及び52週目ステロイドフリー寛解率を評価した。

2.5.4.3 人口統計学的特性及び他の基準値の特性

CCT-101試験及びC13006試験について、導入期及び維持期の主な人口統計学的特性及び他の基準値の特性を以下に示した。

（1）国内第III相 導入・維持検証試験（CCT-101：評価）

1）導入期

「導入期に組み入れられた全例」における男性の割合は61.6%であった。平均年齢は42.8歳であり、65歳以上の被験者の割合は8.9%であった。潰瘍性大腸炎の罹病期間の平均値は7.91年（中央値：5.90年）、0週目の完全Mayoスコアの平均値は8.3であった。

抗TNFα抗体治療歴なしの被験者の割合は48.6%であった。

治療失敗歴（Worst Prior Treatment Failures）別の分類では、抗TNFα抗体治療失敗、免疫調節薬治療失敗（抗TNFα抗体治療失敗を除く）及び副腎皮質ステロイドのみの治療失敗がそれぞれ50.7%、30.5%及び18.8%であった。

0週目時点で5-ASA、免疫調節薬及び副腎皮質ステロイドを併用している被験者の割合は、それぞれ88.7%、50.0%及び32.9%であった。免疫調節薬及び副腎皮質ステロイドを各単独で使用している被験者の割合は、それぞれ36.0%及び18.8%、両方使用している被験者の割合は14.0%であった。

「導入期の最大の解析対象集団」を含むコホート 1 の人口統計学的特性及び他の基準値の特性は「導入期に組み入れられた全例」と同様であり、コホート 1 の投与群間でも明らかな違いは見られなかった。

2）維持期

「維持期に組み入れられた全例」における男性の割合は 55.0%であった。平均年齢は 43.2 歳であり、65 歳以上の被験者の割合は 7.3%であった。潰瘍性大腸炎の罹病期間の平均値は 8.86 年（中央値：6.60 年）、0 週目の完全 Mayo スコアの平均値は 8.0 であった。

維持期に組み入れられた 109 例全例が 10 週目改善例であり、47 例（43.1%）が 10 週目寛解例、85 例（78.0%）が 10 週目粘膜治癒例であった。10 週目の完全 Mayo スコアの平均値は 2.7 であった。

抗 TNFα 抗体治療歴なしの被験者の割合は 61.5%であった。

治療失敗歴（Worst Prior Treatment Failures）別の分類では、抗 TNFα 抗体治療失敗、免疫調節薬治療失敗（抗 TNFα 抗体治療失敗を除く）及び副腎皮質ステロイドのみの治療失敗がそれぞれ 37.6%、42.2%及び 20.2%であった。

0 週目時点で 5-ASA、免疫調節薬及び副腎皮質ステロイドを併用していた被験者の割合は、それぞれ 90.8%、48.6%及び 35.8%であった。

「維持期の最大の解析対象集団」を含む維持期無作為化例の人口統計学的特性及び他の基準値の特性は「維持期に組み入れられた全例」と同様であり、維持期無作為化例の投与群間でも明らかな違いは見られなかった。

（2）海外第 III 相 導入・維持検証試験（C13006：評価）

1）導入期

「導入期の安全性データの解析対象集団」全体では、男性（59%）の割合が高く、人種では白人（82%）、民族では非ヒスパニック系又は非ラテン系（93%）が多かった。平均年齢は 40.3 歳であり、65 歳以上の被験者の割合は 4%であった。潰瘍性大腸炎の罹病期間の平均値は 6.9 年（中央値：4.9 年）、ベースラインの完全 Mayo スコアの平均値は 8.6 であった。

抗 TNFα 抗体治療歴ありの被験者の割合は 48%であった。

治療失敗歴の分類別では、抗 TNFα 抗体治療失敗歴を有する被験者の割合は 41%、免疫調節薬治療失敗歴があるが抗 TNFα 抗体治療失敗歴なしの被験者の割合は 41%、副腎皮質ステロイド治療失敗歴のみありの被験者の割合は 17%であった。

ベースラインで免疫調節薬及び副腎皮質ステロイドを併用している被験者の割合は、それぞれ 34%及び 54%であった。免疫調節薬及び副腎皮質ステロイドを各単独で使用している被験者の割合は、それぞれ 18%及び 37%、両方使用している被験者の割合は 17%であった。

「導入試験の ITT 解析対象集団」を含むコホート 1 の人口統計学的及び他の基準値の特性は「導入期の安全性データの解析対象集団」全体と同様であり、コホート 1 の投与群間でも明らかな違いは見られなかった。

2）維持期

「維持試験の ITT 解析対象集団」全体の人口統計学的特性は、組入れ地域以外の項目では、投与群間で明らかな違いは見られなかった。北米では、プラセボ群（29%）や本剤 Q4W 群（30%）に比べて本剤 Q8W 群（40%）の割合が高かった。一方、アジア／オーストラリア／アフリカではプラセボ群（27%）や本剤 Q4W 群（22%）に比べて本剤 Q8W 群（15%）の割合が低かった。

「維持試験の ITT 解析対象集団」における抗 TNFα 抗体治療歴ありの被験者の割合は 37%～42%であった。また、治療失敗歴の分類別では、抗 TNFα 抗体治療失敗歴ありの被験者の割合は 30%～35%、免疫調節薬治療失敗歴があるが抗 TNFα 抗体治療失敗歴なしの被験者の割合は 47%～49%、副腎皮質ステロイド治療失敗歴のみありの被験者の割合は 16%～21%であった。抗 TNFα 抗体治療歴の有無別及び治療失敗歴の分類別の被験者の割合は、投与群間で同様であった。ベースラインの潰瘍性大腸炎治療薬の使用状況も投与群間で同様であった。

（3）治験対象集団と市販後に使用が予想される患者集団との差

市販後に本剤の使用が予想される患者は、既存の生物学的製剤である抗 TNFα 抗体の使用が推奨されるような潰瘍性大腸炎患者を想定している。すなわち、中等症から重症の潰瘍性大腸炎患者で、他の薬物療法（副腎皮質ステロイド、AZA 等）等の適切な治療を行っても改善が見られない患者が該当する。

CCT-101 試験及び C13006 試験はいずれも、中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者で、副腎皮質ステロイド、免疫調節薬（AZA 又は 6-MP）又は抗 TNFα 抗体のうち、少なくとも 1 剤について治療失敗歴を有する者を対象としており、治験対象集団と市販後に使用が予想される患者集団は一致していると考えられる。また、市販後では、本剤と 5-ASA、副腎皮質ステロイド、免疫調節薬等の既存治療薬と併用される可能性があるが、CCT-101 試験及び C13006 試験はいずれもこれらの薬剤との併用を許容しており、市販後に想定される状況と同様と考えられる。

ただし、CCT-101 試験では計画被験者数の 50%を目安に抗 TNFα 抗体治療歴のない患者を組み入れることとしており、C13006 試験でも計画被験者数の 50%を超えないよう抗 TNFα 抗体治療歴ありの患者を組み入れることとしたため、市販後に使用が予想される患者集団と比較して、抗 TNFα 抗体治療歴有無の割合に差異がある可能性は否定できない。そのため、抗 TNFα 抗体治療歴の有無別の部分集団においても有効性を検討した。

2.5.4.4 有効性成績

2.5.4.4.1 有効性成績

CCT-101 試験及び C13006 試験について、導入期及び維持期の有効性の主要評価項目及び副次評価項目の結果の要約を以下に示した。なお、評価方法の詳細は 2.7.3.1.2.1 に示した。

（1）導入期

CCT-101 試験の導入期の有効性は、「導入期の最大の解析対象集団」のプラセボ群 82 例、本剤群 164 例を対象に評価した。

C13006 試験の導入期の有効性は、「導入試験の ITT 解析対象集団」のプラセボ群 149 例、本剤群 225 例を対象に評価した。

いずれの試験も主要評価項目は改善率、副次評価項目は寛解率及び粘膜治癒率であり、CCT-101 試験では 10 週目、C13006 試験では 6 週目にそれぞれ評価を行った。

1）改善率

CCT-101 試験の 10 週目改善率は、「導入期の最大の解析対象集団」のプラセボ群及び本剤群でそれぞれ 32.9%及び 39.6%であった。本剤群とプラセボ群との投与群間差（両側 95%信頼区間）は 6.7%（-5.922%～19.337%）、調整オッズ比は 1.37（0.779～2.399）であり、本剤群はプラセボ群を上回っていたものの、統計学的に有意な差は見られなかった（p=0.2722）。

C13006 試験の 6 週目改善率は、「導入試験の ITT 解析対象集団」のプラセボ群及び本剤群でそれぞれ 25.5%及び 47.1%であった。本剤群とプラセボ群との調整済み投与群間差（両側 95%信頼区間）は 21.7%（11.6%～31.7%）であり、本剤群とプラセボ群の間で有意な差が見られた（p<0.0001）。本剤群のプラセボ群に対する調整済み相対リスク（両側 95%信頼区間）は 1.8（1.4～2.5）であった。

2）寛解率

CCT-101 試験の 10 週目寛解率は、「導入期の最大の解析対象集団」のプラセボ群及び本剤群でそれぞれ 12.2%及び 18.3%であった。本剤群とプラセボ群との投与群間差（両側 95%信頼区間）は 6.1%（-3.131%～15.326%）、調整オッズ比は 1.66（0.762～3.596）であり、本剤群はプラセボ群を上回っていたものの、統計学的に有意な差は見られなかった（p=0.1980）。

C13006 試験の 6 週目寛解率は、「導入試験の ITT 解析対象集団」のプラセボ群及び本剤群でそれぞれ 5.4%及び 16.9%であった。本剤群とプラセボ群との調整済み投与群間差（両側 95%信頼区間）は 11.5%（4.7%～18.3%）であり、本剤群とプラセボ群の間で有意な差が見られた（p=0.0009）。本剤群のプラセボ群に対する調整済み相対リスク（両側 95%信頼区間）は 3.1（1.5～6.6）であった。

3）粘膜治癒率

CCT-101 試験の 10 週目粘膜治癒率は、「導入期の最大の解析対象集団」のプラセボ群及び本剤群でそれぞれ 30.5%及び 36.6%であった。本剤群とプラセボ群との投与群間差（両側 95%信頼区間）は 6.1%（-6.297%～18.492%）、調整オッズ比は 1.33（0.755～2.356）であり、本剤群はプラセボ群を上回っていたものの、統計学的に有意な差は見られなかった（p=0.3168）。

C13006 試験の 6 週目粘膜治癒率は、「導入試験の ITT 解析対象集団」のプラセボ群及び本剤群でそれぞれ 24.8%及び 40.9%であった。本剤群とプラセボ群との調整済み投与群間差（両側 95%信頼区間）は 16.1%（6.4%～25.9%）であり、本剤群とプラセボ群の間で有意な差が見られた（p=0.0012）。本剤群のプラセボ群に対する調整済み相対リスク（両側 95%信頼区間）は 1.6（1.2～2.3）であった。

(2) 維持期

CCT-101 試験の維持期の有効性は、「維持期の最大の解析対象集団」のプラセボ群 42 例、本剤群 41 例を対象に評価した。

C13006 試験の維持期の有効性は、「維持試験の ITT 解析対象集団」のプラセボ群 126 例、本剤 Q8W 群 122 例、本剤 Q4W 群 125 例を対象に評価した。

いずれの試験も主要評価項目は寛解率、副次評価項目は持続改善率、粘膜治癒率、持続寛解率及びステロイドフリー寛解率であり、CCT-101 試験では 60 週目、C13006 試験では 52 週目にそれぞれ評価を行った。

1) 寛解率

CCT-101 試験の 60 週目寛解率は、「維持期の最大の解析対象集団」のプラセボ群及び本剤群でそれぞれ 31.0%及び 56.1%であった。本剤群とプラセボ群との投与群間差（両側 95%信頼区間）は 25.1%（4.500%～45.790%）、調整オッズ比は 2.88（1.168～7.108）であり、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証された（p=0.0210）。

C13006 試験の 52 週目寛解率は、「維持試験の ITT 解析対象集団」のプラセボ群、本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群でそれぞれ 15.9%、41.8%及び 44.8%であった。本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群のプラセボ群に対する調整済み投与群間差（両側 95%信頼区間）は、それぞれ 26.1%（14.9%～37.2%）及び 29.1%（17.9%～40.4%）であり、本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群ともにプラセボ群に比べて有意に高かった（いずれも p<0.0001）。本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群のプラセボ群に対する調整済み相対リスク（両側 95%信頼区間）はそれぞれ 2.7（1.7～4.2）及び 2.8（1.8～4.4）であった。

2) 持続改善率

CCT-101 試験の持続改善率は、「維持期の最大の解析対象集団」のプラセボ群及び本剤群でそれぞれ 35.7%及び 65.9%であった。本剤群とプラセボ群との投与群間差（両側 95%信頼区間）は 30.1%（9.629%～50.650%）、調整オッズ比は 3.48（1.407～8.626）であり、本剤群とプラセボ群の間で統計学的に有意な差が見られた（p=0.0067）。

C13006 試験の持続改善率は、「維持試験の ITT 解析対象集団」のプラセボ群、本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群でそれぞれ 23.8%、56.6%及び 52.0%であった。本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群のプラセボ群に対する調整済み投与群間差（両側 95%信頼区間）は、それぞれ 32.8%（20.8%～44.7%）及び 28.5%（16.7%～40.3%）であり、本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群ともにプラセボ群に比べ有意に高かった（いずれも p<0.0001）。本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群のプラセボ群に対する調整済み相対リスク（両側 95%信頼区間）はそれぞれ 2.4（1.7～3.4）及び 2.2（1.5～3.1）であった。

3) 粘膜治癒率

CCT-101 試験の 60 週目粘膜治癒率は、「維持期の最大の解析対象集団」のプラセボ群及び本剤群でそれぞれ 33.3%及び 63.4%であった。本剤群とプラセボ群との投与群間差（両側 95%信頼区間）は 30.1%（9.572%～50.590%）、調整オッズ比は 3.49（1.409～8.642）であり、本剤群とプラセボ群の間で統計学的に有意な差が見られた（p=0.0066）。

C13006 試験の 52 週目粘膜治癒率は、「維持試験の ITT 解析対象集団」のプラセボ群、本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群でそれぞれ 19.8%、51.6%及び 56.0%であった。本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群のプラセボ群に対する調整済み投与群間差（両側 95%信頼区間）は、それぞれ 32.0%（20.3%～43.8%）及び 36.3%（24.4%～48.3%）であり、本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群ともにプラセボ群に比べて有意に高かった（いずれも $p<0.0001$）。本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群のプラセボ群に対する調整済み相対リスク（両側 95%信頼区間）はそれぞれ 2.6（1.8～3.9）及び 2.8（1.9～4.2）であった。

4）持続寛解率

CCT-101 試験の持続寛解率は、「維持期の最大の解析対象集団」のプラセボ群及び本剤群でそれぞれ 16.7%及び 26.8%であった。本剤群とプラセボ群との投与群間差（両側 95%信頼区間）は 10.2%（-7.472%～27.797%）、調整オッズ比は 2.02（0.677～6.033）であり、本剤群はプラセボ群を上回っていたものの、統計学的に有意な差は見られなかった（$p=0.2090$）。

C13006 試験の持続寛解率は、「維持試験の ITT 解析対象集団」のプラセボ群、本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群でそれぞれ 8.7%、20.5%及び 24.0%であった。本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群のプラセボ群に対する調整済み投与群間差（両側 95%信頼区間）は、それぞれ 11.8%（3.1%～20.5%）及び 15.3%（6.2%～24.4%）であり、本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群ともにプラセボ群に比べて有意に高かった（それぞれ $p=0.0079$、$p=0.0009$）。本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群のプラセボ群に対する調整済み相対リスク（両側 95%信頼区間）はそれぞれ 2.4（1.2～4.6）及び 2.8（1.4～5.3）であった。

5）ステロイドフリー寛解率

CCT-101 試験の「維持期の最大の解析対象集団」で、0 週目時点で副腎皮質ステロイドを併用していた被験者はプラセボ群及び本剤群でそれぞれ 15 例及び 13 例であった。これらの被験者における 60 週目ステロイドフリー寛解率は、プラセボ群及び本剤群でそれぞれ 20.0%及び 46.2%であった。本剤群とプラセボ群との投与群間差（両側 95%信頼区間）は 26.2%（-7.671%～59.979%）、調整オッズ比は 3.38（0.636～17.981）であり、本剤群はプラセボ群を上回っていたものの、統計学的に有意な差は見られなかった（$p=0.1571$）。

C13006 試験の「維持試験の ITT 解析対象集団」で、0 週目時点で副腎皮質ステロイドを併用していた被験者はプラセボ群、本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群でそれぞれ 72 例、70 例及び 73 例であった。これらの被験者における 52 週目ステロイドフリー寛解率は、プラセボ群、本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群でそれぞれ 13.9%、31.4%及び 45.2%であった。本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群のプラセボ群に対する調整済み投与群間差（両側 95%信頼区間）は、それぞれ 17.6%（3.9%～31.3%）及び 31.4%（16.6%～46.2%）であり、本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群ともにプラセボ群に比べて有意に高かった（それぞれ $p=0.0120$ 及び $p<0.0001$）。本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群のプラセボ群に対する調整済み相対リスク（両側 95%信頼区間）はそれぞれ 2.3（1.2～4.4）及び 3.3（1.7～6.1）であった。

2.5.4.4.2 部分集団における結果の比較

本剤の有効性に対する被験者背景の影響を検討するため、CCT-101 試験及び C13006 試験の導入期及び維持期の主要評価項目についてそれぞれ検討した。なお、本剤の有効性に対する血清中 MLN0002 濃度及び AVA の影響については、それぞれ 2.7.2.3.6 及び 2.7.2.4.1.6 に示した。

(1) 内因性要因の検討

1) 導入期

本剤の導入療法の有効性に対する内因性要因の影響を検討するために、CCT-101 試験及び C13006 試験の導入期の主要評価項目について、年齢、性別、体重（0 週目）、罹病期間、完全 Mayo スコア（0 週目）及び病型分類による部分集団解析を行った。

CCT-101 試験の「導入期の最大の解析対象集団」における内因性要因の部分集団別の 10 週目改善率は、一部の部分集団は被験者数が限られていたため結果の解釈には限界があるものの、いずれの部分集団においても、全集団の解析結果と同様、本剤群はプラセボ群を上回っており、10 週目改善率に対する内因性要因の影響は見られなかった。この結果は C13006 試験の「導入試験の ITT 解析対象集団」における 6 週目改善率の部分集団別の結果と同様であった。

2) 維持期

本剤の維持療法の有効性に対する内因性要因の影響を検討するために、CCT-101 試験及び C13006 試験の維持期の主要評価項目について、年齢、性別、体重（0 週目）、罹病期間、完全 Mayo スコア（0 週目）及び病型分類による部分集団解析を行った。

CCT-101 試験の「維持期の最大の解析対象集団」における内因性要因の部分集団別の 60 週目寛解率は、一部の部分集団は被験者数が限られていたため結果の解釈には限界があるものの、65 歳以上の部分集団及び完全 Mayo スコアが 11 以上 12 以下の部分集団を除くいずれの部分集団においても、全集団の解析結果と同様、本剤群はプラセボ群を上回っており、60 週目寛解率に対する内因性要因の影響は見られなかった。この結果は C13006 試験の「維持試験の ITT 解析対象集団」における 52 週目寛解率の部分集団別の結果と同様であった。

(2) 外因性要因の検討

1) 導入期

本剤の導入療法の有効性に対する外因性要因の影響を検討するために、CCT-101 試験及び C13006 試験の導入期の主要評価項目について、抗 TNFα 抗体治療歴の有無、抗 TNFα 抗体治療失敗歴の有無、併用薬（5-ASA、免疫調節薬及び副腎皮質ステロイド）の有無による部分集団解析を行った。

CCT-101 試験の「導入期の最大の解析対象集団」における抗 TNFα 抗体治療歴及び抗 TNFα 抗体治療失敗歴の有無別の 10 週目改善率について、抗 TNFα 抗体治療歴なしの部分集団及び抗 TNFα 抗体治療失敗歴なしの部分集団では、それぞれ本剤群がプラセボ群を上回っていたのに対し、抗 TNFα 抗体治療歴ありの部分集団及び抗 TNFα 抗体治療失敗歴ありの部分集団では、それぞれ本剤群がプラセボ群をわずかに下回っていた。一方、C13006 試験の「導入試

験の ITT 解析対象集団」における抗 TNFα 抗体治療歴及び抗 TNFα 抗体治療失敗歴の有無別の 6 週目改善率では、抗 TNFα 抗体治療歴の有無又は抗 TNFα 抗体治療失敗歴の有無にかかわらず、本剤群がプラセボ群を上回っていた。ただし、抗 TNFα 抗体治療歴ありの部分集団及び抗 TNFα 抗体治療失敗歴ありの部分集団では、それぞれ抗 TNFα 抗体治療歴なしの部分集団及び抗 TNFα 抗体治療失敗歴なしの部分集団に比べ、投与群間差は小さくなる傾向にあり、その点は CCT-101 試験と C13006 試験で同様であった。

また、CCT-101 試験の「導入期の最大の解析対象集団」における 0 週目時点の併用薬（5-ASA、免疫調節薬、副腎皮質ステロイド）の有無別の 10 週目改善率について、5-ASA 併用あり、免疫調節薬併用あり、副腎皮質ステロイド併用なしの各部分集団では、それぞれ本剤群がプラセボ群を上回っていたのに対し、5-ASA 併用なし、免疫調節薬併用なし、副腎皮質ステロイド併用ありの各部分集団では、それぞれ本剤群がプラセボ群をわずかに下回っていた。一方、C13006 試験では、5-ASA、免疫調節薬又は副腎皮質ステロイド併用の有無にかかわらず、本剤群の 6 週目改善率はプラセボ群を上回っていた。

以上、CCT-101 試験では一部の部分集団で本剤群がプラセボ群を数値上わずかに下回っていたもののその差は小さく、C13006 試験ではいずれの部分集団においても一貫して本剤群がプラセボ群を上回っていた。これらの結果を踏まえると、導入期の主要評価項目に対する外因性要因の明らかな影響はないと考えられた。

なお、抗 TNFα 抗体治療歴なしの集団に限れば、CCT-101 試験及び C13006 試験ともに本剤群がプラセボ群を上回っており、5-ASA 又は免疫調節薬併用の有無にかかわらず本剤群がプラセボ群を上回っていた。また、CCT-101 試験の抗 TNFα 抗体治療歴なし、かつ副腎皮質ステロイド併用ありの集団では、本剤群がプラセボ群をわずかに下回っていたものの、これは被験者数が少なかったことが原因と考えられた。以上を考慮すると、CCT-101 試験と C13006 試験の導入期の有効性の結果の違いは、CCT-101 試験の抗 TNFα 抗体治療歴ありの集団による影響の可能性が考えられた。

そのため、CCT-101 試験と C13006 試験の抗 TNFα 抗体治療歴ありの集団の背景項目に着目して、試験間で導入期の有効性の結果に違いが生じた原因を検討した。

CCT-101 試験の投与群間、並びに CCT-101 試験及び C13006 試験の試験間で背景項目の分布及び部分集団別の有効性を比較した結果、CCT-101 試験の抗 TNFα 抗体治療歴ありの集団における 0 週目の CRP 値、粘膜所見サブスコア、抗 TNFα 抗体の治療失敗分類及び免疫調節薬／副腎皮質ステロイド併用の投与群間の偏り、CCT-101 試験の抗 TNFα 抗体二次無効例における 0 週目の完全 Mayo スコア、血便サブスコア、及び CRP 値の投与群間の偏り、試験間での 0 週目の Mayo サブスコア、抗 TNFα 抗体の治療失敗分類、5-ASA／免疫調節薬／副腎皮質ステロイド併用の分布の違い等、複数の要因が複合的に影響したことにより、C13006 試験と異なる結果が得られた可能性があると推察された（2.7.3.3.4）。

抗 TNFα 抗体治療歴ありの集団では、上記のような要因により、結果的に試験間で導入期の有効性成績に違いが見られたと考えられたが、これは国内外での本剤の有効性の明らかな違いを示唆するものではないと考えられた。

2）維持期

本剤の維持療法の有効性に対する外因性要因の影響を検討するために、CCT-101 試験及び C13006 試験の維持期の主要評価項目について、外因性要因抗 TNFα 抗体治療歴の有無、抗 TNFα 抗体治療失敗歴の有無、併用薬（5-ASA、免疫調節薬及び副腎皮質ステロイド）の有無による部分集団解析を行った。

CCT-101 試験の「維持期の最大の解析対象集団」では、抗 TNFα 抗体治療歴の有無又は抗 TNFα 抗体治療失敗歴の有無にかかわらず、本剤群の 60 週目寛解率はプラセボ群を上回っており、これらの被験者背景による 60 週目寛解率への影響は見られなかった。また、C13006 試験の「維持試験の ITT 解析対象集団」においても、52 週目寛解率は、抗 TNFα 抗体治療歴の有無又は抗 TNFα 抗体治療失敗歴の有無にかかわらず本剤群がプラセボ群を上回っていた。以上の結果から、抗 TNFα 抗体治療歴の有無又は抗 TNFα 抗体治療失敗歴の有無による有効性への明らかな影響は見られなかった。

CCT-101 試験における 0 週目時点の併用薬（5-ASA、免疫調節薬、副腎皮質ステロイド）の有無による部分集団解析では、被験者数が限られていたため結果の解釈には限界があるものの、いずれの薬剤についても併用の有無にかかわらず、本剤群の 60 週目寛解率はプラセボ群を上回っていた。C13006 試験でも、免疫調節薬及び／又は副腎皮質ステロイド併用の有無にかかわらず、本剤群の 52 週目寛解率はプラセボ群を上回っていた。以上の結果から、併用薬による有効性への明らかな影響は見られなかった。

以上、CCT-101 試験及び C13006 試験では、いずれの部分集団においても一貫して本剤群がプラセボ群を上回っており、外因性要因の明らかな影響はないと考えられた。

2.5.4.4.3 有効性成績のまとめ

（1）導入期

C13006 試験では、導入期の主要評価項目である 6 週目改善率について、本剤群とプラセボ群の間で有意な差が見られ、副次評価項目である 6 週目寛解率及び 6 週目粘膜治癒率についても本剤群とプラセボ群の間で有意な差が見られた。また、主要及び副次評価項目のいずれも、抗 TNFα 抗体治療歴の有無にかかわらず、本剤群がプラセボ群を上回っていた。

一方、CCT-101 試験の導入期の主要評価項目である 10 週目改善率については、本剤群とプラセボ群の間で有意な差が見られず、本剤群のプラセボ群に対する優越性は検証されなかった。しかしながら、本剤群の 10 週目改善率はプラセボ群を上回っており、10 週目寛解率及び 10 週目粘膜治癒率についても、統計学的に有意な差は見られていないものの、本剤群はプラセボ群を上回っていたことから、試験間で一定の類似性は見られたと考えられた。特に、抗 TNFα 抗体治療歴なしの被験者では、10 週目改善率の本剤群とプラセボ群の投与群間差（両側 95%信頼区間）は 16.6%（-1.818%～34.976%）であり、C13006 試験と同様に本剤群がプラセボ群を上回っていた。なお、既存の抗 TNFα 抗体の臨床試験成績[1][2]と同程度であることを考慮すると臨床的に意味がある差であると考えられた。

以上を考慮すると、国内外臨床試験における本剤の導入期の有効性成績は大きく異なるものではないと考えられた。

（2）維持期

CCT-101 試験では、維持期の主要評価項目である 60 週目寛解率について、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証され、維持期の副次評価項目についても、一貫して本剤が有効な傾向が見られた。また、いずれの評価項目でも抗 TNFα 抗体治療歴の有無にかかわらず本剤群がプラセボ群を上回っており、C13006 試験の維持期の成績と類似していた。

また、CCT-101 試験における 60 週目寛解率の部分集団解析では、一部の部分集団は被験者数が限られていたため結果の解釈には限界があるものの、全集団の解析結果と同様、65 歳以上を除くいずれの部分集団においても、本剤群はプラセボ群を上回っていた。

以上の結果から、日本人における本剤の維持療法の有効性が示された。また、国内外臨床試験において試験間で結果の類似性が見られた。

2.5.4.5 海外臨床試験データを評価資料として利用することの妥当性

本剤に関する海外臨床試験データを評価資料として利用することの妥当性について、国内外の医療環境、並びに薬物動態、有効性及び安全性の国内外臨床試験成績の比較により検討した。

（1）国内外の医療環境の比較

厚生労働省の難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班により作成された潰瘍性大腸炎診断基準（2010 年 2 月改訂）[3]では、慢性の粘血便・血便等の臨床像に加え、X 線検査や内視鏡検査等の画像所見と病理学的所見を踏まえ総合的に判断することとされ、さらに感染性腸炎や他の腸疾患等の除外も重要とされる。

また、同研究班により作成された潰瘍性大腸炎治療指針（2016 年 1 月改訂）[4]では、寛解導入療法として、軽症から中等症の活動期にある患者には 5-ASA 又は副腎皮質ステロイドの局所投与を行い、その無効例や重症の活動期にある患者には全身性ステロイドの投与を行うとされている。さらに、ステロイド依存例やステロイド抵抗例等の難治例には、免疫調節薬、タクロリムス、シクロスポリン（保険適応外）、抗 TNFα 抗体の投与、又は血球成分除去療法を行うとされ、それでも改善が見られない場合には、手術を考慮することとされている。寛解維持療法では、非難治例には 5-ASA、難治例には免疫調節薬を投与し、寛解導入療法で抗 TNFα 抗体を投与した場合は、引き続き、抗 TNFα 抗体による寛解維持を行うとされている。

これら国内の標準的な診断基準及び治療内容について、米国消化器病学会（ACG）や欧州クローン病・大腸炎学会議（ECCO）が公表している欧米の主要ガイドライン[5][6][7]の内容と比較したとき、国内では血球成分除去療法が行われることがある点を除いては、国内外での診断基準、治療内容に大きな違いはないと考えられる。

（2）薬物動態の国内外臨床試験成績の比較

本剤は静脈内点滴投与製剤のため、吸収過程では民族差の影響を受けないと考えられる。また、本剤はヒト化 IgG1 モノクローナル抗体であり、主に血液及び標的組織に分布することから全身への分布についても民族間での違いはないものと考えられる。さらに、本剤の主な消失経路は内因性の免疫グロブリンと同じ蛋白質分解及び受容体媒介性の消失であること

を考慮すると、肝機能、腎機能、薬物代謝の遺伝子多型、飲酒及び喫煙といった要因も薬物動態に影響を及ぼさないと考えられる。

以上の本剤の特性を踏まえ、国内外の第 I/II 相及び第 III 相試験成績に基づき、日本人と外国人で本剤の薬物動態の比較を行った（2.7.2.3.4.6）。

海外第 II 相反復投与試験（C13002 試験）では、本剤 2.0～10.0 mg/kg の用量範囲において、血清中 MLN0002 濃度の用量比例性が確認されたことから、外国人の体重を 75 kg と想定し、C13002 試験の本剤 2.0 mg/kg 群（すなわち固定用量として本剤 150 mg 相当）と国内第 I 相反復投与試験（CPH-001 試験）の本剤 150 mg 群の薬物動態学的パラメータを比較した結果、日本人と外国人で大きな差は見られなかった。

また、国内及び海外の第 III 相試験（CCT-101 試験及び C13006 試験）において、潰瘍性大腸炎患者に本剤 300 mg を 0、2、6 週目及び以降 8 週ごとに投与したときの血清中トラフ濃度を比較した結果、国内外で大きな違いは見られなかった。

（3）有効性の国内外臨床試験成績の比較

本剤の有効性について、国内外の第 III 相試験成績（CCT-101 試験及び C13006 試験）の比較を行った（2.7.3.3.4）。

なお、これらの試験はともに導入期で改善した被験者を維持期に組み入れる試験デザインであり、導入期の主要評価項目である改善率を CCT-101 試験では投与開始 10 週目、C13006 試験では 6 週目に評価した。試験間で評価時点は異なっているものの、CCT-101 試験における部分 Mayo スコアに基づく 6 週目改善率と 10 週目改善率には明らかな差がなく、このような試験間の結果の比較に大きな問題はないと考えられた。また、維持期の主要評価項目である寛解率については、CCT-101 試験では投与開始 60 週目、C13006 試験では 52 週目に評価したが、両試験ともに維持期移行後の評価期間は同じ 46 週間であり、結果の比較に大きな問題はないと考えられた。その他、両試験のデザインは概ね同様であった。

CCT-101 試験では、維持期の主要評価項目である 60 週目寛解率について、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証され、維持期の副次評価項目についても、一貫して本剤が有効な傾向が見られた。また、いずれの評価項目でも抗 TNFα 抗体治療歴の有無にかかわらず本剤群がプラセボ群を上回っていた。これらの結果は C13006 試験の維持期の成績と類似していた。

一方、導入期では、C13006 試験の導入期の主要評価項目である 6 週目改善率については、本剤群とプラセボ群の間で有意な差が見られたものの、CCT-101 試験の導入期の主要評価項目である 10 週目改善率については、本剤群とプラセボ群の間で有意な差が見られなかった。しかしながら、CCT-101 試験の 10 週目改善率は、本剤群がプラセボ群を上回っており、副次評価項目である 10 週目寛解率及び 10 週目粘膜治癒率についても、統計学的に有意ではないものの、本剤群はプラセボ群を上回っていたことから、試験間で一定の類似性は見られたと考えられた。

なお、CCT-101 試験の 10 週目改善率において本剤群とプラセボ群の間で有意な差が見られなかった原因として、抗 TNFα 抗体治療歴なしの集団ではすべての評価項目で本剤群がプラセボ群を上回っていたのに対し、抗 TNFα 抗体治療歴ありの集団では本剤群がプラセボ群をわずかに下回ったことが原因と考えられた。また、抗 TNFα 抗体治療歴ありの集団で本剤群

がプラセボ群をわずかに下回った原因としては、CCT-101 試験の TNFα 抗体治療歴ありの集団における投与群間の背景項目の分布の偏り、CCT-101 試験と C13006 試験の試験間の背景項目の分布の偏り等、複数の要因が複合的に影響したと推察された。これらの要因により、結果的に試験間で導入期の有効性成績に違いが見られたものの、これは国内外での本剤の有効性の明らかな違いを示唆するものではないと考えられた。

以上を考慮すると、国内外の第 III 相試験の有効性成績は、大きく異なるものではないと考えられた。

(4) 安全性の国内外臨床試験成績の比較

本剤の安全性について、国内外の第 III 相試験成績（CCT-101 試験、C13006 試験及び C13008 試験）の比較を行った。

CCT-101 試験の導入期の本剤群（コホート 1 の本剤群又はコホート 2 のいずれか）で発現頻度が 3%以上であった有害事象は、鼻咽頭炎、頭痛、潰瘍性大腸炎、貧血、上気道の炎症、発熱、不眠症、悪心、胃腸炎、口腔咽頭痛及び脱水であった。C13006 試験の導入期の本剤群（コホート 1 の本剤群又はコホート 2 のいずれか）で発現頻度が 3%以上であった有害事象は、頭痛、鼻咽頭炎、潰瘍性大腸炎、関節痛、疲労、悪心、インフルエンザ、口腔咽頭痛及び浮動性めまいであった。鼻咽頭炎、頭痛、潰瘍性大腸炎、悪心及び口腔咽頭痛については両試験で共通しており、CCT-101 試験で発現頻度が 3%以上であった他の事象も、C13006 試験の本剤群で報告があることから、導入期の有害事象は、両試験で類似していると考えられた。

CCT-101 試験の維持期無作為化例の本剤群で発現頻度が 5%以上であった有害事象は、鼻咽頭炎、上気道の炎症、関節痛、嘔吐、咳嗽及び齲歯であった。C13006 試験の「維持試験の ITT 解析対象集団」の本剤 Q8W 群で発現頻度が 5%以上であった有害事象は、潰瘍性大腸炎、頭痛、鼻咽頭炎、関節痛、上気道感染、咳嗽、腹痛、インフルエンザ、口腔咽頭痛及び気管支炎であった。鼻咽頭炎、上気道の炎症及び咳嗽については両試験で共通しており、CCT-101 試験で発現頻度が 5%以上であった他の事象も、C13006 試験の本剤群で報告があることから、維持期の有害事象についても両試験で類似していると考えられた。

また、CCT-101 試験の非盲検コホート及び C13008 試験で見られた有害事象は、CCT-101 試験及び C13006 試験の導入期及び維持期で見られた有害事象と同様であり、長期投与による影響は見られなかった。

作用機序、非臨床・臨床試験及び海外の市販後データを踏まえ、本剤投与時に注意すべき有害事象として、感染症、悪性腫瘍、Infusion-Related Reactions、肝障害に関連する事象についても検討した結果、日本人に特有の安全性上の問題は見られなかった。

(5) まとめ

国内外の医療環境、並びに本剤の薬物動態、有効性及び安全性の国内外臨床試験成績を比較した結果、本剤の有効性及び安全性の評価に影響を与えるような明らかな違いは見られなかった。したがって、本剤に関する海外臨床試験データを評価資料として利用することは可能と判断した。

2.5.4.6 有効性と用法・用量の関係

2.5.4.6.1 用法・用量

添付文書（案）の「用法・用量」は、以下のとおりとした。

用法・用量（案）
通常、成人にはベドリズマブ（遺伝子組換え）として1回300 mgを点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以降8週間隔で点滴静注する。

2.5.4.6.2 用法・用量の設定根拠

海外第II相用量反応性試験（M200-022試験）では、海外の潰瘍性大腸炎患者に本剤0.5又は2.0 mg/kgを1及び29日目に投与した。このとき、43日目の寛解率は、プラセボ群、本剤0.5 mg/kg群及び本剤2.0 mg/kg群でそれぞれ14%、33%及び32%であり、本剤0.5 mg/kg群及び本剤2.0 mg/kg群では、プラセボ群に比べ、統計学的に有意な差が見られた。本剤の有効性は0.5 mg/kg以上で確認されたものの、AVAの抗体価が5以上となった被験者の割合は、本剤0.5 mg/kg群及び本剤2.0 mg/kg群でそれぞれ66%及び24%であり、低用量群で抗体価が5以上となった被験者の割合が高かった（2.7.6.5）。また、海外第I相単回投与試験（C13001試験）では、海外の健康成人に本剤0.2～10.0 mg/kgを投与したとき、高用量群で持続的なAVA発現が低くなる傾向が見られた（2.7.6.2）。これらの結果から、より高用量を用いることで、AVA発現率の低下及びより高い有効性が期待できると考えられた。

海外第II相反復投与試験（C13002試験）では、海外の潰瘍性大腸炎患者に本剤2.0～10.0 mg/kgを1、15、29及び85日目に投与したとき、本剤の投与量の増加に伴う有害事象の発現頻度の増加は見られず、本剤10.0 mg/kgまでの忍容性は良好であり、安全性に大きな問題は見られなかった（2.7.6.6）。

海外第I相低体重及び高体重の比較試験（C13005試験）では、海外の健康成人に対し、本剤を体重換算の用量で投与しても、異なる体重の被験者において同程度のMLN0002の曝露量が得られないことが示された（2.7.6.3）。

以上のことから、海外第III相導入・維持検証試験（C13006試験）では、すべての被験者で投与量を固定用量の300 mg(2 mg/kgの2倍量である4 mg/kgを体重75 kgで換算)とした。また、他の生物学的製剤では負荷投与法（loading regimen）を用いることで免疫原性の低下が見られる[8]ことを考慮し、負荷投与法による免疫寛容効果を誘発させるため、導入療法として0及び2週目に投与を行い、6週目以降は血清中MLN0002濃度を維持するため、4又は8週ごとに投与を行うこととした。

C13006試験では、中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者を対象に、プラセボ又は本剤300 mgを0、2、6週目及び以降4又は8週ごとに投与したときの有効性及び安全性を検討した。本試験は導入期（0～6週目）及び維持期（6～52週目）からなり、それぞれ6週目改善率及び52週目寛解率を主要評価項目として実施した。

C13006試験の導入期では、主要評価項目である6週目改善率、並びに副次評価項目である6週目寛解率及び6週目粘膜治癒率について、本剤群とプラセボ群の間で有意な差が見られた。また、維持期では、主要評価項目である52週目寛解率、並びに副次評価項目である持続改善率、52週目粘膜治癒率、持続寛解率及び52週目ステロイドフリー寛解率について、本

剤群とプラセボ群の間で有意な差が見られた。導入期及び維持期の主要及び副次評価項目のいずれも、抗 TNFα 抗体治療歴の有無にかかわらず、本剤群がプラセボ群を上回っていた。C13006 試験の導入期及び維持期における本剤の忍容性は良好であり、安全性に大きな問題は見られなかった。また、維持期の本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群の安全性プロファイルに明らかな違いはなかった（2.7.6.10）。

上記のとおり、海外で本剤の用量を検討した結果、C13006 試験で本剤 300 mg を設定したことを踏まえ、国内第 I 相反復投与試験（CPH-001 試験）では、300 mg 及びその半量である 150 mg について安全性、忍容性及び薬物動態を検討した。CPH-001 試験では、日本人潰瘍性大腸炎患者に本剤 150 又は 300 mg を 1、15 及び 43 日目に投与したとき、いずれの投与量でも忍容性は良好であった（2.7.6.4）。さらに、CPH-001 試験と C13002 試験で薬物動態を比較したとき、本剤の薬物動態プロファイルは人種間で類似していた（2.7.2.3.4.6）。

以上の臨床試験成績を踏まえ、国内第 III 相導入・維持検証試験（CCT-101 試験）では、C13006 試験と同様、本剤 300 mg を 0、2、6 週目及び以降 8 週ごとに投与する用法・用量を設定した。

CCT-101 試験では、中等症又は重症の日本人潰瘍性大腸炎患者を対象に、プラセボ又は本剤 300 mg を 0、2、6 週目及び以降 8 週ごとに投与したときの有効性及び安全性を検討した。本試験は主に導入期（0～14 週目）及び維持期（14～60 週目）からなり、それぞれ 10 週目改善率及び 60 週目寛解率を主要評価項目として実施した。また、導入期非改善例、維持期の中止例及び完了例については、非盲検コホートにおいて本剤の投与を継続できることとした。

維持期の主要評価項目である 60 週目寛解率については、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証され、抗 TNFα 抗体治療歴の有無にかかわらず、本剤群はプラセボ群を上回る結果が得られた。一方、導入期の主要評価項目である 10 週目改善率については、統計学的に有意な差は見られず、本剤群のプラセボ群に対する優越性は検証されなかった。しかしながら、本剤群の 10 週目改善率はプラセボ群を上回っており、副次評価項目である 10 週目寛解率及び 10 週目粘膜治癒率についても、統計学的に有意でないものの、本剤群はプラセボ群を上回っていた。特に、抗 TNFα 抗体治療歴なしの被験者では、10 週目改善率の本剤群とプラセボ群の投与群間差（両側 95%信頼区間）は 16.6%（-1.818%～34.976%）であり、C13006 試験と同様に本剤群がプラセボ群を上回っていた。また、別試験の成績との厳密な比較は困難であるものの、この投与群間差は既存の抗 TNFα 抗体の臨床試験成績[1][2]と同程度であることを考慮すると臨床的に意味がある差であると考えられた。

CCT-101 試験の導入期、維持期及び非盲検コホートでの本剤の忍容性は良好であり、安全性に大きな問題は見られなかった（2.7.6.9）。

以上より、本剤の用法・用量は、本剤 300 mg を 0、2、6 週目及び以降 8 週ごとに投与することとした。

ただし、長期にわたり治療効果が認められない患者に対し、無用に治療延長することは医療上望ましくないと考えられる。本剤を想定の用法で投与する場合、導入療法として 0、2 及び 6 週目の 3 回投与を行っても治療反応が見られない患者に漫然と投与を継続するべきではないと考え、用法・用量に関連する使用上の注意として、「本剤を 3 回投与しても治療反応が得られない場合、治療法を再考すること。【臨床成績】の項参照）」を設定した。

CCT-101 試験の導入期でプラセボが投与された 10 週目非改善例でかつ非盲検コホートに組み入れられた被験者（非盲検コホートで初めて本剤投与を開始した被験者）を対象とした探索的検討では、部分 Mayo スコアに基づく改善率は非盲検コホート移行後 10 週目に最大効果が見られ、本剤を 3 回投与することにより一定の治療反応が示された。また、部分 Mayo スコアに基づく寛解率は非盲検コホート移行後 18 週目に最大効果が見られている(2.7.3.4.2)。この探索的解析の結果を解釈する際は、①非盲検下で得られたデータであること、②非盲検コホートに移行した全例で、移行後 0、2、6 週目及び以降 8 週ごとに本剤が投与されること、③導入期・維持期と比較して併用薬の制限が緩和されていること、④評価例数が限定されていること、に留意する必要があるものの、この結果は本剤投与開始後 18 週目まで本剤の有効性が高まる可能性を示唆するものと考えられる。

2.5.4.7 耐薬性及び持続性

本剤の有効性の持続について、本剤 300 mg を 0、2、6 週目及び以降 8 週ごとに投与したときの持続改善率を用いて検討した。

CCT-101 試験の持続改善率は、「維持期の最大の解析対象集団」のプラセボ群及び本剤群でそれぞれ 35.7%及び 65.9%であった。C13006 試験の持続改善率は、「維持試験の ITT 解析対象集団」のプラセボ群及び本剤 Q8W 群でそれぞれ 23.8%及び 56.6%であった。いずれの試験においても、本剤群とプラセボ群の間で統計学的に有意な差が見られ、本剤の導入療法で改善が見られた被験者においては、長期にわたって安定した維持効果が得られることが示された。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価に用いた臨床試験

本剤の安全性評価に用いた臨床試験一覧を表 2.5.5.1-1 に示した。

本剤の安全性は、日本人潰瘍性大腸炎患者対象の第 I 相反復投与試験（CPH-001 試験）、中等症又は重症の日本人潰瘍性大腸炎患者対象の第 III 相導入・維持検証試験（CCT-101 試験）、及び海外で実施した中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者対象の第 III 相導入・維持検証試験（C13006 試験）を評価資料として評価した。また、長期投与時の安全性データを補強する目的で、海外で実施した潰瘍性大腸炎又はクローン病患者対象の第 III 相長期投与試験（C13008 試験）を参考資料とした。

さらに、本剤の QT/QTc 間隔への影響については、海外で実施した第 I 相 QT 間隔検討試験（C13009 試験）を評価資料として評価した。

その他、海外で実施した健康成人対象の 4 試験（C13001 試験、C13005 試験、C13012 試験及び C13013 試験）及び潰瘍性大腸炎患者対象の 2 試験（C13002 試験及び M200-022 試験）も安全性の評価に用い、これらの個々の試験の安全性成績は 2.7.6 に示した。

なお、CCT-101 試験は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、C13006 試験は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、C13008 試験は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日をそれぞれデータカットオフ日とし、その時点までの成績を用いて評価した。

表 2.5.5.1-1　安全性評価に用いた臨床試験一覧

地域	相	試験の種類 試験番号 〔添付資料番号〕	治験の目的	対象	治験デザイン	用法・用量	安全性の解析対象集団例数	投与期間	治験期間 施設数
日本	第 I 相	反復投与試験 CPH-001 〔評価資料〕 〔5.3.3.2-1〕	反復投与時の薬物動態、安全性、忍容性、薬力学及び有効性の検討	日本人 潰瘍性大腸炎患者	非盲検、反復投与	MLN0002 （製造法 C 製剤） 150 mg 300 mg 静脈内点滴投与	 3 例 6 例	1、15 及び 43 日目に各 1 回	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月 3 施設
日本	第 III 相	導入・維持検証試験 CCT-101 〔評価資料〕 〔5.3.5.1-1〕	導入療法及び維持療法における有効性、安全性及び薬物動態の検討	日本人 中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者	導入期（コホート 1）： 無作為割付、二重盲検、プラセボ対照、反復投与	MLN0002 300 mg （製造法 C 製剤） プラセボ 静脈内点滴投与	164 例 82 例	0、2 及び 6 週目に各 1 回	20[redacted]年[redacted]月～ （20[redacted]年[redacted]月時点で継続中） 86 施設
					導入期（コホート 2）： 非盲検、反復投与	MLN0002 300 mg （製造法 C 製剤） 静脈内点滴投与	46 例	0、2 及び 6 週目に各 1 回	
					維持期 （維持期無作為化例）： 無作為割付、二重盲検、プラセボ対照、反復投与	MLN0002 300 mg （製造法 C 製剤） プラセボ 静脈内点滴投与	41 例 42 例	14～54 週目 8 週ごとに 1 回	
					維持期 （プラセボ継続例）： 二重盲検、反復投与	プラセボ 静脈内点滴投与	26 例	14～54 週目 8 週ごとに 1 回	
					非盲検コホート： 非盲検、反復投与	MLN0002 300 mg （製造法 C 製剤） 静脈内点滴投与	258 例	0x、2x 及び 6x 週目に各 1 回、その後は最長 94x 週目まで 8 週ごとに 1 回	

表 2.5.5.1-1　安全性評価に用いた臨床試験一覧（続き）

地域	相	試験の種類 試験番号 〔添付資料番号〕	治験の目的	対象	治験デザイン	用法・用量	安全性の解析対象集団例数	投与期間	治験期間 施設数
海外	第 III 相	導入・維持検証試験 C13006 〔評価資料〕 〔5.3.5.1-2〕	導入療法及び維持療法における有効性及び安全性の検討	中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者	導入期（コホート 1）： 無作為割付、二重盲検、プラセボ対照、反復投与	MLN0002 300 mg （製造法 C 製剤） プラセボ 静脈内点滴投与	225 例 149 例	0 及び 2 週目に各 1 回	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月 211 施設
					導入期（コホート 2）： 非盲検、反復投与	MLN0002 300 mg （製造法 C 製剤） 静脈内点滴投与	521 例	0 及び 2 週目に各 1 回	
					維持期 （ITT 解析対象集団）： 無作為割付、二重盲検、プラセボ対照、反復投与	MLN0002 300 mg（Q8W） MLN0002 300 mg（Q4W） （製造法 C 製剤） プラセボ 静脈内点滴投与	122 例 125 例 126 例	6～50 週目 4 又は 8 週ごとに 1 回	
					維持期 （非 ITT 解析対象集団）： 反復投与	MLN0002 300 mg（Q4W） （製造法 C 製剤） プラセボ 静脈内点滴投与	373 例 149 例	6～50 週目 4 週ごとに 1 回	
海外	第 I 相	製剤間比較・QT 間隔検討試験 C13009 〔評価資料〕 〔5.3.3.1-1〕	製造法 C 製剤と製造法 B 製剤の比較、製造法 C 製剤単回投与時の薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性の検討、QT 間隔への影響の検討	健康成人男女	パート 1： 非盲検、単回投与	MLN0002 製造法 C 製剤 300 mg 静脈内点滴投与	13 例	1 日	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月 1 施設
					パート 2： 無作為割付、二重盲検、プラセボ対照、単回投与	MLN0002 製造法 B 製剤 600 mg 製造法 C 製剤 600 mg プラセボ 静脈内点滴投与	 23 例 26 例 25 例	1 日	

表 2.5.5.1-1　安全性評価に用いた臨床試験一覧（続き）

地域	相	試験の種類 試験番号 〔添付資料番号〕	治験の目的	対象	治験デザイン	用法・用量	安全性の解析対象集団例数	投与期間	治験期間 施設数
海外	第 I 相	単回投与試験 C13001 〔参考資料〕 〔5.3.3.1-2〕	単回投与時の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学の検討	健康成人男女	無作為割付、二重盲検、プラセボ対照、単回投与	MLN0002 （製造法 B 製剤） 0.2 mg/kg 0.5 mg/kg 2.0 mg/kg 6.0 mg/kg 10.0 mg/kg プラセボ 静脈内点滴投与	 8 例 7 例 8 例 8 例 8 例 10 例	1 日	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月 1 施設
海外	第 I 相	低体重及び高体重の比較試験 C13005 〔参考資料〕 〔5.3.3.1-3〕	低体重と高体重の比較、単回投与時の薬物動態、安全性及び忍容性の検討	健康成人男女	非盲検、単回投与	MLN0002 6.0 mg/kg （製造法 B 製剤） 静脈内点滴投与	26 例 （低体重 12 例、高体重 14 例）	1 日	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月 1 施設
海外	第 II 相	用量反応性試験 M200-022 〔参考資料〕 〔5.3.3.2-2〕	反復投与時の有効性、安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学の検討	軽症又は中等症の潰瘍性大腸炎患者	無作為割付、二重盲検、プラセボ対照、反復投与	MLN0002 （製造法 A 製剤） 0.5 mg/kg 2.0 mg/kg プラセボ 静脈内点滴投与	 58 例 60 例 63 例	1 及び 29 日目に各 1 回	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月 20 施設
海外	第 II 相	反復投与試験 C13002 〔参考資料〕 〔5.3.3.2-3〕	反復投与時の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学の検討	潰瘍性大腸炎患者	無作為割付、二重盲検、プラセボ対照、反復投与	MLN0002 （製造法 B 製剤） 2.0 mg/kg 6.0 mg/kg 10.0 mg/kg プラセボ 静脈内点滴投与	 12 例 14 例 11 例 9 例	1、15、29 及び 85 日目に各 1 回	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月 11 施設
海外	第 I 相	$CD4^+/CD8^+$比検討試験 C13012 〔評価資料〕 〔5.3.4.1-1〕	単回投与時の脳脊髄液中 $CD4^+/CD8^+$比への影響の検討	健康成人男女	非盲検、単回投与	MLN0002 450 mg （製造法 C 製剤） 静脈内点滴投与	14 例	1 日	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月 1 施設

表 2.5.5.1-1　安全性評価に用いた臨床試験一覧（続き）

地域	相	試験の種類 試験番号 〔添付資料番号〕	治験の目的	対象	治験デザイン	用法・用量	安全性の解析対象集団例数	投与期間	治験期間 施設数
海外	第 I 相	免疫応答検討試験 C13013 〔評価資料〕 〔5.3.4.1-2〕	単回投与時の非経口 B 型肝炎ワクチン、経口コレラワクチン等に対する免疫応答への影響の検討	健康成人男女	無作為割付、二重盲検、プラセボ対照、単回投与	MLN0002 750 mg （製造法 C 製剤） プラセボ 静脈内点滴投与	64 例 63 例	1 日	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月 1 施設
海外	第 III 相	長期投与試験 C13008 〔参考資料〕 〔5.3.5.2-1〕	長期投与時の安全性及び有効性の検討	潰瘍性大腸炎又はクローン病患者（C13004、C13006、C13007 又は C13011 を完了した被験者及び C13006 又は C13007 を中止した被験者を含む）	非盲検、反復投与	MLN0002 300 mg （製造法 C 製剤） 静脈内点滴投与	2243 例（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点。潰瘍性大腸炎患者 894 例、クローン病患者 1349 例を含む）	20[redacted]年[redacted]月、被験者の居住国での本剤販売開始、又は治験中止のいずれか早い時点まで、4 週ごとに 1 回 [1)]	20[redacted]年[redacted]月～ （20[redacted]年[redacted]月時点で最終報告書作成中） 298 施設

1) 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（データカットオフ日）時点の計画。なお、米国では、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成の治験実施計画書改訂版にて「20[redacted]年[redacted]月（承認された本剤の継続投与プログラムが米国で開始される時点）又は被験者が治験薬の投与を中止するまでのいずれか早い時点」に変更された。また、米国以外では、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成の治験実施計画書改訂版にて「20[redacted]年[redacted]月まで、本剤の継続投与プログラムが治験実施施設で開始されるまで、被験者が治験薬の投与を中止するまで、本剤の販売（保険償還を含む）が開始されるまで、又は治験依頼者が治験を中止するまでのいずれか早い時点」に変更された。

2.5.5.2 曝露状況

安全性評価に用いた主要試験として、健康成人を対象とした1試験（C13009試験）及び潰瘍性大腸炎患者を対象とした4試験（CPH-001試験、CCT-101試験、C13006試験及びC13008試験）について、治験薬の投与状況を示した。

（1）健康成人を対象とした試験

1）海外第Ⅰ相 製剤間比較・QT間隔検討試験（C13009：評価）

本治験は単回投与試験であり、パート1の製造法C製剤300 mg群に13例、パート2のプラセボ群、製造法B製剤600 mg群及び製造法C製剤600 mg群にそれぞれ25例、23例及び26例が組み入れられた。本治験に組入れられた87例全例が治験薬の投与を受け、「安全性データの解析対象集団」に採用された。

本剤300 mgが投与されたのは13例、本剤600 mgが投与されたのは49例であった。

（2）潰瘍性大腸炎患者を対象とした試験

1）国内第Ⅰ相 反復投与試験（CPH-001：評価）

本治験では、9例（本剤150 mg群：3例、本剤300 mg群：6例）が組み入れられた。その全例が治験薬の投与を受け、「安全性データの解析対象集団」に採用された。

9例全例が治験実施計画書で規定した3回（1、15及び43日目）の治験薬投与を完了した。

2）国内第Ⅲ相 導入・維持検証試験（CCT-101：評価）

① 導入期

本治験の導入期では、コホート1に246例、コホート2に46例が組み入れられた。コホート1では、プラセボ群及び本剤群にそれぞれ82例及び164例が無作為割付され、その全例が二重盲検下で治験薬投与を受けた。コホート2では、組入れられた46例全例が非盲検下で本剤の投与を受けた。コホート1及びコホート2の292例全例が導入期で少なくとも1回の治験薬投与を受け、「導入期の安全性データの解析対象集団」に採用された。

導入期で規定された3回（0、2及び6週目）の治験薬投与を完了した被験者の割合は、コホート1のプラセボ群、コホート1の本剤群及びコホート2でそれぞれ95.1%（78/82例）、95.7%（157/164例）及び84.8%（39/46例）であった。導入期における治験薬の投与状況について、投与群間で大きな違いは見られなかった。

② 維持期

導入期のコホート1のプラセボ群、コホート1の本剤群及びコホート2で改善が見られた被験者のうち、それぞれ26/27例（96.3%）、65/65例（100.0%）及び18/19例（94.7%）が維持期に組み入れられた。コホート1の本剤群及びコホート2の計83例が維持期無作為化例となり、42例がプラセボ群、41例が本剤群に無作為割付され、二重盲検下で本剤の投与を受けた。また、コホート1のプラセボ群から組み入れられた26例はプラセボ継続例とされ、二重盲検下でプラセボの投与を受けた。維持期に移行した109例全例が維持期で少なくとも1回の治験薬投与を受け、「維持期の安全性データの解析対象集団」に採用された。

維持期で規定された6回（14、22、30、38、46及び54週目）の治験薬投与を完了した被験者の割合は、維持期無作為化例のプラセボ群、維持期無作為化例の本剤群及びプラセボ継続例でそれぞれ45.2%（19/42例）、70.7%（29/41例）及び46.2%（12/26例）であった。維持期無作為化例の本剤群では、維持期無作為化例のプラセボ群又はプラセボ継続例に比べ、維持期の6回の治験薬投与完了例の割合が高く、平均投与期間も長かった。

③ 非盲検コホート

本治験に参加した被験者のうち、259/292例（88.7%）が非盲検コホートに組み入れられ、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（データカットオフ日）までに258例が非盲検下コホートでの本剤投与を受けた。非盲検コホートにおいて治験薬を少なくとも1回以上投与された258例が「非盲検コホートの安全性データの解析対象集団」としても採用された。

非盲検コホートの投与期間（非盲検コホートの治験薬最終投与日－非盲検コホートの治験薬投与開始日＋1）の中央値は330.0日、最長666日であった。非盲検コホートで規定された14回の治験薬投与を完了した被験者の割合は16.3%（42/258例）であった。

3）海外第III相 導入・維持検証試験（C13006：評価）

① 導入期

本治験の導入期では、コホート1に374例、コホート2に521例が組み入れられた。コホート1では、プラセボ群及び本剤群にそれぞれ149例及び225例が無作為割付され、全例が二重盲検下で治験薬投与を受けた。コホート2では、本剤群に組み入れられた521例全例が非盲検下で本剤の投与を受けた。導入期に組み入れられた895例全例が少なくとも1回の治験薬投与を受け、「導入期の安全性データの解析対象集団」に採用された。

導入期で規定された2回（0及び2週目）の治験薬投与を完了した被験者の割合は、コホート1のプラセボ群、コホート1の本剤群及びコホート2で、それぞれ96%（143/149例）、99%（222/225例）及び98%（510/521例）であった。

② 維持期

導入期で本剤が投与され、改善が見られた373例を「維持試験のITT解析対象集団」とし、うち126例がプラセボ群、122例が本剤8週ごと投与（Q8W）群、125例が本剤4週ごと投与（Q4W）群に無作為割付され、二重盲検下で維持期の治験薬の投与を受けた。また、導入期でプラセボ投与を受けた149例、及び導入期で本剤が投与されたが改善が見られなかった373例は「維持期の非ITT解析対象集団」に採用され、それぞれプラセボ群及び本剤Q4W群に組み入れられた。維持期に移行した895例全例が治験期間中（0～66週目）に少なくとも1回の治験薬投与を受け、「維持期の安全性データの解析対象集団」に採用された。

「維持試験のITT解析対象集団」において、導入期及び維持期で規定された全14回の治験薬投与を完了した被験者の割合は、プラセボ群、本剤Q8W群及び本剤Q4W群で、それぞれ37%（46/126例）、58%（71/122例）及び66%（82/125例）であり、プラセボ群に比べ、本剤Q8W群及び本剤Q4W群で治験薬投与完了例の割合が高かった。

4）海外第 III 相 長期投与試験（C13008：参考）

本治験で本剤を少なくとも 1 回投与された 2243 例が「安全性データの解析対象集団」に採用された。潰瘍性大腸炎患者は 894 例であり、先行試験を含めた本剤の投与期間の中央値は 988.0 日、最長 2677 日であった。潰瘍性大腸炎患者のうち、先行試験を含めた本剤の投与期間が 12 ヵ月以上の被験者は 683 例（76%）、24 ヵ月以上の被験者は 555 例（62%）、36 ヵ月以上の被験者は 383 例（43%）であった。

2.5.5.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の基準値の特性

（1）健康成人を対象とした試験

1）海外第 I 相 製剤間比較・QT 間隔検討試験（C13009：評価）

「安全性データの解析対象集団」の全体では、女性（46%）に比べて男性（54%）の割合がやや高く、大部分の被験者が白人（74%）であった。平均年齢は 29.6 歳であった。平均 BMI 及び平均体重は、それぞれ 25.42 kg/m^2 及び 74.97 kg であった。

人口統計学的特性について、製造法 C 製剤 300 mg 群、製造法 B 製剤 600 mg 群及び製造法 C 製剤 600 mg 群の投与群間で大きな違いは見られなかった。

（2）潰瘍性大腸炎患者を対象とした試験

1）国内第 I 相 反復投与試験（CPH-001：評価）

「安全性データの解析対象集団」の全体では、平均年齢は 44.7 歳、平均体重は 69.02 kg、平均 BMI は 24.49 kg/m^2 であった。人口統計学的特性について投与群間でやや違いが見られたものの、安全性、薬物動態、薬力学及び有効性の評価に大きな影響を及ぼすものはないと考えられた。

2）国内第 III 相 導入・維持検証試験（CCT-101：評価）

① 導入期

「導入期に組み入れられた全例」における男性の割合は 61.6%であった。平均年齢は 42.8 歳であり、65 歳以上の被験者の割合は 8.9%であった。潰瘍性大腸炎の罹病期間の平均値は 7.91 年、0 週目の完全 Mayo スコアの平均値は 8.3 であった。

また、本治験では、計画被験者数の 50%を目安に抗 TNFα 抗体治療歴のない患者を組み入れることとしており、結果的に抗 TNFα 抗体治療歴なしの被験者の割合は 48.6%であった。

治療失敗歴（Worst Prior Treatment Failures）別の分類では、抗 TNFα 抗体治療失敗、免疫調節薬治療失敗（抗 TNFα 抗体治療失敗を除く）及び副腎皮質ステロイドのみの治療失敗がそれぞれ 50.7%、30.5%及び 18.8%であった。

0 週目時点で 5-ASA、免疫調節薬及び副腎皮質ステロイドを併用している被験者の割合は、それぞれ 88.7%、50.0%及び 32.9%であった。免疫調節薬及び副腎皮質ステロイドを各単独で使用している被験者の割合は、それぞれ 36.0%及び 18.8%、両方使用している被験者の割合は 14.0%であった。

「導入期に組み入れられた全例」の人口統計学的特性及び他の基準値の特性について、全体的に投与群間で大きな違いは見られなかった。

② 維持期

「維持期に組み入れられた全例」における男性の割合は55.0%であった。平均年齢は43.2歳であり、65歳以上の被験者の割合は7.3%であった。潰瘍性大腸炎の罹病期間の平均値は8.86年、0週目の完全Mayoスコアの平均値は8.0であった。

維持期に組み入れられた109例全例が10週目改善例であり、47例（43.1%）が10週目寛解例、85例（78.0%）が10週目粘膜治癒例であった。10週目の完全Mayoスコアの平均値は2.7であった。

抗TNFα抗体治療歴なしの被験者の割合は61.5%であった。

治療失敗歴（Worst Prior Treatment Failures）別の分類では、抗TNFα抗体治療失敗、免疫調節薬治療失敗（抗TNFα抗体治療失敗を除く）及び副腎皮質ステロイドのみの治療失敗がそれぞれ37.6%、42.2%及び20.2%であった。

0週目時点で5-ASA、免疫調節薬及び副腎皮質ステロイドを併用していた被験者は、それぞれ90.8%、48.6%及び35.8%であり、大きな違いは見られなかった。

「維持期に組み入れられた全例」の人口統計学的特性及び他の基準値の特性について、全体的に投与群間で大きな違いは見られなかった。

③ 非盲検コホート

「非盲検コホートに組み入れられた全例」における男性の割合は62.5%であった。平均年齢は43.1歳であり、65歳以上の被験者の割合は8.5%であった。潰瘍性大腸炎の罹病期間の平均値は7.78年、0週目の完全Mayoスコアの平均値は8.2であった。

抗TNFα抗体治療歴なしの被験者の割合は48.3%であった。

治療失敗歴（Worst Prior Treatment Failures）別の分類では、抗TNFα抗体治療失敗、免疫調節薬治療失敗（抗TNFα抗体治療失敗を除く）及び副腎皮質ステロイドのみの治療失敗がそれぞれ51.4%、29.3%及び19.3%であった。

0週目時点で5-ASA、免疫調節薬及び副腎皮質ステロイドを併用していた被験者は、それぞれ88.8%、50.2%及び32.4%であった。

全体的に、非盲検コホートに組み入れられた被験者の人口統計学的特性及び他の基準値の特性は、「導入期に組み入れられた全例」と同様であった。

3）海外第III相 導入・維持検証試験（C13006：評価）

① 導入期

「導入期の安全性データの解析対象集団」では、男性（59%）の割合が高く、人種では白人（82%）、民族では非ヒスパニック系又は非ラテン系（93%）が多かった。平均年齢は40.3歳であり、65歳以上の被験者の割合は4%であった。潰瘍性大腸炎の罹病期間の平均値は6.9年、ベースラインの完全Mayoスコアの平均値は8.6であった。

本治験では、抗TNFα抗体治療歴ありの被験者が、治験全体の計画被験者数の50%を超えないよう組み入れることとしており、結果的に抗TNFα抗体治療歴ありの被験者の割合は48%であった。

治療失敗歴の分類別では、抗 TNFα 抗体治療失敗歴ありの被験者の割合は 41%、免疫調節薬治療失敗歴があるが抗 TNFα 抗体治療失敗歴なしの被験者の割合は 41%、副腎皮質ステロイド治療失敗歴のみありの被験者の割合は 17%であった。

ベースラインで免疫調節薬及び副腎皮質ステロイドを併用している被験者の割合は、それぞれ 34%及び 54%であった。免疫調節薬及び副腎皮質ステロイドを各単独で使用している被験者の割合は、それぞれ 18%及び 37%、両方使用している被験者の割合は 17%であった。

いずれの人口統計学的及び他の基準値の特性についても、コホート 1 のプラセボ群と本剤群で大きな違いは見られず、コホート 2 についても、コホート 1 と類似していた。

② 維持期

「維持試験の ITT 解析対象集団」における人口統計学的特性は、組入れ地域以外の項目では、投与群間で大きな違いは見られなかった。北米では、プラセボ群（29%）や本剤 Q4W 群（30%）に比べて本剤 Q8W 群（40%）の割合が高かった。一方、アジア／オーストラリア／アフリカではプラセボ群（27%）や本剤 Q4W 群（22%）に比べて本剤 Q8W 群（15%）の割合が低かった。

「維持試験の ITT 解析対象集団」における抗 TNFα 抗体治療歴ありの被験者の割合は 37%～42%であった。また、治療失敗歴の分類別では、抗 TNFα 抗体治療失敗歴ありの被験者の割合は 30%～35%、免疫調節薬治療失敗歴があるが抗 TNFα 抗体治療失敗歴なしの被験者の割合は 47%～49%、副腎皮質ステロイド治療失敗歴のみありの被験者の割合は 16%～21%であった。抗 TNFα 抗体治療歴の有無別及び治療失敗歴の分類別の被験者の割合は、投与群間で同様であった。ベースラインの潰瘍性大腸炎治療薬の使用状況も投与群間で同様であった。

4）海外第 III 相 長期投与試験（C13008：参考）

「安全性データの解析対象集団」における潰瘍性大腸炎患者は 894 例であり、潰瘍性大腸炎患者では男性が半数以上（58%）であった。人種では白人（85%）、民族では非ヒスパニック系又は非ラテン系（94%）が多かった。平均年齢は 41.2 歳であり、65 歳以上の被験者の割合は 5%であった。潰瘍性大腸炎の罹病期間の平均値は 8.06 年（中央値：5.80 年）、ベースライン（C13006 試験からの移行被験者では先行試験のベースライン、新規被験者では本治験のベースライン）の完全 Mayo スコアの平均値は 6.0 であった。

潰瘍性大腸炎患者のうち、抗 TNFα 抗体治療失敗歴ありの被験者は 380 例、抗 TNFα 抗体治療失敗歴なしの被験者は 485 例であった。抗 TNFα 抗体治療失敗歴の有無別の潰瘍性大腸炎の罹病期間の平均値は、抗 TNFα 抗体治療失敗歴ありの被験者では 8.48 年、抗 TNFα 抗体治療失敗歴なしの被験者では 7.74 年であった。

本治験のベースラインにおける副腎皮質ステロイドの使用割合は 37%であり、抗 TNFα 抗体治療失敗歴の有無で違いは見られなかった（抗 TNFα 抗体治療失敗歴ありの被験者で 40%、抗 TNFα 抗体治療失敗歴なしの被験者で 35%）。本治験のベースラインにおける免疫調節薬の使用割合は 24%であり、抗 TNFα 抗体治療失敗歴なしの被験者に比べ、抗 TNFα 抗体治療失敗歴ありの被験者で低かった（それぞれ 30%及び 16%）。

2.5.5.4 有害事象の評価

潰瘍性大腸炎患者を対象としたCPH-001試験、CCT-101試験及びC13006試験（以上、評価資料）、並びにC13008試験（参考資料）について、有害事象を評価した。

有害事象の読替えには、ICH国際医薬用語集（MedDRA）を用いた。CPH-001試験、CCT-101試験及びC13006試験ではMedDRA/J ver.19.0、C13008試験ではMedDRA/J ver.14.0[1]を使用した。

導入期については、CPH-001試験、CCT-101試験の導入期及びC13006試験の導入期の結果に基づき、有害事象の解析及び評価を行った。

維持期（長期投与を含む）については、CCT-101試験の維持期及び非盲検コホート、C13006試験の維持期並びにC13008試験の結果に基づき、有害事象の解析及び評価を行った。

2.5.5.4.1 導入期

CPH-001試験では、「安全性データの解析対象集団」において、治験薬投与開始時点から34週目（239日目）までに発現した有害事象を評価した。

CCT-101試験では、「導入期の安全性データの解析対象集団」において、導入期の治験薬投与開始時点から、維持期若しくは非盲検コホートの治験薬投与開始までに発現した有害事象、又は維持期若しくは非盲検コホートに移行しなかった被験者については、治験薬最終投与16週後までに発現した有害事象を評価した。

C13006試験では、「導入期の安全性データの解析対象集団」において、導入期の治験薬投与開始時点から維持期の治験薬投与開始の前日、導入期終了時点又は中止時点までに発現した有害事象を評価した。

評価方法の詳細は2.7.4.1.1.2に示した。

（1）比較的よく見られる有害事象

1）比較的よく見られる有害事象

① 国内第Ⅰ相 反復投与試験（CPH-001：評価）

「安全性データの解析対象集団」の9例（本剤150 mg群：3例、本剤300 mg群：6例）全例に有害事象が見られた。

いずれかの投与群で2例以上に見られた有害事象は、鼻咽頭炎〔本剤150 mg群及び本剤300 mg群でそれぞれ0/3例（0%）及び4/6例（66.7%）〕、潰瘍性大腸炎〔それぞれ1/3例（33.3%）及び2/6例（33.3%）〕、頭痛〔それぞれ2/3例（66.7%）及び1/6例（16.7%）〕及び上気道の炎症〔それぞれ2/3例（66.7%）及び0/6例（0%）〕であった。

② 国内第Ⅲ相 導入・維持検証試験（CCT-101：評価）

「導入期の安全性データの解析対象集団」における有害事象の発現頻度は、コホート1のプラセボ群、コホート1の本剤群及びコホート2でそれぞれ52.4%（43/82例）、50.0%（82/164例）及び71.7%（33/46例）であり、コホート2では、コホート1のプラセボ群及び本剤群に比べ、発現頻度が高かった。

[1] C13008試験の先行試験であるC13004試験ではMedDRA/J ver. 12.0を使用

いずれかの投与群で発現頻度が3%以上であった有害事象は、鼻咽頭炎（コホート1のプラセボ群、コホート1の本剤群及びコホート2でそれぞれ11.0%、14.0%及び26.1%）、潰瘍性大腸炎（それぞれ3.7%、4.3%及び10.9%）、頭痛（それぞれ2.4%、3.7%及び6.5%）、貧血（それぞれ2.4%、4.9%及び0%）、上気道の炎症（それぞれ4.9%、3.0%及び4.3%）、発熱（それぞれ2.4%、2.4%及び4.3%）、不眠症（それぞれ0%、1.8%及び4.3%）、悪心（それぞれ0%、1.2%及び6.5%）、胃腸炎（それぞれ0%、0%及び6.5%）、口腔咽頭痛（それぞれ1.2%、0.6%及び4.3%）、脱水（それぞれ1.2%、0%及び4.3%）、発疹（それぞれ4.9%、1.2%及び0%）及び口内炎（それぞれ4.9%、0%及び0%）であった。いずれかの投与群で3%以上に見られた有害事象について、コホート1の投与群間で発現頻度に大きな違いは見られなかった。なお、潰瘍性大腸炎及び鼻咽頭炎は、コホート1のプラセボ群及び本剤群に比べてコホート2で発現頻度が高かった。

③ 海外第III相 導入・維持検証試験（C13006：評価）

「導入期の安全性データの解析対象集団」における有害事象の発現頻度は、コホート1のプラセボ群、コホート1の本剤群及びコホート2でそれぞれ46.3%（69/149例）、40.0%（90/225例）及び47.4%（247/521例）であり、投与群間で発現頻度に大きな違いは見られなかった。

いずれかの投与群で発現頻度が3%以上であった有害事象は、頭痛（コホート1のプラセボ群、コホート1の本剤群及びコホート2でそれぞれ4.7%、6.7%及び8.1%）、鼻咽頭炎（それぞれ3.4%、3.1%及び4.4%）、関節痛（それぞれ1.3%、1.8%及び3.5%）、潰瘍性大腸炎（それぞれ5.4%、2.7%及び2.7%）、疲労（それぞれ2.0%、3.1%及び2.5%）、悪心（それぞれ2.7%、3.6%及び2.1%）、貧血（それぞれ4.0%、1.3%及び2.1%）、インフルエンザ（それぞれ1.3%、3.6%及び1.0%）、浮動性めまい（それぞれ0%、3.1%及び1.2%）及び腹痛（それぞれ3.4%、0.9%及び0.8%）であった。いずれかの投与群で3%以上に見られた有害事象について、投与群間で発現頻度に大きな違いは見られなかった。

2）比較的よく見られる治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象

① 国内第I相 反復投与試験（CPH-001：評価）

「安全性データの解析対象集団」における治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象の発現頻度は、本剤150 mg群及び本剤300 mg群でそれぞれ100.0%（3/3例）及び33.3%（2/6例）であった。

いずれかの投与群で2例以上に見られた治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象は、上気道の炎症〔本剤150 mg群及び本剤300 mg群でそれぞれ2/3例（66.7%）及び0/6例（0%）〕であった。

② 国内第III相 導入・維持検証試験（CCT-101：評価）

「導入期の安全性データの解析対象集団」における治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象の発現頻度は、コホート1のプラセボ群、コホート1の本剤群及びコホート2でそれぞれ14.6%（12/82例）、10.4%（17/164例）及び15.2%（7/46例）であり、投与群間で大きな違いは見られなかった。

いずれかの投与群で発現頻度が3%以上であった治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象は、潰瘍性大腸炎（コホート1のプラセボ群、コホート1の本剤群及びコホート2でそれぞれ0%、0.6%及び4.3%）のみであり、投与群間で発現頻度に大きな違いは見られなかった。

③ 海外第III相 導入・維持検証試験（C13006：評価）

「導入期の安全性データの解析対象集団」における治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象の発現頻度は、コホート1のプラセボ群、コホート1の本剤群及びコホート2でそれぞれ16.8%（25/149例）、15.6%（35/225例）及び19.6%（102/521例）であり、投与群間で大きな違いは見られなかった。

いずれかの投与群で発現頻度が3%以上であった治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象は、頭痛（コホート1のプラセボ群、コホート1の本剤群及びコホート2でそれぞれ2.0%、3.1%及び3.5%）のみであり、投与群間で発現頻度に大きな違いは見られなかった。

（2）死亡、その他の重篤及び重要な有害事象

1）死亡

導入期の安全性評価に用いたCPH-001試験、CCT-101試験の導入期及びC13006試験の導入期において、治験期間中に死亡した被験者はC13006試験で1例（冠動脈硬化症）報告された。本事象は治験担当医師により治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

なお、CCT-101試験の1例が有害事象収集期間後に発現した有害事象（ニューモシスチス肺炎に伴う急性呼吸促迫症候群）により死亡し、治験担当医師により自発的に報告された。本事象は治験薬との因果関係は否定できないと判断された。

死亡例の個別報告は、2.7.6及び第5部の個々の総括報告書に記載した。

2）その他の重篤な有害事象

① 国内第I相 反復投与試験（CPH-001：評価）

「安全性データの解析対象集団」における重篤な有害事象の発現頻度は、本剤150 mg群及び本剤300 mg群でそれぞれ33.3%（1/3例）及び16.7%（1/6例）であった。内訳は、結腸異形成（本剤150 mg群の1例）及びイレウス（本剤300 mg群の1例）であり、いずれも転帰は回復、治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。

② 国内第III相 導入・維持検証試験（CCT-101：評価）

「導入期の安全性データの解析対象集団」における重篤な有害事象の発現頻度は、コホート1のプラセボ群、コホート1の本剤群及びコホート2でそれぞれ4.9%（4/82例）、6.1%（10/164例）及び13.0%（6/46例）であった。いずれかの投与群で2例以上に発現した重篤な有害事象は、潰瘍性大腸炎〔コホート1のプラセボ群、コホート1の本剤群及びコホート2でそれぞれ2例（2.4%）、6例（3.7%）及び4例（8.7%）〕及び脱水〔それぞれ0例、0例及び2例（4.3%）〕であった。

治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象の発現頻度は、コホート1のプラセボ群、コホート1の本剤群及びコホート2でそれぞれ2.4%（2/82例）、0.6%（1/164例）

及び2.2%（1/46例）であり、内訳は、潰瘍性大腸炎（コホート1の本剤群及びコホート2の各1例）、肛門膿瘍（コホート1のプラセボ群の1例）及びクロストリジウム・ディフィシレ感染（コホート1のプラセボ群の1例）であった（個別症例の詳細は2.7.6.9.2.5参照）。

③ 海外第III相 導入・維持検証試験（C13006：評価）

「導入期の安全性データの解析対象集団」における重篤な有害事象の発現頻度は、コホート1のプラセボ群、コホート1の本剤群及びコホート2でそれぞれ6.7%（10/149例）、2.2%（5/225例）及び3.8%（20/521例）であった。いずれかの投与群で2例以上に発現した重篤な有害事象は、潰瘍性大腸炎〔コホート1のプラセボ群、コホート1の本剤群及びコホート2でそれぞれ7例（4.7%）、2例（0.9%）及び12例（2.3%）〕のみであった。

治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象の発現頻度は、コホート1のプラセボ群、コホート1の本剤群及びコホート2でそれぞれ2%（3/149例）、<1%（1/225例）及び<1%（3/521例）であり、内訳は、潰瘍性大腸炎の4例（コホート1のプラセボ群の3例、コホート2の1例）、脱水（コホート1のプラセボ群の1例）頭位性回転性めまい（コホート1の本剤群の1例）、尿路感染（コホート2の1例）、腎不全（コホート2の1例）及び肺塞栓症（コホート2の1例）であった（個別症例の詳細は2.7.6.10.2.4参照）。

3）治験薬の投与中止に至った有害事象

① 国内第I相 反復投与試験（CPH-001：評価）

治験薬の投与中止に至った有害事象は見られなかった。

② 国内第III相 導入・維持検証試験（CCT-101：評価）

「導入期の安全性データの解析対象集団」における治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は、コホート1のプラセボ群、コホート1の本剤群及びコホート2でそれぞれ2.4%（2/82例）、4.9%（8/164例）及び13.0%（6/46例）であった。いずれかの投与群で2例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は、潰瘍性大腸炎〔コホート1のプラセボ群、コホート1の本剤群及びコホート2でそれぞれ2例（2.4%）、5例（3.0%）及び5例（10.9%）〕のみであった。

③ 海外第III相 導入・維持検証試験（C13006：評価）

「導入期の安全性データの解析対象集団」における治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は、コホート1のプラセボ群、コホート1の本剤群及びコホート2でそれぞれ2.7%（4/149例）、0%（0/225例）及び1.5%（8/521例）であった。いずれかの投与群で2例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は、潰瘍性大腸炎〔コホート1のプラセボ群、コホート1の本剤群及びコホート2でそれぞれ4例（2.7%）、0例及び2例（0.4%）〕のみであった。

（3）本剤投与で注意すべき有害事象

本剤の作用機序、非臨床・臨床試験及び海外の市販後データから注意すべき有害事象並びに類薬で報告されている有害事象について、以下にまとめた。

1）感染症

各試験の以下に該当する有害事象について評価した。

- 器官別大分類（SOC）が「感染症および寄生虫症」の有害事象
- 上気道感染関連の有害事象〔SOC が「感染症および寄生虫症」のうち、上気道感染（高位語）に該当する事象、基本語（PT）が「気管支炎」及び「インフルエンザ」に該当する事象〕
- 腸管防御機構に関連する感染症関連の有害事象〔SOC が「感染症および寄生虫症」のうち、腹部および消化管感染（高位語）に該当する事象、SOC が「胃腸障害」のうち、消化管感染（高位語）に該当する事象〕
- 日和見感染症関連の有害事象〔Takeda MedDRA 検索式（Takeda MedDRA Query :TMQ）で「日和見感染症」に該当する事象（表 2.7.4.7-付録-2）〕
- PML 関連の有害事象（PT が「ヒトポリオーマウイルス感染」、「JC ウイルス感染」、「JC ウイルス検査陽性」、「白質脳症」、「ポリオーマウイルス検査陽性」及び「進行性多巣性白質脳症」に該当する事象）

① 国内第 I 相 反復投与試験（CPH-001：評価）

「安全性データの解析対象集団」における SOC が「感染症および寄生虫症」の有害事象は、本剤 300 mg 群の 4 例（66.7%）で見られた鼻咽頭炎のみであった。いずれも軽度かつ非重篤であり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

上気道感染症関連の有害事象は上述の鼻咽頭炎のみであり、その他、腸管防御機構に関連する感染症関連の有害事象、日和見感染症関連の有害事象及び PML 関連の有害事象は見られなかった。

② 国内第 III 相 導入・維持検証試験（CCT-101：評価）

「導入期の安全性データの解析対象集団」における SOC が「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現頻度は、コホート 1 のプラセボ群、コホート 1 の本剤群及びコホート 2 でそれぞれ 20.7%（17/82 例）、20.7%（34/164 例）及び 37.0%（17/46 例）であり、コホート 2 で発現頻度が高かったものの、コホート 1 のプラセボ群及びコホート 1 の本剤群で大きな違いは見られなかった。SOC が「感染症および寄生虫症」の治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象の発現頻度は、コホート 1 のプラセボ群、コホート 1 の本剤群及びコホート 2 でそれぞれ 4.9%（4/82 例）、1.8%（3/164 例）及び 4.3%（2/46 例）であり、投与群間で大きな違いは見られなかった。SOC が「感染症および寄生虫症」の重篤な有害事象の発現頻度は、コホート 1 のプラセボ群、コホート 1 の本剤群及びコホート 2 でそれぞれ 2.4%（2/82 例）、0.6%（1/164 例）及び 0%（0/46 例）であり、内訳は、肛門膿瘍（コホート 1 のプラセボ群の 1 例）、クロストリジウム・ディフィシレ感染（コホート 1 のプラセボ群の 1 例）及び肺炎（コホート 1 の本剤群の 1 例）であった。いずれも転帰は回復であり、肛門膿瘍及びクロストリジウム・ディフィシレ感染は治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された。SOC が「感染症および寄生虫症」の治験薬の投与中止に至った有害事象は、コホート 2 の 1 例（サイトメガロウイルス感染）で見られ、転帰は回復、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

上気道感染関連の有害事象の発現頻度は、コホート1のプラセボ群、コホート1の本剤群及びコホート2でそれぞれ15.9%（13/82例）、16.5%（27/164例）及び28.3%（13/46例）であり、コホート2で発現頻度が高かったものの、コホート1のプラセボ群及びコホート1の本剤群で大きな違いは見られなかった。治験薬との因果関係が「関連あり」である上気道感染関連の有害事象の発現頻度は、コホート1のプラセボ群、コホート1の本剤群及びコホート2でそれぞれ1.2%（1/82例）、0.6%（1/164例）及び2.2%（1/46例）であり、投与群間で大きな違いは見られなかった。上気道感染関連の重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は見られなかった。

腸管防御機構に関連する感染症の発現頻度は、コホート1のプラセボ群、コホート1の本剤群及びコホート2でそれぞれ1.2%（1/82例）、0%（0/164例）及び6.5%（3/46例）であり、コホート2で発現頻度が高かったものの、コホート1のプラセボ群及びコホート1の本剤群で大きな違いは見られなかった。治験薬との因果関係が「関連あり」である腸管防御機構に関連する感染症関連の有害事象の発現頻度は、コホート1のプラセボ群、コホート1の本剤群及びコホート2でそれぞれ1.2%（1/82例）、0%（0/164例）及び0%（0/46例）であり、投与群間で大きな違いは見られなかった。腸管防御機構に関連する感染症関連の有害事象は、コホート1のプラセボ群の1例（肛門膿瘍）で見られ、転帰は回復、治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。治験薬の投与中止に至ったものは見られなかった。

日和見感染症関連の有害事象の発現頻度は、コホート1のプラセボ群、コホート1の本剤群及びコホート2でそれぞれ2.4%（2/82例）、0.6%（1/164例）及び2.2%（1/46例）であり、投与群間で大きな違いは見られなかった。治験薬との因果関係が「関連あり」である日和見感染症関連の有害事象の発現頻度は、コホート1のプラセボ群、コホート1の本剤群及びコホート2でそれぞれ1.2%（1/82例）、0.6%（1/164例）及び0%（0/46例）であり、投与群間で大きな違いは見られなかった。日和見感染症関連の重篤な有害事象は、コホート1のプラセボ群の1例（クロストリジウム・ディフィシレ感染）で見られ、転帰は回復、治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。日和見感染症関連の治験薬の投与中止に至った有害事象は、コホート2の1例（サイトメガロウイルス感染）で見られ、転帰は回復、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

PML関連の有害事象は見られなかった。

③ 海外第III相 導入・維持検証試験（C13006：評価）

「導入期の安全性データの解析対象集団」におけるSOCが「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現頻度は、コホート1のプラセボ群、コホート1の本剤群及びコホート2でそれぞれ14.8%（22/149例）、14.2%（32/225例）及び13.8%（72/521例）であり、投与群間で大きな違いは見られなかった。SOCが「感染症および寄生虫症」の治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象の発現頻度は、コホート1のプラセボ群、コホート1の本剤群及びコホート2でそれぞれ2.7%（4/149例）、3.1%（7/225例）及び4.2%（22/521例）であり、投与群間で大きな違いは見られなかった。SOCが「感染症および寄生虫症」の重篤な有害事象の発現頻度は、コホート1のプラセボ群、コホート1の本剤群及びコホート2でそれぞれ2.0%（3/149例）、0.4%（1/225例）及び0.6%（3/521例）であり、内訳は、敗血症及び尿路感染（コホート1のプラセボ群の1例）、骨盤膿瘍（コホート1のプラセボ群の1例）及び

直腸周囲膿瘍（コホート1のプラセボ群の1例）、気管支炎（コホート1の本剤群の1例）及び肛門膿瘍（コホート2の1例）、敗血症（コホート2の1例）及び尿路感染（コホート2の1例）であった。このうち、コホート2の尿路感染1例は治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された。また、転帰は、コホート1のプラセボ群の直腸周囲膿瘍及びコホート2の尿路感染は回復したが後遺症あり、コホート2の敗血症は未回復、それ以外の事象は回復であった。SOCが「感染症および寄生虫症」の治験薬の投与中止に至った有害事象は、コホート2の2例（敗血症及び尿路感染が各1例）に見られた。

上気道感染関連の有害事象の発現頻度は、コホート1のプラセボ群、コホート1の本剤群及びコホート2でそれぞれ8.7%（13/149例）、10.2%（23/225例）及び10.2%（53/521例）であり、投与群間で大きな違いは見られなかった。治験薬との因果関係が「関連あり」である上気道感染関連の有害事象の発現頻度は、コホート1のプラセボ群、コホート1の本剤群及びコホート2でそれぞれ1.3%（2/149例）、1.8%（4/225例）及び2.3%（12/521例）であり、投与群間で大きな違いは見られなかった。上気道感染関連の重篤な有害事象はコホート1の本剤群の1例（気管支炎）に見られ、転帰は回復、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。上気道感染関連の治験薬の投与中止に至った有害事象は見られなかった。

腸管防御機構に関連する感染症関連の有害事象の発現頻度は、コホート1のプラセボ群、コホート1の本剤群及びコホート2でそれぞれ1.3%（2/149例）、1.3%（3/225例）及び0.8%（4/521例）であり、投与群間で大きな違いは見られなかった。治験薬との因果関係が「関連あり」である腸管防御機構に関連する感染症関連の有害事象の発現頻度は、コホート1のプラセボ群、コホート1の本剤群及びコホート2でそれぞれ0%（0/149例）、0%（0/225例）及び0.4%（2/521例）であり、投与群間で大きな違いは見られなかった。腸管防御機構に関連する感染症関連の重篤な有害事象は、コホート1のプラセボ群1例（直腸周囲膿瘍）及びコホート2の1例（肛門膿瘍）に見られた。直腸周囲膿瘍の転帰は回復したが後遺症あり、肛門膿瘍の転帰は回復であり、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。腸管防御機構に関連する感染症関連の治験薬の投与中止に至った有害事象は見られなかった。

日和見感染症関連の有害事象は、コホート2の1例（0.2%）で見られたサイトメガロウイルス性大腸炎のみであった。本事象は軽度かつ非重篤で、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。投与中止には至らなかった。

PML関連の有害事象は見られなかった。

2）悪性腫瘍

各試験の悪性腫瘍関連の有害事象〔SOCが「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）」の有害事象〕について評価した。

① 国内第Ⅰ相 反復投与試験（CPH-001：評価）

悪性腫瘍関連の有害事象は見られなかった。

② 国内第Ⅲ相 導入・維持検証試験（CCT-101：評価）

「導入期の安全性データの解析対象集団」における悪性腫瘍関連の有害事象の発現頻度は、コホート1のプラセボ群、コホート1の本剤群及びコホート2でそれぞれ0%（0/82例）、

0.6%（1/164 例）及び 2.2%（1/46 例）であり、投与群間で大きな違いは見られなかった。内訳は子宮平滑筋腫（コホート 1 の本剤群の 1 例）骨髄異形成症候群（コホート 2 の 1 例）であった。子宮平滑筋腫は重篤な有害事象であり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。また、骨髄異形成症候群は非重篤な有害事象であったが、治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。いずれの事象も転帰は未回復で、治験薬の投与中止には至らなかった。

③ 海外第 III 相 導入・維持検証試験（C13006：評価）

「導入期の安全性データの解析対象集団」における悪性腫瘍関連の有害事象は、コホート 1 の本剤群の 2 例（0.9%）で見られた皮膚乳頭腫のみであった。そのうちの 1 例は治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された。いずれも非重篤であり、治験薬の投与中止には至らなかった。

3）Infusion-Related Reactions

各試験の注入に伴う反応関連の有害事象（治験担当医師が注入に伴う反応と判断した有害事象）について評価した。

① 国内第 I 相 反復投与試験（CPH-001：評価）

注入に伴う反応関連の有害事象は見られなかった。

② 国内第 III 相 導入・維持検証試験（CCT-101：評価）

「導入期の安全性データの解析対象集団」における注入に伴う反応関連の有害事象の発現頻度は、コホート 1 のプラセボ群、コホート 1 の本剤群及びコホート 2 でそれぞれ 2.4%（2/82 例）、3.0%（5/164 例）及び 0%（0/46 例）であり、投与群間で大きな違いは見られなかった。治験薬との因果関係が「関連あり」である注入に伴う反応関連の有害事象は、コホート 1 のプラセボ群の 1 例及びコホート 1 の本剤群の 4 例に見られた。注入に伴う反応関連の重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は見られなかった。

③ 海外第 III 相 導入・維持検証試験（C13006：評価）

「導入期の安全性データの解析対象集団」における注入に伴う反応関連の有害事象の発現頻度は、コホート 1 のプラセボ群、コホート 1 の本剤群及びコホート 2 でそれぞれ 0.7%（1/149 例）、2.7%（6/225 例）及び 2.1%（11/521 例）であり、投与群間で大きな違いは見られなかった。コホート 1 の本剤群の 2 例及びコホート 2 の 1 例を除き、治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。

注入に伴う反応関連の重篤な有害事象は見られなかった。注入に伴う反応関連の治験薬の投与中止に至った有害事象はコホート 2 の 1 例（そう痒症、感覚鈍麻及び眼瞼浮腫）で見られ、これらの事象はいずれも転帰は回復、治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。

4）肝障害

各試験の肝障害関連の有害事象〔MedDRA 標準検索式「薬剤に関連する肝障害－包括的検索」及び「肝感染」に該当する事象〕について評価した。

① 国内第 I 相 反復投与試験（CPH-001：評価）

肝障害関連の有害事象は見られなかった。

② 国内第 III 相 導入・維持検証試験（CCT-101：評価）

「導入期の安全性データの解析対象集団」における肝障害関連の有害事象の発現頻度は、コホート 1 のプラセボ群、コホート 1 の本剤群及びコホート 2 でそれぞれ 4.9%（4/82 例）、1.8%（3/164 例）及び 0%（0/46 例）であり、投与群間で大きな違いは見られなかった。治験薬との因果関係が「関連あり」である肝障害関連の有害事象は、コホート 1 のプラセボ群、コホート 1 の本剤群及びコホート 2 でそれぞれ 1.2%（1/82 例）、1.2%（2/164 例）及び 0%（0/46 例）であり、投与群間で大きな違いは見られなかった。肝障害関連の重篤な有害事象は見られなかった。肝障害関連の治験薬の投与中止に至った有害事象は、コホート 1 の本剤群の 1 例（肝機能検査値上昇）で見られ、転帰は回復、治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。

③ 海外第 III 相 導入・維持検証試験（C13006：評価）

「導入期の安全性データの解析対象集団」における肝障害関連の有害事象は、コホート 1 のプラセボ群及び本剤群では見られず、コホート 2 の 1.5%（8/521 例）で見られた。また、治験薬との因果関係が「関連あり」である肝障害関連の有害事象の発現頻度は、コホート 2 で 0.6%（3/521 例）であった。肝障害関連の重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は見られなかった。

2.5.5.4.2 維持期（長期投与を含む）

CCT-101 試験の維持期の有害事象は、「維持期の安全性データの解析対象集団」において、維持期の治験薬投与開始時点から、非盲検コホートの治験薬投与開始までに発現した有害事象、又は非盲検コホートに移行しなかった被験者については、治験薬最終投与 16 週後までに発現した有害事象を評価した。また、CCT-101 試験の非盲検コホートの有害事象は、「非盲検コホートの安全性データの解析対象集団」において、非盲検コホートの治験薬投与開始時点から、治験薬最終投与 16 週後までに発現した有害事象を評価した（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。

C13006 試験では、「維持期の安全性データの解析対象集団」において、導入期の治験薬投与開始時点から C13008 試験の組入れまでに発現した有害事象、又は C13008 試験に移行しなかった被験者については、66 週目までに発現した有害事象を評価した（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。なお、本項では、C13006 試験の「維持期の安全性データの解析対象集団」のうち、維持期で無作為化された「維持試験の ITT 解析対象集団」について主に評価した。