2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

MLN0002（以下、本剤）の有効性評価に用いた臨床試験一覧を表 2.7.3.1-1 に示した。

本剤の有効性は、日本人潰瘍性大腸炎患者を対象に実施した第 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を対象に実施した第 III 相導入・維持検証試験（CCT-101 試験）、及び海外で中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者を対象に実施した第 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、海外で軽症又は中等症の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）は、CCT-101 試験における用法・用量の設定根拠とした試験であるため参考資料とした。

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 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（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、有効性成績を 2.7.6 に示した。

表 2.7.3.1-1　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〕	治験の目的	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	投与期間	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〕	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	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） 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)]	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 プラセボ	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） 主な探索的評価項目： ・10 週目改善率 [1)] ・10 週目寛解率 [2)] ・10 週目粘膜治癒率 [3)]	導入期（コホート 2）： 非盲検 反復投与	MLN0002 300 mg	（46 例）[4)]	0、2 及び 6 週目に各 1 回	
					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 1 回	
					維持期（プラセボ継続例） 主な探索的評価項目： ・60 週目寛解率 ・持続改善率 ・60 週目粘膜治癒率 ・持続寛解率 ・ステロイドフリー60 週目寛解率	維持期（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 1 回	

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	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	投与期間	試験期間 施設数
					非盲検コホート 主な探索的評価項目： · 部分 Mayo スコア · 部分 Mayo スコアのベースライン（0 週目）からの変化量 · 部分 Mayo スコア改善率	非盲検コホート： 非盲検、反復投与	MLN0002 300 mg	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	
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、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	主要評価項目： · 寛解率 [9)] 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	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 日目に各 1 回	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月 11 施設

表 2.7.3.1-1　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〕	治験の目的	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	投与期間	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〕	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 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 週目に各 1 回	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 週目に各 1 回	
					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 [10)] · 52 週目粘膜治癒率 [3)] · 持続寛解率 [11)] · 52 週目ステロイドフリー寛解率 [12)]	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 1 回	
						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 1 回	

表 2.7.3.1-1　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〕	治験の目的	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	投与期間	試験期間 施設数
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）	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 1 回 [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) 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。
10) 持続改善は「6 及び 52 週目の両時点で改善」と定義した。
11) 持続寛解は「6 及び 52 週目の両時点で寛解」と定義した。
12) 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。
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。

有効性評価に用いた試験のうち、評価資料とした国内の2試験（CPH-001試験及びCCT-101試験）及び海外の1試験（C13006試験）並びに参考資料の中でも有効性評価を主目的とした海外の1試験（M200-022試験）について、治験デザイン及び有効性の評価方法を以下に示した。

2.7.3.1.1 治験デザイン

2.7.3.1.1.1 国内試験

（1）国内第Ⅰ相 反復投与試験（CPH-001）

：添付資料番号 5.3.3.2-1（評価）

日本人の潰瘍性大腸炎患者を対象に、本剤150又は300 mgを反復投与したときの薬物動態、安全性及び忍容性について、非盲検下で検討した。あわせて、本剤の薬力学及び有効性についても検討した。

対象は、厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班潰瘍性大腸炎診断基準改訂案（1998年）に準じて確定診断された潰瘍性大腸炎患者とした。

本治験は2ステップから構成され、ステップ1では本剤150 mg、ステップ2では本剤300 mgを1、15及び43日目に静脈内点滴投与した。治験責任医師は、ステップ1において、最初の3例の被験者の44日目の検査・診察までに得られたすべての安全性成績〔有害事象、バイタルサイン、体重、心電図所見、臨床検査成績及び進行性多巣性白質脳症（PML）に関する評価〕を総合的に検討し、治験依頼者と協議したうえでステップ2への移行を決定した。

有効性については、副次評価項目として部分Mayoスコアを用いて評価を行った。

（2）国内第III相 導入・維持検証試験（CCT-101）

：添付資料番号 5.3.5.1-1（評価）

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〔アザチオプリン（AZA）又は6-メルカプトプリン（6-MP）〕又は抗腫瘍壊死因子α（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）のそれぞれで有効性の評価を行った。治験デザインの概略図を図2.7.3.1-1に示すとともに、導入期及び維持期の各治験デザインを以下に要約した。

[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抗体二次無効例又は抗TNFα抗体不耐例のいずれかに該当する者。

1）導入期（0～14 週目）

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、導入療法における本剤の有効性及び安全性を客観的に検討するため、被験者をプラセボ群又は本剤 300 mg 群のいずれかに 1：2 の割合で無作為割付[1]し、治験薬を二重盲検下で投与した。また、コホート 2 は、維持期の症例数を確保するためのコホートであり、組み入れた被験者に対し、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、導入期の有効性の主要評価を 10 週目に実施した。導入期の主要評価項目は 10 週目改善率とし、副次評価項目は 10 週目寛解率及び 10 週目粘膜治癒率とした。

2）維持期（14～60 週目）

維持期は、維持療法における本剤の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）のみを維持期の無作為化集団に組み入れるエンリッチメントデザインを採用した。10 週目改善例を 14 週目に維持期に組み入れ、プラセボ群又は本剤 300 mg 群のいずれかに 1：1 の割合で無作為割付[2]し、二重盲検下で治験薬を投与した。

導入期でプラセボの投与を受け、10 週目に改善した被験者については、試験の盲検性を維持するため、14 週目に維持期に組み入れるものの維持期無作為化集団には含めず、引き続き二重盲検下でプラセボ群に割り付けることとした。

維持期では、治験薬を 14 週目から 54 週目まで 8 週ごとに静脈内点滴投与し、維持期の有効性の主要評価を 60 週目に実施した。維持期の主要評価項目は 60 週目寛解率とし、副次評価項目は持続改善率、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とした。

---

[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及び実施医療機関による動的割付を実施した。

[2] 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、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。

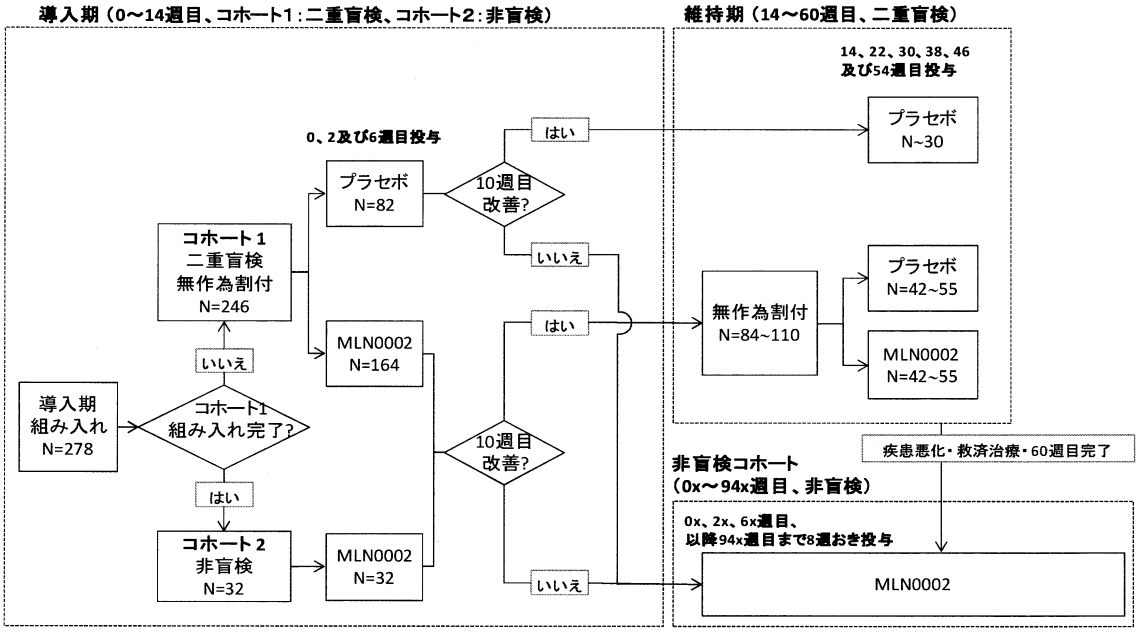


図 2.7.3.1-1　治験デザインの概略図（CCT-101）

2.7.3.1.1.2 海外試験

（1）海外第 II 相 用量反応性試験（M200-022）

：添付資料番号 5.3.3.2-2（参考）

軽症又は中等症の潰瘍性大腸炎患者を対象に、本剤 0.5 又は 2.0 mg/kg を投与したときの有効性、安全性、薬物動態及び薬力学について、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、潰瘍性大腸炎臨床スコア（UCCS）が 5 以上、9 以下、排便回数又は血便スコアのいずれかが 1 以上、かつ Modified Baron スコアが 2 以上の潰瘍性大腸炎患者で、副腎皮質ステロイド又は免疫抑制薬の治療を受けていない者とした。

被験者をプラセボ群、本剤 0.5 mg/kg 群又は本剤 2.0 mg/kg 群のいずれかに 1：1：1 の割合で無作為割付し、治験薬を 1 及び 29 日目に静脈内点滴投与した。有効性については、主要評価項目を寛解率、副次評価項目を治療失敗までの期間、UCCS、Modified Baron スコア、Powell Tuck スコア、炎症性腸疾患質問票（IBDQ）スコア及び C 反応性たん白（CRP）として検討した。

（2）海外第 III 相 導入・維持検証試験（C13006）

：添付資料番号 5.3.5.1-2（評価）

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、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（効果不十分、効果減弱又は不耐であった者）とした。なお、本治験では、抗

TNFα 抗体治療歴がある患者数が、治験全体の計画被験者数の 50%を超えないよう被験者を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。治験デザインの概略図を図 2.7.3.1-2 に示した。導入期及び維持期の各治験デザインを以下に要約した。

1）導入期（0～6 週目）

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、導入療法として治験薬を二重盲検下で投与した。また、コホート 2 では、組み入れた被験者に対し、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、導入期の有効性の主要評価を 6 週目に実施した。導入期の主要評価項目は 6 週目改善率とし、副次評価項目は 6 週目寛解率及び 6 週目粘膜治癒率とした。

2）維持期（6～52 週目）

導入期で本剤の投与を受け、6 週目に改善した被験者については、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、維持療法として治験薬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 群に割付し、維持療法として本剤 300 mg を非盲検下で 4 週ごとに投与した。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、引き続きプラセボ群に割付し、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 週目から 50 週目まで 4 週ごとに静脈内点滴投与（本剤 Q8W 群では本剤とプラセボを交互に投与）し、維持期の有効性の主要評価を 52 週目に実施した。維持期の主要評価項目は 52 週目寛解率とし、副次評価項目は持続改善率、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とした。

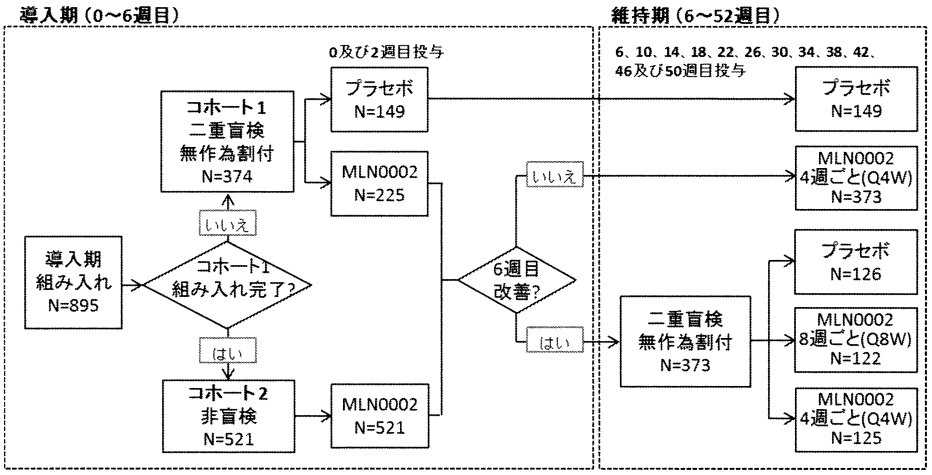


図 2.7.3.1-2　治験デザインの概略図（C13006）

2.7.3.1.2 有効性の評価方法

2.7.3.1.2.1 有効性評価項目

CPH-001 試験、CCT-101 試験、M200-022 試験及び C13006 試験における有効性評価項目の一覧を表 2.7.3.1-2 に示した。

表 2.7.3.1-2　有効性評価項目の一覧（CPH-001、CCT-101、M200-022 及び C13006）

評価項目	評価資料					参考資料
	CPH-001	CCT-101		C13006		M200-022[3]
		導入期[1]	維持期[2]	導入期[4]	維持期[5]	
改善率[6]		◎		◎	△	
寛解率[7]		○	◎	○	◎	◎
粘膜治癒率[8]		○	○	○	○	
持続改善率[9]			○		○	
持続寛解率[10]			○		○	
ステロイドフリー寛解率[11]			○		○	
部分 Mayo スコアの経時的推移	○	△	△			
UCCS						○
Modified Baron スコア						○
Powell Tuck スコア						○
IBDQ スコア		△	△	△	△	○
副腎皮質ステロイドの使用量			△		△	
疾患悪化までの期間			△		△	
治療失敗までの期間			△		△	○
潰瘍性大腸炎関連イベント（入院・腸管切除）までの期間			△		△	
CRP						○
便中カルプロテクチン					△	

◎：主要評価項目、○：副次評価項目、△：探索的評価項目又はその他の評価項目。

1) 主要な有効性評価は 10 週目に実施した。
2) 主要な有効性評価は 60 週目に実施した。
3) 主要な有効性評価は 43 日目に実施した。
4) 主要な有効性評価は 6 週目に実施した。
5) 主要な有効性評価は 52 週目に実施した。
6) 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。
7) 寛解は、CCT-101 試験及び C13006 試験では「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」、M200-022 試験では「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。
8) 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。
9) 持続改善は、CCT-101 試験では「10 及び 60 週目の両時点で改善」、C13006 試験では「6 及び 52 週目の両時点で改善」と定義した。
10) 持続寛解は、CCT-101 試験では「10 及び 60 週目の両時点で寛解」、C13006 試験では「6 及び 52 週目の両時点で寛解」と定義した。
11) 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、CCT-101 試験では 60 週目、C13006 試験では 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。

2.7.3.1.2.2 有効性の統計解析方法

CPH-001 試験、CCT-101 試験、M200-022 試験及び C13006 試験における有効性の主な統計解析方法の概要を示した。

(1) 国内試験

1) 国内第 I 相 反復投与試験（CPH-001）

：添付資料番号 5.3.3.2-1（評価）

有効性の解析は、治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者のうち、重大な治験実施計画違反がなく、最低限の治験実施計画規定を満たし、有効性評価項目が評価可能な被験者として定義される「有効性データの解析対象集団」を対象に実施した。

副次評価項目である部分 Mayo スコアについて、各被験者のスコアを評価時点ごとに示した。

2) 国内第 III 相 導入・維持検証試験（CCT-101）

：添付資料番号 5.3.5.1-1（評価）

① 導入期

導入期の有効性の主解析は、導入期に無作為化され、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」を対象に実施した。

導入期の主要評価項目である 10 週目改善率について、導入期の投与群別に頻度集計を行った。抗 TNFα 抗体治療歴の有無により層別したうえで同様の集計を行い、抗 TNFα 抗体治療歴の有無を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を行った。なお、粘膜所見スコアは実施医療機関の判定結果を用いた。導入期の主解析で 10 週目改善率の検定結果が有意であった場合に、10 週目改善率について本剤投与のプラセボ投与に対する優越性が検証されたとした。

また、導入期の副次評価項目である 10 週目寛解率について、「導入期の最大の解析対象集団」を対象として、導入期の主要評価項目の主解析と同様の解析を行った。なお、粘膜所見スコアは実施医療機関の判定結果を用いた。導入期の主解析における 10 週目改善率の検定結果が有意であり、かつ、10 週目寛解率の検定結果が有意であった場合に、10 週目寛解率について本剤投与のプラセボ投与に対する優越性が検証されたとした。

その他の解析として、導入期の副次評価項目である 10 週目粘膜治癒率について、「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の主解析と同様の解析を行った。なお、粘膜所見スコアは実施医療機関の判定結果を用いた。

また、10 週目の改善率、寛解率又は粘膜治癒率に関する有効性の評価項目について、10 週目時点の判定が欠測の場合は、それぞれ非改善、非寛解又は非粘膜治癒として取り扱うこととした。

② 維持期

維持期の有効性の主解析は、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」を対象に実施した。

維持期の主要評価項目である 60 週目寛解率について、維持期の投与群別に頻度集計を行った。抗 TNFα 抗体治療歴の有無により層別したうえで同様の集計を行い、抗 TNFα 抗体治療歴の有無を層別因子とした CMH 検定を行った。なお、粘膜所見スコアは実施医療機関の判定結果を用いた。維持期の主解析で 60 週目寛解率の検定結果が有意であった場合に、60 週目寛解率について本剤投与のプラセボ投与に対する優越性が検証されたとした。

また、維持期の副次評価項目である、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について、維持期の主要評価項目の主解析と同様の解析を行った。なお、粘膜所見スコアは実施医療機関の判定結果を用いた。

また、60 週目の改善率、寛解率又は粘膜治癒率に関する有効性の評価項目について、60 週目時点の判定が欠測の場合は、それぞれ非改善、非寛解又は非粘膜治癒として取り扱うこととした。

導入期と維持期では治験目的が異なるため、導入期及び維持期の有意水準をそれぞれ 5%とし、導入期と維持期の間の多重性の調整は行わないこととした。

(2) 海外試験

1) 海外第 II 相 用量反応性試験 (M200-022)

: 添付資料番号 5.3.3.2-2 (参考)

有効性の解析は、治験薬が 1 回以上投与された被験者と定義される「Intent-to-treat (ITT) 解析対象集団」を対象に実施した。連続変数は例数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値を、カテゴリカルデータについては、カテゴリごとに例数及び割合を投与群ごとに示した。

主要評価項目である寛解率について、プラセボ群と本剤群との対比較を 5-アミノサリチル酸 (5-ASA) 製剤の使用の有無を層別因子とした CMH 検定を用いて行った。

副次評価項目である治療失敗までの期間は、Kaplan-Meier 法により解析し、UCCS、Modified Baron スコア、Powel Tuck スコア、IBDQ スコア及び CRP については、投与群及び 5-ASA 製剤の使用を固定効果、各評価項目のベースライン値を共変量とした共分散分析 (ANCOVA) モデルにより解析を行った。

その他のカテゴリカルデータについては、主要評価項目と同じ方法で解析を行い、連続変数は投与群、実施医療機関及び実施医療機関と投与群の交互作用を因子とした分散分析モデルにより解析した (有意水準 10%)。

2) 海外第 III 相 導入・維持検証試験 (C13006)

: 添付資料番号 5.3.5.1-2 (評価)

① 導入期

導入期の有効性の主解析は、コホート 1 で無作為割付され、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「導入試験の ITT 解析対象集団」を対象に実施した。連続変数は例数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値を、カテゴリカルデータはカテゴリごとに例数及び割合を投与群ごとに示した。

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比較を行った。経口副腎皮質ステロイド併用の有無及び抗 TNFα 抗体治療歴の有無又は免疫調節薬 (AZA 又は 6-MP) 併用の有無を層別因子とした CMH カイ二乗検定を行い、p 値、投与群間差及びその両側 95%信頼区間を算出した。また、調整済み相対リスク及びその両側 95%信頼区間を算出した。有意水準は 5%とした。

導入期の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、主要評価項目と同様の解析を行った。ただし、導入期全体の第1種の過誤確率を5%に保つため、閉手順により解析を行い、1番目の副次評価項目は、主要評価項目において本剤群とプラセボ群の差が有意な場合のみ検定し、2番目の副次評価項目は、1番目の副次評価項目において本剤群とプラセボ群の差が有意な場合のみ検定することとした。導入期の副次評価項目の解析の順序については、データ固定前に統計解析計画書に規定した。

② 維持期

維持期の有効性の主解析は、導入期で本剤の投与を受け、6週目に改善が見られた被験者のうち、維持期に無作為割付され、維持期に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」を対象に実施した。連続変数は例数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値を、カテゴリカルデータはカテゴリごとに例数及び割合を投与群ごとに示した。

維持期の主要評価項目である52週目寛解率について、本剤Q4W群とプラセボ群及び本剤Q8W群とプラセボ群の対比較を行った。2つの比較を行うことから、維持期全体の第1種の過誤確率を5%に保つために、Hochberg法を適用した。2つの比較について、両者ともに$p \leq 0.05$の場合は両者とも有意と宣言でき、一方が$p > 0.05$で他方が$p \leq 0.025$であった場合は後者のみが有意と宣言できることとした。両者ともに有意でなかった場合は、以降の副次評価項目の検定は行わないこととした。2つの比較のうち、少なくとも1つが有意であった場合に、逐次手順により副次評価項目の解析を行うこととした。

主要評価項目の2つの比較について、導入期のコホート、経口副腎皮質ステロイド併用の有無及び抗TNFα抗体治療歴の有無又は免疫調節薬（AZA又は6-MP）併用の有無を層別因子としたCMHカイ二乗検定を行い、p値、投与群間差及びその両側95%信頼区間を算出した。また、調整済み相対リスク及びその両側95%信頼区間を算出した。有意水準は5%とした。

4つの副次評価項目（持続改善率、52週目粘膜治癒率、持続寛解率、52週目ステロイドフリー寛解率）については、主要評価項目と同様の解析を行った。各用量に対する2つの対比較について、全体の第1種の過誤確率を5%に保つために、Hochberg法を適用した。また、閉手順により解析を行い、1番目の副次評価項目は、主要評価項目において本剤群の少なくとも1つとプラセボ群の差が有意な場合のみ検定することとした。また、2番目の副次評価項目は、1番目の副次評価項目で本剤群の少なくとも1つとプラセボ群の差が有意な場合のみ検定することとした。以降同様に逐次解析を行った。維持期の副次評価項目の解析の順序については、データ固定前に統計解析計画書に規定した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

有効性評価に用いた試験のうち、評価資料とした国内の2試験（CPH-001試験及びCCT-101試験）及び参考資料の中でも有効性評価を主目的とした海外の2試験（M200-022試験及びC13006試験）について、主な有効性成績を以下に示した。なお、これらの試験における被験者の曝露状況については2.7.6に記載した。

2.7.3.2.1 国内試験

(1) 国内第 I 相 反復投与試験 (CPH-001)

: 添付資料番号 5.3.3.2-1 (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、その全例が「有効性データの解析対象集団」に採用された。「有効性データの解析対象集団」を対象に部分 Mayo スコアを評価した。部分 Mayo スコアは、「排便回数」、「血便」及び「医師の全般的評価」の各サブスコアをそれぞれ 0～3 ポイントで評価し、その合計スコア (0～9 ポイント) として算出した。

被験者ごとの部分 Mayo スコアの推移を表 2.7.3.2-1 に示した。

本剤 150 mg 群の 2 例が、1 日目投与前の時点で非寛解状態 (部分 Mayo スコアが 3 以上) であったが、いずれの被験者も、71 日目に改善 (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、並びに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) が見られた。

表 2.7.3.2-1 被験者ごとの部分 Mayo スコアの推移(有効性データの解析対象集団)(CPH-001)

被験者識別コード	投与群	部分 Mayo スコア					
		1 日目 投与前	15 日目 投与前	43 日目 投与前	71 日目	155 日目	239 日目 又は中止時
[redacted]	150 mg	2	2	2	0 (改善)	3	1
[redacted]	150 mg	3 (非寛解)	2	2	1 (改善)	2	6
[redacted]	150 mg	7 (非寛解)	6	3 (改善)	4 (改善)	1 (改善)	3 (改善)
[redacted]	300 mg	1	1	2	1	2	3
[redacted]	300 mg	0	0	0	0	0	3
[redacted]	300 mg	1	0	0	0	0	1
[redacted]	300 mg	0	0	0	0	0	0
[redacted]	300 mg	1	1	1	1	1	1
[redacted]	300 mg	1	1	1	0	0	1

総括報告書 (5.3.3.2-1) Table 11.e を一部改変

(2) 国内第 III 相 導入・維持検証試験 (CCT-101)

: 添付資料番号 5.3.5.1-1 (評価)

1) 導入期

コホート 1 で無作為割付された 246 例全例が「導入期の最大の解析対象集団」に採用された。「導入期の最大の解析対象集団」を対象に導入期の有効性の解析を行った。

導入期の有効性評価項目の結果を表 2.7.3.2-2 に示した。

主要評価項目である 10 週目改善率は、コホート 1 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。10 週目改善率の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%) であり、統計学的に有意な差は見られなかったものの (p=0.2722)、10 週目改善率はプラセボ群と比較して本剤群で高かった。

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、本剤群とプラセボ群との投与群間差 (両側 95%信頼区間) は、それぞれ 6.1% (-3.131%～15.326%) 及び 6.1% (-6.297%～18.492%) であり、統計学的に有意な差は見られなかったものの (それぞれ p=0.1980 及び p=0.3168)、10 週目寛解率及び 10 週目粘膜治癒はプラセボ群と比較して本剤群で高かった。

表 2.7.3.2-2　導入期の有効性評価項目の結果（導入期の最大の解析対象集団）（CCT-101）

		プラセボ n=82	MLN0002 n=164
主要評価項目：	10 週目改善 [1]［例数 (%)］	27 (32.9)	65 (39.6)
	両側 95%信頼区間 (%)	(22.942, 44.186)	(32.093, 47.557)
	プラセボ群との差 [2] (%)		6.7
	両側 95%信頼区間 (%)		(-5.922, 19.337)
	調整オッズ比 [3]		1.37
	両側 95%信頼区間		(0.779, 2.399)
	p 値		0.2722
副次評価項目：	10 週目寛解 [4]［例数 (%)］	10 (12.2)	30 (18.3)
	両側 95%信頼区間 (%)	(6.006, 21.286)	(12.695, 25.072)
	プラセボ群との差 [2] (%)		6.1
	両側 95%信頼区間 (%)		(-3.131, 15.326)
	調整オッズ比 [3]		1.66
	両側 95%信頼区間		(0.762, 3.596)
	p 値		0.1980
	10 週目粘膜治癒 [5]［例数 (%)］	25 (30.5)	60 (36.6)
	両側 95%信頼区間 (%)	(20.796, 41.638)	(29.213, 44.452)
	プラセボ群との差 [2] (%)		6.1
	両側 95%信頼区間 (%)		(-6.297, 18.492)
	調整オッズ比 [3]		1.33
	両側 95%信頼区間		(0.755, 2.356)
	p 値		0.3168

1) 改善は「完全 Mayo スコアがベースライン（0 週目）から 3 ポイント以上減少かつ 30%以上減少、かつ血便サブスコアがベースライン（0 週目）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) 本剤群－プラセボ群の点推定値。
3) 本剤群／プラセボ群。抗 TNFα 抗体前治療歴の有無を層別因子とした CMH 検定により算出した。
4) 寛解は「完全 Mayo スコアが 2 以下かつすべての Mayo サブスコアが 1 以下」と定義した。
5) 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。
総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15 Table 2.1.1.1.1、Table 2.1.1.1.2、Table 2.1.1.3、Table 2.2.1.1、Table 2.2.1.2、Table 2.2.3.1、Table 2.2.7.1、Table 2.2.7.2、Table 2.2.9.1 から引用

2）維持期

導入期で改善が見られた 109 例が維持期に移行し、コホート 1 の本剤群及びコホート 2 から組み入れられた計 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た。維持期に無作為化された 83 例が「維持期の最大の解析対象集団」に採用された。「維持期の最大の解析対象集団」を対象に維持期の有効性の解析を行った。

維持期の有効性評価項目の結果を表 2.7.3.2-3 に示した。

主要評価項目である 60 週目寛解率は、維持期無作為化例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。60 週目寛解率の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%）であり、統計学的に有意な差が見られた（p=0.0210）。

副次評価項目では、持続寛解率及び 60 週目ステロイドフリー寛解率を除く持続改善率及び 60 週目粘膜治癒率は、統計学的に有意な差が見られた（それぞれ p=0.0067 及び p=0.0066）。

表 2.7.3.2-3　維持期の有効性評価項目の結果（維持期の最大の解析対象集団）（CCT-101）

		プラセボ n=42	MLN0002 n=41
主要評価項目：	60 週目寛解 [1]［例数 (%)］	13 (31.0)	23 (56.1)
	両側 95%信頼区間 (%)	(17.622, 47.086)	(39.750, 71.531)
	プラセボ群との差 [2] (%)		25.1
	両側 95%信頼区間 (%)		(4.500, 45.790)
	調整オッズ比 [3]		2.88
	両側 95%信頼区間		(1.168, 7.108)
	p 値		0.0210
副次評価項目：	持続改善 [4]［例数 (%)］	15 (35.7)	27 (65.9)
	両側 95%信頼区間 (%)	(21.551, 51.974)	(49.405, 79.917)
	プラセボ群との差 [2] (%)		30.1
	両側 95%信頼区間 (%)		(9.629, 50.650)
	調整オッズ比 [3]		3.48
	両側 95%信頼区間		(1.407, 8.626)
	p 値		0.0067
	60 週目粘膜治癒 [5]［例数 (%)］	14 (33.3)	26 (63.4)
	両側 95%信頼区間 (%)	(19.567, 49.549)	(46.936, 77.877)
	プラセボ群との差 [2] (%)		30.1
	両側 95%信頼区間 (%)		(9.572, 50.590)
	調整オッズ比 [3]		3.49
	両側 95%信頼区間		(1.409, 8.642)
	p 値		0.0066
	持続寛解 [6]［例数 (%)］	7 (16.7)	11 (26.8)
	両側 95%信頼区間 (%)	(6.974, 31.364)	(14.221, 42.944)
	プラセボ群との差 [2] (%)		10.2
	両側 95%信頼区間 (%)		(-7.472, 27.797)
	調整オッズ比 [3]		2.02
	両側 95%信頼区間		(0.677, 6.033)
	p 値		0.2090
	0 週目時点でステロイドを併用していた被験者	n=15	n=13
	60 週目ステロイドフリー寛解 [7]［例数 (%)］	3 (20.0)	6 (46.2)
	両側 95%信頼区間 (%)	(4.331, 48.089)	(19.223, 74.865)
	プラセボ群との差 [2] (%)		26.2
	両側 95%信頼区間 (%)		(-7.671, 59.979)
	調整オッズ比 [3]		3.38
	両側 95%信頼区間		(0.636, 17.981)
	p 値		0.1571

1) 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。
2) 本剤群－プラセボ群の点推定値。
3) 本剤群／プラセボ群。抗 TNFα 抗体前治療歴の有無を層別因子とした CMH 検定により算出した。
4) 持続改善は「10 及び 60 週目の両時点で改善」と定義した。
5) 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。
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。

総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15 Table 2.1.1.1.1m、Table 2.1.1.1.2m、Table 2.1.1.3m、Table 2.2.1.1.1.1m、Table 2.2.1.1.1.2m、Table 2.2.1.1.3.1m、Table 2.2.1.2.1.1m、Table 2.2.1.2.1.2m、Table 2.2.1.2.3.1m、Table 2.2.1.3.1.1m、Table 2.2.1.3.1.2m、Table 2.2.1.3.3.1m、Table 2.2.1.4.1.1m、Table 2.2.1.4.1.2m、Table 2.2.1.4.3.1m から引用

2.7.3.2.2 海外試験

（1）海外第 II 相 用量反応性試験（M200-022）

：添付資料番号 5.3.3.2-2（参考）

本治験では、181 例（プラセボ群 63 例、本剤 0.5 mg/kg 群 58 例、及び本剤 2.0 mg/kg 群 60 例）が組み入れられ、その全例が「ITT 解析対象集団」に採用された。「ITT 解析対象集団」を対象に有効性の解析を行った。

主要評価項目である 43 日目における寛解率は、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%（9/63 例）、33%（19/58 例）及び 32%（19/60 例）であった。本剤 0.5 mg/kg 群及び本剤 2.0 mg/kg 群のプラセボ群に対する寛解率の投与群間差（両側 95%信頼区間）は、それぞれ 18.5%（3.6%～33.3%）及び 17.4%（2.8%～32.0%）であり、いずれも統計学的に有意であった（それぞれ p=0.017 及び p=0.023）（表 2.7.3.2-4）。

表 2.7.3.2-4　43 日目における寛解率（ITT 解析対象集団）（M200-022）

		MLN0002		
	プラセボ	0.5 mg/kg	2.0 mg/kg	合計
	n=63	n=58	n=60	n=118
寛解 [1)]［例数 (%)］	9 (14)	19 (33)	19 (32)	38 (32)
寛解率のプラセボ群との差 (%)		18.5	17.4	17.9
両側 95%信頼区間 (%)		(3.6, 33.3)	(2.8, 32.0)	(5.8, 30.0)
p 値 [2)]		0.017	0.023	0.009

1) 寛解は「UCCS が 0 又は 1、かつ Modified Baron スコアが 0 又は 1 で、血便がない被験者」と定義した。
2) p 値はプラセボ群に対するものとし、5-ASA 製剤の使用で調整した CMH 検定により算出した。
総括報告書（5.3.3.2-2）Table 11-2 から引用

副次評価項目である治療失敗までの期間については、プラセボ群と本剤の各群で差は見られなかった。その他の副次評価項目である UCCS、Modified Baron スコア、Powell Tuck スコア、IBDQ スコア及び CRP について、43 日目の結果の要約を表 2.7.3.2-5 に示した。UCCS、Modified Baron スコア、Powell Tuck スコア及び IBDQ スコア等の複数の副次評価項目について、本剤群ではプラセボ群に比べ有意な改善が見られた。

表 2.7.3.2-5　各副次評価項目の 43 日目の結果（ITT 解析対象集団）（M200-022）

評価項目		プラセボ	MLN0002 0.5 mg/kg	MLN0002 2.0 mg/kg	MLN0002 合計
UCCS	例数	63	58	60	118
	平均値（標準偏差）	4.8 (2.82)	3.3 (2.92)	3.9 (3.23)	3.6 (3.09)
	プラセボ群との LS mean の差 [1]		-1.61	-1.27	-1.44
	両側 95%信頼区間		(-2.66, -0.56)	(-2.33, -0.21)	(-2.35, -0.53)
	p 値 [2]		0.003	0.019	0.002
Modified Baron スコア	例数	46	46	44	90
	平均値（標準偏差）	1.8 (1.20)	1.3 (1.24)	1.4 (1.04)	1.3 (1.14)
	プラセボ群との LS mean の差 [1]		-0.54	-0.44	-0.49
	両側 95%信頼区間		(-1.01, -0.08)	(-0.91, 0.03)	(-0.90, -0.09)
	p 値 [2]		0.021	0.064	0.017
Powell Tuck スコア	例数	63	58	60	118
	平均値（標準偏差）	5.7 (3.42)	3.9 (3.81)	4.2 (4.03)	4.1 (3.91)
	プラセボ群との LS mean の差 [1]		-1.88	-1.88	-1.88
	両側 95%信頼区間		(-3.07, -0.69)	(-3.07, -0.69)	(-2.90, -0.86)
	p 値 [2]		0.002	0.002	< 0.001
IBDQ スコア	例数	63	58	60	118
	平均値（標準偏差）	162.5 (33.99)	175.5 (42.32)	167.6 (39.98)	171.5 (41.17)
	プラセボ群との LS mean の差 [1]		15.53	12.10	13.81
	両側 95%信頼区間		(3.47, 27.59)	(-0.13, 24.33)	(3.37, 24.26)
	p 値 [2]		0.012	0.053	0.010
CRP	例数	48	49	49	98
	平均値（標準偏差）	6.3 (6.81)	4.3 (5.14)	7.1 (13.33)	5.7 (10.15)
	プラセボ群との LS mean の差 [1]		-1.95	0.42	-0.77
	両側 95%信頼区間		(-5.38, 1.47)	(-3.02, 3.85)	(-3.74, 2.21)
	p 値 [2]		0.262	0.811	0.610

1) 各評価項目のプラセボ群との LS mean の差、両側 95%信頼区間。
2) p 値はプラセボ群に対するものとし、投与群及び 5-ASA 製剤の使用を固定効果とし、ベースライン値で調整した ANCOVA により算出した。
総括報告書（5.3.3.2-2）Table 11-3、Table 11-4、Table 11-5、Table 11-6、Table 11-7 から引用

（2）海外第 III 相 導入・維持検証試験（C13006）

：添付資料番号 5.3.5.1-2（評価）

1）導入期

本治験では、コホート 1 で無作為割付された 374 例全例が「導入試験の ITT 解析対象集団」に採用された。「導入試験の ITT 解析対象集団」を対象に導入期の有効性の解析を行った。

導入期の有効性評価項目の結果を表 2.7.3.2-6 に示した。

導入期の主要評価項目である 6 週目改善率は、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。調整済み改善率の本剤群とプラセボ群との投与群間差（両側 95%信頼区間）は 21.7%（11.6%～31.7%）であり、統計学的に有意な差が見られた（p<0.0001）。

また、導入期の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、調整済み寛解率及び粘膜治癒率の本剤群とプラセボ群との投与群間差（両側 95%信頼区間）は、それぞれ 11.5%（4.7%～18.3%）及び 16.1%（6.4%～25.9%）であり、いずれも統計学的に有意な差が見られた（それぞれ p=0.0009 及び p=0.0012）。

表 2.7.3.2-6　導入期の有効性評価項目の結果（導入試験の ITT 解析対象集団）（C13006）

		プラセボ n=149	MLN0002 n=225
主要評価項目：	6 週目改善 [1]［例数 (%)］	38 (25.5)	106 (47.1)
	両側 95%信頼区間 (%)	(18.5, 32.5)	(40.6, 53.6)
	調整済み改善率のプラセボとの差 [2] (%)		21.7
	両側 95%信頼区間 (%)		(11.6, 31.7)
	p 値 [3]		< 0.0001
	調整済み相対リスク		1.8
	両側 95%信頼区間		(1.4, 2.5)
副次評価項目：	6 週目寛解 [4]［例数 (%)］	8 (5.4)	38 (16.9)
	両側 95%信頼区間 (%)	(1.7, 9.0)	(12.0, 21.8)
	調整済み寛解率のプラセボとの差 [2] (%)		11.5
	両側 95%信頼区間 (%)		(4.7, 18.3)
	p 値 [3]		0.0009
	調整済み相対リスク		3.1
	両側 95%信頼区間		(1.5, 6.6)
	6 週目粘膜治癒 [5]［例数 (%)］	37 (24.8)	92 (40.9)
	両側 95%信頼区間 (%)	(17.9, 31.8)	(34.5, 47.3)
	調整済み粘膜治癒率のプラセボとの差 [2] (%)		16.1
	両側 95%信頼区間 (%)		(6.4, 25.9)
	p 値 [3]		0.0012
	調整済み相対リスク		1.6
	両側 95%信頼区間		(1.2, 2.3)

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) 投与群間差及び両側 95%信頼区間：調整済み本剤群の% – 調整済みプラセボ群の%とその両側 95%信頼区間。
3) p 値は経口副腎皮質ステロイド使用の有無、抗 TNFα 抗体又は免疫調節薬併用の有無を層別因子とした CMH カイ二乗検定に基づく。
4) 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。
5) 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。
総括報告書（5.3.5.1-2）Table 18、Table 19、Table 20 から引用

2）維持期

導入期で改善が見られた 373 例が維持期に移行し、126 例がプラセボ群、122 例が本剤 Q8W 群、125 例が本剤 Q4W 群に無作為割付された。無作為割付された 373 例全例が治験薬の投与を受け、「維持試験の ITT 解析対象集団」に採用された。「維持試験の ITT 解析対象集団」を対象に維持期の有効性の解析を行った。

維持期の有効性評価項目の結果を表 2.7.3.2-7 に示した。

維持期の主要評価項目である 52 週目寛解率は、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。調整済み寛解率の本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群とプラセボ群との投与群間差（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、統計学的に有意な差が見られた（いずれも $p<0.0001$）。

維持期の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、52 週目ステロイドフリー寛解率についても、本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群では、統計学的に有意な差が見られた。

表 2.7.3.2-7　維持期の有効性評価項目の結果（維持試験の ITT 解析対象集団）（C13006）

		プラセボ n=126	MLN0002 Q8W n=122	MLN0002 Q4W n=125
主要評価項目：	52 週目寛解[1]［例数 (%)］	20 (15.9)	51 (41.8)	56 (44.8)
	両側 95%信頼区間 (%)	(9.5, 22.3)	(33.1, 50.6)	(36.1, 53.5)
	調整済み寛解率のプラセボとの差[2] (%)		26.1	29.1
	両側 95%信頼区間 (%)		(14.9, 37.2)	(17.9, 40.4)
	p 値[3]		< 0.0001	< 0.0001
	調整済み相対リスク		2.7	2.8
	両側 95%信頼区間		(1.7, 4.2)	(1.8, 4.4)
副次評価項目：	持続改善[4]［例数 (%)］	30 (23.8)	69 (56.6)	65 (52.0)
	両側 95%信頼区間 (%)	(16.4, 31.2)	(47.8, 65.4)	(43.2, 60.8)
	調整済み持続改善率のプラセボとの差[2] (%)		32.8	28.5
	両側 95%信頼区間 (%)		(20.8, 44.7)	(16.7, 40.3)
	p 値[3]		< 0.0001	< 0.0001
	調整済み相対リスク		2.4	2.2
	両側 95%信頼区間		(1.7, 3.4)	(1.5, 3.1)
	52 週目粘膜治癒[5]［例数 (%)］	25 (19.8)	63 (51.6)	70 (56.0)
	両側 95%信頼区間 (%)	(12.9, 26.8)	(42.8, 60.5)	(47.3, 64.7)
	調整済み粘膜治癒率のプラセボとの差[2] (%)		32.0	36.3
	両側 95%信頼区間 (%)		(20.3, 43.8)	(24.4, 48.3)
	p 値[3]		< 0.0001	< 0.0001
	調整済み相対リスク		2.6	2.8
	両側 95%信頼区間		(1.8, 3.9)	(1.9, 4.2)
	持続寛解[6]［例数 (%)］	11 (8.7)	25 (20.5)	30 (24.0)
	両側 95%信頼区間 (%)	(3.8, 13.7)	(13.3, 27.7)	(16.5, 31.5)
	調整済み持続寛解率のプラセボとの差[2] (%)		11.8	15.3
	両側 95%信頼区間 (%)		(3.1, 20.5)	(6.2, 24.4)
	p 値[3]		0.0079	0.0009
	調整済み相対リスク		2.4	2.8
	両側 95%信頼区間		(1.2, 4.6)	(1.4, 5.3)
	0 週目時点でステロイドを併用していた被験者	n=72	n=70	n=73
	52 週目ステロイドフリー寛解[7]［例数 (%)］	10 (13.9)	22 (31.4)	33 (45.2)
	両側 95%信頼区間 (%)	(5.9, 21.9)	(20.6, 42.3)	(33.8, 56.6)
	調整済みステロイドフリー寛解率のプラセボとの差[2] (%)		17.6	31.4
	両側 95%信頼区間 (%)		(3.9, 31.3)	(16.6, 46.2)
	p 値[3]		0.0120	< 0.0001
	調整済み相対リスク		2.3	3.3
	両側 95%信頼区間		(1.2, 4.4)	(1.7, 6.1)

1) 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。
2) 投与群間差及び両側 95%信頼区間：調整済み本剤群の% – 調整済みプラセボ群の%とその両側 95%信頼区間。
3) p 値は経口副腎皮質ステロイド使用の有無、抗 TNFα 抗体又は免疫調節薬使用の有無及び導入期のコホート（コホート 1 又はコホート 2）を層別因子とした CMH カイ二乗検定に基づく。
4) 持続改善は「6 及び 52 週目の両時点で改善」と定義した。
5) 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。
6) 持続寛解は「6 及び 52 週目の両時点で寛解」と定義した。
7) 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を中止（不使用）し、かつ寛解状態」と定義した。

総括報告書（5.3.5.1-2）Table 53、Table 54、Table 55、Table 57、Table 58 から引用

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 対象の選択・除外基準

評価資料とした国内の2試験（CPH-001試験及びCCT-101試験）及び海外1試験（C13006試験）並びに参考資料とした海外1試験（M200-022試験）の対象の選択・除外基準を表2.7.3.3-1に示した。

国内試験に先立って海外で実施されたM200-022試験では、副腎皮質ステロイド又は免疫抑制薬の治療を受けていない軽症又は中等症の潰瘍性大腸炎患者を対象とした。また、C13006試験では、中等症又は重症の患者で、かつ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剤について治療失敗歴を有する者を対象とした。

国内で実施したCPH-001試験は、日本人潰瘍性大腸炎患者における本剤の安全性、忍容性及び薬物動態の検討を主目的としていたことから、疾患の重症度に関する選択基準を設定せずに実施した。ただし、治験実施中の併用薬に関する規定を設定し、本剤の安全性等の評価に影響を及ぼす可能性のある合併症又は既往歴を有する患者については対象から除外した。

CCT-101試験は、日本人潰瘍性大腸炎患者における本剤の有効性の検討が主目的であり、試験計画時点において、C13006試験で本剤の有効性を示唆する成績が既に得られていたことから、CCT-101試験では、C13006試験同様、中等症又は重症の患者で、かつ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剤について治療失敗歴を有する者を対象とした。また、治験実施中の併用薬に関する規定や、本剤の有効性又は安全性の評価に影響を及ぼす可能性のある合併症又は既往歴を有する患者の除外基準についても、概ねC13006試験と同様に設定した。

表 2.7.3.3-1　対象の選択・除外基準（CPH-001、CCT-101、C13006 及び M200-022）

区分	評価資料			参考資料
試験	CPH-001	CCT-101	C13006	M200-022
選択基準	治験の内容を理解し、それを遵守する能力がある者。	治験の内容を理解し、それを遵守する能力があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者。	－	－
	治験への参加に先立って、被験者本人又はその代諾者の文書による同意が得られる者。	治験手順が行われる前に、同意・説明文書に被験者、又は該当する場合に被験者の代諾者による署名及び日付記入ができる者。	自由意思による文書同意が得られる者。	入院していない者で、かつ自由意思による文書同意が得られる者。
	同意取得時の年齢が 18 歳以上、70 歳以下である者。	性別不問、同意取得時の満年齢が 15 歳以上、80 歳以下の者。	年齢が 18 歳以上、80 歳以下の者。	年齢が 18 歳以上、80 歳以下の者。
	スクリーニング検査時及び治験薬投与前の体重が 40 kg 以上である者。	－	－	－
	避妊手術を受けていない男性パートナーを持つ妊娠する可能性のある女性（閉経前の女性、不妊手術を受けていない女性）及び妊娠する可能性のある女性パートナーを持つ避妊手術を受けていない男性の場合、スクリーニング検査時から治験薬最終投与の 28 週間（196 日）後まで適切な避妊の実施（同意・説明文書に記載）に同意する者。	妊娠する可能性のある女性パートナーを持つ、避妊手術を受けていない男性の場合、同意取得時から治験薬最終投与後 6 ヵ月まで、適切な避妊の実施に同意する者。	男性の場合、次のいずれかに該当する者〔不妊手術（精管切除術）歴は問わない〕。 ・治験期間中及び治験薬最終投与後 6 ヵ月まで、適切なバリア法による避妊の実施に同意する者。 ・異性との性交を完全に絶つことに同意する者。	－
		避妊治療を受けていない男性パートナーを持つ、妊娠する可能性のある女性（避妊手術を受けていない者、又は最終月経から 2 年未満の者）の場合、同意取得時から治験薬最終投与後 6 ヵ月まで、適切な避妊の実施に同意する者。	女性の場合、次のいずれかに該当する者。 ・スクリーニング開始の 1 年以上前に閉経している者。 ・不妊手術を受けている者。 ・妊娠する可能性がある場合には、同意取得時から治験薬最終投与後 6 ヵ月まで、適切な避妊法を 2 種類併用することに同意する者、又は異性との性交を完全に絶つことに同意する者。	女性の場合、妊娠中又は授乳中でない者。 妊娠する可能性がある女性（卵管結紮、子宮摘出又はその他の不妊手術を受けていない女性）の場合、スクリーニング時の血清妊娠検査が陰性で、かつ 1 日目の尿妊娠検査又は血清妊娠検査が陰性であり、適切な避妊の実施に同意する者。適切な避妊法には、経口避妊薬、埋め込み避妊薬、注射避妊薬、子宮内避妊器具又はバリア法（ペッサリーと殺精子ゼリー及びコンドームの併用、コンドームと避妊スポンジの併用、コンドームと腟内坐剤の併用）がある。

表 2.7.3.3-1　対象の選択・除外基準（CPH-001、CCT-101、C13006 及び M200-022）（続き）

区分	評価資料			参考資料
試験	CPH-001	CCT-101	C13006	M200-022
選択基準（続き）	厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班潰瘍性大腸炎診断基準改訂案（1998 年）に準じて確定診断された潰瘍性大腸炎患者。	治験薬投与開始の 6 ヵ月以上前に、「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班の潰瘍性大腸炎診断基準 改訂版（平成 24 年度）に準じて、全大腸炎又は左側大腸炎の潰瘍性大腸炎と診断された者。	組入れの 6 ヵ月以上前に臨床所見及び内視鏡所見により潰瘍性大腸炎の診断が確定し、その診断が組織病理検査結果から裏づけられている者。 潰瘍性大腸炎の病変が、直腸から結腸にかけて 15 cm 以上に及ぶ者。	潰瘍性大腸炎の罹病期間が 6 ヵ月以上である者。 ・望ましくはスクリーニング前 24 ヵ月以内に、内視鏡所見又は組織病理検査結果により潰瘍性大腸炎の診断が確定している者。 ・左側大腸炎又は全大腸炎（病変が大腸の 25 cm 以上）の者。
	—	治験薬投与開始時の完全 Mayo スコアが 6 以上、12 以下であり、かつ粘膜所見サブスコアが 2 以上として定義される中等症又は重症の活動期である者。	治験薬投与開始前 7 日以内の完全 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活動期の潰瘍性大腸炎である者。	活動期の潰瘍性大腸炎であることが確認された者。 ・1 日目の UCCS が 5 以上、9 以下であり、かつ排便回数又は血便スコアのいずれかが 1 以上の者。 ・1 日目の内視鏡検査で Modified Baron スコアが 2 以上の者。
	—	同意取得時点で、全大腸炎又は左側大腸炎の罹病歴が 8 年以上の者、年齢が 50 歳以上の者、大腸癌の一親等以内の家族歴がある者のいずれかに該当する場合、治験薬投与開始時に全大腸内視鏡検査を実施し、大腸癌又は dysplasia の合併が否定された者（同意取得前 1 年以内に全大腸内視鏡検査を実施している場合は、その結果を利用してもよい）。	広範囲の大腸炎又は全大腸炎の罹病期間が 8 年を超える場合、若しくは左側大腸炎の罹病期間が 12 年を超える場合は、スクリーニング開始前 12 ヵ月以内にサーベイランス大腸内視鏡検査を実施したことが文書により確認できる者（スクリーニング期間に実施してもよい）。 結腸直腸癌の家族歴がある者、結腸直腸癌リスクが増加する病歴がある者、年齢が 50 歳を超える者、又は結腸直腸癌に関するその他の既知の危険因子を有する者のいずれかに該当する場合、結腸直腸癌検診の最新結果が得られている者（スクリーニング期間に実施してもよい）。	—

表 2.7.3.3-1　対象の選択・除外基準（CPH-001、CCT-101、C13006 及び M200-022）（続き）

区分	評価資料			参考資料
試験	CPH-001	CCT-101	C13006	M200-022
選択基準（続き）	－	同意取得前 5 年以内に使用した前治療薬のうち、少なくとも以下の 1 剤について、治療失敗基準のいずれかを満たす者。 副腎皮質ステロイド： ・ステロイド抵抗例：40 mg/日以上（経口又は静注）を 1 週間以上、又は 30 mg/日以上 40 mg/日未満（経口又は静注）を 2 週間以上投与したが、効果不十分であった者。 ・ステロイド依存例：経口又は静注の副腎皮質ステロイド漸減中に症状が再燃し、10 mg/日未満への減量が困難な者。 ・ステロイド不耐例：副作用（クッシング症候群、骨減少症／骨粗鬆症、高血糖、不眠症、感染症等）により投与を継続できなかった者。 免疫調節薬（AZA 又は 6-MP）： ・免疫調節薬不応例：12 週間以上投与したが、効果不十分であった者。 ・免疫調節薬不耐例：副作用（悪心／嘔吐、腹痛、膵炎、肝機能検査異常、リンパ球減少症、TPMT 遺伝子変異、感染症等）により投与を継続できなかった者。 抗 TNFα 抗体： ・抗 TNFα 抗体一次無効例：添付文書に記載の用法用量で導入療法を実施したが、効果不十分であった者。 ・抗 TNFα 抗体二次無効例：効果を認めた後の計画的維持療法中に症状が再燃した者（再燃していないにもかかわらず投与中止した場合は該当しない）。 ・抗 TNFα 抗体不耐例：副作用（投与時反応、脱髄疾患、うっ血性心不全、感染症等）により投与を継続できなかった者。	過去 5 年間に、少なくとも以下の 1 剤について、効果不十分、効果減弱又は不耐であった者。 副腎皮質ステロイド（米国以外）： ・導入療法として、プレドニゾン 30 mg/日の 2 週間経口投与又は 1 週間静脈内投与に相当する治療を 4 週間実施したにもかかわらず、持続的に疾患活動性を示す徴候及び症状が見られた場合。 ・プレドニゾン 10 mg/日の経口投与に相当する投与量以下への漸減を 2 回失敗した場合。 ・副腎皮質ステロイドについて、クッシング症候群、骨減少症／骨粗鬆症、高血糖、不眠症及び感染症等に起因する不耐が見られた場合。 免疫調節薬： ・AZA（1.5 mg/kg 以上）又は 6-MP（0.75 mg/kg 以上）を 8 週間投与したにもかかわらず、持続的に疾患活動性を示す徴候及び症状が見られた場合。 ・少なくとも 1 つの免疫調節薬について、悪心／嘔吐、腹痛、膵炎、肝機能検査異常、リンパ球減少、TPMT 遺伝子変異、感染症等に起因する不耐が見られた場合。 抗 TNFα 抗体： インフリキシマブについて、4 週間の導入療法（5 mg/kg を 2 週間以上の間隔をあけて 2 回静脈内投与）を実施したにもかかわらず、持続的に疾患活動性を示す徴候及び症状が見られた場合。	－

表 2.7.3.3-1　対象の選択・除外基準（CPH-001、CCT-101、C13006 及び M200-022）（続き）

区分	評価資料			参考資料
試験	CPH-001	CCT-101	C13006	M200-022
選択基準（続き）			・効果が見られた後の維持療法中に症状の再燃が見られた場合（投与中止した場合の症状の再燃は該当しない）。 ・インフリキシマブについて、投与時反応、脱髄疾患、うっ血性心不全及び感染症等に起因する不耐が見られた場合。	
	スクリーニング検査時の HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗原・抗体及び梅毒血清反応検査がいずれも陰性である者。	－	－	－
	－	－	以下の薬物治療を受けていてもよい。 ・5-ASA 経口剤。ただし、組入れ前 2 週間は一定用量とする。 ・副腎皮質ステロイド経口剤（プレドニゾン 30 mg/日以下、又は等量の副腎皮質ステロイド）。ただし、副腎皮質ステロイド投与が既に開始されている場合は組入れ前 4 週間、漸減中の場合は組入れ前 2 週間は一定用量とする。 ・プロバイオティクス（カルチュレル、Saccharomyces boulardii 等）。ただし、組入れ前 2 週間は一定用量とする。 ・慢性下痢に対する止瀉薬（ロペラミド、アトロピン含有ジフェノキシレート等）。 ・AZA 又は 6-MP。ただし、組入れ前 8 週間は一定用量とする（米国ではコホート 1 でのみ許容）。	5-ASA 経口剤を使用している場合は、スクリーニング前 4 週間以上投与されており、かつスクリーニング直前 2 週間は一定用量が投与されていた者。なお、少なくとも 57 日目まではその用量を維持することとした。

表 2.7.3.3-1　対象の選択・除外基準（CPH-001、CCT-101、C13006 及び M200-022）（続き）

区分	評価資料			参考資料
試験	CPH-001	CCT-101	C13006	M200-022
除外基準	－	治験薬投与開始時の部分 Mayo スコアが、スクリーニング検査時から 3 ポイント以上減少した者。	－	－
	－	－	－	スクリーニング時の UCCS の評価で、医師の全般的評価サブスコアが 0（無活動状態）又は 3（重症）の者。
	腸管狭窄の徴候、腸管切除（ただし、虫垂炎治療のための虫垂切除を除く）の既往、巨大結腸症、人工肛門又は瘻管形成が認められる者。	膿瘍又は中毒性巨大結腸症がある者、又はその疑いがある者。	スクリーニング検査時に腹部膿瘍又は中毒性巨大結腸がある者。	中毒性巨大結腸がある者。
		大腸の亜全摘又は全摘をした者。	広範な結腸切除、結腸の亜全摘又は全摘を受けた者。	－
		人工肛門、瘻孔又は高度の腸管狭窄がある者。	回腸造瘻術又は結腸造瘻術を受けた者、若しくは腸の器質的症候性狭窄がある者。	結腸造瘻術を受けた者、若しくは瘻孔又は腸の器質的症候性狭窄の既往がある者。
	過去に本剤、ナタリズマブ、リツキシマブ又はエファリズマブの投与を受けたことがある者。	本剤の投与歴がある者。	本剤の投与を受けたことがある者。	－
		ナタリズマブ、エファリズマブ又はリツキシマブの投与歴がある者。	ナタリズマブ、エファリズマブ又はリツキシマブの投与歴がある者。	－
	スクリーニング検査の 2 週間（14 日）前からスクリーニング検査時までに経口 5-ASA 製剤（サラゾスルファピリジンを含む）の投与を開始した又はその投与量を増加した者。	治験薬投与開始前 13 日以内に 5-ASA 経口剤、プロバイオティクス又は 30 mg/日以下の副腎皮質ステロイド経口剤を開始した者。治験薬投与開始 14 日以上前からこれらの薬剤を使用している場合、治験薬投与開始前 13 日以内に投与量変更又は中止した者。	－	－

表 2.7.3.3-1　対象の選択・除外基準（CPH-001、CCT-101、C13006 及び M200-022）（続き）

区分	評価資料			参考資料
試験	CPH-001	CCT-101	C13006	M200-022
除外基準（続き）	スクリーニング検査の 4 週間（28 日）前からスクリーニング検査時までに経口副腎皮質ステロイド剤の投与を下記のとおり受けた者。 ・1 日投与量がプレドニゾロン換算で 30 mg を超えて投与を受けた者。 ・1 日投与量がプレドニゾロン換算で 30 mg 以下で投与を開始した又はその投与量を増加した者。	治験薬投与開始前 13 日以内に 5-ASA 又は副腎皮質ステロイドの注腸剤・坐剤、ステロイド静注剤、30 mg/日超のステロイド経口剤、下痢型過敏性腸症候群治療薬又は潰瘍性大腸炎治療を目的とした漢方薬（大建中湯等）を使用した者。	治験薬投与開始前 2 週以内に 5-ASA 又は副腎皮質ステロイドの注腸剤／坐剤を使用した者。	スクリーニング前 1 週以内に副腎皮質ステロイド又は 5-ASA の直腸等への局所投与剤を使用した者（皮膚用及び吸入用製剤は該当しない）。
	スクリーニング検査の 6 週間（42 日）前からスクリーニング検査時までに副腎皮質ステロイド剤の注射投与を受けた者。			スクリーニング前 4 週以内に副腎皮質ステロイドの経口剤を使用した者、又はスクリーニング前 6 週以内に非経口の副腎皮質ステロイドを使用した者。
	－	－	－	副腎皮質ステロイドを中止したことにより、潰瘍性大腸炎の再燃が見られた場合も除外とする。
	－	治験薬投与開始前 13 日以内に止瀉薬を連続 4 日以上使用した者、又は治験薬投与開始前 7 日以内に止瀉薬を使用した者。	－	－

表 2.7.3.3-1　対象の選択・除外基準（CPH-001、CCT-101、C13006 及び M200-022）（続き）

区分	評価資料			参考資料
試験	CPH-001	CCT-101	C13006	M200-022
除外基準（続き）	スクリーニング検査の 2 週間（14 日）前からスクリーニング検査時までに下記薬剤の投与又は療法を受けた者。 · 経管栄養療法 · 非経口的（経静脈）栄養療法（例：中心静脈栄養療法） · 潰瘍性大腸炎治療を目的とした抗生剤	－	－	治験薬投与前 14 日以内（すなわちスクリーニング期間中）に以下のいずれかの投与を受けた者。 · IBD 治療のための抗菌薬。 · ヘパリン又は NSAID（アスピリンは含むが、アセトアミノフェンは含まない）。冠疾患予防のアスピリンは使用可とする。 · Lomotil、Imodium 又は他の止瀉薬。 · 麻薬（コデイン、メペリジン等）。 · 経管栄養、栄養調整食又は非経口栄養。
	スクリーニング検査の 2 週間（14 日）前からスクリーニング検査時までに下記薬剤の投与を受けた者。 · オピオイド系薬剤（鎮咳剤を含む）（例：コデイン） · ヘパリン又はワルファリン			
	スクリーニング検査時から治験終了時又は中止時までに NSAID の慢性的投与（ただし、心血管イベント発症予防を目的とした低用量アスピリン投与を除く）が予定される者。			

表 2.7.3.3-1　対象の選択・除外基準（CPH-001、CCT-101、C13006 及び M200-022）（続き）

区分	評価資料			参考資料
試験	CPH-001	CCT-101	C13006	M200-022
除外基準（続き）	スクリーニング検査の 8 週間（56 日）前からスクリーニング検査時までに AZA 又は 6-MP の投与を開始した又はその投与量を増加した者。	治験薬投与開始前 27 日以内に AZA 又は 6-MP を使用した者。ただし、治験薬投与開始 83 日以上前からこれらの薬剤を使用し、かつ治験薬投与開始 27 日以上前から投与量不変で投与継続している場合は除く。	－	スクリーニング前 3 ヵ月以内に、非抗体型免疫調節薬（シクロスポリン、6-MP、MTX、サイトカイン、AZA 等）による治療を受けた者。
	スクリーニング検査の 12 週間（84 日）前からスクリーニング検査時までに AZA 又は 6-MP 以外の免疫調節剤の投与を受けた者（タクロリムス、シクロスポリン等）。	治験薬投与開始前 27 日以内にシクロスポリン、タクロリムス、メトトレキサート、トファシチニブ又は潰瘍性大腸炎治療を目的とした低分子化合物の治験薬を使用した者。	組入れ前 30 日以内に以下のいずれかによる基礎疾患治療を受けた者。 ・本治験で許容されているもの以外の非生物学的製剤（シクロスポリン、サリドマイド等）。 ・治験用の非生物学的製剤。 ・既承認の非生物学的製剤の治験での使用。	
	治験薬投与開始の 16 週間（112 日）前から治験薬投与開始時までに他の治験薬又は製造販売後臨床試験薬を投与された者。			スクリーニング前 30 日以内に、他の治験薬又は本治験で規定している併用禁止薬の投与を受けた者、若しくは他の治験で既承認薬の投与を受けた者。
	スクリーニング検査の 24 週間（168 日）前からスクリーニング検査時までにモノクローナル抗体製剤の投与を受けた者（インフリキシマブ、アダリムマブ等）。	治験薬投与開始前 27 日以内にアダリムマブを使用した者、又は治験薬投与開始前 55 日以内にその他の生物学的製剤を使用した者。ただし、局所投与（加齢黄斑変性症治療のための眼内注入等）は除く。	組入れ前 60 日以内に以下のいずれかの投与を受けた者。 ・インフリキシマブ ・他の治験用又は既承認の生物学的製剤	過去にモノクローナル抗体製剤又は Fc キメラたん白製剤の投与を受けたことがある又は投与中である者。
	－	－	－	スクリーニング前 4 週以内に、ニコチン含有医薬品（ニコチンパッチ、ニコチンガム等）を使用した者。
	スクリーニング検査の 4 週間（28 日）前からスクリーニング検査時までにワクチン接種（ただし、インフルエンザワクチンを除く）を受けた者。	治験薬投与開始前 27 日以内に生ワクチン接種をした者。	治験薬投与開始前 30 日以内にインフルエンザワクチンを除く生ワクチン接種を受けた者。	－
	スクリーニング検査時から治験終了時又は中止時までに潰瘍性大腸炎に対する外科的処置が予定される者。	治験薬投与開始前 27 日以内に腸管切除をした者、又は治験期間中に腸管切除が必要になると予測される者。	治験期間中に潰瘍性大腸炎に対する外科的介入が必要又は必要になる可能性がある者。	治験期間中に潰瘍性大腸炎に対する外科的手術が必要な者、又は必要になる可能性がある者。

表 2.7.3.3-1　対象の選択・除外基準（CPH-001、CCT-101、C13006 及び M200-022）（続き）

区分	評価資料			参考資料
試験	CPH-001	CCT-101	C13006	M200-022
除外基準（続き）	スクリーニング検査の 4 週間（28 日）前からスクリーニング検査時までに白血球除去療法又は顆粒球除去療法を受けた者。	治験薬投与開始前 27 日以内に血球成分除去療法をした者。	－	－
	スクリーニング検査の 4 週間（28 日）前からスクリーニング検査時までに細菌又は寄生虫等による消化管感染症に罹患した者。	クロストリジウム・ディフィシル、サイトメガロウイルス又はその他の腸病原体に治験薬投与開始前 27 日以内に感染した者。	組入れ前 60 日以内にクロストリジウム・ディフィシレ、又は 30 日以内にその他の腸病原体への感染が確認された者、又はこれらの感染に対する治療を受けた者。	スクリーニング時にクロストリジウム・ディフィシレ感染が確認された者、又はスクリーニング前 4 週以内にクロストリジウム・ディフィシレ感染に対する治療を受けた者。
				スクリーニング前 45 日以内に消化器感染症（細菌又は寄生虫）又は臨床的に問題となる他の感染症が見られた者。
	－	治験薬投与開始時に治療を要する大腸腺腫性ポリープがある者。	腺腫様結腸ポリープの既往又は合併があり、それが未切除である者。	－
	直腸又は大腸に異形成又は癌病変が認められる者。	大腸の dysplasia の既往又は合併がある者。	結腸粘膜異形成の既往又は合併がある者。	－
	潰瘍性大腸炎以外の腸疾患（放射線照射性大腸炎、虚血性大腸炎、薬剤性大腸炎、クローン病、腸型ベーチェット、リンパ濾胞増殖症等）が認められる者。	潰瘍性大腸炎以外の腸炎の疑いがある者。	クローン病又は indeterminate colitis と診断された者。	－
	－	－	－	他の免疫性消化器疾患又は虚血性消化器疾患を有する者。
	－	スクリーニング検査で HBs 抗原陽性又は HCV 抗体陽性の者。HBs 抗原陰性であっても HBc 抗体又は HBs 抗体陽性の者。ただし、HBV ワクチン接種による HBs 抗体単独陽性の者、HBV-DNA 陰性の者、HCV 抗原陰性又は HCV-RNA 陰性の者は除く。	慢性的な HBV 又は HCV 感染が見られる者。	－

表 2.7.3.3-1　対象の選択・除外基準（CPH-001、CCT-101、C13006 及び M200-022）（続き）

区分	評価資料			参考資料
試験	CPH-001	CCT-101	C13006	M200-022
除外基準（続き）	潜在期又は活動期の結核の合併又は既往がある者。	結核の既往又はその疑いがある者（スクリーニング検査時の胸部画像検査で結核の既往を示す所見が認められる者を含む）。ただし、過去にイソニアジドの予防投与を完了した者、又は治験薬投与開始 21 日以上前からイソニアジドの予防投与を行っている者は除く（後者の場合、スクリーニング期間を最長 28 日間まで延長し、21 日間以上の予防投与を行った後に治験薬投与を開始してもよい）。	活動性又は潜伏性結核を有することが以下のいずれかで確認された者（治療歴の有無は問わない）。 ・結核の既往がある。 ・組入れ前 1 ヵ月以内の結核菌反応検査陽性。 ・組入れ前 3 ヵ月以内の胸部 X 線検査で活動性又は潜伏性結核を除外できない場合。	－
	－	スクリーニング検査で T-SPOT 又はクォンティフェロン検査陽性の者。		－
	－	先天性又は後天性免疫不全症候群（分類不能な免疫不全症、HIV 感染、臓器移植等）の既往又は合併がある者。	先天性又は後天性免疫不全症（分類不能な免疫不全症、HIV 感染、臓器移植等）を有する者。	－
	その他、本治験の参加に不適当と考えられる感染症の合併又は既往がある者。	治験薬投与開始前 27 日以内に重篤な腸管外感染症（肺炎、敗血症、活動性肝炎、腎盂腎炎等）を罹患した者。	組入れ前 30 日以内に臨床的に問題となる腸管外感染症（肺炎、腎盂腎炎等）が見られた者。	－
	妊婦又は授乳婦である女性。	スクリーニング期間中に授乳中の女性、スクリーニング検査時又は治験薬投与開始前のいずれかの尿妊娠検査が陽性である女性。	スクリーニング期間中に授乳中の女性又は血清妊娠検査が陽性の女性、若しくは治験薬投与開始前の尿妊娠検査が陽性の女性。	－
	潰瘍性大腸炎以外に、本治験の参加に不適当と考えられる重篤な疾患（肝障害、腎障害、心血管系疾患、血液疾患、内分泌系疾患、代謝疾患、肺疾患、胃腸疾患、泌尿器疾患、免疫疾患、精神疾患等）の合併又は既往がある者。	重篤な心疾患系、肺、肝、腎、代謝性、消化器系、泌尿器系、内分泌系又は血液の疾患の合併がある者。	治験結果に影響を及ぼす又は被験者の安全性を損なう可能性があると治験担当医師により判断された、不安定な又はコントロール不良の心血管、肺、肝、腎、消化器、泌尿生殖器、血液学、凝固、免疫学、内分泌／代謝、又は他の内科疾患を有する者。	潰瘍性大腸炎以外の重篤な基礎疾患を有する者。悪性腫瘍（基底細胞癌は除く）の既往又は合併、異形成の組織学的所見を含む。 重大な肝機能障害（慢性肝障害を含む）又は腎機能障害を有する者。

表 2.7.3.3-1　対象の選択・除外基準（CPH-001、CCT-101、C13006 及び M200-022）（続き）

区分	評価資料			参考資料
試験	CPH-001	CCT-101	C13006	M200-022
除外基準（続き）	－	治験薬投与開始前 27 日以内に全身麻酔を要する手術を受けた、又は治験期間中に入院を伴う手術を受ける予定がある者。	組入れ前 30 日以内に全身麻酔を要する手術を受けた者、又は治験期間中に大手術を受ける予定がある者。	スクリーニング前 45 日以内に全身麻酔を要する手術を受けた者、又は受ける可能性があった者、若しくは治験期間中に手術を受ける予定がある者。
	－	悪性腫瘍の合併又は既往がある者。ただし、以下の場合は除く。 ・限局性皮膚基底細胞癌の治癒切除又は放射線根治療法を受けた場合 ・皮膚扁平上皮癌の治癒切除又は放射線根治療法を受け、治療後、再発なく 1 年以上経過している場合 ・子宮頚部上皮内癌の治癒切除又は放射線根治療法を受け、治療後、再発なく 3 年以上経過している場合 かなり以前の悪性腫瘍の既往（治療後、再発なく 10 年以上経過等）がある患者の場合は、悪性腫瘍の種類及び受けた治療の性質に基づき、治験責任医師と治験依頼者が協議し、適格性を判断する。	下記以外の悪性腫瘍の既往がある者。 ・適切に治療された限局性皮膚基底細胞癌。 ・適切に治療され、組入れ前少なくとも 1 年間再発が見られない皮膚扁平上皮癌。 ・適切に治療された子宮頚部上皮内癌の既往があり、組入れ前少なくとも 3 年間再発が見られない。 かなり以前の悪性腫瘍の既往（治療後、再発なく 10 年超経過等）がある被験者の場合は、悪性腫瘍の種類及び受けた治療の性質に基づき、治験依頼者と協議し、適格性を判断する。	－
	神経疾患（画像検査異常、多発性硬化症、脳腫瘍、神経組織変性等）の合併又は既往がある者。	脳卒中、多発性硬化症、脳腫瘍、神経変性疾患等の中枢神経障害の既往又は合併がある者。	重大な神経障害（脳卒中、多発性硬化症、脳腫瘍及び神経変性疾患を含む）の既往を有する者。	－
	スクリーニング検査時の PML チェックリストの結果が陽性の者。	スクリーニング検査又は治験薬投与開始前の PML 自覚症状チェックリストにおいて、何らかの自覚症状が認められた者。	治験薬投与開始前の PML 自覚症状チェックリストで、何らかの自覚症状が見られた者。	－

表 2.7.3.3-1　対象の選択・除外基準（CPH-001、CCT-101、C13006 及び M200-022）（続き）

区分	評価資料			参考資料
試験	CPH-001	CCT-101	C13006	M200-022
除外基準（続き）	スクリーニング検査時のヘモグロビンが 10 g/dL 未満である者。	スクリーニング検査において、以下のいずれかの臨床検査値異常が認められた者。 · ヘモグロビン：8 g/dL 以下 · 白血球数：3000 /μL 以下 · リンパ球数：500 /μL 以下 · 血小板数：10 万 /μL 以下、又は 120 万 /μL 以上 · ALT 又は AST：基準値上限の 3 倍以上 · ALP：基準値上限の 3 倍以上 · クレアチニン：基準値上限の 2 倍以上	スクリーニング期間中に以下のいずれかの臨床検査値異常が見られた者。 · ヘモグロビン：8 g/dL 未満 · 白血球数：3×10^9/L 未満 · リンパ球数：0.5×10^9/L 未満 · 血小板数：100×10^9/L 未満、又は 1200×10^9/L 超 · ALT 又は AST：基準値上限の 3 倍超 · ALP：基準値上限の 3 倍超 · 血清クレアチニン：基準値上限の 2 倍超	スクリーニング時のヘモグロビンが 10 g/dL 未満の者。
	スクリーニング検査時の臨床検査の結果が下記のいずれかに該当する者。 · 白血球数が 3000 /μL 未満である。 · リンパ球数が 500 /μL 未満である。（算出する場合は十の位を切り捨てる。） · 血小板数が 10 万 /μL 未満である又は 80 万 /μL を超える。 · ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍を超える。 · ALP が基準値上限の 3 倍を超える。 · クレアチニンが基準値上限の 2 倍を超える。			スクリーニング時に以下のいずれかの臨床検査値異常が見られた者。 · 白血球数：3×10^9/L 未満 · リンパ球数：0.5×10^9/L 未満 · 血小板数：100×10^9/L 未満又は 800×10^9/L 超 · ALT 又は AST：基準値上限の 2.5 倍超 · ALP：基準値上限の 2.5 倍超 · 血清クレアチニン：基準値上限の 1.5 倍超 · PT/INR：基準値上限の 1.5 倍超 · 尿たん白：2+超
	薬物に対して過敏症又はアレルギーの既往がある者。	－	－	－
	スクリーニング検査前 5 年以内に薬物濫用（不法な薬物使用に定義される）又はアルコール依存症の既往がある者。	治験薬投与開始前 1 年以内に、アルコール依存症又は不正薬剤使用の既往又は合併がある者。	組入れ前 1 年以内に、アルコール依存症又は不正薬剤使用の既往又は合併がある者。	アルコール摂取のため、治験手順を遵守できないと治験担当医師により判断された者。
				不正薬剤を使用している者。
	末梢静脈からの採血が困難な者。	－	－	－
	治験薬投与開始の 4 週間（28 日）前から治験薬投与開始時までに 200 mL 以上の全血採血又は治験薬投与開始の 12 週間（84 日）前から治験薬投与開始時までに 400 mL 以上の全血採血を実施した者。	－	－	－

表 2.7.3.3-1　対象の選択・除外基準（CPH-001、CCT-101、C13006 及び M200-022）（続き）

区分	評価資料			参考資料
試験	CPH-001	CCT-101	C13006	M200-022
除外基準（続き）	治験薬投与開始の 52 週間（364 日）前から治験薬投与開始時までに実施した全血採血の総量が 800 mL 以上の者。	－	－	－
	治験薬投与開始の 2 週間（14 日）前から治験薬投与開始時までに成分採血*を実施した者。 *血漿成分採血（乏血小板血漿成分採血及び多血小板血漿成分採血）及び血小板成分採血	－	－	－
	－	治験手順の遵守を妨げるおそれのある精神病性障害の既往又は合併がある者。	治験手順を遵守できないと治験担当医師により判断された精神病性障害を有する者。	治験手順を遵守できないと治験担当医師により判断された精神病性障害を有する者。
	－	－	規定の来院ができない又は治験手順を遵守できないと判断された者。	規定の来院ができない又は治験手順を遵守できないと判断された者。
	その他、治験責任医師又は治験分担医師が被験者として不適当と判断した者。	－	－	－

－：特に規定せず。

2.7.3.3.1.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

（1）国内第 I 相 反復投与試験（CPH-001：評価）

CPH-001 試験の「安全性データの解析対象集団」における主な人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3-2 に示した。

人口統計学的及び他の基準値の特性は投与群間でやや違いが見られたが、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ではなかった。

表 2.7.3.3-2　人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性データの解析対象集団）（CPH-001）

項目	カテゴリ	MLN0002 150 mg n=3	MLN0002 300 mg n=6	合計 n=9
年齢（歳）	例数	3	6	9
	平均値	45.3	44.3	44.7
	標準偏差	22.19	19.73	19.15
性別	男性	2 (66.7)	5 (83.3)	7 (77.8)
［例数 (%)］	女性	1 (33.3)	1 (16.7)	2 (22.2)
身長（cm）	例数	3	6	9
	平均値	160.0	170.7	167.1
	標準偏差	4.36	8.50	8.85
体重（kg）	例数	3	6	9
	平均値	58.97	74.05	69.02
	標準偏差	17.655	13.993	16.037
BMI（kg/m^2）	例数	3	6	9
	平均値	22.83	25.32	24.49
	標準偏差	5.597	4.129	4.475
飲酒状況	毎日	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (22.2)
［例数 (%)］	週に 2、3 日程度	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (11.1)
	月に 2、3 日程度	1 (33.3)	2 (33.3)	3 (33.3)
	全くない	1 (33.3)	2 (33.3)	3 (33.3)
カフェイン含有飲料の摂取状況	有	1 (33.3)	6 (100.0)	7 (77.8)
［例数 (%)］	無	2 (66.7)	0 (0.0)	2 (22.2)
喫煙歴	喫煙歴なし	1 (33.3)	2 (33.3)	3 (33.3)
［例数 (%)］	現在も喫煙	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (11.1)
	過去に喫煙	1 (33.3)	4 (66.7)	5 (55.6)
潰瘍性大腸炎の病歴				
過去 12 ヵ月の急性増悪	有	2 (66.7)	1 (16.7)	3 (33.3)
［例数 (%)］	無	1 (33.3)	5 (83.3)	6 (66.7)
過去 12 ヵ月の入院	有	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (11.1)
［例数 (%)］	無	2 (66.7)	6 (100.0)	8 (88.9)
過去 6 ヵ月の大腸内視鏡検査	有	2 (66.7)	2 (33.3)	4 (44.4)
又は直腸鏡検査	無	1 (33.3)	4 (66.7)	5 (55.6)
［例数 (%)］				

総括報告書（5.3.3.2-1）Table 10.a から引用

（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被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3-3 に示した。

導入期全体の男性の割合は全体の 61.6%であった。全体の平均年齢は 42.8 歳であり、65 歳以上の被験者は 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。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、結果的に全体の 48.6%が抗 TNFα 抗体治療歴のない患者であった。

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）、副腎皮質ステロイドのみの治療失敗は、全体でそれぞれ 50.7%、30.5%、18.8%であった。

人口統計学的及び他の基準値の特性について、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 で大きな違いは見られなかった。

表 2.7.3.3-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（導入期に組み入れられた全例）（CCT-101）

		コホート 1		コホート 2	
		プラセボ	MLN0002	MLN0002	合計
項目	カテゴリ	n=82	n=164	n=46	n=292
性別	男性	55 (67.1)	99 (60.4)	26 (56.5)	180 (61.6)
［例数 (%)］	女性	27 (32.9)	65 (39.6)	20 (43.5)	112 (38.4)
年齢（歳）	平均値	44.0	42.3	42.4	42.8
	標準偏差	15.97	14.42	15.60	15.02
年齢（歳）	< 35	27 (32.9)	56 (34.1)	19 (41.3)	102 (34.9)
［例数 (%)］	≥ 35	55 (67.1)	108 (65.9)	27 (58.7)	190 (65.1)
	< 65	72 (87.8)	151 (92.1)	43 (93.5)	266 (91.1)
	≥ 65	10 (12.2)	13 (7.9)	3 (6.5)	26 (8.9)
体重（kg）	平均値	60.36	58.58	57.74	58.95
	標準偏差	12.411	11.640	10.559	11.699
BMI（kg/m^2）	平均値	21.76	21.72	21.12	21.64
	標準偏差	3.660	3.411	2.714	3.382
喫煙歴	現在も喫煙	3 (3.7)	9 (5.5)	5 (10.9)	17 (5.8)
［例数 (%)］	喫煙歴なし	44 (53.7)	85 (51.8)	23 (50.0)	152 (52.1)
	過去に喫煙	35 (42.7)	70 (42.7)	18 (39.1)	123 (42.1)
潰瘍性大腸炎の	平均値	8.57	7.23	9.19	7.91
罹病期間（年）	標準偏差	7.973	6.230	7.725	7.022
潰瘍性大腸炎の	< 1	4 (4.9)	7 (4.3)	4 (8.7)	15 (5.1)
罹病期間（年）	≥ 1、< 3	12 (14.6)	42 (25.6)	10 (21.7)	64 (21.9)
［例数 (%)］	≥ 3、< 7	30 (36.6)	51 (31.1)	10 (21.7)	91 (31.2)
	≥ 7	36 (43.9)	64 (39.0)	22 (47.8)	122 (41.8)
	欠測	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ベースラインの	平均値	8.1	8.3	8.3	8.3
完全 Mayo スコア	標準偏差	1.50	1.54	1.66	1.54
ベースラインの	< 6	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
完全 Mayo スコア	≥ 6、≤ 8	47 (57.3)	88 (53.7)	27 (58.7)	162 (55.5)
［例数 (%)］	≥ 9、≤ 12	35 (42.7)	76 (46.3)	19 (41.3)	130 (44.5)
病型分類	左側大腸炎	31 (37.8)	63 (38.4)	14 (30.4)	108 (37.0)
［例数 (%)］	全大腸炎	51 (62.2)	101 (61.6)	32 (69.6)	184 (63.0)
腸管外合併症	あり	16 (19.5)	53 (32.3)	14 (30.4)	83 (28.4)
［例数 (%)］	なし	66 (80.5)	111 (67.7)	32 (69.6)	209 (71.6)

表 2.7.3.3-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（導入期に組み入れられた全例）（CCT-101）
（続き）

項目	カテゴリ	コホート 1 プラセボ n=82	コホート 1 MLN0002 n=164	コホート 2 MLN0002 n=46	合計 n=292
抗 TNFα 抗体治療歴 ［例数 (%)］	あり	41 (50.0)	85 (51.8)	24 (52.2)	150 (51.4)
	なし	41 (50.0)	79 (48.2)	22 (47.8)	142 (48.6)
治療失敗歴（Worst Prior Treatment Failures）[1)]［例数 (%)］					
抗 TNFα 抗体治療失敗		41 (50.0)	84 (51.2)	23 (50.0)	148 (50.7)
免疫調節薬治療失敗（抗 TNFα 抗体治療失敗を除く）		28 (34.1)	48 (29.3)	13 (28.3)	89 (30.5)
副腎皮質ステロイドのみの治療失敗		13 (15.9)	32 (19.5)	10 (21.7)	55 (18.8)
0 週目時点の 5-ASA 併用［例数 (%)］					
あり		75 (91.5)	145 (88.4)	39 (84.8)	259 (88.7)
なし		7 (8.5)	19 (11.6)	7 (15.2)	33 (11.3)
0 週目時点の免疫調節薬併用［例数 (%)］					
あり		43 (52.4)	80 (48.8)	23 (50.0)	146 (50.0)
なし		39 (47.6)	84 (51.2)	23 (50.0)	146 (50.0)
0 週目時点の副腎皮質ステロイド併用［例数 (%)］					
あり		25 (30.5)	52 (31.7)	19 (41.3)	96 (32.9)
なし		57 (69.5)	112 (68.3)	27 (58.7)	196 (67.1)

1)　治療失敗歴のある被験者の割合は各投与群の被験者数を分母として算出した。
総括報告書（5.3.5.1-1）Table 11-I.d、Table 11-I.e、Table 11-I.f、Table 11-I.g から引用

2）維持期

維持期に組み入れられた被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3-4 に示した。

維持期の男性の割合は全体の 55.0%であった。全体の平均年齢は 43.2 歳であり、65 歳以上の被験者は 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、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）、副腎皮質ステロイドのみの治療失敗は、全体でそれぞれ 37.6%、42.2%、20.2%であった。

全体的に維持期に組み入れられた被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性について、維持期無作為化例のプラセボ群及び本剤群並びにプラセボ継続例で明らかな違いは見られなかった。

表 2.7.3.3-4　人口統計学的及び他の基準値の特性（維持期に組み入れられた全例）（CCT-101）

		維持期無作為化例			
		プラセボ	MLN0002	プラセボ継続例	合計
項目	カテゴリ	n=42	n=41	n=26	n=109
性別	男性	23 (54.8)	21 (51.2)	16 (61.5)	60 (55.0)
［例数 (%)］	女性	19 (45.2)	20 (48.8)	10 (38.5)	49 (45.0)
年齢（歳）	平均値	42.6	43.0	44.4	43.2
	標準偏差	14.41	14.31	14.01	14.16
年齢（歳）	＜35	17 (40.5)	12 (29.3)	7 (26.9)	36 (33.0)
［例数 (%)］	≥35	25 (59.5)	29 (70.7)	19 (73.1)	73 (67.0)
	＜65	40 (95.2)	37 (90.2)	24 (92.3)	101 (92.7)
	≥65	2 (4.8)	4 (9.8)	2 (7.7)	8 (7.3)
体重（kg）	平均値	57.34	58.75	60.60	58.65
	標準偏差	9.399	12.047	16.216	12.237
BMI（kg/m^2）	平均値	21.37	21.70	21.81	21.60
	標準偏差	2.634	3.243	4.662	3.405
喫煙歴	現在も喫煙	5 (11.9)	1 (2.4)	1 (3.8)	7 (6.4)
［例数 (%)］	喫煙歴なし	21 (50.0)	17 (41.5)	14 (53.8)	52 (47.7)
	過去に喫煙	16 (38.1)	23 (56.1)	11 (42.3)	50 (45.9)
潰瘍性大腸炎の	平均値	8.69	8.61	9.53	8.86
罹病期間（年）	標準偏差	7.025	7.841	7.022	7.285
潰瘍性大腸炎の	＜1	2 (4.8)	2 (4.9)	2 (7.7)	6 (5.5)
罹病期間（年）	≥1、＜3	9 (21.4)	10 (24.4)	2 (7.7)	21 (19.3)
［例数 (%)］	≥3、＜7	10 (23.8)	13 (31.7)	8 (30.8)	31 (28.4)
	≥7	21 (50.0)	16 (39.0)	14 (53.8)	51 (46.8)
	欠測	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ベースラインの	平均値	7.9	8.1	8.0	8.0
完全 Mayo スコア	標準偏差	1.61	1.61	1.34	1.54
ベースラインの	＜6	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
完全 Mayo スコア	≥6、≤8	27 (64.3)	24 (58.5)	17 (65.4)	68 (62.4)
［例数 (%)］	≥9、≤12	15 (35.7)	17 (41.5)	9 (34.6)	41 (37.6)
病型分類	左側大腸炎	19 (45.2)	13 (31.7)	10 (38.5)	42 (38.5)
［例数 (%)］	全大腸炎	23 (54.8)	28 (68.3)	16 (61.5)	67 (61.5)
腸管外合併症	あり	15 (35.7)	12 (29.3)	4 (15.4)	31 (28.4)
［例数 (%)］	なし	27 (64.3)	29 (70.7)	22 (84.6)	78 (71.6)
抗 TNFα 抗体	あり	14 (33.3)	17 (41.5)	11 (42.3)	42 (38.5)
治療歴［例数 (%)］	なし	28 (66.7)	24 (58.5)	15 (57.7)	67 (61.5)
治療失敗歴（Worst Prior Treatment Failures）[1)]［例数 (%)］					
抗 TNFα 抗体治療失敗		14 (33.3)	16 (39.0)	11 (42.3)	41 (37.6)
免疫調節薬治療失敗（抗 TNFα 抗体治療失敗を除く）		20 (47.6)	15 (36.6)	11 (42.3)	46 (42.2)
副腎皮質ステロイドのみの治療失敗		8 (19.0)	10 (24.4)	4 (15.4)	22 (20.2)
0 週目時点の 5-ASA 併用［例数 (%)］					
あり		36 (85.7)	39 (95.1)	24 (92.3)	99 (90.8)
なし		6 (14.3)	2 (4.9)	2 (7.7)	10 (9.2)

表 2.7.3.3-4　人口統計学的及び他の基準値の特性（維持期に組み入れられた全例）（CCT-101）（続き）

項目	カテゴリ	維持期無作為化例 プラセボ n=42	維持期無作為化例 MLN0002 n=41	プラセボ継続例 n=26	合計 n=109
0 週目時点の免疫調節薬併用					
［例数 (%)］					
	あり	21 (50.0)	22 (53.7)	10 (38.5)	53 (48.6)
	なし	21 (50.0)	19 (46.3)	16 (61.5)	56 (51.4)
0 週目時点の副腎皮質ステロイド併用					
［例数 (%)］					
	あり	15 (35.7)	13 (31.7)	11 (42.3)	39 (35.8)
	なし	27 (64.3)	28 (68.3)	15 (57.7)	70 (64.2)

1) 治療失敗歴のある被験者の割合は各投与群の被験者数を分母として算出した。
総括報告書（5.3.5.1-1）Table 11-M.d、Table 11-M.e、Table 11-M.f、Table 11-M.g から引用

（3）海外第 II 相 用量反応性試験（M200-022：参考）

M200-022 試験の「ITT 解析対象集団」における主な人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3-5 に示した。

平均年齢はプラセボ群（38.9 歳）及び本剤 0.5 mg/kg 群（41.6 歳）に比べ、本剤 2.0 mg/kg 群（43.8 歳）で高かった。身長及び体重はいずれの投与群も同程度であった。喫煙歴なしの被験者の割合は、本剤 2.0 mg/kg 群では 50%であったが、プラセボ群及び本剤 0.5 mg/kg 群ではそれぞれ 60%及び 62%と多かった。いずれの投与群も有効性評価に関連する各種スコアのベースライン値は同程度であった。

表 2.7.3.3-5　人口統計学的及び他の基準値の特性（ITT 解析対象集団）（M200-022）

項目	カテゴリ	プラセボ n=63	MLN0002 0.5 mg/kg n=58	MLN0002 2.0 mg/kg n=60
年齢（歳）	例数	63	58	60
	平均値	38.9	41.6	43.8
	標準偏差	13.40	14.68	14.57
性別	男性	35 (56)	33 (57)	30 (50)
［例数 (%)］	女性	28 (44)	25 (43)	30 (50)
人種	白人	61 (97)	54 (93)	55 (92)
［例数 (%)］	ヒスパニック系	0	1 (2)	0
	黒人	0	0	3 (5)
	アジア人	0	0	0
	その他	2 (3)	3 (5)	2 (3)
喫煙歴	現在も喫煙	4 (6)	0	4 (7)
［例数 (%)］	過去に喫煙	21 (33)	22 (38)	26 (43)
	喫煙歴なし	38 (60)	36 (62)	30 (50)
身長（cm）	例数	63	58	60
	平均値	171.2	170.9	171.7
	標準偏差	9.26	10.36	9.64
体重（kg）	例数	63	57 [1)]	60
	平均値	75.6	73.8	75.8
	標準偏差	16.77	16.29	16.98

表 2.7.3.3-5　人口統計学的及び他の基準値の特性（ITT 解析対象集団）（M200-022）（続き）

項目	カテゴリ	プラセボ n=63	MLN0002 0.5 mg/kg n=58	MLN0002 2.0 mg/kg n=60
5-ASA 製剤の使用［例数 (%)］	有	53 (84)	48 (83)	50 (83)
	無	10 (16)	10 (17)	10 (17)
ベースラインの UCCS [2)]	例数	63	58	60
	平均値	6.7	7.0	7.3
	標準偏差	1.61	1.43	1.48
ベースラインの血便サブスコア（UCCS）[2)]	例数	63	58	60
	平均値	1.4	1.5	1.6
	標準偏差	0.84	0.82	0.80
ベースラインの Modified Baron スコア [2)]	例数	63	58	60
	平均値	2.7	2.7	2.7
	標準偏差	0.74	0.64	0.72
ベースラインの IBDQ スコア [2)]	例数	63	58	60
	平均値	142.6	139.6	131.4
	標準偏差	31.63	34.18	30.14
ベースラインの Powell Tuck スコア [1)]	例数	63	57	60
	平均値	7.6	7.7	7.7
	標準偏差	2.44	2.76	2.60

1) 総括報告書（5.3.3.2-2）Table 10-5 では「58」だが、Table 14.1.2.1 より「57」であることを確認し訂正。
2) ベースライン値は投与前の欠測がない最終結果とした。
総括報告書（5.3.3.2-2）Table 10-5、Table 10-6 から引用

（4）海外第 III 相 導入・維持検証試験（C13006：評価）

1）導入期

C13006 試験の「導入期の安全性データの解析対象集団」における主な人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3-6 に示した。

導入期全体では、女性に比べて男性の割合が高く、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 歳以上の被験者は少なかった（4%）。

本治験では、抗 TNFα 抗体治療歴がある患者数が、治験全体の計画被験者数の 50%を超えないよう被験者を組み入れることとしており、結果的に全体の 48%が抗 TNFα 抗体治療歴がある患者であった。

治療失敗歴別の分類では、抗 TNFα 抗体治療失敗歴を有する被験者の割合は 41%（367 例）、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%（360 例）、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%（145 例）であった。

人口統計学的及び他の基準値の特性について、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 で大きな違いは見られなかった。

表 2.7.3.3-6　人口統計学的及び他の基準値の特性（導入期の安全性データの解析対象集団）
（C13006）

		コホート 1		コホート 2	MLN0002	
		プラセボ	MLN0002	MLN0002	合計	合計
項目	カテゴリ	n=149	n=225	n=521	n=746	n=895
性別	男性	92 (62)	132 (59)	301 (58)	433 (58)	525 (59)
［例数 (%)］	女性	57 (38)	93 (41)	220 (42)	313 (42)	370 (41)
人種	白人	115 (77)	183 (81)	436 (84)	619 (83)	734 (82)
［例数 (%)］	黒人	2 (1)	5 (2)	5 (< 1)	10 (1)	12 (1)
	アジア人	32 (21)	36 (16)	67 (13)	103 (14)	135 (15)
	その他	0	1 (< 1)	13 (2)	14 (2)	14 (2)
民族	ヒスパニック又はラテン系	5 (3)	10 (4)	31 (6)	41 (5)	46 (5)
［例数 (%)］	非ヒスパニック又は非ラテン系	140 (94)	211 (94)	481 (92)	692 (93)	832 (93)
	欠測	4 (3)	4 (2)	9 (2)	13 (2)	17 (2)
年齢（歳）	平均値	41.2	40.1	40.1	40.1	40.3
	標準偏差	12.50	13.11	13.27	13.21	13.09
年齢（歳）	< 35	53 (36)	86 (38)	214 (41)	300 (40)	353 (39)
［例数 (%)］	≥ 35	96 (64)	139 (62)	307 (59)	446 (60)	542 (61)
	< 65	142 (95)	217 (96)	503 (97)	720 (97)	862 (96)
	≥ 65	7 (5)	8 (4)	18 (3)	26 (3)	33 (4)
体重（kg）	例数	148	225	521	746	894
	平均値	72.4	72.4	74.2	73.6	73.4
	標準偏差	17.65	17.11	19.32	18.68	18.51
BMI（kg/m^2）	例数	148	225	521	746	894
	平均値	24.6	24.9	25.3	25.2	25.1
	標準偏差	5.11	4.85	6.05	5.72	5.62
地域	北米	63 (42)	78 (35)	189 (36)	267 (36)	330 (37)
［例数 (%)］	西／北ヨーロッパ	22 (15)	40 (18)	112 (21)	152 (20)	174 (19)
	中央ヨーロッパ	11 (7)	25 (11)	83 (16)	108 (14)	119 (13)
	東ヨーロッパ	13 (9)	26 (12)	37 (7)	63 (8)	76 (8)
	アジア／オーストラリア／アフリカ	40 (27)	56 (25)	100 (19)	156 (21)	196 (22)
潰瘍性大腸炎の罹病期間（年）	例数	149	225	519	744	893
	平均値	7.1	6.1	7.2	6.8	6.9
	標準偏差	7.25	5.08	6.61	6.20	6.39
潰瘍性大腸炎の罹病期間（年）	< 1	13 (9)	13 (6)	38 (7)	51 (7)	64 (7)
［例数 (%)］	≥ 1、< 3	44 (30)	63 (28)	121 (23)	184 (25)	228 (25)
	≥ 3、< 7	39 (26)	77 (34)	163 (31)	240 (32)	279 (31)
	≥ 7	53 (36)	72 (32)	197 (38)	269 (36)	322 (36)
	欠測	0	0	2	2	2
ベースラインの完全 Mayo スコア	平均値	8.6	8.5	8.6	8.6	8.6
	標準偏差	1.68	1.78	1.76	1.76	1.75
ベースラインの完全 Mayo スコア	< 6	5 (3)	6 (3)	14 (3)	20 (3)	25 (3)
［例数 (%)］	≥ 6、≤ 8	70 (47)	105 (47)	249 (48)	354 (47)	424 (47)
	≥ 9、≤ 12	74 (50)	114 (51)	258 (50)	372 (50)	446 (50)
ベースラインの便中カルプロテクチン（μg/g）	例数	139	213	505	718	857
	平均値	2369.9	2552.2	1442.7	1771.8	1868.8
	標準偏差	3258.82	3800.36	1855.61	2635.91	2753.28

表 2.7.3.3-6　人口統計学的及び他の基準値の特性（導入期の安全性データの解析対象集団）（C13006）（続き）

項目	カテゴリ	コホート 1 プラセボ n=149	コホート 1 MLN0002 n=225	コホート 2 MLN0002 n=521	MLN0002 合計 n=746	合計 n=895
ベースラインの便中カルプロテクチン（μg/g）［例数 (%)］	≤250	27 (18)	37 (16)	94 (18)	131 (18)	158 (18)
	>250、≤500	20 (13)	20 (9)	82 (16)	102 (14)	122 (14)
	>500	92 (62)	156 (69)	329 (63)	485 (65)	577 (64)
	欠測	10	12	16	28	38
病型分類［例数 (%)］	直腸 S 状結腸炎	22 (15)	25 (11)	69 (13)	94 (13)	116 (13)
	左側大腸炎	59 (40)	92 (41)	188 (36)	280 (38)	339 (38)
	広範囲の大腸炎	18 (12)	25 (11)	66 (13)	91 (12)	109 (12)
	全大腸炎	50 (34)	83 (37)	198 (38)	281 (38)	331 (37)
喫煙歴［例数 (%)］	現在も喫煙	11 (7)	12 (5)	32 (6)	44 (6)	55 (6)
	喫煙歴なし	88 (59)	145 (64)	322 (62)	467 (63)	555 (62)
	過去に喫煙	50 (34)	68 (30)	167 (32)	235 (32)	285 (32)
腸管外徴候の既往［例数 (%)］	あり	44 (30)	74 (33)	180 (35)	254 (34)	298 (33)
	なし	105 (70)	151 (67)	341 (65)	492 (66)	597 (67)
抗 TNFα 抗体治療歴［例数 (%)］	あり	73 (49)	95 (42)	263 (50)	358 (48)	431 (48)
	なし	76 (51)	130 (58)	258 (50)	388 (52)	464 (52)
抗 TNFα 抗体治療失敗歴あり [1]［例数 (%)］		63 (42)	82 (36)	222 (43)	304 (41)	367 (41)
	効果不十分 [2]	29 (46)	44 (54)	103 (46)	147 (48)	176 (48)
	効果減弱 [3]	26 (41)	32 (39)	83 (37)	115 (38)	141 (38)
	不耐 [4]	8 (13)	6 (7)	36 (16)	42 (14)	50 (14)
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 [1]［例数 (%)］		55 (38)	96 (44)	209 (41)	305 (42)	360 (41)
	効果不十分 [2]	40 (73)	68 (71)	144 (69)	212 (70)	252 (70)
	不耐 [4]	15 (27)	28 (29)	65 (31)	93 (30)	108 (30)
副腎皮質ステロイド治療失敗歴のみあり [1]［例数 (%)］		25 (17)	42 (19)	78 (15)	120 (16)	145 (17)
	効果不十分 [2]	23 (92)	36 (86)	68 (87)	104 (87)	127 (88)
	不耐 [4]	2 (8)	6 (14)	10 (13)	16 (13)	18 (12)
ベースラインの治療薬	免疫調節薬 [5]	44 (30)	75 (33)	189 (36)	264 (35)	308 (34)
	副腎皮質ステロイド [6]	84 (56)	126 (56)	271 (52)	397 (53)	481 (54)
	免疫調節薬のみ	18 (12)	28 (12)	113 (22)	141 (19)	159 (18)
	副腎皮質ステロイドのみ	58 (39)	79 (35)	195 (37)	274 (37)	332 (37)
	副腎皮質ステロイド及び免疫調節薬	26 (17)	47 (21)	76 (15)	123 (16)	149 (17)

治療失敗歴は、「効果不十分」>「効果減弱」>「不耐」の順に順位付けし、順位の最も高いカテゴリにのみカウントした。

1) 治療失敗歴のある被験者の割合は各投与群の被験者数を分母として算出した。治療失敗の理由の内訳は、それぞれの治療失敗歴のある被験者数を分母として算出した。

2) 抗 TNFα 抗体に対する「効果不十分」は特定の薬剤による導入療法にもかかわらず持続的に疾患活動性を示す場合と定義した。免疫調節薬及び副腎皮質ステロイドでは、「効果不十分」、「効果減弱」（免疫調節薬のみ）であった被験者又は組入れ時にこれらの薬剤で治療されても依然として疾患活動性を示す被験者が含まれる。

3) 抗 TNFα 抗体に対する「効果減弱」は以前に臨床的ベネフィットが見られていたが維持期で症状の再燃が見られた場合と定義した。

4) 「不耐」は治療に関連した毒性が見られた場合と定義した。

5) 免疫調節薬の使用（副腎皮質ステロイドの有無とは無関係）。

6) 副腎皮質ステロイドの使用（免疫調節薬使用の有無とは無関係）。

総括報告書（5.3.5.1-2）Table 9、Table 11、Table 12 から引用

2）維持期

「維持期の安全性データの解析対象集団」における主な人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3-7 に示した。

「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、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、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、治療失敗歴別の分類では、抗 TNFα 抗体治療失敗歴を有する被験者の割合は 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別の被験者数は、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。

「維持期の非 ITT 解析対象集団」では、潰瘍性大腸炎の罹病期間の中央値（プラセボ群：4.5 年、本剤 Q4W 群：4.6 年）が「維持試験の ITT 解析対象集団」（プラセボ群：5.4 年、本剤 Q8W 群：5.4 年、本剤 Q4W 群：5.0 年）に比べ短かったが、それ以外のベースラインの疾患特性は、全体的に「維持試験の ITT 解析対象集団」と同様であった。

表 2.7.3.3-7　人口統計学的及び他の基準値の特性（維持期の安全性データの解析対象集団）（C13006）

		ITT 解析対象集団			非 ITT 解析対象集団		合計	
		プラセボ	MLN0002 Q8W	MLN0002 Q4W	プラセボ	MLN0002 Q4W	プラセボ	MLN0002
項目	カテゴリ	n=126	n=122	n=125	n=149	n=373	n=275	n=620
性別	男性	69 (55)	70 (57)	68 (54)	92 (62)	226 (61)	161 (59)	364 (59)
［例数 (%)］	女性	57 (45)	52 (43)	57 (46)	57 (38)	147 (39)	114 (41)	256 (41)
人種	白人	101 (80)	104 (85)	101 (81)	115 (77)	313 (84)	216 (79)	518 (84)
［例数 (%)］	黒人	2 (2)	4 (3)	1 (< 1)	2 (1)	3 (< 1)	4 (1)	8 (1)
	アジア人	20 (16)	13 (11)	21 (17)	32 (21)	49 (13)	52 (19)	83 (13)
	その他	3 (2)	1 (< 1)	2 (2)	0	8 (2)	3 (1)	11 (2)
民族	ヒスパニック又はラテン系	12 (10)	9 (7)	4 (3)	5 (3)	16 (4)	17 (6)	29 (5)
［例数 (%)］	非ヒスパニック又は非ラテン系	111 (88)	112 (92)	119 (95)	140 (94)	350 (94)	251 (91)	581 (94)
	欠測	3 (2)	1 (< 1)	2 (2)	4 (3)	7 (2)	7 (3)	10 (2)
年齢（歳）	平均値	40.3	41.0	38.6	41.2	40.3	40.8	40.1
	標準偏差	13.92	12.85	14.21	12.50	12.73	13.15	13.07
年齢（歳）	< 35	54 (43)	44 (36)	57 (46)	53 (36)	145 (39)	107 (39)	246 (40)
［例数 (%)］	≥ 35	72 (57)	78 (64)	68 (54)	96 (64)	228 (61)	168 (61)	374 (60)
	< 65	121 (96)	117 (96)	119 (95)	142 (95)	363 (97)	263 (96)	599 (97)
	≥ 65	5 (4)	5 (4)	6 (5)	7 (5)	10 (3)	12 (4)	21 (3)
体重（kg）	例数	126	122	125	148	373	274	620
	平均値	74.7	78.2	71.8	72.4	72.4	73.5	73.4
	標準偏差	20.42	18.76	16.71	17.65	18.48	18.97	18.32
BMI（kg/m^2）	例数	126	122	125	148	373	274	620
	平均値	25.8	26.8	24.5	24.6	24.7	25.2	25.1
	標準偏差	6.06	6.26	4.70	5.11	5.62	5.59	5.64
地域	北米	36 (29)	49 (40)	37 (30)	63 (42)	145 (39)	99 (36)	231 (37)
［例数 (%)］	西／北ヨーロッパ	20 (16)	23 (19)	25 (20)	22 (15)	84 (23)	42 (15)	132 (21)
	中央ヨーロッパ	26 (21)	20 (16)	25 (20)	11 (7)	37 (10)	37 (13)	82 (13)
	東ヨーロッパ	10 (8)	12 (10)	11 (9)	13 (9)	30 (8)	23 (8)	53 (9)
	アジア／オーストラリア／アフリカ	34 (27)	18 (15)	27 (22)	40 (27)	77 (21)	74 (27)	122 (20)
潰瘍性大腸炎の罹病期間（年）	例数	126	122	125	149	371	275	618
	平均値	7.8	6.2	7.6	7.1	6.5	7.4	6.7
	標準偏差	6.88	4.76	7.02	7.25	6.05	7.08	6.04

表 2.7.3.3-7　人口統計学的及び他の基準値の特性（維持期の安全性データの解析対象集団）（C13006）（続き）

		ITT 解析対象集団			非 ITT 解析対象集団		合計	
		プラセボ	MLN0002 Q8W	MLN0002 Q4W	プラセボ	MLN0002 Q4W	プラセボ	MLN0002
項目	カテゴリ	n=126	n=122	n=125	n=149	n=373	n=275	n=620
潰瘍性大腸炎の	< 1	4 (3)	8 (7)	10 (8)	13 (9)	29 (8)	17 (6)	47 (8)
罹病期間（年）	≥ 1、< 3	31 (25)	29 (24)	23 (18)	44 (30)	101 (27)	75 (27)	153 (25)
［例数 (%)］	≥ 3、< 7	36 (29)	44 (36)	41 (33)	39 (26)	119 (32)	75 (27)	204 (33)
	≥ 7	55 (44)	41 (34)	51 (41)	53 (36)	122 (33)	108 (39)	214 (35)
	欠測	0	0	0	0	2	0	2
ベースラインの	平均値	8.4	8.4	8.3	8.6	8.7	8.5	8.6
完全 Mayo スコア	標準偏差	1.75	1.80	1.66	1.68	1.77	1.72	1.76
ベースラインの	< 6	6 (5)	5 (4)	1 (< 1)	5 (3)	8 (2)	11 (4)	14 (2)
完全 Mayo スコア	≥ 6、≤ 8	63 (50)	62 (51)	72 (58)	70 (47)	157 (42)	133 (48)	291 (47)
［例数 (%)］	≥ 9、≤ 12	57 (45)	55 (45)	52 (42)	74 (50)	208 (56)	131 (48)	315 (51)
ベースラインの	例数	122	117	117	139	362	261	596
便中カルプロテクチン	平均値	2055.6	1686.3	1782.9	2369.9	1700.3	2223.0	1713.7
(μg/g)	標準偏差	2935.39	2609.01	2918.17	3258.82	2439.94	3109.89	2569.14
ベースラインの	≤ 250	25 (20)	26 (21)	21 (17)	27 (18)	59 (16)	52 (19)	106 (17)
便中カルプロテクチン	> 250、≤ 500	13 (10)	18 (15)	19 (15)	20 (13)	52 (14)	33 (12)	89 (14)
(μg/g)	> 500	84 (67)	73 (60)	77 (62)	92 (62)	251 (67)	176 (64)	401 (65)
［例数 (%)］	欠測	4	5	8	10	11	14	24
病型分類	直腸 S 状結腸炎	9 (7)	18 (15)	14 (11)	22 (15)	53 (14)	31 (11)	85 (14)
［例数 (%)］	左側大腸炎	53 (42)	51 (42)	45 (36)	59 (40)	131 (35)	112 (41)	227 (37)
	広範囲の大腸炎	17 (13)	14 (11)	14 (11)	18 (12)	46 (12)	35 (13)	74 (12)
	全大腸炎	47 (37)	39 (32)	52 (42)	50 (34)	143 (38)	97 (35)	234 (38)
喫煙歴	現在も喫煙	8 (6)	7 (6)	8 (6)	11 (7)	21 (6)	19 (7)	36 (6)
［例数 (%)］	喫煙歴なし	87 (69)	82 (67)	82 (66)	88 (59)	216 (58)	175 (64)	380 (61)
	過去に喫煙	31 (25)	33 (27)	35 (28)	50 (34)	136 (36)	81 (29)	204 (33)
腸管外徴候の既往	あり	39 (31)	46 (38)	48 (38)	44 (30)	121 (32)	83 (30)	215 (35)
［例数 (%)］	なし	87 (69)	76 (62)	77 (62)	105 (70)	252 (68)	192 (70)	405 (65)
抗 TNFα 抗体治療歴	あり	47 (37)	50 (41)	52 (42)	73 (49)	209 (56)	120 (44)	311 (50)
［例数 (%)］	なし	79 (63)	72 (59)	73 (58)	76 (51)	164 (44)	155 (56)	309 (50)
抗 TNFα 抗体治療失敗歴あり [1] ［例数 (%)］		38 (30)	43 (35)	40 (32)	63 (42)	183 (49)	101 (37)	266 (43)
	効果不十分 [2]	19 (50)	16 (37)	17 (43)	29 (46)	95 (52)	48 (48)	128 (48)
	効果減弱 [3]	13 (34)	16 (37)	15 (38)	26 (41)	71 (39)	39 (39)	102 (38)
	不耐 [4]	6 (16)	11 (26)	8 (20)	8 (13)	17 (9)	14 (14)	36 (14)

表 2.7.3.3-7　人口統計学的及び他の基準値の特性（維持期の安全性データの解析対象集団）（C13006）（続き）

項目	カテゴリ	ITT 解析対象集団 プラセボ n=126	ITT 解析対象集団 MLN0002 Q8W n=122	ITT 解析対象集団 MLN0002 Q4W n=125	非 ITT 解析対象集団 プラセボ n=149	非 ITT 解析対象集団 MLN0002 Q4W n=373	合計 プラセボ n=275	合計 MLN0002 n=620
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 [1] ［例数 (%)］		61 (49)	56 (47)	60 (48)	55 (38)	128 (35)	116 (43)	244 (40)
	効果不十分 [2]	43 (70)	43 (77)	40 (67)	40 (73)	86 (67)	83 (72)	169 (69)
	不耐 [4]	18 (30)	13 (23)	20 (33)	15 (27)	42 (33)	33 (28)	75 (31)
副腎皮質ステロイド治療失敗歴のみあり [1] ［例数 (%)］		26 (21)	19 (16)	25 (20)	25 (17)	50 (14)	51 (19)	94 (16)
	効果不十分 [2]	21 (81)	19 (100)	20 (80)	23 (92)	44 (88)	44 (86)	83 (88)
	不耐 [4]	5 (19)	0	5 (20)	2 (8)	6 (12)	7 (14)	11 (12)

各項目の結果はベースライン（0 週目）値。

治療失敗歴は、「効果不十分」>「効果減弱」>「不耐」の順に順位付けし、順位の最も高いカテゴリにのみカウントした。

1) 治療失敗歴のある被験者の割合は各投与群の被験者数を分母として算出した。治療失敗の理由の内訳は、それぞれの治療失敗歴のある被験者数を分母として算出した。

2) 抗 TNFα 抗体に対する「効果不十分」は特定の薬剤による導入療法にもかかわらず持続的に疾患活動性を示す場合と定義した。免疫調節薬及び副腎皮質ステロイドでは、「効果不十分」、「効果減弱」（免疫調節薬のみ）であった被験者又は組入れ時にこれらの薬剤で治療されても依然として疾患活動性を示す被験者が含まれる。

3) 抗 TNFα 抗体に対する「効果減弱」は以前に臨床的ベネフィットが見られていたが維持期で症状の再燃が見られた場合と定義した。

4) 「不耐」は治療に関連した毒性が見られた場合と定義した。

総括報告書（5.3.5.1-2）Table 44、Table 46、Table 47 から引用

2.7.3.3.1.3 試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、アザチオプリン等）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、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。

2.7.3.3.1.4 中止・脱落例

（1）国内試験

1）国内第 I 相 反復投与試験（CPH-001：評価）

CPH-001 試験では、9 例（本剤 150 mg 群 3 例、本剤 300 mg 群 6 例）が組み入れられ、その全例が治験薬の投与を受けた。本剤 150 mg 群の 1 例が治験薬投与完了後に発現した有害事象のために治験を中止し、本剤 150 mg 群の 2 例及び本剤 300 mg 群の 6 例が治験を完了した。

2）国内第 III 相 導入・維持検証試験（CCT-101：評価）

① 導入期

「導入期に組み入れられた全例」における治験終了状態を表 2.7.3.3-8 に示した。

コホート 1 に 246 例、コホート 2 に 46 例、合計 292 例が導入期に組み入れられた。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、全例が二重盲検下で治験薬の投与を受けた。コホート 2 では、組み入れられた 46 例全例が非盲検下で治験薬の投与を受けた。

導入期に治験薬が投与された 292 例のうち、269 例（92.1%）が導入期の規定の治験薬投与を完了し、23 例（7.9%）が投与中止となった。コホート 2 で、コホート 1 のプラセボ群及び本剤群に比べ、治験薬の投与を中止した被験者の割合が高かった。

投与中止に至った理由は、ほとんどが「PTE 又は有害事象」であった。「PTE 又は有害事象」により投与中止した被験者の割合は、コホート 1 のプラセボ群に比べ、コホート 1 の本剤群及びコホート 2 で高かった。

表 2.7.3.3-8　治験終了状態（導入期に組み入れられた全例）（CCT-101）

	コホート 1		コホート 2	
	プラセボ n=82	MLN0002 n=164	MLN0002 n=46	合計 n=292
導入期組入れ例数	82	164	46	292
完了 [1)]	78 (95.1)	155 (94.5)	36 (78.3)	269 (92.1)
中止	4 (4.9)	9 (5.5)	10 (21.7)	23 (7.9)
導入期の治験薬投与の中止理由				
PTE 又は有害事象	2 (50.0)	8 (88.9)	7 (70.0)	17 (73.9)
治験実施計画書からの重大な逸脱	1 (25.0)	0	0	1 (4.3)
追跡不能	0	0	0	0
自発的な中止	0	0	0	0
治験全体の中止	0	0	0	0
妊娠	0	0	0	0
有効性の欠如	1 (25.0)	1 (11.1)	3 (30.0)	5 (21.7)
その他	0	0	0	0

数字は例数、( ) 内は%。

1) 治験薬の投与状況が「完了」又は治験薬の投与量が 79 mL 以上（調整済みの治験薬 105 mL に対する投与量が 75%以上）の場合を「完了」と定義した。

総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15 Table 1.1.5.1 から引用

② 維持期

CCT-101 試験の「維持期に組み入れられた全例」における治験終了状態を表 2.7.3.3-9 に示した。

導入期のコホート 1 のプラセボ群、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た。また、コホート 1 のプラセボ群から組入れられた 26 例はプラセボ継続例とされた。

維持期に組み入れられた 109 例全例が、二重盲検下で治験薬を投与された。そのうち、60 例（55.0%）が維持期の規定の治験薬投与を完了し、49 例（45.0%）が投与中止となった。本剤群では、プラセボ群又はプラセボ継続例に比べ、治験薬の投与中止となった被験者の割合が低かった。投与中止に至った理由の主なものは、いずれの投与群も「有効性の欠如」であった。

表 2.7.3.3-9　治験終了状態（維持期に組み入れられた全例）（CCT-101）

	維持期無作為化例		プラセボ	
	プラセボ	MLN0002	継続例	合計
	n=42	n=41	n=26	n=109
維持期組入れ例数	42	41	26	109
完了 [1)]	18 (42.9)	30 (73.2)	12 (46.2)	60 (55.0)
中止	24 (57.1)	11 (26.8)	14 (53.8)	49 (45.0)
維持期の治験薬投与の中止理由				
PTE 又は有害事象	6 (25.0)	1 (9.1)	1 (7.1)	8 (16.3)
治験実施計画書からの重大な逸脱	0	0	0	0
追跡不能	0	0	0	0
自発的な中止	3 (12.5)	2 (18.2)	1 (7.1)	6 (12.2)
治験全体の中止	0	0	0	0
妊娠	2 (8.3)	0	0	2 (4.1)
有効性の欠如	13 (54.2)	8 (72.7)	12 (85.7)	33 (67.3)
その他	0	0	0	0

数字は例数、( ) 内は%。

1) 治験薬の投与状況が「完了」又は治験薬の投与量が 79 mL 以上（調整済みの治験薬 105 mL に対する投与量が 75%以上）の場合を「完了」と定義した。

総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15 Table 1.1.5.1m から引用

（2）海外試験

1）海外第 II 相 用量反応性試験（M200-022：参考）

M200-022 試験の「ITT 解析対象集団」における治験終了状態を表 2.7.3.3-10 に示した。

本試験では、181 例が組み入れられた。そのうち 154 例（85%）が 180 日目の追跡調査来院までの治験を完了したが、27 例（15%）は治験を早期に中止した。中止理由の内訳は、追跡不能が 4 例（2%）、自発的な中止が 10 例（6%）、有害事象が 6 例（3%）及びその他に分類される理由が 7 例（4%）であった。

表 2.7.3.3-10　治験終了状態（ITT 解析対象集団）（M200-022）

		MLN0002		
	プラセボ	0.5 mg/kg	2.0 mg/kg	合計
組入れ例数	63 (100)	58 (100)	60 (100)	118 (100)
完了 [1)]	54 (86)	52 (90)	48 (80)	100 (85)
未完了	9 (14)	6 (10)	12 (20)	18 (15)
治験中止理由				
追跡不能	1 (2)	1 (2)	2 (3)	3 (3)
自発的な中止	4 (6)	3 (5)	3 (5)	6 (5)
有害事象	1 (2)	2 (3)	3 (5)	5 (4)
その他	3 (5)	0	4 (7)	4 (3)

数値は例数、( ) 内は%。

1) 180 日目の追跡調査来院を完了した場合を「完了」と定義した。

総括報告書（5.3.3.2-2）Table 10-2 から引用

2）海外第 III 相 導入・維持検証試験（C13006：評価）

① 導入期

C13006 試験の「導入期に組み入れられた全例」における治験終了状態を表 2.7.3.3-11 に示した。

導入期に組み入れられ、治験薬が投与された895例のうち、838例（94%）が導入期を完了し、57例（6%）が治験中止となった。主な治験中止理由は有効性の欠如21例（コホート1のプラセボ群5例、本剤群2例及びコホート2で14例）、自発的な中止15例（コホート1のプラセボ群3例、本剤群4例及びコホート2で8例）、有害事象11例（コホート1のプラセボ群4例及びコホート2で7例）であった。

表 2.7.3.3-11　治験終了状態（導入期に組み入れられた全例）（C13006）

	コホート1		コホート2	MLN0002	
	プラセボ	MLN0002	MLN0002	合計	合計
	n=149	n=225	n=521	n=746	n=895
導入期組入れ例数	149	225	521	746	895
完了[1)]	135 (91)	218 (97)	485 (93)	703 (94)	838 (94)
中止	14 (9)	7 (3)	36 (7)	43 (6)	57 (6)
治験中止理由					
有害事象	4 (3)	0	7 (1)	7 (< 1)	11 (1)
治験実施計画書からの逸脱	1 (< 1)	1 (< 1)	6 (1)	7 (< 1)	8 (< 1)
有効性の欠如	5 (3)	2 (< 1)	14 (3)	16 (2)	21 (2)
治験依頼者の決定	0	0	0	0	0
自発的な中止	3 (2)	4 (2)	8 (2)	12 (2)	15 (2)
追跡不能	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
その他	0	0	0	0	0

数字は例数、( ) 内は%。
1) 0及び2週目の治験薬投与を完了し、6週目の投与前評価を完了した場合を「完了」と定義した。
総括報告書（5.3.5.1-2）Table 6から引用

② 維持期

C13006試験の「維持期の安全性データの解析対象集団」における治験終了状態を表2.7.3.3-12に示した。

「維持試験のITT解析対象集団」では、維持期を完了した被験者の割合は、プラセボ群（38%）に比べて本剤Q8W群（63%）及び本剤Q4W群（67%）で高かった。維持期の治験中止理由で最も多かったものは有効性の欠如で、次いで有害事象であった。有効性の欠如及び有害事象により治験中止となった被験者の割合は、本剤Q8W群（それぞれ25%及び6%）及び本剤Q4W群（それぞれ26%及び5%）と比較して、いずれもプラセボ群（それぞれ48%及び12%）で高かった。

「維持試験のITT解析対象集団」の全本剤群（本剤Q8W群及び本剤Q4W群）は247例、「維持期の非ITT解析対象集団」の本剤Q4W群は373例であり、維持期全体では計620例が本剤群に割り付けられた。維持期で本剤群に割り付けられた620例のうち、維持期を完了した被験者は296例（48%）であり、維持期の治験中止理由で最も多かったものは有効性の欠如（38%）で、次いで自発的な中止（6%）、有害事象（6%）であった。

表 2.7.3.3-12　治験終了状態（維持期の安全性データの解析対象集団）（C13006）

	ITT 解析対象集団			非 ITT 解析対象集団		合計	
	プラセボ n=126	MLN0002 Q8W n=122	MLN0002 Q4W n=125	プラセボ n=149	MLN0002 Q4W n=373	プラセボ n=275	MLN0002 n=620
維持期組入れ例数	126 (100)	122 (100)	125 (100)	149 (100)	373 (100)	275 (100)	620 (100)
完了 1)	48 (38)	77 (63)	84 (67)	30 (20)	135 (36)	78 (28)	296 (48)
中止 2)	78 (62)	45 (37)	41 (33)	119 (80)	238 (64)	197 (72)	324 (52)
治験中止理由							
有害事象	15 (12)	7 (6)	6 (5)	16 (11)	23 (6)	31 (11)	36 (6)
治験実施計画書からの逸脱	0	0	0	2 (1)	9 (2)	2 (< 1)	9 (1)
有効性の欠如	61 (48)	31 (25)	33 (26)	88 (59)	171 (46)	149 (54)	235 (38)
治験依頼者の決定	0	0	0	0	0	0	0
自発的な中止	2 (2)	5 (4)	2 (2)	9 (6)	32 (9)	11 (4)	39 (6)
追跡不能	0	2 (2)	0	4 (3)	3 (< 1)	4 (1)	5 (< 1)
その他	0	0	0	0	0	0	0

数字は例数、( ) 内は%。
1) 52 週の評価を完了した場合を「完了」と定義した。
2) 治験期間中（6 週目前も含む）に中止した被験者が含まれる。
総括報告書（5.3.5.1-2）Table 41 から引用

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

有効性試験の結果の比較は、国内及び海外の導入・維持検証試験である CCT-101 試験及び C13006 試験の主要評価項目及び副次評価項目から検討した。

2.7.3.3.2.1 全有効性試験の結果

（1）導入期

1）主要評価項目

① 改善率

i） CCT-101 試験

「導入期の最大の解析対象集団」における 10 週目改善率を表 2.7.3.3-13 に示した。

10 週目改善率は、コホート 1 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。10 週目改善率の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、統計学的に有意な差は見られなかったものの（p=0.2722）、10 週目改善率はプラセボ群と比較して本剤群で高かった。

表 2.7.3.3-13　10 週目改善率（導入期の最大の解析対象集団）（CCT-101）

	プラセボ n=82	MLN0002 n=164
10 週目改善 [1]［例数 (%)］	27 (32.9)	65 (39.6)
両側 95%信頼区間 (%)	(22.942, 44.186)	(32.093, 47.557)
プラセボ群との差 [2] (%)		6.7
両側 95%信頼区間 (%)		(-5.922, 19.337)
調整オッズ比 [3]		1.37
両側 95%信頼区間		(0.779, 2.399)
p 値		0.2722

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) 本剤群－プラセボ群の点推定値。
3) 本剤群／プラセボ群。抗 TNFα 抗体前治療歴の有無を層別因子とした CMH 検定により算出した。
総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15 Table 2.1.1.1.1、Table 2.1.1.1.2、Table 2.1.1.3 から引用

ii） C13006 試験

「導入試験の ITT 解析対象集団」における 6 週目改善率を表 2.7.3.3-14 に示した。

6 週目改善率は、プラセボ群及び本剤群でそれぞれ 25.5%（38/149 例）及び 47.1%（106/225 例）であった。本剤群のプラセボ群に対する調整済み 6 週目改善率の投与群間差（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）。また、プラセボ群に対する本剤群の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。

表 2.7.3.3-14　6 週目改善率（導入試験の ITT 解析対象集団）（C13006）

	プラセボ n=149	MLN0002 n=225
6 週目改善 [1]［例数 (%)］	38 (25.5)	106 (47.1)
両側 95%信頼区間 (%)	(18.5, 32.5)	(40.6, 53.6)
調整済み改善率のプラセボとの差 [2] (%)		21.7
両側 95%信頼区間 (%)		(11.6, 31.7)
p 値 [3]		< 0.0001
調整済み相対リスク		1.8
両側 95%信頼区間		(1.4, 2.5)

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、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) 投与群間差及び両側 95%信頼区間：調整済み本剤群の% – 調整済みプラセボ群の%とその両側 95%信頼区間。
3) p 値は経口副腎皮質ステロイド使用の有無、抗 TNFα 抗体又は免疫調節薬併用の有無を層別因子とした CMH カイ二乗検定に基づく。
総括報告書（5.3.5.1-2）Table 18 から引用

2） 副次評価項目

① 寛解率

i） CCT-101 試験

「導入期の最大の解析対象集団」における 10 週目寛解率を表 2.7.3.3-15 に示した。

10 週目寛解率は、コホート 1 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。10 週目寛解率の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、統計学的に有意な差は見られなかったものの（p=0.1980）、10 週目寛解率はプラセボ群と比較して本剤群で高かった。

表 2.7.3.3-15　10 週目寛解率（導入期の最大の解析対象集団）（CCT-101）

	プラセボ n=82	MLN0002 n=164
10 週目寛解 [1]［例数 (%)］	10 (12.2)	30 (18.3)
両側 95%信頼区間 (%)	(6.006, 21.286)	(12.695, 25.072)
プラセボ群との差 [2] (%)		6.1
両側 95%信頼区間 (%)		(-3.131, 15.326)
調整オッズ比 [3]		1.66
両側 95%信頼区間		(0.762, 3.596)
p 値		0.1980

1) 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。
2) 本剤群－プラセボ群の点推定値。
3) 本剤群／プラセボ群。抗 TNFα 抗体前治療歴の有無を層別因子とした CMH 検定により算出した。
総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15 Table 2.2.1.1、Table 2.2.1.2、Table 2.2.3.1 から引用

ii) C13006 試験

「導入試験の ITT 解析対象集団」における 6 週目寛解率を表 2.7.3.3-16 に示した。

6 週目寛解率は、プラセボ群及び本剤群でそれぞれ 5.4%（8/149 例）及び 16.9%（38/225 例）であった。本剤群のプラセボ群に対する調整済み 6 週目寛解率の投与群間差（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との間で有意な差が見られた（p=0.0009）。また、プラセボ群に対する本剤群の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。

表 2.7.3.3-16　6 週目寛解率（導入試験の ITT 解析対象集団）（C13006）

	プラセボ n=149	MLN0002 n=225
6 週目寛解 [1]［例数 (%)］	8 (5.4)	38 (16.9)
両側 95%信頼区間 (%)	(1.7, 9.0)	(12.0, 21.8)
調整済み寛解率のプラセボとの差 [2] (%)		11.5
両側 95%信頼区間 (%)		(4.7, 18.3)
p 値 [3]		0.0009
調整済み相対リスク		3.1
両側 95%信頼区間		(1.5, 6.6)

1) 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。
2) 投与群間差及び両側 95%信頼区間：調整済み本剤群の%－調整済みプラセボ群の%とその両側 95%信頼区間。
3) p 値は経口副腎皮質ステロイド使用の有無、抗 TNFα 抗体又は免疫調節薬併用の有無を層別因子とした CMH カイ二乗検定に基づく。
総括報告書（5.3.5.1-2）Table 19 から引用

② 粘膜治癒率

i) CCT-101 試験

「導入期の最大の解析対象集団」における 10 週目粘膜治癒率を表 2.7.3.3-17 に示した。

10 週目粘膜治癒率は、コホート 1 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。10 週目粘膜治癒率の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、統計学的に有意

な差は見られなかったものの（p=0.3168）、10 週目粘膜治癒率はプラセボ群と比較して本剤群で高かった。

表 2.7.3.3-17　10 週目粘膜治癒率（導入期の最大の解析対象集団）（CCT-101）

	プラセボ n=82	MLN0002 n=164
10 週目粘膜治癒 [1]［例数 (%)］	25 (30.5)	60 (36.6)
両側 95%信頼区間 (%)	(20.796, 41.638)	(29.213, 44.452)
プラセボ群との差 [2] (%)		6.1
両側 95%信頼区間 (%)		(-6.297, 18.492)
調整オッズ比 [3]		1.33
両側 95%信頼区間		(0.755, 2.356)
p 値		0.3168

1) 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。
2) 本剤群－プラセボ群の点推定値。
3) 本剤群／プラセボ群。抗 TNFα 抗体前治療歴の有無を層別因子とした CMH 検定により算出した。
総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15 Table 2.2.7.1、Table 2.2.7.2、Table 2.2.9.1 から引用

ii） C13006 試験

「導入試験の ITT 解析対象集団」における 6 週目粘膜治癒率を表 2.7.3.3-18 に示した。

6 週目粘膜治癒率は、プラセボ群及び本剤群でそれぞれ 24.8%（37/149 例）及び 40.9%（92/225 例）であった。本剤群のプラセボ群に対する調整済み 6 週目粘膜治癒率の投与群間差（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との間で有意な差が見られた（p=0.0012）。また、プラセボ群に対する本剤群の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。

表 2.7.3.3-18　6 週目粘膜治癒率（導入試験の ITT 解析対象集団）（C13006）

	プラセボ n=149	MLN0002 n=225
6 週目粘膜治癒 [5]［例数 (%)］	37 (24.8)	92 (40.9)
両側 95%信頼区間 (%)	(17.9, 31.8)	(34.5, 47.3)
調整済み粘膜治癒率のプラセボとの差 [2] (%)		16.1
両側 95%信頼区間 (%)		(6.4, 25.9)
p 値 [3]		0.0012
調整済み相対リスク		1.6
両側 95%信頼区間		(1.2, 2.3)

1) 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。
2) 投与群間差及び両側 95%信頼区間：調整済み本剤群の% – 調整済みプラセボ群の%とその両側 95%信頼区間。
3) p 値は経口副腎皮質ステロイド使用の有無、抗 TNFα 抗体又は免疫調節薬併用の有無を層別因子とした CMH カイ二乗検定に基づく。
総括報告書（5.3.5.1-2）Table 20 から引用

（2） 維持期

1） 主要評価項目

① 寛解率

i） CCT-101 試験

「維持期の最大の解析対象集団」における 60 週目寛解率を表 2.7.3.3-19 に示した。

60 週目寛解率は、維持期無作為化例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。60 週目寛解率の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統計学的に有意な差が見られた（p=0.0210）。

表 2.7.3.3-19　60 週目寛解率（維持期の最大の解析対象集団）（CCT-101）

	プラセボ n=42	MLN0002 n=41
60 週目寛解 [1]［例数 (%)］	13 (31.0)	23 (56.1)
両側 95%信頼区間 (%)	(17.622, 47.086)	(39.750, 71.531)
プラセボ群との差 [2] (%)		25.1
両側 95%信頼区間 (%)		(4.500, 45.790)
調整オッズ比 [3]		2.88
両側 95%信頼区間		(1.168, 7.108)
p 値		0.0210

1) 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。
2) 本剤群－プラセボ群の点推定値。
3) 本剤群／プラセボ群。抗 TNFα 抗体前治療歴の有無を層別因子とした CMH 検定により算出した。
総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15 Table 2.1.1.1.1m、Table 2.1.1.1.2m、Table 2.1.1.3m から引用

ii） C13006 試験

「維持試験の ITT 解析対象集団」における 52 週目寛解率を表 2.7.3.3-20 に示した。

52 週目寛解率は、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 52 週目寛解率の投与群間差（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、いずれの本剤群もプラセボ群に対する統計学的に有意な差が見られた（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。

表 2.7.3.3-20　52 週目寛解率（維持試験の ITT 解析対象集団）（C13006）

	プラセボ n=126	MLN0002 Q8W n=122	MLN0002 Q4W n=125
52 週目寛解 [1]［例数 (%)］	20 (15.9)	51 (41.8)	56 (44.8)
両側 95%信頼区間 (%)	(9.5, 22.3)	(33.1, 50.6)	(36.1, 53.5)
調整済み寛解率のプラセボとの差 [2] (%)		26.1	29.1
両側 95%信頼区間 (%)		(14.9, 37.2)	(17.9, 40.4)
p 値 [3]		< 0.0001	< 0.0001
調整済み相対リスク		2.7	2.8
両側 95%信頼区間		(1.7, 4.2)	(1.8, 4.4)

1) 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。
2) 投与群間差及び両側 95%信頼区間：調整済み本剤群の%－調整済みプラセボ群の%とその両側 95%信頼区間。
3) p 値は経口副腎皮質ステロイド使用の有無、抗 TNFα 抗体又は免疫調節薬使用の有無及び導入期のコホート（コホート 1 又はコホート 2）を層別因子とした CMH カイ二乗検定に基づく。
総括報告書（5.3.5.1-2）Table 53 から引用

2）副次評価項目

① 持続改善率

i） CCT-101 試験

「維持期の最大の解析対象集団」における持続改善率を表 2.7.3.3-21 に示した。

持続改善率は、維持期無作為化例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。持続改善率の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）。

表 2.7.3.3-21　持続改善率（維持期の最大の解析対象集団）（CCT-101）

	プラセボ n=42	MLN0002 n=41
持続改善 [1]［例数 (%)］	15 (35.7)	27 (65.9)
両側 95%信頼区間 (%)	(21.551, 51.974)	(49.405, 79.917)
プラセボ群との差 [2] (%)		30.1
両側 95%信頼区間 (%)		(9.629, 50.650)
調整オッズ比 [3]		3.48
両側 95%信頼区間		(1.407, 8.626)
p 値		0.0067

1) 持続改善は「10 及び 60 週目の両時点で改善」と定義した。
2) 本剤群－プラセボ群の点推定値。
3) 本剤群／プラセボ群。抗 TNFα 抗体前治療歴の有無を層別因子とした CMH 検定により算出した。
総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15 Table 2.2.1.1.1.1m、Table 2.2.1.1.1.2m、Table 2.2.1.1.3.1m から引用

ii） C13006 試験

「維持試験の ITT 解析対象集団」における 52 週目までの持続改善率を表 2.7.3.3-22 に示した。

52 週目までの持続改善率（6 及び 52 週目の両時点での改善と定義）は、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持続改善率の投与群間差（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、いずれの本剤群もプラセボ群に対する統計学的に有意な差が見られた（いずれも p<0.0001）。プラセボ群に対する本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群の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。

表 2.7.3.3-22　52 週目までの持続改善率（維持試験の ITT 解析対象集団）（C13006）

	プラセボ n=126	MLN0002 Q8W n=122	MLN0002 Q4W n=125
持続改善 [1]［例数 (%)］	30 (23.8)	69 (56.6)	65 (52.0)
両側 95%信頼区間 (%)	(16.4, 31.2)	(47.8, 65.4)	(43.2, 60.8)
調整済み持続改善率のプラセボとの差 [2] (%)		32.8	28.5
両側 95%信頼区間 (%)		(20.8, 44.7)	(16.7, 40.3)
p 値 [3]		< 0.0001	< 0.0001
調整済み相対リスク		2.4	2.2
両側 95%信頼区間		(1.7, 3.4)	(1.5, 3.1)

1) 持続改善は「6 及び 52 週目の両時点で改善」と定義した。
2) 投与群間差及び両側 95%信頼区間：調整済み本剤群の% – 調整済みプラセボ群の%とその両側 95%信頼区間。
3) p 値は経口副腎皮質ステロイド使用の有無、抗 TNFα 抗体又は免疫調節薬使用の有無及び導入期のコホート（コホート 1 又はコホート 2）を層別因子とした CMH カイ二乗検定に基づく。
総括報告書（5.3.5.1-2）Table 54 から引用

② 粘膜治癒率

i) CCT-101 試験

「維持期の最大の解析対象集団」における 60 週目粘膜治癒率を表 2.7.3.3-23 に示した。

60 週目粘膜治癒率は、維持期無作為化例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。60 週目粘膜治癒率の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）。

表 2.7.3.3-23　60 週目粘膜治癒率（維持期の最大の解析対象集団）（CCT-101）

	プラセボ n=42	MLN0002 n=41
60 週目粘膜治癒 [1]［例数 (%)］	14 (33.3)	26 (63.4)
両側 95%信頼区間 (%)	(19.567, 49.549)	(46.936, 77.877)
プラセボ群との差 [2] (%)		30.1
両側 95%信頼区間 (%)		(9.572, 50.590)
調整オッズ比 [3]		3.49
両側 95%信頼区間		(1.409, 8.642)
p 値		0.0066

1) 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。
2) 本剤群－プラセボ群の点推定値。
3) 本剤群／プラセボ群。抗 TNFα 抗体前治療歴の有無を層別因子とした CMH 検定により算出した。
総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15 Table 2.2.1.2.1.1m、Table 2.2.1.2.1.2m、Table 2.2.1.2.3.1m から引用

ii) C13006 試験

「維持試験の ITT 解析対象集団」における 52 週目粘膜治癒率を表 2.7.3.3-24 に示した。

52 週目粘膜治癒率は、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 52 週目粘膜治癒率の投与群間差（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、いずれの本剤群もプラセボ群に対する統計学的に有意な差が見られた（いずれも p<0.0001）。プラセボ群に対する本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群の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。

表 2.7.3.3-24　52 週目粘膜治癒率（維持試験の ITT 解析対象集団）（C13006）

	プラセボ n=126	MLN0002 Q8W n=122	MLN0002 Q4W n=125
52 週目粘膜治癒 [1]［例数 (%)］	25 (19.8)	63 (51.6)	70 (56.0)
両側 95%信頼区間 (%)	(12.9, 26.8)	(42.8, 60.5)	(47.3, 64.7)
調整済み粘膜治癒率のプラセボとの差 [2] (%)		32.0	36.3
両側 95%信頼区間 (%)		(20.3, 43.8)	(24.4, 48.3)
p 値 [3]		< 0.0001	< 0.0001
調整済み相対リスク		2.6	2.8
両側 95%信頼区間		(1.8, 3.9)	(1.9, 4.2)

1) 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。
2) 投与群間差及び両側 95%信頼区間：調整済み本剤群の% – 調整済みプラセボ群の%とその両側 95%信頼区間。
3) p 値は経口副腎皮質ステロイド使用の有無、抗 TNFα 抗体又は免疫調節薬使用の有無及び導入期のコホート（コホート 1 又はコホート 2）を層別因子とした CMH カイ二乗検定に基づく。
総括報告書（5.3.5.1-2）Table 55 から引用

③ 持続寛解率

i) CCT-101 試験

「維持期の最大の解析対象集団」における持続寛解率を表 2.7.3.3-25 に示した。

維持期無作為化例の 10 週目寛解率はプラセボ群及び本剤群でそれぞれ 45.2%（19/42 例）及び 43.9%（18/41 例）であり、さらに 10 週目と 60 週目の両時点で寛解を達成（持続寛解）したのは、プラセボ群及び本剤群でそれぞれ 16.7%（7/42 例）及び 26.8%（11/41 例）であった。持続寛解率の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）であった。

表 2.7.3.3-25　持続寛解率（維持期の最大の解析対象集団）（CCT-101）

	プラセボ n=42	MLN0002 n=41
持続寛解 [1]［例数 (%)］	7 (16.7)	11 (26.8)
両側 95%信頼区間 (%)	(6.974, 31.364)	(14.221, 42.944)
プラセボ群との差 [2] (%)		10.2
両側 95%信頼区間 (%)		(-7.472, 27.797)
調整オッズ比 [3]		2.02
両側 95%信頼区間		(0.677, 6.033)
p 値		0.2090

1) 持続寛解は「10 及び 60 週目の両時点で寛解」と定義した。
2) 本剤群－プラセボ群の点推定値。
3) 本剤群／プラセボ群。抗 TNFα 抗体前治療歴の有無を層別因子とした CMH 検定により算出した。
総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15 Table 2.2.1.3.1.1m、Table 2.2.1.3.1.2m、Table 2.2.1.3.3.1m から引用

ii) C13006 試験

「維持試験の ITT 解析対象集団」における 52 週目までの持続寛解率を表 2.7.3.3-26 に示した。

52 週目までの持続寛解率（6 及び 52 週目の両時点での寛解と定義）は、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持続寛解率の投与群間差（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、いずれの本剤群もプラセボ群に対する統計学的に有意な差が見られた（それぞれ p=0.0079 及び p=0.0009）。プラセボ

群に対する本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群の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。

表 2.7.3.3-26　52 週目までの持続寛解率（維持試験の ITT 解析対象集団）（C13006）

	プラセボ n=126	MLN0002 Q8W n=122	MLN0002 Q4W n=125
持続寛解 [1]［例数 (%)］	11 (8.7)	25 (20.5)	30 (24.0)
両側 95%信頼区間 (%)	(3.8, 13.7)	(13.3, 27.7)	(16.5, 31.5)
調整済み持続寛解率のプラセボとの差 [2] (%)		11.8	15.3
両側 95%信頼区間 (%)		(3.1, 20.5)	(6.2, 24.4)
p 値 [3]		0.0079	0.0009
調整済み相対リスク		2.4	2.8
両側 95%信頼区間		(1.2, 4.6)	(1.4, 5.3)

1) 持続寛解は「6 及び 52 週目の両時点で寛解」と定義した。
2) 投与群間差及び両側 95%信頼区間：調整済み本剤群の% – 調整済みプラセボ群の%とその両側 95%信頼区間。
3) p 値は経口副腎皮質ステロイド使用の有無、抗 TNFα 抗体又は免疫調節薬使用の有無及び導入期のコホート（コホート 1 又はコホート 2）を層別因子とした CMH カイ二乗検定に基づく。
総括報告書（5.3.5.1-2）Table 57 から引用

④ ステロイドフリー寛解率

i) CCT-101 試験

本試験では、副腎皮質ステロイドを併用する場合は、原則として 10 週目までは用量を変更せず、10 週目又はそれ以降の時点で改善が認められた場合に副腎皮質ステロイドの漸減を行った。「維持期の最大の解析対象集団」のうち、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における 60 週目ステロイドフリー寛解率を表 2.7.3.3-27 に示した。

維持期無作為化例のうち、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%であり、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）であった。

表 2.7.3.3-27　60 週目ステロイドフリー寛解率
（維持期の最大の解析対象集団のうち 0 週目副腎皮質ステロイド併用例）（CCT-101）

	プラセボ n=42	MLN0002 n=41
0 週目時点でステロイドを併用していた被験者	n=15	n=13
60 週目ステロイドフリー寛解 [7]［例数 (%)］	3 (20.0)	6 (46.2)
両側 95%信頼区間 (%)	(4.331, 48.089)	(19.223, 74.865)
プラセボ群との差 [1] (%)		26.2
両側 95%信頼区間 (%)		(-7.671, 59.979)
調整オッズ比 [2]		3.38
両側 95%信頼区間		(0.636, 17.981)
p 値		0.1571

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。
本剤群－プラセボ群の点推定値。
本剤群／プラセボ群。抗 TNFα 抗体前治療歴の有無を層別因子とした CMH 検定により算出した。
総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15 Table 2.2.1.4.1.1m、Table 2.2.1.4.1.2m、Table 2.2.1.4.3.1m から引用

ii） C13006 試験

6 週目で改善が見られた被験者（「維持試験の ITT 解析対象集団」）で、副腎皮質ステロイドを投与されていた被験者では、規定された手順に従い副腎皮質ステロイドの漸減を行った。「維持試験の ITT 解析対象集団」での、ベースラインで経口副腎皮質ステロイドを投与していた被験者における 52 週目ステロイドフリー寛解率を表 2.7.3.3-28 に示した。

「維持試験の ITT 解析対象集団」の約 58%の被験者が、ベースライン（0 週目）に副腎皮質ステロイドを使用していた。これらの被験者での 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 52 週目ステロイドフリー寛解率の投与群間差（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、いずれの本剤群もプラセボ群に対する統計学的に有意な差が見られた（それぞれ p=0.0120 及び p<0.0001）。プラセボ群に対する本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群の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。

表 2.7.3.3-28 ベースラインで経口副腎皮質ステロイドを投与していた被験者における 52 週目ステロイドフリー寛解率（維持試験の ITT 解析対象集団）（C13006）

	プラセボ n=126	MLN0002 Q8W n=122	MLN0002 Q4W n=125
0 週目時点でステロイドを併用していた被験者	n=72	n=70	n=73
52 週目ステロイドフリー寛解 [1)]［例数 (%)］	10 (13.9)	22 (31.4)	33 (45.2)
両側 95%信頼区間 (%)	(5.9, 21.9)	(20.6, 42.3)	(33.8, 56.6)
調整済みステロイドフリー寛解率のプラセボとの差 [2)] (%)		17.6	31.4
両側 95%信頼区間 (%)		(3.9, 31.3)	(16.6, 46.2)
p 値 [3)]		0.0120	< 0.0001
調整済み相対リスク		2.3	3.3
両側 95%信頼区間		(1.2, 4.4)	(1.7, 6.1)

1) 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を中止（不使用）し、かつ寛解状態」と定義した。
2) 投与群間差及び両側 95%信頼区間：調整済み本剤群の% – 調整済みプラセボ群の%とその両側 95%信頼区間。
3) p 値は経口副腎皮質ステロイド使用の有無、抗 TNFα 抗体又は免疫調節薬使用の有無及び導入期のコホート（コホート 1 又はコホート 2）を層別因子とした CMH カイ二乗検定に基づく。
総括報告書（5.3.5.1-2）Table 58 から引用

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

本剤の導入期及び維持期の有効性に対する被験者背景要因の影響を検討するために、国内及び海外の導入・維持検証試験である CCT-101 試験及び C13006 試験の部分集団解析の結果を以下に示した。なお、AVA の有効性に及ぼす影響については、2.7.2.4.1.6 に示した。

（1） CCT-101 試験

1） 導入期

導入期の主要評価項目である 10 週目改善率について、内因性要因〔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〕及び外因性要因〔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、経口副腎皮質ステロイド）の有無〕により層別した結果を表 2.7.3.3-29 に示した。

内因性要因の検討では、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、いずれの部分集団においても、全集団の結果と同様、本剤群の 10 週目改善率はプラセボ群を上回っていた。

外因性要因の検討では、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、抗 TNFα 抗体治療歴あり、抗 TNFα 抗体治療失敗歴あり、免疫調節薬の併用なし、経口副腎皮質ステロイドの併用あり、5-ASA 製剤併用のなしの層で、本剤群の 10 週目改善率はプラセボ群をわずかに下回っていた。それ以外の層では、全体の結果と同様、本剤群の 10 週目改善率はプラセボ群を上回っていた。

表 2.7.3.3-29　10 週目改善率の部分集団解析結果（導入期の最大の解析対象集団）（CCT-101）

	プラセボ n=82	MLN0002 n=164
年齢（歳）		
< 35	n=27	n=56
	8 (29.6)	23 (41.1)
≥ 35	n=55	n=108
	19 (34.5)	42 (38.9)
年齢（歳）		
< 65	n=72	n=151
	25 (34.7)	61 (40.4)
≥ 65	n=10	n=13
	2 (20.0)	4 (30.8)
性別		
男性	n=55	n=99
	17 (30.9)	33 (33.3)
女性	n=27	n=65
	10 (37.0)	32 (49.2)
体重（kg）（0 週目）		
≤ 59.9	n=44	n=98
	16 (36.4)	40 (40.8)
≥ 60.0	n=38	n=66
	11 (28.9)	25 (37.9)
潰瘍性大腸炎の罹病期間（年）		
< 7	n=46	n=100
	13 (28.3)	38 (38.0)
≥ 7	n=36	n=64
	14 (38.9)	27 (42.2)
病型分類		
左側大腸炎	n=31	n=63
	10 (32.3)	28 (44.4)
全大腸炎	n=51	n=101
	17 (33.3)	37 (36.6)
完全 Mayo スコア（0 週目）		
≥ 0、≤ 8	n=47	n=88
	17 (36.2)	41 (46.6)
≥ 9、≤ 12	n=35	n=76
	10 (28.6)	24 (31.6)

表 2.7.3.3-29　10 週目改善率の部分集団解析結果（導入期の最大の解析対象集団）（CCT-101）（続き）

	プラセボ n=82	MLN0002 n=164
完全 Mayo スコア（0 週目）		
≥0、≤5	n=0	n=0
	-	-
≥6、≤10	n=77	n=151
	26 (33.8)	59 (39.1)
≥11、≤12	n=5	n=13
	1 (20.0)	6 (46.2)
抗 TNFα 抗体治療歴		
有	n=41	n=85
	12 (29.3)	23 (27.1)
無	n=41	n=79
	15 (36.6)	42 (53.2)
抗 TNFα 抗体治療失敗		
有	n=41	n=84
	12 (29.3)	22 (26.2)
無	n=41	n=80
	15 (36.6)	43 (53.8)
免疫調節薬併用の有無（0 週目）		
有	n=43	n=80
	11 (25.6)	32 (40.0)
無	n=39	n=84
	16 (41.0)	33 (39.3)
経口副腎皮質ステロイド併用の有無（0 週目）		
有	n=25	n=52
	11 (44.0)	20 (38.5)
無	n=57	n=112
	16 (28.1)	45 (40.2)
5-ASA 製剤併用の有無（0 週目）		
有	n=75	n=145
	25 (33.3)	60 (41.4)
無	n=7	n=19
	2 (28.6)	5 (26.3)

数字は例数、( ) 内は%。
総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15 Table 2.1.1.2.1、2.5.8.1.1.1.1、2.5.8.1.1.1.2 及び 2.5.8.1.1.1.3、CTD 用解析結果 5（5.3.5.3-7）Table 3.1.1.1.1.1 から引用

2）維持期

維持期の主要評価項目である 60 週目寛解率について、内因性要因及び外因性要因により層別した結果を表 2.7.3.3-30 に示した。

内因性要因の検討では、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、年齢が 65 歳以上の層及び完全 Mayo スコアが 11 以上 12 以下の層を除き、いずれの部分集団においても、全集団の解析結果と同様、本剤群の 60 週目寛解率はプラセボ群を上回っていた。

外因性要因の検討では、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、抗 TNFα 抗体治療歴の有無、抗 TNFα 抗体治療失敗歴の有無又は併用薬の有無にかかわらず、全体の結果と同様、本剤群の 60 週目寛解率はプラセボ群を上回っていた。

表 2.7.3.3-30　60 週目寛解率の部分集団解析結果（維持期の最大の解析対象集団）（CCT-101）

	プラセボ n=42	MLN0002 n=41
年齢（歳）		
＜35	n=17	n=12
	3 (17.6)	7 (58.3)
≥35	n=25	n=29
	10 (40.0)	16 (55.2)
年齢（歳）		
＜65	n=40	n=37
	12 (30.0)	21 (56.8)
≥65	n=2	n=4
	1 (50.0)	2 (50.0)
性別		
男性	n=23	n=21
	5 (21.7)	11 (52.4)
女性	n=19	n=20
	8 (42.1)	12 (60.0)
体重（kg）（0 週目）		
≤59.9	n=27	n=24
	7 (25.9)	14 (58.3)
≥60.0	n=15	n=17
	6 (40.0)	9 (52.9)
潰瘍性大腸炎の罹病期間（年）		
＜7	n=21	n=25
	4 (19.0)	15 (60.0)
≥7	n=21	n=16
	9 (42.9)	8 (50.0)
病型分類		
左側大腸炎	n=19	n=13
	8 (42.1)	7 (53.8)
全大腸炎	n=23	n=28
	5 (21.7)	16 (57.1)
完全 Mayo スコア（0 週目）		
≥0、≤8	n=27	n=24
	8 (29.6)	14 (58.3)
≥9、≤12	n=15	n=17
	5 (33.3)	9 (52.9)
完全 Mayo スコア（0 週目）		
≥0、≤5	n=0	n=0
	-	-
≥6、≤10	n=38	n=39
	12 (31.6)	23 (59.0)
≥11、≤12	n=4	n=2
	1 (25.0)	0 (0.0)
抗 TNFα 抗体治療歴		
有	n=14	n=17
	3 (21.4)	10 (58.8)
無	n=28	n=24
	10 (35.7)	13 (54.2)

表 2.7.3.3-30　60 週目寛解率の部分集団解析結果（維持期の最大の解析対象集団）（CCT-101）（続き）

	プラセボ n=42	MLN0002 n=41
抗 TNFα 抗体治療失敗		
有	n=14	n=16
	3 (21.4)	10 (62.5)
無	n=28	n=25
	10 (35.7)	13 (52.0)
免疫調節薬併用の有無（0 週目）		
有	n=21	n=22
	6 (28.6)	15 (68.2)
無	n=21	n=19
	7 (33.3)	8 (42.1)
経口副腎皮質ステロイド併用の有無（0 週目）		
有	n=15	n=13
	3 (20.0)	6 (46.2)
無	n=27	n=28
	10 (37.0)	17 (60.7)
5-ASA 製剤併用の有無（0 週目）		
有	n=36	n=39
	11 (30.6)	22 (56.4)
無	n=6	n=2
	2 (33.3)	1 (50.0)

数字は例数、( ) 内は%。
総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15 Table 2.1.1.2.1m、2.5.8.1.1.1m、2.5.8.1.1.2m 及び 2.5.8.1.1.3m、CTD 用解析結果 5（5.3.5.3-7）Table 3.2.1.1.1m から引用

（2）C13006 試験

1）導入期

導入期の主要評価項目である 6 週目改善率について、内因性要因〔年齢、性別、人種、地域、罹病期間、病型分類及び完全 Mayo スコア（0 週目）〕及び外因性要因〔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（免疫調節薬及び／又は経口副腎皮質ステロイド併用の有無〕により層別した結果を表 2.7.3.3-31 に示した。

内因性要因の検討では、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、いずれの部分集団においても、全集団の結果と同様、本剤群の 6 週目改善率はプラセボ群を上回っていた。

外因性要因の検討では、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、抗 TNFα 抗体治療歴の有無、抗 TNFα 抗体治療失敗歴の有無又は併用薬の有無にかかわらず、全集団の結果と同様、本剤群の 6 週目改善率はプラセボ群を上回っていた。

表 2.7.3.3-31　6 週目改善率の部分集団解析結果（導入試験の ITT 解析対象集団）（C13006）

	プラセボ n=149	MLN0002 n=225
年齢（歳）		
< 35	n=53	n=86
	11 (20.8)	44 (51.2)
≥ 35	n=96	n=139
	27 (28.1)	62 (44.6)
年齢（歳）		
< 65	n=142	n=217
	37 (26.1)	103 (47.5)
≥ 65	n=7	n=8
	1 (14.3)	3 (37.5)
性別		
男性	n=92	n=132
	28 (30.4)	58 (43.9)
女性	n=57	n=93
	10 (17.5)	48 (51.6)
人種		
白人	n=115	n=183
	30 (26.1)	87 (47.5)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	n=2	n=5
	0 (0.0)	2 (40.0)
アジア人	n=32	n=36
	8 (25.0)	16 (44.4)
その他	n=0	n=1
	0 (0.0)	1 (100.0)
地域		
北米	n=63	n=78
	20 (31.7)	35 (44.9)
西／北ヨーロッパ	n=22	n=40
	4 (18.2)	17 (42.5)
中央ヨーロッパ	n=11	n=25
	4 (36.4)	19 (76.0)
東ヨーロッパ	n=13	n=26
	0 (0.0)	13 (50.0)
アジア／オーストラリア／アフリカ	n=40	n=56
	10 (25.0)	22 (39.3)
潰瘍性大腸炎の罹病期間（年）		
< 1	n=13	n=13
	5 (38.5)	7 (53.8)
≥ 1、< 3	n=44	n=63
	7 (15.9)	29 (46.0)
≥ 3、< 7	n=39	n=77
	11 (28.2)	36 (46.8)
≥ 7	n=53	n=72
	15 (28.3)	34 (47.2)

表 2.7.3.3-31　6 週目改善率の部分集団解析結果（導入試験の ITT 解析対象集団）（C13006）（続き）

	プラセボ n=149	MLN0002 n=225
病型分類		
直腸 S 状結腸炎	n=22	n=25
	6 (27.3)	8 (32.0)
左側大腸炎	n=59	n=92
	12 (20.3)	47 (51.1)
広範囲の大腸炎	n=18	n=25
	7 (38.9)	10 (40.0)
全大腸炎	n=50	n=83
	13 (26.0)	41 (49.4)
ベースラインの完全 Mayo スコア		
≤8	n=75	n=111
	22 (29.3)	64 (57.7)
≥9	n=74	n=114
	16 (21.6)	42 (36.8)
抗 TNFα 抗体治療歴		
有	n=73	n=95
	18 (24.7)	37 (38.9)
無	n=76	n=130
	20 (26.3)	69 (53.1)
抗 TNFα 抗体治療失敗歴		
有	n=63	n=82
	13 (20.6)	32 (39.0)
無	n=86	n=143
	25 (29.1)	74 (51.7)
免疫調節薬及び／又は経口副腎皮質ステロイド併用の有無（0 週目）		
両方あり	n=26	n=47
	10 (38.5)	25 (53.2)
免疫調節薬のみあり	n=18	n=28
	5 (27.8)	15 (53.6)
ステロイドのみあり	n=58	n=79
	15 (25.9)	37 (46.8)
両方なし	n=47	n=71
	8 (17.0)	29 (40.8)

数字は例数、( ) 内は%。
総括報告書（5.3.5.1-2）Table 14.3.1.3A、14.3.1.3B、14.3.1.3C、14.3.1.3D、14.3.1.3E、14.3.1.3F、14.3.1.3G、14.3.1.3J、14.3.1.7A、14.3.1.8A、14.3.1.11A、14.3.1.11D、14.3.1.11G、14.3.1.11J から引用

2）維持期

維持期の主要評価項目である 52 週目寛解率について、内因性要因及び外因性要因により層別した結果を表 2.7.3.3-32 に示した。

内因性要因の検討では、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、年齢が 65 歳以上の層、人種がアジア人の層、地域がアジア／オーストラリア／アフリカの層を除き、いずれの部分集団においても、全集団の結果と同様、本剤群の 52 週目寛解率はプラセボ群を上回っていた。

外因性要因の検討では、抗 TNFα 抗体治療歴の有無、抗 TNFα 抗体治療失敗歴の有無又は併用薬の有無にかかわらず、全体の結果と同様、本剤群の 52 週目寛解率はプラセボ群を上回っていた。

表 2.7.3.3-32　52 週目寛解率の部分集団解析結果（維持試験の ITT 解析対象集団）（C13006）

	プラセボ n=126	MLN0002 Q8W n=122
年齢（歳）		
< 35	n=54	n=44
	10 (18.5)	14 (31.8)
≥ 35	n=72	n=78
	10 (13.9)	37 (47.4)
年齢（歳）		
< 65	n=121	n=117
	19 (15.7)	50 (42.7)
≥ 65	n=5	n=5
	1 (20.0)	1 (20.0)
性別		
男性	n=69	n=70
	6 (8.7)	32 (45.7)
女性	n=57	n=52
	14 (24.6)	19 (36.5)
人種		
白人	n=101	n=104
	13 (12.9)	46 (44.2)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	n=2	n=4
	0 (0.0)	3 (75.0)
アジア人	n=20	n=13
	6 (30.0)	2 (15.4)
その他	n=3	n=1
	1 (33.3)	0 (0.0)
地域		
北米	n=36	n=49
	3 (8.3)	24 (49.0)
西／北ヨーロッパ	n=20	n=23
	3 (15.0)	9 (39.1)
中央ヨーロッパ	n=26	n=20
	8 (30.8)	12 (60.0)
東ヨーロッパ	n=10	n=12
	0 (0.0)	5 (41.7)
アジア／オーストラリア／アフリカ	n=34	n=18
	6 (17.6)	1 (5.6)
潰瘍性大腸炎の罹病期間（年）		
< 1	n=4	n=8
	0 (0.0)	5 (62.5)
≥ 1、< 3	n=31	n=29
	9 (29.0)	16 (55.2)
≥ 3、< 7	n=36	n=44
	5 (13.9)	16 (36.4)
≥ 7	n=55	n=41
	6 (10.9)	14 (34.1)

表 2.7.3.3-32　52 週目寛解率の部分集団解析結果（維持試験の ITT 解析対象集団）（C13006）（続き）

	プラセボ n=126	MLN0002 Q8W n=122
病型分類		
直腸 S 状結腸炎	n=9	n=18
	0 (0.0)	8 (44.4)
左側大腸炎	n=53	n=51
	10 (18.9)	20 (39.2)
広範囲の大腸炎	n=17	n=14
	3 (17.6)	9 (64.3)
全大腸炎	n=47	n=39
	7 (14.9)	14 (35.9)
ベースラインの完全 Mayo スコア		
≤8	n=69	n=67
	7 (10.1)	28 (41.8)
≥9	n=57	n=55
	13 (22.8)	23 (41.8)
抗 TNFα 抗体治療歴		
有	n=47	n=50
	5 (10.6)	18 (36.0)
無	n=79	n=72
	15 (19.0)	33 (45.8)
抗 TNFα 抗体治療失敗歴		
有	n=38	n=43
	2 (5.3)	16 (37.2)
無	n=88	n=79
	18 (20.5)	35 (44.3)
免疫調節薬及び／又は経口副腎皮質ステロイド併用の有無（0 週目）		
両方あり	n=24	n=22
	4 (16.7)	7 (31.8)
免疫調節薬のみあり	n=27	n=21
	6 (22.2)	12 (57.1)
ステロイドのみあり	n=48	n=48
	7 (14.6)	18 (37.5)
両方なし	n=27	n=31
	3 (11.1)	14 (45.2)

数字は例数、( ) 内は%。
総括報告書(5.3.5.1-2) Table 14.3.1.3AM、14.3.1.3BM、14.3.1.3CM、14.3.1.3DM、14.3.1.3EM、14.3.1.3FM、14.3.1.3GM、14.3.1.3JM、14.3.1.9AM、14.3.1.10AM、14.3.1.13AM、14.3.1.13EM、14.3.1.13JM、14.3.1.13NM から引用

2.7.3.3.4 国内試験と海外試験の有効性データの比較

治験デザイン及び試験結果に関して、CCT-101 試験と C13006 試験を比較した。

（1）治験デザインの比較

いずれの試験も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 10 週目に、C13006 試験では 6 週目に評価した。また、維持期の主要評価項目である寛解率は、CCT-101 試験では 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の評価期間は同じ 46 週間であった。このように、導入期の評価時点に違いがあるものの、その他は概ね同様の試験デザインで実施した。導入期の投与時点の影響について以下に考察した。

両試験の6及び10週目の部分Mayoスコアに基づく改善率を表2.7.3.3-33に示した。

CCT-101試験の本剤群の部分Mayoスコアに基づく6及び10週目改善率はそれぞれ42.7%及び46.3%であり、4週間の延長により改善率が高まる傾向が見られたものの、その差は顕著ではなかった。また、抗TNFα抗体治療歴の有無にかかわらず、同様の傾向であった。なお、部分Mayoスコアに基づく6及び10週目の寛解率はそれぞれ27.4%及び34.2%であった（表2.7.3.3-34）。一方、C13006試験の本剤群の部分Mayoスコアに基づく6週目の改善率は54.7%であった。

このように、CCT-101試験で本剤群の6週目及び10週目の改善率で顕著な差は見られず、有効性評価に及ぼす影響は低いことから、CCT-101試験の10週目とC13006試験の6週目を比較することに大きな問題はないと考えた。

表2.7.3.3-33　6及び10週目の部分Mayo改善率（CCT-101及びC13006）

	6週目部分Mayo改善率		10週目部分Mayo改善率	
	プラセボ	MLN0002	プラセボ	MLN0002
CCT-101試験全集団	39/82 (47.6)	70/164 (42.7)	36/82 (43.9)	76/164 (46.3)
抗TNFα抗体治療歴なし	19/41 (46.3)	41/79 (51.9)	18/41 (43.9)	45/79 (57.0)
抗TNFα抗体治療歴あり	20/41 (48.8)	29/85 (34.1)	18/41 (43.9)	31/85 (36.5)
C13006試験全集団	46/149 (30.9)	123/225 (54.7)	NA	NA
抗TNFα抗体治療歴なし	21/76 (27.6)	81/130 (62.3)	NA	NA
抗TNFα抗体治療歴あり	25/73 (34.2)	42/95 (44.2)	NA	NA

NA：データなし。
数字は例数、( ) 内は%。
CCT-101試験：導入期の最大の解析対象集団。
C13006試験：導入試験のITT解析対象集団。

表2.7.3.3-34　6及び10週目の部分Mayo寛解率（CCT-101）

	6週目部分Mayo寛解率[1)]		10週目部分Mayo寛解率[1)]	
	プラセボ	MLN0002	プラセボ	MLN0002
CCT-101試験全集団	16/82 (19.5)	45/164 (27.4)	21/82 (25.6)	56/164 (34.2)
抗TNFα抗体治療歴なし	5/41 (12.2)	32/79 (40.5)	11/41 (26.8)	38/79 (48.1)
抗TNFα抗体治療歴あり	11/41 (26.8)	13/85 (15.3)	10/41 (24.4)	18/85 (21.2)

数字は例数、( ) 内は%。
CCT-101試験：導入期の最大の解析対象集団。
1) 部分Mayo寛解は「部分Mayoスコアが2以下かつ部分Mayoスコアの算出に用いるすべてのサブスコアが1以下」と定義した。

（2）試験結果の比較

1）導入期

導入期の主要評価項目である改善率について、CCT-101試験及びC13006試験の結果を表2.7.3.3-35に示した。

CCT-101試験の10週目改善率は、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、統計学的な有意差は見られなかった（p=0.2722）。また、抗TNFα抗体治療歴の有無別では、抗TNFα抗体治療歴なしの集団では本剤群の10週目改善率はプラセボ群を上回っていたが、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ていた。

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統計学的な有意差が見られた（p<0.0001）。また、抗 TNFα 抗体治療歴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。

CCT-101 試験と C13006 試験を比較すると、C13006 試験では本剤群とプラセボ群の間で統計学的な有意差が見られた一方で、CCT-101 試験では統計学的な有意差が見られなかった。しかしながら、CCT-101 試験においても本剤群の改善率はプラセボ群を上回る結果が見られており、試験間で一定の類似性は見られた。抗 TNFα 抗体治療歴の有無別では、抗 TNFα 抗体治療歴なしの集団では、両試験ともに本剤群の改善率がプラセボ群を上回っていた。一方、抗 TNFα 抗体治療歴ありの集団では、C13006 試験結果と異なり、CCT-101 試験で本剤群がプラセボ群をわずかに下回っており、これが CCT-101 試験の導入期の全集団において本剤の有効性を統計学的に検出できなかった主な要因と考えられた。そこで、抗 TNFα 抗体治療歴ありの集団で試験間の結果の違いが生じた原因について、（3）で検討した。

表 2.7.3.3-35　導入期改善率（CCT-101 及び C13006）

	CCT-101 試験			C13006 試験		
	10 週目改善率			6 週目改善率		
	プラセボ	MLN0002	p 値	プラセボ	MLN0002	p 値
全集団	27/82 (32.9)	65/164 (39.6)	0.2722	38/149 (25.5)	106/225 (47.1)	<0.0001
抗 TNFα 抗体治療歴なし	15/41 (36.6)	42/79 (53.2)		20/76 (26.3)	69/130 (53.1)	
抗 TNFα 抗体治療歴あり	12/41 (29.3)	23/85 (27.1)		18/73 (24.7)	37/95 (38.9)	

数字は例数、( ) 内は%。
CCT-101 試験：導入期の最大の解析対象集団。
C13006 試験：導入試験の ITT 解析対象集団。

2）維持期

維持期の主要評価項目である寛解率について、CCT-101 試験及び C13006 試験の結果（抗 TNFα 抗体治療歴の有無別を含む）を表 2.7.3.3-36 に示した。

CCT-101 試験の 60 週目寛解率は、維持期無作為化例のプラセボ群及び本剤群でそれぞれ 31.0%及び 56.1%、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%）であった。統計学的に有意な差が見られ（p=0.0210）、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証された。また、抗 TNFα 抗体治療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いた。

C13006 試験の 52 週目寛解率は、「維持試験の ITT 解析対象集団」のプラセボ群及び本剤 Q8W 群でそれぞれ 15.9%及び 41.8%、本剤 Q8W 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、26.1%（14.9%～37.2%）であった。統計学的に有意な差が見られ（p<0.0001）、本剤 Q8W 群のプラセボ群に対する優越性が検証された。また、抗 TNFα 抗体治療歴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、CCT-101 試験と C13006 試験ともに、維持期の主要評価項目である寛解率について、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証され、両試験の結果は類似していると考えられた。

表 2.7.3.3-36　維持期寛解率（CCT-101 及び C13006）

	CCT-101 試験			C13006 試験		
	60 週目寛解率			52 週目寛解率		
	プラセボ	MLN0002	p 値	プラセボ	MLN0002 Q8W	p 値
全集団	13/42 (31.0)	23/41 (56.1)	0.0210	20/126 (15.9)	51/122 (41.8)	<0.0001
抗 TNFα 抗体治療歴なし	10/28 (35.7)	13/24 (54.2)		15/79 (19.0)	33/72 (45.8)	
抗 TNFα 抗体治療歴あり	3/14 (21.4)	10/17 (58.8)		5/47 (10.6)	18/50 (36.0)	

数字は例数、( ) 内は%。
CCT-101 試験：維持期の最大の解析対象集団。
C13006 試験：維持試験の ITT 解析対象集団。

(3) 導入期における試験間の結果の違いに関係したと思われる要因の検討

1)導入期の項で示したとおり、CCT-101 試験の導入期の抗 TNFα 抗体治療歴ありの集団で、C13006 試験と異なり、本剤群の改善率はプラセボ群をわずかに下回っており、これが CCT-101 試験の導入期の全集団で本剤の有効性を統計学的に検出できなかった主な要因と考えられた。この要因の背景を更に検討するため、抗 TNFα 抗体治療歴ありの集団において、「疾患活動性」、「抗 TNFα 抗体の治療失敗分類（一次無効、二次無効、不耐）」及び「前治療薬及び併用薬」別の分布状況及び部分集団の有効性について、試験内及び試験間で比較検討した。なお、CCT-101 試験及び C13006 試験の抗 TNFα 抗体治療歴有無別における主要評価項目の部分集団解析結果は第 5 部の〔CTD 用解析結果 8（5.3.5.3-11）〕に示した。

1) 疾患活動性の影響

① CCT-101 試験の投与群間の比較

抗 TNFα 抗体治療歴ありの集団において、導入期に組み入れられた被験者の背景項目の分布を投与群間で比較した。その結果、0 週目の CRP が 0.3 mg/dL 未満である集団〔プラセボ群及び本剤群でそれぞれ 61.0%（25/41 例）及び 38.8%（33/85 例）〕及び 0 週目の粘膜所見サブスコアが 2 である集団〔それぞれ 65.9%（27/41 例）及び 55.3%（47/85 例）〕で投与群間の偏りが見られた〔CTD 用解析結果 8（5.3.5.3-11）Table 1.1 の CRP (mg/dL) at Baseline 及び Endoscopic Subscore〕。CRP 及び粘膜所見サブスコアは、いずれも潰瘍性大腸炎の疾患活動性を示す指標の一つであり、値が低いほど疾患活動性が低いとされる。プラセボ群では、本剤群に比べてこれらの値が低い被験者が多く組み入れられたため、プラセボ群で高い改善率を示した要因の一つである可能性が考えられた。

実際、抗 TNFα 抗体治療歴ありの集団における各層の 10 週目改善率は、CRP 0.3 mg/dL 未満の層ではプラセボ群及び本剤群でそれぞれ 36.0%（9/25 例）及び 24.2%（8/33 例）であるのに対し、CRP 0.3 mg/dL 以上の層ではそれぞれ 18.8%（3/16 例）及び 28.8%（15/52 例）であった。また、粘膜所見サブスコアが 2 の層では、10 週目改善率はそれぞれ 40.7%（11/27 例）及び 31.9%（15/47 例）であるのに対し、粘膜所見サブスコアが 3 の層ではそれぞれ 7.1%（1/14 例）及び 21.1%（8/38 例）であった〔CTD 用解析結果 8（5.3.5.3-11）Table 1.1 の CRP (mg/dL) at Baseline 及び Endoscopic Subscore〕。いずれも疾患活動性が低い層の方で改善率が高い傾向が見られた。また、疾患活動性が高い集団では、いずれも本剤群の 10 週目改善率がプラセボ群を上回っていた。これらは前述の考察を支持する結果であった。

② CCT-101 試験と C13006 試験との比較

CCT-101 試験及び C13006 試験の抗 TNFα 抗体治療歴ありの集団について、被験者背景項目の分布を試験間で比較した。その結果、0 週目の Mayo サブスコアについて、CCT-101 試験では、C13006 試験と比べて排便回数サブスコアが高く、血便及び粘膜所見サブスコアが低い傾向が見られた〔CTD 用解析結果 8（5.3.5.3-11）Table 1.1 の Stool Frequency Subscore_1、Rectal Bleeding Subscore_1 及び Endoscopic Subscore〕。改善率では、いずれの試験においても、0 週目の血便又は粘膜所見サブスコアが低いほどプラセボ群で高くなる傾向が見られていた。したがって、CCT-101 試験でこれらのサブスコアが低い集団が多く組み入れられたため、プラセボ群で改善率が高い結果となった可能性が考えられた。

2）抗 TNFα 抗体治療失敗分類（一次無効、二次無効、不耐）の影響

① CCT-101 試験の投与群間の比較

抗 TNFα 抗体治療歴ありの被験者 126 例（プラセボ群 41 例及び本剤群 85 例）のうち、抗 TNFα 抗体治療失敗歴ありの被験者は 125 例（プラセボ群は 41 例及び本剤群 84 例）であった。

CCT-101 試験の抗 TNFα 抗体の治療失敗歴ありの集団において、治療失敗理由（一次無効、二次無効及び不耐）に基づき、各層の投与群間の分布と 10 週目改善率を検討した。治療失敗理由は 2 つの分類方法で集計し、複数の抗 TNFα 抗体治療失敗歴（複数の抗 TNFα 抗体で失敗、又は同じ抗 TNFα 抗体で複数回失敗）がある場合は、①一次無効、二次無効、不耐の順に優先順位付けして、最も優先度の高いカテゴリに分類する方法及び②治験参加直近の治療失敗理由に基づき分類する方法で集計した。

上記①の分類方法による各層の分布を投与群間で比較した結果、全体的に投与群間で明らかな偏りはなかったものの、二次無効例の割合は、プラセボ群及び本剤群でそれぞれ 43.9%（18/41 例）及び 37.6%（32/85 例）であり、本剤群に比べてプラセボ群で二次無効例の割合がやや高かった。また、10 週目改善率は、一次無効例のプラセボ群及び本剤群でそれぞれ 18.2%（4/22 例）及び 20.0%（10/50 例）、二次無効例でそれぞれ 38.9%（7/18 例）及び 34.4%（11/32 例）であり、一次無効例及び二次無効例ともに投与群間で明らかな違いは見られなかったものの、一次無効例に比べて二次無効例では、いずれの投与群も改善率が高い傾向が見られた〔CTD 用解析結果 8（5.3.5.3-11）Table 1.1 の Prior Anti-TNF Failure Classification〕。

上記②の分類方法で検討した結果、二次無効例の割合は、プラセボ群及び本剤群でそれぞれ 56.1%（23/41 例）及び 40.0%（34/85 例）であり、①の分類方法による結果に比べて、プラセボ群での割合が本剤群に比べて高い傾向が顕著であった。また、10 週目改善率は、一次無効例のプラセボ群及び本剤群でそれぞれ 23.5%（4/17 例）及び 18.8%（9/48 例）、二次無効例でそれぞれ 30.4%（7/23 例）及び 35.3%（12/34 例）で、①の分類方法の結果と同様、一次無効例及び二次無効例ともに投与群間で明らかな違いはないものの、一次無効例に比べ、二次無効例では、いずれの投与群も改善率が高い傾向が見られた〔CTD 用解析結果 8（5.3.5.3-11）Table 1.1 の Latest Anti-TNF Failure Classification〕。

以上の結果から、抗 TNFα 抗体治療歴ありの集団のプラセボ群で比較的薬効を示しやすい集団と思われる抗 TNFα 抗体二次無効例が多く組み入れられていたことが、プラセボ群で改善率が高い結果となった要因の一つである可能性が考えられた。

② CCT-101 試験と C13006 試験との比較

CCT-101 試験及び C13006 試験の抗 TNFα 抗体治療歴ありの集団において、抗 TNFα 抗体治療失敗分類（一次無効例、二次無効例及び不耐例）について、被験者背景分布を試験間で比較した。その結果、全体的に投与群間で明らかな違いは見られなかったものの、不耐例の割合は、CCT-101 試験のプラセボ群及び本剤群でそれぞれ 2.4%（1/41 例）及び 2.4%（2/85 例）、C13006 試験でそれぞれ 11.0%（8/73 例）及び 5.3%（5/95 例）であり、CCT-101 試験では C13006 試験よりも低かった。両試験ともに不耐例の例数が少ないため結果の解釈に限界はあるものの、不耐例は一次無効例や二次無効例と比べて薬効を示しやすい集団であると考えられ、CCT-101 試験で不耐例の割合が低かったことが、CCT-101 試験及び C13006 試験の抗 TNFα 抗体治療歴ありの集団で有効性の結果の違いが見られた要因の一つである考えられる〔CTD 用解析結果 8（5.3.5.3-11）Table 1.1 の Prior Anti-TNF Failure Classification〕。

また、抗 TNFα 抗体の治療失敗分類別の改善率を試験間で比較した結果、特に二次無効例の層において試験間で傾向の違いが見られた。C13006 試験では本剤群がプラセボ群を大きく上回っていたのに対し〔プラセボ群及び本剤群でそれぞれ 8.3%（2/24 例）及び 46.9%（15/32 例）〕、CCT-101 試験では投与群間で明らかな差が見られなかった〔それぞれ 38.9%（7/18 例）及び 34.4%（11/32 例）〕〔CTD 用解析結果 8（5.3.5.3-11）Table 1.1 の Prior Anti-TNF Failure Classification〕。このように、プラセボ群の改善率が C13006 試験に比べて CCT-101 試験で高い結果となったことが試験間の有効性の違いにつながった可能性があると考えられた。
CCT-101 試験の二次無効例でプラセボ群の改善率が高い結果となった理由は以下の③で考察した。

③ CCT-101 試験の抗 TNFα 抗体二次無効例における背景項目の影響

上記②で示した試験間で抗 TNFα 抗体二次無効例の改善率に違いが見られた原因を考察するため、CCT-101 試験の二次無効例における被験者背景項目の分布と 10 週目改善率について検討した〔CTD 用解析結果 8（5.3.5.3-11）Table 1.4〕。その結果、0 週目の完全 Mayo スコアが 0～8 の層〔プラセボ群及び本剤群でそれぞれ 66.7%（12/18 例）及び 46.9%（15/32 例）〕、0 週目の血便サブスコアが 0～1 の層〔それぞれ 72.2%（13/18 例）及び 46.9%（15/32 例）〕、0 週目の CRP が 0.3 mg/dL 未満の層〔それぞれ 72.2%（13/18 例）及び 37.5%（12/32 例）〕で被験者の分布に偏りが見られた〔CTD 用解析結果 8（5.3.5.3-11）Table 1.4 の Complete Mayo Score at Week 0_2、Rectal Bleeding Subscore_2 及び CRP (mg/dL) at Baseline〕。これらはいずれも UC の疾患活動性を示す指標の一つであり、値が低いほど疾患活動性が低いとされる。これらのことから、本剤群に比べてプラセボ群で疾患活動性が比較的低い被験者が多く組み入れられたことが、プラセボ群で高い改善率を示した要因の一つである可能性が考えられた。

特に 0 週目の血便サブスコアが 0～1 の層では、改善の定義が「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 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」であることを考慮すると、0 週目時点でこの条件の一部を満たしていることとなり、比較的改善を示しやすい集団であると考えられる。

実際、上述の偏りが見られた背景項目別（0週目の完全Mayoスコア、血便サブスコア及びCRP）の10週目改善率では、疾患活動性が低い集団でいずれの投与群も改善率が高い傾向であった〔0週目の完全Mayoスコアが0～8の層でプラセボ群及び本剤群がそれぞれ50.0%（6/12例）及び46.7%（7/15例）、9～12の層でそれぞれ16.7%（1/6例）及び23.5%（4/17例）、血便サブスコアが0～1の層でそれぞれ46.2%（6/13例）及び46.7%（7/15例）、2～3の層でそれぞれ20.0%（1/5例）及び23.5%（4/17例）、CRPが0.3 mg/dL未満の層でそれぞれ46.2%（6/13例）及び41.7%（5/12例）、CRP 0.3 mg/dL以上の層でそれぞれ20.0%（1/5例）及び30.0%（6/20例）〕。また、疾患活動性が高い集団では、いずれも本剤群がプラセボ群を上回っていた〔CTD用解析結果8（5.3.5.3-11）Table 1.4のComplete Mayo Score at Week 0_2、Rectal Bleeding Subscore_2及びCRP (mg/dL) at Baseline〕。これらは上記の考察を支持する結果であった。

以上の①、②及び③から、CCT-101試験において二次無効例がプラセボ群に偏っていたこと、CCT-101試験とC13006試験における不耐例の分布の違いや二次無効例での改善率の違い、CCT-101試験の二次無効例において疾患活動性が低い集団がプラセボ群に偏っていたこと等が、CCT-101試験の抗TNFα抗体治療歴ありの集団において、本剤群の10週目改善率がプラセボ群をわずかに下回り、C13006試験の結果と違いが見られた要因の一つと考えられた。

3）前治療薬及び併用薬の影響

① CCT-101試験の投与群間の比較

抗TNFα抗体治療歴ありの集団において、0週目時点の併用薬（5-ASA製剤、免疫調節薬及び副腎皮質ステロイド）の有無の割合を投与群間で比較した。その結果、5-ASA製剤の併用ありの被験者の割合は、プラセボ群及び本剤群で同程度〔プラセボ群及び本剤群でそれぞれ82.9%（34/41例）及び84.7%（72/85例）〕であったが、副腎皮質ステロイド併用あり及び免疫調節薬併用ありの被験者の割合はいずれも本剤群に比べプラセボ群でやや高かった〔免疫調節薬併用ありの被験者の割合はプラセボ群及び本剤群でそれぞれ61.0%（25/41例）及び50.6%（43/85例）、副腎皮質ステロイド併用ありの被験者の割合はそれぞれ39.0%（16/41例）及び27.1%（23/85例）〕〔CTD用解析結果8（5.3.5.3-11）Table 1.1のConcomitant Use of 5-ASA at Week 0、Concomitant Use of Immunomodulators at Week 0及びConcomitant Use of Oral Corticosteroids at Week 0〕。この投与群間の偏りが、抗TNFα抗体治療歴ありの集団で本剤群の改善率がプラセボ群を下回った要因の一つである可能性が考えられた。

実際、副腎皮質ステロイドの併用有無別の10週目改善率は、併用なしの集団ではプラセボ群及び本剤群でそれぞれ24.0%（6/25例）及び29.0%（18/62例）であり、投与群間で違いが見られなかったのに対し、併用ありの集団ではそれぞれ37.5%（6/16例）及び21.7%（5/23例）であり、本剤群はプラセボ群に比べて低かった〔CTD用解析結果8（5.3.5.3-11）Table 1.1のConcomitant Use of Oral Corticosteroids at Week 0〕。これは上記の考察を支持する結果であった。

一方、免疫調節薬の併用有無別の10週目改善率は、併用なしの集団ではプラセボ群及び本剤群でそれぞれ43.8%（7/16例）及び23.8%（10/42例）、併用ありの集団ではそれぞれ20.0%（5/25例）及び30.2%（13/43例）であり、併用なしの集団ではプラセボ群は本剤群に比べて高く、上記の考察を支持する結果ではなかった〔CTD用解析結果8（5.3.5.3-11）Table 1.1の

Concomitant Use of Immunomodulators at Week 0〕。しかしながら、これは、併用なしのプラセボ群は、併用ありのプラセボ群に比べて0週目のMayoスコアの粘膜所見サブスコアが2（中等症）の被験者の割合が高く（併用なしのプラセボ群で81.3%、併用ありのプラセボ群で56.0%）、組入れ対象である粘膜所見サブスコアが2（中等症）又は3（重症）の患者のうち、比較的疾患活動性が低く改善しやすいと思われる粘膜所見サブスコア2の被験者が併用なしのプラセボ群に偏っていたことが原因と考えられた。

なお、CCT-101試験の抗TNFα抗体治療歴ありの集団において、副腎皮質ステロイド治療失敗歴ありの被験者の割合〔プラセボ群及び本剤群でそれぞれ58.5%（24/41例）及び62.4%（53/85例）〕及び免疫調節薬治療失敗歴ありの被験者の割合〔それぞれ58.5%（24/41例）及び61.2%(52/85例)〕は、いずれも投与群間で同程度であった〔CTD用解析結果8(5.3.5.3-11) Table 1.1のPrior Corticosteroids Failure及びPrior Immunomodulators Failure〕。

② CCT-101試験とC13006試験との比較

CCT-101試験及びC13006試験の抗TNFα抗体治療歴ありの集団において、5-ASA、免疫調節薬及び副腎皮質ステロイドの併用有無別の改善率を比較したところ、CCT-101試験の免疫調節薬併用有無別の結果を除き、両試験ともに、各薬剤併用なしの集団のプラセボ群に比べ、併用ありの集団のプラセボ群で改善率が高かった〔CTD用解析結果8（5.3.5.3-11）Table 1.1のConcomitant Use of 5-ASA at Week 0、Concomitant Use of Immunomodulators at Week 0及びConcomitant Use of Oral Corticosteroids at Week 0〕（CCT-101試験の免疫調節薬併用有無別の改善率で、併用ありの集団のプラセボ群に比べ、併用なしの集団のプラセボ群で改善率が高かった原因については前項参照）。

一方、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、5-ASA及び免疫調節薬についてはC13006試験よりCCT-101試験が高く、副腎皮質ステロイドについてはCCT-101試験よりC13006試験の方が高かったことから、これら併用薬の影響は分からなかった。そこで、①5-ASA、免疫調整薬及び副腎皮質ステロイドのいずれか併用ありといずれも併用なし、及び②免疫調節薬及び副腎皮質ステロイドのいずれか併用ありといずれも併用なしに分類した集計を行ったところ、①及び②で「いずれか併用あり」の被験者の割合は、C13006試験〔①プラセボ群89.0%（65/73例）及び本剤群83.2%（79/95例）、②プラセボ群65.8%（48/73例）及び本剤群60.0%（57/95例）〕よりもCCT-101試験〔①プラセボ群100.0%（41/41例）及び本剤群95.3%（81/85例）、②プラセボ群78.0%（32/41例）及び本剤群64.7%（55/85例）〕で高く、かつ、CCT-101試験のプラセボ群で高かった〔CTD用解析結果8（5.3.5.3-11）Table 1.1のConcomitant Use of One of 5-ASA or Immunomodulators or Corticosteroid at Week 0及びNo Concomitant Use of Oral Corticosteroids, and No Concomitant Use of Immunomodulators at Week 0〕。

以上より、抗TNFα抗体治療歴ありの集団における5-ASA、免疫調節薬及び副腎皮質ステロイドの併用はプラセボ群で改善率が高くなる一因と考えられたこと、特にCCT-101試験のプラセボ群でこれらの薬剤の併用割合が高かったことが、CCT-101試験の抗TNFα抗体治療歴ありの集団で本剤群の改善率がプラセボ群を下回った結果に影響した可能性が考えられた。

なお、抗 TNFα 抗体治療歴ありの集団において、カルシニューリン阻害剤（タクロリムス又はシクロスポリン）治療歴[1]の有無別での改善率を検討したところ、CCT-101 試験及び C13006 試験ともに、治療歴ありの集団では本剤群がプラセボ群を下回ったが、治療歴なしの集団では本剤群がプラセボ群を上回っていた〔CTD 用解析結果 8（5.3.5.3-11）Table 1.1 の Previous Tacrolimus/Ciclosporin Use〕。

4）結論

以上 1）、2）及び 3）のとおり、抗 TNFα 抗体治療歴ありの集団における背景項目の分布及び部分集団別の有効性について、CCT-101 試験の投与群間、並びに CCT-101 試験及び C13006 試験の試験間で比較した結果、各部分集団の被験者数は限られているものの、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 抗体の治療失敗歴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。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 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。

2.7.3.4.2 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、抗ベドリズマブ抗体（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、

[1] CCT-101試験において、前治療薬として用いられたカルシニューリン阻害剤はタクロリムスのみであった。タクロリムスの治療歴については、同意取得4週間前以降のデータのみが収集対象であったため、同意取得4週間前以前の治療歴の有無はデータから不明である。

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[1]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 週目以降は血清中の 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。

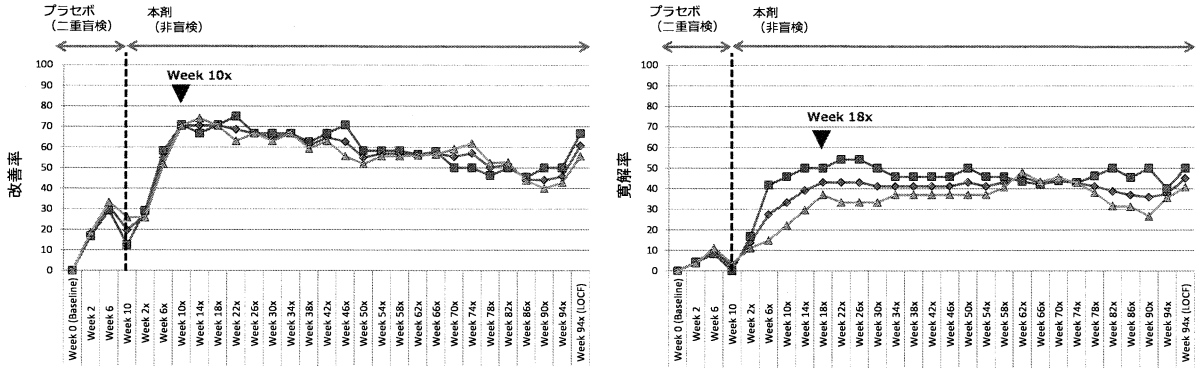
維持期の主要評価項目である60週目寛解率については、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証され、抗TNFα抗体治療歴の有無にかかわらず、本剤群はプラセボ群を上回る結果が得られた。一方、導入期の主要評価項目である10週目改善率については、統計学的に有意な差は見られず、本剤群のプラセボ群に対する優越性は検証されなかった。しかしながら、本剤群の10週目改善率はプラセボ群を上回っており、副次評価項目である10週目寛解率及び10週目粘膜治癒率についても、統計学的に有意でないものの、本剤群はプラセボ群を上回っていた。特に、抗TNFα抗体治療歴なしの被験者では、10週目改善率の本剤群とプラセボ群の投与群間差（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[2][3]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（70.6%）が見られ〔図2.7.3.4-1（a）の全集団〕、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（43.1%）が見られ〔図2.7.3.4-1（b）の全集団〕、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た。なお、この探索的解析の結果の解釈には、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。



（a）改善率　　（b）寛解率

青線：全集団、赤線：抗 TNFα 抗体治療歴なしの集団、緑線：抗 TNFα 抗体治療歴ありの集団

図 2.7.3.4-1　導入期でプラセボが投与された 10 週目非改善例における部分 Mayo スコアに基づく改善率及び寛解率の推移（CCT-101）

CTD 用解析結果 8（5.3.5.3-11） Figure 5.1、5.2 から引用

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

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%（15/42 例）及び 65.9%（27/41 例）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%（30/126 例）及び 56.6%（69/122 例）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、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。

2.7.3.6 参考文献

[1] Fefferman DS, Farrell RJ. Immunogenicity of biological agents in inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2005; 11(5):497-503.

[2] レミケード点滴静注用 100 添付文書　田辺三菱製薬株式会社　2017 年 5 月改訂.（添付なし）

[3] ヒュミラ皮下注 20 mg シリンジ 0.4 mL、ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL、ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL、ヒュミラ皮下注 80 mg シリンジ 0.8 mL 添付文書　アッヴィ合同会社　2016 年 11 月改訂.（添付なし）

目次

略号一覧表 8
2.7.4 臨床的安全性 9
2.7.4.1 医薬品への曝露 9
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 9
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 23
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的及びその他の基準値の特性 29
2.7.4.2 有害事象 44
2.7.4.2.1 有害事象の解析 44
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 119
2.7.4.2.3 有害事象の追加データ 119
2.7.4.3 臨床検査値の評価 120
2.7.4.4 バイタルサイン及び安全性に関連する他の観察項目 124
2.7.4.4.1 バイタルサイン 124
2.7.4.4.2 心電図 125
2.7.4.4.3 PML 評価 127
2.7.4.4.4 追跡問診 128
2.7.4.4.5 免疫原性 130
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 131
2.7.4.5.1 内因性要因 131
2.7.4.5.2 外因性要因 141
2.7.4.5.3 国内試験と海外試験の安全性データの比較 149
2.7.4.5.4 薬物相互作用 151
2.7.4.5.5 妊娠及び授乳時の使用 151
2.7.4.5.6 過量投与 153
2.7.4.5.7 薬物乱用 153
2.7.4.5.8 離脱症状及び反跳現象 154
2.7.4.5.9 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 154
2.7.4.6 市販後データ 154
2.7.4.7 参考文献 154

表

表 2.7.4.1-1 安全性評価に用いた臨床試験一覧 10
表 2.7.4.1-2 Takeda Medically Significant AE List（CPH-001 及び CCT-101） 19
表 2.7.4.1-3 使用した MedDRA のバージョン 20
表 2.7.4.1-4 有害事象の収集期間 20
表 2.7.4.1-5 有害事象の評価期間 21

表 2.7.4.1-6　治験薬の投与状況（導入期の安全性データの解析対象集団）（CCT-101）..... 24
表 2.7.4.1-7　治験薬の投与状況（維持期の安全性データの解析対象集団）（CCT-101）..... 25
表 2.7.4.1-8　治験薬の投与状況（非盲検コホートの安全性データの解析対象集団）（CCT-101）..... 26
表 2.7.4.1-9　治験薬の投与状況－導入期（導入期の安全性データの解析対象集団）（C13006）..... 27
表 2.7.4.1-10　治験薬の投与状況－導入期及び維持期（維持期の安全性データの解析対象集団）（C13006）..... 28
表 2.7.4.1-11　先行試験別及び疾患別の本剤の投与回数及び投与期間 －20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの中間解析（安全性データの解析対象集団）（C13008）..... 29
表 2.7.4.1-12　人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性データの解析対象集団）（C13009）..... 30
表 2.7.4.1-13　人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性データの解析対象集団）（CPH-001）..... 30
表 2.7.4.1-14　人口統計学的及び他の基準値の特性（導入期に組み入れられた全例）（CCT-101）..... 31
表 2.7.4.1-15　人口統計学的及び他の基準値の特性（維持期に組み入れられた全例）（CCT-101）..... 33
表 2.7.4.1-16　人口統計学的及び他の基準値の特性（非盲検コホートに組み入れられた全例）（CCT-101）..... 35
表 2.7.4.1-17　人口統計学的及び他の基準値の特性（導入期の安全性データの解析対象集団）（C13006）..... 36
表 2.7.4.1-18　人口統計学的及び他の基準値の特性（維持期の安全性データの解析対象集団）（C13006）..... 39
表 2.7.4.1-19　疾患別の人口統計学的特性－20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの中間解析（安全性データの解析対象集団）（C13008）..... 42
表 2.7.4.1-20　潰瘍性大腸炎患者における疾患特性－20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの中間解析（安全性データの解析対象集団）（C13008）..... 43
表 2.7.4.2-1　有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）（CPH-001）..... 44
表 2.7.4.2-2　いずれかの投与群で 3%以上発現した有害事象（導入期の安全性データの解析対象集団）（CCT-101）..... 46
表 2.7.4.2-3　いずれかの投与群で 3%以上発現した有害事象（導入期の安全性データの解析対象集団）（C13006）..... 47
表 2.7.4.2-4　治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象（安全性データの解析対象集団）（CPH-001）..... 47
表 2.7.4.2-5　いずれかの投与群で 3%以上発現した治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象（導入期の安全性データの解析対象集団）（CCT-101）..... 48
表 2.7.4.2-6　いずれかの投与群で 3%以上発現した治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象（導入期の安全性データの解析対象集団）（C13006）..... 49
表 2.7.4.2-7　導入期の潰瘍性大腸炎患者の死亡例の一覧（C13006：評価）..... 50

表 2.7.4.2-8　重篤な有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）（CPH-001） 50
表 2.7.4.2-9　重篤な有害事象の発現頻度（導入期の安全性データの解析対象集団）（CCT-101） 51
表 2.7.4.2-10　重篤な有害事象の発現頻度（導入期の安全性データの解析対象集団）（C13006） 52
表 2.7.4.2-11　治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度（導入期の安全性データの解析対象集団）（CCT-101） 53
表 2.7.4.2-12　治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度（導入期の安全性データの解析対象集団）（C13006） 54
表 2.7.4.2-13　器官別大分類別の有害事象の発現頻度（導入期の安全性データの解析対象集団）（CCT-101） 55
表 2.7.4.2-14　器官別大分類別の有害事象の発現頻度（導入期の安全性データの解析対象集団）（C13006） 56
表 2.7.4.2-15　感染症関連有害事象の発現頻度（導入期の安全性データの解析対象集団）（CCT-101） 58
表 2.7.4.2-16　上気道感染症関連有害事象の発現頻度（導入期の安全性データの解析対象集団） 59
表 2.7.4.2-17　腸管防御機構に関連する感染症関連有害事象の発現頻度（導入期の安全性データの解析対象集団） 60
表 2.7.4.2-18　日和見感染症関連有害事象の発現頻度（導入期の安全性データの解析対象集団） 61
表 2.7.4.2-19　注入に伴う反応関連の有害事象の発現頻度（導入期の安全性データの解析対象集団）（CCT-101） 62
表 2.7.4.2-20　肝障害関連有害事象の発現頻度（導入期の安全性データの解析対象集団） 63
表 2.7.4.2-21　感染症関連有害事象の発現頻度（導入期の安全性データの解析対象集団）（C13006） 64
表 2.7.4.2-22　上気道感染症関連有害事象の発現頻度（導入期の安全性データの解析対象集団）（C13006） 65
表 2.7.4.2-23　腸管防御機構に関連する感染症関連有害事象の発現頻度（導入期の安全性データの解析対象集団）（C13006） 66
表 2.7.4.2-24　注入に伴う反応関連有害事象の発現頻度（導入期の安全性データの解析対象集団）（C13006） 67
表 2.7.4.2-25　肝障害関連有害事象の発現頻度（導入期の安全性データの解析対象集団）（C13006） 68
表 2.7.4.2-26　いずれかの投与群又はプラセボ継続例で 3%以上発現した有害事象（維持期の安全性データの解析対象集団）（CCT-101） 69
表 2.7.4.2-27　いずれかの投与群で 3%以上発現した有害事象－導入期及び維持期（維持期の安全性データの解析対象集団）（C13006） 71

表 2.7.4.2-28　潰瘍性大腸炎患者で 3%以上発現した有害事象 －20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの中間解析（安全性データの解析対象集団）（C13008） 73
表 2.7.4.2-29　いずれかの投与群又はプラセボ継続例で 3%以上発現した治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象（維持期の安全性データの解析対象集団）（CCT-101） 74
表 2.7.4.2-30　全本剤群で 3%以上発現した治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象－導入期及び維持期（維持期の安全性データの解析対象集団）（C13006） 75
表 2.7.4.2-31　潰瘍性大腸炎患者で 3%以上発現した治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象－20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの中間解析(安全性データの解析対象集団)（C13008） 76
表 2.7.4.2-32　発現時期別の有害事象の発現頻度(維持期の安全性データの解析対象集団)（CCT-101） 77
表 2.7.4.2-33　発現時期別の有害事象の発現頻度 （非盲検コホートの安全性データの解析対象集団）（CCT-101） 77
表 2.7.4.2-34　発現時期別の有害事象の発現頻度－導入期及び維持期 （維持期の安全性データの解析対象集団）（C13006） 78
表 2.7.4.2-35　維持期の潰瘍性大腸炎患者の死亡例の一覧 79
表 2.7.4.2-36　重篤な有害事象の発現頻度（維持期の安全性データの解析対象集団）（CCT-101） 80
表 2.7.4.2-37　重篤な有害事象の発現頻度－導入期及び維持期 （維持期の安全性データの解析対象集団）（C13006） 81
表 2.7.4.2-38　重篤な有害事象の発現頻度－20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの中間解析 （安全性データの解析対象集団）（C13008） 83
表 2.7.4.2-39　治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度 （維持期の安全性データの解析対象集団）（CCT-101） 92
表 2.7.4.2-40　治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度 －導入期及び維持期（維持期の安全性データの解析対象集団）（C13006） 93
表 2.7.4.2-41　治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度 －20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの中間解析（安全性データの解析対象集団）（C13008） 94
表 2.7.4.2-42　器官別大分類別の有害事象の発現頻度 （維持期の安全性データの解析対象集団）（CCT-101） 98
表 2.7.4.2-43　器官別大分類別の有害事象の発現頻度 （維持期の安全性データの解析対象集団）（C13006） 99
表 2.7.4.2-44　感染症関連有害事象の発現頻度（維持期の安全性データの解析対象集団）（CCT-101） 100
表 2.7.4.2-45　感染症関連有害事象の発現頻度 （非盲検コホートの安全性データの解析対象集団）（CCT-101） 101
表 2.7.4.2-46　上気道感染症関連有害事象の発現頻度(維持期の安全性データの解析対象集団）（CCT-101） 103

表 2.7.4.2-47　上気道感染症関連有害事象の発現頻度 （非盲検コホートの安全性データの解析対象集団）（CCT-101） 103
表 2.7.4.2-48　腸管防御機構に関連する感染症関連有害事象の発現頻度 （維持期の安全性データの解析対象集団）（CCT-101） 104
表 2.7.4.2-49　腸管防御機構に関連する感染症関連有害事象の発現頻度 （非盲検コホートの安全性データの解析対象集団）（CCT-101） 105
表 2.7.4.2-50　日和見感染症関連有害事象の発現頻度 （非盲検コホートの安全性データの解析対象集団）（CCT-101） 106
表 2.7.4.2-51　注入に伴う反応関連の有害事象の発現頻度 （非盲検コホートの安全性データの解析対象集団）（CCT-101） 107
表 2.7.4.2-52　肝障害関連有害事象の発現頻度（維持期の安全性データの解析対象集団）（CCT-101） 108
表 2.7.4.2-53　肝障害関連有害事象の発現頻度 （非盲検コホートの安全性データの解析対象集団）（CCT-101） 108
表 2.7.4.2-54　感染症関連有害事象の発現頻度－導入期及び維持期 （維持期の安全性データの解析対象集団）（C13006） 109
表 2.7.4.2-55　上気道感染症関連有害事象の発現頻度－導入期及び維持期 （維持期の安全性データの解析対象集団）（C13006） 112
表 2.7.4.2-56　腸管防御機構に関連する有害事象の発現頻度－導入期及び維持期 （維持期の安全性データの解析対象集団）（C13006） 113
表 2.7.4.2-57　日和見感染症関連有害事象の発現頻度－導入期及び維持期 （維持期の安全性データの解析対象集団）（C13006） 114
表 2.7.4.2-58　悪性腫瘍関連有害事象の発現頻度－導入期及び維持期 （維持期の安全性データの解析対象集団）（C13006） 115
表 2.7.4.2-59　注入に伴う反応関連の有害事象の発現頻度－導入期及び維持期 （維持期の安全性データの解析対象集団）（C13006） 116
表 2.7.4.2-60　肝障害関連有害事象の発現頻度－導入期及び維持期 （維持期の安全性データの解析対象集団）（C13006） 117
表 2.7.4.3-1　臨床検査値異常の発現頻度（導入期の安全性データの解析対象集団）（CCT-101） 121
表 2.7.4.3-2　臨床検査値異常の発現頻度（維持期の安全性データの解析対象集団）（CCT-101） 121
表 2.7.4.3-3　臨床検査値の異常－導入期及び維持期（維持期の安全性データの解析対象集団）（C13006） 123
表 2.7.4.3-4　臨床検査値の異常－20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの中間解析（安全性データの解析対象集団）（C13008） 124
表 2.7.4.4-1　8 日目の QTcF 間隔及びベースラインからの変化量（C13009） 126
表 2.7.4.4-2　海外試験における潰瘍性大腸炎患者の PML チェックリスト及び PML 症例評価アルゴリズムの結果－20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までのデータ 128
表 2.7.4.4-3　追跡問診（本剤を少なくとも 1 回以上投与された被験者）（CCT-101） 128

表 2.7.4.4-4　追跡問診〔本剤を少なくとも 1 回以上投与された被験者（C13008 試験に移行した被験者は含まない）〕（C13006） 130
表 2.7.4.5-1　年齢別の有害事象の発現頻度（導入期の安全性データの解析対象集団）（CCT-101） 132
表 2.7.4.5-2　年齢別の有害事象の発現頻度（維持期の安全性データの解析対象集団）（CCT-101） 132
表 2.7.4.5-3　年齢別の有害事象の発現頻度（非盲検コホートの安全性データの解析対象集団）（CCT-101） 133
表 2.7.4.5-4　性別での有害事象の発現頻度（導入期の安全性データの解析対象集団）（CCT-101） 133
表 2.7.4.5-5　性別での有害事象の発現頻度（維持期の安全性データの解析対象集団）（CCT-101） 134
表 2.7.4.5-6　性別での有害事象の発現頻度（非盲検コホートの安全性データの解析対象集団）（CCT-101） 134
表 2.7.4.5-7　体重（0 週）別の有害事象の発現頻度（導入期の安全性データの解析対象集団）（CCT-101） 134
表 2.7.4.5-8　体重（0 週）別の有害事象の発現頻度（維持期の安全性データの解析対象集団）（CCT-101） 135
表 2.7.4.5-9　体重（0 週）別の有害事象の発現頻度 （非盲検コホートの安全性データの解析対象集団）（CCT-101） 135
表 2.7.4.5-10　ベースラインの疾患重症度（完全 Mayo スコア）別の有害事象の発現頻度（導入期の安全性データの解析対象集団）（CCT-101） 136
表 2.7.4.5-11　ベースラインの疾患重症度（完全 Mayo スコア）別の有害事象の発現頻度（維持期の安全性データの解析対象集団）（CCT-101） 136
表 2.7.4.5-12　ベースラインの疾患重症度（完全 Mayo スコア）別の有害事象の発現頻度（非盲検コホートの安全性データの解析対象集団）（CCT-101） 136
表 2.7.4.5-13　年齢別の有害事象の発現頻度（導入期の安全性データの解析対象集団）（C13006） 137
表 2.7.4.5-14　年齢別の有害事象の発現頻度－導入期及び維持期 （維持期の安全性データの解析対象集団）（C13006） 138
表 2.7.4.5-15　性別での有害事象の発現頻度（導入期の安全性データの解析対象集団）（C13006） 138
表 2.7.4.5-16　性別での有害事象の発現頻度－導入期及び維持期 （維持期の安全性データの解析対象集団）（C13006） 139
表 2.7.4.5-17　体重（0 週）別の有害事象の発現頻度（導入期の安全性データの解析対象集団）（C13006） 139
表 2.7.4.5-18　体重（0 週）別の有害事象の発現頻度－導入期及び維持期 （維持期の安全性データの解析対象集団）（C13006） 140
表 2.7.4.5-19　ベースラインの疾患重症度（完全 Mayo スコア）別の有害事象の発現頻度（導入期の安全性データの解析対象集団）（C13006） 140

表 2.7.4.5-20　ベースラインの疾患重症度（完全 Mayo スコア）別の有害事象の発現頻度－導入期及び維持期（維持期の安全性データの解析対象集団）（C13006） 141
表 2.7.4.5-21　抗 TNFα 抗体治療歴及び抗 TNFα 抗体治療失敗歴の有無別の有害事象の発現頻度（導入期の安全性データの解析対象集団）（CCT-101） 142
表 2.7.4.5-22　抗 TNFα 抗体治療歴及び抗 TNFα 抗体治療失敗歴の有無別の有害事象の発現頻度（維持期の安全性データの解析対象集団）（CCT-101） 142
表 2.7.4.5-23　抗 TNFα 抗体治療歴及び抗 TNFα 抗体治療失敗歴の有無別の有害事象の発現頻度（非盲検コホートの安全性データの解析対象集団）（CCT-101） 143
表 2.7.4.5-24　免疫調節薬併用、副腎皮質ステロイド併用及び 5-アミノサリチル酸製剤併用の有無別の有害事象の発現頻度（導入期の安全性データの解析対象集団）（CCT-101） 144
表 2.7.4.5-25　免疫調節薬併用、副腎皮質ステロイド併用及び 5-アミノサリチル酸製剤併用の有無別の有害事象の発現頻度（維持期の安全性データの解析対象集団）（CCT-101） 145
表 2.7.4.5-26　免疫調節薬併用、副腎皮質ステロイド併用及び 5-アミノサリチル酸製剤併用の有無別の有害事象の発現頻度（非盲検コホートの安全性データの解析対象集団）（CCT-101） 145
表 2.7.4.5-27　抗 TNFα 抗体治療歴及び抗 TNFα 抗体治療失敗歴の有無別の有害事象の発現頻度（導入期の安全性データの解析対象集団）（C13006） 146
表 2.7.4.5-28　抗 TNFα 抗体治療歴及び抗 TNFα 抗体治療失敗歴の有無別の有害事象の発現頻度－導入期及び維持期（維持期の安全性データの解析対象集団）（C13006） 147
表 2.7.4.5-29　免疫調節薬併用、副腎皮質ステロイド併用及び 5-アミノサリチル酸製剤併用の有無別の有害事象の発現頻度（導入期の安全性データの解析対象集団）（C13006） 148
表 2.7.4.5-30　免疫調節薬併用、副腎皮質ステロイド併用及び 5-アミノサリチル酸製剤併用の有無別の有害事象の発現頻度－導入期及び維持期（維持期の安全性データの解析対象集団）（C13006） 149
表 2.7.4.5-31　主な有害事象の発現状況（CCT-101 及び C13006）（導入期） 150
表 2.7.4.5-32　主な有害事象の発現状況（CCT-101 及び C13006）（維持期） 150
表 2.7.4.5-33　治験期間中の妊娠例一覧 152

図

図 2.7.4.1-1　治験デザインの概略図（CCT-101） 16
図 2.7.4.1-2　治験デザインの概略図（C13006） 17
図 2.7.4.1-3　PML 症例評価アルゴリズム 23
図 2.7.4.4-1　QTc 間隔のベースラインからの調整済み平均変化量のプラセボとの差（C13009） 125

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〕
AE	Adverse event〔有害事象〕
ALT	Alanine aminotransferase〔アラニンアミノトランスフェラーゼ〕
ANCOVA	Analysis of covariance〔共分散分析〕
AST	Aspartate aminotransferase〔アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ〕
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〕
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）〕
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities〔ICH 国際医薬用語集〕
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）〕
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〕
SMQ	Standardised MedDRA Queries〔MedDRA 標準検索式〕
SOC	System Organ Class〔器官別大分類〕
TNFα	Tumor Necrosis Factor-α〔腫瘍壊死因子 α〕

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

MLN0002（以下、本剤）の安全性評価に用いた臨床試験一覧を表 2.7.4.1-1 に示した。

本剤の安全性は、日本人潰瘍性大腸炎患者を対象に実施した第 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を対象に実施した第 III 相導入・維持検証試験（CCT-101 試験）及び海外で実施した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、国内試験で得られた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、海外で健康成人を対象として実施した 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を対象として実施した 2 試験（C13002 試験及び M200-022 試験）については、個々の試験の安全性成績を 2.7.6 に示した。

なお、CCT-101 試験及び C13008 試験は本申請時点で継続中のため、CCT-101 試験については 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで、C13008 試験については 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの成績を用いて評価した。

表 2.7.4.1-1　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 2.7.4.1-1　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 週ごとに投与	
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 2.7.4.1-1　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、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

表 2.7.4.1-1　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	$CD4^+/CD8^+$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
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。