2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験

安全性評価に用いた主要試験として、健康成人を対象とした1試験（C13009試験）及び潰瘍性大腸炎患者を対象とした4試験（CPH-001試験、CCT-101試験、C13006試験及びC13008試験）について、試験デザイン及び安全性データの評価方法を以下に示した。

（1）健康成人を対象とした試験

1）海外第Ⅰ相 製剤間比較・QT間隔検討試験（C13009）

：添付資料番号 5.3.3.1-1（評価）

健康成人を対象に、本剤を単回投与したときの薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性について検討した。また、本剤のQT間隔への影響についても検討した。

本治験は2つのパートからなり、パート1では、本剤の製造法C製剤300 mgの安全性、薬物動態及び薬力学の検討を目的として、同製剤を非盲検下で単回静脈内点滴投与した。パート2では、本剤の製造法B製剤及び製造法C製剤の薬物動態の比較、並びにQT間隔への影響について検討するため、被験者を本剤の製造法B製剤600 mg群、製造法C製剤600 mg群又はプラセボ群に1：1：1の割合で無作為割付し、二重盲検下で治験薬の投与を行った。

すべての治験薬投与例について、197日目を最終来院とし、さらに治験薬の最終投与日から6ヵ月ごとに、最長2年まで電話等による安全性追跡調査を実施した。

（2）潰瘍性大腸炎患者を対象とした試験

1）国内第Ⅰ相 反復投与試験（CPH-001）

：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検討した。また、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日目に非盲検下で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。

本治験では、34週目（239日目）の来院を最終来院とし、さらに治験薬の最終投与日から6、12、18及び24ヵ月後に電話等による安全性追跡調査を実施した。

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）

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及び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以上で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）、維持期（14～60週目）及び最長94週間の非盲検コホートで構成された。治験デザインの概略図を図2.7.4.1-1に示した。導入期、維持期及び非盲検コホートの各試験デザインを以下に要約した。

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[2]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た。

② 維持期（14～60週目）

維持期は、維持療法における有効性及び安全性を検討するため、導入期で本剤の投与を受け、10週目に改善した被験者（10週目改善例）のみを維持期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[3]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の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た。

③ 非盲検コホート

導入期の治療内容にかかわらず10週目に改善が見られなかった被験者（10週目非改善例）については、非盲検コホートに参加し、非盲検下で本剤の投与を受けることができることと

---

[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。

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

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

した。また、維持期で疾患が悪化した被験者（疾患悪化例）、若しくは疾患悪化等のため、新たな薬剤投与等を行った被験者（救済治療例）、又は維持期を完了した被験者（60 週目完了例）についても同様に非盲検コホートに参加できることとした。

非盲検コホートでは、非盲検コホートへの組入れ時を 0x 週目として、0x、2x、6x 週目及び以降 8 週ごとに、最短 46 週間、最長 94 週間、非盲検下で本剤 300 mg を投与した。

導入期、維持期及び非盲検コホートにかかわらず、すべての治験薬投与例について、治験薬最終投与後 16 週目に終了時検査を実施し、さらに、治験薬の最終投与日から 6 ヵ月ごとに、最長 2 年間又は本剤の製造販売承認日のいずれか早い日まで安全性追跡調査を実施することとした。

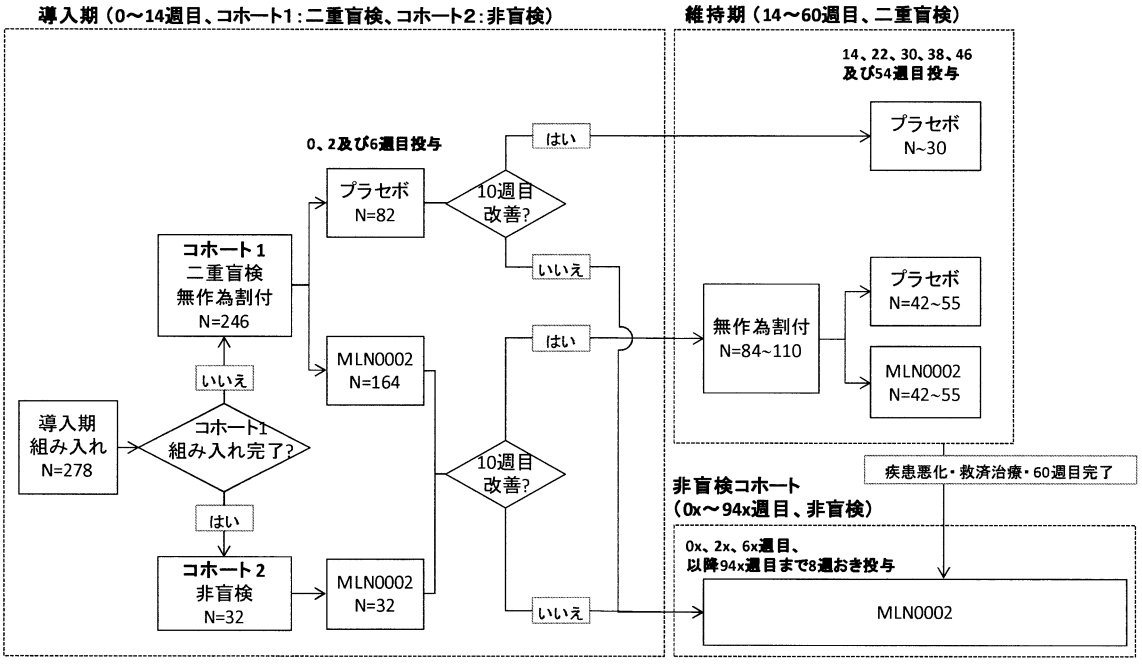


図 2.7.4.1-1　治験デザインの概略図（CCT-101）

3）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、並行群間比較デザインにより検討した。

対象は、完全 Mayo スコアが 6 以上、12 以下、かつ粘膜所見サブスコアが 2 以上と定義される中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者で、同意取得前 5 年以内に、副腎皮質ステロイド、免疫調節薬（AZA 又は 6-MP）又は抗 TNFα 抗体のうち、少なくとも 1 剤について治療失敗歴を有する者とした。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 2.7.4.1-2 に示した。導入期及び維持期の各試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）した。

すべての治験薬投与例について、治験薬最終投与後 16 週目に終了時検査を実施し、さらに治験薬の最終投与日から 6 ヵ月ごとに、最長 2 年間、電話等による安全性追跡調査を実施した。

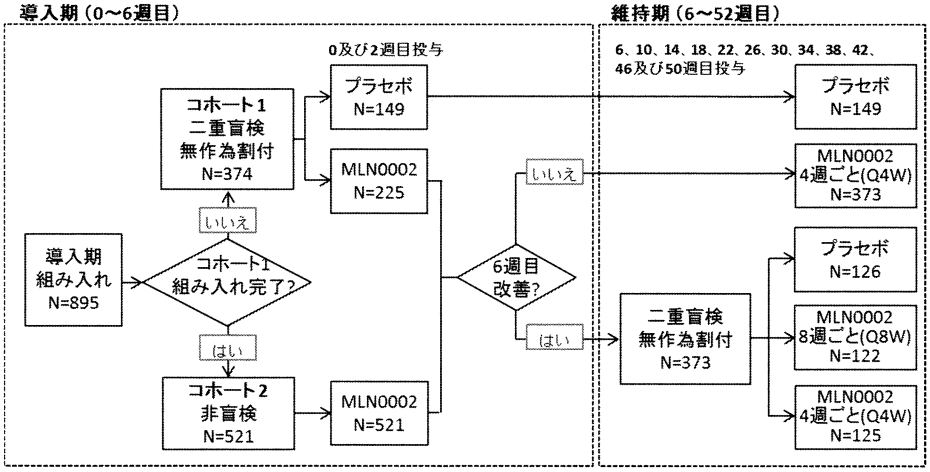


図 2.7.4.1-2　治験デザインの概略図（C13006）

4）海外第 III 相 長期投与試験（C13008）

：添付資料番号 5.3.5.2-1（参考）

潰瘍性大腸炎又はクローン病患者を対象とした先行試験（C13004 試験、C13006 試験、C13007 試験又は C13011 試験）を完了した被験者、C13006 試験又は C13007 試験を中止した被験者、及び以前に本剤の投与を受けたことがない潰瘍性大腸炎又はクローン病患者（新規

被験者）を対象として、本剤 300 mg を 4 週ごとに静脈内点滴投与したときの安全性及び有効性を非盲検下で検討した。

対象となる潰瘍性大腸炎患者は、新規被験者の場合は、部分 Mayo スコアが 3 以上、9 以下の者で、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とした。また、先行試験から移行した被験者の場合は、C13004 試験若しくは C13006 試験を完了した者、又は C13006 試験で以下のいずれかに該当し、中止した者とした。

- C13006 試験で持続的非改善であった者：
  持続的非改善は、14 週目までに部分 Mayo スコアが 2 ポイント以上改善かつ 25%以上改善を満たさず、かつ部分 Mayo スコアが 5 以上の者と定義した。
- C13006 試験で疾患悪化が見られた者：
  疾患悪化は、部分 Mayo スコアが 2 回の来院で連続して 6 週目の値より 3 ポイント以上高値（6 週目の値が 6 を超えている場合は、2 回の来院で連続して 9）であり、かつ部分 Mayo スコアが 5 以上の者と定義した。
- C13006 試験で 14 週目以降に救済治療を受けた者：
  救済治療は、潰瘍性大腸炎治療のために必要とされる新たな薬剤の投与又はベースラインで使用していた薬剤の増量と定義した。

治験薬の投与終了[1]まで本剤 300 mg を 4 週ごとに非盲検下で静脈内点滴投与した。すべての治験薬投与例について、治験薬最終投与 16 週後の最終安全性評価に加え、治験薬の最終投与日から 6 ヵ月ごとに、最長 2 年間、電話等による安全性追跡調査を実施することとした。

2.7.4.1.1.2 安全性データの評価方法

CPH-001 試験、C13009 試験及び C13008 試験では、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「安全性データの解析対象集団」を対象に安全性の解析を行った。C13006 試験では、導入期及び維持期について、それぞれ「導入期の安全性データの解析対象集団」及び「維持期の安全性データの解析対象集団」を設け、安全性の解析を行った。CCT-101 試験では、「導入期の安全性データの解析対象集団」、「維持期の安全性データの解析対象集団」及び「非盲検コホートの安全性データの解析対象集団」について、それぞれ安全性の解析を行った。

安全性の評価項目として、治験の一般的な評価項目である有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図に加えて、PML 評価を実施した。また、生物学的製剤では抗薬物抗体が発

[1] 投与期間は、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」、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」と計画されている。

現し、安全性等に影響を及ぼす可能性があることから、本剤の免疫原性を評価するため、抗ベドリズマブ抗体（AVA）及び中和抗体の測定を行った。

(1) 有害事象

有害事象は、治験薬が投与された被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごととして定義した。

重篤な有害事象は、治験薬が投与された際に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとのうち、①死に至るもの、②生命を脅かすもの、③入院又は入院期間の延長が必要となるもの、④永続的又は顕著な障害若しくは機能不全に陥るもの、⑤先天異常をきたすもの、⑥その他の医学的に重大な状態として定義した。

なお、CPH-001 試験及び CCT-101 試験では、⑥に含まれるものとして表 2.7.4.1-2 に示す事象を定義した。また、C13006 試験及び C13008 試験では、PML と診断された場合も重篤な有害事象とした。

表 2.7.4.1-2　Takeda Medically Significant AE List（CPH-001 及び CCT-101）

急性呼吸不全／急性呼吸窮迫症候群（ARDS）	肝壊死
トルサード　ド　ポアン／心室細動／心室性頻脈	急性肝不全
悪性高血圧	アナフィラキシーショック
痙攣性発作（痙攣、てんかんを含む）	急性腎不全
無顆粒球症	肺高血圧症
再生不良性貧血	肺線維症（間質性肺炎を含む）
中毒性表皮壊死融解症／皮膚粘膜眼症候群（スティーブンス・ジョンソン症候群）	悪性症候群／悪性高熱
	自然流産／死産及び胎児死
	薬剤を介した感染症の伝播又は伝播の疑い
	エンドトキシンショック又はその疑い

いずれの試験も有害事象の程度は 3 段階（軽度、中等度、高度）、治験薬との因果関係は 2 段階（関連あり、関連なし）で判定した。

各試験で有害事象は、投与群別、治験薬との因果関係別及び程度別に、器官別大分類（SOC）別及び基本語（PT）別に頻度集計した。死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象（治験薬の投与中止に至った有害事象等）についても、投与群別に、SOC 別及び PT 別に頻度集計した。同一の被験者において、同一の事象が同一のカテゴリ区分で複数回発現した場合、そのカテゴリ区分では発現例数を 1 例として計上した。複数の事象又は同一の事象が複数のカテゴリ区分にまたがって発現した場合、各々のカテゴリ区分で発現例数を 1 例ずつ計上した。

なお、有害事象の読替えには ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用いた。各試験で使用した MedDRA のバージョンを表 2.7.4.1-3 に示した。

表 2.7.4.1-3　使用した MedDRA のバージョン

区分	試験	使用した MedDRA のバージョン
国内試験	CPH-001〔評価資料〕	MedDRA/J ver.19.0
	CCT-101〔評価資料〕	MedDRA/J ver.19.0
海外試験	C13006〔評価資料〕	MedDRA/J ver.19.0
	C13008〔参考資料〕	MedDRA/J ver.14.0[1)]
	C13009〔評価資料〕	MedDRA/J ver.9.1

1)　C13004 試験では MedDRA/J ver. 12.0 を使用

各試験の有害事象の収集期間を表 2.7.4.1-4 に示した。

表 2.7.4.1-4　有害事象の収集期間

区分	試験	有害事象の収集期間
国内試験	CPH-001〔評価資料〕	治験薬投与開始時点から 34 週目（239 日目）まで
	CCT-101〔評価資料〕	治験薬投与開始時点から最終投与 16 週後まで
海外試験	C13006〔評価資料〕	・治験薬投与開始時点から 66 週目まで（又は C13008 試験の組入れまで） ・重篤な有害事象の収集は同意取得から開始した。
	C13008〔参考資料〕	・新規被験者では、本治験での初回投与から最終投与 16 週後までに発現した有害事象を収集した。重篤な有害事象の評価は同意取得時から始めることとした。 ・先行試験（C13004 試験、C13006 試験、C13007 試験及び C13011 試験）で本剤が投与された場合には、先行試験における本剤初回投与から本治験の最終投与 16 週後までに発現した有害事象を収集した。 ・C13006 試験、C13007 試験及び C13011 試験でプラセボのみ投与された被験者では、本治験での初回投与から最終投与 16 週後までに発現した有害事象を収集した。 ・C13006 試験及び C13007 試験の導入期で本剤が投与され、維持期でプラセボが投与された被験者では、C13006 試験及び C13007 試験の導入期の初回投与から導入期の最終投与までの間、及び本治験での初回投与から最終投与 16 週後までに発現した有害事象を収集した。 ・C13002 試験[1)]でプラセボ群の被験者では、C13002 試験の継続投与試験である C13004 試験の本剤初回投与から本治験の最終投与 16 週後までに発現した有害事象を収集した。 ・C13002 試験[1)]で本剤群の被験者では、C13002 試験における本剤初回投与から本治験の最終投与 16 週後までに発現した有害事象を収集した。
	C13009〔評価資料〕	・治験薬投与開始時点から 197 日目まで ・重篤な有害事象の報告及び収集は、同意取得時から開始した。

1)　C13004 試験の先行試験

各試験の有害事象の評価期間を表 2.7.4.1-5 に示した。

表 2.7.4.1-5　有害事象の評価期間

区分	試験	有害事象の評価期間
国内試験	CPH-001〔評価資料〕	治験薬投与開始時点から 34 週目（239 日目）まで
	CCT-101〔評価資料〕	導入期： ・導入期の治験薬投与開始時点から、維持期若しくは非盲検コホートの治験薬投与開始まで ・維持期若しくは非盲検コホートに移行しなかった被験者については、治験薬最終投与 16 週後まで 維持期： ・維持期の治験薬投与開始時点から、非盲検コホートの治験薬投与開始まで ・非盲検コホートに移行しなかった被験者については、治験薬最終投与 16 週後まで 非盲検コホート： ・非盲検コホートの治験薬投与開始時点から、治験薬最終投与 16 週後まで[1)]
海外試験	C13006〔評価資料〕	導入期： 導入期の治験薬投与開始時点から維持期の治験薬投与開始の前日、導入期終了時点又は中止時点まで 維持期： 導入期の治験薬投与開始時点から 66 週目まで又は C13008 試験の組入れまで[2)]
	C13008〔参考資料〕	先行試験を含めた治験期間中に発現した有害事象[3)]
	C13009〔評価資料〕	・治験薬投与開始時点から 197 日目若しくは中止時点まで

1) 継続中のため 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（データカットオフ日）までの成績
2) データベース固定時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で 66 週の評価が未完了の被験者が 3 例存在し、これら被験者については 52 週までのデータで集計された。
3) 継続中のため 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（データカットオフ日）までの成績

(2) 臨床検査値

各試験で測定した臨床検査値について、計量値については検査項目ごとに各評価時点の要約統計量を算出した。CPH-001 試験及び CCT-101 試験では、計数値について治験薬投与前後のシフトテーブルを作成した。

また、臨床検査値の推移より臨床的に問題があると治験担当医師が判断した場合（すなわち、何らかの処置若しくは診療行為を必要とする場合、又は治験担当医師が、被験者の正常な生理的変動値域を超えた変化であると判断した場合）には、有害事象等として評価した。

(3) バイタルサイン

バイタルサインとして、体温、呼吸数（CCT-101 試験では測定せず）、収縮期／拡張期血圧及び脈拍数又は心拍数を測定し、それぞれ各評価時点の要約統計量を算出した。

また、バイタルサインの推移より臨床的に問題があると治験担当医師が判断した場合（すなわち、何らかの処置若しくは診療行為を必要とする場合、又は治験担当医師が、被験者の正常な生理的変動値域を超えた変化であると判断した場合）には、有害事象等として評価した。

(4) 心電図

C13009 試験では、共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて QTcF 間隔の時間を一致させたベースラインからの最大変化量の平均値を投与群ごとに算出し、差の 90%信頼区間を解析した。ANCOVA モデルでは、QTcF 間隔の時間を一致させたベースラインからの最大変化量の差について、投与群、ベースライン測定値を固定効果とし、ベースラインの投与群間差を補正するため、ベースライン QTcF 間隔を共変量とした。

CPH-001 試験では、心拍数、RR 間隔、PR 間隔、QT 間隔、QRS 時間、QTcB 間隔の各パラメータを測定し、要約統計量を算出した。

C13009 試験及び CPH-001 試験を含むすべての試験で、心電図の推移より臨床的に問題があると治験担当医師が判断した場合（すなわち、何らかの処置若しくは診療行為を必要とする場合、又は治験担当医師が、被験者の正常な生理的変動値域を超えた変化であると判断した場合）には、有害事象等として評価した。

(5) PML 評価

α_4インテグリン拮抗薬のナタリズマブが投与された患者において PML の発現が報告されている。本剤は$\alpha_4\beta_7$インテグリンに特異的に結合するため、PML リスク上昇をもたらす可能性は低いと考えられるが、本剤の潜在的な PML リスクを評価するため、PML リスク評価・最小化計画に従い、PML の評価を行った。

PML リスク評価・最小化計画では、PML 自覚症状チェックリストを用いて、PML が疑われる自覚症状の有無を確認した。何らかの自覚症状が見られる場合は、PML 他覚所見チェックリストを用いて、対応する他覚所見の有無を確認した。他覚所見でも異常が見られる場合は、PML 症例評価アルゴリズム（図 2.7.4.1-3）に従い、検査・観察・診察を行った。

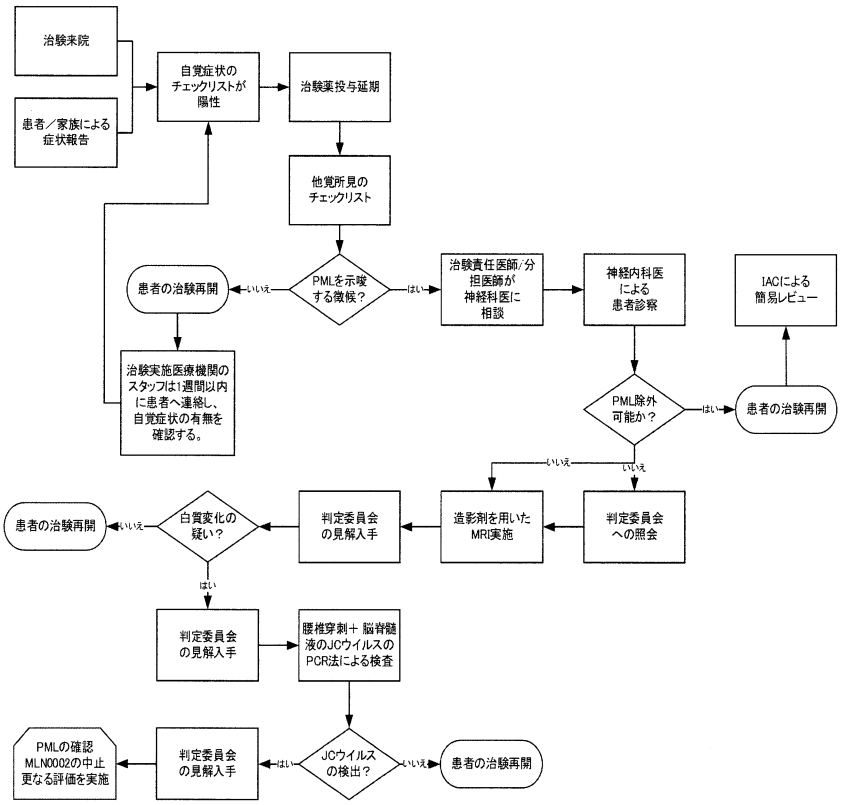


図 2.7.4.1-3　PML 症例評価アルゴリズム

（6）免疫原性

AVA 及び中和抗体の測定を行い、AVA 及び中和抗体が陽性となった被験者について、注入に伴う反応を含む、安全性評価を行った。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

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

（1）健康成人を対象とした試験

1）海外第 I 相 製剤間比較・QT 間隔検討試験（C13009：評価）

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

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

（2）潰瘍性大腸炎患者を対象とした試験

1）国内第 I 相 反復投与試験（CPH-001：評価）

本治験では、9 例（本剤 150 mg 群：3 例、本剤 300 mg 群：6 例）が組み入れられた。その全例が治験薬の投与を受け、「安全性データの解析対象集団」に採用された。9 例全例が治験実施計画書で規定した 3 回（1、15 及び 43 日目）の治験薬投与を完了した。

2）国内第 III 相 導入・維持検証試験（CCT-101：評価）

① 導入期

コホート 1 に 246 例、コホート 2 に 46 例組み入れられた。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。

導入期に組み入れられた 292 例全例が少なくとも 1 回の治験薬投与を受け、「導入期の安全性データの解析対象集団」に採用された。

導入期では 3 回（0、2 及び 6 週目）の治験薬投与が行われ、その投与状況を表 2.7.4.1-6 に示した。

3 回の治験薬投与を完了した被験者の割合は、コホート 1 のプラセボ群、コホート 1 の本剤群及びコホート 2 でそれぞれ 95.1%、95.7%及び 84.8%であった。投与期間の中央値は、コホート 1 のプラセボ群、コホート 1 の本剤群及びコホート 2 で同様であった（いずれも 43.0 日）。

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）

	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
投与完了回数 [1)]［例数 (%)］				
0 回	0	0	0	0
1 回	2 (2.4)	4 (2.4)	3 (6.5)	9 (3.1)
2 回	2 (2.4)	3 (1.8)	4 (8.7)	9 (3.1)
3 回	78 (95.1)	157 (95.7)	39 (84.8)	274 (93.8)
投与期間 [2)]（日）				
平均値（標準偏差）	41.0 (7.91)	41.4 (7.57)	37.6 (12.74)	40.7 (8.74)
中央値	43.0	43.0	43.0	43.0
最小値、最大値	1, 46	1, 50	1, 50	1, 50

1) 投与完了は、調製済み治験薬に対する投与量の割合が 75%以上と定義した。
2) 導入期の治験薬最終投与日－導入期の治験薬投与開始日＋1
総括報告書（5.3.5.1-1）Table 12-I.a から引用

② 維持期

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、二重盲検下で本剤の投与を受けた。また、コホート 1 のプラセボ群から組入れられた 26 例はプラセボ継続例とされ、二重盲検下でプラセボの投与を受けた。

維持期に組み入れられた109例全例が少なくとも1回の治験薬投与を受け、「維持期の安全性データの解析対象集団」に採用された。

維持期では6回（14、22、30、38、46及び54週目）の治験薬投与が行われ、その治験薬の投与状況を表2.7.4.1-7に示した。

6回の治験薬投与を完了した被験者の割合は、維持期無作為化例のプラセボ群、維持期無作為化例の本剤群及びプラセボ継続例でそれぞれ45.2%、70.7%及び46.2%であった。

維持期無作為化例の本剤群では、維持期無作為化例のプラセボ群又はプラセボ継続例に比べ、維持期の6回の治験薬投与完了例の割合が高く、平均投与期間も長かった。

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）

	維持期無作為化例		プラセボ継続例	合計
	プラセボ n=42	MLN0002 n=41	n=26	n=109
投与完了回数[1)]［例数 (%)］				
0回	0	0	0	0
1回	3 (7.1)	5 (12.2)	8 (30.8)	16 (14.7)
2回	3 (7.1)	1 (2.4)	2 (7.7)	6 (5.5)
3回	12 (28.6)	3 (7.3)	1 (3.8)	16 (14.7)
4回	4 (9.5)	1 (2.4)	1 (3.8)	6 (5.5)
5回	1 (2.4)	2 (4.9)	2 (7.7)	5 (4.6)
6回	19 (45.2)	29 (70.7)	12 (46.2)	60 (55.0)
投与期間[2)]（日）				
平均値（標準偏差）	185.5 (98.02)	224.7 (101.80)	163.0 (128.05)	194.9 (109.07)
中央値	176.0	281.0	224.5	274.0
最小値、最大値	1, 288	1, 294	1, 288	1, 294

1) 投与完了は、調製済み治験薬に対する投与量の割合が75%以上と定義した。
2) 維持期の治験薬最終投与日－維持期の治験薬投与開始日＋1
総括報告書（5.3.5.1-1）Table12-M.aから引用

③ 非盲検コホート

非盲検コホートの治験薬の投与状況を表2.7.4.1-8に示した。

本治験に参加した被験者のうち、259/292例（88.7%）が非盲検コホートに組み入れられ、そのうち258例が非盲検下コホートでの本剤投与を受けた。非盲検コホートで治験薬を少なくとも1回投与された258例が「非盲検コホートの安全性データの解析対象集団」に採用された。

非盲検コホートで規定された14回の治験薬投与を完了した被験者は16.3%であった。投与期間の中央値は330.0日、最長666日であった。

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）

	MLN0002 n=258
投与完了回数 1)［例数 (%)］	
0 回	0
1 回	4 (1.6)
2 回	13 (5.0)
3 回	25 (9.7)
4 回	20 (7.8)
5 回	12 (4.7)
6 回	11 (4.3)
7 回	15 (5.8)
8 回	32 (12.4)
9 回	20 (7.8)
10 回	25 (9.7)
11 回	16 (6.2)
12 回	14 (5.4)
13 回	9 (3.5)
14 回	42 (16.3)
投与期間 2)（日）	
平均値（標準偏差）	345.2 (216.49)
中央値	330.0
最小値、最大値	1, 666

1) 投与完了は、調製済み治験薬に対する投与量の割合が 75%以上と定義した。
2) 非盲検コホートの治験薬最終投与日－非盲検コホートの治験薬投与開始日＋1
総括報告書（5.3.5.1-1）Table 12-OL.a から引用

3）海外第 III 相 導入・維持検証試験（C13006：評価）

① 導入期

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

導入期では 2 回（0 及び 2 週目）の治験薬投与が行われ、その投与状況を表 2.7.4.1-9 に示した。

2 回（0 及び 2 週目）の治験薬投与を完了した被験者の割合は、コホート 1 のプラセボ群、コホート 1 の本剤群及びコホート 2 で、それぞれ 96%、99%及び 98%であった。投与期間の中央値は、プラセボ群及び本剤群で同様であった（いずれも 43.0 日）。コホート 2 でも同様の結果であった。

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）

	コホート 1		コホート 2	MLN0002
	プラセボ	MLN0002	MLN0002	合計
	n=149	n=225	n=521	n=746
投与回数 1)［例数 (%)］				
1 回投与	6 (4)	3 (1)	11 (2)	14 (2)
2 回投与	143 (96)	222 (99)	510 (98)	732 (98)
投与期間（日）				
平均値（標準偏差）	40.2 (10.31)	42.5 (6.44)	41.1 (8.52)	41.5 (7.97)
中央値	43.0	43.0	43.0	43.0
最小値、最大値	1, 52	1, 67	1, 57	1, 67

1) 静脈内点滴投与の完了は点滴容量の 75%以上が投与された場合と定義した。
総括報告書（5.3.5.1-2）Table 29 から引用

② 維持期

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

導入期から維持期終了時点までを含めた治験薬の投与状況を表 2.7.4.1-10 に示した。

「維持試験の ITT 解析対象集団」において、導入期及び維持期で規定された全 14 回の治験薬投与を完了した被験者の割合は、プラセボ群（37%）に比べて本剤 Q8W 群（58%）及び本剤 Q4W 群（66%）で高かった。また、投与期間の中央値はプラセボ群（255.0 日）に比べて本剤 Q8W 群（351.0 日）及び本剤 Q4W 群（351.0 日）で長かった。

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）

	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
投与回数 [1] ［例数 (%)］							
≥ 1	126 (100)	122 (100)	125 (100)	149 (100)	373 (100)	275 (100)	620 (100)
≥ 2	126 (100)	122 (100)	125 (100)	144 (97)	361 (97)	270 (98)	608 (98)
≥ 3	126 (100)	122 (100)	125 (100)	135 (91)	327 (88)	261 (95)	574 (93)
≥ 4	120 (95)	121 (99)	121 (97)	119 (80)	298 (80)	239 (87)	540 (87)
≥ 5	110 (87)	113 (93)	118 (94)	93 (62)	264 (71)	203 (74)	495 (80)
≥ 6	99 (79)	101 (83)	108 (86)	65 (44)	214 (57)	164 (60)	423 (68)
≥ 7	87 (69)	91 (75)	101 (81)	55 (37)	198 (53)	142 (52)	390 (63)
≥ 8	77 (61)	87 (71)	98 (78)	50 (34)	183 (49)	127 (46)	368 (59)
≥ 9	70 (56)	85 (70)	94 (75)	43 (29)	170 (46)	113 (41)	349 (56)
≥ 10	64 (51)	81 (66)	89 (71)	41 (28)	157 (42)	105 (38)	327 (53)
≥ 11	61 (48)	81 (66)	88 (70)	37 (25)	148 (40)	98 (36)	317 (51)
≥ 12	54 (43)	78 (64)	86 (69)	32 (21)	145 (39)	86 (31)	309 (50)
≥ 13	50 (40)	76 (62)	85 (68)	32 (21)	141 (38)	82 (30)	302 (49)
≥ 14	46 (37)	71 (58)	82 (66)	31 (21)	134 (36)	77 (28)	287 (46)
投与期間 [2]（日）							
平均値	242.7	285.5	295.9	181.4	237.2	209.5	258.5
（標準偏差）	(113.56)	(110.70)	(107.41)	(118.40)	(119.02)	(119.96)	(117.98)
中央値	255.0	351.0	351.0	127.0	213.0	180.0	345.0
最小値、最大値	41, 470	40, 477	43, 477	39, 470	43, 474	39, 470	40, 477

1) 静脈内点滴投与の完了は点滴容量の 75%以上が投与された場合と定義した。
2) C13008 試験に移行しなかった被験者では、最終投与日 + 16 週目を維持期の終了日とした。
総括報告書（5.3.5.1-2）Table 72 から引用

4）海外第 III 相 長期投与試験（C13008：参考）

本治験で本剤を少なくとも 1 回投与された 2243 例が「安全性データの解析対象集団」に採用された。「安全性データの解析対象集団」における、本剤の投与回数及び投与期間（先行試験における投与状況を含む）を表 2.7.4.1-11 に示した。

「安全性データの解析対象集団」2243 例のうち、潰瘍性大腸炎患者は 894 例であり、先行試験を含めた本剤の投与期間の中央値は 988.0 日、最長 2677 日であった。先行試験を含めた本剤の投与期間が 12 ヵ月以上の被験者は 76%、24 ヵ月以上の被験者は 62%、36 ヵ月以上の被験者は 43%であった。

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）

	先行試験					疾患		
	C13006 n=675	C13007 n=726	C13011 n=384	C13004 n=37	新規被験者 n=421	潰瘍性大腸炎 n=894	クローン病 n=1349	合計 n=2243
投与回数 1)［例数 (%)］								
≥3 回	665 (99)	717 (99)	365 (95)	37 (100)	401 (95)	879 (98)	1306 (97)	2185 (97)
≥8 回	605 (90)	645 (89)	289 (75)	37 (100)	316 (75)	787 (88)	1105 (82)	1892 (84)
≥14 回	523 (77)	563 (78)	237 (62)	36 (97)	270 (64)	687 (77)	942 (70)	1629 (73)
≥24 回	426 (63)	467 (64)	196 (51)	34 (92)	227 (54)	570 (64)	780 (58)	1350 (60)
≥36 回	373 (55)	405 (56)	164 (43)	30 (81)	167 (40)	482 (54)	657 (49)	1139 (51)
≥48 回	331 (49)	344 (47)	96 (25)	28 (76)	0	354 (40)	445 (33)	799 (36)
≥60 回	215 (32)	221 (30)	1 (< 1)	23 (62)	0	234 (26)	226 (17)	460 (21)
≥72 回	43 (6)	51 (7)	0	23 (62)	0	62 (7)	55 (4)	117 (5)
≥89 回	0	0	0	2 (5)	0	2 (< 1)	0	2 (< 1)
投与期間［例数 (%)］								
≥1 ヵ月	665 (99)	719 (99)	367 (96)	37 (100)	403 (96)	879 (98)	1312 (97)	2191 (98)
≥6 ヵ月	601 (89)	640 (88)	284 (74)	37 (100)	317 (75)	783 (88)	1096 (81)	1879 (84)
≥12 ヵ月	519 (77)	560 (77)	234 (61)	37 (100)	271 (64)	683 (76)	938 (70)	1621 (72)
≥18 ヵ月	445 (66)	493 (68)	204 (53)	36 (97)	241 (57)	597 (67)	822 (61)	1419 (63)
≥24 ヵ月	416 (62)	447 (62)	187 (49)	34 (92)	216 (51)	555 (62)	745 (55)	1300 (58)
≥30 ヵ月	385 (57)	414 (57)	168 (44)	34 (92)	200 (48)	514 (57)	687 (51)	1201 (54)
≥36 ヵ月	357 (53)	389 (54)	158 (41)	31 (84)	0	383 (43)	552 (41)	935 (42)
≥42 ヵ月	339 (50)	350 (48)	115 (30)	29 (78)	0	363 (41)	470 (35)	833 (37)
≥48 ヵ月	306 (45)	323 (44)	19 (5)	28 (76)	0	329 (37)	347 (26)	676 (30)
≥54 ヵ月	219 (32)	236 (33)	0	24 (65)	0	239 (27)	240 (18)	479 (21)
≥60 ヵ月	110 (16)	135 (19)	0	23 (62)	0	129 (14)	139 (10)	268 (12)
≥66 ヵ月	40 (6)	45 (6)	0	23 (62)	0	59 (7)	49 (4)	108 (5)
投与期間（日）								
平均値	1100.4	1105.9	738.5	2045.0	627.7	1046.2	914.7	967.1
（標準偏差）	(694.12)	(696.21)	(548.10)	(706.94)	(395.55)	(688.37)	(655.94)	(672.00)
中央値	1278.0	1224.0	692.5	2531.0	813.0	988.0	953.0	981.0
最小値、最大値	1, 2298	1, 2186	1, 1641	546, 2677	1, 1069	1, 2677	1, 2599	1, 2677

投与期間には、C13002 試験、C13004 試験、C13006 試験、C13007 試験及び C13011 試験での投与期間を含めた。
1)　静脈内点滴投与の完了は、点滴容量の 75%以上が投与された場合と定義した。
総括報告書（5.3.5.2-1）Table 12.b、Table 12.c、Table 14.1.1.11B から引用

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

（1）健康成人を対象とした試験

1）海外第 I 相 製剤間比較・QT 間隔検討試験（C13009：評価）

「安全性データの解析対象集団」における主な人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1-12 に示した。

人口統計学的及び他の基準値の特性は、製造法 C 製剤 300 mg 群、製造法 B 製剤 600 mg 群及び製造法 C 製剤 600 mg 群の投与群間で大きな違いは見られなかった。被験者全体では、女性（46%）に比べて男性（54%）の割合がやや高く、大部分の被験者が白人（74%）であった。平均年齢は 29.6 歳であった。平均 BMI 及び平均体重は、それぞれ 25.42 kg/m^2 及び 74.97 kg であった。

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）

		パート 1		パート 2		
項目	カテゴリ	MLN0002 300 mg（製造法 C） n=13	プラセボ n=25	MLN0002 600 mg（製造法 B） n=23	MLN0002 600 mg（製造法 C） n=26	合計 n=87
性別	男性	7 (54)	13 (52)	11 (48)	16 (62)	47 (54)
［例数 (%)］	女性	6 (46)	12 (48)	12 (52)	10 (38)	40 (46)
人種	白人	12 (92)	20 (80)	14 (61)	18 (69)	64 (74)
［例数 (%)］	黒人	0	4 (16)	6 (26)	4 (15)	14 (16)
	ハワイ原住民又は他の太平洋諸島民	1 (8)	0	0	1 (4)	2 (2)
	アジア人	0	0	3 (13)	2 (8)	5 (6)
	アメリカインディアン又はアラスカ原住民	0	1 (4)	0	0	1 (1)
	その他	0	0	0	1 (4)	1 (1)
民族	ヒスパニック又はラテン系	2 (15)	0	0	1 (4)	3 (3)
［例数 (%)］	ヒスパニック又はラテン系以外	11 (85)	25 (100)	23 (100)	25 (96)	84 (97)
年齢（歳）	平均値	28.4	30.4	30.7	28.3	29.6
	標準偏差	8.74	7.34	8.37	8.28	8.05
BMI（kg/m^2）	平均値	25.31	25.60	25.03	25.66	25.42
	標準偏差	3.651	4.330	3.746	3.324	3.737
体重（kg）	平均値	73.85	76.49	73.08	75.74	74.97
	標準偏差	14.097	15.035	11.975	12.465	13.216

総括報告書（5.3.3.1-1）Table 10-2 から引用

（2）潰瘍性大腸炎患者を対象とした試験

1）国内第 I 相 反復投与試験（CPH-001：評価）

「安全性データの解析対象集団」における主な人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1-13 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 2.7.4.1-13　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）

		MLN0002 150 mg	MLN0002 300 mg	合計
項目	カテゴリ	n=3	n=6	n=9
年齢（歳）	平均値	45.3	44.3	44.7
	標準偏差	22.19	19.73	19.15
性別［例数 (%)］	男性	2 (66.7)	5 (83.3)	7 (77.8)
	女性	1 (33.3)	1 (16.7)	2 (22.2)
身長（cm）	平均値	160.0	170.7	167.1
	標準偏差	4.36	8.50	8.85
体重（kg）	平均値	58.97	74.05	69.02
	標準偏差	17.655	13.993	16.037
BMI（kg/m^2）	平均値	22.83	25.32	24.49
	標準偏差	5.597	4.129	4.475
飲酒状況［例数 (%)］	毎日	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (22.2)
	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)

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）（続き）

項目	カテゴリ	MLN0002 150 mg n=3	MLN0002 300 mg n=6	合計 n=9
カフェイン含有飲料の摂取状況［例数 (%)］	有	1 (33.3)	6 (100.0)	7 (77.8)
	無	2 (66.7)	0 (0.0)	2 (22.2)
喫煙歴［例数 (%)］	喫煙歴なし	1 (33.3)	2 (33.3)	3 (33.3)
	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［例数 (%)］	有	2 (66.7)	1 (16.7)	3 (33.3)
	無	1 (33.3)	5 (83.3)	6 (66.7)
過去 12 ヵ月の入院［例数 (%)］	有	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (11.1)
	無	2 (66.7)	6 (100.0)	8 (88.9)
過去 6 ヵ月の大腸内視鏡検査又は直腸鏡検査［例数 (%)］	有	2 (66.7)	2 (33.3)	4 (44.4)
	無	1 (33.3)	4 (66.7)	5 (55.6)

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特性及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1-14 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、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）及び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%及び 18.8%であった。

人口統計学的特性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 2.7.4.1-14　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）

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
性別［例数 (%)］	男性	55 (67.1)	99 (60.4)	26 (56.5)	180 (61.6)
	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）［例数 (%)］	< 35	27 (32.9)	56 (34.1)	19 (41.3)	102 (34.9)
	≥ 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

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）（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
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)
	報告なし	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)
疾病部位	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)
抗 TNFα 抗体	あり	41 (50.0)	85 (51.8)	24 (52.2)	150 (51.4)
治療歴［例数 (%)］	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。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。

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特性及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1-15 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、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）及び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%及び 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特性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、維持期無作為化例の本剤群及びプラセボ継続例で大きな違いは見られなかった。

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）

		維持期無作為化例		プラセボ継続例	合計
		プラセボ	MLN0002	n=26	
項目	カテゴリ	n=42	n=41		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)
	報告なし	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)
疾病部位	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)

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）（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
抗 TNFα 抗体治療歴［例数 (%)］	あり	14 (33.3)	17 (41.5)	11 (42.3)	42 (38.5)
	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)
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。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。

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 非盲検コホート

非盲検コホートに組み入れられた被験者の人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1-16 に示した。

非盲検コホートの男性の割合は 62.5%であった。平均年齢は 43.1 歳であり、65 歳以上の被験者の割合は 8.5%であった。潰瘍性大腸炎の罹病期間の平均値は 7.78 年、0 週目の完全 Mayo スコアの平均値は 8.2、抗 TNFα 抗体治療歴なしの被験者の割合は 48.3%であった。治療失敗歴（Worst Prior Treatment Failures）別の分類では、抗 TNFα 抗体治療失敗、免疫調節薬治療失敗（抗 TNFα 抗体治療失敗を除く）、副腎皮質ステロイドのみの治療失敗がそれぞれ 51.4%、29.3%、19.3%であった。

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）

項目	カテゴリ	MLN0002 n=259
性別	男性	162 (62.5)
［例数 (%)］	女性	97 (37.5)
年齢（歳）	平均値	43.1
	標準偏差	14.70
年齢（歳）	< 35	85 (32.8)
［例数 (%)］	≥ 35	174 (67.2)
	< 65	237 (91.5)
	≥ 65	22 (8.5)
体重（kg）	平均値	58.89
	標準偏差	11.864
BMI（kg/m^2）	平均値	21.57
	標準偏差	3.391
喫煙歴	現在も喫煙	13 (5.0)
［例数 (%)］	喫煙歴なし	137 (52.9)
	過去に喫煙	109 (42.1)
潰瘍性大腸炎の罹病期間（年）	平均値	7.78
	標準偏差	6.883
潰瘍性大腸炎の罹病期間（年）	< 1	13 (5.0)
［例数 (%)］	≥ 1、< 3	57 (22.0)
	≥ 3、< 7	81 (31.3)
	≥ 7	108 (41.7)
	欠測	0 (0.0)
ベースライン（0 週目）の	平均値	8.2
完全 Mayo スコア	標準偏差	1.53
ベースライン（0 週目）の	< 6	0 (0.0)
完全 Mayo スコア	≥ 6、≤ 8	146 (56.4)
［例数 (%)］	≥ 9、≤ 12	113 (43.6)
病型分類	左側大腸炎	94 (36.3)
［例数 (%)］	全大腸炎	165 (63.7)
腸管外合併症	あり	69 (26.6)
［例数 (%)］	なし	190 (73.4)
抗 TNFα 抗体治療歴	あり	134 (51.7)
［例数 (%)］	なし	125 (48.3)
治療失敗歴（Worst Prior Treatment Failures）[1)]［例数 (%)］		
	抗 TNFα 抗体治療失敗	133 (51.4)
	免疫調節薬治療失敗（抗 TNFα 抗体治療失敗を除く）	76 (29.3)
	副腎皮質ステロイドのみの治療失敗	50 (19.3)
0 週目時点の 5-ASA 併用	あり	230 (88.8)
［例数 (%)］	なし	29 (11.2)
0 週目時点の免疫調節薬併用	あり	130 (50.2)
［例数 (%)］	なし	129 (49.8)
0 週目時点の副腎皮質	あり	84 (32.4)
ステロイド併用［例数 (%)］	なし	175 (67.6)

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。

総括報告書（5.3.5.1-1）Table 11-OL.c、Table 11-OL.d、Table 11-OL.e、Table 11-OL.f から引用

3）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 2.7.4.1-17 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全体で 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全体で 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全体で 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 2.7.4.1-17　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）

		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)
	報告なし	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

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）（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
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）［例数 (%)］	＜1	13 (9)	13 (6)	38 (7)	51 (7)	64 (7)
	≥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)
	報告なし	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［例数 (%)］	＜6	5 (3)	6 (3)	14 (3)	20 (3)	25 (3)
	≥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
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
疾病部位［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［例数 (%)］ [1]		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［例数 (%)］ [1]		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)

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）（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
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、Table 13 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 2.7.4.1-18 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%）に比べて本剤 Q8W 群（40%）の割合が高かった。一方、アジア／オーストラリア／アフリカでは、プラセボ群（27%）や本剤 Q4W 群（22%）に比べ、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。

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）

		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［例数 (%)］	男性	69 (55)	70 (57)	68 (54)	92 (62)	226 (61)	161 (59)	364 (59)
	女性	57 (45)	52 (43)	57 (46)	57 (38)	147 (39)	114 (41)	256 (41)
人種［例数 (%)］	白人	101 (80)	104 (85)	101 (81)	115 (77)	313 (84)	216 (79)	518 (84)
	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［例数 (%)］	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)
	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)
	報告なし	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）［例数 (%)］	< 35	54 (43)	44 (36)	57 (46)	53 (36)	145 (39)	107 (39)	246 (40)
	≥ 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［例数 (%)］	北米	36 (29)	49 (40)	37 (30)	63 (42)	145 (39)	99 (36)	231 (37)
	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)

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）（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
潰瘍性大腸炎の罹病期間（年）［例数 (%)］	< 1	4 (3)	8 (7)	10 (8)	13 (9)	29 (8)	17 (6)	47 (8)
	≥ 1、< 3	31 (25)	29 (24)	23 (18)	44 (30)	101 (27)	75 (27)	153 (25)
	≥ 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)
	報告なし	0	0	0	0	2	0	2
ベースラインの完全 Mayo スコア	平均値	8.4	8.4	8.3	8.6	8.7	8.5	8.6
	標準偏差	1.75	1.80	1.66	1.68	1.77	1.72	1.76
ベースラインの完全 Mayo スコア［例数 (%)］	< 6	6 (5)	5 (4)	1 (< 1)	5 (3)	8 (2)	11 (4)	14 (2)
	≥ 6、≤ 8	63 (50)	62 (51)	72 (58)	70 (47)	157 (42)	133 (48)	291 (47)
	≥ 9、≤ 12	57 (45)	55 (45)	52 (42)	74 (50)	208 (56)	131 (48)	315 (51)
ベースラインの便中カルプロテクチン（μg/g）	例数	122	117	117	139	362	261	596
	平均値	2055.6	1686.3	1782.9	2369.9	1700.3	2223.0	1713.7
	標準偏差	2935.39	2609.01	2918.17	3258.82	2439.94	3109.89	2569.14
ベースラインの便中カルプロテクチン（μg/g）［例数 (%)］	≤ 250	25 (20)	26 (21)	21 (17)	27 (18)	59 (16)	52 (19)	106 (17)
	> 250、≤ 500	13 (10)	18 (15)	19 (15)	20 (13)	52 (14)	33 (12)	89 (14)
	> 500	84 (67)	73 (60)	77 (62)	92 (62)	251 (67)	176 (64)	401 (65)
	欠測	4	5	8	10	11	14	24
疾病部位［例数 (%)］	直腸 S 状結腸炎	9 (7)	18 (15)	14 (11)	22 (15)	53 (14)	31 (11)	85 (14)
	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［例数 (%)］	現在も喫煙	8 (6)	7 (6)	8 (6)	11 (7)	21 (6)	19 (7)	36 (6)
	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［例数 (%)］	あり	39 (31)	46 (38)	48 (38)	44 (30)	121 (32)	83 (30)	215 (35)
	なし	87 (69)	76 (62)	77 (62)	105 (70)	252 (68)	192 (70)	405 (65)

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）（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
抗 TNFα 抗体治療歴［例数 (%)］	あり	47 (37)	50 (41)	52 (42)	73 (49)	209 (56)	120 (44)	311 (50)
	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)
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

4）海外第 III 相 長期投与試験（C13008：参考）

「安全性データの解析対象集団」における主な人口統計学的特性を疾患別に表 2.7.4.1-19 に示した。

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

潰瘍性大腸炎患者のうち、抗 TNFα 抗体治療失敗歴ありの被験者は 380 例、抗 TNFα 抗体治療失敗歴なしの被験者は 485 例であった。（表 2.7.6.11-9）。

本治験のベースラインにおける副腎皮質ステロイドの使用割合は、全体で 37%であった（表 2.7.6.11-11）。

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）

項目	潰瘍性大腸炎 n=894	クローン病 n=1349	合計 n=2243
性別［例数 (%)］			
男性	522 (58)	606 (45)	1128 (50)
女性	372 (42)	743 (55)	1115 (50)
人種［例数 (%)］			
白人	762 (85)	1219 (90)	1981 (88)
黒人	14 (2)	28 (2)	42 (2)
ハワイ原住民又は他の太平洋諸島民	2 (< 1)	1 (< 1)	3 (< 1)
アジア人	104 (12)	82 (6)	186 (8)
アメリカインディアン又はアラスカ先住民	2 (< 1)	1 (< 1)	3 (< 1)
その他	10 (1)	15 (1)	25 (1)
報告なし	0	3 (< 1)	3 (< 1)
民族［例数 (%)］			
ヒスパニック又はラテン系	38 (4)	29 (2)	67 (3)
非ヒスパニック又は非ラテン系	841 (94)	1298 (96)	2139 (95)
報告なし	15 (2)	22 (2)	37 (2)
年齢 [1]（歳）			
平均値（標準偏差）	41.2 (13.57)	37.8 (12.74)	39.1 (13.19)
中央値	40.3	35.8	37.3
最小値、最大値	19, 80	19, 78	19, 80
年齢（歳）［例数 (%)］			
< 35	333 (37)	645 (48)	978 (44)
≥ 35	561 (63)	704 (52)	1265 (56)
< 65	852 (95)	1315 (97)	2167 (97)
≥ 65	42 (5)	34 (3)	76 (3)
体重（kg）			
平均値（標準偏差）	75.21 (18.134)	71.79 (19.277)	73.15 (18.900)
中央値	73.65	68.00	70.40
最小値、最大値	32.0, 170.6	30.0, 173.1	30.0, 173.1

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）（続き）

項目	潰瘍性大腸炎 n=894	クローン病 n=1349	合計 n=2243
BMI[2] (kg/m^2)			
例数	704	1118	1822
平均値（標準偏差）	25.49 (5.456)	24.59 (5.949)	24.94 (5.779)
中央値	24.70	23.54	23.89
最小値、最大値	14.22, 59.73	12.98, 57.84	12.98, 59.73
地域［例数 (%)］			
北米	356 (40)	590 (44)	946 (42)
西／北ヨーロッパ	141 (16)	233 (17)	374 (17)
中央ヨーロッパ	138 (15)	290 (21)	428 (19)
東ヨーロッパ	89 (10)	96 (7)	185 (8)
アジア／オーストラリア／アフリカ	170 (19)	140 (10)	310 (14)

1) 年齢は（1 + 本治験の投与開始日 – 生年月日）/ 365.25 と定義した。
2) 新規被験者では身長を測定していないため、BMI は算出していない。
総括報告書（5.3.5.2-1）Table 11.f から引用

「安全性データの解析対象集団」における潰瘍性大腸炎患者の疾患特性を、抗 TNFα 抗体治療失敗歴の有無別に表 2.7.4.1-20 に示した。

潰瘍性大腸炎の平均罹病期間は、抗 TNFα 抗体治療失敗歴ありの被験者では 8.48 年であり、失敗歴なしの被験者（7.74 年）よりも長かった。

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）

	抗 TNFα 抗体治療失敗歴の有無[1]		
	失敗歴あり n=380	失敗歴なし n=485	合計 n=865
潰瘍性大腸炎の罹病期間（年）[2]			
例数	380	483[3]	863[3]
平均値（標準偏差）	8.48 (7.091)	7.74 (6.879)	8.06 (6.979)
中央値	6.00	5.40	5.80
最小値、最大値	0.4, 38.6	0.4, 50.2	0.4, 50.2
潰瘍性大腸炎の罹病期間[2]［例数 (%)］			
＜1 年	7 (2)	9 (2)	16 (2)
≥1 年、＜3 年	73 (19)	110 (23)	183 (21)
≥3 年、＜7 年	129 (34)	172 (35)	301 (35)
≥7 年	171 (45)	192 (40)	363 (42)
欠測	0	2 (< 1)	2 (< 1)
ベースラインの部分 Mayo スコア[4]			
平均値（標準偏差）	6.0 (1.63)	6.0 (1.46)	6.0 (1.53)
中央値	6.0	6.0	6.0
最小値、最大値	1, 9	2, 9	1, 9
喫煙歴[4]［例数 (%)］			
現在も喫煙	16 (4)	27 (6)	43 (5)
喫煙歴なし	223 (59)	327 (67)	550 (64)
過去に喫煙	141 (37)	131 (27)	272 (31)

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）（続き）

	抗 TNFα 抗体治療失敗歴の有無 [1]		
	失敗歴あり n=380	失敗歴なし n=485	合計 n=865
腸管外徴候の既往歴 [4]［例数 (%)］			
あり	159 (42)	140 (29)	299 (35)
なし	221 (58)	345 (71)	566 (65)

1) C13004 試験では抗 TNFα 抗体治療失敗歴の有無の情報が収集されていないため、C13004 試験からの移行被験者は含まれていない。
2) 潰瘍性大腸炎の罹病期間は（1 + 本治験の投与開始日 – 診断日）/ 365.25 と定義した。
3) 2 例ではデータが得られなかった。
4) C13006 試験からの移行被験者では先行試験のベースライン、新規被験者では本治験のベースラインで得られたデータ。
総括報告書（5.3.5.2-1）Table 11.g から引用

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

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

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

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

2.7.4.2.1.1 導入期

（1）比較的よく見られる有害事象

1）比較的よく見られる有害事象

① 国内第 I 相 反復投与試験（CPH-001：評価）

発現したすべての有害事象を表 2.7.4.2-1 に示した。

有害事象は 9 例全例に見られた。いずれかの投与群で 2 例以上に見られた有害事象は、鼻咽頭炎、潰瘍性大腸炎、頭痛及び上気道の炎症であり、それ以外はいずれの事象も 1 例のみの発現であった。

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）

	MLN0002 150 mg n=3	MLN0002 300 mg n=6
有害事象発現例数	3 (100.0)	6 (100.0)
心臓障害	1 (33.3)	0
僧帽弁閉鎖不全症	1 (33.3)	0
眼障害	1 (33.3)	0
眼乾燥	1 (33.3)	0
胃腸障害	3 (100.0)	3 (50.0)
潰瘍性大腸炎	1 (33.3)	2 (33.3)
腹部不快感	1 (33.3)	0
下腹部痛	1 (33.3)	0
虚血性大腸炎	1 (33.3)	0
結腸異形成	1 (33.3)	0
下痢	0	1 (16.7)

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）（続き）

	MLN0002 150 mg n=3	MLN0002 300 mg n=6
排便回数増加	1 (33.3)	0
びらん性胃炎	0	1 (16.7)
イレウス	0	1 (16.7)
悪心	1 (33.3)	0
口内炎	0	1 (16.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (33.3)	0
末梢性浮腫	1 (33.3)	0
肝胆道系障害	0	1 (16.7)
胆石症	0	1 (16.7)
感染症および寄生虫症	0	4 (66.7)
鼻咽頭炎	0	4 (66.7)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (16.7)
靱帯捻挫	0	1 (16.7)
臨床検査	0	1 (16.7)
血圧上昇	0	1 (16.7)
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (33.3)
筋肉痛	0	1 (16.7)
腱鞘炎	0	1 (16.7)
神経系障害	2 (66.7)	1 (16.7)
頭痛	2 (66.7)	1 (16.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (66.7)	0
上気道の炎症	2 (66.7)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (33.3)	1 (16.7)
紫斑	1 (33.3)	0
発疹	0	1 (16.7)
慢性蕁麻疹	0	1 (16.7)

数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver. 19.0
MLN0002 NDA Phase I Multiple Administration Study（5.3.5.3-4）Table 1.1.1 から引用

② 国内第 III 相 導入・維持検証試験（CCT-101：評価）

有害事象の発現頻度は、コホート 1 のプラセボ群及び本剤群並びにコホート 2 でそれぞれ 52.4%、50.0%及び 71.7%であり、コホート 2 で発現頻度が高かったものの、コホート 1 のプラセボ群及び本剤群で大きな違いは見られなかった。

PT 別でいずれかの投与群で 3%以上発現した有害事象を表 2.7.4.2-2 に示した。いずれかの投与群で 3%以上発現した有害事象について、コホート 1 の投与群間で発現頻度に大きな違いは見られなかった。コホート 2 では、潰瘍性大腸炎及び鼻咽頭炎の発現頻度がコホート 1 のプラセボ群及び本剤群に比べて高かった。

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）

SOC PT	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	MLN0002 合計 n=210
有害事象発現例数	43 (52.4)	82 (50.0)	33 (71.7)	115 (54.8)
血液およびリンパ系障害	3 (3.7)	12 (7.3)	0	12 (5.7)
貧血	2 (2.4)	8 (4.9)	0	8 (3.8)
胃腸障害	11 (13.4)	22 (13.4)	9 (19.6)	31 (14.8)
潰瘍性大腸炎	3 (3.7)	7 (4.3)	5 (10.9)	12 (5.7)
悪心	0	2 (1.2)	3 (6.5)	5 (2.4)
口内炎	4 (4.9)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (6.1)	13 (7.9)	4 (8.7)	17 (8.1)
発熱	2 (2.4)	4 (2.4)	2 (4.3)	6 (2.9)
感染症および寄生虫症	17 (20.7)	34 (20.7)	17 (37.0)	51 (24.3)
鼻咽頭炎	9 (11.0)	23 (14.0)	12 (26.1)	35 (16.7)
胃腸炎	0	0	3 (6.5)	3 (1.4)
代謝および栄養障害	3 (3.7)	2 (1.2)	5 (10.9)	7 (3.3)
脱水	1 (1.2)	0	2 (4.3)	2 (1.0)
神経系障害	7 (8.5)	9 (5.5)	4 (8.7)	13 (6.2)
頭痛	2 (2.4)	6 (3.7)	3 (6.5)	9 (4.3)
精神障害	0	3 (1.8)	2 (4.3)	5 (2.4)
不眠症	0	3 (1.8)	2 (4.3)	5 (2.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (9.8)	14 (8.5)	5 (10.9)	19 (9.0)
上気道の炎症	4 (4.9)	5 (3.0)	2 (4.3)	7 (3.3)
口腔咽頭痛	1 (1.2)	1 (0.6)	2 (4.3)	3 (1.4)
皮膚および皮下組織障害	8 (9.8)	10 (6.1)	3 (6.5)	13 (6.2)
発疹	4 (4.9)	2 (1.2)	0	2 (1.0)

数字は例数、（）内は%
事象名：MedDRA/J ver.19.0
総括報告書（5.3.5.1-1）Table 12-I.e から引用

③ 海外第 III 相 導入・維持検証試験（C13006：評価）

導入期における有害事象の発現頻度は、コホート 1 のプラセボ群、本剤群及びコホート 2 でそれぞれ 46.3%、40.0%及び 47.4%であり、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。

PT 別でいずれかの投与群で 3%以上発現した有害事象を表 2.7.4.2-3 に示した。いずれかの投与群で 3%以上発現した有害事象について、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 で発現頻度に大きな違いは見られなかった。

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）

SOC PT	コホート 1 プラセボ n=149	 MLN0002 n=225	コホート 2 MLN0002 n=521	MLN0002 合計 n=746
有害事象発現例数	69 (46.3)	90 (40.0)	247 (47.4)	337 (45.2)
血液およびリンパ系障害	7 (4.7)	5 (2.2)	22 (4.2)	27 (3.6)
貧血	6 (4.0)	3 (1.3)	11 (2.1)	14 (1.9)
胃腸障害	27 (18.1)	26 (11.6)	47 (9.0)	73 (9.8)
潰瘍性大腸炎	8 (5.4)	6 (2.7)	14 (2.7)	20 (2.7)
悪心	4 (2.7)	8 (3.6)	11 (2.1)	19 (2.5)
腹痛	5 (3.4)	2 (0.9)	4 (0.8)	6 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (6.0)	18 (8.0)	47 (9.0)	65 (8.7)
疲労	3 (2.0)	7 (3.1)	13 (2.5)	20 (2.7)
感染症および寄生虫症	22 (14.8)	32 (14.2)	72 (13.8)	104 (13.9)
鼻咽頭炎	5 (3.4)	7 (3.1)	23 (4.4)	30 (4.0)
インフルエンザ	2 (1.3)	8 (3.6)	5 (1.0)	13 (1.7)
筋骨格系および結合組織障害	6 (4.0)	16 (7.1)	41 (7.9)	57 (7.6)
関節痛	2 (1.3)	4 (1.8)	18 (3.5)	22 (2.9)
神経系障害	10 (6.7)	21 (9.3)	59 (11.3)	80 (10.7)
頭痛	7 (4.7)	15 (6.7)	42 (8.1)	57 (7.6)
浮動性めまい	0	7 (3.1)	6 (1.2)	13 (1.7)

数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver. 19.0
CTD 用解析結果 6（5.3.5.3-8）Table 1.1.1.8 を一部改変

2）比較的よく見られる治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象

① 国内第 I 相 反復投与試験（CPH-001：評価）

治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象を表 2.7.4.2-4 に示した。

治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象は、本剤 150 mg 群及び 300 mg 群でそれぞれ 3 例及び 2 例に見られた。

いずれかの投与群で 2 例以上に見られた「関連あり」の有害事象は、上気道の炎症であり、それ以外の有害事象はいずれも 1 例のみの発現であった。

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）

SOC PT	MLN0002 150 mg n=3	MLN0002 300 mg n=6
治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象発現例数	3 (100.0)	2 (33.3)
胃腸障害	3 (100.0)	1 (16.7)
腹部不快感	1 (33.3)	0
下腹部痛	1 (33.3)	0
虚血性大腸炎	1 (33.3)	0
潰瘍性大腸炎	1 (33.3)	0
結腸異形成	1 (33.3)	0
排便回数増加	1 (33.3)	0
イレウス	0	1 (16.7)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (16.7)
筋肉痛	0	1 (16.7)

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）（続き）

SOC PT	MLN0002 150 mg n=3	MLN0002 300 mg n=6
神経系障害	1 (33.3)	0
頭痛	1 (33.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (66.7)	0
上気道の炎症	2 (66.7)	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (16.7)
発疹	0	1 (16.7)

数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver. 19.0
MLN0002 NDA Phase I Multiple Administration Study（5.3.5.3-4）Table 1.1.4 から引用

② 国内第 III 相 導入・維持検証試験（CCT-101：評価）

導入期の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」である有害事象を表 2.7.4.2-5 に示した。

治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象の発現頻度は、コホート 1 のプラセボ群及び本剤群並びにコホート 2 でそれぞれ 14.6%、10.4%及び 15.2%であり、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 で発現頻度に大きな違いは見られなかった。いずれかの投与群で 3%以上発現した「関連あり」の有害事象は、潰瘍性大腸炎のみであり、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 で発現頻度に大きな違いは見られなかった。

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）

	コホート 1		コホート 2	MLN0002
SOC PT	プラセボ n=82	MLN0002 n=164	MLN0002 n=46	合計 n=210
治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象発現例数	12 (14.6)	17 (10.4)	7 (15.2)	24 (11.4)
胃腸障害	0	2 (1.2)	3 (6.5)	5 (2.4)
潰瘍性大腸炎	0	1 (0.6)	2 (4.3)	3 (1.4)

数字は例数、 () 内は%
事象名：MedDRA/J ver.19.0
総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15 Table 3.4.4 から引用

③ 海外第 III 相 導入・維持検証試験（C13006：評価）

導入期の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」である有害事象を表 2.7.4.2-6 に示した。

治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象の発現頻度は、コホート 1 のプラセボ群、本剤群及びコホート 2 でそれぞれ 16.8%、15.6%及び 19.6%であり、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。

いずれかの投与群で 3%以上発現した「関連あり」の有害事象は、頭痛のみであり、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 で発現頻度に大きな違いは見られなかった。

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）

SOC PT	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
治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象発現例数	25 (16.8)	35 (15.6)	102 (19.6)	137 (18.4)
神経系障害	5 (3.4)	12 (5.3)	27 (5.2)	39 (5.2)
頭痛	3 (2.0)	7 (3.1)	18 (3.5)	25 (3.4)

数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver. 19.0
CTD 用解析結果 6（5.3.5.3-8）Table 1.1.1.9 から引用

（2）有害事象の程度別

1）国内第 I 相 反復投与試験（CPH-001：評価）

有害事象の程度はいずれも軽度又は中等度であり、高度の有害事象は見られなかった。

2）国内第 III 相 導入・維持検証試験（CCT-101：評価）

有害事象の程度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象の発現頻度はコホート 1 のプラセボ群、コホート 1 の本剤群及びコホート 2 でそれぞれ 1.2%（1/82 例）、0.6%（1/164 例）及び 8.7%（4/46 例）であった。高度の有害事象は、コホート 2 で発現頻度が高かったものの、コホート 1 のプラセボ群及びコホート 1 の本剤群で大きな違いは見られなかった（2.7.6.9.2.5）。

3）海外第 III 相 導入・維持検証試験（C13006：評価）

導入期に発現した有害事象の程度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象の発現頻度はコホート 1 のプラセボ群、本剤群及びコホート 2 でそれぞれ 4.0%(6/149 例)、2.2%（5/225 例）及び 3.5%（18/521 例）であった。高度の有害事象の発現頻度はコホート 1 のプラセボ群、コホート 1 の本剤群及びコホート 2 で大きな違いは見られなかった〔CTD 用解析結果 6（5.3.5.3-8）Table 1.1.1.3〕。

（3）死亡

導入期における潰瘍性大腸炎患者の死亡例の一覧を表 2.7.4.2-7 に示した。

CPH-001 試験、CCT-101 試験の導入期、及び C13006 試験の導入期において、治験期間中に死亡した被験者は、C13006 試験で 1 例のみ報告された。なお、CCT-101 試験の 1 例が有害事象収集期間後に発現した有害事象（ニューモシスチス肺炎に伴う急性呼吸促迫症候群）により死亡し、治験担当医師により自発的に報告された。本事象は治験薬との因果関係は否定できないと判断された。

死亡例の個別報告は、2.7.6 及び第 5 部の個々の総括報告書に示した。

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）

被験者識別コード	投与群	人種 性別 年齢	PT	発現日	消失日	治験薬最終投与から死亡までの日数	治験薬との因果関係
[redacted]	MLN0002 Q4W （非 ITT）	白人 男性 66.0	冠動脈硬化症	2010/06/09	2010/06/09	14	なし

事象名：MedDRA/J ver. 19.0
総括報告書（5.3.5.1-2）Section 12.3.1-I、Section 12.3.M、Section 15、CTD 用解析結果 6（5.3.5.3-8）Table 1.1.1.5 から引用

（4）その他の重篤な有害事象

安全性評価に用いた全臨床試験において、重篤な有害事象を発現した症例一覧を表 2.7.4.8-付録-1 に示した。

1）国内第 I 相 反復投与試験（CPH-001：評価）

重篤な有害事象を表 2.7.4.2-8 に示した。重篤な有害事象は 2 例（本剤 150 mg 群の結腸異形成及び本剤 300 mg 群のイレウス）に発現し、いずれも治験薬との因果関係は「関連あり」と判断され、転帰は回復であった。

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）

PT	MLN0002 150 mg n=3	MLN0002 300 mg n=6
重篤な有害事象発現例数	1 (33.3)	1 (16.7)
結腸異形成	1 (33.3)	0
イレウス	0	1 (16.7)

数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver. 19.0
MLN0002 NDA Phase I Multiple Administration Study（5.3.5.3-4）Table 1.1.8 から引用

2）国内第 III 相 導入・維持検証試験（CCT-101：評価）

導入期に発現した重篤な有害事象を表 2.7.4.2-9 に示した。

重篤な有害事象の発現頻度は、コホート 1 のプラセボ群及び本剤群並びにコホート 2 でそれぞれ 4.9%、6.1%及び 13.0%であった。転帰はいずれも軽快又は回復だった。

いずれかの投与群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は、潰瘍性大腸炎〔コホート 1 のプラセボ群及び本剤群並びにコホート 2 でそれぞれ 2 例、6 例及び 4 例〕及び脱水〔それぞれ 0 例、0 例及び 2 例〕であった。

治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象は、コホート 1 のプラセボ群、コホート 1 の本剤群及びコホート 2 でそれぞれ 2.4%（2/82 例）、0.6%（1/164 例）及び 2.2%（1/46 例）に見られ、内訳は、潰瘍性大腸炎（コホート 1 の本剤群とコホート 2 で各 1 例）、肛門膿瘍（コホート 1 のプラセボ群で 1 例）及びクロストリジウム・ディフィシレ感染（コホート 1 のプラセボ群で 1 例）であった。

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）

SOC PT	コホート 1 プラセボ n=82	 MLN0002 n=164	コホート 2 MLN0002 n=46	MLN0002 合計 n=210
有害事象発現例数	4 (4.9)	10 (6.1)	6 (13.0)	16 (7.6)
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
貧血	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
胃腸障害	2 (2.4)	6 (3.7)	4 (8.7)	10 (4.8)
潰瘍性大腸炎	2 (2.4)	6 (3.7)	4 (8.7)	10 (4.8)
感染症および寄生虫症	2 (2.4)	1 (0.6)	0	1 (0.5)
肺炎	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
肛門膿瘍	1 (1.2)	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (1.2)	0	0	0
臨床検査	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
白血球数減少	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
代謝および栄養障害	0	0	4 (8.7)	4 (1.9)
脱水	0	0	2 (4.3)	2 (1.0)
糖尿病	0	0	1 (2.2)	1 (0.5)
高血糖	0	0	1 (2.2)	1 (0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
子宮平滑筋腫	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
腎および尿路障害	0	0	1 (2.2)	1 (0.5)
急性腎前性腎不全	0	0	1 (2.2)	1 (0.5)
生殖系および乳房障害	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
子宮頚部上皮異形成	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (0.6)	1 (2.2)	2 (1.0)
結節性紅斑	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	0	0	1 (2.2)	1 (0.5)
血管障害	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
深部静脈血栓症	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)

数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver. 19.0
総括報告書（5.3.5.1-1）Table 12-I.i から引用

3）海外第 III 相 導入・維持検証試験（C13006：評価）

導入期に発現した重篤な有害事象を表 2.7.4.2-10 に示した。

導入期では、重篤な有害事象の発現頻度はコホート 1 のプラセボ群、本剤群及びコホート 2 でそれぞれ 6.7%、2.2%及び 3.8%であった。転帰は、ほとんどが回復であった。転帰が回復したが後遺症ありの重篤な有害事象は、コホート 1 のプラセボ群で 2 例（潰瘍性大腸炎及び直腸周囲膿瘍が各 1 例）、コホート 2 で 3 例（肺塞栓症、尿路感染及び恥骨骨折が各 1 例）に見られた。転帰が未回復の有害事象は、コホート 1 のプラセボ群で 1 例（潰瘍性大腸炎）、コホート 2 で 4 例（潰瘍性大腸炎及び肺塞栓症を発現した 1 例、多臓器機能不全症候群及び敗血症を発現した 1 例、腎不全並びに潰瘍性大腸炎が各 1 例）に見られた。転帰が死亡の有害事象は、コホート 2 で 1 例（冠動脈硬化症）に見られた。

いずれかの投与群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は、潰瘍性大腸炎（コホート 1 のプラセボ群、コホート 1 の本剤群及びコホート 2 でそれぞれ 7 例、2 例及び 12 例）であった。

治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象は、コホート 1 のプラセボ群、コホート 1 の本剤群及びコホート 2 でそれぞれ 3 例、1 例及び 3 例に見られ、内訳は、潰瘍性大腸炎（コホート 1 のプラセボ群の 3 例、コホート 2 の 1 例）、頭位性回転性めまい（コ

ホート 1 の本剤群の 1 例）、尿路感染（コホート 2 の 1 例）、腎不全（コホート 2 の 1 例）、肺塞栓症（コホート 2 の 1 例）及び脱水（コホート 1 のプラセボ群の 1 例）であった。

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）

	コホート 1		コホート 2	MLN0002
SOC	プラセボ	MLN0002	MLN0002	合計
PT	n=149	n=225	n=521	n=746
有害事象発現例数	10 (6.7)	5 (2.2)	20 (3.8)	25 (3.4)
心臓障害	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
冠動脈硬化症	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
耳および迷路障害	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
頭位性回転性めまい	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
胃腸障害	8 (5.4)	3 (1.3)	12 (2.3)	15 (2.0)
潰瘍性大腸炎	7 (4.7)	2 (0.9)	12 (2.3)	14 (1.9)
直腸出血	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
急性膵炎	1 (0.7)	0	0	0
小腸閉塞	1 (0.7)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
多臓器機能不全症候群	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
感染症および寄生虫症	3 (2.0)	1 (0.4)	3 (0.6)	4 (0.5)
肛門膿瘍	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
気管支炎	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
敗血症	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.1)
尿路感染	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.1)
骨盤膿瘍	1 (0.7)	0	0	0
直腸周囲膿瘍	1 (0.7)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
恥骨骨折	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
臨床検査	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.1)
ヘモグロビン減少	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
リパーゼ増加	1 (0.7)	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.1)
脱水	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
骨粗鬆症	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
腎および尿路障害	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
腎不全	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.1)
肺塞栓症	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.1)

数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver. 19.0
CTD 用解析結果 6（5.3.5.3-8）Table 1.1.1.5 から引用

（5）治験薬の投与中止に至った有害事象

1）国内第 I 相 反復投与試験（CPH-001：評価）

治験薬の投与中止に至った有害事象は見られなかった。

2）国内第 III 相 導入・維持検証試験（CCT-101：評価）

導入期に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.2-11 に示した。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は、コホート 1 のプラセボ群、本剤群及びコホート 2 でそれぞれ 2.4%、4.9%及び 13.0%であった。

いずれかの投与群で2例以上に発現した有害事象は潰瘍性大腸炎（コホート1のプラセボ群、コホート1の本剤群及びコホート2でそれぞれ、2例、5例及び5例）であった。

治験薬との因果関係が「関連あり」である治験薬の投与中止に至った有害事象は、コホート1の本剤群で発現した肝機能検査値上昇1例、潰瘍性大腸炎1例及びコホート2で発現した潰瘍性大腸炎2例であった。

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）

SOC PT	コホート1 プラセボ n=82	 MLN0002 n=164	コホート2 MLN0002 n=46	MLN0002 合計 n=210
治験薬の投与中止に至った有害事象発現例数	2 (2.4)	8 (4.9)	6 (13.0)	14 (6.7)
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
貧血	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
胃腸障害	2 (2.4)	5 (3.0)	5 (10.9)	10 (4.8)
潰瘍性大腸炎	2 (2.4)	5 (3.0)	5 (10.9)	10 (4.8)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (2.2)	1 (0.5)
サイトメガロウイルス感染	0	0	1 (2.2)	1 (0.5)
臨床検査	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
肝機能検査値上昇	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
代謝および栄養障害	0	0	1 (2.2)	1 (0.5)
脱水	0	0	1 (2.2)	1 (0.5)
腎および尿路障害	0	0	1 (2.2)	1 (0.5)
腎機能障害	0	0	1 (2.2)	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
結節性紅斑	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)

数字は例数、（）内は%
事象名：MedDRA/J ver.19.0
総括報告書（5.3.5.1-1）Table 12-I.j から引用

3）海外第 III 相 導入・維持検証試験（C13006：評価）

導入期に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象を表2.7.4.2-12に示した。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、コホート1のプラセボ群、コホート1の本剤群及びコホート2でそれぞれ2.7%、0%及び1.5%に見られた。

いずれかの投与群で2例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は、潰瘍性大腸炎〔コホート1のプラセボ群、コホート1の本剤群及びコホート2でそれぞれ4例、0例及び2例〕であった。

治験薬との因果関係が「関連あり」である治験薬の投与中止に至った有害事象は、コホート1のプラセボ群で発現した潰瘍性大腸炎の1例、コホート2で発現したアレルギー性皮膚炎、尿路感染、腎不全の各1例、並びにそう痒症、眼瞼浮腫及び感覚鈍麻を発現した1例であった。

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）

	コホート 1		コホート 2	MLN0002
SOC	プラセボ	MLN0002	MLN0002	合計
PT	n=149	n=225	n=521	n=746
有害事象発現例数	4 (2.7)	0	8 (1.5)	8 (1.1)
心臓障害	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
冠動脈硬化症	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
眼障害	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
眼瞼浮腫	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
胃腸障害	4 (2.7)	0	2 (0.4)	2 (0.3)
潰瘍性大腸炎	4 (2.7)	0	2 (0.4)	2 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
多臓器機能不全症候群	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
感染症および寄生虫症	0	0	2 (0.4)	2 (0.3)
敗血症	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
尿路感染	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
神経系障害	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
感覚鈍麻	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
腎および尿路障害	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
腎不全	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	0	0	2 (0.4)	2 (0.3)
アレルギー性皮膚炎	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
そう痒症	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)

数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver. 19.0
CTD 用解析結果 6（5.3.5.3-8）Table 1.1.1.4 から引用

（6）器官別又は症候群別有害事象の解析

導入期の器官別大分類別の有害事象について、CCT-101 試験及び C13006 試験から評価した。

1）器官別大分類別有害事象

① 国内第 III 相 導入・維持検証試験（CCT-101：評価）

導入期に発現した有害事象の器官別大分類別の発現頻度を表 2.7.4.2-13 に示した。

いずれかの投与群で 10%以上発現した器官別大分類別有害事象は、「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」であった。

「感染症および寄生虫症」の発現頻度は、コホート 2 で高かったものの、コホート 1 のプラセボ群及びコホート 1 の本剤群で大きな違いは見られなかった。「胃腸障害」及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」は、コホート 1 のプラセボ群、コホート 1 の本剤群及びコホート 2 で発現頻度に大きな違いは見られなかった。

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）

	コホート 1		コホート 2	MLN0002
	プラセボ	MLN0002	MLN0002	合計
SOC	n=82	n=164	n=46	n=210
有害事象発現例数	43 (52.4)	82 (50.0)	33 (71.7)	115 (54.8)
感染症および寄生虫症	17 (20.7)	34 (20.7)	17 (37.0)	51 (24.3)
胃腸障害	11 (13.4)	22 (13.4)	9 (19.6)	31 (14.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (9.8)	14 (8.5)	5 (10.9)	19 (9.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (6.1)	13 (7.9)	4 (8.7)	17 (8.1)
筋骨格系および結合組織障害	3 (3.7)	9 (5.5)	4 (8.7)	13 (6.2)
神経系障害	7 (8.5)	9 (5.5)	4 (8.7)	13 (6.2)
皮膚および皮下組織障害	8 (9.8)	10 (6.1)	3 (6.5)	13 (6.2)
血液およびリンパ系障害	3 (3.7)	12 (7.3)	0	12 (5.7)
傷害、中毒および処置合併症	0	4 (2.4)	3 (6.5)	7 (3.3)
代謝および栄養障害	3 (3.7)	2 (1.2)	5 (10.9)	7 (3.3)
眼障害	2 (2.4)	4 (2.4)	2 (4.3)	6 (2.9)
精神障害	0	3 (1.8)	2 (4.3)	5 (2.4)
臨床検査	5 (6.1)	4 (2.4)	0	4 (1.9)
血管障害	0	3 (1.8)	1 (2.2)	4 (1.9)
腎および尿路障害	0	1 (0.6)	2 (4.3)	3 (1.4)
内分泌障害	0	2 (1.2)	0	2 (1.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (0.6)	1 (2.2)	2 (1.0)
心臓障害	1 (1.2)	1 (0.6)	0	1 (0.5)
肝胆道系障害	1 (1.2)	1 (0.6)	0	1 (0.5)
生殖系および乳房障害	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
耳および迷路障害	1 (1.2)	0	0	0
免疫系障害	1 (1.2)	0	0	0

数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver. 19.0
総括報告書（5.3.5.1-1）Section15 Table3.4.2 から引用

② 海外第 III 相 導入・維持検証試験（C13006：評価）

導入期に発現した有害事象の器官別大分類別の発現頻度を表 2.7.4.2-14 に示した。

いずれかの投与群で 10%以上発現した器官別大分類別有害事象は、「感染症および寄生虫症」、「神経系障害」及び「胃腸障害」であり、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 で発現頻度に大きな違いは見られなかった。

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）

	コホート 1		コホート 2	
SOC	プラセボ n=149	MLN0002 n=225	MLN0002 n=521	MLN0002 合計 n=746
有害事象発現例数	69 (46.3)	90 (40.0)	247 (47.4)	337 (45.2)
感染症および寄生虫症	22 (14.8)	32 (14.2)	72 (13.8)	104 (13.9)
神経系障害	10 (6.7)	21 (9.3)	59 (11.3)	80 (10.7)
胃腸障害	27 (18.1)	26 (11.6)	47 (9.0)	73 (9.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (6.0)	18 (8.0)	47 (9.0)	65 (8.7)
筋骨格系および結合組織障害	6 (4.0)	16 (7.1)	41 (7.9)	57 (7.6)
皮膚および皮下組織障害	8 (5.4)	13 (5.8)	37 (7.1)	50 (6.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (4.7)	13 (5.8)	24 (4.6)	37 (5.0)
血液およびリンパ系障害	7 (4.7)	5 (2.2)	22 (4.2)	27 (3.6)
臨床検査	10 (6.7)	4 (1.8)	23 (4.4)	27 (3.6)
眼障害	2 (1.3)	6 (2.7)	13 (2.5)	19 (2.5)
精神障害	2 (1.3)	7 (3.1)	12 (2.3)	19 (2.5)
代謝および栄養障害	2 (1.3)	3 (1.3)	14 (2.7)	17 (2.3)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.7)	6 (2.7)	7 (1.3)	13 (1.7)
心臓障害	0	2 (0.9)	7 (1.3)	9 (1.2)
血管障害	0	3 (1.3)	4 (0.8)	7 (0.9)
耳および迷路障害	0	3 (1.3)	2 (0.4)	5 (0.7)
腎および尿路障害	0	1 (0.4)	4 (0.8)	5 (0.7)
生殖系および乳房障害	0	3 (1.3)	2 (0.4)	5 (0.7)
内分泌障害	0	0	2 (0.4)	2 (0.3)
免疫系障害	0	0	2 (0.4)	2 (0.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	2 (0.9)	0	2 (0.3)
肝胆道系障害	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
社会環境	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)

数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver. 19.0
CTD 用解析結果 6（5.3.5.3-8）Table 1.1.1.1 を一部改変

2）本剤投与で注意すべき有害事象

本剤投与時に注意すべき有害事象として、作用機序、非臨床・臨床試験並びに海外の製造販売後データ及び類薬で報告されている有害事象に基づき評価した。

① 国内第 I 相 反復投与試験（CPH-001：評価）

i） 感染症

感染症関連有害事象として、SOC が「感染症および寄生虫症」に該当する事象を評価した。感染症関連有害事象は、本剤 300 mg 群で見られた鼻咽頭炎 66.7%（4/6 例）のみであり、いずれの鼻咽頭炎も治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。程度はいずれも軽度で、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は見られなかった。

ii） 上気道感染症

上気道感染症関連有害事象として、SOC が「感染症および寄生虫症」のうち上気道感染（高位語）に該当する事象、PT が「気管支炎」及び「インフルエンザ」に該当する事象を評価した。

上気道感染症関連有害事象は、本剤 300 mg 群で見られた鼻咽頭炎 66.7%（4/6 例）のみであった。

iii） 腸管防御機構に関連する感染症

腸管防御機構に関連する感染症関連有害事象として、SOC が「感染症および寄生虫症」のうち腹部および消化管感染（高位語）に該当する事象、SOC が「胃腸障害」のうち消化管感染（高位グループ語）に該当する事象を評価した。

腸管防御機構に関連する感染症関連有害事象は見られなかった。

iv） 日和見感染症

日和見感染症関連有害事象として、Takeda MedDRA 検索式（Takeda MedDRA Query :TMQ）で「日和見感染症」に該当する事象（表 2.7.4.8-付録-2）を評価した。

日和見感染症関連有害事象は見られなかった。

v） PML

PML 関連有害事象として、PT が「ヒトポリオーマウイルス感染」「JC ウイルス感染」「JC ウイルス検査陽性」「白質脳症」「ポリオーマウイルス検査陽性」「進行性多巣性白質脳症」に該当する事象を評価した。

PML 関連有害事象は見られなかった。

vi） 悪性腫瘍

悪性腫瘍関連有害事象として、SOC が「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」に該当する事象を評価した。

悪性腫瘍関連有害事象は見られなかった。

vii） 治験薬の注入に伴う反応

治験薬の注入に伴う反応関連有害事象として、治験薬の注入開始から注入後 1 時間以内に発現した有害事象のうち、治験担当医師が注入に伴う反応と判断した事象を評価した。

注入に伴う反応関連有害事象は見られなかった。

viii） 肝障害

肝障害関連有害事象として、MedDRA 標準検索式（SMQ）「薬剤に関連する肝障害－包括的検索」及び「肝感染」に該当する事象を評価した。

肝障害関連有害事象は見られなかった。

② 国内第 III 相 導入・維持検証試験（CCT-101：評価）

CCT-101 試験も CPH-001 と同様の定義に基づき評価した。

i） 感染症

感染症関連有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-15 に示した。

感染症関連有害事象の発現頻度は、コホート1のプラセボ群及び本剤群並びにコホート2でそれぞれ20.7%、20.7%及び37.0%であった。コホート2の発現頻度は高かったものの、コホート1のプラセボ群及びコホート1の本剤群で大きな違いは見られなかった。程度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。程度が高度の感染症関連有害事象はコホート1のプラセボ群1例（肛門腫瘍）に見られ、治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された。

治験薬との因果関係が「関連あり」であるSOCが「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現頻度は、コホート1のプラセボ群、コホート1の本剤群及びコホート2でそれぞれ4.9%（4/82例）、1.8%（3/164例）及び4.3%（2/46例）であり、投与群間で大きな違いは見られなかった。

感染症関連の重篤な有害事象は、コホート1のプラセボ群で2例（肛門膿瘍、クロストリジウム・ディフィシレ感染が各1例）及びコホート1の本剤群で1例（肺炎）に見られ、コホート2では見られなかった。このうち、コホート1のプラセボ群で見られた肛門膿瘍1例及びクロストリジウム・ディフィシレ感染1例が治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された。いずれも転帰は回復であった。

感染症関連の治験薬の投与中止に至った有害事象は、コホート2で1例（サイトメガロウイルス感染）に見られ、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

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）

SOC PT	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	MLN0002 合計 n=210
感染症および寄生虫症	17 (20.7)	34 (20.7)	17 (37.0)	51 (24.3)
鼻咽頭炎	9 (11.0)	23 (14.0)	12 (26.1)	35 (16.7)
胃腸炎	0	0	3 (6.5)	3 (1.4)
肺炎	0	2 (1.2)	1 (2.2)	3 (1.4)
サイトメガロウイルス感染	1 (1.2)	1 (0.6)	1 (2.2)	2 (1.0)
毛包炎	0	2 (1.2)	0	2 (1.0)
口角口唇炎	1 (1.2)	1 (0.6)	0	1 (0.5)
気管支炎	1 (1.2)	1 (0.6)	0	1 (0.5)
蜂巣炎	0	0	1 (2.2)	1 (0.5)
医療機器関連感染	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
陰部ヘルペス	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
喉頭炎	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
口腔カンジダ症	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
中耳炎	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
骨盤膿瘍	0	0	1 (2.2)	1 (0.5)
歯冠周囲炎	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
歯周炎	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
咽頭炎	1 (1.2)	1 (0.6)	0	1 (0.5)
術後創感染	0	0	1 (2.2)	1 (0.5)
気道感染	0	0	1 (2.2)	1 (0.5)
鼻炎	0	0	1 (2.2)	1 (0.5)
副鼻腔炎	1 (1.2)	1 (0.6)	0	1 (0.5)
白癬感染	0	0	1 (2.2)	1 (0.5)
インフルエンザ	1 (1.2)	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (1.2)	0	0	0

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）（続き）

SOC PT	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	MLN0002 合計 n=210
急性副鼻腔炎	1 (1.2)	0	0	0
肛門膿瘍	1 (1.2)	0	0	0
限局性感染	1 (1.2)	0	0	0

数字は例数、（）内は%
事象名：MedDRA/J ver.19.0
総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15 Table 3.4.1 から引用

ii）上気道感染症

上気道感染症関連有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-16 に示した。

上気道感染症関連有害事象の発現頻度は、コホート 1 のプラセボ群及び本剤群並びにコホート 2 でそれぞれ 15.9%、16.5%及び 28.3%であった。コホート 2 の発現頻度は高かったものの、コホート 1 のプラセボ群及び本剤群で大きな違いは見られなかった。程度はいずれも軽度又は中等度であった。

治験薬との因果関係が「関連あり」である上気道感染症関連有害事象の発現頻度は、コホート 1 のプラセボ群、コホート 1 の本剤群及びコホート 2 でそれぞれ 1.2%（1/82 例）、0.6%（1/164 例）及び 2.2%（1/46 例）であり、投与群間で大きな違いは見られなかった。

上気道感染症関連の重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は見られなかった。

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）

SOC PT	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	MLN0002 合計 n=210
有害事象発現例数	13 (15.9)	27 (16.5)	13 (28.3)	40 (19.0)
感染症および寄生虫症	13 (15.9)	27 (16.5)	13 (28.3)	40 (19.0)
鼻咽頭炎	9 (11.0)	23 (14.0)	12 (26.1)	35 (16.7)
気管支炎	1 (1.2)	1 (0.6)	0	1 (0.5)
喉頭炎	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
咽頭炎	1 (1.2)	1 (0.6)	0	1 (0.5)
鼻炎	0	0	1 (2.2)	1 (0.5)
副鼻腔炎	1 (1.2)	1 (0.6)	0	1 (0.5)
インフルエンザ	1 (1.2)	0	0	0
急性副鼻腔炎	1 (1.2)	0	0	0

数字は例数、（）内は%
事象名：MedDRA/J ver.19.0
CTD 用解析結果 3（5.3.5.3-5）Table 1.1.1.1 から引用

iii）腸管防御機構に関連する感染症

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を表 2.7.4.2-17 に示した。

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は、コホート 1 のプラセボ群及び本剤群並びにコホート 2 でそれぞれ 1.2%、0.0%及び 6.5%であった。コホート 2 の発現頻度は高かったものの、コホート 1 のプラセボ群及びコホート 1 の本剤群で大きな違いは見られ

なかった。程度は、ほとんどが軽度であった。程度が高度の腸管防御機構に関連する感染症関連有害事象はコホート1のプラセボ群1例（肛門膿瘍）に見られ、治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。

治験薬との因果関係が「関連あり」である腸管防御機構に関連する感染症関連有害事象の発現頻度は、コホート1のプラセボ群及び本剤群並びにコホート2でそれぞれ1.2%(1/82例)、0.0%（0/164例）及び0.0%（0/46例）であった。投与群間で大きな違いは見られなかった。

腸管防御機構に関連する感染症関連の重篤な有害事象は、コホート1のプラセボ群で1例（肛門膿瘍、前述と同一症例）に見られ、治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された。転帰は回復であった。コホート1の本剤群及びコホート2では見られなかった。

腸管防御機構に関連する感染症関連の治験薬投与中止に至った有害事象は見られなかった。

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）

	コホート1		コホート2	MLN0002
SOC	プラセボ	MLN0002	MLN0002	合計
PT	n=82	n=164	n=46	n=210
有害事象発現例数	1 (1.2)	0	3 (6.5)	3 (1.4)
感染症および寄生虫症	1 (1.2)	0	3 (6.5)	3 (1.4)
胃腸炎	0	0	3 (6.5)	3 (1.4)
肛門膿瘍	1 (1.2)	0	0	0

数字は例数、() 内は%
事象名：MedDRA/J ver.19.0
CTD用解析結果3（5.3.5.3-5）Table 1.1.2.1から引用

iv） 日和見感染症

日和見感染症関連有害事象の発現頻度を表2.7.4.2-18に示した。

日和見感染症関連有害事象の発現頻度は、コホート1のプラセボ群及び本剤群並びにコホート2でそれぞれ、2.4%、0.6%及び2.2%であった。コホート1のプラセボ群、本剤群及びコホート2で発現頻度に大きな違いは見られなかった。程度は、軽度又は中等度であった。

治験薬との因果関係が「関連あり」である日和見感染症関連有害事象の発現頻度は、コホート1のプラセボ群及び本剤群並びにコホート2でそれぞれ1.2%（1/82例）、0.6%（1/164例）及び0.0%（0/46例）であり、投与群間で大きな違いは見られなかった。

日和見感染症関連の重篤な有害事象は、コホート1のプラセボ群で1例（クロストリジウム・ディフィシレ感染）に見られ、治験薬との因果関係が「関連あり」と判断され、転帰は回復であった。

日和見感染症関連の治験薬の投与中止に至った有害事象はコホート2で1例（サイトメガロウイルス感染）に見られた。治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

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）

SOC PT	コホート 1 プラセボ n=82	 MLN0002 n=164	コホート 2 MLN0002 n=46	MLN0002 合計 n=210
有害事象発現例数	2 (2.4)	1 (0.6)	1 (2.2)	2 (1.0)
感染症および寄生虫症	2 (2.4)	1 (0.6)	1 (2.2)	2 (1.0)
サイトメガロウイルス感染	1 (1.2)	1 (0.6)	1 (2.2)	2 (1.0)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (1.2)	0	0	0

数字は例数、（）内は%
事象名：MedDRA/J ver.19.0
CTD 用解析結果 3（5.3.5.3-5）Table 1.1.3.1 から引用

v） PML

PML 関連有害事象は見られなかった。

vi） 悪性腫瘍

悪性腫瘍関連有害事象は、コホート 1 のプラセボ群では見られず、コホート 1 の本剤群で子宮平滑筋腫が 1/164 例（0.6%）に、コホート 2 で骨髄異形成症候群が 1/46 例（2.2%）に見られた。

コホート 1 の本剤群で見られた子宮平滑筋腫は、程度は中等度であり、重篤な有害事象として報告され、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。また、コホート 2 で見られた骨髄異形成症候群は、程度は軽度であり、非重篤な有害事象として報告され、治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。転帰は、いずれも未回復であった。

悪性腫瘍関連の治験薬の投与中止に至った有害事象は見られなかった。

vii） 治験薬の注入に伴う反応

注入に伴う反応関連有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-19 に示した。

注入に伴う反応関連有害事象の発現頻度は、コホート 1 のプラセボ群、本剤群及びコホート 2 でそれぞれ 2.4%、3.0%及び 0%であり、投与群間で大きな違いは見られなかった。いずれの事象も程度は軽度であった。

治験薬との因果関係が「関連あり」である注入に伴う反応関連有害事象は、コホート 1 のプラセボ群で 1 例（咳嗽）及び本剤群で 4 例（頭痛及び発熱を発現した 1 例、紅斑及びそう痒症を発現した 1 例並びに注射部位紅斑及び紅斑が各 1 例）に見られた。

注入に伴う反応関連の重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は見られなかった。

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）

SOC PT	コホート 1 プラセボ n=82	 MLN0002 n=164	コホート 2 MLN0002 n=46	MLN0002 合計 n=210
有害事象発現例数	2 (2.4)	5 (3.0)	0	5 (2.4)
心臓障害	1 (1.2)	0	0	0
心室性期外収縮	1 (1.2)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	3 (1.8)	0	3 (1.4)
注射部位紅斑	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
発熱	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
血管穿刺部位腫脹	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
神経系障害	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
頭痛	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.2)	0	0	0
咳嗽	1 (1.2)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	2 (1.2)	0	2 (1.0)
紅斑	0	2 (1.2)	0	2 (1.0)
そう痒症	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)

数字は例数、（）内は%
事象名：MedDRA/J ver.19.0
総括報告書（5.3.5.1-1）Table 12-I.g から引用

viii）肝障害

肝障害関連有害事象として、SMQ「薬剤に関連する肝障害－包括的検索」及び「肝感染」に該当する事象を評価した。

肝障害関連有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-20 に示した。

肝障害関連有害事象の発現頻度は、コホート 1 のプラセボ群、本剤群及びコホート 2 でそれぞれ 4.9%、1.8%及び 0%であり、投与群間で発現頻度に大きな違いは見られなかった。程度はいずれも軽度であった。

治験薬との因果関係が「関連あり」である肝障害関連有害事象の発現頻度は、コホート 1 のプラセボ群並びに本剤群及びコホート 2 でそれぞれ 1.2%（1/82 例）、1.2%（2/164 例）及び 0.0%（0/46 例）であり、投与群間で大きな違いは見られなかった。

肝障害関連の重篤な有害事象は見られなかった。

肝障害関連の治験薬の投与中止に至った有害事象は、コホート 1 の本剤群で 1 例（肝機能検査値上昇）に見られ、治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。

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）

SOC PT	コホート 1 プラセボ n=82	 MLN0002 n=164	コホート 2 MLN0002 n=46	MLN0002 合計 n=210
有害事象発現例数	4 (4.9)	3 (1.8)	0	3 (1.4)
肝胆道系障害	1 (1.2)	1 (0.6)	0	1 (0.5)
肝機能異常	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
肝障害	1 (1.2)	0	0	0
臨床検査	3 (3.7)	2 (1.2)	0	2 (1.0)
肝酵素上昇	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
肝機能検査値上昇	2 (2.4)	1 (0.6)	0	1 (0.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.2)	0	0	0

数字は例数、（）内は%
事象名：MedDRA/J ver.19.0
CTD 用解析結果 3（5.3.5.3-5）Table 1.1.7.1 から引用

③ 海外第 III 相 導入・維持検証試験（C13006：評価）

C13006 試験も、CPH-001 及び CCT-101 と同様の定義に基づき評価した。

i） 感染症

感染症関連有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-21 に示した。

感染症関連有害事象の発現頻度は、コホート 1 のプラセボ群、本剤群及びコホート 2 でそれぞれ 14.8%、14.2%及び 13.8%であった。投与群間で発現頻度に大きな違いは見られなかった。程度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。程度が高度の感染症関連有害事象はコホート 1 のプラセボ群 2 例（敗血症及び尿路感染を発現した 1 例並びに骨盤膿瘍が 1 例）及びコホート 2 で 1 例（敗血症）に見られた。いずれも治験薬との因果関係が「関連なし」と判断された。

治験薬との因果関係が「関連あり」である感染症関連有害事象の発現頻度はコホート 1 のプラセボ群、本剤群及びコホート 2 でそれぞれ 2.7%（4/149 例）、3.1%（7/225 例）及び 4.2%（22/521 例）であり、投与群間で大きな違いは見られなかった。

感染症関連の重篤な有害事象はコホート 1 のプラセボ群 3 例（敗血症及び尿路感染を発現した 1 例並びに骨盤膿瘍及び直腸周囲膿瘍が各 1 例）、本剤群 1 例（気管支炎）及びコホート 2 で 3 例（肛門膿瘍、敗血症、尿路感染が各 1 例）に見られた。このうち、コホート 2 で見られた尿路感染 1 例が治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された。転帰は、回復したが後遺症ありと判断された尿路感染（コホート 2）及び直腸周囲膿瘍（コホート 1 のプラセボ群）、並びに未回復と判断された敗血症（コホート 2）を除き、回復であった。

感染症関連の治験薬の投与中止に至った有害事象は、コホート 2 で 2 例（敗血症、尿路感染が各 1 例）に見られた。このうち尿路感染 1 例が治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された。

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）

SOC PT	コホート 1 プラセボ n=149	 MLN0002 n=225	コホート 2 MLN0002 n=521	MLN0002 合計 n=746
感染症および寄生虫症	22 (14.8)	32 (14.2)	72 (13.8)	104 (13.9)
鼻咽頭炎	5 (3.4)	7 (3.1)	23 (4.4)	30 (4.0)
上気道感染	2 (1.3)	5 (2.2)	12 (2.3)	17 (2.3)
インフルエンザ	2 (1.3)	8 (3.6)	5 (1.0)	13 (1.7)
副鼻腔炎	1 (0.7)	1 (0.4)	5 (1.0)	6 (0.8)
尿路感染	2 (1.3)	0	5 (1.0)	5 (0.7)
胃腸炎	0	3 (1.3)	1 (0.2)	4 (0.5)
気管支炎	2 (1.3)	1 (0.4)	2 (0.4)	3 (0.4)
口腔ヘルペス	2 (1.3)	1 (0.4)	2 (0.4)	3 (0.4)
鼻炎	3 (2.0)	0	3 (0.6)	3 (0.4)
ウイルス性上気道感染	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.4)	3 (0.4)
単純ヘルペス	0	1 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.3)
口腔カンジダ症	0	2 (0.9)	0	2 (0.3)
扁桃炎	0	0	2 (0.4)	2 (0.3)
歯膿瘍	0	0	2 (0.4)	2 (0.3)
外陰腟真菌感染	0	0	2 (0.4)	2 (0.3)
肛門膿瘍	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
口角口唇炎	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
蜂巣炎	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
慢性副鼻腔炎	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
結膜炎	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
サイトメガロウイルス性大腸炎	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
皮膚糸状菌症	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
耳感染	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.1)
眼感染	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
皮膚真菌感染	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.1)
陰部ヘルペス	1 (0.7)	1 (0.4)	0	1 (0.1)
喉頭炎	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
中咽頭カンジダ症	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
外耳炎	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
細菌の過剰増殖	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
敗血症	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.1)
ブドウ球菌皮膚感染	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
ストーマ部感染	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
白癬感染	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
気管炎	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
気管気管支炎	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
ヘルペスウイルス感染	1 (0.7)	0	0	0
歯肉炎	1 (0.7)	0	0	0
癜風	1 (0.7)	0	0	0
直腸周囲膿瘍	1 (0.7)	0	0	0
骨盤膿瘍	1 (0.7)	0	0	0

数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver. 19.0
CTD 用解析結果 6（5.3.5.3-8）Table 1.1.1.1 を一部改変

ii) 上気道感染症

上気道感染症関連有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-22 に示した。

上気道感染症関連有害事象の発現頻度は、コホート1のプラセボ群、本剤群及びコホート2でそれぞれ8.7%、10.2%及び10.2%であった。投与群間で発現頻度に大きな違いは見られなかった。程度はいずれも軽度又は中等度であった。

治験薬との因果関係が「関連あり」である上気道感染症関連有害事象の発現頻度はコホート1のプラセボ群、本剤群及びコホート2でそれぞれ1.3%（2/149例）、1.8%（4/225例）及び2.3%（12/521例）であり、投与群間で大きな違いは見られなかった。

上気道感染症関連の重篤な有害事象はコホート1の本剤群1例（気管支炎）に見られ、治験薬との因果関係が「関連なし」と判断された。転帰は回復であった。

上気道感染症関連の治験薬の投与中止に至った有害事象は見られなかった。

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）

SOC PT	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
有害事象発現例数	13 (8.7)	23 (10.2)	53 (10.2)	76 (10.2)
感染症および寄生虫症	13 (8.7)	23 (10.2)	53 (10.2)	76 (10.2)
鼻咽頭炎	5 (3.4)	7 (3.1)	23 (4.4)	30 (4.0)
上気道感染	2 (1.3)	5 (2.2)	12 (2.3)	17 (2.3)
インフルエンザ	2 (1.3)	8 (3.6)	5 (1.0)	13 (1.7)
副鼻腔炎	1 (0.7)	1 (0.4)	5 (1.0)	6 (0.8)
気管支炎	2 (1.3)	1 (0.4)	2 (0.4)	3 (0.4)
鼻炎	3 (2.0)	0	3 (0.6)	3 (0.4)
扁桃炎	0	0	2 (0.4)	2 (0.3)
慢性副鼻腔炎	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
喉頭炎	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
気管炎	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
気管気管支炎	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)

数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver. 19.0
CTD用解析結果6（5.3.5.3-8）Table 1.2.1.1から引用

iii) 腸管防御機構に関連する感染症

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を表2.7.4.2-23に示した。

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は、コホート1のプラセボ群、本剤群及びコホート2でそれぞれ1.3%、1.3%及び0.8%であった。投与群間で大きな違いは見られなかった。程度はいずれも軽度又は中等度であった。

治験薬との因果関係が「関連あり」である腸管防御機構に関連する感染症関連有害事象の発現頻度はコホート1のプラセボ群、本剤群及びコホート2でそれぞれ0.0%（0/149例）、0.0%（0/225例）及び0.4%（2/521例）であり、投与群間で大きな違いは見られなかった。

腸管防御機構に関連する感染症関連の重篤な有害事象は、コホート1のプラセボ群1例（直腸周囲膿瘍）及びコホート2で1例（肛門膿瘍）に見られた。いずれも治験薬との因果関係が「関連なし」と判断された。転帰は肛門膿瘍は回復であり、直腸周囲膿瘍は回復したが後遺症ありであった。

腸管防御機構に関連する感染症関連の治験薬の投与中止に至った有害事象は見られなかった。

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）

SOC PT	コホート 1 プラセボ n=149	 MLN0002 n=225	コホート 2 MLN0002 n=521	MLN0002 合計 n=746
有害事象発現例数	2 (1.3)	3 (1.3)	4 (0.8)	7 (0.9)
感染症および寄生虫症	2 (1.3)	3 (1.3)	4 (0.8)	7 (0.9)
胃腸炎	0	3 (1.3)	1 (0.2)	4 (0.5)
肛門膿瘍	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
サイトメガロウイルス性大腸炎	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.1)
直腸周囲膿瘍	1 (0.7)	0	0	0

数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver. 19.0
CTD 用解析結果 6（5.3.5.3-8）Table 1.2.2.1 から引用

iv） 日和見感染症

日和見感染症関連有害事象は、サイトメガロウイルス性大腸炎がコホート 2 のみ、1/521 例（0.2%）に見られた。

程度は軽度、治験薬との因果関係は「関連なし」、非重篤と判断された。投与中止にも至らなかった。

v） PML

PML 関連有害事象は見られなかった。

vi） 悪性腫瘍

悪性腫瘍関連有害事象は、コホート 1 の本剤群でのみ、皮膚乳頭腫が 2/225 例（0.9%）に見られた。程度はいずれも軽度であった。このうち 1 例が治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された。いずれも非重篤であり、治験薬の投与中止には至らなかった。

vii） 治験薬の注入に伴う反応

注入に伴う反応関連有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-24 に示した。

注入に伴う反応関連有害事象の発現頻度は、コホート 1 のプラセボ群、本剤群及びコホート 2 でそれぞれ 0.7%、2.7%及び 2.1%であり、投与群間で発現頻度に大きな違いは見られなかった。程度はいずれも軽度又は中等度であった。

コホート 1 の本剤群の 2 例（注入部位発疹及び筋緊張が各 1 例）及びコホート 2 の 1 例（冷感及び浮動性めまい）を除き、治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。

注入に伴う反応関連の重篤な有害事象は見られなかった。

注入に伴う反応関連の治験薬の投与中止に至った有害事象はコホート 2 で 1 例（そう痒症、感覚鈍麻、眼瞼浮腫を発現）に見られた。いずれの事象も治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。

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）

	コホート 1		コホート 2	MLN0002
SOC	プラセボ	MLN0002	MLN0002	合計
PT	n=149	n=225	n=521	n=746
有害事象発現例数	1 (0.7)	6 (2.7)	11 (2.1)	17 (2.3)
心臓障害	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
頻脈	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
耳および迷路障害	0	1 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.3)
耳不快感	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
耳鳴	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
回転性めまい	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
眼障害	0	0	2 (0.4)	2 (0.3)
眼そう痒症	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
眼瞼浮腫	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
眼瞼そう痒症	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
眼充血	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
胃腸障害	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
悪心	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
嘔吐	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (0.9)	5 (1.0)	7 (0.9)
疲労	0	0	2 (0.4)	2 (0.3)
胸部不快感	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
冷感	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
インフルエンザ様疾患	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
注入部位発疹	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
発熱	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
注入に伴う反応	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
臨床検査	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
血圧上昇	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
筋緊張	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
神経系障害	1 (0.7)	0	4 (0.8)	4 (0.5)
頭痛	0	0	2 (0.4)	2 (0.3)
浮動性めまい	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
感覚鈍麻	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
錯感覚	1 (0.7)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.3)
咳嗽	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
呼吸困難	0	1 (0.4)	1 (0.2)	4 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	0	2 (0.9)	2 (0.4)	1 (0.1)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
そう痒症	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
紅斑性皮疹	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
蕁麻疹	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)

数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver. 19.0
CTD 用解析結果 6（5.3.5.3-8）Table 1.1.1.7 から引用

viii) 肝障害

肝障害関連有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-25 に示した。

肝障害関連有害事象の発現頻度は、コホート 2 のみ、1.5%に見られた。程度はいずれも軽度又は中等度であった。

治験薬との因果関係が「関連あり」である肝障害関連有害事象の発現頻度は 0.6%（3/521 例）であった。

肝障害関連の重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は見られなかった。

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）

SOC PT	コホート 1 プラセボ n=149	 MLN0002 n=225	コホート 2 MLN0002 n=521	MLN0002 合計 n=746
有害事象発現例数	0	0	8 (1.5)	8 (1.1)
肝胆道系障害	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
高トランスアミナーゼ血症	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
臨床検査	0	0	6 (1.2)	6 (0.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	3 (0.6)	3 (0.4)
肝酵素上昇	0	0	2 (0.4)	2 (0.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
肝機能検査値上昇	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
代謝および栄養障害	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
低アルブミン血症	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)

数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver. 19.0
CTD 用解析結果 6（5.3.5.3-8）Table 1.2.7.1 から引用

2.7.4.2.1.2 維持期

維持期については、CCT-101 試験（非盲検コホート含む）、C13006 試験及び C13008 試験の結果に基づき、有害事象の解析及び評価を行った。

（1）比較的よく見られる有害事象

1）比較的よく見られる有害事象

① 国内第 III 相 導入・維持検証試験（CCT-101：評価）

いずれかの投与群で 3%以上発現した有害事象を表 2.7.4.2-26 に示した。

有害事象の発現頻度は、維持期無作為化例のプラセボ群、維持期無作為化例の本剤群及びプラセボ継続例でそれぞれ 78.6%、87.8%及び 69.2%であり、投与群間で発現頻度に大きな違いは見られなかった。

いずれかの投与群で発現頻度が 5%以上の有害事象は、鼻咽頭炎（維持期無作為化例のプラセボ群、維持期無作為化例の本剤群及びプラセボ継続例でそれぞれ 21.4%、43.9%及び 30.8%）、潰瘍性大腸炎（それぞれ 14.3%、4.9%及び 3.8%）、上気道の炎症（それぞれ 2.4%、7.3%及び 7.7%）、白血球数減少（それぞれ 4.8%、4.9%及び 7.7%）、関節痛（それぞれ 0%、9.8%及び 3.8%）、頭痛（それぞれ 2.4%、4.9%及び 7.7%）、嘔吐（それぞれ 2.4%、7.3%及び 3.8%）、咳嗽（それぞれ 0%、7.3%及び 3.8%）、齲歯（それぞれ 0%、9.8%及び 0%）、湿疹（それぞれ 7.1%、0%及び 0%）及び痔核（それぞれ 0%、0%及び 7.7%）であった。維持期無作為化例の鼻咽頭炎の発現頻度は、プラセボ群に比べ本剤群で高かったものの、程度はすべて軽度であった。その他のいずれかの投与群で 5%以上に見られた有害事象について、投与群間で発現頻度に大きな違いは見られなかった。

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）

SOC PT	維持期無作為化例 プラセボ n=42	 MLN0002 n=41	プラセボ 継続例 n=26
有害事象発現例数	33 (78.6)	36 (87.8)	18 (69.2)
血液およびリンパ系障害	2 (4.8)	1 (2.4)	0
貧血	2 (4.8)	0	0
心臓障害	0	0	2 (7.7)
不整脈	0	0	1 (3.8)
心房細動	0	0	1 (3.8)
耳および迷路障害	2 (4.8)	0	1 (3.8)
回転性めまい	0	0	1 (3.8)
眼障害	3 (7.1)	6 (14.6)	4 (15.4)
眼精疲労	1 (2.4)	0	1 (3.8)
白内障	0	2 (4.9)	0
眼乾燥	0	2 (4.9)	0
ぶどう膜炎	0	1 (2.4)	1 (3.8)
眼そう痒症	0	0	1 (3.8)
緑内障	0	0	1 (3.8)
閃輝暗点	0	0	1 (3.8)
胃腸障害	12 (28.6)	14 (34.1)	8 (30.8)
潰瘍性大腸炎	6 (14.3)	2 (4.9)	1 (3.8)
嘔吐	1 (2.4)	3 (7.3)	1 (3.8)
齲歯	0	4 (9.8)	0
下痢	2 (4.8)	1 (2.4)	1 (3.8)
口内炎	1 (2.4)	1 (2.4)	1 (3.8)
便秘	1 (2.4)	0	1 (3.8)
胃食道逆流性疾患	0	1 (2.4)	1 (3.8)
痔核	0	0	2 (7.7)
痔出血	0	0	1 (3.8)
悪心	0	0	1 (3.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (4.8)	4 (9.8)	0
発熱	0	2 (4.9)	0
肝胆道系障害	2 (4.8)	2 (4.9)	0
肝機能異常	2 (4.8)	0	0
肝障害	0	2 (4.9)	0
免疫系障害	1 (2.4)	0	1 (3.8)
季節性アレルギー	1 (2.4)	0	1 (3.8)
感染症および寄生虫症	18 (42.9)	22 (53.7)	10 (38.5)
鼻咽頭炎	9 (21.4)	18 (43.9)	8 (30.8)
胃腸炎	2 (4.8)	2 (4.9)	1 (3.8)
咽頭炎	2 (4.8)	1 (2.4)	0
細菌性腸炎	1 (2.4)	0	1 (3.8)
マイコプラズマ感染	2 (4.8)	0	0
中耳炎	0	1 (2.4)	1 (3.8)
扁桃炎	2 (4.8)	0	0
麦粒腫	0	0	1 (3.8)
上気道感染	0	0	1 (3.8)
傷害、中毒および処置合併症	4 (9.5)	1 (2.4)	2 (7.7)
上顆炎	0	0	1 (3.8)
創傷	0	0	1 (3.8)
臨床検査	4 (9.5)	2 (4.9)	3 (11.5)
白血球数減少	2 (4.8)	2 (4.9)	2 (7.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (3.8)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (3.8)
白血球数増加	0	0	1 (3.8)

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）（続き）

SOC PT	維持期無作為化例 プラセボ n=42	 MLN0002 n=41	プラセボ 継続例 n=26
代謝および栄養障害	0	1 (2.4)	1 (3.8)
脂質異常症	0	1 (2.4)	1 (3.8)
筋骨格系および結合組織障害	5 (11.9)	5 (12.2)	2 (7.7)
関節痛	0	4 (9.8)	1 (3.8)
背部痛	2 (4.8)	1 (2.4)	0
変形性脊椎症	0	0	1 (3.8)
神経系障害	3 (7.1)	6 (14.6)	2 (7.7)
頭痛	1 (2.4)	2 (4.9)	2 (7.7)
精神障害	2 (4.8)	2 (4.9)	1 (3.8)
不眠症	1 (2.4)	1 (2.4)	1 (3.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (7.1)	7 (17.1)	3 (11.5)
上気道の炎症	1 (2.4)	3 (7.3)	2 (7.7)
咳嗽	0	3 (7.3)	1 (3.8)
皮膚および皮下組織障害	7 (16.7)	7 (17.1)	4 (15.4)
湿疹	3 (7.1)	0	0
発疹	2 (4.8)	1 (2.4)	0
ざ瘡	1 (2.4)	0	1 (3.8)
接触性皮膚炎	0	2 (4.9)	0
そう痒症	0	1 (2.4)	1 (3.8)
水疱	0	0	1 (3.8)
冷汗	0	0	1 (3.8)
結節性紅斑	0	0	1 (3.8)
血管障害	2 (4.8)	0	0
高血圧	2 (4.8)	0	0

数字は例数、 () 内は%
事象名：MedDRA/J ver.19.0
総括報告書（5.3.5.1-1）Table 12-M.e から引用

非盲検コホートで見られたすべての有害事象の発現頻度を SOC、PT ごとに表 2.7.6.9-58 に示した。

非盲検コホートの有害事象の発現頻度は 84.1%（217/258 例）であった。発現頻度が 5%以上であった PT 別の有害事象は、鼻咽頭炎 36.8%（95/258）、潰瘍性大腸炎 10.9%（28/258）、上気道の炎症 9.7%（25/258）、背部痛 5.8%（15/258）、頭痛 5.4%（14/258）及びインフルエンザ 5.0%（13/258）であり、維持期と比較して有害事象の発現傾向に大きな違いは見られなかった

② 海外第 III 相 導入・維持検証試験（C13006：評価）

導入期及び維持期を含む全治験期間で発現した有害事象のうち、いずれかの投与群で 3%以上発現した有害事象を表 2.7.4.2-27 に示した。

「維持試験の ITT 解析対象集団」における有害事象の発現頻度はプラセボ群、本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群でそれぞれ 84.1%、82.0%及び 80.8%であり、投与群間で大きな違いは見られなかった。

「維持試験の ITT 解析対象集団」のいずれかの投与群で 5%以上発現した有害事象は、潰瘍性大腸炎（プラセボ群、本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群でそれぞれ 23.0%、12.3%及び 14.4%）、

頭痛（それぞれ 12.7%、13.1%及び 13.6%）、鼻咽頭炎（それぞれ 11.9%、15.6%及び 14.4%）、関節痛（それぞれ 11.9%、9.0%及び 10.4%）、上気道感染（それぞれ 10.3%、9.8%及び 9.6%）、悪心（それぞれ 6.3%、3.3%及び 7.2%）、咳嗽（それぞれ 4.8%、7.4%及び 4.0%）、腹痛（それぞれ 1.6%、7.4%及び 7.2%）、インフルエンザ（それぞれ 2.4%、6.6%及び 1.6%）、口腔咽頭痛（それぞれ 0.8%、5.7%及び 4.8%）、発熱（それぞれ 5.6%、2.5%及び 1.6%）、気管支炎（それぞれ 5.6%、5.7%及び 4.8%）及び背部痛（それぞれ 0.0%、0.8%及び 5.6%）であった。「維持試験の ITT 解析対象集団」のいずれかの投与群で 5%以上発現した有害事象について、潰瘍性大腸炎の発現頻度は、プラセボ群に比べて本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群で低かった。その他の「維持試験の ITT 解析対象集団」のいずれかの投与群で 5%以上発現した有害事象について、投与群間で発現頻度に大きな違いは見られなかった。

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）

	ITT 解析対象集団			非 ITT 解析対象集団		合計
SOC PT	プラセボ n=126	MLN0002 Q8W n=122	MLN0002 Q4W n=125	プラセボ n=149	MLN0002 Q4W n=373	MLN0002 n=620
有害事象発現例数	106 (84.1)	100 (82.0)	101 (80.8)	114 (76.5)	296 (79.4)	497 (80.2)
血液およびリンパ系障害	11 (8.7)	8 (6.6)	7 (5.6)	14 (9.4)	42 (11.3)	57 (9.2)
貧血	5 (4.0)	5 (4.1)	5 (4.0)	11 (7.4)	25 (6.7)	35 (5.6)
胃腸障害	51 (40.5)	42 (34.4)	48 (38.4)	53 (35.6)	138 (37.0)	228 (36.8)
潰瘍性大腸炎	29 (23.0)	15 (12.3)	18 (14.4)	29 (19.5)	64 (17.2)	97 (15.6)
悪心	8 (6.3)	4 (3.3)	9 (7.2)	11 (7.4)	25 (6.7)	38 (6.1)
腹痛	2 (1.6)	9 (7.4)	9 (7.2)	8 (5.4)	17 (4.6)	35 (5.6)
嘔吐	1 (0.8)	0	6 (4.8)	6 (4.0)	20 (5.4)	26 (4.2)
上腹部痛	3 (2.4)	3 (2.5)	4 (3.2)	1 (0.7)	7 (1.9)	14 (2.3)
下痢	6 (4.8)	3 (2.5)	2 (1.6)	5 (3.4)	8 (2.1)	13 (2.1)
消化不良	1 (0.8)	2 (1.6)	4 (3.2)	0	5 (1.3)	11 (1.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	23 (18.3)	20 (16.4)	22 (17.6)	19 (12.8)	72 (19.3)	114 (18.4)
疲労	5 (4.0)	5 (4.1)	4 (3.2)	5 (3.4)	24 (6.4)	33 (5.3)
発熱	7 (5.6)	3 (2.5)	2 (1.6)	5 (3.4)	19 (5.1)	24 (3.9)
無力症	2 (1.6)	3 (2.5)	1 (0.8)	0	13 (3.5)	17 (2.7)
末梢性浮腫	2 (1.6)	1 (0.8)	5 (4.0)	3 (2.0)	8 (2.1)	14 (2.3)
インフルエンザ様疾患	4 (3.2)	5 (4.1)	2 (1.6)	2 (1.3)	5 (1.3)	12 (1.9)
感染症および寄生虫症	52 (41.3)	64 (52.5)	58 (46.4)	48 (32.2)	147 (39.4)	269 (43.4)
鼻咽頭炎	15 (11.9)	19 (15.6)	18 (14.4)	11 (7.4)	42 (11.3)	79 (12.7)
上気道感染	13 (10.3)	12 (9.8)	12 (9.6)	8 (5.4)	28 (7.5)	52 (8.4)
インフルエンザ	3 (2.4)	8 (6.6)	2 (1.6)	3 (2.0)	20 (5.4)	30 (4.8)
気管支炎	7 (5.6)	7 (5.7)	6 (4.8)	5 (3.4)	11 (2.9)	24 (3.9)
胃腸炎	5 (4.0)	3 (2.5)	5 (4.0)	0	11 (2.9)	19 (3.1)
副鼻腔炎	6 (4.8)	2 (1.6)	3 (2.4)	2 (1.3)	10 (2.7)	15 (2.4)
尿路感染	6 (4.8)	5 (4.1)	1 (0.8)	5 (3.4)	8 (2.1)	14 (2.3)
口腔ヘルペス	2 (1.6)	2 (1.6)	4 (3.2)	2 (1.3)	3 (0.8)	9 (1.5)
結膜炎	0	4 (3.3)	2 (1.6)	2 (1.3)	2 (0.5)	8 (1.3)
臨床検査	17 (13.5)	15 (12.3)	10 (8.0)	25 (16.8)	44 (11.8)	69 (11.1)
好中球数増加	0	1 (0.8)	0	5 (3.4)	5 (1.3)	6 (1.0)
筋骨格系および結合組織障害	22 (17.5)	28 (23.0)	30 (24.0)	22 (14.8)	76 (20.4)	134 (21.6)
関節痛	15 (11.9)	11 (9.0)	13 (10.4)	10 (6.7)	32 (8.6)	56 (9.0)
背部痛	0	1 (0.8)	7 (5.6)	5 (3.4)	16 (4.3)	24 (3.9)

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）（続き）

	ITT 解析対象集団			非 ITT 解析対象集団		合計
SOC PT	プラセボ n=126	MLN0002 Q8W n=122	MLN0002 Q4W n=125	プラセボ n=149	MLN0002 Q4W n=373	MLN0002 n=620
神経系障害	23 (18.3)	28 (23.0)	29 (23.2)	27 (18.1)	73 (19.6)	130 (21.0)
頭痛	16 (12.7)	16 (13.1)	17 (13.6)	13 (8.7)	48 (12.9)	81 (13.1)
浮動性めまい	3 (2.4)	1 (0.8)	3 (2.4)	1 (0.7)	15 (4.0)	19 (3.1)
記憶障害	1 (0.8)	1 (0.8)	5 (4.0)	2 (1.3)	2 (0.5)	8 (1.3)
片頭痛	4 (3.2)	0	0	2 (1.3)	8 (2.1)	8 (1.3)
精神障害	5 (4.0)	10 (8.2)	11 (8.8)	6 (4.0)	29 (7.8)	50 (8.1)
不眠症	3 (2.4)	4 (3.3)	4 (3.2)	3 (2.0)	6 (1.6)	14 (2.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15 (11.9)	21 (17.2)	19 (15.2)	15 (10.1)	45 (12.1)	85 (13.7)
咳嗽	6 (4.8)	9 (7.4)	5 (4.0)	7 (4.7)	22 (5.9)	36 (5.8)
口腔咽頭痛	1 (0.8)	7 (5.7)	6 (4.8)	2 (1.3)	13 (3.5)	26 (4.2)
鼻閉	2 (1.6)	2 (1.6)	4 (3.2)	0	1 (0.3)	7 (1.1)
皮膚および皮下組織障害	20 (15.9)	17 (13.9)	27 (21.6)	19 (12.8)	76 (20.4)	120 (19.4)
発疹	2 (1.6)	2 (1.6)	5 (4.0)	2 (1.3)	11 (2.9)	18 (2.9)
脱毛症	2 (1.6)	1 (0.8)	4 (3.2)	2 (1.3)	5 (1.3)	10 (1.6)
湿疹	2 (1.6)	4 (3.3)	1 (0.8)	1 (0.7)	3 (0.8)	8 (1.3)
血管障害	4 (3.2)	6 (4.9)	1 (0.8)	4 (2.7)	20 (5.4)	27 (4.4)
高血圧	2 (1.6)	6 (4.9)	0	2 (1.3)	8 (2.1)	14 (2.3)

数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver. 19.0
CTD 用解析結果 6（5.3.5.3-8）Table 1.1.1.8m を一部改変

③ 海外第 III 相 長期投与試験（C13008：参考）

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（データカットオフ日）までの「安全性データの解析対象集団」において、潰瘍性大腸炎患者で 3%以上発現した有害事象を先行試験別及び疾患別に表 2.7.4.2-28 に示した。

「安全性データの解析対象集団」のうち、潰瘍性大腸炎患者における有害事象の発現頻度は 92%（821/894 例）であった。

潰瘍性大腸炎患者で発現頻度が 5%以上であった PT 別の有害事象は、潰瘍性大腸炎（33%）、鼻咽頭炎（27%）、頭痛（18%）、上気道感染（17%）、関節痛（16%）、咳嗽（13%）、腹痛（11%）、悪心（11%）、インフルエンザ（10%）、貧血（10%）、疲労（9%）、背部痛（9%）、胃腸炎（9%）、下痢（9%）、副鼻腔炎（9%）、発熱（9%）、口腔咽頭痛（8%）、気管支炎（8%）、発疹（7%）、尿路感染（6%）、浮動性めまい（6%）、上腹部痛（6%）、嘔吐（6%）、筋肉痛（5%）、インフルエンザ様疾患（5%）、四肢痛（5%）であった。

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）

	先行試験					疾患		
PT	C13006 n=675	C13007 n=726	C13011 n=384	C13004 n=37	新規被験者 n=421	潰瘍性大腸炎 n=894	クローン病 n=1349	合計 n=2243
有害事象発現例数	625 (93)	698 (96)	368 (96)	34 (92)	378 (90)	821 (92)	1282 (95)	2103 (94)
潰瘍性大腸炎	222 (33)	1 (< 1)	0	4 (11)	65 (15)	291 (33)	1 (< 1)	292 (13)
鼻咽頭炎	180 (27)	197 (27)	72 (19)	19 (51)	96 (23)	241 (27)	323 (24)	564 (25)
頭痛	132 (20)	180 (25)	59 (15)	11 (30)	59 (14)	158 (18)	283 (21)	441 (20)
上気道感染	126 (19)	122 (17)	45 (12)	4 (11)	62 (15)	156 (17)	203 (15)	359 (16)
関節痛	120 (18)	209 (29)	65 (17)	5 (14)	54 (13)	145 (16)	308 (23)	453 (20)
咳嗽	89 (13)	81 (11)	28 (7)	10 (27)	32 (8)	115 (13)	125 (9)	240 (11)
腹痛	82 (12)	189 (26)	73 (19)	3 (8)	46 (11)	99 (11)	294 (22)	393 (18)
悪心	83 (12)	145 (20)	43 (11)	2 (5)	44 (10)	99 (11)	218 (16)	317 (14)
インフルエンザ	65 (10)	75 (10)	22 (6)	2 (5)	35 (8)	86 (10)	113 (8)	199 (9)
貧血	77 (11)	64 (9)	24 (6)	0	15 (4)	85 (10)	95 (7)	180 (8)
疲労	68 (10)	84 (12)	41 (11)	0	31 (7)	84 (9)	140 (10)	224 (10)
背部痛	67 (10)	94 (13)	32 (8)	5 (14)	26 (6)	83 (9)	141 (10)	224 (10)
胃腸炎	65 (10)	77 (11)	31 (8)	0	37 (9)	82 (9)	128 (9)	210 (9)
下痢	65 (10)	121 (17)	34 (9)	6 (16)	31 (7)	80 (9)	177 (13)	257 (11)
副鼻腔炎	61 (9)	83 (11)	37 (10)	4 (11)	33 (8)	80 (9)	138 (10)	218 (10)
発熱	66 (10)	137 (19)	33 (9)	3 (8)	31 (7)	77 (9)	193 (14)	270 (12)
口腔咽頭痛	55 (8)	42 (6)	21 (5)	2 (5)	35 (8)	70 (8)	85 (6)	155 (7)
気管支炎	56 (8)	86 (12)	32 (8)	1 (3)	25 (6)	68 (8)	132 (10)	200 (9)
発疹	47 (7)	51 (7)	18 (5)	1 (3)	24 (6)	60 (7)	81 (6)	141 (6)
尿路感染	45 (7)	64 (9)	29 (8)	2 (5)	25 (6)	56 (6)	109 (8)	165 (7)
浮動性めまい	40 (6)	65 (9)	20 (5)	2 (5)	30 (7)	53 (6)	104 (8)	157 (7)
上腹部痛	36 (5)	57 (8)	15 (4)	1 (3)	21 (5)	51 (6)	79 (6)	130 (6)
嘔吐	43 (6)	110 (15)	32 (8)	5 (14)	30 (7)	51 (6)	169 (13)	220 (10)
筋肉痛	36 (5)	45 (6)	18 (5)	0	14 (3)	44 (5)	69 (5)	113 (5)
インフルエンザ様疾患	34 (5)	65 (9)	21 (5)	7 (19)	17 (4)	42 (5)	102 (8)	144 (6)
四肢痛	35 (5)	48 (7)	16 (4)	0	14 (3)	45 (5)	68 (5)	113 (5)
不眠症	34 (5)	45 (6)	22 (6)	1 (3)	14 (3)	39 (4)	77 (6)	116 (5)
高血圧	30 (4)	34 (5)	15 (4)	2 (5)	14 (3)	36 (4)	59 (4)	95 (4)
消化不良	27 (4)	40 (6)	17 (4)	0	14 (3)	36 (4)	62 (5)	98 (4)
痔核	27 (4)	18 (2)	10 (3)	4 (11)	9 (2)	34 (4)	34 (3)	68 (3)
咽頭炎	29 (4)	38 (5)	8 (2)	1 (3)	8 (2)	34 (4)	50 (4)	84 (4)
末梢性浮腫	24 (4)	43 (6)	13 (3)	1 (3)	16 (4)	32 (4)	65 (5)	97 (4)
うつ病	26 (4)	38 (5)	16 (4)	3 (8)	13 (3)	32 (4)	64 (5)	96 (4)
感覚鈍麻	28 (4)	32 (4)	10 (3)	0	9 (2)	31 (3)	48 (4)	79 (4)
そう痒症	19 (3)	36 (5)	12 (3)	0	21 (5)	31 (3)	57 (4)	88 (4)
筋骨格痛	27 (4)	28 (4)	13 (3)	1 (3)	5 (1)	30 (3)	44 (3)	74 (3)
筋痙縮	23 (3)	37 (5)	14 (4)	1 (3)	10 (2)	30 (3)	55 (4)	85 (4)
直腸出血	21 (3)	20 (3)	8 (2)	1 (3)	12 (3)	29 (3)	33 (2)	62 (3)
胃食道逆流性疾患	22 (3)	28 (4)	5 (1)	0	12 (3)	29 (3)	38 (3)	67 (3)
気道感染	23 (3)	19 (3)	3 (< 1)	4 (11)	3 (< 1)	29 (3)	23 (2)	52 (2)
頚部痛	26 (4)	18 (2)	9 (2)	0	5 (1)	29 (3)	29 (2)	58 (3)
不安	24 (4)	23 (3)	9 (2)	1 (3)	11 (3)	27 (3)	41 (3)	68 (3)
鼓腸	22 (3)	29 (4)	5 (1)	0	13 (3)	26 (3)	43 (3)	69 (3)
便秘	18 (3)	46 (6)	18 (5)	1 (3)	14 (3)	25 (3)	72 (5)	97 (4)
ウイルス性胃腸炎	18 (3)	40 (6)	10 (3)	1 (3)	17 (4)	25 (3)	61 (5)	86 (4)
錯感覚	18 (3)	35 (5)	13 (3)	1 (3)	8 (2)	25 (3)	50 (4)	75 (3)
片頭痛	22 (3)	25 (3)	7 (2)	0	8 (2)	24 (3)	38 (3)	62 (3)
排便回数増加	22 (3)	10 (1)	3 (< 1)	0	5 (1)	23 (3)	17 (1)	40 (2)

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）（続き）

	先行試験					疾患		
PT	C13006 n=675	C13007 n=726	C13011 n=384	C13004 n=37	新規被験者 n=421	潰瘍性大腸炎 n=894	クローン病 n=1349	合計 n=2243
口腔ヘルペス	21 (3)	21 (3)	8 (2)	0	5 (1)	23 (3)	32 (2)	55 (2)
脱毛症	17 (3)	12 (2)	9 (2)	0	12 (3)	23 (3)	27 (2)	50 (2)
鼻閉	18 (3)	23 (3)	8 (2)	0	10 (2)	23 (3)	36 (3)	59 (3)
鉄欠乏性貧血	20 (3)	21 (3)	7 (2)	0	7 (2)	23 (3)	32 (2)	55 (2)

数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver. 14.0
総括報告書（5.3.5.2-1）Table 14.4.1.2 を一部改変

2）比較的よく見られる治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象

① 国内第 III 相 導入・維持検証試験（CCT-101：評価）

維持期の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」である有害事象を表 2.7.4.2-29 に示した。

治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象の発現頻度は、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それぞれ 14.3%、9.8%及び 11.5%であり、投与群間で発現頻度に大きな違いは見られなかった。いずれかの投与群で 5%以上発現した治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象は見られなかった。

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）

	維持期無作為化例		プラセボ
SOC PT	プラセボ n=42	MLN0002 n=41	継続例 n=26
治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象発現例数	6 (14.3)	4 (9.8)	3 (11.5)
心臓障害	0	0	1 (3.8)
心房細動	0	0	1 (3.8)
眼障害	0	0	1 (3.8)
眼そう痒症	0	0	1 (3.8)
臨床検査	1 (2.4)	0	1 (3.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (3.8)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (3.8)
白血球数減少	0	0	1 (3.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (2.4)	1 (3.8)
咳嗽	0	1 (2.4)	1 (3.8)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (2.4)	1 (3.8)
冷汗	0	0	1 (3.8)

数字は例数、 () 内は%
事象名：MedDRA/J ver.19.0
総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15 Table 3.4.4m から引用

非盲検コホートで見られた治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象の発現頻度を SOC、PT ごとに表 2.7.6.9-59 に示した。治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事

象の発現頻度は18.6%（48/258例）であった。5%以上発現した治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象は見られなかった。

② 海外第III相 導入・維持検証試験（C13006：評価）

導入期及び維持期を含む全治験期間で発現した有害事象のうち、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」である有害事象を表2.7.4.2-30に示した。

「維持試験のITT解析対象集団」では、治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤Q8W群及び本剤Q4W群でそれぞれ31.7%、30.3%及び29.6%であり、投与群間で発現頻度に大きな違いは見られなかった。

「維持試験のITT解析対象集団」のいずれかの投与群で5%以上発現した治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象は、頭痛（プラセボ群、本剤Q8W群及び本剤Q4W群でそれぞれ5.6%、2.5%及び5.6%）であった。

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」である有害事象ー導入期及び維持期（維持期の安全性データの解析対象集団）（C13006）

	ITT解析対象集団			非ITT解析対象集団		合計
SOC PT	プラセボ n=126	MLN0002 Q8W n=122	MLN0002 Q4W n=125	プラセボ n=149	MLN0002 Q4W n=373	MLN0002 n=620
治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象発現例数	40 (31.7)	37 (30.3)	37 (29.6)	38 (25.5)	126 (33.8)	200 (32.3)
胃腸障害	10 (7.9)	6 (4.9)	5 (4.0)	13 (8.7)	20 (5.4)	31 (5.0)
悪心	5 (4.0)	1 (0.8)	3 (2.4)	3 (2.0)	9 (2.4)	13 (2.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (6.3)	6 (4.9)	8 (6.4)	5 (3.4)	21 (5.6)	35 (5.6)
インフルエンザ様疾患	2 (1.6)	4 (3.3)	0	0	1 (0.3)	5 (0.8)
感染症および寄生虫症	19 (15.1)	18 (14.8)	16 (12.8)	7 (4.7)	40 (10.7)	74 (11.9)
上気道感染	4 (3.2)	3 (2.5)	3 (2.4)	2 (1.3)	11 (2.9)	17 (2.7)
鼻咽頭炎	6 (4.8)	5 (4.1)	1 (0.8)	2 (1.3)	5 (1.3)	11 (1.8)
筋骨格系および結合組織障害	7 (5.6)	4 (3.3)	5 (4.0)	2 (1.3)	21 (5.6)	30 (4.8)
関節痛	4 (3.2)	2 (1.6)	2 (1.6)	1 (0.7)	6 (1.6)	10 (1.6)
神経系障害	12 (9.5)	8 (6.6)	11 (8.8)	9 (6.0)	34 (9.1)	53 (8.5)
頭痛	7 (5.6)	3 (2.5)	7 (5.6)	5 (3.4)	22 (5.9)	32 (5.2)

数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver. 19.0
CTD用解析結果6（5.3.5.3-8）Table 1.1.1.2mを一部改変

③ 海外第III相 長期投与試験（C13008：参考）

「安全性データの解析対象集団」において、潰瘍性大腸炎患者の3%以上発現した治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象を先行試験別及び疾患別に表2.7.4.2-31に示した。

潰瘍性大腸炎患者の5%以上に見られた治験薬との因果関係が「関連あり」であるPT別の有害事象は、頭痛（6%）及び鼻咽頭炎（5%）であった。

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）

	先行試験					疾患		
PT	C13006 n=675	C13007 n=726	C13011 n=384	C13004 n=37	新規被験者 n=421	潰瘍性大腸炎 n=894	クローン病 n=1349	合計 n=2243
治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象発現例数	274 (41)	368 (51)	146 (38)	13 (35)	144 (34)	340 (38)	605 (45)	945 (42)
頭痛	43 (6)	62 (9)	17 (4)	5 (14)	25 (6)	55 (6)	97 (7)	152 (7)
鼻咽頭炎	36 (5)	41 (6)	8 (2)	2 (5)	14 (3)	45 (5)	56 (4)	101 (5)
上気道感染	31 (5)	33 (5)	19 (5)	0	6 (1)	33 (4)	56 (4)	89 (4)
関節痛	26 (4)	39 (5)	10 (3)	0	6 (1)	30 (3)	51 (4)	81 (4)
疲労	17 (3)	32 (4)	13 (3)	0	18 (4)	29 (3)	51 (4)	80 (4)
悪心	20 (3)	45 (6)	11 (3)	0	14 (3)	26 (3)	64 (5)	90 (4)

数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver. 14.0
総括報告書（5.3.5.2-1）Table 14.4.1.8 を一部改変

（2）有害事象の程度別

1）国内第 III 相 導入・維持検証試験（CCT-101：評価）

維持期で発現した有害事象の程度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象の発現頻度は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それぞれ 4.8%（2/42 例）、4.9%（2/41 例）及び 0.0%（0/26 例）であり、投与群間で発現頻度に大きな違いは見られなかった（2.7.6.9.3.5）。

非盲検コホートで発現した有害事象の程度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象の発現頻度は 3.9%（10/258 例）であり、内訳は、潰瘍性大腸炎 8 例、前立腺癌 1 例、変形性関節症 1 例であった（2.7.6.9.4.4）。

2）海外第 III 相 導入・維持検証試験（C13006：評価）

「維持試験の ITT 解析対象集団」に発現した有害事象の程度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象の発現頻度はプラセボ群、本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群でそれぞれ 10.3%（13/126 例）、5.7%（7/122 例）及び 8.0%（10/125 例）であり、投与群間で発現頻度に大きな違いは見られなかった〔CTD 用解析結果 6（5.3.5.3-8）Table 1.1.1.3m〕。

3）海外第 III 相 長期投与試験（C13008：参考）

潰瘍性大腸炎患者で発現した有害事象の程度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象の発現頻度は 22%（196/894 例）であった。最も発現頻度の高かった高度の有害事象は潰瘍性大腸炎 8%（72/894 例）であった。

（3）有害事象の発現時期別

1）国内第 III 相 導入・維持検証試験（CCT-101：評価）

維持期の有害事象の発現時期別の発現頻度を表 2.7.4.2-32 に、全ての有害事象の発現時期別発現頻度を器官別大分類及び基本語別に表 2.7.4.8-付録-3 に示した。「1～56 日」及び「57～112 日」の時期で、本剤群の発現頻度はプラセボ群と比較して高かったが、113 日以降の各

時期では本剤群の発現頻度はプラセボ群と比べ同程度又は低かった。また、時期に応じて本剤群の発現頻度がプラセボ群と比較して高くなる事象は見られなかった。

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）

発現時期（日）	維持期無作為化例		プラセボ継続例
	プラセボ	MLN0002	
	n=42	n=41	n=26
全体	n=42 33 (78.6)	n=41 36 (87.8)	n=26 18 (69.2)
1～56	n=42 14 (33.3)	n=41 18 (43.9)	n=26 9 (34.6)
57～112	n=40 11 (27.5)	n=37 19 (51.4)	n=21 8 (38.1)
113～168	n=39 22 (56.4)	n=35 11 (31.4)	n=16 6 (37.5)
169～224	n=28 13 (46.4)	n=32 10 (31.3)	n=15 8 (53.3)
225～280	n=21 8 (38.1)	n=31 13 (41.9)	n=14 3 (21.4)
281～336	n=19 6 (31.6)	n=31 12 (38.7)	n=13 6 (46.2)
337～392	n=1 0	n=6 1 (16.7)	n=2 0
≥ 393	n=0 —	n=0 —	n=1 0

数字は例数、( ) 内は%
－データなし
事象名：MedDRA/J ver.19.0
発現時期（日）のカテゴリ区分は、維持期の治験薬投与開始日を 1 日とした日数に基づいて設定した。
有害事象が複数回発現した場合は、該当する発現時期のカテゴリそれぞれに 1 例として計上した。
総括報告書（5.3.5.1-1）Table 12-M.f から引用

非盲検コホートの有害事象の発現時期別の発現頻度を表 2.7.4.2-33 に、全ての有害事象の発現時期別発現頻度を器官別大分類及び基本語別に表 2.7.4.8-付録-4 に示した。

有害事象の発現頻度が時期に応じて高くなる傾向は見られなかった。また、時期に応じて発現頻度が明らかに高くなる事象は見られなかった。

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）

発現時期（日）	MLN0002 n=258
全体	n=258 217 (84.1)
1～42	n=258 84 (32.6)
43～98	n=248 92 (37.1)
99～210	n=237 126 (53.2)
211～322	n=192 92 (47.9)

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）（続き）

発現時期（日）	MLN0002 n=258
323～434	n=165 74 (44.8)
435～546	n=105 49 (46.7)
≥ 547	n=61 30 (49.2)

数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver.19.0
発現時期（日）のカテゴリ区分は、非盲検コホートの治験薬投与開始日を 1 日とした日数に基づいて設定した。
有害事象が複数回発現した場合は、該当する発現時期のカテゴリそれぞれに 1 例として計上した。
総括報告書（5.3.5.1-1）Table 12-OL.f から引用

2）海外第 III 相 導入・維持検証試験（C13006：評価）

導入期及び維持期の発現時期別の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-34 に、全ての有害事象の発現時期別発現頻度を器官別大分類及び基本語別に表 2.7.4.8-付録-5 に示した。

いずれの時期においても「維持試験の ITT 解析対象集団」のプラセボ群、本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群で発現頻度に大きな違いは見られなかった。また、時期に応じて本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群の発現頻度がプラセボ群に比べて高くなる事象は見られなかった。

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）

	ITT 解析対象集団			非 ITT 解析対象集団		合計
		MLN0002	MLN0002		MLN0002	
	プラセボ	Q8W	Q4W	プラセボ	Q4W	MLN0002
発現時期（日）	n=126	n=122	n=125	n=149	n=373	n=620
全体	n=126	n=122	n=125	n=149	n=373	n=620
	106 (84.1)	100 (82.0)	101 (80.8)	114 (76.5)	296 (79.4)	497 (80.2)
1～28	n=126	n=122	n=125	n=149	n=373	n=620
	43 (34.1)	46 (37.7)	43 (34.4)	58 (38.9)	168 (45.0)	257 (41.5)
29～56	n=126	n=122	n=125	n=147	n=360	n=607
	28 (22.2)	24 (19.7)	29 (23.2)	46 (31.3)	102 (28.3)	155 (25.5)
57～112	n=126	n=121	n=125	n=133	n=333	n=579
	49 (38.9)	53 (43.8)	52 (41.6)	48 (36.1)	142 (42.6)	247 (42.7)
113～168	n=110	n=109	n=117	n=93	n=271	n=497
	46 (41.8)	43 (39.4)	45 (38.5)	31 (33.3)	114 (42.1)	202 (40.6)
169～224	n=86	n=93	n=102	n=57	n=205	n=400
	34 (39.5)	33 (35.5)	41 (40.2)	18 (31.6)	70 (34.1)	144 (36.0)
225～280	n=71	n=84	n=96	n=45	n=178	n=358
	23 (32.4)	26 (31.0)	33 (34.4)	20 (44.4)	65 (36.5)	124 (34.6)
281～336	n=61	n=81	n=89	n=36	n=156	n=326
	14 (23.0)	26 (32.1)	28 (31.5)	11 (30.6)	54 (34.6)	108 (33.1)
≥ 337	n=50	n=77	n=87	n=32	n=145	n=309
	10 (20.0)	20 (26.0)	22 (25.3)	8 (25.0)	39 (26.9)	81 (26.2)

数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver. 19.0
CTD 用解析結果 6（5.3.5.3-8）Table 1.1.1.6.1m を一部改変

(4) 死亡

維持期の潰瘍性大腸炎患者の死亡例の一覧を表 2.7.4.2-35 に示した。

維持期（長期投与を含む）の安全性評価に用いた CCT-101 試験の維持期及び非盲検コホート並びに C13006 試験の維持期では治験期間中に死亡した被験者はなかった。C13008 試験で 4 例（肺塞栓、脳血管発作、呼吸不全及びウエストナイルウイルス感染が各 1 例）報告された。ウエストナイルウイルス感染による死亡例は、治験担当医師により治験薬との因果関係は「関連あり」と判断されたが、他の 3 例は治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

なお、C13006 試験の治験終了後に 2 例の死亡が報告された。1 例は導入期で本剤が単回投与された後、自発的な中止により治験中止となった症例であり、本剤投与後 192 日目に敗血症及び多臓器不全による心停止のため死亡した。これらの事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。他の 1 例は、導入期及び維持期で本剤が計 7 回投与された後、本剤の最終投与後 552 日目に転移性結腸癌（重篤な有害事象）により死亡した。当該事象と治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。

死亡例の個別報告は、2.7.6 及び第 5 部の個々の総括報告書に記載した。

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

試験番号	被験者識別コード	投与群	人種 性別 年齢	PT	発現日	消失日	治験薬最終投与から死亡までの日数	治験薬との因果関係
C13008	[redacted]	MLN0002	白人 男性 79.7	ウエストナイルウイルス感染	2013/08/15	2013/08/25	26	あり
C13008	[redacted]	MLN0002	白人 男性 72.2	肺塞栓症	2010/01/03	2010/01/03	16	なし
C13008	[redacted]	MLN0002	白人 女性 49.2	呼吸不全	2010/12/03	2010/12/03	50	なし
C13008	[redacted]	MLN0002	白人 女性 70.8	脳血管発作	2010/03/21	2010/03/29	111	なし

事象名：C13006 試験　MedDRA/J ver. 19.0、C13008 試験　MedDRA/J ver. 14.0
総括報告書（5.3.5.2-1）Section 12.3.1、Section 15 から引用

(5) その他の重篤な有害事象

安全性評価に用いた全臨床試験において、重篤な有害事象を発現した症例一覧を表 2.7.4.8-付録-1 に示した。

1) 国内第 III 相 導入・維持検証試験（CCT-101：評価）

維持期に発現した重篤な有害事象を表 2.7.4.2-36 に示した。

重篤な有害事象の発現頻度は、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それぞれ 7.1%、9.8%及び 3.8%であった。転帰はいずれも回復であった。

いずれかの投与群で2例以上に発現した重篤な有害事象は、潰瘍性大腸炎〔維持期無作為化例のプラセボ群、維持期無作為化例の本剤群及びプラセボ継続例でそれぞれ2例（4.8%）、2例（4.9%）及び0例〕のみであった。

治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象は、維持期無作為化例の本剤群で発熱、関節痛及び筋肉痛を発現した1例のみであった。

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）

SOC PT	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
重篤な有害事象発現例数	3 (7.1)	4 (9.8)	1 (3.8)
胃腸障害	2 (4.8)	2 (4.9)	0
潰瘍性大腸炎	2 (4.8)	2 (4.9)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (2.4)	0
発熱	0	1 (2.4)	0
感染症および寄生虫症	1 (2.4)	1 (2.4)	1 (3.8)
細菌性腸炎	1 (2.4)	0	1 (3.8)
虫垂炎	0	1 (2.4)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (2.4)	0
関節痛	0	1 (2.4)	0
筋肉痛	0	1 (2.4)	0
生殖系および乳房障害	1 (2.4)	0	0
子宮内膜症	1 (2.4)	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (2.4)	0	0
肉芽腫性皮膚炎	1 (2.4)	0	0

数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver. 19.0
総括報告書（5.3.5.1-1）Table 12-M.i から引用

非盲検コホートで重篤な有害事象の発現頻度は、14.7%（38/258）であった（表 2.7.6.9-60）。転帰はほとんどが回復又は軽快であった。転帰が未回復であった重篤な有害事象は、1例（狭心症）に見られた。

2例以上に発現した重篤な有害事象は、潰瘍性大腸炎 7.8%（20/258）、狭心症、白内障、虫垂炎〔いずれも 0.8%（2/258）〕であった。

治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象は、10例（3.9%）に見られた。潰瘍性大腸炎の3例（1.2%）を除いては、2例以上で発現したものは見られなかった。

2）海外第 III 相 導入・維持検証試験（C13006：評価）

導入期及び維持期を含む全治験期間で発現した重篤な有害事象を表 2.7.4.2-37 に示した。

「維持試験の ITT 解析対象集団」における重篤な有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群でそれぞれ 15.9%、8.2%及び 8.8%であり、投与群間で発現頻度に大きな違いは見られなかった。転帰は、ほとんどが回復であった。転帰が不明であった事象は、プラセボ群1例（移行上皮癌）に見られ、回復したが後遺症ありであった事象はプラセボ群2例（大動脈弁狭窄及び潰瘍性大腸炎を発現した1例、恥骨骨折が1例）に見られ、未回復であった事象はプラセボ群2例（潰瘍性大腸炎）、本剤 Q8W 群1例（結腸癌）及び

本剤 Q4W 群 2 例（潰瘍性大腸炎及びクレブシエラ感染を発現した 1 例、深部静脈血栓症が 1 例）に見られた。

2 例以上に発現した重篤な有害事象は、潰瘍性大腸炎（プラセボ群、本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群でそれぞれ 7 例、3 例及び 4 例〕及び虫垂炎（それぞれ 2 例、0 例及び 0 例）であった。

治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された重篤な有害事象はプラセボ群、本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群でそれぞれ 4 例、3 例及び 1 例に見られた。いずれかの投与群で 2 例以上に発現したものは見られなかった。

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）

	ITT 解析対象集団			非 ITT 解析対象集団		合計
		MLN0002	MLN0002		MLN0002	
SOC	プラセボ	Q8W	Q4W	プラセボ	Q4W	MLN0002
PT	n=126	n=122	n=125	n=149	n=373	n=620
重篤な有害事象発現例数	20 (15.9)	10 (8.2)	11 (8.8)	17 (11.4)	56 (15.0)	77 (12.4)
血液およびリンパ系障害	1 (0.8)	0	0	1 (0.7)	0	0
貧血	1 (0.8)	0	0	1 (0.7)	0	0
心臓障害	1 (0.8)	0	0	0	2 (0.5)	2 (0.3)
冠動脈硬化症	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
心房細動	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
大動脈弁狭窄	1 (0.8)	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.2)
頭位性回転性めまい	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.2)
胃腸障害	9 (7.1)	3 (2.5)	4 (3.2)	12 (8.1)	42 (11.3)	49 (7.9)
潰瘍性大腸炎	7 (5.6)	3 (2.5)	4 (3.2)	10 (6.7)	40 (10.7)	47 (7.6)
腹痛	0	0	1 (0.8)	1 (0.7)	1 (0.3)	2 (0.3)
上腹部痛	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
イレウス	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
悪心	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
腹膜出血	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
小腸閉塞	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.2)
亜イレウス	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
上部消化管出血	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
結腸異形成	1 (0.8)	0	0	0	0	0
急性膵炎	0	0	0	1 (0.7)	0	0
直腸出血	1 (0.8)	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.8)	0	0	0	2 (0.5)	2 (0.3)
疲労	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
多臓器機能不全症候群	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
発熱	1 (0.8)	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	1 (0.8)	0	0	2 (0.5)	3 (0.5)
胆管結石	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
硬化性胆管炎	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
急性肝炎	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
免疫系障害	0	0	0	1 (0.7)	0	0
サルコイドーシス	0	0	0	1 (0.7)	0	0
感染症および寄生虫症	4 (3.2)	3 (2.5)	2 (1.6)	4 (2.7)	7 (1.9)	12 (1.9)
肛門膿瘍	0	0	0	0	2 (0.5)	2 (0.3)
創傷感染	0	0	0	0	2 (0.5)	2 (0.3)
気管支炎	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)

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）（続き）

	ITT 解析対象集団			非 ITT 解析対象集団		合計
SOC PT	プラセボ n=126	MLN0002 Q8W n=122	MLN0002 Q4W n=125	プラセボ n=149	MLN0002 Q4W n=373	MLN0002 n=620
蜂巣炎	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
感染性胆管炎	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
クレブシエラ感染	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.2)
下気道感染	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
直腸周囲膿瘍	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.2)
歯髄炎	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
敗血症	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.2)
扁桃炎	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.2)
尿路感染	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.2)
虫垂炎	2 (1.6)	0	0	0	0	0
感染	1 (0.8)	0	0	0	0	0
骨盤膿瘍	0	0	0	1 (0.7)	0	0
歯冠周囲炎	0	0	0	1 (0.7)	0	0
肺炎	1 (0.8)	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	2 (0.5)	4 (0.6)
偶発的中毒	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
転倒	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
腓骨骨折	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
消化管ストーマ合併症	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
手首関節骨折	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.2)
脳振盪	1 (0.8)	0	0	0	0	0
恥骨骨折	1 (0.8)	0	0	0	0	0
臨床検査	2 (1.6)	0	0	1 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.2)
ヘモグロビン減少	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
リパーゼ増加	0	0	0	1 (0.7)	0	0
体重減少	1 (0.8)	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	0	1 (0.7)	2 (0.5)	2 (0.3)
脱水	0	0	0	1 (0.7)	2 (0.5)	2 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.8)	0	0	0	0	0
骨粗鬆症	1 (0.8)	0	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (1.6)	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
結腸癌	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
結腸腺癌	1 (0.8)	0	0	0	0	0
移行上皮癌	1 (0.8)	0	0	0	0	0
神経系障害	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.2)
失神	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.2)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.2)
自然流産	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.2)
腎および尿路障害	0	0	0	0	2 (0.5)	2 (0.3)
腎不全	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
尿細管間質性腎炎	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
生殖系および乳房障害	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
月経過多	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
良性前立腺肥大症	1 (0.8)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.8)	0	0	1 (0.7)	3 (0.8)	3 (0.5)
肺塞栓症	0	0	0	1 (0.7)	2 (0.5)	2 (0.3)
自然気胸	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
胸水	1 (0.8)	0	0	0	0	0

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）（続き）

	ITT 解析対象集団			非 ITT 解析対象集団		合計
SOC PT	プラセボ n=126	MLN0002 Q8W n=122	MLN0002 Q4W n=125	プラセボ n=149	MLN0002 Q4W n=373	MLN0002 n=620
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	2 (0.3)
類天疱瘡	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
発疹	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.2)
血管障害	1 (0.8)	0	1 (0.8)	1 (0.7)	0	1 (0.2)
深部静脈血栓症	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.2)
末梢動脈閉塞性疾患	0	0	0	1 (0.7)	0	0
静脈血栓症	1 (0.8)	0	0	0	0	0

数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver. 19.0
CTD 用解析結果 6（5.3.5.3-8）Table 1.1.1.5m から引用

3）海外第 III 相 長期投与試験（C13008：参考）

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（データカットオフ日）までに発現した重篤な有害事象を表 2.7.4.2-38 に示した。

潰瘍性大腸炎患者における重篤な有害事象の発現頻度は 28%であった。潰瘍性大腸炎患者において最も発現頻度の高かった重篤な有害事象は潰瘍性大腸炎（13%）であった。その他の重篤な有害事象の発現頻度は、いずれも 1%未満であった。

潰瘍性大腸炎患者において、治験薬との因果関係が「関係あり」と判断された重篤な有害事象は 34/894 例（4%）で見られた。最も多く見られたものは潰瘍性大腸炎 5 例（<1%）であった。その他、2 例以上で見られたものは、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎（4 例）、肺炎（3 例）、蜂巣炎（3 例）、虫垂炎（2 例）及び大葉性肺炎（2 例）で、いずれも発現頻度は 1%未満であった。

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）

	先行試験					疾患		
SOC PT	C13006 n=675	C13007 n=726	C13011 n=384	C13004 n=37	新規被験者 n=421	潰瘍性大腸炎 n=894	クローン病 n=1349	合計 n=2243
重篤な有害事象発現例数	195 (29)	302 (42)	120 (31)	9 (24)	130 (31)	250 (28)	506 (38)	756 (34)
胃腸障害	105 (16)	195 (27)	74 (19)	3 (8)	93 (22)	141 (16)	329 (24)	470 (21)
クローン病	1 (< 1)	119 (16)	49 (13)	0	39 (9)	1 (< 1)	207 (15)	208 (9)
小腸炎	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
腹膜垂炎	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
胃腸の炎症	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
炎症性腸疾患	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
嚢炎	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (< 1)
潰瘍性大腸炎	83 (12)	0	0	1 (3)	28 (7)	112 (13)	0	112 (5)
大腸炎	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	2 (< 1)	1 (< 1)	3 (< 1)
虚血性大腸炎	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
腹痛	4 (< 1)	23 (3)	10 (3)	1 (3)	7 (2)	8 (< 1)	37 (3)	45 (2)
上腹部痛	1 (< 1)	4 (< 1)	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	5 (< 1)	6 (< 1)
下腹部痛	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
小腸閉塞	3 (< 1)	11 (2)	7 (2)	0	4 (< 1)	4 (< 1)	21 (2)	25 (1)

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）（続き）

	先行試験					疾患		
SOC PT	C13006 n=675	C13007 n=726	C13011 n=384	C13004 n=37	新規被験者 n=421	潰瘍性大腸炎 n=894	クローン病 n=1349	合計 n=2243
回腸狭窄	0	7 (< 1)	5 (1)	0	1 (< 1)	0	13 (< 1)	13 (< 1)
小腸狭窄	0	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	2 (< 1)	2 (< 1)
腸閉塞	2 (< 1)	12 (2)	2 (< 1)	0	1 (< 1)	2 (< 1)	15 (1)	17 (< 1)
腸管狭窄	0	4 (< 1)	0	1 (3)	1 (< 1)	0	6 (< 1)	6 (< 1)
イレウス	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	0	2 (< 1)	1 (< 1)	4 (< 1)	5 (< 1)
亜イレウス	0	4 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	5 (< 1)	5 (< 1)
痔瘻	0	9 (1)	0	0	5 (1)	0	14 (1)	14 (< 1)
小腸結腸瘻	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	2 (< 1)	2 (< 1)
腸管皮膚瘻	0	2 (< 1)	0	0	0	0	2 (< 1)	2 (< 1)
腸膀胱瘻	0	0	2 (< 1)	0	0	0	2 (< 1)	2 (< 1)
嘔吐	2 (< 1)	5 (< 1)	0	0	3 (< 1)	3 (< 1)	7 (< 1)	10 (< 1)
悪心	2 (< 1)	4 (< 1)	0	0	1 (< 1)	2 (< 1)	5 (< 1)	7 (< 1)
下痢	2 (< 1)	4 (< 1)	0	0	3 (< 1)	4 (< 1)	5 (< 1)	9 (< 1)
直腸出血	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)	4 (< 1)	5 (< 1)
腸出血	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
結腸狭窄	0	4 (< 1)	0	0	1 (< 1)	0	5 (< 1)	5 (< 1)
結腸閉塞	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
上部消化管出血	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	2 (< 1)	2 (< 1)	2 (< 1)	4 (< 1)
血便排泄	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
下部消化管出血	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
膵炎	1 (< 1)	2 (< 1)	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	3 (< 1)	4 (< 1)
急性膵炎	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
大腸穿孔	1 (< 1)	4 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	4 (< 1)	5 (< 1)
腸管穿孔	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
胃炎	2 (< 1)	2 (< 1)	0	0	0	2 (< 1)	2 (< 1)	4 (< 1)
便秘	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	2 (< 1)	3 (< 1)
結腸異形成	2 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	3 (< 1)	0	3 (< 1)
鼠径ヘルニア	1 (< 1)	2 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	2 (< 1)	3 (< 1)
腹部ヘルニア	0	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	0	2 (< 1)	2 (< 1)
閉塞を伴う腹部ヘルニア	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
肛門狭窄	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
直腸狭窄	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
胃潰瘍	0	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	2 (< 1)	2 (< 1)
食中毒	0	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	0	2 (< 1)	2 (< 1)
痔核	2 (< 1)	0	0	0	0	2 (< 1)	0	2 (< 1)
腹膜炎	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
口腔内潰瘍形成	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
口内炎	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
裂肛	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
肛門周囲痛	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
十二指腸潰瘍	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
腸管虚血	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
巨大結腸	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
肛門周囲炎	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
臍ヘルニア	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)

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）（続き）

	先行試験					疾患		
SOC PT	C13006 n=675	C13007 n=726	C13011 n=384	C13004 n=37	新規被験者 n=421	潰瘍性大腸炎 n=894	クローン病 n=1349	合計 n=2243
感染症および寄生虫症	47 (7)	76 (10)	29 (8)	1 (3)	27 (6)	54 (6)	126 (9)	180 (8)
肛門膿瘍	0	24 (3)	4 (1)	0	3 (< 1)	0	31 (2)	31 (1)
胃腸炎	5 (< 1)	9 (1)	3 (< 1)	0	1 (< 1)	5 (< 1)	13 (< 1)	18 (< 1)
虫垂炎	6 (< 1)	4 (< 1)	2 (< 1)	0	3 (< 1)	7 (< 1)	8 (< 1)	15 (< 1)
腹部膿瘍	0	5 (< 1)	2 (< 1)	0	3 (< 1)	0	10 (< 1)	10 (< 1)
直腸周囲膿瘍	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)	0	0	1 (< 1)	3 (< 1)	4 (< 1)
憩室炎	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)	3 (< 1)
感染性下痢	0	2 (< 1)	0	0	0	0	2 (< 1)	2 (< 1)
腹壁膿瘍	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
穿孔性虫垂炎	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
感染性小腸結腸炎	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
消化管感染	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
直腸膿瘍	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
肺炎	7 (1)	5 (< 1)	4 (1)	1 (3)	2 (< 1)	8 (< 1)	11 (< 1)	19 (< 1)
大葉性肺炎	2 (< 1)	0	0	0	0	2 (< 1)	0	2 (< 1)
気管支炎	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
肺感染	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	6 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	0	3 (< 1)	7 (< 1)	4 (< 1)	11 (< 1)
クロストリジウム感染	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	2 (< 1)	1 (< 1)	3 (< 1)	4 (< 1)
クロストリジウム性大腸炎	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
蜂巣炎	3 (< 1)	3 (< 1)	0	0	1 (< 1)	3 (< 1)	4 (< 1)	7 (< 1)
細菌性関節炎	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
無症候性細菌尿	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
膣蜂巣炎	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
敗血症	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)	3 (< 1)	4 (< 1)
敗血症性ショック	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	2 (< 1)	3 (< 1)
腹部敗血症	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
尿路性敗血症	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
ウイルス性胃腸炎	0	2 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	3 (< 1)	3 (< 1)
ウイルス性髄膜炎	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
ウイルス感染	0	1 (< 1)	0	1 (3)	0	0	2 (< 1)	2 (< 1)
ウイルス性肺炎	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (< 1)
副鼻腔炎	0	2 (< 1)	0	0	0	0	2 (< 1)	2 (< 1)
喉頭炎	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
鼻咽頭炎	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
扁桃周囲膿瘍	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (< 1)
扁桃炎	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
上気道感染	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
骨盤膿瘍	1 (< 1)	0	2 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)	3 (< 1)	4 (< 1)
膿瘍	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
術後創感染	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
皮下組織膿瘍	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
感染性水疱	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
毛巣嚢胞	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
尿路感染	2 (< 1)	0	2 (< 1)	0	0	2 (< 1)	2 (< 1)	4 (< 1)
サイトメガロウイルス性大腸炎	2 (< 1)	0	1 (< 1)	0	0	2 (< 1)	1 (< 1)	3 (< 1)
肺結核	1 (< 1)	2 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	2 (< 1)	3 (< 1)
食道カンジダ症	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)

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）（続き）

	先行試験					疾患		
SOC PT	C13006 n=675	C13007 n=726	C13011 n=384	C13004 n=37	新規 被験者 n=421	潰瘍性 大腸炎 n=894	クローン病 n=1349	合計 n=2243
外陰部腟カンジダ症	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
インフルエンザ	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
クレブシエラ感染	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
クレブシエラ性敗血症	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
顎膿瘍	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
カンピロバクター腸感染	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
髄膜炎	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
クリプトスポリジウム感染	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
歯膿瘍	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
伝染性単核症	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
外陰部膿瘍	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
ウエストナイルウイルス感染	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (< 1)
ジアルジア症	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
化膿性胆管炎	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
単純ヘルペス	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
腰筋膿瘍	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
サルモネラ菌性胃腸炎	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
足部白癬	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
注入部位感染	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (< 1)
傷害、中毒および処置合併症	10 (1)	23 (3)	8 (2)	1 (3)	7 (2)	14 (2)	35 (3)	49 (2)
瘢痕ヘルニア	0	2 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	3 (< 1)	3 (< 1)
処置後出血	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
処置後局所反応	0	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	2 (< 1)	2 (< 1)
吻合部狭窄	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
注入に伴う反応	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
処置後分泌物	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
処置による疼痛	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
創し開	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
腸管吻合合併症	0	4 (< 1)	0	0	0	0	4 (< 1)	4 (< 1)
消化管ストーマ合併症	0	2 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	3 (< 1)	3 (< 1)
腹部創離開	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	2 (< 1)	2 (< 1)
胃腸吻合部漏出	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	2 (< 1)	2 (< 1)
術後イレウス	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
上腕骨骨折	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (3)	0	1 (< 1)	2 (< 1)	3 (< 1)
手骨折	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
尺骨骨折	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (< 1)
上肢骨折	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
手首関節骨折	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
大腿骨骨折	0	2 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	3 (< 1)	3 (< 1)
足関節部骨折	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
腓骨骨折	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
股関節部骨折	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
関節損傷	2 (< 1)	0	0	0	0	2 (< 1)	0	2 (< 1)
半月板障害	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
外傷性気胸	0	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
外傷性肺損傷	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
椎骨脱臼	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)

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）（続き）

	先行試験					疾患		
SOC PT	C13006 n=675	C13007 n=726	C13011 n=384	C13004 n=37	新規被験者 n=421	潰瘍性大腸炎 n=894	クローン病 n=1349	合計 n=2243
脊椎圧迫骨折	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
胸椎骨折	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
企図的過量投与	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
過量投与	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
寛骨臼骨折	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
恥骨骨折	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
偶発的中毒	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
各種物質毒性	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
肋骨骨折	0	0	2 (< 1)	0	0	0	2 (< 1)	2 (< 1)
脾破裂	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
外傷性頭蓋内出血	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
関節脱臼	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
腱損傷	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
転倒	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
尿道損傷	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	11 (2)	10 (1)	4 (1)	0	5 (1)	14 (2)	16 (1)	30 (1)
基底細胞癌	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
皮膚有棘細胞癌	0	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	0	2 (< 1)	2 (< 1)
結腸癌	0	0	1 (< 1)	0	2 (< 1)	2 (< 1)	1 (< 1)	3 (< 1)
前立腺癌	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
肺の悪性新生物	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (< 1)
咽喉癌	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
悪性黒色腫	2 (< 1)	0	0	0	0	2 (< 1)	0	2 (< 1)
移行上皮癌	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
子宮平滑筋腫	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
Ｂ細胞性リンパ腫	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
乳癌	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
虫垂のカルチノイド腫瘍	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
神経膠芽細胞腫	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
肝の悪性新生物	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
肝臓血管腫	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (< 1)
平滑筋肉腫	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
大腸腺腫	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
良性脊髄髄膜腫	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (< 1)
腹膜転移	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
神経鞘腫	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (< 1)
直腸癌	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
腎癌	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
肺新生物	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (< 1)
平滑筋腫	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
甲状腺腺腫	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
甲状腺癌	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
腎新生物	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)

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）（続き）

	先行試験					疾患		
SOC PT	C13006 n=675	C13007 n=726	C13011 n=384	C13004 n=37	新規被験者 n=421	潰瘍性大腸炎 n=894	クローン病 n=1349	合計 n=2243
筋骨格系および結合組織障害	12 (2)	10 (1)	4 (1)	1 (3)	2 (< 1)	14 (2)	15 (1)	29 (1)
椎間板突出	3 (< 1)	0	0	0	0	3 (< 1)	0	3 (< 1)
椎間板障害	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (< 1)
関節痛	1 (< 1)	2 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	2 (< 1)	3 (< 1)
関節滲出液	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
背部痛	0	2 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	3 (< 1)	3 (< 1)
筋骨格痛	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
変形性関節症	2 (< 1)	2 (< 1)	0	0	0	2 (< 1)	2 (< 1)	4 (< 1)
筋力低下	0	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	0	2 (< 1)	2 (< 1)
瘻孔	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
瘻孔分泌物	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
強直性脊椎炎	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
脊椎関節障害	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
滑液嚢腫	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
滑膜炎	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
関節炎	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
骨壊死	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
滑液包炎	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
骨粗鬆症	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
筋肉痛	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
筋障害	0	0	0	1 (3)	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
デュプイトラン拘縮	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
肝胆道系障害	9 (1)	12 (2)	3 (< 1)	0	2 (< 1)	10 (1)	16 (1)	26 (1)
胆石症	1 (< 1)	6 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	6 (< 1)	7 (< 1)
胆嚢炎	0	4 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)	5 (< 1)	6 (< 1)
急性胆嚢炎	2 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)	0	0	2 (< 1)	3 (< 1)	5 (< 1)
慢性胆嚢炎	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
胆道仙痛	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
胆管炎	0	2 (< 1)	0	0	0	0	2 (< 1)	2 (< 1)
硬化性胆管炎	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
胆管結石	2 (< 1)	2 (< 1)	0	0	0	2 (< 1)	2 (< 1)	4 (< 1)
黄疸	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
急性肝炎	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (1)	15 (2)	1 (< 1)	0	2 (< 1)	8 (< 1)	17 (1)	25 (1)
非心臓性胸痛	2 (< 1)	1 (< 1)	0	0	2 (< 1)	3 (< 1)	2 (< 1)	5 (< 1)
胸部不快感	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
胸痛	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
疼痛	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
無力症	2 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	2 (< 1)	1 (< 1)	3 (< 1)
疲労	1 (< 1)	2 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	2 (< 1)	3 (< 1)
発熱	0	4 (< 1)	0	0	0	0	4 (< 1)	4 (< 1)
閉塞性ヘルニア	0	2 (< 1)	0	0	0	0	2 (< 1)	2 (< 1)
ヘルニア	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
医療機器位置異常	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
悪寒	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
インフルエンザ様疾患	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
偽ポリープ	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
治療効果なし	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)

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）（続き）

	先行試験					疾患		
SOC PT	C13006 n=675	C13007 n=726	C13011 n=384	C13004 n=37	新規被験者 n=421	潰瘍性大腸炎 n=894	クローン病 n=1349	合計 n=2243
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (1)	6 (< 1)	3 (< 1)	1 (3)	7 (2)	13 (1)	12 (< 1)	25 (1)
肺塞栓症	0	2 (< 1)	2 (< 1)	1 (3)	4 (< 1)	4 (< 1)	5 (< 1)	9 (< 1)
気胸	1 (< 1)	0	2 (< 1)	0	1 (< 1)	2 (< 1)	2 (< 1)	4 (< 1)
水気胸	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
胸水	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
呼吸困難	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	2 (< 1)	3 (< 1)
喘息	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
気管支反応性亢進	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
呼吸不全	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
急性呼吸不全	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
咳嗽	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
喀血	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
湿性咳嗽	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
誤嚥性肺炎	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
鼻中隔弯曲	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
無気肺	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
扁桃肥大	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
神経系障害	10 (1)	8 (1)	2 (< 1)	0	4 (< 1)	10 (1)	14 (1)	24 (1)
脳血管発作	3 (< 1)	0	0	0	0	3 (< 1)	0	3 (< 1)
くも膜下出血	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
一過性脳虚血発作	2 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	2 (< 1)	1 (< 1)	3 (< 1)
腰髄神経根障害	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
坐骨神経痛	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
頭蓋内動脈瘤	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
頚動脈狭窄	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
失語症	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
失神	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
第７脳神経麻痺	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
大発作痙攣	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
頭痛	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
一過性全健忘	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
片頭痛	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
手根管症候群	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
多発性硬化症	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
浮動性めまい	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
視神経炎	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
末梢性感覚ニューロパチー	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
痙攣	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
感覚鈍麻	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
脊髄圧迫	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
腎および尿路障害	3 (< 1)	12 (2)	3 (< 1)	0	6 (1)	5 (< 1)	19 (1)	24 (1)
腎結石症	1 (< 1)	6 (< 1)	1 (< 1)	0	3 (< 1)	3 (< 1)	8 (< 1)	11 (< 1)
尿管結石	0	2 (< 1)	0	0	1 (< 1)	0	3 (< 1)	3 (< 1)
尿路結石	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
腎仙痛	0	1 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	3 (< 1)	3 (< 1)
排尿困難	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
尿失禁	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
膀胱壁肥厚	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
膀胱脱	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)

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）（続き）

	先行試験					疾患		
SOC PT	C13006 n=675	C13007 n=726	C13011 n=384	C13004 n=37	新規被験者 n=421	潰瘍性大腸炎 n=894	クローン病 n=1349	合計 n=2243
腎不全	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
尿管狭窄	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
尿道脱	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
血液およびリンパ系障害	11 (2)	6 (< 1)	3 (< 1)	0	2 (< 1)	11 (1)	11 (< 1)	22 (< 1)
貧血	10 (1)	3 (< 1)	0	0	0	10 (1)	3 (< 1)	13 (< 1)
鉄欠乏性貧血	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)	0	0	1 (< 1)	3 (< 1)	4 (< 1)
発熱性好中球減少症	0	0	1 (< 1)	0	2 (< 1)	0	3 (< 1)	3 (< 1)
汎血球減少症	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
血小板減少症	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
代謝および栄養障害	6 (< 1)	8 (1)	3 (< 1)	1 (3)	3 (< 1)	7 (< 1)	14 (1)	21 (< 1)
脱水	4 (< 1)	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	4 (< 1)	2 (< 1)	6 (< 1)
低カリウム血症	1 (< 1)	4 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	4 (< 1)	5 (< 1)
栄養障害	0	0	3 (< 1)	0	0	0	3 (< 1)	3 (< 1)
肥満	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
低アルブミン血症	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
低蛋白血症	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
電解質失調	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
低血糖症	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (< 1)
鉄欠乏	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
低マグネシウム血症	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
生殖系および乳房障害	6 (< 1)	7 (< 1)	3 (< 1)	1 (3)	0	7 (< 1)	10 (< 1)	17 (< 1)
機能障害性子宮出血	2 (< 1)	2 (< 1)	0	0	0	2 (< 1)	2 (< 1)	4 (< 1)
不正子宮出血	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
子宮頚部上皮異形成	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
子宮頚部びらん	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
月経過多	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
卵巣癒着	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
卵巣腫瘤	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
女性生殖器瘻	0	2 (< 1)	0	0	0	0	2 (< 1)	2 (< 1)
乳房血腫	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
膀胱瘤	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
子宮ポリープ	0	0	0	1 (3)	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
腟出血	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
心臓障害	5 (< 1)	4 (< 1)	3 (< 1)	0	2 (< 1)	6 (< 1)	8 (< 1)	14 (< 1)
心筋梗塞	2 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	2 (< 1)	1 (< 1)	3 (< 1)
心筋虚血	2 (< 1)	0	0	0	0	2 (< 1)	0	2 (< 1)
狭心症	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
心房細動	0	2 (< 1)	0	0	1 (< 1)	0	3 (< 1)	3 (< 1)
上室性頻脈	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
心筋心膜炎	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (< 1)
冠動脈疾患	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
心膜炎	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
心嚢液貯留	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
頻脈	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
心室性頻脈	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
精神障害	2 (< 1)	6 (< 1)	2 (< 1)	0	4 (< 1)	3 (< 1)	11 (< 1)	14 (< 1)
うつ病	0	0	2 (< 1)	0	2 (< 1)	1 (< 1)	3 (< 1)	4 (< 1)
ストレス	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
不安	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
精神状態変化	1 (< 1)	0	0	0	2 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)	3 (< 1)
殺人念慮	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)

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）（続き）

	先行試験					疾患		
SOC PT	C13006 n=675	C13007 n=726	C13011 n=384	C13004 n=37	新規被験者 n=421	潰瘍性大腸炎 n=894	クローン病 n=1349	合計 n=2243
感情障害	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
アルコール乱用	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
自殺既遂	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
血管障害	1 (< 1)	5 (< 1)	3 (< 1)	0	2 (< 1)	1 (< 1)	10 (< 1)	11 (< 1)
深部静脈血栓症	0	1 (< 1)	2 (< 1)	0	0	0	3 (< 1)	3 (< 1)
腋窩静脈血栓症	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
鎖骨下静脈血栓症	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
表在性血栓性静脈炎	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
高血圧	0	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	0	2 (< 1)	2 (< 1)
血栓症	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
動脈硬化症	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
静脈瘤	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
臨床検査	0	4 (< 1)	3 (< 1)	0	0	0	7 (< 1)	7 (< 1)
体重減少	0	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	2 (< 1)	2 (< 1)
血中ブドウ糖増加	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
肝酵素上昇	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
ヘモグロビン減少	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
血中クレアチニン増加	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
皮膚および皮下組織障害	5 (< 1)	2 (< 1)	0	0	0	5 (< 1)	2 (< 1)	7 (< 1)
発疹	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
斑状皮疹	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
全身性エリテマトーデス皮疹	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
壊疽性膿皮症	2 (< 1)	0	0	0	0	2 (< 1)	0	2 (< 1)
多形紅斑	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
皮膚嚢腫	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
瘢痕	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
眼障害	1 (< 1)	2 (< 1)	1 (< 1)	0	2 (< 1)	3 (< 1)	3 (< 1)	6 (< 1)
ブドウ膜炎	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
白内障	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
硝子体浮遊物	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
網膜剥離	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (< 1)
霧視	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
耳および迷路障害	2 (< 1)	0	0	0	0	2 (< 1)	0	2 (< 1)
耳鳴	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
頭位性回転性めまい	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
自然流産	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
子宮外妊娠	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
卵黄腸管遺残	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
免疫系障害	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
過敏症	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)

数字は例数、( ) 内は%

事象名：MedDRA/J ver. 14.0

総括報告書（5.3.5.2-1）Table 14.4.1.4 から引用

(6) 治験薬の投与中止に至った有害事象

1) 国内第 III 相 導入・維持検証試験 (CCT-101 : 評価)

維持期で治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-39 に示した。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は、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それぞれ 14.3%、4.9%及び 3.8%に見られた。

いずれかの投与群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は潰瘍性大腸炎であった。

治験薬との因果関係が「関連あり」である治験薬の投与中止に至った有害事象は、維持期無作為化例のプラセボ群 1 例 (潰瘍性大腸炎) であった。

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)

SOC	維持期無作為化例		プラセボ
	プラセボ	MLN0002	継続例
PT	n=42	n=41	n=26
有害事象発現例数	6 (14.3)	2 (4.9)	1 (3.8)
胃腸障害	6 (14.3)	1 (2.4)	1 (3.8)
潰瘍性大腸炎	6 (14.3)	1 (2.4)	1 (3.8)
肝胆道系障害	0	1 (2.4)	0
肝障害	0	1 (2.4)	0
感染症および寄生虫症	1 (2.4)	1 (2.4)	0
細菌性腸炎	1 (2.4)	0	0
鼻咽頭炎	0	1 (2.4)	0
肺炎	0	1 (2.4)	0

数字は例数、( ) 内は%
事象名 : MedDRA/J ver. 19.0
総括報告書 (5.3.5.1-1) Table 12-M.j から引用

非盲検コホートで治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は 7.0% (18/258 例) であった (表 2.7.6.9-63)。2 例以上に見られたものは潰瘍性大腸炎〔5.0% (13/258 例)〕のみであった。

治験薬との因果関係が「関連あり」である治験薬の投与中止に至った有害事象は 6 例 (好酸球数増加及び上腹部痛を発現した 1 例、筋骨格痛及び背部痛を発現した 1 例、痒疹が 1 例並びに潰瘍性大腸炎が 3 例) に見られた。

2) 海外第 III 相 導入・維持検証試験 (C13006 : 評価)

導入期及び維持期を含む全治験期間で発現した治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.2-40 に示した。

「維持試験の ITT 解析対象集団」における治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群でそれぞれ 11.9%、5.7%及び 4.8%であった。

いずれかの投与群で 2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は、潰瘍性大腸炎のみであった。

治験薬との因果関係が「関連あり」である治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 5 例 (貧血、体重減少及び発熱を発現した 1 例、潰瘍性大腸炎、帯状疱疹、酒さ及び肺

炎が各 1 例）、本剤 Q8W 群 1 例（蕁麻疹）及び本剤 Q4W 群 2 例（潰瘍性大腸炎及び胆汁うっ滞性肝炎が各 1 例）に見られた。

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）

SOC	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	MLN0002
PT	n=126	n=122	n=125	n=149	n=373	n=620
治験薬の投与中止に至った有害事象発現例数	15 (11.9)	7 (5.7)	6 (4.8)	16 (10.7)	23 (6.2)	36 (5.8)
血液およびリンパ系障害	1 (0.8)	0	0	0	0	0
貧血	1 (0.8)	0	0	0	0	0
心臓障害	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
冠動脈硬化症	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
耳および迷路障害	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
耳鳴	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
眼障害	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
眼瞼浮腫	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
胃腸障害	10 (7.9)	5 (4.1)	4 (3.2)	14 (9.4)	12 (3.2)	21 (3.4)
潰瘍性大腸炎	10 (7.9)	5 (4.1)	3 (2.4)	14 (9.4)	10 (2.7)	18 (2.9)
腹痛	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.2)
大腸炎	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
結腸異形成	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.2)
下痢	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.2)
舌障害	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.8)	0	0	0	2 (0.5)	2 (0.3)
疲労	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
多臓器機能不全症候群	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
発熱	1 (0.8)	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	2 (0.3)
急性肝炎	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
胆汁うっ滞性肝炎	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.2)
免疫系障害	0	0	0	1 (0.7)	0	0
サルコイドーシス	0	0	0	1 (0.7)	0	0
感染症および寄生虫症	2 (1.6)	1 (0.8)	0	0	2 (0.5)	3 (0.5)
敗血症	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
癜風	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
尿路感染	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
帯状疱疹	1 (0.8)	0	0	0	0	0
肺炎	1 (0.8)	0	0	0	0	0
臨床検査	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
抗好中球細胞質抗体陽性	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
血中尿素増加	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
体重減少	1 (0.8)	0	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.8)	0	0	0	0	0
結腸腺癌	1 (0.8)	0	0	0	0	0
神経系障害	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
感覚鈍麻	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
精神障害	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.2)
解離性健忘	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.2)

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）（続き）

SOC PT	ITT 解析対象集団 プラセボ n=126	 MLN0002 Q8W n=122	 MLN0002 Q4W n=125	非 ITT 解析対象集団 プラセボ n=149	 MLN0002 Q4W n=373	合計 MLN0002 n=620
腎および尿路障害	0	0	0	0	2 (0.5)	2 (0.3)
腎不全	0	0	0	0	2 (0.5)	2 (0.3)
尿路の炎症	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (0.7)	4 (1.1)	5 (0.8)
そう痒症	0	0	0	0	2 (0.5)	2 (0.3)
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
紅斑	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
類天疱瘡	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
蕁麻疹	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
そう痒性皮疹	0	0	0	1 (0.7)	0	0
酒さ	1 (0.8)	0	0	0	0	0
血管障害	0	0	0	0	2 (0.5)	2 (0.3)
潮紅	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
高血圧	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)

数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver. 19.0
CTD 用解析結果 6（5.3.5.3-8）Table 1.1.1.4m から引用

3）海外第 III 相 長期投与試験（C13008：参考）

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（データカットオフ日）までの「安全性データの解析対象集団」における、治験薬の投与中止に至った有害事象を先行試験別及び疾患別に表 2.7.4.2-41 に示した。

潰瘍性大腸炎患者における治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は 14%であった。潰瘍性大腸炎患者において、最も発現頻度の高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は潰瘍性大腸炎（8%）であり、その他の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は 1%未満であった。

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）

SOC PT	先行試験 C13006 n=675	 C13007 n=726	 C13011 n=384	 C13004 n=37	新規被験者 n=421	疾患 潰瘍性大腸炎 n=894	 クローン病 n=1349	合計 n=2243
治験薬の投与中止に至った有害事象発現例数	95 (14)	113 (16)	58 (15)	5 (14)	60 (14)	126 (14)	205 (15)	331 (15)
胃腸障害	67 (10)	79 (11)	41 (11)	4 (11)	47 (11)	91 (10)	147 (11)	238 (11)
クローン病	0	52 (7)	33 (9)	0	14 (3)	0	99 (7)	99 (4)
胃腸の炎症	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
潰瘍性大腸炎	52 (8)	0	0	2 (5)	18 (4)	72 (8)	0	72 (3)
大腸炎	1 (< 1)	0	0	0	2 (< 1)	2 (< 1)	1 (< 1)	3 (< 1)
回腸狭窄	0	4 (< 1)	2 (< 1)	0	2 (< 1)	0	8 (< 1)	8 (< 1)
小腸閉塞	0	1 (< 1)	3 (< 1)	0	2 (< 1)	0	6 (< 1)	6 (< 1)
小腸狭窄	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
痔瘻	0	2 (< 1)	0	0	2 (< 1)	0	4 (< 1)	4 (< 1)
小腸結腸瘻	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	2 (< 1)	2 (< 1)
腸膀胱瘻	0	0	2 (< 1)	0	0	0	2 (< 1)	2 (< 1)

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）（続き）

	先行試験					疾患		
SOC PT	C13006 n=675	C13007 n=726	C13011 n=384	C13004 n=37	新規被験者 n=421	潰瘍性大腸炎 n=894	クローン病 n=1349	合計 n=2243
腸管皮膚瘻	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
結腸異形成	5 (< 1)	0	0	1 (3)	2 (< 1)	8 (< 1)	0	8 (< 1)
胃腸粘膜障害	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
腸閉塞	0	3 (< 1)	0	0	2 (< 1)	0	5 (< 1)	5 (< 1)
腸管狭窄	0	1 (< 1)	0	1 (3)	1 (< 1)	0	3 (< 1)	3 (< 1)
腹痛	1 (< 1)	3 (< 1)	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	4 (< 1)	5 (< 1)
下痢	4 (< 1)	0	0	0	0	4 (< 1)	0	4 (< 1)
結腸狭窄	0	3 (< 1)	0	0	1 (< 1)	0	4 (< 1)	4 (< 1)
大腸穿孔	1 (< 1)	2 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	2 (< 1)	3 (< 1)
腹水	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
腹膜炎	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
裂肛	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
結腸ポリープ	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
便秘	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
歯肉腫	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
直腸出血	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
悪心	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
巨大結腸	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
下部消化管出血	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
腹部癒着	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
感染症および寄生虫症	4 (< 1)	11 (2)	4 (1)	0	2 (< 1)	5 (< 1)	16 (1)	21 (< 1)
腹部膿瘍	0	2 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	4 (< 1)	4 (< 1)
肛門膿瘍	0	3 (< 1)	0	0	0	0	3 (< 1)	3 (< 1)
直腸膿瘍	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	2 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	2 (< 1)	1 (< 1)	3 (< 1)
肺結核	0	2 (< 1)	0	0	0	0	2 (< 1)	2 (< 1)
潜伏結核	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
サイトメガロウイルス性大腸炎	2 (< 1)	0	0	0	0	2 (< 1)	0	2 (< 1)
蜂巣炎	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
ウエストナイルウイルス感染	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (< 1)
腰筋膿瘍	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
皮下組織膿瘍	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
上気道感染	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5 (< 1)	5 (< 1)	2 (< 1)	0	4 (< 1)	7 (< 1)	9 (< 1)	16 (< 1)
結腸癌	0	0	1 (< 1)	0	2 (< 1)	2 (< 1)	1 (< 1)	3 (< 1)
前立腺癌	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
皮膚有棘細胞癌	0	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	0	2 (< 1)	2 (< 1)
乳癌	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
神経膠芽細胞腫	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
直腸癌	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
腎癌	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
咽喉癌	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
悪性黒色腫	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
甲状腺癌	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
移行上皮癌	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
腎新生物	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)

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）（続き）

	先行試験					疾患		
SOC PT	C13006 n=675	C13007 n=726	C13011 n=384	C13004 n=37	新規被験者 n=421	潰瘍性大腸炎 n=894	クローン病 n=1349	合計 n=2243
神経系障害	5 (< 1)	2 (< 1)	2 (< 1)	0	2 (< 1)	6 (< 1)	5 (< 1)	11 (< 1)
脳血管発作	2 (< 1)	0	0	0	0	2 (< 1)	0	2 (< 1)
くも膜下出血	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
頭痛	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
錯感覚	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
失神	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
片頭痛	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
一過性脳虚血発作	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
臨床検査	4 (< 1)	4 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (< 1)	4 (< 1)	6 (< 1)	10 (< 1)
リパーゼ増加	2 (< 1)	0	0	0	0	2 (< 1)	0	2 (< 1)
血中アミラーゼ増加	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
体重減少	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
体重増加	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
血小板数減少	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
ヒストン抗体陽性	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
クロストリジウム検査陽性	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
胃腸管X線異常	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
リンパ球数減少	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
皮膚および皮下組織障害	3 (< 1)	4 (< 1)	1 (< 1)	0	0	3 (< 1)	5 (< 1)	8 (< 1)
蕁麻疹	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
多形紅斑	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
顔面腫脹	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
環状肉芽腫	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
結節性紅斑	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
そう痒症	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
皮膚血管炎	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
傷害、中毒および処置合併症	1 (< 1)	4 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)	6 (< 1)	7 (< 1)
注入に伴う反応	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	2 (< 1)	2 (< 1)
処置による疼痛	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
外傷性頭蓋内出血	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
腸管吻合合併症	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
過量投与	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
椎骨脱臼	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)	0	0	3 (< 1)	3 (< 1)	6 (< 1)
疲労	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
倦怠感	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
発熱	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
インフルエンザ様疾患	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
偽ポリープ	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
治療効果なし	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
血液およびリンパ系障害	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)	3 (< 1)
自己免疫性溶血性貧血	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
白血球増加症	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
汎血球減少症	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)

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）（続き）

	先行試験					疾患		
SOC PT	C13006 n=675	C13007 n=726	C13011 n=384	C13004 n=37	新規被験者 n=421	潰瘍性大腸炎 n=894	クローン病 n=1349	合計 n=2243
眼障害	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	2 (< 1)	3 (< 1)
複視	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
視力障害	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
ブドウ膜炎	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
肝胆道系障害	2 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	2 (< 1)	1 (< 1)	3 (< 1)
硬化性胆管炎	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
急性肝炎	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
代謝および栄養障害	0	2 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	3 (< 1)	3 (< 1)
栄養障害	0	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	2 (< 1)	2 (< 1)
低アルブミン血症	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
筋骨格系および結合組織障害	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)	3 (< 1)
関節痛	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)	3 (< 1)
免疫系障害	0	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
過敏症	0	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
生殖系および乳房障害	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
子宮頚部上皮異形成	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
女性生殖器瘻	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	1 (3)	1 (< 1)	2 (< 1)	0	2 (< 1)
肺塞栓症	0	0	0	1 (3)	1 (< 1)	2 (< 1)	0	2 (< 1)
心臓障害	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
上室性頻脈	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
内分泌障害	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
続発性副腎皮質機能不全	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
精神障害	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
自殺既遂	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
腎および尿路障害	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
膀胱腫瘤	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)

数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver. 14.0
総括報告書（5.3.5.2-1）Table 14.4.1.6 から引用

（7）器官別又は症候群別有害事象の解析

1）器官別大分類別有害事象

器官別大分類別の有害事象について、CCT-101 試験及び C13006 試験の成績から評価した。

① 国内第 III 相 導入・維持検証試験（CCT-101：評価）

維持期に発現した有害事象の器官別大分類別の発現頻度を表 2.7.4.2-42 に示した。

いずれかの投与群で 10%以上発現した器官別大分類別有害事象は、「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」、「皮膚および皮下組織障害」、「眼障害」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、「筋骨格系および結合組織障害」、「神経系障害」及び「臨床検査」であった。

「呼吸器、胸郭および縦隔障害」を除き、維持期無作為化例のプラセボ群と維持期無作為化例の本剤群で発現頻度に大きな違いは見られなかった。「呼吸器、胸郭および縦隔障害」

の発現頻度は、維持期無作為化例のプラセボ群に比べて本剤群で高かったものの、PT 別では、発現頻度に大きな違いは見られなかった。

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）

	維持期無作為化例		プラセボ
	プラセボ	MLN0002	継続例
SOC	n=42	n=41	n=26
有害事象発現例数	33 (78.6)	36 (87.8)	18 (69.2)
感染症および寄生虫症	18 (42.9)	22 (53.7)	10 (38.5)
胃腸障害	12 (28.6)	14 (34.1)	8 (30.8)
皮膚および皮下組織障害	7 (16.7)	7 (17.1)	4 (15.4)
眼障害	3 (7.1)	6 (14.6)	4 (15.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (7.1)	7 (17.1)	3 (11.5)
筋骨格系および結合組織障害	5 (11.9)	5 (12.2)	2 (7.7)
神経系障害	3 (7.1)	6 (14.6)	2 (7.7)
臨床検査	4 (9.5)	2 (4.9)	3 (11.5)
傷害、中毒および処置合併症	4 (9.5)	1 (2.4)	2 (7.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (4.8)	4 (9.8)	0
精神障害	2 (4.8)	2 (4.9)	1 (3.8)
肝胆道系障害	2 (4.8)	2 (4.9)	0
血液およびリンパ系障害	2 (4.8)	1 (2.4)	0
耳および迷路障害	2 (4.8)	0	1 (3.8)
心臓障害	0	0	2 (7.7)
免疫系障害	1 (2.4)	0	1 (3.8)
代謝および栄養障害	0	1 (2.4)	1 (3.8)
血管障害	2 (4.8)	0	0
内分泌障害	0	1 (2.4)	0
生殖系および乳房障害	1 (2.4)	0	0

数字は例数、（）内は%
事象名：MedDRA/J ver.19.0
総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15 Table 3.4.2m から引用

② 海外第 III 相 導入・維持検証試験（C13006：評価）

維持期に発現した有害事象の器官別大分類別の発現頻度を表 2.7.4.2-43 に示した。

「維持試験の ITT 解析対象集団」のいずれかの投与群で 10%以上発現した器官別大分類別有害事象は、「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」、「筋骨格系および結合組織障害」、「神経系障害」、「皮膚および皮下組織障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」及び「臨床検査」であり、プラセボ群、本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群で発現頻度に大きな違いは見られなかった。

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）

	ITT 解析対象集団			非 ITT 解析対象集団		合計
SOC	プラセボ n=126	MLN0002 Q8W n=122	MLN0002 Q4W n=125	プラセボ n=149	MLN0002 Q4W n=373	MLN0002 n=620
有害事象発現例数	106 (84.1)	100 (82.0)	101 (80.8)	114 (76.5)	296 (79.4)	497 (80.2)
感染症および寄生虫症	52 (41.3)	64 (52.5)	58 (46.4)	48 (32.2)	147 (39.4)	269 (43.4)
胃腸障害	51 (40.5)	42 (34.4)	48 (38.4)	53 (35.6)	138 (37.0)	228 (36.8)
筋骨格系および結合組織障害	22 (17.5)	28 (23.0)	30 (24.0)	22 (14.8)	76 (20.4)	134 (21.6)
神経系障害	23 (18.3)	28 (23.0)	29 (23.2)	27 (18.1)	73 (19.6)	130 (21.0)
皮膚および皮下組織障害	20 (15.9)	17 (13.9)	27 (21.6)	19 (12.8)	76 (20.4)	120 (19.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	23 (18.3)	20 (16.4)	22 (17.6)	19 (12.8)	72 (19.3)	114 (18.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15 (11.9)	21 (17.2)	19 (15.2)	15 (10.1)	45 (12.1)	85 (13.7)
臨床検査	17 (13.5)	15 (12.3)	10 (8.0)	25 (16.8)	44 (11.8)	69 (11.1)
血液およびリンパ系障害	11 (8.7)	8 (6.6)	7 (5.6)	14 (9.4)	42 (11.3)	57 (9.2)
精神障害	5 (4.0)	10 (8.2)	11 (8.8)	6 (4.0)	29 (7.8)	50 (8.1)
眼障害	8 (6.3)	12 (9.8)	6 (4.8)	4 (2.7)	27 (7.2)	45 (7.3)
傷害、中毒および処置合併症	7 (5.6)	9 (7.4)	11 (8.8)	3 (2.0)	24 (6.4)	44 (7.1)
代謝および栄養障害	6 (4.8)	2 (1.6)	5 (4.0)	8 (5.4)	30 (8.0)	37 (6.0)
血管障害	4 (3.2)	6 (4.9)	1 (0.8)	4 (2.7)	20 (5.4)	27 (4.4)
心臓障害	1 (0.8)	5 (4.1)	1 (0.8)	2 (1.3)	16 (4.3)	22 (3.5)
耳および迷路障害	5 (4.0)	3 (2.5)	5 (4.0)	3 (2.0)	11 (2.9)	19 (3.1)
生殖系および乳房障害	3 (2.4)	5 (4.1)	5 (4.0)	1 (0.7)	5 (1.3)	15 (2.4)
腎および尿路障害	4 (3.2)	3 (2.5)	2 (1.6)	1 (0.7)	9 (2.4)	14 (2.3)
内分泌障害	1 (0.8)	2 (1.6)	2 (1.6)	1 (0.7)	6 (1.6)	10 (1.6)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (1.6)	4 (3.3)	1 (0.8)	1 (0.7)	2 (0.5)	7 (1.1)
肝胆道系障害	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.7)	3 (0.8)	5 (0.8)
免疫系障害	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.7)	1 (0.3)	3 (0.5)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	2 (0.3)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.2)
社会環境	1 (0.8)	0	0	0	0	0

数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver. 19.0
CTD 用解析結果 6（5.3.5.3-8）Table 1.1.1.1m から引用

2）注意すべき有害事象

① 国内第 III 相 導入・維持検証試験（CCT-101：評価）

導入期と同様の定義に基づき、評価した。

i） 感染症

維持期の感染症関連有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-44 に示した。

感染症関連有害事象の発現頻度は、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それぞれ 42.9%、53.7%及び 38.5%であり、維持期無作為化例では、プラセボ群に比べて本剤群で高かった。程度はいずれも軽度又は中等度であった。

治験薬との因果関係が「関連あり」である感染症関連有害事象の発現頻度は、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それぞれ 4.8%（2/42 例）、2.4%（1/41 例）及び 0.0%であり、投与群間で大きな違いは見られなかった。

感染症関連の重篤な有害事象は維持期無作為化例のプラセボ群で1例（細菌性腸炎）及び本剤群で1例（虫垂炎）並びにプラセボ継続例で1例（細菌性腸炎）に見られ、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。転帰はいずれも回復であった。

感染症関連の治験薬の投与中止に至った有害事象は維持期無作為化例のプラセボ群で1例（細菌性腸炎）及び本剤群で1例（鼻咽頭炎及び肺炎）であり、プラセボ継続例では見られなかった。いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

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）

SOC PT	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
感染症および寄生虫症	18 (42.9)	22 (53.7)	10 (38.5)
鼻咽頭炎	9 (21.4)	18 (43.9)	8 (30.8)
胃腸炎	2 (4.8)	2 (4.9)	1 (3.8)
咽頭炎	2 (4.8)	1 (2.4)	0
感染性腸炎	1 (2.4)	1 (2.4)	0
細菌性腸炎	1 (2.4)	0	1 (3.8)
毛包炎	1 (2.4)	1 (2.4)	0
マイコプラズマ感染	2 (4.8)	0	0
中耳炎	0	1 (2.4)	1 (3.8)
副鼻腔炎	1 (2.4)	1 (2.4)	0
扁桃炎	2 (4.8)	0	0
急性副鼻腔炎	1 (2.4)	0	0
虫垂炎	0	1 (2.4)	0
気管支炎	1 (2.4)	0	0
結膜炎	0	1 (2.4)	0
膀胱炎	0	1 (2.4)	0
ウイルス性腸炎	1 (2.4)	0	0
麦粒腫	0	0	1 (3.8)
インフルエンザ	1 (2.4)	0	0
歯周炎	1 (2.4)	0	0
肺炎	0	1 (2.4)	0
足部白癬	1 (2.4)	0	0
上気道感染	0	0	1 (3.8)
尿路感染	1 (2.4)	0	0

数字は例数、（）内は%
事象名：MedDRA/J ver.19.0
総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15 Table 3.4.1m から引用

非盲検コホートの感染症関連有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-45 に示した。

感染症関連有害事象の発現頻度は、58.1%に見られた。程度は軽度又は中等度であった。

治験薬との因果関係が「関連あり」である感染症関連有害事象の発現頻度は 5.4%（14/258 例）であった。

感染症関連の重篤な有害事象は、7例（虫垂炎が2例、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、感染性腸炎、ウイルス性腸炎、胃腸炎及び上気道感染が各1例）に見られた。このうち、感染性腸炎、虫垂炎、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎及びウイルス性腸炎の各1例は治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。転帰はいずれも回復であった。

感染症関連の治験薬の投与中止に至った有害事象は見られなかった。

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）

SOC PT	MLN0002 n=258
感染症および寄生虫症	150 (58.1)
鼻咽頭炎	95 (36.8)
インフルエンザ	13 (5.0)
胃腸炎	12 (4.7)
気管支炎	9 (3.5)
咽頭炎	9 (3.5)
感染性腸炎	8 (3.1)
扁桃炎	8 (3.1)
麦粒腫	6 (2.3)
歯周炎	5 (1.9)
副鼻腔炎	5 (1.9)
膀胱炎	3 (1.2)
口腔ヘルペス	3 (1.2)
爪囲炎	3 (1.2)
上気道感染	3 (1.2)
急性副鼻腔炎	2 (0.8)
肛門膿瘍	2 (0.8)
虫垂炎	2 (0.8)
慢性副鼻腔炎	2 (0.8)
結膜炎	2 (0.8)
医療機器関連感染	2 (0.8)
ウイルス性胃腸炎	2 (0.8)
帯状疱疹	2 (0.8)
中耳炎	2 (0.8)
歯髄炎	2 (0.8)
鼻炎	2 (0.8)
足部白癬	2 (0.8)
尿路感染	2 (0.8)
アデノウイルス結膜炎	1 (0.4)
アデノウイルス感染	1 (0.4)
口角口唇炎	1 (0.4)
細菌感染	1 (0.4)
細菌性鼻炎	1 (0.4)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.4)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.4)
ウイルス性結膜炎	1 (0.4)
爪の皮膚糸状菌症	1 (0.4)
感染性湿疹	1 (0.4)
蓄膿	1 (0.4)
ウイルス性腸炎	1 (0.4)
歯肉膿瘍	1 (0.4)
歯肉炎	1 (0.4)
ヘリコバクター性胃炎	1 (0.4)
切開部位膿瘍	1 (0.4)
食道カンジダ症	1 (0.4)
外耳炎	1 (0.4)
咽頭扁桃炎	1 (0.4)

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）（続き）

SOC PT	MLN0002 n=258
肺炎	1 (0.4)
術後膿瘍	1 (0.4)
腎盂腎炎	1 (0.4)
唾液腺炎	1 (0.4)
ストーマ部膿瘍	1 (0.4)
皮下組織膿瘍	1 (0.4)
梅毒	1 (0.4)
白癬感染	1 (0.4)
細菌性膣炎	1 (0.4)
ウイルス感染	1 (0.4)
ウイルス性上気道感染	1 (0.4)
創傷感染	1 (0.4)

数字は例数、（）内は%
事象名：MedDRA/J ver.19.0
総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15 Table 4.1o から引用

ii）上気道感染症

維持期の上気道感染症関連有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-46 に示した。

上気道感染症関連有害事象の発現頻度は、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それぞれ、26.2%、48.8%及び 34.6%であり、維持期無作為化例では、プラセボ群に比べ本剤群で発現頻度が高かった。程度はいずれも軽度又は中等度であった。

治験薬との因果関係が「関連あり」である上気道感染症関連有害事象の発現頻度は、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それぞれ 2.4%（1/42 例）、2.4%（1/41 例）及び 0.0%（0/26 例）であり、投与群間で大きな違いは見られなかった。

上気道感染症関連の重篤な有害事象は見られなかった。

上気道感染症関連の治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群で 1 例（鼻咽頭炎）に見られ、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。維持期無作為化例のプラセボ群及びプラセボ継続例では見られなかった。

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）

SOC PT	維持期無作為化例 プラセボ n=42	 MLN0002 n=41	プラセボ 継続例 n=26
有害事象発現例数	11 (26.2)	20 (48.8)	9 (34.6)
感染症および寄生虫症	11 (26.2)	20 (48.8)	9 (34.6)
鼻咽頭炎	9 (21.4)	18 (43.9)	8 (30.8)
咽頭炎	2 (4.8)	1 (2.4)	0
副鼻腔炎	1 (2.4)	1 (2.4)	0
扁桃炎	2 (4.8)	0	0
急性副鼻腔炎	1 (2.4)	0	0
気管支炎	1 (2.4)	0	0
インフルエンザ	1 (2.4)	0	0
上気道感染	0	0	1 (3.8)

数字は例数、（）内は%
事象名：MedDRA/J ver.19.0
CTD 用解析結果 3（5.3.5.3-5）Table 1.1.1.1m から引用

非盲検コホートの上気道感染症関連有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-47 に示した。

上気道感染症関連有害事象の発現頻度は、45.0%であった。程度はいずれも軽度又は中等度であった。

治験薬との因果関係が「関連あり」である上気道感染症関連有害事象の発現頻度は 1.9%（5/258 例）であった。

上気道感染症関連の重篤な有害事象は 1 例（上気道感染）に見られ、治験薬因果関係は「関連なし」と判断された。転帰は回復であった。

上気道感染症関連の治験薬の投与中止に至った有害事象は見られなかった。

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）

SOC PT	MLN0002 n=258
有害事象発現例数	116 (45.0)
感染症および寄生虫症	116 (45.0)
鼻咽頭炎	95 (36.8)
インフルエンザ	13 (5.0)
気管支炎	9 (3.5)
咽頭炎	9 (3.5)
扁桃炎	8 (3.1)
副鼻腔炎	5 (1.9)
上気道感染	3 (1.2)
急性副鼻腔炎	2 (0.8)
慢性副鼻腔炎	2 (0.8)
鼻炎	2 (0.8)
咽頭扁桃炎	1 (0.4)

数字は例数、（）内は%
事象名：MedDRA/J ver.19.0
CTD 用解析結果 3（5.3.5.3-5）Table 1.1.1.1o から引用

iii） 腸管防御機構に関連する感染症

維持期の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を表 2.7.4.2-48 に示した。

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は、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それぞれ、11.9%、9.8%及び 7.7%であった。維持期無作為化例のプラセボ群及び本剤群で発現頻度に大きな違いは見られなかった。程度は、軽度又は中等度であった。

治験薬との因果関係が「関連あり」である腸管防御機構に関連する感染症関連有害事象は見られなかった。

腸管防御機構に関連する感染症関連の重篤な有害事象は維持期無作為化例のプラセボ群で 1 例（細菌性腸炎）及び本剤群で 1 例（虫垂炎）並びにプラセボ継続例で 1 例（細菌性腸炎）に見られ、いずれも治験薬との因果関係が「関連なし」と判断された。転帰はいずれも回復であった。

腸管防御機構に関連する感染症関連の治験薬の投与中止に至った有害事象は、維持期無作為化例のプラセボ群で 1 例（細菌性腸炎）に見られ、治験薬との因果関係が「関連なし」と判断された。

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）

	維持期無作為化例		プラセボ
SOC	プラセボ	MLN0002	継続例
PT	n=42	n=41	n=26
有害事象発現例数	5 (11.9)	4 (9.8)	2 (7.7)
感染症および寄生虫症	5 (11.9)	4 (9.8)	2 (7.7)
胃腸炎	2 (4.8)	2 (4.9)	1 (3.8)
感染性腸炎	1 (2.4)	1 (2.4)	0
細菌性腸炎	1 (2.4)	0	1 (3.8)
虫垂炎	0	1 (2.4)	0
ウイルス性腸炎	1 (2.4)	0	0

数字は例数、（）内は%
事象名：MedDRA/J ver.19.0
CTD 用解析結果 3（5.3.5.3-5）Table 1.1.2.1m から引用

非盲検コホートの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を表 2.7.4.2-49 に示した。

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は、11.2%であった。程度は軽度又は中等度であった。

治験薬との因果関係が「関連あり」である腸管防御機構に関連する感染症関連有害事象の発現頻度は 1.9%（5/258 例）であった。

腸管防御機構に関連する感染症関連の重篤な有害事象は 6 例（虫垂炎が 2 例、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、感染性腸炎、ウイルス性腸炎及び胃腸炎が各 1 例）に見られ、虫垂炎 1 例、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 1 例、感染性腸炎 1 例及びウイルス性腸炎 1 例は、治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された。転帰はいずれも回復であった。

腸管防御機構に関連する感染症関連の治験薬の投与中止に至った有害事象は見られなかった。

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）

SOC PT	MLN0002 n=258
有害事象発現例数	29 (11.2)
感染症および寄生虫症	28 (10.9)
胃腸炎	12 (4.7)
感染性腸炎	8 (3.1)
肛門膿瘍	2 (0.8)
虫垂炎	2 (0.8)
ウイルス性胃腸炎	2 (0.8)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.4)
ウイルス性腸炎	1 (0.4)
ヘリコバクター性胃炎	1 (0.4)
食道カンジダ症	1 (0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.4)
肛門性器疣贅	1 (0.4)

数字は例数、（）内は%
事象名：MedDRA/J ver.19.0
CTD 用解析結果 3（5.3.5.3-5）Table 1.1.2.1o から引用

iv）日和見感染症

維持期で日和見感染症関連有害事象は見られなかった。

非盲検コホートの日和見感染症関連有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-50 に示した。

日和見感染症関連有害事象の発現頻度は、1.2%であった。程度は、軽度又は中等度であった。

治験薬との因果関係が「関連あり」である日和見感染症関連有害事象の発現頻度は 0.4%（1/258 例）であった。

日和見感染症関連の重篤な有害事象は 1 例（クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎）に見られ、治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。転帰は回復であった。

日和見感染症関連の治験薬の投与中止に至った有害事象は見られなかった。

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）

SOC PT	MLN0002 n=258
有害事象発現例数	3 (1.2)
感染症および寄生虫症	3 (1.2)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.4)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.4)
食道カンジダ症	1 (0.4)

数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver.19.0
CTD 用解析結果 3（5.3.5.3-5）Table 1.1.3.1o から引用

v） PML

維持期及び非盲検コホートで PML 関連有害事象は見られなかった。

vi） 悪性腫瘍

維持期で悪性腫瘍関連有害事象は見られなかった。

非盲検コホートの悪性腫瘍関連有害事象は、5 例（1.9%）に見られた。内訳は肛門性器疣贅、大腸腺腫、血管腫、口腔乳頭腫、前立腺癌が各 1 例（各 0.4%）であった。

治験薬との因果関係が「関連あり」と判断されたものは、前立腺癌の 1 例のみであった。前立腺癌は重篤、高度の事象として判断されたが、転帰は回復であり、治験薬の投与中止には至らなかった。

前立腺癌以外の重篤な有害事象として大腸腺腫の 1 例が報告された。大腸腺腫は、中等度、治験薬との因果関係は「関連なし」、転帰は回復とされ、治験薬の投与中止には至らなかった。

他の 3 例はいずれも非重篤、軽度又は中等度の事象であり、治験薬の投与中止には至らなかった。

vii） 治験薬の注入に伴う反応

維持期の注入に伴う反応関連の有害事象は、冷汗がプラセボ継続例の 3.8%（1/26 例）で見られた。本事象は軽度であり、治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された。転帰は回復であった。維持期無作為化例のプラセボ群及び本剤群では注入に伴う反応関連の有害事象は見られなかった。

注入に伴う反応関連の重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象は見られなかった。

非盲検コホートの注入に伴う反応関連の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-51 に示した。

非盲検コホートでは、注入に伴う反応関連の有害事象の発現頻度は 3.5%（9/258 例）に見られた。程度はいずれも軽度であった。

治験薬との因果関係が「関連あり」である注入に伴う反応関連の有害事象は、8例（注射部位紅斑及び蕁麻疹が各2例、紅斑及びそう痒症を発現した1例、悪心及び口腔内不快感を発現した1例並びに悪心及び注入に伴う反応が各1例）に見られた。

注入に伴う反応関連の重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は見られなかった。

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）

SOC PT	MLN0002 n=258
有害事象発現例数	9 (3.5)
胃腸障害	2 (0.8)
悪心	2 (0.8)
口腔内不快感	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (1.2)
注射部位紅斑	3 (1.2)
注射部位疼痛	1 (0.4)
注射部位腫脹	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.4)
注入に伴う反応	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	3 (1.2)
蕁麻疹	2 (0.8)
紅斑	1 (0.4)
そう痒症	1 (0.4)

数字は例数、（）内は%
事象名：MedDRA/J ver.19.0
総括報告書（5.3.5.1-1）Table 12-OL.g から引用

viii）肝障害

維持期の肝障害関連有害事象の発現頻度を表2.7.4.2-52に示した。

肝障害関連有害事象の発現頻度は、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それぞれ、4.8%、4.9%及び3.8%であった。投与群間で発現頻度に大きな違いは見られなかった。程度はいずれも軽度であった。

治験薬との因果関係が「関連あり」である肝障害関連有害事象の発現頻度は、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それぞれ0.0%（0/42例）、0.0%（0/41例）及び3.8%（1/26例）であり、投与群間で大きな違いは見られなかった。

肝障害関連の重篤な有害事象は見られなかった。

肝障害関連の治験薬の投与中止に至った有害事象は本剤群で1例（肝障害）に見られ、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

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）

SOC PT	維持期無作為化例 プラセボ n=42	 MLN0002 n=41	プラセボ 継続例 n=26
有害事象発現例数	2 (4.8)	2 (4.9)	1 (3.8)
肝胆道系障害	2 (4.8)	2 (4.9)	0
肝機能異常	2 (4.8)	0	0
肝障害	0	2 (4.9)	0
臨床検査	0	0	1 (3.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (3.8)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (3.8)

数字は例数、（）内は%
事象名：MedDRA/J ver.19.0
CTD 用解析結果 3（5.3.5.3-5）Table 1.1.7.1m から引用

非盲検コホートの肝障害関連有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-53 に示した。

肝障害関連有害事象の発現頻度は 3.1%（8/258 例）に見られた。程度はいずれも軽度又は中等度であった。

治験薬との因果関係が「関連あり」である肝障害関連の有害事象及び重篤な有害事象は見られなかった。

肝障害関連の治験薬の投与中止に至った有害事象は 1 例（血中アルカリホスファターゼ増加）に見られ、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

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）

SOC PT	MLN0002 n=258
有害事象発現例数	8 (3.1)
肝胆道系障害	6 (2.3)
肝機能異常	4 (1.6)
脂肪肝	1 (0.4)
肝障害	1 (0.4)
臨床検査	1 (0.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.4)
代謝および栄養障害	1 (0.4)
低アルブミン血症	1 (0.4)

数字は例数、（）内は%
事象名：MedDRA/J ver.19.0
CTD 用解析結果 3（5.3.5.3-5）Table 1.1.7.1o から引用

② 海外第 III 相 導入・維持検証試験（C13006：評価）

i） 感染症

感染症関連有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-54 に示した。

「維持試験の ITT 解析対象集団」における感染症関連有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群でそれぞれ 41.3%、52.5%及び 46.4%であった。投与群間で発現頻度に大きな違いは見られなかった。程度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。高度

の感染症関連有害事象は「維持試験のITT解析対象集団」のプラセボ群2例（虫垂炎、肺炎が各1例）、本剤Q8W群2例（蜂巣炎、直腸膿瘍が各1例）であった。このうちプラセボ群の肺炎1例及び本剤Q8W群の蜂巣炎1例が治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された。

「維持試験のITT解析対象集団」における治験薬との因果関係が「関連あり」である感染症関連有害事象の発現頻度はプラセボ群、本剤Q8W群及び本剤Q4W群でそれぞれ15.1%（19/126例）、14.8%（18/122例）及び12.8%（16/125例）であり、投与群間で大きな違いは見られなかった。

「維持試験のITT解析対象集団」における感染症関連の重篤な有害事象は、プラセボ群4例（虫垂炎が2例、感染及び肺炎が各1例）、本剤Q8W群3例（下気道感染、蜂巣炎及び気管支炎が各1例）及び本剤Q4W群2例（クレブシエラ感染及び扁桃炎が各1例）に見られた。このうちプラセボ群1例（肺炎）及び本剤Q8W群2例（下気道感染及び蜂巣炎が各1例）が治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された。転帰はほとんどが回復であった。転帰が未回復であった感染症関連の重篤な有害事象は、本剤Q4W群1例（クレブシエラ感染）に見られた。

「維持試験のITT解析対象集団」における感染症関連の治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群2例（帯状疱疹及び肺炎が各1例）及び本剤Q8W群1例（癜風）に見られた。プラセボ群で見られた帯状疱疹及び肺炎の各1例は、治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された。本剤Q4W群では感染症関連の治験薬の投与中止に至った有害事象は見られなかった。

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）

	ITT解析対象集団			非ITT解析対象集団		合計
SOC PT	プラセボ n=126	MLN0002 Q8W n=122	MLN0002 Q4W n=125	プラセボ n=149	MLN0002 Q4W n=373	MLN0002 n=620
感染症および寄生虫症	52 (41.3)	64 (52.5)	58 (46.4)	48 (32.2)	147 (39.4)	269 (43.4)
鼻咽頭炎	15 (11.9)	19 (15.6)	18 (14.4)	11 (7.4)	42 (11.3)	79 (12.7)
上気道感染	13 (10.3)	12 (9.8)	12 (9.6)	8 (5.4)	28 (7.5)	52 (8.4)
インフルエンザ	3 (2.4)	8 (6.6)	2 (1.6)	3 (2.0)	20 (5.4)	30 (4.8)
気管支炎	7 (5.6)	7 (5.7)	6 (4.8)	5 (3.4)	11 (2.9)	24 (3.9)
胃腸炎	5 (4.0)	3 (2.5)	5 (4.0)	0	11 (2.9)	19 (3.1)
副鼻腔炎	6 (4.8)	2 (1.6)	3 (2.4)	2 (1.3)	10 (2.7)	15 (2.4)
尿路感染	6 (4.8)	5 (4.1)	1 (0.8)	5 (3.4)	8 (2.1)	14 (2.3)
ウイルス性上気道感染	0	2 (1.6)	1 (0.8)	2 (1.3)	8 (2.1)	11 (1.8)
口腔ヘルペス	2 (1.6)	2 (1.6)	4 (3.2)	2 (1.3)	3 (0.8)	9 (1.5)
咽頭炎	3 (2.4)	2 (1.6)	2 (1.6)	0	5 (1.3)	9 (1.5)
結膜炎	0	4 (3.3)	2 (1.6)	2 (1.3)	2 (0.5)	8 (1.3)
鼻炎	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	3 (2.0)	6 (1.6)	8 (1.3)
膀胱炎	0	0	2 (1.6)	0	4 (1.1)	6 (1.0)
蜂巣炎	0	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.3)	3 (0.8)	5 (0.8)
下気道感染	3 (2.4)	1 (0.8)	2 (1.6)	1 (0.7)	2 (0.5)	5 (0.8)
扁桃炎	1 (0.8)	0	2 (1.6)	0	3 (0.8)	5 (0.8)
耳感染	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.6)	1 (0.7)	1 (0.3)	4 (0.6)
単純ヘルペス	0	2 (1.6)	1 (0.8)	0	1 (0.3)	4 (0.6)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.8)	0	1 (0.8)	1 (0.7)	2 (0.5)	3 (0.5)

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）（続き）

	ITT 解析対象集団			非 ITT 解析対象集団		合計
SOC PT	プラセボ n=126	MLN0002 Q8W n=122	MLN0002 Q4W n=125	プラセボ n=149	MLN0002 Q4W n=373	MLN0002 n=620
限局性感染	0	0	2 (1.6)	0	1 (0.3)	3 (0.5)
肺炎	1 (0.8)	0	1 (0.8)	1 (0.7)	2 (0.5)	3 (0.5)
歯膿瘍	0	1 (0.8)	0	0	2 (0.5)	3 (0.5)
ウイルス感染	0	1 (0.8)	2 (1.6)	0	0	3 (0.5)
外陰腟真菌感染	0	0	0	0	3 (0.8)	3 (0.5)
四肢膿瘍	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	2 (0.3)
肛門膿瘍	0	0	0	1 (0.7)	2 (0.5)	2 (0.3)
体部白癬	0	0	2 (1.6)	0	0	2 (0.3)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	2 (0.3)
皮膚糸状菌症	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	2 (0.3)
眼感染	1 (0.8)	0	0	0	2 (0.5)	2 (0.3)
せつ	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	2 (0.3)
歯肉炎	0	0	2 (1.6)	2 (1.3)	0	2 (0.3)
帯状疱疹	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	2 (0.3)
麦粒腫	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	2 (0.3)
喉頭炎	1 (0.8)	0	2 (1.6)	0	0	2 (0.3)
口腔カンジダ症	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	2 (0.3)
細菌の過剰増殖	0	2 (1.6)	0	0	0	2 (0.3)
歯周炎	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	2 (0.3)
直腸周囲膿瘍	0	0	0	1 (0.7)	2 (0.5)	2 (0.3)
レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	2 (0.3)
癜風	0	2 (1.6)	0	1 (0.7)	0	2 (0.3)
外陰部腟カンジダ症	2 (1.6)	1 (0.8)	0	1 (0.7)	1 (0.3)	2 (0.3)
創傷感染	0	0	0	1 (0.7)	2 (0.5)	2 (0.3)
口角口唇炎	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.2)
細菌性腟症	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
ウイルス性気管支炎	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
チクングニヤウイルス感染	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.2)
感染性胆管炎	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
慢性副鼻腔炎	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.2)
サイトメガロウイルス性大腸炎	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
サイトメガロウイルス感染	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
感染性下痢	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
蟯虫症	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
外耳蜂巣炎	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
毛包炎	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
エロモナス性胃腸炎	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
陰部ヘルペス	1 (0.8)	0	1 (0.8)	1 (0.7)	0	1 (0.2)
ジアルジア症	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
クレブシエラ感染	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.2)
爪真菌症	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
中咽頭カンジダ症	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
真菌性口腔咽頭炎	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.2)
外耳炎	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
爪囲炎	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.2)
前立腺感染	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
歯髄炎	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)