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
膿尿	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
直腸膿瘍	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
気道感染	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.2)
ロタウイルス感染	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
敗血症	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.2)
軟部組織感染	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
ブドウ球菌皮膚感染	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
ストーマ部感染	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
皮下組織膿瘍	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
白癬感染	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.2)
歯感染	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
気管炎	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
気管気管支炎	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
尿管炎	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.2)
尿道炎	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.2)
水痘	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
ブドウ球菌性創感染	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
ウイルス性副鼻腔炎	0	0	0	1 (0.7)	0	0
ウイルス性気道感染	0	0	0	1 (0.7)	0	0
ウイルス性消化管感染	0	0	0	1 (0.7)	0	0
ヘルペスウイルス感染	0	0	0	1 (0.7)	0	0
中耳炎	0	0	0	2 (1.3)	0	0
原虫感染	1 (0.8)	0	0	0	0	0
急性副鼻腔炎	0	0	0	1 (0.7)	0	0
感染	1 (0.8)	0	0	0	0	0
歯冠周囲炎	0	0	0	1 (0.7)	0	0
消化管感染	0	0	0	1 (0.7)	0	0
皮膚真菌感染	1 (0.8)	0	0	0	0	0
精巣上体炎	1 (0.8)	0	0	1 (0.7)	0	0
腟感染	1 (0.8)	0	0	0	0	0
虫垂炎	2 (1.6)	0	0	0	0	0
赤痢	0	0	0	1 (0.7)	0	0
足部白癬	1 (0.8)	0	0	0	0	0
迷路炎	1 (0.8)	0	0	0	0	0
骨盤内炎症性疾患	0	0	0	1 (0.7)	0	0
骨盤膿瘍	0	0	0	1 (0.7)	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

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 2.7.4.2-55 に示した。

「維持試験の ITT 解析対象集団」における上気道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 30.2%、38.5%及び 31.2%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。

「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」である上気道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

10.3%（13/126 例）、7.4%（9/122 例）及び 5.6%（7/125 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」における上気道感染症関連の重篤な有害事象は、本剤 Q8W 群で 1 例（気管支炎）及び本剤 Q4W 群で 1 例（扁桃炎）に見られ、プラセボ群では見られなかった。いずれも治験薬との因果関係が「関連なし」と判断され、転帰は回復であった。

「維持試験の ITT 解析対象集団」における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 2.7.4.2-55　上気道感染症関連有害事象の発現頻度－導入期及び維持期（維持期の安全性データの解析対象集団）（C13006）

	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	38 (30.2)	47 (38.5)	39 (31.2)	28 (18.8)	105 (28.2)	191 (30.8)
感染症および寄生虫症	38 (30.2)	47 (38.5)	39 (31.2)	28 (18.8)	105 (28.2)	191 (30.8)
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)
副鼻腔炎	6 (4.8)	2 (1.6)	3 (2.4)	2 (1.3)	10 (2.7)	15 (2.4)
咽頭炎	3 (2.4)	2 (1.6)	2 (1.6)	0	5 (1.3)	9 (1.5)
鼻炎	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	3 (2.0)	6 (1.6)	8 (1.3)
扁桃炎	1 (0.8)	0	2 (1.6)	0	3 (0.8)	5 (0.8)
喉頭炎	1 (0.8)	0	2 (1.6)	0	0	2 (0.3)
慢性副鼻腔炎	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.2)
気管炎	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
気管気管支炎	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
急性副鼻腔炎	0	0	0	1 (0.7)	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 1.2.1.1m 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 2.7.4.2-56 に示した。

「維持試験の ITT 解析対象集団」におけ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、プラセボ群、本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群でそれぞれ 7.1%、4.1%及び 4.8%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。高度の事象はプラセボ群で見られた虫垂炎 1 例及び本剤 Q8W 群で見られた直腸膿瘍 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係が「関連なし」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プラセボ群、本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群でそれぞれ 0.0%（0/126 例）、0.8%（1/122 例）及び 0.0%（0/125 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プラセボ群2例（虫垂炎2例）に見られ、本剤Q4W群及び本剤Q8W群では見られなかった。いずれも治験薬との因果関係が「関連なし」と判断され、転帰は回復であった。

「維持試験のITT解析対象集団」における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2.7.4.2-56　腸管防御機構に関連する有害事象の発現頻度－導入期及び維持期（維持期の安全性データの解析対象集団）（C13006）

	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	9 (7.1)	5 (4.1)	6 (4.8)	6 (4.0)	21 (5.6)	32 (5.2)
感染症および寄生虫症	9 (7.1)	5 (4.1)	6 (4.8)	6 (4.0)	21 (5.6)	32 (5.2)
胃腸炎	5 (4.0)	3 (2.5)	5 (4.0)	0	11 (2.9)	19 (3.1)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.8)	0	1 (0.8)	1 (0.7)	2 (0.5)	3 (0.5)
肛門膿瘍	0	0	0	1 (0.7)	2 (0.5)	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)
直腸周囲膿瘍	0	0	0	1 (0.7)	2 (0.5)	2 (0.3)
サイトメガロウイルス性大腸炎	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)
エロモナス性胃腸炎	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
ジアルジア症	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
直腸膿瘍	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
ウイルス性消化管感染	0	0	0	1 (0.7)	0	0
消化管感染	0	0	0	1 (0.7)	0	0
虫垂炎	2 (1.6)	0	0	0	0	0
赤痢	0	0	0	1 (0.7)	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 1.2.2.1m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2.7.4.2-57に示した。

「維持試験のITT解析対象集団」における日和見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0.8%、0.8%及び0.0%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。

「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」である日和見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0.0%（0/126例）、0.8%（1/122例）及び0.0%（0/125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」における日和見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 2.7.4.2-57　日和見感染症関連有害事象の発現頻度－導入期及び維持期（維持期の安全性データの解析対象集団）（C13006）

	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	MLN000 2 Q4W n=373	MLN0002 n=620
有害事象発現例数	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	3 (0.8)	4 (0.6)
感染症および寄生虫症	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	3 (0.8)	4 (0.6)
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)
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)

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 1.2.3.1m 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の発現頻度を表 2.7.4.2-58 に示した。

「維持試験の ITT 解析対象集団」における悪性腫瘍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 1.6%、3.3%及び 0.8%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。高度の事象はプラセボ群で見られた移行上皮癌 1 例及び本剤 Q8W 群で見られた結腸癌 1 例であり、本剤 Q8W 群で見られた結腸癌 1 例は、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」である悪性腫瘍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 0.0%（0/126 例）、0.8%（1/122 例）及び 0.8%（1/125 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」における悪性腫瘍関連の重篤な有害事象は、プラセボ群で 2 例（結腸腺癌及び移行上皮癌が各 1 例）、本剤 Q8W 群で 1 例（結腸癌）に見られ、本剤 Q4W 群では見られなかった。このうち、本剤 Q8W 群で見られた結腸癌 1 例が治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された。転帰は未回復であった。

「維持試験の ITT 解析対象集団」における悪性腫瘍関連の治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で 1 例（結腸腺癌）に見られた。治験薬との因果関係が「関連なし」と判断された。本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群では見られなかった。

表 2.7.4.2-58　悪性腫瘍関連有害事象の発現頻度－導入期及び維持期
（維持期の安全性データの解析対象集団）（C13006）

	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
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)
皮膚乳頭腫	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (0.3)	3 (0.5)
脂肪腫	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	2 (0.3)
結腸癌	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
子宮平滑筋腫	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
基底細胞癌	0	0	0	1 (0.7)	0	0
大腸腺腫	1 (0.8)	0	0	0	0	0
扁平上皮癌	0	0	0	1 (0.7)	0	0
移行上皮癌	1 (0.8)	0	0	0	0	0
結腸腺癌	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

vii） 治験薬の注入に伴う反応

注入に伴う反応関連の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-59 に示した。

「維持試験の ITT 解析対象集団」における注入に伴う反応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 1.6%、4.1%及び 6.4%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。高度の事象は本剤 Q4W 群で見られた腹痛 1 例であり、治験薬との因果関係は「関連なし」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」である注入に伴う反応関連有害事象は、プラセボ群 1 例（注入部位そう痒感）、本剤 Q8W 群 5 例（アレルギー性皮膚炎、咳嗽及び失神寸前の状態を発現した 1 例並びに蕁麻疹、頻脈、咽喉刺激感及びインフルエンザ様疾患が各 1 例）及び本剤 Q4W 群 7 例（注入部位刺激感が 2 例、胸部不快感、異常感、頭痛、耳不快感、耳鳴及び血圧上昇を発現した 1 例並びに疲労、熱感、関節痛及び蕁麻疹が各 1 例）であった。

「維持試験の ITT 解析対象集団」における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。

「維持試験の ITT 解析対象集団」における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本剤 Q8W 群 1 例（蕁麻疹）に見られた。治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された。プラセボ群及び本剤 Q4W 群では見られなかった。

表 2.7.4.2-59　注入に伴う反応関連の有害事象の発現頻度－導入期及び維持期
（維持期の安全性データの解析対象集団）（C13006）

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
有害事象発現例数	2 (1.6)	5 (4.1)	8 (6.4)	1 (0.7)	15 (4.0)	28 (4.5)
心臓障害	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
頻脈	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
耳および迷路障害	0	0	1 (0.8)	0	2 (0.5)	3 (0.5)
耳鳴	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	2 (0.3)
耳不快感	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.2)
回転性めまい	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
眼障害	0	0	0	0	2 (0.5)	2 (0.3)
眼そう痒症	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
眼瞼浮腫	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
眼瞼そう痒症	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
眼充血	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
胃腸障害	0	0	1 (0.8)	0	3 (0.8)	4 (0.6)
嘔吐	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	2 (0.3)
腹痛	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.2)
消化不良	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
悪心	0	0	0	0	1 (0.3)	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	2 (1.6)	1 (0.8)	5 (4.0)	0	4 (1.1)	10 (1.6)
疲労	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	2 (0.3)
注入部位刺激感	0	0	2 (1.6)	0	0	2 (0.3)
無力症	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
胸部不快感	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.2)
悪寒	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
異常感	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.2)
冷感	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
熱感	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.2)
インフルエンザ様疾患	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
発熱	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
注入部位そう痒感	1 (0.8)	0	0	0	0	0
注入部位発疹	1 (0.8)	0	0	0	0	0
免疫系障害	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
過敏症	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
注入に伴う反応	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
臨床検査	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.2)
血圧上昇	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (0.8)	0	2 (0.5)	3 (0.5)
関節痛	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	2 (0.3)
筋緊張	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
神経系障害	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.7)	3 (0.8)	5 (0.8)
頭痛	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	2 (0.3)
浮動性めまい	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
頭部不快感	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.2)
感覚鈍麻	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
失神寸前の状態	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
錯感覚	0	0	0	1 (0.7)	0	0

表 2.7.4.2-59　注入に伴う反応関連の有害事象の発現頻度－導入期及び維持期（維持期の安全性データの解析対象集団）（C13006）（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
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (1.6)	0	0	1 (0.3)	3 (0.5)
咳嗽	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
呼吸困難	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
咽喉刺激感	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	0	2 (1.6)	1 (0.8)	0	3 (0.8)	6 (1.0)
そう痒症	0	0	0	0	2 (0.5)	2 (0.3)
蕁麻疹	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	2 (0.3)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
紅斑	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
紅斑性皮疹	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
血管障害	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
潮紅	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 1.1.1.7m から引用

viii) 肝障害

肝障害関連有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-60 に示した。

「維持試験の ITT 解析対象集団」における肝障害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 5.6%、4.1%及び 3.2%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。

「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」である肝障害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 0.8%（1/126 例）、0.8%（1/122 例）及び 1.6%（2/125 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」における肝障害関連の重篤な有害事象は見られなかった。

「維持試験の ITT 解析対象集団」における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 Q4W 群で 1 例（胆汁うっ滞性肝炎）に見られ、治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された。プラセボ群及び本剤 Q8W 群では見られなかった。

表 2.7.4.2-60　肝障害関連有害事象の発現頻度－導入期及び維持期（維持期の安全性データの解析対象集団）（C13006）

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
有害事象発現例数	7 (5.6)	5 (4.1)	4 (3.2)	7 (4.7)	14 (3.8)	23 (3.7)
胃腸障害	0	0	0	1 (0.7)	0	0
食道静脈瘤	0	0	0	1 (0.7)	0	0
肝胆道系障害	1 (0.8)	0	1 (0.8)	1 (0.7)	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)
肝硬変	0	0	0	1 (0.7)	0	0

表 2.7.4.2-60　肝障害関連有害事象の発現頻度－導入期及び維持期（維持期の安全性データの解析対象集団）（C13006）（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
門脈圧亢進症	0	0	0	1 (0.7)	0	0
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.8)	0	0	0	0	0
臨床検査	6 (4.8)	5 (4.1)	3 (2.4)	6 (4.0)	9 (2.4)	17 (2.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (2.4)	2 (1.3)	2 (0.5)	7 (1.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	2 (1.6)	2 (1.6)	1 (0.7)	1 (0.3)	5 (0.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (1.6)	0	1 (0.8)	1 (0.7)	2 (0.5)	3 (0.5)
肝機能検査値上昇	0	1 (0.8)	0	0	2 (0.5)	3 (0.5)
肝酵素上昇	0	0	0	2 (1.3)	2 (0.5)	2 (0.3)
肝機能検査異常	1 (0.8)	0	0	0	2 (0.5)	2 (0.3)
血中ビリルビン増加	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.8)	0	0	1 (0.7)	0	0
プロトロンビン時間延長	0	0	0	2 (1.3)	0	0
代謝および栄養障害	0	0	0	0	5 (1.3)	5 (0.8)
低アルブミン血症	0	0	0	0	5 (1.3)	5 (0.8)

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 1.2.7.1m から引用

③ 海外第 III 相 長期投与試験（C13008：参考）

i） 感染症

SOC が「感染症および寄生虫症」に該当する事象を評価した。

「安全性データの解析対象集団」の潰瘍性大腸炎患者における SOC が「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現頻度は 65%（579/894 例）であった。潰瘍性大腸炎患者で見られた SOC が「感染症および寄生虫症」の有害事象で、治験薬との因果関係が「関連あり」の事象の発現頻度は 17%（149/894 例）であった。

潰瘍性大腸炎患者における SOC が「感染症および寄生虫症」の重篤な有害事象は、54 例（6%）に見られた。また、SOC が「感染症および寄生虫症」の治験薬の投与中止に至った有害事象は 5 例（<1%）に見られた。

ii） 悪性腫瘍

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。

「安全性データの解析対象集団」の潰瘍性大腸炎患者において、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）」の有害事象は、45 例（5%）に見られた。PT 別で最も多く見られた事象は皮膚乳頭腫であり、9 例（1%）に見られた。その他の事象は 1%未満の発現頻度であった。

SOC が「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」の治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された事象は 12 例（1%）に見られた。皮膚乳頭腫、基底細胞癌が各 2 例（各<1%）で見られたことを除き、他の事象はいずれも各 1 例の発現であった。

潰瘍性大腸炎患者において、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）」の重篤な有害事象は 14 例（2%）に見られた。また、SOC が「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」の治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象は 7 例（<1%）であった。

iii） 治験薬の注入に伴う反応

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。

「安全性データの解析対象集団」の潰瘍性大腸炎患者において、注入に伴う反応関連の有害事象の発現頻度は 4%（32/894 例）であった。PT 別で 2 例以上に見られた注入に伴う反応関連の有害事象は、頭痛（4 例）、悪心（3 例）、浮動性めまい（2 例）、胸部不快感（2 例）、そう痒症（2 例）、疲労（2 例）、関節痛（2 例）、過敏症（2 例）及び悪寒（2 例）であった。いずれの PT も発現頻度は 1%未満であった。

潰瘍性大腸炎患者において、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、見られなかった

iv） 肝障害

SOC が「肝胆道系障害」に該当する事象を評価した。

「安全性データの解析対象集団」の瘍性大腸炎患者において、SOC が「肝胆道系障害」の有害事象は 26 例（3%）に見られた。そのうち、治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された事象は 2 例（<1%）であり、高トランスアミナーゼ血症が 2 例、急性肝炎が 1 例であった。

SOC が「肝胆道系障害」の重篤な有害事象は 10 例（1%）に見られ、内訳は急性胆嚢炎及び胆管結石が各 2 例（各<1%）で、その他、胆石症、胆嚢炎、胆道仙痛、硬化性胆管炎、黄疸及び急性肝炎が各 1 例（各<1%）であった。

SOC が「肝胆道系障害」の治験薬の投与中止に至った有害事象は 2 例（<1%）に見られ、硬化性胆管炎及び急性肝炎が各 1 例（各<1%）であった。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

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等の個別報告は、2.7.6 及び第 5 部の個々の総括報告書に記載した。

2.7.4.2.3 有害事象の追加データ

CCT-101 試験の非盲検コホートにおいて、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ日以降、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに報告された有害事象を含めて、有害事象の解析及び評価を行った。

非盲検コホートで20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに報告された有害事象の概要、有害事象の発現頻度、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、重篤な有害事象の発現

頻度及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.8-付録-6～表 2.7.4.8-付録-10 に示した。

非盲検コホートでは、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で有害事象が報告されていなかった 23 例で新たに有害事象が報告され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点の有害事象の発現頻度は 93.0%(240/258 例)であった。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 5.4%（14/258 例）であり、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ日以降では、新たに 4 例（潰瘍性大腸炎 2 例、関節腫張 1 例、小腸穿孔 1 例）で高度の有害事象が報告された。

5%以上発現した PT 別の有害事象は、鼻咽頭炎 47.7%（123/258 例）、潰瘍性大腸炎 15.9%（41/258 例）、上気道の炎症 11.2%（29/258 例）、頭痛 8.9%（23/258 例）、インフルエンザ 8.5%（22/258 例）、背部痛 7.8%（20/258 例）、咽頭炎 6.2%（16/258 例）、発熱 6.2%（16/258 例）、口内炎 5.4%（14/258 例）、胃腸炎 5.4%（14/258 例）、関節痛 5.4%（14/258 例）及び湿疹 5.0%（13/258 例）であり、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点のデータと比較して、有害事象の傾向に大きな違いは見られなかった。

治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象の発現頻度は 19.8%（51/258 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」である有害事象はなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに死亡例の報告はなく、その他の重篤な有害事象は 48 例（18.6%）に見られた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ日以降では、新たに 11 例（潰瘍性大腸炎 5 例、小腸穿孔、胃腸炎、下肢骨折、胆石症、顔面麻痺及び内ヘルニア各 1 例）で重篤な有害事象が報告され、これら重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.8-付録-11 に示した。いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断され、治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象は潰瘍性大腸炎の 2 例のみであった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 23 例（8.9%）に見られた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ日以降では、新たに 5 例（潰瘍性大腸炎 2 例、汎血球減少症及び肝機能異常を発現した 1 例、気管支炎 1 例、蜂巣炎 1 例）で治験薬の投与中止に至った有害事象が報告された。

注意すべき有害事象（感染症、上気道感染症、腸管防御機構に関連する感染症、日和見感染症、PML、悪性腫瘍、治験薬の注入に伴う反応及び肝障害）のうち、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点でデータの更新があった感染症、上気道感染症、腸管防御機構に関連する感染症、悪性腫瘍及び肝障害の発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.8-付録-12～表 2.7.4.8-付録-16 に示した。これらの有害事象についても 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点のデータと比較して、有害事象の傾向に大きな違いは見られなかった。以上のことから、非盲検コホートにおいて、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日以降に有害事象が追加報告されたものの、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で確認された傾向と大きく異なるものではなく、本剤長期投与時の安全性に大きな問題はないと考えられた。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

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

（1）国内第 I 相 反復投与試験（CPH-001：評価）

血液学的検査、血液生化学検査、尿検査及び血液凝固系検査のいずれも、本剤投与による臨床的に問題となる変化は見られなかった。

（2）国内第 III 相 導入・維持検証試験（CCT-101：評価）

導入期では、血液学的検査、血液生化学検査又は炎症性マーカー検査のいずれも、各測定時点でのベースラインからの変化量の平均値に、臨床的に問題となる変化は見られなかった〔総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15 Table 3.3.1.1.1.1、3.3.1.1.1.2〕。投与群間で大きな違いも見られなかった。

導入期において、治験薬投与開始翌日以降に見られた臨床検査値異常の発現頻度を表 2.7.4.3-1 に示した。臨床検査値異常はあらかじめ定めた定義に合致したものを集計した。いずれの臨床検査値についても、臨床検査値異常の発現頻度に投与群間で大きな違いは見られなかった。

表 2.7.4.3-1　臨床検査値異常の発現頻度（導入期の安全性データの解析対象集団）（CCT-101）

	コホート 1		コホート 2
	プラセボ	MLN0002	MLN0002
項目	n=82	n=164	n=46
ヘモグロビン ≤ 7 g/dL	1 (1.2)	4 (2.4)	1 (2.2)
リンパ球数 < 500 /μL	6 (7.3)	2 (1.2)	2 (4.3)
白血球数 < 2000 /μL	0	0	1 (2.2)
血小板 < 7.5×10^4 /μL	0	0	0
好中球 < 1000 /μL	1 (1.2)	1 (0.6)	1 (2.2)
ALT > 3.0 × ULN	1 (1.2)	0	0
AST > 3.0 × ULN	1 (1.2)	0	0
総ビリルビン > 2.0 × ULN	0	2 (1.2)	0
アミラーゼ > 2.0 × ULN	1 (1.2)	2 (1.2)	1 (2.2)

数字は例数、( ) 内は%
総括報告書（5.3.5.1-1）Table 12-I.l、Table 12-I.m から引用

維持期では、血液学的検査、血液生化学検査又は炎症性マーカー検査のいずれも、各測定時点でのベースラインからの変化量の平均値に、臨床的に問題となる変化は見られなかった〔総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15 Table 3.3.1.1.1.1m、3.3.1.1.1.2m〕。投与群間で大きな違いも見られなかった。

維持期において、治験薬投与開始翌日以降に見られた臨床検査値異常の発現頻度を表 2.7.4.3-2 に示した。臨床検査値異常はあらかじめ定めた定義に合致したものを集計した。維持期無作為化例の本剤群で、臨床検査値異常を示した被験者は見られなかった。

表 2.7.4.3-2　臨床検査値異常の発現頻度（維持期の安全性データの解析対象集団）（CCT-101）

	維持期無作為化例		プラセボ
	プラセボ	MLN0002	継続例
項目	n=42	n=41	n=26
ヘモグロビン ≤ 7 g/dL	0	0	0
リンパ球数 < 500 /μL	1 (2.4)	0	1 (3.8)
白血球数 < 2000 /μL	0	0	0
血小板 < 7.5×10^4 /μL	0	0	0

表 2.7.4.3-2　臨床検査値異常の発現頻度（維持期の安全性データの解析対象集団）（CCT-101）
（続き）

項目	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
好中球 < 1000 /μL	1 (2.4)	0	0
ALT > 3.0 × ULN	1 (2.4)	0	0
AST > 3.0 × ULN	1 (2.4)	0	0
総ビリルビン > 2.0 × ULN	0	0	0
アミラーゼ > 2.0 × ULN	0	0	0

数字は例数、( ) 内は%
総括報告書（5.3.5.1-1）Table 12-M.l、Table 12-M.m から引用

非盲検コホートでは、血液学的検査、血液生化学検査又は炎症性マーカー検査のいずれも、各測定時点でのベースラインからの変化量の平均値に、臨床的に問題となる変化は見られなかった〔総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15 Table 3.3.1.1.1.1o、3.3.1.1.1.2o〕。

非盲検コホートにおいて、治験薬投与開始翌日以降に見られた臨床検査値異常の発現頻度を表 2.7.6.9-65 に示した。臨床検査値異常はあらかじめ定めた定義に合致したものを集計した。

血液学的検査で最も多く見られた異常はリンパ球数 500 / μL 未満への減少であり、16/255 例（6.3%）に見られた。また、肝機能検査値関連では、ALT が基準値上限の 3 倍超に上昇した被験者が 1 例（被験者識別コード：[redacted]、ALT 及び AST がともに基準値上限の 3 倍超に上昇した被験者が 1 例（被験者識別コード：[redacted] 見られた。

（3）海外第 III 相 導入・維持検証試験（C13006：評価）

血液学的検査、血液生化学検査又は血液凝固系検査について、導入期及び維持期ともに、各投与群の各測定時点におけるベースラインからの変化量の平均値は、投与群間で大きな違いは見られず、臨床的に問題となる変化は見られなかった〔総括報告書（5.3.5.1-2）Table 14.4.4.1A、14.4.4.2A、14.4.4.2B、Table 14.4.4.1AM、14.4.4.2AM、14.4.4.2BM〕。

導入期及び維持期を通じて、治験薬投与後のいずれかの時点で見られた臨床検査値の異常を表 2.7.4.3-3 に示した。臨床検査値異常はあらかじめ定めた定義に従い、基準値から著しく外れたものを集計した。いずれの臨床検査値についても、臨床検査値異常の発現頻度に「ITT 解析対象集団」の投与群間で大きな違いは見られなかった。

表 2.7.4.3-3　臨床検査値の異常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	
		MLN0002	MLN0002		MLN0002		
項目	プラセボ n=126	Q8W n=122	Q4W n=125	プラセボ n=149	Q4W n=373	プラセボ n=275	MLN0002 n=620
ヘモグロビン ≤ 70 g/L	1 (< 1)	2 (2)	1 (< 1)	2 (1)	7 (2)	3 (1)	10 (2)
リンパ球数 < 0.5×10^9 /L	3 (2)	7 (6)	4 (3)	5 (3)	20 (5)	8 (3)	31 (5)
白血球数 < 2.0×10^9 /L	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (1)	1 (< 1)	3 (1)	3 (< 1)
血小板 < 75.0×10^9 /L	2 (2)	0	0	1 (< 1)	0	3 (1)	0
好中球 < 1.0×10^9 /L	2 (2)	0	0	3 (2)	4 (1)	5 (2)	4 (< 1)
プロトロンビン時間 > 1.25 × ULN	7 (6)	6 (5)	5 (4)	8 (6)	15 (4)	15 (6)	26 (4)
ALT > 3.0 × ULN	2 (2)	1 (< 1)	3 (2)	1 (< 1)	7 (2)	3 (1)	11 (2)
AST > 3.0 × ULN	3 (2)	2 (2)	1 (< 1)	0	3 (< 1)	3 (1)	6 (< 1)
ビリルビン > 2.0 × ULN	1 (< 1)	2 (2)	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)	2 (< 1)	5 (< 1)
アミラーゼ > 2.0 × ULN	2 (2)	0	2 (2)	4 (3)	5 (1)	6 (2)	7 (1)
リパーゼ > 2.0 × ULN	2 (2)	1 (< 1)	1 (< 1)	5 (3)	10 (3)	7 (3)	12 (2)
ALT ≥ 3.0 × ULN、かつ ビリルビン ≥ 2.0 × ULN	0	0	0	0	0	0	0

数字は例数、( ) 内は%
総括報告書（5.3.5.1-2）Table 93 から引用

（4）海外第 III 相 長期投与試験（C13008：参考）

血液学的検査、血液生化学検査又は凝固検査について、各測定時点におけるベースラインからの変化は軽微なものであり、ベースラインからの変化量の平均値に臨床的に問題となる変化は見られなかった〔総括報告書（5.3.5.2-1）Table 14.4.4.1、14.4.4.2、14.4.4.3、14.4.4.4〕。

治験薬投与後のいずれかの時点で見られた臨床検査値の異常を表 2.7.4.3-4 に示した。臨床検査値異常はあらかじめ定めた定義に従い、基準値から著しく外れたものを集計した。

潰瘍性大腸炎患者において血液学的検査で最も多く見られた異常は、リンパ球数 0.5×10^9 /L 未満への減少であり、潰瘍性大腸炎患者の 26 例（3%）に見られた。このうち 4 例はリンパ球数が 0.3×10^9 /L 未満となった。

潰瘍性大腸炎患者において血液生化学検査で最も多く見られた異常は、AST の基準値上限の 3 倍超への上昇であり、潰瘍性大腸炎患者の 33 例（4%）に見られた。また、ALT の基準値上限の 3 倍超への上昇は、潰瘍性大腸炎患者の 27 例（3%）に見られた。このうち、ALT 又は AST が基準値上限の 5 倍超に上昇したのは 13 例であり、8 例で有害事象が報告された。その内訳は、軽度の肝酵素上昇が 2 例、軽度のアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、軽度の E 型肝炎及び軽度の血中アルカリホスファターゼ増加が各 1 例、中等度のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 2 例、中等度の肝酵素上昇、中等度のアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、中等度の高トランスアミナーゼ血症、中等度の肝機能検査異常及び中等度の血中アルカリホスファターゼ増加が各 1 例、高度の急性肝炎及び高度の血中アルカリホスファターゼ増加が各 1 例であった。これらの有害事象は、重篤で治験薬の投与中止に至った急性肝炎を除き、いずれも非重篤であり、治験薬の投与中止に至った有害事象は見られなかった。

また、潰瘍性大腸炎患者では、アミラーゼの基準値上限の 2 倍超に上昇及びリパーゼの基準値上限の 2 倍超に上昇がそれぞれ 16 例（2%）及び 24 例（3%）に見られ、このうち 1 例

で膵炎が有害事象として報告された。当該事象は重篤な有害事象であったが、軽度であり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。

潰瘍性大腸炎患者において、プロトロンビン時間が基準値上限の1.25倍超となった被験者は39例（5%）であった。

表 2.7.4.3-4　臨床検査値の異常－20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの中間解析（安全性データの解析対象集団）（C13008）

項目	潰瘍性大腸炎 n=894	クローン病 n=1349	合計 n=2243
ヘモグロビン ≤ 70 g/L	15 (2)	10 (< 1)	25 (1)
リンパ球数 < 0.5 × 10^9 /L	26 (3)	55 (4)	81 (4)
白血球数 < 2.0 × 10^9 /L	1 (< 1)	2 (< 1)	3 (< 1)
血小板 < 75.0 × 10^9 /L	2 (< 1)	5 (< 1)	7 (< 1)
好中球 < 1.0 × 10^9 /L	7 (< 1)	7 (< 1)	14 (< 1)
プロトロンビン時間 > 1.25 × ULN	39 (5)	29 (2)	68 (3)
ALT > 3.0 × ULN	27 (3)	45 (3)	72 (3)
AST > 3.0 × ULN	33 (4)	31 (2)	64 (3)
ビリルビン > 2.0 × ULN	12 (1)	14 (1)	26 (1)
アミラーゼ > 2.0 × ULN	16 (2)	33 (2)	49 (2)
リパーゼ > 2.0 × ULN	24 (3)	38 (3)	62 (3)

数字は例数、( ) 内は%
総括報告書（5.3.5.2-1）Table 14.4.4.6 から引用

2.7.4.4 バイタルサイン及び安全性に関連する他の観察項目

潰瘍性大腸炎患者を対象としたCPH-001試験、CCT-101試験及びC13006試験（以上、評価資料）、並びにC13008試験（参考資料）について、バイタルサイン及び安全性に関連する他の観察項目を評価した。

また、本剤のQT/QTc間隔への影響については、海外で実施されたQT間隔検討試験（C13009試験）を評価資料として評価を行った。

2.7.4.4.1 バイタルサイン

（1）国内第 I 相 反復投与試験（CPH-001：評価）

バイタルサインとして測定した、体温、呼吸数、収縮期／拡張期血圧及び脈拍について、臨床的に問題となる変化は見られなかった。

（2）国内第 III 相 導入・維持検証試験（CCT-101：評価）

導入期及び維持期ともに、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、体温及び体重のいずれも、各測定時点のベースラインからの変化量の平均値に、臨床的に問題となる変化は見られなかった。非盲検コホートも同様の結果であった。

（3）海外第 III 相 導入・維持検証試験（C13006：評価）

バイタルサインとして測定した、体温、呼吸数、収縮期／拡張期血圧及び心拍数について、導入期及び維持期を含む治験薬投与期間中に臨床的に問題となる変化は見られなかった。

（4）海外第 III 相 長期投与試験（C13008：参考）

バイタルサインとして測定した、体温、呼吸数、収縮期／拡張期血圧及び心拍数について、治験薬投与期間中に臨床的に問題となる変化は見られなかった。

2.7.4.4.2 心電図

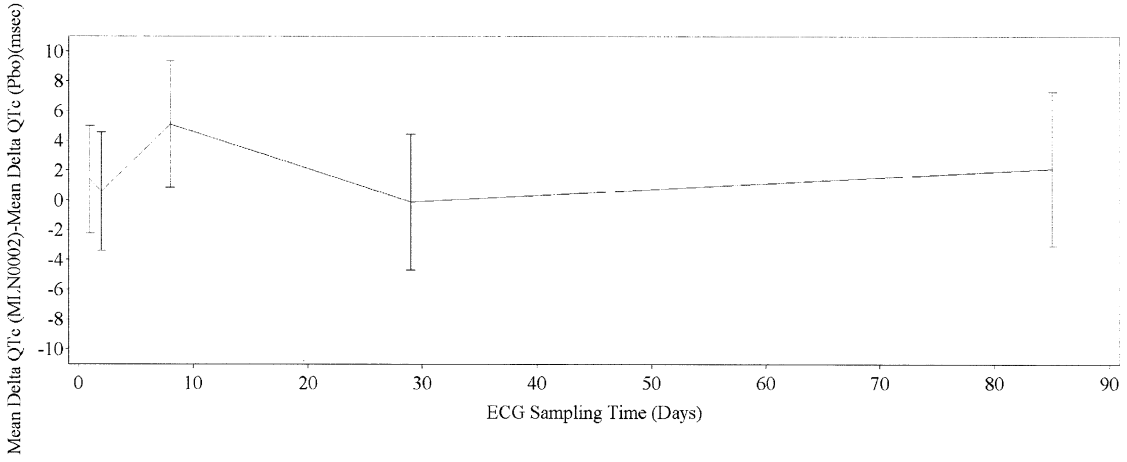
（1）健康成人における QT/QTc 間隔への影響の評価

1）海外第 I 相 製剤間比較・QT 間隔検討試験（C13009：評価）

C13009 試験は、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たパート 1 と、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 間隔に及ぼす影響の検討を目的としたパート 2 に分かれており、パート 2 で治験薬投与を受けた被験者（プラセボ群 25 例、製造法 B 製剤 600 mg 群 23 例、製造法 C 製剤 600 mg 群 26 例）について QT/QTc 間隔への影響を評価した。

QTcF 間隔の時間を一致させたベースラインからの調整済み平均変化量について、本剤群（製造法 B 製剤 600 mg 及び製造法 C 製剤 600 mg 群）とプラセボ群の投与群間差は、8 日目に最大となった（図 2.7.4.4-1）。8 日目における、QTcF 間隔の時間を一致させたベースラインからの調整済み最大平均変化量について、本剤群とプラセボ群の投与群間差の両側 90%信頼区間の上限は 9.3 msec であり、QTc/QT 延長の薬理学的閾値である 10 msec を下回っていた（表 2.7.4.4-1）。したがって、QTc 間隔に対する本剤の影響は見られなかった。

全体として、心電図パラメータの平均値に大きな変化は見られなかったが、治験薬投与後の QTcF 間隔の最大値が 430～449 msec であった被験者は、プラセボ群では 2 例（8%）、本剤群では 10 例（20%）であった。QTcF 間隔のベースラインからの変化量が 30 msec 以上の被験者は、本剤群の 2 例（4%）であった。QTc 間隔が 450 msec 超又はベースラインからの変化量が 60 msec 以上の被験者はいなかった。



総括報告書（5.3.3.1-1） Figure 12-1 から引用

図 2.7.4.4-1 QTc 間隔のベースラインからの調整済み平均変化量のプラセボとの差（C13009）

表 2.7.4.4-1　8 日目の QTcF 間隔及びベースラインからの変化量（C13009）

	プラセボ n=24	MLN0002[1)] n=49
時間を一致させた最大値 － 8 日目（例数）	23	40
ベースライン平均（標準誤差）	396.9 (3.29)	401.9 (3.50)
投与後平均（標準誤差）	393.2 (3.37)	401.6 (2.79)
ベースラインからの平均変化量（標準誤差）	-3.7 (1.96)	0.1 (1.85)
ベースラインからの調整済み平均変化量[2)]（標準誤差）	-4.5 (2.02)	0.6 (1.53)
両側 90%信頼区間	(-7.9, -1.2)	(-2.0, 3.1)
ベースラインからの調整済み平均変化量のプラセボとの差：		
平均値（標準誤差）		5.1 (2.54)
両側 90%信頼区間		(0.8, 9.3)

単位：msec
1) 製造法 B 製剤 600 mg 及び製造法 C 製剤 600 mg の合計
2) ベースライン QTcF で調整した共分散分析モデルでの結果
総括報告書（5.3.3.1-1）Table 12-5 から引用

プラセボ群の 1 例で、85 日目に臨床的に問題と考えられる心電図異常として、治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された軽度の心房細動が見られたが、特に処置なく回復した。本剤群では、治験期間中に臨床的に問題となる心電図パラメータの異常は見られなかった。

（2）潰瘍性大腸炎患者における心電図評価

1）国内第 I 相 反復投与試験（CPH-001：評価）

臨床的に問題となる心電図パラメータの異常は見られなかった。

2）国内第 III 相 導入・維持検証試験（CCT-101：評価）

導入期では、ベースライン（0 週目）で正常範囲内であったコホート 1 の本剤群の 1 例（被験者識別コード：[redacted] が、10 週目に異常かつ臨床的に問題ありと判断され、右脚ブロックの有害事象としても報告された。本被験者は維持期で無作為化され本剤群に割り付けられ、60 週目にも異常かつ臨床的に問題ありと判断された。また、コホート 1 の本剤群の 1 例（被験者識別コード：[redacted] は、0 週目及び 10 週目ともに異常かつ臨床的に問題ありと判断されたが、治験薬投与による重大な変化又は悪化はないと判断され、有害事象は報告されなかった。その他の被験者では、異常かつ臨床的に問題ありと判断された心電図所見は見られなかった。

維持期では、ベースライン（0 週目）及び 10 週目で正常範囲内であったプラセボ継続例の 1 例（被験者識別コード：[redacted] が、60 週目に異常かつ臨床的に問題ありと判断され、心房細動の有害事象として報告された。その他の被験者では、維持期に異常かつ臨床的に問題ありと判断された心電図所見は見られなかった。

非盲検コホートでは、ベースライン（0 週目）で正常範囲内であった 1 例（被験者識別コード：[redacted] が、中止時検査において異常かつ臨床的に問題ありと判断され、心電図再分極の有害事象として報告された。その他の被験者では、非盲検コホートに異常かつ臨床的に問題ありと判断された心電図所見は見られなかった。

CCT-101 試験で見られた心電図異常に関連した有害事象の程度はいずれも軽度又は中等度で、非重篤な事象であり、治験薬の投与中止に至ったものはなかった。

3）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、プラセボ群 2 例及び本剤群 3 例で臨床的に問題ありと判断された心電図異常が報告された。

導入期では、コホート 2 の 1 例で、心室性期外収縮及び洞性頻脈が見られた。維持期では、非 ITT 解析対象集団のプラセボ群の 2 例で、それぞれ上室性期外収縮及び左心室肥大が見られた。また、非 ITT 解析対象集団の本剤 Q4W 群の 2 例では、それぞれ心室性期外収縮及び心房細動が見られた。これらの心電図異常により、治験中止に至った被験者は見られなかった。

4）海外第 III 相 長期投与試験（C13008：参考）

潰瘍性大腸炎患者では、3 例に臨床的に問題ありと判断された心電図異常が報告された。

このうち 1 例では、先行試験である C13006 試験の終了時の心電図検査で前壁虚血と考えられる T 波異常及び洞性徐脈が見られた。他の 1 例では、本剤の最終投与後 26 日目（初回投与後 237 日目）の心電図検査で心筋梗塞の後遺症と考えられる所見が見られ、重篤な有害事象（高度の心筋梗塞）と判断されたが、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。また、残りの 1 例では、52 週目に異常 P 波、右心房異常の疑い、中隔性 Q 波及び ST 上昇が見られた。

2.7.4.4.3 PML 評価

（1）国内試験

CPH-001 試験では、PML チェックリストによる自覚症状又は他覚所見は見られなかった。

CCT-101 試験では、治験期間中に 292 例が PML 自覚症状チェックリストを実施した。このうち、本剤を少なくとも 1 回以上投与された被験者は 284 例であり、PML チェックリストで自覚症状が見られた被験者は 7/284 例（2.5%）であった。これらのうち、2 例は他覚所見チェックリストも陽性であった。これら 2 例は PML 症例評価アルゴリズムに従い、独立判定委員会によるレビューを受けたが、最終的に PML と診断された被験者は見られなかった。

（2）海外試験

海外試験における潰瘍性大腸炎患者の PML チェックリスト及び PML 症例評価アルゴリズムの結果（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までのデータ）を表 2.7.4.4-2 に示した。

PML 自覚症状チェックリストを 1 回以上実施した 1142 例のうち、自覚症状が見られた被験者は 110 例であった。これらのうち、23 例は他覚所見チェックリストも陽性であった。PML 症例評価アルゴリズムに従い、32 例が独立判定委員会によるレビューを受けたが、最終的に PML と診断された被験者は見られなかった。

表 2.7.4.4-2　海外試験における潰瘍性大腸炎患者の PML チェックリスト及び PML 症例評価アルゴリズムの結果－20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までのデータ

	潰瘍性大腸炎 [1)] n=1146
PML チェックリスト	
自覚症状チェックリスト実施例数	1142
自覚症状あり	110 (10)
他覚所見チェックリスト実施例数	110 (10)
他覚所見あり	23 (2)
PML 症例評価アルゴリズム	n=1114
神経内科医による診察例数	34 (3)
MRI 実施例数	24 (2)
独立判定委員会によるレビュー例数	32 (3)
腰椎穿刺の実施例数	2 (< 1)
ポリメラーゼ連鎖反応による JCV 検査の実施例数	2 (< 1)
JCV DNA 検出例数	0
独立判定委員会による PML 診断例数	0

数字は例数、( ) 内は%

1) C13002 試験、C13006 試験、C13004 試験及び C13008 試験に参加した潰瘍性大腸炎患者。C13004 試験は本剤長期投与時の安全性を検討する第 II 相非盲検試験であり、C13002 試験を完了した潰瘍性大腸炎患者及び新規の潰瘍性大腸炎患者のデータが含まれる。

Integrated Summary of Safety (Analysis for RAMP Algorithm and PML Checklist)（5.3.5.3-1）Table 18.1.1.4、Table 18.1.1.5 から引用

なお、本剤の臨床試験全体では、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに健康成人及び患者を含む合計 6,138 例が組み入れられ、5,224 例が本剤の投与を受けた。また、製造販売後では、発売以後、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの全世界の本剤曝露の累計は 158,859 人年と推定されている。臨床試験全体及び製造販売後において、これまでに PML の症例は 1 例も報告されていない。

2.7.4.4.4 追跡問診

（1）CCT-101 試験

本剤を少なくとも 1 回投与された被験者における追跡問診の結果を表 2.7.4.4-3 に示した。

治験薬最終投与 6 ヵ月後の調査を完了した 80 例のうち、入院を必要とする感染症は報告されなかった。

治験薬最終投与 6、12、18 及び 24 ヵ月後の調査を完了した被験者はそれぞれ 80、52、26 及び 8 例であり、そのうち癌の診断を受けた被験者はいなかった。

表 2.7.4.4-3　追跡問診（本剤を少なくとも 1 回以上投与された被験者）（CCT-101）

	治験薬最終投与からの経過月数			
	6 ヵ月	12 ヵ月	18 ヵ月	24 ヵ月
癌の診断	0 / 80 (0.0)	0 / 52 (0.0)	0 / 26 (0.0)	0 / 8 (0.0)
大腸の dysplasia	0	0	0	0
大腸の癌	0	0	0	0
リンパ腫	0	0	0	0
その他の種類の癌	0	0	0	0
PML の診断	0 / 80 (0.0)	0 / 52 (0.0)	0 / 26 (0.0)	0 / 8 (0.0)
腸管切除	9 / 80 (11.3)	4 / 52 (7.7)	1 / 26 (3.8)	1 / 8 (12.5)
大腸切除	9 (100.0)	4 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)
小腸切除	0	1 (25.0)	0	0

表 2.7.4.4-3　追跡問診（本剤を少なくとも 1 回以上投与された被験者）（CCT-101）（続き）

	治験薬最終投与からの経過月数			
	6 ヵ月	12 ヵ月	18 ヵ月	24 ヵ月
入院を必要とする感染症	0 / 80 (0.0)	-	-	-
妊娠	1 / 25 (4.0)	-	-	-
女性パートナーの妊娠	0 / 50 (0.0)	-	-	-

数字は例数、( ) 内は%
感染症と妊娠は、治験薬最終投与 6 ヵ月後の 1 時点でのみ実施
総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15 Table 7.1.1.1o、Table 7.1.1.2o から引用

なお、上記の更新データとして、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに実施した追跡問診の結果を表 2.7.4.8-付録-17 に示した。

腸管切除は、治験薬最終投与後 6、12、18 及び 24 ヵ月の各時点でそれぞれ 9/171 例（5.3%）、5/109 例（4.6%）、1/73 例（1.4%）及び 2/49 例（4.1%）に報告された。癌の診断は、治験薬最終投与後 6 ヵ月時点の 1/171 例（0.6%）（大腸の dysplasia）、12 ヵ月時点の 1/109 例（0.9%）（大腸の dysplasia 及び大腸の癌）で報告され、18 及び 24 ヵ月時点では報告されなかった。女性被験者の妊娠は治験薬最終投与後 6 ヵ月時点の 1/50 例（2.0%）で報告された。その他、PML の診断を受けた被験者、入院を必要とする感染症を発現した被験者は報告されなかった。

（2）C13006 試験

C13006 試験における追跡問診（C13008 試験に移行した被験者は含まない）の結果を表 2.7.4.4-4 に示す。

治験薬最終投与 6 ヵ月後の調査を完了した被験者 133 例のうち、入院を必要とする感染症が報告された被験者は 6 例（5%）であった。

治験薬最終投与 6、12、18 及び 24 ヵ月後の調査を完了した被験者はそれぞれ 133、127、129 及び 142 例であり、そのうち、癌の診断を受けた被験者はそれぞれ 3 例（2%）、1 例（<1%）、3 例（2%）及び 2 例（1%）であった。18 及び 24 ヵ月時点の各 1 例では癌の種類が特定できなかったが、それ以外の被験者はすべて大腸又は直腸の dysplasia であった。

表 2.7.4.4-4　追跡問診〔本剤を少なくとも 1 回以上投与された被験者（C13008 試験に移行した被験者は含まない）〕（C13006）

	治験薬最終投与からの経過月数			
	6 ヵ月 n=133	12 ヵ月 n=127	18 ヵ月 n=129	24 ヵ月 n=142
癌の診断	3 (2)	1 (< 1)	3 (2)	2 (1)
大腸の dysplasia	3 (2)	1 (< 1)	2 (2)	1 (< 1)
大腸の癌	0	0	0	0
リンパ腫	0	0	0	0
その他の種類の癌	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
PML の診断	0	0	0	0
腸管切除	25 (19)	18 (14)	24 (19)	20 (14)
大腸切除	19 (14)	14 (11)	21 (16)	18 (13)
小腸切除	7 (5)	4 (3)	4 (3)	5 (4)
入院を必要とする感染症	6 (5)	-	-	-
妊娠	2 (2)	-	-	-
女性パートナーの妊娠	1 (< 1)	-	-	-

数字は例数、( ) 内は%
感染症と妊娠は、治験薬最終投与 6 ヵ月後の 1 時点でのみ実施
総括報告書（5.3.5.1-2）ADDENDUM 1 Table 2-1 から引用

2.7.4.4.5 免疫原性

AVA 及び中和抗体の発現を新測定法である ECL 法を用いて評価した。さらに、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。

（1）国内第 I 相 反復投与試験（CPH-001：評価）

本剤 150 mg 群の 1 例で 155 日目に AVA 陽性が認められ、当該時点は中和抗体も陽性であった。また、本剤 300 mg 群の 1 例では、155、183、211 及び 239 日目に AVA 陽性が認められ、そのうち 183 及び 239 日目で中和抗体陽性であった（211 日目の中和抗体は検体量不足のため測定せず）。

その他の被験者では AVA 及び中和抗体は見られず、すべての被験者で注入に伴う反応は見られなかった。

（2）国内第 III 相 導入・維持検証試験（CCT-101：評価）

導入期で本剤が投与された 152 例（コホート 1 の本剤群 116 例及びコホート 2 の 36 例）のうち、導入期のいずれかの時点で AVA 陽性となった被験者は 3/152 例（2.0%）であった。AVA 陽性となった検体はすべて中和抗体も陽性であった。AVA 陽性となった被験者で注入に伴う反応関連の有害事象を発現した被験者は見られなかった（2.7.6.9.2.6）。

維持期のいずれかの時点で AVA 陽性となった被験者は、本剤群では見られなかった。維持期無作為化例のプラセボ群では 5/32 例（15.6%）見られ、そのうち持続性陽性は 3 例、一過性陽性は 2 例であった。AVA 陽性となったすべての検体が中和抗体も陽性であった。AVA 陽性となった被験者で注入に伴う反応関連の有害事象を発現した被験者は見られなかった。（2.7.6.9.3.6）。

導入期及び維持期又は非盲検コホートにおいて継続的に本剤を投与された 167 例のうち、治験期間中のいずれかの時点で AVA 陽性となった被験者は 5 例（3.0%）であった。これら

の5例はいずれも一過性陽性であり、このうち1例で中和抗体が見られた。AVA陽性となった被験者で、注入に伴う反応関連の有害事象は見られなかった。

(3) 海外第III相 導入・維持検証試験（C13006：評価）

コホート1の本剤群225例のうち、導入期のいずれかの時点でAVA陽性となった被験者は8例（4%）であった（2.7.6.10.2.4）。また、導入期で本剤を投与され、維持期でプラセボを投与された被験者（「維持試験のITT解析対象集団」のプラセボ群）では31/126例（25%）、導入期及び維持期で継続的に本剤を投与された被験者（「維持試験のITT解析対象集団」の本剤Q8W群及び本剤Q4W群並びに「維持期の非ITT解析対象集団」の本剤Q4W群）では39/620例（6%）が導入期又は維持期のいずれかの時点でAVA陽性となった（2.7.6.10.3.4）。

導入期又は維持期を含めた全治験期間で少なくとも1回本剤の投与を受けた746例のうち、70例（9%）でいずれかの時点でAVA陽性が認められた。このうち、持続性陽性は、36例、一過性陽性は、34例であった。AVA陽性となった被験者で、6/70例（9%）に、注入に伴う反応として、蕁麻疹、潮紅、そう痒症、紅斑、舌障害及び呼吸困難等の有害事象が見られた。6例の内訳は、持続性陽性となった被験者が4例、一過性陽性となった被験者が2例であった〔総括報告書（5.3.5.1-2）〕。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

(1) 国内第III相 導入・維持検証試験（CCT-101：評価）

本剤の安全性に対する内因性要因の影響を検討するため、被験者背景項目別（年齢、性別、体重及び完全Mayoスコア）に有害事象の発現状況を検討した。なお、上記の層別項目で解析した器官別大分類及び基本語別の有害事象並びにその他の解析結果は、第5部のCTD用解析結果3（5.3.5.3-5）に示した。

1) 年齢

① 導入期

年齢別の有害事象の発現頻度を表2.7.4.5-1に示した。

「35歳未満」及び「35歳以上」のいずれの層においても、有害事象の発現頻度はコホート2で高かったものの、コホート1のプラセボ群及び本剤群で大きな違いは見られなかった。

「65歳未満」の層では、コホート2で有害事象の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発現頻度に大きな違いは見られなかった。

「65歳以上」の層では、コホート2で有害事象の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発現頻度に大きな違いは見られなかった。しかし、本層は対象となる被験者数が少なく、解釈には限界がある。

表 2.7.4.5-1　年齢別の有害事象の発現頻度（導入期の安全性データの解析対象集団）（CCT-101）

年齢（歳）	コホート 1		コホート 2	MLN0002
	プラセボ	MLN0002	MLN0002	合計
	n=82	n=164	n=46	n=210
< 35	n=27	n=56	n=19	n=75
	14 (51.9)	30 (53.6)	12 (63.2)	42 (56.0)
≥ 35	n=55	n=108	n=27	n=135
	29 (52.7)	52 (48.1)	21 (77.8)	73 (54.1)
< 65	n=72	n=151	n=43	n=194
	36 (50.0)	76 (50.3)	30 (69.8)	106 (54.6)
≥ 65	n=10	n=13	n=3	n=16
	7 (70.0)	6 (46.2)	3 (100.0)	9 (56.3)

数字は例数、( ) 内は%
CTD 用解析結果 3（5.3.5.3-5）Table 1.2.1.1、Table 1.2.1.2 から引用

② 維持期

年齢別の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.5-2 に示した。

「35 歳未満」の層では、有害事象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。しかし、本層は対象となる被験者数が少なく、解釈には限界がある。

「35 歳以上」の層では、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で大きな違いは見られなかった。

「65 歳未満」の層では、有害事象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。

「65 歳以上」の層では、有害事象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低かった。しかし、本層は対象となる被験者数が少なく解釈には限界がある。

表 2.7.4.5-2　年齢別の有害事象の発現頻度（維持期の安全性データの解析対象集団）（CCT-101）

年齢（歳）	維持期無作為化例		プラセボ
	プラセボ	MLN0002	継続例
	n=42	n=41	n=26
< 35	n=17	n=12	n=7
	12 (70.6)	11 (91.7)	7 (100.0)
≥ 35	n=25	n=29	n=19
	21 (84.0)	25 (86.2)	11 (57.9)
< 65	n=40	n=37	n=24
	31 (77.5)	33 (89.2)	16 (66.7)
≥ 65	n=2	n=4	n=2
	2 (100.0)	3 (75.0)	2 (100.0)

数字は例数、( ) 内は%
CTD 用解析結果 3（5.3.5.3-5）Table 1.2.1m から引用

③ 非盲検コホート

年齢別の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.5-3 に示した。

「35 歳以上」の層と「35 歳未満」の層で、有害事象の発現頻度に大きな違いは見られなかった。

「65 歳以上」の層の有害事象の発現頻度は、「65 歳未満」の層に比べ高かった。

表 2.7.4.5-3　年齢別の有害事象の発現頻度（非盲検コホートの安全性データの解析対象集団）（CCT-101）

年齢（歳）	MLN0002 n=258
< 35	n=85 70 (82.4)
≥ 35	n=173 147 (85.0)
< 65	n=236 195 (82.6)
≥ 65	n=22 22 (100.0)

数字は例数、( ) 内は%
CTD 用解析結果 3（5.3.5.3-5）Table 1.2.1o から引用

2）性別

① 導入期

性別の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.5-4 に示した。

「男性」及び「女性」のいずれの層においても、有害事象の発現頻度はコホート 2 で高かったものの、コホート 1 のプラセボ群及び本剤群で大きな違いは見られなかった。

表 2.7.4.5-4　性別での有害事象の発現頻度（導入期の安全性データの解析対象集団）（CCT-101）

性別	コホート 1		コホート 2	MLN0002
	プラセボ n=82	MLN0002 n=164	MLN0002 n=46	合計 n=210
男性	n=55 26 (47.3)	n=99 43 (43.4)	n=26 18 (69.2)	n=125 61 (48.8)
女性	n=27 17 (63.0)	n=65 39 (60.0)	n=20 15 (75.0)	n=85 54 (63.5)

数字は例数、( ) 内は%
CTD 用解析結果 3（5.3.5.3-5）Table 1.2.1.1、Table 1.2.1.2 から引用

② 維持期

性別の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.5-5 に示した。

「男性」の層では、有害事象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。

「女性」の層では、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で大きな違いは見られなかった。しかし、本層は対象となる被験者数が少なく、解釈には限界がある。

表 2.7.4.5-5　性別での有害事象の発現頻度（維持期の安全性データの解析対象集団）（CCT-101）

性別	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
男性	n=23	n=21	n=16
	16 (69.6)	18 (85.7)	11 (68.8)
女性	n=19	n=20	n=10
	17 (89.5)	18 (90.0)	7 (70.0)

数字は例数、( ) 内は%
CTD 用解析結果 3（5.3.5.3-5）Table 1.2.1m から引用

③ 非盲検コホート

性別の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.5-6 に示した。

「男性」の層と「女性」の層で、有害事象の発現頻度に大きな違いは見られなかった。

表 2.7.4.5-6　性別での有害事象の発現頻度（非盲検コホートの安全性データの解析対象集団）（CCT-101）

性別	MLN0002
	n=258
男性	n=161
	138 (85.7)
女性	n=97
	79 (81.4)

数字は例数、( ) 内は%
CTD 用解析結果 3（5.3.5.3-5）Table 1.2.1o から引用

3）体重

① 導入期

体重別の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.5-7 に示した。

「60 kg 未満」及び「60 kg 以上」のいずれの層においても、有害事象の発現頻度はコホート 2 で高かったものの、コホート 1 のプラセボ群及び本剤群で大きな違いは見られなかった。

表 2.7.4.5-7　体重（0 週）別の有害事象の発現頻度（導入期の安全性データの解析対象集団）（CCT-101）

体重（kg）（0 週）	コホート 1		コホート 2	MLN0002 合計
	プラセボ	MLN0002	MLN0002	
	n=82	n=164	n=46	n=210
< 60.0	n=44	n=98	n=28	n=126
	26 (59.1)	51 (52.0)	20 (71.4)	71 (56.3)
≥ 60.0	n=38	n=66	n=18	n=84
	17 (44.7)	31 (47.0)	13 (72.2)	44 (52.4)

数字は例数、( ) 内は%
CTD 用解析結果 3（5.3.5.3-5）Table 1.2.1.1、Table 1.2.1.2 から引用

② 維持期

体重別の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.5-8 に示した。

「60 kg 未満」の層では、有害事象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。

「60 kg 以上」の層では、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で大きな違いは見られなかった。しかし、本層は対象となる被験者数が少なく、解釈には限界がある。

表 2.7.4.5-8　体重（0 週）別の有害事象の発現頻度（維持期の安全性データの解析対象集団）（CCT-101）

体重（kg）（0 週）	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
< 60.0	n=27	n=24	n=16
	22 (81.5)	22 (91.7)	12 (75.0)
≥ 60.0	n=15	n=17	n=10
	11 (73.3)	14 (82.4)	6 (60.0)

数字は例数、( ) 内は%
CTD 用解析結果 3（5.3.5.3-5）Table 1.2.1m から引用

③ 非盲検コホート

体重の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.5-9 に示した。

「60 kg 未満」の層と「60 kg 以上」の層で、有害事象の発現頻度に大きな違いは見られなかった。

表 2.7.4.5-9　体重（0 週）別の有害事象の発現頻度（非盲検コホートの安全性データの解析対象集団）（CCT-101）

体重（kg）（0 週）	MLN0002
	n=258
< 60.0	n=150
	129 (86.0)
≥ 60.0	n=108
	88 (81.5)

数字は例数、( ) 内は%
CTD 用解析結果 3（5.3.5.3-5）Table 1.2.1o から引用

4）ベースラインの疾患重症度（完全 Mayo スコア）

① 導入期

ベースラインの完全 Mayo スコア別の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.5-10 に示した。

「8 以下」及び「9 以上 12 以下」のいずれの層においても、有害事象の発現頻度はコホート 2 で高かったものの、コホート 1 のプラセボ群及び本剤群で大きな違いは見られなかった。

表 2.7.4.5-10　ベースラインの疾患重症度（完全 Mayo スコア）別の有害事象の発現頻度（導入期の安全性データの解析対象集団）（CCT-101）

ベースラインの疾患重症度（完全 Mayo スコア）	コホート 1		コホート 2	MLN0002 合計
	プラセボ	MLN0002	MLN0002	
	n=82	n=164	n=46	n=210
≤ 8	n=47	n=88	n=27	n=115
	21 (44.7)	37 (42.0)	17 (63.0)	54 (47.0)
≥ 9、≤ 12	n=35	n=76	n=19	n=95
	22 (62.9)	45 (59.2)	16 (84.2)	61 (64.2)

数字は例数、( ) 内は%
CTD 用解析結果 3（5.3.5.3-5）Table 1.2.1.1、Table 1.2.1.2 から引用

② 維持期

ベースラインの完全 Mayo スコア別の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.5-11 に示した。

「8 以下」の層では、有害事象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。

「9 以上 12 以下」の層では、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で大きな違いは見られなかった。しかし、本層は対象となる被験者数が少なく、解釈には限界がある。

表 2.7.4.5-11　ベースラインの疾患重症度（完全 Mayo スコア）別の有害事象の発現頻度（維持期の安全性データの解析対象集団）（CCT-101）

ベースラインの疾患重症度（完全 Mayo スコア）	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
≤ 8	n=27	n=24	n=17
	20 (74.1)	21 (87.5)	13 (76.5)
≥ 9、≤ 12	n=15	n=17	n=9
	13 (86.7)	15 (88.2)	5 (55.6)

数字は例数、( ) 内は%
CTD 用解析結果 3（5.3.5.3-5）Table 1.2.1m から引用

③ 非盲検コホート

ベースラインの完全 Mayo スコア別の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.5-12 に示した。

「8 以下」の層と「9 以上 12 以下」の層で、有害事象の発現頻度に大きな違いは見られなかった。

表 2.7.4.5-12　ベースラインの疾患重症度（完全 Mayo スコア）別の有害事象の発現頻度（非盲検コホートの安全性データの解析対象集団）（CCT-101）

ベースラインの疾患重症度（完全 Mayo スコア）	MLN0002
	n=258
≤ 8	n=146
	122 (83.6)
≥ 9、≤ 12	n=112
	95 (84.8)

数字は例数、( ) 内は%
CTD 用解析結果 3（5.3.5.3-5）Table 1.2.1o から引用

（2）海外第 III 相 導入・維持検証試験（C13006：評価）

1）年齢

① 導入期

年齢別の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.5-13 に示した。

「35 歳未満」及び「35 歳以上」のいずれの層においても、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。

「65 歳未満」の層では、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。

「65 歳以上」の層では、有害事象の発現頻度はコホート 1 のプラセボ群に比べてコホート 1 の本剤群及びコホート 2 で低かった。しかし、本層は対象となる被験者数が少なく、解釈には限界がある。

表 2.7.4.5-13　年齢別の有害事象の発現頻度（導入期の安全性データの解析対象集団）（C13006）

年齢（歳）	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
< 35	n=53	n=86	n=214	n=300
	23 (43.4)	29 (33.7)	103 (48.1)	132 (44.0)
≥ 35	n=96	n=139	n=307	n=446
	46 (47.9)	61 (43.9)	144 (46.9)	205 (46.0)
< 65	n=142	n=217	n=503	n=720
	64 (45.1)	86 (39.6)	238 (47.3)	324 (45.0)
≥ 65	n=7	n=8	n=18	n=26
	5 (71.4)	4 (50.0)	9 (50.0)	13 (50.0)

数字は例数、( ) 内は%
CTD 用解析結果 6（5.3.5.3-8）Table 1.3.1.1、Table 1.3.1.2 から引用

② 維持期

年齢別の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.5-14 に示した。

「35 歳未満」及び「35 歳以上」のいずれの層においても、「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 群で大きな違いは見られなかった。

「65 歳未満」の層では、「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 群で大きな違いは見られなかった。

「65 歳以上」の層では、「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に比べて、本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群で高かった。しかし、本層は対象となる被験者数が少なく、解釈には限界がある。

表 2.7.4.5-14　年齢別の有害事象の発現頻度－導入期及び維持期
（維持期の安全性データの解析対象集団）（C13006）

年齢（歳）	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	MLN0002 n=620
< 35	n=54	n=44	n=57	n=53	n=145	n=246
	47 (87.0)	36 (81.8)	48 (84.2)	40 (75.5)	112 (77.2)	196 (79.7)
≥ 35	n=72	n=78	n=68	n=96	n=228	n=374
	59 (81.9)	64 (82.1)	53 (77.9)	74 (77.1)	184 (80.7)	301 (80.5)
< 65	n=121	n=117	n=119	n=142	n=363	n=599
	103 (85.1)	96 (82.1)	96 (80.7)	107 (75.4)	288 (79.3)	480 (80.1)
≥ 65	n=5	n=5	n=6	n=7	n=10	n=21
	3 (60.0)	4 (80.0)	5 (83.3)	7 (100.0)	8 (80.0)	17 (81.0)

数字は例数、( ) 内は%
CTD 用解析結果 6（5.3.5.3-8）Table 1.3.1.1m、Table 1.3.1.2m から引用

2）性別

① 導入期

性別の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.5-15 に示した。

「男性」及び「女性」のいずれの層においても、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。

表 2.7.4.5-15　性別での有害事象の発現頻度（導入期の安全性データの解析対象集団）（C13006）

性別	コホート 1		コホート 2	MLN0002
	プラセボ n=149	MLN0002 n=225	MLN0002 n=521	合計 n=746
男性	n=92	n=132	n=301	n=433
	39 (42.4)	50 (37.9)	134 (44.5)	184 (42.5)
女性	n=57	n=93	n=220	n=313
	30 (52.6)	40 (43.0)	113 (51.4)	153 (48.9)

数字は例数、( ) 内は%
CTD 用解析結果 6（5.3.5.3-8）Table 1.3.1.1、Table 1.3.1.2 から引用

② 維持期

性別の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.5-16 に示した。

「男性」の層では、「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、プラセボ群に比べて本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群で低かった。

「女性」の層では、「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、プラセボ群に比べて本剤 Q8W 群で高く、プラセボ群と本剤 Q4W 群で大きな違いは見られなかった。

表 2.7.4.5-16　性別での有害事象の発現頻度－導入期及び維持期
（維持期の安全性データの解析対象集団）（C13006）

性別	ITT 解析対象集団			非 ITT 解析対象集団		合計
	プラセボ Q8W n=126	MLN0002 Q8W n=122	MLN0002 Q4W n=125	プラセボ n=149	MLN0002 Q4W n=373	MLN0002 n=620
男性	n=69	n=70	n=68	n=92	n=226	n=364
	62 (89.9)	52 (74.3)	52 (76.5)	69 (75.0)	177 (78.3)	281 (77.2)
女性	n=57	n=52	n=57	n=57	n=147	n=256
	44 (77.2)	48 (92.3)	49 (86.0)	45 (78.9)	119 (81.0)	216 (84.4)

数字は例数、( ) 内は%
CTD 用解析結果 6（5.3.5.3-8）Table 1.3.1.1m、Table 1.3.1.2m から引用

3）体重

① 導入期

体重別の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.5-17 に示した。

「60 kg 未満」及び「60 kg 以上」の層においても、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。

表 2.7.4.5-17　体重（0 週）別の有害事象の発現頻度（導入期の安全性データの解析対象集団）
（C13006）

体重（kg）（0 週）	コホート 1		コホート 2	MLN0002
	プラセボ n=149	MLN0002 n=225	MLN0002 n=521	合計 n=746
< 60.0	n=40	n=67	n=122	n=189
	16 (40.0)	22 (32.8)	59 (48.4)	81 (42.9)
≥ 60.0	n=108	n=158	n=399	n=557
	53 (49.1)	68 (43.0)	188 (47.1)	256 (46.0)

数字は例数、( ) 内は%
CTD 用解析結果 6（5.3.5.3-8）Table 1.3.1.1、Table 1.3.1.2 から引用

② 維持期

体重別の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.5-18 に示した。

「60 kg 未満」及び「60 kg 以上」のいずれの層においても、「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 群で大きな違いは見られなかった。

表 2.7.4.5-18　体重（0 週）別の有害事象の発現頻度－導入期及び維持期（維持期の安全性データの解析対象集団）（C13006）

体重（kg）（0 週）	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
	n=126	n=122	n=125	n=149	n=373	n=620
< 60.0	n=33	n=19	n=35	n=40	n=102	n=156
	25 (75.8)	14 (73.7)	30 (85.7)	33 (82.5)	78 (76.5)	122 (78.2)
≥ 60.0	n=93	n=103	n=90	n=108	n=271	n=464
	81 (87.1)	86 (83.5)	71 (78.9)	80 (74.1)	218 (80.4)	375 (80.8)

数字は例数、( ) 内は%
CTD 用解析結果 6（5.3.5.3-8）Table 1.3.1.1m、Table 1.3.1.2m から引用

4）ベースラインの疾患重症度（完全 Mayo スコア）

① 導入期

ベースラインの完全 Mayo スコア別の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.5-19 に示した。

「8 以下」及び「9 以上 12 以下」のいずれの層においても、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。

表 2.7.4.5-19　ベースラインの疾患重症度（完全 Mayo スコア）別の有害事象の発現頻度（導入期の安全性データの解析対象集団）（C13006）

ベースラインの疾患重症度（完全 Mayo スコア）	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
≤ 8	n=75	n=111	n=263	n=374
	34 (45.3)	45 (40.5)	122 (46.4)	167 (44.7)
≥ 9、≤ 12	n=74	n=114	n=258	n=372
	35 (47.3)	45 (39.5)	125 (48.4)	170 (45.7)

数字は例数、( ) 内は%
CTD 用解析結果 6（5.3.5.3-8）Table 1.3.1.1、Table 1.3.1.2 から引用

② 維持期

ベースラインの完全 Mayo スコア別の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.5-20 に示した。

「8 以下」及び「9 以上 12 以下」のいずれの層においても、「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 群で大きな違いは見られなかった。

表 2.7.4.5-20　ベースラインの疾患重症度（完全 Mayo スコア）別の有害事象の発現頻度
－導入期及び維持期（維持期の安全性データの解析対象集団）（C13006）

ベースラインの疾患重症度（完全 Mayo スコア）	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
	n=126	n=122	n=125	n=149	n=373	n=620
≤8	n=69	n=67	n=73	n=75	n=165	n=305
	59 (85.5)	54 (80.6)	61 (83.6)	56 (74.7)	131 (79.4)	246 (80.7)
≥9、≤12	n=57	n=55	n=52	n=74	n=208	n=315
	47 (82.5)	46 (83.6)	40 (76.9)	58 (78.4)	165 (79.3)	251 (79.7)

数字は例数、( ) 内は%
CTD 用解析結果 6（5.3.5.3-8）Table 1.3.1.1m、Table 1.3.1.2m から引用

2.7.4.5.2 外因性要因

（1）国内第 III 相 導入・維持検証試験（CCT-101：評価）

本剤の安全性に対する外因性要因の影響を検討するため、抗 TNFα 抗体治療歴の有無、抗 TNFα 抗体治療失敗歴の有無、併用薬（免疫調節薬、副腎皮質ステロイド、5-アミノサリチル酸製剤）の有無別に有害事象の発現状況を検討した。なお、上記の層別項目で解析した器官別大分類及び基本語別の有害事象並びにその他の解析結果は、第 5 部の CTD 用解析結果 3（5.3.5.3-5）に示した。

1）抗 TNFα 抗体治療歴及び抗 TNFα 抗体治療失敗歴の影響

① 導入期

抗 TNFα 抗体治療歴及び抗 TNFα 抗体治療失敗歴の有無別の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.5-21 に示した。

抗 TNFα 抗体治療歴「有」及び「無」のいずれの層においても、有害事象の発現頻度はコホート 2 で高かったものの、コホート 1 のプラセボ群及び本剤群で大きな違いは見られなかった。

抗 TNFα 抗体治療失敗歴「有」及び「無」のいずれの層においても、有害事象の発現頻度はコホート 2 で高かったものの、コホート 1 のプラセボ群及び本剤群で大きな違いは見られなかった。

表 2.7.4.5-21　抗 TNFα 抗体治療歴及び抗 TNFα 抗体治療失敗歴の有無別の有害事象の発現頻度（導入期の安全性データの解析対象集団）（CCT-101）

	コホート 1		コホート 2	MLN0002
	プラセボ	MLN0002	MLN0002	合計
	n=82	n=164	n=46	n=210
抗 TNFα 抗体治療歴				
有	n=41	n=85	n=24	n=109
	21 (51.2)	40 (47.1)	19 (79.2)	59 (54.1)
無	n=41	n=79	n=22	n=101
	22 (53.7)	42 (53.2)	14 (63.6)	56 (55.4)
抗 TNFα 抗体治療失敗歴				
有	n=41	n=84	n=23	n=107
	21 (51.2)	39 (46.4)	18 (78.3)	57 (53.3)
無	n=41	n=80	n=23	n=103
	22 (53.7)	43 (53.8)	15 (65.2)	58 (56.3)

数字は例数、( ) 内は%
CTD 用解析結果 3（5.3.5.3-5）Table 1.2.1.1、Table 1.2.1.2 から引用

② 維持期

抗 TNFα 抗体治療歴及び抗 TNFα 抗体治療失敗歴の有無別の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.5-22 に示した。

抗 TNFα 抗体治療歴「有」の層では、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で大きな違いは見られなかった。しかし、本層は対象となる被験者数が少なく、解釈には限界がある。

抗 TNFα 抗体治療歴「無」の層では、有害事象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。

抗 TNFα 抗体治療失敗歴「有」の層では、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で大きな違いは見られなかった。しかし、本層は対象となる被験者数が少なく、解釈には限界がある。

抗 TNFα 抗体治療失敗歴「無」の層では、有害事象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。

表 2.7.4.5-22　抗 TNFα 抗体治療歴及び抗 TNFα 抗体治療失敗歴の有無別の有害事象の発現頻度（維持期の安全性データの解析対象集団）（CCT-101）

	維持期無作為化例		プラセボ
	プラセボ	MLN0002	継続例
	n=42	n=41	n=26
抗 TNFα 抗体治療歴			
有	n=14	n=17	n=11
	12 (85.7)	15 (88.2)	8 (72.7)
無	n=28	n=24	n=15
	21 (75.0)	21 (87.5)	10 (66.7)

表 2.7.4.5-22　抗 TNFα 抗体治療歴及び抗 TNFα 抗体治療失敗歴の有無別の有害事象の発現頻度（維持期の安全性データの解析対象集団）（CCT-101）（続き）

	維持期無作為化例		プラセボ継続例
	プラセボ n=42	MLN0002 n=41	n=26
抗 TNFα 抗体治療失敗歴			
有	n=14	n=16	n=11
	12 (85.7)	14 (87.5)	8 (72.7)
無	n=28	n=25	n=15
	21 (75.0)	22 (88.0)	10 (66.7)

数字は例数、( ) 内は%
CTD 用解析結果 3（5.3.5.3-5）Table 1.2.1m から引用

③ 非盲検コホート

抗 TNFα 抗体治療歴及び抗 TNFα 抗体治療失敗歴の有無別の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.5-23 に示した。

抗 TNFα 抗体治療歴「有」の層と「無」の層で、有害事象の発現頻度に大きな違いは見られなかった。

抗 TNFα 抗体治療失敗歴「有」の層と「無」の層で、有害事象の発現頻度に大きな違いは見られなかった。

表 2.7.4.5-23　抗 TNFα 抗体治療歴及び抗 TNFα 抗体治療失敗歴の有無別の有害事象の発現頻度（非盲検コホートの安全性データの解析対象集団）（CCT-101）

	MLN0002 n=258
抗 TNFα 抗体治療歴	
有	n=133
	117 (88.0)
無	n=125
	100 (80.0)
抗 TNFα 抗体治療失敗歴	
有	n=132
	117 (88.6)
無	n=126
	100 (79.4)

数字は例数、( ) 内は%
CTD 用解析結果 3（5.3.5.3-5）Table 1.2.1o から引用

2）併用薬の影響

① 導入期

免疫調節薬併用、副腎皮質ステロイド併用及び 5-アミノサリチル酸製剤併用の有無別の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.5-24 に示した。

免疫調節薬併用「有」の層では、有害事象の発現頻度は他の群に比べてコホート 2 で高く、コホート 1 の本剤群はコホート 1 のプラセボ群に比べて低かった。

免疫調節薬併用「無」の層では、有害事象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。

副腎皮質ステロイド併用「有」の層では、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。

副腎皮質ステロイド併用「無」の層では、有害事象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。

5-アミノサリチル酸製剤併用「有」の層では、有害事象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。

5-アミノサリチル酸製剤併用「無」の層では、有害事象の発現頻度はコホート1のプラセボ群に比べてコホート1の本剤群及びコホート2で高かった。しかし、本層は対象となる被験者数が少なく、解釈には限界がある。

表 2.7.4.5-24　免疫調節薬併用、副腎皮質ステロイド併用及び5-アミノサリチル酸製剤併用の有無別の有害事象の発現頻度（導入期の安全性データの解析対象集団）（CCT-101）

	コホート1		コホート2	MLN0002
	プラセボ	MLN0002	MLN0002	合計
	n=82	n=164	n=46	n=210
免疫調節薬併用				
有	n=43	n=80	n=23	n=103
	26 (60.5)	39 (48.8)	17 (73.9)	56 (54.4)
無	n=39	n=84	n=23	n=107
	17 (43.6)	43 (51.2)	16 (69.6)	59 (55.1)
経口ステロイド併用				
有	n=25	n=52	n=19	n=71
	14 (56.0)	28 (53.8)	12 (63.2)	40 (56.3)
無	n=57	n=112	n=27	n=139
	29 (50.9)	54 (48.2)	21 (77.8)	75 (54.0)
5-アミノサリチル酸製剤併用				
有	n=75	n=145	n=39	n=184
	40 (53.3)	71 (49.0)	28 (71.8)	99 (53.8)
無	n=7	n=19	n=7	n=26
	3 (42.9)	11 (57.9)	5 (71.4)	16 (61.5)

数字は例数、( ) 内は%
CTD 用解析結果 3（5.3.5.3-5）Table 1.2.1.1、Table 1.2.1.2 から引用

② 維持期

免疫調節薬併用、副腎皮質ステロイド併用及び5-アミノサリチル酸製剤併用の有無別の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.5-25 に示した。

免疫調節薬併用「有」の層では、維持期無作為化例のプラセボ群及び本剤群で有害事象の発現頻度に大きな違いは見られなかった。

免疫調節薬併用「無」の層では、有害事象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有害事象の発現頻度が高かった。しかし、本層は対象となる被験者数が少なく、解釈には限界がある。

副腎皮質ステロイド併用「有」の層では、有害事象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。しかし、本層は対象となる被験者数が少なく、解釈には限界がある。

副腎皮質ステロイド併用「無」の層では、維持期無作為化例のプラセボ群及び本剤群で有害事象の発現頻度に大きな違いは見られなかった。

5-アミノサリチル酸製剤併用「有」の層では、有害事象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。

5-アミノサリチル酸製剤併用「無」の層では、有害事象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低かった。しかし、本層は対象となる被験者数が少なく、解釈には限界がある。

表 2.7.4.5-25　免疫調節薬併用、副腎皮質ステロイド併用及び 5-アミノサリチル酸製剤併用の有無別の有害事象の発現頻度（維持期の安全性データの解析対象集団）（CCT-101）

	維持期無作為化例		プラセボ
	プラセボ	MLN0002	継続例
	n=42	n=41	n=26
免疫調節薬併用			
有	n=21	n=22	n=10
	17 (81.0)	17 (77.3)	8 (80.0)
無	n=21	n=19	n=16
	16 (76.2)	19 (100.0)	10 (62.5)
経口ステロイド併用			
有	n=15	n=13	n=11
	11 (73.3)	12 (92.3)	7 (63.6)
無	n=27	n=28	n=15
	22 (81.5)	24 (85.7)	11 (73.3)
5-アミノサリチル酸製剤併用			
有	n=36	n=39	n=24
	28 (77.8)	35 (89.7)	16 (66.7)
無	n=6	n=2	n=2
	5 (83.3)	1 (50.0)	2 (100.0)

数字は例数、( ) 内は%
CTD 用解析結果 3（5.3.5.3-5）Table 1.2.1m から引用

③ 非盲検コホート

免疫調節薬併用、副腎皮質ステロイド併用及び 5-アミノサリチル酸製剤併用の有無別の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.5-26 に示した。

いずれの併用薬においても、「有」の層と「無」の層で、有害事象の発現頻度に大きな違いは見られなかった。

表 2.7.4.5-26　免疫調節薬併用、副腎皮質ステロイド併用及び 5-アミノサリチル酸製剤併用の有無別の有害事象の発現頻度（非盲検コホートの安全性データの解析対象集団）（CCT-101）

	MLN0002
	n=258
免疫調節薬併用	
有	n=129
	112 (86.8)
無	n=129
	105 (81.4)

表 2.7.4.5-26　免疫調節薬併用、副腎皮質ステロイド併用及び 5-アミノサリチル酸製剤併用の有無別の有害事象の発現頻度（非盲検コホートの安全性データの解析対象集団）（CCT-101）（続き）

	MLN0002 n=258
経口ステロイド併用	
有	n=84 71 (84.5)
無	n=174 146 (83.9)
5-アミノサリチル酸製剤併用	
有	n=229 191 (83.4)
無	n=29 26 (89.7)

数字は例数、( ) 内は%
CTD 用解析結果 3（5.3.5.3-5）Table 1.2.1o から引用

（2）海外第 III 相 導入・維持検証試験（C13006：評価）

1）抗 TNFα 抗体治療歴及び抗 TNFα 抗体治療失敗歴の影響

① 導入期

抗 TNFα 抗体治療歴及び抗 TNFα 抗体治療失敗歴の有無別の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.5-27 に示した。

抗 TNFα 抗体治療歴「有」及び「無」のいずれの層においても、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 で有害事象の発現頻度に大きな違いは見られなかった。

抗 TNFα 抗体治療失敗歴「有」の層では、有害事象の発現頻度はコホート 1 のプラセボ群に比べて、コホート 1 の本剤群で低かった。コホート 2 は、コホート 1 のプラセボ群及びコホート 1 の本剤群で発現頻度に大きな違いは見られなかった。

抗 TNFα 抗体治療失敗歴「無」の層では、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 で有害事象の発現頻度に大きな違いは見られなかった。

表 2.7.4.5-27　抗 TNFα 抗体治療歴及び抗 TNFα 抗体治療失敗歴の有無別の有害事象の発現頻度（導入期の安全性データの解析対象集団）（C13006）

	コホート 1		コホート 2	MLN0002
	プラセボ n=149	MLN0002 n=225	MLN0002 n=521	合計 n=746
抗 TNFα 抗体治療歴				
有	n=73 40 (54.8)	n=95 47 (49.5)	n=263 141 (53.6)	n=358 188 (52.5)
無	n=76 29 (38.2)	n=130 43 (33.1)	n=258 106 (41.1)	n=388 149 (38.4)
抗 TNFα 抗体治療失敗歴				
有	n=63 39 (61.9)	n=82 41 (50.0)	n=222 123 (55.4)	n=304 164 (53.9)
無	n=86 30 (34.9)	n=143 49 (34.3)	n=299 124 (41.5)	n=442 173 (39.1)

数字は例数、( ) 内は%
CTD 用解析結果 6（5.3.5.3-8）Table 1.3.1.1、Table 1.3.1.2 から引用

② 維持期

抗 TNFα 抗体治療歴及び抗 TNFα 抗体治療失敗歴の有無別の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.5-28 に示した。

抗 TNFα 抗体治療歴「有」及び「無」のいずれの層においても、「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 群で大きな違いは見られなかった。

抗 TNFα 抗体治療失敗歴「有」及び「無」のいずれの層においても、「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 群で大きな違いは見られなかった。

表 2.7.4.5-28 抗 TNFα 抗体治療歴及び抗 TNFα 抗体治療失敗歴の有無別の有害事象の発現頻度－導入期及び維持期（維持期の安全性データの解析対象集団）（C13006）

	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	MLN0002 n=620
抗 TNFα 抗体治療歴						
有	n=47	n=50	n=52	n=73	n=209	n=311
	42 (89.4)	47 (94.0)	46 (88.5)	57 (78.1)	176 (84.2)	269 (86.5)
無	n=79	n=72	n=73	n=76	n=164	n=309
	64 (81.0)	53 (73.6)	55 (75.3)	57 (75.0)	120 (73.2)	228 (73.8)
抗 TNFα 抗体治療失敗歴						
有	n=38	n=43	n=40	n=63	n=183	n=266
	34 (89.5)	42 (97.7)	34 (85.0)	53 (84.1)	157 (85.8)	233 (87.6)
無	n=88	n=79	n=85	n=86	n=190	n=354
	72 (81.8)	58 (73.4)	67 (78.8)	61 (70.9)	139 (73.2)	264 (74.6)

数字は例数、( ) 内は%
CTD 用解析結果 6（5.3.5.3-8）Table 1.3.1.1m、Table 1.3.1.2m から引用

2）併用薬の影響

① 導入期

免疫調節薬併用、副腎皮質ステロイド併用及び 5-アミノサリチル酸製剤併用の有無別の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.5-29 に示した。

免疫調節薬併用「有」及び「無」のいずれの層においても、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 で有害事象の発現頻度に大きな違いは見られなかった。

副腎皮質ステロイド併用「有」及び「無」のいずれの層においても、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 で有害事象の発現頻度に大きな違いは見られなかった。

5-アミノサリチル酸製剤併用「有」の層では、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 で有害事象の発現頻度に大きな違いは見られなかった。

5-アミノサリチル酸製剤併用「無」の層では、有害事象の発現頻度はプラセボ群に比べてコホート 1 の本剤群で低かった。コホート 2 の発現頻度は、コホート 1 の本剤群と大きな違いは見られなかった。

表 2.7.4.5-29　免疫調節薬併用、副腎皮質ステロイド併用及び 5-アミノサリチル酸製剤併用の有無別の有害事象の発現頻度（導入期の安全性データの解析対象集団）（C13006）

	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
免疫調節薬併用				
有	n=44	n=75	n=189	n=264
	20 (45.5)	28 (37.3)	89 (47.1)	117 (44.3)
無	n=105	n=150	n=332	n=482
	49 (46.7)	62 (41.3)	158 (47.6)	220 (45.6)
経口ステロイド併用				
有	n=84	n=126	n=271	n=397
	38 (45.2)	46 (36.5)	125 (46.1)	171 (43.1)
無	n=65	n=99	n=250	n=349
	31 (47.7)	44 (44.4)	122 (48.8)	166 (47.6)
5-アミノサリチル酸製剤併用				
有	n=118	n=158	n=373	n=531
	50 (42.4)	58 (36.7)	166 (44.5)	224 (42.2)
無	n=31	n=67	n=148	n=215
	19 (61.3)	32 (47.8)	81 (54.7)	113 (52.6)

数字は例数、( ) 内は%
CTD 用解析結果 6（5.3.5.3-8）Table 1.3.1.1、Table 1.3.1.2 から引用

② 維持期

免疫調節薬併用、副腎皮質ステロイド併用及び 5-アミノサリチル酸製剤併用の有無別の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.5-30 に示した。

免疫調節薬併用「有」の層では、「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、プラセボ群及び本剤 Q8W 群で大きな違いは見られなかった。本剤 Q4W 群の発現頻度はプラセボ群に比べて高かった。

免疫調節薬併用「無」の層では、「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、本剤 Q8W 群とプラセボ群で大きな違いは見られなかった。本剤 Q4W 群の発現頻度はプラセボ群に比べて低かった。

副腎皮質ステロイド併用「有」及び「無」のいずれの層においても、「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 群で大きな違いは見られなかった。

5-アミノサリチル酸製剤併用「有」及び「無」のいずれの層においても、「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 群で大きな違いは見られなかった。

表 2.7.4.5-30　免疫調節薬併用、副腎皮質ステロイド併用及び 5-アミノサリチル酸製剤併用の有無別の有害事象の発現頻度－導入期及び維持期（維持期の安全性データの解析対象集団）（C13006）

	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
	n=126	n=122	n=125	n=149	n=373	n=620
免疫調節薬併用						
有	n=51	n=43	n=45	n=44	n=125	n=213
	40 (78.4)	32 (74.4)	41 (91.1)	36 (81.8)	109 (87.2)	182 (85.4)
無	n=75	n=79	n=80	n=105	n=248	n=407
	66 (88.0)	68 (86.1)	60 (75.0)	78 (74.3)	187 (75.4)	315 (77.4)
経口ステロイド併用						
有	n=72	n=70	n=73	n=84	n=182	n=325
	62 (86.1)	56 (80.0)	56 (76.7)	67 (79.8)	145 (79.7)	257 (79.1)
無	n=54	n=52	n=52	n=65	n=191	n=295
	44 (81.5)	44 (84.6)	45 (86.5)	47 (72.3)	151 (79.1)	240 (81.4)
5-アミノサリチル酸製剤併用						
有	n=94	n=84	n=95	n=118	n=258	n=437
	77 (81.9)	68 (81.0)	72 (75.8)	89 (75.4)	200 (77.5)	340 (77.8)
無	n=32	n=38	n=30	n=31	n=115	n=183
	29 (90.6)	32 (84.2)	29 (96.7)	25 (80.6)	96 (83.5)	157 (85.8)

数字は例数、( ) 内は%
CTD 用解析結果 6（5.3.5.3-8）Table 1.3.1.1m、Table 1.3.1.2m から引用

2.7.4.5.3 国内試験と海外試験の安全性データの比較

主な安全性データに関して、CCT-101 試験と C13006 試験の比較を行った。その結果、CCT-101 試験及び C13006 試験で導入期及び維持期の安全性プロファイルに大きな違いは見られず、日本人特有の傾向は見られなかった。

① 導入期

CCT-101 試験と C13006 試験は、導入期の投与期間を除き、概ね同様の試験デザインで実施され、被験者の選択基準も同様であった。

主な有害事象の発現状況を表 2.7.4.5-31 に示した。

表 2.7.4.5-31 に示すように、CCT-101 試験と C13006 試験で導入期の主な安全性データの発現頻度に大きな違いは見られず、日本人で特有の傾向は見られなかった。また、比較的よく見られる有害事象（いずれかの投与群で発現頻度が 3%以上）についても、試験間で発現内容及び発現頻度に大きな違いは見られず、日本人特有に発現する事象は見られなかった（表 2.7.4.2-2、表 2.7.4.2-3）。

表 2.7.4.5-31　主な有害事象の発現状況（CCT-101 及び C13006）（導入期）

	CCT-101 試験 コホート 1		C13006 試験 コホート 1	
	プラセボ n=82	MLN0002 n=164	プラセボ n=149	MLN0002 n=225
有害事象	43 (52.4)	82 (50.0)	69 (46.3)	90 (40.0)
治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象	12 (14.6)	17 (10.4)	25 (16.8)	35 (15.6)
程度別の有害事象				
軽度	32 (39.0)	58 (35.4)	39 (26.2)	50 (22.2)
中等度	10 (12.2)	23 (14.0)	24 (16.1)	35 (15.6)
高度	1 (1.2)	1 (0.6)	6 (4.0)	5 (2.2)
重篤な有害事象	4 (4.9)	10 (6.1)	10 (6.7)	5 (2.2)
治験薬の投与中止に至った有害事象	2 (2.4)	8 (4.9)	4 (2.7)	0
注意すべき有害事象				
感染症	17 (20.7)	34 (20.7)	22 (14.8)	32 (14.2)
上気道感染症	13 (15.9)	27 (16.5)	13 (8.7)	23 (10.2)
腸管防御機構に関連する感染症	1 (1.2)	0	2 (1.3)	3 (1.3)
日和見感染症	2 (2.4)	1 (0.6)	0	0
PML	0	0	0	0
悪性腫瘍	0	1 (0.6)	0	2 (0.9)
治験薬の注入に伴う反応	2 (2.4)	5 (3.0)	1 (0.7)	6 (2.7)
肝障害	4 (4.9)	3 (1.8)	0	0

数字は例数、( ) 内は%
総括報告書（5.3.5.1-1）Table 12-I.c、Table 12-I.d、Table 12-I.g、CTD 用解析結果 3（5.3.5.3-5）Table 1.1.1.1、Table 1.1.2.1、Table 1.1.3.1、Table 1.1.4.1、Table 1.1.7.1、CTD 用解析結果 6（5.3.5.3-8）Table 1.1.1.1、Table 1.1.1.2、Table 1.1.1.3、Table 1.1.1.4、Table 1.1.1.5、Table 1.1.1.7、Table 1.2.1.1、Table 1.2.2.1、Table 1.2.3.1、Table 1.2.4.1、Table 1.2.7.1 から引用

② 維持期

維持期では、CCT-101 試験と C13006 試験で、投与期間も含め概ね同様の試験デザインで実施され、被験者の選択基準も同様であった。

主な有害事象の発現状況を表 2.7.4.5-32 に示した。

表 2.7.4.5-32 に示すように、CCT-101 試験と C13006 試験で維持期の主な安全性データの発現頻度に大きな違いは見られず、日本人で特有の傾向は見られなかった。また、比較的よく見られる有害事象（いずれかの投与群で発現頻度が 5%以上）についても、試験間で発現内容及び発現頻度に大きな違いは見られず、日本人特有に発現する事象は見られなかった（表 2.7.4.2-26、表 2.7.4.2-27）。

表 2.7.4.5-32　主な有害事象の発現状況（CCT-101 及び C13006）（維持期）

	CCT-101 試験 維持期無作為化例		C13006 試験 ITT 解析対象集団	
	プラセボ n=42	MLN0002 n=41	プラセボ n=126	MLN0002 Q8W n=122
有害事象	33 (78.6)	36 (87.8)	106 (84.1)	100 (82.0)
治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象	6 (14.3)	4 (9.8)	40 (31.7)	37 (30.3)
程度別の有害事象				
軽度	23 (54.8)	30 (73.2)	35 27.88)	37 (30.3)
中等度	8 (19.0)	4 (9.8)	58 (46.0)	56 (45.9)
高度	2 (4.8)	2 (4.9)	13 (10.3)	7 (5.7)
重篤な有害事象	3 (7.1)	4 (9.8)	20 (15.9)	10 (8.2)
治験薬の投与中止に至った有害事象	6 (14.3)	2 (4.9)	15 (11.9)	7 (5.7)

表 2.7.4.5-32　主な有害事象の発現状況（CCT-101 及び C13006）（維持期）（続き）

	CCT-101 試験 維持期無作為化例		C13006 試験 ITT 解析対象集団	
	プラセボ n=42	MLN0002 n=41	プラセボ n=126	MLN0002 Q8W n=122
注意すべき有害事象				
感染症	18 (42.9)	22 (53.7)	52 (41.3)	64 (52.5)
上気道感染症	11 (26.2)	20 (48.8)	38 (30.2)	47 (38.5)
腸管防御機構に関連する感染症	5 (11.9)	4 (9.8)	9 (7.1)	5 (4.1)
日和見感染症	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
PML	0	0	0	0
悪性腫瘍	0	0	2 (1.6)	4 (3.3)
治験薬の注入に伴う反応	0	0	2 (1.6)	5 (4.1)
肝障害	2 (4.8)	2 (4.9)	7 (5.6)	5 (4.1)

数字は例数、( ) 内は%
総括報告書 (5.3.5.1-1) Table 12-M.c、Table 12-M.d、Table 12-M.g、CTD 用解析結果 3 (5.3.5.3-5) Table 1.1.1.1m、Table 1.1.2.1m、Table 1.1.3.1m、Table 1.1.4.1m、Table 1.1.7.1m、CTD 用解析結果 6 (5.3.5.3-8) Table 1.1.1.1m、Table 1.1.1.2m、Table 1.1.1.3m、Table 1.1.1.4m、Table 1.1.1.5m、Table 1.1.1.7m、Table 1.2.1.1m、Table 1.2.2.1m、Table 1.2.3.1m、Table 1.2.4.1m、Table 1.2.7.1m から引用

2.7.4.5.4 薬物相互作用

本剤は抗体製剤であることから、本剤がチトクローム P450 に直接影響を及ぼす可能性、又は影響を受ける可能性は低い。海外第 III 相試験のデータを用いた母集団薬物動態解析では、5-アミノサリチル酸製剤又は免疫調節薬の併用は、本剤のクリアランスに影響を及ぼす因子ではないことが示された（2.7.2.3.5.1）。その他、薬物相互作用の検討を目的とした臨床試験は実施していない。

健康成人を対象とした免疫応答検討試験（C13013 試験）では、本剤は非経口の抗原投与に対する適応免疫応答には影響を及ぼさないものの、経口での抗原投与に対する適応免疫応答を減弱することが示された（2.7.6.8）。

なお、免疫調節薬等を併用した部分集団における安全性成績は 2.7.4.5.2 に示した。

2.7.4.5.5 妊娠及び授乳時の使用

国内及び海外において、妊婦及び授乳時の安全性の検討を目的とした本剤の臨床試験は実施しておらず、これまでに実施したいずれの臨床試験においても妊婦又は授乳婦は組み入れていない。しかしながら、本剤の安全性評価に用いた臨床試験に組み入れられた健康成人又は潰瘍性大腸炎患者において、表 2.7.4.5-33 に示す妊娠例が報告されている。

21 例の妊娠例のうち、8 例が正常出産で、1 例が帝王切開であった。このうち、C13001 試験で本剤 2.0 mg/kg の投与を受けた 1 例は、男児を正常出産し、出生時は健康であったが、生後 1.5 ヵ月時に中枢神経系の先天性異常（左前多小脳回を伴う脳梁欠損症）が確認された。本事象は最終の追跡調査時に未回復であり、治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。また、自然流産が 3 例（C13013 試験でプラセボの投与を受けた 1 例、C13006 試験で本剤 300 mg の Q4W 投与を受けた 1 例及び C13008 試験で本剤 300 mg の投与を受けた 1 例）に見られたが、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。このうち、C13008 試験の 1 例は治験薬最終投与の 17 日後に子宮外妊娠が判明し、自然流産に至った。子宮外妊

娠は、重篤な有害事象として報告された。本事象の程度は軽度、治験薬の処置は投与延期であり、転帰は回復したが後遺症ありであった。

5 例は人工中絶を実施し、4 例は転帰が不明であった。

なお、海外の本剤既承認国で実施中の非介入観察研究では、2017 年 11 月 21 日時点で、妊娠中の潰瘍性大腸炎又はクローン病患者 119 例が登録されており、安全性に関する新たな懸念は見られていない。

表 2.7.4.5-33　治験期間中の妊娠例一覧

試験番号	被験者識別コード	年齢	投与量	投与期間	妊娠が判明した日	転帰
C13009	[redacted]	22	300 mg (製造法 C)	Day 1※ (単回投与)	[redacted] (Day 197)	人工中絶 (転帰日：[redacted])
C13009	[redacted]	26	600 mg (製造法 C)	Day 1※ (単回投与)	[redacted] (Day 197)	正常出産 (転帰日：[redacted])
C13009	[redacted]	21	プラセボ	Day 1※ (単回投与)	[redacted] (Day 29)	不明 出産予定日：[redacted]
C13001	[redacted]	28	2.0 mg/kg	Day 1※ (単回投与)	[redacted] (Day 93)	正常出産 (転帰日：[redacted]) 新生児に先天性異常あり
C13005	[redacted]	22	6.0 mg/kg	Day 1※ (単回投与)	[redacted] (Day 171)	人工中絶 (転帰日：[redacted])
C13013	[redacted]	25	プラセボ	Day 1※ (単回投与)	－	自然流産 (転帰日：[redacted])
C13006	[redacted]	34	プラセボ (維持試験 ITT)	Day 1※ Day 364※	[redacted] (Day 103)	人工中絶 (転帰日：[redacted])
C13006	[redacted]	28	300 mg Q4W (維持試験 ITT)	Day 1※ Day 352※	[redacted] (Day 434)	自然流産 (転帰日：[redacted])
C13006	[redacted]	27	プラセボ (維持期非 ITT)	Day 1※ Day 77※	[redacted] (Day 103)	正常出産 (転帰日：[redacted])
C13006	[redacted]	32	300 mg Q4W (維持期非 ITT)	Day 1※ Day 98※	[redacted] (Day 209)	不明 出産予定日：[redacted]
C13006	[redacted]	30	300 mg Q4W (維持期非 ITT)	Day 1※ Day 15※	[redacted] (Day 42)	正常出産 (転帰日：[redacted])
C13006	[redacted]	36	300 mg Q4W (維持期非 ITT)	Day 1※ Day 182※	[redacted] (Day 212)	不明
C13008	[redacted]	26	300 mg	Day 1※ Day 421※	Day 429※	正常出産 (転帰日：[redacted])
C13008	[redacted]	33	300 mg	Day 1※ Day 309※	Day 429※	正常出産 (転帰日：[redacted])
C13008	[redacted]	39	300 mg	Day 1※ Day 1553※	Day 1570※	自然流産（子宮外妊娠） (転帰日：[redacted])
C13008	[redacted]	36	300 mg	Day 1※ Day 1227※	Day 1270※	帝王切開 (転帰日：[redacted])
C13008	[redacted]	37	300 mg	Day 1※ Day 372※	Day 399※	人工中絶 (転帰日：[redacted])
C13008	[redacted]	29	300 mg	Day 1※ Day 28※	不明	不明 出産予定日：[redacted]
C13008	[redacted]	31	300 mg	Day 1※ Day 282※	Day 378※	人工中絶 (転帰日：[redacted])

※新薬承認情報提供時に置換え

表 2.7.4.5-33　治験期間中の妊娠例一覧（続き）

試験番号	被験者識別コード	年齢	投与量	投与期間	妊娠が判明した日	転帰
CCT-101	[redacted]	23	導入期 MLN0002 維持期 プラセボ 非盲検コホート NA	Day 1※ Day 205※	[redacted] (Day 240)	正常出産 (転帰日：[redacted])
CCT-101	[redacted]	31	導入期 MLN0002 維持期 プラセボ 非盲検コホート NA	Day 1※ Day 148※	[redacted] (Day 183)	正常出産 (転帰日：[redacted])

C13009 試験：総括報告書（5.3.3.1-1）Section 12.3.4、Listing 16.2.2.1D、Listing 16.2.4.2、Listing 16.2.5.1A から引用
C13001 試験：総括報告書（5.3.3.1-2）Section 14.4.3 から引用
C13005 試験：総括報告書（5.3.3.1-3）Section 12.3.4 から引用
C13013 試験：総括報告書（5.3.4.1-2）Section 12.3.4.1 から引用
C13006 試験：総括報告書（5.3.5.1-2）Table 91、Section 15 から引用
C13008 試験：総括報告書（5.3.5.2-1）Table 12.ss、Section 15 から引用
CCT-101 試験：総括報告書（5.3.5.1-1）Table 12-M.o から引用

また、2018 年に発表された本剤の乳汁移行性に関する文献では、本剤の投与を受けた授乳中の IBD 患者を対象とした前向き観察研究において、乳汁を採取した 5 例全例から乳汁中に MLN0002 が検出されたものの、その濃度は 480 ng/mL 未満であり、本剤投与後の血清中濃度の約 1/100 であることが報告されている[1]。当該文献では、本剤の乳汁移行性が確認されたものの、その濃度は低く、乳児の全身又は消化管における免疫抑制を引き起こす可能性は低いことが考察されている。

別の文献では、本剤の投与を受けた授乳中の IBD 患者 5 例における乳汁中 MLN0002 濃度は 0.196～0.318 μg/mL の範囲であり、最高濃度である 0.318 μg/mL は血清中濃度の 1%未満であったことが報告されている[2]。最高濃度である 0.318 μg/mL の母乳を乳児が 1 日あたり 150 mL/kg 摂取した場合、乳児の 1 日あたりの本剤曝露は 0.048 mg/kg と推定される。当該文献では、本剤の乳汁中濃度は最高でも母体の血清中濃度の 1%未満であり、本剤は乳汁中に低濃度で移行すると結論づけられている。

2.7.4.5.6 過量投与

C13008 試験では、クローン病患者で企図的過量投与 1 例及び過量投与 1 例が見られ、いずれも重篤な有害事象として報告された。過量投与の 1 例は、治験薬の投与の中止に至った。いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。その他、本剤の臨床試験では、過量投与の事例は報告されていない。なお、臨床試験では最大 10 mg/kg（体重 75 kg とした場合、申請用量である 300 mg の約 2.5 倍量に相当）までの用量が投与されているが、用量制限毒性は見られなかった。

2.7.4.5.7 薬物乱用

本剤の臨床試験において、薬物乱用及び依存の可能性を示唆する成績は得られていない。

2.7.4.5.8 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象を示唆する成績として、C13008 試験の潰瘍性大腸炎患者の 1 例で薬物離脱性頭痛、クローン病患者の 1 例で薬剤離脱症候群が見られたが、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と報告された。その他に本剤の臨床試験において、離脱症状及び反跳現象を示唆する成績は得られていない。

2.7.4.5.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本剤の臨床試験において、自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能への影響を示唆する成績は得られていない。

2.7.4.6 市販後データ

最新の定期的安全性最新報告（PSUR）（調査期間：2017 年 5 月 20 日から 2017 年 11 月 19 日）では、これまでに実施された本剤の最初の承認日（国際誕生日：2014 年 5 月 20 日）以降に集積された副作用に関する安全性データが含まれている。

本剤は、PSUR の集計時点（2017 年 11 月 19 日）までに、中等症から重症の潰瘍性大腸炎及びクローン病の成人患者の治療薬として、62 ヵ国で承認を取得した。

臨床試験では、2017 年 11 月 19 日までに健康成人及び患者を含む合計 6,138 例が組み入れられ、5,224 例が本剤の投与を受けた。

製造販売後では、本剤の発売後から 2017 年 11 月 19 日までの累計曝露は、アジアで 2,987 人年、オーストラリアで 2,708 人年、ヨーロッパで 59,567 人年及び北・南米で 93,597 人年であり、全世界では合計約 158,859 人年と推定された。

これまでに得られた臨床試験における有効性データ、公表文献及び製造販売後の安全性データを評価した結果、有効性及び安全性に関する新たな懸念は見られなかった。

2.7.4.7 参考文献

[1] Lahat A, Shitrit AB, Naftali T, Milgrom Y, Elyakim R, Goldin E, et al. Vedolizumab Levels in Breast Milk of Nursing Mothers With Inflammatory Bowel Disease. J Crohns Colitis. 2018;12(1):120-3.

[2] Julsgaard M, Kjeldsen J, Bibby BM, Brock B, Baumgart DC. Vedolizumab Concentrations in the Breast Milk of Nursing Mothers With Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology. 2018;154(3):752-4.

2.7.4.8 付録

表 2.7.4.8-付録-1　重篤な有害事象を発現した症例一覧

国内／海外	試験番号	投与群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象名 基本語	発現日	消失日	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	処置	転帰
国内	CPH-001	MLN0002 150 mg	[redacted]	日本人 男性 70	結腸異形成	2011/07/20	2011/09/07	関連あり	中等度	重篤	該当せず	回復
					腹部不快感	2011/02/05	2011/02/06	関連あり	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					眼乾燥	2011/02/26	2011/03/29	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					紫斑	2011/02/20	2011/05/10	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					末梢性浮腫	2011/04/04	2011/08/05	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
					鉄欠乏性貧血*	2011/02/01	－	－	中等度	非重篤	－	未回復
					僧帽弁閉鎖不全症	2011/07/29	－	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	未回復
					潰瘍性大腸炎	2011/07/27	2011/09/07	関連あり	中等度	非重篤	該当せず	回復
		MLN0002 300 mg	[redacted]	日本人 男性 63	イレウス	2011/12/18	2011/12/25	関連あり	中等度	重篤	該当せず	回復
					発疹	2011/06/25	2011/07/06	関連あり	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					胆石症	2011/08/01	－	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	未回復
					慢性蕁麻疹	2011/10/26	2011/11/01	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
					下痢	2011/11/12	2011/11/13	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
					潰瘍性大腸炎	2011/12/30	2012/03/31	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	回復
国内	CCT-101	導入期 プラセボ 維持期 NA 非盲検コホート MLN0002	[redacted]	日本人 男性 60	貧血	2014/7/31	2014/11/20	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					口内炎	2014/8/18	2014/9/1	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					喘息	2014/9/18	2015/2/12	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	回復
					ぶどう膜炎	2014/11/30	2015/2/28	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					鼻咽頭炎	2014/12/25	2015/1/2	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					腰部脊柱管狭窄症	2015/2/4	2015/7/2	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず	回復

表 2.7.4.8-付録-1　重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

国内／海外	試験番号	投与群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象名 基本語	発現日	消失日	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	処置	転帰
					椎間孔狭窄	2015/2/4	2015/7/2	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず	回復
					骨粗鬆症	2015/3/27	－	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	未回復
					鉄欠乏性貧血	2015/5/28	2015/8/27	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					血管穿刺部位内出血	2015/8/27	2015/9/3	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					関節痛	2015/10/1	2015/12/7	関連あり	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					潰瘍性大腸炎	2015/12/17	2016/2/12	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず	回復
					胸部X線異常	2016/3/24	2016/10/24	関連あり	中等度	重篤	該当せず	回復
		導入期 MLN0002 維持期 NA 非盲検コホート MLN0002	[redacted]	日本人 女性 27	潰瘍性大腸炎	2014/9/12	2014/11/12	関連なし	高度	重篤	投与中止	回復
					肝機能異常	2014/12/25	2015/2/16	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
		導入期 MLN0002 維持期 NA 非盲検コホート NA	[redacted]	日本人 男性 22	関節痛	2014/6/2	2014/6/28	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	回復
					毛包炎	2014/6/6	2014/6/9	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					結節性紅斑	2014/6/22	2014/7/24	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
					口下顎ジストニア	2014/6/24	2014/6/29	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
					潰瘍性大腸炎	2014/8/22	2014/9/25	関連なし	中等度	重篤	該当せず	回復
					肝機能異常	2014/9/14	2015/3/21	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復

表 2.7.4.8-付録-1　重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

国内／海外	試験番号	投与群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象名 基本語	発現日	消失日	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	処置	転帰
		導入期 プラセボ 維持期 NA 非盲検コホート MLN0002	[redacted]	日本人 男性 29	鼻咽頭炎	2015/7/2	2015/7/24	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					頭痛	2015/12/15	2015/12/16	関連あり	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					胃腸炎	2015/12/15	2015/12/17	関連あり	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					頭痛	2016/2/3	2016/2/5	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					虫垂炎	2016/4/20	2016/4/28	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず	回復
					鼻咽頭炎	2016/4/25	2016/5/2	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					インフルエンザ	2016/5/6	2016/5/10	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					潰瘍性大腸炎	2016/5/12	2016/10/7	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
		導入期 MLN0002 維持期 プラセボ 非盲検コホート MLN0002	[redacted]	日本人 女性 39	子宮内膜症	2016/3/3	2016/5/3	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず	回復
					子宮内膜症	2016/3/3	－	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	未回復
		導入期 MLN0002 維持期 NA 非盲検コホート MLN0002	[redacted]	日本人 男性 59	味覚異常	2015/1/13	2015/1/31	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					関節周囲炎	2015/6/1	－	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	軽快
					前立腺癌	2015/12/3	2016/1/29	関連あり	高度	重篤	投与量変更せず	回復
					肛門狭窄	2016/3/7	2016/5/26	関連なし	中等度	重篤	該当せず	回復
					爪囲炎	2016/3/15	2016/3/18	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復

表 2.7.4.8-付録-1　重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

国内／海外	試験番号	投与群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象名 基本語	発現日	消失日	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	処置	転帰
		導入期 プラセボ 維持期 NA 非盲検コホート MLN0002	[redacted]	日本人 女性 20	上気道の炎症	2014/4/2	2014/5/2	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					皮脂欠乏性湿疹	2014/12/1	2015/12/4	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					頭痛	2015/1/10	2015/1/31	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					筋炎	2015/7/20	2015/8/15	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	回復
					蕁麻疹	2015/9/1	－	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	未回復
					上気道の炎症	2015/12/1	2015/12/7	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					潰瘍性大腸炎	2016/5/6	2016/6/4	関連なし	高度	重篤	該当せず	回復
					低マグネシウム血症	2016/5/14	－	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	未回復
		導入期 MLN0002 維持期 NA 非盲検コホート MLN0002	[redacted]	日本人 男性 66	貧血	2014/12/29	2015/1/11	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	回復
					白血球減少症	2014/12/29	2015/1/13	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	回復
					潰瘍性大腸炎	2014/12/29	2015/1/28	関連あり	高度	重篤	投与中止	回復
					眼瞼浮腫	2015/1/10	2015/1/12	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2015/1/29	2015/2/6	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
					アミラーゼ増加	2015/1/29	2015/2/14	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
					低アルブミン血症	2015/1/29	2015/2/23	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
					疼痛	2015/1/30	2015/2/4	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
					貧血	2015/2/4	2015/2/14	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
					そう痒症	2015/2/25	2015/8/7	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復

表 2.7.4.8-付録-1　重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

国内／海外	試験番号	投与群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象名 基本語	発現日	消失日	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	処置	転帰
		導入期 MLN0002 維持期 NA 非盲検コホート MLN0002	[redacted]	日本人 男性 24	鼻咽頭炎	2015/7/28	2015/8/17	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					潰瘍性大腸炎	2015/9/4	2015/11/1	関連あり	高度	重篤	投与中止	回復
					ざ瘡	2015/9/29	2015/12/28	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
					医療機器関連感染	2015/10/1	2015/10/8	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
					肛門周囲痛	2015/10/15	2015/10/21	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
		導入期 MLN0002 維持期 NA 非盲検コホート MLN0002	[redacted]	日本人 男性 28	鉄欠乏性貧血	2014/8/27	2014/11/7	関連あり	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					好酸球数増加	2014/10/29	2014/12/4	関連あり	中等度	重篤	投与中止	回復
					上腹部痛	2014/10/31	2014/11/25	関連あり	中等度	重篤	投与中止	回復
		導入期 MLN0002 維持期 NA 非盲検コホート MLN0002	[redacted]	日本人 男性 59	発疹	2015/3/25	－	関連あり	軽度	非重篤	投与量変更せず	未回復
					鉄欠乏性貧血	2015/6/25	2015/11/12	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					アレルギー性鼻炎	2015/10/7	2015/10/13	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					鼻咽頭炎	2015/10/14	2015/10/14	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					鼻咽頭炎	2016/1/31	2016/2/6	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					感染性腸炎	2016/4/14	2016/4/19	関連あり	中等度	重篤	投与量変更せず	回復

表 2.7.4.8-付録-1　重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

国内／海外	試験番号	投与群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象名 基本語	発現日	消失日	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	処置	転帰
		導入期 MLN0002 維持期 NA 非盲検コホート NA	[redacted]	日本人 男性 75	潰瘍性大腸炎	2015/7/29	2015/11/16	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
					舌変色	2015/8/4	2015/8/12	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
					口腔カンジダ症	2015/8/7	2015/8/21	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
					口角口唇炎	2015/8/21	2015/9/14	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
		導入期 MLN0002 維持期 NA 非盲検コホート MLN0002	[redacted]	日本人 女性 40	薬物不耐性	2015/1/17	2015/2/4	関連なし	中等度	重篤	該当せず	回復
					医療機器関連感染	2015/1/25	2015/1/29	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	回復
					不眠症	2015/2/2	－	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	未回復
		導入期 MLN0002 維持期 MLN0002 非盲検コホート MLN0002	[redacted]	日本人 女性 58	上気道の炎症	2014/3/25	2014/3/31	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					筋痙縮	2014/4/3	2014/5/1	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					視力障害	2014/4/24	2014/4/24	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					鼻咽頭炎	2014/8/18	2014/9/11	関連あり	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					鼻咽頭炎	2014/10/8	2014/10/16	関連あり	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					発熱	2014/10/20	2014/12/17	関連あり	高度	重篤	投与量変更せず	回復
					筋肉痛	2014/10/25	2015/11/4	関連あり	高度	重篤	投与量変更せず	回復
					関節痛	2014/10/25	2016/6/6	関連あり	高度	重篤	投与量変更せず	回復
					うつ病	2015/1/6	2016/5/9	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	回復

表 2.7.4.8-付録-1　重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

国内／海外	試験番号	投与群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象名 基本語	発現日	消失日	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	処置	転帰
					睡眠障害	2015/3/31	－	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	未回復
					背部痛	2015/5/26	－	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	未回復
					口腔咽頭痛	2015/6/30	2015/7/4	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					上気道の炎症	2015/11/15	2015/11/20	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
		導入期 プラセボ 維持期 プラセボ 非盲検コホート MLN0002	[redacted]	日本人 女性 73	肛門膿瘍	2014/8/12	2016/4/26	関連あり	高度	重篤	投与量変更せず	回復
					味覚異常	2014/9/26	2016/3/25	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					結節性紅斑	2014/12/2	2016/9/23	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	回復
					口内炎	2014/12/9	2015/3/17	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					湿疹	2015/2/3	2015/3/17	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					切開部位膿瘍	2015/3/31	2015/5/26	関連あり	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
		導入期 MLN0002 維持期 NA 非盲検コホート NA	[redacted]	日本人 男性 72	脱水	2015/11/13	2015/11/17	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
					潰瘍性大腸炎	2015/11/13	2015/12/7	関連あり	高度	重篤	投与中止	回復
					術後創感染	2015/12/1	2015/12/15	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	回復
					鼻咽頭炎	2015/12/26	2016/1/15	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復

表 2.7.4.8-付録-1　重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

国内／海外	試験番号	投与群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象名 基本語	発現日	消失日	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	処置	転帰
		導入期 MLN0002 維持期 MLN0002 非盲検コホート MLN0002	[redacted]	日本人 女性 45	子宮平滑筋腫	2015/4/1	2016/1/14	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず	回復
					末梢性浮腫	2015/4/15	2015/6/29	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					腸閉塞	2015/12/20	2016/6/11	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					ウイルス性上気道感染	2016/10/29	2016/11/7	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
		導入期 プラセボ 維持期 NA 非盲検コホート MLN0002	[redacted]	日本人 女性 44	副鼻腔炎	2015/3/30	－	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	軽快
					爪囲炎	2015/6/16	2015/9/18	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					湿疹	2015/7/24	2015/8/2	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					緊張性頭痛	2015/8/16	－	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	未回復
					結節性紅斑	2015/10/31	－	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず	軽快
					瞼裂斑炎	2015/11/1	2015/12/26	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					咳嗽	2015/11/8	2015/12/1	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					潰瘍性大腸炎	2016/3/29	－	関連なし	高度	重篤	投与中止	軽快
		導入期 MLN0002 維持期 NA 非盲検コホート MLN0002	[redacted]	日本人 男性 45	副鼻腔炎	2015/9/1	－	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	未回復
					咳嗽	2015/9/7	－	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	未回復
					ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	2015/9/21	－	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	未回復
					潰瘍性大腸炎	2015/12/21	2016/4/2	関連なし	高度	重篤	投与中止	回復
					腎障害	2016/1/4	2016/2/22	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復

表 2.7.4.8-付録-1　重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

国内／海外	試験番号	投与群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象名 基本語	発現日	消失日	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	処置	転帰
		導入期 MLN0002 維持期 NA 非盲検コホート NA	[redacted]	日本人 女性 43	潰瘍性大腸炎	2015/11/1	－	関連あり	中等度	非重篤	投与中止	未回復
					骨髄異形成症候群	2015/12/14	－	関連あり	軽度	非重篤	該当せず	未回復
					挫傷	2015/12/25	－	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	未回復
					腰椎骨折	2015/12/27	－	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	未回復
					高血糖	2016/1/12	－	関連なし	高度	重篤	該当せず	軽快
					蜂巣炎	2016/1/12	－	関連あり	中等度	非重篤	該当せず	軽快
					筋炎	2016/1/12	－	関連あり	中等度	非重篤	該当せず	軽快
		導入期 プラセボ 維持期 NA 非盲検コホート NA	[redacted]	日本人 男性 50	潰瘍性大腸炎	2015/7/12	2015/10/15	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
		導入期 MLN0002 維持期 MLN0002 非盲検コホート MLN0002	[redacted]	日本人 男性 54	糖尿病	2015/10/26	2015/11/9	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず	回復
					眼乾燥	2015/12/28	2016/5/2	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					高血圧	2016/1/25	－	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	軽快
		導入期 MLN0002 維持期 NA 非盲検コホート MLN0002	[redacted]	日本人 女性 40	歯周炎	2014/5/15	2014/5/18	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					そう痒症	2014/7/1	2014/11/30	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					湿性咳嗽	2014/9/3	2014/10/28	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					胃腸炎	2015/3/15	2015/3/16	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	回復
					胃腸炎	2015/4/11	2015/4/12	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復

表 2.7.4.8-付録-1　重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

国内／海外	試験番号	投与群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象名 基本語	発現日	消失日	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	処置	転帰
					歯肉膿瘍	2015/6/3	2015/6/5	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					歯肉膿瘍	2015/6/23	2015/6/25	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					腸炎	2015/8/2	2015/8/9	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	回復
					脱水	2015/10/13	2015/10/25	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず	回復
					潰瘍性大腸炎	2015/10/13	2015/11/29	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
		導入期 MLN0002 維持期 NA 非盲検コホート NA	[redacted]	日本人 女性 25	潰瘍性大腸炎	2014/4/21	2014/5/19	関連なし	高度	重篤	投与中止	回復
					白血球数減少	2014/5/9	2014/6/5	関連なし	中等度	重篤	該当せず	回復
		導入期 MLN0002 維持期 NA 非盲検コホート MLN0002	[redacted]	日本人 女性 43	子宮頚部上皮異形成	2015/6/22	2015/10/19	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず	回復
					湿疹	2016/1/4	－	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	未回復
					膀胱炎	2016/1/22	2016/1/27	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					インフルエンザ	2016/1/28	2016/2/2	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					円形脱毛症	2016/2/24	2016/7/31	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					浮動性めまい	2016/3/14	2016/7/25	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					不正子宮出血	2016/4/15	2016/9/30	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					湿疹	2016/5/4	2016/7/11	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復

表 2.7.4.8-付録-1　重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

国内／海外	試験番号	投与群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象名 基本語	発現日	消失日	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	処置	転帰
					膀胱炎	2016/5/6	2016/5/16	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					便秘	2016/5/12	－	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	未回復
					膀胱炎	2016/6/6	2016/7/31	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
		導入期 プラセボ 維持期 NA 非盲検コホート NA	[redacted]	日本人 女性 67	咳嗽	2014/6/24	2014/7/20	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					振戦	2014/7/1	2014/7/6	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
					潰瘍性大腸炎	2014/8/31	2014/9/19	関連なし	中等度	重篤	該当せず	回復
					サイトメガロウイルス感染	2014/9/1	2014/9/16	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
		導入期 プラセボ 維持期 NA 非盲検コホート MLN0002	[redacted]	日本人 男性 65	紅斑	2015/8/13	2015/10/4	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					転倒	2015/10/4	2015/10/4	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					脊椎圧迫骨折	2015/10/4	2016/10/20	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず	回復
					上気道の炎症	2016/1/11	2016/1/14	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					上気道の炎症	2016/4/28	2016/6/2	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
		導入期 MLN0002 維持期 MLN0002 非盲検コホート NA	[redacted]	日本人 男性 47	鼻咽頭炎	2015/9/20	2015/9/29	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					貧血	2015/10/20	2016/12/1	関連あり	中等度	非重篤	投与量変更せず	回復
					咳嗽	2016/1/2	2016/1/12	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					鼻咽頭炎	2016/4/26	2016/6/28	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					潰瘍性大腸炎	2016/10/4	2016/11/14	関連なし	高度	重篤	該当せず	回復

表 2.7.4.8-付録-1　重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

国内／海外	試験番号	投与群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象名 基本語	発現日	消失日	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	処置	転帰
					肝障害	2016/11/1	－	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	未回復
		導入期 MLN0002 維持期 プラセボ 非盲検コホート MLN0002	[redacted]	日本人 男性 56	眼精疲労	2014/11/13	2015/5/1	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					季節性アレルギー	2015/3/9	2015/4/2	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					肉芽腫性皮膚炎	2015/4/13	2015/5/12	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず	回復
					潰瘍性大腸炎	2015/4/28	2015/5/15	関連なし	高度	重篤	投与中止	回復
					肝機能異常	2015/4/30	2015/5/28	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					糖尿病	2015/5/28	2015/10/15	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					過角化	2016/7/6	－	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	未回復
		導入期 プラセボ 維持期 NA 非盲検コホート MLN0002	[redacted]	日本人 男性 16	白血球数増加	2015/7/7	2016/4/5	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					ざ瘡	2015/10/22	－	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	未回復
					上気道感染	2015/12/31	2016/1/13	関連なし	軽度	重篤	該当せず	回復
		導入期 MLN0002 維持期 MLN0002 非盲検コホート MLN0002	[redacted]	日本人 男性 56	咳嗽	2014/6/9	2014/7/1	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					汗疹	2014/6/26	2014/9/20	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					関節痛	2015/5/3	2015/5/19	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	回復
					足部白癬	2016/3/29	－	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	未回復
					頭痛	2016/6/20	2016/7/4	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復

表 2.7.4.8-付録-1　重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

国内／海外	試験番号	投与群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象名 基本語	発現日	消失日	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	処置	転帰
					大腸腺腫	2016/8/2	2016/9/30	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず	回復
					頭痛	2016/9/27	2016/9/30	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
		導入期 MLN0002 維持期 MLN0002 非盲検コホート	[redacted]	日本人 男性 30	鼻咽頭炎	2014/11/25	2014/12/5	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					虫垂炎	2015/5/29	2015/6/3	関連なし	中等度	重篤	該当せず	回復
		導入期 MLN0002 維持期 NA 非盲検コホート MLN0002	[redacted]	日本人 男性 17	潰瘍性大腸炎	2015/3/6	2015/3/30	関連なし	高度	重篤	該当せず	回復
					ストーマ部炎症	2015/4/3	2015/6/16	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
		導入期 MLN0002 維持期 NA 非盲検コホート MLN0002	[redacted]	日本人 男性 66	肩回旋筋腱板症候群	2014/8/25	－	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	軽快
					皮膚炎	2014/8/27	2014/10/8	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					発熱	2014/10/24	2014/10/24	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					十二指腸炎	2014/10/28	2015/1/21	関連なし	軽度	重篤	投与量変更せず	回復
					びらん性胃炎	2014/10/28	2015/1/21	関連なし	軽度	重篤	投与量変更せず	回復
					潰瘍性大腸炎	2015/4/11	2015/5/27	関連なし	中等度	重篤	該当せず	回復

表 2.7.4.8-付録-1　重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

国内／海外	試験番号	投与群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象名 基本語	発現日	消失日	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	処置	転帰
		導入期 MLN0002 維持期 NA 非盲検コホート MLN0002	[redacted]	日本人 男性 76	潰瘍性大腸炎	2014/10/29	2014/12/1	関連なし	中等度	重篤	該当せず	回復
					咽頭炎	2014/12/17	2015/1/14	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
		導入期 MLN0002 維持期 NA 非盲検コホート MLN0002	[redacted]	日本人 男性 56	胸痛	2015/5/4	2015/5/6	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					感染性湿疹	2015/5/12	2015/6/2	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					胸痛	2015/6/10	2015/6/10	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					糖尿病	2015/8/4	－	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	未回復
					歯周炎	2015/8/7	－	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	未回復
					胸痛	2015/8/19	2015/8/20	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					胸痛	2016/2/17	2016/2/17	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					鼻咽頭炎	2016/3/11	2016/3/19	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					胸痛	2016/3/29	2016/3/29	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					狭心症	2016/9/6	－	関連なし	中等度	重篤	該当せず	未回復

表 2.7.4.8-付録-1　重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

国内／海外	試験番号	投与群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象名 基本語	発現日	消失日	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	処置	転帰
		導入期 プラセボ 維持期 NA 非盲検コホート MLN0002	[redacted]	日本人 男性 71	鉄欠乏性貧血	2015/3/18	2016/4/26	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					中耳炎	2015/6/23	2015/12/8	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					脳神経炎	2015/12/26	－	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず	軽快
					クッシング様症状	2016/5/24	2016/11/15	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
		導入期 MLN0002 維持期 MLN0002 非盲検コホート MLN0002	[redacted]	日本人 男性 45	鼻咽頭炎	2014/10/3	2014/11/18	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					関節痛	2015/4/1	2015/12/22	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					虫垂炎	2015/10/2	2015/10/12	関連あり	中等度	重篤	投与量変更せず	回復
					上気道の炎症	2016/7/10	2016/8/10	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					背部痛	2016/7/25	－	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	未回復
		導入期 プラセボ 維持期 NA 非盲検コホート MLN0002	[redacted]	日本人 男性 59	薬物過敏症	2015/11/2	2015/11/10	関連なし	中等度	重篤	該当せず	回復
		導入期 MLN0002 維持期 NA 非盲検コホート NA	[redacted]	日本人 女性 27	関節痛	2014/11/6	2015/7/13	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					潰瘍性大腸炎	2014/12/24	2015/1/24	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
					瞼裂斑炎	2015/1/3	2015/1/28	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
					不眠症	2015/1/5	2015/1/24	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
					貧血	2015/1/23	2015/2/17	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
					潰瘍性大腸炎	2015/3/31	2015/7/13	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復

表 2.7.4.8-付録-1　重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

国内／海外	試験番号	投与群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象名 基本語	発現日	消失日	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	処置	転帰
		導入期 プラセボ 維持期 NA 非盲検コホート MLN0002	[redacted]	日本人 女性 73	鼻咽頭炎	2015/10/31	2015/11/3	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					白内障	2015/12/12	2016/3/2	関連なし	軽度	重篤	投与量変更せず	回復
					浮動性めまい	2016/3/15	2016/3/17	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					貧血	2016/4/14	2016/5/12	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					感染性腸炎	2016/8/4	2016/8/21	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
		導入期 プラセボ 維持期 プラセボ 非盲検コホート MLN0002	[redacted]	日本人 女性 40	肝機能検査値上昇	2014/11/14	2015/2/6	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					鼻咽頭炎	2014/11/21	2014/11/27	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					鼻咽頭炎	2015/3/9	2015/3/17	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					鼻咽頭炎	2015/8/7	2015/8/9	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					細菌性腸炎	2015/9/28	2015/10/7	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず	回復
					頭痛	2015/9/29	2015/9/30	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					不眠症	2015/10/2	2015/10/4	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					下痢	2015/11/16	2015/11/26	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					鼻咽頭炎	2016/4/24	2016/4/28	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					回転性めまい	2016/6/2	2016/6/4	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					腹部不快感	2016/8/15	－	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	軽快

表 2.7.4.8-付録-1　重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

国内／海外	試験番号	投与群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象名 基本語	発現日	消失日	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	処置	転帰
					鼻咽頭炎	2016/8/19	2016/8/31	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
		導入期 MLN0002 維持期 NA 非盲検コホート NA	[redacted]	日本人 男性 62	悪心	2015/9/29	2015/10/16	関連あり	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					潰瘍性大腸炎	2015/10/28	2016/1/18	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
					鼻咽頭炎	2016/1/22	2016/1/31	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
		導入期 MLN0002 維持期 NA 非盲検コホート NA	[redacted]	日本人 男性 46	発熱	2014/9/13	2014/9/14	関連あり	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					頭痛	2014/9/13	2014/9/15	関連あり	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					発熱	2014/9/27	2014/9/28	関連あり	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					潰瘍性大腸炎	2014/11/8	2014/11/22	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
					鼻咽頭炎	2015/1/11	2015/1/18	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
					肺炎	2015/2/14	2015/4/7	関連なし	中等度	重篤	該当せず	回復
		導入期 MLN0002 維持期 プラセボ 非盲検コホート MLN0002	[redacted]	日本人 男性 60	副鼻腔炎	2015/8/29	2015/10/27	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	回復
					頭痛	2015/8/29	2015/11/10	関連あり	中等度	非重篤	投与量変更せず	回復
					口内炎	2015/9/30	2015/10/30	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					白血球数減少	2015/10/21	2015/11/13	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					潰瘍性大腸炎	2015/10/21	2015/11/18	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
					血中クレアチニン増加	2015/11/2	2015/11/7	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
					そう痒症	2015/11/4	2015/11/30	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復

表 2.7.4.8-付録-1　重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

国内／海外	試験番号	投与群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象名 基本語	発現日	消失日	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	処置	転帰
		導入期 MLN0002 維持期 NA 非盲検コホート MLN0002	[redacted]	日本人 女性 23	喘息	2015/8/11	2015/8/22	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					喘息	2015/10/9	2015/10/23	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					潰瘍性大腸炎	2015/11/14	2015/11/24	関連なし	中等度	重篤	該当せず	回復
		導入期 MLN0002 維持期 NA 非盲検コホート MLN0002	[redacted]	日本人 男性 32	鼻咽頭炎	2015/3/22	2015/4/27	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					上腹部痛	2015/7/8	－	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	未回復
					上気道の炎症	2015/8/5	2015/9/4	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	2015/11/13	2015/12/7	関連あり	中等度	重篤	投与量変更せず	回復
					感覚鈍麻	2015/11/17	2016/1/22	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					蕁麻疹	2015/11/19	2015/11/26	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					紅斑	2015/11/25	2015/11/28	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					末梢腫脹	2015/11/25	2015/11/28	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					四肢痛	2015/11/25	2015/11/28	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					甲状腺機能亢進症	2015/12/7	－	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	未回復
					筋肉痛	2016/2/21	2016/4/15	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					筋骨格痛	2016/4/9	2016/4/18	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復

表 2.7.4.8-付録-1　重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

国内／海外	試験番号	投与群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象名 基本語	発現日	消失日	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	処置	転帰
					ばら色粃糠疹	2016/4/25	2016/6/20	関連あり	中等度	非重篤	投与量変更せず	回復
					アレルギー性結膜炎	2016/8/22	－	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	未回復
		導入期 MLN0002 維持期 NA 非盲検コホート MLN0002	[redacted]	日本人 男性 71	狭心症	2015/11/26	－	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず	軽快
					嘔吐	2016/2/6	2016/2/7	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					筋骨格硬直	2016/4/8	－	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	未回復
					舌痛	2016/6/3	2016/6/4	関連あり	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
		導入期 MLN0002 維持期 NA 非盲検コホート NA	[redacted]	日本人 男性 22	気道感染	2015/10/11	2015/10/30	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
					潰瘍性大腸炎	2015/10/26	2016/2/20	関連なし	高度	重篤	投与中止	回復
					悪心	2015/10/30	2015/11/3	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
					不眠症	2015/11/2	2015/11/17	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
					ジストニア	2015/11/8	2015/11/9	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
					肺炎	2015/11/18	2016/1/13	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	回復
					骨盤膿瘍	2015/11/26	2015/12/30	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	回復
					鼻炎	2015/12/11	－	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	未回復
					腸炎	2015/12/28	2016/1/1	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	回復
					脱水	2015/12/30	2016/1/3	関連なし	高度	重篤	該当せず	回復
					急性腎前性腎不全	2015/12/30	2016/1/4	関連なし	高度	重篤	該当せず	回復
					ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	2015/12/30	2016/2/20	関連なし	中等度	重篤	該当せず	回復
					低カリウム血症	2016/1/3	2016/1/8	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
					喘息	2016/1/5	2016/2/5	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	回復
					浮腫	2016/1/6	2016/4/8	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
					ざ瘡	2016/2/2	2016/7/1	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復

表 2.7.4.8-付録-1　重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

国内／海外	試験番号	投与群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象名 基本語	発現日	消失日	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	処置	転帰
		導入期 MLN0002 維持期 MLN0002 非盲検コホート MLN0002	[redacted]	日本人 女性 65	肺炎	2014/8/10	2014/9/18	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					白内障	2014/12/16	－	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	未回復
					上気道の炎症	2015/1/13	2015/1/23	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					肩回旋筋腱板症候群	2015/10/4	－	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	未回復
					上気道の炎症	2016/1/5	2016/1/20	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					悪心	2016/4/16	2016/5/3	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					白内障	2016/4/19	2016/6/14	関連なし	軽度	重篤	投与量変更せず	回復
					筋骨格痛	2016/6/13	2016/7/19	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					転倒	2016/6/21	2016/6/21	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					擦過傷	2016/6/21	2016/6/25	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					挫傷	2016/6/21	2016/7/19	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					上気道の炎症	2016/11/22	－	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	未回復
		導入期 MLN0002 維持期 NA 非盲検コホート NA	[redacted]	日本人 女性 31	血管穿刺部位腫脹	2015/8/21	2015/8/22	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					貧血	2015/8/21	2015/10/20	関連なし	軽度	重篤	投与中止	回復
					悪心	2015/10/5	2015/10/5	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
					尾骨痛	2015/12/7	2015/12/15	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
					湿疹	2015/12/10	2015/12/18	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復

表 2.7.4.8-付録-1　重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

国内／海外	試験番号	投与群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象名 基本語	発現日	消失日	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	処置	転帰
		導入期 MLN0002 維持期 MLN0002 非盲検コホート MLN0002	[redacted]	日本人 女性 41	紅斑	2015/8/12	2015/8/12	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					鼻咽頭炎	2016/1/11	2016/1/20	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					鼻咽頭炎	2016/2/21	2016/2/27	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					潰瘍性大腸炎	2016/3/25	2016/6/3	関連あり	高度	重篤	投与中止	回復
					ざ瘡	2016/4/2	－	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	未回復
		導入期 MLN0002 維持期 プラセボ 非盲検コホート MLN0002	[redacted]	日本人 女性 49	深部静脈血栓症	2014/10/31	2015/1/30	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず	回復
					鼻咽頭炎	2015/1/8	2015/2/3	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					貧血	2015/6/1	2015/7/17	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
		導入期 プラセボ 維持期 プラセボ 非盲検コホート MLN0002	[redacted]	日本人 男性 57	鼻咽頭炎	2015/9/4	2015/9/13	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					ウイルス性腸炎	2016/2/3	2016/2/9	関連あり	中等度	重篤	投与量変更せず	回復
					静脈炎	2016/2/4	2016/2/5	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
		導入期 MLN0002 維持期 MLN0002 非盲検コホート MLN0002	[redacted]	日本人 女性 68	発熱	2015/9/9	2015/9/10	関連あり	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					筋拘縮	2015/12/20	2016/2/12	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					齲歯	2016/1/19	2016/3/18	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					頚腕症候群	2016/2/1	－	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	未回復
					潰瘍性大腸炎	2016/3/11	2016/7/22	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復

表 2.7.4.8-付録-1　重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

国内／海外	試験番号	投与群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象名 基本語	発現日	消失日	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	処置	転帰
					顔面部神経痛	2016/3/20	2016/8/19	関連あり	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					緊張性膀胱	2016/3/29	2016/7/22	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					腎盂腎炎	2016/5/25	2016/5/30	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
					術後膿瘍	2016/5/25	2016/6/5	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
					ストーマ部膿瘍	2016/5/30	－	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	未回復
					関節痛	2016/6/16	2016/8/19	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
					尿路感染	2016/6/20	2016/6/27	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
					変形性関節症	2016/6/25	－	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	未回復
					壊疽性膿皮症	2016/7/6	－	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	未回復
		導入期 MLN0002 維持期 NA 非盲検コホート MLN0002	[redacted]	日本人 男性 40	鼻咽頭炎	2014/12/8	2014/12/28	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					喘息	2015/1/16	2015/1/26	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					喘息	2015/2/23	2015/2/27	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					潰瘍性大腸炎	2015/3/23	2015/5/2	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
					不眠症	2015/4/22	2015/6/5	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
		導入期 MLN0002 維持期 NA 非盲検コホート MLN0002	[redacted]	日本人 男性 62	潰瘍性大腸炎	2016/6/20	2016/9/15	関連なし	中等度	重篤	該当せず	回復
					皮膚嚢腫	2016/7/6	2016/7/20	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
					痔核	2016/7/6	－	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	未回復

表 2.7.4.8-付録-1　重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

国内／海外	試験番号	投与群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象名 基本語	発現日	消失日	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	処置	転帰
		導入期 MLN0002 維持期 NA 非盲検コホート MLN0002	[redacted]	日本人 女性 53	鼻咽頭炎	2014/10/17	2014/10/23	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	回復
					鼻咽頭炎	2014/11/7	2014/11/28	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	回復
					血中ブドウ糖増加	2014/12/12	2014/12/26	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					鼻咽頭炎	2014/12/26	2014/12/31	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					足骨折	2015/2/18	2016/11/14	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					ステロイド離脱症候群	2015/6/12	－	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	未回復
					食道カンジダ症	2015/11/20	2016/1/3	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					転倒	2016/1/26	2016/1/26	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					橈骨骨折	2016/1/26	－	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず	軽快
					鼻咽頭炎	2016/5/13	2016/11/14	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					肋骨骨折	2016/6/24	2016/11/14	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
		導入期 MLN0002 維持期 プラセボ 非盲検コホート MLN0002	[redacted]	日本人 男性 30	蕁麻疹	2015/8/12	2016/9/20	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					腹痛	2015/8/22	－	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	未回復
					肋骨骨折	2015/10/30	2016/1/12	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					アレルギー性結膜炎	2016/1/12	2016/1/19	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					潰瘍性大腸炎	2016/2/6	2016/3/31	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
					細菌性腸炎	2016/2/6	2016/3/31	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復

表 2.7.4.8-付録-1　重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

国内／海外	試験番号	投与群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象名 基本語	発現日	消失日	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	処置	転帰
					脂漏性皮膚炎	2016/7/26	2016/9/20	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
		導入期 プラセボ 維持期 NA 非盲検コホート MLN0002	[redacted]	日本人 男性 60	鼻咽頭炎	2015/12/14	2015/12/18	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					尿管結石症	2015/12/23	2016/1/5	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					血中クレアチニン増加	2015/12/25	2016/1/20	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					歯周炎	2016/1/13	2016/1/16	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					変形性関節症	2016/4/1	2016/10/7	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず	回復
					帯状疱疹	2016/4/26	2016/8/16	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	回復
					汗疹	2016/5/30	－	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	未回復
					鼻咽頭炎	2016/6/22	2016/6/29	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					変形性脊椎症	2016/8/25	－	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	未回復
		導入期 MLN0002 維持期 NA 非盲検コホート NA	[redacted]	日本人 男性 23	潰瘍性大腸炎	2015/3/31	2015/4/24	関連あり	中等度	重篤	投与中止	回復
					咳嗽	2015/4/6	2015/4/24	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
					サイトメガロウイルス感染	2015/4/21	2015/4/28	関連あり	軽度	非重篤	該当せず	回復
					鼻咽頭炎	2015/5/8	2015/5/19	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
					潰瘍性大腸炎	2015/6/19	2015/10/23	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	回復

表 2.7.4.8-付録-1　重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

国内／海外	試験番号	投与群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象名 基本語	発現日	消失日	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	処置	転帰
		導入期 プラセボ 維持期 プラセボ 非盲検コホート MLN0002	[redacted]	日本人 男性 50	鼻咽頭炎	2015/10/10	2015/10/20	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					白血球数増加	2015/10/13	2015/12/9	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					胃腸炎	2016/4/1	2016/4/5	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず	回復
					潰瘍性大腸炎	2016/4/4	2016/4/13	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず	回復
					胃食道逆流性疾患	2016/4/11	－	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	軽快
		導入期† プラセボ 維持期 NA 非盲検コホート‡ MLN0002	[redacted]	日本人 女性 73	クロストリジウム・ディフィシレ感染†	2015/3/18	2015/3/30	関連あり	中等度	重篤	投与量変更せず	回復
					体内異物‡	2015/6/26	2015/6/30	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず	回復
					脊椎圧迫骨折	2015/8/5	－	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	未回復
					齲歯	2015/9/15	2015/9/25	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					潰瘍性大腸炎‡	2015/11/25	2016/4/1	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず	回復
					鼻炎	2015/12/19	2015/12/30	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					手首関節骨折	2016/2/10	2016/3/30	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	回復
					齲歯	2016/7/14	2016/10/19	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復

表 2.7.4.8-付録-1　重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

国内／海外	試験番号	投与群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象名 基本語	発現日	消失日	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	処置	転帰
		導入期 MLN0002 維持期 MLN0002 非盲検コホート MLN0002	[redacted]	日本人 男性 43	不眠症	2015/7/10	2015/7/18	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	回復
					鼻咽頭炎	2015/10/6	2015/10/10	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	回復
					片頭痛	2016/1/6	－	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	軽快
					嘔吐	2016/5/20	2016/5/20	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					鼻咽頭炎	2016/6/8	2016/6/10	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					潰瘍性大腸炎	2016/6/20	－	関連なし	中等度	重篤	投与中止	軽快
					不眠症	2016/9/28	2016/9/28	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
		導入期 MLN0002 維持期 NA 非盲検コホート NA	[redacted]	日本人 女性 54	潰瘍性大腸炎	2015/9/11	2015/11/17	関連なし	高度	重篤	投与中止	回復
					腎機能障害	2015/9/24	2015/11/16	関連なし	軽度	非重篤	投与中止	回復
海外	C13005	6 mg/kg 高体重	[redacted]	白人 男性 42	背部痛	2008/02/29	－	関連なし	中等度	重篤	PH	不明
					副鼻腔うっ血	2007/10/14	2007/10/17	関連あり	軽度	非重篤	NAT	回復
海外	M200-022	プラセボ	[redacted]	白人 女性 25	潰瘍性大腸炎増悪	2002/01/05	2002/01/27	None	中等度	重篤	PH	回復
					背部痛	2001/12/12	2002/04/10	None	高度	非重篤	CM	回復
					潰瘍性大腸炎増悪	2001/12/12	－	None	高度	非重篤	CM	継続
					貧血ＮＯＳ	2002/03/03	2002/04/10	None	中等度	非重篤	CM	回復
					結膜障害ＮＯＳ	2001/12/20	2002/04/10	None	中等度	非重篤	NAT	回復
					腹部圧痛	2001/12/20	2002/01/12	None	中等度	非重篤	CM	回復
					裂肛	2002/02/08	2002/03/18	None	中等度	非重篤	CM	回復
					直腸炎ＮＯＳ	2002/02/08	2002/03/18	None	中等度	非重篤	CM	回復
					消化不良	2002/01/23	2002/01/27	None	中等度	非重篤	CM	回復

表 2.7.4.8-付録-1　重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

国内／海外	試験番号	投与群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象名 基本語	発現日	消失日	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	処置	転帰
		プラセボ	[redacted]	白人 男性 30	嘔吐ＮＯＳ	2001/06/08	2001/06/16	Remote	中等度	重篤	PH	回復
					嘔吐ＮＯＳ	2001/06/07	2001/06/07	Remote	高度	非重篤	NAT	回復
		プラセボ	[redacted]	白人 女性 37	潰瘍性大腸炎増悪	2001/05/16	2001/05/22	None	高度	重篤	PH	回復
					腹痛ＮＯＳ	2001/03/14	2001/03/15	None	高度	非重篤	NAT	回復
					腹痛ＮＯＳ	2001/03/17	2001/03/18	None	高度	非重篤	NAT	回復
					腹痛ＮＯＳ	2001/04/17	2001/04/21	None	高度	非重篤	NAT	回復
					腹痛ＮＯＳ	2001/04/23	2001/05/16	None	中等度	非重篤	NAT	回復
					尿異常ＮＯＳ	2001/05/07	2001/05/15	None	軽度	非重篤	CM	回復
		プラセボ	[redacted]	白人 男性 28	潰瘍性大腸炎増悪	2001/04/23	2001/04/25	None	中等度	重篤	PH	回復
					潰瘍性大腸炎増悪	2001/04/23	2001/04/25	None	高度	非重篤	CM	回復
					頭痛ＮＯＳ	2001/03/14	－	Possible	軽度	非重篤	CM	継続
		プラセボ	[redacted]	白人 男性 23	潰瘍性大腸炎増悪	2002/07/09	2002/07/16	None	高度	重篤	PH	回復
					潰瘍性大腸炎増悪	2002/07/08	2002/07/09	None	高度	非重篤	CM	回復
		プラセボ	[redacted]	白人 男性 22	潰瘍性大腸炎増悪	2002/12/10	2002/12/16	None	高度	重篤	PH	回復
					潰瘍性大腸炎増悪	2002/08/22	2002/12/10	None	高度	非重篤	CM	回復
		MLN0002 0.5 mg/kg	[redacted]	白人 女性 50	過敏症ＮＯＳ	2002/02/12	2002/02/12	Probably	中等度	重篤	CM	回復
					蕁麻疹ＮＯＳ	2002/02/12	2002/02/13	Probably	中等度	重篤	CM	回復
					血管神経性浮腫	2002/02/12	2002/02/12	Probably	軽度	重篤	CM	回復
					ヘモグロビン減少	2002/02/28	－	None	中等度	非重篤	CM	継続
					血便	2002/04/09	2002/04/21	None	中等度	非重篤	CM	回復
					関節痛	2002/05/15	－	None	軽度	非重篤	NAT	継続
					皮疹ＮＯＳ	2002/07/01	－	None	軽度	非重篤	NAT	継続
		MLN0002 0.5 mg/kg	[redacted]	白人 女性 26	腹痛ＮＯＳ	2002/11/01	2002/11/05	Remote	軽度	重篤	PH	回復
					発熱	2002/10/28	2002/10/31	None	軽度	非重篤	NAT	回復
					嘔吐ＮＯＳ	2002/10/28	2002/10/31	None	軽度	非重篤	NAT	回復
					肛門痙攣	2002/10/28	－	None	中等度	非重篤	CM	継続
					腹痛ＮＯＳ	2002/11/06	－	None	軽度	非重篤	CM	継続

表 2.7.4.8-付録-1　重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

国内／海外	試験番号	投与群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象名 基本語	発現日	消失日	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	処置	転帰
		MLN0002 0.5 mg/kg	[redacted]	白人 男性 36	サイトメガロウイルス感染	2001/11/02	2001/11/28	Remote	中等度	重篤	PH	回復
					発熱	2001/10/23	2001/11/13	Remote	中等度	非重篤	CM	回復
					好酸球数増加	2001/11/07	2001/11/16	Remote	軽度	非重篤	NAT	回復
					鼻漏	2001/11/21	－	None	軽度	非重篤	CM	回復
		MLN0002 0.5 mg/kg	[redacted]	白人 女性 28	潰瘍性大腸炎増悪	2003/02/03	2003/02/24	None	高度	重篤	PH	回復
					そう痒症ＮＯＳ	2002/10/04	2002/11/01	Possible	軽度	非重篤	NAT	回復
					上気道感染ＮＯＳ	2002/10/14	2002/10/28	Possible	高度	非重篤	CM	回復
					肺炎ＮＯＳ	2002/10/29	2002/11/10	Possible	高度	非重篤	CM	回復
					そう痒症ＮＯＳ	2002/10/04	2002/10/11	Possible	軽度	非重篤	NAT	回復
					潰瘍性大腸炎増悪	2002/09/28	2002/10/30	Remote	高度	非重篤	NAT	回復
					咽喉刺激感	2002/11/14	2002/11/15	None	中等度	非重篤	CM	回復
					潰瘍性大腸炎増悪	2002/11/16	2003/01/28	None	中等度	非重篤	CM	回復
					咽喉頭疼痛	2002/12/13	2002/12/27	None	軽度	非重篤	NAT	回復
					錯感覚	2002/12/13	－	None	軽度	非重篤	NAT	継続
					疲労増悪	2002/12/13	－	None	軽度	非重篤	NAT	継続
					排尿障害	2002/12/13	2002/12/27	None	軽度	非重篤	NAT	回復
					疼痛ＮＯＳ	2002/12/13	2002/12/27	None	軽度	非重篤	NAT	回復
					嚢胞ＮＯＳ	2002/12/10	2003/02/06	None	中等度	非重篤	NAT	回復
					潰瘍性大腸炎増悪	2003/01/29	2003/02/02	Remote	高度	非重篤	CM	回復
					嚢胞ＮＯＳ	2003/02/07	－	None	軽度	非重篤	NAT	継続
					尿路感染ＮＯＳ	2003/02/19	2003/02/26	None	軽度	非重篤	CM	回復
					失神	2003/02/14	2003/02/14	None	高度	非重篤	CM	回復
					処置後痛	2003/02/13	－	None	高度	非重篤	CM	継続
					胃機能障害ＮＯＳ	2003/02/13	－	None	中等度	非重篤	CM	継続
					血中鉄減少	2002/12/11	－	None	中等度	非重篤	CM	継続
					血中マグネシウム減少	2002/12/27	2003/01/24	None	軽度	非重篤	CM	回復

表 2.7.4.8-付録-1　重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

国内／海外	試験番号	投与群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象名 基本語	発現日	消失日	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	処置	転帰
		MLN0002 0.5 mg/kg	[redacted]	白人 女性 40	潰瘍性大腸炎増悪	2002/08/23	2002/10/04	Possible	高度	重篤	PH	回復
					ヘモグロビン減少	2002/08/23	2002/10/17	None	高度	非重篤	CM	回復
					消化不良	2002/08/27	2002/09/04	None	軽度	非重篤	CM	回復
					ジアルジア症	2002/09/03	2002/09/24	Remote	中等度	非重篤	CM	回復
					嘔気	2002/09/05	2002/09/08	None	中等度	非重篤	CM	回復
					血中マグネシウム減少	2002/09/13	2002/09/13	None	中等度	非重篤	CM	回復
					頻脈ＮＯＳ	2002/09/16	2002/09/16	None	中等度	非重篤	NAT	回復
					鼻閉	2002/06/25	2002/06/26	Possible	軽度	非重篤	NAT	回復
					咽喉頭疼痛	2002/06/26	2002/06/26	Remote	軽度	非重篤	NAT	回復
					潰瘍性大腸炎増悪	2002/08/16	2002/08/22	Possible	中等度	非重篤	CM	回復
					関節痛	2002/11/26	－	None	軽度	非重篤	NAT	継続
					不眠症	2002/09/16	2002/09/27	None	軽度	非重篤	CM	回復
					頭痛ＮＯＳ	2002/09/15	2002/09/15	None	中等度	非重篤	CM	回復
					クッシング様	－	－	None	軽度	非重篤	NAT	継続
		MLN0002 0.5 mg/kg	[redacted]	白人 女性 66	潰瘍性大腸炎増悪	2002/01/03	2002/01/16	None	中等度	重篤	PH	回復
					便培養陽性	2002/01/03	2002/01/16	None	軽度	非重篤	CM	回復
					排便回数増加	2001/12/27	2002/01/16	None	高度	非重篤	CM	回復
					血便	2001/12/27	2002/01/16	None	高度	非重篤	CM	回復
					膀胱感染ＮＯＳ	2002/03/04	2002/03/18	None	軽度	非重篤	CM	回復
					皮疹ＮＯＳ	2002/05/15	－	None	軽度	非重篤	CM	継続
					潰瘍性大腸炎増悪	2001/12/27	2002/01/02	None	中等度	非重篤	CM	回復
		MLN0002 2.0 mg/kg	[redacted]	白人 男性 48	潰瘍性大腸炎増悪	2001/06/11	2001/07/18	None	高度	重篤	PH	回復
					潰瘍性大腸炎増悪	2001/06/10	－	None	高度	非重篤	CM	継続
					ヘモグロビン減少	2001/06/07	2001/06/12	None	軽度	非重篤	CM	回復
					血中カリウム減少	2001/06/11	2001/06/15	None	中等度	非重篤	CM	回復
					便培養陽性	2001/06/12	2001/06/25	None	高度	非重篤	CM	回復
					眼瞼炎	2001/06/10	2001/06/15	None	中等度	非重篤	NAT	回復

表 2.7.4.8-付録-1　重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

国内／海外	試験番号	投与群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象名 基本語	発現日	消失日	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	処置	転帰
		MLN0002 2.0 mg/kg	[redacted]	白人 女性 61	潰瘍性大腸炎増悪	2002/03/20	2002/04/15	None	高度	重篤	PH	回復
					ステロイド離脱症候群	2002/04/25	2002/05/03	None	高度	重篤	PH	回復
					敗血症ＮＯＳ	2002/04/25	2002/05/03	None	中等度	重篤	PH	回復
					腹痛増悪	2002/03/04	2002/03/21	None	高度	非重篤	CM	回復
					直腸出血	2002/03/04	2002/03/21	None	高度	非重篤	CM	回復
					下痢増悪	2002/03/04	2002/03/21	None	高度	非重篤	CM	回復
					貧血ＮＯＳ	2002/04/25	2002/05/28	None	中等度	非重篤	CM	回復
					処置後痛	2002/04/16	2002/04/23	None	中等度	非重篤	CM	回復
					処置後痛	2002/04/24	2002/04/26	None	高度	非重篤	NAT	回復
		MLN0002 2.0 mg/kg	[redacted]	白人 男性 36	潰瘍性大腸炎増悪	2001/10/11	2001/11/09	None	高度	重篤	PH	回復
					季節性アレルギー	2001/05/01	－	None	軽度	非重篤	CM	継続
					排便回数増加	2001/09/03	－	None	軽度	非重篤	NAT	継続
					血便	2001/09/03	－	None	軽度	非重篤	NAT	継続
					Ｃ－反応性蛋白増加	2001/10/15	－	None	中等度	非重篤	NAT	継続
					白血球数増加	2001/10/15	－	None	中等度	非重篤	NAT	継続
					アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2001/10/15	－	None	中等度	非重篤	NAT	継続
					血中乳酸脱水素酵素増加	2001/10/15	－	None	中等度	非重篤	NAT	継続
					好中球数	2001/10/15	－	None	軽度	非重篤	NAT	継続
					潰瘍性大腸炎増悪	2001/09/14	－	None	中等度	非重篤	CM	継続
		MLN0002 2.0 mg/kg	[redacted]	白人 男性 39	椎間板変性症ＮＯＳ	2001/08/27	2001/09/04	None	高度	重篤	PH	回復
					大葉性肺炎ＮＯＳ	2001/08/30	2001/09/04	None	軽度	重篤	CM	回復
					麦粒腫	2001/07/27	2001/07/31	None	軽度	非重篤	NAT	回復
					直腸出血	2001/11/09	2001/12/04	None	軽度	非重篤	CM	回復
					食欲減退ＮＯＳ	2001/11/09	2001/12/04	None	軽度	非重篤	NAT	回復
					疲労	2001/11/09	－	None	軽度	非重篤	NAT	継続

表 2.7.4.8-付録-1　重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

国内／海外	試験番号	投与群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象名 基本語	発現日	消失日	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	処置	転帰
		MLN0002 2.0 mg/kg	[redacted]	白人 女性 48	潰瘍性大腸炎増悪	2001/04/03	2001/04/09	Remote	中等度	重篤	PH	回復
					顎関節障害ＮＯＳ	2001/01/03	2001/01/29	Remote	軽度	非重篤	NAT	回復
					貧血ＮＯＳ	2001/01/08	2001/07/03	Remote	軽度	非重篤	CM	回復
					顎関節障害ＮＯＳ	2001/02/06	2001/04/16	Remote	軽度	非重篤	NAT	回復
					関節腫脹	2001/01/26	2001/02/23	Remote	軽度	非重篤	NAT	回復
					関節痛	2001/02/19	2001/04/16	Remote	軽度	非重篤	NAT	回復
		MLN0002 2.0 mg/kg	[redacted]	白人 女性 19	潰瘍性大腸炎増悪	2001/10/13	2001/10/19	None	中等度	重篤	PH	回復
					クッシング様	2001/11/19	－	None	軽度	非重篤	NAT	継続
		MLN0002 2.0 mg/kg	[redacted]	白人 男性 39	潰瘍性大腸炎増悪	2002/11/01	2002/11/13	None	中等度	重篤	PH	回復
					発熱	2002/07/17	2002/07/18	Remote	軽度	非重篤	CM	回復
					発熱	2002/08/17	2002/08/18	Remote	軽度	非重篤	CM	回復
					浮動性めまい	2002/08/17	2002/08/18	Remote	軽度	非重篤	NAT	回復
					嘔気	2002/08/17	2002/08/18	Remote	軽度	非重篤	NAT	回復
					食欲不振	2002/10/28	2002/11/05	None	軽度	非重篤	NAT	回復
					嘔気	2002/10/28	2002/11/11	None	軽度	非重篤	CM	回復
					潰瘍性大腸炎増悪	2002/10/19	2002/10/31	None	軽度	非重篤	CM	回復
					潰瘍性大腸炎増悪	2002/08/21	2002/10/09	None	軽度	非重篤	CM	回復
		MLN0002 2.0 mg/kg	[redacted]	白人 男性 59	潰瘍性大腸炎増悪	2003/03/17	2003/04/03	None	高度	重篤	PH	回復
					口腔内潰瘍形成	2002/11/25	2002/12/08	None	軽度	非重篤	NAT	回復
					潰瘍性大腸炎増悪	2002/11/25	2003/03/17	None	高度	非重篤	CM	回復
					血中鉄減少	2002/12/03	2002/12/18	None	高度	非重篤	CM	回復
					浮動性めまい	2002/12/29	2003/01/13	None	中等度	非重篤	NAT	回復
					鼻咽頭炎	2003/01/23	2003/02/05	None	中等度	非重篤	CM	回復
					眼痛	2003/02/04	2003/03/04	None	中等度	非重篤	NAT	回復
					多尿	2003/02/01	2003/03/18	None	中等度	非重篤	NAT	回復
					処置後痛	2003/03/18	2003/04/20	None	中等度	非重篤	CM	回復
					大腸菌感染ＮＯＳ	2003/03/25	2003/04/10	None	中等度	非重篤	CM	回復
					そう痒症ＮＯＳ	2003/04/07	－	None	中等度	非重篤	NAT	継続
					処置後痛	2003/04/21	－	None	軽度	非重篤	NAT	継続
					呼吸困難ＮＯＳ	2003/03/25	2003/03/25	None	中等度	非重篤	NAT	回復
					頭痛ＮＯＳ	2003/03/17	2003/03/17	None	中等度	非重篤	CM	回復

表 2.7.4.8-付録-1　重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

国内／海外	試験番号	投与群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象名 基本語	発現日	消失日	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	処置	転帰
		MLN0002 2.0 mg/kg	[redacted]	白人 男性 46	椎間板ヘルニア	2002/03/03	2002/03/13	None	高度	重篤	PH	回復
					インフルエンザ	2001/11/08	2001/11/12	None	中等度	非重篤	CM	回復
					背部痛	2002/02/02	－	None	中等度	非重篤	CM	継続
					口腔内潰瘍形成	2001/11/26	2001/11/27	Remote	軽度	非重篤	NAT	回復
					口腔内潰瘍形成	2001/12/15	2001/12/16	Remote	軽度	非重篤	NAT	回復
					口腔内潰瘍形成	2002/02/24	2002/02/26	None	軽度	非重篤	NAT	回復
		MLN0002 2.0 mg/kg	[redacted]	白人 女性 30	嘔気	2001/06/18	2001/06/20	None	高度	重篤	PH	回復
					嘔吐増悪	2001/06/18	2001/06/20	None	高度	重篤	PH	回復
					食道炎ＮＯＳ	2001/07/13	－	None	中等度	非重篤	CM	継続
					嘔気	2001/06/05	2001/06/05	None	軽度	非重篤	NAT	回復
					嘔吐ＮＯＳ	2001/06/05	2001/06/05	None	軽度	非重篤	NAT	回復
					嘔気	2001/06/08	2001/06/08	None	軽度	非重篤	NAT	回復
					嘔吐ＮＯＳ	2001/06/08	2001/06/08	None	軽度	非重篤	NAT	回復
					熱傷ＮＯＳ	2001/11/24	－	None	軽度	非重篤	NAT	継続
		MLN0002 2.0 mg/kg	[redacted]	白人 女性 46	潰瘍性大腸炎増悪	2001/10/09	2001/10/22	None	高度	重篤	PH	回復
					処置後痛	2001/10/16	2001/11/01	None	中等度	非重篤	CM	回復
					術後悪心	2001/10/16	2001/10/19	None	中等度	非重篤	CM	回復
					処置後痛	2001/10/16	2001/10/20	None	中等度	非重篤	CM	回復
					潰瘍性大腸炎増悪	2001/09/27	2001/10/09	None	中等度	非重篤	CM	回復
		MLN0002 2.0 mg/kg	[redacted]	白人 女性 43	潰瘍性大腸炎増悪	2002/02/07	2002/02/12	None	高度	重篤	PH	回復
					潰瘍性大腸炎増悪	2002/02/02	2002/02/07	None	高度	非重篤	NAT	回復
海外	C13002	MLN0002 2.0 mg/kg	[redacted]	白人 女性 32	胃十二指腸炎	2008/06/02	－	関連なし	中等度	重篤	PH	未回復
					胃十二指腸炎	2008/06/01	2008/06/02	関連なし	軽度	非重篤	NAT	回復したが後遺症あり
		MLN0002 10.0 mg/kg	[redacted]	白人 女性 62	脊椎圧迫骨折	2007/11/06	2007/11/26	関連なし	中等度	重篤	CM、PH	回復したが後遺症あり
					高血圧	2007/11/06	2007/11/08	関連なし	中等度	非重篤	NAT	回復
					脊椎圧迫骨折	2007/11/05	2007/11/05	関連なし	中等度	非重篤	NAT	回復したが後遺症あり
					びらん性胃炎	2007/11/20	－	関連なし	軽度	非重篤	CM	未回復
					慢性腎盂腎炎	2007/11/07	－	関連なし	軽度	非重篤	CM	未回復

表 2.7.4.8-付録-1　重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

国内／海外	試験番号	投与群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象名 基本語	発現日	消失日	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	処置	転帰
					腎結石症	2007/11/08	－	関連なし	軽度	非重篤	NAT	未回復
					骨粗鬆症	2007/11/20	－	関連なし	高度	非重篤	CM	未回復
					平衡障害	2007/11/08	－	関連なし	軽度	非重篤	NAT	未回復
海外	C13013	プラセボ	[redacted]	白人 女性 25	自然流産	2012/06	2012/06	関連なし	軽度	重篤	NAT	回復
					口腔内潰瘍形成	2012/02/26	2012/03/01	関連あり	軽度	非重篤	NAT	回復
					リンパ節症	2012/02/26	2012/03/01	関連あり	軽度	非重篤	NAT	回復
海外	C13006[2)]	プラセボ (ITT)	[redacted]	白人 男性 64.4	結腸異形成	2011/10/19	2011/10/28	関連なし	中等度	重篤	CM、PH	回復
					咳嗽	2010/08/30	2010/09/19	関連なし	中等度	非重篤	CM、CP	回復
					うつ病	2010/10/11	－	関連なし	中等度	非重篤	CM	未回復
					呼吸困難	2011/04/29	2011/06/10	関連なし	軽度	非重篤	CM、CP	回復
					中耳障害	2011/01/02	2011/01/14	関連なし	軽度	非重篤	NAT	回復
					上気道感染	2010/09/29	2010/10/02	関連なし	軽度	非重篤	CM	回復
					結腸異形成	2011/08/22	2011/10/19	関連なし	中等度	非重篤	NAT	回復
		プラセボ (ITT)	[redacted]	白人 女性 50.2	潰瘍性大腸炎	2010/10/08	2010/10/18	関連なし	中等度	重篤	PH	回復
					関節痛	2010/06/09	2010/06/16	関連あり	軽度	非重篤	CM	回復
					片頭痛	2010/05/20	2010/05/21	関連なし	軽度	非重篤	CM	回復
					片頭痛	2010/07/23	2010/07/25	関連あり	中等度	非重篤	CM	回復
					片頭痛	2010/08/13	2010/08/13	関連なし	中等度	非重篤	NAT	回復
					鼻乾燥	2010/07/25	2010/10/20	関連なし	軽度	非重篤	CM	回復
					上気道感染	2010/06/04	2010/06/13	関連あり	軽度	非重篤	CM	回復
					上気道感染	2010/08/20	2010/08/25	関連あり	軽度	非重篤	CM	回復
					上気道感染	2010/09/23	2010/10/07	関連あり	軽度	非重篤	CM	回復
		プラセボ (ITT)	[redacted]	白人 男性 25.5	貧血	2010/05/25	2010/08/19	関連あり	中等度	重篤	PH、PD	回復
					発熱	2010/05/25	2010/08/19	関連あり	中等度	重篤	PH、PD	回復
					体重減少	2010/05/25	2010/08/19	関連あり	中等度	重篤	PH、PD	回復
					頭痛	2010/04/24	2010/04/24	関連なし	中等度	非重篤	CM	回復
					インフルエンザ	2010/03/18	2010/04/03	関連あり	中等度	非重篤	CM	回復
					尿路感染	2010/03/29	2010/04/03	関連あり	中等度	非重篤	CM	回復

表 2.7.4.8-付録-1　重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

国内／海外	試験番号	投与群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象名 基本語	発現日	消失日	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	処置	転帰
		プラセボ（ITT）	[redacted]	白人 男性 55.8	大動脈弁狭窄	2010/11/30	2010/12/07	関連なし	高度	重篤	CP、PH	回復したが後遺症あり
					潰瘍性大腸炎	2011/04/11	2011/04/15	関連あり	中等度	重篤	CM、PH、PD	回復したが後遺症あり
					胸水	2011/01/26	2011/02/16	関連あり	中等度	重篤	CM、CP、PH	回復
					ざ瘡	2011/05/15	－	関連なし	中等度	非重篤	NAT	未回復
					回転性めまい	2010/12/02	－	関連なし	中等度	非重篤	CP	未回復
					異常体重減少*	2010/07/29	2011/02/17	関連なし	軽度	非重篤	NAT	回復
		プラセボ（ITT）	[redacted]	白人 男性 21.5	脳振盪	2011/03/13	2011/03/14	関連なし	中等度	重篤	CP、PH	回復
					上腹部痛	2010/05/22	2010/05/22	関連なし	中等度	非重篤	NAT	回復
					関節炎	2010/12/09	2010/12/15	関連なし	軽度	非重篤	CM	回復
					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2010/09/20	2010/11/15	関連なし	軽度	非重篤	NAT	回復
					排便回数増加	2011/01/31	2011/02/03	関連なし	軽度	非重篤	CM	回復
					胃腸炎	2010/12/31	2011/01/01	関連なし	軽度	非重篤	CM	回復
					胃腸炎	2011/02/05	2011/02/09	関連なし	中等度	非重篤	CM	回復
					関節捻挫	2011/03/30	2011/04/26	関連なし	中等度	非重篤	CM	回復
					白血球増加症	2011/03/13	2011/04/26	関連なし	軽度	非重篤	NAT	回復
					筋痙縮	2010/10/17	2010/10/21	関連なし	中等度	非重篤	CM	回復
					筋肉痛	2010/07/15	2010/08/20	関連なし	軽度	非重篤	NAT	回復
					筋肉痛	2010/09/14	2010/09/15	関連なし	軽度	非重篤	CM	回復
					咽頭炎	2010/11/05	2010/11/13	関連なし	中等度	非重篤	CM	回復
					色素沈着障害	2010/12/08	2011/01/10	関連なし	軽度	非重篤	NAT	回復
					鼻炎	2010/09/30	2010/10/04	関連なし	軽度	非重篤	CM	回復
		プラセボ（ITT）	[redacted]	白人 女性 73.2	ヘモグロビン減少	2010/02/24	2010/05/26	関連なし	中等度	重篤	PH	回復
					貧血	2010/02/07	2010/05/26	関連なし	中等度	非重篤	CM	回復
					咳嗽	2010/02/24	2010/02/28	関連なし	軽度	非重篤	NAT	回復
					発熱	2010/02/23	2010/02/23	関連なし	軽度	非重篤	CM	回復
					副鼻腔炎	2010/06/13	2010/06/20	関連なし	軽度	非重篤	CM、CP	回復
					尿路感染	2009/10/14	2010/05/20	関連なし	中等度	非重篤	CM	回復

表 2.7.4.8-付録-1　重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

国内／海外	試験番号	投与群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象名 基本語	発現日	消失日	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	処置	転帰
		プラセボ（ITT）	[redacted]	白人 男性 56.9	潰瘍性大腸炎	2010/03/04	－	関連なし	高度	重篤	PD	未回復
					静脈血栓症	2010/03/04	2011/12/05	関連あり	高度	重篤	CM、CP	回復
		プラセボ（ITT）	[redacted]	白人 女性 53.0	直腸出血	2010/02/15	2010/02/18	関連なし	中等度	重篤	CP、PH	回復
					下痢	2010/05/03	2010/05/24	関連なし	中等度	非重篤	CM	回復
		プラセボ（ITT）	[redacted]	アジア人 男性 53.0	虫垂炎	2010/12/11	2010/12/14	関連なし	軽度	重篤	CM、CP、PH	回復
		プラセボ（ITT）	[redacted]	アジア人 男性 29.3	虫垂炎	2010/02/08	2010/02/11	関連なし	高度	重篤	CM、CP、PH	回復
					下痢	2010/01/09	2010/01/17	関連なし	高度	非重篤	CM	回復
		プラセボ（ITT）	[redacted]	白人 男性 73.7	結腸癌	2010/12/20	2011/02/02	関連なし	中等度	重篤	PD	回復
					大腸腺腫	2010/11/16	2010/12/08	関連なし	中等度	非重篤	CM、CP	回復
					浮動性めまい	2010/10/14	2010/10/14	関連なし	軽度	非重篤	CP	回復
					発熱	2010/10/03	2010/10/04	関連なし	軽度	非重篤	CM	回復
		プラセボ（ITT）	[redacted]	白人 男性 32.0	感染	2010/06/04	2010/06/16	関連なし	中等度	重篤	CM、PH	回復
					関節痛	2010/05/25	－	関連なし	中等度	非重篤	CM	未回復
					逆流性食道炎	2010/09/08	2010/12/28	関連なし	軽度	非重篤	CM	回復
		プラセボ（ITT）	[redacted]	白人 男性 27.8	潰瘍性大腸炎	2010/08/07	2010/08/13	関連なし	中等度	重篤	CM、PH、PD	回復
		プラセボ（ITT）	[redacted]	白人 女性 50.2	潰瘍性大腸炎	2010/12/19	2010/12/21	関連なし	中等度	重篤	CM、PH	回復
					鼻咽頭炎	2010/12/10	2010/12/11	関連なし	軽度	非重篤	CM、PH	回復
		プラセボ（ITT）	[redacted]	白人 女性 20.6	恥骨骨折	2010/11/23	2010/11/25	関連なし	中等度	重篤	CM、CP、PH	回復したが後遺症あり
					歩行補助用具使用者	2010/11/25	2011/01/03	関連なし	軽度	非重篤	CM	回復
		プラセボ（ITT）	[redacted]	白人 男性 43.3	骨粗鬆症	2010/12/17	2010/12/21	関連なし	軽度	重篤	CM、PH	回復
					潰瘍性大腸炎	2011/04/16	－	関連なし	高度	非重篤	NAT	未回復

表 2.7.4.8-付録-1　重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

国内／海外	試験番号	投与群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象名 基本語	発現日	消失日	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	処置	転帰
		プラセボ（ITT）	[redacted]	白人 男性 33.7	潰瘍性大腸炎	2009/09/29	－	関連なし	中等度	重篤	PH、PD	未回復
		プラセボ（ITT）	[redacted]	白人 男性 26.6	肺炎	2010/05/03	2010/05/20	関連あり	高度	重篤	PH、PD	回復
		プラセボ（ITT）	[redacted]	その他 女性 49.5	潰瘍性大腸炎	2010/05/04	2010/05/13	関連なし	高度	重篤	PH	回復
					腹部膨満	2009/12/15	2010/01/25	関連なし	軽度	非重篤	NAT	回復
					鼓腸	2009/12/15	2010/01/25	関連なし	軽度	非重篤	NAT	回復
					悪心	2009/12/15	2010/01/25	関連なし	軽度	非重篤	NAT	回復
		プラセボ（ITT）	[redacted]	白人 男性 40.5	良性前立腺肥大症	2011/09/13	2011/09/15	関連なし	高度	重篤	CP、PH	回復
					移行上皮癌	2011/09/13	2011/10/25	関連なし	高度	重篤	CM、CP	不明
					潰瘍性大腸炎	2011/05/29	2011/06/02	関連なし	中等度	非重篤	NAT	回復
					排尿困難	2011/06/04	－	関連なし	中等度	非重篤	CM	未回復
					血尿	2011/06/04	－	関連なし	中等度	非重篤	CM	未回復
					鼻閉	2011/03/08	2011/03/13	関連なし	軽度	非重篤	NAT	回復
					気道うっ血	2011/03/08	2011/03/13	関連なし	軽度	非重篤	CM	回復
		MLN0002 Q8W（ITT）	[redacted]	白人 男性 28.0	下気道感染	2010/08/01	2010/08/09	関連あり	中等度	重篤	CM、PH	回復
					貧血	2010/05/11	－	関連あり	中等度	非重篤	CM	未回復
					結膜炎	2010/09/07	2010/09/14	関連あり	軽度	非重篤	CM	回復
					皮膚炎	2010/06/01	2010/08/17	関連あり	軽度	非重篤	NAT	回復
					口腔内潰瘍形成	2010/06/08	2010/08/12	関連あり	軽度	非重篤	NAT	回復
					副鼻腔炎	2010/09/07	2010/09/14	関連あり	軽度	非重篤	CM	回復
					上気道感染	2010/05/08	2010/06/01	関連あり	軽度	非重篤	CM	回復
					上気道感染	2010/07/12	2010/07/31	関連あり	軽度	非重篤	CM	回復したが後遺症あり
					上気道感染	2010/08/12	2010/08/31	関連あり	軽度	非重篤	CM	回復
					蕁麻疹	2010/08/31	2010/08/31	関連あり	中等度	非重篤	CM、PD	回復

表 2.7.4.8-付録-1　重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

国内／海外	試験番号	投与群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象名 基本語	発現日	消失日	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	処置	転帰
		MLN0002 Q8W（ITT）	[redacted]	白人 男性 43.8	気管支炎	2010/01/07	2010/01/11	関連なし	軽度	重篤	CM、CP、PH	回復
					γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2010/09/03	－	関連なし	軽度	非重篤	NAT	未回復
					鼻咽頭炎	2010/02/25	2010/03/03	関連なし	軽度	非重篤	NAT	回復
					ビタミンD欠乏	2010/09/03	－	関連なし	軽度	非重篤	CM	未回復
		MLN0002 Q8W（ITT）	[redacted]	アジア人 男性 38.5	硬化性胆管炎	2011/04/08	2011/04/12	関連なし	中等度	重篤	CM、CP、PH	回復
					関節痛	2011/02/20	－	関連なし	軽度	非重篤	CM	未回復
					クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	2011/04/13	2011/05/04	関連あり	中等度	非重篤	CM	回復
					歯感染	2011/05/20	2011/06/30	関連あり	軽度	非重篤	CM	回復
					上気道感染	2010/12/15	2010/12/21	関連なし	軽度	非重篤	CM	回復
		MLN0002 Q8W（ITT）	[redacted]	白人 女性 44.1	潰瘍性大腸炎	2010/06/25	2010/07/19	関連なし	軽度	重篤	CM、PH	回復
					腹痛	2010/06/25	－	関連なし	軽度	非重篤	NAT	未回復
					クロストリジウム検査陽性	2010/06/25	2010/08/06	関連なし	軽度	非重篤	CM	回復
					痔核	2010/07/09	－	関連なし	軽度	非重篤	CM	未回復
					鉄欠乏性貧血	2010/03/16	－	関連なし	軽度	非重篤	CM	未回復
					過敏性腸症候群	2010/06/15	2010/06/17	関連なし	軽度	非重篤	CM	回復
					上気道感染	2010/03/29	2010/03/30	関連なし	軽度	非重篤	NAT	回復
		MLN0002 Q8W（ITT）	[redacted]	アジア人 女性 42.1	月経過多	2010/08/24	2010/09/26	関連なし	中等度	重篤	CM、CP、PH	回復
					子宮内膜増殖症	2011/01/10	－	関連なし	高度	非重篤	CM	未回復
					筋痙縮	2010/09/18	2011/01/19	関連なし	軽度	非重篤	CM	回復
		MLN0002 Q8W（ITT）	[redacted]	アジア人 女性 46.2	蜂巣炎	2010/07/13	2010/08/16	関連あり	高度	重篤	CM、PH	回復
					不安	2010/05/10	－	関連なし	中等度	非重篤	CM	未回復
		MLN0002 Q8W（ITT）	[redacted]	アジア人 女性 40.7	潰瘍性大腸炎	2010/01/10	2010/01/16	関連なし	中等度	重篤	PH、PD	回復

表 2.7.4.8-付録-1　重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

国内／海外	試験番号	投与群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象名 基本語	発現日	消失日	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	処置	転帰
		MLN0002 Q8W（ITT）	[redacted]	白人 女性 24.2	潰瘍性大腸炎	2009/11/16	2009/12/01	関連なし	中等度	重篤	CM、CP、PH、PD	回復
					うつ病	2010/02/28	－	関連なし	軽度	非重篤	CM	未回復
					口腔カンジダ症	2009/09/01	2009/09/12	関連なし	中等度	非重篤	CM	回復
					口腔ヘルペス	2009/09/01	2009/09/12	関連なし	中等度	非重篤	CM	回復
					丘疹性皮疹	2009/09/21	2009/09/25	関連なし	軽度	非重篤	CM	回復
		MLN0002 Q8W（ITT）	[redacted]	白人 男性 32.7	結腸癌	2010/10/25	－	関連あり	高度	重篤	NAT	未回復
					咳嗽	2010/03/01	2010/03/30	関連なし	中等度	非重篤	NAT	回復
					頭痛	2010/06/09	2010/06/30	関連なし	中等度	非重篤	NAT	回復
					頭痛	2010/07/10	2010/07/10	関連なし	中等度	非重篤	NAT	回復
					発熱	2009/12/07	2009/12/08	関連なし	中等度	非重篤	NAT	回復
					鼻炎	2010/03/01	2010/03/01	関連なし	中等度	非重篤	NAT	回復
		MLN0002 Q8W（ITT）	[redacted]	白人 女性 54.4	転倒	2010/10/21	2010/11/10	関連なし	中等度	重篤	PH	回復
					腓骨骨折	2010/10/21	2010/11/10	関連なし	中等度	重篤	PH	回復
					洞性頻脈	2010/08/24	－	関連なし	軽度	非重篤	NAT	未回復
					尿路感染	2010/08/27	2010/09/04	関連あり	中等度	非重篤	CM	回復
					尿路感染	2010/09/17	－	関連あり	中等度	非重篤	CM	未回復
					心室性期外収縮	2010/08/24	－	関連なし	軽度	非重篤	NAT	未回復
		MLN0002 Q4W（ITT）	[redacted]	白人 女性 28.3	自然流産	2011/09/12	2011/09/12	関連なし	高度	重篤	NAT	回復
					胃腸炎	2011/02/24	2011/02/27	関連なし	軽度	非重篤	NAT	回復
					胃腸炎	2011/04/21	2011/04/23	関連なし	軽度	非重篤	NAT	回復
					単純ヘルペス	2010/12/05	2011/01/04	関連あり	軽度	非重篤	NAT	回復
					注入部位刺激感	2011/02/01	2011/02/01	関連あり	軽度	非重篤	NAT	回復
					喉頭炎	2010/10/26	2010/11/02	関連あり	軽度	非重篤	CM	回復
					喉頭炎	2010/11/19	2010/11/24	関連あり	軽度	非重篤	CM	回復
					鼻咽頭炎	2011/03/01	2011/03/28	関連なし	軽度	非重篤	CM	回復
					悪心	2011/03/04	2011/03/04	関連あり	軽度	非重篤	NAT	回復
					四肢痛	2010/07/06	2010/07/17	関連あり	軽度	非重篤	CM	回復
		MLN0002 Q4W（ITT）	[redacted]	白人 女性 22.1	クレブシエラ感染	2011/08/13	－	関連なし	中等度	重篤	CM、PH	未回復
					潰瘍性大腸炎	2011/08/13	－	関連なし	中等度	重篤	CM、CP、PH	未回復
					腹痛	2011/04/15	2011/06/30	関連なし	中等度	非重篤	CM	回復

表 2.7.4.8-付録-1　重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

国内／海外	試験番号	投与群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象名 基本語	発現日	消失日	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	処置	転帰
					上腹部痛	2011/03/15	2011/04/30	関連なし	軽度	非重篤	CM	回復
					鼻出血	2010/12/15	2010/12/31	関連なし	軽度	非重篤	NAT	回復
					結節性紅斑	2011/04/02	2011/04/11	関連なし	中等度	非重篤	CM	回復
					鉄欠乏性貧血	2010/12/15	2010/12/31	関連なし	中等度	非重篤	CM	回復
		MLN0002 Q4W（ITT）	[redacted]	白人 男性 40.4	深部静脈血栓症	2010/10/25	－	関連なし	高度	重篤	PH	未回復
					歯肉炎	2010/04/09	2010/08/25	関連あり	軽度	非重篤	CM	回復
					注入部位血管外漏出	2010/08/09	2010/08/09	関連なし	軽度	非重篤	DI	回復
					靭帯断裂	2010/08/14	2010/08/21	関連なし	軽度	非重篤	NAT	回復
					鼻咽頭炎	2010/02/25	2010/03/03	関連なし	軽度	非重篤	CM	回復
		MLN0002 Q4W（ITT）	[redacted]	白人 男性 23.4	扁桃炎	2011/06/22	2011/06/25	関連なし	中等度	重篤	PH	回復
					腹部膨満	2011/02/15	2011/07/31	関連なし	軽度	非重篤	CM	回復
					背部痛	2010/11/18	2010/11/26	関連なし	軽度	非重篤	NAT	回復
					頭痛	2010/10/08	2010/10/11	関連なし	軽度	非重篤	CM	回復
					鼻咽頭炎	2011/07/08	2011/07/29	関連なし	軽度	非重篤	CM	回復したが後遺症あり
					口腔咽頭痛	2010/09/01	2010/09/27	関連なし	軽度	非重篤	CM	回復
					扁桃炎	2010/12/03	2011/02/01	関連なし	軽度	非重篤	CP	回復
					歯痛	2010/10/08	2010/10/11	関連なし	軽度	非重篤	CM	回復
		MLN0002 Q4W（ITT）	[redacted]	白人 男性 21.0	潰瘍性大腸炎	2010/07/07	2010/07/16	関連なし	中等度	重篤	PH	回復
					鼻炎	2010/03/27	2010/03/29	関連なし	軽度	非重篤	CM	回復
		MLN0002 Q4W（ITT）	[redacted]	アジア人 女性 30.1	失神	2010/08/14	2010/08/14	関連なし	軽度	重篤	PH	回復
					脱毛症	2010/06/07	2010/10/28	関連なし	中等度	非重篤	NAT	回復
					消化不良	2010/10/20	2010/11/25	関連なし	軽度	非重篤	CM	回復
					扁桃炎	2011/01/26	2011/01/27	関連なし	軽度	非重篤	CM	回復
					上気道感染	2010/07/06	2010/07/27	関連なし	中等度	非重篤	CM	回復
					上気道感染	2010/10/16	2010/10/21	関連なし	軽度	非重篤	CM	回復
					解離性健忘	2010/09/15	－	関連なし	軽度	非重篤	CM、PD	未回復
		MLN0002 Q4W（ITT）	[redacted]	白人 男性 29.9	発疹	2011/11/15	2012/01/13	関連なし	軽度	重篤	PH	回復
					貧血	2011/11/16	2011/11/18	関連なし	中等度	重篤	CM、PH	回復
					発疹	2012/01/09	2012/01/13	関連なし	軽度	重篤	CM、PH	回復
					虹彩炎	2011/02/09	2011/02/24	関連なし	軽度	非重篤	CM	回復

表 2.7.4.8-付録-1　重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

国内／海外	試験番号	投与群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象名 基本語	発現日	消失日	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	処置	転帰
		MLN0002 Q4W（ITT）	[redacted]	白人 女性 33.0	潰瘍性大腸炎	2011/01/17	2011/01/22	関連なし	高度	重篤	PH	回復
					血中カリウム減少	2010/05/11	2010/07/09	関連なし	軽度	非重篤	NAT	回復
					気管支炎	2010/08/26	2010/09/29	関連なし	軽度	非重篤	CM	回復
					不眠症	2010/03/31	2010/04/30	関連なし	軽度	非重篤	CM	回復
		MLN0002 Q4W（ITT）	[redacted]	アジア人 男性 41.4	手首関節骨折	2010/09/25	2010/11/04	関連なし	高度	重篤	PH	回復
					関節痛	2010/07/19	2010/07/19	関連あり	軽度	非重篤	NAT	回復
					アレルギー性鼻炎	2010/08/13	2010/09/12	関連なし	軽度	非重篤	CM	回復
		MLN0002 Q4W（ITT）	[redacted]	白人 女性 67.5	頭位性回転性めまい	2009/04/28	2009/04/30	関連あり	中等度	重篤	CM、CP、PH	回復
					蜂巣炎	2009/06/22	2009/06/30	関連あり	軽度	非重篤	CM、CP	回復
					浮動性めまい	2009/06/08	2009/06/08	関連あり	軽度	非重篤	CM	回復
					失神寸前の状態	2009/08/05	2009/08/05	関連なし	軽度	非重篤	CM	回復
		MLN0002 Q4W（ITT）	[redacted]	白人 女性 35.7	腹痛	2010/07/02	2010/07/05	関連なし	高度	重篤	PH	回復
					潰瘍性大腸炎	2010/04/04	2010/04/06	関連なし	高度	重篤	PH	回復
					腹痛	2009/09/13	2009/09/13	関連なし	中等度	非重篤	NAT	回復
					四肢膿瘍	2009/09/02	2009/09/16	関連なし	軽度	非重篤	CM	回復
					潰瘍性大腸炎	2009/07/19	2009/07/22	関連なし	中等度	非重篤	CM	回復
					潰瘍性大腸炎	2010/02/20	2010/02/25	関連なし	軽度	非重篤	NAT	回復
					潰瘍性大腸炎	2010/03/14	2010/04/03	関連なし	中等度	非重篤	NAT	回復
					陰部ヘルペス	2009/07/06	2009/07/09	関連あり	軽度	非重篤	CM	回復
					頭痛	2009/06/29	2010/07/08	関連あり	軽度	非重篤	CM	不明
					低リン酸血症	2009/08/08	2009/08/14	関連あり	軽度	非重篤	NAT	回復
					インフルエンザ	2010/01/03	2010/01/31	関連なし	軽度	非重篤	NAT	回復
					悪心	2009/07/19	2009/07/19	関連なし	中等度	非重篤	CM	回復
					悪心	2009/09/13	2009/09/13	関連なし	中等度	非重篤	CM	回復
					口腔咽頭痛	2009/06/29	2009/07/06	関連あり	軽度	非重篤	NAT	回復
					皮下結節	2009/08/15	－	関連あり	軽度	非重篤	NAT	未回復
					上気道感染	2010/01/19	2010/01/25	関連なし	軽度	非重篤	NAT	回復
					上気道感染	2010/02/15	2010/02/22	関連なし	軽度	非重篤	CM	回復
					嘔吐	2009/07/19	2009/07/19	関連なし	中等度	非重篤	CM	回復

表 2.7.4.8-付録-1　重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

国内／海外	試験番号	投与群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象名 基本語	発現日	消失日	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	処置	転帰
		プラセボ（非 ITT）	[redacted]	白人 女性 19.0	潰瘍性大腸炎	2009/06/30	2009/07/03	関連あり	中等度	重篤	CM、PH	回復
					潰瘍性大腸炎	2009/08/25	2009/09/07	関連なし	高度	重篤	CM、PH	回復
					胃食道逆流性疾患	2009/10/15	－	関連なし	中等度	非重篤	CM	未回復
					鼻咽頭炎	2009/11/15	－	関連なし	軽度	非重篤	NAT	未回復
		プラセボ（非 ITT）	[redacted]	白人 男性 38.6	肺塞栓症	2009/11/13	2009/11/26	関連なし	高度	重篤	CM、CP	回復
					失語症	2010/02/01	2010/02/10	関連なし	軽度	非重篤	NAT	回復
					関節痛	2010/01/15	2010/01/17	関連なし	軽度	非重篤	NAT	回復
					胸痛	2009/11/10	2009/11/15	関連なし	軽度	非重篤	CM、CP	回復
					呼吸困難	2009/11/10	2009/11/15	関連なし	軽度	非重篤	CM、CP	回復
					不眠症	2010/01/13	－	関連なし	軽度	非重篤	CM	未回復
					記憶障害	2010/02/01	2010/02/10	関連なし	軽度	非重篤	NAT	回復
		プラセボ（非 ITT）	[redacted]	白人 女性 52.0	潰瘍性大腸炎	2010/08/27	2010/09/25	関連なし	中等度	重篤	PH	回復
					背部痛	2010/07/13	2010/07/23	関連なし	中等度	非重篤	CM	回復
					陰部ヘルペス	2010/03/17	2010/03/24	関連なし	中等度	非重篤	CM	回復
					頭痛	2010/03/08	2010/03/19	関連なし	中等度	非重篤	CM	回復
					ヘルペスウイルス感染	2010/03/17	2010/03/24	関連なし	中等度	非重篤	CM	回復
					ヘルペスウイルス感染	2010/07/04	2010/07/11	関連なし	中等度	非重篤	CM	回復
					口腔内潰瘍形成	2010/07/04	2010/07/11	関連なし	中等度	非重篤	CM	回復
					口腔ヘルペス	2010/03/17	2010/03/24	関連なし	中等度	非重篤	CM	回復
					骨粗鬆症	2010/07/16	2010/09/25	関連なし	中等度	非重篤	CM	不明
					鼻炎	2010/04/01	2010/05/05	関連なし	中等度	非重篤	CM	回復
		プラセボ（非 ITT）	[redacted]	アジア人 男性 18.7	潰瘍性大腸炎	2010/02/16	2010/02/27	関連なし	高度	重篤	CM、PH、PD	回復
		プラセボ（非 ITT）	[redacted]	アジア人 男性 31.6	急性膵炎	2009/09/26	2009/12/01	関連なし	軽度	重篤	PH	回復
					リパーゼ増加	2009/10/05	2010/01/12	関連なし	中等度	非重篤	NAT	回復
		プラセボ（非 ITT）	[redacted]	アジア人 女性 32.6	潰瘍性大腸炎	2009/10/05	－	関連あり	中等度	重篤	PH	未回復

表 2.7.4.8-付録-1　重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

国内／海外	試験番号	投与群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象名 基本語	発現日	消失日	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	処置	転帰
		プラセボ（非 ITT）	[redacted]	アジア人 女性 45.9	潰瘍性大腸炎	2009/11/25	2009/12/02	関連なし	中等度	重篤	PH、PD	回復
		プラセボ（非 ITT）	[redacted]	白人 女性 31.3	潰瘍性大腸炎	2009/07/28	2009/08/03	関連なし	軽度	重篤	PH	回復
					潰瘍性大腸炎*	2009/09/10	2009/09/18	関連なし	軽度	重篤	PH	回復
		プラセボ（非 ITT）	[redacted]	アジア人 女性 29.9	歯冠周囲炎	2010/02/01	2010/02/06	関連なし	高度	重篤	PH	回復
					腹痛	2009/08/13	－	関連なし	中等度	非重篤	CM	不明
					咳嗽	2009/11/19	2010/03/31	関連なし	軽度	非重篤	NAT	回復
					眼乾燥	2009/09/09	2009/11/01	関連なし	軽度	非重篤	CM	回復
					歯肉炎	2010/01/29	2010/02/01	関連なし	高度	非重篤	CM	回復
					吐血	2009/08/12	2009/08/12	関連なし	軽度	非重篤	NAT	回復
					頭痛	2010/01/27	2010/01/31	関連なし	高度	非重篤	CM	回復
					嗜眠	2009/10/08	2009/11/03	関連あり	中等度	非重篤	NAT	回復
					嗜眠	2009/11/04	－	関連あり	軽度	非重篤	NAT	未回復
					筋肉痛	2009/10/08	2009/12/01	関連なし	軽度	非重篤	NAT	回復
					筋肉痛	2010/03/15	－	関連なし	軽度	非重篤	NAT	未回復
					悪心	2009/10/08	2010/03/16	関連あり	軽度	非重篤	NAT	回復
					神経炎	2010/06/14	－	関連あり	高度	非重篤	CM	未回復
					起坐呼吸	2009/12/02	2009/12/23	関連あり	軽度	非重篤	NAT	回復
					そう痒症	2009/07/03	2010/03/16	関連あり	軽度	非重篤	CM	回復
					全身性そう痒症	2010/04/21	－	関連なし	中等度	非重篤	CM	未回復
					斑状皮疹	2009/07/05	2009/07/27	関連あり	軽度	非重篤	CM	回復
					斑状皮疹	2009/08/15	2009/11/01	関連あり	軽度	非重篤	CM	回復
					鼻炎	2009/07/01	2009/07/06	関連なし	軽度	非重篤	NAT	回復
					皮膚剥脱	2009/08/15	2010/02/04	関連あり	軽度	非重篤	CM	回復
					上気道感染	2009/09/02	2009/10/04	関連なし	軽度	非重篤	CM	回復
					上気道感染	2010/01/16	2010/03/31	関連なし	軽度	非重篤	CM	回復
					嘔吐	2009/10/08	2010/03/16	関連あり	軽度	非重篤	CM	回復
					嘔吐	2010/04/12	2010/04/14	関連なし	軽度	非重篤	NAT	回復
					嘔吐	2010/06/22	2010/06/22	関連なし	軽度	非重篤	NAT	回復

表 2.7.4.8-付録-1　重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

国内／海外	試験番号	投与群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象名 基本語	発現日	消失日	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	処置	転帰
		プラセボ（非 ITT）	[redacted]	白人 男性 54.6	閉塞性動脈硬化症	2009/09/29	2009/10/02	関連なし	中等度	重篤	CP、PH	回復
					閉塞性動脈硬化症	2010/05/11	2010/05/17	関連なし	中等度	重篤	CM、PH	回復
					末梢血管障害	2009/10/03	－	関連なし	軽度	非重篤	CM	未回復
		プラセボ（非 ITT）	[redacted]	白人 男性 50.8	潰瘍性大腸炎	2010/01/13	2010/03/03	関連なし	高度	重篤	PH、PD	回復
					潰瘍性大腸炎	2009/12/29	2010/01/13	関連なし	中等度	非重篤	CM	回復
					鼻咽頭炎	2010/01/15	2010/01/31	関連なし	軽度	非重篤	CM	回復
		プラセボ（非 ITT）	[redacted]	白人 男性 44.4	腹痛	2009/12/18	2009/12/22	関連なし	高度	重篤	PH	回復
					貧血	2009/11/10	2009/11/12	関連なし	高度	重篤	PH	回復
					健忘	2009/11/20	2009/12/23	関連なし	軽度	非重篤	CP	不明
					背部痛	2009/08/19	2009/10/10	関連なし	中等度	非重篤	CM	回復
					血圧上昇	2009/04/29	2009/10/10	関連なし	軽度	非重篤	CM	回復
					蜂巣炎	2009/07/06	2009/07/20	関連あり	中等度	非重篤	CM	回復
					複視	2009/11/15	2009/12/23	関連なし	軽度	非重篤	CP	不明
					構語障害	2009/12/18	2009/12/23	関連なし	軽度	非重篤	NAT	回復
					胃食道逆流性疾患	2009/05/13	－	関連あり	中等度	非重篤	CM	未回復
					高血圧	2009/10/10	－	関連なし	軽度	非重篤	NAT	未回復
					感覚鈍麻	2009/09/15	2009/12/23	関連なし	軽度	非重篤	NAT	不明
					低カリウム血症	2009/10/10	2009/11/04	関連なし	軽度	非重篤	NAT	回復
					不眠症	2009/08/19	2009/10/10	関連なし	中等度	非重篤	CM	回復
					精神状態変化	2009/11/09	2009/11/30	関連なし	中等度	非重篤	NAT	回復
					悪心	2009/10/26	2009/11/30	関連なし	軽度	非重篤	NAT	回復
					悪心	2009/12/18	2009/12/23	関連なし	中等度	非重篤	CM	不明
					末梢性浮腫	2009/04/15	2009/06/14	関連あり	軽度	非重篤	NAT	回復
					末梢性浮腫	2009/06/15	2009/07/20	関連あり	中等度	非重篤	CM	回復
					末梢性浮腫	2009/09/02	2009/12/19	関連なし	軽度	非重篤	CM	回復
					末梢性浮腫	2009/12/20	2009/12/23	関連なし	軽度	非重篤	NAT	回復
					口腔咽頭痛	2009/10/26	2009/11/02	関連なし	軽度	非重篤	NAT	回復
					肋骨骨折	2009/11/10	2009/12/23	関連なし	軽度	非重篤	CM	不明
					皮膚変色	2009/07/20	2009/09/25	関連あり	中等度	非重篤	NAT	回復
					睡眠時無呼吸症候群	2009/10/10	－	関連なし	軽度	非重篤	NAT	未回復
					失神	2009/10/09	2009/11/10	関連なし	中等度	非重篤	NAT	回復