り、両製剤間で同程度であった。また、AUC_{last}の幾何平均値についても、AUC_{∞}と同様の結果であった。

CLの平均値は、製造法C製剤300 mg群、製造法C製剤600 mg群及び製造法B製剤600 mg群でそれぞれ151 mL/day、157 mL/day及び149 mL/dayであり、投与群間で同程度であった。

$t_{1/2z}$の平均値は、製造法C製剤300 mg群、製造法C製剤600 mg群及び製造法B製剤600 mg群でそれぞれ18.3日、21.0日及び19.4日であり、投与群間で同程度であった。

V_{ss}の平均値は、製造法C製剤300 mg群、製造法C製剤600 mg群及び製造法B製剤600 mg群でそれぞれ4.53 L、5.04 L及び4.73 Lであり、投与群間で同程度であった。また、V_zの平均値は、製造法C製剤300 mg群、製造法C製剤600 mg群及び製造法B製剤600 mg群でそれぞれ3.93 L、4.74 L及び4.12 Lであり、投与群間で同程度であり、これらの推定値は、分子量の大きい蛋白製剤で予想される値であった。

表2.7.6.1-6　各投与群におけるMLN0002の薬物動態学的パラメータ
（薬物動態データの解析対象集団）

パラメータ	単位	投与群	例数	幾何平均値	平均値	CV%
C_{max}	μg/mL	製造法C製剤300 mg	10	115	120	31.1
		製造法C製剤600 mg	24	206	211	23.7
		製造法B製剤600 mg	21	205	207	12.6
AUC_{∞}	μg·day/mL	製造法C製剤300 mg	8	2000	2020	13.2
		製造法C製剤600 mg	22	3890	3970	20.7
		製造法B製剤600 mg	19	4040	4080	16.1
AUC_{last}	μg·day/mL	製造法C製剤300 mg	8	1990	2000	13.5
		製造法C製剤600 mg	22	3750	3840	22.9
		製造法B製剤600 mg	19	3980	4030	17.1
CL	L/day	製造法C製剤300 mg	8	0.150	0.151	12.2
		製造法C製剤600 mg	22	0.154	0.157	19.7
		製造法B製剤600 mg	19	0.148	0.149	13.9
$t_{1/2z}$	day	製造法C製剤300 mg	8	17.9	18.3	22.1
		製造法C製剤600 mg	22	20.5	21.0	20.9
		製造法B製剤600 mg	19	19.0	19.4	21.1
V_z	L	製造法C製剤300 mg	8	3.87	3.93	18.9
		製造法C製剤600 mg	22	4.57	4.74	27.8
		製造法B製剤600 mg	19	4.06	4.12	17.0
V_{ss}	L	製造法C製剤300 mg	8	4.49	4.53	14.3
		製造法C製剤600 mg	22	4.95	5.04	20.9
		製造法B製剤600 mg	19	4.69	4.73	13.1
λ_z	L	製造法C製剤300 mg	8	0.039	0.040	22.6
		製造法C製剤600 mg	22	0.034	0.034	21.1
		製造法B製剤600 mg	19	0.036	0.037	17.4

総括報告書（5.3.3.1-1）Table 11-2から引用

（2）製造法B製剤及び製造法C製剤の生物学的同等性評価

製造法B製剤600 mg及び製造法C製剤600 mgの生物学的同等性評価の結果を表2.7.6.1-7に示した。C_{max}及びAUC_{∞}について、製造法B製剤と製造法C製剤の幾何平均値の比の90%信頼区間はいずれも、生物学的同等性の基準である0.80～1.25の範囲内であった。

表 2.7.6.1-7　製造法 B 製剤と製造法 C 製剤の生物学的同等性評価

	幾何平均値の比 (製造法 B 製剤 600 mg/ 製造法 C 製剤 600 mg)	90%信頼区間	
		下限	上限
C_{max}	0.995	0.908	1.091
AUC_{∞}	1.037	0.944	1.140

総括報告書（5.3.3.1-1）Table 11-3 から引用

2.7.6.1.2.3 薬力学の解析

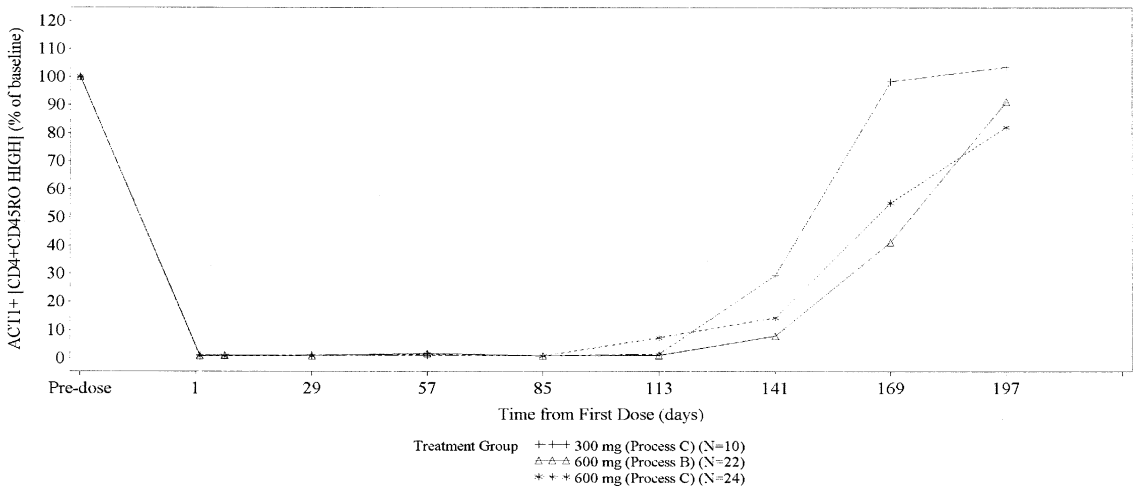
（1）Act-1 及び MAdCAM-1-Fc 結合阻害

Act-1 結合率の経時的推移を投与群別に図 2.7.6.1-3 に示した。また、各投与群の Act-1 及び MAdCAM-1-Fc 結合阻害率を表 2.7.6.1-8 に示した。

製造法 C 製剤 300 mg 群、製造法 B 製剤 600 mg 群及び製造法 C 製剤 600 mg 群のいずれの投与群も、投与後の最初の測定時点（点滴終了 24 時間後）から、Act-1 及び MAdCAM-1-Fc 結合に対するほぼ完全な阻害作用（$\alpha_4\beta_7$ インテグリンの飽和）が見られた。Act-1 結合に対するほぼ完全な阻害作用は、製造法 C 製剤 300 mg 群では 141 日目に消失したが、製造法 C 製剤 600 mg 群及び製造法 B 製剤 600 mg 群ではいずれも 169 日目に消失し、消失までの時間は両製剤間で同程度であった。同様に、MAdCAM-1-Fc 結合に対するほぼ完全な阻害作用も、製造法 C 製剤 300 mg 群では 141 日目に消失したが、製造法 C 製剤 600 mg 群及び製造法 B 製剤 600 mg 群ではいずれも 169 日目に消失した。

いずれの投与群でも、Act-1 マーカーによる E_{max} は約 99%で、MAdCAM-1-Fc マーカーによる E_{max} は約 98%であった。E_{max} には投与量又は血清中濃度との関係は見られなかった。

Act-1 の $AUEC_{last}$ の平均値は、製造法 C 製剤 300 mg 群、製造法 C 製剤 600 mg 群及び製造法 B 製剤 600 mg 群でそれぞれ 13100%･day、13100%･day 及び 16100%･day であり、投与量の増加に伴いわずかに増加した。MAdCAM-1-Fc の $AUEC_{last}$ についても同様の傾向が見られた。



投与方法：本剤は1日目に30分かけて静脈内点滴投与した。
平均値は薬力学データの解析対象集団で50%以上の被験者にデータがある測定時点のみを表示した。
総括報告書（5.3.3.1-1）Figure 11-3から引用

図 2.7.6.1-3　各投与群における Act-1 結合率の経時的推移（薬力学データの解析対象集団）

表 2.7.6.1-8　Act-1 及び MAdCAM-1-Fc 結合阻害率（薬力学データの解析対象集団）

	Act-1 + [$CD4^+CD45RO^{high}$]		MAdCAM + [$CD4^+CD45RO^{high}$]	
	E_{max} (%)	AUEC (%・day)	E_{max} (%)	AUEC (%・day)
製造法 C 製剤 300 mg				
例数	9	9	9	9
平均値（標準偏差）	99.8 (0.285)	13100 (4490)	99.2 (0.563)	12500 (4020)
幾何平均値	99.8	11800	99.2	11300
CV%	0.285	34.3	0.567	32.3
中央値	100	13200	99.4	12900
最小値、最大値	99.4, 100	2730, 19100	98.0, 100	2680, 17000
製造法 B 製剤 600 mg				
例数	18	18	17	17
平均値（標準偏差）	99.7 (0.267)	16100 (3250)	98.3 (0.929)	15800 (3010)
幾何平均値	99.7	15700	98.3	15300
CV%	0.268	20.1	0.945	19.1
中央値	99.7	16900	98.3	16400
最小値、最大値	99.3, 100	5500, 19400	96.6, 99.5	4990, 18400
製造法 C 製剤 600 mg				
例数	24	24	24	24
平均値（標準偏差）	99.7 (0.376)	13100 (5390)	98.1 (2.13)	12800 (4940)
幾何平均値	99.7	11600	98.0	11400
CV%	0.378	41.1	2.18	38.6
中央値	100	15000	98.7	15400
最小値、最大値	98.5, 100	3110, 19400	90.4, 99.7	2800, 18300

AUEC は日ごとのベースラインに対する結合阻害率を観察期間にわたり合計した。
総括報告書（5.3.3.1-1）Table 11-6 から引用

（2）免疫表現型の変化

製造法 C 製剤 300 mg 群、製造法 B 製剤 600 mg 群及び製造法 C 製剤 600 mg 群のいずれも 8 日目をピークとして、$CD4^+$ $CD45RO^+$bright $CD25^+$ β_7^+bright 細胞（$CD3^+$細胞合計の 2%未満）のベースラインからの増加が見られたほか、$CD8^+$ $CD45RO^+$bright $CD25^+$ β_7^+bright 細胞についても若干の増加が見られた。プラセボ投与ではこれらの変化は見られなかった。この T 細胞

サブセットの変化は白血球分画全体の一部（1%未満）であり、循環血中のリンパ球数又は白血球数に増加は見られないことから、全体のリンパ球又は白血球サブセットには影響はなかった。

全体又はフローサイトメトリーで選別された $CD34^+$ 細胞（造血前駆細胞）、$CD3^+$ 細胞全体、$CD103^+$（α_E）細胞、$CD4^+$ 細胞全体、$CD8^+$ 細胞全体、β_7 メモリー細胞又は $CD25^-$ T 細胞について、ベースラインからの変化は見られなかった。また、B 細胞（$CD3^-$ $CD56^-$ リンパ球）又は NK 細胞（$CD8^-$ $CD56^+$ リンパ球）サブセットについても、ベースラインから明らかな変化は見られなかった。

2.7.6.1.2.4 安全性の評価

（1）有害事象

治験薬投与後に見られたすべての有害事象及び治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象について、発現例数及び発現頻度を SOC 及び PT ごとに表 2.7.6.1-9 及び表 2.7.6.1-10 に示した。

本治験では、有害事象が 87 例中 63 例（72%）で報告された。その内訳はプラセボ群で 25 例中 20 例（80%）、本剤群（製造法 C 製剤 300 mg 群、製造法 B 製剤 600 mg 群及び製造法 C 製剤 600 mg 群）で 62 例中 43 例（69%）であった。最も発現頻度の高い有害事象は頭痛、次いで上気道感染であり、頭痛はプラセボ群及び本剤群でそれぞれ 24%及び 27%、上気道感染はそれぞれ 4%及び 23%であった。有害事象の程度は、大部分が軽度又は中等度であった。高度の有害事象は 5 例（6%）に発現し、その内訳は胃食道逆流性疾患、失神、蜂巣炎、頭痛及び粉砕骨折が各 1 例であった。

注入部位反応が製造法 B 製剤 600 mg 群及び製造法 C 製剤 600 mg 群で各 1 例、計 2 例に発現した。両例とも回復し、治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。製造法 C 製剤 300 mg 群では注入部位反応は見られなかった。

治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象は、本剤群では 62 例中 24 例（39%）、プラセボ群では 25 例中 12 例（48%）で報告された。最も発現頻度の高い治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象は上気道感染 7 例（8%）、頭痛 7 例（8%）で、すべてが本剤群であった。

表 2.7.6.1-9　有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）

SOC PT	プラセボ n=25	MLN0002 300 mg n=13	MLN0002 600 mg n=49	MLN0002 合計 n=62	全体 n=87
有害事象発現例数	20 (80)	8 (62)	35 (71)	43 (69)	63 (72)
神経系障害	8 (32)	3 (23)	18 (37)	21 (34)	29 (33)
頭痛	6 (24)	3 (23)	14 (29)	17 (27)	23 (26)
外傷後頭痛	0	0	1 (2)	1 (2)	1 (1)
錯感覚	0	0	2 (4)	2 (3)	2 (2)
異常感覚	1 (4)	0	0	0	1 (1)
感覚鈍麻	0	0	1 (2)	1 (2)	1 (1)
片頭痛	1 (4)	0	2 (4)	2 (3)	3 (3)
浮動性めまい	2 (8)	0	1 (2)	1 (2)	3 (3)
失神	1 (4)	0	0	0	1 (1)
坐骨神経痛	1 (4)	0	0	0	1 (1)
胃腸障害	12 (48)	5 (38)	10 (20)	15 (24)	27 (31)
悪心	4 (16)	2 (15)	3 (6)	5 (8)	9 (10)
嘔吐	4 (16)	0	1 (2)	1 (2)	5 (6)
鼓腸	3 (12)	1 (8)	2 (4)	3 (5)	6 (7)
腹部膨満	1 (4)	0	0	0	1 (1)
腹痛	3 (12)	0	2 (4)	2 (3)	5 (6)
上腹部痛	0	1 (8)	0	1 (2)	1 (1)
下痢	2 (8)	0	1 (2)	1 (2)	3 (3)
胃食道逆流性疾患	1 (4)	0	1 (2)	1 (2)	2 (2)
排便回数減少	1 (4)	0	0	0	1 (1)
歯痛	0	0	1 (2)	1 (2)	1 (1)
胃炎	1 (4)	0	0	0	1 (1)
口内乾燥	0	1 (8)	0	1 (2)	1 (1)
アフタ性口内炎	0	0	1 (2)	1 (2)	1 (1)
感染症および寄生虫症	6 (24)	5 (38)	14 (29)	19 (31)	25 (29)
上気道感染	1 (4)	4 (31)	10 (20)	14 (23)	15 (17)
咽頭炎	0	0	1 (2)	1 (2)	1 (1)
ウイルス性上気道感染	0	0	3 (6)	3 (5)	3 (3)
ウイルス性胃腸炎	2 (8)	0	0	0	2 (2)
ウイルス感染	1 (4)	1 (8)	0	1 (2)	2 (2)
ウイルス性肺炎	0	0	1 (2)	1 (2)	1 (1)
蜂巣炎	0	1 (8)	0	1 (2)	1 (1)
毛包炎	1 (4)	0	0	0	1 (1)
細菌性膣炎	0	1 (8)	0	1 (2)	1 (1)
腹壁膿瘍	0	1 (8)	0	1 (2)	1 (1)
胃腸炎	0	1 (8)	0	1 (2)	1 (1)
膣カンジダ症	0	1 (8)	0	1 (2)	1 (1)
中耳炎	0	1 (8)	0	1 (2)	1 (1)
外陰膣真菌感染	1 (4)	0	0	0	1 (1)
単純ヘルペス	0	0	1 (2)	1 (2)	1 (1)
外陰膣ヒト乳頭腫ウイルス感染	0	0	1 (2)	1 (2)	1 (1)
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	1 (2)	1 (2)	1 (1)
筋骨格系および結合組織障害	7 (28)	2 (15)	4 (8)	6 (10)	13 (15)
関節痛	2 (8)	1 (8)	2 (4)	3 (5)	5 (6)
四肢痛	3 (12)	0	0	0	3 (3)
四肢不快感	1 (4)	0	0	0	1 (1)
筋骨格系胸痛	0	0	1 (2)	1 (2)	1 (1)
骨痛	1 (4)	0	0	0	1 (1)
顎痛	0	1 (8)	0	1 (2)	1 (1)
筋痛	1 (4)	0	1 (2)	1 (2)	2 (2)
肋軟骨炎	1 (4)	0	0	0	1 (1)

表 2.7.6.1-9　有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）（続き）

SOC PT	プラセボ n=25	MLN0002 300 mg n=13	MLN0002 600 mg n=49	MLN0002 合計 n=62	全体 n=87
傷害、中毒および処置合併症	6 (24)	0	6 (12)	6 (10)	12 (14)
皮膚裂傷	2 (8)	0	1 (2)	1 (2)	3 (3)
挫傷	1 (4)	0	0	0	1 (1)
関節捻挫	0	0	2 (4)	2 (3)	2 (2)
背部損傷	1 (4)	0	0	0	1 (1)
頚部損傷	1 (4)	0	0	0	1 (1)
粉砕骨折	0	0	1 (2)	1 (2)	1 (1)
筋挫傷	1 (4)	0	0	0	1 (1)
創傷	0	0	1 (2)	1 (2)	1 (1)
処置による疼痛	0	0	1 (2)	1 (2)	1 (1)
全身障害および投与局所様態	3 (12)	1 (8)	5 (10)	6 (10)	9 (10)
穿刺部位疼痛	0	0	1 (2)	1 (2)	1 (1)
血管穿刺部位内出血	0	0	1 (2)	1 (2)	1 (1)
血管穿刺部位反応	1 (4)	0	0	0	1 (1)
疲労	1 (4)	1 (8)	0	1 (2)	2 (2)
胸部不快感	1 (4)	0	0	0	1 (1)
インフルエンザ様疾患	1 (4)	0	0	0	1 (1)
注入部位反応	0	0	2 (4)	2 (3)	2 (2)
疼痛	0	0	1 (2)	1 (2)	1 (1)
皮膚および皮下組織障害	2 (8)	4 (31)	3 (6)	7 (11)	9 (10)
皮膚炎	1 (4)	1 (8)	0	1 (2)	2 (2)
接触性皮膚炎	1 (4)	0	1 (2)	1 (2)	2 (2)
ざ瘡	0	0	1 (2)	1 (2)	1 (1)
皮膚異常臭	0	0	1 (2)	1 (2)	1 (1)
皮膚色素減少	0	1 (8)	0	1 (2)	1 (1)
炎症後色素沈着変化	0	1 (8)	0	1 (2)	1 (1)
斑状出血	0	1 (8)	0	1 (2)	1 (1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (8)	0	3 (6)	3 (5)	5 (6)
季節性鼻炎	0	0	2 (4)	2 (3)	2 (2)
鼻閉	1 (4)	0	0	0	1 (1)
咽喉頭疼痛	1 (4)	0	1 (2)	1 (2)	2 (2)
咳嗽	1 (4)	0	0	0	1 (1)
生殖系および乳房障害	2 (8)	0	2 (4)	2 (3)	4 (5)
子宮頚部上皮異形成	0	0	1 (2)	1 (2)	1 (1)
勃起不全	0	0	1 (2)	1 (2)	1 (1)
月経困難症	1 (4)	0	0	0	1 (1)
月経過多	1 (4)	0	0	0	1 (1)
子宮痙攣	1 (4)	0	0	0	1 (1)
腟分泌物	1 (4)	0	0	0	1 (1)
眼障害	2 (8)	0	1 (2)	1 (2)	3 (3)
アレルギー性結膜炎	0	0	1 (2)	1 (2)	1 (1)
乾性角結膜炎	1 (4)	0	0	0	1 (1)
霧視	1 (4)	0	0	0	1 (1)
免疫系障害	2 (8)	0	1 (2)	1 (2)	3 (3)
季節性アレルギー	1 (4)	0	1 (2)	1 (2)	2 (2)
節足動物咬傷アレルギー	1 (4)	0	0	0	1 (1)
精神障害	1 (4)	0	2 (4)	2 (3)	3 (3)
不快気分	0	0	1 (2)	1 (2)	1 (1)
多幸気分	0	0	1 (2)	1 (2)	1 (1)
睡眠障害	1 (4)	0	0	0	1 (1)

表 2.7.6.1-9　有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）（続き）

SOC PT	プラセボ n=25	MLN0002 300 mg n=13	MLN0002 600 mg n=49	MLN0002 合計 n=62	全体 n=87
耳および迷路障害	1 (4)	0	1 (2)	1 (2)	2 (2)
耳不快感	1 (4)	0	0	0	1 (1)
聴力低下	1 (4)	0	0	0	1 (1)
回転性めまい	0	0	1 (2)	1 (2)	1 (1)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (2)	1 (2)	1 (1)
リンパ節症	0	0	1 (2)	1 (2)	1 (1)
心臓障害	1 (4)	0	0	0	1 (1)
心房細動	1 (4)	0	0	0	1 (1)
内分泌障害	1 (4)	0	0	0	1 (1)
甲状腺機能低下症	1 (4)	0	0	0	1 (1)
臨床検査	1 (4)	0	0	0	1 (1)
体重増加	1 (4)	0	0	0	1 (1)
腎および尿路障害	0	1 (8)	0	1 (2)	1 (1)
尿意切迫	0	1 (8)	0	1 (2)	1 (1)

数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver.9.1
総括報告書（5.3.3.1-1）Table 14.4.1.2 から引用

表 2.7.6.1-10　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
（安全性データの解析対象集団）

SOC PT	プラセボ n=25	MLN0002 300 mg n=13	MLN0002 600 mg n=49	MLN0002 合計 n=62	全体 n=87
有害事象発現例数	12 (48)	7 (54)	17 (35)	24 (39)	36 (41)
感染症および寄生虫症	3 (12)	4 (31)	9 (18)	13 (21)	16 (18)
上気道感染	0	3 (23)	4 (8)	7 (11)	7 (8)
咽頭炎	0	0	1 (2)	1 (2)	1 (1)
ウイルス性上気道感染	0	0	2 (4)	2 (3)	2 (2)
ウイルス性胃腸炎	1 (4)	0	0	0	1 (1)
ウイルス性肺炎	0	0	1 (2)	1 (2)	1 (1)
ウイルス感染	1 (4)	0	0	0	1 (1)
腹壁膿瘍	0	1 (8)	0	1 (2)	1 (1)
胃腸炎	0	1 (8)	0	1 (2)	1 (1)
蜂巣炎	0	1 (8)	0	1 (2)	1 (1)
細菌性膣炎	0	1 (8)	0	1 (2)	1 (1)
膣カンジダ症	0	1 (8)	0	1 (2)	1 (1)
中耳炎	0	1 (8)	0	1 (2)	1 (1)
外陰膣真菌感染	1 (4)	0	0	0	1 (1)
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	1 (2)	1 (2)	1 (1)
胃腸障害	7 (28)	2 (15)	5 (10)	7 (11)	14 (16)
鼓腸	2 (8)	1 (8)	2 (4)	3 (5)	5 (6)
悪心	2 (8)	0	1 (2)	1 (2)	3 (3)
嘔吐	2 (8)	0	0	0	2 (2)
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (2)	1 (2)	1 (1)
排便回数減少	1 (4)	0	0	0	1 (1)
腹痛	1 (4)	0	0	0	1 (1)
口内乾燥	0	1 (8)	0	1 (2)	1 (1)
アフタ性口内炎	0	0	1 (2)	1 (2)	1 (1)

表 2.7.6.1-10　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
（安全性データの解析対象集団）（続き）

SOC PT	プラセボ n=25	MLN0002 300 mg n=13	MLN0002 600 mg n=49	MLN0002 合計 n=62	全体 n=87
神経系障害	2 (8)	2 (15)	7 (14)	9 (15)	11 (13)
頭痛	0	2 (15)	5 (10)	7 (11)	7 (8)
片頭痛	0	0	2 (4)	2 (3)	2 (2)
浮動性めまい	2 (8)	0	0	0	2 (2)
失神	1 (4)	0	0	0	1 (1)
全身障害および投与局所様態	3 (12)	1 (8)	0	1 (2)	4 (5)
疲労	1 (4)	1 (8)	0	1 (2)	2 (2)
血管穿刺部位反応	1 (4)	0	0	0	1 (1)
インフルエンザ様疾患	1 (4)	0	0	0	1 (1)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (8)	2 (4)	3 (5)	3 (3)
関節痛	0	1 (8)	1 (2)	2 (3)	2 (2)
筋痛	0	0	1 (2)	1 (2)	1 (1)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (8)	2 (4)	3 (5)	3 (3)
ざ瘡	0	0	1 (2)	1 (2)	1 (1)
皮膚異常臭	0	0	1 (2)	1 (2)	1 (1)
炎症後色素沈着変化	0	1 (8)	0	1 (2)	1 (1)
心臓障害	1 (4)	0	0	0	1 (1)
心房細動	1 (4)	0	0	0	1 (1)
耳および迷路障害	0	0	1 (2)	1 (2)	1 (1)
回転性めまい	0	0	1 (2)	1 (2)	1 (1)
生殖系および乳房障害	1 (4)	0	0	0	1 (1)
月経困難症	1 (4)	0	0	0	1 (1)
月経過多	1 (4)	0	0	0	1 (1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (4)	0	0	0	1 (1)
咽喉頭疼痛	1 (4)	0	0	0	1 (1)

数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver.9.1
総括報告書（5.3.3.1-1）Table 14.4.1.5 から引用

（2）死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象は見られなかった。治験薬投与中止に至った有害事象も見られなかった。

治験期間中に 3 例の妊娠が報告された（製造法 C 製剤 300 mg 群、製造法 C 製剤 600 mg 群及びプラセボ群で各 1 例）。製造法 C 製剤 300 mg 群の 1 例は、197 日目の妊娠検査で陽性となり、その後人工中絶を行った。製造法 C 製剤 600 mg 群の 1 例は、197 日目の妊娠検査で陽性となり、その後正常出産した。プラセボ群の 1 例は、29 日目の妊娠検査で陽性となったが、転帰は不明であった。

（3）臨床検査値

臨床検査値の平均値の変化について、プラセボ群に比べて本剤群（製造法 C 製剤 300 mg 群、製造法 B 製剤 600 mg 群及び製造法 C 製剤 600 mg 群）で特段の傾向は見られず、白血球数及びリンパ球数等の白血球分画にも変化は見られなかった。被験者ごとの評価でも、治験期間を通じて、白血球数、リンパ球数及び好中球数には臨床的に問題となる増減は見られなかった。プラセボ群及び本剤群の計 7 例に AST 上昇又は ALT 上昇の肝機能検査異常が見ら

れたが、いずれも基準値上限の5倍を下回る値であり、発現時期に明らかな傾向はなかった。したがって、これらの臨床的に問題となる肝機能検査値に治験薬との関連はないと考えられた。治験期間中に基準範囲を超える総ビリルビン及びクレアチニンの上昇は見られなかった。また、有害事象として報告された臨床検査値異常は見られなかった。

（4）バイタルサイン及び安全性に関連する他の観察項目

血圧、心拍数、体温及び呼吸数の平均値には臨床的に問題となる変化は見られなかった。

PML自覚症状チェックリストで何らかの自覚的所見があった被験者は、プラセボ群に1例のみであった。当該被験者は、RAMPのアルゴリズムに従ったPML他覚所見チェックリストの評価では異常所見は見られなかった。

（5）心電図所見（QTc間隔）

投与後の各測定時点でのQTcF間隔及びベースラインからの変化量を表2.7.6.1-11に示した。

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群及び製造法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。プラセボ群の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は-4.5 msecであり、本剤群（製造法B製剤600 mg群及び製造法C製剤600 mg群）では0.6 msecであった。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（製造法B製剤600 mg群及び製造法C製剤600 mg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。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。

1日目の投与後では、プラセボ群のQTcF間隔のベースラインからの調整済み平均変化量は-0.8 msecであり、本剤群（製造法B製剤600 mg群及び製造法C製剤600 mg群）では0.6 msecであった。QTcF間隔の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群及び製造法C製剤600 mg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5.0 msecであった。

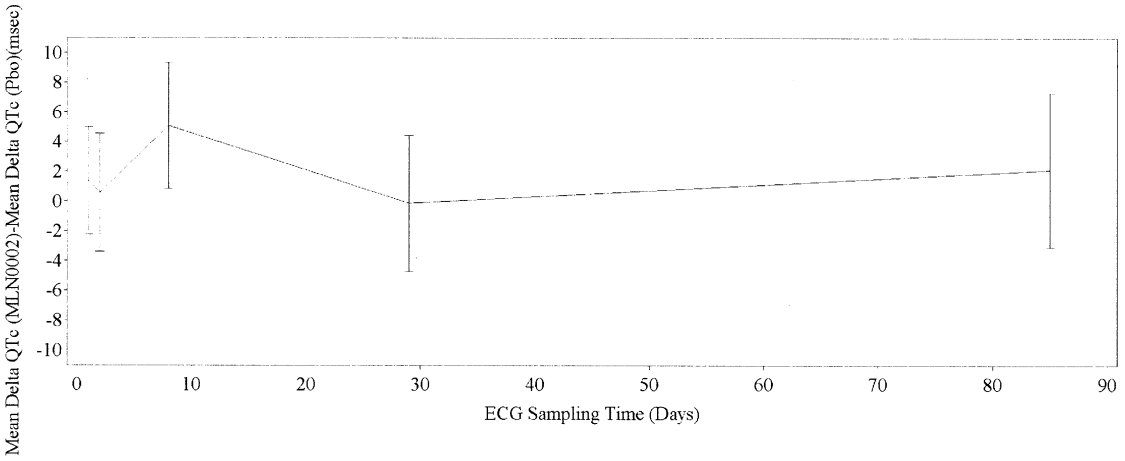
全体として、心電図パラメータの平均値に大きな変化は見られなかったが、治験薬投与後のQTcF間隔の最大値が430～449 msecであった被験者は、プラセボ群では見られず、本剤群（製造法B製剤600 mg群及び製造法C製剤600 mg群）では7例（14%）であった。QTcF間隔のベースラインからの変化量が30 msec以上の被験者は、本剤群（製造法B製剤600 mg群及び製造法C製剤600 mg群）の2例（4%）であった。QTc間隔が450 msec超又はベースラインからの変化量が60 msec以上の被験者はいなかった。

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異常が見られた被験者はいなかった。

表 2.7.6.1-11　投与後の各測定時点での QTcF 間隔及びベースラインからの変化量

	プラセボ n=24	MLN0002[1)] n=49
1 日目（例数）	24	45
ベースライン平均（標準誤差）	397.6 (3.24)	403.2 (3.34)
投与後平均（標準誤差）	397.6 (3.45)	403.3 (2.72)
ベースラインからの平均変化量（標準誤差）	0.0 (1.50)	0.1 (1.59)
ベースラインからの調整済み平均変化量[2)]（標準誤差）	-0.8 (1.74)	0.6 (1.27)
両側 90%信頼区間	(-3.7, 2.1)	(-1.6, 2.7)
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）		1.4 (2.16)
両側 90%信頼区間		(-2.2, 5.0)
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
2) ベースラインの QTcF 間隔で調整した ANCOVA モデルでの結果
注：被験者識別コード[redacted]は治験実施計画書からの逸脱のため集計に含めなかった。
総括報告書（5.3.3.1-1）Table 12-5 から引用



総括報告書（5.3.3.1-1） Figure 12-1 から引用

図 2.7.6.1-4　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及び両側 90%信頼区間

（6）免疫原性

AVA の発現状況を表 2.7.6.1-12 に示した。

AVA が陽性であった被験者は全体で 5 例（8%）に見られ、すべて本剤群であった。これらの被験者のうち 1 例は 1 時点でのみ陽性であったが、その他の 4 例は複数の時点で陽性が見られた。全体で 4 例（6%）に中和抗体が見られた。

表 2.7.6.1-12　AVA の発現状況（安全性データの解析対象集団）

	パート 1		パート 2		パート 1 及び 2
	MLN0002 300 mg（製造法 C 製剤） n=13	プラセボ n=25	MLN0002 600 mg（製造法 B 製剤） n=23	MLN0002 600 mg（製造法 C 製剤） n=26	MLN0002 合計 n=62
AVA 陰性 [1]	10 (77)	25 (100)	23 (100)	24 (92)	57 (92)
いずれかの時点で AVA 陽性	3 (23)	0	0	2 (8)	5 (8)
一過性 [2]	1 (8)	0	0	0	1 (2)
持続性 [3]	2 (15)	0	0	2 (8)	4 (6)
いずれかの時点で中和抗体陽性	3 (23)	0	0	1 (4)	4 (6)

数字は例数、( ) 内は%

1) 全時点で AVA 陰性の被験者数

2) 1 時点のみ AVA が陽性で抗体価が 25 未満の被験者

3) 2 時点以上で AVA 陽性又は 1 時点で抗体価が 25 以上の被験者

総括報告書（5.3.3.1-1）Table 11-4 から引用

2.7.6.1.3 結論

製造法 B 製剤と製造法 C 製剤の薬物動態プロファイルはほぼ同等であった。本剤（製造法 C 製剤 300 mg、製造法 B 製剤 600 mg 及び製造法 C 製剤 600 mg）は静脈内点滴投与後、2 相性の消失を示した。

製造法 B 製剤 600 mg 及び製造法 C 製剤 600 mg の平均血清中薬物濃度推移は類似しており、両製剤の C_{max} 及び AUC_{∞} は同程度で、製剤間の幾何平均値の比の 90%信頼区間は生物学的同等性の基準内（0.80～1.25）に収まった。

$t_{1/2z}$、CL、V_{ss} 及び V_z の平均値は、製造法 C 製剤 300 mg 群、製造法 B 製剤 600 mg 群及び製造法 C 製剤 600 mg 群の投与群間で同程度であった。

MLN0002 の血清中濃度が測定可能であった各測定時点において、薬力学マーカーである Act-1 及び MAdCAM-1-Fc 結合阻害率（$\alpha_4\beta_7$ インテグリン飽和度）はほぼ最大となった。また、$\alpha_4\beta_7$ インテグリン飽和の持続期間は、製造法 B 製剤と製造法 C 製剤間、製造法 C 製剤の投与量間で同様の結果であった。

本剤（製造法 C 製剤 300 mg、製造法 B 製剤 600 mg 及び製造法 C 製剤 600 mg）では、本剤の作用機序に関連すると考えられる上気道感染の増加が見られたが、その安全性プロファイルは良好であった。

白血球数、総リンパ球数、及び $CD34^+$ 細胞（造血前駆細胞）又は $CD103^+$ 細胞数のベースラインからの変化について、本剤群（製造法 C 製剤 300 mg 群、製造法 B 製剤 600 mg 群及び製造法 C 製剤 600 mg 群）では、プラセボ群と比較して臨床的に問題となる変化は見られなかった。$CD4^+$ $CD25^+$ $CD45RO^+$ β_7^{high} 細胞の割合がベースラインと比較して増加したが、本剤の作用機序と一致する現象である。

本剤群（製造法 B 製剤 600 mg 群及び製造法 C 製剤 600 mg 群）では、いずれの測定時点においても QT 間隔の延長は見られなかった。

2.7.6.2 海外第Ⅰ相 単回投与試験（C13001）

：添付資料番号 5.3.3.1-2（参考）

健康成人を対象として、MLN0002（以下、本剤）0.2～10.0 mg/kg を単回静脈内点滴投与したときの、安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を、無作為割付、二重盲検、プラセボ対照により検討した。

2.7.6.2.1 試験方法

2.7.6.2.1.1 概要

試験方法の概要を表 2.7.6.2-1 に示した。

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の標題	健康成人を対象に MLN0002 の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を検討する第 I 相、無作為割付、二重盲検、プラセボ対照、単回投与、用量漸増試験
治験の目的	・健康成人に本剤を単回静脈内点滴投与したときの安全性及び忍容性を検討する。 ・健康成人に本剤を単回静脈内点滴投与したときの薬物動態を検討する。 ・健康成人に本剤を単回静脈内点滴投与したときの $\alpha_4\beta_7$ インテグリン飽和度及びその持続期間を検討する。 ・健康成人に本剤を単回静脈内点滴投与したときの薬物動態と薬力学の関係を検討する。
治験の種類	第 I 相、単回投与試験
治験デザイン	単一施設、無作為割付、二重盲検、プラセボ対照、単回投与 被験者を 5 つのコホート（0.2、0.5、2.0、6.0 又は 10.0 mg/kg）のいずれかに組み入れ、各コホートにおいて、本剤群又はプラセボ群のいずれかに 4：1 の割合で無作為割付した。 最低用量（0.2 mg/kg）コホートから開始し、各コホートで 6 例以上の被験者の投与後 48 時間以上の安全性データを確認した後、次の用量のコホートへ移行した。6.0 mg/kg コホートへ移行する前には、潰瘍性大腸炎患者を対象とした C13002 試験における本剤 6.0 mg/kg の安全性データの確認を行った。 本治験はスクリーニング期（-28 日目～-1 日目）、投与期（1 日目）、観察期（2 日目～最長 206 日目）の 3 期で構成され、二重盲検下で 1 日目に治験薬を投与した後、0.2 mg/kg コホート及び 0.5 mg/kg コホートは 85 日目、2.0 mg/kg コホートは 150 日目、6.0 mg/kg コホート及び 10.0 mg/kg コホートは 206 日目まで観察を行った。さらに治験薬投与後 2 年間、6 ヵ月ごとに電話による安全性追跡調査を実施し、PML、異常な又は高度の感染症、悪性疾患等に関するデータを収集した。
対象	1. 対象：健康成人 2. 選択基準 以下のすべての条件を満たす者を対象とした。 (1) スクリーニング検査（既往歴、バイタルサイン、身体所見、臨床検査値、心電図）において臨床的に問題となる所見が見られない者。 (2) 年齢が 18 歳以上、65 歳以下の者。 (3) BMI が 18 kg/m^2 以上、32 kg/m^2 以下であり、体重が 50 kg 以上、100 kg 以下の者。 (4) スクリーニング時から、0.2 mg/kg コホート及び 0.5 mg/kg コホートの被験者は 85 日目まで、2.0 mg/kg コホートの被験者は 150 日目まで、6.0 mg/kg コホート及び 10.0 mg/kg コホートの被験者は 206 日目まで、適切な避妊法を 2 種類併用することに同意する者。妊娠する可能性がある女性（卵管結紮、子宮摘出又は他の外科的避妊手術を受けていない女性）の場合は、スクリーニング時の血清妊娠検査が陰性で、かつ 1 日目の尿妊娠検査が陰性の者。男性の場合は、女性パートナーが、85 日目、150 日目又は 206 日目までの該当する期間、適切な避妊法を使用することに同意する者。 適切な避妊法には、経口避妊薬、埋め込み避妊薬、注射避妊薬、子宮内避妊器具及びバリア法（ペッサリーと殺精子ゼリー及びコンドームの併用、コンドーム及び避妊スポンジの併用、コンドーム及び膣内坐剤の併用）がある。 (5) 同意説明文書に同意し、治験要件のすべてを遵守する能力がある者。

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象（続き）	3. 除外基準 以下の条件のいずれかに抵触する者は対象から除外した。 一般的除外基準 (1) 重大な心血管、肺、肝、腎、消化器、泌尿生殖器、血液学、凝固、免疫学、精神、内分泌／代謝又は他の医学的に重要な疾患の既往がある者。 (2) 重大な神経障害（画像異常所見、多発性硬化症、脳腫瘍、神経変性疾患等）の既往がある者。 (3) 被験者の安全を脅かす、又は本剤投与時の臨床検査値やデータの解釈を不明確にする可能性があると治験担当医師が判断した急性疾患を有する者。 (4) スクリーニング時の PML 自覚症状チェックリストにおいて、何らかの自覚症状が見られた者。 (5) 本剤の投与を受けたことがある者。 (6) 規定の来院ができない又は治験手順を遵守できないと判断された者。 (7) その他の理由で、治験実施又は結果の解釈を困難にする可能性があると治験担当医師が判断した者。 臨床検査関連の除外基準 臨床検査値が基準範囲を外れており、臨床的に問題がある者。特に次の検査項目に注目のこと。 (1) 血液生化学検査：クレアチニン、ALT、AST、ALP、ビリルビン (2) 血液学的検査：白血球分画、血小板数、ヘモグロビン（女性；12 g/dL 未満、男性；13 g/dL 未満）、リンパ球数（900/mm^3 未満）の臨床的に問題となる異常、又はスクリーニング前 60 日以内の献血。 心血管関連の除外基準 (1) QTc 間隔が男性では 430 msec 超、女性では 450 msec 超であった者、又は治験担当医師が臨床的に問題があると判断したその他の心電図異常が見られた者。 (2) トルサード ド ポワンのリスク因子（心不全、低カリウム血症、QT 延長症候群の家族歴等）の既往がある者。 (3) 収縮期血圧が 90 mmHg 未満若しくは 150 mmHg 超である者、又は拡張期血圧が 60 mmHg 未満若しくは 90 mmHg 超である者。 感染症関連の除外基準 (1) HBV、HCV 又は HIV の感染の既往又は現病歴がある者。 (2) 治験担当医師により、治験の実施又は治験結果の解釈に影響を及ぼす可能性があると判断された反復性の重症感染症、コントロール不良の感染症若しくは非定型の感染症が見られる者、又は潜伏性の感染症（結核等）の再発リスクがある者。 (3) 潜伏性若しくは活動性結核が見られる者、又は結核質問票で陽性である者。 (4) スクリーニング前 45 日以内に臨床的に問題となる感染症（肺炎、腎盂腎炎等）が見られた者。 (5) 治験薬投与前 30 日以内にワクチン接種を受けた者。治験期間（0.2 mg/kg コホート及び 0.5 mg/kg コホートでは 85 日目まで、2.0 mg/kg コホートでは 150 日目まで、6.0 mg/kg コホート及び 10.0 mg/kg コホートでは 206 日目まで）をとおしてワクチン接種は認められない。 癌関連の除外基準 (1) 下記以外の悪性腫瘍の既往がある者。 ・適切に治療された限局性皮膚基底細胞癌 ・適切に治療され、組入れ前少なくとも 1 年間再発が見られない非メラノーマ性の他の皮膚癌 ・適切に治療され、組入れ前少なくとも 1 年間再発が見られない子宮頸部上皮内癌 薬理学関連の除外基準 (1) 治験薬投与前 14 日以内及び治験薬投与日に処方薬又は非処方薬の投与を受けた者。 (2) 不正薬物の使用歴がある者、過去に薬物依存症又はアルコール依存症の治療プログラムに参加した者、又は尿中薬物検査が陽性であった者。 (3) アルコール依存症の者、又は治験薬投与前 7 日以内に、男性では 14 ユニット超、女性では 7 ユニット超のアルコールを摂取した者。1 ユニットはビール 350 mL、80 プルーフのアルコール 30 mL 又はワイン 1 グラス（180 mL）。 (4) 1 日あたり 20 本を超える喫煙者。

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象（続き）	(5)　治験薬投与前 30 日以内に他の治験に参加したか、その治験薬の 5 半減期以内に最終投与を受けた者（どちらか長い方）、又は治験薬投与前 6 ヵ月以内に他のモノクローナル抗体薬の投与を受けた者。
計画被験者数	約 50 例（本剤投与群 40 例、プラセボ群 10 例） 【計画被験者数の設定根拠】 計画被験者数は、これまでの第 I 相試験の経験に基づくものであり、統計学的根拠に基づくものではない。
投与方法・投与量及び投与期間	本剤 0.2、0.5、2.0、6.0 又は 10.0 mg/kg を生理食塩液で希釈し、全量 250 mL とした注射液又はプラセボ（生理食塩液 250 mL）を、1 日目に 30 分かけて静脈内点滴投与した。
評価項目及び評価基準	1. 薬物動態 MLN0002 の血清中濃度 薬物動態学的パラメータ（C_{max}、$t_{1/2z}$、AUC_{last}、AUC_{∞}、CL、V_z） 2. 薬力学 Act-1 及び MAdCAM-1-Fc 結合阻害率から算出した薬力学パラメータ（E_{max}、AUEC） 3. 安全性 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、身体所見、リンパ球サブセット、AVA、中和抗体、JCV、神経学的評価、PML チェックリスト
解析方法	1. 薬物動態 「薬物動態データの解析対象集団」を対象とし、以下の解析を行った。「薬物動態データの解析対象集団」は、「治験薬を少なくとも 1 回投与され、本剤の薬物動態が推定できる十分なデータが得られた被験者」と定義したが、持続的に AVA 陽性を示した被験者は除外した。統計解析は主として要約統計量を算出した。仮説検定は行わなかった。 各投与群の薬物動態学的パラメータの幾何平均値、平均値（標準偏差、CV%）、中央値及び範囲を算出した。 2. 薬力学 「薬力学データの解析対象集団」を対象とし、以下の解析を行った。「薬力学データの解析対象集団」は、「治験薬を少なくとも 1 回投与され、本剤の薬力学が推定できる十分なデータが得られた被験者」と定義したが、持続的に AVA 陽性を示した被験者は除外した。統計解析は主として要約統計量を算出した。仮説検定は行わなかった。 各投与群の薬力学パラメータの幾何平均値、平均値（標準偏差、CV%）、中央値及び範囲を算出した。 3. 安全性 「安全性データの解析対象集団」を対象とし、以下の解析を行った。「安全性データの解析対象集団」は、「治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者」と定義した。 (1) 有害事象 有害事象は MedDRA/J ver.8.1 にて読み替え、SOC 及び PT で要約した。有害事象は、1 日目の治験薬投与後から 0.2 mg/kg コホート及び 0.5 mg/kg コホートでは 85 日目まで、2.0 mg/kg コホートでは 150 日目まで、6.0 mg/kg コホート及び 10.0 mg/kg コホートでは 206 日目までに発現した事象、治験担当医師により治験薬との関連があると判定された事象、又はベースライン時に見られた症状でベースライン後に悪化したか若しくは治験薬との関連があると判定された事象とした。有害事象の治験薬との因果関係は、「関連あり」と「関連なし」の 2 段階で判定した。すべての有害事象、治験薬との因果関係別及び程度別の有害事象について、SOC 及び PT 別に頻度集計を投与群別に行った。 (2) 臨床検査値、バイタルサイン、心電図 臨床検査値は、観測値及びベースラインからの変化量について要約統計量を算出した。バイタルサイン及び心電図の結果については評価時点ごとに集計した。 (3) 免疫原性及びその他の安全性の項目 免疫表現型、AVA、中和抗体、JCV、神経学的評価及び PML チェックリストの結果を評価時点ごとに集計した。
代表施設名及び施設数	[redacted]（カナダ） 1 施設
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.2.1.2 試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.2-2 に示した。

表 2.7.6.2-2　試験スケジュール

		スクリーニング期	治験薬投与期		観察期															
		Day	入院（Day）					Day												
治験手順[1]	採血量(mL)	-28～-1	1 投与前	1 投与後	2	3	4	8	15	29	43	57	71	85	113[2]	150[2]	164[2]	178[2]	192[2]	206[2]
同意取得[3]		X																		
ウォレットカード		X																		
人口統計学的データ		X																		
既往歴		X																		
診察		X	X							X				X		X				X
神経学的評価[4]														X		X				X
胸部 X 線[5]		X																		
バイタルサイン[6]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PML チェックリスト		X								X				X						X
心電図		X						X						X[7]		X[14]				X
有害事象				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
重篤な有害事象		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
結核スクリーニング[8]	10	X																		
併用薬[9]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
無作為割付		X																		
治験薬投与			X																	
HBV、HCV、HIV 検査	10	X																		
JCV 検査	4	X								X				X		X				X
血液学的／血液生化学検査	8	X	X		X				X	X				X		X				X
尿検査		X	X		X				X	X				X		X				X
凝固検査	5	X																		
アルコール／薬物検査		X	X																	
妊娠検査[10]	3	X	X											X		X				X
AVA 評価[11]	5		X						X	X		X		X	X	X		X		X
薬物動態用採血[12]	3		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
薬力学用採血[12]	2		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
免疫表現型検査[13]			X					X		X				X		X				

表 2.7.6.2-2　試験スケジュール（続き）

		スクリーニング期	治験薬投与期		観察期														
		Day	入院（Day）					Day											
治験手順[1]	採血量（mL）	-28～-1	1 投与前	1 投与後	2	3	4	8	15	29	43	57	71	85	113[2]	150[2]	164[2]	178[2]	192[2]	206[2]
総採血量（男性）(mL)	–	37	18	10	13	5	5	5	18	22	5	10	5	22	10	22	5	10	5	27
総採血量（女性）(mL)	–	40	18	10	13	5	5	5	18	22	5	10	5	25/22	10	25/22	5	10	5	30

1 日目のベースライン評価は、1 日目に実施することとした。ただし、診察、体重、血液生化学検査、血液学的検査、尿検査、アルコール／薬物検査、及び妊娠検査は、被験者の入院が 1 日目の治験薬投与前 16 時間以内であれば入院後に実施してもよいこととした。2 日目、3 日目、及び 4 日目の評価は規定された評価日に実施することとした。1 日目から 4 日目までの評価を除き、すべての評価は規定された評価日 ± 2 日に実施することとした。薬物動態、薬力学、及び免疫表現型用の検体は治験薬投与前 2 時間以内に採取することとし、治験薬投与後に採取される検体については ± 1 時間以内とした。

推定総採血量は、0.2 mg/kg コホート及び 0.5 mg/kg コホートでは男性 175 mL、女性 181 mL、2.0 mg/kg コホートでは男性 207 mL、女性 213 mL、6.0 mg/kg コホート及び 10.0 mg/kg コホートでは男性 254 mL、女性 260 mL であった。

1) 何らかの理由で治験を中止した被験者は、中止時評価として 85／150／206 日目と同じ評価を実施することとした。
2) 113 及び 150 日目は 2.0 mg/kg コホート、113、150、164、178、192、及び 206 日目は 6.0 mg/kg コホート及び 10.0 mg/kg コホートを対象とした。
3) 同意取得に際し、PML に関する情報を被験者に提供し、1 日目の来院までに検討してもらうこととした。
4) 神経内科医による評価は最終来院後 30 日以内に実施することとした（最終来院日は、0.2 mg/kg コホート及び 0.5 mg/kg コホートは 85 日目、2.0 mg/kg コホートは 150 日目、6.0 mg/kg コホート及び 10.0 mg/kg コホートは 206 日目）。
5) 過去 6 ヵ月以内の胸部 X 線検査結果がある場合は、スクリーニング時の胸部 X 線検査に代用可能とした。
6) 身長（cm）はスクリーニング時に記録した。体重（kg；靴を脱いで測定）はスクリーニング時及び 1 日目（又は入院後、治験薬投与前 16 時間以内であればいつでも可）に記録し、0.2 mg/kg コホート及び 0.5 mg/kg コホートでは 85 日目、2.0 mg/kg コホートでは 150 日目、並びに 6.0 mg/kg コホート及び 10.0 mg/kg コホートでは 206 日目にもそれぞれ記録した。
7) 0.2 mg/kg コホート及び 0.5 mg/kg コホートのみを対象とした。
8) 結核の既往歴に関する質問表及び ELISPOT 検査を含む。ELISPOT 検査を実施できない場合は、ツベルクリン反応検査を実施することとした。
9) 併用薬のモニタリングは治験薬投与 14 日前から開始することとした。
10) 妊娠する可能性がある女性は、血清妊娠検査をスクリーニング時（-28 日目～-1 日目）に実施し、0.2 mg/kg コホート及び 0.5 mg/kg コホートでは 85 日目、2.0 mg/kg コホートでは 150 日目、6.0 mg/kg コホート及び 10.0 mg/kg コホートでは 206 日目にも実施した。スクリーニング時の結果が陰性である被験者を治験に組入れ可とした。尿妊娠検査は 1 日目の治験薬投与前に実施することとしたが、入院時に採血した検体での血清妊娠検査の結果が治験薬投与前に確認できる場合は、尿妊娠検査に代えて入院時に血清妊娠検査を実施することを可とした。1 日目の結果が陰性である被験者に対して治験薬を投与することとした。
11) AVA 陽性の検体についてのみ中和抗体評価を実施した。
12) 薬物動態及び薬力学用の血液検体は、全被験者に対して 1 日目（治験薬投与前並びに治験薬投与 2 時間後及び 12 時間後）、2、3、4、8、15、29、43、57、71 及び 85 日目に採取することとした。さらに、2.0 mg/kg コホートでは 113 及び 150 日目、6.0 mg/kg コホート及び 10.0 mg/kg コホートでは 113、150、164、178、192 及び 206 日目にも採取することとした。
13) 免疫表現型検査は、薬力学用に採取した血液検体を使用することとした。
14) 2.0 mg/kg コホートのみを対象とした。

2.7.6.2.2 試験成績

2.7.6.2.2.1 被験者の構成及びデータの取扱い

（1）被験者の内訳とその取扱い

被験者の内訳と解析対象集団を表 2.7.6.2-3 に示した。

計画被験者数 50 例に対し、49 例が無作為割付され、49 例全例が治験薬の投与を受けた。0.5 mg/kg 群はコホートあたりの計画被験者数である 8 例に 1 例満たなかったが、0.5 mg/kg の用量については他の治験から十分なデータが得られていることから、追加の組入れは行わなかった。

「安全性データの解析対象集団」には治験薬が投与された 49 例全例が採用された。

また、本剤が投与された 39 例のうち、持続的に AVA 陽性を示した 11 例を除く 28 例が「薬物動態データの解析対象集団」に採用された。さらに投与前の薬力学的データが適切に測定されなかった 2 例（2.0 mg/kg 群 1 例、10.0 mg/kg 群 1 例）を除く 26 例が「薬力学データの解析対象集団」に採用された。

49 例全例が治験を完了し、治験を中止した被験者はいなかった。

表 2.7.6.2-3　被験者の内訳と解析対象集団

	プラセボ n=10	MLN0002 0.2 mg/kg n=8	MLN0002 0.5 mg/kg n=7	MLN0002 2.0 mg/kg n=8	MLN0002 6.0 mg/kg n=8	MLN0002 10.0 mg/kg n=8	MLN0002 合計 n=39	合計 n=49
無作為化された被験者	10	8	7	8	8	8	39	49
安全性データの解析対象集団	10 (100)	8 (100)	7 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	39 (100)	49 (100)
薬物動態データの解析対象集団	0	4 (50)	4 (57)	7 (88)	6 (75)	7 (88)	28 (72)	28 (57)
薬力学データの解析対象集団	0	4 (50)	4 (57)	6 (75)	6 (75)	6 (75)	26 (67)	26 (53)
治験完了例	10 (100)	8 (100)	7 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	39 (100)	49 (100)
治験中止例	0	0	0	0	0	0	0	0

数字は例数、( ) 内は%

総括報告書（5.3.3.1-2）Table 10-2 から引用

（2）人口統計学的及び他の基準値の特性

「安全性データの解析対象集団」における被験者の人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2-4 に示した。

性別は 0.5 mg/kg 群及びプラセボ群で男性が多かったが、その他の項目に大きな違いは見られなかった。人種はすべての被験者が白人であった。年齢の中央値は、全本剤群では 47.0 歳、プラセボ群では 40.0 歳であった。

表 2.7.6.2-4　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（安全性データの解析対象集団）

	プラセボ n=10	MLN0002 0.2 mg/kg n=8	MLN0002 0.5 mg/kg n=7	MLN0002 2.0 mg/kg n=8	MLN0002 6.0 mg/kg n=8	MLN0002 10.0 mg/kg n=8	MLN0002 合計 n=39	合計 n=49
性別［例数 (%)］								
男性	8 (80)	4 (50)	5 (71)	3 (38)	3 (38)	4 (50)	19 (49)	27 (55)
女性	2 (20)	4 (50)	2 (29)	5 (63)	5 (63)	4 (50)	20 (51)	22 (45)
人種［例数 (%)］								
白人	10 (100)	8 (100)	7 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	39 (100)	49 (100)
民族［例数 (%)］								
ヒスパニック又はラテン系	1 (10)	0	1 (14)	0	1 (13)	0	2 (5)	3 (6)
非ヒスパニック又は非ラテン系	9 (90)	8 (100)	6 (86)	8 (100)	7 (88)	8 (100)	37 (95)	46 (94)
年齢[1)]（歳）								
平均値	40.2	47.1	49.3	35.4	51.0	47.1	45.9	44.7
（標準偏差）	(11.66)	(8.68)	(14.86)	(12.99)	(10.98)	(11.79)	(12.62)	(12.53)
中央値	40.0	45.5	57.0	32.0	52.5	47.5	47.0	46.0
最小値、最大値	21, 56	36, 61	22, 63	21, 60	29, 63	22, 59	21, 63	21, 63
身長（cm）								
平均値	169.9	168.2	170.3	170.9	162.4	166.5	167.6	168.1
（標準偏差）	(9.76)	(7.46)	(8.40)	(8.02)	(7.27)	(8.00)	(8.02)	(8.35)
中央値	170.5	167.0	171.5	173.0	162.0	166.5	166.5	168.5
最小値、最大値	155, 187	156, 178	163, 186	157, 180	154, 174	158, 176	154, 186	154, 187
体重（kg）								
平均値	73.25	78.03	74.44	78.25	69.43	65.29	73.05	73.09
（標準偏差）	(14.380)	(12.190)	(10.404)	(8.950)	(12.021)	(10.363)	(11.504)	(11.981)
中央値	73.65	79.40	73.00	78.10	69.15	63.80	73.00	73.00
最小値、最大値	50.6, 92.8	50.2, 88.7	59.7, 90.2	67.1, 90.5	55.7, 89.1	50.8, 81.8	50.2, 90.5	50.2, 92.8
BMI[2)]（kg/m^2）								
平均値	25.34	27.46	25.60	26.87	26.14	23.45	25.91	25.80
（標準偏差）	(4.514)	(3.253)	(2.291)	(3.406)	(2.645)	(2.355)	(3.038)	(3.344)
中央値	25.35	28.38	25.60	27.13	26.49	23.51	26.01	26.01
最小値、最大値	19.5, 31.0	20.6, 31.1	22.3, 29.0	22.5, 31.9	21.6, 29.4	20.2, 26.6	20.2, 31.9	19.5, 31.9
体表面積[3)]（m^2）								
平均値	1.85	1.91	1.87	1.92	1.77	1.73	1.84	1.84
（標準偏差）	(0.211)	(0.190)	(0.170)	(0.130)	(0.188)	(0.172)	(0.180)	(0.185)
中央値	1.87	1.94	1.85	1.91	1.77	1.71	1.85	1.87
最小値、最大値	1.48, 2.11	1.47, 2.06	1.65, 2.16	1.75, 2.12	1.55, 2.08	1.50, 2.00	1.47, 2.16	1.47, 2.16

1) 年齢は、治験薬投与日の時点

2) BMI = 体重 (kg) / 身長 $(m)^2$

3) 体表面積 = sqrt ([身長 (cm) × 体重 (kg)] / 3600)

総括報告書（5.3.3.1-2）Table 10-3 から引用

2.7.6.2.2.2 薬物動態の解析

（1）MLN0002 の薬物動態

本剤 0.2、0.5、2.0、6.0 又は 10.0 mg/kg を 30 分かけて静脈内点滴投与したときの MLN0002 の薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.2-5 に示した。

表 2.7.6.2-5　MLN0002 の薬物動態学的パラメータ（薬物動態データの解析対象集団）

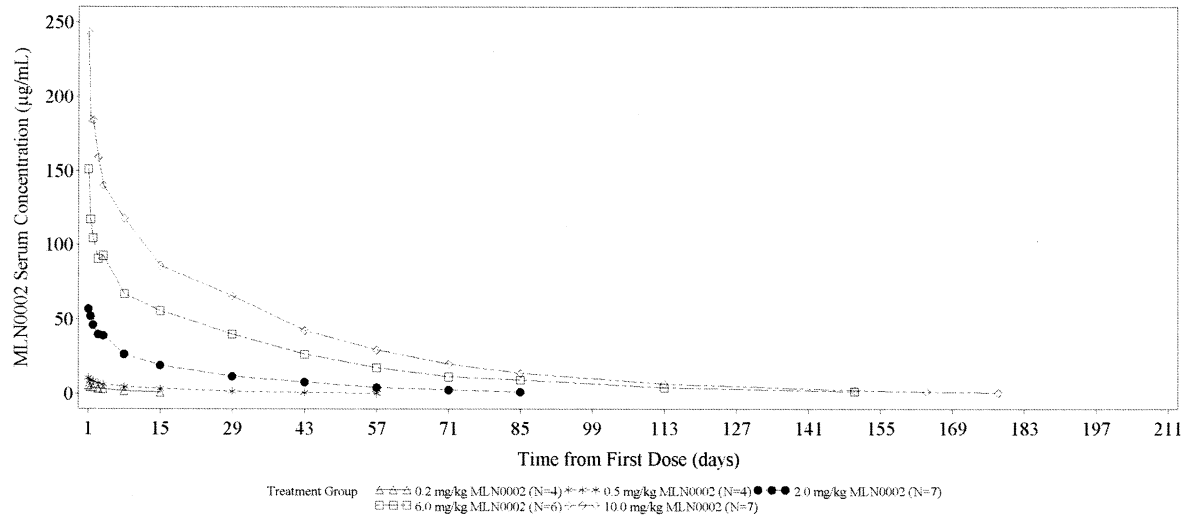
パラメータ	MLN0002 投与量	例数	平均値	標準偏差	幾何平均値	CV%	中央値	最小値	最大値
C_{max} (μg/mL)	0.2 mg/kg	4	5.65	0.629	5.62	11.1	5.45	5.13	6.56
	0.5 mg/kg	4	10.6	2.09	10.4	19.7	10.6	8.07	13.1
	2.0 mg/kg	7	59.3	11.6	58.4	19.6	58.4	47.6	78.4
	6.0 mg/kg	6	151	19.1	150	12.6	157	120	168
	10.0 mg/kg	7	243	22.1	243	9.07	242	213	281
AUC_{last} (day·μg/mL)	0.2 mg/kg	4	31.6	4.98	31.3	15.8	31.6	25.7	37.5
	0.5 mg/kg	4	127	48.0	119	37.9	129	70.9	178
	2.0 mg/kg	7	964	147	955	15.2	972	772	1170
	6.0 mg/kg	6	3090	749	3020	24.2	2830	2360	4100
	10.0 mg/kg	7	4870	624	4840	12.8	4750	4120	5870
AUC_{∞} (day·μg/mL)	0.2 mg/kg	4	39.5	5.79	39.1	14.7	40.2	31.7	45.7
	0.5 mg/kg	4	134	48.9	127	36.5	134	79.2	188
	2.0 mg/kg	7	979	146	969	14.9	993	784	1180
	6.0 mg/kg	6	3100	750	3030	24.2	2840	2390	4110
	10.0 mg/kg	7	4880	637	4850	13.0	4750	4130	5920
V_z (L)	0.2 mg/kg	4	4.02	0.151	4.02	3.76	4.03	3.83	4.18
	0.5 mg/kg	4	4.92	0.620	4.89	12.6	4.66	4.52	5.84
	2.0 mg/kg	7	3.34	0.665	3.28	19.9	3.23	2.29	4.27
	6.0 mg/kg	6	2.98	0.644	2.92	21.6	2.98	2.06	3.98
	10.0 mg/kg	7	2.89	1.02	2.73	35.2	2.98	1.49	4.58
CL (L/day)	0.2 mg/kg	4	0.413	0.042	0.412	10.1	0.395	0.388	0.476
	0.5 mg/kg	4	0.310	0.106	0.297	34.3	0.291	0.212	0.446
	2.0 mg/kg	7	0.165	0.018	0.164	10.7	0.162	0.145	0.194
	6.0 mg/kg	6	0.140	0.031	0.136	22.0	0.145	0.0832	0.166
	10.0 mg/kg	7	0.140	0.024	0.139	16.9	0.135	0.103	0.171
$t_{1/2z}$ (day)	0.2 mg/kg	4	6.79	0.736	6.76	10.8	6.95	5.79	7.47
	0.5 mg/kg	4	11.7	2.83	11.4	24.2	11.4	9.09	14.8
	2.0 mg/kg	7	14.1	2.67	13.9	18.9	14.3	10.6	17.5
	6.0 mg/kg	6	15.1	3.15	14.8	20.9	14.0	11.9	20.3
	10.0 mg/kg	7	14.8	7.38	13.7	49.8	12.5	8.26	30.7

総括報告書（5.3.3.1-2）Table 11-2 から引用

1）MLN0002 の血清中濃度

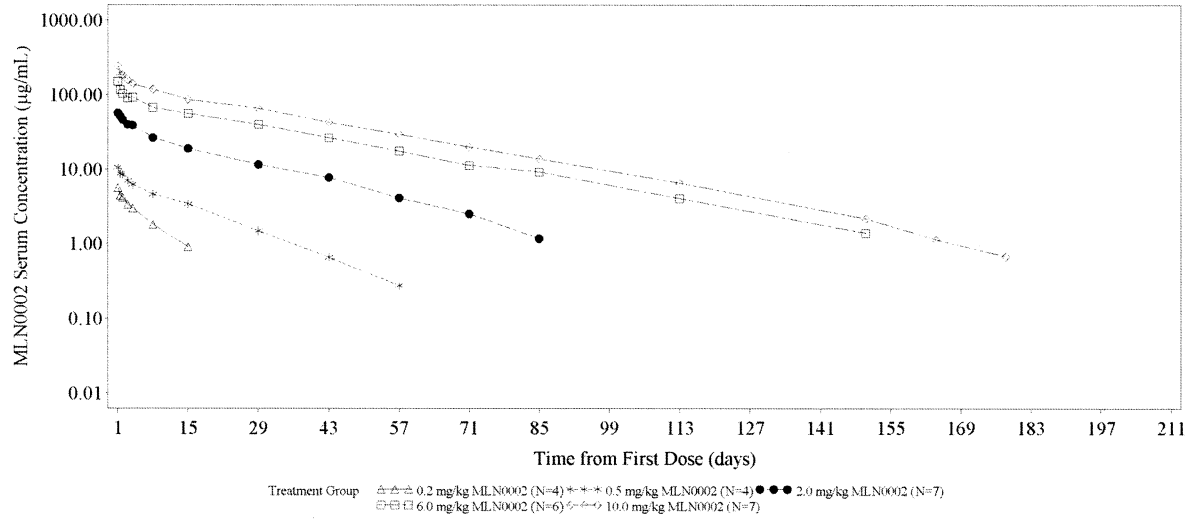
MLN0002 の平均血清中濃度推移を図 2.7.6.2-1 及び図 2.7.6.2-2 に示した。

本剤を 30 分かけて静脈内点滴投与した後の血清中濃度は投与量に依存して上昇した。MLN0002 の血清中濃度は、点滴投与終了時又はその付近で C_{max} に到達し、約 1～10 μg/mL に低下するまでは 2 相性の消失を示したが、その後は非線形性のより速やかな消失プロファイルを示し、低い血清中濃度では CL が増加することが示唆された。終末相の非線形性は、CL、$t_{1/2z}$、及び V_z の推定に影響を与える可能性がある。



総括報告書（5.3.3.1-2）Figure 11-1 から引用

図 2.7.6.2-1　MLN0002 の平均血清中濃度推移；標準プロット
（薬物動態データの解析対象集団）



総括報告書（5.3.3.1-2）Figure 11-2 から引用

図 2.7.6.2-2　MLN0002 の平均血清中濃度推移；片対数プロット
（薬物動態データの解析対象集団）

2）C_{max}

C_{max} は投与量に依存して上昇し、また投与量で補正した C_{max} は各投与群で同程度であったことから、投与した用量範囲において C_{max} の用量比例性が示唆された。用量補正後の C_{max} の平均値は 0.2 mg/kg 群で 0.349 μg/mL/mg であり、10.0 mg/kg 群で 0.365 μg/mL/mg であった。用量補正後の C_{max} の範囲についても投与群間に大きな違いは見られなかった。0.5 mg/kg 群では他の投与群に比べて用量補正後の C_{max} が低かったが、評価対象となる被験者が 4 名のみであったことから、データのばらつきによるものと考えられた。

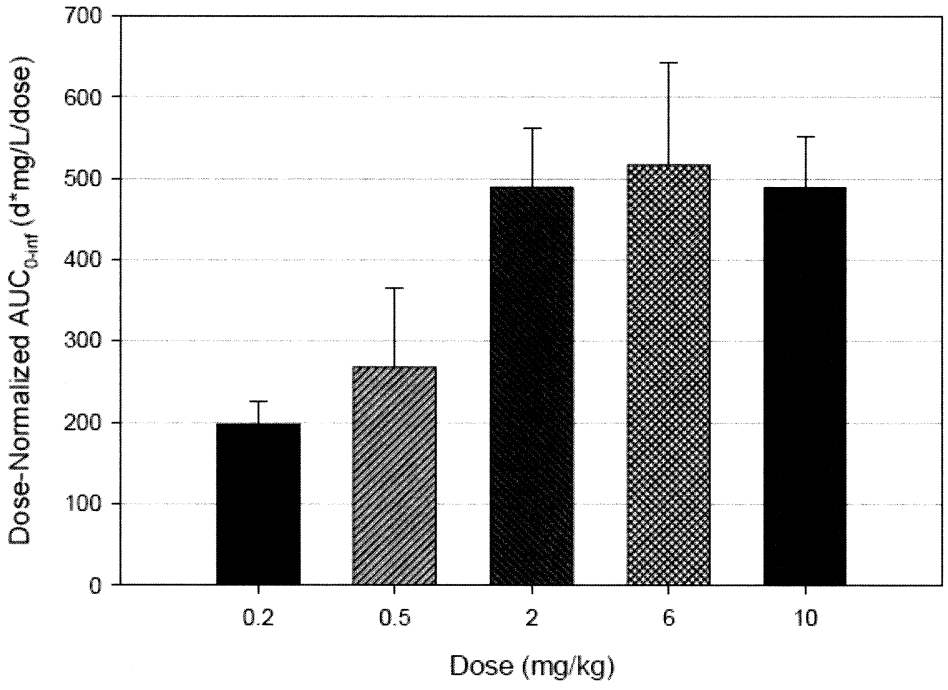
本剤は30分かけて静脈内点滴投与され、1回目の薬物動態評価用の血液検体は治験薬投与開始約2時間後に採取されたため、測定した各投与群のC_{max}は実際の値（血液検体を点滴投与終了時に採取した場合）より低い可能性がある。

3）AUC_∞

本剤の静脈内点滴投与後、AUC_{last}及びAUC_∞は投与量に依存して増加した。

AUC_∞の用量比例性について検討するため、用量補正後のAUC_∞の平均値及び標準偏差を図2.7.6.2-3に示した。

0.2 mg/kgから2.0 mg/kgでは、用量補正後のAUC_∞は投与量に依存して増加し、MLN0002の薬物動態は非線形性を示した。しかし、2.0 mg/kgから10.0 mg/kgでは、用量補正後のAUC_∞に更なる増加は見られず、高用量では、標的介在性の薬物消失（急速な消失過程）が飽和状態になることが示唆された。したがって、高用量のMLN0002で見られるCLは、主に緩徐な線形の消失過程によるものと考えられる。



総括報告書（5.3.3.1-2）Figure 11-3から引用

図 2.7.6.2-3　用量補正後のAUC_∞の平均値及び標準偏差
（薬物動態データの解析対象集団）

4）CL

MLN0002のCLの推定値は、2.0 mg/kgまで投与量に依存して低下した。0.2 mg/kg群のCLの平均値は0.413 L/dayであり、2.0 mg/kg群では0.165 L/dayであった。6.0 mg/kg及び10.0 mg/kg群のCLの平均値はともに0.140 L/dayであり、2.0 mg/kg群と同程度であった。これらの結果は、AUC_∞の用量比例性の評価と同様、高用量ではMLN0002の急速な消失過程が飽和し、緩徐な線形の消失過程を経ることを示している。

5）$t_{1/2z}$

$t_{1/2z}$の平均値は、2.0 mg/kg まで投与量に依存して延長した。0.2 mg/kg 群の$t_{1/2z}$の平均値は6.79 日であり、2.0 mg/kg 群では 14.1 日であった。低用量での$t_{1/2z}$の変化はAUC_{∞}及び CL において見られた非線形性を反映していた。6.0 mg/kg 群及び 10.0 mg/kg 群では、$t_{1/2z}$はそれぞれ 15.1 日及び 14.8 日であり、2.0 mg/kg 群と同程度であった。2.0 mg/kg から 10.0 mg/kg の各投与群において$t_{1/2z}$に大きな違いはなかった。この結果は、高用量では MLN0002 の急速な消失過程が飽和し、緩徐な線形の消失過程となることをさらに裏づけるものである。

6）V_z

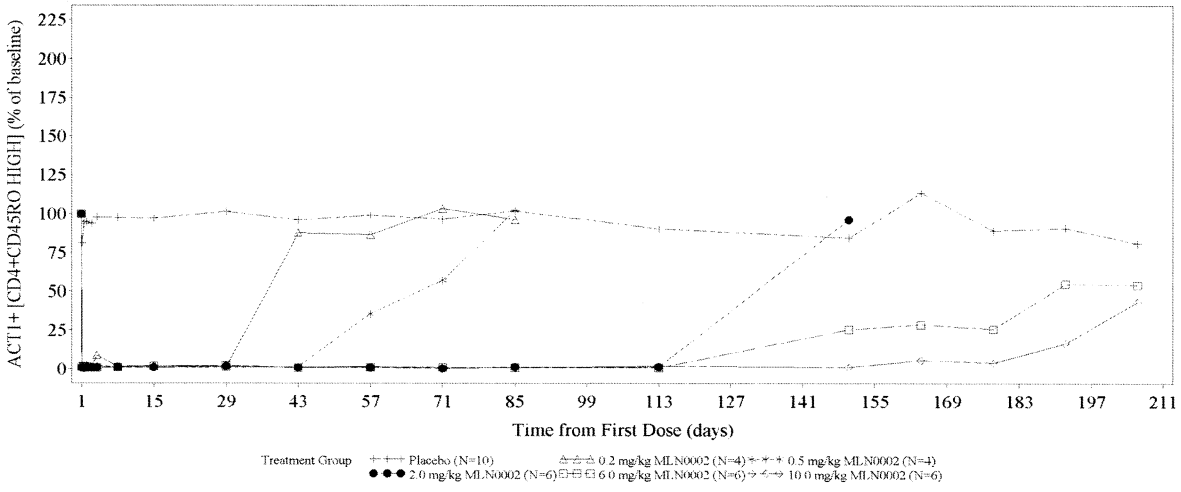
V_zは、2.0 mg/kg まで投与量に依存して減少した。2.0 mg/kg 群から 10.0 mg/kg 群のV_zに大きな違いは見られなかった。10.0 mg/kg 群のV_zは 0.2 mg/kg 群に比べて約 40%小さかった。

2.7.6.2.2.3 薬力学の解析

（1）薬力学マーカー（Act-1 及び MAdCAM-1-Fc）

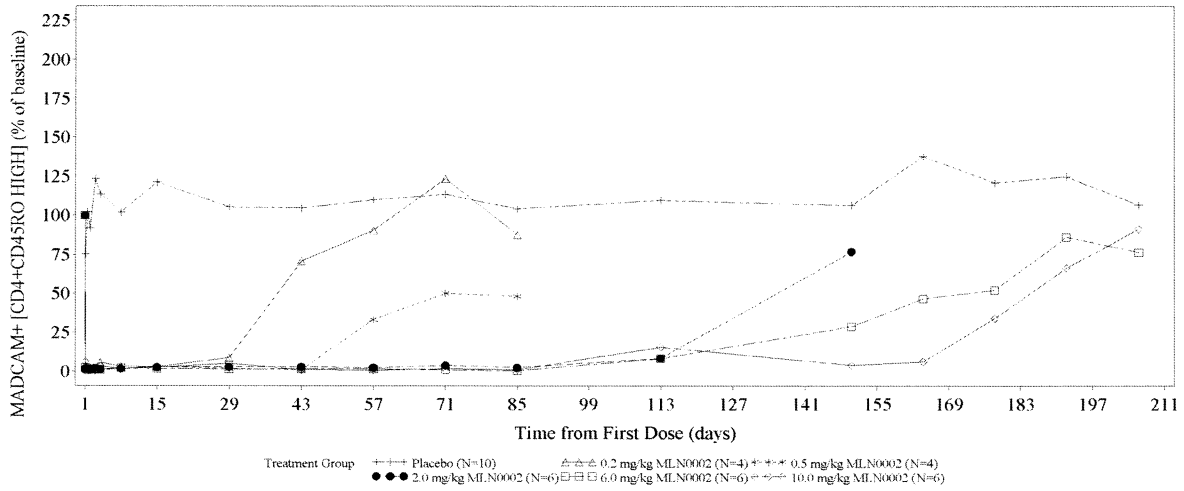
2 種の薬力学マーカー（Act-1 及び MAdCAM-1-Fc）を用いて本剤の$\alpha_4\beta_7$インテグリン飽和度を検討した。本剤を 30 分かけて静脈内点滴投与したときの、$\alpha_4\beta_7$インテグリンに対する Act-1 及び MAdCAM-1-Fc 結合率の時間推移をそれぞれ図 2.7.6.2-4 及び図 2.7.6.2-5 に示した。

本剤は、いずれの投与群でも$\alpha_4\beta_7$インテグリンに対する Act-1、MAdCAM-1-Fc の結合をほぼ 100%阻害し、E_{max}は初回測定時点（本剤投与 2 時間後）で見られた。また、血清中 MLN0002 濃度が低下し検出下限を下回ると、Act-1 及び MAdCAM-1-Fc 結合率はほぼベースラインに戻った。Act-1 及び MAdCAM-1-Fc 結合阻害に関する本剤のE_{max}について、本剤の投与量又は血清中 MLN0002 濃度との間に比例関係は見られなかった。



総括報告書（5.3.3.1-2）Figure 11-4 から引用

図 2.7.6.2-4　Act-1 結合率の時間推移（薬力学データの解析対象集団）



総括報告書（5.3.3.1-2）Figure 11-5 から引用

図 2.7.6.2-5　MAdCAM-1-Fc 結合率の時間推移（薬力学データの解析対象集団）

本剤の 0.2 mg/kg から 10.0 mg/kg を 30 分かけて静脈内点滴投与したときの投与群ごとの薬力学パラメータを、Act-1 及び MAdCAM-1-Fc についてそれぞれ表 2.7.6.2-6 及び表 2.7.6.2-7 に示した。本剤投与後の Act-1 結合阻害率及び MAdCAM-1-Fc 結合阻害率の $AUEC_{\infty}$は、投与量に依存して増加し、血清中 MLN0002 が検出下限を下回るまでの時間の長さとの相関が見られた。

表 2.7.6.2-6　Act-1 結合阻害率の E_{max} 及び AUEC（薬力学データの解析対象集団）

パラメータ	MLN0002 投与量	例数	平均値	標準偏差	幾何平均値	CV%	中央値	最小値	最大値
E_{max} (%阻害率)	0.2 mg/kg	4	99.6	0.387	99.6	0.388	99.6	99.1	100
	0.5 mg/kg	4	99.5	0.599	99.5	0.602	99.5	98.9	100
	2.0 mg/kg	6	99.9	0.172	99.9	0.172	100	99.6	100
	6.0 mg/kg	6	100	0.000	100	0.000	100	100	100
	10.0 mg/kg	6	99.7	0.326	99.7	0.327	99.8	99.3	100
$AUEC_{\infty}$ (%阻害率 × 日)	0.2 mg/kg	4	4030	1010	3920	25.2	4090	2760	5160
	0.5 mg/kg	4	6430	1450	6300	22.6	6530	4860	7810
	2.0 mg/kg	6	13200	623	13200	4.72	12900	12800	14500
	6.0 mg/kg	6	16700	3030	16500	18.1	16300	13300	20100
	10.0 mg/kg	6	19300	644	19300	3.33	19600	18200	19900

総括報告書（5.3.3.1-2）Table 11-3 から引用

表 2.7.6.2-7　MAdCAM-1-Fc 結合阻害率の E_{max} 及び AUEC（薬力学データの解析対象集団）

パラメータ	MLN0002 投与量	例数	平均値	標準偏差	幾何平均値	CV%	中央値	最小値	最大値
E_{max} (%阻害率)	0.2 mg/kg	4	99.2	0.537	99.2	0.542	99.4	98.4	99.6
	0.5 mg/kg	4	99.6	0.323	99.6	0.324	99.5	99.3	100
	2.0 mg/kg	6	99.7	0.365	99.7	0.366	99.7	99.2	100
	6.0 mg/kg	6	99.8	0.279	99.8	0.280	100	99.4	100
	10.0 mg/kg	6	100	0.000	100	0.000	100	100	100
$AUEC_{\infty}$ (%阻害率 × 日)	0.2 mg/kg	4	4000	576	3970	14.4	4210	3160	4440
	0.5 mg/kg	4	6770	1400	6660	20.6	6840	5170	8230
	2.0 mg/kg	6	13000	796	13000	6.12	13000	11700	13900
	6.0 mg/kg	6	16200	3320	15900	20.5	15800	11800	20000
	10.0 mg/kg	6	17700	1330	17700	7.50	17700	16500	19000

総括報告書（5.3.3.1-2）Table 11-4 から引用

2.7.6.2.2.4 安全性の評価

（1）有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.7.6.2-8 に示した。

治験期間中に 1 件以上の有害事象が発現した被験者は、全体で 32 例（65%）であり、全本剤群で 23 例（59%）、プラセボ群で 9 例（90%）であった。有害事象の程度は、すべて軽度又は中等度であり、高度の有害事象の発現はなかった。

因果関係が「関連あり」である有害事象が発現した被験者は、全体で 23 例（47%）であり、全本剤群で 15 例（38%）、プラセボ群で 8 例（80%）であった。

死亡例は見られず、重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象の発現もなかった。

表 2.7.6.2-8　有害事象の概要（安全性データの解析対象集団）

	プラセボ n=10	MLN0002 0.2 mg/kg n=8	MLN0002 0.5 mg/kg n=7	MLN0002 2.0 mg/kg n=8	MLN0002 6.0 mg/kg n=8	MLN0002 10.0 mg/kg n=8	MLN0002 合計 n=39	合計 n=49
すべての有害事象	9 (90)	2 (25)	2 (29)	7 (88)	5 (63)	7 (88)	23 (59)	32 (65)
高度の有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0
治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象	8 (80)	2 (25)	2 (29)	5 (63)	1 (13)	5 (63)	15 (38)	23 (47)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0

数字は例数、( ) 内は%

有害事象は、治験薬投与後から 85 日目（0.2 mg/kg 群又は 0.5 mg/kg 群）、150 日目（2.0 mg/kg 群）、206 日目（6.0 mg/kg 群又は 10.0 mg/kg 群）までに発現した事象、治験薬との関連がある又はその程度がベースライン時から悪化した事象とした。

総括報告書（5.3.3.1-2）Table 12-1 から引用

（2）有害事象

発現したすべての有害事象を表 2.7.6.2-9 に示した。

全本剤群で発現頻度の最も高かった有害事象は頭痛（13%）で、次いで単純ヘルペス及び咽喉頭疼痛（いずれも 10%）、浮動性めまい及び背部痛（いずれも 8%）であった。

表 2.7.6.2-9　有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）

SOC PT	プラセボ n=10	MLN0002 0.2 mg/kg n=8	MLN0002 0.5 mg/kg n=7	MLN0002 2.0 mg/kg n=8	MLN0002 6.0 mg/kg n=8	MLN0002 10.0 mg/kg n=8	MLN0002 合計 n=39	合計 n=49
有害事象発現例数	9 (90)	2 (25)	2 (29)	7 (88)	5 (63)	7 (88)	23 (59)	32 (65)
筋骨格系および結合組織障害	3 (30)	0	0	2 (25)	1 (13)	5 (63)	8 (21)	11 (22)
背部痛	2 (20)	0	0	1 (13)	0	2 (25)	3 (8)	5 (10)
筋骨格痛	0	0	0	0	0	1 (13)	1 (3)	1 (2)
頚部痛	0	0	0	0	0	1 (13)	1 (3)	1 (2)
関節痛	1 (10)	0	0	0	0	1 (13)	1 (3)	2 (4)
滑液嚢腫	0	0	0	1 (13)	0	0	1 (3)	1 (2)
腱炎	0	0	0	0	1 (13)	0	1 (3)	1 (2)
筋痙縮	1 (10)	0	0	0	0	0	0	1 (2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (30)	1 (13)	1 (14)	2 (25)	2 (25)	2 (25)	8 (21)	11 (22)
咽喉頭疼痛	0	1 (13)	0	1 (13)	1 (13)	1 (13)	4 (10)	4 (8)
鼻漏	1 (10)	1 (13)	0	0	1 (13)	0	2 (5)	3 (6)
くしゃみ	1 (10)	0	0	0	0	0	0	1 (2)
咳嗽	0	0	1 (14)	0	0	1 (13)	2 (5)	2 (4)
気管支痙攣	0	0	0	0	1 (13)	0	1 (3)	1 (2)
副鼻腔うっ血	0	0	0	1 (13)	0	0	1 (3)	1 (2)
鼻閉	2 (20)	0	0	0	0	0	0	2 (4)
感染症および寄生虫症	0	1 (13)	0	2 (25)	3 (38)	2 (25)	8 (21)	8 (16)
単純ヘルペス	0	1 (13)	0	2 (25)	0	1 (13)	4 (10)	4 (8)
毛包炎	0	0	0	0	1 (13)	0	1 (3)	1 (2)
外陰腟真菌感染	0	0	0	0	1 (13)	0	1 (3)	1 (2)
気道感染	0	0	0	0	1 (13)	0	1 (3)	1 (2)
慢性気管支炎	0	0	0	0	0	1 (13)	1 (3)	1 (2)
副鼻腔炎	0	0	0	0	0	1 (13)	1 (3)	1 (2)
神経系障害	6 (60)	0	0	2 (25)	0	5 (63)	7 (18)	13 (27)
頭痛	5 (50)	0	0	2 (25)	0	3 (38)	5 (13)	10 (20)
浮動性めまい	3 (30)	0	0	1 (13)	0	2 (25)	3 (8)	6 (12)
傾眠	1 (10)	0	0	0	0	1 (13)	1 (3)	2 (4)
平衡障害	0	0	0	0	0	1 (13)	1 (3)	1 (2)
錯感覚	1 (10)	0	0	0	0	0	0	1 (2)
構語障害	1 (10)	0	0	0	0	0	0	1 (2)
胃腸障害	2 (20)	0	0	2 (25)	2 (25)	2 (25)	6 (15)	8 (16)
悪心	1 (10)	0	0	1 (13)	0	1 (13)	2 (5)	3 (6)
嘔吐	1 (10)	0	0	1 (13)	0	0	1 (3)	2 (4)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	1 (13)	1 (3)	1 (2)
排便回数減少	0	0	0	0	1 (13)	0	1 (3)	1 (2)
鼓腸	1 (10)	0	0	0	0	1 (13)	1 (3)	2 (4)
腹部膨満	0	0	0	0	0	1 (13)	1 (3)	1 (2)
下腹部痛	0	0	0	0	0	1 (13)	1 (3)	1 (2)
腹痛	1 (10)	0	0	0	0	0	0	1 (2)
下痢	0	0	0	1 (13)	0	0	1 (3)	1 (2)
痔核	0	0	0	0	1 (13)	0	1 (3)	1 (2)
硬便	1 (10)	0	0	0	0	0	0	1 (2)
臨床検査	3 (30)	1 (13)	2 (29)	1 (13)	0	0	4 (10)	7 (14)
血圧上昇	2 (20)	1 (13)	1 (14)	0	0	0	2 (5)	4 (8)
心拍数増加	0	0	0	1 (13)	0	0	1 (3)	1 (2)
血中尿酸増加	0	0	1 (14)	0	0	0	1 (3)	1 (2)
血中重炭酸塩増加	1 (10)	0	0	0	0	0	0	1 (2)

表 2.7.6.2-9　有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）（続き）

SOC PT	プラセボ n=10	MLN0002 0.2 mg/kg n=8	MLN0002 0.5 mg/kg n=7	MLN0002 2.0 mg/kg n=8	MLN0002 6.0 mg/kg n=8	MLN0002 10.0 mg/kg n=8	MLN0002 合計 n=39	合計 n=49
全身障害および投与局所様態	3 (30)	0	0	2 (25)	0	1 (13)	3 (8)	6 (12)
注射部位冷感	1 (10)	0	0	2 (25)	0	0	2 (5)	3 (6)
注入部位疼痛	1 (10)	0	0	0	0	0	0	1 (2)
悪寒	0	0	0	0	0	1 (13)	1 (3)	1 (2)
末梢冷感	0	0	0	1 (13)	0	0	1 (3)	1 (2)
無力症	1 (10)	0	0	0	0	0	0	1 (2)
疲労	1 (10)	0	0	0	0	0	0	1 (2)
インフルエンザ様疾患	1 (10)	0	0	0	0	0	0	1 (2)
傷害、中毒および処置合併症	1 (10)	0	0	0	0	3 (38)	3 (8)	4 (8)
処置後めまい	0	0	0	0	0	1 (13)	1 (3)	1 (2)
頭部損傷	0	0	0	0	0	1 (13)	1 (3)	1 (2)
挫傷	0	0	0	0	0	1 (13)	1 (3)	1 (2)
創傷	1 (10)	0	0	0	0	0	0	1 (2)
眼障害	0	0	0	0	0	2 (25)	2 (5)	2 (4)
霧視	0	0	0	0	0	2 (25)	2 (5)	2 (4)
皮膚および皮下組織障害	2 (20)	0	0	0	1 (13)	0	1 (3)	3 (6)
ざ瘡	0	0	0	0	1 (13)	0	1 (3)	1 (2)
丘疹	1 (10)	0	0	0	0	0	0	1 (2)
そう痒症	1 (10)	0	0	0	0	0	0	1 (2)
精神障害	1 (10)	0	0	0	1 (13)	0	1 (3)	2 (4)
うつ病	0	0	0	0	1 (13)	0	1 (3)	1 (2)
不眠症	1 (10)	0	0	0	0	0	0	1 (2)
心臓障害	0	0	0	0	1 (13)	0	1 (3)	1 (2)
左脚ブロック	0	0	0	0	1 (13)	0	1 (3)	1 (2)
腎および尿路障害	0	0	0	0	0	1 (13)	1 (3)	1 (2)
頻尿	0	0	0	0	0	1 (13)	1 (3)	1 (2)
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	1 (13)	0	1 (3)	1 (2)
前立腺炎	0	0	0	0	1 (13)	0	1 (3)	1 (2)
血管障害	2 (20)	0	0	0	0	0	0	2 (4)
ほてり	2 (20)	0	0	0	0	0	0	2 (4)

数字は例数、( ) 内は%

事象名：MedDRA/J ver. 8.1

有害事象は、治験薬投与後から 85 日目（0.2 mg/kg 群又は 0.5 mg/kg 群）、150 日目（2.0 mg/kg 群）、206 日目（6.0 mg/kg 群又は 10.0 mg/kg 群）までに発現した事象、治験薬との関連がある又はその程度がベースライン時から悪化した事象とした。

総括報告書（5.3.3.1-2）Table 14.3.1.2 から引用

（3）治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象

治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象を表 2.7.6.2-10 に示す。

治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象が発現した被験者の割合は、全本剤群では 38%、プラセボ群では 80%であった。2 例以上に見られた、治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象は、全本剤群では頭痛 4 例（10%）、悪心 2 例（5%）、血圧上昇 2 例（5%）、プラセボ群では頭痛 4 例（40%）、浮動性めまい 3 例（30%）、血圧上昇 2 例（20%）であった。

表 2.7.6.2-10　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
（安全性データの解析対象集団）

SOC PT	プラセボ n=10	MLN0002 0.2 mg/kg n=8	MLN0002 0.5 mg/kg n=7	MLN0002 2.0 mg/kg n=8	MLN0002 6.0 mg/kg n=8	MLN0002 10.0 mg/kg n=8	MLN0002 合計 n=39	合計 n=49
有害事象発現例数	8 (80)	2 (25)	2 (29)	5 (63)	1 (13)	5 (63)	15 (38)	23 (47)
神経系障害	5 (50)	0	0	2 (25)	0	3 (38)	5 (13)	10 (20)
頭痛	4 (40)	0	0	2 (25)	0	2 (25)	4 (10)	8 (16)
浮動性めまい	3 (30)	0	0	1 (13)	0	0	1 (3)	4 (8)
傾眠	1 (10)	0	0	0	0	1 (13)	1 (3)	2 (4)
錯感覚	1 (10)	0	0	0	0	0	0	1 (2)
胃腸障害	2 (20)	0	0	2 (25)	1 (13)	1 (13)	4 (10)	6 (12)
悪心	1 (10)	0	0	1 (13)	0	1 (13)	2 (5)	3 (6)
嘔吐	1 (10)	0	0	1 (13)	0	0	1 (3)	2 (4)
下痢	0	0	0	1 (13)	0	0	1 (3)	1 (2)
排便回数減少	0	0	0	0	1 (13)	0	1 (3)	1 (2)
硬便	1 (10)	0	0	0	0	0	0	1 (2)
鼓腸	1 (10)	0	0	0	0	0	0	1 (2)
腹痛	1 (10)	0	0	0	0	0	0	1 (2)
臨床検査	3 (30)	1 (13)	2 (29)	0	0	0	3 (8)	6 (12)
血圧上昇	2 (20)	1 (13)	1 (14)	0	0	0	2 (5)	4 (8)
血中尿酸増加	0	0	1 (14)	0	0	0	1 (3)	1 (2)
血中重炭酸塩増加	1 (10)	0	0	0	0	0	0	1 (2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (10)	1 (13)	1 (14)	1 (13)	0	0	3 (8)	4 (8)
咽喉頭疼痛	0	1 (13)	0	0	0	0	1 (3)	1 (2)
鼻漏	0	1 (13)	0	0	0	0	1 (3)	1 (2)
くしゃみ	1 (10)	0	0	0	0	0	0	1 (2)
咳嗽	0	0	1 (14)	0	0	0	1 (3)	1 (2)
副鼻腔うっ血	0	0	0	1 (13)	0	0	1 (3)	1 (2)
筋骨格系および結合組織障害	1 (10)	0	0	1 (13)	0	1 (13)	2 (5)	3 (6)
背部痛	1 (10)	0	0	1 (13)	0	0	1 (3)	2 (4)
筋骨格痛	0	0	0	0	0	1 (13)	1 (3)	1 (2)
筋痙縮	1 (10)	0	0	0	0	0	0	1 (2)
全身障害および投与局所様態	3 (30)	0	0	1 (13)	0	0	1 (3)	4 (8)
注射部位冷感	1 (10)	0	0	1 (13)	0	0	1 (3)	2 (4)
注入部位疼痛	1 (10)	0	0	0	0	0	0	1 (2)
末梢冷感	0	0	0	1 (13)	0	0	1 (3)	1 (2)
無力症	1 (10)	0	0	0	0	0	0	1 (2)
疲労	1 (10)	0	0	0	0	0	0	1 (2)
インフルエンザ様疾患	1 (10)	0	0	0	0	0	0	1 (2)
眼障害	0	0	0	0	0	1 (13)	1 (3)	1 (2)
霧視	0	0	0	0	0	1 (13)	1 (3)	1 (2)
感染症および寄生虫症	0	1 (13)	0	0	0	0	1 (3)	1 (2)
単純ヘルペス	0	1 (13)	0	0	0	0	1 (3)	1 (2)
精神障害	1 (10)	0	0	0	0	0	0	1 (2)
不眠症	1 (10)	0	0	0	0	0	0	1 (2)
皮膚および皮下組織障害	1 (10)	0	0	0	0	0	0	1 (2)
そう痒症	1 (10)	0	0	0	0	0	0	1 (2)

表 2.7.6.2-10　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
（安全性データの解析対象集団）（続き）

SOC PT	プラセボ n=10	MLN0002 0.2 mg/kg n=8	MLN0002 0.5 mg/kg n=7	MLN0002 2.0 mg/kg n=8	MLN0002 6.0 mg/kg n=8	MLN0002 10.0 mg/kg n=8	MLN0002 合計 n=39	合計 n=49
血管障害	1 (10)	0	0	0	0	0	0	1 (2)
ほてり	1 (10)	0	0	0	0	0	0	1 (2)

数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver. 8.1
有害事象は、治験薬投与後から 85 日目（0.2 mg/kg 群又は 0.5 mg/kg 群）、150 日目（2.0 mg/kg 群）、206 日目（6.0 mg/kg 群又は 10.0 mg/kg 群）までに発現した事象、治験薬との関連がある又はその程度がベースライン時から悪化した事象とした。
総括報告書（5.3.3.1-2）Table 14.3.1.6 から引用

（4）死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

1）死亡

死亡例は見られなかった。

2）重篤な有害事象

重篤な有害事象は見られなかった。

3）他の重要な有害事象

本剤 2.0 mg/kg が投与された 1 例が治験中に妊娠し、本剤投与約 1 年後に男児を出産した。出生時は健康であったが、生後 1.5 ヵ月時に有害事象共通用語規準（CTCAE）の重症度分類で Grade 4（生命を脅かす又は緊急処置を要する）に該当する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〔総括報告書（5.3.3.1-2）14.4.3 参照〕。

① 治験薬の投与中止に至った有害事象

有害事象により治験を中止した被験者は見られなかった。

② 注目すべき有害事象

i）感染症

感染症は、全本剤群で単純ヘルペスが 4 例（10%）、外陰腟真菌感染、毛包炎、気道感染、慢性気管支炎、副鼻腔炎が各 1 例（3%）に発現し、プラセボ群での発現はなかった。単純ヘルペスはすべて自然治癒性であった。外陰腟真菌感染を発現した被験者では 1 回のフルコナゾール投与により奏効が見られた。発現した感染症のうち、単純ヘルペスの 1 例のみが治験薬との因果関係が「関係あり」と判断された〔総括報告書（5.3.3.1-2）12.2.3 参照〕。

（5）臨床検査値

血液学的検査について、臨床的に問題となる変化及び異常は見られなかった。

血液生化学検査については、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が、検査値異常は 0.5 mg/kg 群の 1 例に尿酸値の上昇、プラセボ群の 1

例に血清中重炭酸塩値の上昇が見られ、それぞれ有害事象として報告された。いずれも治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された。

尿検査の平均値はすべての評価時点で基準範囲内であり、臨床的に問題となる変化は見られなかった。

(6) バイタルサイン及び安全性に関連する他の観察項目

1) バイタルサイン

バイタルサインの異常は全体で6例に見られ、血圧上昇（0.2 mg/kg 群 1 例、0.5 mg/kg 群 1 例、プラセボ群 2 例）、心拍数増加（2.0 mg/kg 群 1 例）、及び悪寒（10.0 mg/kg 群 1 例）がそれぞれ有害事象として報告されたが、脈拍数、収縮期及び拡張期血圧、体温、呼吸数について重要な異常は見られなかった。

2) 免疫表現型

リンパ球サブセットは治験期間をとおして一貫した変化は見られず、投与群間での違いも見られなかった。本剤の投与と $CD3^+$ リンパ球を含むリンパ球サブセットの枯渇との間に関連は見られなかった。

3) 免疫原性

「安全性データの解析対象集団」の 49 例のうち、いずれかの時点で AVA 陽性を示した被験者は、プラセボ群で 1 例（10%）、全本剤群で 21 例（54%）であり、本剤のいずれの用量でも AVA 陽性例が見られた。また、持続的 AVA 陽性を示した被験者は、11 例（0.2 mg/kg 群 4 例、0.5 mg/kg 群 3 例、2.0 mg/kg 群 1 例、6.0 mg/kg 群 2 例、10.0 mg/kg 群 1 例）であった。AVA 抗体価が 125 以上の被験者は、0.2 mg/kg 群及び 0.5 mg/kg 群の各 2 例で見られた。全本剤群の AVA 陽性被験者 21 例中 19 例は中和抗体陽性であった。

4) JCV

検査結果はすべて陰性であった。

5) PML チェックリスト

10.0 mg/kg 群の 2 例及びプラセボ群の 1 例で、PML 自覚症状チェックリストが陽性であった。10.0 mg/kg 群の 1 例は、読書への集中が困難であったが、PML 他覚所見チェックリスト、身体所見、及び臨床検査値に異常は見られなかった。10.0 mg/kg 群のもう 1 例は、一過性の視覚変化及び歩行異常を報告し、他覚所見チェックリストにおいても継ぎ足歩行が陽性であったが、神経学的評価、MRI 等において PML に関連する所見はなかった。プラセボ群の 1 例は発話困難であったが、他覚所見チェックリストの関連項目は正常であり、極度の疲労によるものと考えられた。いずれの被験者も PML は否定された〔総括報告書（5.3.3.1-2）14.4.3 参照〕。

6）心電図

6.0 mg/kg 群の 1 例で、スクリーニング時の心電図は正常であったが、治験薬投与後 178 日目に中等度の完全左脚ブロック及び QTc 間隔延長が見られた。このうち完全左脚ブロックは臨床的に問題ありと判断されたが、治験薬との因果関係は否定された。完全脚ブロック及び QTc 間隔延長は治験薬投与後 206 日目にも見られ、いずれも臨床的に問題ありと判断された。

2.7.6.2.3 結論

健康成人に MLN0002 を 0.2～10.0 mg/kg の用量で単回静脈内点滴投与したとき、C_{max} は投与した用量範囲で用量比例性を示した。一方、用量補正した AUC_{∞}、CL、V_z、及び $t_{1/2z}$ は、0.2 mg/kg から 2.0 mg/kg の範囲では投与量に依存して変化し、MLN0002 の薬物動態は非線形性を示したが、2.0 mg/kg を超える投与量では変化は見られなかった。このことから、本剤は低用量では急速な消失過程を経るが、高用量ではその急速な消失過程が飽和し、緩徐な線形の消失過程となることが示唆された。

血清中 MLN0002 を検出したすべての時点で、本剤は薬力学マーカーである Act-1 及び MAdCAM-1-Fc の $\alpha_4\beta_7$ インテグリンに対する結合をほぼ完全に阻害した。

健康成人に対して、本剤を 0.2～10.0 mg/kg までの用量で単回静脈内点滴投与したときの忍容性は良好であった。

2.7.6.3 海外第 I 相 低体重及び高体重の比較試験（C13005）

：添付資料番号 5.3.3.1-3（参考）

低体重又は高体重の健康成人を対象として、MLN0002（以下、本剤）6.0 mg/kg を単回静脈内点滴投与したときの薬物動態、安全性及び忍容性を非盲検下で検討した。

2.7.6.3.1 試験方法

2.7.6.3.1.1 概要

試験方法の概要を表 2.7.6.3-1 に示した。

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の標題	低体重又は高体重の健康成人を対象に MLN0002 の薬物動態、安全性及び忍容性を検討する第 I 相、非盲検、単回投与試験
治験の目的	・ 低体重又は高体重の健康成人男女に本剤 6.0 mg/kg を単回静脈内点滴投与したときの薬物動態を検討する。 ・ 低体重又は高体重の健康成人男女に本剤 6.0 mg/kg を単回静脈内点滴投与したときの安全性及び忍容性を検討する。
治験の種類	第 I 相、低体重及び高体重の比較試験
治験デザイン	単一施設、非盲検、単回投与 被験者を低体重群（女性では 60 kg 以下、男性では 70 kg 以下）又は高体重群（女性では 90 kg 以上、130 kg 以下、男性では 100 kg 以上、140 kg 以下）のいずれかの体重群に組み入れ、本剤 6.0 mg/kg を非盲検下で単回静脈内点滴投与した。 低体重群から投与を開始し、高体重群の投与は、低体重群の少なくとも 6 例が投与され、かつその低体重群の投与終了から 2 週間以上経過した後に開始した。 すべての被験者について 206 日目まで観察を行った。さらに治験薬投与後 2 年間、6 ヵ月ごとに電話による安全性追跡調査を実施し、PML、異常な又は高度の感染症、悪性疾患に関するデータを収集した。
対象	1. 対象：健康成人 2. 選択基準 以下のすべての条件を満たす者を対象とした。 (1) スクリーニング検査（既往歴、バイタルサイン、身体所見、臨床検査値、心電図）において臨床的に問題となる所見が見られない者。 (2) 年齢が 18 歳以上、65 歳以下の者。 (3) 女性の場合、体重 60 kg 以下、又は 90 kg 以上、130 kg 以下の者。 男性の場合、体重 70 kg 以下、又は 100 kg 以上、140 kg 以下の者。 (4) スクリーニング時から 206 日目まで、適切な避妊法を 2 種類併用することに同意する者。妊娠する可能性がある女性（卵管結紮、子宮摘出又は他の外科的避妊手術を受けていない女性）の場合は、スクリーニング時の血清妊娠検査が陰性で、かつ 1 日目の尿妊娠検査が陰性の者。男性の場合は、女性パートナーが 206 日目まで適切な避妊法を使用することに同意する者。本剤の進行中の試験で薬力学的作用の延長が見られた場合には、治験終了後も避妊を推奨する可能性がある注)。 注）本基準は、治験実施計画書改訂版 2（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）にて、150 日から 206 日へと変更された（変更理由：投与後の観察期間を 150 日から 206 日に延長したため）。 (5) 同意説明文書に同意し、治験要件のすべてを遵守する能力がある者。 3. 除外基準 以下の条件のいずれかに抵触する者は対象から除外した。 一般的除外基準 (1) 重大な心血管、肺、肝、腎、消化器、泌尿生殖器、血液学、凝固、免疫学、精神、内分泌／代謝又は他の医学的に重要な疾患の既往がある者。 (2) 重大な神経障害（脳卒中、多発性硬化症、脳腫瘍、神経変性疾患等）の既往がある者。 (3) 被験者の安全を脅かす、又は本剤投与時の臨床検査値やデータの解釈を不明確にする可能性があると治験担当医師が判断した急性疾患を有する者。

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象（続き）	(4) スクリーニング時の PML 自覚症状チェックリストにおいて、何らかの自覚症状が見られた者。 (5) 治験期間中の PML の除外を困難にする可能性があると神経内科医が判断する神経疾患の兆候がスクリーニング時に見られた者。 (6) 治験期間中の PML の除外を困難にする可能性がある、ベースラインの MRI 検査結果の異常が見られた者（白質異常等）[注]。 注）本基準は、治験実施計画書改訂版 1（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）にて追加された（追加理由：FDA との討議）。 (7) 本剤の投与を受けたことがある者。 (8) 規定の来院ができない又は治験手順を遵守できないと判断された者。 (9) その他の理由で、治験実施又は結果の解釈を困難にする可能性があると治験担当医師が判断した者。 臨床検査関連の除外基準 臨床検査値が基準範囲を外れており、臨床的に問題がある者。特に次の検査項目に注意する。 (1) 血液生化学検査：クレアチニン、ALP、ビリルビン（非アルコール性脂肪肝に起因する AST 又は ALT の基準値上限の 3 倍までの上昇は許容される）。 (2) 血液学的検査：白血球分画、血小板数、ヘモグロビン（女性：12 g/dL 未満、男性：13 g/dL 未満）、リンパ球数（900/mm^3 未満）の臨床的に問題となる異常、又はスクリーニング前 60 日以内の献血。 (3) スクリーニング時の血清中 JCV 検査が陽性であった者。 心血管関連の除外基準 (1) QTc 間隔が男性では 430 msec 超、女性では 450 msec 超であった者、又は治験担当医師が臨床的に問題があると判断したその他の心電図異常が見られた者。 (2) トルサード ド ポワンのリスク因子（心不全、低カリウム血症、QT 延長症候群の家族歴等）の既往がある者。 (3) 収縮期血圧が 90 mmHg 未満又は 150 mmHg 超である者、若しくは拡張期血圧が 60 mmHg 未満又は 90 mmHg 超である者。 感染症関連の除外基準 (1) HBV、HCV 又は HIV の感染の既往又は現病歴がある者。 (2) 治験担当医師により、治験の実施又は治験結果の解釈に影響を及ぼす可能性があると判断された反復性の重症感染症、コントロール不良の感染症若しくは非定型の感染症を有する者、又は潜伏性の感染症（結核等）の再発リスクがある者。 (3) 潜伏性又は活動性結核を有する者、又は結核に関する質問票で陽性である者。 (4) スクリーニング前 45 日以内に臨床的に問題となる感染症（肺炎、腎盂腎炎等）が見られた者。 (5) 治験薬投与前 60 日以内[注] にワクチン接種を受けた者（治験期間を通してワクチン接種は認められない）。 注）本基準は、治験実施計画書改訂版 1（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）にて、30 日から 60 日へと変更された（変更理由：FDA との討議）。 癌関連の除外基準 (1) 下記以外の悪性腫瘍の既往がある者。 - 適切に治療された限局性皮膚基底細胞癌 - 適切に治療され、組入れ前少なくとも 1 年間再発が見られない非メラノーマ性の他の皮膚癌 - 適切に治療され、組入れ前少なくとも 1 年間再発が見られない子宮頚部上皮内癌 薬理学関連の除外基準 (1) 治験薬投与前 14 日以内及び治験薬投与日に処方薬又は非処方薬の投与を受けた者（スクリーニング期間を通して一定用量であり、かつ観察期間中も一定用量で継続する場合、毎日のマルチビタミン薬、経口避妊薬、長時間作用型避妊薬の使用は許容される）。 (2) 不正薬物の使用歴がある者、過去に薬物依存症又はアルコール依存症の治療プログラムに参加した者、又は尿中薬物検査が陽性であった者。 (3) アルコール依存症の者、又は治験薬投与前 7 日以内に、男性では 14 ユニット超、女性では 7 ユニット超のアルコールを摂取した者。1 ユニットはビール 350 mL、80 プルーフのアルコール 30 mL 又はワイン 1 グラス（180 mL）。

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象（続き）	(4) 1 日あたり 20 本を超える喫煙者。 (5) 治験薬投与前 30 日以内に他の治験に参加するか、その治験薬の 5 半減期以内に最終投与を受けた者（どちらか長い方）、又は治験薬投与前 6 ヵ月以内に他のモノクローナール抗体薬の投与を受けた者。 (6) 治験薬投与前 90 日以内に、全身性免疫抑制剤（治験薬又は承認薬）の投与を受けた者[注)]。 注）本基準は、治験実施計画書改訂版 1（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）にて追加された（追加理由：FDA との討議）。
計画被験者数	合計 24 例 低体重群：12 例、高体重群：12 例 【計画被験者数の設定根拠】 計画被験者数は、これまでの第 I 相試験の経験に基づくものであり、統計学的根拠に基づくものではない。
投与方法・投与量及び投与期間	本剤 6.0 mg/kg を生理食塩液で希釈し、全量 250 mL とした注射液を、1 日目に 30 分かけて静脈内点滴投与した。
評価項目及び評価基準	1. 薬物動態の評価項目 ・MLN0002 の血清中濃度 ・MLN0002 の薬物動態学的パラメータ（C_{max}、$t_{1/2z}$、AUC_{last}、AUC_{∞}、CL、V_z） 2. 安全性の評価項目 有害事象、バイタルサイン、臨床検査値、心電図、PML チェックリスト、JCV、身体所見、神経学的評価、AVA
解析方法	1. 薬物動態 「薬物動態データの解析対象集団」を対象として、下記の集計を行った。「薬物動態データの解析対象集団」は、「治験薬が投与され、薬物動態が推定できる十分なデータが得られた被験者」と定義した。持続的に AVA 陽性を示す被験者は「薬物動態データの解析対象集団」から除外した。 各体重群での薬物動態学的パラメータの要約統計量（平均値、中央値、標準偏差、最小値、最大値、CV%）を算出した。薬物動態学的パラメータはノンコンパートメントモデルにより算出した。各体重群での平均血清中濃度推移及び個々の被験者の血清中濃度推移を図示した。 2. 免疫原性 本剤の免疫原性について、AVA 及び中和抗体の分析により評価した。中和抗体の分析は AVA 陽性の検体についてのみ実施した。結果は体重群全体、並びに体重群別及び測定時点別に要約した。 3. 安全性 「安全性データの解析対象集団」を対象として、下記の集計を行った。「安全性データの解析対象集団」は、「治験薬が少なくとも 1 回投与されたすべての被験者」と定義した。 (1) 有害事象 有害事象は MedDRA/J ver. 9.1 で読み替え、SOC 及び PT で要約した。有害事象の治験薬との因果関係は、「関連あり」と「関連なし」の 2 段階で判定した。有害事象は、1 日目の治験薬投与後から 206 日目までに発現した事象とし、すべての有害事象、治験薬との因果関係別及び程度別の有害事象について、SOC 及び PT 別に頻度集計を体重群別に行った。 (2) 臨床検査値 体重群別に、各評価時点の要約統計量を算出した。 (3) バイタルサイン、心電図 各測定結果を評価時点ごとに集計した。 (4) AVA、中和抗体、JCV、神経学的評価、PML チェックリスト 各評価結果を評価時点ごとに集計した。
代表施設名及び施設数	[redacted]（米国） 1 施設
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.3.1.2 試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.3-2 に示した。

表 2.7.6.3-2　試験スケジュール

来院（回目）		スクリーニング期	治験薬投与期		観察期													
		V1	V2（入院）		V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14	V15	V16
治験手順 [1]	採血量 (mL)	Day -28～-1	Day 1 投与前	Day 1 投与後	Day 2	Day 4	Day 8	Day 15	Day 29	Day 43	Day 57	Day 71	Day 85	Day 113	Day 150	Day 164	Day 178	Day 192	Day 206
同意取得 [2]		X																	
ウォレットカード		X																	
人口統計学的データ、既往歴		X																	
脳 MRI		X																	
診察		X	X						X				X		X				X
神経学的評価 [3]		X																	X
バイタルサイン [4]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
妊娠検査 [5]	3	X	X																X
併用薬 [6]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
有害事象				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
重篤な有害事象		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
組入れ			X																
治験薬投与			X																
心電図		X																	X
アルコール／薬物検査		X	X																
結核スクリーニング [7]		X																	
胸部 X 線 [8]		X																	
PML チェックリスト		X							X				X						X
血液学的／血液生化学検査	8	X	X		X				X				X		X				X
凝固検査	5	X																	
尿検査			X						X				X		X				X
HBV、HCV、HIV 検査	10	X																	
JCV 検査 [9]	4	X							X				X		X				X
AVA 評価 [10]	5		X						X		X		X	X	X		X		X
薬物動態用採血	3		X[11]	X[12]	X[13]	X[14]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
総採血量（男性）(mL)	–	27	16	6	11	3	3	3	20	3	8	3	20	8	20	3	8	3	20
総採血量（女性）(mL)	–	30	16	6	11	3	3	3	20	3	8	3	20	8	20	3	8	3	23

総採血量　男性は 185 mL、女性は 191 mL

1日目のベースライン評価は、1日目に実施することとした。ただし、診察、体重、血液生化学検査、血液学的検査、尿検査、アルコール／薬物検査、及び妊娠検査は、被験者の入院が1日目の治験薬投与前16時間以内であれば入院後に実施してもよいこととした。2日目及び4日目の評価は規定された評価日に実施することとした。1日目、2日目及び4日目以外の評価は規定された評価日の±2日に実施することとした。

1) 何らかの理由で治験を中止した被験者は、中止時評価として206日目と同じ評価を実施することとした。
2) 同意取得に際し、PMLに関する情報を被験者に提供し、1日目の来院までに検討してもらうこととした。
3) 神経内科医による評価はスクリーニング期及び最終来院後30日以内に実施することとした。
4) 身長（cm）及び体重（kg；靴を脱いで測定）はスクリーニング時に記録した。体重は1日目（治験薬投与前16時間以内）及び206日目にも記録した。
5) 妊娠する可能性がある女性は血清妊娠検査をスクリーニング時及び206日目に実施した。尿妊娠検査は1日目に実施することとしたが、入院時に採血した検体での血清妊娠検査の結果が治験薬投与前に確認できる場合は、尿妊娠検査に代えて入院時に血清妊娠検査を実施することを可とした。スクリーニング時及び1日目の結果が陰性の被験者を治験に組み入れることとした。
6) 併用薬のモニタリングは治験薬投与14日前から開始した。
7) 結核の既往歴に関する質問票及びツベルクリン反応検査を含む。
8) 過去6ヵ月以内の胸部X線検査結果がある場合は、スクリーニング時の胸部X線検査に代用可能とした。
9) JCVの検査結果が陽性の場合、JCV検査のための追加検体を最大2回まで採取した。
10) AVA陽性の検体についてのみ中和抗体評価を実施した。
11) 治験薬投与開始2時間前に検体を採取した。
12) 治験薬投与開始後2時間及び12時間（±1時間）の時点で検体を採取した。
13) 治験薬投与開始後24時間（±1時間）の時点で検体を採取した。
14) 治験薬投与開始後72時間（±3時間）の時点で検体を採取した。

2.7.6.3.2 試験成績

2.7.6.3.2.1 被験者の構成及びデータの取扱い

（1）被験者の内訳とその取扱い

被験者の内訳を表 2.7.6.3-3 に示した。

本治験では 26 例（低体重群 12 例、高体重群 14 例）が組み入れられ、全例に治験薬が投与された。

26 例中 22 例（低体重群 9 例、高体重群 13 例）が治験を完了した。治験を完了しなかった 4 例の主な理由は、低体重群の 3 例（被験者識別コード：[redacted]、[redacted]及び[redacted]が追跡不能、高体重群の 1 例（被験者識別コード：[redacted]が自発的な中止であった。

「薬物動態データの解析対象集団」には、治験薬が投与された 26 例のうち、低体重群の 2 例（被験者識別コード：[redacted]及び[redacted]及び高体重群の 1 例（被験者識別コード：[redacted]の計 3 例を除外した 23 例（低体重群 10 例、高体重群 13 例）が採用され、「安全性データの解析対象集団」には 26 例全例が採用された。

表 2.7.6.3-3　被験者の内訳

	6 mg/kg 低体重 n = 12	6 mg/kg 高体重 n = 14	計 n = 26
治験に組み入れられた被験者	12	14	26
安全性データの解析対象集団	12 (100)	14 (100)	26 (100)
薬物動態データの解析対象集団	10 (83)	13 (93)	23 (88)
治験完了例	9 (75)	13 (93)	22 (85)
治験完了しなかった例； 主な理由			
自発的な中止	0	1 (7)	1 (4)
追跡不能	3 (25)	0	3 (12)

数字は例数、( ) 内は%。%は「安全性データの解析対象集団」の被験者数を母数とした。
総括報告書（5.3.3.1-3）Table 10-1 から引用

（2）人口統計学的及び他の基準値の特性

「安全性データの解析対象集団」における被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.3-4 に示した。

全体で女性は 58%（15/26 例）であった。高体重群では男性と女性はともに 7 例（50%）であったが、低体重群では男性 4 例（33%）に対し、女性 8 例（67%）であった。全体で最も多かった人種は白人であり、全体で 17 例(65%)、低体重群及び高体重群でそれぞれ 9 例(75%)及び 8 例（57%）であった。平均年齢は、低体重群及び高体重群でそれぞれ 28.5 歳及び 34.9 歳であり、高体重群は低体重群に比べて高齢であった。平均体重は、低体重群及び高体重群でそれぞれ 57.73 kg（範囲 46.0～70.0 kg）及び 117.94 kg（範囲 95.9～129.7 kg）であり、両体重群の体重の範囲は治験実施計画書で規定された範囲内であった。BMI の平均値は、低体重群及び高体重群でそれぞれ 21.00 kg/m^2（範囲 16.9～24.1 kg/m^2）及び 39.58 kg/m^2（範囲 32.0～53.3 kg/m^2）であった。体表面積の平均値は、低体重群及び高体重群でそれぞれ 1.63 m^2（範囲 1.43～1.84 m^2）及び 2.38 m^2（範囲 2.07～2.60 m^2）であった。

表 2.7.6.3-4　人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性データの解析対象集団）

	6 mg/kg 低体重 n = 12	6 mg/kg 高体重 n = 14	計 n = 26
性別［例数 (%)］			
男性	4 (33)	7 (50)	11 (42)
女性	8 (67)	7 (50)	15 (58)
人種［例数 (%)］			
白人	9 (75)	8 (57)	17 (65)
黒人	3 (25)	4 (29)	7 (27)
ハワイ原住民又は他の太平洋諸島民	0	2 (14)	2 (8)
民族［例数 (%)］			
ヒスパニック又はラテン系	1 (8)	2 (14)	3 (12)
非ヒスパニック又は非ラテン系	11 (92)	12 (86)	23 (88)
年齢 [1] (歳)			
平均値（標準偏差）	28.5 (8.05)	34.9 (10.93)	32.0 (10.07)
中央値	26.5	34.5	31.5
最小値、最大値	19, 43	21, 57	19, 57
身長 (cm)			
平均値（標準偏差）	165.8 (10.09)	173.3 (9.38)	169.8 (10.24)
中央値	165.0	173.0	171.0
最小値、最大値	153, 185	156, 189	153, 189
体重 (kg)			
平均値（標準偏差）	57.73 (7.884)	117.94 (10.523)	90.15 (31.968)
中央値	57.15	121.15	98.70
最小値、最大値	46.0, 70.0	95.9, 129.7	46.0, 129.7
BMI [2] (kg/m^2)			
平均値（標準偏差）	21.00 (2.327)	39.58 (5.635)	31.01 (10.396)
中央値	21.26	37.90	32.56
最小値、最大値	16.9, 24.1	32.0, 53.3	16.9, 53.3
体表面積 [3] (m^2)			
平均値（標準偏差）	1.63 (0.148)	2.38 (0.131)	2.03 (0.406)
中央値	1.60	2.39	2.15
最小値、最大値	1.43, 1.84	2.07, 2.60	1.43, 2.60

1) 年齢は、治験薬投与日の時点
2) BMI = 体重 (kg) / 身長 $(m)^2$
3) 体表面積 = sqrt ([身長 (cm) × 体重 (kg)] / 3600)
総括報告書（5.3.3.1-3）Table 10-2 から引用

2.7.6.3.2.2 薬物動態の解析

（1）MLN0002 の薬物動態

本剤 6.0 mg/kg を 30 分かけて静脈内点滴投与したときの MLN0002 の薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.3-5 に示した。

表 2.7.6.3-5　MLN0002 の薬物動態学的パラメータ（薬物動態データの解析対象集団）

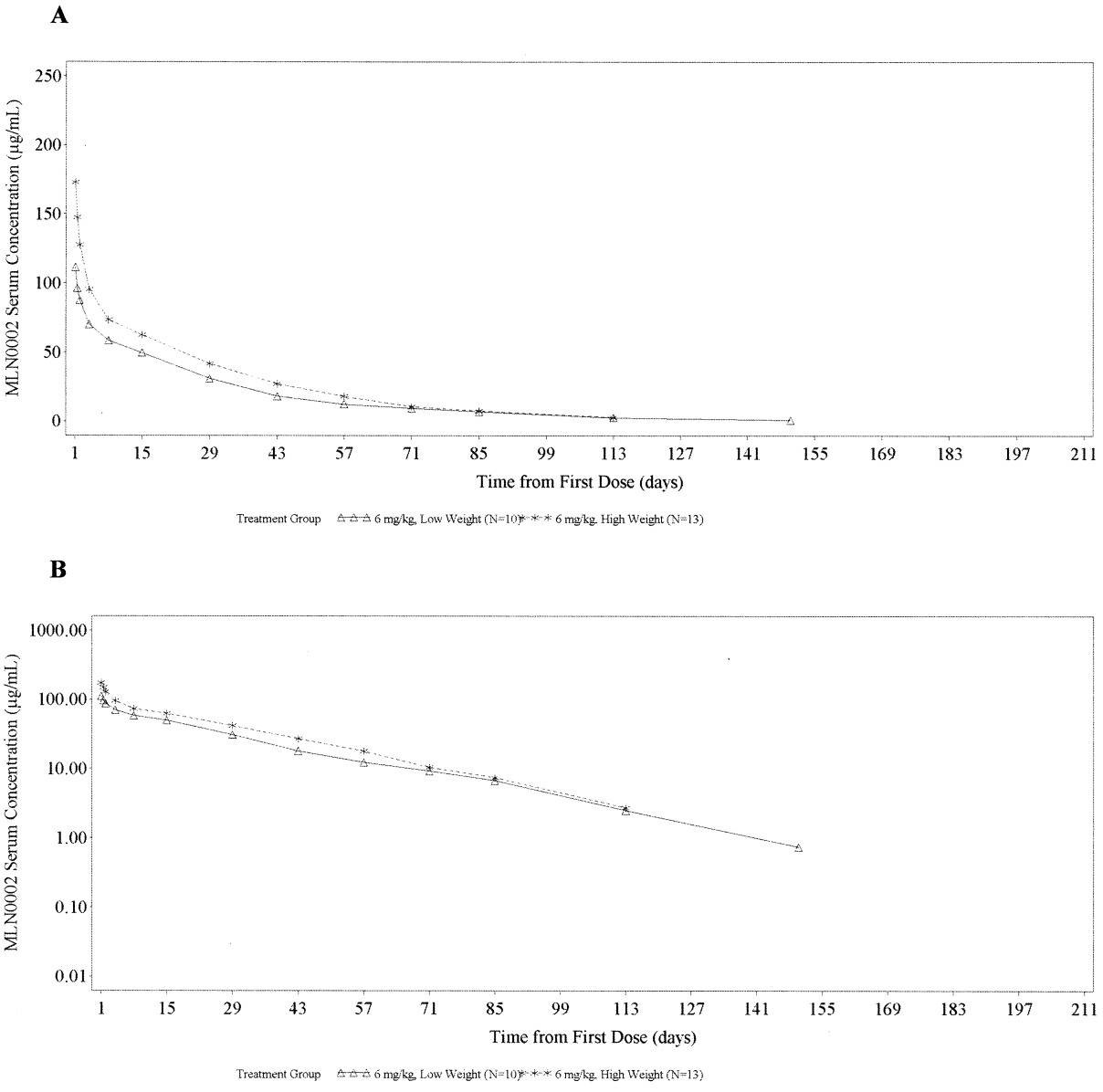
パラメータ	C_{max} (μg/mL)[1)]	$t_{1/2z}$ (day)	AUC_{last} (μg·day/mL)	AUC_{∞} (μg·day/mL)	CL (L/day)	V_z (L)
低体重 (n = 10)						
平均値	112	17.0	2420	2440	0.161	3.74
標準偏差	23.7	3.92	673	668	0.083	1.26
幾何平均値	109	16.6	2320	2340	0.149	3.56
CV%	21.2	23.0	27.8	27.4	51.7	33.8
中央値	113	18.3	2470	2520	0.142	3.59
最小値	69.1	11.6	1060	1080	0.100	2.04
最大値	143	21.6	3660	3670	0.389	6.51
高体重 (n = 13)						
平均値	173	18.6	3220	3260	0.225	5.84
標準偏差	29.7	4.08	533	526	0.054	1.15
幾何平均値	170	18.2	3180	3210	0.219	5.74
CV%	17.2	21.9	16.6	16.1	24.1	19.6
中央値	174	18.8	3340	3350	0.211	5.75
最小値	120	11.3	1930	2010	0.144	4.07
最大値	224	27.6	3980	3990	0.364	8.18

1) 総括報告書（5.3.3.1-3）Table 11-1 では「μg/L」となっているが、Table 14.2.2.1 より「μg/mL」であることを確認し訂正。
総括報告書（5.3.3.1-3）Table 11-1 から引用

1）MLN0002 の血清中濃度推移

MLN0002 の平均血清中濃度推移を図 2.7.6.3-1 に示した。

MLN0002 の血清中濃度は、C_{max} に達した後、約 100 日目までは 2 相性の消失を示した。その後は両体重群ともに非線形のより速やかな消失プロファイルを示し、低濃度領域では MLN0002 のクリアランスが増加することが示唆された。



総括報告書（5.3.3.1-3）Figure 11-1 から引用

図 2.7.6.3-1　MLN0002 の平均血清中濃度推移；標準プロット（A）、片対数プロット（B）（薬物動態データの解析対象集団）

2）C_{max}

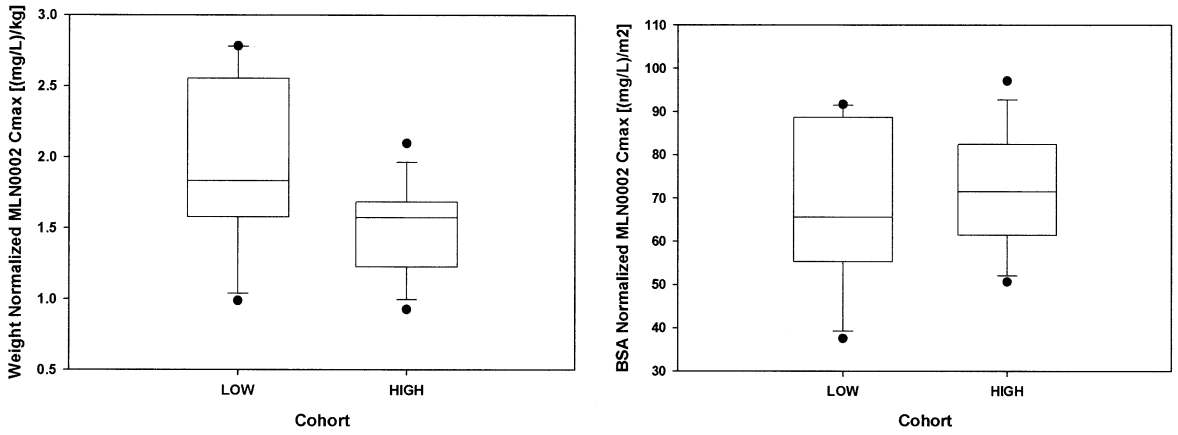
C_{max} の平均値は、低体重群及び高体重群でそれぞれ 112 µg/mL 及び 173 µg/mL であり、低体重群に比べて高体重群で高かった（表 2.7.6.3-5）。

体重で標準化した C_{max} 及び体表面積で標準化した C_{max} を図 2.7.6.3-2 に示した。

体重で標準化した C_{max} の平均値は、低体重群及び高体重群でそれぞれ 1.97 μg/mL/kg 及び 1.49 μg/mL/kg であり、高体重群に比べて低体重群で高かった。体表面積で標準化した C_{max} の平均値は、低体重群及び高体重群でそれぞれ 67.83 μg/mL/m^2 及び 72.58 μg/mL/m^2 であり、低体重群に比べて高体重群で高かった。

体重又は体表面積で標準化した C_{max} の中央値は、両体重群で同程度であった。

A. 体重で標準化した C_{max}　　B. 体表面積で標準化した C_{max}



箱の下端は 25 パーセント点、上端は 75 パーセント点を示し、下のヒゲは 10 パーセント点、上のヒゲは 90 パーセント点であり、箱の中の境界線は中央値。黒丸は 10 パーセント点／90 パーセント点の外側の被験者。
総括報告書（5.3.3.1-3）Figure 11-2 から引用

図 2.7.6.3-2　体重で標準化した C_{max} 及び体表面積で標準化した C_{max}

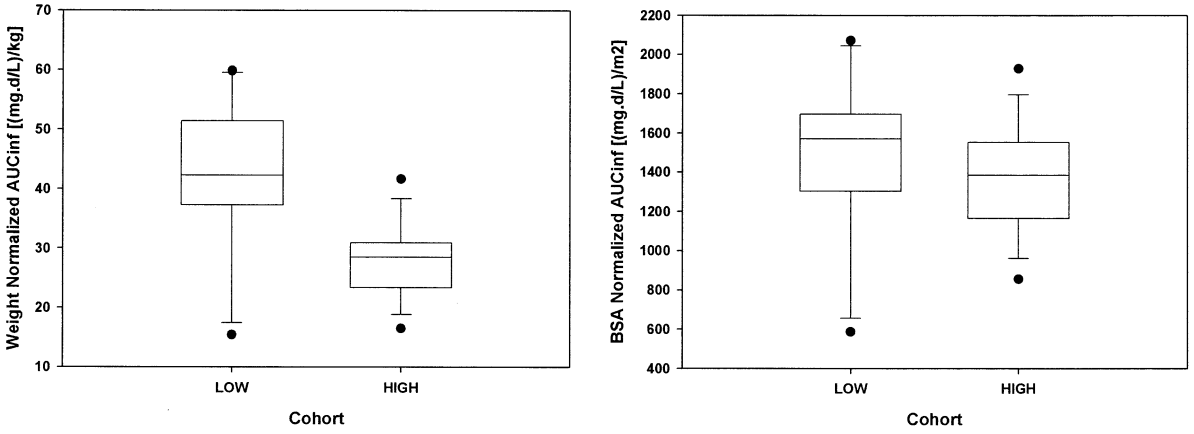
3）AUC_∞

AUC_{last} 及び AUC_∞ は、いずれも高体重群が低体重群より大きかった。平均 AUC_∞ は、低体重群及び高体重群でそれぞれ 2440 μg·day/mL 及び 3260 μg·day/mL であった（表 2.7.6.3-5）。

体重で標準化した AUC_∞ 及び体表面積で標準化した AUC_∞ を図 2.7.6.3-3 に示した。

体重で標準化した AUC_∞ は、低体重群及び高体重群でそれぞれ 42.5 μg·day/mL/kg 及び 28.0 μg·day/mL/kg であり、高体重群に比べて低体重群で大きかった。体表面積で標準化した AUC_∞ は、低体重群及び高体重群でそれぞれ 1490 μg·day/mL/m^2 及び 1370 μg·day/mL/m^2 であり、高体重群に比べて低体重群で大きかった。両体重群の AUC_∞ の差は、体表面積で標準化したときの方が体重で標準化したとき又は調整しないときより小さかった。

A. 体重で標準化した AUC_∞　　B. 体表面積で標準化した AUC_∞



箱の下端は 25 パーセント点、上端は 75 パーセント点を示し、下のヒゲは 10 パーセント点、上のヒゲは 90 パーセント点であり、箱の中の境界線は中央値。黒丸は 10 パーセント点／90 パーセント点の外側の被験者。
総括報告書（5.3.3.1-3）Figure 11-3 から引用

図 2.7.6.3-3　体重で標準化した AUC_∞ 及び体表面積で標準化した AUC_∞

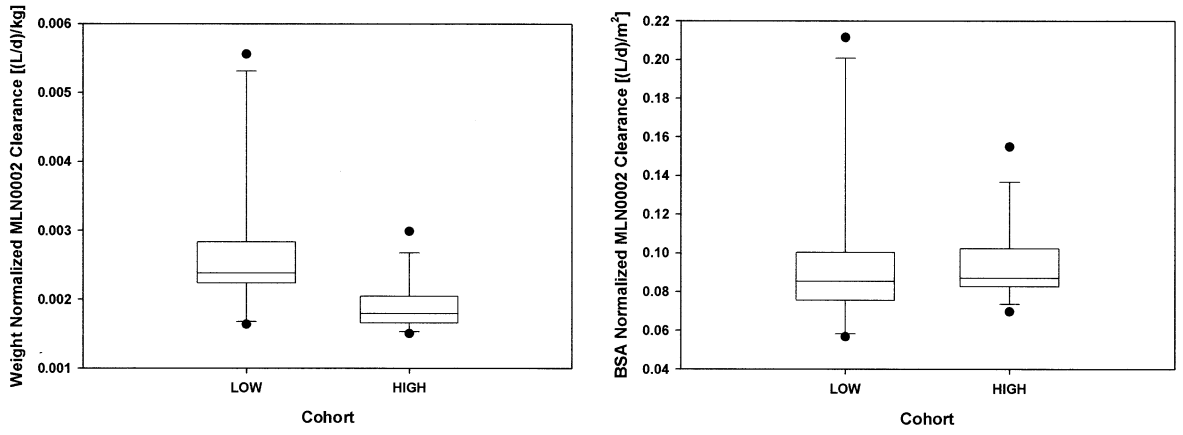
4）CL

MLN0002 の CL の平均値は、低体重群及び高体重群でそれぞれ 0.161 L/day 及び 0.225 L/day であり、低体重群に比べて高体重群で大きかった（表 2.7.6.3-5）。

体重で標準化した CL 及び体表面積で標準化した CL を図 2.7.6.3-4 に示した。

体重で標準化した CL は、低体重群及び高体重群でそれぞれ 0.0027 L/day/kg 及び 0.0019 L/day/kg であり、高体重群に比べて低体重群で大きかった。体表面積で標準化した CL は、低体重群及び高体重群でそれぞれ 0.0964 L/day/m^2 及び 0.094 L/day/m^2 であり、両体重群でほとんど差がなかった。

A. 体重で標準化した CL　　B. 体表面積で標準化した CL



箱の下端は 25 パーセント点、上端は 75 パーセント点を示し、下のヒゲは 10 パーセント点、上のヒゲは 90 パーセント点であり、箱の中の境界線は中央値。黒丸は 10 パーセント点／90 パーセント点の外側の被験者。
総括報告書（5.3.3.1-3）Figure 11-4 から引用

図 2.7.6.3-4　体重で標準化した CL 及び体表面積で標準化した CL

5）$t_{1/2z}$

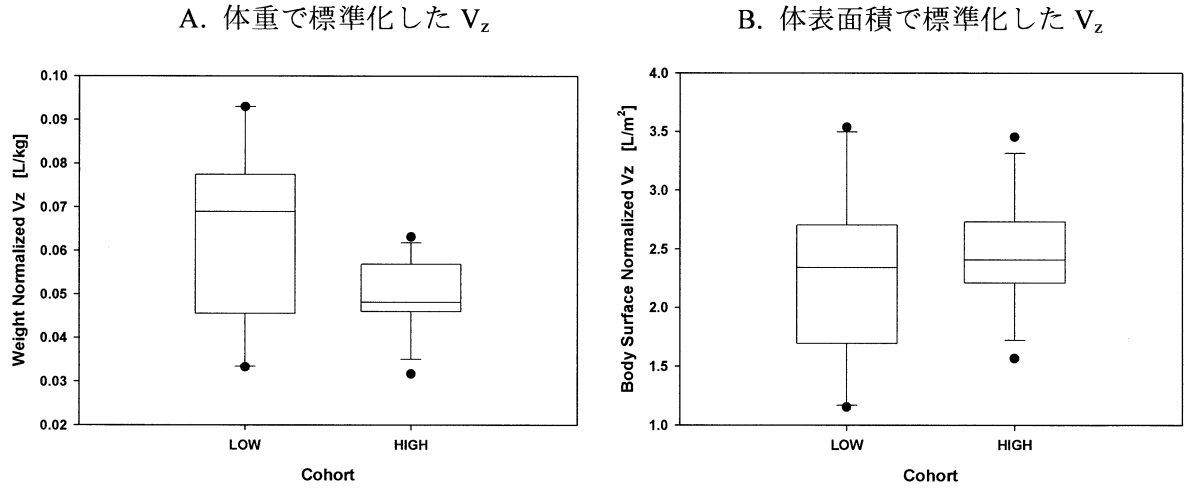
$t_{1/2z}$は、低体重群及び高体重群でそれぞれ17.0日及び18.6日であり、両体重群で大きな違いは見られなかった。

6）V_z

V_zは、低体重群に比べて高体重群で大きかった（表2.7.6.3-5）。

体重で標準化したV_z及び体表面積で標準化したV_zを図2.7.6.3-5に示した。

体重で標準化したV_zは、高体重群に比べて低体重群で大きかった。体表面積で標準化したV_zの中央値は、両体重群で同程度であった。



箱の下端は25パーセント点、上端は75パーセント点を示し、下のヒゲは10パーセント点、上のヒゲは90パーセント点であり、箱の中の境界線は中央値。黒丸は10パーセント点／90パーセント点の外側の被験者。
総括報告書（5.3.3.1-3）Figure 11-5から引用

図2.7.6.3-5　体重で標準化したV_z及び体表面積で標準化したV_z

2.7.6.3.2.3 安全性の評価

（1）有害事象の概要

有害事象の概要を表2.7.6.3-6に示した。

全体で22例（85%）に有害事象が発現し、低体重群及び高体重群でそれぞれ8例（67%）及び14例（100%）であった。ほとんどの有害事象の程度は、治験担当医師により軽度又は中等度と判断され、高度の有害事象は、低体重群の1例（疲労）及び高体重群の2例（いずれも頭痛）の計3例のみであった。治験担当医師により治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された有害事象は全体で14例（54%）であり、低体重群及び高体重群でそれぞれ4例（33%）及び10例（71%）であった。

治験期間中に死亡例は見られなかった。その他、重篤な有害事象として、高体重群の1例（7%）に背部痛が見られた。本治験は単回投与試験であり、有害事象のために治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

表 2.7.6.3-6　有害事象の概要（安全性データの解析対象集団）

	6 mg/kg 低体重 n = 12	6 mg/kg 高体重 n = 14	計 n = 26
有害事象	8 (67)	14 (100)	22 (85)
高度の有害事象	1 (8)	2 (14)	3 (12)
治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象	4 (33)	10 (71)	14 (54)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	0
重篤な有害事象	0	1 (7)	1 (4)
治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象	0	0	0
治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象	0	0	0
死亡	0	0	0

数字は例数、( ) 内は%
総括報告書（5.3.3.1-3）Table 12-1 から引用

（2）有害事象

すべての有害事象及び治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象について、発現例数及び発現頻度を SOC 及び PT ごとに表 2.7.6.3-7 及び表 2.7.6.3-8 に示した。

有害事象の発現頻度は、低体重群、高体重群及び全体でそれぞれ 67%（8 例）、100%（14 例）及び 85%（22 例）であった。

全体で発現頻度が最も高かった有害事象は、SOC 別で、「感染症および寄生虫症」であり、低体重群、高体重群及び全体でそれぞれ 33%（4 例）、79%（11 例）及び 58%（15 例）であった。次いで「呼吸器、胸郭および縦隔障害」が低体重群、高体重群及び全体でそれぞれ 33%（4 例）、64%（9 例）及び 50%（13 例）、「神経系障害」がそれぞれ 17%（2 例）、57%（8 例）及び 38%（10 例）、「胃腸障害」がそれぞれ 8%（1 例）、36%（5 例）及び 23%（6 例）であった。

全体で発現頻度が最も高かった有害事象は、PT 別で、上気道感染 31%（8 例）であり、次いで副鼻腔うっ血 27%（7 例）及び頭痛 23%（6 例）であった。このほかによく見られた有害事象は、全体で 2～3 例の発現であり、このうち、咽頭炎、感覚鈍麻、不眠症、悪心、処置による疼痛及び鼻漏は高体重群でのみ発現し、咳嗽は低体重群でのみ発現した。

治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象は、低体重群及び高体重群でそれぞれ 4 例（33%）及び 10 例（71%）に発現した。2 例以上に発現した治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象は、頭痛 4 例（15%）、副鼻腔うっ血 3 例（12%）、腹痛及び咽頭炎がそれぞれ 2 例（8%）であった。高体重群の 1 例（被験者識別コード：[redacted] に発現した頭痛の程度は高度であり、治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。

表 2.7.6.3-7　有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）

SOC PT	6 mg/kg 低体重 n = 12	6 mg/kg 高体重 n = 14	計 n = 26
有害事象発現例数	8 (67)	14 (100)	22 (85)
感染症および寄生虫症	4 (33)	11 (79)	15 (58)
上気道感染	2 (17)	6 (43)	8 (31)
咽頭炎	0	3 (21)	3 (12)
副鼻腔炎	0	1 (7)	1 (4)
ウイルス感染	1 (8)	0	1 (4)
ウイルス性上気道感染	0	1 (7)	1 (4)
胃腸炎	0	1 (7)	1 (4)
歯膿瘍	1 (8)	0	1 (4)
外耳炎	0	1 (7)	1 (4)
気管支炎	0	1 (7)	1 (4)
尿道炎	0	1 (7)	1 (4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (33)	9 (64)	13 (50)
副鼻腔うっ血	2 (17)	5 (36)	7 (27)
鼻漏	0	2 (14)	2 (8)
後鼻漏	0	1 (7)	1 (4)
咳嗽	2 (17)	0	2 (8)
呼吸困難	0	1 (7)	1 (4)
気道うっ血	0	1 (7)	1 (4)
神経系障害	2 (17)	8 (57)	10 (38)
頭痛	2 (17)	4 (29)	6 (23)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (8)	0	1 (4)
感覚鈍麻	0	2 (14)	2 (8)
書字障害	0	1 (7)	1 (4)
浮動性めまい	0	1 (7)	1 (4)
胃腸障害	1 (8)	5 (36)	6 (23)
腹痛	1 (8)	2 (14)	3 (12)
悪心	0	2 (14)	2 (8)
歯痛	0	1 (7)	1 (4)
下痢	0	1 (7)	1 (4)
消化不良	0	1 (7)	1 (4)
全身障害および投与局所様態	2 (17)	2 (14)	4 (15)
疲労	1 (8)	0	1 (4)
末梢冷感	1 (8)	0	1 (4)
胸部不快感	0	1 (7)	1 (4)
末梢性浮腫	0	1 (7)	1 (4)
筋骨格系および結合組織障害	1 (8)	2 (14)	3 (12)
背部痛	1 (8)	2 (14)	3 (12)
精神障害	0	3 (21)	3 (12)
不眠症	0	2 (14)	2 (8)
不安	0	1 (7)	1 (4)
ディスフェミア	0	1 (7)	1 (4)
心臓障害	1 (8)	1 (7)	2 (8)
動悸	1 (8)	1 (7)	2 (8)
耳および迷路障害	0	2 (14)	2 (8)
耳管閉塞	0	1 (7)	1 (4)
乗物酔い	0	1 (7)	1 (4)

表 2.7.6.3-7　有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）（続き）

SOC PT	6 mg/kg 低体重 n = 12	6 mg/kg 高体重 n = 14	計 n = 26
傷害、中毒および処置合併症	0	2 (14)	2 (8)
処置による疼痛	0	2 (14)	2 (8)
眼障害	0	1 (7)	1 (4)
眼瞼炎	0	1 (7)	1 (4)
臨床検査	0	1 (7)	1 (4)
体重増加	0	1 (7)	1 (4)
代謝および栄養障害	0	1 (7)	1 (4)
インスリン非依存性糖尿病	0	1 (7)	1 (4)
生殖系および乳房障害	1 (8)	0	1 (4)
不規則月経	1 (8)	0	1 (4)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (7)	1 (4)
寝汗	0	1 (7)	1 (4)
血管障害	0	1 (7)	1 (4)
高血圧	0	1 (7)	1 (4)

数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver. 9.1
総括報告書（5.3.3.1-3）Table 14.3.1.2 から引用

表 2.7.6.3-8　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
（安全性データの解析対象集団）

SOC PT	6 mg/kg 低体重 n = 12	6 mg/kg 高体重 n = 14	計 n = 26
有害事象発現例数	4 (33)	10 (71)	14 (54)
神経系障害	2 (17)	4 (29)	6 (23)
頭痛	2 (17)	2 (14)	4 (15)
浮動性めまい	0	1 (7)	1 (4)
感覚鈍麻	0	1 (7)	1 (4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (8)	4 (29)	5 (19)
副鼻腔うっ血	1 (8)	2 (14)	3 (12)
呼吸困難	0	1 (7)	1 (4)
後鼻漏	0	1 (7)	1 (4)
胃腸障害	0	3 (21)	3 (12)
腹痛	0	2 (14)	2 (8)
消化不良	0	1 (7)	1 (4)
悪心	0	1 (7)	1 (4)
感染症および寄生虫症	0	2 (14)	2 (8)
咽頭炎	0	2 (14)	2 (8)
全身障害および投与局所様態	0	1 (7)	1 (4)
胸部不快感	0	1 (7)	1 (4)
臨床検査	0	1 (7)	1 (4)
体重増加	0	1 (7)	1 (4)
生殖系および乳房障害	1 (8)	0	1 (4)
不規則月経	1 (8)	0	1 (4)

数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver. 9.1
総括報告書（5.3.3.1-3）Table 14.3.1.6 から引用

（3）死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

治験期間中に死亡例は見られなかった。また、本治験は単回投与試験であり、有害事象のために治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

重篤な有害事象として、高体重群の1例（被験者識別コード：[redacted]）に背部痛が見られた。治験担当医師は本事象の程度を中等度、治験薬との因果関係を「関連なし」と判断した。背部痛が継続中の発現11日目に被験者が同意を撤回したため、当該症例の追加情報は得られていない〔総括報告書（5.3.3.1-3）12.3.2項、Section 14.4.3項参照〕。

治験期間中の妊娠が、高体重群の1例（被験者識別コード：[redacted]）で報告された。当該被験者は、治験薬投与後171日目に妊娠が判明し、その当日、人工中絶を行った。

（4）臨床検査値

血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査については、いずれも臨床的に問題となる変動は見られず、また体重に関連した傾向は見られなかった。

（5）バイタルサイン及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン（心拍数、呼吸数、血圧及び体温）について、臨床的に重要な異常及び本剤投与に関連した傾向は見られなかった。

AVA陽性は、低体重群では見られなかった。高体重群では2例（14%）にAVA陽性が見られ、いずれも中和抗体が陽性であった。AVA及び中和抗体の最大抗体価は125で、これらは同一被験者（被験者識別コード：[redacted]）で見られた〔総括報告書（5.3.3.1-3）Table 12-6参照〕。

治験期間中にJCVは検出されなかった。

PMLチェックリストで、低体重群の1例（被験者識別コード：[redacted]）及び高体重群の1例（被験者識別コード：[redacted]）に何らかの自覚症状が見られたが、いずれの被験者も他覚所見は見られず〔総括報告書（5.3.3.1-3）Table 12-8参照〕、治験期間中にPMLと報告された被験者はいなかった。

両体重群で臨床的に問題となる心電図異常は見られなかった〔総括報告書（5.3.3.1-3）Table 12-9参照〕。

2.7.6.3.3 結論

低体重及び高体重の健康成人に本剤6.0 mg/kgを単回静脈内点滴投与したとき、低体重群に比べて高体重群では、血清中MLN0002の平均C_{max}及び平均AUC_{∞}が高かった。CL及びV_zについて、体重で標準化した場合は高体重群に比べて低体重群で大きかったが、体表面積で標準化した場合は両体重群で同程度であった。また、AUC_{∞}について体表面積で標準化したとき、両体重群で顕著な違いは見られなかった。

これらの薬物動態学的所見は、本剤を体重換算の用量で投与しても、異なる体重の被験者において同程度のMLN0002の曝露量が得られないということを示唆するものである。

本剤6.0 mg/kgを単回静脈内点滴投与したときの忍容性は、両体重群で良好であり、安全性について特に問題は見られなかった。

2.7.6.4 国内第 I 相 反復投与試験（CPH-001）

：添付資料番号 5.3.3.2-1（評価）

日本人の潰瘍性大腸炎患者を対象として、MLN0002（以下、本剤）150 又は 300 mg を 3 回（1、15 及び 43 日目に各 1 回）反復投与したときの薬物動態、安全性及び忍容性を非盲検下で検討した。あわせて、本剤の薬力学及び有効性についても検討した。

2.7.6.4.1 試験方法

2.7.6.4.1.1 概要

試験方法の概要を表 2.7.6.4-1 に示した。

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の標題	MLN0002 の潰瘍性大腸炎患者を対象とした第 I 相反復投与試験
治験の目的	〔主目的〕 日本人の潰瘍性大腸炎患者を対象に、本剤の反復静脈内点滴投与時の薬物動態、安全性及び忍容性を検討する。 〔副目的〕 日本人の潰瘍性大腸炎患者を対象に、本剤の反復静脈内点滴投与時の薬力学及び有効性を検討する。
治験の種類	第 I 相、反復投与試験
治験デザイン	多施設共同、非盲検、反復投与 本治験は 2 ステップから構成され、ステップ 1 では本剤 150 mg、ステップ 2 では本剤 300 mg を 1、15 及び 43 日目に非盲検下で静脈内点滴投与した。治験責任医師は、ステップ 1 において、最初の 3 例の被験者の 44 日目までに得られたすべての安全性成績を総合的に検討し、治験依頼者と協議したうえでステップ 2 への移行を決定した。 本治験では、34 週目（239 日目）の来院を最終来院とし、さらに治験薬の最終投与日から 6、12、18 及び 24 ヵ月後に電話等による安全性追跡調査を実施した。
対象	1. 対象：潰瘍性大腸炎患者 2. 選択基準 以下のすべての条件を満たす者を対象とした。 (1) 厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班潰瘍性大腸炎診断基準改訂案（1998 年）に準じて確定診断された潰瘍性大腸炎患者。 (2) 同意取得時の年齢が 18 歳以上、70 歳以下である者[注)]。 注）本基準は、治験実施計画書改訂版 4（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）にて、「20 歳以上、64 歳以下」から「18 歳以上、70 歳以下」に変更された。 (3) 治験の内容を理解し、それを遵守する能力がある者。 (4) 治験への参加に先立って、被験者本人又はその代諾者の文書による同意が得られる者[注)]。 注）本基準は、治験実施計画書改訂版 4（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）にて、「被験者本人又はその代諾者」が追記された。 (5) 避妊手術を受けていない男性パートナーを持つ妊娠する可能性のある女性（閉経前の女性、不妊手術を受けていない女性）及び妊娠する可能性のある女性パートナーを持つ避妊手術を受けていない男性の場合、スクリーニング検査時から治験薬最終投与の 28 週間（196 日）後まで適切な避妊の実施（同意・説明文書に記載）に同意する者[注)]。 注）本基準は、治験実施計画書改訂版 4（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）にて、「2 年間」から「28 週間（196 日）」に変更された。 (6) スクリーニング検査時の HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗原・抗体及び梅毒血清反応検査がいずれも陰性である者。 (7) スクリーニング検査時及び治験薬投与前の体重が 40 kg 以上である者。

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象（続き）	3. 除外基準 以下の条件のいずれかに抵触する者は対象から除外した。 (1) スクリーニング検査時から治験終了時又は中止時までに潰瘍性大腸炎に対する外科的処置が予定される者。 (2) スクリーニング検査時のヘモグロビンが 10 g/dL 未満である者。 (3) スクリーニング検査の 2 週間（14 日）前からスクリーニング検査時までに経口 5-ASA 製剤（サラゾスルファピリジンを含む）の投与を開始した又はその投与量を増加した者。 (4) スクリーニング検査の 4 週間（28 日）前からスクリーニング検査時までに経口副腎皮質ステロイド剤の投与を下記のとおり受けた者。 · 1 日投与量がプレドニゾロン換算で 30 mg を超えて投与を受けた者。 · 1 日投与量がプレドニゾロン換算で 30 mg 以下で投与を開始した又はその投与量を増加した者。 (5) スクリーニング検査の 8 週間（56 日）前からスクリーニング検査時までに AZA 又は 6-MP の投与を開始した又はその投与量を増加した者。 (6) スクリーニング検査の 6 週間（42 日）前からスクリーニング検査時までに副腎皮質ステロイド剤の注射投与を受けた者。 (7) スクリーニング検査の 12 週間（84 日）前からスクリーニング検査時までに AZA 又は 6-MP 以外の免疫調節剤の投与を受けた者（タクロリムス、シクロスポリン等）。 (8) スクリーニング検査の 24 週間（168 日）前からスクリーニング検査時までにモノクローナル抗体製剤の投与を受けた者（インフリキシマブ、アダリムマブ等）。 (9) スクリーニング検査の 4 週間（28 日）前からスクリーニング検査時までに白血球除去療法又は顆粒球除去療法を受けた者。 (10) スクリーニング検査の 2 週間（14 日）前からスクリーニング検査時までに下記薬剤の投与又は療法を受けた者。 · 経管栄養療法 · 非経口的（経静脈）栄養療法（例：中心静脈栄養療法） · 潰瘍性大腸炎治療を目的とした抗生剤 (11) スクリーニング検査の 2 週間（14 日）前からスクリーニング検査時までに下記薬剤の投与を受けた者。 · オピオイド系薬剤（鎮咳剤を含む）（例：コデイン） · ヘパリン又はワルファリン (12) スクリーニング検査時から治験終了時又は中止時までに NSAID の慢性的投与（ただし、心血管イベント発症予防を目的とした低用量アスピリン投与を除く）が予定される者。 (13) スクリーニング検査の 4 週間（28 日）前からスクリーニング検査時までにワクチン接種（ただし、インフルエンザワクチンを除く）を受けた者。 (14) 直腸又は大腸に異形成又は癌病変が認められる者。 (15) 腸管狭窄の兆候、腸管切除（ただし、虫垂炎治療のための虫垂切除を除く）の既往、巨大結腸症、人工肛門又は瘻管形成が認められる者。 (16) 潰瘍性大腸炎以外の腸疾患（放射線照射性大腸炎、虚血性大腸炎、薬剤性大腸炎、クローン病、腸型ベーチェット、リンパ濾胞増殖症等）が認められる者。 (17) スクリーニング検査の 4 週間（28 日）前からスクリーニング検査時までに細菌又は寄生虫等による消化管感染症に罹患した者。 (18) 潜在期又は活動期の結核の合併又は既往がある者。 (19) その他、本治験の参加に不適当と考えられる感染症の合併又は既往がある者。 (20) 潰瘍性大腸炎以外に、本治験の参加に不適当と考えられる重篤な疾患（肝障害、腎障害、心血管系疾患、血液疾患、内分泌系疾患、代謝疾患、肺疾患、胃腸疾患、泌尿器疾患、免疫疾患、精神疾患等）の合併又は既往がある者。例えば、スクリーニング検査時の臨床検査の結果が下記のいずれかに該当する者。 · 白血球数が 3000 /μL 未満である。 · リンパ球数が 500 /μL 未満である。 · 血小板数が 10 万 /μL 未満である又は 80 万 /μL を超える。 · ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍を超える。 · ALP が基準値上限の 3 倍を超える。 · クレアチニンが基準値上限の 2 倍を超える。

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（続き）

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td>対象（続き）</td><td>(21) スクリーニング検査時の PML チェックリストの結果が陽性の者。
(22) 神経疾患（画像検査異常、多発性硬化症、脳腫瘍、神経組織変性等）の合併又は既往がある者。
(23) 薬物に対して過敏症又はアレルギーの既往がある者。
(24) スクリーニング検査前 5 年以内に薬物濫用（不法な薬物使用に定義される）又はアルコール依存症の既往がある者。
(25) 末梢静脈からの採血が困難な者。
(26) 妊婦又は授乳婦である女性。
(27) 過去に本剤、ナタリズマブ、リツキシマブ又はエファリズマブの投与を受けたことがある者。
(28) 治験薬投与開始の 4 週間（28 日）前から治験薬投与開始時までに 200 mL 以上の全血採血又は治験薬投与開始の 12 週間(84 日)前から治験薬投与開始時までに 400 mL 以上の全血採血を実施した者。
(29) 治験薬投与開始の 52 週間（364 日）前から治験薬投与開始時までに実施した全血採血の総量が 800 mL 以上の者。
(30) 治験薬投与開始の 2 週間（14 日）前から治験薬投与開始時までに成分採血※を実施した者。
※血漿成分採血（乏血小板血漿成分採血及び多血小板血漿成分採血）及び血小板成分採血。
(31) 治験薬投与開始の 16 週間（112 日）前から治験薬投与開始時までに他の治験薬又は製造販売後臨床試験薬を投与された者。
(32) その他、治験責任医師又は治験分担医師が被験者として不適当と判断した者。</td></tr>
<tr><td>計画被験者数</td><td>合計 9～12 例
ステップ 1：3～6 例、ステップ 2：6 例</td></tr>
<tr><td>投与方法・
投与量及び
投与期間</td><td>各ステップの投与量及び投与方法を以下に示した。各ステップにおいて、治験薬は 1、15 及び 43 日目に投与した。
<table>
<tr><th>ステップ</th><th>投与量</th><th>投与方法</th></tr>
<tr><td>1</td><td>MLN0002
150 mg</td><td>MLN0002 300 mg 注 1 バイアルあたり注射用水 4.8 mL で溶解し、2.5 mL を約 250 mL の生理食塩液に加えて希釈し、30～60 分かけて静脈内点滴投与した。</td></tr>
<tr><td>2</td><td>MLN0002
300 mg</td><td>MLN0002 300 mg 注 1 バイアルあたり注射用水 4.8 mL で溶解し、5.0 mL を約 250 mL の生理食塩液に加えて希釈し、30～60 分かけて静脈内点滴投与した。</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>評価項目及び
評価基準</td><td>1. 主要評価項目
薬物動態：MLN0002 の血清中濃度
安全性：有害事象、バイタルサイン、体重、心電図所見、臨床検査成績、
PML 評価、AVA 評価、中和抗体評価
2. 副次評価項目
薬力学：$\alpha_4\beta_7$ インテグリン飽和度
有効性：部分 Mayo スコア</td></tr>
</table>

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法	1. 薬物動態 「薬物動態データの解析対象集団」を対象として、下記の集計を行った。「薬物動態データの解析対象集団」は、「治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者のうち、重大な治験実施計画違反がなく、最低限の治験実施計画規定を満たし、薬物動態が評価可能な被験者」として定義した。 治験実施計画書規定の採血時間ごとに MLN0002 の血清中濃度の要約統計量を投与量別に算出するとともに、推移図（個別及び平均・標準偏差）を作成した。さらに、以下の薬物動態学的パラメータ（ただし、$AUMC_{last}$ と $AUMC_{\infty}$は除く）の要約統計量を投与量別に算出した。薬物動態学的パラメータはモデルによらない解析により推定し、原則として治験実施計画書規定の採血時間を用いず、実際の採血時間を用いるものとした。 投与 1 回目： 投与 1 回目の投与直前から投与 2 回目の投与直前（投与 1 回目の 2 週間後）までの血清中濃度推移より以下の薬物動態学的パラメータを推定した。 AUC_t、AUC_{last}、$AUMC_{last}$、MRT_{last}、C_{max}、t_{max}、AUC_{∞}、λ_z、$t_{1/2z}$、CL、$AUMC_{\infty}$、MRT 投与 3 回目： 投与 3 回目の投与直前から投与 3 回目の 28 週間後までの血清中濃度推移より以下の薬物動態学的パラメータを推定した。 AUC_t、C_{max}、t_{max}、λ_z、$t_{1/2z}$、CL 2. 薬力学 「薬力学データの解析対象集団」を対象として、MAdCAM-1-Fc 結合率の集計を行い、各時点の $\alpha_4\beta_7$ インテグリン飽和度を算出した。「薬力学データの解析対象集団」は、「治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者のうち、重大な治験実施計画違反がなく、最低限の治験実施計画規定を満たし、薬力学データが評価可能な被験者」として定義した。 3. 有効性 「有効性データの解析対象集団」を対象として、部分 Mayo スコアの集計を行った。「有効性データの解析対象集団」は、「治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者のうち、重大な治験実施計画違反がなく、最低限の治験実施計画規定を満たし、有効性評価項目が評価可能な被験者」として定義した。 4. 安全性 「安全性データの解析対象集団」を対象として、下記の集計を行った。「安全性データの解析対象集団」は、「治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者」として定義した。 (1) 有害事象 有害事象は MedDRA/J ver. 15.0 で読み替え、SOC 及び PT で要約した。有害事象とは、治験薬投与開始後に発現した事象又は合併症が悪化した事象とした。有害事象について、すべての有害事象、因果関係別、程度別、因果関係が否定できない有害事象、因果関係が否定できない有害事象の程度別及び投与中止に至った有害事象について、SOC 及び PT 別に頻度集計を投与量別に行った。SOC は MedDRA 国際合意順、PT は頻度の多い順に表示した。また、すべての有害事象について、SOC 別の頻度集計及び PT 別の頻度集計を投与量別に行い、頻度の多い順に表示した。なお、重篤な有害事象が発現した場合には、その発現頻度を算出することとした。 (2) バイタルサイン、体重、心電図所見、臨床検査成績、PML 評価、AVA 評価及び中和抗体評価 計量値については、ベースライン、各評価時点の観測値、ベースラインからの変化量について、要約統計量を投与量別に算出した。計数値及び基準値等に基づく判定結果については、検査項目ごとに治験薬投与前後のシフトテーブル（正異判定や定性の臨床検査値等）を投与量別に作成した。
代表施設名 及び施設数	[redacted] 他 計 3 施設
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.4.1.2 試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.4-2 に示した。

表 2.7.6.4-2　試験スケジュール

期間	スクリーニング期	治験薬投与期						
Week	-4～-1	0						1
Day	-28～-1	1					2	8
		投与開始前	投与終了後	投与終了 2 時間後	投与終了 6 時間後	投与終了 12 時間後		
来院区分	外来	入院 [6]						外来
同意取得	X							
選択基準・除外基準	X	X						
人口統計学的データ・既往歴	X							
前治療薬	X							
合併症	X							
診察	X	X	X	X	X	X	X	X
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	X	X
身長	X							
体重	X	X						X
PML チェックリスト	X	X						X
胸部 X 線検査	X							
臨床検査 [1]	X	X					X	X
CRP		X						
ESR		X						
HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗原・抗体、梅毒血清反応検査	X							
尿薬物検査	X							
結核菌検査	X							
JCV 検査		X						
尿妊娠検査 [2]	X	X						
心電図	X			X				
部分 Mayo スコア	X	X						
治験薬投与		X						
薬物濃度（血液）		X		X	X	X	X	X
AVA・中和抗体 [3]		X						
$\alpha_4\beta_7$ インテグリン飽和度		X		X	X	X	X	X
併用治療・併用薬 [4]	X	X	X	X	X	X	X	X
有害事象等の調査 [5]	X	X	X	X	X	X	X	X

表 2.7.6.4-2　試験スケジュール（続き）

期間	治験薬投与期										後観察期
Week	2					4	6				
Day	15				16	29	43				44
	投与開始前	投与終了後	投与終了2時間後	投与終了6時間後			投与開始前	投与終了後	投与終了2時間後	投与終了6時間後	
来院区分	入院[7]					外来	入院[8]				
同意取得											
選択基準・除外基準											
人口統計学的データ・既往歴											
前治療薬											
合併症											
診察	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
身長											
体重	X						X				
PML チェックリスト	X						X				
胸部 X 線検査											
臨床検査[1]	X				X	X	X				X
CRP							X				
ESR							X				
HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗原・抗体、梅毒血清反応検査											
尿薬物検査											
結核菌検査											
JCV 検査						X					
尿妊娠検査[2]	X						X				
心電図			X						X		
部分 Mayo スコア	X						X				
治験薬投与	X						X				
薬物濃度（血液）	X		X	X	X	X	X		X	X	X
AVA・中和抗体[3]	X					X	X				
$\alpha_4\beta_7$ インテグリン飽和度	X		X	X	X	X	X		X	X	X
併用治療・併用薬[4]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
有害事象等の調査[5]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

表 2.7.6.4-2　試験スケジュール（続き）

期間	後観察期								中止時／脱落時 [9]
Week	8	10	14	18	22	26	30	34	—
Day	57	71	99	127	155	183	211	239（終了時）	—
来院区分	外来	外来	外来	外来	外来	外来	外来	外来	外来／入院
同意取得									
選択基準・除外基準									
人口統計学的データ・既往歴									
前治療薬									
合併症									
診察	X	X	X	X	X	X	X	X	X
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	X	X	X
身長									
体重								X	X
PML チェックリスト		X		X		X		X	X
胸部 X 線検査									
臨床検査 [1]	X	X		X		X		X	X
CRP		X						X	X
ESR		X						X	X
HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗原・抗体、梅毒血清反応検査									
尿薬物検査									
結核菌検査									
JCV 検査		X			X			X	X
尿妊娠検査 [2]		X			X			X	X
心電図								X	X
部分 Mayo スコア		X			X			X	X
治験薬投与									
薬物濃度（血液）	X	X	X	X	X	X	X	X	X
AVA・中和抗体 [3]	X	X	X	X	X	X	X	X	X
$\alpha_4\beta_7$インテグリン飽和度	X	X	X	X	X	X	X	X	X
併用治療・併用薬 [4]	X	X	X	X	X	X	X	X	X
有害事象等の調査 [5]	X	X	X	X	X	X	X	X	X

1) 血液学的検査、血液凝固系検査、血液生化学検査、尿検査。
2) 妊娠する可能性のある女性。
3) 中和抗体の評価は AVA が陽性の検体のみに実施した。
4) すべての併用治療、併用薬を記録した。
5) PTE の評価も含む。
6) Day -1 からの入院可。
7) Day 14 からの入院可。
8) Day 42 からの入院可。
9) 被験者の早期治験中止のための最終来院の手順を実施した。
なお、治験依頼者が無益性又は安全性の理由から治験を早期に中止する場合を除き、治験全体の終了時は、最終被験者の最終来院の日と定義した。

※ 治験薬の最終投与日から 6、12、18、24 ヵ月後に安全性追跡調査を実施した。

2.7.6.4.2 試験成績

2.7.6.4.2.1 被験者の構成及びデータの取扱い

（1）被験者の内訳とその取扱い

本治験では、12 例がスクリーニング検査を受けた。このうち 9 例（本剤 150 mg 群：3 例、本剤 300 mg 群：6 例）が組み入れられ、その全例が治験薬の投与を受けた。本剤 150 mg 群の 1 例が治験薬投与完了後に発現した有害事象のために治験を中止し、本剤 150 mg 群の 2 例及び本剤 300 mg 群の 6 例が治験を完了した。

組み入れられた 9 例全例が「薬物動態データの解析対象集団」、「薬力学データの解析対象集団」、「安全性データの解析対象集団」及び「有効性データの解析対象集団」に採用された。

（2）人口統計学的及び他の基準値の特性

「安全性データの解析対象集団」における被験者の人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.6.4-3 に示した。なお、「薬物動態データの解析対象集団」、「薬力学データの解析対象集団」及び「有効性データの解析対象集団」についても、「安全性データの解析対象集団」と同一の被験者集団から構成された。

人口統計学的特性及び他の基準値の特性は投与量間でやや違いが見られたが、安全性、薬物動態、薬力学及び有効性の評価に大きな影響を及ぼすものではなかった。

表 2.7.6.4-3　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（安全性データの解析対象集団）

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

総括報告書（5.3.3.2-1）Table 10.a から引用

1）前治療薬

本剤 300 mg 群の 2 例では、抗 TNFα 抗体（インフリキシマブ又はアダリムマブ）の前治療歴があった。また、本剤 150 mg 群の 2 例及び本剤 300 mg 群の 1 例では白血球除去療法又は顆粒球除去療法の前治療歴があった〔総括報告書（5.3.3.2-1）Appendix 16.2.4.14、Appendix 16.2.4.15〕。

2）併用薬

5-ASA 製剤、副腎皮質ステロイド剤及び AZA/6-MP の併用状況について、表 2.7.6.4-4 に示した。

全体で、5-ASA 製剤は 9 例（100.0%）、副腎皮質ステロイド剤は 2 例（22.2%）及び AZA/6-MP は 2 例（22.2%）に併用された。

表 2.7.6.4-4　5-ASA 製剤、副腎皮質ステロイド剤及び AZA/6-MP の併用状況
（安全性データの解析対象集団）

	MLN0002 150 mg n=3	MLN0002 300 mg n=6	合計 n=9
5-ASA 製剤	3 (100.0)	6 (100.0)	9 (100.0)
メサラジン	2 (66.7)	5 (83.3)	7 (77.8)
スルファサラジン	1 (33.3)	1 (16.7)	2 (22.2)
副腎皮質ステロイド剤	2 (66.7)	0	2 (22.2)
プレドニゾロン	2 (66.7)	0	2 (22.2)
プレドニゾロンリン酸エステルナトリウム	1 (33.3)	0	1 (11.1)
AZA/6-MP	1 (33.3)	1 (16.7)	2 (22.2)
AZA	1 (33.3)	1 (16.7)	2 (22.2)
6-MP	0	0	0

数字は例数、( ) 内は%
総括報告書（5.3.3.2-1）Table 10.b から引用

2.7.6.4.2.2 薬物動態の解析

（1）MLN0002 の薬物動態

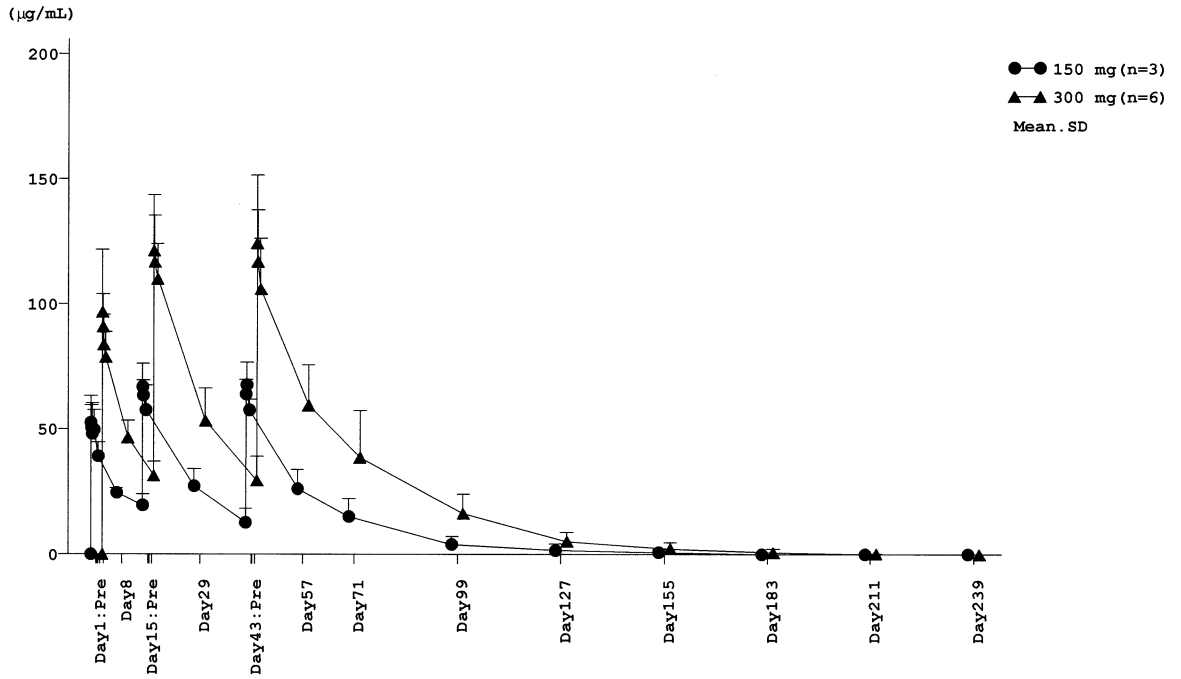
本剤 150 又は 300 mg を 1、15 及び 43 日目に各 1 回、反復投与したときの MLN0002 について、血清中濃度推移を図 2.7.6.4-1 に、1 及び 43 日目の薬物動態学的パラメータをそれぞれ表 2.7.6.4-5 及び表 2.7.6.4-6 に示した。また、本剤反復投与後の MLN0002 の血清中濃度の累積係数を表 2.7.6.4-7 に示した。

1、15 及び 43 日目の本剤投与後の MLN0002 の血清中濃度は、投与量に依存して上昇した。

1 日目における MLN0002 の AUC_{336} の平均値は、本剤 150 mg 群及び 300 mg 群でそれぞれ 9780 μg·hr/mL 及び 17850 μg·hr/mL であり、投与量が 2 倍になると AUC_{336} は 1.83 倍となった。43 日目における MLN0002 の AUC_{336} の平均値は、本剤 150 mg 群及び 300 mg 群でそれぞれ 13970 μg·hr/mL 及び 28230 μg·hr/mL であり、投与量が 2 倍になると AUC_{336} は 2.02 倍となった。

1 日目における $t_{1/2z}$ の平均値は、本剤 150 mg 群及び 300 mg 群でそれぞれ 249.0 hr 及び 226.8 hr であり、43 日目ではそれぞれ 376.3 hr 及び 416.8 hr であった。

MLN0002 の AUC の累積係数（R(AUC)）の平均値は、本剤 150 mg 群及び 300 mg 群でそれぞれ 1.4367 及び 1.5785、C_{max} の累積係数（$R(C_{max})$）の平均値はそれぞれ 1.3167 及び 1.2872 であった。



総括報告書（5.3.3.2-1）Figure 11.a から引用

図 2.7.6.4-1　MLN0002 の血清中濃度推移（平均値及び標準偏差）
（薬物動態データの解析対象集団）

表 2.7.6.4-5　MLN0002 の薬物動態学的パラメータ（1 日目）
（薬物動態データの解析対象集団）

パラメータ	投与量	要約統計量			
		例数	平均値	標準偏差	中央値
AUC_{336} (μg·hr/mL)	MLN0002 150 mg	3	9780	1157.2	9300
	MLN0002 300 mg	6	17850	2213.4	18150
AUC_{last} (μg·hr/mL)	MLN0002 150 mg	3	9907	1033.5	9320
	MLN0002 300 mg	6	17850	2213.4	18150
MRT_{last} (hr)	MLN0002 150 mg	3	137.0	2.6458	138.0
	MLN0002 300 mg	6	127.8	2.7869	127.5
C_{max} (μg/mL)	MLN0002 150 mg	3	52.87	10.458	50.20
	MLN0002 300 mg	6	99.57	23.397	101.5
t_{max} (hr)	MLN0002 150 mg	3	10.33	12.702	3.000
	MLN0002 300 mg	6	5.707	3.7684	4.705
AUC_{∞} (μg·hr/mL)	MLN0002 150 mg	3	16900	2475.9	17800
	MLN0002 300 mg	6	28220	4788.1	27950
λ_z (1/hr)	MLN0002 150 mg	3	0.002880	0.00060225	0.003150
	MLN0002 300 mg	6	0.003082	0.00028379	0.003175
$t_{1/2z}$ (hr)	MLN0002 150 mg	3	249.0	59.102	220.0
	MLN0002 300 mg	6	226.8	23.626	219.0
CL (L/hr)	MLN0002 150 mg	3	0.009003	0.0014043	0.008450
	MLN0002 300 mg	6	0.01088	0.0017632	0.01080
V_z (L)	MLN0002 150 mg	3	3.203	0.66516	3.220
	MLN0002 300 mg	6	3.523	0.43122	3.505
MRT (hr)	MLN0002 150 mg	3	371.0	70.378	348.0
	MLN0002 300 mg	6	323.5	37.788	308.0

総括報告書（5.3.3.2-1）Table 11.a から引用

表 2.7.6.4-6　MLN0002 の薬物動態学的パラメータ（43 日目）
（薬物動態データの解析対象集団）

パラメータ	投与量	要約統計量			
		例数	平均値	標準偏差	中央値
AUC_{336} (μg·hr/mL)	MLN0002 150 mg	3	13970	1331.7	14300
	MLN0002 300 mg	6	28230	6270.5	25800
AUC_{672} (μg·hr/mL)	MLN0002 150 mg	3	20770	3494.8	21700
	MLN0002 300 mg	6	44720	12050	39000
AUC_{1344} (μg·hr/mL)	MLN0002 150 mg	3	27700	7119.0	28300
	MLN0002 300 mg	6	62900	20845	52700
C_{max} (μg/mL)	MLN0002 150 mg	3	68.67	7.7983	66.20
	MLN0002 300 mg	6	126.5	26.726	121.0
t_{max} (hr)	MLN0002 150 mg	3	5.667	2.3094	7.000
	MLN0002 300 mg	6	3.542	1.5309	2.965
λ_z (1/hr)	MLN0002 150 mg	3	0.001947	0.00051782	0.002140
	MLN0002 300 mg	6	0.001727	0.00035837	0.001725
$t_{1/2z}$ (hr)	MLN0002 150 mg	3	376.3	116.54	323.0
	MLN0002 300 mg	6	416.8	92.116	401.5

総括報告書（5.3.3.2-1）Table 11.b から引用

表 2.7.6.4-7　MLN0002 反復投与後の累積係数（薬物動態データの解析対象集団）

パラメータ	投与量	要約統計量			
		例数	平均値	標準偏差	中央値
R(AUC)	MLN0002 150 mg	3	1.4367	0.17130	1.3980
	MLN0002 300 mg	6	1.5785	0.24431	1.5650
$R(C_{max})$	MLN0002 150 mg	3	1.3167	0.16438	1.2430
	MLN0002 300 mg	6	1.2872	0.18131	1.2810

R(AUC)：AUC_{336} (Day 43) / AUC_{336} (Day 1)、$R(C_{max})$：C_{max} (Day 43) / C_{max} (Day 1)
総括報告書（5.3.3.2-1）Table 11.c から引用

2.7.6.4.2.3 薬力学の解析

（1）$\alpha_4\beta_7$ インテグリン飽和度

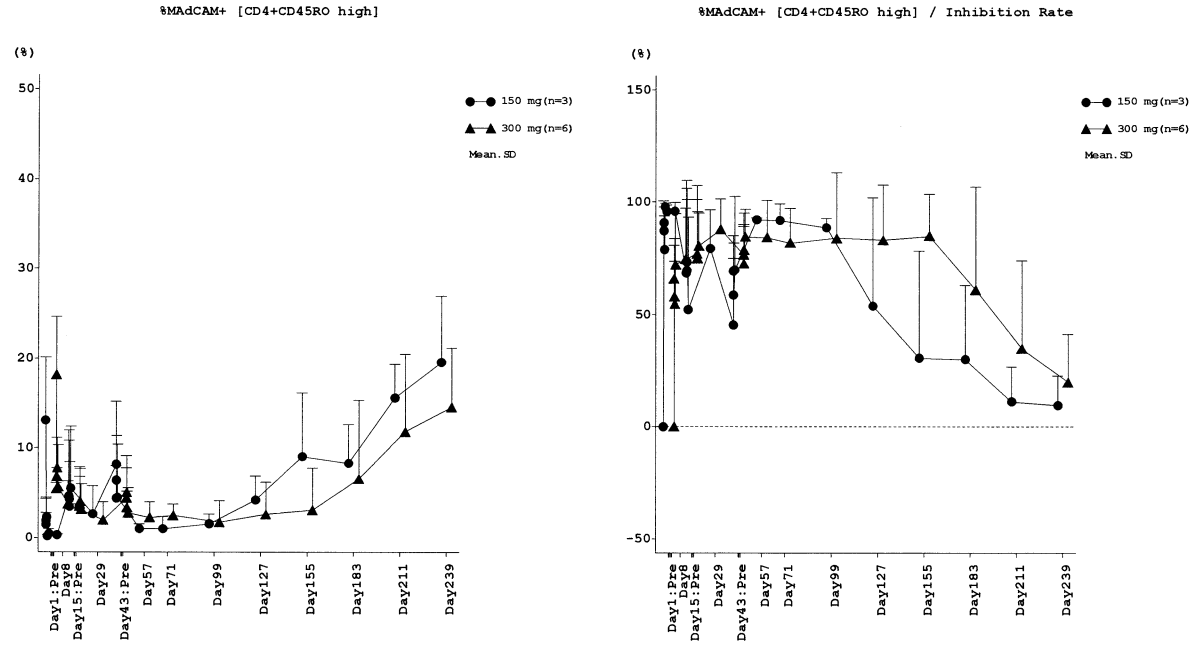
MAdCAM-1-Fc 結合阻害測定法により、本剤による $\alpha_4\beta_7$ インテグリン飽和度を評価した。

本剤反復投与後の MAdCAM-1-Fc 結合率及び $\alpha_4\beta_7$ インテグリン飽和度（MAdCAM-1-Fc 結合阻害率）を図 2.7.6.4-2 に示した。また、1 日目、43 日目及び治験全体での $\alpha_4\beta_7$ インテグリン飽和度時間曲線下面積（AUEC）及び最大飽和度（E_{max}）を表 2.7.6.4-8 に示した。

本剤 150 及び 300 mg のいずれの投与量でも、本剤の初回投与（1 日目）直後からほぼ完全な $\alpha_4\beta_7$ インテグリン飽和を示し、本剤 150 mg 群では 99 日目まで、本剤 300 mg 群では 155 日目までこの最大レベルの飽和が維持された。

1 日目における投与 2 週間後までの $AUEC_{336}$ の平均値は、本剤 150 mg 群及び 300 mg 群でそれぞれ 29691.3%·hr 及び 24217.0%·hr であり、43 日目における投与 2 週間後までの $AUEC_{336}$ の平均値はそれぞれ 26807.7%·hr 及び 28272.7%·hr であった。いずれの投与量でも、1 日目と 43 日目で $AUEC_{336}$ の平均値は同程度であった。

1 日目における E_{max} の平均値は、本剤 150 mg 群及び 300 mg 群でそれぞれ 99.120%及び 95.306%、43 日目ではそれぞれ 95.525%及び 98.132%、治験全体ではそれぞれ 99.700%及び 98.818%であり、いずれの投与量でも 1 日目、43 日目及び治験全体で E_{max} の平均値は同程度であった。



総括報告書（5.3.3.2-1）Figure 11.b から引用

図 2.7.6.4-2　本剤反復投与後の MAdCAM-1-Fc 結合率及び $\alpha_4\beta_7$ インテグリン飽和度（平均値及び標準偏差）（薬力学データの解析対象集団）

表 2.7.6.4-8　$\alpha_4\beta_7$ インテグリン飽和度時間曲線下面積及び最大飽和度（薬力学データの解析対象集団）

		要約統計量			
パラメータ	投与量	例数	平均値	標準偏差	中央値
1 日目					
$AUEC_{336}$ (%·hr)	MLN0002 150 mg	3	29691.3	3688.64	30282.0
	MLN0002 300 mg	5	24217.0	4900.10	25208.0
E_{max} (%)	MLN0002 150 mg	3	99.120	1.0484	99.400
	MLN0002 300 mg	5	95.306	2.9156	94.040
43 日目					
$AUEC_{336}$ (%·hr)	MLN0002 150 mg	3	26807.7	5691.48	29698.0
	MLN0002 300 mg	6	28272.7	3915.59	30194.5
$AUEC_{672}$ (%·hr)	MLN0002 150 mg	3	57738.7	6945.65	60556.0
	MLN0002 300 mg	6	56196.8	8496.79	58318.5
$AUEC_{1344}$ (%·hr)	MLN0002 150 mg	3	118373.3	10769.33	121587.0
	MLN0002 300 mg	6	111894.0	22796.28	118461.5
E_{max} (%)	MLN0002 150 mg	2	95.525	5.5225	95.525
	MLN0002 300 mg	6	98.132	1.4179	98.650
治験全体					
$AUEC_{2352}$ (%·hr)	MLN0002 150 mg	3	191086.0	23442.94	196527.0
	MLN0002 300 mg	5	190284.0	31644.37	200592.0
E_{max} (%)	MLN0002 150 mg	2	99.700	0.4243	99.700
	MLN0002 300 mg	5	98.818	0.4661	98.760

総括報告書（5.3.3.2-1）Table 11.d から引用

2.7.6.4.2.4 有効性の解析

（1）部分 Mayo スコア

潰瘍性大腸炎の活動性評価のため、部分 Mayo スコアを評価した。部分 Mayo スコアは、「排便回数」、「血便」及び「医師の全般的評価」の 3 項目について、それぞれ 0～3 ポイントで評価し、それらの合計（0～9 ポイント）として算出した。

被験者ごとの部分 Mayo スコア及び改善／非改善の判定を表 2.7.6.4-9 に示した。

本剤 150 mg 群の 2 例（被験者識別コード：[redacted]及び[redacted]は、1 日目投与前は寛解状態（部分 Mayo スコアが 2 以下で、かつすべてのサブスコアが 1 以下）でなかったが、本剤投与により 71 日目にいずれの被験者も改善（部分 Mayo スコアがベースラインから 2 ポイント以上減少かつ 25%以上減少、並びに血便サブスコアがベースラインから 1 ポイント以上減少又は血便サブスコアが 1 以下）が見られた。

表 2.7.6.4-9　被験者ごとの部分 Mayo スコア及び改善／非改善の判定（有効性データの解析対象集団）

被験者識別コード	投与群	評価時期	排便回数	血便	医師の全般的評価	部分 Mayo スコア	改善／非改善の判定
[redacted]	MLN0002	1 日目投与前	0	1	1	2	－
	150 mg	15 日目投与前	0	1	1	2	非改善
		43 日目投与前	0	1	1	2	非改善
		71 日目	0	0	0	0	改善
		155 日目	1	1	1	3	非改善
		239 日目又は中止時	0	1	0	1	非改善
[redacted]	MLN0002	1 日目投与前	2	0	1	3	－
	150 mg	15 日目投与前	1	0	1	2	非改善
		43 日目投与前	1	0	1	2	非改善
		71 日目	0	0	1	1	改善
		155 日目	1	0	1	2	非改善
		239 日目又は中止時	3	0	3	6	非改善
[redacted]	MLN0002	1 日目投与前	1	3	3	7	－
	150 mg	15 日目投与前	0	3	3	6	非改善
		43 日目投与前	0	1	2	3	改善
		71 日目	1	1	2	4	改善
		155 日目	0	0	1	1	改善
		239 日目又は中止時	0	2	1	3	改善
[redacted]	MLN0002	1 日目投与前	0	1	0	1	－
	300 mg	15 日目投与前	0	1	0	1	－
		43 日目投与前	0	1	1	2	－
		71 日目	0	0	1	1	－
		155 日目	0	1	1	2	－
		239 日目又は中止時	1	1	1	3	－
[redacted]	MLN0002	1 日目投与前	0	0	0	0	－
	300 mg	15 日目投与前	0	0	0	0	－
		43 日目投与前	0	0	0	0	－
		71 日目	0	0	0	0	－
		155 日目	0	0	0	0	－
		239 日目又は中止時	1	1	1	3	－
[redacted]	MLN0002	1 日目投与前	0	0	1	1	－
	300 mg	15 日目投与前	0	0	0	0	－
		43 日目投与前	0	0	0	0	－
		71 日目	0	0	0	0	－
		155 日目	0	0	0	0	－
		239 日目又は中止時	0	0	1	1	－
[redacted]	MLN0002	1 日目投与前	0	0	0	0	－
	300 mg	15 日目投与前	0	0	0	0	－
		43 日目投与前	0	0	0	0	－
		71 日目	0	0	0	0	－
		155 日目	0	0	0	0	－
		239 日目又は中止時	0	0	0	0	－
[redacted]	MLN0002	1 日目投与前	1	0	0	1	－
	300 mg	15 日目投与前	1	0	0	1	－
		43 日目投与前	1	0	0	1	－
		71 日目	1	0	0	1	－
		155 日目	1	0	0	1	－
		239 日目又は中止時	1	0	0	1	－
[redacted]	MLN0002	1 日目投与前	1	0	0	1	－
	300 mg	15 日目投与前	1	0	0	1	－
		43 日目投与前	1	0	0	1	－
		71 日目	0	0	0	0	－
		155 日目	0	0	0	0	－
		239 日目又は中止時	1	0	0	1	－

総括報告書（5.3.3.2-1）Table 11.e から引用

2.7.6.4.2.5 安全性の評価

（1）有害事象

発現したすべての有害事象、治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象及び重篤な有害事象の発現頻度をSOC、PTごとにそれぞれ表2.7.6.4-10、表2.7.6.4-11及び表2.7.6.4-12に示した。また、治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧を表2.7.6.4-13に示した。

有害事象は9例全例に見られ、計35件報告された。SOC別で発現頻度が最も高かった有害事象は「胃腸障害」であり、発現頻度は本剤150 mg群及び300 mg群でそれぞれ100.0%及び50.0%であった。

PT別で最も多く見られた有害事象は鼻咽頭炎であり、本剤150 mg群では見られなかったものの、本剤300 mg群では4例（66.7%）に見られた。

治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象は、本剤150 mg群及び300 mg群でそれぞれ3例（100.0%）及び2例（33.3%）に見られた。治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象のうち、本剤150 mg群の上気道の炎症は2例（66.7%）であったが、その他はいずれかの投与群で1例の発現であった。

死亡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。その他、重篤な有害事象は2例（本剤150 mg群の結腸異形成及び本剤300 mg群のイレウス）に発現し、いずれも治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。

表 2.7.6.4-10　有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）

SOC PT	MLN0002 150 mg n=3	MLN0002 300 mg n=6
有害事象発現例数	3 (100.0)	6 (100.0)
有害事象発現件数	15	20
心臓障害	1 (33.3)	0
僧帽弁閉鎖不全症	1 (33.3)	0
眼障害	1 (33.3)	0
眼乾燥	1 (33.3)	0
胃腸障害	3 (100.0)	3 (50.0)
潰瘍性大腸炎	1 (33.3)	2 (33.3)
腹部不快感	1 (33.3)	0
下腹部痛	1 (33.3)	0
虚血性大腸炎	1 (33.3)	0
結腸異形成	1 (33.3)	0
下痢	0	1 (16.7)
排便回数増加	1 (33.3)	0
びらん性胃炎	0	1 (16.7)
イレウス	0	1 (16.7)
悪心	1 (33.3)	0
口内炎	0	1 (16.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (33.3)	0
末梢性浮腫	1 (33.3)	0
肝胆道系障害	0	1 (16.7)
胆石症	0	1 (16.7)
感染症および寄生虫症	0	4 (66.7)
鼻咽頭炎	0	4 (66.7)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (16.7)
靭帯捻挫	0	1 (16.7)
臨床検査	0	1 (16.7)
血圧上昇	0	1 (16.7)
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (33.3)
筋肉痛	0	1 (16.7)
腱鞘炎	0	1 (16.7)
神経系障害	2 (66.7)	1 (16.7)
頭痛	2 (66.7)	1 (16.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (66.7)	0
上気道の炎症	2 (66.7)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (33.3)	1 (16.7)
紫斑	1 (33.3)	0
発疹	0	1 (16.7)
慢性蕁麻疹	0	1 (16.7)

数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver. 15.0
総括報告書（5.3.3.2-1）16.1.9.3 Table 3.1.1、Table 3.1.2.1 から引用

表 2.7.6.4-11　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
（安全性データの解析対象集団）

SOC PT	MLN0002 150 mg n=3	MLN0002 300 mg n=6
有害事象発現例数	3 (100.0)	2 (33.3)
有害事象発現件数	9	3
胃腸障害	3 (100.0)	1 (16.7)
腹部不快感	1 (33.3)	0
下腹部痛	1 (33.3)	0
虚血性大腸炎	1 (33.3)	0
潰瘍性大腸炎	1 (33.3)	0
結腸異形成	1 (33.3)	0
排便回数増加	1 (33.3)	0
イレウス	0	1 (16.7)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (16.7)
筋肉痛	0	1 (16.7)
神経系障害	1 (33.3)	0
頭痛	1 (33.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (66.7)	0
上気道の炎症	2 (66.7)	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (16.7)
発疹	0	1 (16.7)

数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver. 15.0
因果関係の判定基準：因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の 2 段階で評価された。
総括報告書（5.3.3.2-1）16.1.9.3 Table 3.1.1、Table 3.1.2.4 から引用

表 2.7.6.4-12　重篤な有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）

SOC PT	MLN0002 150 mg n=3	MLN0002 300 mg n=6
有害事象発現例数	1 (33.3)	1 (16.7)
有害事象発現件数	1	1
胃腸障害	1 (33.3)	1 (16.7)
結腸異形成	1 (33.3)	0
イレウス	0	1 (16.7)

数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver. 15.0
総括報告書（5.3.3.2-1）16.1.9.3 Table 3.1.1、Table 3.1.2.8 から引用

表 2.7.6.4-13　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧（安全性データの解析対象集団）

投与群	被験者識別コード	人種	性別	年齢（歳）	既往歴／合併症	併用薬	有害事象	発現日（●日目）	持続期間（日間）	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	治験薬に関する処置	転帰
MLN0002 150 mg	[redacted]	日本人	男性	70	Clostridium difficile associated disease、サイトメガロウイルス感染症／高血圧、花粉症、食道裂孔ヘルニア、慢性胃炎、十二指腸潰瘍、足湿疹	ニフェジピン、ポラプレジンク、アスコルビン酸・パントテン酸カルシウム配合剤、酪酸菌（宮入菌）、リセドロン酸ナトリウム、ラベプラゾールナトリウム、次硝酸ビスマス、タンニン酸アルブミン、ラクトミン、プレドニゾロン、プレドニゾロンリン酸エステルナトリウム、メサラジン、ケトチフェンフマル酸塩、レボカバスチン塩酸塩、ヒアルロン酸ナトリウム、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル、フルルビプロフェン、フェルビナク	結腸異形成	170	50	関連あり	中等度	重篤	該当せず	回復
							腹部不快感	5	2	関連あり	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
							眼乾燥	26	32	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
							紫斑	20	80	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
							末梢性浮腫	63	124	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
							鉄欠乏性貧血*	1	－	－	中等度	非重篤	－	未回復
							僧帽弁閉鎖不全症	179	－	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	未回復
							潰瘍性大腸炎	177	43	関連あり	中等度	非重篤	該当せず	回復

重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解

治験薬投与開始前に実施した結腸内視鏡検査での検体の組織学的検査では、高度の炎症性細胞浸潤が見られ、被験者は異形成のハイリスク患者と考えられたが、本事象は治験薬投与開始後約6ヵ月目に発現しており、治験薬との因果関係を完全には否定できない。しかしながら、隆起病変が治験薬投与開始後数ヵ月目に認められており、本治験参加前に既に異形成の進展があった可能性もあると考えられる。

重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解

治験前の内視鏡検査では腫瘍性の変化や異形成は見られていないことから、事象は本薬開始後に発現した可能性は否定できない。しかしながら、投与開始から数ヵ月後に隆起性の病変が認められており、治験開始前から異形成に進展していた可能性も考えられる。当該被験者は活動期の潰瘍性大腸炎（全大腸炎型）患者であり、事象の発現リスクは高い。また、治験前の内視鏡検査では高度の炎症細胞浸潤が確認されており、原疾患による自然経過において異形成に進展した可能性も考えられる。

表 2.7.6.4-13　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧（安全性データの解析対象集団）（続き）

重篤な有害事象に関する経過

70 歳の日本人男性被験者で重篤な有害事象が報告された。被験者は、2006 年 7 月（日付不明）に潰瘍性大腸炎（全大腸炎、活動性、中等度）と診断された。治験開始時の過去 12 ヵ月以内に潰瘍性大腸炎の急性増悪が 3 回あり、最終増悪の消失日は 2010 年 10 月（日付不明）であった。潰瘍性大腸炎の治療歴は、アザチオプリン、メルカプトプリン、メサラジン（経口及び注腸）、プレドニゾロン（経口）、プレドニゾロンリン酸ナトリウム（注腸）、フィルター式白血球除去療法及びビーズ式顆粒球除去療法であった。

被験者は、2011 年 2 月 1 日、2 月 16 日及び 3 月 15 日に MLN0002 150 mg の静脈内点滴投与を受けた。7 月 15 日に大腸内視鏡検査により、S 状結腸に腫瘍性変化を疑う隆起が認められ、生検が実施された。7 月 20 日（治験薬最終投与 127 日後）に、S 状結腸粘膜の病理検査結果から高度異形成の所見が認められ、この日を重篤な有害事象の発現日とした。7 月 27 日に S 状結腸粘膜の病理所見から、手術適応であると判断した。本事象は医学的に重大と判断された。被験者は、8 月 5 日に術前の体調管理のため入院し、同日、治験を中止した。9 月 7 日に腹腔鏡下で大腸（回腸肛門吻合）の全摘を行った。本重篤な有害事象の転帰は回復とされた。術後の経過は問題なく、9 月 21 日に退院した。9 月 28 日、手術時に採取した S 状結腸の病変部の病理検査の結果、高度異形成の所見を認めた。

治験担当医師により、本重篤な有害事象は、治験薬と因果関係は「関連あり」、治験手順との因果関連は「関連なし」と判断された。

表 2.7.6.4-13　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧（安全性データの解析対象集団）（続き）

投与群	被験者識別コード	人種	性別	年齢（歳）	既往歴／合併症	併用薬	有害事象	発現日（●日目）	持続期間（日間）	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	治験薬に関する処置	転帰
MLN0002 300 mg	[redacted]	日本人	男性	63	左ソ径ヘルニア／花粉症、頚部湿疹、肝のう胞	ビフィズス菌製剤、ファモチジン、スクラルファート、フェキソフェナジン塩酸塩、メサラジン、ベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン硫酸塩	イレウス	181	8	関連あり	中等度	重篤	該当せず	回復
							発疹	5	12	関連あり	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
							胆石症	42	－	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	未回復
							慢性蕁麻疹	128	7	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
							下痢	145	2	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
							潰瘍性大腸炎	193	93	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	回復

重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解
イレウスの原因となる他の要因が見当たらないため、治験薬との因果関係を否定できないが、本事象と治験薬投与との時間的関係は強くはない。

重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解
本薬の最終投与から 4 ヵ月以上経過後に事象が発現し、CT 検査において腸間膜リンパ節炎、CT 及び CF 検査において直腸、S 状結腸に炎症性変化が確認されている。事象発現に至った明らかな原因が特定できないため、本薬の関与を完全には否定できないが、本薬投与と事象発現の時間関係は強くない。また被験者は潰瘍性大腸炎について長期の罹病期間を有し、活動期の状態にある。Skip lesion として小腸に炎症性病変が存在する可能性は低いが、大腸、腸間膜の炎症によって小腸狭窄をきたした可能性が考えられる。

重篤な有害事象に関する経過
63 歳の日本人男性被験者で重篤な有害事象が報告された。被験者は、1994 年 2 月（日付不明）に潰瘍性大腸炎と診断された。潰瘍性大腸炎の治療歴は、スルファサラジン、プレドニゾロン（経口）、レバミピド、プレドニゾロンリン酸ナトリウム（注腸）及びメサラジン（経口及び注腸）であった。
被験者は、2011 年 6 月 21 日、7 月 5 日、8 月 2 日に MLN0002 300 mg の静脈内点滴投与を受けた。12 月 18 日（治験薬最終投与 138 日後。重篤な有害事象の発現日）に自宅にて胃痛、悪心、嘔吐があり、当院の救急外来を受診したところ、腹部 X 線検査により air-fluid level が見られたため、検査及び治療のためそのまま入院となった。12 月 19 日に CT 検査を施行し、小腸イレウスと診断された。腸間膜リンパ節炎を疑う所見があり、S 状結腸から直腸にかけての浮腫性肥厚については炎症性の変化が疑われた。内服薬は本日より一旦中止し、メトクロプラミド、セフトリアキソンナトリウム水和物及び補液の投与後、経過観察となった。翌朝に排便があった。12 月 21 日に大腸内視鏡検査が実施され、直腸 S 状結腸に炎症が見られた。その後、12 月 25 日に症状の回復が見られたため、同日退院した。重篤な有害事象の転帰は回復と報告された。

*：Pretreatment event
年齢：同意取得時の年齢、併用薬：同意取得時から重篤な有害事象の発現日前日までの間に使用した薬剤、発現日：投与開始日を 1 日目として起算
事象名：MedDRA/J ver.15.0
総括報告書（5.3.3.2-1）12.3.2、Appendix 16.2 から引用。

（2）臨床検査値

血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査のいずれも、臨床的に問題となる変化は見られなかった。

血液凝固系検査では、臨床的に問題となる変化は見られなかった。

（3）バイタルサイン及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン、体重及び心電図所見に臨床的に意味のある異常は見られなかった。また、すべての被験者でJCVは検出されず、PML又はそれが疑われる症状も見られなかった。

AVA及び中和抗体の発現について、治験実施計画書に従いELISA法を用いて測定した結果、本剤300 mg群の1例（被験者識別コード：[redacted]で後観察期（183、211及び239日目）にAVA陽性が認められ、そのうち183日目は中和抗体陽性であった。

なお、新たに開発した、より高感度の測定法であるECL法を用いてAVA及び中和抗体の再測定を行ったところ、本剤150 mg群の1例（被験者識別コード：[redacted]で155日目にAVA陽性が認められ、当該時点では中和抗体も陽性であった。また、本剤300 mg群の1例（被験者識別コード：[redacted]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日目が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）。

すべての被験者で、注入に伴う反応又は注入部位反応は見られなかった。

2.7.6.4.3 結論

日本人の潰瘍性大腸炎患者を対象として、本剤300 mgまでの用量を1、15及び43日目に静脈内点滴投与したときの忍容性は良好であった。

MLN0002の血清中濃度は投与量に依存して上昇し、いずれの投与群でも$\alpha_4\beta_7$インテグリンの飽和が見られた。

2.7.6.5 海外第 II 相 用量反応性試験（M200-022）

：添付資料番号 5.3.3.2-2（参考）

軽症又は中等症の潰瘍性大腸炎患者を対象として、MLN0002（以下、本剤）0.5 又は 2.0 mg/kg を投与したときの有効性、安全性、薬物動態及び薬力学について、無作為割付、二重盲検、プラセボ対照により検討した。

2.7.6.5.1 試験方法

2.7.6.5.1.1 概要

試験方法の概要を表 2.7.6.5-1 に示した。

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の標題	軽症又は中等症の潰瘍性大腸炎患者を対象に MLN0002 の有効性、安全性及び薬物動態を検討する第 II 相、多施設共同、無作為割付、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
治験の目的	〔主目的〕 ・副腎皮質ステロイド又は免疫抑制薬の治療を受けていない潰瘍性大腸炎患者を対象に、本剤 0.5 又は 2.0 mg/kg を投与したときの疾患活動性に対する影響を検討する。 ・副腎皮質ステロイド又は免疫抑制薬の治療を受けていない潰瘍性大腸炎患者を対象に、本剤 0.5 又は 2.0 mg/kg を投与したときの安全性及び忍容性を検討する。 〔副目的〕 副腎皮質ステロイド又は免疫抑制薬の治療を受けていない潰瘍性大腸炎患者を対象に、本剤 0.5 又は 2.0 mg/kg を投与したときの薬物動態及び薬力学を検討する。
治験の種類	第 II 相、用量反応性試験
治験デザイン	多施設共同、無作為割付、二重盲検、プラセボ対照 本治験では、被験者をプラセボ群、本剤 0.5 mg/kg 群又は本剤 2.0 mg/kg 群のいずれかに 1：1：1 の割合で無作為割付し、二重盲検下で 1 及び 29 日目に治験薬投与を行った。その後、180 日目を最終来院として観察を行った。さらに最初の治験薬投与から 2 年が経過するまで、6 ヵ月ごとに電話等による安全性追跡調査を実施した。
対象	1. 対象： 副腎皮質ステロイド又は免疫抑制薬による治療を受けていない軽症又は中等症の潰瘍性大腸炎患者 2. 選択基準 以下のすべての条件を満たす者を対象とした。 (1) 年齢が 18 歳以上、80 歳以下の者。 (2) 入院していない者で、かつ自由意思による文書同意が得られる者。 (3) 女性の場合、妊娠中又は授乳中でない者。 (4) 妊娠する可能性がある女性（卵管結紮、子宮摘出又はその他の不妊手術を受けていない女性）の場合、スクリーニング時の血清妊娠検査が陰性で、かつ 1 日目の尿妊娠検査又は血清妊娠検査が陰性であり、適切な避妊の実施に同意する者。 適切な避妊法には、経口避妊薬、埋め込み避妊薬、注射避妊薬、子宮内避妊器具又はバリア法（ペッサリーと殺精子ゼリー及びコンドームの併用、コンドームと避妊スポンジの併用、コンドームと腟内坐剤の併用）がある。 (5) 潰瘍性大腸炎の罹病期間が 6 ヵ月以上である者。 ・望ましくはスクリーニング前 24 ヵ月以内に、内視鏡所見又は組織病理検査結果により潰瘍性大腸炎の診断が確定している者[注)]。 注）本項は、治験実施計画書改訂版 1（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）にて、「望ましく」が加わった。 ・左側大腸炎又は全大腸炎（病変が大腸の 25 cm 以上）の者。 (6) 活動期の潰瘍性大腸炎であることが確認された者。 ・1 日目の UCCS が 5 以上、9 以下であり、かつ排便回数又は血便スコアのいずれかが 1 以上の者。 ・1 日目の内視鏡検査で Modified Baron スコアが 2 以上の者。

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象（続き）	(7) 5-ASA 経口剤を使用している場合は、スクリーニング前 4 週間以上投与されており、かつスクリーニング直前 2 週間は一定用量が投与されていた者。なお、少なくとも 57 日目まではその用量を維持することとした。 3. 除外基準 以下の条件のいずれかに抵触する者は対象から除外した。 潰瘍性大腸炎関連の除外基準 (1) スクリーニング前 4 週以内に副腎皮質ステロイドの経口剤を使用した者、又はスクリーニング前 6 週以内に非経口の副腎皮質ステロイドを使用した者。副腎皮質ステロイドを中止したことにより、潰瘍性大腸炎の再燃が見られた場合も除外とする。 (2) スクリーニング前 1 週以内に副腎皮質ステロイド又は 5-ASA の直腸等への局所投与剤を使用した者（皮膚用及び吸入用製剤は該当しない）。 (3) 治験期間中に潰瘍性大腸炎に対する外科的手術が必要な者、又は必要になる可能性がある者。 (4) スクリーニング時の UCCS の評価で、医師の全般的評価サブスコアが 0（無活動状態）又は 3（重症）の者。 (5) スクリーニング時のヘモグロビンが 10 g/dL 未満の者。 (6) スクリーニング前 3 ヵ月以内に、非抗体型免疫調節薬（シクロスポリン、6-MP、MTX、サイトカイン、AZA 等）による治療を受けた者。 (7) スクリーニング前 4 週以内に、ニコチン含有医薬品（ニコチンパッチ、ニコチンガム等）を使用した者。 (8) 治験薬投与前 14 日以内（すなわちスクリーニング期間中）に以下のいずれかの投与を受けた者。 ・IBD 治療のための抗菌薬 ・ヘパリン又は NSAID（アスピリンは含むが、アセトアミノフェンは含まない）。冠疾患予防のアスピリンは使用可とする。 ・Lomotil、Imodium 又は他の止瀉薬 ・麻薬（コデイン、メペリジン等） ・経管栄養、栄養調整食又は非経口栄養 胃腸関連の除外基準 (1) 結腸造瘻術を受けた者、若しくは瘻孔又は腸の器質的症候性狭窄がある者。 (2) スクリーニング時にクロストリジウム・ディフィシレ感染が確認された者、又はスクリーニング前 4 週以内にクロストリジウム・ディフィシレ感染に対する治療を受けた者。 (3) 他の免疫性消化器疾患又は虚血性消化器疾患を有する者。 (4) 中毒性巨大結腸症がある者。 一般的除外基準 (1) スクリーニング前 45 日以内に全身麻酔を要する手術を受けた者、又は受ける可能性があった者、若しくは治験期間中に手術を受ける予定がある者。 (2) スクリーニング前 45 日以内に消化器感染症（細菌又は寄生虫）又は臨床的に問題となる他の感染症が見られた者。 (3) 潰瘍性大腸炎以外の重篤な基礎疾患を有する者。悪性腫瘍（基底細胞癌は除く）の既往又は合併、異形成の組織学的所見を含む。 (4) 重大な肝機能障害（慢性肝障害を含む）又は腎機能障害を有する者。 (5) スクリーニング時に以下のいずれかの臨床検査値異常が見られた者。 ・白血球数　3×10^9/L 未満 ・リンパ球数　0.5×10^9/L 未満 ・血小板数　100×10^9/L 未満又は 800×10^9/L 超 ・ALT 又は AST　基準値上限の 2.5 倍超 ・ALP　基準値上限の 2.5 倍超 ・血清クレアチニン　基準値上限の 1.5 倍超 ・プロトロンビン時間（国際標準比）　基準値上限の 1.5 倍超 ・尿蛋白　2+超 (6) アルコール摂取のため、治験手順を遵守できないと治験担当医師により判断された者。 (7) 不正薬物を使用している者。

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象（続き）	(8) 治験手順を遵守できないと治験担当医師により判断された精神病性障害を有する者。 (9) 過去にモノクロナール抗体製剤又は Fc キメラ蛋白製剤の投与を受けたことがある又は投与中である者。 (10) スクリーニング前 30 日以内に、他の治験薬又は本治験で規定している併用禁止薬の投与を受けた者、若しくは他の治験で既承認薬の投与を受けた者。 (11) 規定の来院ができない又は治験手順を遵守できないと判断された者。
計画被験者数	180 例（各投与群 60 例） 【計画被験者数の設定根拠】 プラセボ群の寛解率 10%に対し、本剤のいずれかの群又は両投与群の寛解率がこれより 20%以上高くなると仮定し、本剤各投与群とプラセボ群との対比較をカイ二乗検定を用いて有意水準 10%（両側）で行うとき、検出力 80%を確保するための被験者数として各投与群 60 例を設定した。
投与方法・投与量及び投与期間	本剤群は、本剤 0.5 又は 2.0 mg/kg を 0.9%生理食塩液で希釈し、全量を 50 mL（体重 95 kg 以上の被験者では 100 mL）として静脈内点滴投与した。プラセボ群は、0.9%生理食塩液を用いた。いずれの治験薬も 1 及び 29 日目に投与した。
評価項目及び評価基準	<u>有効性</u> 1. 主要評価項目 ・寛解率（寛解は UCCS が 0 又は 1、かつ、Modified Baron スコアが 0 又は 1 で、血便がない被験者の割合と定義した） 2. 副次評価項目 ・治療失敗までの期間 ・各評価時点での UCCS、Modified Baron スコア、Powell Tuck スコア、IBDQ スコア、CRP の各平均変化量 <u>薬物動態</u> ・MLN0002 の血清中濃度 ・MLN0002 の薬物動態学的パラメータ （C_{max}(1-29)、C_{max}(29-57)、CL、V_d、$t_{1/2z}$、AUC 及び AUC_∞） <u>薬力学</u> ・メモリーT 細胞及び B 細胞の $\alpha_4\beta_7$ インテグリン飽和度 ・末梢血リンパ球 $\alpha_4\beta_7$ インテグリン飽和度と血清中 MLN0002 濃度との相関性 <u>安全性</u> ・有害事象、身体所見、バイタルサイン、体温、体重、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、該当する場合は妊娠検査）、心電図、リンパ球サブセット検査、便培養、便中寄生虫卵及び寄生虫検査、クロストリジウム・ディフィシレ菌毒素検査、便抗酸染色及び AVA

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法	1. 解析対象集団 本治験では解析対象集団として、「ITT 解析対象集団」及び「治験実施計画書に適合した対象集団」の 2 種類の解析対象集団を設けた。「ITT 解析対象集団」は「治験薬が 1 回以上投与された被験者」と定義した。また、「治験実施計画書に適合した対象集団」は「1 及び 29 日目の両日に治験薬が投与され、かつ治験実施計画書から重大な逸脱がないすべての被験者」と定義した。 2. 有効性 有効性は「ITT 解析対象集団」及び「治験実施計画書に適合した対象集団」を対象として解析を行った。 主要評価項目の解析 主要評価項目である寛解率について、臨床症状悪化により 2 回目の治験薬投与前に投与を中止した被験者、又は 43 日目までに潰瘍性大腸炎に対する救済治療を行った被験者は非寛解例とみなした。また、ベースライン後の評価がなく、追跡調査ができなかった被験者も非寛解例とみなした。主要評価項目の解析は、プラセボ群と本剤群との対比較を 5-ASA 製剤の使用の有無を層別因子とした CMH 検定を用いて行った。 副次評価項目の解析 副次評価項目である治療失敗までの期間は、Kaplan-Meier 法により解析し、UCCS、Modified Baron スコア、Powel Tuck スコア、IBDQ スコア及び CRP については、投与群及び 5-ASA 製剤の使用を固定効果、各評価項目のベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルにより解析を行った。 その他のカテゴリカルデータについては、主要評価項目と同じ方法で解析を行い、連続変数は投与群、治験実施医療機関及び治験実施医療機関と投与群の交互作用を因子とした分散分析モデルにより解析した（有意水準 10%）。 3. 薬物動態及び薬力学 薬物動態及び薬力学は「ITT 解析対象集団」及び「治験実施計画書に適合した対象集団」を対象として解析を行った。 血清中 MLN0002 濃度及び薬物動態学的パラメータは被験者ごとに一覧表にまとめ、要約統計量を算出した。また、$\alpha_4\beta_7$ インテグリン飽和度と血清中 MLN0002 濃度との相関性を図示した。 4. 安全性 安全性は「ITT 解析対象集団」を対象として解析を行った。 安全性は有害事象の発現頻度、程度及び種類、身体所見、バイタルサイン及び臨床検査値の変化量について検討した。 有害事象は MedDRA/J ver. 4.0 で読み替え、SOC 及び PT で要約した。有害事象とは、ベースラインから初回投与後 57 日目までに発現した事象、発現時期にかかわらず、治験担当医師により治験薬との関連があると判定された事象、又はベースライン時に見られた症状でベースライン後に悪化したか若しくは治験薬との関連があると判定された事象とした。有害事象は、すべての有害事象、治験薬との因果関係別、程度別及び治験薬の投与中止に至った有害事象について、SOC 及び PT 別に頻度集計を投与群別に行った。 なお、治験薬との因果関係は、definite（明らかに関連あり）、probable（多分関連あり）、possible（関連あるかもしれない）、remote（関連ありそうにない）及び none（関連なし）の 5 段階で判定したが、definite、probable 及び possible は「関連あり」、remote 及び none は「関連なし」とした。 臨床検査値及びバイタルサインについて、測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を評価時点ごとに算出した。
実施国及び実施施設数	カナダ 20 施設
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.5.1.2 試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.5-2 に示した。

表 2.7.6.5-2　試験スケジュール

治験手順	スクリーニング期		治験薬投与期（1～29 日目）				観察期（30～180 日目）					
Day	-14～-7	1	1	8	15	29	43	57	85	113	141	180
Visit	S1	S2	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
同意取得	X											
選択／除外基準	X	X										
既往歴	X											
診察	X					X[2)]	X					X
臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）	X		X[2)]	X	X	X[2)]		X		X		X
心電図	X						X					
バイタルサイン	X		X[1)]			X[1)]	X					X
体温、体重	X		X[2)]	X	X	X[2)]	X	X	X	X	X	X
妊娠検査	X	X[7)]				X[2), 7)]						
便培養、寄生虫卵及び寄生虫、抗酸染色、クロストリジウム・ディフィシレ菌毒素検査[9)]	X						X[5)]					
治験薬投与			X			X						
CRP			X[2)]		X	X[2)]	X	X		X		X
AVA 評価			X[2)]			X[2)]		X	X	X		X
抗核抗体	X						X			X		X
プロトロンビン時間	X											
$\alpha_4\beta_7$インテグリン飽和度（全例）			X[2)]									X
薬物濃度測定（全例）			X[2)]									X
$\alpha_4\beta_7$インテグリン飽和度（追加測定）（特定被験者のみ）			X[3), 4)]	X[4)]	X[4)]	X[2), 3), 4)]	X[4)]	X[4)]	X[4)]			
薬物濃度測定（追加測定）（特定被験者のみ）			X[3), 4)]	X[4)]	X[4)]	X[2), 3), 4)]	X[4)]	X[4)]	X[4)]			
UCCS	X[10)]	X[10)]		X[10)]	X[10)]	X[2), 10)]	X[10)]	X[10)]	X[10)]	X[10)]	X[10)]	X[10)]
S 状結腸鏡検査・Modified Baron スコア、生体組織検査及び写真撮影		X				X[8)]	X	X[6)]				
Powell Tuck スコア		X		X	X	X[2)]	X	X	X	X	X	X
IBDQ スコア			X[2)]			X[2)]	X		X	X	X	X
有害事象			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

1) 治験薬投与直前及び治験薬投与後 2 時間が経過するまで 30 分ごとに実施した。
2) 治験薬投与前に実施した。
3) 治験薬投与 2 時間後に実施した。
4) 特定治験実施医療機関のみで実施した。
5) 疾患悪化又は再燃などの症状が見られた場合のみ実施した。
6) 検査実施は任意とした。
7) 各治験実施医療機関で実施した。
8) 投与前又は投与後 24 時間以内に実施した。
9) 疾患悪化又は再燃などの症状が見られた場合に適宜実施した。
10) 来院日に最初に実施した。

2.7.6.5.2 試験成績

2.7.6.5.2.1 被験者の構成及びデータの取扱い

（1）被験者の内訳とその取扱い

被験者の内訳を表 2.7.6.5-3 に示した。

本治験には、181 例の潰瘍性大腸炎患者が組み入れられた。そのうち 154 例（85%）が 180 日目の追跡調査来院までの治験を完了したが、27 例（15%）は治験を早期に中止した。中止理由の内訳は、追跡不能 4 例（2%）、自発的な中止 10 例（6%）、有害事象 6 例（3%）及びその他に分類される理由 7 例（4%）であった。治験実施計画書からの逸脱による中止はなかった。

「ITT 解析対象集団」は 181 例（プラセボ群、本剤 0.5 mg/kg 群及び本剤 2.0 mg/kg 群でそれぞれ 63 例、58 例及び 60 例）、「治験実施計画書に適合した対象集団」は 99 例（それぞれ 40 例、36 例及び 23 例）であった。

表 2.7.6.5-3　被験者の内訳

		MLN0002		
	プラセボ	0.5 mg/kg	2.0 mg/kg	合計
組入れ例数	63 (100)	58 (100)	60 (100)	118 (100)
ITT 解析対象集団	63 (100)	58 (100)	60 (100)	118 (100)
治験実施計画書に適合した対象集団	40 (63)[2)]	36 (62)	23 (38)	59 (50)
180 日間追跡調査				
完了	54 (86)	52 (90)	48 (80)	100 (85)
未完了	9 (14)	6 (10)	12 (20)	18 (15)
治験中止理由				
追跡不能	1 (2)	1 (2)	2 (3)	3 (3)
自発的な中止	4 (6)	3 (5)	3 (5)	6 (5)[1)]
有害事象	1 (2)	2 (3)	3 (5)	5 (4)
その他	3 (5)	0	4 (7)	4 (3)

数値は例数、( ) 内は%

1) 総括報告書（5.3.3.2-2）Table 10-2 では「3%」となっているが、「5%」の誤りであるため訂正。

2) 総括報告書（5.3.3.2-2）Table 10-2 では「67%」となっているが、「63%」の誤りであるため訂正。

総括報告書（5.3.3.2-2）Table 10-2 から引用

（2）人口統計学的及び他の基準値の特性

1）人口統計学的特性

「ITT 解析対象集団」における人口統計学的特性を表 2.7.6.5-4 に示した。

全般的に、人口統計学的特性に投与群間で大きな違いは見られなかった。平均年齢はプラセボ群（38.9 歳）及び本剤 0.5 mg/kg 群（41.6 歳）に比べ、本剤 2.0 mg/kg 群（43.8 歳）で高かった。男性の割合は、プラセボ群、本剤 0.5 mg/kg 群及び本剤 2.0 mg/kg 群でそれぞれ 56%、57%及び 50%であった。いずれの投与群も大部分（92%～97%）は白人であった。喫煙歴については投与群間で違いが見られ、プラセボ群及び本剤 0.5 mg/kg 群では喫煙歴なしの被験者がそれぞれ 60%及び 62%と多かったが、本剤 2.0 mg/kg 群では喫煙歴なし、過去に喫煙及び現在も喫煙の被験者はそれぞれ 50%、43%及び 7%であった。身長及び体重はいずれの投与群も同程度であった。

表 2.7.6.5-4　人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）

	プラセボ n=63	MLN0002 0.5 mg/kg n=58	MLN0002 2.0 mg/kg n=60
年齢（歳）			
例数	63	58	60
平均値（標準偏差）	38.9 (13.40)	41.6 (14.68)	43.8 (14.57)
中央値	35.0	39.5	43.0
最小値、最大値	18.0, 71.0	19.0, 79.0	19.0, 79.0
性別［例数 (%)］			
男性	35 (56)	33 (57)	30 (50)
女性	28 (44)	25 (43)	30 (50)
人種［例数 (%)］			
白人	61 (97)	54 (93)	55 (92)
ヒスパニック系	0	1 (2)	0
黒人	0	0	3 (5)
アジア人	0	0	0
その他	2 (3)	3 (5)	2 (3)
喫煙歴［例数 (%)］			
現在も喫煙	4 (6)	0	4 (7)
過去に喫煙	21 (33)	22 (38)	26 (43)
喫煙歴なし	38 (60)	36 (62)	30 (50)
身長（cm）			
例数	63	58	60
平均値（標準偏差）	171.2 (9.26)	170.9 (10.36)	171.7 (9.64)
中央値	170.0	170.0	171.0
最小値、最大値	144.0, 188.0	153.0, 192.0	154.0, 198.0
体重（kg）			
例数	63	57 [1)]	60
平均値（標準偏差）	75.6 (16.77)	73.8 (16.29)	75.8 (16.98)
中央値	74.5	70.0	71.5
最小値、最大値	44.5, 138.0	44.7, 109.6	54.5, 135.9

1) 総括報告書（5.3.3.2-2）Table 10-5 では「58」だが、Table 14.1.2.1 より「57」であることを確認し訂正。
総括報告書（5.3.3.2-2）Table 10-5 から引用

2）他の基準値の特性

「ITT 解析対象集団」におけるベースラインでの疾患特性を表 2.7.6.5-5 に示した。

全般的に、ベースラインでの疾患特性はいずれの投与群も同様であった。UCCS の平均値は、プラセボ群、本剤 0.5 mg/kg 群及び本剤 2.0 mg/kg 群でそれぞれ 6.7、7.0 及び 7.3 であった。血便スコアの平均値はそれぞれ 1.4、1.5 及び 1.6 であった。Modified Baron スコアの平均値はいずれの投与群も 2.7 であった。IBDQ スコアの平均値はプラセボ群、本剤 0.5 mg/kg 群及び本剤 2.0 mg/kg 群でそれぞれ 142.6、139.6 及び 131.4 であった。Powell Tuck スコアの平均値はそれぞれ 7.6、7.7 及び 7.7 であった。

表 2.7.6.5-5　ベースラインでの疾患特性（ITT 解析対象集団）

	プラセボ	MLN0002	
		0.5 mg/kg	2.0 mg/kg
	n=63	n=58	n=60
5-ASA 製剤［例数 (%)］			
使用	53 (84)	48 (83)	50 (83)
未使用	10 (16)	10 (17)	10 (17)
UCCS [1]			
例数	63	58	60
平均値（標準偏差）	6.7 (1.61)	7.0 (1.43)	7.3 (1.48)
中央値	7.0	7.0	7.0
最小値、最大値	1.0, 9.0	5.0, 9.0	4.0, 11.0
血便スコア（UCCS）[1]			
例数	63	58	60
平均値（標準偏差）	1.4 (0.84)	1.5 (0.82)	1.6 (0.80)
中央値	1.0	2.0	2.0
最小値、最大値	0.0, 3.0	0.0, 3.0	0.0, 3.0
Modified Baron スコア [1]			
例数	63	58	60
平均値（標準偏差）	2.7 (0.74)	2.7 (0.64)	2.7 (0.72)
中央値	3.0	3.0	3.0
最小値、最大値	1.0, 4.0	2.0, 4.0	2.0, 4.0
IBDQ スコア [1]			
例数	63	58	60
平均値（標準偏差）	142.6 (31.63)	139.6 (34.18)	131.4 (30.14)
中央値	146.0	139.0	127.3
最小値、最大値	62.0, 194.0	61.0, 204.0 [2]	66.0, 202.0
Powell Tuck スコア [1]			
例数	63	57	60
平均値（標準偏差）	7.6 (2.44)	7.7 (2.76)	7.7 (2.60)
中央値	7.0	8.0	7.0
最小値、最大値	3.0, 13.0	2.0, 14.0 [3]	3.0, 15.0

1) ベースライン値は投与前の欠測がない最終結果とした。
2) 総括報告書（5.3.3.2-2）Table 10-6 では「204」だが、Table 14.1.2.1 より「204.0」であることを確認し訂正。
3) 総括報告書（5.3.3.2-2）Table 10-6 では「14」だが、Table 14.1.2.1 より「14.0」であることを確認し訂正。
総括報告書（5.3.3.2-2）Table 10-6 から引用

3）併用薬

潰瘍性大腸炎治療のための併用薬を表 2.7.6.5-6 に示した。

潰瘍性大腸炎治療のための併用薬使用は、いずれの投与群も同様であった。全体的に、最もよく使用されていた潰瘍性大腸炎治療薬は、全身性の副腎皮質ステロイド（プレドニゾン、コルチゾン）、副腎皮質ステロイド及び 5-ASA の直腸局所投与剤、その他の 5-ASA 含有製剤、抗菌薬（メトロニダゾール／シプロフロキサシン）、5-ASA 放出制御製剤（アサコール、ペンタサ、Salofalk 等）、スルファサラジン／Dipentum 及び止瀉薬であった。

表 2.7.6.5-6　潰瘍性大腸炎治療のための併用薬（ITT 解析対象集団）

	プラセボ	MLN0002	
		0.5 mg/kg	2.0 mg/kg
	n=63	n=58	n=60
スルファサラジン／Dipentum	12 (20)	7 (13)	12 (21)
5-ASA 放出制御製剤（アサコール、ペンタサ、Salofalk 等）	28 (47)	15 (28)	20 (36)
麻薬（コデイン、メペリジン）	3 (5)	2 (4)	2 (4)
全身性副腎皮質ステロイド（prednisone、コルチゾン）	48 (81)	35 (66)	38 (68)
ブデソニド（回腸放出制御カプセル）	4 (7)	4 (8)	2 (4)
副腎皮質ステロイド直腸局所投与剤	36 (61)	31 (58)	32 (57)
5-ASA 直腸局所投与剤	32 (54)	37 (70)	33 (59)
抗菌薬（メトロニダゾール／シプロフロキサシン）	7 (12)	11 (21)	12 (21)
ニコチン	1 (2)	1 (2)	1 (2)
止瀉薬	12 (20)	12 (23)	10 (18)
ヘパリン	0	0	0
AZA／6-MP	9 (15)	7 (13)	6 (11)
MTX	2 (3)	1 (2)	0
シクロスポリン	0	1 (2)	1 (2)
完全非経口高栄養法	2 (3)	2 (4)	2 (4)
経腸栄養	0	2 (4)	0
治験薬	2 (3)	1 (2)	0
その他	4 (6)	3 (5)	7 (12)
5-ASA 含有製剤 [1)]	48 (76)	45 (78)	47 (78)

数値は例数、( ) 内は%
欠測がないデータのみを使用した。
1) 5-ASA 含有製剤にはスルファサラジン、5-ASA 放出制御製剤及び 5-ASA 直腸局所投与剤がある。
総括報告書（5.3.3.2-2）Table 10-9 から引用

2.7.6.5.2.2 治験薬の投与状況

「ITT 解析対象集団」における治験薬の投与状況を表 2.7.6.5-7 に示した。

治験薬が 2 回投与されたのは計 156 例で、プラセボ群、本剤 0.5 mg/kg 群及び本剤 2.0 mg/kg 群でそれぞれ 53 例（84%）、50 例（86%）及び 53 例（88%）であった。治験薬投与が 1 回のみであったのは 25 例であり、その理由の内訳は、臨床症状の悪化（16 例）が最も多く、有害事象（7 例）、その他（クロストリジウム・ディフィシレ陽性、有効性の欠如の各 1 例）であった。

表 2.7.6.5-7　治験薬の投与状況（ITT 解析対象集団）

	プラセボ	MLN0002		
		0.5 mg/kg	2.0 mg/kg	合計
	n=63	n=58	n=60	n=118
投与回数				
2 回	53 (84)	50 (86)	53 (88)	103 (87)
1 回	10 (16)	8 (14)	7 (12)	15 (13)
投与回数が 1 回であった理由				
有害事象	2 (3)	2 (3)	3 (5)	5 (4)
臨床症状の悪化	6 (10)	6 (10)	4 (7)	10 (8)
その他	2 (3)	0	0	0

数字は例数、( ) 内は%
総括報告書（5.3.3.2-2）Table 12-1 から引用

2.7.6.5.2.3 有効性の解析

（1）主要評価項目

「ITT 解析対象集団」における 29 及び 43 日目の寛解率を表 2.7.6.5-8 に示した。また、43 日目における各投与群の寛解率を図 2.7.6.5-1 に示した。

43 日目の寛解率はプラセボ群、本剤 0.5 mg/kg 群及び本剤 2.0 mg/kg 群でそれぞれ 14%（9/63 例）、33%（19/58 例）及び 32%（19/60 例）であった。本剤 0.5 mg/kg 群及び本剤 2.0 mg/kg 群のプラセボ群に対する寛解率の投与群間差（両側 95%信頼区間）は、それぞれ 18.5%（3.6%～33.3%）及び 17.4%（2.8%～32.0%）であり、いずれも統計学的に有意であった（それぞれ p=0.017 及び p=0.023）。

しかし、29 日目の寛解率では本剤 0.5 mg/kg 群又は本剤 2.0 mg/kg 群とプラセボ群との投与群間に統計学的な有意差は見られなかった。

表 2.7.6.5-8　29 及び 43 日目の寛解率（ITT 解析対象集団）

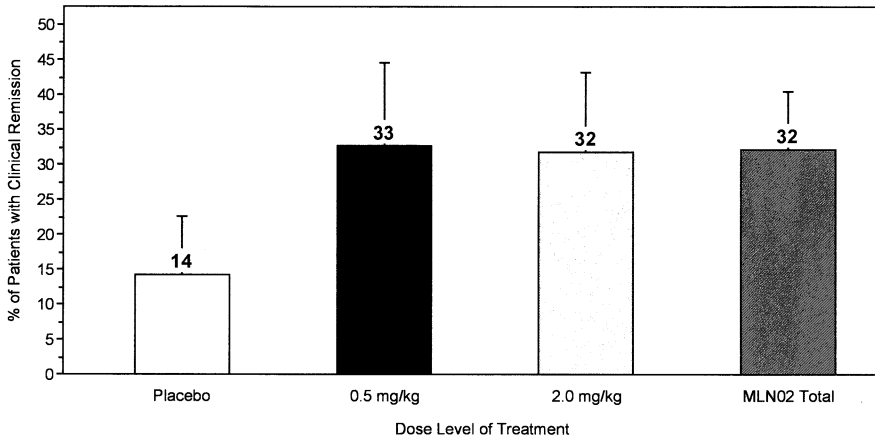
		MLN0002		
	プラセボ	0.5 mg/kg	2.0 mg/kg	合計
評価時点	n=63	n=58	n=60	n=118
29 日目				
寛解 [1]［例数 (%)］	7 (11)	12 (21)	14 (23)	26 (22)
寛解率のプラセボ群との差 (%)	N/A	9.6	12.2	10.9
両側 95%信頼区間 (%)	N/A	(-3.4, 22.6)	(-1.0, 25.4)	(0.1, 21.7)
p 値 [2]	N/A	0.151	0.075	0.072
43 日目				
寛解 [1]［例数 (%)］	9 (14)	19 (33)	19 (32)	38 (32)
寛解率のプラセボ群との差 (%)	N/A	18.5	17.4	17.9
両側 95%信頼区間 (%)	N/A	(3.6, 33.3)	(2.8, 32.0)	(5.8, 30.0)
p 値 [2]	N/A	0.017	0.023	0.009

N/A = 該当なし

1) 寛解は UCCS が 0 又は 1、かつ Modified Baron スコアが 0 又は 1 で、血便がない被験者と定義した。

2) p 値はプラセボ群に対するものとし、5-ASA 製剤の使用で調整した CMH 検定により算出した。

総括報告書（5.3.3.2-2）Table 11-2 から引用



各バー上の線は両側 95%信頼区間 (%)を示す。
MLN02 = MLN0002
プラセボ群：63 例
0.5 mg/kg 群：58 例
2.0 mg/kg 群：60 例
本剤群合計：118 例
総括報告書（5.3.3.2-2）Figure 11-1 から引用

図 2.7.6.5-1　43 日目における各投与群の寛解率（ITT 解析対象集団）

（2）副次評価項目

副次評価項目（治療失敗までの期間、各評価時点での UCCS、Modified Baron スコア、Powell Tuck スコア、IBDQ スコア及び CRP の各平均変化量）は主要評価項目と合わせるため、43 日目までの結果を示した。ただし、データがある場合には 57 日目までの結果を示した。

1）治療失敗までの期間

治療失敗は、UCCS の上昇、副腎皮質ステロイドを含む免疫抑制薬の投与、又は腸管切除術等の実施により、29 日目まで適格性が維持できず、2 回目の治験薬投与に至らなかった場合とした。治療失敗までの期間について、プラセボ群と本剤の各投与群との間で差は見られなかった。

2）UCCS

「ITT 解析対象集団」におけるベースライン、29 及び 43 日目における UCCS を表 2.7.6.5-9 に示した。

29 及び 43 日目における UCCS の平均値は、本剤群ではプラセボ群に比べ大きくベースラインから低下し、プラセボ群に対して統計学的に有意であった。43 日目の本剤 0.5 mg/kg 群及び本剤 2.0 mg/kg 群のプラセボ群に対する UCCS の LS mean の投与群間差（両側 95%信頼区間）は、それぞれ-1.61（-2.66～-0.56）及び-1.27（-2.33～-0.21）であり、いずれも統計学的に有意であった（それぞれ p=0.003 及び p=0.019）。

表 2.7.6.5-9　ベースライン、29 及び 43 日目における UCCS
（ITT 解析対象集団）

評価時点	プラセボ	MLN0002 0.5 mg/kg	MLN0002 2.0 mg/kg	合計
ベースライン [1]				
例数	63	58	60	118
平均値（標準偏差）	6.7 (1.61)	7.0 (1.43)	7.3 (1.48)	7.1 (1.46)
中央値	7.0	7.0	7.0	7.0
最小値、最大値	1.0, 9.0	5.0, 9.0	4.0, 11.0	4.0, 11.0
29 日目				
例数	63	58	60	118
平均値（標準偏差）	5.0 (2.69)	3.5 (2.76)	3.9 (3.08)	3.7 (2.92)
UCCS のプラセボ群との LS mean の差 [2]	N/A	-1.60	-1.54	-1.57
両側 95%信頼区間	N/A	(-2.56, -0.63)	(-2.51, -0.58)	(-2.40, -0.74)
p 値 [3]	N/A	0.001	0.002	<0.001
43 日目				
例数	63	58	60	118
平均値（標準偏差）	4.8 (2.82)	3.3 (2.92)	3.9 (3.23)	3.6 (3.09)
UCCS のプラセボ群との LS mean の差 [2]	N/A	-1.61	-1.27	-1.44
両側 95%信頼区間	N/A	(-2.66, -0.56)	(-2.33, -0.21)	(-2.35, -0.53)
p 値 [3]	N/A	0.003	0.019	0.002

LS mean = least square mean、N/A = 該当なし

1) ベースライン値は投与前の欠測がない最終結果とした。

2) UCCS のプラセボ群との LS mean の差、両側 95%信頼区間及び p 値はプラセボ群のベースラインからの変化量に対する対比較で求めた。

3) p 値はプラセボ群に対するものとし、投与群及び 5-ASA 製剤の使用を固定効果とし、ベースライン値で調整した ANCOVA により求めた。

注）早期に治験を中止した被験者については、実際の最終来院時のデータを用いて解析した。ただし、実際の最終来院が規定外の来院日であった場合は、当該データは使用しなかった。副腎皮質ステロイドを含む免疫抑制薬使用前の最終観察データは、43 日目に外挿して解析した。

総括報告書（5.3.3.2-2）Table 11-3 から引用

3）Modified Baron スコア

「ITT 解析対象集団」におけるベースライン、29 及び 43 日目における Modified Baron スコアを表 2.7.6.5-10 に示した。

29 及び 43 日目における Modified Baron スコアの平均値は、本剤群ではプラセボ群よりも大きなベースラインからの低下が見られた。43 日目の本剤 0.5 mg/kg 群及び本剤 2.0 mg/kg 群のプラセボ群に対する Modified Baron スコアの LS mean の投与群間差（両側 95%信頼区間）は、それぞれ-0.54（-1.01～-0.08）及び-0.44（-0.91～0.03）であった。29 日目でも、43 日目と同様の結果であった。

表 2.7.6.5-10　ベースライン、29 及び 43 日目における Modified Baron スコア
（ITT 解析対象集団）

評価時点	プラセボ	MLN0002 0.5 mg/kg	MLN0002 2.0 mg/kg	MLN0002 合計
ベースライン [1]				
例数	63	58	60	118
平均値（標準偏差）	2.7 (0.74)	2.7 (0.64)	2.7 (0.72)	2.7 (0.68)
中央値	3.0	3.0	3.0	3.0
最小値、最大値	1.0, 4.0	2.0, 4.0	2.0, 4.0	2.0, 4.0
29 日目				
例数	54	50	53	103
平均値（標準偏差）	1.9 (1.14)	1.5 (1.11)	1.5 (1.12)	1.5 (1.11)
Modified Baron スコアのプラセボ群との LS mean の差 [2]	N/A	-0.51	-0.44	-0.47
両側 95%信頼区間	N/A	(-0.92, -0.10)	(-0.84, -0.03)	(-0.82, -0.12)
p 値 [3]	N/A	0.015	0.035	0.009
43 日目				
例数	46	46	44	90
平均値（標準偏差）	1.8 (1.20)	1.3 (1.24)	1.4 (1.04)	1.3 (1.14)
Modified Baron スコアのプラセボ群との LS mean の差 [2]	N/A	-0.54	-0.44	-0.49
両側 95%信頼区間	N/A	(-1.01, -0.08)	(-0.91, 0.03)	(-0.90, -0.09)
p 値 [3]	N/A	0.021	0.064	0.017

LS mean = least square mean、N/A = 該当なし

1) ベースライン値は投与前の欠測がない最終結果とした。

2) Modified Baron スコアのプラセボ群との LS mean の差、両側 95%信頼区間及び p 値はプラセボ群のベースラインからの変化量に対する対比較で求めた。

3) p 値はプラセボ群に対するものとし、投与群及び 5-ASA 製剤の使用を固定効果とし、ベースライン値で調整した ANCOVA により求めた。

総括報告書（5.3.3.2-2）Table 11-4 から引用

4）Powell Tuck スコア

「ITT 解析対象集団」におけるベースライン、29 及び 43 日目における Powell Tuck スコアを表 2.7.6.5-11 に示した。

29 及び 43 日目における Powell Tuck スコアの平均値は、本剤群ではプラセボ群に比べ大きくベースラインから低下し、プラセボ群に対して統計学的に有意な改善が見られた。43 日目の本剤 0.5 mg/kg 群及び本剤 2.0 mg/kg 群のプラセボ群に対する Powell Tuck スコアの LS mean の投与群間差（両側 95%信頼区間）はそれぞれ-1.88（-3.07～-0.69）及び-1.88（-3.07～-0.69）であり、いずれも統計学的に有意であった（いずれも p=0.002）。29 日目でも、43 日目と同様の結果であった。

表 2.7.6.5-11　ベースライン、29 及び 43 日目における Powell Tuck スコア
（ITT 解析対象集団）

評価時点	プラセボ	MLN0002 0.5 mg/kg	MLN0002 2.0 mg/kg	合計
ベースライン [1]				
例数	63	57	60	117
平均値（標準偏差）	7.6 (2.44)	7.7 (2.76)	7.7 (2.60)	7.7 (2.66)
中央値	7.0	8.0	7.0	7.0
最小値、最大値	3.0, 13.0	2.0, 14.0	3.0, 15.0	2.0, 15.0
29 日目				
例数	63	58	60	118
平均値（標準偏差）	5.9 (3.16)	4.2 (3.81)	4.4 (3.91)	4.3 (3.85)
Powell Tuck スコアのプラセボ群との LS mean の差 [2]	N/A	-1.81	-1.78	-1.79
両側 95%信頼区間	N/A	(-2.86, -0.75)	(-2.83, -0.73)	(-2.70, -0.89)
p 値 [3]	N/A	0.001	0.001	<0.001
43 日目				
例数	63	58	60	118
平均値（標準偏差）	5.7 (3.42)	3.9 (3.81)	4.2 (4.03)	4.1 (3.91)
Powell Tuck スコアのプラセボ群との LS mean の差 [2]	N/A	-1.88	-1.88	-1.88
両側 95%信頼区間	N/A	(-3.07, -0.69)	(-3.07, -0.69)	(-2.90, -0.86)
p 値 [3]	N/A	0.002	0.002	<0.001

LS mean = least square mean、N/A = 該当なし

1) ベースライン値は投与前の欠測がない最終結果とした。

2) Powell Tuck スコアのプラセボ群との LS mean の差、両側 95%信頼区間及び p 値はプラセボ群のベースラインからの変化量に対する対比較で求めた。

3) p 値はプラセボ群に対するものとし、投与群及び 5-ASA 製剤の使用を固定効果とし、ベースライン値で調整した ANCOVA により求めた。

注）早期に治験を中止した被験者については、実際の最終来院時のデータを用いて解析した。ただし、実際の最終来院が規定外の来院日であった場合は、当該データは使用しなかった。副腎皮質ステロイドを含む免疫抑制薬使用前の最終観察データは、43 日目に外挿して解析した。

総括報告書（5.3.3.2-2）Table 11-5 から引用

5）IBDQ スコア

「ITT 解析対象集団」におけるベースライン、29 及び 43 日目における IBDQ スコアを表 2.7.6.5-12 に示した。

29 及び 43 日目における IBDQ スコアの平均値は、本剤群ではプラセボ群よりも大きな上昇が見られた。43 日目の本剤 0.5 mg/kg 群及び本剤 2.0 mg/kg 群のプラセボ群に対する IBDQ スコアの LS mean の投与群間差（両側 95%信頼区間）はそれぞれ 15.5（3.5～27.6）及び 12.1（-0.1～24.3）であった（それぞれ p=0.012 及び p=0.053）。29 日目でも、43 日目と同様の結果であった。

表 2.7.6.5-12　ベースライン、29 及び 43 日目における IBDQ スコア
（ITT 解析対象集団）

評価時点	プラセボ	MLN0002 0.5 mg/kg	MLN0002 2.0 mg/kg	MLN0002 合計
ベースライン [1]				
例数	63	58	60	118
平均値（標準偏差）	142.6 (31.63)	139.6 (34.18)	131.4 (30.14)	135.4 (32.31)
中央値	146.0	139.0	127.3	135.0
最小値、最大値	62.0, 194.0	61.0, 204.0	66.0, 202.0	61.0, 204.0
29 日目				
例数	63	58	60	118
平均値（標準偏差）	159.3 (32.29)	171.7 (39.06)	164.6 (37.41)	168.1 (38.24)
IBDQ スコアのプラセボ群との LS mean の差 [2]	N/A	14.42	13.19	13.80
両側 95%信頼区間	N/A	(3.67, 25.16)	(2.42, 23.97)	(4.52, 23.09)
p 値 [3]	N/A	0.009	0.017	0.004
43 日目				
例数	63	58	60	118
平均値（標準偏差）	162.5 (33.99)	175.5 (42.32)	167.6 (39.98)	171.5 (41.17)
IBDQ スコアのプラセボ群との LS mean の差 [2]	N/A	15.53	12.10	13.81
両側 95%信頼区間	N/A	(3.47, 27.59)	(-0.13, 24.33)	(3.37, 24.26)
p 値 [3]	N/A	0.012	0.053	0.010

LS mean = least square mean、N/A = 該当なし

1) ベースライン値は投与前の欠測がない最終結果とした。

2) IBDQ スコアのプラセボ群との LS mean の差、両側 95%信頼区間及び p 値はプラセボ群のベースラインからの変化量に対する対比較で求めた。

3) p 値はプラセボ群に対するものとし、投与群及び 5-ASA 製剤の使用を固定効果とし、ベースライン値で調整した ANCOVA により求めた。

注）早期に治験を中止した被験者については、実際の最終来院時のデータを用いて解析した。ただし、実際の最終来院が規定外の来院日であった場合は、当該データは使用しなかった。副腎皮質ステロイドを含む免疫抑制薬使用前の最終観察データは、43 日目に外挿して解析した。

総括報告書（5.3.3.2-2）Table 11-6 から引用

6）CRP

「ITT 解析対象集団」におけるベースライン、29 及び 43 日目における CRP を表 2.7.6.5-13 に示した。CRP はプラセボ群のベースラインからの変化量に対する対比較で解析した。

すべての被験者で CRP は減少したが、本剤群とプラセボ群で差は見られなかった。

表 2.7.6.5-13　ベースライン、29 及び 43 日目における CRP
（ITT 解析対象集団）

評価時点	プラセボ	MLN0002 0.5 mg/kg	MLN0002 2.0 mg/kg	MLN0002 合計
ベースライン [1]				
例数	63	58	60	118
平均値（標準偏差）	8.1 (9.10)	12.8 (28.67)	11.7 (14.81)	12.2 (22.61)
中央値	4.3	4.2	5.8	5.2
最小値、最大値	0.2, 47.7	0.2, 185.0	0.3, 51.5	0.2, 185.0
29 日目				
例数	55	48	52	100
平均値（標準偏差）	5.4 (5.01)	8.8 (24.82)	7.2 (12.53)	8.0 (19.34)
CRP のプラセボ群との LS mean の差 [2]	N/A	0.41	0.53	0.47
両側 95%信頼区間	N/A	(-2.35, 3.17)	(-2.17, 3.23)	(-1.88, 2.81)
p 値 [3]	N/A	0.771	0.699	0.694
43 日目				
例数	48	49	49	98
平均値（標準偏差）	6.3 (6.81)	4.3 (5.14)	7.1 (13.33)	5.7 (10.15)
CRP のプラセボ群との LS mean の差 [2]	N/A	-1.95	0.42	-0.77
両側 95%信頼区間	N/A	(-5.38, 1.47)	(-3.02, 3.85)	(-3.74, 2.21)
p 値 [3]	N/A	0.262	0.811	0.610

LS mean = least square mean、N/A = 該当なし

1) ベースライン値は投与前の欠測がない最終結果とした。

2) CRP のプラセボ群との LS mean の差、両側 95%信頼区間及び p 値はプラセボ群のベースラインからの変化量に対する対比較で求めた。

3) p 値はプラセボ群に対するものとし、投与群及び 5-ASA 製剤の使用を固定効果とし、ベースライン値で調整した ANCOVA により求めた。

総括報告書（5.3.3.2-2）Table 11-7 から引用

2.7.6.5.2.4 薬物動態及び薬力学作用の解析

本治験では特定の 5 治験実施医療機関の 30 例（プラセボ群、本剤 0.5 mg/kg 群及び本剤 2.0 mg/kg 群でそれぞれ 8 例、11 例及び 11 例）について、薬物動態及び薬力学の解析を行った。

（1）薬物動態学的パラメータ

中等症の潰瘍性大腸炎被験者に本剤 0.5 又は 2.0 mg/kg を静脈内点滴投与したときの薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.5-14 に示した。

本剤初回投与後（1 日目）の曝露量（C_{max} 及び AUC_{last}）には用量比例性が見られた。被験者間の CV%は 30%以下であった。投与後、血清中 MLN0002 濃度は 1 相性の消失を示し、本剤 0.5 mg/kg 群及び本剤 2.0 mg/kg 群の $t_{1/2z}$ はそれぞれ 8.9 日及び 12.0 日であった。本剤 0.5 及び 2.0 mg/kg の投与 2 時間後の C_{max} の平均値 ± 標準偏差はそれぞれ 12 ± 3 μg/mL 及び 52 ± 10 μg/mL であった。29 日目の投与前では、血清中 MLN0002 濃度の平均値 ± 標準偏差はそれぞれ 1 ± 1 μg/mL 及び 8 ± 5 μg/mL に低下した。

表 2.7.6.5-14　中等症の潰瘍性大腸炎被験者における薬物動態学的パラメータ

	1日目			
	MLN0002 0.5 mg/kg		MLN0002 2.0 mg/kg	
パラメータ	平均値 ± 標準偏差	CV%	平均値 ± 標準偏差	CV%
C_{max} (μg/mL)	12.5 ± 2.5 [1)]	20	52.1 ± 10.4 [1)]	20
AUC_{last} (μg*h/mL)	113 ± 34 [1)]	30	639 ± 150 [1)]	23
AUC_{∞} (μg*h/mL)	147 ± 25 [2)]	17	810 ± 311 [2)]	38
$t_{1/2z}$ (days)[1)]	8.9 ± 2.6 [2)]	29	12.0 ± 5.9 [2)]	49

1) 本剤 0.5 mg/kg 群：11 例、本剤 2.0 mg/kg 群：11 例
2) 本剤 0.5 mg/kg 群：9 例、本剤 2.0 mg/kg 群：11 例
総括報告書（5.3.3.2-2）Table 11-9 から引用

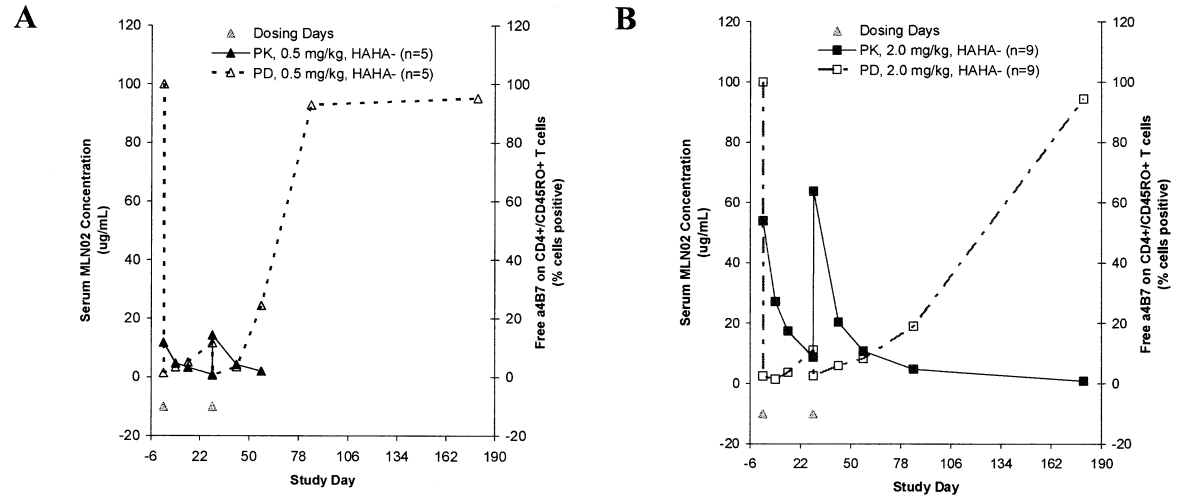
（2）末梢血中リンパ球 $\alpha_4\beta_7$ インテグリン飽和度

AVA 陰性の被験者に本剤 0.5 又は 2.0 mg/kg を静脈内点滴投与したところ、$\alpha_4\beta_7$ インテグリン飽和度と投与量との間に関連性は見られなかったが、$\alpha_4\beta_7$ インテグリンの飽和の持続時間と血清中 MLN0002 濃度との間には関連性が見られた。1 及び 29 日目の投与後において、血清中からの MLN0002 の消失とメモリーT 細胞上の未結合の $\alpha_4\beta_7$ インテグリンの間に相関が見られた〔総括報告書（5.3.3.2-2）11.3.4 項参照〕。

（3）AVA の影響

AVA 陰性の中等症の潰瘍性大腸炎被験者に本剤 0.5 又は 2.0 mg/kg を静脈内点滴投与したときの血清中 MLN0002 濃度と $CD4^+/CD45RO^+$ リンパ球 $\alpha_4\beta_7$ インテグリン飽和度との関係を図 2.7.6.5-2 に示した。

血清中 MLN0002 濃度が 1～10 μg/mL 以上では、$CD4^+/CD45RO^+$ リンパ球 $\alpha_4\beta_7$ インテグリン飽和度は約 90%以上であった。概して、1 日目に本剤 0.5 又は 2.0 mg/kg が投与された AVA 陰性の被験者では、15 日目まで $\alpha_4\beta_7$ インテグリン飽和度は 90%超を維持し、29 日目の投与後では 43 日目まで 90%超の飽和度は維持された。



MLN02 = MLN0002、PK = 薬物動態、PD = 薬力学
総括報告書（5.3.3.2-2）Figure 11-9 から引用

図 2.7.6.5-2　AVA 陰性の中等症の潰瘍性大腸炎被験者における
血清中 MLN0002 濃度と $CD4^+/CD45RO^+$ リンパ球 $\alpha_4\beta_7$ インテグリン飽和度との関係

2.7.6.5.2.5 安全性の評価

（1）有害事象の概要

「ITT 解析対象集団」における有害事象の概要を表 2.7.6.5-15 に示した。

有害事象の発現頻度はプラセボ群、本剤 0.5 mg/kg 群及び本剤 2.0 mg/kg 群でそれぞれ 90%（57/63 例）、95%（55/58 例）及び 90%（54/60 例）であり、投与群間で明らかな違いは見られなかった。

有害事象の程度は大部分が軽度又は中等度であった。高度の有害事象の発現頻度はプラセボ群、本剤 0.5 mg/kg 群及び本剤 2.0 mg/kg 群でそれぞれ 24%（15/63 例）、24%（14/58 例）及び 27%（16/60 例）であり、投与群間で明らか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プラセボ群、本剤 0.5 mg/kg 群及び本剤 2.0 mg/kg 群でそれぞれ 24%（15/63 例）、45%（26/58 例）及び 22%（13/60 例）であった。

重篤な有害事象の発現頻度はプラセボ群、本剤 0.5 mg/kg 群及び本剤 2.0 mg/kg 群でそれぞれ 10%（6/63 例）、10%（6/58 例）及び 20%（12/60 例）であり、これらのほとんどは治験薬との因果関係は「関連なし」であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度はプラセボ群、本剤 0.5 mg/kg 群及び本剤 2.0 mg/kg 群でそれぞれ 2%（1/63 例）、3%（2/58 例）及び 5%（3/60 例）であった。

本治験では死亡例はなかった。

表 2.7.6.5-15　有害事象の概要（ITT 解析対象集団）

	プラセボ n=63	MLN0002 0.5 mg/kg n=58	MLN0002 2.0 mg/kg n=60
すべての有害事象	57 (90)	55 (95)	54 (90)
治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象	15 (24)	26 (45)	13 (22)
程度別の有害事象			
軽度	16 (25)	7 (12)	14 (23)
中等度	26 (41)	34 (59)	24 (40)
高度	15 (24)	14 (24)	16 (27)
治験薬の投与中止に至った有害事象	1 (2)	2 (3)	3 (5)
重篤な有害事象	6 (10)	6 (10)	12 (20)
治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象	0	2 (3)	0
死亡	0	0	0

数字は例数、( ) 内は%
総括報告書（5.3.3.2-2）Table 14.3.1.1、Table 14.3.1.2、Table 14.3.1.3、Table 14.3.2.1、Table 14.3.2.2、Table 14.3.2.3、Table 14.3.2.4 から引用

（2）有害事象

「ITT 解析対象集団」における有害事象の発現頻度を SOC、PT ごとに表 2.7.6.5-16 に示した。

有害事象の発現頻度はプラセボ群、本剤 0.5 mg/kg 群及び本剤 2.0 mg/kg 群でそれぞれ 90%、95%及び 90%であり、投与群間で大きな違いは見られなかった。最も発現頻度が高かった PT 別の有害事象は潰瘍性大腸炎増悪（プラセボ群、本剤 0.5 mg/kg 群及び本剤 2.0 mg/kg 群でそれぞれ 38%、50%及び 37%）であった。その他、発現頻度が高かった有害事象は、嘔気（それぞれ 16%、26%及び 18%）、頭痛 NOS（それぞれ 21%、21%及び 18%）、排便回数増加（それぞれ 16%、17%及び 8%）、鼻咽頭炎（それぞれ 8%、14%及び 13%）、疲労（それぞれ 11%、14%及び 8%）であった。

全本剤群（本剤 0.5 mg/kg 群及び本剤 2.0 mg/kg 群の合計）で発現頻度が高かった有害事象（全本剤群とプラセボ群との発現頻度の差が 5%以上）は、潰瘍性大腸炎増悪（プラセボ群及び全本剤群でそれぞれ 38%及び 43%）、嘔気（それぞれ 16%及び 22%）、鼻咽頭炎（それぞれ 8%及び 14%）、浮動性めまい（回転性眩暈を除く）（それぞれ 2%及び 8%）、そう痒症 NOS（それぞれ 2%及び 7%）であった。インフルエンザは全本剤群では 5%に報告されたが、プラセボ群での報告はなく、インフルエンザ様疾患はプラセボ群及び全本剤群でそれぞれ 6%及び 2%に報告された。上腹部痛はプラセボ群及び全本剤群でそれぞれ 6%及び 2%に報告された。腹部不快感はプラセボ群では 5%に報告されたが、全本剤群では報告はなかった。

本剤 0.5 mg/kg 群及び本剤 2.0 mg/kg 群では、投与量に関連して発現頻度が明らかに増加した有害事象はなかった。

表 2.7.6.5-16　有害事象の発現頻度（ITT 解析対象集団）

SOC PT	プラセボ n=63	MLN0002 0.5 mg/kg n=58	 2.0 mg/kg n=60	 合計 n=118
有害事象発現例数	57 (90)	55 (95)	54 (90)	109 (92)
血液およびリンパ系障害	5 (8)	3 (5)	3 (5)	6 (5)
貧血 NOS	2 (3)	3 (5)	2 (3)	5 (4)
貧血 NOS 増悪	1 (2)	0	0	0
白血球減少症 NOS	0	0	1 (2)	1 (1)
リンパ節症	2 (3)	0	0	0
単球減少症	0	0	1 (2)	1 (1)
好中球減少症	0	0	1 (2)	1 (1)
血小板血症	1 (2)	0	0	0
心臓障害	1 (2)	3 (5)	1 (2)	4 (3)
動悸	1 (2)	1 (2)	0	1 (1)
頻脈 NOS	0	2 (3)	1 (2)	3 (3)
耳および迷路障害	0	1 (2)	2 (3)	3 (3)
耳閉	0	1 (2)	0	1 (1)
耳痛	0	0	1 (2)	1 (1)
回転性眩暈	0	0	1 (2)	1 (1)
内分泌障害	1 (2)	2 (3)	2 (3)	4 (3)
クッシング様	1 (2)	2 (3)	1 (2)	3 (3)
ステロイド離脱症候群	0	0	1 (2)	1 (1)
眼障害	3 (5)	3 (5)	6 (10)	9 (8)
結膜障害 NOS	1 (2)	0	0	0
結膜充血	0	0	1 (2)	1 (1)
結膜炎 NOS	1 (2)	0	0	0
眼乾燥 NOS	0	0	1 (2)	1 (1)
眼刺激	1 (2)	1 (2)	1 (2)	2 (2)
眼痛	0	1 (2)	2 (3)	3 (3)
眼球腫脹	0	0	1 (2)	1 (1)
虹彩炎	0	1 (2)	2 (3)	3 (3)
流涙増加	0	1 (2)	0	1 (1)
胃腸障害	46 (73)	49 (84)	39 (65)	88 (75)
腹部不快感	3 (5)	0	0	0
腹部膨満	2 (3)	2 (3)	1 (2)	3 (3)
腹痛 NOS	8 (13)	6 (10)	5 (8)	11 (9)
腹痛増悪	2 (3)	2 (3)	3 (5)	5 (4)
下腹部痛	0	1 (2)	2 (3)	3 (3)
上腹部痛	4 (6)	2 (3)	0	2 (2)
腹部圧痛	8 (13)	4 (7)	1 (2)	5 (4)
裂肛	2 (3)	0	3 (5)	3 (3)
肛門痙攣	0	1 (2)	0	1 (1)
アフタ性口内炎	2 (3)	1 (2)	0	1 (1)
潰瘍性大腸炎増悪	24 (38)	29 (50)	22 (37)	51 (43)
結腸狭窄	1 (2)	0	0	0
便秘	1 (2)	5 (9)	0	5 (4)
便秘増悪	1 (2)	0	0	0
切迫排便	1 (2)	1 (2)	1 (2)	2 (2)
下痢 NOS	0	3 (5)	0	3 (3)
下痢増悪	3 (5)	2 (3)	2 (3)	4 (3)
血性下痢	1 (2)	0	0	0
憩室炎 NOS	0	1 (2)	0	1 (1)
口内乾燥	1 (2)	2 (3)	0	2 (2)
咽喉乾燥	0	0	1 (2)	1 (1)
消化不良	5 (8)	3 (5)	3 (5)	6 (5)

表 2.7.6.5-16　有害事象の発現頻度（ITT 解析対象集団）（続き）

SOC PT	プラセボ n=63	MLN0002 0.5 mg/kg n=58	 2.0 mg/kg n=60	 合計 n=118
便異常 NOS	0	0	1 (2)	1 (1)
便失禁	1 (2)	0	0	0
鼓腸	2 (3)	2 (3)	1 (2)	3 (3)
排便回数増加	10 (16)	10 (17)	5 (8)	15 (13)
胃機能障害 NOS	0	1 (2)	0	1 (1)
胃潰瘍	0	1 (2)	0	1 (1)
胃食道逆流性疾患	1 (2)	0	0	0
胃腸障害 NOS	0	2 (3)	0	2 (2)
消化器不調	1 (2)	0	0	0
痔核	1 (2)	1 (2)	1 (2)	2 (2)
痔核増悪	1 (2)	0	1 (2)	1 (1)
軟便	0	1 (2)	0	1 (1)
口腔内潰瘍形成	1 (2)	2 (3)	3 (5)	5 (4)
嘔気	10 (16)	15 (26)	11 (18)	26 (22)
食道炎 NOS	0	0	1 (2)	1 (1)
咽喉頭疼痛	5 (8)	5 (9)	1 (2)	6 (5)
肛門周囲痛	0	2 (3)	2 (3)	4 (3)
直腸炎 NOS	1 (2)	0	0	0
肛門周囲そう痒症	0	1 (2)	0	1 (1)
偽性ポリポーシス	1 (2)	0	0	0
直腸障害 NOS	0	0	1 (2)	1 (1)
直腸出血	3 (5)	4 (7)	5 (8)	9 (8)
水様便	0	1 (2)	0	1 (1)
しぶり腹	0	1 (2)	1 (2)	2 (2)
咽喉刺激感	1 (2)	1 (2)	0	1 (1)
舌変色 NOS	1 (2)	0	0	0
舌潰瘍	0	0	1 (2)	1 (1)
歯痛	0	1 (2)	0	1 (1)
嘔吐 NOS	5 (8)	6 (10)	2 (3)	8 (7)
嘔吐増悪	0	0	1 (2)	1 (1)
全身障害および投与局所様態	17 (27)	20 (34)	10 (17)	30 (25)
無力症	0	1 (2)	0	1 (1)
転倒	0	0	1 (2)	1 (1)
疲労	7 (11)	8 (14)	5 (8)	13 (11)
疲労増悪	3 (5)	4 (7)	2 (3)	6 (5)
インフルエンザ様疾患	4 (6)	2 (3)	0	2 (2)
注射部位疼痛	0	1 (2)	0	1 (1)
腫瘤 NOS	0	1 (2)	0	1 (1)
下肢浮腫	1 (2)	0	0	0
疼痛 NOS	0	2 (3)	0	2 (2)
発熱	2 (3)	3 (5)	3 (5)	6 (5)
悪寒	0	2 (3)	1 (2)	3 (3)
口渇	1 (2)	0	0	0
脱力	0	0	1 (2)	1 (1)
免疫系障害	0	1 (2)	1 (2)	2 (2)
過敏症 NOS	0	1 (2)	0	1 (1)
季節性アレルギー	0	0	1 (2)	1 (1)
感染症および寄生虫症	12 (19)	19 (33)	21 (35)	40 (34)
膀胱感染 NOS	1 (2)	1 (2)	0	1 (1)
眼瞼炎	0	0	1 (2)	1 (1)
気管支炎 NOS	0	1 (2)	0	1 (1)
蜂巣炎	0	0	1 (2)	1 (1)

表 2.7.6.5-16　有害事象の発現頻度（ITT 解析対象集団）（続き）

SOC PT	プラセボ n=63	MLN0002 0.5 mg/kg n=58	 2.0 mg/kg n=60	 合計 n=118
サイトメガロウイルス感染	0	1 (2)	0	1 (1)
大腸菌感染 NOS	0	0	1 (2)	1 (1)
毛包炎	0	1 (2)	0	1 (1)
ジアルジア症	0	1 (2)	0	1 (1)
単純ヘルペス	1 (2)	1 (2)	0	1 (1)
インフルエンザ	0	3 (5)	3 (5)	6 (5)
大葉性肺炎 NOS	0	0	2 (3)	2 (2)
爪床感染 NOS	1 (2)	0	0	0
鼻咽頭炎	5 (8)	8 (14)	8 (13)	16 (14)
外耳炎 NOS	0	1 (2)	0	1 (1)
咽頭炎 NOS	0	0	1 (2)	1 (1)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (2)	0	1 (2)	1 (1)
肺炎 NOS	0	1 (2)	0	1 (1)
ウイルス感染後疲労症候群 NOS	0	0	1 (2)	1 (1)
敗血症 NOS	0	0	1 (2)	1 (1)
副鼻腔炎 NOS	0	0	2 (3)	2 (2)
麦粒腫	1 (2)	0	1 (2)	1 (1)
上気道感染 NOS	2 (3)	4 (7)	3 (5)	7 (6)
尿路感染 NOS	1 (2)	2 (3)	1 (2)	3 (3)
膣カンジダ症	0	0	1 (2)	1 (1)
傷害、中毒および処置合併症	0	2 (3)	5 (8)	7 (6)
熱傷 NOS	0	0	1 (2)	1 (1)
凍傷	0	1 (2)	0	1 (1)
裂傷	0	0	1 (2)	1 (1)
術後悪心	0	0	1 (2)	1 (1)
処置後痛	0	1 (2)	3 (5)	4 (3)
臨床検査	12 (19)	14 (24)	7 (12)	21 (18)
アラニン･アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2)	0	2 (3)	2 (2)
抗核因子陽性	0	1 (2)	0	1 (1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (2)	1 (1)
血中ビリルビン増加	0	1 (2)	0	1 (1)
血中ブドウ糖増加	1 (2)	0	0	0
血便	8 (13)	6 (10)	3 (5)	9 (8)
血中鉄減少	0	1 (2)	1 (2)	2 (2)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	2 (3)	2 (2)
血中マグネシウム減少	0	2 (3)	0	2 (2)
血中カリウム減少	0	0	1 (2)	1 (1)
C－反応性蛋白増加	1 (2)	0	1 (2)	1 (1)
便培養陽性	0	2 (3)	1 (2)	3 (3)
心電図異常 NOS	0	1 (2)	0	1 (1)
好酸球数増加	0	1 (2)	0	1 (1)
ヘモグロビン減少	2 (3)	2 (3)	1 (2)	3 (3)
好中球数	0	0	1 (2)	1 (1)
好中球数増加	0	1 (2)	0	1 (1)
トランスアミナーゼ NOS 上昇	0	1 (2)	0	1 (1)
体重減少	0	1 (2)	1 (2)	2 (2)
白血球数増加	0	2 (3)	1 (2)	3 (3)
代謝および栄養障害	5 (8)	4 (7)	7 (12)	11 (9)
食欲不振	2 (3)	3 (5)	5 (8)	8 (7)
食欲減退 NOS	1 (2)	1 (2)	2 (3)	3 (3)
食欲亢進 NOS	1 (2)	0	0	0
低血糖症 NOS	1 (2)	0	0	0

表 2.7.6.5-16　有害事象の発現頻度（ITT 解析対象集団）（続き）

SOC PT	プラセボ n=63	MLN0002 0.5 mg/kg n=58	 2.0 mg/kg n=60	 合計 n=118
筋骨格系および結合組織障害	13 (21)	11 (19)	13 (22)	24 (20)
関節痛	5 (8)	4 (7)	7 (12)	11 (9)
関節痛増悪	1 (2)	0	0	0
関節炎 NOS	1 (2)	0	1 (2)	1 (1)
背部痛	4 (6)	1 (2)	4 (7)	5 (4)
骨痛	1 (2)	0	0	0
殿部痛	0	1 (2)	0	1 (1)
椎間板変性症 NOS	0	0	1 (2)	1 (1)
椎間板ヘルニア	0	0	1 (2)	1 (1)
関節運動範囲減少	0	0	1 (2)	1 (1)
関節硬直	0	2 (3)	0	2 (2)
関節腫脹	0	1 (2)	1 (2)	2 (2)
筋痙攣	0	1 (2)	1 (2)	2 (2)
筋痙縮	0	1 (2)	0	1 (1)
筋攣縮	0	0	1 (2)	1 (1)
筋脱力 NOS	1 (2)	0	0	0
筋骨格硬直	0	1 (2)	0	1 (1)
筋痛	0	1 (2)	0	1 (1)
筋肉痛増悪	1 (2)	0	0	0
頚部痛	0	0	1 (2)	1 (1)
四肢痛	0	1 (2)	2 (3)	3 (3)
顎関節障害 NOS	0	0	1 (2)	1 (1)
腱炎	1 (2)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (2)	0	1 (1)
嚢胞 NOS	0	1 (2)	0	1 (1)
神経系障害	15 (24)	18 (31)	13 (22)	31 (26)
浮動性めまい（回転性眩暈を除く）	1 (2)	6 (10)	4 (7)	10 (8)
頭痛 NOS	13 (21)	12 (21)	11 (18)	23 (19)
頭痛 NOS 増悪	1 (2)	1 (2)	0	1 (1)
片頭痛 NOS	1 (2)	0	1 (2)	1 (1)
眼振 NOS	0	1 (2)	0	1 (1)
錯感覚	1 (2)	1 (2)	0	1 (1)
坐骨神経痛	2 (3)	0	0	0
傾眠	1 (2)	0	1 (2)	1 (1)
失神	0	1 (2)	0	1 (1)
振戦	0	1 (2)	0	1 (1)
血管迷走神経性発作	0	0	1 (2)	1 (1)
精神障害	3 (5)	5 (9)	3 (5)	8 (7)
うつ病 NOS	0	1 (2)	0	1 (1)
不眠症	3 (5)	4 (7)	1 (2)	5 (4)
他の精神疾患に関連する不眠	0	1 (2)	0	1 (1)
易刺激性	1 (2)	0	1 (2)	1 (1)
気分動揺	1 (2)	0	0	0
ストレス症状	0	0	1 (2)	1 (1)
腎および尿路障害	3 (5)	4 (7)	4 (7)	8 (7)
腎結石 NOS	0	1 (2)	0	1 (1)
排尿障害	1 (2)	1 (2)	0	1 (1)
血尿	0	0	1 (2)	1 (1)
尿意切迫	1 (2)	0	1 (2)	1 (1)
多尿	0	0	1 (2)	1 (1)
蛋白尿	0	2 (3)	1 (2)	3 (3)

表 2.7.6.5-16　有害事象の発現頻度（ITT 解析対象集団）（続き）

SOC	プラセボ	MLN0002		
		0.5 mg/kg	2.0 mg/kg	合計
PT	n=63	n=58	n=60	n=118
腎臓痛	0	1 (2)	0	1 (1)
頻尿	1 (2)	0	0	0
尿異常 NOS	1 (2)	0	0	0
尿変色	1 (2)	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (2)	0	0	0
腟分泌物	1 (2)	0	0	0
腟刺激感	1 (2)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (8)	10 (17)	7 (12)	17 (14)
咳嗽	3 (5)	3 (5)	3 (5)	6 (5)
呼吸困難 NOS	0	1 (2)	1 (2)	2 (2)
鼻出血	0	1 (2)	0	1 (1)
肺稔髪音	0	0	1 (2)	1 (1)
鼻閉	3 (5)	1 (2)	3 (5)	4 (3)
アレルギー性鼻炎 NOS	0	1 (2)	0	1 (1)
鼻漏	1 (2)	2 (3)	0	2 (2)
副鼻腔うっ血	1 (2)	0	0	0
上気道うっ血	0	2 (3)	0	2 (2)
皮膚および皮下組織障害	10 (16)	16 (28)	13 (22)	29 (25)
ざ瘡 NOS	2 (3)	1 (2)	1 (2)	2 (2)
血管神経性浮腫	0	1 (2)	0	1 (1)
挫傷	0	0	2 (3)	2 (2)
皮膚炎 NOS 増悪	0	0	1 (2)	1 (1)
接触性皮膚炎	0	0	1 (2)	1 (1)
皮膚乾燥	0	1 (2)	0	1 (1)
湿疹 NOS	1 (2)	0	1 (2)	1 (1)
結節性紅斑	1 (2)	1 (2)	0	1 (1)
顔面浮腫	0	1 (2)	1 (2)	2 (2)
汗腺炎	0	1 (2)	0	1 (1)
寝汗	1 (2)	0	1 (2)	1 (1)
そう痒症 NOS	1 (2)	5 (9)	3 (5)	8 (7)
皮疹 NOS	4 (6)	6 (10)	4 (7)	10 (8)
斑状皮疹	0	1 (2)	0	1 (1)
そう痒性皮疹	0	0	1 (2)	1 (1)
痂皮	1 (2)	0	0	0
皮膚病変 NOS	1 (2)	1 (2)	0	1 (1)
蕁麻疹 NOS	0	2 (3)	0	2 (2)
血管障害	4 (6)	1 (2)	2 (3)	3 (3)
潮紅	1 (2)	0	0	0
血腫 NOS	1 (2)	0	0	0
ほてり NOS	1 (2)	0	0	0
高血圧 NOS	0	0	1 (2)	1 (1)
低血圧 NOS	0	0	1 (2)	1 (1)
蒼白	0	1 (2)	0	1 (1)
末梢冷感	1 (2)	0	0	0

数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver. 4.0
総括報告書（5.3.3.2-2）Table 14.3.1.1 から引用

（3）治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象

「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」である有害事象の発現頻度を SOC、PT ごとに表 2.7.6.5-17 に示した。

治験担当医師が治験薬との因果関係が「関連あり」と判断した有害事象の発現頻度はプラセボ群、本剤 0.5 mg/kg 群及び本剤 2.0 mg/kg 群でそれぞれ 24%、45%及び 22%であった。

すべての投与群で、治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象で発現頻度が高かったものは嘔気、頭痛 NOS、疲労及び潰瘍性大腸炎増悪であった。

表 2.7.6.5-17　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
（ITT 解析対象集団）

		MLN0002	
SOC	プラセボ	0.5 mg/kg	2.0 mg/kg
PT	n=63	n=58	n=60
血液およびリンパ球障害			
白血球減少症 NOS	0	0	1 (2)
単球減少症	0	0	1 (2)
好中球減少症	0	0	1 (2)
心臓障害			
動悸	1 (2)	0	0
胃腸障害			
腹痛増悪	0	1 (2)	1 (2)
下腹部痛 [1)]	0	0	1 (2)
腹部圧痛	1 (2)	0	0
潰瘍性大腸炎増悪	1 (2)	3 (5)	1 (2)
消化不良	0	1 (2)	0
口内乾燥	1 (2)	1 (2)	0
嘔気	4 (6)	9 (16)	4 (7)
咽喉頭疼痛	1 (2)	2 (3)	0
直腸出血	0	1 (2)	0
嘔吐 NOS	0	2 (3)	0
しぶり腹	0	0	1 (2)
全身障害および投与局所様態			
無力症	0	1 (2)	0
疲労	2 (3)	6 (10)	1 (2)
疲労増悪	1 (2)	0	0
注射部位疼痛	0	1 (2)	0
悪寒	0	0	1 (2)
免疫系障害			
過敏症 NOS	0	1 (2)	0
感染症および寄生虫症			
大葉性肺炎 NOS[2)]	0	0	1 (2)
鼻咽頭炎	1 (2)	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	1 (2)	0	0
肺炎 NOS	0	1 (2)	0
上気道感染 NOS	0	2 (3)	1 (2)
臨床検査			
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2)	0	0
抗核因子陽性	0	1 (2)	0
血中ビリルビン増加	0	1 (2)	0
血便	0	0	1 (2)
好中球数増加	0	1 (2)	0
白血球数増加	0	1 (2)	0

表 2.7.6.5-17　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
（ITT 解析対象集団）（続き）

SOC PT	プラセボ n=63	MLN0002 0.5 mg/kg n=58	 2.0 mg/kg n=60
代謝および栄養障害 [3]			
食欲不振	1 (2)	0	1 (2)
筋骨格系および結合組織障害			
関節痛	2 (3)	0	0
神経系障害			
浮動性めまい（回転性眩暈を除く）[4]	0	4 (7)	0
頭痛 NOS	6 (10)	5 (9)	2 (3)
頭痛 NOS 増悪	1 (2)	0	0
傾眠	1 (2)	0	0
精神障害			
易刺激性	0	0	1 (2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
咳嗽	1 (2)	1 (2)	0
鼻閉	1 (2)	1 (2)	1 (2)
皮膚および皮下組織障害			
そう痒症	0	3 (5)	1 (2)
皮疹 NOS	0	2 (3)	1 (2)
蕁麻疹 NOS	0	1 (2)	0
血管障害			
ほてり NOS	1 (2)	0	0
末梢冷感	1 (2)	0	0
低血圧 NOS	0	0	1 (2)

数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver. 4.0
1) 総括報告書（5.3.3.2-2）Table 12-4 では「下腹部痛」が抜けているが、Table 14.3.1.3 より確認し訂正。
2) 総括報告書（5.3.3.2-2）Table 12-4 では「大葉性肺炎」となっているが、Table 14.3.1.3 より確認し訂正。
3) 総括報告書（5.3.3.2-2）Table 12-4 では「代謝および栄養障害（SOC）」及び「食欲不振（PT）」が抜けているが、Table 14.3.1.3 より確認し訂正。
4) 総括報告書（5.3.3.2-2）Table 12-4 では「浮動性めまい」となっているが、Table 14.3.1.3 より確認し訂正。
総括報告書（5.3.3.2-2）Table 12-4 から引用

（4）死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

1）死亡

本治験では死亡例はなかった。

2）その他の重篤な有害事象

「ITT 解析対象集団」における重篤な有害事象の発現頻度を SOC、PT ごとに表 2.7.6.5-18 に示した。

重篤な有害事象の発現頻度はプラセボ群、本剤 0.5 mg/kg 群及び本剤 2.0 mg/kg 群でそれぞれ 10%、10%及び 20%であったが、ほとんどが潰瘍性大腸炎増悪であった。

重篤な有害事象の大部分は治験薬との因果関係が「関連なし」と判断された。治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された重篤な有害事象は 2 例報告され、1 例（被験者識別コード：[redacted] は本剤 0.5 mg/kg 群で潰瘍性大腸炎増悪が発現し、他の 1 例（被験者識別コード：[redacted] は本剤 0.5 mg/kg の 2 回目の投与後 10 分以内に過敏症 NOS、血管神経性浮腫及び蕁麻疹 NOS が発現した。

表 2.7.6.5-18　重篤な有害事象の発現頻度（ITT 解析対象集団）

SOC PT	プラセボ n=63	MLN0002 0.5 mg/kg n=58	 2.0 mg/kg n=60	 合計 n=118
重篤な有害事象発現例数	6 (10)	6 (10)	12 (20)	18 (15)
内分泌障害	0	0	1 (2)	1 (1)
ステロイド離脱症候群	0	0	1 (2)	1 (1)
胃腸障害	6 (10)	4 (7)	10 (17)	14 (12)
腹痛 NOS	0	1 (2)	0	1 (1)
潰瘍性大腸炎増悪	5 (8)	3 (5)	9 (15)	12 (10)
嘔気	0	0	1 (2)	1 (1)
嘔吐 NOS	1 (2)	0	0	0
嘔吐増悪	0	0	1 (2)	1 (1)
免疫系障害	0	1 (2)	0	1 (1)
過敏症 NOS	0	1 (2)	0	1 (1)
感染症および寄生虫症	0	1 (2)	2 (3)	3 (3)
サイトメガロウイルス感染	0	1 (2)	0	1 (1)
大葉性肺炎 NOS[1)]	0	0	1 (2)	1 (1)
敗血症 NOS	0	0	1 (2)	1 (1)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	2 (3)	2 (2)
椎間板変性症 NOS	0	0	1 (2)	1 (1)
椎間板ヘルニア	0	0	1 (2)	1 (1)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (2)	0	1 (1)
血管神経性浮腫	0	1 (2)	0	1 (1)
蕁麻疹 NOS	0	1 (2)	0	1 (1)

数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver. 4.0
1) 総括報告書（5.3.3.2-2）Table 12-5 では「大葉性肺炎」となっているが、Table 14.3.2.1 より確認し訂正。
総括報告書（5.3.3.2-2）Table 12-5 から引用

3）他の重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象一覧を表 2.7.6.5-19 に示した。

治験薬の投与中止に至った有害事象はプラセボ群、本剤 0.5 mg/kg 群及び本剤 2.0 mg/kg 群でそれぞれ 1 例、2 例及び 3 例に発現した。

治験薬の投与中止に至った有害事象が見られた被験者のうち、本剤 0.5 mg/kg 群の 1 例（被験者識別コード：[redacted] 以外の被験者では、1 件以上の潰瘍性大腸炎増悪が見られ、治験薬の投与中止に至った。治験薬の投与中止に至った有害事象はすべて、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

表 2.7.6.5-19　治験薬の投与中止に至った有害事象一覧（ITT 解析対象集団）

投与群	被験者識別コード	PT	程度	治験薬との関連性	重篤性	転帰
プラセボ	[redacted]	潰瘍性大腸炎増悪	高度	関連なし	なし	回復
		潰瘍性大腸炎増悪	高度	関連なし	あり	回復
MLN0002 0.5 mg/kg	[redacted]	潰瘍性大腸炎増悪	高度	関連なし	なし	回復
		疲労増悪	中等度	関連なし	なし	回復
	[redacted]	腹痛 NOS	軽度	関連ありそうにない	あり	回復
		腹痛 NOS	軽度	関連なし	なし	継続中
		肛門痙攣	中等度	関連なし	なし	継続中
		嘔吐 NOS	軽度	関連なし	なし	回復
		発熱	軽度	関連なし	なし	回復
MLN0002 2.0 mg/kg	[redacted]	潰瘍性大腸炎増悪	高度	関連なし	なし	継続中
		潰瘍性大腸炎増悪	高度	関連なし	あり	回復
		眼瞼炎	中等度	関連なし	なし	回復
		血中カリウム減少	中等度	関連なし	なし	回復
		便培養陽性	高度	関連なし	なし	回復
		ヘモグロビン減少	軽度	関連なし	なし	回復
	[redacted]	貧血 NOS	中等度	関連なし	なし	回復
		ステロイド離脱症候群	高度	関連なし	あり	回復
		腹痛増悪	高度	関連なし	なし	回復
		潰瘍性大腸炎増悪	高度	関連なし	あり	回復
		下痢増悪	高度	関連なし	なし	回復
		直腸出血	高度	関連なし	なし	回復
		敗血症 NOS	中等度	関連なし	あり	回復
		処置後痛	中等度	関連なし	なし	回復
		処置後痛 [1)]	高度	関連なし	なし	回復
	[redacted]	潰瘍性大腸炎増悪	高度	関連なし	なし	回復
		潰瘍性大腸炎増悪	高度	関連なし	あり	回復

事象名：MedDRA/J ver. 4.0

1) 総括報告書（5.3.3.2-2）Table 12-7 では「処置後痛」が抜けているが、Table 14.3.2.3 より確認し訂正。
総括報告書（5.3.3.2-2）Table 12-7 から引用

（5）臨床検査値

血液学的検査項目について、各評価時点の平均値は、各投与群で同様であった。ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、リンパ球数、好中球数、血小板数、赤血球数及び白血球数ではベースラインから変動が見られたが、明らかな傾向はなかった。いずれの血液学的検査項目も、ベースラインからの変動について、投与群間で重要な違いは見られなかった。

血液生化学検査項目では、ベースライン及び投与後の各評価時点の平均値に、投与群間で臨床的に意味のある差はなかった。アルブミン、アミラーゼ、グルコース及び総ビリルビンの各検査値ではベースラインから変動が見られたが、いずれの血液生化学検査項目の変動も、投与群間で重要な差はなかった。

尿検査項目についても、ベースライン及び投与後の各評価時点の平均値に、投与群間で臨床的に意味のある差はなく、明らかな傾向もなかった。全体として、いずれの尿検査項目の変動も投与群間で重要な差はなかった。

（6）バイタルサイン及び安全性に関連する他の観察項目

1）バイタルサイン

バイタルサインには臨床的に意味のある変化は見られなかった。各投与群で、投与後の各評価時点の体温、収縮期及び拡張期血圧、呼吸数、脈拍数の変動は、ベースライン及び29日目の治験薬投与前、並びにプラセボ群の変動と同様であった。

2）心電図、身体所見

心電図異常がある被験者が散見されたが、ほとんどの被験者では臨床的に意味のある異常ではないと考えられた。身体所見では、投与後の各評価時点で投与群間で重要な差はなかった。

3）免疫原性

「ITT解析対象集団」における1から57日目までのAVA陽性率を表2.7.6.5-20に、43日目におけるAVA抗体価別寛解率を表2.7.6.5-21に示した。

57日目までにAVAの抗体価が5以上となった被験者の割合は、全本剤群では44%であった。また、本剤0.5 mg/kg群及び本剤2.0 mg/kg群ではそれぞれ66%及び24%であり、低用量群で抗体価が5以上となった被験者の割合が高かった。

57日目までに抗体価が125を超えた被験者の割合は、全本剤群では24%であった。また、本剤0.5 mg/kg群及び本剤2.0 mg/kg群ではそれぞれ38%及び11%であり、低用量群で抗体価が125を超えた被験者の割合が高かった。

43日目における寛解率は、AVA抗体価が5未満の被験者では42%であったのに対し、抗体価が5以上の被験者では25%であり、AVA抗体価が高い被験者では寛解率が低かった。しかし、AVA抗体価が5～125の被験者では寛解率は41%であり、抗体価が5未満の被験者の寛解率と同程度であった。一方、抗体価が125を超えた被験者の寛解率は12%であり、プラセボ群の寛解率の14%と同程度であった（表2.7.6.5-8参照）。AVA抗体価が高い被験者では寛解率の低下が見られたものの、約75%の被験者ではAVAが見られないか、又は寛解率に影響しない程度の低い抗体価であった。

AVAとの関連が考えられる最も注目すべき有害事象は、本剤0.5 mg/kg群の1例（被験者識別コード：[redacted]）において、2回目（29日目）の治験薬投与10分後に発現した静脈内点滴投与に関連する過敏症であった。本事象はジフェンヒドラミンの投与により消失し、当該被験者の29日目のAVA抗体価は3125であった。

その他、AVA陽性の被験者では、そう痒症、皮疹、蕁麻疹、浮動性めまい及び頭痛の発現頻度はわずかに増加したが、血清病のような疾患の報告はなかった。

表 2.7.6.5-20　1 から 57 日目までの AVA 陽性率（ITT 解析対象集団）

		MLN0002		
	プラセボ	0.5 mg/kg	2.0 mg/kg	合計
AVA の抗体価	n = 59	n=53	n=55	n=108
5 以上	3 (5)	35 (66)	13 (24)	48 (44)
125 超 [1)]	0	20 (38)	6 (11)	26 (24)

数字は例数、( )内は%

1) AVA の抗体価は 5 未満（陰性）、5、25、125、625、3125、15625 及び 78125 としたが、125 超の AVA の抗体価は 625 以上を表している。

総括報告書（5.3.3.2-2）Table 12-8 から引用

表 2.7.6.5-21　43 日目における AVA 抗体価別寛解率（ITT 解析対象集団）

	MLN0002		
AVA の抗体価	0.5 mg/kg	2.0 mg/kg	合計
5 未満	18	42	60
寛解 [1)]	8 (44)	17 (40)	25 (42)
5 以上	35	13	48
寛解 [1)]	10 (29)	2 (15)	12 (25)
5～125	15	7	22
寛解 [1)]	8 (53)	1 (14)	9 (41)
125 超	20	6	26
寛解 [1)]	2 (10)	1 (17)	3 (12)

数字は例数、( )内は%

1) 寛解は UCCS が 0 又は 1 で、かつ Modified Baron スコアが 0 又は 1 で、血便がない被験者と定義した。

総括報告書（5.3.3.2-2）Table 12-9 から引用

2.7.6.5.3 結論

本治験から以下のように結論した。

- 43 日目の本剤 0.5 mg/kg 群のプラセボ群に対する寛解率の投与群間差（両側 95%信頼区間）は 18.5%（3.6%～33.3%）であり、統計学的に有意であった（p=0.017）。また、本剤 2.0 mg/kg 群のプラセボ群に対する寛解率の投与群間差（両側 95%信頼区間）は 17.4%（2.8%～32.0%）であり、統計学的に有意であった（p=0.023）。
- 本治験では、UCCS、Modified Baron スコア、Powell Tuck スコア及び IBDQ スコア等の副次評価項目のほとんどで改善が見られた。
- 本剤は安全性に問題なく、良好な忍容性が認められた。潰瘍性大腸炎増悪、嘔気、鼻咽頭炎及び浮動性めまい（回転性眩暈を除く）等の有害事象では、プラセボ群よりも全本剤群で発現頻度が高かった。最も発現頻度が高かった重篤な有害事象は SOC 別の「胃腸障害」であり、主に潰瘍性大腸炎増悪であった。

2.7.6.6 海外第 II 相 反復投与試験（C13002）

：添付資料番号 5.3.3.2-3（参考）

潰瘍性大腸炎患者を対象として、MLN0002（以下、本剤）2.0、6.0 又は 10.0 mg/kg を反復静脈内点滴投与したときの、安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を、無作為割付、二重盲検、プラセボ対照により検討した。

2.7.6.6.1 試験方法

2.7.6.6.1.1 概要

試験方法の概要を表 2.7.6.6-1 に示した。

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の標題	潰瘍性大腸炎患者を対象に MLN0002 の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を検討する第 II 相、無作為割付、二重盲検、プラセボ対照、反復投与試験
治験の目的	〔主目的〕 ・本剤を反復静脈内点滴投与したときの安全性及び忍容性を検討する。 ・本剤を反復静脈内点滴投与したときの薬物動態を検討する。 ・本剤を反復静脈内点滴投与したときの MLN0002 による末梢血リンパ球上の $\alpha_4\beta_7$ インテグリン飽和度及びその持続期間を検討する。 ・本剤を反復静脈内点滴投与したときの薬物動態と薬力学の関係を検討する。 〔探索的目的〕 ・p-ANCA 及び便中カルプロテクチン等の潰瘍性大腸炎バイオマーカーと疾患活動性及び本剤による治療反応の関係を検討する。 ・$\alpha_4\beta_7$ インテグリン、MAdCAM-1、インターロイキン 23 受容体及び他の IBD に関連する遺伝子と疾患活動性及び本剤による治療反応の関連を検討する。
治験の種類	第 II 相、反復投与試験
治験デザイン	多施設共同、無作為割付、二重盲検、プラセボ対照、反復投与 約 45 例の被験者を 3 つのコホート（2.0、6.0 又は 10.0 mg/kg）のいずれかに組み入れ、本剤群又はプラセボ群に 4：1 の割合で無作為割付した（各コホートで本剤群 12 例、プラセボ群 3 例）。また、各コホートで、10 例（本剤群 8 例、プラセボ群 2 例）を標準 PK/PD サンプリングスケジュール、5 例（本剤群 4 例、プラセボ群 1 例）を減回数 PK/PD サンプリングスケジュールとした（下表）。 本治験における最初の 5 例は、6.0 mg/kg コホートの減回数 PK/PD サンプリングスケジュールに組み入れた。5 番目の被験者への治験薬投与 1 週間後までに得られた全データを用いて安全性を検討し、その後、残りの被験者の無作為割付を行った。 本治験はスクリーニング期（-14～-1 日目）、治療期（1～85 日目）、観察期（86～253 日目）の 3 期で構成され、二重盲検下で 1、15、29 及び 85 日目に治験薬投与を行った。その後、253 日目まで観察を行った。 被験者数 標準 PK/PD サンプリングスケジュール n（本剤群：プラセボ群）／減回数 PK/PD サンプリングスケジュール n（本剤群：プラセボ群）／合計 n（本剤群：プラセボ群） 2.0 mg/kg：10（8：2）／5（4：1）／15（12：3） 6.0 mg/kg：10（8：2）／5（4：1）／15（12：3） 10.0 mg/kg：10（8：2）／5（4：1）／15（12：3） 合計：30（24：6）／15（12：3）／45（36：9） 被験者は、観察期終了時に第 II 相長期投与試験（C13004 試験）に移行できることとし、C13004 試験に移行しない被験者については、治験薬最終投与後 2 年間、6 ヵ月ごとに電話による安全性追跡調査を実施した。

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象	1. 対象：潰瘍性大腸炎患者 2. 選択基準 以下のすべての条件を満たす者を対象とした。 (1) 年齢が 18 歳以上、70 歳以下の者。 (2) 男性、又は妊娠中若しくは授乳中でない女性で、かつ自由意思による文書同意が得られる者。 (3) スクリーニング時から観察期終了時まで、適切な避妊法を 2 種類併用することに同意する者。妊娠する可能性がある女性（卵管結紮、子宮摘出又は他の外科的避妊手術を受けていない女性）の場合は、スクリーニング時の血清妊娠検査が陰性で、かつ各治験薬投与前の尿妊娠検査が陰性の者。男性の場合は、女性パートナーが観察期終了時まで適切な避妊法を使用することに同意する者。なお、薬力学的作用の延長が見られた場合には、治験終了後も避妊を推奨する可能性がある。 適切な避妊法には、経口避妊薬、埋め込み避妊薬、注射避妊薬、子宮内避妊器具又はバリア法（ペッサリーと殺精子ゼリー及びコンドームの併用、コンドームと避妊スポンジの併用、コンドームと膣内坐剤の併用）がある。 (4) 診療ガイドラインの規定に該当する場合は、過去 6 ヵ月以内のサーベイランス大腸内視鏡検査が陰性であった者。潰瘍性大腸炎の罹病期間が 8 年を超える者、又は年齢が 50 歳を超える者で、サーベイランス大腸内視鏡検査を実施していない場合は、組入れ時に実施すること。 (5) スクリーニング前 36 ヵ月以内の内視鏡所見又は組織病理検査結果により潰瘍性大腸炎の診断が確定しており、かつ潰瘍性大腸炎の症状が 2 ヵ月以上継続している者。 (6) 外来患者であり、疾患活動性が部分 Mayo スコアで 1 以上、7 以下の者。 (7) 病変が直腸から結腸近位に及ぶ者。 (8) 以下の薬物治療を受けていてもよい。ただし、経口治療薬を使用する場合は、スクリーニング前 2 週間は一定用量とし、副腎皮質ステロイドは 43 日目以降は治験担当医師の判断で漸減できる。 · 5-ASA 経口剤 · 30 mg/日以下の経口副腎皮質ステロイド（プレドニゾン又は等量の他の副腎皮質ステロイド）の一定用量での使用 · AZA 又は 6-MP · 5-ASA 又は副腎皮質ステロイドの注腸剤／坐剤 3. 除外基準 以下の条件のいずれかに抵触する者は対象から除外した。 潰瘍性大腸炎特有の除外基準 (1) 治験期間中に潰瘍性大腸炎に対する外科的手術が必要な者、又は必要になる可能性がある者。 (2) スクリーニング時のヘモグロビンが 10 g/dL 未満の者。 (3) スクリーニング前 60 日以内にシクロスポリン、タクロリムス又はインフリキシマブによる治療を受けた者。 (4) 直近のサーベイランス大腸内視鏡検査で、軽度異形成、高度異形成、dysplasia-associated lesion or mass（DALM）又は結腸直腸癌が見られた者。 (5) 治験薬投与開始前 14 日以内（すなわちスクリーニング期間中）に以下のいずれかの投与を受けた者。 · IBD 治療のための抗菌薬 · ヘパリン又はワルファリン · 麻薬（コデイン、メペリジン等） · 経管栄養、栄養調整食又は非経口栄養 胃腸関連の除外基準 (1) 結腸造瘻術を受けた者又は瘻孔若しくは腸の器質的症候性狭窄がある者。 (2) スクリーニング前 4 週以内に消化器感染症（細菌又は寄生虫）が見られた者。 (3) スクリーニング時にクロストリジウム・ディフィシレ感染が確認された者、又はスクリーニング前 4 週以内にクロストリジウム・ディフィシレ感染に対する治療を受けた者。 (4) 他の免疫系消化器疾患又は虚血性消化器疾患を有する者。 (5) 中毒性巨大結腸症がある者。