表 2.7.6.6-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象（続き）	感染症関連の除外基準 (1) HBV、HCV 又は HIV 感染の既往又は合併がある者。 (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、非定型の感染症を合併する者又は再発のリスクのある潜伏性感染症を有する者。 (3) スクリーニング前 45 日以内に臨床的に問題となる腸管外感染症（肺炎、腎盂腎炎等）が見られた者。 (4) 潜伏性又は活動性結核を有する者。 (5) 治験薬投与開始前 30 日以内にワクチン接種を受けた者。治療期及び観察期でのワクチン接種は認められない注)。 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、「治療期及び観察期でのワクチン接種は認められない。」が追加された。（変更理由：ワクチンの使用除外を治験薬初回投与の 30 日前から観察期終了時までに延長したため。） 一般的除外基準 (1) 潰瘍性大腸炎以外の重篤な基礎疾患を有する者。 (2) 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る者。 (3) 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。 (4) 重大な肝機能障害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る者。 ・白血球数　3×10^9/L 未満 ・リンパ球数　0.6×10^9/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　2.0 mg/dL 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+以上 ・ELISPOT 検査又はツベルクリン反応検査が陽性 (6) 組入れ前 2 年以内にアルコール依存症の既往又は合併がある者。 (7) 不正薬物を使用している者。 (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) 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。 (10) 以前に MLN0002 の投与を受けたことがある者。 (11) 治験薬投与開始前 30 日以内に治験に参加した者、又は治験薬投与開始前 6 ヵ月以内にモノクローナル抗体の治験薬を投与された者。
計画被験者数	約 45 例（各コホート 15 例） 【計画被験者数の設定根拠】 本剤の薬物動態及び薬力学プロファイルを示し、第 III 相試験の実施を支持する初期安全性プロファイルの特性を示すために適切な例数とした。
投与方法・投与量及び投与期間	本剤 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、15、29 及び 85 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. 主要評価項目 (1) 薬物動態学的評価項目 MLN0002 の血清中濃度及び薬物動態学的パラメータ （C_{max}、C_{min}、AUC、$t_{1/2z}$） (2) 薬力学評価項目 Act-1 及び MAdCAM-1-Fc 結合阻害率から算出した薬力学的パラメータ（E_{max}、AUEC） (3) 安全性評価項目 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、身体所見、リンパ球サブセット、JCV、AVA、中和抗体

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
評価項目及び評価基準（続き）	2. 主な探索的評価項目 (1) 有効性評価項目 疾患活動性（部分 Mayo スコア） 潰瘍性大腸炎バイオマーカー（p-ANCA、CRP、便中カルプロテクチン）
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、「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。 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。要約統計量は、欠測値が 50%未満の評価時点について算出した。 血清中 MLN0002 濃度と $\alpha_4\beta_7$ インテグリン飽和度との関係をグラフで示した（血清中 MLN0002 濃度に対する $\alpha_4\beta_7$ インテグリン飽和度をプロット）。 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、「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。 各投与群の薬力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。要約統計量は、欠測値が 50%未満の評価時点について算出した。血清中 MLN0002 濃度と $\alpha_4\beta_7$ インテグリン飽和度の関係をグラフで示した（血清中 MLN0002 濃度に対する $\alpha_4\beta_7$ インテグリン飽和度をプロット）。 3. 有効性 「最大の解析対象集団」を対象とし、以下の解析を行った。「最大の解析対象集団」は、「治験薬を少なくとも 1 回投与され、有効性評価が少なくとも 1 回行われた被験者」と定義した。 各評価時点の部分 Mayo スコアの平均値及び平均変化量を投与群ごとに算出した。また、改善の基準[注)]（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、及び血便サブスコアが 1 ポイント以上減少又は血便サブスコアが 1 以下）に合致した被験者の割合を算出した。 p-ANCA 及び便中カルプロテクチンについて、投与群ごとに要約統計量を算出し、CRP については一覧表で示した。 注）本基準は、解析時に「部分 Mayo スコアがベースラインから 3 ポイント以上減少かつ 30%以上減少」から「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」に変更された。 4. 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.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。有害事象について、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、死亡、重篤な有害事象、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。 (2) 臨床検査値、バイタルサイン、身体所見、心電図 臨床検査値及びバイタルサインは、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。身体所見及び心電図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 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一覧表で示した。
実施国及び実施施設数	カナダ及びロシア 計 11 施設
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.6.1.2 試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.6-2 及び表 2.7.6.6-3 に示した。

表 2.7.6.6-2　試験スケジュール（標準 PK/PD サンプリングスケジュール）

		スクリーニング期		治療期											観察期															
		Study Day		Study Day											Study Day															
治験手順 [1)]	採血量 (mL)	-14～-1	1 投与前	1 投与後	2	3	4	8	15	29	43	57	71	85	86	87	89	92	99	113	127	141	155	169	183	197	211	225	239	253 [15)]
同意取得 [2)]		X																												
ウォレットカード		X																												
人口統計学的データ、喫煙歴、既往歴、前治療薬、病歴		X																												
診察		X							X	X				X						X						X				X
神経学的評価 [3)]																														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	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PML チェックリスト		X							X	X				X						X						X				X
胸部 X 線 [5)]		X																												
大腸内視鏡検査 [6)]		X																												
併用薬		X [7)]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
併用療法		X [7)]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	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	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	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
無作為割付			X																											
治験薬投与			X						X	X				X																
部分 Mayo スコア		X	X						X	X	X			X						X				X		X				X
便検体採取 [8)]		X																												
心電図		X								X				X												X				X
結核スクリーニング [9)]	10	X																												
便中カルプロテクチン		X									X			X						X				X						
妊娠検査 [10)]	3	X	X						X	X				X																X
HBV、HCV、HIV 検査	10	X																												
JCV 検査	4	X								X		X		X						X						X				X
ファーマコゲノミクス	3	X																												

表 2.7.6.6-2　試験スケジュール（標準 PK/PD サンプリングスケジュール）（続き）

		スクリーニング期		治療期											観察期															
		Study Day		Study Day											Study Day															
治験手順[1]	採血量 (mL)	-14 ～-1	1 投与前	1 投与後	2	3	4	8	15	29	43	57	71	85	86	87	89	92	99	113	127	141	155	169	183	197	211	225	239	253[15]
p-ANCA	3.5	X																												
血液学的／血液生化学検査	8	X	X		X			X	X	X				X						X						X				X
CRP[11]	3.5		X								X															X				X
ESR	3		X								X															X				X
尿検査		X			X					X				X												X				X
プロトロンビン時間／部分トロンボプラスチン時間	5	X																												
AVA[12]	5		X						X	X		X		X						X		X		X		X		X		X
薬物動態用採血[13]																														
投与前	3		X						X	X				X																
投与後 2 時間	3			X					X	X				X																
投与後 12 時間	3			X										X																
不特定時間	3				X	X	X	X			X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
薬力学用採血[13]																														
投与前	2		X						X	X				X																
投与後 2 時間	2			X					X	X				X																
投与後 12 時間	2			X										X																
不特定時間	2				X	X	X	X			X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
免疫表現型[14]			X						X	X				X												X				X
採血量（男性）(mL)	–	43.5	21	10	13	5	5	13	23	27	11.5	14	5	32	5	5	5	5	5	22	5	10	5	10	5	25	5	10	5	25
採血量（女性）(mL)	–	46.5	21	10	13	5	5	13	23	27	11.5	14	5	32	5	5	5	5	5	22	5	10	5	10	5	25	5	10	5	28

網掛けは治験薬投与日

1、2、3、4、15、29、85、86、87 及び 89 日目の評価は、規定日に実施することとした。他の評価日は、規定日±2 日に実施した。

標準 PK/PD サンプリングスケジュールに参加の被験者の総採血量は、男性 375 mL、女性 381 mL であった。

1) 治験を中止した被験者は、理由にかかわらず、中止時評価として 253 日目と同じ評価を行うこととした。妊娠する可能性のある女性は最終来院日に血清妊娠検査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) 神経内科医の評価はすべての被験者について 253 日目の来院後 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）はスクリーニング期中に測定することとした。体重は1、15、29及び85日目の治験薬投与前と253日目に測定することとした。
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) 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ることを確認した。潰瘍性大腸炎の罹病期間が8年を超える場合又は年齢が50歳を超える場合で、サーベイランス大腸内視鏡検査を実施していなければ、組入れ時に実施することとした。
7) 併用薬、併用療法のモニタリングは治験薬投与開始14日前から始めることとした。
8) 便検体は、スクリーニング時に採取し、疾患悪化又は再燃等が見られた場合にも採取することとした。
9) 結核の既往歴に関する質問票及びELISPOT検査を含む。ELISPOT検査ができない場合は、ツベルクリン反応検査を行うこととした。
10) 妊娠する可能性のある女性は、スクリーニング時及び最終来院時（253日目）に血清妊娠検査を実施することとし、各治験薬投与前に尿妊娠検査を実施することとした。
11) CRP評価には、43日目以外は、血液学的／血液生化学検査用の血液検体を使用することとした。
12) 中和抗体検査はAVA陽性の検体のみ行うこととした。
13) 薬物動態／薬力学用採血は、治験薬投与前は2時間以内、治験薬投与後2時間については規定時間の±30分以内、治験薬投与後12、24、48及び72/96時間については規定時間の±2時間以内とすることとした。
14) 免疫表現型検査は、薬力学用に採取した各治験薬投与前、197及び253日目の血液検体を使用することとした。
15) 臨床検査、有害事象／重篤な有害事象のデータを含むC13002試験終了時データをC13004試験の適格性判定に使用した。

表 2.7.6.6-3　試験スケジュール（減回数 PK/PD サンプリングスケジュール）

		スクリーニング期		治療期									観察期												
		Study Day		Study Day									Study Day												
治験手順[1]	採血量 (mL)	-14 ～ -1	1 投与前	1 投与後	(2)	8	15	29	43	57	71	85	92	99	113	127	141	155	169	183	197	211	225	239	253[15]
同意取得[2]		X																							
ウォレットカード		X																							
人口統計学的データ、喫煙歴、既往歴、前治療薬、病歴		X																							
診察		X					X	X				X			X						X				X
神経学的評価[3]																									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	X	X	X	X	X	X
PML チェックリスト		X					X	X				X			X						X				X
胸部 X 線[5]		X																							
大腸内視鏡検査[6]		X																							
併用薬		X[7]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
併用療法		X[7]	X	X	X	X	X	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	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	X	X	X	X	X
無作為割付			X																						
治験薬投与			X				X	X				X													
部分 Mayo スコア		X	X				X	X	X			X			X				X		X				X
便検体採取[8]		X																							
心電図		X						X				X									X				X
結核スクリーニング[9]	10	X																							
便中カルプロテクチン		X							X			X			X				X						
妊娠検査[10]	3	X	X				X	X				X													X
HBV、HCV、HIV 検査	10	X																							
JCV 検査	4	X						X		X		X			X						X				X
ファーマコゲノミクス	3	X																							

表 2.7.6.6-3　試験スケジュール（減回数 PK/PD サンプリングスケジュール）（続き）

		スクリーニング期		治療期									観察期												
		Study Day		Study Day									Study Day												
治験手順[1]	採血量 (mL)	-14 ～ -1	1 投与前	1 投与後	(2)	8	15	29	43	57	71	85	92	99	113	127	141	155	169	183	197	211	225	239	253[15]
p-ANCA	3.5	X																							
血液学的／血液生化学検査	8	X	X		X	X	X	X				X			X						X				X
CRP[11]	3.5		X						X												X				X
ESR	3		X						X												X				X
尿検査		X			X			X				X									X				X
プロトロンビン時間／部分トロンボプラスチン時間	5	X																							
AVA[12]	5		X				X	X		X		X			X		X		X		X		X		X
薬物動態用採血[13]																									
投与前	3		X				X	X				X													
投与後 2 時間	3			X			X	X				X													
不特定時間	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[13]																									
投与前	2		X				X	X				X													
投与後 2 時間	2			X			X	X				X													
不特定時間	2				X	X			X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
免疫表現型[14]			X				X	X				X									X				X
採血量（男性）(mL)	–	43.5	21	5	13	13	23	27	11.5	14	5	27	5	5	22	5	10	5	10	5	25	5	10	5	25
採血量（女性）(mL)	–	46.5	21	5	13	13	23	27	11.5	14	5	27	5	5	22	5	10	5	10	5	25	5	10	5	28

網掛けは治験薬投与日

最初の 5 例の被験者は 2 日目に来院することとした。

1、2（該当する場合）、15、29 及び 85 日目の評価は、規定日に実施することとした。他の評価日は、規定日±2 日に実施した。

減回数 PK/PD サンプリングスケジュールに参加の最初の 5 例の被験者の総採血量は、男性 340 mL、女性 346 mL であった。以降に組み入れた被験者は、男性 327 mL、女性 333 mL であった。

1) 治験を中止した被験者は、理由にかかわらず、中止時評価として 253 日目と同じ評価を行うこととした。妊娠する可能性のある女性は最終来院日に血清妊娠検査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) 神経内科医の評価はすべての被験者について 253 日目の来院後 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測定することとした。体重は 1、15、29 及び 85 日目の治験薬投与前と 253 日目に測定することとした。

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) 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ることを確認した。潰瘍性大腸炎の罹病期間が8年を超える場合又は年齢が50歳を超える場合で、サーベイランス大腸内視鏡検査を実施していなければ、組入れ時に実施することとした。
7) 併用薬、併用療法のモニタリングは治験薬投与開始14日前から始めることとした。
8) 便検体は、スクリーニング時に採取し、さらに疾患悪化又は再燃等が見られた場合にも採取することとした。
9) 結核の既往歴に関する質問票及びELISPOT検査を含む。ELISPOT検査ができない場合は、ツベルクリン反応検査を行うこととした。
10) 妊娠する可能性のある女性は、スクリーニング時及び最終来院時（253日目）に血清妊娠検査を実施することとし、各治験薬投与前に尿妊娠検査を実施することとした。
11) CRP評価には、43日目以外は、血液学的／血液生化学検査用の採血を使用することとした。
12) 中和抗体検査はAVA陽性の検体のみ行うこととした。
13) 薬物動態／薬力学用採血は、治験薬投与前は2時間以内、治験薬投与後2時間については規定時間の±30分以内（及び最初の5例の2日目の投与後24時間は規定時間の±2時間以内）とすることとした。
14) 免疫表現型検査は、薬力学用に採取した各治験薬投与前、197及び253日目の血液検体を使用することとした。
15) 臨床検査、有害事象／重篤な有害事象のデータを含むC13002試験終了時データをC13004試験の適格性判定に使用した。

2.7.6.6.2 試験成績

2.7.6.6.2.1 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 2.7.6.6-4 に示した。

被験者 56 例がスクリーニングを受け、そのうち 47 例（プラセボ群に 9 例、2.0 mg/kg 群に 13 例、6.0 mg/kg 群に 14 例、10.0 mg/kg 群に 11 例）が無作為割付され、46 例が治験薬の投与を受けた。2.0 mg/kg 群の 1 例（被験者識別コード：[redacted] は、無作為割付後にツベルクリン反応検査が陽性であることが判明したため、治験薬投与は行われなかった。

「安全性データの解析対象集団」には、治験薬が少なくとも 1 回投与された 46 例が採用された。その 46 例全例で有効性評価が少なくとも 1 回行われ、「最大の解析対象集団」に採用された。

35 例（2.0 mg/kg 群 10 例、6.0 mg/kg 群 14 例、10.0 mg/kg 群 11 例）が「薬物動態データの解析対象集団」に採用され、33 例（2.0 mg/kg 群 10 例、6.0 mg/kg 群 12 例、10.0 mg/kg 群 11 例）が「薬力学データの解析対象集団」に採用された。

2 例の被験者が治験を中止した。プラセボ群の 1 例は疾患活動性が悪化し、非盲検の長期投与試験（C13004 試験）に移行するため、治験依頼者の許可を得て 197 日目に中止した。2.0 mg/kg 群の 1 例は自発的な中止のため、85 日目の治験薬投与は行われず、治験薬最終投与後 91 日で治験中止となった。

表 2.7.6.6-4　被験者の内訳と解析対象集団

	プラセボ n=9	MLN0002 2.0 mg/kg n=13	MLN0002 6.0 mg/kg n=14	MLN0002 10.0 mg/kg n=11	MLN0002 合計 n=38	合計 n=47
無作為割付された被験者	9	13	14	11	38	47
安全性データの解析対象集団	9 (100)	12 (100)	14 (100)	11 (100)	37 (100)	46 (100)
最大の解析対象集団	9 (100)	12 (100)	14 (100)	11 (100)	37 (100)	46 (100)
薬物動態データの解析対象集団	0	10 (83)	14 (100)	11 (100)	35 (95)	35 (76)
減回数 PK/PD サンプリングスケジュール	3	5	6	4	15	18
標準 PK/PD サンプリングスケジュール	6	8	8	7	23	29
薬力学データの解析対象集団	0	10 (83)	12 (86)	11 (100)	33 (89)	33 (72)
減回数 PK/PD サンプリングスケジュール	3	5	6	4	15	18
標準 PK/PD サンプリングスケジュール	6	8	8	7	23	29
治験を完了した被験者	8 (89)	11 (92)	14 (100)	11 (100)	36 (97)	44 (96)
治験を中止した被験者	1 (11)	1 (8)	0	0	1 (3)	2 (4)
中止理由 [1)]						
有害事象	0	0	0	0	0	0
自発的な中止	0	1 (8)	0	0	1 (3)	1 (2)
治験依頼者の決定	0	0	0	0	0	0
治験実施計画書からの逸脱	0	0	0	0	0	0
追跡不能	0	0	0	0	0	0
その他 [2)]	1 (11)	0	0	0	0	1 (2)

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。なお、1 例は無作為割付されたが治験薬は投与されず、本集団に含まれない。

1) 無作為割付されたが、スクリーニング時のツベルクリン反応検査が陽性であったため治験薬投与が行われなかった被験者を除外した。

2) 非盲検の C13004 試験に移行するため、治験依頼者の許可を得て 197 日目に中止した。

総括報告書（5.3.3.2-3）Table 10-1 から引用

（2）人口統計学的及び他の基準値の特性

1）人口統計学的特性

「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を表 2.7.6.6-5 に示した。

全体として、男性より女性の割合が高く、すべての被験者が白人であった。年齢の中央値は、プラセボ群では 33.0 歳、全本剤群では 41.0 歳であった。

表 2.7.6.6-5　人口統計学的特性（安全性データの解析対象集団）

	プラセボ n=9	MLN0002 2.0 mg/kg n=12	MLN0002 6.0 mg/kg n=14	MLN0002 10.0 mg/kg n=11	MLN0002 合計 n=37	合計 n=46
性別［例数 (%)］						
男性	3 (33)	4 (33)	7 (50)	5 (45)	16 (43)	19 (41)
女性	6 (67)	8 (67)	7 (50)	6 (55)	21 (57)	27 (59)
人種［例数 (%)］						
白人	9 (100)	12 (100)	14 (100)	11 (100)	37 (100)	46 (100)
民族［例数 (%)］						
非ヒスパニック又は非ラテン系	9 (100)	12 (100)	14 (100)	11 (100)	37 (100)	46 (100)
年齢（歳）[1]						
例数	9	12	14	11	37	46
平均値（標準偏差）	34.2 (8.11)	39.0 (6.06)	44.4 (12.37)	44.3 (14.99)	42.6 (11.63)	41.0 (11.46)
中央値	33.0	39.0	47.0	41.0	41.0	39.0
最小値、最大値	21, 51	30, 49	19, 61	26, 69	19, 69	19, 69
身長（cm）						
例数	9	12	14	11	37	46
平均値（標準偏差）	168.0 (7.33)	169.8 (10.52)	167.9 (9.87)	170.7 (8.15)	169.4 (9.43)	169.1 (9.00)
中央値	168.0	169.0	168.6	170.0	169.1	168.0
最小値、最大値	155, 178	155, 190	152, 182	156, 182	152, 190	152, 190
体重（kg）						
例数	9	12	14	11	37	46
平均値（標準偏差）	74.01 (24.04)	75.76 (20.98)	79.61 (16.65)	73.46 (13.60)	76.54 (17.11)	76.04 (18.38)
中央値	68.70	76.50	76.20	76.00	76.00	75.50
最小値、最大値	43.0, 119.0	53.6, 123.0	56.0, 121.0	42.0, 95.0	42.0, 123.0	42.0, 123.0
BMI（kg/m^2）[2]						
例数	9	12	14	11	37	46
平均値（標準偏差）	26.22 (8.46)	26.03 (5.58)	28.51 (6.66)	25.29 (5.07)	26.75 (5.89)	26.64 (6.37)
中央値	21.77	24.25	27.39	24.69	25.25	25.01
最小値、最大値	16.2, 42.2	19.6, 35.1	18.7, 38.5	15.6, 34.1	15.6, 38.5	15.6, 42.2
体表面積（m^2）[3]						
例数	9	12	14	11	37	46
平均値（標準偏差）	1.84 (0.31)	1.88 (0.30)	1.92 (0.21)	1.86 (0.20)	1.89 (0.23)	1.88 (0.25)
中央値	1.84	1.92	1.90	1.90	1.91	1.90
最小値、最大値	1.40, 2.36	1.53, 2.55	1.62, 2.47	1.38, 2.10	1.38, 2.55	1.38, 2.55

%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。

1) 年齢は、治験薬初回投与日の時点

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（5.3.3.2-3）Table 10-2 から引用

2）他の基準値の特性

「安全性データの解析対象集団」における他の基準値の特性を表 2.7.6.6-6 に示した。

潰瘍性大腸炎の症状発現からの期間及び診断からの期間は、いずれも全本剤群の方がプラセボ群より長かった。過去 12 ヵ月で潰瘍性大腸炎の急性悪化があった被験者の割合は、プラセボ群と全本剤群で同程度であったが、過去 12 ヵ月に潰瘍性大腸炎で入院した被験者の割合は、全本剤群の方がプラセボ群よりも低かった。

表 2.7.6.6-6　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=9	MLN0002 2.0 mg/kg n=12	MLN0002 6.0 mg/kg n=14	MLN0002 10.0 mg/kg n=11	MLN0002 合計 n=37	合計 n=46
潰瘍性大腸炎の症状発現からの期間（年）						
例数	9	12	14	11	37	46
平均値（標準偏差）	3.92 (2.79)	6.25 (5.00)	6.85 (4.31)	7.03 (10.13)	6.71 (6.56)	6.16 (6.08)
中央値	3.67	4.23	6.46	3.61	4.50	4.38
最小値、最大値	0.7, 9.1	1.1, 18.0	0.9, 16.3	0.3, 36.0	0.3, 36.0	0.3, 36.0
潰瘍性大腸炎と診断されてからの期間（年）						
例数	9	12	14	11	37	46
平均値（標準偏差）	2.29 (2.43)	5.26 (4.92)	5.38 (4.79)	5.46 (9.72)	5.36 (6.48)	4.76 (6.01)
中央値	0.91	3.13	3.52	2.14	3.27	2.58
最小値、最大値	0.1, 7.5	0.1, 16.9	0.4, 16.3	0.2, 34.0	0.1, 34.0	0.1, 34.0
過去12ヵ月の潰瘍性大腸炎の急性悪化の有無［例数 (%)］						
あり	9 (100)	12 (100)	13 (93)	9 (82)	34 (92)	43 (93)
なし	0	0	1 (7)	2 (18)	3 (8)	3 (7)
過去12ヵ月の潰瘍性大腸炎での入院の有無［例数 (%)］						
あり	5 (56)	3 (25)	2 (14)	4 (36)	9 (24)	14 (30)
なし	4 (44)	9 (75)	12 (86)	7 (64)	28 (76)	32 (70)
治験開始時に継続する潰瘍性大腸炎治療の有無［例数 (%)］						
あり	9 (100)	11 (92)	13 (93)	9 (82)	33 (89)	42 (91)
なし	0	1 (8)	1 (7)	2 (18)	4 (11)	4 (9)
過去6ヵ月の潰瘍性大腸炎の問題となる状態の有無［例数 (%)］						
あり	5 (56)	11 (92)	12 (86)	9 (82)	32 (86)	37 (80)
なし	4 (44)	1 (8)	2 (14)	2 (18)	5 (14)	9 (20)

%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。
期間の計算について、日が不明の場合は該当月の15日、月日が不明の場合は該当年の6月30日とした。治験開始時に継続する潰瘍性大腸炎治療の有無については、Listing 16.2.4.7から集計した。
総括報告書（5.3.3.2-3）Table 10-3から引用

3）併用薬

免疫抑制関連の併用薬の使用状況を表2.7.6.6-7に示した。

「安全性データの解析対象集団」において、39%（18/46例）の被験者に1剤以上の免疫抑制剤が併用されており、その割合はプラセボ群で44%、全本剤群では38%であった。「副腎皮質ステロイドのみ」を使用している被験者が最も多く、その割合はプラセボ群及び全本剤群でそれぞれ27%及び44%であった。

表 2.7.6.6-7　免疫抑制関連の併用薬の使用状況（安全性データの解析対象集団）

	プラセボ n=9	MLN0002 2.0 mg/kg n=12	MLN0002 6.0 mg/kg n=14	MLN0002 10.0 mg/kg n=11	MLN0002 合計 n=37	合計 n=46
1 剤以上	4 (44)	7 (58)	3 (21)	4 (36)	14 (38)	18 (39)
2 剤以上	0	0	1 (7)	1 (9)	2 (5)	2 (4)
副腎皮質ステロイドのみ	4 (44)	6 (50)	1 (7)	3 (27)	10 (27)	14 (30)
AZA/6-MP	0	0	2 (14)	1 (9)	3 (8)	3 (7)
インフリキシマブ	0	0	0	0	0	0
他の免疫抑制剤 1)	0	1 (8)	0	0	1 (3)	1 (2)

数字は例数、( ) 内は%
免疫抑制関連の併用薬は、治験薬初回投与から治験薬最終投与後 90 日までの診察で確認した。
1)　シクロスポリン又は MTX
総括報告書（5.3.3.2-3）Table 10-4 から引用

2.7.6.6.2.2 治験薬の投与状況

治験薬の投与状況を表 2.7.6.6-8 に示した。

全被験者が 1、15 及び 29 日目に治験薬の投与を受けた。4 回目の投与日である 85 日目では、2.0 mg/kg 群の 1 例（被験者識別コード：[redacted] は自発的な中止のために投与が行われず、プラセボ群の 9 例（100%）及び本剤群の 36 例（97%）に投与が行われた。治験薬投与が中断された被験者はなく、各治験薬投与時にはすべての被験者で全量が投与された。

表 2.7.6.6-8　治験薬の投与状況（安全性データの解析対象集団）

	プラセボ n=9	MLN0002 2.0 mg/kg n=12	MLN0002 6.0 mg/kg n=14	MLN0002 10.0 mg/kg n=11	MLN0002 合計 n=37	合計 n=46
投与回数						
1	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0
3	0	1 (8)	0	0	1 (3)	1 (2)
4	9 (100)	11 (92)	14 (100)	11 (100)	36 (97)	45 (98)

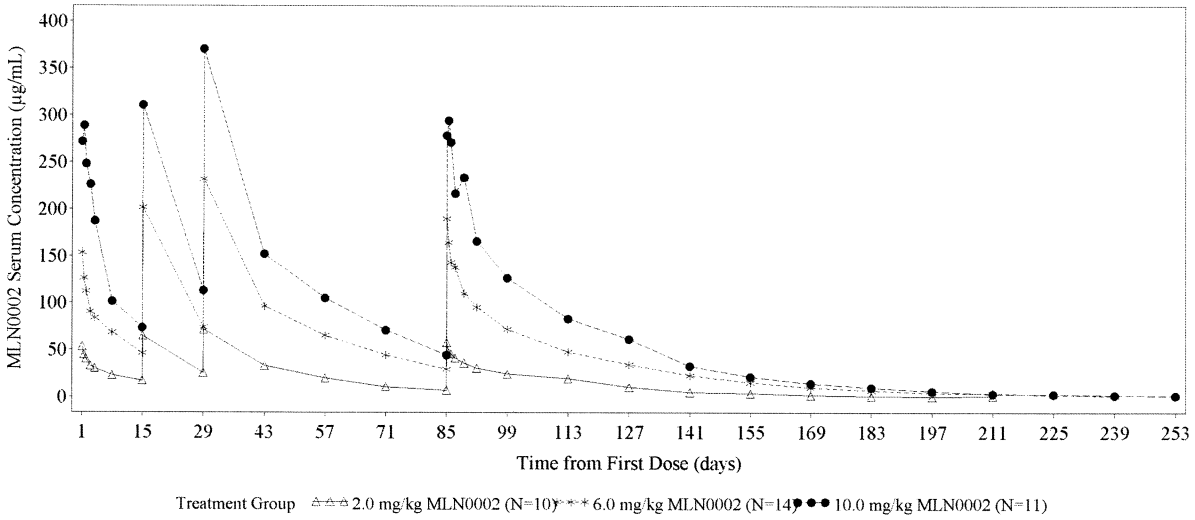
数字は例数、( ) 内は%
総括報告書（5.3.3.2-3）Table 14.4.1.2 から引用

2.7.6.6.2.3 薬物動態の解析

（1）薬物動態

本剤を 1、15、29 及び 85 日目に 30 分かけて静脈内点滴投与したときの、MLN0002 の平均血清中濃度推移を図 2.7.6.6-1 に示した。

負荷投与法（loading regimen）を用いたことにより、15 及び 29 日目の治験薬投与前の血清中 MLN0002 濃度は、1 日目の投与前と比べて増加した。85 日目の投与前の血清中濃度は 29 日目の投与前より低かった。



本剤は 1、15、29 及び 85 日目に 30 分かけて静脈内点滴投与した。
総括報告書（5.3.3.2-3）Figure 11-1 から引用

図 2.7.6.6-1　MLN0002 の平均血清中濃度推移（薬物動態データの解析対象集団）

本剤 2.0、6.0 及び 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 2.7.6.6-9 に示した。

1 及び 85 日目の薬物動態学的パラメータは概ね一致しており、MLN0002 の薬物動態プロファイルは反復投与後も変わらなかった。

C_{max} 及び AUC に基づく 85 日目の MLN0002 の蓄積はわずかであり、29～85 日目までの 8 週間という投与間隔は、85 日目投与前に MLN0002 がほぼ完全に血清中から消失するためには十分な間隔であることが示唆された。したがって、85 日目投与後の血清中濃度は、1 日目投与後と同程度であった。

各投与群の平均 $t_{1/2z}$ は約 15～20 日であった。

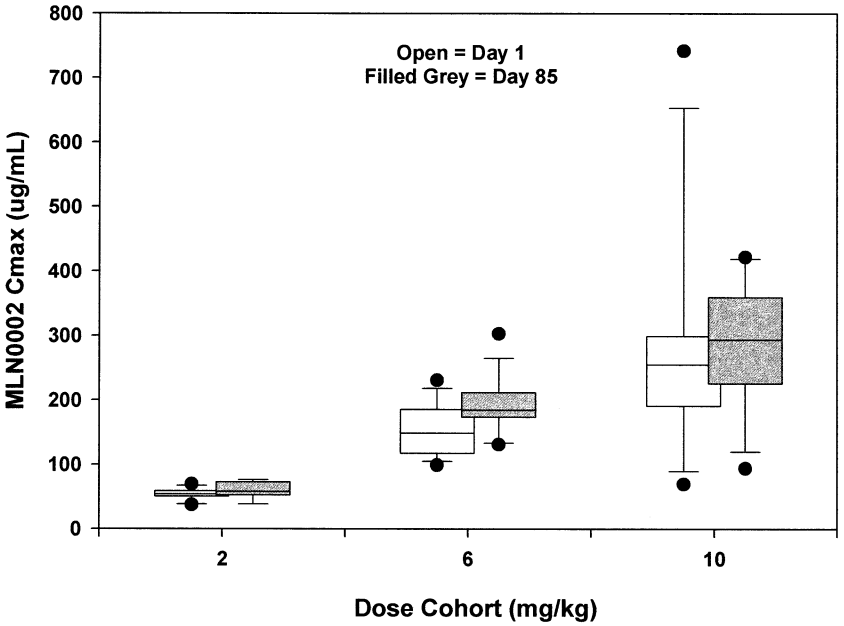
表 2.7.6.6-9　MLN0002 の薬物動態学的パラメータ（薬物動態データの解析対象集団）

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} (Day 1) (μg/mL)	2.0 mg/kg	10	54.0	8.9	53.4	16.4	53.8	37.7	69.5
	6.0 mg/kg	14	154.3	41.5	149.2	26.9	149.0	99.3	231.0
	10.0 mg/kg	11	279.0	167.9	243.1	60.2	255.0	69.9	742.0
C_{min} (Day 85) (μg/mL)	2.0 mg/kg	9	7.25	2.41	6.84	33.20	8.06	3.71	10.10
	6.0 mg/kg	14	29.33	13.36	26.24	45.56	28.20	6.97	57.70
	10.0 mg/kg	11	44.74	19.80	40.58	44.26	38.90	13.40	88.50
C_{max} (Day 85) (μg/mL)	2.0 mg/kg	9	60.4	12.5	59.2	20.7	58.3	38.8	76.7
	6.0 mg/kg	14	191.9	42.6	187.9	22.2	184.5	131.0	303.0
	10.0 mg/kg	11	291.9	95.0	273.5	32.6	294.0	94.3	422.0
AUC (Day 0-14) (μg·day/mL)	2.0 mg/kg	10	375	59	370	16	378	268	471
	6.0 mg/kg	14	1058	270	1026	26	1061	701	1529
	10.0 mg/kg	11	1765	822	1622	47	1671	667	3948
AUC (Day 85-99) (μg·day/mL)	2.0 mg/kg	9	473	92	465	19	476	312	601
	6.0 mg/kg	14	1532	227	1514	15	1556	1001	1940
	10.0 mg/kg	11	2608	795	2463	31	2631	927	3774
AUC (Day 85-141) (μg·day/mL)	2.0 mg/kg	9	1082	243	1056	22	1139	662	1490
	6.0 mg/kg	14	3318	698	3248	21	3264	2252	4533
	10.0 mg/kg	11	5633	1927	5305	34	5310	2112	9705
$t_{1/2z}$ (day)	2.0 mg/kg	9	15.1	2.0	14.9	13.4	15.6	10.4	17.1
	6.0 mg/kg	14	22.0	6.7	21.0	30.3	22.2	9.5	34.9
	10.0 mg/kg	11	20.6	7.2	19.5	35.0	19.4	11.4	31.9

本剤は 1、15、29 及び 85 日目に 30 分かけて静脈内点滴投与した。
総括報告書（5.3.3.2-3）Table 11-2 から引用

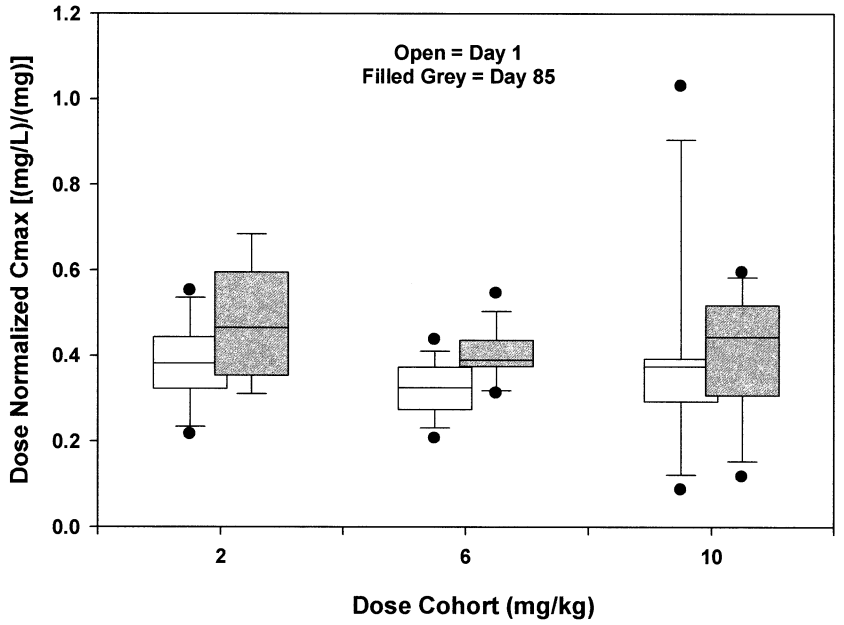
各投与群の 1 及び 85 日目の C_{max} を図 2.7.6.6-2 に、投与量で補正した C_{max} を図 2.7.6.6-3 に示した。

全体として、1 及び 85 日目の C_{max} は、投与量の増加に応じて線形的に増加した。各投与群の 85 日目の C_{max} は、1 日目と比べ約 1.0～1.2 倍高かった。また、投与量で補正した各投与群の 1 及び 85 日目の C_{max} は同程度であった。



網掛けなしの箱は 1 日目の C_{max}、網掛けありの箱は 85 日目の C_{max}。箱の下端は 25 パーセント点、上端は 75 パーセント点、下のヒゲは 10 パーセント点、上のヒゲは 90 パーセント点、箱の中央線は中央値を示す。黒丸は 10 パーセント点／90 パーセント点の外側の被験者を示す。
総括報告書（5.3.3.2-3）Figure 11-3 から引用

図 2.7.6.6-2　各投与群の 1 及び 85 日目の C_{max}

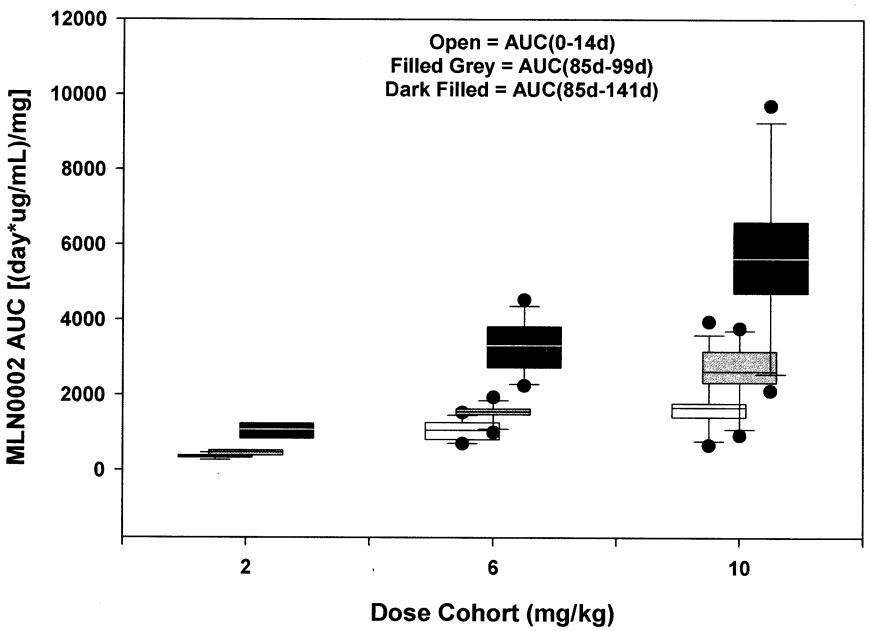


網掛けなしの箱は用量補正した 1 日目の C_{max}、網掛けありの箱は用量補正した 85 日目の C_{max}。箱の下端は 25 パーセント点、上端は 75 パーセント点、下のヒゲは 10 パーセント点、上のヒゲは 90 パーセント点、箱の中央線は中央値を示す。黒丸は 10 パーセント点／90 パーセント点の外側の被験者を示す。
総括報告書（5.3.3.2-3）Figure 11-4 から引用

図 2.7.6.6-3　各投与群の 1 及び 85 日目の用量補正した C_{max}

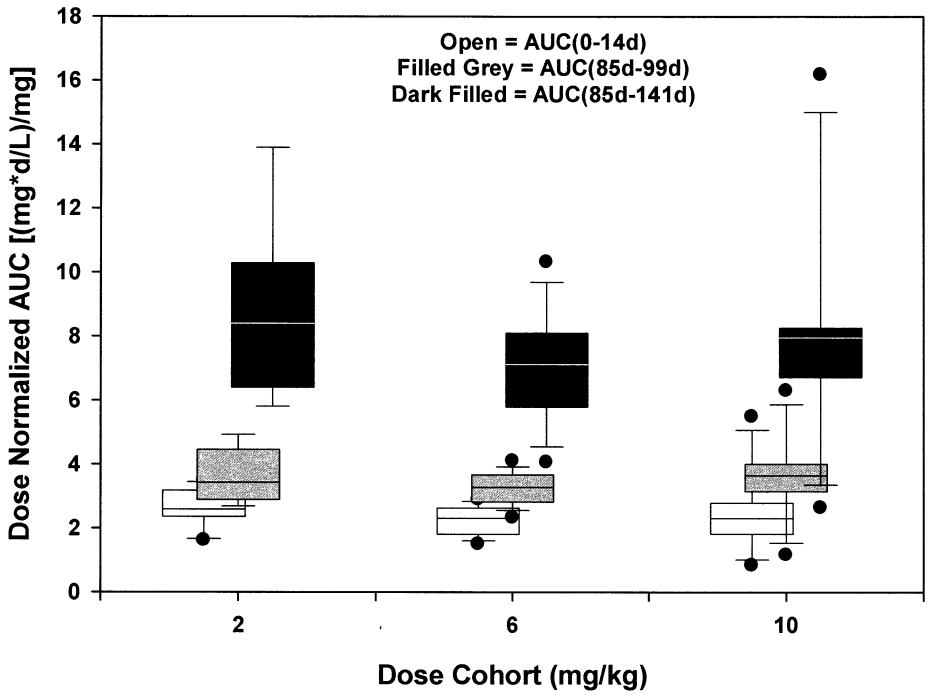
各投与群の AUC を図 2.7.6.6-4 に、投与量で補正した AUC を図 2.7.6.6-5 に示した。

AUC は、投与量の増加に応じて線形的に増加した。各投与群の 85 日目投与後の AUC〔AUC (Day 85-99)〕は、1 日目〔AUC (Day 0-14)〕と比べ約 1.3～1.5 倍高かった。また、投与量で補正した AUC は、投与群間で同程度であった。



網掛けなしの箱は AUC (Day 0-14)、網掛けありの箱は AUC (Day 85-99)、塗りつぶした箱は AUC (Day 85-141)。箱の下端は 25 パーセント点、上端は 75 パーセント点、下のヒゲは 10 パーセント点、上のヒゲは 90 パーセント点、箱の中央線は中央値を示す。黒丸は 10 パーセント点／90 パーセント点の外側の被験者を示す。
総括報告書（5.3.3.2-3）Figure 11-5 から引用

図 2.7.6.6-4　各投与群の AUC



網掛けなしの箱は用量補正した AUC (Day 0-14)、網掛けありの箱は用量補正した AUC (Day 85-99)、塗りつぶした箱は用量補正した AUC (Day 85-141)。箱の下端は 25 パーセント点、上端は 75 パーセント点、下のヒゲは 10 パーセント点、上のヒゲは 90 パーセント点、箱の中央線は中央値を示す。黒丸は 10 パーセント点／90 パーセント点の外側の被験者を示す。
総括報告書（5.3.3.2-3）Figure 11-6 から引用

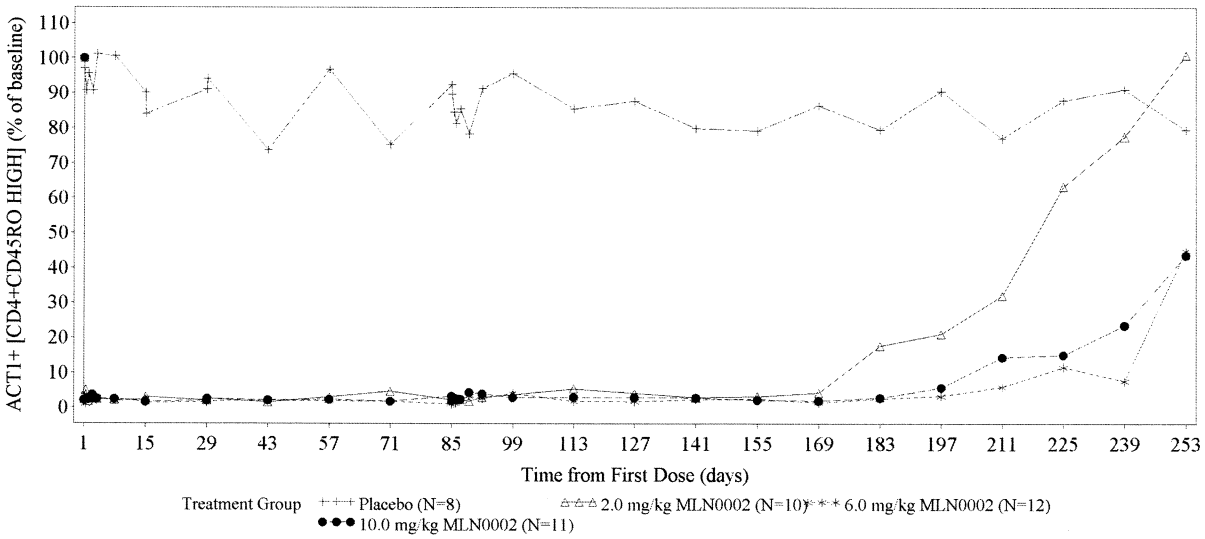
図 2.7.6.6-5　各投与群の用量補正した AUC

2.7.6.6.2.4 薬力学の解析

（1）薬力学マーカー（Act-1 及び MAdCAM-1-Fc）

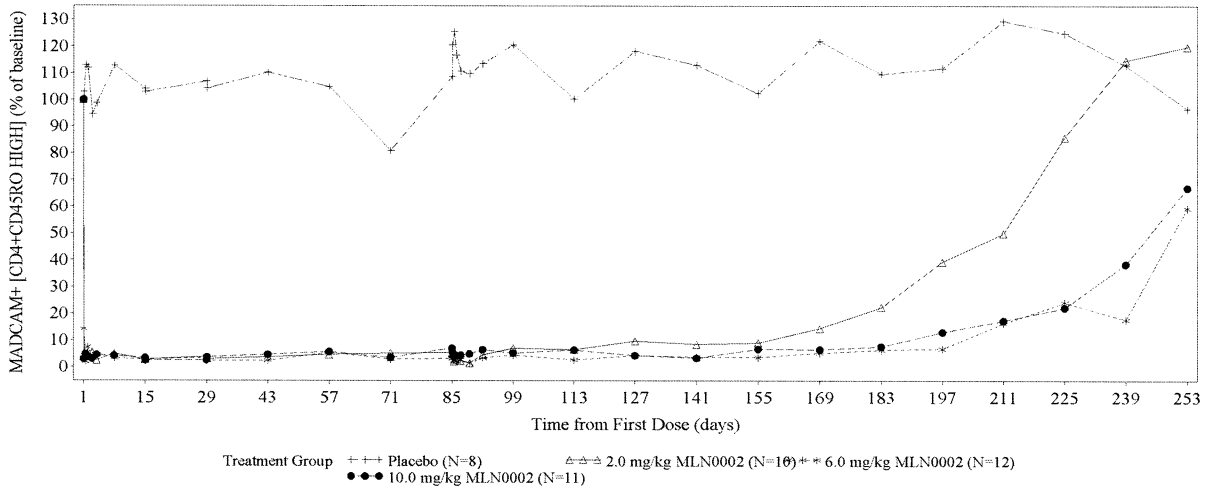
2 種の薬力学マーカー（Act-1 及び MAdCAM-1-Fc）を用いて本剤の $\alpha_4\beta_7$ インテグリン飽和度を検討した。本剤を 1、15、29 及び 85 日目に 30 分かけて静脈内点滴投与したときの、$\alpha_4\beta_7$ インテグリンに対する Act-1 及び MAdCAM-1-Fc 結合率の経時的推移をそれぞれ図 2.7.6.6-6 及び図 2.7.6.6-7 に示した。

本剤投与後は、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 及び MAdCAM-1-Fc 結合はほぼ完全に阻害され、概して各被験者の初回検体で E_{max} が見られた。また、MLN0002 の血清中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 結合阻害について、本剤の投与量又は血清中濃度との間に比例関係は見られなかった。



本剤は 1、15、29 及び 85 日目に 30 分かけて静脈内点滴投与した。
総括報告書（5.3.3.2-3）Figure 11-7 から引用

図 2.7.6.6-6　Act-1 結合率の経時的推移（薬力学データの解析対象集団）



本剤は 1、15、29 及び 85 日目に 30 分かけて静脈内点滴投与した。
総括報告書（5.3.3.2-3）Figure 11-8 から引用

図 2.7.6.6-7　MAdCAM-1-Fc 結合率の経時的推移（薬力学データの解析対象集団）

本剤の 2.0、6.0 及び 10.0 mg/kg を 30 分かけて静脈内点滴投与したときの Act-1 及び MAdCAM-1-Fc 結合阻害率の薬力学的パラメータをそれぞれ表 2.7.6.6-10 及び表 2.7.6.6-11 に示した。

本剤投与後の Act-1 及び MAdCAM-1-Fc 結合阻害率の $AUEC_{last}$ は、いずれも 2.0 mg/kg 群より 6.0 mg/kg 群でわずかに高く、6.0 mg/kg 群と 10.0 mg/kg 群では同程度であった。

表 2.7.6.6-10　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
	プラセボ	8	18.4	19.3	17.1	104.8	15.8	0.0	54.5
E_{max} (Day 1)	2.0 mg/kg	10	98.0	1.1	98.0	1.1	98.0	96.2	99.6
(%阻害率)	6.0 mg/kg	12	99.0	0.8	99.0	0.8	99.3	97.5	100.0
	10.0 mg/kg	11	98.3	1.3	98.3	1.3	98.7	95.9	100.0
	プラセボ	8	22.8	15.3	29.6	67.3	25.2	0.0	38.8
E_{max} (Day 85)	2.0 mg/kg	9	98.7	1.2	98.7	1.2	98.9	96.2	100.0
(%阻害率)	6.0 mg/kg	12	99.1	0.7	99.1	0.7	99.0	97.8	100.0
	10.0 mg/kg	11	98.6	0.8	98.6	0.8	98.7	96.6	100.0
	プラセボ	8	56.3	29.4	48.0	52.2	50.0	12.5	97.6
E_{max} (All)	2.0 mg/kg	10	99.5	0.6	99.5	0.6	99.8	98.3	100.0
(%阻害率)	6.0 mg/kg	12	99.8	0.3	99.8	0.3	100.0	99.3	100.0
	10.0 mg/kg	11	99.8	0.3	99.8	0.3	100.0	99.2	100.0
	プラセボ	8	4281.7	3035.3	3045.6	70.9	3972.5	314.0	9986.2
$AUEC_{last}$	2.0 mg/kg	10	20195.9	3814.2	19793.9	18.9	21001.6	11308.0	24172.3
(%阻害率×日)	6.0 mg/kg	12	22675.2	2211.8	22572.1	9.8	23799.1	19022.7	25132.9
	10.0 mg/kg	11	23613.7	1574.4	23561.1	6.7	24148.0	19268.5	24759.8

本剤は 1、15、29 及び 85 日目に 30 分かけて静脈内点滴投与した。
総括報告書（5.3.3.2-3）Table 11-3 から引用

表 2.7.6.6-11　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
	プラセボ	8	11.9	15.3	21.2	129.2	5.8	0.0	41.4
E_{max} (Day 1)	2.0 mg/kg	10	96.4	1.8	96.3	1.9	96.9	92.5	98.1
(%阻害率)	6.0 mg/kg	11	89.8	29.8	98.8	33.2	98.7	0.0	100.0
	10.0 mg/kg	10	96.8	2.9	96.8	3.0	97.7	91.6	100.0
	プラセボ	8	8.5	7.9	8.5	92.8	8.3	0.0	18.2
E_{max} (Day 85)	2.0 mg/kg	9	98.3	1.1	98.3	1.1	98.4	96.0	99.7
(%阻害率)	6.0 mg/kg	11	98.3	2.3	98.3	2.3	99.1	91.8	99.7
	10.0 mg/kg	10	96.2	2.6	96.2	2.7	96.3	92.0	100.0
	プラセボ	8	43.3	27.3	37.0	63.0	36.8	18.2	99.2
E_{max} (All)	2.0 mg/kg	10	99.3	0.6	99.3	0.6	99.5	97.8	100.0
(%阻害率)	6.0 mg/kg	11	99.8	0.3	99.8	0.3	100.0	99.1	100.0
	10.0 mg/kg	10	99.3	0.7	99.3	0.7	99.5	98.1	100.0
	プラセボ	8	2139.2	1513.4	1306.0	70.7	2689.8	132.4	3788.5
$AUEC_{last}$	2.0 mg/kg	10	18802.0	3556.1	18443.6	18.9	20619.4	11168.0	21941.6
(%阻害率×日)	6.0 mg/kg	11	22322.1	1974.2	22240.4	8.8	22855.1	19257.0	24456.7
	10.0 mg/kg	10	22484.6	1716.0	22423.4	7.6	22674.5	18981.0	24570.8

本剤は 1、15、29 及び 85 日目に 30 分かけて静脈内点滴投与した。
総括報告書（5.3.3.2-3）Table 11-4 から引用

（2）AVA

2 例の被験者で持続的な AVA 陽性が見られた。そのうち、2 mg/kg 群の 1 例（被験者識別コード：[redacted] では同じ投与群の AVA 陰性の被験者と比較して、血清中 MLN0002 の消失が早く、$\alpha_4\beta_7$ インテグリンの飽和も速やかに消失した。

2.7.6.6.2.5 有効性の解析（探索的評価項目）

（1）部分 Mayo スコア

部分 Mayo スコアに基づく改善／非改善の判定を表 2.7.6.6-12 に示し、部分 Mayo スコアの経時的推移を図 2.7.6.6-8 に示した。

本剤群ではプラセボ群と比べて、改善が見られた被験者の割合が高かった。29～253 日目の各評価日で改善が見られた被験者の割合は、プラセボ群では 169 日目を除き 22%～33%であったのに対し、全本剤群では一貫して 50%以上であった。部分 Mayo スコアについて、用量反応性は見られなかった。

ベースラインの部分 Mayo スコアは、全本剤群の方がプラセボ群に比べて高かった（プラセボ群 3.1 ポイント、全本剤群 3.7 ポイント）。43 日目の部分 Mayo スコアのベースラインからの平均変化量は、プラセボ群で-0.4 ポイント、全本剤群で-1.9 ポイントであった。

表 2.7.6.6-12　部分 Mayo スコアに基づく改善／非改善の判定（最大の解析対象集団）

改善／非改善 [1]	プラセボ n=9	MLN0002 2.0 mg/kg n=12	MLN0002 6.0 mg/kg n=14	MLN0002 10.0 mg/kg n=11	MLN0002 合計 n=37
15 日目					
改善	1 (11)	6 (50)	3 (21)	2 (18)	11 (30)
非改善	8 (89)	6 (50)	11 (79)	9 (82)	26 (70)
29 日目					
改善	2 (22)	7 (58)	9 (64)	6 (55)	22 (59)
非改善	7 (78)	5 (42)	5 (36)	5 (45)	15 (41)
43 日目					
改善	3 (33)	6 (50)	9 (64)	6 (55)	21 (57)
非改善	6 (67)	6 (50)	5 (36)	5 (45)	16 (43)
85 日目					
改善	3 (33)	8 (67)	12 (86)	6 (55)	26 (70)
非改善	6 (67)	3 (25)	2 (14)	5 (45)	10 (27)
113 日目					
改善	3 (33)	8 (67)	12 (86)	7 (64)	27 (73)
非改善	6 (67)	3 (25)	2 (14)	4 (36)	9 (24)
169 日目 [2]					
改善	5 (56)	8 (67)	12 (86)	6 (55)	26 (70)
非改善	4 (44)	3 (25)	2 (14)	4 (36)	9 (24)
197 日目					
改善	2 (22)	8 (67)	10 (71)	7 (64)	25 (68)
非改善	6 (67)	3 (25)	4 (29)	4 (36)	11 (30)
253 日目					
例数	9	12	11	11	34
改善	3 (33)	7 (58)	8 (73)	8 (73)	23 (68)
非改善	5 (56)	4 (33)	3 (27)	3 (27)	10 (29)
中止時					
改善	0	0	0	0	0
非改善	1 (11)	1 (8)	0	0	1 (3)

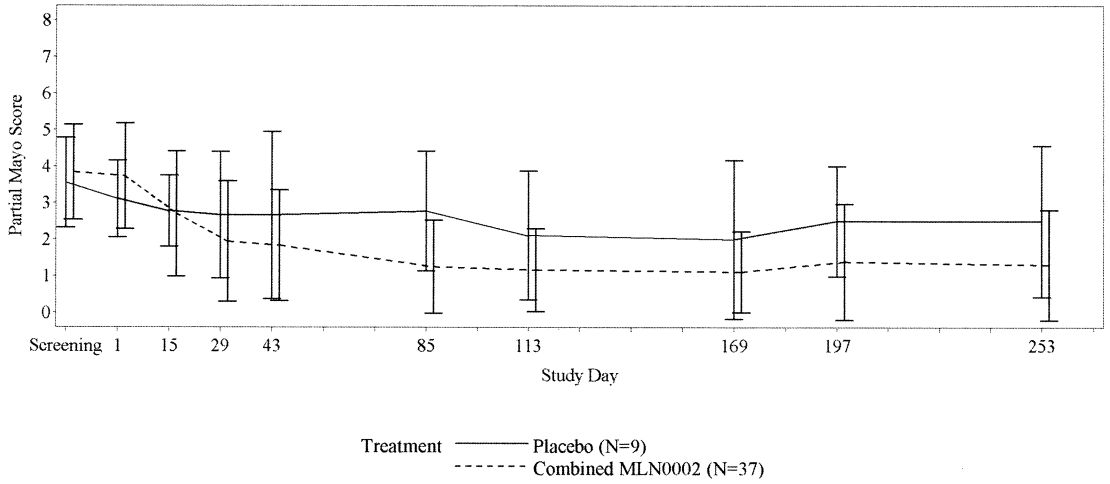
数字は例数、( ) 内は%

分母は「最大の解析対象集団」の例数とした。253 日目は継続試験に同意しなかった被験者を分母から除外した。2.0 mg/kg 群の 1 例が中止し、43 日目以降の有効性評価が行われなかった。

1) 「改善」は、部分 Mayo スコアがベースラインから 2 ポイント以上減少かつ 25%以上の減少、及び血便サブスコアが 1 ポイント以上減少又は血便サブスコアが 1 以下

2) 10.0 mg/kg 群の 1 例（被験者識別コード：[redacted] は 169 日目の評価が行われず、183 日目に行われた。本被験者は「改善」と評価された。

総括報告書（5.3.3.2-3）Table 11-5 から引用



総括報告書（5.3.3.2-3）Figure 11-13 から引用

図 2.7.6.6-8　部分 Mayo スコアの経時的推移（最大の解析対象集団）

（2）p-ANCA

p-ANCA が陽性の被験者は全体の 41%（19/46 例）であり、プラセボ群は 56%（5/9 例）、全本剤群は 38%（14/37 例）であった。本剤群について、投与量間で特に違いは見られなかった〔総括報告書（5.3.3.2-3）Table 14.1.4.1 参照〕。

各投与群の p-ANCA 陽性の被験者は、ベースラインの部分 Mayo スコアが高い傾向にあったが、本治験は被験者数が少数であったため明確な結論には至らなかった。p-ANCA 陽性の被験者の割合は、部分 Mayo スコアが 4 以下の被験者では 33%（11/33 例）、部分 Mayo スコアが 5 以上の被験者では 62%（8/13 例）であった〔総括報告書（5.3.3.2-3）Table 14.1.4.2 参照〕。

（3）便中カルプロテクチン

便中カルプロテクチンについて、全体のベースラインの中央値は 391 μg/g であった。全本剤群ではベースラインの中央値は 405 μg/g であり、169 日目に最低の 49 μg/g となった。プラセボ群ではベースラインの中央値は 310 μg/g であり、85 日目に最低の 136 μg/g となった。

プラセボ群の 9 例中 3 例（33%）でスクリーニング時に 500 μg/g を超えていたが、43 及び 113 日目に 500 μg/g を超えた被験者は、それぞれ 9 例中 2 例（22%）及び 9 例中 3 例（33%）であった。全本剤群では 36 例中 17 例（47%）がスクリーニング時に 500 μg/g を超えていたが、43 及び 113 日目に 500 μg/g を超えた被験者は、それぞれ 37 例中 8 例（22%）及び 36 例中 5 例（14%）であった〔総括報告書（5.3.3.2-3）Table 14.2.4.4 参照〕。便中カルプロテクチンの結果に用量反応性は見られなかった。また、便中カルプロテクチンの減少と部分 Mayo スコアの減少に関連が見られたが、被験者数が少なく、ベースラインの便中カルプロテクチン値のばらつきが大きかったため、統計学的解析は行わなかった。

（4）CRP

18 例でベースライン時の CRP が 2.87 mg/L 超であった。26 例で CRP 上昇がいずれかの評価時点で 1 回以上見られ、12 例は治験期間を通して上昇していた。また、CRP が 60 mg/L 以

上となった被験者が、2.0及び10.0 mg/kg群の各1例で見られた〔総括報告書（5.3.3.2-3） Listing 16.2.8.4 参照〕。

2.7.6.6.2.6 安全性の評価

（1）有害事象の概要

有害事象の概要を表2.7.6.6-13に示した。

治験期間中、1件以上の有害事象が発現した被験者の割合は、被験者全体では67%であり、プラセボ群で78%、全本剤群では65%であった。発現頻度に用量比例性は見られなかった。有害事象の程度は、ほとんどが軽度又は中等度であり、高度の有害事象は2例（4%）のみに発現した。

治験薬との因果関係が「関連あり」とされる有害事象が発現した被験者の割合は、全体では15%であり、プラセボ群で33%、全本剤群で11%であった。

死亡例は見られず、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現もなかった。その他、重篤な有害事象は2例（2.0 mg/kg群の胃十二指腸炎、10.0 mg/kg群の脊椎圧迫骨折）に見られた。

表2.7.6.6-13　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=9	MLN0002 2.0 mg/kg n=12	MLN0002 6.0 mg/kg n=14	MLN0002 10.0 mg/kg n=11	MLN0002 合計 n=37	合計 n=46
すべての有害事象	7 (78)	9 (75)	9 (64)	6 (55)	24 (65)	31 (67)
高度の有害事象	0	0	1 (7)	1 (9)	2 (5)	2 (4)
治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象	3 (33)	2 (17)	1 (7)	1 (9)	4 (11)	7 (15)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	1 (8)	0	1 (9)	2 (5)	2 (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	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	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0	0

有害事象は、治験薬初回投与後から253日目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（5.3.3.2-3） Table 12-1 から引用

（2）有害事象

すべての有害事象の発現頻度を表2.7.6.6-14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（19%）で、続いて潰瘍性大腸炎、上気道感染、鼻咽頭炎（いずれも8%）であった。その他の有害事象は、いずれの投与群でも1例又は2例の発現であった。頭痛の発現頻度に各本剤群で大きな違いは見られなかった。プラセボ群では潰瘍性大腸炎（44%）の発現頻度が最も高かった。潰瘍性大腸炎と上気道感染の発現頻度は、全本剤群（いずれも8%）よりプラセボ群（それぞれ44%、33%）で高かった。

全体的な有害事象の発現頻度は、投与群間で同程度であり、用量比例性は見られなかった。治験期間中、注入に伴う反応、日和見感染、新生物の発現はなかった。リンパ球増加症、好酸球数、単球数、好塩基球数の増加は見られなかった。

表 2.7.6.6-14　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=9	MLN0002 2.0 mg/kg n=12	MLN0002 6.0 mg/kg n=14	MLN0002 10.0 mg/kg n=11	MLN0002 合計 n=37	合計 n=46
有害事象発現例数	7 (78)	9 (75)	9 (64)	6 (55)	24 (65)	31 (67)
感染症および寄生虫症	6 (67)	3 (25)	3 (21)	4 (36)	10 (27)	16 (35)
上気道感染	3 (33)	1 (8)	1 (7)	1 (9)	3 (8)	6 (13)
鼻咽頭炎	1 (11)	2 (17)	1 (7)	0	3 (8)	4 (9)
喉頭気管炎	0	0	0	1 (9)	1 (3)	1 (2)
副鼻腔炎	0	1 (8)	0	0	1 (3)	1 (2)
胃腸炎	0	0	0	1 (9)	1 (3)	1 (2)
伝染性単核症	0	0	1 (7)	0	1 (3)	1 (2)
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	1 (7)	0	1 (3)	1 (2)
慢性腎盂腎炎	0	0	0	1 (9)	1 (3)	1 (2)
ウイルス性気道感染	0	1 (8)	0	0	1 (3)	1 (2)
乳腺炎	1 (11)	0	0	0	0	1 (2)
帯状疱疹	1 (11)	0	0	0	0	1 (2)
気道感染	1 (11)	0	0	0	0	1 (2)
大葉性肺炎	1 (11)	0	0	0	0	1 (2)
胃腸障害	5 (56)	4 (33)	3 (21)	2 (18)	9 (24)	14 (30)
潰瘍性大腸炎	4 (44)	2 (17)	1 (7)	0	3 (8)	7 (15)
便秘	1 (11)	0	0	1 (9)	1 (3)	2 (4)
肛門不快感	0	0	1 (7)	0	1 (3)	1 (2)
下痢	0	1 (8)	0	0	1 (3)	1 (2)
びらん性胃炎	0	0	0	1 (9)	1 (3)	1 (2)
胃十二指腸炎	0	1 (8)	0	0	1 (3)	1 (2)
上腹部痛	0	0	1 (7)	0	1 (3)	1 (2)
悪心	0	1 (8)	0	0	1 (3)	1 (2)
消化不良	1 (11)	0	0	0	0	1 (2)
神経系障害	1 (11)	2 (17)	3 (21)	3 (27)	8 (22)	9 (20)
頭痛	1 (11)	2 (17)	3 (21)	2 (18)	7 (19)	8 (17)
浮動性めまい	1 (11)	0	0	1 (9)	1 (3)	2 (4)
平衡障害	0	0	0	1 (9)	1 (3)	1 (2)
臨床検査	1 (11)	1 (8)	2 (14)	1 (9)	4 (11)	5 (11)
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (11)	1 (8)	0	0	1 (3)	2 (4)
血中ブドウ糖増加	0	0	1 (7)	0	1 (3)	1 (2)
肝機能検査異常	0	0	0	1 (9)	1 (3)	1 (2)
血圧上昇	0	0	1 (7)	0	1 (3)	1 (2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (8)	2 (14)	1 (9)	4 (11)	4 (9)
咽喉頭疼痛	0	1 (8)	1 (7)	0	2 (5)	2 (4)
上気道分泌増加	0	0	0	1 (9)	1 (3)	1 (2)
咳嗽	0	0	2 (14)	0	2 (5)	2 (4)
筋骨格系および結合組織障害	1 (11)	2 (17)	0	1 (9)	3 (8)	4 (9)
骨粗鬆症	0	0	0	1 (9)	1 (3)	1 (2)
四肢痛	0	1 (8)	0	0	1 (3)	1 (2)
骨関節炎	0	1 (8)	0	0	1 (3)	1 (2)
腱炎	1 (11)	0	0	0	0	1 (2)
全身障害および投与局所様態	0	0	3 (21)	0	3 (8)	3 (7)
発熱	0	0	2 (14)	0	2 (5)	2 (4)
インフルエンザ様疾患	0	0	2 (14)	0	2 (5)	2 (4)
悪寒	0	0	1 (7)	0	1 (3)	1 (2)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (7)	1 (9)	2 (5)	2 (4)
筋挫傷	0	0	1 (7)	0	1 (3)	1 (2)
脊椎圧迫骨折	0	0	0	1 (9)	1 (3)	1 (2)
腎および尿路障害	0	0	1 (7)	1 (9)	2 (5)	2 (4)
腎結石症	0	0	0	1 (9)	1 (3)	1 (2)
尿路結石	0	0	1 (7)	0	1 (3)	1 (2)

表 2.7.6.6-14　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=9	MLN0002 2.0 mg/kg n=12	MLN0002 6.0 mg/kg n=14	MLN0002 10.0 mg/kg n=11	MLN0002 合計 n=37	合計 n=46
皮膚および皮下組織障害	0	1 (8)	1 (7)	0	2 (5)	2 (4)
脱毛症	0	1 (8)	0	0	1 (3)	1 (2)
薬疹	0	0	1 (7)	0	1 (3)	1 (2)
血管障害	0	0	1 (7)	1 (9)	2 (5)	2 (4)
高血圧	0	0	1 (7)	1 (9)	2 (5)	2 (4)
血液およびリンパ系障害	1 (11)	0	1 (7)	0	1 (3)	2 (4)
貧血	0	0	1 (7)	0	1 (3)	1 (2)
低色素性貧血	1 (11)	0	0	0	0	1 (2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (11)	0	0	0	0	1 (2)
乳腺腺腫	1 (11)	0	0	0	0	1 (2)

数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver. 9.1
総括報告書（5.3.3.2-3）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」である有害事象の発現頻度を表 2.7.6.6-15 に示した。

治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象が発現した被験者の割合は、プラセボ群では 33%、全本剤群では 11%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、全本剤群の頭痛 3 例（8%）のみであった。

表 2.7.6.6-15　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=9	MLN0002 2.0 mg/kg n=12	MLN0002 6.0 mg/kg n=14	MLN0002 10.0 mg/kg n=11	MLN0002 合計 n=37	合計 n=46
有害事象発現例数	3 (33)	2 (17)	1 (7)	1 (9)	4 (11)	7 (15)
神経系障害	1 (11)	1 (8)	1 (7)	1 (9)	3 (8)	4 (9)
頭痛	1 (11)	1 (8)	1 (7)	1 (9)	3 (8)	4 (9)
浮動性めまい	1 (11)	0	0	0	0	1 (2)
胃腸障害	1 (11)	1 (8)	0	0	1 (3)	2 (4)
下痢	0	1 (8)	0	0	1 (3)	1 (2)
潰瘍性大腸炎	1 (11)	0	0	0	0	1 (2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	1 (9)	1 (3)	1 (2)
上気道分泌増加	0	0	0	1 (9)	1 (3)	1 (2)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (8)	0	0	1 (3)	1 (2)
脱毛症	0	1 (8)	0	0	1 (3)	1 (2)
感染症および寄生虫症	2 (22)	0	0	0	0	2 (4)
大葉性肺炎	1 (11)	0	0	0	0	1 (2)
上気道感染	1 (11)	0	0	0	0	1 (2)

数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver. 9.1
総括報告書（5.3.3.2-3）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2例（2.0 mg/kg群の胃十二指腸炎、10.0 mg/kg群の脊椎圧迫骨折）に見られたが、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

3）他の重要な有害事象

① 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は見られなかった。

プラセボ群の1例（被験者識別コード：[redacted]は本治験で規定したすべての治験薬投与完了後、疾患活動性の悪化により197日目に治験を中止した。当該被験者は治験依頼者の許可を得て211～253日目の評価を受けず治験を中止し、後続のC13004試験に組み入れられた。その他、有害事象により治験を中止した被験者はいなかった。

② 注目すべき有害事象

i）感染症

SOCが「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現頻度は、プラセボ群及び全本剤群でそれぞれ67%及び27%であり、プラセボ群の方が高かった。PT別で発現頻度の高かった有害事象は、上気道感染（プラセボ群及び全本剤群でそれぞれ33%及び8%）、鼻咽頭炎（それぞれ11%及び8%）で、その他の有害事象はいずれかの投与群で1例のみの発現であった〔総括報告書（5.3.3.2-3）Table 12-3参照〕。

ii）神経系障害

SOCが「神経系障害」の有害事象の発現頻度は、プラセボ群及び全本剤群でそれぞれ11%及び22%であり、全本剤群の方が高かった。PT別で発現頻度が最も高かった有害事象は頭痛であり、プラセボ群及び全本剤群でそれぞれ11%及び19%に発現した。「神経系障害」の有害事象の程度は、6.0 mg/kg群の1例で発現した頭痛が高度であったが、他の有害事象はいずれも軽度又は中等度であった。PMLの発現はなかった〔総括報告書（5.3.3.2-3）Table 12-4参照〕。

iii）注入に伴う反応関連の有害事象

注入に伴う反応関連の有害事象を発現した被験者は見られなかった〔総括報告書（5.3.3.2-3）Table 14.3.1.2参照〕。

（5）臨床検査値

血液学的検査の結果について、2例（プラセボ群の低色素性貧血、6.0 mg/kg群の貧血）が治験担当医師により臨床的に問題となる貧血と判断され、有害事象として報告された。その

他、リンパ球数、単球数、好酸球数、好塩基球数に臨床的に問題となる変化は見られず、用量依存的な傾向は見られなかった。

血液生化学検査の結果について、2例（6.0 mg/kg群の血中ブドウ糖増加、10.0 mg/kg群の肝機能検査異常）が治験担当医師により臨床的に問題となる異常と判断され、有害事象として報告された。全体的には臨床的に問題となる変化はなく、用量依存的な傾向も見られなかった。

尿検査の結果について、すべての評価時点で尿検査の平均値は正常範囲内で、臨床的に問題となる増加及び減少はなく、用量依存的な傾向も見られなかった。

（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

いずれの投与群、評価時点においても、心拍数、収縮期及び拡張期血圧、体温、呼吸数に対する本剤の臨床的に問題となる影響は見られなかった。高血圧と発熱が有害事象として各2例に見られた。

2）免疫表現型

リンパ球のサブセットは治験期間及び投与群間で安定していた。本剤の投与は$CD3^+$リンパ球を含むリンパ球サブセットの増加又は減少に関連していなかった。

3）免疫原性

4例の被験者でAVAがいずれかの時点で陽性であった（2.0 mg/kg群3例、6.0 mg/kg群1例）。このうち、2例が2時点以上の検査で陽性であった。2.0 mg/kg群の1例目（被験者識別コード：[redacted]は、57～253日目で陽性（抗体価：125以上）であり、57、85及び141日目は中和抗体陽性（中和抗体価：いずれも125以上）であった。2例目（被験者識別コード：[redacted]は15及び253日目でAVA陽性（抗体価：いずれも5）であり、中和抗体陽性（中和抗体価：それぞれ15及び10）であった。3例目（被験者識別コード：[redacted]は253日目のみAVA陽性（抗体価：5）であった。6.0 mg/kg群の1例（被験者識別コード：[redacted]は、15日目のみAVA陽性（抗体価：5）及び中和抗体陽性（中和抗体価：15）であった。

4）JCV

6.0 mg/kg群の1例で、ベースライン時のJCV検査が陽性（100 DNA copies/mL）であったが、その後の1～253日目の検査ではすべて陰性であった。

5）PMLチェックリスト

いずれの投与群及び評価時点においてもPML自覚症状チェックリストの所見が陽性の被験者はいなかった。

6）心電図

いずれの投与群でも臨床的に問題となる心電図の異常は見られず、用量比例性の傾向も見られなかった。

2.7.6.6.3 結論

本剤 2.0～10.0 mg/kg の投与量の範囲で、薬物動態の線形性が見られ、薬物動態プロファイルは反復投与後も変わらなかった。いずれの投与群でも本剤は薬力学マーカーである Act-1 及び MAdCAM-1-Fc の結合をほぼ完全に阻害した。本剤群ではプラセボ群に比べ、部分 Mayo スコアの改善が見られたが、用量反応性は見られなかった。

潰瘍性大腸炎患者に対して、本剤 2.0、6.0 及び 10.0 mg/kg を 12 週間で 4 回静脈内点滴投与したときの忍容性は良好であった。

2.7.6.7 海外第 I 相 $CD4^+/CD8^+$比検討試験（C13012）

：添付資料番号 5.3.4.1-1（評価）

健康成人を対象として、MLN0002（以下、本剤）450 mg を単回静脈内点滴投与したときの投与前後における脳脊髄液中 $CD4^+/CD8^+$比の変化を非盲検下で検討した。あわせて、本剤の安全性、忍容性、薬物動態、薬力学及び免疫原性についても検討した。

2.7.6.7.1 試験方法

2.7.6.7.1.1 概要

試験方法の概要を表 2.7.6.7-1 に示した。

表 2.7.6.7-1　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 の脳脊髄液中 $CD4^+/CD8^+$比に及ぼす影響を検討する第 I 相単回投与試験
治験の目的	〔主目的〕 ・本剤 450 mg を単回静脈内点滴投与したときの投与前後における脳脊髄液中 $CD4^+/CD8^+$比の変化を検討する。 〔副目的〕 ・本剤 450 mg を単回静脈内点滴投与したとき、正常な脳脊髄液中 $CD4^+/CD8^+$比が逆転して 1 未満となるかを検討する。 ・本剤 450 mg 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。 〔探索的目的〕 ・本剤 450 mg を単回静脈内点滴投与したときの脳脊髄液中 $CD4^+$リンパ球数に及ぼす影響を検討する。 ・本剤 450 mg を単回静脈内点滴投与したときの脳脊髄液中 $CD8^+$リンパ球数に及ぼす影響を検討する。 ・本剤 450 mg を単回静脈内点滴投与したときの脳脊髄液中の MLN0002 の分布並びに血清中及び脳脊髄液中 MLN0002 濃度の比を検討する。 ・本剤 450 mg を単回静脈内点滴投与したときの末梢血中 $CD4^+$及び $CD8^+$リンパ球数に及ぼす影響を検討する。
治験の種類	第 I 相、$CD4^+/CD8^+$比検討試験
治験デザイン	単一施設、非盲検、単回投与 本治験はスクリーニング期（-28～-1 日目）、投与期（1 日目）、検体採取／観察期（1 日目～16 週目）の 3 期で構成され、1 日目に非盲検下で本剤を単回投与した。16 週目を最終来院とし、さらに治験薬投与 6 ヵ月後に、PML 又は悪性腫瘍の有無について、電話による調査を行った。
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)　年齢が 18 歳以上、45 歳以下の者。 (2)　BMI が 18 kg/m^2 以上、32 kg/m^2 以下の者。 (3)　女性の場合、次のいずれかに該当する者。 ・スクリーニング開始の 1 年以上前に閉経している者。 ・不妊手術を受けている者。 ・妊娠する可能性がある場合には、同意取得時から治験薬投与後 6 ヵ月まで、適切な避妊法を 2 種類併用することに同意する者、又は異性との性交を完全に絶つことに同意する者。 (4)　男性の場合、次のいずれかに該当する者〔不妊手術（精管切除術）歴は問わない〕。 ・治験期間中及び治験薬投与後 6 ヵ月まで、適切なバリア法による避妊の実施に同意する者。 ・異性との性交を完全に絶つことに同意する者。 (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。 (6)　治験に必要な採血のための静脈が適切に確保できる者。

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象（続き）	(7) 通常の腰椎穿刺に対して、椎体の配列など体型的に適している者。 (8) 投与前（ベースライン）の脳脊髄液各検査項目が基準範囲内である者。特に以下を満たす者。 ・白血球とその分画、グルコース及び蛋白質が各検査室の基準範囲内である。 ・脳脊髄液中赤血球数が 10/μL 以下である[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、「5/μL 未満」から「10/μL 以下」へと変更された。 ・培養検査結果が陰性である。 ・免疫表現型検査を実施している。 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、免疫学、精神又は他の医学的に重要な疾患の既往がある者。 (2) 重大な神経疾患（脳卒中、多発性硬化症、脳腫瘍、神経変性疾患を含む）の既往がある者、若しくは治験期間中の神経学的検査、脳脊髄液検査、又は PML 自覚症状又は他覚所見チェックリストの結果に影響を及ぼすような神経疾患の既往がある者。 (3) 凝固障害の既往がある者、若しくは抗凝固薬（ワルファリン、ヘパリン等）による治療歴がある又は治療中である者。 (4) 副腎皮質ステロイド（局所、経鼻、注腸等を含む）、免疫抑制薬（抗 TNFα 抗体等）、又は免疫調節薬（AZA 等）による継続的若しくは定期的治療を必要とするアレルギー又は免疫介在性の疾患を有する者。 (5) スクリーニング期間中に授乳中の女性又は血清妊娠検査が陽性の女性、若しくは治験薬投与前の尿妊娠検査が陽性の女性。 (6) 被験者の安全を脅かす、又は本剤投与時の臨床検査結果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。 (7) スクリーニング前 30 日以内に全身麻酔を要する手術を受けた者、又は治験期間中に全身麻酔を要する手術を受ける予定がある者。 (8) スクリーニング時又は治験薬投与前の PML 自覚症状チェックリストにおいて、何らかの自覚症状が見られた者。 (9) スクリーニング前 60 日以内に献血した者。 (10) 規定の来院ができない若しくは治験手順を遵守できないと判断された者、又は 2 回目の腰椎穿刺に来院できない者。 (11) 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 (1) スクリーニング時又は治験薬投与前に、血液生化学検査値（クレアチニン、ALT、AST、ALP、ビリルビン、アルブミン、プロトロンビン時間／国際標準化比及び部分トロンボプラスチン時間）が基準範囲を外れており、治験担当医師が臨床的に問題があると判断した者。 (2) スクリーニング時又は治験薬投与前に、血液学的検査値〔白血球数、白血球分画（リンパ球、好中球、好酸球、好塩基球）、血小板数及びヘモグロビン〕が基準範囲を外れており、治験担当医師が臨床的に問題があると判断した者。 (3) スクリーニング時に、尿検査値が基準範囲を外れており、治験担当医師が臨床的に問題があると判断した者。 感染症関連の除外基準 (1) HBV、HCV 若しくは HIV 感染の既往又は現病歴がある者。 (2) 先天性又は後天性免疫不全症候群（分類不能な免疫不全症、HIV 感染、臓器移植等）である者。 (3) コントロール不良若しくは重症の感染症を有する者、又はスクリーニング前 30 日以内に非定型、重症若しくは日和見感染症の既往がある者。 (4) 結核の既往がある者、結核の治療歴がある者、又は活動性若しくは潜伏性結核の現病歴がある者。結核の既往がない被験者については、組入れ前 3 ヵ月以内のツベルクリン反応検査が陰性（10 mm 未満の硬結）であり、かつ、組入れ前 6 ヵ月以内の胸部 X 線で結核が除外される必要がある。

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象（続き）	(5) 組入れ前 60 日以内にインフルエンザワクチンを除く生ワクチン接種を受けた者、又はベースラインでの腰椎穿刺前 14 日以内若しくは治験薬投与前 7 日以内にインフルエンザ生ワクチンの接種を受けた者。 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皮膚の扁平上皮癌 ・適切に治療され、組入れ前少なくとも 3 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) 過去に本剤の治験に参加した者。 (2) 治験薬投与前 30 日以内に他の治験に参加した者。 (3) 治験薬投与前 6 ヵ月以内に既承認又は未承認の他のモノクローナル抗体の投与を受けた者。 (4) ナタリズマブ、リツキシマブ、ミコフェノール酸、エファリズマブ又は PML との関連性が疑われる他の薬剤の投与を受けた者。 (5) アスピリン、NSAIDs 若しくはこれらを含む薬剤を継続的に又は連日使用していた者。 (6) ベースラインでの腰椎穿刺前 7 日以内にアスピリン、NSAIDs（シクロオキシゲナーゼ-2 阻害薬を含む）、アスピリン含有製剤（Peptobismol®等）、NSAIDs 含有製剤、魚油又はビタミン E を使用した者。 (7) 過去 1 年以内に、アルコール依存症又は不正薬物使用の既往又は現病歴がある者。 (8) 各腰痛穿刺前 48 時間以内、又は治験薬投与前 48 時間以内にアルコールを摂取した者。 (9) スクリーニング時又は治験薬投与前に、尿中薬物及びアルコール検査が陽性であった者。
計画被験者数	評価被験者数として 14 例（計画被験者数を確保するために 22 例まで組入れ可能） 【計画被験者数の設定根拠】 本治験と同じ年齢層の健康成人を対象とした 2 試験（Ann Neurol. 1993; 34(2): 155-61、J Neuroimmunol. 1995; 63(1): 39-46 参照）の結果に基づき、主要評価項目である本剤投与後の $CD4^+/CD8^+$比の平均値のベースラインからの変化量について、その許容差（Tolerance margin：δ）を 1.67 とした。また、副次評価項目については、効果量（Effect size：Δ）を 1.68（$CD4^+/CD8^+$比の推定平均値である 2.68 から上記 2 試験で算出された比の平均値のおおよその差である 1 を引いた値）とした。 これらの δ 及び Δ の推測値から、被験者数を約 14 例とした場合、85%及び 97%の検出力で、それぞれ主要評価項目及び副次評価項目に関する帰無仮説を棄却することができる。AVA 陽性の被験者が 2 例、採取された脳脊髄液が免疫表現型分析に適さない被験者が 3 例、及び同意撤回／2 回目の腰椎穿刺を拒絶する被験者が 2～3 例とした場合、評価可能な被験者数として少なくとも 14 例を確保するため、最大 22 例を組入れることとした。
投与方法・投与量及び投与期間	本剤の凍結乾燥品 300 mg/バイアルに対し注射用滅菌水 4.8 mL を加え溶解した。2 バイアルから計 450 mg（7.5 mL）を採取し、全量 250 mL となるように 0.9%生理食塩液で希釈して、1 日目に 30 分以上かけて静脈内点滴投与した（臨床所見を観察し、最大 60 分までの投与時間延長は可とした）。また、治験薬投与 2 時間後まで注入に伴う反応の有無を調査した。
評価項目及び評価基準	1. 主要評価項目 ・脳脊髄液中 $CD4^+/CD8^+$比の変化量 2. 副次評価項目 ・脳脊髄液中 $CD4^+/CD8^+$比が逆転して 1 未満となるかの検討 ・安全性（有害事象、バイタルサイン、臨床検査値、身体所見、神経学的検査、PML チェックリスト）及び忍容性 3. 探索的評価項目 ・脳脊髄液中 $CD4^+$リンパ球数に及ぼす影響 ・脳脊髄液中 $CD8^+$リンパ球数に及ぼす影響 ・脳脊髄液中 MLN0002 の分布 ・血清中及び脳脊髄液中 MLN0002 濃度比 ・末梢血中 $CD4^+$及び $CD8^+$リンパ球数に及ぼす影響

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法	1. 免疫表現型検査 (1) 脳脊髄液 「脳脊髄液中 $CD4^+/CD8^+$比データの解析対象集団」を対象として以下の集計を行った。 「脳脊髄液中 $CD4^+/CD8^+$比データの解析対象集団」は、「(a)治験実施計画書で予定された本剤 450 mg が 90%以上投与された被験者、(b)投与前後で評価可能な脳脊髄液サンプルが得られた被験者、(c)いずれの時点でも AVA が陽性でない被験者、(d)重大な選択基準や除外基準違反がない、治験中に治験実施計画書からの逸脱がない、及び治験中に脳脊髄液検査結果に影響するような疾患がない被験者」と定義した。また、「16 週目の脳脊髄液中 $CD4^+/CD8^+$比データの解析対象集団」は、「脳脊髄液中 $CD4^+/CD8^+$比データの解析対象集団の基準をすべて満たし、かつ、16 週間の治験を完了した被験者」と定義した。 脳脊髄液中 $CD4^+$及び $CD8^+$リンパ球数の割合から脳脊髄液中 $CD4^+/CD8^+$比を算出した。評価時点での脳脊髄液中 $CD4^+$及び $CD8^+$リンパ球数並びに $CD4^+/CD8^+$比は要約統計量で示した。 主要評価項目である本剤投与後の脳脊髄液中 $CD4^+/CD8^+$比の変化量は、対応のある t 検定で得られた比の平均変化量の両側 90%信頼区間の下限を用いた。信頼区間の下限が-1.67 以上の場合、比に関して統計学的に有意な減少があるという帰無仮説は棄却される。 副次評価項目である本剤投与後の脳脊髄液中 $CD4^+/CD8^+$比が逆転して 1 未満となるかの検討には、有意水準 5%（片側検定）の 1 標本 t 検定を用いた。 試験全体の有意水準を 5%未満に保つため、仮説検定には閉検定手順を用いた。主要評価項目の検定結果が有意な場合、副次評価項目について有意水準 5%で検定を行った。主要評価項目が有意でない場合は、副次評価項目の解析は探索的なものとした。 (2) 血液 末梢血細胞に対する本剤の影響を評価するため、末梢血中の免疫表現型を検査した。$CD4^+$及び $CD8^+$、$CD45RO^+$メモリーT リンパ球、B リンパ球並びにその他の末梢血細胞について検討した。結果は評価時点ごとに表にまとめ、要約統計量で示した。 2. 薬物動態 「脳脊髄液中薬物動態データの解析対象集団」及び「血清中薬物動態データの解析対象集団」を対象として以下の集計を行った。 「脳脊髄液中薬物動態データの解析対象集団」は「AVA に関する基準以外の脳脊髄液中 $CD4^+/CD8^+$比データの解析対象集団の基準をすべて満たす被験者」と定義した。「血清中薬物動態データの解析対象集団」は「血清中薬物動態が得られたすべての被験者のうち、AVA が陰性の被験者」と定義した。 MLN0002 の脳脊髄液中濃度については、評価時点ごとに要約統計量を算出した。 MLN0002 の血清中濃度については、評価時点ごとに要約統計量を算出すると共に、推移図（個別及び平均・標準偏差）を作成した。また、5 週目の MLN0002 の脳脊髄液中濃度と血清中濃度の比を算出した。 3. 薬力学作用 「薬力学データの解析対象集団」は「薬力学データが得られたすべての被験者のうち、AVA が陰性の被験者」と定義した。「薬力学データの解析対象集団」を対象として、治験薬投与前後の評価時点で得られた薬力学データ（MAdCAM-1-Fc 結合阻害測定法により測定した $\alpha_4\beta_7$ インテグリン飽和度）の解析を行った。結果は評価時点ごとにまとめ要約統計量を示した。 4. 免疫原性 治験薬投与前後の評価時点で、各被験者の AVA の発現状況及びその抗体価から抗 MLN0002 抗体発現状況を検討した。各被験者の AVA の結果を表にまとめ、AVA 発現状況を全体及び評価時点ごとに要約した。

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法 （続き）	5. 安全性 「安全性データの解析対象集団」を対象として以下の集計を行った。 「安全性データの解析対象集団」は「本剤が投与された被験者」と定義した。有害事象の発現頻度、程度及び種類、PML チェックリスト、臨床検査値並びにバイタルサインから安全性の解析を行った。 有害事象は MedDRA/J ver.14.0 で読み替えた。有害事象は治験薬投与後に発現した事象又は既存症状が悪化したものと定義した。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、程度別、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象について、被験者ごとに表にまとめるとともに、SOC 及び PT 別で要約した。臨床検査値及びバイタルサインの測定値及びベースラインからの変化量を被験者ごとに表にまとめ、評価時点ごとに要約統計量で示した。注目した臨床検査項目の要約結果は図示した。PML チェックリストは被験者ごとに表にまとめ、評価時点ごとに要約した。 6. 感度分析 主要及び副次評価項目については、「安全性データの解析対象集団」と「16 週目の脳脊髄液中 $CD4^+/CD8^+$比データの解析対象集団」の 2 集団について感度分析を追加した。
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

2.7.6.7.1.2 試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.7-2 に示した。

表 2.7.6.7-2　試験スケジュール

	スクリーニング期		投与期		検体採取／観察期						
	Day -28～-1	Day -10～-2	Day 1 投与前 [1)]	Day 1 投与後	Week 2 (±3 日)	Week 5 (±3 日)	Week 8 (±3 日)	Week 12 (±7 日)	Week 16／ 中止時 [2)] (±7 日)		重篤な 有害事象 評価来院 [3)]
同意取得 [4)]	X										
ウォレットカード	X										
人口統計学的データ、既往歴	X										
診察 [5)]	X	X	X		X	X	X		X		X
バイタルサイン [6)]		X	X	X	X	X	X		X		X
心電図	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 [9)]	X		X			X	X		X		X
血液生化学検査	X		X [1)]			X			X		
血液学的検査	X		X [1)]		X	X			X		
凝固検査	X										
尿検査	X										
アルコール／薬物検査 [10)]	X		X								
血清妊娠検査 [11)]	X								X		
HBV、HCV、HIV 検査	X										
併用薬、併用療法 [12)]	X		X	X	X	X	X	X（電話）	X		X
尿妊娠検査 [13)]		X	X			X					
眼底検査 [14)]		X				X					
脳脊髄液採取（腰椎穿刺） [15)]		X				X					
脳脊髄液検査 [16)]		X				X					
組入れ [17)]、投与			X								
AVA [18)]			X			X			X		X
薬物濃度用採血			X	X [19)]		X			X		
免疫表現型検査		X			X	X			X		
薬力学用採血			X			X					
有害事象 [20)]				X	X	X	X	X（電話）	X		X
重篤な有害事象 [21)]	X	X	X	X	X	X	X	X（電話）	X		X

最初にスクリーニングを実施した 5 例では-10～-2 日目の期間枠は適用されなかった。

1) バイタルサイン、血液生化学検査及び血液学的検査以外の投与前検査は、治験薬投与前 24 時間以内に実施した。バイタルサインは 1 日目（投与前及び投与後）に測定した。血液生化学検査及び血液学的検査は、治験薬投与前 3 日以内に実施した。治験に組み入れる被験者（すなわち治験薬を投与する被験者）については臨床検査値の異常がないことを確認した。

2) 本治験は単回投与試験のため、組み入れられた（治験薬が投与された）被験者について治験実施計画書に従い16週間の評価を行うこととした。同意撤回又は治験を中止した被験者については、可能な限り速やかに来院のうえ中止時評価を実施し、その結果を16週目の結果として取り扱うこととした。
3) 重篤な有害事象を発現した被験者は可能な限り速やかに来院し、重篤な有害事象の症状や所見に基づき、治験責任医師又は治験分担医師が適切な臨床評価（対象となる診察、バイタルサイン、PMLチェックリスト、臨床検査等）を実施した。また、AVA検査のための採血を行った。
4) 同意取得の際、被験者に対してPMLに関する情報を提供し、被験者はそれらを自宅に持ち帰ることとした。
5) 標準的な神経学的検査を含む、すべての診察は治験責任医師又は治験分担医師が実施した。腰椎穿刺を行うためのスクリーニング時又は治験への組入れのための1日目（投与前）の診察では臨床的に問題となる所見が見られないことを確認した。さらに、2回目（5週目）の腰椎穿刺の際には、治験責任医師又は治験分担医師は被験者の安全性を危うくするような臨床的所見が見られないことを確認した。治験薬投与後に、診察又は神経学的検査で臨床的に問題となる所見が見られた場合は有害事象として記録した。
6) バイタルサインには血圧、心拍数、体温、身長及び体重が含まれる。身長及び体重はスクリーニング期間中に測定し、体重は1日目（投与前）にも測定した。血圧、心拍数及び体温はベースラインの腰椎穿刺前、1日目の治験薬投与前及び投与1時間後並びに2回目（5週目）の腰椎穿刺前に測定した。各腰椎穿刺前及び治験薬投与前に臨床的に問題となる異常がないことを確認した。治験薬投与後に、バイタルサインで臨床的に問題となる所見が見られた場合は有害事象として記録した。
7) 組入れ前3ヵ月以内のツベルクリン反応検査が陰性（10 mm未満の硬結）であることを確認した。
8) スクリーニング前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線検査に代用できることとした。
9) スクリーニング時及び1日目（投与前）のPMLチェックリストの結果が陰性であることを確認した。
10) スクリーニング時及び1日目（投与前）の尿中薬物及びアルコール検査が陰性であることを確認した。
11) スクリーニング時の血清妊娠検査が陰性であることを確認した後に組み入れ、治験薬を投与した。
12) 併用薬及び併用療法は治験薬投与14日前から記録した。12週目の併用薬及び併用療法の調査は電話で行った。
13) 尿妊娠検査は各腰椎穿刺前及び1日目での治験薬投与前に実施した。各腰椎穿刺実施前の尿妊娠検査が陰性であることを確認した後、治験薬を投与した。また、治験組入れ前にも尿妊娠検査が陰性であることを確認した。
14) 眼底検査は各腰椎穿刺の直前に実施し、腰椎穿刺前に乳頭浮腫がないことを確認した。
15) 腰椎穿刺あたり20 mLまでの脳脊髄液採取が推奨される。腰椎穿刺により被験者の安全性を危うくするような臨床的問題となる異常（身体所見や臨床検査所見等）がない場合に、2回目（5週目）の腰椎穿刺を実施した。2回の腰椎穿刺は概ね同じ時間帯（±3時間）に実施した。本治験における最初の5例はスクリーニングで腰椎穿刺を実施したが、-10～-2日目の期間では腰椎穿刺は行わなかった。
16) 脳脊髄液を用いて、免疫表現型検査、細胞数、血液生化学検査、及び（手技的に可能であれば）MLN0002濃度の測定を行った。本治験に組み入れるため、投与前、すなわちベースラインの脳脊髄液検査結果が基準範囲内であることを確認した。また、ベースラインの脳脊髄液検査結果が次の基準に適合しない場合は、本治験に組み入れないこととした：a) 白血球数及びその分画、グルコース及び蛋白質が各検査室の基準範囲内であること、b) 白血球マーカー分析で脳脊髄液中の赤血球数が10/μL以下であること、c) 培養検査結果が陰性であること、d) 脳脊髄液検体で免疫表現型が評価可能であること。
17) スクリーニング時及び1日目（投与前）の診察（神経学的検査を含む）、バイタルサイン、胸部X線、心電図、血液生化学検査、血液学的検査、凝固検査及び尿検査で臨床的に問題となる所見がなく、本治験への組入れのためのすべての基準に適合していることを確認した。本治験に組み入れた被験者に対し、治験薬を投与した。スクリーニング時に腰椎穿刺が実施された最初の5例では、脳脊髄液の評価が終了するまで治験薬が投与しないこととした。
18) AVA及び薬物濃度用採血の両方を実施する来院日では、これらの採血を同時に実施した。
19) 1日目の投与後の薬物濃度用採血は、治験薬投与終了後5（±1）分に実施した。
20) 有害事象の収集は1日目での治験薬投与後から開始した。12週目での有害事象調査は電話で行った。電話により有害事象が疑われる事象が報告された場合には、治験責任医師の判断により、治験実施医療機関で更なる評価を実施することとした。
21) 重篤な有害事象及び重篤なPTEの報告並びに収集は、同意取得後から開始した。

2.7.6.7.2 試験成績

2.7.6.7.2.1 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

本治験に組み入れられた14例のすべての被験者が治験薬を投与された。このうち1例（被験者識別コード:[redacted]は、8週目以降の追跡が不能であり、治験を完了したのは13例（93%）であった。

治験薬を投与された14例のうち、1例（被験者識別コード:[redacted]は5及び16週目の検査でAVAが陽性であったため、「脳脊髄液中$CD4^+/CD8^+$比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「血清中薬物動態データの解析対象集団」から除外されたが、「脳脊髄液中薬物動態データの解析対象集団」には採用された。また、追跡不能の2例（被験者識別コード:[redacted]及び[redacted]を除く、治験を完了した12例（86%）が感度分析のための「16週目の脳脊髄液中$CD4^+/CD8^+$比データの解析対象集団」に採用された。除外した2例は、データベース固定前に見出せなかったデータ入力ミスによるものであるが、そのうち1例（被験者識別コード:[redacted]は治験を完了した。なお、「安全性データの解析対象集団」には治験薬を投与された14例全例が採用された（表2.7.6.7-3参照）。

表2.7.6.7-3　被験者の内訳

	例数（%）
安全性データの解析対象集団	14 (100)
MLN0002 450 mgが完全に投与されなかった被験者 [1)]	0
投与後に評価可能な脳脊髄液検体が得られなかった被験者 [2)]	0
投与後のいずれかの評価時点でAVA陽性であった被験者	1 (7)
脳脊髄液中$CD4^+/CD8^+$比データの解析対象集団 [3)]	13 (93)
脳脊髄液中薬物動態データの解析対象集団 [3)]	14 (100)
薬力学データの解析対象集団 [3)]	13 (93)
血清中薬物動態データの解析対象集団 [3)]	13 (93)
治験完了被験者	12 (86)
治験完了被験者（修正）[4)]	13 (93)
治験未完了被験者	2 (14)
治験未完了被験者（修正）[4)]	1 (7)
追跡不能	2 (14)
追跡不能（修正）[4)]	1 (7)

1) 「完全」とは本剤450 mgの90%以上が投与されたことと定義した。
2) 評価可能な脳脊髄液検体とは、i)白血球数及びその分画、グルコース、蛋白質が各検査室の基準範囲内、ii)白血球マーカー分析で脳脊髄液中の赤血球数が10/μL以下、iii)培養検査結果が陰性、iv)免疫表現型が評価可能な検体とした。
3) 被験者識別コード[redacted]は5週目にAVAが陽性となったため、「脳脊髄液中$CD4^+/CD8^+$比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「血清中薬物動態データの解析対象集団」から除外したが、「脳脊髄液中薬物動態データの解析対象集団」には含めた。
4) 12例は治験を完了したが、2例は追跡不能であった。しかし、追跡不能の2例のうち、被験者識別コード[redacted]は治験を完了したが、データ固定前に見出せなかったデータ入力ミスにより追跡不能と分類されていたため、実際には1例が追跡不能、13例が治験完了例であった。

総括報告書（5.3.4.1-1）Table 10-1から引用

（2）人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.7-4 に示した。

被験者は白人（71%）が多く、また男性（71%）の割合が高かった。年齢は 19～41 歳（中央値は 24.0 歳）、BMI は 20.2～30.9 kg/m^2（中央値は 25.6 kg/m^2）であった。

表 2.7.6.7-4　人口統計学的特性（安全性データの解析対象集団）

	n=14
性別［例数 (%)］	
男性	10 (71)
女性	4 (29)
人種［例数 (%)］	
白人	10 (71)
黒人	3 (21)
その他	1 (7)
民族［例数 (%)］	
ヒスパニック又はラテン系	2 (14)
非ヒスパニック又は非ラテン系	12 (86)
年齢（歳）[1)]	
平均値（標準偏差）	26.9 (6.75)
中央値	24.0
最小値、最大値	19, 41
身長（cm）	
平均値（標準偏差）	170.7 (9.06)
中央値	170.0
最小値、最大値	153, 184
体重（kg）	
平均値（標準偏差）	74.3 (9.76)
中央値	74.0
最小値、最大値	58.6, 90.2
BMI（kg/m^2）[2)]	
平均値（標準偏差）	25.5 (2.66)
中央値	25.6
最小値、最大値	20.2, 30.9

1) 治験薬投与時の年齢とした。

2) BMI = 体重 (kg) / 身長 (m)^2

総括報告書（5.3.4.1-1）Table 10-2 から引用

2.7.6.7.2.2 治験薬の投与状況

14 例の被験者に本剤 450 mg を静脈内点滴投与したが、すべての被験者で遵守率は 100%であった。治験薬の投与中止又は投与時間が 30 分を超えた被験者はいなかった。

2.7.6.7.2.3 薬物動態の解析

MLN0002 の血清中濃度を表 2.7.6.7-5 に示した。

表 2.7.6.7-5　MLN0002 の血清中濃度（血清中薬物動態データの解析対象集団）

	採取時点		
	1 日目（投与後）	5 週目	16 週目
例数	13	13	12
平均値（標準偏差）(μg/mL)	188.9 (23.88)	34.47 (7.54)	4.32 (1.83)
幾何平均値 (μg/mL)	187.5	33.73	4.01
CV%	12.64	21.86	42.45
中央値 (μg/mL)	187.0	32.50	3.86
最小値、最大値 (μg/mL)	140, 221	24.9, 47.9	2.48, 7.94

治験薬投与後の検体は投与終了後 5（±1）分に採取した。
定量下限より低い結果は 0 として解析した。
被験者識別コード[redacted]は 5 週目で AVA 陽性のため、血清中薬物動態の解析から除外した。
被験者識別コード[redacted]は追跡不能（16 週目の評価前）であった。
総括報告書（5.3.4.1-1）Table 11-1 から引用

AVA 陽性のため、「血清中薬物動態データの解析対象集団」から除外した被験者（被験者識別コード：[redacted]）の 5 週目での血清中 MLN0002 濃度は約 0.4 μg/mL であり、これは AVA が陰性の被験者の血清中 MLN0002 濃度の中央値（32.50 μg/mL）の約 1.23%であった。また、16 週目では当該被験者の血清中に MLN0002 は検出されなかった。

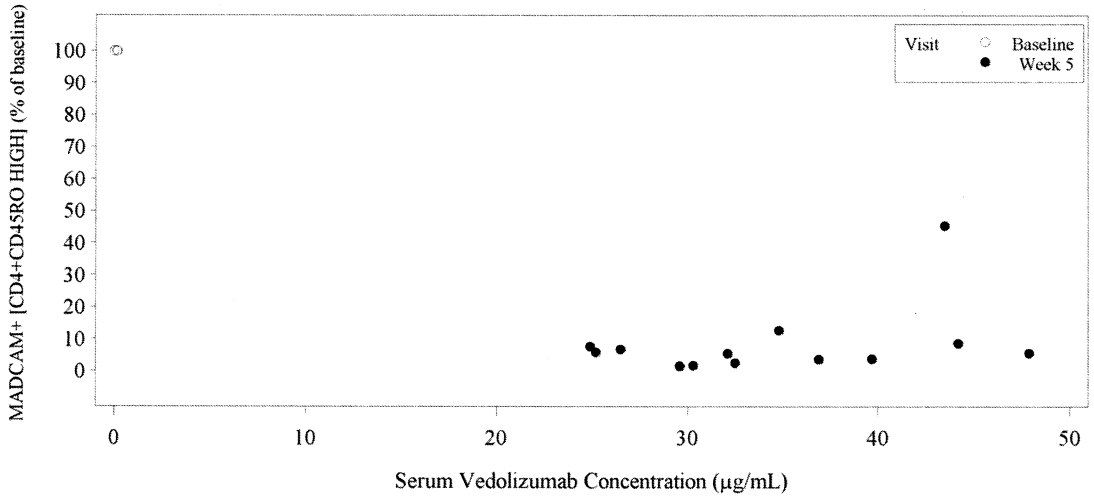
脳脊髄液中薬物濃度の解析は、本剤投与前及び 5 週目に得られた検体を用いて実施したが、脳脊髄液中に MLN0002 は検出されなかった（MLN0002 の定量下限濃度は 0.125 μg/mL）。これらの結果より、MLN0002 は血清中では検出されるが、脳脊髄液中には分布しないことが示唆された。

2.7.6.7.2.4 薬力学の解析

薬力学を検討するため、MAdCAM-1-Fc 結合阻害測定法を用いて、$\alpha_4\beta_7$ インテグリン飽和度を評価した。5 週目の MLN0002 の血清中濃度と $CD4^+CD45RO^{high}$ 及び $CD8^+CD45RO^{high}$ リンパ球に対する MAdCAM-1-Fc 結合率の相関をそれぞれ図 2.7.6.7-1 及び図 2.7.6.7-2 に示した。

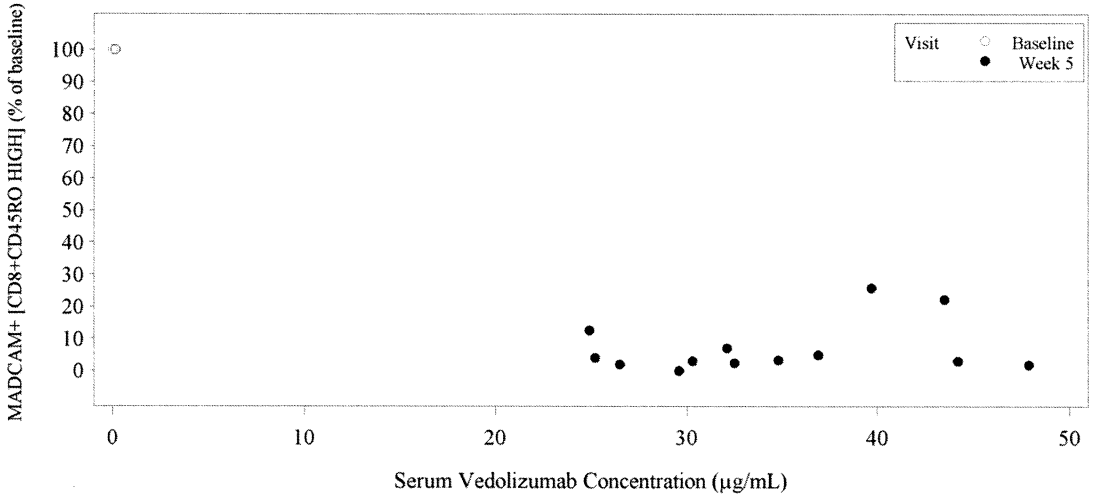
5 週目に測定された血清中 MLN0002 濃度下では、大部分の被験者で $CD4^+$ 及び $CD8^+$ リンパ球に対する MAdCAM-1-Fc 結合率が低く（結合率の平均値±標準偏差はそれぞれ 8.62±11.49% 及び 7.10±8.14%）、$\alpha_4\beta_7$ インテグリン飽和度は 90%を超えていた。

これらの MAdCAM-1-Fc 結合率の測定結果から、5 週目における血清中 MLN0002 濃度は、$\alpha_4\beta_7$ インテグリン飽和のための十分な濃度に到達していることが示された。



Vedolizumab = MLN0002
総括報告書（5.3.4.1-1）Figure 11-2 から引用

図 2.7.6.7-1　5 週目における血清中 MLN0002 濃度と $CD4^+CD45RO^{high}$ リンパ球に対する MAdCAM-1-Fc 結合率の相関（血清中薬物動態データの解析対象集団）



Vedolizumab = MLN0002
総括報告書（5.3.4.1-1）Figure 11-3 から引用

図 2.7.6.7-2　5 週目における血清中 MLN0002 濃度と $CD8^+CD45RO^{high}$ リンパ球に対する MAdCAM-1-Fc 結合率の相関（血清中薬物動態データの解析対象集団）

2.7.6.7.2.5 免疫表現型検査

（1）脳脊髄液中 $CD4^+/CD8^+$ 比に対する影響

脳脊髄液中 $CD4^+/CD8^+$ 比に対する影響の結果を表 2.7.6.7-6 に示した。

「脳脊髄液中 $CD4^+/CD8^+$ 比データの解析対象集団」において、ベースライン及び 5 週目における脳脊髄液中 $CD4^+/CD8^+$ 比の平均値はそれぞれ 3.592 及び 3.605 であり、これらの平均値の差（両側 90%信頼区間）は 0.013（-0.337～0.363）であった。主要評価項目である脳脊髄

液中 $CD4^+/CD8^+$比の変化について、ベースラインから投与 5 週目にかけて意味のある変化は見られなかった。

「脳脊髄液中 $CD4^+/CD8^+$比データの解析対象集団」において、副次評価項目として、5 週目に脳脊髄液中 $CD4^+/CD8^+$比が逆転して 1 未満に減少するという帰無仮説について、有意水準 5%（片側検定）の 1 標本 t 検定を実施したところ、$p<0.0001$ であり、本帰無仮説は棄却された。

また「16 週目の脳脊髄液中 $CD4^+/CD8^+$比データの解析対象集団」及び「安全性データの解析対象集団」でも同様の結果であった。

5 週目で解析した 13 例中 6 例では、$CD4^+/CD8^+$比はベースラインから減少したが、7 例では増加した。

これらの結果より、健康成人に本剤を単回投与した場合、脳脊髄液中 $CD4^+/CD8^+$比の平均値は低下しないことが示された。

表 2.7.6.7-6　脳脊髄液中 $CD4^+/CD8^+$比に対する影響
（脳脊髄液中 $CD4^+/CD8^+$比データの解析対象集団）

	n=13	p 値 [1)]
ベースラインでの $CD4^+/CD8^+$比		
平均値（標準偏差）	3.592 (0.9852)	
5 週目での $CD4^+/CD8^+$比		
平均値（標準偏差）	3.605 (0.9560)	< 0.0001
（両側 90%信頼区間）	(3.132, 4.077)	
$CD4^+/CD8^+$比の差 [2)]		
平均値（標準偏差）	0.013 (0.7087)	
（両側 90%信頼区間）[3)]	(-0.337, 0.363)	

1) 副次評価項目の p 値は片側、1 標本 t 検定で求めた。$H_0: \mu < 1$ vs $H_1: \mu \geq 1$
2) 差は 5 週目の比からベースラインの比を引いた値とした。
3) 主要評価項目の検定には、両側 90%信頼区間の下限を用いた。下限が-1.67 以上の場合、帰無仮説は棄却されるものとした。

総括報告書（5.3.4.1-1）Table 11-2 から引用

（2）脳脊髄液中 $CD4^+$及び $CD8^+$リンパ球数に対する影響

脳脊髄液中の $CD4^+$及び $CD8^+$リンパ球数に対する影響の結果を表 2.7.6.7-7 に示した。

「脳脊髄液中 $CD4^+/CD8^+$比データの解析対象集団」において、ベースラインから 5 週目まで、脳脊髄液中 $CD4^+$及び $CD8^+$リンパ球数の平均値及び中央値には意味のある変化は見られなかった。全リンパ球数に対する $CD4^+$及び $CD8^+$リンパ球数の割合は、ベースラインではそれぞれ 57%～89%及び 16%～37%であり、5 週目ではそれぞれ 56%～80%及び 15%～39%であった。全リンパ球数に対する $CD4^+$及び $CD8^+$リンパ球数の割合の変化量の平均値は 1%未満であった。

「16 週目の脳脊髄液中 $CD4^+/CD8^+$比データの解析対象集団」及び「安全性データの解析対象集団」でも同様の結果が見られた。

これらの結果より、本剤の単回投与は脳脊髄液中 $CD4^+$及び $CD8^+$リンパ球数の平均値並びに $CD4^+/CD8^+$比の平均値に対して影響しないことが示された。

表 2.7.6.7-7　脳脊髄液中 $CD4^+$及び $CD8^+$リンパ球数に対する影響
（脳脊髄液中 $CD4^+/CD8^+$比データの解析対象集団）

	ベースライン		5 週目		ベースラインからの変化量			
	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	中央値	両側 95%信頼区間
$CD4^+$ (cells/μL)	108.2	94.93	122.5	90.20	14.4	57.72	5.0	(-20.493, 49.263)
$CD4^+$/リンパ球 (%)	75.16	7.383	74.22	6.373	-0.94	4.037	-0.07	(-3.384, 1.495)
$CD8^+$ (cells/μL)	35.3	35.72	37.1	25.85	1.8	19.59	3.0	(-10.070, 13.609)
$CD8^+$/リンパ球 (%)	22.27	5.432	22.01	6.162	-0.27	2.911	-0.87	(-2.024, 1.494)

パーセントはリンパ球数の割合
ベースラインは治験薬投与開始直前に得られた値とした。
総括報告書（5.3.4.1-1）Table 11-5 から引用

(3) 血液免疫表現型検査

各評価時点での末梢血中の $CD4^+$及び $CD8^+$リンパ球数に対する影響の結果を表 2.7.6.7-8 に、各評価時点での末梢血中の $CD4^+CD45RO^+$及び $CD8^+CD45RO^+$リンパ球数の割合を表 2.7.6.7-9 に示した。

本剤 450 mg を単回投与したときのベースラインから 16 週目までの末梢血中の $CD3^+$リンパ球数に対する $CD4^+$及び $CD8^+$リンパ球数の平均値に意味のある変化は見られなかった。ベースラインから 5 週目までの末梢血中の $CD3^+$リンパ球数に対する $CD4^+$及び $CD8^+$リンパ球数の変化量の平均値はそれぞれ 0.87 及び-1.05 であった。また、ベースライン及び 5 週目の $CD4^+CD45RO^+$並びに $CD8^+CD45RO^+$リンパ球数の割合（平均値はそれぞれ 27.8%及び 27.1%、11.2%及び 10.8%）にもほとんど変化は見られなかった。これらの結果より、脳脊髄液中 $CD4^+/CD8^+$比に影響を及ぼすような末梢血中の変化はないことが示された。

表 2.7.6.7-8　各評価時点での末梢血中の $CD4^+$及び $CD8^+$リンパ球数に対する影響
（薬力学データの解析対象集団）

		ベースライン		治験期間中		ベースラインからの変化量			
	例数	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	中央値	両側 95%信頼区間
$CD3^+/CD4^+$ (%)									
ベースライン	13	43.47	5.906						
2 週目	12	43.81	6.035	44.52	5.434	0.71	2.876	0.05	(-1.119, 2.536)
5 週目	13	43.47	5.906	44.34	5.179	0.87	3.015	0.30	(-0.952, 2.691)
16 週目／早期中止	12	43.70	6.107	44.49	4.554	0.79	4.749	0.25	(-2.225, 3.809)
$CD3^+/CD8^+$(%)									
ベースライン	13	25.76	4.737						
2 週目	12	26.40	4.324	25.78	4.343	-0.63	1.176	-0.45	(-1.372, 0.122)
5 週目	13	25.76	4.737	24.71	4.564	-1.05	1.106	-0.90	(-1.722, -0.386)
16 週目／早期中止	12	26.01	4.859	23.98	4.362	-2.03	1.533	-1.95	(-2.999, -1.051)

パーセントはリンパ球数の割合
ベースラインは治験薬投与開始直前に得られた値とした。
各来院時でのベースラインの平均値（± 標準偏差）は来院の結果に相当するベースライン結果のみを含む。
総括報告書（5.3.4.1-1）Table 11-6 から引用

表 2.7.6.7-9　各評価時点での末梢血中の $CD4^+CD45RO^+$ 及び $CD8^+CD45RO^+$ リンパ球数の割合（薬力学データの解析対象集団）

	例数	平均値（標準偏差）	中央値
$CD4^+CD45RO^+$ (%)			
ベースライン	13	27.8 (4.98)	28.6
5 週目	13	27.1 (5.02)	26.2
$CD8^+CD45RO^+$ (%)			
ベースライン	13	11.2 (3.40)	12.5
5 週目	13	10.8 (2.98)	10.7

パーセントはリンパ球数の割合
ベースラインは 1 日目の投与前に得られた値
総括報告書（5.3.4.1-1）Table 11-7 から引用

（4）免疫原性

「安全性データの解析対象集団」の 14 例中 1 例（被験者識別コード：[redacted] において、5 及び 16 週目の AVA が陽性であり、当該被験者では血清中から MLN0002 は急速に消失した（当該被験者の 5 週目での血清中 MLN0002 濃度は 0.4 μg/mL であり、AVA 陰性被験者の血清中 MLN0002 濃度の中央値 32.50 μg/mL の約 1.23%であった）。この AVA 陽性被験者では MLN0002 の薬物動態に対する影響が見られたことから、AVA は中和抗体であると考えられ、中和抗体に関する更なる検査は実施しなかった。

2.7.6.7.2.6 安全性の評価

（1）有害事象

有害事象の発現頻度を SOC 及び PT ごとに表 2.7.6.7-10 に示した。

有害事象は 10 例（71%）に発現した。2 例以上に発現した有害事象は、頭痛 6 例（43%）及び浮動性めまい 2 例（14%）のみであった。その他の有害事象（失神寸前の状態、悪心、肉離れ、AST 増加、背部痛）はいずれも 1 例（7%）に発現した。治験担当医師が治験薬と関連性があると判断した有害事象はなく、ほとんどの有害事象は腰椎穿刺手技と関連性があるものと考えられた。

程度が中等度と判定された有害事象は 1 例に発現した頭痛（被験者識別コード：[redacted] のみであり、その他の有害事象はすべて軽度であった。

死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、又は重症度が高度と判定された有害事象は見られなかった。

表 2.7.6.7-10　有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）

SOC PT	n=14
有害事象発現例数	10 (71)
神経系障害	9 (64)
頭痛	6 (43)
浮動性めまい	2 (14)
失神寸前の状態	1 (7)
胃腸障害	1 (7)
悪心	1 (7)
傷害、中毒および処置合併症	1 (7)
肉離れ	1 (7)
臨床検査	1 (7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (7)
筋骨格系および結合組織障害	1 (7)
背部痛	1 (7)

数字は例数、( ) 内は%
MedDRA/J ver. 14.0
総括報告書（5.3.4.1-1）Table 12-1 から引用

（2）臨床検査値

血液学的検査及び血液生化学検査について、いずれの項目でも臨床的に問題となる変化は見られなかった。特に、リンパ球増加症に関する事象はなかった。

1 例（被験者識別コード：[redacted] では AST 増加（基準値上限の 2.3 倍）が見られ、有害事象として報告された。当該事象は本剤投与約 4 ヵ月後の 16 週目来院時に報告されたが、血清中 MLN0002 濃度は 3.93 μg/mL であった。治験担当医師により、当該事象の重症度は軽度であり、治験薬との関連性はないと判断された。転帰は未回復であった。その他に有害事象と判断された臨床検査値異常はなかった。

（3）バイタルサイン及び安全性に関連する他の観察項目

1）バイタルサイン

バイタルサイン（血圧、心拍数及び体温）について、臨床的に問題となる変化は見られなかった。バイタルサインで有害事象と報告されたものはなかった。

2）妊娠検査

妊娠の報告はなかった。妊娠の可能性がある 4 例（被験者識別コード：[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted] の女性では本剤投与前及び各腰椎穿刺前の妊娠検査結果はいずれも陰性であった。

3）PML チェックリスト

組入れ前及び治験期間中に PML チェックリストの自覚症状又は他覚所見が見られた被験者はいなかった。

4）長期追跡調査

投与終了後 6 ヵ月目に電話による長期追跡調査を実施したが、悪性腫瘍又は PML の診断報告はなかった。

2.7.6.7.3 結論

本剤は、ヒトの脳脊髄液中 $CD4^+$ 及び $CD8^+$ リンパ球数、又は $CD4^+/CD8^+$ 比に対して影響を及ぼさないことが示された。これらの結果は、本剤が中枢神経系の免疫系を阻害せず、PML等の日和見感染症の発症リスクを増加させないという仮説を支持するものであった。また、本剤は良好な忍容性を示し、本治験で得られた安全性成績は、過去に実施された臨床試験の結果を支持するものであった。

2.7.6.8 海外第Ⅰ相 免疫応答検討試験（C13013）

：添付資料番号 5.3.4.1-2（評価）

健康成人を対象として、MLN0002（以下、本剤）750 mg を単回静脈内点滴投与したときの非経口 B 型肝炎ワクチン及び経口コレラワクチンに対する適応免疫応答への影響を二重盲検、無作為割付、プラセボ対照により検討した。あわせて、本剤の安全性、忍容性、薬物動態及び薬理学的作用についても検討した。

2.7.6.8.1 試験方法

2.7.6.8.1.1 概要

試験方法の概要を表 2.7.6.8-1 に示した。

表 2.7.6.8-1　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 存在下での全身及び粘膜抗原投与に対する適応免疫応答を検討する第Ⅰ相、無作為割付、二重盲検、プラセボ対照、単回投与試験
治験の目的	〔主目的〕 ・本剤 750 mg を単回静脈内点滴投与したときの B 型肝炎ワクチンに対する適応免疫応答への影響をセロコンバージョン率を指標に検討する。 〔副目的〕 ・本剤 750 mg を単回静脈内点滴投与したときの経口コレラワクチン（Dukoral）に対する適応免疫応答への影響をセロコンバージョン率を指標に検討する。 ・本剤 750 mg を単回静脈内点滴投与したときの抗 HBs 抗体価の変化を検討する。 ・本剤 750 mg 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。 〔探索的目的〕 ・本剤 750 mg を単回静脈内点滴投与したときの B 型肝炎ワクチン接種期間中及び接種後の Ig クラススイッチを検討する。 ・本剤 750 mg を単回静脈内点滴投与したときの経口コレラワクチン（Dukoral）に対する分泌型 IgA 応答を検討する。
治験の種類	第Ⅰ相、免疫応答検討試験
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、非劣性 被験者を、プラセボ群又は本剤群に 1：1 の割合で無作為割付し、二重盲検下で治験薬の投与を行った。また、すべての被験者について、非経口 B 型肝炎ワクチンを 3 回（4、32 及び 60 日目）、経口コレラワクチン（Dukoral）を 2 回（4 及び 18 日目）投与した。 治験薬投与後 60 日目までを投与期、61～127 日目を観察期とし、さらに治験薬投与 6 ヵ月後に、PML 又は悪性腫瘍の有無について、電話による調査を行った。
対象	1. 対象：健康成人 2. 選択基準 以下のすべてを満たす者を対象とした。 (1)　年齢が 18 歳以上、39 歳以下の者。 (2)　BMI が 18 kg/m^2 以上、32 kg/m^2 以下の者。 (3)　女性の場合、次のいずれかに該当する者。 ・スクリーニング開始の 1 年以上前に閉経している者。 ・不妊手術を受けている者。 ・妊娠する可能性のある場合には、同意取得時から治験薬投与後 6 ヵ月まで、適切な避妊法を 2 種類併用することに同意する者、又は異性との性交を完全に絶つことに同意する者。 (4)　男性の場合、次のいずれかに該当する者〔不妊手術（精管切除術）歴は問わない〕。 ・治験期間中及び治験薬投与後 6 ヵ月まで、適切なバリア法による避妊の実施に同意する者。 ・異性との性交を完全に絶つことに同意する者。 (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。 (6)　治験に必要な点滴及び採血のための静脈が適切に確保できる者。

表 2.7.6.8-1　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) HBV への曝露歴がある者。 (2) 投与回数に関わらず B 型肝炎ワクチンを接種したことがある者、又はヘルスケア施設の従業員であった者。 (3) B 型肝炎の感染歴又は B 型肝炎ワクチン投与歴があり、スクリーニング時の血清反応が陽性であった者。 (4) コレラの感染歴がある者、又は投与回数に関わらず経口コレラワクチンを投与されたことがある者。 (5) 重大な心血管、肺、肝、腎、胃腸、泌尿生殖器、血液学、免疫学、精神又は他の医学的に重要な疾患の既往がある者。 (6) 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、若しくは治験期間中の神経学的検査、PML の自覚症状又は他覚所見チェックリストの結果に影響を及ぼすような神経障害の既往がある者。 (7) 凝固障害の既往がある者、若しくは抗凝固薬（ワルファリン、ヘパリン等）による治療歴がある又は治療中である者。 (8) 副腎皮質ステロイド（局所、経鼻、注腸等を含む）、免疫調節薬（AZA 等）、又は他の免疫抑制薬（ミコフェノール酸、タクロリムス、抗 TNFα 抗体等）による継続的又は定期的治療を必要とする疾患を有する者。 (9) ハーブ系、ホメオパシー又は自然系サプリメントを常用している者（免疫刺激作用の有無を問わない）。組入れから 30 日間はこれらサプリメントは使用不可とした。 (10) スクリーニング期間中に授乳中の女性又は血清妊娠検査が陽性の女性、若しくは治験薬投与前の尿妊娠検査が陽性の女性。治験期間中に妊娠を予定している女性も除外する。 (11) 被験者の安全を脅かす、又は本剤投与時の臨床検査結果やデータの解釈に影響を及ぼす可能性があると治験担当医師が判断した急性疾患（単核細胞症等）に 30 日以内に罹患した者。 (12) 下記以外の悪性腫瘍の既往が見られた者。 ・適切に治療された限局性皮膚基底細胞癌。 ・適切に治療され、組入れ前少なくとも 1 年間再発が見られない皮膚扁平上皮癌。 ・適切に治療され、組入れ前少なくとも 3 年間再発が見られない子宮頚部上皮内癌。 (13) スクリーニング前 30 日以内に全身麻酔を要する手術を受けた者、又は治験期間中に全身麻酔を要する手術の予定がある者。全身麻酔を必要としない医学的に必要な小手術の治験期間中の実施は可とする。 (14) スクリーニング時又は治験薬投与前の PML 自覚症状チェックリストにおいて、何らかの自覚症状が見られた者。 (15) スクリーニング前 60 日以内に献血した者。 (16) 規定の来院ができない又は治験手順を遵守できない者と判断された者。 (17) 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 (1) 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。 ・血液生化学検査：クレアチニン、ALT、AST、ALP、ビリルビン。 ・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。 (2) スクリーニング時に、尿検査値が基準範囲を外れており、治験担当医師が臨床的に問題となると判断した者。 (3) 下記のスクリーニング検査結果が陽性であった者。 HBc 抗体、HBs 抗原、HBs 抗体

表 2.7.6.8-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象（続き）	感染症関連の除外基準 (1) HCV 又は HIV 感染の既往又は現病歴がある者。被験者はスクリーニング時にこれらの検査を受ける必要がある。 (2) 先天性又は後天性免疫不全症候群（分類不能な免疫不全症、HIV 感染、臓器移植等）である者。 (3) コントロール不良又は重症の感染症を有する者。 (4) 日和見感染症の既往がある者。 (5) 結核の既往がある者、結核の治療歴がある者、又は活動性若しくは潜伏性結核の現病歴がある者。結核の既往がない被験者については、組入れ前 3 ヵ月以内のツベルクリン反応検査が陰性（10 mm 未満の硬結）又は QuantiFERON 検査が陰性であり、かつ組入れ前 6 ヵ月以内の胸部 X 線検査で結核が除外される必要がある。 薬理学関連の除外基準 (1) 過去に本剤の治験に参加したことがある者。 (2) 治験薬投与前 30 日以内に他の治験に参加した者。 (3) 治験薬投与前 6 ヵ月以内に既承認又は未承認の他のモノクローナル抗体の投与を受けた者。 (4) 組入れ前 30 日以内に副腎皮質ステロイドの投与を受けた者。 (5) 組入れ前 90 日以内に免疫調節薬、免疫抑制薬又はワクチンの投与を受けた者。 (6) ナタリズマブ、エファリズマブ、リツキシマブ、ミコフェノール酸又は PML との関連がある他の薬剤の投与を受けた者。 (7) 過去 1 年以内に、不正薬物の使用歴又はアルコール依存症の既往若しくは現病歴がある者。 (8) スクリーニング時又は治験薬投与前の尿中薬物及びアルコール検査が陽性であった者。
計画被験者数	125 例 【計画被験者数の設定根拠】 B 型肝炎ワクチンに対するセロコンバージョン率について、本剤群のプラセボ群に対する非劣性を示すため、B 型肝炎ワクチンに対するセロコンバージョン率を 90%と仮定すると、80%の検出力で投与群間差の片側 95%信頼区間の下限値が 15%の非劣性マージン内に収まるには、評価可能例数として 1 群 55 例が必要である。評価可能率を 90%と仮定し、無作為割付例数として 125 例を設定した。
投与方法・投与量及び投与期間	本剤群では 1 日目に本剤 750 mg（0.9%生理食塩液 250 mL で希釈）を 30 分かけて単回静脈内点滴投与した。プラセボ群では、プラセボとして 0.9%生理食塩液 250 mL を 30 分かけて単回静脈内点滴投与した（最大 60 分までの投与時間延長は可とした）。
評価項目及び評価基準	1. 主要評価項目 ・74 日目における B 型肝炎ワクチンに対するセロコンバージョン率（セロコンバージョンは抗 HBs 抗体価 10 IU/L 以上と定義） 2. 副次評価項目 ・74 日目における抗 HBs 抗体価のベースラインからの変化量 ・74 日目における経口コレラワクチンに対するセロコンバージョン率 ・有害事象、重篤な有害事象、バイタルサイン及び臨床検査値 3. 探索的評価項目 ・B 型肝炎ワクチンに対する IgM 及び IgG 応答を示した被験者の割合 ・経口コレラワクチンに対する血清中 IgM、IgG 及び IgA 並びに分泌型 IgA 応答を示した被験者の割合 4. 薬力学的評価項目 ・MAdCAM-1-Fc 結合率（$\alpha_4\beta_7$ インテグリン飽和度） ・末梢血中における β_7 インテグリン高発現 $CD4^+$ 及び $CD8^+$ リンパ球数の頻度

表 2.7.6.8-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法	1. 薬理学的作用 (1) 主要評価項目 主要評価項目は「治験実施計画書に適合した解析対象集団」を対象に解析を行った。「治験実施計画書に適合した解析対象集団」は、「正しい割付治験薬の投与が完了し、ベースラインと 74 日目の血清学的評価が完了、予定した B 型肝炎ワクチンのすべての投与が完了（4 回目投与は除く）、免疫調節薬・副腎皮質ステロイド剤が投与 90 日前～74 日目まで使用されていない、74 日目まで免疫応答解析に重大な影響を及ぼす主要な疾病がない、本剤群では 74 日目の薬物濃度が測定可能な被験者」と定義した。 主要評価項目の解析として、本剤群とプラセボ群の B 型肝炎ワクチンに対する 74 日目のセロコンバージョン率の投与群間差の点推定値及び区間推定を算出し、この区間推定の下限を-δ と比較した（非劣性マージン δ は 15%と定めた）。下限が-15%よりも大きい場合、本剤群とプラセボ群との B 型肝炎ワクチンに対するセロコンバージョン率に差がないと結論した。また、主要評価項目については「ITT 解析対象集団」を対象とした感度解析も行った。 (2) 副次評価項目 副次評価項目の解析として、「治験実施計画書に適合した解析対象集団」を対象に、ベースライン及び各来院時の抗 HBs 抗体価の幾何平均値及び 95%信頼区間を投与群別に要約した。また、「Dukoral 解析対象集団」（Dukoral に対する免疫応答の評価が可能な検体が得られた被験者と定義）を対象に、経口コレラワクチン（Dukoral）に対する 74 日目のセロコンバージョン率の投与群間差の点推定値及び区間推定を算出した。 (3) その他の評価項目 薬力学データ及び血液細胞の免疫表現型の結果は評価時点ごとに要約し、要約統計量を示した。 2. 薬物動態 「薬物動態データの解析対象集団」は「本剤が投与され、少なくとも 1 つの薬物動態データを有する被験者」と定義した。「薬物動態データの解析対象集団」を対象として、各被験者の MLN0002 の血清中濃度を評価時点ごとに示した。また、薬物動態学的パラメータをモデルによらない解析により推定し、要約統計量を算出した。 3. 安全性 「安全性データの解析対象集団」は「治験薬が投与されたすべての被験者」と定義した。「安全性データの解析対象集団」を対象として、以下の解析を行った。 (1) 有害事象 有害事象は MedDRA/J ver.15.0 を用いて読み替え、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。治験薬投与開始後に発現した有害事象を、SOC 及び PT 別に例数及び頻度集計を投与群別に行った。 (2) 臨床検査値、心電図、バイタルサイン 計量値について、各評価時点の観察値及びベースラインからの変化量を投与群別に算出した。また、心電図異常を投与群別に示した。
代表施設名 及び施設数	[redacted]（英国） 1 施設
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.8.1.2 試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.8-2 に示した。

表 2.7.6.8-2　試験スケジュール

治験手順	スクリーニング	投与		検体採取／観察期					
	Day -28～-1	Day 1 投与前 [1]	Day 1 投与後	Day 4 （±1日）	Day 18 （±2日）	Day 32 （±3日）	Day 60 （±3日）	Day 74 （±7日）	Day 127（終了時） ／中止時 [2] （±7日）
同意取得 [3]	X								
ウォレットカード	X								
人口統計学的データ、既往歴	X								
診察 [4]	X	X		X	X	X	X	X	X
バイタルサイン [5]	X	X	X	X	X	X	X	X	X
心電図	X							X	
結核スクリーニング [6]	X								
胸部X線 [7]	X								
PMLチェックリスト [8]	X	X				X		X	X
血液生化学検査	X	X [1]				X		X	X
血液学的検査	X	X [1]				X		X	X
凝固検査	X							X	
尿検査	X								X
アルコール／薬物検査 [9]	X	X							
HCV、HIV検査	X								
血清妊娠検査 [10]	X								X
尿妊娠検査 [11]		X		X	X	X	X		
AVA [12]		X				X	X	X	X
薬物動態用採血		X	X [13]		X	X	X	X	X
薬力学用採血		X		X	X	X	X	X	X
HBc抗体	X								
HBs抗原	X								
HBs抗体	X				X	X [14]	X [14]	X	

表 2.7.6.8-2　試験スケジュール（続き）

	スクリーニング	投与		検体採取/観察期					
	Day -28～-1	Day 1 投与前 [1)]	Day 1 投与後	Day 4 （±1日）	Day 18 （±2日）	Day 32 （±3日）	Day 60 （±3日）	Day 74 （±7日）	Day 127（終了時） ／中止時 [2)] （±7日）
抗コレラトキシン抗体（血清）		X			X	X	X	X	
抗コレラトキシン抗体（唾液）		X			X	X	X	X	
抗コレラトキシン抗体（便）		X [21)]			X	X	X		
免疫表現型検査		X		X	X	X		X	
組入れ [15)] 及び治験薬投与		X							
B型肝炎ワクチン投与 [16)]				X		X	X		X [17)]
経口コレラワクチン投与 [16)]				X	X				
併用薬及び併用療法 [18)]	X	X	X	X	X	X	X	X	X
有害事象 [19)]		X	X	X	X	X	X	X	X
重篤な有害事象 [20)]	X	X	X	X	X	X	X	X	X

1) 1日目の投与前評価は、バイタルサイン、血液生化学検査、血液学的検査、抗コレラトキシン抗体用の便検体採取を除き、治験薬投与前24時間以内に実施した。バイタルサインは1日目（投与前及び投与後）に測定した。血液生化学及び血液学的検査は、入院開始から投与開始までのいずれかの時点で実施した。抗コレラトキシン抗体用便検体の採取は、スクリーニング期間中のいずれか又は投与前評価の範囲期間内に実施した。

2) 治験に組み入れられた（治験薬が投与された）被験者について、治験実施計画書に従い127日目までの評価を行うこととした。治験を中止した被験者については、可能な限り速やかに来院のうえ、中止時評価を実施することとした（中止時評価は127日目の評価と同じとした）。

3) 同意取得の際、被験者にPMLに関する情報を提供し、被験者はそれらを自宅に持ち帰ることとした。

4) 標準的な神経学的検査を含む、すべての診察は治験責任医師又は治験分担医師が実施した。被験者を治験に組み入れる際は、スクリーニング時及び1日目（投与前）の診察で臨床的に問題となる所見がないことを確認した。治験薬投与後の診察及び神経学的検査に臨床的に問題となる所見が見られた場合は、有害事象として記録した。

5) バイタルサインには血圧、心拍数、体温、身長及び体重が含まれる。身長及び体重はスクリーニング期間中に測定し、体重は1日目（投与前）にも測定した。血圧、心拍数及び体温は各来院日及び1日目の治験薬投与前及び投与約1時間後に測定した。1日目の治験薬投与前に臨床的に問題となる異常がないことを確認した。治験薬投与後にバイタルサインの臨床的に問題となる所見が見られた場合は、有害事象として記録した。

6) 組入れ前3ヵ月以内のツベルクリン反応検査が陰性（硬結が10 mm未満）又はQuantiFERON®検査が陰性であることを確認した。

7) スクリーニング前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線検査に代用できることとした。

8) 治験への組入れに際し、スクリーニング時及び1日目（投与前）のPMLチェックリストの結果が陰性であることを確認した。

9) スクリーニング時及び1日目（投与前）の尿中薬物及びアルコール検査が陰性であることを確認した。

10) スクリーニング時の血清妊娠検査が陰性であることを確認した後に、治験薬を投与した。

11) 尿妊娠検査を1日目の投与前、4、32及び60日目のB型肝炎ワクチン接種前並びに4及び18日目の経口コレラワクチン投与前に実施した。治験薬又はワクチン投与前には、投与前の尿妊娠検査が陰性であることを確認した。

12) AVA用及び薬物動態用採血の両方を実施する来院日では、これらの採血を同時に実施した。

13) 1日目の投与後の薬物動態用採血は、治験薬投与終了後10 (± 5) 分に実施した。

14) HBs抗体測定用の採血は、32及び60日目のB型肝炎ワクチンの接種前に実施した。

15) スクリーニング時及び1日目（該当する場合は投与前）の診察（神経学的検査を含む）、バイタルサイン、胸部X線、心電図、血液生化学検査、血液学的検査、凝固検査及び尿検査で臨床的に問題となる所見がなく、本治験への組入れのためのすべての適格基準に適合していることを確認した。治験薬が投与された時点で治験に組み入れられたものと判断された。
16) ワクチン投与は、ワクチン投与日のすべての検体採取及び評価後に実施した。
17) HBVに対する防御免疫の獲得に失敗した被験者（抗HBs IgG抗体価が10 IU/L未満）は、127日目にブースター投与を実施することとした。これらの被験者については、127日目の3～5週後に治験実施医療機関に来院し、抗HBs IgG抗体測定を行うこととした。その結果、セロコンバージョンが見られなかった場合、適切な追跡調査のためかかりつけ医に診てもらうこととした。
18) 併用薬及び併用療法は治験薬投与14日前から記録した。
19) 有害事象の収集は1日目の治験薬投与後から開始した。電話により有害事象と疑われる事象が報告された場合は、治験責任医師の判断により、治験実施医療機関で更なる評価を実施することとした。
20) 重篤な有害事象及び重篤なPTEの報告及び収集は、同意取得後から開始した。
21) 抗コレラトキシン抗体測定用の便検体採取は、スクリーニング時又は投与前評価の範囲期間内のいずれかの時点で実施した。

2.7.6.8.2 試験成績

2.7.6.8.2.1 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 2.7.6.8-3 に示した。

127 例が無作為割付され、全例が二重盲検下で治験薬を投与された。125 例が治験を完了し、中止例は 2 例（各群 1 例）であった。プラセボ群の 1 例は有害事象（肘部の皮膚損傷）により 30 日目に中止した。本剤群の 1 例は治験薬投与後に来院ができなくなり、22 日目に中止した。

無作為割付された 127 例が、「安全性データの解析対象集団」、「ITT 解析対象集団」に採用され、「治験実施計画書に適合した解析対象集団」には 123 例が採用された。また、「Dukoral 解析対象集団」には 125 例が採用された。

表 2.7.6.8-3　被験者の内訳

	プラセボ n=63	MLN0002 n=64	計 n=127
無作為割付された被験者	63 (100)	64 (100)	127 (100)
安全性データの解析対象集団 [1)]	63 (100)	64 (100)	127 (100)
ITT 解析対象集団 [2)]	63 (100)	64 (100)	127 (100)
治験実施計画書に適合した解析対象集団 [3)]	62 (98)	61 (95)	123 (97)
Dukoral 解析対象集団 [4)]	62 (98)	63 (98)	125 (98)
薬物動態データの解析対象集団	-	64 (100)	64 (50)
治験完了 [5)]	62 (98)	63 (98)	125 (98)
治験中止（理由）	1 (2)	1 (2)	2 (2)
有害事象	1 (2)	0	1 (<1)
治験実施計画書からの逸脱	0	1 (2)	1 (<1)
治験依頼者の決定	0	0	0
自発的な中止	0	0	0

数字は例数、(　)内は%
%は「ITT 解析対象集団」の被験者数を分母にして求めた。
1)　「安全性データの解析対象集団」は、二重盲検薬剤を投与されたすべての被験者とした。
2)　「ITT 解析対象集団」は、二重盲検薬剤を投与されたすべての無作為割付された被験者とした。
3)　「治験実施計画書に適合した解析対象集団」は、重大な治験実施計画書からの逸脱のないすべての被験者とした。
4)　「Dukoral 解析対象集団」は、抗コレラトキシン抗体の評価が可能な検体を有するすべての被験者とした。
5)　治験完了例は 127 日目の評価を完了した被験者と定義した。
総括報告書（5.3.4.1-2）Table 10-1、Table 11-1 から引用

（2）人口統計学的特性

「ITT 解析対象集団」の人口統計学的特性を表 2.7.6.8-4 に示した。

女性（31%）に比べ男性（69%）の割合が高く、大部分の被験者が白人（93%）であった。年齢は 19～39 歳（中央値は 27.0 歳）、BMI は 18.5～31.9 kg/m^2（中央値は 24.8 kg/m^2）であった。白人の割合が本剤群はプラセボ群よりやや高かった以外、投与群間の人口統計学的特性に大きな違いは見られなかった。

表 2.7.6.8-4　人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）

	プラセボ n=63	MLN0002 n=64	計 n=127
性別［例数 (%)］			
男性	43 (68)	44 (69)	87 (69)
女性	20 (32)	20 (31)	40 (31)
人種［例数 (%)］			
白人	56 (89)	62 (97)	118 (93)
黒人	1 (2)	1 (2)	2 (2)
アジア人	2 (3)	1 (2)	3 (2)
その他	4 (6)	0	4 (3)
民族［例数 (%)］			
ヒスパニック又はラテン系	1 (2)	0	1 (<1)
非ヒスパニック又は非ラテン系	62 (98)	64 (100)	126 (99)
報告なし	0	0	0
年齢（歳）[1]			
平均値（標準偏差）	27.3 (5.33)	27.7 (5.64)	27.5 (5.47)
中央値	26.0	28.5	27.0
最小値、最大値	19, 38	19, 39	19, 39
身長（cm）			
平均値（標準偏差）	173.1 (7.94)	173.4 (8.89)	173.3 (8.40)
中央値	174.0	174.5	174.0
最小値、最大値	154, 188	148, 190	148, 190
体重（kg）			
平均値（標準偏差）	76.2 (11.53)	75.0 (13.48)	75.6 (12.51)
中央値	75.4	73.9	74.5
最小値、最大値	54.5, 112.5	47.9, 107.2	47.9, 112.5
BMI（kg/m^2）[2]			
平均値（標準偏差）	25.4 (2.71)	24.8 (3.34)	25.1 (3.04)
中央値	25.0	24.6	24.8
最小値、最大値	20.0, 31.8	18.5, 31.9	18.5, 31.9

1) 年齢は、（1 + 初回投与日 − 誕生日）/ 365.25 から求めた。
2) BMI = 体重(kg) / 身長$(m)^2$
総括報告書（5.3.4.1-2）Table 10-2 から引用

2.7.6.8.2.2 薬物動態の解析

（1）MLN0002 の薬物動態

本剤 750 mg 投与後、74 日目の MLN0002 の平均血清中濃度は 20.1 μg/mL であった。74 日目に抗 HBs 抗体の免疫応答なしの被験者（平均 17.2 μg/mL）と免疫応答ありの被験者（平均 20.5 μg/mL）において、MLN0002 の血清中濃度は同程度であった。

本剤 750 mg 投与後の薬物動態学的パラメータは、C_{max} の平均値は 242.97 μg/mL、AUC_{∞} の平均値は 5928.55 μg･day/mL であった。また、$T_{1/2z}$ の平均値は 26.21 日であった。

2.7.6.8.2.3 薬理学的作用の解析

（1）主要評価項目

「治験実施計画書に適合した解析対象集団」における、74 日目の B 型肝炎ワクチンに対するセロコンバージョン率（免疫応答ありの被験者の割合）を表 2.7.6.8-5 に示した。

プラセボ群及び本剤群のセロコンバージョン率は、それぞれ 90.3%（56/62 例）及び 88.5%（54/61 例）であった。74 日目の本剤群のプラセボ群に対するセロコンバージョン率の投与

群間差（95%信頼区間）は-1.8%（-12.7%～9.1%）であり、信頼区間の下限限界（-12.7%）は非劣性マージンの-15.0%内に収まっていた。

表 2.7.6.8-5　74 日目における B 型肝炎ワクチンに対するセロコンバージョン率
（治験実施計画書に適合した解析対象集団）

	プラセボ n=62	MLN0002 n=61
セロコンバージョン［例数 (%)］	56 (90.3)	54 (88.5)
95%信頼区間	(83.0, 97.7)	(80.5, 96.5)
プラセボ群との差		-1.8
プラセボ群との差の 95%信頼区間		(-12.7, 9.1)

セロコンバージョンは、抗 HBs 抗体価が 10 IU/L 以上と定義した。
総括報告書（5.3.4.1-2）Table 11-2 から引用

また、「ITT 解析対象集団」での成績は、「治験実施計画書に適合した解析対象集団」の結果と同様であった。

（2）副次評価項目

1）B 型肝炎ワクチン投与後の抗 HBs 抗体価

「治験実施計画書に適合した解析対象集団」における、B 型肝炎ワクチン投与後の抗 HBs 抗体価の幾何平均値の推移を表 2.7.6.8-6 に示した。

B 型肝炎ワクチンの最終接種日である 60 日目における抗 HBs 抗体価の幾何平均値（CV%）は、プラセボ群及び本剤群でそれぞれ 15.2（±365.8）IU/L 及び 16.3（±501.3）IU/L であった。また、最終接種 2 週後である 74 日目における抗 HBs 抗体価の幾何平均値（CV%）は、プラセボ群及び本剤群でそれぞれ 114.4（±539.6） IU/L 及び 129.6（±359.3） IU/L であった。

表 2.7.6.8-6　抗 HBs 抗体価の幾何平均値の推移（治験実施計画書に適合した解析対象集団）

		プラセボ n=62	MLN0002 n=61
ベースライン			
	例数	31	24
	幾何平均値（CV%）[1)]	1.0 (12.5)	1.2 (51.9)
	95%信頼区間	(1.0, 1.1)	(1.0, 1.5)
18 日目			
	例数	40	39
	幾何平均値（CV%）[1)]	1.3 (73.5)	2.5 (501.0)
	95%信頼区間	(1.1, 1.7)	(1.4, 4.5)
32 日目			
	例数	41	37
	幾何平均値（CV%）[1)]	1.6 (99.9)	2.3 (472.8)
	95%信頼区間	(1.2, 2.0)	(1.3, 4.2)
60 日目			
	例数	59	58
	幾何平均値（CV%）[1)]	15.2 (365.8)	16.3 (501.3)
	95%信頼区間	(9.9, 23.2)	(10.2, 26.3)
74 日目			
	例数	62	59
	幾何平均値（CV%）[1)]	114.4 (539.6)	129.6 (359.3)
	95%信頼区間	(71.6, 182.8)	(84.9, 197.7)

単位：IU/L
1) 測定値が定量範囲上限を超えた場合は、定量範囲上限の 1000 IU/L とみなして算出した。
総括報告書（5.3.4.1-2）Table 11-4 から引用

また、「ITT 解析対象集団」での成績は、「治験実施計画書に適合した解析対象集団」の結果と同様であった。

2）経口コレラワクチン（Dukoral）に対する免疫応答

「Dukoral 解析対象集団」における、74 日目の経口コレラワクチンに対するセロコンバージョン率（免疫応答ありの被験者の割合）を表 2.7.6.8-7 に示した。

セロコンバージョン率は、プラセボ群及び本剤群でそれぞれ 96.8%（60/62 例）及び 82.5%（52/63 例）であった。74 日目の本剤群のプラセボ群に対するセロコンバージョン率の投与群間差（95%信頼区間）は-14.2%（-24.6%～-3.9%）であり、経口コレラワクチンに対するセロコンバージョン率は、本剤群ではプラセボ群より低かった。

また、「ITT 解析対象集団」での成績は、「Dukoral 解析対象集団」の結果と同様であった。

表 2.7.6.8-7　74 日目における経口コレラワクチンに対するセロコンバージョン率（Dukoral 解析対象集団）

	プラセボ n=62	MLN0002 n=63
セロコンバージョン［例数 (%)］	60 (96.8)	52 (82.5)
95%信頼区間	(92.4, 100.0)	(73.2, 91.9)
プラセボ群との差		-14.2
プラセボ群との差の 95%信頼区間		(-24.6, -3.9)

セロコンバージョンは、血清中 IgG、IgA 及び/又は IgM がベースラインから 4 倍の増加と定義した。
「Dukoral 解析対象集団」は、抗コレラトキシン抗体の評価が可能な検体を有するすべての被験者とした。
総括報告書（5.3.4.1-2）Table 11-6 から引用

経口コレラワクチンに対するセロコンバージョン率の経時的推移を表 2.7.6.8-8 に示した。

各測定時点のセロコンバージョン率は、本剤群ではプラセボ群と比較していずれも低かった。

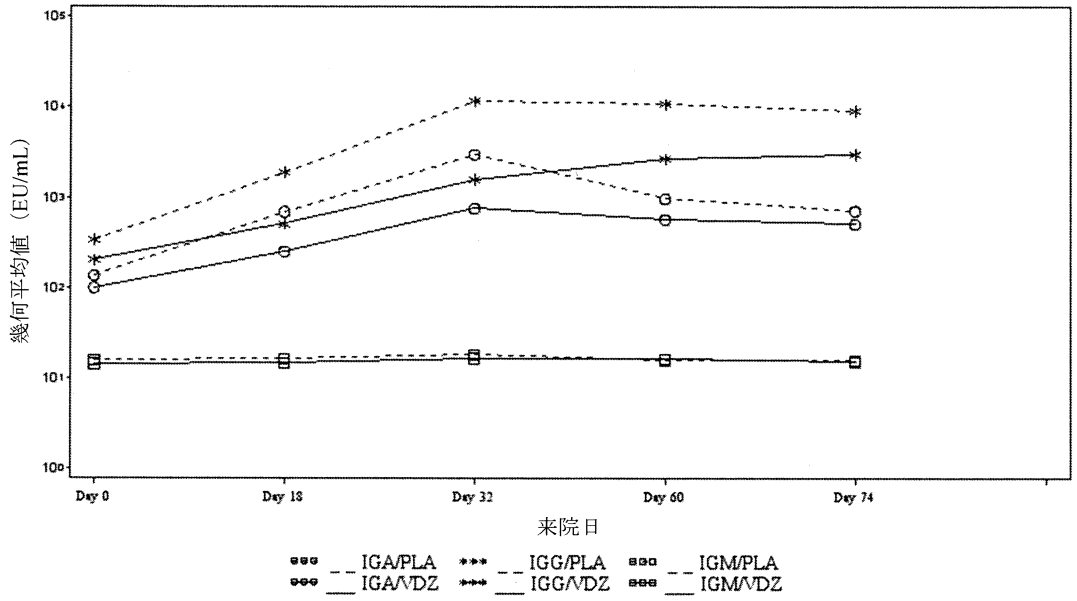
表 2.7.6.8-8　経口コレラワクチンに対するセロコンバージョン率の推移
（Dukoral 解析対象集団）

		プラセボ n=62	MLN0002 n=63
いずれかの来院日	セロコンバージョンした［例数 (%)］	60 (96.8)	54 (85.7)
	95%信頼区間	(92.4, 100.0)	(77.1, 94.4)
18 日目	セロコンバージョン［例数 (%)］	35 (56.5)	23 (36.5)
	95%信頼区間	(44.1, 68.8)	(24.6, 48.4)
32 日目	セロコンバージョン［例数 (%)］	56 (90.3)	49 (77.8)
	95%信頼区間	(83.0, 97.7)	(67.5, 88.0)
60 日目	セロコンバージョン［例数 (%)］	59 (95.2)	52 (82.5)
	95%信頼区間	(89.8, 100.0)	(73.2, 91.9)
74 日目	セロコンバージョン［例数 (%)］	60 (96.8)	52 (82.5)
	95%信頼区間	(92.4, 100.0)	(73.2, 91.9)

セロコンバージョンは、血清中 IgG、IgA 及び/又は IgM がベースラインから 4 倍の増加と定義した。
「Dukoral 解析対象集団」は、抗コレラトキシン抗体の評価が可能な検体を有するすべての被験者とした。
総括報告書（5.3.4.1-2）Table 11-7 から引用

経口コレラワクチンに対する免疫応答による血清中 IgG、IgM 及び IgA の幾何平均値の推移を図 2.7.6.8-1 に示した。

血清中抗コレラトキシン IgG 及び IgA は、本剤群と比較してプラセボ群で高く、32 日目及び 74 日目の IgG はそれぞれ約 7.4 倍及び 3.1 倍、IgA はそれぞれ約 4.0 倍及び 1.4 倍プラセボ群の方が高かった。



PLA = プラセボ、VDZ = MLN0002
総括報告書（5.3.4.1-2）Figure 11-1 から引用

図 2.7.6.8-1　経口コレラワクチンに対する血清中 IgG、IgM 及び IgA の幾何平均値の推移（Dukoral 解析対象集団）

（3）その他の評価項目

1）コレラトキシンに対する唾液及び便中の分泌型 IgA

「ITT 解析対象集団」において、唾液中の IgA 全体に対するコレラトキシンに特異的な IgA の比率は、プラセボ群と本剤群で差を認めなかった。しかし、便中の IgA 全体に対するコレラトキシンに特異的な IgA の比率は、本剤群と比較してプラセボ群で高い傾向が見られた。32 日目（経口コレラワクチンの最終投与 2 週後）では、IgA 全体に対するコレラトキシンに特異的な IgA の割合の平均値（標準偏差）は、プラセボ群及び本剤群でそれぞれ 1.33（±2.642）%及び 0.27（±0.640）%であった。

2）血清中ビブリオ菌抗体価

「Dukoral 解析対象集団」において、経口コレラワクチンに対する血清中ビブリオ菌抗体価（Inaba 株及び Ogawa 株）について経時的に検討した。いずれのビブリオ菌株についても、高抗体価（2560 以上）及び中等度抗体価（160 以上 1280 以下）の被験者の割合は、32 日目に本剤群と比較してプラセボ群で高くなった。

3）薬力学マーカー（MAdCAM-1-Fc 結合率）

メモリーヘルパーT 細胞（$CD4^+CD45RO^{high}$）上に発現している $\alpha_4\beta_7$ インテグリン飽和度を MAdCAM-1-Fc 結合阻害測定法により検討した。その結果、$CD4^+CD45RO^{high}$ 細胞上での本剤の $\alpha_4\beta_7$ インテグリン結合率の平均値は、プラセボ群及び本剤群でそれぞれ 36.84%及び 97.37%であり、本剤投与後の $\alpha_4\beta_7$ インテグリンはほぼ飽和状態であることが示された。

4）免疫表現型

エフェクターメモリーT 細胞（CD4 又は CD8、$CCR7^-$、$CD45RO^+$で定義）、セントラルメモリーT 細胞（CD4 又は CD8、$CCR7^+$、$CD45RO^+$）、ナイーブ T 細胞（CD4 又は CD8、$CCR7^+$、$CD45RO^-$）、制御性 T 細胞（CD4 又は CD8、$CD25^+$、$CD127lo^-$）、β_7^+又はβ_7^-メモリー（$CD45RO^+$）又はナイーブ（$CD45RO^-$）T 細胞の末梢血細胞集団の比率について検討した。エフェクターメモリーT 細胞、セントラルメモリーT 細胞、制御性 T 細胞の比率について、ベースラインからの有意な変化は見られなかった。β_7^+表現細胞には有意な変化が見られなかったが、β_7^-ナイーブ細胞については、プラセボ群では減少したのに対し、本剤群では増加した。

5）免疫原性

本剤群の 1 例に AVA が検出された。最初に AVA が検出されたのは 60 日目（抗体価：25）で、74 日目及び 127 日目でも AVA 陽性であった（いずれも抗体価：3125）。当該被験者において、安全性の問題は見られず、MLN0002 の血清中濃度は、AVA 陽性であった 3 時点で定量限界未満であった。

2.7.6.8.2.4 安全性の評価

（1）有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.7.6.8-9 に示した。

全体で 91 例（72%）が治験薬投与後に有害事象を発現した。プラセボ群及び本剤群での有害事象の発現頻度はそれぞれ 79%（50/63 例）及び 64%（41/64 例）であり、本剤群でより低かった。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、プラセボ群及び本剤群でそれぞれ 35%（22/63 例）及び 34%（22/64 例）と同程度であった。有害事象の程度はすべて軽度又は中等度で、高度の有害事象はなかった。重篤な有害事象がプラセボ群 1 例に見られた。また、治験中止に至った有害事象がプラセボ群 1 例に見られた。

表 2.7.6.8-9　有害事象の概要（安全性データの解析対象集団）

有害事象の内容	プラセボ n=63	MLN0002 n=64	計 n=127
すべての有害事象	50 (79)	41 (64)	91 (72)
治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象	22 (35)	22 (34)	44 (35)
治験中止に至った有害事象	1 (2)	0	1 (<1)
重篤な有害事象	1 (2)	0	1 (<1)
重篤な感染症	0	0	0
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%
有害事象は、治験薬投与後 127 日目までに発現した事象又はベースライン時にあった事象がベースライン後にその程度が悪化した事象と定義した。
総括報告書（5.3.4.1-2）Table 12-1 から引用

（2）有害事象

すべての有害事象の発現頻度をSOC、PTごとに表2.7.6.8-10に示した。

発現頻度が高かった有害事象は、SOC別で、「感染症および寄生虫症」（プラセボ群及び本剤群でそれぞれ38%及び31%）、「神経系障害」（それぞれ22%及び20%）、「胃腸障害」（それぞれ16%及び22%）及び「筋骨格系および結合組織障害」（それぞれ13%及び14%）であり、それ以外の有害事象の全体でのSOC別発現頻度は10%未満であった。

発現頻度が高かった有害事象は、PT別で、頭痛（プラセボ群及び本剤群でそれぞれ13%及び19%）、ウイルス性上気道感染（それぞれ13%及び13%）、上気道感染（それぞれ5%及び6%）及び胃腸炎（それぞれ8%及び3%）であった。プラセボ群と比較して本剤群で発現頻度が5%以上高かった有害事象は、頭痛（プラセボ群及び本剤群でそれぞれ13%及び19%）及び悪心（それぞれ0%及び6%）であった。

表2.7.6.8-10　有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）

SOC PT	プラセボ n=63	MLN0002 n=64	計 n=127
有害事象発現例数	50 (79)	41 (64)	91 (72)
感染症および寄生虫症	24 (38)	20 (31)	44 (35)
上気道感染	3 (5)	4 (6)	7 (6)
鼻炎	3 (5)	2 (3)	5 (4)
鼻咽頭炎	3 (5)	1 (2)	4 (3)
咽頭炎	0	1 (2)	1 (<1)
扁桃炎	0	1 (2)	1 (<1)
副鼻腔炎	1 (2)	0	1 (<1)
ウイルス性上気道感染	8 (13)	8 (13)	16 (13)
ウイルス性胃腸炎	2 (3)	1 (2)	3 (2)
胃腸炎	5 (8)	2 (3)	7 (6)
尿路感染	1 (2)	1 (2)	2 (2)
口腔ヘルペス	0	1 (2)	1 (<1)
下気道感染	0	1 (2)	1 (<1)
感染性皮膚嚢腫	0	1 (2)	1 (<1)
インフルエンザ	2 (3)	0	2 (2)
胃腸障害	10 (16)	14 (22)	24 (19)
悪心	0	4 (6)	4 (3)
嘔吐	0	1 (2)	1 (<1)
腹痛	3 (5)	2 (3)	5 (4)
上腹部痛	1 (2)	0	1 (<1)
下痢	3 (5)	2 (3)	5 (4)
腹部膨満	0	1 (2)	1 (<1)
鼓腸	0	1 (2)	1 (<1)
腹部不快感	1 (2)	1 (2)	2 (2)
おくび	0	1 (2)	1 (<1)
便秘	0	1 (2)	1 (<1)
排便回数増加	0	1 (2)	1 (<1)
口唇潰瘍	0	1 (2)	1 (<1)
口腔内潰瘍形成	2 (3)	0	2 (2)
歯痛	1 (2)	0	1 (<1)

表 2.7.6.8-10　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=63	MLN0002 n=64	計 n=127
神経系障害	14 (22)	13 (20)	27 (21)
頭痛	8 (13)	12 (19)	20 (16)
緊張性頭痛	1 (2)	0	1 (<1)
注意力障害	1 (2)	1 (2)	2 (2)
浮動性めまい	1 (2)	1 (2)	2 (2)
嗜眠	2 (3)	0	2 (2)
記憶障害	1 (2)	0	1 (<1)
錯感覚	1 (2)	0	1 (<1)
構語障害	1 (2)	0	1 (<1)
筋骨格系および結合組織障害	8 (13)	9 (14)	17 (13)
背部痛	2 (3)	3 (5)	5 (4)
筋骨格不快感	0	1 (2)	1 (<1)
四肢痛	0	1 (2)	1 (<1)
筋骨格系胸痛	1 (2)	0	1 (<1)
関節痛	2 (3)	3 (5)	5 (4)
筋肉痛	2 (3)	3 (5)	5 (4)
筋骨格硬直	1 (2)	0	1 (<1)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (8)	6 (9)	11 (9)
疲労	4 (6)	1 (2)	5 (4)
無力症	0	1 (2)	1 (<1)
倦怠感	0	1 (2)	1 (<1)
熱感	1 (2)	1 (2)	2 (2)
冷感	0	1 (2)	1 (<1)
血管穿刺部位血腫	0	1 (2)	1 (<1)
発熱	0	1 (2)	1 (<1)
非心臓性胸痛	0	1 (2)	1 (<1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (10)	5 (8)	11 (9)
喘鳴	0	2 (3)	2 (2)
口腔咽頭痛	1 (2)	1 (2)	2 (2)
鼻漏	1 (2)	0	1 (<1)
くしゃみ	1 (2)	0	1 (<1)
鼻閉	1 (2)	1 (2)	2 (2)
しゃっくり	0	1 (2)	1 (<1)
咳嗽	1 (2)	0	1 (<1)
鼻出血	1 (2)	0	1 (<1)
皮膚および皮下組織障害	3 (5)	4 (6)	7 (6)
ざ瘡	0	1 (2)	1 (<1)
ざ瘡様皮膚炎	1 (2)	0	1 (<1)
接触性皮膚炎	0	1 (2)	1 (<1)
皮膚炎	1 (2)	0	1 (<1)
血性水疱	0	1 (2)	1 (<1)
薬疹	0	1 (2)	1 (<1)
発疹	1 (2)	0	1 (<1)
傷害、中毒および処置合併症	8 (13)	2 (3)	10 (8)
上顆炎	0	1 (2)	1 (<1)
肉離れ	0	1 (2)	1 (<1)
関節損傷	1 (2)	1 (2)	2 (2)
擦過傷	2 (3)	0	2 (2)
裂傷	2 (3)	0	2 (2)
挫傷	1 (2)	0	1 (<1)
皮膚損傷	1 (2)	0	1 (<1)
手骨折	1 (2)	0	1 (<1)

表 2.7.6.8-10　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=63	MLN0002 n=64	計 n=127
眼障害	3 (5)	2 (3)	5 (4)
眼精疲労	1 (2)	1 (2)	2 (2)
霧視	0	1 (2)	1 (<1)
眼瞼痙攣	1 (2)	0	1 (<1)
眼瞼嚢胞	1 (2)	0	1 (<1)
精神障害	0	2 (3)	2 (2)
不安	0	1 (2)	1 (<1)
不眠症	0	1 (2)	1 (<1)
血液およびリンパ系障害	1 (2)	1 (2)	2 (2)
リンパ節炎	0	1 (2)	1 (<1)
リンパ節症	1 (2)	0	1 (<1)
免疫系障害	0	1 (2)	1 (<1)
季節性アレルギー	0	1 (2)	1 (<1)
心臓障害	1 (2)	0	1 (<1)
発作性不整脈	1 (2)	0	1 (<1)
代謝および栄養障害	1 (2)	0	1 (<1)
食欲減退	1 (2)	0	1 (<1)
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (2)	0	1 (<1)
自然流産	1 (2)	0	1 (<1)

数字は例数、( ) 内は%
MedDRA/J ver. 15.0
総括報告書（5.3.4.1-2）Table 14.4.1.2A 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」である有害事象の発現頻度を SOC、PT ごとに表 2.7.6.8-11 に示した。

治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象の発現頻度について、投与群間で大きな違いは見られなかった。

発現頻度が高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、SOC 別で、「感染症および寄生虫症」（プラセボ群及び本剤群でそれぞれ 21%及び 19%）、「胃腸障害」（それぞれ 5%及び 9%）及び「神経系障害」（それぞれ 5%及び 5%）であった。

発現頻度が高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、PT 別で、ウイルス性上気道感染（プラセボ群及び本剤群でそれぞれ 10%及び 8%）、上気道感染（それぞれ 5%及び 5%）及び胃腸炎（それぞれ 5%及び 2%）であった。これらの事象の発現頻度について、投与群間で大きな違いは見られなかった。

表 2.7.6.8-11　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	プラセボ n=63	MLN0002 n=64	計 n=127
有害事象発現例数	22 (35)	22 (34)	44 (35)
感染症および寄生虫症	13 (21)	12 (19)	25 (20)
ウイルス性上気道感染	6 (10)	5 (8)	11 (9)
ウイルス性胃腸炎	1 (2)	0	1 (<1)
上気道感染	3 (5)	3 (5)	6 (5)
咽頭炎	0	1 (2)	1 (<1)
鼻炎	0	1 (2)	1 (<1)
胃腸炎	3 (5)	1 (2)	4 (3)
口腔ヘルペス	0	1 (2)	1 (<1)
下気道感染	0	1 (2)	1 (<1)
胃腸障害	3 (5)	6 (9)	9 (7)
悪心	0	3 (5)	3 (2)
嘔吐	0	1 (2)	1 (<1)
腹痛	1 (2)	1 (2)	2 (2)
腹部不快感	0	1 (2)	1 (<1)
下痢	2 (3)	0	2 (2)
口腔内潰瘍形成	1 (2)	0	1 (<1)
神経系障害	3 (5)	3 (5)	6 (5)
頭痛	1 (2)	2 (3)	3 (2)
浮動性めまい	0	1 (2)	1 (<1)
嗜眠	1 (2)	0	1 (<1)
記憶障害	1 (2)	0	1 (<1)
注意力障害	1 (2)	0	1 (<1)
筋骨格系および結合組織障害	0	3 (5)	3 (2)
関節痛	0	1 (2)	1 (<1)
筋肉痛	0	1 (2)	1 (<1)
背部痛	0	1 (2)	1 (<1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (3)	2 (3)	4 (3)
喘鳴	0	1 (2)	1 (<1)
口腔咽頭痛	0	1 (2)	1 (<1)
咳嗽	1 (2)	0	1 (<1)
鼻閉	1 (2)	0	1 (<1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2)	2 (3)	3 (2)
疲労	1 (2)	1 (2)	2 (2)
倦怠感	0	1 (2)	1 (<1)
熱感	0	1 (2)	1 (<1)
皮膚および皮下組織障害	1 (2)	2 (3)	3 (2)
接触性皮膚炎	0	1 (2)	1 (<1)
薬疹	0	1 (2)	1 (<1)
発疹	1 (2)	0	1 (<1)
精神障害	0	1 (2)	1 (<1)
不眠症	0	1 (2)	1 (<1)
血液およびリンパ系障害	1 (2)	0	1 (<1)
リンパ節症	1 (2)	0	1 (<1)
眼障害	1 (2)	0	1 (<1)
眼精疲労	1 (2)	0	1 (<1)

数字は例数、( ) 内は%

MedDRA/J ver. 15.0

総括報告書（5.3.4.1-2）Table 14.4.1.2B 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、死亡例は見られなかった。

2）その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象として自然流産がプラセボ群の1例に発現した。治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

3）他の重要な有害事象

治験中止に至った有害事象として皮膚損傷がプラセボ群の1例に発現した。治験担当医師により、治験薬との因果関係は「関連なし」、程度は軽度と判断された。

（5）臨床検査値

血液学的検査、血液生化学検査及び凝固検査について、両投与群とも投与前後で臨床的に意味のあ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）心電図

74日目の心電図所見について、プラセボ群で3例、本剤群で1例が心電図異常と判定され、うち本剤群の1例（被験者識別コード：[redacted]では、心室性期外収縮を二段脈で頻発し、変行伝導を伴う心房性期外収縮疑いを呈する無症候性の洞性徐脈、著明なST異常、及び下壁心内膜下障害疑いが見られた。これらはいずれも臨床的に問題となる所見ではないと判断された。

2）バイタルサイン

バイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧、心拍数、体温）に関連する有害事象として、発熱が本剤群の1例に見られたが、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。それ以外に、両投与群とも臨床的に問題となる変化は見られなかった。

3）PMLチェックリスト

PMLチェックリストの結果を表2.7.6.8-12に示した。

自覚症状が陽性であった被験者が、プラセボ群で2例、本剤群で1例に見られた。さらに本剤群の1例は他覚所見も陽性であった。当該被験者については、PMLリスク最小化計画のアルゴリズムに従って評価が実施され、中央判定委員会においてPMLの可能性が除外された。

表 2.7.6.8-12　PML チェックリストの結果（安全性データの解析対象集団）

PML チェックリストの結果	プラセボ n=63	MLN0002 n=64	計 n=127
被験者ごと [1]			
自覚症状チェックリスト施行例数	63 (100)	64 (100)	127 (100)
自覚症状チェックリスト陽性例数	2 (3)	1 (2)	3 (2)
他覚所見チェックリスト施行例数	2 (3)	1 (2)	3 (2)
他覚所見チェックリスト陽性例数	0	1 (2)	1 (<1)
チェックリストごと [2), 3)]			
自覚症状チェックリスト施行件数	251 (100)	254 (100)	505 (100)
自覚症状チェックリスト陽性件数	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)
他覚所見チェックリスト施行件数	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)
他覚所見チェックリスト陽性件数	0	2 (<1)	2 (<1)

数字は例数又は件数、( ) 内は%

1) %は自覚症状チェックリストを少なくとも 1 回施行した被験者数（自覚症状チェックリスト施行例数）を分母にした。

2) %は自覚症状チェックリスト施行件数を分母とした。

3) 各投与群で治験中に実施したチェックリストの合計数

総括報告書（5.3.4.1-2）Table 12-5 から引用

2.7.6.8.3 結論

B 型肝炎ワクチン接種前に本剤を投与しても、測定された MLN0002 の血清中濃度範囲では、セロコンバージョン率及び抗 HBs 抗体価への影響は見られなかった。

経口コレラワクチン（Dukoral）投与前に本剤を投与すると、セロコンバージョン率の低下が見られた。本剤群では血清中抗コレラトキシン IgG 抗体価はプラセボ群より低く、32 日目には最大 7 倍の差が見られた。便中のコレラトキシン特異的な IgA 抗体の全 IgA 抗体に対する割合も低かった。また、血清中ビブリオ菌抗体価は、本剤群と比較してプラセボ群の方が高く、両投与群の差は 32 日目にピークとなった。

本治験における本剤の忍容性は良好であった。

以上のことから、本剤は非経口による抗原投与に対する適応免疫応答には影響しなかったが、経口（胃腸）での抗原投与に対する適応免疫応答を減弱させることが示された。

2.7.6.9 国内第 III 相 導入・維持検証試験（CCT-101）

：添付資料番号 5.3.5.1-1（評価）

中等症又は重症の日本人潰瘍性大腸炎患者を対象として、MLN0002（以下、本剤）300 mg を静脈内点滴投与したときの導入療法及び維持療法における有効性、安全性及び薬物動態を二重盲検、無作為割付、プラセボ対照により検討した（20[redacted]年[redacted]月時点で継続中）。

2.7.6.9.1 試験方法

2.7.6.9.1.1 概要

試験方法の概要を表 2.7.6.9-1 に示した。

表 2.7.6.9-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の標題	中等症又は重症の日本人潰瘍性大腸炎患者の導入療法及び維持療法における、MLN0002（300 mg）を点滴静注したときの有効性、安全性及び薬物動態を検討する、プラセボ対照の第 III 相多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験
治験の目的	導入期 〔主目的〕 ・中等症又は重症の日本人潰瘍性大腸炎患者における本剤導入療法の有効性を検討する。 〔副目的〕 ・中等症又は重症の日本人潰瘍性大腸炎患者における本剤導入療法の安全性を検討する。 維持期 〔主目的〕 ・中等症又は重症の日本人潰瘍性大腸炎患者における本剤維持療法の有効性を検討する。 〔副目的〕 ・中等症又は重症の日本人潰瘍性大腸炎患者における本剤維持療法の安全性を検討する。
治験の種類	第 III 相、導入・維持検証試験
治験デザイン	本治験は、スクリーニング期、導入期、維持期及び非盲検コホートによって構成された。 ＜スクリーニング期＞ 同意取得後、治験薬投与開始の 21 日前～3 日前に被験者来院のうえ、スクリーニング検査を実施した。治験薬投与開始日（1 日目）に選択・除外基準に基づき適格と判定された被験者が導入期に組み入れられた。 ＜導入期＞ 2 つのコホートで構成され、コホート 1 の組入れ完了後にコホート 2 の組入れを開始した。コホート 1 の被験者はプラセボ群又は本剤群に 1：2 の割合で無作為割付され、プラセボ又は本剤 300 mg を 0、2 及び 6 週目に二重盲検下で投与された。コホート 2 の被験者は本剤 300 mg を 0、2 及び 6 週目に非盲検下で投与された。導入期の有効性主要評価は 10 週目に実施した。 ＜維持期＞ 10 週目改善[注)] 例は 14 週目に維持期に組み入れられた。導入期プラセボ投与例は、引き続きプラセボを 14、22、30、38、46 及び 54 週目に二重盲検下で投与された。導入期本剤投与例は、プラセボ群又は本剤群に 1：1 の割合で無作為割付され、プラセボ又は本剤 300 mg を 14、22、30、38、46 及び 54 週目に二重盲検下で投与された。維持期の有効性主要評価は 60 週目に実施した。 注）改善とは、下記の 2 条件をともに満たした場合とした。 ・完全 Mayo スコアがベースラインから 3 ポイント以上減少かつ 30%以上減少（完全 Mayo スコアが実施されない VISIT の場合は、部分 Mayo スコアがベースラインから 2 ポイント以上減少かつ 25%以上減少） ・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

表 2.7.6.9-1　試験方法の概要（続き）

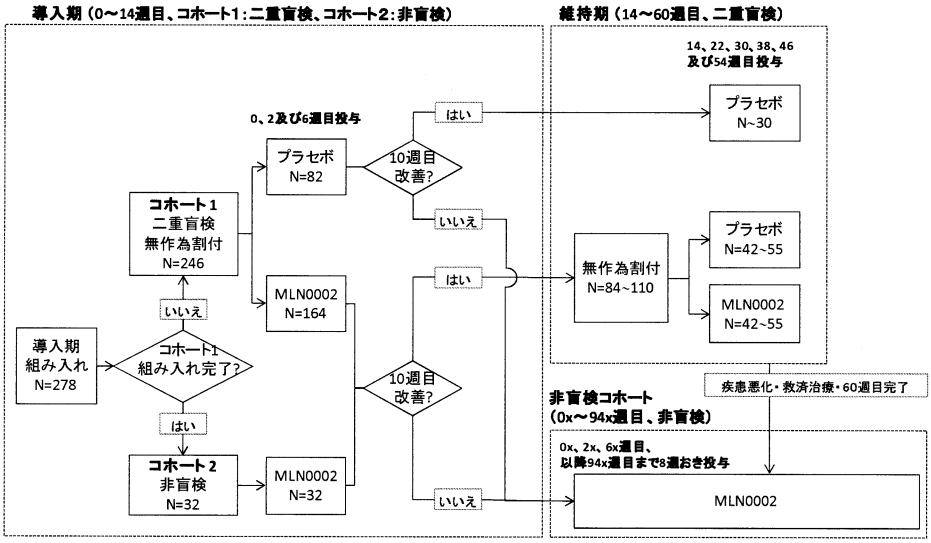
項　　目	内　　容
治験デザイン（続き）	＜非盲検コホート＞ 10 週目非改善例は 10 週目に非盲検コホートへの組入れを可とした。非盲検コホートに組み入れられた被験者は、組入れ時を 0x 週目として、本剤 300 mg を 0x、2x、6x 週目及び以降 8 週おきに最長 94 週間非盲検下で投与した。また、維持期における疾患悪化例、救済治療例、60 週目完了例も非盲検コホートへの組入れを可とし、同様のスケジュールで継続して投与された。なお、本治験は現在実施中であり、非盲検コホートに組み入れられた最後の被験者の 46x 週目の時点で全症例の投与を終了する予定である。 すべての治験薬投与例について、治験薬最終投与後 16 週目に終了時検査を実施し、さらに治験薬の最終投与日から 6 ヵ月ごとに、最長 2 年間又は本剤の製造販売承認日のいずれか早い日まで安全性追跡調査を実施する。 
対象	1. 対象：中等症又は重症の日本人潰瘍性大腸炎患者 （計画被験者数の 50%を目安に抗 TNFα 抗体治療歴のない患者の組入れを行った） 2. 選択基準 以下の基準に基づいて被験者の適格性を判定した。 (1) 治験の内容を理解し、それを遵守する能力があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者。 (2) 治験手順が行われる前に、同意・説明文書に被験者、又は該当する場合に被験者の代諾者による署名及び日付記入ができる者。 (3) 性別不問、同意取得時の満年齢が 15 歳以上、80 歳以下の者。 (4) 妊娠する可能性のある女性パートナーを持つ、避妊手術を受けていない男性の場合、同意取得時から治験薬最終投与後 6 ヵ月まで、適切な避妊の実施に同意する者。 (5) 避妊治療を受けていない男性パートナーを持つ、妊娠する可能性のある女性（避妊手術を受けていない者、又は最終月経から 2 年未満の者）の場合、同意取得時から治験薬最終投与後 6 ヵ月まで、適切な避妊の実施に同意する者。 (6) 治験薬投与開始の 6 ヵ月以上前に、「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班の潰瘍性大腸炎診断基準 改訂版（平成 24 年度）に準じて、全大腸炎又は左側大腸炎の潰瘍性大腸炎と診断された者。 (7) 治験薬投与開始時の完全 Mayo スコアが 6 以上、12 以下であり、かつ粘膜所見サブスコアが 2 以上として定義される中等症又は重症の活動期である者。 (8) 同意取得時点で、全大腸炎又は左側大腸炎の罹病歴が 8 年以上の者、年齢が 50 歳以上の者、大腸癌の一親等以内の家族歴がある者のいずれかに該当する場合、治験薬投与開始時に全大腸内視鏡検査を実施し、大腸癌又は dysplasia の合併が否定された者（同意取得前 1 年以内に全大腸内視鏡検査を実施している場合は、その結果を利用してもよい）。

表 2.7.6.9-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象（続き）	(9)　同意取得前 5 年以内に使用した前治療薬のうち、少なくとも以下の 1 剤について、治療失敗基準のいずれかを満たす者。： • 副腎皮質ステロイド ・ステロイド抵抗例：40 mg/日以上[注)]（経口又は静注）を 1 週間以上、又は 30 mg/日以上 40 mg/日未満（経口又は静注）を 2 週間以上投与したが、効果不十分であった者。 ・ステロイド依存例：経口又は静注のステロイド漸減中に症状が再燃し、10 mg/日未満への減量が困難な者。 ・ステロイド不耐例：副作用（クッシング症候群、骨減少症／骨粗鬆症、高血糖、不眠症、感染症等）により投与を継続できなかった者。 注）副腎皮質ステロイド投与量はプレドニゾロン換算量として表記した。以下、同様とする。 • 免疫調節薬（AZA 又は 6-MP） ・免疫調節薬不応例：12 週間以上投与したが、効果不十分であった者。 ・免疫調節薬不耐例：副作用（悪心／嘔吐、腹痛、膵炎、肝機能検査異常、リンパ球減少症、TPMT 遺伝子変異、感染症等）により投与を継続できなかった者。 • 抗 TNFα 抗体 ・抗 TNFα 抗体一次無効例：添付文書に記載の用法用量で導入療法を実施したが、効果不十分であった者。 ・抗 TNFα 抗体二次無効例：効果を認めた後の計画的維持療法中に症状が再燃した者（再燃していないにもかかわらず投与中止した場合は該当しない）。 ・抗 TNFα 抗体不耐例：副作用（投与時反応、脱髄疾患、うっ血性心不全、感染症等）により投与を継続できなかった者。 3. 除外基準 以下の基準のいずれかに抵触する者は対象から除外した。 (1)　治験薬投与開始時の部分 Mayo スコアが、スクリーニング検査時から 3 ポイント以上減少した者。 (2)　膿瘍又は中毒性巨大結腸症がある者、又はその疑いがある者。 (3)　大腸の亜全摘又は全摘をした者。 (4)　人工肛門、瘻孔又は高度の腸管狭窄がある者。 (5)　ナタリズマブ、エファリズマブ又はリツキシマブの投与歴がある者。 (6)　治験薬投与開始前 13 日以内に 5-ASA 経口剤、プロバイオティクス又は 30 mg/日以下のステロイド経口剤を開始した者。治験薬投与開始 14 日以上前からこれらの薬剤を使用している場合、治験薬投与開始前 13 日以内に投与量変更又は中止した者。 (7)　治験薬投与開始前 13 日以内に 5-ASA 又はステロイドの注腸剤・坐剤、ステロイド静注剤、30 mg/日超のステロイド経口剤、下痢型過敏性腸症候群治療薬又は潰瘍性大腸炎治療を目的とした漢方薬（大建中湯等）を使用した者。 (8)　治験薬投与開始前 13 日以内に止瀉薬を連続 4 日以上使用した者、又は治験薬投与開始前 7 日以内に止瀉薬を使用した者。 (9)　治験薬投与開始前 27 日以内に AZA 又は 6-MP を使用した者。ただし、治験薬投与開始 83 日以上前からこれらの薬剤を使用し、かつ治験薬投与開始 27 日以上前から投与量不変で投与継続している場合は除く。 (10)　治験薬投与開始前 27 日以内にシクロスポリン、タクロリムス、MTX、トファシチニブ又は潰瘍性大腸炎治療を目的とした低分子化合物の治験薬を使用した者。 (11)　治験薬投与開始前 27 日以内にアダリムマブを使用した者、又は治験薬投与開始前 55 日以内にその他の生物学的製剤を使用した者。ただし、局所投与（加齢黄斑変性症治療のための眼内注入等）は除く。 (12)　治験薬投与開始前 27 日以内に生ワクチン接種をした者。 (13)　治験薬投与開始前 27 日以内に腸管切除をした者、又は治験期間中に腸管切除が必要になると予測される者。 (14)　治験薬投与開始前 27 日以内に血球成分除去療法をした者。 (15)　クロストリジウム・ディフィシレ、サイトメガロウイルス又はその他の腸病原体に治験薬投与開始前 27 日以内に感染した者。 (16)　治験薬投与開始時に治療を要する大腸腺腫性ポリープがある者。 (17)　大腸の dysplasia の既往又は合併がある者。 (18)　潰瘍性大腸炎以外の腸炎の疑いがある者。

表 2.7.6.9-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象（続き）	(19) スクリーニング検査で HBs 抗原陽性又は HCV 抗体陽性の者。HBs 抗原陰性であっても HBc 抗体又は HBs 抗体陽性の者。ただし、HBV ワクチン接種による HBs 抗体単独陽性の者、HBV-DNA 陰性の者、HCV 抗原陰性又は HCV-RNA 陰性の者は除く。 (20) 結核の既往又はその疑いがある者（スクリーニング検査時の胸部画像検査で結核の既往を示す所見が認められる者を含む）。ただし、過去にイソニアジドの予防投与を完了した者、又は治験薬投与開始 21 日以上前からイソニアジドの予防投与を行っている者は除く（後者の場合、スクリーニング期間を最長 28 日間まで延長し、21 日間以上の予防投与を行った後に治験薬投与を開始してもよい）。 (21) スクリーニング検査で T-SPOT 又はクォンティフェロン検査陽性の者。 (22) 先天性又は後天性免疫不全症候群（分類不能な免疫不全症、HIV 感染、臓器移植等）の既往又は合併がある者。 (23) 治験薬投与開始前 27 日以内に重篤な腸管外感染症（肺炎、敗血症、活動性肝炎、腎盂腎炎等）を罹患した者。 (24) 本剤の投与歴がある者。 (25) スクリーニング期間中に授乳中の女性、スクリーニング検査時又は治験薬投与開始前のいずれかの尿妊娠検査が陽性である女性。 (26) 重篤な心疾患系、肺、肝、腎、代謝性、消化器系、泌尿器系、内分泌系又は血液の疾患の合併がある者。 (27) 治験薬投与開始前 27 日以内に全身麻酔を要する手術を受けた、又は治験期間中に入院を伴う手術を受ける予定がある者。 (28) 悪性腫瘍の合併又は既往がある者。ただし、以下の場合は除く。 ・限局性皮膚基底細胞癌の治癒切除又は放射線根治療法を受けた場合。 ・皮膚扁平上皮癌の治癒切除又は放射線根治療法を受け、治療後、再発なく 1 年以上経過している場合。 ・子宮頚部上皮内癌の治癒切除又は放射線根治療法を受け、治療後、再発なく 3 年以上経過している場合。 かなり以前の悪性腫瘍の既往（治療後、再発なく 10 年以上経過等）がある患者の場合は、悪性腫瘍の種類及び受けた治療の性質に基づき、治験責任医師と治験依頼者が協議し、適格性を判断する。 (29) 脳卒中、多発性硬化症、脳腫瘍、神経変性疾患等の中枢神経障害の既往又は合併がある者。 (30) スクリーニング検査又は治験薬投与開始前の PML 自覚症状チェックリストにおいて、何らかの自覚症状が認められた者。 (31) スクリーニング検査において、以下のいずれかの臨床検査値異常が認められた者。 ・ヘモグロビン　8 g/dL 以下 ・白血球数　3000/μL 以下 ・リンパ球数　500/μL 以下 ・血小板数　10 万/μL 以下、又は 120 万/μL 以上 ・ALT 又は AST　基準値上限の 3 倍以上 ・ALP　基準値上限の 3 倍以上 ・クレアチニン　基準値上限の 2 倍以上 (32) 治験薬投与開始前 1 年以内に、アルコール依存症又は不正薬剤使用の既往又は合併がある者。 (33) 治験手順の遵守を妨げるおそれのある精神病性障害の既往又は合併がある者。

表 2.7.6.9-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
計画被験者数	導入期の無作為化例数：246 例 維持期の組入れ例数：約 110～140 例 維持期の評価可能例数：84～110 例 （維持期の本剤群 42～55 例、維持期のプラセボ群 42～55 例） 【計画被験者数の設定根拠】 海外で実施した中等症から重症の潰瘍性大腸炎患者の導入療法及び維持療法におけるプラセボ対照第 III 相二重盲検比較試験（C13006）の成績を参考に、本治験の本剤投与とプラセボ投与による 10 週目改善率を 57.1%と 35.5%、10 週目寛解注) 率を 16.9%と 5.4%、60 週目寛解率を 43.3%と 15.9%と想定した。 導入期に関して、10 週目改善率について有意水準を両側 5%として Pearson のカイ二乗検定を適用する場合、本剤群とプラセボ群の例数の比を 2:1 として 90%以上の検出力を確保するためには、本剤群に 164 例、プラセボ群に 82 例、合計 246 例必要となることから、導入期の主要評価項目の評価可能例数としてこれらの例数を設定した。10 週目寛解率について、本例数のもとで同様の解析を行ったときの 10 週目改善率との同時検出力は 69%である。 維持期に関して、60 週目寛解率について有意水準を両側 5%として Pearson のカイ二乗検定を適用する場合、80%以上の検出力を確保するためには、各群 42 例、合計 84 例必要となる。同様に、90%以上の検出力を確保するためには、各群 55 例、合計 110 例必要となることから、維持期の主要評価項目の評価可能例数としてこれらの例数を設定した。 導入期の盲検性維持のため、維持期に組み入れられた被験者には「導入期にプラセボ群に割り付けられた被験者」が含まれることから、維持期の組入れ例数としては、維持期の主要評価項目の検出力 80%、90%を確保する例数としてそれぞれ 110 例、140 例が必要となる。 注）寛解とは、完全 Mayo スコアが 2 以下かつすべてのサブスコアが 1 以下とした。
投与方法・投与量及び投与期間	本剤 300 mg 又はプラセボを 0、2、6 週目及び以降 8 週ごとに静脈内点滴投与した。 投与期間は 54 週間（最長 154 週間）
評価項目及び評価基準	＜導入期＞ 有効性 〔主要評価項目〕 ・10 週目改善率 〔副次評価項目〕 ・10 週目寛解率 ・10 週目粘膜治癒注) 率 注）粘膜治癒とは、完全 Mayo スコアの粘膜所見サブスコアが 1 以下とした。 〔探索的評価項目〕 ・抗 TNFα 抗体治療歴のない患者部分集団及び抗 TNFα 抗体治療失敗注) と定義される患者部分集団における 10 週目改善率、10 週目寛解率及び 10 週目粘膜治癒率 ・副腎皮質ステロイドのみの治療失敗、免疫調節薬治療失敗（抗 TNFα 抗体治療失敗を除く）と定義される患者部分集団における 10 週目改善率、10 週目寛解率及び 10 週目粘膜治癒率 ・10 週目 IBDQ スコアのベースラインからの変化量 ・部分 Mayo スコアの経時的推移 注）抗 TNFα 抗体治療失敗とは、同意取得前 5 年以内に抗 TNFα 抗体による一次無効、二次無効又は不耐性のいずれかに該当した場合とした。 薬物動態 MLN0002 の血清中薬物濃度 安全性 有害事象、臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査、尿検査）、体重、バイタルサイン、心電図 免疫原性 AVA、中和抗体

表 2.7.6.9-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
評価項目及び評価基準（続き）	＜維持期＞ 有効性 〔主要評価項目〕 ・60 週目寛解率 〔副次評価項目〕 ・持続改善[注 1)] 率 ・60 週目粘膜治癒率 ・持続寛解[注 2)] 率 ・60 週目ステロイドフリー寛解[注 3)] 率 注 1）持続改善とは、10 及び 60 週目の両時点で改善とした。 注 2）持続寛解とは、10 及び 60 週目の両時点で寛解とした。 注 3）60 週目ステロイドフリー寛解とは、治験薬投与開始時に副腎皮質ステロイドを使用していたが、60 週目の時点で副腎皮質ステロイドの使用を中止しており、かつ寛解状態とした。 〔探索的評価項目〕 ・経口副腎皮質ステロイド使用量の 10 週目からの変化量及び変化率の経時的推移 ・疾患悪化[注)] までの期間 ・治療失敗までの期間 ・抗 TNFα 抗体治療歴のない患者部分集団及び抗 TNFα 抗体治療失敗と定義される患者部分集団における 60 週目寛解率及び 60 週目粘膜治癒率 ・副腎皮質ステロイドのみの治療失敗、免疫調節薬治療失敗（抗 TNFα 抗体治療失敗を除く）と定義される患者部分集団における 60 週目寛解率及び 60 週目粘膜治癒率 ・38 及び 60 週目 IBDQ スコアの 14 週目からの変化量 ・部分 Mayo スコアの経時的推移 ・主要な潰瘍性大腸炎関連イベント（潰瘍性大腸炎に関連する入院、腸管切除）までの期間 注）維持期における疾患悪化とは、部分 Mayo スコアが 2 回の来院で連続して 10 週目の値から 3 ポイント以上増加、かつ部分 Mayo スコアが 5 以上（10 週目の値が 6 を超えている場合、2 回の来院で連続して 9）とした。なお、2 回の来院には、潰瘍性大腸炎が悪化した場合等の予定外の来院も含み、来院と来院の間隔は可能な限り 1 週間以上空けることが望ましいとした。 薬物動態 MLN0002 の血清中薬物濃度 安全性 有害事象、臨床検査値（血液生化学検査、血液学的検査、尿検査）、体重、バイタルサイン、心電図 免疫原性 AVA、中和抗体
解析方法	1. 解析対象集団 ＜導入期＞ 導入期の解析対象集団として「導入期の最大の解析対象集団」、「導入期の治験実施計画書に適合した対象集団」、「導入期の安全性データの解析対象集団」を設けた。 「導入期の最大の解析対象集団」は、「導入期に無作為化され、導入期に治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者」として定義した。「導入期の治験実施計画書に適合した対象集団」は、「導入期の最大の解析対象集団のうち、重大な治験実施計画書違反がなく、最低限の治験実施計画規定を満たし、主要評価項目が評価可能な被験者」として定義した。「導入期の安全性データの解析対象集団」は、「導入期において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。 ＜維持期＞ 維持期の解析対象集団として「維持期の最大の解析対象集団」、「維持期の治験実施計画書に適合した対象集団」、「維持期の安全性データの解析対象集団」を設けた。 「維持期の最大の解析対象集団」は、「維持期に無作為化され、維持期に治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者」として定義した。「維持期の治験実施計画書に適合した対象集団」は、「維持期の最大の解析対象集団のうち、重大な治験実施計画書違反がなく、最低限の治験実施計画規定を満たし、主要評価項目が評価可能な被験者」として定義した。「維持期の安全性データの解析対象集団」は、「維持期において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。

表 2.7.6.9-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法 （続き）	＜非盲検コホート＞ 非盲検コホートの解析対象集団として「非盲検コホートの最大の解析対象集団」、「非盲検コホートの安全性データの解析対象集団」の2種類の解析対象集団を設けた。「非盲検コホートの最大の解析対象集団」は「非盲検コホートにおいて治験薬を少なくとも1回以上投与された被験者」として定義した。「非盲検コホートの安全性データの解析対象集団」は、「非盲検コホートにおいて治験薬を少なくとも1回以上投与された被験者」として定義した。 2. 有効性 ＜導入期＞ 主解析として、「導入期の最大の解析対象集団」を対象に以下の集計解析を行った。 導入期の主要評価項目である10週目改善率について、導入期の投与群別に頻度集計を行った。抗TNFα抗体治療歴の有無により層別したうえで同様の集計を行い、抗TNFα抗体治療歴の有無を層別因子としたCMH検定を行った。なお、粘膜所見スコアは実施医療機関の判定結果を用いた。導入期の主解析で10週目改善率の検定結果が有意であった場合に、10週目改善率について本剤投与のプラセボ投与に対する優越性が検証されたとした。 感度分析の考え方から、副解析として、「導入期の治験実施計画書に適合した対象集団」を対象に主解析と同様の解析を行い、結果の安定性を検討した。また、「導入期の最大の解析対象集団」を対象に、中央判定委員会の判定に基づく粘膜所見スコアを用いて、主解析と同様の解析を行った。 また、導入期の副次評価項目である10週目寛解率について、「導入期の最大の解析対象集団」を対象として、導入期の主要評価項目の主解析と同様の解析を行った。なお、粘膜所見スコアは実施医療機関の判定結果を用いた。導入期の主解析における10週目改善率の検定結果が有意であり、かつ、10週目寛解率の検定結果が有意であった場合に、10週目寛解率について本剤投与のプラセボ投与に対する優越性が検証されたとした。 その他の解析として、導入期の副次評価項目である10週目粘膜治癒率について、「導入期の最大の解析対象集団」を対象に、導入期の主要評価項目の主解析と同様の解析を行った。なお、粘膜所見スコアは実施医療機関の判定結果を用いた。 なお、10週目の改善率、寛解率又は粘膜治癒率に関する有効性の評価項目について、10週目時点の判定が欠測の場合は、それぞれ非改善、非寛解又は非粘膜治癒として取り扱うこととした。 ＜維持期＞ 主解析として、「維持期の最大の解析対象集団」を対象に以下の集計解析を行った。 維持期の主要評価項目である60週目寛解率について、維持期の投与群別に頻度集計を行った。抗TNFα抗体治療歴の有無により層別したうえで同様の集計を行い、抗TNFα抗体治療歴の有無を層別因子としたCMH検定を行った。なお、粘膜所見スコアは実施医療機関の判定結果を用いた。維持期の主解析で60週目寛解率の検定結果が有意であった場合に、60週目寛解率について本剤投与のプラセボ投与に対する優越性が検証されたとした。 感度分析の考え方から、副解析として、「維持期の治験実施計画書に適合した対象集団」を対象に主解析と同様の解析を行い、結果の安定性を検討した。また、「維持期の最大の解析対象集団」を対象に、中央判定委員会の判定に基づく粘膜所見スコアを用いて、主解析と同様の解析を行った。 また、維持期の副次評価項目である、持続改善率、60週目粘膜治癒率、持続寛解率及び60週目ステロイドフリー寛解率について、維持期の主要評価項目の主解析と同様の解析を行った。なお、粘膜所見スコアは実施医療機関の判定結果を用いた。 なお、60週目の改善率、寛解率又は粘膜治癒率に関する有効性の評価項目について、60週目時点の判定が欠測の場合は、それぞれ非改善、非寛解又は非粘膜治癒として取り扱うこととした。

表 2.7.6.9-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法 （続き）	3. 薬物動態 ＜導入期＞ 「導入期の最大の解析対象集団」のうち、MLN0002 の血清中濃度が適切に測定された被験者を対象として、導入期における各評価時点の MLN0002 の血清中濃度について、導入期のコホート別及びコホートを併合して要約統計量を算出し、平均・標準偏差推移図を作成した。 ＜維持期＞ 「維持期の最大の解析対象集団」のうち、MLN0002 の血清中濃度が適切に測定された被験者を対象として、維持期における各評価時点の MLN0002 の血清中濃度について、維持期の投与群別に要約統計量を算出し、平均・標準偏差推移図を作成した。 4. 安全性 ＜導入期＞ (1) 有害事象 「導入期の安全性データの解析対象集団」を対象として、以下の解析を行った。 導入期の有害事象を、維持期又は非盲検コホートに組み入れられた被験者については、導入期の治験薬投与開始後から維持期又は非盲検コホートの治験薬投与開始までに発現した有害事象と定義した。維持期又は非盲検コホートに組み入れられなかった被験者については、導入期の治験薬投与開始後に発現した有害事象と定義した。導入期の有害事象について、以下の解析を導入期のコホート及び投与群別に行った。コホート 1 の本剤群とコホート 2 を併合して同様の解析を行った。有害事象は MedDRA を用いて読み替え、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 分類で判定した。 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、すべての有害事象の程度別、治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象の程度別、治験薬の投与中止に至った有害事象、重篤な有害事象、すべての有害事象の発現時期別の頻度集計を行った。 (2) 臨床検査、バイタルサイン、体重、心電図、 解析対象集団及び解析する群は、原則として(1)有害事象と同様とした。 計量値について、検査値及び投与前後差の要約統計量を評価時点ごとに算出した。検査値の個別推移図を作成した。 計数値について、投与前後のシフトテーブルを作成した。 ＜維持期＞ (1) 有害事象 維持期の有害事象を、非盲検コホートに組み入れられた被験者については、維持期の治験薬投与開始後から非盲検コホートの治験薬投与開始までに発現した有害事象と定義した。非盲検コホートに組み入れられなかった被験者については、維持期の治験薬投与開始後に発現した有害事象と定義した。 「維持期の安全性データの解析対象集団」を対象として、維持期の投与群別に維持期の有害事象について導入期の有害事象と同様の解析を行った。 「導入期にプラセボ群に割り付けられ、維持期にプラセボを投与された被験者」を対象として、維持期の有害事象について導入期の有害事象と同様の解析を行った。 (2) 臨床検査値、バイタルサイン、体重、心電図、 解析対象集団及び解析する群は、原則として(1)有害事象と同様とした。 計量値について、検査値及び投与前後差の要約統計量を評価時点ごとに算出した。検査値の個別推移図を作成した。 計数値について、投与前後のシフトテーブルを作成した。 ＜非盲検コホート＞ (1) 有害事象 非盲検コホートの有害事象を、非盲検コホートの治験薬投与開始後に発現した有害事象と定義した。「非盲検コホートの安全性データの解析対象集団」を対象として、非盲検コホートの有害事象について導入期の有害事象と同様の解析を行った。 (2) 臨床検査値、心電図、バイタルサイン、体重 解析対象集団及び解析する群は、原則として(1)有害事象と同様とした。 計量値について、検査値及び投与前後差の要約統計量を評価時点ごとに算出した。検査値の個別推移図を作成した。 計数値について、投与前後のシフトテーブルを作成した。

表 2.7.6.9-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法 （続き）	5. 免疫原性 ＜導入期＞ 「導入期の最大の解析対象集団」のうち、AVA 及び中和抗体の測定が適切に行われた被験者を対象として、AVA 及び中和抗体の頻度について、導入期のコホート別及びコホートを併合して集計を行った。 ＜維持期＞ 「維持期の最大の解析対象集団」のうち、AVA 及び中和抗体の測定が行われた被験者を対象として、AVA 及び中和抗体の頻度について、維持期の投与群別に集計を行った。 ＜非盲検コホート＞ 「非盲検コホートの最大の解析対象集団」のうち、AVA 及び中和抗体の測定が行われた被験者を対象として、AVA 及び中和抗体の頻度集計を行った。
実施国及び施設数	日本、86 施設
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月時点で継続中 カットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.9.1.2 試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.9-2 に示した。

表 2.7.6.9-2　試験スケジュール

		スクリーニング	導入期				維持期													最終投与16週後	予定外の来院[12]
治験手順	Week[1]		0	2	6	10/ET[10]	14	18	22	26	30	34	38	42	46	50	54	58	60/ET[11]		
	Day[1]	-21～-3[9]	1	15	43	71/ET[10]	99	127	155	183	211	239	267	295	323	351	379	407	421/ET[11]		
	許容範囲（日）[1]	—	—	±3	±3	±3/ET[10]	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	-7～+6	±7/ET[11]	±14	
	VISIT	1	2	3	4	5/ET[10]	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18/ET[11]	—	
同意取得		X																			
選択基準・除外基準		X[13]	X																		
人口統計学的データ、身長、既往歴、前治療薬、合併症		X[13]																			
無作為化			X				X														
治験薬薬剤番号の発番／投与			X	X	X		X		X		X		X		X		X				
診察、バイタルサイン[2]		X[13]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
体重[2]		X[13]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
心電図[2]		X[13]	X			X													X	X	
胸部画像検査[3]		X[13]																		X	
結核菌検査		X[14]																			
PML チェックリスト[2]		X[13]	X	X	X		X		X		X		X		X		X			X	
臨床検査[2]	血液生化学検査	X[14]	X	X	X	X	X		X		X		X		X		X		X	X	
	血液学的検査	X[14]	X	X	X	X	X		X		X		X		X		X		X	X	
	尿検査	X[14]	X			X	X												X	X	
	尿妊娠検査[4]	X[13]	X	X	X	X	X		X		X		X		X		X		X	X	
	HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗原・抗体検査	X[14]																			
	炎症性マーカー検査	X[14]	X	X	X	X	X		X		X		X		X		X		X		
完全 Mayo スコア[5]			X[15]			X[16]													X[16]		
部分 Mayo スコア		X[13]		X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			X
患者日誌の確認			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X
IBDQ[2]			X			X	X						X						X		
潰瘍性大腸炎関連イベント				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
AVA・中和抗体測定用採血[6]			X			X					X								X	X	
薬物動態測定用採血[6]				X	X	X	X		X		X								X		
PGx 検討用検体の採血[7]			X																		
併用薬・併用療法		X[13]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PTE/有害事象[8]		X[13]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

表 2.7.6.9-2　試験スケジュール（続き）

治験手順		非盲検コホート													
	Week [17]	0x	2x	6x	10x	14x	18x	22x	26x	30x	34x	38x	42x	46x	50x
	Day [17]	1x	15x	43x	71x	99x	127x	155x	183x	211x	239x	267x	295x	323x	351x
	許容範囲（日）[17]	—	±3	±3	±3	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7
	VISIT [17]	1x	2x	3x	4x	5x	6x	7x	8x	9x	10x	11x	12x	13x	14x
同意取得															
選択基準・除外基準															
人口統計学的データ、身長、既往歴、前治療薬、合併症															
無作為化															
治験薬薬剤番号の発番／投与		X[19]	X	X		X		X		X		X		X	
診察、バイタルサイン [2]			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
体重 [2]			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
心電図 [2]															
胸部画像検査 [3]															
結核菌検査															
PML チェックリスト [2]		X[19]	X	X		X		X		X		X		X	
臨床検査 [2]	血液生化学検査		X	X		X		X		X		X		X	
	血液学的検査		X	X		X		X		X		X		X	
	尿検査														
	尿妊娠検査 [4]		X	X		X		X		X		X		X	
	HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗原・抗体検査														
	炎症性マーカー検査		X	X		X		X		X		X		X	
完全 Mayo スコア [5]															
部分 Mayo スコア			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
患者日誌の確認			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
IBDQ [2]															
潰瘍性大腸炎関連イベント			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
AVA・中和抗体測定用採血 [6]					X					X					
薬物動態測定用採血 [6]															
PGx 検討用検体の採血 [7]															
併用薬・併用療法		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PTE/有害事象 [8]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

次頁に続く

表 2.7.6.9-2　試験スケジュール（続き）

治験手順		非盲検コホート											最終投与16週後	予定外の来院[12]
	Week[17]	54x	58x	62x	66x	70x	74x	78x	82x	86x	90x	94x/ET[18]		
	Day[17]	379x	407x	435x	463x	491x	519x	547x	575x	603x	631x	659x/ET[18]		
	許容範囲（日）[17]	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7/ET[18]	±14	
	VISIT[17]	15x	16x	17x	18x	19x	20x	21x	22x	23x	24x	25x/ET[18]	—	
同意取得														
選択基準・除外基準														
人口統計学的データ、身長、既往歴、前治療薬、合併症														
無作為化														
治験薬薬剤番号の発番／投与		X		X		X		X		X		X[20]		
診察、バイタルサイン[2]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
体重[2]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
心電図[2]												X	X	
胸部画像検査[3]													X	
結核菌検査														
PML チェックリスト[2]		X		X		X		X		X		X	X	
臨床検査[2]	血液生化学検査	X		X		X		X		X		X	X	
	血液学的検査	X		X		X		X		X		X	X	
	尿検査											X	X	
	尿妊娠検査[4]	X		X		X		X		X		X	X	
	HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗原・抗体検査													
	炎症性マーカー検査	X		X		X		X		X		X		
完全 Mayo スコア[5]														
部分 Mayo スコア		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X
患者日誌の確認		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X
IBDQ[2]														
潰瘍性大腸炎関連イベント		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
AVA・中和抗体測定用採血[6]				X								X	X	
薬物動態測定用採血[6]														
PGx 検討用検体の採血[7]														
併用薬・併用療法		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PTE/有害事象[8]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

ET = 中止時

1) 導入期における治験薬初回投与日を Week 0 (Day 1) として起算した。許容範囲は予定来院日からのずれとして記載。

2) 治験薬投与日の場合は、治験薬投与前に実施することとした。

3) 3ヵ月以内に撮影した検査画像が入手できる場合は実施しない（スクリーニング期は同意取得前の画像でも可）こととした。

4) 妊娠する可能性のある女性のみ。

5) 完全 Mayo スコアのための内視鏡検査は、評価日の 9 日前から評価当日までに実施することとした。
6) 治験薬投与を行う来院日の場合は投与直前に採取することとした。治験薬投与を行わない来院日の場合は任意のタイミングで採取することとした。本検査は、冷却遠心機のある治験実施医療機関でのみ実施することとした。
7) 同意が得られた患者のみ実施することとした。VISIT 2 以降、治験終了時までの期間のうち、できる限り早い時期に 1 回実施することとした。
8) 治験薬初回投与前は PTE、治験薬初回投与後は有害事象を収集することとした。
9) 結核の既往又はその疑いが認められる者で、組入れに先立ってイソニアジドの予防投与を実施する場合は、スクリーニング期間を Day -28～Day -3 に延長できることとした。治験薬投与はイソニアジドの予防投与を 21 日以上行った後に開始することとした。
10) 治験薬の投与を受けた被験者が、導入期において中止した場合は、可能な限り速やかに来院のうえ、中止時の検査を実施することとした。
11) 維持期において中止した場合は、可能な限り速やかに来院のうえ、中止時の検査を実施することとした。非盲検コホートへの組入れ適格例については、維持期の最終投与から 3～9 週間の間隔を空けたうえで、非盲検コホートへの組入れを行うこととした。
12) 潰瘍性大腸炎の悪化等で予定外の来院があった場合に実施することとした。必要に応じて検査を追加することとした。
13) Day -21～Day -1 での実施を許容することとした。なお結核の既往又はその疑いが認められる者で、組入れに先立ってイソニアジドの予防投与を実施する場合は、Day -28～Day -1 での実施を許容することとした。治験薬投与はイソニアジドの予防投与を 21 日以上行った後に開始することとした。
14) VISIT 2 の来院日までに検査結果を入手できるようにすることとした。
15) 同意取得前に実施された評価日前 9 日以内の内視鏡検査結果がある場合は、その利用を可とすることとした。
16) 中止時の検査の場合は、部分 Mayo スコアでも可とした。
17) 非盲検コホート組入れ時を Week 0x (Day 1x) とし、そのときの来院を VISIT 1x として起算することとした。許容範囲は予定来院日からのずれとして記載することとした。
18) 非盲検コホートにおいて中止した場合は、可能な限り速やかに来院のうえ、中止時の検査を実施することとした。最終被験者が非盲検コホートに組み入れられてから 46 週後の時点に計画している治験全体の終了時も同様の検査・観察・評価を行うこととした。
19) 非盲検コホート組入れ後に実施することとした。
20) 中止時の検査の場合は、治験薬薬剤番号の発番／投与は実施しないこととした。

2.7.6.9.2 試験成績（導入期）

2.7.6.9.2.1 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

導入期に組み入れられた被験者の内訳及び解析対象集団を表 2.7.6.9-3 に示した。

本治験の導入期に組み入れられた被験者は 292 例（コホート 1：246 例、コホート 2：46 例）であった。コホート 1 に組み入れられた 246 例は、プラセボ群及び本剤群に無作為割付され、その全例に二重盲検下で治験薬を投与された。コホート 2 に組み入れられた 46 例については、その全例に非盲検下で治験薬が投与された。導入期に治験薬が投与された 292 例のうち、269 例（92.1%）が導入期の規定の治験薬投与を完了し、23 例（7.9%）が投与中止となった。投与中止に至った理由は、PTE 又は有害事象が 17 例、有効性の欠如が 5 例、治験実施計画書からの重大な逸脱が 1 例であった。治験実施計画書からの重大な逸脱となった 1 例は、組入れ時には潰瘍性大腸炎と確定診断されたが、その後アメーバ赤痢に診断が変更されたため、組入れ基準を満たさないことが判明したことによる中止であった。群別では、コホコホート 1 のプラセボ群及び本剤群に比べ、コホート 2 では治験薬の投与を中止した被験者の割合が高かった。

コホート 1 の 246 例全例が「導入期の最大の解析対象集団」に採用され、そのうち 225 例（91.5%）が「導入期の治験実施計画書に適合した対象集団」に採用された。「導入期の安全性データの解析対象集団」には、導入期で治験薬を少なくとも 1 回以上投与されたコホート 1 及びコホート 2 の 292 例全例が採用された。

表 2.7.6.9-3　被験者の内訳及び解析対象集団（導入期に組み入れられた全例）

	コホート 1		コホート 2	
	プラセボ	MLN0002	MLN0002	合計
	n=82	n=164	n=46	n=292
導入期の最大の解析対象集団 [1)]	82 (100.0)	164 (100.0)	−	246 (100.0)
導入期の治験実施計画書に適合した対象集団 [1)]	75 (91.5)	150 (91.5)	−	225 (91.5)
導入期の安全性データの解析対象集団	82 (100.0)	164 (100.0)	46 (100.0)	292 (100.0)
導入期に組み入れられたが投与されなかった被験者	0	0	0	0
導入期の治験薬投与を完了した被験者	78 (95.1)	155 (94.5)	36 (78.3)	269 (92.1)
導入期の治験薬投与を中止した被験者	4 (4.9)	9 (5.5)	10 (21.7)	23 (7.9)
導入期の治験薬投与の中止理由				
PTE 又は有害事象	2 (50.0)	8 (88.9)	7 (70.0)	17 (73.9)
治験実施計画書からの重大な逸脱	1 (25.0)	0	0	1 (4.3)
追跡不能	0	0	0	0
自発的な中止	0	0	0	0
治験全体の中止	0	0	0	0
妊娠	0	0	0	0
有効性の欠如	1 (25.0)	1 (11.1)	3 (30.0)	5 (21.7)
その他	0	0	0	0

数字は例数、( ) 内は%

1) 合計の割合は、コホート 1 に組み入れられた全例（246 例）を分母とした。

総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15 Table 1.1.5.1、Table 1.1.7.2.3、Table 1.1.7.3.3 から引用

（2）人口統計学的特性及び他の基準値の特性

導入期に組み入れられた被験者の人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.6.9-4 に示した。

導入期に組み入れられた被験者のうち、男性の割合は全体の61.6%であった。全体の平均年齢は42.8歳であり、65歳以上の被験者は26例（8.9%）であった。潰瘍性大腸炎の罹病期間の平均値は7.91年、0週目の完全Mayoスコアの平均値は8.3であった。治療失敗歴（Worst Prior Treatment Failures）別の分類では、抗TNFα抗体治療失敗、免疫調節薬治療失敗（抗TNFα抗体治療失敗を除く）、副腎皮質ステロイドのみの治療失敗がそれぞれ148例（50.7%）、89例（30.5%）、55例（18.8%）であった。

本治験では、計画被験者数の50%を目安に抗TNFα抗体治療歴のない患者を組み入れることとしており、結果的に導入期に組み入れられた被験者の48.6%（142/292例）が抗TNFα抗体治療歴のない患者であった。

0週目時点で5-ASA、免疫調節薬、副腎皮質ステロイドを併用していた患者は、それぞれ88.7%（259/292例）、50.0%（146/292例）、32.9%（96/292例）であった。

導入期に組み入れられた被験者の人口統計学的特性及び他の基準値の特性について、コホート1のプラセボ群及び本剤群並びにコホート2の間で明らかな違いは見られなかった。

表2.7.6.9-4　人口統計学的及び他の基準値の特性（導入期に組み入れられた全例）

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

表 2.7.6.9-4　人口統計学的及び他の基準値の特性（導入期に組み入れられた全例）（続き）

項目	カテゴリ	コホート 1 プラセボ n=82	コホート 1 MLN0002 n=164	コホート 2 MLN0002 n=46	合計 n=292
腸管外合併症	あり	16 (19.5)	53 (32.3)	14 (30.4)	83 (28.4)
［例数 (%)］	なし	66 (80.5)	111 (67.7)	32 (69.6)	209 (71.6)
抗 TNFα 抗体治療歴	あり	41 (50.0)	85 (51.8)	24 (52.2)	150 (51.4)
［例数 (%)］	なし	41 (50.0)	79 (48.2)	22 (47.8)	142 (48.6)
抗 TNFα 抗体治療失敗歴あり [1] ［例数 (%)］		41 (50.0)	84 (51.2)	23 (50.0)	148 (50.7)
	一次無効 [2]	22 (53.7)	50 (59.5)	10 (43.5)	82 (55.4)
	二次無効 [2]	18 (43.9)	32 (38.1)	12 (52.2)	62 (41.9)
	不耐性 [2]	1 (2.4)	2 (2.4)	1 (4.3)	4 (2.7)
免疫調節薬治療失敗歴あり [1] ［例数 (%)］		52 (63.4)	99 (60.4)	31 (67.4)	182 (62.3)
	不応 [3]	33 (63.5)	66 (66.7)	24 (77.4)	123 (67.6)
	不耐性 [3]	19 (36.5)	33 (33.3)	7 (22.6)	59 (32.4)
副腎皮質ステロイド治療失敗歴あり [1] ［例数 (%)］		57 (69.5)	109 (66.5)	34 (73.9)	200 (68.5)
	抵抗性 [4]	13 (22.8)	24 (22.0)	4 (11.8)	41 (20.5)
	依存性 [4]	42 (73.7)	81 (74.3)	29 (85.3)	152 (76.0)
	不耐性 [4]	2 (3.5)	4 (3.7)	1 (2.9)	7 (3.5)
	不応 [5]	55 (96.5)	105 (96.3)	33 (97.1)	193 (96.5)
	不耐性 [5]	2 (3.5)	4 (3.7)	1 (2.9)	7 (3.5)
治療失敗歴（Worst Prior Treatment Failures） [1] ［例数 (%)］					
抗 TNFα 抗体治療失敗		41 (50.0)	84 (51.2)	23 (50.0)	148 (50.7)
免疫調節薬治療失敗（抗 TNFα 抗体治療失敗を除く）		28 (34.1)	48 (29.3)	13 (28.3)	89 (30.5)
副腎皮質ステロイドのみの治療失敗		13 (15.9)	32 (19.5)	10 (21.7)	55 (18.8)
0 週目時点の	あり	75 (91.5)	145 (88.4)	39 (84.8)	259 (88.7)
5-ASA 併用［例数 (%)］	なし	7 (8.5)	19 (11.6)	7 (15.2)	33 (11.3)
0 週目時点の	あり	43 (52.4)	80 (48.8)	23 (50.0)	146 (50.0)
免疫調節薬併用［例数 (%)］	なし	39 (47.6)	84 (51.2)	23 (50.0)	146 (50.0)
0 週目時点の副腎皮質	あり	25 (30.5)	52 (31.7)	19 (41.3)	96 (32.9)
ステロイド併用［例数 (%)］	なし	57 (69.5)	112 (68.3)	27 (58.7)	196 (67.1)

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

2) 抗 TNFα 抗体治療失敗が「はい」の被験者を以下のように分類した。
抗 TNFα 抗体一次無効が「はい」の被験者を「一次無効」とした。抗 TNFα 抗体一次無効が「はい」でない被験者のうち、抗 TNFα 抗体二次無効が「はい」の被験者を「二次無効」とした。抗 TNFα 抗体一次無効「はい」でないかつ抗 TNFα 抗体二次無効が「はい」でない被験者のうち、抗 TNFα 抗体不耐性が「はい」の被験者を「不耐性」とした。

3) 免疫調節薬治療失敗が「はい」の被験者を以下のように分類した。
免疫調節薬不応が「はい」の被験者を「不応」とした。免疫調節薬不応が「はい」でない被験者のうち、免疫調節薬不耐性が「はい」の被験者を「不耐性」とした。

4) 副腎皮質ステロイド治療失敗が「はい」の被験者を以下のように分類した。
ステロイド抵抗性が「はい」の被験者を「抵抗性」とした。ステロイド抵抗性が「はい」でない被験者のうち、ステロイド依存性が「はい」の被験者を「依存性」とした。ステロイド抵抗性が「はい」でない、かつステロイド依存性が「はい」でない被験者のうち、ステロイド不耐性が「はい」の被験者を「不耐性」とした。

5) 副腎皮質ステロイド治療失敗が「はい」の被験者を以下のように分類した。
ステロイド抵抗性が「はい」又はステロイド依存性が「はい」の被験者を「不応」とした。ステロイド抵抗性が「はい」でない、かつステロイド依存性が「はい」でない被験者のうち、ステロイド不耐性が「はい」の被験者を「不耐性」とした。

総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15 Table 1.2.1 から引用

2.7.6.9.2.2 治験薬の投与状況

導入期の治験薬の投与状況を表 2.7.6.9-5 に示した。

導入期で規定された 3 回（0、2 及び 6 週目）の治験薬投与を完了した被験者の割合は、コホート 1 のプラセボ群、コホート 1 の本剤群及びコホート 2 でそれぞれ 95.1%、95.7%及び 84.8%であった。治験薬の投与を行ったものの、投与未完了（投与量の割合が 75%未満）となった被験者はなかった。

導入期における治験薬の投与状況について、コホート 1 のプラセボ群及び本剤群並びにコホート 2 の間で明らかな違いは見られなかった。

表 2.7.6.9-5　導入期の治験薬の投与状況（導入期の安全性データの解析対象集団）

	コホート 1		コホート 2	
	プラセボ n=82	MLN0002 n=164	MLN0002 n=46	合計 n=292
投与完了回数 [1)]［例数 (%)］				
0 回	0	0	0	0
1 回	2 (2.4)	4 (2.4)	3 (6.5)	9 (3.1)
2 回	2 (2.4)	3 (1.8)	4 (8.7)	9 (3.1)
3 回	78 (95.1)	157 (95.7)	39 (84.8)	274 (93.8)
投与期間 [2)]（日）				
平均値（標準偏差）	41.0 (7.91)	41.4 (7.57)	37.6 (12.74)	40.7 (8.74)
中央値	43.0	43.0	43.0	43.0
最小値、最大値	1, 46	1, 50	1, 50	1, 50

1) 投与完了は、調製済み治験薬に対する投与量の割合が 75%以上と定義した。
2) 導入期の治験薬最終投与日－導入期の治験薬投与開始日＋1
総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15 Table 1.3.1.1、Table 1.3.1.2 から引用

2.7.6.9.2.3 有効性の解析（導入期）

導入期の有効性の解析は「導入期の最大の解析対象集団」を対象に行った。なお、コホート 2 に組み入れられ、治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者を対象とした有効性の解析結果は、総括報告書（5.3.5.1-1）11.4.1.1.4-I に示した。

（1）主要評価項目（導入期）

1）10 週目改善率

「導入期の最大の解析対象集団」における 10 週目改善率を表 2.7.6.9-6、その抗 TNFα 抗体治療歴の有無別の結果を表 2.7.6.9-7 に示した。

導入期の主要評価項目である 10 週目改善率は、コホート 1 のプラセボ群及び本剤群でそれぞれ 32.9%及び 39.6%であった。10 週目改善率の本剤群とプラセボ群との投与群間差（両側 95%信頼区間）は 6.7%（-5.922%～19.337%）、調整オッズ比は 1.37（0.779～2.399）であり、本剤群はプラセボ群を上回っていたものの、統計学的に有意な差は見られなかった（p=0.2722）。したがって、本剤群のプラセボ群に対する優越性は検証されなかった。

また、抗 TNFα 抗体治療歴なしの被験者では、本剤群とプラセボ群との投与群間差（両側 95%信頼区間）は 16.6%（-1.818%～34.976%）で本剤群がプラセボ群を上回っていたが、抗 TNFα 抗体治療歴ありの被験者では-2.2%（-19.037%～14.618%）であり、本剤群がプラセボ群を下回っていた。

表 2.7.6.9-6　10 週目改善率（導入期の最大の解析対象集団）

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

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

表 2.7.6.9-7　抗 TNFα 抗体治療歴の有無別の 10 週目改善率（導入期の最大の解析対象集団）

	抗 TNFα 抗体治療歴なし		抗 TNFα 抗体治療歴あり	
	プラセボ n=41	MLN0002 n=79	プラセボ n=41	MLN0002 n=85
10 週目改善［例数 (%)］	15 (36.6)	42 (53.2)	12 (29.3)	23 (27.1)
両側 95%信頼区間 (%)	(22.123, 53.064)	(41.595, 64.490)	(16.130, 45.537)	(17.989, 37.786)
プラセボ群との差 [1] (%)		16.6		-2.2
両側 95%信頼区間 (%)		(-1.818, 34.976)		(-19.037, 14.618)

1) 本剤群－プラセボ群。
総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15 Table 2.1.1.2.1、Table 2.1.1.2.2 から引用

なお、上記の主解析結果の感度分析のため、副解析として実施した「導入期の治験実施計画書に適合した対象集団」を対象とした 10 週目改善率は、コホート 1 のプラセボ群及び本剤群でそれぞれ 34.7%及び 42.0%、本剤群とプラセボ群との投与群間差（両側 95%信頼区間）は 7.3%（-6.023%～20.690%）、調整オッズ比は 1.37（0.768～2.452）であった。同様に実施した抗 TNFα 抗体治療歴の有無別の 10 週目改善率の解析では、主解析と同様の結果であった。

また、「導入期の最大の解析対象集団」を対象に、中央判定委員会の判定に基づく粘膜所見スコアを用いて解析した場合、10 週目改善率はコホート 1 のプラセボ群及び本剤群でそれぞれ 30.5%及び 39.6%、本剤群とプラセボ群との投与群間差（両側 95%信頼区間）は 9.1%（-3.317%～21.609%）、調整オッズ比は 1.54（0.868～2.738）であった。同様に実施した抗 TNFα 抗体治療歴の有無別の解析では、本剤群とプラセボ群との投与群間差（両側 95%信頼区間）は、抗 TNFα 抗体治療歴なしの被験者で 15.3%（-3.092%～33.719%）、抗 TNFα 抗体治療歴ありの被験者で 3.8%（-12.414%～20.104%）であり、いずれも本剤群がプラセボ群を上回っていた。

（2）副次評価項目（導入期）

1）10 週目寛解率

「導入期の最大の解析対象集団」における 10 週目寛解率を表 2.7.6.9-8、その抗 TNFα 抗体治療歴の有無別の結果を表 2.7.6.9-9 に示した。

10 週目寛解率は、コホート 1 のプラセボ群及び本剤群でそれぞれ 12.2%及び 18.3%であった。10 週目寛解率の本剤群とプラセボ群との投与群間差（両側 95%信頼区間）は 6.1%（-3.131%

～15.326%）、調整オッズ比は 1.66（0.762～3.596）であり、本剤群はプラセボ群を上回っていたものの、統計学的に有意な差は見られなかった（p=0.1980）。

また、抗 TNFα 抗体治療歴なしの被験者では、本剤群とプラセボ群との投与群間差（両側 95%信頼区間）は 13.2%（-1.440%～27.868%）で本剤群がプラセボ群を上回っていたが、抗 TNFα 抗体治療歴ありの被験者では-0.3%（-11.345%～10.657%）であり、本剤群がプラセボ群を下回っていた。

表 2.7.6.9-8　10 週目寛解率（導入期の最大の解析対象集団）

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

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

表 2.7.6.9-9　抗 TNFα 抗体治療歴の有無別の 10 週目寛解率（導入期の最大の解析対象集団）

	抗 TNFα 抗体治療歴なし		抗 TNFα 抗体治療歴あり	
	プラセボ n=41	MLN0002 n=79	プラセボ n=41	MLN0002 n=85
10 週目寛解［例数 (%)］	6 (14.6)	22 (27.8)	4 (9.8)	8 (9.4)
両側 95%信頼区間 (%)	(5.566, 29.173)	(18.345, 39.074)	(2.723, 23.131)	(4.152, 17.705)
プラセボ群との差 [1] (%)		13.2		-0.3
両側 95%信頼区間 (%)		(-1.440, 27.868)		(-11.345, 10.657)

1) 本剤群－プラセボ群。
総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15 Table 2.2.2.1、Table 2.2.2.2 から引用

2）10 週目粘膜治癒率

「導入期の最大の解析対象集団」における 10 週目粘膜治癒率を表 2.7.6.9-10、その抗 TNFα 抗体治療歴の有無別の結果を表 2.7.6.9-11 に示した。

10 週目粘膜治癒率は、コホート 1 のプラセボ群及び本剤群でそれぞれ 30.5%及び 36.6%であった。10 週目粘膜治癒率の本剤群とプラセボ群との投与群間差（両側 95%信頼区間）は 6.1%（-6.297%～18.492%）、調整オッズ比は 1.33（0.755～2.356）であり、本剤群はプラセボ群を上回っていたものの、統計学的に有意な差は見られなかった（p=0.3168）。

また、抗 TNFα 抗体治療歴なしの被験者では、本剤群とプラセボ群との投与群間差（両側 95%信頼区間）は 16.4%（-1.614%～34.402%）で本剤群がプラセボ群を上回っていたが、抗 TNFα 抗体治療歴ありの被験者では-3.4%（-20.139%～13.367%）であり、本剤群がプラセボ群を下回っていた。

表 2.7.6.9-10　10 週目粘膜治癒率（導入期の最大の解析対象集団）

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

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

表 2.7.6.9-11　抗 TNFα 抗体治療歴の有無別の 10 週目粘膜治癒率
（導入期の最大の解析対象集団）

	抗 TNFα 抗体治療歴なし		抗 TNFα 抗体治療歴あり	
	プラセボ n=41	MLN0002 n=79	プラセボ n=41	MLN0002 n=85
10 週目粘膜治癒［例数 (%)］	13 (31.7)	38 (48.1)	12 (29.3)	22 (25.9)
両側 95%信頼区間 (%)	(18.085, 48.087)	(36.714, 59.635)	(16.130, 45.537)	(16.985, 36.524)
プラセボ群との差 [1] (%)		16.4		-3.4
両側 95%信頼区間 (%)		(-1.614, 34.402)		(-20.139, 13.367)

1) 本剤群－プラセボ群。
総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15 Table 2.2.8.1、Table 2.2.8.2 から引用

（3）探索的評価項目（導入期）

1）抗 TNFα 抗体治療歴のない被験者部分集団及び抗 TNFα 抗体治療失敗と定義される被験者部分集団における 10 週目改善率、10 週目寛解率及び 10 週目粘膜治癒率

「導入期の最大の解析対象集団」のうち、抗 TNFα 抗体治療歴なしの被験者及び抗 TNFα 抗体治療失敗歴を有する被験者における 10 週目改善率、10 週目寛解率及び 10 週目粘膜治癒率を表 2.7.6.9-12 に示した。

抗 TNFα 抗体治療歴なしの被験者では、10 週目改善率、10 週目寛解率及び 10 週目粘膜治癒率はいずれも、本剤群がプラセボ群を上回っていた。一方、抗 TNFα 抗体治療失敗歴を有する被験者では、10 週目改善率、10 週目寛解率及び 10 週目粘膜治癒率はいずれも、本剤群がプラセボ群を下回っていた。