表 2.7.6.9-12　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
（導入期の最大の解析対象集団）

	抗 TNFα 抗体治療歴なしの被験者		抗 TNFα 抗体治療失敗歴を有する被験者	
	プラセボ n=41	MLN0002 n=79	プラセボ n=41	MLN0002 n=84
10 週目改善［例数 (%)］	15 (36.6)	42 (53.2)	12 (29.3)	22 (26.2)
両側 95%信頼区間 (%)	(22.123, 53.064)	(41.595, 64.490)	(16.130, 45.537)	(17.198, 36.925)
プラセボ群との差 [1] (%)		16.6		-3.1
両側 95%信頼区間 (%)		(-1.818, 34.976)		(-19.882, 13.726)
10 週目寛解［例数 (%)］	6 (14.6)	22 (27.8)	4 (9.8)	8 (9.5)
両側 95%信頼区間 (%)	(5.566, 29.173)	(18.345, 39.074)	(2.723, 23.131)	(4.202, 17.906)
プラセボ群との差 [1] (%)		13.2		-0.2
両側 95%信頼区間 (%)		(-1.440, 27.868)		(-11.273, 10.808)
10 週目粘膜治癒［例数 (%)］	13 (31.7)	38 (48.1)	12 (29.3)	21 (25.0)
両側 95%信頼区間 (%)	(18.085, 48.087)	(36.714, 59.635)	(16.130, 45.537)	(16.189, 35.642)
プラセボ群との差 [1] (%)		16.4		-4.3
両側 95%信頼区間 (%)		(-1.614, 34.402)		(-20.993, 12.456)

1) 本剤群－プラセボ群。
総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15 Table 2.3.1.1.1.1、Table 2.3.1.1.1.2、Table 2.3.1.1.2.1、Table 2.3.1.1.2.2、Table 2.3.1.1.3.1、Table 2.3.1.1.3.2、Table 2.3.1.2.1.1、Table 2.3.1.2.1.2、Table 2.3.1.2.2.1、Table 2.3.1.2.2.2、Table 2.3.1.2.3.1、Table 2.3.1.2.3.2 から引用

2）副腎皮質ステロイドのみの治療失敗及び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、副腎皮質ステロイドのみの治療失敗歴を有する被験者及び免疫調節薬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 2.7.6.9-13 に示した。

副腎皮質ステロイドのみの治療失敗歴を有する被験者では、10 週目改善率及び 10 週目寛解率は、本剤群がプラセボ群を上回っていたものの、10 週目粘膜治癒率は本剤群がプラセボ群を下回っていた。

一方、免疫調節薬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上回っており、特に免疫調節薬治療失敗歴を有する被験者の 10 週目粘膜治癒率では、本剤群とプラセボ群との投与群間差（両側 95%信頼区間）は 27.7%（5.840%～49.518%）であった。

表 2.7.6.9-13　副腎皮質ステロイド治療失敗歴のみ有する被験者及び免疫調節薬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
（導入期の最大の解析対象集団）

	副腎皮質ステロイド治療失敗歴のみ有する被験者		免疫調節薬治療失敗歴を有する被験者 [1]	
	プラセボ n=13	MLN0002 n=32	プラセボ n=28	MLN0002 n=48
10 週目改善［例数 (%)］	4 (30.8)	15 (46.9)	11 (39.3)	28 (58.3)
両側 95%信頼区間 (%)	(9.092, 61.426)	(29.094, 65.256)	(21.504, 59.423)	(43.213, 72.387)
プラセボ群との差 [1] (%)		16.1		19.0
両側 95%信頼区間 (%)		(-14.364, 46.575)		(-3.794, 41.890)
10 週目寛解［例数 (%)］	1 (7.7)	6 (18.8)	5 (17.9)	16 (33.3)
両側 95%信頼区間 (%)	(0.195, 36.030)	(7.208, 36.439)	(6.064, 36.893)	(20.396, 48.411)
プラセボ群との差 [1] (%)		11.1		15.5
両側 95%信頼区間 (%)		(-8.759, 30.874)		(-3.994, 34.946)
10 週目粘膜治癒［例数 (%)］	5 (38.5)	12 (37.5)	8 (28.6)	27 (56.3)
両側 95%信頼区間 (%)	(13.858, 68.422)	(21.100, 56.308)	(13.224, 48.667)	(41.181, 70.520)
プラセボ群との差 [1] (%)		-1.0		27.7
両側 95%信頼区間 (%)		(-32.279, 30.356)		(5.840, 49.518)

1) 抗 TNFα 抗体治療失敗歴を有する被験者は含まれない。
2) 本剤群－プラセボ群。
総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15 Table 2.3.1.3.1.1、Table 2.3.1.3.1.2、Table 2.3.1.3.2.1、Table 2.3.1.3.2.2、Table 2.3.1.3.3.1、Table 2.3.1.3.3.2、Table 2.3.1.4.1.1、Table 2.3.1.4.1.2、Table 2.3.1.4.2.1、Table 2.3.1.4.2.2、Table 2.3.1.4.3.1、Table 2.3.1.4.3.2 から引用

3）10 週目 IBDQ スコアのベースラインからの変化量

「導入期の最大の解析対象集団」における IBDQ 総合スコアのベースライン（0 週目）からの変化量を表 2.7.6.9-14 に示した。

IBDQ 総合スコアの平均値は、0 週目から 10 週目にかけて、プラセボ群及び本剤群でそれぞれ 14.27 ポイント及び 14.45 ポイント上昇した。本剤群とプラセボ群との投与群間差（両側 95%信頼区間）は-0.44 ポイント（-7.583 ポイント～6.705 ポイント）であった。

表 2.7.6.9-14　IBDQ 総合スコアのベースライン（0 週目）からの変化量
（導入期の最大の解析対象集団）

	プラセボ	MLN0002
0 週目		
例数	82	164
平均値（標準偏差）	150.17 (31.838)	148.54 (29.135)
10 週目		
例数	82	164
平均値（標準偏差）	164.44 (29.147)	162.99 (34.141)
0 週目からの変化量の平均値（標準偏差）	14.27 (29.543)	14.45 (28.899)
0 週目からの変化量のプラセボ群との差 [1]		-0.44
両側 95%信頼区間		(-7.583, 6.705)

1) ANCOVA モデルに基づく調整済み平均値（LS means）の投与群間差（本剤群－プラセボ群）。
総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15 Table 2.3.2.1、Table 2.3.2.2、Table 2.3.2.3.1 から引用

4）部分 Mayo スコアの経時的推移

「導入期の最大の解析対象集団」における部分 Mayo スコアの経時的推移及び部分 Mayo スコアに基づく改善率の経時的推移を表 2.7.6.9-15 及び表 2.7.6.9-16 に示した。

部分 Mayo スコアに基づく改善率は、0 週目から 10 週目にかけて上昇し、10 週目での改善率はプラセボ群及び本剤群でそれぞれ 43.9%及び 46.3%で、本剤群がプラセボ群を上回っていた。本剤群とプラセボ群との投与群間差（両側 95%信頼区間）は 2.4%（-10.738%～15.616%）であった。

表 2.7.6.9-15　部分 Mayo スコアの経時的推移（導入期の最大の解析対象集団）

	プラセボ	MLN0002
0 週目		
例数	82	164
平均値（標準偏差）	5.8 (1.29)	6.0 (1.38)
2 週目		
例数	82	164
平均値（標準偏差）	5.1 (1.62)	5.0 (1.93)
0 週目からの変化量の平均値（標準偏差）	-0.7 (1.39)	-1.0 (1.48)
0 週目からの変化量のプラセボ群との差 [1]		-0.2
両側 95%信頼区間		(-0.62, 0.15)
6 週目		
例数	80	158
平均値（標準偏差）	4.3 (1.97)	4.2 (2.16)
0 週目からの変化量の平均値（標準偏差）	-1.5 (1.88)	-1.8 (1.99)
0 週目からの変化量のプラセボ群との差 [1]		-0.3
両側 95%信頼区間		(-0.81, 0.25)
10 週目		
例数	78	157
平均値（標準偏差）	4.2 (2.16)	4.0 (2.37)
0 週目からの変化量の平均値（標準偏差）	-1.6 (2.22)	-1.9 (2.19)
0 週目からの変化量のプラセボ群との差 [1]		-0.3
両側 95%信頼区間		(-0.92, 0.29)

1) 平均値の投与群間差（本剤群－プラセボ群）。
総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15 Table 2.3.1.5、Table 2.3.1.6.1、Table 2.3.1.6.2 から引用

表 2.7.6.9-16　部分 Mayo スコアに基づく改善率の経時的推移（導入期の最大の解析対象集団）

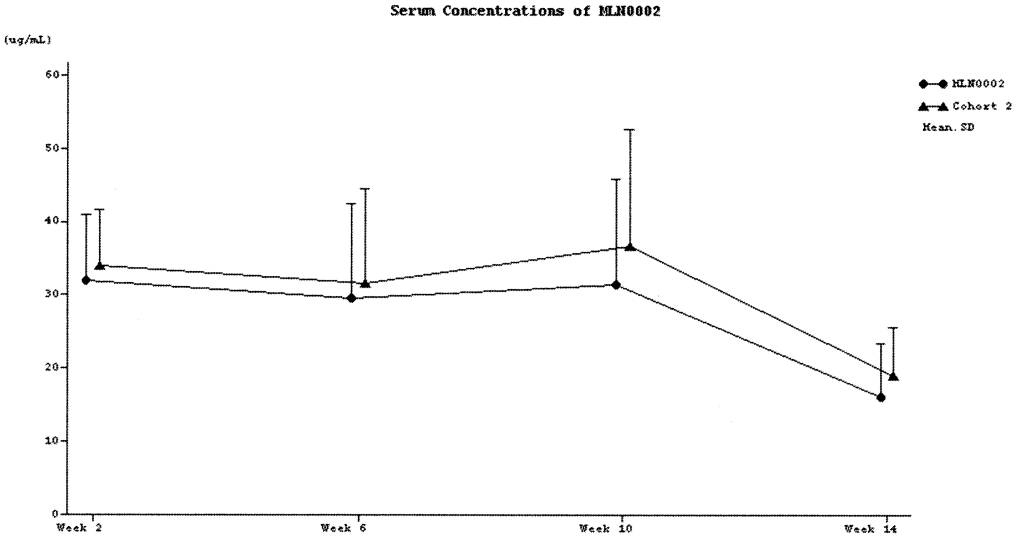
	プラセボ (n=82)	MLN0002 (n=164)
2 週目		
改善［例数 (%)］	18 (22.0)	46 (28.0)
両側 95%信頼区間 (%)	(13.559, 32.455)	(21.324, 35.586)
プラセボ群との差 [1] (%)		6.1
両側 95%信頼区間 (%)		(-5.196, 17.391)
6 週目		
改善［例数 (%)］	39 (47.6)	70 (42.7)
両側 95%信頼区間 (%)	(36.412, 58.892)	(35.003, 50.632)
プラセボ群との差 [1] (%)		-4.9
両側 95%信頼区間 (%)		(-18.074, 8.318)
10 週目		
改善［例数 (%)］	36 (43.9)	76 (46.3)
両側 95%信頼区間 (%)	(32.955, 55.303)	(38.533, 54.284)
プラセボ群との差 [1] (%)		2.4
両側 95%信頼区間 (%)		(-10.738, 15.616)

1) 本剤群－プラセボ群。
総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15 Table 2.3.1.7.1、Table 2.3.1.7.2 から引用

2.7.6.9.2.4 薬物動態の解析（導入期）

「導入期の最大の解析対象集団」及び「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」のうち、MLN0002 の血清中濃度が適切に測定された被験者における MLN0002 の血清中濃度の推移図を図 2.7.6.9-1 に示した。

なお、導入期 10 週目で AVA 陽性となったコホート 1 の本剤群の 1 例では、AVA 陰性の被験者に比べ、MLN0002 の血清中濃度が低値であった。



MLN0002 群（コホート 1）：Week 2、6、10 及び 14 でそれぞれ 104、96、110 及び 45 例
コホート 2：Week 2、6、10 及び 14 でそれぞれ 31、28、29 及び 12 例
総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15 Figure 4.1.2.1 から引用

図 2.7.6.9-1　MLN0002 の血清中濃度の推移図
（導入期の最大の解析対象集団及びコホート 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のうち、MLN0002 の血清中濃度が適切に測定された被験者）

2.7.6.9.2.5 安全性の評価（導入期）

（1）有害事象の概要

導入期で発現した有害事象の概要を表 2.7.6.9-17 に示した。

有害事象の発現頻度は、コホート 1 のプラセボ群、コホート 1 の本剤群及びコホート 2 でそれぞれ 52.4%（43/82 例）、50.0%（82/164 例）及び 71.7%（33/46 例）であった。コホート 2 では、コホート 1 のプラセボ群及び本剤群に比べ、発現頻度が高かったが、治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象の発現頻度は、コホート 1 のプラセボ群、コホート 1 の本剤群及びコホート 2 でそれぞれ 14.6%（12/82 例）、10.4%（17/164 例）及び 15.2%（7/46 例）であり、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。

有害事象の程度は大部分が軽度又は中等度であった。高度の有害事象は、コホート 1 のプラセボ群 1 例（肛門膿瘍）、コホート 1 の本剤群 1 例（潰瘍性大腸炎）、コホート 2 の 4 例

（潰瘍性大腸炎、脱水及び急性腎前性腎不全の1例、潰瘍性大腸炎2例、高血糖1例）に見られた。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は、コホート1のプラセボ群、コホート1の本剤群及びコホート2でそれぞれ2.4%（2/82例）、4.9%（8/164例）及び13.0%（6/46例）であった。

重篤な有害事象の発現頻度は、コホート1のプラセボ群、コホート1の本剤群及びコホート2でそれぞれ4.9%（4/82例）、6.1%（10/164例）及び13.0%（6/46例）であった。このうち、治験薬との因果関係が「関連あり」であるものは、コホート1のプラセボ群、コホート1の本剤群及びコホート2でそれぞれ2.4%（2/82例）、0.6%（1/164例）及び2.2%（1/46例）であった。死亡例はなかった。

表 2.7.6.9-17　有害事象の概要（導入期の安全性データの解析対象集団）

	コホート1		コホート2	MLN0002
	プラセボ	MLN0002	MLN0002	合計
	n=82	n=164	n=46	n=210
すべての有害事象	43 (52.4)	82 (50.0)	33 (71.7)	115 (54.8)
治験薬との因果関係 [1)]				
関連なし	31 (37.8)	65 (39.6)	26 (56.5)	91 (43.3)
関連あり	12 (14.6)	17 (10.4)	7 (15.2)	24 (11.4)
有害事象の程度 [2)]				
軽度	32 (39.0)	58 (35.4)	22 (47.8)	80 (38.1)
中等度	10 (12.2)	23 (14.0)	7 (15.2)	30 (14.3)
高度	1 (1.2)	1 (0.6)	4 (8.7)	5 (2.4)
治験薬の投与中止に至った有害事象	2 (2.4)	8 (4.9)	6 (13.0)	14 (6.7)
重篤な有害事象	4 (4.9)	10 (6.1)	6 (13.0)	16 (7.6)
治験薬との因果関係 [1)]				
関連なし	2 (2.4)	9 (5.5)	5 (10.9)	14 (6.7)
関連あり	2 (2.4)	1 (0.6)	1 (2.2)	2 (1.0)
治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象	1 (1.2)	7 (4.3)	4 (8.7)	11 (5.2)
死亡	0	0	0	0

数字は例数、( ) 内は%

1) 同一被験者において、治験薬との因果関係が「関連あり」と「関連なし」の有害事象が発現した場合、「関連あり」のカテゴリに1例として計上した。

2) 同一被験者において、有害事象が複数発現した場合、最も程度の高いカテゴリに1例として計上した。

総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15 Table 3.1.1 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2.7.6.9-18に示した。

「導入期の安全性データの解析対象集団」において、いずれかの投与群で発現頻度が10%以上であったSOC別の有害事象は、「感染症および寄生虫症」（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20.7%、20.7%及び37.0%）、「胃腸障害」（それぞれ13.4%、13.4%及び19.6%）、「呼吸器、胸部および縦隔障害」（それぞれ9.8%、8.5%及び10.9%）及び「代謝および栄養障害（それぞれ3.7%、1.2%及び10.9%）」であった。

また、いずれかの投与群で発現頻度が3%以上であったPT別の有害事象は、鼻咽頭炎（コホート1のプラセボ群、コホート1の本剤群及びコホート2でそれぞれ11.0%、14.0%及び26.1%）、潰瘍性大腸炎（それぞれ3.7%、4.3%及び10.9%）、頭痛（それぞれ2.4%、3.7%及び6.5%）、貧血（それぞれ2.4%、4.9%及び0%）、上気道の炎症（それぞれ4.9%、3.0%及

び4.3%）、発熱（それぞれ2.4%、2.4%及び4.3%）、不眠症（それぞれ0%、1.8%及び4.3%）、悪心（それぞれ0%、1.2%及び6.5%）、胃腸炎（それぞれ0%、0%及び6.5%）、口腔咽頭痛（それぞれ1.2%、0.6%及び4.3%）、脱水（それぞれ1.2%、0%及び4.3%）、発疹（それぞれ4.9%、1.2%及び0%）及び口内炎（それぞれ4.9%、0%及び0%）であった。いずれかの投与群で発現頻度が3%以上であった有害事象について、コホート1の投与群間で発現頻度に明らかな違いは見られなかった。

表 2.7.6.9-18　有害事象の発現頻度（導入期の安全性データの解析対象集団）

	コホート1		コホート2	MLN0002
器官別大分類	プラセボ	MLN0002	MLN0002	合計
基本語	n=82	n=164	n=46	n=210
有害事象発現例数	43 (52.4)	82 (50.0)	33 (71.7)	115 (54.8)
血液およびリンパ系障害	3 (3.7)	12 (7.3)	0	12 (5.7)
貧血	2 (2.4)	8 (4.9)	0	8 (3.8)
鉄欠乏性貧血	1 (1.2)	3 (1.8)	0	3 (1.4)
汎血球減少症	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
心臓障害	1 (1.2)	1 (0.6)	0	1 (0.5)
右脚ブロック	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
心室性期外収縮	1 (1.2)	0	0	0
耳および迷路障害	1 (1.2)	0	0	0
回転性めまい	1 (1.2)	0	0	0
内分泌障害	0	2 (1.2)	0	2 (1.0)
クッシング様症状	0	2 (1.2)	0	2 (1.0)
眼障害	2 (2.4)	4 (2.4)	2 (4.3)	6 (2.9)
アレルギー性結膜炎	0	1 (0.6)	1 (2.2)	2 (1.0)
眼瞼浮腫	1 (1.2)	1 (0.6)	0	1 (0.5)
瞼裂斑炎	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
強膜炎	0	0	1 (2.2)	1 (0.5)
視力障害	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
眼乾燥	1 (1.2)	0	0	0
胃腸障害	11 (13.4)	22 (13.4)	9 (19.6)	31 (14.8)
潰瘍性大腸炎	3 (3.7)	7 (4.3)	5 (10.9)	12 (5.7)
齲歯	0	4 (2.4)	1 (2.2)	5 (2.4)
悪心	0	2 (1.2)	3 (6.5)	5 (2.4)
嘔吐	2 (2.4)	1 (0.6)	1 (2.2)	2 (1.0)
腹部不快感	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
腹部膨満	1 (1.2)	1 (0.6)	0	1 (0.5)
腹痛	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
上腹部痛	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
アフタ性潰瘍	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
便秘	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
腸炎	0	0	1 (2.2)	1 (0.5)
心窩部不快感	1 (1.2)	0	1 (2.2)	1 (0.5)
胃腸音異常	0	0	1 (2.2)	1 (0.5)
痔核	1 (1.2)	1 (0.6)	0	1 (0.5)
血栓性痔核	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
舌変色	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
歯痛	0	0	1 (2.2)	1 (0.5)
びらん性胃炎	1 (1.2)	0	0	0
口内炎	4 (4.9)	0	0	0
胃炎	1 (1.2)	0	0	0

表 2.7.6.9-18　有害事象の発現頻度（導入期の安全性データの解析対象集団）（続き）

	コホート 1		コホート 2	MLN0002
器官別大分類	プラセボ	MLN0002	MLN0002	合計
基本語	n=82	n=164	n=46	n=210
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (6.1)	13 (7.9)	4 (8.7)	17 (8.1)
発熱	2 (2.4)	4 (2.4)	2 (4.3)	6 (2.9)
倦怠感	2 (2.4)	3 (1.8)	0	3 (1.4)
胸部不快感	0	1 (0.6)	1 (2.2)	2 (1.0)
末梢性浮腫	0	2 (1.2)	0	2 (1.0)
疲労	0	0	1 (2.2)	1 (0.5)
注入部位知覚低下	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
注射部位紅斑	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
浮腫	0	0	1 (2.2)	1 (0.5)
血管穿刺部位反応	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
血管穿刺部位腫脹	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
注入部位腫脹	1 (1.2)	0	0	0
胸痛	1 (1.2)	0	0	0
肝胆道系障害	1 (1.2)	1 (0.6)	0	1 (0.5)
肝機能異常	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
肝障害	1 (1.2)	0	0	0
免疫系障害	1 (1.2)	0	0	0
季節性アレルギー	1 (1.2)	0	0	0
感染症および寄生虫症	17 (20.7)	34 (20.7)	17 (37.0)	51 (24.3)
鼻咽頭炎	9 (11.0)	23 (14.0)	12 (26.1)	35 (16.7)
胃腸炎	0	0	3 (6.5)	3 (1.4)
肺炎	0	2 (1.2)	1 (2.2)	3 (1.4)
サイトメガロウイルス感染	1 (1.2)	1 (0.6)	1 (2.2)	2 (1.0)
毛包炎	0	2 (1.2)	0	2 (1.0)
口角口唇炎	1 (1.2)	1 (0.6)	0	1 (0.5)
気管支炎	1 (1.2)	1 (0.6)	0	1 (0.5)
蜂巣炎	0	0	1 (2.2)	1 (0.5)
医療機器関連感染	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
陰部ヘルペス	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
喉頭炎	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
口腔カンジダ症	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
中耳炎	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
骨盤膿瘍	0	0	1 (2.2)	1 (0.5)
歯冠周囲炎	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
歯周炎	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
咽頭炎	1 (1.2)	1 (0.6)	0	1 (0.5)
術後創感染	0	0	1 (2.2)	1 (0.5)
気道感染	0	0	1 (2.2)	1 (0.5)
鼻炎	0	0	1 (2.2)	1 (0.5)
副鼻腔炎	1 (1.2)	1 (0.6)	0	1 (0.5)
白癬感染	0	0	1 (2.2)	1 (0.5)
インフルエンザ	1 (1.2)	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (1.2)	0	0	0
急性副鼻腔炎	1 (1.2)	0	0	0
肛門膿瘍	1 (1.2)	0	0	0
限局性感染	1 (1.2)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	4 (2.4)	3 (6.5)	7 (3.3)
挫傷	0	1 (0.6)	1 (2.2)	2 (1.0)
肋骨骨折	0	2 (1.2)	0	2 (1.0)
投与に伴う反応	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
腰椎骨折	0	0	1 (2.2)	1 (0.5)
処置後合併症	0	0	1 (2.2)	1 (0.5)
熱傷	0	0	1 (2.2)	1 (0.5)

表 2.7.6.9-18　有害事象の発現頻度（導入期の安全性データの解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	コホート 1 プラセボ n=82	コホート 1 MLN0002 n=164	コホート 2 MLN0002 n=46	MLN0002 合計 n=210
臨床検査	5 (6.1)	4 (2.4)	0	4 (1.9)
好酸球数増加	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
肝酵素上昇	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
肝機能検査値上昇	2 (2.4)	1 (0.6)	0	1 (0.5)
白血球数減少	2 (2.4)	1 (0.6)	0	1 (0.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.2)	0	0	0
代謝および栄養障害	3 (3.7)	2 (1.2)	5 (10.9)	7 (3.3)
脱水	1 (1.2)	0	2 (4.3)	2 (1.0)
糖尿病	0	0	1 (2.2)	1 (0.5)
痛風	1 (1.2)	1 (0.6)	0	1 (0.5)
高アミラーゼ血症	0	0	1 (2.2)	1 (0.5)
高血糖	0	0	1 (2.2)	1 (0.5)
高尿酸血症	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
低カリウム血症	0	0	1 (2.2)	1 (0.5)
食欲減退	1 (1.2)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (3.7)	9 (5.5)	4 (8.7)	13 (6.2)
関節痛	1 (1.2)	3 (1.8)	1 (2.2)	4 (1.9)
関節炎	1 (1.2)	0	1 (2.2)	1 (0.5)
背部痛	1 (1.2)	0	1 (2.2)	1 (0.5)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
尾骨痛	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
関節拘縮	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
筋痙縮	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
筋骨格痛	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
筋肉痛	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
筋炎	0	0	1 (2.2)	1 (0.5)
変形性脊椎症	0	0	1 (2.2)	1 (0.5)
ミオパチー	1 (1.2)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (0.6)	1 (2.2)	2 (1.0)
骨髄異形成症候群	0	0	1 (2.2)	1 (0.5)
子宮平滑筋腫	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
神経系障害	7 (8.5)	9 (5.5)	4 (8.7)	13 (6.2)
頭痛	2 (2.4)	6 (3.7)	3 (6.5)	9 (4.3)
手根管症候群	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
ジストニア	0	0	1 (2.2)	1 (0.5)
口下顎ジストニア	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
失神寸前の状態	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
下肢静止不能症候群	1 (1.2)	0	0	0
味覚異常	1 (1.2)	0	0	0
感覚鈍麻	1 (1.2)	0	0	0
振戦	1 (1.2)	0	0	0
浮動性めまい	1 (1.2)	0	0	0
片頭痛	2 (2.4)	0	0	0
精神障害	0	3 (1.8)	2 (4.3)	5 (2.4)
不眠症	0	3 (1.8)	2 (4.3)	5 (2.4)
腎および尿路障害	0	1 (0.6)	2 (4.3)	3 (1.4)
急性腎前性腎不全	0	0	1 (2.2)	1 (0.5)
夜間頻尿	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
腎機能障害	0	0	1 (2.2)	1 (0.5)
生殖系および乳房障害	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
子宮頚部上皮異形成	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)

表 2.7.6.9-18　有害事象の発現頻度（導入期の安全性データの解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	コホート 1 プラセボ n=82	コホート 1 MLN0002 n=164	コホート 2 MLN0002 n=46	MLN0002 合計 n=210
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (9.8)	14 (8.5)	5 (10.9)	19 (9.0)
上気道の炎症	4 (4.9)	5 (3.0)	2 (4.3)	7 (3.3)
喘息	0	3 (1.8)	1 (2.2)	4 (1.9)
咳嗽	2 (2.4)	4 (2.4)	0	4 (1.9)
口腔咽頭痛	1 (1.2)	1 (0.6)	2 (4.3)	3 (1.4)
肺腫瘤	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
アレルギー性鼻炎	1 (1.2)	1 (0.6)	0	1 (0.5)
鼻の炎症	1 (1.2)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	8 (9.8)	10 (6.1)	3 (6.5)	13 (6.2)
蕁麻疹	0	2 (1.2)	1 (2.2)	3 (1.4)
紅斑	2 (2.4)	2 (1.2)	0	2 (1.0)
結節性紅斑	0	1 (0.6)	1 (2.2)	2 (1.0)
そう痒症	0	2 (1.2)	0	2 (1.0)
発疹	4 (4.9)	2 (1.2)	0	2 (1.0)
ざ瘡	1 (1.2)	0	1 (2.2)	1 (0.5)
湿疹	1 (1.2)	1 (0.6)	0	1 (0.5)
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	0	0	1 (2.2)	1 (0.5)
汗疹	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
乾皮症	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
陰茎潰瘍形成	1 (1.2)	0	0	0
血管障害	0	3 (1.8)	1 (2.2)	4 (1.9)
深部静脈血栓症	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
高血圧	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
低血圧	0	0	1 (2.2)	1 (0.5)
静脈炎	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)

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

(3) 治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象

治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象の発現頻度を SOC、PT ごとに表 2.7.6.9-19 に示した。

治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象の発現頻度は、コホート 1 のプラセボ群、コホート 1 の本剤群及びコホート 2 でそれぞれ 14.6%（12/82 例）、10.4%（17/164 例）及び 15.2%（7/46 例）であり、コホート 1 のプラセボ群及び本剤群並びにコホート 2 の間で発現頻度に明らかな違いは見られなかった。

いずれかの投与群で発現頻度が 3%以上であった治験薬との因果関係が「関連あり」である PT 別の有害事象は、潰瘍性大腸炎（コホート 1 のプラセボ群、コホート 1 の本剤群及びコホート 2 でそれぞれ 0%、0.6%及び 4.3%）のみであった。

表 2.7.6.9-19　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
（導入期の安全性データの解析対象集団）

	コホート 1		コホート 2	MLN0002
器官別大分類	プラセボ	MLN0002	MLN0002	合計
基本語	n=82	n=164	n=46	n=210
有害事象発現例数	12 (14.6)	17 (10.4)	7 (15.2)	24 (11.4)
血液およびリンパ系障害	0	2 (1.2)	0	2 (1.0)
貧血	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
鉄欠乏性貧血	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
心臓障害	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
右脚ブロック	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
眼障害	1 (1.2)	0	0	0
眼瞼浮腫	1 (1.2)	0	0	0
胃腸障害	0	2 (1.2)	3 (6.5)	5 (2.4)
潰瘍性大腸炎	0	1 (0.6)	2 (4.3)	3 (1.4)
悪心	0	1 (0.6)	1 (2.2)	2 (1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (2.4)	4 (2.4)	1 (2.2)	5 (2.4)
発熱	1 (1.2)	2 (1.2)	1 (2.2)	3 (1.4)
倦怠感	2 (2.4)	2 (1.2)	0	2 (1.0)
注射部位紅斑	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
肝胆道系障害	1 (1.2)	0	0	0
肝障害	1 (1.2)	0	0	0
感染症および寄生虫症	4 (4.9)	3 (1.8)	2 (4.3)	5 (2.4)
蜂巣炎	0	0	1 (2.2)	1 (0.5)
サイトメガロウイルス感染	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
毛包炎	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
鼻咽頭炎	0	0	1 (2.2)	1 (0.5)
咽頭炎	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
急性副鼻腔炎	1 (1.2)	0	0	0
肛門膿瘍	1 (1.2)	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (1.2)	0	0	0
限局性感染	1 (1.2)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
投与に伴う反応	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
臨床検査	1 (1.2)	2 (1.2)	0	2 (1.0)
肝酵素上昇	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
肝機能検査値上昇	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
白血球数減少	1 (1.2)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.2)	0	2 (4.3)	2 (1.0)
関節痛	1 (1.2)	0	1 (2.2)	1 (0.5)
筋炎	0	0	1 (2.2)	1 (0.5)
関節炎	1 (1.2)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (2.2)	1 (0.5)
骨髄異形成症候群	0	0	1 (2.2)	1 (0.5)
神経系障害	1 (1.2)	1 (0.6)	0	1 (0.5)
頭痛	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
片頭痛	1 (1.2)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (2.4)	2 (1.2)	1 (2.2)	3 (1.4)
口腔咽頭痛	0	1 (0.6)	1 (2.2)	2 (1.0)
肺腫瘤	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
咳嗽	1 (1.2)	0	0	0
鼻の炎症	1 (1.2)	0	0	0

表 2.7.6.9-19　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
（導入期の安全性データの解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	コホート1 プラセボ n=82	 MLN0002 n=164	コホート2 MLN0002 n=46	MLN0002 合計 n=210
皮膚および皮下組織障害	2 (2.4)	4 (2.4)	1 (2.2)	5 (2.4)
紅斑	0	2 (1.2)	0	2 (1.0)
そう痒症	0	2 (1.2)	0	2 (1.0)
結節性紅斑	0	0	1 (2.2)	1 (0.5)
発疹	2 (2.4)	1 (0.6)	0	1 (0.5)
蕁麻疹	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)

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

（4）死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

1）死亡

導入期における死亡例はなかった。

なお、コホート2の1例（被験者識別コード：[redacted]が、治験薬最終投与の約4ヵ月後に発現したニューモシスチス肺炎に伴う急性呼吸窮迫症候群により死亡し、治験薬との因果関係は否定できないと判断された。本事象は治験実施計画書で規定した有害事象収集期間後に発現した事象であるが、治験担当医師により自発的に報告された。重篤な有害事象に関する報告書に基づき、死亡までの経過を以下に要約した。

被験者識別コード：[redacted]
年齢及び性別：43歳、女性
死因となった有害事象名：
ニューモシスチス肺炎に伴う急性呼吸窮迫症候群（重篤な有害事象に関する報告書記載名）
治験薬との因果関係：関連あり
その他の重篤な有害事象名：
高血糖（PT、詳細は総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15.3 参照）
ニューモシスチス肺炎（重篤な有害事象に関する報告書記載名）
アスペルギルス肺炎（重篤な有害事象に関する報告書記載名）

経過：

当該被験者は、導入期コホート2で2回目の本剤投与を受けた2日後（2015/11/2）に治験薬の効果不良と判断され、治験を中止した。その後、レミケード、ステロイドでの治療中に後骨髄球が見られ、他院Aの血液内科にて検査を行ったところ、骨髄異形成症候群疑いとの診断であった。また、左手の打撲が改善しないため、他院Aの整形外科を受診したところ、左手打撲部位に感染を起こしているとのことであり、さらに臨床検査にて高血糖が認められたことが被験者から報告された。その後、他院Aの整形外科から、左手感染性伸筋腱炎及び右母指蜂窩織炎の発現が報告された。潰瘍性大腸炎の増悪、骨髄異形成症候群疑い、左手感染性伸筋腱炎、右母指蜂窩織炎及び高血糖は複合的に関連している可能性が高いと判断され

たため、2016/1/13 に総合的な治療のため他院 B を紹介し、内分泌・代謝内科へ入院となった。2016/1/15 に他院 B から紹介状の返信があり、血糖コントロールを行っていることを確認した。

2016/2/26 に他院 B の消化器内科医より転科転棟報告書を受領した（以下抜粋）。

○ 2016/1/29：
活動期の直腸炎型潰瘍性大腸炎及びサイトメガロウイルス腸炎の診断で消化器内科へ転科となる。

○ 2016/1/31：
発熱、胸部違和感あり、胸部 CT 実施。両肺にガラス影及び空洞形成を認める。ステロイド投与歴等よりニューモシスチス肺炎や肺真菌症を疑う。

○ 2016/2/3：
バクタ等各種抗生剤投与開始。一旦は肺炎改善を認めるも再増悪。敗血症に準じて IVIg を行うも呼吸状態及び CT 等の画像所見は悪化。

○ 2016/2/22：
ICU 転棟、呼吸器内科に転科。気管挿管のうえ人工呼吸器管理。種々の抗生剤投与を実施し感染コントロールを行うも奏効せず。

2016/3/2 に他院 B の耳鼻科で気管切開を行い、その後も集学的な治療を継続するも緩徐に呼吸状態は悪化していき、2016/3/31 に二次的な肺炎（緑膿菌性肺炎）を合併し、そこからは急激な多臓器不全が進行して 2016/4/1 に死亡が確認された。死亡診断書にて、死因はニューモシスチス肺炎に伴う急性呼吸窮迫症候群であることを確認した。

当該事象に関する治験担当医師の見解は以下のとおりである。

本事象は潰瘍性大腸炎の治療のためレミケード、アザチオプリン及びステロイドを長期にわたり使用していたことで、免疫力の低下を引き起こし、発生したと考えられる。治験薬も 2 回ではあるが投与しており、また治験薬最終投与約 4 ヵ月後に発現した事象だが治験薬が完全に排泄されたとは言い切れないため、本事象の発現に関与した可能性は否定できない。

2）その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現頻度を SOC、PT ごとに表 2.7.6.9-20 に示した。また、すべての重篤な有害事象の個別報告は、総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15.3 に示した。

導入期では、重篤な有害事象はコホート 1 のプラセボ群、コホート 1 の本剤群及びコホート 2 でそれぞれ 4 例（4.9%）、10 例（6.1%）及び 6 例（13.0%）に見られた。

このうち、いずれかの投与群で 2 例以上に発現した事象は、潰瘍性大腸炎〔コホート 1 のプラセボ群、コホート 1 の本剤群及びコホート 2 でそれぞれ 2 例（2.4%）、6 例（3.7%）及び 4 例（8.7%）〕及び脱水〔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 0 例、0 例及び 2 例（4.3%）〕であった。

表 2.7.6.9-20　重篤な有害事象の発現頻度（導入期の安全性データの解析対象集団）

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

数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver.19.0
総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15 Table 3.4.8 から引用

治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象の発現頻度を SOC、PT ごとに表 2.7.6.9-21 に示した。

治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象は、コホート 1 のプラセボ群で 2 例（肛門膿瘍が 1 例、クロストリジウム・ディフィシレ感染が 1 例）、コホート 1 の本剤群及びコホート 2 で各 1 例（いずれも潰瘍性大腸炎）に見られた。

治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧を表 2.7.6.9-22 に示した。

表 2.7.6.9-21　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象の発現頻度
（導入期の安全性データの解析対象集団）

	コホート 1		コホート 2	MLN0002
器官別大分類	プラセボ	MLN0002	MLN0002	合計
基本語	n=82	n=164	n=46	n=210
有害事象発現例数	2 (2.4)	1 (0.6)	1 (2.2)	2 (1.0)
胃腸障害	0	1 (0.6)	1 (2.2)	2 (1.0)
潰瘍性大腸炎	0	1 (0.6)	1 (2.2)	2 (1.0)
感染症および寄生虫症	2 (2.4)	0	0	0
肛門膿瘍	1 (1.2)	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (1.2)	0	0	0

数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver.19.0
総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15 Table 3.4.9 から引用

表 2.7.6.9-22　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧（導入期の安全性データの解析対象集団）

投与群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象の発現時期	有害事象名（基本語）	発現日（導入期投与開始後●日目）	持続期間（日間）	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	治験薬に関する処置	転帰
導入期 プラセボ	[redacted]	日本人 女性 73 歳	治験薬投与前	鼻咽頭炎	-3	11	－	軽度	非重篤	－	回復
			治験薬投与前	口内炎	1	99	－	軽度	非重篤	－	回復
維持期 プラセボ			導入期	肛門膿瘍	15	624	関連あり	高度	重篤	投与量変更せず	回復
			導入期	味覚異常	60	547	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			維持期	結節性紅斑	127	662	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	回復
			維持期	口内炎	134	99	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
非盲検 コホート MLN0002			非盲検コホート	湿疹	190	43	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			非盲検コホート	切開部位膿瘍	246	57	関連あり	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復

既往歴	合併症	併用薬
なし	加齢黄斑変性、高血圧、脂質異常症、変形性脊椎症、不眠症、裂肛	メサラジン、トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合剤、ジクロフェナクナトリウム、ジフルコルトロン吉草酸エステル・リドカイン、カンデサルタン　シレキセチル、ベニジピン塩酸塩、アトルバスタチンカルシウム水和物、エチゾラム、モキシフロキサシン塩酸塩、ラニビズマブ（遺伝子組換え）、ロキソプロフェンナトリウム水和物、リゾチーム塩酸塩、ピリドキサールリン酸エステル水和物、フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム、トリアムシノロンアセトニド

重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解	重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解
もともと裂肛があったが、本治験参加まではネリプロクト軟膏塗布で落ち着いていた。今回肛門周囲膿瘍は本治験薬投与後に増悪したこと、また手術所見より裂肛部近傍に膿瘍が発生していたことより、治験薬により肛門部から感染が増悪してしまったと考える。	本剤の免疫系への作用を考慮すると、現時点で本剤との関連性を否定することはできないが、潰瘍性大腸炎の悪化により発現した可能性も考えられる。

表 2.7.6.9-22　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧（導入期の安全性データの解析対象集団）（続き）

被験者識別コード：[redacted]（続き）

重篤な有害事象に関する経過	
2014/7/15	MLN0002 試験同意取得。
2014/7/26	風邪の症状を訴え、他院内科受診。ロキソニン錠・ノイチーム錠 5 日分処方される。
2014/7/29	＜導入期 0 週＞発熱等なく、治験薬 MLN0002/プラセボ初回投与。
2014/8/2	再び微熱が出現し、他院受診し解熱鎮痛薬追加処方となる。
2014/8/12	＜導入期 2 週＞治験薬 MLN0002/プラセボ 2 回目投与。
2014/9/1	前回受診日以降も発熱が継続し、肛門周囲の痛みも出現し来院。硬結あり、圧痛著明で排膿多量、5 mm 大の瘻孔あり肛門周囲膿瘍と診断。排膿処置を行い、抗生剤を投与した。
2014/9/3	発赤腫脹、膿性排液ありドレーン留置となった。
2014/9/5	広範囲の硬結、多量の排膿継続しており、CT で確認後再度ドレーンを留置した。
2014/9/9	排膿減少しており、ドレーン抜去した。
2014/9/10	＜導入期 6 週＞肛門部切開後は解熱し、疼痛も軽減した。治験薬 MLN0002/プラセボ 3 回目投与。
2014/9/16	硬結触知、排膿もありシートン法適応となる。
2014/9/18	入院、シートン法手術施行。
2014/9/20	術後経過安定しており、5 分粥開始。
2014/9/22	排膿少量となる。
2014/9/23	退院。
2014/11/4	3 本挿入したうち 1 本抜去。
2015/1/16	シートン 1 本抜去、抜去部瘻孔遺残。
2015/2/17	シートン全抜去、瘻孔より排膿あり。
2015/3/17	有効性の欠如のため治験薬中止となる。
2016/3/1	潰瘍性大腸炎・肛門周囲膿瘍ともに難治性で、大腸全摘直腸痔瘻切除、回腸人工肛門造設予定のため入院となった。
2016/3/3	大腸全摘直腸切断、回腸人工肛門造設術施行。
2016/3/7	食事開始、今後ストーマ器具交換の練習を実施し、確立したら退院予定。
2016/3/17	会陰部の感染徴候なく、ストーマ手技も確立したため退院となる。術後疼痛に対してはロキソニン内服により自制内。肛門部の抜糸は次回外来時に実施予定。
2016/4/26	術後経過良好で、肉芽露出部あるが縮小しており滲出液もごく少量であることから、回復と判断した。

表 2.7.6.9-22　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧（導入期の安全性データの解析対象集団）（続き）

投与群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象の発現時期	有害事象名（基本語）	発現日（導入期投与開始後●日目）	持続期間（日間）	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	治験薬に関する処置	転帰
導入期 MLN0002	[redacted]	日本人 男性 72 歳	導入期	脱水	15	5	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
			導入期	潰瘍性大腸炎	15	25	関連あり	高度	重篤	投与中止	回復
維持期 －			導入期	術後創感染	33	15	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	回復
			導入期	鼻咽頭炎	58	21	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
非盲検コホート －											

既往歴	合併症	併用薬
なし	糖尿病、腰部脊柱管狭窄症、高血圧、骨粗鬆症、尿管結石症、腎嚢胞	ロペラミド塩酸塩、ベルベリン塩化物水和物・ゲンノショウコエキス、メルカプトプリン水和物、酪酸菌製剤、アレンドロン酸ナトリウム水和物

重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解	重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解
＜潰瘍性大腸炎の悪化＞ 今回の事象については、治験薬を開始してから、症状が悪化したため、治験薬との関連は否定できない事象である。 ＜脱水＞ 今回の事象については、治験薬を開始後原疾患の悪化により出現した事象であり治験薬との関連は否定できる。	＜潰瘍性大腸炎の悪化＞ 潰瘍性大腸炎は、再発・再燃及び寛解を繰り返す疾患であり、当該事象は原疾患の自然経過と考える。 ＜脱水＞ 原疾患の悪化に基づき発現した可能性が考えられる。

表 2.7.6.9-22　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧（導入期の安全性データの解析対象集団）（続き）

被験者識別コード：[redacted]（続き）

重篤な有害事象に関する経過
＜潰瘍性大腸炎の悪化＞
2015/10/9　治験の同意取得。
2015/10/21　スクリーニング検査実施。
2015/10/30　導入期 0 週目　治験薬を投与したが投与後、除外基準 9 に抵触していることが判明し依頼者に確認し治験は継続できることとなる。
2015/11/13　導入期 2 週目　治験薬服薬後、排便回数、排便時の出血の回数も増えており、潰瘍性大腸炎の症状が悪化したため本人と相談し、治験の中止を決定する。症状の悪化、それに伴う脱水もあり入院予定となる。
2015/11/16　潰瘍性大腸炎の悪化、脱水にて入院する。ヴィーン D 500 mL + アスコルビン酸注射薬 1A + ビタメジン 1 瓶　開始。
2015/11/17　経口摂取良好であり、尿量も十分とれているため補液中止となる。
2015/11/24　結腸亜全摘、回腸人工肛門、S 状結腸粘液瘻造設術施行する。
2015/11/28　食事開始となり、腹部症状なく摂取できる。ストマからも有形便あり。
2015/12/7　経過良好のため退院する。
＜脱水＞
2015/10/9　治験の同意取得。
2015/10/21　スクリーニング検査実施。
2015/10/30　導入期 0 週目　治験薬を投与したが投与後、除外基準 9 に抵触していることが判明し依頼者に確認し治験は継続できることとなる。
2015/11/13　導入期 2 週目　治験薬服薬後、排便回数、排便時の出血の回数も増えており、潰瘍性大腸炎の症状が悪化したため本人と相談し、治験の中止を決定する。症状の悪化、それに伴う脱水もあり入院予定となる。
2015/11/16　潰瘍性大腸炎の悪化、脱水にて入院する。ヴィーン D 500 mL + アスコルビン酸注射薬 1A + ビタメジン 1 瓶　開始。
2015/11/17　経口摂取良好であり、尿量も十分とれているため補液中止となる。

表 2.7.6.9-22　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧（導入期の安全性データの解析対象集団）（続き）

投与群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象の発現時期	有害事象名（基本語）	発現日（導入期投与開始後●日目）	持続期間（日間）	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	治験薬に関する処置	転帰
導入期 MLN0002 維持期 － 非盲検コホート －	[redacted]	日本人 男性 23 歳	導入期	潰瘍性大腸炎	20	25	関連あり	中等度	重篤	投与中止	回復
			導入期	咳嗽	26	19	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
			導入期	サイトメガロウイルス感染	41	8	関連あり	軽度	非重篤	該当せず	回復
			導入期	鼻咽頭炎	58	12	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
			導入期	潰瘍性大腸炎	100	127	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	回復

既往歴	合併症	併用薬
貧血	なし	メサラジン、含糖酸化鉄、ビフィズス菌配合剤、酪酸菌製剤、ビフィズス菌製剤（4）

重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解	重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解
本事象が引き起こされた経緯としては、治験薬の有効性の欠如によるものであり治験薬との因果関係はないと判断する。また、同様の理由から治験手順との関連もない。 （2015/5/25 再評価） 当初、本事象は原疾患の自然経過による悪化と考えたため、治験薬との因果関係及び治験手順との因果関係はなしと判断した。 しかし、その後の臨床経過にて CMV 再活性化を認めた。治験薬投与から本事象の発現と CMV 再活性化の発現までには時間的な相関関係があることから、治験薬の投与によりこれらの事象が発現した可能性も考えられるため、治験薬との因果関係は否定できないと判断した。 治験手順との因果関係についても、再考の結果、本治験への同意以降、併用薬の制限があったことが本事象の発現に関連している可能性は否定できないと考え、関連ありと判断した。	被験者は、長期間にわたる原疾患治療によって易感染状態であったことが推察され、本剤の免疫系への作用が寄与した可能性が考えられる。

表 2.7.6.9-22　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧（導入期の安全性データの解析対象集団）（続き）

被験者識別コード：[redacted]（続き）

重篤な有害事象に関する経過	
2015/3/6	同意取得。Visit 1 実施。
2015/3/12	Visit 2 実施。MLN0002 DB 注、導入期 1 回目投与。
2015/3/26	Visit 3 実施。MLN0002 DB 注、導入期 2 回目投与。
2015/4/1	3/31 より倦怠感が強く 4/1 規定外で受診。微熱、血便の増加あり入院加療となる。救済治療が必要な状況であり有効性の欠如と判断され導入期中止となった。中止時検査実施。 絶食、中心静脈栄養へ切替えとなった。下記薬剤処方あり。 ・プレドニン錠 20 mg/日、ヴィーン D 輸液（2015/4/1 のみ） ・ピーエヌツイン 1 号輸液 + ビタジェクト注キット A・B 液、エレジェクト注シリンジ（2015/4/1～4/6）
2015/4/2	プレドニン錠 40 mg/日へ増量。追加で下記薬剤処方あり。 ・バクタ配合錠、パリエット錠、ボナロン錠（週 1 回服用） ・イントラリポス輸液 20%（2015/4/2～4/23）
2015/4/5	イムラン錠 25 mg/日開始（2015/4/5～4/9）。
2015/4/7	PSL + AZA（プレドニン錠 + イムラン錠）で状態横ばいであり、ヒュミラ皮下注導入。ピーエヌツイン 2 号輸液 + ビタジェクト注キット A・B 液へ変更。
2015/4/9	肝機能値上昇（AST 19　ALT 49）を認めた。高カロリー輸液の影響が考えられるため、カロリーを絞り経過観察。
2015/4/10	ピーエヌツイン 1 号輸液 + ビタジェクト注キット A・B 液へ変更。イムラン錠 50 mg へ増量。プレドニン錠 30 mg へ減量。解熱、排便回数減少で改善傾向。
2015/4/14	改善傾向のため IBD 食開始。
2015/4/16	血便ほぼ消失。
2015/4/17	プレドニン 25 mg へ減量。
2015/4/18	朝に血便認める。
2015/4/19	血便やや増加傾向。
2015/4/21	GCAP 開始。貧血に対しフェジン静注実施（4/21、4/22）。C7-HRP：C7 判定　陽性、C7 陽性数 8　全細胞数 50000。
2015/4/24	2 回目 GCAP 実施し全身症状やや落ち着いてきた。末梢挿入中心静脈カテーテル抜去後、退院となる。外来で GCAP 継続予定。全身状態が落ち着き退院に至ったことから、本事象は回復と判断した。

表 2.7.6.9-22　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧（導入期の安全性データの解析対象集団）（続き）

投与群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象の発現時期	有害事象名（基本語）	発現日（導入期投与開始後●日目）	持続期間（日間）	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	治験薬に関する処置	転帰
導入期 プラセボ	[redacted]	日本人 女性 73 歳	導入期	クロストリジウム・ディフィシレ感染	3	13	関連あり	中等度	重篤	投与量変更せず	回復
維持期 －			非盲検コホート	体内異物	103	5	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず	回復
			非盲検コホート	脊椎圧迫骨折	143	継続中	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	未回復
			非盲検コホート	齲歯	184	11	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
非盲検 コホート MLN0002			非盲検コホート	潰瘍性大腸炎	255	129	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず	回復
			非盲検コホート	鼻炎	279	12	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			非盲検コホート	手首関節骨折	332	50	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	回復
			非盲検コホート	齲歯	487	98	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復

既往歴	合併症	併用薬
なし	喘息、高コレステロール血症、高血圧、自律神経失調、骨粗鬆症、背部痛、末梢性ニューロパチー、変形性関節症	酸化マグネシウム、メサラジン、酪酸菌製剤、プレドニゾロン、アセトアミノフェン、人赤血球液（放射線照射）、トコフェロールニコチン酸エステル、メコバラミン、アレンドロン酸ナトリウム水和物、L-アスパラギン酸カルシウム水和物、アンブロキソール塩酸塩、プラバスタチンナトリウム、テルミサルタン、アルプラゾラム、エカベトナトリウム水和物、レバミピド、ランソプラゾール、ケトプロフェン、ブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物、スルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウム、維持液（6）、乳酸リンゲル液（ソルビトール加）、バンコマイシン塩酸塩、ブロチゾラム、ジアゼパム、ロキソプロフェンナトリウム水和物、フェルビナク、フルルビプロフェン、セフジニル、ベンゼトニウム塩化物

表 2.7.6.9-22　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧（導入期の安全性データの解析対象集団）（続き）

被験者識別コード：[redacted]（続き）

重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解	重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解
＜クロストリジウム・ディフィシル感染症＞ 治験薬投与前の 2015/2/23 の便検査では CD トキシン、抗原とも陰性だった。このため本事象は治験薬投与後に判明した CD 感染であり、治験薬との因果関係は否定できないと判断した。しかし症状は比較的軽く、全身の敗血症を伴わず、バンコマイシンの経口投与で改善していることから治験の継続は可能と判断した。 ＜食道異物＞ 偶発的な事故で治験薬との因果関係を指摘できない。 ＜潰瘍性大腸炎の悪化＞ 貧血は徐々に進行しており、年齢等を考慮して循環器疾患などのリスク軽減のため輸血を施行した。治験薬の効果については、被験者は排便回数の減少を認めていることから有効と判断し治験の継続を希望した。内視鏡所見は経過中明らかな改善とは言えないが、主観的症状の改善あり治験の継続を妥当とした。	＜クロストリジウム・ディフィシル感染症＞ 本剤の免疫系への作用を考慮すると、事象発現に関与した可能性は否定できない。他要因として、高齢であること、これまでの原疾患に対する他の併用薬治療により易感染状態であったと推測される。 ＜食道異物＞ 被験者が誤って PTP シートを飲み込んだ事象である。治験担当医師の見解どおり、偶発的な事故であり、治験薬との因果関係はないと考えられる。 ＜潰瘍性大腸炎の悪化＞ 治験担当医師の見解どおり本治験薬との関連はないと考える。

重篤な有害事象に関する経過

＜クロストリジウム・ディフィシル感染症＞

2015/3/2	治験同意取得。スクリーニング検査実施。
2015/3/16	治験適格性確認目的で大腸内視鏡検査施行。結果、適格にて治験薬初回投与実施。
2015/3/18	下腹痛増強、血便増加。
2015/3/19	外来受診。腹部レントゲン検査の結果、原疾患の悪化所見はないが、下腹痛、血便持続しており、ヘモグロビン値低下も見られるため経過観察目的で入院となった。 入院後、感染症に対する予防投薬として経口バンコマイシン、スルペラゾンの投与を開始した。
2015/3/20	迅速検査の結果 CD トキシン陽性と判明、バンコマイシンの投与を継続。食事開始とした。
2015/3/25	症状の改善を認め、食事摂取可能となったが、下血・下痢は持続。本重篤な有害事象を治験薬投与後に発症した CD 感染とし、治験薬の投与は継続可能と判断した。
2015/3/27	治験薬投与実施（導入期 2 週）。投与後体調特変なし。
2015/3/30	排便回数、下血は本事象発現前の状態へ改善し、退院した。

表 2.7.6.9-22　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧（導入期の安全性データの解析対象集団）（続き）

被験者識別コード：[redacted]（続き）

＜食道異物＞

2015/3/2　治験同意取得。
2015/3/16　導入期治験薬投与開始（二重盲検）。
2015/5/22　導入期終了。下部内視鏡検査実施し、非改善にて非盲検コホートへ移行。同日より非盲検治験薬投与開始。
2015/6/26　午後 2 時頃 PTP シート誤嚥し当院へ救急搬送。頸部食道の PTP シートを内視鏡下で除去。経過観察目的で入院となる。
2015/6/27　血液検査（炎症反応）、臨床症状、嚥下に問題ないことを確認して退院自宅療養とした。
2015/7/3　外来受診。咽頭痛は 6/30 に消失したことを確認した。

＜潰瘍性大腸炎の悪化＞

2015/3/2　治験同意取得。
2015/3/16　導入期治験薬投与開始（二重盲検）。
2015/5/22　導入期終了。下部内視鏡検査実施し、非改善にて非盲検コホートへ移行。同日より非盲検治験薬投与開始。
2015/11/5　症状の改善と貧血の経過が一致しないため下部内視鏡検査を実施。S 状結腸、直腸に活動性所見を認めたが、前回と比較して明らかな悪化ではなかった。
2015/11/25　潰瘍性大腸炎による貧血に対しての治療目的で入院。
2015/11/26　照射赤血球液-LR 2 単位実施。
2015/11/27　腸管感染予防及び増悪因子の除去目的のため、バンコマイシン塩酸塩散予防投与。
2015/12/2　退院。
2016/4/1　本事象の転帰は回復と判断した。
2016/11/17　2016/4/1 以降、規定 Visit において、Mayo スコアの血便サブスコア 0 の継続を確認。

年齢：同意取得時の年齢、併用薬：同意取得時から重篤な有害事象の発現日前日（同一症例で複数の重篤な有害事象が発現した場合は最も遅い発現日前日）までの間に使用した薬剤、発現日：導入期の投与開始日を 1 日目として起算
事象名：MedDRA/J ver.19.0
総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15.3 から引用。

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の発現頻度をSOC、PTごとに表2.7.6.9-23に示した。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、コホート1のプラセボ群、コホート1の本剤群及びコホート2でそれぞれ2例（2.4%）、8例（4.9%）及び6例（13.0%）に見られた。

そのうち、いずれかの投与群で2例以上に発現した事象は潰瘍性大腸炎のみであり、コホート1のプラセボ群、コホート1の本剤群及びコホート2でそれぞれ2例(2.4%)、5例(3.0%)及び5例（10.9%）に見られた。

表2.7.6.9-23　治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度
（導入期の安全性データの解析対象集団）

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

数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver.19.0
総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15 Table 3.4.7から引用

② 注目すべき有害事象

i）感染症

「導入期の安全性データの解析対象集団」において、SOCが「感染症および寄生虫症」の有害事象は、コホート1のプラセボ群、コホート1の本剤群及びコホート2でそれぞれ17例（20.7%）、34例（20.7%）及び17例（37.0%）に見られた。そのうち、PT別でいずれかの投与群で発現頻度が3%以上であった事象は、鼻咽頭炎（コホート1のプラセボ群、コホート1の本剤群及びコホート2でそれぞれ11.0%、14.0%及び26.1%）及び胃腸炎（それぞれ0%、0%、6.5%）であった。

SOCが「感染症および寄生虫症」の有害事象で、治験薬との因果関係が「関連あり」であったものは、コホート1のプラセボ群、コホート1の本剤群及びコホート2でそれぞれ4例（急性副鼻腔炎1例、肛門膿瘍1例、クロストリジウム・ディフィシレ感染1例、限局性感染1例）、3例（サイトメガロウイルス感染1例、毛包炎1例、咽頭炎1例）及び2例（蜂巣炎1例、鼻咽頭炎1例）に見られた。いずれの事象も各群1例ずつの発現であった。

SOC が「感染症および寄生虫症」の重篤な有害事象は、コホート 1 のプラセボ群で 2 例（肛門膿瘍 1 例、クロストリジウム・ディフィシレ感染 1 例）及びコホート 1 の本剤群で 1 例（肺炎）に見られた。このうち、治験薬との因果関係が「関連あり」であったものは、肛門膿瘍の 1 例及びクロストリジウム・ディフィシレ感染の 1 例であり、いずれも転帰は回復であった。

ii） 悪性腫瘍

「導入期の安全性データの解析対象集団」において、SOC が「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」の有害事象は、コホート 1 の本剤群で子宮平滑筋腫（中等度、重篤、治験薬との因果関係なし、転帰：回復）が 1 例、コホート 2 で骨髄異形成症候群（軽度、非重篤、治験薬との因果関係あり、転帰：未回復）が 1 例見られた。

iii） 注入に伴う反応関連の有害事象

本試験では、治験薬の注入開始から注入後 1 時間以内に発現した有害事象について、治験担当医師が注入に伴う反応かどうかを判定し、データを収集した。それに基づき、導入期において治験担当医師が注入に伴う反応と判断した有害事象（注入に伴う反応関連の有害事象）の発現頻度を表 2.7.6.9-24 に示した。

注入に伴う反応関連の有害事象は、コホート 1 のプラセボ群及び本剤群でそれぞれ 2 例（2.4%）及び 5 例（3.0%）に見られた。コホート 2 では見られなかった。コホート 1 の本剤群で紅斑が 2 例（1.2%）に見られたが、その他の事象は各 1 例のみで発現した。いずれの事象も軽度かつ非重篤であり、転帰は回復であった。

表 2.7.6.9-24　注入に伴う反応関連の有害事象の発現頻度
（導入期の安全性データの解析対象集団）

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

数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver.19.0
総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15 Table 3.4.11 から引用

(5) 臨床検査値

導入期では、血液学的検査、血液生化学検査又は血液凝固系検査のいずれも、各測定時点でのベースラインからの変化量の平均値に、臨床的に問題となる変化は見られなかった。投与群間の明らかな違いも見られなかった。

導入期において、治験薬投与開始翌日以降に見られた臨床検査値異常の発現頻度を表 2.7.6.9-25 に示した。臨床検査値異常はあらかじめ定めた定義（Marked Abnormal Value Criteria, MAV Criteria）に合致したものを集計した。

血液学的検査で最も多く見られた異常はリンパ球数 500/μL 未満への減少であり、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 6 例（7.3%）、2 例（1.2%）及び 2 例（4.3%）に見られた。

また、血液生化学検査の異常については、ALT の基準値上限の 3 倍超への上昇がコホート 1 のプラセボ群の 1 例で、AST の基準値上限の 3 倍超への上昇がコホート 1 のプラセボ群の 1 例で見られた。コホート 1 の本剤群及びコホート 2 では、ALT 又は AST の基準値上限の 3 倍超への上昇は見られなかった。

表 2.7.6.9-25　臨床検査値異常の発現頻度（導入期の安全性データの解析対象集団）

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

数字は例数、( ) 内は%
総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15 Table 3.3.1.1.5 から引用

(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) バイタルサイン及び体重

導入期では、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、体温及び体重のいずれも、各測定時点でのベースラインからの変化量の平均値に、臨床的に問題となる変化は見られなかった。投与群間の明らかな違いも見られなかった。

2) 心電図

導入期では、ベースライン（0 週目）で正常範囲内であったコホート 1 の本剤群の 1 例（被験者識別コード：[redacted] が、10 週目に異常かつ臨床的に問題ありと判断され、右脚ブロックの有害事象としても報告された。また、コホート 1 の本剤群の 1 例（被験者識別コード：[redacted] は、0 週目及び 10 週目ともに異常かつ臨床的に問題ありと判断されたが、治験薬投与による重大な変化又は悪化はないと判断された。

その他の被験者では、異常かつ臨床的に問題ありと判断された心電図所見は見られなかった。

3) PML チェックリスト

導入期では、コホート 1 の本剤群の 1 例（被験者識別コード：[redacted] が 6 週目に自覚症状チェックリストで陽性（視野欠損）となったが、他覚所見チェックリストでは陰性であった。その他の被験者では、自覚症状チェックリストの陽性は見られなかった。

2.7.6.9.2.6 免疫原性の評価（導入期）

「導入期の最大の解析対象集団」及び「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」のうち、AVA 及び中和抗体の測定が適切に行われた被験者における AVA 及び中和抗体の評価時点ごとの発現状況を表 2.7.6.9-26 に示した。

導入期のいずれかの時点で AVA 陽性であった被験者は、コホート 1 の本剤群及びコホート 2 で計 3 例（2.0%）であった。いずれの被験者も AVA 陽性となったのは 1 時点のみであり、1 例が 10 週目時点、2 例が治験薬最終投与 16 週後の時点であった。AVA 陽性となった検体はすべて中和抗体も陽性であった。

AVA 陽性となった被験者で注入に伴う反応関連の有害事象を発現した被験者はいなかった。

表 2.7.6.9-26　AVA 及び中和抗体の発現状況
（導入期の最大の解析対象集団及びコホート 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のうち、AVA 及び中和抗体の測定が適切に行われた被験者）

	コホート 1	コホート 2	
	MLN0002	MLN0002	MLN0002 合計
0 週目			
例数	116	36	152
AVA 陰性	116 (100.0)	36 (100.0)	152 (100.0)
AVA 陽性	0	0	0
中和抗体陽性	0	0	0
10 週目			
例数	116	36	152
AVA 陰性	115 (99.1)	36 (100.0)	151 (99.3)
AVA 陽性	1 (0.9)	0	1 (0.7)
中和抗体陽性	1 (0.9)	0	1 (0.7)
最終投与 16 週後			
例数	7	7	14
AVA 陰性	6 (85.7)	6 (85.7)	12 (85.7)
AVA 陽性	1 (14.3)	1 (14.3)	2 (14.3)
中和抗体陽性	1 (14.3)	1 (14.3)	2 (14.3)
導入期のいずれかの時点			
例数	116	36	152
AVA 陰性	114 (98.3)	35 (97.2)	149 (98.0)
AVA 陽性	2 (1.7)	1 (2.8)	3 (2.0)
中和抗体陽性	2 (1.7)	1 (2.8)	3 (2.0)

数字は例数、( ) 内は%
総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15 Table 5.1.1.1.1、Table 5.1.1.1.2、Table 5.1.1.3.1、Table 5.1.1.3.2 から引用

2.7.6.9.2.7 導入期の結論

導入期の主要評価項目である 10 週目改善率について、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。したがって、中等症又は重症の日本人潰瘍性大腸炎患者を対象とした本剤導入療法において、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。副次評価項目である 10 週目寛解率及び 10 週目粘膜治癒率についても、主要評価項目の結果と同様であった。

導入期における本剤の忍容性は良好であり、安全性について大きな問題は見られなかった。

2.7.6.9.3 試験成績（維持期）

2.7.6.9.3.1 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

維持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 2.7.6.9-27 に示した。

維持期の組入れ対象は 10 週目改善例であり、導入期のコホート 1 のプラセボ群、本剤群及びコホート 2 の 10 週目改善例のうち、それぞれ 26/27 例（96.3%）、65/65 例（100.0%）及び 18/19 例（94.7%）が維持期に組み入れられた。コホート 1 の本剤群及びコホート 2 から組み入れられた計 83 例が維持期無作為化例となり、42 例がプラセボ群、41 例が本剤群に無作為割付された。コホート 1 のプラセボ群から組み入れられた 26 例はプラセボ継続例とされた。

維持期に組み入れられた 109 例全例が、二重盲検下で治験薬を投与された。そのうち、60 例（55.0%）が維持期の規定の治験薬投与を完了し、49 例（45.0%）が投与中止となった。投与中止に至った理由は、有効性の欠如が 33 例、PTE 又は有害事象が 8 例、自発的な中止が 6 例、妊娠が 2 例であった。本剤群では、プラセボ群又はプラセボ継続例に比べ、治験薬の投与中止となった被験者の割合が低かった。

維持期に無作為化された 83 例が「維持期の最大の解析対象集団」に採用され、そのうち 68 例（81.9%）が「維持期の治験実施計画書に適合した対象集団」に採用された。「維持期の安全性データの解析対象集団」には、維持期で治験薬を少なくとも 1 回以上投与された 109 例が採用された。

表 2.7.6.9-27　被験者の内訳及び解析対象集団（維持期に組み入れられた全例）

	維持期無作為化例		プラセボ	
	プラセボ	MLN0002	継続例	合計
	n=42	n=41	n=26	n=109
維持期の最大の解析対象集団 [1)]	42 (100.0)	41 (100.0)	−	83 (100.0)
維持期の治験実施計画書に適合した対象集団 [1)]	32 (76.2)	36 (87.8)	−	68 (81.9)
維持期の安全性データの解析対象集団	42 (100.0)	41 (100.0)	26 (100.0)	109 (100.0)
維持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
維持期の治験薬投与を完了した被験者	18 (42.9)	30 (73.2)	12 (46.2)	60 (55.0)
維持期の治験薬投与を中止した被験者	24 (57.1)	11 (26.8)	14 (53.8)	49 (45.0)
維持期の治験薬投与の中止理由				
PTE 又は有害事象	6 (25.0)	1 (9.1)	1 (7.1)	8 (16.3)
治験実施計画書からの重大な逸脱	0	0	0	0
追跡不能	0	0	0	0
自発的な中止	3 (12.5)	2 (18.2)	1 (7.1)	6 (12.2)
治験全体の中止	0	0	0	0
妊娠	2 (8.3)	0	0	2 (4.1)
有効性の欠如	13 (54.2)	8 (72.7)	12 (85.7)	33 (67.3)
その他	0	0	0	0

数字は例数、( ) 内は%

1)　合計の割合は、維持期無作為化例の全例（83 例）を分母とした。

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

（2）人口統計学的特性及び他の基準値の特性

維持期に組み入れられた被験者の人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.6.9-28 に示した。

維持期に組み入れられた被験者のうち、男性の割合は全体の55.0%であった。全体の平均年齢は43.2歳であり、65歳以上の被験者は8例（7.3%）であった。潰瘍性大腸炎の罹病期間の平均値は8.86年、0週目の完全Mayoスコアの平均値は8.0であった。導入期に組み入れられた被験者と比較したとき、潰瘍性大腸炎の罹病期間がやや長かったが（導入期：7.91年、維持期：8.86年）、その他の項目については導入期に組み入れられた被験者と同様であった。

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41例（37.6%）、46例（42.2%）、22例（20.2%）であった。抗TNFα抗体治療歴なしの被験者の割合は61.5%（67/109例）であった。導入期に組み入れられた被験者と比較すると、抗TNFα抗体治療歴なしの被験者の割合が高かったが、これは抗TNFα抗体治療歴なしの被験者では、抗TNFα抗体治療歴ありの被験者に比べ、10週目改善率が高かったことに起因すると考えられた。

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被験者は、それぞれ90.8%（99/109例）、48.6%（53/109例）、35.8%（39/109例）であり、導入期に組み入れられた全例と明らかな違いは見られなかった。

維持期に組み入れられた109例全例が10週目改善例であり、10週目寛解例は47例(43.1%)、10週目粘膜治癒例は85例（78.0%）であった。10週目の完全Mayoスコアの平均値は2.7であった。

全体的に維持期に組み入れられた被験者の人口統計学的特性及び他の基準値の特性について、投与群間で明らかな違いは見られなかった。

表 2.7.6.9-28　人口統計学的及び他の基準値の特性（維持期に組み入れられた全例）

		維持期無作為化例		プラセボ	
		プラセボ	MLN0002	継続例	合計
項目	カテゴリ	n=42	n=41	n=26	n=109
性別	男性	23 (54.8)	21 (51.2)	16 (61.5)	60 (55.0)
［例数 (%)］	女性	19 (45.2)	20 (48.8)	10 (38.5)	49 (45.0)
年齢（歳）	平均値	42.6	43.0	44.4	43.2
	標準偏差	14.41	14.31	14.01	14.16
年齢（歳）	＜35	17 (40.5)	12 (29.3)	7 (26.9)	36 (33.0)
［例数 (%)］	≥35	25 (59.5)	29 (70.7)	19 (73.1)	73 (67.0)
	＜65	40 (95.2)	37 (90.2)	24 (92.3)	101 (92.7)
	≥65	2 (4.8)	4 (9.8)	2 (7.7)	8 (7.3)
体重（kg）	平均値	57.34	58.75	60.60	58.65
	標準偏差	9.399	12.047	16.216	12.237
BMI（kg/m^2）	平均値	21.37	21.70	21.81	21.60
	標準偏差	2.634	3.243	4.662	3.405
喫煙歴	現在も喫煙	5 (11.9)	1 (2.4)	1 (3.8)	7 (6.4)
［例数 (%)］	喫煙歴なし	21 (50.0)	17 (41.5)	14 (53.8)	52 (47.7)
	過去に喫煙	16 (38.1)	23 (56.1)	11 (42.3)	50 (45.9)
潰瘍性大腸炎の	平均値	8.69	8.61	9.53	8.86
罹病期間（年）	標準偏差	7.025	7.841	7.022	7.285
潰瘍性大腸炎の	＜1	2 (4.8)	2 (4.9)	2 (7.7)	6 (5.5)
罹病期間（年）	≥1、＜3	9 (21.4)	10 (24.4)	2 (7.7)	21 (19.3)
［例数 (%)］	≥3、＜7	10 (23.8)	13 (31.7)	8 (30.8)	31 (28.4)
	≥7	21 (50.0)	16 (39.0)	14 (53.8)	51 (46.8)
	欠測	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ベースライン（0 週目）の	平均値	7.9	8.1	8.0	8.0
完全 Mayo スコア	標準偏差	1.61	1.61	1.34	1.54
ベースライン（0 週目）の	＜6	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
完全 Mayo スコア	≥6、≤8	27 (64.3)	24 (58.5)	17 (65.4)	68 (62.4)
［例数 (%)］	≥9、≤12	15 (35.7)	17 (41.5)	9 (34.6)	41 (37.6)
病型分類	左側大腸炎	19 (45.2)	13 (31.7)	10 (38.5)	42 (38.5)
［例数 (%)］	全大腸炎	23 (54.8)	28 (68.3)	16 (61.5)	67 (61.5)
腸管外合併症	あり	15 (35.7)	12 (29.3)	4 (15.4)	31 (28.4)
［例数 (%)］	なし	27 (64.3)	29 (70.7)	22 (84.6)	78 (71.6)
抗 TNFα 抗体治療歴	あり	14 (33.3)	17 (41.5)	11 (42.3)	42 (38.5)
［例数 (%)］	なし	28 (66.7)	24 (58.5)	15 (57.7)	67 (61.5)
抗 TNFα 抗体治療失敗歴あり [1] ［例数 (%)］		14 (33.3)	16 (39.0)	11 (42.3)	41 (37.6)
	一次無効 [2]	7 (50.0)	6 (37.5)	3 (27.3)	16 (39.0)
	二次無効 [2]	7 (50.0)	8 (50.0)	7 (63.6)	22 (53.7)
	不耐性 [2]	0 (0.0)	2 (12.5)	1 (9.1)	3 (7.3)
免疫調節薬治療失敗歴あり [1] ［例数 (%)］		28 (66.7)	22 (53.7)	16 (61.5)	66 (60.6)
	不応 [3]	22 (78.6)	15 (68.2)	10 (62.5)	47 (71.2)
	不耐性 [3]	6 (21.4)	7 (31.8)	6 (37.5)	19 (28.8)
副腎皮質ステロイド治療失敗歴あり [1]		26 (61.9)	30 (73.2)	20 (76.9)	76 (69.7)
［例数 (%)］					
	抵抗性 [4]	4 (15.4)	7 (23.3)	7 (35.0)	18 (23.7)
	依存性 [4]	22 (84.6)	21 (70.0)	13 (65.0)	56 (73.7)
	不耐性 [4]	0 (0.0)	2 (6.7)	0 (0.0)	2 (2.6)
	不応 [5]	26 (100.0)	28 (93.3)	20 (100.0)	74 (97.4)
	不耐性 [5]	0 (0.0)	2 (6.7)	0 (0.0)	2 (2.6)

表 2.7.6.9-28　人口統計学的及び他の基準値の特性（維持期に組み入れられた全例）（続き）

項目	カテゴリ	維持期無作為化例 プラセボ n=42	維持期無作為化例 MLN0002 n=41	プラセボ継続例 n=26	合計 n=109
治療失敗歴（Worst Prior Treatment Failures）[1] ［例数 (%)］					
抗 TNFα 抗体治療失敗		14 (33.3)	16 (39.0)	11 (42.3)	41 (37.6)
免疫調節薬治療失敗（抗 TNFα 抗体治療失敗を除く）		20 (47.6)	15 (36.6)	11 (42.3)	46 (42.2)
副腎皮質ステロイドのみの治療失敗		8 (19.0)	10 (24.4)	4 (15.4)	22 (20.2)
0 週目時点の 5-ASA 併用［例数 (%)］	あり	36 (85.7)	39 (95.1)	24 (92.3)	99 (90.8)
	なし	6 (14.3)	2 (4.9)	2 (7.7)	10 (9.2)
0 週目時点の免疫調節薬併用［例数 (%)］	あり	21 (50.0)	22 (53.7)	10 (38.5)	53 (48.6)
	なし	21 (50.0)	19 (46.3)	16 (61.5)	56 (51.4)
0 週目時点の副腎皮質ステロイド併用［例数 (%)］	あり	15 (35.7)	13 (31.7)	11 (42.3)	39 (35.8)
	なし	27 (64.3)	28 (68.3)	15 (57.7)	70 (64.2)
10 週目改善［例数 (%)］		42 (100.0)	41 (100.0)	26 (100.0)	109 (100.0)
10 週目寛解［例数 (%)］		19 (45.2)	18 (43.9)	10 (38.5)	47 (43.1)
10 週目粘膜治癒［例数 (%)］		35 (83.3)	29 (70.7)	21 (80.8)	85 (78.0)
10 週目の完全 Mayo スコア	平均値	2.8	2.6	2.8	2.7
	標準偏差	1.78	1.51	1.47	1.60
10 週目の完全 Mayo スコア［例数 (%)］	≤5	38 (90.5)	40 (97.6)	25 (96.2)	103 (94.5)
	≥6、≤8	4 (9.5)	1 (2.4)	1 (3.8)	6 (5.5)
	≥9、≤12	0	0	0	0

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 1.2.1m から引用

2.7.6.9.3.2 治験薬の投与状況

維持期の治験薬の投与状況を表 2.7.6.9-29 に示した。

維持期で規定された 6 回（14、22、30、38、46 及び 54 週目）の治験薬投与を完了した被験者の割合は、維持期無作為化例のプラセボ群、維持期無作為化例の本剤群及びプラセボ継続例でそれぞれ 45.2%、70.7%及び 46.2%であった。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）となった被験者はいなかった。

本剤群では、プラセボ群又はプラセボ継続例に比べ、維持期の 6 回の治験薬投与完了例が多く、平均投与期間も長かった。

表 2.7.6.9-29　維持期の治験薬の投与状況（維持期の安全性データの解析対象集団）

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

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

2.7.6.9.3.3 有効性の解析（維持期）

維持期の有効性の解析は「維持期の最大の解析対象集団」を対象に行った。なお、プラセボ継続例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-M に示した。

（1）主要評価項目（維持期）

1）60 週目寛解率

「維持期の最大の解析対象集団」における 60 週目寛解率を表 2.7.6.9-30、その抗 TNFα 抗体治療歴の有無別の結果を表 2.7.6.9-31 に示した。

維持期の主要評価項目である 60 週目寛解率は、維持期無作為化例のプラセボ群及び本剤群でそれぞれ 31.0%及び 56.1%であった。60 週目寛解率の本剤群とプラセボ群との投与群間差（両側 95%信頼区間）は 25.1%（4.500%～45.790%）、調整オッズ比は 2.88（1.168～7.108）であり、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証された（p=0.0210）。

また、抗 TNFα 抗体治療歴の有無にかかわらず、本剤群はプラセボ群を上回っていた。

表 2.7.6.9-30　60 週目寛解率（維持期の最大の解析対象集団）

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

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 2.1.1.1.1m、Table 2.1.1.1.2m、Table 2.1.1.3m から引用

表 2.7.6.9-31　抗 TNFα 抗体治療歴の有無別の 60 週目寛解率（維持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=28	MLN0002 n=24	プラセボ n=14	MLN0002 n=17
60 週目寛解［例数 (%)］	10 (35.7)	13 (54.2)	3 (21.4)	10 (58.8)
両側 95%信頼区間 (%)	(18.641, 55.935)	(32.821, 74.447)	(4.658, 50.798)	(32.925, 81.556)
プラセボ群との差 [1] (%)		18.5		37.4
両側 95%信頼区間 (%)		(-8.238, 45.142)		(5.625, 69.165)

1) 本剤群－プラセボ群。
総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15 Table 2.1.1.2.1m、Table 2.1.1.2.2m 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「維持期の治験実施計画書に適合した対象集団」を対象とした 60 週目寛解率では、維持期無作為化例のプラセボ群及び本剤群でそれぞれ 34.4%及び 55.6%、本剤群とプラセボ群との投与群間差（両側 95%信頼区間）は 21.2%（-1.934%～44.295%）、調整オッズ比は 2.35（0.886～6.242）であった。本剤群はプラセボ群を上回っており、統計学的に有意な差は認められなかったものの（p=0.0853）、投与群間差は主解析結果と類似していた。同様に実施した抗 TNFα 抗体治療歴の有無別の 60 週目寛解率の解析でも、主解析と同様の結果であった。

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解析した場合、60 週目寛解率は維持期無作為化例のプラセボ群及び本剤群でそれぞれ 31.0%及び 51.2%、本剤群とプラセボ群との投与群間差（両側 95%信頼区間）は 20.3%（-0.459%～40.993%）、調整オッズ比は 2.32（0.948～5.654）であった。本剤群はプラセボ群を上回っており、統計学的に有意な差ではなかったものの（p=0.0644）、投与群間差は主解析結果と類似していた。同様に実施した抗 TNFα 抗体治療歴の有無別の 60 週目寛解率の解析でも、主解析と同様の結果であった。

（2）副次評価項目（維持期）

1）持続改善率

「維持期の最大の解析対象集団」における持続改善率を表 2.7.6.9-32、その抗 TNFα 抗体治療歴の有無別の結果を表 2.7.6.9-33 に示した。

持続改善率は、維持期無作為化例のプラセボ群及び本剤群でそれぞれ 35.7%及び 65.9%であった。持続改善率の本剤群とプラセボ群との投与群間差（両側 95%信頼区間）は 30.1%（9.629%～50.650%）、調整オッズ比は 3.48（1.407～8.626）であり、本剤群とプラセボ群の間で統計学的に有意な差が見られた（p=0.0067）。

また、抗 TNFα 抗体治療歴の有無にかかわらず、本剤群はプラセボ群を上回っていた。

表 2.7.6.9-32　持続改善率（維持期の最大の解析対象集団）

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

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 2.2.1.1.1.1m、Table 2.2.1.1.1.2m、Table 2.2.1.1.3.1m から引用

表 2.7.6.9-33　抗 TNFα 抗体治療歴の有無別の持続改善率（維持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=28	MLN0002 n=24	プラセボ n=14	MLN0002 n=17
持続改善［例数 (%)］	10 (35.7)	16 (66.7)	5 (35.7)	11 (64.7)
両側 95%信頼区間 (%)	(18.641, 55.935)	(44.678, 84.370)	(12.760, 64.862)	(38.328, 85.790)
プラセボ群との差 [1] (%)		31.0		29.0
両側 95%信頼区間 (%)		(5.055, 56.850)		(-4.861, 62.845)

1) 本剤群－プラセボ群。
総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15 Table 2.2.1.1.2.1m、Table 2.2.1.1.2.2m から引用

2）60 週目粘膜治癒率

「維持期の最大の解析対象集団」における 60 週目粘膜治癒率を表 2.7.6.9-34、その抗 TNFα 抗体治療歴の有無別の結果を表 2.7.6.9-35 に示した。

60 週目粘膜治癒率は、維持期無作為化例のプラセボ群及び本剤群でそれぞれ 33.3%及び 63.4%であった。60 週目粘膜治癒率の本剤群とプラセボ群との投与群間差（両側 95%信頼区間）は 30.1%（9.572%～50.590%）、調整オッズ比は 3.49（1.409～8.642）であり、本剤群とプラセボ群の間で統計学的に有意な差が見られた（p=0.0066）。

また、抗 TNFα 抗体治療歴の有無にかかわらず、本剤群はプラセボ群を上回っていた。

表 2.7.6.9-34　60 週目粘膜治癒率（維持期の最大の解析対象集団）

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

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 2.2.1.2.1.1m、Table 2.2.1.2.1.2m、Table 2.2.1.2.3.1m から引用

表 2.7.6.9-35　抗 TNFα 抗体治療歴の有無別の 60 週目粘膜治癒率
（維持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	MLN0002	プラセボ	MLN0002
	n=28	n=24	n=14	n=17
60 週目粘膜治癒［例数 (%)］	10 (35.7)	15 (62.5)	4 (28.6)	11 (64.7)
両側 95%信頼区間 (%)	(18.641, 55.935)	(40.594, 81.201)	(8.389, 58.104)	(38.328, 85.790)
プラセボ群との差 [1] (%)		26.8		36.1
両側 95%信頼区間 (%)		(0.515, 53.056)		(3.332, 68.937)

1) 本剤群－プラセボ群。
総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15 Table 2.2.1.2.2.1m、Table 2.2.1.2.2.2m から引用

3）持続寛解率

「維持期の最大の解析対象集団」における持続寛解率を表 2.7.6.9-36、その抗 TNFα 抗体治療歴の有無別の結果を表 2.7.6.9-37 に示した。

維持期無作為化例の 10 週目寛解率はプラセボ群及び本剤群でそれぞれ 45.2%（19/42 例）及び 43.9%（18/41 例）であり（表 2.7.6.9-28）、さらに 10 週目と 60 週目の両時点で寛解を達成（持続寛解）したのは、プラセボ群及び本剤群でそれぞれ 16.7%（7/42 例）及び 26.8%（11/41 例）であった。持続寛解率の本剤群とプラセボ群との投与群間差（両側 95%信頼区間）は 10.2%（-7.472%～27.797%）、調整オッズ比は 2.02（0.677～6.033）であり、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=0.2090）。

また、抗 TNFα 抗体治療歴の有無にかかわらず、本剤群はプラセボ群を上回っていた。

表 2.7.6.9-36　持続寛解率（維持期の最大の解析対象集団）

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

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 2.2.1.3.1.1m、Table 2.2.1.3.1.2m、Table 2.2.1.3.3.1m から引用

表 2.7.6.9-37　抗 TNFα 抗体治療歴の有無別の持続寛解率（維持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	MLN0002	プラセボ	MLN0002
	n=28	n=24	n=14	n=17
持続寛解［例数 (%)］	6 (21.4)	8 (33.3)	1 (7.1)	3 (17.6)
両側 95%信頼区間 (%)	(8.296, 40.953)	(15.630, 55.322)	(0.181, 33.868)	(3.799, 43.432)
プラセボ群との差 [1] (%)		11.9		10.5
両側 95%信頼区間 (%)		(-12.317, 36.126)		(-12.088, 33.096)

1) 本剤群－プラセボ群。
総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15 Table 2.2.1.3.2.1m、Table 2.2.1.3.2.2m から引用

4）60 週目ステロイドフリー寛解率

本治験では、副腎皮質ステロイドを併用する場合は、原則として 10 週目までは用量を変更せず、10 週目又はそれ以降の時点で改善が認められた場合に副腎皮質ステロイドの漸減を行った。「維持期の最大の解析対象集団」のうち、0 週目時点で副腎皮質ステロイドを併用していた被験者における 60 週目ステロイドフリー寛解率を表 2.7.6.9-38、その抗 TNFα 抗体治療歴の有無別の結果を表 2.7.6.9-39 に示した。

維持期無作為化例のうち、0 週目時点で副腎皮質ステロイドを併用していた被験者はプラセボ群及び本剤群でそれぞれ 15 例及び 13 例であった。これらの被験者における 60 週目ステロイドフリー寛解率はプラセボ群及び本剤群でそれぞれ 20.0%及び 46.2%であり、本剤群とプラセボ群との投与群間差（両側 95%信頼区間）は 26.2%（-7.671%～59.979%）、調整オッズ比は 3.38（0.636～17.981）であり、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=0.1571）。

また、抗 TNFα 抗体治療歴の有無にかかわらず、本剤群はプラセボ群を上回っていた。

表 2.7.6.9-38　60 週目ステロイドフリー寛解率
（維持期の最大の解析対象集団のうち 0 週目副腎皮質ステロイド併用例）

	プラセボ n=15	MLN0002 n=13
60 週目ステロイドフリー寛解［例数 (%)］	3 (20.0)	6 (46.2)
両側 95%信頼区間 (%)	(4.331, 48.089)	(19.223, 74.865)
プラセボ群との差 [1] (%)		26.2
両側 95%信頼区間 (%)		(-7.671, 59.979)
調整オッズ比 [2]		3.38
両側 95%信頼区間		(0.636, 17.981)
p 値		0.1571

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 2.2.1.4.1.1m、Table 2.2.1.4.1.2m、Table 2.2.1.4.3.1m から引用

表 2.7.6.9-39　抗 TNFα 抗体治療歴の有無別の 60 週目ステロイドフリー寛解率
（維持期の最大の解析対象集団のうち 0 週目副腎皮質ステロイド併用例）

	抗 TNFα 抗体治療歴なし		抗 TNFα 抗体治療歴あり	
	プラセボ n=9	MLN0002 n=9	プラセボ n=6	MLN0002 n=4
60 週目ステロイドフリー寛解［例数 (%)］	2 (22.2)	4 (44.4)	1 (16.7)	2 (50.0)
両側 95%信頼区間 (%)	(2.814, 60.009)	(13.700, 78.799)	(0.421, 64.123)	(6.759, 93.241)
プラセボ群との差 [1] (%)		22.2		33.3
両側 95%信頼区間 (%)		(-20.105, 64.550)		(-24.026, 90.693)

1) 本剤群－プラセボ群。
総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15 Table 2.2.1.4.2.1m、Table 2.2.1.4.2.2m から引用

（3）探索的評価項目（維持期）

1）経口副腎皮質ステロイド使用量の 10 週目からの変化量の経時的推移

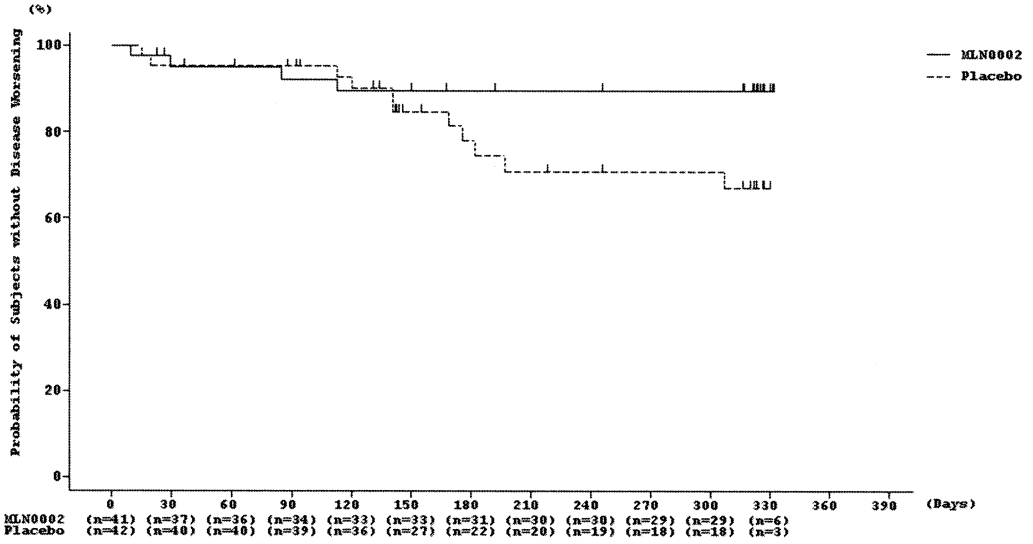
「維持期の最大の解析対象集団」のうち、ベースライン（0 週目）で経口副腎皮質ステロイドを併用していた被験者における副腎皮質ステロイド使用量の平均値について検討した。

60 週目（LOCF）では、10 週目からの変化量はプラセボ群及び本剤群でそれぞれ-2.1 mg/日及び-7.9 mg/日、10 週目からの変化量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-5.8 mg/日（-14.12～2.48 mg）であった〔総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15 Table 2.3.3.1m、Table 2.3.3.2.1m、Table 2.3.3.2.2m から引用〕。

2）疾患悪化までの期間

疾患悪化は、維持期において、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 を超えている場合は 2 回の来院で連続して 9）と定義した。Kaplan-Meier 法による疾患悪化の累積非発現率の生存曲線を図 2.7.6.9-2 に示した。

疾患悪化の累積非発現率は、6 ヵ月（183 日目）時点でプラセボ群及び本剤群でそれぞれ 74.4%（33/42 例）及び 89.6%（37/41 例）、12 ヵ月（365 日目）時点でそれぞれ 67.0%（31/42 例）及び 89.6%（37/41 例）であった。抗 TNFα 抗体前治療歴の有無を層別因子とした層別ログランク検定において、投与群間で統計学的に有意な差が見られた（p=0.0446）。



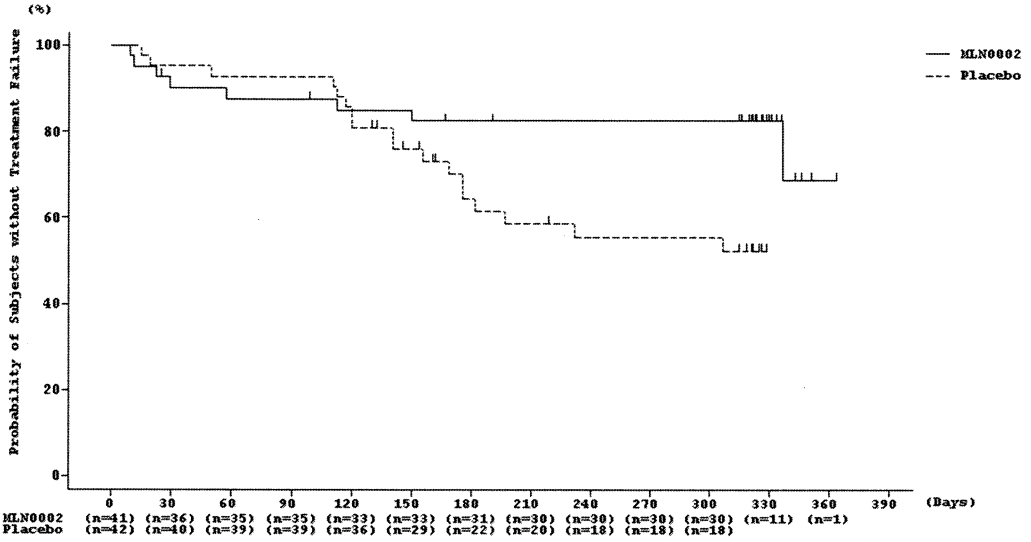
総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15 Figure 2.3.4.1.1.2m から引用

図 2.7.6.9-2　疾患悪化までの期間（維持期の最大の解析対象集団）

3）治療失敗までの期間

治療失敗は、疾患悪化、救済治療又は治験薬に関連した有害事象による中止と定義した。Kaplan-Meier 法による治療失敗の累積非発現率の生存曲線を図 2.7.6.9-3 に示した。

治療失敗の累積非発現率は、6 ヵ月（183 日目）時点でプラセボ群及び本剤群でそれぞれ 61.5%（27/42 例）及び 82.5%（34/41 例）、12 ヵ月（365 日目）時点でそれぞれ 52.4%（24/42 例）及び 68.8%（33/41 例）であった。抗 TNFα 抗体前治療歴の有無を層別因子とした層別ログランク検定において、投与群間で統計学的に有意な差が見られた（p=0.0166）。



総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15 Figure 2.3.4.2.1.2m から引用

図 2.7.6.9-3　治療失敗までの期間（維持期の最大の解析対象集団）

4）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 60 週目寛解率及び 60 週目粘膜治癒率

「維持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 60 週目寛解率及び 60 週目粘膜治癒率を表 2.7.6.9-40 に示した。

これらの部分集団では、60 週目寛解率及び 60 週目粘膜治癒率ともに、本剤群はプラセボ群を上回っていた。

表 2.7.6.9-40　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 60 週目寛解率及び 60 週目粘膜治癒率
（維持期の最大の解析対象集団）

	抗 TNFα 抗体治療歴なしの被験者		抗 TNFα 抗体治療失敗歴を有する被験者	
	プラセボ n=28	MLN0002 n=24	プラセボ n=14	MLN0002 n=16
60 週目寛解［例数 (%)］	10 (35.7)	13 (54.2)	3 (21.4)	10 (62.5)
両側 95%信頼区間 (%)	(18.641, 55.935)	(32.821, 74.447)	(4.658, 50.798)	(35.435, 84.802)
プラセボ群との差 [1] (%)		18.5		41.1
両側 95%信頼区間 (%)		(-8.238, 45.142)		(9.061, 73.082)
60 週目粘膜治癒［例数 (%)］	10 (35.7)	15 (62.5)	4 (28.6)	11 (68.8)
両側 95%信頼区間 (%)	(18.641, 55.935)	(40.594, 81.201)	(8.389, 58.104)	(41.338, 88.983)
プラセボ群との差 [1] (%)		26.8		40.2
両側 95%信頼区間 (%)		(0.515, 53.056)		(7.379, 72.978)

1) 本剤群－プラセボ群。

総括報告書(5.3.5.1-1) Section 15 Table 2.3.1.1.1.1m、Table 2.3.1.1.1.2m、Table 2.3.1.1.2.1m、Table 2.3.1.1.2.2m、Table 2.3.1.2.1.1m、Table 2.3.1.2.1.2m、Table 2.3.1.2.2.1m、Table 2.3.1.2.2.2m から引用

5）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）と定義される被験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

「維持期の最大の解析対象集団」のうち、副腎皮質ステロイドのみの治療失敗歴を有する被験者及び免疫調節薬治療失敗歴を有する被験者における 60 週目寛解率及び 60 週目粘膜治癒率を表 2.7.6.9-41 に示した。

これらの部分集団では、60 週目寛解率及び 60 週目粘膜治癒率ともに、本剤群はプラセボ群を上回っていた。

表 2.7.6.9-41　副腎皮質ステロイドのみの治療失敗歴を有する被験者及び免疫調節薬治療失敗歴を有する被験者における 60 週目寛解率及び 10 週目粘膜治癒率（維持期の最大の解析対象集団）

	副腎皮質ステロイドのみの治療失敗歴を有する被験者		免疫調節薬治療失敗歴を有する被験者 [1]	
	プラセボ n=8	MLN0002 n=10	プラセボ n=20	MLN0002 n=15
60 週目寛解［例数 (%)］	3 (37.5)	6 (60.0)	7 (35.0)	7 (46.7)
両側 95%信頼区間 (%)	(8.523, 75.514)	(26.238, 87.845)	(15.391, 59.219)	(21.267, 73.414)
プラセボ群との差 [1] (%)		22.5		11.7
両側 95%信頼区間 (%)		(-22.748, 67.748)		(-21.111, 44.444)
60 週目粘膜治癒［例数 (%)］	3 (37.5)	6 (60.0)	7 (35.0)	9 (60.0)
両側 95%信頼区間 (%)	(8.523, 75.514)	(26.238, 87.845)	(15.391, 59.219)	(32.287, 83.664)
プラセボ群との差 [1] (%)		22.5		25.0
両側 95%信頼区間 (%)		(-22.748, 67.748)		(-7.428, 57.428)

1) 抗 TNFα 抗体治療失敗歴を有する被験者は含まれない。
2) 本剤群－プラセボ群。
総括報告書(5.3.5.1-1) Section 15 Table 2.3.1.3.1.1m、Table 2.3.1.3.1.2m、Table 2.3.1.3.2.1m、Table 2.3.1.3.2.2m、Table 2.3.1.4.1.1m、Table 2.3.1.4.1.2m、Table 2.3.1.4.2.1m、Table 2.3.1.4.2.2m から引用

6）38 及び 60 週目 IBDQ スコアの 14 週目からの変化量

「維持期の最大の解析対象集団」における IBDQ 総合スコアの変化量について検討した。

60 週目（LOCF）では、14 週目からの変化量はプラセボ群及び本剤群でそれぞれ-26.71 ポイント及び-7.73 ポイントであり、プラセボ群では、14 週目から臨床的に意味があるとされる 16 ポイントを超えたスコア低下（QOL の低下）が見られた。60 週目（LOCF）の 14 週目からの変化量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 18.72 ポイント（5.852 ポイント～31.587 ポイント）であった〔総括報告書(5.3.5.1-1) Section 15 Table 2.3.2.1m、Table 2.3.2.2m、Table 2.3.2.3.1m から引用〕。

7）部分 Mayo スコアの経時的推移

「維持期の最大の解析対象集団」における部分 Mayo スコアの経時的推移及び部分 Mayo スコアに基づく改善率の経時的推移を表 2.7.6.9-42 及び表 2.7.6.9-43 に示した。

部分 Mayo スコアに基づく改善率は、10 週目から 30 週目まではプラセボ群及び本剤群ともに同程度であったが、30 週目以降はプラセボ群が本剤群よりも低値となり、60 週目では、プラセボ群及び本剤群でそれぞれ 42.9%及び 70.7%となり、本剤群とプラセボ群との投与群間差（両側 95%信頼区間）は 27.9%（7.431%～48.319%）であった。

表 2.7.6.9-42　部分 Mayo スコアの経時的推移（維持期の最大の解析対象集団）

	プラセボ	MLN0002
0 週目		
例数	42	41
平均値（標準偏差）	5.7 (1.47)	5.9 (1.49)
2 週目		
例数	42	41
平均値（標準偏差）	4.2 (1.88)	4.1 (2.24)
0 週目からの変化量の平均値（標準偏差）	-1.5 (1.52)	-1.7 (1.68)
0 週目からの変化量のプラセボ群との差 [1)]		-0.2
両側 95%信頼区間		(-0.91, 0.49)
6 週目		
例数	42	41
平均値（標準偏差）	2.4 (1.83)	2.5 (1.61)
0 週目からの変化量の平均値（標準偏差）	-3.4 (2.03)	-3.3 (1.73)
0 週目からの変化量のプラセボ群との差 [1)]		0.0
両側 95%信頼区間		(-0.81, 0.84)
10 週目		
例数	42	41
平均値（標準偏差）	1.9 (1.41)	1.6 (0.95)
0 週目からの変化量の平均値（標準偏差）	-3.8 (1.51)	-4.2 (1.50)
0 週目からの変化量のプラセボ群との差 [1)]		-0.4
両側 95%信頼区間		(-1.07, 0.25)
14 週目		
例数	42	41
平均値（標準偏差）	1.5 (1.52)	1.9 (1.87)
0 週目からの変化量の平均値（標準偏差）	-4.2 (1.85)	-4.0 (1.80)
0 週目からの変化量のプラセボ群との差 [1)]		0.3
両側 95%信頼区間		(-0.51, 1.08)
18 週目		
例数	42	40
平均値（標準偏差）	1.7 (1.83)	1.9 (1.92)
0 週目からの変化量の平均値（標準偏差）	-4.0 (2.02)	-4.0 (1.92)
0 週目からの変化量のプラセボ群との差 [1)]		0.1
両側 95%信頼区間		(-0.79, 0.94)
22 週目		
例数	39	37
平均値（標準偏差）	1.3 (1.06)	1.5 (1.45)
0 週目からの変化量の平均値（標準偏差）	-4.5 (1.71)	-4.3 (1.74)
0 週目からの変化量のプラセボ群との差 [1)]		0.2
両側 95%信頼区間		(-0.57, 1.01)
26 週目		
例数	39	36
平均値（標準偏差）	1.4 (1.44)	1.6 (1.44)
0 週目からの変化量の平均値（標準偏差）	-4.4 (1.96)	-4.1 (2.01)
0 週目からの変化量のプラセボ群との差 [1)]		0.3
両側 95%信頼区間		(-0.61, 1.21)
30 週目		
例数	37	35
平均値（標準偏差）	1.8 (1.66)	1.5 (1.31)
0 週目からの変化量の平均値（標準偏差）	-4.0 (2.07)	-4.3 (1.77)
0 週目からの変化量のプラセボ群との差 [1)]		-0.3
両側 95%信頼区間		(-1.16, 0.65)

表 2.7.6.9-42　部分 Mayo スコアの経時的推移（維持期の最大の解析対象集団）（続き）

	プラセボ	MLN0002
34 週目		
例数	36	35
平均値（標準偏差）	2.6 (2.50)	1.5 (1.40)
0 週目からの変化量の平均値（標準偏差）	-3.3 (2.45)	-4.3 (1.78)
0 週目からの変化量のプラセボ群との差 [1)]		-1.0
両側 95%信頼区間		(-2.05, -0.02)
38 週目		
例数	27	33
平均値（標準偏差）	2.3 (2.52)	1.5 (1.23)
0 週目からの変化量の平均値（標準偏差）	-3.5 (2.76)	-4.2 (1.80)
0 週目からの変化量のプラセボ群との差 [1)]		-0.7
両側 95%信頼区間		(-1.92, 0.46)
42 週目		
例数	23	32
平均値（標準偏差）	1.9 (2.41)	1.6 (1.21)
0 週目からの変化量の平均値（標準偏差）	-3.9 (2.76)	-4.1 (1.80)
0 週目からの変化量のプラセボ群との差 [1)]		-0.2
両側 95%信頼区間		(-1.41, 1.05)
46 週目		
例数	21	31
平均値（標準偏差）	2.0 (2.13)	1.6 (1.61)
0 週目からの変化量の平均値（標準偏差）	-3.9 (2.39)	-4.1 (1.87)
0 週目からの変化量のプラセボ群との差 [1)]		-0.2
両側 95%信頼区間		(-1.43, 0.95)
50 週目		
例数	20	31
平均値（標準偏差）	1.3 (1.48)	1.5 (1.59)
0 週目からの変化量の平均値（標準偏差）	-4.5 (1.82)	-4.2 (1.71)
0 週目からの変化量のプラセボ群との差 [1)]		0.3
両側 95%信頼区間		(-0.67, 1.35)
54 週目		
例数	19	29
平均値（標準偏差）	1.4 (1.38)	1.5 (1.53)
0 週目からの変化量の平均値（標準偏差）	-4.3 (1.67)	-4.3 (1.58)
0 週目からの変化量のプラセボ群との差 [1)]		0.0
両側 95%信頼区間		(-0.92, 1.00)
58 週目		
例数	19	30
平均値（標準偏差）	1.4 (1.74)	1.5 (1.55)
0 週目からの変化量の平均値（標準偏差）	-4.3 (2.19)	-4.2 (1.69)
0 週目からの変化量のプラセボ群との差 [1)]		0.1
両側 95%信頼区間		(-1.00, 1.23)
60 週目		
例数	18	30
平均値（標準偏差）	1.2 (1.58)	1.3 (1.74)
0 週目からの変化量の平均値（標準偏差）	-4.6 (1.95)	-4.4 (1.72)
0 週目からの変化量のプラセボ群との差 [1)]		0.1
両側 95%信頼区間		(-0.96, 1.21)

表 2.7.6.9-42　部分 Mayo スコアの経時的推移（維持期の最大の解析対象集団）（続き）

	プラセボ	MLN0002
60 週目（LOCF）		
例数	42	41
平均値（標準偏差）	3.6 (2.92)	2.1 (2.37)
0 週目からの変化量の平均値（標準偏差）	-2.2 (2.99)	-3.7 (2.24)
0 週目からの変化量のプラセボ群との差 [1]		-1.6
両側 95%信頼区間		(-2.72, -0.41)

1) 平均値の投与群間差（本剤群－プラセボ群）。
総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15 Table 2.3.1.5m、Table 2.3.1.6.1m、Table 2.3.1.6.2m から引用

表 2.7.6.9-43　部分 Mayo スコアに基づく改善率の経時的推移（維持期の最大の解析対象集団）

	プラセボ (n=42)	MLN0002 (n=41)
2 週目		
改善［例数 (%)］	17 (40.5)	20 (48.8)
両側 95%信頼区間 (%)	(25.629, 56.718)	(32.878, 64.866)
プラセボ群との差 [1] (%)		8.3
両側 95%信頼区間 (%)		(-13.014, 29.622)
6 週目		
改善［例数 (%)］	34 (81.0)	35 (85.4)
両側 95%信頼区間 (%)	(65.882, 91.399)	(70.827, 94.434)
プラセボ群との差 [1] (%)		4.4
両側 95%信頼区間 (%)		(-11.651, 20.478)
10 週目		
改善［例数 (%)］	42 (100)	41 (100)
両側 95%信頼区間 (%)	(91.592, 100.000)	(91.396, 100.000)
プラセボ群との差 [1] (%)		0.0
両側 95%信頼区間 (%)		(0.000, 0.000)
14 週目		
改善［例数 (%)］	39 (92.9)	38 (92.7)
両側 95%信頼区間 (%)	(80.517, 98.502)	(80.075, 98.465)
プラセボ群との差 [1] (%)		-0.2
両側 95%信頼区間 (%)		(-11.319, 10.971)
18 週目		
改善［例数 (%)］	38 (90.5)	35 (85.4)
両側 95%信頼区間 (%)	(77.378, 97.344)	(70.827, 94.434)
プラセボ群との差 [1] (%)		-5.1
両側 95%信頼区間 (%)		(-19.105, 8.885)
22 週目		
改善［例数 (%)］	38 (90.5)	35 (85.4)
両側 95%信頼区間 (%)	(77.378, 97.344)	(70.827, 94.434)
プラセボ群との差 [1] (%)		-5.1
両側 95%信頼区間 (%)		(-19.105, 8.885)
26 週目		
改善［例数 (%)］	36 (85.7)	34 (82.9)
両側 95%信頼区間 (%)	(71.461, 94.572)	(67.944, 92.848)
プラセボ群との差 [1] (%)		-2.8
両側 95%信頼区間 (%)		(-18.429, 12.854)
30 週目		
改善［例数 (%)］	32 (76.2)	33 (80.5)
両側 95%信頼区間 (%)	(60.550, 87.948)	(65.133, 91.179)
プラセボ群との差 [1] (%)		4.3
両側 95%信頼区間 (%)		(-13.396, 21.991)

表 2.7.6.9-43　部分 Mayo スコアに基づく改善率の経時的推移（維持期の最大の解析対象集団）（続き）

	プラセボ (n=42)	MLN0002 (n=41)
34 週目		
改善［例数 (%)］	27 (64.3)	33 (80.5)
両側 95%信頼区間 (%)	(48.026, 78.449)	(65.133, 91.179)
プラセボ群との差 [1] (%)		16.2
両側 95%信頼区間 (%)		(-2.696, 35.100)
38 週目		
改善［例数 (%)］	21 (50.0)	32 (78.0)
両側 95%信頼区間 (%)	(34.195, 65.805)	(62.386, 89.439)
プラセボ群との差 [1] (%)		28.0
両側 95%信頼区間 (%)		(8.321, 47.776)
42 週目		
改善［例数 (%)］	19 (45.2)	28 (68.3)
両側 95%信頼区間 (%)	(29.846, 61.327)	(51.913, 81.915)
プラセボ群との差 [1] (%)		23.1
両側 95%信頼区間 (%)		(2.331, 43.778)
46 週目		
改善［例数 (%)］	17 (40.5)	28 (68.3)
両側 95%信頼区間 (%)	(25.629, 56.718)	(51.913, 81.915)
プラセボ群との差 [1] (%)		27.8
両側 95%信頼区間 (%)		(7.244, 48.389)
50 週目		
改善［例数 (%)］	18 (42.9)	29 (70.7)
両側 95%信頼区間 (%)	(27.721, 59.039)	(54.463, 83.870)
プラセボ群との差 [1] (%)		27.9
両側 95%信頼区間 (%)		(7.431, 48.319)
54 週目		
改善［例数 (%)］	18 (42.9)	28 (68.3)
両側 95%信頼区間 (%)	(27.721, 59.039)	(51.913, 81.915)
プラセボ群との差 [1] (%)		25.4
両側 95%信頼区間 (%)		(4.775, 46.096)
58 週目		
改善［例数 (%)］	17 (40.5)	29 (70.7)
両側 95%信頼区間 (%)	(25.629, 56.718)	(54.463, 83.870)
プラセボ群との差 [1] (%)		30.3
両側 95%信頼区間 (%)		(9.900, 50.611)
60 週目		
改善［例数 (%)］	18 (42.9)	29 (70.7)
両側 95%信頼区間 (%)	(27.721, 59.039)	(54.463, 83.870)
プラセボ群との差 [1] (%)		27.9
両側 95%信頼区間 (%)		(7.431, 48.319)

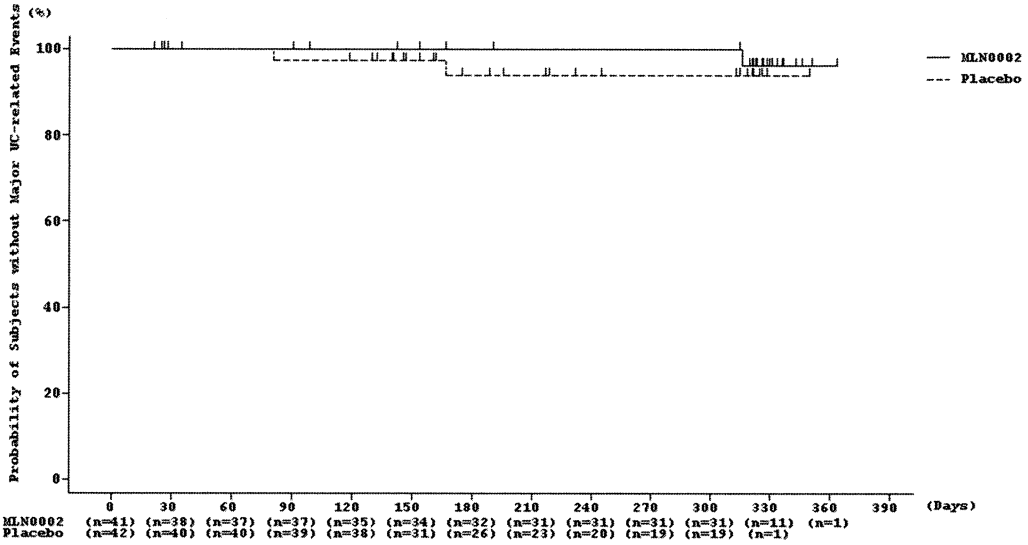
1) 本剤群－プラセボ群。
総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15 Table 2.3.1.8.1m、Table 2.3.1.8.2m から引用

8）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

Kaplan-Meier 法による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）の累積非発現率の生存曲線を図 2.7.6.9-4 に示した。

主要な潰瘍性大腸炎関連イベントの累積非発現率は、6 ヵ月（183 日目）時点でプラセボ群及び本剤群でそれぞれ 94.0%（40/42 例）及び 100.0%（41/41 例）、12 ヵ月（365 日目）時点

でそれぞれ 94.0%（40/42 例）及び 96.3%（40/41 例）であった。抗 TNFα 抗体前治療歴の有無を層別因子とした層別ログランク検定において、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった（p=0.4242）。



総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15 Figure 2.3.4.3.1.2m から引用

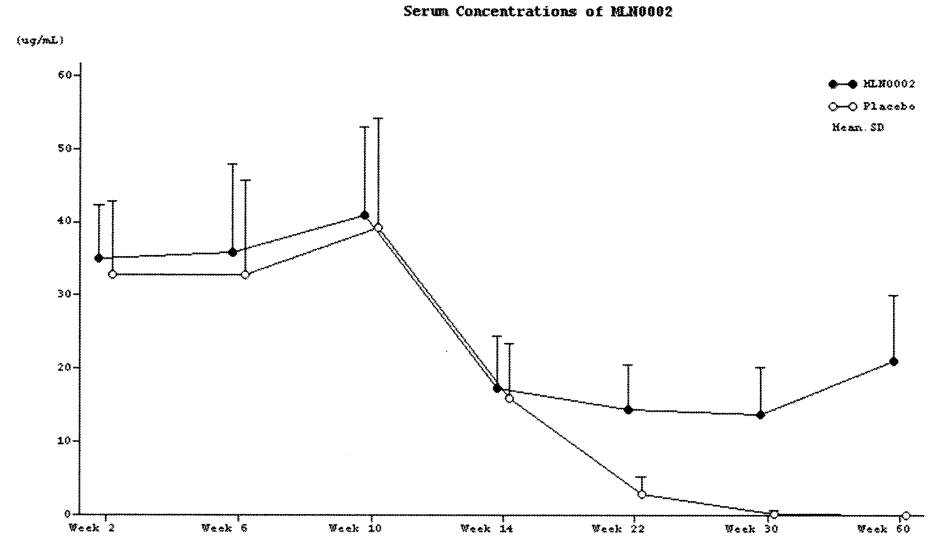
図 2.7.6.9-4　主要な潰瘍性大腸炎関連イベントまでの期間（維持期の最大の解析対象集団）

2.7.6.9.3.4 薬物動態の解析（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における MLN0002 の血清中濃度の推移図を図 2.7.6.9-5 に示した。

本剤群では、0、2、6 週目及び以降 8 週ごとの投与により、14、22 及び 30 週目の MLN0002 の血清中トラフ濃度の平均値は 10 μg/mL を超えて推移した。

なお、AVA の発現状況別の解析では、本剤群では導入期又は維持期のいずれかの時点で AVA 陽性となった被験者はいなかったため、AVA の発現状況別の血清中濃度推移の変化を評価することはできなかった。



MLN0002 群：Week 2、6、10、14、22、30 及び 60 でそれぞれ 30、27、32、30、26、25 及び 25 例
プラセボ群：Week 2、6、10、14、22、30 及び 60 でそれぞれ 31、29、32、27、25、25 及び 14 例
総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15 Figure 4.1.2m、Table 4.1.1 m から引用

図 2.7.6.9-5　MLN0002 の血清中濃度の推移図（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）

2.7.6.9.3.5 安全性の評価（維持期）

（1）有害事象の概要

維持期で発現した有害事象の概要を表 2.7.6.9-44 に示した。

有害事象の発現頻度は、維持期無作為化例のプラセボ群、維持期無作為化例の本剤群及びプラセボ継続例でそれぞれ 78.6%（33/42 例）、87.8%（36/41 例）及び 69.2%（18/26 例）であった。また、治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象の発現頻度は、維持期無作為化例のプラセボ群、維持期無作為化例の本剤群及びプラセボ継続例でそれぞれ 14.3%（6/42 例）、9.8%（4/41 例）及び 11.5%（3/26 例）であり、維持期無作為化例のプラセボ群及び本剤群並びにプラセボ継続例の間で明らかな違いは見られなかった。

有害事象の程度は大部分が軽度又は中等度であった。高度の有害事象は、維持期無作為化例のプラセボ群 2 例（子宮内膜症 1 例、潰瘍性大腸炎及び肉芽腫性皮膚炎を発現した 1 例）、維持期無作為化例の本剤群 2 例（発熱、筋肉痛及び関節痛を発現した 1 例、潰瘍性大腸炎 1 例）に見られた。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は、維持期無作為化例のプラセボ群、維持期無作為化例の本剤群及びプラセボ継続例でそれぞれ 14.3%（6/42 例）、4.9%（2/41 例）及び 3.8%（1/26 例）であった。

重篤な有害事象の発現頻度は、維持期無作為化例のプラセボ群、維持期無作為化例の本剤群及びプラセボ継続例でそれぞれ 7.1%（3/42 例）、9.8%（4/41 例）及び 3.8%（1/26 例）であった。そのうち、治験薬との因果関係が「関連あり」であるものは、維持期無作為化例の本剤群 1 例（2.4%）のみであった。死亡例はなかった。

表 2.7.6.9-44　有害事象の概要（維持期の安全性データの解析対象集団）

	維持期無作為化例		プラセボ継続例
	プラセボ n=42	MLN0002 n=41	n=26
すべての有害事象	33 (78.6)	36 (87.8)	18 (69.2)
治験薬との因果関係 [1)]			
関連なし	27 (64.3)	32 (78.0)	15 (57.7)
関連あり	6 (14.3)	4 (9.8)	3 (11.5)
有害事象の程度 [2)]			
軽度	23 (54.8)	30 (73.2)	14 (53.8)
中等度	8 (19.0)	4 (9.8)	4 (15.4)
高度	2 (4.8)	2 (4.9)	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	6 (14.3)	2 (4.9)	1 (3.8)
重篤な有害事象	3 (7.1)	4 (9.8)	1 (3.8)
治験薬との因果関係 [1)]			
関連なし	3 (7.1)	3 (7.3)	1 (3.8)
関連あり	0	1 (2.4)	0
治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象	2 (4.8)	1 (2.4)	0
死亡	0	0	0

数字は例数、( ) 内は%

1) 同一被験者において、治験薬との因果関係が「関連あり」と「関連なし」の有害事象が発現した場合、「関連あり」のカテゴリに 1 例として計上した。

2) 同一被験者において、有害事象が複数発現した場合、最も程度の高いカテゴリに 1 例として計上した。

総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15 Table 3.1.1m 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 2.7.6.9-45 に示した。

「維持期の安全性データの解析対象集団」において、いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上であった SOC 別の有害事象は、「感染症および寄生虫症」（維持期無作為化例のプラセボ群、維持期無作為化例の本剤群及びプラセボ継続例でそれぞれ 42.9%、53.7%及び 38.5%）、「胃腸障害」（それぞれ 28.6%、34.1%及び 30.8%）、皮膚および皮下組織障害（それぞれ 16.7%、17.1%及び 15.4%）、「眼障害」（それぞれ 7.1%、14.6%及び 15.4%）、「呼吸器、胸部および縦隔障害」（それぞれ 7.1%、17.1%及び 11.5%）、「筋骨格系および結合組織障害」（それぞれ 11.9%、12.2%及び 7.7%）、「神経系障害」（それぞれ 7.1%、14.6%及び 7.7%）及び「臨床検査」（それぞれ 9.5%、4.9%及び 11.5%）であった。

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

表 2.7.6.9-45　有害事象の発現頻度（維持期の安全性データの解析対象集団）

	維持期無作為化例		プラセボ
器官別大分類	プラセボ	MLN0002	継続例
基本語	n=42	n=41	n=26
有害事象発現例数	33 (78.6)	36 (87.8)	18 (69.2)
血液およびリンパ系障害	2 (4.8)	1 (2.4)	0
貧血	2 (4.8)	0	0
鉄欠乏性貧血	0	1 (2.4)	0
心臓障害	0	0	2 (7.7)
不整脈	0	0	1 (3.8)
心房細動	0	0	1 (3.8)
耳および迷路障害	2 (4.8)	0	1 (3.8)
感音性難聴	1 (2.4)	0	0
耳鳴	1 (2.4)	0	0
回転性めまい	0	0	1 (3.8)
内分泌障害	0	1 (2.4)	0
急性甲状腺炎	0	1 (2.4)	0
眼障害	3 (7.1)	6 (14.6)	4 (15.4)
眼精疲労	1 (2.4)	0	1 (3.8)
白内障	0	2 (4.9)	0
アレルギー性結膜炎	1 (2.4)	1 (2.4)	0
眼乾燥	0	2 (4.9)	0
ぶどう膜炎	0	1 (2.4)	1 (3.8)
結膜出血	1 (2.4)	0	0
眼そう痒症	0	0	1 (3.8)
緑内障	0	0	1 (3.8)
網膜剥離	0	1 (2.4)	0
閃輝暗点	0	0	1 (3.8)
胃腸障害	12 (28.6)	14 (34.1)	8 (30.8)
潰瘍性大腸炎	6 (14.3)	2 (4.9)	1 (3.8)
嘔吐	1 (2.4)	3 (7.3)	1 (3.8)
齲歯	0	4 (9.8)	0
下痢	2 (4.8)	1 (2.4)	1 (3.8)
口内炎	1 (2.4)	1 (2.4)	1 (3.8)
便秘	1 (2.4)	0	1 (3.8)
胃食道逆流性疾患	0	1 (2.4)	1 (3.8)
痔核	0	0	2 (7.7)
腹部膨満	0	1 (2.4)	0
腹痛	0	1 (2.4)	0
上腹部痛	0	1 (2.4)	0
肛門出血	0	1 (2.4)	0
アフタ性潰瘍	1 (2.4)	0	0
虚血性大腸炎	1 (2.4)	0	0
腸炎	1 (2.4)	0	0
胃ポリープ	0	1 (2.4)	0
痔出血	0	0	1 (3.8)
腸閉塞	0	1 (2.4)	0
大腸ポリープ	0	1 (2.4)	0
悪心	0	0	1 (3.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (4.8)	4 (9.8)	0
発熱	0	2 (4.9)	0
投与部位冷感	1 (2.4)	0	0
注射部位内出血	0	1 (2.4)	0
倦怠感	0	1 (2.4)	0
末梢性浮腫	1 (2.4)	0	0

表 2.7.6.9-45　有害事象の発現頻度（維持期の安全性データの解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	維持期無作為化例 プラセボ n=42	維持期無作為化例 MLN0002 n=41	プラセボ 継続例 n=26
肝胆道系障害	2 (4.8)	2 (4.9)	0
肝機能異常	2 (4.8)	0	0
肝障害	0	2 (4.9)	0
免疫系障害	1 (2.4)	0	1 (3.8)
季節性アレルギー	1 (2.4)	0	1 (3.8)
感染症および寄生虫症	18 (42.9)	22 (53.7)	10 (38.5)
鼻咽頭炎	9 (21.4)	18 (43.9)	8 (30.8)
胃腸炎	2 (4.8)	2 (4.9)	1 (3.8)
咽頭炎	2 (4.8)	1 (2.4)	0
感染性腸炎	1 (2.4)	1 (2.4)	0
細菌性腸炎	1 (2.4)	0	1 (3.8)
毛包炎	1 (2.4)	1 (2.4)	0
マイコプラズマ感染	2 (4.8)	0	0
中耳炎	0	1 (2.4)	1 (3.8)
副鼻腔炎	1 (2.4)	1 (2.4)	0
扁桃炎	2 (4.8)	0	0
急性副鼻腔炎	1 (2.4)	0	0
虫垂炎	0	1 (2.4)	0
気管支炎	1 (2.4)	0	0
結膜炎	0	1 (2.4)	0
膀胱炎	0	1 (2.4)	0
ウイルス性腸炎	1 (2.4)	0	0
麦粒腫	0	0	1 (3.8)
インフルエンザ	1 (2.4)	0	0
歯周炎	1 (2.4)	0	0
肺炎	0	1 (2.4)	0
足部白癬	1 (2.4)	0	0
上気道感染	0	0	1 (3.8)
尿路感染	1 (2.4)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	4 (9.5)	1 (2.4)	2 (7.7)
挫傷	1 (2.4)	1 (2.4)	0
上顆炎	0	0	1 (3.8)
転倒	1 (2.4)	0	0
上腕骨骨折	1 (2.4)	0	0
半月板損傷	1 (2.4)	0	0
処置によるめまい	1 (2.4)	0	0
創傷	0	0	1 (3.8)
臨床検査	4 (9.5)	2 (4.9)	3 (11.5)
白血球数減少	2 (4.8)	2 (4.9)	2 (7.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (3.8)
好酸球数増加	1 (2.4)	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (3.8)
尿中ブドウ糖陽性	1 (2.4)	0	0
白血球数増加	0	0	1 (3.8)
代謝および栄養障害	0	1 (2.4)	1 (3.8)
脂質異常症	0	1 (2.4)	1 (3.8)

表 2.7.6.9-45　有害事象の発現頻度（維持期の安全性データの解析対象集団）（続き）

	維持期無作為化例		プラセボ
器官別大分類	プラセボ	MLN0002	継続例
基本語	n=42	n=41	n=26
筋骨格系および結合組織障害	5 (11.9)	5 (12.2)	2 (7.7)
関節痛	0	4 (9.8)	1 (3.8)
背部痛	2 (4.8)	1 (2.4)	0
椎間板突出	0	1 (2.4)	0
筋拘縮	0	1 (2.4)	0
筋肉痛	0	1 (2.4)	0
変形性関節症	1 (2.4)	0	0
骨粗鬆症	1 (2.4)	0	0
関節周囲炎	1 (2.4)	0	0
変形性脊椎症	0	0	1 (3.8)
神経系障害	3 (7.1)	6 (14.6)	2 (7.7)
頭痛	1 (2.4)	2 (4.9)	2 (7.7)
末梢性ニューロパチー	1 (2.4)	1 (2.4)	0
頚腕症候群	0	1 (2.4)	0
浮動性めまい	0	1 (2.4)	0
体位性めまい	1 (2.4)	0	0
片頭痛	0	1 (2.4)	0
傾眠	0	1 (2.4)	0
精神障害	2 (4.8)	2 (4.9)	1 (3.8)
不眠症	1 (2.4)	1 (2.4)	1 (3.8)
睡眠障害	1 (2.4)	1 (2.4)	0
うつ病	0	1 (2.4)	0
易刺激性	1 (2.4)	0	0
生殖系および乳房障害	1 (2.4)	0	0
子宮内膜症	1 (2.4)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (7.1)	7 (17.1)	3 (11.5)
上気道の炎症	1 (2.4)	3 (7.3)	2 (7.7)
咳嗽	0	3 (7.3)	1 (3.8)
喘息	1 (2.4)	0	0
口腔咽頭痛	0	1 (2.4)	0
睡眠時無呼吸症候群	1 (2.4)	0	0
皮膚および皮下組織障害	7 (16.7)	7 (17.1)	4 (15.4)
湿疹	3 (7.1)	0	0
発疹	2 (4.8)	1 (2.4)	0
ざ瘡	1 (2.4)	0	1 (3.8)
接触性皮膚炎	0	2 (4.9)	0
紅斑	1 (2.4)	1 (2.4)	0
そう痒症	0	1 (2.4)	1 (3.8)
水疱	0	0	1 (3.8)
冷汗	0	0	1 (3.8)
皮膚乾燥	0	1 (2.4)	0
結節性紅斑	0	0	1 (3.8)
肉芽腫性皮膚炎	1 (2.4)	0	0
汗疹	0	1 (2.4)	0
そう痒性皮疹	0	1 (2.4)	0
蕁麻疹	0	1 (2.4)	0
血管障害	2 (4.8)	0	0
高血圧	2 (4.8)	0	0

数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver.19.0
総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15 Table 3.4.1m 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2.7.6.9-46に示した。

治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象の発現頻度は、維持期無作為化例のプラセボ群、維持期無作為化例の本剤群及びプラセボ継続例でそれぞれ14.3%（6/42例）、9.8%（4/41例）及び11.5%（3/26例）であり、維持期無作為化例のプラセボ群及び本剤群並びにプラセボ継続例で発現頻度に明らかな違いは見られなかった。

いずれかの投与群で発現頻度が5%以上であったPT別の治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象はなかった。

表2.7.6.9-46　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（維持期の安全性データの解析対象集団）

	維持期無作為化例		プラセボ
器官別大分類	プラセボ	MLN0002	継続例
基本語	n=42	n=41	n=26
有害事象発現例数	6 (14.3)	4 (9.8)	3 (11.5)
心臓障害	0	0	1 (3.8)
心房細動	0	0	1 (3.8)
耳および迷路障害	2 (4.8)	0	0
感音性難聴	1 (2.4)	0	0
耳鳴	1 (2.4)	0	0
眼障害	0	0	1 (3.8)
眼そう痒症	0	0	1 (3.8)
胃腸障害	1 (2.4)	0	0
潰瘍性大腸炎	1 (2.4)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (2.4)	0
発熱	0	1 (2.4)	0
感染症および寄生虫症	2 (4.8)	1 (2.4)	0
鼻咽頭炎	1 (2.4)	1 (2.4)	0
毛包炎	1 (2.4)	0	0
咽頭炎	1 (2.4)	0	0
臨床検査	1 (2.4)	0	1 (3.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (3.8)
好酸球数増加	1 (2.4)	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (3.8)
白血球数減少	0	0	1 (3.8)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (2.4)	0
関節痛	0	1 (2.4)	0
筋肉痛	0	1 (2.4)	0
神経系障害	0	1 (2.4)	0
末梢性ニューロパチー	0	1 (2.4)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (2.4)	1 (3.8)
咳嗽	0	1 (2.4)	1 (3.8)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (2.4)	1 (3.8)
冷汗	0	0	1 (3.8)
発疹	0	1 (2.4)	0

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

維持期における死亡例はなかった。

2）その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現頻度をSOC、PTごとに表2.7.6.9-47に示した。また、すべての重篤な有害事象の個別報告は、総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15.3に示した。

重篤な有害事象は維持期無作為化例のプラセボ群、維持期無作為化例の本剤群及びプラセボ継続例でそれぞれ3例（7.1%）、4例（9.8%）及び1例（3.8%）に見られた。

そのうち、いずれかの投与群で2例以上に発現した事象は、潰瘍性大腸炎（維持期無作為化例のプラセボ群及び本剤群で各2例）のみであった。

表2.7.6.9-47　重篤な有害事象の発現頻度（維持期の安全性データの解析対象集団）

	維持期無作為化例		プラセボ
器官別大分類	プラセボ	MLN0002	継続例
基本語	n=42	n=41	n=26
有害事象発現例数	3 (7.1)	4 (9.8)	1 (3.8)
胃腸障害	2 (4.8)	2 (4.9)	0
潰瘍性大腸炎	2 (4.8)	2 (4.9)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (2.4)	0
発熱	0	1 (2.4)	0
感染症および寄生虫症	1 (2.4)	1 (2.4)	1 (3.8)
細菌性腸炎	1 (2.4)	0	1 (3.8)
虫垂炎	0	1 (2.4)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (2.4)	0
関節痛	0	1 (2.4)	0
筋肉痛	0	1 (2.4)	0
生殖系および乳房障害	1 (2.4)	0	0
子宮内膜症	1 (2.4)	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (2.4)	0	0
肉芽腫性皮膚炎	1 (2.4)	0	0

数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver.19.0
総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15 Table 3.4.8mから引用

治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象の発現頻度をSOC、PTごとに表2.7.6.9-48に示した。

治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象は、維持期無作為化例の本剤群の1例（被験者識別コード：[redacted]のみに見られ、本症例は発熱、関節痛、筋肉痛の3事象が重篤かつ「関連あり」と判断された。当該症例の詳細を表2.7.6.9-49に示した。

表 2.7.6.9-48　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象の発現頻度
（維持期の安全性データの解析対象集団）

器官別大分類 基本語	維持期無作為化例 プラセボ n=42	 MLN0002 n=41	プラセボ 継続例 n=26
有害事象発現例数	0	1 (2.4)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (2.4)	0
発熱	0	1 (2.4)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (2.4)	0
関節痛	0	1 (2.4)	0
筋肉痛	0	1 (2.4)	0

数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver.19.0
総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15 Table 3.4.9m から引用

表 2.7.6.9-49　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧（維持期の安全性データの解析対象集団）

投与群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象の発現時期	有害事象名（基本語）	発現日（導入期投与開始後●日目）	持続期間（日間）	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	治験薬に関する処置	転帰
導入期 MLN0002 維持期 MLN0002 非盲検コホート MLN0002	[redacted]	日本人 女性 58 歳	導入期	上気道の炎症	6	7	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			導入期	筋痙縮	15	29	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			導入期	視力障害	36	1	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			維持期	鼻咽頭炎	152	25	関連あり	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			維持期	鼻咽頭炎	203	9	関連あり	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			維持期	発熱	215	59	関連あり	高度	重篤	投与量変更せず	回復
			維持期	筋肉痛	220	376	関連あり	高度	重篤	投与量変更せず	回復
			維持期	関節痛	220	591	関連あり	高度	重篤	投与量変更せず	回復
			維持期	うつ病	293	490	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	回復
			維持期	睡眠障害	377	継続中	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	未回復
			維持期	背部痛	433	継続中	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	未回復
			非盲検コホート	口腔咽頭痛	468	5	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			非盲検コホート	上気道の炎症	606	6	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復

既往歴	合併症	併用薬
なし	脂質異常症、骨粗鬆症	ロペラミド塩酸塩、メサラジン、サラゾスルファピリジン、アスコルビン酸・パントテン酸カルシウム（1）、トコフェロール酢酸エステル、トラネキサム酸、ロスバスタチンカルシウム、エゼチミブ、バゼドキシフェン酢酸塩、葉酸、セフカペン　ピボキシル塩酸塩水和物、ロキソプロフェンナトリウム水和物、アジスロマイシン水和物、ノルフロキサシン、イブプロフェン、ジメチコン、テプレノン、ブトロピウム臭化物

重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解	重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解
2014/11/28（第 2 報） 現在精査中のため治験薬との因果関係は否定できないと判断する。 2015/11/16（第 4 報） 不明熱、筋肉痛及び関節痛の程度は高度であり、それぞれの有害事象と治験手順との因果関係はないと判断する。 2016/7/13（第 5 報） ECCO 報告では投与後副作用と思われる関節痛の報告があり、治験薬との因果関係は否定できないと考える。	事象発現の精査において、明らかな原因が特定できていないため関連性を否定することはできない。その他要因として、原疾患については合併症として発熱や関節炎を発症することがあり、事象は腸管外合併症の可能性も疑われる。

表 2.7.6.9-49　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧（維持期の安全性データの解析対象集団）（続き）

被験者識別コード：[redacted]（続き）

重篤な有害事象に関する経過	
1991/8/1	潰瘍性大腸炎発症。
2014/2/27	MLN0002 試験同意取得。
2014/3/20	導入期開始。治験薬 MLN0002（300 mg）/プラセボ投与。
2014/5/29	内視鏡施行し改善確認。維持期へ移行。
2014/10/16	治験薬 MLN0002（300 mg）/プラセボ投与。
2014/10/20	咽頭痛、37.3°C の微熱出現。フロモックス内服。
2014/10/21	37.8°C の発熱あり。
2014/10/25	下肢全体の痛み（筋肉）、股関節の疼痛、首の関節の疼痛が出現。咳嗽持続。ジスロマック内服。
2014/11/4	IBD 外来予約外受診。薬剤性ループス様症状が疑われ、ロキソニンで経過観察。
2014/11/13	Visit 11 のため来院。状態変わらないため、他院へ併診。膠原病の可能性は低いと判断。感染症等も考慮し精査する。
2014/11/20	他院ではリウマチ性多発筋痛症の否定はできないが積極的には疑われないと判断。本人より、関節痛及び筋肉痛のため通院も困難なので入院精査の希望あり。
2014/11/21	入院。
2014/11/24	PET CT 施行。
2014/11/25	総合診療科併診。慢性炎症があることが示唆されるため、更に精査する。入院後は 36°C 台を推移していたが、37.8°C まで上昇。
2014/11/26	36.7°C へ解熱確認。PET CT の検査結果では腰椎の骨間の靭帯に異常を指摘されたが、股関節や大腿には有意な異常集積は見られておらず。今後 MRI でも評価予定。
2014/12/1	症状改善は見られないため、今後は外来で診察となる。
2014/12/12	PSL 15 mg/日投与開始。
2014/12/17	診察時疼痛あり。体温 35.8°C。不明熱、関節痛、筋肉痛については治験薬の有害事象を否定はできないが、他施設での同様の報告ない。 原因不明のため、治験中止も可能である旨を本人に説明したものの、腹部症状は良いため治験継続を希望。
2014/12/18	治験薬投与。
2015/1/8	2014/12/17 以降発熱なし。治験薬投与後から関節痛、筋肉痛は変化なし。
2015/2/3	総合診療科よりうつ状態と慢性疼痛緩和のためサインバルタ処方。
2015/2/5	関節痛、筋肉痛は 2014/12/18 治験薬投与後悪化なし。治験薬投与。PSL は 14 mg/日へ減量。
2015/3/3	サインバルタで眠気あるため中止し、メイラックスへ変更。
2015/3/4	疼痛は軽快傾向。PSL 12 mg/日へ減量。腹部症状は安定している。
2015/3/25	PSL 10 mg/日へ減量。
2015/4/1	下肢疼痛は消失。その他疼痛は残存。腹部症状は安定している。 有害事象として関節痛が追加になり、当該事象も治験薬の副作用は否定できないと考える。その旨本人に説明し、治験継続の意思を確認のうえ、治験薬投与。
2015/4/22	PSL 9 mg/日へ減量。
2015/5/13	PSL 8 mg/日へ減量。

表 2.7.6.9-49　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧（維持期の安全性データの解析対象集団）（続き）

被験者識別コード：[redacted]（続き）

重篤な有害事象に関する経過	
2015/5/26	非盲検コホート移行。治験薬投与。
2015/6/10	PSL 7.5 mg/日へ減量。治験薬投与。
2015/7/8	PSL 6 mg/日へ減量。治験薬投与。
2015/8/5	PSL 5 mg/日へ減量。
2015/8/26	治験薬投与。
2015/10/7	PSL 4 mg/日へ減量。
2015/10/20	治験薬投与。
2015/11/4	PSL 3 mg/日へ減量。関節痛は時々あるが、筋肉痛は消失。
2015/12/2	PSL 2 mg/日へ減量。
2015/12/18	治験薬投与。
2016/1/13	PSL 1 mg/日へ減量。
2016/2/19	治験薬投与。
2016/2/24	PSL Off へ。
2016/3/15	関節痛はほぼない状態へ回復。
2016/4/7	治験薬投与。
2016/6/6	関節痛消失を確認。

年齢：同意取得時の年齢、併用薬：同意取得時から重篤な有害事象の発現日前日（同一症例で複数の重篤な有害事象が発現した場合は最も遅い発現日前日）までの間に使用した薬剤、発現日：導入期の投与開始日を 1 日目として起算

事象名：MedDRA/J ver.19.0

総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15.3 から引用。

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の発現頻度をSOC、PTごとに表2.7.6.9-50に示した。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、維持期無作為化例のプラセボ群、維持期無作為化例の本剤群及びプラセボ継続例でそれぞれ6例（14.3%）、2例（4.9%）及び1例（3.8%）に見られた。

そのうち、いずれかの投与群で2例以上に発現した事象は潰瘍性大腸炎のみであり、維持期無作為化例のプラセボ群、維持期無作為化例の本剤群及びプラセボ継続例でそれぞれ6例（14.3%）、1例（2.4%）及び1例（3.8%）に見られた。

表2.7.6.9-50　治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度
（維持期の安全性データの解析対象集団）

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

数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver.19.0
総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15 Table 3.4.7m から引用

② 注目すべき有害事象

i） 感染症

「維持期の安全性データの解析対象集団」において、SOCが「感染症および寄生虫症」の有害事象は、維持期無作為化例のプラセボ群、維持期無作為化例の本剤群及びプラセボ継続例でそれぞれ18例（42.9%）、22例（53.7%）及び10例（38.5%）に見られた。

そのうち、PT別でいずれかの投与群で発現頻度が3%以上であった事象は、鼻咽頭炎（維持期無作為化例のプラセボ群、維持期無作為化例の本剤群及びプラセボ継続例でそれぞれ21.4%、43.9%及び30.8%）、胃腸炎（それぞれ4.8%、4.9%及び3.8%）、咽頭炎（それぞれ4.8%、2.4%及び0%）、マイコプラズマ感染（それぞれ4.8%、0%及び0%）、扁桃炎（それぞれ4.8%、0%及び0%）、細菌性腸炎（それぞれ2.4%、0%及び3.8%）、中耳炎（それぞれ0%、2.4%及び3.8%）、麦粒腫（それぞれ0%、0%及び3.8%）及び上気道感染（それぞれ0%、0%及び3.8%）であった。鼻咽頭炎は、維持期無作為化例の本剤群の発現頻度が、維持期無作為化例のプラセボ群に比べ高かったが、その他については、維持期無作為化例の投与群間で発現頻度に明らかな違いは見られなかった。

SOCが「感染症および寄生虫症」の治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象は、維持期無作為化例のプラセボ群1例で見られた鼻咽頭炎及び咽頭炎、プラセボ群の別の1例

で見られた毛包炎、本剤群の1例で見られた鼻咽頭炎であった。プラセボ継続例では見られなかった。

SOCが「感染症および寄生虫症」の重篤な有害事象は、維持期無作為化例のプラセボ群で1例（細菌性腸炎）、維持期無作為化例の本剤群で1例（虫垂炎）、プラセボ継続例で1例（細菌性腸炎）見られ、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

ii） 悪性腫瘍

「維持期の安全性データの解析対象集団」において、SOCが「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」の有害事象は見られなかった。

iii） 注入に伴う反応関連の有害事象

維持期において治験担当医師が注入に伴う反応と判断した有害事象（注入に伴う反応関連の有害事象）の発現頻度を表2.7.6.9-51に示した。

維持期無作為化例において、注入に伴う反応関連の有害事象は見られなかった。プラセボ継続例で冷汗が1例（3.8%）に見られたが、本事象は非重篤かつ軽度であり、転帰は回復であった。

表2.7.6.9-51　注入に伴う反応関連の有害事象の発現頻度
（維持期の安全性データの解析対象集団）

	維持期無作為化例		プラセボ
器官別大分類	プラセボ	MLN0002	継続例
基本語	n=42	n=41	n=26
有害事象発現例数	0	0	1 (3.8)
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (3.8)
冷汗	0	0	1 (3.8)

数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver.19.0
総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15 Table 3.4.11m から引用

（5）臨床検査値

維持期では、血液学的検査、血液生化学検査又は血液凝固系検査のいずれも、各測定時点でのベースラインからの変化量の平均値に、臨床的に問題となる変化は見られなかった。投与群間の明らかな違いも見られなかった。

維持期において、治験薬投与開始翌日以降に見られた臨床検査値異常の発現頻度を表2.7.6.9-52に示した。臨床検査値異常はあらかじめ定めた定義（MAV Criteria）に合致したものを集計した。

維持期無作為化例の本剤群では、MAV Criteriaに合致する臨床検査値異常は見られなかった。

表 2.7.6.9-52　臨床検査値異常の発現頻度（維持期の安全性データの解析対象集団）

	維持期無作為化例		プラセボ継続例
	プラセボ n=42	MLN0002 n=41	n=26
ヘモグロビン ≤ 7 g/dL	0	0	0
リンパ球数 < 500/μL	1 (2.4)	0	1 (3.8)
白血球数 < 2000/μL	0	0	0
血小板 < 7.5×10^4/μL	0	0	0
好中球 < 1000/μL	1 (2.4)	0	0
ALT > 3.0 × ULN	1 (2.4)	0	0
AST > 3.0 × ULN	1 (2.4)	0	0
総ビリルビン > 2.0 × ULN	0	0	0
アミラーゼ > 2.0 × ULN	0	0	0

数字は例数、( ) 内は%
総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15 Table 3.3.1.1.5m から引用

（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）バイタルサイン及び体重

維持期では、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、体温及び体重のいずれも、各測定時点でのベースラインからの変化量の平均値に、臨床的に問題となる変化は見られなかった。投与群間の明らかな違いも見られなかった。

2）心電図

維持期では、ベースライン（0 週目）で正常範囲内であったが、10 週目に異常かつ臨床的に問題ありと判断され、右脚ブロックの有害事象として報告された維持期無作為化例の本剤群の 1 例（被験者識別コード：[redacted] が、60 週目にも異常かつ臨床的に問題ありと判断された。また、ベースライン（0 週目）及び 10 週目で正常範囲内であったプラセボ継続例の 1 例（被験者識別コード：[redacted] が、60 週目に異常かつ臨床的に問題ありと判断され、心房細動の有害事象として報告された。

その他の被験者では、維持期に異常かつ臨床的に問題ありと判断された心電図所見は見られなかった。

3）PML チェックリスト

維持期では、自覚症状又は他覚所見チェックリストの陽性は見られなかった。

2.7.6.9.3.6 免疫原性の評価（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適切に行われた被験者における AVA 及び中和抗体の評価時点ごとの発現状況を表 2.7.6.9-53 に示した。

本剤群では導入期又は維持期のいずれかの時点で AVA 陽性となった被験者は見られなかったものの、維持期無作為化例のプラセボ群では 5 例（15.6%）見られ、そのうち持続性陽性は 3 例（9.4%）、一過性陽性は 2 例（6.3%）であった。AVA 陽性となったすべての検体が中和抗体も陽性であった。

AVA 陽性となった被験者で注入に伴う反応関連の有害事象を発現した被験者はいなかった。

表 2.7.6.9-53　AVA 及び中和抗体の発現状況（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適切に行われた被験者）

	維持期無作為化例	
	プラセボ (n=42)	MLN0002 (n=41)
0 週目		
例数	32	33
AVA 陰性	32 (100.0)	33 (100.0)
AVA 陽性	0	0
中和抗体陽性	0	0
10 週目		
例数	32	33
AVA 陰性	32 (100.0)	33 (100.0)
AVA 陽性	0	0
中和抗体陽性	0	0
30 週目		
例数	31	32
AVA 陰性	27 (87.1)	32 (100.0)
AVA 陽性	4 (12.9)	0
中和抗体陽性	3 (9.7)	0
60 週目		
例数	17	25
AVA 陰性	16 (94.1)	25 (100.0)
AVA 陽性	1 (5.9)	0
中和抗体陽性	0	0
最終投与 16 週後		
例数	4	2
AVA 陰性	4 (100.0)	2 (100.0)
AVA 陽性	0	0
中和抗体陽性	0	0
維持期のいずれかの時点		
例数	32	33
AVA 陰性	27 (84.4)	33 (100.0)
AVA 陽性	5 (15.6)	0
持続性陽性	3 (9.4)	0
一過性陽性	2 (6.3)	0
中和抗体陽性	5 (15.6)	0

数字は例数、( ) 内は%
総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15 Table 5.1.1.1m、Table 5.1.1.3m から引用

2.7.6.9.3.7 維持期の結論

中等症又は重症の日本人潰瘍性大腸炎患者を対象とした本剤維持療法において、維持期の主要評価項目である 60 週目寛解率を指標として、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証された。抗 TNFα 抗体治療歴の有無別の 60 週目寛解率についても、本剤群はプラセボ群を上回っていた。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、60 週目ステロイドフリー寛解率についても、主要評価項目の結果と同様であった。

維持期における本剤の忍容性は良好であり、安全性について大きな問題は見られなかった。

2.7.6.9.4 試験成績（非盲検コホート）

2.7.6.9.4.1 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

非盲検コホートに組み入れられた被験者の内訳及び解析対象集団を表 2.7.6.9-54 に示した。

本治験に参加した被験者のうち、259/292 例（88.7%）が非盲検コホートに組み入れられた。

非盲検コホートに組み入れられた 259 例のうち、258 例が非盲検コホートでの本剤投与を受けた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（データカットオフ日）までに非盲検コホートでの投与を中止した被験者は 62 例（23.9%）であり、投与中止に至った理由は、有効性の欠如が 40 例、PTE 又は有害事象が 17 例、自発的な中止が 4 例、治験実施計画書からの重大な逸脱が 1 例であった。

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 258 例が「非盲検コホートの最大の解析対象集団」に採用された。また、これらの被験者は「非盲検コホートの安全性データの解析対象集団」としても採用された。

なお、非盲検コホートへの移行の際、導入期に本剤の投与を受け 10 週目に改善と判定された 1 例、導入期でプラセボの投与を受け 10 週目に改善と判定された 1 例が、非盲検コホートに誤って組み入れられた。これらの症例は、治験実施計画書からの逸脱とされた。

表 2.7.6.9-54　被験者の内訳及び解析対象集団（非盲検コホートに組み入れられた全例）

	MLN0002 n=259
非盲検コホートの最大の解析対象集団	258 (99.6)
非盲検コホートの安全性データの解析対象集団	258 (99.6)
非盲検コホートに組み入れられたが投与されなかった被験者	1 (0.4)
非盲検コホートの治験薬投与を完了した被験者 [1)]	196 (75.7)
非盲検コホートの治験薬投与を中止した被験者	62 (23.9)
非盲検コホートの治験薬投与の中止理由	
PTE 又は有害事象	17 (27.4)
治験実施計画書からの重大な逸脱	1 (1.6)
追跡不能	0
自発的な中止	4 (6.5)
治験全体の中止	0
妊娠	0
有効性の欠如	40 (64.5)
その他	0

数字は例数、( ) 内は%

1) 被験者識別コード[redacted]の被験者はデータカットオフ日時点で非盲検コホートの治験薬を投与されていないが、完了例として集計した。

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

（2）人口統計学的特性及び他の基準値の特性

非盲検コホートに組み入れられた被験者の人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.6.9-55 に示した。

非盲検コホートに組み入れられた被験者のうち、男性の割合は全体の 62.5%であった。全体の平均年齢は 43.1 歳であり、65 歳以上の被験者は 22 例（8.5%）であった。潰瘍性大腸炎の罹病期間の平均値は 7.78 年、0 週目の完全 Mayo スコアの平均値は 8.2 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 133 例（51.4%）、76 例（29.3%）、50 例（19.3%）であった。抗 TNFα 抗体治療歴なしの被験者の割合は 48.3%（125/259 例）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被験者は、それぞれ 88.8%（230/259 例）、50.2%（130/259 例）、32.4%（84/259 例）であった。

全体的に、非盲検コホートに組み入れられた被験者の人口統計学的特性及び他の基準値の特性は、導入期に組み入れられた被験者と同様であった。

非盲検コホート組入れまでの経路については、導入期で本剤の投与を受けたが 10 週目に非改善と判定され非盲検コホートに組み入れられた被験者が 108 例（41.7%）と最も多く、次いで多かったのは導入期でプラセボの投与を受けたが 10 週目に非改善と判定され非盲検コホートに組み入れられた被験者が 52 例（20.1%）、導入期で本剤投与を受けた 10 週目改善例で維持期で本剤投与を完了した被験者が 28 例（10.8%）であった。

表 2.7.6.9-55　人口統計学的及び他の基準値の特性（非盲検コホートに組み入れられた全例）

項目	カテゴリ	MLN0002 n=259
性別 ［例数 (%)］	男性 女性	162 (62.5) 97 (37.5)
年齢（歳）	平均値 標準偏差	43.1 14.70
年齢（歳） ［例数 (%)］	< 35 ≥ 35	85 (32.8) 174 (67.2)
	< 65 ≥ 65	237 (91.5) 22 (8.5)
体重（kg）	平均値 標準偏差	58.89 11.864
BMI（kg/m^2）	平均値 標準偏差	21.57 3.391
喫煙歴 ［例数 (%)］	現在も喫煙 喫煙歴なし 過去に喫煙	13 (5.0) 137 (52.9) 109 (42.1)
潰瘍性大腸炎の罹病期間（年）	平均値 標準偏差	7.78 6.883
潰瘍性大腸炎の罹病期間（年） ［例数 (%)］	< 1 ≥ 1、< 3 ≥ 3、< 7 ≥ 7 欠測	13 (5.0) 57 (22.0) 81 (31.3) 108 (41.7) 0 (0.0)
ベースライン（0 週目）の 完全 Mayo スコア	平均値 標準偏差	8.2 1.53
ベースライン（0 週目）の 完全 Mayo スコア ［例数 (%)］	≤ 5 ≥ 6、≤ 8 ≥ 9、≤ 12	0 (0.0) 146 (56.4) 113 (43.6)
病型分類 ［例数 (%)］	左側大腸炎 全大腸炎	94 (36.3) 165 (63.7)
腸管外合併症 ［例数 (%)］	あり なし	69 (26.6) 190 (73.4)

表 2.7.6.9-55　人口統計学的及び他の基準値の特性（非盲検コホートに組み入れられた全例）（続き）

項目	カテゴリ	MLN0002 n=259
抗 TNFα 抗体治療歴［例数 (%)］	あり	134 (51.7)
	なし	125 (48.3)
抗 TNFα 抗体治療失敗歴あり [1)]［例数 (%)］		133 (51.4)
	一次無効 [2)]	74 (55.6)
	二次無効 [2)]	55 (41.4)
	不耐性 [2)]	4 (3.0)
免疫調節薬治療失敗歴あり [1)]［例数 (%)］		157 (60.6)
	不応 [3)]	107 (68.2)
	不耐性 [3)]	50 (31.8)
副腎皮質ステロイド治療失敗歴あり [1)]［例数 (%)］		180 (69.5)
	抵抗性 [4)]	37 (20.6)
	依存性 [4)]	136 (75.6)
	不耐性 [4)]	7 (3.9)
	不応 [5)]	173 (96.1)
	不耐性 [5)]	7 (3.9)
治療失敗歴（Worst Prior Treatment Failures）[1)]［例数 (%)］		
	抗 TNFα 抗体治療失敗	133 (51.4)
	免疫調節薬治療失敗（抗 TNFα 抗体治療失敗を除く）	76 (29.3)
	副腎皮質ステロイドのみの治療失敗	50 (19.3)
0 週目時点の 5-ASA 併用［例数 (%)］	あり	230 (88.8)
	なし	29 (11.2)
0 週目時点の免疫調節薬併用［例数 (%)］	あり	130 (50.2)
	なし	129 (49.8)
0 週目時点の副腎皮質ステロイド併用［例数 (%)］	あり	84 (32.4)
	なし	175 (67.6)
導入期又は維持期で治験薬投与を受けた回数［例数 (%)］	1 回	0
	2 回	0
	3 回	145 (79.7)
	4 回	4 (2.2)
	5 回	1 (0.5)
	6 回	3 (1.6)
	7 回	1 (0.5)
	8 回	1 (0.5)
	9 回	27 (14.8)
非盲検コホート組入れまでの経路［例数 (%)］	導入期で本剤投与を受けた 10 週目改善例で維持期で本剤投与を完了（経路 1）	28 (10.8)
	導入期で本剤投与を受けた 10 週目改善例で維持期で本剤投与を中止（経路 2）	9 (3.5)
	導入期で本剤投与を受けた 10 週目改善例で維持期でプラセボ投与を完了（経路 3）	18 (6.9)
	導入期で本剤投与を受けた 10 週目改善例で維持期でプラセボ投与を中止（経路 4）	19 (7.3)
	導入期で本剤投与を受けた 10 週目非改善例（経路 5）	108 (41.7)
	導入期でプラセボ投与を受けた 10 週目改善例で維持期でプラセボ投与を完了（経路 6）	12 (4.6)
	導入期でプラセボ投与を受けた 10 週目改善例で維持期でプラセボ投与を中止（経路 7）	13 (5.0)
	導入期でプラセボ投与を受けた 10 週目非改善例（経路 8）	52 (20.1)

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」とする。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」とする。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 1.2.1o から引用

2.7.6.9.4.2 治験薬の投与状況

非盲検コホートの治験薬の投与状況を表 2.7.6.9-56 に示した。

非盲検コホートで規定された 14 回の治験薬投与を完了した被験者は 42 例（16.3%）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）となった被験者はいなかった。

表 2.7.6.9-56　非盲検コホートの治験薬の投与状況
（非盲検コホートの安全性データの解析対象集団）

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

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

2.7.6.9.4.3 有効性の解析（非盲検コホート）

「非盲検コホートの最大の解析対象集団」における部分 Mayo スコアの 94x 週目（LOCF）の平均値は 2.9 であり、0x 週目からの変化量の平均値は-2.9 ポイントであった。部分 Mayo

スコアは0x週目から10x週目の間に1.5ポイント減少したが、その後は概ね横ばいで94x週目まで効果の持続が見られた〔総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15 Table 2.1.1.1o、Table 2.1.1.2oから引用〕。

2.7.6.9.4.4 安全性の評価（非盲検コホート）

（1）有害事象の概要

非盲検コホートで発現した有害事象の概要を表2.7.6.9-57に示した。

非盲検コホートでの有害事象の発現頻度は84.1%（217/258例）であり、治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象の発現頻度は18.6%（48/258例）であった。有害事象の程度は大部分が軽度又は中等度であった。高度の有害事象は10例に発現し、内訳は、潰瘍性大腸炎8例、前立腺癌1例、変形性関節症1例であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は18例（7.0%）に見られた。

重篤な有害事象は38例（14.7%）に見られ、そのうち10例が治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された。死亡例はなかった。

表2.7.6.9-57　有害事象の概要（非盲検コホートの安全性データの解析対象集団）

	MLN0002 n=258
すべての有害事象	217 (84.1)
治験薬との因果関係 [1)]	
関連なし	169 (65.5)
関連あり	48 (18.6)
有害事象の程度 [2)]	
軽度	146 (56.6)
中等度	61 (23.6)
高度	10 (3.9)
治験薬の投与中止に至った有害事象	18 (7.0)
重篤な有害事象	38 (14.7)
治験薬との因果関係 [1)]	
関連なし	28 (10.9)
関連あり	10 (3.9)
治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象	12 (4.7)
死亡	0

数字は例数、( ) 内は%

1) 同一被験者において、治験薬との因果関係が「関連あり」と「関連なし」の有害事象が発現した場合、「関連あり」のカテゴリに1例として計上した。

2) 同一被験者において、有害事象が複数発現した場合、最も程度の高いカテゴリに1例として計上した。

総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15 Table 3.1.1o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2.7.6.9-58に示した。

「非盲検コホートの安全性データの解析対象集団」において、発現頻度が10%以上であったSOC別の有害事象は、「感染症および寄生虫症」（58.1%）、「胃腸障害」（33.7%）、「皮膚および皮下組織障害」（20.2%）、「筋骨格系および結合組織障害」（19.0%）、「呼吸器、胸部および縦隔障害」（18.2%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（12.8%）及び「神経系障害」（12.0%）であった。

また、発現頻度が5%以上であったPT別の有害事象は、鼻咽頭炎（36.8%）、潰瘍性大腸炎（10.9%）、上気道の炎症（9.7%）、背部痛（5.8%）、頭痛（5.4%）及びインフルエンザ（5.0%）であり、導入期及び維持期と有害事象の傾向に明らかな違いは見られなかった。

表 2.7.6.9-58　有害事象の発現頻度（非盲検コホートの安全性データの解析対象集団）

器官別大分類 基本語	MLN0002 n=258
有害事象発現例数	217 (84.1)
血液およびリンパ系障害	12 (4.7)
貧血	7 (2.7)
鉄欠乏性貧血	5 (1.9)
白血球減少症	1 (0.4)
汎血球減少症	1 (0.4)
心臓障害	2 (0.8)
狭心症	2 (0.8)
耳および迷路障害	7 (2.7)
回転性めまい	3 (1.2)
耳鳴	2 (0.8)
感音性難聴	1 (0.4)
聴力低下	1 (0.4)
内分泌障害	3 (1.2)
クッシング様症状	1 (0.4)
甲状腺機能亢進症	1 (0.4)
ステロイド離脱症候群	1 (0.4)
眼障害	24 (9.3)
アレルギー性結膜炎	5 (1.9)
白内障	3 (1.2)
潰瘍性角膜炎	2 (0.8)
ぶどう膜炎	2 (0.8)
眼精疲労	1 (0.4)
結膜出血	1 (0.4)
角膜浸潤	1 (0.4)
複視	1 (0.4)
眼乾燥	1 (0.4)
上強膜炎	1 (0.4)
眼そう痒症	1 (0.4)
眼瞼浮腫	1 (0.4)
虹彩炎	1 (0.4)
眼充血	1 (0.4)
高眼圧症	1 (0.4)
瞼裂斑炎	1 (0.4)
視力低下	1 (0.4)
硝子体浮遊物	1 (0.4)
胃腸障害	87 (33.7)
潰瘍性大腸炎	28 (10.9)
口内炎	10 (3.9)
悪心	9 (3.5)
上腹部痛	8 (3.1)
齲歯	8 (3.1)
嘔吐	8 (3.1)
腹部不快感	4 (1.6)
腸炎	3 (1.2)
胃食道逆流性疾患	3 (1.2)
痔核	3 (1.2)
腹痛	2 (0.8)

表 2.7.6.9-58　有害事象の発現頻度（非盲検コホートの安全性データの解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	MLN0002 n=258
アフタ性潰瘍	2 (0.8)
便秘	2 (0.8)
びらん性胃炎	2 (0.8)
舌痛	2 (0.8)
痔出血	2 (0.8)
歯周病	2 (0.8)
肛門周囲痛	2 (0.8)
裂肛	1 (0.4)
肛門の炎症	1 (0.4)
肛門狭窄	1 (0.4)
肛門直腸腫脹	1 (0.4)
結腸異形成	1 (0.4)
十二指腸炎	1 (0.4)
消化不良	1 (0.4)
胃潰瘍	1 (0.4)
口の感覚鈍麻	1 (0.4)
鼠径ヘルニア	1 (0.4)
大腸ポリープ	1 (0.4)
食道炎	1 (0.4)
口腔内不快感	1 (0.4)
埋伏歯	1 (0.4)
歯痛	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	33 (12.8)
発熱	10 (3.9)
倦怠感	6 (2.3)
胸痛	3 (1.2)
注射部位紅斑	3 (1.2)
末梢腫脹	3 (1.2)
末梢性浮腫	2 (0.8)
腋窩痛	1 (0.4)
悪寒	1 (0.4)
薬物不耐性	1 (0.4)
疲労	1 (0.4)
全身性浮腫	1 (0.4)
注射部位内出血	1 (0.4)
注射部位疼痛	1 (0.4)
注射部位腫脹	1 (0.4)
疼痛	1 (0.4)
血管穿刺部位内出血	1 (0.4)
肝胆道系障害	6 (2.3)
肝機能異常	4 (1.6)
脂肪肝	1 (0.4)
肝障害	1 (0.4)
免疫系障害	7 (2.7)
季節性アレルギー	5 (1.9)
薬物過敏症	2 (0.8)
感染症および寄生虫症	150 (58.1)
鼻咽頭炎	95 (36.8)
インフルエンザ	13 (5.0)
胃腸炎	12 (4.7)
気管支炎	9 (3.5)
咽頭炎	9 (3.5)
感染性腸炎	8 (3.1)
扁桃炎	8 (3.1)

表 2.7.6.9-58　有害事象の発現頻度（非盲検コホートの安全性データの解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	MLN0002 n=258
麦粒腫	6 (2.3)
歯周炎	5 (1.9)
副鼻腔炎	5 (1.9)
膀胱炎	3 (1.2)
口腔ヘルペス	3 (1.2)
爪囲炎	3 (1.2)
上気道感染	3 (1.2)
急性副鼻腔炎	2 (0.8)
肛門膿瘍	2 (0.8)
虫垂炎	2 (0.8)
慢性副鼻腔炎	2 (0.8)
結膜炎	2 (0.8)
医療機器関連感染	2 (0.8)
ウイルス性胃腸炎	2 (0.8)
帯状疱疹	2 (0.8)
中耳炎	2 (0.8)
歯髄炎	2 (0.8)
鼻炎	2 (0.8)
足部白癬	2 (0.8)
尿路感染	2 (0.8)
アデノウイルス結膜炎	1 (0.4)
アデノウイルス感染	1 (0.4)
口角口唇炎	1 (0.4)
細菌感染	1 (0.4)
細菌性鼻炎	1 (0.4)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.4)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.4)
ウイルス性結膜炎	1 (0.4)
爪の皮膚糸状菌症	1 (0.4)
感染性湿疹	1 (0.4)
蓄膿	1 (0.4)
ウイルス性腸炎	1 (0.4)
歯肉膿瘍	1 (0.4)
歯肉炎	1 (0.4)
ヘリコバクター性胃炎	1 (0.4)
切開部位膿瘍	1 (0.4)
食道カンジダ症	1 (0.4)
外耳炎	1 (0.4)
咽頭扁桃炎	1 (0.4)
肺炎	1 (0.4)
術後膿瘍	1 (0.4)
腎盂腎炎	1 (0.4)
唾液腺炎	1 (0.4)
ストーマ部膿瘍	1 (0.4)
皮下組織膿瘍	1 (0.4)
梅毒	1 (0.4)
白癬感染	1 (0.4)
細菌性膣炎	1 (0.4)
ウイルス感染	1 (0.4)
ウイルス性上気道感染	1 (0.4)
創傷感染	1 (0.4)

表 2.7.6.9-58　有害事象の発現頻度（非盲検コホートの安全性データの解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	MLN0002 n=258
傷害、中毒および処置合併症	23 (8.9)
挫傷	5 (1.9)
転倒	3 (1.2)
処置による疼痛	3 (1.2)
節足動物刺傷	2 (0.8)
足骨折	2 (0.8)
注入に伴う反応	2 (0.8)
肋骨骨折	2 (0.8)
脊椎圧迫骨折	2 (0.8)
アルコール中毒	1 (0.4)
耳擦過傷	1 (0.4)
擦過傷	1 (0.4)
体内異物	1 (0.4)
靭帯捻挫	1 (0.4)
半月板損傷	1 (0.4)
橈骨骨折	1 (0.4)
交通事故	1 (0.4)
皮膚創傷	1 (0.4)
ストーマ部炎症	1 (0.4)
熱傷	1 (0.4)
創傷	1 (0.4)
手首関節骨折	1 (0.4)
臨床検査	19 (7.4)
白血球数減少	7 (2.7)
アミラーゼ増加	2 (0.8)
血中クレアチニン増加	2 (0.8)
白血球数増加	2 (0.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.4)
血中ブドウ糖増加	1 (0.4)
胸部 X 線異常	1 (0.4)
心電図再分極異常	1 (0.4)
好酸球数増加	1 (0.4)
ヘモグロビン減少	1 (0.4)
炎症マーカー上昇	1 (0.4)
リンパ球数減少	1 (0.4)
好中球数減少	1 (0.4)
代謝および栄養障害	10 (3.9)
脱水	2 (0.8)
糖尿病	2 (0.8)
食欲減退	1 (0.4)
高脂血症	1 (0.4)
高尿酸血症	1 (0.4)
低アルブミン血症	1 (0.4)
低マグネシウム血症	1 (0.4)
食欲亢進	1 (0.4)

表 2.7.6.9-58　有害事象の発現頻度（非盲検コホートの安全性データの解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	MLN0002 n=258
筋骨格系および結合組織障害	49 (19.0)
背部痛	15 (5.8)
関節痛	12 (4.7)
筋肉痛	5 (1.9)
筋骨格痛	4 (1.6)
頚部痛	3 (1.2)
四肢痛	3 (1.2)
変形性関節症	2 (0.8)
骨粗鬆症	2 (0.8)
関節周囲炎	2 (0.8)
肩回旋筋腱板症候群	2 (0.8)
腸炎性関節炎	1 (0.4)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1 (0.4)
側腹部痛	1 (0.4)
関節腫脹	1 (0.4)
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.4)
筋痙縮	1 (0.4)
筋骨格硬直	1 (0.4)
筋炎	1 (0.4)
脊椎靱帯骨化症	1 (0.4)
変形性脊椎症	1 (0.4)
腱炎	1 (0.4)
椎間孔狭窄	1 (0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5 (1.9)
肛門性器疣贅	1 (0.4)
大腸腺腫	1 (0.4)
血管腫	1 (0.4)
口腔乳頭腫	1 (0.4)
前立腺癌	1 (0.4)
神経系障害	31 (12.0)
頭痛	14 (5.4)
浮動性めまい	5 (1.9)
体位性めまい	2 (0.8)
感覚鈍麻	2 (0.8)
振戦	2 (0.8)
味覚異常	1 (0.4)
顔面部神経痛	1 (0.4)
脳神経炎	1 (0.4)
眼振	1 (0.4)
失神寸前の状態	1 (0.4)
橈骨神経麻痺	1 (0.4)
緊張性頭痛	1 (0.4)
精神障害	12 (4.7)
不眠症	9 (3.5)
うつ病	3 (1.2)
不安障害	1 (0.4)
腎および尿路障害	7 (2.7)
尿管結石症	4 (1.6)
緊張性膀胱	1 (0.4)
腎結石症	1 (0.4)
腎障害	1 (0.4)
腎機能障害	1 (0.4)

表 2.7.6.9-58　有害事象の発現頻度（非盲検コホートの安全性データの解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	MLN0002 n=258
生殖系および乳房障害	4 (1.6)
不正子宮出血	2 (0.8)
子宮頚部上皮異形成	1 (0.4)
性器出血	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	47 (18.2)
上気道の炎症	25 (9.7)
喘息	7 (2.7)
口腔咽頭痛	7 (2.7)
咳嗽	6 (2.3)
湿性咳嗽	3 (1.2)
鼻漏	3 (1.2)
アレルギー性鼻炎	2 (0.8)
気胸	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	52 (20.2)
湿疹	12 (4.7)
ざ瘡	7 (2.7)
蕁麻疹	7 (2.7)
そう痒症	5 (1.9)
発疹	4 (1.6)
皮膚炎	3 (1.2)
接触性皮膚炎	3 (1.2)
紅斑	3 (1.2)
脂漏性皮膚炎	3 (1.2)
円形脱毛症	2 (0.8)
結節性紅斑	2 (0.8)
過角化	2 (0.8)
汗疹	2 (0.8)
脱毛症	1 (0.4)
皮膚嚢腫	1 (0.4)
アトピー性皮膚炎	1 (0.4)
薬疹	1 (0.4)
異汗性湿疹	1 (0.4)
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.4)
皮下出血	1 (0.4)
ばら色粃糠疹	1 (0.4)
痒疹	1 (0.4)
壊疽性膿皮症	1 (0.4)
慢性蕁麻疹	1 (0.4)
血管障害	6 (2.3)
高血圧	5 (1.9)
静脈炎	1 (0.4)

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

（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 2.7.6.9-59 に示した。

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

表 2.7.6.9-59　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
（非盲検コホートの安全性データの解析対象集団）

器官別大分類 基本語	MLN0002 n=258
有害事象発現例数	48 (18.6)
耳および迷路障害	1 (0.4)
回転性めまい	1 (0.4)
眼障害	4 (1.6)
アレルギー性結膜炎	1 (0.4)
眼そう痒症	1 (0.4)
高眼圧症	1 (0.4)
潰瘍性角膜炎	1 (0.4)
胃腸障害	10 (3.9)
潰瘍性大腸炎	3 (1.2)
悪心	3 (1.2)
上腹部痛	1 (0.4)
アフタ性潰瘍	1 (0.4)
舌痛	1 (0.4)
口腔内不快感	1 (0.4)
口内炎	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (2.7)
倦怠感	3 (1.2)
注射部位紅斑	2 (0.8)
発熱	2 (0.8)
感染症および寄生虫症	14 (5.4)
鼻咽頭炎	4 (1.6)
口腔ヘルペス	2 (0.8)
虫垂炎	1 (0.4)
気管支炎	1 (0.4)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.4)
感染性腸炎	1 (0.4)
ウイルス性腸炎	1 (0.4)
胃腸炎	1 (0.4)
帯状疱疹	1 (0.4)
切開部位膿瘍	1 (0.4)
咽頭炎	1 (0.4)
皮下組織膿瘍	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.4)
注入に伴う反応	1 (0.4)
臨床検査	4 (1.6)
白血球数減少	2 (0.8)
胸部 X 線異常	1 (0.4)
好酸球数増加	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	7 (2.7)
関節痛	5 (1.9)
背部痛	1 (0.4)
側腹部痛	1 (0.4)
筋骨格痛	1 (0.4)
頚部痛	1 (0.4)
腱炎	1 (0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.4)
前立腺癌	1 (0.4)
神経系障害	5 (1.9)
頭痛	4 (1.6)
浮動性めまい	1 (0.4)
顔面部神経痛	1 (0.4)

表 2.7.6.9-59　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
（非盲検コホートの安全性データの解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	MLN0002 n=258
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (1.2)
口腔咽頭痛	3 (1.2)
皮膚および皮下組織障害	9 (3.5)
発疹	2 (0.8)
蕁麻疹	2 (0.8)
ざ瘡	1 (0.4)
脱毛症	1 (0.4)
湿疹	1 (0.4)
紅斑	1 (0.4)
結節性紅斑	1 (0.4)
ばら色粃糠疹	1 (0.4)
痒疹	1 (0.4)
そう痒症	1 (0.4)
慢性蕁麻疹	1 (0.4)
血管障害	1 (0.4)
高血圧	1 (0.4)

数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver.19.0
総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15 Table 4.4o 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

非盲検コホートにおける死亡例はなかった。

2）その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現頻度を SOC、PT ごとに表 2.7.6.9-60 に示した。また、すべての重篤な有害事象の個別報告は、総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15.3 に示した。

重篤な有害事象が 38 例（14.7%）に発現した。2 例以上に発現した重篤な有害事象は、潰瘍性大腸炎（20 例）、狭心症、白内障及び虫垂炎（各 2 例）であった。

表 2.7.6.9-60　重篤な有害事象の発現頻度（非盲検コホートの安全性データの解析対象集団）

器官別大分類 基本語	MLN0002 n=258
有害事象発現例数	38 (14.7)
心臓障害	2 (0.8)
狭心症	2 (0.8)
眼障害	2 (0.8)
白内障	2 (0.8)
胃腸障害	22 (8.5)
潰瘍性大腸炎	20 (7.8)
上腹部痛	1 (0.4)
肛門狭窄	1 (0.4)
十二指腸炎	1 (0.4)
びらん性胃炎	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.4)
薬物不耐性	1 (0.4)

表 2.7.6.9-60　重篤な有害事象の発現頻度
（非盲検コホートの安全性データの解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	MLN0002 n=258
免疫系障害	1 (0.4)
薬物過敏症	1 (0.4)
感染症および寄生虫症	7 (2.7)
虫垂炎	2 (0.8)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.4)
感染性腸炎	1 (0.4)
ウイルス性腸炎	1 (0.4)
胃腸炎	1 (0.4)
上気道感染	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	3 (1.2)
体内異物	1 (0.4)
橈骨骨折	1 (0.4)
脊椎圧迫骨折	1 (0.4)
臨床検査	2 (0.8)
胸部 X 線異常	1 (0.4)
好酸球数増加	1 (0.4)
代謝および栄養障害	1 (0.4)
脱水	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.8)
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.4)
変形性関節症	1 (0.4)
椎間孔狭窄	1 (0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (0.8)
大腸腺腫	1 (0.4)
前立腺癌	1 (0.4)
神経系障害	1 (0.4)
脳神経炎	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.4)
結節性紅斑	1 (0.4)

数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver.19.0
総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15 Table 4.8o から引用

治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象の発現頻度を SOC、PT ごとに表 2.7.6.9-61 に示した。

治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象は 10 例（3.9%）に見られた。2 例以上に見られた事象は、潰瘍性大腸炎のみであった。

治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧を表 2.7.6.9-62 に示した。

表 2.7.6.9-61　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象の発現頻度
（非盲検コホートの安全性データの解析対象集団）

器官別大分類 基本語	MLN0002 n=258
有害事象発現例数	10 (3.9)
胃腸障害	4 (1.6)
潰瘍性大腸炎	3 (1.2)
上腹部痛	1 (0.4)
感染症および寄生虫症	4 (1.6)
虫垂炎	1 (0.4)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.4)
感染性腸炎	1 (0.4)
ウイルス性腸炎	1 (0.4)
臨床検査	2 (0.8)
胸 X 線異常	1 (0.4)
好酸球数増加	1 (0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.4)
前立腺癌	1 (0.4)

数字は例数、（）内は%
事象名：MedDRA/J ver.19.0
総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15 Table 4.9o から引用

表 2.7.6.9-62　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧（非盲検コホートの安全性データの解析対象集団）

投与群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象の発現時期	有害事象名（基本語）	発現日（導入期投与開始後●日目）	持続期間（日間）	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	治験薬に関する処置	転帰
導入期 プラセボ 維持期 － 非盲検 コホート MLN0002	[redacted]	日本人 男性 60 歳	非盲検コホート	貧血	169	113	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			非盲検コホート	口内炎	187	15	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			非盲検コホート	喘息	218	148	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	回復
			非盲検コホート	ぶどう膜炎	291	91	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			非盲検コホート	鼻咽頭炎	316	9	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			非盲検コホート	腰部脊柱管狭窄症	357	149	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず	回復
			非盲検コホート	椎間孔狭窄	357	149	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず	回復
			非盲検コホート	骨粗鬆症	408	継続中	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	未回復
			非盲検コホート	鉄欠乏性貧血	470	92	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			非盲検コホート	血管穿刺部位内出血	561	8	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			非盲検コホート	関節痛	596	68	関連あり	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			非盲検コホート	潰瘍性大腸炎	673	58	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず	回復
			非盲検コホート	胸部 X 線異常	771	215	関連あり	中等度	重篤	該当せず	回復

既往歴	合併症	併用薬
なし	糖尿病、脊柱管狭窄症、皮膚乳頭腫、良性前立腺肥大症	プレドニゾロン、メルカプトプリン水和物、メサラジン、酪酸菌製剤、ヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウム、ヒドロコルチゾン・フラジオマイシン配合剤、ロキソプロフェンナトリウム水和物、セレコキシブ、ラベプラゾールナトリウム、セルニチンポーレンエキス、ベンフォチアミン・B6・B12 配合剤（1）、タムスロシン塩酸塩、メトホルミン塩酸塩、レパグリニド、グリメピリド、マキサカルシトール、漢方製剤、クエン酸第一鉄ナトリウム、トリアムシノロンアセトニド、デキサメタゾン、非ピリン系感冒剤（4）、ジメモルファンリン酸塩、プロナーゼ、モキシフロキサシン塩酸塩、カルボシステイン、デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物、クラリスロマイシン、フドステイン、フルチカゾンプロピオン酸エステル、アジスロマイシン水和物、テオフィリン、プランルカスト水和物、アンブロキソール塩酸塩、小青竜湯、モンテルカストナトリウム、サルメテロールキシナホ酸塩・フルチカゾンプロピオン酸エステル、ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム、トロピカミド・フェニレフリン塩酸塩、ヒアルロン酸ナトリウム、プレガバリン、アレンドロン酸ナトリウム水和物、リドカイン、ベタメタゾン、ロルノキシカム、エペリゾン塩酸塩、テプレノン、フェンタニルクエン酸塩、ドロペリドール、アンピシリン水和物・クロキサシリンナトリウム水和物、テリパラチド（遺伝子組換え）、L-アスパラギン酸カルシウム水和物、ミノサイクリン塩酸塩、リファンピシン、リネゾリド、乾燥硫酸鉄（3）、シタグリプチンリン酸塩水和物、リドカイン塩酸塩、フェキソフェナジン塩酸塩、ピコスルファートナトリウム水和物、クエン酸マグネシウム、ジメチコン、維持液（3）、酢酸リンゲル液（ブドウ糖加）、開始液（1）、フロモキセフナトリウム、アスコルビン酸、フルルビプロフェン　アキセチル、生理食塩液、リン酸チアミンジスルフィド・B6・B12 配合剤、レボフロキサシン水和物、タンニン酸アルブミン、ベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン硫酸塩

表 2.7.6.9-62　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧
（非盲検コホートの安全性データの解析対象集団）（続き）

被験者識別コード：[redacted]（続き）

重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解	重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解
＜腰部脊柱管狭窄症の悪化・腰椎椎間孔狭窄症＞ 合併症の悪化であり、治験薬との因果関係は否定できる。 ＜潰瘍性大腸炎の悪化＞ 原疾患の自然経過であるため、治験薬との因果関係なし。 ＜胸部異常陰影＞ 治験薬投与開始前にはなかった事象であり、実薬の長期曝露後に発現されているため治験薬との因果関係は否定できない。	＜腰部脊柱管狭窄症の悪化・腰椎椎間孔狭窄症＞ 被験者は脊柱管狭窄症を合併しており、事象は基礎疾患に起因して発現したと考える。 ＜潰瘍性大腸炎の悪化＞ 潰瘍性大腸炎は、再発・再燃及び寛解を繰り返す疾患であり、当該事象は原疾患の自然経過と考える。 ＜胸部異常陰影＞ 本剤投与開始の2年1ヵ月後に肺癌が疑われ、肺生検が実施された症例である。生検結果においては明らかな悪性所見はなく、炎症所見は明らかに改善した。喫煙を含む患者背景等の詳細情報が得られていないが、本剤の2年以上の長期投与後に事象を発現していることから、現時点で関連性を完全に否定することはできない。

重篤な有害事象に関する経過

＜腰部脊柱管狭窄症の悪化・腰椎椎間孔狭窄症＞

2014/2/4	MLN0002 治験参加同意。
2014/2/13	MLN0002 DB 初回投与。
2014/2/27	2 週時　MLN0002 DB 投与。
2014/3/27	6 週時　MLN0002 DB 投与。
2014/4/22	10 週時の評価で非改善となり、非盲検コホートへ移行。MLN0002 投与。
2014/5/8	非盲検 2 週時　MLN0002 投与。
2014/6/5	非盲検 6 週時　MLN0002 投与。以降 8 週ごとに投与継続。
2015/1/5	非盲検 38 週時　MLN0002 投与。
2015/2/4	合併症の脊柱管狭窄症の症状悪化のため、他院整形外科受診。リリカカプセル投与開始。
2015/2/27	治療目的で他院入院となる。神経根ブロック注射実施。
2015/3/6	神経根ブロック注射（2 回目）実施し退院。
2015/3/12	非盲検 46 週時　MLN0002 投与のため来院。3/19 に再入院、3/25 手術予定。
2015/3/25	脊柱管狭窄症の手術実施。
2015/5/7	非盲検 54 週時　MLN0002 投与のため来院。安静が必要のため、他院に入院継続。
2015/5/28	非盲検 58 週時　MLN0002 投与のため来院。5/20 に退院したと本人より報告を受ける。
2015/6/3	大腸内視鏡検査実施。

表 2.7.6.9-62　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧
（非盲検コホートの安全性データの解析対象集団）（続き）

被験者識別コード：[redacted]（続き）

2015/7/2	非盲検 62 週時　MLN0002 投与のため来院。腰痛増強のため、6/11～6/19 まで他院に入院していたと本人より報告を受ける。病状が安定しているため、同日回復と判断した。
＜潰瘍性大腸炎の悪化＞	
2014/2/4	MLN0002 治験参加同意。
2014/2/13	導入期治験薬（MLN0002 DB）投与開始。
2014/4/22	10 週時の評価で非改善となり、非盲検コホートへ移行。治験薬（MLN0002）投与開始。
2015/9/24	非盲検 74 週時　便回数 1 日 3～7 回程度、下血も続いているため、今後手術方向となる。
2015/10/22	非盲検 78 週時　MLN0002 投与のため来院。本人が手術を決断したため、手術前検査のための入院予約をする。
2015/12/17	手術前検査のため入院。
2015/12/18	非盲検 86 週時　MLN0002 投与のため来院。胸腹部 CT、腹部エコー検査実施。
2015/12/21	上部消化管内視鏡検査実施。
2015/12/22	下部消化管内視鏡検査実施。盲腸～下行結腸は血管透見像低下、発赤を認める。S 状結腸～直腸には血管透見像消失、びらん、小潰瘍を認める。
2015/12/24	治験中止時検査実施。
2015/12/25	外科受診、手術予約。
2015/12/26	退院。
2016/1/22	入院、1/26 手術予定。
2016/1/26	大腸亜全摘、回肛吻合、回腸ストーマ造設術施行。
2016/1/27	飲水開始。
2016/1/29	食事開始。
2016/2/3	肛門痛あり、ヘモレックス軟膏処方。創部感染症に対しクラビット 500 mg 内服開始。
2016/2/9	2/8 採血でアルブミン 3.0 g/dL、タンニン酸アルブミン内服開始。
2016/2/12	経過良好、退院となる。
＜胸部異常陰影＞	
2014/2/4	MLN0002 治験参加同意。
2014/2/13	導入期治験薬（MLN0002 DB）投与開始。
2014/4/22	10 週時の評価で非改善となり、非盲検コホートへ移行。治験薬（MLN0002）投与開始。
2015/9/24	非盲検 74 週時　便回数 1 日 3～7 回程度、下血も続いているため、今後手術方向となる。
2015/10/22	非盲検 78 週時　MLN0002 投与のため来院。本人が手術を決断したため、手術前検査のための入院予約をする。
2015/12/17	手術前検査のため入院。
2015/12/24	手術前検査のレントゲン写真にスリガラス様陰影あり呼吸器科受診、CT 検査実施。経過観察となる。
2016/2/18	CT 検査の結果陰影の増大あり、クラリシッド錠 200 mg 2 錠／日　服薬開始。
2016/3/9	クラリシッド錠 200 mg 投与終了。

表 2.7.6.9-62　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧
（非盲検コホートの安全性データの解析対象集団）（続き）

被験者識別コード：[redacted]（続き）

2016/3/17	CT 検査の結果陰影の増大あり、経気管支肺生検を行うため、入院予約する。
2016/3/24	入院。経気管支肺生検実施。
2016/3/25	退院。
2016/4/4	呼吸器外来受診。経気管支肺生検の結果、可視範囲に明らかな腫瘍性病変の存在は認めず。 腫瘍の場所が悪く、気管支鏡での生検は難しいため、抗生剤の種類を変更することとした。アベロックス 400 mg/1x 処方、4/25 CT 検査予定とした。
2016/4/25	胸部 CT 検査の結果、炎症の範囲は広がっており、新たな陰影も出現。肺癌よりも間質性肺炎を強く疑う所見。同日採血実施。 再度クラリシッド 400 mg/2x を 2 週間内服。5/9 に胸部 XP で効果を確認することとした。
2016/5/9	胸部 XP では炎症の広がりは認めず。異形腺腫様過形成等というよりは、両側肺野の浸潤影（炎症）の拡大と考える。 4/25 の採血で好酸球数が 8.0%と増加しており、好酸球性肺炎等の可能性も否定できない。もう少し経過観察することとした。5/30 胸部 XP、再診予定。
2016/5/30	胸部 XP では炎症の広がりは認めず。他科で CT 検査を実施しており、4/25 の胸部 CT と比較して著変なし。炎症の所見が縮小していくまで経過観察をする。次回 7/4 胸部 XP、再診予定。
2016/7/4	胸部 XP で炎症の広がりなし。もうしばらく経過観察をする。次回 8/1 胸部 XP、再診予定。
2016/8/1	胸部 XP で炎症の所見は縮小している。次回 9/28 胸部 XP、胸部 CT で確認する。
2016/10/24	9/28 の検査は本人が忘れていたため実施せず。胸部 XP、胸部 CT 検査実施。炎症所見は明らかに改善傾向。原因が特定できない肺炎も否定できないため、経過観察が必要だが、肺癌の疑いは否定された。肺癌の疑いが否定されたため、事象名を胸部異常陰影に変更した。

表 2.7.6.9-62　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧
（非盲検コホートの安全性データの解析対象集団）（続き）

投与群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象の発現時期	有害事象名（基本語）	発現日（導入期投与開始後●日目）	持続期間（日間）	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	治験薬に関する処置	転帰
導入期 MLN0002	[redacted]	日本人 男性 59 歳	治験薬投与前	アレルギー性輸血反応	-26	1	－	中等度	非重篤	－	回復
			非盲検コホート	味覚異常	305	19	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
維持期 －			非盲検コホート	関節周囲炎	444	継続中	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	軽快
			非盲検コホート	前立腺癌	629	58	関連あり	高度	重篤	投与量変更せず	回復
			非盲検コホート	肛門狭窄	724	81	関連なし	中等度	重篤	該当せず	回復
非盲検コホート MLN0002			非盲検コホート	爪囲炎	732	4	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復

既往歴	合併症	併用薬
なし	なし	メペンゾラート臭化物、アザチオプリン、酪酸菌製剤、アセトアミノフェン、スルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウム、ガンシクロビル、フルコナゾール、人赤血球液、プレドニゾロン、ロペラミド塩酸塩、含糖酸化鉄、メトロニダゾール、バンコマイシン塩酸塩、レボフロキサシン水和物、エカベトナトリウム水和物、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、レバミピド、ファモチジン、維持液（3）、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム、生理食塩液、インフルエンザ HA ワクチン、ジメチルイソプロピルアズレン、リドカイン塩酸塩、ケトプロフェン、ロキソプロフェンナトリウム水和物、アミノ酸・糖・電解質・ビタミン（4）、酢酸リンゲル液、セフメタゾールナトリウム、オメプラゾールナトリウム、チアミンジスルフィド・B6・B12 配合剤、維持液（17）、人血清アルブミン、パンテノール、タンニン酸アルブミン

重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解	重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解
＜前立腺癌＞ 本事象は、治験同意取得前の 2014/1/25 に PSA 3.95 ng/mL と正常範囲であったが、非盲検期で被験薬が投与された約 10 ヵ月後の 2015/3/17 に PSA 5.69 ng/mL となり、その後も数値は上昇。被験薬の曝露量、曝露期間との整合性を考えても治験薬との因果関係は否定できないと判断した。 ＜肛門狭窄＞ 大腸全摘術に起因する事象のため、治験薬との因果関係なし。	＜前立腺癌＞ 60 歳の潰瘍性大腸炎患者に本剤を 1 年 9 ヵ月間投与後に前立腺癌と診断された事象である。現時点において臨床経過に関する詳細情報が得られておらず評価困難であるが、患者は前立腺癌の好発年齢であり、また前立腺癌の一般的な進行速度と本剤の投与期間を考慮すると、投与開始前より存在していた可能性も考えられる。 ＜肛門狭窄＞ 治験担当医師の見解のとおり、大腸全摘術に起因する事象のため関連はないと考える。

表 2.7.6.9-62　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧
（非盲検コホートの安全性データの解析対象集団）（続き）

被験者識別コード：[redacted]（続き）

重篤な有害事象に関する経過	
＜前立腺癌＞	
2014/2/15	MLN0002/CCT-101 治験同意取得。
2014/3/15	治験薬（MLN0002 DB）の投与開始。
2014/5/26	治験薬（MLN0002）の投与開始。
2015/3/17	PSA 5.69 ng/mL に上昇。前立腺疾患に関する症状なし。腹部エコー、CT 検査結果では、有意な所見認めず。
2015/8/3	PSA 6.93 ng/mL に上昇し、他院泌尿器科に紹介状発行。
2015/9/29	PSA 6.95 ng/mL。他院泌尿器科に生検依頼。
2015/11/16	他院泌尿器科、生検目的で入院。
2015/11/18	他院泌尿器科、生検終了にて退院。
2015/12/3	診断結果、前立腺癌（cT1cN0M0）と判明。
2015/12/22	2015/7/30 大腸内視鏡結果、治験 visit ごとの Mayo スコア結果から、治験薬の有効性欠如と判断し、治験中止。
2016/1/5	前立腺全摘術、大腸全摘術実施のため、入院。
2016/1/7	腹腔鏡補助下大腸全摘術、回腸パウチ肛門吻合、回腸双孔式ストマ造設、前立腺全摘術施行。病理結果（1.0 cm, left lobe, Gleason 3 + 4, and 0.5, right lobe, Gleason 3 + 3 N0）
2016/1/29	術後合併症なく経過良好にて退院。本事象は回復。
＜肛門狭窄＞	
2014/2/15	MLN0002/CCT-101 治験同意取得。
2014/3/15	治験薬（MLN0002 DB）の投与開始。
2014/5/26	治験薬（MLN0002）の投与開始。
2015/12/22	有効性欠如のため、治験中止。
2016/1/6	大腸全摘術、前立腺癌手術実施。
2016/3/7	大腸全摘術の回復に伴い、肛門狭窄併発。
2016/3/15	最終投与 16 週後検査を実施。
2016/4/5	肛門狭窄精査目的で入院。
2016/4/8	内視鏡結果、5/18 手術予定となり退院となる。
2016/5/17	肛門狭窄手術目的にて入院。
2016/5/18	吻合部切開、拡張術実施。
2016/5/21	癒着性イレウス併発。腹痛、嘔気、嘔吐出現にて絶食。ヘガール拡張施行、補液、制吐剤、鎮痛剤使用。
2016/5/23	便通良好にて症状軽減傾向。
2016/5/25	症状改善。レントゲン結果問題なく食事開始。
2016/5/26	症状回復し退院となる。

表 2.7.6.9-62　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧
（非盲検コホートの安全性データの解析対象集団）（続き）

投与群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象の発現時期	有害事象名（基本語）	発現日（導入期投与開始後●日目）	持続期間（日間）	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	治験薬に関する処置	転帰
導入期 MLN0002	[redacted]	日本人 男性 66 歳	非盲検コホート	貧血	137	14	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	回復
			非盲検コホート	白血球減少症	137	16	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	回復
維持期 －			非盲検コホート	潰瘍性大腸炎	137	31	関連あり	高度	重篤	投与中止	回復
			非盲検コホート	眼瞼浮腫	149	3	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			非盲検コホート	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	168	9	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
非盲検コホート MLN0002			非盲検コホート	アミラーゼ増加	168	17	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
			非盲検コホート	低アルブミン血症	168	26	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
			非盲検コホート	疼痛	169	6	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
			非盲検コホート	貧血	174	11	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
			非盲検コホート	そう痒症	195	164	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復

既往歴	合併症	併用薬
なし	高血圧、痛風、腎機能障害	酪酸菌配合剤、メルカプトプリン水和物、メサラジン、酪酸菌製剤、含糖酸化鉄、ラベプラゾールナトリウム、テルミサルタン、開始液（1）、タンニン酸アルブミン、アロプリノール

重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解	重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解
治験薬投与中の事象であり、治験薬との因果関係を否定できる根拠がない。	潰瘍性大腸炎は、再発・再燃及び寛解を繰り返す疾患であり、当該事象は原疾患の自然経過と考える。

重篤な有害事象に関する経過

2014/8/15　治験薬（MLN0002 DB）の投与を開始した。
2014/10/22　治験薬（MLN0002）の投与を開始した。
2014/12/4　治験薬（MLN0002）3 回目の投与。
2014/12/29　治験薬（MLN0002）投与 10 週。部分 Mayo スコア 6 点で、導入期から不変。排便回数は 12 回以上／日、下血は 1～2 回／日。貧血出現。
2015/1/8　貧血治療のために予定入院。入院時より 37.4°C と微熱があり、セファゾリン Na の静脈投与を開始。
貧血に対して RCC-LR 2 単位と FFP-LR 2 単位の輸血を実施。輸血は 3 日間実施予定、貧血の改善後に大腸内視鏡検査を予定する。腹部症状は変わらず。
2015/1/9　塩酸バンコマイシン散「マイラン」1.5 g/日の内服を開始する。RCC-LR 4 単位、FFP-LR 2 単位の輸血を実施。
骨髄抑制が出現しているが 1/9 分のロイケリン散の内服後であったため、1/10 より中止することとする。
2015/1/10　骨髄抑制のためにロイケリン散の内服を中止。眼瞼浮腫が出現し、ポララミン注を静脈投与し、フェキソフェナジン塩酸塩 120 mg/日の内服を開始。
RCC-LR 2 単位、FFP-LR 2 単位の輸血を実施。排便回数 6 回、下血は少量のみ。

表 2.7.6.9-62　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧
（非盲検コホートの安全性データの解析対象集団）（続き）

被験者識別コード：[redacted]（続き）

2015/1/11	アルブミナー25%静注 12.5 g 100 mL の静脈投与を開始。
2015/1/12	排便回数 7 回、下血なし。眼瞼浮腫消失。フェキソフェナジン塩酸塩終了。2015/1/13 大腸内視鏡検査を予定する。
2015/1/13	大腸内視鏡検査の結果、潰瘍性大腸炎の悪化が認められ、治験薬効果不十分と判断し、治験を中止した。 本重篤な有害事象名を貧血から潰瘍性大腸炎の悪化に変更。今後は外科治療へ移行する予定。
2015/1/14	セファゾリン Na の静脈投与を終了する。排便回数は 10 回以下、下血はほとんど認められず。
2015/1/15	塩酸バンコマイシン散「マイラン」の内服を終了。外科受診。
2015/1/16	潰瘍性大腸炎の治療としてフラジール 500 mg/日の内服を開始する。潰瘍性大腸炎の悪化は軽快し、退院の運びとなる。
2015/1/26	腹腔鏡下大腸全摘、回腸嚢肛門吻合、回腸双孔式人工肛門造設術目的で入院。
2015/1/28	予定どおり、腹腔鏡下大腸全摘、回腸嚢肛門吻合、回腸双孔式人工肛門造設術を実施。術式に伴い、本有害事象は回復となった。

表 2.7.6.9-62　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧
（非盲検コホートの安全性データの解析対象集団）（続き）

投与群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象の発現時期	有害事象名（基本語）	発現日（導入期投与開始後●日目）	持続期間（日間）	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	治験薬に関する処置	転帰
導入期 MLN0002	[redacted]	日本人 男性 24 歳	導入期	鼻咽頭炎	50	21	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			非盲検コホート	潰瘍性大腸炎	88	59	関連あり	高度	重篤	投与中止	回復
維持期 －			非盲検コホート	ざ瘡	113	91	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
			非盲検コホート	医療機器関連感染	115	8	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
非盲検 コホート MLN0002			非盲検コホート	肛門周囲痛	129	7	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復

既往歴	合併症	併用薬
なし	高尿酸血症、頭痛	メルカプトプリン水和物、アロプリノール、デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物、酪酸菌製剤、カルボシステイン、クラリスロマイシン、プロナーゼ

重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解	重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解
原疾患は治験薬投与後に悪化しており、治験薬との因果関係を肯定する根拠はないが、否定はできない。後治療で寛解、粘膜治癒に至ったことは明白である。	潰瘍性大腸炎は、再発・再燃を繰り返す疾患であり、当該事象は原疾患の自然経過と考える。

重篤な有害事象に関する経過

2015/6/5　MLN0002 同意取得。Visit 1 実施。
2015/6/9　治験薬投与開始。導入期開始。
2015/8/17　10 週目非改善により、非盲検コホートへ組入れとなる。非盲検コホート 0x 週目の治験薬投与。
2015/8/28　非盲検コホート 2x 週目の治験薬投与。
2015/9/8　2015/9/4 頃より排便回数が多いと外来を受診（最大 24 回／日）。「潰瘍性大腸炎の悪化」の有害事象発現を確認。同日入院となる。
2015/9/9　80 mg/日でプレドニゾロン点滴治療開始。
以降の治療内容は以下のとおり。
プレドニゾロン 80 mg 反応不良のため、シクロスポリン A 3 mg/kg 開始（～10/1）。
反応得られ、9/25～プレドニゾロン 60 mg。10/2～同 40 mg、10/9～同 20 mg、10/16～10/22　同 10 mg、10/23～10/29　同 5 mg、10/30 OFF。
10/2～10/15　ネオーラル 200 mg、10/16～10/29　同 100 mg で OFF。

表 2.7.6.9-62　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧
（非盲検コホートの安全性データの解析対象集団）（続き）

被験者識別コード：[redacted]（続き）

2015/10/14	下部内視鏡検査。 大腸部位：虫垂開口部　存在所見：びらん、褐色域　質的診断：潰瘍性大腸炎寛解期 部位：上行結腸、肝湾曲、横行結腸、脾湾曲　質的診断：異常所見なし 部位：下行結腸 AV 45 cm、S 状結腸、直腸　Pit 診断：その他 villous Regenerative、Brown Vessels+ 質的診断：潰瘍性大腸炎寛解期 Mayo 1、DAI 1 便潜血反応検査は 3 回連続で陰性であったが、10/29 のみ便ヒトヘモグロビン（+）112 であった。
2015/11/1	転帰回復にて退院。

表 2.7.6.9-62　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧
（非盲検コホートの安全性データの解析対象集団）（続き）

投与群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象の発現時期	有害事象名（基本語）	発現日（導入期投与開始後●日目）	持続期間（日間）	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	治験薬に関する処置	転帰
導入期 MLN0002	[redacted]	日本人 男性 28 歳	導入期	鉄欠乏性貧血	17	73	関連あり	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			非盲検コホート	好酸球数増加	80	37	関連あり	中等度	重篤	投与中止	回復
維持期 －			非盲検コホート	上腹部痛	82	26	関連あり	中等度	重篤	投与中止	回復
非盲検コホート MLN0002											

既往歴	合併症	併用薬
なし	なし	メサラジン、レバミピド、クエン酸第一鉄ナトリウム

重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解	重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解
導入期は二重盲検下で試験を実施しており、実薬かプラセボか分かりかねるものの、非盲検コホート移行後すぐの発現であり、その他考えられる要因もなく、好酸球増多及び心窩部痛は治験薬との因果関係があると判断する。	好酸球増多について、内視鏡検査にて表層性胃炎の所見が認められ、また、病理検査により好酸球性胃腸炎が疑われていることから、本剤に起因した事象の可能性は否定できない。心窩部痛については好酸球増多又は原疾患に基づく症状が疑われる。

重篤な有害事象に関する経過

2014/8/11　治験薬（MLN0002 DB）の投与を開始した。
2014/10/17　治験薬（MLN0002）の投与を開始した。
2014/10/29　治験薬（MLN0002）の投与 2 回目を実施した。
治験の血液検査にて白血球数：5400、好酸球：11.4%であった。
2014/10/31　心窩部痛及び水様下痢が発現した。
2014/11/7　心窩部痛及び水様下痢が続き、ここ 2 日間ほど食事摂取困難な状況となったため、当院外来受診した。
血液検査で全身状態悪化（白血球数：18470、好中球：21.2%、リンパ球：18.6%、好酸球：56.9%、CRP：0.43、尿酸：9.0）を認め、入院となった。
禁食、補液（ビーフリード点滴静注）にて経過観察することとなった。
2014/11/8　原疾患以外の腸管外合併症（膵炎・胆炎など）を調べるために、造影 CT 検査を実施した。
膵炎や胆嚢炎の所見は認められなかったが、腸管（小腸・大腸）に浮腫を認め、これは炎症によるものと予想される。

表 2.7.6.9-62　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧
（非盲検コホートの安全性データの解析対象集団）（続き）

被験者識別コード：[redacted]（続き）

2014/11/10	サイトメガロウイルス PP65 抗原 C10、C11 を調べるために血液検査を実施した。
2014/11/11	原疾患の増悪を確認するため、大腸内視鏡検査を実施した。
2014/11/12	内視鏡所見は Mayo 3 であり、S 状結腸より自然出血が認められた。
2014/11/13	まれに心窩部痛が発現するとのことで、疼痛時にロキソプロフェン錠 60 mg「EMEC」を内服するように指示した。
2014/11/14	腸炎流動食にて食事開始とした。
2014/11/15	病理検査の結果、好酸球性胃腸炎が否定できない。
2014/11/17	治験の中止を含めた他剤による治療を検討。
2014/11/25	心窩部痛回復、好酸球：17.9%と軽快したため、11/26 に退院予定となった。
2014/11/26	予定どおり、退院。
2014/11/28	心窩部痛も入院の原因となったと考え、新たに事象を追加することとなった。心窩部痛については好酸球増多によるものとも考えられるが、診断に至っていない。
2014/12/4	外来受診し、好酸球：7.4%と基準範囲内の値となり、好酸球増多も回復となった。原疾患の症状は良くなく、ペンタサ注腸を処方し、経過観察することとなった。さらに、今後、血球成分除去療法による治療も検討する。

表 2.7.6.9-62　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧
（非盲検コホートの安全性データの解析対象集団）（続き）

投与群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象の発現時期	有害事象名（基本語）	発現日（導入期投与開始後●日目）	持続期間（日間）	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	治験薬に関する処置	転帰
導入期 MLN0002 維持期 － 非盲検コホート MLN0002	[redacted]	日本人 男性 59 歳	非盲検コホート	発疹	217	継続中	関連あり	軽度	非重篤	投与量変更せず	未回復
			非盲検コホート	鉄欠乏性貧血	309	141	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			非盲検コホート	アレルギー性鼻炎	413	7	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			非盲検コホート	鼻咽頭炎	420	1	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			非盲検コホート	鼻咽頭炎	529	7	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			非盲検コホート	感染性腸炎	603	6	関連あり	中等度	重篤	投与量変更せず	回復

既往歴	合併症	併用薬
なし	過敏性腸症候群	メサラジン、ベルベリン塩化物水和物・ゲンノショウコエキス、ロペラミド塩酸塩、大腸菌死菌・ヒドロコルチゾン、酪酸菌製剤、リセドロン酸ナトリウム水和物、ニザチジン、クロタミトン、ジフルコルトロン吉草酸エステル、d-クロルフェニラミンマレイン酸塩、ジフェンヒドラミン、クエン酸第一鉄ナトリウム、ジフルプレドナート、非ピリン系感冒剤（4）、ラモセトロン塩酸塩、アレンドロン酸ナトリウム水和物

重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解	重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解
感染性腸炎と潰瘍性大腸炎との直接の関連性は否定しており、また既に当該治験薬において因果関係が確立しているため治験薬との因果関係は否定できないと判断した。入院により重篤と判断した。	被験者は潰瘍性大腸炎に長期罹患しており、原疾患治療のために易感染状態であったことが推測されるが、事象は発現前の食事など外的要因などにより偶発的に発現した可能性も考えられる。

重篤な有害事象に関する経過

2014/8/8	MLN0002/CCT-101 試験同意取得。スクリーニング期開始。
2014/8/21	治験薬（MLN0002 DB）の投与を開始した。
2014/10/30	導入期有効性主要評価にて非改善例となったため、非盲検コホートへ移行し、治験薬（MLN0002）の投与を開始した。
2016/3/3	非盲検コホート 70x 週（MLN0002 投与）実施。
2016/3/31	非盲検コホート 74x 週実施。
2016/4/15	被験者本人より連絡があり、小腸炎のため入院治療することとなった旨聴取した。絶飲・絶食下による点滴治療の方針であり、1 週間程度の入院となるとのことである。

表 2.7.6.9-62　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧
（非盲検コホートの安全性データの解析対象集団）（続き）

被験者識別コード：[redacted]（続き）

2016/4/25	他院よりレターにて以下の情報を入手した。 ·2016/4/14　発熱、心窩部痛、嘔気症状が認められ、他院救急外来受診。 2 日前に牡蠣フライを摂取したことと血液検査及び CT 検査の結果から、感染性腸炎を疑い入院となった。 絶食のうえ、レボフロキサシン 1 g/day の投与を開始した。 ·2016/4/15　症状改善し、解熱を認めた。 ·2016/4/16　食事摂取を開始した。 ·2016/4/19　症状の再燃なく、CRP 陰性化を認めたため、退院となった。
2016/5/2	他院からの情報をもとに、2016/4/19 の退院をもって、回復と判断した。

表 2.7.6.9-62　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧
（非盲検コホートの安全性データの解析対象集団）（続き）

投与群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象の発現時期	有害事象名（基本語）	発現日（導入期投与開始後●日目）	持続期間（日間）	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	治験薬に関する処置	転帰
導入期 MLN0002	[redacted]	日本人 男性 45 歳	維持期	鼻咽頭炎	179	47	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			維持期	関節痛	359	266	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
維持期 MLN0002			非盲検コホート	虫垂炎	543	11	関連あり	中等度	重篤	投与量変更せず	回復
			非盲検コホート	上気道の炎症	825	32	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
非盲検 コホート MLN0002			非盲検コホート	背部痛	840	継続中	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	未回復

既往歴	合併症	併用薬
なし	なし	アザチオプリン、酪酸菌配合剤、カルボシステイン

重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解	重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解
本事象は治験薬投与中に発現した事象ではあるが、急性虫垂炎の発症の原因が不明であり、治験薬との因果関係は、可能性は低いが否定できないと判断する。	事象発現に至る経過や原因が不明ではあるが、感染を伴う事象であり、本剤投与が関与した可能性も否定できない。また、原疾患である潰瘍性大腸炎の自然増悪に起因して発現した可能性も考えられる。

重篤な有害事象に関する経過

2014/4/8　導入期治験薬（MLN0002 DB）の投与を開始した。
2014/7/15　維持期治験薬（MLN0002 DB）の投与を開始した。
2015/6/1　非盲検コホート治験薬（MLN0002）の投与を開始した。
2015/10/2　右下腹部痛を主訴に救急外来受診。急性虫垂炎診断にて入院。腹腔鏡下虫垂切除術実施。
2015/10/13　経過良好にて、退院。

表 2.7.6.9-62　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧
（非盲検コホートの安全性データの解析対象集団）（続き）

投与群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象の発現時期	有害事象名（基本語）	発現日（導入期投与開始後●日目）	持続期間（日間）	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	治験薬に関する処置	転帰
導入期 MLN0002 維持期 － 非盲検コホート MLN0002	[redacted]	日本人 男性 32 歳	治験薬投与前	結膜炎	-28	29	－	軽度	非重篤	－	回復
			導入期	鼻咽頭炎	4	37	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			非盲検コホート	上腹部痛	112	継続中	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	未回復
			非盲検コホート	上気道の炎症	140	31	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			非盲検コホート	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	240	25	関連あり	中等度	重篤	投与量変更せず	回復
			非盲検コホート	感覚鈍麻	244	67	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			非盲検コホート	蕁麻疹	246	8	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			非盲検コホート	紅斑	252	4	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			非盲検コホート	末梢腫脹	252	4	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			非盲検コホート	四肢痛	252	4	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			非盲検コホート	甲状腺機能亢進症	264	継続中	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	未回復
			非盲検コホート	筋肉痛	340	55	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			非盲検コホート	筋骨格痛	388	10	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			非盲検コホート	ばら色粃糠疹	404	57	関連あり	中等度	非重篤	投与量変更せず	回復
			非盲検コホート	アレルギー性結膜炎	523	継続中	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	未回復

既往歴	合併症	併用薬
なし	硬化性胆管炎、鉄欠乏性貧血、結膜炎	レボフロキサシン水和物、フルオロメトロン、ウルソデオキシコール酸、クエン酸第一鉄ナトリウム、エピナスチン塩酸塩、ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム、プレドニゾロン酢酸エステル、クラリスロマイシン、インフルエンザ HA ワクチン

重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解	重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解
潰瘍性大腸炎に合併して発症したクロストリジウム・ディフィシル腸炎に関して、治験薬との因果関係を否定できる根拠がないことより、否定できないと判断した。	潰瘍性大腸炎に合併してクロストリジウム・ディフィシレ腸炎が発症した症例である。これまでの治療等から易感染状態であったと推測され、さらに原疾患の悪化に伴い、事象の発現に至ったと考えられる。しかしながら、本剤についても免疫系の影響が危惧されており、事象発現について関連性を否定することはできない。

表 2.7.6.9-62　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧
（非盲検コホートの安全性データの解析対象集団）（続き）

被験者識別コード：[redacted]（続き）

重篤な有害事象に関する経過
2015/2/19　MLN0002 治験説明、同意取得。
2015/3/12　スクリーニング検査実施。
2015/3/19　本登録実施。導入期治験薬（MLN0002）投与開始。
2015/5/28　導入期 10 週実施。非改善のため非盲検コホートとなり、V1x 実施。非盲検コホート治験薬の投与開始。
2015/10/30　V7x 実施。
2015/11/16　2015/11/13 の夜から 39°C 台の発熱が続いたため、当科受診。潰瘍性大腸炎増悪を疑い、精査入院。
2015/11/18　クロストリジウム・ディフィシル陽性確認。メトロニダゾール投与開始。
2015/11/19　クロストリジウム・ディフィシルに対しメトロニダゾールを中止し、バンコマイシン投与開始。
2015/11/20　バンコマイシンによる薬疹疑いでバンコマイシン投与中止。
2015/11/25　メトロニダゾール投与再開。
2015/11/27　腹部症状、排便回数改善し、安定。
2015/11/28　軽快のため退院。
2015/12/7　回復。

表 2.7.6.9-62　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧
（非盲検コホートの安全性データの解析対象集団）（続き）

投与群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象の発現時期	有害事象名（基本語）	発現日（導入期投与開始後●日目）	持続期間（日間）	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	治験薬に関する処置	転帰
導入期 MLN0002	[redacted]	日本人 女性 41 歳	維持期	紅斑	98	1	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			維持期	鼻咽頭炎	250	10	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
維持期 MLN0002			非盲検コホート	鼻咽頭炎	291	7	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			非盲検コホート	潰瘍性大腸炎	324	71	関連あり	高度	重篤	投与中止	回復
非盲検コホート MLN0002			非盲検コホート	ざ瘡	332	継続中	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	未回復

既往歴	合併症	併用薬
なし	鉄欠乏性貧血、好中球性皮膚症、痔核、骨粗鬆症、肝機能異常、毛包炎、皮脂欠乏症	プレドニゾロン、メサラジン、ビフィズス菌製剤（4）、ベタメタゾン、プレドニゾロンリン酸エステルナトリウム、ロペラミド塩酸塩、トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合剤、メトクロプラミド、オロパタジン塩酸塩、クエン酸第一鉄ナトリウム、大腸菌死菌・ヒドロコルチゾン、ナジフロキサシン、エソメプラゾールマグネシウム水和物、リセドロン酸ナトリウム水和物、ヘパリン類似物質、エルデカルシトール、クリンダマイシンリン酸エステル、非ピリン系感冒剤（4）

重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解	重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解
被験者は導入期終了時に完全 Mayo スコア 0 まで改善している。維持期に移行し、プレドニンの減量中に再燃傾向あり、軽症だが再燃と判断し、救済治療のため非盲検期に移行した。しかしその後症状は更に悪化した。導入期、維持期の薬剤は不明であるが実薬になって症状は悪化しているため、治験薬との因果関係は否定できないと判断した。	潰瘍性大腸炎は、再発・再燃及び寛解を繰り返す疾患であり、当該事象は原疾患の自然経過と考える。

表 2.7.6.9-62　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧
（非盲検コホートの安全性データの解析対象集団）（続き）

被験者識別コード：[redacted]（続き）

重篤な有害事象に関する経過	
2015/4/22	MLN0002（CCT-101）試験の同意を取得した。プレドニン 30 mg/日使用。
2015/5/7	導入期治験薬（MLN0002 DB）の投与を開始した（完全 Mayo スコア 6）。プレドニン 25 mg/日使用。
2015/7/15	導入期 10 週終了（完全 Mayo スコア 0）。プレドニン 20 mg/日に減量。
2015/8/12	維持期治験薬（MLN0002 DB）の投与を開始した。プレドニン 15 mg/日に減量。
2015/9/8	プレドニン 12.5 mg/日に減量。
2015/10/8	プレドニン 10 mg/日に減量。
2015/12/3	プレドニン 7.5 mg/日に減量。
2015/12/28	時々粘血便認め始める。
2016/1/8	粘血便が続き SF 実施。直腸下部の軽度びらん、粘膜血管透見不良、浮腫性変化の増悪あり、救済治療としてリンデロン坐剤使用（完全 Mayo スコア 5）。
2016/1/13	非盲検期に移行し、非盲検コホート治験薬（MLN0002）投与を開始した。
2016/2/24	便回数増悪、血便横ばい。やや再燃徴候あり、リンデロン坐剤を中止し、プレドネマ注腸に変更。
2016/3/25	下血、血便増悪傾向にあり SF 実施。直腸～S 状結腸まで連続性に易出血性、浮腫、びらん、潰瘍多発。潰瘍性大腸炎再燃、重症として治験中止。 LCAP、プレドニン点滴 40 mg/日を投与開始した（完全 Mayo スコア 12）。
2016/4/4	LCAP 3 回実施、プレドニン点滴 40 mg/日投与継続しているが改善認めず。3/25 内視鏡時の生検結果ではサイトメガロウイルスは陰性。
2016/4/5	SF 実施。前回に比べてやや浮腫性変化は改善あるもまだ活動性潰瘍、易出血性変化は残存しており内視鏡所見的には重症と判断。
2016/4/6	排便 19～23 回／日。プレドニン点滴 60 mg/日に増量。
2016/4/12	排便 15 回／日ほど。有形便見られるようになる。プレドニン経口 30 mg/日に減量。
2016/4/19	排便 10～13 回／日。プレドニン経口 20 mg/日に減量。
2016/4/22	SF 実施。前回より潰瘍は縮小傾向にあり改善傾向あるも、まだ自然出血する程度で重症度としては重症と判断。
2016/4/26	LCAP 10 回目で終了。
2016/4/28	ステロイド抵抗性、LCAP 効果不十分と判断し、ヒュミラ投与開始。
2016/5/3	下痢、出血ほぼ消失し、排便 3 回／日。プレドニン経口 15 mg/日へ減量。
2016/5/7	症状改善見られ、退院した。
2016/5/11	プレドニン経口 10 mg/日へ減量。
2016/5/25	プレドニン経口 5 mg/日へ減量。
2016/6/3	SF 実施。直腸から S 状結腸にかけて潰瘍多発していたが、ほぼ瘢痕化し介在する粘膜の浮腫や発赤も著明に改善、血管透見良好。寛解期と考え、本事象を回復と判断した。

表 2.7.6.9-62　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧
（非盲検コホートの安全性データの解析対象集団）（続き）

投与群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象の発現時期	有害事象名（基本語）	発現日（導入期投与開始後●日目）	持続期間（日間）	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	治験薬に関する処置	転帰
導入期 プラセボ	[redacted]	日本人 男性 57 歳	導入期	鼻咽頭炎	25	10	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			非盲検コホート	ウイルス性腸炎	177	7	関連あり	中等度	重篤	投与量変更せず	回復
維持期 プラセボ			非盲検コホート	静脈炎	178	2	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
非盲検 コホート MLN0002											

既往歴	合併症	併用薬
なし	高血圧、胃食道逆流性疾患、歯周炎	プレドニゾロン、メサラジン、オルメサルタン　メドキソミル・アゼルニジピン配合剤、オルメサルタン　メドキソミル、エソメプラゾールマグネシウム水和物、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、アレンドロン酸ナトリウム水和物、インダパミド

重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解	重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解
免疫力の低下により発現した可能性もあるため、治験薬との因果関係はありと判断した。	被験者は、長期間にわたる原疾患治療によって易感染状態であったことが推察され、本剤の免疫系への作用が寄与した可能性が考えられる。

表 2.7.6.9-62　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧
（非盲検コホートの安全性データの解析対象集団）（続き）

被験者識別コード：[redacted]（続き）

重篤な有害事象に関する経過	
2015/8/3	同意説明文書にて同意取得、Visit 1 実施。
2015/8/11	Visit 2 実施。治験薬の投与開始。
2015/10/19	Visit 5 実施。維持期へ組入れ。
2015/12/10	救済治療実施のため、維持期中止 Visit 実施。
2016/1/14	非盲検コホートへ移行。Visit 1x 実施。
2016/2/1	下痢症状が発現。
2016/2/3	下痢症状が改善しないため、当院受診。ウイルス性腸炎による脱水・下痢を契機とする起立性低血圧により意識消失し、検査のため救急外来受診となる。 同日、ウイルス性腸炎疑い（付随症状：脱水・下痢・低カリウム血症）の加療（絶食・補液）のため入院となる。 ラクテック注、ソルラクト D 輸液、KCL 注、オメプラゾール注 20 mg 投与開始。
2016/2/4	ビタメジン静注用、アスコルビン酸注射液 500 mg 投与開始。
2016/2/5	スローケー錠 600 mg 投与開始。
2016/2/9	ウイルス性腸炎及び付随症状改善のため、退院となる。

年齢：同意取得時の年齢、併用薬：同意取得時から重篤な有害事象の発現日前日（同一症例で複数の重篤な有害事象が発現した場合は最も遅い発現日前日）までの間に使用した薬剤、発現日：投与開始日を 1 日目として起算
事象名：MedDRA/J ver.19.0
総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15.3 から引用。

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の発現頻度をSOC、PTごとに表2.7.6.9-63に示した。

治験薬の投与中止に至った有害事象は18例（7.0%）に見られた。そののうち、2例以上に見られたものは潰瘍性大腸炎のみであり、13例（5.0%）に見られた。

表2.7.6.9-63　治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度
（非盲検コホートの安全性データの解析対象集団）

器官別大分類 基本語	MLN0002 n=258
有害事象発現例数	18 (7.0)
胃腸障害	15 (5.8)
潰瘍性大腸炎	13 (5.0)
上腹部痛	1 (0.4)
結腸異形成	1 (0.4)
臨床検査	2 (0.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.4)
好酸球数増加	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.4)
背部痛	1 (0.4)
筋骨格痛	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.4)
痒疹	1 (0.4)

数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver.19.0
総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15 Table 4.7oから引用

② 注目すべき有害事象

i） 感染症

「非盲検コホートの安全性データの解析対象集団」において、SOCが「感染症および寄生虫症」の有害事象は、150例（58.1%）に見られた。そのうち、PT別で3%以上に発現したものは鼻咽頭炎（36.8%）、インフルエンザ（5.0%）、胃腸炎（4.7%）、気管支炎（3.5%）、咽頭炎（3.5%）、感染性腸炎（3.1%）、扁桃炎（3.1%）であった。

SOCが「感染症および寄生虫症」の有害事象で、治験薬との因果関係が「関連あり」であったものは14例（5.4%）であり、2例以上で見られた事象は、鼻咽頭炎及び口腔ヘルペスであった。重篤な有害事象は、7例（2.7%）に見られ、そのうち4例（虫垂炎、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、感染性腸炎及びウイルス性腸炎が各1例）は治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された。また、SOCが「感染症および寄生虫症」の治験薬の投与中止に至った有害事象は見られなかった。

ii） 悪性腫瘍

「非盲検コホートの安全性データの解析対象集団」において、SOCが「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」の有害事象は5例に見られた。そのうち、前立腺癌の1例（被験者識別コード：[redacted]）及び大腸腺腫の1例（被験者識別コード：

[redacted] は、重篤な有害事象として報告された。前立腺癌の1例は治験薬との因果関係が「関連あり」と判断され、当該事象の詳細は表2.7.6.9-62に示した。

iii）注入に伴う反応関連の有害事象

非盲検コホートにおいて治験担当医師が注入に伴う反応と判断した有害事象（注入に伴う反応関連の有害事象）の発現頻度を表2.7.6.9-64に示した。

非盲検コホートでは9例（3.5%）に注入に伴う反応関連の有害事象が見られた。2例以上に見られた事象は、注射部位紅斑、悪心及び蕁麻疹であった。非盲検コホートで見られた注入に伴う反応関連の有害事象はすべて軽度であり、投与中止に至ったものはなかった。

表2.7.6.9-64　注入に伴う反応関連の有害事象の発現頻度
（非盲検コホートの安全性データの解析対象集団）

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

数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver.19.0
総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15 Table 4.11o から引用

（5）臨床検査値

非盲検コホートでは、血液学的検査、血液生化学検査又は血液凝固系検査のいずれも、各測定時点でのベースラインからの変化量の平均値に、臨床的に問題となる変化は見られなかった。

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

血液学的検査で最も多く見られた異常はリンパ球数500 / μL未満への減少であり、16例（6.3%）に見られた。

また、血液生化学検査の異常については、ALTが基準値上限の3倍超に上昇した被験者が2例、ASTが基準値上限の3倍超に上昇した被験者が1例見られた。

表 2.7.6.9-65　臨床検査値異常の発現頻度（非盲検コホートの安全性データの解析対象集団）

	MLN0002 n=258
ヘモグロビン ≤ 7 g/dL	6/255 (2.4)
リンパ球数 < 500/μL	16/255 (6.3)
白血球数 < 2000/μL	0
血小板 < 7.5 × 10^4/μL	0
好中球 < 1000/μL	4/255 (1.6)
ALT > 3.0 × ULN	2/255 (0.8)
AST > 3.0 × ULN	1/255 (0.4)
総ビリルビン > 2.0 × ULN	1/255 (0.4)
アミラーゼ > 2.0 × ULN	2/255 (0.8)

数字は例数、( ) 内は%
総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15 Table 3.3.1.1.5o から引用

(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) バイタルサイン及び体重

非盲検コホートでは、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、体温及び体重のいずれも、各測定時点でのベースラインからの変化量の平均値に、臨床的に問題となる変化は見られなかった。

2) 心電図

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

その他の被験者では、非盲検コホートで異常かつ臨床的に問題ありと判断された心電図所見は見られなかった。

3) PML チェックリスト

非盲検コホートでは、自覚症状チェックリスト陽性が 6 例見られた。これらの被験者のうち他覚所見チェックリストも陽性となった 2 例については、PML 独立判定委員会による評価を受けたが、PML は否定された。

他覚所見チェックリスト陽性となった 2 例の詳細を以下に示した。

被験者識別コード：[redacted]
年齢及び性別：43 歳、女性
事象名（PT）：浮動性めまい
治験薬との因果関係：関連なし
経過：

当該被験者は、導入期コホート 1 で本剤の投与を受けた後、非盲検コホートに移行し、非盲検下で本剤の投与を受けた。38x 週目の来院時の自覚症状チェックリストの「よくものにぶつかったり、字を書くのが難しく感じたことがありますか？」で「はい」となり、該当する他覚所見チェックリストでも陽性となったため、神経内科医による診察を受けた。その結果、脳 MRI に異常なく、神経学的異常というよりも薬剤の影響を疑うとの診断であった。当

該被験者はパロキセチン塩酸塩水和物を併用しており、ふらつきは併用薬によるものと治験担当医師により判断された。ふらつきは、その後処置なく回復した。

当該被験者については、本治験の症例評価アルゴリズムに従い、PML 独立判定委員会による評価を受けたが、主に脳 MRI の結果に基づき、PML は否定された。

被験者識別コード：[redacted]
年齢及び性別：71 歳、男性
事象名（PT）：脳神経炎
治験薬との因果関係：関連なし
経過：

当該被験者は、導入期コホート 1 で本剤の投与を受けた後、非盲検コホートに移行し、非盲検下で本剤の投与を受けた。30x 週目と 34x 週目の間に規定外来院し、自覚症状チェックリストの「継続的な視力低下、複視を最近経験しましたか？読書障害を最近経験しましたか？」で「はい」となり、該当する他覚所見チェックリストでも陽性となったため、神経内科医による診察を受けた。その結果、「左外転神経麻痺を考える所見と思われるが、MRI 上は動脈瘤や頭蓋内圧亢進を示唆する所見はなく、小脳テント縁に沿った腫瘍性変化も認めない。末梢神経障害と考えるが、理由・原因は不明であり、2〜3 週間程度の経過観察とする」との診断であり、PML は否定された。また、本治験の症例評価アルゴリズムに従い、PML 独立判定委員会による評価を受けたが、主に脳 MRI の結果に基づき、PML は否定された。

その後、他院神経内科に紹介され、入院となったことから、以下、重篤な有害事象に関する報告書に基づき経過を示した〔詳細は総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15.3 参照〕。

他院の退院後、診療情報提供書から下記情報を得た。
評価：
- 悪性腫瘍、肉芽腫性疾患、感染症は否定的
- 潰瘍性大腸炎との関連性が考えられる事象である
- 治療介入が遅いので、改善が乏しい可能性がある

治療：
- ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン 1000 mg/日 × 3 日）を 2 クール施行
  1 クール投与後、左眼窩痛の消失を認める
  2 クール投与後、眼球運動に関して部分的改善を確認
- 後療法としてプレドニゾロン 20 mg/日で投与継続
  引き続きフォローアップにて、ステロイド漸減中止していく方針

診療情報提供書より、左外転神経麻痺は潰瘍性大腸炎によるもので、治験薬との因果関係は否定的と判断した。また PML も存在せず、治験薬の効果が見込まれることから投与継続とした。その後、複視は未回復であるものの、目の動きは改善された（眼振：なし、眼球可動範囲：正常、視野狭窄：なし）こと、耳の聞こえも良くなり、頭痛も改善したことを確認した。

（7）追跡問診

本剤を少なくとも1回以上投与された被験者における追跡問診の結果を表2.7.6.9-66に示した。

表2.7.6.9-66　追跡問診（本剤を少なくとも1回以上投与された被験者）

	治験薬最終投与からの経過月数			
	6カ月	12カ月	18カ月	24カ月
癌の診断	0 / 80 (0.0)	0 / 52 (0.0)	0 / 26 (0.0)	0 / 8 (0.0)
大腸の dysplasia	0	0	0	0
大腸の癌	0	0	0	0
リンパ腫	0	0	0	0
その他の種類の癌	0	0	0	0
PML の診断	0 / 80 (0.0)	0 / 52 (0.0)	0 / 26 (0.0)	0 / 8 (0.0)
腸管切除	9 / 80 (11.3)	4 / 52 (7.7)	1 / 26 (3.8)	1 / 8 (12.5)
大腸切除	9 (100.0)	4 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)
小腸切除	0	1 (25.0)	0	0
入院を必要とする感染症	0 / 80 (0.0)	-	-	-
妊娠	1 / 25 (4.0)	-	-	-
女性パートナーの妊娠	0 / 50 (0.0)	-	-	-

数字は例数、( ) 内は%
総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15 Table 7.1.1.1o、Table 7.1.1.2o から引用

2.7.6.9.4.5 免疫原性の評価（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適切に行われた被験者における AVA 及び中和抗体の評価時点ごとの発現状況を表2.7.6.9-67に示した。

非盲検コホートのいずれかの時点で AVA 陽性が見られたのは9例（4.7%）であり、そのうち持続性陽性は2例（1.0%）、一過性陽性は7例（3.6%）であった。また5例（2.6%）が中和抗体も陽性であった。

AVA 陽性となった被験者で注入に伴う反応関連の有害事象を発現した被験者はいなかった。

表2.7.6.9-67　AVA 及び中和抗体の発現状況（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適切に行われた被験者）

	MLN0002
0週目	
例数	131
AVA 陰性	131 (100.0)
AVA 陽性	0
中和抗体陽性	0
0x 週目	
例数	131
AVA 陰性	127 (96.9)
AVA 陽性	4 (3.1)
中和抗体陽性	3 (2.3)

表 2.7.6.9-67　AVA 及び中和抗体の発現状況（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適切に行われた被験者）（続き）

	MLN0002
10x 週目	
例数	181
AVA 陰性	180 (99.4)
AVA 陽性	1 (0.6)
中和抗体陽性	1 (0.6)
30x 週目	
例数	147
AVA 陰性	146 (99.3)
AVA 陽性	1 (0.7)
中和抗体陽性	1 (0.7)
62x 週目	
例数	80
AVA 陰性	78 (97.5)
AVA 陽性	2 (2.5)
中和抗体陽性	0
94x 週目	
例数	35
AVA 陰性	35 (100.0)
AVA 陽性	0
中和抗体陽性	0
最終投与 16 週後	
例数	64
AVA 陰性	62 (96.9)
AVA 陽性	2 (3.1)
中和抗体陽性	0
非盲検コホートのいずれかの時点	
例数	193
AVA 陰性	184 (95.3)
AVA 陽性	9 (4.7)
持続性陽性	2 (1.0)
一過性陽性	7 (3.6)
中和抗体陽性	5 (2.6)

数字は例数、( ) 内は%
総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15 Table 5.1.1.1o、Table 5.1.1.3o から引用

2.7.6.9.4.6 非盲検コホートの結論

最長 94 週間の非盲検コホートで本剤を投与したときの忍容性は良好であり、安全性について大きな問題は見られなかった。

2.7.6.9.5 結論

中等症又は重症の日本人潰瘍性大腸炎患者を対象とした本剤の導入療法及び維持療法において、導入期の主要評価項目である 10 週目改善率については、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ず、本剤群のプラセボ群に対する優越性は検証されなかった。一方、維持期の主要評価項目である 60 週目寛解率については、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証され、抗 TNFα 抗体治療歴の有無にかかわらず、本剤群はプラセボ群を上回る結果が得られた。

導入期、維持期及び非盲検コホートにおける本剤の忍容性は良好であり、安全性について大きな問題は見られなかった。