2.7.6.10 海外第 III 相 導入・維持検証試験（C13006）

：添付資料番号 5.3.5.1-2（評価）

中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者を対象として、MLN0002（以下、本剤）300 mg を静脈内点滴投与したときの導入療法及び維持療法における有効性を無作為割付、二重盲検、プラセボ対照により検討した。あわせて、導入療法及び維持療法における本剤の安全性を検討した。

2.7.6.10.1 試験方法

2.7.6.10.1.1 概要

試験方法の概要を表 2.7.6.10-1 に示した。

表 2.7.6.10-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の標題	中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者を対象に MLN0002 の導入療法及び維持療法における有効性を検討する第 III 相、無作為割付、二重盲検、プラセボ対照試験
治験の目的	導入期 〔主目的〕 ・6 週目改善率注) を指標に、本剤導入療法の有効性を検討する。 注）改善率は、ベースライン（0 週目）から完全 Mayo スコアが 3 ポイント以上減少かつ 30%以上減少し、血便サブスコアがベースラインから 1 ポイント以上減少又は血便サブスコアが 1 以下となる被験者の割合と定義する。 〔副目的〕 ・6 週目寛解率注) を指標に、本剤導入療法の有効性を検討する。 注）寛解率は、完全 Mayo スコアが 2 以下かつすべてのサブスコアが 1 以下となる被験者の割合と定義する。 ・6 週目粘膜治癒率注) を指標に、本剤導入療法の有効性を検討する。 注）粘膜治癒率は、Mayo スコアの粘膜所見サブスコアが 1 以下となる被験者の割合と定義する。 〔安全性の目的〕 ・本剤導入療法の安全性を検討する。 〔探索的目的〕 ・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を対象に、本治験の主な評価項目について解析する。 ・併用薬を使用している被験者を対象に、本治験の主な評価項目について解析する。 維持期 〔主目的〕 ・52 週目寛解率を指標に、本剤維持療法の有効性を検討する。 〔副目的〕 ・持続改善率注) を指標に、本剤維持療法の有効性を検討する。 注）持続改善率は、6 及び 52 週目の両時点で、ベースライン（0 週目）から完全 Mayo スコアが 3 ポイント以上減少かつ 30%以上減少し、血便サブスコアがベースラインから 1 ポイント以上減少又は血便サブスコアが 1 以下となる被験者の割合と定義する。 ・52 週目粘膜治癒率を指標に、本剤維持療法の有効性を検討する。 ・持続寛解率注) を指標に、本剤維持療法の有効性を検討する。 注）持続寛解率は、6 及び 52 週目の両時点で、完全 Mayo スコアが 2 以下かつすべてのサブスコアが 1 以下となる被験者の割合と定義する。 ・52 週目ステロイドフリー寛解率注) を指標に、本剤維持療法の有効性を検討する。 注）ステロイドフリー寛解率は、ベースライン（0 週目）で経口副腎皮質ステロイドを使用していた被験者において、52 週目の時点で経口副腎皮質ステロイドの使用を中止しており、かつ寛解状態の被験者の割合と定義する。

表 2.7.6.10-1　試験方法の概要（続き）

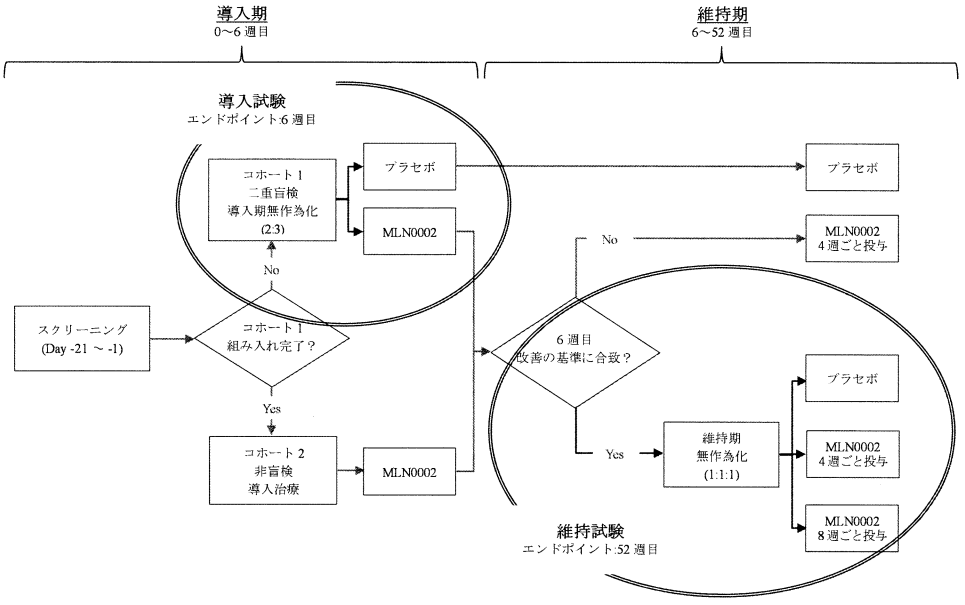
項　　目	内　　容
治験の目的（続き）	〔安全性の目的〕 ・本剤維持療法の安全性を検討する。 〔探索的目的〕 ・以下の項目を指標に、本剤維持療法の有効性を検討する。 ・疾患悪化までの期間 ・治療失敗までの期間 ・経口副腎皮質ステロイド使用量の減少 ・便中カルプロテクチン量の減少 ・52 週目の 90 日間ステロイドフリー寛解率 ・52 週目の 180 日間ステロイドフリー寛解率 ・14 週目改善率 ・抗 TNFα 抗体治療歴なしの被験者及び抗 TNFα 抗体治療失敗歴を有する被験者を対象に、本治験の主な評価項目について解析する。 ・併用薬を使用している被験者を対象に、本治験の主な評価項目について解析する。
治験の種類	第 III 相、導入・維持検証試験
治験デザイン	本治験は、導入期（0～6 週目）及び維持期（6～52 週目）で構成された。スクリーニングで適格と判定された被験者を導入期に組み入れた。 ＜導入期＞ コホート 1 及びコホート 2 から構成され、コホート 1 では、被験者をプラセボ群又は本剤群のいずれかに 2：3 の割合で無作為割付し、導入療法として二重盲検下で治験薬を投与した。コホート 1 の組入れ完了後にコホート 2 の組入れを行い、コホート 2 では、被験者を本剤群に割付し、導入療法として非盲検下で本剤を投与した。 ＜維持期＞ 導入期の結果に基づき、以下の治療を行った。 ・導入期でプラセボ群に割り付けられた被験者： 引き続きプラセボ群に割付し、維持療法として二重盲検下でプラセボを投与した。 ・導入期で本剤群に割り付けられ、改善の基準に合致した被験者： プラセボ群、本剤 Q4W 群又は本剤 Q8W 群のいずれかに 1：1：1 の割合で無作為割付し、維持療法として二重盲検下で治験薬を投与した。 ・導入期で本剤群に割り付けられ、改善の基準に合致しなかった被験者： 本剤 Q4W 群に割付し、維持療法として本剤を投与した。 以下に治験デザインの概略図を示した。 下図に示したとおり、導入期及び維持期とは本治験での運用面での呼称であり、導入試験及び維持試験とは有効性解析の実施上の呼称である。 

表 2.7.6.10-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象	1. 対象：潰瘍性大腸炎患者 （抗 TNFα 抗体治療歴がある患者数が、治験全体の計画被験者数の 50%を超えないよう被験者の組入れを行った） 2. 選択基準 以下のすべての条件を満たす者を対象とした。 (1) 年齢が 18 歳以上、80 歳以下の者。 (2) 自由意思による文書同意が得られる者。 (3) 女性の場合、次のいずれかに該当する者。 ・スクリーニング開始の 1 年以上前に閉経している者。 ・不妊手術を受けている者。 ・妊娠する可能性がある場合には、同意取得時から治験薬最終投与後 6 ヵ月まで、適切な避妊法を 2 種類併用することに同意する者、又は異性との性交を完全に絶つことに同意する者[注)]。 男性の場合、次のいずれかに該当する者〔不妊手術（精管切除術）歴は問わない〕。 ・治験期間中及び治験薬最終投与後 6 ヵ月まで、適切なバリア法による避妊の実施に同意する者。 ・異性との性交を完全に絶つことに同意する者。 注）本基準は、治験実施計画書改訂版 1（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）にて、「治験薬投与開始の 4 週間前から」から「同意取得時から」に変更された。 (4) 組入れの 6 ヵ月以上前に臨床所見及び内視鏡所見により潰瘍性大腸炎の診断が確定し、その診断が組織病理検査結果から裏づけられている者。 (5) 治験薬投与開始前 7 日以内の完全 Mayo スコアが 6 以上、12 以下、かつ粘膜所見サブスコアが 2 以上と定義される中等症又は重症の活動期の潰瘍性大腸炎である者。 (6) 潰瘍性大腸炎の病変が、直腸から結腸にかけて 15 cm 以上に及ぶ者。 (7) 広範囲の大腸炎又は全大腸炎の罹病期間が 8 年を超える場合、若しくは左側大腸炎の罹病期間が 12 年を超える場合は、スクリーニング開始前 12 ヵ月以内にサーベイランス大腸内視鏡検査を実施したことが文書により確認できる者（スクリーニング期間に実施してもよい）。 (8) 結腸直腸癌の家族歴がある者、結腸直腸癌リスクが増加する病歴がある者、年齢が 50 歳を超える者、又は結腸直腸癌に関するその他の既知の危険因子を有する者のいずれかに該当する場合、結腸直腸癌検診の最新結果が得られている者（スクリーニング期間に実施してもよい）。 (9) 過去 5 年間に、少なくとも以下の 1 剤について、効果不十分、効果減弱又は不耐であった者。 ・免疫調節薬： ・AZA（1.5 mg/kg 以上）又は 6-MP（0.75 mg/kg 以上）を 8 週間投与したにもかかわらず、持続的に疾患活動性を示す徴候及び症状が見られた場合。 ・少なくとも 1 つの免疫調節薬について、悪心／嘔吐、腹痛、膵炎、肝機能検査異常、リンパ球減少、TPMT 遺伝子変異及び感染症等に起因する不耐が見られた場合。 ・抗 TNFα 抗体： ・インフリキシマブについて、4 週間の導入療法（5 mg/kg を 2 週間以上の間隔をあけて 2 回静脈内投与）を実施したにもかかわらず、持続的に疾患活動性を示す徴候及び症状が見られた場合。 ・効果が見られた後の維持療法中に症状の再燃が見られた場合（投与中止した場合の症状の再燃は該当しない）。 ・インフリキシマブについて、投与時反応、脱髄疾患、うっ血性心不全及び感染症等に起因する不耐が見られた場合。 ・副腎皮質ステロイド（米国以外[注)]）： ・導入療法として、プレドニゾン 30 mg/日の 2 週間経口投与又は 1 週間静脈内投与に相当する治療を 4 週間実施したにもかかわらず、持続的に疾患活動性を示す徴候及び症状が見られた場合。 ・プレドニゾン 10 mg/日の経口投与に相当する投与量以下への漸減を 2 回失敗した場合。

表 2.7.6.10-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象（続き）	・副腎皮質ステロイドについて、クッシング症候群、骨減少症／骨粗鬆症、高血糖、不眠症及び感染症等に起因する不耐が見られた場合。 注）本基準は、治験実施計画書改訂版 2（米国のみに適用：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）にて削除され、米国では免疫調節薬又は抗 TNFα 抗体による失敗歴がある被験者のみを対象とすることに変更された。 (10) 以下の薬物治療を受けていてもよい。 ・5-ASA 経口剤。ただし、組入れ前 2 週間は一定用量とする。 ・副腎皮質ステロイド経口剤（プレドニゾン 30 mg/日以下、又は等量の副腎皮質ステロイド）。ただし、副腎皮質ステロイド投与が既に開始されている場合は組入れ前 4 週間、漸減中の場合は組入れ前 2 週間は一定用量とする。 ・プロバイオティクス（カルチュレル、Saccharomyces boulardii 等）。ただし、組入れ前 2 週間は一定用量とする。 ・慢性下痢に対する止瀉薬（ロペラミド、アトロピン含有ジフェノキシレート等）。 ・AZA 又は 6-MP。ただし、組入れ前 8 週間は一定用量とする（米国ではコホート 1 のみ許容）。 3. 除外基準 以下の条件のいずれかに抵触する者は対象から除外した。 胃腸関連の除外基準 (1) スクリーニング検査時に腹部膿瘍又は中毒性巨大結腸がある者。 (2) 広範な結腸切除、結腸の亜全摘又は全摘を受けた者。 (3) 回腸造瘻術又は結腸造瘻術を受けた者、若しくは腸の器質的症候性狭窄がある者。 (4) 組入れ前 30 日以内に以下のいずれかによる基礎疾患治療を受けた者。 ・本治験で許容されているもの以外の非生物学的製剤（シクロスポリン、サリドマイド等） ・治験用の非生物学的製剤 ・既承認の非生物学的製剤の治験での使用 (5) 組入れ前 60 日以内に以下のいずれかの投与を受けた者[注)]。 ・インフリキシマブ ・他の治験用又は既承認の生物学的製剤 注）本基準は、治験実施計画書改訂版 1（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）にて、「90 日以内」から「60 日以内」に変更された。 (6) ナタリズマブ、エファリズマブ又はリツキシマブの投与歴がある者[注)]。 注）本基準は、治験実施計画書改訂版 3（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）及び治験実施計画書改訂版 4（米国のみに適用：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）にて、「エファリズマブ」が追加された。 (7) 治験薬投与開始前 2 週以内に 5-ASA 又は副腎皮質ステロイドの注腸剤／坐剤を使用した者。 (8) 組入れ前 60 日以内にクロストリジウム・ディフィシレ、又は 30 日以内にその他の腸病原体への感染が確認された者、又はこれらの感染に対する治療を受けた者。 (9) 治験期間中に潰瘍性大腸炎に対する外科的介入が必要又は必要になる可能性がある者。 (10) 腺腫様結腸ポリープの既往又は合併があり、それが未切除である者。 (11) 結腸粘膜異形成の既往又は合併がある者。 (12) クローン病又は indeterminate colitis と診断された者。 感染症関連の除外基準 (1) 慢性的な HBV 又は HCV 感染が見られる者。 (2) 活動性又は潜伏性結核を有することが以下のいずれかで確認された者（治療歴の有無は問わない）。 ・結核の既往がある ・組入れ前 1 ヵ月以内の結核菌反応検査陽性 ・組入れ前 3 ヵ月以内の胸部 X 線検査で活動性又は潜伏性結核を除外できない場合 (3) 先天性又は後天性免疫不全症（分類不能な免疫不全症、HIV 感染、臓器移植等）を有する者。 (4) 治験薬投与開始前 30 日以内にインフルエンザワクチンを除く生ワクチン接種を受けた者。 (5) 組入れ前 30 日以内に臨床的に問題となる腸管外感染症（肺炎、腎盂腎炎等）が見られた者。

表 2.7.6.10-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象（続き）	一般的除外基準 (1) 本剤の投与を受けたことがある者。 (2) スクリーニング期間中に授乳中の女性又は血清妊娠検査が陽性の女性、若しくは治験薬投与開始前の尿妊娠検査が陽性の女性。 (3) 治験結果に影響を及ぼす又は被験者の安全性を損なう可能性があると治験担当医師により判断された、不安定な又はコントロール不良の心血管、肺、肝、腎、消化器、泌尿生殖器、血液学、凝固、免疫学、内分泌／代謝、又は他の内科疾患を有する者。 (4) 組入れ前 30 日以内に全身麻酔を要する手術を受けた者、又は治験期間中に大手術を受ける予定がある者。 (5) 下記以外の悪性腫瘍の既往がある者。 ・適切に治療された限局性皮膚基底細胞癌。 ・適切に治療され、組入れ前少なくとも 1 年間再発が見られない皮膚扁平上皮癌[注 1)]。 ・適切に治療された子宮頚部上皮内癌の既往があり、組入れ前少なくとも 3 年間再発が見られない[注 2)]。 かなり以前の悪性腫瘍の既往（治療後、再発なく 10 年超経過等）がある被験者の場合は、悪性腫瘍の種類及び受けた治療の性質に基づき、治験依頼者と協議し、適格性を判断する。 注 1）本基準は、治験実施計画書改訂版 3（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）及び治験実施計画書改訂版 4（米国のみに適用：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）にて、「非メラノーマ性皮膚癌」から「皮膚扁平上皮癌」に変更された。また、かなり以前の悪性腫瘍の既往がある被験者の場合は、組入れを考慮できることとした。 注 2）本基準は、治験実施計画書改訂版 1（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）にて、「1 年間」から「3 年間」に変更された。 (6) 重大な神経障害（脳卒中、多発性硬化症、脳腫瘍及び神経変性疾患を含む）の既往がある者。 (7) 治験薬投与開始前の PML 自覚症状チェックリストで、何らかの自覚症状が見られた者。 (8) スクリーニング期間中に以下のいずれかの臨床検査値異常が見られた者。 ・ヘモグロビン　8 g/dL 未満 ・白血球数　3×10^9/L 未満 ・リンパ球数　0.5×10^9/L 未満 ・血小板数　100×10^9/L 未満、又は 1200×10^9/L 超 ・ALT 又は AST　基準値上限の 3 倍超 ・ALP　基準値上限の 3 倍超 ・血清クレアチニン　基準値上限の 2 倍超 (9) 組入れ前 1 年以内に、アルコール依存症又は不正薬剤使用の既往又は合併がある者。 (10) 治験手順を遵守できないと治験担当医師により判断された精神病性障害を有する者。 (11) 規定の来院ができない又は治験手順を遵守できないと判断された者。

表 2.7.6.10-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
計画被験者数	＜導入期＞ 合計 826 例 コホート 1（導入試験）：無作為割付被験者数として 375 例（プラセボ群 150 例、本剤群 225 例） コホート 2：451 例（最大 100 例追加あり） 【導入期の計画被験者数の設定根拠】 コホート 1（導入試験）では、主要評価項目である 6 週目改善率をプラセボ群及び本剤群でそれぞれ 35%及び 53%、副次評価項目である 6 週目寛解率をそれぞれ 15%及び 29%、6 週目粘膜治癒率をそれぞれ 8%及び 20%と想定した。このとき、上記の想定値を用い、有意水準を 5%とし、合計被験者数を 375 例（プラセボ群 150 例、本剤群 225 例）とした場合の各評価項目の検出力は改善率で 93%、寛解率で 89%及び粘膜治癒率で 90%となる。 コホート 2 では、維持試験で十分な検出力を得るための被験者数として 451 例と設定した。 ＜維持期＞ 維持試験：無作為割付被験者数として 372 例（プラセボ群、本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群、各 124 例） 【維持期の計画被験者数の設定根拠】 導入期（コホート 1 及びコホート 2）で本剤投与を受けた被験者で改善が見られる被験者の割合を 55%と想定した場合、導入期の 6 週目に本剤群で改善を達成する被験者数は約 372 例となる。 維持試験では、十分な検出力が得られると想定される約 372 例を確保するために、導入期で全般的な改善率及び脱落率について、定期的にモニタリングを行い、最大 100 例を導入期のコホート 2 に追加することが可能であった。 導入期に本剤投与を受け、6 週目で改善を達成したすべての被験者をプラセボ、本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群に 1：1：1 の割合で無作為割付することとした。 維持試験の計画被験者数 372 例（1 群 124 例）では、有意水準を両側 5%とし、主要評価項目である 52 週目寛解率をプラセボ群及び本剤群でそれぞれ 30%及び 50%、副次評価項目である持続改善率をそれぞれ 14%及び 37%、52 週目粘膜治癒率をそれぞれ 25%及び 50%、持続寛解率をそれぞれ 7%及び 20%、52 週目ステロイドフリー寛解率をそれぞれ 9%及び 25%とした場合の各評価項目の検出力は、寛解率で 90%、持続改善率で 98%、粘膜治癒率で 98%、持続寛解率で 85%及びステロイドフリー寛解率で 70%となる。

表 2.7.6.10-1　試験方法の概要（続き）

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td>投与方法・
投与量及び
投与期間</td><td>導入期及び維持期における投与量及び投与方法をそれぞれ下表に示した。
なお、導入期がプラセボ群の被験者は、維持期においてもプラセボ（生理食塩水）を維持期終了まで投与した。また、導入期が本剤群で、6 週目に改善が見られなかった被験者は、維持期で本剤 300 mg を 4 週ごとに維持期終了まで投与した。

＜導入期＞
<table>
<tr><th>コホート</th><th>投与量</th><th>投与方法</th></tr>
<tr><td>1</td><td>プラセボ又は
本剤 300 mg</td><td>プラセボ（生理食塩水）又は MLN0002 300 mg を 0 及び 2 週目（計 2 回）に、30～60 分かけて静脈内点滴投与する。</td></tr>
<tr><td>2</td><td>本剤 300 mg</td><td>MLN0002 300 mg を 0 及び 2 週目（計 2 回）に、30～60 分かけて静脈内点滴投与する。</td></tr>
</table>
＜維持期＞
<table>
<tr><th>投与群</th><th>投与量</th><th>投与方法</th></tr>
<tr><td>プラセボ</td><td>－</td><td>プラセボ（生理食塩水）を 4 週ごと（6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46 及び 50 週目の計 12 回）に 30～60 分かけて静脈内点滴投与。</td></tr>
<tr><td>Q4W</td><td>本剤 300 mg</td><td>MLN0002 300 mg を 4 週ごと（6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46 及び 50 週目の計 12 回）に 30～60 分かけて静脈内点滴投与。</td></tr>
<tr><td>Q8W</td><td>本剤 300 mg</td><td>MLN0002 300 mg を 8 週ごと（6, 14, 22, 30, 38 及び 46 週目の計 6 回）に、プラセボ（生理食塩水）を 8 週ごと（10, 18, 26, 34, 42 及び 50 週目の計 6 回）に 30～60 分かけて静脈内点滴投与。</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>評価項目及び
評価基準</td><td>＜導入期＞
<u>有効性</u>
1. 主要評価項目
・6 週目改善率
2. 副次評価項目
・6 週目寛解率
・6 週目粘膜治癒率
3. 探索的評価項目
・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主な有効性評価項目
・併用薬を使用している被験者における主な有効性評価項目
・6 週目 IBDQ スコアのベースラインからの変化量
<u>安全性</u>
有害事象、重篤な有害事象、バイタルサイン、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、血液凝固系検査及び尿検査）、AVA 及び心電図

＜維持期＞
<u>有効性</u>
1. 主要評価項目
・52 週目寛解率
2. 副次評価項目
・持続改善率
・52 週目粘膜治癒率
・持続寛解率
・52 週目ステロイドフリー寛解率</td></tr>
</table>

表 2.7.6.10-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
評価項目及び評価基準（続き）	3. 探索的評価項目 ・疾患悪化までの期間 ・治療失敗までの期間 ・経口副腎皮質ステロイド使用量の減少 ・便中カルプロテクチン量の減少 ・52 週目の 90 日間ステロイドフリー寛解率 ・52 週目の 180 日間ステロイドフリー寛解率 ・14 週目改善率 ・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主な有効性評価項目 ・併用薬治療の有無別の主な有効性評価項目 ・6、30 及び 52 週目 IBDQ スコアのベースラインからの変化量 安全性 有害事象、重篤な有害事象、バイタルサイン、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、血液凝固系検査及び尿検査）、心電図及び AVA
解析方法	1. 解析対象集団 ＜導入期＞ 本治験では導入期の解析対象集団として、「導入試験の ITT 解析対象集団」、「導入試験の治験実施計画書に適合した対象集団」、「導入期の安全性データの解析対象集団」及び「導入試験を完了した対象集団」の 4 種類の解析対象集団を設けた。 導入試験における有効性の解析の主たる解析対象集団として用いる「導入試験の ITT 解析対象集団」は「コホート 1 で無作為割付され、治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者」として定義した。「導入試験の治験実施計画書に適合した対象集団」は「事前に定められた治験実施計画書の規定を満たした被験者」と定義した。「導入期の安全性データの解析対象集団」は「コホート 1 又はコホート 2 で導入期の治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者」と定義した。「導入試験を完了した対象集団」は「コホート 1 で無作為割付され、治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者のうち、対象となる評価項目（完全 Mayo スコア）について、ベースライン時（0 週目）に評価され、かつ 6 週目の評価が行われた被験者」と定義した。 ＜維持期＞ 維持期では、「維持試験の ITT 解析対象集団」、「維持試験の治験実施計画書に適合した対象集団」、「維持期の安全性データの解析対象集団」及び「維持試験を完了した対象集団」の 4 種類の解析対象集団を設けた。 維持試験における有効性の解析の主たる解析対象集団として用いる「維持試験の ITT 解析対象集団」は「導入期に本剤が投与され、6 週目に改善の基準に合致して無作為割付され、維持期の治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者」と定義した。「維持試験の治験実施計画書に適合した対象集団」は「事前に定められた治験実施計画書の規定を満たした被験者」として定義した。「維持期の安全性データの解析対象集団」は「治験期間中（0～66 週目）に治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者」と定義した。「維持試験を完了した対象集団」は「維持試験の ITT 解析対象集団のうち、対象となる評価項目（完全 Mayo スコア）について、ベースライン時（0 週目）に評価され、かつ 52 週目の評価が行われた被験者」と定義した。 2. 有効性 ＜導入期＞ (1) 主要評価項目 6 週目改善率について、本剤群とプラセボ群の比較を行った。経口副腎皮質ステロイド併用の有無及び抗 TNFα 抗体治療歴の有無又は免疫調節薬（AZA 又は 6-MP）併用の有無を層別因子とした CMH カイ二乗検定を行い、p 値、投与群間差及びその両側 95%信頼区間を算出した。また、調整済み相対リスク及びその両側 95%信頼区間を算出した。有意水準は 5%とした。

表 2.7.6.10-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法 （続き）	(2) 副次評価項目 6 週目寛解率及び 6 週目粘膜治癒率について、主要評価項目と同様の解析を行った。ただし、導入期全体の第 1 種の過誤確率を 5%に保つため、閉手順により解析を行い、1 番目の副次評価項目は、主要評価項目において本剤群とプラセボ群の差が有意な場合のみ検定し、2 番目の副次評価項目は、1 番目の副次評価項目において本剤群とプラセボ群の差が有意な場合のみ検定することとした。副次評価項目の解析の順序については、データ固定前に統計解析計画書に規定した。 ＜維持期＞ (1) 主要評価項目 52 週目寛解率について、本剤 Q4W 群とプラセボ群及び本剤 Q8W 群とプラセボ群の対比較を行った。2 つの比較を行うことから、維持期全体の第 1 種の過誤確率を 5%に保つために、Hochberg 法を適用した。2 つの比較について、両者ともに $p \leq 0.05$ の場合は両者とも有意と宣言でき、一方が $p > 0.05$ で他方が $p \leq 0.025$ であった場合は後者のみが有意と宣言できることとした。両者ともに有意でなかった場合は、以降の副次評価項目の検定は行わないこととした。2 つの比較のうち、少なくとも 1 つが有意であった場合に、逐次手順により副次評価項目の解析を行うこととした。 主要評価項目の 2 つの比較について、導入期のコホート、経口副腎皮質ステロイド併用の有無及び抗 TNFα 抗体治療歴の有無又は免疫調節薬（AZA 又は 6-MP）併用の有無を層別因子とした CMH カイ二乗検定を行い、p 値、投与群間差及びその両側 95%信頼区間を算出した。また、調整済み相対リスク及びその両側 95%信頼区間を算出した。有意水準は 5%とした。 (2) 副次評価項目 4 つの副次評価項目（持続改善率、52 週目粘膜治癒率、持続寛解率、52 週目ステロイドフリー寛解率）について、主要評価項目と同様の解析を行った。各用量に対する 2 つの対比較について、全体の第 1 種の過誤確率を 5%に保つために、Hochberg 法を適用した。また、閉手順により解析を行い、1 番目の副次評価項目は、主要評価項目において本剤群の少なくとも 1 つとプラセボ群の差が有意な場合のみ検定することとした。2 番目の副次評価項目は、1 番目の副次評価項目で本剤群の少なくとも 1 つとプラセボ群の差が有意な場合のみ検定することとした。以降同様に逐次解析を行った。副次評価項目の解析の順序については、データ固定前に統計解析計画書に規定した。 3. 安全性 導入期の安全性評価は「導入期の安全性データの解析対象集団」を対象とし、維持期の安全性評価は導入期も含めた「維持期の安全性データの解析対象集団」を対象として下記の集計を行った。 (1) 有害事象 有害事象は MedDRA/J ver. 14.0 で読み替え、SOC 及び PT で要約した。 有害事象の治験薬との因果関係は、「関連あり」と「関連なし」の 2 分類で判定した。有害事象とは、治験薬投与開始から 66 週目（安全性の最終評価時点）までに発現した事象及びベースライン時に見られ、ベースライン後に悪化したか又は治験薬と関連ありと判定された事象とした。有害事象について、すべての有害事象、因果関係が「関連あり」である有害事象、程度別、死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象について、SOC 及び PT 別に頻度集計を投与群別に行った。 (2) バイタルサイン、身体所見、神経学的所見、心電図所見、臨床検査値及び免疫原性 臨床的に問題となる変化又は異常について評価した。臨床検査値の異常については、事前に規定した異常の基準に基づき評価した。また、免疫原性について、AVA 及び中和抗体の発現状況を要約した。
実施国及び 実施施設数	米国、カナダ、ヨーロッパ、アジア、オーストラリアを含む世界 34 ヵ国、 211 施設
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.10.1.2 試験スケジュール

導入期及び維持期の試験スケジュールをそれぞれ表 2.7.6.10-2 及び表 2.7.6.10-3 に示した。

表 2.7.6.10-2　試験スケジュール（導入期）

治験手順 [1]	スクリーニング		導入期治験薬投与		観察	
	Day -21～-1	組入れ前 7 日以内 [2]	Week 0/Day 1	Week 2/Day 15 (± 2 days)	Week 4/Day 29 (± 2 days)	Week 6[3]/Day 43 (± 3 days)
同意取得	X					
ウォレットカード	X					
人口統計学的データ、喫煙歴、既往歴 [4]、前治療、潰瘍性大腸炎病歴	X					
診察 [5]	X		X[6]	X[6]		X
神経学的検査 [5]	X					X
バイタルサイン [7]	X		X[6]	X[6]	X	X
PML チェックリスト	X			X[6]		X
患者日誌の指導	X					
患者日誌		X	X[6]	X[6]	X	X
併用薬	X[8]		X	X	X	X
併用療法	X[8]		X	X	X	X
無作為割付			X[6]			
治験薬投与			X	X		
完全 Mayo スコア		X[9]				X
部分 Mayo スコア			X[6]	X[6]	X	
IBDQ	X					X
SF-36	X					X
EQ-5D	X					X
便検体採取	X					
心電図	X					X
結核スクリーニング	X					
胸部 X 線 [10]	X					
有害事象 [11]			X	X	X	X
重篤な有害事象 [12]	X		X	X	X	X
検体採取						
妊娠検査 [13]	X		X[6]	X[6]		X
HBV、HCV、HIV スクリーニング	X					

表 2.7.6.10-2　試験スケジュール（導入期）（続き）

治験手順 [1]	スクリーニング		導入期治験薬投与		観察	
	Day -21～-1	組入れ前 7 日以内 [2]	Week 0/Day 1	Week 2/Day 15 (± 2 days)	Week 4/Day 29 (± 2 days)	Week 6[3]/Day 43 (± 3 days)
JCV DNA	X					X
ファーマコゲノミクス			X[6]			
血液生化学検査	X		X[6]	X[6]	X	X
血液学的検査	X		X[6]	X[6]	X	X
血液凝固系検査	X					X
尿検査	X		X[6]			X
血清バイオマーカー			X[6]			X
薬力学（米国の被験者のみ）			X[14]			X[14]
薬物動態						
投与前			X[14]	X[14]		X[14]
投与後			X[15]	X[15]		
投与期間中随時					X	
AVA			X[14]			X[14]
軟性 S 状結腸鏡検査		X[9]				X
便中カルプロテクチン	X					X

1) 理由にかかわらず、治験中止した被験者では、早期中止時及び最終安全性評価の来院を完了することとした（維持期の試験スケジュール参照）。疾患悪化により規定外の来院があった被験者では、規定外来院時の評価を完了することとした（維持期の試験スケジュール参照）。
2) 組入れは、導入期の治療群に割り付けられた時点と定義した。
3) 6 週目に被験者は維持期に移行するが、本試験スケジュールは 6 週目の治験薬投与前までの手順を示した。
4) 既往歴には治験薬投与開始前までのスクリーニング期間に見られたものも含めることとした。
5) 臨床的に問題となる所見は、スクリーニング時では既往歴として、治験薬投与開始後では有害事象として記録した。
6) 投与前に実施することとした。
7) 身長及び体重はスクリーニング時に測定し、体重は 0、2、4 及び 6 週目にも測定した。治験薬投与日では、バイタルサイン及び体重は治験薬投与前に測定することとした。
8) 併用薬及び併用療法は治験薬投与開始 14 日前から調査した。
9) スクリーニングで適格性の判断に必要な完全 Mayo スコアの評価は組入れ前 7 日以内に完了することとした。1 日目（0 週目）に得られた部分 Mayo スコアとスクリーニングでの粘膜所見サブスコアを合算して算出されたベースライン（0 週目）の完全 Mayo スコアは、6 週目での改善を検討するための 6 週目の完全 Mayo スコアと、52 週目での改善を検討するための 52 週目の完全 Mayo スコアと比較した。
10) 胸部 X 線は、組入れ前 3 ヵ月以内に実施されていない場合、結核を除外するためにスクリーニング時に実施した。
11) 非重篤の有害事象の収集は、治験薬投与開始から 66 週目の最終安全性評価日又は C13008 試験に組み入れられるまで規定どおりに行うこととした。
12) 重篤な有害事象の収集は同意取得から 66 週目の最終安全性評価日又は C13008 試験に組み入れられるまで規定どおりに行うこととした。
13) すべての女性被験者で、スクリーニング時に血清妊娠検査を実施し、尿妊娠検査を各治験薬投与前に完了することとした。
14) 投与前の薬物動態及び薬力学（米国の被験者のみ）、及び AVA の検体採取は、治験薬投与前 30 分以内に実施した。
15) 投与後の薬物動態の検体採取は、点滴終了時点にできるだけ近く、点滴開始後 2 時間以内に実施することとした。

表 2.7.6.10-3　試験スケジュール（維持期）

治験手順 [2]	維持期治験薬投与											治験終了時 [1]		規定外来院（潰瘍性大腸炎の悪化）
	Week 6[3]/ Day 43 (± 3 days)	Weeks (± 1 week)										Week 52/ 早期中止 (± 1 week)	Week 66/ 最終安全性評価 (± 2 weeks)	
		10	14	18	22	26	30	34	38	42	46	50			
診察 [4]					X[5]				X[5]				X	X	X
神経学的検査 [4]					X[5]				X[5]				X	X	
バイタルサイン [6]		X[5]	X[5]	X[5]	X[5]	X[5]	X[5]	X[5]	X[5]	X[5]	X[5]	X[5]	X	X	X
PML チェックリスト		X[5]	X[5]	X[5]	X[5]	X[5]	X[5]	X[5]	X[5]	X[5]	X[5]	X[5]	X	X	
患者日誌		X[5]	X[5]	X[5]	X[5]	X[5]	X[5]	X[5]	X[5]	X[5]	X[5]	X[5]	X		X
併用薬		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
併用療法		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
無作為割付	X														
治験薬投与	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
完全 Mayo スコア													X		
部分 Mayo スコア		X[5]	X[5]	X[5]	X[5]	X[5]	X[5]	X[5]	X[5]	X[5]	X[5]	X[5]			X
IBDQ							X[5]						X		
SF-36							X[5]						X		
EQ-5D							X[5]						X		
心電図													X	X	
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
重篤な有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
検体採取															
妊娠検査 [7]		X[5]	X[5]	X[5]	X[5]	X[5]	X[5]	X[5]	X[5]	X[5]	X[5]	X[5]	X	X	
JCV DNA			X[5]		X[5]		X[5]		X[5]		X[5]		X		
血液生化学検査			X[5]		X[5]		X[5]		X[5]		X[5]		X	X	X
血液学的検査			X[5]		X[5]		X[5]		X[5]		X[5]		X	X	X
血液凝固系検査						X[5]							X		
尿検査													X		
血清バイオマーカー					X[5]				X[5]				X		
薬力学（米国の被験者のみ）													X		
薬物動態															
投与前 [8]			X		X				X		X				
投与後 [9]	X				X						X				

表 2.7.6.10-3　試験スケジュール（維持期）（続き）

治験手順 [2]	維持期治験薬投与												治験終了時 [1]		規定外来院（潰瘍性大腸炎の悪化）
	Week 6[3]/ Day 43 (± 3 days)	Weeks (± 1 week)											Week 52/ 早期中止 (± 1 week)	Week 66/ 最終安全性評価 (± 2 weeks)	
		10	14	18	22	26	30	34	38	42	46	50			
投与期間中随時													X		X
AVA			X[8]			X[8]			X[8]				X	X	X
軟性 S 状結腸鏡検査													X		
便中カルプロテクチン							X						X		

1) 52 週目／早期中止時の評価終了後、被験者は C13008 試験（長期安全性試験）に移行可能であった。C13008 試験に組み入れられなかった被験者は、66 週目／最終安全性評価を行うこととした。これらの被験者は更に 2 年間の追跡調査を行うこととした。

2) 治験中止となった被験者は、理由にかかわらず早期中止時評価を行った。C13008 試験に組み入れられなかった被験者は、66 週目／最終安全性評価を行うこととした。これらの被験者は更に 2 年間の追跡調査を行うこととした。

3) 6 週目にすべての被験者が無作為割付又は維持期の投与群に割り付けられた。

4) 臨床的に問題となる所見は有害事象として記録した。

5) 投与前に実施することとした。

6) 体重は 10、14、18、22、26、30、34、38、42、46 及び 50 週目の治験薬投与前に測定した。バイタルサインは治験薬投与日の投与前に測定した。

7) すべての女性被験者で、尿妊娠検査を各治験薬投与前に完了することとし、スクリーニング時、52 週目／早期中止時及び 66 週目／最終安全性評価時に血清妊娠検査を実施することとした。

8) 投与前の薬物動態及び AVA の検体採取は、治験薬投与前 30 分以内に実施した。

9) 投与後の薬物動態の検体採取は、点滴終了時点にできるだけ近く、点滴開始後 2 時間以内に実施することとした。

2.7.6.10.2 試験成績（導入期）

2.7.6.10.2.1 被験者の構成及びデータの取扱い

（1）被験者の内訳とその取扱い

被験者の内訳及び解析対象集団を表 2.7.6.10-4 に示した。

本治験の導入期に組み入れられた被験者は 895 例（コホート 1：374 例、コホート 2：521 例）であった。コホート 1 に組み入れられた 374 例は、プラセボ群及び本剤群に無作為割付され、全例が二重盲検下で治験薬を投与された。コホート 2 の本剤群に組み入れられた 521 例全例に非盲検下で治験薬が投与された。導入期に治験薬が投与された 895 例のうち、838 例（94%）が導入期を完了し、57 例（6%）が治験中止となった。主な治験中止理由は有効性の欠如 21 例（コホート 1 のプラセボ群 5 例、本剤群 2 例及びコホート 2 の本剤群 14 例）、自発的な中止 15 例（コホート 1 のプラセボ群 3 例、本剤群 4 例及びコホート 2 の本剤群 8 例）、有害事象 11 例（コホート 1 のプラセボ群 4 例及びコホート 2 の本剤群 7 例）であった。

コホート 1 で無作為割付された 374 例全例が「導入試験の ITT 解析対象集団」に採用され、「導入試験の治験実施計画書に適合した対象集団」には 353 例が採用された。コホート 1 で無作為割付され治験薬が投与された 374 例及びコホート 2 に組み入れられ治験薬が投与された 521 例が「導入期の安全性データの解析対象集団」に採用された。

表 2.7.6.10-4　被験者の内訳及び解析対象集団－導入期（導入期に組み入れられた全例）

	導入期 コホート 1 ITT 解析対象集団 [1]		導入期 コホート 2 [2] 非盲検	MLN0002	
	プラセボ	MLN0002	MLN0002	合計	合計
	n=149	n=225	n=521	n=746	n=895
導入期に組み入れられた被験者	149	225	521	746	895
導入期の解析対象集団					
安全性データの解析対象集団	149 (100)	225 (100)	521 (100)	746 (100)	895 (100)
ITT 解析対象集団	149 (100)	225 (100)	-	225 (30)	374 (42)
治験実施計画書に適合した対象集団	138 (93)	215 (96)	-	215 (29)	353 (39)
導入期を完了した被験者 [3]	135 (91)	218 (97)	485 (93)	703 (94)	838 (94)
導入期の治験中止理由	14 (9)	7 (3)	36 (7)	43 (6)	57 (6)
有害事象	4 (3)	0	7 (1)	7 (< 1)	11 (1)
治験実施計画書からの逸脱	1 (< 1)	1 (< 1)	6 (1)	7 (< 1)	8 (< 1)
有効性の欠如	5 (3)	2 (< 1)	14 (3)	16 (2)	21 (2)
治験依頼者の決定	0	0	0	0	0
自発的な中止	3 (2)	4 (2)	8 (2)	12 (2)	15 (2)
追跡不能	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
その他	0	0	0	0	0

数字は例数、( ) 内は%

1) 導入期において二重盲検下で本剤群又はプラセボ群に無作為割付されたすべての被験者はコホート 1 に組み入れられた。

2) 導入期において非盲検下で本剤投与を受けたすべての被験者はコホート 2 に組み入れられた。

3) 0 及び 2 週目の治験薬投与を完了し、6 週目の投与前評価を完了した場合を「完了」と定義した。

総括報告書（5.3.5.1-2）Table 6 から引用

（2）人口統計学的特性及び他の基準値の特性

1）人口統計学的特性

「導入期の安全性データの解析対象集団」における被験者の人口統計学的特性を表2.7.6.10-5に示した。

導入期全体では、女性（41%）に比べて男性（59%）の割合が高く、人種では白人（82%）、民族では非ヒスパニック系又は非ラテン系（93%）が多かった。平均年齢は40.3歳で、大部分の被験者が35歳以上（61%）であり、65歳以上の被験者（4%）は少なかった。

コホート1では、いずれの項目においてもプラセボ群と本剤群で同様であった。コホート2の人口統計学的特性は、コホート1と同様であった。

表 2.7.6.10-5　人口統計学的特性（導入期の安全性データの解析対象集団）

	導入期 コホート 1 ITT 解析対象集団 [1]		導入期 コホート 2 [2] 非盲検	MLN0002	
	プラセボ	MLN0002	MLN0002	合計	合計
	n=149	n=225	n=521	n=746	n=895
性別［例数 (%)］					
男性	92 (62)	132 (59)	301 (58)	433 (58)	525 (59)
女性	57 (38)	93 (41)	220 (42)	313 (42)	370 (41)
人種［例数 (%)］					
白人	115 (77)	183 (81)	436 (84)	619 (83)	734 (82)
黒人	2 (1)	5 (2)	5 (< 1)	10 (1)	12 (1)
アジア人	32 (21)	36 (16)	67 (13)	103 (14)	135 (15)
その他	0	1 (< 1)	13 (2)	14 (2)	14 (2)
民族［例数 (%)］					
ヒスパニック又はラテン系	5 (3)	10 (4)	31 (6)	41 (5)	46 (5)
非ヒスパニック又は非ラテン系	140 (94)	211 (94)	481 (92)	692 (93)	832 (93)
報告なし	4 (3)	4 (2)	9 (2)	13 (2)	17 (2)
年齢（歳）[3]					
平均値（標準偏差）	41.2 (12.50)	40.1 (13.11)	40.1 (13.27)	40.1 (13.21)	40.3 (13.09)
中央値	40.7	39.4	38.4	38.7	39.4
最小値、最大値	19, 76	18, 73	18, 78	18, 78	18, 78
年齢（歳）［例数 (%)］					
< 35	53 (36)	86 (38)	214 (41)	300 (40)	353 (39)
≥ 35	96 (64)	139 (62)	307 (59)	446 (60)	542 (61)
< 65	142 (95)	217 (96)	503 (97)	720 (97)	862 (96)
≥ 65	7 (5)	8 (4)	18 (3)	26 (3)	33 (4)
体重（kg）					
例数	148	225	521	746	894
平均値（標準偏差）	72.4 (17.65)	72.4 (17.11)	74.2 (19.32)	73.6 (18.68)	73.4 (18.51)
中央値	71.1	72.0	71.0	71.0	71.0
最小値、最大値	40, 125	33, 118	32, 174	32, 174	32, 174
BMI（kg/m^2）					
例数	148	225	521	746	894
平均値（標準偏差）	24.6 (5.11)	24.9 (4.85)	25.3 (6.05)	25.2 (5.72)	25.1 (5.62)
中央値	23.9	24.3	24.1	24.1	24.1
最小値、最大値	15, 44	15, 39	14, 61	14, 61	14, 61
地域［例数 (%)］					
北米	63 (42)	78 (35)	189 (36)	267 (36)	330 (37)
西／北ヨーロッパ	22 (15)	40 (18)	112 (21)	152 (20)	174 (19)
中央ヨーロッパ	11 (7)	25 (11)	83 (16)	108 (14)	119 (13)
東ヨーロッパ	13 (9)	26 (12)	37 (7)	63 (8)	76 (8)
アジア／オーストラリア／アフリカ	40 (27)	56 (25)	100 (19)	156 (21)	196 (22)

1) 導入期において二重盲検下で本剤群又はプラセボ群に無作為割付されたすべての被験者はコホート 1 に組み入れられた。
2) 導入期において非盲検下で本剤投与を受けたすべての被験者はコホート 2 に組み入れられた。
3) 年齢は（1 + 投与開始日 – 生年月日）/ 365.25 と定義した。
総括報告書（5.3.5.1-2）Table 9 から引用

2）他の基準値の特性

「導入期の安全性データの解析対象集団」におけるベースラインの疾患特性を表 2.7.6.10-6 に示した。

導入期全体で、潰瘍性大腸炎の平均罹病期間は 6.9 年（中央値：4.9 年）で、ベースラインの平均完全 Mayo スコアは 8.6（中央値：8.0）であった。コホート 1 のプラセボ群と本剤群の他の基準値の特性は同様であった。コホート 2 の他の基準値の特性は、コホート 1 の他の基準値の特性と同様であった。

表 2.7.6.10-6　ベースラインの疾患特性（導入期の安全性データの解析対象集団）

	導入期 コホート 1 ITT 解析対象集団 [1]		導入期 コホート 2 [2] 非盲検	MLN0002	
	プラセボ	MLN0002	MLN0002	合計	合計
	n=149	n=225	n=521	n=746	n=895
潰瘍性大腸炎の罹病期間（年）[3]					
例数	149	225	519	744	893
平均値（標準偏差）	7.1 (7.25)	6.1 (5.08)	7.2 (6.61)	6.8 (6.20)	6.9 (6.39)
中央値	4.5	4.6	5.1	5.0	4.9
最小値、最大値	0.5, 38.5	0.5, 25.8	0.5, 37.5	0.5, 37.5	0.5, 38.5
潰瘍性大腸炎の罹病期間（年）［例数 (%)］					
＜1	13 (9)	13 (6)	38 (7)	51 (7)	64 (7)
≥1、＜3	44 (30)	63 (28)	121 (23)	184 (25)	228 (25)
≥3、＜7	39 (26)	77 (34)	163 (31)	240 (32)	279 (31)
≥7	53 (36)	72 (32)	197 (38)	269 (36)	322 (36)
報告なし	0	0	2	2	2
ベースラインの疾患活動性 [4]					
平均値（標準偏差）	8.6 (1.68)	8.5 (1.78)	8.6 (1.76)	8.6 (1.76)	8.6 (1.75)
中央値	8.0	9.0	8.0	8.0	8.0
最小値、最大値	3, 12	5, 12	3, 12	3, 12	3, 12
ベースラインの疾患活動性完全 Mayo スコア［例数 (%)］					
＜6	5 (3)	6 (3)	14 (3)	20 (3)	25 (3)
≥6、≤8	70 (47)	105 (47)	249 (48)	354 (47)	424 (47)
≥9、≤12	74 (50)	114 (51)	258 (50)	372 (50)	446 (50)
ベースラインの便中カルプロテクチン (μg/g)					
例数	139	213	505	718	857
平均値（標準偏差）	2369.9 (3258.82)	2552.2 (3800.36)	1442.7 (1855.61)	1771.8 (2635.91)	1868.8 (2753.28)
中央値	1005.5	1111.9	782.3	867.9	898.9
最小値、最大値	23.8, 16443.8	23.8, 20000.0	23.8, 12333.0	23.8, 20000.0	23.8, 20000.0
ベースラインの便中カルプロテクチン (μg/g)［例数 (%)］					
≤250	27 (18)	37 (16)	94 (18)	131 (18)	158 (18)
＞250、≤500	20 (13)	20 (9)	82 (16)	102 (14)	122 (14)
＞500	92 (62)	156 (69)	329 (63)	485 (65)	577 (64)
欠測	10	12	16	28	38
疾病部位［例数 (%)］					
直腸 S 状結腸炎	22 (15)	25 (11)	69 (13)	94 (13)	116 (13)
左側大腸炎	59 (40)	92 (41)	188 (36)	280 (38)	339 (38)
広範囲の大腸炎	18 (12)	25 (11)	66 (13)	91 (12)	109 (12)
全大腸炎	50 (34)	83 (37)	198 (38)	281 (38)	331 (37)

表 2.7.6.10-6　ベースラインの疾患特性（導入期の安全性データの解析対象集団）（続き）

	導入期 コホート1 ITT 解析対象集団 [1]		導入期 コホート2 [2] 非盲検	MLN0002	
	プラセボ n=149	MLN0002 n=225	MLN0002 n=521	合計 n=746	合計 n=895
喫煙歴［例数 (%)］					
現在も喫煙	11 (7)	12 (5)	32 (6)	44 (6)	55 (6)
喫煙歴なし	88 (59)	145 (64)	322 (62)	467 (63)	555 (62)
過去に喫煙	50 (34)	68 (30)	167 (32)	235 (32)	285 (32)
腸管外合併症の既往歴［例数 (%)］					
あり	44 (30)	74 (33)	180 (35)	254 (34)	298 (33)
なし	105 (70)	151 (67)	341 (65)	492 (66)	597 (67)

1) 導入期において二重盲検下で本剤群又はプラセボ群に無作為割付されたすべての被験者はコホート1に組み入れられた。
2) 導入期において非盲検下で本剤投与を受けたすべての被験者はコホート2に組み入れられた。
3) 潰瘍性大腸炎の罹病期間は（1＋投与開始日 - 診断日）/ 365.25 と定義した。
4) ベースラインの疾患活動性はベースラインの完全 Mayo スコアで示した。
総括報告書（5.3.5.1-2）Table 11 から引用

「導入期の安全性データの解析対象集団」における、抗 TNFα 抗体治療歴の有無別及び治療失敗歴のカテゴリ別の被験者数を表 2.7.6.10-7 に示した。

本治験では、抗 TNFα 抗体治療歴がある患者数が、治験全体の計画被験者数の 50%を超えないよう被験者の組入れを行っており、「導入試験の ITT 解析対象集団」で抗 TNFα 抗体治療歴ありの被験者の割合は、プラセボ群及び本剤群でそれぞれ 49%及び 42%であった。抗 TNFα 抗体治療失敗歴ありの被験者の割合はそれぞれ 42%及び 36%であった。免疫調節薬治療失敗歴があるが抗 TNFα 抗体治療失敗歴なしの被験者の割合はそれぞれ 38%及び 44%であった。副腎皮質ステロイド治療失敗歴のみありの被験者の割合はそれぞれ 17%及び 19%であった。いずれも投与群間で大きな違いは見られなかった。

治療失敗の程度を「効果不十分」、「効果減弱」、「不耐」の順に順位付けしてカテゴリ別に集計した結果、「導入試験の ITT 解析対象集団」における抗 TNFα 抗体治療失敗歴ありのカテゴリ別被験者の割合は、いずれのカテゴリでも投与群間で同程度であった。

表 2.7.6.10-7　抗 TNFα 抗体治療歴の有無別及び治療失敗歴のカテゴリ別の被験者数
（導入期の安全性データの解析対象集団）

治療歴／治療失敗歴 治療失敗カテゴリ	導入期 コホート 1 ITT 解析対象集団 [1] プラセボ n=149	 MLN0002 n=225	導入期 コホート 2 [2] 非盲検 MLN0002 n=521	MLN0002 合計 n=746	合計 n=895
抗 TNFα 抗体治療歴あり [3]	73 (49)	95 (42)	263 (50)	358 (48)	431 (48)
抗 TNFα 抗体治療歴なし	76 (51)	130 (58)	258 (50)	388 (52)	464 (52)
抗 TNFα 抗体治療失敗歴あり [4]	63 (42)	82 (36)	222 (43)	304 (41)	367 (41)
効果不十分 [5]	29 (46)	44 (54)	103 (46)	147 (48)	176 (48)
効果減弱 [6]	26 (41)	32 (39)	83 (37)	115 (38)	141 (38)
不耐 [7]	8 (13)	6 (7)	36 (16)	42 (14)	50 (14)
免疫調節薬治療失敗歴があるが抗 TNFα 抗体治療失敗歴なし [4]	55 (38)	96 (44)	209 (41)	305 (42)	360 (41)
効果不十分 [5]	40 (73)	68 (71)	144 (69)	212 (70)	252 (70)
不耐 [7]	15 (27)	28 (29)	65 (31)	93 (30)	108 (30)
副腎皮質ステロイド治療失敗歴のみあり [4]	25 (17)	42 (19)	78 (15)	120 (16)	145 (17)
効果不十分 [5]	23 (92)	36 (86)	68 (87)	104 (87)	127 (88)
不耐 [7]	2 (8)	6 (14)	10 (13)	16 (13)	18 (12)

数字は例数、( ) 内は%
「効果不十分」>「効果減弱」>「不耐」の順に順位付けし、順位の最も高いカテゴリにのみカウントした。
1) 導入期において二重盲検下で本剤群又はプラセボ群に無作為割付されたすべての被験者はコホート 1 に組み入れられた。
2) 導入期において非盲検下で本剤投与を受けたすべての被験者はコホート 2 に組み入れられた。
3) 抗 TNFα 抗体の治療歴は IVRS で収集した。
4) 抗 TNFα 抗体の治療失敗歴は症例報告書で収集した。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。
5) 抗 TNFα 抗体に対する「効果不十分」は特定の薬剤による導入療法にもかかわらず持続的に疾患活動性を示す場合と定義した。免疫調節薬及び副腎皮質ステロイドでは、「効果不十分」、「効果減弱」（免疫調節薬のみ）であった被験者又は組入れ時にこれらの薬剤で治療されても依然として疾患が活動期であった被験者が含まれる。
6) 抗 TNFα 抗体に対する「効果減弱」は以前に臨床的ベネフィットが見られていたが維持期で症状の再燃が見られた場合と定義した。
7) 「不耐」は治療に関連した毒性が見られた場合と定義した。
総括報告書（5.3.5.1-2）Table 12 から引用

「導入期の安全性データの解析対象集団」における、ベースラインの潰瘍性大腸炎治療薬の使用状況を表 2.7.6.10-8 に示した。

いずれの潰瘍性大腸炎治療薬でもベースラインでの使用割合は投与群間で同程度であった。導入期全体で、副腎皮質ステロイドを使用していた被験者の割合は 54%で、副腎皮質ステロイド単独使用例は 37%であった。免疫調節薬は約 1/3 の被験者で使用しており、免疫調節薬単独使用例は 18%であった。

表 2.7.6.10-8　ベースラインにおける潰瘍性大腸炎治療薬の使用状況
（導入期の安全性データの解析対象集団）

	導入期 コホート 1 ITT 解析対象集団 [1]		導入期 コホート 2 [2] 非盲検	MLN0002	
ベースラインの治療薬	プラセボ n=149	MLN0002 n=225	MLN0002 n=521	合計 n=746	合計 n=895
副腎皮質ステロイド [3]	84 (56)	126 (56)	271 (52)	397 (53)	481 (54)
免疫調節薬 [4]	44 (30)	75 (33)	189 (36)	264 (35)	308 (34)
副腎皮質ステロイドのみ					
はい	58 (39)	79 (35)	195 (37)	274 (37)	332 (37)
いいえ	91 (61)	146 (65)	326 (63)	472 (63)	563 (63)
副腎皮質ステロイド及び免疫調節薬					
はい	26 (17)	47 (21)	76 (15)	123 (16)	149 (17)
いいえ	123 (83)	178 (79)	445 (85)	623 (84)	746 (83)
免疫調節薬のみ					
はい	18 (12)	28 (12)	113 (22)	141 (19)	159 (18)
いいえ	131 (88)	197 (88)	408 (78)	605 (81)	736 (82)
副腎皮質ステロイド及び免疫調節薬の治療なし					
はい	47 (32)	71 (32)	137 (26)	208 (28)	255 (28)
いいえ	102 (68)	154 (68)	384 (74)	538 (72)	640 (72)

数字は例数、( ) 内は%
ベースラインの潰瘍性大腸炎治療の情報は層別無作為割付の目的で IVRS により収集された。
1) 導入期において二重盲検下で本剤群又はプラセボ群に無作為割付されたすべての被験者はコホート 1 に組み入れられた。
2) 導入期において非盲検下で本剤投与を受けたすべての被験者はコホート 2 に組み入れられた。
3) 副腎皮質ステロイドの使用（免疫調節薬使用の有無とは無関係）
4) 免疫調節薬の使用（副腎皮質ステロイドの有無とは無関係）
総括報告書（5.3.5.1-2）Table 13 から引用

3）併用薬

導入期における IBD 治療のための併用薬を表 2.7.6.10-9 に示した。

「導入試験の ITT 解析対象集団」では、89%（334/374 例）の被験者で少なくとも 1 つの IBD 治療のための併用薬が使用された。5-ASA の使用頻度は 74%であり最も高く、副腎皮質ステロイドが 54%、免疫調節薬が 30%の被験者に使用された。IBD 治療のための併用薬については投与群間で違いはなかった。

表 2.7.6.10-9　導入期における IBD 治療のための併用薬（導入試験の ITT 解析対象集団）

	導入期 コホート 1 ITT 解析対象集団		
IBD 治療のための併用薬 WHO 薬剤基本語 [1)]	プラセボ n=149	MLN0002 n=225	合計 n=374
併用薬使用例数	136 (91)	198 (88)	334 (89)
5-ASA	118 (79)	158 (70)	276 (74)
メサラジン	91 (61)	125 (56)	216 (58)
Balsalazide	13 (9)	18 (8)	31 (8)
スルファサラジン	15 (10)	16 (7)	31 (8)
副腎皮質ステロイド	80 (54)	122 (54)	202 (54)
免疫調節薬	38 (26)	74 (33)	112 (30)
AZA	33 (22)	59 (26)	92 (25)
6-MP	5 (3)	14 (6)	19 (5)
MTX	0	2 (< 1)	2 (< 1)

数字は例数、( ) 内は%
1) 2 剤以上が使用された場合、各薬剤カテゴリで 1 回のみカウントした。
総括報告書（5.3.5.1-2）Table 16 から引用

2.7.6.10.2.2 治験薬の投与状況

導入期における治験薬の投与状況を表 2.7.6.10-10 に示した。

コホート 1 では、2 回の治験薬投与を完了した被験者はプラセボ群及び本剤群でそれぞれ 96%及び 99%であった。投与期間の中央値は、プラセボ群及び本剤群で同様であった（いずれも 43.0 日）。コホート 2 でも同様の結果であった。

表 2.7.6.10-10　治験薬の投与状況（導入期の安全性データの解析対象集団）

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

1) 導入期において二重盲検下で本剤群又はプラセボ群に無作為割付されたすべての被験者はコホート 1 に組み入れられた。
2) 導入期において非盲検下で本剤投与を受けたすべての被験者はコホート 2 に組み入れられた。
3) 静脈内点滴投与の完了は点滴容量の 75%以上が投与された場合と定義した。
総括報告書（5.3.5.1-2）Table 29 から引用

2.7.6.10.2.3 有効性の解析（導入試験）

（1）主要評価項目（導入試験）

1）6 週目改善率

「導入試験の ITT 解析対象集団」を対象として、本剤 300 mg 又はプラセボを 0 及び 2 週目に投与したときの、6 週目改善率を表 2.7.6.10-11 に示した。

6週目改善率は、プラセボ群及び本剤群でそれぞれ25.5%（38/149例）及び47.1%（106/225例）であった。本剤群のプラセボ群に対する調整済み6週目改善率の投与群間差（両側95%信頼区間）は21.7%（11.6%～31.7%）であり、本剤群とプラセボ群の間で有意な差が見られた（p<0.0001）。また、プラセボ群に対する本剤群の調整済み相対リスク（両側95%信頼区間）は1.8（1.4～2.5）であった。

表 2.7.6.10-11　6週目改善率（導入試験のITT解析対象集団）

	プラセボ n=149	MLN0002 n=225
改善[1)]［例数 (%)］	38 (25.5)	106 (47.1)
両側95%信頼区間 (%)	(18.5, 32.5)	(40.6, 53.6)
調整済み改善率のプラセボ群との差[2)] (%)		21.7
両側95%信頼区間 (%)		(11.6, 31.7)
p値[3)]		< 0.0001
調整済み相対リスク		1.8
両側95%信頼区間		(1.4, 2.5)

1) 改善はベースライン（0週目）から完全Mayoスコアが3ポイント以上減少かつ30%以上減少し、血便サブスコアがベースラインから1ポイント以上減少又は血便サブスコアが1以下となる被験者と定義した。
2) 投与群間差及び両側95%信頼区間：調整済み本剤群の% - 調整済みプラセボ群の%とその両側95%信頼区間
3) p値は経口副腎皮質ステロイド使用の有無、抗TNFα抗体又は免疫調節薬使用の有無を層別因子としたCMHカイ二乗検定に基づく。
総括報告書（5.3.5.1-2）Table 18から引用

2）感度分析

「導入試験の治験実施計画書に適合した対象集団」及び「導入試験を完了した被験者」を対象とした感度分析では、6週目改善率はいずれも「導入試験のITT解析対象集団」を対象とした場合と同様の結果であり、プラセボ群に比べて本剤群の改善率は有意に高かった（いずれもp<0.0001）〔総括報告書（5.3.5.1-2）Table 14.3.1.2C及びTable 14.3.1.2B参照〕。

（2）副次評価項目（導入試験）

1）6週目寛解率

「導入試験のITT解析対象集団」を対象とした、6週目寛解率を表2.7.6.10-12に示した。

6週目寛解率は、プラセボ群及び本剤群でそれぞれ5.4%（8/149例）及び16.9%（38/225例）であった。本剤群のプラセボ群に対する調整済み6週目寛解率の投与群間差（両側95%信頼区間）は11.5%（4.7%～18.3%）であり、本剤群とプラセボ群との間で有意な差が見られた（p=0.0009）。また、プラセボ群に対する本剤群の調整済み相対リスク（両側95%信頼区間）は3.1（1.5～6.6）であった。

表 2.7.6.10-12　6 週目寛解率（導入試験の ITT 解析対象集団）

	プラセボ n=149	MLN0002 n=225
寛解 [1]［例数 (%)］	8 (5.4)	38 (16.9)
両側 95%信頼区間 (%)	(1.7, 9.0)	(12.0, 21.8)
調整済み寛解率のプラセボ群との差 [2] (%)		11.5
両側 95%信頼区間 (%)		(4.7, 18.3)
p 値 [3]		0.0009
調整済み相対リスク		3.1
両側 95%信頼区間		(1.5, 6.6)

1) 寛解は完全 Mayo スコアが 2 以下かつすべてのサブスコアが 1 以下となる被験者と定義した。
2) 投与群間差及び両側 95%信頼区間：調整済み本剤群の% - 調整済みプラセボ群の%とその両側 95%信頼区間
3) p 値は経口副腎皮質ステロイド使用の有無、抗 TNFα 抗体又は免疫調節薬使用の有無を層別因子とした CMH カイ二乗検定に基づく。
総括報告書（5.3.5.1-2）Table 19 から引用

2）6 週目粘膜治癒率

「導入試験の ITT 解析対象集団」を対象とした、6 週目粘膜治癒率を表 2.7.6.10-13 に示した。

6 週目粘膜治癒率は、プラセボ群及び本剤群でそれぞれ 24.8%（37/149 例）及び 40.9%（92/225 例）であった。本剤群のプラセボ群に対する調整済み 6 週目粘膜治癒率の投与群間差（両側 95%信頼区間）は 16.1%（6.4%～25.9%）であり、本剤群とプラセボ群との間で有意な差が見られた（p=0.0012）。また、プラセボ群に対する本剤群の調整済み相対リスク（両側 95%信頼区間）は 1.6（1.2～2.3）であった。

表 2.7.6.10-13　6 週目粘膜治癒率（導入試験の ITT 解析対象集団）

	プラセボ n=149	MLN0002 n=225
粘膜治癒 [1]［例数 (%)］	37 (24.8)	92 (40.9)
両側 95%信頼区間 (%)	(17.9, 31.8)	(34.5, 47.3)
調整済み粘膜治癒率のプラセボ群との差 [2] (%)		16.1
両側 95%信頼区間 (%)		(6.4, 25.9)
p 値 [3]		0.0012
調整済み相対リスク		1.6
両側 95%信頼区間		(1.2, 2.3)

1) 粘膜治癒は Mayo スコアの粘膜所見サブスコアが 1 以下となる被験者と定義した。
2) 投与群間差及び両側 95%信頼区間：調整済み本剤群の% - 調整済みプラセボ群の%とその両側 95%信頼区間
3) p 値は経口副腎皮質ステロイド使用の有無、抗 TNFα 抗体又は免疫調節薬使用の有無を層別因子とした CMH カイ二乗検定に基づく。
総括報告書（5.3.5.1-2）Table 20 から引用

（3）探索的評価項目（導入試験）

1）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主な評価項目の解析

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 6 週目の主な有効性評価項目を表 2.7.6.10-14 に示した。

抗 TNFα 抗体治療歴なしの被験者では、6 週目の本剤群のプラセボ群に対する調整済み改善率の投与群間差（両側 95%信頼区間）は 26.8%（13.7%～39.9%）であった。また、寛解率

及び粘膜治癒率でも、プラセボ群に比べて本剤群では高い値を示した。同様の結果が抗 TNFα 抗体治療歴ありの被験者でも見られた〔総括報告書（5.3.5.1-2）Table 14.3.1.7A 参照〕。

抗 TNFα 抗体治療失敗歴を有する被験者では、6 週目の本剤群のプラセボ群に対する調整済み改善率の投与群間差（両側 95%信頼区間）は 18.4%（3.9%～32.9%）であった。また、寛解率及び粘膜治癒率でも、プラセボ群に比べて本剤群では高い値を示した。

表 2.7.6.10-14　抗 TNFα 抗体治療歴なしの被験者又は抗 TNFα 抗体治療失敗歴を有する被験者における 6 週目の主な有効性評価項目（導入試験の ITT 解析対象集団）

	抗 TNFα 抗体治療歴なしの被験者 [1]		抗 TNFα 抗体治療失敗歴を有する被験者 [2]	
評価項目	プラセボ n=76	MLN0002 n=130	プラセボ n=63	MLN0002 n=82
改善 [3]［例数 (%)］	20 (26.3)	69 (53.1)	13 (20.6)	32 (39.0)
両側 95%信頼区間 (%)	(16.4, 36.2)	(44.5, 61.7)	(10.6, 30.6)	(28.5, 49.6)
調整済み改善率のプラセボ群との差 (%)		26.8		18.4
両側 95%信頼区間 (%)		(13.7, 39.9)		(3.9, 32.9)
寛解 [4]［例数 (%)］	5 (6.6)	30 (23.1)	2 (3.2)	8 (9.8)
両側 95%信頼区間 (%)	(2.2, 14.7)	(16.1, 31.3)	(0.4, 11.0)	(4.3, 18.3)
調整済み寛解率のプラセボ群との差 (%)		16.5		6.6
両側 95%信頼区間 (%)		(2.4, 30.2)		(-9.8, 22.8)
粘膜治癒 [5]［例数 (%)］	19 (25.0)	64 (49.2)	13 (20.6)	25 (30.5)
両側 95%信頼区間 (%)	(15.3, 34.7)	(40.6, 57.8)	(10.6, 30.6)	(20.5, 40.5)
調整済み粘膜治癒率のプラセボ群との差 (%)		24.2		9.9
両側 95%信頼区間 (%)		(11.2, 37.2)		(-4.3, 24.0)

1) 抗 TNFα 抗体治療歴は IVRS で収集した。治療歴がある場合、治療反応性にかかわらず治療歴ありとしてカウントした。
2) 抗 TNFα 抗体治療失敗歴は症例報告書で収集した。治療失敗歴を有する被験者には複数薬剤で失敗歴がある被験者が含まれる。
3) 改善はベースライン（0 週目）から完全 Mayo スコアが 3 ポイント以上減少かつ 30%以上減少し、血便サブスコアがベースラインから 1 ポイント以上減少又は血便サブスコアが 1 以下となる被験者と定義した。
4) 寛解は完全 Mayo スコアが 2 以下かつすべてのサブスコアが 1 以下となる被験者と定義した。
5) 粘膜治癒は Mayo スコアの粘膜所見サブスコアが 1 以下となる被験者と定義した。
総括報告書（5.3.5.1-2）Table 21 から引用

2）ベースラインにおける併用治療の有無別の主な評価項目の解析

ベースラインにおける免疫調節薬及び副腎皮質ステロイド併用の有無別の 6 週目の主な有効性評価項目をそれぞれ表 2.7.6.10-15 及び表 2.7.6.10-16 に示した。

免疫調節薬併用ありの被験者及び併用なしの被験者で、6 週目の本剤群のプラセボ群に対する調整済み改善率の投与群間差（両側 95%信頼区間）はそれぞれ 19.2%（1.3%～37.2%）及び 22.1%（10.9%～33.3%）であった。また、いずれの被験者集団における寛解率及び粘膜治癒率でも、プラセボ群に比べて本剤群では高い値を示した。

副腎皮質ステロイド併用ありの被験者及び併用なしの被験者で、6 週目の本剤群のプラセボ群に対する調整済み改善率の投与群間差（両側 95%信頼区間）はそれぞれ 19.4%（6.3%～32.6%）及び 24.4%（10.6%～38.2%）であった。また、いずれの被験者集団における寛解率及び粘膜治癒率でも、プラセボ群に比べて本剤群では高い値を示した。

表 2.7.6.10-15　ベースラインにおける免疫調節薬併用の有無別の 6 週目の有効性の主な評価項目（導入試験の ITT 解析対象集団）

	免疫調節薬併用ありの被験者		免疫調節薬併用なしの被験者	
	プラセボ	MLN0002	プラセボ	MLN0002
評価項目	n=44	n=75	n=105	n=150
改善 [1]［例数 (%)］	15 (34.1)	40 (53.3)	23 (21.9)	66 (44.0)
両側 95%信頼区間 (%)	(20.1, 48.1)	(42.0, 64.6)	(14.0, 29.8)	(36.1, 51.9)
調整済み改善率のプラセボ群との差 (%)		19.2		22.1
両側 95%信頼区間 (%)		(1.3, 37.2)		(10.9, 33.3)
寛解 [2]［例数 (%)］	3 (6.8)	20 (26.7)	5 (4.8)	18 (12.0)
両側 95%信頼区間 (%)	(1.4, 18.7)	(17.1, 38.1)	(1.6, 10.8)	(7.3, 18.3)
調整済み寛解率のプラセボ群との差 (%)		19.8		7.2
両側 95%信頼区間 (%)		(1.2, 37.4)		(-5.3, 19.6)
粘膜治癒 [3]［例数 (%)］	12 (27.3)	36 (48.0)	25 (23.8)	56 (37.3)
両側 95%信頼区間 (%)	(14.1, 40.4)	(36.7, 59.3)	(15.7, 32.0)	(29.6, 45.1)
調整済み粘膜治癒率のプラセボ群との差 (%)		20.7		13.5
両側 95%信頼区間 (%)		(3.4, 38.1)		(2.3, 24.8)

1) 改善はベースライン（0 週目）から完全 Mayo スコアが 3 ポイント以上減少かつ 30%以上減少し、血便サブスコアがベースラインから 1 ポイント以上減少又は血便サブスコアが 1 以下となる被験者と定義した。
2) 寛解は完全 Mayo スコアが 2 以下かつすべてのサブスコアが 1 以下となる被験者と定義した。
3) 粘膜治癒は Mayo スコアの粘膜所見サブスコアが 1 以下となる被験者と定義した。
総括報告書（5.3.5.1-2）Table 22 から引用

表 2.7.6.10-16　ベースラインにおける副腎皮質ステロイド併用の有無別の 6 週目の有効性の主な評価項目（導入試験の ITT 解析対象集団）

	副腎皮質ステロイド併用ありの被験者		副腎皮質ステロイド併用なしの被験者	
	プラセボ	MLN0002	プラセボ	MLN0002
評価項目	n=84	n=126	n=65	n=99
改善 [1]［例数 (%)］	25 (29.8)	62 (49.2)	13 (20.0)	44 (44.4)
両側 95%信頼区間 (%)	(20.0, 39.5)	(40.5, 57.9)	(10.3, 29.7)	(34.7, 54.2)
調整済み改善率のプラセボ群との差 (%)		19.4		24.4
両側 95%信頼区間 (%)		(6.3, 32.6)		(10.6, 38.2)
寛解 [2]［例数 (%)］	6 (7.1)	19 (15.1)	2 (3.1)	19 (19.2)
両側 95%信頼区間 (%)	(1.6, 12.7)	(8.8, 21.3)	(0.4, 10.7)	(12.0, 28.3)
調整済み寛解率のプラセボ群との差 (%)		7.9		16.1
両側 95%信頼区間 (%)		(-0.4, 16.3)		(0.5, 31.3)
粘膜治癒 [3]［例数 (%)］	26 (31.0)	58 (46.0)	11 (16.9)	34 (34.3)
両側 95%信頼区間 (%)	(21.1, 40.8)	(37.3, 54.7)	(7.8, 26.0)	(25.0, 43.7)
調整済み粘膜治癒率のプラセボ群との差 (%)		15.1		17.4
両側 95%信頼区間 (%)		(1.9, 28.3)		(4.4, 30.5)

1) 改善はベースライン（0 週目）から完全 Mayo スコアが 3 ポイント以上減少かつ 30%以上減少し、血便サブスコアがベースラインから 1 ポイント以上減少又は血便サブスコアが 1 以下となる被験者と定義した。
2) 寛解は完全 Mayo スコアが 2 以下かつすべてのサブスコアが 1 以下となる被験者と定義した。
3) 粘膜治癒は Mayo スコアの粘膜所見サブスコアが 1 以下となる被験者と定義した。
総括報告書（5.3.5.1-2）Table 23 から引用

3）6 週目 IBDQ スコアのベースラインからの変化量

「導入試験の ITT 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 2.7.6.10-17 に示した。

6 週目における調整済み平均値の変化量のプラセボ群との投与群間差（両側 95%信頼区間）は 18.0 ポイント（11.0～24.9 ポイント）であった。プラセボ群と比較して、本剤群で臨床的に意味があるとされる 16 ポイントを超える上昇が見られ、臨床的に意味のある QOL の改善を示した。

表 2.7.6.10-17　IBDQ 総合スコアのベースラインからの変化量（導入試験の ITT 解析対象集団）

	プラセボ n=149	MLN0002 n=225
6 週目		
例数	144	219
0 週目　平均値（標準誤差）	126.8 (2.73)	124.5 (2.23)
6 週目　平均値（標準誤差）	137.2 (3.18)	153.7 (2.64)
0 週目からの変化量の平均値（標準誤差）	10.4 (3.09)	29.2 (2.28)
0 週目からの調整済み変化量 [1)]		
平均値（標準誤差）	10.9 (2.74)	28.9 (2.22)
両側 95%信頼区間	(5.5, 16.3)	(24.5, 33.2)
調整済み変化量のプラセボ群との差 [2)]		
平均値（標準誤差）		18.0 (3.53)
両側 95%信頼区間		(11.0, 24.9)

1) 個々の被験者のベースライン（0 週目）の測定値により調整した。
2) 投与群間差＝本剤群の調整済み平均値の変化量－プラセボ群の調整済み平均値の変化量
総括報告書（5.3.5.1-2）Table 26 から引用

4）部分 Mayo スコアの経時的推移

「導入試験の ITT 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 2.7.6.10-18 及び表 2.7.6.10-19 に示した。

部分 Mayo スコアに基づく改善率は、2 週目ではプラセボ群及び本剤群でそれぞれ 19.2%及び 32.6%、4 週目ではそれぞれ 27.3%及び 43.9%、6 週目ではそれぞれ 32.9%及び 56.2%であり、いずれの時点もプラセボ群に比べて本剤群で高かった。

表 2.7.6.10-18　部分 Mayo スコアの経時的推移（導入試験の ITT 解析対象集団）

	プラセボ	MLN0002
0 週目		
例数	149	225
平均値（標準誤差）	6.1 (0.13)	6.0 (0.11)
2 週目		
例数	142	223
平均値（標準誤差）	5.5 (0.15)	4.9 (0.14)
0 週目からの変化量の平均値（標準誤差）	-0.6 (0.13)	-1.1 (0.11)
0 週目からの調整済み変化量 [1)]		
平均値（標準誤差）	-0.6 (0.13)	-1.1 (0.10)
両側 95%信頼区間	(-0.9, -0.3)	(-1.3, -0.9)

表 2.7.6.10-18　部分 Mayo スコアの経時的推移（導入試験の ITT 解析対象集団）（続き）

	プラセボ	MLN0002
4 週目		
例数	138	209
平均値（標準誤差）	5.1 (0.18)	4.3 (0.17)
0 週目からの変化量の平均値（標準誤差）	-0.9 (0.16)	-1.7 (0.14)
0 週目からの調整済み変化量 [1)]		
平均値（標準誤差）	-0.9 (0.17)	-1.7 (0.13)
両側 95%信頼区間	(-1.2, -0.6)	(-2.0, -1.4)
6 週目		
例数	137	217
平均値（標準誤差）	5.1 (0.20)	4.0 (0.17)
0 週目からの変化量の平均値（標準誤差）	-1.0 (0.17)	-2.0 (0.15)
0 週目からの調整済み変化量 [1)]		
平均値（標準誤差）	-1.0 (0.18)	-2.0 (0.14)
両側 95%信頼区間	(-1.3, -0.6)	(-2.3, -1.7)

1) 個々の被験者のベースライン（0 週目）の測定値により調整した。
総括報告書（5.3.5.1-2）Table 14.3.1.13F から引用

表 2.7.6.10-19　部分 Mayo スコアに基づく改善率の経時的推移（導入試験の ITT 解析対象集団）

	プラセボ (n=149)	MLN0002 (n=225)
2 週目		
例数	146	224
改善［例数 (%)］	28 (19.2)	73 (32.6)
両側 95%信頼区間 (%)	(12.8, 25.6)	(26.5, 38.7)
4 週目		
例数	143	214
改善［例数 (%)］	39 (27.3)	94 (43.9)
両側 95%信頼区間 (%)	(20.0, 34.6)	(37.3, 50.6)
6 週目		
例数	140	219
改善［例数 (%)］	46 (32.9)	123 (56.2)
両側 95%信頼区間 (%)	(25.1, 40.6)	(49.6, 62.7)

総括報告書（5.3.5.1-2）Table 14.3.1.13D から引用

2.7.6.10.2.4 安全性の評価（導入期）

（1）有害事象の概要

導入期に発現した有害事象の概要を表 2.7.6.10-20 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、本剤群及びコホート 2 の本剤群でそれぞれ 46%（69/149 例）、40%（90/225 例）及び 47%（247/521 例）であった。治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象の発現頻度は、コホート 1 のプラセボ群、本剤群及びコホート 2 の本剤群でそれぞれ 17%（25/149 例）、16%（35/225 例）及び 20%（102/521 例）であった。程度はほとんどの有害事象が軽度又は中等度であった。高度の有害事象の発現頻度はコホート 1 のプラセボ群、本剤群及びコホート 2 の本剤群でそれぞれ 4%（6/149 例）、2%（5/225 例）及び 3%（18/521 例）であった〔総括報告書（5.3.5.1-2）12.2.2.3-I 参照〕。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は、コホート 1 のプラセボ群、本剤群及びコホート 2 の本剤群でそれぞれ 3%（4/149 例）、0%及び 2%（8/521 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、本剤群及びコホート 2 の本剤群でそれぞれ 7%（10/149 例）、2%（5/225 例）及び 4%（20/521 例）であった。治験薬との因果関係が「関連

あり」である重篤な有害事象の発現頻度は、コホート1のプラセボ群、本剤群及びコホート2の本剤群でそれぞれ2%（3/149例）、1%未満（1/225例）及び1%未満（3/521例）であった。

導入期では、死亡例がコホート2の本剤群で1例見られた。本被験者（被験者識別コード：[redacted]）は、冠動脈硬化症（医師記載用語は瞬間心臓死）により死亡した。本事象は治験薬との因果関係が「関連なし」と判断された。

表2.7.6.10-20　有害事象の概要（導入期の安全性データの解析対象集団）

	導入期 コホート1 ITT解析対象集団[1]		導入期 コホート2[2] 非盲検	MLN0002
	プラセボ	MLN0002	MLN0002	合計
	n=149	n=225	n=521	n=746
すべての有害事象	69 (46)	90 (40)	247 (47)	337 (45)
治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象	25 (17)	35 (16)	102 (20)	137 (18)
治験薬の投与中止に至った有害事象	4 (3)	0	8 (2)	8 (1)
重篤な有害事象	10 (7)	5 (2)	20 (4)	25 (3)
重篤な感染症	3 (2)	1 (< 1)	3 (< 1)	4 (< 1)
治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象	3 (2)	1 (< 1)	3 (< 1)	4 (< 1)
治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象	4 (3)	0	6 (1)	6 (< 1)
死亡	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)

数字は例数、( ) 内は%
1) 導入期において二重盲検下で本剤群又はプラセボ群に無作為割付されたすべての被験者はコホート1に組み入れられた。
2) 導入期において非盲検下で本剤投与を受けたすべての被験者はコホート2に組み入れられた。
総括報告書（5.3.5.1-2）Table 30から引用

（2）有害事象

導入期で発現したすべての有害事象の発現頻度をSOC、PTごとに表2.7.6.10-21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、本剤群及びコホート2の本剤群でそれぞれ46%、40%及び47%であった。

各投与群（コホート1のプラセボ群、本剤群及びコホート2の本剤群）で、発現頻度が高かった有害事象はSOC別で、「感染症および寄生虫症」（コホート1のプラセボ群、本剤群及びコホート2の本剤群でそれぞれ15%、14%及び14%）、「胃腸障害」（それぞれ19%、12%及び9%）「神経系障害」（それぞれ7%、10%及び11%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（それぞれ6%、8%及び9%）及び「筋骨格系および結合組織障害」（それぞれ4%、7%及び8%）であった。

コホート1の本剤群で発現頻度が高かった有害事象はPT別で頭痛（7%）、インフルエンザ（4%）及び悪心（4%）であった。コホート1のプラセボ群で発現頻度が高かった有害事象は潰瘍性大腸炎（5%）、頭痛（5%）及び貧血（4%）であった。コホート2の本剤群で発現頻度が高かった有害事象は頭痛（8%）及び鼻咽頭炎（4%）であった。発現頻度が高かった有害事象のPT別発現頻度は、投与群間で大きな違いはなかった。

表 2.7.6.10-21　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）

	導入期 コホート1 ITT解析対象集団 [1]		導入期 コホート2 [2] 非盲検	MLN0002	
SOC	プラセボ	MLN0002	MLN0002	合計	合計
PT	n=149	n=225	n=521	n=746	n=895
有害事象発現例数	69 (46)	90 (40)	247 (47)	337 (45)	406 (45)
感染症および寄生虫症	22 (15)	31 (14)	71 (14)	102 (14)	124 (14)
鼻咽頭炎	5 (3)	7 (3)	23 (4)	30 (4)	35 (4)
上気道感染	2 (1)	5 (2)	12 (2)	17 (2)	19 (2)
副鼻腔炎	1 (< 1)	1 (< 1)	5 (< 1)	6 (< 1)	7 (< 1)
鼻炎	3 (2)	0	3 (< 1)	3 (< 1)	6 (< 1)
扁桃炎	0	0	2 (< 1)	2 (< 1)	2 (< 1)
慢性副鼻腔炎	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
喉頭炎	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
気管炎	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
気管気管支炎	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
インフルエンザ	2 (1)	8 (4)	5 (< 1)	13 (2)	15 (2)
口腔ヘルペス	2 (1)	1 (< 1)	2 (< 1)	3 (< 1)	5 (< 1)
単純ヘルペス	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)	2 (< 1)
陰部ヘルペス	1 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (< 1)	2 (< 1)
ヘルペスウイルス感染	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
尿路感染	2 (1)	0	5 (< 1)	5 (< 1)	7 (< 1)
胃腸炎	0	3 (1)	1 (< 1)	4 (< 1)	4 (< 1)
肛門膿瘍	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
直腸周囲膿瘍	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
ウイルス性上気道感染	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)	3 (< 1)	4 (< 1)
ウイルス性胃腸炎	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
気管支炎	2 (1)	1 (< 1)	2 (< 1)	3 (< 1)	5 (< 1)
口腔カンジダ症	0	2 (< 1)	0	2 (< 1)	2 (< 1)
中咽頭カンジダ症	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
外陰腟真菌感染	0	0	2 (< 1)	2 (< 1)	2 (< 1)
皮膚真菌感染	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
耳感染	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
外耳炎	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
皮膚糸状菌症	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
白癬感染	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
癜風	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
蜂巣炎	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
細菌の過剰増殖	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
歯膿瘍	0	0	2 (< 1)	2 (< 1)	2 (< 1)
術後創感染	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
骨盤膿瘍	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
敗血症	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
サイトメガロウイルス性大腸炎	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
眼感染	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
ブドウ球菌皮膚感染	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
神経系障害	11 (7)	22 (10)	58 (11)	80 (11)	91 (10)
頭痛	7 (5)	15 (7)	42 (8)	57 (8)	64 (7)
副鼻腔炎に伴う頭痛	2 (1)	1 (< 1)	0	1 (< 1)	3 (< 1)
浮動性めまい	0	7 (3)	6 (1)	13 (2)	13 (1)
失神寸前の状態	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)

表 2.7.6.10-21　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）

SOC PT	導入期 コホート 1 ITT 解析対象集団 [1] プラセボ n=149	 MLN0002 n=225	導入期 コホート 2 [2] 非盲検 MLN0002 n=521	MLN0002 合計 n=746	合計 n=895
片頭痛	1 (< 1)	1 (< 1)	3 (< 1)	4 (< 1)	5 (< 1)
前兆を伴う片頭痛	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
味覚異常	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)	2 (< 1)
味覚消失	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
錯感覚	1 (< 1)	0	2 (< 1)	2 (< 1)	3 (< 1)
振戦	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)	2 (< 1)
失神	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
手根管症候群	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
睡眠の質低下	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
末梢性ニューロパチー	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
胃腸障害	28 (19)	27 (12)	47 (9)	74 (10)	102 (11)
悪心	4 (3)	8 (4)	11 (2)	19 (3)	23 (3)
嘔吐	2 (1)	3 (1)	6 (1)	9 (1)	11 (1)
潰瘍性大腸炎	8 (5)	6 (3)	14 (3)	20 (3)	28 (3)
腹痛	5 (3)	2 (< 1)	4 (< 1)	6 (< 1)	11 (1)
上腹部痛	0	1 (< 1)	5 (< 1)	6 (< 1)	6 (< 1)
下腹部痛	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)	2 (< 1)
腹部圧痛	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
鼓腸	1 (< 1)	4 (2)	3 (< 1)	7 (< 1)	8 (< 1)
腹部膨満	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)	2 (< 1)
下痢	3 (2)	3 (1)	2 (< 1)	5 (< 1)	8 (< 1)
消化不良	0	2 (< 1)	3 (< 1)	5 (< 1)	5 (< 1)
痔核	0	2 (< 1)	1 (< 1)	3 (< 1)	3 (< 1)
直腸出血	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)	2 (< 1)
腹部不快感	2 (1)	1 (< 1)	0	1 (< 1)	3 (< 1)
変色便	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
粘液便	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
胃食道逆流性疾患	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
血便排泄	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
吐血	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
口唇炎	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
口腔障害	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
肛門周囲痛	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
肛門そう痒症	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
歯痛	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
胃炎	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
食中毒	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
排便回数増加	2 (1)	0	0	0	2 (< 1)
胃腸音異常	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
急性膵炎	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
裂肛	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
小腸閉塞	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
歯肉炎	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
舌炎	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (6)	18 (8)	47 (9)	65 (9)	74 (8)
疲労	3 (2)	7 (3)	13 (2)	20 (3)	23 (3)
無力症	0	3 (1)	5 (< 1)	8 (1)	8 (< 1)
倦怠感	0	0	3 (< 1)	3 (< 1)	3 (< 1)
発熱	1 (< 1)	3 (1)	11 (2)	14 (2)	15 (2)
インフルエンザ様疾患	1 (< 1)	3 (1)	4 (< 1)	7 (< 1)	8 (< 1)

表 2.7.6.10-21　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）

SOC PT	導入期 コホート 1 ITT 解析対象集団 [1] プラセボ n=149	 MLN0002 n=225	導入期 コホート 2 [2] 非盲検 MLN0002 n=521	MLN0002 合計 n=746	合計 n=895
多臓器不全	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
末梢性浮腫	3 (2)	1 (< 1)	5 (< 1)	6 (< 1)	9 (1)
胸部不快感	0	0	2 (< 1)	2 (< 1)	2 (< 1)
胸痛	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
非心臓性胸痛	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
注入部位疼痛	1 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (< 1)	2 (< 1)
注入部位血腫	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
注入部位発疹	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
注入部位腫脹	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
冷感	0	0	2 (< 1)	2 (< 1)	2 (< 1)
熱感	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
筋骨格系および結合組織障害	6 (4)	16 (7)	41 (8)	57 (8)	63 (7)
関節痛	2 (1)	4 (2)	18 (3)	22 (3)	24 (3)
関節腫脹	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
背部痛	1 (< 1)	3 (1)	4 (< 1)	7 (< 1)	8 (< 1)
四肢痛	1 (< 1)	2 (< 1)	3 (< 1)	5 (< 1)	6 (< 1)
頚部痛	0	2 (< 1)	2 (< 1)	4 (< 1)	4 (< 1)
筋骨格系胸痛	1 (< 1)	0	2 (< 1)	2 (< 1)	3 (< 1)
側腹部痛	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
筋肉痛	1 (< 1)	1 (< 1)	7 (1)	8 (1)	9 (1)
筋痙縮	0	1 (< 1)	5 (< 1)	6 (< 1)	6 (< 1)
筋肉疲労	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
筋緊張	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
筋力低下	0	0	3 (< 1)	3 (< 1)	3 (< 1)
関節炎	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)	2 (< 1)
顎痛	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
骨粗鬆症	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
筋骨格硬直	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
腱痛	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
皮膚および皮下組織障害	8 (5)	13 (6)	37 (7)	50 (7)	58 (6)
発疹	1 (< 1)	1 (< 1)	5 (< 1)	6 (< 1)	7 (< 1)
斑状皮疹	1 (< 1)	0	2 (< 1)	2 (< 1)	3 (< 1)
斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
そう痒症	1 (< 1)	1 (< 1)	3 (< 1)	4 (< 1)	5 (< 1)
そう痒性皮疹	1 (< 1)	2 (< 1)	1 (< 1)	3 (< 1)	4 (< 1)
全身性そう痒症	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
寝汗	0	2 (< 1)	2 (< 1)	4 (< 1)	4 (< 1)
多汗症	0	0	2 (< 1)	2 (< 1)	2 (< 1)
発汗障害	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
紅色汗疹	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
アレルギー性皮膚炎	0	2 (< 1)	1 (< 1)	3 (< 1)	3 (< 1)
湿疹	0	1 (< 1)	2 (< 1)	3 (< 1)	3 (< 1)
ざ瘡	1 (< 1)	0	3 (< 1)	3 (< 1)	4 (< 1)
ざ瘡様皮膚炎	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)	3 (< 1)
脱毛症	1 (< 1)	1 (< 1)	3 (< 1)	4 (< 1)	5 (< 1)
紅斑性皮疹	0	0	2 (< 1)	2 (< 1)	2 (< 1)
紅斑	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
顔面感覚鈍麻	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
皮膚病変	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
皮膚乾燥	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
皮膚異常臭	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)

表 2.7.6.10-21　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）

	導入期 コホート1 ITT解析対象集団[1]		導入期 コホート2[2] 非盲検	MLN0002	
SOC	プラセボ	MLN0002	MLN0002	合計	合計
PT	n=149	n=225	n=521	n=746	n=895
結節性紅斑	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)	2 (< 1)
脂肪織炎	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
水疱	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
薬疹	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
光線過敏性反応	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
毛髪成長異常	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
壊疽性膿皮症	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
蕁麻疹	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (4)	13 (6)	24 (5)	37 (5)	43 (5)
口腔咽頭痛	1 (< 1)	6 (3)	7 (1)	13 (2)	14 (2)
鼻漏	0	1 (< 1)	3 (< 1)	4 (< 1)	4 (< 1)
くしゃみ	0	0	2 (< 1)	2 (< 1)	2 (< 1)
咽喉乾燥	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
発声障害	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
上気道分泌増加	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
咳嗽	2 (1)	4 (2)	12 (2)	16 (2)	18 (2)
呼吸困難	2 (1)	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)	4 (< 1)
喘息	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
慢性気管支炎	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
気管支反応性亢進	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
副鼻腔うっ血	2 (1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)	3 (< 1)
肺塞栓症	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
鼻閉	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
鼻出血	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
鼻粘膜障害	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
気道うっ血	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
臨床検査	10 (7)	4 (2)	23 (4)	27 (4)	37 (4)
リンパ球数減少	1 (< 1)	2 (< 1)	3 (< 1)	5 (< 1)	6 (< 1)
好中球数増加	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)	3 (< 1)	4 (< 1)
白血球数増加	1 (< 1)	0	2 (< 1)	2 (< 1)	3 (< 1)
杆状核好中球数増加	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
後骨髄球数増加	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
骨髄球数増加	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
好中球数減少	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
白血球数減少	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
血小板数増加	1 (< 1)	1 (< 1)	3 (< 1)	4 (< 1)	5 (< 1)
ヘモグロビン減少	0	0	3 (< 1)	3 (< 1)	3 (< 1)
ヘマトクリット減少	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
肝酵素上昇	0	0	2 (< 1)	2 (< 1)	2 (< 1)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
肝機能検査異常	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
尿検査異常	0	0	2 (< 1)	2 (< 1)	2 (< 1)
尿中白血球エステラーゼ陽性	0	0	2 (< 1)	2 (< 1)	2 (< 1)
尿中白血球陽性	0	0	2 (< 1)	2 (< 1)	2 (< 1)
尿中血陽性	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
尿中亜硝酸塩陽性	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	3 (< 1)	3 (< 1)	3 (< 1)

表 2.7.6.10-21　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）

SOC PT	導入期 コホート 1 ITT 解析対象集団 [1] プラセボ n=149	 MLN0002 n=225	導入期 コホート 2 [2] 非盲検 MLN0002 n=521	MLN0002 合計 n=746	合計 n=895
体温上昇	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
呼吸音異常	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
クロストリジウム検査陽性	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
血中リン減少	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
血中重炭酸塩減少	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
総蛋白減少	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
血中アルブミン減少	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
血圧上昇	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
血中ブドウ糖増加	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
リパーゼ増加	3 (2)	0	0	0	3 (< 1)
血中アミラーゼ増加	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
尿培養陽性	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
血液およびリンパ系障害	7 (5)	5 (2)	22 (4)	27 (4)	34 (4)
貧血	6 (4)	3 (1)	11 (2)	14 (2)	20 (2)
リンパ球減少症	0	0	5 (< 1)	5 (< 1)	5 (< 1)
白血球減少症	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
鉄欠乏性貧血	1 (< 1)	0	4 (< 1)	4 (< 1)	5 (< 1)
白血球増加症	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
リンパ節症	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
好中球減少症	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
眼障害	2 (1)	6 (3)	15 (3)	21 (3)	23 (3)
霧視	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)	3 (< 1)	4 (< 1)
視力障害	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)	2 (< 1)
複視	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
眼充血	0	0	2 (< 1)	2 (< 1)	2 (< 1)
眼のアレルギー	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
眼の炎症	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
眼そう痒症	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
眼刺激	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
眼痛	0	1 (< 1)	2 (< 1)	3 (< 1)	3 (< 1)
眼瞼そう痒症	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
白内障	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)	2 (< 1)
流涙増加	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
乾燥症候群	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
眼精疲労	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
羞明	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
網脈絡膜症	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
結膜炎	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
ブドウ膜炎	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
眼瞼浮腫	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
強膜炎	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
精神障害	2 (1)	7 (3)	12 (2)	19 (3)	21 (2)
不安	1 (< 1)	2 (< 1)	3 (< 1)	5 (< 1)	6 (< 1)
神経過敏	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
不眠症	0	2 (< 1)	4 (< 1)	6 (< 1)	6 (< 1)
うつ病	1 (< 1)	1 (< 1)	3 (< 1)	4 (< 1)	5 (< 1)
感情不安定	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
気分動揺	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
読字障害	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
思考異常	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)

表 2.7.6.10-21　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）

SOC PT	導入期 コホート 1 ITT 解析対象集団 [1] プラセボ n=149	 MLN0002 n=225	導入期 コホート 2 [2] 非盲検 MLN0002 n=521	MLN0002 合計 n=746	合計 n=895
代謝および栄養障害	2 (1)	3 (1)	14 (3)	17 (2)	19 (2)
食欲減退	0	2 (< 1)	0	2 (< 1)	2 (< 1)
食欲亢進	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
脱水	1 (< 1)	0	2 (< 1)	2 (< 1)	3 (< 1)
高血糖	0	0	2 (< 1)	2 (< 1)	2 (< 1)
鉄欠乏	0	0	2 (< 1)	2 (< 1)	2 (< 1)
高リン酸塩血症	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
低リン酸血症	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
低カリウム血症	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
2 型糖尿病	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
痛風	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
栄養障害	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
高脂血症	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
代謝性アシドーシス	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
低アルブミン血症	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
ラクトース不耐性	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
傷害、中毒および処置合併症	1 (< 1)	6 (3)	7 (1)	13 (2)	14 (2)
転倒	0	2 (< 1)	0	2 (< 1)	2 (< 1)
節足動物咬傷	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
外傷後疼痛	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
注入に伴う反応	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
処置による疼痛	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
肛門損傷	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
歯牙破折	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
胸骨損傷	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
眼窩周囲血腫	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
関節損傷	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
四肢損傷	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
肉離れ	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
恥骨骨折	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
サンバーン	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
手骨折	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
挫傷	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
心臓障害	0	2 (< 1)	7 (1)	9 (1)	9 (1)
動悸	0	2 (< 1)	3 (< 1)	5 (< 1)	5 (< 1)
心房細動	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
洞性頻脈	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
冠動脈硬化症	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
頻脈	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
心室性期外収縮	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
血管障害	0	3 (1)	4 (< 1)	7 (< 1)	7 (< 1)
高血圧	0	2 (< 1)	1 (< 1)	3 (< 1)	3 (< 1)
低血圧	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)	2 (< 1)
潮紅	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
静脈炎	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
耳および迷路障害	0	3 (1)	2 (< 1)	5 (< 1)	5 (< 1)
耳不快感	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)	2 (< 1)
耳痛	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
耳鳴	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
回転性めまい	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
頭位性回転性めまい	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)

表 2.7.6.10-21　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）

SOC PT	導入期 コホート 1 ITT 解析対象集団 [1] プラセボ n=149	 MLN0002 n=225	導入期 コホート 2 [2] 非盲検 MLN0002 n=521	MLN0002 合計 n=746	合計 n=895
腎および尿路障害	0	1 (< 1)	4 (< 1)	5 (< 1)	5 (< 1)
排尿困難	0	0	2 (< 1)	2 (< 1)	2 (< 1)
腎不全	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
腎結石症	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
血尿	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
生殖系および乳房障害	0	3 (1)	2 (< 1)	5 (< 1)	5 (< 1)
月経障害	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
不規則月経	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
乳房嚢胞	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
無月経	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
卵巣障害	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
内分泌障害	0	0	2 (< 1)	2 (< 1)	2 (< 1)
クッシング症候群	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
ステロイド離脱症候群	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
免疫系障害	0	0	2 (< 1)	2 (< 1)	2 (< 1)
薬物過敏症	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
食物アレルギー	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	2 (< 1)	0	2 (< 1)	2 (< 1)
皮膚乳頭腫	0	2 (< 1)	0	2 (< 1)	2 (< 1)
肝胆道系障害	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
高トランスアミナーゼ血症	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
社会環境	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
歩行補助用具使用者	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)

数字は例数、( ) 内は%

事象名：MedDRA/J ver. 14.0

1) 導入期において二重盲検下で本剤群又はプラセボ群に無作為割付されたすべての被験者はコホート 1 に組み入れられた。

2) 導入期において非盲検下で本剤投与を受けたすべての被験者はコホート 2 に組み入れられた。

総括報告書（5.3.5.1-2）Table 14.4.1.2AP 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 2.7.6.10-22 に示した。

治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象の発現頻度は、コホート 1 のプラセボ群、本剤群及びコホート 2 の本剤群でそれぞれ 17%、16%及び 20%であった。コホート 1 のプラセボ群と本剤群の発現頻度は同程度であったが、コホート 2 の本剤群ではやや高かった。コホート 1 のプラセボ群及び本剤群の双方で最も発現頻度が高かった有害事象は PT 別で頭痛であり、その発現頻度はコホート 1 のプラセボ群、本剤群及びコホート 2 の本剤群でそれぞれ 2%、3%及び 3%であった。

表 2.7.6.10-22　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）

	導入期 コホート1 ITT解析対象集団[1]		導入期 コホート2[2] 非盲検	MLN0002	
SOC	プラセボ	MLN0002	MLN0002	合計	合計
PT	n=149	n=225	n=521	n=746	n=895
有害事象発現例数	25 (17)	35 (16)	102 (20)	137 (18)	162 (18)
神経系障害	5 (3)	13 (6)	26 (5)	39 (5)	44 (5)
頭痛	3 (2)	7 (3)	18 (3)	25 (3)	28 (3)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
片頭痛	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)	3 (< 1)	4 (< 1)
前兆を伴う片頭痛	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
浮動性めまい	0	2 (< 1)	2 (< 1)	4 (< 1)	4 (< 1)
味覚異常	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)	2 (< 1)
味覚消失	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
錯感覚	1 (< 1)	0	2 (< 1)	2 (< 1)	3 (< 1)
睡眠の質低下	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
皮膚および皮下組織障害	6 (4)	9 (4)	20 (4)	29 (4)	35 (4)
発疹	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)	3 (< 1)	4 (< 1)
斑状皮疹	1 (< 1)	0	2 (< 1)	2 (< 1)	3 (< 1)
斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
そう痒性皮疹	0	2 (< 1)	1 (< 1)	3 (< 1)	3 (< 1)
そう痒症	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)	3 (< 1)
全身性そう痒症	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
寝汗	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)	2 (< 1)
紅色汗疹	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
多汗症	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
脱毛症	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)	3 (< 1)	4 (< 1)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)	2 (< 1)
湿疹	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
ざ瘡	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
ざ瘡様皮膚炎	1 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (< 1)	2 (< 1)
顔面感覚鈍麻	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
皮膚病変	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
皮膚異常臭	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
紅斑	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
紅斑性皮疹	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
水疱	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
薬疹	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
光線過敏性反応	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
蕁麻疹	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
脂肪織炎	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
感染症および寄生虫症	4 (3)	6 (3)	22 (4)	28 (4)	32 (4)
上気道感染	0	3 (1)	4 (< 1)	7 (< 1)	7 (< 1)
鼻咽頭炎	2 (1)	1 (< 1)	5 (< 1)	6 (< 1)	8 (< 1)
喉頭炎	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
尿路感染	0	0	4 (< 1)	4 (< 1)	4 (< 1)
口腔ヘルペス	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
陰部ヘルペス	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
単純ヘルペス	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
インフルエンザ	0	0	3 (< 1)	3 (< 1)	3 (< 1)
蜂巣炎	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
細菌の過剰増殖	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
ウイルス性胃腸炎	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
ウイルス性上気道感染	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
胃腸炎	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)

表 2.7.6.10-22　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）

	導入期 コホート1 ITT解析対象集団[1]		導入期 コホート2[2] 非盲検	MLN0002	
SOC	プラセボ	MLN0002	MLN0002	合計	合計
PT	n=149	n=225	n=521	n=746	n=895
歯膿瘍	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
耳感染	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
皮膚真菌感染	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
皮膚糸状菌症	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
気管支炎	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1)	6 (3)	19 (4)	25 (3)	27 (3)
疲労	1 (< 1)	2 (< 1)	7 (1)	9 (1)	10 (1)
無力症	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
倦怠感	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
発熱	0	1 (< 1)	4 (< 1)	5 (< 1)	5 (< 1)
インフルエンザ様疾患	0	2 (< 1)	3 (< 1)	5 (< 1)	5 (< 1)
末梢性浮腫	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)	3 (< 1)	4 (< 1)
胸部不快感	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
胃腸障害	11 (7)	7 (3)	10 (2)	17 (2)	28 (3)
悪心	1 (< 1)	4 (2)	6 (1)	10 (1)	11 (1)
嘔吐	0	0	3 (< 1)	3 (< 1)	3 (< 1)
鼓腸	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)	3 (< 1)
腹部膨満	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
潰瘍性大腸炎	3 (2)	0	1 (< 1)	1 (< 1)	4 (< 1)
上腹部痛	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
腹痛	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
肛門そう痒症	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
変色便	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
口唇炎	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
下痢	3 (2)	0	0	0	3 (< 1)
胃腸音異常	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
胃食道逆流性疾患	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
腹部不快感	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
歯肉炎	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
筋骨格系および結合組織障害	2 (1)	4 (2)	12 (2)	16 (2)	18 (2)
関節痛	1 (< 1)	1 (< 1)	4 (< 1)	5 (< 1)	6 (< 1)
筋肉痛	0	1 (< 1)	4 (< 1)	5 (< 1)	5 (< 1)
四肢痛	1 (< 1)	0	2 (< 1)	2 (< 1)	3 (< 1)
背部痛	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
筋痙縮	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)	2 (< 1)
筋骨格硬直	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
腱痛	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	4 (2)	7 (1)	11 (1)	11 (1)
口腔咽頭痛	0	1 (< 1)	2 (< 1)	3 (< 1)	3 (< 1)
鼻漏	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)	2 (< 1)
くしゃみ	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
咳嗽	0	1 (< 1)	2 (< 1)	3 (< 1)	3 (< 1)
呼吸困難	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)	2 (< 1)
鼻出血	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
副鼻腔うっ血	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
肺塞栓症	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
気道うっ血	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)

表 2.7.6.10-22　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）

	導入期 コホート1 ITT解析対象集団 [1]		導入期 コホート2 [2] 非盲検	MLN0002	
SOC	プラセボ	MLN0002	MLN0002	合計	合計
PT	n=149	n=225	n=521	n=746	n=895
臨床検査	1 (< 1)	1 (< 1)	9 (2)	10 (1)	11 (1)
リンパ球数減少	0	0	2 (< 1)	2 (< 1)	2 (< 1)
杆状核好中球数増加	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
後骨髄球数増加	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
骨髄球数増加	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
好中球数増加	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
白血球数増加	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
肝酵素上昇	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	2 (< 1)	2 (< 1)	2 (< 1)
血中リン減少	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
血中重炭酸塩減少	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
血小板数増加	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
クロストリジウム検査陽性	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
尿中白血球エステラーゼ陽性	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
血圧上昇	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
眼障害	0	1 (< 1)	5 (< 1)	6 (< 1)	6 (< 1)
眼そう痒症	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
眼充血	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
白内障	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
眼瞼浮腫	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
眼瞼そう痒症	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
羞明	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
強膜炎	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
霧視	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
血液およびリンパ系障害	1 (< 1)	3 (1)	2 (< 1)	5 (< 1)	6 (< 1)
白血球減少症	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
リンパ球減少症	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
貧血	1 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (< 1)	2 (< 1)
白血球増加症	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
リンパ節症	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
心臓障害	0	0	3 (< 1)	3 (< 1)	3 (< 1)
動悸	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
頻脈	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
心房細動	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
耳および迷路障害	0	2 (< 1)	1 (< 1)	3 (< 1)	3 (< 1)
耳鳴	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
回転性めまい	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
頭位性回転性めまい	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
耳不快感	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
精神障害	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)	2 (< 1)
不安	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
気分動揺	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
血管障害	0	0	2 (< 1)	2 (< 1)	2 (< 1)
潮紅	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
静脈炎	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)

表 2.7.6.10-22　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）

	導入期 コホート 1 ITT 解析対象集団 [1]		導入期 コホート 2 [2] 非盲検	MLN0002	
SOC PT	プラセボ n=149	MLN0002 n=225	MLN0002 n=521	合計 n=746	合計 n=895
傷害、中毒および処置合併症	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
注入に伴う反応	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
挫傷	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
代謝および栄養障害	1 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (< 1)	2 (< 1)
食欲減退	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
脱水	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
内分泌障害	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
クッシング症候群	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
皮膚乳頭腫	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
腎および尿路障害	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
腎不全	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
生殖系および乳房障害	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
無月経	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)

数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver. 14.0
1) 導入期において二重盲検下で本剤群又はプラセボ群に無作為割付されたすべての被験者はコホート 1 に組み入れられた。
2) 導入期において非盲検下で本剤投与を受けたすべての被験者はコホート 2 に組み入れられた。
総括報告書（5.3.5.1-2）Table 14.4.2.4AP 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

導入期では 1 例が死亡した。本被験者（被験者識別コード：[redacted] は 66 歳男性で、冠動脈硬化症（医師記載用語は瞬間心臓死）により、本剤単回投与後 14 日目に死亡した。虚血性心疾患の既往歴があり、右下肢浮腫が発現した翌日に突然死した。死亡原因は剖検所見から「び漫性多病巣性心臓硬化症」と報告された。本事象は治験担当医師により治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

本症例の詳細は表 2.7.6.10-23 に示した。

表 2.7.6.10-23　死亡症例一覧（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	既往歴／合併症	併用薬	有害事象（基本語）	発現日（●日目）	持続期間（日間）	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	治験薬に関する処置	転帰
MLN0002 Q4W（非 ITT）	[redacted]	白人 男性 66.0 歳	-/-	ALMAGEL, PREDNISOLONE, ASPARCAM, CALCIUM D3 "STADA"	冠動脈硬化症	15	1	関連なし	高度	重篤	PD	死亡
					インフルエンザ	5	4	関連なし	軽度	非重篤	NAT	回復
			重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解 治験薬と関連なしと判断する。		重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解 被験者は数年前から慢性虚血性心疾患の合併症を有しており、基礎疾患の起因した事象発現と考える。							

死亡に関する経過

被験者[redacted]は、66 歳白人男性の潰瘍性大腸炎患者であり、コホート 2 に登録されて MLN0002 の投与を受けた。潰瘍性大腸炎の診断は 2008 年であった。過去 12 ヵ月間において潰瘍性大腸炎の急性増悪が発現し、潰瘍性大腸炎のために入院したが、大腸内視鏡検査は受けなかった。潰瘍性大腸炎の治療歴は全身性副腎皮質ステロイドなどであり、プレドニゾロン（20 mg/日）は治験登録時も継続していた。治験登録時に継続中の病歴は、喫煙（過去 2 年間において 5 本/日）などであった。CIOMS（MCN[redacted] によれば、病歴には 2008 年から続く慢性虚血性心疾患（び慢性多病巣性心臓硬化症）が含まれたが、急性冠不全症候群、深部静脈血栓症、又は肺塞栓症は含まれていなかった。

2010 年 4 月 15 日（治験薬初回投与の 6 週間前）に胸部 X 線検査により、肺根に奇形の網目状増殖を伴う肺気腫及び肺根の構造的な硬化が認められた。横隔膜はクリアであり、洞への影響はなかった。大動脈硬化症も認められた。2010 年 5 月 4 日（治験薬初回投与の 22 日前）に心電図検査により、電気軸に水平な洞律動が見られた。2010 年 5 月 26 日に治験薬が投与された。治験薬投与 1 週間後に、患者は担当医師に咳と発熱（38°C）を訴え、インフルエンザと診断されたが、治療又は薬剤の処方は行われなかった。2010 年 6 月 9 日（MLN0002 初回投与の 15 日後）に 1 日にわたる右下肢浮腫が見られた後、患者は突然死亡した。体にはチアノーゼの変色が認められた。剖検（2010 年 6 月 10 日）に基づき、び漫性多病巣性心臓硬化症が死亡の原因とされた。冠動脈硬化症のイベントは、治験責任医師によって重篤かつ高度で、治験薬と関連なしと判断された。

投与群：維持期の投与群名、年齢：同意取得時の年齢、併用薬：治験薬投与開始の 14 前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

NAT=処置なし

事象名：MedDRA/J ver.14.0

総括報告書（5.3.5.1-2）Section 15 から引用。

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2.7.6.10-24に示した。

導入期では、35例（4%）に重篤な有害事象が発現した。重篤な有害事象の発現頻度はコホート1のプラセボ群、本剤群及びコホート2の本剤群でそれぞれ7%、2%及び4%であった。コホート1のいずれかの投与群で2例以上に発現した重篤な有害事象は潰瘍性大腸炎のみであり、本剤群（1%未満）に比べてプラセボ群（5%）では発現頻度が高かった。

表2.7.6.10-24　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）

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

数字は例数、( ) 内は%

事象名：MedDRA/J ver. 14.0

1) 導入期において二重盲検下で本剤群又はプラセボ群に無作為割付されたすべての被験者はコホート1に組み入れられた。

2) 導入期において非盲検下で本剤投与を受けたすべての被験者はコホート2に組み入れられた。

総括報告書（5.3.5.1-2）Table 38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2.7.6.10-25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の発現例数は、コホート1のプラセボ群、本剤群及びコホート2の本剤群でそれぞれ3例（2%）、1例（1%未満）及び3例（1%未満）であった。

なお、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は、表2.7.6.10-56に示した。

表2.7.6.10-25　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）

SOC PT	導入期 コホート1 ITT解析対象集団[1] プラセボ n=149	導入期 コホート1 ITT解析対象集団[1] MLN0002 n=225	導入期 コホート2[2] 非盲検 MLN0002 n=521	MLN0002 合計 n=746	合計 n=895
有害事象発現例数	3 (2)	1 (< 1)	3 (< 1)	4 (< 1)	7 (< 1)
胃腸障害	3 (2)	0	1 (< 1)	1 (< 1)	4 (< 1)
潰瘍性大腸炎	3 (2)	0	1 (< 1)	1 (< 1)	4 (< 1)
耳および迷路障害	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
頭位性回転性めまい	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
尿路感染	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
腎および尿路障害	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
腎不全	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
肺塞栓症	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
代謝および栄養障害	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
脱水	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)

数字は例数、( ) 内は%

事象名：MedDRA/J ver. 14.0

1) 導入期において二重盲検下で本剤群又はプラセボ群に無作為割付されたすべての被験者はコホート1に組み入れられた。

2) 導入期において非盲検下で本剤投与を受けたすべての被験者はコホート2に組み入れられた。

総括報告書（5.3.5.1-2）Table 14.4.2.2BP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2.7.6.10-26に示した。

治験薬の投与中止に至った有害事象は12例（1%）に発現した。コホート1の本剤群では治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者はいなかった。コホート1のプラセボ群では4例（3%）が潰瘍性大腸炎を発現し、治験薬の投与中止に至ったが、その他にプラセボ群で治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。コホート2の本剤群では治験薬の投与中止に至った有害事象は8例（2%）に発現したが、このうち2例は潰瘍性大腸炎によるものであった。

表 2.7.6.10-26　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）

SOC PT	導入期 コホート 1 ITT 解析対象集団 [1)] プラセボ n=149	 MLN0002 n=225	導入期 コホート 2 [2)] 非盲検 MLN0002 n=521	MLN0002 合計 n=746
有害事象発現例数	4 (3)	0	8 (2)	8 (1)
胃腸障害	4 (3)	0	2 (< 1)	2 (< 1)
潰瘍性大腸炎	4 (3)	0	2 (< 1)	2 (< 1)
感染症および寄生虫症	0	0	2 (< 1)	2 (< 1)
敗血症	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
尿路感染	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
皮膚および皮下組織障害	0	0	2 (< 1)	2 (< 1)
顔面感覚鈍麻	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
アレルギー性皮膚炎	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
そう痒症	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
心臓障害	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
冠動脈硬化症	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
眼障害	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
眼瞼浮腫	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
多臓器不全	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
腎および尿路障害	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
腎不全	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)

数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver. 14.0
1) 導入期において二重盲検下で本剤群又はプラセボ群に無作為割付されたすべての被験者はコホート 1 に組み入れられた。
2) 導入期において非盲検下で本剤投与を受けたすべての被験者はコホート 2 に組み入れられた。
総括報告書（5.3.5.1-2）Table 39 から引用

② 注目すべき有害事象

i) 感染症

導入期では、SOC が「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現頻度は、コホート 1 のプラセボ群、本剤群及びコホート 2 の本剤群でそれぞれ 15%（22/149 例）、14%（31/225 例）及び 14%（71/521 例）であった。SOC が「感染症および寄生虫症」の有害事象のうちで、発現頻度が高かったものは鼻咽頭炎（コホート 1 のプラセボ群、本剤群及びコホート 2 の本剤群でそれぞれ 3%、3%及び 4%）、上気道感染（それぞれ 1%、2%及び 2%）及びインフルエンザ（それぞれ 1%、4%及び 1%未満）であった。

コホート 1 のプラセボ群、本剤群及びコホート 2 の本剤群で、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いずれも 1%以下であり、投与群間で違いはなかった。

重篤な感染症として、コホート 1 のプラセボ群では敗血症、尿路感染、骨盤膿瘍及び直腸周囲膿瘍、コホート 1 の本剤群では気管支炎、コホート 2 の本剤群では敗血症、尿路感染及び肛門膿瘍がそれぞれ報告された。

ii) 胃腸障害

導入期では、SOC が「胃腸障害」の有害事象の発現頻度は、コホート 1 のプラセボ群、本剤群及びコホート 2 の本剤群でそれぞれ 19%（28/149 例）、12%（27/225 例）及び 9%（47/521

例）であった。SOCが「胃腸障害」の有害事象のうちで、発現頻度が高かったものは潰瘍性大腸炎（コホート1のプラセボ群、本剤群及びコホート2の本剤群でそれぞれ5%、3%及び3%）及び悪心（それぞれ3%、4%及び2%）であった。

導入期では、発現頻度が高かった治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象は悪心であり、発現頻度はコホート1のプラセボ群、本剤群及びコホート2の本剤群でそれぞれ1%未満、2%及び1%であった。治験薬との因果関係が「関連あり」である下痢は、プラセボ群で2%に発現したが、本剤群での発現はなかった。その他潰瘍性大腸炎を除く「胃腸障害」の有害事象の発現頻度はいずれも1%未満であり、コホート1のプラセボ群と本剤群で同程度であった。悪心以外のコホート2での有害事象の発現頻度はいずれも1%未満であった。

潰瘍性大腸炎は発現頻度が高い重篤な有害事象であり、発現頻度はコホート1のプラセボ群、本剤群及びコホート2の本剤群でそれぞれ5%、1%未満及び2%であった。その他に2例以上に発現した重篤な有害事象はなかった。

iii）神経系障害

導入期では、SOCが「神経系障害」の有害事象の発現頻度は、コホート1のプラセボ群、本剤群及びコホート2の本剤群でそれぞれ7%（11/149例）、10%（22/225例）及び11%（58/521例）であった。SOCが「神経系障害」の有害事象のうちで、発現頻度が高かったものは頭痛（コホート1のプラセボ群、本剤群及びコホート2の本剤群でそれぞれ5%、7%及び8%）であった。「神経系障害」で重篤な有害事象の発現はなかった。

iv）注入に伴う反応関連の有害事象

被験者は、治験薬の静脈内点滴投与中及び点滴投与後の急性の注入に伴う反応をモニターされ、注入に伴う反応関連の有害事象と考えられる発疹、そう痒症、潮紅及び蕁麻疹等が見られた場合、治験担当医師に報告することとした。治験担当医師は、報告された事象が注入に伴う反応かを判断するとともに、治験薬との因果関係を判断した。導入期で発現した注入に伴う反応関連の有害事象の発現頻度を表2.7.6.10-27に示した。

導入期における、注入に伴う反応関連の有害事象の発現頻度は、コホート1のプラセボ群、本剤群及びコホート2の本剤群でそれぞれ1%未満（1/149例）、3%（6/225例）及び2%（11/521例）であった。

表 2.7.6.10-27　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）

	導入期 コホート 1 ITT 解析対象集団 [1]		導入期 コホート 2 [2] 非盲検	MLN0002
PT	プラセボ n=149	MLN0002 n=225	MLN0002 n=521	合計 n=746
有害事象発現例数	1 (< 1)	6 (3)	11 (2)	17 (2)
疲労	0	0	2 (< 1)	2 (< 1)
頭痛	0	0	2 (< 1)	2 (< 1)
血圧上昇	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
胸部不快感	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
咳嗽	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
浮動性めまい	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
呼吸困難	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
耳不快感	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
眼そう痒症	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
眼瞼浮腫	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
眼瞼そう痒症	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
冷感	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
顔面感覚鈍麻	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
インフルエンザ様疾患	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
注入に伴う反応	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
注入部位発疹	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
筋緊張	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
悪心	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
眼充血	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
そう痒症	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
発熱	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
紅斑性皮疹	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
頻脈	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
耳鳴	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
蕁麻疹	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
回転性めまい	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
嘔吐	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
錯感覚	1 (< 1)	0	0	0

数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver. 14.0
注入に伴う反応かどうかの判断は、治験担当医師が行った。
1) 導入期において二重盲検下で本剤群又はプラセボ群に無作為割付されたすべての被験者はコホート 1 に組み入れられた。
2) 導入期において非盲検下で本剤投与を受けたすべての被験者はコホート 2 に組み入れられた。
総括報告書（5.3.5.1-2）Table 36 から引用

v） 抗 TNFα 抗体治療失敗歴の有無別による有害事象

導入期の全本剤群（コホート 1 及びコホート 2 の本剤群）で発現頻度が 1%以上であった有害事象について、コホート 1 の被験者を対象に抗 TNFα 抗体治療失敗歴の有無別に集計した結果を表 2.7.6.10-28 に示した。

全般的に、有害事象の発現頻度は、抗 TNFα 抗体治療失敗歴なしの被験者に比べ、失敗歴ありの被験者で高かったが、個々の有害事象について、発現頻度がプラセボ群と本剤群の間で明らかに異なるものはなかった。頭痛の発現頻度は、抗 TNFα 抗体治療失敗歴ありの被験者では、本剤群（5%）に比べてプラセボ群（10%）で高く、抗 TNFα 抗体治療失敗歴なしの被験者では、プラセボ群（1%）に比べて本剤群（8%）で高かったが、この結果の臨床的な

意味は不明である。その他、抗 TNFα 抗体治療失敗歴の有無別の有害事象発現頻度について、プラセボ群と本剤群の間で大きな違いはなかった。

表 2.7.6.10-28　抗 TNFα 抗体治療失敗歴の有無別の有害事象の発現頻度－導入期の全本剤群で 1%以上（導入期の安全性データの解析対象集団）

	導入期　コホート 1　ITT 解析対象集団 [1]					
	抗 TNFα 抗体治療失敗歴の有無				全被験者	
	プラセボ n=149		MLN0002 n=225			
PT	失敗歴あり n=63	失敗歴なし n=86	失敗歴あり n=82	失敗歴なし n=143	プラセボ n=149	MLN0002 n=225
有害事象発現例数	39 (62)	30 (35)	41 (50)	49 (34)	69 (46)	90 (40)
頭痛	6 (10)	1 (1)	4 (5)	11 (8)	7 (5)	15 (7)
鼻咽頭炎	4 (6)	1 (1)	3 (4)	4 (3)	5 (3)	7 (3)
関節痛	2 (3)	0	1 (1)	3 (2)	2 (1)	4 (2)
潰瘍性大腸炎	3 (5)	5 (6)	4 (5)	2 (1)	8 (5)	6 (3)
疲労	3 (5)	0	4 (5)	3 (2)	3 (2)	7 (3)
悪心	3 (5)	1 (1)	2 (2)	6 (4)	4 (3)	8 (4)
上気道感染	1 (2)	1 (1)	1 (1)	4 (3)	2 (1)	5 (2)
咳嗽	1 (2)	1 (1)	0	4 (3)	2 (1)	4 (2)
貧血	3 (5)	3 (3)	1 (1)	2 (1)	6 (4)	3 (1)
発熱	1 (2)	0	1 (1)	2 (1)	1 (< 1)	3 (1)
インフルエンザ	1 (2)	1 (1)	2 (2)	6 (4)	2 (1)	8 (4)
口腔咽頭痛	1 (2)	0	3 (4)	3 (2)	1 (< 1)	6 (3)
浮動性めまい	0	0	2 (2)	5 (3)	0	7 (3)
嘔吐	2 (3)	0	1 (1)	2 (1)	2 (1)	3 (1)
筋肉痛	1 (2)	0	1 (1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
無力症	0	0	2 (2)	1 (< 1)	0	3 (1)

数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver. 14.0
1) 導入期において二重盲検下で本剤群又はプラセボ群に無作為割付されたすべての被験者はコホート 1 に組み入れられた。
総括報告書（5.3.5.1-2）Table 37 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。

(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、心拍数、呼吸数、血圧、体温及び体重のベースラインからの変化量の平均値では、臨床的に問題となる変化は見られなかった。

2) PML チェックリスト及び RAMP アルゴリズム

導入期では、PML 他覚所見チェックリストで陽性のものはなく、PML と診断された被験者はいなかった。

3）JCV DNA

スクリーニングでは、コホート1のプラセボ群及び本剤群でJCV DNAは検出されなかった。コホート2の本剤群の3例（1%未満）は、スクリーニングのJCV DNA検査が陽性であった。6週目では、コホート1及びコホート2のいずれも本剤群の各1例がJCV DNA検査が陽性であった。

4）心電図

導入期では、スクリーニング期間中に臨床的に問題となる心電図異常は見られなかった。6週目では、コホート2の本剤群の1例に臨床的に問題となる心電図異常が見られ、心室性期外収縮を伴う洞性頻脈と報告された。

5）免疫原性

AVA及び中和抗体の発現について、ELISA法を用いて測定した結果、コホート1（374例）のプラセボ群及び本剤群でそれぞれ3例（2%）及び6例（3%）の計9例（2%）が導入期終了時点でAVA陽性であった。これらのAVA陽性被験者のうち、プラセボ群の1例を除き、0週目時点でAVA陽性であった被験者はいなかった。また、AVA陽性の9例のうち、7例〔プラセボ群及び本剤群でそれぞれ2例（1%）及び5例（2%）〕は導入期終了時点で中和抗体陽性であった。なお、AVA陽性であった本剤群の6例のうち、1例はベースラインで免疫調整薬を併用していたが、本剤群の他の5例は免疫調整薬を併用していなかった。

なお、新たに開発したより精度の高い測定法であるECL法を用いてAVA及び中和抗体の再測定を行った。その結果、コホート1（374例）のプラセボ群及び本剤群でそれぞれ4例（3%）及び8例（4%）の計12例（3%）が導入期終了時点でAVA陽性であった。これらのAVA陽性被験者のうち、プラセボ群及び本剤群のそれぞれ1例及び3例は、0週目時点でAVA陽性であった。AVA陽性の12例のうち、9例〔プラセボ群及び本剤群でそれぞれ2例（1%）及び7例（3%）〕は導入期終了時点で中和抗体陽性であった。なお、AVA陽性であった本剤群の8例はベースラインで免疫調整薬非併用であった。

導入期でELISA法又はECL法のいずれかの測定結果に基づきAVA陽性となった被験者において、注入に伴う反応関連の有害事象は見られなかった。

2.7.6.10.2.5 導入期の結論

本剤300 mgを静脈内点滴投与された被験者とプラセボが投与された被験者の6週目改善率（主要評価項目）、寛解率及び粘膜治癒率（いずれも副次評価項目）の投与群間差は、いずれも統計学的に有意であった。

また、導入期において、潰瘍性大腸炎患者に本剤300 mgを0及び2週目に静脈内点滴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。

2.7.6.10.3 試験成績（維持期）

2.7.6.10.3.1 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

導入期を完了したすべての被験者は維持期に移行した。導入期から維持期までの各投与群の被験者のフローを図 2.7.6.10-1 に、維持期の被験者の内訳及び解析対象集団を表 2.7.6.10-29 に示した。

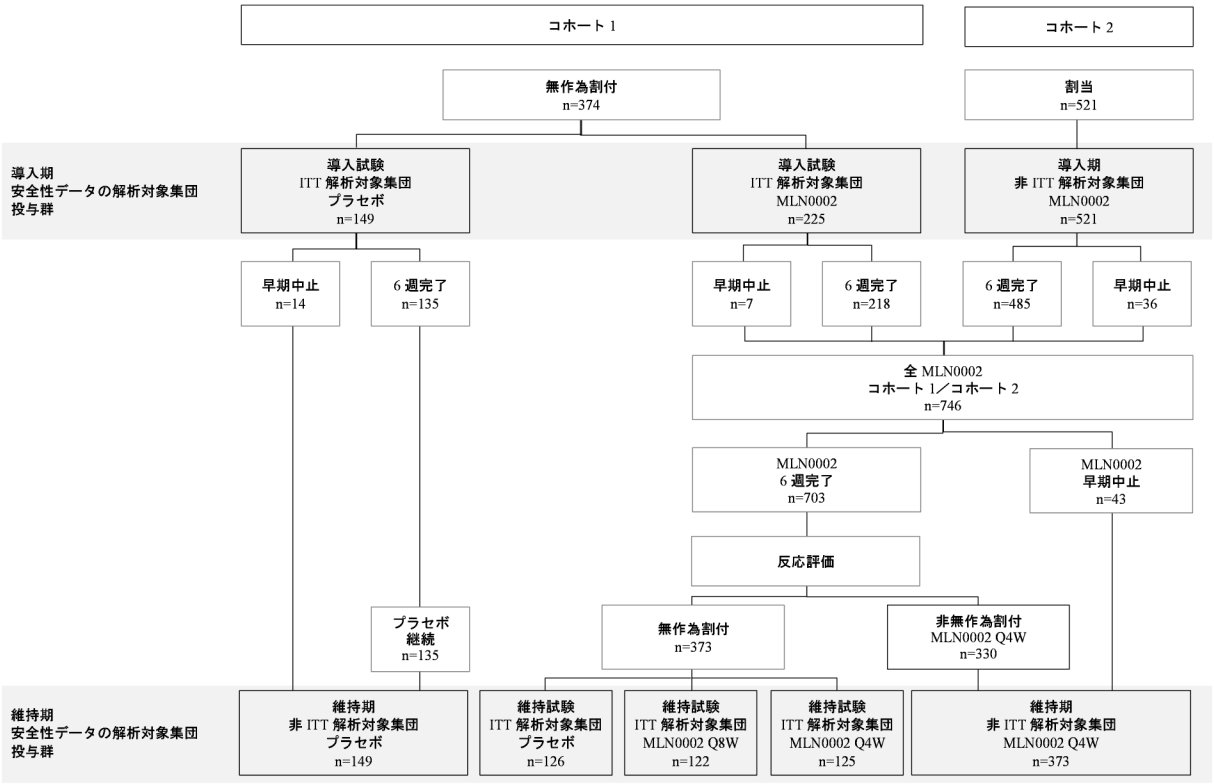
「維持試験の ITT 解析対象集団」は 6 週目（維持期開始時）に改善が見られた本剤群の被験者で構成され、プラセボ、本剤 300 mg を 4 週ごとに投与（Q4W 群）及び 8 週ごとに投与（Q8W 群）のいずれかに無作為割付された。「維持期の非 ITT 解析対象集団」は、プラセボ又は本剤 Q4W 群の 2 つの投与群で構成され、導入試験でプラセボ群に割り付けられた被験者は維持期でもプラセボを継続し、導入期に本剤群に割り当てられ（コホート 1 及びコホート 2 の本剤群）、早期中止となった被験者及び導入期を完了したが、改善が見られなかった被験者は本剤 Q4W 群に組み入れられた。

導入期で改善が見られた 373 例が維持試験に移行し、そのうち 126 例がプラセボ群、122 例が本剤 Q8W 群及び 125 例が本剤 Q4W 群に無作為割付され、全例に治験薬が投与された。無作為割付された 373 例全例が「維持試験の ITT 解析対象集団」に採用された。維持期に移行した 895 例が治験期間中（0～66 週目）に少なくとも 1 回の治験薬投与を受け、全 895 例が「維持期の安全性データの解析対象集団」に採用された。

「維持試験の ITT 解析対象集団」では、維持期を完了（52 週目の評価を完了）した被験者の割合は、プラセボ群（38%）に比べて本剤 Q8W 群（63%）及び本剤 Q4W 群（67%）で高かった。維持期の治験中止理由で最も多かったものは有効性の欠如で、次いで有害事象であった。有効性の欠如及び有害事象により治験中止となった被験者の割合は、本剤 Q8W 群（それぞれ 25%及び 6%）及び本剤 Q4W 群（それぞれ 26%及び 5%）と比較して、いずれもプラセボ群（それぞれ 48%及び 12%）で高かった。

「維持試験の ITT 解析対象集団」の全本剤群（本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群）は 247 例、「維持期の非 ITT 解析対象集団」の本剤 Q4W 群は 373 例であり、維持期の全本剤群は計 620 例であった。維持期の全本剤群 620 例のうち、維持期を完了した被験者は 296 例（48%）であり、維持期の治験中止理由で最も多かったものは有効性の欠如（38%）で、次いで自発的な中止（6%）、有害事象（6%）であった。

「維持試験の ITT 解析対象集団」の大部分の被験者（プラセボ群、本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群でそれぞれ 90%、89%及び 90%）が長期投与試験（C13008 試験）に移行した。



「維持期の非 ITT 解析対象集団」の本剤 Q4W 群（373 例）には導入期で治験を早期中止したため、維持期で本剤の 4 週ごとの投与がなかった 43 例が含まれる。
総括報告書（5.3.5.1-2）Figure 11 から引用

図 2.7.6.10-1　導入期及び維持期の投与群の要約（安全性データの解析対象集団）

表 2.7.6.10-29　被験者の内訳及び解析対象集団（維持期の安全性データの解析対象集団）

	ITT 解析対象集団 [1]			非 ITT 解析対象集団		合計	
	プラセボ n=126	MLN0002 Q8W n=122	MLN0002 Q4W n=125	プラセボ [2] n=149	MLN0002 Q4W [3] n=373	プラセボ n=275	MLN0002 n=620
導入期完了	126 (100)	122 (100)	125 (100)	135 (91)	330 (88)	261 (95)	577 (93)
無作為割付／割当	126 (100)	122 (100)	125 (100)	149 (100)	373 (100)	275 (100)	620 (100)
割り付けられたが投与されず	0	0	0	0	0	0	0
安全性データの解析対象集団 [4]	126 (100)	122 (100)	125 (100)	149 (100)	373 (100)	275 (100)	620 (100)
ITT 解析対象集団	126 (100)	122 (100)	125 (100)	-	-	126 (46)	247 (40)
治験実施計画書に適合した対象集団	121 (96)	117 (96)	121 (97)	-	-	121 (44)	238 (38)
維持期を完了した被験者 [5]	48 (38)	77 (63)	84 (67)	30 (20)	135 (36)	78 (28)	296 (48)
維持期の治験中止理由 [6]	78 (62)	45 (37)	41 (33)	119 (80)	238 (64)	197 (72)	324 (52)
有害事象	15 (12)	7 (6)	6 (5)	16 (11)	23 (6)	31 (11)	36 (6)
治験実施計画書からの逸脱	0	0	0	2 (1)	9 (2)	2 (< 1)	9 (1)
有効性の欠如	61 (48)	31 (25)	33 (26)	88 (59)	171 (46)	149 (54)	235 (38)
治験依頼者の決定	0	0	0	0	0	0	0
自発的な中止	2 (2)	5 (4)	2 (2)	9 (6)	32 (9)	11 (4)	39 (6)
追跡不能	0	2 (2)	0	4 (3)	3 (< 1)	4 (1)	5 (< 1)
その他	0	0	0	0	0	0	0
C13008 試験に組入れ	113 (90)	108 (89)	112 (90)	112 (75)	230 (62)	225 (82)	450 (73)

数字は例数、( ) 内は%

1) 「維持試験の ITT 解析対象集団」には、導入期で本剤が投与され、6 週目に改善が見られ、無作為割付された被験者が含まれる。

2) 「維持期の非 ITT 解析対象集団」のプラセボ群には、導入期にプラセボが投与され、維持期で引き続きプラセボが投与された被験者が含まれる。

3) 「維持期の非 ITT 解析対象集団」の本剤群には、導入期で本剤が投与され、6 週目に改善が見られず、維持期で本剤 Q4W 群に組み入れられた被験者が含まれる。

4) 「維持期の安全性データの解析対象集団」には治験期間中に治験薬が投与されたすべての被験者が含まれる。

5) 52 週目の評価を完了した場合を「完了」と定義した。

6) 治験期間中（6 週目前も含む）に中止した被験者が含まれる。

総括報告書（5.3.5.1-2）Table 41 から引用

（2）人口統計学的特性及び他の基準値の特性

1）人口統計学的特性

「維持期の安全性データの解析対象集団」における被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.10-30 に示した。

「維持試験の ITT 解析対象集団」における人口統計学的特性は、組入れ地域以外の項目では、投与群間で大きな違いは見られなかった。北米では、プラセボ群（29%）や本剤 Q4W 群（30%）に比べ、本剤 Q8W 群（40%）の割合が高かった。一方、アジア／オーストラリア／アフリカでは、プラセボ群（27%）や本剤 Q4W 群（22%）に比べ、本剤 Q8W 群（15%）の割合が低かった。

表 2.7.6.10-30　人口統計学的特性（維持期の安全性データの解析対象集団）

	ITT 解析対象集団			非 ITT 解析対象集団		合計	
	プラセボ	MLN0002 Q8W	MLN0002 Q4W	プラセボ	MLN0002 Q4W	プラセボ	MLN0002
	n=126	n=122	n=125	n=149	n=373	n=275	n=620
性別［例数 (%)］							
男性	69 (55)	70 (57)	68 (54)	92 (62)	226 (61)	161 (59)	364 (59)
女性	57 (45)	52 (43)	57 (46)	57 (38)	147 (39)	114 (41)	256 (41)
人種［例数 (%)］							
白人	101 (80)	104 (85)	101 (81)	115 (77)	313 (84)	216 (79)	518 (84)
黒人	2 (2)	4 (3)	1 (< 1)	2 (1)	3 (< 1)	4 (1)	8 (1)
アジア人	20 (16)	13 (11)	21 (17)	32 (21)	49 (13)	52 (19)	83 (13)
その他	3 (2)	1 (< 1)	2 (2)	0	8 (2)	3 (1)	11 (2)
民族［例数 (%)］							
ヒスパニック又はラテン系	12 (10)	9 (7)	4 (3)	5 (3)	16 (4)	17 (6)	29 (5)
非ヒスパニック又は非ラテン系	111 (88)	112 (92)	119 (95)	140 (94)	350 (94)	251 (91)	581 (94)
報告なし	3 (2)	1 (< 1)	2 (2)	4 (3)	7 (2)	7 (3)	10 (2)
年齢（歳）[1)]							
平均値（標準偏差）	40.3 (13.92)	41.0 (12.85)	38.6 (14.21)	41.2 (12.50)	40.3 (12.73)	40.8 (13.15)	40.1 (13.07)
中央値	39.9	39.7	35.7	40.7	38.7	40.4	38.5
最小値、最大値	18, 74	19, 78	19, 76	19, 76	19, 75	18, 76	19, 78
年齢（歳）［例数 (%)］							
< 35	54 (43)	44 (36)	57 (46)	53 (36)	145 (39)	107 (39)	246 (40)
≥ 35	72 (57)	78 (64)	68 (54)	96 (64)	228 (61)	168 (61)	374 (60)
< 65	121 (96)	117 (96)	119 (95)	142 (95)	363 (97)	263 (96)	599 (97)
≥ 65	5 (4)	5 (4)	6 (5)	7 (5)	10 (3)	12 (4)	21 (3)
体重（kg）							
例数	126	122	125	148	373	274	620
平均値（標準偏差）	74.7 (20.42)	78.2 (18.76)	71.8 (16.71)	72.4 (17.65)	72.4 (18.48)	73.5 (18.97)	73.4 (18.32)
中央値	74.8	77.6	69.6	71.1	70.0	71.9	71.0
最小値、最大値	36, 160	43, 133	38, 119	40, 125	32, 174	36, 160	32, 174

表 2.7.6.10-30　人口統計学的特性（維持期の安全性データの解析対象集団）（続き）

	ITT 解析対象集団			非 ITT 解析対象集団		合計	
	プラセボ	MLN0002 Q8W	MLN0002 Q4W	プラセボ	MLN0002 Q4W	プラセボ	MLN0002
	n=126	n=122	n=125	n=149	n=373	n=275	n=620
BMI（kg/m^2）							
例数	126	122	125	148	373	274	620
平均値（標準偏差）	25.8 (6.06)	26.8 (6.26)	24.5 (4.70)	24.6 (5.11)	24.7 (5.62)	25.2 (5.59)	25.1 (5.64)
中央値	25.1	26.1	23.6	23.9	23.7	24.6	24.0
最小値、最大値	15, 52	16, 48	16, 40	15, 44	14, 61	15, 52	14, 61
地域［例数 (%)］							
北米	36 (29)	49 (40)	37 (30)	63 (42)	145 (39)	99 (36)	231 (37)
西／北ヨーロッパ	20 (16)	23 (19)	25 (20)	22 (15)	84 (23)	42 (15)	132 (21)
中央ヨーロッパ	26 (21)	20 (16)	25 (20)	11 (7)	37 (10)	37 (13)	82 (13)
東ヨーロッパ	10 (8)	12 (10)	11 (9)	13 (9)	30 (8)	23 (8)	53 (9)
アジア／オーストラリア／アフリカ	34 (27)	18 (15)	27 (22)	40 (27)	77 (21)	74 (27)	122 (20)

各項目の結果はベースライン（0 週目）値

1) 年齢は（1 + 投与開始日 – 生年月日）/ 365.25 と定義した。

総括報告書（5.3.5.1-2）Table 44 から引用

2）他の基準値の特性

「維持期の安全性データの解析対象集団」におけるベースラインの疾患特性を表2.7.6.10-31に示した。

「維持試験のITT解析対象集団」におけるベースラインの疾患特性は、投与群間で大きな違いは見られなかった。「維持期の非ITT解析対象集団」の潰瘍性大腸炎の罹病期間の中央値（プラセボ群：4.5年、本剤群：4.6年）以外の項目では、全般的に「維持期の非ITT解析対象集団」のベースラインの疾患特性は「維持試験のITT解析対象集団」と同様であった。

表 2.7.6.10-31　ベースラインの疾患特性（維持期の安全性データの解析対象集団）

	ITT 解析対象集団			非 ITT 解析対象集団		合計	
	プラセボ	MLN0002 Q8W	MLN0002 Q4W	プラセボ	MLN0002 Q4W	プラセボ	MLN0002
	n=126	n=122	n=125	n=149	n=373	n=275	n=620
潰瘍性大腸炎の罹病期間（年）[1]							
例数	126	122	125	149	371	275	618
平均値（標準偏差）	7.8 (6.88)	6.2 (4.76)	7.6 (7.02)	7.1 (7.25)	6.5 (6.05)	7.4 (7.08)	6.7 (6.04)
中央値	5.4	5.4	5.0	4.5	4.6	4.8	5.0
最小値、最大値	0.5, 29.7	0.7, 26.3	0.5, 37.5	0.5, 38.5	0.5, 35.4	0.5, 38.5	0.5, 37.5
潰瘍性大腸炎の罹病期間（年）［例数 (%)］							
< 1	4 (3)	8 (7)	10 (8)	13 (9)	29 (8)	17 (6)	47 (8)
≥ 1、< 3	31 (25)	29 (24)	23 (18)	44 (30)	101 (27)	75 (27)	153 (25)
≥ 3、< 7	36 (29)	44 (36)	41 (33)	39 (26)	119 (32)	75 (27)	204 (33)
≥ 7	55 (44)	41 (34)	51 (41)	53 (36)	122 (33)	108 (39)	214 (35)
報告なし	0	0	0	0	2	0	2
ベースラインの疾患活動性[2]							
平均値（標準偏差）	8.4 (1.75)	8.4 (1.80)	8.3 (1.66)	8.6 (1.68)	8.7 (1.77)	8.5 (1.72)	8.6 (1.76)
中央値	8.0	8.0	8.0	8.0	9.0	8.0	9.0
最小値、最大値	5, 12	4, 12	5, 12	3, 12	3, 12	3, 12	3, 12
ベースラインの疾患活動性［例数 (%)］							
完全 Mayo スコア							
< 6	6 (5)	5 (4)	1 (< 1)	5 (3)	8 (2)	11 (4)	14 (2)
≥ 6、≤ 8	63 (50)	62 (51)	72 (58)	70 (47)	157 (42)	133 (48)	291 (47)
≥ 9、≤ 12	57 (45)	55 (45)	52 (42)	74 (50)	208 (56)	131 (48)	315 (51)
ベースラインの便中カルプロテクチン (μg/g)							
例数	122	117	117	139	362	261	596
平均値（標準偏差）	2055.6 (2935.39)	1686.3 (2609.01)	1782.9 (2918.17)	2369.9 (3258.82)	1700.3 (2439.94)	2223.0 (3109.89)	1713.7 (2569.14)
中央値	1070.9	863.7	793.0	1005.5	852.0	1012.4	844.5
最小値、最大値	23.8, 20000.0	34.9, 18061.8	23.8, 20000.0	23.8, 16443.8	23.8, 20000.0	23.8, 20000.0	23.8, 20000.0

表 2.7.6.10-31　ベースラインの疾患特性（維持期の安全性データの解析対象集団）（続き）

	ITT 解析対象集団			非 ITT 解析対象集団		合計	
	プラセボ	MLN0002 Q8W	MLN0002 Q4W	プラセボ	MLN0002 Q4W	プラセボ	MLN0002
	n=126	n=122	n=125	n=149	n=373	n=275	n=620
ベースラインの便中カルプロテクチン (μg/g) ［例数 (%)］							
≤ 250	25 (20)	26 (21)	21 (17)	27 (18)	59 (16)	52 (19)	106 (17)
> 250、≤ 500	13 (10)	18 (15)	19 (15)	20 (13)	52 (14)	33 (12)	89 (14)
> 500	84 (67)	73 (60)	77 (62)	92 (62)	251 (67)	176 (64)	401 (65)
欠測	4	5	8	10	11	14	24
疾病部位［例数 (%)］							
直腸 S 状結腸炎	9 (7)	18 (15)	14 (11)	22 (15)	53 (14)	31 (11)	85 (14)
左側大腸炎	53 (42)	51 (42)	45 (36)	59 (40)	131 (35)	112 (41)	227 (37)
広範囲の大腸炎	17 (13)	14 (11)	14 (11)	18 (12)	46 (12)	35 (13)	74 (12)
全大腸炎	47 (37)	39 (32)	52 (42)	50 (34)	143 (38)	97 (35)	234 (38)
喫煙歴［例数 (%)］							
現在も喫煙	8 (6)	7 (6)	8 (6)	11 (7)	21 (6)	19 (7)	36 (6)
喫煙歴なし	87 (69)	82 (67)	82 (66)	88 (59)	216 (58)	175 (64)	380 (61)
過去に喫煙	31 (25)	33 (27)	35 (28)	50 (34)	136 (36)	81 (29)	204 (33)
腸管外徴候の既往歴［例数 (%)］							
あり	39 (31)	46 (38)	48 (38)	44 (30)	121 (32)	83 (30)	215 (35)
なし	87 (69)	76 (62)	77 (62)	105 (70)	252 (68)	192 (70)	405 (65)

各項目の結果はベースライン（0 週目）値

1) 潰瘍性大腸炎の罹病期間は（1 + 投与開始日 - 診断日）/ 365.25 と定義した。

2) ベースラインでの疾患活動性はベースラインの完全 Mayo スコアで示した。

総括報告書（5.3.5.1-2）Table 46 から引用

「維持期の安全性データの解析対象集団」における、抗 TNFα 抗体治療歴の有無別及び治療失敗歴のカテゴリ別の被験者数を表 2.7.6.10-32 に示した。

「維持試験の ITT 解析対象集団」では、プラセボ群、本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群でそれぞれ 37%、41%及び 42%の被験者が抗 TNFα 抗体治療歴を有していた。抗 TNFα 抗体治療失敗歴ありの被験者の割合はそれぞれ 30%、35%及び 32%であった。免疫調節薬治療失敗歴があるが抗 TNFα 抗体治療失敗歴なしの被験者の割合はそれぞれ 49%、47%及び 48%であった。また、副腎皮質ステロイド治療失敗歴のみありの被験者の割合はそれぞれ 21%、16%及び 20%であった。いずれも投与群間で同程度であった。

表 2.7.6.10-32　抗 TNFα 抗体治療歴の有無別及び治療失敗歴のカテゴリ別の被験者数（維持期の安全性データの解析対象集団）

	ITT 解析対象集団			非 ITT 解析対象集団		合計	
治療歴／治療失敗歴	プラセボ	MLN0002 Q8W	MLN0002 Q4W	プラセボ	MLN0002 Q4W	プラセボ	MLN0002
治療失敗カテゴリ	n=126	n=122	n=125	n=149	n=373	n=275	n=620
抗 TNFα 抗体治療歴あり [1)]	47 (37)	50 (41)	52 (42)	73 (49)	209 (56)	120 (44)	311 (50)
抗 TNFα 抗体治療歴なし [1)]	79 (63)	72 (59)	73 (58)	76 (51)	164 (44)	155 (56)	309 (50)
抗 TNFα 抗体治療失敗歴あり [2)]	38 (30)	43 (35)	40 (32)	63 (42)	183 (49)	101 (37)	266 (43)
効果不十分 [3)]	19 (50)	16 (37)	17 (43)	29 (46)	95 (52)	48 (48)	128 (48)
効果減弱 [4)]	13 (34)	16 (37)	15 (38)	26 (41)	71 (39)	39 (39)	102 (38)
不耐 [5)]	6 (16)	11 (26)	8 (20)	8 (13)	17 (9)	14 (14)	36 (14)
免疫調節薬治療失敗歴があるが抗 TNFα 抗体治療失敗歴なし [2)]	61 (49)	56 (47)	60 (48)	55 (38)	128 (35)	116 (43)	244 (40)
効果不十分 [3)]	43 (70)	43 (77)	40 (67)	40 (73)	86 (67)	83 (72)	169 (69)
不耐 [5)]	18 (30)	13 (23)	20 (33)	15 (27)	42 (33)	33 (28)	75 (31)
副腎皮質ステロイド治療失敗歴のみあり [2)]	26 (21)	19 (16)	25 (20)	25 (17)	50 (14)	51 (19)	94 (16)
効果不十分 [3)]	21 (81)	19 (100)	20 (80)	23 (92)	44 (88)	44 (86)	83 (88)
不耐 [5)]	5 (19)	0	5 (20)	2 (8)	6 (12)	7 (14)	11 (12)

数字は例数、( ) 内は%

「効果不十分」>「効果減弱」>「不耐」の順に順位付けし、順位の最も高いカテゴリにのみカウントした。

1) 抗 TNFα 抗体の治療歴は IVRS で収集した。

2) 抗 TNFα 抗体の治療失敗歴は症例報告書で収集した。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。

3) 抗 TNFα 抗体に対する「効果不十分」は特定の薬剤による導入療法にもかかわらず持続的に疾患活動性を示す場合と定義した。免疫調節薬及び副腎皮質ステロイドでは、「効果不十分」、「効果減弱」（免疫調節薬のみ）であった被験者又は組入れ時にこれらの薬剤で治療されても依然として疾患活動性を示す被験者が含まれる。

4) 抗 TNFα 抗体に対する「効果減弱」は以前に臨床的ベネフィットが見られていたが維持期で症状の再燃が見られた場合と定義した。

5) 「不耐」は治療に関連した毒性が見られた場合と定義した。

総括報告書（5.3.5.1-2）Table 47 から引用

「維持期の安全性データの解析対象集団」における、ベースラインの潰瘍性大腸炎治療薬の使用状況を表 2.7.6.10-33 に示した。

「維持試験の ITT 解析対象集団」では、いずれの治療薬でもベースラインでの潰瘍性大腸炎治療薬の使用割合は投与群間で同程度であった。

表 2.7.6.10-33　ベースラインにおける潰瘍性大腸炎治療薬の使用状況（維持期の安全性データの解析対象集団）

	ITT 解析対象集団			非 ITT 解析対象集団		合計	
	プラセボ	MLN0002 Q8W	MLN0002 Q4W	プラセボ	MLN0002 Q4W	プラセボ	MLN0002
ベースラインの治療薬	n=126	n=122	n=125	n=149	n=373	n=275	n=620
副腎皮質ステロイド	72 (57)	70 (57)	73 (58)	84 (56)	182 (49)	156 (57)	325 (52)
免疫調節薬	51 (40)	43 (35)	45 (36)	44 (30)	125 (34)	95 (35)	213 (34)
副腎皮質ステロイドのみ							
はい	48 (38)	48 (39)	48 (38)	58 (39)	130 (35)	106 (39)	226 (36)
いいえ	78 (62)	74 (61)	77 (62)	91 (61)	243 (65)	169 (61)	394 (64)
副腎皮質ステロイド及び免疫調節薬							
はい	24 (19)	22 (18)	25 (20)	26 (17)	52 (14)	50 (18)	99 (16)
いいえ	102 (81)	100 (82)	100 (80)	123 (83)	321 (86)	225 (82)	521 (84)
免疫調節薬のみ							
はい	27 (21)	21 (17)	20 (16)	18 (12)	73 (20)	45 (16)	114 (18)
いいえ	99 (79)	101 (83)	105 (84)	131 (88)	300 (80)	230 (84)	506 (82)
副腎皮質ステロイド及び免疫調節薬の治療なし							
はい	27 (21)	31 (25)	32 (26)	47 (32)	118 (32)	74 (27)	181 (29)
いいえ	99 (79)	91 (75)	93 (74)	102 (68)	255 (68)	201 (73)	439 (71)

数字は例数、( ) 内は%

総括報告書（5.3.5.1-2）Table 48 から引用

3）併用薬

維持期におけるIBD治療のための併用薬を表2.7.6.10-34に示した。

「維持試験のITT解析対象集団」では、IBD治療のための併用薬が使用された被験者の割合は、プラセボ群、本剤Q8W群及び本剤Q4W群でそれぞれ94%（119/126例）、89%（109/122例）及び92%（115/125例）であり、投与群間で同程度であった。全本剤群では、5-ASAの使用頻度は72%で最も高く、次いで副腎皮質ステロイドが59%、免疫調節薬が31%の被験者に使用された。

表2.7.6.10-34　IBD治療のための併用薬（維持試験のITT解析対象集団）

	ITT解析対象集団		
IBD治療のための併用薬 WHO薬剤基本語	プラセボ n=126	MLN0002 Q8W n=122	MLN0002 Q4W n=125
併用薬使用例数	119 (94)	109 (89)	115 (92)
5-ASA	97 (77)	85 (70)	97 (78)
メサラジン	78 (62)	67 (55)	83 (66)
スルファサラジン	13 (10)	11 (9)	7 (6)
Balsalazide	7 (6)	9 (7)	6 (5)
免疫調節薬	42 (33)	39 (32)	40 (32)
AZA	37 (29)	34 (28)	35 (28)
6-MP	3 (2)	5 (4)	5 (4)
MTX	2 (2)	0	0
副腎皮質ステロイド	79 (63)	73 (60)	75 (60)

数字は例数、( ) 内は%
総括報告書（5.3.5.1-2）Table 51から引用

2.7.6.10.3.2 治験薬の投与状況

治験薬の静脈内点滴投与を完了したすべての被験者における、導入期から維持期終了時点までを含めた治験薬の投与状況を表2.7.6.10-35に示した。本治験終了後C13008試験に移行しなかった被験者では、治験薬の最終投与後16週目を維持期終了時点としたが、これは本剤の最終投与後16週目まで血清中濃度が検出され得ることによる。

「維持試験のITT解析対象集団」における、導入期及び維持期での規定の14回の治験薬投与を完了した被験者の割合は、プラセボ群（37%）に比べて本剤Q8W群（58%）及び本剤Q4W群（66%）で高く、このことは、プラセボ群で早期中止の割合が高かったことと一致していた。また、投与期間の中央値はプラセボ群（255.0日）に比べて本剤Q8W群（351.0日）及び本剤Q4W群（351.0日）で長かった。

表 2.7.6.10-35　治験薬の投与状況－導入期及び維持期（維持期の安全性データの解析対象集団）

	ITT 解析対象集団			非 ITT 解析対象集団		合計	
	プラセボ n=126	MLN0002 Q8W n=122	MLN0002 Q4W n=125	プラセボ n=149	MLN0002 Q4W n=373	プラセボ n=275	MLN0002 n=620
投与回数［例数 (%)］							
≥ 1	126 (100)	122 (100)	125 (100)	149 (100)	373 (100)	275 (100)	620 (100)
≥ 2	126 (100)	122 (100)	125 (100)	144 (97)	361 (97)	270 (98)	608 (98)
≥ 3	126 (100)	122 (100)	125 (100)	135 (91)	327 (88)	261 (95)	574 (93)
≥ 4	120 (95)	121 (99)	121 (97)	119 (80)	298 (80)	239 (87)	540 (87)
≥ 5	110 (87)	113 (93)	118 (94)	93 (62)	264 (71)	203 (74)	495 (80)
≥ 6	99 (79)	101 (83)	108 (86)	65 (44)	214 (57)	164 (60)	423 (68)
≥ 7	87 (69)	91 (75)	101 (81)	55 (37)	198 (53)	142 (52)	390 (63)
≥ 8	77 (61)	87 (71)	98 (78)	50 (34)	183 (49)	127 (46)	368 (59)
≥ 9	70 (56)	85 (70)	94 (75)	43 (29)	170 (46)	113 (41)	349 (56)
≥ 10	64 (51)	81 (66)	89 (71)	41 (28)	157 (42)	105 (38)	327 (53)
≥ 11	61 (48)	81 (66)	88 (70)	37 (25)	148 (40)	98 (36)	317 (51)
≥ 12	54 (43)	78 (64)	86 (69)	32 (21)	145 (39)	86 (31)	309 (50)
≥ 13	50 (40)	76 (62)	85 (68)	32 (21)	141 (38)	82 (30)	302 (49)
≥ 14	46 (37)	71 (58)	82 (66)	31 (21)	134 (36)	77 (28)	287 (46)
投与期間（日）[1]							
平均値	242.7	285.5	295.9	181.4	237.2	209.5	258.5
（標準偏差）	(113.56)	(110.70)	(107.41)	(118.40)	(119.02)	(119.96)	(117.98)
中央値	255.0	351.0	351.0	127.0	213.0	180.0	345.0
最小値、最大値	41, 470	40, 477	43, 477	39, 470	43, 474	39, 470	40, 477

静脈内点滴投与の完了は点滴容量の 75%以上が投与された場合と定義した。

1) C13008 試験に移行しなかった被験者では、最終投与日 + 16 週目を維持期の終了日とした。追加の 16 週は本剤の最終投与後の MLN0002 の血清中濃度が検出可能な期間である。

総括報告書（5.3.5.1-2）Table 72 から引用

2.7.6.10.3.3 有効性の解析

（1）主要評価項目（維持試験）

「維持試験の ITT 解析対象集団」における 52 週目寛解率を表 2.7.6.10-36 に示した。

「維持試験の ITT 解析対象集団」における 52 週目寛解率は、プラセボ群、本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群でそれぞれ 15.9%、41.8%及び 44.8%であった。本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群のプラセボ群に対する調整済み 52 週目寛解率の投与群間差（両側 95%信頼区間）は、それぞれ 26.1%（14.9%～37.2%）及び 29.1%（17.9%～40.4%）であり、いずれの本剤群もプラセボ群に比べて有意に高かった。本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群のプラセボ群に対する調整済み相対リスク（両側 95%信頼区間）はそれぞれ 2.7（1.7～4.2）及び 2.8（1.8～4.4）であった。

表 2.7.6.10-36　52 週目寛解率（維持試験の ITT 解析対象集団）

	プラセボ n=126	MLN0002 Q8W n=122	MLN0002 Q4W n=125
寛解 [1]［例数 (%)］	20 (15.9)	51 (41.8)	56 (44.8)
両側 95%信頼区間 (%)	(9.5, 22.3)	(33.1, 50.6)	(36.1, 53.5)
調整済み寛解率のプラセボ群との差 [2] (%)		26.1	29.1
両側 95%信頼区間 (%)		(14.9, 37.2)	(17.9, 40.4)
p 値 [3]		< 0.0001	< 0.0001
調整済み相対リスク		2.7	2.8
両側 95%信頼区間		(1.7, 4.2)	(1.8, 4.4)

1) 寛解は完全 Mayo スコアが 2 以下かつすべてのサブスコアが 1 以下となる被験者と定義した。
2) 投与群間差及び両側 95%信頼区間：調整済み本剤群の% - 調整済みプラセボ群の%とその両側 95%信頼区間
3) p 値は経口副腎皮質ステロイド使用の有無、抗 TNFα 抗体又は免疫調節薬使用の有無及び導入期のコホート（コホート 1 又はコホート 2）を層別因子とした CMH カイ二乗検定に基づく。
総括報告書（5.3.5.1-2）Table 53 から引用

（2）副次評価項目（維持試験）

1）持続改善率

「維持試験の ITT 解析対象集団」における 52 週目までの持続改善率を表 2.7.6.10-37 に示した。

「維持試験の ITT 解析対象集団」における「6 及び 52 週目の両時点での改善」と定義された 52 週目までの持続改善率は、プラセボ群、本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群でそれぞれ 23.8%、56.6%及び 52.0%であった。本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群のプラセボ群に対する調整済み持続改善率の投与群間差（両側 95%信頼区間）は、それぞれ 32.8%（20.8%～44.7%）及び 28.5%（16.7%～40.3%）であり、いずれの本剤群もプラセボ群に比べ有意に高かった（いずれも p<0.0001）。プラセボ群に対する本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群の調整済み相対リスク（両側 95%信頼区間）はそれぞれ 2.4（1.7～3.4）及び 2.2（1.5～3.1）であった。

表 2.7.6.10-37　52 週目までの持続改善率（維持試験の ITT 解析対象集団）

	プラセボ n=126	MLN0002 Q8W n=122	MLN0002 Q4W n=125
持続改善 [1]［例数 (%)］	30 (23.8)	69 (56.6)	65 (52.0)
両側 95%信頼区間 (%)	(16.4, 31.2)	(47.8, 65.4)	(43.2, 60.8)
調整済み持続改善率のプラセボ群との差 [2] (%)		32.8	28.5
両側 95%信頼区間 (%)		(20.8, 44.7)	(16.7, 40.3)
p 値 [3]		< 0.0001	< 0.0001
調整済み相対リスク		2.4	2.2
両側 95%信頼区間		(1.7, 3.4)	(1.5, 3.1)

1) 持続改善は 6 及び 52 週目の両時点で、ベースライン（0 週目）から完全 Mayo スコアが 3 ポイント以上減少かつ 30%以上減少し、血便サブスコアがベースラインから 1 ポイント以上減少又は血便サブスコアが 1 以下となる被験者と定義した。
2) 投与群間差及び両側 95%信頼区間：調整済み本剤群の% - 調整済みプラセボ群の%とその両側 95%信頼区間
3) p 値は経口副腎皮質ステロイド使用の有無、抗 TNFα 抗体又は免疫調節薬使用の有無及び導入期のコホート（コホート 1 又はコホート 2）を層別因子とした CMH カイ二乗検定に基づく。
総括報告書（5.3.5.1-2）Table 54 から引用

2）52 週目粘膜治癒率

「維持試験の ITT 解析対象集団」における 52 週目粘膜治癒率を表 2.7.6.10-38 に示した。

「維持試験のITT解析対象集団」における52週目粘膜治癒率は、プラセボ群、本剤Q8W群及び本剤Q4W群でそれぞれ19.8%、51.6%及び56.0%であった。本剤Q8W群及び本剤Q4W群のプラセボ群に対する調整済み52週目粘膜治癒率の投与群間差（両側95%信頼区間）は、それぞれ32.0%（20.3%～43.8%）及び36.3%（24.4%～48.3%）であり、いずれの本剤群もプラセボ群に比べて有意に高かった（いずれもp<0.0001）。プラセボ群に対する本剤Q8W群及び本剤Q4W群の調整済み相対リスク（両側95%信頼区間）はそれぞれ2.6（1.8～3.9）及び2.8（1.9～4.2）であった。

表2.7.6.10-38　52週目粘膜治癒率（維持試験のITT解析対象集団）

	プラセボ n=126	MLN0002 Q8W n=122	MLN0002 Q4W n=125
粘膜治癒[1)]［例数（%)］	25 (19.8)	63 (51.6)	70 (56.0)
両側95%信頼区間（%)	(12.9, 26.8)	(42.8, 60.5)	(47.3, 64.7)
調整済み粘膜治癒率のプラセボ群との差[2)]（%)		32.0	36.3
両側95%信頼区間（%)		(20.3, 43.8)	(24.4, 48.3)
p値[3)]		< 0.0001	< 0.0001
調整済み相対リスク		2.6	2.8
両側95%信頼区間		(1.8, 3.9)	(1.9, 4.2)

1) 粘膜治癒はMayoスコアの粘膜所見サブスコアが1以下となる被験者と定義した。
2) 投与群間差及び両側95%信頼区間：調整済み本剤群の% - 調整済みプラセボ群の%とその両側95%信頼区間
3) p値は経口副腎皮質ステロイド使用の有無、抗TNFα抗体又は免疫調節薬使用の有無及び導入期のコホート（コホート1又はコホート2）を層別因子としたCMHカイ二乗検定に基づく。
総括報告書（5.3.5.1-2）Table 55から引用

3）持続寛解率

「維持試験のITT解析対象集団」における52週目までの持続寛解率を表2.7.6.10-39に示した。

「維持試験のITT解析対象集団」における「6及び52週目の両時点での寛解」と定義された52週目までの持続寛解率は、プラセボ群、本剤Q8W群及び本剤Q4W群でそれぞれ8.7%、20.5%及び24.0%であった。本剤Q8W群及び本剤Q4W群のプラセボ群に対する調整済み持続寛解率の投与群間差（両側95%信頼区間）は、それぞれ11.8%（3.1%～20.5%）及び15.3%（6.2%～24.4%）であり、いずれの本剤群もプラセボ群に比べて有意に高かった（それぞれp=0.0079、p=0.0009）。プラセボ群に対する本剤Q8W群及び本剤Q4W群の調整済み相対リスク（両側95%信頼区間）はそれぞれ2.4（1.2～4.6）及び2.8（1.4～5.3）であった。

表 2.7.6.10-39　52 週目までの持続寛解率（維持試験の ITT 解析対象集団）

	プラセボ n=126	MLN0002 Q8W n=122	MLN0002 Q4W n=125
持続寛解 [1]［例数 (%)］	11 (8.7)	25 (20.5)	30 (24.0)
両側 95%信頼区間 (%)	(3.8, 13.7)	(13.3, 27.7)	(16.5, 31.5)
調整済み持続寛解率のプラセボ群との差 [2] (%)		11.8	15.3
両側 95%信頼区間 (%)		(3.1, 20.5)	(6.2, 24.4)
p 値 [3]		0.0079	0.0009
調整済み相対リスク		2.4	2.8
両側 95%信頼区間		(1.2, 4.6)	(1.4, 5.3)

1) 持続寛解は 6 及び 52 週目の両時点で、完全 Mayo スコアが 2 以下かつすべてのサブスコアが 1 以下となる被験者と定義した。

2) 投与群間差及び両側 95%信頼区間：調整済み本剤群の% - 調整済みプラセボ群の%とその両側 95%信頼区間

3) p 値は経口副腎皮質ステロイド使用の有無、抗 TNFα 抗体又は免疫調節薬使用の有無及び導入期のコホート（コホート 1 又はコホート 2）を層別因子とした CMH カイ二乗検定に基づく。

総括報告書（5.3.5.1-2）Table 57 から引用

4）52 週目ステロイドフリー寛解率

6 週目で改善が見られた被験者（「維持試験の ITT 解析対象集団」）で、副腎皮質ステロイドを投与されていた被験者では、規定された手順に従い副腎皮質ステロイドの漸減を行った。「維持試験の ITT 解析対象集団」では、ベースラインで経口副腎皮質ステロイドを投与していた被験者における 52 週目ステロイドフリー寛解率を表 2.7.6.10-40 に示した。

「維持試験の ITT 解析対象集団」の約 58%の被験者が、ベースライン（0 週目）に副腎皮質ステロイドを使用していた。これらの被験者での 52 週目ステロイドフリー寛解率は、プラセボ群、本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群でそれぞれ 13.9%、31.4%及び 45.2%であった。本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群のプラセボ群に対する調整済み 52 週目ステロイドフリー寛解率の投与群間差（両側 95%信頼区間）は、それぞれ 17.6%（3.9%～31.3%）及び 31.4%（16.6%～46.2%）であり、いずれの本剤群もプラセボ群に比べて有意に高かった（それぞれ p=0.0120 及び p<0.0001）。プラセボ群に対する本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群の調整済み相対リスク（両側 95%信頼区間）はそれぞれ 2.3（1.2～4.4）及び 3.3（1.7～6.1）であった。

表 2.7.6.10-40　ベースラインで経口副腎皮質ステロイドを投与していた被験者における52 週目ステロイドフリー寛解率（維持試験の ITT 解析対象集団）

	プラセボ n=72	MLN0002 Q8W n=70	MLN0002 Q4W n=73
ステロイドフリー寛解[1)]［例数 (%)］	10 (13.9)	22 (31.4)	33 (45.2)
両側 95%信頼区間 (%)	(5.9, 21.9)	(20.6, 42.3)	(33.8, 56.6)
調整済みステロイドフリー寛解率のプラセボ群との差[2)] (%)		17.6	31.4
両側 95%信頼区間 (%)		(3.9, 31.3)	(16.6, 46.2)
p 値[3)]		0.0120	< 0.0001
調整済み相対リスク		2.3	3.3
両側 95%信頼区間		(1.2, 4.4)	(1.7, 6.1)

n はベースライン（0 週目）で経口副腎皮質ステロイドを使用していた被験者数。

1) ステロイドフリー寛解はベースライン（0 週目）で経口副腎皮質ステロイドを使用していたが、52 週目の時点で副腎皮質ステロイドの使用を中止しており、かつ寛解状態の被験者と定義した。

2) 投与群間差及び両側 95%信頼区間：調整済み本剤群の% - 調整済みプラセボ群の%とその両側 95%信頼区間

3) p 値は抗 TNFα 抗体又は免疫調節薬使用の有無及び導入期のコホート（コホート 1 又はコホート 2）を層別因子とした CMH カイ二乗検定に基づく。

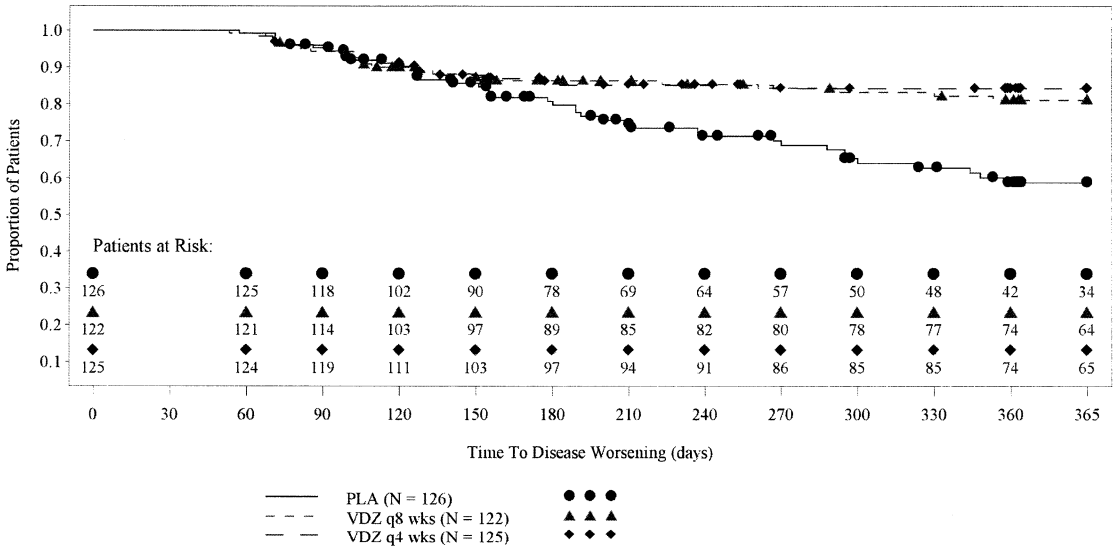
総括報告書（5.3.5.1-2）Table 58 から引用

（3）探索的評価項目（維持試験）

1）疾患悪化までの期間

疾患悪化は、「部分 Mayo スコアが 2 回の来院で連続して 6 週目の測定値から 3 ポイント以上増加し（又は 6 週目の値が 6 を超えている場合は 2 回の来院で連続して 9 に増加）、かつ部分 Mayo スコアが 5 以上となること」と定義した。疾患悪化までの期間に関する Kaplan-Meier 生存曲線を図 2.7.6.10-2 に示した。

解析時点で、疾患悪化までの期間の中央値はいずれの投与群でも推定できなかった。Kaplan-Meier 法による 12 ヵ月目における疾患悪化の累積発現率はプラセボ群、本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群でそれぞれ 41.4%、18.9%及び 15.8%であった。「維持試験の ITT 解析対象集団」の本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群に比べて、プラセボ群では疾患悪化が見られる被験者の割合は漸増し、特に約 150 日目以降は、本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群とプラセボ群の Kaplan-Meier 生存曲線の開きが見られた。この疾患悪化に関する Kaplan-Meier 生存曲線の開きが見られた時期は、プラセボ群の被験者が導入期で本剤の最終投与を受けた後、MLN0002 の血清中濃度が持続する期間と一致していた。



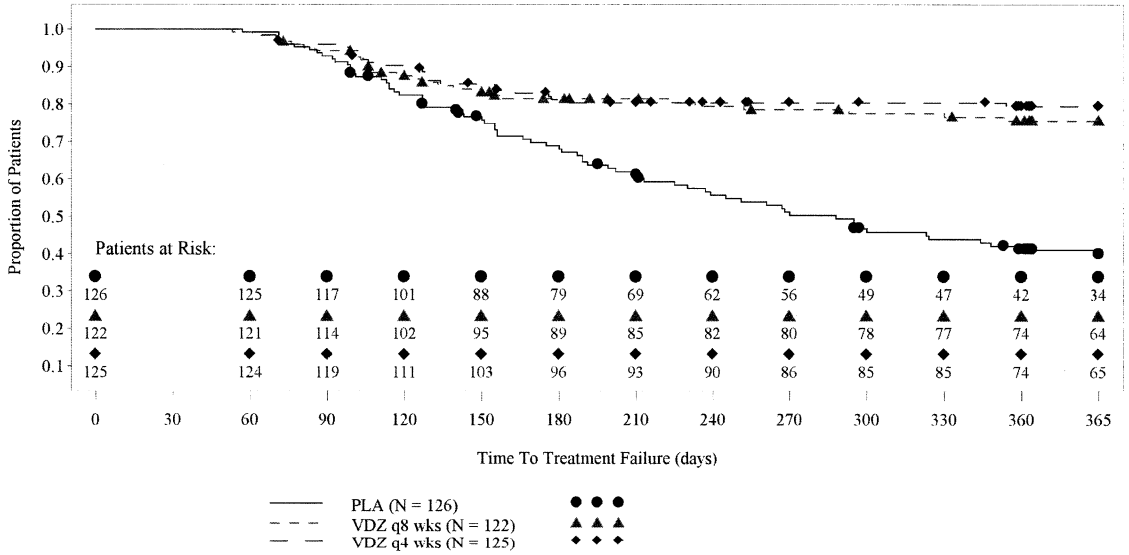
PLA = プラセボ、VDZ = MLN0002、q8wks = 8 週ごとの投与、q4wks = 4 週ごとの投与
総括報告書（5.3.5.1-2）Figure 16 から引用

図 2.7.6.10-2　疾患悪化までの期間（Kaplan-Meier 曲線）

2）治療失敗までの期間

治療失敗は、疾患悪化、潰瘍性大腸炎の救済治療若しくは手術介入、又は治療薬との因果関係が「関連あり」である治験薬の投与中止に至った有害事象の発現と定義した。治療失敗までの期間に関する Kaplan-Meier 生存曲線を図 2.7.6.10-3 に示した。

解析時点で、治療失敗までの期間の中央値はいずれの本剤群でも推定できなかった。Kaplan-Meier 法による 12 ヵ月目における治療失敗の累積発現率はプラセボ群、本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群でそれぞれ 60.1%、24.5%及び 20.6%であった。



PLA = プラセボ、VDZ = MLN0002、q8wks = 8 週ごとの投与、q4wks = 4 週ごとの投与
総括報告書（5.3.5.1-2）Figure 17 から引用

図 2.7.6.10-3　治療失敗までの期間（Kaplan-Meier 曲線）

3）経口副腎皮質ステロイド使用量の減少

「維持試験の ITT 解析対象集団」における、ベースラインで経口副腎皮質ステロイドを併用している被験者の経口副腎皮質ステロイド使用量の変化を表 2.7.6.10-41 に示した。

いずれの投与群の被験者でも、52 週目で経口副腎皮質ステロイド使用量が減少した。調整済み平均変化量はプラセボ群、本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群でそれぞれ-4.6 mg/日、-9.3 mg/日及び-11.7 mg/日であり、プラセボ群に比べて本剤群で減少量は大きかった。

表 2.7.6.10-41　ベースラインで経口副腎皮質ステロイドを併用している被験者の経口副腎皮質ステロイド使用量の変化（維持試験の ITT 解析対象集団）

副腎皮質ステロイドの使用 (mg/day)	プラセボ n=67	MLN0002 Q8W n=69	MLN0002 Q4W n=71
例数	66	67	68
ベースラインの平均値（標準誤差）	18.6 (0.96)	19.0 (1.05)	18.5 (1.11)
52 週目の平均値（標準誤差）[1)]	14.1 (1.52)	9.6 (1.05)	7.0 (0.86)
ベースラインからの平均変化量（標準誤差）	-4.6 (1.49)	-9.5 (1.46)	-11.6 (1.33)
ベースラインからの調整済み平均変化量（標準誤差）	-4.6 (1.16)	-9.3 (1.16)	-11.7 (1.14)
両側 95%信頼区間	(-6.9, -2.4)	(-11.6, -7.0)	(-14.0, -9.4)
ベースラインからの調整済み平均変化量のプラセボ群との差[2)]（標準誤差）		-4.7 (1.64)	-7.1 (1.63)
両側 95%信頼区間		(-7.9, -1.4)	(-10.3, -3.8)
プレドニゾン量（中央値）［例数］[3)]	66	67	68
ベースラインの中央値（第一、第三四分位）	20.0 (10.0, 25.0)	20.0 (12.0, 25.0)	20.0 (10.0, 27.5)
6 週目の中央値（第一、第三四分位）	15.8 (10.0, 20.5)	16.0 (10.0, 20.5)	15.0 (8.6, 23.8)
30 週目の中央値（第一、第三四分位）	6.8 (2.5, 20.0)	5.0 (0.0, 15.0)	2.5 (0.0, 8.4)
52 週目の中央値（第一、第三四分位）	10.0 (2.5, 20.0)	3.8 (0.0, 15.0)	2.5 (0.0, 8.4)

副腎皮質ステロイドはプレドニゾン又はそれに相当する量を mg/day で表示した。n はベースラインで潰瘍性大腸炎治療で副腎皮質ステロイド及びステロイドを使用した被験者数を示す。

1) 52 週目の平均値は LOCF

2) 平均変化量は個々のベースライン値で調整した。投与群間差及び両側 95%信頼区間：本剤群の調整済み平均変化量 - プラセボ群の調整済み平均変化量とその両側 95%信頼区間

3) プレドニゾン量の中央値は事後解析による。

総括報告書（5.3.5.1-2）Table 62 から引用

4）便中カルプロテクチン量の減少

「維持試験の ITT 解析対象集団」における、便中カルプロテクチンの推移を表 2.7.6.10-42 に示した。

本剤群では 6 週目以降 52 週目までの期間で便中カルプロテクチン量が 500 μg/g を超える被験者の割合は減少したが、プラセボ群では変わらなかった（33%～37%）。

表 2.7.6.10-42　便中カルプロテクチンの推移（維持試験の ITT 解析対象集団）

	プラセボ n=126	MLN0002 Q8W n=122	MLN0002 Q4W n=125
ベースライン (μg/g) ［例数 (%)］			
n	122	117	117
≤250	25 (20)	26 (22)	21 (18)
>250、≤500	13 (11)	18 (15)	19 (16)
>500	84 (69)	73 (62)	77 (66)
欠測	4	5	8
6 週目 (μg/g) ［例数 (%)］			
n	114	112	120
≤250	58 (51)	59 (53)	67 (56)
>250、≤500	18 (16)	17 (15)	17 (14)
>500	38 (33)	36 (32)	36 (30)
欠測	12	10	5
30 週目 (μg/g) ［例数 (%)］			
n	63	74	89
≤250	36 (57)	51 (69)	53 (60)
>250、≤500	4 (6)	5 (7)	14 (16)
>500	23 (37)	18 (24)	22 (25)
欠測	13	12	9
52 週目 (μg/g) ［例数 (%)］			
n	44	75	76
≤250	22 (50)	56 (75)	52 (68)
>250、≤500	6 (14)	8 (11)	8 (11)
>500	16 (36)	11 (15)	16 (21)
欠測	4	2	8

総括報告書（5.3.5.1-2）Table 64 から引用

5）ベースラインで副腎皮質ステロイドを使用していた被験者における 52 週目の 90 日間及び 180 日間ステロイドフリー寛解率

ベースラインで副腎皮質ステロイドを使用していた被験者における、52 週目の 90 日間及び 180 日間ステロイドフリー寛解率を表 2.7.6.10-43 に示した。

ベースラインで副腎皮質ステロイドを使用していたすべての被験者のうち、52 週目の 90 日間ステロイドフリー寛解率はプラセボ群、本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群でそれぞれ 13.9%、30.0%及び 45.2%であり、180 日間ステロイドフリー寛解率はそれぞれ 11.1%、28.6%及び 42.5%であった。本剤 Q8W 群並びに本剤 Q4W 群のプラセボ群に対する調整済みの 90 日間及び 180 日間ステロイドフリー寛解率の投与群間差（両側 95%信頼区間）は、それぞれ 16.2%（2.6%～29.7%）及び 17.5%（4.5%～30.5%）、並びに 31.4%（16.6%～46.2%）及び 31.4%（17.1%～45.8%）であり、いずれの本剤群もプラセボ群に比べて有意に高かった（$p<0.02$）。

表 2.7.6.10-43　ベースラインで副腎皮質ステロイドを使用していた被験者における 52 週目の 90 日間及び 180 日間ステロイドフリー寛解率（維持試験の ITT 解析対象集団）

	90 日間ステロイドフリー寛解			180 日間ステロイドフリー寛解		
	プラセボ n=72	MLN0002 Q8W n=70	MLN0002 Q4W n=73	プラセボ n=72	MLN0002 Q8W n=70	MLN0002 Q4W n=73
ステロイドフリー寛解 [1] ［例数 (%)］	10 (13.9)	21 (30.0)	33 (45.2)	8 (11.1)	20 (28.6)	31 (42.5)
両側 95%信頼区間 (%)	(5.9, 21.9)	(19.3, 40.7)	(33.8, 56.6)	(3.9, 18.4)	(18.0, 39.2)	(31.1, 53.8)
調整済みステロイドフリー寛解率のプラセボ群との差 [2] (%)		16.2	31.4		17.5	31.4
両側 95%信頼区間 (%)		(2.6, 29.7)	(16.6, 46.2)		(4.5, 30.5)	(17.1, 45.8)
p 値 [3]		0.0192	< 0.0001		0.0082	< 0.0001
調整済み相対リスク		2.2	3.3		2.6	3.8
両側 95%信頼区間		(1.1, 4.3)	(1.7, 6.1)		(1.2, 5.5)	(1.9, 7.7)

n はベースライン（0 週目）で副腎皮質ステロイドを使用していた被験者数。

1) ステロイドフリー寛解はベースライン（0 週目）で経口副腎皮質ステロイドを使用していた被験者において、52 週目の時点で副腎皮質ステロイドの使用を中止しており、かつ寛解状態の被験者と定義した。

2) 投与群間差及び両側 95%信頼区間：調整済み本剤群の% - 調整済みプラセボ群の%とその両側 95%信頼区間

3) p 値は抗 TNFα 抗体又は免疫調節薬使用の有無及び導入期のコホート（コホート 1 又はコホート 2）を層別因子とした CMH カイ二乗検定に基づく。

総括報告書（5.3.5.1-2）Table 63 から引用

6）14 週目改善率

6 週目治療失敗例における 14 週目改善率を表 2.7.6.10-44 に示した。

導入期に本剤が投与され、6 週目で改善が見られなかった被験者 322 例（コホート 1：92 例、コホート 2：230 例）は維持期で非 ITT 解析対象集団の本剤 Q4W 群に割り付けた。14 週目（追加治療 8 週目）の部分 Mayo スコアを指標とした評価で、改善率は 39.1%（126/322 例）であった。導入期にプラセボが投与され、6 週目で改善が見られなかった被験者 82 例は維持期で引き続きプラセボが投与されたが、14 週目改善率は 20.7%（17/82 例）であった。

表 2.7.6.10-44　6 週目治療失敗例における 14 週目改善率（遅延型改善集団 [1]）

	6 週目治療失敗例			
	導入期 コホート 1 ITT 解析対象集団		導入期 コホート 2 非盲検	
	プラセボ n=82 [2]	MLN0002 n=92 [2]	MLN0002 n=230 [2]	MLN0002 合計 n=322 [2]
改善 [3] ［例数 (%)］	17 (20.7)	25 (27.2)	101 (43.9)	126 (39.1)
両側 95%信頼区間	(12.0, 29.5)	(18.1, 36.3)	(37.5, 50.3)	(33.8, 44.5)

1) 「遅延型改善集団」には、導入期で本剤が投与され、6 週目に改善が見られなかった被験者が含まれる。

2) n は 6 週目で治験実施計画書に規定した改善が見られなかった被験者数。

3) 改善はベースラインから部分 Mayo スコアが 2 ポイント以上減少かつ 25%以上減少し、血便サブスコアが 1 ポイント以上減少又は血便サブスコアが 1 以下となる被験者と定義した。

総括報告書（5.3.5.1-2）Table 25 から引用

7）抗TNFα抗体治療歴なしの被験者又は抗TNFα抗体治療失敗歴を有する被験者における主な有効性評価項目

「維持試験のITT解析対象集団」における抗TNFα抗体治療歴なしの被験者又は抗TNFα抗体治療失敗歴を有する被験者における52週目の主な有効性評価項目を表2.7.6.10-45に示した。

抗TNFα抗体治療歴なしの被験者における52週目寛解率は、プラセボ群（19.0%）に比べて本剤Q8W群及び本剤Q4W群（それぞれ45.8%及び47.9%）で高く、52週目の本剤Q8W群及び本剤Q4W群のプラセボ群に対する調整済み寛解率の投与群間差（両側95%信頼区間）はそれぞれ26.8%（12.4%～41.2%）及び29.0%（14.6%～43.3%）であった。その他の主な評価項目（持続改善率、粘膜治癒率、持続寛解率及びステロイドフリー寛解率）でも、プラセボ群に比べて本剤Q8W群及び本剤Q4W群では高い値を示した。52週目の本剤群のプラセボ群に対する主な有効性評価項目の投与群間差は、「維持試験のITT解析対象集団」の全集団の結果と概ね同様であった。

抗TNFα抗体治療失敗歴を有する被験者における52週目寛解率は、プラセボ群（5.3%）に比べて本剤Q8W群及び本剤Q4W群（それぞれ37.2%及び35.0%）で高く、52週目の本剤Q8W群及び本剤Q4W群のプラセボ群に対する調整済み寛解率の投与群間差（両側95%信頼区間）はそれぞれ31.9%（10.3%～51.4%）及び29.7%（7.4%～49.4%）であった。その他の主な評価項目（持続改善率、粘膜治癒率、持続寛解率及びステロイドフリー寛解率）でも、プラセボ群に比べて本剤Q8W群及び本剤Q4W群では高い値を示した。52週目の本剤群のプラセボ群に対する主な有効性評価項目の投与群間差は、「維持試験のITT解析対象集団」の全集団の結果と概ね同様であった。

表 2.7.6.10-45　抗 TNFα 抗体治療歴なしの被験者又は抗 TNFα 抗体治療失敗歴を有する被験者における 52 週目の主な有効性評価項目（維持試験の ITT 解析対象集団）

	抗 TNFα 抗体治療歴なしの被験者 [1]			抗 TNFα 抗体治療失敗歴を有する被験者 [2]		
評価項目	プラセボ n=79	MLN0002 Q8W n=72	MLN0002 Q4W n=73	プラセボ n=38	MLN0002 Q8W n=43	MLN0002 Q4W n=40
寛解 [3] ［例数 (%)］	15 (19.0)	33 (45.8)	35 (47.9)	2 (5.3)	16 (37.2)	14 (35.0)
両側 95%信頼区間 (%)	(10.3, 27.6)	(34.3, 57.3)	(36.5, 59.4)	(0.6, 17.7)	(23.0, 53.3)	(20.6, 51.7)
調整済み寛解率のプラセボ群との差 (%)		26.8	29.0		31.9	29.7
両側 95%信頼区間 (%)		(12.4, 41.2)	(14.6, 43.3)		(10.3, 51.4)	(7.4, 49.4)
持続改善 [4] ［例数 (%)］	21 (26.6)	47 (65.3)	41 (56.2)	6 (15.8)	20 (46.5)	17 (42.5)
両側 95%信頼区間 (%)	(16.8, 36.3)	(54.3, 76.3)	(44.8, 67.5)	(4.2, 27.4)	(31.6, 61.4)	(27.2, 57.8)
調整済み持続改善率のプラセボ群との差 (%)		38.7	29.6		30.7	26.7
両側 95%信頼区間 (%)		(24.0, 53.4)	(14.6, 44.6)		(11.8, 49.6)	(7.5, 45.9)
粘膜治癒 [5] ［例数 (%)］	19 (24.1)	43 (59.7)	44 (60.3)	3 (7.9)	18 (41.9)	19 (47.5)
両側 95%信頼区間 (%)	(14.6, 33.5)	(48.4, 71.1)	(49.0, 71.5)	(1.7, 21.4)	(27.0, 57.9)	(31.5, 63.9)
調整済み粘膜治癒率のプラセボ群との差 (%)		35.7	36.2		34.0	39.6
両側 95%信頼区間 (%)		(20.9, 50.4)	(21.6, 50.9)		(12.6, 53.2)	(18.1, 58.5)
持続寛解 [6] ［例数 (%)］	10 (12.7)	16 (22.2)	21 (28.8)	1 (2.6)	9 (20.9)	5 (12.5)
両側 95%信頼区間 (%)	(5.3, 20.0)	(12.6, 31.8)	(18.4, 39.2)	(0.1, 13.8)	(10.0, 36.0)	(4.2, 26.8)
調整済み持続寛解率のプラセボ群との差 (%)		9.6	16.1		18.3	9.9
両側 95%信頼区間 (%)		(-2.5, 21.6)	(3.4, 28.8)		(-3.8, 38.9)	(-13.0, 31.5)
ステロイドフリー寛解 [7]						
ベースラインで副腎皮質ステロイドを使用していた被験者	43	39	44	23	26	19
ステロイドフリー寛解［例数 (%)］	8 (18.6)	14 (35.9)	23 (52.3)	1 (4.3)	6 (23.1)	6 (31.6)
両側 95%信頼区間 (%)	(7.0, 30.2)	(20.8, 51.0)	(37.5, 67.0)	(0.1, 21.9)	(9.0, 43.6)	(12.6, 56.6)
ステロイドフリー寛解率のプラセボ群との差 (%)		17.3	33.7		18.7	27.2
両側 95%信頼区間 (%)		(-1.7, 36.3)	(14.9, 52.5)		(-9.4, 45.2)	(-3.6, 53.8)

1) 抗 TNFα 抗体治療歴は IVRS で収集した。治療歴がある場合、治療反応性にかかわらず治療歴ありとしてカウントした。
2) 抗 TNFα 抗体治療失敗歴は症例報告書で収集した。治療失敗歴を有する被験者には複数薬剤で失敗歴がある被験者が含まれる。
3) 寛解は 52 週目での完全 Mayo スコアが 2 以下かつすべてのサブスコアが 1 以下となる被験者と定義した。
4) 持続改善は 6 及び 52 週目の両時点で、ベースライン（0 週目）から完全 Mayo スコアが 3 ポイント以上減少かつ 30%以上減少し、血便サブスコアがベースラインから 1 ポイント以上減少又は血便サブスコアが 1 以下となる被験者と定義した。
5) 粘膜治癒は Mayo スコアの粘膜所見サブスコアが 1 以下となる被験者と定義した。
6) 持続寛解は 6 及び 52 週目の両時点で、完全 Mayo スコアが 2 以下かつすべてのサブスコアが 1 以下となる被験者と定義した。
7) ステロイドフリー寛解はベースライン（0 週目）で経口副腎皮質ステロイドを使用していたが、52 週目の時点で副腎皮質ステロイドの使用を中止しており、かつ寛解状態の被験者と定義した。

総括報告書（5.3.5.1-2）Table 59 から引用

8）ベースラインにおける併用治療の有無別の主な有効性評価項目

ベースラインにおける免疫調節薬又は副腎皮質ステロイド併用の有無別の52週目の主な有効性評価項目をそれぞれ表2.7.6.10-46及び表2.7.6.10-47に示した。

免疫調節薬併用ありの被験者における52週目寛解率は、プラセボ群（19.6%）に比べて本剤Q8W群及び本剤Q4W群（それぞれ44.2%及び46.7%）で高く、52週目の本剤Q8W群及び本剤Q4W群のプラセボ群に対する調整済み寛解率の投与群間差（両側95%信頼区間）はそれぞれ24.6%（6.2%～43.0%）及び27.1%（8.9%～45.3%）であった。その他の主な評価項目（持続改善率、粘膜治癒率、持続寛解率及びステロイドフリー寛解率）でも、プラセボ群に比べて本剤Q8W群及び本剤Q4W群では高い値を示した。52週目の本剤群のプラセボ群に対する主な有効性評価項目の投与群間差は、「維持試験のITT解析対象集団」の全集団の結果と概ね同様であった。

副腎皮質ステロイド併用ありの被験者における52週目寛解率は、プラセボ群（15.3%）に比べて本剤Q8W群及び本剤Q4W群（それぞれ35.7%及び50.7%）で高く、52週目の本剤Q8W群及び本剤Q4W群のプラセボ群に対する調整済み寛解率の投与群間差（両側95%信頼区間）はそれぞれ20.4%（6.5%～34.4%）及び35.4%（21.2%～49.6%）であった。その他の主な評価項目（持続改善率、粘膜治癒率及び持続寛解率）でも、プラセボ群に比べて本剤Q8W群及び本剤Q4W群では高い値を示した。52週目の本剤群のプラセボ群に対する主な有効性評価項目の投与群間差は、「維持試験のITT解析対象集団」の全集団の結果と概ね同様であった。

表 2.7.6.10-46　ベースラインにおける免疫調節薬併用歴の有無別の 52 週目の主な有効性評価項目（維持試験の ITT 解析対象集団）

	免疫調節薬併用ありの被験者			免疫調節薬併用なしの被験者		
評価項目	プラセボ n=51	MLN0002 Q8W n=43	MLN0002 Q4W n=45	プラセボ n=75	MLN0002 Q8W n=79	MLN0002 Q4W n=80
寛解 [1]［例数 (%)］	10 (19.6)	19 (44.2)	21 (46.7)	10 (13.3)	32 (40.5)	35 (43.8)
両側 95%信頼区間 (%)	(8.7, 30.5)	(29.3, 59.0)	(32.1, 61.2)	(5.6, 21.0)	(29.7, 51.3)	(32.9, 54.6)
調整済み寛解率のプラセボ群との差 (%)		24.6	27.1		27.2	30.4
両側 95%信頼区間 (%)		(6.2, 43.0)	(8.9, 45.3)		(13.9, 40.5)	(17.1, 43.7)
持続改善 [2]［例数 (%)］	14 (27.5)	29 (67.4)	23 (51.1)	16 (21.3)	40 (50.6)	42 (52.5)
両側 95%信頼区間 (%)	(15.2, 39.7)	(53.4, 81.4)	(36.5, 65.7)	(12.1, 30.6)	(39.6, 61.7)	(41.6, 63.4)
調整済み持続改善率のプラセボ群との差 (%)		40.0	23.7		29.3	31.2
両側 95%信頼区間 (%)		(21.4, 58.6)	(4.6, 42.7)		(14.9, 43.7)	(16.8, 45.5)
粘膜治癒 [3]［例数 (%)］	12 (23.5)	23 (53.5)	27 (60.0)	13 (17.3)	40 (50.6)	43 (53.8)
両側 95%信頼区間 (%)	(11.9, 35.2)	(38.6, 68.4)	(45.7, 74.3)	(8.8, 25.9)	(39.6, 61.7)	(42.8, 64.7)
調整済み粘膜治癒率のプラセボ群との差 (%)		30.0	36.5		33.3	36.4
両側 95%信頼区間 (%)		(11.0, 48.9)	(18.0, 54.9)		(19.3, 47.3)	(22.5, 50.3)
持続寛解 [4]［例数 (%)］	7 (13.7)	10 (23.3)	10 (22.2)	4 (5.3)	15 (19.0)	20 (25.0)
両側 95%信頼区間 (%)	(4.3, 23.2)	(10.6, 35.9)	(10.1, 34.4)	(1.5, 13.1)	(11.0, 29.4)	(16.0, 35.9)
調整済み持続寛解率のプラセボ群との差 (%)		9.5	8.5		13.7	19.7
両側 95%信頼区間 (%)		(-6.2, 25.3)	(-6.9, 23.9)		(-2.3, 29.1)	(3.7, 34.7)
ステロイドフリー寛解 [5]						
ベースラインで副腎皮質ステロイドを使用していた被験者	24	22	25	48	48	48
ステロイドフリー寛解［例数 (%)］	4 (16.7)	7 (31.8)	13 (52.0)	6 (12.5)	15 (31.3)	20 (41.7)
両側 95%信頼区間 (%)	(4.7, 37.4)	(13.9, 54.9)	(31.3, 72.2)	(3.1, 21.9)	(18.1, 44.4)	(27.7, 55.6)
調整済みステロイドフリー寛解率のプラセボ群との差 (%)		15.2	35.3		18.8	29.2
両側 95%信頼区間 (%)		(-13.9, 42.4)	(8.7, 60.1)		(2.6, 34.9)	(12.4, 46.0)

免疫調節薬の併用は IVRS で収集した。免疫調節薬併用ありの被験者には複数の免疫調節薬を併用した被験者が含まれる。

1) 寛解は 52 週目での完全 Mayo スコアが 2 以下かつすべてのサブスコアが 1 以下となる被験者と定義した。
2) 持続改善は 6 及び 52 週目の両時点で、ベースライン（0 週目）から完全 Mayo スコアが 3 ポイント以上減少かつ 30%以上減少し、血便サブスコアがベースラインから 1 ポイント以上減少又は血便サブスコアが 1 以下となる被験者と定義した。
3) 粘膜治癒は Mayo スコアの粘膜所見サブスコアが 1 以下となる被験者と定義した。
4) 持続寛解は 6 及び 52 週目の両時点で、完全 Mayo スコアが 2 以下かつすべてのサブスコアが 1 以下となる被験者と定義した。
5) ステロイドフリー寛解はベースライン（0 週目）で経口副腎皮質ステロイドを使用していたが、52 週目の時点で副腎皮質ステロイドの使用を中止しており、かつ寛解状態の被験者と定義した。

総括報告書（5.3.5.1-2）Table 60 から引用

表 2.7.6.10-47　ベースラインにおける副腎皮質ステロイド併用歴の有無別の52 週目の主な有効性評価項目（維持試験の ITT 解析対象集団）

	副腎皮質ステロイド併用ありの被験者			副腎皮質ステロイド併用なしの被験者		
評価項目	プラセボ n=72	MLN0002 Q8W n=70	MLN0002 Q4W n=73	プラセボ n=54	MLN0002 Q8W n=52	MLN0002 Q4W n=52
寛解 1)［例数 (%)］	11 (15.3)	25 (35.7)	37 (50.7)	9 (16.7)	26 (50.0)	19 (36.5)
両側 95%信頼区間 (%)	(7.0, 23.6)	(24.5, 46.9)	(39.2, 62.2)	(6.7, 26.6)	(36.4, 63.6)	(23.5, 49.6)
調整済み寛解率のプラセボ群との差 (%)		20.4	35.4		33.3	19.9
両側 95%信頼区間 (%)		(6.5, 34.4)	(21.2, 49.6)		(16.5, 50.2)	(3.4, 36.3)
持続改善 2)［例数 (%)］	14 (19.4)	36 (51.4)	37 (50.7)	16 (29.6)	33 (63.5)	28 (53.8)
両側 95%信頼区間 (%)	(10.3, 28.6)	(39.7, 63.1)	(39.2, 62.2)	(17.5, 41.8)	(50.4, 76.5)	(40.3, 67.4)
調整済み持続改善率のプラセボ群との差 (%)		32.0	31.2		33.8	24.2
両側 95%信頼区間 (%)		(17.1, 46.8)	(16.6, 45.9)		(16.0, 51.7)	(6.0, 42.4)
粘膜治癒 3)［例数 (%)］	14 (19.4)	32 (45.7)	42 (57.5)	11 (20.4)	31 (59.6)	28 (53.8)
両側 95%信頼区間 (%)	(10.3, 28.6)	(34.0, 57.4)	(46.2, 68.9)	(9.6, 31.1)	(46.3, 73.0)	(40.3, 67.4)
調整済み粘膜治癒率のプラセボ群との差 (%)		26.3	38.1		39.2	33.5
両側 95%信頼区間 (%)		(11.4, 41.1)	(23.5, 52.7)		(22.1, 56.4)	(16.2, 50.8)
持続寛解 4)［例数 (%)］	5 (6.9)	11 (15.7)	20 (27.4)	6 (11.1)	14 (26.9)	10 (19.2)
両側 95%信頼区間 (%)	(2.3, 15.5)	(8.1, 26.4)	(17.6, 39.1)	(2.7, 19.5)	(14.9, 39.0)	(8.5, 29.9)
調整済み持続寛解率のプラセボ群との差 (%)		8.8	20.5		15.8	8.1
両側 95%信頼区間 (%)		(-7.4, 25.2)	(4.5, 36.1)		(1.1, 30.5)	(-5.5, 21.7)

副腎皮質ステロイド併用は IVRS で収集した。副腎皮質ステロイド併用ありの被験者には複数の副腎皮質ステロイドを併用した被験者が含まれる。

1) 寛解は 52 週目での完全 Mayo スコアが 2 以下かつすべてのサブスコアが 1 以下となる被験者と定義した。
2) 持続改善は 6 及び 52 週目の両時点で、ベースライン（0 週目）から完全 Mayo スコアが 3 ポイント以上減少かつ 30%以上減少し、血便サブスコアがベースラインから 1 ポイント以上減少又は血便サブスコアが 1 以下となる被験者と定義した。
3) 粘膜治癒は Mayo スコアの粘膜所見サブスコアが 1 以下となる被験者と定義した。
4) 持続寛解は 6 及び 52 週目の両時点で、完全 Mayo スコアが 2 以下かつすべてのサブスコアが 1 以下となる被験者と定義した。

総括報告書（5.3.5.1-2）Table 61 から引用

9）6、30 及び 52 週目 IBDQ スコアのベースラインからの変化量

「維持試験の ITT 解析対象集団」における IBDQ 総合スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.10-48 に示した。

30 週目では、調整済み平均値の変化量のプラセボ群との投与群間差（両側 95%信頼区間）は、Q4W 群及び Q8W 群でそれぞれ 11.0 ポイント（0.8～21.2 ポイント）及び 17.1 ポイント（6.6～27.6 ポイント）であった。

52 週目では、調整済み平均値の変化量のプラセボ群との投与群間差（両側 95%信頼区間）は、Q4W 群及び Q8W 群でそれぞれ 25.7 ポイント（15.1～36.3 ポイント）及び 26.1 ポイント（15.2～36.9 ポイント）であった。

プラセボ群と比較して本剤群で臨床的に意味のある上昇が見られ、臨床的に意味のある QOL の改善を示した。

表 2.7.6.10-48　IBDQ 総合スコアのベースラインからの変化量（維持試験の ITT 解析対象集団）

	プラセボ n=126	MLN0002 Q8W n=122	MLN0002 Q4W n=125
6 週目			
例数	126	121	124
0 週目平均値（標準誤差）	122.2 (3.04)	124.5 (3.06)	123.7 (3.08)
6 週目平均値（標準誤差）	170.8 (2.95)	171.1 (3.18)	169.0 (2.99)
0 週目からの変化量の平均値（標準誤差）	48.6 (2.87)	46.5 (2.97)	45.3 (3.00)
0 週目からの調整済み変化量 [1]			
平均値（標準誤差）	48.0 (2.55)	47.0 (2.60)	45.4 (2.57)
両側 95%信頼区間	(43.0, 53.0)	(41.9, 52.1)	(40.3, 50.4)
調整済み変化量のプラセボ群との差 [2]			
平均値		-1.0 (3.64)	-2.6 (3.62)
両側 95%信頼区間		(-8.2, 6.2)	(-9.7, 4.5)
30 週目			
例数	98	99	110
0 週目平均値（標準誤差）	123.0 (3.52)	127.9 (3.44)	122.7 (3.35)
30 週目平均値（標準誤差）	159.7 (4.38)	178.9 (3.75)	170.6 (3.84)
0 週目からの変化量の平均値（標準誤差）	36.7 (4.21)	51.1 (4.13)	47.8 (4.08)
0 週目からの調整済み変化量 [1]			
平均値（標準誤差）	35.8 (3.77)	52.9 (3.76)	46.9 (3.56)
両側 95%信頼区間	(28.4, 43.3)	(45.6, 60.3)	(39.9, 53.9)
調整済み変化量のプラセボ群との差 [2]			
平均値		17.1 (5.32)	11.0 (5.18)
両側 95%信頼区間		(6.6, 27.6)	(0.8, 21.2)
52 週目			
例数	58	77	86
0 週目平均値（標準誤差）	125.8 (4.59)	130.7 (3.92)	122.8 (3.53)
52 週目平均値（標準誤差）	159.0 (5.41)	186.8 (3.22)	183.6 (3.52)
0 週目からの変化量の平均値（標準誤差）	33.2 (6.14)	56.0 (4.18)	60.8 (3.61)
0 週目からの調整済み変化量 [1]			
平均値（標準誤差）	32.8 (4.15)	58.9 (3.62)	58.5 (3.42)
両側 95%信頼区間	(24.6, 41.0)	(51.8, 66.0)	(51.8, 65.3)
調整済み変化量のプラセボ群との差 [2]			
平均値		26.1 (5.51)	25.7 (5.38)
両側 95%信頼区間		(15.2, 36.9)	(15.1, 36.3)
52 週目（LOCF）[3]			
例数	126	121	124
0 週目平均値（標準誤差）	122.2 (3.04)	124.5 (3.06)	123.7 (3.08)
52 週目平均値（標準誤差）	150.2 (3.84)	172.4 (3.53)	172.5 (3.55)
0 週目からの変化量の平均値（標準誤差）	28.0 (3.69)	47.9 (3.55)	48.8 (3.86)
0 週目からの調整済み変化量 [1]			
平均値（標準誤差）	27.3 (3.31)	48.4 (3.38)	49.0 (3.34)
両側 95%信頼区間	(20.8, 33.9)	(41.8, 55.1)	(42.4, 55.5)
調整済み変化量のプラセボ群との差 [2]			
平均値		21.1 (4.74)	21.6 (4.71)
両側 95%信頼区間		(11.8, 30.4)	(12.4, 30.9)

ANCOVA model

1) 個々の被験者のベースライン（0 週目）の測定値により調整した。

2) 投与群間差＝本剤群の調整済み平均値の変化量－プラセボ群の調整済み平均値の変化量

3) 事後解析

総括報告書（5.3.5.1-2）Table 69 から引用

10）部分 Mayo スコアの経時的推移

「維持試験の ITT 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 2.7.6.10-49 及び表 2.7.6.10-50 に示した。

表 2.7.6.10-49　部分 Mayo スコアの経時的推移（維持試験の ITT 解析対象集団）

	プラセボ	MLN0002 Q8W	MLN0002 Q4W
0 週目			
例数	126	122	125
平均値（標準誤差）	5.9 (0.14)	5.9 (0.15)	5.8 (0.14)
2 週目			
例数	126	119	124
平均値（標準誤差）	4.0 (0.18)	4.0 (0.19)	4.0 (0.17)
0 週目からの変化量の平均値（標準誤差）	-1.9 (0.13)	-1.9 (0.15)	-1.8 (0.16)
0 週目からの調整済み変化量 [1)]			
平均値（標準誤差）	-1.9 (0.14)	-1.9 (0.15)	-1.8 (0.14)
両側 95%信頼区間	(-2.2, -1.6)	(-2.2, -1.6)	(-2.1, -1.5)
4 週目			
例数	123	119	118
平均値（標準誤差）	2.8 (0.18)	2.9 (0.19)	2.8 (0.17)
0 週目からの変化量の平均値（標準誤差）	-3.1 (0.17)	-3.0 (0.18)	-2.9 (0.19)
0 週目からの調整済み変化量 [1)]			
平均値（標準誤差）	-3.1 (0.16)	-3.0 (0.16)	-3.0 (0.16)
両側 95%信頼区間	(-3.4, -2.8)	(-3.3, -2.7)	(-3.3, -2.7)
6 週目			
例数	126	122	123
平均値（標準誤差）	2.2 (0.15)	2.2 (0.15)	2.2 (0.15)
0 週目からの変化量の平均値（標準誤差）	-3.6 (0.14)	-3.7 (0.15)	-3.6 (0.17)
0 週目からの調整済み変化量 [1)]			
平均値（標準誤差）	-3.6 (0.13)	-3.7 (0.13)	-3.6 (0.13)
両側 95%信頼区間	(-3.9, -3.4)	(-4.0, -3.4)	(-3.9, -3.4)
10 週目			
例数	126	119	124
平均値（標準誤差）	2.1 (0.18)	2.2 (0.19)	2.0 (0.17)
0 週目からの変化量の平均値（標準誤差）	-3.7 (0.18)	-3.7 (0.19)	-3.8 (0.18)
0 週目からの調整済み変化量 [1)]			
平均値（標準誤差）	-3.7 (0.17)	-3.7 (0.17)	-3.8 (0.17)
両側 95%信頼区間	(-4.1, -3.4)	(-4.0, -3.4)	(-4.2, -3.5)
14 週目			
例数	120	120	120
平均値（標準誤差）	2.1 (0.20)	2.3 (0.21)	2.1 (0.18)
0 週目からの変化量の平均値（標準誤差）	-3.7 (0.20)	-3.6 (0.22)	-3.7 (0.19)
0 週目からの調整済み変化量 [1)]			
平均値（標準誤差）	-3.7 (0.19)	-3.6 (0.19)	-3.8 (0.19)
両側 95%信頼区間	(-4.1, -3.3)	(-4.0, -3.2)	(-4.1, -3.4)
18 週目			
例数	103	107	114
平均値（標準誤差）	2.3 (0.24)	2.1 (0.19)	2.2 (0.19)
0 週目からの変化量の平均値（標準誤差）	-3.6 (0.25)	-3.7 (0.23)	-3.6 (0.20)
0 週目からの調整済み変化量 [1)]			
平均値（標準誤差）	-3.6 (0.21)	-3.7 (0.20)	-3.6 (0.20)
両側 95%信頼区間	(-4.0, -3.2)	(-4.1, -3.3)	(-4.0, -3.2)

表 2.7.6.10-49　部分 Mayo スコアの経時的推移（維持試験の ITT 解析対象集団）（続き）

	プラセボ	MLN0002 Q8W	MLN0002 Q4W
22 週目			
例数	94	97	105
平均値（標準誤差）	2.1 (0.26)	1.7 (0.21)	2.1 (0.20)
0 週目からの変化量の平均値（標準誤差）	-3.6 (0.27)	-4.1 (0.25)	-3.8 (0.23)
0 週目からの調整済み変化量 [1)]			
平均値（標準誤差）	-3.7 (0.23)	-4.1 (0.22)	-3.7 (0.21)
両側 95%信頼区間	(-4.2, -3.3)	(-4.6, -3.7)	(-4.2, -3.3)
26 週目			
例数	83	87	97
平均値（標準誤差）	1.9 (0.26)	1.4 (0.20)	1.7 (0.19)
0 週目からの変化量の平均値（標準誤差）	-3.9 (0.30)	-4.4 (0.25)	-4.0 (0.23)
0 週目からの調整済み変化量 [1)]			
平均値（標準誤差）	-3.9 (0.23)	-4.4 (0.22)	-4.1 (0.21)
両側 95%信頼区間	(-4.3, -3.4)	(-4.8, -3.9)	(-4.5, -3.6)
30 週目			
例数	74	85	95
平均値（標準誤差）	2.2 (0.27)	1.1 (0.16)	1.7 (0.19)
0 週目からの変化量の平均値（標準誤差）	-3.6 (0.32)	-4.8 (0.22)	-4.1 (0.23)
0 週目からの調整済み変化量 [1)]			
平均値（標準誤差）	-3.6 (0.22)	-4.7 (0.20)	-4.1 (0.19)
両側 95%信頼区間	(-4.0, -3.1)	(-5.1, -4.3)	(-4.5, -3.7)
34 週目			
例数	70	83	89
平均値（標準誤差）	2.2 (0.28)	1.2 (0.17)	1.6 (0.18)
0 週目からの変化量の平均値（標準誤差）	-3.5 (0.35)	-4.6 (0.24)	-4.2 (0.23)
0 週目からの調整済み変化量 [1)]			
平均値（標準誤差）	-3.6 (0.22)	-4.6 (0.21)	-4.2 (0.20)
両側 95%信頼区間	(-4.1, -3.2)	(-5.0, -4.2)	(-4.6, -3.8)
38 週目			
例数	63	80	87
平均値（標準誤差）	2.0 (0.28)	1.2 (0.16)	1.5 (0.19)
0 週目からの変化量の平均値（標準誤差）	-3.8 (0.34)	-4.7 (0.25)	-4.3 (0.23)
0 週目からの調整済み変化量 [1)]			
平均値（標準誤差）	-3.8 (0.23)	-4.7 (0.20)	-4.4 (0.19)
両側 95%信頼区間	(-4.3, -3.4)	(-5.1, -4.3)	(-4.7, -4.0)
42 週目			
例数	60	77	84
平均値（標準誤差）	2.2 (0.33)	1.1 (0.18)	1.3 (0.18)
0 週目からの変化量の平均値（標準誤差）	-3.5 (0.38)	-4.8 (0.25)	-4.5 (0.21)
0 週目からの調整済み変化量 [1)]			
平均値（標準誤差）	-3.6 (0.25)	-4.7 (0.22)	-4.5 (0.21)
両側 95%信頼区間	(-4.1, -3.1)	(-5.1, -4.3)	(-4.9, -4.1)
46 週目			
例数	54	76	79
平均値（標準誤差）	1.9 (0.29)	1.2 (0.18)	1.2 (0.16)
0 週目からの変化量の平均値（標準誤差）	-3.9 (0.34)	-4.6 (0.26)	-4.6 (0.22)
0 週目からの調整済み変化量 [1)]			
平均値（標準誤差）	-3.9 (0.23)	-4.6 (0.19)	-4.6 (0.19)
両側 95%信頼区間	(-4.4, -3.5)	(-5.0, -4.2)	(-5.0, -4.2)

表 2.7.6.10-49　部分 Mayo スコアの経時的推移（維持試験の ITT 解析対象集団）（続き）

	プラセボ	MLN0002 Q8W	MLN0002 Q4W
50 週目			
例数	47	73	81
平均値（標準誤差）	2.4 (0.34)	1.1 (0.17)	1.3 (0.19)
0 週目からの変化量の平均値（標準誤差）	-3.4 (0.44)	-4.8 (0.25)	-4.6 (0.22)
0 週目からの調整済み変化量 [1)]			
平均値（標準誤差）	-3.5 (0.26)	-4.8 (0.21)	-4.6 (0.20)
両側 95%信頼区間	(-4.0, -3.0)	(-5.2, -4.4)	(-5.0, -4.2)
52 週目			
例数	48	77	84
平均値（標準誤差）	2.3 (0.34)	1.0 (0.15)	1.3 (0.18)
0 週目からの変化量の平均値（標準誤差）	-3.5 (0.44)	-4.9 (0.23)	-4.5 (0.22)
0 週目からの調整済み変化量 [1)]			
平均値（標準誤差）	-3.5 (0.25)	-4.8 (0.20)	-4.6 (0.19)
両側 95%信頼区間	(-4.0, -3.0)	(-5.2, -4.4)	(-4.9, -4.2)
52 週目（LOCF）			
例数	126	122	125
平均値（標準誤差）	4.4 (0.25)	2.6 (0.25)	2.6 (0.24)
0 週目からの変化量の平均値（標準誤差）	-1.5 (0.27)	-3.3 (0.26)	-3.2 (0.25)
0 週目からの調整済み変化量 [1)]			
平均値（標準誤差）	-1.5 (0.24)	-3.3 (0.25)	-3.2 (0.24)
両側 95%信頼区間	(-2.0, -1.0)	(-3.8, -2.8)	(-3.7, -2.7)

1)　個々の被験者のベースライン（0 週目）の測定値により調整した。
総括報告書（5.3.5.1-2）Table 14.3.1.15EM、Table 14.3.1.28AM から引用

表 2.7.6.10-50　部分 Mayo スコアに基づく改善率の経時的推移（維持試験の ITT 解析対象集団）

	プラセボ (n=126)	MLN0002 Q8W (n=122)	MLN0002 Q4W (n=125)
2 週目			
例数	126	121	125
改善［例数 (%)］	71 (56.3)	59 (48.8)	63 (50.4)
両側 95%信頼区間 (%)	(47.7, 65.0)	(39.9, 57.7)	(41.6, 59.2)
4 週目			
例数	125	122	121
改善［例数 (%)］	96 (76.8)	86 (70.5)	82 (67.8)
両側 95%信頼区間 (%)	(69.4, 84.2)	(62.4, 78.6)	(59.4, 76.1)
6 週目			
例数	126	122	125
改善［例数 (%)］	115 (91.3)	114 (93.4)	109 (87.2)
両側 95%信頼区間 (%)	(86.3, 96.2)	(89.1, 97.8)	(81.3, 93.1)
10 週目			
例数	126	120	125
改善［例数 (%)］	107 (84.9)	100 (83.3)	110 (88.0)
両側 95%信頼区間 (%)	(78.7, 91.2)	(76.7, 90.0)	(82.3, 93.7)
14 週目			
例数	120	120	121
改善［例数 (%)］	98 (81.7)	94 (78.3)	100 (82.6)
両側 95%信頼区間 (%)	(74.7, 88.6)	(71.0, 85.7)	(75.9, 89.4)
18 週目			
例数	109	110	117
改善［例数 (%)］	83 (76.1)	90 (81.8)	97 (82.9)
両側 95%信頼区間 (%)	(68.1, 84.1)	(74.6, 89.0)	(76.1, 89.7)

表 2.7.6.10-50　部分 Mayo スコアに基づく改善率の経時的推移（維持試験の ITT 解析対象集団）（続き）

	プラセボ (n=126)	MLN0002 Q8W (n=122)	MLN0002 Q4W (n=125)
22 週目			
例数	96	98	108
改善［例数 (%)］	73 (76.0)	81 (82.7)	88 (81.5)
両側 95%信頼区間 (%)	(67.5, 84.6)	(75.2, 90.1)	(74.2, 88.8)
26 週目			
例数	86	92	101
改善［例数 (%)］	70 (81.4)	77 (83.7)	87 (86.1)
両側 95%信頼区間 (%)	(73.2, 89.6)	(76.1, 91.2)	(79.4, 92.9)
30 週目			
例数	76	86	98
改善［例数 (%)］	55 (72.4)	81 (94.2)	85 (86.7)
両側 95%信頼区間 (%)	(62.3, 82.4)	(89.2, 99.1)	(80.0, 93.5)
34 週目			
例数	70	84	92
改善［例数 (%)］	54 (77.1)	77 (91.7)	80 (87.0)
両側 95%信頼区間 (%)	(67.3, 87.0)	(85.8, 97.6)	(80.1, 93.8)
38 週目			
例数	64	81	91
改善［例数 (%)］	51 (79.7)	74 (91.4)	79 (86.8)
両側 95%信頼区間 (%)	(69.8, 89.5)	(85.2, 97.5)	(79.9, 93.8)
42 週目			
例数	60	79	87
改善［例数 (%)］	44 (73.3)	72 (91.1)	79 (90.8)
両側 95%信頼区間 (%)	(62.1, 84.5)	(84.9, 97.4)	(84.7, 96.9)
46 週目			
例数	54	77	85
改善［例数 (%)］	42 (77.8)	68 (88.3)	76 (89.4)
両側 95%信頼区間 (%)	(66.7, 88.9)	(81.1, 95.5)	(82.9, 96.0)
50 週目			
例数	49	77	86
改善［例数 (%)］	35 (71.4)	69 (89.6)	75 (87.2)
両側 95%信頼区間 (%)	(58.8, 84.1)	(82.8, 96.4)	(80.2, 94.3)
52 週目			
例数	48	77	84
改善［例数 (%)］	35 (72.9)	72 (93.5)	76 (90.5)
両側 95%信頼区間 (%)	(60.3, 85.5)	(88.0, 99.0)	(84.2, 96.8)

総括報告書（5.3.5.1-2）Table 14.3.1.15CM から引用

2.7.6.10.3.4 安全性の評価（維持期）

（1）有害事象の概要

維持期の安全性に関する結果には、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータベース固定日までのすべての成績が含まれる。導入期及び維持期に発現した有害事象の概要を表 2.7.6.10-51 に示した。

「維持試験の ITT 解析対象集団」における有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群でそれぞれ 84%（106/126 例）、82%（100/122 例）及び 81%（101/125 例）であり、投与群間で違いは見られなかった。治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群でそれぞれ 32%（40/126 例）、30%（37/122 例）及び 30%（37/125 例）であり、投与群間で違いは見られなかった。程度は

ほとんどの有害事象が軽度又は中等度であった。高度の有害事象の発現頻度はプラセボ群、本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群でそれぞれ 10%（13/126 例）、6%（7/122 例）及び 8%（10/125 例）であった。全般的に、高度の有害事象の発現頻度は投与群間で違いは見られなかった〔総括報告書（5.3.5.1-2）Table 14.4.2.5M 参照〕。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群でそれぞれ 12%（15/126 例）、6%（7/122 例）及び 5%（6/125 例）であり、本剤群に比べてプラセボ群では 2 倍高かった。重篤な有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群でそれぞれ 16%（20/126 例）、8%（10/122 例）及び 9%（11/125 例）であり、本剤群に比べてプラセボ群では約 2 倍高かった。このうち、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は、プラセボ群、本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群でそれぞれ 3%（4/126 例）、2%（3/122 例）及び 1%未満（1/125 例）であった。

「維持期の安全性データの解析対象集団」では、死亡例は本剤群の 1 例（被験者識別コード：[redacted]、冠動脈硬化症による死亡）に報告された。当該死亡例は導入期に見られたものであった。

表 2.7.6.10-51　有害事象の概要（維持期の安全性データの解析対象集団）

	ITT 解析対象集団			非 ITT 解析対象集団		合計	
	プラセボ n=126	MLN0002 Q8W n=122	MLN0002 Q4W n=125	プラセボ n=149	MLN0002 Q4W n=373	プラセボ n=275	MLN0002 n=620
すべての有害事象	106 (84)	100 (82)	101 (81)	114 (77)	296 (79)	220 (80)	497 (80)
治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象	40 (32)	37 (30)	37 (30)	38 (26)	126 (34)	78 (28)	200 (32)
治験薬の投与中止に至った有害事象	15 (12)	7 (6)	6 (5)	16 (11)	23 (6)	31 (11)	36 (6)
重篤な有害事象	20 (16)	10 (8)	11 (9)	17 (11)	56 (15)	37 (13)	77 (12)
重篤な感染症	4 (3)	3 (2)	2 (2)	4 (3)	7 (2)	8 (3)	12 (2)
治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象	4 (3)	3 (2)	1 (< 1)	3 (2)	9 (2)	7 (3)	13 (2)
治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象	7 (6)	2 (2)	0	6 (4)	14 (4)	13 (5)	16 (3)
死亡	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)

数字は例数、( ) 内は%
有害事象は導入期開始から維持期終了までに発現したものと定義し、記録した。
総括報告書（5.3.5.1-2）Table 73 から引用

（2）有害事象

導入期及び維持期を含めた全治験期間で発現した有害事象の発現頻度を SOC、PT ごとに表 2.7.6.10-52 に示した。

「維持試験の ITT 解析対象集団」における有害事象の発現頻度はプラセボ群、本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群でそれぞれ 84%（106/126 例）、82%（100/122 例）及び 81%（101/125 例）であり、投与群間で違いは見られなかった。

「維持試験の ITT 解析対象集団」では、各投与群で発現頻度が高かった有害事象は、SOC 別で、「感染症および寄生虫症」（プラセボ群、本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群でそれぞれ

41%、51%及び45%）、「胃腸障害」（それぞれ40%、35%及び39%）、「筋骨格系および結合組織障害」（それぞれ17%、23%及び24%）、「神経系障害」（それぞれ18%、23%及び23%）及び「皮膚および皮下組織障害」（それぞれ16%、14%及び22%）であった。

「維持期の非ITT解析対象集団」のプラセボ群（全治験期間でプラセボが投与された被験者）と全本剤群（全治験期間で本剤が投与された被験者）を比較した結果、「維持期の非ITT解析対象集団」のプラセボ群及び全本剤群で、発現頻度がそれぞれ31%及び42%であった「感染症および寄生虫症」を除き、SOC別での有害事象の発現頻度は概ね同程度であった。

「維持試験のITT解析対象集団」で発現頻度が高かった有害事象（PT）は潰瘍性大腸炎（プラセボ群、本剤Q8W群及び本剤Q4W群でそれぞれ23%、12%及び14%）、頭痛（それぞれ12%、13%及び14%）、鼻咽頭炎（それぞれ12%、16%及び14%）、関節痛（それぞれ12%、9%及び10%）及び上気道感染（いずれも10%）であった。全般的に、「維持試験のITT解析対象集団」の本剤群で発現頻度が高かった有害事象について、発現頻度に投与群間で違いはなかった。インフルエンザの発現頻度はプラセボ群、本剤Q8W群及び本剤Q4W群でそれぞれ2%、7%及び2%であった。

全本剤群で発現頻度が高かった有害事象はPT別で潰瘍性大腸炎（16%）、頭痛（13%）及び鼻咽頭炎（13%）であった。このうち、潰瘍性大腸炎の発現頻度は「維持期の非ITT解析対象集団」のプラセボ群が19%であり、全本剤群よりも高かったが、頭痛及び鼻咽頭炎の発現頻度は「維持期の非ITT解析対象集団」のプラセボ群（それぞれ9%及び7%）よりも全本剤群（いずれも13%）で高かった。

表 2.7.6.10-52　有害事象の発現頻度－導入期及び維持期
（維持期の安全性データの解析対象集団）

	ITT 解析対象集団			非 ITT 解析対象集団		合計	
SOC PT	プラセボ n=126	MLN0002 Q8W n=122	MLN0002 Q4W n=125	プラセボ n=149	MLN0002 Q4W n=373	プラセボ n=275	MLN0002 n=620
有害事象発現例数	106 (84)	100 (82)	101 (81)	114 (77)	296 (79)	220 (80)	497 (80)
感染症および寄生虫症	52 (41)	62 (51)	56 (45)	46 (31)	145 (39)	98 (36)	263 (42)
鼻咽頭炎	15 (12)	19 (16)	18 (14)	11 (7)	43 (12)	26 (9)	80 (13)
上気道感染	13 (10)	12 (10)	12 (10)	8 (5)	28 (8)	21 (8)	52 (8)
副鼻腔炎	6 (5)	2 (2)	3 (2)	2 (1)	10 (3)	8 (3)	15 (2)
咽頭炎	3 (2)	2 (2)	2 (2)	0	5 (1)	3 (1)	9 (1)
鼻炎	2 (2)	1 (< 1)	1 (< 1)	3 (2)	6 (2)	5 (2)	8 (1)
扁桃炎	1 (< 1)	0	2 (2)	0	2 (< 1)	1 (< 1)	4 (< 1)
喉頭炎	1 (< 1)	0	2 (2)	0	0	1 (< 1)	2 (< 1)
急性扁桃炎	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
慢性副鼻腔炎	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
気管炎	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
気管気管支炎	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
急性副鼻腔炎	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
気管支炎	7 (6)	7 (6)	6 (5)	5 (3)	11 (3)	12 (4)	24 (4)
下気道感染	3 (2)	1 (< 1)	2 (2)	1 (< 1)	2 (< 1)	4 (1)	5 (< 1)
肺炎	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)	2 (< 1)
気管支肺炎	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
インフルエンザ	3 (2)	8 (7)	2 (2)	3 (2)	20 (5)	6 (2)	30 (5)
胃腸炎	5 (4)	3 (2)	5 (4)	0	11 (3)	5 (2)	19 (3)
肛門膿瘍	0	0	0	1 (< 1)	2 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
直腸周囲膿瘍	0	0	0	1 (< 1)	2 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
感染性下痢	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
直腸膿瘍	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
虫垂炎	2 (2)	0	0	0	0	2 (< 1)	0
赤痢	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
消化管感染	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
尿路感染	6 (5)	5 (4)	1 (< 1)	5 (3)	8 (2)	11 (4)	14 (2)
膀胱炎	0	0	2 (2)	0	4 (1)	0	6 (< 1)
尿管炎	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
尿道炎	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
ウイルス性上気道感染	0	2 (2)	1 (< 1)	2 (1)	8 (2)	2 (< 1)	11 (2)
ウイルス性胃腸炎	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)	2 (< 1)	3 (< 1)
ウイルス感染	0	1 (< 1)	2 (2)	0	0	0	3 (< 1)
ウイルス性気管支炎	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
ウイルス性消化管感染	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
ウイルス性気道感染	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
ウイルス性副鼻腔炎	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
口腔ヘルペス	2 (2)	2 (2)	4 (3)	2 (1)	3 (< 1)	4 (1)	9 (1)
単純ヘルペス	0	2 (2)	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	4 (< 1)
帯状疱疹	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
陰部ヘルペス	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)	0	2 (< 1)	1 (< 1)
水痘	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)

表 2.7.6.10-52　有害事象の発現頻度－導入期及び維持期
（維持期の安全性データの解析対象集団）（続き）

	ITT 解析対象集団			非 ITT 解析対象集団		合計	
SOC PT	プラセボ n=126	MLN0002 Q8W n=122	MLN0002 Q4W n=125	プラセボ n=149	MLN0002 Q4W n=373	プラセボ n=275	MLN0002 n=620
ヘルペスウイルス感染	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
蜂巣炎	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (1)	3 (< 1)	2 (< 1)	5 (< 1)
細菌の過剰増殖	0	2 (2)	0	0	0	0	2 (< 1)
外耳蜂巣炎	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
毛包炎	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
細菌性膣炎	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
限局性感染	0	0	2 (2)	0	1 (< 1)	0	3 (< 1)
創傷感染	0	0	0	1 (< 1)	2 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
四肢膿瘍	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	2 (< 1)
気道感染	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
術後創感染	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
感染	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
骨盤膿瘍	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
癜風	0	2 (2)	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	2 (< 1)
体部白癬	0	0	2 (2)	0	0	0	2 (< 1)
皮膚糸状菌症	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	2 (< 1)
白癬感染	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
足部白癬	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
歯膿瘍	0	1 (< 1)	0	0	2 (< 1)	0	3 (< 1)
歯感染	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
歯肉感染	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
歯髄炎	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
歯冠周囲炎	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
耳感染	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (2)	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)	4 (< 1)
外耳炎	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
中耳炎	0	0	0	2 (1)	0	2 (< 1)	0
迷路炎	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
外陰部膣カンジダ症	2 (2)	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)	3 (1)	2 (< 1)
口腔カンジダ症	0	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	2 (< 1)
中咽頭カンジダ症	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
外陰膣真菌感染	0	0	0	0	3 (< 1)	0	3 (< 1)
爪真菌症	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
真菌性口腔咽頭炎	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
皮膚真菌感染	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
せつ	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	2 (< 1)
爪囲炎	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
軟部組織感染	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
皮下組織膿瘍	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
眼感染	1 (< 1)	0	0	0	2 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
麦粒腫	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
ブドウ球菌皮膚感染	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
ブドウ球菌性創感染	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)

表 2.7.6.10-52　有害事象の発現頻度－導入期及び維持期
（維持期の安全性データの解析対象集団）（続き）

	ITT 解析対象集団			非 ITT 解析対象集団		合計	
SOC PT	プラセボ n=126	MLN0002 Q8W n=122	MLN0002 Q4W n=125	プラセボ n=149	MLN0002 Q4W n=373	プラセボ n=275	MLN0002 n=620
サイトメガロウイルス性大腸炎	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
サイトメガロウイルス感染	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	0	2 (< 1)
敗血症	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
エロモナス性胃腸炎	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
チクングニヤウイルス感染	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
ジアルジア症	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
化膿性胆管炎	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
クレブシエラ感染	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
前立腺感染	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
蟯虫症	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
ロタウイルス感染	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
骨盤内炎症性疾患	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
膣感染	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
原虫感染	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
胃腸障害	51 (40)	43 (35)	49 (39)	54 (36)	139 (37)	105 (38)	231 (37)
潰瘍性大腸炎	29 (23)	15 (12)	18 (14)	29 (19)	64 (17)	58 (21)	97 (16)
大腸炎	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
腹痛	2 (2)	9 (7)	9 (7)	8 (5)	17 (5)	10 (4)	35 (6)
上腹部痛	3 (2)	3 (2)	4 (3)	1 (< 1)	7 (2)	4 (1)	14 (2)
下腹部痛	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	6 (2)	1 (< 1)	7 (1)
腹部圧痛	0	2 (2)	2 (2)	0	0	0	4 (< 1)
悪心	8 (6)	4 (3)	9 (7)	11 (7)	25 (7)	19 (7)	38 (6)
嘔吐	1 (< 1)	0	6 (5)	6 (4)	20 (5)	7 (3)	26 (4)
下痢	6 (5)	3 (2)	2 (2)	5 (3)	8 (2)	11 (4)	13 (2)
血性下痢	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	3 (< 1)	2 (< 1)	3 (< 1)
鼓腸	2 (2)	2 (2)	2 (2)	1 (< 1)	6 (2)	3 (1)	10 (2)
腹部膨満	2 (2)	0	1 (< 1)	0	5 (1)	2 (< 1)	6 (< 1)
胃食道逆流性疾患	2 (2)	1 (< 1)	0	2 (1)	5 (1)	4 (1)	6 (< 1)
便秘	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	0	3 (< 1)	1 (< 1)	5 (< 1)
消化不良	1 (< 1)	2 (2)	4 (3)	0	5 (1)	1 (< 1)	11 (2)
排便回数増加	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (1)	4 (1)	3 (1)	6 (< 1)
過敏性腸症候群	0	1 (< 1)	0	0	2 (< 1)	0	3 (< 1)
便意切迫	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
痔核	0	2 (2)	0	0	5 (1)	0	7 (1)
痔出血	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
歯痛	2 (2)	1 (< 1)	2 (2)	2 (1)	3 (< 1)	4 (1)	6 (< 1)
歯の知覚過敏	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
腹部不快感	0	0	0	2 (1)	2 (< 1)	2 (< 1)	2 (< 1)
嚥下障害	0	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	0	2 (< 1)
便失禁	0	0	0	0	2 (< 1)	0	2 (< 1)
直腸出血	2 (2)	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (1)	3 (< 1)	4 (1)	5 (< 1)
血便排泄	0	1 (< 1)	1 (< 1)	0	2 (< 1)	0	4 (< 1)

表 2.7.6.10-52　有害事象の発現頻度－導入期及び維持期
（維持期の安全性データの解析対象集団）（続き）

	ITT 解析対象集団			非 ITT 解析対象集団		合計	
SOC PT	プラセボ n=126	MLN0002 Q8W n=122	MLN0002 Q4W n=125	プラセボ n=149	MLN0002 Q4W n=373	プラセボ n=275	MLN0002 n=620
上部消化管出血	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
吐血	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
口腔内潰瘍形成	2 (2)	1 (< 1)	0	2 (1)	1 (< 1)	4 (1)	2 (< 1)
アフタ性口内炎	0	2 (2)	0	0	0	0	2 (< 1)
胃炎	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	0	2 (< 1)	1 (< 1)	4 (< 1)
結腸異形成	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)	2 (< 1)	3 (< 1)
裂肛	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	3 (< 1)
逆流性食道炎	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
食道炎	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
肛門そう痒症	0	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	0	2 (< 1)
肛門直腸不快感	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
歯周炎	0	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	0	2 (< 1)
齲歯	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
歯の障害	0	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	2 (< 1)
埋伏歯	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
口唇炎	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
口唇浮腫	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
口唇腫脹	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
口腔障害	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
舌炎	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
舌障害	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
食中毒	0	0	0	0	2 (< 1)	0	2 (< 1)
イレウス	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
亜イレウス	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
腸間膜静脈血栓症	0	0	0	0	2 (< 1)	0	2 (< 1)
鼠径ヘルニア	0	0	0	0	2 (< 1)	0	2 (< 1)
歯肉腫脹	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
口蓋浮腫	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
歯肉炎	0	0	1 (< 1)	2 (1)	0	2 (< 1)	1 (< 1)
歯肉退縮	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
小腸閉塞	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
変色便	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
粘液便	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
肛門周囲痛	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
結腸狭窄	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
後天性食道ウエッブ	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
腹膜出血	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
唾液管閉塞	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
舌水疱形成	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
胃腸音異常	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
急性膵炎	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
結腸ポリープ	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
びらん性胃炎	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
食道静脈瘤	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
唾液腺痛	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0

表 2.7.6.10-52　有害事象の発現頻度－導入期及び維持期
（維持期の安全性データの解析対象集団）（続き）

	ITT 解析対象集団			非 ITT 解析対象集団		合計	
SOC PT	プラセボ n=126	MLN0002 Q8W n=122	MLN0002 Q4W n=125	プラセボ n=149	MLN0002 Q4W n=373	プラセボ n=275	MLN0002 n=620
筋骨格系および結合組織障害	22 (17)	28 (23)	30 (24)	22 (15)	76 (20)	44 (16)	134 (22)
関節痛	15 (12)	11 (9)	13 (10)	10 (7)	32 (9)	25 (9)	56 (9)
関節腫脹	1 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (< 1)	4 (1)	2 (< 1)	5 (< 1)
関節滲出液	0	0	0	0	2 (< 1)	0	2 (< 1)
背部痛	0	1 (< 1)	7 (6)	5 (3)	16 (4)	5 (2)	24 (4)
四肢痛	0	3 (2)	3 (2)	1 (< 1)	10 (3)	1 (< 1)	16 (3)
筋骨格痛	2 (2)	2 (2)	0	0	6 (2)	2 (< 1)	8 (1)
頚部痛	2 (2)	0	1 (< 1)	0	5 (1)	2 (< 1)	6 (< 1)
筋骨格系胸痛	0	0	0	1 (< 1)	4 (1)	1 (< 1)	4 (< 1)
側腹部痛	0	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	0	2 (< 1)
筋痙縮	1 (< 1)	2 (2)	3 (2)	0	7 (2)	1 (< 1)	12 (2)
筋肉疲労	0	2 (2)	0	0	0	0	2 (< 1)
筋緊張	0	0	0	0	2 (< 1)	0	2 (< 1)
筋攣縮	0	0	0	0	2 (< 1)	0	2 (< 1)
筋肉痛	3 (2)	2 (2)	3 (2)	3 (2)	6 (2)	6 (2)	11 (2)
線維筋痛	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
筋力低下	1 (< 1)	2 (2)	2 (2)	2 (1)	5 (1)	3 (1)	9 (1)
腱炎	0	3 (2)	1 (< 1)	0	0	0	4 (< 1)
腱痛	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
弾発指	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
関節炎	2 (2)	0	0	2 (1)	3 (< 1)	4 (1)	3 (< 1)
仙腸骨炎	0	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	0	2 (< 1)
骨減少症	0	2 (2)	0	0	1 (< 1)	0	3 (< 1)
骨粗鬆症	1 (< 1)	0	2 (2)	1 (< 1)	0	2 (< 1)	2 (< 1)
筋骨格硬直	2 (2)	0	0	0	3 (< 1)	2 (< 1)	3 (< 1)
滑液包炎	0	0	1 (< 1)	0	2 (< 1)	0	3 (< 1)
椎間板突出	0	0	1 (< 1)	0	2 (< 1)	0	3 (< 1)
変形性関節症	0	1 (< 1)	0	0	2 (< 1)	0	3 (< 1)
関節周囲炎	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
肩回旋筋腱板症候群	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
顎痛	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
骨変形	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
足底筋膜炎	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
ミオパチー	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
神経系障害	23 (18)	28 (23)	29 (23)	28 (19)	72 (19)	51 (19)	129 (21)
頭痛	15 (12)	16 (13)	17 (14)	13 (9)	47 (13)	28 (10)	80 (13)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (1)	2 (< 1)	2 (< 1)	4 (< 1)
片側頭痛	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
浮動性めまい	3 (2)	1 (< 1)	3 (2)	1 (< 1)	15 (4)	4 (1)	19 (3)
失神寸前の状態	0	2 (2)	1 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (< 1)	3 (< 1)
咬舌	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
感覚鈍麻	2 (2)	2 (2)	2 (2)	3 (2)	4 (1)	5 (2)	8 (1)
味覚異常	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	2 (< 1)
味覚消失	0	0	0	0	2 (< 1)	0	2 (< 1)

表 2.7.6.10-52　有害事象の発現頻度－導入期及び維持期
（維持期の安全性データの解析対象集団）（続き）

	ITT 解析対象集団			非 ITT 解析対象集団		合計	
SOC PT	プラセボ n=126	MLN0002 Q8W n=122	MLN0002 Q4W n=125	プラセボ n=149	MLN0002 Q4W n=373	プラセボ n=275	MLN0002 n=620
下肢静止不能症候群	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	2 (< 1)
味覚減退	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
感覚障害	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
感覚消失	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
記憶障害	1 (< 1)	1 (< 1)	5 (4)	2 (1)	2 (< 1)	3 (1)	8 (1)
健忘	0	0	0	3 (2)	0	3 (1)	0
片頭痛	4 (3)	0	0	2 (1)	8 (2)	6 (2)	8 (1)
前兆を伴う片頭痛	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
錯感覚	0	3 (2)	1 (< 1)	2 (1)	3 (< 1)	2 (< 1)	7 (1)
振戦	0	2 (2)	0	0	1 (< 1)	0	3 (< 1)
企図振戦	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
失神	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
傾眠	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
嗜眠	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
手根管症候群	0	1 (< 1)	0	0	2 (< 1)	0	3 (< 1)
睡眠の質低下	0	1 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	3 (< 1)
坐骨神経痛	0	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	0	2 (< 1)
不随意性筋収縮	0	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	0	2 (< 1)
無嗅覚	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
嗅覚減退	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
書字障害	0	0	0	2 (1)	1 (< 1)	2 (< 1)	1 (< 1)
失語症	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
末梢性ニューロパチー	0	1 (< 1)	0	2 (1)	0	2 (< 1)	1 (< 1)
神経炎	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
精神的機能障害	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
注意力障害	0	0	0	2 (1)	0	2 (< 1)	0
平衡障害	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
運動失調	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
会話障害	1 (< 1)	0	0	2 (1)	0	3 (1)	0
失声症	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
構語障害	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
不器用	0	0	0	2 (1)	0	2 (< 1)	0
精神運動亢進	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
皮膚および皮下組織障害	20 (16)	17 (14)	27 (22)	19 (13)	76 (20)	39 (14)	120 (19)
発疹	2 (2)	2 (2)	5 (4)	2 (1)	11 (3)	4 (1)	18 (3)
斑状皮疹	1 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (< 1)	2 (< 1)	2 (< 1)	3 (< 1)
全身性皮疹	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)	3 (< 1)
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	2 (< 1)	0	2 (< 1)
そう痒症	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (1)	10 (3)	2 (< 1)	12 (2)
全身性そう痒症	0	2 (2)	1 (< 1)	1 (< 1)	3 (< 1)	1 (< 1)	6 (< 1)
そう痒性皮疹	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (2)	2 (1)	1 (< 1)	3 (1)	4 (< 1)
皮膚乾燥	0	0	3 (2)	1 (< 1)	6 (2)	1 (< 1)	9 (1)
皮膚病変	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)	1 (< 1)	3 (< 1)
丘疹	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	2 (< 1)

表 2.7.6.10-52　有害事象の発現頻度－導入期及び維持期
（維持期の安全性データの解析対象集団）（続き）

	ITT 解析対象集団			非 ITT 解析対象集団		合計	
SOC PT	プラセボ n=126	MLN0002 Q8W n=122	MLN0002 Q4W n=125	プラセボ n=149	MLN0002 Q4W n=373	プラセボ n=275	MLN0002 n=620
顔面感覚鈍麻	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
斑	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
皮膚局面	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
顔面腫脹	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
皮膚変色	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
皮膚異常臭	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
湿疹	2 (2)	4 (3)	1 (< 1)	1 (< 1)	3 (< 1)	3 (1)	8 (1)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (< 1)	0	0	2 (< 1)	0	3 (< 1)
皮膚炎	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
脂漏性皮膚炎	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	2 (< 1)
アトピー性皮膚炎	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
接触性皮膚炎	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
貨幣状湿疹	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
痒疹	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
寝汗	0	1 (< 1)	1 (< 1)	0	5 (1)	0	7 (1)
多汗症	0	0	0	0	3 (< 1)	0	3 (< 1)
発汗障害	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
紅色汗疹	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
汗腺炎	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
脱毛症	2 (2)	1 (< 1)	4 (3)	2 (1)	5 (1)	4 (1)	10 (2)
紅斑	0	2 (2)	0	0	4 (1)	0	6 (< 1)
紅斑性皮疹	0	1 (< 1)	0	0	3 (< 1)	0	4 (< 1)
ざ瘡	3 (2)	1 (< 1)	0	1 (< 1)	6 (2)	4 (1)	7 (1)
ざ瘡様皮膚炎	1 (< 1)	0	1 (< 1)	2 (1)	1 (< 1)	3 (1)	2 (< 1)
結節性紅斑	1 (< 1)	0	2 (2)	0	3 (< 1)	1 (< 1)	5 (< 1)
脂肪織炎	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
蕁麻疹	0	1 (< 1)	3 (2)	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	5 (< 1)
薬疹	0	0	0	1 (< 1)	3 (< 1)	1 (< 1)	3 (< 1)
乾癬	0	0	1 (< 1)	0	2 (< 1)	0	3 (< 1)
水疱	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
類天疱瘡	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
水疱性皮膚炎	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
嵌入爪	0	0	0	0	2 (< 1)	0	2 (< 1)
爪成長異常	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
光線過敏性反応	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
皮下結節	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
皮膚腫瘤	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
壊疽性膿皮症	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
皮膚潰瘍	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
丘疹性皮疹	2 (2)	1 (< 1)	0	0	0	2 (< 1)	1 (< 1)
斑状出血	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)	1 (< 1)
皮膚剥脱	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
毛髪成長異常	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
毛孔性皮疹	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
脂漏	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)

表 2.7.6.10-52　有害事象の発現頻度－導入期及び維持期
（維持期の安全性データの解析対象集団）（続き）

	ITT 解析対象集団			非 ITT 解析対象集団		合計	
SOC PT	プラセボ n=126	MLN0002 Q8W n=122	MLN0002 Q4W n=125	プラセボ n=149	MLN0002 Q4W n=373	プラセボ n=275	MLN0002 n=620
皮膚萎縮	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
皮膚嚢腫	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	0	2 (< 1)	0
色素沈着障害	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
酒さ	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	23 (18)	20 (16)	22 (18)	19 (13)	72 (19)	42 (15)	114 (18)
疲労	5 (4)	5 (4)	4 (3)	5 (3)	24 (6)	10 (4)	33 (5)
無力症	2 (2)	3 (2)	1 (< 1)	0	13 (3)	2 (< 1)	17 (3)
倦怠感	2 (2)	0	1 (< 1)	0	2 (< 1)	2 (< 1)	3 (< 1)
不活発	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
発熱	7 (6)	3 (2)	2 (2)	5 (3)	19 (5)	12 (4)	24 (4)
末梢性浮腫	2 (2)	1 (< 1)	5 (4)	5 (3)	9 (2)	7 (3)	15 (2)
全身性浮腫	0	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	2 (< 1)
顔面浮腫	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
インフルエンザ様疾患	4 (3)	5 (4)	2 (2)	2 (1)	5 (1)	6 (2)	12 (2)
易刺激性	0	0	0	0	2 (< 1)	0	2 (< 1)
不明確な障害	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
多臓器不全	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
胸痛	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	3 (< 1)	1 (< 1)	4 (< 1)
非心臓性胸痛	0	1 (< 1)	0	0	3 (< 1)	0	4 (< 1)
胸部不快感	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	2 (< 1)
顔面痛	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
疼痛	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
悪寒	0	0	0	0	3 (< 1)	0	3 (< 1)
冷感	0	0	0	0	2 (< 1)	0	2 (< 1)
異常感	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
熱感	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
注入部位疼痛	0	0	0	1 (< 1)	2 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
注入部位刺激感	0	0	2 (2)	0	0	0	2 (< 1)
注入部位紅斑	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
注入部位血管外漏出	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
注入部位腫脹	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
注入部位血腫	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
注入部位そう痒感	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
注入部位発疹	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
偽ポリープ	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
炎症	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
小結節	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
腫瘤	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
治癒不良	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
カテーテル留置部位紅斑	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)

表 2.7.6.10-52　有害事象の発現頻度－導入期及び維持期
（維持期の安全性データの解析対象集団）（続き）

	ITT 解析対象集団			非 ITT 解析対象集団		合計	
SOC PT	プラセボ n=126	MLN0002 Q8W n=122	MLN0002 Q4W n=125	プラセボ n=149	MLN0002 Q4W n=373	プラセボ n=275	MLN0002 n=620
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15 (12)	21 (17)	19 (15)	14 (9)	45 (12)	29 (11)	85 (14)
咳嗽	6 (5)	9 (7)	5 (4)	7 (5)	22 (6)	13 (5)	36 (6)
湿性咳嗽	3 (2)	1 (< 1)	1 (< 1)	0	2 (< 1)	3 (1)	4 (< 1)
口腔咽頭痛	1 (< 1)	7 (6)	6 (5)	2 (1)	13 (3)	3 (1)	26 (4)
鼻漏	0	2 (2)	1 (< 1)	0	5 (1)	0	8 (1)
発声障害	0	0	1 (< 1)	0	2 (< 1)	0	3 (< 1)
くしゃみ	0	0	0	0	2 (< 1)	0	2 (< 1)
上気道うっ血	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
咽喉乾燥	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
上気道分泌増加	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
咽喉刺激感	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
上気道の炎症	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
上気道咳症候群	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
鼻閉	2 (2)	2 (2)	4 (3)	0	1 (< 1)	2 (< 1)	7 (1)
アレルギー性鼻炎	0	0	1 (< 1)	0	2 (< 1)	0	3 (< 1)
呼吸困難	1 (< 1)	0	1 (< 1)	3 (2)	5 (1)	4 (1)	6 (< 1)
労作性呼吸困難	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
過換気	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
起坐呼吸	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
睡眠時無呼吸症候群	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
気道うっ血	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	3 (< 1)	1 (< 1)	4 (< 1)
呼吸障害	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
喘鳴	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)	1 (< 1)
気管支反応性亢進	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
喘息	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
慢性気管支炎	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
副鼻腔うっ血	0	2 (2)	1 (< 1)	2 (1)	1 (< 1)	2 (< 1)	4 (< 1)
鼻出血	0	0	2 (2)	0	0	0	2 (< 1)
鼻粘膜障害	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
鼻乾燥	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
肺塞栓症	0	0	0	1 (< 1)	2 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
気管支拡張症	0	0	0	0	2 (< 1)	0	2 (< 1)
胸膜炎	0	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	0	2 (< 1)
気胸	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
胸水	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
逆流性喉頭炎	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
肺サルコイドーシス	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
ラ音	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0

表 2.7.6.10-52　有害事象の発現頻度－導入期及び維持期
（維持期の安全性データの解析対象集団）（続き）

	ITT 解析対象集団			非 ITT 解析対象集団		合計	
SOC PT	プラセボ n=126	MLN0002 Q8W n=122	MLN0002 Q4W n=125	プラセボ n=149	MLN0002 Q4W n=373	プラセボ n=275	MLN0002 n=620
臨床検査	17 (13)	15 (12)	10 (8)	25 (17)	44 (12)	42 (15)	69 (11)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (< 1)	2 (2)	3 (2)	2 (1)	2 (< 1)	3 (1)	7 (1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (< 1)	2 (2)	2 (2)	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)	5 (< 1)
肝機能検査異常	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	4 (1)	1 (< 1)	5 (< 1)
肝酵素上昇	0	0	0	2 (1)	2 (< 1)	2 (< 1)	2 (< 1)
血中ビリルビン増加	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
トランスアミナーゼ上昇	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	0	2 (< 1)	0
白血球数増加	0	1 (< 1)	0	4 (3)	6 (2)	4 (1)	7 (1)
好中球数増加	0	1 (< 1)	0	5 (3)	5 (1)	5 (2)	6 (< 1)
リンパ球数減少	0	2 (2)	0	1 (< 1)	4 (1)	1 (< 1)	6 (< 1)
白血球数減少	1 (< 1)	0	3 (2)	1 (< 1)	0	2 (< 1)	3 (< 1)
好中球数減少	1 (< 1)	0	1 (< 1)	2 (1)	0	3 (1)	1 (< 1)
杆状核好中球数増加	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
後骨髄球数増加	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
骨髄球数増加	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
ヘモグロビン減少	3 (2)	2 (2)	1 (< 1)	3 (2)	7 (2)	6 (2)	10 (2)
ヘマトクリット減少	0	1 (< 1)	0	2 (1)	2 (< 1)	2 (< 1)	3 (< 1)
赤血球数減少	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
体重減少	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	3 (< 1)	2 (< 1)	3 (< 1)
体温上昇	0	1 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	3 (< 1)
体重増加	0	0	0	0	2 (< 1)	0	2 (< 1)
呼吸音異常	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
血中カリウム減少	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	0	2 (< 1)	2 (< 1)
血中鉄減少	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
血中リン減少	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
血中カリウム増加	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
血中重炭酸塩減少	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
血清フェリチン減少	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
血小板数増加	0	0	0	4 (3)	5 (1)	4 (1)	5 (< 1)
尿中白血球陽性	0	0	0	1 (< 1)	2 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
尿検査異常	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	2 (< 1)
尿中白血球エステラーゼ陽性	0	0	0	0	2 (< 1)	0	2 (< 1)
尿中亜硝酸塩陽性	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
尿中蛋白陽性	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
尿中血陽性	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (2)	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)	3 (1)	3 (< 1)
クロストリジウム検査陽性	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	2 (< 1)	1 (< 1)	3 (< 1)

表 2.7.6.10-52　有害事象の発現頻度－導入期及び維持期
（維持期の安全性データの解析対象集団）（続き）

	ITT 解析対象集団			非 ITT 解析対象集団		合計	
SOC PT	プラセボ n=126	MLN0002 Q8W n=122	MLN0002 Q4W n=125	プラセボ n=149	MLN0002 Q4W n=373	プラセボ n=275	MLN0002 n=620
リパーゼ増加	2 (2)	0	0	4 (3)	1 (< 1)	6 (2)	1 (< 1)
血中アミラーゼ増加	1 (< 1)	0	0	2 (1)	1 (< 1)	3 (1)	1 (< 1)
血中ブドウ糖増加	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)	1 (< 1)
血中ブドウ糖減少	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
血中ブドウ糖変動	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
血中アルブミン減少	0	0	0	2 (1)	1 (< 1)	2 (< 1)	1 (< 1)
血中アルブミン増加	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
総蛋白減少	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
血中尿酸増加	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
血中ケトン体増加	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
血中クレアチニン増加	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
血中尿素増加	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	0	1 (< 1)	2 (1)	0	2 (< 1)	1 (< 1)
プロトロンビン時間延長	0	0	0	2 (1)	0	2 (< 1)	0
血圧上昇	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
抗好中球細胞質抗体陽性	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
心電図 QT 延長	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
ビタミン B12 減少	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
血中コレステロール増加	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	0	2 (< 1)	0
尿培養陽性	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
血中トリグリセリド増加	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
血液およびリンパ系障害	11 (9)	8 (7)	7 (6)	14 (9)	42 (11)	25 (9)	57 (9)
貧血	5 (4)	5 (4)	5 (4)	11 (7)	25 (7)	16 (6)	35 (6)
小球性貧血	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
鉄欠乏性貧血	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (1)	7 (2)	2 (< 1)	9 (1)
リンパ球減少症	2 (2)	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	3 (< 1)	3 (1)	5 (< 1)
白血球減少症	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
白血球増加症	1 (< 1)	0	0	0	2 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
リンパ節症	0	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	0	2 (< 1)
ヘパリン起因性血小板減少症	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
血小板減少症	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
血小板増加症	0	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	0	2 (< 1)
好酸球増加症	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
好中球減少症	2 (2)	0	0	0	0	2 (< 1)	0
眼障害	8 (6)	16 (13)	8 (6)	6 (4)	29 (8)	14 (5)	53 (9)
霧視	1 (< 1)	3 (2)	1 (< 1)	2 (1)	8 (2)	3 (1)	12 (2)
視力障害	0	2 (2)	0	0	2 (< 1)	0	4 (< 1)
複視	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)	1 (< 1)
結膜炎	0	4 (3)	2 (2)	2 (1)	2 (< 1)	2 (< 1)	8 (1)

表 2.7.6.10-52　有害事象の発現頻度－導入期及び維持期
（維持期の安全性データの解析対象集団）（続き）

	ITT 解析対象集団			非 ITT 解析対象集団		合計	
SOC PT	プラセボ n=126	MLN0002 Q8W n=122	MLN0002 Q4W n=125	プラセボ n=149	MLN0002 Q4W n=373	プラセボ n=275	MLN0002 n=620
アレルギー性結膜炎	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
眼そう痒症	0	0	0	0	4 (1)	0	4 (< 1)
眼の炎症	0	0	0	0	2 (< 1)	0	2 (< 1)
眼充血	0	0	0	0	2 (< 1)	0	2 (< 1)
眼のアレルギー	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
眼刺激	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
眼乾燥	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
流涙増加	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
乾燥症候群	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
眼瞼浮腫	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
眼瞼炎	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
霰粒腫	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
眼瞼湿疹	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
ブドウ膜炎	0	0	0	0	3 (< 1)	0	3 (< 1)
虹彩炎	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
眼痛	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
眼瞼そう痒症	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
羞明	0	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	0	2 (< 1)
眼精疲労	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
上強膜炎	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
強膜充血	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
強膜炎	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
白内障	0	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	2 (< 1)
後天性涙道狭窄	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
兎眼	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
視力低下	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
潰瘍性角膜炎	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
緑内障	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
眼球斜位	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
網脈絡膜症	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
硝子体浮遊物	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
老視	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
精神障害	5 (4)	10 (8)	11 (9)	6 (4)	27 (7)	11 (4)	48 (8)
不安	1 (< 1)	2 (2)	2 (2)	1 (< 1)	6 (2)	2 (< 1)	10 (2)
ストレス	0	2 (2)	0	0	1 (< 1)	0	3 (< 1)
神経過敏	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	2 (< 1)
不眠症	3 (2)	4 (3)	4 (3)	3 (2)	6 (2)	6 (2)	14 (2)
うつ病	2 (2)	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (1)	6 (2)	4 (1)	8 (1)
多幸気分	0	0	0	0	2 (< 1)	0	2 (< 1)
気分変化	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
失見当識	0	0	0	0	2 (< 1)	0	2 (< 1)
錯乱状態	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
気分動揺	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	2 (< 1)
感情不安定	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
解離性健忘	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)

表 2.7.6.10-52　有害事象の発現頻度－導入期及び維持期
（維持期の安全性データの解析対象集団）（続き）

	ITT 解析対象集団			非 ITT 解析対象集団		合計	
SOC PT	プラセボ n=126	MLN0002 Q8W n=122	MLN0002 Q4W n=125	プラセボ n=149	MLN0002 Q4W n=373	プラセボ n=275	MLN0002 n=620
読字障害	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
抑うつ気分	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
異常な夢	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
睡眠障害	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
身体化障害	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
思考異常	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
精神状態変化	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
リビドー減退	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
傷害、中毒および処置合併症	7 (6)	9 (7)	11 (9)	3 (2)	24 (6)	10 (4)	44 (7)
挫傷	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	2 (< 1)	1 (< 1)	3 (< 1)
裂傷	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	3 (< 1)
擦過傷	0	0	0	0	3 (< 1)	0	3 (< 1)
皮膚損傷	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
転倒	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)	3 (< 1)
節足動物咬傷	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
交通事故	0	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	0	2 (< 1)
動物咬傷	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
外傷後疼痛	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
創傷	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
肉離れ	0	0	1 (< 1)	0	2 (< 1)	0	3 (< 1)
むち打ち損傷	0	0	0	0	2 (< 1)	0	2 (< 1)
靱帯断裂	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
筋損傷	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
靱帯損傷	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
関節捻挫	1 (< 1)	2 (2)	0	0	0	1 (< 1)	2 (< 1)
関節損傷	0	0	2 (2)	0	0	0	2 (< 1)
軟骨損傷	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
四肢損傷	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
歯牙破折	0	2 (2)	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	4 (< 1)
肛門損傷	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
処置による疼痛	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	2 (< 1)
注入に伴う反応	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
処置後血腫	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
サンバーン	0	0	0	0	3 (< 1)	0	3 (< 1)
手骨折	0	0	0	0	2 (< 1)	0	2 (< 1)
手首関節骨折	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
腓骨骨折	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
足骨折	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
足関節部骨折	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
眼窩周囲血腫	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
眼の擦過傷	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
脳振盪	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
肋骨骨折	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
化学物質性食道炎	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)

表 2.7.6.10-52　有害事象の発現頻度－導入期及び維持期
（維持期の安全性データの解析対象集団）（続き）

	ITT 解析対象集団			非 ITT 解析対象集団		合計	
SOC PT	プラセボ n=126	MLN0002 Q8W n=122	MLN0002 Q4W n=125	プラセボ n=149	MLN0002 Q4W n=373	プラセボ n=275	MLN0002 n=620
胸骨損傷	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
関節脱臼	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
消化管ストーマ合併症	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
過量投与	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
偶発的中毒	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
熱傷	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
恥骨骨折	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
代謝および栄養障害	6 (5)	2 (2)	5 (4)	8 (5)	30 (8)	14 (5)	37 (6)
食欲減退	2 (2)	0	0	0	5 (1)	2 (< 1)	5 (< 1)
食欲亢進	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
脱水	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	5 (1)	1 (< 1)	6 (< 1)
低アルブミン血症	0	0	0	0	5 (1)	0	5 (< 1)
低カリウム血症	1 (< 1)	0	0	2 (1)	3 (< 1)	3 (1)	3 (< 1)
高カリウム血症	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
高血糖	0	0	0	0	4 (1)	0	4 (< 1)
耐糖能障害	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
ビタミン D 欠乏	0	1 (< 1)	1 (< 1)	0	2 (< 1)	0	4 (< 1)
鉄欠乏	0	0	1 (< 1)	0	3 (< 1)	0	4 (< 1)
痛風	0	1 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	3 (< 1)
高尿酸血症	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
低リン酸血症	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
高リン酸塩血症	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
栄養障害	0	0	0	0	2 (< 1)	0	2 (< 1)
2 型糖尿病	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
高コレステロール血症	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
代謝性アシドーシス	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
低ナトリウム血症	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
ラクトース不耐性	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
ビタミン B12 欠乏	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
高カルシウム血症	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
高脂血症	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
体液貯留	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
血管障害	4 (3)	6 (5)	1 (< 1)	4 (3)	20 (5)	8 (3)	27 (4)
高血圧	2 (2)	6 (5)	0	2 (1)	8 (2)	4 (1)	14 (2)
ほてり	0	0	0	0	3 (< 1)	0	3 (< 1)
潮紅	0	0	0	0	2 (< 1)	0	2 (< 1)
末梢血管障害	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
低血圧	1 (< 1)	0	0	0	3 (< 1)	1 (< 1)	3 (< 1)
起立性低血圧	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
深部静脈血栓症	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
血栓性静脈炎	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
四肢静脈血栓症	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
静脈炎	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
表在性静脈炎	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)

表 2.7.6.10-52　有害事象の発現頻度－導入期及び維持期
（維持期の安全性データの解析対象集団）（続き）

	ITT 解析対象集団			非 ITT 解析対象集団		合計	
SOC PT	プラセボ n=126	MLN0002 Q8W n=122	MLN0002 Q4W n=125	プラセボ n=149	MLN0002 Q4W n=373	プラセボ n=275	MLN0002 n=620
静脈血栓症	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
血腫	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
静脈不全	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
閉塞性動脈硬化症	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
心臓障害	1 (< 1)	5 (4)	1 (< 1)	2 (1)	16 (4)	3 (1)	22 (4)
動悸	0	3 (2)	1 (< 1)	0	5 (1)	0	9 (1)
心房細動	0	1 (< 1)	0	0	3 (< 1)	0	4 (< 1)
洞性頻脈	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
上室性頻脈	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
上室性期外収縮	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
頻脈	0	1 (< 1)	0	0	3 (< 1)	0	4 (< 1)
不整脈	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
心粗動	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
左室肥大	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
心拡大	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
心室性期外収縮	0	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	0	2 (< 1)
冠動脈硬化症	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
大動脈弁狭窄	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
耳および迷路障害	5 (4)	3 (2)	5 (4)	3 (2)	11 (3)	8 (3)	19 (3)
耳鳴	2 (2)	2 (2)	2 (2)	2 (1)	1 (< 1)	4 (1)	5 (< 1)
回転性めまい	1 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (< 1)	3 (< 1)	2 (< 1)	4 (< 1)
頭位性回転性めまい	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	2 (< 1)
乗物酔い	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
耳痛	0	1 (< 1)	2 (2)	0	2 (< 1)	0	5 (< 1)
耳不快感	0	0	1 (< 1)	0	2 (< 1)	0	3 (< 1)
耳閉	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
聴力低下	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
中耳障害	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
生殖系および乳房障害	4 (3)	5 (4)	5 (4)	2 (1)	5 (1)	6 (2)	15 (2)
不規則月経	0	0	0	0	2 (< 1)	0	2 (< 1)
月経困難症	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
月経障害	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
不正子宮出血	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
月経過多	1 (< 1)	2 (2)	0	0	0	1 (< 1)	2 (< 1)
良性前立腺肥大症	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
無月経	0	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	2 (< 1)
乳房嚢胞	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
女性化乳房	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
乳頭痛	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
卵巣障害	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
前立腺炎	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
子宮内膜増殖症	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
精巣上体炎	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	0	2 (< 1)	0

表 2.7.6.10-52　有害事象の発現頻度－導入期及び維持期
（維持期の安全性データの解析対象集団）（続き）

	ITT 解析対象集団			非 ITT 解析対象集団		合計	
SOC PT	プラセボ n=126	MLN0002 Q8W n=122	MLN0002 Q4W n=125	プラセボ n=149	MLN0002 Q4W n=373	プラセボ n=275	MLN0002 n=620
腎および尿路障害	4 (3)	3 (2)	2 (2)	1 (< 1)	10 (3)	5 (2)	15 (2)
血尿	2 (2)	1 (< 1)	0	0	2 (< 1)	2 (< 1)	3 (< 1)
膿尿	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
腎結石症	0	3 (2)	0	0	1 (< 1)	0	4 (< 1)
腎不全	0	0	0	0	2 (< 1)	0	2 (< 1)
急性腎不全	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
腎機能障害	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
排尿困難	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
頻尿	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
尿細管間質性腎炎	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
非感染性膀胱炎	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
尿路閉塞	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
尿路の炎症	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
水腎症	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
尿道狭窄	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
腎仙痛	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
腎嚢胞	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
内分泌障害	1 (< 1)	2 (2)	2 (2)	1 (< 1)	6 (2)	2 (< 1)	10 (2)
ステロイド離脱症候群	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)	3 (< 1)
副腎機能不全	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	2 (< 1)
続発性副腎皮質機能不全	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
クッシング症候群	0	0	0	0	2 (< 1)	0	2 (< 1)
クッシング様	0	0	0	0	2 (< 1)	0	2 (< 1)
甲状腺腫	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (2)	4 (3)	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)	3 (1)	7 (1)
皮膚乳頭腫	0	1 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	3 (< 1)
脂肪腫	0	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	0	2 (< 1)
結腸癌	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
子宮平滑筋腫	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
大腸腺腫	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
扁平上皮癌	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
基底細胞癌	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
移行上皮癌	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
肝胆道系障害	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	3 (< 1)	2 (< 1)	5 (< 1)
胆道仙痛	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
硬化性胆管炎	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
胆汁うっ滞性肝炎	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
急性肝炎	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
胆管結石	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
高トランスアミナーゼ血症	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
肝硬変	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
門脈圧亢進症	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0

表 2.7.6.10-52　有害事象の発現頻度－導入期及び維持期
（維持期の安全性データの解析対象集団）（続き）

	ITT 解析対象集団			非 ITT 解析対象集団		合計	
SOC PT	プラセボ n=126	MLN0002 Q8W n=122	MLN0002 Q4W n=125	プラセボ n=149	MLN0002 Q4W n=373	プラセボ n=275	MLN0002 n=620
免疫系障害	2 (2)	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	3 (1)	3 (< 1)
薬物過敏症	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
食物アレルギー	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
季節性アレルギー	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
過敏症	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
サルコイドーシス	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	2 (< 1)
角膜ジストロフィー	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
陰嚢水瘤	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
自然流産	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
社会環境	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
歩行補助用具使用者	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0

数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver. 14.0
発現事象数は、同一 PT で、複数の事象の発現日と消失日が重複する場合、又は発現日と消失日が同じ場合は 1 件としてカウントした。複数の事象が重複しない場合では、同一 PT 内で別の事象としてカウントした。
総括報告書（5.3.5.1-2）Table 14.4.1.2AM 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

導入期及び維持期を含めた全治験期間で発現した治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象の発現頻度を SOC、PT ごとに表 2.7.6.10-53 に示した。

「維持試験の ITT 解析対象集団」では、治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象の発現頻度は投与群間で同程度であり、プラセボ群、本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群でそれぞれ 32%（40/126 例）、30%（37/122 例）及び 30%（37/125 例）であった。「維持試験の ITT 解析対象集団」で、発現頻度が高かった治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象（PT）は頭痛（プラセボ群、本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群でそれぞれ 6%、2%及び 6%）、鼻咽頭炎（それぞれ 5%、4%及び 1%未満）であった。

表 2.7.6.10-53　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－導入期及び維持期（維持期の安全性データの解析対象集団）

	ITT 解析対象集団			非 ITT 解析対象集団		合計	
SOC PT	プラセボ n=126	MLN0002 Q8W n=122	MLN0002 Q4W n=125	プラセボ n=149	MLN0002 Q4W n=373	プラセボ n=275	MLN0002 n=620
有害事象発現例数	40 (32)	37 (30)	37 (30)	38 (26)	126 (34)	78 (28)	200 (32)
感染症および寄生虫症	19 (15)	18 (15)	14 (11)	6 (4)	39 (10)	25 (9)	71 (11)
上気道感染	4 (3)	3 (2)	3 (2)	2 (1)	11 (3)	6 (2)	17 (3)
鼻咽頭炎	6 (5)	5 (4)	1 (< 1)	2 (1)	5 (1)	8 (3)	11 (2)
副鼻腔炎	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	2 (< 1)	1 (< 1)	3 (< 1)
喉頭炎	1 (< 1)	0	2 (2)	0	0	1 (< 1)	2 (< 1)
鼻炎	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
口腔ヘルペス	0	1 (< 1)	2 (2)	1 (< 1)	2 (< 1)	1 (< 1)	5 (< 1)
単純ヘルペス	0	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	2 (< 1)
陰部ヘルペス	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
帯状疱疹	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
尿路感染	2 (2)	1 (< 1)	0	0	5 (1)	2 (< 1)	6 (< 1)
膀胱炎	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
気管支炎	3 (2)	1 (< 1)	2 (2)	1 (< 1)	1 (< 1)	4 (1)	4 (< 1)
下気道感染	2 (2)	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	2 (< 1)	2 (< 1)
肺炎	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
蜂巣炎	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	3 (< 1)
外耳蜂巣炎	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
毛包炎	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
細菌の過剰増殖	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
インフルエンザ	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	4 (1)	1 (< 1)	5 (< 1)
眼感染	0	0	0	0	2 (< 1)	0	2 (< 1)
麦粒腫	0	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	0	2 (< 1)
皮膚糸状菌症	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	2 (< 1)
体部白癬	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
癜風	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
ウイルス性上気道感染	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
ウイルス感染	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
ウイルス性副鼻腔炎	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
せつ	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
軟部組織感染	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
皮下組織膿瘍	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
胃腸炎	0	0	0	0	2 (< 1)	0	2 (< 1)
歯膿瘍	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
歯感染	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
蟯虫症	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
耳感染	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
迷路炎	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
中耳炎	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
外陰部腟カンジダ症	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
皮膚真菌感染	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0

表 2.7.6.10-53　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－導入期及び維持期（維持期の安全性データの解析対象集団）（続き）

	ITT 解析対象集団			非 ITT 解析対象集団		合計	
SOC PT	プラセボ n=126	MLN0002 Q8W n=122	MLN0002 Q4W n=125	プラセボ n=149	MLN0002 Q4W n=373	プラセボ n=275	MLN0002 n=620
神経系障害	12 (10)	8 (7)	11 (9)	9 (6)	33 (9)	21 (8)	52 (8)
頭痛	7 (6)	3 (2)	7 (6)	5 (3)	22 (6)	12 (4)	32 (5)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
浮動性めまい	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	6 (2)	1 (< 1)	7 (1)
失神寸前の状態	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
感覚鈍麻	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	0	2 (< 1)	1 (< 1)	4 (< 1)
味覚異常	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	2 (< 1)
味覚消失	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
下肢静止不能症候群	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
片頭痛	3 (2)	0	0	2 (1)	4 (1)	5 (2)	4 (< 1)
前兆を伴う片頭痛	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
錯感覚	0	2 (2)	0	1 (< 1)	2 (< 1)	1 (< 1)	4 (< 1)
記憶障害	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	2 (< 1)
睡眠の質低下	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	2 (< 1)
書字障害	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
不随意性筋収縮	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
神経炎	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
末梢性ニューロパチー	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
嗜眠	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
失声症	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
皮膚および皮下組織障害	9 (7)	8 (7)	11 (9)	11 (7)	31 (8)	20 (7)	50 (8)
そう痒症	0	0	0	1 (< 1)	5 (1)	1 (< 1)	5 (< 1)
全身性そう痒症	0	2 (2)	0	0	3 (< 1)	0	5 (< 1)
そう痒性皮疹	1 (< 1)	0	2 (2)	1 (< 1)	0	2 (< 1)	2 (< 1)
発疹	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)	3 (< 1)	2 (< 1)	4 (< 1)
斑状皮疹	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
全身性皮疹	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
湿疹	1 (< 1)	2 (2)	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)	4 (< 1)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	0	2 (< 1)
皮膚炎	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
脱毛症	2 (2)	1 (< 1)	2 (2)	1 (< 1)	3 (< 1)	3 (1)	6 (< 1)
皮膚病変	0	0	0	0	2 (< 1)	0	2 (< 1)
皮膚乾燥	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
顔面感覚鈍麻	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
丘疹	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
皮膚局面	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
皮膚変色	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
皮膚異常臭	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
寝汗	0	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	2 (< 1)
紅色汗疹	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
多汗症	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
紅斑	0	1 (< 1)	0	0	2 (< 1)	0	3 (< 1)
紅斑性皮疹	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)

表 2.7.6.10-53　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－導入期及び維持期（維持期の安全性データの解析対象集団）（続き）

	ITT 解析対象集団			非 ITT 解析対象集団		合計	
SOC PT	プラセボ n=126	MLN0002 Q8W n=122	MLN0002 Q4W n=125	プラセボ n=149	MLN0002 Q4W n=373	プラセボ n=275	MLN0002 n=620
蕁麻疹	0	1 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	3 (< 1)
水疱	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
類天疱瘡	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
水疱性皮膚炎	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
薬疹	0	0	0	0	2 (< 1)	0	2 (< 1)
ざ瘡様皮膚炎	1 (< 1)	0	0	2 (1)	1 (< 1)	3 (1)	1 (< 1)
ざ瘡	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	0	2 (< 1)	0
光線過敏性反応	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
乾癬	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
毛孔性皮疹	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
脂漏	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
皮下結節	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
皮膚剥脱	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
爪成長異常	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
脂肪織炎	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
丘疹性皮疹	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
毛髪成長異常	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
斑状出血	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
酒さ	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
皮膚嚢腫	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (6)	6 (5)	8 (6)	5 (3)	21 (6)	13 (5)	35 (6)
疲労	2 (2)	0	1 (< 1)	2 (1)	9 (2)	4 (1)	10 (2)
無力症	0	0	0	0	2 (< 1)	0	2 (< 1)
倦怠感	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
発熱	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)	6 (2)	2 (< 1)	7 (1)
末梢性浮腫	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (2)	2 (1)	3 (< 1)	3 (1)	6 (< 1)
顔面浮腫	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
インフルエンザ様疾患	2 (2)	4 (3)	0	0	1 (< 1)	2 (< 1)	5 (< 1)
胸部不快感	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
胸痛	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
顔面痛	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
非心臓性胸痛	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
悪寒	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
異常感	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
熱感	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
注入部位刺激感	0	0	2 (2)	0	0	0	2 (< 1)
注入部位そう痒感	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
小結節	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
胃腸障害	10 (8)	6 (5)	7 (6)	14 (9)	20 (5)	24 (9)	33 (5)
悪心	5 (4)	1 (< 1)	3 (2)	3 (2)	9 (2)	8 (3)	13 (2)
嘔吐	0	0	0	2 (1)	7 (2)	2 (< 1)	7 (1)
上腹部痛	1 (< 1)	2 (2)	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	3 (< 1)
腹痛	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
下腹部痛	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)

表 2.7.6.10-53　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－導入期及び維持期（維持期の安全性データの解析対象集団）（続き）

	ITT 解析対象集団			非 ITT 解析対象集団		合計	
SOC PT	プラセボ n=126	MLN0002 Q8W n=122	MLN0002 Q4W n=125	プラセボ n=149	MLN0002 Q4W n=373	プラセボ n=275	MLN0002 n=620
鼓腸	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	3 (< 1)
腹部膨満	0	0	0	0	2 (< 1)	0	2 (< 1)
潰瘍性大腸炎	3 (2)	0	1 (< 1)	4 (3)	2 (< 1)	7 (3)	3 (< 1)
アフタ性口内炎	0	2 (2)	0	0	0	0	2 (< 1)
口腔内潰瘍形成	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
口唇炎	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
口唇浮腫	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
舌炎	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
舌障害	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
胃食道逆流性疾患	2 (2)	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	3 (1)	1 (< 1)
嚥下障害	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
腹部不快感	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
歯肉炎	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
肛門そう痒症	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
消化不良	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
変色便	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
イレウス	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
後天性食道ウエッブ	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
逆流性食道炎	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
下痢	1 (< 1)	0	0	3 (2)	0	4 (1)	0
胃腸音異常	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
びらん性胃炎	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
食道静脈瘤	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
筋骨格系および結合組織障害	7 (6)	4 (3)	5 (4)	2 (1)	21 (6)	9 (3)	30 (5)
関節痛	4 (3)	2 (2)	2 (2)	1 (< 1)	6 (2)	5 (2)	10 (2)
関節腫脹	1 (< 1)	0	0	0	2 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
四肢痛	0	0	2 (2)	1 (< 1)	5 (1)	1 (< 1)	7 (1)
筋骨格痛	1 (< 1)	0	0	0	2 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
背部痛	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
筋肉痛	0	1 (< 1)	1 (< 1)	0	4 (1)	0	6 (< 1)
筋痙縮	0	0	0	0	3 (< 1)	0	3 (< 1)
筋肉疲労	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
筋攣縮	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
筋力低下	0	0	1 (< 1)	0	2 (< 1)	0	3 (< 1)
筋骨格硬直	2 (2)	0	0	0	2 (< 1)	2 (< 1)	2 (< 1)
仙腸骨炎	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
腱痛	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (2)	6 (5)	5 (4)	3 (2)	14 (4)	6 (2)	25 (4)
口腔咽頭痛	0	1 (< 1)	3 (2)	0	2 (< 1)	0	6 (< 1)
鼻漏	0	0	0	0	3 (< 1)	0	3 (< 1)
発声障害	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
くしゃみ	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
咽喉刺激感	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
上気道うっ血	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0

表 2.7.6.10-53　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－導入期及び維持期（維持期の安全性データの解析対象集団）（続き）

	ITT 解析対象集団			非 ITT 解析対象集団		合計	
SOC PT	プラセボ n=126	MLN0002 Q8W n=122	MLN0002 Q4W n=125	プラセボ n=149	MLN0002 Q4W n=373	プラセボ n=275	MLN0002 n=620
呼吸困難	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)	1 (< 1)	3 (< 1)
労作性呼吸困難	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
過換気	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
起坐呼吸	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
咳嗽	1 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (< 1)	2 (< 1)	2 (< 1)	3 (< 1)
湿性咳嗽	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
気管支拡張症	0	0	0	0	2 (< 1)	0	2 (< 1)
副鼻腔うっ血	0	2 (2)	0	0	0	0	2 (< 1)
胸膜炎	0	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	0	2 (< 1)
肺塞栓症	0	0	0	0	2 (< 1)	0	2 (< 1)
鼻出血	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
気道うっ血	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
鼻閉	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
胸水	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
臨床検査	2 (2)	3 (2)	3 (2)	6 (4)	12 (3)	8 (3)	18 (3)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (1)	1 (< 1)	2 (< 1)	3 (< 1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
肝酵素上昇	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
肝機能検査異常	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
トランスアミナーゼ上昇	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
リンパ球数減少	0	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	0	2 (< 1)
白血球数減少	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
好中球数増加	0	0	0	2 (1)	0	2 (< 1)	0
杆状核好中球数増加	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
後骨髄球数増加	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
骨髄球数増加	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
白血球数増加	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
血中アミラーゼ増加	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
リパーゼ増加	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
体重減少	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)	1 (< 1)
血中リン減少	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
血中重炭酸塩減少	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
血小板数増加	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
抗好中球細胞質抗体陽性	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
クロストリジウム検査陽性	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
心電図 QT 延長	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)

表 2.7.6.10-53　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－導入期及び維持期（維持期の安全性データの解析対象集団）（続き）

	ITT 解析対象集団			非 ITT 解析対象集団		合計	
SOC PT	プラセボ n=126	MLN0002 Q8W n=122	MLN0002 Q4W n=125	プラセボ n=149	MLN0002 Q4W n=373	プラセボ n=275	MLN0002 n=620
血中尿素増加	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
尿中白血球エステラーゼ陽性	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
血圧上昇	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
プロトロンビン時間延長	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
眼障害	2 (2)	5 (4)	0	1 (< 1)	10 (3)	3 (1)	15 (2)
眼そう痒症	0	0	0	0	2 (< 1)	0	2 (< 1)
眼の炎症	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
眼充血	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
結膜炎	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	2 (< 1)	1 (< 1)	3 (< 1)
眼瞼浮腫	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
眼瞼炎	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
眼瞼湿疹	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
霧視	1 (< 1)	0	0	0	3 (< 1)	1 (< 1)	3 (< 1)
白内障	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
眼瞼そう痒症	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
羞明	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
強膜炎	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
血液およびリンパ系障害	5 (4)	2 (2)	1 (< 1)	1 (< 1)	5 (1)	6 (2)	8 (1)
貧血	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)	2 (< 1)	4 (< 1)
白血球増加症	0	0	0	0	2 (< 1)	0	2 (< 1)
リンパ球減少症	2 (2)	1 (< 1)	0	0	0	2 (< 1)	1 (< 1)
白血球減少症	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
リンパ節症	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
好中球減少症	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
心臓障害	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	6 (2)	1 (< 1)	7 (1)
心房細動	0	0	0	0	2 (< 1)	0	2 (< 1)
上室性期外収縮	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
動悸	0	0	0	0	2 (< 1)	0	2 (< 1)
不整脈	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
頻脈	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
心室性期外収縮	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
精神障害	1 (< 1)	0	3 (2)	0	4 (1)	1 (< 1)	7 (1)
多幸気分	0	0	0	0	2 (< 1)	0	2 (< 1)
気分動揺	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	2 (< 1)
神経過敏	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
不安	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
不眠症	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
睡眠障害	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)