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
血管障害	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	5 (1)	2 (< 1)	5 (< 1)
潮紅	0	0	0	0	2 (< 1)	0	2 (< 1)
ほてり	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
静脈炎	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
高血圧	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
静脈血栓症	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
四肢静脈血栓症	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
耳および迷路障害	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (2)	0	2 (< 1)	1 (< 1)	5 (< 1)
耳鳴	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
回転性めまい	0	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	0	2 (< 1)
頭位性回転性めまい	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
耳不快感	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
代謝および栄養障害	1 (< 1)	0	2 (2)	2 (1)	2 (< 1)	3 (1)	4 (< 1)
食欲減退	0	0	0	0	2 (< 1)	0	2 (< 1)
痛風	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
低リン酸血症	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
脱水	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
体液貯留	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	3 (< 1)	1 (< 1)	4 (< 1)
擦過傷	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
挫傷	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
筋損傷	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
注入に伴う反応	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
歯牙破折	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
生殖系および乳房障害	0	2 (2)	2 (2)	0	0	0	4 (< 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)
無月経	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
月経過多	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
腎および尿路障害	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	2 (< 1)	2 (< 1)	2 (< 1)
腎不全	0	0	0	0	2 (< 1)	0	2 (< 1)
腎機能障害	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
尿細管間質性腎炎	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
頻尿	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
肝胆道系障害	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 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)
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 2.7.6.10-53　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
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)	1 (< 1)	0	0	0	2 (< 1)
結腸癌	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
皮膚乳頭腫	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
内分泌障害	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
クッシング症候群	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
免疫系障害	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
過敏症	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)

数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver. 14.0
総括報告書（5.3.5.1-2）Table 14.4.2.4AM 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

治験期間中の死亡は導入期に 1 例（被験者識別コード：[redacted] 報告された（詳細は表 2.7.6.10-23 参照）。

また、本治験終了後に 2 例の死亡例が報告された。

本治験終了後に死亡した 1 例（被験者識別コード：[redacted] は 32 歳白人男性で、コホート 2 に組み入れられ、自発的な中止前の導入期で本剤が単回投与された後、治験中止となった症例であり、本剤投与後 192 日目に敗血症及び多臓器不全による心停止により死亡した。これらの事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

他の 1 例（被験者識別コード：[redacted] は 32 歳白人男性で、コホート 1 に組み入れられ、本剤群に無作為割付された。導入期及び維持期で本剤は計 7 回投与された。本剤の最終投与後 552 日目に転移性結腸癌（重篤な有害事象）により死亡した。当該事象と治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。

2）その他の重篤な有害事象

導入期及び維持期を含めた全治験期間で発現した重篤な有害事象の発現頻度を SOC、PT ごとに表 2.7.6.10-54 に示した。

「維持試験の ITT 解析対象集団」におけ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 16%、8%及び 9%であり、本剤群に比べてプラセボ群では約 2 倍高かった。発現頻度が高かった重篤な有害事象は PT 別で潰瘍性大腸炎であり、プラセボ群、本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群でそれぞれ 6%、2%及び 3%に発現した。

表 2.7.6.10-54　重篤な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	20 (16)	10 (8)	11 (9)	17 (11)	56 (15)	37 (13)	77 (12)
胃腸障害	9 (7)	3 (2)	4 (3)	12 (8)	42 (11)	21 (8)	49 (8)
潰瘍性大腸炎	7 (6)	3 (2)	4 (3)	10 (7)	40 (11)	17 (6)	47 (8)
腹痛	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
上腹部痛	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 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)
小腸閉塞	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
悪心	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
上部消化管出血	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
腹膜出血	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
急性膵炎	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
結腸異形成	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
直腸出血	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
感染症および寄生虫症	4 (3)	3 (2)	2 (2)	4 (3)	7 (2)	8 (3)	12 (2)
肛門膿瘍	0	0	0	0	2 (< 1)	0	2 (< 1)
直腸周囲膿瘍	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
虫垂炎	2 (2)	0	0	0	0	2 (< 1)	0
創傷感染	0	0	0	0	2 (< 1)	0	2 (< 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
気管支炎	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
下気道感染	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
肺炎	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
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
敗血症	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
尿路感染	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
蜂巣炎	0	1 (< 1)	0	0	0	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)
扁桃炎	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
傷害、中毒および処置合併症	2 (2)	1 (< 1)	1 (< 1)	0	2 (< 1)	2 (< 1)	4 (< 1)
消化管ストーマ合併症	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
腓骨骨折	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
転倒	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
偶発的中毒	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
手首関節骨折	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
脳振盪	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
恥骨骨折	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0

表 2.7.6.10-54　重篤な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	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	3 (< 1)	2 (< 1)	3 (< 1)
肺塞栓症	0	0	0	1 (< 1)	2 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
気胸	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
胸水	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
肝胆道系障害	0	1 (< 1)	0	0	2 (< 1)	0	3 (< 1)
硬化性胆管炎	0	1 (< 1)	0	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)
心臓障害	1 (< 1)	0	0	0	2 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
冠動脈硬化症	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
心房細動	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
大動脈弁狭窄	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	1 (< 1)	0	0	0	2 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
疲労	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
多臓器不全	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
発熱	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
代謝および栄養障害	0	0	0	1 (< 1)	2 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
脱水	0	0	0	1 (< 1)	2 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
腎および尿路障害	0	0	0	0	2 (< 1)	0	2 (< 1)
尿細管間質性腎炎	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
腎不全	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	2 (< 1)
類天疱瘡	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
発疹	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
臨床検査	2 (2)	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	3 (1)	1 (< 1)
ヘモグロビン減少	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
リパーゼ増加	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
体重減少	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (2)	1 (< 1)	0	0	0	2 (< 1)	1 (< 1)
結腸癌	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
移行上皮癌	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
血管障害	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)	0	2 (< 1)	1 (< 1)
深部静脈血栓症	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
静脈血栓症	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
閉塞性動脈硬化症	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
生殖系および乳房障害	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
月経過多	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
良性前立腺肥大症	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
耳および迷路障害	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
頭位性回転性めまい	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)

表 2.7.6.10-54　重篤な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	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
失神	0	0	1 (< 1)	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)
血液およびリンパ系障害	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	0	2 (< 1)	0
貧血	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	0	2 (< 1)	0
免疫系障害	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
サルコイドーシス	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
骨粗鬆症	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0

数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver. 14.0
総括報告書（5.3.5.1-2）Table 14.4.2.2AM 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 2.7.6.10-55 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頻度は低く、全本剤群では 2%であった。「維持試験の ITT 解析対象集団」で、治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象で、いずれかの投与群で 2 例以上に発現した事象はなく、いずれも 1 例のみの発現であった。本剤 Q8W 群の 1 例は維持期の最終投与後 75 日目に転移性結腸癌と診断され、治験終了後に死亡に至った。

治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧を表 2.7.6.10-56 に示した。

表 2.7.6.10-55　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	4 (3)	3 (2)	1 (< 1)	3 (2)	9 (2)	7 (3)	13 (2)
感染症および寄生虫症	1 (< 1)	2 (2)	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	3 (< 1)
下気道感染	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
肺炎	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
蜂巣炎	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
尿路感染	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)

表 2.7.6.10-55　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
胃腸障害	1 (< 1)	0	0	3 (2)	2 (< 1)	4 (1)	2 (< 1)
潰瘍性大腸炎	1 (< 1)	0	0	3 (2)	1 (< 1)	4 (1)	1 (< 1)
イレウス	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (< 1)	0	0	0	2 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
肺塞栓症	0	0	0	0	2 (< 1)	0	2 (< 1)
胸水	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
腎および尿路障害	0	0	0	0	2 (< 1)	0	2 (< 1)
尿細管間質性腎炎	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
腎不全	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
疲労	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
発熱	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
耳および迷路障害	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
頭位性回転性めまい	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
肝胆道系障害	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
急性肝炎	0	0	0	0	1 (< 1)	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）	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
結腸癌	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
類天疱瘡	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
血液およびリンパ系障害	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
貧血	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
臨床検査	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
体重減少	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
代謝および栄養障害	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
脱水	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
血管障害	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
静脈血栓症	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0

数字は例数、( ) 内は%

事象名：MedDRA/J ver. 14.0

総括報告書（5.3.5.1-2）Table 14.4.2.2BM から引用

表 2.7.6.10-56　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧（維持期の安全性データの解析対象集団）

投与群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	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
プラセボ（非ITT）	[redacted]	白人 女性 19.0 歳	-/Asmatic, History of rash following penicillin use	SLIPPERY ELM, SULFASALAZINE, SERETIDE MITE, TRAMADOL, LOPERAMIDE, VANCOMYCIN, ERGOCALCIFEROL, FISH OIL, CALCIUM CARBONATE, MULTIVITAMINS PLAIN, SODIUM CHLORIDE, EL-4, PROMETHAZINE, FENTANYL, MIDAZOLAM	潰瘍性大腸炎	19	4	関連あり	中等度	重篤	CM、PH	回復
					潰瘍性大腸炎	75	14	関連なし	高度	重篤	CM、PH	回復
					胃食道逆流性疾患	126	試験終了時点で継続中	関連なし	中等度	非重篤	CM	未回復
					鼻咽頭炎	157	試験終了時点で継続中	関連なし	軽度	非重篤	NAT	未回復
			重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解 治験薬と関連ありと判断する。		重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解 原疾患の自然経過における悪化と考える。							

重篤な有害事象に関する経過

被験者[redacted]は、19 歳白人女性の潰瘍性大腸炎患者であり、コホート 1 に登録されてプラセボの投与を受けた。潰瘍性大腸炎の診断は 2004 年であった。潰瘍性大腸炎の治療歴は止痢薬、アザチオプリン／6-MP、インフリキシマブ、白血球除去療法、スルファサラジン、及び全身性副腎皮質ステロイドなどであったが、止痢薬及びスルファサラジン（2 g BID）を除き、潰瘍性大腸炎の薬物療法をすべて治験登録前に中止した。治験登録時に継続中の病歴は、喘息及びペニシリン使用後の発疹などであった。被験者は非喫煙者であった。

2009 年 6 月 30 日（3 回目のプラセボ投与から 5 日後）に、被験者は、腹痛及び下痢を呈した後で潰瘍性大腸炎の増悪により入院した。右下腹部痛及び心窩部痛も発現した。イベント発現時の薬物療法は、スルファサラジン（2 g BID）、トラマドール、生薬製剤（アカニレ）、ロペラミド塩酸塩、エルゴカルシフェロール、魚油、炭酸カルシウム、及び総合マルチビタミンであった。診察時に被験者は無熱性であり、心肺の検査結果は正常であったが、右下腹部に軽度の圧痛が認められた。入院時に採取した血液培養では、2 日間の培養後に細菌増殖の徴候は見られなかった。腹部 CT スキャンによると、広範な腸壁肥厚、粘膜の増強効果、及び既知の潰瘍性大腸炎と一致する、大腸全体にわたる結腸周囲の糸状構造（pericolonic stranding）が認められた。虫垂炎、結腸周囲の穿孔、及び合併症はいずれも認められなかった。両腎が肥大化し、重複腎盂尿管が見られた。右下葉の後底部に楔状の硬化域が認められ、これが被験者の腹痛の原因であると考えられた。骨盤超音波検査では異常は認められなかった。尿培養で細菌増殖は見られず、便培養ではクロストリジウム・ディフィシレ、サルモネラ菌、赤痢菌、及びカンピロバクターのいずれも陰性であった。治療はバンコマイシン、塩化ナトリウム、及び EL-4（塩化カリウム、塩化ナトリウム）などであった。イベントは 2009 年 7 月 3 日に回復したと判断された。潰瘍性大腸炎増悪のイベントは、治験責任医師によって重篤かつ中等度で、最終的には治験薬と関連ありと判断された。イベントとはおそらく関連なしと考えられたが、被験者は治験薬の投与を受けていたことから、治験責任医師は治験薬との因果関係を除外できなかった。治験責任医師は当初、治験薬との因果関係について、おそらく関連なしと判断したため、治験薬の投与を継続した。

被験者は 2009 年 8 月 19 日に治験参加を自ら中止した。被験者は C13008 試験には登録しなかった。

表 2.7.6.10-56　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧（維持期の安全性データの解析対象集団）（続き）

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 Q8W（ITT）	[redacted]	白人 男性 28.0 歳	Allergy sinusitis, Retinal vein thrombosis right eye, Pulmonary embolus/Ocasional headache, Joint pains, Erythematous skin rashes, Anxiety, Gastric oesophageal reflux, Acne	PANTOPRAZOLE, PREDNISONE, SERTRALINE, METHYLPREDNISOLONE, LOPERAMIDE, METRONIDAZOLE, DIMETICONE, MESALAZINE, FENTANYL, MIDAZOLAM, PROPOFOL, ROXITHROMYCIN, FERROGRAD C, CEFACLOR, SALBUTAMOL	下気道感染	182	9	関連あり	中等度	重篤	CM、PH	回復
					貧血	100	試験終了時点で継続中	関連あり	中等度	非重篤	CM	未回復
					結膜炎	219	8	関連あり	軽度	非重篤	CM	回復
					皮膚炎	121	78	関連あり	軽度	非重篤	NAT	回復
					口腔内潰瘍形成	128	66	関連あり	軽度	非重篤	NAT	回復
					副鼻腔炎	219	8	関連あり	軽度	非重篤	CM	回復
					上気道感染	97	25	関連あり	軽度	非重篤	CM	回復
					上気道感染	162	20	関連あり	軽度	非重篤	CM	回復したが後遺症あり
					上気道感染	193	20	関連あり	軽度	非重篤	CM	回復
					蕁麻疹	212	1	関連あり	中等度	非重篤	CM、PD	回復
			重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解 治験薬と関連ありと判断する。		重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解 現時点において、本薬の免疫系への作用を考慮すると、関連性を否定することはできない。							

重篤な有害事象に関する経過

被験者[redacted]は、オーストラリア出身で 28 歳白人男性の潰瘍性大腸炎患者であり、コホート 1 に登録されて MLN0002 の投与を受けた。潰瘍性大腸炎の診断は 2004 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ほか、大腸内視鏡検査も受けた。潰瘍性大腸炎の治療歴は止痢薬、アザチオプリン／6-MP、シクロスポリン／タクロリムス、インフリキシマブ、経口 5-ASA／メサラミン／メサラジン、経直腸 5-ASA、及び副腎皮質ステロイド（経直腸及び全身投与）などであったが、止痢薬、経口メサラジン、及び全身性副腎皮質ステロイド（プレドニゾン 20 mg/日）を除き、潰瘍性大腸炎の薬物療法をすべて治験登録前に中止した。治験登録時に回復済みの病歴は、アレルギー性副鼻腔炎、肺塞栓症、及び網膜静脈血栓症（右眼）などであった。治験登録時に継続中の病歴は、時々発現する頭痛、関節痛、紅斑性皮疹、不安、胃食道逆流性疾患、及びざ瘡などであった。被験者は非喫煙者であった。

2010 年 8 月 1 日（5 回目の MLN0002 投与から 27 日後）に、被験者は下気道感染のため入院した。被験者は息切れ、湿性咳嗽、倦怠感、及び嗜眠のほか、わずかな喀血を呈したが、無熱性であった。イベント発現時の薬物療法は、パントプラゾールナトリウム、セルトラリン塩酸塩、ロペラミド、メトロニダゾール、活性化ジメチコン（シメチコン）、メサラジン、Ferrograd C（硫酸第一鉄［乾燥］、アスコルビン酸ナトリウム）、及びサルブタモールなどであった。バイタルサインは、血圧 110/70 mmHg、体温 36.2°C、心拍数 88 回/分、及び呼吸数 18～20 回/分であった。入院時の臨床検査結果は、ナトリウム 136 mmol/L（基準範囲：137～145 mmol/L）、カリウム 3.1 mmol/L（基準範囲：3.2～5.0 mmol/L）、CRP 17.1 mg/L（基準範囲：0～10.0 mg/L）、ヘモグロビン 126 g/L（基準範囲：135～180 g/L）、白血球数 8.7 × 10^9/L（基準範囲：4.0～11.0 × 10^9/L）、ヘマトクリット 0.40（基準範囲：0.40～0.53）、活性化部分トロンボプラスチン時間 35 秒（基準範囲：23～33 秒）、及び国際標準化比 1.3（基準範囲：0.8～1.2）などであった。身体的診察時において腹部は柔らかく、圧痛は認められなかった。肺聴診の所見は報告されなかった。喀痰培養は、多形体（+++）、グラム陽性球菌（+++）、グラム陰性桿菌（++）を示した。血液培養に細菌増殖は認められなかった。2010 年 8 月 2 日の肺血管造影図では肺塞栓症のエビデンスは見られなかった。左肺底の軽微な無気肺を除き、肺はクリアであった。同日の胸部 X 線検査においてもクリアな肺が見られた。被験者は気道感染と診断され、セフトリアキソン、クラリスロマイシン、イブプロフェン、Panadeine CO（コデインリン酸塩、パラセタモール）、プレドニゾン、及び塩化カリウムの投与を受けた。イベントは 2010 年 8 月 9 日に回復したと判断された。気道感染のイベントは、治験責任医師によって重篤かつ中等度で、治験薬と関連ありと判断された。

表 2.7.6.10-56　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧（維持期の安全性データの解析対象集団）（続き）

2010 年 8 月 31 日（Week 30）に、被験者に非重篤な事象として蕁麻疹が発現した。イベント発現時の薬物療法は、パントプラゾールナトリウム、セルトラリン塩酸塩、ロペラミド、メトロニダゾール、メサラジン、活性化シメチコン、Ferrograd C（硫酸第一鉄［乾燥］、アスコルビン酸ナトリウム）、サルブタモール、ガレヌス製剤のフルチカゾン／サルメテロール、及びドキシサイクリンなどであった。Week 30 の MLN0002 静注から 10 分後に、被験者の両腕、顔、中背部、及び側腹部に 1 cm 以上の白色の膨疹を伴うそう痒性の蕁麻疹様皮疹が発現した。ヒドロコルチゾン及びプロメタジンを投与したところ、発現から約 1 時間半後にイベントは回復したと認められた。バイタルサインは、体温 36°C、血圧 124/76 mmHg、心拍数 94 回/分、及び呼吸数 18 回/分であった。被験者に持続的な AVA 陽性が認められ、抗体価は Week 6（2010 年 3 月 16 日）、Week 26（2010 年 8 月 10 日）、及び早期中止来院（2010 年 9 月 21 日）が 1:15625、Week 14（2010 年 5 月 11 日）が 1:3125 であった。中和抗体は検出されなかった。2010 年 9 月 21 日に、このイベントを理由に被験者に対する治験薬の投与を中止した。被験者の最終安全性追跡調査来院は 2010 年 12 月 21 日に実施された。被験者は C13008 試験には登録しなかった。
蕁麻疹のイベントは、治験責任医師によって非重篤かつ中等度で、治験薬と関連ありと判断された。イベントは、治験責任医師によって注入に伴う反応として報告された。

表 2.7.6.10-56　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧（維持期の安全性データの解析対象集団）（続き）

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 女性 41.1 歳	Umbilical hernia, Surgical removal lipoma para-umbilicaal right, Herpes zoster left thorax and back/Hormonal migraine	DICLOFENAC, PARACETAMOL, TRAMADOL, ALIZAPRIDE, RANITIDINE, SOLUTIONS FOR PARENTERAL NUTRITION, SOLUVIT, ONDANSETRON, HEPARIN-FRACTION, PIRITRAMIDE, DUOVENT, ACETYLSALICYLIC ACID, VITALIPIDE, ADDAMEL, HEPARIN, WARFARIN	潰瘍性大腸炎	7	試験終了時点で継続中	関連あり	高度	重篤	CM、CP、PH	未回復
					肺塞栓症	72	42	関連なし	高度	重篤	CM、PH	回復したが後遺症あり
					肺塞栓症	113	試験終了時点で継続中	関連あり	中等度	重篤	CM、PH	未回復
					結節性紅斑	9	12	関連なし	中等度	非重篤	CM、CP	回復
					血小板数増加	22	試験終了時点で継続中	関連あり	中等度	非重篤	CM	未回復

重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解

＜潰瘍性大腸炎＞

治験薬と関連ありと判断する。

＜肺塞栓症＞

治験薬と関連ありと判断する。

重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解

＜潰瘍性大腸炎＞

被験者は潰瘍性大腸炎の長期罹病患者であり、治験開始前 1 年以内にも同様の事象が見られていることから、原疾患の自然経過により事象が発現した可能性が考えられる。

＜肺塞栓症＞

事象は最終投与からおよそ 3 ヵ月以上経過後に発現している。被験者は過去にも肺塞栓の既往があり、さらに原疾患及び術後の長期臥床などが事象の発現原因として考えられる。

重篤な有害事象に関する経過

被験者[redacted]は、41 歳白人女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 1992 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たが、潰瘍性大腸炎のために入院することはなく、大腸内視鏡検査も受けなかった。潰瘍性大腸炎の治療歴は止痢薬、アザチオプリン／6-MP、抗 TNF（インフリキシマブ及びアダリムマブ）、経直腸 5-ASA、及び全身性副腎皮質ステロイドなどであったが、アザチオプリン／6-MP を除き、潰瘍性大腸炎の薬物療法をすべて治験登録前に中止した。治験登録時に回復済みの病歴は、臍ヘルニア、右臍傍の脂肪腫の外科的切除、並びに左胸部及び背部の帯状疱疹などであった。ベースライン時に継続中の病歴は、ホルモン性の片頭痛などであった。イベント発現時において、被験者は薬物療法を何ら受けていなかった。

＜潰瘍性大腸炎＞

2010 年 5 月 3 日（唯一の MLN0002 投与から 7 日後）に、被験者は潰瘍性大腸炎増悪のため入院した。被験者は、発熱、血便（1 日 20 回超）、重度腹部仙痛、及び疲労の症状を呈した。被験者に悪心及び嘔吐は発現しなかった。入院時のバイタルサインは、心拍数 100 回/分、血圧 132/96 mmHg、及び体温 36.4°C などであった。

身体的診察により、左窩部の重度疼痛が明らかになった。便培養ではクロストリジウム・ディフィシレ陰性であった。臨床検査結果は、ヘモグロビン 14.0 g/dL（基準範囲：11.7～15.7 g/dL）、ヘマトクリット 42.1%（基準範囲：34.9%～46.9%）、白血球数 10.39 × 10^3/μL（基準範囲：4～10 × 10^3/μL）、ナトリウム 146 mmol/L（基準範囲：135～144 mmol/L）、カリウム 3.0 mmol/L（基準範囲：3.6～4.8 mmol/L）、及び CRP 5.9 mg/dL（基準範囲：0～0.5 mg/dL）などであった。

表 2.7.6.10-56　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧（維持期の安全性データの解析対象集団）（続き）

2010 年 5 月 7 日に、回腸嚢再建及び保護的な回腸ストーマを含む結腸全摘除術が施行された。同日に、有効性の欠如を理由に被験者の治験参加を中止した。5 月 11 日の結腸の肉眼検査により、特に左結腸において広範な粘膜潰瘍及び筋層に広がる浸潤が認められた。2010 年 5 月 18 日の臨床検査結果は、ヘモグロビン 10.4 g/dL、ヘマトクリット 32.6%、白血球数 15.64 × 10^3/μL、ナトリウム 138 mmol/L、カリウム 5.5 mmol/L、及び CRP 9.7 mg/dL などであった。2010 年 5 月 21 日の臨床検査結果は、ヘモグロビン 11.0 g/dL、ヘマトクリット 33.5%、白血球数 17.15 × 10^3/μL、ナトリウム 136 mmol/L、カリウム 6.0 mmol/L、及び CRP 5.2 mg/dL などであった。イベント中に、被験者に対してジクロフェナク、パラセタモール、トラマドール塩酸塩、アリザプリド、ラニチジン塩酸塩、TPN（ニコチンアミド、ピリドキシン塩酸塩、チロシン）、Soluvit（詳細不明の［NOS］ビタミン類）、オンダンセトロン塩酸塩、ヘパリン分画、ナトリウム塩、ピリトラミド、アセチルサリチル酸、Vitalipide（エルゴカルシフェロール、フィトメナジオン、レチノールパルミチン酸エステル、トコフェロール）、Addamel（電解質 NOS、ミネラル NOS、ソルビトール）、及びデュオベント（フェノテロール臭化水素酸塩、イプラトロピウム臭化物）を投与した。CIOMS によれば、潰瘍性大腸炎増悪のイベントは、2010 年 5 月 21 日に治験責任医師によって回復したが後遺症ありと判断され、被験者は退院した。
潰瘍性大腸炎増悪のイベントは、治験責任医師によって重篤かつ高度で、治験薬と関連ありと判断された。治験責任医師はイベントの他の原因として潰瘍性大腸炎も考慮した。

＜肺塞栓症＞
2010 年 7 月 7 日（唯一の MLN0002 投与から 72 日後）に、被験者は肺塞栓症のため入院した。その前日（7 月 6 日）に被験者の右半胸郭に疼痛が発現し、時間の経過とともに悪化したため、被験者は深呼吸ができなくなった。被験者は息切れも訴えており、軽度の刺激性咳嗽が見られたが、粘液は認められなかった。身体的診察時の疼痛はひどく、身体の右側を下にして横たわることができなかった。血圧は 150/55 mmHg であった。顕著な呼吸困難は認められなかったが、わずかな呼吸阻害が見られた。四肢に浮腫の徴候はなく、深部静脈血栓症の特徴的な徴候もなかった。臨床検査結果は、ヘモグロビン 11.5 g/dL、ヘマトクリット 34.9%、白血球数 16.9 × 10^6/mm^3（基準範囲：3.98～10.04 × 10^6/mm^3）、ナトリウム 136 mmol/L、カリウム 4.3 mmol/L、CRP 19.6 mg/dL、及び D-ダイマー3689 ng/mL（基準範囲の報告なし）などであった。尿検査の結果は、白血球数 9/視野（基準範囲の報告なし）などであった。コンピュータ断層撮影スキャンによると、右側に灌流欠損を伴う肺塞栓症が右下葉に認められた。含気不良及び右肺門に及ぶ右側の肺実質の密度増加とともに、右肺門にやや結節性の徴候も見られ、アデノパシーの合併が疑われた。肝実質の画像は均一性が低下しており、肝臓における灌流障害の合併が示唆された。右下肋骨の肋軟骨に嚢胞性の増強も認められた。小骨盤の血栓に起因する肺塞栓症が推定された。イベント中において、被験者にヘパリン、ヘパリン分画ナトリウム塩、及びエノキサパリンナトリウムが投与された。
2010 年 8 月 17 日にイベントは回復したが後遺症ありと判断された。
肺塞栓症のイベントは、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。
2010 年 8 月 17 日（唯一の MLN0002 投与から 113 日後）に、被験者は肺塞栓症が再発したため入院した。被験者は、呼吸困難、吸気時の胸痛、及び咳嗽を呈した。胸部 X 線検査によると、肺塞栓症（右）及び肺門部のリンパ節腫大が認められた。臨床検査結果は、ヘモグロビン 12.8 g/dL、ヘマトクリット 35.5%、白血球数 14.27 × 10^3/μL、国際標準化比 1.13（基準範囲：0.9～1.1）、血中ナトリウム 134 mmol/L、カリウム 4.5 mmol/L、及び CRP 11.0 mg/dL などであった。治療は、nadroparin calcium 及びモキシフロキサシン塩酸塩などであった。被験者の最終安全性追跡調査来院は発現と同日（2010 年 8 月 17 日）に実施したとみなされたため、最新報告時点でイベントは継続中であった。被験者は C13008 試験には登録しなかった。
肺塞栓症の再発は、治験責任医師によって重篤かつ中等度であり、治験薬と関連ありと判断された。

表 2.7.6.10-56　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧（維持期の安全性データの解析対象集団）（続き）

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 女性 32.2 歳	Repeated surgery for tendovaginitis right hand, Febris rheumatica/Rectovaginal fistula, Genetic hemostatic disease	MESALAZINE, PREDNISONE, LANSOPRAZOLE, HYOSCINE, CLAVULIN, AMOXICILLIN	尿細管間質性腎炎	377	1	関連あり	高度	重篤	CP	不明
					インフルエンザ	74	7	関連なし	軽度	非重篤	CM	回復
					抗好中球細胞質抗体陽性	334	試験終了時点で継続中	関連あり	中等度	非重篤	PD	未回復
					血中クレアチニン増加	326	試験終了時点で継続中	関連あり	中等度	非重篤	PD	未回復
					血中尿素増加	326	9	関連あり	中等度	非重篤	PD	回復
					腎不全	326	試験終了時点で継続中	関連あり	中等度	非重篤	PD	未回復
					尿路の炎症	326	試験終了時点で継続中	関連なし	中等度	非重篤	PD	未回復
			重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解 治験薬と関連ありと判断する。		重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解 尿細管間質性腎炎について、報告医師が示しているように併用薬（sulphasalazine）の関与が強く疑われる。また過去には mesalazine 長期投与による腎機能の悪化が見られていた。さらに組織所見で指摘されているように、感染症の影響も否定できない。当該被験者は直腸膣瘻（炎症所見あり）が存在し、尿路感染症の既往もある。しかしながら、治験薬投与により腎機能は徐々に増悪しており、治験薬の関連性についても完全には否定できない。							

重篤な有害事象に関する経過

被験者[redacted]は、32 歳白人女性の潰瘍性大腸炎患者であり、コホート 1 に登録されて MLN0002 の投与を受けた。潰瘍性大腸炎の診断は 2001 年であった。潰瘍性大腸炎の治療歴はインフリキシマブ、経口 5-ASA／メサラミン／メサラジン、及び全身性副腎皮質ステロイドなどであったが、経口メサラジン及び全身性副腎皮質ステロイドを除き、潰瘍性大腸炎の薬物療法をすべて治験登録時に中止した。回復済みの病歴は、腱鞘炎（右手）の再手術及びリウマチ熱などであった。継続中の病歴は、直腸膣瘻及び遺伝性の止血性疾患などであった。

2010 年 8 月 23 日（13 回目の MLN0002 投与の当日中）に、被験者に腎不全、血中クレアチニン増加、血中尿素増加、及び尿路の炎症など、治験の中止に至った一連のイベントが発現した。イベント発現時の薬物療法は、メサラジン（4 g/日）及び臭化ブチルヒオスシン（必要に応じて 10 mg）などであった。2010 年 9 月 9 日に開始したアモキシシリン（1000 mg 1 日 2 回投与）を除き、イベントに対する追加的な薬物療法は開始しなかった。腎不全、血中クレアチニン増加、及び尿路の炎症の有害事象は未回復と報告された。血中尿素増加の有害事象は 2010 年 8 月 31 日に回復したと判断された。すべてのイベントは、治験責任医師によって中等度かつ非重篤で、治験薬と関連ありと判断された。

2010 年 8 月 31 日（最終の MLN0002 投与から 9 日後）に、被験者に抗好中球細胞質抗体陽性（C-ANCA IgG 力価）のイベントが発現した。イベント発現時において、被験者にメサラジン（4 g/日）及び臭化ブチルヒオスシン（必要に応じて 10 mg）を投与していた。イベントは未回復と報告され、治験責任医師によって非重篤かつ中等度で、治験薬と関連ありと判断された。

腎不全、血中クレアチニン増加、血中尿素増加、及び尿路の炎症のイベント全体を理由として 2010 年 9 月 15 日時点で治験の中止に至ったが、これは最終安全性追跡調査来院の完了と同日であった。被験者は C13008 試験には登録しなかった。

表 2.7.6.10-56　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧（維持期の安全性データの解析対象集団）（続き）

さらに、2010 年 10 月 13 日（13 回目の MLN0002 投与から 52 日後）に、腎生検により尿細管間質性腎炎と診断された。イベント発現時の薬物療法は、メサラジン（4 g/日）、臭化ブチルヒオスシン（必要に応じて 10 mg）、及びアモキシシリン（1000 mg 1 日 2 回投与）などであった。最新報告時点において尿細管間質性腎炎の転帰は不明であった。尿細管間質性腎炎は、治験責任医師によって重篤かつ高度で、治験薬と関連ありと判断された。治験責任医師は、メサラジンの長期的投与（8 年間）及び直腸腟瘻と関連する慢性尿路感染の既往など、複合的な要因が尿細管間質性腎炎の原因となった可能性が最も高いと考えたが、過去 1 年間の治験参加中において腎機能が急速に悪化したことから、治験薬が関与する可能性の除外を断言できなかった。尿細管間質性腎炎の事象は、治験責任医師によって重篤かつ高度で、治験薬と関連ありと判断された。

表 2.7.6.10-56　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧（維持期の安全性データの解析対象集団）（続き）

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
プラセボ（ITT）	[redacted]	白人 男性 25.5 歳	-/Allergy	PARACETAMOL, CIPROFLOXACIN, AZATHIOPRINE	貧血	69	87	関連あり	中等度	重篤	PH、PD	回復
					発熱	69	87	関連あり	中等度	重篤	PH、PD	回復
					体重減少	69	87	関連あり	中等度	重篤	PH、PD	回復
					頭痛	38	1	関連なし	中等度	非重篤	CM	回復
					インフルエンザ	1	17	関連あり	中等度	非重篤	CM	回復
					尿路感染	12	6	関連あり	中等度	非重篤	CM	回復
			重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解 3 つのイベントとも治験薬と関連ありと判断する。		重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解 最終的な診断は確定していないが、被験者の症状からは感染症も疑われており、本薬の免疫系への作用を考慮すると、現時点においては関連性を否定することはできない。							

重篤な有害事象に関する経過

被験者[redacted]は、26 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 及びプラセボの投与を受けた。潰瘍性大腸炎の診断は 2009 年であった。過去 12 ヵ月間において被験者に潰瘍性大腸炎の急性増悪が発現し、大腸内視鏡検査を受けたほか、潰瘍性大腸炎により入院した。潰瘍性大腸炎の治療歴はアザチオプリン／6-MP、経口 5-ASA／メサラミン／メサラジン、及び全身性副腎皮質ステロイドなどであったが、アザチオプリン（200 mg/日）及びメサラジン〔CIOMS（MCN[redacted] にレジメンの報告なし〕を除き、潰瘍性大腸炎の薬物療法をすべて治験登録時に中止した。継続中の病歴はアレルギーなどであった。

2010 年 5 月 25 日（2 回の MLN0002 投与のうち最終投与から 47 日後、かつ唯一のプラセボ投与から 28 日後）に、被験者は貧血、体重減少（急速な体重減少）、及び発熱の重篤なイベントのために入院した。被験者は全身状態の悪化を示し、症状は貧血、急速かつ意図しない体重減少、発熱及び発汗、軽度咳嗽、及び筋肉痛などであった。当日朝の血圧は 113/69 mmHg、脈拍数は 61 回/分、呼吸数は 18 回/分、体温は 36.4°C であった。被験者は毎夕及び夜間に発熱したと訴えた。2010 年 5 月 25 日の臨床検査結果は、ヘモグロビン 6.6 mmol/L（基準範囲：8.3～10.5 mmol/L）及び CRP 100 mg/L（基準範囲：< 10 mg/L）であった。

2010 年 5 月 26 日にアザチオプリンの投与を中止し、さらに CIOMS によるとメサラジンを減量した。5 月 28 日の赤血球沈降速度は 95（基準範囲：2～15；単位の報告なし）であった。2010 年 6 月 8 日に、貧血、体重減少、及び発熱のイベントを理由に、被験者の治験参加を中止した。

6 月 17 日の腹部 MRI スキャンによると、重度直腸炎及び S 状結腸炎が認められた。2010 年 6 月 21 日のグリアジン及びヒトトランスグルタミナーゼ抗体の検査では、セリアック病のリスク上昇は認められなかった。さらに、尿培養は陰性であった。結局、感染巣は発見されなかった。被験者に抗菌薬は投与しなかった。2010 年 6 月 24 日にメサラジン投与を中断すると症状は改善した。2010 年 6 月 26 日に被験者は退院した。2010 年 8 月 17 日の臨床検査結果によると、ヘモグロビンは 8.0 mmol/L であった。2010 年 8 月 19 日に貧血、体重減少、及び発熱のイベントは回復したと報告された。被験者の最終安全性追跡調査来院は 2010 年 9 月 22 日に実施された。被験者は C13008 試験には登録しなかった。

以上の 3 つのイベントはそれぞれ、治験責任医師によって中等度かつ重篤で、治験薬と関連ありと判断された。また、治験責任医師はイベントの他の原因としてアザチオプリンも考慮した。

表 2.7.6.10-56　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧（維持期の安全性データの解析対象集団）（続き）

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
プラセボ（ITT）	[redacted]	白人 男性 55.8 歳	Aortic valve stenosis/-	NITRAZEPAM, AZATHIOPRINE, PARACETAMOL, MESALAZINE, PLATELET AGGREGATION INHIBITORS, TRAMADOL	大動脈弁狭窄	111	8	関連なし	高度	重篤	CP、PH	回復したが後遺症あり
					胸水	168	22	関連あり	中等度	重篤	CM、CP、PH	回復
					潰瘍性大腸炎	243	5	関連あり	中等度	重篤	CM、PH、PD	回復したが後遺症あり
					回転性めまい	113	試験終了時点で継続中	関連なし	中等度	非重篤	CP	未回復
					ざ瘡	277	試験終了時点で継続中	関連なし	中等度	非重篤	NAT	未回復
					異常体重減少	-13	204	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

＜大動脈弁狭窄＞
治験薬と関連なしと判断する。

＜胸水＞
治験薬と関連ありと判断する。胸膜滲出液は大動脈弁置換術の既知の術後合併症であるが、CRP の上昇は治験薬と関連した可能性がある。

＜潰瘍性大腸炎＞
治験薬と関連ありと判断する。

重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解

感染症の発症により事象が発現した可能性が考えられるため、本剤との関連性を否定することはできない。しかしながら、最終投与から 2 ヵ月以上経過後の事象であり、当該被験者は大動脈弁閉塞手術が施行されていることから、基礎疾患に起因した事象発現と推察される。また、原疾患に対し、アザチオプリンが使用されており、事象との関連性が疑われる。

重篤な有害事象に関する経過

被験者[redacted]は、55 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、導入期（Week 0 及び 2）には MLN0002、続く維持期（Week 6 以降）にはプラセボの投与を受けた。潰瘍性大腸炎の診断は 1994 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たが、潰瘍性大腸炎による入院はなく、大腸内視鏡検査も実施しなかった。潰瘍性大腸炎の治療歴はアザチオプリン／6-MP、インフリキシマブ、経口 5-ASA／メサラミン／メサラジン、経直腸 5-ASA、及び副腎皮質ステロイド（経直腸及び全身）などであったが、アザチオプリン（100 mg/日）及び経口メサラジン（2400 g BID）を除き、潰瘍性大腸炎の薬物療法をすべて治験登録前に中止した。回復済みの病歴は、タバコ喫煙歴（2010 年 2 月まで 30 年間にわたり 5 本/日）のほか、治験登録の直前の 2010 年 7 月に回復と報告された大動脈弁狭窄などであった。

表 2.7.6.10-56　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧（維持期の安全性データの解析対象集団）（続き）

2010年11月30日（2回のMLN0002投与のうち最終投与から97日後、かつ3回目のプラセボ投与から14日後）に、被験者は経胸壁的大動脈弁置換のために入院した。イベント発現時の薬物療法は、アザチオプリン（100 mg/日）及びメサラジン（2400 g BID）などであった。CIOMS（MCN[redacted]）によれば、被験者の術中の経過に特筆すべきものはなかったが、術後の経過ではトロンボエラストグラム異常及び出血を合併した。新鮮凍結血漿（FFP）1100 mL及び追加的なプロタミン硫酸塩を注入したが、被験者の出血は1500 mLに達した。その後、胸骨切開術を再施行した。既存の瘢痕を再開口し、吸引によって心膜及び胸膜をクリアにした。血塊を除去し、出血に関して部位を調べたところ、心膜の辺縁において大動脈から出血しており、心房ペーシング電極からも少量の出血が認められた。右胸膜に出血及び凝血塊が見られた（総出血量は約2000 mLと報告された）。止血後に心膜及び手術創を元通りに閉鎖した。SAG（塩化ナトリウム、アデニン、グルコース）添加血液溶液2単位及びプール血小板1単位を投与し、呼吸器ICU到着後にSAGM（+マンニトール）添加血液溶液2単位及びFFPを更に2単位追加した。この経過において被験者の血液循環は安定し、ICU到着時に意識があった。2010年12月2日の中枢神経系の評価は正常であった。被験者は鼻カニューレ経由で許容可能な酸素濃度を達成していた。クレアチンキナーゼ-MB、乳酸、酸素飽和度、及び心係数はいずれも許容可能な水準であった。心電図は洞調律を示し、虚血及び不整脈の徴候は見られなかった。被験者にわずかな術後出血が認められたが許容可能であり、疼痛管理も許容可能であった。被験者に対して鎮痛を施行し、アミオダロン塩酸塩による予防的な心房細動治療を実施した。ドレーンのうち1本を抜去した後、仰臥位で胸部X線検査を実施したところ、術前の画像と比較すると、冠動脈主幹部の明らかな拡張が認められた。左側では、無気肺の徴候として横隔膜基部のぼやけが少なかった。血胸及び気胸の徴候は認められなかった。右ドレーンの位置は依然として適切であった。中心静脈カテーテルの位置も良好であり、先端は右心房に到達していた。被験者を心臓外科に移送した。腎臓を臨床的に評価したところ、血液量は正常で軽度の水分過剰が見られた。退院前に術前体重に到達するために、被験者は体重測定を毎日実施することに同意した。トラマドール、パラセタモール、及びモルヒネの投与を開始した。2010年12月3日において被験者に疼痛が認められたが、ドレーンの位置は引き続き適切であった。利尿の状況は良好であり、わずかに濃縮が見られた。しかし、排便は生じなかった。バイタルサインは、体温37.9°C、血圧110/70 mmHg、心拍数80回/分、及び酸素飽和度99%であった。被験者の留置カテーテル及びドレーンを抜去した。被験者にフロセミド及び塩化カリウムを投与した。理学療法士の評価では、被験者の咳嗽は適切であり、分泌物の生成はないと結論付けた。身体的には、被験者は介助なしでベッドから出ることができ、背の高い歩行器を用いて酸素吸入なしで移動可能であった。被験者は自転車型トレーニング機器を使用し、気分が非常に良いと報告した。臨床検査結果はヘモグロビン4.6（単位及び基準範囲の報告なし）などであった。胸部X線検査では左側に気胸及び底部の滲出液減少並びに無気肺の徴候はいずれも見られなかった。被験者の体重は3 kg増加し、フロセミドによる一層の利尿が図られた。

2010年12月4日に被験者は気分が良好であるものの、わずかに疲労感があると報告した。前日から体重は0.5 kg減少した。また、3～4拍の短い心室性期外収縮のエピソードも2回発現した。テレメトリー及びペースワイヤーの使用継続が決定された。臨床検査結果はヘモグロビン4.5（単位及び基準範囲の報告なし）などであった。その後、被験者にSAGM添加血液溶液1単位を投与した。胸部X線検査によると、両肺が拡張し、左側に良好な心陰影及び滲出液減少が認められた。

2010年12月7日に大動脈弁狭窄のイベントは回復したが後遺症ありと報告され、被験者は退院した。CIOMS（MCN[redacted]）によると、2010年12月21日にイベントは完全に回復した。イベントを受けて治験薬投与を中断していたが、2011年2月17日に再開した。

大動脈弁狭窄のイベントは、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。

2011年1月26日（2回のMLN0002投与のうち最終投与から約5ヵ月後、かつ3回目のプラセボ投与から71日後）に、被験者は胸水及び左側の胸膜炎性胸痛を呈した。これらに対して、被験者は過去数日間にわたってパラセタモールを、1月25日にはトラマドールをそれぞれ使用していた。CIOMS（MCN[redacted]）によると、臨床検査結果は、CRP 115 mg/L（基準範囲：< 10 mg/L）、ヘモグロビン8.3 mmol/L（基準範囲：8.3～10.5 mmol/L）、白血球数8.5 × 10^9/L（基準範囲：3.5～8.8 × 10^9/L）、好中球数6.9 × 10^9/L（基準範囲：1.8～7.4 × 10^9/L）、カリウム4.4 mmol/L（基準範囲：3.5～4.6 mmol/L）、及びナトリウム136 mmol/L（基準範囲：137～144 mmol/L）などであった。身体的診察に特筆すべき所見はなかった。バイタルサインは、体温36.9 °C、血圧143/91 mmHg、酸素飽和度100%、及び脈拍数92回/分であった。胸部X線検査によると、胸膜の左側に液体及び左肋間腔に狭窄が認められた。胸膜炎の疑いを理由に、被験者は観察のために入院した。心電図（ECG）によると、肥大は見られたが、虚血の確定的な徴候は認められなかった。それにもかかわらず、V5及びV6においてT波平坦化が認められた。急性心筋梗塞は示唆されなかった。心臓の超音波スキャンによると、過去に挿入した生物学的大動脈弁の機能は良好であり、不具合及び辺縁部の漏洩は認められず、勾配は十分であった。診断的胸腔穿刺は実施しなかった。2011年1月27日のCRPは105 mg/Lであり、被験者は気分が良好であると報告した。2011年1月30日に軽微な浮動性めまいのエピソードが1件発現したが、間もなく消失した。翌日、被験者は気分が大きく改善し、疼痛もないと報告した。同日のCRPは19 mg/L、白血球数は3.1 × 10^9/Lであった。2011年2月17日の身体的診察は正常であり、バイタルサインは体温36.7°C、血圧136/87 mmHg、及び脈拍数72回/分であった。

表 2.7.6.10-56　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧（維持期の安全性データの解析対象集団）（続き）

胸水のイベントは、2011 年 2 月 16 日時点で完全に回復したと報告された。同イベントは、治験責任医師によって重篤かつ中等度で、治験薬と関連ありと判断された。治験責任医師は、胸膜滲出液は大動脈弁置換の既知の術後合併症であるが、CRP 増加は治験薬と関連した可能性があると報告した。

2011 年 2 月 17 日に被験者にプラセボの最終投与を実施した。
2011 年 4 月 11 日（2 回の MLN0002 投与のうち最終投与から約 7 ヵ月半後、かつ最終のプラセボ投与から 54 日後）に、被験者は潰瘍性大腸炎増悪のため入院した。CIOMS（MCN[redacted]）によると、症状は、一晩当たり 2 回を含め、1 日当たり最大 20 回の軟便又は水様便などであったが、腹痛及び発熱は認められなかった。血液検査及びバイタルサインは正常であった。
治療は、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム（80 mg/日 IV；2011 年 4 月 11 日～15 日）などであった。
潰瘍性大腸炎増悪は 2011 年 4 月 15 日に回復したが、2011 年 4 月 13 日に同イベントを理由に治験薬の投与を永続的に中止した。
潰瘍性大腸炎増悪のイベントは、治験責任医師によって重篤かつ中等度で、治験薬と関連ありと判断された。

被験者の最終安全性追跡調査来院は 2011 年 6 月 23 日に実施された。被験者は C13008 試験には登録しなかった。

表 2.7.6.10-56　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧（維持期の安全性データの解析対象集団）（続き）

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 34.2 歳	-/Nevus, Iron deficiency anemia, Osteoporosis	PSYLLIUM HYDROPHILIC MUCILLOID, PREDNISOLONE, IRON, LEKOVIT CA, PREDNISONE, PANTOPRAZOLE, METAMIZOLE SODIUM, OXYCODONE	潰瘍性大腸炎	408	17	関連なし	中等度	重篤	CP、PH	回復
					イレウス	413	12	関連あり	高度	重篤	CM、CP、PH	回復
					頭痛	3	3	関連なし	軽度	非重篤	NAT	回復
					鼻咽頭炎	292	試験終了時点で継続中	関連なし	軽度	非重篤	NAT	未回復
					錯感覚	296	41	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 潰瘍性大腸炎については治験薬と関連なしと判断する。 イレウスについては治験薬と関連ありと判断する。イベントの他の原因として術後合併症も考慮する。		重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解 治験薬の最終投与から 2 ヵ月以上経過後に事象が発現している。また、直腸結腸切除術後の発現であり、回腸造瘻術による合併症と考えられる。 潰瘍性大腸炎については原疾患の自然経過による悪化の可能性が考えられる。							

重篤な有害事象に関する経過

被験者[redacted]は、34 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 1997 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は発現せず、潰瘍性大腸炎による入院はなかったが、大腸内視鏡検査を受けた。潰瘍性大腸炎の治療歴はインフリキシマブ、治療薬（ホスファチジルコリン遅延放出製剤）、経口 5-ASA／メサラミン／メサラジン、スルファサラジン、及び全身性副腎皮質ステロイドなどであったが、プレドニゾロン（25 g/日）を除き、潰瘍性大腸炎の薬物療法をすべて治験登録前に中止した。病歴は、母斑、鉄欠乏性貧血、及び骨粗鬆症などであり、いずれも治験登録時に継続中であった。被験者は非喫煙者であった。

被験者は、有効性の欠如を理由に 2011 年 2 月 14 日時点で治験参加を中止した。

2011 年 4 月 27 日（13 回の MLN0002 投与のうち最終投与から 84 日後）に、被験者は、重篤かつ治験薬と関連なしと判断された治療抵抗性潰瘍性大腸炎のため入院した。イベント発現時の薬物療法は、車前子親水性粘漿薬、鉄剤、パントプラゾール、Lekovit CA（炭酸カルシウム、コレカルシフェロール）、及びプレドニゾロンなどであった。2011 年 4 月 28 日に、回腸嚢の作製及び保護的なループ回腸瘻造設を含む腹腔鏡下直腸結腸切除術を施行した。肉眼及び組織学的な分析によると、遠位に進行するとともに悪化した慢性潰瘍性及びびらん性の炎症のほか、重度活動性炎症巣、著しく破壊された陰窩構造、陰窩膿瘍の形成、及び修復性の異型核が認められた。結腸傍脂肪組織に非腫瘍リンパ節が 49 個存在した。組織形態像は、過去に臨床的に診断された潰瘍性大腸炎と一致し、高活動性であった。標本において前癌性上皮異形成及び悪性腫瘍のエビデンスは認められなかった。術後当初、被験者は合併症もなく回復したが、その後、腹痛が発現した。ストーマからの排泄があまり多くないため、食物の蓄積が始まった。その後数日間にわたり、被験者の腹部はますます膨張しているように認められ、ストーマからの排泄は依然として十分ではなかった。浣腸を実施したがほとんど成功しなかった。ジアトリゾ酸及びネオスチグミンによる緩下治療も不成功に終わった。X 線検査によりイレウスの確定的エビデンスが認められたが、被験者の腹部は依然として緊張し、疼痛が見られた。

2011 年 5 月 2 日（13 回の MLN0002 投与のうち最終投与から 90 日後）に、重篤な有害事象としてイレウスが報告され、胃管が挿入された。被験者の感染マーカーは上昇し、CRP は 200 mg/L（基準範囲：< 5 mg/L）に達した。造影剤を直腸投与して腹部 CT スキャンを実施したところ、少量の腹腔内遊離液及び小腸イレウスとともに、ストーマまでの小腸ループに過度の充満が認められた。

表 2.7.6.10-56　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧（維持期の安全性データの解析対象集団）（続き）

輸入脚に挿管すると、ストーマからの大量の排泄が見られた。留置カテーテルを用いて排泄を維持すると、被験者の腹部の緊張は徐々に軽減された。胃管を抜去し、食物の蓄積を実施した。留置カテーテルの抜去後において、ストーマからの排泄は引き続き十分であった。被験者は術後機械的イレウスと診断された。2011 年 5 月 8 日の臨床検査結果は、ナトリウム 118 mmol/L（基準範囲：135～145 mmol/L）、カリウム 7.31 mmol/L（基準範囲：3.5～4.8 mmol/L）、クレアチニン 0.55 mg/dL（基準範囲：0.1～1.3 mg/dL）、グルコース 917 mg/dL（基準範囲：65～110 mg/dL）、CRP 170.8 mg/L、白血球数 7.56/nL（基準範囲：4～10/nL）、ヘモグロビン 10.8 g/dL（基準範囲：13～17 g/dL）、及びヘマトクリット 0.290 L/L（基準範囲：0.38～0.52 L/L）などであった。同日中に後に実施された臨床検査結果によると、ナトリウム 140 mmol/L、カリウム 3.19 mmol/L、グルコース 100 mg/dL、及び CRP 192.9 mg/L が認められた。カテーテルを使用して排便を促進するとともに、胃管を使用して経腸栄養法を実施した。ストーマからの排泄は増加し、症状は改善した。2011 年 5 月 12 日の臨床検査結果は、ナトリウム 137 mmol/L、カリウム 4.02 mmol/L、クレアチニン 0.60 mg/dL、グルコース 189 mg/dL、CRP 104.08 mg/L、白血球数 10.93/nL、ヘモグロビン 10.4 g/dL、及びヘマトクリット 0.310 L/L であった。被験者の感染パラメータは顕著に低下し、電解質値は正常範囲内に収まるようになった。被験者に抗菌薬は投与しなかった。腹部の創傷は、通常の創傷治癒過程によって一次治癒した。退院前に皮膚修復材を除去した。イベント中において、被験者にメタミゾールナトリウム、オキシコドン、プレドニゾロン、及びパレコキシブナトリウムを投与した。イレウスのイベントは、2011 年 5 月 13 日の退院時に回復したと判断された。被験者の最終安全性追跡調査来院は 2011 年 5 月 11 日に実施された。被験者は C13008 試験には登録しなかった。 イレウスのイベントは、治験責任医師によって重篤かつ高度で、治験薬と関連ありと判断された。治験責任医師はイベントの他の原因として術後合併症も考慮した。

表 2.7.6.10-56　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧（維持期の安全性データの解析対象集団）（続き）

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 Q8W（ITT）	[redacted]	アジア人 女性 46.2 歳	Caesarian, Hysterectomy/Depression	LEKOVIT CA, PREDNISOLONE, FOLIC ACID, PANTOPRAZOLE, MESALAZINE, DEANXIT, CLONAZEPAM, SERTRALINE	蜂巣炎	65	35	関連あり	高度	重篤	CM、PH	回復
					不安	1	試験終了時点で継続中	関連なし	中等度	非重篤	CM	未回復
			重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解 治験薬の免疫抑制活性によるものと考えられるため、治験薬と関連ありと判断する。		重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解 原疾患に対する前治療から易感染状態であったと推測される。しかしながら、本薬投与についても免疫系への影響が懸念されており、関連性を否定することはできない。							

重篤な有害事象に関する経過

被験者[redacted]は、インド出身で 46 歳アジア系女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 及びプラセボの投与を受けた。潰瘍性大腸炎の診断は 2000 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は発現せず、潰瘍性大腸炎による入院もなかったが、大腸内視鏡検査を受けた。潰瘍性大腸炎の治療歴は経口 5-ASA／メサラミン／メサラジン及び全身性副腎皮質ステロイドなどであり、経口メサラジン（400 mg 1 日 4 回投与）及びプレドニゾロン（30 mg/日）は治験登録時も継続していた。治験登録時において継続中の病歴はうつ病などであった。被験者は非喫煙者であった。

被験者に MLN0002 を計 8 回投与した。すなわち、Week 0、2、及び 6、並びにその後、8 週ごと（Week 18、26、34、42、及び 50）にそれぞれ 1 回投与した。一方、プラセボは、ダミーの静注として Week 14、22、30、38、及び 46 に計 5 回投与した。

2010 年 7 月 13 日（8 回の MLN0002 投与のうち 3 回目から 22 日後）に、被験者は左腕の蜂巣炎のため入院した。被験者は腕に疼痛、発赤、及び腫脹を呈し、これらは 2 日間持続していた。イベント発現時の薬物療法は、継続的な Lekovit CA（炭酸カルシウム、コレカルシフェロール）、葉酸、パントプラゾール、メサラジン（400 mg 1 日 4 回投与）、プレドニゾロン（15 mg/日）、Deanxit（フルペンチキソール、メリトラセン）、クロナゼパム、及びセルトラリン塩酸塩などであった。臨床検査結果は、ヘモグロビン 11.6 g/dL（基準範囲：11～18 g/dL）及び白血球数 13.5 × 10^3/μL（基準範囲：4.0～11.0 × 10^3/μL）などであった。バイタルサインは、心拍数 88 回/分、血圧 150/90 mmHg、呼吸数 26 回/分、及び体温 97.4°F であった。翌日（7 月 14 日）の臨床検査結果は、ナトリウム 139.0 mmol/L（基準範囲：135～145 mmol/L）、カリウム 3.60 mmol/L（基準範囲：3.6～5 mmol/L）、及びヘモグロビン 11.6 g/dL（基準範囲：11.0～18.0 g/dL）であった。2010 年 7 月 16 日の 48 時間血液培養では細菌増殖は認められず、同日に被験者は退院した。イベント中において被験者にスルペラゾン（セフォペラゾンナトリウム、スルバクタムナトリウム）、リネゾリド、及び全身性抗菌薬（オフロキサシンとオルニダゾールとの併用など）を投与した。蜂巣炎のイベントは 2010 年 8 月 16 日に回復したと判断された。このイベントにより治験薬の投与が延期されたが、2010 年 8 月 16 日に再開された。被験者は治験完了まで参加を継続し、最終安全性追跡調査来院は 2011 年 5 月 9 日に実施された。その後、被験者は C13008 試験に登録した。

蜂巣炎のイベントは、治験責任医師によって重篤かつ高度で、治験薬と関連ありと判断された。治験責任医師の根拠は治験薬の免疫抑制活性であると報告された。治験責任医師は、イベントの他の原因としてアレルギー性皮膚反応を考慮しなかった。蜂巣炎の回復後、MLN0002 投与を継続した。

表 2.7.6.10-56　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧（維持期の安全性データの解析対象集団）（続き）

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]	アジア人 男性 37.1 歳	-/-	MESALAZINE, PREDNISOLONE, MULTIVITAMINS PLAIN, ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE	類天疱瘡	202	試験終了時点で継続中	関連あり	中等度	重篤	CM、CP、PD	未回復
					尿路感染	84	16	関連なし	軽度	非重篤	CM	回復
			重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解 被験者には皮疹-水疱性類天疱瘡と同様の病変の既往がないため、本事象は治験薬と関連ありと判断する。		重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解 治験薬を約 6 ヵ月間（4 週ごと）投与し、最終投与時から約 10 日後にかゆみ、紅斑が現れ、数日後には全身に水泡形成による病変が出現している。本薬投与と事象発現の時間的な関係はあまり強くないが、他要因も特定できていないため、関連性について否定することはできない。被験者の基礎疾患に起因して発現した可能性も考えられる。					

重篤な有害事象に関する経過

被験者[redacted]は、37 歳アジア系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 2002 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たが、潰瘍性大腸炎による入院はなかった一方で、大腸内視鏡検査を受けた。潰瘍性大腸炎の治療歴はアザチオプリン／6-MP、インフリキシマブ、経口 5-ASA／メサラミン／メサラジン、及び全身性副腎皮質ステロイドなどであったが、経口メサラジン（2.4 g/日）及び経口プレドニゾロン（20 mg/日）を除き、潰瘍性大腸炎の薬物療法をすべて治験登録前に中止した。CIOMS（MFR 管理番号[redacted] による報告では、被験者は非喫煙者であり、既知のアレルギーはなく、皮膚障害の既往歴もなかった。その他の病歴は報告されなかった。

2011 年 1 月 23 日（8 回目の MLN0002 投与から 20 日後）に、被験者に類天疱瘡が発現した。被験者は、そう痒感を伴う赤い斑が過去 10 日間にわたって継続し、最近 3～4 日間で水疱様病変に変化して身体の 30%に現れたと訴えた。被験者には引き続き持続的な下痢が見られたが、発熱はなかった。イベントの発現時において、被験者はメサラジン（2.4 g/日）及び総合ビタミン剤を使用していた。治験責任医師は、前回の治験薬静注の 2 週間後まで皮膚病変が現れなかったこと、及び、過去の治験薬静注後には同様の反応が発現しなかったことを確認した。皮膚生検により、免疫沈着物を伴う表皮下水疱が確認されたが、これは水疱性類天疱瘡の関与と一致した。粘膜は罹患しなかった。顕微鏡検査によると、水疱腔を伴う表皮下水疱が認められ、水疱腔には一面の好酸球が見られ、リンパ球及び多形はほとんどなかった。隣接する表皮では海綿状態が認められ、好中球及び好酸球はほとんどなかった。真皮上層及び中層には、血管を中心にリンパ球及び好酸球を成分とする高密度の炎症性浸潤が見られた。フルオレセインイソチオシアネート（FITC）標識抗 IgG、IgM、及び C3c を用いた直接免疫蛍光検査によると、皮膚基底膜帯に沿って C3c（++）の線形沈着物が認められた。被験者は 2011 年 2 月 15 日に経口プレドニゾロン（40 mg/日）の投与を再開するとともに、同日において類天疱瘡イベントを理由に被験者の治験参加を中止した。被験者の最終安全性追跡調査来院は 2011 年 5 月 9 日に実施されたが、同時点の類天疱瘡の状態は報告されなかった。被験者は C13008 試験には登録しなかった。皮疹-水疱性類天疱瘡のイベントは、治験責任医師によって中等度かつ重篤で、治験薬と関連ありと判断された。治験薬との因果関係に関する治験責任医師の根拠は、同様の病変に関する既知の既往が被験者にないことであった。

表 2.7.6.10-56　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧（維持期の安全性データの解析対象集団）（続き）

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
プラセボ（非 ITT）	[redacted]	アジア人 女性 32.6 歳	Undergone incision and drainage for abscess in right knee/-	PREDNISOLONE	潰瘍性大腸炎	42	試験終了時点で継続中	関連あり	中等度	重篤	PH	未回復
			重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解 治験薬と関連ありと判断する。		重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解 なし							

重篤な有害事象に関する経過

被験者[redacted]は、32 歳アジア系女性の潰瘍性大腸炎患者であり、コホート 1 に登録されてプラセボの投与を受けた。潰瘍性大腸炎の診断は 2008 年であった。過去 12 ヵ月間において被験者に潰瘍性大腸炎の急性増悪が発現し、大腸内視鏡検査を受けており、潰瘍性大腸炎のために入院した。潰瘍性大腸炎の治療歴は止痢薬、経口 5-ASA／メサラミン／メサラジン、非経腸栄養法、プロバイオティクス、及び全身性副腎皮質ステロイドなどであったが、経口 5-ASA／メサラミン／メサラジン（レジメンの報告なし）及び経口プレドニゾロン（10 mg/日）を除き、潰瘍性大腸炎の薬物療法をすべて治験登録前に中止した。治験登録時に回復済みの病歴は、右膝の膿瘍による切開及びドレナージなどであった。被験者は非喫煙者であった。

2009 年 10 月 5 日（2 回のプラセボ投与のうち最終投与から 28 日後）に、被験者は潰瘍性大腸炎増悪のため入院した。被験者は、脱力、悪心、少量の血液を伴う排便回数増加（1 日 8 回）、及び 4.8 kg の体重減少を伴う食欲減退を呈した。イベント発現時の薬物療法は経口プレドニゾロン（10 mg/日）などであった。イベント中に投与した追加的な薬物療法は、パントプラゾール（40 mg/日、10 月 5 日投与開始）及びヒドロコルチゾン静注（10 月 7 日から 10 月 9 日まで 6 時間ごとに 10 mg を投与）などであった。イベントは、2009 年 10 月 7 日時点で未回復と判断され、同日において有効性の欠如を理由に被験者は治験を中止した。被験者の最終安全性追跡調査来院は 2010 年 11 月 8 日に実施された。被験者は C13008 試験には登録しなかった。

潰瘍性大腸炎増悪のイベントは、治験責任医師によって重篤かつ中等度で、治験薬と関連ありと判断された。

表 2.7.6.10-56　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧（維持期の安全性データの解析対象集団）（続き）

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
プラセボ（ITT）	[redacted]	白人 男性 56.9 歳	Barrett esophagus/-	PREDNISONE, WARFARIN	潰瘍性大腸炎	81	試験終了時点で継続中	関連なし	高度	重篤	PD	未回復
					静脈血栓症	81	642	関連あり	高度	重篤	CM、CP	回復
			重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解 静脈血栓症のイベントは治験薬と関連あり、潰瘍性大腸炎増悪のイベントは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 事象は治験薬投与 13 日後に原疾患の悪化が見られており、事象発現リスクが高かったと推測される。							

重篤な有害事象に関する経過

被験者[redacted]は、56 歳白人男性の潰瘍性大腸炎患者であり、コホート 1 に登録されて MLN0002 及びプラセボの投与を受けた。潰瘍性大腸炎の診断は 2005 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アザチオプリン／6-MP、インフリキシマブ、経口 5-ASA／メサラミン／メサラジン、メトトレキサート、経直腸 5-ASA、及び副腎皮質ステロイド（経直腸及び全身投与）などであったが、経口プレドニゾン（25 mg/日）を除き、潰瘍性大腸炎の薬物療法をすべて治験登録前に中止した。治験登録時に回復済みの病歴は、バレット食道及びタバコ喫煙歴（1998 年まで 35 年間にわたり 20 本/日）などであった。

被験者は、ランダム化された治験薬の投与を計 3 回受けた。内訳は、MLN0002 投与が Week 0 及び 2 の 2 回、その後、プラセボ投与が Week 6 の 1 回であった。

2010 年 3 月 4 日（最終の MLN0002 投与から 38 日後、かつ唯一のプラセボ投与から 14 日後）に、被験者は潰瘍性大腸炎増悪のため入院した。イベント発現時に継続中の薬物療法は示されなかった。被験者は、血便、腹痛、体重減少、及び発熱（38°C）の症状を呈した。治験責任医師は、増悪の重症度及び臨床症状が被験者の過去の増悪時と類似していると報告した。便検体の分析は実施されなかった。同日のドップラー超音波検査によると、右脚膝窩静脈に部分的血栓が認められた。治療は、ワルファリン（5 mg）及びヘパリン分画／カルシウム塩（レジメンの報告なし）などであった。潰瘍性大腸炎増悪の結果として、2010 年 3 月 24 日に被験者の治験参加を中止した。被験者の最終安全性追跡調査来院は 2011 年 3 月 9 日に実施された。2010 年 6 月 12 日に結腸切除術が施行され、以降、被験者は回復し、同月内に退院した。最新報告において潰瘍性大腸炎増悪のイベントの継続が報告されたが、静脈血栓症のイベントは 2011 年 12 月 5 日時点で回復したと報告された。被験者は C13008 試験には登録しなかった。

静脈血栓症のイベントは、治験責任医師によって重篤かつ高度で、治験薬と関連ありと判断された。

潰瘍性大腸炎増悪のイベントは、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。

表 2.7.6.10-56　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧（維持期の安全性データの解析対象集団）（続き）

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 20.8 歳	-/-	LANSOPRAZOLE, PREDNISONE, CALCIUM D3 "STADA"	急性肝炎	155	試験終了時点で継続中	関連あり	中等度	重篤	CM、CP、PH、PD	未回復
					肝機能検査異常	100	試験終了時点で継続中	関連なし	中等度	非重篤	CP	未回復
					潰瘍性大腸炎	33	試験終了時点で継続中	関連なし	中等度	非重篤	NAT	未回復

重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解
治験薬と関連ありと判断する。イベントの他の原因として、被験者が生薬製剤（セイヨウサンザシ及びカノコソウ；用量の報告なし）を使用した点も考慮した。

重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解
急性肝炎について、入院後の詳細検査（平滑筋抗体陽性、肝生検にて自己免疫性肝炎像、A 型、B 型、C 型ウイルス陰性）にて自己免疫性肝炎と診断され、副腎皮質ステロイド投与により、トランスアミナーゼ低下を認めている。基礎疾患、臨床経過及びステロイド反応性等から、自己免疫性肝炎の可能性が高い。また、本薬投与前に原疾患に対しステロイドを投与しており、潜在的な自己免疫性肝炎の発症を抑制し、ステロイド無投与になった治験薬投与期間中に発症したと考えられることから、本剤が自己免疫性肝炎を誘発した可能性は低い。

重篤な有害事象に関する経過
被験者[redacted]は、イタリア出身で 20 歳白人男性の潰瘍性大腸炎患者であり、コホート 1 に登録されて MLN0002 の投与を受けた。潰瘍性大腸炎の診断は 2002 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ており、大腸内視鏡検査を受けた。潰瘍性大腸炎の治療歴はアザチオプリン／6-MP、インフリキシマブ、経口 5-ASA／メサラミン／メサラジン、及び副腎皮質ステロイド（経直腸及び全身）などであったが、経口プレドニゾン（5 mg/日）を除き、潰瘍性大腸炎の薬物療法をすべて治験登録前に中止した。本イベントと関連して CIOMS（MCN[redacted] で報告されたように、病歴は不眠症、耳炎、腎仙痛、並びにアモキシシリン、イソニアジド、及びパラセタモールに対するアレルギーなどであった。2010 年 3 月 9 日に実施したサイトメガロウイルスの検査結果は陰性であった。また、2010 年 3 月以降、被験者にトランスアミナーゼ上昇が見られたほか、2010 年 3 月 5 日に非重篤な肝機能検査（LFT）異常が報告されたが、これはまだ回復していない（治験薬と関連なしと判断された）。
2010 年 4 月 29 日（5 回目の MLN0002 投与から 57 日後）に、被験者は急性肝炎のため入院した。イベント発現時の薬物療法は、ランソプラゾール及びカルシウム D3 stada（カルシウム、ビタミン D3）などであった。CIOMS（MCN[redacted] で報告されたように、被験者は、不眠症に対するサンザシベースのホメオパシー療法の 1 つである「Dream」も服用していると報告した（用量の報告なし）。治験責任医師は、被験者が発現前に海外に渡航していないことを確認した。被験者は全身倦怠を訴えたが、黄疸は認められず、腹痛の報告もなかった。入院を助言したが、被験者はこれを拒否した。トランスアミナーゼ値を週 1 回モニタリングした。CIOMS によって報告された臨床検査結果（2010 年 3 月を通じて週 1 回、4 月に複数日、及び 2010 年 5 月 2 日～3 日に実施）を以下に一覧表示する。ウイルス肝炎、自己免疫疾患、及び肝蓄積病に関する検査は、平滑筋抗体に関するわずかな上昇（力価 1:40）を除き、すべて陰性であった。

表 2.7.6.10-56　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧（維持期の安全性データの解析対象集団）（続き）

結果の日付	ALT（IU/L）［RR 10, 40］	AST（IU/L）［RR 10, 45］	ALP（IU/L）［RR 32, 92］	総ビリルビン（mg/dL）［RR 0.20, 1.20］	GGT（IU/L）［RR 11, 50］
2010年3月8日	436	305	148	0.50	244
2010年3月15日	444	281		0.50	
2010年3月22日	423	263			
2010年3月29日	382	242			
2010年4月16日	428	312	179	1.00	172
2010年4月29日	622	458	174	1.47	152
2010年5月4日	442	209			
2010年5月10日	285	91	116		216

略語：RR = 基準範囲［正常下限, 上限］。

2010年4月16日の腹部超音波スキャンによると、エコー画像上では肝臓のサイズは正常で、広範に不均一な構造が見られたが、限局性病変のエビデンスは全く認められなかった。上大静脈及び脾門脈軸は正常であった。胆管及び胆嚢の拡張はなく、結石も認められなかった。肝門部に、血管を変位させている巨大なリンパ節（2～3.6 cm）が少なくとも4個認められた。同日の肝臓の超音波検査及び生検によると、薬剤誘発性肝炎及び／又は自己免疫性肝炎と一致するパターンが見られた。膵臓は正常であった。脾臓は正常であり、両極間の距離は10.5 cmであった。両腎のサイズ及びエコー発生構造は正常であった。腎実質厚は両側で維持された。骨盤腎杯系の拡張は認められなかった。右に5 mm、左に8 mmの胆石が見られたが、限局性病変は認められなかった。超音波ガイド下針生検では、リンパ球及び単球を伴う大規模な炎症性浸潤を特徴とする肝組織片の組織学的診断が得られた。炎症性浸潤は細胞原形質の成分が豊富であり、小葉内のほかに静脈周囲にも分布し、時には癒合性壊死の外観を示した。門脈腔は、線維性中隔の形成によって境界シート（limiting sheet）を越え、時には再生結節を包囲する傾向がある、高密度かつ広範な炎症性浸潤の中心のように思われた。さらに、小葉間胆管の構成要素が炎症巣の影響を受け、包囲されているように見られた。セカンドオピニオンによってこの診断を確認し、薬理学的仮説の可能性が低いことが示唆された。被験者は、胸腺の軽度の機能低下及び脱力の訴えのため、2010年4月29日に入院した。心肺及び腹部の検査は基本的に正常であった。被験者は慢性自己免疫性肝炎の診断を受けるとともに、線維症発現の徴候を呈した。副腎皮質ステロイド静注（1 mg/kg）による治療の結果、細胞溶解パラメータが最終的に低下し、併せて明らかな自覚症状の改善も見られた。被験者は2010年5月4日に良好な状態で退院した。退院前において、ASTは209 IU/L、ALTは442 IU/L（基準範囲の報告なし）、GGT及びALPは安定していた。退院時の治療はオメプラゾール、ビタミン、及び漸減レジメンのプレドニゾンなどであり、このほか、翌週以降にアザチオプリンをおそらく投与したと考えられる。2010年5月10日の臨床検査結果は、ヘモグロビン12.7 g/dL（基準範囲：13.0～18.0 g/dL）及びヘマトクリット39.4%（基準範囲：40.0%～52.0%）などであった（上記の表も参照）。イベント中において、被験者にヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム（60 mg/日、4月30日～5月5日）を静注した。2010年5月4日にオメプラゾール（20 mg/日）の継続的投与を再開し、5月5日に経口プレドニゾン（50 mg）を再開した。急性肝炎のイベントを受けて、2010年5月4日時点で治験参加を永続的に中止した。被験者の最終安全性追跡調査来院は2011年2月22日に実施された。

急性肝炎のイベントは、治験責任医師によって重篤かつ中等度で、治験薬と関連ありと判断された。治験責任医師はイベントの他の原因として、被験者が生薬製剤（セイヨウサンザシ及びカノコソウ；用量の報告なし）を使用した点も考慮した。

表 2.7.6.10-56　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧（維持期の安全性データの解析対象集団）（続き）

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 38.6 歳	Anemia due to UC/Chronic gastritis	PARACETAMOL, MESALAZINE, AZATHIOPRINE, FOLIC ACID	尿路感染	21	87	関連あり	中等度	重篤	CM、CP、PH、PD	回復したが後遺症あり
					発熱	2	試験終了時点で継続中	関連なし	軽度	非重篤	CM	未回復

重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解
治験薬と関連ありと判断する。

重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解
被験者は投与前から、白血球尿及び原疾患による発熱の徴候も見られていたが、事象は尿路感染症の疑いも除外できないため、本剤の免疫系への作用から関連性を否定することはできない。

重篤な有害事象に関する経過

被験者[redacted]は、ポーランド出身で 39 歳白人男性の潰瘍性大腸炎患者であり、導入期にコホート 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 2009 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、潰瘍性大腸炎により入院しており、大腸内視鏡検査を受けた。潰瘍性大腸炎の治療歴はアザチオプリン／6-MP、経口 5-ASA／メサラミン／メサラジン、スルファサラジン、及び全身性副腎皮質ステロイドなどであったが、メサラジン（1 g TID）及びアザチオプリン（100 mg/日）を除き、潰瘍性大腸炎の薬物療法をすべて治験登録前に中止した。治験登録時に回復済みの病歴は、潰瘍性大腸炎誘発性の貧血及びタバコ喫煙歴（2009 年まで 20 年間にわたり 10 本/日）などであった。治験登録時に継続中の病歴は慢性胃炎などであった。CIOMS（MCN[redacted] によれば、被験者には無菌性白血球尿（臨床的な重要性なし）の病歴もあるが、既知のアレルギーはなかった。

2010 年 6 月 1 日（導入期の 2 回の MLN0002 投与のうち最終投与から 7 日後）に、被験者は、重篤であるものの、未確定の尿路感染のため入院した。イベント発現時の薬物療法は、パラセタモール、メサラジン、アザチオプリン、及び葉酸などであった。治験登録前において、活動性 IBD との関連性が考えられる高熱が数週間にわたって持続した。感染に関連する治験のスクリーニングは陰性であった。被験者は治験薬投与に対して良好に反応しており、IBD 症状の有意な減少を示したが、不明熱（PUO）が継続し、体温は 39°C に達した。担当の泌尿器科医は、PUO は尿路感染とおそらく関連があると確認した。2010 年 6 月 1 日の臨床検査結果は、白血球数 10.67 × 10^9/L（基準範囲：4～10 × 10^9/L）、ヘモグロビン 9.7 g/dL（基準範囲：14～18 g/dL）、ヘマトクリット 30.9%（基準範囲：40%～54%）、CRP 84.29 mg/L（基準範囲：≤ 5 mg/L）、及びクレアチニン 2.16 µmol/L（基準範囲：0.8～1.3 µmol/L）などであった。治療は、シプロフロキサシン、メトロニダゾール、セフタジジム、フルコナゾール、及び akritoin などであった。アザチオプリンはイベント発現時に中止した。胸部 X 線検査に特筆すべき所見はなかった。超音波検査によると、腎臓集尿系からの尿流出は正常と認められた。感染症専門医、喉頭科医、及び泌尿器科医による検査では、顕著な異常は認められなかった。入院中における血液及び尿の培養は、結核検査を含めてすべて陰性であった。被験者の持続的な発熱、白血球尿、及び炎症パラメータ上昇を考慮し、入院時にシプロフロキサシン静注及びメトロニダゾールの投与を開始したが、その後、セフタジジム及び furazidin に変更された。治療により、体温及び白血球増加の正常化、CRP 値の顕著な減少（28.66 g/dL に減少）に至った。

貧血に対して cosmofer を投与すると、鉄が 53 µg/dL（基準範囲：70～180 µg/dL）に増加した。2010 年 6 月 21 日の臨床検査結果は、クレアチニン 1.92 mg/dL（基準範囲：0.8～1.3 mg/dL）、カリウム 4.18 mmol/L（基準範囲：3.5～5.1 mmol/L）、ナトリウム 145 mmol/L（基準範囲：136～146 mmol/L）、CRP 28.66 mg/L（基準範囲：< 5 mg/L）、ヘマトクリット 30.4%（基準範囲：40%～54%）、ヘモグロビン 9.6 g/dL（基準範囲：14～18 g/dL）、及び白血球数 9.42 × 10^9/L（基準範囲：4～10 × 10^9/L）などであった。2010 年 6 月 21 日に退院した。退院時の薬物療法は、メサラジン、メベベリン、エスシタロプラムシュウ酸塩、及び鉄サプリメントなどであった。考えられる炎症の原因を明らかにするため、被験者に対して口腔科医を受診するように助言した。尿路感染のイベントは 2010 年 8 月 26 日時点で回復したが後遺症ありと判断され、その後、2010 年 9 月 20 日に治験参加の中止に至った。被験者の最終安全性追跡調査来院は 2010 年 10 月 1 日に実施された。被験者は C13008 試験には登録しなかった。

尿路感染のイベントは、治験責任医師によって重篤かつ中等度で、治験薬と関連ありと判断された。

表 2.7.6.10-56　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧（維持期の安全性データの解析対象集団）（続き）

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
プラセボ（ITT）	[redacted]	白人 男性 26.6 歳	Mycrocytic anaemia/Depression	PERIHEMIN, CITALOPRAM, ALPRAZOLAM, MESALAZINE	肺炎	63	18	関連あり	高度	重篤	PH、PD	回復
			重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解 治験薬と関連ありと判断する。被験者の胸部又は肺に合併症の既往がないため、治験薬の直接の薬理作用が肺炎イベントの一因となった可能性がある。		重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解 被験者のクローン病罹病期間は長期であり、これまで原疾患に対する治療から易感染状態であったと推定される。しかしながら、本剤についても免疫系への影響を考慮すると、関連性を否定することはできないと考える。							

重篤な有害事象に関する経過

被験者[redacted]は、26 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 及びプラセボの投与を受けた。潰瘍性大腸炎の診断は 2006 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たが、潰瘍性大腸炎による入院がなかった一方で、大腸内視鏡検査は受けていた。潰瘍性大腸炎の治療歴は経口 5-ASA／メサラミン／メサラジン及び全身性副腎皮質ステロイドなどであった。治験登録前に全身性副腎皮質ステロイドを中止したが、経口メサラジン（3 g/日）は継続していた。回復済みの病歴は小球性貧血などであった。治験登録時に継続中の病歴はうつ病などであった。被験者は非喫煙者であった。

2010 年 5 月 3 日（2 回目かつ最終の MLN0002 投与から 38 日後、初回のプラセボ投与から 22 日後）に、被験者は呼吸窮迫、湿性咳嗽、呼吸困難、及び発熱の症状を呈した後に入院した。イベント発現時の薬物療法はメサラジン（3 g/日）などであった。5 月 3 日の胸部 X 線検査では左下葉肺炎が認められた。また、被験者は貧血の診断も受けた（治験責任医師は、貧血のイベントは個別報告の基準に該当しないと確認した）。被験者にはイベント発現前に前駆症状は見られず、肺炎発現の既知のリスク因子はなかった。入院前において、湿性咳嗽が 1 週間継続した。臨床検査結果は、好中球減少症（好中球百分率 91.5%）、ナトリウム 132 mmol/L（基準範囲：135～150 mmol/L）、カリウム 3.3 mmol/L（基準範囲：3.5～5.1 mmol/L）、CRP 126.3 mg/L（基準範囲：0.0～8.0 mg/L）、鉄 2.2 μmol/L（基準範囲：11.6～31.3 μmol/L）、赤血球沈降速度 57 mm/時間（基準範囲：1～30 mm/時間）、ヘモグロビン 8.8 g/dL（基準範囲：13.8～18.8 g/dL）、ヘマトクリット 0.27 L/L（基準範囲：0.4～0.56 L/L）、及び白血球数 8.90 × 10^9/L（基準範囲：4.0～12.0 × 10^9/L）であった。2010 年 5 月 4 日の喀痰検体は外観が粘液膿性であり、グラム染色の結果はグラム陽性球菌（+++）及びグラム陰性桿菌（+++）であった。扁平上皮は> 25/低倍率視野であり、中咽頭分泌物による汚染を示した。喀痰培養は陰性であった。イベント中において、被験者に対して赤血球、含糖酸化鉄、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（40 mg BID）、メチルプレドニゾロン（4 mg 1 日 3 回投与）、Combivent（イプラトロピウム臭化物、サルブタモール硫酸塩；1 回 1 吸入を 1 日 3 回）、及びセフトリアキソンナトリウム（1 g BID）を投与した。2010 年 5 月 8 日に、alcophyllex（塩化アンモニウム、ジフェンヒドラミン塩酸塩、etofyllin）及びクラリスロマイシン（500 mg/日）を投与し、被験者は退院した。

本イベントを理由に 2010 年 5 月 17 日時点で被験者の治験参加を中止した。イベントは 2010 年 5 月 20 日に回復した。

被験者の最終安全性追跡調査来院は 2010 年 8 月 2 日に実施された。被験者は C13008 試験には登録しなかった。

肺炎のイベントは、治験責任医師によって重篤かつ高度で、治験薬と関連ありと判断された。治験責任医師は、被験者の胸部又は肺に合併症の既往がないため、治験薬の直接の薬理作用が肺炎イベントの一因となった可能性があると報告した。

表 2.7.6.10-56　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧（維持期の安全性データの解析対象集団）（続き）

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 Q8W（ITT）	[redacted]	白人 男性 32.7 歳	-/Osteoporosis, Intermittent diplopic images	LEKOVIT CA, PREDNISONE, AZATHIOPRINE, MESALAZINE, HYDROCORTISONE, IRON	結腸癌	335	試験終了時点で継続中	関連あり	高度	重篤	NAT	未回復
					咳嗽	97	30	関連なし	中等度	非重篤	NAT	回復
					頭痛	197	22	関連なし	中等度	非重篤	NAT	回復
					頭痛	228	1	関連なし	中等度	非重篤	NAT	回復
					発熱	13	2	関連なし	中等度	非重篤	NAT	回復
					鼻炎	97	1	関連なし	中等度	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 被験者の年齢のほか、過去 10 年間にわたって被験者に抵抗性の重度疾患の既往がなく、その他にリスク因子が認識されない事実を踏まえ、結腸癌のイベントは治験薬と関連ありと判断する。		重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解 潰瘍性大腸炎は大腸癌発生の報告があり、罹病期間、罹病範囲とともにそのリスクが増加することが知られている。当該被験者は罹病期間が 10 年以上に及んでおり、事象の発現リスクは高かったと推測される。また、腫瘍サイズの詳細は不明であるが、肝への転移も認められており、癌は治験薬投与開始前から存在していた可能性が考えられる。						

重篤な有害事象に関する経過

被験者[redacted]は、スイス出身で 32 歳白人男性の潰瘍性大腸炎患者であり、コホート 1 に登録されて導入期に MLN0002 の投与を受けた。潰瘍性大腸炎の診断は 2001 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はなく、潰瘍性大腸炎による入院はなかったが、大腸内視鏡検査を受けていた。潰瘍性大腸炎の治療歴はアザチオプリン／6-MP、インフリキシマブ、経口 5-ASA／メサラミン／メサラジン、及び副腎皮質ステロイド（経直腸及び全身投与）などであったが、プレドニゾン（2.5 mg/日）、アザチオプリン（75 mg/日）、及びメサラジンを除き、潰瘍性大腸炎の薬物療法をすべて治験登録前に中止した。治験登録時に継続中の病歴は、骨粗鬆症及び間欠性の複視像などであった。被験者は非喫煙者であった。

被験者は、治験の導入期において改善を達成し、Week 6 において再度無作為化され、治験の維持期には 8 週ごとの MLN0002 投与に割り付けられた。なお、治験の盲検性を維持するため、4 週ごとにプラセボを投与した。被験者は MLN0002 投与を計 7 回、すなわち、Week 0、2、6、14、22、30、及び 38（2010 年 8 月 12 日）にそれぞれ 1 回受けた。プラセボの投与は Week 10、18、26、及び 34（2010 年 7 月 20 日）に行われた。

被験者は、有効性の欠如のため、2010 年 9 月 14 日時点で治験を中止し、C13008 試験には登録しなかった。

2010 年 10 月 21 日の大腸内視鏡検査では、重度の左側大腸炎の診断が確認され、S 状結腸及び下行結腸で異形成が疑われた。

2010 年 10 月 25 日（7 回の MLN0002 投与のうち最終投与から 75 日後）の下行結腸の生検によると、結腸直腸型の中分化型腺癌の浸潤及び重度の急性びらん性炎症を伴う粘膜の断片が認められた。遠位 S 状結腸及び直腸の生検では、構造のわずかな混乱を伴う結腸粘膜の過形成断片のほか、慢性的な軽度の活動性炎症が見られた。イベント発現時の薬物療法は、Lekovit CA（炭酸カルシウム、コレカルシフェロール）、アザチオプリン、ヒドロコルチゾン酢酸エステル、メサラジン、及びプレドニゾン（20 mg/日）などであった。被験者に赤血球濃厚液を 2 回輸血し、その後、2010 年 11 月 2 日に赤血球濃厚液をさらに 2 回投与した。被験者に結腸全摘除術を施行した。その後の検査により、複数の転移及び肺転移の疑いが認められ、化学療法剤が投与された。遺伝子検査によると、エクソン 2 及び 3 における K-ras 変異陰性並びに腫瘍細胞における 4 つの修復遺伝子（hMLH1、hMSH2、hMSH6、及び PMS2）の発現が認められた。おそらくマイクロサテライト安定性と考えられる表現型の癌が存在した。遺伝性非腺腫性大腸癌（HNPCC）の可能性は低かった。2010 年 12 月 3 日に被験者は退院した。CIOMS（MCN[redacted]）によれば、退院時の薬物療法は、アモキシシリン・クラブラン酸合剤、アセトアミノフェン、エソメプラゾール、及びプレドニゾンなどであった。

表 2.7.6.10-56　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧（維持期の安全性データの解析対象集団）（続き）

2012 年 2 月 15 日に、転移をきたした重度結腸癌のため被験者が死亡したと報告された。結腸癌のイベントは、治験責任医師によって重篤かつ高度で、治験薬と関連ありと判断された。治験薬との因果関係に関する治験責任医師の根拠は、被験者の年齢のほか、過去 10 年間にわたって被験者に抵抗性の重度疾患の既往がなく、その他にリスク因子が認識されない事実などであった。

治験依頼者は、イベントと MLN0002 との因果関係についておそらく関連なしと評価した。その理由は、被験者の腺癌は治験登録時に既に存在したが、生検を施行していない腺癌部位における重度の炎症性変化が原因で、スクリーニング時の S 状結腸鏡検査で腺癌が不明瞭であった可能性が考えられたためである。また、投与期間は 1 年未満であり、被験者の死亡は MLN0002 の最終投与から 1 年を過ぎてからであった（552 日後）。さらに、腺癌診断時に被験者には広範な転移性疾患が認められた。

表 2.7.6.10-56　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧（維持期の安全性データの解析対象集団）（続き）

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 （ITT）	[redacted]	白人 女性 67.5 歳	Hyperthyroidism, Bilateral conjunctivitis, Leg myalgia, Shingles, Cataract removal left eye, Leukopenia/Hypothyroidism, Thalassemia trait, Biaxin allergy, Osteopenia	MULTIVITAMINS PLAIN, PREDNISONE, LEVOTHYROXINE, FOLIC ACID, BALSALAZIDE, LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS, ANTIDIARRHOEAL MICROORGANISMS, CALCIUM CARBONATE, FIBRE DIETARY	頭位性回転性めまい	20	3	関連あり	中等度	重篤	CM、CP、PH	回復
					蜂巣炎	75	9	関連あり	軽度	非重篤	CM、CP	回復
					浮動性めまい	61	1	関連あり	軽度	非重篤	CM	回復
					失神寸前の状態	119	1	関連なし	軽度	非重篤	CM	回復

重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解
治験薬と関連ありと判断する。

重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解
当該被験者は 67 歳の女性であり、事象は直近投与の 5 日後に歯科での長時間の治療後に発現し、比較的速やかに回復している。また、投与継続下において再発は見られていない。入院時の検査所見から本剤の関与を否定する要因は見いだされていないため、関連性を完全に否定することはできないが、偶発的に発現した可能性も考えられる。

重篤な有害事象に関する経過

被験者[redacted]は、67 歳白人女性の潰瘍性大腸炎患者であり、コホート 1 に登録されて MLN0002 の投与を受けた。潰瘍性大腸炎の診断は 2003 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たが、潰瘍性大腸炎のための入院はなく、大腸内視鏡検査も受けなかった。潰瘍性大腸炎の治療歴はアザチオプリン／6-MP、バルサラジド、抗 TNFα 抗体（インフリキシマブ、アダリムマブ）、経口 5-ASA／メサラミン／メサラジン、プロバイオティクス、経直腸 5-ASA、全身性副腎皮質ステロイド、及び治療薬（Colal-pred）などであったが、バルサラジド、プロバイオティクス、及び全身性副腎皮質ステロイド（プレドニゾン 15 mg/日）を除き、潰瘍性大腸炎の薬物療法をすべて治験登録前に中止した。治験登録時に回復済みの病歴は、タバコ喫煙歴（1968 年まで 10 年間にわたり 20 本/日）、甲状腺機能亢進症、結膜炎、筋肉痛（脚）、帯状疱疹、白内障、及び白血球減少症などであった。治験登録時に継続中の病歴は、甲状腺機能低下症、サラセミア形質、骨減少症、及び薬剤（クラリスロマイシン［Biaxin］）に対するアレルギーなどであった。

2009 年 4 月 28 日（2 回目の MLN0002 投与から 6 日後）に、被験者に重篤な頭位性回転性めまい（良性）のイベントが発現した。CIOMS（MCN[redacted]）によれば、被験者は、通常の歯牙清掃の通院中に長時間にわたってリクライニングした椅子に座った後、浮動性めまいを訴えて救急処置室（ER）を受診した。被験者は、処置中に亜酸化窒素又はその他の薬剤の投与を受けていなかった。被験者が半臥位から起き上がると（足を上げた形でのリクライニング；被験者は、首を片側に傾けていなかったことを確認した）、極度のめまいが生じ、吐き気を催した。被験者は、まるで回転しているようで、平衡を失い、頭部がふらふらする感覚として症状を表現したが、頭痛、嘔吐、胸痛、難聴、及び耳鳴はいずれも発現しなかった。また、複視、失神、腹痛、及び排尿困難も生じなかった。被験者は、1 月以降、間欠的に直腸由来の鮮血が見られたと指摘した。身体的診察に特筆すべき所見はなかった。バイタルサインは、呼吸数 20 回/分、体温 98.8°F、酸素飽和度 99%（室内空気下）、血圧 121/68 mmHg（半座位）及び 129/73 mmHg（座位）、並びに心拍数 76 回/分（半座位）及び 70 回/分（座位）であった。心電図の所見は正常であり、過去のスキャンと比較して不変であった。頭部のコンピュータ断層撮影スキャンの結果は陰性であり、腫瘤及び出血はいずれも認められなかった。脳幹の一過性脳虚血発作と一致する症状は全く見られなかった。追加的な検査のために被験者は入院した。身体的診察において、眼振を含め、神経学的所見は認められなかった。入院時の臨床検査値は、白血球数 8.7 K/μL（基準範囲：4.0～10.5 K/μL）、ヘモグロビン 11.5 g/dL（基準範囲：12.5～16.0 g/dL）、ヘマトクリット 34.5%（基準範囲：37%～47%）、ナトリウム 138 mmol/L（基準範囲：133～145 mmol/L）、カリウム 4.0（基準範囲：3.3～5.1）、クロル 101 mmol/L（基準範囲：96～108 mmol/L）、血中尿素窒素 18 mg/dL（基準範囲：6～19 mg/dL）、クレアチニン 0.6 mg/dL（基準範囲：0.5～1.0 mg/dL）、及びグルコース 147 mg/dL（基準範囲：70～100 mg/dL）などであった。

表 2.7.6.10-56　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧（維持期の安全性データの解析対象集団）（続き）

4 月 28 日の脳 MRI スキャンによると、急性の頭蓋内異常は認められず、非特異的な散在性の白質変化が見られた。CIOMS によれば、Dix-Hallpike 法が実施された（詳細の報告なし）。治療はメクロジン及びジアゼパムなどであった。治験薬に関する措置は実施されなかった。頭位性回転性めまいのイベントは 2009 年 4 月 30 日の退院時に回復したと判断された。有効性の欠如を理由に 2009 年 8 月 5 日に治験を中止する前に、被験者に対して MLN0002 を更に 2 回投与した。被験者は引き続き C13008 試験に登録した。
頭位性回転性めまいのイベントは、治験責任医師によって重篤かつ中等度で、治験薬と関連ありと判断された。

表 2.7.6.10-56　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧（維持期の安全性データの解析対象集団）（続き）

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 51.0 歳	Renal calculus, Basil cell carcinoma excision/Dry skin, Cold sores, Seasonal allergies, Mold allergy, Olive tree allergy, Intermittent urinary tract infection, Low RBC, Low Hgb, Gout, Leukocytosis	MESALAZINE, CIPROFLOXACIN	腎不全	29	試験終了時点で継続中	関連あり	高度	重篤	CM、PH、PD	未回復
					下痢	27	8	関連なし	高度	非重篤	NAT	回復
					高リン酸塩血症	1	試験終了時点で継続中	関連なし	中等度	非重篤	NAT	未回復
					代謝性アシドーシス	1	試験終了時点で継続中	関連なし	中等度	非重篤	NAT	未回復
					強膜炎	9	試験終了時点で継続中	関連あり	中等度	非重篤	NAT	未回復
			重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解 治験薬と関連ありと判断する。		重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解 腎不全の原因が明らかでないが、検査所見より尿路感染は疑われる。治験薬開始後腎機能が徐々に増悪しており、現時点では治験薬の関連性を否定しがたい。							

重篤な有害事象に関する経過

被験者[redacted]は、米国出身で 51 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 2009 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インフリキシマブ、経口 5-ASA／メサラミン／メサラジン、及び副腎皮質ステロイド（経直腸及び全身投与）などであったが、経口メサラジン（2.4 g BID）を除き、潰瘍性大腸炎の薬物療法をすべて治験登録前に中止した。治験登録時に回復済みの病歴は、腎結石（3 回）及び基底細胞癌摘除などであった。治験登録時に継続中の病歴は、皮膚乾燥、口唇ヘルペス、アレルギー（季節性、かび、オリーブの木）、間欠性の尿路感染、赤血球数低値、ヘモグロビン低値、白血球増加症、及び痛風などであった。被験者は非喫煙者であった。

CIOMS（MCN[redacted]）によれば、2010 年 7 月 20 日（治験薬投与開始の 10 日前）の尿検査の結果は、微量蛋白、微量血液、白血球エステラーゼ+2、白血球数 39/高倍率視野（HPF）（基準範囲：0～5/HPF）、及び白血球凝集塊の存在などであった。追加的な臨床検査の結果は、クレアチニン 2.1 mg/dL（基準範囲：0.5～1.3 mg/dL）及び BUN 24 mg/dL（基準範囲：4～24 mg/dL）などであった。治験責任医師はこの時点で尿路感染を疑った。イベント発現時の薬物療法はメサラジンなどであった。2010 年 7 月 30 日（2 回の MLN0002 投与のうち初回投与当日）に、被験者に非重篤かつ中等度のイベントである高リン酸塩血症及び代謝性アシドーシスが発現したが、いずれも最新報告時には未回復であり、治験責任医師によって治験薬との関連なしと判断された。2010 年 8 月 17 日（2 回の MLN0002 投与のうち最終投与当日）の被験者の臨床検査結果は、BUN 29 mg/dL、クレアチニン 3.7 mg/dL、尿酸 9.1 mg/dL（基準範囲：2.5～8.3 mg/dL）、及び白血球数 14.87 × 10^3/μL（基準範囲：3.80～10.70 × 10^3/μL）などであった。2 回目の MLN0002 投与から 1 週間後の 2010 年 8 月 24 日に、被験者は熱っぽく、不調感を訴えた。被験者は、眼が赤く痛いと説明したが、複視及び霧視はいずれも認められなかった。その結果、2010 年 8 月 7 日から被験者に非重篤かつ中等度のイベントである強膜炎が発現していたと結論付けられ、治験責任医師はこれが治験薬と関連ありと判断した。被験者に対して水分を補給し、アルコール摂取を控えるように指導するとともに、同日中にかかりつけ医を受診するように助言したが、被験者は翌日まで受診できないと述べた。2010 年 8 月 25 日に、被験者に重度の下痢が発現した（治験責任医師によって非重篤かつ治験薬と関連なしと判断された）。

臨床検査結果は、BUN 45 mg/dL、クレアチニン 5.5 mg/dL、尿酸 10.9 mg/dL、及び白血球数 17.29 × 10^3/μL などであった。尿検査の結果は、微量蛋白、微量血液、白血球エステラーゼ+3、白血球数 137、及び白血球凝集塊の存在などであった。以上の情報に基づき、被験者に対して、救急処置室を受診し、腎臓の評価を受けるように指示した。

表 2.7.6.10-56　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧（維持期の安全性データの解析対象集団）（続き）

2010 年 8 月 27 日（2 回目の MLN0002 投与から 11 日後）に、被験者は腎不全の疑いにより入院した。入院中に、被験者に対してプレドニゾン、鉄、リン、及びセフトリアキソンナトリウムが投与された。腎不全のイベントを理由に被験者の治験参加を中止したが、最新報告の時点では腎不全は継続していると報告された。被験者の最終安全性追跡調査来院は 2010 年 9 月 10 日に実施された。被験者は C13008 試験には登録しなかった。 腎不全のイベントは、治験責任医師によって重篤かつ高度で、治験薬と関連ありと判断された。

表 2.7.6.10-56　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧（維持期の安全性データの解析対象集団）（続き）

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 女性 44.2 歳	Right pleural effusion, Bilateral pneumonia with sepsis, Nephrolithiasis status post lithotripsy, Cervical fusion, Elevated liver enzymes secondary to imuran, Azulfidine intolerance, Elevated blood sugars, Bone marrow aspiration, Soft tissue sarcoma left arm status post post operative radiation treatment, Clostridium difficile, Remicade intolerance, Benadryl intolerance, Episode of left upper extremity and face numbess/Myopia, Bronchitis, Occasional heart palpitations, Hypertension, Benign murmor secondary to anemia, Hemorrhoids, Occasional nausea, Occasional heartburn, Esophagitis, Gastritis with antral erosion, Uterine fibroids, Bilateral polyarthritis, Bilateral edema, Rheumatoid arthritis, Occasional neuropathy, Panic attacks, Anxiety, Depression, Iron deficiency anemia, Thalassemia, Occasional dizziness, Occasional shortness of breath, Fatty liver, Restless leg syndrome symptoms secondary to anemia, Hydronephrosis, Hydroureter	ALPRAZOLAM, PREDNISONE, PARACETAMOL, PAROXETINE, SACCHARATED IRON OXIDE, MESALAZINE, METOPROLOL, DEXAMETHASONE, VITACAL, HYDROCORTISONE, HYDROXYCHLOROQUINE, CEFDINIR, BISACODYL, ENEMAS, RED BLOOD CELLS, FLUCONAZOLE, KETOROLAC, METOCLOPRAMIDE, HYDROMORPHONE, OXYGEN, MACROGOL, PROPOFOL, SODIUM CHLORIDE	疲労	198	試験終了時点で継続中	関連あり	高度	重篤	CM、CP、PD	未回復
					背部痛	231	22	関連なし	中等度	非重篤	NAT	回復
					うつ病	198	試験終了時点で継続中	関連なし	中等度	非重篤	CM	未回復
					湿疹	106	139	関連なし	軽度	非重篤	CM	回復
					毛髪成長異常	25	98	関連なし	軽度	非重篤	NAT	回復
					記憶障害	106	28	関連なし	軽度	非重篤	NAT	回復
					筋攣縮	137	139	関連なし	軽度	非重篤	CP	回復
					頚部痛	228	48	関連なし	軽度	非重篤	NAT	回復
					腎結石症	64	試験終了時点で継続中	関連なし	中等度	非重篤	CM、CP	未回復
					肺炎	187	32	関連なし	中等度	非重篤	CM、CP	回復
					弾発指	47	17	関連なし	軽度	非重篤	CM	回復
					尿路感染	228	12	関連なし	軽度	非重篤	CM	回復
					霧視	162	114	関連なし	中等度	非重篤	CP	回復
					霧視	162	114	関連あり	中等度	非重篤	CP	回復
					外陰膣真菌感染	1	12	関連なし	軽度	非重篤	CM	回復
			重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解 治験薬と関連ありと判断する。		重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解 疲労について、症状からPML（進行性多巣性白質脳症）が疑われ、各検査及び評価が行われた結果、PMLはほぼ除外できると考えられている。事象は原疾患又は合併症・既往歴に起因して発現した可能性も考えられる。本事象は最終診断には至っていないため、治験薬との関連性を完全には否定できない。							

表 2.7.6.10-56　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧（維持期の安全性データの解析対象集団）（続き）

重篤な有害事象に関する経過

被験者[redacted]は、44 歳白人女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 1992 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はなかったが、潰瘍性大腸炎のために入院し、大腸内視鏡検査を受けた。潰瘍性大腸炎の治療歴はアザチオプリン／6-MP、インフリキシマブ、経口 5-ASA／メサラミン／メサラジン、並びに経直腸的及び全身性副腎皮質ステロイドなどであったが、メサラジン及び全身性副腎皮質ステロイド（プレドニゾン）を除き、潰瘍性大腸炎の薬物療法をすべて治験登録前に中止した。治験登録時に回復済みの病歴は、タバコ喫煙歴（1991 年まで 5 年間にわたり 40 本/日）、右胸水、血糖増加、術後放射線治療状態にある左腕の軟部組織肉腫、並びに左上肢及び顔のしびれ感のエピソードなどであった。治験登録時に継続中の病歴は、気管支炎、時々の動悸、高血圧、鉄欠乏性貧血、貧血に続発する良性の心雑音、パニック発作、不安、うつ病、時々のニューロパチー、サラセミア、水腎症、水尿管症、時々の浮動性めまい、及び時々の息切れなどであった。

被験者に対して MLN0002 を計 8 回投与した。すなわち、Week 0（2010 年 11 月 30 日）に 1 回、Week 2（2010 年 12 月 14 日）に 1 回、それぞれ投与した後、Week 6（2011 年 1 月 11 日）にランダム化し、以降 4 週ごとの MLN0002 投与に割り付けた。

2011 年 3 月 15 日（5 回目の MLN0002 投与から 8 日後）に、被験者に非重篤なイベントである記憶又は思考に関する持続的な障害が発現した。イベント発現時の薬物療法は、アルプラゾラム、パラセタモール、含糖酸化鉄、メトプロロール、メサラジン、Vitacal（カルシウム、ビタミン D NOS）、ヒドロキシクロロキンリン酸塩、パロキセチン塩酸塩、デキサメタゾン、及びプレドニゾンなどであった。

8 日前に実施した Week 14 来院時において、被験者の PML 自覚症状チェックリストの結果は正常であった。他覚所見検査結果も正常であった。イベント中において被験者は薬物療法レジメンを維持し、追加的な薬物療法を開始しなかった。イベントは 2011 年 4 月 11 日時点で回復したと判断された。治験薬に関する措置は実施せず、被験者に対して引き続き MLN0002 を更に 3 回投与した。

記憶障害のイベントは、治験責任医師によって非重篤かつ軽度で、治験薬と関連なしと判断された。

2011 年 6 月 15 日（8 回目の MLN0002 投与から 16 日後；Week 30 来院）に、被験者に関節／筋肉疲労、及び脱力のイベントが発現した。このイベントは高度かつ医学的に重大で、生活に支障を来すものであった。イベント発現時の薬物療法は、アルプラゾラム、パラセタモール、含糖酸化鉄、メトプロロール、メサラジン、Vitacal（カルシウム、ビタミン D）、及びヒドロコルチゾンなどであった。被験者は、肺炎（非重篤かつ中等度と判断された）の回復期にもあり、同日朝にセフジニルの最終投与を受けていた。さらに最近、パキシル（パロキセチン塩酸塩）の用量を増量したばかりであった。PML 自覚症状チェックリストによると、被験者は「腕又は脚に持続的な脱力が生じたことがあるか？」の質問に対して肯定的に回答した。被験者は、両腕及び両脚の持続的な脱力、上半身の筋力低下、よろめきの増加、息切れ、うつ病、肩・膝の関節及び筋肉の拡散痛、並びに歯磨き、洗顔、及び一般的な日常生活動作（ADL）の困難を訴えた。対応する他覚所見検査によって、両上腕の脱力及び片足立ち不可能が確認されたが、回内筋ドリフトは陰性、指タップ検査は正常であった。心理学的には、被験者の情動は抑制的で平坦であり、悲しく抑うつ的な気分であった。被験者は、PML 自覚症状チェックリストの症状で過去に陽性が認められたことがあるが、これは対応する他覚所見検査によって確認されなかった。すなわち、Week 18 では錯乱、Week 26 では読字に関してそれぞれ自覚症状の検査結果が陽性であった。心電図（ECG）の結果は正常であった（検査日の報告なし）。2011 年 7 月 6 日の脳磁気共鳴画像法（MRI）スキャンによると、axial FLAIR 画像 16 において右頭頂後頭部の皮質下 T2 強調高信号域が認められた。皮質下高信号域の形状は逆「V 字」に似ており、「V 字」の各線の長さは 12～13 mm、幅は 2～3 mm であった。Axial FLAIR 画像 14 においては、左側脳室後下角のわずかに側方に 3 mm の限局性 T2 強調高信号域も認められた。病変には造影後増強及び制限拡散のエビデンスは認められなかった。深部白質（視床及び大脳基底核）のほか、前頭葉にも重大な異常は見られなかった。実質内出血のエビデンスはなかった。脳室の大きさ、形状、及び位置は正常であった。篩骨蜂巣の中等度の粘膜肥厚が認められた。右上顎洞内に 1.2 cm の粘液貯留嚢胞が認められた。2011 年 7 月 18 日に蛍光透視ガイド下腰椎穿刺によって採取した脳脊髄液（CSF）検体では、ポリメラーゼ連鎖反応法（PCR）により悪性細胞陰性、JCV 陰性であった。培養は陰性であった。CSF 液の臨床検査結果は、蛋白 123 mg/dL（基準範囲：15～45 mg/dL）、赤血球数 676/μL（基準範囲：0/μL）、分葉核好中球 66%（基準範囲：0%）、リンパ球数 34%（基準範囲：28%～95%）、及び白血球数 23/μL（基準範囲：0～10/μL）などであった。7 月 19 日に被験者は、微細運動機能がますます困難になっていることのほか、継続的な関節痛及び脱力、並びに悪心、悪寒、及び体重減少を報告した。イベント中において薬物療法を継続するとともに、赤血球濃厚液、ガドペンテト酸ジメグルミン、局所麻酔薬、リドカイン、及びニトロフラントインも被験者に投与した。

表 2.7.6.10-56　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧（維持期の安全性データの解析対象集団）（続き）

疲労のイベントのため、2011 年 7 月 19 日時点で治験薬の投与を中止した。疲労は、治験責任医師によって重篤かつ高度で、治験薬と関連ありと判断された。 2011 年 7 月 22 日付の PML IAC 評価では、治験責任医師が報告した臨床症状及び所見は PML と一致せず、MRI では PML のエビデンスは認められなかったと報告された。2011 年 7 月 27 日に担当の神経内科医は、MRI 及び CSF の結果が異常であると評価し、治験薬を中断したうえで、4～6 週間以内に MRI 検査を再度実施するように勧告した。同来院時において被験者は約 50%改善した感覚があると報告した。2011 年 8 月 1 日に神経内科医は、被験者に改善傾向が見られると報告したが、依然として被験者はすぐに疲労し、鈍い痛みや鋭い痛みとともに、わずかな直腸出血を訴えた。神経内科医は、PML は除外可能であるが、最終診断を確定できなかったため、9 月に MRI を再度実施するように勧告した。また、神経内科医は、以後、治験薬を投与しないようにも勧告した。2011 年 8 月 12 日の脳のフォローアップ MRI スキャンでは、7 月 6 日のスキャンと比べて大きな変化は認められなかった。2011 年 8 月 23 日に実施された IAC による症例のフォローアップレビューでは、所見が PML と一致しないという当初の評価を確認したうえで症例の完了を判断した。 被験者は 2011 年 9 月 12 日に最終安全性追跡調査来院を完了した。被験者は C13008 試験には登録しなかった。

表 2.7.6.10-56　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧（維持期の安全性データの解析対象集団）（続き）

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 51.4 歳	Intermittent headache/Hypothyroidism	PARACETAMOL, PREDNISONE, LEVOTHYROXINE, MESALAZINE, ALENDRONIC ACID, HEPARIN-FRACTION, WARFARIN, ENEMAS, FENTANYL, MIDAZOLAM, PROPOFOL, ERTAPENEM, OXYCODONE, PROMETHAZINE, CIPROFLOXACIN, CLINDAMYCIN	潰瘍性大腸炎	311	16	関連なし	高度	重篤	CM、CP、PH	回復
					消化管ストーマ合併症	355	試験終了時点で継続中	関連なし	高度	重篤	CM、PH	未回復
					肺塞栓症	194	2	関連あり	高度	重篤	CM、CP、PH	回復したが後遺症あり
					創傷感染	333	23	関連なし	高度	重篤	CP、PH	回復
					無力症	341	18	関連なし	中等度	非重篤	NAT	回復
					脱水	345	14	関連なし	高度	非重篤	CM	回復
					浮動性めまい	341	18	関連なし	中等度	非重篤	CM	回復
					血尿	225	6	関連なし	軽度	非重篤	NAT	回復
					頭痛	29	1	関連なし	軽度	非重篤	CM	回復
					頭痛	282	試験終了時点で継続中	関連あり	軽度	非重篤	CM	未回復
					低ナトリウム血症	355	試験終了時点で継続中	関連なし	高度	非重篤	CM	未回復
					易刺激性	197	22	関連なし	軽度	非重篤	NAT	回復
					肝機能検査異常	355	試験終了時点で継続中	関連なし	中等度	非重篤	NAT	未回復
					筋骨格系胸痛	289	5	関連なし	軽度	非重篤	NAT	回復
					鼻咽頭炎	176	49	関連あり	軽度	非重篤	CM	回復
					鼻咽頭炎	259	4	関連あり	軽度	非重篤	NAT	回復
					悪心	282	試験終了時点で継続中	関連なし	軽度	非重篤	NAT	未回復
					口腔咽頭痛	106	22	関連あり	軽度	非重篤	NAT	回復
					起立性低血圧	341	18	関連なし	中等度	非重篤	NAT	回復
					発熱	316	6	関連なし	軽度	非重篤	CM	回復
					急性腎不全	355	試験終了時点で継続中	関連なし	高度	非重篤	CM	未回復
					頻脈	316	11	関連なし	軽度	非重篤	NAT	回復
					嘔吐	330	7	関連なし	中等度	非重篤	CM	回復
					白血球数増加	316	6	関連なし	軽度	非重篤	CM	回復
					ブドウ球菌性創感染	333	26	関連なし	中等度	非重篤	CM	回復

表 2.7.6.10-56　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧（維持期の安全性データの解析対象集団）（続き）

			重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解 肺塞栓症のイベントは、治験薬と関連ありと判断する。 創傷感染及びGIストーマ合併症のイベントは、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 ＜肺塞栓症＞ 事象発現の明らかな原因は不明であり、関連性を否定することはできない。しかしながら、被験者は深部静脈血栓症の既往があり、原疾患による血液凝固能の亢進などにより、血栓形成リスクを有していたと推測される。 ＜消化管ストーマ合併症＞ 被験者はクローン病の長期罹病患者であり、事象は原疾患の自然経過による悪化が原因で発現した可能性が考えられる。 ＜潰瘍性大腸炎、創傷感染＞ 潰瘍性大腸炎については、原疾患の自然経過による悪化の可能性が考えられる。 ブドウ球菌感染については、事象発現部位が術後縫合部のドレナージ部であり、術後感染が原因と考えられる。

表 2.7.6.10-56　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧（維持期の安全性データの解析対象集団）（続き）

重篤な有害事象に関する経過

被験者[redacted]は、51 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 1996 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、大腸内視鏡検査を受けたが、潰瘍性大腸炎による入院はなかった。潰瘍性大腸炎の治療歴は、インフリキシマブ、治療薬（リドグレル）、経口 5-ASA／メサラミン／メサラジン、経直腸 5-ASA、及び副腎皮質ステロイド（経直腸及び全身投与）などであったが、メサラジン（400 mg TID）及びプレドニゾン（15 mg BID）を除き、潰瘍性大腸炎の薬物療法をすべて治験登録前に中止した。治験登録時に回復済みの病歴は間欠性頭痛などであった。治験登録時に継続中の病歴は甲状腺機能低下症などであった。被験者は非喫煙者であった。CIOMS（MCN[redacted]）によれば、病歴にはメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）感染及び非ステロイド性抗炎症薬に対するアレルギーも含まれた。

2010 年 12 月 17 日（8 回目の MLN0002 投与から 12 日後）に、被験者は肺塞栓症のため入院した。イベント発現時の薬物療法は、レボチロキシンナトリウム、メサラジン（400 mg TID）、アレンドロン酸ナトリウム、及びプレドニゾン（15 mg/日）などであった。CIOMS（MCN[redacted]）によれば、被験者は、疲労のほか、過去 3 週間続いていた息切れが最近 2～3 日で悪化したと訴えて外来医療機関を受診した。

被験者の D-ダイマーは 9.73 μg/mL を示し、陽性であった（基準範囲：≤ 0.50 μg/mL；> 8.0 μg/mL の場合、播種性血管内凝固［DIC］が強く示唆される）。胸部 X 線検査は正常であった。肺塞栓症の推定診断が行われたため、被験者は救急科（ED）に移送された。ED では、非常にわずかな労作で被験者は呼吸困難に陥った。被験者は胸痛、動悸、起座呼吸、発作性夜間呼吸困難（PND）、及びふくらはぎ痛を訴えなかった。体温 38.6°C、心拍数 79 回/分、血圧 150/102 mmHg、呼吸数 18 回/分、及び酸素飽和度 94%（室内空気下）であった。胸部 CT 撮影によると、両側に分節性肺塞栓が多数存在し、左右両肺の各肺葉に影響していることが認められた。肺梗塞は認められなかった。関連する臨床検査結果は、血小板数 230 × 10^9/L（基準範囲：140～444 × 10^9/L）、国際標準化比（INR）1.1（基準範囲：0.9～1.1）、ホモシステイン値 10.9（基準範囲：4.3～11.4；単位の報告なし）、及びトロポニン 0.01（単位及び基準範囲の報告なし）などであった。治療は、低分子ヘパリン、フォンダパリヌクス 10 mg 皮下投与、ワルファリン 5 mg 経口投与などであった。2010 年 12 月 18 日の退院時にイベントは回復したが後遺症ありと判断された。治験薬は中断せずに継続された。

肺塞栓症のイベントは、治験責任医師によって重篤かつ高度で、治験薬と関連ありと判断された。

被験者は、12 回の MLN0002 投与を受けた後、2011 年 3 月 31 日に有効性の欠如を理由に治験参加を中止した。

2011 年 5 月 5 日（12 回の MLN0002 投与のうち最終投与から 36 日後）に、被験者は、潰瘍性大腸炎増悪の治療のために施行した直腸結腸切除術の切開部位で発現した重度感染症のため入院した。CIOMS（MCN[redacted]）によれば、悪心、嘔吐、及び切開部位の前腹壁からの排液が 3 日間にわたって見られた。被験者は腹痛及び発熱をいずれも訴えておらず、尿量及び尿色は正常であった。イベント発現時の薬物療法は、レボチロキシンナトリウム（125 mg/日）、メサラジン（400 mg TID）、アレンドロン酸ナトリウム（70 mg 週 1 回投与）、パラセタモール（325 mg PRN）、経口プレドニゾン（10 mg/日）、ワルファリン（2.5～3.75 mg/日）、及びオキシコドン塩酸塩（レジメンの報告なし）などであった。切開部位の排液は外科的に行われたが、臍のすぐ横に位置する縫合が外れ、範囲 5 cm の肉芽組織が二次治癒していることが明らかになった。肉芽組織にも小さな欠損があり、左右両方向に 4 cm 広がる嚢が形成された。肉芽組織は約 1 cm 広がり、茶色い液の放出を生じていた。部位を清拭し、滅菌包帯で覆った。2011 年 5 月 8 日に被験者は嘔吐の回復を報告したが、引き続き吐き気を催していた。イベント中において、被験者にプロメタジン、シプロフロキサシン、及びクリンダマイシンを投与した。創傷感染のイベントは 2011 年 5 月 27 日時点で回復したと判断された。被験者は治験薬投与をすでに中止していたことから、治験薬に関する措置は該当しなかった。

治験責任医師は、創傷感染のイベントが重篤かつ高度で、治験薬と関連なしと報告した。

表 2.7.6.10-56　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧（維持期の安全性データの解析対象集団）（続き）

被験者は、進行性の脱力、浮動性めまい、及び尿量減少を呈した後、2011 年 5 月 27 日（12 回の MLN0002 投与のうち最終投与から 58 日後）に、消化管（GI）ストーマ合併症（高排液オストミー）のため入院した。CIOMS（MCN[redacted]）によれば、併用薬はレボチロキシンナトリウム、メサラジン、アレンドロン酸ナトリウム、パラセタモール、ワルファリンナトリウム、プレドニゾン、オキシコドン塩酸塩、及びプロメタジン塩酸塩などであった。

バイタルサインは、血圧 112/64 mmHg、体温 36.7°C、及び心拍数 86 回/分などであった。入院時の重要な臨床検査結果は、ナトリウム 118 mmol/L（基準範囲：135～144 mmol/L）、クロル 75 mmol/L（基準範囲：99～110 mmol/L）、並びに BUN 98 mg/dL（基準範囲：6～23 mg/dL）、クレアチニン 4.93 mg/dL（基準範囲：0.60～1.30 mg/dL）、及び推算糸球体濾過量（eGFR）12 mL/min/1.73m^2（基準範囲：≥ 60 mL/min/1.73m^2）によって示される腎機能の重度の低下などであった。被験者は食欲がまずまずであると報告したが、依然としてオストミーからの排液量は多かった。後腹膜超音波検査の所見（検査日の報告なし）では、エコー源性の皮質により慢性腎疾患が示唆されたほかに特筆すべき所見はなく、閉塞のエビデンスもなかった。2011 年 5 月 30 日に担当の胃腸科医は、腎前の水分量が減少し、これを被験者が経口で補充できなくなっていたことが腎不全の主要な原因であると判断した。オストミー部位からの大量の下痢によって重度の水分喪失及び電解質喪失が生じた。被験者に静脈内（IV）輸液投与、経口的水分補給、及びロペラミド塩酸塩投与を実施したが、オストミーからの排液量は依然として多く、24 時間で 5 リットルに達した。重要な臨床検査結果は、ナトリウム 136 mmol/L、カリウム 3.3 mmol/L、クロル 98 mmol/L、二酸化炭素 30 mmol/L、及びクレアチニン 2.5 mg/dL などであった。クロストリジウム・ディフィシレ培養並びにジアルジア及びクリプトスポリジウムに関する便検査は陰性であった。2011 年 5 月 31 日の重要な臨床検査結果は、ナトリウム 134 mmol/L、カリウム 3.6 mmol/L、クロル 100 mmol/L、二酸化炭素 28 mmol/L、BUN 29 mg/dL、クレアチニン 2.0 mg/dL、白血球数 7.9 × 10^9/L、及びヘマトクリット 31.7%などであった。被験者は、浮動性めまいの回復を報告し、通常食を摂取可能であったが、オストミーからの排液量は 6 L と依然として多かった。その一方で、便中に血液は認められなかった。被験者は 2011 年 6 月 3 日に退院した。その時点ではビタミン D、カリウム、及びマグネシウムサプリメントを投与していた。持続的な毎日の IV 注入のために末梢挿入中心静脈カテーテル（PICC）ラインを留置し、栄養コンサルトに対して便の濃縮を支援するように依頼した。2011 年 6 月 6 日に、BUN 14 mg/dL 及びクレアチニン 1.31 mg/dL（基準範囲：0.70～1.30 mg/dL）が示すように、腎機能が正常化した。2011 年 6 月 17 日には、被験者はオストミー排液量の著しい減少（1～2 L/日に減少）、10 ポンドの体重増加、及び改善を理由とする追加的な IV 輸液の中止を報告した。

GI ストーマ合併症のイベントは大きく改善したが、有効性の欠如のために被験者が治験を中止した 2011 年 6 月 1 日時点では未回復と判断された。GI ストーマ合併症のイベントは、治験責任医師により重篤かつ高度で、治験薬と関連なしと判断された。

被験者は C13008 試験には登録しなかった。

表 2.7.6.10-56　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧（維持期の安全性データの解析対象集団）（続き）

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
プラセボ（非 ITT）	[redacted]	黒人 女性 42.2 歳	Tubal ligation/Hypertension, Menorrhagia, Hypercholesterolemia, Hypokalemia, Insomnia, Hemorrhoids (External & Internal), Left ovarian cyst 4.5 cm, Small isodense left adrenal gland mass	PRINZIDE, PREDNISONE, RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM AGENTS ACTING ON, ROSUVASTATIN, POTASSIUM, LIBRAX, ALPRAZOLAM, LOMOTIL, DIAZEPAM, PIP/TAZO	潰瘍性大腸炎	2	17	関連あり	高度	重篤	CP、PH、PD	回復
					脱水	2	17	関連あり	高度	重篤	PH	回復
					脱水	37	6	関連なし	高度	重篤	PH	回復
					敗血症	21	4	関連なし	高度	重篤	PH	回復
					尿路感染	21	4	関連なし	高度	重篤	CM、PH	回復
					排便回数増加	1	試験終了時点で継続中	関連なし	軽度	非重篤	NAT	未回復

重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解
潰瘍性大腸炎増悪及び脱水のイベントは、治験薬と関連あり判断する。その後の尿路感染及び敗血症、並びに脱水は、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
被験者は糖尿を合併し、さらにこれまでの前治療及びその病態から易感染状態であったと推測され、基礎病態に起因した事象の発現と考える。

重篤な有害事象に関する経過

被験者[redacted]は、42 歳黒人女性の潰瘍性大腸炎患者であり、コホート 1 に登録されてプラセボの投与を受けた。潰瘍性大腸炎の診断は 2005 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、大腸内視鏡検査を受けたが、潰瘍性大腸炎による入院はなかった。潰瘍性大腸炎の治療歴は止痢薬、アザチオプリン／6-MP、インフリキシマブ、経口 5-ASA／メサラミン／メサラジン、及び副腎皮質ステロイド（全身及び経直腸的）などであったが、止痢薬及び全身性副腎皮質ステロイド（プレドニゾン 20 mg/日）を除き、潰瘍性大腸炎の薬物療法をすべて治験登録前に中止した。治験登録時に回復済みの病歴は卵管結紮などであった。治験登録時に継続中の病歴は、高血圧、月経過多、高コレステロール血症、低カリウム血症、不眠症、痔核（外痔核及び内痔核）、卵巣嚢胞、（左、4.5 cm）、及び小さい等濃度の左副腎腫瘤などであった。被験者は非喫煙者であった。

2009 年 11 月 14 日（初回かつ唯一のプラセボ投与から 2 日後）に、被験者は潰瘍性大腸炎増悪及び脱水の重篤なイベントにより入院した。CIOMS（MCN[redacted] によれば、排便回数の増加が継続した結果として、軽度かつ非重篤な脱水が前日から生じていた。11 月 14 日時点の薬物療法は、プリンザイド（5 mg/日；ヒドロクロロチアジド及びリシノプリル）、Benicar HCT、ロスバスタチン、カリウム、リブラックス（クロルジアゼポキシド塩酸塩、臭化クリジニウム）、アルプラゾラム、及びロモティル（アトロピン硫酸塩、ジフェノキシラート塩酸塩）などであった。前日（11 月 13 日）にプレドニゾン（20 mg/日）を中止していた。被験者は、痙攣、重度腹痛、及び頻繁な血性下痢の悪化のため救急処置室を受診した。胸痛及び嘔吐はなかったが、吐き気を催していた。被験者は、最近の発熱を認識していなかったが、過去数週間にわたって定期的に体温を記録していた（詳細及び日付の報告なし）。被験者に最近の抗菌薬使用歴はなかった。被験者は吐血及びメレナを否定するとともに、最近、食欲不振が続いていることを報告した。入院時に収縮期血圧が 80 mmHg 台後半まで低下し、IV 輸液のボーラス投与を受けた。心電図（ECG）によると、洞性頻脈及び PR 短縮が認められたが、その他は正常であった。収縮期血圧は 92 mmHg に上昇し、心拍数は引き続き 120～130 回/分であった。呼吸数は 20 回/分、体温は 99.2°F であった。腹部 X 線検査では急性の腹腔内病変は認められなかった。2009 年 11 月 14 日に実施した腹部及び骨盤の CT スキャンの結果は潰瘍性大腸炎と一致し、閉塞又は中毒性巨大結腸のエビデンスは認められなかった。便培養ではクロストリジウム・ディフィシレ陰性であった。関連する臨床検査結果は、白血球数 13.9 × 10^3/mm^3（基準範囲：4～11 × 10^3/mm^3）、ヘモグロビン 9.3 g/dL（基準範囲：12.0～16.0 g/dL）、ヘマトクリット 27.9%（基準範囲：37%～47%）、血小板数 526 × 10^3/mm^3（基準範囲：140～440 × 10^3/mm^3）、ナトリウム 139 mEq/L（基準範囲：136～145 mEq/L）、カリウム 2.9 mEq/L（基準範囲：3.5～5.1 mEq/L）、クロル 97 mEq/L（基準範囲：99～109 mEq/L）、BUN 15 mg/dL（基準範囲：6～18 mg/dL）、クレアチニン 1.2 mg/dL（基準範囲：0.6～1.0 mg/dL）、総蛋白 8.0 g/dL（基準範囲：6.4～8.2 g/dL）、アルブミン 2.5 g/dL（基準範囲：3.4～5.0 g/dL）、総ビリルビン 0.40 mg/dL（基準範囲：0.0～1.0 mg/dL）、AST 15 U/L（基準範囲：10～37 U/L）、ALT 26 U/L（基準範囲：30～65 U/L）、アルカリホスファターゼ 72 U/L（基準範囲：30～136 U/L）、好中球 59%（基準範囲：40%～74%）、リンパ球 32%（基準範囲：19%～48%）、単球 8.0%（基準範囲：3.4%～9.0%）、好酸球 1%（基準範囲：0%～7%）、及び好塩基球 0%（基準範囲：0%～1.5%）であった。

治療は、ステロイド静注及び予防的抗菌薬などであった（CIOMS MCN[redacted]）。

表 2.7.6.10-56　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧（維持期の安全性データの解析対象集団）（続き）

2009 年 11 月 19 日に被験者は、試験開腹術、二重ステープル J 型回腸嚢肛門吻合術及び一時的双孔式回腸瘻造設術を併用した肛門温存大腸切除術、左傍卵管嚢胞の切除、及び嵌頓臍ヘルニアの修復を受けた。潰瘍性大腸炎増悪及び脱水のイベントは、2009 年 11 月 30 日に完全に回復したと報告された。
潰瘍性大腸炎増悪のイベントを理由に、2009 年 11 月 13 日時点で治験薬を永続的に中止した。
潰瘍性大腸炎増悪及び脱水のイベントは、治験責任医師によっていずれも重篤かつ高度で、治験薬と関連あり判断された。
2009 年 12 月 3 日（唯一のプラセボ投与から 21 日後、かつ手術から約 2 週間後）に、被験者に敗血症及び尿路感染の重篤なイベントが発現した。イベント発現時の薬物療法は、プリンザイド（ヒドロクロロチアジド、リシノプリル）、Benicar HCT、ロスバスタチン、カリウム、リブラックス、アルプラゾラム、及びロモティルなどであった。CIOMS（MCN[redacted]）によれば、被験者は、腹部中央に位置する開腹手術創の離開のため、2009 年 12 月 1 日に救急処置室（ER）を受診した。その結果、グラム陽性球菌が認められ、後にこれが表皮ブドウ球菌であると判明した。ER で実施した心電図検査では洞性頻脈が認められた。血液培養、尿培養、及び鼻培養はすべて陰性であった。同日に被験者に悪寒及び発熱（体温の報告なし）が現れ、頻脈及び低血圧（自宅で 76/40 mmHg）が見られた。ER で測定したバイタルサインは、血圧 95/58 mmHg、心拍数 135 回/分、呼吸数 20 回/分、及び体温 98.2°F であった。静注による水分補給後において心拍数は 110 回/分まで減少し、血圧は 112/69 mmHg まで上昇した。被験者は嘔吐を伴わない悪心と、最近 2 日間における頻尿及び尿意切迫を報告したが、血尿を否定した。尿検査の結果は、比重 1.02、微量蛋白、微量ケトン、及び白血球数 15～23（単位及び基準範囲の報告なし）であった。腹部 CT スキャンにより、右下腹部における結腸切除術及び回腸瘻造設術後の状態が示された。骨盤 CT スキャンによると、少量の空気を含む膀胱が認められた。膿瘍は認められなかった。関連する臨床検査結果は、白血球数 12,400（白血球分画：顆粒球 73、リンパ球 22、単球 5）、ヘモグロビン 12.6、血小板数 383,000、ナトリウム 139、カリウム 4.9、クロル 102、BUN 21、及びクレアチニン 1.14（単位及び基準範囲の報告なし）などであった。診察時に、腹部中央の開腹手術創の離開が認められ、透明な分泌物がわずかに見られた。治療は、ピペラシリン／タゾバクタム（ゾシン）、チゲサイクリン、悪心に対するオンダンセトロン塩酸塩、アセトアミノフェン、胃炎予防のためのパントプラゾール、及び疼痛に対するヒドロコドンなどであった。2009 年 12 月 6 日の退院時に尿路感染及び敗血症のイベントは回復したと判断された。被験者はもはや治験薬を使用していないため、治験薬に関する措置は該当しなかった。
尿路感染及び敗血症のイベントは、治験責任医師によっていずれも重篤かつ高度で、治験薬と関連なしと判断された。
2009 年 12 月 19 日（唯一のプラセボ投与から 37 日後）に、被験者は脱水のため入院した。
CIOMS（MCN[redacted]）によれば、腹痛を伴う回腸瘻からの排液量増加、重大な脱水、疲労、及び間欠性の浮動性めまいが 12～20 時間にわたって継続したため、救急処置室を受診した。2009 年 12 月 19 日時点の薬物療法は、プリンザイド（ヒドロクロロチアジド、リシノプリル）、Benicar HCT、ロスバスタチン、カリウム、リブラックス、アルプラゾラム、及びロモティルなどであった。被験者は、回腸瘻からの排液量が 2 リットルを上回り、その内容がほとんど水であると述べ、これらの点が以前の所見からの顕著な変化であると指摘した。被験者は、予期せぬ体重減少、発熱、悪寒、皮疹の痛み又は潰瘍、便秘、過度の放屁、排便習慣の変化（ゆるくなった便を除く）、便径の変化、悪心、及び嘔吐はいずれも発現しなかったと話した。入院時のバイタルサインは、血圧 123/78 mmHg、心拍数 90 回/分、体温 98.3°F、及び呼吸数 12 回/分などであった。2009 年 12 月 20 日の臨床検査結果は、白血球数 5.9 T/mm^3（基準範囲：4.0～11.0 T/mm^3）、ヘモグロビン（HGB）9.7 g/dL（基準範囲：12.0～16.0 g/dL）、ヘマトクリット 30.6%（基準範囲：37.0%～47.0%）、血小板数 200 T/mm^3（基準範囲：140～440 T/mm^3）、ナトリウム 147 mEq/L（基準範囲：136～145 mEq/L）、カリウム 3.8 mEq/L（基準範囲：3.5～5.1 mEq/L）、クロル 116 mEq/L（基準範囲：99～109 mEq/L）、BUN 4 mg/dL（基準範囲：6～18 mg/dL）、及びクレアチニン 0.7 mg/dL（基準範囲：0.6～1.0 mg/dL）などであった。尿検査の結果は比重 1.015（単位の報告なし；基準範囲：1.001～1.025）であった。尿培養では 10,000 CFU/mL のカンジダ・アルビカンスが認められた。便培養では、わずかな白血球が認められたが、サルモネラ菌及び赤痢菌は分離されず、クロストリジウム・ディフィシレ A 及び B 毒素も陰性であった。鼻培養ではメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）は陰性であった。治療は止痢薬（詳細の報告なし）などであった。被験者は入院中を通じて引き続き無熱性であり、食事が可能であった。2009 年 12 月 24 日の臨床検査結果は、白血球数 5.3 K/cm^2、HGB 9.7 g/dL、ヘマトクリット 30.9%、血小板数 221 T/mm^3、ナトリウム 145 mEq/L、カリウム 3.8 mEq/L、クロル 108 mEq/L、BUN 2 mg/dL、及びクレアチニン 0.7 mg/dL などであった。
2009 年 12 月 24 日の退院時に脱水のイベントは回復したと判断された。
脱水のイベントは、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。
被験者は C13008 試験には登録しなかった。

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

NAT=処置なし、DC=投与中断、DI=投与完了せず、CM=併用薬投与、CP=併用療法、PH=入院、PD=治験中止
事象名：MedDRA/J ver.14.0
総括報告書（5.3.5.1-2）Section 15 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

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2.7.6.10-57に示した。

「維持試験のITT解析対象集団」では、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%、6%及び5%であり、本剤群に比べてプラセボ群で約2倍高かった。「維持試験のITT解析対象集団」では、発現頻度が高かった治験薬の投与中止に至った有害事象はPT別で潰瘍性大腸炎（プラセボ群、本剤Q8W群及び本剤Q4W群でそれぞれ8%、4%及び2%）であった。その他の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は、いずれの投与群でも1%未満であった。

表2.7.6.10-57　治験薬の投与中止に至った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	15 (12)	7 (6)	6 (5)	16 (11)	23 (6)	31 (11)	36 (6)
胃腸障害	10 (8)	5 (4)	4 (3)	14 (9)	12 (3)	24 (9)	21 (3)
潰瘍性大腸炎	10 (8)	5 (4)	3 (2)	14 (9)	10 (3)	24 (9)	18 (3)
大腸炎	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
下痢	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
腹痛	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
結腸異形性	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
舌障害	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
皮膚および皮下組織障害	1 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (< 1)	4 (1)	2 (< 1)	5 (< 1)
そう痒症	0	0	0	0	2 (< 1)	0	2 (< 1)
そう痒性皮疹	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
類天疱瘡	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
顔面感覚鈍麻	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
紅斑	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
蕁麻疹	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
酒さ	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
感染症および寄生虫症	2 (2)	1 (< 1)	0	0	2 (< 1)	2 (< 1)	3 (< 1)
敗血症	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
癜風	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
尿路感染	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
帯状疱疹	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
肺炎	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	1 (< 1)	0	0	0	2 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
疲労	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
多臓器不全	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
発熱	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
肝胆道系障害	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	2 (< 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)

表 2.7.6.10-57　治験薬の投与中止に至った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	0	0	0	0	2 (< 1)	0	2 (< 1)
腎不全	0	0	0	0	2 (< 1)	0	2 (< 1)
尿路の炎症	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
血管障害	0	0	0	0	2 (< 1)	0	2 (< 1)
潮紅	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
高血圧	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
臨床検査	1 (< 1)	0	0	0	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)
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
血中尿素増加	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
体重減少	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
心臓障害	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
冠動脈硬化症	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
耳および迷路障害	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
耳鳴	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
眼障害	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
眼瞼浮腫	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
精神障害	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
解離性健忘	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
血液およびリンパ系障害	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
貧血	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
免疫系障害	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
サルコイドーシス	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0
結腸癌	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	0

数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver. 14.0
総括報告書（5.3.5.1-2）Table 90 から引用

② 注目すべき有害事象

i) 感染症

「維持試験の ITT 解析対象集団」では、導入期及び維持期を含めた全治験期間での、SOC が「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群でそれぞれ 41%（52/126 例）、51%（62/122 例）及び 45%（56/125 例）であった。また、発現頻度が高かった有害事象は PT 別で鼻咽頭炎（プラセボ群、本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群でそれぞれ 12%、16%及び 14%）、上気道感染（いずれも 10%）であった。

「維持試験の ITT 解析対象集団」では、SOC が「感染症および寄生虫症」のうち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、プラセボ群、本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群でそれぞれ 15%（19/126 例）、15%（18/122 例）及び 11%（14/125 例）であっ

た。また、発現頻度が高かった治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象（PT）は上気道感染（プラセボ群、本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群でそれぞれ 3%、2%及び 2%）、鼻咽頭炎（それぞれ 5%、4%及び 1%未満）であった。

ii） 胃腸障害

「維持試験の ITT 解析対象集団」では、導入期及び維持期を含めた全治験期間での、SOC が「胃腸障害」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 40%（51/126 例）、35%（43/122 例）及び 39%（49/125 例）であった。また、発現頻度が高かった有害事象は PT 別で潰瘍性大腸炎（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%）、悪心（それぞれ 6%、3%及び 7%）、腹痛（それぞれ 2%、7%及び 7%）であった。

「維持試験の ITT 解析対象集団」では、SOC が「胃腸障害」のうち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、プラセボ群、本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群でそれぞれ 8%（10/126 例）、5%（6/122 例）及び 6%（7/125 例）であった。また、発現頻度が高かった治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象（PT）は悪心であり、プラセボ群、本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群でそれぞれ 4%、1%未満及び 2%に発現した。

「維持試験の ITT 解析対象集団」では、SOC が「胃腸障害」の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 7%（9/126 例）、2%（3/122 例）及び 3%（4/125 例）であり、PT 別ではほとんどが潰瘍性大腸炎（それぞれ 6%、2%及び 3%）であった。「維持期の非 ITT 解析対象集団」のプラセボ群（8%）と全本剤群（8%）では、発現頻度は同程度であった。

iii） 神経系障害

「維持試験の ITT 解析対象集団」では、導入期及び維持期を含めた全治験期間での、SOC が「神経系障害」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 18%（23/126 例）、23%（28/122 例）及び 23%（29/125 例）であった。また、発現頻度が高かった有害事象は PT 別で頭痛（プラセボ群、本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群でそれぞれ 12%、13%及び 14%）であった。

SOC が「神経系障害」の重篤な有害事象は「維持試験の ITT 解析対象集団」の本剤 Q4W 群の 1 例（失神）のみに見られた。

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。導入期及び維持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 2.7.6.10-58 に示した。

「維持試験の ITT 解析対象集団」では、導入期及び維持期を含めた全治験期間での、注入に伴う反応関連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 2%（2/126 例）、4%（5/122 例）及び 6%（8/125 例）であった。注入に伴う反応関連の

有害事象の発現頻度は、「維持期の非 ITT 解析対象集団」のプラセボ群では 1%未満であったが、全本剤群では 5%であった。注入に伴う反応関連の重篤な有害事象の発現はなかった。導入期及び維持期を含めた全治験期間では、注入に伴う反応関連の有害事象の発現により、3 例が治験を中止した。

表 2.7.6.10-58　注入に伴う反応関連の有害事象の発現頻度－導入期及び維持期（維持期の安全性データの解析対象集団）

	ITT 解析対象集団			非 ITT 解析対象集団		合計	
		MLN0002	MLN0002		MLN0002		
	プラセボ	Q8W	Q4W	プラセボ	Q4W	プラセボ	MLN0002
PT	n=126	n=122	n=125	n=149	n=373	n=275	n=620
有害事象発現例数	2 (2)	5 (4)	8 (6)	1 (< 1)	15 (4)	3 (1)	28 (5)
全身性							
関節痛	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	2 (< 1)
疲労	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	2 (< 1)
頭痛	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	2 (< 1)
そう痒症	0	0	0	0	2 (< 1)	0	2 (< 1)
耳鳴	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	2 (< 1)
蕁麻疹	0	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	2 (< 1)
嘔吐	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	2 (< 1)
腹痛	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
無力症	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
血圧上昇	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
胸部不快感	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
悪寒	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
咳嗽	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
浮動性めまい	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
消化不良	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
呼吸困難	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
耳不快感	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
紅斑	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
眼そう痒症	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
眼瞼浮腫	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
眼瞼そう痒症	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
異常感	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
冷感	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
熱感	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
潮紅	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
過敏症	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
顔面感覚鈍麻	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
インフルエンザ様疾患	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
注入に伴う反応	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
筋緊張	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
悪心	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
眼充血	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
失神寸前の状態	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
発熱	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
紅斑性皮疹	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
頻脈	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
咽喉刺激感	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
舌障害	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
回転性めまい	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
錯感覚	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0

表 2.7.6.10-58　注入に伴う反応関連の有害事象の発現頻度－導入期及び維持期（維持期の安全性データの解析対象集団）（続き）

	ITT 解析対象集団			非 ITT 解析対象集団		合計	
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
局所性							
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
注入部位発疹	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	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。いずれも投与後 1 日以内に発現した。
総括報告書（5.3.5.1-2）Table 83 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

「維持期の安全性データの解析対象集団」の全本剤群で発現頻度が 3%超であった有害事象について、抗 TNFα 抗体治療失敗歴の有無別に集計した結果を表 2.7.6.10-59 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。全本剤群において、抗 TNFα 抗体治療失敗歴なしの被験者に比べ、抗 TNFα 抗体治療失敗歴ありの被験者で特に発現頻度が高かった有害事象は、潰瘍性大腸炎（「失敗歴あり」及び「失敗歴なし」でそれぞれ 20%及び 12%）、鼻咽頭炎（それぞれ 17%及び 10%）、疲労（それぞれ 8%及び 4%）、口腔咽頭痛（それぞれ 6%及び 3%）、気管支炎（それぞれ 6%及び 2%）、発熱（それぞれ 6%及び 3%）及び胃腸炎（それぞれ 5%及び 1%）であった。また、「維持期の非 ITT 解析対象集団」のプラセボ群では、鼻咽頭炎の発現頻度が抗 TNFα 抗体治療失敗歴ありの被験者で特に高かったが（「失敗歴あり」及び「失敗歴なし」でそれぞれ 13%及び 3%）、潰瘍性大腸炎については明らかな差は見られなかった（それぞれ 17%及び 21%）。

表 2.7.6.10-59　抗 TNFα 抗体治療失敗歴の有無別の有害事象の発現頻度－導入期及び維持期の全本剤群で 3%超
（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	
PT	失敗歴あり n=38	失敗歴なし n=88	失敗歴あり n=43	失敗歴なし n=79	失敗歴あり n=40	失敗歴なし n=85	失敗歴あり n=63	失敗歴なし n=86	失敗歴あり n=183	失敗歴なし n=190	失敗歴あり n=101	失敗歴なし n=174	失敗歴あり n=266	失敗歴なし n=354
有害事象発現例数	34 (89)	72 (82)	42 (98)	58 (73)	34 (85)	67 (79)	53 (84)	61 (71)	157 (86)	139 (73)	87 (86)	133 (76)	233 (88)	264 (75)
潰瘍性大腸炎	8 (21)	21 (24)	7 (16)	8 (10)	8 (20)	10 (12)	11 (17)	18 (21)	39 (21)	25 (13)	19 (19)	39 (22)	54 (20)	43 (12)
頭痛	7 (18)	8 (9)	5 (12)	11 (14)	7 (18)	10 (12)	10 (16)	3 (3)	28 (15)	19 (10)	17 (17)	11 (6)	40 (15)	40 (11)
鼻咽頭炎	4 (11)	11 (13)	11 (26)	8 (10)	8 (20)	10 (12)	8 (13)	3 (3)	27 (15)	16 (8)	12 (12)	14 (8)	46 (17)	34 (10)
関節痛	8 (21)	7 (8)	4 (9)	7 (9)	1 (3)	12 (14)	5 (8)	5 (6)	23 (13)	9 (5)	13 (13)	12 (7)	28 (11)	28 (8)
上気道感染	6 (16)	7 (8)	6 (14)	6 (8)	2 (5)	10 (12)	3 (5)	5 (6)	18 (10)	10 (5)	9 (9)	12 (7)	26 (10)	26 (7)
悪心	4 (11)	4 (5)	3 (7)	1 (1)	4 (10)	5 (6)	7 (11)	4 (5)	13 (7)	12 (6)	11 (11)	8 (5)	20 (8)	18 (5)
咳嗽	4 (11)	2 (2)	5 (12)	4 (5)	1 (3)	4 (5)	2 (3)	5 (6)	12 (7)	10 (5)	6 (6)	7 (4)	18 (7)	18 (5)
貧血	1 (3)	4 (5)	2 (5)	3 (4)	2 (5)	3 (4)	6 (10)	5 (6)	8 (4)	17 (9)	7 (7)	9 (5)	12 (5)	23 (6)
腹痛	0	2 (2)	3 (7)	6 (8)	2 (5)	7 (8)	6 (10)	2 (2)	9 (5)	8 (4)	6 (6)	4 (2)	14 (5)	21 (6)
疲労	3 (8)	2 (2)	3 (7)	2 (3)	3 (8)	1 (1)	5 (8)	0	14 (8)	10 (5)	8 (8)	2 (1)	20 (8)	13 (4)
インフルエンザ	0	3 (3)	4 (9)	4 (5)	0	2 (2)	1 (2)	2 (2)	10 (5)	10 (5)	1 (< 1)	5 (3)	14 (5)	16 (5)
嘔吐	1 (3)	0	0	0	2 (5)	4 (5)	4 (6)	2 (2)	12 (7)	8 (4)	5 (5)	2 (1)	14 (5)	12 (3)
口腔咽頭痛	0	1 (1)	3 (7)	4 (5)	4 (10)	2 (2)	2 (3)	0	10 (5)	3 (2)	2 (2)	1 (< 1)	17 (6)	9 (3)
気管支炎	2 (5)	5 (6)	7 (16)	0	3 (8)	3 (4)	4 (6)	1 (1)	7 (4)	4 (2)	6 (6)	6 (3)	17 (6)	7 (2)
発熱	3 (8)	4 (5)	2 (5)	1 (1)	0	2 (2)	4 (6)	1 (1)	13 (7)	6 (3)	7 (7)	5 (3)	15 (6)	9 (3)
背部痛	0	0	0	1 (1)	2 (5)	5 (6)	3 (5)	2 (2)	10 (5)	6 (3)	3 (3)	2 (1)	12 (5)	12 (3)
胃腸炎	3 (8)	2 (2)	2 (5)	1 (1)	4 (10)	1 (1)	0	0	8 (4)	3 (2)	3 (3)	2 (1)	14 (5)	5 (1)
浮動性めまい	1 (3)	2 (2)	0	1 (1)	1 (3)	2 (2)	1 (2)	0	7 (4)	8 (4)	2 (2)	2 (1)	8 (3)	11 (3)

数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver. 14.0
各 PT で 1 回のみカウントした。
総括報告書（5.3.5.1-2）Table 84 から引用

③ 妊娠

治験期間中の妊娠（パートナーの妊娠を含む）が「維持試験のITT解析対象集団」のプラセボ群及び本剤Q4W群で各1例、「維持期の非ITT解析対象集団」のプラセボ群で1例及び本剤Q4W群で3例報告された。

このうち、「維持試験のITT解析対象集団」の本剤Q4W群の1例は自然流産を発現し、重篤な有害事象として報告された。当該事象の治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。また、「維持試験のITT解析対象集団」のプラセボ群の1例は人工中絶を実施した。「維持期の非ITT解析対象集団」のプラセボ群1例及び本剤Q4W群1例は正常出産であった。「維持期の非ITT解析対象集団」の本剤Q4W群の2例は転帰不明であった〔総括報告書（5.3.5.1-2）12.3.4.2-M、Section 15参照〕。

（5）臨床検査値

「維持期の安全性データの解析対象集団」で、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の項目においても、投与群間で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

導入期及び維持期を含めた全治験期間において、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

導入期及び維持期を含めた全治験期間における、PMLチェックリスト及びRAMPアルゴリズムの結果を表2.7.6.10-60に示した。

導入期及び維持期を含めた全治験期間では、少なくとも1回本剤の投与を受けた746例のうち、43例（6%）（導入期及び維持期で本剤群であった37例及び「維持試験のITT解析対象集団」でプラセボ群であった6例）が、PML自覚症状チェックリストで陽性が見られた。この43例のうち、4例（1%未満）ではPML他覚所見チェックリストで陽性が見られた。導入期及び維持期を含めた全治験期間にプラセボを投与された147例のうち、PML自覚症状及び他覚所見チェックリストが陽性になった被験者はそれぞれ12例（8%）及び4例（3%）であった。

表 2.7.6.10-60　PML チェックリスト及び RAMP アルゴリズムの結果－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	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
RAMP 所見 1)							
自覚症状チェックリスト施行例	126 (100)	122 (100)	125 (100)	147 (100)	371 (100)	273 (100)	618 (100)
自覚症状チェックリスト陽性	6 (5)	11 (9)	8 (6)	12 (8)	18 (5)	18 (7)	37 (6)
他覚所見チェックリスト施行例	6 (5)	11 (9)	8 (6)	12 (8)	18 (5)	18 (7)	37 (6)
他覚所見チェックリスト陽性	0	0	1 (< 1)	4 (3)	3 (< 1)	4 (1)	4 (< 1)
RAMP アルゴリズムの結果							
神経内科医への照会	0	2 (2)	1 (< 1)	4 (3)	4 (1)	4 (1)	7 (1)
MRI 検査施行	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (1)	2 (< 1)	2 (< 1)	4 (< 1)
独立判定委員会での検討	0	1 (< 1)	1 (< 1)	3 (2)	4 (1)	3 (1)	6 (< 1)
腰椎穿刺	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
ポリメラーゼ連鎖反応分析法による脳脊髄液中 JCV 検査	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
ポリメラーゼ連鎖反応分析法による脳脊髄液中 JCV DNA 検出	0	0	0	0	0	0	0
独立判定委員会による PML の診断	0	0	0	0	0	0	0

数字は例数、( ) 内は%

1) %は自覚症状チェックリストが少なくとも 1 回完了した被験者数を基に計算した。

総括報告書（5.3.5.1-2）Table 96 から引用

3）JCV DNA

導入期及び維持期を含めた全治験期間では、いずれかの時点で JCV DNA 検査が陽性であった被験者は、「維持試験の ITT 解析対象集団」のプラセボ群及び本剤群、並びに「維持期の非 ITT 解析対象集団」の本剤群でそれぞれ 2 例（1 例はスクリーニング時、もう 1 例はスクリーニング時及び 6 週目に陽性）、1 例（14 週目に陽性）、及び 2 例（1 例はスクリーニング時、もう 1 例は 6 週目に陽性）であった〔総括報告書（5.3.5.1-2）Table 14.4.4.7AM 及び Table 14.4.4.7BM 参照〕。JCV DNA が持続する被験者はなかった。また、JCV DNA 検査が陽性の被験者で RAMP アルゴリズムの結果が陽性となったものはいなかった。

4）心電図

心電図では、プラセボ群及び本剤群でそれぞれ 2 例及び 3 例で臨床的に問題となる単発的な異常が見られた。しかし、スクリーニング期間中又は最終安全性評価のための来院時には異常は見られなかった。

5）免疫原性

導入期及び維持期を含めた全治験期間におけるAVAの発現状況について、ELISA法又はECL法を用いて測定した結果を表2.7.6.10-61に示した。

導入期及び維持期を含めた全治験期間で少なくとも1回本剤の投与を受けた746例（維持期の全本剤群と「維持試験のITT解析対象集団」のプラセボ群の合計）のうち、ELISA法による測定では、48例（6%）でいずれかの時点でAVA陽性が認められた。これらAVA陽性被験者のうち、5例（維持期の全本剤群の2例、「維持試験のITT解析対象集団」のプラセボ群の3例）は、本剤の投与開始前であるスクリーニング時点でAVA陽性であった。AVA陽性の48例のうち、24例は持続性陽性（連続した2時点以上でAVA陽性）であり、28例が中和抗体陽性であった。

一方、ECL法による測定では、70例（9%）でいずれかの時点でAVA陽性が認められた。これらのAVA陽性被験者のうち、6例（維持期の全本剤群の5例、「維持試験のITT解析対象集団」のプラセボ群の1例）は、本剤の投与開始前であるスクリーニング時点でAVA陽性であった。AVA陽性の70例のうち、36例は持続性陽性であり、53例が中和抗体陽性であった。

両測定法で、AVA陽性となった被験者は42例（維持期の全本剤群の20例、「維持試験のITT解析対象集団」のプラセボ群の22例）であった。ECL法により、新たにAVA陽性と判定されたのは28例（維持期の全本剤群の19例、「維持試験のITT解析対象集団」のプラセボ群の9例）で、ELISA法でAVA陽性であったがECL法でAVA陰性と判定されたのは6例（維持期の全本剤群の3例、「維持試験のITT解析対象集団」のプラセボ群の3例）であった。

表 2.7.6.10-61　ELISA 法又は ECL 法を用いた測定結果に基づく AVA の発現状況
－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	MLN0002 n=620
ELISA						
AVA 陰性	101 (80)	119 (98)	123 (98)	143 (97)	355 (95)	597 (96)
AVA 陽性	25 (20)	3 (2)	2 (2)	5 (3)	18 (5)	23 (4)
一過性陽性	7 (6)	1 (< 1)	2 (2)	2 (1)	14 (4)	17 (3)
持続性陽性	18 (14)	2 (2)	0	3 (2)	4 (1)	6 (1)
中和抗体陽性	11 (9)	2 (2)	2 (2)	3 (2)	13 (3)	17 (3)
ECL						
AVA 陰性	95 (75)	115 (94)	119 (95)	142 (97)	346 (93)	581 (94)
AVA 陽性	31 (25)	7 (6)	6 (5)	5 (3)	26 (7)	39 (6)
一過性陽性	4 (3)	5 (4)	5 (4)	0	20 (5)	30 (5)
持続性陽性	27 (21)	2 (2)	1 (1)	5 (3)	6 (2)	9 (1)
中和抗体陽性	26 (21)	4 (3)	4 (3)	2 (1)	19 (5)	27 (4)

数字は例数、( ) 内は%
AVA 陰性：AVA が検出されなかった被験者。
AVA 陽性：AVA が検出された被験者。
一過性陽性:少なくとも 1 検体で AVA 陽性であったが、2 時点以上連続した検体では AVA 陽性が認められなかった被験者。
持続性陽性：2 時点以上連続した検体で AVA 陽性であった被験者。
抗体価の報告がない中和抗体は欠測とした。
割合は欠測していないデータに基づく。
総括報告書補遺 2（5.3.5.1-2）Table 2-2 から引用

ELISA 法による測定で AVA 陽性と判定された 48 例のうち、44 例はベースラインで免疫調整薬非併用であった。AVA 陽性の 48 例のうち、24 例が持続性陽性であり、そのうち 4 例で注入に伴う反応関連の有害事象が見られた。AVA 陽性例では、この 4 例以外で注入に伴う反応関連の有害事象は見られなかった。なお、この 4 例はベースラインで免疫調整薬非併用であった。

ECL 法による測定で AVA 陽性と判定された 70 例のうち、61 例はベースラインで免疫調整薬非併用であった。AVA 陽性の 70 例のうち、36 例が持続性陽性であり、そのうち 4 例で注入に伴う反応関連の有害事象が見られた。4 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。AVA 陽性例ではこの 4 例以外に、一過性陽性の 2 例で注入に伴う反応関連の有害事象が見られたが、いずれもベースラインで免疫調整薬非併用であった。

2.7.6.10.3.5 維持期の結論

本剤 300 mg を 8 週ごと又は 4 週ごとに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 52 週目寛解率（主要評価項目）、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（いずれも副次評価項目）の投与群間差について、いずれも統計学的な有意差が認められた。

また、維持期において、潰瘍性大腸炎患者に本剤 300 mg を 8 週ごと又は 4 週ごとに静脈内点滴投与したときの忍容性は良好であり、安全について大きな問題は見られなかった。

2.7.6.10.4 結論

導入期及び維持期の結果から、中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者において、本剤の導入療法及び維持療法における有効性が確認された。導入期では、主要評価項目である改善率、副次評価項目である寛解率について、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証された。また、維持期では、主要評価項目である寛解率、副次評価項目である持続改善率、粘膜治癒率、持続寛解率及びステロイドフリー寛解率について、本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群のプラセボ群に対する優越性が検証された。これら多くの有効性評価項目で見られた本剤群とプラセボ群との差は、臨床的にも意味があるものであった。

52 週間の治験では、本剤の忍容性は良好であり、本剤両投与群での安全性プロファイルに明らかな違いはなかった。

結論として、抗 TNFα 抗体治療失敗歴を有する被験者及び抗 TNFα 抗体治療歴なしの被験者を含めた潰瘍性大腸炎患者に対して、本剤は有効であり、忍容性は良好であることが示された。

2.7.6.11 海外第 III 相 長期投与試験（C13008）

：添付資料番号 5.3.5.2-1（参考）

潰瘍性大腸炎又はクローン病患者を対象とした先行試験（C13004 試験、C13006 試験、C13007 試験又は C13011 試験）を完了した被験者、C13006 試験又は C13007 試験を中止した被験者、及び以前に MLN0002（以下、本剤）の投与を受けたことがない新規被験者を対象として、本剤 300 mg を 4 週ごとに静脈内点滴投与したときの安全性及び有効性を非盲検下で検討した（20[redacted]年[redacted]月時点で最終報告書作成中）。

2.7.6.11.1 試験方法

2.7.6.11.1.1 概要

試験方法の概要を表 2.7.6.11-1 に示した。

表 2.7.6.11-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の標題	潰瘍性大腸炎又はクローン病患者を対象に MLN0002 長期投与時の安全性及び有効性を検討する第 III 相非盲検試験
治験の目的	〔主目的〕 ・本剤長期投与時の安全性を検討する。 〔リソース活用及び患者報告アウトカムの評価目的〕 ・潰瘍性大腸炎及びクローン病関連の主要イベント（入院、手術及び処置）発現までの期間を指標に、本剤長期投与時の有効性を検討する。 ・健康関連 QOL（IBDQ、SF-36 及び EQ-5D スコアのベースラインからの変化量）を指標に、本剤長期投与時の有効性を検討する。 〔探索的目的〕 ・本剤長期投与時の改善及び寛解維持に関する有効性データを収集する。
治験の種類	第 III 相、長期投与試験
治験デザイン	多施設共同、非盲検 本治験は先行試験からの継続被験者及び新規被験者を対象とした単群、非盲検試験である。本治験では、すべての被験者について非盲検下で本剤 300 mg を 4 週ごとに静脈内点滴投与した。本治験の投与期間*は 20[redacted]年[redacted]月まで、被験者の居住国で本剤の販売が開始されるまで又は投与中止までのいずれか早い時点までとし、すべての治験薬投与例について、治験薬最終投与 16 週後の最終安全性評価に加え、治験薬の最終投与日から 6 ヵ月ごとに、最長 2 年間、電話等による安全性追跡調査を実施することとした。
対象	1. 対象：潰瘍性大腸炎又はクローン病患者 2. 選択基準 ＜先行試験からの継続被験者の場合＞ (1)　自由意思による文書同意が得られる者。 (2)　先行試験で、治験担当医師により忍容性が良好であると判断された者（C13011 試験では 10 週目の評価が完了していることが必要[注 1)]）。C13006 試験又は C13007 試験で中止となった被験者の場合は、以下のいずれかの理由による中止であること。 ・C13006 試験（潰瘍性大腸炎患者）で持続的非改善：14 週までに改善（部分 Mayo スコアが 2 ポイント以上改善かつ 25%以上改善）が達成されず、部分 Mayo スコアが 5 以上 ・C13007 試験（クローン病患者）で持続的非改善：14 週までに改善（CDAI スコアが 70 ポイント以上改善）が達成されず、かつ CDAI スコアが 220 以上

*20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（データカットオフ日）時点の計画。なお、米国では、治験実施計画書改訂版 17（米国のみに適用：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）にて「20[redacted]年[redacted]月（承認された本剤の継続投与プログラムが米国で開始される時点）又は被験者が治験薬の投与を中止するまでのいずれか早い時点」に変更された。また、米国以外では、治験実施計画書改訂版 18（米国以外に適用：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）、改訂版 19（インドのみに適用：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）及び改訂版 20（新規被験者の組入れを行う米国以外の地域に適用：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）にて「20[redacted]年[redacted]月まで、本剤の継続投与プログラムが治験実施施設で開始されるまで、被験者が治験薬の投与を中止するまで、本剤の販売（保険償還を含む）が開始されるまで、又は治験依頼者が治験を中止するまでのいずれか早い時点」に変更された。

表 2.7.6.11-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象（続き）	・C13006 試験（潰瘍性大腸炎患者）で疾患悪化：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（又は 6 週目の測定値が 6 を超えている場合、2 回の来院で連続して 9）、かつ部分 Mayo スコアが 5 以上 ・C13007 試験（クローン病患者）で疾患悪化：CDAI スコアが 2 回の来院で連続して 6 週目の測定値から 100 ポイント以上増加、かつ CDAI スコアが 220 以上 ・C13006 試験及び C13007 試験で 14 週目以降に救済治療を実施：救済治療は、潰瘍性大腸炎又はクローン病治療のために必要とされる新たな薬剤の投与又はベースラインで使用していた薬剤の増量と定義する（慢性下痢に対する止瀉薬は除く）。14 週目以前に救済治療を受けた場合（かつ疾患悪化の定義に合致しない場合）は不適格[注 2)]。 注 1）治験実施計画書改訂版 5（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）、改訂版 6（米国のみに適用：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）及び改訂版 7（ノルウェー及び英国に適用：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）にて、本治験の組入れ対象の先行試験に C13011 試験が追加され、C13011 試験で 10 週目の評価が完了した被験者の組入れが許容された。 注 2）治験実施計画書改訂版 2（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）にて、C13006 試験及び C13007 試験で 14 週目以前に救済治療を実施した場合は不適格の旨が追記された。 (3)　本治験の投与開始が、先行試験での治験薬最終投与後 9 週以内（望ましくは 3～5 週以内）である者[注)]。 注）本基準は、治験実施計画書改訂版 2（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）にて、C13006 試験及び C13007 試験からの継続被験者では治験薬最終投与後 5 週以内、C13004 試験からの継続被験者では治験薬最終投与後 9 週以内とされた。その後、治験実施計画書改訂版 5（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）、改訂版 6（米国のみに適用：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）及び改訂版 7（ノルウェー及び英国に適用：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）にて、すべての先行試験からの継続被験者で治験薬最終投与後 9 週以内（望ましくは 3～5 週以内）に変更された。 (4)　女性の場合、次のいずれかに該当する者。 ・組入れの 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。 (5)　広範囲の大腸炎若しくは全大腸炎の罹病期間が 8 年を超える場合、又は限局性大腸炎の罹病期間が 12 年を超える場合は、組入れ前 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。 (6)　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。 (7)　以下の薬物治療を受けていてもよい。 ・5-ASA 経口剤 ・副腎皮質ステロイド経口剤 ・5-ASA 直腸投与製剤又は副腎皮質ステロイド注腸剤／坐剤 ・プロバイオティクス（カルチュレル、Saccharomyces boulardii 等） ・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） ・潰瘍性大腸炎又はクローン病治療のための抗生物質[注)]（シプロフロキサシン、メトロニダゾール） 注）本基準は、治験実施計画書改訂版 5（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）、改訂版 6（米国のみに適用：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）及び改訂版 7（ノルウェー及び英国に適用：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）にて、「クローン病治療のための抗生物質」から「潰瘍性大腸炎又はクローン病治療のための抗生物質」に変更された。

表 2.7.6.11-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象（続き）	・AZA、6-MP 又は MTX 注)（米国以外）（MTX はクローン病患者に対してのみ許容する） 注）治験実施計画書改訂版 3（米国以外に適用：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）にて、C13006 試験及び C13007 試験で AZA 又は 6-MP が投与されている場合は、AZA 又は 6-MP の投与を許容する基準が追加された。また、C13007 試験で MTX が投与されている場合は、MTX の投与を許容する基準が追加された。以降、これらの基準は米国以外の地域で適用され、治験実施計画書改訂版 5（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）及び改訂版 7（ノルウェー及び英国に適用：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）にて、C13006 試験、C13007 試験又は C13011 試験で AZA、6-MP 又は MTX が投与されている場合は、AZA、6-MP 又は MTX の投与を許容する旨に変更された。さらに治験実施計画書改訂版 8（米国以外に適用：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）では、「先行試験で投与されている場合」という条件が削除され、MTX はクローン病患者に対してのみ許容する旨が追加された。 ＜新規潰瘍性大腸炎患者の場合注)＞ 注）以下の選択基準は、新規潰瘍性大腸炎患者が直接本治験に参加できるようにするため、治験実施計画書改訂版 9（米国のみに適用：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）、改訂版 10（新規被験者の組入れを行う米国以外の地域に適用：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）及び改訂版 11（ドイツのみに適用：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）にて追加された。 (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。 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。 (4) 組入れの 3 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 日以内の部分 Mayo スコアが 3 以上、9 以下として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) 広範囲の大腸炎若しくは全大腸炎の罹病期間が 8 年を超える場合、又は左側大腸炎の罹病期間が 12 年を超える場合は、スクリーニング前 18 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。 ・副腎皮質ステロイド（米国以外） ・免疫調節薬 ・抗 TNFα 抗体 (10) 以下の薬物治療を受けていてもよい。 ・5-ASA 経口剤又は直腸投与製剤。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。 ・副腎皮質ステロイド直腸投与製剤（注腸剤／坐剤） ・AZA 又は 6-MP。ただし、組入れ前 8 週間は一定用量とする（米国以外）。 ・潰瘍性大腸炎治療のための抗生物質（シプロフロキサシン、メトロニダゾール） ・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）

表 2.7.6.11-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象（続き）	・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。 ＜新規クローン病患者の場合[注)]＞ 注）以下の選択基準は、新規クローン病患者が直接本治験に参加できるようにするため、治験実施計画書改訂版 9（米国のみに適用：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）、治験実施計画書改訂版 10（新規被験者の組入れを行う米国以外の地域に適用：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）及び治験実施計画書改訂版 11（ドイツのみに適用：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）にて追加された。 (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。 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。 (4) 組入れの 3 ヵ月以上前に臨床所見及び内視鏡所見によりクローン病の診断が確定し、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 HBI スコアが 8 以上、18 以下であり、かつ以下のいずれかを満たす中等症又は重症の活動期のクローン病である者。 ・スクリーニング時の CRP が 2.87 mg/L 超 ・スクリーニング前 4 ヵ月以内に実施した大腸内視鏡検査で、非吻合部潰瘍（直径 0.5 cm 超）が 3 ヵ所以上に見られる者、又はクローン病に特徴的なアフタ性潰瘍が 10 cm 以上の範囲にわたって 10 ヵ所以上に見られる者。 ・スクリーニング前 4 ヵ月以内に CT エンテログラフィー、MR エンテログラフィー、造影小腸 X 線、又はカプセル内視鏡検査でクローン病に特徴的な潰瘍の所見（アフタでは不十分）が見られ、かつスクリーニング時の便中カルプロテクチンが 250 μg/g stool 超である者（狭窄前拡張を伴う過去の狭窄又は小腸狭窄を有する者は除外する）。 (6) クローン病の病変が少なくとも回腸又は結腸に見られる者。 (7) 広範囲の大腸炎若しくは全大腸炎の罹病期間が 8 年を超える場合、又は限局性大腸炎の罹病期間が 12 年を超える場合は、組入れ前 18 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。 ・副腎皮質ステロイド（米国以外） ・免疫調節薬 ・抗 TNFα 抗体 (10) 以下の薬物治療を受けていてもよい。 ・5-ASA 経口剤又は直腸投与製剤。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。 ・副腎皮質ステロイド直腸投与製剤（注腸剤／坐剤） ・AZA 又は 6-MP。ただし、組入れ前 8 週間は一定用量とする（米国以外）。 ・MTX。ただし、組入れ前 8 週間は一定用量とする（米国以外）。

表 2.7.6.11-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象（続き）	・クローン病治療のための抗生物質（シプロフロキサシン、メトロニダゾール） ・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） ・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。 3. 除外基準 ＜先行試験からの継続被験者の場合＞ (1) 授乳中又は妊娠中の女性。 (2) 潰瘍性大腸炎又はクローン病に対する重要な外科的手術（腸管切除等）が、先行試験参加中若しくは参加後に必要となった者、現時点で必要な者、又は本治験期間中に必要になる可能性がある者。小規模の外科的手術（瘻孔切開術等）は許容する[注)]。 注）本基準は、治験実施計画書改訂版 5（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）、改訂版 6（米国のみに適用：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）及び改訂版 7（ノルウェー及び英国に適用：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）にて、「重要な」外科的手術のみが除外対象となり、小規模の外科的手術は許容する旨が追加された。 (3) 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。 (4) 先行試験参加中又は参加後に、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、神経学、腫瘍学、又は他の内科疾患が新たに発現した者。 (5) 先行試験において、治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象により投与中止となった者。 (6) 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又は薬物乱用の問題がある者。 (7) 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。 (8) 組入れ前 4 ヵ月以内に、HBV、HCV 又は HIV 検査陽性であった者（英国のみ）[注)]。 注）本基準は、治験実施計画書改訂版 4（ノルウェー及び英国に適用：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）にてノルウェー及び英国規制当局からの指示事項に基づき追加された。 ＜新規潰瘍性大腸炎及びクローン病患者の場合＞ <u>胃腸関連の除外基準</u> (1) スクリーニング検査時に腹部膿瘍が見られる者。 (2) 広範な結腸切除、結腸の亜全摘又は全摘を受けた者。 (3) 4 ヵ所以上の小腸切除歴又は短腸症候群の診断歴がある者。 (4) 治験薬投与開始前 21 日以内に、経管栄養、規定の調整食又は非経口栄養を受けた者。 (5) 回腸造瘻術若しくは結腸造瘻術を受けた者、又は腸の器質的症候性狭窄がある者。 (6) 組入れ前 30 日以内に下記のいずれかによる基礎疾患治療を受けた者。 ・潰瘍性大腸炎又はクローン病治療のための治験用又は既承認の非生物学的製剤（シクロスポリン、サリドマイド等） ・アダリムマブ (7) 組入れ前 60 日以内に下記のいずれかの投与を受けた者。 ・インフリキシマブ ・セルトリズマブペゴル ・他の治験用又は既承認の生物学的製剤（滲出型黄斑変性の治療のための眼内注射等、潰瘍性大腸炎又はクローン病以外の疾患に対する局所投与は除く） (8) ナタリズマブ、エファリズマブ又はリツキシマブの投与を受けたことがある者。 (9) 組入れ前 28 日以内にクロストリジウム・ディフィシレ若しくは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。 (10) 治験期間中に外科的介入が必要又は必要になる可能性がある者。 (11) 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。 (12) 結腸粘膜異形成の既往又は合併がある者。 <u>感染症関連の除外基準</u> (1) 慢性 B 型又は C 型肝炎である者。

表 2.7.6.11-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象（続き）	(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) スクリーニング前 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。 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若しくは血清妊娠検査が陽性の女性、又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 ・適切に治療され、組入れ前少なくとも 3 年間再発が見られない子宮頸部上皮内癌 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。 (6) 重大な神経障害（脳卒中、多発性硬化症、脳腫瘍、神経変性疾患を含む）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 ・アルブミン　2.0 g/dL（< 20 g/L）未満 (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。
計画被験者数	約 2200 例（先行試験からの継続被験者：約 1800 例、新規被験者：約 400 例）
投与方法・投与量及び投与期間	すべての組入れ被験者で、本剤 300 mg を 4 週ごと（Q4W）に、30～60 分かけて静脈内点滴投与した。投与期間*は 20[redacted]年[redacted]月まで、被験者の居住国で本剤の販売が開始されるまで又は投与中止までのいずれか早い時点までとした。

*20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（データカットオフ日）時点の計画。なお、米国では、治験実施計画書改訂版 17（米国のみに適用：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）にて「20[redacted]年[redacted]月（承認された本剤の継続投与プログラムが米国で開始される時点）又は被験者が治験薬の投与を中止するまでのいずれか早い時点」に変更された。また、米国以外では、治験実施計画書改訂版 18（米国以外に適用：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）、改訂版 19（インドのみに適用：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）及び改訂版 20（新規被験者の組入れを行う米国以外の地域に適用：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）にて「20[redacted]年[redacted]月まで、本剤の継続投与プログラムが治験実施施設で開始されるまで、被験者が治験薬の投与を中止するまで、本剤の販売（保険償還を含む）が開始されるまで、又は治験依頼者が治験を中止するまでのいずれか早い時点」に変更された。

表 2.7.6.11-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
評価項目及び評価基準	1. 主要評価項目（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（血液生化学検査、血液学的検査、凝固検査及び尿検査）、AVA 及び心電図 2. リソース活用及び患者報告アウトカム ・潰瘍性大腸炎及びクローン病関連の主要イベント（入院、手術及び処置）発現までの期間 ・IBDQ、SF-36 及び EQ-5D スコアのベースラインからの変化量 3. 探索的評価項目（有効性） ・部分 Mayo スコア及び HBI スコアのベースラインからの変化量に基づく本剤長期投与時の潰瘍性大腸炎及びクローン病の活動性の評価
解析方法	1. 解析対象集団 本治験では、解析対象集団として「安全性データの解析対象集団」、「有効性データの解析対象集団」の 2 種類の解析対象集団を設けた。「安全性データの解析対象集団」は、「本治験で本剤を少なくとも 1 回投与された被験者」として定義した。「有効性データの解析対象集団」は、「全被験者のうち、本治験において、ベースライン時及びベースライン以降に少なくとも 1 回の有効性評価が行われた被験者」として定義した。 C13006 試験又は C13007 試験からの移行被験者では、C13006 試験又は C13007 試験での最初の有効性評価以降の有効性データを、「維持試験の ITT 解析対象集団」（プラセボ群、本剤 Q4W 群及び本剤 Q8W 群）及び「維持期の非 ITT 解析対象集団」（プラセボ群及び本剤 Q4W 群）別に解析した。 C13011 試験からの移行被験者では、C13011 試験での最初の有効性評価以降の有効性データを、本剤及びプラセボ群別に解析した。 新規被験者の有効性データは、本治験のデータのみを用いた。 C13006 試験、C13007 試験又は C13011 試験を完了した被験者及び C13006 試験又は C13007 試験を中止した被験者を、「有効性データの解析対象集団」のサブセットとした。 C13004 試験は重症度が軽度の患者が対象であったことから、C13004 試験から本治験に移行した被験者は、本治験の有効性の解析には含めなかった。 2. 中間解析 本治験は実施中であり、本中間報告における有効性の解析には、先行試験（C13006 試験、C13007 試験又は C13011 試験）から本治験に移行した被験者及び本治験に新規参加した被験者の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（データカットオフ日）までの有効性データを用いた。安全性の解析には、先行試験（C13004 試験、C13006 試験、C13007 試験又は C13011 試験）からの移行被験者及び全新規被験者の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（データカットオフ日）までの安全性データを用いた。 3. 探索的有効性 「有効性データの解析対象集団」を対象として、以下の解析を行った。評価時点別に、部分 Mayo スコア（潰瘍性大腸炎患者のみ）、部分 Mayo スコアに基づく疾患活動性カテゴリ別被験者の割合、HBI スコア（クローン病患者のみ）及び HBI スコアに基づく疾患活動性カテゴリ別被験者の割合を要約した。 4. リソース活用及び患者報告アウトカム 下記のリソース活用アウトカムについて、疾患（潰瘍性大腸炎又はクローン病）別に解析した。 ・クローン病による入院、腸管切除又はクローン病関連処置（クローン病の場合）、潰瘍性大腸炎による入院、結腸切除又は潰瘍性大腸炎関連処置（潰瘍性大腸炎の場合）に該当する被験者の割合 ・本治験のベースラインから、上記の事象が発現するまでの期間 「有効性データの解析対象集団」を対象として、健康関連の患者報告アウトカム（IBDQ、SF-36 及び EQ-5D）の観察値及び先行試験のベースラインからの変化量について、要約統計量及び両側 95%信頼区間を算出した。IBDQ 合計スコア及びサブスケールスコアについては、投与群ごとにベースラインからの変化量の平均値及び両側 95%信頼区間を算出した。同様に、SF-36 の身体的側面サマリースコア（PCS スコア）及び精神的側面サマリースコア（MCS スコア）並びに EQ-5D スコア及び EQ-5D VAS スコアについて要約した。

表 2.7.6.11-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法（続き）	5. 安全性 「安全性データの解析対象集団」を対象として、下記の集計を行った。 (1) 有害事象 有害事象は C13004 試験では MedDRA/J ver. 12.0、その他の試験では MedDRA/J ver. 14.0 を用いて読み替え、PT 及び SOC で要約した。 有害事象の治験薬との因果関係は、「関連あり」と「関連なし」の 2 段階で判定した。 新規被験者では、本治験の本剤投与開始以降に発現したすべての有害事象について要約し、先行試験から本治験に移行した被験者では、先行試験（C13004 試験、C13006 試験、C13007 試験及び C13011 試験）で本剤が投与された被験者における、本剤の投与開始以降に発現した有害事象について要約した。有害事象は下記のとおり、実薬の投与期間中に発現した事象のみをカウントした。 ・C13006 試験、C13007 試験及び C13011 試験のプラセボ群の被験者では、本治験での本剤投与開始以降に発現した有害事象をカウントした。 ・C13006 試験又は C13007 試験の導入期で本剤が投与され、維持期でプラセボが投与された被験者では、導入期の投与開始から導入期の最終投与までの間及び本治験期間中に発現した有害事象をカウントした。 ・C13002 試験のプラセボ群の被験者では、C13002 試験の継続投与試験である C13004 試験の治験薬投与開始から本治験期間中に発現した有害事象をカウントした。 ・C13002 試験の本剤群の被験者では、C13002 試験の本剤投与開始から C13004 試験及び本治験期間中に発現した有害事象をカウントした。 (2) 有害事象について、被験者ごとに治験期間が異なることを考慮し、人年法による発現頻度（発現例数/1000 人年）も示した。 (3) 臨床検査値、バイタルサイン、心電図所見 本治験期間中のデータのみについて、臨床的に問題となる変化又は異常を評価し、要約統計量を求めた。臨床検査値異常については、事前に規定した異常の基準に基づき評価した。 (4) AVA をスクリーニング試験、確認試験及び抗体価試験にて検出した。AVA 陽性となった検体については、中和活性を測定した。
実施国及び施設数	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 39 ヵ国、298 施設
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月時点で最終報告書作成中

2.7.6.11.1.2 試験スケジュール

本治験の 2 年目までの試験スケジュールを表 2.7.6.11-2 に、3～4 年目の試験スケジュールを表 2.7.6.11-3 に、5 年目以降及び最終安全性評価の試験スケジュールを表 2.7.6.11-4 に示した。

表 2.7.6.11-2　試験スケジュール（2 年目まで）

治験手順[1]	組入れ前		治療期																										
			1 年目													2 年目													規定外来院（疾患の悪化）
			週（± 1 週）													週（± 1 週）													
	継続被験者[2]	新規被験者[3]	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60	64	68	72	76	80	84	88	92	96	100	
同意取得	X	X																											
人口統計学的データ、喫煙歴、既往歴、前治療、IBD の病歴	(P)	X																											
診察[4]	(P)	X		X				X				X				X				X				X				X	X
神経学的検査[4]	(P)	X		X				X				X				X				X				X				X	
バイタルサイン、体重[5]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PML チェックリスト		X	X[6]	X[6]	X[6]	X[6]	X[6]	X[6]	X[6]	X[6]	X[6]	X[6]	X[6]	X[6]	X[6]	X[6]	X[6]	X[6]	X[6]	X[6]	X[6]	X[6]	X[6]	X[6]	X[6]	X[6]	X[6]	X[6]	
疾患活動性の患者評価		X	X[6]	X[6]	X[6]	X[6]		X[6]		X[6]		X[6]		X[6]		X[6]		X[6]		X[6]		X[6]		X[6]		X[6]		X[6]	X
併用薬[7]	(P)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
併用療法			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
組入れ			X																										
投与			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
部分 Mayo スコア[8]、HBI[9]		X	X[6]	X[6]	X[6]	X[6]		X[6]		X[6]		X[6]		X[6]		X[6]		X[6]		X[6]		X[6]		X[6]		X[6]		X[6]	X
IBDQ、SF-36、EQ-5D	(P)	X								X[6]						X[6]						X[6]						X[6]	
心電図	(P)	X														X[6]													
結核スクリーニング[10]		X																											
胸部 X 線		X																											
有害事象[11]			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
重篤な有害事象[11]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
検体採取																													
妊娠検査[12]		X	X[6]	X[6]	X[6]	X[6]	X[6]	X[6]	X[6]	X[6]	X[6]	X[6]	X[6]	X[6]	X[6]	X[6]	X[6]	X[6]	X[6]	X[6]	X[6]	X[6]	X[6]	X[6]	X[6]	X[6]	X[6]	X[6]	
血液生化学検査	(P)	X		X[6]		X[6]		X[6]		X[6]		X[6]		X[6]		X[6]		X[6]		X[6]		X[6]		X[6]		X[6]		X[6]	X
HBV、HCV、HIV スクリーニング	X[13]	X																											

表 2.7.6.11-2　試験スケジュール（2 年目まで）（続き）

治験手順[1]	組入れ前		治療期																										
			1 年目														2 年目												規定外来院（疾患の悪化）
			週（± 1 週）														週（± 1 週）												
	継続被験者[2]	新規被験者[3]	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60	64	68	72	76	80	84	88	92	96	100	
血液学的検査	(P)	X		X[6]		X[6]		X[6]		X[6]		X[6]		X[6]		X[6]		X[6]		X[6]		X[6]		X[6]		X[6]		X[6]	X
凝固検査	(P)	X														X[6]													
尿検査	(P)	X														X[6]													
CRP	(P)[14]	X										X[6]								X[6]								X[6]	
AVA	(P)	X		X[6]				X[6]				X[6]				X[6]				X[6]				X[6]				X[6]	X
便中カルプロテクチン		X[15]																											
便検体採取[16]		X																											X[16]

1) 組み入れたすべての被験者は、治験薬最終投与 16 週後の最終安全性評価を受けることとした。
2) 継続被験者の本治験の初回治験薬投与（0 週目）は、先行試験の治験薬最終投与後 9 週以内（望ましくは 3～5 週以内）に行うこととした。継続被験者は、「X」で示した組入れ前手順を 0 週目前 5 週以内に完了することとした。「P」で示した組入れ前手順は、先行試験で実施済みのため実施不要とした。
3) これまでに本剤の治験に参加したことのない新規被験者については、すべてのスクリーニング手順を-21 日目から-1 日目までの間に行うこととした。
4) 臨床的に問題と考えられる所見は有害事象として記録することとした。
5) 治験薬投与日の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。
6) 治験薬投与前に実施することとした。
7) 継続被験者について、先行試験終了時に継続中で本治験組入れ時も継続中の併用薬はすべて症例報告書に記録することとした。
8) 潰瘍性大腸炎の被験者のみ。
9) クローン病の被験者のみ。
10) 結核の既往のない被験者は、QuantiFERON 検査又はツベルクリン反応検査を組入れ前 1 ヵ月以内に受けることとした。
11) 有害事象及び重篤な有害事象の評価は、組入れ時から始めることとした（新規被験者の重篤な有害事象の評価は同意取得時から始めることとした）。
12) 新規の女性被験者はスクリーニング時に血清妊娠検査を実施し、すべての女性被験者は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。また毎回の治験薬投与前には尿妊娠検査を実施した。
13) 英国で組み入れられた被験者のみ。
14) 継続被験者については、先行試験の CRP の結果を適用した。
15) 必要に応じて、新規被験者の適格性判定のために実施した。
16) 新規被験者について便検体はスクリーニング時に培養、寄生虫卵・寄生虫検査及びクロストリジウム・ディフィシレ分析を行い、疾患の悪化や再燃が見られたとき（必要であれば）はいつでも実施できることとした。

表 2.7.6.11-3　試験スケジュール（3～4 年目）

	治療期																								
	3 年目												4 年目												規定外来院（疾患の悪化）
	週（± 1 週）												週（± 1 週）												
治験手順 [1]	104	108	112	116	120	124	128	132	136	140	144	148	152	156	160	164	168	172	176	180	184	188	192	196	
診察 [2]				X				X				X				X				X				X	X
神経学的検査 [2]				X				X				X				X				X				X	
バイタルサイン、体重 [3]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PML チェックリスト	X[4]	X[4]	X[4]	X[4]	X[4]	X[4]	X[4]	X[4]	X[4]	X[4]	X[4]	X[4]	X[4]	X[4]	X[4]	X[4]	X[4]	X[4]	X[4]	X[4]	X[4]	X[4]	X[4]	X[4]	
疾患活動性の患者評価		X[4]		X[4]		X[4]		X[4]		X[4]		X[4]		X[4]		X[4]		X[4]		X[4]		X[4]		X[4]	X
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
併用療法	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
投与	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
部分 Mayo スコア [5]、HBI [6]		X[4]		X[4]		X[4]		X[4]		X[4]		X[4]		X[4]		X[4]		X[4]		X[4]		X[4]		X[4]	X
IBDQ、SF-36、EQ-5D						X[4]						X[4]						X[4]						X[4]	
心電図	X[4]												X[4]												
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
重篤な有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
検体採取																									
妊娠検査 [7]	X[4]	X[4]	X[4]	X[4]	X[4]	X[4]	X[4]	X[4]	X[4]	X[4]	X[4]	X[4]	X[4]	X[4]	X[4]	X[4]	X[4]	X[4]	X[4]	X[4]	X[4]	X[4]	X[4]	X[4]	
血液生化学検査				X[4]				X[4]				X[4]				X[4]				X[4]				X[4]	X
血液学的検査				X[4]				X[4]				X[4]				X[4]				X[4]				X[4]	X
凝固検査	X[4]												X[4]												
尿検査	X[4]												X[4]												
CRP								X[4]								X[4]								X[4]	
AVA				X[4]				X[4]				X[4]				X[4]				X[4]				X[4]	X
便検体採取 [8]																									X[8]

1) 組み入れたすべての被験者は、治験薬最終投与 16 週後の最終安全性評価を受けることとした。
2) 臨床的に問題と考えられる所見は有害事象として記録することとした。
3) 治験薬投与日の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。
4) 治験薬投与前に実施することとした。
5) 潰瘍性大腸炎の被験者のみ。
6) クローン病の被験者のみ。
7) すべての女性被験者は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。また毎回の治験薬投与前には尿妊娠検査を実施した。
8) 疾患の悪化や再燃が見られたときは、（必要であれば）いつでも培養、寄生虫卵・寄生虫検査及びクロストリジウム・ディフィシレ分析のための便検体を採取できることとした。

表 2.7.6.11-4　治験スケジュール（5年目以降及び最終安全性評価）

		治療期（5年目以降）													最終安全性評価 [1), 2)]	規定外来院（疾患の悪化）
		週（±1週）														
	5年目	200	204	208	212	216	220	224	228	232	236	240	244	248	最終投与後16（±2）週目	
	6年目	252	256	260	264	268	272	276	280	284	288	292	296	300		
治験手順	7年目	304	308	312	316	320	324	328	332	336	340	344	348	352		
診察 [2)]					X				X					X	X	X
神経学的検査 [2)]					X				X					X	X	
バイタルサイン [3)]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
体重 [3)]		X			X				X					X		
PMLチェックリスト		X [4)]	X [4)]	X [4)]	X [4)]	X [4)]	X [4)]	X [4)]	X [4)]	X [4)]	X [4)]	X [4)]	X [4)]	X [4)]	X	
疾患活動性の患者評価			X [4)]		X [4)]		X [4)]		X [4)]		X [4)]		X [4)]	X [4)]		X
併用薬		X	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	X
投与		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
部分Mayoスコア [5)]、HBI [6)]			X [4)]		X [4)]		X [4)]		X [4)]		X [4)]		X [4)]	X [4)]		X
IBDQ、SF-36、EQ-5D														X [4)]		
心電図															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 [4)]	X [4)]	X [4)]	X [4)]	X [4)]	X [4)]	X [4)]	X [4)]	X [4)]	X [4)]	X [4)]	X [4)]	X [4)]	X	
血液生化学検査					X [4)]				X [4)]					X [4)]	X	X
血液学的検査					X [4)]				X [4)]					X [4)]	X	X
凝固検査															X	
尿検査															X	
AVA							X [4)]							X [4)]	X	X
便検体採取 [8)]																X [8)]

1) 組み入れたすべての被験者は、治験薬最終投与16週後の最終安全性評価を受けることとした。
2) 臨床的に問題と考えられる所見は有害事象として記録することとした。
3) 治験薬投与日のバイタルサイン及び体重（体重は規定日のみ）は治験薬投与前に測定することとした。
4) 治験薬投与前に実施することとした。
5) 潰瘍性大腸炎の被験者のみ。
6) クローン病の被験者のみ。
7) すべての女性被験者は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。また毎回の治験薬投与前に尿妊娠検査を実施した。
8) 疾患の悪化や再燃が見られたときは、（必要であれば）いつでも培養、寄生虫卵・寄生虫検査及びクロストリジウム・ディフィシレ分析のための便検体を採取できることとした。

2.7.6.11.2 試験成績

2.7.6.11.2.1 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

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（データカットオフ日）までの中間解析に用いた被験者内訳を、先行試験別及び疾患別に、それぞれ表 2.7.6.11-5 及び表 2.7.6.11-6 に示した。

本治験に組み入れられた被験者 2243 例のうち、C13006 試験、C13007 試験、C13011 試験及び C13004 試験からの移行被験者はそれぞれ 675 例、726 例、384 例及び 37 例であった。新規被験者は 421 例であった。C13006 試験及び C13007 試験で、持続的非改善、疾患悪化又は救済治療が必要との理由で中止した場合は、本治験への移行が許容されていたが、これに該当する被験者の割合は、C13006 試験及び C13007 試験でそれぞれ 48%（327/675 例）及び 46%（331/726 例）であった。本治験に組み入れられた被験者のうち、先行試験を完了した被験者の割合は 64%であった。本治験で最も多かった中止理由は、有効性の欠如で 25%（566/2243 例）であった。有害事象による中止は 14%（312/2243 例）であった。

本治験に組み入れられた被験者 2243 例のうち、潰瘍性大腸炎及びクローン病患者はそれぞれ 894 例（40%）及び 1349 例（60%）であった。データカットオフ時点で本治験を継続中の 1002 例（45%）のうち、潰瘍性大腸炎及びクローン病患者はそれぞれ 427 例（48%）及び 575 例（43%）であり、本治験の中止例 1241 例（55%）のうち、潰瘍性大腸炎及びクローン病患者はそれぞれ 467 例（52%）及び 774 例（57%）であった。本治験で最も多かった中止理由は、両疾患ともに有効性の欠如であった。

以前に本剤の別の試験（M200-022 試験）に参加していた 1 例（被験者識別コード：[redacted]）は、ウェーバーの権利が与えられ、本治験で本剤投与を受けたが、本例のデータは有効性及び安全性の要約表には含まれていない。本例は 20 年以上前から潰瘍性大腸炎に罹患している患者で、過去 10 年間コントロール不良で、生物学的製剤による治療に反応が見られなかったが、M200-022 試験で本剤投与を受け、良好な反応が見られたことから、本剤の他の試験への参加を希望していたものである。

表 2.7.6.11-5　先行試験別の被験者の内訳（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの中間解析）

	C13006 n=675	C13007 n=726	C13011 n=384	C13004 n=37	新規被験者 n=421	合計 n=2243
先行試験を中止した被験者	327 (48)	331 (46)	NA [1)]	NA [2)]	NA	658 (36) [3)]
先行試験を完了した被験者 [4)]	348 (52)	395 (54)	384 (100)	37 (100)	NA	1164 (64) [3)]
本治験を継続中の被験者	305 (45)	319 (44)	152 (40)	23 (62)	203 (48)	1002 (45)
本治験を完了した被験者	0	0	0	0	0	0
本治験を中止した被験者	370 (55)	407 (56)	232 (60)	14 (38)	218 (52)	1241 (55)
中止理由						
有害事象	84 (12)	106 (15)	59 (15)	5 (14)	58 (14)	312 (14)
治験実施計画書からの逸脱	7 (1)	17 (2)	5 (1)	0	10 (2)	39 (2)
有効性の欠如	181 (27)	160 (22)	123 (32)	1 (3)	101 (24)	566 (25)
治験依頼者の決定	0	1 (< 1) [5)]	0	0	0	1 (< 1) [5)]
自発的な中止	87 (13)	89 (12)	39 (10)	6 (16)	34 (8)	255 (11)
追跡不能	6 (< 1)	22 (3)	6 (2)	1 (3)	10 (2)	45 (2)
その他	5 (< 1)	12 (2)	0	1 (3)	5 (1)	23 (1)

数字は例数、( ) 内は%

NA = not applicable

1) C13011 試験では 10 週目の評価を完了した被験者のみ本治験に移行できることとした。
2) C13004 試験からの移行被験者はすべて先行試験を完了とした。
3) 分母は、先行試験に参加していない新規被験者 421 例を除いた 1822 例とした。
4) C13006 試験及び C13007 試験では 52 週目の評価を完了した場合、C13011 試験では 10 週目の評価を完了した場合に先行試験を完了と定義した。
5) 被験者の内訳に関するデータベースで、被験者識別コード[redacted]の被験者は誤って「治験依頼者の決定」と入力されたが、最終総括報告書では安全性の理由による投与中止に記載が更新された。

総括報告書（5.3.5.2-1）Table 10.a から引用

表 2.7.6.11-6　疾患別の被験者の内訳（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの中間解析）

	潰瘍性大腸炎 n=894	クローン病 n=1349	合計 n=2243
先行試験を中止した被験者	327 (37)	331 (25)	658 (36) [1)]
先行試験を完了した被験者 [2)]	377 (42)	787 (58)	1164 (64) [1)]
本治験を継続中の被験者	427 (48)	575 (43)	1002 (45)
本治験を完了した被験者	0	0	0
本治験を中止した被験者	467 (52)	774 (57)	1241 (55)
中止理由			
有害事象	114 (13)	198 (15)	312 (14)
治験実施計画書からの逸脱	9 (1)	30 (2)	39 (2)
有効性の欠如	219 (24)	347 (26)	566 (25)
治験依頼者の決定	0	1 (< 1) [3)]	1 (< 1) [3)]
自発的な中止	107 (12)	148 (11)	255 (11)
追跡不能	9 (1)	36 (3)	45 (2)
その他	9 (1)	14 (1)	23 (1)

数字は例数、( ) 内は%

1) 分母は、先行試験に参加していない新規被験者 421 例を除いた 1822 例とした。
2) C13006 試験及び C13007 試験では 52 週目の評価を完了した場合、C13011 試験では 10 週目の評価を完了した場合に先行試験を完了と定義した。C13004 試験からの移行被験者はすべて先行試験を完了とした。
3) 被験者の内訳に関するデータベースで、被験者識別コード[redacted]の被験者は誤って「治験依頼者の決定」と入力されたが、最終総括報告書では安全性の理由による投与中止に記載が更新された。

総括報告書（5.3.5.2-1）Table 10.b から引用

（2）人口統計学的及び他の基準値の特性

1）人口統計学的特性

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（データカットオフ日）までの中間解析に用いた「安全性データの解析対象集団」における人口統計学的特性を、先行試験別及び疾患別に、それぞれ表 2.7.6.11-7 及び表 2.7.6.11-8 に示した。

性別では、全体としては男女ほぼ同数であったが、C13006 試験では半数以上が男性（59%）であったのに対して C13007 試験、C13011 試験及び C13004 試験では半数以上が女性（53%～56%）であった。人種では、アジア人の割合が C13006 試験（15%）で他の 3 試験（0%～9%）に比べて高かった。

疾患別にみると、潰瘍性大腸炎では半数以上が男性（58%）であったのに対して、クローン病では半数以上が女性（55%）であった。

表 2.7.6.11-7　先行試験別の人口統計学的特性－20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの中間解析
（安全性データの解析対象集団）

項目	C13006 n=675	C13007 n=726	C13011 n=384	C13004 n=37	新規被験者 n=421	合計 n=2243
性別［例数 (%)］						
男性	395 (59)	342 (47)	168 (44)	17 (46)	206 (49)	1128 (50)
女性	280 (41)	384 (53)	216 (56)	20 (54)	215 (51)	1115 (50)
人種［例数 (%)］						
白人	557 (83)	641 (88)	349 (91)	36 (97)	398 (95)	1981 (88)
黒人	10 (1)	17 (2)	7 (2)	0	8 (2)	42 (2)
ハワイ原住民又は他の太平洋諸島民	2 (< 1)	0	1 (< 1)	0	0	3 (< 1)
アジア人	98 (15)	66 (9)	14 (4)	0	8 (2)	186 (8)
アメリカインディアン又はアラスカ先住民	2 (< 1)	0	0	1 (3)	0	3 (< 1)
その他	6 (< 1)	2 (< 1)	11 (3)	0	6 (2)	25 (1)
報告なし	0	0	2 (< 1)	0	1 (< 1)	3 (< 1)
民族［例数 (%)］						
ヒスパニック又はラテン系	29 (4)	12 (2)	7 (2)	0	19 (5)	67 (3)
非ヒスパニック又は非ラテン系	631 (93)	700 (96)	372 (97)	36 (97)	400 (95)	2139 (95)
報告なし	15 (2)	14 (2)	5 (1)	1 (3)	2 (< 1)	37 (2)
年齢（歳）[1)]						
平均値（標準偏差）	41.2 (13.27)	37.3 (12.26)	38.3 (12.87)	43.9 (14.24)	39.3 (14.23)	39.1 (13.19)
中央値	40.3	35.6	36.5	43.5	37.3	37.3
最小値、最大値	19, 79	19, 78	19, 77	21, 76	19, 80	19, 80
年齢（歳）［例数 (%)］						
< 35	250 (37)	353 (49)	176 (46)	11 (30)	188 (45)	978 (44)
≥ 35	425 (63)	373 (51)	208 (54)	26 (70)	233 (55)	1265 (56)
< 65	646 (96)	710 (98)	376 (98)	35 (95)	400 (95)	2167 (97)
≥ 65	29 (4)	16 (2)	8 (2)	2 (5)	21 (5)	76 (3)
体重（kg）						
平均値（標準偏差）	74.10 (17.934)	71.70 (19.600)	71.29 (18.951)	77.66 (18.907)	75.45 (18.814)	73.15 (18.900)
中央値	72.70	68.30	67.45	75.90	73.50	70.40
最小値、最大値	32.0, 170.6	30.0, 173.1	38.2, 150.6	43.0, 138.5	35.0, 140.0	30.0, 173.1
BMI（kg/m^2）[2)]						
例数	675	726	384	37		1822 [3)]
平均値（標準偏差）	25.39 (5.391)	24.61 (6.039)	24.56 (5.783)	27.11 (6.523)		24.94 (5.779)
中央値	24.63	23.58	23.32	25.31	ND	23.89
最小値、最大値	14.22, 59.73	12.98, 57.84	13.44, 49.41	17.67, 41.81		12.98, 59.73
地域［例数 (%)］						
北米	242 (36)	264 (36)	184 (48)	22 (59)	234 (56)	946 (42)
西／北ヨーロッパ	114 (17)	141 (19)	68 (18)	0	51 (12)	374 (17)
中央ヨーロッパ	104 (15)	154 (21)	84 (22)	0	86 (20)	428 (19)
東ヨーロッパ	68 (10)	60 (8)	21 (5)	15 (41)	21 (5)	185 (8)
アジア／オーストラリア／アフリカ	147 (22)	107 (15)	27 (7)	0	29 (7)	310 (14)

ND = no data

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

2) 新規被験者では身長を測定していないため、BMI は算出していない。

3) 分母は、BMI を算出していない新規被験者 421 例を除いた 1822 例とした。

総括報告書（5.3.5.2-1）Table 11.e から引用

表 2.7.6.11-8　疾患別の人口統計学的特性－20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの中間解析
（安全性データの解析対象集団）

人口統計学的特性	潰瘍性大腸炎 n=894	クローン病 n=1349	合計 n=2243
性別［例数 (%)］			
男性	522 (58)	606 (45)	1128 (50)
女性	372 (42)	743 (55)	1115 (50)
人種［例数 (%)］			
白人	762 (85)	1219 (90)	1981 (88)
黒人	14 (2)	28 (2)	42 (2)
ハワイ原住民又は他の太平洋諸島民	2 (< 1)	1 (< 1)	3 (< 1)
アジア人	104 (12)	82 (6)	186 (8)
アメリカインディアン又はアラスカ先住民	2 (< 1)	1 (< 1)	3 (< 1)
その他	10 (1)	15 (1)	25 (1)
報告なし	0	3 (< 1)	3 (< 1)
民族［例数 (%)］			
ヒスパニック又はラテン系	38 (4)	29 (2)	67 (3)
非ヒスパニック又は非ラテン系	841 (94)	1298 (96)	2139 (95)
報告なし	15 (2)	22 (2)	37 (2)
年齢（歳）[1]			
平均値（標準偏差）	41.2 (13.57)	37.8 (12.74)	39.1 (13.19)
中央値	40.3	35.8	37.3
最小値、最大値	19, 80	19, 78	19, 80
年齢（歳）［例数 (%)］			
< 35	333 (37)	645 (48)	978 (44)
≥ 35	561 (63)	704 (52)	1265 (56)
< 65	852 (95)	1315 (97)	2167 (97)
≥ 65	42 (5)	34 (3)	76 (3)
体重（kg）			
平均値（標準偏差）	75.21 (18.134)	71.79 (19.277)	73.15 (18.900)
中央値	73.65	68.00	70.40
最小値、最大値	32.0, 170.6	30.0, 173.1	30.0, 173.1
BMI（kg/m^2）[2]			
例数	704	1118	1822
平均値（標準偏差）	25.49 (5.456)	24.59 (5.949)	24.94 (5.779)
中央値	24.70	23.54	23.89
最小値、最大値	14.22, 59.73	12.98, 57.84	12.98, 59.73
地域［例数 (%)］			
北米	356 (40)	590 (44)	946 (42)
西／北ヨーロッパ	141 (16)	233 (17)	374 (17)
中央ヨーロッパ	138 (15)	290 (21)	428 (19)
東ヨーロッパ	89 (10)	96 (7)	185 (8)
アジア／オーストラリア／アフリカ	170 (19)	140 (10)	310 (14)

1) 年齢は（1 + 本治験の投与開始日 – 生年月日）/ 365.25 と定義した。
2) 新規被験者では身長を測定していないため、BMI は算出していない。
総括報告書（5.3.5.2-1）Table 11.f から引用

2）他の基準値の特性

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（データカットオフ日）までの中間解析に用いた「安全性データの解析対象集団」における潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者の疾患特性を、それぞれ抗 TNFα 抗体治療失敗歴の有無別に表 2.7.6.11-9 及び表 2.7.6.11-10 に示した。

潰瘍性大腸炎では、平均罹病期間は抗 TNFα 抗体治療歴が「失敗歴あり」の被験者（8.48 年）で「失敗歴なし」の被験者（7.74 年）よりも長かった。クローン病でも、平均罹病期間

は抗 TNFα 抗体治療歴が「失敗歴あり」の被験者（11.63 年）で「失敗歴なし」の被験者（7.40 年）よりも長かった。クローン病での、ベースラインの平均 HBI スコア及び CDAI スコアは、いずれも抗 TNFα 抗体治療歴が「失敗歴あり」の被験者で「失敗歴なし」の被験者よりも高かった（「失敗歴あり」でそれぞれ 11.3 及び 317.5、「失敗歴なし」でそれぞれ 10.4 及び 308.4）。

表 2.7.6.11-9　潰瘍性大腸炎患者を対象としたベースライン時の抗 TNFα 抗体治療失敗歴の有無別の疾患特性－20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの中間解析（安全性データの解析対象集団）

	抗 TNFα 抗体治療失敗歴の有無 [1]		
	失敗歴あり n=380	失敗歴なし n=485	合計 n=865
潰瘍性大腸炎の罹病期間（年）[2]			
例数	380	483 [3]	863 [3]
平均値（標準偏差）	8.48 (7.091)	7.74 (6.879)	8.06 (6.979)
中央値	6.00	5.40	5.80
最小値、最大値	0.4, 38.6	0.4, 50.2	0.4, 50.2
潰瘍性大腸炎の罹病期間－カテゴリ別 [2] ［例数 (%)］			
＜1 年	7 (2)	9 (2)	16 (2)
≥1 年 -＜3 年	73 (19)	110 (23)	183 (21)
≥3 年 -＜7 年	129 (34)	172 (35)	301 (35)
≥7 年	171 (45)	192 (40)	363 (42)
欠測	0	2 (< 1)	2 (< 1)
ベースラインの部分 Mayo スコア [4]			
平均値（標準偏差）	6.0 (1.63)	6.0 (1.46)	6.0 (1.53)
中央値	6.0	6.0	6.0
最小値、最大値	1, 9	2, 9	1, 9
喫煙歴 [4]［例数 (%)］			
現在も喫煙	16 (4)	27 (6)	43 (5)
喫煙歴なし	223 (59)	327 (67)	550 (64)
過去に喫煙	141 (37)	131 (27)	272 (31)
腸管外徴候の既往歴 [4]［例数 (%)］			
あり	159 (42)	140 (29)	299 (35)
なし	221 (58)	345 (71)	566 (65)

1) C13004 試験では抗 TNFα 抗体治療失敗歴の有無の情報が収集されていないため、C13004 試験からの移行被験者は含まれていない。

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

3) 2 例ではデータが得られなかった。

4) C13006 試験からの移行被験者では先行試験のベースライン、新規被験者では本治験のベースラインで得られたデータ。

総括報告書（5.3.5.2-1）Table 11.g から引用

表2.7.6.11-10　クローン病患者を対象としたベースライン時の抗TNFα抗体治療失敗歴の有無別の疾患特性－20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの中間解析（安全性データの解析対象集団）

	抗TNFα抗体治療失敗歴の有無 1)		
	失敗歴あり n=848	失敗歴なし n=493	合計 n=1341 1)
クローン病の罹病期間（年）2)			
平均値（標準偏差）	11.63 (8.379)	7.40 (7.430)	10.08 (8.295)
中央値	9.80	4.70	8.00
最小値、最大値	0.5, 50.0	0.3, 44.7	0.3, 50.0
クローン病の罹病期間－カテゴリ別 2) ［例数 (%)］			
＜1年	9 (1)	26 (5)	35 (3)
≥1年 -＜3年	86 (10)	129 (26)	215 (16)
≥3年 -＜7年	185 (22)	157 (32)	342 (26)
≥7年	568 (67)	181 (37)	749 (56)
ベースラインのHBIスコア 3)			
平均値（標準偏差）	11.3 (3.43)	10.4 (3.39)	10.9 (3.44)
中央値	11.0	10.0	11.0
最小値、最大値	2, 27	2, 24	2, 27
ベースラインのCDAIスコア 4)			
例数	677	432	1109
平均値（標準偏差）	317.5 (60.82)	308.4 (66.41)	314.0 (63.18)
中央値	313.0	303.0	309.0
最小値、最大値	161, 548	125, 584	125, 584
ベースラインのCRP 3)			
例数	846	491	1337
平均値（標準偏差）	19.60 (25.675)	16.78 (19.750)	18.56 (23.703)
中央値	10.30	9.44	9.84
最小値、最大値	0.2, 295.0	0.2, 139.0	0.2, 295.0
喫煙歴 3)［例数 (%)］			
現在も喫煙	218 (26)	145 (29)	363 (27)
喫煙歴なし	416 (49)	243 (49)	659 (49)
過去に喫煙	214 (25)	105 (21)	319 (24)
瘻孔形成疾患の既往歴 3)［例数 (%)］			
あり	351 (41)	145 (29)	496 (37)
なし	497 (59)	348 (71)	845 (63)
腸管外徴候の既往歴 3)［例数 (%)］			
あり	738 (87)	386 (78)	1124 (84)
なし	110 (13)	107 (22)	217 (16)

1) C13004試験では抗TNFα抗体治療失敗歴の有無の情報が収集されていないため、C13004試験からの移行被験者は含まれていない。
2) クローン病の罹病期間は（1＋本治験の投与開始日－診断日）/ 365.25と定義した。
3) C13007試験又はC13011試験からの移行被験者では先行試験のベースライン、新規被験者では本治験でのベースラインで得られたデータ。
4) C13007試験又はC13011試験からの移行被験者では先行試験のベースラインで得られたデータ。新規被験者ではCDAIは収集されていないため、新規被験者は含まれていない。
総括報告書（5.3.5.2-1）Table 11.hから引用

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（データカットオフ日）までの中間解析に用いた「安全性データの解析対象集団」における、先行試験のベースライン及び本治験のベースラインで使用された潰瘍性大腸炎治療薬及びクローン病治療薬を、抗TNFα抗体治療失敗歴の有無別に表2.7.6.11-11に示した。

先行試験からの移行被験者において、先行試験及び本治験のベースラインの両方で副腎皮質ステロイドが使用されていた被験者の割合は、潰瘍性大腸炎及びクローン病でそれぞれ

26%及び33%であり、クローン病では抗TNFα抗体治療歴が「失敗歴なし」の被験者に比べて「失敗歴あり」の被験者の割合が高かった（それぞれ26%及び38%）。先行試験からの移行被験者において、先行試験及び本治験のベースラインの両方で免疫調節薬が使用されていた被験者の割合は、潰瘍性大腸炎及びクローン病でそれぞれ23%及び26%であり、両疾患ともに抗TNFα抗体治療歴が「失敗歴なし」の被験者に比べて「失敗歴あり」の被験者の割合が低かった（潰瘍性大腸炎でそれぞれ29%及び14%、クローン病でそれぞれ36%及び20%）。

本治験のベースラインにおける副腎皮質ステロイドの使用割合は、潰瘍性大腸炎では抗TNFα抗体治療失敗歴の有無で違いはなかったが、クローン病では抗TNFα抗体治療歴が「失敗歴なし」の被験者に比べて「失敗歴あり」の被験者で高かった（それぞれ33%及び45%）。本治験のベースラインにおける免疫調節薬の使用割合は、両疾患ともに抗TNFα抗体治療歴が「失敗歴なし」の被験者に比べて「失敗歴あり」の被験者で低かった（潰瘍性大腸炎でそれぞれ30%及び16%、クローン病でそれぞれ37%及び20%）。

表2.7.6.11-11　抗TNFα抗体治療失敗歴の有無別のベースラインにおける潰瘍性大腸炎治療薬及びクローン病治療薬－20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの中間解析（安全性データの解析対象集団）

	潰瘍性大腸炎 抗TNFα抗体治療失敗歴の有無[1]			クローン病 抗TNFα抗体治療失敗歴の有無[1]		
	失敗歴あり	失敗歴なし	合計	失敗歴あり	失敗歴なし	合計
先行試験及び本治験のベースライン[2]						
例数	264	411	675	677	433	1110
副腎皮質ステロイド	71 (27)	107 (26)	178 (26)	255 (38)	114 (26)	369 (33)
免疫調節薬	36 (14)	119 (29)	155 (23)	133 (20)	156 (36)	289 (26)
副腎皮質ステロイド及び免疫調節薬	3 (1)	24 (6)	27 (4)	52 (8)	43 (10)	95 (9)
副腎皮質ステロイド及び免疫調節薬ともになし	77 (29)	80 (19)	157 (23)	214 (32)	98 (23)	312 (28)
本治験のベースライン						
例数	380	485	865	848	493	1341
副腎皮質ステロイド	153 (40)	171 (35)	324 (37)	383 (45)	161 (33)	544 (41)
免疫調節薬	59 (16)	146 (30)	205 (24)	166 (20)	183 (37)	349 (26)
副腎皮質ステロイド及び免疫調節薬	16 (4)	47 (10)	63 (7)	80 (9)	61 (12)	141 (11)
副腎皮質ステロイド及び免疫調節薬ともになし	184 (48)	215 (44)	399 (46)	379 (45)	210 (43)	589 (44)

数字は例数、( ) 内は%

1) C13004試験では抗TNFα抗体治療失敗歴の有無の情報が収集されていないため、C13004試験からの移行被験者は含まれていない。

2) 先行試験に関するカテゴリのため新規被験者は含まれていない。

総括報告書（5.3.5.2-1）Table 11.jから引用

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（データカットオフ日）までの中間解析に用いた「安全性データの解析対象集団」における、潰瘍性大腸炎治療又はクローン病治療失敗歴のカテゴリ別の被験者数を表2.7.6.11-12に示した。

治療失敗であった薬剤群について、抗TNFα抗体、免疫調節薬及び副腎皮質ステロイドの順に順位づけして階層的に集計し、また、治療失敗の程度を「効果不十分」「効果減弱」、「不耐」の順に順位づけしてカテゴリ別に集計した結果、全体で約半数（58%）の被験者が

抗 TNFα 抗体治療失敗歴ありで、その割合は潰瘍性大腸炎に比べてクローン病で高かった（それぞれ 46%及び 65%）。免疫調節薬治療失敗歴がある被験者（抗 TNFα 抗体治療失敗歴なし）の割合はクローン病に比べて潰瘍性大腸炎で高く（それぞれ 27%及び 38%）、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でも同様であった（それぞれ 8%及び 15%）。

抗 TNFα 抗体治療失敗歴ありの被験者において、「効果不十分」及び「効果減弱」の被験者の割合はそれぞれ 46%及び 41%であった。

表 2.7.6.11-12　潰瘍性大腸炎治療又はクローン病治療失敗歴のカテゴリ別の被験者数
－20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの中間解析（安全性データの解析対象集団）

	潰瘍性大腸炎 n=865	クローン病 n=1341	合計 n=2206
例数	822	1309	2131
抗 TNFα 抗体治療失敗歴あり	380 (46)	848 (65)	1228 (58)
効果不十分 [1)]	178 (47)	381 (45)	559 (46)
効果減弱 [2)]	148 (39)	359 (42)	507 (41)
不耐 [3)]	54 (14)	108 (13)	162 (13)
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	315 (38)	350 (27)	665 (31)
効果不十分 [1)]	211 (67)	235 (67)	446 (67)
不耐 [3)]	104 (33)	115 (33)	219 (33)
副腎皮質ステロイド治療失敗歴のみあり	127 (15)	111 (8)	238 (11)
効果不十分 [1)]	114 (90)	97 (87)	211 (89)
不耐 [3)]	13 (10)	14 (13)	27 (11)

数字は例数、( ) 内は%
被験者ごとに、「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。C13004 試験では抗 TNFα 抗体治療失敗歴の有無の情報が収集されていないため、C13004 試験からの移行被験者は含まれていない。

1) 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。
2) 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。
3) 「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（5.3.5.2-1）Table 11.k から引用

（3）併用薬

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（データカットオフ日）までの中間解析に用いた「安全性データの解析対象集団」における、先行試験又は本治験期間中の潰瘍性大腸炎又はクローン病の併用治療薬について、先行試験別及び疾患別に、それぞれ表 2.7.6.11-13 及び表 2.7.6.11-14 に示した。

先行試験又は本治験期間中において、半数以上の被験者で潰瘍性大腸炎治療又はクローン病治療に副腎皮質ステロイド（63%）又は 5-ASA（54%）が併用されていた。予想されたとおり、5-ASA はクローン病に比べて潰瘍性大腸炎で多く併用されていた（それぞれ 39%及び 77%）。

表 2.7.6.11-13　先行試験又は本治験期間中における先行試験別の潰瘍性大腸炎又はクローン病の併用治療薬－20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの中間解析（安全性データの解析対象集団）

潰瘍性大腸炎又はクローン病併用治療薬 [1] WHO 薬剤基本語	C13006 n=675	C13007 n=726	C13011 n=384	C13004 [2] n=37	新規被験者 n=421	合計 n=2243
併用薬使用例数	628 (93)	613 (84)	297 (77)	30 (81)	350 (83)	1918 (86)
副腎皮質ステロイド	444 (66)	454 (63)	223 (58)	4 (11)	289 (69)	1414 (63)
5-ASA	536 (79)	330 (45)	132 (34)	26 (70)	184 (44)	1208 (54)
メサラジン	433 (64)	290 (40)	120 (31)	24 (65)	169 (40)	1036 (46)
スルファサラジン	91 (13)	43 (6)	13 (3)	2 (5)	23 (5)	172 (8)
バルサラジド	48 (7)	9 (1)	3 (< 1)	0	2 (< 1)	62 (3)
オルサラジン	2 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	3 (< 1)
免疫調節薬	216 (32)	236 (33)	133 (35)	9 (24)	102 (24)	696 (31)
AZA	185 (27)	200 (28)	91 (24)	5 (14)	82 (19)	563 (25)
MTX	6 (< 1)	32 (4)	33 (9)	4 (11)	12 (3)	87 (4)
メルカプトプリン	28 (4)	11 (2)	12 (3)	0	9 (2)	60 (3)

数字は例数、( ) 内は%
1) 2 剤以上で治療されている場合、各薬剤カテゴリで 1 回のみカウントした。
2) C13004 試験からの移行被験者では、副腎皮質ステロイドは本治験で使用されたもののみを示す。
総括報告書（5.3.5.2-1）Table 11.l から引用

表 2.7.6.11-14　先行試験又は本治験期間中における疾患別の潰瘍性大腸炎又はクローン病の併用治療薬－20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの中間解析（安全性データの解析対象集団）

潰瘍性大腸炎又はクローン病併用治療薬 [1] WHO 薬剤基本語	潰瘍性大腸炎 n=894	クローン病 n=1349	合計 n=2243
併用薬使用例数	825 (92)	1093 (81)	1918 (86)
副腎皮質ステロイド	581 (65)	833 (62)	1414 (63)
5-ASA	685 (77)	523 (39)	1208 (54)
メサラジン	573 (64)	463 (34)	1036 (46)
スルファサラジン	105 (12)	67 (5)	172 (8)
バルサラジド	50 (6)	12 (< 1)	62 (3)
オルサラジン	2 (< 1)	1 (< 1)	3 (< 1)
免疫調節薬	274 (31)	422 (31)	696 (31)
AZA	233 (26)	330 (24)	563 (25)
MTX	13 (1)	74 (5)	87 (4)
メルカプトプリン	31 (3)	29 (2)	60 (3)

数字は例数、( ) 内は%
1) 2 剤以上で治療されている場合、各薬剤カテゴリで 1 回のみカウントした。
総括報告書（5.3.5.2-1）Table 11.m から引用

2.7.6.11.2.2 治験薬の投与状況（先行試験における投与状況を含む）

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（データカットオフ日）までの中間解析に用いた「安全性データの解析対象集団」における、本剤の投与回数及び投与期間を先行試験から本治験への移行被験者と新規被験者別及び疾患別に表 2.7.6.11-15 に示した。

「安全性データの解析対象集団」2243 例のうち、1350 例（60%）が 24 回以上の本剤投与を受け、潰瘍性大腸炎及びクローン病がそれぞれ 570 例（64%）及び 780 例（58%）であった。1629 例（73%）が 14 回以上（1 年以上）の投与を受け、1139 例（51%）が 36 回以上（約 3 年）の投与を受けた。新規被験者（潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者）では、約半数（48%、200/421 例）で投与期間が 30 ヵ月以上であった。全体として、投与期間は 1300 例（58%）が 24 ヵ月以上で、935 例（42%）が 36 ヵ月以上、676 例（30%）が 48 ヵ月以上であった。

表 2.7.6.11-15　先行試験別及び疾患別の本剤の投与回数及び投与期間
－20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの中間解析（安全性データの解析対象集団）

	先行試験					疾患		
	C13006 n=675	C13007 n=726	C13011 n=384	C13004 n=37	新規被験者 n=421	潰瘍性大腸炎 n=894	クローン病 n=1349	合計 n=2243
投与回数［例数 (%)］[1)]								
≥3 回	665 (99)	717 (99)	365 (95)	37 (100)	401 (95)	879 (98)	1306 (97)	2185 (97)
≥8 回	605 (90)	645 (89)	289 (75)	37 (100)	316 (75)	787 (88)	1105 (82)	1892 (84)
≥14 回	523 (77)	563 (78)	237 (62)	36 (97)	270 (64)	687 (77)	942 (70)	1629 (73)
≥24 回	426 (63)	467 (64)	196 (51)	34 (92)	227 (54)	570 (64)	780 (58)	1350 (60)
≥36 回	373 (55)	405 (56)	164 (43)	30 (81)	167 (40)	482 (54)	657 (49)	1139 (51)
≥48 回	331 (49)	344 (47)	96 (25)	28 (76)	0	354 (40)	445 (33)	799 (36)
≥60 回	215 (32)	221 (30)	1 (< 1)	23 (62)	0	234 (26)	226 (17)	460 (21)
≥72 回	43 (6)	51 (7)	0	23 (62)	0	62 (7)	55 (4)	117 (5)
≥89 回	0	0	0	2 (5)	0	2 (< 1)	0	2 (< 1)
投与期間［例数 (%)］								
≥1 カ月	665 (99)	719 (99)	367 (96)	37 (100)	403 (96)	879 (98)	1312 (97)	2191 (98)
≥6 カ月	601 (89)	640 (88)	284 (74)	37 (100)	317 (75)	783 (88)	1096 (81)	1879 (84)
≥12 カ月	519 (77)	560 (77)	234 (61)	37 (100)	271 (64)	683 (76)	938 (70)	1621 (72)
≥18 カ月	445 (66)	493 (68)	204 (53)	36 (97)	241 (57)	597 (67)	822 (61)	1419 (63)
≥24 カ月	416 (62)	447 (62)	187 (49)	34 (92)	216 (51)	555 (62)	745 (55)	1300 (58)
≥30 カ月	385 (57)	414 (57)	168 (44)	34 (92)	200 (48)	514 (57)	687 (51)	1201 (54)
≥36 カ月	357 (53)	389 (54)	158 (41)	31 (84)	0	383 (43)	552 (41)	935 (42)
≥42 カ月	339 (50)	350 (48)	115 (30)	29 (78)	0	363 (41)	470 (35)	833 (37)
≥48 カ月	306 (45)	323 (44)	19 (5)	28 (76)	0	329 (37)	347 (26)	676 (30)
≥54 カ月	219 (32)	236 (33)	0	24 (65)	0	239 (27)	240 (18)	479 (21)
≥60 カ月	110 (16)	135 (19)	0	23 (62)	0	129 (14)	139 (10)	268 (12)
≥66 カ月	40 (6)	45 (6)	0	23 (62)	0	59 (7)	49 (4)	108 (5)
投与期間（日）								
平均値	1100.4	1105.9	738.5	2045.0	627.7	1046.2	914.7	967.1
（標準偏差）	(694.12)	(696.21)	(548.10)	(706.94)	(395.55)	(688.37)	(655.94)	(672.00)
中央値	1278.0	1224.0	692.5	2531.0	813.0	988.0	953.0	981.0
最小値、最大値	1, 2298	1, 2186	1, 1641	546, 2677	1, 1069	1, 2677	1, 2599	1, 2677

投与期間には、C13002 試験、C13004 試験、C13006 試験、C13007 試験及び C13011 試験での投与期間を含めた。

1) 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（5.3.5.2-1）Table 12.b、Table 12.c、Table 14.1.1.11B から引用

2.7.6.11.2.3 有効性の解析

（1）解析対象集団（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの中間解析）

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（データカットオフ日）までの中間解析に用いた「安全性データの解析対象集団」、「有効性データの解析対象集団」及び抗 TNFα 抗体治療失敗歴を有する被験者を含む解析対象集団を、先行試験別及び疾患別に、それぞれ表 2.7.6.11-16 及び表 2.7.6.11-17 に示した。

本治験に組み入れられた 2243 例すべてが「安全性データの解析対象集団」に含まれ、そのうち 2177 例（97%）が「有効性データの解析対象集団」に含まれた。

C13004 試験は重症度が軽度の被験者を対象としていたため、C13004 試験からの移行被験者は有効性の解析には含めなかった。また、C13004 試験では抗 TNFα 抗体治療失敗歴の有無に関する情報が収集されていないため、抗 TNFα 抗体治療失敗歴を有する被験者には C13004 試験からの移行被験者を含めなかった。

表 2.7.6.11-16　先行試験別の解析対象集団（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの中間解析）

	C13006 n=675	C13007 n=726	C13011 n=384	C13004 n=37	新規被験者 n=421
安全性データの解析対象集団	675 (100)	726 (100)	384 (100)	37 (100)	421 (100)
有効性データの解析対象集団	657 (97)	700 (96)	372 (97)	35 (95)	413 (98)
抗 TNFα 抗体治療失敗歴を有する被験者	264 (39)	387 (53)	290 (76)	0	287 (68)

数字は例数、( ) 内は%
総括報告書（5.3.5.2-1）Table 11.a から引用

表 2.7.6.11-17　疾患別の解析対象集団（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの中間解析）

	潰瘍性大腸炎 n=894	クローン病 n=1349	合計 n=2243
安全性データの解析対象集団	894 (100)	1349 (100)	2243 (100)
有効性データの解析対象集団 [1)]	873 (98)	1304 (97)	2177 (97)
抗 TNFα 抗体治療失敗歴を有する被験者 [2)]	380 (43)	848 (63)	1228 (55)

数字は例数、( ) 内は%
1) 「有効性データの解析対象集団」のうち C13004 試験の有効性データの解析対象集団の 35 例（潰瘍性大腸炎 28 例及びクローン病 7 例）は有効性解析の要約表には含まれていない。
2) C13004 試験では抗 TNFα 抗体治療失敗歴の有無の情報が収集されていないため、C13004 試験からの移行被験者は抗 TNFα 抗体治療失敗歴を有する被験者には含まれていない。
総括報告書（5.3.5.2-1）Table 11.b から引用

（2）探索的評価項目

1）潰瘍性大腸炎

① C13006 試験完了例における有効性

i） 部分 Mayo スコア

C13006 試験完了例における、各評価時点の部分 Mayo スコアの疾患活動性カテゴリ別の被験者の割合を表 2.7.6.11-18 に示した。

部分 Mayo スコアは C13006 試験期間中に 6 以上（活動性）から 2 以下（非活動性）へシフトし、本治験期間中維持された。本治験の 52 週目の評価完了例は 291 例で、そのうち 249 例（86%）で部分 Mayo スコアが 2 以下であり、6 以上は 9 例（3%）であった。本剤の有効性は 100 週目及び 196 週目でも維持され、100 週目では 251 例のうち 222 例（88%）で部分

Mayo スコアが 2 以下であり、6 以上は 7 例（3%）であった。196 週目では 140 例のうち 131 例（94%）で部分 Mayo スコアが 2 以下であり、6 以上の被験者はいなかった。

表 2.7.6.11-18　部分 Mayo スコアに基づく疾患活動性カテゴリ別の被験者の割合
－20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの中間解析（C13006 試験完了例）

試験		部分 Mayo スコアに基づく疾患活動性		
		非活動性	軽度活動性	活動性
評価時点	例数	≤2	≥3～≤5	≥6
C13006				
ベースライン[1)]	344	7 (2)	128 (37)	209 (61)
6 週目	342	148 (43)	124 (36)	70 (20)
26 週目	335	235 (70)	87 (26)	13 (4)
52 週目	342	243 (71)	79 (23)	20 (6)
C13008				
0 週目	343	249 (73)	71 (21)	23 (7)
28 週目	313	270 (86)	33 (11)	10 (3)
52 週目	291	249 (86)	33 (11)	9 (3)
76 週目	268	235 (88)	28 (10)	5 (2)
100 週目	251	222 (88)	22 (9)	7 (3)
148 週目	228	206 (90)	17 (7)	5 (2)
196 週目	140	131 (94)	9 (6)	0

数字は例数、( ) 内は%
1) ベースラインは C13006 試験の初回投与前直近の評価と定義した。
総括報告書（5.3.5.2-1）Table 11.q から引用

ii) 部分 Mayo スコアに基づく寛解率

C13006 試験完了例における、各評価時点の寛解率を表 2.7.6.11-19 に示した。

C13006 試験完了例での全本剤群（「維持試験の ITT 解析対象集団」及び「維持期の非 ITT 解析対象集団」の本剤群 275 例）のうち、本治験への移行時点（本治験の 0 週目）の寛解率は 76.4%（210/275 例）であった。本治験に入っても本剤の有効性は維持され、本治験の 52 週目の寛解率は 72.7%（200/275 例）であった。

寛解率は、100 週目では 65.5%（180/275 例）であったが、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点では本治験は実施中であり、まだ 100 週目に達していない被験者や 100 週目到達までに中止した被験者も含まれていた。100 週目の部分 Mayo スコアの評価完了例は 207 例であり、これを分母とした場合では 87.0%（180/207 例）であった。同様に、196 週目では 35.3%（97/275 例）であったが、196 週目の部分 Mayo スコアの評価完了例 109 例を分母とした場合では 89.0%（97/109 例）であった。

表 2.7.6.11-19　潰瘍性大腸炎の寛解率
－20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの中間解析（C13006 試験完了例）

	維持試験の ITT 解析対象集団 [1]			維持期の非 ITT 解析対象集団		
試験	プラセボ	MLN0002 Q8W	MLN0002 Q4W	プラセボ [2]	MLN0002 Q4W [3]	全 MLN0002 [4]
評価時点	n=45	n=74	n=80	n=24	n=121	n=275
C13006						
6 週目	31 (68.9)	48 (64.9)	47 (58.8)	7 (29.2)	5 (4.1)	100 (36.4)
26 週目	38 (84.4)	61 (82.4)	63 (78.8)	13 (54.2)	54 (44.6)	178 (64.7)
52 週目	25 (55.6)	57 (77.0)	57 (71.3)	9 (37.5)	67 (55.4)	181 (65.8)
C13008						
0 週目	21 (46.7)	65 (87.8)	70 (87.5)	13 (54.2)	75 (62.0)	210 (76.4)
28 週目	34 (75.6)	56 (75.7)	71 (88.8)	20 (83.3)	85 (70.2)	212 (77.1)
52 週目	29 (64.4)	55 (74.3)	65 (81.3)	18 (75.0)	80 (66.1)	200 (72.7)
76 週目	26 (57.8)	58 (78.4)	59 (73.8)	15 (62.5)	75 (62.0)	192 (69.8)
100 週目	26 (57.8)	57 (77.0)	53 (66.3)	14 (58.3)	70 (57.9)	180 (65.5)
148 週目	24 (53.3)	54 (73.0)	46 (57.5)	14 (58.3)	66 (54.5)	166 (60.4)
196 週目	15 (33.3)	31 (41.9)	26 (32.5)	14 (58.3)	40 (33.1)	97 (35.3)

数字は例数、( ) 内は%

寛解は部分 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。ベースラインは C13006 試験の初回投与前直近の評価と定義した。各評価時点の%は各投与群の合計被験者数に基づく。

1) C13006 試験の導入期で本剤が投与され、6 週目に改善と判定されて維持期で無作為割付された被験者が含まれる。
2) C13006 試験の導入期でプラセボが投与され、維持期でもプラセボを継続した被験者が含まれる。
3) C13006 試験の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 の投与を受けた被験者が含まれる。
4) 「維持試験の ITT 解析対象集団」の本剤 Q8W 群及び Q4W 群、並びに「維持期の非 ITT 解析対象集団」の本剤 Q4W 群が含まれる。

総括報告書（5.3.5.2-1）Table 11.r から引用

iii) 部分 Mayo スコアに基づく改善率

C13006 試験完了例における、各評価時点の改善率を表 2.7.6.11-20 に示した。

C13006 試験完了例での全本剤群（「維持試験の ITT 解析対象集団」及び「維持期の非 ITT 解析対象集団」の本剤群 275 例）のうち、本治験への移行時点（本治験の 0 週目）の改善率は 89.5%（246/275 例）であった。本治験に入っても本剤の有効性は維持され、本治験の 52 週目の改善率は 79.6%（219/275 例）であった。

改善率は、100 週目では 70.5%（194/275 例）であったが、すべての被験者が 100 週目に到達しているわけではなく、100 週目の部分 Mayo スコアの評価完了例 207 例を分母とした場合では 93.7%（194/207 例）であった。同様に、196 週目では 38.5%（106/275 例）であったが、196 週目の部分 Mayo スコアの評価完了例 109 例を分母とした場合では 97.2%（106/109 例）であった。