目次

略号一覧表 2
2.5 臨床に関する概括評価 2.5.1-1
2.5.1 製品開発の根拠 2.5.1-1
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 2.5.2-1
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 2.5.3-1
2.5.4 有効性の概括評価 2.5.4-1
2.5.5 安全性の概括評価 2.5.5-1
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 2.5.6-1
2.5.7 参考文献 2.5.7-1

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明
5-ASA	5-aminosalicylic acid〔5-アミノサリチル酸〕
6-MP	6-mercaptopurine〔6-メルカプトプリン〕
AI	autoinjector/pen〔オートインジェクター〕
AVA	anti-vedolizumab antibody〔抗ベドリズマブ抗体〕
AZA	azathioprine〔アザチオプリン〕
BMI	body mass index〔体格指数〕
CCDS	Company Core Data Sheet〔企業中核データシート〕
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CSR	clinical study report〔総括報告書〕
C_{trough}	observed concentration at the end of a dosing interval〔血清中トラフ濃度〕
EQ-5D	Euro Quality of Life-5D〔5 項目の EuroQol 質問票〕
FAS	full analysis set〔最大の解析対象集団〕
FDA	Food and Drug Administration〔米国食品医薬品局〕
HBI	Harvey Bradshaw Index
HIV	human immunodeficiency virus〔ヒト免疫不全ウイルス〕
HLT	high level term〔高位語〕
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire〔炎症性腸疾患質問票〕
IFU	instructions for use〔取扱説明書〕
ITT	intent-to-treat
IV	intravenous(ly)〔静脈内（投与）〕
MAdCAM-1	mucosal addressin cell adhesion molecule-1〔粘膜アドレシン細胞接着分子-1〕
MAV	marked abnormal value
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities〔ICH 国際医薬用語集〕
NSD	needle safety device〔ニードルセーフティデバイス〕
PBRER	Periodic Benefit Risk Evaluation Report〔定期的ベネフィット・リスク評価報告〕
PFS	pre-filled syringe〔プレフィルドシリンジ〕
PK	pharmacokinetics〔薬物動態〕
PML	progressive multifocal leukoencephalopathy〔進行性多巣性白質脳症〕
PT	preferred term〔基本語〕
QOL	quality of life〔生活の質〕
QRG	quick reference guides〔クイックリファレンスガイド〕
Q2W	once every 2 weeks〔2 週ごと（投与）〕
Q4W	once every 4 weeks〔4 週ごと（投与）〕
Q8W	once every 8 weeks〔8 週ごと（投与）〕
QW	once weekly〔1 週ごと（投与）〕
RAMP	Risk Assessment and Minimization for PML〔PML リスク評価・最小化〕
SC	subcutaneous(ly)〔皮下（投与）〕
SOC	system organ class〔器官別大分類〕
TNF	tumor necrosis factor〔腫瘍壊死因子〕
UC	ulcerative colitis〔潰瘍性大腸炎〕
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire〔仕事の生産性及び活動障害に関する質問票〕

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 申請医薬品の開発背景

MLN0002〔一般名：ベドリズマブ（遺伝子組換え）〕は、ヒトリンパ球 $\alpha_4\beta_7$ インテグリンを標的としたヒト化免疫グロブリン（Ig）G1 モノクローナル抗体であり、Millennium Pharmaceuticals, Inc によって創製された。

MLN0002 の点滴静注（IV）製剤（以下、MLN0002 IV 製剤）は静脈内投与用の凍結乾燥製剤であり、既存治療で効果不十分な中等症から重症の潰瘍性大腸炎又はクローン病を有する成人患者の治療薬として欧州及び米国を含む世界 70 ヵ国以上で販売許可を得ている。また、日本でも、2018 年 7 月に「中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）」の効能・効果で、2019 年 5 月に「中等症から重症の活動期クローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）」の効能・効果でそれぞれ承認を取得しており、いずれも 1 回 300 mg を 0 週目、2 週目及び 6 週目、それ以降 8 週ごと（Q8W）に IV 投与する用法・用量が認められている。

MLN0002 皮下投与（SC）製剤（以下、本剤）は、MLN0002 の新しい SC 用液体製剤の充填済みシリンジ（PFS）剤であり、MLN0002 IV 製剤による導入療法で改善を認めた後の維持療法として、MLN0002 IV 製剤の継続又は本剤への切換えの選択を可能にすることを目的に開発した。潰瘍性大腸炎及びクローン病の治療は長期にわたることが多く、医療機関での IV 投与を不便に感じる患者も存在するが、本剤は在宅自己投与を視野に入れた製剤として開発したことから、MLN0002 による治療選択肢の拡充という点で有用と考えられる。本剤の開発にあたり、MLN0002 IV 製剤の処方に変更を加えたが、MLN0002 の蛋白質の主要構造に影響を及ぼすような変更はなく、MLN0002 IV 製剤を用いて実施した臨床及び非臨床試験成績は本剤にも適用が可能と考えられる。なお、本剤の市販製剤としては、患者自身による在宅自己投与を念頭におきより簡便かつ安全に投与できるよう、オートインジェクター（AI）付き PFS（以下、PFS+AI）及びニードルセーフティデバイス（NSD）付き PFS（以下、PFS+NSD）の 2 種類を開発した。本剤は、これまでに欧州、英国、オーストラリア及びカナダを含む 40 ヵ国以上で潰瘍性大腸炎及びクローン病の治療薬として販売許可を取得しており、本剤及び MLN0002 IV 製剤を含む MLN0002 の世界における市販後累積曝露量は、2022 年 5 月 19 日時点で 1,009,237 人年である。

そして今般、本剤の潰瘍性大腸炎患者を対象とした主要な臨床試験が完了し、期待した成績が得られたため、その成績に基づき、潰瘍性大腸炎の適応症に係る製造販売承認申請（以下、本申請）を行った。

本申請における、本剤の効能又は効果（案）、並びに用法及び用量（案）は以下のとおりである。

効能又は効果（案）	中等症から重症の潰瘍性大腸炎の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）
用法及び用量（案）	通常、成人にはベドリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 108 mg を 2 週間隔で皮下注射する。

2.5.1.2 目標適応症の臨床的・病態生理学的側面

（1）潰瘍性大腸炎の病態・疫学

潰瘍性大腸炎は、クローン病と並ぶ代表的な炎症性腸疾患であり、大腸粘膜に限定した炎症を特徴とする。活動期の主な症状は、慢性の血便や粘血便、頻回の下痢、腹痛といった消化器症状の他、発熱、倦怠感、体重減少、貧血等の全身症状、その他に関節炎、壊疽性膿皮症等の腸管外合併症がみられ、寛解と再燃を繰り返す。

2015 年に実施された全国疫学調査では、潰瘍性大腸炎の全国有病者数は約 22 万人（男性約 11.9 万人、女性約 10.1 万人）と報告されている[1]。また潰瘍性大腸炎の平成 29 年度特定医療費（指定難病）受給者証所持者数は 128,734 人と報告されている[2]。潰瘍性大腸炎は、10 代又は若年成人期にその診断を受ける場合が多く、これらの病態による若年層患者の QOL 低下は深刻である[3]。

（2）潰瘍性大腸炎の治療

潰瘍性大腸炎の治療目標は寛解を導入し維持することである。さらに可能であれば、ステロイド不使用状態で寛解を維持し、粘膜治癒の導入及び維持とともに、合併症や入院、手術の必要性を低減することも望まれる。潰瘍性大腸炎における治療アプローチは、疾患活動性、病変部位及びその範囲に基づいて決定され、軽症の場合には主に抗炎症薬が使用されるが、重症度が高くなるほど強力な治療法が選択される等、治療は段階的に進められる。

炎症性腸疾患に用いられる既存の薬物治療には、経口 5-ASA、ステロイド及び免疫調節薬（AZA、6-メルカプトプリン及びメトトレキサート等）がある。また、最近では、潰瘍性大腸炎の治療薬として経口薬であるヤヌスキナーゼ阻害薬（トファシチニブ）が承認を取得している。さらに、炎症性腸疾患治療用の生物学的製剤では、抗 TNFα 抗体（インフリキシマブ、アダリムマブ、セルトリズマブ[1]等）、抗インターロイキン抗体（ウステキヌマブ等）、及び抗インテグリン抗体（ナタリズマブ[1]、ベドリズマブ等）が承認されている。

2.5.1.3 本剤の開発意義

MLN0002 IV 製剤では、ステロイド、免疫調節薬又は抗 TNFα 抗体の治療失敗歴を有する中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者又はクローン病患者を対象とした臨床試験において、持続改善率、持続寛解率、粘膜治癒率及びステロイドフリー寛解率等の臨床的に重要な評価項目で、有効性が認められている。前述のとおり、MLN0002 IV 製剤は既存治療で効果不十分な中等症から重症の潰瘍性大腸炎又はクローン病を有する成人患者の治療薬として、日本を含む多くの国で承認されている状況下において、本剤を開発する意義は次のように考える。

まず、本剤は、潰瘍性大腸炎患者における MLN0002 IV 製剤の導入療法後に行う維持療法として 2 週間ごとに SC 投与することで有効性が期待できる薬剤である。国内の潰瘍性大腸炎治療指針では、MLN0002 IV 製剤による寛解導入後は引き続き同製剤を用いた維持療法を

[1] 炎症性腸疾患の適応症は国内未承認

行うこととされているが[4]、これに加えて、本剤による維持療法は MLN0002 IV 製剤による寛解導入後の新たな治療選択肢になり得るものである。

本剤は充填済みシリンジ剤であるため、IV 製剤で必要とされる薬液調製のための人員、器具、設備及び時間を削減できるうえ、薬液調製時又は投薬時の過誤、微生物汚染、異物混入等のリスクを低減することが可能である。さらに、投与時に静脈へアクセスする必要がないため、多くの患者でより容易に投与することができ、かつ投与 1 回あたりの所要時間も短くすることが可能である。

また、潰瘍性大腸炎は若年層にも多い疾患であり、寛解導入後は、維持療法を受けながら就業・就学等の健常人と変わらない日常生活を送っていることが多い。本剤の維持療法では 2 週ごとの投与により期待する有効性が発揮されると考えられるが､2 週ごとの投与スケジュールに合わせて通院することが困難な場合や、通院頻度の多さが患者へのストレスになる可能性がある。炎症性腸疾患では心理的ストレスと再燃との関連も示されており[5]、治療のための通院や投薬における患者へのストレスは少ない方が望ましい。本剤はこれらの点を踏まえて、在宅自己投与を念頭に開発した製剤であり、本剤の在宅自己投与は、投与スケジュールに合わせた通院が困難な場合でもあらかじめ薬剤を受け取っておくことで、自宅等の医療機関以外の場所で投与スケジュールに合わせた投薬を可能にし、期待した有効性を得るうえで重要である。さらには、必ずしも本剤投与のために通院する必要はなくなり、通院日をある程度柔軟に設定できるようになるため、長期間の治療における患者の心理的ストレスの低減も期待できる。このように治療と日常生活の両立を図ることは、潰瘍性大腸炎に対して適切な治療効果をもたらし、患者の QOL を向上させ、結果的に治療に伴う社会的損失を軽減することにもつながると考えられる。

さらに、本剤自己投与時の患者の針刺し損傷防止、利便性向上及び治療選択肢の拡充を考慮し､市販製剤として PFS+AI 及び PFS+NSD という特徴の異なる 2 種類のデバイス付製剤を開発した。PFS+AI は、投与前後で注射針が安全カバーに覆われて見えない構造となっており、簡単な操作で薬液が自動的に注入されるため、注射の苦手な患者における心理的ストレスの軽減が期待できる。一方、PFS+NSD は、針先が見える構造であるので投与時に注射箇所を確認しやすく､投与者自身で注入速度をコントロールしながら投与することが可能である。患者ごとのニーズや状況に応じてこのような特徴の異なるデバイスを選択可能とすることも、維持療法の長期継続において臨床上有用と考える。

以上、本剤は、SC 製剤の特性に基づく利便性の観点、在宅自己投与を念頭においた治療と日常生活の両立を図るという診療上の必要性の観点から、潰瘍性大腸炎の長期維持療法の継続において有用な選択肢となると考える。

2.5.1.4 臨床開発計画

本剤の臨床試験プログラムには、健康被験者を対象にした本剤の生物薬剤学に関する 6 つの第 1 相試験、潰瘍性大腸炎患者を対象にした本剤の有効性（2.5.4）及び安全性（2.5.5）を評価する MLN0002SC-3027 試験（以下、SC-3027 試験）及びそれに継続する長期投与試験である MLN0002SC-3030 試験（以下、SC-3030 試験）の 2 つの第 3 相試験を含めた。また、本剤の市販製剤である 2 種類のデバイス付製剤（PFS+AI 及び PFS+NSD）のデザイン及び開発をサポートするヒューマンファクター試験も実施した（3.2.R）。

SC-3027 試験は、第 3 相無作為化二重盲検プラセボ比較対照試験であり、中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎（完全 Mayo スコア 6～12 かつ粘膜所見サブスコア 2 以上）を有し MLN0002 IV 製剤の 2 回（0 週目及び 2 週目）の非盲検投与後に改善を認めた 216 例を対象に、維持療法としての本剤の有効性及び安全性を 52 週間にわたって検討した。SC-3027 試験の維持期にはプラセボ対照群に加えて MLN0002 IV 製剤の投与群（以下、IV 群）を参照群として設定した。有効性及び安全性評価結果の詳細な検討についてはそれぞれ 2.7.3 及び 2.7.4 に記載した。

SC-3030 試験は継続中の単群長期投与試験であり、SC-3027 試験及び MLN0002SC-3031 試験（以下、SC-3031 試験）から適格と判定された潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者が組み入れられた。SC-3030 試験では、本剤を長期投与したときの安全性を主要評価項目に、有効性を副次及び探索的評価項目に設定した。また、日本人患者を対象に、本剤の PFS から PFS+AI 又は PFS+NSD に切り替えたときのデータ（日本人デバイス切替えデータ）についても評価した。本申請では、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点の SC-3030 試験全体データに基づく総括報告書（CSR）、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点の日本人デバイス切替えデータに基づく CSR 補遺-1 及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点の日本人デバイス切替えデータに基づく CSR 補遺-2（CSR 補遺-1 の更新版）を添付した。

本剤の臨床開発の経緯を表 2.5.1-1 に示した。

表 2.5.1-1　MLN0002 SC の潰瘍性大腸炎に関する臨床開発の経緯

地域	開発イベント／試験番号〔添付資料番号〕			資料区分	実施時期
国内	[redacted] 相談（[redacted]）			―	20[redacted] 年 [redacted] 月
	[redacted] 相談（[redacted]）			―	20[redacted] 年 [redacted] 月
国際共同(a)	第3相	UC	MLN0002 SC-3027〔5.3.5.1-1〕	評価	2015 年 12 月～2018 年 8 月
		UC CD	MLN0002 SC-3030〔5.3.5.2-1, 5.3.5.2-2, 5.3.5.2-3〕	評価	2016 年 4 月～（実施中）
海外	第1相		MLN0002SC_101〔5.3.3.1-1〕	評価	2014 年 5 月～2015 年 1 月
			C13010〔5.3.1.2-1〕	参考	20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月
			VedolizumabSC-1017〔5.3.1.2-2〕	参考	2018 年 2 月～2018 年 7 月
			VedolizumabSC-1018〔5.3.1.2-3〕	参考	2018 年 2 月～2018 年 9 月
			VedolizumabSC-1021〔5.3.1.2-4〕	参考	2018 年 2 月～2018 年 8 月
			VedolizumabSC-1022〔5.3.1.2-5〕	参考	2018 年 3 月～2018 年 11 月

UC：潰瘍性大腸炎、CD：クローン病
(a)　日本を含む

2.5.1.4.1 規制当局との協議

本剤の開発に関しては、医薬品医療機器総合機構（以下、機構）と対面助言を実施した。以下に概要を示す。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施の[redacted]相談([redacted])(受付番号:[redacted])では、本剤の[redacted]について相談し、機構の助言を得た。その後、機構の助言を踏まえ、本剤の[redacted]を開始した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施の[redacted]相談（[redacted]）（受付番号：[redacted]）では、本剤の[redacted]について相談し、機構の助言を得た。本剤の[redacted]を実施し、[redacted]相談（受付番号：[redacted]）において機構の確認を得た。

なお、臨床データパッケージについては、上記の対面助言における機構の助言を踏まえて最終決定した。

2.5.1.5 参考文献

[1] 西脇祐司、村上義孝、桑原絵里加、大庭真梨、朝倉敬子、大藤さとこ、他．潰瘍性大腸炎およびクローン病の有病者数推計に関する全国疫学調査．厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業） 難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究 平成 28 年度 総括・分担研究報告書. 2017. p.62-76.

[2] 難病情報センター．特定医療費（指定難病）受給者証所持者数. 2019 年 6 月 6 日閲覧. http://www.nanbyou.or.jp/entry/5354（添付なし）

[3] Bernstein CN, Kraut A, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N, Walld R. The relationship between inflammatory bowel disease and socioeconomic variables. Am J Gastroenterol. 2001;96(7):2117-25.

[4] 「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」（鈴木班）．潰瘍性大腸炎治療指針（平成 30 年度改訂版）．厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究 平成 30 年度 分担研究報告書. 2019. p.5-16.

[5] Mawdsley JE, Rampton DS. Psychological Stress in IBD: New Insights into Pathogenic and Therapeutic Implications. Gut. 2005;54(10):1481-91.

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

臨床薬理試験 2 試験（SC-101 試験及び C13010 試験）は、本剤の生物薬剤学的特性の評価に直接寄与するものである。これらの試験は主として、健康成人において、MLN0002 の凍結乾燥製剤及び液体製剤を用い単回 SC 投与したときの絶対的バイオアベイラビリティ、薬物動態（PK）、安全性及び忍容性を検討するためにデザインされた。両試験ともに市販の MLN0002 IV 製剤（凍結乾燥製剤）を単回 IV 投与することにより対照とした。なお、IV 投与はすべて 30 分間の点滴静注とした。

本剤の申請剤形は、PFS+NSD 及び PFS+AI である。本剤 PFS 投与時に対する本剤 PFS+NSD 又は PFS+AI 投与時の MLN0002 の PK をパイロット試験 2 試験（SC-1017 試験及び SC-1021 試験）で評価し、さらに 2 試験（SC-1018 試験及び SC-1022 試験）において検出力を高めて PK の類似性を検討した。

抗ベドリズマブ抗体（AVA）の評価は各試験で行った。

これら試験成績の詳細については 2.7.1.2 に示した。

2.5.2.1 参考文献

該当なし

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

本剤の臨床薬理試験の目的は健康成人及び潰瘍性大腸炎患者に本剤を単回及び反復投与したときの薬物動態（PK）及び免疫原性を検討することであった。本剤の PK 及び免疫原性に影響を及ぼす要因については、第 3 相試験［MLN0002SC-3027 試験（以下、SC-3027 試験）及び MLN0002SC-3030 試験（以下、SC-3030 試験）］の試験成績に基づき、母集団薬物動態解析の PK モデルを用いて検討した。また、本剤の申請投与レジメンをサポートする目的で、潰瘍性大腸炎患者の曝露-反応関係についても検討した。

2.5.3.1 薬物動態

本剤の承認申請のために新たに合計 9 試験の臨床試験が実施され、そのうち 6 試験は健康成人を対象とした第 1 相単回投与試験、3 試験は患者を対象とした第 3 相試験であった。第 1 相試験の 6 試験は、すべて MLN0002 のバイオアベイラビリティを評価した試験であるため、これら試験成績の詳細は 2.7.1 に記載した。第 3 相試験の 3 試験は、活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした SC-3027 試験、クローン病患者を対象とした MLN0002SC-3031 試験（以下、SC-3031 試験）及び潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者を対象とした SC-3030 試験であった。2.7.2 では、SC-3031 試験成績及び SC-3030 試験についてはクローン病患者の試験成績は含めず、潰瘍性大腸炎患者の試験成績のみを記載する。SC-3030 試験は 2019 年 8 月時点で継続中であり、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（試験全体）及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（日本人デバイス切替え）にカットオフされた中間データを本承認申請に使用した。なお、第 1 相試験の 6 試験及び SC-3027 試験は完了している。

本モジュールで参照する静脈内投与製剤を用いた海外及び国内第 3 相試験（C13006 試験、C13007 試験、CCT-101 試験及び CCT-001 試験）の臨床試験成績は、「エンタイビオ®点滴静注用 300 mg」の新薬承認申請時又は一部変更承認申請時に提出済である。本申請資料第 1 部にエンタイビオ®点滴静注用 300 mg の製造販売承認申請時資料第 2 部を添付した[1][2][3][4]。

MLN0002 の PK は、吸収を除き投与経路に依存しないと考えられる。本剤の絶対的バイオアベイラビリティは約 75%と推定された。健康成人に本剤を投与したときの最高血清中濃度到達時間（t_{max}）の中央値（範囲）は、7（3～14）日であった。健康成人に本剤 108 mg を単回投与したときの最高血清中濃度（C_{max}）の平均値［変動係数（CV%）］は、15.4 µg/mL（20%）であり、MLN0002 IV 投与後の約 1/3 であった。本剤 108 mg を 2 週ごと（Q2W）に投与したときの定常状態における血清中トラフ濃度（$C_{trough,ss}$）の中央値は、MLN0002 300 mg を 4 週ごと（Q4W）に IV 投与したときと同程度であった（2.7.2.3.1）。

第 3 相試験成績に基づく母集団薬物動態解析では、患者集団（潰瘍性大腸炎患者又はクローン病患者）及び人種（アジア人又は非アジア人）は MLN0002 の PK に影響を及ぼさないことが示唆された。MLN0002 の分布容積は約 5 L であった。IV 投与及び SC 投与の投与経路間で終末相の消失プロファイルに差異はみられず、MLN00002 の消失は吸収速度律速でないことが示唆された。潰瘍性大腸炎患者における MLN0002 の終末相の消失半減期は、約 24 日であった。時間依存的共変量及び時期間変動を考慮したモデルから、MLN0002 の線形消失過程のクリアランス（CL_L）の時間依存的変化を示唆するような結果は得られなかった。さらに、母集団薬物動態解析の結果から、体重、AVA 発現状況又は血清アルブミンに基づく推奨用量の変更は示唆されなかった（2.7.2.3.3.2）。

SC-3030 試験では、日本人潰瘍性大腸炎患者における MLN0002 の PK に及ぼすデバイス切替え（PFS から PFS+NSD 又は PFS+AI）の影響を検討した。MLN0002 の PK にデバイス切替えによる明確な変化はみられなかった（2.7.2.2.1.2）。

本剤 108 mg Q2W 投与時の MLN0002 の平均血清中濃度は、MLN0002 300 mg Q8W IV 投与時と同程度であった。本剤 108 mg Q2W 投与時の MLN0002 の血清中トラフ濃度は、MLN0002 300 mg Q4W IV 投与時と同程度であった（2.7.2.3.1）。本剤 108 mg Q2W 投与時の MLN0002 の曝露量（血清中トラフ濃度）における安全性をサポートする最長 9.5 年の長期安全性試験成績は、2000 例を超える潰瘍性大腸炎患者又はクローン病患者において、MLN0002 300 mg Q4W IV 投与時の安全性及び有効性を評価した第 3 相 IV 長期継続投与試験（C13008 試験）から得られた（2.7.4）。

2.5.3.2 曝露－反応関係

有効性評価項目（寛解率及び粘膜治癒率）に及ぼす MLN0002 の平均血清中濃度及び血清中トラフ濃度の影響を検討するため、曝露－反応解析を実施した。潰瘍性大腸炎患者における曝露－反応関係（寛解率及び粘膜治癒率）から、IV 投与及び SC 投与の両投与経路において、52 週目の曝露量（平均血中濃度及び血清中トラフ濃度）が高いほど有効性が高くなる傾向がみられた（2.7.2.3.4.1）。

2.5.3.3 免疫原性

本剤の免疫原性は電気化学発光（ECL）法を用いた複数の試験から評価した。SC-3027 試験では、安全性、PK 及び有効性に及ぼす抗ベドリズマブ抗体（AVA）発現の影響を検討し、SC-3030 試験では、日本人潰瘍性大腸炎患者における AVA に及ぼすデバイス切替えの影響を検討した（2.7.2.4）。第 1 相試験での免疫原性の結果は 2.7.1.2 に示した。

SC-3027 試験では、潰瘍性大腸炎患者の維持期に本剤を SC 投与した際の AVA 陽性率は 6%であり、IV 投与した際の AVA 陽性率（6%）と同程度であった（2.7.2.4.1.1）。AVA 陽性率は低いものの、AVA の有効性に及ぼす影響がみられ、AVA 陽性（そのほとんどは中和抗体陽性）の被験者は 52 週目に寛解にも粘膜治癒にも至らなかった（2.7.2.4.1.5）。一方、AVA の安全性に及ぼす影響はみられなかった。本剤投与時に非重篤の注入部位反応がみられた被験者 12 例のうち 1 例で、AVA 一過性陽性であった。過敏症反応がみられた被験者はすべて AVA 陰性であった。AVA の発現は MLN0002 の血清中トラフ濃度を低下させた（2.7.2.4.1.4）。免疫調節薬の併用により AVA の発現が抑制される傾向がみられた（2.7.2.4.1.3）。SC-3030 試験におけるデバイス切替え前後で AVA の発現に明らかな変化はみられなかった（2.7.2.4.1.6）。

2.5.3.4 参考文献

[1] エンタイビオ®点滴静注用 300 mg 製造販売承認申請書添付資料 CTD M2.7.6.10
[2] エンタイビオ®点滴静注用 300 mg 製造販売承認事項一部変更承認申請書添付資料 CTD M2.7.6.3
[3] エンタイビオ®点滴静注用 300 mg 製造販売承認申請書添付資料 CTD M2.7.6.9
[4] エンタイビオ®点滴静注用 300 mg 製造販売承認事項一部変更承認申請書添付資料 CTD M2.7.6.2

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験

本剤の潰瘍性大腸炎患者における有効性は、中等症から重症の潰瘍性大腸炎患者を対象に実施した国際共同第 3 相試験（SC-3027 試験）及び潰瘍性大腸炎患者又はクローン病患者を対象に実施した国際共同第 3b 相試験（SC-3030 試験、継続中）により評価した。

本剤の有効性評価に用いた臨床試験一覧を表 2.5.4.1-1 に示した。

SC-3027 試験は、多施設共同、無作為割付、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照試験で、MLN0002 IV 製剤により改善を認めた潰瘍性大腸炎患者における維持療法としての本剤の有効性を評価した。SC-3030 試験は、SC-3027 試験から継続した長期投与試験で、潰瘍性大腸炎患者における本剤を長期投与したときの有効性の持続性及び期間の異なる MLN0002 IV 製剤による治療の後に本剤による治療に切り替えた際の本剤の有効性について評価した。

SC-3030 試験においては、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（データカットオフ日）時点で、SC-3027 試験を完了し移行した潰瘍性大腸炎患者の 52 週を超える有効性データ及び SC-3027 試験の導入期で非改善例となり 3 回目の MLN0002 IV 製剤投与後 14 週目で改善した潰瘍性大腸炎患者（14 週目改善例）における有効性データが得られている。また、日本人患者について PFS による投与から PFS+AI 又は PFS+NSD による投与に切り替えた（デバイス切替え）前後の有効性データが得られている。

さらに、MLN0002 IV 製剤の臨床開発プログラムにおいて実施した C13006 試験が SC-3027 試験の治験デザインと類似していることから、維持療法における本剤と MLN0002 IV 製剤の有効性を記述的に比較した結果についても示す。

表 2.5.4.1-1　有効性評価に用いた臨床試験一覧

試験番号、実施国、評価資料／参考資料〔添付資料番号〕	治験デザイン 主目的	主な有効性評価項目	対象	最大の解析対象集団例数	投与群（無作為化例数／治験薬投与完了例数） 投与期間	治験実施期間
MLN0002SC-3027 日本を含む世界各国 評価資料 〔5.3.5.1-1〕	第 3 相、多施設共同、無作為割付、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、MLN0002 IV 製剤参照 52 週目寛解率を指標として本剤維持療法の有効性を検討する	主要評価項目： 52 週目寛解率 (a) 副次評価項目： 52 週目粘膜治癒率 (b) 持続改善率 (c) (d) 持続寛解率 (e) 52 週目ステロイドフリー寛解率 (f)	中等症～重症の潰瘍性大腸炎患者	導入期：383 例 維持期無作為割付：216 例 （日本人 22 例を含む）	維持期の投与群として： プラセボ（56/21） MLN0002 SC 108 mg（106/77） MLN0002 IV 300 mg（54/41） 導入期の MLN0002 IV 製剤投与（非盲検）を 6 週間、維持期の治験薬投与を 46 週間 (k)	2015 年 12 月 18 日～ 2018 年 8 月 21 日
MLN0002SC-3030 日本を含む世界各国 評価資料 〔5.3.5.2-1, 5.3.5.2-2, 5.3.5.2-3〕	第 3b 相、多施設共同、非盲検（MLN0002SC-3027 及び MLN0002SC-3031 からの継続投与試験） 潰瘍性大腸炎患者又はクローン病患者に本剤を長期投与したときの安全性及び忍容性データを得る	副次評価項目 (g)： MLN0002 SC 長期投与による改善率 (h) MLN0002 SC 長期投与による寛解率 (i) 主な探索的評価項目 (j)： IBDQ、EQ-5D、WPAI スコアのベースラインからの変化量 潰瘍性大腸炎及びクローン病関連イベント（入院、手術及び処置）発生までの期間 ステロイド使用量が減少した被験者の割合	潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者	598 例 潰瘍性大腸炎患者 287 例 クローン病患者 311 例 （日本人潰瘍性大腸炎患者 41 例、日本人クローン病患者 11 例を含む）	MLN0002 SC 108 mg (l) 組入れ例数 598 例 投与例数 595 例 投与完了例数 0 例 投与中止例数 136 例 投与期間は、効果の持続性によって被験者ごとに異なるが、最長 5 年が経過するか、治験への参加を中止するか、又は治験依頼者が治験を終了するまで治験薬の投与を継続できるものとした	2016 年 4 月 15 日～（実施中） 試験全体のデータカットオフ日： 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 日本人デバイス切替えのデータカットオフ日： 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

(a)　寛解の定義は「完全 Mayo スコアが 2 以下かつすべてのサブスコアが 1 以下」とした。
(b)　粘膜治癒の定義は「粘膜所見サブスコアが 1 以下」とした。
(c)　改善の定義は「完全 Mayo スコアがベースラインから 3 ポイント以上減少かつ 30%以上減少（又は評価時に完全 Mayo スコアを測定していない場合は、部分 Mayo スコアがベースラインから 2 ポイント以上減少かつ 25%以上減少）、かつ血便サブスコアがベースラインから 1 ポイント以上減少又は 1 以下」とした。
(d)　持続改善の定義は「6 週目及び 52 週目の両時点で改善」とした。
(e)　持続寛解の定義は「6 週目及び 52 週目の両時点で寛解」とした。
(f)　ステロイドフリー寛解の定義は「ベースラインで経口ステロイドを服用していたが、ステロイド不使用下で 52 週目に寛解を認めた場合」とした。
(g)　MLN0002SC-3030 試験の主要評価項目は安全性である。
(h)　潰瘍性大腸炎患者は部分 Mayo スコア（改善の定義は「部分 Mayo スコアがベースラインから 2 ポイント以上減少かつ 25%以上減少、かつ血便サブスコアがベースラインから 1 ポイント以上減少又は 1 以下」とした。）、クローン病患者は HBI スコア（改善の定義は「HBI スコアがベースラインから 3 ポイント以上減少」とした。）に基づき評価した。

(i) 潰瘍性大腸炎患者は部分 Mayo スコア（寛解の定義は「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」とした。）、クローン病患者は HBI スコア（寛解の定義は「HBI スコア 4 以下」とした。）に基づき評価した。

(j) 集計及び解析は行ったが、MLN0002SC-3030 試験の中間解析には記載していない。

(k) 導入期は組み入れられた全被験者に対し、MLN0002 IV 製剤 300 mg を 0 週目及び 2 週目に投与した。維持期は 6～50 週目にかけて、プラセボ群ではプラセボ SC 製剤を 2 週ごとかつプラセボ IV 製剤を 8 週ごとに投与し、本剤群では本剤 108 mg を 2 週ごとかつプラセボ IV 製剤を 8 週ごとに投与し、IV 群ではプラセボ SC 製剤を 2 週ごとかつ MLN0002 IV 製剤 300 mg を 8 週ごとに投与した。

(l) MLN0002SC-3027 試験又は MLN0002SC-3031 試験（以下、先行試験）で維持期に無作為割付され 52 週目まで完了した被験者には、本剤 108 mg を 2 週ごとに投与した。先行試験で無作為割付されず 14 週目で改善がみられた被験者にも、本剤 108 mg を 2 週ごとに投与した。先行試験で無作為割付され治療失敗のため早期中止した被験者には、本剤 108 mg を 1 週ごとに投与した。本治験での本剤 108 mg の 2 週ごと投与中に、疾患が悪化した場合又は救済治療が必要となった場合は 1 週ごと投与に投与間隔を変更した。

2.5.4.1.1 SC-3027 試験の治験デザイン

SC-3027 試験は、中等症から重症（完全 Mayo スコアが 6～12、かつ粘膜所見サブスコアが 2 以上）の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象に、本剤の有効性について検討するデザインとした。また、従来療法〔ステロイドや免疫調節薬（6-MP 及び AZA）〕又は抗 TNFα 抗体治療での治療失敗歴がある（TNF failure）ことも適格性基準とした。抗 TNFα 抗体治療の失敗は、効果不十分、効果減弱又は不耐と定義した。MLN0002 による治療は、幅広い患者層での使用を想定しているため、TNF failure の組入れは被験者全体の 50%以下となるよう制限した。

SC-3027 試験は、4 週間のスクリーニング期、6 週間の MLN0002 IV 製剤による非盲検導入期（0～6 週目）及び 46 週間の無作為割付、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照とする維持期（6～52 週目）から構成された。本剤及び MLN0002 IV 製剤の投与群（それぞれ本剤群及び IV 群）を設定し、IV 群は統計学的検定を行わない参照群とした。

被験者を組入れ後、0 週目及び 2 週目に MLN0002 IV 製剤 300 mg を非盲検下で投与し、6 週目に完全 Mayo スコアに基づく改善が認められた被験者（6 週目改善例）を次の 3 つの投与群（本剤群、IV 群及びプラセボ群）のいずれかに 2：1：1 の比で無作為割付した。

○ 本剤群：本剤 108 mg を 2 週ごと（Q2W）、プラセボ IV 製剤を 8 週ごと（Q8W）投与
○ IV 群：プラセボ SC 製剤を Q2W、MLN0002 IV 製剤 300 mg を Q8W 投与
○ プラセボ群：プラセボ SC 製剤を Q2W、プラセボ IV 製剤を Q8W 投与

無作為割付は、経口ステロイド併用の有無、6 週目寛解の有無、抗 TNFα 抗体治療失敗歴又は免疫調節薬併用の有無により層別した上で行った。

52 週目まで治験終了した被験者（52 週目完了例）、非改善状態の持続、疾患悪化若しくは救済治療が必要となったため治験薬の投与を早期に中止した被験者（維持期治療失敗例）、又は 6 週目非改善例となり、3 回目の MLN0002 IV 製剤投与後 14 週目に改善が認められた被験者（14 週目改善例）は、本剤の長期投与試験（SC-3030 試験）への組入れを可とした。

2.5.4.1.1.1 評価項目

SC-3027 試験の維持期における有効性評価項目（主要評価項目及び副次評価項目）及びその定義を表 2.5.4.1-2 に示す。

組入れ（スクリーニング）時、無作為割付時（6 週目）及び治験終了時の評価時点（52 週目又は早期中止時）における疾患活動性の評価には、潰瘍性大腸炎の臨床試験では標準的な評価指標である完全 Mayo スコアを用いた。また、完全 Mayo スコアから内視鏡所見を除いた項目により評価する部分 Mayo スコアは、被験者が軟性 S 状結腸鏡検査を繰り返し受けることなく治験期間を通じた評価時点でデータを得ることができるため、疾患活動性を継続して評価する場合には部分 Mayo スコアを用いた。

表 2.5.4.1-2　SC-3027 試験の維持期における有効性評価項目及びその定義

有効性評価項目 (a)	定義
主要評価項目	
52 週目寛解率	寛解：完全 Mayo スコアが 2 以下かつすべてのサブスコアが 1 以下
副次評価項目	
52 週目粘膜治癒率	粘膜治癒：粘膜所見サブスコアが 1 以下
持続改善率	改善：完全 Mayo スコアがベースラインから 3 ポイント以上減少かつ 30%以上減少、かつ血便サブスコアがベースラインから 1 ポイント以上減少又は 1 以下 持続改善：6 週目及び 52 週目の両時点で改善を認めた場合
持続寛解率	持続寛解：6 週目及び 52 週目の両時点で寛解を認めた場合
52 週目ステロイドフリー寛解率	ステロイドフリー寛解：ベースラインで経口ステロイドを服用していたが、ステロイド不使用下で寛解を認めた場合

(a)　52 週目寛解率、52 週目粘膜治癒率及び持続改善率における本剤群とプラセボ群との主要比較項目は CMH 検定により算出した。持続寛解率及び 52 週目ステロイドフリー寛解率については、いずれの投与群も 5 例以下であったため、Fisher の正確確率検定により算出した。

上記の有効性評価項目において推定した治療効果の群間差及び 95%信頼区間については 2.5.4.1.1.3 に示した。潰瘍性大腸炎治療薬の臨床試験のエンドポイントに関する FDA ガイダンス[1]に従い、スクリーニング後の評価時点における各被験者の完全 Mayo スコア及び部分 Mayo スコア（排便回数及び血便サブスコア）について感度分析を行い、その後、有効性の主要評価項目及び副次評価項目について算出した。

本剤群とプラセボ群を比較する統計学的検定はすべて、有意水準 5%の両側検定とした。主要評価項目及び副次評価項目全体の第 1 種の過誤確率を調整するため、上表に記載の順に、主要評価項目が統計学的に有意であった場合にのみ 1 番目の副次評価項目の統計学的検定を行い、2 番目以降の副次評価項目についても同様の手順により統計学的検定を行った。この解析では、評価項目を評価するためのデータに欠測がある場合にはすべて非改善例又は治療失敗例として集計した。探索的評価項目を含む評価項目及び統計解析手法の詳細は MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）、その概要は 2.7.3 に示した。

2.5.4.1.1.2 試験対象集団

SC-3027 試験に組み入れられた、従来療法又は抗 TNFα 抗体治療において治療失敗歴のある中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者の合計は 383 例で、そのうち 216 例が維持期に無作為割付された。維持期全体では、男性（60.2%）及び白人（83.3%）の割合が高く、年齢の平均値は 39.3 歳であった。年齢層は予想のとおり 65 歳未満の割合が高かった（94.0%）〔MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.1.8.1 参照〕。

「最大の解析対象集団」における潰瘍性大腸炎の罹病期間の平均値は 7.86 年で、罹病期間が 7 年以上である被験者の割合は 44%であった。潰瘍性大腸炎の疾患活動性が重症（Mayo スコア 9～12）である被験者の割合は 61.6%、中等症（Mayo スコア 6～8）である被験者の割合は 38.4%であった〔MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.1.8.2 参照〕。また、左側大腸炎（42.1%）又は全大腸炎（35.6%）を有する被験者がほとんどであった。SC-3027 試験では、5-ASA を除く潰瘍性大腸炎の標準治療において少なくとも 1 回の治療失敗歴のある被験者を適格とした。維持期に無作為化された被験者における TNF failure の割合は 37.0%であった。また、無作為化された被験者のベースラインにおけるステロイド及び免疫調節薬の使用

率はそれぞれ 50.5%及び 32.9%であったものの、疾患活動性が示されていた〔MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.1.11.5 参照〕。組み入れられた被験者の多くに標準的な薬物療法での治療失敗歴があったことを指している。その他のベースライン特性は MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Section 11.2 に示した。

2.5.4.1.1.3 有効性成績

維持期における主要評価項目の 52 週目寛解率は、プラセボ群（14.3%）と比べ本剤群（46.2%）で統計学的に有意に高く、本剤の有効性が検証された（p<0.001）（表 2.5.4.1-3）。副次評価項目では、いずれの評価項目においても評価基準を満たす被験者の割合は本剤群が一貫してプラセボ群を上回った。52 週目粘膜治癒率及び持続改善率においては、本剤群がプラセボ群を上回る統計学的に有意な治療効果の差が検証された（いずれも p<0.001）。持続寛解率及び 52 週目ステロイドフリー寛解率においては、統計学的に有意ではなかったものの、本剤群とプラセボ群との間には臨床的意義のある治療効果の差がみられた。

表 2.5.4.1-3　SC-3027 試験の 52 週目に各有効性評価項目において評価基準を満たした被験者の割合（最大の解析対象集団）

評価項目	プラセボ N=56	MLN0002 SC 108 mg N=106	MLN0002 IV 300 mg N=54	p 値 (a)	本剤群のプラセボ群との差 (b)（95%信頼区間） (c)
主要評価項目					
寛解率（%）	14.3	46.2	42.6	<0.001	32.3 (19.7, 45.0)
副次評価項目					
粘膜治癒率（%）	21.4	56.6	53.7	<0.001	35.7 (22.1, 49.3)
持続改善率（%）	28.6	65.1	72.2	<0.001	36.9 (22.1, 51.8)
持続寛解率（%）	5.4	15.1	16.7	0.076	9.7 (-6.6, 25.7)
	N=24	N=45	N=21		
ステロイドフリー寛解率（%） (d)	8.3	28.9	28.6	0.067	20.6 (-4.5, 43.7)

Source：MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.2.1.1.1（寛解率）、Table 15.2.2.1.1（粘膜治癒率）、Table 15.2.2.2.1（持続改善率）、Table 15.2.1.1.1（持続寛解率）及び Table 15.2.2.3.1（ステロイドフリー寛解率）から引用

(a)　寛解率、粘膜治癒率及び持続改善率の p 値は、本剤群とプラセボ群との差を算出し、経口ステロイド併用の有無、6 週目寛解の有無、抗 TNFα 抗体治療失敗歴又は免疫調節薬併用の有無を層別因子とした CMH 検定により算出した。持続寛解率及びステロイドフリー寛解率については、いずれかの投与群で評価例数が 5 例以下であったため、Fisher の正確確率検定により算出した。

(b)　寛解率、粘膜治癒率及び持続改善率については調製済み投与群間差を算出し、持続寛解率及びステロイドフリー寛解率については未調整の投与群間差を算出した。

(c)　寛解率、粘膜治癒率及び持続改善率の 95%信頼区間は normal approximation method により算出し、持続寛解率及びステロイドフリー寛解率についてはいずれかの投与群で評価例数が 5 例以下であったため exact method により算出した。

(d)　ベースラインでステロイドを使用していた例数に基づき算出した。

2.5.4.2 維持療法における MLN0002 SC 製剤及び MLN0002 IV 製剤の比較

SC-3027 試験では、本剤群と IV 群との間で統計学的手法を用いた比較は行わなかったものの、両群における各評価項目の有効性評価結果は全般的に類似していた（表 2.5.4.2-1）。主要評価項目の 52 週目寛解率は、本剤群及び IV 群でそれぞれ 46.2%及び 42.6%であった。

SC-3027 試験及び C13006 試験〔MLN0002 IV 製剤の臨床開発プログラムにおいて実施した中等症から重症の潰瘍性大腸炎患者を対象に MLN0002 IV 製剤の有効性を評価する海外第 3 相多施設共同、二重盲検、プラセボ対照比較試験〕の治験デザイン及び組み入れた被験者は類似していたため、本剤及び MLN0002 IV 製剤の有効性を記述的に比較した。試験間での比

較には限界があるものの、臨床現場において本剤が MLN0002 IV 製剤と同様の有効性を示す可能性を支持する結果が得られた。

C13006 試験では、中等症から重症の潰瘍性大腸炎患者の維持療法として MLN0002 IV 製剤の投与レジメン（Q8W 及び Q4W）が検討された。SC-3027 試験でベースラインにおける重症患者の割合が高かったことを除き、治験デザイン、人口統計学的特性を含む試験対象集団、ベースラインの疾患特性、炎症性腸疾患の前治療及び併用薬及び評価項目は SC-3027 試験と類似していた。

C13006 試験において、MLN0002 IV 製剤を Q8W 投与した Q8W 群の 52 週目寛解率（主要評価項目）は 41.8%であったが、この結果は SC-3027 試験における本剤群及び IV 群の 52 週目寛解率と同程度であった（表 2.5.4.2-1）。SC-3027 試験及び C13006 試験では副次評価項目も同じ 4 項目（52 週目粘膜治癒率、持続改善率、持続寛解率及び 52 週目ステロイドフリー寛解率）を用いて有効性評価を行っているが、すべての項目において SC-3027 試験での本剤群の結果と C13006 試験での Q8W 群との結果は同程度であった（表 2.5.4.2-1）。

この比較データは、維持療法における本剤と MLN0002 IV 製剤の有効性が同程度であることを支持している。

表 2.5.4.2-1　SC-3027 試験及び C13006 試験における主要評価項目及び各副次評価項目の結果

	SC-3027 試験（最大の解析対象集団）					C13006（維持期 ITT 集団）				
				SC vs プラセボ			MLN0002 IV 300 mg Q4W	MLN0002 IV 300 mg Q8W	IV Q8W vs プラセボ	
評価項目	プラセボ N=56	MLN0002 SC 108 mg N=106	MLN0002 IV 300 mg N=54	p 値 (a)	差（95%CI）(c)	プラセボ N=126	N=125	N=122	p 値 (b)	差（95%CI）(c)
主要評価項目（%）										
52 週目寛解率	14.3	46.2	42.6	<0.001	32.3 (19.7, 45.0)	15.9	44.8	41.8	<0.001	26.1 (14.9, 37.2)
副次評価項目（%）										
52 週目粘膜治癒率	21.4	56.6	53.7	<0.001	35.7 (22.1, 49.3)	19.8	56.0	51.6	<0.001	32.0 (20.3, 43.8)
持続改善率	28.6	64.2	72.2	<0.001	36.1 (21.2, 50.9)	23.8	52.0	56.6	<0.001	32.8 (20.8, 44.7)
持続寛解率	5.4	15.1	16.7	0.076	9.7 (-6.6, 25.7)	8.7	24.0	20.5	0.008	11.8 (3.1, 20.5)
	N=24	N=45	N=21			N=72	N=73	N=70		
52 週目ステロイドフリー寛解率 (d)	8.3	28.9	28.6	0.067	20.6 (-4.5, 43.7)	13.9	45.2	31.4	0.012	17.6 (3.9, 31.3)

Source：ISE（SC-3027/C13006）（5.3.5.3-6）Table 30.2.6.1 及び Table 30.2.6.2 から引用

評価項目を評価するためのデータに欠測がある場合には、非改善例として集計した。

(a)　SC-3027 試験については、p 値は、経口ステロイド併用の有無、6 週目寛解の有無、抗 TNFα 抗体治療失敗歴又は免疫調節薬併用の有無を層別因子とした CMH 検定（本剤群とプラセボ群又は MLN0002 IV 群とプラセボ群の比較）又は Fisher の正確確率検定（いずれかの投与群で評価例数が 5 例以下の場合）により算出した。

(b)　C13006 試験では、p 値は、経口ステロイド併用の有無、抗 TNFα 抗体治療失敗歴又は免疫調節薬併用の有無及び導入期のコホート 1 又は 2 への登録を層別因子とした CMH 検定（IV 群とプラセボ群の比較）を用いて算出した。

(c)　プラセボ群との差（調整済み投与群間差）の 95%信頼区間は normal approximation method 又は exact method（いずれかの投与群で評価例数が 5 例以下の場合）により算出した。

(d)　52 週目のステロイドフリー寛解率は、ベースラインに経口ステロイドを使用していた最大の解析対象集団又は維持期の ITT 解析対象集団の部分集団を対象に解析した。

2.5.4.3 主な部分集団における有効性

SC-3027 試験の部分集団解析の結果、本剤を Q2W 投与したときの有効性は、年齢、性別、疾患部位又はベースラインの疾患活動性といった人口統計学的因子及び疾患特性とは関係なく一貫していることが示された〔MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Figure 15.1.1.1 参照〕。

TNF naive/failure 別の解析では、主要評価項目及び副次評価項目の評価基準を満たす被験者の割合は本剤群がプラセボ群を上回っており、その治療効果の群間差は全体集団における解析と全体的に一貫していた（表 2.5.4.3-1）。

表 2.5.4.3-1　SC-3027 試験における TNF naive/failure 別の主な評価項目の結果

	TNF naive (a)				TNF failure (a)			
評価項目（%）	プラセボ N=37	SC 108 mg N=67	IV 300 mg N=32	プラセボ群との差 (95%信頼区間)	プラセボ N=19	SC 108 mg N=39	IV 300 mg N=22	プラセボ群との差 (95%信頼区間)
52 週目寛解率 (b)	18.9	53.7	53.1	32.1 (15.2, 49.0) p<0.001	5.3	33.3	27.3	28.1 (1.3, 52.9) p=0.023
52 週目粘膜治癒率 (c)	29.7	62.7	59.4	31.2 (12.7, 49.7)	5.3	46.2	45.5	40.9 (14.7, 64.1)
持続改善率 (d)	35.1	62.7	78.1	25.8 (6.5, 45.0)	15.8	66.7	63.6	50.9 (24.9, 72.7)
持続寛解率 (e)	8.1	22.4	25.0	14.3 (-5.9, 33.5)	0	2.6	4.5	2.6 (-24.3, 29.2)
	N=12	N=23	N=10		N=12	N=22	N=11	
52 週目ステロイドフリー寛解率 (f, g)	8.3	30.4	40.0	22.1 (-13.8, 53.3)	8.3	27.3	18.2	18.9 (-16.2, 52.1)

Source：MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.2.3.1.10（寛解率）、Table 15.2.3.2.10（粘膜治癒率）、Table 15.2.3.3.10（持続改善率）、Table 15.2.3.4.10（持続寛解率）及び Table 15.2.3.5.10（ステロイドフリー寛解率）から引用
95%信頼区間は Clopper-Pearson 法により算出した。プラセボ群との差（調整済み投与群間差）の 95%信頼区間は normal approximation method 又は exact method（いずれかの投与群で評価例数が 5 例以下の場合）により算出した。
評価項目を評価するためのデータに欠測がある場合には、非改善例として集計した。
(a)　抗 TNFα 抗体の使用は音声自動応答システムにて収集し、治療効果にかかわらず使用歴のある被験者を集計した。
(b)　寛解の定義は「完全 Mayo スコアが 2 以下かつすべてのサブスコアが 1 以下」とした。
(c)　粘膜治癒の定義は「粘膜所見サブスコアが 1 以下」とした。
(d)　持続改善の定義は「6 週目及び 52 週目の両時点で、完全 Mayo スコアがベースラインから 3 ポイント以上減少かつ 30%以上減少（又は評価時に完全 Mayo スコアを測定していない場合は、部分 Mayo スコアがベースラインから 2 ポイント以上減少かつ 25%以上減少）、かつ血便サブスコアがベースラインから 1 ポイント以上減少又は 1 以下」とした。
(e)　持続寛解の定義は「6 週目及び 52 週目の両時点で寛解」とした。
(f)　ステロイドフリー寛解の定義は「ベースラインで経口ステロイドを使用していた（無作為化時の自動音声応答システムにて確認）が、ステロイド不使用下で寛解を認めた場合」とした。
(g)　ベースラインで経口ステロイドを使用していた例数に基づき算出した。

2.5.4.4 52 週目までの有効性の持続性

持続寛解の追加評価として、維持期の最終来院を含む 80%以上の来院日で部分 Mayo スコアに基づく寛解を認めた被験者の割合を評価した。治験に組み入れられた被験者には重症の急性再燃がみられ、導入期 6 週目時点で改善は認められても寛解には達していない場合があるため、本解析では複数の評価時点で寛解が認められることを条件とし、維持期中の寛解の持続を厳密に評価した。維持期の最終来院を含む 80%以上の来院日で寛解を認めた被験者の割合は、本剤群（55.7%）がプラセボ群（17.9%）を上回った（p<0.001）（表 2.5.4.4-1）。

表 2.5.4.4-1　維持期の最終来院を含む 80%以上の来院日で寛解がみられた被験者の割合
（最大の解析対象集団）

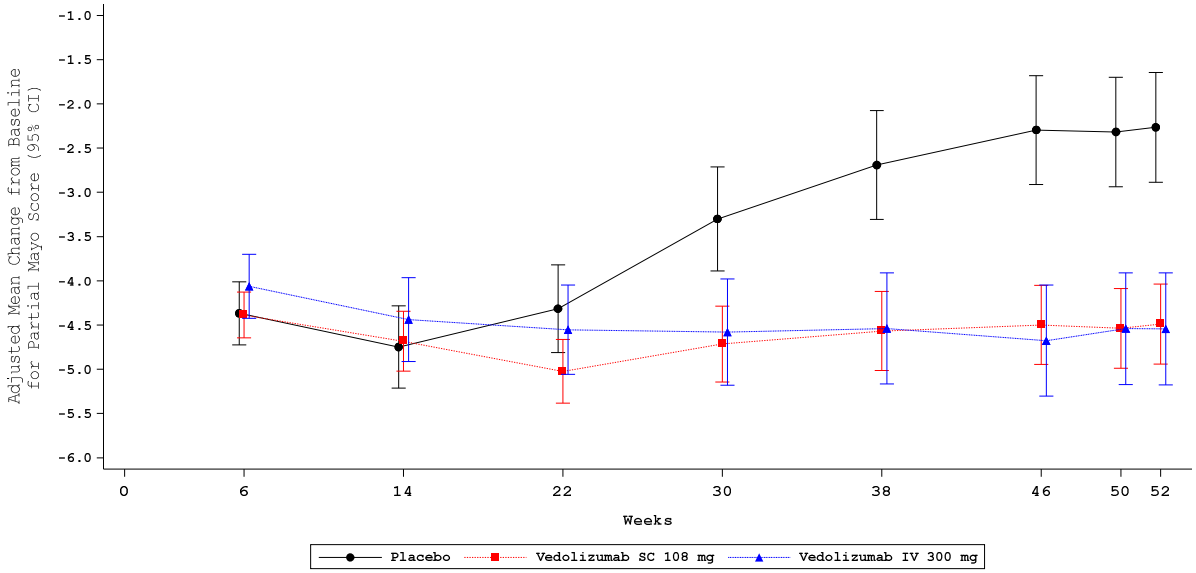
	プラセボ N=56	MLN0002 SC 108 mg N=106	MLN0002 IV 300 mg N=54
来院日の 80%以上で寛解［例数（%）］(a)	10 (17.9)	59 (55.7)	25 (46.3)
95%信頼区間（%）	(8.9, 30.4)	(45.7, 65.3)	(32.6, 60.4)
プラセボ群との差		37.8	28.2
95%信頼区間（%）		(24.9, 50.8)	(12.1, 44.3)
p 値 (b)		<0.001	0.001

Source：MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.2.5.1.10 から引用
95%信頼区間は Clopper-Pearson 法により算出した。プラセボ群との差（調整済み投与群間差）の 95%信頼区間は normal approximation method 又は exact method（いずれかの投与群で評価例数が 5 例以下の場合）により算出した。
評価項目を評価するためのデータに欠測がある場合には、非改善例として集計した。
(a)　寛解の定義は「部分 Mayo スコアが 2 以下、かつすべてのサブスコア（粘膜所見サブスコアを除く）が 1 以下」とした。
(b)　p 値は、経口ステロイド併用の有無、6 週目寛解の有無、抗 TNFα 抗体治療失敗歴又は免疫調節薬併用の有無を層別因子とした CMH 検定又は Fisher の正確確率検定（いずれかの投与群で評価例数が 5 例以下の場合）により算出した。

同様に、維持期の最終来院を含む 80%以上の来院日で部分 Mayo スコアに基づく改善を認めた被験者の割合についても評価したところ、本剤群がプラセボ群を上回った（p<0.001）〔MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.2.5.1.8 参照〕。

維持期の最終来院を含む 60%以上の来院日で部分 Mayo スコアに基づく寛解又は改善を認めた被験者の割合についても同様の結果が得られ、SC-3027 試験の治験期間中に寛解率及び改善率が維持されたことが示された（p<0.001）〔MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.2.5.1.9 及び Table 15.2.5.1.11 参照〕。

SC-3027 試験の維持期において部分 Mayo スコアのベースラインからの変化量（減少）が維持されていることからも維持療法における本剤の治療効果は示された（図 2.5.4.4-1）。



Source：MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Post hoc Analyses Figure 4 から引用

図 2.5.4.4-1　部分 Mayo スコアのベースラインからの変化量（調整済み平均値）の推移（最大の解析対象集団）

2.5.4.5 改変した定義に基づく寛解率

主要評価項目及び寛解率に関する副次評価項目の感度分析として、潰瘍性大腸炎治療薬の臨床試験のエンドポイントに関する FDA ガイダンス[1]を踏まえ、以下（1）～（3）のとおり Mayo スコアに基づく寛解の定義を改変し、各定義に基づく 52 週目寛解率、持続寛解率及びステロイドフリー寛解率を評価した。

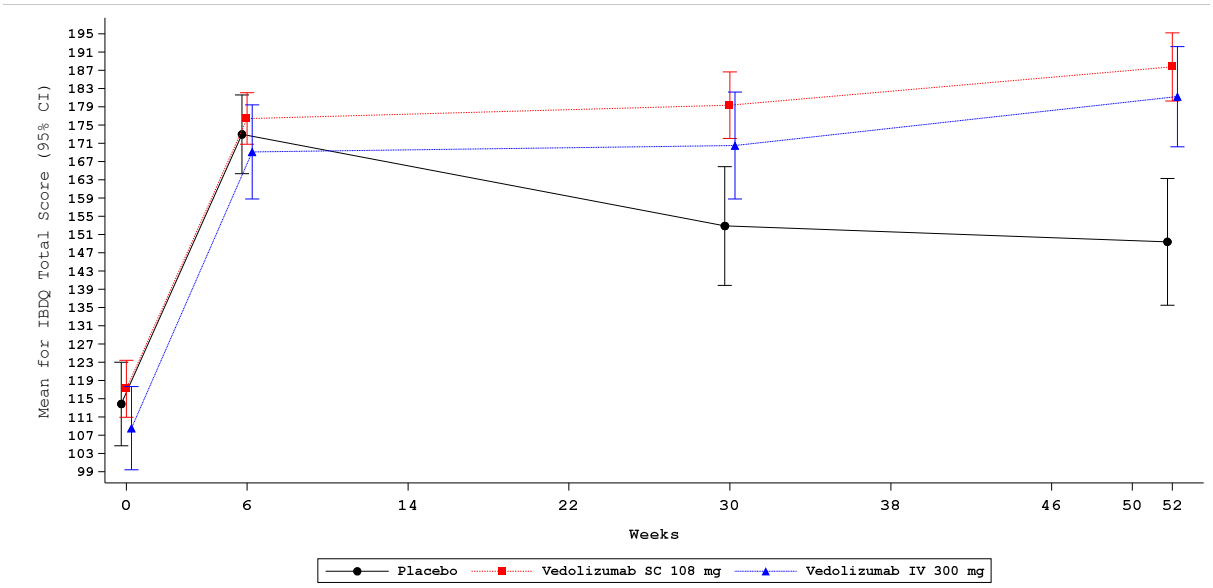
（1）排便回数サブスコアが 0、血便サブスコアが 0、かつ粘膜所見サブスコアが 0 又は 1（粘膜の脆弱性は粘膜所見サブスコアの 1 に含めない）の場合
（2）排便回数サブスコアが 0 又は 1(ベースラインからの減少が 1 ポイント以上であること)、血便サブスコアが 0、かつ粘膜所見サブスコアが 0 又は 1（粘膜の脆弱性は粘膜所見サブスコアの 1 に含めない）の場合
（3）上記（1）又は（2）のいずれかを満たす場合

いずれの定義を用いた場合でも、評価基準を満たす被験者の割合は本剤群がプラセボ群を上回り、主解析と同様の解析結果であった（p<0.001）。また、各定義に基づく副次評価項目の解析結果も、主解析の結果（最大の解析対象集団）と一貫していた〔MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.2.1.1.2 及び Table 15.2.2.3.2 参照〕。

2.5.4.6 患者報告アウトカム及び QOL

臨床所見に基づく評価に加えて、探索的解析では MLN0002 での治療による QOL の向上について評価した。健康関連 QOL の評価には IBDQ、EQ-5D 及び WPAI-UC を用いた。非盲検導入期後、IBDQ 総スコアにおいて臨床的に意義のある改善がみられ、維持期 6 週目に本剤を投与した後も改善は継続した〔図 2.5.4.6-1 及び MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.2.4.1.1 参照〕。EQ-5D においても IBDQ 総スコアと同様の傾向がみられた〔MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.2.10.4.7 参照〕。さらに、WPAI-UC サブスコア

〔「欠勤率（absenteeism）」、「生産性損失率（presenteeism）」、「全体的な労働性損失率（overall work productivity loss）」及び「活動障害率（activity impairment）」〕のすべてにおいて、本剤群でプラセボ群を上回る改善がみられた〔MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.2.4.3.1 参照〕。SC-3027 試験での、本剤の治療効果は IV 群でみられた治療効果と同様であった。以上のデータは、プラセボとの比較における MLN0002 の治療効果を支持するものである。



Source：MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Post hoc Analyses Figure 5.1

図 2.5.4.6-1　IBDQ 総スコアの推移（最大の解析対象集団）

2.5.4.7 52 週を超える有効性の持続性

SC-3027 試験及び SC-3027 試験から継続する長期投与試験である SC-3030 試験から得たデータを併合し、MLN0002 を長期投与したときの 52 週を超える有効性の持続性について評価した。

SC-3030 試験は、SC-3027 試験又は SC-3031 試験に参加した潰瘍性大腸炎患者又はクローン病患者を対象に本剤の長期安全性及び有効性を評価する第 3b 相、非盲検、単群、長期投与試験である。SC-3030 試験のデザインの詳細は MLN0002SC-3030 Interim CSR（5.3.5.2-1）の Section 9.1、概要については 2.7.3 を参照のこと。SC-3030 試験では、SC-3027 試験及び SC-3030 試験中に治療失敗（疾患悪化又は救済治療が必要）となった被験者を除き本剤 108 mg を Q2W 投与した。SC-3027 試験及び SC-3030 試験で治療失敗となった被験者については投与間隔を QW に短縮して投与した。

SC-3030 試験には SC-3027 試験及び SC-3031 試験から合計 598 例（潰瘍性大腸炎患者 287 例及びクローン病患者 311 例）が組み入れられた〔MLN0002SC-3030 Interim CSR（5.3.5.2-1）Table 15.1.3 参照〕。

SC-3030 試験は継続中の長期投与試験であり、後半の評価時点まで達した被験者が少ないため、SC-3027 試験と SC-3030 試験の結果を併合し最大 78 週目までの結果として示した。

SC-3027 試験で 52 週目完了例となり SC-3030 試験において本剤の Q2W 投与を受けた被験者の各評価時点における寛解率を MLN0002SC-3030 Interim CSR（5.3.5.2-1）Combined Efficacy Table 15.2.14.4.2.1 に示した。SC-3030 試験の 0 週目における寛解率は、SC-3027 試験の本剤群及び IV 群でそれぞれ 73.0%及び 69.2%であった。SC-3030 試験の 24 週目（SC-3027 試験と併合した期間として 76 週目）における寛解率は、本剤群及び IV 群でそれぞれ 47.6%及び 58.8%であった。

有効性の持続に関する長期投与の併合解析は記述的に行い、統計学的仮説検定は行わなかったが、全体的に、SC-3027 試験で 52 週目完了例となり SC-3030 試験で本剤を継続投与した被験者では、SC-3027 試験での投与群を問わず、最大 76 週目まで高い寛解率を維持した。この結果は、本剤による継続的な維持療法の治療効果が長期にわたり継続することを支持するものである。

また、本剤の長期有効性は、SC-3027 試験で 14 週目改善例となり SC-3030 試験で本剤を継続投与した被験者においても示された〔2.7.3.2.2.1（2）参照〕。

2.5.4.8 MLN0002 IV 製剤による治療から MLN0002 SC 製剤による治療への移行

本剤の臨床プログラムでは、先に受けた MLN0002 IV 製剤による治療の期間が異なる改善例が本剤による治療へ移行した際の本剤の有効性を評価できるデザインとなっている。以下の被験者について維持療法における本剤の有効性を評価した。

- MLN0002 IV 製剤を 2 回投与後、6 週目に改善が認められ、本剤による治療に移行した被験者（SC-3027 試験の維持期に本剤群に無作為割付された被験者）
- SC-3027 試験の 6 週目に改善が認められず 3 回目の MLN0002 IV 製剤を投与後、14 週目に改善が認められ、SC-3030 試験に移行し本剤による治療を受けた被験者
- SC-3027 試験の維持期に IV 群に無作為割付され、SC-3027 試験で MLN0002 IV 製剤を最大 8 回投与して 52 週間の治療を完了した後、SC-3030 試験に移行し本剤による治療を受けた被験者

SC-3027 試験で MLN0002 IV 製剤を 2 回投与後、6 週目に改善が認められ本剤群に無作為割付された被験者の 52 週目寛解率は 46.2%であった。

3 回目の MLN0002 IV 製剤を投与後、SC-3030 試験に移行し本剤による治療を受けた被験者（SC-3027 試験の 14 週目改善例）における SC-3030 試験 40 週目（MLN0002 による治療開始から 54 週目）の寛解率は 39.2%であった〔MLN0002SC-3030 Interim CSR（5.3.5.2-1）Table 15.2.2.2 参照〕。

SC-3027 試験で MLN0002 IV 製剤による治療を 1 年受けた後、本剤による治療に移行した被験者（SC-3027 試験で IV 群に無作為割付された 52 週目完了例）においては、本剤の投与開始後も寛解率及び改善率は維持された（本剤による治療への移行から 24 週後の寛解率 76.9%）〔MLN0002SC-3030 Interim CSR（5.3.5.2-1）Table 15.2.2.2 参照〕。

これらのデータは、先に受けた MLN0002 IV 製剤による治療の期間にかかわらず、本剤による維持療法に移行した後も治療効果が維持されることを示している。

2.5.4.9 MLN0002 SC 製剤による MLN0002 の再投与

SC-3027 試験の導入期（0 週目及び 2 週目）に MLN0002 IV 製剤を 2 回投与後、改善が認められ、維持期ではプラセボ群に無作為割付され、SC-3030 試験の本剤による治療に移行した被験者における本剤の有効性についても評価した。

SC-3027 試験でプラセボ群に無作為割付された 52 例のうち、SC-3027 試験の 52 週目を完了し（46 週間の MLN0002 による治療中断に相当）SC-3030 試験に組み入れられたのは 20 例であった。SC-3027 試験のプラセボ群における 52 週目完了例の SC-3030 試験 0 週目の寛解率は 52.6%であったが、本剤の Q2W 投与を開始後 24 週目の寛解率は 85.7%に上昇した〔MLN0002SC-3030 Interim CSR（5.3.5.2-1）Table 15.1.5.1 及び Table 15.2.2.2 参照〕。

SC-3027 試験のプラセボ群で治療失敗例となり SC-3030 試験に組み入れられ本剤の QW 投与を受けた被験者は 32 例であった。その SC-3027 試験の治療失敗例における SC-3030 試験 16 週目の寛解率は 67.9%であり、効果減弱した MLN0002 の有効性を本剤の再投与により回復することができた〔2.7.3.2.2.1 参照〕。

2.5.4.10 追加的な探索的解析

2.5.4.10.1 ステロイド使用量の減少

SC-3027 試験の「最大の解析対象集団」において、ベースラインで経口ステロイドを使用していた被験者の割合は 41.7%であった〔MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.1.8.2 参照〕。治験実施計画書に従い、6 週目改善例のうち、ステロイドを併用していた被験者に対してステロイドの投与量を漸減した。6 週目以降のステロイド使用量（プレドニゾン換算量）の中央値はいずれの投与群においても減少し、30 週以降の本剤群及び IV 群におけるステロイド使用量の 75%タイルは常にプラセボ群を下回った〔MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Figure 15.1.2 参照〕。

2.5.4.10.2 便中カルプロテクチン量の減少

MLN0002 IV 製剤による導入療法以降、本剤の投与により疾患活動性のバイオマーカーである便中カルプロテクチン量が継続的に改善することが示された〔MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.2.12.1 参照〕。本剤の治療効果は、MLN0002 IV 製剤と同程度であると考えられた。

2.5.4.11 日本人における有効性

2.5.4.11.1 有効性成績（日本人部分集団）

2.5.4.11.1.1 SC-3027 試験

「最大の解析対象集団」の日本人部分集団における SC-3027 試験の主要評価項目（52 週目寛解率）及び副次評価項目（52 週目粘膜治癒率、持続改善率、持続寛解率及び 52 週目ステロイドフリー寛解率）の解析結果を表 2.5.4.11-1 に示した。

主要評価項目である 52 週目寛解率は、プラセボ群、本剤群及び IV 群でそれぞれ 20.0%、40.0%及び 50.0%であり、全体集団の結果と一貫していた。

副次評価項目では、52 週目ステロイドフリー寛解率ではプラセボ群が本剤群を上回ったものの、52 週目粘膜治癒率、持続改善率及び持続寛解率においては、それぞれ本剤群がプラセボ群を上回っており、全体集団の結果と概ね一致した。

表 2.5.4.11-1　SC-3027 試験の主要評価項目及び副次評価項目の日本人部分集団における解析結果（最大の解析対象集団）

評価項目	プラセボ N=10	MLN0002 SC 108 mg N=10	MLN0002 IV 300 mg N=2
52 週目寛解率［例数（%）］(a)	2 (20.0)	4 (40.0)	1 (50.0)
95%信頼区間 (b)	(2.5, 55.6)	(12.2, 73.8)	(1.3, 98.7)
プラセボ群との差（%）	NA	20.0	30.0
95%信頼区間 (b)	NA	(-27.9, 61.8)	(-52.5, 86.0)
52 週目粘膜治癒率［例数（%）］ (c)	2 (20.0)	4 (40.0)	1 (50.0)
95%信頼区間（%） (b)	(2.5, 55.6)	(12.2, 73.8)	(1.3, 98.7)
プラセボ群との差（%）	NA	20.0	30.0
95%信頼区間（%） (b)	NA	(-27.9, 61.8)	(-52.5, 86.0)
持続改善率［例数（%）］(d)	2 (20.0)	8 (80.0)	1 (50.0)
95%信頼区間（%） (b)	(2.5, 55.6)	(44.4, 97.5)	(1.3, 98.7)
プラセボ群との差（%）	NA	60.0	30.0
95%信頼区間（%） (b)	NA	(12.7, 88.5)	(-52.5, 86.0)
持続寛解率［例数（%）］ (e)	1 (10.0)	2 (20.0)	0
95%信頼区間（%） (b)	(0.3, 44.5)	(2.5, 55.6)	NA
プラセボ群との差（%）	NA	10.0	-10.0
95%信頼区間（%） (b)	NA	(-36.9, 53.9)	(-84.2, 71.0)
	N=3	N=4	N=0
52 週目ステロイドフリー寛解率［例数（%）］(f, g)	1 (33.3)	1 (25.0)	0
95%信頼区間（%） (b)	(0.8, 90.6)	(0.6, 80.6)	NA
プラセボ群との差（%）	NA	-8.3	NA
95%信頼区間（%） (b)	NA	(-75.5, 63.4)	NA

Source：MLN0002SC-3027 日本人部分集団解析（5.3.5.4-1）Table 15.2.1.1.1J（52 週目寛解率）、Table 15.2.2.1.1J（粘膜治癒率）、Table 15.2.2.2.1J（持続改善率）、Table 15.2.1.1.1J（持続寛解率）及び Table 15.2.2.3.1J（ステロイドフリー寛解率）から引用

NA：該当なし

(a) 寛解の定義は「完全 Mayo スコアが 2 以下かつすべてのサブスコアが 1 以下」とした。

(b) 各評価項目の評価基準を満たす被験者の割合における 95%信頼区間は Clopper-Pearson 法により算出した。プラセボ群との差（調整済み投与群間差）の 95%信頼区間は normal approximation method 又は exact method（いずれかの投与群で評価例数が 5 例以下の場合）により算出した。

(c) 粘膜治癒の定義は「粘膜所見サブスコアが 1 以下」とした。

(d) 持続改善の定義は「6 週目及び 52 週目の両時点で、完全 Mayo スコアがベースラインから 3 ポイント以上減少かつ 30%以上減少（又は評価時に完全 Mayo スコアを測定していない場合は、部分 Mayo スコアがベースラインから 2 ポイント以上減少かつ 25%以上減少）、かつ血便サブスコアがベースラインから 1 ポイント以上減少又は 1 以下」とした。

(e) 持続寛解の定義は「6 週目及び 52 週目の両時点で寛解を認めた場合」とした。

(f) ステロイドフリー寛解の定義は「ベースラインで経口ステロイドを使用していたが、ステロイド不使用下で寛解を認めた場合」とした。

(g) ベースラインで経口ステロイドを使用していた例数に基づき算出した。

2.5.4.11.1.2 SC-3030 試験

SC-3030 試験に組み入れられたすべての潰瘍性大腸炎患者（FAS-UC）の日本人部分集団における SC-3027 試験の 52 週目完了例の寛解率及び改善率を表 2.5.4.11-2 に示した。

表 2.5.4.11-2　日本人部分集団における SC-3027 試験 52 週目完了例の SC-3030 試験での寛解率及び改善率（FAS-UC）20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの中間解析

		SC-3027 試験における投与群（SC-3030 試験では本剤 108 mg を投与）		
評価時点		プラセボ N=2	MLN0002 SC 108 mg N=6	MLN0002 IV 300 mg N=1
寛解率 (a)				
0 週目	N	2	6	1
	n (%)	2 (100.0)	6 (100.0)	1 (100.0)
24 週目	N	1	2	1
	n (%)	1 (100.0)	0	1 (100.0)
改善率 (b)				
0 週目	N	2	6	1
	n (%)	2 (100.0)	6 (100.0)	1 (100.0)
24 週目	N	1	2	1
	n (%)	1 (100.0)	0	1 (100.0)

Source：MLN0002SC-3030 日本人部分集団解析（5.3.5.4-2）Table 15.2.2.2J（寛解率）及び Table 15.2.1.2J（改善率）から引用
SC-3030 試験の治験薬投与を早期に中止した被験者でデータに欠測がある場合は、非改善例として集計した。SC-3030 試験を継続している被験者で、データに欠測がある場合は、中間解析のデータカットオフ日までの評価時点についてのみ非改善例として集計した。
52 週目完了例とは SC-3027 試験の 0 週目をベースラインとして無作為化され 52 週目まで試験を完了した被験者。
Q2W から QW に本剤の投与間隔を短縮した被験者については非改善例とした。
(a)　寛解の定義は「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」とした。
(b)　改善の定義は「部分 Mayo スコアがベースラインから 2 ポイント以上減少かつ 25%以上減少、かつ血便サブスコアがベースラインから 1 ポイント以上減少又は 1 以下」とした。

FAS-UC の日本人部分集団における SC-3027 試験の 14 週目改善例の SC-3030 試験での寛解率及び改善率を表 2.5.4.11-3 に示した。

表 2.5.4.11-3　日本人部分集団における SC-3027 試験の 14 週目改善例の SC-3030 試験での寛解率及び改善率（FAS-UC）20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの中間解析

		SC-3027 試験における投与群（SC-3030 試験では本剤 108 mg を投与）
評価時点		14 週目改善例（N=22）
寛解率 (a)		
0 週目	N	22
	n (%)	18 (81.8)
40 週目	N	22
	n (%)	10 (45.5)
改善率 (b)		
0 週目	N	22
	n (%)	22 (100.0)
40 週目	N	22
	n (%)	10 (45.5)

Source：MLN0002SC-3030 日本人部分集団解析（5.3.5.4-2）Table 15.2.2.2J（寛解率）及び Table 15.2.1.2J（改善率）から引用
SC-3030 試験の治験薬投与を早期に中止した被験者でデータに欠測がある場合は、非改善例として集計した。SC-3030 試験を継続している被験者で、データに欠測がある場合は、中間解析のデータカットオフ日までの評価時点についてのみ非改善例として集計した。
14 週目改善例とは、SC-3027 試験の 0 週目をベースラインとして無作為化されず MLN0002 IV 製剤の 3 回目の投与後 14 週目に改善がみられた被験者。
(a)　寛解の定義は「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」とした。
(b)　改善の定義は「部分 Mayo スコアがベースラインから 2 ポイント以上減少かつ 25%以上減少、かつ血便サブスコアがベースラインから 1 ポイント以上減少又は 1 以下」とした。

2.5.4.11.2 デバイス切替えによる有効性への影響

SC-3030 試験において PFS+NSD 群又は PFS+AI 群のいずれかに無作為割付された日本人潰瘍性大腸炎患者を対象に、デバイス切替え前後の部分 Mayo スコアによる改善率及び寛解率並びに部分 Mayo スコアの要約統計量を比較し、デバイス切替えによる本剤の有効性への影響について評価した。

本項では、デバイス切替え後の初回投与を 0s 週目、以降の週次を●s 週目と表示し、PFS+NSD 群及び PFS+AI 群のそれぞれについて、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（日本人デバイス切替えのデータカットオフ日）までに得られた 0s 週目（デバイス切替え前）と 8s 週目及び 16s 週目の成績を比較して評価した。

部分 Mayo スコアに基づく改善率及び寛解率について、PFS+NSD 群では、0s 週目と 8s 週目で大きな違いはみられなかったが、16s 週目の改善率〔66.7%（8/12 例）〕は 0s 週目〔91.7%（11/12 例）〕に比べて低かった。ただし、この 16s 週目の有効性評価結果を解釈する際は、16s 週目評価未完了のため 16s 週目の有効性データが欠測扱いになり、16s 週目非改善と判定された 2 例の成績が含まれていることに留意する必要がある。PFS+AI 群では、改善率及び寛解率のいずれについても 0s 週目と 8s 週目及び 16s 週目を比較して大きな違いはみられなかった。〔MLN0002SC-3030 CSR Addendum-2（5.3.5.2-3）Table 6 参照〕。

また、部分 Mayo スコアは、PFS+NSD 群及び PFS+AI 群のいずれも、0s 週目と 8s 週目及び 16s 週目の平均値を比較して大きな違いはみられなかった〔MLN0002SC-3030 CSR Addendum-2（5.3.5.2-3）Table 7 参照〕。

日本人潰瘍性大腸炎患者において、デバイス切替えによる本剤の有効性への影響を検討した結果、PFS+NSD 及び PFS+AI のいずれもデバイス切替え前からデバイス切替え後 8 週間及び 16 週間にわたって有効性は概ね維持されており、デバイス切替えによる臨床的に問題となる影響はみられなかった。

2.5.4.12 用法・用量

既存治療で効果不十分な中等症から重症の潰瘍性大腸炎の維持療法として、本剤 108 mg を Q2W 投与することを推奨用法・用量とした。この用法・用量の有効性及び安全性は中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者又はクローン病患者を対象に行われた第 3 相試験（SC-3027 試験及び SC-3030 試験）により示されている。また、SC-3027 試験及び SC-3030 試験での本剤の投与方法を踏まえ、用法及び用量に関連する注意として、MLN0002 IV 製剤を 2 回以上投与し治療反応が認められた場合に、MLN0002 IV 製剤の次の投与予定日から切り替えて投与を開始するよう記載する。この用法・用量は、作用機序（2.4）、剤形（2.3.P）、薬物動態（2.7.2.3）、MLN0002SC の有効性プロファイル（2.7.3）、曝露反応関係（2.7.2.3.4）、安全性プロファイル（2.7.4）及び MLN0002 でこれまでに得られているすべての安全性情報に基づく。

MLN0002 は $\alpha_4\beta_7$ インテグリンを標的としたヒト化モノクローナル抗体であり、$\alpha_4\beta_7$ インテグリンは選択的に消化管に遊走するメモリーT リンパ球表面に発現し、潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者の特徴である炎症を引き起こす。本剤は $\alpha_4\beta_7$ インテグリンに特異的に結合し、$\alpha_4\beta_7$ インテグリンと MAdCAM-1 の接着に拮抗する。MLN0002 IV 製剤に続く本剤の開発中にタンパク質の主要構造に影響を及ぼすような変更は加えておらず、生化学的特性及び

in vitro 機能活性については同等性評価において同等であることを示唆する類似性の高い結果が得られている（2.3.P.2）。そのため、患者集団及び病因による作用機序への影響はないと考えられる。

潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者を対象とした MLN0002 IV 製剤における海外第 3 相臨床試験では、MLN0002 IV 製剤の Q4W 投与又は Q8W 投与時の安全性及び有効性と関連する末梢循環リンパ球上の $\alpha_4\beta_7$ インテグリンに拮抗作用を示す血中薬物濃度の範囲が明確となっている。これに対して、SC 投与時の血中濃度は IV 投与時の血中濃度範囲内に達することが確認された。本剤 108 mg を Q2W 投与したときの血清中トラフ濃度は、MLN0002 IV 製剤 300 mg を Q4W 投与したときの変動の範囲内であった。海外第 3 相試験における母集団薬物動態解析では、MLN0002 のクリアランスに臨床的意味のある影響を及ぼす共変量を特定したが、それら共変量に基づく用量調整を必要とするまでの根拠は示されなかった。

SC-3027 試験の主要な有効性評価は、本剤群がプラセボ群より統計学的有意に優れた結果であった（$p<0.001$）（2.5.4.1.1.3）。維持療法の主要評価項目である 52 週目寛解率はプラセボ群（14.3%）と比較して本剤群（46.2%）が高く、統計学的な有意差がある（$p<0.001$）とともに臨床的にも意義のある差であり、その有効性が検証された。また、統計学的な比較は行っていないものの、SC-3027 試験の本剤群と IV 群の 52 週目寛解率に大きな違いはみられず、また、SC-3027 試験の本剤群及び IV 群の 52 週目寛解率は、C13006 試験の MLN0002 IV 製剤 Q8W 群と同程度であった。さらに、SC-3027 試験の 14 週目改善例では SC-3030 試験において本剤の長期投与時の有効性が示された。これにより、投与経路による MLN0002 の有効性への影響はないと考えられる。

本剤の包括的な安全性評価を行った。SC-3027 試験では、MLN0002 IV 製剤 300 mg の Q8W 投与時と本剤 108 mg の Q2W 投与時の安全性が全体的に類似していることが示され、これは C13006 試験の MLN0002 IV 製剤の Q8W 投与時及び Q4W 投与時の安全性データと一貫していた。また、中等症から重症の潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者を対象に実施した MLN0002 IV 製剤における第 3 相長期投与試験（C13008 試験）では、長期投与時のデータとして MLN0002 IV 製剤を 9.5 年以上 Q4W 投与した時の安全性及び有効性を支持するデータが得られている。潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者における安全性の解析結果は、SC 投与製剤で一般的にみられる事象として発現が予測され、許容可能なリスクである注射部位反応関連事象以外は、現行の添付文書にある既知の安全性プロファイルと概ね一致していた。

なお、国内において実施した MLN0002 IV 製剤の潰瘍性大腸炎患者を対象とした第 3 相試験（CCT-101 試験）では、MLN0002 IV 製剤 Q8W 投与での維持期における有効性が検証され、安全性については CCT-101 試験と C13006 試験で維持期の主な安全性データの発現頻度に大きな違いは見られず、日本人で特有の傾向は見られなかったことが確認されている[2]。

本剤の市販製剤としては、患者の針刺し損傷防止、利便性向上及び治療選択肢の拡充を考慮し、PFS に NSD を装着した（PFS+NSD）製剤及び PFS に AI を装着した（PFS+AI）製剤の 2 種類のデバイス付製剤を開発した。それに伴い、これら剤形のデザイン及び開発のサポートとして Feasibility Study、Formative Study 及び Human Factor Study を含む試験を実施した。

PFS+NSD 製剤については、1 つの feasibility study と 3 つの formative study から成る一連の試験を実施し、製剤情報の根拠となる取扱説明書（Instructions for Use：IFU）、クイックリファレンスガイド（Quick Reference Guides：QRG）、包装及び表示の作成及び最適化を行っ

た（3.2.R）。包装は、使用者が簡単に正しく外箱を開封し製剤を取り出すことができ、適切に使用できることが示された。IFU 及び QRG は、使用時の使用者のニーズを満たし、主要な操作及び取扱いの指導に効果的に活用できることが示された。IFU 群との比較において IFU+QRG 群で発生した誤使用に規則性は認められず、QRG の有無により発生する新たな誤使用はなかった。このことから、PFS+NSD 製剤は意図した使用者が意図した環境下で、意図した使用目的のために正しく安全に、適切に使用できることが示された。

PFS+AI 製剤については、一連の human factors study を実施し（3.2.R）、製品情報の根拠とした。投与失敗、リスクの高い誤使用や患者の安全性の問題となり得る、特に PFS+AI 製剤のデバイスデザイン、包装又は使用方法に伴う残留リスクは認められなかった。使用リスク評価により特定された潜在リスクは、IFU 及び QRG の改善によりすべて制御、軽減及び低減された。包装は、使用者が簡単に正しく外箱を開封し製剤を取り出すことができ、適切に使用できることが示された。IFU 及び QRG は、使用時の使用者のニーズを満たし、主要な操作及び取扱いの指導に効果的に活用できることが示された。このことから、PFS+AI 製剤は意図した使用者が意図した環境下で、意図した使用目的のために正しく安全に、適切に使用できることが示された。

本剤 108 mg の Q2W 投与により得られた薬物動態、安全性及び有効性のデータに基づき、本剤 108 mg を Q2W 投与するという推奨用法・用量を決定した。

2.5.4.13 参考文献

[1] Guidance for Industry: Ulcerative Colitis: Clinical Trial Endpoints (Draft Guidance). US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) August 2016.（添付なし）

[2] エンタイビオ®点滴静注用 300 mg 製造販売承認申請書添付資料 CTD 2.5.4.5

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価に用いた臨床試験

本剤の臨床開発プログラムは、MLN0002 IV 製剤の臨床開発プログラムで示された MLN0002 の既知の安全性プロファイルを補足し、本剤と MLN0002 IV 製剤の安全性プロファイルの一貫性を確認するために計画した。本剤の臨床開発プログラムに含まれる第 3 相試験の 3 試験[1]及び第 1 相試験の 5 試験[2]の成績に基づき、本剤の安全性を評価した。

本剤の安全性評価に用いた主要な臨床試験の一覧を表 2.5.5-1 に示した。

このうち、潰瘍性大腸炎患者対象の国際共同第 3 相試験（SC-3027 試験）及び潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者対象の国際共同第 3b 相試験（SC-3030 試験、継続中）は本剤の主要な臨床試験として、試験単独及び以下の併合解析により、安全性を評価した。さらに、クローン病患者対象の国際共同第 3 相試験（SC-3031 試験）から盲検下の中間安全性成績が得られており、当該成績も参考的に評価した。

＜本剤の安全性評価に用いた第 3 相試験の併合解析＞

・併合解析 1（潰瘍性大腸炎患者）：SC-3027 試験の維持期で本剤群に無作為割付された被験者の維持期の安全性データ及び SC-3030 試験の被験者のうち、SC-3027 試験から移行した被験者（潰瘍性大腸炎患者）の安全性データ

・併合解析 2（潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者）：SC-3027 試験の維持期で本剤群に無作為割付された被験者の維持期の安全性データ及び SC-3030 試験のすべての被験者の安全性データ〔SC-3027 試験から移行した被験者（潰瘍性大腸炎患者）及び SC-3031 試験から移行した被験者（クローン病患者）を含む〕

また、健康成人対象の第 1 相試験である 5 試験は、以下の併合解析により、安全性を評価した。

＜本剤の安全性評価に用いた第 1 相試験の併合解析＞

・併合解析 3（健康被験者）：海外第 1 相試験〔MLN0002SC_101 試験（SC_101 試験）、VedolizumabSC-1017 試験（SC-1017 試験）、VedolizumabSC-1018 試験（SC-1018 試験）、VedolizumabSC-1021 試験（SC-1021 試験）及び VedolizumabSC-1022 試験（SC-1022 試験）で本剤を投与された被験者の安全性データ

[1] MLN0002SC-3027試験（潰瘍性大腸炎患者対象試験、最終データ）、MLN0002SC-3031試験（クローン病患者対象試験、盲検下データ、データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）及びMLN0002SC-3030試験（MLN0002SC-3027試験及びMLN0002SC-3031試験から移行した潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者対象試験、データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。

[2] MLN0002SC_101試験、VedolizumabSC-1017試験、VedolizumabSC-1018試験、VedolizumabSC-1021試験、VedolizumabSC-1022試験。なお、本申請の臨床データパッケージに含まれるC13010試験については、薬物動態評価に用いたものの、安全性評価には用いなかった。

なお、SC-3030 試験では、本剤の PFS 製剤から、PFS+NSD 又は PFS+AI への変更も可（条件を満たした場合には在宅自己注射も可）としている[3]。そのため、本剤の PFS から PFS+NSD 又は PFS+AI に変更したときの安全性についても評価した。

本剤の安全性評価では、MLN0002 IV 製剤の臨床試験〔潰瘍性大腸炎患者対象の海外第 3 相導入・維持検証試験（C13006 試験）及び潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者対象の海外第 3 相長期投与試験（C13008 試験）〕から得られた安全性成績との比較も行い、結果の一貫性を評価した。

[3] MLN0002SC-3030試験 治験実施計画書 改訂版6（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成、日本のみ適用）において手順が追加された。日本人デバイス切替え時の安全性は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までのデータを用いて評価した。

表 2.5.5-1　安全性評価に用いた臨床試験一覧

試験番号、実施国、 評価資料／参考資料 〔添付資料番号〕	治験デザイン 主目的	対象	安全性データの 解析対象集団例数	投与群（無作為化例数／ 治験薬投与完了例数） 投与期間	治験実施期間
MLN0002SC_101 英国 評価資料 〔5.3.3.1-1〕	第 1 相、非盲検、無作為割付、並行群間比較 本剤 54、108 又は 160 mg を単回 SC 投与したときの絶対的バイオアベイラビリティ及び薬物動態を検討する	健康成人	48 例 （日本人 24 例を含む）	MLN0002 IV 300 mg（12/12） MLN0002SC 54 mg（12/12） MLN0002SC 108 mg（12/12） MLN0002SC 160 mg（12/12） 単回投与	2014 年 5 月 [redacted] 日～ 2015 年 1 月 [redacted] 日
VedolizumabSC-1017 米国 参考資料 〔5.3.1.2-2〕	第 1 相、非盲検、無作為割付、並行群間比較 （パイロット試験） 本剤 108 mg を PFS 又は PFS+NSD で単回投与したときの薬物動態を比較し検討する	健康成人	24 例	MLN00002 SC 108 mg PFS（12/12） PFS+NSD（12/12） 単回投与	2018 年 2 月 6 日～ 2018 年 7 月 [redacted] 日
VedolizumabSC-1018 米国 参考資料 〔5.3.1.2-3〕	第 1 相、非盲検、無作為割付、並行群間比較 本剤 108 mg を PFS 又は PFS+NSD で単回投与したときの薬物動態を比較し検討する	健康成人	102 例	MLN00002 SC 108 mg PFS（51/51） PFS+NSD（51/51） 単回投与	2018 年 2 月 21 日～ 2018 年 9 月 [redacted] 日
VedolizumabSC-1021 米国 参考資料 〔5.3.1.2-4〕	第 1 相、非盲検、無作為割付、並行群間比較 （パイロット試験） 本剤 108 mg を PFS 又は PFS+AI で単回投与したときの薬物動態を比較し検討する	健康成人	24 例	MLN00002 SC 108 mg PFS（12/12） PFS+AI（12/12） 単回投与	2018 年 2 月 22 日～ 2018 年 8 月 [redacted] 日
VedolizumabSC-1022 米国 参考資料 〔5.3.1.2-5〕	第 1 相、非盲検、無作為割付、並行群間比較 本剤 108 mg を PFS 又は PFS+AI で単回投与したときの薬物動態を比較し検討する	健康成人	204 例	MLN00002 SC 108 mg PFS（102/102） PFS+AI（102/102） 単回投与	2018 年 3 月 12 日～ 2018 年 11 月 [redacted] 日
MLN0002SC-3027 日本を含む世界各国 評価資料 〔5.3.5.1-1〕	第 3 相、多施設共同、無作為割付、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、MLN0002 IV 製剤参照 52 週目寛解率を指標として本剤維持療法の有効性を検討する	中等症～重症の潰瘍性大腸炎患者	導入期：383 例 維持期無作為割付：216 例 （日本人 22 例を含む）	維持期の投与群として： プラセボ（56/21） MLN0002SC 108 mg（106/77） MLN0002 IV 300 mg（54/41） 導入期の MLN0002 IV 製剤投与（非盲検）を 6 週間、維持期の治験薬投与を 46 週間 (a)	2015 年 12 月 18 日～2018 年 8 月 21 日

表 2.5.5-1　安全性評価に用いた臨床試験一覧（続き）

試験番号、実施国、評価資料／参考資料〔添付資料番号〕	治験デザイン 主目的	対象	安全性データの解析対象集団例数	投与群（無作為化例数／治験薬投与完了例数） 投与期間	治験実施期間
MLN0002SC-3030 日本を含む世界各国 評価資料 〔5.3.5.2-1, 5.3.5.2-2, 5.3.5.2-3〕	第 3b 相、多施設共同、非盲検（MLN0002SC-3027 及び MLN0002SC-3031 からの継続長期投与試験） 潰瘍性大腸炎患者又はクローン病患者に本剤を長期投与したときの安全性及び忍容性データを得る	潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者	595 例 潰瘍性大腸炎患者：285 例 クローン病患者：310 例 （日本人潰瘍性大腸炎患者 41 例、日本人クローン患者 11 例を含む）	MLN0002SC 108 mg (b) 組入れ例数 598 例 投与例数 595 例 投与完了例数 0 例 投与中止例数 136 例 投与期間は、効果の持続性によって被験者ごとに異なるが、最長 5 年が経過するか、治験への参加を中止するか、又は治験依頼者が治験を終了するまで治験薬の投与を継続できるものとした	2016 年 4 月 15 日～（実施中） 試験全体のデータカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 日本人デバイス切替えのデータカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

(a)　導入期は組み入れられた全被験者に対し、MLN0002 IV 製剤 300 mg を 0 週目及び 2 週目に投与した。維持期は 6～50 週目にかけて、プラセボ群ではプラセボ SC 製剤を 2 週ごとかつプラセボ IV 製剤を 8 週ごとに投与し、本剤群では本剤 108 mg を 2 週ごとかつプラセボ IV 製剤を 8 週ごとに投与し、IV 群ではプラセボ SC 製剤を 2 週ごとかつ MLN0002 IV 製剤 300 mg を 8 週ごとに投与した。

(b)　MLN0002SC-3027 試験又は MLN0002SC-3031 試験（以下、先行試験）で維持期に無作為割付され 52 週目まで完了した被験者には、本剤 108 mg を 2 週ごとに投与した。先行試験で無作為割付されず 14 週目で改善がみられた被験者にも、本剤 108 mg を 2 週ごとに投与した。先行試験で無作為割付され治療失敗のため早期中止した被験者には、本剤 108 mg を 1 週ごとに投与した。本治験での本剤 108 mg の 2 週ごと投与中に、疾患が悪化した場合又は救済治療が必要となった場合は 1 週ごと投与に投与間隔を変更した。

2.5.5.2 曝露状況（第 3 相試験）

本剤の第 3 相臨床試験では、SC-3027 試験の潰瘍性大腸炎患者 383 例及び SC-3031 試験のクローン病患者 644 例の計 1027 例に対して治験薬（本剤、MLN0002SC IV 製剤又はプラセボ）の投与を行った。

SC-3027 試験では、潰瘍性大腸炎患者 106 例に対して維持期に本剤が 1 回以上投与された。曝露期間の平均値は、本剤群 439.1 日間、IV 群 437.1 日間、プラセボ群 395.8 日間であった（2.7.6.7.2.1 (3)）。

SC-3030 試験では、データカットオフ時点までに潰瘍性大腸炎患者 285 例及びクローン病患者 310 例に対して本剤が 1 回以上投与された。潰瘍性大腸炎患者の曝露期間の平均値は 333.7 日間、クローン病患者は 297.1 日間であった（2.7.6.8.2.1 (3)）。

併合解析 1 では、データカットオフ時点までに潰瘍性大腸炎患者 303 例に対して本剤が 1 回以上投与された。曝露期間の平均値は 420.9 日間であった。投与回数の平均値は、24.3 回であった。曝露期間が 6 ヵ月以上、12 ヵ月以上及び 24 ヵ月以上の被験者はそれぞれ 269 例、193 例及び 13 例であった〔ISS（Phase 3）（5.3.5.3-1）Table 1.1.3〕。

併合解析 2 では、データカットオフ時点までに 613 例（潰瘍性大腸炎患者 303 例及びクローン病患者 310 例）に対して本剤が 1 回以上投与された。曝露期間の平均値は 358.3 日間であった。投与回数の平均値は、19.9 回であった。曝露期間が 6 ヵ月以上、12 ヵ月以上及び 24 ヵ月以上の被験者はそれぞれ 523 例、273 例及び 16 例であった〔ISS（Phase 3）（5.3.5.3-1）Table 1.2.3〕。

2.5.5.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の基準値の特性

本剤の第 3 相試験は、中等症から重症の潰瘍性大腸炎患者又はクローン病患者で、既存治療（ステロイド、免疫調節薬又は抗 TNFα 抗体）のうち 1 つ以上を行ったにもかかわらず疾患活動性が持続する者を対象としており、被験者の疾患特性及び前治療薬の集計結果は、これら対象患者の要件を反映するものであった。

また、本剤の第 3 相試験の被験者特性は、MLN0002 IV 製剤の第 3 相試験〔C13006 試験（潰瘍性大腸炎患者対象試験）、C13007 試験（クローン病患者対象試験）及び C13008 試験（潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者対象試験）〕の被験者特性と類似しており、MLN0002 IV 製剤による導入療法で効果が期待できる集団と考えられた。

2.5.5.4 有害事象の評価

日本を含む世界各国の中等症から重症の潰瘍性大腸炎患者を対象とした SC-3027 試験及び潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者を対象とした SC-3030 試験（以上、評価資料）、並びに併合解析（併合解析 1、併合解析 2 及び併合解析 3）に基づき有害事象を評価した。

また、MLN0002 IV 製剤の臨床試験〔C13006 試験（潰瘍性大腸炎患者対象試験）及び C13008 試験（潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者対象試験）〕から得られた安全性成績についても、本剤の安全性成績と比較し、結果の一貫性を確認する目的で参考的に示した。

有害事象の読替えには、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用いた。SC-3027 試験及び SC-3030 試験、並びに併合解析では MedDRA/J ver.21.0 を使用した。SC-3030 試験のデバイス

切替え時のデータでは MedDRA/J ver.22.0 を使用した。C13006 試験及び C13008 試験では MedDRA/J ver.14.0 を使用した。

2.5.5.4.1 比較的よくみられる有害事象

SC-3027 試験の「安全性データの解析対象集団」において、いずれかの投与群で発現頻度が 5%以上であった有害事象を表 2.5.5-2 に示した。有害事象の発現頻度は、プラセボ群（57.1%）又は IV 群（57.4%）に比べ、本剤群（40.6%）で低かった。発現頻度が高かった有害事象は、潰瘍性大腸炎、上咽頭炎、頭痛、貧血及び上気道感染であった。最も発現頻度が高かった有害事象である潰瘍性大腸炎の発現頻度は、本剤群（14.2%）又は IV 群（11.1%）に比べ、プラセボ群（32.1%）で高かった。貧血及び関節痛の発現頻度は、プラセボ群に比べ、本剤群及び IV 群で高かった。頭痛は、プラセボ群（10.7%）及び本剤群（8.5%）でみられ、IV 群ではみられなかったが、本剤群とプラセボ群で発現頻度が同程度であったことを考慮すると、本剤群と IV 群の発現頻度の違いは、臨床的に意味のあるものではないと考えられた。

表 2.5.5-2 いずれかの投与群で発現頻度が 5%以上の有害事象（安全性データの解析対象集団）（SC-3027 試験）

SOC PT	プラセボ N=56	MLN0002 SC 108 mg N=106	MLN0002 IV 300 mg N=54	合計 N=216
有害事象発現例数	32 (57.1)	43 (40.6)	31 (57.4)	106 (49.1)
血液およびリンパ系障害	2 (3.6)	6 (5.7)	5 (9.3)	13 (6.0)
貧血	2 (3.6)	6 (5.7)	5 (9.3)	13 (6.0)
胃腸障害	18 (32.1)	15 (14.2)	6 (11.1)	39 (18.1)
潰瘍性大腸炎	18 (32.1)	15 (14.2)	6 (11.1)	39 (18.1)
感染症および寄生虫症	14 (25.0)	21 (19.8)	15 (27.8)	50 (23.1)
上咽頭炎	11 (19.6)	11 (10.4)	10 (18.5)	32 (14.8)
上気道感染	1 (1.8)	10 (9.4)	2 (3.7)	13 (6.0)
副鼻腔炎	3 (5.4)	1 (0.9)	0	4 (1.9)
尿路感染	2 (3.6)	0	4 (7.4)	6 (2.8)
臨床検査	1 (1.8)	2 (1.9)	5 (9.3)	8 (3.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.9)	3 (5.6)	4 (1.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.8)	1 (0.9)	3 (5.6)	5 (2.3)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.8)	6 (5.7)	4 (7.4)	11 (5.1)
関節痛	1 (1.8)	6 (5.7)	4 (7.4)	11 (5.1)
神経系障害	6 (10.7)	9 (8.5)	0	15 (6.9)
頭痛	6 (10.7)	9 (8.5)	0	15 (6.9)
精神障害	0	1 (0.9)	3 (5.6)	4 (1.9)
不眠症	0	1 (0.9)	3 (5.6)	4 (1.9)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.8)	1 (0.9)	3 (5.6)	5 (2.3)
発疹	1 (1.8)	1 (0.9)	3 (5.6)	5 (2.3)

Source：MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.3.1.9.1 から引用
数字は例数、( ) 内は%
MedDRA/J ver. 21.0

併合解析 1 及び併合解析 2 における有害事象の発現頻度は、それぞれ 61.1%及び 59.9%であった〔ISS（Phase 3）（5.3.5.3-1）Table 2.1.3.1 及び Table 2.2.3.1〕。併合解析 1 で発現頻度が高かった有害事象は潰瘍性大腸炎、上咽頭炎、上気道感染及び貧血であり、SC-3027 試験で比較的よくみられた有害事象の傾向と類似していた。併合解析 2 で発現頻度が高かった有

害事象は潰瘍性大腸炎及びクローン病であり、SC-3027 試験及び併合解析 1 でみられた有害事象と同様の傾向であった。

SC-3030 試験では、SC-3027 試験から移行した潰瘍性大腸炎患者及び SC-3031 試験から移行したクローン病患者（盲検下データ）において、SC-3030 試験移行後にみられた有害事象を評価した。潰瘍性大腸炎患者については、先行試験である SC-3027 試験の無作為化例及び 14 週目改善例における有害事象を要約した。クローン病患者については、先行試験である SC-3031 試験が盲検下で試験継続中のため、SC-3031 試験の無作為化例（本剤群とプラセボ群の併合群）及び 14 週目改善例における有害事象を要約した。

SC-3030 試験の潰瘍性大腸炎患者における有害事象の発現頻度は 52.3%であった〔SC-3030 Interim CSR（5.3.5.2-1）Table 15.3.1.1〕。SC-3030 試験の潰瘍性大腸炎患者でよくみられた有害事象（先行試験である SC-3027 試験のいずれかの投与群で発現頻度が 5%以上）を表 2.5.5-3 に示した。潰瘍性大腸炎患者で比較的よくみられた有害事象について先行試験の投与群別にみたとき、14 週目改善例は、他の投与群に比べ全体的に発現頻度が高かった。これは、14 週目改善例は他の投与群よりも SC-3030 試験に比較的早く参加したため、結果的に本剤の投与回数が多くなったことに起因すると考えられた。最も発現頻度が高かった有害事象は潰瘍性大腸炎（11.6%）であり、14 週目改善例で最も発現頻度が高く（19.6%）、その他の投与群では低かった（2.0%～10.3%）。潰瘍性大腸炎患者でよくみられた有害事象は、上咽頭炎、上気道感染及び貧血であり、SC-3027 試験でみられた有害事象の傾向と同様であった。

表 2.5.5-3　潰瘍性大腸炎患者における先行試験の投与群別有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）-20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの中間解析（いずれかの投与群で 5%以上）（SC-3030 試験）

	SC-3027 試験における投与群				
SOC PT	14 週目改善例 (a) (N = 107)	プラセボ (N = 51)	MLN0002 SC 108 mg (N = 88)	MLN0002 IV 300 mg (N = 39)	合計 (N = 285)
有害事象発現例数	47 (43.9)	15 (29.4)	21 (23.9)	10 (25.6)	93 (32.6)
血液およびリンパ系障害	6 (5.6)	4 (7.8)	5 (5.7)	1 (2.6)	16 (5.6)
貧血	6 (5.6)	4 (7.8)	5 (5.7)	1 (2.6)	16 (5.6)
胃腸障害	28 (26.2)	2 (3.9)	9 (10.2)	4 (10.3)	43 (15.1)
潰瘍性大腸炎	21 (19.6)	1 (2.0)	7 (8.0)	4 (10.3)	33 (11.6)
下痢	8 (7.5)	1 (2.0)	2 (2.3)	0	11 (3.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.9)	5 (9.8)	1 (1.1)	2 (5.1)	10 (3.5)
注射部位紅斑	2 (1.9)	2 (3.9)	1 (1.1)	2 (5.1)	7 (2.5)
注射部位反応	1 (0.9)	4 (7.8)	0	0	5 (1.8)
感染症および寄生虫症	22 (20.6)	9 (17.6)	9 (10.2)	5 (12.8)	45 (15.8)
上咽頭炎	12 (11.2)	4 (7.8)	2 (2.3)	3 (7.7)	21 (7.4)
上気道感染	7 (6.5)	3 (5.9)	7 (8.0)	1 (2.6)	18 (6.3)
インフルエンザ	3 (2.8)	3 (5.9)	0	1 (2.6)	7 (2.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (5.6)	0	1 (1.1)	0	7 (2.5)
咳嗽	6 (5.6)	0	1 (1.1)	0	7 (2.5)

Source：MLN0002SC-3030 Interim CSR（5.3.5.2-1）Table 15.3.1.9.1 から引用
数字は例数、( ) 内は%
(a) SC-3027 試験の 6 週目では改善を認めず、3 回目（6 週目）の MLN0002 IV 製剤投与後、14 週目に改善を認めた被験者
MedDRA/J ver. 21.0

SC-3030 試験のクローン病患者における有害事象の発現頻度は 58.7%であった〔SC-3030 Interim CSR（5.3.5.2-1） Table 15.3.1.1〕。SC-3030 試験のクローン病患者でよくみられた有害事象（先行試験である SC-3031 試験のいずれかの投与群で発現頻度が 5%以上）を表 2.5.5-4 に示した。最も発現頻度が高かった有害事象は、クローン病（9.0%）であった。潰瘍性大腸炎患者と同様に、上気道感染、上咽頭炎及び関節痛はクローン病患者でもよくみられた。腹痛及び気管支炎もよくみられ、これは MLN0002SC の既知の安全性プロファイルと一致するものであった。

表 2.5.5-4　クローン病患者における先行試験の投与群別有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）-20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの中間解析（いずれかの投与群で 5%以上）（SC-3030 試験）

	SC-3031 試験における投与群		
SOC PT	14 週目改善例 (a) (N = 97)	無作為割付 プラセボ/本剤 群 (N = 213)	合計 (N = 310)
有害事象発現例数	28 (28.9)	46 (21.6)	74 (23.9)
胃腸障害	15 (15.5)	26 (12.2)	41 (13.2)
クローン病	8 (8.2)	20 (9.4)	28 (9.0)
腹痛	9 (9.3)	7 (3.3)	16 (5.2)
感染症および寄生虫症	15 (15.5)	19 (8.9)	34 (11.0)
上気道感染	8 (8.2)	8 (3.8)	16 (5.2)
上咽頭炎	7 (7.2)	7 (3.3)	14 (4.5)
気管支炎	5 (5.2)	7 (3.3)	12 (3.9)
筋骨格系および結合組織障害	6 (6.2)	8 (3.8)	14 (4.5)
関節痛	6 (6.2)	8 (3.8)	14 (4.5)

Source：MLN0002SC-3030 Interim CSR（5.3.5.2-1）Table 15.3.1.9.1 から引用
数字は例数、( ) 内は%
(a)　SC-3031 試験の 6 週目では改善を認めず、3 回目（6 週目）の MLN0002 IV 製剤投与後、14 週目に改善を認めた被験者
MedDRA/J ver. 21.0

第 3 相試験及び併合解析において比較的よくみられた有害事象の発現頻度は、MLN0002 IV 製剤の海外第 3 相試験である C13006 試験の維持期 MLN0002 併合群における有害事象の発現頻度と同程度であり、発現頻度が高かった有害事象は潰瘍性大腸炎であった（表 2.7.4.2-2）。本剤でよくみられた有害事象は、注射部位反応を除き MLN0002 IV 製剤でもよくみられており、添付文書に記載済みの有害事象とも一致していた。発現頻度が高かった有害事象の傾向及び発現頻度について、SC-3030 試験の潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者の間で、臨床的に意味のある違いはみられなかった。

2.5.5.4.2 死亡、その他の重篤及び重要な有害事象

SC-3027 試験〔SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.3.1.8〕又は併合解析 1〔ISS（Phase 3）（5.3.5.3-1） Table 2.1.1〕では、死亡例は報告されなかった。併合解析 2 のクローン病患者 1 例で肺塞栓症による死亡が報告された。本事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された〔SC-3030 Interim CSR（5.3.5.2-1） Table 15.3.2.1.1〕。当該被験者の経過の概要は 2.7.4.2.1.3 (2)に示した〔詳細は SC-3030 Interim CSR（5.3.5.2-1） Section 15.3.3.1 参照〕。

SC-3027 試験における重篤な有害事象の発現頻度は 10.6%であり、投与群間で発現頻度に大きな違いはみられなかった〔SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.3.1.7.1〕。発現頻度が高かった器官別大分類（SOC）は「胃腸障害」であり、本剤群及び IV 群に比べ、プラセボ群で高かった。その他の SOC では、重篤な有害事象の発現頻度は 2%未満であった。発現頻度が 1%以上であった重篤な有害事象は潰瘍性大腸炎及び貧血のみであり、潰瘍性大腸炎は本剤群及び IV 群に比べプラセボ群で発現頻度が高かったものの、貧血は投与群間で発現頻度に大きな違いはみられなかった。治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象は、潰瘍性大腸炎 2 例（本剤群及び IV 群各 1 例）のみであった〔SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Section 15.3.3.2〕。

併合解析 1 及び併合解析 2 における重篤な有害事象の発現頻度はそれぞれ 10.2%及び 10.4%であった〔ISS（Phase 3）（5.3.5.3-1）Table 2.1.6.1 及び Table 2.2.6.1〕。併合解析 1 で発現頻度が 1%以上であった重篤な有害事象は潰瘍性大腸炎及び貧血であった。治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象の発現頻度は低く（1.3%）、先行試験の 14 週目改善例における咳嗽 1 例及び先行試験の本剤群における潰瘍性大腸炎 3 例のみであった。併合解析 2 で発現頻度が 1%以上の重篤な有害事象は、潰瘍性大腸炎、クローン病及び貧血であった。

SC-3030 試験の潰瘍性大腸炎患者では、重篤な有害事象は 8.1%にみられた〔SC-3030 Interim CSR（5.3.5.2-1）Table 15.3.1.7.1〕。重篤な有害事象は先行試験の 14 週目改善例で多くみられ、先行試験の IV 群ではみられなかった。このような投与群間の違いは、主に潰瘍性大腸炎及び貧血の発現頻度の差によるものであった。重篤な有害事象のうち、治験薬の投与中止に至った有害事象は潰瘍性大腸炎患者の 2.1%にみられた。治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象は潰瘍性大腸炎患者の 0.7%にみられた（先行試験の 14 週目改善例における咳嗽 1 例、先行試験の本剤群における潰瘍性大腸炎 1 例）。

SC-3030 試験のクローン病患者では、重篤な有害事象は 10.6%にみられた〔SC-3030 Interim CSR（5.3.5.2-1）Table 15.3.1.7.1〕。重篤な有害事象の発現頻度は、先行試験の無作為化例（8.0%）に比べ、14 週目改善例（16.5%）で高かった。大部分の重篤な有害事象は、SOC が「胃腸障害」及び「感染症および寄生虫症」の有害事象であった。重篤な有害事象のうち、治験薬の投与中止に至った有害事象はクローン病患者の 0.6%にみられた。

第 3 相試験及び併合解析における重篤な有害事象の発現頻度は、C13006 試験の維持期 MLN0002 併合群でみられた重篤な有害事象（12%）と同程度であった[1]。最も発現頻度が高かった重篤な有害事象の SOC は「胃腸障害」であり、基本語（PT）は潰瘍性大腸炎であった。発現頻度が高かった重篤な有害事象に関して、潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者の間で、臨床的に意味のある違いはみられなかった。

2.5.5.4.3 治験薬の投与中止に至った有害事象

SC-3027 試験で、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は 5.6%（12/216 例）であった〔SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.3.1.6.1〕。治験薬の投与中止に至った被験者 12 例のうち 10 例は、潰瘍性大腸炎の悪化又は増悪による投与中止であり、その発現頻度は、本剤群及び IV 群に比べ、プラセボ群で高かった（プラセボ群 8.9%、本剤群 3.8%、IV 群 1.9%）。その他の 2 例は、IV 群の交通事故 1 例、本剤群の高度の肝酵素の増加 1 例（いずれも非重篤）

であった〔SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Section 12.2.3.3.4〕。肝酵素の増加は、治験担当医師により治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された〔SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Section 15.3.3.2〕。

併合解析における治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は、併合解析 1 で 3.6%、併合解析 2 で 2.8%であった〔ISS（Phase 3）（5.3.5.3-1）Table 2.1.5.1 及び Table 2.2.5.1〕。併合解析 1 及び併合解析 2 において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、潰瘍性大腸炎及びクローン病、並びに貧血（併合解析 1 のみ）であった。

SC-3030 試験の潰瘍性大腸炎患者において治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は 2.5%（7/285 例）であった〔SC-3030 Interim CSR（5.3.5.2-1）Table 15.3.1.6.1〕。治験薬の投与中止に至った被験者 7 例のうち 5 例は先行試験の 14 週目改善例であり、そのうち 3 例は潰瘍性大腸炎により治験薬の投与を中止した。先行試験の IV 群の 1 例では悪性腫瘍（B 細胞性リンパ腫及びびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫）のため、また先行試験の本剤群の 1 例では貧血のため、治験薬の投与を中止した。

SC-3030 試験のクローン病患者において治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は 1.9%（6/311 例）であった〔SC-3030 Interim CSR（5.3.5.2-1）Table 15.3.1.6.1〕。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は、先行試験の投与群間で同程度であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の内訳は、クローン病 4 例、並びに頭痛及び関節痛各 1 例であった。

第 3 相試験及び併合解析のいずれにおいても、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は低く、最もよくみられた治験薬の投与中止に至った有害事象は潰瘍性大腸炎及びクローン病であった。

2.5.5.4.4 注目すべき有害事象

本剤の特に注目すべき有害事象は、MLN0002 の作用機序、本剤への曝露によって想定されるリスク及び炎症性腸疾患患者での発現が知られている合併症に基づき、次のとおり選定した。

- 感染症関連事象
- 悪性腫瘍関連事象
- 過敏症関連事象（注射部位反応関連事象及び Infusion reaction 関連事象を含む）
- 肝障害関連事象
- 進行性多巣性白質脳症（PML）関連事象

注目すべき有害事象に該当する事象は、MedDRA 標準検索式又は SOC／高位語（HLT）／PT で抽出した有害事象を治験依頼者のファーマコビジランス専門医が医学的に検討して特定した。本剤の特に注目すべき有害事象の定義は表 2.7.4.1-4 に示した。

2.5.5.4.4.1 感染症関連事象

感染症関連事象は、潜在する事象を幅広く特定するために、SOC が「感染症および寄生虫症」に該当する有害事象のすべてを対象とした。

SC-3027 試験における感染症関連事象の発現頻度は全体で 36.6%であった。投与群別の内訳はプラセボ群、本剤群及び IV 群でそれぞれ 35.7%、36.8%及び 37.0%であり、投与群間で同程度であった〔SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.3.1.13.2.1〕。HLT が「上気道感染」の有

害事象の発現頻度は、本剤群（21.7%）又は IV 群（24.1%）に比べ、プラセボ群（28.6%）で高かった。次いで発現頻度が高かった有害事象の HLT は、「下気道感染および肺感染」(4.2%)、「腹部および消化管感染」（3.7%）、「尿路感染」（2.8%）、「ウイルス感染」（2.3%）及び「歯牙および口腔内軟部組織感染」（2.3%）であった。全体で発現頻度が高かった感染症関連事象（PT）は、上咽頭炎（14.8%）、上気道感染（6%）、尿路感染（2.8%）であった。本剤群で発現頻度が高かった感染症関連事象（PT）は、上咽頭炎（10.4%）及び上気道感染（9.4%）であった。肺炎は全体の 2.3%でみられ、各投与群で同程度であった。治験薬の投与中止に至った感染症関連事象はなかった。治験薬との因果関係が「関連あり」の感染症関連事象の発現頻度は 5.6%であり、プラセボ群、本剤群及び IV 群でそれぞれ 10.7%、3.8%及び 3.7%であった〔SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.3.1.14.2〕。治験薬との因果関係が「関連あり」の感染症関連事象のうち、治験薬の投与中止に至った有害事象又は重篤な有害事象はなかった。

感染症関連事象の発現頻度は、併合解析 1 で 34.7%、併合解析 2 で 30.8%であった〔ISS（Phase 3）（5.3.5.3-1）Table 2.1.7.2 及び Table 2.2.7.2〕。併合解析 1 で発現頻度が高かった感染症関連事象は、上咽頭炎及び上気道感染であり、SC-3027 試験と同様であった。これらの感染症関連事象は併合解析 2 でもみられ、併合解析 2 ではその他に気管支炎とインフルエンザもみられた。

SC-3030 試験の潰瘍性大腸炎患者では、SOC が「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現頻度は 28.1%であった〔SC-3030 Interim CSR（5.3.5.2-1）Table 15.3.1.13.2.1〕。潰瘍性大腸炎患者における感染症関連事象の発現頻度は、先行試験のプラセボ群、本剤群及び IV 群ではそれぞれ 25.5%、22.7%及び 20.5%であり、投与群間で同程度であったが、これらに比べ、14 週目改善例（36.4%）では発現頻度が高かった。感染症関連事象のうち、最も発現頻度が高かった有害事象の HLT は「上気道感染」であり、本剤群（12.5%）又は IV 群（10.3%）に比べ、14 週目改善例（19.6%）及びプラセボ群（15.7%）で多くみられた。感染症関連事象における他の HLT の発現頻度は 4%未満であった。潰瘍性大腸炎患者における治験薬との因果関係が「関連あり」である感染症関連事象の発現頻度は 3.9%であり、最もよくみられた有害事象は上気道感染であった〔SC-3030 Interim CSR（5.3.5.2-1）Table 15.3.1.14.2〕。

SC-3030 試験のクローン病患者では、SOC が「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現頻度は 27.1%であった〔SC-3030 Interim CSR（5.3.5.2-1）Table 15.3.1.13.2.1〕。潰瘍性大腸炎患者と同様に、クローン病患者における感染症関連事象の発現頻度は、先行試験の無作為化例（23.9%）に比べ、14 週目改善例（34.0%）で高かった。感染症関連事象のうち、最も発現頻度が高かった有害事象の HLT は「上気道感染」であり、先行試験の無作為化例（9.9%）に比べ、14 週目改善例（18.6%）で発現頻度が高かった。その他によくみられた感染症関連事象の HLT は「下気道および肺感染」及び「腹部および消化管感染」であった。クローン病患者における治験薬との因果関係が「関連あり」の感染症関連事象の発現頻度は 3.5%であり、最もよくみられた有害事象は、潰瘍性大腸炎患者と同様、上気道感染であった〔SC-3030 Interim CSR（5.3.5.2-1）Table 15.3.1.14.2〕。

第 3 相試験（SC-3027 試験及び SC-3030 試験）並びに併合解析 1 における感染症関連事象の発現頻度は、C13006 試験と同程度であった。SOC「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現頻度は C13006 試験の維持期 MLN0002 併合群で 42.0%であり[1]、SC-3027 試験の本剤群

（36.8%）に比べ高かった。しかし、最もよくみられた感染症関連事象の発現頻度は、C13006 試験の維持期 MLN0002 併合群と SC-3027 試験の本剤群で同程度であった。HLT が「上気道感染」の有害事象の発現頻度は、C13006 試験の維持期 MLN0002 併合群（25%）と SC-3027 試験の本剤群（21.7%）で同程度であった。同様に、鼻咽頭炎、上気道感染及び胃腸炎の発現頻度も、C13006 試験の維持期 MLN0002 併合群（それぞれ 13%、8%及び 3%）と SC-3027 試験の本剤群（それぞれ 10.4%、9.4%及び 1.9%）で同程度であった。したがって、SC--3027 試験の本剤群でみられた感染症関連事象は、C13006 試験の維持期 MLN0002 併合群と類似していると考えられた。また、感染症関連事象について、潰瘍性大腸炎患者とクローン病患者の間で、臨床的に意味のある違いはみられなかった。したがって、感染症関連事象に関して、MLN0002 IV 製剤の添付文書の記載内容の更新は予定していない。

2.5.5.4.4.2 悪性腫瘍関連事象

悪性腫瘍関連事象は、潜在する事象を幅広く特定するために、SOC が「良性、悪性、および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」である有害事象のすべてを対象とした。

SC-3027 試験では、IV 群の 1 例で右眼の下に基底細胞癌がみられたが、非重篤で程度は軽度であり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された〔SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Section 12.2.3.3.3〕。本事象による投与レジメンの変更は行われなかった。その後、当該被験者は回復し、予定どおり治験薬の投与が継続された。

悪性腫瘍関連事象の発現頻度は、併合解析 1 及び併合解析 2 で各 1.0%であった〔ISS（Phase 3）（5.3.5.3-1）Table 2.1.7.1 及び 2.2.7.1〕。併合解析 1 では、SC-3030 試験の潰瘍性大腸炎患者に B 細胞性リンパ腫及びびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（各 1 例、同一症例）、皮膚良性新生物（1 例）及びメラノサイト性母斑（1 例）がみられた。併合解析 2 では、併合解析 1 でみられた悪性腫瘍関連事象に加え、SC-3030 試験のクローン病患者に子宮平滑筋腫、口唇扁平上皮癌及び基底細胞癌（各 1 例）がみられた〔SC-3030 Interim CSR（5.3.5.2-1）Table 15.3.1.13.1〕。いずれの悪性腫瘍関連事象も治験担当医師により治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。子宮平滑筋腫及び口唇扁平上皮癌は重篤と判断された。

悪性腫瘍関連事象の発現頻度は低く、潰瘍性大腸炎患者とクローン病患者で同程度であった。悪性腫瘍関連事象に関して、MLN0002 IV 製剤の添付文書からの変更は予定していない。

2.5.5.4.4.3 過敏症関連事象（注射部位反応関連事象及び Infusion reaction 関連事象を含む）

（1）過敏症関連事象

過敏症関連事象は、潜在する事象を幅広く特定するために、MedDRA 標準検索式「アナフィラキシー／アナフィラキシー様ショック状態（広域）」、「血管浮腫（広域）」及び「過敏症（広域）」に該当する有害事象を対象とした。

SC-3027 試験における過敏症関連事象の発現頻度は全体で 11.6%であり、投与群別の比較では、プラセボ群（3.6%）に比べ、本剤群（15.1%）及び IV 群（13.0%）で高く、本剤群と IV 群の間では同程度であった〔SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Section 12.2.3.3.2.1〕。すべての過敏症関連事象の程度は軽度又は中等度であり、重篤な過敏症関連事象はなかった。発現頻度が高かった過敏症関連事象は、SOC が「皮膚および皮下組織障害」の有害事象であり、プラセボ群（1.8%）に比べ、本剤群（9.4%）及び IV 群（13.0%）で高かった。治験薬との因果関

係が「関連あり」である過敏症関連事象の発現頻度は全体で 3.2%〔プラセボ群 1.8%（1 例）、本剤群 5.7%（6 例）、IV 群 0%（0 例）〕であり、本剤群 6 例の内訳は、注射部位発疹及びそう痒症が各 2 例（1.9%）、並びに末梢腫脹、湿疹、紅斑及び蕁麻疹が各 1 例（0.9%）であった。プラセボ群では、膿疱性皮疹が 1 例（1.8%）にみられた〔SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.3.1.14.5〕。いずれの投与群にも、過敏症関連事象で高度の有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象はみられなかった。アナフィラキシー又は高度のアレルギー反応の症例もみられなかった。

併合解析における過敏症関連事象の発現頻度は、併合解析 1 で 13.2%、併合解析 2 で 9.6%であった〔ISS（Phase 3）（5.3.5.3-1）Table 2.1.7.4 及び Table 2.2.7.4〕。併合解析 1 及び併合解析 2 において発現頻度が高かった過敏症関連事象は、そう痒症、湿疹及び発疹であった。すべての過敏症関連事象は非重篤で程度は軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止に至った過敏症関連事象はみられなかった。アナフィラキシー又は高度のアレルギー反応の症例もみられなかった。

SC-3030 試験における過敏症関連事象の発現頻度は、潰瘍性大腸炎患者で 10.5%、クローン病患者で 6.1%であった〔SC-3030 Interim CSR（5.3.5.2-1）Table 15.3.1.13.4〕。潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者のいずれにおいても、過敏症関連事象の発現頻度は、先行試験の無作為化例に比べ、14 週目改善例で高かった。過敏症関連事象の大部分は、SOC が「皮膚および皮下組織障害」の有害事象であった。いずれの過敏症関連事象も非重篤であり、ほとんどが治験薬との因果関係が「関連なし」と判断された。併合解析 1 における過敏症関連事象の発現頻度は、先行試験のプラセボ群では 1 例（2.0%）のみであった〔SC-3030 Interim CSR（5.3.5.2-1）Table 15.3.1.14.4〕。先行試験のプラセボ群の被験者は、SC-3027 試験の導入期で MLN0002 IV 製剤を投与中止した後は本剤を投与していなかったことから、先行試験のプラセボ群で過敏症関連事象の発現頻度が低かったことは、MLN0002 IV 製剤による導入期の投与後 8 週間以上を空けて本剤を投与した被験者における本剤の安全性を裏付けるものであった。

第 3 相試験（SC-3027 試験及び SC-3030 試験）並びに併合解析における過敏症関連事象は、C13006 試験の維持期と概ね類似しており、これらの試験全体で比較的よくみられた過敏症関連事象は、そう痒症、アレルギー性皮膚炎、紅斑、蕁麻疹及び過敏症であった。C13006 試験とは異なり、SC-3027 試験では、治験薬の投与中止に至った過敏症関連事象はなかった。SC-3030 試験における過敏症関連事象の発現頻度は低く、潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者の間で臨床的に意味のある違いはみられなかった。過敏症関連事象は、MLN0002 IV 製剤の添付文書に記載済みであり、過敏症関連事象に関して添付文書の記載の変更は予定していない。

（2）注射部位反応関連事象

注射部位反応関連事象は、潜在する事象を幅広く特定するために、HLT が「注射部位反応」である有害事象を対象とした。

SC-3027 試験における注射部位反応関連事象は全体で 12 例（5.6%）にみられた。注射部位反応関連事象は、プラセボ群（0 例、0%）又は IV 群（1 例、1.9%）に比べ、本剤群（11 例、10.4%）で多くみられた。いずれの注射部位反応関連事象も、程度は軽度又は中等度、非重

篤であり、治験薬の投与中止に至った有害事象又は投与レジメンの変更に至った有害事象はみられなかった。

表 2.5.5-5　SC-3027 試験における注射部位反応関連事象（安全性データの解析対象集団）

PT	プラセボ N = 56	MLN0002 SC 108 mg N = 106	MLN0002 IV 300 mg N = 54	合計 N = 216
注射部位反応関連事象発現例数	0	11 (10.4) (a)	1 (1.9)	12 (5.6) (a)
注射部位反応	0	5 (4.7)	0	5 (2.3)
注射部位発疹	0	2 (1.9)	0	2 (0.9)
注射部位腫脹	0	2 (1.9)	0	2 (0.9)
注射部位内出血	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
注射部位紅斑	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
注射部位血腫	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
注射部位そう痒感	0	0	1 (1.9)	1 (0.5)
そう痒感	0	1 (0.9) (a)	0	1 (0.5) (a)
紅斑	0	1 (0.9) (a)	0	1 (0.5) (a)

Source：MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.3.1.13.4 及び Appendix 16.2.7.7.3 から引用
数字は例数、( ) 内は%
MedDRA/J ver. 21.0
(a) 1 被験者で発現した SC 投与部位の紅斑 2 件及びそう痒症 2 件（いずれも当初は infusion reaction 関連事象とみなされていた）が含まれる

併合解析における注射部位反応関連事象の発現頻度は、併合解析 1 で 7.3%、併合解析 2 で 4.6%であった〔ISS（Phase 3）（5.3.5.3-1）Table 2.1.7.5 及び Table 2.2.7.5〕。併合解析 1 及び併合解析 2 において発現頻度が高かった注射部位反応関連事象（PT）は、注射部位反応、注射部位紅斑及び注射部位腫脹であった。注射部位反応関連事象はいずれも非重篤で程度は軽度又は中等度であり、最終追跡調査時点までに回復した。治験薬の投与中止又は投与レジメンの変更に至った注射部位反応関連事象はみられなかった。

SC-3030 試験における注射部位反応関連事象の発現頻度は、潰瘍性大腸炎患者で 4.2%、クローン病患者で 1.9%であった〔SC-3030 Interim CSR（5.3.5.2-1）Table 15.3.1.13.3〕。いずれの注射部位反応関連事象も程度は軽度又は中等度であり、治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された〔SC-3030 Interim CSR（5.3.5.2-1）Table 15.3.1.14.3〕。注射部位反応関連事象の重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験薬投与レジメンの変更を要した有害事象はみられなかった。

（3）Infusion reaction 関連事象

Infusion reaction 関連事象は、潜在する事象を幅広く特定するために、治験担当医師により Infusion reaction（注入に伴う反応）と判断された有害事象（定義①）、又は治験薬注入後 1 日以内に発現したすべての有害事象（定義②）を対象とした。

SC-3027 試験では、定義①に基づく Infusion reaction 関連事象はみられなかった〔ただし、当初 Infusion reaction 関連事象と報告され、評価の結果、注射部位反応関連事象となった 2 件（1 例）の事象があった〕。

また、定義②に基づく Infusion reaction 関連事象を、PT 別に SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.3.1.14.3.2 に示した。定義②に基づく Infusion reaction 関連事象の発現頻度は 6.9%で

あり、プラセボ群（1.8%）に比べ、MLN0002 群（IV 群：9.3%、本剤群：8.5%）で高かった。定義②に基づく Infusion reaction 関連事象のうち、本剤群で発現頻度が高かった有害事象は頭痛（2.8%）及び注射部位反応（1.9%）であった。

なお、Infusion reaction 関連事象は、現行の MLN0002 IV 製剤の添付文書に記載されており、変更の予定はない。Infusion reaction 関連事象は、本剤の副作用ではないと考えられる。

2.5.5.4.4.4 肝障害関連事象

肝障害関連事象は、潜在する事象を幅広く特定するために、MedDRA 標準検索式「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸（広域）」、「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害（広域）」、「非感染性肝炎（広域）」、「肝臓関連臨床検査、徴候および症状（狭域）」及び「肝感染（広域）」に該当する有害事象を対象とした。

SC-3027 試験において、肝障害関連事象は MLN0002 群の 6 例（本剤群 2 例、IV 群 4 例）にみられた〔SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.3.1.13.7〕。これらの肝障害関連事象の程度は軽度 4 例、中等度 1 例、高度 1 例であった。重篤な肝障害関連事象はみられなかった。治験薬との因果関係が「関連あり」である肝障害関連事象は、本剤群及び IV 群の各 1 例（それぞれ 0.9%及び 1.9%）にみられた肝臓酵素の上昇であった〔SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.3.1.14.7〕。本剤群の 1 例は、程度が高度かつ治験薬との因果関係が「関連あり」であるアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加により、治験薬の投与を中止した〔SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.3.1.6.1〕。

併合解析における肝障害関連事象の発現頻度は、併合解析 1 では 1.3%、併合解析 2 では 1.8%であった〔ISS （Phase 3）（5.3.5.3-1）Table 2.1.7.3 及び 2.2.7.3〕。併合解析 1 でみられた肝障害関連事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び高ビリルビン血症であった。そのうち SC-3027 試験の 1 例でみられたアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加は程度が高度であったが、その他の肝障害関連事象の程度は軽度又は中等度であった。併合解析 2 では、併合解析 1 の肝障害関連事象に加え、肝酵素上昇、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び肝機能検査値上昇がみられた。重篤な有害事象及び Hy's Law の基準に合致した症例はみられなかった。

SC-3030 試験の潰瘍性大腸炎患者では、肝障害関連事象の発現頻度は 14 週目改善例で 0.9%、先行試験の IV 群で 2.6%であり、プラセボ群又は本剤群ではみられなかった〔SC-3030 Interim CSR（5.3.5.2-1）Table 15.3.1.13.6〕。発現した肝障害関連事象は一過性の肝酵素の上昇によるものであり、程度は軽度又は中等度であった。重篤な有害事象又は投与レジメンの変更を必要とする有害事象はみられず、治験薬の投与継続中にいずれも回復した。

SC-3030 試験のクローン病患者では、肝障害関連事象の発現頻度は 14 週目改善例で 2.1%、先行試験の無作為化例で 2.3%であった〔SC-3030 Interim CSR（5.3.5.2-1）Table 15.3.1.13.6〕。発現した肝障害関連事象はいずれも一過性の肝酵素の上昇によるものであり、程度は軽度又は中等度であった。重篤な有害事象又は投与レジメンの変更を必要とする有害事象もみられなかった。

第 3 相試験（SC-3027 試験及び SC-3030 試験）及び併合解析における肝障害関連事象の解析により、本剤による肝疾患のリスク増加の可能性を示唆するシグナルは観察されなかった。

重篤な肝障害関連事象及び Hy's Law の基準に合致した症例はみられなかった。肝障害関連事象に関して、MLN0002 IV 製剤の添付文書からの変更は予定していない。

2.5.5.4.4.5 PML 関連事象

PML の潜在的なリスクは、PML のリスク最小化計画（RAMP プログラム）により、本剤の臨床試験で監視した。潜在的な PML 関連事象を幅広く特定するために、PT が「ヒトポリオーマウイルス感染」、「JC ウイルス感染」、「白質脳症」、「進行性多巣性白質脳症」、「CSF 中 JC ウイルス検査陽性」、「ポリオーマウイルス検査陽性」及び「JC ポリオーマウイルス検査陽性」に該当する有害事象のすべてを対象とした。

SC-3027 試験、並びに SC-3030 試験及び SC-3031 試験のデータカットオフ日時点で、PML 関連事象はみられなかった〔SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.3.1.13.6 及び SC-3030 Interim CSR（5.3.5.2-1）Table 15.3.1.13.5〕。この結果による添付文書の変更は予定していない。

2.5.5.5 SC-3030 試験における本剤の QW 投与及び Q2W 投与の安全性

投与頻度別（QW と Q2W の比較）の有害事象の解析結果を SC-3030 Interim CSR（5.3.5.2-1）Section 12.6.5 に示した。

SC-3030 試験の潰瘍性大腸炎患者のうち、本剤の Q2W 投与のみの被験者（Q2W 群）は 192 例、QW 投与のみの被験者（QW 群）は 60 例、本剤 Q2W 投与中の効果減弱のため Q2W 投与から QW 投与に変更した被験者（増量群）は 33 例であった。クローン病患者では、Q2W 群は 196 例、QW 群は 89 例、増量群は 25 例であった。

潰瘍性大腸炎患者の Q2W 群、QW 群及び増量群の有害事象の発現頻度は、それぞれ 42.2%、63.3%及び 90.9%であり、増量群では被験者の大部分で有害事象が認められた。SOC が「胃腸障害」の有害事象の発現頻度は、Q2W 群、QW 群及び増量群でそれぞれ 11.5%、31.7%及び 75.8%であった。潰瘍性大腸炎患者で最もよくみられた有害事象は潰瘍性大腸炎の悪化であり、増量群では 76%にみられたが、それは増量により発現した有害事象ではなく、潰瘍性大腸炎の悪化のため増量を必要としたものであった。SOC が「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現頻度は、Q2W 群、QW 群及び増量群でそれぞれ 22.4%、31.7%及び 54.5%であった。

クローン病患者では、有害事象の発現頻度は Q2W 群、QW 群及び増量群でそれぞれ 50.0%、70.8%及び 84.0%であった。多くみられた有害事象は、SOC が「胃腸障害」及び「感染症および寄生虫症」の有害事象であった。SOC「胃腸障害」の有害事象の発現頻度は、Q2W 群、QW 群及び増量群でそれぞれ 17.3%、33.7%及び 60.0%であった。クローン病患者で最もよくみられた有害事象はクローン病の悪化であり、増量群では 44%にみられたが、潰瘍性大腸炎患者と同様、クローン病の悪化のため増量を必要としたものであった。クローン病の発現頻度は、Q2W 群で 1.5%、QW 群で 15.7%であった。

注射部位反応関連事象の発現頻度は、潰瘍性大腸炎患者では、QW 群で 13.3%と最も高く、Q2W 群で 1.6%、増量群で 3.0%であった。しかし、クローン病患者では注射部位反応関連事象の発現例数が少なく、明確な傾向の分析が困難であった。クローン病患者の増量群では注射部位反応関連事象はみられなかった。

肝障害関連事象は、潰瘍性大腸炎患者の Q2W 群の 2 例にみられたが、QW 群及び増量群ではみられなかった。クローン病患者では、肝障害関連事象は 7 例にみられ、3 例は QW 群、4 例は Q2W 群であった。肝障害関連事象は発現例数が少なく、明確な傾向の分析が困難であった。

2.5.5.6 SC-3031 試験のクローン病患者における中間安全性データ（盲検下データ）

SC-3031 試験はクローン病患者を対象とした試験であり、中間の安全性データ（盲検下）は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日をデータカットオフ日として収集した。SC-3031 試験の維持期に割り付けられた 409 例のうち、147 例（35.9%）は 52 週間の維持期を完了した。データカットオフ日時点で 121 例（29.6%）が治験を継続しており、141 例（34.5%）は維持期を早期に中止した〔MLN0002SC-3031 中間解析（5.3.5.4-3）Table 15.1.5.2〕。早期中止の主な理由は、有効性の欠如〔90 例（63.8%）〕、有害事象〔20 例（14.2%）〕及び自発的な中止〔19 例（13.5%）〕であった。

データカットオフ日時点で、被験者の 67.5%に有害事象がみられた。治験薬（盲検下）との因果関係が「関連あり」と治験担当医師により判断された有害事象の発現頻度は 17.8%であった〔MLN0002SC-3031 中間解析（5.3.5.4-3）Table 15.3.1.2.1 及び Table 15.3.1.5〕。発現頻度が高かった有害事象の SOC は、「胃腸障害」、「感染症および寄生虫症」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は 4.6%であり、多くみられた有害事象はクローン病であった〔MLN0002SC-3031 中間解析（5.3.5.4-3）Table 15.3.1.6.1〕。重篤な有害事象の発現頻度は 8.3%であり、多くみられた有害事象はクローン病であった〔MLN0002SC-3031 中間解析（5.3.5.4-3）Table 15.3.1.7.1〕。SOC「胃腸障害」で最も多かった有害事象はクローン病であり、それ以外で発現頻度が 3%以上であった有害事象は上咽頭炎、上気道感染、関節痛、発熱及び頭痛、2%以上であった有害事象は貧血、気管支炎、副鼻腔炎、背部痛、疲労、嘔吐、腹部膨満、上腹部痛、下痢及びインフルエンザであった。有害事象の程度は、大部分が軽度又は中等度であった〔MLN0002SC-3031 中間解析（5.3.5.4-3）Table 15.3.1.11〕。

過敏症関連事象の発現頻度は低かった。最もよくみられた過敏症関連事象は末梢腫脹、末梢性浮腫、結膜炎及び発疹であり、いずれも発現頻度は 1%以下であった〔MLN0002SC-3031 中間解析（5.3.5.4-3）Table 15.3.1.13.5.1〕。過敏症関連事象は、いずれも非重篤で程度は軽度又は中等度であった。アナフィラキシー又は高度のアレルギー反応もみられなかった。注射部位反応関連事象の発現頻度は 2.4%であり、主な注射部位反応関連事象は、注射部位紅斑、注射部位疼痛及び注射部位そう痒感であった〔MLN0002SC-3031 中間解析（5.3.5.4-3）Table 15.3.1.13.4.1〕。注射部位反応関連事象は、ほとんどが程度は軽度であり、治験薬の投与中止に至った有害事象又は投与レジメンの変更に至った有害事象はみられなかった。

SC-3031 試験における肝障害関連事象を SOC 別、HLT 別及び PT 別に MLN0002SC-3031 中間解析（5.3.5.4-3）Table 15.3.1.13.7 に、また、治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された肝障害関連事象を Table 15.3.1.14.7 に示した。肝酵素の上昇等を含む肝障害関連事象の発現頻度は 2.9%であった。これらの肝障害関連事象の程度は、ほとんどが軽度又は中等度であり、治験薬（盲検下）との因果関係は「関連なし」であった。重篤な有害事象及び Hy's Law の基準に合致した症例もみられなかった。

データカットオフ日時点で、死亡例及び PML 関連事象はみられなかった。

2.5.5.7 健康被験者（併合解析 3）

本剤を単回で SC 投与された健康被験者における安全性は、第 1 相薬物動態試験の 5 試験（SC_101 試験、SC-1017 試験、SC-1018 試験、SC-1021 試験及び SC-1022 試験）の併合データを用いて検討した。併合解析 3 の例数は 390 例であった〔ISS（Phase 1）（5.3.5.3-2）Table 1.3.3〕。

併合解析 3 の有害事象の発現頻度は 70.3%であった〔ISS（Phase 1）（5.3.5.3-2）Table 2.3.1〕。発現頻度が 2%以上であった有害事象は、注射部位疼痛、頭痛、注射部位紅斑、注射部位硬結、体重増加、悪心、上咽頭炎、上気道感染、腹痛、背部痛、浮動性めまい及び四肢痛であった〔ISS（Phase 1）（5.3.5.3-2）Table 2.3.1.4〕。

併合解析 3 で死亡例はみられなかった〔ISS（Phase 1）（5.3.5.3-2）Table 2.3.1〕。重篤な有害事象は 3 例（0.8%）にみられ〔ISS（Phase 1）（5.3.5.3-2）Table 2.3.6.1〕、内訳は腹痛、肺炎、並びに腓骨骨折及び脛骨骨折が各 1 例であり、いずれも発現頻度は 1%未満であった。

併合解析 3 における感染症関連事象の発現頻度は 11.5%であった。〔ISS（Phase 1）（5.3.5.3-2）Table 2.3.7.2〕。発現頻度が高かった感染症関連事象は、上咽頭炎（2.6%）、上気道感染（2.6%）及びウイルス感染（1.3%）であった。その他の感染症関連事象の発現頻度は、すべて 1%未満であった。感染症関連事象の程度は、肺炎 1 例（高度かつ重篤）を除き、いずれも軽度又は中等度であった〔ISS（Phase 1）（5.3.5.3-2）Table 2.3.4.1〕。

併合解析 3 における過敏症関連事象の発現頻度は 3.8%であった〔ISS（Phase 1）（5.3.5.3-2）Table 2.3.7.4〕。過敏症関連事象の程度は、すべて軽度又は中等度であった〔ISS（Phase 1）（5.3.5.3-2）Table 2.3.4.1〕。高度の過敏症関連事象及びアナフィラキシー反応はみられなかった。

併合解析 3 における注射部位反応関連事象の発現頻度は 47.4%であった〔ISS（Phase 1）（5.3.5.3-2）Table 2.3.7.5〕。発現頻度が高かった注射部位反応関連事象は、注射部位疼痛（44.1%）、注射部位紅斑（4.4%）及び注射部位硬結（3.8%）であった。注射部位反応関連事象の大部分は注射部位の疼痛によるものであったため、注射部位反応関連事象の発現頻度は、SC-3027 試験及び SC-3030 試験単独又は併合解析 1 及び併合解析 2 に比べ、併合解析 3 で高かった。これは、併合解析 3 に含まれる被験者の大部分で、疼痛評価尺度を用いた疼痛評価により有害事象が積極的に収集されたためと考えられた（2.7.4.2.1.6 (6)）。大部分の疼痛の事象は腹部、腕及び大腿部の注射部位に発現した。程度はほとんどが軽度であり、関連症状を伴わず、注射直後に発現し短期間で消失したことから、過敏症反応である可能性は低かった。いずれの事象も治験薬投与レジメンの変更なく回復した。高度又は重篤な有害事象はみられなかった。

併合解析 3 では、1 例（0.3%）に肝障害関連事象としてアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加がみられた〔ISS（Phase 1）（5.3.5.3-2）Table 2.3.7.3〕。本事象は非重篤で程度は軽度であり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

併合解析 3 においても PML 関連事象はみられなかった。

2.5.5.8 日本人における安全性

2.5.5.8.1 比較的よくみられる有害事象（SC-3027 試験日本人部分集団及び SC-3030 試験日本人潰瘍性大腸炎患者）

SC-3027 試験の「安全性データの解析対象集団」のうち、日本人部分集団において、有害事象は、プラセボ群で 10 例（100.0%）、本剤群で 9 例（90.0%）及び IV 群で 2 例（100.0%）にみられた。多くみられた有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上）は、上咽頭炎、潰瘍性大腸炎、痔核、頭痛、注射部位反応及びインフルエンザであった。本剤群で 2 例以上発現した有害事象は、上咽頭炎（4 例）、注射部位反応（2 例）及びインフルエンザ（2 例）であった（表 2.7.4.2-26）。また、本剤群で多くみられた有害事象の SOC（本剤群で 2 例以上）は、「感染症および寄生虫症」（8 例）、「皮膚および皮下組織障害」（5 例）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（3 例）、「傷害、中毒および処置合併症」（3 例）及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（3 例）、「胃腸障害」（2 例）及び「筋骨格系および結合組織障害」（2 例）であった。有害事象の程度は、大部分が軽度又は中等度であった。高度の有害事象は、プラセボ群 1 例にみられた潰瘍性大腸炎のみであった。本剤群及び IV 群では、高度の有害事象はみられなかった〔SC-3027 日本人部分集団解析（5.3.5.4-1）Table 15.3.1.11J〕。治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象は、プラセボ群で 4 例（40.0%）、本剤群で 3 例（30.0%）及び IV 群で 1 例（50.0%）にみられた。本剤群で 2 例以上発現した治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象は注射部位反応（2 例）であった（表 2.7.4.2-27）。

SC-3030 試験の日本人潰瘍性大腸炎患者において、有害事象は 30 例（73.2%）にみられた。日本人潰瘍性大腸炎患者で発現頻度が高かった有害事象（発現頻度 5%以上）は、上咽頭炎（24.4%）、潰瘍性大腸炎（7.3%）、注射部位反応（7.3%）、インフルエンザ（7.3%）及び高血圧（7.3%）であった。最も発現頻度が高かった有害事象の SOC は、「感染症および寄生虫症」（53.7%）であった。有害事象の程度は、大部分が軽度又は中等度であった。高度の有害事象は、潰瘍性大腸炎 1 例のみであった〔SC-3030 日本人部分集団解析（5.3.5.4-2）Table 15.3.1.11J〕。治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象は 11 例（26.8%）にみられた。2 例以上発現した治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象は上咽頭炎（4 例）及び注射部位反応（3 例）であった。最も発現頻度が高かった治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象の SOC は、「感染症および寄生虫症」（14.6%）であった（表 2.7.4.2-30）。

2.5.5.8.2 死亡、その他の重篤な有害事象（SC-3027 試験日本人部分集団及び SC-3030 試験日本人潰瘍性大腸炎患者）

SC-3027 試験の「安全性データの解析対象集団」のうち、日本人部分集団において、死亡に至った有害事象はみられなかった。重篤な有害事象は 3 例（13.6%）にみられた。内訳は、潰瘍性大腸炎 2 例（プラセボ群及び IV 群で各 1 例）及び扁桃炎 1 例（本剤群）であった（表 2.7.4.2-28）。このうち、IV 群の潰瘍性大腸炎 1 例は、治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された〔SC-3027 日本人部分集団解析（5.3.5.4-1）Table 15.3.1.10J〕（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個別の詳細は表 2.7.6.7-37 参照）。

SC-3030 試験の日本人潰瘍性大腸炎患者では、死亡に至った有害事象はみられなかった。重篤な有害事象は、潰瘍性大腸炎 3 例及び急速進行性糸球体腎炎 1 例にみられた（表

2.7.4.2-31）。いずれの事象も治験薬との因果関係は「関連なし」であった（重篤な有害事象の個別の詳細は MLN0002SC-3030 Interim CSR（5.3.5.2-1）Section 15.3.3.1 参照）。

2.5.5.8.3 治験薬の投与中止に至った有害事象（SC-3027 試験日本人部分集団及び SC-3030 試験日本人潰瘍性大腸炎患者）

SC-3027 試験の「安全性データの解析対象集団」のうち、日本人部分集団でみられた治験薬の投与中止に至った有害事象は、IV 群 1 例にみられた潰瘍性大腸炎のみであった〔SC-3027 日本人部分集団解析（5.3.5.4-1）Table 15.3.1.6.1J〕。

SC-3030 試験の日本人潰瘍性大腸炎患者でみられた治験薬の投与中止に至った有害事象は、潰瘍性大腸炎 1 例及び急速進行性糸球体腎炎 1 例であった〔SC-3030 日本人部分集団解析（5.3.5.4-2）Table 15.3.1.6.1J〕。これらはいずれも重篤な有害事象であった。

2.5.5.8.4 特に注目すべき有害事象（SC-3027 試験日本人部分集団及び SC-3030 試験日本人潰瘍性大腸炎患者）

（1）感染症関連事象

感染症関連事象は、潜在する事象を幅広く特定するために、SOC が「感染症および寄生虫症」に該当する有害事象のすべてを対象とした。

SC-3027 試験の「安全性データの解析対象集団」のうち、日本人部分集団において、感染症関連事象はプラセボ群 4 例（40.0%）、本剤群 8 例（80.0%）及び IV 群 1 例（50.0%）にみられた。感染症関連事象のうち、最も多くみられた有害事象の HLT は「上気道感染」であり、プラセボ群 4 例（40.0%）、本剤群 4 例（40.0%）及び IV 群 1 例（50.0%）にみられた。また、いずれかの投与群で 2 例以上にみられた感染症関連事象（PT）は、上咽頭炎〔プラセボ群 4 例（40.0%）、本剤群 4 例（40.0%）及び IV 群 1 例（50.0%）〕及びインフルエンザ〔プラセボ群 0 例、本剤群 2 例（20.0%）及び IV 群 0 例〕であった〔SC-3027 日本人部分集団解析（5.3.5.4-1）Table 15.3.1.13.2.1J〕。感染症関連事象の程度はいずれも軽度又は中等度であった。治験薬との因果関係が「関連あり」である感染症関連事象はプラセボ群でみられた上咽頭炎 3 例のみであり、本剤群及び IV 群ではみられなかった〔SC-3027 日本人部分集団解析（5.3.5.4-1）Table 15.3.1.14.2J〕。感染症関連の重篤な有害事象は、本剤群 1 例（扁桃炎）にみられた。本事象は、程度は中等度、治験薬との因果関係は「関連なし」、転帰は回復であった。感染症関連事象のうち、治験薬の投与中止に至った有害事象はみられなかった。

SC-3030 試験の日本人潰瘍性大腸炎患者において、感染症関連事象は 22 例（53.7%）にみられた。多くみられた感染症関連事象（2 例以上）は、上咽頭炎（10 例）、インフルエンザ（3 例）、口角口唇炎（2 例）、帯状疱疹（2 例）、口腔ヘルペス（2 例）及び上気道感染（2 例）であった〔SC-3030 日本人部分集団解析（5.3.5.4-2）Table 15.3.1.13.2.1J〕。感染症関連事象の程度はいずれも軽度又は中等度であった。治験薬との因果関係が「関連あり」である感染症関連事象は 6 例（14.6%）にみられた。そのうち 2 例以上にみられた有害事象は上咽頭炎（4 例）であった〔SC-3030 日本人部分集団解析（5.3.5.4-2）Table 15.3.1.14.2J〕。感染症関連の重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象はみられなかった。

（2）悪性腫瘍関連事象

悪性腫瘍関連事象は、潜在する事象を幅広く特定するために、SOC が「良性、悪性、および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」である有害事象のすべてを対象とした。

SC-3027 試験の「安全性データの解析対象集団」のうち、日本人部分集団において、悪性腫瘍関連事象はみられなかった〔SC-3027 日本人部分集団解析（5.3.5.4-1）Table 15.3.1.13.1J〕。

SC-3030 試験の日本人潰瘍性大腸炎患者では、悪性腫瘍関連事象はみられなかった〔SC-3030 日本人部分集団解析（5.3.5.4-2）Table 15.3.1.13.1J〕。

（3）過敏症関連事象（注射部位反応関連事象を含む）

① 過敏症関連事象

過敏症関連事象は、潜在する事象を幅広く特定するために、MedDRA 標準検索式「アナフィラキシー／アナフィラキシー様ショック状態（広域）」、「血管浮腫（広域）」及び「過敏症（広域）」に該当する有害事象を対象とした。

SC-3027 試験の「安全性データの解析対象集団」のうち、日本人部分集団において、過敏症関連事象は、本剤群 5 例及び IV 群 1 例にみられた〔SC-3027 日本人部分集団解析（5.3.5.4-1）Table 15.3.1.13.5J〕。いずれも程度は軽度又は中等度であり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象はみられなかった。アナフィラキシー又は高度のアレルギー反応の症例もみられなかった。

SC-3030 試験の日本人潰瘍性大腸炎患者において、過敏症関連事象は 11 例（26.8%）にみられた〔SC-3030 日本人部分集団解析（5.3.5.4-2）Table 15.3.1.13.4J〕。程度はいずれも軽度又は中等度であった。そのうち、治験薬との因果関係は「関連あり」の有害事象は 3 例（7.3%）にみられた。内訳は、口内炎、そう痒症、紅斑性皮疹及び斑状皮疹各 1 例（そう痒症と紅斑性皮疹は同一症例で発現）であった〔SC-3030 日本人部分集団解析（5.3.5.4-2）Table 15.3.1.14.4J〕。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象はみられなかった。アナフィラキシー又は高度のアレルギー反応の症例もみられなかった。

② 注射部位反応関連事象

注射部位反応関連事象は、潜在する事象を幅広く特定するために、HLT が「注射部位反応」である有害事象を対象とした。

SC-3027 試験の「安全性データの解析対象集団」のうち、日本人部分集団において、注射部位反応関連事象は本剤群 2 例（注射部位反応 2 例）にみられた〔SC-3027 日本人部分集団解析（5.3.5.4-1）Table 15.3.1.13.4J〕。いずれも程度は軽度又は中等度であり、治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象はみられなかった。

SC-3030 試験の日本人潰瘍性大腸炎患者において、注射部位反応関連事象は 3 例（7.3%）にみられた（いずれも注射部位反応）〔SC-3030 日本人部分集団解析（5.3.5.4-2）Table 15.3.1.13.3J〕。いずれも程度は軽度又は中等度であり、治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象はみられなかった。

（4）肝障害関連事象

肝障害関連事象は、潜在する事象を幅広く特定するために、MedDRA 標準検索式「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸（広域）」、「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害（広域）」、「非感染性肝炎（広域）」、「肝臓関連臨床検査、徴候および症状（狭域）」及び「肝感染（広域）」に該当する有害事象を対象とした。

SC-3027 試験の「安全性データの解析対象集団」のうち、日本人部分集団において、肝障害関連事象は IV 群 1 例（肝機能異常）にみられた〔SC-3027 日本人部分集団解析（5.3.5.4-1）Table 15.3.1.13.7J〕。程度は軽度であり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象はみられなかった。

SC-3030 試験の日本人潰瘍性大腸炎患者では、肝障害関連事象はみられなかった〔SC-3030 日本人部分集団解析（5.3.5.4-2）Table 15.3.1.13.6J〕。

（5）PML 関連事象

PML の潜在的なリスクは、PML のリスク最小化計画（RAMP プログラム）により、本剤の臨床試験で監視した。潜在的な PML 関連事象を幅広く特定するために、PT が「ヒトポリオーマウイルス感染」、「JC ウイルス感染」、「白質脳症」、「進行性多巣性白質脳症」、「CSF 中 JC ウイルス検査陽性」、「ポリオーマウイルス検査陽性」及び「JC ポリオーマウイルス検査陽性」に該当する有害事象のすべてを対象とした。

SC-3027 試験の「安全性データの解析対象集団」のうち、日本人部分集団において、PML 関連事象はみられなかった〔SC-3027 日本人部分集団解析（5.3.5.4-1）Table 15.3.1.13.6J〕。

SC-3030 試験の日本人潰瘍性大腸炎患者では、PML 関連事象はみられなかった〔SC-3030 日本人部分集団解析（5.3.5.4-2）Table 15.3.1.13.5J〕。

2.5.5.8.5 日本人部分集団と全集団の安全性成績の一貫性

SC-3027 試験全体、並びに併合解析 1 及び併合解析 2 において発現頻度が高かった有害事象は、潰瘍性大腸炎、クローン病、上咽頭炎、上気道感染、頭痛及び関節痛であり（2.7.4.2.1.7（1））、SC-3027 試験の日本人部分集団及び SC-3030 試験の日本人潰瘍性大腸炎患者で多くみられた有害事象は、これら全体的な有害事象の傾向と大きく異なるものではなかった。

治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、特に注目すべき有害事象については、SC-3027 試験の日本人部分集団及び SC-3030 試験の日本人潰瘍性大腸炎患者での発現が少なく、傾向の分析は困難であったが、SC-3027 試験全体、並びに併合解析 1 及び併合解析 2 の結果と比較して、日本人特有の安全性の懸念はみられなかった。

以上のことから、日本人部分集団の安全性プロファイルは、全集団の安全性プロファイルと大きな違いはみられなかった。

2.5.5.8.6 デバイス切替え時の有害事象（SC-3030 試験日本人潰瘍性大腸炎患者）

SC-3030 試験で PFS+NSD 又は PFS+AI による投与を 1 回以上受けた日本人潰瘍性大腸炎患者 22 例（SAS_S-UC、PFS+NSD 群 12 例及び PFS+AI 群 10 例）における、デバイス切替え前後 8 週間及びデバイス切替え前後 16 週間の有害事象について検討した。

2.5.5.8.6.1 デバイス切替え前後 8 週間の有害事象

PFS+NSD 群では、デバイス切替え前 8 週間及びデバイス切替え後 8 週間で各 2 例（16.7%）に有害事象がみられた。PFS+AI 群では、デバイス切替え前 8 週間及びデバイス切替え後 8 週間でそれぞれ 3 例（30.0%）及び 2 例（20.0%）に有害事象がみられた。

過敏症関連事象は、デバイス切替え後 8 週間で PFS+NSD 群 1 例（季節性アレルギー）及び PFS+AI 群 1 例（好酸球増加症）にみられたが、いずれの有害事象も程度は軽度、非重篤で治験薬との因果関係は「関連なし」と判断され、治験薬に対する処置なく回復した。

デバイス切替え前後 8 週間では、PFS+NSD 群及び PFS+AI 群のいずれも治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び注射部位反応関連事象はみられなかった。

2.5.5.8.6.2 デバイス切替え前後 16 週間の有害事象

PFS+NSD 群では、デバイス切替え前 16 週間及びデバイス切替え後 16 週間で各 4 例（33.3%）に有害事象がみられた。PFS+AI 群では、デバイス切替え前 16 週間及びデバイス切替え後 16 週間でそれぞれ 6 例（60.0%）及び 4 例（40.0%）に有害事象がみられた。

治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象は、デバイス切替え後 16 週間で PFS+AI 群 2 例（上咽頭炎及び大腸腺腫）にみられた。これらの有害事象の程度はいずれも軽度であった。

重篤な有害事象は、デバイス切替え後 16 週間で PFS+AI 群 1 例（潰瘍性大腸炎）にみられたが、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された〔当該事象の詳細は MLN0002SC-3030 CSR Addendum-2（5.3.5.2-3）Section 2.2.7.3.2 参照〕。

デバイス切替え前後 16 週間では、PFS+NSD 群及び PFS+AI 群のいずれも治験薬の投与中止に至った有害事象及び注射部位反応関連事象はみられなかった。

以上の結果から、デバイス切替え前後 8 週間及びデバイス切替え前後 16 週間で有害事象の発現頻度に大きな違いはみられず、デバイス切替えによる安全性の明らかな懸念は示唆されなかった。

2.5.5.9 免疫原性の評価：第 3 相試験における本剤投与後の AVA 解析結果

SC-3027 試験のデータを対象に、治験中の各時点における AVA 陽性化及び中和抗体について評価した。SC-3027 試験又は SC-3031 試験の終了後、SC-3030 試験に移行した被験者では、AVA 及び中和抗体の評価は 16 週間ごとに治験薬の投与前に行った。SC-3030 試験は現在実施中であり、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点のカットオフデータを用いて評価を行い、その結果を以下に記載する。SC-3030 試験の免疫原性のデータは母集団薬物動態解析にも用いた。免疫原性の詳細は 2.7.4.4.3 に示した。

本剤による維持期の AVA 陽性率は 6%であり、本剤群と IV 群で同程度であった。本剤群の 106 例のうち、6 例（6%）で AVA の発現がみられた。6 例中、持続性陽性例が 4 例、中和抗体陽性例が 3 例認められた。MLN0002 IV 製剤の臨床試験でみられたように、導入期に本剤を 2 回のみ投与し維持期でプラセボ群に割り付けられた被験者では、維持期も継続的に本剤を投与された被験者と比較して、AVA の陽性率が高い傾向がみられた。導入期及び維持期

に MLN0002 を投与された被験者（本剤群及び IV 群のいずれも 6%）と比較して、維持期にプラセボ群に割り付けられた被験者では、56 例のうち 17 例（30%）で AVA の発現が認められた（2.7.2.4.1.1）。

AVA の陽性率が高いと注射部位反応関連事象又は過敏性反応も多く発現するといった傾向はみられなかった。過敏症関連事象又は注射部位反応関連事象がみられた被験者に、持続性陽性率又は中和抗体陽性を示した被験者はいなかった。一過性陽性例であった 1 例のみで注射部位反応がみられた。

2.5.5.10 特別な患者集団及び状況下における安全性の評価

2.5.5.10.1 内因性要因及び外因性要因

併合解析 1 及び併合解析 2 のデータを用いて、内因性要因及び外因性要因別の安全性の解析を行った。

2.5.5.10.1.1 内因性要因

併合解析 1 及び併合解析 2 のデータを用いて、年齢、人種、性別及び BMI の内因性要因別に安全性の解析を行った（2.7.4.5.1）。内因性要因の各部分集団において、発現頻度が 2%以上の有害事象について検討した。年齢、人種、性別及び BMI に関する部分集団解析では、MLN0002 IV 製剤の既知の安全性プロファイルと比べ、臨床的に意味のある違いはみられなかった。ただし、「65 歳以上」の層のように被験者数が少ない部分集団では、MLN0002 IV 製剤の安全性プロファイルとの十分な比較が困難であった。

2.5.5.10.1.2 外因性要因

併合解析 1 及び併合解析 2 のデータを用いて、試験実施地域（北米、南米、西／北ヨーロッパ、中央ヨーロッパ、東ヨーロッパ、及びアフリカ／アジア／オーストラリア）、抗 TNFα 抗体治療歴の有無及び抗 TNFα 抗体治療失敗歴の有無の外因性要因別に安全性の解析を行った（2.7.4.5.2）。抗 TNFα 抗体治療歴の有無別及び抗 TNFα 抗体治療失敗歴の有無別については、各部分集団における発現頻度が 3%以上の有害事象について検討した。試験実施地域の外因性要因、抗 TNFα 抗体治療歴の有無及び抗 TNFα 抗体治療失敗歴の有無に関する部分集団解析では、MLN0002 IV 製剤の既知の安全性プロファイルと比べ、臨床的に意味のある違いはみられなかった。

2.5.5.11 妊娠及び授乳時の使用

本剤の臨床試験では、妊婦又は授乳婦は組み入れられていないことから、本剤の妊婦及び授乳婦への影響についての情報は限られている。本剤の臨床試験では、被験者の妊娠が判明した時点で速やかに試験を中止するとともに、妊娠例の追跡調査を行っており、これまでに計 4 例の妊娠例が報告されている（詳細は 2.7.4.5.4.2 参照）。

MLN0002 IV 製剤の非臨床試験として実施した、ウサギ及びサルを用いた生殖発生毒性試験では、MLN0002 の静脈内投与による胎児への影響はみられなかった。妊婦に対する MLN0002 の影響を評価した臨床試験成績は得られていない。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日現在、MLN0002

IV 製剤の子宮内の胎児への影響を明らかにするのに役立つ可能性がある非介入観察研究（Entyvio Pregnancy Exposure Registry）を MLN0002 IV 製剤の海外既承認国で実施中である。

また、MLN0002 はヒトの乳汁中で検出されているが、乳児への影響は不明である。したがって、授乳中の女性に MLN0002 を投与する際は、母親への治療上の有益性と乳児への潜在的なリスクを考慮する必要がある。

なお、乳汁のみの授乳試験（[redacted]）では、乳汁中に含まれる MLN0002 濃度及びそれによる乳児の曝露量に関する情報が得られ、以下の情報が企業中核データシート（CCDS）に追加された。

[redacted]

2.5.5.12 市販後データ

本剤は、2022 年 5 月 19 日時点で、欧州、英国、オーストラリア及びカナダを含む世界 44 ヵ国において、中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎又はクローン病を有する成人患者に対する維持療法の治療薬として販売許可を取得している。本項では、最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER、調査単位期間：2021 年 5 月 20 日～2022 年 5 月 19 日）に基づき、本剤及び MLN0002 IV 製剤を含む MLN0002 の市販後の使用経験について記載する。

また、MLN0002 IV 製剤の大規模な長期投与試験である C13008 試験は、対象被験者 2243 例のうち 25%が 6 年以上にわたって MLN0002 IV 製剤の Q4W 投与を受けたことから、その試験成績も本項に含めた。C13008 試験の広範な臨床使用経験は、特に本剤 108 mg の Q2W 投与でのトラフ値が 52 週を超えて保持された場合の本剤の安全性をサポートするものである（薬物動態については 2.7.2 を参照のこと）。

2.5.5.12.1 MLN0002 の市販後使用経験

全世界における MLN0002 IV 製剤の最初の承認日（国際誕生日：2014 年 5 月 20 日）以降の MLN0002 の市販後累計曝露量は、2022 年 5 月 19 日時点で 1,009,237 人年と推定されている〔PBRER（5.3.6-1）〕。

2022 年 5 月 19 日までに集積された MLN0002 の市販後の副作用発現状況を表 2.7.4.6-1 に示した。

また、MLN0002 IV 製剤の世界初の承認以降、市販後の条件下での新たな安全性情報は企業中核データシート（CCDS）に反映されてきた。各国の添付文書情報は、CCDS を基に最新化されている。

以下のとおり、重要な安全性最新情報は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付で CCDS に反映されており、それを基に各国の Entyvio（一般名 ベドリズマブ）点滴静注用製剤及び皮下注用製剤の添付文書情報が、各国規制当局との協議等を踏まえ、必要に応じて改訂されている。

なお、CCDS は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日付のものが最新版であるが、安全性情報は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日付の CCDS から変更されていない。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日改訂：

1. [redacted]

2. [redacted]

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日改訂：

1. [redacted]

2. [redacted]

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日改訂：

1. [redacted]

2. [redacted]

3. [redacted]

4. [redacted]

2.5.5.12.2 C13008 試験（MLN0002 IV 製剤の海外第 3 相長期投与試験）

C13008 試験は、潰瘍性大腸炎又はクローン病の成人患者を対象に MLN0002 IV 製剤の長期投与時の安全性を検証する目的で実施され、すべての被験者が MLN0002 IV 製剤の Q4W 投与を受けた。C13008 試験における安全性成績[2]について以下に要約した。

本治験では 2243 例が組み入れられ、内訳は潰瘍性大腸炎患者が 894 例、クローン病患者が 1349 例であった。全体の 55%の被験者が TNF failure であった。治験を中止した被験者は 1477 例（66%）であり、主な中止理由は、有効性の欠如（28%）、有害事象（16%）及び自発的な中止（16%）であった。

組み入れられた被験者 2243 例の曝露期間は、先行試験における投与期間も含めると、被験者の 60%で 2 年以上、52%で 3 年以上、25%で 6 年以上であり、潰瘍性大腸炎患者の 5 例（1%未満）は 9.5 年以上であった。

以下に示す有害事象の解析結果は、先行試験での MLN0002 IV 製剤の初回投与からの累積結果であり、MLN0002 IV 製剤の全曝露期間を対象としている。

C13008 試験では、組み入れられた潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者の合計 2243 例のうち、2125 例（95%）に有害事象がみられた。発現頻度が高かった有害事象の SOC は、「胃腸障害」（71%）及び「感染症および寄生虫症」（68%）であった。発現頻度が高かった有害事象は、鼻咽頭炎[4]（26%）、関節痛（22%）、クローン病（21%）、頭痛（20%）、腹痛（19%）及び上気道感染（17%）であった。SOC「感染症および寄生虫症」で最もよくみられた有害事象の HLT は「上気道感染」（45%）、次いで「腹部および消化管感染」（17%）であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象で発現頻度が高かったのは、クローン病患者にみられたクローン病（8%）（108/1349 例）及び潰瘍性大腸炎患者にみられた潰瘍性大腸炎（9%）

[4] MedDRA/J ver 21.0では上咽頭炎に相当。

（79/894 例）であった。治験薬の投与中止に至ったその他の有害事象の発現頻度は、全体及び各投与群のいずれにおいても 1%未満であった。

重篤な有害事象は 825 例（37%）にみられた。重篤な有害事象で発現頻度が高かったのは、クローン病（10%）及び潰瘍性大腸炎（5%）であった。発現頻度が 1%以上であったその他の重篤な有害事象は、腹痛（2%）、小腸閉塞（1%）及び肛門膿瘍（1%）であった。

発現頻度が高かった感染症関連事象は、鼻咽頭炎（26%）、上気道感染（17%）、副鼻腔炎（11%）、胃腸炎（10%）及び気管支炎（10%）であった。治験薬との因果関係が「関連あり」である感染症関連事象は、鼻咽頭炎（5%）、上気道感染（4%）、気管支炎（2%）、副鼻腔炎（2%）、尿路感染（2%）、帯状疱疹（1%）及びインフルエンザ（1%）であった。感染症関連の重篤な有害事象の発現頻度は全体の 9%、潰瘍性大腸炎患者の 7%であり、SOC が「感染症および寄生虫症」における個々の重篤な有害事象の発現頻度は、肛門膿瘍（クローン病患者で 2%）を除き、1%未満であった。

悪性腫瘍関連事象（SOC「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）」に該当する有害事象）の発現頻度は 7%であった。この SOC 内の有害事象（HLT、PT 別）は、PT 皮膚乳頭腫を除き、潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者のいずれも発現頻度は 1%未満であった。SOC が「肝胆道系障害」の有害事象は、潰瘍性大腸炎患者の 3%にみられ、発現頻度は胆石症を除き、いずれも 1%未満であった。胆石症はクローン病患者の 1%にみられた。

発現頻度が高かった過敏症関連事象は、発疹及びそう痒症であった（それぞれ潰瘍性大腸炎患者で 7%及びクローン病患者で 4%）。全般的に悪性腫瘍関連事象の発現頻度は低く、皮膚乳頭腫を除き、その他の悪性腫瘍関連事象の発現頻度は 1%未満であり、問題となるような傾向は認められなかった。SOC が「肝胆道系障害」の有害事象の発現頻度はほとんどが 1%未満であり、投与期間が長くなるにつれ肝障害関連事象の発現頻度が高くなることはなかった。治験期間中に Hy's Law の基準に合致した症例又は PML の症例は報告されなかった。

潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者において、MLN0002 IV 製剤の長期投与時の安全性プロファイルは許容可能であることが C13008 試験で示された。

以上のことから、潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者において、本剤の長期投与時にベネフィットは維持され、安全性は許容できると考えられた。MLN0002 IV 製剤 300 mg の Q4W による長期投与の安全性及び忍容性は良好であった。MLN0002 IV 製剤の Q4W 投与時に達成した C_{trough} 曝露量は、本剤の Q2W 投与後の C_{trough} 曝露量と類似していることから、本剤の Q2W 投与の安全性は C13008 試験の試験成績からも裏付けられると考える。

2.5.5.13 参考文献

[1] エンタイビオ®点滴静注用 300 mg 製造販売承認申請書添付資料 CTD M2.7.6.10
[2] エンタイビオ®点滴静注用 300 mg 製造販売承認事項一部変更承認申請書添付資料 CTD M2.7.6.5

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

潰瘍性大腸炎は、クローン病と並ぶ代表的な炎症性腸疾患であり、大腸粘膜に限定した炎症を特徴とする。活動期の主な症状は、慢性の血便や粘血便、頻回の下痢、腹痛といった消化器症状の他、発熱、倦怠感、体重減少、貧血等の全身症状、その他に関節炎、壊疽性膿皮症等の腸管外合併症がみられ、寛解と再燃を繰り返す。潰瘍性大腸炎は、10 代又は若年成人期にその診断を受ける場合が多く、これらの病態による若年層患者の QOL 低下は深刻である。

2.5.6.1.2 現行の治療

潰瘍性大腸炎の治療目標は寛解を導入し維持することである。さらに可能であれば、ステロイド不使用状態で寛解を維持し、粘膜治癒の導入及び維持とともに、合併症や入院、手術の必要性を低減することも望まれる。潰瘍性大腸炎における治療アプローチは、疾患活動性、病変部位及びその範囲に基づいて決定され、軽症の場合には主に抗炎症薬が使用されるが、重症度が高くなるほど強力な治療法が選択される等、治療は段階的に進められる。

炎症性腸疾患に用いられる既存の薬物治療には、経口 5-ASA、ステロイド及び免疫調節薬（AZA、6-メルカプトプリン及びメトトレキサート等）がある。また、最近では、潰瘍性大腸炎の治療薬として経口薬であるヤヌスキナーゼ阻害薬（トファシチニブ）が承認を取得している。さらに、炎症性腸疾患治療用の生物学的製剤では、抗 TNFα 抗体（インフリキシマブ、アダリムマブ、セルトリズマブ[1]等）、抗インターロイキン抗体（ウステキヌマブ等）、及び抗インテグリン抗体（ナタリズマブ[1]、ベドリズマブ等）が承認されている。

2.5.6.2 ベネフィット

SC-3027 試験は、中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎を有し MLN0002 IV 製剤による導入療法で改善が認められた患者を対象に、維持療法としての本剤の有効性及び安全性を検討した試験であり、MLN0002 IV 製剤の有効性及び安全性を検討した C13006 試験の維持期を模した試験デザインで実施した。SC-3027 試験では組み入れられた全被験者に従来療法（ステロイドや免疫調節薬）又は抗 TNFα 抗体による治療での治療失敗歴があり、MLN0002 IV 製剤で承認されている効能・効果における対象患者の記載と一貫している。

国際共同、多施設、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、MLN0002 IV 製剤参照試験の SC-3027 試験では、主要評価項目の 52 週目寛解率において本剤のプラセボに対する統計学的に有意かつ臨床的にも意義のある優越性が示されており、維持療法として本剤 108 mg を Q2W 投与したときの有効性が検証された。52 週目寛解率は本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 46.2%及び 14.3%（p<0.001）であった。また、IV 群では 42.6%であった。

さらに、SC-3027 試験の副次評価項目である 52 週目粘膜治癒率及び持続改善率においても統計学的に有意な治療効果の差が認められた（p<0.001）（2.7.3.2.1.2）。持続寛解率及びス

[1] 炎症性腸疾患の適応症は国内未承認

テロイドフリー寛解率では、統計学的な有意差はみられなかったものの、本剤群がプラセボ群を上回り臨床的に意義のある治療効果の差が認められた。また、維持期の 80%以上の来院日で寛解を認めた被験者の割合においても本剤群がプラセボ群を上回っていた〔p<0.001（参考値）〕。

SC-3027 試験では、QOL、炎症マーカー、入院や手術といった疾患関連イベントの評価を含む複数の副次及び探索的評価項目においてもプラセボ群に比べ本剤群で優れた結果が得られており、有効性に関して結果の一貫性が認められた。さらに、TNF naive/failure 等の重要な部分集団においても、主要及び副次評価項目における有効性が示された。この一貫した本剤の有効性成績は、本剤の維持療法としての有効性を支持するものである。

SC-3027 試験では、試験内での比較のため維持期に MLN0002 IV 製剤参照群を設定し、この参照群及び MLN0002 IV 製剤を評価した C13006 試験で示された有効性を基準として、SC-3027 試験で示された本剤の有効性との比較検討も行った。統計学的な比較は行わなかったものの、両試験の複数の評価項目において本剤の有効性は MLN0002 IV 製剤を投与したときと同程度であり、本剤と MLN0002 IV 製剤の治療効果が一貫していることを支持していた。

SC-3027 試験及び SC-3030 試験で得られた、本剤投与開始前に受けた MLN0002 IV 製剤の投与回数が異なる被験者の有効性データから、MLN0002 IV 製剤から本剤による治療へ移行しても、本剤投与開始前に受けた MLN0002 IV 製剤の投与回数とは関係なく、MLN0002 IV 製剤で得られた治療効果が維持されることも示された。

SC-3027 試験及び SC-3030 試験の併合解析からは、52 週目を超えて本剤を長期投与したときの有効性が継続して維持されることが示された。また、MLN0002 による治療を中断した被験者が本剤の投与により治療を再開した場合でも長期にわたる治療効果が得られた。

また、SC-3030 試験の日本人潰瘍性大腸炎患者において PFS から PFS+AI 又は PFS+NSD に切り替えたときの有効性を検討し、切替え前後で明らかな違いがみられないことが示されている。

結論として、本剤の治療効果は臨床的に有意義かつプラセボに対して統計学的に有意に優れるものであり、MLN0002 IV 製剤による維持療法の治療効果と同程度であるという実質的なエビデンスからも、本申請に提示するデータ全体が潰瘍性大腸炎の維持療法として本剤を長期投与することが有用であることを支持している。そしてこれは、本剤が MLN0002 による治療の新しい有用な選択肢となることを示している。

2.5.6.3 リスク

3 つの第 3 相試験（安全性データを試験内で記述的に比較するために MLN0002 IV 製剤参照群を設定し潰瘍性大腸炎患者を対象に行った評価試験の SC-3027 試験、クローン病患者を対象に継続中の SC-3031 試験、並びに SC-3027 試験及び SC-3031 試験から移行した被験者を対象に継続中の長期投与試験の SC-3030 試験）において安全性データの包括的な分析を行った。また、SC-3027 試験及び SC-3030 試験において本剤を投与した潰瘍性大腸炎患者を併合した解析（併合解析 1）、並びに同 2 試験において本剤を投与した潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者を併合した解析（併合解析 2）も実施した。さらに、本剤の安全性は、SC-3027 試験の参照群で報告された MLN0002 IV 製剤の安全性及び MLN0002 IV 製剤申請時に実施し

た C13006 試験での導入及び維持療法における安全性を基準にして評価した。これらの試験及び集積データについては 2.5.5 に概括した。

すべての有害事象、重篤な有害事象、治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象、有害事象の程度、治験薬投与の中止に至った有害事象及び安全性に関する臨床パラメーターについては、SC-3027 試験の本剤群と IV 群とで全体的に類似しており、併合解析の結果は SC-3027 試験の安全性評価結果及び MLN0002 IV 製剤の添付文書に記載されている安全性プロファイルと一貫していた。最も発現の多かった有害事象は治験対象疾患（SC-3027 試験の本剤群、IV 群及び併合解析 1 では潰瘍性大腸炎、併合解析 2 では潰瘍性大腸炎及びクローン病）であった。同様に、SC-3030 試験でも治験対象疾患である潰瘍性大腸炎及びクローン病の悪化が最も多く、ほとんどの有害事象は治験担当医師により治験薬との因果関係が「関連なし」と判断された。

重篤な有害事象及び治験薬投与の中止に至った有害事象の発現頻度は全体的に本剤群で低かった。重篤な有害事象及び治験薬投与の中止に至った有害事象についても、ほとんどが疾患の悪化であり、治験担当医師により治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。SC-3030 試験において、入院していたクローン病患者 1 例が肺塞栓症により死亡したが、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

SC-3027 試験の本剤群及び IV 群、併合解析 1 並びに併合解析 2 を含むすべての試験及び併合データにおいてよくみられた感染症関連事象は上咽頭炎及び上気道感染であった。SC-3030 試験における感染症関連事象の発現頻度は潰瘍性大腸炎患者（28.1%）及びクローン病患者（27.1%）で同程度であった。感染症関連事象で最も発現頻度が高かったのは上気道感染で、その発現頻度は潰瘍性大腸炎患者（15.4%）及びクローン病患者（12.6%）で同程度であった。感染症関連事象の有害事象の程度はほとんどが軽度又は中等度で、本剤の投与による感染症関連事象の重篤な有害事象の発現リスクの上昇はなかった。全体では、本剤の投与に伴う感染症関連事象の発現頻度及びその有害事象の種類は、SC-3027 試験の MLN0002 IV 製剤参照群と類似しており、C13006 試験で報告され MLN0002 IV 製剤の添付文書に反映された内容とも類似していた。

過敏症関連事象はすべての試験及び併合データにおいて報告されており、発現頻度が最も高かった過敏症関連事象の SOC は「皮膚および皮下組織障害」であった。よくみられた過敏症関連事象の有害事象は、発疹、湿疹及びそう痒症で、それら有害事象の程度はすべて軽度又は中等度で報告され、治験薬投与の中止に至った有害事象はなかった。本剤投与後に高度又は重篤な過敏症反応又はアナフィラキシーを発現した症例報告はなかった。本臨床プログラムにおいて本剤投与後に報告された過敏症関連事象は、MLN0002 IV 製剤の添付文書に記載済みの特定されたリスクと一貫している。

投与経路から考えて、SC 投与時の注射部位反応関連事象の発現が予想された。SC-3027 試験及び SC-3030 試験を併合した解析（併合解析 2）において注射部位反応関連事象の発現頻度は全体で 4.7%であり、クローン病患者（1.9%）と比べて潰瘍性大腸炎患者（4.2%）の方が高かった。注射部位関連事象の有害事象の程度はすべて軽度又は中等度で、重篤な有害事象はなく、かつ治験薬の投与中止又は用量の変更に至った有害事象もなかった。最終観察時点で注射部位関連事象の有害事象の転帰はすべて回復と判断された。本剤の投与による注射部位反応関連事象は、本剤の添付文書の副作用の項に記載する予定である。

SC 投与は、被験者又は被験者の介護者により行われた。来院時は医療従事者の監視下で投与し、それ以外は自宅で投与した。医療従事者の監視下及び自宅での投与における注射部位反応関連事象の発現頻度に差はなかった。試験期間中、投与デバイスの不具合情報を収集したが、その機能と関連する有害事象又はその他の問題はなかった。概して、この解析結果は、自宅での被験者による本剤投与の安全性を支持するものである。

SC-3027 試験における本剤群での AVA 陽性率は約 6%で、IV 群（6%）と同程度であった。AVA の発現に伴う過敏症関連事象又は注射部位反応関連事象の発現頻度の増加はなかった。過敏症関連事象又は注射部位反応関連事象を発現した被験者において、AVA の持続性陽性又は中和抗体陽性はみられなかったが、AVA の一過性陽性が認められた 1 例に注射部位反応関連事象が認められた。

現時点で、MLN0002 IV 製剤との比較において本剤が潰瘍性大腸炎患者又はクローン病患者における肝障害関連事象、悪性腫瘍関連事象及び PML 関連事象のリスクを増加させることを示唆するデータは得られていない。

SC-3031 試験におけるクローン病患者の盲検下での安全性データの評価からは、安全性に関する問題は特定されなかった。クローン病患者における注射部位反応関連事象の発現頻度は 2.4%であった。

健康被験者においては許容可能な安全性プロファイルが得られ（併合解析 3）、本剤の忍容性は良好であった。併合解析 3 では注射部位反応関連事象の発現頻度が最も高く、その多くは疼痛評価尺度を用いて評価した注射部位疼痛であった。

盲検下にある第 3 相試験の安全性データ評価は、治験依頼者から独立した組織であるデータ安全性モニタリング委員会（DSMB）を設置して行い、安全性に関する懸念事項を理由に治験実施計画書や治験実施の変更が勧告されることはなかった。

被験者の予定外の妊娠により得られた本剤の妊娠中の使用及び胎児の転帰に関するデータは限られているものの、安全性に関する問題は示されなかった。

SC-3027 試験の維持期における本剤の安全性プロファイルは、投与経路に関連した有害事象（Infusion reaction 及び注射部位反応）を除き、全体的に C13006 試験における MLN0002 IV 製剤の安全性プロファイルと概ね一致していた。

本剤 108 mg を Q2W 投与したときの血清中トラフ濃度は、MLN0002 IV 製剤 300 mg を Q4W 投与したときと同程度となる。大規模な長期投与試験である C13008 試験では、MLN0002 IV 製剤の Q4W 投与を受けた潰瘍性大腸炎患者又はクローン病患者 2243 例において 52 週以上にわたって血清中トラフ濃度が保持された場合の安全性が確認されており、その安全性データは、本剤 108 mg を Q2W 投与したときの血清中トラフ濃度が 52 週以上にわたって保持された場合の安全性の参考となるものである。

併合解析 1 から得た安全性データは C13008 試験の潰瘍性大腸炎患者のデータと比較し、併合解析 2 から得た安全性データは C13008 試験の潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者の併合データと比較した。MLN0002 IV 製剤による C13008 試験では曝露期間が長期であったことから有害事象の発現頻度は高かったものの、有害事象の種類、重篤な有害事象、発現頻度が最も高かった有害事象、及び治験薬投与の中止に至った有害事象については概ね一致していた。

また、SC-3030 試験の日本人潰瘍性大腸炎患者において、本剤の PFS から PFS+NSD 又は PFS+AI に切り替えたときの安全性を検討したところ、切替え前後 8 週間及び 16 週間の有害事象の発現頻度及び傾向に大きな違いはみられず、デバイス切替えに伴う安全性の明らかな懸念は認められなかった。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

MLN0002 IV 製剤による導入療法で改善が認められた潰瘍性大腸炎患者に維持療法として本剤 108 mg を Q2W 投与したときの有効性が十分コントロールされた試験において検証され、非盲検下での長期投与試験でもその治療効果が持続することが示された。中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者に対して臨床的に重要性のある複数の評価項目で有効性を評価した結果、本剤の治療効果が一貫して示された。

潰瘍性大腸炎患者において許容可能な安全性プロファイルが得られ、本剤の忍容性は良好であった。投与経路特有の注射部位反応関連事象を除き、本剤の安全性プロファイルは、MLN0002 IV 製剤の添付文書に示された安全性プロファイルと類似している。本剤投与後の注射部位における有害事象が非重篤かつその程度が軽度又は中等度で、臨床的影響はほとんどなく、被験者が本剤を在宅投与できなくなるような影響がなかったことを考慮すれば、全体的に注射部位反応関連事象のリスクは許容可能なリスクに相当する。

過敏症反応は、既承認の MLN0002 IV 製剤の添付文書にも記載されている重要な特定されたリスクであるため、本剤の製品情報に副作用として注射部位反応関連事象を記載するが、それ以外に IV 製剤の添付文書に記載した内容から変更の予定はなく、製品情報を更新して加えるべきリスク最小化計画はないと考える。注射部位反応関連事象による臨床的影響をほとんど受けることなく在宅自己投与ができるということは、つまり患者が在宅で本剤を安全に投与できるということである。

結論として、本剤の臨床プログラムから得た有効性及び安全性データは、維持療法における本剤の良好なベネフィット・リスクプロファイルを示しており、本剤が IV 投与とは別の利便性の高い薬剤として、MLN0002 による維持療法を受ける患者の負担を軽減できる可能性がある。それ以外にも 2.5.1.3 で述べているとおり、在宅自己投与を念頭においた診療上の必要性の観点から、潰瘍性大腸炎の長期維持療法の継続において有用な選択肢となると考える。また、PFS+AI 及び PFS+NSD という特徴の異なる 2 種類のデバイス付製剤の提供により、さらに患者及び医療従事者の事情やニーズに合わせた治療選択が可能となり有効性及び安全性を確保する観点からも良好な治療選択肢として、本邦における潰瘍性大腸炎治療の最適化に貢献できると考える。

2.5.6.5 補遺

ベネフィット・リスク評価に関する報告書は作成されていない。

2.5.6.6 参考文献

該当なし

2.5.7 参考文献

2.5.7.1 「2.5.1 製品開発の根拠」で使用した参考文献

2.5.1.5 参考文献に記載

2.5.7.2 「2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価」で使用した参考文献

2.5.2.1 参考文献に記載

2.5.7.3 「2.5.3 臨床薬理に関する概括評価」で使用した参考文献

2.5.3.4 参考文献に記載

2.5.7.4 「2.5.4 有効性の概括評価」で使用した参考文献

2.5.4.13 参考文献に記載

2.5.7.5 「2.5.5 安全性の概括評価」で使用した参考文献

2.5.5.13 参考文献に記載

2.5.7.6 「2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論」で使用した参考文献

2.5.6.6 参考文献に記載