表 2.7.2.3-9　母集団薬物動態解析の最終モデルより得られたパラメータ推定値

パラメータ	推定値*	ベイズ 95%確信区間*
AVA - CL_L (L/day)	0.169	(0.164, 0.174)
AVA + CL_L (L/day)	0.254	(0.229, 0.281)
V_c (L)	3.16	(3.09, 3.23)
V_p (L)	1.82	(1.66, 1.98)
V_{max} (mg/day)	0.211	(0.170, 0.267)
Q (L/day)	0.163	(0.150, 0.181)
K_m (µg/mL)	0.859	(0.646, 1.13)
CL_L ~ WT	0.471	(0.406, 0.531)
V_c ~ WT	0.478	(0.435, 0.521)
V_p ~ WT	1.00 Fixed	
V_{max} ~ WT	0.750 Fixed	
Q ~ WT	0.750 Fixed	
F	0.793	(0.767, 0.821)
k_a (day^{-1})	0.169	(0.111, 0.261)
CL_L ~ ALB	-1.19	(-1.29, -1.11)
CL_L ~ AVA+	0.0756	(0.0464, 0.104)
CL_L ~ Race: Asian	1.02	(0.982, 1.06)
CL_L ~ Diagnosis: CD	0.968	(0.943, 0.993)
k_a ~ Site: Thigh	0.510	(0.299, 0.882)
k_a ~ Site: Arm	0.416	(0.201, 0.921)
IIV CL_L ($\omega^2_{CL_L}$)	0.0921 (%CV = 31.1)	(0.0847, 0.100)
COV_{CL_L-Vc}	0.0357 (CORR = 0.587)	(0.0314, 0.0403)
IIV V_c (ω^2_{Vc})	0.0401 (%CV = 20.2)	(0.0362, 0.0444)
COV_{CL_L-Vp}	-0.00734 (CORR = -0.0368)	(-0.0226, 0.00739)
COV_{Vc-Vp}	0.0456 (CORR = 0.347)	(0.0325, 0.0587)
IIV V_p (ω^2_{Vp})	0.431 (%CV = 73.4)	(0.349, 0.526)
IIV k_a ($\omega^2_{k_a}$)	0.193 (%CV = 46.1)	(0.0654, 0.862)
IIV V_{max} ($\omega^2_{V_{max}}$)	0.00 Fixed	
IIV Q (ω^2_{Q})	0.00 Fixed	
IIV k_m (ω^2_{km})	0.00 Fixed	
IOV CL_L ($\omega^2_{IOV\ CL_L}$)	0.0444 (%CV = 21.3)	(0.0372, 0.0533)
Res_{prop} (σ^2_{prop})	0.0319 (%CV = 17.9)	(0.0303, 0.0337)

*パラメータ推定値とベイズ 95%確信区間は、ベイジアン事後確率分布の中央値、2.5 及び 97.5 パーセンタイル点から得られた。AVA 陰性及び陽性の被験者については、個体間変動及び免疫原性（陽性の抗体価を有する被験者のみ）を除く共変量の影響は共有し、CL_L のパラメータ推定は分離してモデル化した。PK モデルのパラメータ推定値は、参照値（体重: 70 kg、血清アルブミン: 4 g/dL、人種: 非アジア人、炎症性腸疾患の診断: 潰瘍性大腸炎、AVA 陰性: 抗体価 10 以下、AVA 陽性: 抗体価 250、SC 投与部位: 腹部）に基づき示した。

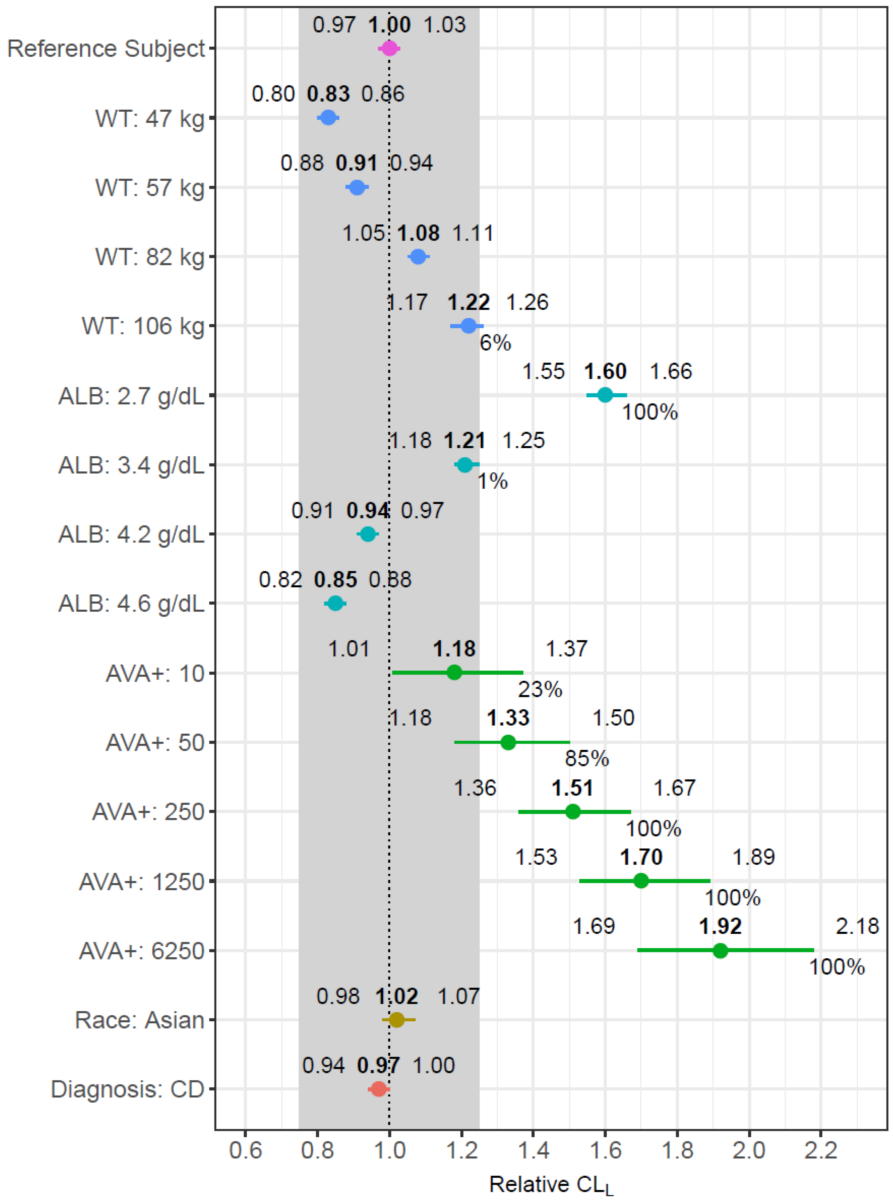
ALB = 血清アルブミン値(g/dL)、CORR = 相関係数(r)、COV = 共分散、%CV = パーセント変動係数、IIV = 個体間変動(分散: ω^2)、IOV = 時期間変動(分散: ω^2)、Res_{prop} = 比例残差変動(分散: σ^2_{prop})、WT = 体重(kg)

Source: 添付資料（5.3.3.5-2） Table 8 から引用

表 2.7.2.3-10　母集団薬物動態解析の最終モデルより得られた個体間／時期間変動及び相関係数の推定値

パラメータ	推定値	ベイズ 95%確信区間
IIV CL_L ($\omega^2_{CL_L}$)	31.1 %CV	(29.7, 32.5)
CORR_{CL_L-Vc}	r = 0.587	(0.534, 0.636)
IIV V_c (ω^2_{Vc})	20.2 %CV	(19.2, 21.3)
CORR_{CL_L-Vp}	r = -0.0368	(-0.111, 0.0376)
CORR_{Vc-Vp}	r = 0.347	(0.248, 0.441)
IIV V_p (ω^2_{Vp})	73.4 %CV	(64.6, 83.2)
IIV k_a ($\omega^2_{k_a}$)	46.1 %CV	(26.0, 117)
IIV V_{max} ($\omega^2_{V_{max}}$)	0.00 %CV Fixed	
IIV Q (ω^2_{Q})	0.00 %CV Fixed	
IIV k_m (ω^2_{km})	0.00 %CV Fixed	
IOV CL_L ($\omega^2_{IOV\ CL_L}$)	21.3 %CV	(19.5, 23.4)

CORR = 相関係数(r)、%CV = パーセント変動係数、IIV = 個体間変動(分散：ω^2)、IOV = 時期間変動(分散：ω^2)
Source: 添付資料（5.3.3.5-2） Table 9 から引用



参照値［体重: 70 kg、血清アルブミン: 4 g/dL、人種: 非アジア人、AVA: 陰性（抗体価＜10)、炎症性腸疾患の診断: 潰瘍性大腸炎）の被験者に対する相対 CL_L を共変量値ごとにプロットした。体重及び血清アルブミン値は 5、25、75 及び 95 パーセンタイル点について、AVA 陽性は各抗体価についてそれぞれ評価した。
丸印及び水平線は相対 CL_L の中央値及び 95%確信区間を、網掛け領域は参照値の被験者（相対 CL_L=1）の ± 25%変動範囲をそれぞれ示す。
Source: 添付資料（5.3.3.5-2） Figure 29 から引用

図 2.7.2.3-3　MLN0002 の CL_L に及ぼす共変量の影響

2.7.2.3.4 曝露－反応（有効性）関係

2.7.2.3.4.1 潰瘍性大腸炎

潰瘍性大腸炎患者の維持期における推奨投与レジメンの妥当性を評価するため、SC-3027 試験の有効性データを用いて曝露－有効性解析を行った。MLN0002 の曝露量は、SC-3027 試験及び SC-3030 試験のデータから得られた母集団薬物動態モデルを用いて推定した。曝露量の指標として、定常状態における MLN0002 の平均血清中濃度（$C_{avg,ss}$）及び血清中トラフ濃度（$C_{trough,ss}$）のモデル推定値を用いた。

四分位解析

探索的な解析として、定常状態における MLN0002 の曝露量のモデル推定値をその四分位値に基づき 4 つの群（四分位群）に分類し、その四分位群と寛解率及び粘膜治癒率との関連性を検討した。潰瘍性大腸炎患者で明確な濃度－反応関係がみられ、両投与群（IV 及び SC）において曝露量が高いほど有効性が高くなる傾向がみられた（表 2.7.2.3-11～表 2.7.2.3-18）。

寛解率

潰瘍性大腸炎患者で明確な濃度－反応関係がみられ、曝露量（$C_{avg,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$）が高いほど寛解率が高くなる傾向がみられた（表 2.7.2.3-11、表 2.7.2.3-12、表 2.7.2.3-13 及び表 2.7.2.3-14）。

表 2.7.2.3-11　維持期での MLN0002 の平均血清中濃度のモデル推定値の四分位群別の寛解率（SC-3027 試験：SC 投与群）

	$C_{avg,ss}$ の四分位群（μg/mL）				プラセボ [a]
	Q1	Q2	Q3	Q4	
$C_{avg,ss}$ の中央値	24.8	33.7	41.4	57.4	NA
例数	27	26	26	27	56
寛解率%	29.6	42.3	50.0	63.0	14.3
（95%信頼区間）	(15.7, 48.7)	(25.5, 61.1)	(32.1, 67.9)	(44.2, 78.5)	(7.16, 26.0)

NA = not applicable;
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。
[a] 0 及び 2 週目に MLN0002 300 mg IV 投与を 2 回受けたプラセボ群
Source: 添付資料（5.3.3.5-3） Table 4 及び Table 5 から引用

表 2.7.2.3-12　維持期での MLN0002 の平均血清中濃度のモデル推定値の四分位群別の寛解率（SC-3027 試験：IV 投与群）

	$C_{avg,ss}$ の四分位群（μg/mL）				プラセボ [a]
	Q1	Q2	Q3	Q4	
$C_{avg,ss}$ の中央値	22.3	28.2	34.9	41.9	NA
例数	14	13	13	14	56
寛解率%	7.14	30.8	61.5	71.4	14.3
（95%信頼区間）	(0.0; 33.5)	(12.4; 58.0)	(35.4; 82.4)	(45.0, 88.7)	(7.16, 26.0)

NA = not applicable;
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。
[a] 0 及び 2 週目に MLN0002 300 mg IV 投与を 2 回受けたプラセボ群
Source: 添付資料（5.3.3.5-3） Table 4 及び Table 5 から引用

表 2.7.2.3-13　維持期での MLN0002 の血清中トラフ濃度のモデル推定値の四分位群別の寛解率（SC-3027 試験：SC 投与群）

	$C_{trough,ss}$ の四分位群（μg/mL）				プラセボ [a]
	Q1	Q2	Q3	Q4	
$C_{trough,ss}$ の中央値	20.5	29.9	36.8	53.0	NA
例数	27	26	26	27	56
寛解率%	29.6	38.5	46.2	70.4	14.3
（95%信頼区間）	(15.7, 48.7)	(22.4, 57.5)	(28.7, 64.5)	(51.3, 84.3)	(7.16, 26.0)

NA = not applicable;
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。
[a] 0 及び 2 週目に MLN0002 300 mg IV 投与を 2 回受けたプラセボ群
Source: 添付資料（5.3.3.5-3） Table 4 及び Table 6 から引用

表 2.7.2.3-14　維持期での MLN0002 の血清中トラフ濃度のモデル推定値の四分位群別の寛解率（SC-3027 試験：IV 投与群）

	$C_{trough,ss}$ の四分位群（μg/mL）				プラセボ [a]
	Q1	Q2	Q3	Q4	
$C_{trough,ss}$ の中央値	4.77	7.98	12.4	17.7	NA
例数	14	13	13	14	56
寛解率%	7.14	30.8	46.2	85.7	14.3
（95%信頼区間）	(0.0; 33.5)	(12.4; 58.0)	(23.2; 70.9)	(58.8; 97.2)	(7.16, 26.0)

NA = not applicable;
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。
[a.] 0 及び 2 週目に MLN0002 300 mg IV 投与を 2 回受けたプラセボ群
Source: 添付資料（5.3.3.5-3） Table 4 及び Table 6 から引用

粘膜治癒率

潰瘍性大腸炎患者で明確な濃度－反応関係がみられ、曝露量（$C_{avg,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$）が高いほど粘膜治癒率が高くなる傾向がみられた（表 2.7.2.3-15、表 2.7.2.3-16、表 2.7.2.3-17 及び表 2.7.2.3-18）。

表 2.7.2.3-15　維持期での MLN0002 の平均血清中濃度のモデル推定値の四分位群別の粘膜治癒率（SC-3027 試験：SC 投与群）

	$C_{avg,ss}$ の四分位群（μg/mL）				プラセボ [a]
	Q1	Q2	Q3	Q4	
$C_{avg,ss}$ の中央値	24.8	33.7	41.4	57.4	NA
例数	27	26	26	27	56
粘膜治癒率%	37.0	61.5	53.8	74.1	21.4
（95%信頼区間）	(21.5, 55.8)	(42.5, 77.6)	(35.5, 71.3)	(55.1, 87.1)	(12.6, 34.0)

NA = not applicable;
粘膜治癒の定義は、「粘膜所見サブスコアが 1 以下」とした。
[a.] 0 及び 2 週目に MLN0002 300 mg IV 投与を 2 回受けたプラセボ群
Source: 添付資料（5.3.3.5-3） Table 4 及び Table 5 から引用

表 2.7.2.3-16　維持期での MLN0002 の平均血清中濃度のモデル推定値の四分位群別の粘膜治癒率（SC-3027 試験：IV 投与群）

	$C_{avg,ss}$ の四分位群（μg/mL）				プラセボ [a]
	Q1	Q2	Q3	Q4	
$C_{avg,ss}$ の中央値	22.3	28.2	34.9	41.9	NA
例数	14	13	13	14	56
粘膜治癒率%	21.4	46.2	69.2	78.6	21.4
（95%信頼区間）	(6.84, 48.3)	(23.2, 70.9)	(42.0, 87.6)	(51.7, 93.2)	(12.6, 34.0)

NA = not applicable;
粘膜治癒の定義は、「粘膜所見サブスコアが 1 以下」とした。
[a.] 0 及び 2 週目に MLN0002 300 mg IV 投与を 2 回受けたプラセボ群
Source: 添付資料（5.3.3.5-3） Table 4 及び Table 5 から引用

表 2.7.2.3-17　維持期での MLN0002 の血清中トラフ濃度のモデル推定値の四分位群別の粘膜治癒率（SC-3027 試験：SC 投与群）

	$C_{trough,ss}$ の四分位群（μg/mL）				プラセボ [a]
	Q1	Q2	Q3	Q4	
$C_{trough,ss}$ の中央値	20.5	29.9	36.8	53.0	NA
例数	27	26	26	27	56
粘膜治癒率%	37.0	57.7	50.0	81.5	21.4
（95%信頼区間）	(21.5, 55.8)	(38.9, 74.5)	(32.1, 67.9)	(62.8, 92.3)	(12.6, 34.0)

NA = not applicable;
粘膜治癒の定義は、「粘膜所見サブスコアが 1 以下」とした。
[a] 0 及び 2 週目に MLN0002 300 mg IV 投与を 2 回受けたプラセボ群
Source: 添付資料（5.3.3.5-3） Table 4 及び Table 6 から引用

表 2.7.2.3-18　維持期での MLN0002 の血清中トラフ濃度のモデル推定値の四分位群別の粘膜治癒率（SC-3027 試験：IV 投与群）

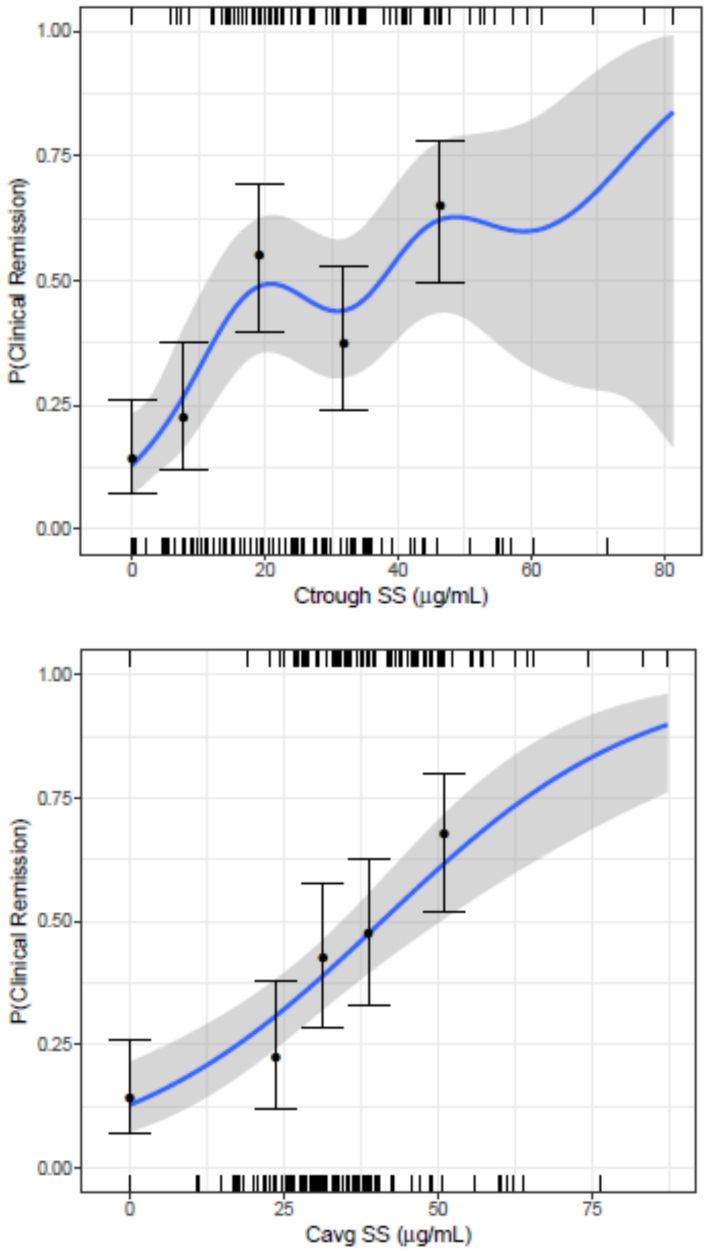
	$C_{trough,ss}$ の四分位群（μg/mL）				プラセボ [a]
	Q1	Q2	Q3	Q4	
$C_{trough,ss}$ の中央値	4.77	7.98	12.4	17.7	NA
例数	14	13	13	14	56
粘膜治癒率%	21.4	30.8	76.9	85.7	21.4
（95%信頼区間）	(6.84, 48.3)	(12.4, 58.0)	(49.1, 92.5)	(58.8, 97.2)	(12.6, 34.0)

NA = not applicable;
粘膜治癒の定義は、「粘膜所見サブスコアが 1 以下」とした。
[a] 0 及び 2 週目に MLN0002 300 mg IV 投与を 2 回受けたプラセボ群
Source: 添付資料（5.3.3.5-3） Table 4 及び Table 6 から引用

ロジスティック回帰分析

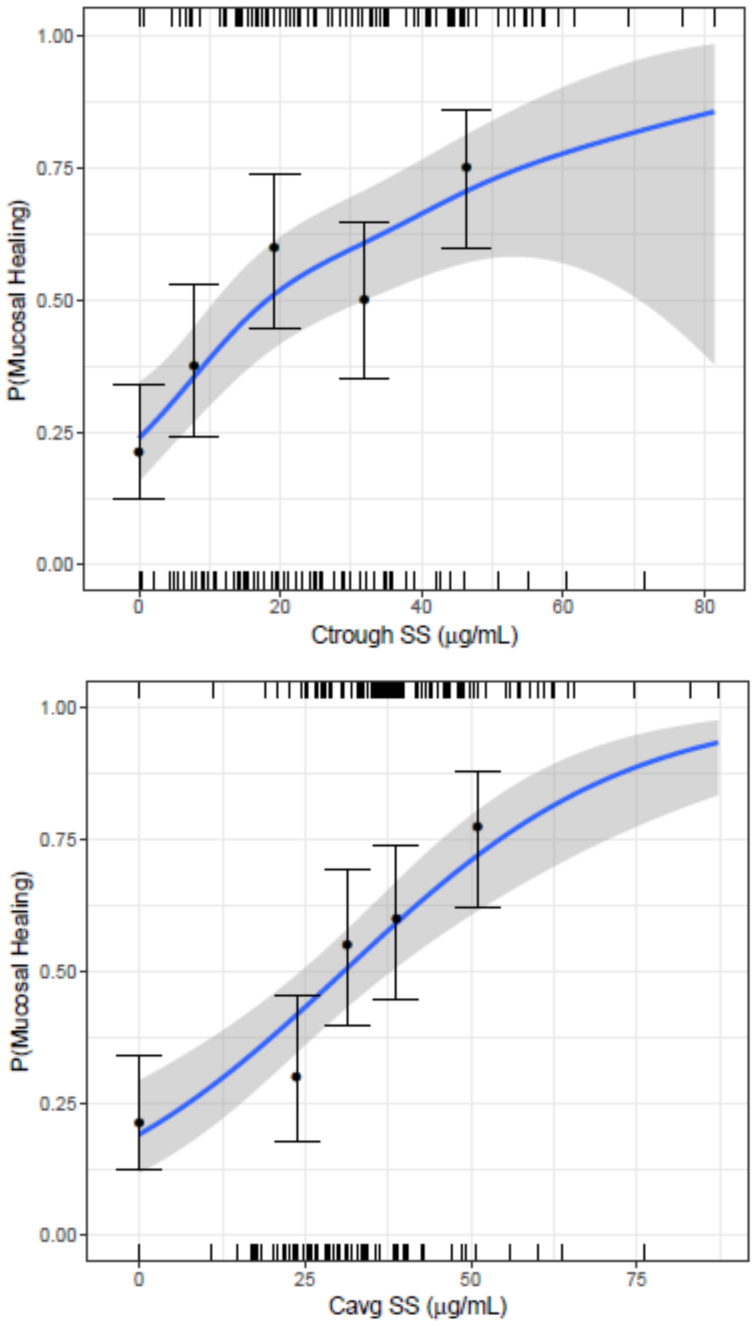
MLN0002 の曝露量〔平均血清中濃度（$C_{avg,ss}$）及び血清中トラフ濃度（$C_{trough,ss}$）のモデル推定値〕と 52 週目に寛解及び粘膜治癒に達する確率との関係がロジスティック回帰を用いてモデル化された（図 2.7.2.3-4 及び図 2.7.2.3-5）。

曝露量が高いほど寛解及び粘膜治癒に達する確率が高くなる傾向がみられた。



寛解率の実測値を 95 %誤差バーとともに曝露量の四分位群別に示した。
一般化加法モデルの平滑化ラインとその 95%信頼区間をそれぞれ実線及び網掛け領域で示した。
Source: 添付資料（5.3.3.5-3） Figure 8 から引用

図 2.7.2.3-4　無作為化された全被験者（SC Q2W 及び IV Q8W 併合）において 52 週目に寛解に達する確率と MLN0002 の曝露量との関係（SC-3027 試験）



粘膜治癒率の実測値を 95 %誤差バーとともに曝露量の四分位群別に示した。
一般化加法モデルの平滑化ラインとその 95%信頼区間をそれぞれ実線及び網掛け領域で示した。
Source: 添付資料（5.3.3.5-3） Figure 9 から引用

図 2.7.2.3-5　無作為化された全被験者（SC Q2W 及び IV Q8W 併合）において 52 週目に粘膜治癒に達する確率と MLN0002 の曝露量との関係（SC-3027 試験）

2.7.2.3.5 推奨投与レジメンの根拠

本承認申請は、申請する用法・用量の推奨投与レジメン（本剤 108 mg Q2W 投与）における安全性及び有効性を支持するものである。本申請用法・用量は、第 3 相試験（SC-3027 試験及び SC-3030 試験）の試験成績に基づくものであり、中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者における、本剤 108 mg Q2W 投与の安全性及び有効性が示されている。

推奨投与レジメンの根拠は、以下の考察に基づくものである。

作用機序（2.4）、製剤（2.3）、薬物動態（2.7.2.3 の表 2.7.2.3-2 表 2.7.2.3-3 及び表 2.7.2.3-4、2.7.2.3.3 の表 2.7.2.3-9、有効性の特性（2.7.3）、曝露－反応関係（2.7.2.3.4）、安全性の特性（2.7.4）及び市販後安全性成績

第一の主要な考察は、すべての患者は末梢循環リンパ球上に α_4, β_7 の標的部位を有し、MAdCAM-1（粘膜アドレシン細胞接着分子-1）にその接着部位を有していることである。エンタイビオ®点滴静注用 300 mg の新薬承認申請時に提出済の潰瘍性大腸炎及びクローン病患者を対象とした第 3 相試験において、末梢循環リンパ球上の α_4, β_7 標的部位の阻害と関連のある血清中薬物濃度の範囲が明らかとなっており、これら曝露レベルは MLN0002 300 mg Q4W 又は Q8W IV 投与時の有効性及び安全性との関連性もみられているが、IV 又は SC 投与の投与経路に関わらず達成することが可能である。

以上のこと及び本剤の開発に際して MLN0002 IV 製剤からタンパク質の一次構造に影響を与えるような処方変更は加えられておらず、生化学的性質及び in vitro での機能活性の同等性が証明されていることを踏まえ、異なる投与経路であっても曝露レベルが同じであれば、同程度の末梢循環血中での生物活性及び反応が得られると考えられる。

SC 投与でも IV 投与と同程度の曝露レベルを維持していることが重要である。潰瘍性大腸炎患者の定常状態（46 週目）における MLN0002 の血清中トラフ濃度［中央値（最小値、最大値）］は、SC-3027 試験の本剤 108 mg Q2W 群では 36.4（6.4、76.4）μg/mL、C13006 試験の MLN0002 IV 300 mg Q4W 群では 39.0（4.0、179）μg/mL であり、本剤 108 mg Q2W 群の血清中トラフ濃度は、MLN0002 IV 300 mg Q4W 群のばらつきの範囲内であった（表 2.7.2.3-2）。また、母集団薬物動態解析の最終モデルに基づくシミュレーション結果から、108 mg Q2W SC 投与時の平均血清中濃度の推定値は、300 mg Q8W IV 投与時のばらつきの範囲内であった（表 2.7.2.3-3）。母集団薬物動態解析から、潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者の PK は類似していることが示された（表 2.7.2.3-9）。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（2.7.2.3.3.2）。人種（アジア人又は非アジア人）は、MLN0002 のクリアランスに影響を及ぼさなかった（表 2.7.2.3-9）。

本剤の構造、機能及び PK の結果に起因する IV 及び SC 投与の投与経路間の類似性を確認するため、第 3 相 SC 投与試験の試験成績を用いた。

SC-3027 試験での有効性は、投与経路間の類似性の結論を確認するための重要な成績である。本試験の主要評価項目及び 2 つの副次評価項目において、本剤 108 mg Q2W 群はプラセボ群に対して統計学的優越性が示された。さらに、本試験では SC 投与群と IV 投与群で類似した成績が、また SC 及び IV 投与の両投与群で C13006 試験の IV 300 mg Q8W 投与群と類似した成績が得られた（2.7.3）。

SC-3027 試験の潰瘍性大腸炎患者における曝露－反応解析から、曝露量が高いほど寛解率及び粘膜治癒率が高くなる傾向がみられている（2.7.2.3.4）。

また、安全性データは、投与経路間の類似性の結論を確認するための重要な成績である。第 3 相試験において、本剤 108 mg Q2W 群と MLN0002 IV 300 mg Q8W 群に安全性及び忍容性に明らかな差異はみられなかった（2.7.4）。

実施済の MLN0002 長期安全性試験はこれら安全性の所見を補強するものである。第 3 相 IV 長期継続投与試験（C13008 試験）において、中等症から重症の潰瘍性大腸炎及びクローン病患者の治療として、最長 9.5 年まで MLN0002 を Q4W IV 投与した際の有効性及び安全性を支持する長期データを取得している。C13008 試験のすべての被験者に、MLN0002 が Q4W IV 投与された。計 2243 例の被験者が本試験に参加し、これら被験者のうち、60%が 2 年、52%が 3 年、25%が 6 年及び潰瘍性大腸炎患者の 5 例（1%未満）が 9.5 年の投与を受けた。潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者の安全性評価成績は、添付文書に記載されている既知の安全性プロファイルと概ね一致するものであった（2.7.4）。

以上のことを踏まえ、本剤 108 mg Q2W 投与による PK、安全性及び有効性は、申請用法・用量の推奨投与レジメン（本剤 108 mg Q2W 投与）を支持するものと考える。

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 免疫原性

本剤の免疫原性は電気化学発光（ECL）法を用いて評価した。ECL 法の薬剤耐性は 500 ng/mL の陽性対照存在下では 50 µg/mL、100 ng/mL の陽性対照存在下では 25 µg/mL、10 ng/mL の陽性対照存在下では 5 µg/mL であった。分析法の詳細は、2.7.1.1.6 に記載した。

初めにすべての検体に対してスクリーニング検査を行い、スクリーニング検査で陽性と判定された検体に対して確認試験によって力価を測定し、力価が測定された検体のみを陽性と判定した。陽性検体については続いて中和抗体の測定を行った。

本項では、本剤の第 3 相試験である SC-3027 試験及び SC-3030 試験（日本人データのみ）における ECL 法を用いた免疫原性の結果について記載した。

2.7.2.4.1.1 第 3 相 SC 投与試験における AVA 結果

SC-3027 試験の免疫原性評価用の血液検体は、1 日目及び 6、8、14、22、30、38、46、52、68 週目に採取し、68 週目は SC-3030 試験に組み入れられなかった被験者のみから採取した。すべての血液検体は投与前に採取し、疾患増悪による予定外の来院時にも採取した。

先行する SC-3027 試験又は SC-3031 試験から SC-3030 試験に組み入れられた被験者については、免疫原性評価のための血液検体を 16 週ごとの投与前に採取した。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）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。本試験の免疫原性成績を母集団薬物動態解析に含めた。

なお、SC-3030 試験（日本人データのみ）における本剤の PFS から PFS+NSD 又は PFS+AI へのデバイス切替えに伴う免疫原性の検討には、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 PFS+NSD 群又は PFS+AI 群に無作為割り付けされた日本人潰瘍性大腸炎患者 22 例（PFS+NSD 群 12 例及び PFS+AI 群 10 例）の中間データを使用した。

（1）定義

この分析において使用される AVA の定義は、以下のとおりである。

○ AVA 陰性：スクリーニング試験で陰性と判定された検体及びスクリーニング試験で陽性と判定されたが、確認試験で陽性結果が再現されなかった検体

○ AVA 陽性：スクリーニング試験と確認試験の両方で陽性と判定された検体

○ AVA 中和陽性：中和抗体測定試験で陽性と判定された検体

被験者の AVA ステータスは、以下のように分類した。

○ 陰性：MLN0002 投与後のいずれの時点においても AVA 陰性と判定された被験者

○ 陽性：MLN0002 投与後のいずれかの時点で AVA 陽性と判定された被験者

・一過性陽性：投与後の 1 時点において AVA 陽性と判定された被験者

・持続性陽性：投与後 2 時点以上で連続して AVA 陽性と判定された被験者

なお、ベースライン時に AVA 陽性の被験者は、0 週（投与前）の検体が AVA 陽性である被験者と定義した。

免疫調節薬の併用については以下のように分類した。

○ 免疫調節薬併用：他の併用薬使用の有無に関わらず、免疫調節薬を併用している被験者。

○ 免疫調節薬のみ併用：他の併用薬は使用せず、免疫調節薬（ステロイドを除く）のみを併用している被験者

（2）ベースラインにおいて AVA 陽性の被験者（投与前）

SC-3027 試験でベースライン時に AVA 陽性であった被験者の分布を表 2.7.2.4-1 に示した。SC-3027 試験では、ベースライン時に計 3 例の被験者が AVA 陽性であり、うち 1 例は維持期にプラセボ群に割り付けられ、残りの 2 例は 14 週目の非改善例であった。

表 2.7.2.4-1　ベースラインにおける AVA 陽性であった被験者の分布（SC-3027 試験）

AVA ステータス	導入期 IV+ プラセボ [a] N=56	導入期 IV+ MLN0002 IV 300 mg Q8W N = 54	導入期 IV+ 本剤 108 mg Q2W N=106	導入期 IV+ 6 週目非改善例 N = 167
例数	55	53	105	167
AVA 陽性（%）	1 (2)	0	0	2 (1)
1:10	1 (2)	0	0	0
中和抗体陽性	0	0	0	0

[a] MLN0002 IV 製剤を 0 週目及び 2 週目に投与され、6 週目にプラセボ群に割り付けられた被験者

Source: SC-3027 CSR（5.3.5.1-1） Table 15.2.6.3.1 及び Table 15.2.6.3.8 から引用

（3）出現頻度

MLN0002 の投与期間及び方法が異なる被験者を以下のように分類した。

・導入期に MLN0002 を 2 回投与され、維持期にプラセボ群に割り付けられた被験者

・導入期に MLN0002 を 2 回投与され、維持期に本剤 108 mg Q2W 群に割り付けられた被験者

・導入期に MLN0002 を 2 回投与され、維持期に MLN0002 IV 300 mg Q8W 群に割り付けられた被験者

SC-3027 試験について、全体及び測定時点ごとの AVA 発現状況をそれぞれ表 2.7.2.4-2 及び表 2.7.2.4-3 に示した。導入期及び維持期［C13006 及び C13007 試験の ITT 及び非 ITT 解析対象集団（Q8W 及び Q4W）］において、MLN0002 を継続的に投与された被験者の 52 週目時点の免疫原性の結果（ECL 法）を参照群として表 2.7.2.4-2 に含めた。

維持期の AVA 陽性率は、IV 及び SC 投与群で類似しており、本剤を投与された 106 例の被験者のうち、AVA 陽性であった被験者は 6 例（6%）であった。そのうち 4 例の被験者が AVA の持続性陽性であり、3 例に中和抗体が確認された。また、維持期にプラセボを投与された 56 例の被験者のうち、AVA 陽性であった被験者は 17 例（30%）であった。IV 投与試験の AVA 発現状況と同様、導入期に MLN0002 を 2 回投与され、維持期にプラセボを投与された被験者では、維持期に MLN0002 を継続して投与された被験者と比較して AVA 陽性率が高くなる傾向がみられた。

表 2.7.2.4-2　SC-3027 試験での AVA 発現状況（ECL 法）

AVA ステータス	導入期 IV+ プラセボ N=56	導入期 IV+ 本剤 108 mg Q2W N= 106	導入期 IV+ MLN0002 IV 300 mg Q8W N=54	導入期 IV+ MLN0002 IV 300 mg（C13006 及び C13007） N=1434
少なくとも 1 時点の非欠測データを有する被験者	56	106	54	1427
例数	56	106	54	1427
AVA 陰性（%）[a]	39 (70)	100 (94)	51 (94)	1374 (96)
AVA 陽性（%）[b]	17 (30)	6 (6)	3 (6)	53 (4)
一過性（%）[c]	3 (5)	2 (2)	0	36 (3)
持続性（%）[d]	14 (25)	4 (4)	3 (6)	17 (1)
中和抗体陽性（%）[e]	12 (21)	3 (3)	3 (6)	30 (2)

割合は少なくとも 1 時点の非欠測データを有する被験者数に基づき算出した。
全体の AVA 発現状況は、ベースラインから 52 週目までのデータに基づき示し、68 週目に AVA 陽性と判定された被験者は含めなかった。
[a] AVA 陰性: MLN0002 投与後のいずれの時点においても AVA 陰性と判定された被験者
[b] AVA 陽性: MLN0002 投与後のいずれかの時点で AVA 陽性と判定された被験者
[c] 一過性陽性: 投与後の 1 時点において AVA 陽性と判定された被験者
[d] 持続性陽性: 投与後 2 時点以上で連続して AVA 陽性と判定された被験者
[e] 中和抗体陽性: 投与後のいずれかの時点において中和抗体測定試験で陽性と判定された被験者
Source: SC-3027 CSR（5.3.5.1-1） Table 15.2.6.4.1 及び添付資料（5.3.5.3-9） Table 64.37.1.1M から引用

表 2.7.2.4-3　SC-3027 試験での測定時点ごとの AVA 発現状況（ECL 法）

	導入期 IV+ プラセボ [a] N=56	導入期 IV+ 本剤 108 mg Q2W N= 106	導入期 IV+ MLN0002 IV 300 mg Q8W N=54
いずれかの時点で AVA 陽性（%）	17/56 (30)	6/106 (6)	3/54 (6)
0 週目（投与前）	1/55 (2)	0/105 (0)	0/53 (0)
6 週目	0/55 (0)	2/106 (2)	2/53 (4)
8 週目	1/54 (2)	3/102 (3)	1/49 (2)
14 週目	4/53 (8)	1/102 (1)	2/51 (4)
22 週目	7/52 (14)	0/98 (0)	3/47 (6)
30 週目	10/41 (24)	0/93 (0)	2/45 (4)
38 週目	7/29 (24)	0/83 (0)	2/42 (5)
46 週目	6/23 (26)	1/74 (1)	1/40 (3)
52 週目／早期中止	11/54 (20)	1/99 (1)	1/49 (2)
68 週目（事後検査）	0/2 (0)	4/10 (40)	0/8 (0)

Source: SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）　Table 15.2.6.3.7 及び Table 15.2.6.4.1 から引用

また、SC-3027 試験について日本人部分集団での AVA 発現状況を表 2.7.2.4-4 に示した。日本人部分集団における維持期の AVA 陽性率は、例数が少なく詳細な検討は困難なものの、全集団の AVA 発現状況と大きな差はみられなかった。

表 2.7.2.4-4　SC-3027 試験日本人部分集団での AVA 発現状況（ECL 法）

AVA ステータス	導入期 IV+ プラセボ N=10	導入期 IV+ 本剤 108 mg Q2W N= 10	導入期 IV+ MLN0002 IV 300 mg Q8W N=2
少なくとも 1 時点の非欠測データを有する被験者	10	10	2
例数	10	10	2
AVA 陰性（%）[a]	7 (70)	9 (90)	2 (100)
AVA 陽性（%）[b]	3 (30)	1 (10)	0
一過性（%）[c]	1 (10)	1 (10)	0
持続性（%）[d]	2 (20)	0	0
中和抗体陽性（%）[e]	3 (30)	0	0

割合は少なくとも 1 時点の非欠測データを有する被験者数に基づき算出した。
全体の AVA 発現状況は、ベースラインから 52 週目までのデータに基づき示し、68 週目に AVA 陽性と判定された被験者は含めなかった。
[a] AVA 陰性: MLN0002 投与後のいずれの時点においても AVA 陰性と判定された被験者
[b] AVA 陽性: MLN0002 投与後のいずれかの時点で AVA 陽性と判定された被験者
[c] 一過性陽性: 投与後の 1 時点において AVA 陽性と判定された被験者
[d] 持続性陽性: 投与後 2 時点以上で連続して AVA 陽性と判定された被験者
[e] 中和抗体陽性: 投与後のいずれかの時点において中和抗体測定試験で陽性と判定された被験者
Source: SC-3027 日本人部分集団解析（5.3.5.4-1）　Table 15.2.6.4.1J から引用

2.7.2.4.1.2 AVA に関連する安全性

SC-3027 試験について、注射部位反応及び過敏症反応の有無別の AVA 発現状況をそれぞれ表 2.7.2.4-5 及び表 2.7.2.4-6 に示した。AVA の発現は、IV 及び SC 投与後の安全性に影響を与えるものではなかった。計 216 例の被験者のうち 12 例（5.6%）に注射部位反応がみられ、本剤群で 11 例（10.4%）と発現頻度が最も高く、プラセボ群ではみられなかった。本剤投与

時に注射部位反応の有害事象がみられた被験者 11 例のうち、AVA 陽性であった被験者は 1 例（9%）のみであった（表 2.7.2.4-5）。

AVA 発現状況と治験責任医師によって注入に伴う反応と判定された有害事象の発現には関連性がみられなかった。MLN0002 IV 製剤を投与された被験者では、治験責任医師によって注入に伴う反応と判定された有害事象の発現がみられなかった（SC-3027 試験 12.2.3.3.2.3 参照）。

AVA 発現状況と過敏症反応の有害事象の発現にも関連性がみられず、MLN0002 投与時に過敏症反応の有害事象が発現した被験者は、すべて AVA 陰性であった（表 2.7.2.4-6）。

表 2.7.2.4-5　SC-3027 試験での注射部位反応の有無別の AVA 発現状況
（安全性解析対象集団）

注射部位反応の有害事象の有/無	導入期 IV+プラセボ [a] N=56	導入期 IV+本剤 108 mg Q2W N= 106	導入期 IV+MLN0002 IV 300 mg Q8W N=54
少なくとも 1 時点の非欠測データを有する被験者	56	105	53
あり			
例数	0	11[b]	1[d]
AVA 陰性（%）	0	10 (91)[b]	1 (100)
AVA 陽性（%）	0	1 (9)[b]	0
一過性（%）	0	1 (9)[b]	0
持続性（%）	0	0	0
中和抗体陽性（%）	0	0	0
なし			
例数	56	94[c]	52
AVA 陰性（%）	40 (71)	91 (97)[c]	49 (94)
AVA 陽性（%）	16 (29)	3 (3)[c]	3 (6)
一過性（%）	2 (4)	2 (2)[c]	0
持続性（%）	14 (25)	1 (1)[c]	3 (6)
中和抗体陽性（%）	12 (21)	1 (1)[c]	3 (6)

[a] MLN0002 IV 製剤を 0 週目及び 2 週目に投与され、6 週目にプラセボ群に割り付けられた被験者

[b] Infusion reaction 関連事象としてもともと報告されていた被験者（被験者識別コード [redacted]）1 例を含む。当該事象のレビューの結果、注射部位反応関連事象であると判断されためであり、当該被験者は AVA 陰性であった（詳細は SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Section 12.2.3.3.2.2 及び 12.2.3.3.2.3 参照）。

[c] Infusion reaction 関連事象としてもともと報告されていた被験者 1 例を除く。追加情報は注釈 b を参照。

[d] MLN0002 IV 群の被験者 1 例に、プラセボの SC 投与部位にみられた注射部位反応の有害事象が報告された。

Source: SC-3027 CSR（5.3.5.1-1） Table 15.2.6.3.11 から引用

表 2.7.2.4-6　SC-3027 試験での過敏症反応の有無別の AVA 発現状況
（安全性解析対象集団）

過敏症反応の 有害事象の有/無	導入期 IV+ プラセボ [a] N=56	導入期 IV+ 本剤 108 mg Q2W N= 106	導入期 IV+ MLN0002 IV 300 mg Q8W N=54
少なくとも 1 時点の非欠測データを有する被験者	56	105	53
あり			
例数	2	16	7
AVA 陰性（%）	2 (100)	16 (100)	7 (100)
AVA 陽性（%）	0	0	0
一過性（%）	0	0	0
持続性（%）	0	0	0
中和抗体陽性（%）	0	0	0
なし			
例数	54	89	46
AVA 陰性（%）	38 (70)	85 (96)	43 (94)
AVA 陽性（%）	16 (30)	4 (5)	3 (7)
一過性（%）	2 (4)	3 (3)	0
持続性（%）	14 (26)	1 (1)	3 (7)
中和抗体陽性（%）	12 (22)	1 (1)	3 (7)

[a] MLN0002 IV 製剤を 0 週目及び 2 週目に投与され、6 週目にプラセボ群に割り付けられた被験者
過敏性反応の有害事象とは、MedDRA SMQ「アナフィラキシー反応／アナフィラキシー様ショック状態」、「血管浮腫」及び「過敏症」に該当する有害事象とした。
Source: SC-3027 CSR（5.3.5.1-1） Table 15.2.6.3.12 から引用

2.7.2.4.1.3 AVA に及ぼす併用薬の影響

SC-3027 試験について、免疫調節薬のみ併用及び免疫調節薬併用の有無別の AVA 発現状況をそれぞれ表 2.7.2.4-7 及び表 2.7.2.4-8 に示した。単独療法として MLN0002 を投与された被験者の AVA 発現状況を表 2.7.2.4-9 に示した。

SC 投与群では、免疫調節薬を併用している被験者では AVA 陽性例がみられなかったのに対して、免疫調節薬を併用していない被験者では AVA 陽性率が 9%であった。IV 及び SC 投与群とも免疫調節薬及び／又はステロイドを併用している被験者の AVA 陽性率は、併用しなかった被験者と比較して低かった（表 2.7.2.4-7 及び表 2.7.2.4-8）。AVA 発現状況に及ぼす免疫調節薬の併用による影響が両投与群ともにみられた。

表 2.7.2.4-7　SC-3027 試験での免疫調節薬のみ併用の有無別の AVA 発現状況
（安全性解析対象集団）

免疫調節薬のみ併用の有/無	導入期 IV+ プラセボ [a] N=56	導入期 IV+ 本剤 108 mg Q2W N= 106	導入期 IV+ MLN0002 IV 300 mg Q8W N=54
少なくとも 1 時点の非欠測データを有する被験者	56	106	54
あり			
例数	9	20	8
AVA 陰性（%）	8 (89)	20 (100)	8 (100)
AVA 陽性（%）	1 (11)	0	0
一過性（%）	0	0	0
持続性（%）	1 (11)	0	0
中和抗体陽性（%）	1 (11)	0	0
なし			
例数	47	86	46
AVA 陰性（%）	31 (66)	80 (93)	43 (94)
AVA 陽性（%）	16 (34)	6 (7)	3 (7)
一過性（%）	3 (6)	2 (2)	0
持続性（%）	13 (28)	4 (5)	3 (7)
中和抗体陽性（%）	11 (23)	3 (4)	3 (7)

[a] MLN0002 IV 製剤を 0 週目及び 2 週目に投与され、6 週目にプラセボ群に割り付けられた被験者
Source: SC-3027 CSR（5.3.5.1-1） Table 15.2.6.3.2 から引用

表 2.7.2.4-8　SC-3027 試験での免疫調節薬併用の有無別の AVA 発現状況
（安全性解析対象集団）

免疫調節薬併用の有/無	導入期 IV+ プラセボ [a] N=56	導入期 IV+ 本剤 108 mg Q2W N= 106	導入期 IV+ MLN0002 IV 300 mg Q8W N=54
少なくとも 1 時点の非欠測データを有する被験者	56	106	54
あり			
例数	17	38	15
AVA 陰性（%）	13 (77)	38 (100)	15 (100)
AVA 陽性（%）	4 (24)	0	0
一過性（%）	0	0	0
持続性（%）	4 (24)	0	0
中和抗体陽性（%）	4 (24)	0	0
なし			
例数	39	68	39
AVA 陰性（%）	26 (67)	62 (91)	36 (92)
AVA 陽性（%）	13 (33)	6 (9)	3 (8)
一過性（%）	3 (8)	2 (3)	0
持続性（%）	10 (26)	4 (6)	3 (8)
中和抗体陽性（%）	8 (21)	3 (4)	3 (8)

[a] MLN0002 IV 製剤を 0 週目及び 2 週目に投与され、6 週目にプラセボ群に割り付けられた被験者
Source: SC-3027 CSR（5.3.5.1-1） Table 15.2.6.3.3 から引用

表 2.7.2.4-9　SC-3027 試験での免疫調節薬又はステロイド併用の有無別の AVA 発現状況（安全性解析対象集団）

免疫調節薬又はステロイド併用の有/無	導入期 IV+プラセボ [a] N=56	導入期 IV+本剤 108 mg Q2W N= 106	導入期 IV+MLN0002 IV 300 mg Q8W N=54
少なくとも 1 時点の非欠測データを有する被験者	56	106	54
あり			
例数	33	65	29
AVA 陰性（%）	26 (79)	62 (95)	29 (100)
AVA 陽性（%）	7 (21)	3 (5)	0
一過性（%）	0	0	0
持続性（%）	7 (21)	3 (5)	0
中和抗体陽性（%）	6 (18)	2 (3)	0
なし			
例数	23	41	25
AVA 陰性（%）	13 (57)	38 (93)	22 (88)
AVA 陽性（%）	10 (44)	3 (7)	3 (12)
一過性（%）	3 (13)	2 (5)	0
持続性（%）	7 (30)	1 (2)	3 (12)
中和抗体陽性（%）	6 (26)	1 (2)	3 (12)

[a] MLN0002 IV 製剤を 0 週目及び 2 週目に投与され、6 週目にプラセボ群に割り付けられた被験者
Source: 添付資料（5.3.5.3-9） Table 30.8.1.1 から引用

2.7.2.4.1.4 AVA の PK に及ぼす影響

MLN0002 の CL_L に及ぼす AVA の影響を、第 3 相 IV 及び SC 投与試験のデータを用いた母集団薬物動態解析により検討した。AVA 陰性と判定された被験者は 1899 例（91%）で、1 時点以上で陽性抗体価がみられた被験者は 186 例（8.9%）であった。測定検体の大部分は抗体価が 0 であった（96.7%、10963 検体）。陽性検体の抗体価は、6250 を超える検体はほとんどみられず、概ね 10～6250 の範囲内であった。AVA 発現状況は MLN0002 の CL_L に統計学的に有意な影響を及ぼす共変量であったが、抗体価が 10 未満の被験者では、その影響の程度が参照値の被験者の ± 25%範囲内であったことから、臨床的意味のある影響ではないと考えられた。抗体価が 250 の AVA 陽性被験者では、CL_L の点推定値（95%確信区間）が 0.254 L/day（0.229, 0.281）であり、参照値の AVA 陰性の被験者の 1.51（1.36, 1.67）倍と推定された（図 2.7.2.3-3）。また、抗体価が 10 及び 6250 の AVA 陽性被験者の CL_L は、参照値の AVA 陰性の被験者のそれぞれ 1.18（1.01, 1.37）及び 1.92（1.69, 2.18）倍と推定された。AVA 抗体価の点推定値の 95%確信区間は、0.0464～0.104 と広かったものの、0 を含まず統計学的に有意な影響を及ぼす共変量であった（表 2.7.2.3-9）。

方法論の詳細を添付資料（5.3.3.5-2）に示す。

AVA の MLN0002 の PK に及ぼす影響は、各測定時点に得られた血清中トラフ濃度の要約統計量を AVA 発現状況別に算出することによっても検討した（表 2.7.2.4-10）。AVA 陽性の被験者の血清中トラフ濃度の中央値は、AVA 陰性の被験者より低く、AVA の発現は血清中トラフ濃度を低下させることが示唆された。

表 2.7.2.4-10　SC-3027 試験での測定時点ごとの AVA 発現状況別の MLN0002 の血清中トラフ濃度（μg/mL）

	導入期 IV+ プラセボ [a] N=56	導入期 IV+ 本剤 108 mg Q2W N= 106	導入期 IV+ MLN0002 IV 300 mg Q8W N=54
0 週目（ベースライン）			
AVA 陽性、例数	1	0	0
中央値（最小値、最大値）	0	-	-
AVA 陰性、例数	54	105	53
中央値（最小値、最大値）	0.00 (0.0, 0.0)	0.00 (0.0, 0.0)	0.00 (0.0, 0.7)
6 週目			
AVA 陽性、例数	0	2	2
中央値（最小値、最大値）	-	12.00 (11.6, 12.4)	8.44 (0.4, 16.5)
AVA 陰性、例数	55	104	51
中央値（最小値、最大値）	32.90 (0.0, 68.7)	30.80 (3.3, 68.8)	31.40 (0.0, 140.0)
8 週目			
AVA 陽性、例数	1	3	1
中央値（最小値、最大値）	1.41	15.10 (10.5, 16.5)	12.70
AVA 陰性、例数	53	99	48
中央値（最小値、最大値）	22.0 (4.9, 69.8)	32.20 (8.2, 68.4)	54.60 (9.1, 81.3)
14 週目			
AVA 陽性、例数	4	1	2
中央値（最小値、最大値）	0.79 (0.0, 2.3)	10.70	3.00 (1.5, 4.5)
AVA 陰性、例数	49	101	48
中央値（最小値、最大値）	5.55 (0.0, 20.1)	34.90 (12.1, 87.5)	13.75 (0.7, 105.0)
22 週目			
AVA 陽性、例数	7	0	3
中央値（最小値、最大値）	0.00 (0.0, 0.3)	-	0.00 (0.0, 9.1)
AVA 陰性、例数	45	97	44
中央値（最小値、最大値）	0.33 (0.0, 5.0)	35.00 (6.7, 87.6)	11.30 (2.6, 27.8)
30 週目			
AVA 陽性、例数	10	0	2
中央値（最小値、最大値）	0.00 (0.0, 0.0)	-	0.90 (0.8, 1.0)
AVA 陰性、例数	31	93	43
中央値（最小値、最大値）	0.00 (0.0, 0.9)	35.90 (8.7, 77.3)	11.00 (0.0, 23.1)
38 週目			
AVA 陽性、例数	7	0	2
中央値（最小値、最大値）	0.00 (0.0, 0.0)	-	3.44 (2.4, 4.5)
AVA 陰性、例数	22	83	40
中央値（最小値、最大値）	0.00 (0.0, 10.3)	35.70 (6.8, 72.2)	11.50 (1.1, 25.5)
46 週目			
AVA 陽性、例数	6	1	1
中央値（最小値、最大値）	0.00 (0.0, 0.0)	6.84	1.81
AVA 陰性、例数	17	73	39
中央値（最小値、最大値）	0.00 (0.0, 0.0)	36.80 (6.4, 76.4)	10.4 (3.9, 26.3)
52 週目/早期中止			
AVA 陽性、例数	11	1	1
中央値（最小値、最大値）	0.00 (0.0, 0.0)	0.00	3.45
AVA 陰性、例数	43	98	46
中央値（最小値、最大値）	0.00 (0.0, 42.3)	32.75 (6.0, 87.2)	17.85 (3.8, 44.3)

[a] MLN0002 IV 製剤を 0 週目及び 2 週目に投与され、6 週目にプラセボ群に割り付けられた被験者

Source: SC-3027 CSR（5.3.5.1-1） Table 15.2.6.2.2 から引用

2.7.2.4.1.5 AVA の有効性に及ぼす影響

AVA の発現は、有効性の評価項目である寛解率及び粘膜治癒率に影響を及ぼした。SC 投与群において、AVA 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（表 2.7.2.4-11 及び表 2.7.2.4-12）。AVA の有効性に及ぼす影響は、IV 及び SC 投与群間で同程度であった。AVA 陽性の被験者のほとんどは、持続性陽性であり中和抗体が確認された。

表 2.7.2.4-11　SC-3027 試験での 52 週目の寛解／非寛解別の AVA 発現状況

寛解／非寛解	導入期 IV+ プラセボ [a] N=56	導入期 IV+ 本剤 108 mg Q2W N= 106	導入期 IV+ MLN0002 IV 300 mg Q8W N=54
少なくとも 1 時点の非欠測データを有する被験者	56	106	54
寛解			
例数	8	49	23
AVA 陰性（%）	6 (75)	49 (100)	23 (100)
AVA 陽性（%）	2 (25)	0	0
一過性（%）	1 (13)	0	0
持続性（%）	1 (13)	0	0
中和抗体陽性（%）	1 (13)	0	0
非寛解			
例数	48	57	31
AVA 陰性（%）	33 (69)	51 (90)	28 (90)
AVA 陽性（%）	15 (31)	6 (11)	3 (10)
一過性（%）	2 (4)	2 (4)	0
持続性（%）	13 (27)	4 (7)	3 (10)
中和抗体陽性（%）	11 (23)	3 (5)	3 (10)

[a] MLN0002 IV 製剤を 0 週目及び 2 週目に投与され、6 週目にプラセボ群に割り付けられた被験者
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。
Source: SC-3027 CSR（5.3.5.1-1） Table 15.2.6.4.2 から引用

表 2.7.2.4-12　SC-3027 試験での 52 週目で粘膜治癒／非粘膜治癒別の AVA 発現状況

粘膜治癒／非粘膜治癒	導入期 IV+ プラセボ [a] N=56	導入期 IV+ 本剤 108 mg Q2W N= 106	導入期 IV+ MLN0002 IV 300 mg Q8W N=54
少なくとも 1 時点の非欠測データを有する被験者	56	106	54
粘膜治癒			
例数	12	60	29
AVA 陰性（%）	8 (67)	60 (100)	27 (93)
AVA 陽性（%）	4 (33)	0	2 (7)
一過性（%）	1 (8)	0	0
持続性（%）	3 (25)	0	2 (7)
中和抗体陽性（%）	2 (17)	0	2 (7)
非粘膜治癒			
例数	44	46	25
AVA 陰性（%）	31 (71)	40 (87)	24 (96)
AVA 陽性（%）	13 (30)	6 (13)	1 (4)
一過性（%）	2 (5)	2 (4)	0
持続性（%）	11 (25)	4 (9)	1 (4)
中和抗体陽性（%）	10 (23)	3 (7)	1 (4)

[a] MLN0002 IV 製剤を 0 週目及び 2 週目に投与され、6 週目にプラセボ群に割り付けられた被験者
粘膜治癒の定義は、「粘膜所見サブスコアが 1 以下」とした。
Source: SC-3027 CSR（5.3.5.1-1） Table 15.2.6.4.3 から引用

2.7.2.4.1.6 AVA に及ぼすデバイス切替の影響（日本人データのみ）

SC-3030 試験の日本人潰瘍性大腸炎患者における本剤の PFS から PFS+NSD 又は PFS+AI へのデバイス切替え前後の AVA ステータスを表 2.7.2.4-13 に示した。デバイス切替え前後でデータが得られている計 21 例（PFS+NSD 群 11 例及び PFS+AI 群 10 例）の被験者のうち、3 例（PFS+NSD 群 1 例及び PFS+AI 群 2 例はデバイス切替え前が一過性陽性、デバイス切替え後が陰性であったものの、その他の被験者ではデバイス切替え前後とも陰性であり、デバイス切替えによる AVA の発現に明確な変化はみられなかった。

表 2.7.2.4-13　SC-3030 試験での日本人潰瘍性大腸炎患者におけるデバイス切替え前後の AVA ステータス一覧表

	施設番号／被験者番号	デバイス切替え前 [a]	デバイス切替え後 [b]
PFS+NSD	63008/[redacted]	一過性陽性	陰性
	63009/[redacted]	陰性	陰性
	63009/[redacted]	陰性	陰性
	63011/[redacted]	陰性	陰性
	63013/[redacted]	陰性	陰性
	63013/[redacted]	陰性	陰性
	63015/[redacted]	陰性	陰性
	63020/[redacted]	陰性	NA
	63023/[redacted]	陰性	陰性
	63024/[redacted]	陰性	陰性
	63026/[redacted]	陰性	陰性
	63026/[redacted]	陰性	陰性
PFS+AI	63009/[redacted]	陰性	陰性
	63011/[redacted]	陰性	陰性
	63013/[redacted]	陰性	陰性
	63013/[redacted]	陰性	陰性
	63018/[redacted]	一過性陽性	陰性
	63019/[redacted]	陰性	陰性
	63019/[redacted]	陰性	陰性
	63021/[redacted]	一過性陽性	陰性
	63021/[redacted]	陰性	陰性
	63024/[redacted]	陰性	陰性

NA: Not Available（データベースロックまでに測定結果が得られなかったため）

[a] PFS+NSD 又は PFS+AI の初回投与日以前の AVA ステータス

[b] PFS+NSD 又は PFS+AI の初回投与日以降の AVA ステータス

Source: SC-3030 CSR addendum 2 (5.3.5.2-3) Appendix 16.2.6.6.1 から引用

2.7.2.4.1.7 免疫原性の結論

- 潰瘍性大腸炎患者に本剤 SC 投与した際の AVA 陽性率は 6 %であった。
- SC 投与群の AVA 陽性率は IV 投与群（6 %）と同程度あった。
- AVA の発現は有効性に影響を及ぼした。SC 投与群において、AVA 陽性の被験者（ほとんどの被験者で中和抗体が確認された）は 52 週目に寛解にも粘膜治癒にも至らなかった。
- AVA 陽性の被験者で、注入部位反応及び過敏症反応の頻度が増加する傾向はみられなかった。被験者 12 例のうち 1 例で、SC 投与時に非重篤の注入部位反応がみられたが、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 発現状況と治験責任医師によって注入に伴う反応と判定された有害事象の発現には関連性がみられなかった。MLN0002 IV 製剤を投与された被験者では、治験責任医師によって注入に伴う反応と判定された有害事象の発現はみられなかった。
- MLN0002 の PK に及ぼす AVA の影響について母集団薬物動態モデルを用いて検討した結果、AVA 発現状況は MLN0002 の CL_L の予測因子であり、抗体価が 10 を超える被験者のみ、AVA 発現状況は臨床的意味のある影響を及ぼす可能性のあることが示唆された。
- AVA の発現は血清中トラフ濃度を低下させた。
- 免疫調節薬の併用により AVA の発現が抑制されることが示唆された。
- 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。

2.7.2.5 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
[5] Dirks NL, Meibohm B. Population Pharmacokinetics of Therapeutic Monoclonal Antibodies. Clinical Pharmacokinetics. 2010;49(10):633-59.
[6] Ordas I, Talamini M, Sanborn W. Ulcerative colitis. The Lancet. 2012;380:1606-19.
[7] Chiba K, Yoshitsugu H, Kyosaka Y, Iida S, Yoneyama K, Tanigawa T, et al. A comprehensive review of the pharmacokinetics of approved therapeutic monoclonal antibodies in Japan: Are Japanese phase I studies still needed? The Journal of Clinical Pharmacology. 2014;54(5):483-94.

2.7.2.6 付録

該当なし

目次

略号一覧表 4
2.7.3 臨床的有効性 5
2.7.3.1 背景及び概観 5
2.7.3.1.1 治験デザイン 8
2.7.3.1.2 有効性の評価方法 12
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 15
2.7.3.2.1 国際共同第 3 相試験（MLN0002SC-3027 試験） 15
2.7.3.2.2 国際共同第 3b 相試験（MLN0002SC-3030 試験） 25
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 30
2.7.3.3.1 試験対象集団 30
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較 36
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 44
2.7.3.3.4 日本人部分集団における有効性 47
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 56
2.7.3.4.1 用法・用量 56
2.7.3.4.2 用法・用量の設定根拠 56
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 58
2.7.3.5.1 52 週間の治療における効果の持続 58
2.7.3.5.2 52 週を超える有効性の持続 59
2.7.3.5.3 耐薬性 62
2.7.3.6 参考文献 63
2.7.3.7 付録 63

表

表 2.7.3.1-1 潰瘍性大腸炎に対する有効性の評価に用いた臨床試験一覧 6
表 2.7.3.2-1 SC-3027 試験の主要評価項目（最大の解析対象集団） 16
表 2.7.3.2-2 SC-3027 試験の副次評価項目（最大の解析対象集団） 17
表 2.7.3.2-3 維持期の 80%以上又は 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（最大の解析対象集団） 18
表 2.7.3.2-4 SC-3027 試験の各評価時点における便中カルプロテクチン量 （最大の解析対象集団） 24
表 2.7.3.2-5 SC-3027 試験の改変した定義に基づく 52 週目寛解率（最大の解析対象集団） 25
表 2.7.3.2-6 SC-3027 試験 52 週目完了例における 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 27

表 2.7.3.2-7　SC-3027 試験の 14 週目改善例(Q2W 投与)における 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 28
表 2.7.3.2-8　SC-3027 試験の維持期治療失敗例における寛解率及び改善率（FAS-UC）20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの中間解析 29
表 2.7.3.3-1　導入期の終了状態（導入期に組み入れられた全例） 34
表 2.7.3.3-2　維持期の終了状態（最大の解析対象集団） 35
表 2.7.3.3-3　治験終了状態(組み入れられたすべての潰瘍性大腸炎患者:FAS-UC）20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの中間解析 36
表 2.7.3.3-4　ベースラインの人口統計学的特性（SC-3027 試験及び C13006 試験） 38
表 2.7.3.3-5　ベースライン時の潰瘍性大腸炎の疾患特性（SC-3027 試験及び C13006 試験） 39
表 2.7.3.3-6　潰瘍性大腸炎関連の前治療薬及び併用薬の使用状況 （SC-3027 試験及び C13006 試験） 40
表 2.7.3.3-7　主要評価項目及び主な副次評価項目（SC-3027 試験及び C13006 試験） 42
表 2.7.3.3-8　SC-3027 試験の TNF naive/failure 別の主な評価項目の結果（最大の解析対象集団） 45
表 2.7.3.3-9　日本人部分集団の人口統計学的特性 （SAF-C：MLN0002 IV 製剤を 1 回以上投与されたすべての被験者） 48
表 2.7.3.3-10　日本人部分集団の潰瘍性大腸炎の疾患特性（最大の解析対象集団） 49
表 2.7.3.3-11　日本人部分集団における潰瘍性大腸炎の治療歴／治療失敗歴の分類 （最大の解析対象集団） 50
表 2.7.3.3-12　日本人部分集団において維持期に使用された炎症性腸疾患関連の併用薬（最大の解析対象集団） 51
表 2.7.3.3-13　日本人部分集団における 52 週目寛解率（最大の解析対象集団） 51
表 2.7.3.3-14　日本人部分集団における各副次評価項目の結果（最大の解析対象集団） 52
表 2.7.3.3-15　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 53
表 2.7.3.3-16　日本人部分集団における SC-3027 試験 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 54
表 2.7.3.3-17　デバイス切替え前後の部分 Mayo スコアに基づく改善率及び寛解率（FAS_S-UC）－20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの解析結果 55
表 2.7.3.3-18　デバイス切替え前後の部分 Mayo スコア（FAS_S-UC） －20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの解析結果 56
表 2.7.3.5-1　SC-3027 試験の 52 週目完了例の改善率（FAS-UC） 62

図

図 2.7.3.1-1　SC-3027 試験の治験デザイン概要 9
図 2.7.3.1-2　SC-3030 試験の治験デザイン概要 11

図 2.7.3.2-1　SC-3027 試験の部分 Mayo スコアのベースライン（0 週目）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） 20
図 2.7.3.2-2　SC-3027 試験の IBDQ 総スコア（LOCF）の推移（最大の解析対象集団） 22
図 2.7.3.5-1　52 週目完了例における寛解率の経時的推移（FAS-UC）20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの中間解析 61

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明
5-ASA	5-aminosalicylate〔5-アミノサリチル酸〕
6-MP	6-Mercaptopurine〔6-メルカプトプリン〕
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〕
CD	Crohn’s disease〔クローン病〕
CDAI	Crohn’s Disease Activity Index〔クローン病活動性指数〕
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CSR	clinical study report〔治験総括報告書〕
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〕
FAS-CD	full analysis set-Crohn’s disease〔組み入れられたすべてのクローン病患者〕
FAS-UC	full analysis set-ulcerative colitis〔組み入れられたすべての潰瘍性大腸炎患者〕
FDA	Food and Drug Administration〔米国食品医薬品局〕
HBI	Harvey-Bradshaw Index
HRQOL	health-related quality of life〔健康関連の生活の質〕
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire〔炎症性腸疾患質問票〕
ITT	intent-to-treat
IV	intravenous(ly)〔静脈内〕
LOCF	last observation carried forward
MAdCAM-1	mucosal addressin cell adhesion molecule-1〔粘膜アドレシン細胞接着分子-1〕
PGA	physician’s global assessment〔医師の全般的評価〕
PML	progressive multifocal leukoencephalopathy〔進行性多巣性白質脳症〕
PTE	pretreatment event
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）〕
QOL	quality of life〔生活の質〕
SAF	safety analysis set〔安全性データの解析対象集団〕
SAF-C	safety analysis set-combined〔安全性データの解析対象集団（MLN0002 IV 製剤を 1 回以上投与されたすべての被験者）〕
SC	subcutaneous(ly)〔皮下〕
TNFα	tumor necrosis factor-alpha〔腫瘍壊死因子 α〕
UC	ulcerative colitis〔潰瘍性大腸炎〕
VAS	visual analog scale〔視覚アナログ尺度〕
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire〔仕事の生産性及び活動障害〕

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

MLN0002 の臨床的安全性及び有効性に関しては、既承認の MLN0002 IV 製剤の臨床開発プログラムにより情報が得られている。

MLN0002 皮下（SC）投与製剤（以下、本剤）は、潰瘍性大腸炎又はクローン病患者に対し MLN0002 の自己投与という治療選択肢の拡充を図るため開発された。この臨床開発プログラムは、潰瘍性大腸炎患者又はクローン病患者を対象に本剤の有効性及び安全性を支持する 3 つの第 3 相試験〔MLN0002SC-3027 試験、MLN0002SC-3030 試験及び MLN0002SC-3031 試験、（以下、それぞれ SC-3027 試験、SC-3030 試験及び SC-3031 試験）〕と健康被験者を対象に実施した 6 つの第 1 相試験（生物薬剤学試験及び薬物動態試験）（2.7.2）から構成されている。本剤の潰瘍性大腸炎に対する有効性は、3 つの第 3 相試験のうち、中等症から重症の潰瘍性大腸炎患者を対象に本剤による維持療法の有効性を検討した国際共同第 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長期有効性を検討した国際共同第 3b 相試験（SC-3030 試験、継続中）により評価した。いずれの試験も既承認の MLN0002 IV 製剤による維持療法の有効性を比較参照できる試験デザインとした。

本剤の潰瘍性大腸炎に対する有効性評価に用いた臨床試験一覧を表 2.7.3.1-1 に示した。

表 2.7.3.1-1　潰瘍性大腸炎に対する有効性の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) 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	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。

2.7.3.1.1 治験デザイン

2.7.3.1.1.1 国際共同第 3 相試験（MLN0002SC-3027 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-1（評価）

（1）治験デザイン

SC-3027 試験は、MLN0002 IV 製剤 300 mg を 0 週目及び 2 週目に非盲検下で投与し、6 週目に改善[1]を認めた中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎[2]成人患者を対象に、本剤 108 mg による維持療法を行ったときの有効性及び安全性を検討する、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 製剤参照試験である。

本治験では、免疫調節薬、ステロイド及び抗 TNFα 抗体のうち、少なくとも 1 剤について治療失敗歴を有する被験者を組入れ対象とした。抗 TNFα 抗体治療歴なしの被験者（TNF naive）又は治療失敗歴ありの被験者（TNF failure）のいずれも組入れ可とし、TNF failure の割合は導入期に組み入れた被験者数の約 50%となるようにした。なお、抗 TNFα 抗体の治療歴はあるが、治療失敗歴がない被験者は組入れ不可とした。

本治験は、主に導入期（0～6 週目）及び維持期（6～52 週目）から構成され、それぞれの概要を以下に示した。

＜導入期＞

スクリーニングで適格とされた被験者を導入期に組み入れ、MLN0002 IV 製剤 300 mg を 0 週目及び 2 週目に非盲検下で投与した。6 週目に改善を認めた被験者（6 週目改善例）を維持期に組み入れた。6 週目に改善を認めなかった被験者（6 週目非改善例）は維持期に組み入れず、引き続き 6 週目に MLN0002 IV 製剤 300 mg の 3 回目の投与を非盲検下で行った。

＜維持期＞

維持期に組み入れた全被験者を、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、3 つの投与群〔MLN0002 SC 108 mg 群（以下、本剤群）、MLN0002 IV 300 mg 群（以下、IV 群）又はプラセボ群〕のいずれかに 2：1：1 の比で無作為割付した。いずれの投与群においても 6～50 週目にかけて治験薬を二重盲検下（ダブルダミー）で投与し、52 週目に主要評価項目及び副次評価項目を評価した。

各群における治験薬の投与方法は以下のとおりとした。

○ 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）に投与
○ IV 群：プラセボ SC 製剤を Q2W 投与、MLN0002 IV 製剤 300 mg を Q8W 投与
○ プラセボ群：プラセボ SC 製剤を Q2W 投与、プラセボ IV 製剤を Q8W 投与

維持期に無作為割付された被験者のうち、52 週目まで治験終了した被験者（52 週目完了例）、又は非改善状態の持続、疾患悪化若しくは救済治療が必要になったという理由で早期中止した被験者（維持期治療失敗例）、又は 6 週目非改善例となり、MLN0002 IV 製剤の 3 回目の投与を受けた結果、14 週目に改善が認められた被験者（14 週目改善例）については、本剤の長期投与試験（SC-3030 試験）への組入れを可とした。

[1]完全Mayoスコアが0週目（ベースライン）から3ポイント以上減少かつ30%以上減少と定義した。
[2]完全Mayoスコアが6～12、かつ粘膜所見サブスコアが2以上と定義した。

SC-3030 試験に組み入れられなかった被験者については、68 週目（又は治験薬最終投与 18 週後）に最終安全性評価、治験薬最終投与 6 ヵ月後に電話による長期追跡調査を実施した。14 週目に改善がみられなかった潰瘍性大腸炎患者は 14 週目の来院時に早期中止手順を行った後、最終安全性評価及び長期追跡調査を実施した。

SC-3027 試験の治験デザインの概要を図 2.7.3.1-1 に示した。

本剤又はプラセボ SC 製剤の投与は充填済みシリンジ（以下、PFS）を用いた在宅自己投与、又は治験実施医療機関での自己投与により実施した。被験者には、SC 製剤の適切な自己投与方法及び注射によって起こりうる過敏症反応の対処法について医療従事者（治験担当医師又はその指名する者）による指導を行った。また、治験実施医療機関以外の場所で SC 投与を行う場合は必ず、各投与前 24 時間以内に担当の医療従事者が被験者に電話連絡して、有害事象、PML 及び前回の SC 投与に伴って発現したと思われる過敏症又は注射部位反応関連事象の可能性について確認を行った。

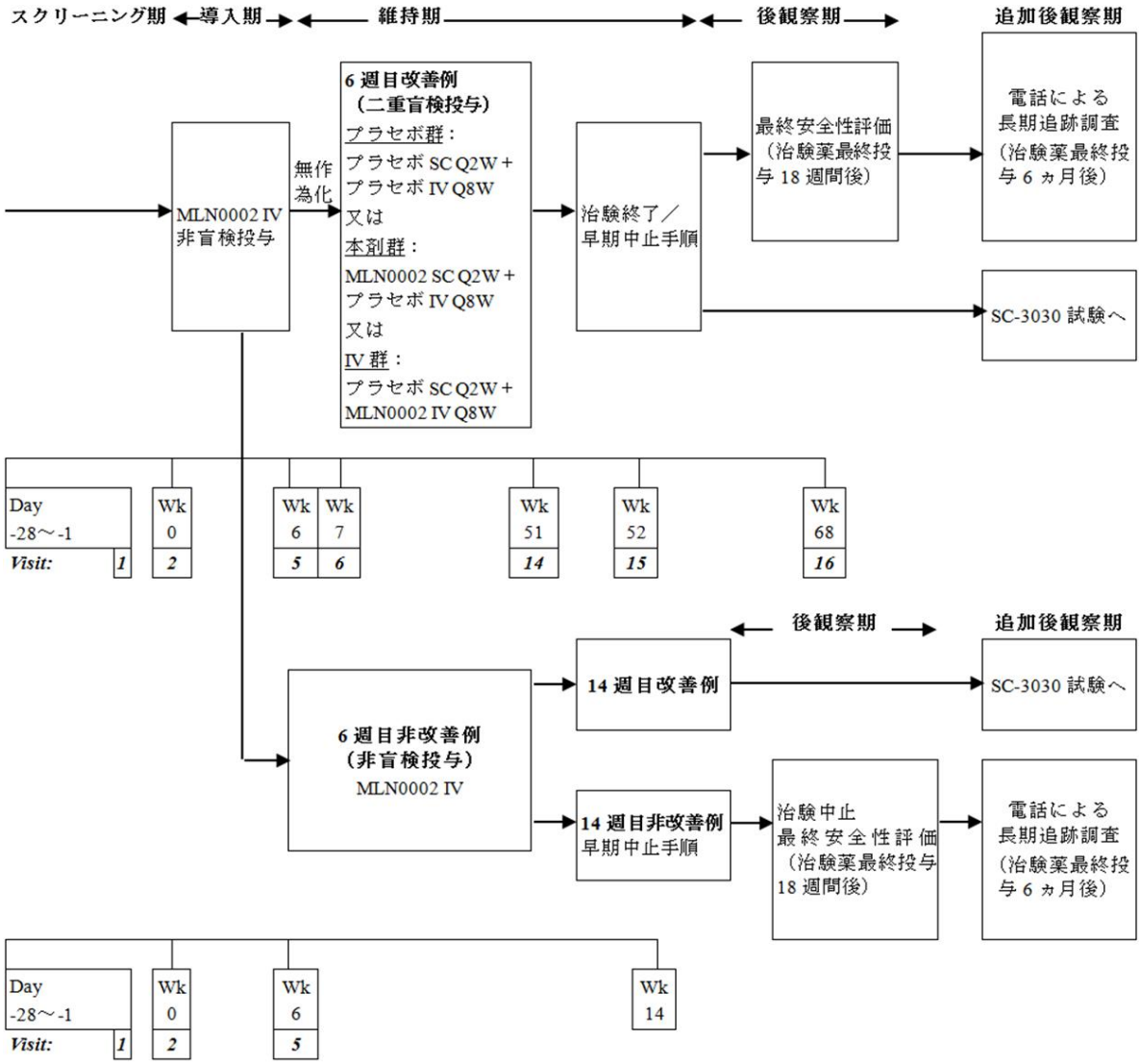


図 2.7.3.1-1　SC-3027 試験の治験デザイン概要

（2）治験デザインの設定根拠

この第 3 相試験は、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、安全性、薬物動態及び免疫原性を評価することを目的としている。維持療法としての本剤の投与方法（108 mg を Q2W 投与）は、既に承認されている MLN0002 IV 製剤の投与方法（300 mg を Q8W 投与）と定常状態での曝露量が同程度になるよう選択した。本剤の有効性及び安全性は、注射部位関連事象等の予測される局所投与部位関連事象を除き、MLN0002 IV 製剤と同様であると想定された。

既存療法（5-ASA、ステロイド、免疫調節薬、抗菌薬、プロバイオティクス及び制瀉薬）は潰瘍性大腸炎の標準治療であることから、被験者の安全性を確保するためにこれらの既存療法の継続を容認する試験デザインとした。また、治験薬で効果が得られない被験者では治験薬を投与中止できる試験デザインとし、プラセボ対照試験で実施した。

本治験は、維持期において本剤群とプラセボ群を比較することにより、維持療法としての本剤の有効性を独立して評価できる試験デザインであり、さらに、IV 群とプラセボ群についても維持期における有効性及び安全性を二重盲検下で比較することが可能であった。ただし、IV 群は参照群とし、製剤間の有効性及び安全性を記述的な比較に用いた。

本治験には、ステロイド、免疫調節薬及び抗 TNFα 抗体等による利用可能な療法において治療失敗歴のある被験者を組み入れた。被験者には抗 TNFα 抗体治療の一次無効者も含めた。

2.7.3.1.1.2 国際共同第 3b 相試験（MLN0002SC-3030 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-1、5.3.5.2-2、5.3.5.2-3（評価）

SC-3030 試験は、SC-3027 試験及び SC-3031 試験（以下、先行試験）に参加した潰瘍性大腸炎及びクローン病の成人患者を対象に、本剤を長期投与したときの安全性及び有効性を検討する、第 3b 相、非盲検、継続長期投与試験である。本治験では、本剤の長期投与時に発現する重要な有害事象のデータを収集するが、特に注目すべき有害事象等の安全性データに加えて、有効性データ（寛解／改善の維持、QOL 及びその他複数の患者報告アウトカム等）も収集している。本治験から得られる本剤投与時の長期安全性データは、SC-3027 試験及び SC-3031 試験で収集した安全性データを補完するものである。

本治験では、先行試験から移行してきた被験者に対し、以下のとおり治験薬を投与した。

○ 先行試験における 52 週目完了例[3]：　本剤 108 mg を Q2W 投与
○ 先行試験における維持期治療失敗例[4]：本剤 108 mg を 1 週ごと（QW）投与
○ 先行試験における 14 週目改善例[5]：　本剤 108 mg を Q2W 投与

また、SC-3030 試験中の治療失敗例については、以下のとおり対処した。

○ SC-3030 試験で本剤 108 mg を Q2W 投与している場合：QW 投与に変更

[3] 先行試験の維持期に無作為割付され、かつ52週目まで治験終了した被験者。

[4] 先行試験の維持期に無作為割付され、かつ非改善状態の持続、疾患悪化又は救済治療が必要になったという理由で早期中止した被験者。

[5] 先行試験で6週目非改善例となり、MLN0002 IV製剤の3回目の投与を受けた結果、14週目に改善が認められた被験者。

○ SC-3030 試験で本剤 108 mg を QW 投与している場合：治験中止

本治験の初回投与（0 週目）は、先行試験の治験薬最終投与後 4 週間以内に行うこととした。先行試験で維持期の治験薬投与を中止した被験者（維持期治療失敗例）は、その最終投与後 4 週間以内に本剤の投与を開始した。6 週目非改善例となり MLN0002 IV 製剤の 3 回目の投与を受けた結果、14 週目に改善が認められた被験者については、先行試験の 14 週目から 7 日以内（3 日以内が望ましい）に初回投与を行うこととした。

投与期間は、治験への参加から最長 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投与を継続できることとした。本治験では、治験薬最終投与 18 週間後に最終安全性評価を行い、治験薬最終投与 6 ヵ月後に追跡調査を行うこととした。

本剤の投与は PFS を用いた在宅又は治験実施医療機関での自己投与により実施した。日本においては、SC-3030 試験に 16 週間以上参加しているすべての被験者を、PFS による投与からニードルセーフティデバイス（以下、NSD）を組み合わせた PFS（以下、PFS+NSD）又はオートインジェクター（以下、AI）を組み合わせた PFS（以下、PFS+AI）による投与のいずれかに 1：1 の比で無作為割付し、PFS+NSD 又は PFS+AI により自己投与したときのデータを収集することとした。

被験者には、SC 製剤の適切な自己投与方法、並びに注射によって起こりうる過敏症反応への対処方法について指導を行った〔2.7.3.1.1.1（1）参照〕。治験実施医療機関以外の場所で SC 投与を行う際は必ず、予定される各投与前 24 時間以内に治験実施医療機関のスタッフが電話連絡して、PML の自覚症状チェックリストを確認し、健康状態全般及び前回注射時の状況について確認した。

SC-3030 試験の治験デザインの概要を図 2.7.3.1-2 に示した。

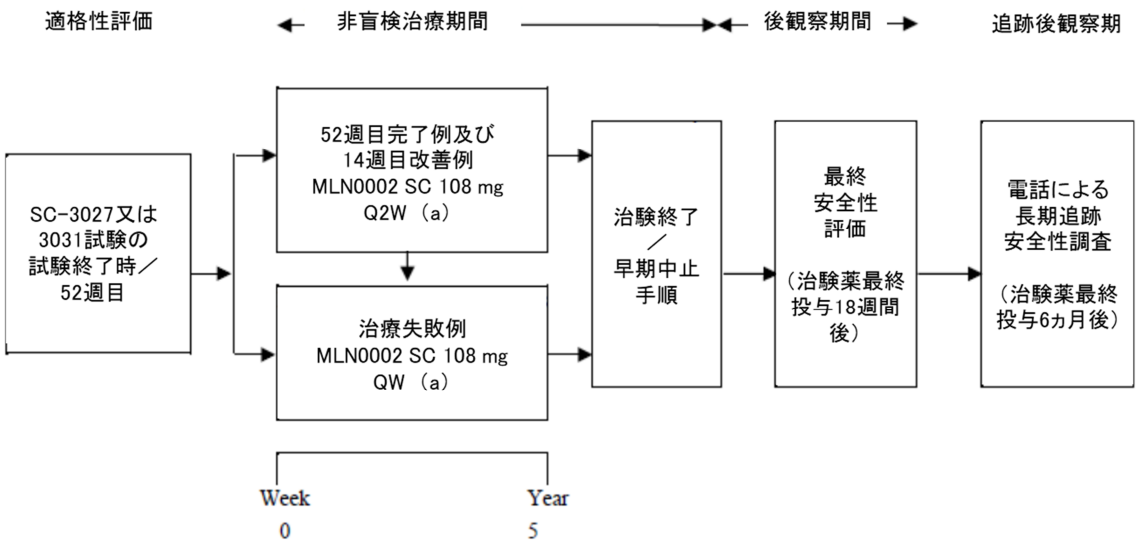


図 2.7.3.1-2　SC-3030 試験の治験デザイン概要

2.7.3.1.2 有効性の評価方法

2.7.3.1.2.1 有効性評価項目

（1）国際共同第 3 相試験（MLN0002SC-3027 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-1（評価）

SC-3027 試験では、52 週目寛解率[6]を主要評価項目、52 週目粘膜治癒率[7]、持続改善率[8]、持続寛解率[9]及びステロイドフリー寛解率[10]を副次評価項目とした。

IBDQ、EQ-5D 及び WPAI-UC スコア等の患者報告アウトカム及び探索的評価項目についてもいくつか評価を行った。探索的評価項目では、PGA を除いた Mayo スコアによる寛解[11]及び次に示す Mayo スコアを用いた改変した寛解の定義に基づく寛解についても評価した。

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

さらに、探索的評価項目として、重要な潰瘍性大腸炎関連イベント（入院、手術及び処置）が発生するまでの期間、52 週目における 90 又は 180 日間ステロイドフリー寛解率、52 週目における 90 日間又は 180 日間ステロイドフリー達成率（寛解の有無を問わない）、6 週目に寛解を認めた被験者における持続寛解率、最終来院（52 週目の来院）を含む 80%以上又は 60%以上の来院日で改善又は寛解（部分 Mayo スコアに基づく）を認めた被験者の割合の項目を計画に追加した。さらに、薬物動態、免疫原性〔抗ベドリズマブ抗体（AVA）陽性率等〕、便中カルプロテクチン量の変化量及び組織学的変化をその他の探索的評価項目とした。探索的評価項目はすべて、SC-3027 試験の統計解析計画書により事前に規定したものであるが、統計解析計画書で事前に規定していない事後解析も行った。

（2）国際共同第 3b 相試験（MLN0002SC-3030 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-1、5.3.5.2-2、5.3.5.2-3（評価）

SC-3030 試験では、主要評価項目を安全性に関する指標としているが、有効性に関する副次評価項目を以下に示す。

---

[6] 52週目で完全Mayoスコアが2以下かつすべてのサブスコアが1以下となった被験者の割合と定義した。

[7] 52週目で粘膜所見サブスコアが1以下となった被験者の割合と定義した。

[8] 6週目及び52週目の両時点で改善を認めた被験者の割合と定義した。

[9] 6週目及び52週目の両時点で寛解を認めた被験者の割合と定義した。

[10] ベースラインで経口ステロイドを使用していた被験者においてステロイドの投与を中止し52週目に寛解を認めた被験者の割合と定義した。

[11] Mayoスコア2以下かつPGA以外のサブスコアがすべて1以下と定義した。

○ 本剤を長期投与したときの改善率。潰瘍性大腸炎患者は部分 Mayo スコア、クローン病患者は HBI スコアに基づき評価[12]
○ 本剤を長期投与したときの寛解率。潰瘍性大腸炎患者は部分 Mayo スコア、クローン病患者は HBI スコアに基づき評価[13]

SC-3030 試験では、IBDQ、EQ-5D 並びに WPAI-UC スコア、薬物動態、免疫原性及びリソース活用評価項目を含む患者報告アウトカム及び探索的評価項目の解析を予定していたが、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（データカットオフ日）時点で利用可能なデータが限られていたため、全体の有効性評価には含めていない。

2.7.3.1.2.2 有効性の統計解析方法

（1）国際共同第 3 相試験（MLN0002SC-3027 試験）

：**添付資料番号 5.3.5.1-1（評価）**

無作為割付され、治験薬を 1 回以上投与された被験者を最大の解析対象集団（FAS）として、有効性評価項目の解析を行った。ただし、ステロイドフリー寛解率及び改善率については、最大の解析対象集団のうち、ベースラインで経口ステロイドを服用していた被験者を対象に解析を行った。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でのプラセボ群と本剤群との比較における第 1 種の過誤確率を 5%に調整するため、各副次評価項目において先行する評価項目が統計学的有意性（$p<0.05$）を認めた場合にのみ次の項目の検定を行う固定順序検定法を用いた。その他の評価項目についてはすべて､IV 群とプラセボ群との比較､p 値又は信頼性区間に対する多重性の調整は行わなかった。また、評価項目の測定指標となるデータに欠測のあった被験者はすべて非改善例として解析した。

主要及び副次評価項目の解析は、無作為割付時の層別因子として（1）経口ステロイド併用の有無、（2）6 週目寛解の有無、及び（3）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 Cochran-Mantel-Haensze（CMH）検定を用いて行った。CMH 検定により本剤群とプラセボ群との調整済み群間差及びその 95%信頼区間を示した。同様に、CMH 検定により主要評価項目及び各副次評価項目でのプラセボ群と IV 群との調整済み群間差及びその 95%信頼区間も示した。FDA の潰瘍性大腸炎の臨床試験評価項目に関するガイダンス[1]に従い、スクリーニング以降に評価した各被験者の完全 Mayo スコア及び部分 Mayo スコアを算出して感度分析を行った。

脱落理由の影響を評価するため、有害事象又は有効性の欠如により治験薬投与を中止した被験者は非改善例として取り扱い（missing not at random：MNAR）、その他の治験薬投与中止又は欠測は多重代入法を用いて補完する（missing at random：MAR）ハイブリッド法を用

[12]部分Mayoスコア及びHBIスコアに基づく改善は、それぞれ「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」及び「HBIスコアがベースラインから3ポイント以上減少」と定義した。

[13]部分Mayoスコア及びHBIスコアに基づく寛解は、それぞれ「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」及び「HBIスコアが4以下」と定義した。

いて感度分析を行った。完全 Mayo スコアの各項目におけるサブスコアの欠測については、順序ロジスティックモデルによる完全条件付指定（fully conditional specification: FCS）[2]を用いたステップワイズ法により投与群別に補完した。ベースラインのサブスコアに欠測があった場合は、該当する人口統計学的及び疾患特性データ（つまり年齢、潰瘍性大腸炎の罹病期間、ベースラインの疾患重症度）を用いて補完した。また、ベースライン以降の評価時点における欠測はすべて、ステップワイズ方式によりそれ以前のすべての評価時点のデータから補完した。部分 Mayo スコア及び完全 Mayo スコアは補完後のデータに基づき算出した。Mayo スコアの各項目に対し 50 の欠損値補完データセットを作成した。主要評価項目及びすべての副次評価項目に対してこの感度分析を行った。

IBDQ、EQ-5D スコア及び WPAI-UC のベースラインから 52 週目までの変化量については、投与群を因子、ベースライン時のスコアを共変量とした共分散分析モデルにより解析した。6 週目から 52 週目までの変化量についても同様の方法で解析した。患者報告アウトカム評価項目については、正式な仮説検定は行わなかった。欠測値は、直前に得られた値で補完する LOCF 法により補完した。

潰瘍性大腸炎関連の入院、手術及び処置イベント発生までの期間について、投与群、ベースラインの完全 Mayo スコア、無作為化層別因子及び治験実施地域を独立変数とした Cox 回帰分析の Wei-Lin-Weissfeld モデルを用いて解析した。要素ごとに、無作為割付から 24 週間後及び 48 週間後のイベント発生率について、投与群別に Kaplan-Meier 曲線を作成しログランク検定により比較した。

疾患悪化までの期間及び治療失敗までの期間については、ベースラインの完全 Mayo スコア、無作為化層別因子及び治験実施地域を共変量とした Cox 比例ハザード回帰モデルを用いた。

その他の 2 値の有効性評価項目については、主要評価項目及び副次評価項目と同様の統計学的手法を用いて解析した。

（2）国際共同第 3b 相試験（MLN0002SC-3030 試験）

：**添付資料番号 5.3.5.2-1、5.3.5.2-2、5.3.5.2-3（評価）**

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）及び SC-3030 試験に組み入れられたすべてのクローン病患者（FAS-CD）を含む「最大の解析対象集団」を「有効性データの解析対象集団」とし有効性の解析を行った。

また「安全性データの解析対象集団」は、SC-3030 試験で治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者とした。

SC-3030 試験の有効性解析の統計学的目的は、有効性評価項目の要約統計量を示すこととし、統計学的推論に基づく統計学的仮説検定は行っていない。すべての有効性評価項目に対し、要約統計量を示し、適宜、95%信頼区間を算出した。FAS-UC においては SC-3027 試験の投与群別（14 週目改善例、プラセボ群、本剤群及び IV 群）に、FAS-CD においては SC-3031 試験の投与群別（14 週目改善群、プラセボ群及び本剤群）に有効性評価項目の解析を行った。

部分 Mayo スコア（潰瘍性大腸炎患者）及び HBI スコア（クローン病患者）について、95%信頼区間を含む要約統計量を示した。部分 Mayo スコア及び HBI スコアのベースラインから

の評価時点ごとの変化量を算出し、その平均値の推移を示した。また、評価時点ごとの寛解率及び改善率を示した。

副次評価項目及び探索的評価項目の評価は、SC-3027 試験又は SC-3031 試験に参加し、SC-3030 試験で本剤を投与され（投与回数は問わない）、先行試験でベースライン以降に 1 回以上の有効性評価を行ったすべての被験者からなる最大の解析対象集団を対象とした。

潰瘍性大腸炎患者の評価結果は、SC-3027 試験の終了状態及び投与群に応じて 3 分類（52 週目完了例、維持期治療失敗例及び 14 週目改善例）して示した。

- 52 週目完了例は、SC-3027 試験の導入期に MLN0002 IV 製剤を投与後 6 週目改善例となり、その後 SC-3027 試験の維持期で本剤 108 mg を Q2W 投与（本剤群）、MLN0002 IV 製剤 300 mg を Q8W 投与（IV 群）又はプラセボ投与（プラセボ群）のいずれかの投与群に無作為割付され、52 週間の治療期間を完了した被験者で、その後 SC-3030 試験に移行し非盲検下で本剤 108 mg の Q2W 投与を受けた。SC-3030 試験中に疾患の悪化がみられた場合は、本剤の投与間隔を QW に短縮した。
- 維持期治療失敗例は、SC-3027 試験の導入期に MLN0002 IV 製剤を投与後 6 週目改善例となり、その後 SC-3027 試験の維持期で本剤群、IV 群又はプラセボ群のいずれかに無作為割付されたが、6 週目から 52 週目の間に疾患悪化又は救済治療が必要となり早期に中止した被験者で、その後 SC-3030 試験に移行し非盲検下で本剤 108 mg の QW 投与を受けた。
- 14 週目改善例は、SC-3027 試験の導入期に MLN0002 IV 製剤を投与後 6 週目非改善例となったが、6 週目に MLN0002 IV 製剤の 3 回目の投与を受けた後 14 週目に改善が認められた被験者で、その後 SC-3030 試験に移行し非盲検下で本剤 108 mg の Q2W 投与を受けた。SC-3030 試験中に疾患の悪化がみられた場合は、本剤の投与間隔を QW に短縮した。

52 週目完了例、維持期治療失敗例及び 14 週目改善例における評価結果を SC-3027 試験の投与群別に示した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（データカットオフ日）時点で、SC-3031 試験は継続中であり、維持期の無作為化例の投与群は盲検下にあった。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 国際共同第 3 相試験（MLN0002SC-3027 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-1（評価）

2.7.3.2.1.1 主要評価項目

SC-3027 試験の主要評価項目である 52 週目寛解率の解析結果を表 2.7.3.2-1 に示した。

52 週目寛解率はプラセボ群（14.3%）と比べ本剤群（46.2%）で高く、その差は統計学的に有意であり（p<0.001）、臨床的意義のある差であった。本剤群のプラセボ群との差（CMH 検定により調整済みの投与群間差）（95%信頼区間）は 32.3%（19.7%～45.0%）であった。本剤群と IV 群の 52 週目寛解率は同程度であった。

表 2.7.3.2-1　SC-3027 試験の主要評価項目（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
52 週目寛解率［例数（%）］ (a)	8 (14.3)	49 (46.2)	23 (42.6)
95%信頼区間 (b)	(6.4, 26.2)	(36.5, 56.2)	(29.2, 56.8)
プラセボ群との差（%）		32.3	27.9
95%信頼区間 (b)		(19.7, 45.0)	(12.3, 43.5)
p 値 (c)		<0.001	<0.001

Source：MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.2.1.1.1 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被験者はすべて非改善例とした。
(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)　寛解率の 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)　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。

2.7.3.2.1.2 副次評価項目

SC-3027 試験の各副次評価項目の解析結果を表 2.7.3.2-2 に示した。

いずれの副次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、臨床的に意義のある本剤の治療効果が認められた。本剤群がプラセボ群を上回り統計学的に有意な治療効果の差が認められた副次評価項目は、52 週目粘膜治癒率（本剤群 56.6%、プラセボ群 21.4%、p<0.001）及び持続改善率（本剤群 64.2%、プラセボ群 28.6%、p<0.001）であった。

持続寛解率及びステロイドフリー寛解率では、統計学的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意義のある差を認めた。本剤群及びプラセボ群の持続寛解率はそれぞれ 15.1%及び 5.4%、ステロイドフリー寛解率はそれぞれ 28.9%及び 8.3%であった。本剤群と IV 群の 52 週目粘膜治癒率、持続改善率、持続寛解率のプラセボ群との調整済み投与群間差及び 52 週目ステロイドフリー寛解率のプラセボ群との調整済み投与群間差は同程度であった。

表 2.7.3.2-2　SC-3027 試験の副次評価項目（最大の解析対象集団）

	プラセボ N=56	MLN002 SC 108 mg N=106	MLN002 IV 300 mg N=54
52 週目粘膜治癒率［例数（%）］ (a)	12 (21.4)	60 (56.6)	29 (53.7)
95%信頼区間（%） (b)	(11.6, 34.4)	(46.6, 66.2)	(39.6, 67.4)
プラセボ群との差（調整値）（%）		35.7	32.2
95%信頼区間（%） (b)		(22.1, 49.3)	(15.7, 48.7)
p 値 (c)		<0.001	<0.001
持続改善率［例数（%）］ (d)	16 (28.6)	68 (64.2)	39 (72.2)
95%信頼区間（%） (b)	(17.3, 42.2)	(54.3, 73.2)	(58.4, 83.5)
プラセボ群との差（調整値）（%）		36.1	44.5
95%信頼区間（%） (b)		(21.2, 50.9)	(28.3, 60.6)
p 値 (c)		<0.001	<0.001
持続寛解率［例数（%）］ (e)	3 (5.4)	16 (15.1)	9 (16.7)
95%信頼区間（%） (b)	(1.1, 14.9)	(8.9, 23.4)	(7.9, 29.3)
プラセボ群との差（調整値）（%）		9.7	11.3
95%信頼区間（%） (b)		(-6.6, 25.7)	(-7.1, 29.9)
p 値 (c)		0.076	0.071
	N=24	N=45	N=21
52 週目ステロイドフリー寛解率［例数（%）］ (f)	2 (8.3)	13 (28.9)	6 (28.6)
95%信頼区間（%） (b)	(1.0, 27.0)	(16.4, 44.3)	(11.3, 52.2)
プラセボ群との差（調整値）（%）		20.6	20.2
95%信頼区間（%） (b)		(-4.5, 43.7)	(-9.8, 47.8)
p 値 (c)		0.067	0.121

Source：MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）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

欠測のある被験者は非改善例とした。

すべての被験者が、0 及び 2 週目に MLN0002 IV 製剤による非盲検導入期に組み入れられ、6 週目に改善を示した。

(a)　粘膜治癒は第一の主要な副次評価項目であり、粘膜治癒の定義は「粘膜所見サブスコアが 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)　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。

(d)　持続改善は第二の副次評価項目であり、持続改善の定義は「6 週目及び 52 週目の両時点で改善を認めた場合」とした。

(e)　持続寛解は第三の副次評価項目であり、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率は第四の副次評価項目であり、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。

2.7.3.2.1.3 探索的解析

（1）部分 Mayo スコアに基づく持続寛解率及び持続改善率（維持期）

SC-3027 試験では、副次評価項目として持続寛解を評価した。維持期を通じた持続寛解についてはさらに評価するため、6 週目寛解例（N=96）を対象に解析を行った〔MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.2.3.4.9 参照〕。

さらに、FAS を対象に持続寛解の追加評価を行い、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、維持期における寛解の持続を厳密に評価した。

本解析における寛解の定義は、部分 Mayo スコアに基づき、「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。

部分 Mayo スコアに基づく寛解率を表 2.7.3.2-3 に示した。最大の解析対象集団において、維持期の 80%以上の来院日で寛解を認めた被験者の割合は、プラセボ群（17.9%）と比べて本剤群（55.7%）で高かった（p<0.001）。同様に、維持期の 60%以上の来院日で寛解を認めた被験者の割合は、プラセボ群（19.6%）と比べて本剤群（59.4%）で高かった（p<0.001）。

部分 Mayo スコアに基づく改善の定義は、「部分 Mayo スコアがベースラインから 2 ポイント以上かつ 25%以上減少し、さらに血便サブスコアが 1 ポイント以上減少又は 1 以下」とした。

部分 Mayo スコアに基づく改善率を解析したところ、維持期の 80%以上の来院日で改善が認められた被験者の割合は、本剤群及びプラセボ群それぞれ 66.0%及び 25.0%であった（p<0.001）。同様に、維持期の 60%以上の来院日で改善が認められた被験者の割合は、本剤群及びプラセボ群それぞれ 66.0%及び 26.8%であった（p<0.001）。

表 2.7.3.2-3　維持期の 80%以上又は 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（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			
寛解率［例数（%）］	10 (17.9)	59 (55.7)	25 (46.3)
95%信頼区間（%） (a)	(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（%） (a)		(24.9, 50.8)	(12.1, 44.3)
p 値 (b)		<0.001	0.001
来院日の 60%以上で寛解			
寛解率［例数（%）］	11 (19.6)	63 (59.4)	31 (57.4)
95%信頼区間（%） (a)	(10.2, 32.4)	(49.5, 68.9)	(43.2, 70.8)
プラセボ群との差（%）		39.9	37.8
95%信頼区間（%） (a)		(26.5, 53.3)	(21.5, 54.1)
p 値 (b)		<0.001	<0.001
来院日の 80%以上で改善			
改善率［例数（%）］	14 (25.0)	70 (66.0)	40 (74.1)
95%信頼区間（%） (a)	(14.4, 38.4)	(56.2, 75.0)	(60.3, 85.0)
プラセボ群との差（%）		41.3	49.4
95%信頼区間（%） (a)		(27.0, 55.5)	(33.2, 65.6)
p 値 (b)		<0.001	<0.001
来院日の 60%以上で改善			
改善率［例数（%）］	15 (26.8)	70 (66.0)	40 (74.1)
95%信頼区間（%） (a)	(15.8, 40.3)	(56.2, 75.0)	(60.3, 85.0)
プラセボ群との差（%）		39.5	47.8
95%信頼区間（%） (a)		(24.9, 54.2)	(31.7, 64.0)
p 値 (b)		<0.001	<0.001

Source：MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.2.5.1.10（来院日の 80%以上で寛解）、Table 15.2.5.1.11（来院日の 60%以上で寛解）、Table 15.2.5.1.8（来院日の 80%以上で改善）及び Table 15.2.5.1.9（来院日の 60%以上で改善）から引用
欠測のある被験者は非改善例とした。

(a)　各評価項目の 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。

(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。

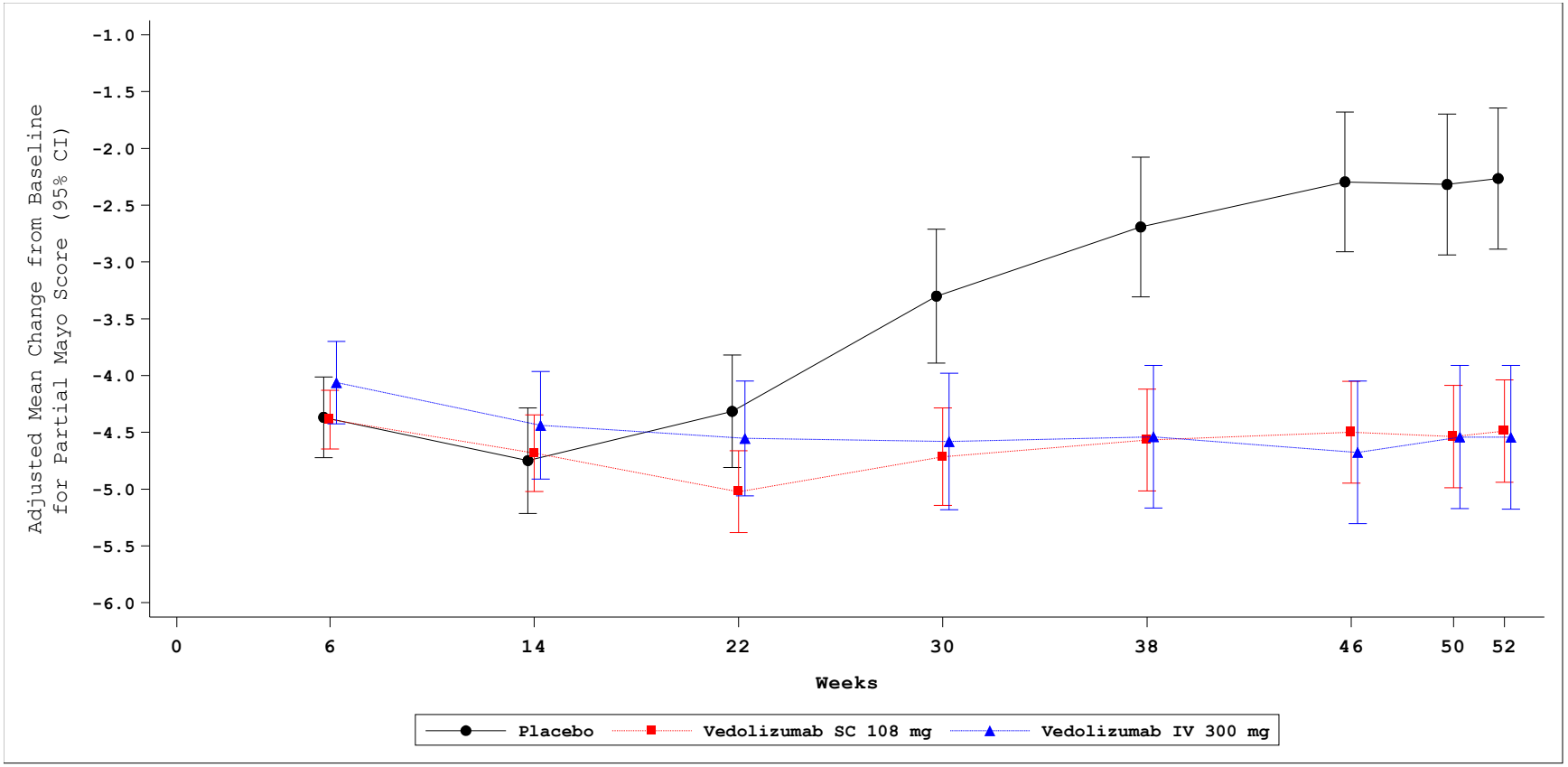
（2）部分 Mayo スコアの解析

主要評価項目（表 2.7.3.2-1）及び副次評価項目（表 2.7.3.2-2）の結果により、6 週目から 52 週目まで本剤の有効性が持続することが示された。

また部分 Mayo スコアを用いることにより、維持期における MLN0002 の有効性の持続を評価できるデータが得られた。完全 Mayo スコアから粘膜所見に関する項目を除いた部分 Mayo スコアを用いることで、来院ごとに繰り返し S 状結腸鏡検査を受ける必要がなく SC-3027 試験の期間全体を通じて連続的に疾患活動性を評価することが可能となった。

部分 Mayo スコアの継続的な減少（図 2.7.3.2-1）及び持続的寛解〔MLN0002SC-3030 Interim CSR（5.3.5.2-1）Figure 15.2.14.4.2.2 参照〕から、MLN0002 による維持療法の長期治療効果も示された。6 週目改善例について、部分 Mayo スコアの 6 週目からの変化量の平均値を算出した。

最大の解析対象集団における各評価時点の部分 Mayo スコア（LOCF）を MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.2.10.1.2.2 に示した。0 週目及び 2 週目の 2 回の MLN0002 IV 製剤投与により 14 週目まではいずれの投与群においても改善がみられた。本剤群では改善した部分 Mayo スコアが 52 週目まで維持されたが、プラセボ群では 22 週以降スコアの悪化が認められた〔ベースラインから 52 週目までの変化量の平均値（標準偏差）：プラセボ群 -2.3（2.78）、本剤群 -4.4（2.63）〕。最大の解析対象集団における部分 Mayo スコアの調整済み平均値（0 週目からの変化量、LOCF）を図 2.7.3.2-1 に示した。部分 Mayo スコアに基づく本剤の治療効果は MLN0002 IV 製剤と同様であった。



Souce：MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Post hoc Analyses Figure 4 から引用
平均最小二乗値及び 95%信頼区間は、各評価項目のベースライン値を共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルにより解析した。

図 2.7.3.2-1　SC-3027 試験の部分 Mayo スコアのベースライン（0 週目）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）

（3）ステロイド使用量の減少

治験実施計画書に従い、6 週目改善例はステロイドの投与量を漸減し、ステロイドの漸減により臨床症状が再燃した場合は、導入期開始時の用量まで増量可とし、その後 2 週間以内に漸減を再開することとした。探索的解析として 52 週目におけるステロイド使用量のベースラインからの変化量を解析した。

ステロイドの長期使用は重大な副作用及び耐薬性を生じ得ることから、ステロイドの使用を中止できるまでの期間及びステロイド不使用の状態を継続できる期間は、潰瘍性大腸炎の新たな治療法において有効性の重要な指標となる。最大の解析対象集団のうち約 41.7%の被験者が、ベースライン時（0 週目）にステロイドを使用していた〔MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.1.8.2 参照〕。

探索的評価項目として、52 週目までに 90 日間及び 180 日間ステロイドを使用しなかった被験者におけるステロイドフリー寛解率を検討した。

52 週目に寛解を認め、かつ 90 日間ステロイド不使用であった被験者の割合は、プラセボ群及び本剤群でそれぞれ 8.3%及び 26.7%であった。52 週目に寛解を認め、かつ 180 日間ステロイド不使用であった被験者の割合においても、同程度の群間差が認められた〔MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.2.5.1.4 及び Table 15.2.5.1.5 参照〕。

ステロイドの長期使用により重大な副作用や耐薬性が生じることはよく知られていることから、本解析結果は、本剤の有効性に臨床的な意義があることを示すものと考えられた。

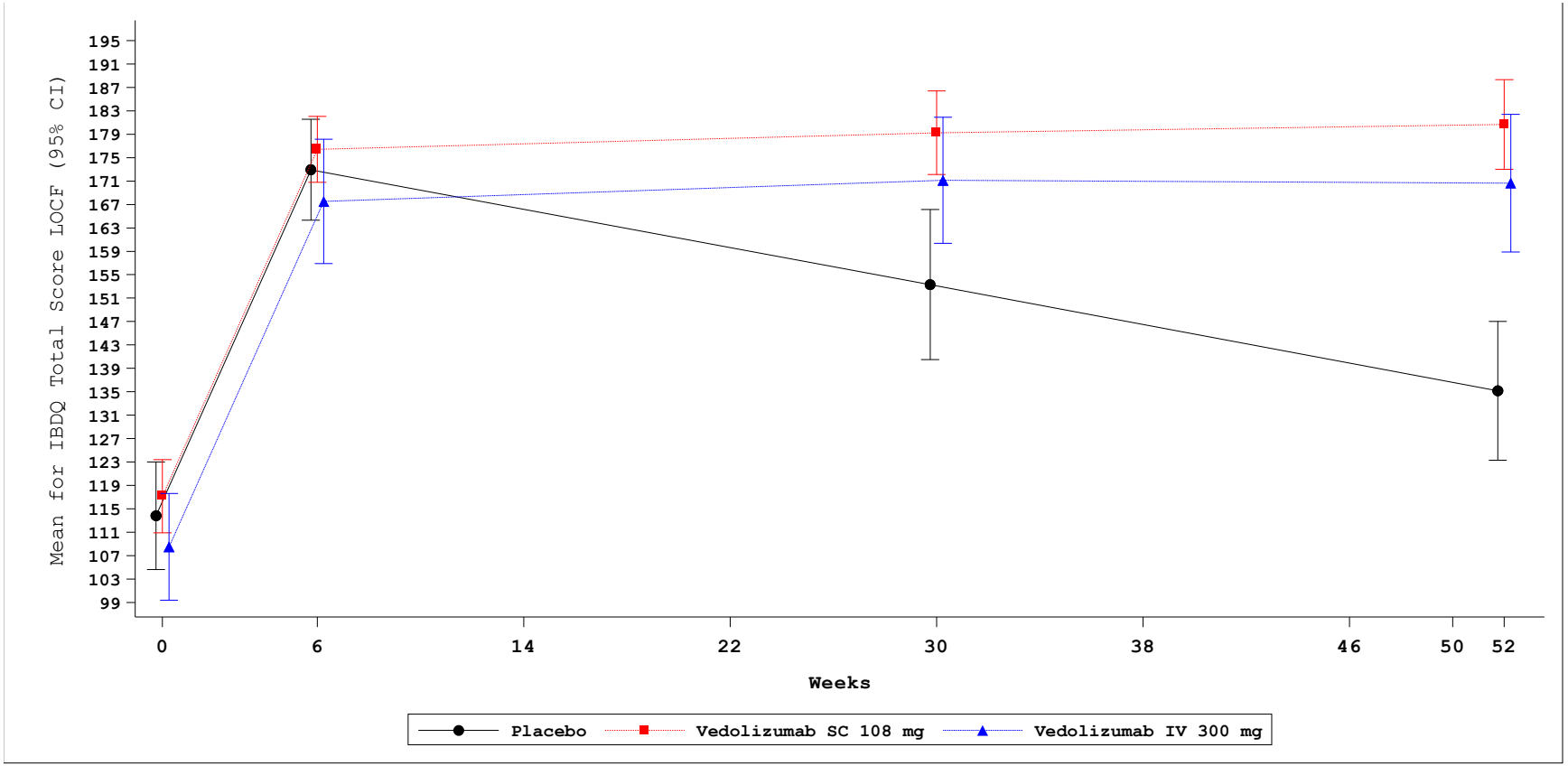
2.7.3.2.1.4 患者報告アウトカム

（1）IBDQ 総スコア

臨床所見に基づく評価に加えて、探索的解析では MLN0002 での治療による生活の質の向上について評価した。非盲検導入期後、すべての投与群において IBDQ 総スコアは改善し、6 週目の IBDQ 総スコアはいずれの投与群も同程度であった（スコア平均値±標準偏差：プラセボ群 172.93±32.214、本剤群 176.41±29.248 及び IV 群 167.50±38.891）。

維持期における IBDQ スコア平均値は、プラセボ群では徐々に低下（悪化）し、本剤群では一定を維持した（52 週目におけるスコア平均値±標準偏差：プラセボ群 135.16±44.357 及び本剤群 180.65±39.719）〔図 2.7.3.2-2 及び MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.2.4.1.1 参照〕。

本解析結果は、プラセボとの比較において MLN0002 による治療の臨床的有用性を支持するものである。



Source：MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Post hoc Analyses Figure 5.2 から引用

図 2.7.3.2-2　SC-3027 試験の IBDQ 総スコア（LOCF）の推移（最大の解析対象集団）

（2）EQ-5D 及び WPAI-UC

EQ-5D スコアについても MLN0002 による治療を受けた被験者において同程度の HRQOL 向上が認められた〔MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.2.10.4.6（VAS）及び Table 15.2.10.4.7（EQ-5D）参照〕。維持期の EQ-5D スコアは、プラセボ群では徐々に低下（悪化）したが、MLN0002 を投与した本剤群及び IV 群では 52 週目まで維持された。EQ-5D VAS スコア解析でも同様の傾向がみられた。EQ-5D の下位項目である「ふだんの活動（usual activities）」、「痛み／不快感（pain/discomfort）」及び「不安／ふさぎ込み（anxiety/depression）」のサブスコアにおいても、52 週目に本剤群でプラセボ群を上回る改善がみられ、EQ-5D スコアの結果と一致していた〔MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.2.10.4.1～15.2.10.4.5 参照〕。

WPAI-UC の活動障害率スコアによる評価では、維持期において本剤群で障害の減少及び生産性の向上がみられたが、プラセボ群では活動障害スコアの増加がみられた〔MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.2.10.2.4 参照〕。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。

（3）治療失敗までの期間

治療失敗は「疾患悪化に該当した場合、又は潰瘍性大腸炎のための救済治療若しくは外科的処置が必要となった場合」と定義した。いずれの治療失敗イベントも発生しなかった被験者については、最後に評価／来院／連絡した日のうち最後となる日で観察を打ち切った。

Kaplan-Meier 法による 48 週目での治療失敗イベントの非発生率は、プラセボ群及び本剤群でそれぞれ 0.686 及び 0.799 であり、本剤群で高かった。本解析ではイベント発生数が少なかったため結果の解釈には限界があるものの、本剤群のプラセボ群に対するハザード比（0.44、95%信頼区間［0.2～0.9］）からは本剤群の有効性が示された〔MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.2.9.2.2 参照〕。

（4）疾患悪化までの期間

探索的評価項目として疾患悪化までの期間を評価した。疾患悪化は「連続する 2 回の来院で部分 Mayo スコアが 6 週目より 3 ポイント以上増加（又は 6 週目のスコアが 6 を超える場合は、連続する 2 回の来院で部分 Mayo スコアが 9 まで増加）、かつ部分 Mayo スコアの最低値が 5 以上」と定義した。

本剤群のプラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）は 0.21（0.0～1.2）であった〔MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.2.9.2.1 参照〕。本解析ではイベント発生数が少なかったため、結果の解釈には限界がある。

（5）主要な潰瘍性大腸炎関連イベント

潰瘍性大腸炎関連イベントは、潰瘍性大腸炎関連の入院、結腸切除、及びその他の潰瘍性大腸炎関連の処置（膿瘍ドレナージ、腸管切除、瘻孔切開術、その他電子症例報告書の併用療法のページで治験中の症状に対する処置又は救済治療の理由コードが付されたもの）と定

義した。全体的に、潰瘍性大腸炎関連の入院イベントが発生した被験者の割合は少なかった〔MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.2.9.1.4 参照〕。無作為化からイベント発生までの期間は本剤群がプラセボ群を上回っていた（本剤群のプラセボ群に対するハザード比 0.967、95%信頼区間［0.930～1.000］、p=0.011）〔MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.2.9.1.1 参照〕。潰瘍性大腸炎関連イベントが発生した被験者はいずれの投与群でも少数であったため、結果の解釈には限界がある。

2.7.3.2.1.5 その他の探索的評価項目

（1）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の 6 週目までに、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の最も重症度が高い層（>500 µg/g）の割合が、すべての投与群で減少した。6 週目以降は、本剤群で最も重症度が高い層の割合は減少し、最も重症度が低い層（≤250 µg/g、粘膜治癒を示す）の割合が増加するとともに、便中カルプロテクチン量の平均値は減少したことから、本剤群では 52 週目まで継続して改善していることが示された〔MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.2.12.1 参照〕。一方、プラセボ群では、最も重症度の高い層から最も重症度が低い層への割合の移行はあまりみられなかった。本剤には、MLN0002 IV 製剤と同様の治療効果があると考えられた。

表 2.7.3.2-4　SC-3027 試験の各評価時点における便中カルプロテクチン量
（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
ベースライン (a)			
n	56	102	52
≤250 µg/g	5 (8.9)	9 (8.8)	2 (3.8)
>250 - ≤500 µg/g	7 (12.5)	6 (5.9)	4 (7.7)
>500 µg/g	44 (78.6)	87 (85.3)	46 (88.5)
6 週目			
n	50	97	49
≤250 µg/g	15 (30.0)	39 (40.2)	16 (32.7)
>250 - ≤500 µg/g	4 (8.0)	13 (13.4)	8 (16.3)
>500 µg/g	31 (62.0)	45 (46.4)	25 (51.0)
30 週目			
n	46	90	38
≤250 µg/g	18 (39.1)	50 (55.6)	23 (60.5)
>250 - ≤500 µg/g	6 (13.0)	6 (6.7)	6 (15.8)
>500 µg/g	22 (47.8)	34 (37.8)	9 (23.7)
52 週目			
n	18	72	39
≤250 µg/g	8 (44.4)	50 (69.4)	27 (69.2)
>250 - ≤500 µg/g	0	7 (9.7)	3 (7.7)
>500 µg/g	10 (55.6)	15 (20.8)	9 (23.1)

Source：MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.2.12.2 から引用
数字は例数、( ) 内は%
(a)　ベースラインは治験薬投与開始日（1 日目）以前の欠測のない最終測定値を用いた。

（2）改変した寛解の定義に基づく寛解率

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、各定義に基づいて主要評価項目である 52 週目寛解率及び副次評価項目である持続寛解率（6 週目及び 52 週目の両時点で寛解）及びステロイドフリー寛解率について評価した。

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、本剤群はプラセボ群を上回り、主要評価項目と同様の解析結果であった（表 2.7.3.2-5）。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）と一致していた〔MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.2.1.1.2 及び Table 15.2.2.3.2 参照〕。

表 2.7.3.2-5　SC-3027 試験の改変した定義に基づく 52 週目寛解率（最大の解析対象集団）

寛解の定義		プラセボ N=56	MLN0002 SC 108 mg N=106	MLN0002 IV 300 mg N=54
定義①	寛解率［例数（%）］	6 (10.7)	42 (39.6)	19 (35.2)
	95%信頼区間（%） (a)	(4.0, 21.9)	(30.3, 49.6)	(22.7, 49.4)
	プラセボ群との差（%）		29.2	24.0
	95%信頼区間（%） (a)		(17.0, 41.4)	(8.9, 39.0)
	p 値 (b)		<0.001	0.003
定義②	寛解率［例数（%）］	8 (14.3)	47 (44.3)	22 (40.7)
	95%信頼区間（%） (a)	(6.4, 26.2)	(34.7, 54.3)	(27.6, 55.0)
	プラセボ群との差（%）		30.5	26.1
	95%信頼区間（%） (a)		(17.9, 43.2)	(10.3, 41.8)
	p 値 (b)		<0.001	0.002
定義③	寛解率［例数（%）］	8 (14.3)	49 (46.2)	22 (40.7)
	95%信頼区間（%） (a)	(6.4, 26.2)	(36.5, 56.2)	(27.6, 55.0)
	プラセボ群との差（%）		32.3	26.1
	95%信頼区間（%） (a)		(19.7, 45.0)	(10.3, 41.8)
	p 値 (b)		<0.001	0.002

Source：MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.2.5.1.1、Table 15.2.5.1.2 及び Table 15.2.5.1.3 から引用

(a) 寛解率の 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寛解が 5 例以下の場合）により算出した。

(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寛解が 5 例以下の場合）により算出した。

2.7.3.2.2 国際共同第 3b 相試験（MLN0002SC-3030 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-1、5.3.5.2-2、5.3.5.2-3（評価）

SC-3030 試験は継続中の非盲検非対照試験で、有効性の解析は副次又は探索的解析とした。長期有効性の解析には以下の 2 つのベースラインを用いた。

○ SC-3030 試験 0 週目：SC-3030 試験 0 週目と比較する場合、SC-3030 試験 0 週目のデータは SC-3030 試験の治験薬投与開始日以前の欠測のない最終測定値と定義した。

○ SC-3027 試験ベースライン：SC-3027 試験のベースラインと比較する場合、ベースライン時のデータは、SC-3027 試験の治験薬投与開始日以前の欠測のない最終測定値と定義した。

SC-3030 試験及び先行試験のデータを併合し長期有効性について解析した。潰瘍性大腸炎患者については、SC-3027 試験及び SC-3030 試験のデータを併合し、部分 Mayo スコアの平均値及び各評価時点の寛解率及び改善率における有効性を解析した。SC-3027 試験の 52 週目完了例、維持期治療失敗例及び 14 週目改善例について各解析結果を評価した。

SC-3027 試験から組み入れられた潰瘍性大腸炎患者における寛解の定義は「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」、また改善の定義は「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%減少し、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。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（データカットオフ日）時点で SC-3030 試験は継続中であるため、後半の評価時点における来院を完了していない被験者もいた。そのため、各評価時点で評価可能であった被験者に基づいて解析した結果を示した〔MLN0002SC-3030 Interim CSR（5.3.5.2-1）Section 9.7.1.4 参照〕。

2.7.3.2.2.1 潰瘍性大腸炎患者

（1）52 週目完了例（寛解及び改善の持続性）

52 週目完了例（SC-3027 試験で 52 週目までの治療を終了した被験者）における寛解率及び改善率を解析し、本剤の有効性の持続性を評価した。「組み入れられたすべての潰瘍性大腸炎患者（FAS-UC）」287 例のうち、52 週目完了例は 123 例であった〔MLN0002SC-3030 Interim CSR（5.3.5.2-1）Table 15.1.3 及び Table 15.1.5.2 参照〕。本解析では、本剤の投与間隔を QW に短縮した被験者は非改善／非寛解例とした。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（データカットオフ日）時点で SC-3030 試験の 24 週目以降の来院を完了した被験者はほとんどいなかった。

FAS-UC の 52 週目完了例における SC-3030 試験の各評価時点の寛解率及び改善率を表 2.7.3.2-6 に示した。

1）本剤群における 52 週目完了例

SC-3027 試験の維持期に無作為割付され本剤の Q2W 投与を完了し、SC-3030 試験でも引き続き本剤の Q2W 投与を受けた被験者は、52 週目以降も寛解を持続した。本剤群における 52 週目完了例の寛解率は、SC-3030 試験 0 週目で 92.5%（62/67 例）であり、24 週目で 66.7%（16/24 例）が寛解を維持した。同様に、本剤群における 52 週目完了例の改善率は、SC-3030 試験 0 週目で 97.0%（65/67 例）であり、24 週目で 70.8%（17/24 例）が改善を維持した。

2）IV 群における 52 週目完了例

SC-3027 試験の維持期に無作為割付され MLN0002 IV 製剤の投与を完了し、SC-3030 試験 0 週目に本剤の投与を開始した被験者における寛解率及び改善率は本治験期間中持続した。SC-3030 試験 24 週目における寛解率及び改善率はそれぞれ 76.9%（10/13 例）及び 76.9%（10/13

例）であった。本解析により、MLN0002 IV 製剤による治療開始から 52 週目に本剤投与に移行するのは、長期間寛解及び改善を持続するのに有効であることも示された。

表 2.7.3.2-6　SC-3027 試験 52 週目完了例における 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

評価時点		SC-3027 試験での投与群別（SC-3030 試験ではいずれの群も MLN0002SC 108 mg を投与） (a) プラセボ N=20	MLN0002 SC 108 mg N=68	MLN0002 IV 300 mg N=35
寛解率 (b)				
0 週目	N	19	67	35
	n (%)	10 (52.6)	62 (92.5)	27 (77.1)
24 週目	N	7	24	13
	n (%)	6 (85.7)	16 (66.7)	10 (76.9)
改善率 (c)				
0 週目	N	19	67	35
	n (%)	15 (78.9)	65 (97.0)	35 (100.0)
24 週目	N	7	24	13
	n (%)	6 (85.7)	17 (70.8)	10 (76.9)

Source：MLN0002SC-3030 Interim CSR（5.3.5.2-1）Table 15.2.2.2（寛解率）及び Table 15.2.1.2（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。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)　Q2W 又は QW のいずれかで投与。
(b)　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。
(c)　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。

さらに、SC-3027 試験でプラセボ群に無作為割付され、MLN0002 IV 製剤の投与後 46 週間 MLN0002 による治療を中断し、SC-3030 試験で本剤の Q2W 投与を開始した被験者を対象に有効性の解析を行った。SC-3027 試験及び SC-3030 試験の各評価時点における寛解率は、SC-3030 試験 0 週目、16 週目及び 24 週目それぞれ 52.6%（10/19 例）、75.0%（6/8 例）及び 85.7%（6/7 例）であり、評価時点ごとに上昇した〔表 2.7.3.2-6 及び MLN0002SC-3030 Interim CSR（5.3.5.2-1）Table 15.2.2.2 参照〕。本解析結果により、長期間 MLN0002 による治療を中断した後に本剤を投与すると治療効果が得られることが示された。

（2）14 週目改善例

潰瘍性大腸炎患者の最大の解析対象集団 287 例のうち、14 週目改善例は 107 例であった〔MLN0002SC-3030 Interim CSR（5.3.5.2-1）Table 15.1.3 及び Table 15.1.5.2 参照〕。

14 週目改善例における各評価時点の寛解率及び改善率を表 2.7.3.2-7 に示した。本解析では、QW への投与間隔短縮は治療失敗（非改善／寛解例）とみなした。

SC-3030 試験 0 週目における、MLN0002 IV 製剤投与後の 14 週目改善例の寛解率は 57.0%で、本治験で本剤を投与した後も寛解は継続した。本剤を Q2W 投与した後の SC-3030 試験 40 週目における寛解率は 39.2%（40/102 例）であった。SC-3030 試験 40 週目は、MLN0002 による治療を開始して 54 週間（SC-3027 試験の導入期 14 週間及び SC-3030 試験の本剤投与

40 週間）経過した時点にあたる〔MLN0002SC-3030 Interim CSR（5.3.5.2-1）Table 15.2.2.2 参照〕。

このデータは、導入療法で MLN0002 IV 製剤を 3 回投与した後、本剤の投与に移行した場合にも治療効果が長期間持続することを支持するものである。

表 2.7.3.2-7　SC-3027 試験の 14 週目改善例（Q2W 投与）における 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

評価時点		SC-3027 試験の 14 週目改善例 （SC-3030 試験では MLN0002SC 108 mg を Q2W 投与） N=107
寛解率 (a)		
0 週目	N n (%)	107 61 (57.0)
40 週目	N n (%)	102 40 (39.2)
改善率 (b)		
0 週目	N n (%)	107 100 (93.5)
40 週目	N n (%)	102 49 (48.0)

Source：MLN0002SC-3030 Interim CSR（5.3.5.2-1）Table 15.2.2.2（寛解率）及び Table 15.2.1.2（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。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。

（3）維持期治療失敗例（有効性の再獲得）

本剤の投与による有効性の再獲得について評価するため、SC-3027 試験の維持期に疾患悪化又は救済治療が必要となり治験薬の投与を早期に中止した後、本治験に移行し本剤の QW 投与を開始（MLN0002 を再投与）した維持期治療失敗例において、部分 Mayo スコアに基づく寛解率及び改善率を解析した。その結果を SC-3027 試験の投与群別に表 2.7.3.2-8 に示した。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）287 例のうち維持期治療失敗例は 57 例であった〔MLN0002SC-3030 Interim CSR（5.3.5.2-1）Table 15.1.5.2 参照〕。

SC-3030 試験組 0 週目、SC-3027 試験のプラセボ群における維持期治療失敗例の 9.4%に寛解が認められ、本剤群及び IV 群の維持期治療失敗例では寛解例はみられなかった。本剤の QW 投与開始から 4 週後にはいずれの投与群においても寛解率の上昇がみられた。

表 2.7.3.2-8　SC-3027 試験の維持期治療失敗例における寛解率及び改善率（FAS-UC）
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの中間解析

評価時点		プラセボ N=32	MLN0002 SC 108 mg N=21	MLN0002 IV 300 mg N=4
寛解率 (a)				
SC-3027 試験 6 週目	N	32	21	4
	n (%)	22 (68.8)	12 (57.1)	1 (25.0)
30 週目	N	32	21	4
	n (%)	10 (31.3)	4 (19.0)	0
SC-3030 試験 0 週目	N	32	21	4
	n (%)	3 (9.4)	0	0
4 週目	N	32	21	4
	n (%)	13 (40.6)	7 (33.3)	2 (50.0)
8 週目	N	31	21	4
	n (%)	16 (51.6)	7 (33.3)	0
16 週目	N	28	21	4
	n (%)	19 (67.9)	7 (33.3)	1 (25.0)
24 週目	N	24	21	4
	n (%)	13 (54.2)	5 (27.8)	0
改善率 (b)				
SC-3027 試験 6 週目	N	32	21	4
	n (%)	32 (100.0)	20 (95.2)	3 (75.0)
30 週目	N	32	21	4
	n (%)	14 (43.8)	7 (33.3)	2 (50.0)
SC-3030 試験 0 週目	N	32	21	4
	n (%)	0	0	0
4 週目	N	32	21	4
	n (%)	20 (62.5)	9 (42.9)	3 (75.0)
8 週目	N	31	21	4
	n (%)	22 (71.0)	10 (47.6)	0
16 週目	N	28	21	4
	n (%)	21 (75.0)	10 (47.6)	2 (50.0)
24 週目	N	24	18	4
	n (%)	16 (66.7)	7 (38.9)	0

Source：MLN0002SC-3030 Interim CSR (5.3.5.2-1) Table 15.2.2.1（寛解率）、Table 15.2.1.1（改善率）及び ISE（SC-3030/SC-3027）（5.3.5.3-5）Table 15.2.14.1.1 から引用
SC-3027 試験、SC-3030 試験それぞれで解析した。SC-3030 試験の 0 週目をベースラインとした。
すべての評価時点の部分 Mayo スコアに基づいてデータを記載した。
SC-3027 試験の維持期 6 週目から 52 週目に早期中止した被験者を含む。
SC-3030 試験を完了又は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。
SC-3030 試験では本剤 108 mg を QW 投与した。
(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」とした。

（4）投与間隔の短縮（Q2W から QW）

本治験中で本剤の Q2W 投与を受けている間に疾患悪化が認められた被験者については、投与間隔を Q2W から QW に短縮した。投与間隔の短縮が必要となった潰瘍性大腸炎患者は 33 例で、その内訳は、14 週目改善例 29 例、52 週目完了例 4 例（本剤群及び IV 群各 2 例）であった〔MLN0002SC-3030 Interim CSR（5.3.5.2-1）Post hoc Analyses-Part 2 Table 30.6.2.2 参

照〕。投与間隔を短縮した結果、SC-3030 試験 24 週目の改善率は 38.5%（10/26 例）となった。

以上の結果から、本治験で本剤の Q2W 投与中に治療失敗した被験者において、Q2W から QW に投与間隔を短縮することで、有効性を再獲得できる場合があることが示された。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 対象の選択・除外基準

（1）国際共同第 3 相試験（MLN0002SC-3027 試験）

SC-3027 試験には中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者 383 例が組み入れられた。主な選択基準は、年齢が 18～80 歳である者、スクリーニング 6 ヵ月以上前に組織学的に潰瘍性大腸炎の診断が確定している者、中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎（Mayo スコアが 6～12 かつ粘膜所見サブスコアが 2 以上）である者、免疫調節薬、ステロイド又は抗 TNFα 抗体の少なくとも 1 剤において効果不十分又は不耐を示した者、潰瘍性大腸炎の病変が直腸近位に及んでいる者等とした。広範な大腸炎又は全大腸炎の罹病期間が長い被験者については、スクリーニング開始前 12 ヵ月以内にサーベイランス大腸内視鏡検査を実施したことが確認できる記録を必須とした。

除外基準は、胃腸関連の除外基準、感染症関連の除外基準及び一般的除外基準の 3 つに分類した。主な除外基準は、腹部膿瘍又は中毒性巨大結腸、大腸の広範な切除、回腸人工肛門造設術、結腸人工肛門造設術、又は既知の症候性腸管狭窄を有する者、特定の非生物学的製剤（シクロスポリン、サリドマイド等）、ナタリズマブ、efalizumab、etrolizumab、AMG181、抗 MAdCAM-1 抗体又はリツキシマブの使用歴がある者、治験期間中に外科的処置が必要又は見込まれている者、結腸腺腫性ポリープ若しくは結腸粘膜異形成の既往がある又はそれらの合併がある者、及びクローン病又は indeterminate colitis の確定診断を受けている者等とした。

選択・除外基準の全項目は、MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Section 9.3 に示した。

（2）国際共同第 3b 相試験（MLN0002SC-3030 試験）

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（カットオフ日）時点で、SC-3030 試験に組み入れられたのは 598 例で〔MLN0002SC-3030 Interim CSR（5.3.5.2-1）Table 15.1.3 参照〕、595 例が本剤の非盲検投与を受けた〔MLN0002SC-3030 Interim CSR（5.3.5.2-1）Table 15.1.7.1 参照〕。SC-3027 試験又は SC-3031 試験から SC-3030 試験に移行する被験者における主な選択基準は、治験薬に対して忍容性が良好と治験担当医師により判断されていることである。SC-3027 試験又は SC-3031 試験への参加を早期に中止した被験者においては、維持期の治療失敗（各試験の 14 週目以降に疾患悪化又は救済治療が必要と判断された）により中止した者とした。その他の主な選択基準は、大腸癌の家族歴若しくは大腸癌リスクが上昇する背景のある者、年齢が 50 歳を超える者又はその他の既知のリスク因子がある者はサーベイランス大腸内視鏡検査の最新結果を必要とする者等であった。

SC-3027 試験又は SC-3031 試験で、（疾患悪化には該当せず）14 週目より前に救済治療を受けたという理由のみで治療失敗例となった場合は、SC-3030 試験への組入れを適格とはし

なかった。その他の主な除外基準は、先行試験参加中又は参加後に潰瘍性大腸炎又はクローン病治療のため外科的処置が必要となったか、現時点で必要とされるか、又は本治験中に必要になると予想される者等であった。また、本剤投与前 30 日以内に生ワクチン摂取を受けた者、被験者の安全性又は試験結果に影響を及ぼす可能性のある不安定又はコントロール不良な合併症を有する者も除外の対象とした。先行試験において治験薬との因果関係のある有害事象により治験薬の投与を中止した者、試験組入れ時点で精神疾患又は薬物乱用のあった者も除外した。

選択・除外基準の全項目は、MLN0002SC-3030 Interim CSR（5.3.5.2-1）Section 9.3 に示した。

2.7.3.3.1.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

（1）国際共同第 3 相試験（MLN0002SC-3027 試験）

スクリーニングを受けた 614 例のうち、383 例が非盲検導入期に組み入れられた。0 週目及び 2 週目に MLN0002 IV 製剤の非盲検投与を受けて導入期を完了し、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が維持期に無作為割付された。

MLN0002 IV 製剤の非盲検投与を 2 回受けた 383 例のうち、維持期に無作為割付されたのは 216 例であった（プラセボ群 56 例、本剤群 106 例及び IV 群 54 例）。

ベースライン（0 週目）の人口統計学的特性は、MLN0002 IV 製剤を 1 回以上投与されたすべての被験者から成る安全性データの解析対象集団（SAF-C）について集計した。維持期に無作為割付された 216 例はすべて「最大の解析対象集団」及び「安全性データの解析対象集団（SAF）」に採用された。MLN0002 IV 製剤を 1 回以上投与されたすべての被験者（SAF-C）における人口統計学的特性は、MLN0002 投与群（本剤群と IV 群）とプラセボ群で類似していた。全体では、女性に比べ男性の割合が高く（60.2%）、人種は白人が大部分（83.8%）であった。年齢の中央値は 38.0 歳で、35 歳未満に比べ 35 歳以上の割合が高く（58.8%）、65 歳以上の割合は低かった（6.0%）。体重の中央値は 71.65 kg、BMI の中央値は 24.02 kg/m^2 であった。〔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はいずれの投与群でも同程度であった（中央値はプラセボ群 5.32 年、本剤群 5.93 年、IV 群 6.79 年）。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約 62%、左側大腸炎を有する被験者の割合は 42.1%、全大腸炎を有する被験者の割合は 35.6%であった。ベースライン時の疾患活動性（完全 Mayo スコアにより評価）及び便中カルプロテクチン量の分布は、3 つの投与群間で同様であった。〔MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.1.8.2 参照〕。

全体では、抗 TNFα 抗体治療失敗歴ありの被験者（TNF failure）（38.9%、84/216 例）に比べ、抗 TNFα 抗体治療歴なしの被験者（TNF naive）の割合（61.1%、132/216 例）が高かった。使用していた前治療薬は、ステロイド及び免疫調節薬の両方使用が 62.5%（135/216 例）、ステロイドのみ使用が 32.9%（71/216 例）であった。ベースライン時にステロイドを併用していた被験者の割合は 41.7%（90/216 例）、免疫調節薬を併用していた被験者の割合は 32.4%（70/216 例）であった。潰瘍性大腸炎の腸管外症状は 25 例（11.6%）にみられた。最も多かったのは、関節炎／関節痛 17 例（7.9%）であった〔MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.1.8.2 及び Post hoc Analyses Table 2.1 参照〕。

（2）国際共同第 3b 相試験（MLN0002SC-3030 試験）

1）潰瘍性大腸炎患者（SC-3027 試験から移行した被験者）

SC-3030 試験に組み入れられた 598 例のうち SC-3027 試験から組み入れられた被験者（潰瘍性大腸炎患者）は 287 例であった〔MLN0002SC-3030 Interim CSR（5.3.5.2-1）Table 15.1.3 参照〕。その治験終了状態別の内訳は、維持期治療失敗例 57 例及び 52 週目完了例 123 例であった〔MLN0002SC-3030 Interim CSR（5.3.5.2-1）Table 15.1.5.2 参照〕。SC-3027 試験の投与群別の内訳は、プラセボ群 52 例、本剤群 89 例及び IV 群 39 例であった。また、本治験に組み入れられた 14 週目改善例は 107 例であった〔MLN0002SC-3030 Interim CSR（5.3.5.2-1）Table 15.1.5.1 参照〕。

潰瘍性大腸炎患者の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には全体的に偏りはなかった〔MLN0002SC-3030 Interim CSR（5.3.5.2-1）Table 15.1.8.1.1 参照〕。潰瘍性大腸炎患者全体では、女性に比べ男性の割合が高く（58.2%）、人種は白人が大部分（78.2%）であった。年齢の中央値は 39.0 歳で、35 歳未満に比べ 35 歳以上の割合が高く（60.0%）、65 歳以上の割合は低かった（8.1%）。

潰瘍性大腸炎患者全体における潰瘍性大腸炎の罹病期間の平均値は 8.32 年で、罹病期間が 7 年以上である被験者の割合は 45.3%であった。また、腸管外症状のみられた被験者の割合は 15.3%であった〔MLN0002SC-3030 Interim CSR（5.3.5.2-1）Table 15.1.8.2.1.1 参照〕。

2）クローン病患者（SC-3031 試験から移行した被験者）

SC-3031 試験において維持期（52 週目の評価）を完了した 52 週目完了例、無作為化された後早期に治験薬投与を中止した維持期治療失敗例、及び 6 週目非改善例となり MLN0002 IV 製剤の 3 回目の投与を受けた後 14 週目に改善が認められた 14 週目改善例が SC-3030 試験に組み入れられた。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（データカットオフ日）時点で本治験は継続中で盲検が維持されていたため、14 週目改善例（N=97）の有効性データのみを示す。

クローン病患者の安全性データの解析対象集団〔14 週目改善例及び無作為化例（プラセボ群及び本剤群の合計）〕における人口統計学的特性には全体的に偏りはなかった。全体では、女性に比べ男性の割合が高く（53.2%）、人種は白人が大部分（90.0%）であった。年齢の中央値は 35.5 歳で、35 歳未満に比べて 35 歳以上の割合が高く（53.5%）、65 歳以上の割合は低かった（3.5%）。また、喫煙歴のない被験者の割合は 55.8%であった〔MLN0002SC-3030 Interim CSR（5.3.5.2-1）Table 15.1.8.1.1 参照〕。

罹病期間が 7 年以上である被験者の割合は半数を超えていた（14 週目改善例 50.5%、無作為化例 58.4%）。CDAI スコア及びベースライン時の便中カルプロテクチン量の層別集計結果により評価したベースライン時の疾患活動性は 14 週目改善例と無作為化例で類似していた。また、半数以上の被験者で結腸に病変がみられ（結腸のみ 20.9%、回腸結腸 44.4%）、瘻孔形成のみられた被験者の割合は 25.4%であった。腸管外症状の既往又は合併のみられた被験者の割合は 62.1%であった〔MLN0002SC-3030 Interim CSR（5.3.5.2-1）Table 15.1.8.2.2.1 参照〕。

2.7.3.3.1.3 試験対象集団と市販後に使用が予想される患者集団との差

市販後に本剤の使用が予想される患者は、MLN0002 IV 製剤で治療反応がみられた潰瘍性大腸炎患者を想定している。すなわち、中等症から重症の潰瘍性大腸炎患者で、他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン等）等の適切な治療を行っても改善が見られず、MLN0002 IV 製剤による治療を受け反応がみられた患者が該当する。

SC-3027 試験は、中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者で、ステロイド、免疫調節薬（AZA 又は 6-MP）又は抗 TNFα 抗体のうち、少なくとも 1 剤について治療失敗歴を有する者を対象としており、また、導入期の MLN0002 IV 製剤投与で改善がみられた被験者を対象に本剤による維持療法の有効性を検証した。そのため、治験対象集団と市販後に使用が予想される患者集団は一致していると考えられる。さらに、市販後では、本剤と 5-ASA、ステロイド、免疫調節薬等の既存治療薬と併用される可能性があるが、SC-3027 試験はこれらの薬剤との併用を許容しており、市販後に想定される状況と同様と考えられる。

ただし、SC-3027 試験では計画被験者数の約 50%を超えないよう抗 TNFα 抗体治療歴ありの患者を組み入れることとしたため、市販後に使用が予想される患者集団と比較して抗 TNFα 抗体治療歴有無の割合に差異がある可能性は否定できない。そのため、抗 TNFα 抗体治療歴の有無別の部分集団においても有効性を検討した。

2.7.3.3.1.4 中止・脱落例

（1）国際共同第 3 相試験（MLN0002SC-3027：評価）

1）導入期

「導入期に組み入れられた全例」における導入期の終了状態を表 2.7.3.3-1 に示した。

導入期に組み入れられたのは 383 例で、全例が治験薬の投与を受けた。そのうち 353 例（92.2%）が導入期の治験薬の投与を完了し、30 例（7.8%）が投与を中止した。

投与中止に至った理由で最も多かったのは、「PTE／有害事象」及び「有効性の欠如」であった〔MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Section 10.1 参照〕。

表 2.7.3.3-1　導入期の終了状態（導入期に組み入れられた全例）

	MLN0002 IV 300 mg N=383
導入期に組み入れられ、治験薬の投与を受けた被験者	383 (100.0)
導入期の治験薬の投与を完了した被験者 (a)	353 (92.2)
導入期の治験薬の投与を中止した被験者	30 (7.8)
導入期の投与中止理由	
PTE／有害事象	9 (30.0)
治験実施計画書からの逸脱	4 (13.3)
追跡不能	0
自発的な中止	5 (16.7)
治験全体の中止	0
妊娠	0
有効性の欠如	9 (30.0)
白血球減少又はリンパ球減少	0
その他	3 (10.0)

Source：MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 10.a から引用
数字は例数、( ) 内は%
投与中止理由における割合（%）は、治験薬の投与を中止した全例数を分母として算出した。
(a)　維持期に無作為割付された被験者の場合は導入期を完了した被験者、維持期に無作為割付されなかった被験者の場合は、14 週目の来院を完了した被験者若しくは症例報告書の End of Study Drug が「完了」となっている被験者をカウントした。

2）維持期

「最大の解析対象集団」における維持期の終了状態を表 2.7.3.3-2 に示した。

導入期の 0 週目及び 2 週目に MLN0002 IV 製剤を非盲検下で投与され、6 週目に改善を認めた被験者（6 週目改善例）を維持期に無作為割付した。その結果、導入期で MLN0002 IV 製剤を 1 回以上投与された 383 例中 216 例（プラセボ群 56 例、本剤群 106 例及び IV 群 54 例）が無作為割付された。

維持期の被験者のうち、52 週目の評価を完了した被験者の割合は、プラセボ群、本剤群及び IV 群でそれぞれ 37.5%、72.6%及び 75.9%であった。

維持期の投与中止理由で最も多かったのは「有効性の欠如」（プラセボ群、本剤群及び IV 群でそれぞれ 80.0%、62.1%及び 46.2%）であり、プラセボ群で最も割合が高かったであった。「PTE／有害事象」による投与中止の割合は、プラセボ群、本剤群及び IV 群でそれぞれ 14.3%、17.2%及び 15.4%であった〔MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Section 10.1 参照〕。

表 2.7.3.3-2　維持期の終了状態（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	合計 N=216
維持期の治験薬投与を完了した被験者	21 (37.5)	77 (72.6)	41 (75.9)	139 (64.4)
維持期の治験薬投与を中止した被験者	35 (62.5)	29 (27.4)	13 (24.1)	77 (35.6)
維持期の投与中止理由				
PTE／有害事象	5 (14.3)	5 (17.2)	2 (15.4)	12 (15.6)
治験実施計画書からの逸脱	0	1 (3.4)	1 (7.7)	2 (2.6)
追跡不能	0	0	0	0
自発的な中止	1 (2.9)	1 (3.4)	4 (30.8)	6 (7.8)
治験全体の中止	0	0	0	0
妊娠	0	1 (3.4)	0	1 (1.3)
有効性の欠如	28 (80.0)	18 (62.1)	6 (46.2)	52 (67.5)
白血球減少又はリンパ球減少	0	0	0	0
その他	1 (2.9)	3 (10.3)	0	4 (5.2)

Source：MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 10.c から引用
数字は例数、( ) 内は%
投与の中止理由における割合（%）は、治験薬の投与を中止した全例数を分母して算出した。

（2）国際共同第 3b 相試験（MLN0002SC-3030：評価）

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（データカットオフ日）時点で本治験に組み入れられた被験者 598 例のうち、SC-3027 試験（潰瘍性大腸炎患者）及び SC-3031 試験（クローン病患者）からの移行被験者は 287 例及び 311 例であった。

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）の治験終了状態を SC-3027 試験の投与群別に表 2.7.3.3-3 に示した。

潰瘍性大腸炎患者 287 例のうち、52 週目完了例、維持期治療失敗例及び 14 週目改善例はそれぞれ 123 例、57 例及び 107 例であった。また、SC-3027 試験の維持期の投与群別にみた内訳は、プラセボ群、本剤群及び IV 群でそれぞれ 52 例、89 例及び 39 例であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（データカットオフ日）時点で 66 例が本治験の治験薬投与を早期に中止した。本治験の投与中止理由で最も多かったのは、「有効性の欠如」でその割合は 59.1%であった。「PTE／有害事象」による投与中止の割合は 12.1%であった〔MLN0002SC-3030 CSR（5.3.5.2-1）Section 10.1.1 参照〕。

表 2.7.3.3-3　治験終了状態（組み入れられたすべての潰瘍性大腸炎患者：FAS-UC）
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの中間解析

	14 週目改善例 N=107	プラセボ N=52	MLN0002 SC 108 mg N=89	MLN0002 IV 300 mg N=39	合計 N=287
先行試験の治験薬投与を中止（維持期治療失敗例）(a)	NA	32	21	4	57
先行試験 52 週目の治験薬投与完了（52 週目完了例） (b)	NA	20	68	35	123
SC-3030 試験の治験薬投与を完了	0	0	0	0	0
SC-3030 試験の治験薬投与を継続中	70 (65.4)	44 (84.6)	73 (82.0)	34 (87.2)	221 (77.0)
SC-3030 試験の治験薬投与を中止	37 (34.6)	8 (15.4)	16 (18.0)	5 (12.8)	66 (23.0)
（投与中止理由）					
PTE／有害事象	5 (13.5)	1 (12.5)	1 (6.3)	1 (20.0)	8 (12.1)
重大な治験実施計画書からの逸脱	0	0	0	0	0
追跡不能	0	0	1 (6.3)	0	1 (1.5)
自発的な中止	11 (29.7)	0	2 (12.5)	0	13 (19.7)
治験全体の中止	0	0	0	0	0
妊娠	0	0	1 (6.3)	0	1 (1.5)
有効性の欠如	20 (54.1)	6 (75.0)	9 (56.3)	4 (80.0)	39 (59.1)
白血球減少又はリンパ球減少	0	0	1 (6.3)	0	1 (1.5)
その他	1 (2.7)	1 (12.5)	1 (6.3)	0	3 (4.5)

Source：MLN0002SC-3030 Interim CSR (5.3.5.2-1) Table 10.a 及び Table 11.a から引用
数字は例数、( ) 内は%
NA：該当しない
投与中止理由の内訳における割合（%）は、治験薬の投与を中止した全例数を分母として算出した。
(a)　SC-3027 試験の 6 週目から 52 週目の間に維持期の治験薬投与を早期に中止し、本治験の組入れ基準を満たした被験者。
(b)　SC-3027 試験の維持期で 52 週目の評価を完了した被験者。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較

2.7.3.3.2.1 本剤及び MLN0002 IV 製剤による維持療法の比較

C13006 試験の維持期のデータ[3]を参照しながら SC-3027 試験の本剤（SC 製剤）及び MLN0002 IV 製剤両方の結果について検討して得られた、既承認の IV 投与との比較における SC 投与の有効性の特徴を示す。試験間での比較には限界があるものの、本解析は、本剤の有効性が MLN0002 IV 製剤による治療でみられた有効性と類似していることを支持するものである。

C13006 試験は第 3 相、無作為割付、プラセボ対照、二重盲検、多施設共同試験であり、中等症から重症の潰瘍性大腸炎患者を対象に MLN0002 IV 製剤の有効性及び安全性を評価する試験デザインである。試験は導入期と維持期から構成され、0 週目及び 2 週目に MLN0002 IV 製剤 300 mg を投与した後、6 週目から 52 週目にかけて MLN0002 IV 製剤 300 mg を Q4W 又は Q8W のいずれかにより投与したときの MLN0002 IV 製剤について評価した。治験デザイン、試験対象集団及び評価項目は SC-3027 試験と同様であった。

（1）SC-3027 試験及び C13006 試験の試験対象集団の比較

SC-3027 試験及び C13006 試験（維持期）におけるデータセット、人口統計学的及びベースライン特性の比較を以下に示した。

1）解析対象集団

SC-3027 試験では、導入療法として合計 383 例が MLN0002 IV 製剤の非盲検投与を 2 回受けており、そのうち 216 例が維持期に無作為割付され（プラセボ群 56 例、本剤群 106 例及び IV 群 54 例）、その全例が「安全性データの解析対象集団」に採用された。

C13006 試験では、導入期で改善がみられた被験者から成る「維持試験の ITT 解析対象集団」373 例が、維持期でプラセボ群、MLN0002 IV 製剤 300 mg の Q4W 群及び Q8W 群のいずれかに無作為割付された（プラセボ群 126 例、Q4W 群 125 例及び Q8W 群 122 例）〔ISE（SC-3027/C13006）（5.3.5.3-6）Table 30.7.6.1 参照〕。

2）人口統計学的特性

C13006 試験は、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デザインである。SC-3027 試験は C13006 試験と同様の特性を有しており、MLN0002 IV 製剤での導入療法で改善が見込まれる潰瘍性大腸炎患者を対象に本剤の有効性を評価するデザインである。

SC-3027 試験及び C13006 試験のベースラインの人口統計学的特性を表 2.7.3.3-4 に示した。ベースラインの人口統計学的特性は、両試験のいずれの投与群においても類似していた。

表 2.7.3.3-4　ベースラインの人口統計学的特性（SC-3027 試験及び C13006 試験）

	SC-3027 試験（最大の解析対象集団）			C13006 試験（維持期の ITT 集団）		
人口学的特性	プラセボ N=56	MLN0002 SC 108 mg N=106	MLN0002 IV 300 mg N=54	プラセボ N=126	MLN0002 IV 300 mg Q4W N=125	MLN0002 IV 300 mg Q8W N=122
性別, n (%)						
男性	34 (60.7)	65 (61.3)	31 (57.4)	69 (54.8)	68 (54.4)	70 (57.4)
女性	22 (39.3)	41 (38.7)	23 (42.6)	57 (45.2)	57 (45.6)	52 (42.6)
人種, n (%)						
白人	42 (75.0)	92 (86.8)	47 (87.0)	101 (80.2)	101 (80.8)	104 (85.2)
黒人	0	0	2 (3.7)	2 (1.6)	1 (0.8)	4 (3.3)
ハワイ原住民又はその他の太平洋諸島民	0	0	0	0	1 (0.8)	0
アジア人	13 (23.2)	14 (13.2)	5 (9.3)	20 (15.9)	21 (16.8)	13 (10.7)
アメリカンインディアン又はアラスカ先住民	1 (1.8)	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
その他	0	0	0	2 (1.6)	1 (0.8)	0
年齢（歳） (a)						
平均値（標準偏差）	39.4 (11.70)	38.1 (13.12)	41.6 (14.11)	40.3 (13.92)	38.6 (14.21)	41.0 (12.85)
中央値	37.0	36.0	40.5	39.9	35.7	39.7
最小、最大	21, 66	18, 69	18, 68	18, 74	19, 76	19, 78
年齢（歳）, n (%)						
<35 歳	21 (37.5)	49 (46.2)	19 (35.2)	54 (42.9)	57 (45.6)	44 (36.1)
≥35 歳	35 (62.5)	57 (53.8)	35 (64.8)	72 (57.1)	68 (54.4)	78 (63.9)
体重（kg）						
平均値（標準偏差）	73.96 (20.915)	71.58 (17.171)	76.95 (16.933)	74.73 (20.423)	71.77 (16.710)	78.17 (18.758)
中央値	71.15	70.00	75.20	74.75	69.60	77.55
最小、最大	40.6, 160.0	44.0, 131.0	50.6, 124.8	35.7, 160.0	37.9, 119.0	42.6, 132.7
BMI（kg/m^2）						
平均値（標準偏差）	24.66 (5.819)	24.07 (4.718)	26.21 (4.887)	25.85 (6.063)	24.49 (4.697)	26.80 (6.263)
中央値	23.94	23.60	26.50	25.07	23.64	26.05
最小、最大	14.1, 51.1	17.0, 41.0	16.3, 35.3	15.3, 52.2	15.6, 39.7	16.1, 48.2
試験実施地域, n (%)						
北米	9 (16.1)	9 (8.5)	10 (18.5)	36 (28.6)	37 (29.6)	49 (40.2)
南米	1 (1.8)	3 (2.8)	1 (1.9)	0	0	0
西欧・北欧	6 (10.7)	10 (9.4)	6 (11.1)	20 (15.9)	25 (20.0)	23 (18.9)
中欧	19 (33.9)	51 (48.1)	24 (44.4)	26 (20.6)	25 (20.0)	20 (16.4)
東欧	8 (14.3)	17 (16.0)	7 (13.0)	10 (7.9)	11 (8.8)	12 (9.8)
アジア/オーストラリア/アフリカ	13 (23.2)	16 (15.1)	6 (11.1)	34 (27.0)	27 (21.6)	18 (14.8)

Source：ISE（SC-3027/C13006）（5.3.5.3-6）Table 30.7.6.2 から引用

(a)　SC-3027 試験は同意取得時の年齢、C13006 試験の年齢は(1 + first dose date - birth date) / 365.25 と定義した。

3）潰瘍性大腸炎に関する特性

SC-3027 試験及び C13006 試験の維持期におけるベースライン時の潰瘍性大腸炎の疾患特性を表 2.7.3.3-5 に示した。

ベースライン時の潰瘍性大腸炎の疾患特性は、罹病期間や病変範囲を含め両試験間で類似していた。部分 Mayo スコアに基づく疾患活動性が重症であった被験者の割合は、C13006 試験と比べ SC-3027 試験で高かった。

ベースライン時のいずれの疾患特性パラメータにおいても、両試験の全投与群間で大きな差はみられなかった。

表 2.7.3.3-5　ベースライン時の潰瘍性大腸炎の疾患特性（SC-3027 試験及び C13006 試験）

	SC-3027 試験（最大の解析対象集団）			C13006 試験（維持期の ITT 集団）		
疾患特性	プラセボ N=56	MLN0002 SC 108 mg N=106	MLN0002 IV 300 mg N=54	プラセボ N=126	MLN0002 IV 300 mg Q4W N=125	MLN0002 IV 300 mg Q8W N=122
潰瘍性大腸炎の罹病期間（年）						
平均値（標準偏差）	7.36 (7.147)	7.96(6.217)	8.18(5.929)	7.77 (6.876)	7.65 (7.019)	6.24 (4.758)
中央値	5.32	5.93	6.79	5.35	5.00	5.40
最小、最大	0.6,30.3	0.6,29.8	0.5,30.9	0.5,29.7	0.5,37.5	0.7,26.3
ベースライン時の疾患活動性［例数（%）］						
軽症（Mayo スコア<6)	0	0	0	6 (4.8)	1 (0.8)	5 (4.1)
中等症（Mayo スコア 6～8)	20 (35.7)	46 (43.4)	17 (31.5)	63 (50.0)	72 (57.6)	62 (50.8)
重症（Mayo スコア 9～12)	36 (64.3)	60 (56.6)	37 (68.5)	57 (45.2)	52 (41.6)	55 (45.1)
ベースライン時の便中カルプロテクチン量［例数（%）］						
≤250 µg/g	5 (8.9)	9 (8.5)	2 (3.7)	25 (19.8)	21 (16.8)	26 (21.3)
>250 to ≤500 µg/g	7 (12.5)	6 (5.7)	4 (7.4)	13 (10.3)	19 (15.2)	18 (14.8)
>500 µg/g	44 (78.6)	87 (82.1)	46 (85.2)	84 (66.7)	77 (61.6)	73 (59.8)
不明	0	4 (3.8)	2 (3.7)	44 (3.2)	8 (6.4)	5 (4.1)
病変範囲, n (%)						
直腸 S 状結腸炎	7 (12.5)	15 (14.2)	7 (13.0)	9 (7.1)	14 (11.2)	18 (14.8)
左側大腸炎	24 (42.9)	46 (43.4)	21 (38.9)	53 (42.1)	45 (36.0)	51 (41.8)
全大腸炎	4 (7.1)	7 (6.6)	7 (13.0)	17 (13.5)	14 (11.2)	14 (11.5)
全結腸炎	21 (37.5)	37 (34.9)	19 (35.2)	47 (37.3)	52 (41.6)	39 (32.0)
不明	0	1 (0.9)	0	0	0	0

Source：ISE（SC-3027/C13006）（5.3.5.3-6）Table 30.7.6.3 から引用

4）潰瘍性大腸炎の前治療歴及び併用療法

治験実施計画書に従い、TNF naive 又は TNF failure のいずれも組入れ可とし、TNF failure の割合は導入期に組み入れた被験者数の約 50%となるようにした。なお、抗 TNFα 抗体の治療歴はあるが、治療失敗歴がない被験者は組入れ不可とした。

SC-3027 試験の「最大の解析対象集団」における TNF failure の割合は、プラセボ群、本剤群及び IV 群でそれぞれ 35.7%、37.7%及び 44.4%、TNF naive の割合はそれぞれ 64.3%、62.3%及び 55.6%であった〔MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.1.8.2 参照〕。

C13006 試験の「ITT 解析対象集団」における TNF failure の割合は、プラセボ群、Q4W 群及び Q8W 群でそれぞれ 30%、32%及び 35%、TNF naive の割合はそれぞれ 63%、58%及び 59%であった[3]。

SC-3027 試験の「潰瘍性大腸炎関連の前治療薬」には、0 週目及び 6 週目のそれぞれに使用した免疫調節薬及びステロイドを含め、「潰瘍性大腸炎治療関連の併用薬」には、6 週目の無作為割付後に使用開始した 5-ASA、ステロイド又は免疫調節薬を含めた。

C13006 試験の「潰瘍性大腸炎関連の前治療薬」には、0 週目に使用した免疫調節薬又はステロイドを含め、「潰瘍性大腸炎治療関連の併用薬」には、0 週目以降のいずれかの時点に使用を開始した 5-ASA、ステロイド又は免疫調節薬を含めた。

SC-3027 試験及び C13006 試験における潰瘍性大腸炎関連の前治療薬及び併用薬の使用状況を表 2.7.3.3-6 に示した。ベースライン時にステロイド使用していた被験者の割合は SC-3027 試験と比べ C13006 試験で高かったが、潰瘍性大腸炎関連の併用薬については両試験の各投与群で同程度であった。いずれの試験においても、使用した割合が最も高かったのは 5-ASA で、次いでステロイド、免疫調節薬であった。

表 2.7.3.3-6　潰瘍性大腸炎関連の前治療薬及び併用薬の使用状況
（SC-3027 試験及び C13006 試験）

	SC-3027 試験（最大の解析対象集団）			C13006 試験（維持期 ITT 解析対象集団）		
	プラセボ N=56	MLN0002 SC108 mg N=106	MLN0002 IV 300 mg N=54	プラセボ N=126	MLN0002 IV 300 mg Q4W N=125	MLN0002 IV 300 mg Q8W N=122
各治験のベースライン時の潰瘍性大腸炎治療薬使用被験者数（%）(a)	33 (58.9)	65 (61.3)	29 (53.7)	99 (78.6)	93 (74.4)	91 (74.6)
ステロイド	24 (42.9)	45 (42.5)	21 (38.9)	72 (57.1)	73 (58.4)	70 (57.4)
免疫調節薬	17 (30.4)	38 (35.8)	15 (27.8)	51 (40.5)	45 (36.0)	43 (35.2)
併用薬使用被験者数（%）(b)	52 (92.9)	98 (92.5)	47 (87.0)	119 (94.4)	115 (92.0)	109 (89.3)
5-アミノサリチル酸	44 (78.6)	85 (80.2)	44 (81.5)	97 (77.0)	97 (77.6)	85 (69.7)
ステロイド	28 (50.0)	54 (50.9)	27 (50.0)	79 (62.7)	75 (60.0)	73 (59.8)
免疫調節薬	18 (32.1)	36 (34.0)	17 (31.5)	42 (33.3)	40 (32.0)	39 (32.0)

Source：ISE（SC-3027/C13006）（5.3.5.3-6）Table 30.7.6.4 から引用

(a)　C13006 試験のベースライン時の潰瘍性大腸炎治療には、0 週目での免疫調節薬又はステロイドの使用を含む。SC-3027 試験のベースライン時の潰瘍性大腸炎治療には、0 週目での免疫調節薬及び 6 週目でのステロイドの使用を含む。

(b)　C13006 試験の併用薬は 0 週以降に使用されたもの。SC-3027 試験の併用薬は 6 週目無作為化以降に使用されたもの。

（2）SC-3027 試験及び C13006 試験の有効性評価結果の比較

中等症から重症の潰瘍性大腸炎患者を対象に本剤の有効性を評価した SC-3027 試験は、同じ疾患患者を対象に MLN0002 IV 製剤の有効性を評価した C13006 試験の維持期と同様の治験デザインであった。SC-3027 試験及び C13006 試験の維持期における有効性評価を比較検討する。

SC-3027 試験及び C13006 試験の維持期における主要な有効性評価の結果（主要評価項目の寛解率及び主要な副次評価項目の 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）を並行比較した結果を以下に示した。

1）主要評価項目及び主要な副次評価項目

SC-3027 試験及び C13006 試験の主要評価項目である 52 週目寛解率の結果を表 2.7.3.3-7 に示した。

SC-3027 試験では、製剤間比較をするため IV 群を参照群とした。本剤群と IV 群の間で統計学的検定は行っていないが、これら両群の結果は全体的に類似していた。主要評価項目である 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。

C13006 試験では、同じく中等症から重症の潰瘍性大腸炎患者を対象に維持療法として MLN0002 IV 製剤の 2 つの投与方法（Q8W 及び Q4W）を検討した。Q8W 群の 52 週目寛解率は 41.8%で、SC-3027 試験の本剤群及び IV 群の結果と同程度であった。

SC-3027 試験及び C13006 試験では、類似した副次評価項目を用いて維持療法としての MLN0002 の有効性をさらに評価した。

SC-3027 試験では、本剤群と IV 群を比較する統計学的検定は行っていないものの、すべての副次評価項目において本剤群と IV 群で同程度の改善が認められた。さらに、SC-3027 試験の副次評価項目において得られた本剤群の結果は、C13006 試験の MLN0002 IV 製剤投与時の結果と同程度であった。

表 2.7.3.3-7　主要評価項目及び主な副次評価項目（SC-3027 試験及び C13006 試験）

	SC-3027 試験（最大の解析対象集団）			C13006 試験（維持期 ITT 解析対象集団）		
	プラセボ N=56	MLN0002 SC 108 mg N=106	MLN0002 IV 300 mg N=54	プラセボ N=126	MLN0002 IV 300 mg Q4W N=125	MLN0002 IV 300 mg Q8W N=122
52 週目寛解率［例数（%）］	8 (14.3)	49 (46.2)	23 (42.6)	20 (15.9)	56 (44.8)	51 (41.8)
95%信頼区間（%）	(6.4, 26.2)	(36.5, 56.2)	(29.2, 56.8)	(10.0, 23.4)	(35.9, 54.0)	(32.9, 51.1)
プラセボ群との差（%）		32.3	27.9		29.1	26.1
95%信頼区間（%）		(19.7, 45.0)	(12.3, 43.5)		(17.9, 40.4)	(14.9, 37.2)
p 値 (a)(b)		<0.001	<0.001		<0.001	<0.001
52 週目粘膜治癒率［例数（%）］	12 (21.4)	60 (56.6)	29 (53.7)	25 (19.8)	70 (56.0)	63 (51.6)
95%信頼区間（%）	(11.6, 34.4)	(46.6, 66.2)	(39.6, 67.4)	(13.3, 27.9)	(46.8, 64.9)	(42.4, 60.8)
プラセボ群との差（%）		35.7	32.2		36.3	32.0
95%信頼区間（%）		(22.1, 49.3)	(15.7, 48.7)		(24.4, 48.3)	(20.3, 43.8)
p 値 (a)(b)		<0.001	<0.001		<0.001	<0.001
持続改善率	16 (28.6)	68 (64.2)	39 (72.2)	30 (23.8)	65 (52.0)	69 (56.6)
95%信頼区間（%）	(17.3, 42.2)	(54.3, 73.2)	(58.4, 83.5)	(16.7, 32.2)	(42.9, 61.0)	(47.3, 65.5)
プラセボ群との差（%）		36.1	44.5		28.5	32.8
95%信頼区間（%）		(21.2, 50.9)	(28.3, 60.6)		(16.7, 40.3)	(20.8, 44.7)
p 値 (a)(b)		<0.001	<0.001		<0.001	<0.001
持続寛解率	3 (5.4)	16 (15.1)	9 (16.7)	11 (8.7)	30 (24.0)	25 (20.5)
95%信頼区間（%）	(1.1, 14.9)	(8.9, 23.4)	(7.9, 29.3)	(4.4, 15.1)	(16.8, 32.5)	(13.7, 28.7)
プラセボ群との差（%）		9.7	11.3		15.3	11.8
95%信頼区間（%）		(-6.6, 25.7)	(-7.1, 29.9)		(6.2, 24.4)	(3.1, 20.5)
p 値 (a)(b)		0.076	0.071		<0.001	0.008
	N=24	N=45	N=21	N=72	N=70	N=73
52 週目ステロイドフリー寛解率 (c)	2 (8.3)	13 (28.9)	6 (28.6)	10 (13.9)	33 (45.2)	22 (31.4)
95%信頼区間（%）	(1.0, 27.0)	(16.4, 44.3)	(11.3, 52.2)	(6.9, 24.1)	(33.5, 57.3)	(20.9, 43.6)
プラセボ群との差（%）		20.6	20.2		31.4	17.6
95%信頼区間（%）		(-4.5, 43.7)	(-9.8, 47.8)		(16.6, 46.2)	(3.9, 31.3)
p 値 (d)(e)		0.067	0.121		<0.001	0.012

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

(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 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) 52 週目のステロイドフリー寛解率は、最大の解析対象集団又はベースライン（0 週）に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）維持期の ITT 解析対象集団のサブセットを対象に解析した。

(d) SC-3027 試験では、p 値は、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（経口ステロイドの併用の有無は問わない）を層別因子とした CHM 法（本剤群とプラセボ群又は 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。

(e) C13006 試験では、p 値は、抗 TNFα 抗体又は免疫調節薬併用歴の有無（経口ステロイドの併用の有無は問わない）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）により算出した。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

本剤の治療効果が SC-3027 試験及び SC-3030 試験の部分集団でどの程度一致しているかを評価するための解析を行った。両試験で得られた人口統計学的特性及びベースライン特性の全概要は各試験の CSR〔MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）及び MLN0002SC-3030 Interim CSR（5.3.5.2-1）〕参照。

SC-3027 試験の維持期及び SC-3030 試験から得たデータの部分集団解析を行った。全体的に、維持治療としての本剤の治療効果は、TNF naive 及び TNF failure を含むすべての部分集団で一致する結果であった。

また、人口統計学的特性、ベースライン時の疾患特性、抗 TNFα 抗体による治療以外の治療失敗歴及び併用薬に基づく部分集団のすべてにおいて本剤の治療効果は一貫していた。また、この結果は MLN0002 IV 製剤による試験で既に得られた結果とも一致していた。

副次評価項目の評価を含む部分集団解析の詳細は MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Section 11.4.1.3 に示した。

2.7.3.3.3.1 治療失敗歴に基づく部分集団

SC-3027 試験の主要評価項目及び副次評価項目について、抗 TNFα 抗体による治療歴に基づく部分集団解析を行った。SC-3027 試験では、TNF naive 又は TNF failure を組入れ可とするデザインとした（つまり、抗 TNFα 抗体による治療歴はあるが治療失敗歴がない者は不適格とした）。TNF naive の割合が SC-3027 試験に組み入れた被験者の約 50%となるようにした。また、TNF naive はすべて免疫調節薬又はステロイドによる治療失敗歴がある者とした。SC-3027 試験における TNF naive/failure 別の主要な評価項目の結果を表 2.7.3.3-8 に示した。

SC-3027 試験の TNF naive 及び抗 TNFα 抗体による治療失敗歴がある被験者のいずれにおいても、52 週目寛解率は本剤群の方がプラセボ群と比較して有意に高かった（TNF naive：$p<0.001$、TNF failure：$p=0.023$）。いずれの部分集団においても、本剤群及び IV 群の寛解率は同程度であった。

いずれの副次評価項目においても、TNF naive 及び TNF failure のどちらの部分集団でも一貫して本剤が有効であることを示す同様の傾向がみられた。

表 2.7.3.3-8　SC-3027 試験の TNF naive/failure 別の主な評価項目の結果（最大の解析対象集団）

評価項目	TNF naive			TNF failure		
	プラセボ (N=56)	MLN0002 SC 108 mg (N=106)	MLN0002 IV300 mg (N=54)	プラセボ (N=56)	MLN0002 SC 108 mg (N=106)	MLN0002 IV 300 mg (N=54)
52 週目寛解率 (a)						
N	37	67	32	19	39	22
寛解［例数（%）］	7 (18.9)	36 (53.7)	17 (53.1)	1 (5.3)	13 (33.3)	6 (27.3)
95%信頼区間（%） (b)	(8.0, 35.2)	(41.1, 66.0)	(34.7, 70.9)	(0.1, 26.0)	(19.1, 50.2)	(10.7, 50.2)
プラセボとの差（%）及び 95%信頼区間（%） (c)		32.1 (15.2, 49.0) (d)			28.1 (1.3, 52.9) (d)	
52 週目粘膜治癒率 (e)						
N	37	67	32	19	39	22
粘膜治癒［例数（%）］	11 (29.7)	42 (62.7)	19 (59.4)	1 (5.3)	18 (46.2)	10 (45.5)
95%信頼区間（%） (b)	(15.9, 47.0)	(50.0, 74.2)	(40.6, 76.3)	(0.1, 26.0)	(30.1, 62.8)	(24.4, 67.8)
プラセボとの差（%）及び 95%信頼区間（%） (c)		31.2 (12.7, 49.7)			40.9 (14.7, 64.1)	
持続改善率 (f)						
N	37	67	32	19	39	22
持続改善［例数（%）］	13 (35.1)	42 (62.7)	25 (78.1)	3 (15.8)	26 (66.7)	14 (63.6)
95%信頼区間（%） (b)	(20.2, 52.5)	(50.0, 74.2)	(60.0, 90.7)	(3.4, 39.6)	(49.8, 80.9)	(40.7, 82.8)
プラセボとの差（%）及び 95%信頼区間（%） (c)		25.8 (6.5, 45.0)			50.9 (24.9, 72.7)	
持続寛解率 (g)						
N	37	67	32	19	39	22
持続寛解［例数（%）］	3 (8.1)	15 (22.4)	8 (25.0)	0	1 (2.6)	1 (4.5)
95%信頼区間（%） (b)	(1.7, 21.9)	(13.1, 34.2)	(11.5, 43.4)		(0.1, 13.5)	(0.1, 22.8)
プラセボとの差（%）及び 95%信頼区間（%） (c)		14.3 (-5.9, 33.5)			2.6 (-24.3, 29.2)	
	N=24	N=45	N=21	N=24	N=45	N=21
52 週目ステロイドフリー寛解率 (h)						
N	12	23	10	12	22	11
ステロイドフリー寛解［例数（%）］	1 (8.3)	7 (30.4)	4 (40.0)	1 (8.3)	6 (27.3)	2 (18.2)
95%信頼区間（%） (b)	(0.2, 38.5)	(13.2, 52.9)	(12.2, 73.8)	(0.2, 38.5)	(10.7, 50.2)	(2.3, 51.8)
プラセボとの差（%）及び 95%信頼区間（%） (c)		22.1 (-13.8, 53.3)			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

(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)　各評価項目の基準を満たした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。

(c)　プラセボとの差の 95%信頼区間は normal approximation method 又は exact method（いずれかの投与群の評価例数が 5 例以下であった場合）により算出した。

(d) 主要評価項目の p 値：<0.001（TNF naive）；p=0.023（TNF failure）
(e) 粘膜治癒の定義は「粘膜所見サブスコアが 1 以下」とした。
(f) 持続改善の定義は「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（完全 Mayo スコアが実施されない来院の場合は、部分 Mayo スコアがベースラインから 2 ポイント以上減少かつ 25%以上減少）、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。
(g) 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。
(h) ステロイドフリー寛解の定義は「ベースライン時にステロイドを使用していた（無作為化時点で音声自動応答システムにて確認）が使用を中止し、かつ 52 週目の時点で完全 Mayo スコアが寛解を認めた場合」とした。

2.7.3.3.4 日本人部分集団における有効性

2.7.3.3.4.1 SC-3027 試験

（1）試験対象集団（日本人部分集団）

1）被験者の内訳と解析対象集団（日本人部分集団）

導入期に組み入れられた日本人被験者は 49 例で、そのうち 2 例（4.1%）が導入期の治験薬投与を中止した。導入期の投与中止理由はすべて「PTE／有害事象」であった〔MLN0002SC-3027 日本人部分集団解析（5.3.5.4-1）Table 15.1.5.1J 参照〕。

維持期に無作為割付された日本人被験者は 22 例（プラセボ群 10 例、本剤群 10 例及び IV 群 2 例）で、そのうち 11 例（50.0%）が維持期の治験薬投与を中止した。維持期の投与中止理由で最も多かったのは「有効性の欠如」（10 例、90.9%）であった〔MLN0002SC-3027 日本人部分集団解析（5.3.5.4-1）Table 15.1.5.2J 参照〕。

（2）人口統計学的及び他の基準値の特性（日本人部分集団）

1）人口統計学的特性

MLN0002 IV 製剤を 1 回以上投与されたすべての被験者（SAF-C）における日本人部分集団の人口統計学的特性を表 2.7.3.3-9 に示した。

本剤群とプラセボ群の人口統計学的特性は全体的に類似していた。

日本人部分集団全体では、女性に比べ男性の割合が高かった（68.2%）。年齢の中央値は 42.5 歳で、35 歳未満に比べ 35 歳以上の割合が多く（77.3%）、65 歳以上の割合は低かった（18.2%）。体重の中央値は 59.65 kg、BMI の中央値は 20.80 kg/m^2 であった。〔MLN0002SC-3027 日本人部分集団解析（5.3.5.4-1）Table15.1.8.1J 参照〕。

表 2.7.3.3-9　日本人部分集団の人口統計学的特性
（SAF-C：MLN0002 IV 製剤を 1 回以上投与されたすべての被験者）

	導入期	維持期			
	MLN0002 IV 300 mg N=27	プラセボ N=10	MLN0002 SC 108 mg N=10	MLN0002 IV 300 mg N=2	合計 N=22
年齢（歳） (a)					
例数	27	10	10	2	22
平均値（標準偏差）	42.0 (13.90)	43.6 (12.95)	46.0 (15.46)	54.5 (19.09)	45.7 (14.18)
中央値	41.0	44.0	41.0	54.5	42.5
最大値、最小値	20, 68	23, 66	23, 69	41, 68	23, 69
年齢（歳）［例数（%）］					
<35	8 (29.6)	3 (30.0)	2 (20.0)	0	5 (22.7)
≥35	19 (70.4)	7 (70.0)	8 (80.0)	2 (100.0)	17 (77.3)
<65	26 (96.3)	9 (90.0)	8 (80.0)	1 (50.0)	18 (81.8)
≥65	1 (3.7)	1 (10.0)	2 (20.0)	1 (50.0)	4 (18.2)
性別［例数（%）］					
男性	17 (63.0)	6 (60.0)	7 (70.0)	2 (100.0)	15 (68.2)
女性	10 (37.0)	4 (40.0)	3 (30.0)	0	7 (31.8)
体重（kg）					
例数	27	10	10	2	22
平均値（標準偏差）	60.49 (12.288)	58.21 (10.574)	62.89 (16.316)	61.80 (6.788)	60.66 (13.021)
中央値	58.30	59.05	59.65	61.80	59.65
最大値、最小値	40.5, 84.4	40.6, 72.6	45.7, 95.2	57.0, 66.6	40.6, 95.2
BMI（kg/m^2） (b)					
例数	27	10	10	2	22
平均値（標準偏差）	22.34 (3.582)	21.11 (2.567)	22.58 (3.940)	21.86 (1.301)	21.84 (3.174)
中央値	22.94	20.09	21.29	21.86	20.80
最大値、最小値	16.7, 28.9	18.0, 25.0	18.3, 27.8	20.9, 22.8	18.0, 27.8

Source: MLN0002SC-3027 日本人部分集団解析（5.3.5.4-1）Table 15.1.8.1J から引用

(a)　同意取得時の年齢

(b)　BMI=体重（kg）／身長（m）^{2}により算出した。0 週目（1 日目）の体重及びスクリーニング時の身長を使用することとしたが、0 週目（1 日目）の体重が欠測の場合はスクリーニング時の体重を使用した。

2）他の基準値の特性

① 潰瘍性大腸炎に関する特性

「最大の解析対象集団」における日本人部分集団のベースライン時の潰瘍性大腸炎の疾患特性を表 2.7.3.3-10 に示した。潰瘍性大腸炎の罹病期間は、中央値でプラセボ群 12.37 年、本剤群 6.44 年及び IV 群 8.23 年であった。〔MLN0002SC-3027 日本人部分集団解析（5.3.5.4-1）Table 15.1.8.2J 参照〕。

表 2.7.3.3-10　日本人部分集団の潰瘍性大腸炎の疾患特性（最大の解析対象集団）

	プラセボ N=10	MLN0002 SC 108 mg N=10	MLN0002 IV 300 mg N=2	合計 N=22
潰瘍性大腸炎の罹病期間（年）				
例数	10	10	2	22
平均値（標準偏差）	10.32 (6.610)	7.09 (4.038)	8.23 (8.011)	8.66 (5.593)
中央値	12.37	6.44	8.23	7.24
最小値、最大値	1.7, 20.4	2.5, 16.4	2.6, 13.9	1.7, 20.4
潰瘍性大腸炎の罹病期間（年）［例数（%）］				
<1	0	0	0	0
≥1、<3	1 (10.0)	2 (20.0)	1 (50.0)	4 (18.2)
≥3、<7	3 (30.0)	4 (40.0)	0	7 (31.8)
≥7	6 (60.0)	4 (40.0)	1 (50.0)	11 (50.0)
ベースライン時の疾患活動性［例数（%）］				
軽症（Mayo スコア<6）	0	0	0	0
中等症（Mayo スコア 6～8）	4 (40.0)	0	0	4 (18.2)
重症（Mayo スコア 9～12）	6 (60.0)	10 (100.0)	2 (100.0)	18 (81.8)
ベースライン時の便中カルプロテクチン量（μg/g）				
例数	10	10	2	22
平均値（標準偏差）	2601.6 (4002.21)	5330.6 (4637.32)	6812.0 (6465.78)	4224.8 (4532.80)
中央値	1145.5	4306.5	6812.0	2395.0
最小値、最大値	60, 13620	779, 15445	2240, 11384	60, 15445
ベースライン時の便中カルプロテクチン量（μg/g）［例数（%）］				
≤250	1 (10.0)	0	0	1 (4.5)
>250、≤500	1 (10.0)	0	0	1 (4.5)
>500	8 (80.0)	10 (100.0)	2 (100.0)	20 (90.9)
病変範囲［例数（%）］				
直腸 S 状結腸炎	1 (10.0)	1 (10.0)	0	2 (9.1)
左側大腸炎	3 (30.0)	4 (40.0)	1 (50.0)	8 (36.4)
広範な大腸炎	0	0	0	0
全大腸炎	6 (60.0)	5 (50.0)	1 (50.0)	12 (54.5)
腸管外症状の既往または現症がある	0	3 (30.0)	0	3 (13.6)
関節炎／関節痛	0	2 (20.0)	0	2 (9.1)
虹彩炎／ぶどう膜炎	0	1 (10.0)	0	1 (4.5)
結節性紅斑	0	1 (10.0)	0	1 (4.5)
壊疽性膿皮症	0	0	0	0
アフタ性口内炎	0	1 (10.0)	0	1 (4.5)
膿瘍	0	0	0	0
過去 1 週間以内に 37.8°C 超の発熱	0	1 (10.0)	0	1 (4.5)
その他	0	0	0	0

Source: MLN0002SC-3027 日本人部分集団解析（5.3.5.4-1）Table 15.1.8.2J から引用
数字は例数、( ) 内は%

② 潰瘍性大腸炎の治療歴／治療失敗歴の分類

「最大の解析対象集団」における日本人部分集団の潰瘍性大腸炎の治療歴／治療失敗歴の分類を表 2.7.3.3-11 に示した。

全体では、抗 TNFα 抗体治療失敗歴ありの被験者（TNF failure）（40.9%、9/22 例）に比べ、抗 TNFα 抗体治療歴なしの被験者（TNF naive）の割合（59.1%、13/22 例）が高かった。

表 2.7.3.3-11　日本人部分集団における潰瘍性大腸炎の治療歴／治療失敗歴の分類
（最大の解析対象集団）

	プラセボ N=10	MLN0002 SC 108 mg N=10	MLN0002 IV 300 mg N=2	合計 N=22
抗 TNFα 抗体治療歴なし（TNF naive）	8 (80.0)	5 (50.0)	0	13 (59.1)
抗 TNFα 抗体での治療失敗歴あり（TNF failure）	2 (20.0)	5 (50.0)	2 (100.0)	9 (40.9)
治療失敗分類（Worst Prior Treatment Failures） (a)				
抗 TNFα 抗体治療失敗	2 (20.0)	5 (50.0)	2 (100.0)	9 (40.9)
効果不十分	2 (20.0)	4 (40.0)	1 (50.0)	7 (31.8)
効果衰弱	0	1 (10.0)	0	1 (4.5)
不耐	0	0	1 (50.0)	1 (4.5)
免疫調節薬治療失敗	1 (10.0)	1 (10.0)	0	2 (9.1)
効果不十分	0	1 (10.0)	0	1 (4.5)
効果衰弱	0	0	0	0
不耐	1 (10.0)	0	0	1 (4.5)
ステロイド治療失敗	3 (30.0)	1 (10.0)	0	4 (18.2)
抵抗性（効果不十分）	1 (10.0)	0	0	1 (4.5)
依存性（ステロイド漸減時の再燃）	0	1 (10.0)	0	1 (4.5)
不耐	2 (20.0)	0	0	2 (9.1)

Source：MLN0002SC-3027 日本人部分集団解析（5.3.5.4-1）Table 15.1.8.2J から引用

(a)　治療失敗歴が複数ある場合は次のように分類した。抗 TNFα 抗体での治療失敗歴があるすべての被験者を「抗 TNFα 抗体治療失敗」に分類した。抗 TNFα 抗体での治療失敗歴はないが、免疫調節薬での治療失敗歴があるすべての被験者を「免疫調節薬治療失敗」に分類した。抗 TNFα 抗体及び免疫調節薬での治療失敗歴はないが、ステロイドでの治療失敗歴があるすべての被験者を「ステロイド治療失敗」に分類した。各被験者を上記分類のいずれか 1 つに集計した。また、治療失敗理由が複数ある場合は、効果不十分＞効果減弱＞不耐の順に順位付けし、順位の最も高いカテゴリに集計した。

③ 潰瘍性大腸炎関連の前治療薬／併用薬の使用状況

「最大の解析対象集団」における日本人部分集団では、22 例全例が潰瘍性大腸炎関連の前治療薬を使用していた。使用していた前治療薬は、ステロイド及び免疫調節薬の両方使用が 68.2%、ステロイドのみ使用が 27.3%、免疫調節薬のみ使用が 4.5%であった。ベースライン時には 31.8%の被験者がステロイドを併用していた〔MLN0002SC-3027 日本人部分集団解析（5.3.5.4-1）Table 15.1.8.2J 参照〕。

日本人部分集団において維持期に使用された炎症性腸疾患関連の併用薬を表 2.7.3.3-12 に示した。

表 2.7.3.3-12　日本人部分集団において維持期に使用された炎症性腸疾患関連の併用薬（最大の解析対象集団）

薬剤分類 WHO 基本語	プラセボ N=10	MLN0002 SC 108 mg N=10	MLN0002 IV 300 mg N=2	合計 N=22
併用薬使用例数	9 (90.0)	10 (100.0)	2 (100.0)	21 (95.5)
ステロイド	3 (30.0)	5 (50.0)	1 (50.0)	9 (40.9)
ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩水和物	0	1 (10.0)	0	1 (4.5)
プレドニゾロン	3 (30.0)	4 (40.0)	1 (50.0)	8 (36.4)
5-アミノサリチル酸	9 (90.0)	8 (80.0)	1 (50.0)	18 (81.8)
メサラジン	6 (60.0)	8 (80.0)	1 (50.0)	15 (68.2)
サラゾスルファピリジン	3 (30.0)	0	0	3 (13.6)
免疫調節薬	6 (60.0)	4 (40.0)	2 (100.0)	12 (54.5)
アザチオプリン	3 (30.0)	3 (30.0)	2 (100.0)	8 (36.4)
メルカプトプリン	3 (30.0)	1 (10.0)	0	4 (18.2)

Source：MLN0002SC-3027 日本人部分集団解析（5.3.5.4-1）Table 15.1.11.5J から引用
数字は例数、( ) 内は%

（3）有効性評価項目の解析結果（日本人部分集団）

1）主要評価項目

「最大の解析対象集団」における日本人部分集団の 52 週目寛解率の解析結果を表 2.7.3.3-13 に示した。

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。

表 2.7.3.3-13　日本人部分集団における 52 週目寛解率（最大の解析対象集団）

寛解率 (a)	プラセボ N=10	MLN0002 SC 108 mg N=10	MLN0002 IV 300 mg N=2
52 週目寛解［例数（%）］	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（%）		20.0	30.0
95%信頼区間（%） (b)		(-27.9, 61.8)	(-52.5, 86.0)

Source：MLN0002SC-3027 日本人部分集団解析（5.3.5.4-1）Table 15.2.1.1.1J から引用
(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)　寛解率の 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寛解が 5 例以下の場合）により算出した。

2）副次評価項目

「最大の解析対象集団」における日本人部分集団の各副次評価項目（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 2.7.3.3-14 に示した。

52 週目ステロイドフリー寛解率では、プラセボ群及び本剤群でそれぞれ 33.3%及び 25.0%で、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%、持続改善率はそれぞれ 20.0%、80.0%及び 50.0%、また持続寛解率はプラセボ群及び本剤群でそれぞれ 10.0%及び 20.0%と、いずれの評価項目においても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 2.7.3.3-14　日本人部分集団における各副次評価項目の結果（最大の解析対象集団）

	プラセボ N=10	MLN0002 SC 108 mg N=10	MLN0002 IV 300 mg N=2
52 週目粘膜治癒［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（%）		20.0	30.0
95%信頼区間（%） (b)		(-27.9, 61.8)	(-52.5, 86.0)
持続改善［例数（%）］ (c)	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（%）		60.0	30.0
95%信頼区間（%） (b)		(12.7, 88.5)	(-52.5, 86.0)
持続寛解［例数（%）］ (d)	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（%）		10.0	-10.0
95%信頼区間（%） (b)		(-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［例数（%）］	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（%）		-8.3	NA
95%信頼区間（%） (b)		(-75.5, 63.4)	NA

Source : MLN0002SC-3027 日本人部分集団解析（5.3.5.4-1）Table 15.2.2.1.1J（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）、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

欠測のある被験者は非改善例とした。

(a)　粘膜治癒は第一の主要な副次評価項目であり、粘膜治癒の定義は「粘膜所見サブスコアが 1 以下」とした。

(b)　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)　持続改善は第二の副次評価項目であり、持続改善の定義は「6 週目及び 52 週目の両時点で改善を認めた場合」とした。

(d)　持続寛解は第三の副次評価項目であり、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。

2.7.3.3.4.2 SC-3030 試験

（1）試験対象集団（日本人部分集団）

1）被験者の内訳と解析対象集団

SC-3030 試験に組み入れられた日本人被験者は 52 例で、そのうち SC-3027 試験から組み入れられた潰瘍性大腸炎患者は 41 例、SC-3031 試験から組み入れられたクローン病患者は 11 例であった〔MLN0002SC-3030 日本人部分集団解析（5.3.5.4-2）Table 15.1.3J 参照〕。

① 潰瘍性大腸炎患者

SC-3027 試験から組み入れられた 41 例のうち、無作為化早期中止例が 10 例（プラセボ群 8 例、本剤群 2 例、IV 群 0 例）、52 週目完了例が 9 例（プラセボ群 2 例、本剤群 6 例、IV 群 1 例）、14 週目改善例が 22 例であった。

また、41 例のうち 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（データカットオフ日）時点で 9 例（22.0%）が SC-3030 試験の治験薬投与を中止した。SC-3030 試験の投与中止理由で最も多かったのは有効性の欠如であった〔MLN0002SC-3030 日本人部分集団解析（5.3.5.4-2）Table 15.1.5.1J 及び Table 15.1.5.2J 参照〕。

② クローン病患者

SC-3031 試験から組み入れられた 11 例のうち、14 週目改善例（無作為化されず MLN0002 IV 製剤の 3 回目の投与を受けた後 14 週目に改善がみられた被験者）が 7 例、無作為化例（プラセボ群又は本剤群）が 4 例であった。

また、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（データカットオフ日）時点で 11 例のうち 6 例（54.5%）が SC-3030 試験の治験薬投与を中止した。SC-3030 試験の投与中止の理由はすべて「有効性の欠如」であった〔MLN0002SC-3030 日本人部分集団解析（5.3.5.4-2）Table 15.1.5.1J 及び Table 15.1.5.2J 参照〕。

（2）有効性評価項目の解析結果（日本人部分集団）

1）52 週目完了例（寛解及び改善の持続性）

「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 0 週目及び 24 週目の寛解率及び改善率を表 2.7.3.3-15 に示した。

表 2.7.3.3-15　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 試験での投与群別（SC-3030 試験では MLN0002 SC 108 mg を投与）(a)		
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 (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)
改善率 (c)				
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)　Q2W 又は QW で投与された。
(b)　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。
(c)　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）14 週目改善例

「最大の解析対象集団」の潰瘍性大腸炎患者の日本人部分集団における SC-3027 試験の 14 週目改善例の寛解率を表 2.7.3.3-16 に示した。寛解率は、SC-3030 試験 0 週目で 81.8%（18/22 例）、40 週目で 45.5%（10/22 例）であった。改善率は、SC-3030 試験 0 週目で 100.0%（22/22 例）、40 週目で 45.5%（10/22 例）であった。

表 2.7.3.3-16　日本人部分集団における SC-3027 試験 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

評価時点		SC-3030 試験では MLN0002 SC 108 mg を投与 (a) SC-3027 試験の 14 週目改善例（N=22）
寛解率 (b)		
0 週目	N n (%)	22 18 (81.8)
40 週目	N n (%)	22 10 (45.5)
改善率 (c)		
0 週目	N n (%)	22 22 (100.0)
40 週目	N n (%)	22 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
本治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。本治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)　Q2W 又は QW で投与された。
(b)　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。
(c)　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。

3）デバイス切替え

日本では、SC-3030 試験に 16 週間以上参加しているすべての被験者を対象に、本剤の PFS から PFS+NSD 又は PFS+AI への切替え（デバイス切替え）を選択できることとし（2.7.3.1.1.2）、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 22 例（FAS_S-UC、PFS+NSD 群 12 例及び PFS+AI 群 10 例）を対象にデバイス切替えに伴う有効性を評価した。

本項では、デバイス切替え後の初回投与を 0s 週目とし、以降の週次を●s 週目と表示した。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）、8s 週目及び 16s 週目の部分 Mayo スコアに基づく改善率及び寛解率を表 2.7.3.3-17 に示した。また、0s 週目、8s 週目及び 16s 週目の部分 Mayo スコアの要約統計量を表 2.7.3.3-18 に示した。

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、この結果は、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。

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。

表 2.7.3.3-17　デバイス切替え前後の部分 Mayo スコアに基づく改善率及び寛解率（FAS_S-UC）
－20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの解析結果

		PFS+NSD N=12	PFS+AI N=10
0s 週目 （デバイス切替え前）	N	12	10
	例数（%）	11 (91.7)	9 (90.0)
	95%信頼区間	(61.5, 99.8)	(55.5, 99.7)
8s 週目	N	12	10
	例数（%）	11 (91.7)	9 (90.0)
	95%信頼区間	(61.5, 99.8)	(55.5, 99.7)
16s 週目	N	12	10
	例数（%）	8 (66.7)	9 (90.0)
	95%信頼区間	(34.9, 90.1)	(55.5, 99.7)
0s 週目 （デバイス切替え前）	N	12	10
	例数（%）	10 (83.3)	9 (90.0)
	95%信頼区間	(51.6, 97.9)	(55.5, 99.7)
8s 週目	N	12	10
	例数（%）	11 (91.7)	8 (80.0)
	95%信頼区間	(61.5, 99.8)	(44.4, 97.5)
16s 週目	N	12	10
	例数（%）	9 (75.0)	9 (90.0)
	95%信頼区間	(42.8, 94.5)	(55.5, 99.7)

Source：MLN0002SC-3030 CSR Addendum-2 (5.3.5.2-3) Table 6 から引用
FAS_S-UC：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
評価項目を評価するためのデータに欠測がある場合は、非改善例又は非寛解例として集計した。
95%信頼区間は Clopper-Pearson 法により算出した。

表 2.7.3.3-18　デバイス切替え前後の部分 Mayo スコア（FAS_S-UC）
－20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの解析結果

評価時点		PFS+NSD N=12 部分 Mayo スコア	PFS+NSD N=12 ベースラインからの変化量	PFS+AI N=10 部分 Mayo スコア	PFS+AI N=10 ベースラインからの変化量
	N	12	-	10	-
	平均値（標準偏差）	1.2 (1.53)	-	1.3 (1.16)	-
	中央値	1.0	-	1.0	-
	（最小値、最大値）	(0, 5)	-	(0, 4)	-
	N	12	12	10	10
	平均値（標準偏差）	1.1 (1.51)	-0.1 (0.51)	1.9 (1.37)	0.6 (1.65)
	中央値	0.5	0.0	2.0	0.0
	（最小値、最大値）	(0, 5)	(-1, 1)	(0, 5)	(-1, 5)
	95%信頼区間	-	(-0.41, 0.24)	-	(-0.58, 1.78)
	N	9	9	10	10
	平均値（標準偏差）	0.4 (0.73)	-0.4 (0.73)	1.3 (1.77)	0.0 (2.26)
	中央値	0.0	0.0	1.0	0.0
	（最小値、最大値）	(0, 2)	(-2, 0)	(0, 6)	(-2, 6)
	95%信頼区間	-	(-1.00, 0.11)	-	(-1.62, 1.62)

Source：MLN0002SC-3030 CSR Addendum-2 (5.3.5.2-3) Table 7 から引用
FAS_S-UC：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
-：該当せず

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 用法・用量

添付文書（案）の「用法・用量」は、以下のとおりとした。

用法・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。

2.7.3.4.2 用法・用量の設定根拠

MLN0002 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に推奨される。第 3 相試験（SC-3027 試験及び SC-3030 試験）の安全性及び有効性の解析結果に基づき、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（2.7.3.2、2.7.3.3 及び 2.7.3.5）、曝露反応関係（2.7.2.3.4）、安全性プロファイル（2.7.4）及び安全性情報に基づく。

潰瘍性大腸炎患者及びクローン病の患者では、MLN0002 の標的となる末梢循環リンパ球上の $\alpha_4\beta_7$ 及びその結合部である MAdCAM-1 がすべての患者で発現しており、潰瘍性大腸炎及びクローン病を対象とした最初の第 3 相試験では、この標的とな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にされた。その血中薬物濃度は、MLN0002 IV 製剤の Q4W 投与又は Q8W 投与時の安全性及び有効性に影響するが、IV 投与又は SC 投与のいずれであってもその薬物濃度には到達できる。

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、生化学的性質及び in vitro 機能活性は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、投与経路が異なっても薬物濃度が同一であれば、生物学的活性及び末梢循環血中での挙動は同様と考えられる。

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（2.7.2.3.1）。潰瘍性大腸炎患者における治験薬投与開始 46 週目の血清中トラフ濃度の中央値は、SC-3027 試験の本剤 Q2W 投与が 36.4 µg/mL（6.4～76.4 µg/mL）、C13006 試験の MLN0002 IV 製剤 Q4W 投与が 39.0 µg/mL（4.9～179 µg/mL）であった（2.7.2.3.1）。本剤 108 mg を Q2W 投与した場合の定常状態時の推定平均濃度（Cav,ss）は、MLN0002 IV 製剤 300 mg を Q8W 投与したときの変動の範囲内であった。母集団薬物動態解析では、潰瘍性大腸炎患者とクローン病患者の MLN0002 の薬物動態は同様であることが示されている。第 3 相試験における母集団薬物動態解析では、クリアランスに臨床的意味のある影響を及ぼす共変量が特定されたが、こ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。人種（アジア人、非アジア人）はクリアランスに影響を及ぼさなかった（2.7.2.3.3.2）。

タンパク質の主要構造、有効性、安全性及び薬物動態の結果から、MLN0002 IV 製剤及び本剤は類似していると結論付けられる。本剤の第 3 相試験成績を用いてその結論を検証した。

SC-3027 試験の主要評価項目の解析結果により、本剤 108 mg Q2W 投与の統計学的有意性が示された。維持期における主要評価項目である 52 週目寛解率はプラセボ群（14.3%）と比べ本剤群（46.2%）で高く、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った。本剤群の 52 週目寛解率は本治験の IV 群と同様の結果であり（表 2.7.3.2-1）、本治験の本剤群及び IV 群は C13006 試験の MLN0002 IV 製剤の Q8W 群と同様の結果であった。持続改善率、52 週目粘膜治癒率、持続寛解率及び 52 週目ステロイドフリー寛解率のいずれの副次評価項目においても、本剤の結果は一貫してプラセボ群を上回った（表 2.7.3.2-2）。これら副次評価項目の解析結果により、SC-3027 試験において本剤群と IV 群の有効性は類似していることが示された。

また、SC-3027 試験における本剤 108 mg の Q2W 投与時の有効性は、C13006 試験における MLN0002 IV 製剤の Q8W 投与及び Q4W 投与時の有効性と類似していた。

潰瘍性大腸炎患者の曝露反応解析（SC-3027 試験）では、血中薬物濃度（曝露量）が高いほど寛解率及び粘膜治癒率が高くなる傾向がみられた（2.7.2.3.4）。

安全性データについても、MLN0002 IV 製剤及び本剤で類似していることが第 3 相試験により示された。第 3 相試験では、MLN0002 IV 製剤 300 mg の Q4W 投与と本剤 108 mg の Q2W 投与の間に安全性及び忍容性プロファイルの違いはみられなかった。維持療法において MLN0002 IV 製剤 300 mg を Q8W 投与及び本剤 108 mg を Q2W 投与したときの安全性データの解析結果は、MLN0002SC-3027 CSR 及び臨床的安全性の概要（2.7.4）に示した。

これまでに実施した長期投与試験によっても、これらの安全性の評価結果は支持されている。MLN0002 IV 製剤の第 3 相試験では、中等症から重症の潰瘍性大腸炎又はクローン病患者に対する治療として、MLN0002 IV 製剤 Q4W 投与での最長 9.5 年の安全性及び有効性を支持する長期投与データが収集された。C13008 試験ではすべての被験者が MLN0002 IV 製剤の Q4W 投与を受け、組入れ被験者数は 2243 例であった。全被験者 2243 例の 60%は曝露期間が 2 年、52%は 3 年、25%は 6 年であり、潰瘍性大腸炎患者の 5 例（1%未満）で曝露期間は 9.5

年であった。潰瘍性大腸炎及びクローン病の両試験対象集団における安全性の解析結果は、現行の添付文書にある既知の安全性プロファイルと一致していた。本申請には C13008 試験のデータも含めており、その安全性の結果は臨床的安全性の概要（2.7.4）に示した。

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みられなかったことが確認されている[3]。

以上から、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。

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、本剤は、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こととした。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

SC-3027 試験では、本剤の効果が 52 週間にわたって持続することを支持するデータが得られた。その概要は 2.7.3.5.1 に、また詳細は 2.7.3.2.1.3 に記載した。

SC-3027 試験及び SC-3030 試験で 52 週間を超える長期投与でみられた有効性の持続に関する探索的解析結果を 2.7.3.5.2 に記載した。

2.7.3.5.1 52 週間の治療における効果の持続

2.7.3.5.1.1 52 週目の寛解率に関する主要評価項目及び副次評価項目

SC-3027 試験では、あらかじめ規定した主要評価項目の 52 週目寛解率により本剤の治療効果の持続が示された。本剤群の 52 週目寛解率はプラセボ群を上回り統計学的に有意な群間差がみられた（$p<0.001$）（表 2.7.3.2-1）。

52 週目粘膜治癒率（$p<0.001$）、持続改善率（6 週目及び 52 週目の両時点で改善、$p<0.001$）、持続寛解率（6 週目及び 52 週目の両時点で寛解）及び 52 週目ステロイドフリー寛解率の 4 つの副次評価項目においても、主要評価項目と同様に治療効果が確認された。

副次評価項目である粘膜治癒率及び持続改善率を達成した被験者の割合は、プラセボ群と比べ本剤群で高かった。統計学的に有意ではなかったものの、本剤による治療は、持続寛解率及びステロイドフリー寛解率において、プラセボと比較して臨床的に意義のある差を示した（表 2.7.3.2-2）。

SC-3027 試験における主要評価項目及び副次評価項目の解析結果により、本剤の投与によって得られる治療効果は、52 週間にわたって持続することが確認された。SC-3027 試験において解析したすべての評価項目に対し、本剤は MLN0002 IV 製剤と同様の有効性を示した。

2.7.3.5.1.2 維持治療の持続可能性

本剤による治療の持続可能性を示す追加解析を以下に記載する。

（1）6 週目から 52 週目までの部分 Mayo スコア、寛解率及び改善率の解析

SC-3027 試験の維持期における部分 Mayo スコアの持続的な減少は、本剤による維持療法の治療効果を示している（図 2.7.3.2-1）。

本治験では主要評価項目の 52 週目寛解率を達成した。さらに維持期の評価時点のうち 60%及び 80%以上の時点で寛解を認めた被験者の割合についても解析を行った。本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ことから、本解析は維持期における持続寛解率の評価には有効な評価方法であった。維持期の 80%以上の評価時点で部分 Mayo スコアに基づく寛解に達していた被験者の割合は、プラセボ群と比較して本剤群で有意に高かった。（p<0.001）。

同様に、維持期の 80%以上の評価時点で部分 Mayo スコアに基づく改善に達した被験者の割合は、プラセボ群と比較して本剤群で有意に高かった（p<0.001）。60%以上の評価時点で寛解及び改善に達していた被験者についても同様の結果が得られた。これは、本治験の期間中、寛解及び改善が持続していたことを示すものであった（2.7.3.2.1.3）

（2）その他の患者報告アウトカムの変化量（6 週目から 52 週目）

本剤は、導入期の MLN0002 IV 製剤により得られた症候性の改善（HRQOL 評価による）を維持した。また、IBDQ、EQ-5D 及び WPAI-UC スコアは一貫して、本剤が長期投与において有益であることを示した。

また、52 週間にわたる、疾患悪化までの期間及び治療失敗までの期間の解析は、本剤による治療効果が持続することをさらに支持するものであった（2.7.3.2.1.4）。

2.7.3.5.1.3 まとめ

SC-3027 試験の結果から、本剤の有効性は MLN0002 IV 製剤と同程度であり、かつ 52 週間にわたって持続することが示された。

2.7.3.5.2 52 週を超える有効性の持続

MLN0002 の 52 週を超える長期投与での有効性の持続を、SC-3027 試験及び継続中の長期投与試験（SC-3030 試験）の併合データを用いて評価した。

有効性の持続性は、部分 Mayo スコア（ベースラインからの変化量を含む）、寛解率及び改善率に基づき評価した。長期投与時の評価は、完全 Mayo スコアではなく粘膜所見サブスコアを含まない部分 Mayo スコアで行ったため、長期投与試験への被験者の組入れが促進された。SC-3030 試験は継続中の長期投与試験であり、観察期間後半の評価時点まで達している被験者が少なかったため、SC-3027 試験と SC-3030 試験を併合した 78 週目までの解析結果を示した。

2.7.3.5.2.1 統計解析方法

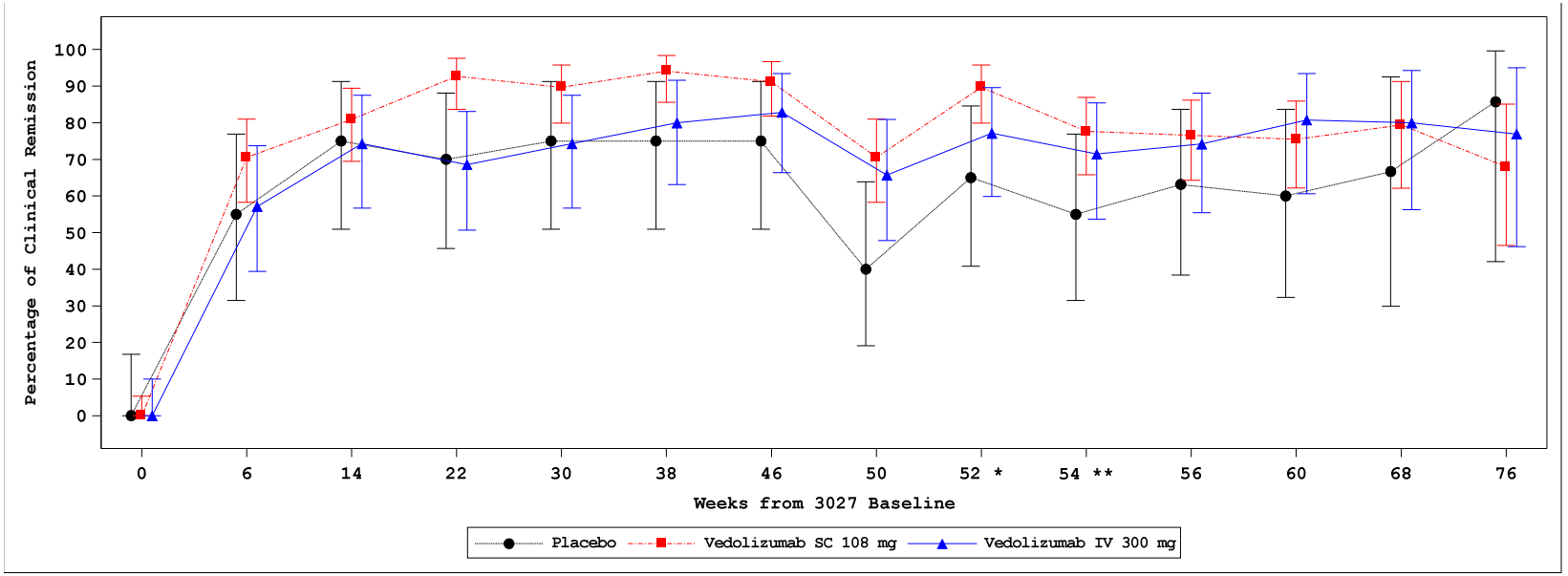
有効性の持続に関する長期投与の併合解析は記述的に行い、統計学的仮説検定は行わなかった。一部の有効性パラメータについては、95%信頼区間に加えて点推定値も示した。潰瘍性大腸炎患者での評価では、部分 Mayo スコアの実測スコア及び先行試験のベースラインからの変化量に対する 95%信頼区間等の要約統計量を示し、部分 Mayo スコアの平均値の推移を図に示した。詳細は SC-3030 試験の解析計画書（中間解析用）に記載している。

2.7.3.5.2.2 長期投与後の寛解率

長期投与後の寛解率は、SC-3027 試験の 52 週目完了例（SC-3027 試験で 52 週目の評価を完了した被験者）であり、SC-3030 試験のベースライン（0 週目）及び評価時点に評価を受けた、又は評価時点の前に SC-3030 試験を早期に中止した被験者を対象に算出した。長期有効性をみるため、SC-3027 試験の潰瘍性大腸炎患者の 52 週目完了例全例における寛解率の推移を MLN0002SC-3030 Interim CSR（5.3.5.2-1）Table 15.2.14.4.2.1 及び図 2.7.3.5-1 に示した。この図には、SC-3027 試験の維持期に無作為割付され治験薬の投与群（図中の最初 52 週間はプラセボ、本剤又は MLN0002 IV 製剤を投与）における寛解率を示しているが、SC-3027 試験の 52 週目以降は全例（図 2.7.3.5-1 のプラセボ群を含む）が本剤の投与を受けた。

全体的に、SC-3030 試験で本剤の投与を継続した 52 週目完了例は、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。

なお、SC-3027 試験のいずれの投与群においても 50 週目に寛解率が低下した。50 週目及び 52 週目はいずれも来院日であったが、50 週目の来院日の許容範囲が狭かったことから許容範囲に入らなかったデータは多く、それらのデータがすべて欠測値となり非改善例として扱ったことがその原因と考えられた。



Source：MLN0002SC-3030 Interim CSR Combined Efficacy（5.3.5.2-1）Figure 15.2.14.2.2.2 から引用
評価項目ついて欠測のある被験者は非改善例とした。SC-3030 試験を継続中の被験者については、欠測のある被験者は、中間解析データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までを非寛解例とした。
寛解率の 95%信頼区間は Clopper-Pearson 法により算出した。
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。
潰瘍性大腸炎の有効性解析対象集団のデータには、SC-3027 試験から SC-3030 試験に移行した被験者を含めた。
52 週目以降は、被験者は本剤を毎週又は 2 週ごとに投与することを可能とした。
*52 週目の来院は、非盲検継続長期投与試験である SC-3030 試験の初回の治験薬投与日に終了することとした。SC-3030 試験での初回治験薬投与は、52 週目の来院の許容範囲内に行うこととした。
本解析の 52 週目は、SC-3027 試験の 52 週目と SC-3030 試験の 0 週目のデータを併合した。
**SC-3030 試験での Q2W 投与の被験者では 54 週目

図 2.7.3.5-1　52 週目完了例における寛解率の経時的推移（FAS-UC）20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの中間解析

2.7.3.5.2.3 長期投与後の改善率

長期投与後の改善率は、2.7.3.5.2.1 に記載した方法により算出した。長期有効性を評価するため、SC-3027 試験の潰瘍性大腸炎患者の 52 週目完了例全例における改善率の推移を表 2.7.3.5-1 示した。SC-3030 試験で本剤の投与を継続した 52 週目完了例は、SC-3027 試験での投与群を問わず、高い改善率を長期にわたって維持した。

表 2.7.3.5-1　SC-3027 試験の 52 週目完了例の改善率（FAS-UC）

評価時点		プラセボ N=20	MLN0002 SC 108 mg N=68	MLN0002 IV 300 mg N=35
SC-3027 試験 6 週目	N	20	68	35
	n (%)	20 (100.0)	66 (97.1)	34 (97.1)
52 週目	N	20	68	35
	n (%)	15 (75.0)	61 (89.7)	33 (94.3)
SC-3030 試験 0 週目	N	19	67	35
	n (%)	15 (78.9)	65 (97.0)	35 (100.0)
24 週目	N	7	24	13
	n (%)	6 (85.7)	18 (75.0)	10 (76.9)

Source：MLN0002SC-3030 Interim CSR Combined Efficacy（5.3.5.2-1）Table 15.2.14.2.1 から引用
SC-3027 試験の 52 週目を完了した無作為化例を含めた（SC-3027 試験 0 週目をベースラインとする）。
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（完全 Mayo スコアが実施されない来院の場合は、部分 Mayo スコアがベースラインから 2 ポイント以上減少かつ 25%以上減少）、かつ血便サブスコアが 1 ポイント以上減少又は 1 以下」とした。
SC-3027 試験での改善は 6 週目及び 52 週目に完全 Mayo スコアに基づいて評価した。その他の評価時点では部分 Mayo スコアに基づいて評価した。
SC-3027 試験と SC-3030 試験の解析は別々に行った。

2.7.3.5.2.4 まとめ

SC-3027 試験及び SC-3030 試験の長期併合解析の結果は、MLN0002 の 52 週にわたる有効性を支持するものであった。

2.7.3.5.3 耐薬性

MLN0002 の臨床試験において耐薬性は認められなかった。耐薬性は、SC-3027 試験の維持期の最大の解析対象集団を対象に、疾患悪化までの期間及び治療失敗までの期間をモニタリングして評価した。MLN0002 治療を開始した年には疾患の悪化又は治療失敗の症例はみられず（詳細は MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Section 11.4.1.4.4 及び Section 11.4.1.4.5 を参照）、寛解率は一定を維持した（2.7.3.2.2.1 参照）。この結果は SC-3030 試験の 52 週～76 週目に得られたデータを用いた中間解析により支持された。MLN0002 IV 製剤での結果とも一貫していた。

2.7.3.5.3.1 潰瘍性大腸炎患者を対象にした試験における AVA の有効性への影響

SC-3027 試験では、本剤投与を受けた被験者のうち 6%（6/106 例）が AVA 陽性となり、4 例（4%）が持続性陽性で 3 例（3%）には中和抗体が認められた。

MLN0002 IV 製剤の臨床試験でもみられたように、プラセボ群では導入期の MLN0002 IV 製剤の 2 回投与による AVA 陽性率が、維持期で MLN0002 の投与を継続した被験者群より高い傾向があった。このプラセボ群では、治験期間中のいずれの時点においても AVA 陽性は

56 例中 17 例（30%）であったのに対し、導入期及び維持期ともに MLN0002 の投与を受けた被験者（本剤群及び IV 群）では 6%であった。SC-3027 試験の維持期の AVA 陽性率は、本剤群と IV 群で同程度であった〔本剤群 6%、IV 群 6%（3/54 例）〕。

AVA の発現による有効性への影響は、寛解率及び粘膜治癒率により評価した。本剤群で AVA が認められた 6 例はいずれも 52 週目寛解及び 52 週目粘膜治癒を達成しなかった。AVA の有効性に対する影響は、本剤群と IV 群で同程度であった。AVA 陽性例の多くが持続性陽性で、かつ中和抗体が認められた。

AVA の薬物動態、安全性及び有効性への影響についての詳細は 2.7.2.4 を参照。

2.7.3.6 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] Ratitch B, Lipovich I, O'Kelly M. Combining analysis results from multiply imputed categorical data. PharmaSUG Proceedings 2013. Paper SP03.

[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 2.7.6.10

2.7.3.7 付録

該当なし

目次

略号一覧表 4
2.7.4 臨床的安全性 5
2.7.4.1 医薬品への曝露 5
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 5
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 22
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 23
2.7.4.2 有害事象 27
2.7.4.2.1 有害事象の解析 27
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 77
2.7.4.2.3 有害事象（日本人部分集団） 77
2.7.4.3 臨床検査値の評価 91
2.7.4.3.1 臨床検査値の評価 91
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 93
2.7.4.4.1 バイタルサイン 93
2.7.4.4.2 心電図 94
2.7.4.4.3 免疫原性 95
2.7.4.5 特別な被験者集団及び状況下における安全性 99
2.7.4.5.1 内因性要因 99
2.7.4.5.2 外因性要因 105
2.7.4.5.3 薬物相互作用 109
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 109
2.7.4.5.5 過量投与 111
2.7.4.5.6 薬物乱用 111
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 112
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 112
2.7.4.6 市販後データ 112
2.7.4.6.1 MLN0002 の市販後使用経験 112
2.7.4.6.2 C13008 試験（MLN0002 IV 製剤の海外第 3 相長期投与試験） 115
2.7.4.7 参考文献 118
2.7.4.8 付録 118

表

表 2.7.4.1-1　安全性評価に用いた臨床試験一覧 7
表 2.7.4.1-2　安全性の併合解析に含まれるデータ 15
表 2.7.4.1-3　第 3 相試験の併合解析における評価時点ごとの許容範囲 16
表 2.7.4.1-4　特に注意すべき有害事象の定義 19

表 2.7.4.1-5　第 3 相試験の併合解析における曝露状況 23
表 2.7.4.1-6　人口統計学的特性（SC-3027、併合解析 1、併合解析 2、併合解析 3 及び SC-3031） 24
表 2.7.4.1-7　疾患特性（SC-3027、併合解析 1 及び併合解析 2） 25
表 2.7.4.1-8　前治療薬（SC-3027、併合解析 1 及び併合解析 2） 26
表 2.7.4.2-1　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） 27
表 2.7.4.2-2　維持期 MLN0002 併合群で発現頻度が 3%以上の有害事象（C13006） 28
表 2.7.4.2-3　いずれかの投与群で発現頻度が 2%以上の治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象（安全性データの解析対象集団）（SC-3027） 29
表 2.7.4.2-4　有害事象の SOC 別発現頻度（安全性データの解析対象集団）（SC-3027） 32
表 2.7.4.2-5　発現頻度が 2%以上の有害事象（併合解析 1） 39
表 2.7.4.2-6　発現頻度が 1%以上の治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象（併合解析 1） 40
表 2.7.4.2-7　発現頻度が 1%以上の重篤な有害事象（併合解析 1） 40
表 2.7.4.2-8　有害事象の SOC 別発現頻度（併合解析 1） 42
表 2.7.4.2-9　特に注目すべき有害事象（併合解析 1） 42
表 2.7.4.2-10　発現頻度が 2%以上の感染症関連事象（併合解析 1） 43
表 2.7.4.2-11　発現頻度が 1%以上の過敏症関連事象（併合解析 1） 45
表 2.7.4.2-12　注射部位反応関連事象（併合解析 1） 45
表 2.7.4.2-13　発現頻度が 2%以上の有害事象（併合解析 2） 48
表 2.7.4.2-14　発現頻度が 1%以上の治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象（併合解析 2） 49
表 2.7.4.2-15　発現頻度が 1%以上の重篤な有害事象（併合解析 2） 50
表 2.7.4.2-16　有害事象の SOC 別発現頻度（併合解析 2） 51
表 2.7.4.2-17　特に注目すべき有害事象（併合解析 2） 52
表 2.7.4.2-18　発現頻度が 2%以上の感染症関連事象（併合解析 2） 53
表 2.7.4.2-19　注射部位反応関連事象（併合解析 2） 54
表 2.7.4.2-20　注射部位反応関連事象－医療従事者の監視下及び非監視下別（併合解析 2） 55
表 2.7.4.2-21　治験薬との因果関係が「関連あり」である注射部位反応関連（SC-3031） 61
表 2.7.4.2-22　発現頻度が 2%以上の有害事象（併合解析 3） 69
表 2.7.4.2-23　発現頻度が 2%以上の有害事象－程度別（併合解析 3） 70
表 2.7.4.2-24　発現頻度が 1%以上の治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象（併合解析 3） 71
表 2.7.4.2-25　注射部位反応関連事象（併合解析 3） 73
表 2.7.4.2-26　すべての有害事象（SC-3027 試験日本人部分集団） 78

表 2.7.4.2-27　治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象　（SC-3027 試験日本人部分集団）..... 80
表 2.7.4.2-28　重篤な有害事象（SC-3027 試験日本人部分集団）..... 80
表 2.7.4.2-29　すべての有害事象（SC-3030 試験日本人潰瘍性大腸炎患者）..... 83
表 2.7.4.2-30　治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象　（SC-3030 試験日本人潰瘍性大腸炎患者）..... 85
表 2.7.4.2-31　重篤な有害事象（SC-3030 試験日本人潰瘍性大腸炎患者）..... 86
表 2.7.4.2-32　デバイス切替え前後 8 週間の有害事象（SAS_S-UC）　－20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの解析結果..... 88
表 2.7.4.2-33　デバイス切替え前後 16 週間の有害事象（SAS_S-UC）　－20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの解析結果..... 90
表 2.7.4.4-1　導入期で MLN0002 IV 製剤の投与を受けた被験者における 維持期の AVA 発現状況（SC-3027 及び C13006／C13007）..... 96
表 2.7.4.4-2　導入期で MLN0002 IV 製剤の投与を受けた被験者における 維持期の AVA 発現状況－注射部位反応関連事象の発現有無別（SC-3027）..... 97
表 2.7.4.4-3　導入期で MLN0002 IV 製剤の投与を受けた被験者における 維持期の AVA 発現状況－過敏症関連事象の発現有無別（SC-3027）..... 98
表 2.7.4.4-4　導入期で MLN0002 IV 製剤の投与を受けた被験者における 維持期の AVA 発現状況－免疫調節薬の併用有無別（SC-3027）..... 99
表 2.7.4.5-1　発現頻度が 2%以上の有害事象－「65 歳未満」の層（併合解析 1 及び併合解析 2）..... 101
表 2.7.4.5-2　発現頻度が 2%以上の有害事象－男女別（併合解析 1 及び併合解析 2）..... 103
表 2.7.4.5-3　発現頻度が 3%以上の有害事象－抗 TNFα 抗体治療歴の有無別（併合解析 1 及び併合解析 2）..... 107
表 2.7.4.5-4　発現頻度が 3%以上の有害事象－抗 TNFα 抗体治療失敗歴「有」の被験者（併合解析 1 及び併合解析 2）..... 109
表 2.7.4.6-1　市販後の情報源ごとの副作用発現状況（SOC 別）..... 113

図

図 2.7.4.1-1　治験デザインの概略図（SC-3027 試験）..... 10
図 2.7.4.1-2　治験デザインの概略図（SC-3030 試験）..... 12
図 2.7.4.1-3　併合解析 1 及び併合解析 2 の関係図..... 15
図 2.7.4.1-4　第 1 相試験及び第 3 相試験、並びに併合解析に含まれる被験者数..... 22

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明
AI	autoinjector/pen〔オートインジェクター〕
ALP	alkaline phosphatase〔アルカリホスファターゼ〕
ALT	alanine aminotransferase〔アラニンアミノトランスフェラーゼ〕
AST	aspartate aminotransferase〔アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ〕
AVA	anti-vedolizumab antibody〔抗ベドリズマブ抗体〕
BMI	body mass index〔体格指数〕
CCDS	Company Core Data Sheet〔企業中核データシート〕
CD	Crohn’s disease〔クローン病〕
CDAI	Crohn’s Disease Activity Index〔クローン病活動性指数〕
CRP	C-reactive protein〔C 反応性蛋白〕
CSR	clinical study report〔治験総括報告書〕
ECL	electrochemiluminescence〔電気化学発光〕
GGT	γ-glutamyl transpeptidase〔γ-グルタミルトランスフェラーゼ〕
hCG	human chorionic gonadotropin〔ヒト絨毛性ゴナドトロピン〕
HIV	human immunodeficiency virus〔ヒト免疫不全ウイルス〕
HLT	high level term〔高位語〕
ISS	integrated summary of safety
ITT	intent-to-treat
IV	intravenous(ly)〔静脈内（投与）〕
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〕
PML	progressive multifocal leukoencephalopathy〔進行性多巣性白質脳症〕
PT	preferred term〔基本語〕
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〕
SAP	statistical analysis plan〔統計解析計画書〕
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〕

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

本モジュールでは、MLN0002 皮下投与（SC）製剤（以下、本剤）の臨床試験から得られた安全性成績を要約した。

本剤の安全性評価に用いた主要な臨床試験の一覧を表 2.7.4.1-1 に示した。これら 7 試験の安全性成績に加え、クローン病患者を対象とした国際共同第 3 相試験（MLN0002SC-3031 試験）から盲検下の中間安全性成績（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）が得られている。したがって、本モジュールでは、第 3 相試験の 3 試験[1]及び第 1 相試験の 5 試験[2]から得られた安全性成績を示した。

また、潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者を対象とした国際共同第 3b 相試験（MLN0002SC-3030 試験）では、本剤のプレフィルドシリンジ（PFS）製剤から、本剤の PFS にニードルセーフティデバイス（NSD）又はオートインジェクター（AI）が一体となった製剤（それぞれ PFS+NSD 又は PFS+AI という）への変更も可（条件を満たした場合には在宅自己投与も可）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成績についても併せて示した。

なお、MLN0002 静脈内投与（IV）製剤の安全性は、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を対象とした複数の試験から示されており、長期投与時の安全性についても、海外で実施された長期投与試験（C13008 試験）から示されている。そのため本モジュールでは、MLN0002 IV 製剤の海外第 3 相試験（C13006 試験及び C13008 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（これらの MLN0002 IV 製剤の臨床試験の詳細はエンタイビオ®点滴静注用 300mg 製造販売承認申請資料 CTD M2.7.4[1]参照）。

先行して開発した MLN0002 IV 製剤は既に国内外で承認が得られており、本剤も既に欧州、英国、オーストラリア及びカナダを含む世界 44 ヵ国で承認が得られている。MLN0002 IV 製剤の発売後から 2022 年 5 月 19 日までの全世界での MLN0002（MLN0002 IV 製剤及び本剤を

[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MLN0002の絶対的バイオアベイラビリティを検討した健康成人男性対象の海外第1相試験（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。

[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。

含む）の市販後累積曝露量は 1,009,237 人年と推定されている〔定期的ベネフィット・リスク評価報告（Periodic Benefit Risk Evaluation Report、以下「PBRER」（5.3.6-1）〕。

表 2.7.4.1-1　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） MLN0002 SC 54 mg（12/12） MLN0002 SC 108 mg（12/12） MLN0002 SC 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） 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 (a)	2015 年 12 月 18 日～ 2018 年 8 月 21 日

表 2.7.4.1-1　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）	MLN0002 SC 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。

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験

本剤の安全性評価に用いた臨床試験の試験デザインの概要を以下に示した。

（1）国際共同第 3 相試験（MLN0002SC-3027 試験）

：**添付資料番号 5.3.5.1-1（評価）**

MLN0002SC-3027 試験（以下、SC-3027 試験）は、MLN0002 IV 製剤 300 mg を 0 週目及び 2 週目に非盲検下で投与し、6 週目に改善[4]を認めた中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎[5]成人患者を対象に、本剤 108 mg による維持療法を行ったときの有効性及び安全性を検討する、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 製剤参照試験である。本治験は日本を含む国際共同治験として実施した。

本治験では、免疫調節薬、ステロイド及び抗腫瘍壊死因子（TNF）α 抗体のうち、少なくとも 1 剤について治療失敗歴を有する被験者を組入れ対象とした。抗 TNFα 抗体治療歴なしの被験者（TNF naive）又は治療失敗歴ありの被験者（TNF failure）のいずれも組入れ可とし、TNF failure の割合は導入期に組み入れた被験者数の約 50%となるようにした。なお、抗 TNFα 抗体の治療歴はあるが、治療失敗歴がない被験者は組入れ不可とした。

本治験は、主に導入期（0～6 週目）及び維持期（6～52 週目）から構成され、それぞれの概要を以下に示した。

＜導入期＞

スクリーニングで適格とされた被験者を導入期に組み入れ、MLN0002 IV 製剤 300 mg を 0 週目及び 2 週目に非盲検下で投与した。6 週目に改善を認めた被験者（6 週目改善例）を維持期に組み入れた。6 週目に改善を認めなかった被験者（6 週目非改善例）は維持期に組み入れず、引き続き 6 週目に MLN0002 IV 製剤 300 mg の 3 回目の投与を非盲検下で行った。

＜維持期＞

維持期に組み入れた全被験者を、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、3 つの投与群〔MLN0002 SC 108 mg 群（以下、本剤群）、MLN0002 IV 300 mg 群（以下、IV 群）又はプラセボ群〕のいずれかに 2：1：1 の比で無作為割付した。いずれの投与群においても 6～50 週目にかけて治験薬を二重盲検下（ダブルダミー）で投与し、52 週目に主要評価項目及び副次評価項目を評価した。

維持期に無作為割付された被験者のうち、52 週目まで治験終了した被験者（52 週目完了例）、又は非改善状態の持続、疾患悪化若しくは救済治療が必要になったという理由で早期中止した被験者（維持期治療失敗例）、又は 6 週目非改善例となり、MLN0002 IV 製剤の 3 回目の投与を受けた結果、14 週目に改善が認められた被験者（14 週目改善例）については、本剤の長期投与試験〔MLN0002SC-3030 試験（以下、SC-3030 試験）〕への組入れを可とした。

SC-3030 試験に組み入れられなかった被験者については、68 週目（又は治験薬最終投与 18 週後）に最終安全性評価、治験薬最終投与 6 ヵ月後に電話による長期追跡調査を実施した。

---

[4] 完全Mayoスコアが0週目（ベースライン）から3ポイント以上減少かつ30%以上減少と定義した。

[5] 完全Mayoスコアが6～12、かつ粘膜所見サブスコアが2以上と定義した。

治験デザインの概略を図 2.7.4.1-1 に示した。

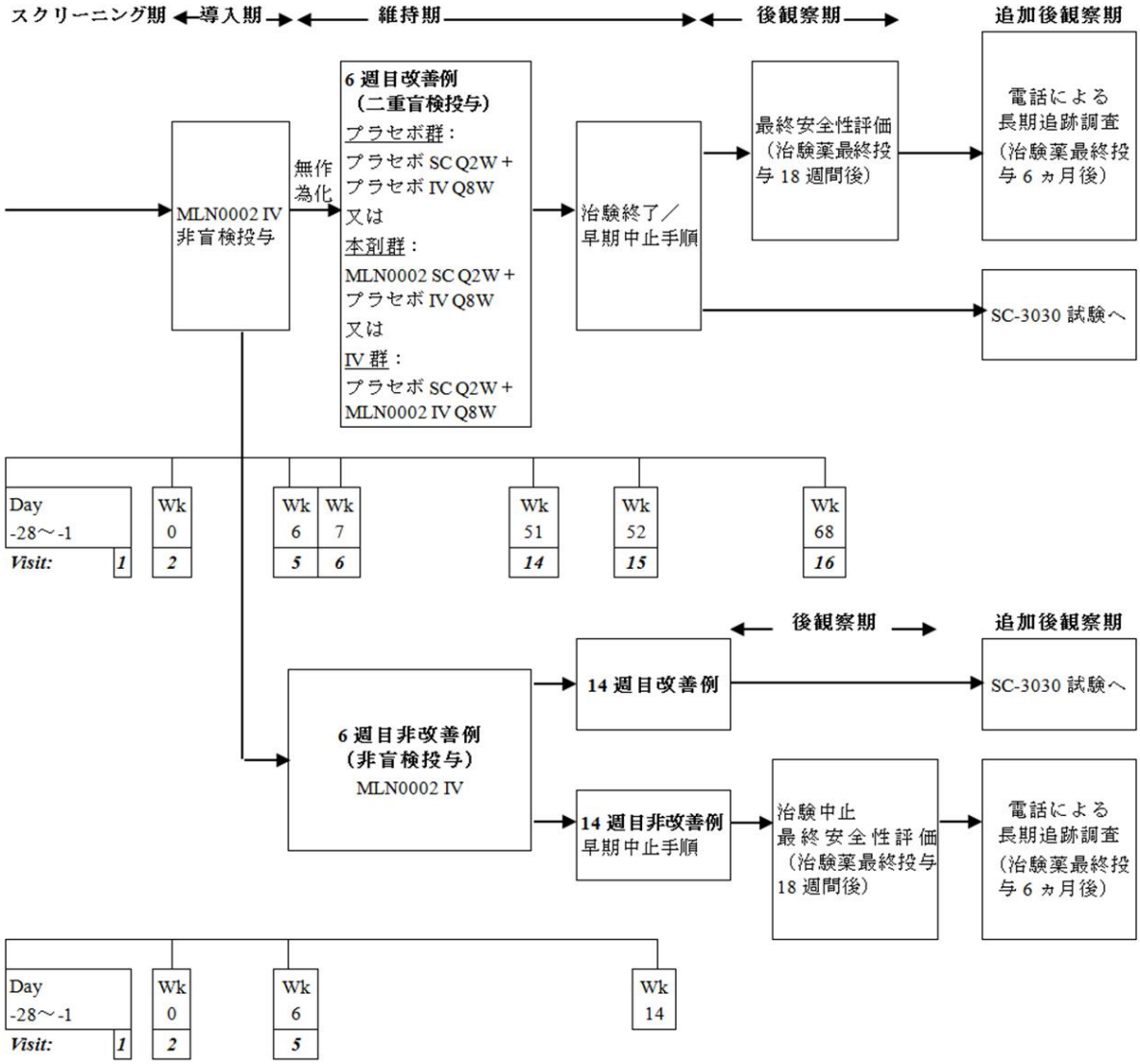


図 2.7.4.1-1　治験デザインの概略図（SC-3027 試験）

本治験では、主な安全性評価項目として、有害事象（重篤な有害事象を含む）、バイタルサイン、臨床検査値及び心電図等を評価した。また、特に注目すべき有害事象として、進行性多巣性白質脳症（PML）等の日和見感染症を含む重篤な感染症関連事象、悪性腫瘍関連事象、過敏症（Infusion reaction 及び注射部位反応を含む）関連事象及び肝障害関連事象について評価した。また、免疫原性の評価として、抗ベドリズマブ抗体（AVA）の発現についても評価した。

（2）国際共同第 3 相試験（MLN0002SC-3031 試験）

：添付資料番号 5.3.5.4-3（盲検下の中間解析データ）

MLN0002SC-3031 試験（以下、SC-3031 試験）は、MLN0002 IV 製剤 300 mg を 0 週目及び 2 週目に非盲検下で投与し、6 週目に改善[6]を認めた中等症から重症の活動期クローン病[7]成人患者を対象に、本剤 108 mg による維持療法を行ったときの有効性及び安全性を検討する、第 3 相、多施設国際共同、無作為割付、二重盲検、プラセボ対照試験である。本治験は日本を含む国際共同治験として実施した。

本治験では、免疫調節薬、ステロイド及び抗 TNFα 抗体のうち、少なくとも 1 剤について治療失敗歴を有する被験者を組入れ対象とした。TNF naive 及び TNF failure のいずれも組入れ可とし、TNF failure の割合は組入れ被験者数全体の約 50%となるようにした。なお、抗 TNFα 抗体治療歴はあるが、治療失敗歴がない被験者の組入れは組入れ被験者数全体の 10%以下とした。

本治験は、主に導入期（0～6 週目）及び維持期（6～52 週目）から構成され、導入期は SC-3027 試験と同様の手順であった。また、維持期は、2 つの投与群（本剤群又はプラセボ群）のいずれかに 2:1 の比で無作為割付した点及びダブルダミー法を用いなかった点を除き、SC-3027 試験と同様の手順であった。

本治験では、主な安全性評価項目として、有害事象（重篤な有害事象を含む）、バイタルサイン、臨床検査値及び心電図等を評価した。また、特に注目すべき有害事象として、PML 等の日和見感染症を含む重篤な感染症関連事象、悪性腫瘍関連事象、過敏症（Infusion reaction 及び注射部位反応を含む）関連事象及び肝障害関連事象について評価した。なお、本モジュールでは 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点の中間安全性データ（盲検下データ）を示した。

（3）国際共同第 3b 相試験（MLN0002SC-3030 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-1、5.3.5.2-2、5.3.5.2-3（評価）

SC-3030 試験は、SC-3027 試験及び SC-3031 試験（以下、先行試験）に参加した潰瘍性大腸炎及びクローン病の成人患者を対象に、本剤を長期投与したときの安全性及び有効性を検

---

[6] Crohn's Disease Activity Index（CDAI）スコアが0週目（ベースライン）から70ポイント以上減少と定義した。

[7] CDAIスコアが220以上450以下であり、かつ以下のいずれかを満たす場合とした。

- スクリーニング時のCRP値が2.87 mg/Lを超える、又は
- スクリーニング前4ヵ月以内の大腸内視鏡検査において、クローン病と一致する3ヵ所以上の非吻合部潰瘍（それぞれの直径が0.5 cmを超える）又は10ヵ所以上のアフタ性潰瘍（腸における10 cm以上の連続性病変）が示されている、又は
- スクリーニング時の便中カルプロテクチン値が250 µg/gを超えており、かつスクリーニング前4ヵ月以内に、コンピュータ断層撮影エンテログラフィ、磁気共鳴エンテログラフィ、小腸X線造影又は無線カプセル内視鏡検査により、クローン病性潰瘍（アフタ性は不可）が確認されている（固定性狭窄のエビデンスを有する患者又は狭窄部前腸管拡張を伴う小腸狭窄のエビデンスを有する患者を除く）。

討する、第 3b 相、非盲検、継続長期投与試験である。本治験は日本を含む国際共同治験として実施中である。

本治験では、先行試験から移行してきた被験者に対し、以下のとおり治験薬を投与した。

○ 先行試験における 52 週目完了例[8]： 本剤 108 mg を 2 週ごと（Q2W）投与

○ 先行試験における維持期治療失敗例[9]：本剤 108 mg を 1 週ごと（QW）投与

○ 先行試験における 14 週目改善例[10]： 本剤 108 mg を Q2W 投与

また、SC-3030 試験中の治療失敗例（疾患悪化がみられた、又は救済治療が必要となった被験者）については、以下のとおり対処した。

○ SC-3030 試験で本剤 108 mg を Q2W 投与している場合： QW 投与に変更

○ SC-3030 試験で本剤 108 mg を QW 投与している場合： 治験中止

本治験では、本治験への参加から最長 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投与を継続できることとした。

治験デザインの概略を図 2.7.4.1-2 に示した。

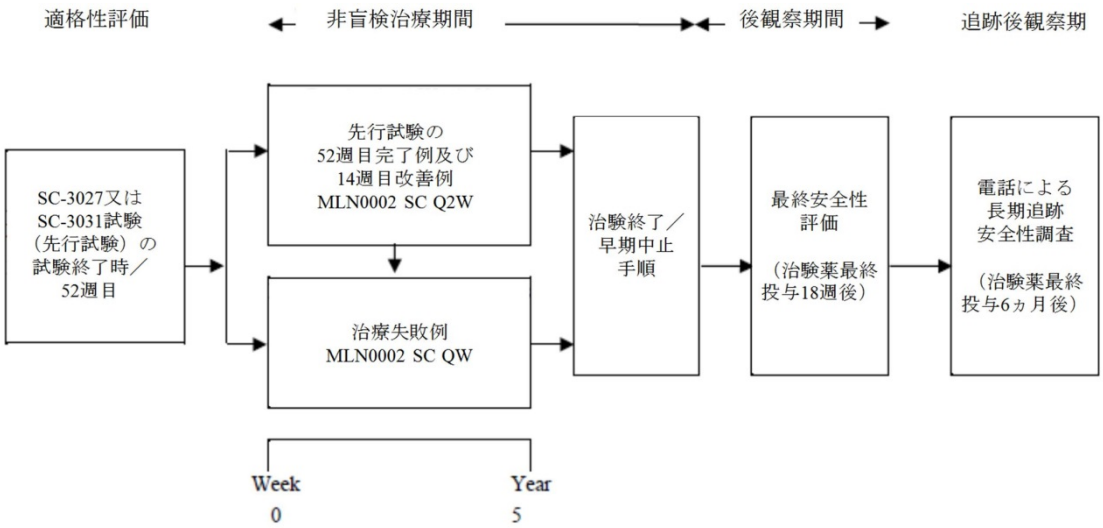


図 2.7.4.1-2 治験デザインの概略図（SC-3030 試験）

本治験では、主な安全性評価項目として、有害事象（重篤な有害事象を含む）、バイタルサイン、臨床検査値及び心電図等を評価した。また、特に注目すべき有害事象として、進行性多巣性白質脳症（PML）等の日和見感染症を含む重篤な感染症関連事象、悪性腫瘍関連事象、過敏症（注射部位反応を含む）関連事象及び肝障害関連事象について評価した。なお、本モジュールでは 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点の中間安全性データを示した。

[8] 先行試験の維持期に無作為割付され、かつ52週目まで治験終了した被験者。

[9] 先行試験の維持期に無作為割付され、かつ非改善状態の持続、疾患悪化又は救済治療が必要になったという理由で早期中止した被験者。

[10] 先行試験で6週目非改善例となり、MLN0002 IV製剤の3回目の投与を受けた結果、14週目に改善が認められた被験者。

（4）海外第 1 相試験（MLN0002SC_101 試験）

：**添付資料番号 5.3.3.1-1（評価）**

MLN0002SC_101 試験（以下、SC_101 試験）は、日本人を含む健康成人を対象に、本剤を単回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、第 1 相、非盲検、無作為割付、並行群間比較試験である。

本治験では、健康成人 48 例（日本人 24 例を含む）を MLN0002 IV 製剤 300 mg 又は本剤 54、108 若しくは 160 mg のいずれかに 1 : 1 : 1 : 1 の比で無作為割付した（各投与群 12 例）。Day 1 に治験薬を投与し、投与後 168 時間は入院下で安全性及び薬物動態を確認した。その後は定期的な来院に移行し、Day 127 又は早期中止まで治験スケジュールに従って評価・観察・検査を実施した。さらに、Day 168 に電話による長期追跡調査を実施した。

本治験では、主な安全性評価項目として、有害事象（重篤な有害事象を含む）、バイタルサイン、臨床検査値、心電図等を評価した。

（5）海外第 1 相試験（VedolizumabSC-1017 試験）

：**添付資料番号 5.3.1.2-2（参考）**

VedolizumabSC-1017 試験（以下、SC-1017 試験）は、健康成人を対象に、PFS 又は PFS+NSD の 2 種類のデバイスを用いて本剤を単回投与したときの薬物動態を検討する、第 1 相、非盲検、無作為割付、並行群間比較試験（パイロット試験）である。

本治験では、健康成人 24 例を 2 つのデバイス群（PFS 群又は PFS+NSD 群）のいずれかに 1 : 1 の比で無作為割付した（各投与群 12 例）。Day 1 に治験薬を投与し、投与後 24 時間までは入院下で安全性及び薬物動態を確認した。その後は定期的な来院に移行し、治験スケジュールに従って薬物動態及び安全性を評価した。さらに、Day 168 に電話による長期追跡調査を実施した。

本治験では、主な安全性評価項目として、有害事象（重篤な有害事象を含む）、バイタルサイン、臨床検査値、心電図等を評価した。

（6）海外第 1 相試験（VedolizumabSC-1018 試験）

：**添付資料番号 5.3.1.2-3（参考）**

VedolizumabSC-1018 試験（以下、SC-1018 試験）は、健康成人を対象に、PFS 又は PFS+NSD の 2 種類のデバイスを用いて本剤を単回投与したときの薬物動態を検討する、第 1 相、非盲検、無作為割付、並行群間比較試験である。

本治験では、健康成人 102 例[11]を 2 つのデバイス群（PFS 群又は PFS+NSD 群）のいずれかに 1 : 1 の比で無作為割付した（各投与群 51 例）。Day 1 に治験薬を投与し、投与後 24 時間までは入院下で安全性及び薬物動態を確認した。その後は定期的な来院に移行し、治験スケジュールに従って薬物動態及び安全性を評価した。さらに、Day 168 に電話による長期追跡調査を実施した。

[11] 本治験のパイロット試験であるSC-1017試験の2週目の結果に基づき、予定した組入れ数102例は本治験の目的を十分に満たすと判断されたため、追加の組入れは行わなかった。

本治験では、主な安全性評価項目として、有害事象（重篤な有害事象を含む）、バイタルサイン、臨床検査値、心電図等を評価した。

（7）海外第 1 相試験（VedolizumabSC-1021 試験）

：**添付資料番号 5.3.1.2-4（参考）**

VedolizumabSC-1021 試験（以下、SC-1021 試験）は、健康成人を対象に、PFS 又は PFS+AI の 2 種類のデバイスを用いて本剤を単回投与したときの薬物動態を検討する、第 1 相、非盲検、無作為割付、並行群間比較試験（パイロット試験）である。

本治験では、健康成人 24 例を 2 つのデバイス群（PFS 群又は PFS+AI 群）のいずれかに 1：1 の比で無作為割付した（各投与群 12 例）。Day 1 に治験薬を投与し、投与後 24 時間までは入院下で安全性及び薬物動態を確認した。その後は定期的な来院に移行し、治験スケジュールに従って薬物動態及び安全性を評価した。さらに、Day 168 に電話による長期追跡調査を実施した。

本治験では、主な安全性評価項目として、有害事象（重篤な有害事象を含む）、バイタルサイン、臨床検査値、心電図等を評価した。

（8）海外第 1 相試験（VedolizumabSC-1022 試験）

：**添付資料番号 5.3.1.2-5（参考）**

VedolizumabSC-1022 試験（以下、SC-1022 試験）は、健康成人を対象に、PFS 又は PFS+AI の 2 種類のデバイスを用いて本剤を単回投与したときの薬物動態を検討する、第 1 相、非盲検、無作為割付、並行群間比較試験である。

本治験では、健康成人 204 例[12]を 2 つのデバイス群（PFS 群又は PFS+AI 群）のいずれかに 1：1 の比で無作為割付した（各投与群 102 例）。Day 1 に治験薬を投与し、投与後 24 時間までは入院下で安全性及び薬物動態を確認した。その後は定期的な来院に移行し、治験スケジュールに従って薬物動態及び安全性を評価した。さらに、Day 168 に電話による長期追跡調査を実施した。

本治験では、主な安全性評価項目として、有害事象（重篤な有害事象を含む）、バイタルサイン、臨床検査値、心電図等を評価した。

2.7.4.1.1.2 安全性の併合解析

安全性の併合解析には、第 3 相試験の 2 試験（SC-3027 試験及び SC-3030 試験）及び第 1 相試験の 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）から得られた本剤の安全性データを用いた。SC-3031 試験については、盲検下の中間安全性データが得られているものの併合解析に含めることが困難であったため、クローン病患者の安全性データとしては、SC-3030 試験のクローン病患者（SC-3031 試験から SC-3030 試験に移行した被験者）のデータを用いた。

[12] 本治験のパイロット試験であるSC-1021試験の2週目の結果に基づき、予定した組入れ数102例にさらに102例（各デバイス群51例）を追加し、最終的に204例となった。

各試験の治験デザイン及び投与方法を踏まえ、3 つの併合解析を実施した。各併合解析に含まれるデータを表 2.7.4.1-2 に、併合解析 1 及び併合解析 2 の関係図を図 2.7.4.1-3 に示した。

なお、SC-3027 試験は、導入期で MLN0002 IV 製剤を非盲検下で投与し、6 週目改善例を維持期に無作為化して本剤等の投与を行う治験デザインであったが、併合解析 1 及び併合解析 2 では、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のみを用いた。

安全性の併合解析では、本剤を 1 回以上投与された患者 613 例（潰瘍性大腸炎患者 303 例及びクローン病患者 310 例）及び健康被験者 390 例の安全性データが解析対象となった。

表 2.7.4.1-2　安全性の併合解析に含まれるデータ

併合解析	試験	含まれるデータの内訳	例数
併合解析 1 （潰瘍性大腸炎患者）	SC-3027 SC-3030	· 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 · 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	303 例
併合解析 2 （潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者）	SC-3027 SC-3030	· 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 · SC-3030 試験のすべての被験者〔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）〕の安全性データ	613 例
併合解析 3 （健康被験者）	SC_101 SC-1017 SC-1018 SC-1021 SC-1022	· SC_101 試験で SC 投与された被験者の安全性データ · SC-1017 試験、SC-1018 試験、SC-1021 試験及び SC-1022 試験のすべての被験者の安全性データ	390 例

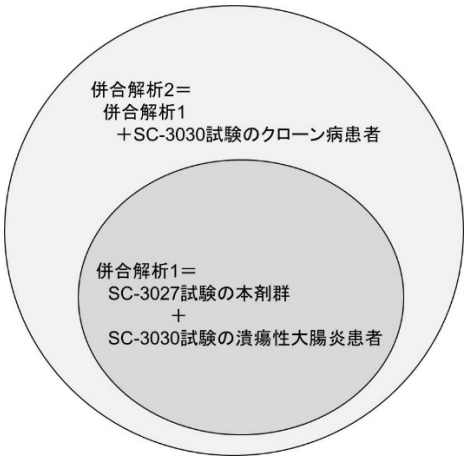


図 2.7.4.1-3　併合解析 1 及び併合解析 2 の関係図

2.7.4.1.1.3 安全性データの評価方法

安全性データの解析方法の概要を以下に示した。

なお、安全性評価に用いた各試験における解析方法の詳細は、2.7.6 及び第 5 部の個々の試験の CSR に示した。また、安全性の併合解析における解析方法の詳細は、Integrated Summary of Safety（ISS）統計解析計画書（SAP）（5.3.5.3-3）に示した。

（1）解析対象集団

併合解析を含むすべての安全性データの解析において、安全性データの解析対象集団は、本剤を 1 回以上投与された被験者とした。

なお、SC-3030 試験（非盲検試験）については、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解析対象とした。また、SC-3031 試験（二重盲検試験）については、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの安全性データ（盲検下データ）を解析対象とした。

（2）ベースライン及び各評価時点の許容範囲

併合解析を含むすべての安全性データの解析において、本剤の最初の投与日（先行試験と後続試験で本剤を投与した場合は、先行試験における本剤の最初の投与日）を Day 1 とし、本剤投与開始以降の評価日は Day 1 を起点とした Day で表示した。また、Day 1 の前日を Day -1 とし、本剤投与開始以前の評価日はマイナスの Day で表示した。

第 3 相試験の併合解析で適用した評価時点ごとの許容範囲を表 2.7.4.1-3 に示した。バイタルサインや臨床検査値等の評価時点ごとの集計では、それぞれの許容範囲内のデータを用いた。

一般的に、安全性評価における評価時点ごとの許容範囲は、治験期間全体を網羅するように設定されており、各許容範囲の下限と上限は、基準評価日とその隣り合う前後の基準評価日の中間日になっている。同一許容範囲内に評価可能なデータが複数存在する場合には、基準評価日に最も近い評価日のデータを採用し、基準評価日からの差の大きさが同一である場合は、後値のデータを採用した。また、最終評価時点は、各被験者の最終評価データを採用した。

表 2.7.4.1-3　第 3 相試験の併合解析における評価時点ごとの許容範囲

評価時点	基準評価日	許容範囲（Day）
ベースライン(a)	Day 1	～1
1 週目	Day 7	2～18
4 週目	Day 28	19～42
8 週目	Day 56	43～84
16 週目	Day 112	85～140
24 週目	Day 168	141～196
32 週目	Day 224	197～252
32 週目以降 8 週ごとの時点	Day （7×評価時点の週数）	（基準評価日－27）～（基準評価日＋28）
最終評価時点	本剤の最終投与日以降の最終評価(b)	

(a)　ベースライン値は、本剤投与開始前に得られた最終データとした。
(b)　本剤の最終投与日は、症例報告書のデータに基づく。

（3）統計解析に用いたソフトウェア

統計解析は、LINUX operating system で SAS Enterprise Guide Version 7.11（又はそれ以降のバージョン）を用いて実施した。

（4）曝露期間

併合解析において、本剤の曝露期間は以下の計算式を用いて算出した。なお、126 日は MLN0002 の半減期の 5 倍相当の期間である。曝露期間の算出は、本剤の投与が判明している

期間のみを対象とし、MLN0002 IV 製剤の投与期間及び盲検下の治験薬投与期間は含めなかった。

曝露期間（日）＝（本剤の最終投与日＋126）－（本剤の投与開始日）＋1

（5）合併症及び併用薬

合併症とは、同意取得時に有する症状又は疾患をいう。合併症はすべて ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 21.0 で読み替えた。

併用薬とは、治験期間中に治験薬に加えて投与されるすべての薬剤をいう。併用薬はすべて World Health Organization Drug Dictionary（2016 年 3 月 1 日改訂版）で読み替えた。

（6）有害事象

1）全般的事項

有害事象とは、治験薬が投与された被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとであり、治験薬との因果関係の有無は問わない。有害事象はすべて MedDRA を用いて読み替え、低位語（LLT）、基本語（PT）、高位語（HLT）及び器官別大分類（SOC）にコーディングした。各試験では CSR 作成当時の最新の MedDRA version[13]で読替えを行い、安全性の併合解析ではすべて MedDRA version 21.0 で読替えを行った。したがって、併合解析の結果と各試験の CSR に基づく結果を比較する場合には、有害事象のコーディングに違いがある可能性がある。

また、併合解析における有害事象は、本剤の投与開始日から本剤の最終投与日の 18 週後（126 日後）までに発現した事象（治験薬との因果関係の有無は問わない）と定義した。この定義の下では、SC-3027 試験の導入期で MLN0002 IV 製剤を投与した際に発現した事象は除外される。

有害事象の発現例数及び発現頻度の集計では、有害事象が 1 件以上みられた被験者をカウントした。同一の被験者で、同一の PT、HLT 又は SOC の有害事象が複数回発現した場合、その PT、HLT 又は SOC に 1 例として計上した。

有害事象の程度は 3 段階（軽度、中等度、高度）で判定した。程度別頻度集計では、同一の被験者で、同一の SOC の事象又は同一の PT の事象が複数回発現した場合、SOC 又は PT それぞれの最も程度の高いカテゴリに 1 例として計上した。程度別の発現例数及び発現頻度は、有害事象全件を用いて集計した。有害事象の程度のデータが欠測の場合は、高度のカテゴリに計上した。

[13] 本剤の安全性評価に用いた臨床試験のうち、SC_101試験ではversion 17.0、SC-1017試験、SC-1018試験、SC-1021試験及びSC-1022試験ではversion 20.1、SC-3027試験及びSC-3030試験ではversion 21.0を使用した。SC-3030試験のうち、日本人デバイス切替え時のデータではversion 22.0を使用した。なお、本剤の安全性成績との比較の目的で参考的に示したMLN0002 IV製剤の臨床試験（C13006試験及びC13008試験）ではversion 14.0を使用した。

有害事象の治験薬との因果関係は、治験担当医師の判断により 2 段階（関連あり、関連なし）で判定した。治験薬との因果関係の有無別の頻度集計についても、程度別頻度集計と同様の方法で行った。

併合解析では、有害事象について以下の集計を行った。比較的よくみられる有害事象は、PT 別の発現頻度が 2%以上の有害事象と定義した。比較的よくみられる治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象は、PT 別の発現頻度が 1%以上の有害事象と定義した。

なお、併合解析 1 及び併合解析 2 の結果は 5.3.5.3-1 に、併合解析 3 の結果は 5.3.5.3-2 に示した。

- 有害事象及び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
- 有害事象及び治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象の SOC、HLT 及び PT 別の発現頻度
- 重篤な有害事象及び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 SOC、HLT 及び PT 別の発現頻度
- 治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った因果関係が「関連あり」である治験薬の投与中止に至った有害事象の SOC、HLT 及び PT 別の発現頻度
- 特に注目すべき有害事象〔PML 等の日和見感染症を含む重篤な感染症、悪性腫瘍、肝障害、及び過敏症（注射部位反応を含む）〕
- 比較的よくみられる有害事象の PT 別の発現頻度（発現頻度 2%以上）
- 比較的よくみられる治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象（発現頻度 1%以上）
- 有害事象及び治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象の SOC、HLT 及び PT 別の程度別発現頻度

上記のうち、程度別発現頻度を除く集計については、人年法による発現率も解析した。人年法による発現率は、有害事象発現例数を被験者の曝露期間の総和で割って算出した。

2）特に注目すべき有害事象

本剤の特に注意すべき有害事象は、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選定した。本剤の特に注意すべき有害事象を表 2.7.4.1-4 に示した。

表 2.7.4.1-4　特に注意すべき有害事象の定義

特に注意すべき有害事象	定義
感染症関連事象	SOC が「感染症および寄生虫症」に該当する有害事象
悪性腫瘍関連事象	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）」に該当する有害事象
過敏症関連事象	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
注射部位反応関連事象	HLT が「注射部位反応」に該当する有害事象
肝障害関連事象	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
PML 関連事象	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

Source: ISS SAP（5.3.5.3-3）Appendix C から引用

3）内因性及び外因性要因の影響の解析

内因性及び外因性要因の影響を評価するため、以下の部分集団における有害事象の発現頻度を解析した。

- 年齢（65 歳未満、65 歳以上）
- 性別（男性、女性）
- 人種（白人、アジア人）[14]
- 体格指数（BMI）（30 kg/m^2 未満、30 kg/m^2 以上）
- 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、アフリカ／アジア／オーストラリア）[15]
- 抗 TNFα 抗体治療歴（抗 TNFα 抗体治療歴なし、抗 TNFα 抗体治療歴あり、抗 TNFα 抗体治療失敗歴あり）

（7）臨床検査

臨床検査では、標準的な血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査を実施した。併合解析では、臨床検査値について以下の解析を行った。

- 各評価時点におけるベースラインからの変化量
- 基準値に基づく判定結果（又は正異判定結果）についてのベースラインと各評価時点とのシフトテーブル
- Markedly abnormal values（MAV）
- 肝機能検査値異常

[14] ISS SAPでは、黒人又はアフリカ系アメリカ人、白人、その他の人種による部分集団解析を実施することとしていた。

[15] ISS SAPでは、北米、ヨーロッパ、アフリカ／アジア／オーストラリアによる部分集団解析を実施することとしていた。

シフトテーブルにおいて、高値にシフトした被験者の要約統計量を算出する際の分母集団は、ベースラインの臨床検査値が基準範囲内又は低値であった被験者とした。また、低値にシフトした被験者の要約統計量を算出する際の分母集団は、ベースラインの臨床検査値が基準範囲内又は高値であった被験者とした。

臨床検査値の MAV Criteria は当社があらかじめ規定した基準を用いた〔ISS SAP（5.3.5.3-3）Table 8.b 及び Table 8.c〕。本剤投与開始以降に MAV Criteria 又は肝機能検査値異常の基準に合致し、かつベースラインから著しい変化が認められた場合に、明らかな臨床検査値異常又は肝機能検査値異常とみなした。

（8）バイタルサイン及びその他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

併合解析では、バイタルサイン（収縮期／拡張期血圧、脈拍数及び体重）の各評価時点における要約統計量（例数、平均値、標準偏差及び範囲）及びベースラインからの変化量を算出した。また、MAV Criteria に合致するバイタルサイン異常の発現頻度を解析した。

バイタルサインの MAV Criteria は当社があらかじめ規定した基準を用いた〔ISS SAP（5.3.5.3-3）Table 8.d〕。本剤投与開始以降に MAV Criteria に合致し、かつベースラインから著しい変化が認められた場合に、明らかなバイタルサイン異常とみなした。

2）心電図

心電図は、治験担当医師による判定（正常範囲内、異常だが臨床的に問題なし、異常かつ臨床的に問題あり）について、各評価時点及び治験期間全体で評価を行った。

3）免疫原性

免疫原性は、SC-3027 試験の「安全性データの解析対象集団」において評価した。

AVA 陽性例は、MLN0002 投与後のいずれかの時点で AVA 陽性と判定された被験者と定義した。さらに AVA 陽性例について、以下のように分類した。

○ 一過性陽性：MLN0002 投与後の 1 時点において AVA 陽性と判定された被験者

○ 持続性陽性：MLN0002 投与後の 2 時点以上で連続して AVA 陽性と判定された被験者

血清中 AVA の抗体価は、低値（250 未満）、中等度（250～2500）及び高値（6250 超）で分類した（ただし、抗体価は検査時に用いられた希釈率によって変わる可能性がある）。

各評価時点における AVA 陽性率（一過性陽性及び持続性陽性を含む）及び中和抗体陽性率を算出した。

また、免疫原性による薬物動態、有効性及び安全性（注射部位反応関連事象及び Infusion reaction 関連事象を含む）への影響についても探索的に検討した。

（9）長期追跡調査

本剤の臨床試験では、参加した被験者に対して、治験薬最終投与 6 ヵ月後に電話による長期追跡調査を実施することとした。SC-3027 試験及び SC-3031 試験から SC-3030 試験に移行した被験者については、SC-3030 試験終了後に実施することとした。

SC-3027 試験における長期追跡調査の結果は 2.7.6.7.2.3 (6) 6)に示した。なお、SC-3031 試験及び SC-3030 試験については、2019 年 8 月時点で長期追跡調査の結果は得られていない。

2.7.4.1.1.4 安全性評価時に参照した MLN0002 IV 製剤の臨床試験

本剤の安全性評価の際、既承認の MLN0002 IV 製剤の海外第 3 相試験（C13006 試験及び C13008 試験）から得られた安全性成績を参照した。これらの臨床試験の試験デザインの概要を以下に示した。

（1）海外第 3 相導入・維持検証試験（C13006 試験）

C13006 試験は、中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者を対象に、MLN0002 IV 製剤 300 mg の導入療法及び維持療法それぞれの有効性及び安全性を検討する、第 3 相、無作為割付、二重盲検、プラセボ対照試験である。

本治験は、完全 Mayo スコアが 6 以上、12 以下、かつ粘膜所見サブスコアが 2 以上と定義される中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者で、過去 5 年以内に、副腎皮質ステロイド、免疫調節薬（アザチオプリン又は 6-メルカプトプリン）又は抗 TNFα 抗体のうち、少なくとも 1 剤について治療失敗歴を有する者を対象とした。なお、本治験では、抗 TNFα 抗体治療歴ありの患者が、治験全体の計画被験者数の 50%を超えないよう組み入れることとした。

本治験は、導入期（0～6 週目）及び維持期（6～52 週目）で構成された。

導入期で MLN0002 IV 製剤の投与（0 週目及び 2 週目）を受け、6 週目に改善した被験者（6 週目改善例）を「維持期の intent-to-treat（ITT）解析対象集団」として、プラセボ群、MLN0002 IV 製剤の 4 週ごと投与（Q4W）群又は 8 週ごと投与（Q8W）群のいずれかに 1：1：1 の割合で無作為割付し、維持療法としてプラセボ又は MLN0002 IV 製剤 300 mg を二重盲検下で投与した。

導入期で MLN0002 IV 製剤の投与（0 週目及び 2 週目）を受け、6 週目に改善がみられなかった被験者を「維持期の非 ITT 解析対象集団」として、MLN0002 IV 製剤の Q4W 群に割り付け、維持療法として MLN0002 IV 製剤 300 mg を投与した。

また、導入期でプラセボの投与（0 週目及び 2 週目）を受けた被験者を「維持期の非 ITT 解析対象集団」として、6 週目の改善の有無にかかわらず、引き続きプラセボ群に割り付け、維持療法としてプラセボを二重盲検下で投与した。

「維持期の ITT 解析対象集団」及び「維持期の非 ITT 解析対象集団」のうち、維持期で MLN0002 IV 製剤を 1 回以上投与された被験者は 620 例（Q8W 群 122 例及び Q4W 群 498 例、以下、これらを合わせて「維持期 MLN0002 併合群」という）であった。

（2）海外第 3 相長期投与試験（C13008 試験）

C13008 試験は、潰瘍性大腸炎患者又はクローン病患者を対象に、MLN0002 IV 製剤 300 mg を 4 週ごとに静脈内点滴投与したときの長期安全性及び有効性を検討する、第 3 相、非盲検、継続長期投与試験である。

本治験の対象には、MLN0002 IV 製剤を用いた先行臨床試験（C13006 試験等を含む）を完了又は中止した被験者、MLN0002 を投与されたことがない被験者が含まれる。

本治験では、すべての被験者に MLN0002 IV 製剤 300 mg を 4 週ごとに非盲検下で静脈内点滴投与した。

本治験の安全性の評価では、先行臨床試験における MLN0002 IV 製剤の初回投与以降に発現したすべての有害事象を評価した。本治験で MLN0002 IV 製剤を 1 回以上投与された被験者は 2243 例（潰瘍性大腸炎患者 894 例、クローン病患者 1349 例）であった。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

本剤の臨床試験では、第 1 相試験（SC_101 試験、SC-1017 試験、SC-1018 試験、SC-1021 試験及び SC-1022 試験）の健康被験者 402 例中 390 例が本剤を 1 回以上投与された。また第 3 相試験（SC-3027 試験、SC-3031 試験及び SC-3030 試験）の潰瘍性大腸炎患者又はクローン病患者 1027 例中 613 例が本剤を 1 回以上投与された。

本剤を投与された被験者のデータは、安全性の併合解析に用いられた（2.7.4.1.1.2）。

安全性評価に用いた第 1 相試験及び第 3 相試験、並びに併合解析に含まれる被験者数を図 2.7.4.1-4 に示した。

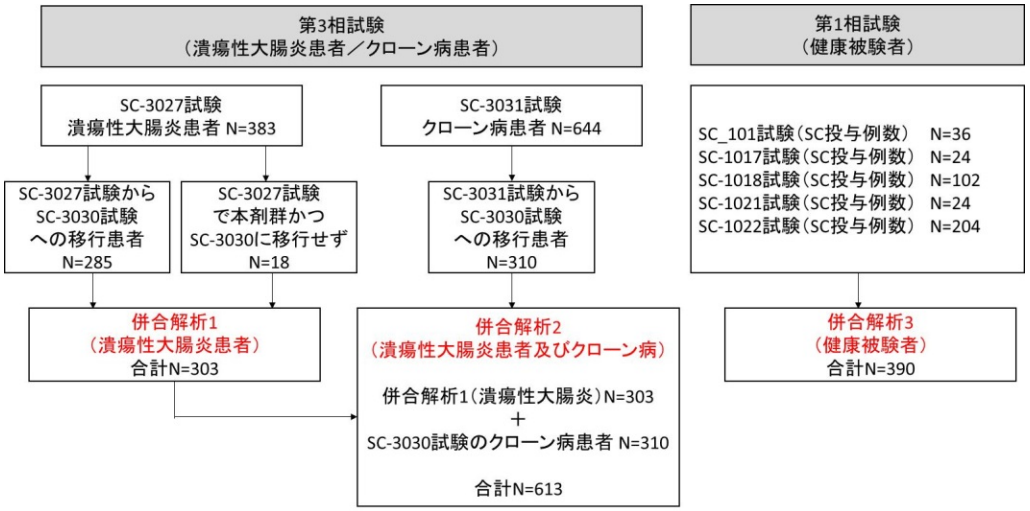


図 2.7.4.1-4　第 1 相試験及び第 3 相試験、並びに併合解析に含まれる被験者数

2.7.4.1.2.1 第 3 相試験における曝露状況

本剤の第 3 相試験のうち、SC-3027 試験及び SC-3030 試験（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点）における曝露状況はそれぞれ 2.7.6.7.2.1 (3)及び 2.7.6.8.2.1 (3)に示した。

また、第 3 相試験の併合解析における 0 週目から治験薬最終投与までの曝露状況を表 2.7.4.1-5 に示した。

SC-3027 試験及び SC-3030 試験の合計（併合解析 2）では、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。曝露期間の平均値は、潰瘍性大腸炎患者（併合解析 1）では 420.9 日間、潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者の併合（併合解析 2）では 358.3 日間であった。投与回数の平均値は、併合解析 1 では 24.3 回、併合解析 2 では 19.9 回であった。

表 2.7.4.1-5　第 3 相試験の併合解析における曝露状況

	併合解析 1 （潰瘍性大腸炎患者） N = 303	併合解析 2 （潰瘍性大腸炎患者／クローン病患者） N = 613
本剤の曝露期間（日）(a)		
N	303	613
平均値（標準偏差）	420.9 (174.57)	358.3 (167.47)
中央値	433.0	336.0
最小値、最大値	127, 899	127, 899
本剤の投与回数（回）		
N	303	613
平均値（標準偏差）	24.3 (15.51)	19.9 (15.27)
中央値	23.0	17.0
最小値、最大値	1, 88	1, 92
本剤の曝露期間［n (%)］		
1 回以上投与	303 (100.0)	613 (100.0)
6 ヵ月以上投与	269 (88.8)	523 (85.3)
12 ヵ月以上投与	193 (63.7)	273 (44.5)
18 ヵ月以上投与	68 (22.4)	88 (14.4)
24 ヵ月以上投与	13 (4.3)	16 (2.6)

Source: ISS（Phase 3）（5.3.5.3-1）Table 1.1.3 及び Table 1.2.3 から引用
(a)　曝露期間（日）は（本剤の最終投与日－本剤の投与開始日）＋127 で算出した。

2.7.4.1.2.2 第 1 相試験における曝露状況

本剤の第 1 相試験ではいずれも本剤を単回投与した。本剤を投与された被験者数は 390 例であった。投与量別の内訳は、本剤 160 mg、108 mg 及び 54 mg がそれぞれ 12 例、366 例及び 12 例であった。

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

安全性評価に用いた各臨床試験における人口統計学的特性及びその他の特性は、それぞれ 2.7.6 に示した。

SC-3027 試験、併合解析 1、併合解析 2、併合解析 3 及び SC-3031 試験における人口統計学的特性を表 2.7.4.1-6 に示した。また、SC-3027 試験、併合解析 1 及び併合解析 2 における疾患特性及び前治療薬をそれぞれ表 2.7.4.1-7 及び表 2.7.4.1-8 に示した。

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、これら治験対象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 製剤の海外第 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。

表 2.7.4.1-6　人口統計学的特性（SC-3027、併合解析 1、併合解析 2、併合解析 3 及び SC-3031）

	SC-3027 試験				併合解析 1	併合解析 2	併合解析 3	SC-3031 試験
	プラセボ N = 56	MLN0002 SC 108 mg N = 106	MLN0002 IV 300 mg N = 54	合計 N = 216	MLN0002 SC 108 mg N = 303	MLN0002 SC 108 mg N = 613	MLN0002 SC 併合 N = 390	盲検下データ N = 409
性別［n (%)］								
男性	34 (60.7)	65 (61.3)	31 (57.4)	130 (60.2)	177 (58.4)	342 (55.8)	220 (56.4)	223 (54.5)
女性	22 (39.3)	41 (38.7)	23 (42.6)	86 (39.8)	126 (41.6)	271 (44.2)	170 (43.6)	186 (45.5)
人種［n (%)］								
白人	42 (75.0)	92 (86.8)	47 (87.0)	181 (83.8)	239 (78.9)	518 (84.5)	292 (74.9)	373 (91.2)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	0	0	2 (3.7)	2 (0.9)	2 (0.7)	9 (1.5)	48 (12.3)	8 (2.0)
アジア人	13 (23.2)	14 (13.2)	5 (9.3)	32 (14.8)	60 (19.8)	80 (13.1)	25 (6.4)	23 (5.6)
アメリカインディアン又はアラスカ先住民	1 (1.8)	0	0	1 (0.5)	2 (0.7)	3 (0.5)	5 (1.3)	2 (0.5)
その他	0	0	0	0	0	3 (0.5) (a)	20 (5.1) (b)	3 (0.7) (a)
年齢（歳）(c)								
平均値	39.4	38.1	41.6	39.3	40.6	39.2	36.7	37.5
標準偏差	11.70	13.12	14.11	13.05	14.02	13.61	12.62	13.58
年齢（歳）［n (%)］								
<65	53 (94.6)	100 (94.3)	50 (92.6)	203 (94.0)	280 (92.4)	579 (94.5)	389 (99.7)	393 (96.1)
≥65	3 (5.4)	6 (5.7)	4 (7.4)	13 (6.0)	23 (7.6)	34 (5.5)	1 (0.3)	16 (3.9)
体重（kg）								
平均値	73.96	71.58	76.95	73.54	72.50	73.25	71.04	72.82
標準偏差	20.915	17.171	16.933	18.205	19.144	19.487	10.414	18.864
地域［n (%)］								
北米	9 (16.1)	9 (8.5)	10 (18.5)	28 (13.0)	46 (15.2)	144 (23.5)	354 (90.8)	110 (26.9)
南米	1 (1.8)	3 (2.8)	1 (1.9)	5 (2.3)	8 (2.6)	9 (1.5)	0	8 (2.0)
西／北ヨーロッパ	6 (10.7)	10 (9.4)	6 (11.1)	22 (10.2)	21 (6.9)	37 (6.0)	36 (9.2)	35 (8.6)
中央ヨーロッパ	19 (33.9)	51 (48.1)	24 (44.4)	94 (43.5)	113 (37.3)	208 (33.9)	0	147 (35.9)
東ヨーロッパ	8 (14.3)	17 (16.0)	7 (13.0)	32 (14.8)	54 (17.8)	129 (21.0)	0	80 (19.6)
アジア／アフリカ／オーストラリア	13 (23.2)	16 (15.1)	6 (11.1)	35 (16.2)	61 (20.1)	86 (14.0)	0	29 (7.1)

Source : MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.1.8.1、ISS（Phase 3）（5.3.5.3-1）Table 1.1.1 及び Table 1.2.1、ISS（Phase 1）（5.3.5.3-2）Table 1.3.1、MLN0002SC-3031 中間解析（5.3.5.4-3）Table 15.1.8.1 から引用

(a)　内訳は、ハワイ原住民又はその他の太平洋諸島民に該当する被験者が 1 例、症例報告書に複数の人種が記録されていた被験者が 1 例、人種が欠測であった被験者が 1 例であった。

(b)　内訳は、ハワイ原住民又はその他の太平洋諸島民に該当する被験者が 2 例、症例報告書に複数の人種が記録されていた被験者が 18 例であった。

(c)　同意取得時の年齢。

表 2.7.4.1-7　疾患特性（SC-3027、併合解析 1 及び併合解析 2）

	SC-3027 試験				併合解析 1	併合解析 2
	プラセボ N = 56	MLN0002 SC 108 mg N = 106	MLN0002 IV 300 mg N = 54	合計 N = 216	MLN0002 SC 108 mg N = 303	MLN0002 SC 108 mg N = 613
原疾患［n (%)］						
潰瘍性大腸炎	56	106	54	216	303 (100.0)	303 (49.4)
クローン病	NA	NA	NA	NA	NA	310 (50.6)
ベースラインの疾患活動性［n (%)］(a)						
軽症	0	0	0	0	ND	ND
中等症	20 (35.7)	46 (43.4)	17 (31.5)	83 (38.4)	ND	ND
重症	36 (64.3)	60 (56.6)	37 (68.5)	133 (61.6)	ND	ND
病変範囲（潰瘍性大腸炎）［n (%)］						
直腸 S 状結腸炎	7 (12.5)	15 (14.2)	7 (13.0)	29 (13.4)	42 (13.9)	42 (6.9)
左側大腸炎	24 (42.9)	46 (43.4)	21 (38.9)	91 (42.1)	126 (41.6)	126 (20.6)
広範な大腸炎	4 (7.1)	7 (6.6)	7 (13.0)	18 (8.3)	27 (8.9)	27 (4.4)
全大腸炎	21 (37.5)	37 (34.9)	19 (35.2)	77 (35.6)	107 (35.3)	107 (17.5)
該当せず（クローン病のため）						310 (50.6)
病変範囲（クローン病）［n (%)］						
結腸のみ	NA	NA	NA	NA	NA	65 (10.6)
回腸のみ	NA	NA	NA	NA	NA	71 (11.6)
回腸結腸	NA	NA	NA	NA	NA	137 (22.3)
その他	NA	NA	NA	NA	NA	37 (6.0)
該当せず（潰瘍性大腸炎のため）						303 (49.4)
腸管外症状の既往又は合併あり	5 (8.9)	13 (12.3)	7 (13.0)	25 (11.6)	45 (14.9)	237 (38.7)

Source：MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.1.8.2、ISS（Phase 3）（5.3.5.3-1）Table 1.1.2 及び Table 1.2.2 から引用

NA：該当せず、ND：解析実施せず

(a)　潰瘍性大腸炎患者における疾患活動性は、完全 Mayo スコア 6 未満を軽症、6～8 を中等症、9～12 を重症とした。

表 2.7.4.1-8　前治療薬（SC-3027、併合解析 1 及び併合解析 2）

	SC-3027 試験				併合解析 1	併合解析 2
	プラセボ N = 56	MLN0002 SC 108 mg N = 106	MLN0002 IV 300 mg N = 54	合計 N = 216	MLN0002 SC 108 mg N = 303	MLN0002 SC 108 mg N = 613
炎症性腸疾患に対する前治療薬［n (%)］						
抗 TNFα 抗体	20 (35.7)	40 (37.7)	24 (44.4)	84 (38.9)	128 (42.2)	318 (51.9)
ステロイドのみ	22 (39.3)	28 (26.4)	21 (38.9)	71 (32.9)	93 (30.7)	163 (26.6)
免疫調節薬のみ	1 (1.8)	6 (5.7)	1 (1.9)	8 (3.7)	11 (3.6)	31 (5.1)
ステロイド及び免疫調節薬	32 (57.1)	71 (67.0)	32 (59.3)	135 (62.5)	196 (64.7)	412 (67.2)
ステロイド及び免疫調節薬のいずれもなし	1 (1.8)	1 (0.9)	0	2 (0.9)	3 (1.0)	7 (1.1)

Source：MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.1.8.2、ISS（Phase 3）（5.3.5.3-1）Table 1.1.2 及び Table 1.2.2 から引用

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 国際共同第 3 相試験（SC-3027 試験：評価）

（1）比較的よくみられる有害事象（SC-3027 試験）

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 2.7.4.2-1 に示した。

最も発現頻度が高かった有害事象は、潰瘍性大腸炎であった。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。その他、発現頻度が高かった有害事象は、上咽頭炎、頭痛、貧血及び上気道感染であった。

貧血、上気道感染、関節痛、不眠症及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の発現頻度は、プラセボ群に比べ、本剤群及び IV 群で高かった。本剤群と IV 群で比較した場合、頭痛（本剤群 8.5%、IV 群 0%）及び上気道感染（本剤群 9.4%、IV 群 3.7%）については製剤間で発現頻度の違いがみられたものの、臨床的に意味のある違いではないと考えられた。全体的には、本剤群及び IV 群の有害事象の発現頻度は同程度であった。

表 2.7.4.2-1　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）

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

なお、SC-3027 試験で比較的よくみられた有害事象と参考的に比較するため、MLN0002 IV 製剤の海外第 3 相試験である C13006 試験の維持期 MLN0002 併合群で発現頻度が 3%以上であった有害事象を表 2.7.4.2-2 に示した。

C13006 試験の維持期 MLN0002 併合群で発現頻度が高かった有害事象は、潰瘍性大腸炎（16%）、頭痛（13%）、鼻咽頭炎[16]（13%）、関節痛（9%）及び上気道感染（8%）であった[2]。C13006 試験と SC-3027 試験の有害事象発現頻度を比較したとき、頭痛、鼻咽頭炎／上咽頭炎及び関節痛の発現頻度は、SC-3027 試験の本剤群（それぞれ 8.5%、10.4%及び 5.7%）に比べ、C13006 試験の維持期 MLN0002 併合群（それぞれ 13%、13%及び 9%）で高かったが、臨床的に意味のある違いではないと考えられ、有害事象の傾向についても C13006 試験と SC-3027 試験で同様であった。

表 2.7.4.2-2　維持期 MLN0002 併合群で発現頻度が 3%以上の有害事象（C13006）

PT	維持期 MLN0002 併合(a) N = 620
潰瘍性大腸炎	97 (16)
頭痛	80 (13)
鼻咽頭炎	80 (13)
関節痛	56 (9)
上気道感染	52 (8)
悪心	38 (6)
咳嗽	36 (6)
貧血	35 (6)
腹痛	35 (6)
疲労	33 (5)
インフルエンザ	30 (5)
嘔吐	26 (4)
口腔咽頭痛	26 (4)
気管支炎	24 (4)
発熱	24 (4)
背部痛	24 (4)
胃腸炎	19 (3)
浮動性めまい	19 (3)

Source：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]から引用

(a)　導入期に MLN0002 IV 製剤が投与された 6 週目改善例（維持期の ITT 解析対象集団）で、維持期に MLN0002 IV 製剤の Q8W 群又は Q4W 群に無作為割付された被験者、及び導入期に MLN0002 IV 製剤が投与された 6 週目非改善例（維持期の非 ITT 解析対象集団）で維持期に MLN0002 IV 製剤の Q4W 群に割り付けられた被験者の併合。

数字は例数、( ) 内は%

MedDRA/J ver. 14.0

1）程度別の有害事象（SC-3027 試験）

SC-3027 試験の「安全性データの解析対象集団」において、軽度の有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤群及び IV 群でそれぞれ 32.1%、25.5%及び 31.5%、中等度の有害事象の発現頻度はそれぞれ 39.3%、34.0%及び 42.6%、高度の有害事象の発現頻度はそれぞれ 5.4%、5.7%及び 1.9%であり、有害事象の程度は大部分が軽度又は中等度であった〔MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.3.1.11〕。

プラセボ群及び本剤群でみられた高度の有害事象は SOC が「胃腸障害」の有害事象が多く、その大部分は潰瘍性大腸炎であった。その他の高度の有害事象は、本剤群では腹膜炎、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチ

[16] MedDRA/J ver 21.0では上咽頭炎に相当。

ンホスホキナーゼ増加及び血中アルカリホスファターゼ増加（各 1 例）、プラセボ群では血中クレアチンホスホキナーゼ増加（1 例）であった。

過敏症関連事象、注射部位反応関連事象及び悪性腫瘍関連事象で高度の有害事象は報告されなかった。

なお、C13006 試験の維持期における有害事象の程度は、大部分が軽度又は中等度であった[2]。C13006 試験の維持期 MLN0002 併合群における高度の有害事象の発現頻度は 10%であり、SC-3027 試験の本剤群（5.7%）に比べて高かった。C13006 試験の維持期 MLN0002 併合群でみられた高度の有害事象は SOC が「胃腸障害」の有害事象が多く（6%）、そのうち最も発現頻度が高かった有害事象（PT）は潰瘍性大腸炎（5%）であった。これは、SC-3027 試験の本剤群と同様の傾向であった。

2）比較的よくみられる治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象（SC-3027 試験）

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 2%以上であった治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象を表 2.7.4.2-3 に示した。

治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤群及び IV 群でそれぞれ 17.9%、26.4%及び 16.7%であった。治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象のうち、発現頻度が高かった有害事象の SOC は、「一般・全身障害および投与部位の状態」（6.0%）並びに「胃腸障害」及び「感染症および寄生虫症」（各 5.6%）であった。

本剤群で発現頻度が 2%以上であった治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象は、潰瘍性大腸炎（5.7%）、注射部位反応（3.8%）、頭痛（3.8%）であった。

表 2.7.4.2-3　いずれかの投与群で発現頻度が 2%以上の治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象（安全性データの解析対象集団）（SC-3027）

SOC PT	プラセボ N = 56	MLN0002 SC 108 mg N = 106	MLN0002 IV 300 mg N = 54	合計 N = 216
「関連あり」である有害事象	10 (17.9)	28 (26.4)	9 (16.7)	47 (21.8)
血液およびリンパ系障害	0	0	3 (5.6)	3 (1.4)
白血球減少症	0	0	2 (3.7)	2 (0.9)
胃腸障害	3 (5.4)	8 (7.5)	1 (1.9)	12 (5.6)
潰瘍性大腸炎	2 (3.6)	6 (5.7)	1 (1.9)	9 (4.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.8)	11 (10.4)	1 (1.9)	13 (6.0)
注射部位反応	0	4 (3.8)	0	4 (1.9)
感染症および寄生虫症	6 (10.7)	4 (3.8)	2 (3.7)	12 (5.6)
上咽頭炎	4 (7.1)	1 (0.9)	0	5 (2.3)
神経系障害	2 (3.6)	5 (4.7)	0	7 (3.2)
頭痛	2 (3.6)	4 (3.8)	0	6 (2.8)

Source: MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.3.1.5 から引用
数字は例数、( ) 内は%、
MedDRA/J ver.21.0

なお、C13006 試験の維持期 MLN0002 併合群における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 32%であり、発現頻度が 3%以上であった有害事象は頭痛（5%）のみであった[2]。

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、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り、有害事象の傾向についても大きな違いはみられなかった。

（2）死亡（SC-3027 試験）

SC-3027 試験において治験期間中の死亡例はみられなかった。

（3）その他の重篤な有害事象（SC-3027 試験）

SC-3027 試験の「安全性データの解析対象集団」において、重篤な有害事象は 23 例（10.6%）にみられた（表 2.7.6.7-36）。投与群別では、プラセボ群、本剤群及び IV 群でそれぞれ 6 例（10.7%）、10 例（9.4%）及び 7 例（13.0%）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。発現頻度が高かった SOC は「胃腸障害」（全体 4.6%：プラセボ群、本剤群及び IV 群でそれぞれ 8.9%、3.8%及び 1.9%）であり、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。その他の SOC は、いずれも全体の発現頻度が 2%未満であった。

最も発現頻度が高かった重篤な有害事象は潰瘍性大腸炎（全体 4.2%：プラセボ群、本剤群及び IV 群でそれぞれ 8.9%、2.8%及び 1.9%）であり、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。その他、全体で発現頻度が 1%超の重篤な有害事象は貧血（全体 1.4%：プラセボ群、本剤群及び IV 群でそれぞれ 1.8%、1.9%及び 0%）のみであり、投与群間で発現頻度の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（個別の詳細は表 2.7.6.7-37 参照）。

なお、C13006 試験の維持期 MLN0002 併合群における重篤な有害事象の発現頻度は 12%であり、最も発現頻度が高かった SOC は「胃腸障害」（8%）であった。また、最も発現頻度が高かった重篤な有害事象は潰瘍性大腸炎（8%）であった。その他、発現頻度が 1%超の重篤な有害事象はみられず、腹痛、肛門膿瘍、創傷感染、肺塞栓症及び脱水が各 2 例にみられたものの、他はいずれも 1 例のみでみられた[2]。

C13006 試験の維持期 MLN0002 併合群における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 13 例（2%）にみられた。発現頻度が 1%超の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みられず、肺塞栓症は 2 例にみられたものの、他はいずれも 1 例のみでみられた[2]。

重篤な有害事象の発現頻度は、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り、有害事象の傾向についても大きな違いはみられなかった。

（4）その他の重要な有害事象（SC-3027 試験）

SC-3027 試験の導入期では、治験薬の投与中止に至った有害事象が 9 例（5.4%）にみられた〔MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）12.3.1.3.1.1〕。そのうち 5 例（6 件）は重篤な有害事象であり、いずれも潰瘍性大腸炎の悪化に関連した有害事象であった。その他の 4 例（4 件）

は非重篤な有害事象であり、内訳は下痢、白血球減少症、陰部単純ヘルペス及びせつ（各 1 例）で、下痢を除き、いずれも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「安全性データの解析対象集団」において、治験薬の投与中止に至った有害事象は 12 例（5.6%）にみられた（表 2.7.6.7-38）。そのうち潰瘍性大腸炎は 10 例（4.6%）であり、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 5 例（8.9%）、4 例（3.8%）及び 1 例（1.9%）で、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。他の 2 例は、IV 群の交通事故 1 例及び本剤群の肝酵素の増加 1 例であった。肝酵素の増加は、治験担当医師により、程度は高度、非重篤、治験薬との因果関係は「関連あり」と判断され、治験薬の投与が中止された。

なお、C13006 試験の維持期 MLN0002 併合群において治験薬の投与中止に至った有害事象は 36 例（6%）にみられた。そのうち潰瘍性大腸炎は 18 例（3%）であり、発現頻度が最も高かった。その他、発現頻度が 1%超の投与中止に至った有害事象はみられず、腎不全及びそう痒症が各 2 例にみられたものの、他はいずれも 1 例のみでみられた[2]。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は、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り、潰瘍性大腸炎に起因する中止が多かったという傾向も両試験で同様であった。

（5）器官別又は症候群別有害事象の解析（SC-3027 試験）

SC-3027 試験の「安全性データの解析対象集団」において、有害事象の SOC 別の発現頻度を表 2.7.4.2-4 に示した。

有害事象の発現頻度は全体で 70.8%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 76.8%、65.1%及び 75.9%であり、発現頻度は各投与群で同程度であった。

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」（全体 36.6%：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%）及び「胃腸障害」（全体 33.3%：それぞれ 48.2%、27.4%及び 29.6%）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、各投与群で同程度であった。また、SOC が「感染症および寄生虫症」の有害事象のうち、HLT が「上気道感染」の有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤群及び IV 群でそれぞれ 28.6%、21.7%及び 24.1%であり、各投与群で同程度であった（表 2.7.6.7-39）。SOC が「感染症および寄生虫症」の有害事象の程度は、本剤群の腹膜炎 1 例が高度と判断されたが、その他はすべて軽度又は中等度であった。

SOC が「胃腸障害」の有害事象で、最も発現頻度が高かったのは潰瘍性大腸炎（全体：18.1%：プラセボ群、本剤群及び IV 群でそれぞれ 32.1%、14.2%及び 11.1%）であり、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。また、SOC が「胃腸障害」の有害事象の程度は、大部分が軽度又は中等度であり、高度の有害事象は 7 例（3.2%）〔プラセボ群 3 例（5.4%）及び本剤群 4 例（3.8%）〕にみられた。

SOC が「一般・全身障害および投与部位の状態」の有害事象は全体で 23 例（10.6%）にみられた。その大部分は本剤群（18 例、17.0%）でみられ、HLT が「注射部位反応」の有害事象が多かった（10 例、9.4%）。

治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象のうち、発現頻度が高かった有害事象の SOC は「一般・全身障害および投与部位の状態」（6.0%）、「胃腸障害」（5.6%）及び「感染症および寄生虫症」（5.6%）であった。

重篤な有害事象のうち、最も発現頻度が高かった有害事象の SOC は「胃腸障害」（全体 4.6%：プラセボ群、本剤群及び IV 群でそれぞれ 8.9%、3.8%及び 1.9%）であり、特にプラセボ群で発現頻度が高かった。最も多くみられた有害事象の PT は、潰瘍性大腸炎（全体 4.2%：それぞれ 8.9%、2.8%及び 1.9%）であった（表 2.7.6.7-36）。

表 2.7.4.2-4　有害事象の SOC 別発現頻度（安全性データの解析対象集団）（SC-3027）

SOC	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	43 (76.8)	69 (65.1)	41 (75.9)	153 (70.8)
感染症および寄生虫症	20 (35.7)	39 (36.8)	20 (37.0)	79 (36.6)
胃腸障害	27 (48.2)	29 (27.4)	16 (29.6)	72 (33.3)
筋骨格系および結合組織障害	4 (7.1)	16 (15.1)	6 (11.1)	26 (12.0)
皮膚および皮下組織障害	3 (5.4)	15 (14.2)	8 (14.8)	26 (12.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (3.6)	18 (17.0)	3 (5.6)	23 (10.6)
血液およびリンパ系障害	4 (7.1)	11 (10.4)	7 (13.0)	22 (10.2)
神経系障害	6 (10.7)	12 (11.3)	3 (5.6)	21 (9.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (5.4)	11 (10.4)	5 (9.3)	19 (8.8)
臨床検査	2 (3.6)	9 (8.5)	6 (11.1)	17 (7.9)
傷害、中毒および処置合併症	3 (5.4)	10 (9.4)	3 (5.6)	16 (7.4)
精神障害	4 (7.1)	2 (1.9)	4 (7.4)	10 (4.6)
眼障害	3 (5.4)	2 (1.9)	2 (3.7)	7 (3.2)
血管障害	0	6 (5.7)	1 (1.9)	7 (3.2)
腎および尿路障害	3 (5.4)	2 (1.9)	0	5 (2.3)
耳および迷路障害	0	2 (1.9)	0	2 (0.9)
内分泌障害	2 (3.6)	0	0	2 (0.9)
免疫系障害	0	2 (1.9)	0	2 (0.9)
代謝および栄養障害	1 (1.8)	3 (2.8)	0	4 (1.9)
肝胆道系障害	0	1 (0.9)	2 (3.7)	3 (1.4)
生殖系および乳房障害	1 (1.8)	0	1 (1.9)	2 (0.9)
心臓障害	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (1.9)	1 (0.5)

Source：MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.3.1.2.1 から引用
数字は例数、( ) 内は%
MedDRA/J ver. 21.0

なお、C13006 試験の維持期 MLN0002 併合群において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」（42%）、「胃腸障害」（37%）、「筋骨格系および結合組織障害」（22%）及び「神経系障害」（21%）であった[2]。

全体的に、SC-3027 試験における有害事象の SOC 別の発現頻度は、C13006 試験と大きな違いはみられなかった。「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」及び「筋骨格系および結合組織障害」の発現頻度は、C13006 試験の維持期 MLN0002 併合群に比べ、SC-3027 試験の本剤群でやや低かったものの、各 SOC に含まれる有害事象（PT）の傾向及びその発現頻度が類似していることを考慮すると、臨床的に意味のある違いではないと考えられた。

（6）特に注目すべき有害事象（SC-3027 試験）

1）感染症関連事象（SC-3027 試験）

SC-3027 試験の「安全性データの解析対象集団」において、感染症関連事象の発現頻度は全体で 36.6%であった。投与群別ではプラセボ群、本剤群及び IV 群でそれぞれ 35.7%、36.8%及び 37.0%であり、各投与群で同程度であった（表 2.7.6.7-39）。

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」（全体 24.1%：プラセボ群、本剤群及び IV 群でそれぞれ 28.6%、21.7%及び 24.1%）であった。次いで発現頻度が高かった有害事象の HLT は、「下気道および肺感染」（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 NEC」（2.3%）及び「歯牙および口腔内軟部組織感染」（2.3%）であったが、これらの感染症は発現例数が少なく、投与群間の比較は、臨床的に意味がないと考えられた。

全体で発現頻度が 2%以上であった有害事象の PT は、上咽頭炎（14.8%）、上気道感染（6%）、尿路感染（2.8%）、肺炎及び胃腸炎（各 2.3%）であった。本剤群で発現頻度が高かった有害事象は、上咽頭炎（本剤群 10.4%、プラセボ群及び IV 群ではそれぞれ 19.6%及び 18.5%）及び上気道感染（本剤群 9.4%、プラセボ群及び IV 群ではそれぞれ 1.8%及び 3.7%）であった。肺炎の発現頻度は全体で 2.3%（プラセボ群、本剤群及び IV 群でそれぞれ 1.8%、2.8%及び 1.9%）であり、各投与群で同程度であった。

感染症関連事象のうち、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全体で 5.6%（12 例）であり、投与群別ではプラセボ群、本剤群及び IV 群でそれぞれ 10.7%（6 例）、3.8%（4 例）及び 3.7%（2 例）であった。各投与群の内訳は、プラセボ群では上咽頭炎 4 例（7.1%）並びに口腔ヘルペス、膿疱性皮疹及び肺炎各 1 例（1.8%）、本剤群では肛門膿瘍、上咽頭炎、肺炎及び耳感染各 1 例（0.9%）、IV 群では気管支炎及び肺炎の各 1 例（1.9%）であった。

感染症関連事象のうち、重篤な有害事象は、本剤群の 3 例のみでみられた。内訳は、肛門膿瘍、腹膜炎及び扁桃炎各 1 例であり、いずれ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。

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。

なお、C13006 試験の維持期 MLN0002 併合群における SOC が「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現頻度は 42%であり、SC-3027 試験の本剤群（36.8%）よりもやや高かった。しかし、SOC が「感染症および寄生虫症」の有害事象のうち、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、その発現頻度は、C13006 試験の維持期 MLN0002 併合群（25%）と SC-3027 試験の本剤群（21.7%）で大きな違いはみられなかった。その他、PT 別で発現頻度が高かった鼻咽頭炎／上咽頭炎[17]、上気道感染及び胃腸炎の発現頻度は、C13006 試験の維持期 MLN0002 併合群ではそれぞれ 13%、8%及び 3%、SC-3027 試験の本剤群ではそれぞれ 10.4%、9.4%及び 1.9%であり、いずれも発現頻度に大きな違いはみられなかった。

[17] Nasopharyngitisは、C13006試験ではMedDRA/J ver 14.0を用いて鼻咽頭炎、SC-3027試験ではMedDRA/J ver 21.0を用いて上咽頭炎に読み替えた。

以上、SC-3027 試験の本剤群における感染症関連事象の結果は、C13006 試験の維持期 MLN0002 併合群の結果と同様であった。

2）悪性腫瘍関連事象（SC-3027 試験）

SC-3027 試験では、IV 群の 1 例で治験薬投与開始 56 日目に右眼の下に基底細胞癌が報告された。本事象は、治験担当医師により程度は軽度、非重篤、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。治験薬投与レジメンの変更は行われず、被験者は 181 日目（本事象発現の 126 日後）に回復し、その後も計画どおり治験薬の投与は継続された。

なお、C13006 試験の維持期 MLN0002 IV 併合群では、悪性腫瘍として結腸癌各 1 例が報告されている。

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）（SC-3027 試験）

本剤の投与では、他の生物学的製剤と同様、注射部位反応関連事象及び Infusion reaction 関連事象並びに過敏症関連事象が発現する可能性がある。投与中及び投与後の急性反応並びに注射部位反応について評価を実施した。

① 過敏症関連事象（SC-3027 試験）

SC-3027 試験の「安全性データの解析対象集団」において、過敏症関連事象の発現頻度は全体で 11.6%であった（表 2.7.6.7-40）。投与群別では、プラセボ群、本剤群及び IV 群それぞれ 3.6%、15.1%及び 13.0%であり、プラセボ群に比べ本剤群及び IV 群で高く、本剤群と IV 群とは同程度であった。過敏症関連事象の程度はいずれも軽度又は中等度であった。過敏症関連事象で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なかった。

過敏症関連事象のうち、最も発現頻度が高かった SOC は「皮膚および皮下組織障害」（全体 8.3%：プラセボ群、本剤群及び IV 群でそれぞれ 1.8%、9.4%及び 13.0%）であり、プラセボ群に比べ、本剤群及び IV 群で発現頻度が高かった。SOC が「一般・全身障害および投与部位の状態」の有害事象は本剤群の 5 例（4.7%）のみでみられ、内訳は末梢腫脹 2 例（1.9%）、注射部位発疹 2 例（1.9%）及び末梢性浮腫 1 例（0.9%）であった。「皮膚および皮下組織障害」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」以外の SOC は、いずれの投与群も発現頻度 2%未満であった。

過敏症関連事象のうち、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全体で 3.2%（7 例）であり、投与群別ではプラセボ群、本剤群及び IV 群でそれぞれ 1.8%（1 例）、5.7%（6 例）及び 0%（0 例）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。本剤群では、注射部位発疹及びそう痒症が各 2 例（1.9%）にみられ、その他の有害事象は末梢腫脹、湿疹、紅斑及び蕁麻疹が各 1 例（0.9%）にみられた。

過敏症関連事象のうち、程度が高度の有害事象、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。また、アナフィラキシー又は高度のアレルギー反応を発現した被験者もいなかった。

なお、SC-3027 試験結果との直接的な比較は困難であるものの、C13006 試験でも Infusion reaction 関連事象として潜在的な過敏症関連事象が収集されており、その大部分は SOC が「皮

膚および皮下組織障害」の有害事象で、発現頻度が高かった有害事象の HLT は「発疹および皮疹 NEC」であった。C13006 試験の維持期 MLN0002 併合群において潜在的な過敏症関連事象の可能性がある有害事象は 3 例に認められ、内訳は、右眼のそう痒症及び蕁麻疹各 1 例（1%未満）、並びに潮紅、舌肥厚（舌障害）、耳鳴、そう痒症及び全身紅斑の 1 例（1%未満）であり、いずれも治験薬の投与中止に至った。治験担当医師により Infusion reaction 関連事象と判断された有害事象で、重篤な有害事象はなかった。

SC-3027 試験の本剤群では、過敏症関連事象のうち、SOC が「皮膚および皮下組織障害」の有害事象は 10 例（9.4%）にみられ、うち発現頻度が高かった有害事象（PT）は、湿疹及びそう痒症であった。また、程度が高度の有害事象、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。

② 注射部位反応関連事象（SC-3027 試験）

SC-3027 試験の「安全性データの解析対象集団」において、注射部位反応関連事象の発現頻度は全体で 5.6%（12 例）であった。投与群別の内訳は、本剤群 10.4%（11 例[18]）及び IV 群 1.9%（1 例）であり、プラセボ群ではみられなかった（表 2.7.6.7-41）。

本剤群の 11 例では計 61 件の注射部位反応関連事象がみられ、有害事象の程度は、59 件が軽度、2 件が中等度（注射部位発疹 1 件及び注射部位反応 1 件）であった。高度の有害事象はみられなかった。また、IV 群の 1 例でみられた有害事象は、プラセボ SC 投与時に発現した注射部位そう痒感であった。

注射部位反応関連事象では、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。また、治験薬投与レジメンの変更を要した有害事象もみられなかった。

③ Infusion reaction 関連事象（SC-3027 試験）

Infusion reaction 関連事象は、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）と定義した〔MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 9.f 参照〕。

SC-3027 試験の「安全性データの解析対象集団」において、定義①に基づく Infusion reaction 関連事象は本剤群 1 例にみられた紅斑及びそう痒症のみであり（表 2.7.6.7-42）、いずれも程度は軽度、非重篤で、治験薬投与レジメンの変更は不要と判断された。なお、これらの有害事象は当初、治験担当医師から Infusion reaction 関連事象として報告されたが、その後、本剤投与に伴う注射部位反応関連事象とみなされた。

SC-3027 試験の「安全性データの解析対象集団」において、定義②に基づく Infusion reaction 関連事象は 15 例（6.9%）にみられた（表 2.7.6.7-43）。投与群別の内訳は、プラセボ群 1 例（1.8%）、本剤群 9 例（8.5%）及び IV 群 5 例（9.3%）であり、プラセボ群に比べ、本剤群及び IV 群での発現頻度が高かった。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%）であり、その他に注射部位発疹、γ－グルタミルトランスフェラー

[18] 本剤群11例のうちの1例（紅斑及びそう痒症）は、当初、治験担当医師からInfusion reaction関連事象として報告されていたが、その後、本剤投与に伴う注射部位反応関連事象とみなされた。

ゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、白血球数減少、関節痛、紅斑、そう痒症、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加等がみられたが、発現頻度はいずれも 1%未満であった。

4）肝障害関連事象（SC-3027 試験）

SC-3027 試験の「安全性データの解析対象集団」において、肝障害関連事象の発現頻度は 2.8%（6 例）であった（表 2.7.6.7-44）。投与群別の内訳は、本剤群 1.9%（2 例）及び IV 群 7.4%（4 例）であり、プラセボ群ではみられなかった。有害事象の程度は、軽度が 4 例、中等度が 1 例、高度が 1 例であった。重篤な有害事象はみられなかった。

治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象は、本剤群 1 例（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）及び IV 群 1 例（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）にみられた。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群の 1 例（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）にみられた。当該被験者は、治験薬投与開始 14 日目に ALT、GGT 及び ALP の高値がみられ、210 日目までこれらの肝機能検査値は維持されていたものの、210 日目に ALT 及び ALP の値が悪化したため、治験薬の投与中止に至った。総ビリルビンは、治験薬投与開始 14 週目（23.43 µmol/L）を除き、治験期間を通じて基準値範囲内（<18.81 µmol/L）であった。68 週目の追跡調査時に ALT 及びビリルビンの値は基準値範囲内になったが、GGT 及び ALP の値は基準値範囲内に完全には回復しなかった。これらの有害事象は非重篤、程度は高度、治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された。

肝障害関連事象の大部分は、程度が軽度で、治験薬との因果関係が「関連なし」の肝機能検査値異常として報告された。また、重篤な有害事象又は Hy's Law の基準に合致した被験者はみられず、得られたデータからは、本剤による肝障害関連事象のリスク増加はないと考えられた。

なお、C13006 試験の維持期 MLN0002 併合群においても、肝機能検査値に関して一貫した傾向又は臨床的に重要な変化はみられず、Hy's Law の基準に合致した被験者はみられなかった。SC-3027 試験の結果は、C13006 試験の維持期の結果と類似していると考えられた。

5）PML 関連事象（SC-3027 試験）

PML リスク評価・最小化（RAMP）計画は、MLN0002 が投与された被験者における理論上の PML 発症リスクに対応するため、世界的な PML 専門家からの助言に基づき策定した。

RAMP の目的は、特定の安全性リスクの早期発見及び管理であり、それには治験薬投与中止も含まれる。治験薬の各投与前に、PML 自覚症状チェックリストを用いて PML の徴候及び症状を評価し、PML 自覚症状チェックリストで自覚症状が認められた被験者については、あらかじめ規定した PML 症例評価アルゴリズムに従って PML の可能性を評価した。該当した場合、評価が終了し、結果を入手するまで治験薬投与は行わないこととした。RAMP アルゴリズムに規定されているとおり、PML の可能性が確実に否定された場合のみ、以後の治験薬投与を行った。RAMP の一環として設立した独立判定委員会では、PML のおそれがある新たな神経学的徴候及び症状を審査し、独立判定委員会の手順書の規定に従って、被験者の評価及び管理に関する情報を提供した。

PML の自覚症状がある被験者を本治験への組入れから除外するため、治験スタッフは、スクリーニング期間中に被験者への聞き取りにより PML 自覚症状チェックリストの評価を実施した。また、本治験への組入れ後は、治験薬を投与する規定来院では投与前に被験者への直接の聞き取りによって評価し、被験者が治験実施医療機関外で本剤を投与する場合は、投与前に電話での聞き取りにより評価した。

PML の徴候又は症状が認められた被験者については、RAMP アルゴリズムに従い、以降の治験薬投与を中断したうえで医師による客観的検査を行い、必要に応じて神経内科医による詳細な評価を行った。また、PML チェックリストで検出された自覚症状は、有害事象として電子症例報告書に記録した。

PML 関連事象の定義は表 2.7.4.1-4 に示した。

SC-3027 試験において、PML 関連事象はみられなかった。

なお、C13006 試験でも PML 関連事象はみられなかった。

（7）要約（SC-3027 試験）

SC-3027 試験では、52 週間の治験期間において本剤の忍容性は良好であった。本剤群と IV 群の安全性プロファイルを比較したとき、注射部位反応関連事象が本剤群の 10.4%でみられた点を除き、製剤間で臨床的に意味のある違いはみられなかった。注射部位反応関連事象は皮下投与に起因するものと考えられ、有害事象の程度は大部分が軽度であり、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。

全体の有害事象の発現頻度は、プラセボ群（57.1%）及び IV 群（57.4%）に比べ、本剤群（40.6%）で低かった。有害事象の程度は、大部分が軽度又は中等度であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は、本剤群（4.7%）及び IV 群（3.7%）に比べ、プラセボ群（8.9%）は約 2 倍であった。重篤な有害事象の発現頻度は、投与群間で大きな違いはみられなかった。最も発現頻度が高かった重篤な有害事象は潰瘍性大腸炎であり、本剤群（2.8%）に比べ、プラセボ群（8.9%）の発現頻度は約 3 倍であった。投与中止に至った重篤な有害事象の発現頻度は、各投与群で概ね同程度であった。

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（PT）は、上咽頭炎及び上気道感染であった。これらの有害事象は、いずれも非重篤であり、治験薬の投与中止には至らなかった。

悪性腫瘍関連事象は発現例数が全体的に少なく、また、得られたデータでは、長期曝露は限られていることから、本剤との関連性について適切な評価が困難であった。

過敏症関連事象の発現頻度は全体で 11.6%であり、アナフィラキシー又は高度のアレルギー反応を発現した被験者はいなかった。治験薬との因果関係が「関連あり」である過敏症関連事象は、本剤群では 6 例（5.7%）にみられ、これらは主に皮膚関連の有害事象で、いずれも非重篤であった。

注射部位反応関連事象は、本剤群で多くみられた（11 例、10.4%）。これらの有害事象の程度は、大部分が軽度であった。重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象はみられなかった。

肝障害関連事象は、本剤群 1.9%（2 例）及び IV 群 7.4%（4 例）でみられた。これらは主に肝機能検査値の上昇として報告された。Hy's Law の基準に合致した被験者は報告されなかった。

試験期間中に死亡例の報告はなかった。

SC-3027 試験における本剤の安全性プロファイルは、C13006 試験において多数の被験者が MLN0002 IV 製剤を 4 週ごとに 12 ヵ月間投与されたときの安全性プロファイルと類似しており、製剤間で安全性プロファイルが同様であることを裏付けるものであった。

以上、SC-3027 試験の安全性評価結果より、本剤の安全性プロファイルは既承認の MLN0002 IV 製剤と大きく異なるものではなく、忍容性は良好であることが示された。

2.7.4.2.1.2 併合解析 1（潰瘍性大腸炎患者）

併合解析 1 には、以下のデータが含まれる。

○ 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

○ 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 1 には 303 例の安全性データが含まれ、人年法による曝露量は 349 人年である。

併合解析 1 は、潰瘍性大腸炎患者において、本剤の長期安全性プロファイルを MLN0002 IV 製剤〔MLN0002 IV 製剤を用いた海外長期投与試験（C13008 試験）データ〕と比較するためのものである。SC-3030 試験は実施中のため、本併合解析は今後も本剤の安全性評価の基礎となる。

有害事象の発現率は、被験者の治験参加期間に影響されることから、曝露の差を調整するために、すべての有害事象、重篤な有害事象及び特に注目すべき有害事象について、曝露量で調整した発現率（人年法による発現率）を解析した。

人年法による発現率は、有害事象発現例数を被験者の曝露期間の総和で割って算出した。各被験者の曝露期間（年）は、（治験薬の最終投与日＋126－治験薬の初回投与日＋1）／365.25 で算出した。

（1）比較的よくみられる有害事象（併合解析 1）

併合解析 1 において、発現頻度が 2%以上であった有害事象を表 2.7.4.2-5 に示した。

併合解析 1 における有害事象発現頻度は 61.1%（185 例）であり、最も発現頻度が高かった有害事象は、潰瘍性大腸炎 13.9%（42 例）であった。その他、発現頻度が高かった有害事象は、上咽頭炎 10.2%（31 例）、上気道感染 6.9%（21 例）及び貧血 6.6%（20 例）であった。

表 2.7.4.2-5　発現頻度が 2%以上の有害事象（併合解析 1）

PT	併合解析 1（潰瘍性大腸炎患者） N = 303［349 人年］
有害事象発現例数	185 (61.1) [53.0]
潰瘍性大腸炎	42 (13.9) [12.0]
上咽頭炎	31 (10.2) [8.9]
上気道感染	21 (6.9) [6.0]
貧血	20 (6.6) [5.7]
関節痛	14 (4.6) [4.0]
咳嗽	11 (3.6) [3.2]
下痢	11 (3.6) [3.2]
頭痛	10 (3.3) [2.9]
注射部位反応	10 (3.3) [2.9]
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	9 (3.0) [2.6]
インフルエンザ	9 (3.0) [2.6]
腹痛	8 (2.6) [2.3]
注射部位紅斑	8 (2.6) [2.3]
悪心	8 (2.6) [2.3]
胃腸炎	7 (2.3) [2.0]
高血圧	7 (2.3) [2.0]
リンパ球減少症	7 (2.3) [2.0]
口腔咽頭痛	7 (2.3) [2.0]
背部痛	6 (2.0) [1.7]
気管支炎	6 (2.0) [1.7]
咽頭炎	6 (2.0) [1.7]
そう痒症	6 (2.0) [1.7]
嘔吐	6 (2.0) [1.7]

Source：ISS（Phase 3）（5.3.5.3-1）Table 2.1.3.1 から引用
数字は例数、( ) 内は%、[ ] 内は 100 人年あたりの件数
MedDRA/J ver. 21.0

1）程度別の有害事象（併合解析 1）

併合解析 1 において、軽度、中等度及び高度の有害事象の発現頻度はそれぞれ 31.7%（96 例）、24.1%（73 例）及び 5.3%（16 例）であり、大部分が軽度又は中等度であった。高度の有害事象は SOC が「胃腸障害」の有害事象（10 例、3.3%）が多く、その大部分が潰瘍性大腸炎（9 例、3.0%）であった。その他の高度の有害事象は、貧血（3 例、1.0%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（2 例、0.7%）、並びに頻脈、急性腹症、大腸穿孔、虫垂炎、腹膜炎、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血中アルカリホスファターゼ増加（各 1 例、0.3%）であった〔ISS（Phase 3）（5.3.5.3-1）Table 2.1.4.1〕。

2）比較的よくみられる治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象（併合解析 1）

併合解析 1 において、発現頻度が 1%以上であった治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象を表 2.7.4.2-6 に示した。

治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象の発現頻度は 25.4%（77 例）であり、最も発現頻度が高かった有害事象は潰瘍性大腸炎 5.0%（15 例）であった。その他、発現頻度が高かった有害事象は、注射部位反応、注射部位紅斑、上咽頭炎、注射部位腫脹、関節痛、頭痛、注射部位そう痒感、四肢痛、そう痒症、発熱及び上気道感染（各 1%）であった。

表 2.7.4.2-6　発現頻度が 1%以上の治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象（併合解析 1）

PT	併合解析 1（潰瘍性大腸炎患者） N = 303［349 人年］
治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象発現例数	77 (25.4) [22.1]
潰瘍性大腸炎	15 (5.0) [4.3]
注射部位反応	9 (3.0) [2.6]
注射部位紅斑	8 (2.6) [2.3]
上咽頭炎	5 (1.7) [1.4]
注射部位腫脹	4 (1.3) [1.1]
関節痛	3 (1.0) [0.9]
頭痛	3 (1.0) [0.9]
注射部位そう痒感	3 (1.0) [0.9]
四肢痛	3 (1.0) [0.9]
そう痒症	3 (1.0) [0.9]
発熱	3 (1.0) [0.9]
上気道感染	3 (1.0) [0.9]

Source：ISS（Phase 3）（5.3.5.3-1）Table 2.1.3.2 から引用
数字は例数、( ) 内は%、[ ] 内は 100 人年あたりの件数
MedDRA/J ver. 21.0

（2）死亡（併合解析 1）

併合解析 1 において、死亡例はみられなかった。

（3）その他の重篤な有害事象（併合解析 1）

併合解析 1 において、発現頻度が 1%以上であった重篤な有害事象を表 2.7.4.2-7 に示した。

併合解析 1 では、重篤な有害事象は 31 例（10.2%）にみられた。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（14 例、4.6%）及び貧血（10 例、3.3%）であった。その他の重篤な有害事象は、虫垂炎（2 例、0.7%）、頻脈、大腸ポリープ、直腸ポリープ、急性腹症、大腸穿孔、肛門膿瘍、腹膜炎、扁桃炎、脊椎圧迫骨折、急速進行性糸球体腎炎及び咳嗽（各 1 例、0.3%）であった。また、道路交通事故による顔面骨骨折及び顎の骨折が 1 例報告された。

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 3 例（1.0%）及び咳嗽 1 例（0.3%）であった〔ISS（Phase 3）（5.3.5.3-1）Table 2.1.6.2〕。

表 2.7.4.2-7　発現頻度が 1%以上の重篤な有害事象（併合解析 1）

SOC PT	併合解析 1（潰瘍性大腸炎患者） N = 303［349 人年］
重篤な有害事象発現例数	31 (10.2) [8.9]
血液およびリンパ系障害	10 (3.3) [2.9]
貧血	10 (3.3) [2.9]
胃腸障害	16 (5.3) [4.6]
潰瘍性大腸炎	14 (4.6) [4.0]

Source：ISS（Phase 3）（5.3.5.3-1）Table 2.1.6.1 から引用
数字は例数、( ) 内は%、[ ] 内は 100 人年あたりの件数
MedDRA/J ver. 21.0

（4）その他の重要な有害事象（併合解析 1）

併合解析 1 において、治験薬の投与中止に至った有害事象は 11 例（3.6%）にみられた。内訳は、潰瘍性大腸炎 6 例、貧血 1 例、潰瘍性大腸炎及び貧血の 1 例、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血中アルカリホスファターゼ増加の 1 例、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 1 例、並びに急速進行性糸球体腎炎 1 例であった〔ISS（Phase 3）（5.3.5.3-1）Table 2.1.5.1〕。急速進行性糸球体腎炎の 1 例は、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

（5）器官別又は症候群別有害事象の解析（併合解析 1）

併合解析 1 において、有害事象の SOC 別の発現頻度を表 2.7.4.2-8 に示した。

有害事象の発現頻度は 61.1%（185 例）であり、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」34.7%（105 例）及び「胃腸障害」27.1%（82 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 SOC が「胃腸障害」の有害事象（10 例、3.3%）が最も多かった。HLT 別では、「貧血 NEC」（3 例、1.0%）、「腹部および消化管感染」（2 例、0.7%）等が多く、「腹部および消化管感染」の PT 別の内訳は虫垂炎及び腹膜炎各 1 例であった。SOC が「一般・全身障害および投与部位の状態」の高度の有害事象はみられなかった〔ISS（Phase 3）（5.3.5.3-1）Table 2.1.4.1〕。

SC-3027 試験の維持期における貧血の発現頻度は、本剤群（6 例、5.7%）は、プラセボ群（2 例、3.6%）に比べ高かったものの、IV 群（5 例、9.3%）に比べ低かった。SC-3027 試験の維持期における貧血の重篤な有害事象は、プラセボ群 1 例（2 件）及び本剤群 2 例にみられた。また、併合解析 1 及び併合解析 2 における貧血はそれぞれ 20 例（6.6%）及び 24 例（3.9%）にみられ、貧血の重篤な有害事象はそれぞれ 10 例（3.3%）及び 12 例（2.0%）にみられた。これら貧血の重篤な有害事象は、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。貧血の発現頻度は、SC-3027 試験の本剤群（5.7%）と C13006 試験の維持期 MLN0002 併合群（6%）で同程度であった。この結果から、SC-3027 試験及び SC-3030 試験において本剤を投与された潰瘍性大腸炎患者では貧血の発現頻度が高かったものの、治験治療によるものではなく、根本的な疾患特性が関係していると考えられた。

治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象の発現頻度は 25.4%（77 例）であり、発現頻度が高かった有害事象の SOC は「胃腸障害」7.6%（23 例）、「一般・全身障害および投与部位の状態」9.2%（28 例）及び「感染症および寄生虫症」5.6%（17 例）であった〔ISS（Phase 3）（5.3.5.3-1）Table 2.1.2.2〕。

重篤な有害事象は 31 例（10.2%）にみられ、最も多くみられた有害事象の SOC は「胃腸障害」の 16 例（5.3%）であり、そのうち最も多くみられた有害事象の PT は潰瘍性大腸炎の 14 例（4.6%）であった。重篤な有害事象のうち、SOC が「感染症および寄生虫症」の有害事象は 5 例（1.7%）にみられ、そのうちの大部分は有害事象の HLT が「腹部および消化管感染」であった（4 例、1.3%）。

治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象で、治験薬の投与中止に至った有害事象は 5 例（1.7%）にみられ、そのうち 4 例（1.3%）は有害事象の SOC が「胃腸障害」で、いずれも PT は潰瘍性大腸炎であった。他の 1 例は有害事象の SOC が「臨床検査」であり、いくつかの肝機能検査値の上昇がみられた〔ISS（Phase 3）（5.3.5.3-1）Table 2.1.5.2〕。

表 2.7.4.2-8　有害事象の SOC 別発現頻度（併合解析 1）

SOC	併合解析 1（潰瘍性大腸炎患者） N = 303［349 人年］
有害事象発現例数	185 (61.1) [53.0]
血液およびリンパ系障害	35 (11.6) [10.0]
心臓障害	3 (1.0) [0.9]
耳および迷路障害	4 (1.3) [1.1]
内分泌障害	4 (1.3) [1.1]
眼障害	11 (3.6) [3.2]
胃腸障害	82 (27.1) [23.5]
一般・全身障害および投与部位の状態	35 (11.6) [10.0]
肝胆道系障害	1 (0.3) [0.3]
免疫系障害	4 (1.3) [1.1]
感染症および寄生虫症	105 (34.7) [30.1]
傷害、中毒および処置合併症	16 (5.3) [4.6]
臨床検査	29 (9.6) [8.3]
代謝および栄養障害	12 (4.0) [3.4]
筋骨格系および結合組織障害	36 (11.9) [10.3]
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）	3 (1.0) [0.9]
神経系障害	21 (6.9) [6.0]
精神障害	5 (1.7) [1.4]
腎および尿路障害	7 (2.3) [2.0]
生殖系および乳房障害	3 (1.0) [0.9]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	32 (10.6) [9.2]
皮膚および皮下組織障害	35 (11.6) [10.0]
血管障害	10 (3.3) [2.9]

Source：ISS（Phase 3）（5.3.5.3-1）Table 2.1.1.2 から引用
数字は例数、( ) 内は%、[ ] 内は 100 人年あたりの件数
MedDRA/J ver. 21.0

（6）特に注目すべき有害事象（併合解析 1）

併合解析 1 において、特に注目すべき有害事象の概要を表 2.7.4.2-9 に示した。

併合解析 1 において、特に注目すべき有害事象は 127 例（41.9%）にみられた。そのうち発現頻度が高かった有害事象は、感染症関連事象（105 例、34.7%）、過敏症関連事象（40 例、13.2%）及び注射部位反応関連事象（22 例、7.3%）であった。

表 2.7.4.2-9　特に注目すべき有害事象（併合解析 1）

	併合解析 1（潰瘍性大腸炎患者） N = 303［349 人年］
特に注目すべき有害事象発現例数	127 (41.9) [36.4]
感染症関連事象	105 (34.7) [30.1]
悪性腫瘍関連事象	3 (1.0) [0.9]
過敏症関連事象	40 (13.2) [11.5]
注射部位反応関連事象	22 (7.3) [6.3]
肝障害関連事象	4 (1.3) [1.1]

Source：ISS（Phase 3）（5.3.5.3-1）Table 2.1.7 から引用
数字は例数、( ) 内は%、[ ] 内は 100 人年あたりの件数
MedDRA/J ver. 21.0

1）感染症関連事象（併合解析 1）

併合解析 1 において、発現頻度が 2%以上の感染症関連事象を表 2.7.4.2-10 に示した。

併合解析 1 において、感染症関連事象の発現頻度は 34.7%（105 例）であった。発現頻度が高かった有害事象の PT は、上咽頭炎 10.2%（31 例）及び上気道感染 6.9%（21 例）であった。その他、発現頻度が 2%以上であった感染症関連事象は、インフルエンザ、胃腸炎、気管支炎及び咽頭炎であった。発現頻度が 1%以上であった感染症関連事象は、肛門膿瘍、帯状疱疹、口腔ヘルペス、肺炎、気道感染、副鼻腔炎、歯膿瘍及び尿路感染であった。その他の感染症関連事象の発現頻度は 1%未満であり、内訳は、日和見感染、結膜炎、耳感染、憩室炎、蓄膿、毛包炎、皮膚真菌感染、ウイルス性胃腸炎、ウイルス性胃腸炎感染、歯肉炎、ヘルペスウイルス感染、咽頭炎、歯周炎、腹膜炎、レンサ球菌性咽頭炎、歯髄炎、鼻炎、サルモネラ症、足部白癬、癜風、歯感染、扁桃炎、気管炎、トリコフィトン感染症、ウイルス感染、ウイルス性上気道感染、外陰腟真菌感染であった。日和見感染症のリスク上昇を示す安全性のシグナルはみられなかった。

感染症関連事象の程度は、大部分が軽度（76 例、25.1%）又は中等度（27 例、8.9%）であった。高度の感染症関連事象は 2 例（0.7%）にみられ、その内訳は、腹膜炎 1 例（0.3%）及び虫垂炎 1 例（0.3%）であった。

感染症関連事象のうち、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 5.6%（17 例）であり、内訳は、上咽頭炎 5 例（1.7%）、上気道感染 3 例（1.0%）、歯周炎 2 例（0.7%）、並びに肛門膿瘍、口角口唇炎、気管支炎、クロストリジウム・ディフィシレ感染、耳感染、胃腸炎、ウイルス性胃腸炎、ヘルペスウイルス感染、帯状疱疹、インフルエンザ、口腔ヘルペス、咽頭炎及び鼻炎各 1 例（0.3%）であった。

感染症関連事象のうち、重篤な有害事象は 5 例（1.7%）にみられた。そのうち 4 例は、有害事象の HLT が「腹部および消化管感染」であり、PT 別の内訳は虫垂炎 2 例（0.7%）、並びに肛門膿瘍及び腹膜炎各 1 例（0.3%）であった〔ISS（Phase 3）（5.3.5.3-1）Table 2.1.6.1〕。他の 1 例は扁桃炎であった。これらの重篤な有害事象で、治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象はなかった〔ISS（Phase 3）（5.3.5.3-1）Table 2.1.6.2〕。

感染症関連事象で、治験薬の投与中止に至った有害事象はみられなかった〔ISS（Phase 3）（5.3.5.3-1）Table 2.1.5.1〕。

なお、感染症関連事象のうち、重篤な有害事象である肛門膿瘍、腹膜炎及び扁桃炎の個別報告は SC-3027 試験の CSR に、虫垂炎の個別報告は SC-3030 試験の CSR に記載した。

表 2.7.4.2-10　発現頻度が 2%以上の感染症関連事象（併合解析 1）

PT	併合解析 1（潰瘍性大腸炎患者） N = 303［349 人年］
感染症関連事象発現例数	105 (34.7) [30.1]
上咽頭炎	31 (10.2) [8.9]
上気道感染	21 (6.9) [6.0]
インフルエンザ	9 (3.0) [2.6]
胃腸炎	7 (2.3) [2.0]
気管支炎	6 (2.0) [1.7]
咽頭炎	6 (2.0) [1.7]

Source：ISS（Phase 3）（5.3.5.3-1）Table 2.1.7.2 から引用
数字は例数、( ) 内は%、[ ] 内は 100 人年あたりの件数
MedDRA/J ver. 21.0

2）悪性腫瘍関連事象（併合解析 1）

併合解析 1 において、悪性腫瘍関連事象は 3 例（1.0%）に報告された〔ISS（Phase 3）（5.3.5.3-1）Table 2.1.7.1〕。内訳は、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 1 例、並びに皮膚良性新生物及びメラノサイト性母斑各 1 例であった。

これら 3 例の個別報告について、以下に要約した。

○ 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：

被験者は、SC-3030 試験で潰瘍性大腸炎治療のため、2 週間に 1 回本剤を投与された。治験薬初回投与後 69 日目に、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫及び Grade 3b の濾胞性リンパ腫が発現した。本事象により、治験薬の投与が中止された。データカットオフ時までに被験者は回復した。治験担当医師は、本事象を非重篤、かつ治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

○ 皮膚良性新生物：

被験者は、SC-3030 試験で潰瘍性大腸炎治療のため、2 週間に 1 回本剤を投与された。被験者は、元々両脚に表在性血栓性静脈炎及び 1 型糖尿病を有していたが、治験薬初回投与日と同日に右大腿部に皮膚良性新生物を発現した。その 46 日後に被験者は回復した。本事象により、治験薬投与レジメンの変更は行われなかった。治験担当医師は、本事象を非重篤、かつ治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

○ メラノサイト性母斑：

被験者は、SC-3030 試験で潰瘍性大腸炎治療のため、1 週間に 1 回本剤を投与された。被験者は、元々手首に小さな母斑を有していたが、治験薬初回投与後 129 日目に被験者の胸にメラノサイト性母斑が発現した。この母斑は同日に切除され、被験者は回復した。本事象により、治験薬投与レジメンの変更は行われなかった。治験担当医師は、本事象を非重篤、かつ治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

3）過敏症関連事象（注射部位反応関連事象を含む）（併合解析 1）

① 過敏症関連事象（併合解析 1）

併合解析 1 において、発現頻度が 1%以上であった感染症関連事象を表 2.7.4.2-11 に示した。

併合解析 1 において、過敏症関連事象の発現頻度は 13.2%（40 例）であった。過敏症関連事象のうち、最も発現頻度が高かった SOC は「皮膚および皮下組織障害」であった。

発現頻度が高かった有害事象の PT は、そう痒症 2.0%（6 例）、湿疹 1.7%（5 例）及び発疹 1.3%（4 例）であった。その他、発現頻度が 1%以上であった過敏症関連事象は、皮膚炎、好酸球増加症、アレルギー性鼻炎及び口内炎であった。発現頻度が 1%未満であった過敏症関連事象は、アレルギー性咳嗽、喘息、結膜炎、アレルギー性結膜炎、アレルギー性皮膚炎、接触皮膚炎、乾癬様皮膚炎、紅斑、結節性紅斑、潮紅、過敏症、注射部位発疹、口腔内潰瘍形成、末梢性浮腫、末梢腫脹、痒疹、紅斑性皮疹、全身性皮疹、斑状皮疹、そう痒性皮疹、季節性アレルギー、くしゃみ及び蕁麻疹であった。

過敏症関連事象の程度はいずれも軽度又は中等度であった。

過敏症関連事象のうち、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。また、アナフィラキシー又は高度のアレルギー反応を発現した被験者もいなかった。

表 2.7.4.2-11　発現頻度が 1%以上の過敏症関連事象（併合解析 1）

PT	併合解析 1（潰瘍性大腸炎患者） N = 303［349 人年］
過敏症関連事象発現例数	40 (13.2) [11.5]
そう痒症	6 (2.0) [1.7]
湿疹	5 (1.7) [1.4]
発疹	4 (1.3) [1.1]
皮膚炎	3 (1.0) [0.9]
好酸球増加症	3 (1.0) [0.9]
アレルギー性鼻炎	3 (1.0) [0.9]
口内炎	3 (1.0) [0.9]

Source：ISS（Phase 3）（5.3.5.3-1）Table 2.1.7.4 から引用
数字は例数、( ) 内は%、[ ] 内は 100 人年あたりの件数
MedDRA/J ver. 21.0

② 注射部位反応関連事象（併合解析 1）

併合解析 1 において、注射部位反応関連事象の発現頻度を表 2.7.4.2-12 に示した。

併合解析 1 において、注射部位反応関連事象の発現頻度は 7.3%（22 例）であった。発現頻度が高かった有害事象の PT は、注射部位反応 3.3%（10 例）、注射部位紅斑 2.6%（8 例）及び注射部位腫脹 1.3%（4 例）であった。

注射部位反応関連事象の程度は、いずれも軽度（18 例、5.9%）又は中等度（4 例、1.3%）であり、高度の注射部位反応関連事象はみられなかった。

重篤な有害事象はみられなかった。

治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象の発現頻度は 6.9%（21 例）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象又は治験薬の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。有害事象はいずれも最終安全性評価までに回復した。

表 2.7.4.2-12　注射部位反応関連事象（併合解析 1）

PT	併合解析 1（潰瘍性大腸炎患者） N = 303［349 人年］
注射部位反応関連事象発現例数	22 (7.3) [6.3]
注射部位反応	10 (3.3) [2.9]
注射部位紅斑	8 (2.6) [2.3]
注射部位腫脹	4 (1.3) [1.1]
注射部位そう痒感	3 (1.0) [0.9]
注射部位発疹	2 (0.7) [0.6]
注射部位内出血	1 (0.3) [0.3]
注射部位血腫	1 (0.3) [0.3]

Source：ISS（Phase 3）（5.3.5.3-1）Table 2.1.7.5 から引用
数字は例数、( ) 内は%、[ ] 内は 100 人年あたりの件数
MedDRA/J ver. 21.0

4）肝障害関連事象（併合解析 1）

併合解析 1 において、肝障害関連事象は 4 例（1.3%）にみられた〔ISS（Phase 3）（5.3.5.3-1）Table 2.1.7.3〕。内訳は、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 3 例（1.0%）、高ビリルビン血症 1 例（0.3%）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1 例（0.3%）であった。同一の被験者 1 例に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の程度は高度であり、その他はいずれも軽度であった。肝障害関連事象で、重篤な有害事象又は Hy's Law の基準に合致した被験者はみられなかった。

5）PML 関連事象（併合解析 1）

併合解析 1 において、PML 関連事象はみられなかった。

（7）要約（併合解析 1）

併合解析 1 には、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-3027 試験から SC-3030 試験に移行した潰瘍性大腸炎患者の安全性データが含まれる。

併合解析 1 における有害事象発現頻度は 61.1%（185 例）であり、治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象発現頻度は 25.4%（77 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。発現頻度が 1%超であった治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象は、潰瘍性大腸炎（5.0%）、注射部位反応（3.0%）、注射部位紅斑（2.6%）、上咽頭炎（1.7%）及び注射部位腫脹（1.3%）であった。

重篤な有害事象は 31 例（10.2%）にみられ、最も多くみられた有害事象の SOC は「胃腸障害」、PT 別では潰瘍性大腸炎であった。その他、多くみられた有害事象は、HLT が「腹部および消化管感染」である有害事象（肛門膿瘍、腹膜炎及び貧血等）であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 11 例（3.6%）にみられ、大部分は潰瘍性大腸炎の悪化及び貧血等の疾患症状に起因するものであった。

感染症関連事象の発現頻度は 34.7%（105 例）であり、発現頻度が高かった有害事象（PT）は、上咽頭炎、上気道感染及びインフルエンザであった。感染症関連事象の大部分は、程度は軽度又は中等度の非重篤な有害事象であった。治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験薬の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。

悪性腫瘍関連事象の発現頻度は 1.0%（3 例）であり、計 4 件（B 細胞性リンパ腫、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、皮膚良性新生物及びメラノサイト性母斑）報告された。これらの有害事象は、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

過敏症関連事象の発現頻度は 13.2%（40 例）であり、有害事象の程度はいずれも軽度又は中等度で、すべて非重篤であった。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。また、アナフィラキシー又は高度のアレルギー反応を発現した被験者もいなかった。

注射部位反応関連事象の発現頻度は 7.3%（22 例）であり、有害事象の程度はいずれも軽度又は中等度であった。治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。注射部位反応関連事象は、いずれも最終安全性評価までに回復したと判断された。

肝障害関連事象の発現頻度は 1.3%（4 例）であり、肝機能検査値の上昇等がみられた。そのうち、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がみられた 1 例は、治験薬の投与中止に至った。Hy's Law 基準に合致した被験者はみられなかった。

併合解析 1 では、死亡例の報告はなかった。

2.7.4.2.1.3 併合解析 2（潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者）

併合解析 2 には、以下のデータが含まれる。

- 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
- SC-3030 試験の被験者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〕

併合解析 2 には 613 例の安全性データが含まれ、人年法による曝露量は 601 人年である。

併合解析 2 は、潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者において、本剤の長期安全性プロファイルを MLN0002 IV 製剤〔MLN0002 IV 製剤を用いた海外長期投与試験（C13008 試験）データ〕と比較するためのものである。SC-3030 試験は実施中のため、本併合解析は今後も本剤の安全性評価の基礎となる。

有害事象の発現頻度は、被験者の治験参加期間に影響されることから、曝露の差を調整するために、すべての有害事象、重篤な有害事象及び特に注目すべき有害事象については、曝露量で調整した発現率（100 人年あたりの発現例数）も解析した。

（1）比較的よくみられる有害事象（併合解析 2）

併合解析 2 において、発現頻度が 2%以上であった有害事象を表 2.7.4.2-13 に示した。

併合解析 2 における有害事象の発現頻度は 59.9%（367 例）であり、発現頻度が高かった有害事象は、潰瘍性大腸炎 6.9%（42 例）及びクローン病 4.6%（28 例）の他、上咽頭炎 7.3%（45 例）、上気道感染 6.0%（37 例）及び関節痛 4.6%（28 例）であった。その他、発現頻度が 3%以上であった有害事象は、腹痛、貧血、下痢及び頭痛であった。発現頻度が 2%以上であった有害事象は、気管支炎、咳嗽、悪心、背部痛、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、インフルエンザ及び注射部位反応であった。

表 2.7.4.2-13　発現頻度が 2%以上の有害事象（併合解析 2）

PT	併合解析 2（潰瘍性大腸炎患者／クローン病患者） N = 613［601 人年］
有害事象発現例数	367 (59.9) [61.1]
上咽頭炎	45 (7.3) [7.5]
潰瘍性大腸炎	42 (6.9) [7.0]
上気道感染	37 (6.0) [6.2]
関節痛	28 (4.6) [4.7]
クローン病	28 (4.6) [4.7]
腹痛	24 (3.9) [4.0]
貧血	24 (3.9) [4.0]
下痢	19 (3.1) [3.2]
頭痛	19 (3.1) [3.2]
気管支炎	18 (2.9) [3.0]
咳嗽	15 (2.4) [2.5]
悪心	14 (2.3) [2.3]
背部痛	13 (2.1) [2.2]
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	13 (2.1) [2.2]
インフルエンザ	12 (2.0) [2.0]
注射部位反応	12 (2.0) [2.0]

Source：ISS（Phase 3）（5.3.5.3-1）Table 2.2.3.1 から引用
数字は例数、( ) 内は%、[ ] 内は 100 人年あたりの件数
MedDRA/J ver. 21.0

1）程度別の有害事象（併合解析 2）

併合解析 2 において、軽度、中等度及び高度の有害事象の発現頻度はそれぞれ 30.3%（186 例）、24.1%（148 例）及び 5.4%（33 例）であり、大部分が軽度又は中等度であった。高度の有害事象は SOC が「胃腸障害」の有害事象（21 例、3.4%）が多く、その大部分が潰瘍性大腸炎（9 例、1.5%）及びクローン病（7 例、1.1%）であった。

SOC が「一般・全身障害および投与部位の状態」の有害事象では、高度の有害事象はみられなかった。SOC が「感染症および寄生虫症」の有害事象では、高度の有害事象は HLT が「腹部および消化管感染」の有害事象で 3 例（0.5%）みられたが、それ以外では、口腔ヘルペス、インフルエンザ及び肺炎が各 1 例（0.2%）にみられた。その他、高度の有害事象は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（2 例、0.3%）、並びに頻脈、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、血中アルカリホスファターゼ増加、肺塞栓症、口唇扁平上皮癌等（各 1 例、0.2%）がみられた〔ISS（Phase 3）（5.3.5.3-1）Table 2.2.4.1〕。なお、肺塞栓症の 1 例の転帰は死亡であり、当該被験者の概要は 2.7.4.2.1.3（2）に示した。

2）比較的よくみられる治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象（併合解析 2）

併合解析 2 において、発現頻度が 1%以上であった治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象を表 2.7.4.2-14 に示した。

治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象の発現頻度は 19.6%（120 例）であり、発現頻度が高かった有害事象は、潰瘍性大腸炎 2.4%（15 例）、注射部位紅斑 1.8%（11 例）及び注射部位反応 1.6%（10 例）であった。また、関節痛、クローン病、頭痛、発熱及び上気道感染が各 6 例（1.0%）に報告され、その他の有害事象は発現頻度が 1%未満であった。

表 2.7.4.2-14　発現頻度が 1%以上の治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象（併合解析 2）

PT	併合解析 2（潰瘍性大腸炎患者／クローン病患者）N = 613［601 人年］
治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象発現例数	120 (19.6) [20.0]
潰瘍性大腸炎	15 (2.4) [2.5]
注射部位紅斑	11 (1.8) [1.8]
注射部位反応	10 (1.6) [1.7]
関節痛	6 (1.0) [1.0]
クローン病	6 (1.0) [1.0]
頭痛	6 (1.0) [1.0]
発熱	6 (1.0) [1.0]
上気道感染	6 (1.0) [1.0]

Source：ISS（Phase 3）（5.3.5.3-1）Table 2.2.3.2 から引用
数字は例数、( ) 内は%、[ ] 内は 100 人年あたりの件数
MedDRA/J ver. 21.0

（2）死亡（併合解析 2）

併合解析 2 では、SC-3030 試験期間中の死亡例が 1 例報告された。

被験者は 4[redacted] 歳の男性であり、クローン病治療のため、2 週間に 1 回本剤を投与されたが、有効性の欠如のため、投与開始 4 ヵ月後に SC-3030 試験の投与を中止した。当該被験者は、本剤最終投与の約 1 ヵ月後、狭窄症の外科手術の目的で入院した。入院中、肺塞栓症が発現し、その後、本事象のため死亡した。手術及び剖検は行われなかった。肺塞栓症は、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〔当該被験者の個別報告は 2.7.6.8.2.3（3）2）又は MLN0002SC-3030 CSR（5.3.5.2-1）Section 15.3.3.1 参照〕。

（3）その他の重篤な有害事象（併合解析 2）

併合解析 2 において、発現頻度が 1%以上であった重篤な有害事象を表 2.7.4.2-15 に示した。

併合解析 2 では、重篤な有害事象は 64 例（10.4%）にみられた。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（14 例、2.3%）、貧血（12 例、2.0%）及びクローン病（10 例、1.6%）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は 9 例（1.5%）にみられ、内訳は、潰瘍性大腸炎 3 例（0.5%）、クローン病、痔瘻、クロストリジウム・ディフィシレ感染、インフルエンザ、尿細管間質性腎炎及び咳嗽各 1 例（0.2%）であった〔ISS（Phase 3）（5.3.5.3-1）Table 2.2.6.2〕。

表 2.7.4.2-15　発現頻度が 1%以上の重篤な有害事象（併合解析 2）

SOC PT	併合解析 2（潰瘍性大腸炎患者／クローン病患者） N = 613［601 人年］
重篤な有害事象発現例数	64 (10.4) [10.6]
血液およびリンパ系障害	12 (2.0) [2.0]
貧血	12 (2.0) [2.0]
胃腸障害	33 (5.4) [5.5]
潰瘍性大腸炎	14 (2.3) [2.3]
クローン病	10 (1.6) [1.7]

Source：ISS（Phase 3）（5.3.5.3-1）Table 2.2.6.1 から引用
数字は例数、( ) 内は%、[ ] 内は 100 人年あたりの件数
MedDRA/J ver. 21.0

（4）その他の重要な有害事象（併合解析 2）

併合解析 2 において、治験薬の投与中止に至った有害事象は 17 例（2.8%）にみられた。内訳は、潰瘍性大腸炎 7 例（1.1%）及びクローン病 4 例（0.7%）が多く、その他は、貧血 2 例（0.3%）、並びに関節痛、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、血中アルカリホスファターゼ増加、B 細胞性リンパ腫、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、急速進行性糸球体腎炎及び頭痛各 1 例（0.2%）であった〔ISS（Phase 3）（5.3.5.3-1）Table 2.2.5.1〕。

治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象は 9 例（1.5%）にみられた。内訳は、潰瘍性大腸炎 4 例（0.7%）及びクローン病 2 例（0.3%）の他、関節痛、頭痛、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血中アルカリホスファターゼ増加各 1 例（0.2%）であった〔ISS（Phase 3）（5.3.5.3-1）Table 2.2.5.2〕。

（5）器官別又は症候群別有害事象の解析（併合解析 2）

併合解析 2 において、有害事象の SOC 別の発現頻度を表 2.7.4.2-16 に示した。

有害事象の発現頻度は 59.9%（367 例）であり、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」30.8%（189 例）、「胃腸障害」26.3%（161 例）、「筋骨格系および結合組織障害」11.6%（71 例）及び「一般・全身障害および投与部位の状態」10.3%（63 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 SOC が「胃腸障害」の有害事象（21 例、3.4%）が最も多く、その大部分が潰瘍性大腸炎（9 例、1.5%）及びクローン病（7 例、1.1%）であった。SOC が「感染症および寄生虫症」の高度の有害事象は 4 例（0.7%）にみられ、その内訳は、虫垂炎、肛門膿瘍、インフルエンザ、腹膜炎、肺炎及び口腔ヘルペス各 1 例（0.3%）であった。SOC が「一般・全身障害および投与部位の状態」の高度の有害事象はみられなかった〔ISS（Phase 3）（5.3.5.3-1）Table 2.2.4.1〕。

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 19.6%（120 例）であり、発現頻度が高かった有害事象の SOC は「胃腸障害」の 33 例（5.4%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」の 39 例（6.4%）及び「感染症および寄生虫症」の 28 例（4.6%）であった〔ISS（Phase 3）（5.3.5.3-1）Table 2.2.4.2〕。

重篤な有害事象は 64 例（10.4%）にみられ、最も多くみられた有害事象の SOC は「胃腸障害」の 33 例（5.4%）であり、そのうち最も多くみられた有害事象の PT は潰瘍性大腸炎 14 例（2.3%）であった。その他、多くみられた有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」の 13 例（2.1%）であり、そのうちの大部分は有害事象の HLT が「腹部および消化管感染」であった（7 例、1.1%）。SOC が「一般・全身障害および投与部位の状態」の重篤な有害事象はみられなかった〔ISS（Phase 3）（5.3.5.3-1）Table 2.2.6.1〕。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 17 例（2.8%）にみられ、そのうち 11 例（1.8%）は有害事象の SOC が「胃腸障害」で、内訳は潰瘍性大腸炎（7 例、1.1%）及びクローン病（4 例、0.7%）であった。その他、治験薬の投与中止に至った有害事象の SOC は、「血液およびリンパ系障害」2 例、並びに「臨床検査」、「筋骨格系および結合組織障害」、「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）」、「神経系障害」及び「腎および尿路障害」各 1 例であった〔ISS（Phase 3）（5.3.5.3-1）Table 2.2.5.1〕。

SOC が「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の有害事象である肺塞栓症による死亡例が 1 例報告された。当該被験者の概要は 2.7.4.2.1.3（2）に示した。

表 2.7.4.2-16　有害事象の SOC 別発現頻度（併合解析 2）

SOC	併合解析 2（潰瘍性大腸炎患者／クローン病患者） N = 613［601 人年］
有害事象発現例数	367 (59.9) [61.1]
血液およびリンパ系障害	48 (7.8) [8.0]
心臓障害	6 (1.0) [1.0]
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.2) [0.2]
耳および迷路障害	8 (1.3) [1.3]
内分泌障害	5 (0.8) [0.8]
眼障害	16 (2.6) [2.7]
胃腸障害	161 (26.3) [26.8]
一般・全身障害および投与部位の状態	63 (10.3) [10.5]
肝胆道系障害	1 (0.2) [0.2]
免疫系障害	5 (0.8) [0.8]
感染症および寄生虫症	189 (30.8) [31.4]
傷害、中毒および処置合併症	32 (5.2) [5.3]
臨床検査	51 (8.3) [8.5]
代謝および栄養障害	20 (3.3) [3.3]
筋骨格系および結合組織障害	71 (11.6) [11.8]
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）	6 (1.0) [1.0]
神経系障害	42 (6.9) [7.0]
精神障害	12 (2.0) [2.0]
腎および尿路障害	12 (2.0) [2.0]
生殖系および乳房障害	14 (2.3) [2.3]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	47 (7.7) [7.8]
皮膚および皮下組織障害	53 (8.6) [8.8]
血管障害	14 (2.3) [2.3]

Source：ISS（Phase 3）（5.3.5.3-1）Table 2.2.1.2 から引用
数字は例数、( ) 内は%、[ ] 内は 100 人年あたりの件数
MedDRA/J ver. 21.0

（6）特に注目すべき有害事象（併合解析 2）

併合解析 2 において、特に注目すべき有害事象の概要を表 2.7.4.2-17 に示した。

併合解析 2 において、特に注目すべき有害事象は 228 例（37.2%）にみられた。そのうち発現頻度が高かった有害事象は、感染症関連事象（189 例、30.8%）が最も発現頻度が高く、その他に過敏症関連事象（59 例、9.6%）、注射部位反応関連事象（28 例、4.6%）肝障害関連事象（11 例、1.8%）及び悪性腫瘍関連事象（6 例、1.0%）であった。

表 2.7.4.2-17　特に注目すべき有害事象（併合解析 2）

	併合解析 2（潰瘍性大腸炎患者／クローン病患者） N = 613［601 人年］
特に注目すべき有害事象発現例数	228 (37.2) [37.9]
感染症関連事象	189 (30.8) [31.4]
悪性腫瘍関連事象	6 (1.0) [1.0]
過敏症関連事象	59 (9.6) [9.8]
注射部位反応関連事象	28 (4.6) [4.7]
肝障害関連事象	11 (1.8) [1.8]

Source：ISS（Phase 3）（5.3.5.3-1）Table 2.2.7 から引用
数字は例数、( ) 内は%、[ ] 内は 100 人年あたりの件数
MedDRA/J ver. 21.0

1）感染症関連事象（併合解析 2）

併合解析 2 において、感染症関連事象の発現頻度を表 2.7.4.2-18 に示した。

併合解析 2 において、感染症関連事象の発現頻度は 30.8%（189 例）であった。発現頻度が 2%以上であった感染症関連事象は、上咽頭炎 7.3%（45 例）、上気道感染 6.0%（37 例）、気管支炎 2.9%（18 例）及びインフルエンザ 2.0%（12 例）であった。発現頻度が 1%以上であった感染症関連事象は、胃腸炎、帯状疱疹、口腔ヘルペス、咽頭炎、肺炎、副鼻腔炎、歯膿瘍及び尿路感染であった。その他の感染症関連事象の発現頻度は 1%未満であった。

感染症関連事象のうち、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 4.6%（28 例）であり、発現頻度が 1%以上であった感染症関連事象は、上気道感染のみであった。その他の感染症関連事象の発現頻度は 1%未満であり、肛門膿瘍、胃腸炎、無症候性細菌尿、クロストリジウム・ディフィシレ感染、手足口病、口角口唇炎、歯周炎、耳感染、中耳炎、ヘルペスウイルス感染、帯状疱疹、口腔ヘルペス、インフルエンザ、気管支炎、上咽頭炎、咽頭炎、鼻炎、副鼻腔炎、尿路感染及びウイルス性胃腸炎が報告された。インフルエンザ（1 例）を除く感染症関連事象の程度は、すべて軽度又は中等度であった。

感染症関連事象のうち、重篤な有害事象は 13 例（2.1%）にみられた（潰瘍性大腸炎患者 5 例、クローン病患者 8 例）。これらの内訳は、潰瘍性大腸炎患者の虫垂炎 2 例（0.7%）及びクローン病患者の肺炎 2 例（0.3%）〔詳細は MLN0002SC-3030 CSR（5.3.5.2-1）Section 12.3.1.2.1.1 及び Section 12.3.1.2.2.1 参照〕の他、腹部膿瘍、腹壁膿瘍、肛門膿瘍、腹膜炎、直腸膿瘍、クロストリジウム・ディフィシレ感染、帯状疱疹、インフルエンザ及び扁桃炎各 1 例（0.2%）であった〔ISS（Phase 3）（5.3.5.3-1）Table 2.2.6.1〕。これら重篤な有害事象で、治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象は、クロストリジウム・ディフィシレ感染及びインフルエンザ各 1 例のみであった。

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。

表 2.7.4.2-18　発現頻度が 2%以上の感染症関連事象（併合解析 2）

PT	併合解析 2（潰瘍性大腸炎患者／クローン病患者） N = 613［601 人年］
感染症関連事象発現例数	189 (30.8) [31.4]
上咽頭炎	45 (7.3) [7.5]
上気道感染	37 (6.0) [6.2]
気管支炎	18 (2.9) [3.0]
インフルエンザ	12 (2.0) [2.0]

Source：ISS（Phase 3）（5.3.5.3-1）Table 2.2.7.2 から引用
数字は例数、( ) 内は%、[ ] 内は 100 人年あたりの件数
MedDRA/J ver. 21.0

2）悪性腫瘍関連事象（併合解析 2）

併合解析 2 において、悪性腫瘍関連事象は 6 例（1.0%）に 7 件報告された〔ISS（Phase 3）（5.3.5.3-1）Table 2.2.7.1〕。この 6 例中 3 例は悪性腫瘍であり、内訳は 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 1 例、並びに基底細胞癌及び口唇扁平上皮癌各 1 例であった。その他の 3 例は非悪性新生物であり、内訳は子宮平滑筋腫、皮膚良性新生物及び良性メラノサイト性母斑が各 1 例であった。

併合解析 1 で報告された 3 例〔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 1 例、並びに皮膚良性新生物及びメラノサイト性母斑各 1 例〕の個別報告は 2.7.4.2.1.2 (6) 2）に示した。また、併合解析 2 で報告された他の 3 例の個別報告は以下に示した。

○ 口唇扁平上皮癌：
被験者は右腋窩の下唇及び脂肪腫の角化症の既往歴を有していた。当該被験者に対し、クローン病治療のため本剤が投与され、SC-3030 試験の治験薬初回投与後 199 日目に皮膚病変（既存の角化症の潰瘍形成）が発現した。この病変は 96 日後に切除され、下唇の扁平上皮癌と診断された。本事象により、治験薬投与レジメンの変更は行われなかった。被験者は手術の 2 日後に回復した。本事象は、程度は高度、重篤、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：
被験者は子宮筋腫を合併しており、SC-3030 試験の治験薬初回投与後 301 日目に子宮筋腫の悪化がみられた。本事象により、治験薬投与レジメンの変更は行われなかった。被験者は 173 日後に回復した。本事象は、程度は中等度、重篤、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

○ 基底細胞癌：
被験者は良性結腸ポリープ及びドライアイを合併しており、SC-3030 試験の治験薬初回投与後 221 日目に、顔の右側に基底細胞癌が発現した。本事象により、治験薬投与レジメンの変更は行われなかった。被験者は同日に回復した。本事象は、程度は軽度、非重篤、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

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（併合解析 2）

併合解析 2 において、過敏症関連事象は 59 例（9.6%）に報告された〔ISS（Phase 3）（5.3.5.3-1）Table 2.2.7.4〕。最も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」の有害事象であった。

発現頻度が高かった過敏症関連事象は、発疹（9 例、1.5%）、そう痒症（6 例、1.0%）及び湿疹（6 例、1.0%）であった。発現頻度が 1%未満であった過敏症関連事象は、アレルギー性咳嗽、喘息、結膜炎、アレルギー性結膜炎、皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、接触皮膚炎、乾癬様皮膚炎、薬物過敏症、好酸球増加症、紅斑、結節性紅斑、潮紅、過敏症、注射部位蕁麻疹、注射部位発疹、口腔内潰瘍形成、末梢性浮腫、末梢腫脹、光線過敏性反応、痒疹、紅斑性皮疹、全身性皮疹、斑状皮疹、麻疹様発疹、そう痒性皮疹、アレルギー性鼻炎、季節性アレルギー、くしゃみ、口内炎及び蕁麻疹であった。

過敏症関連事象のうち、程度が高度の有害事象、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。また、アナフィラキシーを発現した被験者もみられなかった。

② 注射部位反応関連事象（併合解析 2）

併合解析 2 において、注射部位反応関連事象は 28 例（4.6%）に報告された（表 2.7.4.2-19）。発現頻度が高かった注射部位反応関連事象は、注射部位反応（12 例、2.0%）及び注射部位紅斑（11 例、1.8%）であった。発現頻度が 1%未満であった注射部位反応関連事象は、注射部位内出血、注射部位血腫、注射部位疼痛、注射部位そう痒感、注射部位発疹及び注射部位腫脹であった。注射部位反応関連事象の程度は、すべて軽度又は中等度であった。注射部位反応関連の重篤な有害事象はなく、治験薬の投与中止又は治験薬投与レジメンの変更に至った有害事象もなかった。すべての有害事象は最終追跡調査時までに回復したと判断された。

表 2.7.4.2-19　注射部位反応関連事象（併合解析 2）

PT	併合解析 2（潰瘍性大腸炎患者／クローン病患者） N = 613［601 人年］
注射部位反応関連事象発現例数	28 (4.6) [4.7]
注射部位反応	12 (2.0) [2.0]
注射部位紅斑	11 (1.8) [1.8]
注射部位腫脹	4 (0.7) [0.7]
注射部位そう痒感	3 (0.5) [0.5]
注射部位発疹	2 (0.3) [0.3]
注射部位内出血	1 (0.2) [0.2]
注射部位血腫	1 (0.2) [0.2]
注射部位疼痛	1 (0.2) [0.2]

Source：ISS（Phase 3）（5.3.5.3-1）Table 2.2.7.5 から引用
数字は例数、( ) 内は%、[ ] 内は 100 人年あたりの件数
MedDRA/J ver. 21.0

③ 注射部位反応関連事象（医療従事者の監視下又は非監視下での比較）

本剤の皮下注投与は、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、被験者が自己投与した。これは、皮下注投与が適切に実施されるよう監視し、

投与により起こり得る過敏症又は注射部位反応を医療従事者が直接観察する目的で実施した。来院時以外は、被験者は自宅で自己投与した。

SC-3027 試験では、皮下注投与は治験実施計画書に従って 6、8、14、22、30、38、46 及び 50 週目の来院時に医療従事者の監視下で行われた。SC-3030 試験では、皮下注投与は治験実施計画書に従って 0、1 週目（QW 被験者のみ）、2 週目（Q2W 被験者のみ）、4、8、16 週目及び試験終了までの 8 週間ごとの来院時に医療従事者の監視下で被験者又は介護者により行われた。来院時以外は、被験者又は介護者により自宅で行われた。

併合解析 2 における皮下注投与による注射部位反応関連事象の発現状況を、医療従事者の監視下及び非監視下（被験者又は介護者による自宅での投与）別に表 2.7.4.2-20 に示した。

SC-3027 試験と SC-3030 試験の合計 29 例に、計 108 件の注射部位反応関連事象がみられた。内訳は、監視下が 36 件、非監視下が 72 件であった。これらの件数の差は、皮下注投与の累積投与回数の違い（監視下での累積投与回数 4235 回、非監視下での累積投与回数 7909 回）によるものであった。

累積投与回数 100 回あたりの発現頻度を比較したところ、監視下及び非監視下での皮下注投与に関連した注射部位反応関連事象の発現頻度は同程度であった（いずれも、累積投与回数 100 回あたり 0.9）。

以上のことから、医療従事者の監視下及び非監視下における注射部位反応関連事象の発現頻度に明らかな違いはないと考えられた。

表 2.7.4.2-20　注射部位反応関連事象－医療従事者の監視下及び非監視下別（併合解析 2）

	医療従事者の監視下 N = 613、累積投与回数 4235 回		医療従事者の非監視下 N = 613、累積投与回数 7909 回	
PT	例数	件数（累積投与回数 100 回あたり）	例数	件数（累積投与回数 100 回あたり）
注射部位反応関連事象発現例数	16	34 (0.8)	22	70 (0.9)
注射部位内出血	1	1 (<0.1)	0	0
注射部位紅斑	6	6 (0.1)	7	13 (0.2)
注射部位血腫	0	0	1	1 (<0.1)
注射部位疼痛	0	0	1	1 (<0.1)
注射部位そう痒感	0	0	3	3 (<0.1)
注射部位発疹	1	6 (0.1)	2	17 (0.2)
注射部位反応	8	18 (0.4)	10	31 (0.4)
注射部位腫脹	3	3 (<0.1)	2	4 (<0.1)

Source: ISS（Phase 3）（5.3.5.3-1）Table 2.2.7.5.1 及び Table 2.2.7.5.2 から引用
MedDRA/J ver. 21.0

4）肝障害関連事象（併合解析 2）

併合解析 2 において、肝障害関連事象は 11 例（1.8%）にみられた〔ISS（Phase 3）（5.3.5.3-1）Table 2.2.7.3〕。多くみられた肝障害関連事象は、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 5 例（0.8%）、肝機能検査値上昇 3 例（0.5%）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 2 例（0.3%）であった。その他、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、肝酵素上昇及び高ビリルビン血症が各 1 例にみられた。

これらの肝障害関連事象の程度は大部分が軽度又は中等度であり、高度の有害事象は同一被験者 1 例でみられたアスパラギン酸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のみであった。

肝障害関連事象のうち、治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象は、アラニン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各 2 例、並びに高ビリルビン血症、アスパラギン酸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肝酵素上昇が各 1 例であった。

肝障害関連事象で重篤な有害事象はみられなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は 1 例（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）にみられた。Hy's Law の基準に合致した被験者はみられなかった。

5）PML 関連事象（併合解析 2）

併合解析 2 において、PML 関連事象はみられなかった。

（7）要約（併合解析 2）

併合解析 2 には、SC-3027 試験の維持期で本剤群に無作為割付された潰瘍性大腸炎患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〔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）〕の安全性データが含まれる。

併合解析 2 では、全体の 367 例（59.9%）に何らかの有害事象がみられ、そのうち治験担当医師により治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された有害事象は 120 例（19.6%）であった。これらの有害事象の程度は、大部分が軽度又は中等度であった。比較的よくみられる治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象（発現頻度が 1%以上）は、潰瘍性大腸炎、クローン病、上気道感染、注射部位紅斑、注射部位反応、関節痛、頭痛及び発熱であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は 17 例（2.8%）にみられ、主な内訳は併合解析 1 で示した、潰瘍性大腸炎、貧血、B 細胞性リンパ腫及びびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫並びに急速進行性糸球体腎炎等であり、大部分は治験薬との因果関係は「関連なし」であった。

併合解析 2 では、重篤な有害事象は 64 例（10.4%）にみられた。その内訳は、潰瘍性大腸炎及びクローン病（すなわち原疾患の悪化）が多く、その他発現頻度が 1%以上であった重篤な有害事象は、貧血のみであった。

併合解析 2 で、発現頻度が高かった感染症関連事象は、上咽頭炎、上気道感染、インフルエンザ及び気管支炎であった。感染症関連事象の大部分は程度が軽度、非重篤であり、治験薬の投与中止又は治験薬投与レジメンの変更に至った有害事象はなかった。

併合解析 2 では、過敏症関連事象は、程度はすべて軽度又は中等度かつ非重篤であった。発現頻度が 1%以上であった過敏症関連事象は、そう痒症、湿疹及び発疹であった。また、アナフィラキシー又は高度のアレルギー反応を発現した被験者はいなかった。

併合解析 2 では、注射部位反応関連事象は全体の 4.6%にみられた。これらの注射部位反応関連事象の程度は、すべて軽度又は中等度であった。治験薬の投与中止又は治験薬投与レジメンの変更に至った注射部位反応関連事象はなく、いずれの注射部位反応関連事象も最終追

跡調査時までに回復したと判断された。医療従事者の監視下及び非監視下（被験者又は介護者による自宅での投与）で本剤投与したときの注射部位反応関連事象の発現頻度に差はなかったことから、非監視下での投与が安全であることを示した。

併合解析 2 では、肝酵素上昇を含む肝障害関連事象が 11 例（1.8%）にみられた。最も発現頻度が高かった肝障害関連事象は、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加であった。Hy's Law の基準に合致した被験者はみられなかった。

併合解析 2 では、悪性腫瘍関連事象は 6 例にみられた。これらの有害事象はいずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と治験担当医師により判断された。

肺塞栓症による死亡例が 1 例報告された。本事象は治験薬との因果関係は「関連なし」と治験担当医師により判断された。当該被験者の個別報告は MLN0002SC-3030 CSR（5.3.5.2-1）Section 15.3.3.1 に示した。

PML 関連事象はみられなかった。

（8）C13008 試験の結果の要約

C13008 試験における安全性成績[3]について以下に要約した。

C13008 試験では、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 2124 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（PT）は、鼻咽頭炎（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 が「感染症および寄生虫症」の有害事象で、発現頻度が高かった有害事象の HLT は、「上気道感染」（45%）であり、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は、クローン病（5%）、潰瘍性大腸炎（4%）であった。

重篤な有害事象は 825 例（37%）にみられた。発現頻度が高かった重篤な有害事象は、クローン病（10%）及び潰瘍性大腸炎（5%）であった。その他に、発現頻度が 1%以上であった重篤な有害事象は、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／上咽頭炎（26%）、上気道感染（17%）、副鼻腔炎（10%）、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／上咽頭炎（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では 9%であり、SOC「感染症および寄生虫症」における個々の重篤な有害事象はすべて 1%未満であった。悪性腫瘍関連事象の発現頻度は全体では 7%であった。この SOC で発現頻度が 1%以上であったのは皮膚乳頭腫のみであり、他のすべての悪性腫瘍関連事象の発現頻度は低かった。SOC が「肝胆道系障害」の有害事象は、潰瘍性大腸炎患者の 3%にみられた。「肝胆道系障害」の有害事象（PT）の発現頻度は、1%にみられた胆石症を除き、1%未満であった。

C13008 試験の潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者で発現頻度が高かった有害事象は、鼻咽頭炎、関節痛及び頭痛であり、併合解析 2 における安全性成績は C13008 試験と類似していると考えられた。C13008 試験で発現頻度が高かった高度の有害事象は潰瘍性大腸炎又はクローン病であった。C13008 試験で発現頻度が高かった重篤な有害事象の SOC は「胃腸障害」

及び「感染症および寄生虫症」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、上気道感染、副鼻腔炎、気管支炎、胃腸炎及びインフルエンザであった。C13008 試験で多くみられた過敏症関連事象の可能性がある有害事象は、発疹（7%）及びそう痒症（4%）であった。Hy's Law の基準に合致した被験者及び PML 関連事象がみられた被験者はみられなかった。全体的に C13008 試験における有害事象の発現頻度は、併合解析 2 に比べて高かったが、これは治験薬の投与期間が長期にわたったこと（曝露量の増加）によるものと考えられた。C13008 試験における有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現傾向は、併合解析 2 の本剤投与時と全体的に同様であった。

2.7.4.2.1.4 国際共同第 3 相試験（SC-3031 試験、盲検下データ）

SC-3031 試験において、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ日までに導入期に登録されたすべての被験者の内訳を、MLN0002SC-3031 中間解析（5.3.5.4-3）Table 15.1.5.1 に示した。

導入期に登録され、MLN0002 IV 製剤の非盲検投与を開始した 644 例の被験者のうち、555 例（86.2%）が導入期を完了し、73 例（11.3%）が導入期を早期中止した。早期中止の主な理由は有効性の欠如〔25 例（34.2%）〕であり、次いで有害事象〔18 例（24.7%）〕であった。

6 週目では非改善であったものの、6 週目に 3 回目の MLN0002 IV 製剤の投与を受けた結果、14 週目に改善を認めた被験者（14 週目改善例）は SC-3030 試験への参加を適格とした。

導入期を完了し 6 週目に改善を認めたすべての被験者は、無作為割付され維持期に移行した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ日までに維持期を完了したすべての被験者の内訳を MLN0002SC-3031 中間解析（5.3.5.4-3）Table 15.1.5.2 に示した。SC-3031 試験の無作為割付された被験者のデータは盲検下のままとした。

SC-3031 試験の維持期の 409 例のうち、147 例（35.9%）が維持期を完了した。121 例（29.6%）は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（データカットオフ）時点では治験を継続しており、141 例（34.5%）は維持期を早期中止した。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%）〕及び自発的中止〔19 例（13.5%）〕であった。

（1）比較的よくみられる有害事象（SC-3031 試験、盲検下データ）

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（データカットオフ日）時点のデータで行った SC-3031 試験の安全性評価結果を以下に要約した。

有害事象の発現頻度を MLN0002SC-3031 中間解析（5.3.5.4-3）Table 15.3.1.2.1 に示した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（データカットオフ日）時点で、維持期の被験者 409 例のうち 276 例（67.5%）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」（152 例、37.2%）、「感染症および寄生虫症」（116 例、28.4%）、並びに「一般・全身障害および投与部位の状態」（48 例、11.7%）であった。SOC「胃腸障害」で発現頻度が高かった有害事象（PT）は、クローン病（57 例、13.9%）であった。SOC「感染症および寄生虫症」で発現頻度が高かった有害事象の HLT は、「上気道感染」（57 例、13.9%）、「下気道感染および肺感染」（14 例、3.4%）及び「腹部および消化管感染」（15 例、3.7%）であり、SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」で発現頻度が高かった有害事象の HLT は、「発熱異常」及び「無力症」（各 15 例、3.7%）並びに「注射部位反応」（10 例、2.4%）であった。

1）程度別の有害事象（SC-3031 試験、盲検下データ）

有害事象を、SOC 別、PT 別及び程度別に MLN0002SC-3031 中間解析（5.3.5.4-3）Table 15.3.1.11 に示した。

有害事象の程度は、大部分が軽度（124 例、30.3%）又は中等度（128 例、31.3%）であり、高度の有害事象は 24 例（5.9%）にみられた。同じ傾向が SOC「胃腸障害」でみられ、「胃腸障害」の有害事象がみられた 152 例のうち、大部分が軽度（62 例、15.2%）又は中等度（76 例、18.6%）で、高度の有害事象は 14 例（3.4%）のみでみられた。「一般・全身障害および投与部位の状態」（48 例）の有害事象は、すべて軽度（33 例、8.1%）又は中等度（15 例、3.7%）であり、高度の有害事象はみられなかった。「感染症および寄生虫症」（116 例）では、大部分が軽度（73 例、17.8%）又は中等度（40 例、9.3%）であり、高度の有害事象は 3 例（0.7%）のみでみられた。

2）比較的よくみられる治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象（SC-3031 試験、盲検下データ）

治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象を、SOC 別及び PT 別に MLN0002SC-3031 中間解析（5.3.5.4-3）Table 15.3.1.5 に示した。

治験薬との因果関係が「関連あり」であると判断されたすべての有害事象は 73 例（17.8%）にみられた。発現頻度が高かった「関連あり」の有害事象は、SOC が「胃腸障害」（24 例、5.9%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（16 例、3.9%）及び「感染症および寄生虫症」（14 例、3.4%）の有害事象であった。

維持期において、治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象で、発現頻度が 2%以上の有害事象はなかった〔MLN0002SC-3031 中間解析（5.3.5.4-3）Table 15.3.1.9.2〕。

（2）死亡（SC-3031 試験、盲検下データ）

SC-3031 試験において 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（データカットオフ日）時点で死亡例の報告はなかった。

（3）その他の重篤な有害事象（SC-3031 試験、盲検下データ）

重篤な有害事象を MLN0002SC-3031 中間解析（5.3.5.4-3）Table 15.3.1.7.1（SOC 別及び PT 別）及び Table 15.3.2.1.2（被験者別）にそれぞれ示した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（データカットオフ日）までに、34 例（8.3%）に重篤な有害事象がみられた。重篤な有害事象の大部分（18 例、4.4%）は SOC が「胃腸障害」の有害事象であり、原疾患のクローン病に関連した有害事象（9 例、2.2%）であった。SOC が「感染症および寄生虫症」の重篤な有害事象は 10 例（2.4%）にみられ、その大部分は HLT が「腹部および消化管感染」（7 例、1.7%）の有害事象であった。PT 別では、肛門膿瘍 2 例、並びに腹壁膿瘍、腸管膿瘍、虫垂炎、胃腸炎及び直腸膿瘍が各 1 例であった。

（4）その他の重要な有害事象（SC-3031 試験、盲検下データ）

治験薬の投与中止に至った有害事象を MLN0002SC-3031 中間解析（5.3.5.4-3）Table 15.3.1.6.1（SOC 別及び PT 別）及び Table 15.3.1.6.2（被験者別）にそれぞれ示した。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 19 例（4.6%）にみられた。主な有害事象は SOC が「胃腸障害」（15 例、3.7%）の有害事象であり、そのうちクローン病の発現頻度が最も高かった（9 例、2.2%）。

（5）器官別又は症候群別有害事象の解析（SC-3031 試験、盲検下データ）

発現頻度が高かった有害事象の SOC は、「胃腸障害」（82 例、20.0%）、「感染症および寄生虫症」（26 例、6.4%）及び「筋骨格系および結合組織障害」（21 例、5.1%）であった〔MLN0002SC-3031 中間解析（5.3.5.4-3）Table 15.3.1.9.1〕。

（6）特に注目すべき有害事象（SC-3031 試験、盲検下データ）

1）感染症関連事象（SC-3031 試験、盲検下データ）

感染症関連事象の SOC 別及び PT 別の発現頻度を、MLN0002SC-3031 中間解析（5.3.5.4-3）Table 15.3.1.13.2.1 に示した。また、感染症関連事象について、曝露量で調整した有害事象及び重篤な有害事象の発現率、並びに治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象をそれぞれ Table 15.3.1.13.2.2 及び Table 15.3.1.13.2.3、並びに Table 15.3.1.14.2 に示した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（データカットオフ日）までに、116 例（28.4%）に感染症関連事象が報告された。発現頻度が高かった感染症関連事象は、上咽頭炎（26 例、6.4%）、上気道感染（19 例、4.6%）、気管支炎（10 例、2.4%）及び副鼻腔炎（9 例、2.2%）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、14 例（3.4%）にみられた。HLT 別の発現頻度は低く、最も発現頻度が高かった HLT は「腹部および消化管感染」及び「上気道感染」であった（各 3 例、0.7%）。

2）悪性腫瘍関連事象（SC-3031 試験、盲検下データ）

悪性腫瘍関連事象の SOC 別及び PT 別の発現頻度を、MLN0002SC-3031 中間解析（5.3.5.4-3）Table 15.3.1.13.1、治験薬との因果関係が「関連あり」である悪性腫瘍関連事象を Table 15.3.1.14.1 に示した。

SOC が「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」の悪性腫瘍関連事象が 4 例（1.0%）に報告された。内訳は、基底細胞癌（2 例、0.5%）並びに乳管内乳頭腫、皮膚有棘細胞癌及び甲状腺の良性新生物（各 1 例、0.2%）であった。甲状腺の良性新生物は、治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された。

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（SC-3031 試験、盲検下データ）

過敏症関連事象の SOC 別及び PT 別の発現頻度を、MLN0002SC-3031 中間解析（5.3.5.4-3）Table 15.3.1.13.5.1、治験薬との因果関係が「関連あり」である過敏症関連事象を Table 15.3.1.14.5 に示した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（データカットオフ日）までに、過敏症関連事象は 36 例（8.8%）に報告された。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」（18 例、4.4%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（12 例、2.9%）及び「免疫系障害」（5 例、1.2%）の有害事象であった。発現頻度が高かった過敏症関連事象は、末梢腫脹（4

例、1.0%）、末梢性浮腫、結膜炎及び発疹（各 3 例、0.7%）であった。治験薬との因果関係が「関連あり」である過敏症関連事象は 10 例（2.4%）にみられた。

② 注射部位反応関連事象（SC-3031 試験、盲検下データ）

注射部位反応は 10 例（2.4%）に報告された。発現頻度が高かった注射部位反応関連事象は、注射部位紅斑、注射部位疼痛、注射部位そう痒感及び注射部位反応（各 2 例、0.5%）であった〔MLN0002SC-3031 中間解析（5.3.5.4-3）Table 15.3.1.13.4.1〕。

治験薬との因果関係が「関連あり」である注射部位反応関連事象を SOC 別及び PT 別に MLN0002SC-3031 中間解析（5.3.5.4-3）Table 15.3.1.14.4 に、また PT 別に表 2.7.4.2-21 に示した。注射部位反応がみられた 10 例のうち 9 例（2.2%）で、治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された。

表 2.7.4.2-21　治験薬との因果関係が「関連あり」である注射部位反応関連（SC-3031）

PT	SC-3031（クローン病患者） N = 409
注射部位反応関連の治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象発現例数	9 (2.2)
注射部位反応関連事象	9 (2.2)
注射部位紅斑	2 (0.5)
注射部位疼痛	2 (0.5)
注射部位そう痒感	2 (0.5)
注射部位反応	2 (0.5)
注射部位過敏反応	1 (0.2)
注射部位発疹	1 (0.2)
注射部位蕁麻疹	1 (0.2)

Source：MLN0002SC-3031 中間解析（5.3.5.4-3）Table 15.3.1.14.4 から引用
数字は例数、( ) 内は%
MedDRA/J ver. 21.0

③ Infusion reaction 関連事象（SC-3031 試験、盲検下データ）

治験担当医師から報告された Infusion reaction 関連事象を SOC 別及び PT 別に MLN0002SC-3031 中間解析（5.3.5.4-3）Table 15.3.1.13.3.1.1、治験薬との因果関係が「関連あり」である Infusion reaction 関連事象を Table 15.3.1.14.3.1 に示した。

Infusion reaction 関連事象は、4 例（1.0%）に報告された。内訳は、注射部位そう痒感、注射部位反応、注射部位蕁麻疹、関節痛及び筋肉痛（各 1 例、0.2%）であり、いずれも治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された。

注入後 1 日以内に発現した Infusion reaction 関連事象を SOC 別及び PT 別に MLN0002SC-3031 中間解析（5.3.5.4-3）Table 15.3.1.13.3.1.2 に示した。注入後 1 日以内に発現した Infusion reaction 関連事象は、48 例（11.7%）に報告された。発現頻度が高かった Infusion reaction 関連事象は、SOC が「臨床検査」（10 例、2.4%）、「胃腸障害」（9 例、2.2%）、「神経系障害」（8 例、2%）、「感染症および寄生虫症」（6 例、1.5%）及び「血液およびリンパ系障害」（6 例、1.5%）の有害事象であった。発現頻度が 1%以上の Infusion reaction 関連事象は、頭痛のみであり、貧血、リンパ球減少症、腹痛、腹部腫瘤、上腹部痛、悪心、

尿路感染、関節痛及び浮動性めまいは 2 例以上で報告されたが、発現頻度は 1%未満であった。その他の Infusion reaction 関連事象は、それぞれ 1 例のみに報告された。

注入後 1 日以内に発現した Infusion reaction 関連事象のうち、23 例（5.6%）で治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された〔MLN0002SC-3031 中間解析（5.3.5.4-3）Table 15.3.1.14.3.2〕。注入後 1 日以内に発現した Infusion reaction 関連事象で発現頻度の高かった SOC は、「胃腸障害」（4 例、1.0%）、「臨床検査」（4 例、1.0%）、「感染症および寄生虫症」（3 例、0.7%）であった。2 例以上にみられた注入後 1 日以内に発現した Infusion reaction 関連事象は、頭痛、関節痛、腹部腫瘤及び尿路感染のみであった（各 2 例、0.5%）。その他の注入後 1 日以内に発現した Infusion reaction 関連事象は、それぞれ 1 例のみに報告された。

4）肝障害関連事象（SC-3031 試験、盲検下データ）

肝障害関連事象の SOC 別及び PT 別の発現頻度を MLN0002SC-3031 中間解析（5.3.5.4-3）Table 15.3.1.13.7、治験薬との因果関係が「関連あり」である肝障害関連事象を Table 15.3.1.14.7 にそれぞれ示した。

肝障害関連事象は 12 例（2.9%）に報告された。発現頻度が高かった肝障害関連事象は、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加（6 例、1.5%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（5 例、1.2%）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（5 例、1.2%）であった。肝障害関連事象の程度は、大部分が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」である肝障害関連事象は 2 例（0.5%）にみられた。そのうち 1 例ではビリルビンの増加はなく、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がみられた。他の 1 例では、薬物誘発性の肝障害関連事象がみられた。この有害事象は治験薬の投与開始 15 日後に発現し、軽度で非重篤であったが、治験担当医師により治験薬に関連していると判断された。治験薬の投与は継続されたが、投与 43 日目に転帰は回復とされた。

Hy's Law の基準に合致した被験者はみられなかった。

5）PML 関連事象（SC-3031 試験、盲検下データ）

SC-3031 試験において、PML 関連事象はみられなかった。

（7）要約（SC-3031 試験）

SC-3031 試験では、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（データカットオフ日）時点までに、有害事象が 276 例（67.5%）にみられた。また、治験薬の因果関係が「関連あり」である有害事象は 73 例（17.8%）にみられた。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は 19 例（4.6%）にみられ、その内訳はクローン病が 9 例（2.2%）で最も多かった。重篤な有害事象は 34 例（8.3%）にみられ、その内訳もクローン病が 9 例（2.2%）で最も多かった。

SOC が「胃腸障害」である有害事象を除き、発現頻度が 3%以上の有害事象は上咽頭炎、上気道感染、関節痛、発熱及び頭痛であった。発現頻度が 2%以上の有害事象は、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。

過敏症関連事象の発現頻度は低かった。最も多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、発現頻度はいずれも 1%以下であった。治験薬との因果関係が「関連あり」である過敏症関連事象は、いずれも軽度又は中等度であり、非重篤であった。アナフィラキシー又は高度のアレルギー反応を発現した被験者はいなかった。

注射部位反応関連事象の発現頻度は 2.4%であり、主にみられた注射部位反応関連事象は、注射部位紅斑、注射部位疼痛、注射部位そう痒感及び注射部位反応であった。大部分の注射部位反応関連事象は軽度であり、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に至った有害事象はなかった。

肝酵素上昇を含めた肝障害関連事象の発現頻度は 2.9%であった。いずれも肝酵素値の異常であり、臨床的な事象は伴わなかった。Hy's Law の基準に合致した被験者はみられなかった。

SOC が「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」の悪性腫瘍関連事象が 4 例（1.0%）に報告された。そのうち、甲状腺の良性新生物は治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された。

死亡例又は PML 関連事象の報告はなかった。

2.7.4.2.1.5 国際共同第 3b 相試験（SC-3030 試験：評価）

SC-3030 試験において、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ日までのデータを用いて解析を行った。SC-3030 試験の被験者は、先行試験である SC-3027 試験（潰瘍性大腸炎患者）及び SC-3031 試験（クローン病患者）から移行した被験者であった。被験者は、これらの先行試験の維持期（52 週目の評価）を完了した被験者（52 週目完了例）、先行試験の 14 週目以降に疾患悪化若しくは救済治療が必要となったため維持期を早期中止した被験者（維持期治療失敗例）、又は先行試験の 6 週目では改善が認められなかったが MLN0002 IV 製剤の 3 回目（6 週目）の投与後の 14 週目に改善が認められた被験者（14 週目改善例）であった。

本治験の被験者 598 例の先行試験別の内訳は、SC-3027 試験が 287 例（潰瘍性大腸炎患者）、SC-3031 試験が 311 例（クローン病患者）であった。

潰瘍性大腸炎患者

潰瘍性大腸炎患者 287 例の内訳は、SC-3027 試験の 14 週目改善例 107 例、維持期治療失敗例 57 例及び 52 週目完了例 123 例であった。先行の SC-3027 試験の維持期に、プラセボ群 52 例、本剤群 89 例及び IV 群 39 例に割り付けられた被験者が SC-3030 試験に参加した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（データカットオフ日）時点で、SC-3027 試験から本治験に参加した潰瘍性大腸炎患者 285 例の本剤の投与完了回数は平均 18.9 回であった。14 週目改善例が最も多く本剤を投与された（25.8 回）。これは SC-3027 試験の 52 週目完了例よりも早く SC-3030 試験に参加したためと考えられた。本剤群（12.6 回）と IV 群（10.9 回）の投与回数は同程度であった。大部分の被験者（83.5%）で遵守率は 90%以上であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（データカットオフ日）時点で、潰瘍性大腸炎患者 221 例が治験実施中であり、66 例が早期中止した。最も多い中止理由は、有効性の欠如 39 例（59.1%）であり、有害事象による中止は 8 例（12.1%）であった〔MLN0002SC-3030 CSR（5.3.5.2-1）Table 10.a〕。

クローン病患者

クローン病患者 311 例の内訳は、SC-3031 試験の 14 週目改善例 97 例、SC-3031 試験の維持期にプラセボ又は本剤いずれかを投与された被験者は 214 例であった。SC-3031 試験は、データカットオフ時点では盲検下で試験が継続されていた。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（データカットオフ日）時点で、SC-3031 試験から本治験に参加したクローン病患者 310 例の本剤の投与完了回数は平均 15.6 回であった。14 週目改善例と無作為化例（プラセボ群及び本剤群の盲検下での合計）では同程度であった（それぞれ 15.7 回及び 15.5 回）。大部分の被験者（75.5%）で遵守率は 90%以上であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（データカットオフ日）時点で、クローン病患者 241 例が治験実施中であり、70 例が早期中止した。最も多い中止理由は、有効性の欠如 47 例（67.1%）であり、有害事象による中止は 6 例（8.6%）であった〔MLN0002SC-3030 CSR（5.3.5.2-1）Table 10.b〕。

（1）比較的よくみられる有害事象（SC-3030 試験）

SC-3030 試験における有害事象の発現頻度は、潰瘍性大腸炎患者（149 例、52.3%）とクローン病患者（182 例、58.7%）で同程度であった。100 人年あたりの有害事象の発現頻度は、潰瘍性大腸炎患者（57.2 例）に比べ、クローン病患者（72.0 例）で高かった。

PT 別では、最も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った。貧血は、クローン病患者（1.3%）に比べ潰瘍性大腸炎患者（5.6%）で多くみられた。上咽頭炎も、クローン病患者（4.5%）に比べ潰瘍性大腸炎患者（7.4%）でわずかに多くみられた。上気道感染の発現頻度は、潰瘍性大腸炎患者で 6.3%、クローン病患者で 5.2%であり、両疾患患者間で同程度であった。

1）程度別の有害事象（SC-3030 試験）

SC-3030 試験における有害事象の程度は大部分が軽度又は中等度であり、高度の有害事象の発現頻度は潰瘍性大腸炎患者で 3.5%、クローン病患者で 5.5%であった。

2）治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象

SC-3030 試験において、有害事象の大部分は、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象の発現頻度は、潰瘍性大腸炎患者（14.7%）とクローン病患者（13.9%）で同程度であった。潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者のいずれも、治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象の大部分は、SOC が「一般・全身障害および投与部位の状態」、「感染症および寄生虫症」又は「胃腸障害」の有害事象であった。

（2）死亡（SC-3030 試験）

SC-3030 試験において、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（データカットオフ日）時点までに、潰瘍性大腸炎患者で死亡例の報告はなかった。クローン病患者では死亡例が 1 例報告された（2.7.4.2.1.3 (2) 参照）。狭窄症治療のために入院していたが、治験 170 日目に肺塞栓症により死亡した。本事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

（3）その他の重篤な有害事象（SC-3030 試験）

重篤な有害事象の発現頻度は、潰瘍性大腸炎患者 8.1%（23 例）及びクローン病患者 10.6%（33 例）であり、いずれも先行試験の 14 週目改善例で発現頻度が高かった〔潰瘍性大腸炎患者 12.1%（13 例）及びクローン病患者 16.5%（16 例）〕。重篤な有害事象で多くみられた SOC は、潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者のいずれも「胃腸障害」（大部分は原疾患である潰瘍性大腸炎及びクローン病による）及び「感染症および寄生虫症」であった。しかしながら、重篤な有害事象の発現例数は限られており、明確な傾向の分析は困難であった。

重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現例数は、潰瘍性大腸炎患者では先行試験の本剤群 11.3 例（7 例/62 人年）で高く、次いで 14 週目改善例 9.9 例（13 例/131 人年）、プラセボ群 7.3 例（3 例/41 人年）であった。一方、クローン病患者では先行試験の投与群間で同程度であった。

治験薬との因果関係が「関連あり」の重篤な有害事象の発現頻度は、潰瘍性大腸炎患者 0.7%（2 例）及びクローン病患者 1.6%（5 例）であり、いずれも発現頻度は低かった。

死亡例以外の重篤な有害事象の個別報告は MLN0002SC-3030 CSR（5.3.5.2-1）Section 15.3.3.1 に示した（ただし、潰瘍性大腸炎又はクローン病の悪化で、治験薬との因果関係が「関連なし」であり、かつ治験薬の投与中止に至らなかった有害事象については割愛した）。

（4）その他の重要な有害事象（SC-3030 試験）

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 7 例（2.5%）及びクローン病患者 6 例（1.9%）にみられ、発現頻度は両疾患患者で同程度であった。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（すなわち原疾患の悪化）が多かった。原疾患の悪化以外には、潰瘍性大腸炎患者では 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 1 例、クローン病患者では頭痛及び関節痛各 1 例がみられた。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者のいずれか一方のでしか発現しなかった有害事象もあるものの、全体的な安全性プロファイルは両疾患患者で同様であり、また、MLN0002 IV 製剤の既知の安全性プロファイルとも一貫するものであった。

（5）器官別又は症候群別有害事象の解析（SC-3030 試験）

発現頻度が最も高かった有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」であり、発現頻度は潰瘍性大腸炎（28.1%）とクローン病（27.1%）で同程度であった。

SOC が「胃腸障害」の有害事象の発現頻度は、潰瘍性大腸炎患者で 23.2%、クローン病患者で 25.5%であった。潰瘍性大腸炎患者における先行試験の投与群別の内訳では、先行試験のプラセボ群（13.7%）、本剤群（14.8%）及び IV 群（12.8%）に比べ、14 週目改善例（38.3%）で発現頻度が高かった。

（6）特に注目すべき有害事象

潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者のいずれも、特に注目すべき有害事象に該当する感染症関連事象、過敏症関連事象、注射部位反応関連事象及び肝障害関連事象において、治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

1）感染症関連事象（SC-3030 試験）

感染症関連事象の発現頻度は全体で 27.6%であり、先行試験の投与群別にみても投与群間で同程度であった。最も発現頻度が高かった感染症関連事象の HLT は「上気道感染」であり、先行試験の本剤群（12.5%）又は IV 群（10.3%）の被験者に比べ、14 週目改善例（19.6%）及びプラセボ群（15.7%）で高かった。その他の発現頻度が高かった感染症関連事象の HLT は「腹部および消化管感染」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の発現頻度は、潰瘍性大腸炎患者（3.9%）とクローン病患者（3.5%）で同程度であった。HLT 別では「上気道感染」が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最も多かった。また、PT 別では、潰瘍性大腸炎患者では上咽頭炎（1.8%）、クローン病患者では上気道感染（1.0%）が最も多かった。

曝露人年あたりの感染症関連事象の発現頻度は、潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者で先行試験の投与群によらず同程度であった。

2）悪性腫瘍関連事象（SC-3030 試験）

悪性腫瘍関連事象として、潰瘍性大腸炎患者に皮膚良性新生物、メラノサイト性母斑及び B 細胞性リンパ腫及びびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫が報告された。クローン病患者では、子宮平滑筋腫、口唇扁平上皮癌及び基底細胞癌が報告された。詳細は、潰瘍性大腸炎患者については併合解析 1（2.7.4.2.1.2（6）2））、クローン病患者については併合解析 2（2.7.4.2.1.3（6）2））に記載した。

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（SC-3030 試験）

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。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、過敏症関連事象の程度は大部分が軽度であった。中等度の過敏症関連事象は、潰瘍性大腸炎患者の 4 例及びクローン病患者の 1 例にみられた。過敏症関連事象で、高度の有害事象、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治験薬の投与レジメンの変更に至った有害事象は、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みられなかった。

潰瘍性大腸炎患者では、治験薬との因果関係が「関連あり」である過敏症関連事象は 10 例にみられ、先行試験の投与群別の内訳は、プラセボ群（1 例、2.0%）、本剤群（3 例、3.4%）、IV 群（0 例、0%）及び 14 週目改善例（6 例、5.6%）であった。クローン病患者では、治験薬との因果関係が「関連あり」である過敏症関連事象は 4 例にみられたが、発現例数が少なかったため、発現傾向の分析は困難であった。

② 注射部位反応関連事象（SC-3030 試験）

注射部位反応関連事象の発現頻度は、クローン病患者（1.9%）に比べ、潰瘍性大腸炎患者（4.2%）でやや高かった。注射部位反応関連事象の程度は、クローン病患者ではすべて軽度であり、潰瘍性大腸炎患者では 2 例で中等度であった。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、注射部位反応関連の重篤な有害事象、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に至った有害事象はみられなかった。

4）肝障害関連事象（SC-3030 試験）

肝障害関連事象は、潰瘍性大腸炎患者では、先行試験の 14 週目改善例 1 例（0.9%）及び IV 群 1 例（2.6%）にみられた。先行試験のプラセボ群及び本剤群ではみられなかった。クローン病患者では 7 例にみられ、内訳は、先行試験の 14 週目改善例 2 例（2.1%）及び無作為化例 5 例（2.3%）であった。

潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者でみられたこれらの肝障害関連事象は、いずれも一過性の肝酵素上昇に関連したものであり、程度は軽度又は中等度であった。肝障害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に至った有害事象はみられなかった。また、Hy's Law の基準に合致した被験者はみられなかった。

5）PML 関連事象（SC-3030 試験）

SC-3030 試験では、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 PML 関連事象はみられなかった。

（7）投与頻度別の有害事象の解析

本治験では、先行試験を完了した潰瘍性大腸炎患者又はクローン病患者に対し、0 週目に本剤 108 mg の Q2W 投与を開始した（Q2W 群）。先行試験を早期中止した被験者に対しては、本治験の 0 週目に本剤 108 mg の QW 投与に変更して投与を開始した（QW 群）。また、本治験で本剤 108 mg の Q2W 投与中に疾患悪化若しくは救済治療が必要となった被験者（治療失敗例）に対しては、本剤 108 mg の投与間隔を Q2W から QW 投与に変えて投与を継続することとした（増量群）。

潰瘍性大腸炎患者の例数は、Q2W 群が 192 例、QW 群が 60 例、増量群が 33 例であった。有害事象の発現頻度は、Q2W 群で 42.2%（81 例）、QW 群で 63.3%（38 例）、増量群で 90.9%（30 例）であり、投与量を Q2W から QW に増やした被験者の大部分で有害事象がみられた。SOC が「胃腸障害」の有害事象は、Q2W 群の 22 例（11.5%）、QW 群の 19 例（31.7%）、増量群の 25 例（75.8%）にみられた。潰瘍性大腸炎が増量群の 19 例（57.6%）にみられ、各投与群の中で最も発現頻度が高かった。

潰瘍性大腸炎患者では、SOC が「感染症および寄生虫症」の有害事象は Q2W 群の 43 例（22.4%）、QW 群の 19 例（31.7%）、増量群の 18 例（54.5%）にみられた。そのうち、HLT 別では「上気道感染」の発現頻度がいずれの投与群においても最も高かった。また、PT 別では上咽頭炎の発現頻度が最も高かった〔Q2W 群 10 例（5.2%）、QW 群 6 例（10.0%）、増量群 5 例（15.2%）〕。

潰瘍性大腸炎患者では、注射部位反応関連事象は QW 群（8 例、13.3%）で最もよくみられ、続いて Q2W 群（3 例、1.6%）、増量群（1 例、3.0%）であった。過敏症関連事象は増量群で最もよくみられた。PT 別では各有害事象の発現例数が少なく、有害事象の発現傾向の分析は困難であった。肝障害関連事象は 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。

クローン病患者の例数は、Q2W 群が 196 例、QW 群が 89 例、増量群が 25 例であった。このように投与群間で被験者数が大きく異なることから、発現頻度の低い有害事象の発現頻度を比較する際は注意が必要と考えられた。有害事象の発現頻度は、Q2W 群で 50.0%（98 例）、QW 群で 70.8%（63 例）、増量群で 84.0%（21 例）であった。いずれの投与群においても SOC が「胃腸障害」及び「感染症および寄生虫症」の有害事象が最もよくみられた。

クローン病患者では、SOC が「胃腸障害」の有害事象は、Q2W 群では 34 例（17.3%）、QW 群では 30 例（33.7%）、増量群では 15 例（60.0%）にみられた。そのうち、クローン病は最も発現頻度が高く、Q2W 群で 3 例（1.5%）、QW 群で 14 例（15.7%）、増量群で 11 例（44.0%）にみられた。その他、SOC が「胃腸障害」である有害事象の HLT 別の発現頻度に関して、投与群間で明らかな違いはないと考えられた。

クローン病患者では、SOC が「感染症および寄生虫症」である有害事象の発現頻度は、Q2W 群（24.5%）に比べ QW 群（31.5%）及び増量群（32.0%）で高かった。そのうち、HLT 別では「上気道感染」の発現頻度がいずれの投与群においても最も高かった（Q2W 群 11.7%、QW 群 11.2%、増量群 24.0%）。また、PT 別では上咽頭炎の発現頻度が最も高かった（Q2W 群 3.6%、QW 群 5.6%、増量群 8.0%）。SOC「感染症および寄生虫症」の上咽頭炎以外の有害事象の発現頻度は低く、意味のある比較は行えなかった。

注射部位反応関連事象は、潰瘍性大腸炎患者では QW 群で最も発現頻度が高かったが、クローン病患者では同様の傾向はみられなかった。過敏症関連事象は、クローン病患者では Q2W 群の 9 例（4.6%）、QW 群の 8 例（9.0%）、増量群の 2 例（8.0%）にみられた。過敏症関連事象で最も発現頻度が高かった有害事象（PT）は末梢性浮腫であり、QW 群の 3 例（3.4%）のみでみられた。肝障害関連事象がみられた 7 例のうち 3 例は QW 群であり、他の 4 例は Q2W 群であった。いずれも有害事象の発現例数が限られており、明確な傾向の分析は困難であった。

先行試験又は本治験において本剤 Q2W 投与の効果減弱がみられた被験者は、本治験で QW 群に割り付けられるか、又は QW 投与への増量が行われた。本治験で最も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又はその関連症状であったが、これらの有害事象は QW 群又は増量群でより高頻度で報告された。重篤な有害事象の発現頻度は QW 群で高く、その大部分は潰瘍性大腸炎及びクローン病（原疾患の悪化）であった。潰瘍性大腸炎患者の QW 群で発現頻度が高かった有害事象は、HLT 別では上気道感染、PT 別では上咽頭炎であったが、これらの発現頻度が Q2W 群に比べ QW 群で高かった要因として、被験者数が Q2W 群（192 例）に比べ QW 群（60 例）で少なかったことが考えられた。過敏症関連事象及び肝障害関連事象については、QW 群で発現頻度が高くなる傾向はみられなかった。

2.7.4.2.1.6 併合解析 3（健康被験者）

（1）比較的よくみられる有害事象（併合解析 3）

健康被験者を対象とした併合解析 3 における SOC 別及び PT 別の有害事象を表 2.7.4.2-22 に示した。

併合解析 3 における 390 例のうちの 274 例（70.3%）で何らかの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、「一般・全身障害および投与部位の状態」（196 例、

50.3%）、「神経系障害」（50 例、12.8%）、「感染症および寄生虫症」（45 例、11.5%）及び「胃腸障害」（39 例、10.0%）であった。

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。発現頻度が 1%以上であった有害事象は、下痢、口腔咽頭痛、筋肉痛、鼻閉、嘔吐、血尿、失神寸前の状態、ウイルス感染、筋骨格痛、発熱及び傾眠であった。

その他のすべての有害事象の発現頻度は 1%未満であった。

表 2.7.4.2-22　発現頻度が 2%以上の有害事象（併合解析 3）

SOC PT	併合解析 3（健康被験者） N = 390
有害事象発現例数	274 (70.3)
胃腸障害	39 (10.0)
腹痛	9 (2.3)
悪心	11 (2.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	196 (50.3)
注射部位紅斑	17 (4.4)
注射部位硬結	15 (3.8)
注射部位疼痛	172 (44.1)
感染症および寄生虫症	45 (11.5)
上咽頭炎	10 (2.6)
上気道感染	10 (2.6)
臨床検査	15 (3.8)
体重増加	13 (3.3)
筋骨格系および結合組織障害	31 (7.9)
背部痛	9 (2.3)
四肢痛	8 (2.1)
神経系障害	50 (12.8)
頭痛	32 (8.2)
浮動性めまい	8 (2.1)

Source：ISS（Phase 1）（5.3.5.3-2）Table 2.3.1.1 から引用
数字は例数、( ) 内は%
MedDRA/J ver. 21.0

1）程度別の有害事象（併合解析 3）

併合解析 3 において発現頻度が 2%以上であった有害事象の程度別の結果を表 2.7.4.2-23 に示した。有害事象の程度は、大部分が軽度（234 例、60.0%）又は中等度（38 例、9.7%）であった。高度の有害事象が 2 例にみられた。高度 2 例のうちの 1 例に治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された肺炎がみられ、他の 1 例に治験薬との因果関係が「関連なし」と判断された腓骨骨折及び脛骨骨折がみられた。

表 2.7.4.2-23　発現頻度が 2%以上の有害事象－程度別（併合解析 3）

SOC PT	併合解析 3（健康被験者） N = 390			
	全体	軽度	中等度	高度
有害事象発現例数	274 (70.3)	234 (60.0)	38 (9.7)	2 (0.5)
胃腸障害	39 (10.0)	35 (9.0)	4 (1.0)	0
腹痛	9 (2.3)	8 (2.1)	1 (0.3)	0
悪心	11 (2.8)	11 (2.8)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	196 (50.3)	191 (49.0)	5 (1.3)	0
注射部位紅斑	17 (4.4)	17 (4.4)	0	0
注射部位硬結	15 (3.8)	15 (3.8)	0	0
注射部位疼痛	172 (44.1)	170 (43.6)	2 (0.5)	0
感染症および寄生虫症	45 (11.5)	28 (7.2)	16 (4.1)	1 (0.3)
上咽頭炎	10 (2.6)	4 (1.0)	6 (1.5)	0
上気道感染	10 (2.6)	10 (2.6)	0	0
臨床検査	15 (3.8)	15 (3.8)	0	0
体重増加	13 (3.3)	13 (3.3)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	31 (7.9)	26 (6.7)	5 (1.3)	0
背部痛	9 (2.3)	7 (1.8)	2 (0.5)	0
四肢痛	8 (2.1)	7 (1.8)	1 (0.3)	0
神経系障害	50 (12.8)	38 (9.7)	12 (3.1)	0
頭痛	32 (8.2)	25 (6.4)	7 (1.8)	0
浮動性めまい	8 (2.1)	7 (1.8)	1 (0.3)	0

Source：ISS（Phase 1）（5.3.5.3-2）Table 2.3.4.1 から引用
数字は例数、( ) 内は%
MedDRA/J ver. 21.0

2）比較的よくみられる治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象（併合解析 3）

併合解析 3 における治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象の PT 別の結果を表 2.7.4.2-23 に示した。

治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象は 131 例（33.6%）にみられた（表 2.7.4.2-24）。発現頻度が 1%以上であった治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象は、注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位硬結、頭痛、悪心、上気道感染及び浮動性めまいであった。

2 例以上（1%未満）に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、鼻炎、上咽頭炎、口腔咽頭痛、蜂巣炎、紅斑、筋骨格痛、四肢痛及び失神寸前の状態であった。その他の有害事象はいずれも 2 例以下（1%未満）であった。

表 2.7.4.2-24　発現頻度が 1%以上の治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象（併合解析 3）

SOC PT	併合解析 3（健康被験者） N = 390
治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象発現例数	131 (33.6)
胃腸障害	12 (3.1)
悪心	6 (1.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	93 (23.8)
注射部位紅斑	17 (4.4)
注射部位硬結	14 (3.6)
注射部位疼痛	73 (18.7)
感染症および寄生虫症	14 (3.6)
上気道感染	6 (1.5)
神経系障害	20 (5.1)
頭痛	12 (3.1)
浮動性めまい	5 (1.3)

Source：ISS（Phase 1）（5.3.5.3-2）Table 2.3.2.1 から引用
数字は例数、( ) 内は%
MedDRA/J ver. 21.0

（2）死亡（併合解析 3）

併合解析 3 において、死亡例はみられなかった。

（3）その他の重篤な有害事象（併合解析 3）

併合解析 3 における重篤な有害事象を ISS（Phase 1）（5.3.5.3-2）Table 2.3.6.1 に示した。

重篤な有害事象は 3 例（0.8%）にみられた。内訳は、腓骨骨折及び脛骨骨折の 1 例、並びに腹痛及び肺炎各 1 例であった。各被験者の個別報告は、それぞれ VedolizumabSC-1017 CSR（5.3.1.2-2）Section 15.3.3.1、VedolizumabSC-1022 CSR（5.3.1.2-5）Section 15.3.3.1 及び VedolizumabSC-1021 CSR（5.3.1.2-4）Section 15.3.3.1 に示した。

治験担当医師により治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された重篤な有害事象は肺炎のみであった。

（4）その他の重要な有害事象（併合解析 3）

併合解析 3 における治験薬の投与中止に至った有害事象を ISS（Phase 1）（5.3.5.3-2）Table 2.3.5.1 に示した。また、治験薬の投与中止に至った治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象を ISS（Phase 1）（5.3.5.3-2）Table 2.3.5.2 に示した。

併合解析 3 で治験薬の投与中止に至った有害事象はみられなかった。

（5）器官別又は症候群別有害事象の解析（併合解析 3）

併合解析 3 における有害事象は 274 例（70.3%）にみられ、発現頻度が高かった有害事象の SOC は、「一般・全身障害および投与部位の状態」（196 例、50.3%）、「神経系障害」（50 例、12.8%）、「感染症および寄生虫症」（45 例、11.5%）及び「胃腸障害」（39 例、10.0%）であった〔ISS（Phase 1）（5.3.5.3-2）Table 2.3.1.1〕。

有害事象の程度は、軽度が 234 例（60.0%）、中等度が 38 例（9.7%）及び高度が 2 例（0.5%）であった。高度の 2 例のうちの 1 例にみられた有害事象は SOC が「感染症および寄生虫症」

の肺炎であり、他の 1 例は「傷害、中毒および処置合併症」の腓骨骨折及び脛骨骨折であった。有害事象の大部分（143 例、36.7%）は、治験薬との因果関係が「関連なし」であったが、131 例（33.6%）にみられた有害事象は治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された。

有害事象は治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象の程度は、大部分が軽度であり、SOC が「一般・全身障害および投与部位の状態」（93 例、23.8%）の有害事象がよくみられた。そのうち、発現頻度が最も高かった有害事象は HLT の注射部位反応（88 例、22.6%）であった。

併合解析 3 では、治験薬の投与中止に至った又は重篤な有害事象はみられなかった。

（6）特に注目すべき有害事象（併合解析 3）

特に注目すべき有害事象の解析結果を ISS（Phase 1）（5.3.5.3-2）Table 2.3.7 に示した。

1）感染症関連事象（併合解析 3）

併合解析 3 では、45 例（11.5%）に感染症関連事象がみられた〔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（10 例、2.6%）、上気道感染（10 例、2.6%）及びウイルス感染（5 例、1.3%）であった。

発現頻度が 1%未満であった感染症関連事象は、細菌性外陰腟炎、蜂巣炎、クラミジア感染、結膜炎、憩室炎、耳感染、精巣上体炎、胃腸炎、帯状疱疹、麦粒腫、口腔ヘルペス、外耳炎、咽頭炎、レンサ球菌性咽頭炎、肺炎、気道感染、鼻炎、尿路感染、腟感染及び外陰部腟カンジダ症であった。

上気道感染（6 例、1.5%）、鼻炎（3 例、0.8%）、上咽頭炎及び蜂巣炎（各 2 例、0.5%）並びに外陰部腟カンジダ症、腟感染、肺炎及び尿路感染（各 1 例、0.3%）は、治験担当医師により治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された。

1 例の肺炎は高度かつ重篤であったが、その他の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。

治験薬の投与中止に至った感染症関連事象はみられなかった。

2）悪性腫瘍関連事象（併合解析 3）

併合解析 3 では、悪性腫瘍関連事象はみられなかった〔ISS（Phase 1）（5.3.5.3-2）Table 2.3.7.1〕。

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（併合解析 3）

併合解析 3 では、15 例（3.8%）に過敏症関連事象がみられた〔ISS（Phase 1）（5.3.5.3-2）Table 2.3.7.4〕。すべての過敏症関連事象の発現頻度は 1%未満であった。結膜炎、接触皮膚炎及び紅斑が各 2 例（0.5%）にみられた。その他の過敏症関連事象は、湿疹、眼瞼浮腫、潮紅、そう痒症、全身性そう痒症、斑状皮疹、そう痒性皮疹、アレルギー性鼻炎、季節性アレルギー及びくしゃみが各 1 例（0.3%）にみられた。

過敏症関連事象の程度は、大部分が軽度又は中等度であり、高度の有害事象はみられなかった。過敏症関連の重篤な有害事象又は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 注射部位反応関連事象（併合解析 3）

併合解析 3 では、注射部位反応関連事象が 185 例（47.4%）にみられた（表 2.7.4.2-25）。そのうち、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（172 例、44.1%）、注射部位紅斑（17 例、4.4%）及び注射部位硬結（15 例、3.8%）であった。

当該併合解析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を行った。大部分の疼痛関連有害事象は腹部、腕部及び大腿部の注射部位に発現した。これらの疼痛関連有害事象の大部分は、程度が軽度であり、注射直後に関連症状を伴わずに発現し、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。いずれの有害事象も処置なしで回復した。

注射部位反応関連で、程度が高度の有害事象、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。

表 2.7.4.2-25　注射部位反応関連事象（併合解析 3）

PT	併合解析 3（健康被験者） N = 390
注射部位反応関連事象発現例数	185 (47.4)
注射部位疼痛	172 (44.1)
注射部位紅斑	17 (4.4)
注射部位硬結	15 (3.8)
注射部位知覚異常	1 (0.3)
注射部位反応	1 (0.3)
注射部位そう痒感	1 (0.3)

Source：ISS（Phase 1）（5.3.5.3-2）Table 2.3.7.5 から引用
数字は例数、( ) 内は%
MedDRA/J ver. 21.0

4）肝障害関連事象（併合解析 3）

肝障害関連事象の定義は表 2.7.4.1-4 に示した。

併合解析 3 では、1 例（0.3%）に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〔ISS（Phase 1）（5.3.5.3-2）Table 2.3.7.3〕、本事象は、程度は軽度、非重篤、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。Hy's Law の基準に合致した被験者はみられなかった。

5）PML 関連事象（併合解析 3）

併合解析 3 において PML 関連事象はみられなかった。

（7）要約（併合解析 3）

併合解析 3 は、健康被験者を対象とした本剤の単回投与試験の併合解析であった。

併合解析 3 における有害事象の発現頻度は 70.3%であり、最も発現頻度が高かった有害事象の SOC は、「一般・全身障害および投与部位の状態」（50.3%）であった。そのうち、最も発現頻度が高かった有害事象の HLT は「注射部位反応」（47.4%）であり、PT 別では注射部位疼痛（44.1%）であった。当該併合解析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を行った。大部分の疼痛関連有害事象は腹部、腕部及び大腿部の注射部位に発現した。これらの疼痛関連有害事象の程度は、大部分が軽度であり、関連症状を伴わずに

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。いずれの事象も処置なしで回復した。当該併合解析でみられた注射部位疼痛の高い発現頻度は、他試験で行ったような自発的に報告された疼痛関連有害事象を記録するのではなく、注射部位疼痛を具体的に評価した治験デザインによる可能性があった。

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（各 10 例、2.6%）及びウイルス感染（5 例、1.3%）であった。

重篤な有害事象は 3 例（0.8%）にみられた。内訳は、腓骨骨折及び脛骨骨折の 1 例、並びに腹痛及び肺炎各 1 例であった。

特に注目すべき有害事象に該当する肝障害関連事象は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加のみであり、程度は軽度、非重篤、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。Hy's Law の基準に合致した被験者はみられなかった。悪性腫瘍関連事象、PML 関連事象又は死亡に至った有害事象もみられなかった。

2.7.4.2.1.7 全体的な結果の要約

（1）比較的よくみられる有害事象

SC-3027 試験の本剤群で発現頻度が 5%以上であった有害事象は、潰瘍性大腸炎、上咽頭炎、上気道感染、貧血、関節痛及び頭痛であった。

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（42 例、13.9%）、上咽頭炎（31 例、10.2%）、上気道感染（21 例、6.9%）及び貧血（20 例、6.6%）であった。注射部位反応（10 例、3.3%）及び注射部位紅斑は（8 例、2.6%）にみられた。

併合解析 2 で発現頻度が高かった有害事象は、上咽頭炎（45 例、7.3%）、潰瘍性大腸炎（42 例、6.9%）、上気道感染（37 例、6.0%）、関節痛及びクローン病（各 28 例、4.6%）であった。注射部位反応は（12 例、2.0%）にみられた。

全体の結果を通して、本剤投与時に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、C13008 試験で MLN0002 IV 製剤を Q4W 投与したときの結果と類似していた。

1）比較的よくみられる治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象

SC-3027 試験の本剤群で発現頻度が高かった治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象は、潰瘍性大腸炎、注射部位反応及び頭痛であった。

SC-3027 試験の本剤群でみられた治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象の発現頻度は 26.4%であった。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。治験薬との因果関係が「関連あり」である潰瘍性大腸炎の発現頻度は 5%以上であった。

併合解析 1 及び併合解析 2 における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それぞれ 25.4%及び 19.6%であった。これらの併合解析において発現頻度が高かった有害事象は、治験の対象疾患である潰瘍性大腸炎及びクローン病、並びに注射部位反応、注射部位紅斑、関節痛、頭痛であった。

SC-3027 試験の本剤群又は C13006 試験及び C13008 試験における MLN0002 IV 製剤投与時にみられた治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象について比較すると、両製剤で同様の傾向であった。

（2）死亡

死亡例は、SC-3030 試験期間中に肺塞栓症の 1 例が報告された。当該被験者の個別報告を 2.7.4.2.1.3（2）及び MLN0002SC-3030 CSR（5.3.5.2-1）Section 15.3.3.1 に示した。

（3）その他の重篤な有害事象

SC-3027 試験、併合解析 1、及び併合解析 2 における重篤な有害事象のプロファイルは一貫していた。よくみられた重篤な有害事象は、原疾患である潰瘍性大腸炎及びクローン病、並びに貧血であった。

（4）その他の重要な有害事象

SC-3027 試験の導入期及び維持期を通じた安全性データの解析対象集団において、治験薬の投与中止に至った有害事象は 12 例（5.6%）にみられ、その多くは潰瘍性大腸炎であった。

併合解析 1 では、治験薬の投与中止に至った有害事象が 11 例（3.6%）にみられた。そのうち、発現頻度が高かったものは、潰瘍性大腸炎（7 例）及び貧血（2 例）であった。

併合解析 2 では、治験薬の投与中止に至った有害事象が 17 例（2.8%）にみられた。その大部分は潰瘍性大腸炎及びクローン病であり、貧血の 2 例もまた投与中止に至った。

併合解析 3 では、治験薬の投与中止に至った有害事象はみられなかった。

（5）特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象について以下に要約した。

1）感染症関連事象

SC-3027 試験の本剤群における感染症関連事象の発現頻度は 36.8%であった。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った。

併合解析 1 では、感染症関連事象が 105 例（34.7%）にみられた。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った。その他にインフルエンザ、胃腸炎、気管支炎及び咽頭炎もみられたが発現頻度は低かった。

併合解析 2 では、感染症関連事象が 189 例（30.8%）にみられた。発現頻度が高かった感染症関連事象は、上咽頭炎、上気道感染、気管支炎及びインフルエンザであった。

併合解析 3 では、感染症関連事象が 45 例（11.5%）にみられた。そのうち、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った。

2）悪性腫瘍関連事象

2019 年 8 月までに得られたデータでは、全体的に悪性腫瘍の発現は少なかった。しかしながら、本剤の長期曝露データは限られており、本剤と悪性腫瘍の関連性の適切な評価は困難であった。

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

SC-3027 試験、併合解析 1、併合解析 2 及び併合解析 3 でみられた過敏症関連事象の程度はすべて軽度又は中等度であり、非重篤であった。治験薬の投与中止に至った有害事象はみられなかった。また、アナフィラキシー又は高度のアレルギー反応を発現した被験者はいなかった。SC 製剤で報告された過敏症関連事象は、MLN0002 IV 製剤の既知の安全性プロファイルに一致していた。

② 注射部位反応関連事象

SC-3027 試験の本剤群でみられた注射部位反応関連事象の発現頻度は 11 例（10.4%）であり、その内訳は、注射部位反応、注射部位発疹、注射部位腫脹、注射部位内出血、注射部位紅斑、注射部位血腫等であった。

投与経路の違いと一致して、注射部位反応関連事象の発現頻度は、SC-3027 試験の IV 群（1.9%）に比べ、本剤群（10.4%）で高かった。大部分の有害事象の程度は軽度で治験薬との因果関係が「関連あり」と判断されたが、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なく、いずれも転帰は回復であった。

併合解析 1 における注射部位反応関連事象の発現頻度は 7.6%であり、その内訳は、注射部位反応、注射部位紅斑、注射部位腫脹等であった。

併合解析 2 における注射部位反応関連事象の発現頻度は 4.7%であり、よくみられた有害事象は注射部位反応及び注射部位紅斑であった。

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%であり、よくみられた事象は注射部位疼痛、注射部位紅斑及び注射部位硬結であった。有害事象の程度はいずれも軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止に至った有害事象はみられなかった。

健康被験者を対象とした試験の併合である併合解析 3 で注射部位反応関連事象の発現頻度が高かったのは、第 1 相試験の実施施設では被験者が詳細に観察され、安全性に関する記録が詳細に行われたことによると考えられた。

4）肝障害関連事象

SC-3027 試験又は併合解析における肝機能異常の発現頻度は 2%未満であった。肝障害関連事象で治験薬の投与中止に至った有害事象は SC-3027 試験の本剤群 1 例（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）にみられた。これらの有害事象の程度は高度と判断された。重篤な有害事象及び Hy's Law の基準に合致した被験者はみられなかった。

5）PML 関連事象

SC-3027 試験、SC-3030 試験、SC-3031 試験（盲検下データ）又は第 1 相試験のいずれにおいても PML 関連事象はみられなかった。

これらの結果より、SC-3027 試験、併合解析 1、併合解析 2 及び SC-3031 試験（盲検下データ）の潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者における本剤の特に注目すべき有害事象の発

現頻度は MLN0002 IV 製剤 Q8W 参照群で一致していた。SC-3027 試験の本剤の安全性と、620 例のうちの 498 例に MLN0002 IV 製剤を Q4W 投与した 12 ヵ月の治験期間である C13006 試験の安全性と、併合解析 2 及び長期で MLN0002 IV 製剤の Q4W 投与した C13008 試験の安全性を比較したとき、投与経路と期間の違いを考慮すると、有害事象の傾向と発現頻度が類似していた。投与の違いと同様に、注射部位反応関連事象の発現頻度は、MLN0002 IV 製剤投与時に比べ本剤投与時で高頻度であった。これらの有害事象はすべて軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止に至った有害事象はなく、いずれも医学的な処置により転帰は回復であった。安全性の包括的な解析に基づいて、本剤の忍容性は良好であり、MLN0002 IV 製剤と同様の安全性プロファイルを有すると考えられた。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象等の個別報告は、2.7.6 及び第 5 部の個々の CSR に記載した。

2.7.4.2.3 有害事象（日本人部分集団）

2.7.4.2.3.1 国際共同第 3 相試験（SC-3027 試験）

（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）

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すべての有害事象を表 2.7.4.2-26 に示した。

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。

日本人部分集団で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。

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）、「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。

表 2.7.4.2-26　すべての有害事象（SC-3027 試験日本人部分集団）

SOC PT	プラセボ N = 10	MLN0002 SC 108 mg N = 10	MLN0002 IV 300 mg N = 2	合計 N = 22
有害事象発現例数	10 (100.0)	9 (90.0)	2 (100.0)	21 (95.5)
血液およびリンパ系障害	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (50.0)	3 (13.6)
鉄欠乏性貧血	1 (10.0)	1 (10.0)	0	2 (9.1)
貧血	0	0	1 (50.0)	1 (4.5)
眼障害	0	0	2 (100.0)	2 (9.1)
白内障	0	0	1 (50.0)	1 (4.5)
結膜充血	0	0	1 (50.0)	1 (4.5)
胃腸障害	4 (40.0)	2 (20.0)	1 (50.0)	7 (31.8)
潰瘍性大腸炎	2 (20.0)	0	1 (50.0)	3 (13.6)
腹痛	1 (10.0)	1 (10.0)	0	2 (9.1)
痔核	2 (20.0)	1 (10.0)	0	3 (13.6)
嘔吐	1 (10.0)	0	0	1 (4.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	3 (30.0)	1 (50.0)	4 (18.2)
発熱	0	0	1 (50.0)	1 (4.5)
注射部位反応	0	2 (20.0)	0	2 (9.1)
末梢性浮腫	0	1 (10.0)	0	1 (4.5)
肝胆道系障害	0	0	1 (50.0)	1 (4.5)
肝機能異常	0	0	1 (50.0)	1 (4.5)
感染症および寄生虫症	4 (40.0)	8 (80.0)	1 (50.0)	13 (59.1)
アデノウイルス結膜炎	0	1 (10.0)	0	1 (4.5)
歯周炎	0	1 (10.0)	0	1 (4.5)
口腔ヘルペス	0	1 (10.0)	0	1 (4.5)
インフルエンザ	0	2 (20.0)	0	2 (9.1)
肺炎	0	1 (10.0)	0	1 (4.5)
爪囲炎	0	1 (10.0)	0	1 (4.5)
上咽頭炎	4 (40.0)	4 (40.0)	1 (50.0)	9 (40.9)
扁桃炎	0	1 (10.0)	0	1 (4.5)
傷害、中毒および処置合併症	1 (10.0)	3 (30.0)	0	4 (18.2)
節足動物刺傷	0	1 (10.0)	0	1 (4.5)
創傷	0	1 (10.0)	0	1 (4.5)
歯牙破折	0	1 (10.0)	0	1 (4.5)
肋骨骨折	1 (10.0)	0	0	1 (4.5)
臨床検査	0	1 (10.0)	0	1 (4.5)
便中カルプロテクチン増加	0	1 (10.0)	0	1 (4.5)
代謝および栄養障害	1 (10.0)	0	0	1 (4.5)
アルコール不耐性	1 (10.0)	0	0	1 (4.5)
筋骨格系および結合組織障害	1 (10.0)	2 (20.0)	0	3 (13.6)
関節痛	0	1 (10.0)	0	1 (4.5)
背部痛	1 (10.0)	1 (10.0)	0	2 (9.1)
神経系障害	3 (30.0)	0	0	3 (13.6)
頭痛	3 (30.0)	0	0	3 (13.6)
精神障害	0	1 (10.0)	0	1 (4.5)
歯ぎしり	0	1 (10.0)	0	1 (4.5)
腎および尿路障害	1 (10.0)	0	0	1 (4.5)
蛋白尿	1 (10.0)	0	0	1 (4.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (10.0)	3 (30.0)	0	4 (18.2)
咳嗽	1 (10.0)	0	0	1 (4.5)
鼻出血	0	1 (10.0)	0	1 (4.5)
くしゃみ	0	1 (10.0)	0	1 (4.5)
上気道の炎症	0	1 (10.0)	0	1 (4.5)

表 2.7.4.2-26　すべての有害事象（SC-3027 試験日本人部分集団）（続き）

SOC PT	プラセボ N = 10	MLN0002 SC 108 mg N = 10	MLN0002 IV 300 mg N = 2	合計 N = 22
皮膚および皮下組織障害	1 (10.0)	5 (50.0)	1 (50.0)	7 (31.8)
汗疹	1 (10.0)	0	0	1 (4.5)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (10.0)	0	1 (4.5)
アトピー性皮膚炎	0	0	1 (50.0)	1 (4.5)
湿疹	0	1 (10.0)	0	1 (4.5)
皮脂欠乏性湿疹	0	1 (10.0)	0	1 (4.5)
痒疹	0	1 (10.0)	0	1 (4.5)
脂漏性皮膚炎	0	1 (10.0)	0	1 (4.5)
そう痒性皮疹	0	1 (10.0)	0	1 (4.5)
膿疱性乾癬	0	0	1 (50.0)	1 (4.5)
血管障害	0	1 (10.0)	0	1 (4.5)
潮紅	0	1 (10.0)	0	1 (4.5)

Source：MLN0002SC-3027 日本人部分集団解析（5.3.5.4-1）Table 15.3.1.2.1J から引用
数字は例数、( ) 内は%
MedDRA/J ver. 21.0

1）程度別の有害事象

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〔MLN0002SC-3027 日本人部分集団解析（5.3.5.4-1）Table 15.3.1.11J〕。

2）比較的よくみられる治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象

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との因果関係が「関連あり」である有害事象を表 2.7.4.2-27 に示した。

日本人部分集団において、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　治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象
（SC-3027 試験日本人部分集団）

SOC PT	プラセボ N = 10	MLN0002 SC 108 mg N = 10	MLN0002 IV 300 mg N = 2	合計 N = 22
治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象発現例数	4 (40.0)	3 (30.0)	1 (50.0)	8 (36.4)
胃腸障害	0	0	1 (50.0)	1 (4.5)
潰瘍性大腸炎	0	0	1 (50.0)	1 (4.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (20.0)	0	2 (9.1)
注射部位反応	0	2 (20.0)	0	2 (9.1)
感染症および寄生虫症	3 (30.0)	0	0	3 (13.6)
上咽頭炎	3 (30.0)	0	0	3 (13.6)
臨床検査	0	1 (10.0)	0	1 (4.5)
便中カルプロテクチン増加	0	1 (10.0)	0	1 (4.5)
神経系障害	2 (20.0)	0	0	2 (9.1)
頭痛	2 (20.0)	0	0	2 (9.1)

Source：MLN0002SC-3027 日本人部分集団解析（5.3.5.4-1）Table 15.3.1.5J から引用
数字は例数、( ) 内は%
MedDRA/J ver. 21.0

（2）死亡（SC-3027 試験日本人部分集団）

死亡例はみられなかった。

（3）その他の重篤な有害事象（SC-3027 試験日本人部分集団）

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重篤な有害事象を表 2.7.4.2-28 に示した。

日本人部分集団において、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。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〔MLN0002SC-3027 日本人部分集団解析（5.3.5.4-1）Table 15.3.1.10J〕。

なお、治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象の個別の詳細は表 2.7.6.7-37 に示した。

表 2.7.4.2-28　重篤な有害事象（SC-3027 試験日本人部分集団）

SOC PT	プラセボ N = 10	MLN0002 SC 108 mg N = 10	MLN0002 IV 300 mg N = 2	合計 N = 22
重篤な有害事象発現例数	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (50.0)	3 (13.6)
胃腸障害	1 (10.0)	0	1 (50.0)	2 (9.1)
潰瘍性大腸炎	1 (10.0)	0	1 (50.0)	2 (9.1)
感染症および寄生虫症	0	1 (10.0)	0	1 (4.5)
扁桃炎	0	1 (10.0)	0	1 (4.5)

Source：MLN0002SC-3027 日本人部分集団解析（5.3.5.4-1）Table 15.3.1.7.1J から引用
数字は例数、( ) 内は%
MedDRA/J ver. 21.0

（4）その他の重要な有害事象（SC-3027 試験日本人部分集団）

1）治験薬の投与中止に至った有害事象

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。〔MLN0002SC-3027 日本人部分集団解析（5.3.5.4-1）Table 15.3.1.6.1J〕。

2）特に注目すべき有害事象

① 感染症関連事象

感染症関連事象は、SOC が「感染症および寄生虫症」の有害事象と定義した（表 2.7.4.1-4）。

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〔MLN0002SC-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。

日本人部分集団において、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〔MLN0002SC-3027 日本人部分集団解析（5.3.5.4-1）Table 15.3.1.14.2J〕。

日本人部分集団において、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。

② 悪性腫瘍関連事象

悪性腫瘍関連事象は、SOC が「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」の有害事象と定義した（表 2.7.4.1-4）。

日本人部分集団では、悪性腫瘍関連事象はみられなかった〔MLN0002SC-3027 日本人部分集団解析（5.3.5.4-1）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）

a. 過敏症関連事象

過敏症関連事象は、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と定義した（表 2.7.4.1-4）。

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〔MLN0002SC-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。

過敏症関連事象のうち、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。

b. 注射部位反応関連事象

注射部位反応関連事象は、HLT が「注射部位反応」である有害事象と定義した（表 2.7.4.1-4）。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〔MLN0002SC-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。

注射部位反応関連事象のうち、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、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と定義した（表 2.7.4.1-4）。

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〔MLN0002SC-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。

肝障害関連事象のうち、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。

⑤ PML 関連事象

PML 関連事象は、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と定義した（表 2.7.4.1-4）。

PML 関連事象はみられなかった〔MLN0002SC-3027 日本人部分集団解析（5.3.5.4-1）Table 15.3.1.13.6J〕。

2.7.4.2.3.2 国際共同第 3b 相試験（SC-3030 試験）

（1）比較的よくみられる有害事象（SC-3030 試験日本人潰瘍性大腸炎患者）

SC-3030 試験の日本人潰瘍性大腸炎患者でみられたすべての有害事象を表 2.7.4.2-29 に示した。

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。

表 2.7.4.2-29　すべての有害事象（SC-3030 試験日本人潰瘍性大腸炎患者）

SOC PT	日本人潰瘍性大腸炎患者 N = 41
有害事象発現例数	30 (73.2)
血液およびリンパ系障害	5 (12.2)
鉄欠乏性貧血	1 (2.4)
貧血	2 (4.9)
好酸球増加症	1 (2.4)
白血球減少症	1 (2.4)
リンパ球減少症	1 (2.4)
心臓障害	2 (4.9)
上室性頻脈	2 (4.9)
耳および迷路障害	1 (2.4)
耳管機能障害	1 (2.4)
内分泌障害	1 (2.4)
ステロイド離脱症候群	1 (2.4)
眼障害	4 (9.8)
アレルギー性結膜炎	1 (2.4)
虹彩毛様体炎	1 (2.4)
眼乾燥	2 (4.9)
黄斑浮腫	1 (2.4)
胃腸障害	12 (29.3)
大腸ポリープ	1 (2.4)
潰瘍性大腸炎	3 (7.3)
齲歯	2 (4.9)
下痢	2 (4.9)
上腹部痛	1 (2.4)
腹部不快感	1 (2.4)
痔核	2 (4.9)
痔出血	1 (2.4)
口内炎	2 (4.9)
アフタ性潰瘍	1 (2.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (7.3)
注射部位反応	3 (7.3)
免疫系障害	1 (2.4)
季節性アレルギー	1 (2.4)
感染症および寄生虫症	22 (53.7)
肛門膿瘍	1 (2.4)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (2.4)
口角口唇炎	2 (4.9)
歯肉炎	1 (2.4)
歯周炎	1 (2.4)
帯状疱疹	2 (4.9)
口腔ヘルペス	2 (4.9)
蓄膿	1 (2.4)
インフルエンザ	3 (7.3)
サルモネラ症	1 (2.4)
トリコフィトン感染症	1 (2.4)
上咽頭炎	10 (24.4)
上気道感染	2 (4.9)
副鼻腔炎	1 (2.4)
臨床検査	2 (4.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.4)
白血球数減少	1 (2.4)
代謝および栄養障害	1 (2.4)
糖尿病	1 (2.4)
高脂血症	1 (2.4)

表 2.7.4.2-29　すべての有害事象（SC-3030 試験日本人潰瘍性大腸炎患者）（続き）

SOC PT	日本人潰瘍性大腸炎患者 N = 41
筋骨格系および結合組織障害	5 (12.2)
関節痛	1 (2.4)
筋肉痛	1 (2.4)
背部痛	1 (2.4)
四肢不快感	1 (2.4)
頚部痛	1 (2.4)
神経系障害	2 (4.9)
浮動性めまい	1 (2.4)
ヘルペス後神経痛	1 (2.4)
精神障害	1 (2.4)
不眠症	1 (2.4)
腎および尿路障害	1 (2.4)
急速進行性糸球体腎炎	1 (2.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (7.3)
アレルギー性咳嗽	1 (2.4)
アレルギー性鼻炎	1 (2.4)
口腔咽頭痛	1 (2.4)
皮膚および皮下組織障害	6 (14.6)
皮膚硬結	1 (2.4)
湿疹	1 (2.4)
そう痒症	2 (4.9)
乾癬様皮膚炎	1 (2.4)
発疹	1 (2.4)
紅斑性皮疹	1 (2.4)
斑状皮疹	1 (2.4)
血管障害	3 (7.3)
高血圧	3 (7.3)

Source：MLN0002SC-3030 日本人部分集団解析（5.3.5.4-2）Table 15.3.1.2.1J から引用
数字は例数、( ) 内は%
MedDRA/J ver. 21.0

1）程度別の有害事象（SC-3030 試験日本人潰瘍性大腸炎患者）

SC-3030 試験の日本人潰瘍性大腸炎患者でみられ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〔MLN0002SC-3030 日本人部分集団解析（5.3.5.4-2）Table 15.3.1.11J〕。

2）比較的よくみられる治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象（SC-3030 試験日本人潰瘍性大腸炎患者）

SC-3030 試験の日本人潰瘍性大腸炎患者でみられた治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象を表 2.7.4.2-30 に示した。

日本人潰瘍性大腸炎患者において、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（9.8%）及び注射部位反応 3 例（7.3%）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　治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象
（SC-3030 試験日本人潰瘍性大腸炎患者）

SOC PT	日本人潰瘍性大腸炎患者 N = 41
治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象発現例数	11 (26.8)
眼障害	1 (2.4)
眼乾燥	1 (2.4)
胃腸障害	2 (4.9)
アフタ性潰瘍	1 (2.4)
口内炎	1 (2.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (7.3)
注射部位反応	3 (7.3)
感染症および寄生虫症	6 (14.6)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (2.4)
口角口唇炎	1 (2.4)
歯周炎	1 (2.4)
帯状疱疹	1 (2.4)
口腔ヘルペス	1 (2.4)
上咽頭炎	4 (9.8)
臨床検査	1 (2.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.4)
神経系障害	2 (4.9)
浮動性めまい	1 (2.4)
ヘルペス後神経痛	1 (2.4)
皮膚および皮下組織障害	2 (4.9)
そう痒症	1 (2.4)
紅斑性皮疹	1 (2.4)
斑状皮疹	1 (2.4)
血管障害	1 (2.4)
高血圧	1 (2.4)

Source：MLN0002SC-3030 日本人部分集団解析（5.3.5.4-2）Table 15.3.1.5J から引用
数字は例数、( ) 内は%
MedDRA/J ver. 21.0

（2）死亡（SC-3030 試験日本人潰瘍性大腸炎患者）

SC-3030 試験の日本人潰瘍性大腸炎患者では、死亡例はみられなかった。

（3）その他の重篤な有害事象（SC-3030 試験日本人潰瘍性大腸炎患者）

SC-3030 試験の日本人潰瘍性大腸炎患者でみられた重篤な有害事象を表 2.7.4.2-31 に示した。

日本人潰瘍性大腸炎患者でみられ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 例であった。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。なお、これらの被験者の個別報告は MLN0002SC-3030 CSR（5.3.5.2-1）Section 15.3.3.1 に示した。

表 2.7.4.2-31　重篤な有害事象（SC-3030 試験日本人潰瘍性大腸炎患者）

SOC PT	日本人潰瘍性大腸炎患者 N = 41
重篤な有害事象発現例数	4 (9.8)
胃腸障害	3 (7.3)
潰瘍性大腸炎	3 (7.3)
腎および尿路障害	1 (2.4)
急速進行性糸球体腎炎	1 (2.4)

Source：MLN0002SC-3030 日本人部分集団解析（5.3.5.4-2）Table 15.3.1.7.1J から引用
数字は例数、( ) 内は%
MedDRA/J ver. 21.0

（4）その他の重要な有害事象（SC-3030 試験日本人潰瘍性大腸炎患者）

1）治験薬の投与中止に至った有害事象

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〔MLN0002SC-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）特に注目すべき有害事象

① 感染症関連事象

感染症関連事象は、SOC が「感染症および寄生虫症」の有害事象と定義した（表 2.7.4.1-4）。

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〔MLN0002SC-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。

SC-3030 試験の日本人潰瘍性大腸炎患者において、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〔MLN0002SC-3030 日本人部分集団解析（5.3.5.4-2）Table 15.3.1.14.2J〕。

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、SOC が「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」の有害事象と定義した（表 2.7.4.1-4）。

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〔MLN0002SC-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）

a. 過敏症関連事象

過敏症関連事象は、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と定義した（表 2.7.4.1-4）。

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〔MLN0002SC-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が「関連あり」の有害事象は 3 例（7.3%）にみられた。内訳は、そう痒症及び紅斑性皮疹の 1 例、並びに口内炎及び斑状皮疹各 1 例であった〔MLN0002SC-3030 日本人部分集団解析（5.3.5.4-2）Table 15.3.1.14.4J〕。

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。また、アナフィラキシー又は高度のアレルギー反応を発現した被験者もいなかった。

b. 注射部位反応関連事象

注射部位反応関連事象は、HLT が「注射部位反応」である有害事象と定義した（表 2.7.4.1-4）。

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）〔MLN0002SC-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。

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。

④ 肝障害関連事象

肝障害関連事象は、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と定義した（表 2.7.4.1-4）。

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〔MLN0002SC-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 関連事象は、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と定義した（表 2.7.4.1-4）。

PML 関連事象はみられなかった〔MLN0002SC-3030 日本人部分集団解析（5.3.5.4-2）Table 15.3.1.13.5J〕。

（5）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。

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。

1）デバイス切替え前後 8 週間の有害事象

デバイス切替え前後 8 週間でみられたすべての有害事象を表 2.7.4.2-32 に示した。

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。また、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。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。

表 2.7.4.2-32　デバイス切替え前後 8 週間の有害事象（SAS_S-UC）
－20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの解析結果

	PFS+NSD（N=12）		PFS+AI（N=10）	
SOC PT	デバイス切替え前 8 週間 N=12	デバイス切替え後 8 週間 N=12	デバイス切替え前 8 週間 N=10	デバイス切替え後 8 週間 N=10
有害事象発現例数	2 (16.7)	2 (16.7)	3 (30.0)	2 (20.0)
血液およびリンパ系障害	1 (8.3)	0	0	1 (10.0)
好酸球増加症	-	-	0	1 (10.0)
白血球減少症	1 (8.3)	0	-	-
心臓障害	1 (8.3)	0	-	-
心室性期外収縮	1 (8.3)	0	-	-
胃腸障害	-	-	1 (10.0)	0
痔核	-	-	1 (10.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	-	-	1 (10.0)	0
疲労	-	-	1 (10.0)	0
免疫系障害	0	1 (8.3)	-	-
季節性アレルギー	0	1 (8.3)	-	-
感染症および寄生虫症	0	1 (8.3)	1 (10.0)	0
咽頭炎	0	1 (8.3)	-	-
結膜炎	-	-	1 (10.0)	0
インフルエンザ	-	-	1 (10.0)	0
上咽頭炎	-	-	1 (10.0)	0
皮膚および皮下組織障害	-	-	0	1 (10.0)
皮膚乾燥	-	-	0	1 (10.0)

Source：MLN0002SC-3030 CSR Addendum-2（5.3.5.2-3）Table 15 から引用
-：該当なし
SAS_S-UC：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
数字は例数、( ) 内は%
MedDRA/J ver. 22.0

2）デバイス切替え前後 16 週間の有害事象

デバイス切替え前後 16 週間でみられたすべての有害事象を表 2.7.4.2-33 に示した。

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。また、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、デバイス切替え後の 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。

表 2.7.4.2-33　デバイス切替え前後 16 週間の有害事象（SAS_S-UC）
－20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの解析結果

	PFS+NSD（N=12）		PFS+AI（N=10）	
SOC PT	デバイス切替え前 16 週間 N=12	デバイス切替え後 16 週間 N=12	デバイス切替え前 16 週間 N=10	デバイス切替え後 16 週間 N=10
有害事象発現例数	4 (33.3)	4 (33.3)	6 (60.0)	4 (40.0)
血液およびリンパ系障害	1 (8.3)	0	0	1 (10.0)
好酸球増加症	-	-	0	1 (10.0)
白血球減少症	1 (8.3)	0	-	-
心臓障害	1 (8.3)	0	-	-
心室性期外収縮	1 (8.3)	0	-	-
眼障害	1 (8.3)	0	-	-
白内障	1 (8.3)	0	-	-
胃腸障害	1 (8.3)	0	1 (10.0)	1 (10.0)
口内炎	1 (8.3)	0	-	-
潰瘍性大腸炎	-	-	0	1 (10.0)
痔核	-	-	1 (10.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	-	-	1 (10.0)	0
疲労	-	-	1 (10.0)	0
肝胆道系障害	-	-	1 (10.0)	0
胆石症	-	-	1 (10.0)	0
免疫系障害	0	1 (8.3)	-	-
季節性アレルギー	0	1 (8.3)	-	-
感染症および寄生虫症	0	2 (16.7)	3 (30.0)	1 (10.0)
肺炎	0	1 (8.3)	-	-
咽頭炎	0	1 (8.3)	-	-
結膜炎	-	-	1 (10.0)	0
口腔ヘルペス	-	-	1 (10.0)	0
インフルエンザ	-	-	1 (10.0)	0
上咽頭炎	-	-	2 (20.0)	1 (10.0)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (8.3)	-	-
筋肉痛	0	1 (8.3)	-	-
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 (10.0)
大腸腺腫	-	-	0	1 (10.0)
神経系障害	-	-	1 (10.0)	0
ヘルペス後神経痛	-	-	1 (10.0)	0
精神障害	-	-	0	1 (10.0)
不眠症	-	-	0	1 (10.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (8.3)	0	0	1 (10.0)
円形脱毛症	1 (8.3)	0	-	-
皮膚乾燥	-	-	0	1 (10.0)

Source：MLN0002SC-3030 CSR Addendum-2（5.3.5.2-3）Table 17 から引用
-：該当なし
SAS_S-UC：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
数字は例数、( ) 内は%
MedDRA/J ver. 22.0

以上、有害事象の発現頻度について、PFS+NSD 群及び PFS+AI 群のいずれも、デバイス切替え前後 8 週間及びデバイス切替え前後 16 週間で大きな違いはみられなかった。また、デバイス切替え後 8 週間及び 16 週間のデータからは、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。

2.7.4.2.3.3 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。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

SC-3027 試験、併合解析 1、併合解析 2 及び併合解析 3 について臨床検査値を評価した。血液学的検査及び血液生化学検査における異常値については、あらかじめ規定した定義に従い、基準値から著しく外れたもの（MAV）を集計した。この定義は SC-3027 試験及び SC-3030 試験の CSR に示しており、併合解析にも適用した。なお、MAV はそのすべてが臨床的に問題となる所見とは限らない。

2.7.4.3.1 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1.1 血液学的検査値のベースラインからの平均変化量

SC-3027 試験の安全性データの解析対象集団における血液学的検査のベースライン値及び各来院時の検査値のベースラインからの変化量（平均値）を、MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.3.4.1.3.1 及び Table 15.3.4.1.3.2 に示した。すべての検査項目について、いずれの評価時点も、ベースラインからの変化量（平均値）に投与群間で臨床的に大きな違いはなかった。

併合解析 1 では、血液学的検査の各検査項目の検査値及びベースラインからの変化量を ISS（Phase 3）（5.3.5.3-1）Table 3.1.3.1 及び Table 3.1.3.2 に示した。すべての検査項目について、あらかじめ定めたいずれの評価時点も、ベースラインからの変化量（平均値及び中央値）に臨床的に大きな違いはなく、経時的にみても臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

併合解析 2 では、血液学的検査の各検査項目の検査値及びベースラインからの変化量を ISS（Phase 3）（5.3.5.3-1）Table 3.2.3.1 及び Table 3.2.3.2 に、また、基準値から基準値外への変動を Table 3.2.5.1 及び Table 3.2.5.2 に示した。すべての検査項目について、あらかじめ定めたいずれの時点も、ベースラインからの変化量（平均値及び中央値）に臨床的に大きな違いはなく、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

SC-3031 試験では、MAV の評価により、臨床的に問題となる変化はなく、臨床的に問題となる傾向は認められなかった〔MLN0002SC-3031 中間解析（5.3.5.4-3）Table 15.3.4.1.6.1 及び Table 15.3.4.1.6.2〕。

併合解析 3 では、血液学的検査の各検査項目の検査値及びベースラインからの変化量を ISS（Phase 1）（5.3.5.3-2）Table 3.3.3.1 及び Table 3.3.3.2 に、また、基準値から基準値外への変

動を Table 3.3.5.1 及び Table 3.3.5.2 に示した。すべての検査項目について、あらかじめ定めたいずれの時点も、ベースラインからの変化量（平均値及び中央値）に臨床的に大きな違いはなく、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

全体的に、血液学的検査の評価を行ったいずれの試験及び併合解析においても、すべての検査項目で臨床的に問題となるベースラインからの変化はみられなかった。

2.7.4.3.1.2 血液生化学検査値のベースラインからの平均変化量

SC-3027 試験の安全性データの解析対象集団における血液生化学検査のベースライン値及び各来院時の検査値のベースラインからの変化量（平均値）を、MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.3.4.1.4.1 及び Table 15.3.4.1.4.3 に示した。すべての検査項目について、いずれの評価時点も、ベースラインからの変化量（平均値）に投与群間で臨床的に大きな違いはなかった。

併合解析 1 では、血液生化学検査の各検査項目の検査値及びベースラインからの変化量を ISS（Phase 3）（5.3.5.3-1）Table 3.1.4.1 及び Table 3.1.4.2 に、また、基準値から基準値外への変動を Table 3.1.6.1 及び Table 3.1.6.2 に示した。すべての検査項目について、あらかじめ定めたいずれの時点も、ベースラインからの変化量（平均値及び中央値）に臨床的に大きな違いはなく、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

併合解析 2 では、血液生化学検査の各検査項目の検査値及びベースラインからの変化量を ISS（Phase 3）（5.3.5.3-1）Table 3.1.4.1 及び Table 3.1.4.2 に、また、基準値から基準値外への変動を Table 3.2.6.1 及び Table 3.2.6.2 に示した。すべての検査項目について、あらかじめ定めたいずれの時点も、ベースラインからの変化量（平均値及び中央値）に臨床的に大きな違いはなく、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

SC-3031 試験は、盲検下の中間安全性データが得られているものの、血液生化学検査の検査値の解析は行っていない。

併合解析 3 では、血液生化学検査の各検査項目の検査値及びベースラインからの変化量を ISS（Phase 1）（5.3.5.3-2）Table 3.3.4.1 及び Table 3.3.4.2 に、また、基準値から基準値外への変動を Table 3.3.6.1 及び Table 3.3.6.2 に示した。すべての検査項目について、あらかじめ定めたいずれの時点も、ベースラインからの変化量（平均値及び中央値）に臨床的に大きな違いはなく、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

全体的に、血液生化学検査の評価を行ったいずれの試験及び併合解析においても、すべての検査項目で臨床的に問題となるベースラインからの変化はなく、臨床的に問題となる傾向も認められなかった。

2.7.4.3.1.3 血液学的検査及び血液生化学検査における MAV

（1）血液学的検査における MAV

MAV Criteria に合致する血液学的検査結果を、SC-3027 試験は MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.3.4.1.3.1 及び Table 15.3.4.1.3.2、併合解析 1 は ISS（Phase 3）（5.3.5.3-1）Table 3.1.1.1、併合解析 2 は ISS（Phase 3）（5.3.5.3-1）Table 3.2.1.1 に示した。

SC-3027 試験の本剤群の数例で、赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリットの低値が報告された。MAV Criteria に合致したヘモグロビン低値及びヘマトクリット低値の発現頻度は、

プラセボ群と本剤群及びIV群で同程度であった〔MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 12.s〕。貧血は炎症性腸疾患患者で最もよくみられる腸管外症状であることから、これらの検査値異常は原疾患である潰瘍性大腸炎又はクローン病によるものと考えられた。

SC-3027 試験、併合解析 1 及び併合解析 2 の本剤群の数例で、血小板数高値が報告されたが、それらの被験者で凝血系の異常に関連した有害事象はみられなかった。血小板数増加は、炎症又は原疾患による貧血に伴う反応と考えられた。

SC-3027 試験、併合解析 1 及び併合解析 2 の本剤群の数例で、白血球数高値が報告された。これらのほとんどは一過性のものであり、2～3 週間で正常に回復した。原疾患に伴う炎症又は感染が白血球数高値の原因と考えられた。併合解析 3 では MAV Criteria に合致する血液学的検査値異常はみられなかった。

（2）血液生化学検査における MAV

MAV Criteria に合致する血液生化学検査結果を、SC-3027 試験は MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.3.4.1.6.1、併合解析 1 は ISS（Phase 3）（5.3.5.3-1）Table 3.1.1.2、併合解析 2 は ISS（Phase 3）（5.3.5.3-1）Table 3.2.1.2、及び併合解析 3 は ISS（Phase 1）（5.3.5.3-2）Table 3.3.1.2 に示した。

クレアチンキナーゼ高値が数名の被験者で報告された。ほとんどは一過性のものであり、2～3 週間で正常に復した。本剤の投与量又は投与回数とクレアチンキナーゼ高値の発現時期又は発現パターンに相関性はなく、また、高値を示した被験者に、臨床的に問題となる症状や有害事象はみられなかったことから、この検査値増加は原疾患である炎症性腸疾患又は被験者のライフスタイルによるものと考えられた。

ALT、AST、GGT 又はビリルビンの高値等の肝機能検査値異常が数名の被験者で報告された。SC-3027 試験の本剤群で、ALT 及び AST がいずれも基準値上限の 3 倍超を示した被験者が 1 名、GGT が基準値上限の 3 倍超を示した被験者が 2 名みられた〔MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.3.4.1.6.1 参照〕。SC-3030 試験では、本剤群の 3 名で GGT が基準値上限の 3 倍超の肝機能異常がみられた〔MLN0002SC-3030 CSR（5.3.5.2-1）Table 15.3.4.1.6.1 参照〕。

SC-3027 試験、併合解析 1、併合解析 2 及び併合解析 3 のいずれの本剤群においても、Hy's Law の基準に合致した被験者はみられなかった。

MAV Criteria に合致したアルブミン、蛋白、グルコース、リン、クレアチニン及びカリウムの異常が数名の被験者でみられたが、いずれも臨床的に大きな問題はないと考えられた。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

SC-3027 試験、併合解析 1、併合解析 2 及び併合解析 3 について、バイタルサインを評価した。MAV は、あらかじめ規定した定義に従い集計した。MAV の定義は SC-3027 試験及び SC-3030 試験の CSR に記載している。

SC-3027 試験において、バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数、体温、体重）のベースラインからの変動は、来院時点ごとに MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.3.4.2.2（安全性データの解析対象集団）及び Table 15.3.4.2.3〔導入期の安全性データ解析対象集団（導入期に本剤を 1 回以上投与されたが維持期に無作為割付されなかった被験者集団）〕に示し

た。全体的に、各バイタルサインのいずれについても臨床的に問題となるベースラインからの変動（平均値）はみられなかった。

併合解析 1 では、MAV Criteria に合致したバイタルサインの変動が数例の被験者でみられたが、他に関連する症状はなく、治験薬との因果関係も認められなかったことから、臨床的に問題となるものではないと考えられた〔ISS（Phase 3）（5.3.5.3-1）Table 4.1.1.1〕。

併合解析 2 においても、MAV Criteria に合致したバイタルサインの変動が数例の被験者でみられたが、他に関連する症状はなく、治験薬との因果関係も認められなかったことから、臨床的に問題となるものではないと考えられた〔ISS（Phase 3）（5.3.5.3-1）Table 4.2.1.1〕。

SC-3031 試験では、全体的に、各バイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数、体温）において、臨床的に問題となるベースラインからの変動（平均値）はみられなかった〔MLN0002SC-3031 中間解析（5.3.5.4-3）Table 15.3.4.2.3.1〕。

併合解析 3 では、MAV Criteria に合致したバイタルサインの変動が数例の被験者でみられたが、他に関連する症状はなく、治験薬との因果関係も認められなかったことから、臨床的に問題となるものではないと考えられた〔ISS（Phase 1）（5.3.5.3-2）Table 4.3.1.1〕。

各試験及び併合解析を全体的にみると、MAV Criteria に合致したバイタルサインの変動が数例の被験者でみられたが、他に関連する症状はなく、治験薬との因果関係も認められなかったことから、臨床的に問題となるものはないと考えられた。

2.7.4.4.2 心電図

SC-3027 試験における心電図の評価は、MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.3.4.3.4.1 及び Appendix 16.2.8.3.1（被験者ごと）に示した。治験薬の投与開始後に、臨床的に問題となる心電図パラメータの異常はみられなかった。

併合解析 1 の本剤群では、治験薬投与開始後に臨床的に問題となる心電図パラメータの異常はみられなかった。各心電図パラメータのベースラインからの変動（基準値内から基準値外への変動）についても、臨床的に問題となるものは認められなかった〔ISS（Phase 3）（5.3.5.3-1）Table 4.1.2.1〕。

併合解析 2 では、臨床的に意味のある心電図パラメータ異常が 1 例報告された〔ISS（Phase 3）（5.3.5.3-1）Table 4.2.2.1〕。SC-3030 試験のクローン病患者であり、当該被験者には有害事象として心房粗動及び上室性頻脈が報告されたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。最終来院時の脈拍数は高値（151 拍/分）を示したが、その他のバイタルサイン及び身体所見は正常であり、臨床的に問題となるものではないと考えられた〔MLN0002SC-3030 CSR（5.3.5.2-1）Appendix 16.2.7.1〕。

SC-3031 試験では、導入期（Day 135）に T 波の異常が 1 例報告された。この異常は軽度であり、治験薬（盲検下）との因果関係は否定された。当該被験者は、慢性閉塞性肺疾患及び高血圧を合併していた。治験薬の投与は継続され、データカットオフ時点では未回復であった〔MLN0002SC-3031 中間解析（5.3.5.4-3）Appendix 16.2.7.1 及び Appendix 16.2.8.3.1〕。

併合解析 3 の本剤群では、治験薬の投与開始後に臨床的に問題となる心電図パラメータの異常はみられなかった。各心電図パラメータのベースラインからの変動（基準値内から基準値外への変動）についても、臨床的に問題となるものは認められなかった〔ISS（Phase 1）（5.3.5.3-2）Table 4.3.2.1 及び Table 4.3.2.2〕。

各試験及び併合解析を全体的にみると、本剤投与開始後の心電図パラメータ異常あるいはベースラインからの変動（基準値内から基準値外への変動）に臨床的な問題はないと考えられた。

2.7.4.4.3 免疫原性

本剤の免疫原性は、電気化学発光（ECL）法を用いて評価した。SC-3027 試験において、安全性、薬物動態及び有効性パラメータに対する AVA 陽性化の影響を評価し、その結果は 2.7.2.4.1 に示した。測定法については 2.7.1.1.6 に、また、第 1 相試験における免疫原性の評価結果は 2.7.1.2 に示した。

2.7.4.4.3.1 本剤の第 3 相試験における AVA の発現状況

ここでは、SC-3027 試験における AVA 発現状況について記載する。本治験では、Day 1、並びに 6、8、14、22、30、38、46、52 及び 68 週目に AVA 及び中和抗体評価のための検体を採取した。68 週目の検体採取は、長期投与試験である SC-3030 試験に移行しなかった被験者のみで行った。検体は治験薬の投与前に採取した。原疾患の悪化のために、あらかじめ規定した時点以外の時点でも検体の採取を行うことがあった。

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 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点のカットオフデータを用いて評価した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。

（1）定義

AVA の定義：

- AVA 陰性：スクリーニング試験で陰性と判定された検体及びスクリーニング試験で陽性と判定されたが、確認試験で陽性結果が再現されなかった検体
- AVA 陽性：スクリーニング試験と確認試験の両方で陽性と判定された検体
- 中和抗体陽性：中和抗体測定試験で陽性と判定された検体

被験者の AVA ステータスは次のように分類した：

- 陰性：MLN0002 投与後のいずれの時点においても AVA 陰性と判定された被験者
- 陽性：MLN0002 投与後のいずれかの時点で AVA 陽性と判定された被験者
  - 一過性陽性：MLN0002 投与後の 1 時点において AVA 陽性と判定された被験者
  - 持続性陽性：MLN0002 投与後の 2 時点以上で連続して AVA 陽性と判定された被験者

なお、ベースライン時に AVA 陽性の被験者は、0 週（投与前）の検体が AVA 陽性である被験者と定義した。

免疫調節薬の併用は次のとおりに区分した：

- 免疫調節薬併用：他の併用薬使用の有無に関わらず、免疫調節薬を併用している被験者。
- 免疫調節薬のみ併用：他の併用薬は使用せず、免疫調節薬（ステロイドを除く）のみを併用している被験者

（2）陽性率

AVA 及び中和抗体の陽性率については被験者を以下の 3 つのグループに分類して集計した。

- 導入期に MLN0002 を 2 回投与後、維持期にプラセボ群に割り付けられた被験者
- 導入期に MLN0002 を 2 回投与後、維持期に本剤 108 mg Q2W 群に割り付けられた被験者
- 導入期に MLN0002 を 2 回投与後、維持期に MLN0002 IV 製剤 300 mg Q8W 群に割り付けられた被験者

SC-3027 試験において、ECL 法を用いて評価した AVA 発現頻度を表 2.7.4.4-1 に示した。本表では、MLN0002 IV 製剤の第 3 相試験である C13006 試験及び C13007 試験の導入期及び維持期を合わせた 52 週間にわたって MLN0002 IV 製剤を継続的に投与された被験者（C13006 試験及び C13007 試験の「維持期の ITT 解析対象集団」及び「維持期の非 ITT 解析対象集団」のうちの Q8W 投与群及び Q4W 投与群の併合）における、ECL 法を用いて評価した AVA 発現頻度の結果も参考情報として示した。

SC-3027 試験の本剤群では 106 例中 6 例（5.7%）が AVA 陽性であった。AVA 陽性の 6 例中、持続性陽性は 4 例、中和抗体陽性は 3 例認められた。投与群間で AVA 陽性率を比較すると、MLN0002 IV 製剤の臨床試験結果と同様、導入期に MLN0002 IV 製剤を 2 回投与され、維持期も継続的に本剤を投与された被験者（すなわち本剤群及び IV 群）に比べ、プラセボ群（導入期に MLN0002 IV 製剤を 2 回投与され、維持期でプラセボ群に割り付けられた被験者）でが高い傾向がみられ、IV 群及び本剤群ではいずれも約 6%であったのに対し、プラセボ群では 30.4%であった。

表 2.7.4.4-1　導入期で MLN0002 IV 製剤の投与を受けた被験者における維持期の AVA 発現状況（SC-3027 及び C13006／C13007）

	SC-3027 試験			C13006／C13007 試験
AVA 発現状況	プラセボ N = 56	MLN0002 SC 108 mg N = 106	MLN0002 IV 300 mg N = 54	MLN0002 IV 300 mg N = 1434
AVA 評価被験者数	56	106	54	1427
AVA				
被験者数	56	106	54	1427
AVA 陰性［n (%)］(a)	39 (69.6)	100 (94.3)	51 (94.4)	1374 (96)
AVA 陽性［n (%)］(b)	17 (30.4)	6 (5.7)	3 (5.6)	53 (4)
一過性陽性［n (%)］(c)	3 (5.4)	2 (1.9)	0	36 (3)
持続性陽性［n (%)］(d)	14 (25.0)	4 (3.8)	3 (5.6)	17 (1)
中和抗体陽性［n (%)］(e)	12 (21.4)	3 (2.8)	3 (5.6)	30 (2)

Source：MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.2.6.4.1、C13006 及び C13007 Table 64.37.1.1M.から引用
割合（%）は欠測していないデータに基づいて算出した。
ベースラインを含め、ベースラインから 52 週目までを集計対象とした。68 週目の AVA 陽性は集計に含めなかった。
(a)　AVA 陰性とは、MLN0002 投与後のいずれの時点においても AVA 陰性と判定された被験者とした。
(b)　AVA 陽性とは、MLN0002 投与後のいずれかの時点で AVA 陽性と判定された被験者とした。
(c)　一過性陽性とは、投与後の 1 時点において AVA 陽性と判定された被験者とした。
(d)　持続性陽性とは、投与後の 2 時点以上で連続して AVA 陽性と判定された被験者とした。
(e)　中和抗体陽性とは、MLN0002 投与後のいずれの時点においても中和抗体陽性と判定された被験者とした。

2.7.4.4.3.2 AVA に関連した安全性評価

SC-3027 試験において、本剤又は MLN0002 IV 製剤投与後の安全性に対する AVA 発現の影響はみられなかった。

SC-3027 試験では、注射部位反応関連事象は「安全性データの解析対象集団」の 216 例中 12 例（5.6%）にみられ、このうち本剤群は 11 例（10.4%）であった。この本剤群 11 例中 1 例（9.1%）のみで AVA 陽性がみられた（表 2.7.4.4-2）。また、注射部位反応関連事象は、IV 群の 1 例でもプラセボ SC 投与時に認められた。

なお、上記の本剤群 11 例のうち 1 例（紅斑及びそう痒症）は、当初、治験担当医師から Infusion reaction と判断されたが、これらが SC 投与部位に発現した有害事象であったことから、安全性の解析上は注射部位反応関連事象としてみなした〔詳細は MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Section 12.2.3.3.2.2 参照〕

AVA 発現状況と治験担当医師の判断に基づく Infusion reaction の間に関連性はみられなかった。MLN0002 IV 製剤の投与を受けた被験者では、Infusion reaction 関連事象はみられなかった〔詳細は MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Section 12.2.3.3.2.3 参照〕。

過敏症関連事象の有無別の AVA 発現状況を、表 2.7.4.4-3 に示した。

なお、過敏症関連事象とは、MedDRA 標準検索式「アナフィラキシー反応／アナフィラキシー様ショック状態」、「血管浮腫」及び「過敏症」に該当する有害事象とした。

表 2.7.4.4-2　導入期で MLN0002 IV 製剤の投与を受けた被験者における維持期の AVA 発現状況－注射部位反応関連事象の発現有無別（SC-3027）

注射部位反応関連事象の発現有無 AVA 発現状況	プラセボ N = 56	MLN0002 SC 108 mg N = 106	MLN0002 IV 300 mg N = 54
AVA 評価被験者数	56	105	53
注射部位反応関連事象の発現有			
被験者数	0	11 (a)	1
AVA 陰性［n (%)］	0	10 (90.9) (a)	1 (100)
AVA 陽性［n (%)］	0	1 (9.1) (a)	0
一過性陽性［n (%)］	0	1 (9.1) (a)	0
持続性陽性［n (%)］	0	0	0
中和抗体陽性［n (%)］	0	0	0
注射部位反応関連事象の発現無			
被験者数	56	94 c	52
AVA 陰性［n (%)］	40 (71.4)	91 (96.8) (b)	49 (94.2)
AVA 陽性［n (%)］	16 (28.6)	3 (3.2) (b)	3 (5.8)
一過性陽性［n (%)］	2 (3.6)	2 (2.1) (b)	0
持続性陽性［n (%)］	14 (25.0)	1 (1.1) (b)	3 (5.8)
中和抗体陽性［n (%)］	12 (21.4)	1 (1.1) (b)	3 (5.8)

Source：MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 12.w 及び Table 15.2.6.3.11 から引用

(a) 当初 infusion reaction と報告され、その後注射部位反応関連事象とみなされた被験者 1 例（AVA 陰性）を含む。詳細は MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Section 12.2.3.3.2.2 及び Section 12.2.3.3.2.3 を参照のこと。

(b) 当初 infusion reaction と報告され、その後注射部位反応関連事象とみなされた被験者 1 例（AVA 陰性）は、「注射部位反応関連事象の発現無」の集計から除外した。詳細は MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Section 12.2.3.3.2.2 及び Section 12.2.3.3.2.3 を参照のこと。

表 2.7.4.4-3　導入期で MLN0002 IV 製剤の投与を受けた被験者における維持期の AVA 発現状況－過敏症関連事象の発現有無別（SC-3027）

過敏症関連事象の発現有無 AVA 発現状況	プラセボ N = 56	MLN0002 SC 108 mg N = 106	MLN0002 IV 300 mg N = 54
AVA 評価被験者数	56	105	53
過敏症関連事象の発現有			
被験者数	2	16	7
AVA 陰性［n (%)］	2 (100.0)	16 (100.0)	7 (100.0)
AVA 陽性［n (%)］	0	0	0
一過性陽性［n (%)］	0	0	0
持続性陽性［n (%)］	0	0	0
中和抗体陽性［n (%)］	0	0	0
過敏症関連事象の発現無			
被験者数	54	89	46
AVA 陰性［n (%)］	38 (70.4)	85 (95.5)	43 (93.5)
AVA 陽性［n (%)］	16 (29.6)	4 (4.5)	3 (6.5)
一過性陽性［n (%)］	2 (3.7)	3 (3.4)	0
持続性陽性［n (%)］	14 (25.9)	1 (1.1)	3 (6.5)
中和抗体陽性［n (%)］	12 (22.2)	1 (1.1)	3 (6.5)

Source：MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.2.6.3.12 から引用
過敏症関連事象とは、MedDRA 標準検索式「アナフィラキシー反応／アナフィラキシー様ショック状態」「血管浮腫」及び「過敏症」に該当する有害事象とした。

2.7.4.4.3.3 AVA に及ぼす併用薬の影響

SC-3027 試験における免疫調節薬の併用・非併用別（ステロイドについては併用有無は問わない）の AVA 発現状況を表 2.7.4.4-4 に示した。本剤群における AVA 陽性率は、免疫調節薬を併用した被験者では 0%であったが、非併用の被験者では 8.8%であった。

表 2.7.4.4-4　導入期で MLN0002 IV 製剤の投与を受けた被験者における維持期の AVA 発現状況－免疫調節薬の併用有無別（SC-3027）

免疫調節薬の併用有無 AVA 発現状況	プラセボ N = 56	MLN0002 SC 108 mg N = 106	MLN0002 IV 300 mg N = 54
AVA 評価被験者数	56	106	54
免疫調節薬の併用有			
被験者数	17	38	15
AVA 陰性［n (%)］(a)	13 (76.5)	38 (100.0)	15 (100.0)
AVA 陽性［n (%)］(b)	4 (23.5)	0	0
一過性陽性［n (%)］(c)	0	0	0
持続性陽性［n (%)］(d)	4 (23.5)	0	0
中和抗体陽性［n (%)］(e)	4 (23.5)	0	0
免疫調節薬の併用無			
被験者数	39	68	39
AVA 陰性［n (%)］(a)	26 (66.7)	62 (91.2)	36 (92.3)
AVA 陽性［n (%)］(b)	13 (33.3)	6 (8.8)	3 (7.7)
一過性陽性［n (%)］(c)	3 (7.7)	2 (2.9)	0
持続性陽性［n (%)］(d)	10 (25.6)	4 (5.9)	3 (7.7)
中和抗体陽性［n (%)］(e)	8 (20.5)	3 (4.4)	3 (7.7)

Source：MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.2.6.3.3 から引用
免疫調節薬及びステロイドの使用は、自動音声応答システムの情報に基づく。
(a)　AVA 陰性とは、MLN0002 投与後のいずれの時点においても AVA 陰性と判定された被験者とした。
(b)　AVA 陽性とは、MLN0002 投与後のいずれかの時点で AVA 陽性と判定された被験者とした。
(c)　一過性陽性とは、投与後の 1 時点において AVA 陽性と判定された被験者とした。
(d)　持続性陽性とは、投与後 2 時点以上で連続して AVA 陽性と判定された被験者とした。
(e)　中和抗体陽性とは、AVA 検査で中和抗体陽性と判定された被験者とした。

2.7.4.4.3.4 免疫原性の結論

- SC-3027 試験の本剤群における AVA 陽性率は、約 6%であった（表 2.7.4.4-1）。
- 本剤投与時の AVA 陽性率は、MLN0002 IV 製剤投与時（6%）と同程度であった（表 2.7.2.4-2）
- AVA 陽性率が高いと注射部位反応関連事象又は過敏症関連事象も多く発現するといった傾向はみられなかった（表 2.7.4.4-2 及び表 2.7.4.4-3）。本剤投与中に注射部位反応関連事象（いずれも非重篤）がみられた 12 例のうち、AVA 陽性例は 1 例のみであり、一過性のものであった。過敏症関連事象を発現した被験者は全例が AVA 陰性であった。
- AVA 発現状況と治験担当医師の判断に基づく Infusion reaction 関連事象の間に関連性はみられなかった。MLN0002 IV 製剤の投与を受けた被験者では、Infusion reaction 関連事象はみられなかった。
- 免疫調節薬を併用した被験者では、非併用の被験者より AVA 陽性率が低かった（表 2.7.4.4-4）。

2.7.4.5 特別な被験者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

潰瘍性大腸炎患者及び潰瘍性大腸炎患者又はクローン病患者の併合解析データについて、年齢、人種、性別及び BMI の内因性要因により層別したときの本剤の安全性の解析結果を以下に示した。

2.7.4.5.1.1 年齢

併合解析 1 及び併合解析 2 において、「65 歳未満」の層で発現頻度が 2%以上であった有害事象を表 2.7.4.5-1 に示した。「65 歳以上」の層はデータの集積が不十分であったため、表は割愛した。各層における有害事象の発現状況を以下に要約した。

併合解析 1

併合解析 1 の「65 歳未満」の層において、発現頻度が 5%以上であった有害事象は、潰瘍性大腸炎（38 例、13.6%）、上咽頭炎（28 例、10%）、上気道感染（18 例、6.4%）及び貧血（18 例、6.4%）であった。

併合解析 1 の「65 歳以上」の層において、有害事象は 18 例（78.3%）にみられた。発現頻度が 5%以上であった有害事象は、潰瘍性大腸炎、関節痛、上咽頭炎、悪心、上気道感染、腹痛、貧血、気管支炎、咳嗽、胃腸炎、高血圧、大腸ポリープ、肺炎、尿路感染及び嘔吐であった。

併合解析 1 における関節痛、悪心、腹痛、貧血、気管支炎、咳嗽、胃腸炎、高血圧、大腸ポリープ、肺炎、尿路感染及び嘔吐の発現頻度は、「65 歳未満」の層に比べ、「65 歳以上」の層で高かった。しかしながら、「65 歳以上」の層の被験者数が少数であったため、年齢層間の適切な比較は困難であった。

併合解析 2

併合解析 2 の「65 歳未満」の層でよくみられた有害事象は、上咽頭炎（41 例、7.1%）、潰瘍性大腸炎（38 例、6.6%）及び上気道感染（34 例、5.9%）であった。

併合解析 2 の「65 歳以上」の層において、有害事象は 26 例（76.5%）にみられた。発現頻度が 5%以上であった有害事象は、気管支炎、潰瘍性大腸炎、上咽頭炎、悪心、腹痛、貧血、関節痛、肺炎、上気道感染、嘔吐、咳嗽、下痢、胃腸炎、低ナトリウム血症、高血圧、大腸ポリープ、末梢性浮腫及び尿路感染であった。

併合解析 2 における気管支炎、悪心、腹痛、貧血、関節痛、肺炎、嘔吐、咳嗽、下痢、胃腸炎、低ナトリウム血症、高血圧、大腸ポリープ、末梢性浮腫及び尿路感染の発現頻度は、「65 歳未満」の層に比べ、「65 歳以上」の層で高かった。しかしながら、「65 歳以上」の層の被験者数が少数であったため、年齢層間の適切な比較は困難であった。

なお、C13008 試験の「65 歳以上」の層における有害事象の発現頻度（93%）は、「65 歳未満」の層における有害事象の発現頻度（95%）と同程度であった。しかしながら、よくみられた有害事象に限れば、その発現頻度は「65 歳以上」の層に比べ「65 歳未満」の層で高かった。C13006 試験の年齢層別の有害事象の傾向も C13008 試験と同様であった。

表 2.7.4.5-1　発現頻度が 2%以上の有害事象－「65 歳未満」の層（併合解析 1 及び併合解析 2）

PT	併合解析 1 （潰瘍性大腸炎患者） N = 280［320 人年］	併合解析 2 （潰瘍性大腸炎患者／ クローン病患者） N = 579［563 人年］
有害事象発現例数	167 (59.6) [52.2]	341 (58.9) [60.6]
潰瘍性大腸炎	38 (13.6) [11.9]	38 (6.6) [6.7]
上咽頭炎	28 (10.0) [8.8]	41 (7.1) [7.3]
貧血	18 (6.4) [5.6]	21 (3.6) [3.7]
上気道感染	18 (6.4) [5.6]	34 (5.9) [6.0]
関節痛	11 (3.9) [3.4]	25 (4.3) [4.4]
下痢	10 (3.6) [3.1]	17 (2.9) [3.0]
頭痛	10 (3.6) [3.1]	18 (3.1) [3.2]
注射部位反応	10 (3.6) [3.1]	11 (1.9) [2.0]
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	9 (3.2) [2.8]	13 (2.2) [2.3]
咳嗽	9 (3.2) [2.8]	13 (2.2) [2.3]
インフルエンザ	9 (3.2) [2.8]	12 (2.1) [2.1]
注射部位紅斑	8 (2.9) [2.5]	11 (1.9) [2.0]
リンパ球減少症	7 (2.5) [2.2]	11 (1.9) [2.0]
口腔咽頭痛	7 (2.5) [2.2]	10 (1.7) [1.8]
腹痛	6 (2.1) [1.9]	21 (3.6) [3.7]
咽頭炎	6 (2.1) [1.9]	10 (1.7) [1.8]
そう痒症	6 (2.1) [1.9]	6 (1.0) [1.1]
クローン病	0	27 (4.7) [4.8]
気管支炎	4 (1.4) [1.3]	14 (2.4) [2.5]
背部痛	5 (1.8) [1.6]	12 (2.1) [2.1]

Source： ISS（Phase 3）（5.3.5.3-1）Table 5.2.1.2.1.1 及び Table 5.2.2.2.1.1 から引用
数字は例数、( ) 内は%、[ ] 内は 100 人年あたりの件数
MedDRA/J ver. 21.0

2.7.4.5.1.2 人種

各試験及び併合解析の結果から、白人とアジア人の間で有害事象の発現状況に大きな違いはみられなかった。併合解析 1 及び併合解析 2 におけるその他の人種の有害事象の発現頻度は 2%未満であり、有害事象の発現例数が限られていたため、明確な傾向の分析は困難であった。本剤の単回投与が行われた併合解析 3 の解析対象集団には、黒人又はアフリカ系アメリカ人の被験者が 12.3%含まれていた。

なお、C13006 試験及び C13008 試験では、人種間で特定の有害事象にいくつかの違いがみられたものの、比較的よくみられる有害事象の傾向は全体的に人種間で類似していた。

2.7.4.5.1.3 性別

併合解析 1 及び併合解析 2 において、発現頻度が 2%以上であった有害事象の男女別の結果を表 2.7.4.5-2 に示した。

併合解析 1 及び併合解析 2 でよくみられた有害事象は、潰瘍性大腸炎及びクローン病以外では、上咽頭炎、上気道感染、関節痛及び下痢であった。上咽頭炎は、女性に比べ男性で発現頻度が高かったものの、全般的には各併合解析の男女の性別間及び併合解析間で有害事象の発現頻度に大きな違いはみられなかった。

併合解析 1 及び併合解析 2 の男性において 2%以上の発現頻度であった有害事象は、上咽頭炎、潰瘍性大腸炎、上気道感染、関節痛、下痢、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、貧

血、高血圧、咳嗽、注射部位紅斑、口腔咽頭痛、気管支炎、胃腸炎、痔核、頭痛、インフルエンザ、好中球減少症、肺炎、そう痒症、副鼻腔炎、クローン病及び腹痛であった。

併合解析 1 において、女性に比べ、男性で発現頻度が高かった有害事象は、上咽頭炎、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び副鼻腔炎であった。また、男性に比べ、女性で発現頻度が高かった有害事象は、潰瘍性大腸炎、貧血、頭痛、腹痛、注射部位反応、悪心、咽頭炎、脱毛症、嘔吐及び尿路感染であった。

併合解析 2 において、女性に比べ、男性で発現頻度が高かった有害事象は、上咽頭炎であった。また、男性に比べ、女性で発現頻度が高かった有害事象は、貧血、腹痛、注射部位反応、悪心、咽頭炎、嘔吐及び尿路感染であった。併合解析 2 における男女別の有害事象の発現傾向は、併合解析 1 と類似していた。

なお、C13008 試験において、男性でよくみられた有害事象は鼻咽頭炎（25%）、関節痛（20%）、並びにクローン病及び腹痛（各 17%）であった。女性でよくみられた有害事象は鼻咽頭炎（27%）、クローン病（26%）、並びに頭痛及び関節痛（各 24%）であった。C13006 試験における男女別の有害事象の発現傾向も、C13008 試験と同様であった。

表 2.7.4.5-2　発現頻度が 2%以上の有害事象－男女別（併合解析 1 及び併合解析 2）

	併合解析 1（潰瘍性大腸炎患者）		併合解析 2（潰瘍性大腸炎患者／クローン病患者）	
	男性	女性	男性	女性
PT	N = 177［204 人年］	N = 126［145 人年］	N = 342［335 人年］	N = 271［267 人年］
有害事象発現例数	101 (57.1) [49.5]	84 (66.7) [57.9]	189 (55.3) [56.4]	178 (65.7) [66.7]
上咽頭炎	24 (13.6) [11.8]	7 (5.6) [4.8]	32 (9.4) [9.6]	13 (4.8) [4.9]
潰瘍性大腸炎	20 (11.3) [9.8]	22 (17.5) [15.2]	20 (5.8) [6.0]	22 (8.1) [8.2]
上気道感染	11 (6.2) [5.4]	10 (7.9) [6.9]	17 (5.0) [5.1]	20 (7.4) [7.5]
関節痛	8 (4.5) [3.9]	6 (4.8) [4.1]	13 (3.8) [3.9]	15 (5.5) [5.6]
下痢	8 (4.5) [3.9]	3 (2.4) [2.1]	11 (3.2) [3.3]	8 (3.0) [3.0]
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7 (4.0) [3.4]	2 (1.6) [1.4]	9 (2.6) [2.7]	4 (1.5) [1.5]
貧血	6 (3.4) [2.9]	14 (11.1) [9.7]	9 (2.6) [2.7]	15 (5.5) [5.6]
高血圧	6 (3.4) [2.9]	1 (0.8) [0.7]	6 (1.8) [1.8]	2 (0.7) [0.7]
咳嗽	5 (2.8) [2.5]	6 (4.8) [4.1]	6 (1.8) [1.8]	9 (3.3) [3.4]
注射部位紅斑	5 (2.8) [2.5]	3 (2.4) [2.1]	5 (1.5) [1.5]	6 (2.2) [2.2]
口腔咽頭痛	5 (2.8) [2.5]	2 (1.6) [1.4]	7 (2.0) [2.1]	3 (1.1) [1.1]
気管支炎	4 (2.3) [2.0]	2 (1.6) [1.4]	7 (2.0) [2.1]	11 (4.1) [4.1]
胃腸炎	4 (2.3) [2.0]	3 (2.4) [2.1]	8 (2.3) [2.4]	3 (1.1) [1.1]
痔核	4 (2.3) [2.0]	0	4 (1.2) [1.2]	1 (0.4) [0.4]
頭痛	4 (2.3) [2.0]	6 (4.8) [4.1]	9 (2.6) [2.7]	10 (3.7) [3.7]
インフルエンザ	4 (2.3) [2.0]	5 (4.0) [3.4]	5 (1.5) [1.5]	7 (2.6) [2.6]
好中球減少症	4 (2.3) [2.0]	0	4 (1.2) [1.2]	0
肺炎	4 (2.3) [2.0]	1 (0.8) [0.7]	7 (2.0) [2.1]	3 (1.1) [1.1]
そう痒症	4 (2.3) [2.0]	2 (1.6) [1.4]	4 (1.2) [1.2]	2 (0.7) [0.7]
副鼻腔炎	4 (2.3) [2.0]	1 (0.8) [0.7]	5 (1.5) [1.5]	6 (2.2) [2.2]
クローン病	0	0	11 (3.2) [3.3]	17 (6.3) [6.4]
腹痛	3 (1.7) [1.5]	5 (4.0) [3.4]	9 (2.6) [2.7]	15 (5.5) [5.6]
注射部位反応	3 (1.7) [1.5]	7 (5.6) [4.8]	4 (1.2) [1.2]	8 (3.0) [3.0]
悪心	3 (1.7) [1.5]	5 (4.0) [3.4]	3 (0.9) [0.9]	11 (4.1) [4.1]
咽頭炎	1 (0.6) [0.5]	5 (4.0) [3.4]	3 (0.9) [0.9]	8 (3.0) [3.0]
リンパ球減少症	3 (1.7) [1.5]	4 (3.2) [2.8]	6 (1.8) [1.8]	5 (1.8) [1.9]
嘔吐	2 (1.1) [1.0]	4 (3.2) [2.8]	2 (0.6) [0.6]	8 (3.0) [3.0]
脱毛症	0	3 (2.4) [2.1]	0	4 (1.5) [1.5]
背部痛	3 (1.7) [1.5]	3 (2.4) [2.1]	6 (1.8) [1.8]	7 (2.6) [2.6]
悪寒	2 (1.1) [1.0]	3 (2.4) [2.1]	2 (0.6) [0.6]	3 (1.1) [1.1]
疲労	0	3 (2.4) [2.1]	6 (1.8) [1.8]	5 (1.8) [1.9]
注射部位そう痒感	0	3 (2.4) [2.1]	0	3 (1.1) [1.1]
鉄欠乏性貧血	1 (0.6) [0.5]	3 (2.4) [2.1]	1 (0.3) [0.3]	5 (1.8) [1.9]
四肢痛	1 (0.6) [0.5]	3 (2.4) [2.1]	4 (1.2) [1.2]	6 (2.2) [2.2]
尿路感染	0	3 (2.4) [2.1]	0	9 (3.3) [3.4]
発熱	2 (1.1) [1.0]	1 (0.8) [0.7]	4 (1.2) [1.2]	7 (2.6) [2.6]

Source： ISS（Phase 3）（5.3.5.3-1）Table 5.2.1.2.2.1、Table 5.2.1.2.2.2、Table 5.2.2.2.2.1 及び Table 5.2.2.2.2.2 から引用
数字は例数、( ) 内は%、[ ] 内は 100 人年あたりの件数
MedDRA/J ver. 21.0

2.7.4.5.1.4 BMI

併合解析 1 において、BMI が「30 kg/m^2 未満」及び「30 kg/m^2 以上」の各層別の有害事象発現頻度をそれぞれ ISS（Phase 3）（5.3.5.3-1）Table 5.2.1.1.4.1 及び Table 5.2.1.2.4.1、並びに Table 5.2.1.1.4.2 及び Table 5.2.1.2.4.2 に示した。また、併合解析 2 において、BMI が「30 kg/m^2 未満」及び「30 kg/m^2 以上」の各層別の有害事象発現頻度をそれぞれ ISS（Phase 3）（5.3.5.3-1）Table 5.2.2.1.4.1 及び Table 5.2.2.2.4.1、並びに Table 5.2.2.1.4.2 及び Table 5.2.2.2.4.2 に示した。

併合解析 1

BMI が「30 kg/m^2 未満」の層

BMI が「30 kg/m^2 未満」の層 268 例のうち、162 例（60.4%）に有害事象がみられた。発現頻度が 5%以上であった有害事象は、潰瘍性大腸炎（39 例、14.6%）、上咽頭炎（28 例、10.4%）、貧血（20 例、7.5%）及び上気道感染（18 例、6.7%）であった。

BMI が「30 kg/m^2 以上」の層

BMI が「30 kg/m^2 以上」の層 35 例のうち、23 例（65.7%）に有害事象がみられた。発現頻度が 5%以上であった有害事象は、下痢（4 例、11.4%）並びに潰瘍性大腸炎、上咽頭炎、口腔咽頭痛及び上気道感染（各 3 例、8.6%）であった。各 2 例（5.7%）にみられた有害事象は、腹痛、関節痛、気管支炎、咳嗽、排尿困難、疲労、頭痛、高血圧、注射部位腫脹、悪心、四肢痛、歯痛、発熱であった。

BMI が「30 kg/m^2 未満」及び「30 kg/m^2 以上」の層において、よくみられた有害事象（PT）にはいくつかの違いがあったが、BMI が「30 kg/m^2 未満」の被験者数が少数であったため、BMI 間による比較は適切ではない。

併合解析 2

BMI が「30 kg/m^2 未満」の層

BMI が「30 kg/m^2 未満」の層 517 例のうち、305 例（59%）に有害事象がみられた。発現頻度が 5%以上であった有害事象は、潰瘍性大腸炎及び上咽頭炎（各 39 例、7.5%）、上気道感染（29 例、5.6%）であった。

BMI が「30 kg/m^2 以上」の層

BMI が「30 kg/m^2 以上」の層 96 例のうち、62 例（64.6%）に有害事象がみられた。発現頻度が 5%以上であった有害事象は、気管支炎（10 例、10.4%）、腹痛及び上気道感染（各 8 例、8.3%）、関節痛（7 例、7.3%）であった。各 6 例（6.3%）にみられた有害事象は、下痢、疲労、頭痛及び上咽頭炎であり、各 5 例（5.2%）にみられた有害事象は、発熱及び副鼻腔炎であった。

気管支炎、腹痛、関節痛、下痢、疲労、頭痛、発熱、上気道感染及び副鼻腔炎の発現頻度は、BMI が「30 kg/m^2 未満」の層に比べ「30 kg/m^2 以上」の層で高かった。

治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象の発現頻度は、BMI が「30 kg/m^2 未満」の層〔96 例（18.6%）〕に比べ、「30 kg/m^2 以上」の層〔24 例（25.0%）〕で高かった。一方、重篤かつ治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は、BMI が「30 kg/m^2 以上」の層（0%）に比べ、「30 kg/m^2 未満」の層〔9 例（1.7%）〕で高かった。このような層間で有害事象発現頻度を比較したときの傾向の違いは、BMI が「30 kg/m^2 以上」の層は被験者数が少数であったことが要因と考えられた。

併合解析 2 では、大部分の有害事象及び重篤な有害事象の発現頻度は、BMI の層間で同程度であったが、BMI が「30 kg/m^2 未満」の層　　の 1 例で死亡が報告された。BMI が「30 kg/m^2 以上」の層では死亡例はみられなかった。

なお、C13006 試験及び C13008 試験における有害事象の発現頻度は、BMI の層間で同程度であった。

2.7.4.5.2 外因性要因

2.7.4.5.2.1 試験実施地域

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）ごとの有害事象の概要を、併合解析 1 は ISS（Phase 3）（5.3.5.3-1）Table 5.2.1.1.5.1～Table 5.2.1.1.5.6、併合解析 2 は ISS（Phase 3）（5.3.5.3-1）Table 5.2.2.1.5.1～Table 5.2.2.1.5.6 に示した。また、試験実施地域ごとの有害事象の発現頻度を、併合解析 1 は ISS（Phase 3）（5.3.5.3-1）Table 5.2.1.2.5.1～Table 5.2.1.2.5.6、併合解析 2 は ISS（Phase 3）（5.3.5.3-1）Table 5.2.2.2.5.1～Table 5.2.2.2.5.6 にそれぞれ示した。

併合解析 2 において、有害事象は、北米 102/144 例（70.8%）、南米 6/9 例（66.7%）、西／北ヨーロッパ 22/37 例（59.5%）、中央ヨーロッパ 122/208 例（58.7%）、東ヨーロッパ 44/129 例（34.1%）、及びアフリカ／アジア／オーストラリア 71/86 例（82.6%）にみられた。

全体的に、有害事象の発現状況に試験実施地域による大きな違いは認められず、主な有害事象は、潰瘍性大腸炎及びクローン病、並びに上咽頭炎、上気道感染、頭痛、関節痛及び貧血であった。南米は被験者数が 9 例と少数であったため、有害事象の発現状況の解析から除外した。

2.7.4.5.2.2 抗 TNFα 抗体治療歴の有無別

抗 TNFα 抗体治療歴の有無別の比較的よくみられる有害事象を PT 別に表 2.7.4.5-3 に示した。

併合解析 1

比較的よくみられる有害事象（いずれかの投与群の 3%以上で発現）のうち、抗 TNFα 抗体治療歴「無」の層に比べ、抗 TNFα 抗体治療歴「有」の層で多くみられた有害事象は、潰瘍性大腸炎、上咽頭炎、咳嗽、関節痛、頭痛、インフルエンザ、下痢、口腔咽頭痛、腹痛、悪寒、痔核、悪心及び咽頭炎であった。抗 TNFα 抗体治療歴「有」の層に比べ、抗 TNFα 抗体治療歴「無」の層で多くみられた有害事象は、上気道感染、貧血、注射部位反応及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加であった。

併合解析 2

比較的よくみられる有害事象（いずれかの投与群の 3%以上で発現）のうち、抗 TNFα 抗体治療歴「無」の層に比べ、抗 TNFα 抗体治療歴「有」の層で多くみられた有害事象は、クローン病、上咽頭炎、クローン病、咳嗽、関節痛、腹痛、頭痛及び気管支炎であった。抗 TNFα 抗体治療歴「有」の層に比べ、抗 TNFα 抗体治療歴「無」の層で多くみられた有害事象は、潰瘍性大腸炎、上気道感染及び貧血であった。

上咽頭炎及び上気道感染等、抗 TNFα 抗体治療歴の「有」及び「無」のいずれの層でも発現頻度の高い有害事象は、HLT「上気道感染」に属する有害事象であった。口腔咽頭痛、悪寒、注射部位反応及び気管支炎等、抗 TNFα 抗体治療歴の「有」及び「無」の層間で発現頻度に差のある有害事象もあったが、層間差はわずかであり、また発現例数が少なかったことから、有害事象の発現傾向について明確な結論を得ることはできなかった。

上咽頭炎及び咳嗽は、抗 TNFα 抗体治療歴「無」の層に比べ、抗 TNFα 抗体治療歴「有」の層で多くみられた。また、上気道感染及び注射部位反応は、抗 TNFα 抗体治療歴「有」の層に比べ、抗 TNFα 抗体治療歴「無」の層で多くみられた。これらの傾向は、他の炎症性腸疾患治療薬（生物学的製剤）でも知られているが、臨床的に重要なものではなく、既に知られている MLN0002 IV 製剤の安全性プロファイルと異なるものではなかった。

表 2.7.4.5-3　発現頻度が 3%以上の有害事象－抗 TNFα 抗体治療歴の有無別（併合解析 1 及び併合解析 2）

	併合解析 1（潰瘍性大腸炎患者）N = 303		併合解析 2（潰瘍性大腸炎患者／クローン病患者）N = 613	
PT	抗 TNFα 抗体治療歴有 N = 128［152 人年］	抗 TNFα 抗体治療歴無 N = 175［197 人年］	抗 TNFα 抗体治療歴有 N = 318［306 人年］	抗 TNFα 抗体治療歴無 N = 295［295 人年］
有害事象発現例数	88 (68.8) [57.9]	97 (55.4) [49.2]	204 (64.2) [66.7]	163 (55.3) [55.3]
潰瘍性大腸炎	18 (14.1) [11.8]	24 (13.7) [12.2]	18 (5.7) [5.9]	24 (8.1) [8.1]
上咽頭炎	16 (12.5) [10.5]	15 (8.6) [7.6]	27 (8.5) [8.8]	18 (6.1) [6.1]
クローン病	0	0	21 (6.6) [6.9]	7 (2.4) [2.4]
貧血	8 (6.3) [5.3]	12 (6.9) [6.1]	10 (3.1) [3.3]	14 (4.7) [4.7]
咳嗽	7 (5.5) [4.6]	4 (2.3) [2.0]	11 (3.5) [3.6]	4 (1.4) [1.4]
上気道感染	7 (5.5) [4.6]	14 (8.0) [7.1]	17 (5.3) [5.6]	20 (6.8) [6.8]
注射部位反応	3 (2.3) [2.0]	7 (4.0) [3.6]	4 (1.3) [1.3]	8 (2.7) [2.7]
関節痛	6 (4.7) [3.9]	8 (4.6) [4.1]	16 (5.0) [5.2]	12 (4.1) [4.1]
頭痛	6 (4.7) [3.9]	4 (2.3) [2.0]	12 (3.8) [3.9]	7 (2.4) [2.4]
インフルエンザ	6 (4.7) [3.9]	3 (1.7) [1.5]	8 (2.5) [2.6]	4 (1.4) [1.4]
下痢	5 (3.9) [3.3]	6 (3.4) [3.0]	10 (3.1) [3.3]	9 (3.1) [3.1]
口腔咽頭痛	5 (3.9) [3.3]	2 (1.1) [1.0]	5 (1.6) [1.6]	5 (1.7) [1.7]
気管支炎	1 (0.8) [0.7]	5 (2.9) [2.5]	10 (3.1) [3.3]	8 (2.7) [2.7]
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (2.3) [2.0]	6 (3.4) [3.0]	5 (1.6) [1.6]	8 (2.7) [2.7]
腹痛	4 (3.1) [2.6]	4 (2.3) [2.0]	14 (4.4) [4.6]	10 (3.4) [3.4]
悪寒	4 (3.1) [2.6]	1 (0.6) [0.5]	4 (1.3) [1.3]	1 (0.3) [0.3]
痔核	4 (3.1) [2.6]	0	5 (1.6) [1.6]	0
悪心	4 (3.1) [2.6]	4 (2.3) [2.0]	6 (1.9) [2.0]	8 (2.7) [2.7]
咽頭炎	4 (3.1) [2.6]	2 (1.1) [1.0]	7 (2.2) [2.3]	4 (1.4) [1.4]

Source: ISS（Phase 3）（5.3.5.3-1）Table 5.2.1.2.6.1、Table 5.2.1.2.6.2、Table 5.2.2.2.6.1 及び Table 5.2.2.2.6.2 から引用

数字は例数、( ) 内は%、[ ] 内は 100 人年あたりの件数

MedDRA/J ver. 21.0

2.7.4.5.2.3 抗 TNFα 抗体治療失敗歴の有無別

C13006 試験及び C13008 試験における有害事象の発現頻度は、抗 TNFα 抗体治療失敗歴「無」の層に比べ、抗 TNFα 抗体治療失敗歴「有」の層で全体的に高かった。

併合解析 1 及び併合解析 2 の抗 TNFα 抗体治療失敗歴「有」の層において発現頻度が 3%以上であった有害事象の PT 別の結果を表 2.7.4.5-4 に示した。

抗 TNFα 抗体治療失敗歴「有」の層の有害事象の発現頻度は、併合解析 1 では 69.0%、併合解析 2 では 64.1%であった。

併合解析 1 の抗 TNFα 抗体治療失敗歴「有」の層で有害事象のみられた 87 例（69.0%）において、比較的よくみられた有害事象（5%以上で発現）は、潰瘍性大腸炎 17 例（13.5%）、上咽頭炎 16 例（12.7%）、貧血 8 例（6.3%）、咳嗽 7 例（5.6%）、上気道感染 7 例（5.6%）であり、関節痛、頭痛、インフルエンザ、下痢、口腔咽頭痛、腹痛、悪寒、悪心、咽頭炎及び痔核はそれぞれ 3%以上の被験者で報告された。

C13006 試験では、維持期の本剤群における抗 TNFα 抗体治療失敗歴「有」の層の有害事象の発現頻度は、潰瘍性大腸炎 20%、上咽頭炎 17%、上気道感染 10%、咳嗽 7%及び貧血 5%であった。これらの有害事象のうち貧血の発現頻度は、C13006 試験（5%）と比較して併合解析 1（6.3%）で高かったが、その他の有害事象の発現頻度は C13006 試験より併合解析 1 で低かった。

併合解析 2 の抗 TNFα 抗体治療失敗歴「有」の層で比較的よくみられた有害事象は、潰瘍性大腸炎及びクローン病、並びに上咽頭炎、上気道感染、貧血、咳嗽、関節痛、頭痛であった。これらの有害事象の発現頻度は、潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者のいずれも、C13008 試験と比較して併合解析 2 で低かった。一方で、併合解析 2 における安全性プロファイルは全体的に C13008 試験と同様であったことから、C13008 試験と比較して併合解析 2 で発現頻度が低かったのは、併合解析 2 の曝露期間が C13008 試験と比較して短かったことによるものと考えられた。

表 2.7.4.5-4　発現頻度が 3%以上の有害事象－抗 TNFα 抗体治療失敗歴「有」の被験者（併合解析 1 及び併合解析 2）

	併合解析 1（潰瘍性大腸炎）	併合解析 2（潰瘍性大腸炎及びクローン病）
PT	抗 TNFα 抗体治療失敗歴有 N = 126［150 人年］	抗 TNFα 抗体治療失敗歴有 N = 295［286 人年］
有害事象発現例数	87 (69.0) [58.0]	189 (64.1) [66.1]
潰瘍性大腸炎	17 (13.5) [11.3]	17 (5.8) [5.9]
上咽頭炎	16 (12.7) [10.7]	25 (8.5) [8.7]
クローン病	0	20 (6.8) [7.0]
貧血	8 (6.3) [5.3]	10 (3.4) [3.5]
咳嗽	7 (5.6) [4.7]	11 (3.7) [3.8]
上気道感染	7 (5.6) [4.7]	15 (5.1) [5.2]
関節痛	6 (4.8) [4.0]	14 (4.7) [4.9]
頭痛	6 (4.8) [4.0]	11 (3.7) [3.8]
インフルエンザ	6 (4.8) [4.0]	8 (2.7) [2.8]
下痢	5 (4.0) [3.3]	10 (3.4) [3.5]
口腔咽頭痛	5 (4.0) [3.3]	5 (1.7) [1.7]
腹痛	4 (3.2) [2.7]	11 (3.7) [3.8]
悪寒	4 (3.2) [2.7]	4 (1.4) [1.4]
痔核	4 (3.2) [2.7]	5 (1.7) [1.7]
悪心	4 (3.2) [2.7]	6 (2.0) [2.1]
咽頭炎	4 (3.2) [2.7]	7 (2.4) [2.4]
気管支炎	1 (0.8) [0.7]	9 (3.1) [3.1]

Source: ISS（Phase 3）（5.3.5.3-1）Table 5.2.1.2.6.3 及び Table 5.2.2.2.6.3 から引用
数字は例数、( ) 内は%、[ ] 内は 100 人年あたりの件数
MedDRA/J ver. 21.0

2.7.4.5.3 薬物相互作用

本剤は抗体製剤であることから、チトクロームの産生には直接影響を及ぼさず、チトクローム P450 に影響を及ぼす可能性又は影響を受ける可能性は低い。炎症性腸疾患の他の治療薬と本剤の相互作用が海外第 3 相試験データを用いた母集団薬物動態解析で評価され、免疫調節薬の併用は本剤のクリアランスに影響を及ぼす因子ではないことが示された。その他には、薬物相互作用の検討を目的とした臨床試験は実施していない。母集団薬物動態解析結果の詳細は 2.7.2.3.3.1 に示した。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

2.7.4.5.4.1 IV 製剤

MLN0002 IV 製剤の妊婦に対する影響を評価した臨床試験成績は得られていない。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。

全世界において MLN0002 IV 製剤が初めて承認された時点での MLN0002 IV 製剤の企業中核データシート（CCDS）には、次のように記載されていた。

[redacted]

その後、近年発表された MLN0002 の乳汁中移行性に関する文献 2 報において、MLN0002 はヒト乳汁中に低濃度で移行することが報告された[4][5]。

この試験結果に基づき、CCDS の授乳に関する情報が次のように改訂された。

[redacted]

この情報は、各国の添付文書に入れ込むこととされている。

これを受けて、当社では、乳汁のみの授乳試験（[redacted]）を実施した。本試験は主に、[redacted]を目的に設計されたが、安全性評価項目（有害事象、バイタルサイン、身体的所見及びその他の安全性評価等）に関しても評価した。本試験では、授乳中の女性において、MLN0002 IV 製剤の安全性プロファイルは許容可能であることが示され、本試験の安全性プロファイルは過去の試験と同様であることが示された。また、本試験結果に基づき、以下のとおり、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 CCDS に追加された。

[redacted]

さらに、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で、妊娠中に MLN0002 又は他の生物学的製剤の投与を受けた潰瘍性大腸炎又はクローン病の女性を対象とした非介入前向き観察コホート試験である Vedolizumab-5001 試験「OTIS Entyvio Pregnancy Exposure Registry」が実施中である。対象集団には Entyvio 曝露群、疾患マッチング比較群及び非疾患比較群が含まれ、各群の計画被験者数は 100 例である。2022 年 5 月 19 日時点で本試験の登録被験者数は合計 358 例であり、Entyvio 曝露群には 99 例が登録されている〔PBRER（5.3.6-1）〕。

2.7.4.5.4.2 SC 製剤

これまで実施したいずれの試験においても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、妊娠が判明した時点で速やかに試験を中止し、妊娠例については追跡調査を行った。

これまでの本剤の臨床試験で、計 4 例の妊娠例が報告された。

SC-1022 試験

本治験では、1 例の妊娠例が報告された。

当該被験者は、Day 127（追跡調査期間中）に β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン（hCG）検査で陽性を示した。β-hCG 値は 12709.0 IU/L（基準値：0～29 IU/L）であった。結果について話を

したところ、避妊法は子宮内避妊用具のみで、内診及び子宮内避妊用具の位置の確認を行ったのは 8 ヵ月前であったことが被験者より報告された。その後の妊娠に関する予定を話し合うため連絡を試みたが連絡は取れなかった。妊娠検査陽性から 19 日後、被験者から電話で人工妊娠中絶したこと、妊娠 7 週 4 日目と診断されたことが報告されたが、それ以上連絡をとることは拒否された。

SC-3027 試験

潰瘍性大腸炎患者 1 例で妊娠が報告された。

当該被験者は、治験薬投与開始から 3 ヵ月後（MLN0002 IV 製剤による 6 週間の導入療法及びそれに続く本剤による維持療法の 6 週目）に妊娠が判明した。その時点で最終月経から 6 週間が過ぎていたため、治験薬の投与を中止した。その後超音波検査及び妊娠検査で陽性が確認されたため、治験を中止した。当該被験者は、38 週 4 日で女児を正常出産した。その後（日付不明）、新生児黄疸及び股関節形成不全の疑いがあると報告されたが、臨床経過及び転帰の詳細は不明である。

SC-3031 試験

データカットオフ（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点で、妊娠例の報告はなかった。

SC-3030 試験

データカットオフ（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点までに、潰瘍性大腸炎患者 1 例で妊娠が報告された。薬剤による人工妊娠中絶が行われたが、治験薬との因果関係は否定された。

当該被験者は、潰瘍性大腸炎患者であり、本剤の QW 投与を受けていた。治験薬投与開始から約 4 ヵ月後に妊娠検査で陽性となり、超音波検査で妊娠が確認された。これにより治験薬の投与は中止された。治験薬投与開始から約 5 ヵ月後、被験者は薬剤〔mifepristone（国内未発売）及びミソプロストール〕による人工妊娠中絶を受けたが、その後当該被験者の hCG 値は正常であった。

また、クローン病患者でも 1 例で妊娠が報告された。

当該被験者は、自然流産、妊娠性糖尿病及び卵巣嚢胞の既往があり、全身性エリテマトーデスを合併していた。クローン病に対し本剤の Q2W 投与を開始し、治験薬投与開始から約 3 週間後に妊娠検査で陽性となった。当該被験者は 5 回の妊娠回数と 3 回の出産の経験があった。超音波検査により、子宮内に胎嚢及び卵黄嚢を認めたが、胎芽極は認められなかった。治験薬の投与は中止された。

2.7.4.5.5 過量投与

本剤の臨床試験において、過量投与に関する成績は得られていない。

2.7.4.5.6 薬物乱用

本剤の臨床試験において、薬物乱用及び依存の可能性を示唆する成績は得られていない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

本剤の離脱症状及び反跳現象に対する影響は検討されていない。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本剤の自動車運転及び機械操作に対する影響、並びに精神機能障害を示唆する成績は得られていない。

2.7.4.6 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 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 試験で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）。

2.7.4.6.1 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）から最新の PBRER の集計時点（2022 年 5 月 19 日）までの各地域における MLN0002 の市販後累積曝露量は、アフリカで 392 人年、アジアで 60,421 人年、オーストラリアで 21,940 人年、欧州で 391,659 人年、ニュージーランドで 2 人年、北米及び南米で 534,825 人年であり、全世界における発売以降の総曝露量は約 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。

表 2.7.4.6-1　市販後の情報源ごとの副作用発現状況（SOC 別）

	自発報告（全世界の規制当局からの情報及び文献報告を含む）			非介入の市販後臨床試験及びその他の非自発的な情報源からの報告(a)
SOC	重篤 累計	非重篤 累計	合計 累計	重篤 累計
感染症および寄生虫症	1367	2165	3532	3585
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）	572	26	598	1023
血液およびリンパ系障害	184	205	389	146
免疫系障害	197	230	427	115
内分泌障害	28	22	50	60
代謝および栄養障害	94	236	330	418
精神障害	125	462	587	236
神経系障害	793	2092	2885	1029
眼障害	143	439	582	354
耳および迷路障害	35	91	126	50
心臓障害	240	170	410	566
血管障害	227	429	656	499
呼吸器、胸郭および縦隔障害	459	1279	1738	522
胃腸障害	2353	4058	6411	12886
肝胆道系障害	236	112	348	365
皮膚および皮下組織障害	364	3258	3622	175
筋骨格系および結合組織障害	566	3004	3570	619
腎および尿路障害	213	118	331	502
妊娠、産褥および周産期の状態	177	1289	1466	178
生殖系および乳房障害	49	148	197	126
先天性、家族性および遺伝性障害	48	6	54	55
一般・全身障害および投与部位の状態	1045	16778	17823	1806
臨床検査	459	1818	2277	654
傷害、中毒および処置合併症	223	6752	6975	1103
外科および内科処置	377	52	429	3268
社会環境	25	56	81	56
製品の問題	4	181	185	17
合計	**10603**	**45476**	**56079**	**30413**

Source：PBRER（5.3.6-1）Appendix 3b から引用
自発的な個別症例報告（すなわち、医療従事者、患者、各国の規制当局からの情報、文献報告からの情報を含む）、並びに非介入の市販後臨床試験からの報告及びその他の非自発的な（企業からの要請に基づく）報告について集計した。
(a)　2001/20/EC に従って実施された介入臨床試験は含まない。

2.7.4.6.1.1 MLN0002 の最新安全性情報

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 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]

2.7.4.6.2 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 製剤の長期安全性の検討を目的として実施した試験であり、すべての被験者に MLN0002 IV 製剤 300 mg を Q4W 投与した。C13008 試験における安全性成績[3]について以下に要約した。

本治験では 2243 例（潰瘍性大腸炎患者 894 例、クローン病患者 1349 例）が組み入れられ、そのうち TNF failure は 1228 例（55%）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 例のうち、先行試験を含めた曝露期間が 2 年以上の被験者は 60%、3 年以上は 52%、6 年以上は 25%であり、9.5 年以上は 1%未満（潰瘍性大腸炎患者の 5 例）であった。

有害事象の解析では、MLN0002 IV 製剤の全曝露期間（先行試験での初回投与以降）に発現した有害事象を対象に解析した。中間解析における有害事象の傾向は一貫していた。注目すべき有害事象（PML 等の日和見感染症を含む重篤な感染症関連事象、肝障害関連事象、悪性腫瘍関連事象、注射部位反応関連事象又は Infusion reaction 関連事象、及び過敏症関連事象）は最終解析の一部として評価した。曝露期間の長期化に伴う、有害事象の発現頻度の増加はみられなかった。

重篤な有害事象は潰瘍性大腸炎患者の 31%、クローン病患者の 41%にみられた。1000 人年あたりの重篤な有害事象の発現例数は全体で 121.582 例であり、疾患別では潰瘍性大腸炎患者（90.944 例）に比べ、クローン病患者（146.535 例）で高かった。

発現頻度が高かった重篤な有害事象の SOC は、潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者のいずれも、「胃腸障害」（潰瘍性大腸炎患者 17%、クローン病患者 26%）であり、次いで「感染症および寄生虫症」（潰瘍性大腸炎患者 7%、クローン病患者 11%）であった。重篤な有害事象の 1000 人年あたりの発現頻度は、「胃腸障害」は全体で 67.007 例（潰瘍性大腸炎患者 45.090 例、クローン病患者 84.495 例）、「感染症および寄生虫症」は全体で 26.795 例（潰瘍性大腸炎患者 18.029 例、クローン病患者 33.625 例）であり、いずれもクローン病患者に比べ、潰瘍性大腸炎患者で低かった。また、人年法による重篤な有害事象の発現頻度は、中間解析に比べ最終解析で低かった。

本治験中の死亡例は 10 例（潰瘍性大腸炎患者 4 例、クローン病患者 6 例）であった。死亡に至った有害事象は、潰瘍性大腸炎患者では呼吸不全、脳血管発作、ウエストナイルウイルス感染及び肺塞栓症であり、クローン病患者では外傷性頭蓋内出血、肝の悪性新生物、自殺既遂、肺炎、敗血症及び平滑筋肉腫であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は 16%であった。主な治験薬の投与中止に至った有害事象は胃腸障害の有害事象（11%）であった。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患者では潰瘍性大腸炎（9%）、クローン病患者ではクローン病（8%）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、潰瘍性大腸炎患者又はクローン病患者のいずれも 1%未満であった。

注目すべき有害事象（PML 等の日和見感染症を含む重篤な感染症関連事象、肝障害関連事象、悪性腫瘍関連事象、注射部位反応関連事象又は Infusion reaction 関連事象、及び過敏症関連事象）のうち、注射部位反応関連事象は潰瘍性大腸炎患者の 4%、クローン病患者の 5%にみられたが、PT 別の発現頻度はいずれの有害事象も 1%未満であった（潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者の単独又は併合）。最もよくみられた注目すべき有害事象は悪心（潰瘍性大腸炎患者 3 例、クローン病患者 11 例、以下同順）、めまい（3 例、8 例）及び頭痛（4 例、7 例）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全体で 68%であった（潰瘍性大腸炎患者 66%、クローン病患者 69%、以下同順）。この SOC の中では HLT「上気道感染」の有害事象が最も多くみられ、発現頻度は全体で 45%であった（潰瘍性大腸炎患者 46%、クローン病患者 44%）。潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者のいずれでも、HLT「上気道感染」及び「腹部および消化管感染」の有害事象は、抗 TNFα 抗体の治療失敗歴がない被験者に比べ、抗 TNFα 抗体の治療失敗歴のある被験者で発現頻度が高かった。

有害事象の発現状況は治験薬投与期間の影響を受けることから、有害事象および重篤な有害事象について人年法による解析を行った。1000 人年あたりの有害事象の発現頻度は、全体で 1518.204 例（潰瘍性大腸炎患者 1220.460 例、クローン病患者 1799.186 例）であった。

「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」の発現頻度は全体で 7%であり、そのうち最も多くみられたのは HLT「良性皮膚新生物」（2%）であった。この SOC 内のその他の有害事象（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においても発現頻度は 1%未満であった。PT 皮膚乳頭腫は、潰瘍

性大腸炎患者及びクローン病患者のいずれも被験者の 1%にみられた。全般的に悪性腫瘍関連事象の発現頻度は低く、問題となる傾向は認められなかった。

SOC「肝胆道系障害」の有害事象の発現頻度は、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。肝生化学検査では、AST 又は ALT の基準値上限の 3 倍超への増加及び総ビリルビンの基準値上限の 2 倍超への増加の発現頻度は、中間解析時点と同程度であり、投与期間が長くなるにつれ肝障害関連事象の発現が多くなることはなかった。ALT が基準値上限の 5 倍超を示した被験者のほとんどは、MLN0002 IV 製剤の投与を継続したが、ALT 値は改善又は正常に回復した。

RAMP 及び PML 自覚症状チェックリストは、先行試験から継続して本治験でも用いられ、MLN0002 IV 製剤の各投与前にチェックを行った。被験者全体の 10%で、チェックリストで自覚所見があり、2%で他覚所見があるとされた。この方法によりモニタリングを行ったが、9.5 年超にわたる臨床プログラムにおいて PML の発現は認められていない。

潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者において、最終解析時に得られた 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示された。本治験で確認された潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者の安全性プロファイルは、これまでに得られている MLN0002 IV 製剤の他の臨床試験結果及び C13008 試験における中間解析結果と同様であった。これまでの臨床試験と同様に、よくみられる有害事象は鼻咽頭炎、頭痛及び関節痛であり、いずれも治験対象疾患（潰瘍性大腸炎又はクローン病）と関連のある事象であった。重篤な有害事象は、潰瘍性大腸炎患者の 31%、クローン病患者の 41%にみられ、この発現頻度の差は、人年法でみた場合も同様であった。最もよくみられた重篤な有害事象は潰瘍性大腸炎患者では潰瘍性大腸炎であり、クローン病患者ではクローン病、腹痛及び肛門膿瘍であった。その他の重篤な有害事象の発現頻度は 1%以下であった。全被験者の 16%では、有害事象により治験薬の投与を中止した。治験薬の投与中止に至った有害事象は、大部分が潰瘍性大腸炎患者又はクローン病患者であった。

AVA 陽性例は少なかったため、AVA と有害事象の関連性について結論を得ることはできなかった。

2.7.4.6.2.1 C13008 試験の結論

- 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ベネフィットは保持された。
- 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は許容できるものであった。
- MLN0002 IV 製剤の長期投与時の安全性に懸念事項はなかった。PML の発現もみられなかった。
- 注射部位反応関連事象、悪性腫瘍関連事象又は肝障害関連事象について、MLN0002 IV 製剤の長期投与に伴う新たな問題はみられなかった。
- 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 300 mg の 4 週ごとの長期投与は忍容性があり、かつ安全であった。

2.7.4.7 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 M2.7.4
[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 M2.7.6.10
[3] 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
[4] Julsgaard M, Kjeldsen J, Bibby BM, Brock B, Baumgart DC. Vedolizumab concentrations in the breast milk of nursing mothers with inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2017.
[5] Lahat A, Shitrit AB, Naftali T, Milgrom Y, Elyakim R, Goldin E, et al. Vedolizumab levels in breast milk of nursing mothers with inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis 2017.

2.7.4.8 付録

該当なし

目次

2.7.5 参考文献 2
2.7.5.1 「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献 2
2.7.5.2 「2.7.2 臨床薬理試験」で使用した参考文献 2
2.7.5.3 「2.7.3 臨床的有効性」で使用した参考文献 2
2.7.5.4 「2.7.4 臨床的安全性」で使用した参考文献 2

2.7.5 参考文献

2.7.5.1 「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献

2.7.1.4 参考文献に記載

2.7.5.2 「2.7.2 臨床薬理試験」で使用した参考文献

2.7.2.5 参考文献に記載

2.7.5.3 「2.7.3 臨床的有効性」で使用した参考文献

2.7.3.6 参考文献に記載

2.7.5.4 「2.7.4 臨床的安全性」で使用した参考文献

2.7.4.7 参考文献に記載