目次

略号一覧表 2
2.7.6 個々の試験のまとめ 4
2.7.6.1 海外第 1 相試験（MLN0002SC_101 試験）：（評価） 2.7.6.1-1
2.7.6.2 海外第 1 相試験（C13010 試験）：（参考） 2.7.6.2-1
2.7.6.3 海外第 1 相試験（VedolizumabSC-1017 試験）：（参考） 2.7.6.3-1
2.7.6.4 海外第 1 相試験（VedolizumabSC-1018 試験）：（参考） 2.7.6.4-1
2.7.6.5 海外第 1 相試験（VedolizumabSC-1021 試験）：（参考） 2.7.6.5-1
2.7.6.6 海外第 1 相試験（VedolizumabSC-1022 試験）：（参考） 2.7.6.6-1
2.7.6.7 国際共同第 3 相試験（MLN0002SC-3027 試験）：（評価） 2.7.6.7-1
2.7.6.8 国際共同第 3b 相試験（MLN0002SC-3030 試験）：（評価） 2.7.6.8-1

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明
5-ASA	5-aminosalicylic acid〔5-アミノサリチル酸〕
6-MP	6-mercaptopurine〔6-メルカプトプリン〕
AI	autoinjector/pen〔オートインジェクター〕
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〕
AUC	area under the serum concentration-time curve〔血清中濃度時間曲線下面積〕
$AUC_{extrap\%}$	percent of area under the serum concentration-time curve from time 0 to infinity extrapolated〔AUC 外挿部分の AUC_{∞}に占める割合〕
$AUC_{0\text{-}tlast}$、AUC_{last}	area under the serum concentration-time curve from time 0 to time of the last quantifiable concentration〔0 時間から最終定量可能時間までの血清中濃度時間曲線下面積〕
AUC_t	area under the serum concentration-time curve from time 0 to time t〔0 時間から t 時間までの血清中濃度時間曲線下面積〕
AUC_{Week2}	area under the serum concentration-time curve from time 0 to Day 15〔0 時間から Day 15 までの血清中濃度時間曲線下面積〕
$AUC_{0\text{-}inf}$、AUC_{∞}	area under the serum concentration-time curve from time 0 to infinity〔0 時間から無限大時間までの血清中濃度時間曲線下面積〕
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〕
CL	total clearance after intravenous administration〔全身クリアランス〕
CL/F	apparent total clearance after extravascular administration〔見かけの全身クリアランス〕
C_{max}	maximum observed serum concentration〔最高血清中濃度〕
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CSR	clinical study report〔治験総括報告書〕
CRP	C-reactive protein〔C 反応性蛋白〕
CV	coefficient of variation
ECL	electrochemiluminescence〔電気化学発光〕
EQ-5D	Euro Quality of Life-5D〔5 項目の EuroQol 質問票〕
FAS	full analysis set〔最大の解析対象集団〕
FDA	Food and Drug Administration〔米国食品医薬品局〕
FSH	follicle stimulating hormone〔卵胞刺激ホルモン〕
GGT	gamma-glutamyl transferase〔γ-グルタミルトランスフェラーゼ〕
HBc	hepatitis B core〔B 型肝炎ウイルスコア〕
HBI	Harvey Bradshaw Index
HBsAg	hepatitis B surface antigen〔B 型肝炎ウイルス表面抗原〕
HBV	hepatitis B virus〔B 型肝炎ウイルス〕
hCG	human chorionic gonadotropin〔ヒト絨毛性ゴナドトロピン〕
HCV	hepatitis C virus〔C 型肝炎ウイルス〕
HIV	human immunodeficiency virus〔ヒト免疫不全ウイルス〕
HLT	high level term〔高位語〕
IBD	inflammatory bowel disease〔炎症性腸疾患〕
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire〔炎症性腸疾患質問票〕

略号	略していない表現又は説明
IM	intramuscular〔筋肉内〕
INR	international normalized ratio〔国際標準比〕
IUD	intrauterine device〔子宮内避妊用具〕
IV	intravenous(ly)〔静脈内〕
IWRS	interactive web response system〔ウェブ自動応答システム〕
LLN	lower limit of normal〔基準値下限〕
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〕
MAV	marked abnormal value
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities〔ICH 国際医薬用語集〕
MRI	magnetic resonance imaging〔磁気共鳴画像法〕
NSD	needle safety device〔ニードルセーフティデバイス〕
PFS	pre-filled syringe〔プレフィルドシリンジ〕
PGx	pharmacogenomics〔ファーマコゲノミクス〕
PK	pharmacokinetics〔薬物動態〕
PML	progressive multifocal leukoencephalopathy〔進行性多巣性白質脳症〕
PRO	patient-reported outcome〔患者報告アウトカム〕
PT	preferred term〔基本語〕
PTE	pretreatment event
QOL	quality of life〔生活の質〕
QTc	QT interval corrected for heart rate〔心拍数で補正した QT 間隔〕
QTcF	QT interval corrected by Fridericia formula〔Fridericia 式で補正した QT 間隔〕
Q2W	once every 2 weeks〔2 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〕
RHI	Robarts histopathology index
SAF	safety analysis set〔安全性データの解析対象集団〕
SC	subcutaneous(ly)〔皮下〕
SOC	system organ class〔器官別大分類〕
$t_{1/2}$	half-life〔消失半減期〕
$t_{1/2z}$	terminal disposition phase half-life〔見かけの終末消失相の消失半減期〕
t_{max}	time of first occurrent of C_{max}〔最高血清中濃度到達時間〕
TNFα	tumor necrosis factor-alpha〔腫瘍壊死因子 α〕
UC	ulcerative colitis〔潰瘍性大腸炎〕
ULN	upper limit of normal〔基準値上限〕
VAS	visual analog scale〔視覚的アナログスケール〕
VNS	visual numeric scale
V_{ss}	volume of distribution at steady state after intravenous administration〔定常状態における分布容積〕
V_z/F	apparent volume of distribution during the terminal disposition phase after extravascular administration〔終末消失相における見かけの分布容積〕
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire〔仕事の生産性及び活動障害に関する質問票〕
λ_z	terminal disposition phase rate constant〔見かけの終末消失相の消失速度定数〕

2.7.6 個々の試験のまとめ

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 施設数
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 1 施設
C13010 米国 参考資料 〔5.3.1.2-1〕	第 1 相、非盲検、無作為割付、単回投与 本剤静注製剤を単回 SC 投与又は IM 投与したときの絶対的バイオアベイラビリティ、薬物動態、安全性及び免疫原性を比較し検討する	健康成人 男性	42 例	MLN0002 SC 180 mg（14/14） MLN0002 IM 180 mg（14/13） MLN0002 IV 180 mg（14/13） 単回投与	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 1 施設
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 1 施設
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 1 施設
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 1 施設
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 2 施設
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 105 施設

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 施設数
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 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 164 施設

(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 週ごとにかつ 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。

2.7.6.1 海外第 1 相試験（MLN0002SC_101 試験）

：添付資料番号 5.3.3.1-1（評価）

健康成人を対象に、MLN0002 皮下注製剤（以下、本剤）54、108 及び 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非盲検、無作為割付、並行群間比較試験により検討した。また、本剤を単回 SC 投与又は MLN0002 静注製剤 300 mg を単回 IV 投与したときの AVA 及び中和抗体の発現、並びに安全性及び忍容性についても検討した。

2.7.6.1.1 試験方法

試験方法の概要及び試験スケジュールそれぞれを表 2.7.6.1-1 及び表 2.7.6.1-2 に示す。

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の標題	A Phase 1, Open-Label, Randomized, Parallel Group Study to Assess the Absolute Bioavailability and Pharmacokinetics of Vedolizumab in Healthy Subjects Following Single Subcutaneous Administration（Phase 1 MLN0002SC_101 Bioavailability Study）
治験の目的	〔主目的〕 · 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。 〔副目的〕 · 本剤を単回 SC 投与又は MLN0002 静注製剤を単回 IV 投与したときの AVA 及び中和抗体の発現について検討する。 · 本剤を単回 SC 投与又は MLN0002 静注製剤を単回 IV 投与したときの安全性及び忍容性を検討する。
治験の種類	第 1 相試験
治験デザイン	非盲検、無作為割付、単回投与、並行群間比較 被験者を人種（日本人又は日本人以外）により層別したうえで、4 つの投与群（IV 300 mg 群、SC 54 mg 群、SC 108 mg 群又は SC 160 mg 群）のいずれかに 1：1：1：1 の比で無作為割付した（各群 12 例）。Day 1 に全被験者に治験薬を投与し、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、PML 及び神経学的症状等に関する問診を行った。
対象	1. 対象：健康成人 2. 選択基準 以下の基準に基づいて被験者の適格性を判定した。 (1) 治験の内容を理解し、それを遵守する能力があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者。 (2) 治験手順が行われる前に、同意・説明文書及びその他の必要な個人情報の使用許諾に、被験者又は該当する場合には被験者の代諾者による署名及び日付記入ができる者。 (3) 同意取得時の年齢が、日本人以外の場合は 18 歳以上 60 歳以下、日本人（日本人の両親及び祖父母を持ち、日本国外での生活が 5 年未満）の場合は 20 歳以上 60 歳以下である者。 (4) スクリーニング時の体重が 45 kg 以上、かつ BMI が、日本人以外の場合は 18.0 kg/m^2 以上 30.0 kg/m^2 以下、日本人の場合は 18.0 kg/m^2 以上 28.0 kg/m^2 以下である者。 (5) 妊娠する可能性のある女性パートナーを持つ、避妊手術を受けていない男性の場合、同意取得時から治験期間中及び投与後最低 18 週間、日常的に適切な避妊の実施に同意する者。 (6) 避妊手術を受けていない男性パートナーを持つ、妊娠する可能性のある女性の場合、同意取得時から治験期間中及び投与後最低 18 週間、日常的に適切な避妊の実施に同意する者。

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象（続き）	3. 除外基準 以下の基準のいずれかに抵触する者は対象から除外した。 (1) 治験薬投与前 30 日以内に他の治験薬の投与を受けた者、又は治験薬投与前 6 ヵ月以内に他のモノクローナル抗体の投与を受けたことがある者。 (2) 過去に治験で又は治療行為として本剤の投与を受けた者。 (3) 治験実施医療機関の従業員、その家族、又は本治験の実施に関わる治験実施医療機関の従業員と依存した関係にある者（例：夫婦、親、子供、兄弟姉妹）、若しくはその強制の下に同意するおそれのある者。 (4) コントロール不良かつ臨床的に問題があり、治験参加や治験結果に影響を与える可能性のある神経系、心血管系、肺、肝、腎、代謝性、消化器系、泌尿器系、免疫系、内分泌系若しくは精神疾患、又はその他の異常を有する者。 (5) 本剤又は MLN0002 静注製剤のいずれかの成分に対して既知の過敏症を有する者。 (6) スクリーニング時又は治験薬投与前に PML 自覚症状チェックリストにおいて、何らかの自覚症状がみられた者。 (7) スクリーニング時又はチェックイン時（Day -1）に依存性薬物又はアルコール検査が陽性であった者。 (8) スクリーニング時の来院前 1 年以内に、薬物乱用（不正薬物の使用）歴又はアルコール依存症歴がある者。又は Day -1 前の 48 時間、入院期間中及び各来院前の 48 時間にアルコール摂取をやめる意志のない者、治験期間中の薬物使用を制限する意思のない者。 (9) 治験実施計画書の表 7.a に記載の併用禁止薬を使用した者。 (10) 女性の場合、妊娠中又は授乳中である者。本治験参加前、治験期間中若しくは治験終了後 18 週間以内に妊娠の予定又は卵子を提供する予定のある者。 (11) 男性の場合、本治験期間中又は治験終了後 18 週間以内に精子を提供する予定のある者。 (12) 現在、心血管、中枢神経系、肝、造血器疾患、腎不全、代謝若しくは内分泌障害、重篤なアレルギー、喘息、低酸素血、高血圧、痙攣又はアレルギー性発疹を有する者。病歴、診察又は安全性臨床検査所見から、本剤若しくは類薬で禁忌とされる疾患、又は治験実施に影響を及ぼす可能性のある疾患が疑われる者。これには消化性潰瘍疾患、痙攣性疾患及び不整脈等が含まれる。 (13) スクリーニング前 30 日以内に全身麻酔を要する手術を受けた、又は最終来院日（Day 127）までの治験期間中に全身麻酔を要する手術の予定がある者。 (14) 癌の既往がある者（Day 1 の 5 年以上前から寛解状態にある皮膚の基底細胞癌を除く）。 (15) スクリーニング時に B 型肝炎ウイルス表面抗原（HBsAg）、C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体又はヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染の検査結果が陽性である者。 (16) 活動性又は潜伏性結核を有することが以下のいずれかで確認された者（治療歴の有無は問わない）。 ・結核の既往がある ・Day 1 の 1 ヵ月以内に結核菌反応検査陽性（クォンティフェロン検査が陽性又は連続 2 回の判定不可） (17) 末梢静脈からの採血が困難な者。 (18) Day 1 の前 45 日以内に、450 mL 以上の献血（成分献血を含む）若しくは失血をした、又は血液製剤の投与を受けた者。 (19) スクリーニング時又はチェックイン時（Day -1）に臨床的に問題のある心電図異常がみられた者。臨床的には問題のない心電図異常がみられた者を組み入れる場合は、治験責任医師が承認及び署名を行うこと。 (20) スクリーニング時又はチェックイン時（Day -1）に 5 分以内で 1 回測定した仰臥位収縮期血圧が 90 mmHg 以上 140 mmHg 以下及び拡張期血圧が 50 mmHg 以上 90 mmHg 以下の範囲を外れている者。 (21) スクリーニング時又はチェックイン時（Day -1）に 5 分以内で 1 回測定した安静時の心拍数が 45 回／分以上 90 回／分以下の範囲を外れている者。 (22) スクリーニング時又はチェックイン時（Day -1）に 5 分以内で 1 回測定した QTcF 間隔が、男性の場合は 430 ms 超、女性の場合は 450 ms 超である、又は PR 間隔が 120 ms 以上 220 ms 以下の範囲を外れている者。

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象（続き）	(23) スクリーニング時又はチェックイン時（Day -1）の臨床検査値に臨床的に問題となる疾患を示唆する異常値がある者、又は ALT 及び／又は AST が基準値上限の 1.5 倍を超えている者。 (24) 規定の来院ができない又は治験手順を遵守できないと判断された者。
計画被験者数	48 例（各群 12 例）
投与方法・投与量及び投与期間	本剤 54、108 若しくは 160 mg を SC 投与（腹部又は大腿部）、又は MLN0002 静注製剤 300 mg を 30 分かけて IV 投与した。いずれの治験薬も Day 1 に単回投与した。
評価項目及び評価基準	〔主要評価項目〕 · 母集団薬物動態解析に基づく本剤のバイオアベイラビリティの母集団平均推定値 〔探索的評価項目〕 · 薬物動態学的パラメータ（AUC_t、AUC_∞、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2z}$） 〔安全性評価項目〕 · AVA 及び中和抗体の陽性率、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、身体所見、神経学的評価、PML チェックリスト
解析方法	〔薬物動態〕 「薬物動態データの解析対象集団」は「無作為化され、治験薬が投与された被験者のうち、薬物濃度が 1 時点以上測定可能であった被験者」と定義した。「薬物動態データの解析対象集団」を対象に以下の集計を行った。 評価時点ごとに血清中 MLN0002 濃度の要約統計量（例数、平均値、標準偏差、CV%、中央値、最小値及び最大値）を算出し、投与群別及び人種別（日本人及び日本人以外）に示した。また、モデルによらない解析により薬物動態学的パラメータを推定し、要約統計量を投与群別及び人種別（日本人及び日本人以外）に示した。さらに母集団薬物動態解析も実施し、薬物動態学的パラメータの推定を行った。 〔安全性〕 「安全性データの解析対象集団」は「無作為化され、治験薬が投与されたすべての被験者（中止例も含む）」と定義した。「安全性データの解析対象集団」を対象に以下の集計を行った。 (1) 有害事象 有害事象は、Day 127 までに発現又は悪化した事象（重篤又は非重篤な事象で、治験薬との因果関係の有無は問わない）とした。また、infusion reaction 及び注射部位反応を注目すべき有害事象として収集した。有害事象は、MedDRA/J ver. 17.0 で読み替え、SOC 及び PT で要約して、投与群別に発現頻度を示した。 有害事象の治験薬との因果関係については次のように分類・定義した。 関連あり 時間的な相関関係（投与中止後の経過を含む）がある、又は原疾患、合併症、併用薬、併用処置等の他要因も推定されるが、治験薬による少なくとも合理的な可能性があり、因果関係を否定できない有害事象 関連なし 時間的な相関関係がない、又は原疾患、合併症、併用薬、併用処置等の他要因によると十分に考えられる有害事象 (2) 臨床検査値、バイタルサイン、心電図 ベースライン及び治験薬投与後の各評価時点における測定値、並びに治験薬投与後の各評価時点におけるベースラインからの変化量について、要約統計量（例数、平均値、中央値、標準偏差、最小値及び最大値）を算出した。また、測定値があらかじめ規定した異常値の定義（MAV Criteria）に合致した被験者の頻度を集計した。 (3) その他の安全性の項目 評価時点ごと及び治験期間全体での AVA 及び中和抗体の陽性の頻度を集計した。
実施国及び実施施設数	Hammersmith Medicines Research, Ltd.（英国） 1 施設
治験期間	試験開始日：2014 年 5 月 [redacted] 日（最初の被験者の同意取得日） 試験終了日：2015 年 1 月 [redacted] 日（最終被験者の最終来院／連絡日）

表 2.7.6.1-2　試験スケジュール

	スクリーニング期		投与期	観察期 (a)												
治験手順	Day -28～-2	チェックイン Day -1	Day 1	Day 2	Day 4	Day 6	Day 8	Day 10±1	Day 15±1	Day 29±2	Day 43±2	Day 64±3	Day 85±3	Day 106±3	最終来院 Day 127±3/ET	LTFU Day 168±3
同意取得 (b)	X															
ウォレットカード	X															
選択基準／除外基準	X	X														
人口統計学的データ・既往歴	X															
前治療薬	X															
結核スクリーニング (c)	X															
PML チェックリスト (d)	X		X					X	X	X	X	X	X	X	X	
追跡調査質問票																X
診察 (e)	X	X	X				X			X					X	
神経学的検査 (f)	X									X					X	
バイタルサイン (g)	X	X	X	X			X		X	X			X	X	X	
身長・体重・BMI (h)	X	X												X		
併用薬 (i)	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
心電図 (j)	X	X	X				X			X				X	X	
臨床検査 (k)	X	X					X			X			X		X	
尿中薬物検査	X	X														
アルコール検査（呼気分析）	X	X														
プロトロンビン時間/INR	X														X	
血清妊娠検査（hCG）(l)	X	X					X								X	
FSH (m)	X															
HBsAg、抗 HCV 及び HIV	X															
入院 (n)		X	X	X	X	X	X									
治験薬投与			X													
疼痛評価 (o)			X													
AVA 評価 (p)			X					X		X		X	X	X	X	
PGx 検討用検体の採取 (q)			X													
薬物動態測定用検体の採取 (r)			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
PTE／有害事象 (s)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

(a) 各評価日の基準日からのずれについて、Day 10 及び 15 は±1 日、Day 29 及び 43 は±2 日、Day 64、85、106、127/ET 及び 168 は±3 日を許容範囲とする。
(b) 他の治験手順を実施する前に同意を取得する。

(c) すべての被験者でスクリーニング時のクォンティフェロン検査が陰性であることを確認する。判定不可場合は再検査を行い、再検査でも判定不可となった被験者は除外する。
(d) PML チェックリストは、スクリーニング時、Day 1 治験薬投与前、規定来院時（Day 10 ± 1、15 ± 1、43 ± 2、64 ± 3、85± 3、106 ± 3 及び 127 ± 3 又は早期中止時）並びに規定外来院時に実施する。
(e) 診察は、Day -1、1、8、29 ± 2 及び 127 ± 3 又は早期中止時に実施する。診察はすべて治験担当医師が実施する。治験薬投与後にみられた臨床的に問題のある身体所見は有害事象として記録する。
(f) 神経学的検査は、スクリーニング時、Day 29 ± 2 及び 127 ± 3 又は早期中止時に実施する。神経学的検査はすべて治験担当医師が実施する。治験薬投与後にみられた臨床的に問題のある神経学的所見は有害事象として記録する。
(g) バイタルサイン（体温、呼吸数、心拍数及び血圧）は、スクリーニング時、Day -1、Day 1（投与前並びに投与 1 時間後及び 8 時間後）、Day 2、8、15 ± 1、29 ± 2、85 ± 3、106 ± 3 及び 127 ± 3 又は早期中止時に測定する。心拍数及び血圧は、Day 1 及び 2 は仰臥位で 5 分後、並びに立位で 1 分後及び 3 分後に測定し、Day 8、15 ± 1、29 ± 2、85 ± 3、106 ± 3 及び 127 ± 3 又は早期中止時は、仰臥位で 5 分後にのみ測定する。
(h) スクリーニング時に身長及び体重を測定し、BMI を算出する。体重は Day -1 及び 106 ± 3 にも測定する。
(i) スクリーニング期間から Day 127 又は早期中止までに使用した併用薬をすべて記録する。
(j) 心電図は、スクリーニング時、Day -1、Day 1（治験薬投与前 30 分以内及び IV 群は投与開始の 8 時間後又は SC 群は投与 8 時間後）、Day 8、29 ± 2、106 ± 3 及び 127 ± 3 又は早期中止時に測定する。心電図測定と採血（薬物動態や AVA 検査用等）が同日に予定されている場合は、採血前に心電図を測定する。
(k) スクリーニング時を除き、臨床検査（血液学的検査、生化学検査及び尿検査）前は一晩 10 時間以上の絶食とする。
(l) 妊娠する可能性のある女性のみ、血清妊娠検査を実施する。避妊についての指導も実施する。
(m) 閉経後の女性（無月経が少なくとも 2 年間継続しており、外科的避妊手術を受けていない女性）に対して FSH 値を測定する。
(n) Day 8 に退院する際は、被験者が臨床的に安定であることを治験担当医師又は指名された者が確認する。
(o) 疼痛スケールによる評価は、SC 投与直後に行う。また、2 回目の評価を投与後 15～30 分の間に行う。
(p) AVA 評価用の血液検体（各時点につき 5 mL を 2 回）を治験薬投与前 30 分以内、Day 10、29 ± 2、64 ± 3、85 ± 3、106 ± 3 及び 127 ± 3 又は早期中止時に採取する。AVA 陽性の検体については、更に中和抗体を評価する。重篤な有害事象がみられた被験者は、規定外来院時にも AVA 評価用の血液検体を採取する。
(q) Day 1 の治験薬投与までに PGx 検討用の血液検体（6 mL）を採血する。
(r) 薬物動態測定用の血液検体（各時点につき 5 mL）を Day 1 の投与直前（IV 投与開始又は SC 投与前 30 分以内）に採取する。IV 投与群については、投与開始の 15 分後及び 35 分後に採血する。また、IV 投与群及び SC 投与群のいずれも、Day 1 の治験薬投与 2、8、24、72、120 及び 168 時間後、並びに Day 10 ± 1、15 ± 1、29 ± 2、43 ± 2、64 ± 3、85 ± 3、106 ± 3 及び Day 127 ± 3 又は早期中止時に採血する。重篤な有害事象がみられた被験者は規定外来院時にも採血する。なお、早期中止時は治験担当医師の判断により採血する。
(s) PTE は、同意取得以降のスクリーニング期間中に発現した事象を記録する。有害事象は、治験薬投与から Day 127 又は早期中止時までに発現した事象を記録する。新たに発現した有害事象はすべて症例報告書に記録するとともに医療機関の診療録にも記録する。重篤な有害事象が有害事象収集期間後に自発的に治験担当医師に報告され、その事象が治験参加と関連していると判断される場合は、当該事象を治験依頼者に報告する。

2.7.6.1.2 試験成績

（1）被験者の構成及びデータの取扱い

無作為化された全例について、被験者の内訳を表 2.7.6.1-3 に示した。

本治験では 48 例（日本人及び日本人以外の被験者各 24 例）が無作為化され、4 つの投与群にそれぞれ 12 例（日本人及び日本人以外の被験者各 6 例）が割り付けられた。48 例全例が治験薬の投与を受け、治験を完了した。

「安全性データの解析対象集団」には 48 例全例が採用された。また、その 48 例は「薬物動態データの解析対象集団」にも採用されたが、探索的な検討の結果、持続的に中等度から高度の AVA 陽性を示した被験者では、MLN0002 のクリアランスに影響がみられたことから、最終的な解析は、持続的に中等度から高度の AVA 陽性を示した 4 例（SC 54 mg 群 2 例、SC 108 mg 群 2 例）を除く 44 例で実施した。

表 2.7.6.1-3　被験者の内訳（無作為化された全例、日本人及び日本人以外の全体）

	MLN0002 IV 300 mg N=12	MLN0002 SC 54 mg N=12	MLN0002 SC 108 mg N=12	MLN0002 SC 160 mg N=12	SC 合計 N=36	IV/SC 合計 N=48
安全性データの解析対象集団	12 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	36 (100.0)	48 (100.0)
薬物動態データの解析対象集団	12 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	36 (100.0)	48 (100.0)
治験薬投与を完了した被験者	12 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	36 (100.0)	48 (100.0)
治験薬投与を中止した被験者	0	0	0	0	0	0
治験来院を完了した被験者	12 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	36 (100.0)	48 (100.0)
治験来院を中止した被験者	0	0	0	0	0	0
中止理由						
PTE 又は有害事象	0	0	0	0	0	0
治験実施計画書からの重大な逸脱	0	0	0	0	0	0
追跡不能	0	0	0	0	0	0
自発的な中止	0	0	0	0	0	0
治験全体の中止	0	0	0	0	0	0
妊娠	0	0	0	0	0	0
その他	0	0	0	0	0	0

Source：MLN0002SC_101 CSR（5.3.3.1-1）Table 15.1.5 及び 15.1.6 から引用
数字は例数、( ) 内は%

（2）人口統計学的特性

無作為化された全例について、日本人及び日本人以外の全体並びに部分集団別の人口統計学的特性をそれぞれ表 2.7.6.1-4 及び表 2.7.6.1-5 に示した。

性別は、日本人では男性 20 例、女性 4 例と男性の方が多く、日本人以外では男性 9 例、女性 15 例と女性の方が多かった。

体重は、日本人の平均値が 57.8 kg であったのに対し、日本人以外の平均値は 75.1 kg であり、日本人より高かった。

年齢は、全体として投与群間でわずかな違いがみられたが、これは日本人以外の投与群間のばらつきによるものであり、日本人については投与群間で大きな違いはみられなかった。

その他の人口統計学的特性については、投与群間又は日本人及び日本人以外の部分集団間で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.1-4　人口統計学的特性（無作為化された全例、日本人及び日本人以外の全体）

	MLN0002 IV	MLN0002 SC			SC	IV/SC
	300 mg	54 mg	108 mg	160 mg	合計	合計
	N=12	N=12	N=12	N=12	N=36	N=48
年齢（歳）[1]						
平均値（標準偏差）	33.9 (12.30)	41.0 (13.06)	31.1 (9.59)	35.2 (12.89)	35.8 (12.32)	35.3 (12.21)
中央値	31.5	39.5	29.0	30.0	31.5	31.5
最小値、最大値	18, 57	25, 60	23, 57	19, 56	19, 60	18, 60
性別［例数 (%)］						
男性	8 (66.7)	7 (58.3)	7 (58.3)	7 (58.3)	21 (58.3)	29 (60.4)
女性	4 (33.3)	5 (41.7)	5 (41.7)	5 (41.7)	15 (41.7)	19 (39.6)
人種［例数 (%)］[2]						
アジア人	6 (50.0)	6 (50.0)	6 (50.0)	6 (50.0)	18 (50.0)	24 (50.0)
白人	5 (41.7)	6 (50.0)	6 (50.0)	6 (50.0)	18 (50.0)	23 (47.9)
混血[3]	1 (8.3)	0	0	0	0	1 (2.1)
体重（kg）						
平均値（標準偏差）	65.8 (13.84)	68.0 (12.96)	67.6 (13.42)	64.3 (14.58)	66.6 (13.38)	66.4 (13.35)
中央値	62.4	66.1	69.6	60.7	63.2	63.1
最小値、最大値	49, 94	46, 89	51, 90	48, 100	46, 100	46, 100
BMI（kg/m^2）						
平均値（標準偏差）	21.8 (2.90)	23.0 (2.98)	22.8 (2.44)	22.0 (3.41)	22.6 (2.91)	22.4 (2.90)
中央値	21.4	23.6	23.3	21.0	22.5	22.5
最小値、最大値	19, 27	18, 28	19, 26	18, 30	18, 30	18, 30
喫煙歴［例数 (%)］						
喫煙歴なし	8 (66.7)	9 (75.0)	10 (83.3)	6 (50.0)	25 (69.4)	33 (68.8)
現在も喫煙	3 (25.0)	1 (8.3)	2 (16.7)	5 (41.7)	8 (22.2)	11 (22.9)
過去に喫煙	1 (8.3)	2 (16.7)	0	1 (8.3)	3 (8.3)	4 (8.3)
飲酒歴［例数 (%)］						
飲酒歴なし	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	2 (5.6)	2 (4.2)
現在も飲酒歴あり	11 (91.7)	9 (75.0)	9 (75.0)	9 (75.0)	27 (75.0)	38 (79.2)
過去に飲酒歴あり	1 (8.3)	3 (25.0)	2 (16.7)	2 (16.7)	7 (19.4)	8 (16.7)

Source：MLN0002SC_101 CSR（5.3.3.1-1）Table 11.b から引用

1) 同意取得時の年齢。

2) アメリカインディアン若しくはアラスカ先住民、黒人若しくはアフリカ系アメリカ人、又はハワイ先住民若しくは他の太平洋諸島民の人種に分類される被験者は報告されなかった。

3) 被験者の申し出に基づき、症例報告書に 2 つ以上の人種が入力されていた。

表 2.7.6.1-5　人口統計学的特性（無作為化された全例、日本人及び日本人以外の部分集団別）

	日本人被験者（N=24）						日本人以外の被験者（N=24）					
	MLN0002 IV	MLN0002 SC			SC	IV/SC	MLN0002 IV	MLN0002 SC			SC	IV/SC
	300 mg	54 mg	108 mg	160 mg	合計	合計	300 mg	54 mg	108 mg	160 mg	合計	合計
	N=6	N=6	N=6	N=6	N=18	N=24	N=6	N=6	N=6	N=6	N=18	N=24
年齢（歳）[1]												
平均値	32.7	29.0	28.3	32.2	29.8	30.5	35.2	53.0	33.8	38.2	41.7	40.0
（標準偏差）	(7.92)	(2.76)	(3.27)	(9.22)	(5.77)	(6.31)	(16.33)	(4.69)	(13.17)	(16.09)	(14.32)	(14.75)
中央値	31.5	29.0	29.0	27.0	28.5	29.0	31.0	53.0	29.0	40.5	47.5	44.0
最小値、最大値	21, 43	25, 32	24, 32	25, 45	24, 45	21, 45	18, 57	47, 60	23, 57	19, 56	19, 60	18, 60
性別［例数 (%)］												
男性	3 (50.0)	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	6 (33.3)	9 (37.5)	5 (83.3)	5 (83.3)	5 (83.3)	5 (83.3)	15 (83.3)	20 (83.3)
女性	3 (50.0)	4 (66.7)	4 (66.7)	4 (66.7)	12 (66.7)	15 (62.5)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (16.7)	4 (16.7)
人種［例数 (%)］[2]												
アジア人	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	18 (100.0)	24 (100.0)	0	0	0	0	0	0
白人	0	0	0	0	0	0	5 (83.3)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	18 (100.0)	23 (95.8)
混血[3]	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (4.2)
体重（kg）												
平均値	60.8	58.7	56.7	54.9	56.8	57.8	70.8	77.2	78.6	73.6	76.5	75.1
（標準偏差）	(10.15)	(8.19)	(6.51)	(4.61)	(6.39)	(7.47)	(16.04)	(9.83)	(8.16)	(15.38)	(11.05)	(12.35)
中央値	59.6	60.9	54.3	55.0	55.8	55.9	69.3	78.7	76.9	68.3	74.0	74.0
最小値、最大値	49, 76	46, 69	51, 69	48, 62	46, 69	46, 76	50, 94	62, 89	70, 90	60, 100	60, 100	50, 100
BMI（kg/m^2）												
平均値	21.6	21.2	21.1	20.2	20.8	21.0	21.9	24.9	24.5	23.9	24.4	23.8
（標準偏差）	(2.79)	(2.55)	(2.17)	(1.76)	(2.10)	(2.26)	(3.26)	(2.26)	(1.17)	(3.74)	(2.48)	(2.84)
中央値	21.6	20.6	20.4	20.0	20.4	20.4	21.1	24.4	24.8	22.6	24.4	24.0
最小値、最大値	19, 26	18, 25	19, 25	18, 23	18, 25	18, 26	19, 27	22, 28	22, 26	20,30	20, 30	19, 30
喫煙歴［例数 (%)］												
喫煙歴なし	5 (83.3)	4 (66.7)	6 (100.0)	4 (66.7)	14 (77.8)	19 (79.2)	3 (50.0)	5 (83.3)	4 (66.7)	2 (33.3)	11 (61.1)	14 (58.3)
現在も喫煙	0	0	0	2 (33.3)	2 (11.1)	2 (8.3)	3 (50.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (50.0)	6 (33.3)	9 (37.5)
過去に喫煙	1 (16.7)	2 (33.3)	0	0	2 (11.1)	3 (12.5)	0	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)	1 (4.2)
飲酒歴［例数 (%)］												
飲酒歴なし	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (11.1)	2 (8.3)	0	0	0	0	0	0
現在も飲酒歴あり	6 (100.0)	5 (83.3)	3 (50.0)	5 (83.3)	13 (72.2)	19 (79.2)	5 (83.3)	4 (66.7)	6 (100.0)	4 (66.7)	14 (77.8)	19 (79.2)
過去に飲酒歴あり	0	1 (16.7)	2 (33.3)	0	3 (16.7)	3 (12.5)	1 (16.7)	2 (33.3)	0	2 (33.3)	4 (22.2)	5 (20.8)

Source：MLN0002SC_101 CSR（5.3.3.1-1）Table 11.c 及び 11.d から引用

1) 同意取得時の年齢。

2) アメリカインディアン若しくはアラスカ先住民、黒人若しくはアフリカ系アメリカ人、又はハワイ先住民若しくは他の太平洋諸島民の人種に分類される被験者は報告されなかった。

3) 被験者の申し出に基づき、症例報告書に 2 つ以上の人種が入力されていた。

（3）薬物動態の評価

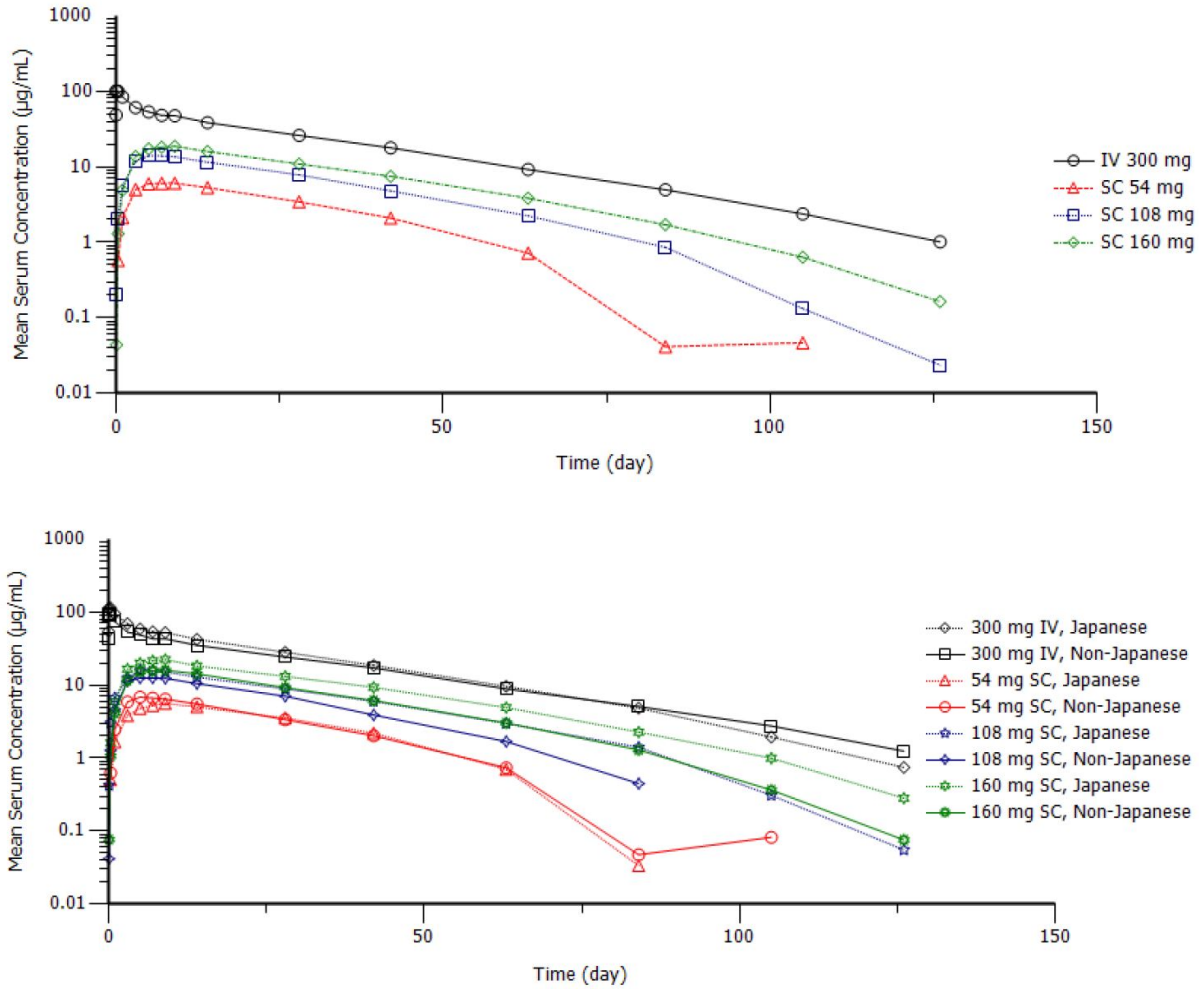
1）血清中 MLN0002 濃度推移

「薬物動態データの解析対象集団」について、日本人及び日本人以外の全体並びに部分集団別の血清中 MLN0002 濃度推移（投与群別の平均値）を図 2.7.6.1-1 に示した。

IV 300 mg 群の血清中 MLN0002 濃度は、IV 投与終了時又はその付近で C_{max} に到達し、その後は二相性の消失を示した。

SC 54 mg 群、SC 108 mg 群及び SC 160 mg 群の血清中 MLN0002 濃度は、SC 投与後約 1 週間で C_{max} に到達し、約 1～10 μg/mL に低下するまで一相性の消失を示した後、それ以降は非線形のより速やかな消失プロファイルを示した。

同一投与群では、日本人は、日本人以外に比べ、血清中 MLN0002 濃度がやや高かった。



Source：MLN0002SC_101 CSR（5.3.3.1-1）Figure 11.a 及び 11.b から引用
上図：日本人及び日本人以外の全体
下図：日本人及び日本人以外の部分集団別
注）持続的に中等度から高度の AVA 陽性を示した 4 例（SC 54 mg 群 2 例、SC 108 mg 群 2 例）は解析から除外した。また、投与 8 時間後の測定値が異常であった 2 例（IV 300 mg 群 1 例、SC 54 mg 群 1 例）の該当時点データを解析から除外した。

図 2.7.6.1-1　血清中 MLN0002 濃度推移（投与群別の平均値、片対数プロット）（薬物動態データの解析対象集団）

2）薬物動態学的パラメータ

① モデルによらない解析による薬物動態学的パラメータの推定

「薬物動態データの解析対象集団」について、モデルによらない解析により得られた薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.1-6 に示した。

日本人及び日本人以外の全体において、SC 投与群の t_{max} は 7.00～8.93 日の範囲であった。C_{max} は用量に比例して増加したが、AUC は用量比を上回る増加がみられ、MLN0002 が低濃度下では非線形のより速やかな消失を示すことと一致していた。$t_{1/2z}$ は 13.6 日（SC 54 mg 群）～21.5 日（IV 300 mg 群）の範囲であった。IV 300g 群の C_{max} 及び AUC の個体間変動は 16%～20%であり、SC 投与群（27%～34%）に比べわずかに小さかった。

日本人及び日本人以外の部分集団間で C_{max} 及び AUC を比較すると、SC 54 mg 群では、日本人は日本人以外に比べやや低値か同程度であった。一方、他の 3 つの投与群（IV 300 mg 群、SC 108 mg 群及び SC 160 mg 群）では、日本人は日本人以外に比べ 12%～41%高値であった。

表 2.7.6.1-6　モデルによらない解析による薬物動態学的パラメータ
（薬物動態データの解析対象集団）

投与群 部分集団	N	t_{max} (day)	C_{max} (μg/mL)	AUC_t (μg·day/mL)	AUC_∞ (μg·day/mL)	$t_{1/2z}$ (day)
IV 300 mg						
日本人	6	0.09 (0.02, 0.33)	116.15 (16)	2241 (15)	2265 (15)	19.8 (14)
日本人以外	6	0.05 (0.02, 0.33)	95.92 (20)	1972 (15)	2016 (15)	23.2 (16)
全体	12	0.08 (0.02, 0.33)	106.03 (20)	2106 (16)	2140 (16)	21.5 (17)
SC 54 mg						
日本人	5	8.81 (7.00, 9.00)	5.82 (34)	202 (33)	212 (31)	13.3 (15)
日本人以外	5	5.00 (5.00, 7.00)	7.17 (19)	217 (37)	226 (34)	14.0 (35)
全体	10	7.00 (5.00, 9.00)	6.49 (27)	209 (33)	219 (31)	13.6 (26)
SC 108 mg						
日本人	5	7.00 (5.00, 7.00)	16.76 (33)	598 (30)	611 (29)	15.4 (20)
日本人以外	5	8.86 (3.00, 9.06)	13.26 (20)	430 (16)	441 (17)	14.6 (18)
全体	10	7.00 (3.00, 9.06)	15.01 (30)	514 (30)	526 (30)	15.0 (18)
SC 160 mg						
日本人	6	8.91 (7.00, 9.86)	22.88 (19)	905 (22)	921 (21)	17.3 (24)
日本人以外	6	8.93 (6.83, 9.27)	17.37 (36)	644 (41)	657 (40)	16.1 (15)
全体	12	8.93 (6.83, 9.86)	20.13 (29)	775 (34)	789 (33)	16.7 (19)

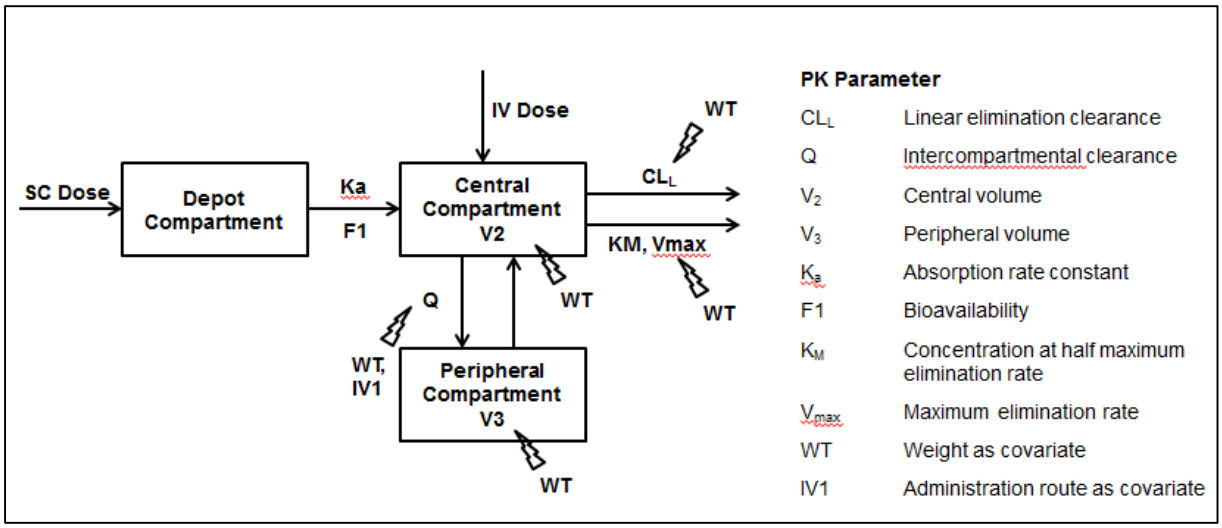
Source：MLN0002SC_101 CSR（5.3.3.1-1）Table 11.g から引用
t_{max} では数値は中央値、( ) 内は最小値及び最大値。その他のパラメータでは数値は平均値、( ) 内は CV%を示す。
注）持続的に中等度から高度の AVA 陽性を示した 4 例（SC 54 mg 群 2 例、SC 108 mg 群 2 例）は解析から除外した。また、投与 8 時間後の測定値が異常であった 2 例（IV 300 mg 群 1 例、SC 54 mg 群 1 例）の該当時点データを解析から除外した。

② 母集団薬物動態解析による母集団パラメータの推定

本治験では、線形及び非線形クリアランスを含む 2-コンパートメントモデルで、体重を消失クリアランス（CL_L）、中央コンパートメント分布容積（V_2）、末梢コンパートメント分布容積（V_3）、最大消失速度（V_{max}）及び組織移行間クリアランス（Q）の共変量とし、さらに本剤 SC 投与時の吸収コンパートメント、吸収速度定数（K_a）及び絶対的バイオアベイラビリティ（F1）を組み込んだ基本モデルを構築した。さらに、この基本モデルで各パラメータの共変量を探索的に検討し、投与経路（IV1）を Q の共変量として追加で組み込んだものを最終モデル（図 2.7.6.1-2）とした。

本モデルを用いた母集団薬物動態解析により推定した母集団パラメータを表 2.7.6.1-7 に示した。

本剤 SC 投与時の絶対的バイオアベイラビリティは 75.1%と推定され、用量による違いはみられなかった。また、CL_L 又は V_2 に対する人種（日本人又は日本人以外）の影響はみられなかった。さらに本試験のデータでは F1 に個体間変動を考慮したモデルが選択されなかったため、被験者ごとのバイオアベイラビリティを推定することができなかった。



Source：MLN0002SC_101 CSR（5.3.3.1-1）Figure 11.c から引用

図 2.7.6.1-2　母集団薬物動態解析モデル

表 2.7.6.1-7　モデルを用いた母集団薬物動態解析による薬物動態学的パラメータ
（薬物動態データの解析対象集団）

パラメータ	推定値	95%信頼区間下限	95%信頼区間上限
CL_L (L/day)	0.144	0.133	0.156
V_2 (L)	3.16	2.93	3.40
V_3 (L)	1.92	1.63	2.25
V_{max} (mg/day)	0.160	0.124	0.208
Q (L/day)	0.239	0.188	0.305
Km (μg/mL)	0.093	0.021	0.399
F1	0.751	0.689	0.819
K_a (L/day)	0.188	0.037	0.947
CL_L-WT	0.842	0.53	1.15
V_2-WT	0.799	0.52	1.08
V_3-WT	1	1	1
V_{max} -WT	0.75	0.75	0.75
Q-WT	0.75	0.75	0.75
Q-IV1	-0.598	-0.731	-0.465

Source: MLN0002SC_101 CSR（5.3.3.1-1）Table 11.f から引用

（4）安全性の評価

1）有害事象

① 有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.7.6.1-8 に示した。

有害事象の発現例数は全体で 36 例（75.0%）であり、IV 投与群（IV 300 mg 群）及び SC 投与群（SC 54 mg 群、SC 108 mg 群及び SC 160 mg 群）の製剤間での発現頻度は同程度であった。有害事象の程度はすべて軽度又は中等度であり、程度別の発現頻度も IV 投与群と SC 投与群の製剤間及び各投与群間で同程度であった。

表 2.7.6.1-8　有害事象の概要（日本人及び日本人以外を含む全体）

	MLN0002 IV 300 mg N=12	MLN0002 SC 54 mg N=12	MLN0002 SC 108 mg N=12	MLN0002 SC 160 mg N=12	SC 合計 N=36	IV/SC 合計 N=48
すべての有害事象	9 (75.0)	8 (66.7)	11 (91.7)	8 (66.7)	27 (75.0)	36 (75.0)
関連あり	4 (33.3)	6 (50.0)	5 (41.7)	5 (41.7)	16 (44.4)	20 (41.7)
関連なし	5 (41.7)	2 (16.7)	6 (50.0)	3 (25.0)	11 (30.6)	16 (33.3)
軽度	4 (33.3)	2 (16.7)	6 (50.0)	3 (25.0)	11 (30.6)	15 (31.3)
中等度	5 (41.7)	6 (50.0)	5 (41.7)	5 (41.7)	16 (44.4)	21 (43.8)
高度	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0	0

Source: MLN0002SC_101 CSR（5.3.3.1-1）Table 12.b から引用
数字は例数、( ) 内は%

② 有害事象

すべての有害事象及び治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象を表 2.7.6.1-9 及び表 2.7.6.1-10 に示した。

最も発現頻度が高かった有害事象は、鼻咽頭炎及び頭痛〔各 9 例（18.8%）〕であり、そのうち治験薬との因果関係が「関連あり」と判定されたのは、頭痛は 4 例（IV 300 mg 群及び SC 54 mg 群各 2 例）、鼻咽頭炎は 1 例（SC 160 mg 群 1 例）であった。

治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象の発現例数は全体で 20 例（41.7%）であった。内訳は、IV 投与群及び SC 投与群でそれぞれ 4 例（33.3%）及び 16 例（44.4%）であり、製剤間で発現頻度は同程度であった。

日本人及び日本人以外の有害事象の発現例数はそれぞれ 20 例（83.3%）及び 16 例（66.7%）であり、少数例での検討ではあるものの、日本人の方が発現頻度が高かった。また、製剤別の内訳は、IV 投与群では、日本人及び日本人以外でそれぞれ 4 例（66.7%）及び 5 例（83.3%）、SC 投与群ではそれぞれ 16 例（88.9%）及び 11 例（61.1%）であった。

表 2.7.6.1-9　有害事象の発現頻度
（安全性データの解析対象集団、日本人及び日本人以外含む全体）

SOC PT	MLN0002 IV 300 mg N=12	MLN0002 SC 54 mg N=12	 108 mg N=12	 160 mg N=12	SC 合計 N=36	IV/SC 合計 N=48
有害事象発現例数	9 (75.0)	8 (66.7)	11 (91.7)	8 (66.7)	27 (75.0)	36 (75.0)
胃腸障害	1 (8.3)	2 (16.7)	1 (8.3)	0	3 (8.3)	4 (8.3)
便秘	0	1 (8.3)	0	0	1 (2.8)	1 (2.1)
胃食道逆流性疾患	0	1 (8.3)	0	0	1 (2.8)	1 (2.1)
悪心	0	0	1 (8.3)	0	1 (2.8)	1 (2.1)
歯痛	1 (8.3)	0	0	0	0	1 (2.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (8.3)	2 (16.7)	4 (11.1)	5 (10.4)
発熱	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (8.3)	0	2 (5.6)	3 (6.3)
注射部位反応	0	0	0	1 (8.3)	1 (2.8)	1 (2.1)
血管穿刺部位腫脹	0	0	0	1 (8.3)	1 (2.8)	1 (2.1)
免疫系障害	1 (8.3)	0	0	1 (8.3)	1 (2.8)	2 (4.2)
季節性アレルギー	1 (8.3)	0	0	1 (8.3)	1 (2.8)	2 (4.2)
感染症および寄生虫症	4 (33.3)	2 (16.7)	4 (33.3)	4 (33.3)	10 (27.8)	14 (29.2)
鼻咽頭炎	2 (16.7)	2 (16.7)	2 (16.7)	3 (25.0)	7 (19.4)	9 (18.8)
麦粒腫	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	1 (2.8)	2 (4.2)
蜂巣炎	0	0	1 (8.3)	0	1 (2.8)	1 (2.1)
胃腸炎	0	0	0	1 (8.3)	1 (2.8)	1 (2.1)
鼻炎	1 (8.3)	0	0	0	0	1 (2.1)
上気道感染	0	0	1 (8.3)	0	1 (2.8)	1 (2.1)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (8.3)	0	0	1 (2.8)	1 (2.1)
靭帯捻挫	0	1 (8.3)	0	0	1 (2.8)	1 (2.1)
代謝および栄養障害	1 (8.3)	0	0	0	0	1 (2.1)
食欲減退	1 (8.3)	0	0	0	0	1 (2.1)
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (16.7)	2 (16.7)	2 (16.7)	6 (16.7)	6 (12.5)
筋骨格痛	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)	2 (5.6)	2 (4.2)
四肢痛	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	2 (5.6)	2 (4.2)
背部痛	0	0	1 (8.3)	0	1 (2.8)	1 (2.1)
筋肉疲労	0	1 (8.3)	0	0	1 (2.8)	1 (2.1)
筋力低下	0	0	0	1 (8.3)	1 (2.8)	1 (2.1)
筋肉痛	0	0	0	1 (8.3)	1 (2.8)	1 (2.1)
足底筋膜炎	0	1 (8.3)	0	0	1 (2.8)	1 (2.1)
神経系障害	5 (41.7)	5 (41.7)	4 (33.3)	3 (25.0)	12 (33.3)	17 (35.4)
頭痛	3 (25.0)	3 (25.0)	3 (25.0)	0	6 (16.7)	9 (18.8)
浮動性めまい	1 (8.3)	0	0	3 (25.0)	3 (8.3)	4 (8.3)
失神寸前の状態	0	2 (16.7)	0	0	2 (5.6)	2 (4.2)
傾眠	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	1 (2.8)	2 (4.2)
意識レベルの低下	0	1 (8.3)	0	0	1 (2.8)	1 (2.1)
記憶障害	0	0	1 (8.3)	0	1 (2.8)	1 (2.1)
片頭痛	0	0	1 (8.3)	0	1 (2.8)	1 (2.1)
錯感覚	0	0	0	1 (8.3)	1 (2.8)	1 (2.1)
腎および尿路障害	0	1 (8.3)	0	0	1 (2.8)	1 (2.1)
尿臭異常	0	1 (8.3)	0	0	1 (2.8)	1 (2.1)
生殖系および乳房障害	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	1 (2.8)	2 (4.2)
月経困難症	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	1 (2.8)	2 (4.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (8.3)	1 (8.3)	2 (16.7)	0	3 (8.3)	4 (8.3)
口腔咽頭痛	1 (8.3)	0	2 (16.7)	0	2 (5.6)	3 (6.3)
鼻漏	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	1 (2.8)	2 (4.2)
咳嗽	1 (8.3)	0	0	0	0	1 (2.1)
くしゃみ	0	0	1 (8.3)	0	1 (2.8)	1 (2.1)
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (8.3)	0	1 (2.8)	1 (2.1)
紅斑	0	0	1 (8.3)	0	1 (2.8)	1 (2.1)

Source: MLN0002SC_101 CSR（5.3.3.1-1）Table 15.3.1.2.1.1 から引用
数字は例数、( ) 内は%
MedDRA/J ver. 17.0

表 2.7.6.1-10　治療薬との因果関係が「関連あり」である有害事象の発現頻度
（安全性データの解析対象集団、日本人及び日本人以外含む全体）

SOC PT	MLN0002 IV 300 mg N=12	MLN0002 SC 54 mg N=12	 108 mg N=12	 160 mg N=12	SC 合計 N=36	IV/SC 合計 N=48
「関連あり」である有害事象発現例数	4 (33.3)	6 (50.0)	5 (41.7)	5 (41.7)	16 (44.4)	20 (41.7)
胃腸障害	0	1 (8.3)	0	0	1 (2.8)	1 (2.1)
便秘	0	1 (8.3)	0	0	1 (2.8)	1 (2.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (8.3)	0	0	2 (16.7)	2 (5.6)	3 (6.3)
注射部位反応	0	0	0	1 (8.3)	1 (2.8)	1 (2.1)
発熱	1 (8.3)	0	0	0	0	1 (2.1)
血管穿刺部位腫脹	0	0	0	1 (8.3)	1 (2.8)	1 (2.1)
感染症および寄生虫症	0	0	2 (16.7)	1 (8.3)	3 (8.3)	3 (6.3)
蜂巣炎	0	0	1 (8.3)	0	1 (2.8)	1 (2.1)
鼻咽頭炎	0	0	0	1 (8.3)	1 (2.8)	1 (2.1)
上気道感染	0	0	1 (8.3)	0	1 (2.8)	1 (2.1)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (8.3)	1 (8.3)	2 (16.7)	4 (11.1)	4 (8.3)
筋骨格痛	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)	2 (5.6)	2 (4.2)
四肢痛	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	2 (5.6)	2 (4.2)
筋力低下	0	0	0	1 (8.3)	1 (2.8)	1 (2.1)
神経系障害	3 (25.0)	4 (33.3)	1 (8.3)	2 (16.7)	7 (19.4)	10 (20.8)
頭痛	2 (16.7)	2 (16.7)	0	0	2 (5.6)	4 (8.3)
浮動性めまい	0	0	0	2 (16.7)	2 (5.6)	2 (4.2)
失神寸前の状態	0	2 (16.7)	0	0	2 (5.6)	2 (4.2)
傾眠	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	1 (2.8)	2 (4.2)
意識レベルの低下	0	1 (8.3)	0	0	1 (2.8)	1 (2.1)
記憶障害	0	0	1 (8.3)	0	1 (2.8)	1 (2.1)
錯感覚	0	0	0	1 (8.3)	1 (2.8)	1 (2.1)
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (8.3)	0	1 (2.8)	1 (2.1)
紅斑	0	0	1 (8.3)	0	1 (2.8)	1 (2.1)

Source: MLN0002SC_101 CSR（5.3.3.1-1）Table 15.3.1.6.2 から引用
数字は例数、( ) 内は%
MedDRA/J ver. 17.0

③ 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡例及び重篤な有害事象はみられなかった。また、治験薬の投与中止に至った有害事象もみられなかった。PML の発現もみられなかった。

特に注目すべき有害事象は、紅斑 1 例（SC 108 mg 群）及び注射部位反応 1 例（SC 160 mg 群）が報告された。いずれの事象も Day 1 の投与 30 分後の時点で報告されたが、投与 1.5 時間後までに消失した。いずれも程度は軽度、治験薬との因果関係は「関連あり」と判断され、転帰は回復であった。

2）臨床検査値

臨床検査に関連した有害事象は報告されなかった。

MAV Criteria に合致した血液生化学検査の異常として、ビリルビン値の上昇が 2 例（SC 108 mg 群及び SC 160 mg 群各 1 例）でみられたが、これらはいずれも臨床的に問題がないと判断された。その他、MAV Criteria に合致した血液生化学検査の異常や肝機能検査異常はみられなかった。

血液学的検査及び尿検査の測定値及びベースラインからの変化量については、投与群間で大きな違いはみられず、問題となる変化はみられなかった。また、MAV Criteria に合致した異常もみられなかった。

3）バイタルサイン及びその他安全性に関連する観察項目

バイタルサインに関連した有害事象は報告されなかった。MAV Criteria に合致したバイタルサインの主な異常所見として心拍数及び血圧の低値がみられた。また、心拍数高値（>120 bpm）が 2 例（IV 300 mg 群及び SC 54 mg 群各 1 例）にみられたが、いずれの被験者も心電図検査での心拍数上昇はみられなかった。

身体所見では、臨床的に問題のある所見が 2 例にみられ、それぞれ胃食道逆流性疾患（SC 54 mg 群 1 例）及び錯感覚（SC 160 mg 群 1 例）が有害事象として報告された。いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

心電図に関連した有害事象は報告されなかった。MAV Criteria に合致した心電図の主な異常所見として心拍数の低値（<50 msec）及び QRS 間隔の低値（≤80 msec）がみられた。PR 間隔が 200 msec 以上となった被験者が 2 例（SC 108 mg 群及び SC 160 mg 群各 1 例）みられたものの、これらの被験者は治験担当医師により「正常範囲」と判断された。また、QT 間隔が 460 msec 以上となった被験者が 2 例（IV 300 mg 群及び SC 160 mg 群各 1 例）みられた。

免疫原性について ECL 法により検討した結果、AVA 陽性例の割合は、SC 投与群（66.7%～83.3%）の方が IV 投与群（41.7%）よりも高く、AVA 持続性陽性例も SC 投与群の方が高かったものの、用量依存性はみられなかった。

妊娠例はみられなかった。

2.7.6.1.3 結論

- 本剤 SC 投与後のバイオアベイラビリティは 75.1%と推定され、用量による違いはみられなかった。血清中 MLN0002 濃度は、SC 投与後約 1 週間で最大となった。
- 本剤 SC 投与後、MLN0002 は線形及び非線形の消失プロファイルを示し、特に低濃度下ではより速やかな消失を示した。
- 日本人の血清中 MLN0002 濃度は、日本人以外に比べ、同程度又はやや高値であったものの、母集団薬物動態解析では、クリアランス又は中央コンパートメントの分布容積に対する人種の影響はみられなかったことから、血清中 MLN0002 濃度でみられた人種差は、日本人と日本人以外の体重差によるものと考えられた。
- AVA 陽性例及び AVA 持続性陽性例の割合は、SC 投与群の方が IV 投与群よりも高かったものの、用量依存性はみられなかった。
- 本剤及び MLN0002 静注製剤の忍容性は良好であった。

2.7.6.2 海外第 1 相試験（C13010 試験）

：**添付資料番号 5.3.1.2-1（参考）**

健康成人男性を対象に、MLN0002 静注製剤を単回 SC 投与又は IM 投与したときの絶対的バイオアベイラビリティを非盲検、無作為割付試験により検討した。また、薬物動態、安全性及び免疫原性についても検討した。

2.7.6.2.1 試験方法

試験方法の概要及び試験スケジュールそれぞれを表 2.7.6.2-1 及び表 2.7.6.2-2 に示す。

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の標題	A Phase 1 Study of the Bioavailability of MLN0002 Administered by Subcutaneous and Intramuscular Injection to Healthy Male Subjects
治験の目的	〔主目的〕 · MLN0002 静注製剤を SC 投与したときの絶対的バイオアベイラビリティを検討する。 · MLN0002 静注製剤を IM 投与したときの絶対的バイオアベイラビリティを検討する。 〔副目的〕 · MLN0002 静注製剤を SC 投与及び IM 投与したときの安全性を検討する。 · MLN0002 静注製剤を IV 投与、SC 投与又は IM 投与したときの薬物動態を検討する。 · MLN0002 静注製剤を SC 投与又は IM 投与したときの AVA 及び中和抗体の発現について検討する。
治験の種類	第 1 相試験
治験デザイン	非盲検、無作為割付、単回投与 組み入れた被験者を 3 つの投与群（SC 群、IM 群又は IV 群）のいずれかに 1：1：1 の比で無作為割付した（当初は各群同時割付を行う計画であったが、逐次割付を行った）。Day 1 にすべての被験者に治験薬を投与した後、Day 127 又は早期中止まで治験スケジュールに従い薬物動態、安全性及び免疫原性を評価した。さらに治験薬投与日を起点として、6 ヵ月ごとに 2 年後まで電話による追跡調査を実施し、PML 又は悪性腫瘍に関する問診を行った。
対象	1. 対象：健康成人男性 2. 選択基準 以下のすべての条件を満たす者を対象とした。 (1)　年齢が 18 歳以上 60 歳以下の男性。 (2)　体重が 70 kg 以上 95 kg 以下であり、BMI が 18 kg/m^2 以上 32 kg/m^2 以下の者。 (3)　次のいずれかに該当する者〔不妊手術（精管切除後）歴は問わない〕。 · 治験期間中及び治験薬投与後 6 ヵ月間、適切なバリア法による避妊の実施に同意する者。 · 治験期間中及び治験薬投与後 6 ヵ月間、異性との性交を完全に絶つことに同意する者。 (4)　同意説明文書に同意し、治験要件のすべてを遵守する能力がある者。 3. 除外基準 以下の基準のいずれかに抵触する者は対象から除外した。 一般的除外基準 (1)　重大な心血管、肺、肝、腎、消化器、泌尿生殖器、血液学、血液凝固、免疫学、精神又は他の医学的に重要な疾患の既往がある者。 (2)　重大な神経疾患（脳卒中、多発性硬化症、脳腫瘍、神経変性疾患を含む）の既往がある者。 (3)　被験者の安全を脅かす、又は MLN0002 投与時の臨床検査値やデータの解釈を不明確にする可能性があると治験担当医師が判断した急性疾患を有する者。 (4)　スクリーニング前 30 日以内に全身麻酔を要する手術を受けた者。又は治験期間中に全身麻酔を要する手術の予定がある者。医学的に必要であり全身麻酔を必要としない小手術の治験期間中の実施は可とする。

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象（続き）	(5) スクリーニング時又は Day 1 投与前に PML 自覚症状チェックリストにおいて、何らかの自覚症状がみられた者。 (6) スクリーニング時の神経学的検査で臨床的に問題のある異常がみられた者。 (7) スクリーニング前 60 日以内に献血した者。 (8) 規定の来院ができない又は治験手順を遵守できない者。 (9) その他の理由で、治験実施又は結果の解釈を困難にする可能性があると治験担当医師が判断した者。 臨床検査関連の除外基準 (1) スクリーニング時又は Day 1 投与前のクレアチニン、ALT、AST、アルカリホスファターゼ及びビリルビン値が基準範囲を外れており、治験担当医師の判断でそれが臨床的に問題があるとされた者。 (2) スクリーニング時又は Day 1 投与前の白血球数、白血球分画（リンパ球、好中球、好酸球及び好塩基球）、血小板及びヘモグロビンが基準範囲を外れており、治験担当医師の判断でそれが臨床的に問題があるとされた者。 (3) スクリーニング時の尿検査値が基準範囲を外れており、治験担当医師の判断でそれが臨床的に問題があるとされた者。 心血管関連の除外基準 (1) QTc 間隔が 450 msec を超える、又は治験担当医師の判断により臨床的に問題があるとされたその他の心電図異常がみられた者。 (2) トルサード ド ポワンのリスク因子（心不全、低カリウム血症、QT 延長症候群の家族歴など）の既往がある者。 (3) 虚血性心疾患、不整脈又は臨床的に問題がある他の心伝導系異常又は疾患の既往がある者。 (4) Day 1 投与前の収縮期血圧が 90 mmHg 未満若しくは 150 mmHg 超、及び／又は拡張期血圧が 60 mmHg 未満若しくは 90 mmHg 超である者。 感染症関連の除外基準 (1) HBV、HCV 又は HIV 感染の既往又は現病歴がある者。 (2) コントロール不良又は重症の感染症を有する者。又はスクリーニング前に非定型、重症又は日和見感染症の既往がある者。 (3) 結核感染の既往又は現病歴がある者。結核の既往がない被験者については、治験組入れ前 3 ヵ月以内のツベルクリン反応検査が陰性（硬結が 10 mm 未満）であること、及び組入れ前6ヵ月以内の胸部X線検査で結核が除外されていることの記録が必要である。 (4) 治験薬投与前 60 日以内に、インフルエンザワクチンを除く生ワクチン接種を受けた者。 癌関連の除外基準 (1) 悪性腫瘍の既往がある者（適切に治療され、組入れ前の少なくとも 1 年間に再発がみられない基底細胞癌を除く）。 薬理学関連の除外基準 (1) 過去に MLN0002 の治験に参加したことがある者。 (2) 治験薬投与前 30 日以内に他の治験に参加した者。又は治験薬投与前 6 ヵ月以内に他のモノクローナル抗体の投与を受けた者。 (3) 治験薬投与前 14 日以内に生ワクチンを含む処方薬又は非処方薬の投与を受けた者（ただし、一定用量のマルチビタミン薬、及び適切又は必要と思われる場合の不活性化インフルエンザワクチンは許容される）。 (4) 過去 1 年以内に、アルコール依存症又は不正薬物使用の既往又は現病歴がある者。 (5) 治験薬投与前 7 日以内に、14 ユニット超のアルコールを摂取した者（1 ユニットはビール 350 mL、ワイン 180 mL 又は 80 プルーフのアルコール 30 mL に相当）。 (6) スクリーニング時又は Day 1 投与前の尿中薬物検査が陽性であった者。 (7) スクリーニング時又は Day 1 投与前の尿中アルコール検査が陽性であった者。

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
計画被験者数	42 例（各群 14 例）
投与方法・ 投与量及び 投与期間	各投与群において、Day 1 に MLN0002 180 mg 相当量を以下の方法で投与した。 SC 群：腹壁の中央及び対側に 1.5 mL ずつ（計 3 mL）を SC 投与 IM 群：左右の三角筋に 1.5 mL ずつ（計 3 mL）を IM 投与 IV 群：250 mL を 30 分かけて IV 投与
評価項目及び 評価基準	〔薬物動態評価項目〕 ・MLN0002 の血清中濃度時間データ ・IV 投与時の薬物動態学的パラメータ（C_{max}、T_{max}、$AUC_{0\text{-}inf}$、$AUC_{0\text{-}tlast}$、CL、$t_{1/2}$、V_{ss}） ・SC 投与及び IM 投与時の薬物動態学的パラメータ（C_{max}、T_{max}、$AUC_{0\text{-}inf}$、$AUC_{0\text{-}tlast}$、CL/F、$t_{1/2}$） 〔安全性評価項目〕 ・有害事象、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）、神経学的評価、PML チェックリスト、バイタルサイン、心電図、AVA 及び中和抗体（免疫原性）
解析方法	〔薬物動態〕 「薬物動態データの解析対象集団」は、「治験薬が 1 回投与された被験者のうち、MLN0002 の薬物動態が推定できる十分なデータが得られた全被験者」と定義した。持続的に AVA 陽性を示す被験者は「薬物動態データの解析対象集団」から除外した。「薬物動態データの解析対象集団」を対象に以下の集計を行った。 各被験者の血清中 MLN0002 濃度及び薬物動態パラメータを評価時点ごとに集計し、各薬物動態学的パラメータの要約統計量〔幾何平均値、算術平均値（標準偏差及び CV%）、中央値、及び範囲を含む〕を投与群別に算出した。少なくとも 50%の被験者が血清中濃度の定量が可能であった時点において、平均濃度の要約統計量を算出した。 絶対的バイオアベイラビリティとして $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値の SC／IV 比及び IM／IV 比を算出した。まず $AUC_{0\text{-}inf}$ の自然対数変換した値の平均値の差に対する 80%信頼区間を算出し、各投与群における $AUC_{0\text{-}inf}$ の同等性を比較した。この信頼区間の上限及び下限を累乗し、$AUC_{0\text{-}inf}$ の最小二乗平均比の信頼区間を算出した。 〔安全性〕 「安全性データの解析対象集団」は「無作為化され、治験薬が投与されたすべての被験者（中止例も含む）」と定義した。「安全性データの解析対象集団」を対象に以下の集計を行った。 (1)有害事象 有害事象は、Day 1 の治験薬投与後から Day 127 までに発現した有害事象、治験薬との関連があると判定された事象、又はベースライン時にみられた症状でベースライン後に悪化したか若しくはその後治験担当医師により治験薬と関連があると判定された事象とした。有害事象は MedDRA/J ver. 9.1 で読み替え、SOC 及び PT で要約して、投与群別に頻度を集計した。 有害事象の治験薬との因果関係については次のように分類・定義した。 関連あり 時間的な相関関係（投与中止後の経過を含む）がある、又は原疾患、合併症、併用薬、併用処置等の他要因も推定されるが、治験薬による少なくとも合理的な可能性があり、因果関係を否定できない有害事象 関連なし 時間的な相関関係がない、又は原疾患、合併症、併用薬、併用処置等の他要因によると十分に考えられる有害事象 (2)臨床検査値、神経学的評価、PML チェックリスト、バイタルサイン、心電図 評価時点ごとの結果を集計し、要約統計量を算出した。 (3)免疫原性 AVA 陽性の頻度及び抗体価、並びに中和抗体の有無を投与群別に集計した。
実施国及び実 施施設数	Charles River Clinical Services Northwest Inc（米国） 1 施設
治験期間	試験開始日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者が組み入れられた日） 試験終了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最終被験者の検査完了日）

表 2.7.6.2-2　試験スケジュール

	採血量 (mL)	スクリーニング期	投与期		観察期											
		Days -28～-1	Day 1 投与前 (a)	Day 1 投与後	Day 2	Day 4	Day 6	Day 8	Day 15±1	Day 29±2	Day 43±2	Day 64±2	Day 85±2	Day 106±2	Day 127/ET (b) ±2	重篤な有害事象での来院 (c)
同意取得 (d)		X														
ウォレットカード		X														
人口統計学的データ		X														
既往歴		X														
入院 (e)		X	X	X	X											
神経学的検査 (f)		X													X	
診察 (f)		X	X							X					X	
バイタルサイン (g)		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
併用薬 (h)		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
併用療法 (h)		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
有害事象 (i)				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
重篤な有害事象 (j)		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
組入れ (k)			X													
治験薬投与			X													
心電図 (l)		X	X	X				X		X					X	
アルコール検査 (m)		X	X													
薬物検査 (m)		X	X													
結核スクリーニング (n)		X														
胸部 X 線検査 (o)		X														
PML チェックリスト (p)		X	X										X		X	
血液生化学検査	5	X	X					X		X			X		X	
血液学的検査	4	X	X					X		X			X		X	
凝固検査	5	X													X	
尿検査		X													X	
HBV、HCV、HIV 検査 (q)	10	X														
AVA 評価	5		X (r)							X			X	X	X	X
薬物動態測定用採血	5		X (r)	X (s)	X (s)	X (s)	X (t)(u)	X (t)	X	X	X	X	X	X	X	X
総採血量（mL）		24	19	10	5	5	5	14	5	19	5	5	19	10	24	10

(a)　次の投与前検査については、Day -1 の入院開始時から治験薬投与の間に実施する：診察、併用薬、併用療法、アルコール検査、薬物検査、PML チェックリスト及び血液学的及び血液生化学検査

(b) 治験を中止した被験者は、その理由を問わず Day 127 と同じ内容で早期中止時評価を実施する。
(c) 重篤な有害事象を発現した被験者は、規定来院とは別に速やかに来院する。その来院時に併用薬及び併用療法に関するデータを収集し、医学的な指示に応じて臨床検査を追加する。併せて薬物動態及び AVA 評価用にも採血する。
(d) 同意取得の際に、PML に関する情報を被験者に提供し Day 1 の来院までに自宅で確認できるようにする。
(e) 被験者は Day -1（治験薬投与前日の夕方）から Day 2 まで入院する。治験薬投与から 24 時間後の薬物動態測定用検体の採取後、臨床的に安定していれば Day 2 に退院する。
(f) 神経学的検査はすべて治験責任医師又は治験担当医師が実施する。治験薬投与後にみられた臨床的に問題となる神経学的又は身体所見は有害事象として記録する。
(g) スクリーニング期間中に身長（cm）及び体重（kg）を（いずれも靴を脱いで）測定する。体重は Day 1（投与前）にも測定する。Day 1 のバイタルサインは、治験薬の投与前及び注射又は点滴開始の約 1 時間後に測定する。心電図測定日のバイタルサインは、心電図測定とほぼ同時に測定する。治験薬投与後にみられた臨床的に問題となるバイタルサインの所見は有害事象として記録する。
(h) 併用薬及び併用療法は投与 14 日前からモニタリングする。
(i) 有害事象は Day 1 の治験薬投与後から収集する。
(j) 重篤な有害事象は同意取得後からすぐに報告及び収集する。
(k) スクリーニング時の神経学的検査、並びにスクリーニング時及び Day 1（投与前）の診察、バイタルサイン、胸部 X 線、心電図又は臨床検査（血液生化学、血液学的、凝固、又は尿検査）において臨床学的に問題となる所見がない被験者を治験に組み入れる。
(l) 被験者は全員、適格性確認のためスクリーニング期間中に心電図を 1 回測定する。Day 1 の治験薬投与前に 1 回測定した心電図をベースラインとし、治験責任医師がその後に測定する心電図の変化を判定する。Day 1 の治験薬の注射又は点滴開始から約 6 時間後に心電図を 1 回測定する。心電図測定と採血（薬物動態や AVA 評価用など）が同日に予定されている場合は、採血前に心電図を測定する。
(m) スクリーニング時及び Day 1（投与前）の尿中薬物及びアルコール検査が陰性であることを確認する。
(n) すべての被験者は、組入れ前 3 ヵ月以内のツベルクリン反応検査が陰性（硬結が 10 mm 未満）であった記録を必須とする。
(o) スクリーニング時の胸部 X 線検査は、過去 6 ヵ月以内の胸部 X 線検査結果を代用できることとする。
(p) スクリーニング時及び Day 1（投与前）に PML チェックリストの結果が陰性であった被験者を治験に組み入れる。
(q) スクリーニング時に HBV、HCV 及び HIV 検査が陰性であった被験者を組み入れる。
(r) 治験薬投与前の AVA 評価及び薬物動態測定用検体は同時に採血する。治験薬投与前の薬物動態測定用検体は投与前 30 分以内に採血する。
(s) Day 1 の治験薬投与後の薬物動態測定用検体は IV 群のみ投与 5 分（±1 分）後に採血し、すべての投与群において Day 1 の投与 6 時間（±15 分）後、Day 2 の投与 24 時間（±15 分）後、及び Day 4 の投与 72 時間（±30 分）後に採血する。
(t) Day 6 の投与 120 時間（±1 時間）後、及び Day 8 の投与 168 時間（±2 時間）後に薬物動態測定用検体を採血する。
(u) IV 群については Day 6 の薬物動態測定用検体は採血しない。

2.7.6.2.2 試験成績

（1）被験者の構成及びデータの取扱い

被験者の内訳を表 2.7.6.2-3 に示した。

本治験では 42 例（各群 14 例）が組み入れられ、そのうち 40 例（95%）が治験を完了した。治験を完了しなかった 2 例の主な理由は、IM 群の 1 例が同意の撤回による自発的な中止（治験薬投与から約 7 週間後）、IV 群の 1 例が追跡不能であった。

「安全性データの解析対象集団」には 42 例全例が採用され、「薬物動態データの解析対象集団」には 34 例（SC 群 12 例、IM 群 11 例、及び IV 群 11 例）が採用された。

表 2.7.6.2-3　被験者の内訳（組み入れられた全例）

	SC 群 N=14	IM 群 N=14	IV 群 N=14	合計 N=42
治験に組み入れられた被験者	14	14	14	42
安全性データの解析対象集団	14 (100)	14 (100)	14 (100)	42 (100)
薬物動態データの解析対象集団	12 (86)	11 (79)	11 (79)	34 (81)
治験を完了した被験者	14 (100)	13 (93)	13 (93)	40 (95)
治験を完了しなかった被験者	0	1 (7)	1 (7)	2 (5)
（完了しなかった主な理由の内訳）				
自発的な中止	0	1 (7)	0	1 (2)
追跡不能	0	0	1 (7)	1 (2)

Source：C13010 CSR（5.3.1.2-1）Table 10-1 から引用
数字は例数、( ) 内は%

（2）人口統計学的特性

「安全性データの解析対象集団」について、人口統計学的特性を表 2.7.6.2-4 に示した。

被験者全体では、31 例（74%）が白人、8 例（19%）が黒人、ハワイ原住民又は他の太平洋諸島民、アジア人、若しくはその他がそれぞれ 1 例（2%）であった。年齢の中央値は 26.5 歳（範囲 18～57 歳）であった。BMI 及び体表面積の平均値は、それぞれ 26.2 kg/m^2（範囲 21.2～30.8 kg/m^2）及び 2.02 m^2（範囲 1.79～2.22 m^2）であった。

人口統計学的特性について、投与群間で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.2-4　人口統計学的特性（安全性データの解析対象集団）

	SC 群 N=14	IM 群 N=14	IV 群 N=14	合計 N=42
性別［例数 (%)］				
男性	14 (100)	14 (100)	14 (100)	42 (100)
人種［例数 (%)］				
白人	10 (71)	12 (86)	9 (64)	31 (74)
黒人	3 (21)	2 (14)	3 (21)	8 (19)
ハワイ原住民又は他の太平洋諸島民	0	0	1 (7)	1 (2)
アジア人	1 (7)	0	0	1 (2)
その他	0	0	1 (7)	1 (2)
民族［例数 (%)］				
ヒスパニック又はラテン系	0	0	1 (7)	1 (2)
ヒスパニック又はラテン系以外	14 (100)	14 (100)	13 (93)	41 (98)
年齢 1)（歳）				
平均値（標準偏差）	36.4 (15.64)	31.0 (11.50)	31.6 (14.19)	33.0 (13.76)
中央値	35.0	27.0	24.0	26.5
最小値、最大値	18, 57	18, 54	18, 55	18, 57
BMI 2)（kg/m^2）				
平均値（標準偏差）	26.00 (2.591)	26.34 (2.444)	26.24 (2.339)	26.20 (2.404)
中央値	26.13	25.77	26.34	25.85
最小値、最大値	21.4, 30.8	22.5, 30.2	21.2, 29.4	21.2, 30.8
体表面積 3)（m^2）				
平均値（標準偏差）	2.00 (0.096)	2.06 (0.117)	2.00 (0.119)	2.02 (0.112)
中央値	1.98	2.07	2.01	2.01
最小値、最大値	1.86, 2.21	1.87, 2.22	1.79, 2.22	1.79, 2.22

Source：C13010 CSR（5.3.1.2-1）Table 10-2 から引用

1) 初回投与時の年齢

2) BMI＝体重 (kg)/身長 $(m)^2$

3) 体表面積＝([身長 (cm)×体重 (kg)]/3600)の平方根

（3）薬物動態の評価

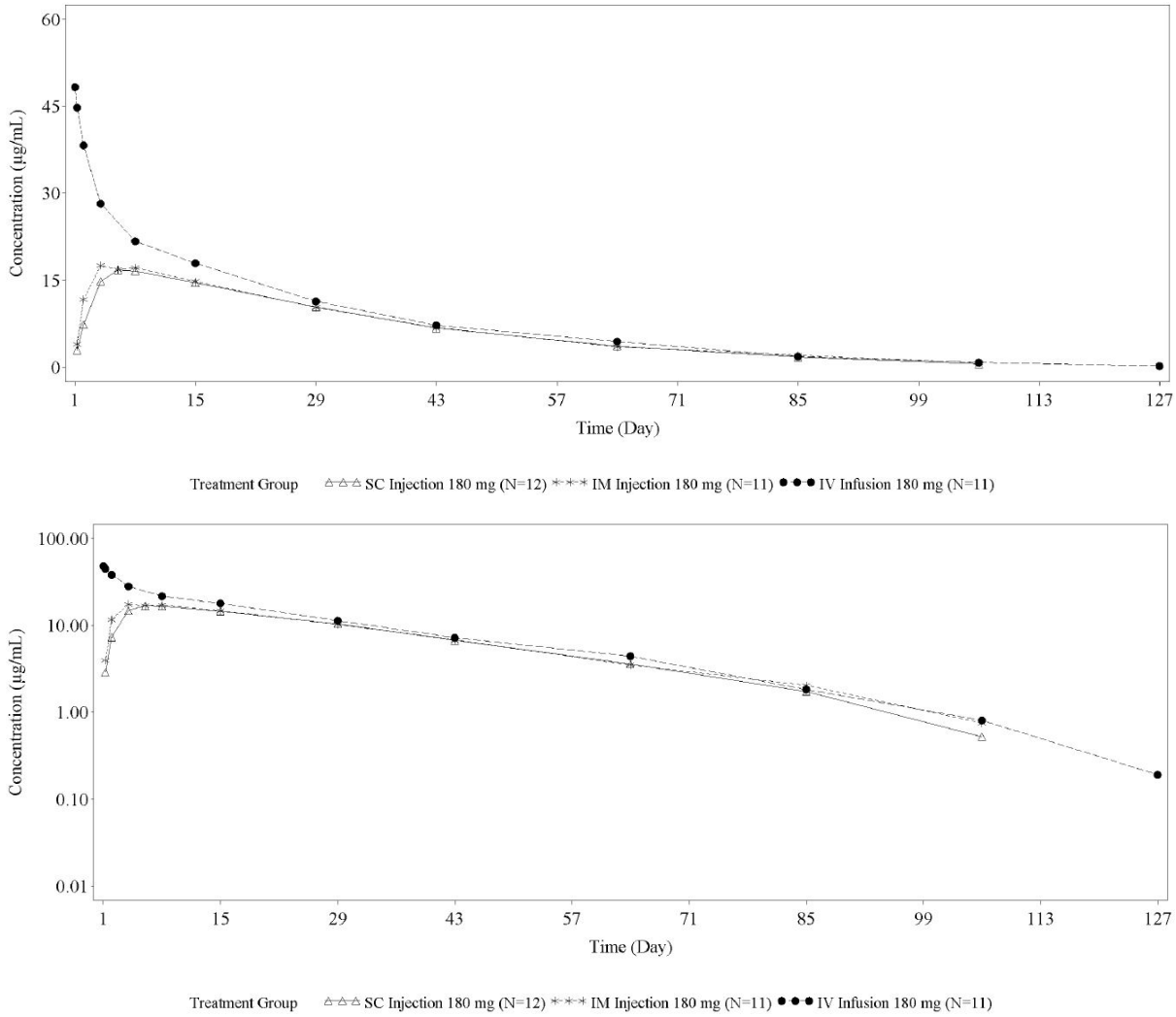
1）血清中 MLN0002 濃度推移及び薬物動態学的パラメータ

「薬物動態データの解析対象集団」について、血清中 MLN0002 濃度推移（投与群別の平均値）及び薬物動態学的パラメータを図 2.7.6.2-1 及び表 2.7.6.2-5 に示した。

SC 群及び IM 群では C_{max} 到達後、血清中濃度は一相性の消失プロファイルを示したが、IV 群では二相性の消失プロファイルを示した。

SC 群及び IM 群の投与後の吸収過程は緩やかであり、投与後 5～7 日で C_{max} に到達した。SC 群及び IM 群の C_{max} は、IV 群に比べ、約 1/3 であった。

SC 群及び IM 群の終末相消失プロファイルは、IV 群と類似しており、MLN0002 の消失過程では MLN0002 の吸収の影響を受けないことが示された。



Source：C13010 CSR（5.3.1.2-1）Figure 11-1 及び 11-2 から引用
上図：通常プロット
下図：片対数プロット

図 2.7.6.2-1　血清中 MLN0002 濃度推移（投与群別の平均値）
（薬物動態データの解析対象集団）

表 2.7.6.2-5　薬物動態学的パラメータ（薬物動態データの解析対象集団）

パラメータ	投与群	N	算術平均値 (a)	標準偏差 (b)
C_{max} (μg/mL)	SC 群	12	17.8	3.74
	IM 群	11	18.8	5.12
	IV 群	11	48.6	6.31
T_{max} (day)	SC 群	12	7.00 (a)	3.00, 14.0 (b)
	IM 群	11	5.00 (a)	2.98, 14.0 (b)
$AUC_{0\text{-inf}}$ (μg·day/mL)	SC 群	12	683	134
	IM 群	10	723	88.2
	IV 群	11	916	165
$AUC_{0\text{-tlast}}$ (μg·day/mL)	SC 群	12	675	136
	IM 群	11	663	184
	IV 群	11	902	171
CL (L/day) (c)	SC 群	12	0.273	0.056
	IM 群	10	0.253	0.032
	IV 群	11	0.205	0.052
$t_{1/2}$ (day)	SC 群	12	13.0	2.58
	IM 群	10	15.1	2.59
	IV 群	11	14.3	2.85
V_z (L) (d)	SC 群	12	5.13	1.50
	IM 群	10	5.45	0.888
	IV 群	11	4.25	1.41
V_{ss} (L)	IV 群	11	5.77	0.852

Source：C13010 CSR（5.3.1.2-1）Table 11-2 から引用
(a) T_{max} では中央値を示す。
(b) T_{max} では最小値及び最大値を示す。
(c) SC 群及び IM 群においては、CL/F の値を示す。
(d) SC 群及び IM 群においては、V_z/F の値を示す。

2）絶対的バイオアベイラビリティ

$AUC_{0\text{-inf}}$ に基づく絶対的バイオアベイラビリティを表 2.7.6.2-6 に示した。

絶対的バイオアベイラビリティは、SC 投与では約 75%、IM 投与では約 80%であった。

表 2.7.6.2-6　$AUC_{0\text{-inf}}$ に基づく絶対的バイオアベイラビリティ
（薬物動態データの解析対象集団）

$AUC_{0\text{-inf}}$	SC 群 N=12	IM 群 N=11
IV 群に対する比	0.746	0.799
80%信頼区間	(0.666, 0.836)	(0.721, 0.885)

Source：C13010 CSR（5.3.1.2-1）Table 11-3 から引用

（4）安全性の評価

1）有害事象

① 有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.7.6.2-7 に示した。

有害事象の発現例数は全体で 33 例（79%）であった。そのうち、治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象は 13 例（31%）にみられ、投与群別の発現頻度は、IM 群及び IV 群（いずれも 36%）に比べ、SC 群（21%）で低かった。

表 2.7.6.2-7　有害事象の概要（安全性データの解析対象集団）

	SC 群 N=14	IM 群 N=14	IV 群 N=14	合計 N=42
すべての有害事象	12 (86)	10 (71)	11 (79)	33 (79)
治験薬との因果関係「関連あり」	3 (21)	5 (36)	5 (36)	13 (31)
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0
治験薬との因果関係「関連あり」	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0

Source: C13010 CSR（5.3.1.2-1）Table 12-1 から引用
数字は例数、( ) 内は%

② 有害事象

すべての有害事象及び治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象を表 2.7.6.2-8 及びに示した。

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 SC 群の背部損傷 1 例（7%）のみであり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。最も発現頻度が高かった有害事象の SOC は、神経系障害〔全体で 10 例（24%）〕であり、投与群別の発現頻度は、SC 群（21%）及び IV 群（14%）に比べ、IM 群（36%）で高かった。

2 例以上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、頭痛〔全体で 4 例（10%）〕のみであり、SC 群及び IM 群でそれぞれ 2 例に発現した。治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象の程度はすべて軽度又は中等度であった。

表 2.7.6.2-8　有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）

SOC PT	SC 群 N=14	IM 群 N=14	IV 群 N=14	合計 N=42
有害事象発現例数	12 (86)	10 (71)	11 (79)	33 (79)
神経系障害	3 (21)	5 (36)	2 (14)	10 (24)
頭痛	3 (21)	4 (29)	2 (14)	9 (21)
薬物離脱性頭痛	0	1 (7)	0	1 (2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (14)	3 (21)	3 (21)	8 (19)
咽喉頭疼痛	2 (14)	1 (7)	0	3 (7)
鼻漏	0	0	1 (7)	1 (2)
くしゃみ	0	0	1 (7)	1 (2)
鼻閉	0	1 (7)	1 (7)	2 (5)
アレルギー性鼻炎	0	1 (7)	0	1 (2)
咳嗽	1 (7)	0	0	1 (2)

表 2.7.6.2-8　有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）（続き）

SOC PT	SC 群 N=14	IM 群 N=14	IV 群 N=14	合計 N=42
感染症および寄生虫症	1 (7)	4 (29)	2 (14)	7 (17)
上気道感染	1 (7)	2 (14)	2 (14)	5 (12)
鼻咽頭炎	0	1 (7)	0	1 (2)
咽頭炎	0	1 (7)	0	1 (2)
鼻炎	0	1 (7)	0	1 (2)
ウイルス性上気道感染	0	1 (7)	0	1 (2)
傷害、中毒および処置合併症	3 (21)	2 (14)	1 (7)	6 (14)
関節損傷	1 (7)	0	0	1 (2)
関節捻挫	0	0	1 (7)	1 (2)
節足動物咬傷	1 (7)	0	0	1 (2)
擦過傷	0	1 (7)	0	1 (2)
背部損傷	1 (7)	0	0	1 (2)
挫傷	0	1 (7)	0	1 (2)
胃腸障害	1 (7)	2 (14)	2 (14)	5 (12)
嘔吐	0	1 (7)	1 (7)	2 (5)
悪心	0	1 (7)	0	1 (2)
下痢	0	0	1 (7)	1 (2)
鼓腸	0	0	1 (7)	1 (2)
胃炎	1 (7)	0	0	1 (2)
腹痛	0	1 (7)	0	1 (2)
食中毒	1 (7)	0	0	1 (2)
筋骨格系および結合組織障害	1 (7)	1 (7)	2 (14)	4 (10)
筋痙縮	0	0	1 (7)	1 (2)
筋緊張	0	1 (7)	0	1 (2)
背部痛	1 (7)	0	0	1 (2)
滑液嚢腫	0	0	1 (7)	1 (2)
血管障害	1 (7)	1 (7)	1 (7)	3 (7)
高血圧	1 (7)	1 (7)	1 (7)	3 (7)
眼障害	1 (7)	1 (7)	0	2 (5)
アレルギー性結膜炎	1 (7)	1 (7)	0	2 (5)
全身障害および投与局所様態	1 (7)	1 (7)	0	2 (5)
注射部位出血	1 (7)	0	0	1 (2)
胸痛	0	1 (7)	0	1 (2)
臨床検査	1 (7)	0	1 (7)	2 (5)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (7)	1 (2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (7)	0	0	1 (2)
皮膚および皮下組織障害	1 (7)	1 (7)	0	2 (5)
円形脱毛症	0	1 (7)	0	1 (2)
多汗症	0	1 (7)	0	1 (2)
発疹	1 (7)	0	0	1 (2)
心臓障害	0	0	1 (7)	1 (2)
動悸	0	0	1 (7)	1 (2)
免疫系障害	0	0	1 (7)	1 (2)
節足動物刺傷アレルギー	0	0	1 (7)	1 (2)
精神障害	0	1 (7)	0	1 (2)
不眠症	0	1 (7)	0	1 (2)
リビドー亢進	0	1 (7)	0	1 (2)

Source: C13010 CSR（5.3.1.2-1）Table 14.4.1.2 から引用
数字は例数、( ) 内は%
MedDRA/J ver. 9.1

表 2.7.6.2-9　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
（安全性データの解析対象集団）

SOC PT	SC 群 N=14	IM 群 N=14	IV 群 N=14	合計 N=42
「関連あり」である有害事象発現例数	3 (21)	5 (36)	5 (36)	13 (31)
神経系障害	2 (14)	2 (14)	0	4 (10)
頭痛	2 (14)	2 (14)	0	4 (10)
胃腸障害	0	1 (7)	1 (7)	2 (5)
下痢	0	0	1 (7)	1 (2)
鼓腸	0	0	1 (7)	1 (2)
悪心	0	1 (7)	0	1 (2)
嘔吐	0	1 (7)	0	1 (2)
感染症および寄生虫症	0	1 (7)	1 (7)	2 (5)
上気道感染	0	0	1 (7)	1 (2)
ウイルス性上気道感染	0	1 (7)	0	1 (2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	2 (14)	2 (5)
鼻閉	0	0	1 (7)	1 (2)
鼻漏	0	0	1 (7)	1 (2)
全身障害および投与局所様態	1 (7)	0	0	1 (2)
注射部位出血	1 (7)	0	0	1 (2)
臨床検査	0	0	1 (7)	1 (2)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (7)	1 (2)
精神障害	0	1 (7)	0	1 (2)
不眠症	0	1 (7)	0	1 (2)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (7)	0	1 (2)
円形脱毛症	0	1 (7)	0	1 (2)

Source: C13010 CSR（5.3.1.2-1）Table 14.4.1.4 から引用
数字は例数、( ) 内は%
MedDRA/J ver. 9.1

③ 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡例及び重篤な有害事象はみられなかった。また、治験薬の投与中止に至った有害事象もみられなかった。

2）臨床検査値

すべての投与群において、治験薬投与後に好酸球（絶対数及び白血球分画）の増加がみられたが、リンパ球、好塩基球、単球には顕著な変動はみられなかった。また、ALT 及び AST の平均値の増加がみられたが、特定の被験者でみられた ALT 及び AST 増加に起因するものであり、当該被験者でビリルビンの増加はみられなかった。

3）その他安全性に関連する観察項目

血圧、心拍数、体温及び呼吸数の平均値には臨床的に問題となる変化はみられなかった。心電図にも臨床的に重要な異常はみられなかった。

1 時点以上で AVA 陽性となった被験者は全体で 8 例（19%）であった。投与群別の AVA 陽性の被験者の割合は、IM 群及び IV 群（いずれも 21%）に比べ、SC 群（14%）で低かった。中和抗体陽性となった被験者は 5 例であった。

PML チェックリストの自覚症状又は他覚所見はいずれの被験者にもみられなかった。

2.7.6.2.3 結論

- SC 及び IM 投与時の絶対的バイオアベイラビリティは、それぞれ約 75%及び約 80%であった。
- MLN0002 180 mg を SC 及び IM 投与したときの忍容性は良好であった。治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象の発現頻度は、SC 群（21%）では、IM 群及び IV 群（いずれも 36%）に比べて低かった。投与経路の違いが忍容性不良につながることを示唆する有害事象の傾向はみられなかった。有害事象の大部分は軽度又は中等度の事象であり、死亡、重篤な有害事象、通常みられないような感染症、治験薬の投与中止に至った有害事象はみられなかった。バイタルサイン及び心電図所見についても臨床的に問題となる傾向はみられなかった。また、PML チェックリストによる自覚症状及び他覚所見はみられなかった。
- 1 時点以上で AVA 陽性となった被験者は全体で 8 例（19%）であり、投与群別の頻度は IM 群及び IV 群（いずれも 21%）に比べて SC 群（14%）で低かった。中和抗体陽性となった被験者は 5 例（IM 群及び IV 群でそれぞれ 2 例及び 3 例）であった。

2.7.6.3 海外第 1 相試験（VedolizumabSC-1017 試験）

：添付資料番号 5.3.1.2-2（参考）

健康成人を対象に、MLN0002SC（以下、本剤）108 mg を PFS 又は PFS+NSD の 2 種類のデバイスを用いて単回 SC 投与したときの薬物動態を非盲検、無作為割付、並行群間比較試験（パイロット試験）により検討した。あわせて、安全性、忍容性及び AVA 並びに中和抗体の発現について検討した。

2.7.6.3.1 試験方法

試験方法の概要及び試験スケジュールそれぞれを表 2.7.6.3-1 及び表 2.7.6.3-2 に示した。

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の表題	A Phase 1, Open-Label, Randomized, Parallel Group Pilot Study to Compare the Pharmacokinetics of Single Subcutaneous Injections of Vedolizumab Administered in Prefilled Syringe Versus Prefilled Syringe in Needle Safety Device in Healthy Subjects (Vedolizumab SC PFS+NSD Pilot Pharmacokinetic Study)
治験の目的	〔主目的〕 · 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。 〔副目的〕 · 本剤 108 mg を PFS 又は PFS+NSD で単回投与したときの安全性及び忍容性を検討する。 · 本剤 108 mg を PFS 又は PFS+NSD で単回投与したときの AVA 及び中和抗体の発現について検討する。
治験の種類	第 1 相試験
治験デザイン	非盲検、無作為割付、単回投与、並行群間比較 被験者 24 例を 2 つのデバイス群（PFS 群又は PFS+NSD 群）のいずれかに無作為割付し（各群 12 例）、さらに各デバイス群の中で 3 つの注射部位（腹部、大腿部又は腕部）のいずれかに 1：1：1 の比で無作為割付した。Day 1 に被験者に治験薬を投与し、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の測定及び安全性の評価を実施した。さらに、Day 168 に電話による長期追跡調査を実施した。
対象	1. 対象：健康成人 2. 選択基準 以下の基準に基づいて被験者の適格性を判定した。 (1) 治験の内容を理解し、それを遵守する能力があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者。 (2) 臨床検査のための絶食も含めた治験手順が行われる前に、同意・説明文書及びその他の必要な個人情報の使用許諾に、被験者又は該当する場合に被験者の代諾者による署名及び日付記入ができる者。 (3) 同意取得時の年齢が、18 歳以上 65 歳以下である者。ただし女性の場合は、妊娠中又授乳中ではない者とする。 (4) 同意取得時の体重が 50 kg 超かつ 90 kg 未満であり、BMI が 18 kg/m^2 以上 28 kg/m^2 以下である者。 (5) 妊娠する可能性のある女性パートナーを持つ、避妊手術を受けていない男性の場合、同意取得時から投与後 18 週間、適切な避妊の実施に同意する者。 (6) 避妊手術を受けていない男性パートナーを持つ、妊娠する可能性のある女性の場合、同意取得時から投与後 18 週間、日常的に適切な避妊の実施に同意する者。 3. 除外基準 以下の基準のいずれかに抵触する者は対象から除外した。 (1) 生物学的製剤又はバイオシミラーの既承認薬又は治験薬の投与を受け、スクリーニング時点でその投与から 30 日又はその薬剤の 5 半減期を経過していない者。

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象（続き）	(2) 過去に他の抗インテグリン抗体（ナタリズマブ、efalizumab、etrolizumab、AMG181 等）又は抗 MAdCAM-1 抗体の既承認薬又は治験薬、若しくはリツキシマブの投与を受けた者。 (3) 過去に本剤の投与を受けた者。 (4) 本剤の成分に対して過敏症又はアレルギーを有する者。 (5) 治療用又は診断用モノクローナル抗体若しくはモノクローナル抗体の断片で構成する分子に対するアレルギー又はアナフィラキシー反応の既往がある者。 (6) 重大な神経疾患（脳卒中、多発性硬化症、脳腫瘍、神経変性疾患を含む）の既往がある者。 (7) スクリーニング時又は Day 1 の治験薬投与前に、PML 自覚症状チェックリストにおいて何らかの自覚症状がみられた者。 (8) スクリーニング期間中に以下のいずれかの臨床検査値に異常がみられた者。 · ヘモグロビン　8 g/dL 未満 · 白血球　3×10^9/L 未満 · リンパ球　0.5×10^9/L 未満 · 血小板数　100×10^9/L 未満又は 1200×10^9/L 超 · ALP　基準値上限の 3 倍超 · 血清クレアチン　基準値上限の 2 倍超 (9) スクリーニング時又はチェックイン時（Day -1）に依存性薬物に対する尿薬物検査が陽性であった者。 (10) スクリーニング時の来院前 1 年以内に、薬物乱用（不正薬物の使用）歴又はアルコール依存症歴がある者。又は Day -1 前の 7 日間、入院期間中、及び各来院前の 48 時間にアルコール摂取をやめる意志がない、又は治験期間中の薬物使用を制限する意思のない者。 (11) 治験実施計画書の表 7.a に記載の期間に併用禁止薬又はサプリメントを使用した者。 (12) 女性の場合、スクリーニング期間中に授乳中若しくは血清妊娠検査が陽性、又は治験薬投与前のチェックイン時（Day -1）に血清妊娠検査が陽性であった者。 (13) 女性の場合、妊娠中又は授乳中である者。本治験参加前、治験期間中若しくは同意取得後 18 週間以内に妊娠の予定、又は本治験期間中に卵子を提供する予定のある者。 (14) 男性の場合、本治験期間中又は治験終了後 18 週間以内に精子を提供する予定のある者。 (15) 現在、心血管、中枢神経系、肝、造血疾患、腎不全、代謝若しくは内分泌障害、重篤なアレルギー、喘息、低酸素血、高血圧、痙攣又はアレルギー性発疹を有する者。病歴、診察又は安全性臨床検査所見から、本剤若しくは類薬で禁忌とされる疾患、又は治験実施に影響を及ぼす可能性のある疾患が疑われる者。これには消化性潰瘍疾患、痙攣性疾患及び不整脈等が含まれる。 (16) スクリーニング前 30 日以内に全身麻酔を要する手術を受けた、又は最終来院日（Day 127）までの治験期間中に全身麻酔を要する手術の予定がある者。 (17) 癌の既往がある者（Day 1 の 5 年以上前から寛解状態にある基底細胞癌を除く）。 (18) スクリーニング期間中に活動性感染が確認された者。 (19) スクリーニング前 30 日以内に生ワクチン接種を受けた者。 (20) スクリーニング時に以下のいずれかにあてはまる者。 · 慢性 B 型肝炎ウイルス感染：B 型肝炎ウイルス表面抗原（HBsAg）又は B 型肝炎ウイルスコア抗体が陽性である。 · 慢性 C 型肝炎ウイルス（HCV）感染：HCV-RNA 負荷による HCV 抗体検査が陽性である（感染既往者は許容される）。 (21) 活動性又は潜伏性結核を有することが以下のいずれかにより確認された者。 · スクリーニング前 30 日以内又はスクリーニング期間中に実施した結核菌検査が陽性であった者。 注）クォンティフェロン検査で陰性が確認されている被験者は組入れ可とした。 (22) 先天性又は後天性免疫不全症（分類不能な免疫不全症、HIV 感染、臓器移植等）である者。 (23) 末梢静脈からの採血が困難な者。

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象（続き）	(24) 規定の来院ができない又は治験手順を遵守できないと判断された者。 (25) Day 1 の前 45 日以内に、450 mL 以上の献血（成分献血を含む）若しくは失血した、又は血液製剤の投与を受けた者。 (26) スクリーニング時又はチェックイン時（Day -1）に臨床的に問題のある心電図異常がみられた者。臨床的には問題のない心電図異常がみられた者を組み入れる場合は、治験責任医師又は指名された者が署名し、承認及び記録を行うこと。 (27) スクリーニング時又はチェックイン時（Day -1）の臨床検査値に臨床的に問題となる疾患を示唆する異常値がある、又は ALT 及び／又は AST が基準値上限の 1.5 倍を超えている者。 (28) 治験実施医療機関の従業員、その家族、すなわち本治験の実施に関わる治験実施医療機関の従業員と依存した関係にある（例：夫婦、親、子供、兄弟姉妹）、若しくはその強制の下に同意するおそれのある者。
計画被験者数	合計 24 例（PFS 群：12 例、PFS+NSD 群：12 例）
投与方法・投与量及び投与期間	Day 1 に本剤 108 mg を PFS 又は PFS+NSD を用いて腕部、腹部、又は大腿部のいずれかの部位に単回 SC 投与した。
評価項目及び評価基準	〔薬物動態評価項目〕 ・本剤投与時の薬物動態学的パラメータ（AUC_{last}、AUC_{∞}、C_{max}、AUC_{Week2}、$AUC_{extrap\%}$、t_{max}、$t_{1/2z}$、CL/F、V_z/F、λ_z） 〔安全性評価項目〕 ・身体所見、有害事象、臨床試験値、バイタルサイン、心電図、AVA 陽性率、中和抗体陽性率
解析方法	〔薬物動態〕 「薬物動態データの解析対象集団」は、「治験薬が投与され、かつ薬物濃度が 1 時点以上測定可能であった被験者」と定義した。「薬物動態データの解析対象集団」を対象に以下の集計を行った。 各評価時点の血清中 MLN0002 濃度をデバイス群別に集計し、各薬物動態学的パラメータの要約統計量をデバイス群別に算出した。 自然対数変換した各薬物動態学的パラメータについて、デバイスを固定効果、体重を共変量とした共分散分析モデルにより各デバイス群の調整済み平均値の差（PFS+NSD 群－PFS 群）及びその 90%信頼性区間を推定し、調整済み幾何平均値の比（PFS+NSD 群／PFS 群）及びその 90%信頼性区間を算出した。 〔安全性〕 「安全性データの解析対象集団」は、「治験薬が投与されたすべての被験者」と定義した。「安全性データの解析対象集団」を対象に以下の集計を行った。 (1) 有害事象 有害事象は、治験薬投与後に発現したすべての事象（治験薬との因果関係の有無、特に注目すべき又は重篤な有害事象であるかは問わない）とした。また、注射部位反応、過敏症反応、PML、肝障害の各関連事象を特に注目すべき有害事象として収集した。MedDRA/J ver. 20.1 で読み替え、SOC 及び PT で要約して、デバイス群別に発現頻度を示した。 有害事象の治験薬との因果関係については次のように分類・定義した。 関連あり 時間的な相関関係（投与中止後の経過を含む）がある、又は原疾患、合併症、併用薬、併用処置等の他要因も推定されるが、治験薬による少なくとも合理的な可能性があり、因果関係を否定できない有害事象 関連なし 時間的な相関関係がない、又は原疾患、合併症、併用薬、併用処置等の他要因によると十分に考えられる有害事象 (2) 臨床検査値、バイタルサイン、心電図 ベースライン及び各評価時点における測定値、並びにベースラインからの変化量について、デバイス群別に要約統計量を算出した。 (3) その他の安全性の項目 治験期間中の各評価時点における AVA 及び中和抗体の陽性率をデバイス別、注射部位ごとに集計した。PML チェックリスト及びアルゴズムの結果、VNS 疼痛スケールによる評価結果それぞれを被験者別に収集した。

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
代表施設名及び施設数	（米国）1 施設
治験期間	試験開始日：2018 年 2 月 6 日（最初の被験者の同意取得日） 試験終了日：2018 年 7 月 ■ 日（最終被験者の最終来院／連絡日）

表 2.7.6.3-2　試験スケジュール

	スクリーニング期		投与期	観察期 (a)													
治験手順	Day -28～-2	チェックイン Day -1	Day 1	Day 2	Day 4	Day 6	Day 8	Day 10±1	Day 15±1	Day 29±2	Day 43±2	Day 64±3	Day 85±3	Day 106±3	最終来院 Day 127±3 / ET	電話による長期追跡調査 Day 168±3	規定外来院
同意取得 (b)	X																
選択基準・除外基準	X	X															
人口統計学的データ・既往歴	X																
前治療薬	X																
結核スクリーニング (c)	X																
PML チェックリスト (d)	X		X												X		X
PML ウォレットカード配布 (d)	X																
追跡調査質問票																X	
診察 (e)	X	X	X				X			X					X		
バイタルサイン (f)	X	X	X												X		
身長・体重・BMI (g)	X	X												X			
併用薬 (h)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
併用療法	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
心電図 (i)	X	X	X												X		
臨床検査 (j)	X	X					X			X			X		X		
尿中薬物検査	X	X															
アルコール検査 (呼気／尿中)	X	X															
プロトロンビン時間/INR	X														X		
血清妊娠検査 (hCG) (k)	X	X													X		
FSH (l)	X																
HBsAg、抗 HCV 及び HIV	X																
入院 (m)		X	X	X													
治験薬投与			X														
疼痛検査 (n)			X														
AVA 検査 (o)			X							X		X	X	X	X		X
薬物動態測定用検体の採取 (p)			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X
PTE/有害事象 (q)	X	X	X ----------X														X

(a) 各評価日の基準日から、Day 10 及び 15 は±1 日、Day 29 及び 43 は±2 日、Day 64、85、106、127/ET 及び 168 は±3 日を許容範囲とする。
(b) 他の治験手順を実施する前に同意を取得する。
(c) すべての被験者でスクリーニング時のクォンティフェロン検査が陰性であることを確認する。判定不能の場合は再検査を行い、再検査でも判定不能となった被験者は除外する。
(d) PML チェックリストは、スクリーニング時、Day 1 治験薬投与前、127±3 又は早期中止時、並びに規定外来院時に実施する。スクリーニング時に PML の症状及び兆候といった治験の重要な情報を記載したウォレットカードをすべての被験者に配布する。
(e) 診察は、Day -1、1、8、29 及び 127 又は早期中止時に実施する。診察はすべて治験担当医師が実施する。治験薬投与後にみられた臨床的に問題のある身体所見は有害事象として記録する。
(f) バイタルサイン（体温、呼吸数、心拍数及び血圧）は、スクリーニング時、チェックイン時（Day -1）、Day 1（投与前及び投与後）、Day 8、106±3 及び 127±3 又は早期中止時に測定する。心拍数及び血圧は、Day 1 は仰臥位で 5 分後、並びに立位で 1 分後及び 3 分後に測定し、Day 127±3 又は早期中止時は、仰臥位で 5 分後にのみ測定する。
(g) スクリーニング時に身長及び体重を測定し、BMI を算出する。体重はチェックイン時（Day -1）及び 106±3 にも測定する。
(h) スクリーニング期間から Day 127 又は早期中止までに使用した併用薬及び併用療法をすべて記録する。
(i) 心電図は、スクリーニング時、チェックイン時（Day -1）、Day 1（治験薬投与前 30 分以内）、Day 8 及び 127±3 又は早期中止時に測定する。心電図測定と採血（薬物動態や AVA 検査用等）が同日に予定されている場合は、規定の採血時間 5 分前に心電図を測定する。
(j) スクリーニング時を除き、臨床検査（血液学的検査、生化学検査及び尿検査）前は一晩 10 時間以上の絶食とする。
(k) 妊娠する可能性のある女性のみ、血清妊娠検査を実施する。避妊についての指導も実施する。
(l) 閉経後の女性（FSH 値が 40 IU/L を超えており無月経が少なくとも 1 年以上継続している、若しくは無月経が少なくとも 5 年以上継続している女性）に対して FSH 値を測定する。
(m) 被験者は 2 泊（Day -1 から Day 2 まで）の入院が必要。
(n) 疼痛スケールによる評価は、SC 投与直後に行う。また、2 回目の評価を投与後 15～30 分の間に行う。
(o) AVA 検査用の血液検体を Day 1 の投与前（治験薬投与前 30 分以内）、Day 29、64、85、106 及び 127 又は早期中止時に採取する。AVA 陽性の検体については、更に中和抗体を評価する。重篤な有害事象がみられた被験者は、規定外来院時にも AVA 検査用の血液検体を採取する。
(p) 薬物動態測定用の血液検体を Day 1 の投与直前（投与前 30 分以内）並びに投与後 2、8、24、72、120 及び 168 時間後、並びに Day 10、15、29、43、64、85、106 及び 127 又は早期中止時に採取する。重篤な有害事象がみられた被験者は規定外来院時にも採血する。なお、早期中止時は治験担当医師の判断により採血する。
(q) PTE は、同意取得以降のスクリーニング期間中に発現した事象を記録する。有害事象は、治験薬投与から Day 127 又は早期中止時及び規定外来院までに発現した事象を記録する。新たに発現した有害事象はすべて症例報告書に記録するとともに医療機関の診療録にも記録する。重篤な有害事象が有害事象収集期間後に自発的に治験担当医師に報告され、その事象が治験参加と関連していると判断される場合は、当該事象を治験依頼者に報告する。

2.7.6.3.2 試験成績

（1）被験者の構成及びデータの取扱い

被験者の内訳を表 2.7.6.3-3 に示した。

本治験には、24 例の被験者が組み入れられ、各デバイス群（PFS 群又は PFS+NSD 群）にそれぞれ 12 例が無作為割付された。24 例全例が治験薬投与を受け、治験を完了した。

「安全性データの解析対象集団」及び「薬物動態データの解析対象集団」には 24 例全例が採用された。

表 2.7.6.3-3　被験者の内訳

	PFS N=12	PFS+NSD N=12	合計 N=24
治験薬を投与した被験者	12	12	24
治験を完了した被験者	12 (100)	12 (100)	24 (100)
治験を中止した被験者	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Source：VedolizumabSC-1017 CSR（5.3.1.2-2）Table 10.a から引用
数字は例数、( ) 内は%

（2）人口統計学的特性

人口統計学的特性を表 2.7.6.3-4 に示した。

表 2.7.6.3-4　人口統計学的特性

特性 分類／統計量	PFS	PFS+NSD	合計
性別［例数（%）］			
女性	6 (50)	6 (50)	12 (50)
男性	6 (50)	6 (50)	12 (50)
人種［例数（%）］			
黒人又はアフリカ系アメリカ人	1 (8)	1 (8)	2 (8)
ハワイ原住民又は他の太平洋諸島民	1 (8)	0 (0)	1 (4)
白人	10 (83)	11 (92)	21 (88)
民族［例数（%）］			
ヒスパニック又はラテン系	8 (67)	9 (75)	17 (71)
非ヒスパニック又は非ラテン系	4 (33)	3 (25)	7 (29)
年齢 (a)（歳）			
N	12	12	24
平均値	37.8	46.0	41.9
標準偏差	12.93	9.95	12.03
最小値	20	32	20
中央値	35.0	45.5	42.0
最大値	58	64	64
体重（kg）			
N	12	12	24
平均値	70.98	69.45	70.22
標準偏差	11.526	8.158	9.797
最小値	51.8	57.9	51.8
中央値	68.75	67.85	68.75
最大値	87.1	83.8	87.1

表 2.7.6.3-4　人口統計学的特性（続き）

特性 分類／統計量	PFS	PFS+NSD	合計
身長（cm）			
N	12	12	24
平均値	166.8	167.5	167.2
標準偏差	10.81	5.93	8.53
最小値	152	160	152
中央値	165.0	167.0	166.5
最大値	182	177	182
BMI（kg/m^2）			
N	12	12	24
平均値	25.408	24.685	25.047
標準偏差	2.2550	2.2687	2.2428
最小値	20.62	20.83	20.62
中央値	25.785	24.610	25.055
最大値	28.22	27.65	28.22

(a) 同意取得時の年齢

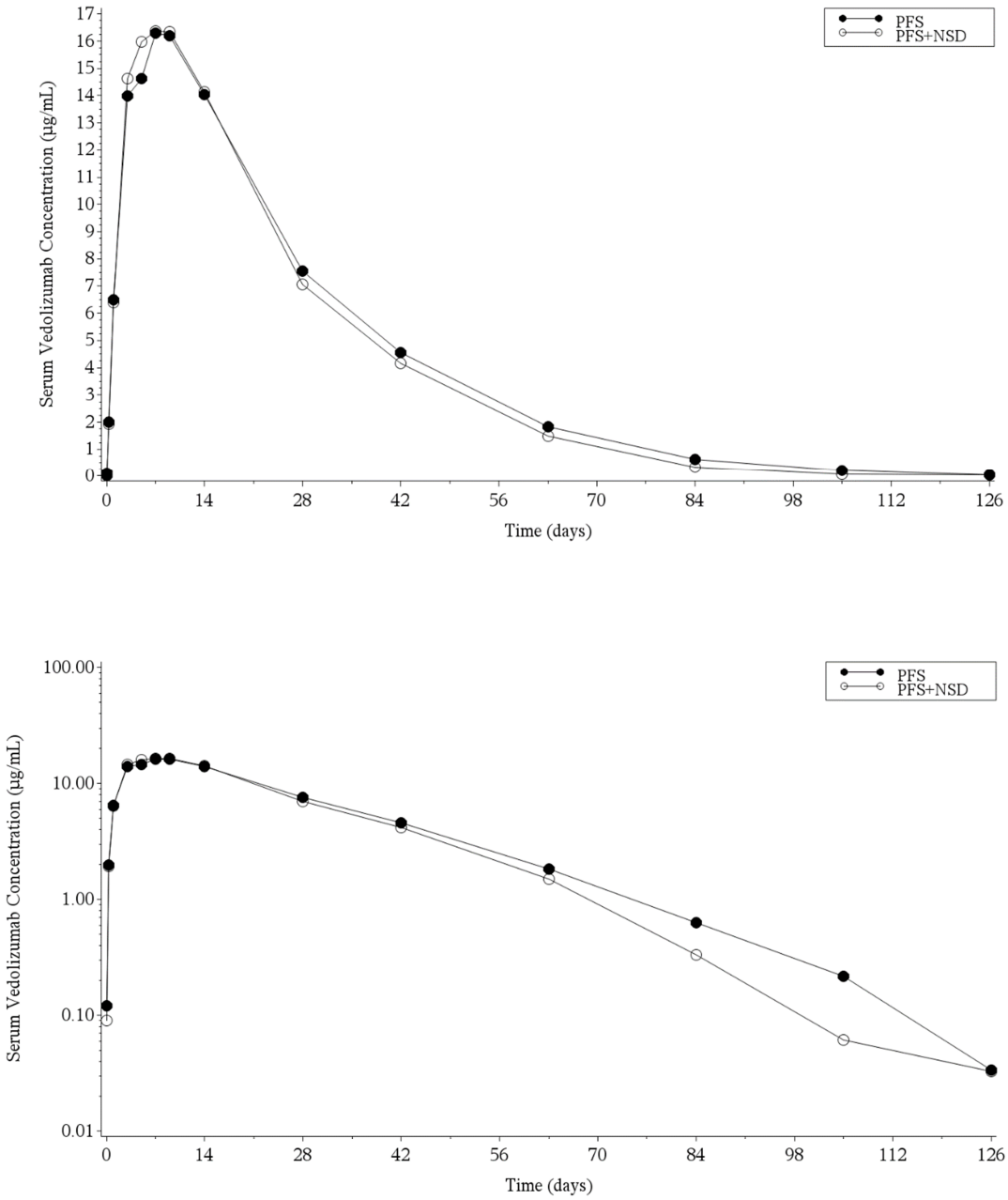
Source：VedolizumabSC-1017 CSR（5.3.1.2-2）Table 11.a から引用

（3）薬物動態の評価

1）血清中の MLN0002 濃度推移及び薬物動態学的パラメータ

「薬物動態データの解析対象集団」について、デバイス群別の血清中 MLN0002 濃度推移（平均値）を図 2.7.6.3-1 に示した。

血清中 MLN0002 濃度の平均値は、126 日間の治験期間全体を通じて両デバイス群で同様に推移し、治験薬投与 7 日後に約 16 μg/mL のピークに達した。血清中 MLN0002 濃度のデバイス群間差は治験薬投与 84 日後及び 105 日後が最も大きく、PFS 群が PFS+NSD 群を上回っていた。



Source：VedolizumabSC-1017 CSR（5.3.1.2-2）Figure 11.a 及び Figure 11.b から引用
上図：標準プロット
下図：片対数プロット

図 2.7.6.3-1　血清中 MLN0002 濃度推移（デバイス群別平均値）

デバイス群別及び注射部位別の薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.3-5 に示した。

各注射部位別及び全注射部位を併合した薬物動態学的パラメータについて、デバイス群間で大きな差はみられなかった。

表 2.7.6.3-5　デバイス群別及び注射部位別の薬物動態パラメータ

パラメータ	PFS	PFS+NSD
全注射部位	N=12	N=12
AUC_{last} (µg·day/mL)	493.5 (34.9)	485.8 (23.7)
AUC_{∞} (µg·day/mL)	515.2 (34.1)	505.4 (21.7)
C_{max} (µg/mL)	16.46 (21.4)	16.99 (17.2)
t_{max} (day)	7.013 (3.00, 9.00)	8.000 (3.00, 14.00)
$t_{1/2}$ (day)	14.674±4.0871	13.558±3.0465
CL/F (L/day)	0.2198±0.067284	0.2185±0.051265
V_z/F (L)	4.397±0.96984	4.166±0.80989
腹部	N=4	N=4
AUC_{last} (µg·day/mL)	489.7 (41.3)	523.0 (12.9)
AUC_{∞} (µg·day/mL)	504.1 (43.2)	539.3 (11.8)
C_{max} (µg/mL)	16.41 (18.7)	18.76 (5.2)
t_{max} (day)	8.006 (6.99, 9.00)	6.992 (3.00, 9.00)
$t_{1/2}$ (day)	15.084±7.0536	15.115±3.8527
CL/F (L/day)	0.2279±0.089828	0.2013±0.022288
V_z/F (L)	4.408±1.0249	4.304±0.61736
腕部	N=4	N=4
AUC_{last} (µg·day/mL)	476.4 (29.5)	483.3 (16.7)
AUC_{∞} (µg·day/mL)	509.0 (27.0)	514.1 (10.8)
C_{max} (µg/mL)	16.82 (18.8)	16.11 (14.9)
t_{max} (day)	7.006 (6.98, 9.00)	9.000 (3.00, 14.00)
$t_{1/2}$ (day)	14.549±2.3417	14.479±1.1548
CL/F (L/day)	0.2175±0.052727	0.2110±0.023274
V_z/F (L)	4.437±0.54821	4.381±0.20592
大腿部	N=4	N=4
AUC_{last} (µg·day/mL)	515.3 (44.1)	453.7 (39.1)
AUC_{∞} (µg·day/mL)	532.9 (41.5)	465.5 (37.0)
C_{max} (µg/mL)	16.16 (31.4)	16.24 (25.4)
t_{max} (day)	6.001 (3.00, 9.00)	8.000 (6.99, 9.00)
$t_{1/2}$ (day)	14.387±2.3785	11.080±2.3033
CL/F (L/day)	0.2140±0.074911	0.2433±0.085470
Vz/F (L)	4.344±1.4464	3.813±1.3147

AUC 及び C_{max} は幾何平均値（CV%）、t_{max} は中央値（最小値、最大値）、その他の値は平均値±標準偏差で表示。
Source：VedolizumabSC-1017 CSR（5.3.1.2-2）Table 11.e から引用

デバイス群間の薬物動態学的パラメータの比較結果を表 2.7.6.3-6 に示した。

AUC_{Week2}、AUC_{last}、AUC_{∞}及び C_{max} の最小二乗幾何平均比は 1（100%）に近似しており、血清中 MLN0002 薬物動態にデバイス群間で差がないことを示唆しているが、90%信頼区間はかなり広かった。本試験は統計学的仮説検定を行う検出力はないため、90%信頼区間が広いのは、被験者数及びこれまでにも観察された MLN0002 薬物動態学的パラメータの変動によるものと考えられた。AUC_{last} 及び AUC_{∞}の変動は、AUC_{Week2} 及び C_{max} の変動に比べて大きかった。

表 2.7.6.3-6　デバイス群間の薬物動態学的パラメータの比較

パラメータ	最小二乗幾何平均 (a) PFS+NSD N=12	最小二乗幾何平均 (a) PFS N=12	最小二乗幾何平均比 100×（PFS+NSD／PFS）（%）	90%信頼区間（%）(b)	被験者間 CV% (c)
AUC_{Week2} (µg·day/mL)	191.6	187.9	102.01	89.94～115.71	17.9
AUC_{last} (µg·day/mL)	480.6	498.9	96.32	79.38～116.88	27.8
AUC_{∞} (µg·day/mL)	500.1	520.6	96.06	79.80～115.62	26.6
C_{max} (µg/mL)	16.86	16.59	101.62	90.01～114.73	17.3

(a) 最小二乗平均値は、体重を共変量とした共分散分析モデルにより算出。
(b) 信頼区間は共分散分析モデルから得た各デバイス群の標準誤差及び自由度の t 値を用いて算出。
(c) 被験者間 CV%＝100×［(e^{MSE}-1)の平方根］、MSE＝共分散分析モデルにおける平均二乗誤差。
Source：VedolizumabSC-1017 CSR（5.3.1.2-2）Table 11.f から引用

2）感度分析

免疫原性について、AVA 陽性の被験者数は PFS+NSD 群では 8/12 例（67%）であったが、PFS 群では 5/12 例（42%）であった。同様に、中和抗体陽性の被験者数は PFS+NSD 群では 7/12 例（58%）であったが、PFS 群では 3/12 例（25%）であった（表 2.7.6.3-10 参照）。

感度分析として、AVA が陽性であった被験者を除いた部分集団における血清中 MLN0002 の薬物動態学的パラメータの統計比較を行い表 2.7.6.3-7 に示した。

AUC_{last}、AUC_{∞}及び C_{max} の最小二乗幾何平均は、PFS+NSD 群の方が PFS 群と比べてそれぞれ約 25%、26%及び 20%低かったが、被験者数が少数であるため解釈は難しい。

表 2.7.6.3-7　AVA が陽性であった被験者を除いた部分集団における血清中 MLN0002 薬物動態学的パラメータの統計比較（感度分析）

パラメータ	最小二乗幾何平均 (a) PFS+NSD N=4	最小二乗幾何平均 (a) PFS N=7	最小二乗平均幾何比 100×（PFS+NSD／PFS）（%）	90%信頼区間（%）(b)	被験者間 CV% (c)
AUC_{last} (µg·day/mL)	424.3	569.0	74.56	48.10～115.58	34.3
AUC_{∞} (µg·day/mL)	438.1	589.1	74.37	48.18～114.78	33.9
C_{max} (µg/mL)	13.92	17.47	79.66	60.75～104.46	20.8

(a) 最小二乗平均値は、体重を共変量とした共分散分析モデルにより算出。
(b) 信頼区間は共分散分析モデルから得た各デバイス群の標準誤差及び自由度の t 値を用いて算出。
(c) 被験者間 CV%＝100×［(e^{MSE}-1)の平方根］、MSE は共分散分析モデルにおける平均二乗誤差。
Source：VedolizumabSC-1017 CSR（5.3.1.2-2）Table 11.g から引用

3）予備解析及びデータモニタリング

AUC_{Week2} 及び C_{max} を自然対数変換し、デバイス及び注射部位を固定効果、体重を共変量とした共分散分析モデルを用いて 2 週間のデータ予備解析を行った。

その結果、VedolizumabSC-1018 の計画被験者数は 102 例（各群 51 例）以上であれば、PFS+NSD 群と PFS 群で血清中 MLN0002 の薬物動態は同様であるという仮説を検定するのに十分であることが確認された。

（4）安全性の評価

1）有害事象

① 有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.7.6.3-8 に示した。

死亡例及び投与中止に至った有害事象はなかった。重篤な有害事象は 1 例みられた。有害事象の発現は全体で 16 例（67%）、PFS 群及び PFS+NSD 群ではそれぞれ 7 例（58%）及び 9 例（75%）みられた。

表 2.7.6.3-8　有害事象の概要

	PFS N=12	PFS+NSD N=12	合計 N=24
非重篤な有害事象	7 (58)	9 (75)	16 (67)
非重篤な有害事象の程度			
軽度	7 (58.3)	6 (50.0)	-
中等度	0	3 (25.0)	-
高度	0	0	-
治験薬との因果関係が「関連あり」である非重篤な有害事象	6 (50.0)	8 (66.7)	-
重篤な有害事象	0	1 (8)	1 (4)
重篤な有害事象の程度			
軽度	-	0	-
中等度	-	0	-
高度	-	1 (8.3)	-
治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象	-	0	-

数字は例数、( ) 内は%

Source：VedolizumabSC-1017 CSR（5.3.1.2-2）Table 15.3.1.1、Table 15.3.1.2、Table 15.3.1.9 及び Table 15.3.1.10 から引用

② 有害事象

すべての有害事象の発現頻度を SOC、PT 別に表 2.7.6.3-9 に示した。

最も報告の多かったのは、注射部位反応関連事象（注射部位疼痛、注射部位紅斑及び注射部位硬結）であった（詳細は次項③を参照）。それ以外で発現頻度の高かった有害事象は、鼻炎（13%）であった。鼻炎が報告された 3 例はすべて PFS+NSD 群であり、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。

注射部位反応関連事象及び鼻炎以外の有害事象のうち治験薬との因果関係が「関連あり」であると判断されたのは、PFS+NSD 群で報告された悪心、熱感、浮動性めまい、不眠症及び鼻閉（各 1 例）であった。

有害事象は、1 例を除きすべて治験完了までに回復した。回復に至らなかった 1 例は、軽度の結膜嚢胞、眼乾燥、網膜ドルーゼン及び白内障がみられたが、眼科専門医及び治験担当医師により加齢に関連する有害事象とみなされ、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

表 2.7.6.3-9　有害事象の発現頻度

SOC PT	PFS N=12	PFS+NSD N=12	合計 N=24
有害事象発現例数	7 (58)	9 (75)	16 (67)
眼障害	0	1 (8)	1 (4)
白内障	0	1 (8)	1 (4)
結膜嚢胞	0	1 (8)	1 (4)
眼乾燥	0	1 (8)	1 (4)
網膜ドルーゼン	0	1 (8)	1 (4)
胃腸障害	0	3 (25)	3 (13)
腹痛	0	1 (8)	1 (4)
便秘	0	1 (8)	1 (4)
消化不良	0	1 (8)	1 (4)
鼓腸	0	1 (8)	1 (4)
悪心	0	1 (8)	1 (4)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (50)	7 (58)	13 (54)
熱感	0	1 (8)	1 (4)
注射部位紅斑	2 (17)	1 (8)	3 (13)
注射部位硬結	1 (8)	0	1 (4)
注射部位疼痛	5 (42)	5 (42)	10 (42)
感染症および寄生虫症	0	3 (25)	3 (13)
鼻炎	0	3 (25)	3 (13)
ウイルス感染	0	1 (8)	1 (4)
傷害、中毒および処置合併症	2 (17)	1 (8)	3 (13)
歯科修復不成功	1 (8)	0	1 (4)
腓骨骨折	0	1 (8)	1 (4)
サンバーン	1 (8)	0	1 (4)
脛骨骨折	0	1 (8)	1 (4)
臨床検査	1 (8)	1 (8)	2 (8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (8)	1 (4)
体重増加	1 (8)	1 (8)	2 (8)
筋骨格系および結合組織障害	1 (8)	2 (17)	3 (13)
筋痙縮	1 (8)	0	1 (4)
筋肉痛	0	1 (8)	1 (4)
四肢痛	0	1 (8)	1 (4)
神経系障害	0	3 (25)	3 (13)
浮動性めまい	0	1 (8)	1 (4)
頭痛	0	1 (8)	1 (4)
傾眠	0	1 (8)	1 (4)
精神障害	0	1 (8)	1 (4)
不眠症	0	1 (8)	1 (4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (8)	1 (4)
鼻閉	0	1 (8)	1 (4)

数字は例数、( ) 内は%
Source：VedolizumabSC-1017 CSR（5.3.1.2-2）Table 12.a から引用
MedDRA/J ver. 20.1

③ 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡例はみられなかった。

高度の重篤な有害事象（脛骨骨折及び腓骨骨折）が PFS+NSD 群で 1 例報告された。

特に注目すべき有害事象としては、全体で AST 増加 1 例及び注射部位反応関連事象 12 例（PFS 群及び PFS+NSD 群、各 6 例）が報告され、程度はいずれも軽度で治験完了までに処置なしで回復した。

注射部位反応関連事象として、注射部位疼痛（42%）、注射部位紅斑（13%）及び注射部位硬結（4%）が報告され、注射部位は全体で大腿部が最も多く、次いで腕部及び腹部は同程度であった。治験担当医師により治験薬との因果関係はすべて「関連あり」と判断された。

2）臨床検査値

血液生化学検査では、PFS+NSD 群で Day 85 に血清クレアチンキナーゼの平均値が基準値上限を超えたが、これは 1 例で血清クレアチンキナーゼが上昇したことに起因するものと考えられた。当該被験者では AST 増加が有害事象として報告された。また、PFS+NSD 群では Day 127 に血清蛋白質の平均値が基準値下限をわずかに下回った。他の血液生化学検査値の平均値は、いずれのデバイス群においてもすべての測定時点で基準値範囲内であり、ベースラインからの変化量もわずかで、臨床的に重要な変化はみられなかった。

血液学的検査及び尿検査に関する有害事象は報告されなかった。また、いずれの検査値の平均値もすべての測定時点で基準範囲内であり、ベースラインからの変化量もわずかで、臨床的に重要な変化はみられなかった。各被験者の検査結果で基準値範囲外であった検査値については、いずれも治験担当医師により臨床的に重要ではないと判断された。

3）バイタルサイン及びその他の安全性に関連する観察項目

バイタルサインの各平均値は、いずれのデバイス群においても基準値範囲内であり、ベースラインからの変化量もわずかであった。

体重増加の有害事象が 2 例報告されたが、再測定は行われず、被験者が体重増加に個人的懸念はないとしたため、いずれの事象も治験担当医師により回復したと判断された。

心電図に関連する有害事象は報告されなかった。心電図の平均値はいずれのデバイス群においても基準値範囲内で、ベースラインからの変化量もわずかであった。

治験薬投与後に QTcF 値が 450 msec を超えた被験者はみられなかったが、投与前からの延長が 30 msec を超えた被験者が 2 例みられた。これら QTcF 間隔の延長は、治験担当医師により臨床的に問題はないと判断された。

PML に関連した有害事象はみられず、RAMP アルゴリズムは実施されなかった。

疼痛スケールの平均スコアは、PFS 群の方が PFS+NSD 群と比べて高く、それぞれの平均スコアは 0.02 時間時点で 1.0 及び 0.5、0.33 時間時点で 0.6 及び 0.0 であった。

妊娠例はみられなかった。

4）免疫原性

AVA 及び中和抗体の発現状況を表 2.7.6.3-10 に示した。

AVA 陽性は全体で 13 例（54%）にみられ、そのうち一過性陽性は 2 例（8%）、持続性陽性は 11 例（46%）であった。中和抗体陽性は全体で 10 例（42%）にみられ、そのうち PFS 群が 3 例（25%）、PFS+NSD 群が 7 例（58%）であった。

AVA が陽性であった被験者は、PFS+NSD 群 8 例（67%）及び PFS 群 5 例（42%）で、PFS+NSD 群が PFS 群と比べて多かった。

AVA が陽性であった被験者の注射部位別の内訳は、PFS 群では、腕部 3 例（75%）、腹部及び大腿部が各 1 例（25%）、PFS+NSD 群では腕部及び大腿部が各 3 例（75%）、腹部が 2 例（50%）であった。

表 2.7.6.3-10　AVA 及び中和抗体の発現状況

	PFS				PFS+NSD				
AVA 発現状況	全注射部位 N=12	腹部 N=4	腕部 N=4	大腿部 N=4	全注射部位 N=12	腹部 N=4	腕部 N=4	大腿部 N=4	合計 N=24
AVA 陽性例数	5 (42)	1 (25)	3 (75)	1 (25)	8 (67)	2 (50)	3 (75)	3 (75)	13 (54)
一過性 (a)	1 (8)	0 (0)	0 (0)	1 (25)	1 (8)	0 (0)	0 (0)	1 (25)	2 (8)
持続性 (b)	4 (33)	1 (25)	3 (75)	0 (0)	7 (58)	2 (50)	3 (75)	2 (50)	11 (46)
中和抗体陽性例数	3 (25)	1 (25)	2 (50)	0 (0)	7 (58)	2 (50)	3 (75)	2 (50)	10 (42)

数字は例数、( ) 内は%
(a) 1 時点のみで AVA が陽性
(b) 2 時点以上で AVA が陽性
Source：VedolizumabSC-1017 CSR（5.3.1.2-2）Table 12.e から引用

2.7.6.3.3 結論

- 126 日間の治験期間で得られた薬物動態データを比較した結果、PFS 群及び PFS+NSD 群の血清中 MLN0002 薬物動態は同様であった。
- 本剤 108 mg の PFS 及び PFS+NSD による単回 SC 投与の安全性及び忍容性は概ね良好であった。
- 有害事象の発現頻度はデバイス群間で大きな差はなく、バイタルサイン、心電図又は身体所見の評価データに治験薬との因果関係を示唆する傾向はみられなかった。
- 注射部位反応関連事象の発現頻度は両デバイス群とも同程度であった。その事象の程度はいずれも軽度で、処置なしで治験完了までに回復した。
- PML の発現はみられなかった。
- 全体では約半数の被験者で AVA 陽性が認められ、PFS 群と比較して PFS+NSD 群の方が多かった。中和抗体が陽性となった被験者は半数に満たなかった。

2.7.6.4 海外第 1 相試験（VedolizumabSC-1018 試験）

：添付資料番号 5.3.1.2-3（参考）

健康成人を対象に、MLN0002SC（以下、本剤）108 mg を PFS 又は PFS+NSD の 2 種類のデバイスを用いて単回 SC 投与したときの薬物動態を非盲検、無作為割付、並行群間比較試験により検討した。あわせて、安全性、忍容性及び AVA 並びに中和抗体の発現について検討した。

2.7.6.4.1 試験方法

試験方法の概要及び試験スケジュールそれぞれを表 2.7.6.4-1 及び表 2.7.6.4-2 に示した。

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の表題	A Phase 1, Open-Label, Randomized, Parallel Group Study to Compare the Pharmacokinetics of Single Subcutaneous Injections of Vedolizumab Administered in Prefilled Syringe Versus Prefilled Syringe in Needle Safety Device in Healthy Subjects (Vedolizumab SC PFS+NSD Pharmacokinetic Study)
治験の目的	〔主目的〕 · 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検討する。 〔副目的〕 · 本剤 108 mg を PFS 又は PFS+NSD で単回投与したときの安全性及び忍容性を検討する。 · 本剤 108 mg を PFS 又は PFS+NSD で単回投与したときの AVA 及び中和抗体の発現について検討する。 · 本剤 108 mg を 3 つの異なる部位（腕部、腹部及び大腿部）に投与したときの薬物動態について検討する。
治験の種類	第 1 相試験
治験デザイン	非盲検、無作為割付、単回投与、並行群間比較 被験者 102 例を 2 つのデバイス群（PFS 群又は PFS+NSD 群）のいずれかに無作為割付し（各群 51 例）、さらに各デバイス群の中で 3 つの注射部位（腹部、大腿部又は腕部）のいずれかに 1：1：1 の比で無作為割付した。Day 1 に被験者に治験薬を投与し、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の測定及び安全性の評価を実施した。さらに、Day 168 に電話による長期追跡調査を実施した。
対象	1. 対象：健康成人 2. 選択基準 以下の基準に基づいて被験者の適格性を判定した。 (1) 治験の内容を理解し、それを遵守する能力があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者。 (2) 臨床検査のための絶食も含めた治験手順が行われる前に、同意・説明文書及びその他の必要な個人情報の使用許諾に、被験者、又は該当する場合に被験者の代諾者による署名及び日付記入ができる者。 (3) 同意取得時の年齢が、18 歳以上 65 歳以下である者。ただし女性の場合は、妊娠中又授乳中ではない者とする。 (4) 同意取得時の体重が 50 kg 超かつ 90 kg 未満であり、BMI が 18 kg/m^2 以上 28 kg/m^2 以下である者。 (5) 妊娠する可能性のある女性パートナーを持つ、避妊手術を受けていない男性の場合、同意取得時から投与後 18 週間、適切な避妊の実施に同意する者。 (6) 避妊手術を受けていない男性パートナーを持つ、妊娠する可能性のある女性の場合、同意取得時から投与後 18 週間、日常的に適切な避妊の実施に同意する者。

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象（続き）	3. 除外基準 以下の基準のいずれかに抵触する者は対象から除外した。 (1) 生物学的製剤又はバイオシミラーの既承認薬又は治験薬の投与を受け、スクリーニング時点でその投与から 30 日又はその薬剤の 5 半減期を経過していない者。 (2) 過去に他の抗インテグリン抗体（ナタリズマブ、efalizumab、etrolizumab、AMG181 等）又は抗 MAdCAM-1 抗体の既承認薬又は治験薬、若しくはリツキシマブの投与を受けた者。 (3) 過去に本剤の投与を受けた者。 (4) 本剤の成分に対して過敏症又はアレルギーを有する者。 (5) 治療用又は診断用モノクローナル抗体若しくはモノクローナル抗体の断片で構成する分子に対するアレルギー又はアナフィラキシー反応の既往がある者。 (6) 重大な神経疾患（脳卒中、多発性硬化症、脳腫瘍、神経変性疾患を含む）の既往がある者。 (7) スクリーニング時又は Day 1 の治験薬投与前に PML 自覚症状チェックリストにおいて、何らかの自覚症状がみられた者。 (8) スクリーニング期間中に以下のいずれかの臨床検査値に異常がみられた者。 ・ ヘモグロビン　8 g/dL 未満 ・ 白血球　3×10^9/L 未満 ・ リンパ球　0.5×10^9/L 未満 ・ 血小板数　100×10^9/L 未満又は 1200×10^9/L 超 ・ ALP　基準値上限の 3 倍超 ・ 血清クレアチン　基準値上限の 2 倍超 (9) スクリーニング時又はチェックイン時（Day -1）に依存性薬物に対する尿中薬物検査が陽性であった者。 (10) スクリーニング時の来院前 1 年以内に、薬物乱用（不正薬物の使用）歴又はアルコール依存症歴がある者。又は Day -1 前の 7 日間、入院期間中、及び各来院前の 48 時間にアルコール摂取をやめる意志がない、又は治験期間中の薬物使用を制限する意思のない者。 (11) 治験実施計画書の表 7.a に記載の期間に併用禁止薬又はサプリメントを使用した者。 (12) 女性の場合、スクリーニング期間中に授乳中若しくは血清妊娠検査が陽性、又は治験薬投与前のチェックイン時（Day -1）に血清妊娠検査が陽性であった者。 (13) 女性の場合、妊娠中又は授乳中である者。本治験参加前、治験期間中若しくは同意取得後 18 週間以内に妊娠の予定、又は本治験期間中に卵子を提供する予定のある者。 (14) 男性の場合、本治験期間中又は治験終了後 18 週間以内に精子を提供する予定のある者。 (15) 現在、心血管、中枢神経系、肝、造血疾患、腎不全、代謝若しくは内分泌障害、重篤なアレルギー、喘息、低酸素血、高血圧、痙攣又はアレルギー性発疹を有する者。病歴、診察又は安全性臨床検査所見から、本剤若しくは類薬で禁忌とされる疾患、又は治験実施に影響を及ぼす可能性のある疾患が疑われる者。これには消化性潰瘍疾患、痙攣性疾患及び不整脈等が含まれる。 (16) スクリーニング前 30 日以内に全身麻酔を要する手術を受けた、又は最終来院日（Day 127）までの治験期間中に全身麻酔を要する手術の予定がある者。 (17) 癌の既往がある者（Day 1 の 5 年以上前から寛解状態にある基底細胞癌を除く）。 (18) スクリーニング期間中に活動性感染が確認された者。 (19) スクリーニング前 30 日以内に生ワクチン接種を受けた者。 (20) スクリーニング時に以下のいずれかにあてはまる者。 ・ 慢性 B 型肝炎ウイルス感染：B 型肝炎ウイルス表面抗原（HBsAg）又は B 型肝炎ウイルスコア抗体が陽性である。 ・ 慢性 C 型肝炎ウイルス（HCV）感染：HCV-RNA 負荷による HCV 抗体検査が陽性である（感染既往者は許容される）。

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象（続き）	(21) 活動性又は潜伏性結核を有することが以下により確認された者。 ・スクリーニング前 30 日以内又はスクリーニング期間中に実施した結核菌検査が陽性であった者。 注）クォンティフェロン検査陰性が確認されている被験者は組入れ可とした。 (22) 先天性又は後天性免疫不全症（分類不能な免疫不全症、HIV 感染、臓器移植等）である者。 (23) 末梢静脈からの採血が困難な者。 (24) 規定の来院ができない又は治験手順を遵守できないと判断された者。 (25) Day 1 の前 45 日以内に、450 mL 以上の献血（成分献血を含む）若しくは失血をした者、又は血液製剤の投与を受けた者。 (26) スクリーニング時又はチェックイン時（Day -1）に臨床的に問題のある心電図異常がみられた者。臨床的には問題のない心電図異常がみられた者を組み入れる場合は、治験責任医師又は指名された者が承認及び記録を行うこと。 (27) スクリーニング時又はチェックイン時（Day -1）の臨床検査値に臨床的に問題となる疾患を示唆する異常値がある者、又は ALT 及び／又は AST が基準値上限の 1.5 倍を超えている者。 (28) 治験実施医療機関の従業員、その家族、すなわち本治験の実施に関わる治験実施医療機関の従業員と依存した関係にある（例：夫婦、親、子供、兄弟姉妹）、若しくはその強制の下に同意するおそれのある者。
計画被験者数	合計 102 例 PFS 群：51 例、PFS+NSD 群：51 例 3 つの注射部位（腹部、大腿部及び腕部）：各デバイス群で各注射部位に 17 例ずつ 【計画被験者数の設定根拠】 デバイス間の AUC 又は C_{max} の幾何平均値の比が 80.00%～125.00%となる確率が 90%となるよう、各デバイス群の被験者数は 51 例に設定した。これは、AUC 又は C_{max} のデバイス間での真の幾何平均値の差が 5%以下であると仮定し、CV%には MLN0002SC_101 試験で日本人以外の被験者から得た 24%を用い、脱落率を 18%と仮定して算出した。 最終的な被験者数は、本治験のパイロット試験である VedolizumabSC-1017 試験の Week 2 の結果に基づいた。その結果、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、追加の組み入れは行わなかった。
投与方法・投与量及び投与期間	Day 1 に本剤 108 mg を PFS 又は PFS+NSD を用いて腕部、腹部、又は大腿部のいずれかの部位に単回 SC 投与した。
評価項目及び評価基準	〔薬物動態評価項目〕 本剤投与時の薬物動態学的パラメータ（AUC_{last}、AUC_{∞}、C_{max}、$AUC_{extrap\%}$、t_{max}、$t_{1/2}$、CL/F、V_z/F、λ_z） 〔安全性評価項目〕 身体所見、有害事象、臨床試験値、バイタルサイン、心電図、AVA 陽性率、中和抗体陽性率
解析方法	〔薬物動態〕 「薬物動態データの解析対象集団」は、「治験薬が投与され、かつ薬物濃度が 1 時点以上測定可能であった被験者」と定義した。「薬物動態データの解析対象集団」を対象に以下の集計を行った。 各評価時点の血清中 MLN0002 濃度をデバイス群別に集計し、各薬物動態学的パラメータの要約統計量をデバイス群別及び各デバイス群での注射部位別に算出した。 自然対数変換した各薬物動態学的パラメータについて、デバイス及び注射部位を固定効果、体重を共変量とした共分散分析モデルにより各デバイス群の調整済み平均値の差（PFS+NSD 群－PFS 群）及びその 90%信頼性区間を推定し、調整済み幾何平均値の比（PFS+NSD 群／PFS 群）及びその 90%信頼性区間を算出した。 AUC_{last}、AUC_{∞}及び C_{max} の比の 90%信頼性区間が 80.00%～125.00%の範囲内にあるとき、PFS 群と PFS+NSD 群は生物学的に同等であるとみなした。

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法（続き）	〔安全性〕 「安全性データの解析対象集団」は、「治験薬が投与されたすべての被験者」と定義した。「安全性データの解析対象集団」を対象に以下の集計を行った。 (1) 有害事象 有害事象は、治験薬投与後に発現したすべての事象（治験薬との因果関係の有無、特に注目すべき又は重篤な有害事象であるかは問わない）とした。また、PML、肝障害、注射部位反応の各関連事象を特に注目すべき有害事象として収集した。MedDRA/J ver. 20.1 で読み替え、SOC 及び PT で要約して、デバイス群別に発現頻度を示した。 有害事象の治験薬との因果関係については次のように分類・定義した。 関連あり 時間的な相関関係（投与中止後の経過を含む）がある、又は原疾患、合併症、併用薬、併用処置等の他要因も推定されるが、治験薬による少なくとも合理的な可能性があり、因果関係を否定できない有害事象 関連なし 時間的な相関関係がない、又は原疾患、合併症、併用薬、併用処置等の他要因によると十分に考えられる有害事象 (2) 臨床検査値、バイタルサイン、心電図 ベースライン及び各評価時点における測定値、並びにベースラインからの変化量について、要約統計量を算出した。 (3) その他の安全性の項目 VNS 疼痛スケールによる評価結果を集計した。治験期間中の各評価時点における AVA 及び中和抗体の陽性率を集計した。
代表施設名及び施設数	（米国）1 施設
治験期間	試験開始日：2018 年 2 月 21 日（最初の被験者の同意取得日） 試験終了日：2018 年 9 月 ■ 日（最終被験者の最終来院／連絡日）

表 2.7.6.4-2　試験スケジュール

	スクリーニング期		投与期	観察期 (a)													
治験手順	Day -28～-2	チェックイン Day -1	Day 1	Day 2	Day 4	Day 6	Day 8	Day 10±1	Day 15±1	Day 29±2	Day 43±2	Day 64±3	Day 85±3	Day 106±3	最終来院 Day 127±3 /ET	電話による長期追跡調査 Day 168±3	規定外来院
同意取得 (b)	X																
選択基準・除外基準	X	X															
人口統計学的データ・既往歴	X																
前治療薬	X																
結核スクリーニング (c)	X																
PML チェックリスト (d)	X		X												X		X
PML ウォレットカード配布 (d)	X																
追跡調査質問票																X	
診察 (e)	X	X	X				X			X					X		
バイタルサイン (f)	X	X	X												X		
身長・体重・BMI (g)	X	X												X			
併用薬 (h)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
併用療法	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
心電図 (i)	X	X	X												X		
臨床検査 (j)	X	X					X			X			X		X		
尿中薬物検査	X	X															
アルコール検査 (呼気／尿中)	X	X															
プロトロンビン時間/INR	X														X		
血清妊娠検査 (hCG) (k)	X	X													X		
FSH (l)	X																
HBsAg、抗 HCV 及び HIV	X																
入院 (m)		X	X	X													
治験薬投与			X														
疼痛検査 (n)			X														
AVA 検査 (o)			X							X		X	X	X	X		X
薬物動態測定用検体の採取 (p)			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X
PTE/有害事象 (q)	X	X	X ---------- X														X

(a) 各評価日の基準日から、Day 10 及び 15 は±1 日、Day 29 及び 43 は±2 日、Day 64、85、106、127/ET 及び 168 は±3 日を許容範囲とする。

(b) 他の治験手順を実施する前に同意を取得する。
(c) すべての被験者でスクリーニング時のクォンティフェロン検査が陰性であることを確認する。判定不能の場合は再検査を行い、再検査でも判定不能となった被験者は除外する。
(d) PML チェックリストは、スクリーニング時、Day 1 治験薬投与前、127±3 又は早期中止時、並びに規定外来院時に実施する。スクリーニング時に PML の症状及び兆候といった治験の重要な情報を記載したウォレットカードをすべての被験者に配布する。
(e) 診察は、Day -1、1、8、29 及び 127 又は早期中止時に実施する。診察はすべて治験担当医師が実施する。治験薬投与後にみられた臨床的に問題のある身体所見は有害事象として記録する。
(f) バイタルサイン（体温、呼吸数、心拍数及び血圧）は、スクリーニング時、チェックイン時（Day -1）、Day 1（投与前及び投与後）、Day 8、106±3 及び 127±3 又は早期中止時に測定する。心拍数及び血圧は、Day 1 は仰臥位で 5 分後、並びに立位で 1 分後及び 3 分後に測定し、Day 127±3 又は早期中止時は、仰臥位で 5 分後にのみ測定する。
(g) スクリーニング時に身長及び体重を測定し、BMI を算出する。体重はチェックイン時（Day -1）及び 106±3 にも測定する。
(h) スクリーニング期間から Day 127 又は早期中止までに使用した併用薬及び併用療法をすべて記録する。
(i) 心電図は、スクリーニング時、チェックイン時（Day -1）、Day 1（治験薬投与前 30 分以内）、Day 127 又は早期中止時に測定する。心電図測定と採血（薬物動態や AVA 検査用等）が同日に予定されている場合は、規定の採血時間 5 分前に心電図を測定する。
(j) スクリーニング時を除き、臨床検査（血液学的検査、生化学検査及び尿検査）前は一晩 10 時間以上の絶食とする。
(k) 妊娠する可能性のある女性のみ、血清妊娠検査を実施する。避妊についての指導も実施する。
(l) 閉経後の女性（FSH 値が 40 IU/L を超えており無月経が少なくとも 1 年以上継続している、若しくは無月経が少なくとも 5 年以上継続している女性）に対して FSH 値を測定する。
(m) 被験者は 2 泊（Day -1 から Day 2 まで）の入院が必要。入院日数は合計 2 日間であるが、Day 2 の退院には被験者が治験担当医師又は指名された者により臨床的に安定していると判定されている必要がある。その後は薬物動態測定及び安全性評価のため、規定されたスケジュールに従って定期的に来院する。
(n) 疼痛スケールによる評価は、SC 投与直後に行う。また、2 回目の評価を投与後 15～30 分の間に行う。
(o) AVA 検査用の血液検体を Day 1 の投与前（治験薬投与前 30 分以内）、Day 29、64、85、106 及び 127 又は早期中止時に採取する。AVA 陽性の検体については、更に中和抗体を評価する。重篤な有害事象がみられた被験者は、規定外来院時にも AVA 検査用の血液検体を採取する。
(p) 薬物動態測定用の血液検体を Day 1 の投与直前（投与前 30 分以内）並びに投与後 2、8、24、72、120 及び 168 時間後、並びに Day 10、15、29、43、64、85、106 及び 127 又は早期中止時に採取する。重篤な有害事象がみられた被験者は規定外来院時にも採血する。なお、早期中止時は治験担当医師の判断により採血する。
(q) PTE は、同意取得以降のスクリーニング期間中に発現した事象を記録する。有害事象は、治験薬投与から Day 127 又は早期中止時までに発現した事象を記録する。新たに発現した有害事象はすべて症例報告書に記録するとともに医療機関の診療録にも記録する。重篤な有害事象が有害事象収集期間後に自発的に治験担当医師に報告され、その事象が治験参加と関連していると判断される場合は、当該事象を治験依頼者に報告する。

2.7.6.4.2 試験成績

（1）被験者の構成及びデータの取扱い

被験者の内訳を表 2.7.6.4-3 に示した。

本治験には 102 例の被験者が組み入れられ、各デバイス群（PFS 群又は PFS+NSD 群）にそれぞれ 51 例が無作為割付された。102 例全例が治験薬投与を受けたが、1 例が Day 43 に来院せず電話や書状による連絡もとれなかったため、追跡不能と判断され治験を中止した。

「安全性データの解析対象集団」及び「薬物動態データの解析対象集団」には 102 例全例が採用された。

表 2.7.6.4-3　被験者の内訳

	PFS N=51	PFS+NSD N=51	合計 N=102
治験薬を投与した被験者	51 (100)	51 (100)	102 (100)
治験を完了した被験者	51 (100)	50 (98)	101 (99)
治験を中止した被験者	0 (0)	1 (2)	1 (1)
（中止理由）追跡不能	0 (0)	1 (2)	1 (1)

Source：VedolizumabSC-1018 CSR（5.3.1.2-3）Table 10.a から引用
数字は例数、( ) 内は%

（2）人口統計学的特性

人口統計学的特性を表 2.7.6.4-4 に示した。

表 2.7.6.4-4　人口統計学的特性

特性 分類／統計量	PFS	PFS+NSD	合計
性別［例数（%）］			
女性	23 (45)	23 (45)	46 (45)
男性	28 (55)	28 (55)	56 (55)
人種［例数（%）］			
アジア人	1 (2)	0 (0)	1 (1)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	8 (16)	9 (18)	17 (17)
黒人又はアフリカ系アメリカ人、アメリカインディアン／アラスカ先住民	1 (2)	0 (0)	1 (1)
白人	36 (71)	41 (80)	77 (75)
白人、黒人又はアフリカ系アメリカ人	3 (6)	1 (2)	4 (4)
白人、黒人又はアフリカ系アメリカ人、アジア人	2 (4)	0 (0)	2 (2)
民族［例数（%）］			
ヒスパニック又はラテン系	32 (63)	28 (55)	60 (59)
非ヒスパニック又は非ラテン系	19 (37)	23 (45)	42 (41)
年齢 (a)（歳）			
N	51	51	102
平均値	35.9	37.0	36.5
標準偏差	12.59	11.46	11.99
最小値	18	19	18
中央値	35.0	35.0	35.0
最大値	64	62	64

表 2.7.6.4-4　人口統計学的特性（続き）

特性 分類／統計量	PFS	PFS+NSD	合計
体重（kg）　(b)			
N	51	51	102
平均値	67.43	71.56	69.49
標準偏差	8.411	11.289	10.120
最小値	50.1	50.7	50.1
中央値	67.50	72.10	69.30
最大値	88.5	91.7	91.7
身長（cm）　(c)			
N	51	51	102
平均値	167.0	170.0	168.5
標準偏差	8.79	11.22	10.14
最小値	147	146	146
中央値	168.0	172.0	169.0
最大値	190	189	190
BMI（kg/m^2）　(b)			
N	51	51	102
平均値	24.167	24.595	24.381
標準偏差	2.5858	2.3885	2.4861
最小値	18.15	18.85	18.15
中央値	24.290	24.510	24.410
最大値	28.24	28.30	28.30

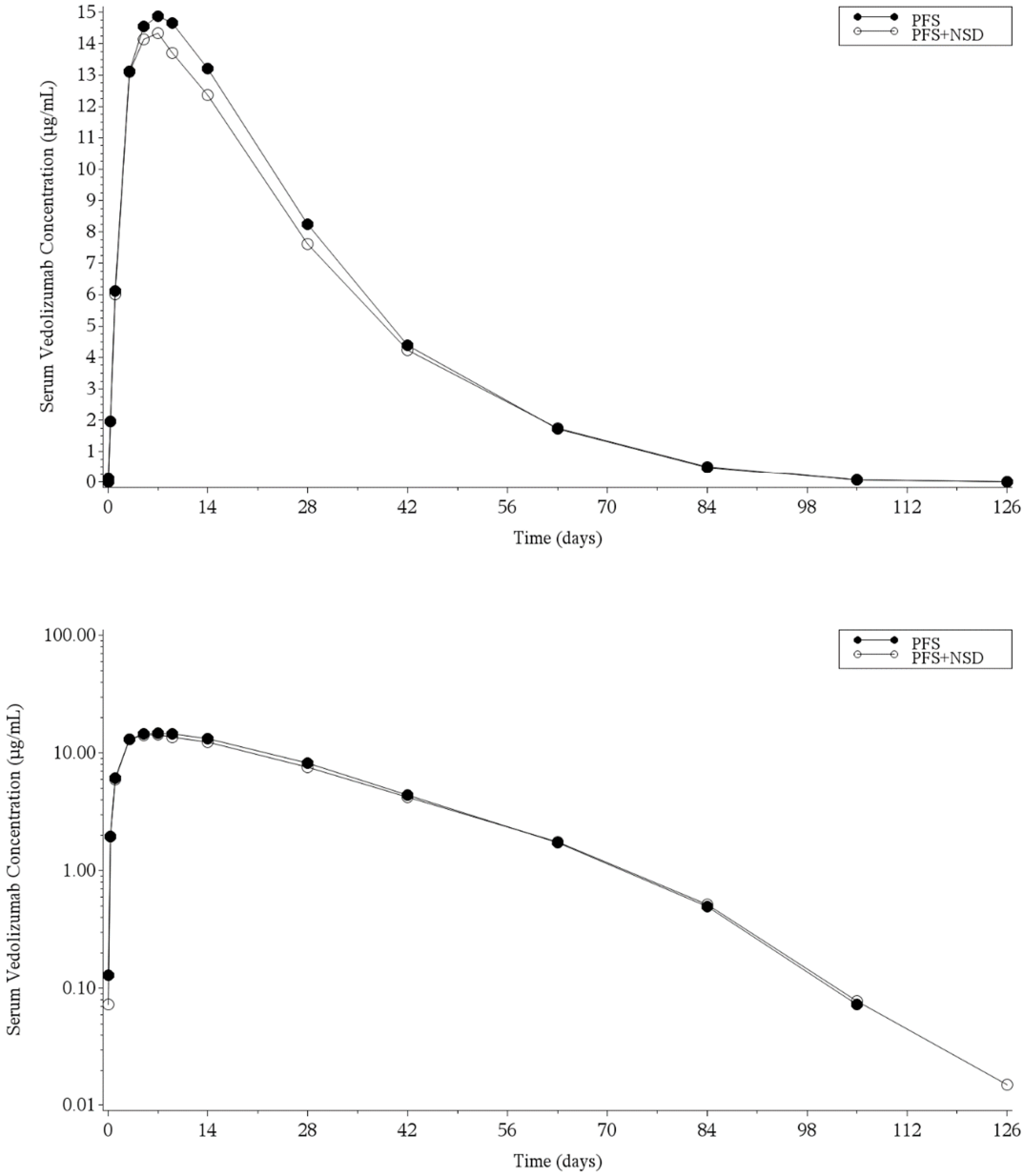
(a) 同意取得時の年齢
(b) チェックイン時の計測値で算出
(c) スクリーニング時の計測値で算出
Source：VedolizumabSC-1018 CSR（5.3.1.2-3）Table 11.a から引用

（3）薬物動態の評価

1）血清中の MLN0002 濃度推移及び薬物動態学的パラメータ

「薬物動態データの解析対象集団」について、血清中 MLN0002 濃度推移（デバイス群別平均値）を図 2.7.6.4-1 に示した。

血清中 MLN0002 濃度の平均値は両デバイス群ともに治験薬投与 7 日後に 14～15 μg/mL のピークに達し、126 日間の治験期間全体を通じて同様に推移した。



Source：VedolizumabSC-1018 CSR（5.3.1.2-3）Figure 11.a 及び Figure 11.b から引用
上図：標準プロット
下図：片対数プロット

図 2.7.6.4-1　血清中 MLN0002 濃度推移（デバイス群別平均値）

デバイス群別及び注射部位別の薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.4-5 に示した。

各注射部位別及び全注射部位を併合した薬物動態学的パラメータについて、デバイス群間で大きな差はみられなかった。

表 2.7.6.4-5　デバイス群別及び注射部位別の薬物動態学的パラメータ

パラメータ	PFS	PFS+NSD
全注射部位	N=51	N=51
AUC_{last} (μg·day/mL)	492.6 (22.5)	455.4 (34.4)
AUC_{∞} (μg·day/mL)	504.4 (22.0)	478.4 (30.7)
C_{max} (μg/mL)	15.42 (19.9)	14.86 (24.4)
t_{max} (day)	6.986 (2.96, 13.99)	6.956 (2.95, 13.99)
$t_{1/2}$ (day)	13.170±2.8475	13.447±2.8201
CL/F (L/day)	0.2191±0.047848	0.2361±0.073889
V_z/F (L)	4.068±0.89093	4.429±1.2102
腹部	N=17	N=17
AUC_{last} (μg·day/mL)	506.4 (23.1)	472.4 (37.1)
AUC_{∞} (μg·day/mL)	521.9 (22.5)	486.1 (36.0)
C_{max} (μg/mL)	15.46 (19.5)	15.81 (25.6)
t_{max} (day)	4.998 (2.99, 13.94)	4.997 (2.95, 9.14)
$t_{1/2}$ (day)	13.608±3.0057	13.351±2.8296
CL/F (L/day)	0.2118±0.047509	0.2348±0.078929
V_z/F (L)	4.075±0.96765	4.346±1.2301
腕部	N=17	N=17
AUC_{last} (μg·day/mL)	516.8 (19.7)	434.9 (31.2)
AUC_{∞} (μg·day/mL)	527.4 (19.3)	447.7 (30.7)
C_{max} (μg/mL)	15.78 (17.6)	14.02 (27.6)
t_{max} (day)	6.986 (2.96, 9.00)	6.956 (2.97, 13.99)
$t_{1/2}$ (day)	13.630±2.6907	12.979±3.0303
CL/F (L/day)	0.2085±0.042102	0.2526±0.086496
V_z/F (L)	4.014±0.74423	4.503±1.1723
大腿部	N=17	N=17
AUC_{last} (μg·day/mL)	456.7 (23.7)	458.4 (36.3)
AUC_{∞} (μg·day/mL)	466.4 (23.1)	502.6 (24.9)
C_{max} (μg/mL)	15.01 (23.2)	14.80 (19.0)
t_{max} (day)	6.997 (2.99, 13.99)	6.972 (3.00, 9.00)
$t_{1/2}$ (day)	12.271±2.7885	14.016±2.6715
CL/F (L/day)	0.2371±0.051041	0.2209±0.052987
Vz/F (L)	4.114±0.99243	4.442±1.2978

AUC 及び C_{max} は幾何平均値（CV%）、t_{max} は中央値（最小値、最大値）、その他の値は平均値±標準偏差で表示。
PFS+NSD 群（注射部位：大腿部）の 1 例は消失期のデータが十分に得られなかったため、AUC_{∞}、$t_{1/2}$、CL/F 及び V_z/F を算出できなかった。
PFS+NSD 群（注射部位：腕部）で Day 42 に治験を中止した被験者について、AUC_{last} は算出したが、全注射部位及び腕部での要約統計量の計算からは除外した。また、消失期のデータが得られなかったため AUC_{∞}、$t_{1/2}$、CL/F 及び V_z/F は算出できなかった。
Source：VedolizumabSC-1018 CSR（5.3.1.2-3）Table 11.e から引用

デバイス群間の薬物動態学的パラメータの比較結果を表 2.7.6.4-6 に示した。

AUC_{last}、AUC_{∞}及び C_{max} の最小二乗幾何平均比は 1（100%）に近似しており、90%信頼区間も 80.00%～125.00%の範囲内であるため、薬物動態はデバイス群間で類似しているといえる。

表 2.7.6.4-6　デバイス群間の薬物動態学的パラメータの比較

パラメータ	最小二乗幾何平均 (a)				最小二乗幾何平均比 100×（PFS+NSD／PFS）(%)	90%信頼区間（%）(b)	被験者間 CV% (c)
	PFS+NSD	N	PFS	N			
AUC_{last} (μg·day/mL)	470.2	50	477.5	51	98.46	90.40～107.23	25.5
AUC_{∞} (μg·day/mL)	491.8	49	491.0	51	100.17	92.55～108.41	23.5
C_{max} (μg/mL)	15.18	51	15.09	51	100.60	94.20～107.43	19.8

PFS+NSD 群（注射部位：大腿部）の 1 例は消失期のデータが十分に得られなかったため AUC_{∞}の算出ができなかった。
PFS+NSD 群（注射部位：腕部）で Day 42 に治験を中止した被験者の AUC_{last} は統計解析の対象からは除外した。また、消失期のデータが得られなかったため AUC_{∞}は算出できなかった。
(a) 最小二乗平均値は、体重を共変量とした共分散分析モデルにより算出。
(b) 信頼区間は共分散分析モデルから得た各デバイス群の標準誤差及び自由度の t 値を用いて算出。
(c) 被験者間 CV%＝100×［(e^{MSE}-1)の平方根］、MSE＝共分散分析モデルにおける平均二乗誤差。
Source：VedolizumabSC-1018 CSR（5.3.1.2-3）Table 11.f から引用

2）感度分析

免疫原性について、各デバイス群の AVA 陽性及び中和抗体陽性の被験者数はいずれも同程度で、AVA 陽性の被験者は PFS 群 29/51 例（57%）及び PFS+NSD 群 27/51 例（53%）、中和抗体陽性の被験者は PFS 群 25/51 例（49%）及び PFS+NSD 群 24/51 例（47%）であった（表 2.7.6.4-11 参照）。

感度分析として、AVA が陽性であった被験者を除いた部分集団における血清中 MLN0002 の薬物動態学的パラメータの統計比較を行い表 2.7.6.4-7 に示した。

AVA 陽性の被験者を除いた部分集団における解析結果は、主解析結果と類似していた。

表 2.7.6.4-7　AVA が陽性であった被験者を除いた部分集団における血清中 MLN0002 薬物動態学的パラメータの統計比較（感度分析）

パラメータ	最小二乗幾何平均 (a)				最小二乗幾何平均比 100×（PFS+NSD／PFS）(%)	90%信頼区間（%）(b)	被験者間 CV% (c)
	PFS+NSD	N	PFS	N			
AUC_{last} (μg·day/mL)	485.3	23	491.9	22	98.66	87.44～111.32	22.1
AUC_{∞} (μg·day/mL)	498.5	23	503.9	22	98.92	87.89～111.33	21.7
C_{max} (μg/mL)	15.05	24	15.17	22	99.21	89.07～110.50	20.5

PFS+NSD 群（注射部位：腕部）で Day 42 に治験を中止した被験者の AUC_{last} は統計解析の対象からは除外した。また、消失期のデータが得られなかったため AUC_{∞}は算出できなかった。
(a) 最小二乗平均値は、体重を共変量とした共分散分析モデルにより算出。
(b) 信頼区間は共分散分析モデルから得た各デバイス群の標準誤差及び自由度の t 値を用いて算出。
(c) 被験者間 CV%＝100×［(e^{MSE}-1)の平方根］、MSE は共分散分析モデルにおける平均二乗誤差。
Source：VedolizumabSC-1018 CSR（5.3.1.2-3）Table 11.g から引用

（4）安全性の評価

1）有害事象

① 有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.7.6.4-8 に示した。

死亡例、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。有害事象の発現は全体で 74 例（73%）、PFS 群では 34 例（67%）及び PFS+NSD 群では 40 例（78%）みられた。

表 2.7.6.4-8　有害事象の概要

	PFS N=51	PFS+NSD N=51	合計 N=102
非重篤な有害事象	34 (67)	40 (78)	74 (73)
非重篤な有害事象の程度			
軽度	30 (58.8)	32 (62.7)	-
中等度	4 (7.8)	8 (15.7)	-
高度	0	0	-
治験薬との因果関係が「関連あり」である非重篤な有害事象	32 (62.7)	33 (64.7)	-
重篤な有害事象	-	-	-

数字は例数、( ) 内は%
Source：VedolizumabSC-1018 CSR（5.3.1.2-3）Table 15.3.1.1、Table 15.3.1.9 及び Table 15.3.1.10 から引用

② 有害事象

すべての有害事象の発現頻度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をそれぞれ表 2.7.6.4-9 及び表 2.7.6.4-10 に示した。

有害事象全体又は特に注目すべき有害事象の発現頻度について、PFS 群及び PFS+NSD 群の間で大きな差はみられなかった。

最も報告が多かったのは注射部位反応関連事象であった（詳細は次項③参照）。

注射部位反応関連事象以外の有害事象はいずれも 10%未満であった。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、PFS 群でみられた腹痛、下痢、全身性そう痒症並びに潮紅、PFS+NSD 群でみられた鼓腸、嘔吐、口渇、蜂巣炎、上咽頭炎、浮動性めまい、頭痛、そう痒症並びに斑状皮疹、及び両デバイス群でみられた悪心であった。

また、次の有害事象以外はすべて治験完了までに回復した。

体重増加 5 例は、いずれも治験終了時点で未回復と判断されたが、106 日間での体重増加であること、被験者自身が許容できる範囲であること、健康上の問題がない又は減量する予定がないことから、治験担当医師によりそれ以上の追跡調査は必要ないと判断された。

肉離れ 1 例は中等度の非重篤な有害事象で、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。最終報告時には、理学療法を受け改善がみられていたため、治験終了時点での転帰は軽快と判断された。また、同被験者で Day 127 の追跡調査来院時に中等度の血尿がみられたが、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。治験終了時点での転帰は未回復であり、経過観察のためかかりつけ医を受診するよう勧められたが、その後 5 週間の間には血尿はみられないとの自己報告はあったものの、かかりつけ医の受診に関する報告はなく、その後その件に関する報告は得られなかった。

霧視 1 例及び丘疹性皮疹 1 例は、いずれも軽度の非重篤な有害事象で、両例とも追跡不能となったため、治験終了時点の転帰は未回復と判断された。

虹彩毛様体炎 1 例は中等度の非重篤な有害事象で、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。眼科専門医の治療を受け改善がみられていたため、治験終了時点の転帰は軽快と判断された。

表 2.7.6.4-9 有害事象の発現頻度

SOC PT	PFS N=51	PFS+NSD N=51	合計 N=102
有害事象発現例数	34 (67)	40 (78)	74 (73)
眼障害	1 (2)	3 (6)	4 (4)
眼瞼浮腫	0	1 (2)	1 (1)
虹彩毛様体炎	0	1 (2)	1 (1)
霧視	1 (2)	1 (2)	2 (2)
胃腸障害	6 (12)	5 (10)	11 (11)
腹痛	1 (2)	0	1 (1)
アフタ性潰瘍	1 (2)	0	1 (1)
下痢	1 (2)	0	1 (1)
鼓腸	0	1 (2)	1 (1)
悪心	2 (4)	2 (4)	4 (4)
非感染性歯肉炎	1 (2)	0	1 (1)
歯痛	0	1 (2)	1 (1)
嘔吐	0	1 (2)	1 (1)
一般・全身障害および投与部位の状態	31 (61)	30 (59)	61 (60)
胸部不快感	0	1 (2)	1 (1)
インフルエンザ様疾患	1 (2)	1 (2)	2 (2)
注射部位紅斑	3 (6)	6 (12)	9 (9)
注射部位硬結	7 (14)	5 (10)	12 (12)
注射部位疼痛	27 (53)	27 (53)	54 (53)
口渇	0	1 (2)	1 (1)
感染症および寄生虫症	2 (4)	5 (10)	7 (7)
蜂巣炎	0	1 (2)	1 (1)
上咽頭炎	0	3 (6)	3 (3)
口腔ヘルペス	1 (2)	0	1 (1)
尿路感染	0	1 (2)	1 (1)
ウイルス感染	1 (2)	1 (2)	2 (2)
傷害、中毒および処置合併症	1 (2)	1 (2)	2 (2)
転倒	0	1 (2)	1 (1)
肉離れ	1 (2)	0	1 (1)
臨床検査	3 (6)	7 (14)	10 (10)
体重減少	0	1 (2)	1 (1)
体重増加	3 (6)	6 (12)	9 (9)
筋骨格系および結合組織障害	4 (8)	1 (2)	5 (5)
関節痛	1 (2)	1 (2)	2 (2)
背部痛	2 (4)	0	2 (2)
筋肉痛	1 (2)	0	1 (1)
四肢痛	0	1 (2)	1 (1)
神経系障害	4 (8)	9 (18)	13 (13)
浮動性めまい	0	1 (2)	1 (1)
頭痛	2 (4)	6 (12)	8 (8)
失神寸前の状態	1 (2)	1 (2)	2 (2)
傾眠	1 (2)	1 (2)	2 (2)
腎および尿路障害	1 (2)	2 (4)	3 (3)
血尿	1 (2)	1 (2)	2 (2)
頻尿	0	1 (2)	1 (1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (6)	1 (2)	4 (4)
発声障害	1 (2)	0	1 (1)
口腔咽頭痛	1 (2)	1 (2)	2 (2)
湿性咳嗽	1 (2)	0	1 (1)

表 2.7.6.4-9　有害事象の発現頻度（続き）

SOC PT	PFS N=51	PFS+NSD N=51	合計 N=102
皮膚および皮下組織障害	2 (4)	3 (6)	5 (5)
接触皮膚炎	1 (2)	0	1 (1)
湿疹	0	1 (2)	1 (1)
そう痒症	0	1 (2)	1 (1)
全身性そう痒症	1 (2)	0	1 (1)
斑状皮疹	0	1 (2)	1 (1)
丘疹性皮疹	1 (2)	1 (2)	2 (2)
血管障害	1 (2)	0	1 (1)
潮紅	1 (2)	0	1 (1)

数字は例数、( ) 内は%
Source：VedolizumabSC-1018 CSR（5.3.1.2-3）Table 12.a から引用
MedDRA/J ver. 20.1

表 2.7.6.4-10　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

SOC PT	PFS N=51	PSF+NSD N=51
有害事象発現例数	34 (66.7)	40 (78.4)
「関連あり」である有害事象発現例数	32 (62.7)	33 (64.7)
胃腸障害	4 (7.8)	4 (7.8)
腹痛	1 (2.0)	-
下痢	1 (2.0)	-
鼓腸	-	1 (2.0)
悪心	2 (3.9)	2 (3.9)
嘔吐	-	1 (2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	31 (60.8)	30 (58.8)
注射部位紅斑	3 (5.9)	6 (11.8)
注射部位硬結	7 (13.7)	5 (9.8)
注射部位疼痛	27 (52.9)	27 (52.9)
口渇	-	1 (2.0)
感染症および寄生虫症	0	2 (3.9)
蜂巣炎	-	1 (2.0)
上咽頭炎	-	1 (2.0)
神経系障害	0	5 (9.8)
浮動性めまい	-	1 (2.0)
頭痛	0	4 (7.8)
皮膚および皮下組織障害	1 (2.0)	1 (2.0)
そう痒症	-	1 (2.0)
全身性そう痒症	1 (2.0)	-
斑状皮疹	-	1 (2.0)
血管障害	1 (2.0)	-
潮紅	1 (2.0)	-

数字は例数、( ) 内は%
Source：VedolizumabSC-1018 CSR（5.3.1.2-3）Table 15.3.1.9 から引用
MedDRA/J ver. 20.1

③ 死亡、そのほかの重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡例及びその他の重篤な有害事象はみられなかった。

特に注目すべき有害事象として、注射部位反応関連事象（注射部位疼痛、注射部位硬結及び注射部位紅斑）が全体で 61 例（60%）報告され、PFS 群及び PFS+NSD 群ではそれぞれ 31 例（61%）及び 30 例（59%）みられた。それぞれの有害事象の程度は、PFS 群及び PFS+NSD 群でみられた注射部位疼痛 2 件（各 1 件）は中等度であったが、それ以外すべて軽度であった。また、発現した事象はすべて処置なく治験完了までに回復し、治験責任医師により治験薬との因果関係はすべて「関連あり」と判断された。

注射部位疼痛は全体で 54 例（53%）に 54 件、PFS 群及び PFS+NSD 群で各 27 例報告された。その大部分が、投与後 1 分以内に発現し 19 分以内（最大 1.9 時間）に回復した。最も発現の多かった注射部位は、腹部（21 件）で、次いで大腿部（17 件）及び腕部（16 件）であった。また、当該事象の大部分が随伴症状なく投与直後に短時間に発現したことから、過敏症反応ではないと思われる。

注射部位硬結は全体で 12 例（12%）に 12 件、PFS 群で 7 例及び PFS+NSD 群で 5 例報告された。その大部分が、投与後 2 分以内（最大 23 分）に発現し 3 時間以内（最大 21.3 時間）に回復した。最も発現の多かった注射部位は、大腿部（8 件）で、次いで腕部（3 件）及び腹部（1 件）であった。また、硬結の直径は 10～20 mm であった。

注射部位紅斑は全体で 9 例（9%）に 9 件、PFS 群及び PFS+NSD 群でそれぞれ 3 例及び 6 例報告された。投与後 22 分以内に発現し、大部分が 1.5 時間以内（最大 2.6 時間）に回復した。最も発現の多かった注射部位は腹部（4 件）で、次いで大腿部（3 件）及び腕部（2 件）であった。また、紅斑の直径は 10～30 mm であった。

2）臨床検査値

血液生化学検査、血液学的検査、血液凝固検査及び尿検査に関する有害事象は報告されなかった。また、いずれの検査値においても平均値はすべての測定時点（血液凝固検査は Day 127）で基準範囲内であり、血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査についてはベースラインからの変化量もわずかで、臨床的に重要な変化はみられなかった。各被験者の検査結果で基準値範囲外であった検査値については、いずれも治験担当医師により臨床的に重要ではないと判断された。

3）バイタルサイン及びその他の安全性に関連する観察項目

バイタルサインに関する有害事象は報告されなかった。また、バイタルサインの各平均値はいずれのデバイス群においても基準値範囲内であり、ベースラインからの変化量もわずかであった。各被験者の検査結果で基準値範囲外であったバイタルサインについては、いずれも治験担当医師により臨床的に重要ではないと判断された。

身体所見において、体重増加の有害事象が 9 例（PFS 群 3 例及び PFS+NSD 群 6 例）報告され、Day -1 から Day 106 にかけて 3.6～9.8 kg（5%～13%）の範囲で体重の増加がみられた。最終の体重測定は Day 127 に行われ、4 例は治験完了までに回復し、残りの被験者は回復に至っていないと判断されたものの、健康上の問題はなく減量する予定もないことから、治験担当医師によりそれ以上の追跡調査は必要ないと判断された。

また、体重減少の有害事象が 1 例（PFS+NSD 群）報告され、Day 106 に 2.9 kg（5%）減少していたが、治験完了までに回復した。体重関連の有害事象の程度はいずれも軽度で、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。

心電図に関する有害事象は報告されなかった。心電図パラメータの平均値はいずれのデバイス群においても基準値範囲内で、ベースラインからの変化量もわずかであった。治験薬投与後に QTcF 間隔が 450 msec を超えた被験者やベースラインから 30 msec を超えて延長した被験者はいたものの、治験担当医師により臨床的に重要ではないと判断された。

PML チェックリストでは､2 例が読書中の霧視を認め､霧視の有害事象として報告された。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、いずれの被験者に対しても RAMP アルゴリズムは実施されなかった。

疼痛スケールの平均スコアは、0.02 時間時点では PFS 群と PFS+NSD 群ともに 0.9 で同じあった。0.33 時間時点では PFS+NSD 群が 0.2 及び PFS 群が 0.1 で、PFS+NSD 群が PFS 群をわずかに上回った。

妊娠例はみられなかった。

4）免疫原性

AVA 及び中和抗体の発現状況を表 2.7.6.4-11 に示した。

AVA 陽性は全体で 56 例（55%）にみられ、そのうち一過性陽性は 4 例（4%）、持続性陽性は 52 例（51%）であった。中和抗体陽性は全体で 49 例（48%）、そのうち PFS 群が 25 例（49%）、PFS+NSD 群が 24 例（47%）であった。

AVA が陽性であった被験者の内訳は、PFS 群 29 例（57%）及び PFS+NSD 群 27 例（53%）であった。

AVA が陽性であった被験者の注射部位別の内訳は、PFS 群では腹部 11 例（65%）大腿部 10 例（59%）及び腕部 8 例（47%）、PFS+NSD 群では大腿部 12 例（71%）、腹部 8 例（47%）及び腕部 7 例（41%）であった。

表 2.7.6.4-11　AVA 及び中和抗体の発現状況

	PFS				PFS+NSD				
AVA 発現状況	全注射部位 N=51	腕部 N=17	腹部 N=17	大腿部 N=17	全注射部位 N=51	腕部 N=17	腹部 N=17	大腿部 N=17	合計 N=102
AVA 陽性例数	29 (57)	8 (47)	11 (65)	10 (59)	27 (53)	7 (41)	8 (47)	12 (71)	56 (55)
一過性 (a)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (8)	0 (0)	1 (6)	3 (18)	4 (4)
持続性 (b)	29 (57)	8 (47)	11 (65)	10 (59)	23 (45)	7 (41)	7 (41)	9 (53)	52 (51)
中和抗体陽性例数	25 (49)	7 (41)	9 (53)	9 (53)	24 (47)	7 (41)	7 (41)	10 (59)	49 (48)

数字は例数、( ) 内は%
(a) 1 時点のみで AVA が陽性
(b) 2 時点以上で AVA が陽性
Source：VedolizumabSC-1018 CSR（5.3.1.2-3）Table 12.e から引用

2.7.6.4.3 結論

- 本剤 108 mg を PFS 及び PFS+NSD で単回 SC 投与したときの薬物動態に大きな差はなかった。異なる注射部位（腕部、腹部及び大腿部）に単回 SC 投与したときの薬物動態は、いずれのデバイス群においても注射部位による差はなかった。
- 健康被験者において、本剤 108 mg の PFS 及び PFS+NSD による単回 SC 投与の安全性及び忍容性は概ね良好であった。
- 注射部位反応関連事象は全被験者の 60%でみられ、PFS 群及び PFS+NSD 群の発現頻度は同程度であった。注射部位反応関連事象の程度は大部分が軽度であり、すべて処置なく治験完了までに回復した。
- 死亡例はなく、PML の発現はみられなかった。
- 治験薬投与後、全体の 55%で AVA 陽性が認められ、そのうちの大部分の被験者で中和抗体陽性が認められた。

2.7.6.5 海外第 1 相試験（VedolizumabSC-1021 試験）

：添付資料番号 5.3.1.2-4（参考）

健康成人を対象に、MLN0002SC（以下、本剤）108 mg を PFS 又は PFS+AI の 2 種類のデバイスを用いて単回 SC 投与したときの薬物動態を非盲検、無作為割付、並行群間比較試験（パイロット試験）により検討した。あわせて、安全性、忍容性及び AVA 並びに中和抗体の発現について検討した。

2.7.6.5.1 試験方法

試験方法の概要及び試験スケジュールそれぞれを表 2.7.6.5-1 及び表 2.7.6.5-2 に示した。

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の表題	A Phase 1, Open-Label, Randomized, Parallel Group Pilot Study to Compare the Pharmacokinetics of Single Subcutaneous Injections of Vedolizumab Administered in Prefilled Syringe Versus Prefilled Syringe in Autoinjector in Healthy Subjects（Vedolizumab SC PFS+AI Pilot Pharmacokinetic Study）
治験の目的	〔主目的〕 · 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。 〔副目的〕 · 本剤 108 mg を PFS 又は PFS+AI で単回投与したときの安全性及び忍容性を検討する。 · 本剤 108 mg を PFS 又は PFS+AI で単回投与したときの AVA 及び中和抗体の発現について検討する。
治験の種類	第 1 相試験
治験デザイン	非盲検、無作為割付、単回投与、並行群間比較 被験者 24 例を 2 つのデバイス群（PFS 群又は PFS+AI 群）のいずれかに無作為割付し（各群 12 例）、さらに各デバイス群の中で 3 つの注射部位（腹部、大腿部又は腕部）のいずれかに 1：1：1 の比で無作為割付した。Day 1 に被験者に治験薬を投与し、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の測定及び安全性の評価を実施した。さらに、Day 168 に電話による長期追跡調査を実施した。
対象	1. 対象：健康成人 2. 選択基準 以下の基準に基づいて被験者の適格性を判定した。 (1) 治験の内容を理解し、それを遵守する能力があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者。 (2) 臨床検査のための絶食も含めた治験手順が行われる前に、同意・説明文書及びその他の必要な個人情報の使用許諾に、被験者、又は該当する場合に被験者の代諾者による署名及び日付記入ができる者。 (3) 同意取得時の年齢が、18 歳以上 65 歳以下である者。女性の場合、妊娠中又授乳中ではない者。 (4) 同意取得時の体重が 50 kg 超かつ 90 kg 未満であり、BMI が 18 kg/m^2 以上 28 kg/m^2 以下である者。 (5) 妊娠する可能性のある女性パートナーを持つ、避妊手術を受けていない男性の場合、同意取得時から投与後 18 週間、適切な避妊の実施に同意する者。 (6) 避妊手術を受けていない男性パートナーを持つ、妊娠する可能性のある女性の場合、同意取得時から投与後 18 週間、日常的に適切な避妊の実施に同意する者。 3. 除外基準 以下の基準のいずれかに抵触する者は対象から除外した。 (1) 生物学的製剤又はバイオシミラーの既承認薬又は治験薬の投与を受け、スクリーニング時点でその投与から 30 日又はその薬剤の 5 半減期を経過していない者。

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象（続き）	(2) 過去に他の抗インテグリン抗体（ナタリズマブ、efalizumab、etrolizumab、AMG181等）又は抗 MAdCAM-1 抗体の既承認薬又は治験薬、若しくはリツキシマブの投与を受けた者。 (3) 過去に本剤の投与を受けた者。 (4) 本剤の成分に対して過敏症又はアレルギーを有する者。 (5) 治療用又は診断用モノクローナル抗体若しくはモノクローナル抗体の断片で構成する分子に対するアレルギー又はアナフィラキシー反応の既往がある者。 (6) 重大な神経疾患（脳卒中、多発性硬化症、脳腫瘍、神経変性疾患を含む）の既往がある者。 (7) スクリーニング時又は Day 1 の治験薬投与前に、PML 自覚症状チェックリストにおいて何らかの自覚症状がみられた者。 (8) スクリーニング期間中に以下のいずれかの臨床検査値に異常がみられた者。 · ヘモグロビン　8 g/dL 未満 · 白血球　3×10^9/L 未満 · リンパ球　0.5×10^9/L 未満 · 血小板数　100×10^9/L 未満又は 1200×10^9/L 超 · ALP　基準値上限の 3 倍超 · 血清クレアチン　基準値上限の 2 倍超 (9) スクリーニング時又はチェックイン時（Day -1）に依存性薬物に対する尿中薬物検査が陽性であった者。 (10) スクリーニング時の来院前 1 年以内に、薬物乱用（不正薬物の使用）歴又はアルコール依存症歴がある者。又は Day -1 前の 7 日間、入院期間中、及び各来院前の 48 時間にアルコール摂取をやめる意志がない、又は治験期間中の薬物使用を制限する意思のない者。 (11) 治験実施計画書の表 7.a に記載の期間に併用禁止薬又はサプリメントを使用した者。 (12) 女性の場合、スクリーニング期間中に授乳中若しくは血清妊娠検査が陽性、又は治験薬投与前のチェックイン時（Day -1）に血清妊娠検査が陽性であった者。 (13) 女性の場合、妊娠中又は授乳中である者。本治験参加前、治験期間中若しくは同意取得後 18 週間以内に妊娠の予定、又は本治験期間中に卵子を提供する予定のある者。 (14) 男性の場合、本治験期間中又は治験終了後 18 週間以内に精子を提供する予定のある者。 (15) 現在、心血管、中枢神経系、肝、造血疾患、腎不全、代謝若しくは内分泌障害、重篤なアレルギー、喘息、低酸素血、高血圧、痙攣又はアレルギー性発疹を有する者。病歴、診察又は安全性臨床検査所見から、本剤若しくは類薬で禁忌とされる疾患、又は治験実施に影響を及ぼす可能性のある疾患が疑われる者。これには消化性潰瘍疾患、痙攣性疾患及び不整脈等が含まれる。 (16) スクリーニング前 30 日以内に全身麻酔を要する手術を受けた、又は最終来院日（Day 127）までの治験期間中に全身麻酔を要する手術の予定がある者。 (17) 癌の既往がある者（Day 1 の 5 年以上前から寛解状態にある基底細胞癌を除く）。 (18) スクリーニング期間中に活動性感染が確認された者。 (19) スクリーニング前 30 日以内に生ワクチン接種を受けた者。 (20) スクリーニング時に以下のいずれかにあてはまる者。 · 慢性 B 型肝炎ウイルス感染：B 型肝炎ウイルス表面抗原（HBsAg）又は B 型肝炎ウイルスコア抗体が陽性である。 · 慢性 C 型肝炎ウイルス（HCV）感染：HCV-RNA 負荷による HCV 抗体検査が陽性である（感染既往者は許容される）。 (21) 活動性又は潜伏性結核を有することが以下のいずれかで確認された者。 · スクリーニング前 30 日以内又はスクリーニング期間中に実施した結核菌検査が陽性であった者。 注)クォンティフェロン検査により陰性が確認されている被験者は組入れ可とした。 (22) 先天性又は後天性免疫不全症（分類不能な免疫不全症、HIV 感染、臓器移植等）である者。 (23) 末梢静脈からの採血が困難な者。

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象（続き）	(24) 規定の来院ができない又は治験手順を遵守できないと判断された者。 (25) Day 1 の前 45 日以内に、450 mL 以上の献血（成分献血を含む）若しくは失血をした者、又は血液製剤の投与を受けた者。 (26) スクリーニング時又はチェックイン時（Day -1）に臨床的に問題のある心電図異常がみられた者。臨床的には問題のない心電図異常がみられた者を組み入れる場合は、治験責任医師又は指名された者が署名し、承認及び記録を行うこと。 (27) スクリーニング時又はチェックイン時（Day -1）の臨床検査値に臨床的に問題となる疾患を示唆する異常値がある、又は ALT 及び／又は AST が基準値上限の 1.5 倍を超えている者。 (28) 治験実施医療機関の従業員、その家族、すなわち本治験の実施に関わる治験実施医療機関の従業員と依存した関係にある（例：夫婦、親、子供、兄弟姉妹）、若しくはその強制の下に同意するおそれのある者。
計画被験者数	合計 24 例（PFS 群：12 例、PFS+AI 群：12 例）
投与方法・投与量及び投与期間	Day 1 に本剤 108 mg を PFS 又は PFS+AI を用いて腕部、腹部、又は大腿部のいずれかの部位に単回 SC 投与した。
評価項目及び評価基準	〔薬物動態評価項目〕 ・本剤投与時の薬物動態学的パラメータ（AUC_{last}、AUC_{∞}、C_{max}、AUC_{Week2}、$AUC_{extrap\%}$、t_{max}、$t_{1/2z}$、CL/F、V_z/F、λ_z） 〔安全性評価項目〕 ・身体所見、有害事象、臨床試験値、バイタルサイン、心電図、AVA 陽性率、中和抗体陽性率
解析方法	〔薬物動態〕 「薬物動態データの解析対象集団」は、「治験薬が投与され、かつ薬物濃度が 1 時点以上測定可能であった被験者」と定義した。「薬物動態データの解析対象集団」を対象に以下の集計を行った。 各評価時点の血清中 MLN0002 濃度をデバイス群別に集計し、各薬物動態学的パラメータの要約統計量をデバイス群別に算出した。 自然対数変換した各薬物動態学的パラメータについて、デバイスを固定効果、体重を共変量とした共分散分析モデルにより各デバイス群の調整済み平均値の差（PFS+AI 群－PFS 群）及びその 90%信頼性区間を推定し、調整済み幾何平均値の比（PFS+AI 群／PFS 群）及びその 90%信頼性区間を算出した。 〔安全性〕 「安全性データの解析対象集団」は、「治験薬が投与されたすべての被験者」と定義した。「安全性データの解析対象集団」を対象に以下の集計を行った。 (1) 有害事象 有害事象は、治験薬投与後に発現したすべての事象（治験薬との因果関係の有無、特に注目すべき又は重篤な有害事象であるかは問わない）とした。また、注射部位反応、過敏症反応、PML、肝障害の各関連事象を特に注目すべき有害事象として収集した。MedDRA/J ver. 20.1 で読み替え、SOC 及び PT で要約して、デバイス群別に発現頻度を示した。 有害事象の治験薬との因果関係については次のように分類・定義した。 関連あり 時間的な相関関係（投与中止後の経過を含む）がある、又は原疾患、合併症、併用薬、併用処置等の他要因も推定されるが、治験薬による少なくとも合理的な可能性があり、因果関係を否定できない有害事象 関連なし 時間的な相関関係がない、又は原疾患、合併症、併用薬、併用処置等の他要因によると十分に考えられる有害事象 (2) 臨床検査値、バイタルサイン、心電図 ベースライン及び各評価時点における測定値、並びにベースラインからの変化量について、デバイス群別に要約統計量を算出した。

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法（続き）	(3) その他の安全性の項目 治験期間中の各評価時点における AVA 及び中和抗体の陽性率をデバイス別、注射部位ごとに集計した。PML チェックリスト及びアルゴズムの結果、VNS 疼痛スケールによる評価結果それぞれを被験者別に収集した。
代表施設名及び施設数	（米国）1 施設
治験期間	試験開始日：2018 年 2 月 22 日（最初の被験者の同意取得日） 試験終了日：2018 年 8 月 ■ 日（最終被験者の最終来院／連絡日）

表 2.7.6.5-2　試験スケジュール

	スクリーニング期		投与期	観察期 (a)													
治験手順	Day -28～-2	チェックイン Day -1	Day 1	Day 2	Day 4	Day 6	Day 8	Day 10±1	Day 15±1	Day 29±2	Day 43±2	Day 64±3	Day 85±3	Day 106±3	最終来院 Day 127±3 / ET	電話による長期追跡調査 Day 168±3	規定外来院
同意取得 (b)	X																
選択基準・除外基準	X	X															
人口統計学的データ・既往歴	X																
前治療薬	X																
結核スクリーニング (c)	X																
PML チェックリスト (d)	X		X												X		X
PML ウォレットカード配布 (d)	X																
追跡調査質問票																X	
診察 (e)	X	X	X				X			X					X		
バイタルサイン (f)	X	X	X												X		
身長・体重・BMI (g)	X	X												X			
併用薬 (h)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
併用療法	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
心電図 (i)	X	X	X												X		
臨床検査 (j)	X	X					X			X			X		X		
尿中薬物検査	X	X															
アルコール検査 (呼気／尿中)	X	X															
プロトロンビン時間/INR	X														X		
血清妊娠検査 (hCG) (k)	X	X													X		
FSH (l)	X																
HBsAg、抗 HCV 及び HIV	X																
入院 (m)		X	X	X													
治験薬投与			X														
疼痛検査 (n)			X														
AVA 検査 (o)			X							X		X	X	X	X		X
薬物動態測定用検体の採取 (p)			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X
PTE/有害事象 (q)	X	X	X ----------X														X

(a) 各評価日の基準日から、Day 10 及び 15 は±1 日、Day 29 及び 43 は±2 日、Day 64、85、106、127 又は早期中止及び 168 は±3 日を許容範囲とする。
(b) 他の治験手順を実施する前に同意を取得する。

(c) すべての被験者でスクリーニング時のクォンティフェロン検査が陰性であることを確認する。判定不能の場合は再検査を行い、再検査でも判定不能となった被験者は除外する。
(d) PML チェックリストは、スクリーニング時、Day 1 治験薬投与前、127±3 又は早期中止時、並びに規定外来院時に実施する。スクリーニング時に PML の症状及び兆候といった治験の重要な情報を記載したウォレットカードをすべての被験者に配布する。
(e) 診察は、Day -1、1、8、29 及び 127 又は早期中止時に実施する。診察はすべて治験担当医師が実施する。治験薬投与後にみられた臨床的に問題のある身体所見は有害事象として記録する。
(f) バイタルサイン（体温、呼吸数、心拍数及び血圧）は、スクリーニング時、チェックイン時（Day -1）、Day 1（投与前及び投与後）、Day 8、106±3 及び 127±3 又は早期中止時に測定する。心拍数及び血圧は、Day 1 は仰臥位で 5 分後、並びに立位で 1 分後及び 3 分後に測定し、Day 127±3 又は早期中止時は、仰臥位で 5 分後にのみ測定する。
(g) スクリーニング時に身長及び体重を測定し、BMI を算出する。体重はチェックイン時（Day -1）及び 106±3 にも測定する。
(h) スクリーニング期間から Day 127 又は早期中止までに使用した併用薬をすべて記録する。
(i) 心電図は、スクリーニング時、チェックイン時（Day -1）、Day 1（治験薬投与前 30 分以内）、Day 8 及び 127±3 又は早期中止時に測定する。心電図測定と採血（薬物動態や AVA 検査用等）が同日に予定されている場合は、規定の採血時間 5 分前に心電図を測定する。
(j) スクリーニング時を除き、臨床検査（血液学的検査、生化学検査及び尿検査）前は一晩 10 時間以上の絶食とする。
(k) 妊娠する可能性のある女性のみ、血清妊娠検査を実施する。避妊についての指導も実施する。
(l) 閉経後の女性（FSH 値が 40 IU/L を超えており無月経が少なくとも 1 年以上継続している、若しくは無月経が少なくとも 5 年以上継続している女性）に対して FSH 値を測定する。
(m) 被験者は 2 泊（Day -1 から Day 2 まで）の入院が必要。
(n) 疼痛スケールによる評価は、SC 投与直後に行う。また、2 回目の評価を投与後 15～30 分の間に行う。
(o) AVA 検査用の血液検体を Day 1 の投与前（治験薬投与前 30 分以内）、Day 29、64、85、106 及び 127 又は早期中止時に採取する。AVA 陽性の検体については、更に中和抗体を評価する。重篤な有害事象がみられた被験者は、規定外来院時にも AVA 検査用の血液検体を採取する。
(p) 薬物動態測定用の血液検体を Day 1 の投与直前（投与前 30 分以内）並びに投与後 2、8、24、72、120 及び 168 時間後、並びに Day 10、15、29、43、64、85、106 及び 127 又は早期中止時に採取する。重篤な有害事象がみられた被験者は規定外来院時にも採血する。なお、早期中止時は治験担当医師の判断により採血する。
(q) PTE は、同意取得以降のスクリーニング期間中に発現した事象を記録する。有害事象は、治験薬投与から Day 127 又は早期中止時及び規定外来院までに発現した事象を記録する。新たに発現した有害事象はすべて症例報告書に記録するとともに医療機関の診療録にも記録する。重篤な有害事象が有害事象収集期間後に自発的に治験担当医師に報告され、その事象が治験参加と関連していると判断される場合は、当該事象を治験依頼者に報告する。

2.7.6.5.2 試験成績

（1）被験者の構成及びデータの取扱い

被験者の内訳を表 2.7.6.5-3 に示した。

本治験には 24 例の被験者が組み入れられ、各デバイス群（PFS 群又は PFS+AI 群）にそれぞれ 12 例が無作為割付された。24 例全例が治験薬の投与を受け、治験を完了した。

「安全性データの解析対象集団」には 24 例全例が採用された。「薬物動態データの解析対象集団」には、PFS+AI 群で全量を投与されなかった可能性のある 1 例（腹部投与後、注射部位に液滴が目視確認された）を除外した 23 例が採用された。

表 2.7.6.5-3　被験者の内訳

	PFS N=12	PFS+AI N=12	合計 N=24
治験薬を投与した被験者	12	12	24
治験を完了した被験者	12 (100)	12 (100)	24 (100)
治験を中止した被験者	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Source：VedolizumabSC-1021 CSR（5.3.1.2-4）Table 10.a から引用
数字は例数、( ) 内は%

（2）人口統計学的特性

人口統計学的特性を表 2.7.6.5-4 に示した。

表 2.7.6.5-4　人口統計学的特性

特性 分類／統計量	PFS	PFS+AI	合計
性別［例数（%）］			
女性	6 (50)	6 (50)	12 (50)
男性	6 (50)	6 (50)	12 (50)
人種［例数（%）］			
アメリカインディアン又はアラスカ先住民	1 (8)	0 (0)	1 (4)
アジア人	0 (0)	1 (8)	1 (4)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	1 (8)	3 (25)	4 (17)
白人	10 (83)	7 (58)	17 (71)
白人、ハワイ原住民又は他の太平洋諸島民	0 (0)	1 (8)	1 (4)
民族［例数（%）］			
ヒスパニック又はラテン系	1 (8)	1 (8)	2 (8)
非ヒスパニック又は非ラテン系	11 (92)	11 (92)	22 (92)
年齢 (a)（歳）			
N	12	12	24
平均値	37.2	33.6	35.4
標準偏差	13.55	12.52	12.89
最小値	23	19	19
中央値	31.5	29.5	30.5
最大値	62	58	62
体重（kg）			
N	12	12	24
平均値	71.35	69.26	70.30
標準偏差	11.614	10.637	10.944
最小値	56.5	56.9	56.5
中央値	70.65	65.10	68.00
最大値	89.9	89.4	89.9

表 2.7.6.5-4　人口統計学的特性（続き）

特性 分類／統計量	PFS	PFS+AI	合計
身長（cm）			
N	12	12	24
平均値	170.4	171.0	170.7
標準偏差	10.08	7.94	8.88
最小値	155	160	155
中央値	171.0	170.0	171.0
最大値	189	186	189
BMI（kg/m^2）			
N	12	12	24
平均値	24.558	23.603	24.080
標準偏差	3.2381	2.7232	2.9663
最小値	19.50	19.69	19.50
中央値	24.740	23.290	24.275
最大値	29.48	27.51	29.48

(a) 同意取得時の年齢

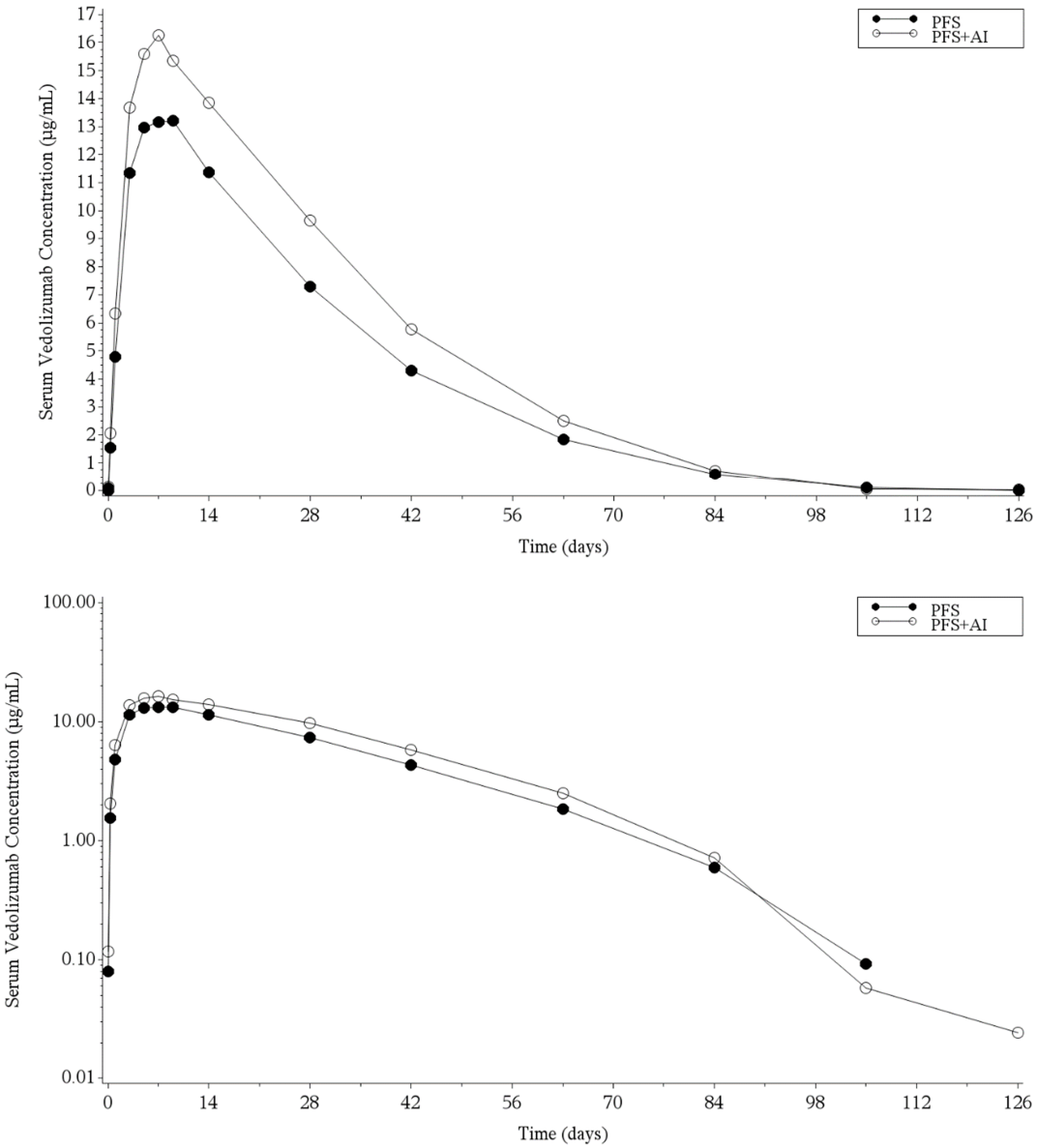
Source：VedolizumabSC-1021 CSR（5.3.1.2-4）Table 11.a から引用

（3）薬物動態の評価

1）血清中の MLN0002 濃度推移及び薬物動態学的パラメータ

「薬物動態データの解析対象集団」について、血清中 MLN0002 濃度推移（デバイス群別平均値）を図 2.7.6.5-1 に示した。

MLN0002 の平均血清中濃度は、PFS 群では投与 9 日後に約 13 μg/mL、PFS+AI 群では投与 7 日後に約 16 μg/mL のピークに達し、PFS+AI 群が PFS 群と比較して短時間で高値のピークに達した。MLN0002 の平均血清中濃度は、投与 8 時間後までに全被験者で定量可能な濃度に達し、両デバイス群の大部分の被験者（PFS 群 7/12 例、PFS+AI 群 8/12 例）で投与 84 日後まで定量可能な濃度を維持した。低下速度は両デバイス群で同程度であった。



Source：VedolizumabSC-1021 CSR（5.3.1.2-4）Figure 11.a 及び Figure 11.b から引用
上図：標準プロット
下図：片対数プロット

図 2.7.6.5-1　血清中 MLN0002 濃度推移（デバイス群別平均値）

デバイス群別及び注射部位別の薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.5-5 に示した。

各注射部位及び全注射部位を併合した MLN0002 薬物動態学的パラメータについては、PFS 群と比較して PFS+AI 群の方が AUC_{last}、AUC_{∞}、C_{max} 及び $t_{1/2}$ が高く、CL/F は低かった。t_{max} 及び V_z/F は、各注射部位及び全注射部位を併合した場合のいずれにおいてもデバイス群間で大きな差はみられなかった。

表 2.7.6.5-5　デバイス群別及び注射部位別の薬物動態学的パラメータ

パラメータ	PFS	PFS+AI
全注射部位	N=12	N=11
AUC_{last} (µg·day/mL)	433.4 (38.3)	560.3 (26.3)
AUC_{∞} (µg·day/mL)	446.5 (36.2)	594.0 (23.6)
C_{max} (µg/mL)	13.70 (24.2)	16.53 (26.9)
t_{max} (day)	7.000 (2.99、9.00)	6.999 (3.00、9.02)
$t_{1/2}$ (day)	12.199 ± 2.3548	16.260 ± 2.2689
CL/F (L/day)	0.2561 ± 0.092163	0.1861 ± 0.040335
V_z/F (L)	4.345 ± 1.3028	4.316 ± 0.91100
腹部	N=4	N=3
AUC_{last} (µg·day/mL)	461.6 (25.7)	612.6 (7.9)
AUC_{∞} (µg·day/mL)	469.6 (24.7)	625.2 (7.8)
C_{max} (µg/mL)	13.10 (12.6)	18.89 (15.6)
t_{max} (day)	7.000 (4.99、8.99)	8.987 (7.01, 8.99)
$t_{1/2}$ (day)	12.084 ± 0.9727	14.708 ± 1.5531
CL/F (L/day)	0.2351 ± 0.055807	0.1731 ± 0.013757
V_z/F (L)	4.066 ± 0.86343	3.681 ± 0.54648
腕部	N=4	N=4
AUC_{last} (µg·day/mL)	318.0 (35.1)	444.1 (14.1)
AUC_{∞} (µg·day/mL)	332.3 (31.7)	497.6 (13.1)
C_{max} (µg/mL)	11.89 (5.7)	13.42 (12.6)
t_{max} (day)	7.997 (4.99、9.00)	6.992 (4.99、9.02)
$t_{1/2}$ (day)	10.656 ± 2.8485	16.313 ± 2.8961
CL/F (L/day)	0.3365 ± 0.099757	0.2185 ± 0.028545
V_z/F (L)	5.047 ± 1.6504	5.081 ± 0.62761
大腿部	N=4	N=4
AUC_{last} (µg·day/mL)	554.6 (33.8)	661.3 (29.4)
AUC_{∞} (µg·day/mL)	570.2 (31.8)	682.5 (30.4)
C_{max} (µg/mL)	16.51 (34.6)	18.43 (34.0)
t_{max} (day)	6.993 (2.99、8.99)	5.994 (3.00、7.00)
$t_{1/2}$ (day)	13.858 ± 2.0998	17.369 ± 1.7646
CL/F (L/day)	0.1966 ± 0.064401	0.1635 ± 0.047276
Vz/F (L)	3.923 ± 1.3247	4.027 ± 0.93690

AUC 及び C_{max} は幾何平均値（CV%）、t_{max} は中央値（最小値、最大値）、その他の値は平均値±標準偏差で表示。
PFS+AI 群で腹部に全量を投与されなかった可能性がある 1 例は、全注射部位及び腹部の解析対象から除外した。
Source：VedolizumabSC-1021 CSR（5.3.1.2-4）Table 11.e から引用

デバイス群間の薬物動態学的パラメータの比較結果を表 2.7.6.5-6 に示した。

AUC_{Week2}、AUC_{last}、AUC_{∞}及び C_{max} は、PFS 群と比較して PFS+AI 群の方がそれぞれ 19%、29%、33%及び 20%高かった。

表 2.7.6.5-6　デバイス群間の薬物動態学的パラメータの比較

パラメータ	最小二乗幾何平均 (a) PFS+AI N=11	最小二乗幾何平均 (a) PFS N=12	最小二乗幾何平均比 100×（PFS+AI／PFS）（%）	90%信頼区間（%）(b)	被験者間 CV% (c)
AUC_{Week2} (μg·day/mL)	182.5	153.3	119.08	103.57～136.90	19.4
AUC_{last} (μg·day/mL)	562.1	435.0	129.24	107.86～154.86	25.3
AUC_{∞} (μg·day/mL)	594.7	448.0	132.74	111.47～158.07	24.4
C_{max} (μg/mL)	16.50	13.77	119.78	103.94～138.04	19.7

PFS+AI 群で全量を投与されなかった可能性のある 1 例は、統計解析対象から除外した。
(a) 最小二乗平均値は、体重を共変量とした共分散分析モデルにより算出。
(b) 信頼区間は共分散分析モデルから得た各デバイス群の標準誤差及び自由度の t 値を用いて算出。
(c) 被験者間 CV%＝100×［(e^{MSE}-1)の平方根］、MSE＝共分散分析モデルにおける平均二乗誤差。
Source：VedolizumabSC-1021 CSR（5.3.1.2-4）Table 11.f から引用

2）感度分析

免疫原性について、PFS 群及び PFS+AI 群における AVA 陽性の被験者数は、それぞれ 6/12 例（50%）及び 7/12 例（58%）と同程度であった。中和抗体陽性については、それぞれ 4/12 例（33%）及び 6/12 例（50%）であった（表 2.7.6.5-10 参照）。

感度分析として、AVA が陽性であった被験者を除いた部分集団における血清中 MLN0002 の薬物動態学的パラメータの統計比較を行い表 2.7.6.5-7 に示した。

AUC_{last}、AUC_{∞}及び C_{max} の最小二乗幾何平均は、PFS 群と比較して PFS+AI 群の方がそれぞれ約 20%、23%及び 22%高く、主解析と同程度であった。ただし、被験者数が少ないためこの結果の解釈は難しいと考えられた。

表 2.7.6.5-7　AVA が陽性であった被験者を除いた部分集団における血清中 MLN0002 薬物動態学的パラメータの統計比較（感度分析）

パラメータ	最小二乗幾何平均 (a) PFS+AI N=5	最小二乗幾何平均 (a) PFS N=6	最小二乗幾何平均比 100×（PFS+AI／PFS）（%）	90%信頼区間（%）(b)	被験者間 CV% (c)
AUC_{last} (μg·day/mL)	535.9	446.2	120.11	81.39～177.25	30.1
AUC_{∞} (μg·day/mL)	562.8	458.7	122.68	84.95～177.17	28.3
C_{max} (μg/mL)	16.39	13.49	121.53	85.62～172.49	27.0

(a) 最小二乗平均値は、体重を共変量とした共分散分析モデルにより算出。
(b) 信頼区間は共分散分析モデルから得た各デバイス群の標準誤差及び自由度の t 値を用いて算出。
(c) 被験者間 CV%＝100×［(e^{MSE}-1)の平方根］、MSE は共分散分析モデルにおける平均二乗誤差。
Source：VedolizumabSC-1021 CSR（5.3.1.2-4）Table 11.g から引用

3）予備解析及びデータモニタリング

AUC_{Week2} 及び C_{max} を自然対数変換し、デバイス及び注射部位を固定効果、体重を共変量とした共分散分析モデルを用いて 2 週間のデータ予備解析を行った。

その結果、VedolizumabSC-1022 の計画被験者数が 334～463 例であれば、AUC 及び C_{max} について、80%～90%の検出力で PFS+AI 群と PFS 群の最小二乗幾何平均比の 90%信頼区間が 80.00%～125.00%となることが確認された。

（4）安全性の評価

1）有害事象

① 有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.7.6.5-8 に示した。

死亡例及び投与中止に至った有害事象はなかった。

重篤な有害事象として肺炎が PFS 群で 1 例みられた。全体では 15 例（63%）の有害事象が報告され、デバイス別では PFS 群で 9 例（75%）及び PFS+AI 群で 6 例（50%）報告された。

表 2.7.6.5-8　有害事象の概要

	PFS N=12	PFS+AI N=12	合計 N=24
非重篤な有害事象	9 (75)	6 (50)	15 (63)
非重篤な有害事象の程度			
軽度	8 (66.7)	5 (41.7)	-
中等度	0	1 (8.3)	-
高度	1 (8.3)	0	-
治験薬との因果関係が「関連あり」である非重篤な有害事象	2 (16.7)	5 (41.7)	
重篤な有害事象	1 (8)	0	1 (4)
重篤な有害事象の程度			
軽度	0	-	-
中等度	0	-	-
高度	1 (8.3)	-	-
治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象	1 (8.3)	-	-

数字は例数、( ) 内は%

Source：VedolizumabSC-1021 CSR（5.3.1.2-4）Table 15.3.1.1、Table 15.3.1.2、Table 15.3.1.9 及び Table 15.3.1.10 から引用

② 有害事象

すべての有害事象の発現頻度を SOC、PT 別に表 2.7.6.5-9 に示した。

最も報告の高かった有害事象は注射部位疼痛 9 例（38%）で、デバイス群別では PFS 群で 6 例（50%）及び PFS+AI 群で 3 例（25%）であった。次いで報告の多かった有害事象は上気道感染及び頭痛であり、その程度はいずれも軽度で、それぞれ 5 例に 5 件（21%、PFS 群 2 例及び PFS+AI 群 3 例）及び 3 例に 4 件（13%、PFS 群 1 例及び PFS+AI 群 2 例）であった。

注射部位反応関連事象（注射部位疼痛及び注射部位知覚異常）は 9 例に 10 件報告され、すべて治験責任医師により治験薬との因果関係が「関連なし」と判断された。また、上気道感染 4 件及び頭痛 3 件は治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された。

上記以外の有害事象のうち、治験責任医師により治験薬との因果関係が「関連あり」と判断されたのは、PFS 群の消化不良及び肺炎、PFS+AI 群の尿路感染、膣感染及び外陰部腟カンジダ症（各 1 例）であった。

有害事象はすべて治験完了までに回復した。

表 2.7.6.5-9　有害事象の発現頻度

SOC PT	PFS N=12	PFS+AI N=12	合計 N=24
有害事象発現例数	9 (75)	6 (50)	15 (63)
胃腸障害	1 (8)	1 (8)	2 (8)
腹痛	0	1 (8)	1 (4)
消化不良	1 (8)	0	1 (4)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (50)	3 (25)	9 (38)
注射部位疼痛	6 (50)	3 (25)	9 (38)
注射部位知覚異常	1 (8)	0	1 (4)
感染症および寄生虫症	3 (25)	4 (33)	7 (29)
精巣上体炎	1 (8)	0	1 (4)
肺炎	1 (8)	1 (8)	2 (8)
上気道感染	2 (17)	3 (25)	5 (21)
尿路感染	0	1 (8)	1 (4)
腟感染	0	1 (8)	1 (4)
ウイルス感染	0	1 (8)	1 (4)
外陰部腟カンジダ症	0	1 (8)	1 (4)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (8)	1 (4)
四肢痛	0	1 (8)	1 (4)
神経系障害	1 (8)	2 (17)	3 (13)
頭痛	1 (8)	2 (17)	3 (13)
錯感覚	1 (8)	0	1 (4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (8)	0	1 (4)
咳嗽	1 (8)	0	1 (4)
副鼻腔うっ血	1 (8)	0	1 (4)

Source：VedolizumabSC-1021 CSR（5.3.1.2-4）Table 12.a から引用
数字は例数、( ) 内は%
MedDRA/J ver. 20.1

③ 死亡、そのほかの重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡例はみられなかった。

重篤な有害事象として高度の肺炎が PFS 群で 1 例報告された。当該事象は Day 10 に発現し、約 31 日間で回復に至った。治験責任医師により、治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。

特に注目すべき有害事象として注射部位反応関連事象が全体で 9 例（PFS 群 6 例、PFS+AI 群 3 例）報告された。その程度はいずれも軽度で、処置なく治験完了までに回復した。治験責任医師により、治験薬との因果関係はすべて「関連なし」と判断された。

2）臨床検査値

血液生化学検査、血液学的検査、尿検査及び血液凝固検査に関連する有害事象は報告されなかった。また、いずれの検査においても平均値はすべての測定時点で基準値範囲内であり、ベースラインからの変化量もわずかで、臨床的に重要な変化はみられなかった。

3）バイタルサイン及びその他の安全性に関連する観察項目

バイタルサインに関連する有害事象は報告されなかった。バイタルサインの各平均値は基準値範囲内であり、ベースラインからの変化量もわずかであった。

心電図に関連する有害事象は報告されなかった。心電図パラメータの各平均値はいずれのデバイス群においても基準値範囲内であった。Day 127 に 1 例（PFS+AI 群）で QTcF 間隔の延長がみられたが、治験責任医師により臨床的に重要ではないと判断された。

PML に関連した有害事象はみられず、RAMP アルゴリズムは実施されなかった。

疼痛スケールの平均スコアは、0.02 時間時点では PFS 群の方が PFS+AI 群と比較して高くそれぞれ 1.1 及び 0.3 で、0.33 時間時点ではいずれのデバイス群も 0.1 であった。

妊娠例はみられなかった。

4）免疫原性

AVA 及び中和抗体の発現状況を表 2.7.6.5-10 に示した。

AVA 陽性は全体で 13 例（54%）にみられ、そのうち一過性陽性は 1 例（4%）、持続性陽性は 12 例（50%）であった。中和抗体陽性は全体で 10 例（42%）にみられ、そのうち PFS 群は 4 例（33%）、PFS+AI 群は 6 例（50%）であった。

AVA が陽性であった被験者の内訳は、PFS 群 6 例（50%）及び PFS+AI 群 7 例（58%）であった。

AVA が陽性であった被験者の注射部位別の内訳は、PFS 群では、腕部 3 例（75%）、腹部 2 例（50%）及び大腿部 1 例（25%）、PFS+AI 群では腹部 4 例（100%）、腕部 2 例（50%）及び大腿部 1 例（25%）であった。

表 2.7.6.5-10　AVA 及び中和抗体の発現状況

	PFS				PFS+AI				
AVA 発現状況	全注射部位 N=12	腹部 N=4	腕部 N=4	大腿部 N=4	全注射部位 N=12	腹部 N=4	腕部 N=4	大腿部 N=4	合計 N=24
AVA 陽性例数	6 (50)	2 (50)	3 (75)	1 (25)	7 (58)	4 (100)	2 (50)	1 (25)	13 (54)
一過性 (a)	1 (8)	1 (25)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4)
持続性 (b)	5 (42)	1 (25)	3 (75)	1 (25)	7 (58)	4 (100)	2 (50)	1 (25)	12 (50)
中和抗体陽性例数	4 (33)	0 (0)	3 (75)	1 (25)	6 (50)	4 (100)	1 (25)	1 (25)	10 (42)

数字は例数、( ) 内は%
(a) 1 時点のみで AVA が陽性
(b) 2 時点以上で AVA が陽性
Source：VedolizumabSC-1021 CSR（5.3.1.2-4）Table 12.e から引用

2.7.6.5.3 結論

- 126 日間の治験期間で得られた薬物動態データを比較した結果、AUC_{last}、AUC_{∞}及び C_{max} は PFS 群と比較して PFS+AI 群の方が高かった。
- 本剤 108 mg の PFS 及び PFS+AI による単回 SC 投与の安全性及び忍容性は概ね良好であった。
- 注射部位反応関連事象は全体の 38%でみられたが、事象の程度はすべて軽度で、処置なく治験完了までに回復した。
- PML の発現はみられなかった。
- 全体では約半数の被験者で AVA 陽性が認められ、その大部分の被験者で中和抗体の陽性が認められた。

2.7.6.6 海外第 1 相試験（VedolizumabSC-1022 試験）

：添付資料番号 5.3.1.2-5（参考）

健康成人を対象に、MLN0002 SC（以下、本剤）108 mg を PFS 又は PFS+AI の 2 種類のデバイスを用いて単回 SC 投与したときの薬物動態を非盲検、無作為割付、並行群間比較試験により検討した。あわせて、安全性、忍容性及び AVA 並びに中和抗体の発現について検討した。

2.7.6.6.1 試験方法

試験方法の概要及び試験スケジュールそれぞれを表 2.7.6.6-1 及び表 2.7.6.6-2 に示した。

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の表題	A Phase 1, Open-Label, Randomized, Parallel Group Study to Compare the Pharmacokinetics of Single Subcutaneous Injections of Vedolizumab Administered in Prefilled Syringe Versus Prefilled Syringe in Autoinjector in Healthy Subjects (Vedolizumab SC PFS+AI Pharmacokinetic Study)
治験の目的	〔主目的〕 · 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検討する。 〔副目的〕 · 本剤 108 mg を PFS 又は PFS+AI で単回投与したときの安全性及び忍容性を検討する。 · 本剤 108 mg を PFS 又は PFS+AI で単回投与したときの AVA 及び中和抗体の発現について検討する。 · 本剤 108 mg を 3 つの異なる部位（腹部、腕部及び大腿部）に投与したときの薬物動態について検討する。
治験の種類	第 1 相試験
治験デザイン	非盲検、無作為割付、単回投与、並行群間比較 被験者を 2 つのデバイス群（PFS 又は PFS+AI）のいずれかに無作為割付し（各群 51 例）、さらに各デバイス群の中で 3 つの注射部位（腹部、腕部又は大腿部）のいずれかに 1：1：1 の比無作為割付した。Day 1 に被験者に治験薬を投与し、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の測定及び安全性の評価を実施した。さらに、Day 168 に電話による長期追跡調査を実施した。
対象	1. 対象：健康成人 2. 選択基準 以下の基準に基づいて被験者の適格性を判定した。 (1) 治験の内容を理解し、それを遵守する能力があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者。 (2) 臨床検査のための絶食も含めた治験手順が行われる前に、同意・説明文書及びその他の必要な個人情報の使用許諾に、被験者、又は該当する場合に被験者の代諾者による署名及び日付記入ができる者。 (3) 同意取得時の年齢が、18 歳以上 65 歳以下である者。女性の場合、妊娠中又授乳中ではない者。 (4) 同意取得時の体重が 50 kg 超かつ 90 kg 未満であり、BMI が 18 kg/m^2 以上 28 kg/m^2 以下である者。 (5) 妊娠する可能性のある女性パートナーを持つ、避妊手術を受けていない男性の場合、同意取得時から投与後 18 週間、日常的に適切な避妊の実施に同意する者。 (6) 避妊手術を受けていない男性パートナーを持つ、妊娠する可能性のある女性の場合、同意取得時から投与後 18 週間、日常的に適切な避妊の実施に同意する者。 3. 除外基準 以下の基準のいずれかに抵触する者は対象から除外した。 (1) 生物学的製剤又はバイオシミラーの既承認薬又は治験薬の投与を受け、スクリーニング時点でその投与から 30 日又はその薬剤の 5 半減期を経過していない者。

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象（続き）	(2) 過去に他の抗インテグリン抗体（ナタリズマブ、efalizumab、etrolizumab、AMG181 等）又は抗 MAdCAM-1 抗体の既承認薬又は治験薬、若しくはリツキシマブの投与を受けた者。 (3) 過去に本剤の投与を受けた者。 (4) 本剤の成分に対して既知の過敏症又はアレルギーを有する者。 (5) 治療用又は診断用モノクローナル抗体若しくはモノクローナル抗体の断片で構成する分子に対するアレルギー又はアナフィラキシー反応の既往がある者。 (6) 重大な神経疾患（脳卒中、多発性硬化症、脳腫瘍、神経変性疾患を含む）の既往がある者。 (7) スクリーニング時又は Day 1 の治験薬投与前に PML 自覚症状チェックリストにおいて、何らかの自覚症状がみられた者。 (8) スクリーニング期間中に以下のいずれかの臨床検査値に異常がみられた者。 · ヘモグロビン　8 g/dL 未満 · 白血球　3×10^9/L 未満 · リンパ球　0.5×10^9/L 未満 · 血小板数　100×10^9/L 未満又は 1200×10^9/L 超 · ALP　基準値上限の 3 倍超 · 血清クレアチン　基準値上限の 2 倍超 (9) スクリーニング時又はチェックイン時（Day -1）に依存性薬物に対する尿中薬物検査が陽性であった者。 (10) スクリーニング時の来院 1 年以内に、薬物乱用（不正薬物の使用）歴又はアルコール依存症歴がある者。又は Day -1 前の 7 日間、入院期間中、及び各来院前の 48 時間にアルコール摂取をやめる意志がない、又は治験期間中の薬物使用を制限する意思のない者。 (11) 治験実施計画書の表 7.a に記載の期間に併用禁止薬又はサプリメントを使用した者。 (12) 女性の場合、スクリーニング期間中に授乳中若しくは血清妊娠検査が陽性、又は治験薬投与前のチェックイン時（Day -1）に血清妊娠検査が陽性であった者。 (13) 女性の場合、妊娠中又は授乳中である者。本治験参加前、治験期間中若しくは治験終了後 18 週間以内に妊娠の予定、又は本治験期間中に卵子を提供する予定のある者。 (14) 男性の場合、本治験期間中又は治験終了後 18 週間以内に精子を提供する予定のある者。 (15) 現在、心血管、中枢神経系、肝、造血疾患、腎不全、代謝若しくは内分泌障害、重篤なアレルギー、喘息、低酸素血、高血圧、痙攣又はアレルギー性発疹を有する者。病歴、診察又は安全性臨床検査所見から、本剤若しくは類薬で禁忌とされる疾患、又は治験実施に影響を及ぼす可能性のある疾患が疑われる者。これには消化性潰瘍疾患、痙攣性疾患及び不整脈等が含まれる。 (16) スクリーニング前 30 日以内に全身麻酔を要する手術を受けた、又は最終来院日（Day 127）までの治験期間中に全身麻酔を要する手術の予定がある者。 (17) 癌の既往がある者（Day 1 の 5 年以上前から寛解状態にある基底細胞癌を除く）。 (18) スクリーニング期間中に活動性感染が確認された者。 (19) スクリーニング前 30 日以内に生ワクチン接種を受けた者。 (20) スクリーニング時に以下のいずれかにあてはまる者。 · 慢性 B 型肝炎ウイルス感染：B 型肝炎ウイルス表面抗原（HBsAg）又は B 型肝炎ウイルスコア抗体が陽性である。 · 慢性 C 型肝炎ウイルス（HCV）感染：HCV-RNA 負荷による HCV 抗体検査が陽性である（感染既往者は許容される）。 (21) 活動性又は潜伏性結核を有することが以下により確認された者。 · スクリーニング前 30 日以内又はスクリーニング期間中に実施した結核菌検査が陽性であった者。 注）クォンティフェロン検査陰性が確認されている被験者は組入れ可とした。 (22) 先天性又は後天性免疫不全症（分類不能な免疫不全症、HIV 感染、臓器移植等）である者。

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象（続き）	(23) 末梢静脈からの採血が困難な者。 (24) 規定の来院ができない又は治験手順を遵守できないと判断された者。 (25) Day 1 の前 45 日以内に、450 mL 以上の献血（成分献血を含む）若しくは失血をした者、又は血液製剤の投与を受けた者。 (26) スクリーニング時又はチェックイン時（Day -1）に臨床的に問題のある心電図異常がみられた者。臨床的には問題のない心電図異常がみられた者を組み入れる場合は、治験責任医師又は指名された者が承認及び記録を行うこと。 (27) スクリーニング時又はチェックイン時（Day -1）の臨床検査値に臨床的に問題となる疾患を示唆する異常値がある、又は ALT 及び／又は AST が基準値上限の 1.5 倍を超えている者。 (28) 治験実施医療機関の従業員、その家族、すなわち本治験の実施に関わる治験実施医療機関の従業員と依存した関係にある者（例：夫婦、親、子供、兄弟姉妹）、若しくはその強制の下に同意するおそれのある者。
計画被験者数	合計 102 例 PFS 群：51 例、PFS+AI 群：51 例 3 つの注射部位（腹部、腕部及び大腿部）：各デバイス群で各注射部位に 17 例ずつ 【計画被験者数の設定根拠】 デバイス間の AUC 又は C_{max} の幾何平均値の比が 80.00%～125.00%となる確率が 90%となるよう、各デバイス群の被験者数は 51 例に設定した。これは、AUC 又は C_{max} のデバイス間での真の幾何平均値の差が 5%以下であると仮定し、CV%には MLN0002SC_101 試験で日本人以外の被験者から得た 24%を用い、脱落率を 18%と仮定して算出した。 最終的な被験者数は、本治験のパイロット試験である VedolizumabSC-1021 試験の Week 2 の結果に基づき、各デバイス群に 51 例ずつ追加で無作為割付して合計 204 例とした。この修正後の被験者数の下では、デバイス間の AUC 又は C_{max} の真の幾何平均値の比を約 119%、被験者間 CV%を約 20%、脱落率を約 8.8%と仮定したとき、デバイス間の比が生物学的同等性の基準である 80.00%～125.00%となる検出力は約 51.7%であった。
投与方法・投与量及び投与期間	Day 1 に本剤 108 mg を PFS 又は PFS+AI を用いて腕部、腹部、又は大腿部のいずれかの部位に単回 SC 投与した。
評価項目及び評価基準	〔薬物動態評価項目〕 · 本剤投与時の薬物動態学的パラメータ（AUC_{last}、AUC_{∞}、C_{max}、$AUC_{extrap\%}$、t_{max}、$t_{1/2}$、CL/F、V_z/F、λ_z） 〔安全性評価項目〕 身体所見、有害事象、臨床試験値、バイタルサイン、心電図、AVA 陽性率、中和抗体陽性率
解析方法	〔薬物動態〕 「薬物動態データの解析対象集団」は、「治験薬が投与され、かつ薬物濃度が 1 時点以上測定可能であった被験者」と定義した。「薬物動態データの解析対象集団」を対象に以下の集計を行った。 各評価時点の血清中 MLN0002 濃度をデバイス群別に集計し、各薬物動態学的パラメータの要約統計量をデバイス別、注射部位別、及びデバイス-注射部位の組合せ別に算出した。 自然対数変換した各薬物動態学的パラメータについて、デバイス及び注射部位を固定効果、体重を共変量とした共分散分析モデルにより各デバイス群の調整済み平均値の差（PFS+AI 群－PFS 群）及びその 90%信頼区間を推定し、調整済み幾何平均値の比（PFS+AI 群／PFS 群）及びその 90%信頼区間を算出した。 AUC_{last}、AUC_{∞}及び C_{max} の比の 90%信頼区間が 80.00%～125.00%の範囲内にあるとき、PFS 群と PFS+AI 群は生物学的に同等であると判断した。

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法（続き）	〔安全性〕 「安全性データの解析対象集団」は、「治験薬が投与されたすべての被験者」と定義した。「安全性データの解析対象集団」を対象に以下の集計を行った。 (1)　有害事象 有害事象は、治験薬投与後に発現したすべての事象（治験薬との因果関係の有無、特に注目すべき又は重篤な有害事象であるかは問わない）とした。また、注射部位反応、過敏症反応、PML、肝障害の各関連事象を特に注目すべき有害事象として収集した。MedDRA/J ver. 20.1 で読み替え、SOC 及び PT で要約して、デバイス別に発現頻度を示した。 有害事象の治験薬との因果関係については次のように分類・定義した。 関連あり 時間的な相関関係（投与中止後の経過を含む）がある、又は原疾患、合併症、併用薬、併用処置等の他要因も推定されるが、治験薬による少なくとも合理的な可能性があり、因果関係を否定できない有害事象 関連なし 時間的な相関関係がない、又は原疾患、合併症、併用薬、併用処置等の他要因によると十分に考えられる有害事象 (2)　臨床検査値、バイタルサイン、心電図 ベースライン及び各評価時点における測定値、並びにベースラインからの変化量について、要約統計量を算出した。 (3)　その他の安全性の項目 治験期間中の各評価時点における AVA 及び中和抗体の陽性率をデバイス別、注射部位ごとに集計した。PML チェックリスト及びアルゴズムの結果、VNS 疼痛スケールによる評価結果それぞれを被験者別に収集した。
代表施設名及び施設数	（米国）2 施設
治験期間	試験開始日：2018 年 3 月 12 日（最初の被験者の同意取得日） 試験終了日：2018 年 11 月 ■ 日（最終被験者の最終来院／連絡日）

表 2.7.6.6-2　試験スケジュール

	スクリーニング期		投与期	観察期 (a)													
治験手順	Day -28～-2	チェックイン Day -1	Day 1	Day 2	Day 4	Day 6	Day 8	Day 10±1	Day 15±1	Day 29±2	Day 43±2	Day 64±3	Day 85±3	Day 106±3	最終来院 Day 127±3/ ET	電話による長期追跡調査 Day 168±3	規定外来院
同意取得 (b)	X																
選択基準・除外基準	X	X															
人口統計学的データ・既往歴	X																
前治療薬	X																
結核スクリーニング (c)	X																
PML チェックリスト (d)	X		X												X		X
PML ウォレットカード配布 (d)	X																
追跡調査質問票																X	
診察 (e)	X	X	X				X			X					X		
バイタルサイン (f)	X	X	X												X		
身長・体重・BMI (g)	X	X												X			
併用薬 (h)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
併用療法	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
心電図 (i)	X	X	X												X		
臨床検査 (j)	X	X					X			X			X		X		
尿中薬物検査	X	X															
アルコール検査（呼気／尿中）	X	X															
プロトロンビン時間/INR	X														X		
血清妊娠検査 (hCG) (k)	X	X													X		
FSH (l)	X																
HBsAg、抗 HCV 及び HIV	X																
入院 (m)		X	X	X													
治験薬投与			X														
疼痛検査 (n)			X														
AVA 検査 (o)			X							X		X	X	X	X		X
薬物動態測定用検体の採取 (p)			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X
PTE/有害事象 (q)	X	X	X ---------- X														X

(a) 各評価日の基準日から、Day 10 及び 15 は±1 日、Day 29 及び 43 は±2 日、Day 64、85、106、127/ET 及び 168 は±3 日を許容範囲とする。

(b) 他の治験手順を実施する前に同意を取得する。
(c) すべての被験者でスクリーニング時のクォンティフェロン検査が陰性であることを確認する。判定不能の場合は再検査を行い、再検査でも判定不能となった被験者は除外する。
(d) PML チェックリストは、スクリーニング時、Day 1 治験薬投与前、127±3 又は早期中止時、並びに規定外来院時に実施する。スクリーニング時に PML の症状及び兆候といった治験の重要な情報を記載したウォレットカードをすべての被験者に配布する。
(e) 診察は、Day -1、1、8、29 及び 127 又は早期中止時に実施する。診察はすべて治験担当医師が実施する。治験薬投与後にみられた臨床的に問題のある身体所見は有害事象として記録する。
(f) バイタルサイン（体温、呼吸数、心拍数及び血圧）は、スクリーニング時、チェックイン時（Day -1）、Day 1（投与前及び投与後）、Day 8、106±3 及び 127±3 又は早期中止時に測定する。心拍数及び血圧は、Day 1 は仰臥位で 5 分後、並びに立位で 1 分後及び 3 分後に測定し、Day 127±3 又は早期中止時は、仰臥位で 5 分後にのみ測定する。
(g) スクリーニング時に身長及び体重を測定し、BMI を算出する。体重はチェックイン時（Day -1）及び 106±3 にも測定する。
(h) スクリーニング期間から Day 127 又は早期中止までに使用した併用薬及び併用療法をすべて記録する。
(i) 心電図は、スクリーニング時、チェックイン時（Day -1）、Day 1（治験薬投与前 30 分以内）、Day 8 及び 127±3 又は早期中止時に測定する。心電図測定と採血（薬物動態や AVA 検査用等）が同日に予定されている場合は、規定の採血時間 5 分前に心電図を測定する。
(j) スクリーニング時を除き、臨床検査（血液学的検査、生化学検査及び尿検査）前は一晩 10 時間以上の絶食とする。
(k) 妊娠する可能性のある女性のみ、血清妊娠検査を実施する。避妊についての指導も実施する。
(l) 閉経後の女性（FSH 値が 40 IU/L を超えており無月経が少なくとも 1 年以上継続している、若しくは無月経が少なくとも 5 年以上継続している女性）に対して FSH 値を測定する。
(m) 被験者は 2 泊（Day -1 から Day 2 まで）の入院が必要。
(n) 疼痛スケールによる評価は、SC 投与直後に行う。また、2 回目の評価を投与後 15～30 分の間に行う。
(o) AVA 検査用の血液検体を Day 1 の投与前（治験薬投与前 30 分以内）、Day 29、64、85、106 及び 127 又は早期中止時に採取する。AVA 陽性の検体については、更に中和抗体を評価する。重篤な有害事象がみられた被験者は、規定外来院時にも AVA 検査用の血液検体を採取する。
(p) 薬物動態測定用の血液検体を Day 1 の投与直前（投与前 30 分以内）並びに投与後 2、8、24、72、120 及び 168 時間後、並びに Day 10、15、29、43、64、85、106 及び 127 又は早期中止時に採取する。重篤な有害事象がみられた被験者は規定外来院時にも採血する。なお、早期中止時は治験担当医師の判断により採血する。
(q) PTE は、同意取得以降のスクリーニング期間中に発現した事象を記録する。有害事象は、治験薬投与から Day 127 又は早期中止時及び規定外来院までに発現した事象を記録する。新たに発現した有害事象はすべて症例報告書に記録するとともに医療機関の診療録にも記録する。重篤な有害事象が有害事象収集期間後に自発的に治験担当医師に報告され、その事象が治験参加と関連していると判断される場合は、当該事象を治験依頼者に報告する。

2.7.6.6.2 試験成績

（1）被験者の構成及びデータの取扱い

被験者の内訳を表 2.7.6.6-3 に示した。

本治験には合計 204 例の被験者が組み入れられ、そのうち 4 例が治験薬の投与を早期に中止した。

組み入れられた 204 例全例が「安全性データの解析対象集団」及び「薬物動態データの解析対象集団」に採用された。

表 2.7.6.6-3　被験者の内訳

	PFS	PFS+AI	合計
治験薬を投与した被験者	102 (100)	102 (100)	204 (100)
治験を完了した被験者	100 (98)	100 (98)	200 (98)
治験薬の投与を中止した被験者	2 (2)	2 (2)	4 (2)
（治験薬投与中止の理由）			
有害事象	0 (0)	1 (1)	1 (0)
追跡不能	0 (0)	1 (1)	1 (0)
その他	1 (1)	0 (0)	1 (0)
自発的な中止	1 (1)	0 (0)	1 (0)

Source：VedolizumabSC-1022 CSR（5.3.1.2-5）Table 10.a から引用
数字は例数、( ) 内は%（%は整数値に四捨五入した値を示す）

（2）人口統計学的特性

人口統計学的特性を表 2.7.6.6-4 に示した。

表 2.7.6.6-4　人口統計学的特性

特性 分類／統計量	PFS	PFS+AI	合計
性別［例数（%）］			
女性	42 (41)	43 (42)	85 (42)
男性	60 (59)	59 (58)	119 (58)
人種［例数（%）］			
アメリカインディアン又はアラスカ先住民	1 (1)	3 (3)	4 (2)
アジア人	4 (4)	1 (1)	5 (2)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	14 (14)	11 (11)	25 (12)
ハワイ原住民又は他の太平洋諸島民	1 (1)	0 (0)	1 (0)
白人	77 (75)	82 (80)	159 (78)
白人、アメリカンインディアン又はアラスカ先住民	1 (1)	0 (0)	1 (0)
白人、アジア人	1 (1)	2 (2)	3 (1)
白人、黒人又はアフリカ系アメリカ人	3 (3)	2 (2)	5 (2)
白人、ハワイ原住民又は他の太平洋諸島民	0 (0)	1 (1)	1 (0)
民族［例数（%）］			
ヒスパニック又はラテン系	8 (8)	12 (12)	20 (10)
非ヒスパニック又は非ラテン系	94 (92)	90 (88)	184 (90)
年齢 (a)（歳）			
N	102	102	204
平均値	37.4	35.7	36.6
標準偏差	11.96	13.96	12.99
最小値	19	18	18
中央値	36.0	30.5	34.0
最大値	63	65	65

表 2.7.6.6-4　人口統計学的特性（続き）

特性 分類／統計量	PFS	PFS+AI	合計
体重 (b)（kg）			
N	102	102	204
平均値	73.93	71.61	72.77
標準偏差	9.288	9.971	9.682
最小値	53.4	50.6	50.6
中央値	73.95	70.75	72.60
最大値	90.6	90.2	90.6
身長 (b)（cm）			
N	102	102	204
平均値	173.8	170.9	172.3
標準偏差	8.76	9.78	9.37
最小値	156	147	147
中央値	173.5	170.0	172.0
最大値	192	189	192
BMI (b)（kg/m^2）			
N	102	102	204
平均値	24.727	24.580	24.653
標準偏差	2.3575	2.5635	2.4577
最小値	18.24	17.66	17.66
中央値	24.880	24.745	24.785
最大値	29.48	33.22	33.22

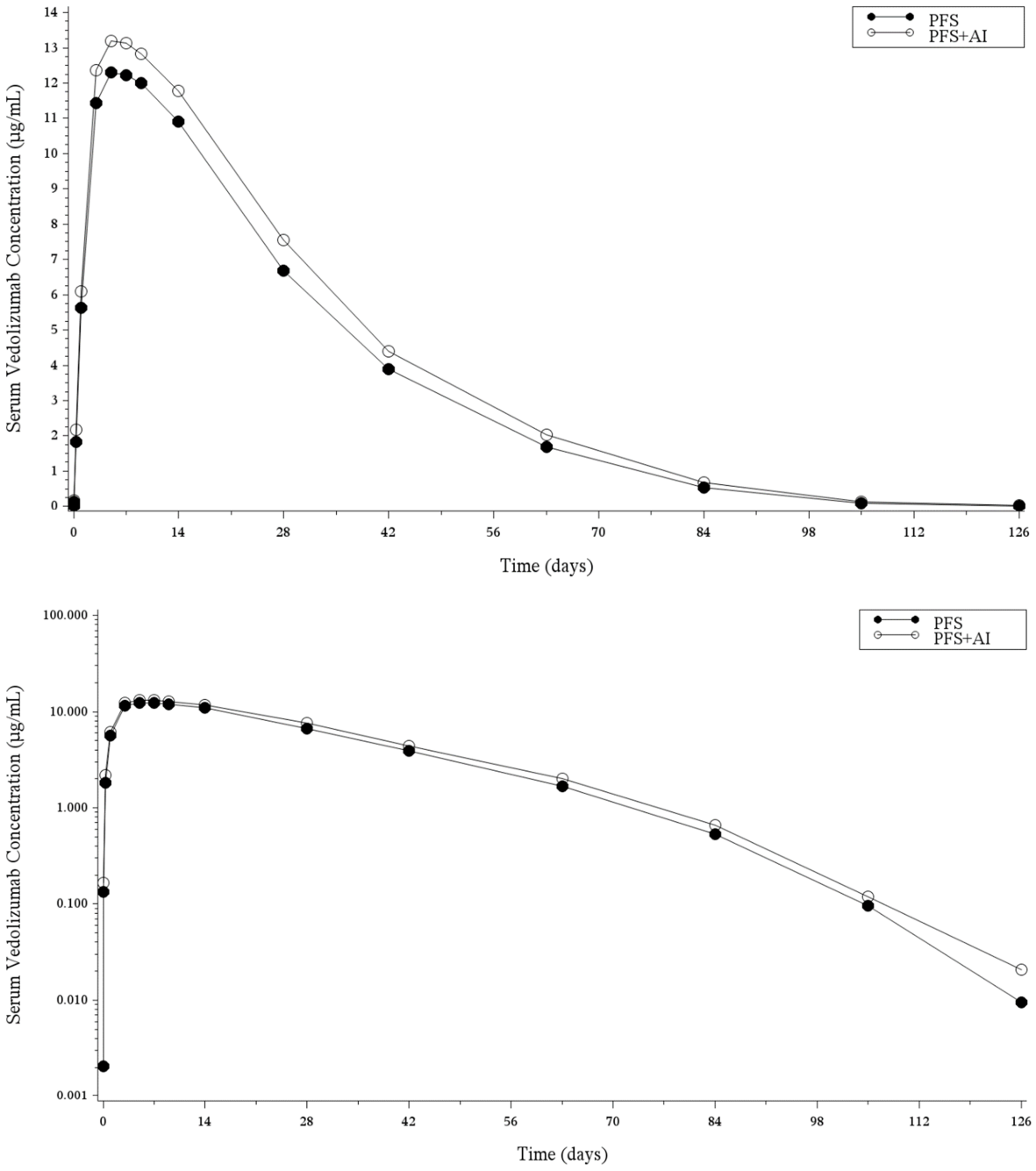
(a) 同意取得時の年齢
(b) 身長及び BMI はスクリーニング時の値を用いて算出。体重はチェックイン時の値を用いて算出。
Source：VedolizumabSC-1022 CSR（5.3.1.2-5）Table 11.a から引用

（3）薬物動態の評価

1）血清中の MLN0002 濃度推移及び薬物動態学的パラメータ

「薬物動態データの解析対象集団」について、血清中 MLN0002 濃度推移（デバイス群別平均値）を図 2.7.6.6-1 に示した。

MLN0002 の平均血清中濃度は、投与 5 日後に PFS 群では約 12 μg/mL、PFS+AI 群では約 13 μg/mL のピークに達し、両デバイス群ともに同様の推移を示した。MLN0002 の平均血清中濃度は、投与 24 時間後までに全被験者で定量可能な濃度に達し、両デバイス群の大部分の被験者（PFS 群 60/102 例、PFS+AI 群 70/102 例）で投与 84 日後まで定量可能な濃度を維持した。



Source：VedolizumabSC-1022 CSR（5.3.1.2-5）Figure 11.a 及び Figure 11.b から引用
上図：標準プロット
下図：片対数プロット

図 2.7.6.6-1　血清中 MLN0002 濃度推移（デバイス群別平均値）

デバイス群別及び注射部位別の薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.6-5 に示した。

いずれのデバイス群においても、全注射部位を併合したとき及び注射部位別でみたときの薬物動態学的パラメータは類似していた。

表 2.7.6.6-5　デバイス群別及び注射部位別の薬物動態学的パラメータ

パラメータ	PFS		PFS+AI	
全注射部位	N		N	
AUC_{last} (μg·day/mL)	97	402.8 (38.3)	97	452.3 (39.0)
AUC_{∞} (μg·day/mL)	95	424.3 (35.6)	96	479.8 (29.8)
C_{max} (μg/mL)	99	12.60 (29.1)	99	13.66 (27.6)
t_{max} (day)	99	6.990 (1.00, 14.00)	99	6.996 (2.98, 14.00)
$t_{1/2}$ (day)	96	13.966±3.5031	97	14.627±3.5403
CL/F (L/day)	95	0.2705±0.099703	96	0.2356±0.081069
V_z/F (L)	95	5.166±1.5752	96	4.762±1.2994
腹部				
AUC_{last} (μg·day/mL)	33	423.2 (38.2)	34	400.0 (52.6)
AUC_{∞} (μg·day/mL)	33	438.1 (37.5)	33	441.7 (33.4)
C_{max} (μg/mL)	34	12.99 (28.4)	34	13.40 (33.6)
t_{max} (day)	34	6.993 (2.99, 14.00)	34	6.991 (2.99, 13.99)
$t_{1/2}$ (day)	33	14.314±3.7518	33	13.548±2.7865
CL/F (L/day)	33	0.2632±0.10173	33	0.2590±0.10370
V_z/F (L)	33	5.101±1.5861	33	4.831±1.2695
腕部				
AUC_{last} (μg·day/mL)	33	348.6 (41.5)	31	438.2 (29.6)
AUC_{∞} (μg·day/mL)	31	376.2 (37.1)	31	457.7 (28.4)
C_{max} (μg/mL)	34	10.96 (28.5)	33	12.27 (18.7)
t_{max} (day)	34	7.001 (1.00, 14.00)	33	8.977 (2.99, 14.00)
$t_{1/2}$ (day)	31	13.207±3.0769	31	15.172±4.7407
CL/F (L/day)	31	0.3059±0.11353	31	0.2455±0.074382
V_z/F (L)	31	5.505±1.6204	31	5.109±1.4839
大腿部				
AUC_{last} (μg·day/mL)	31	445.5 (30.2)	32	531.7 (23.0)
AUC_{∞} (μg·day/mL)	31	462.4 (28.9)	32	547.1 (22.5)
C_{max} (μg/mL)	31	14.20 (24.1)	32	15.57 (23.2)
t_{max} (day)	31	4.995 (2.98, 8.99)	32	4.998 (2.98, 14.00)
$t_{1/2}$ (day)	32	14.343±3.6144	33	15.195±2.6351
CL/F (L/day)	31	0.2430±0.071330	32	0.2020±0.042931
V_z/F (L)	31	4.897±1.5056	32	4.356±1.0413

AUC 及び C_{max} は幾何平均値（CV%）、t_{max} は中央値（最小値、最大値）、その他の値は平均値±標準偏差で表示。
PFS 群（腹部）及び PFS 群（腕部）の各 1 例は、ロバスト性のある算出ができなかったため AUC_{last}、AUC_{∞}、$t_{1/2}$、CL/F 及び V_z/F の解析対象から除外した。
PFS 群（大腿部）及び PFS+AI 群（大腿部）の各 1 例は、ロバスト性のある算出ができなかったため AUC_{last}、AUC_{∞}、C_{max}、t_{max}、CL/F 及び V_z/F の解析対象から除外した。
PFS 群（腕部）の 2 例及び PFS+AI 群（腹部）の 1 例は、消失期のデータが得られなかったため AUC_{∞}、$t_{1/2}$、CL/F 及び V_z/F を算出できなかった。
PFS 群（大腿部）2 例、PFS+AI 群（大腿部）1 例及び PFS+AI 群（腕部）1 例は、投与後の注射部位に液滴が目視確認され、全量を投与されなかった可能性があるためすべてのパラメータにおいて解析対象から除外した。
PFS+AI 群の 1 例（腕部）は、ロバスト性のある算出ができなかったため AUC_{last} の解析対象からは除外し、治験薬投与を早期中止したため AUC_{∞}、$t_{1/2}$、CL/F 及び V_z/F を算出できなかった。
PFS+AI 群の 1 例（腕部）は、ロバスト性のある算出ができなかったため AUC_{last} の解析対象からは除外され、AUC_{∞}、$t_{1/2}$、CL/F 及び V_z/F については、投与 8 時間後の解析用血清検体が得られず、治験薬の投与も早期中止したため算出できなかった。
Source：VedolizumabSC-1022 CSR（5.3.1.2-5）Table 11.e から引用

デバイス群間の薬物動態学的パラメータの比較結果を表 2.7.6.6-6 に示した。

AUC_{last}、AUC_{∞}及び C_{max} の最小二乗幾何平均比は、1（100%）に近似しており、90%信頼区間も 80.00%～125.00%の範囲内であるため、薬物動態はデバイス群間で類似しているといえる。

表 2.7.6.6-6　デバイス群間の薬物動態学的パラメータの比較

パラメータ	最小二乗幾何平均 (a) PFS+AI	N	PFS	N	最小二乗幾何平均比（%）（PFS+AI／PFS）	90%信頼区間（%）(b)	被験者間 CV% (c)
AUC_{last} (μg·day/mL)	441.2	97	411.0	97	107.34	99.63～115.65	31.9
AUC_{∞} (μg·day/mL)	465.4	96	430.0	95	108.24	101.69～115.21	26.3
C_{max} (μg/mL)	13.31	99	12.72	99	104.65	99.35～110.23	22.2

血清濃度に欠測がありロバスト性のある算出ができなかったため、PFS 群（腹部）の 1 例は AUC_{last} 及び AUC_{∞}、PFS 群（大腿部）1 例並びに PFS＋AI 群（大腿部）1 例は AUC_{last}、AUC_{∞}及び C_{max} の解析対象から除外した。
PFS 群（腕部）の 2 例及び PFS+AI 群（腹部）の 1 例は、消失期のデータが得られなかったため AUC_{∞}を算出できなかった。
治験薬投与の早期中止によりロバスト性のある算出ができなかったため、PFS 群（腕部）の 1 例は AUC_{last} 及び AUC_{∞}、PFS+AI 群（腕部）の 2 例は AUC_{last} 及び AUC_{∞}の解析対象から除外した。
PFS+AI 群（腕部）の 2 例は、治験薬の投与を早期中止したため AUC_{∞}を算出できなかった。
PFS 群（大腿部）2 例、PFS+AI 群（大腿部）1 例及び PFS+AI 群（腕部）1 例は、投与後の注射部位に液滴が目視確認され、全量を投与されなかった可能性があるためすべてのパラメータにおいて解析対象から除外した。
(a) 最小二乗平均値は、体重を共変量とした共分散分析モデルにより算出。
(b) 信頼区間は共分散分析モデルから得た各デバイス群の標準誤差及び自由度の t 値を用いて算出。
(c) 被験者間 CV%＝100×［(e^{MSE}-1)の平方根］、MSE＝共分散分析モデルにおける平均二乗誤差。
Source：VedolizumabSC-1022 CSR（5.3.1.2-5）Table 11.f から引用

2）感度分析

免疫原性について、各デバイス群の AVA 陽性の被験者は PFS 群 69/102 例（68%）及び PFS+AI 群 56/102 例（55%）、中和抗体陽性の被験者は PFS 群 51/102 例（50%）及び PFS+AI 群 46/102 例（45%）であった（表 2.7.6.6-11 参照）。

感度分析として、AVA が陽性であった被験者を除いた部分集団における血清中 MLN0002 の薬物動態学的パラメータの統計比較を行い表 2.7.6.6-7 に示した。

AVA 陽性の被験者を除いた部分集団における解析結果は、主解析結果と類似していた。

表 2.7.6.6-7　AVA が陽性であった被験者を除いた部分集団における血清中 MLN0002 薬物動態学的パラメータの統計比較（感度分析）

パラメータ	最小二乗幾何平均 (a) PFS+AI	N	PFS	N	最小二乗幾何平均比（%）（PFS+AI／PFS）	90%信頼区間（%）(b)	被験者間 CV% (c)
AUC_{last} (μg·day/mL)	464.8	43	465.9	30	99.76	90.87～109.53	22.7
AUC_{∞} (μg·day/mL)	479.6	43	476.9	30	100.58	91.85～110.13	22.1
C_{max} (μg/mL)	13.61	45	12.34	32	110.24	100.96～120.37	22.0

血清濃度に欠測がありロバスト性のある算出ができなかったため、PFS 群（腹部）の 1 例は AUC_{last} 及び AUC_{∞}、PFS 群（大腿部）1 例並びに PFS＋AI 群（大腿部）1 例は AUC_{last}、AUC_{∞}及び C_{max} の解析対象から除外した。
治験薬投与の早期中止によりロバスト性のある算出ができなかったため、PFS 群（腕部）の 1 例は AUC_{last} 及び AUC_{∞}、PFS+AI 群（腕部）の 2 例は AUC_{last} 及び AUC_{∞}の解析対象から除外した。
PFS+AI 群（腕部）の 2 例は、治験薬の投与を早期中止したため AUC_{∞}を算出できなかった。
(a) 最小二乗平均値は、体重を共変量とした共分散分析モデルにより算出。
(b) 信頼区間は共分散分析モデルから得た各デバイス群の標準誤差及び自由度の t 値を用いて算出。
(c) 被験者間 CV%＝100×［(e^{MSE}-1)の平方根］、MSE は共分散分析モデルにおける平均二乗誤差。
Source：VedolizumabSC-1022 CSR（5.3.1.2-5）Table 11.g から引用

（4）安全性の評価

1）有害事象

① 有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.7.6.6-8 に示した。

死亡例はなかった。重篤な有害事象として PFS 群で腹痛が 1 例みられた。PFS+AI 群で 1 例が滑液包炎の有害事象のため治験薬の投与を中止した。

有害事象の発現は全体で 142 例（70%）、デバイス別では PFS 群で 70 例（69%）及び PFS+AI 群で 72 例（71%）みられた。

表 2.7.6.6-8　有害事象の概要

	PFS N=102	PFS+AI N=102	合計 N=204
非重篤な有害事象	70 (69)	72 (71)	142 (70)
非重篤な有害事象の程度			
高度	0	0	NA
中等度	2 (2.0)	4 (3.9)	NA
軽度	68 (66.7)	68 (66.7)	NA
治験薬との因果関係が「関連あり」である非重篤な有害事象	15 (14.7)	14 (13.7)	NA
重篤な有害事象	1 (1)	0	1 (0)
重篤な有害事象の程度			
高度	0	NA	NA
中等度	1 (1.0)	NA	NA
軽度	0	NA	NA
治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象	0	NA	NA

NA：データなし
数字は例数、( ) 内は%（「非重篤な有害事象」及び「重篤な有害事象」欄の%は整数値に四捨五入した値を示す）
Source：VedolizumabSC-1022 CSR（5.3.1.2-5）Table 15.3.1.1、Table 15.3.1.2、Table 15.3.1.9 及び Table 15.3.1.10 から引用

② 有害事象

すべての有害事象の発現頻度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をそれぞれ SOC、PT 別に表 2.7.6.6-9 及び表 2.7.6.6-10 に示した。

有害事象全体の発現頻度について、PFS 群及び PFS+AI 群の間で大きな差はみられなかった。

最も報告が多かったのは注射部位反応関連事象であった（詳細は次項③参照）。

注射部位反応関連事象以外の有害事象はいずれも 7%以下であった。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、PFS 群でみられた悪心、疲労、酩酊感、易刺激性、外陰腟そう痒症並びに紅斑、PFS+AI 群でみられた疼痛、上気道感染、浮動性めまい並びに脱毛症、及び両デバイス群でみられた頭痛並びに口腔咽頭痛であった。

また、次の有害事象を除いてすべてが治験完了までに回復に至っており、未回復の有害事象についてはすべて非重篤な軽度の有害事象で、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。

滑液包炎 1 例、味覚異常 1 例及び血尿 1 例の転帰については不明である。

小結節 1 例は、治験終了時点での転帰は軽快と判断された。小結節と同時に耳感染の有害事象がみられ、身体所見において小結節は右側にある「柔らかい、可動性のある耳下リンパ

節」と記録されていた。耳感染は、経口アモキシシリンによる治療で治験終了までに回復した。当該被験者は、期間は不明であるが有害事象回復のためにプロバイオティクスサプリメントを摂取し、小結節は縮小して治験終了時点までに転帰は軽快と判断された。

手首関節骨折 1 例の転帰は、治験終了時点で軽快と判断された。当該被験者は追跡不能となり、手首関節骨折の治療に関する記録は入手できなかった。

体重増加 1 例の転帰は、治験終了時点で未回復と判断された。

表 2.7.6.6-9　有害事象の発現頻度

SOC PT	PFS N=102	PFS+AI N=102	合計 N=204
有害事象発現例数	70 (69)	72 (71)	142 (70)
心臓障害	0 (0)	1 (1)	1 (0)
動悸	0 (0)	1 (1)	1 (0)
耳および迷路障害	1 (1)	0 (0)	1 (0)
耳垢栓塞	1 (1)	0 (0)	1 (0)
眼障害	0 (0)	1 (1)	1 (0)
眼そう痒症	0 (0)	1 (1)	1 (0)
胃腸障害	13 (13)	7 (7)	20 (10)
腹部不快感	1 (1)	0 (0)	1 (0)
腹部膨満	1 (1)	1 (1)	2 (1)
腹痛	5 (5)	0 (0)	5 (2)
下腹部痛	1 (1)	0 (0)	1 (0)
裂肛	0 (0)	1 (1)	1 (0)
便秘	0 (0)	1 (1)	1 (0)
下痢	3 (3)	3 (3)	6 (3)
鼓腸	1 (1)	0 (0)	1 (0)
血便排泄	0 (0)	1 (1)	1 (0)
悪心	2 (2)	3 (3)	5 (2)
肛門周囲痛	0 (0)	1 (1)	1 (0)
埋伏歯	1 (1)	0 (0)	1 (0)
歯痛	1 (1)	0 (0)	1 (0)
嘔吐	3 (3)	2 (2)	5 (2)
一般・全身障害および投与部位の状態	50 (49)	59 (58)	109 (53)
運動耐性低下	0 (0)	1 (1)	1 (0)
疲労	1 (1)	2 (2)	3 (1)
酩酊感	1 (1)	0 (0)	1 (0)
インフルエンザ様疾患	1 (1)	0 (0)	1 (0)
注射部位紅斑	1 (1)	4 (4)	5 (2)
注射部位硬結	1 (1)	1 (1)	2 (1)
注射部位疼痛	45 (44)	54 (53)	99 (49)
注射部位そう痒感	0 (0)	1 (1)	1 (0)
小結節	0 (0)	1 (1)	1 (0)
疼痛	0 (0)	1 (1)	1 (0)
発熱	1 (1)	1 (1)	2 (1)
血管穿刺部位疼痛	1 (1)	1 (1)	2 (1)
感染症および寄生虫症	4 (4)	14 (14)	18 (9)
細菌性外陰腟炎	0 (0)	1 (1)	1 (0)
クラミジア感染	1 (1)	0 (0)	1 (0)
結膜炎	1 (1)	1 (1)	2 (1)
憩室炎	0 (0)	1 (1)	1 (0)
耳感染	0 (0)	1 (1)	1 (0)
帯状疱疹	1 (1)	0 (0)	1 (0)
口腔ヘルペス	0 (0)	1 (1)	1 (0)
外耳炎	0 (0)	1 (1)	1 (0)

表 2.7.6.6-9 有害事象の発現頻度（続き）

SOC PT	PFS N=102	PFS+AI N=102	合計 N=204
咽頭炎	0 (0)	1 (1)	1 (0)
レンサ球菌性咽頭炎	0 (0)	1 (1)	1 (0)
肺炎	0 (0)	1 (1)	1 (0)
気道感染	0 (0)	1 (1)	1 (0)
上気道感染	1 (1)	3 (3)	4 (2)
ウイルス感染	0 (0)	1 (1)	1 (0)
外陰部腟カンジダ症	0 (0)	1 (1)	1 (0)
傷害、中毒および処置合併症	3 (3)	6 (6)	9 (4)
裂傷	1 (1)	2 (2)	3 (1)
神経損傷	0 (0)	1 (1)	1 (0)
橈骨骨折	1 (1)	0 (0)	1 (0)
皮膚擦過傷	1 (1)	1 (1)	2 (1)
外傷性血腫	0 (0)	1 (1)	1 (0)
創傷	1 (1)	0 (0)	1 (0)
手首関節骨折	0 (0)	1 (1)	1 (0)
臨床検査	0 (0)	3 (3)	3 (1)
好中球数減少	0 (0)	1 (1)	1 (0)
体重増加	0 (0)	2 (2)	2 (1)
代謝および栄養障害	1 (1)	1 (1)	2 (1)
異常体重増加	1 (1)	0 (0)	1 (0)
食欲減退	0 (0)	1 (1)	1 (0)
筋骨格系および結合組織障害	7 (7)	9 (9)	16 (8)
関節痛	1 (1)	0 (0)	1 (0)
関節炎	1 (1)	0 (0)	1 (0)
背部痛	3 (3)	3 (3)	6 (3)
滑液包炎	0 (0)	1 (1)	1 (0)
筋痙縮	0 (0)	1 (1)	1 (0)
筋骨格系胸痛	0 (0)	1 (1)	1 (0)
筋骨格痛	2 (2)	0 (0)	2 (1)
筋肉痛	1 (1)	2 (2)	3 (1)
四肢痛	0 (0)	3 (3)	3 (1)
神経系障害	9 (9)	10 (10)	19 (9)
不器用	0 (0)	1 (1)	1 (0)
浮動性めまい	2 (2)	1 (1)	3 (1)
構語障害	0 (0)	1 (1)	1 (0)
味覚異常	1 (1)	0 (0)	1 (0)
微細運動機能障害	0 (0)	1 (1)	1 (0)
頭痛	8 (8)	6 (6)	14 (7)
感覚鈍麻	1 (1)	0 (0)	1 (0)
記憶障害	0 (0)	1 (1)	1 (0)
片頭痛	0 (0)	1 (1)	1 (0)
失神寸前の状態	0 (0)	1 (1)	1 (0)
精神障害	2 (2)	1 (1)	3 (1)
不安	1 (1)	0 (0)	1 (0)
易刺激性	1 (1)	1 (1)	2 (1)
腎および尿路障害	4 (4)	2 (2)	6 (3)
血尿	2 (2)	1 (1)	3 (1)
頻尿	1 (1)	1 (1)	2 (1)
尿閉	1 (1)	0 (0)	1 (0)
生殖系および乳房障害	2 (2)	0 (0)	2 (1)
機能不全性子宮出血	1 (1)	0 (0)	1 (0)
外陰腟そう痒症	1 (1)	0 (0)	1 (0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (7)	7 (7)	14 (7)
咳嗽	1 (1)	0 (0)	1 (0)

表 2.7.6.6-9　有害事象の発現頻度（続き）

SOC PT	PFS N=102	PFS+AI N=102	合計 N=204
咽喉乾燥	1 (1)	0 (0)	1 (0)
発声障害	1 (1)	0 (0)	1 (0)
鼻閉	1 (1)	4 (4)	5 (2)
口腔咽頭痛	2 (2)	1 (1)	3 (1)
副鼻腔分泌過多	0 (0)	1 (1)	1 (0)
咽頭紅斑	1 (1)	0 (0)	1 (0)
アレルギー性鼻炎	1 (1)	0 (0)	1 (0)
鼻漏	1 (1)	0 (0)	1 (0)
咽喉刺激感	0 (0)	1 (1)	1 (0)
皮膚および皮下組織障害	2 (2)	2 (2)	4 (2)
脱毛症	0 (0)	1 (1)	1 (0)
接触皮膚炎	1 (1)	0 (0)	1 (0)
紅斑	1 (1)	0 (0)	1 (0)
そう痒性皮疹	0 (0)	1 (1)	1 (0)
血管障害	1 (1)	0 (0)	1 (0)
ほてり	1 (1)	0 (0)	1 (0)

Source：VedolizumabSC-1022 CSR（5.3.1.2-5）Table 12.a から引用
数字は例数、( ) 内は%（%は整数値に四捨五入した値を示す）
MedDRA/J ver. 20.1

表 2.7.6.6-10　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

SOC PT	PFS N=102	PSF+AI N=102
有害事象発現例数	70 (68.6)	72 (70.6)
「関連あり」である有害事象発現例数	15 (14.7)	14 (13.7)
胃腸障害	1 (1.0)	0
悪心	1 (1.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (7.8)	9 (8.8)
疲労	1 (1.0)	0
酩酊感	1 (1.0)	NA
注射部位紅斑	1 (1.0)	4 (3.9)
注射部位硬結	0	1 (1.0)
注射部位疼痛	5 (4.9)	4 (3.9)
注射部位そう痒感	NA	1 (1.0)
疼痛	NA	1 (1.0)
感染症および寄生虫症	0	1 (1.0)
上気道感染	0	1 (1.0)
神経系障害	3 (2.9)	2 (2.0)
浮動性めまい	0	1 (1.0)
頭痛	3 (2.9)	1 (1.0)
精神障害	1 (1.0)	0
易刺激性	1 (1.0)	0
生殖系および乳房障害	1 (1.0)	NA
外陰腟そう痒症	1 (1.0)	NA
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.0)	1 (1.0)
口腔咽頭痛	1 (1.0)	1 (1.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.0)	1 (1.0)
脱毛症	NA	1 (1.0)
紅斑	1 (1.0)	NA

NA：データなし
Source：VedolizumabSC-1022 CSR（5.3.1.2-5）Table 15.3.1.9 から引用
数字は例数、( ) 内は%
MedDRA/J ver. 20.1

③ 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡例はみられなかった。

重篤な有害事象として中等度の腹痛が PFS 群で 1 例報告された。当該事象は治験薬投与の約 1.7 時間後に発現し、治験責任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。

PFS+AI 群の 1 例が軽度の滑液包炎で整形外科医による治療が必要となり治験薬の投与を中止したが、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。当該被験者は、両膝痛を訴え救急診療を受診し、紹介された整形外科医に滑液包炎のため両膝の滑液吸引が必要と助言を受けた。被験者からは治験薬の投与を継続できない旨が治験実施医療機関に伝えられたが、その後治療記録の提供は拒否され、早期中止来院日にも来院せず連絡にも応答がなかったため、追跡不能と判断された。当該事象の転帰は不明である。

特に注目すべき有害事象として注射部位反応関連事象が全体で 102 例（50%）に 108 件報告され、PFS 群 47 例（46%）及び PFS+AI 群 55 例（54%）であった。注射部位反応関連事象の内訳は、注射部位疼痛（99 件）、注射部位紅斑（6 件）、注射部位硬結（2 件）及び注射部位そう痒感（1 件）であった。それぞれの有害事象の程度はすべて軽度で処置なく回復した。治験薬との因果関係が「関連あり」と判断されたのは、注射部位紅斑全件、注射部位硬結 1 件及び注射部位疼痛 9 件であった。また、最も多く発現した注射部位は、腹部（39 件）で、次いで腕部（35 件）及び大腿部（34 件）であった。

軽度の注射部位疼痛が全体で 99 例（49%）に 99 件、PFS 群で 45 例及び PFS+AI 群で 54 例報告された。その大部分が、投与後 1 分以内に発現し 19 分以内（最大 23.3 時間）に消失した。当該有害事象はすべて処置なく回復した。最も発現の多かった注射部位は、腹部（37 件）で、次いで腕部（35 件）及び大腿部（27 件）であった。また、当該事象の大部分が随伴症状なく投与後短時間に発現したことから、過敏症反応ではないと思われた。

軽度の注射部位紅斑が全体で 5 例（2%）に 6 件、PFS 群で 1 例及び PFS+AI 群で 4 例報告された。ほとんどが投与後約 1 時間以内に発現し、2.4 時間以内（最大 44 日）に消失した。発現した注射部位は、大腿部 4 件及び腹部 2 件であった。また、紅斑の直径は 25～45 mm であった。

軽度の注射部位硬結が全体で 2 例（1%）に 2 件、PFS 群及び PFS+AI 群で各 1 例報告され、いずれも注射部位は大腿部であった。そのうち 1 例は、投与から約 23 日後に発現して 23 日以内に消失し、治験担当医師により治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。もう 1 例については、投与後 1 分で発現して約 3.6 時間以内に消失した。硬結の直径は 30 mm で、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。

軽度の注射部位そう痒感が PFS+AI 群の大腿部に注射投与した 1 例にみられ、投与から約 1 日後に発現し約 2 日で消失した。治験担当医師により治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。

2）臨床検査値

血液生化学検査では、血清クレアチニン値、血清ナトリウム値及びクレアチンキナーゼの平均値でベースライン（基準値範囲内）から基準値範囲外への変動が認められた。血清クレアチニン値は、PFS 群 19 例及び PFS+AI 群 13 例で投与後にベースラインから上昇し、その

最高値は 1.41 mg/dL（基準値範囲：0.69～1.2 mg/dL）であった。血清ナトリウム値は、PFS 群 25 例及び PFS+AI 群 22 例で投与後にベースラインから上昇し、その最高値は 146 mEq/L（基準値範囲：135～143 mEq/L）であった。血清クレアチンキナーゼの平均値は、PFS+AI 群で Day 8 及び Day 85 にそれぞれ 361.2 U/L 及び 358.2 U/L に上昇し基準値範囲（28～350 U/L）をわずかに上回った。これは数例で一時的に上昇したことに起因している可能性があり、臨床的な問題はないと考えられ、有害事象として報告されなかった。また、PFS 群ではいずれの評価時点においても基準値範囲内であった。上記以外の検査項目はいずれのデバイス群においてもすべての評価時点で基準値範囲内であり、ベースラインからの変化量もわずかであった。血液生化学検査に関する有害事象の報告はなく、基準値範囲外の各検査値については、治験担当医師によりいずれも臨床的に重要ではないと判断された。

血液学的検査では、PFS 群の 11 例及び PFS+AI 群の 22 例で治験薬投与後にリンパ球百分率がベースラインの基準値範囲内から基準範囲外に上昇し、その最高値は 67.8%（基準値範囲：14～43%）であった。基準値範囲外の検査値は、いずれも治験担当医師により臨床的に重要ではないと判断された。PFS+AI 群で、軽度の非重篤な好中球数減少の有害事象が 1 例に認められたが、約 70 日後に回復と判断された。当該被験者からそれ以外に有害事象は報告されておらず、総白血球数及びリンパ球百分率にも減少はみられたが、それ以外に目立った所見は認められなかった。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。血液学的検査における検査値の平均値はすべての評価時点でいずれも基準値範囲内であり、ベースラインからの変化量もわずかで、臨床的に重要な変化はみられなかった。前述の有害事象以外に血液学的検査に関する有害事象の報告はなく、基準値範囲外の各検査値については、いずれも治験担当医師により臨床的に重要ではないと判断された。

血液凝固検査に関する有害事象は報告されなかった。基準値範囲外の各検査値については、いずれも治験担当医師により臨床的に重要ではないと判断された。

尿検査では、血尿の有害事象が全体で 3 例、投与群別では PFS 群に 2 例及び PFS+AI 群に 1 例が報告された。程度はいずれも軽度で、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。尿検査における検査値の平均値はすべての評価時点でいずれも基準値範囲内でありベースラインからの変化量もわずかで、臨床的に重要な変化はみられなかった。前述の有害事象以外に尿検査に関する有害事象の報告はなく、基準値範囲外の各検査値については、いずれも治験担当医師により臨床的に重要ではないと判断された。

3）バイタルサイン及びその他の安全性に関連する観察項目

バイタルサインの各平均値はいずれのデバイス群においても基準値範囲内であり、ベースラインからの変化量もわずかであった。

発熱が 2 例みられ、1 例（PFS 群）は重篤な有害事象の腹痛を伴い、もう 1 例（PFS+AI 群）は軽度の有害事象である頭痛、悪心、嘔吐及び肺炎を伴ったが、いずれの有害事象も 8 日以内に回復に至り、治験担当医師により治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。PFS+AI 群で軽度の体重増加が 2 例みられたが、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。PFS 群で軽度の有害事象である異常体重増加が 1 例にみられたが、食事の選択が体重増加の原因であると被験者自身が述べており、約 17 日後に当該有害事象から回復した。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。それ以外にバイタルサインに関する有害事象の報告はなく、基準値範囲外の各検査値については、いずれも治験担当医師により臨床的に重要ではないと判断された。

心電図に関連する有害事象の報告はなかった。心電図パラメータの各平均値はいずれのデバイス群においても基準値範囲内であった。QTcF 間隔が一時的に 450 msec を超える、又はベースラインからの 30 msec を超えて延長することがあったが、いずれも治験担当医師により臨床的に重要ではないと判断された。

PML の発現はみられなかった。PFS+AI 群において PML 自覚症状チェックリストで記憶に問題があると回答した被験者がみられたが、他覚所見チェックリストでは異常は認められず、報告された自覚症状は裏付けられなかったため、神経内科医の診察は指示されなかった。この記憶障害は非重篤な軽度の有害事象として報告され、治験担当医師により治験薬との因果関係は「関連なし」であると判断された。

疼痛スケールの平均スコアは PFS 群の方が PFS+AI 群と比較して高く、0.02 時間時点ではそれぞれ 0.9 及び 0.7 で、0.33 時間時点ではそれぞれ 0.2 及び 0.1 であった。

妊娠は PFS+AI 群で 1 例に認められた。Day 127 の来院時に β-hCG 検査で陽性となり、結果について話をしたところ、避妊法は IUD のみで、8 ヵ月早く内診及び IUD 位置の確認を行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。

① 免疫原性

AVA 及び中和抗体の発現状況を表 2.7.6.6-11 に示した。

AVA 陽性は全体で 125 例（61%）にみられ、そのうち一過性陽性は 14 例、持続性陽性は 111 例であった。中和抗体陽性は全体で 97 例（48%）にみられ、そのうち PFS 群は 51 例（50%）、PFS+AI 群は 46 例（45%）であった。

AVA が陽性であった被験者の内訳は、PFS 群 69 例（68%）及び PFS+AI 群 56 例（55%）であった。

AVA が陽性であった被験者の注射部位別の内訳は、PFS 群では、大腿部 26 例（76%）、腕部 23 例（68%）及び腹部 29 例（59%）、PFS+AI 群では大腿部 18 例（53%）、腕部 22 例（65%）及び腹部 16 例（47%）であった。

表 2.7.6.6-11　AVA 及び中和抗体の発現状況

	PFS				PFS+AI				
AVA 発現状況	全注射部位 N=102	腕部 N=34	腹部 N=34	大腿部 N=34	全注射部位 N=102	腕部 N=34	腹部 N=34	大腿部 N=34	合計 N=204
AVA 陽性例数	69 (68)	23 (68)	20 (59)	26 (76)	56 (55)	22 (65)	16 (47)	18 (53)	125 (61)
一過性陽性 (a)	8 (8)	1 (3)	3 (9)	4 (12)	6 (6)	4 (12)	1 (3)	1 (3)	14 (7)
持続性陽性 (b)	61 (60)	22 (65)	17 (50)	22 (65)	50 (49)	18 (53)	15 (44)	17 (50)	111 (54)
中和抗体陽性例数	51 (50)	18 (53)	13 (38)	20 (59)	46 (45)	19 (56)	14 (41)	13 (38)	97 (48)

数字は例数、( ) 内は%
(a) 1 時点のみで AVA が陽性
(b) 2 時点以上で AVA が陽性
Source：VedolizumabSC-1022CSR（5.3.1.2-5）Table 12.e から引用

2.7.6.6.3 結論

- 本剤 108 mg を PFS 及び PFS+AI で単回 SC 投与したときの薬物動態は、PFS 群と PFS+AI 群で類似していた。異なる注射部位（腹部、腕部及び大腿部）に単回 SC 投与したときの薬物動態は、いずれのデバイス群においても各注射部位間で類似していた。
- 健康被験者において、本剤 108 mg の PFS 及び PFS+AI による単回 SC 投与の安全性及び忍容性は概ね良好であった。
- 注射部位反応関連事象は全被験者の 50%でみられた。その程度はいずれも軽度で処置なく治験完了までに回復した。
- 死亡例はなく、PML の発現はみられなかった。
- 治験薬投与後、全体の 61%で AVA 陽性が認められ、そのうちの大部分の被験者で中和抗体陽性が認められた。

2.7.6.7 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）

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 週目に改善を認めた中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎成人患者を対象に、MLN0002 SC 製剤（以下、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、無作為割付、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照試験により検討した。また、MLN0002 IV 製剤 300 mg を参照群（以下、IV 群）とし、製剤間の有効性、安全性及び免疫原性を記述的に比較した。

2.7.6.7.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.7-1 に示した。また、導入期及び維持期の試験スケジュールをそれぞれ表 2.7.6.7-2 及び表 2.7.6.7-3 に示した。

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の表題	A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study, with a Vedolizumab IV Reference Arm, to Evaluate the Efficacy and Safety of Vedolizumab Subcutaneous as Maintenance Therapy in Subjects With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis Who Achieved Clinical Response Following Open-Label Vedolizumab Intravenous Therapy (Efficacy and Safety of Vedolizumab SC as Maintenance Therapy in Ulcerative Colitis)
治験の目的	〔主目的〕 ・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（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）。 〔副目的〕 ・52 週目粘膜治癒率を指標として本剤維持療法の有効性を検討する（粘膜治癒の定義は、「粘膜所見サブスコアが 1 以下」とした）。 ・持続改善率を指標として本剤維持療法の有効性を検討する（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、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。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）。 ・持続寛解率を指標として本剤維持療法の有効性を検討する（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）。 ・52 週目ステロイドフリー寛解率を指標として本剤維持療法の有効性を検討する（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寛解を認めた場合」とした）。 〔探索的目的〕 ・本剤維持療法において反復投与したときの薬物動態を検討する。 ・本剤維持療法において反復投与したときの免疫原性を検討する。 ・患者報告アウトカムを指標として本剤維持療法の有効性を検討する。 ・重大な潰瘍性大腸炎関連イベント（入院、結腸切除及び処置等）発生までの期間を指標として本剤維持療法の有効性を検討する。 ・WPAI-UC を指標として本剤維持療法の有効性を検討する。 ・MLN0002 IV 製剤と本剤の有効性、安全性及び免疫原性を記述的に比較する。 ・潰瘍性大腸炎関連の遺伝子多型及びバイオマーカーと本剤の治療効果との関連を検討する。 ・組織学的寛解率を指標として本剤維持療法の有効性を検討する（組織学的寛解の定義は「Geboes スコアが 2 未満又は RHI が 3 未満」とした）。

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
治験の目的（続き）	･52 週目寛解率（改変した寛解の定義*に基づく）を指標として本剤維持療法の有効性を検討する。 *改変した寛解の定義は「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 若しくは 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」、又は「排便回数サブスコアが 0 若しくは 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 若しくは 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」とした。 ･52 週目における 90 日間及び 180 日間ステロイドフリー寛解率を指標として本剤維持療法の有効性を検討する（52 週目における 90 日間及び 180 日間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、52 週目の時点でそれぞれ 90 日間及び 180 日間ステロイド不使用かつ寛解を認めた場合」とした）。 ･6 週目で寛解を認めた被験者における持続寛解率を指標として本剤維持療法の有効性を検討する。
治験の種類	第 3 相
治験デザイン	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 本治験は、スクリーニング期（-28～-1 日目）、導入期（0～6 週目）及び維持期（6～52 週目）から構成された。 本治験では、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。 ＜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（本剤群、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、かつ 52 週まで治験終了した被験者（52 週目完了例）、非改善状態の持続、疾患悪化若しくは救済治療が必要となったという理由で早期中止した被験者（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。

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（続き）

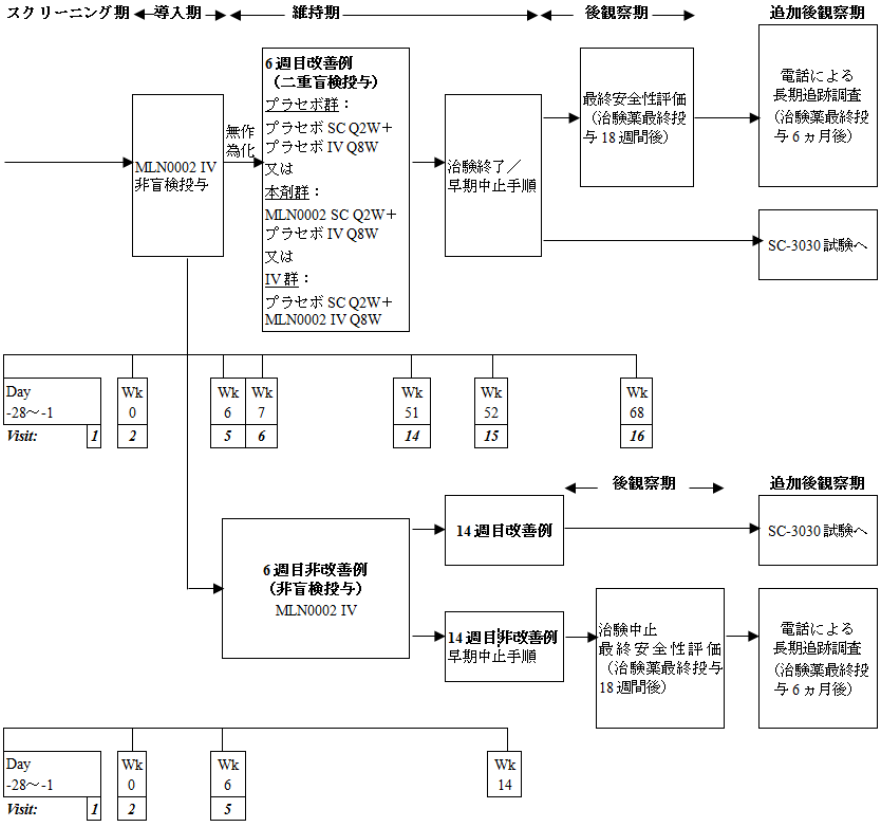
項　　目	内　　容
治験デザイン（続き）	治験デザインの概略図を以下に示した。 
対象	1. 対象：潰瘍性大腸炎患者 2. 選択基準 以下の基準に基づいて被験者の適格性を判定した。 (1) 治験の内容を理解し、それを遵守する能力があると治験担当医師が判断した者。 (2) 治験手順が行われる前に、同意・説明文書及びその他の必要な個人情報の使用許諾に、被験者、又は該当する場合に被験者の代諾者による署名及び日付記入ができる者。 (3) スクリーニングの 6 ヵ月以上前に臨床所見及び内視鏡所見により潰瘍性大腸炎の診断が確定し、その診断が組織病理検査結果から裏付けられている者。 (4) 18 歳以上 80 歳以下の男性又は女性。 (5) 妊娠する可能性のある女性パートナーを持つ、避妊手術を受けていない男性の場合、同意取得時から治験期間を通して、最終投与後 18 週まで、適切な避妊の実施に同意する者。 (6) 避妊手術を受けていない男性パートナーを持つ、妊娠する可能性のある女性の場合、同意取得時から治験期間を通して、最終投与後 18 週まで、日常的に適切な避妊の実施に同意する者。 (7) 治験薬投与開始前 10 日以内の完全 Mayo スコアが 6 以上 12 以下、かつ粘膜所見サブスコアが 2 以上と定義される中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎の者。内視鏡検査はスクリーニング期間中（0 週目投与前に中央判定結果が得られるよう、-10～-5 日目）に実施してもよい。 (8) 潰瘍性大腸炎の病変が、直腸から結腸にかけて 15 cm 以上に及ぶ者。 (9) 広範な大腸炎又は全大腸炎の罹病期間が 8 年を超える、若しくは左側大腸炎の罹病期間が 12 年を超える場合は、スクリーニング開始前 12 ヵ月以内にサーベイランス大腸内視鏡検査を実施したことが文書により確認できる者（スクリーニング期間中に実施してもよい）。 (10) 大腸癌の家族歴がある、大腸癌リスクが増加する病歴がある、年齢が 50 歳を超えている、又はその他の既知の大腸癌リスク因子を有する場合は、サーベイランス大腸癌検査の最新結果が得られている者（スクリーニング期間中に実施してもよい）。

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象（続き）	(11) 次の薬剤の少なくとも 1 剤において、以下のような効果不十分、効果減弱又は不耐を示した者。 免疫調節薬： ・ 米国及び欧州の場合は経口 AZA（1.5 mg/kg 以上）又は 6-MP（0.75 mg/kg 以上）を 12 週間以上、日本の場合は経口 AZA（50 mg 以上）又は 6-MP（30 mg 以上）を 8 週間以上投与したにもかかわらず、持続的に活動性疾患の徴候及び症状を示した。 ・ 免疫調節薬の少なくとも 1 剤において、悪心／嘔吐、腹痛、膵炎、肝機能検査値異常、リンパ球減少症、チオプリン S-メチルトランスフェラーゼ遺伝子変異、感染症等による不耐が認められた。 抗 TNFα 抗体： ・ 以下の導入療法の少なくとも一つを行ったにもかかわらず、持続的に活動性疾患の徴候及び症状を示した。 ・インフリキシマブ 5 mg/kg を 2 週間隔で 2 回投与する 4 週間のレジメン。 ・アダリムマブを 1 日目に 160 mg、15 日目に 80 mg を投与するレジメン。 ・ゴリムマブを 0 週目に 200 mg、2 週目に 100 mg を投与するレジメン。 ・ 改善がみられた後、予定された維持療法中に症状が再燃した（改善がみられた後、維持療法に移行せずに投与中止した場合の再燃は該当しない）。 ・ 抗 TNFα 抗体の少なくとも 1 剤において、infusion reaction、脱髄、うっ血性心不全及び感染症等による不耐が認められた。 ステロイド： ・ プレドニゾン 30 mg/日以上に相当する用量の 2 週間経口投与又は 1 週間静脈内投与を含む 4 週間の導入レジメンを 1 回以上行ったにもかかわらず、持続的に活動性疾患の徴候及び症状を示した。 ・ 経口投与でプレドニゾン 10 mg/日に相当する用量未満までステロイドを漸減することに 2 回失敗した。日本では、経口又は静脈内投与でプレドニゾン 10 mg/日に相当する用量未満までステロイドを漸減することに 1 回以上失敗した。 ・ ステロイドに対して、クッシング症候群、骨減少症／骨粗鬆症、高血糖、不眠症及び感染症等による不耐を示した。 ・ ステロイドの投与中止後 3 ヵ月以内に症状が再燃した。 3. 除外基準 以下の基準のいずれかに抵触する者は対象から除外した。 胃腸関連の除外基準 (1) スクリーニング開始時に腹部膿瘍又は中毒性巨大結腸が確認されている者。 (2) 大腸の広範な切除、亜全摘又は全摘を受けた者。 (3) 回腸人工肛門造設術若しくは結腸人工肛門造設術を受けた、又は既知の症候性腸管狭窄がある者。 (4) 基礎疾患治療のため、本治験実施計画書で許容されている潰瘍性大腸炎治療薬以外の非生物学的製剤の治験薬又は既承認薬（シクロスポリン、タクロリムス、サリドマイド、メトトレキサート又はトファシチニブ等）の投与を受け、スクリーニング時点でその投与から 30 日又はその薬剤の 5 半減期のいずれか長い方の期間を経過していない者。 (5) 生物学的製剤又はバイオシミラーの治験薬又は既承認薬の投与を受け、スクリーニング時点でその投与から 60 日又はその薬剤の 5 半減期のいずれか長い方の期間を経過していない者。 (6) 治験期間中に潰瘍性大腸炎のために外科的処置が必要とされている、又はその必要性が見込まれている者。 (7) 未切除の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。 (8) クローン病、indeterminate colitis、虚血性大腸炎、放射線大腸炎、大腸炎に伴う憩室疾患若しくは顕微鏡的大腸炎の疑いがある、又はそれらの確定診断を受けている者。 感染症関連の除外基準 (9) スクリーニング期間中に活動性の感染症が確認された者。 (10) *Clostridium difficile* 感染症若しくはその他の腸管病原菌が確認されている又はそれに対する治療を受けた者。

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象（続き）	(11) HBV*又は HCV に持続感染している者。 *HBV に対する免疫を獲得した者（HBsAg 陰性かつ HBc 抗体陽性の場合）は組入れ可とする場合がある。 (12) 以下のいずれかの方法により活動性又は潜伏性結核が確認された者。 スクリーニング前 30 日以内又はスクリーニング期間中の結核菌検査が陽性〔QuantiFERON 検査で陽性若しくは 2 回連続判定不可（又は T-スポット検査で陽性［日本のみ］）、又はツベルクリン皮膚検査の反応が 5 mm 以上〕であった者。 注）被験者が過去に BCG ワクチン接種を受けている場合には、ツベルクリン皮膚検査の代わりに QuantiFERON TB Gold 検査を実施することとした。 ・ 0 週目の前 3 ヵ月以内の胸部 X 線検査で肺結核が疑われ、かつスクリーニング前 30 日以内又はスクリーニング期間中の QuantiFERON 検査で陽性若しくは 2 回連続判定不可〔又は T-スポット検査で陽性（日本のみ）〕であった者。 注）結核の前治療の記録があり、かつ QuantiFERON 検査で陰性の被験者は組入れ可とした。 (13) 先天性又は後天性免疫不全症（分類不能な免疫不全症、HIV 感染、臓器移植等）が確認されている者。 (14) スクリーニング前 30 日以内に生ワクチン接種を受けた者。 (15) スクリーニング前 30 日以内に臨床的に問題となる感染症（肺炎、腎盂腎炎等）に罹患した、又は慢性的な感染症が持続している者。 (16) 治験薬投与開始前 2 週間以内に 5-ASA 又はステロイドの注腸剤／坐剤による局所（経直腸）療法を受けた者。 一般的除外基準 (17) 過去に他の抗インテグリン抗体（ナタリズマブ、efalizumab、etrolizumab、AMG181 等）若しくは抗 MAdCAM-1 抗体の既承認薬又は治験薬、又はリツキシマブの投与を受けた者。 (18) 過去に MLN0002 の投与を受けた者。 (19) MLN0002 製剤のいずれかの添加物に対して過敏症又はアレルギーの既往がある者。 (20) 治験担当医師により治験結果に影響する又は被験者の安全性を損なう可能性があると判断された、不安定若しくはコントロール不良の心血管系、肺、肝、腎、消化器系、泌尿生殖器系、血液学的、血液凝固、免疫学的、内分泌／代謝、又はその他の内科的疾患を有する者。 (21) スクリーニング前 30 日以内に全身麻酔を要する手術を受けた、又は治験期間中に大きな手術を受ける予定がある者。 (22) 以下を除く悪性腫瘍の既往がある者。 ・ 適切に治療された非転移性基底細胞癌 ・ 適切に治療され、スクリーニング前 1 年以上再発がみられない扁平上皮癌 ・ 適切に治療され、スクリーニング前 3 年以上再発がみられない子宮頸部上皮内癌 かなり以前に悪性腫瘍の既往（根治的治療後、再発なく 10 年以上経過している等）がある被験者の場合は、悪性腫瘍の性質及び治療の内容に基づき、個別にスクリーニング前に治験依頼者と協議することとした。 (23) 重大な神経学的障害（脳卒中、多発性硬化症、脳腫瘍、脱髄性疾患又は神経変性疾患等）の既往がある者。 (24) スクリーニング時（又は 0 週目の治験薬投与前）の PML 自覚症状チェックリストにおいて何らかの自覚症状がみられた者。 (25) スクリーニング期間中に以下のいずれかの臨床検査値異常がみられた者。 ・ ヘモグロビン　8 g/dL 未満 ・ 白血球　3×10^9/L 未満 ・ リンパ球　0.5×10^9/L 未満 ・ 血小板数　100×10^9/L 未満又は 1200×10^9/L 超 ・ ALT 又は AST　基準値上限の 3 倍超 ・ ALP　基準値上限の 3 倍超 ・ 血清クレアチニン　基準値上限の 2 倍超 (26) 潰瘍性大腸炎の治療のため、治験実施計画書で許容されている潰瘍性大腸炎治療薬以外の非生物学的製剤（シクロスポリン、サリドマイド等）の投与を受けた者。 注）本基準は除外基準 4 と重複していたため、治験実施計画書改訂版 ■（20■ 年 ■ 月 ■ 日作成）にて削除された。

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象（続き）	(27) スクリーニング前 1 年以内に薬物乱用（不正薬物の使用）又はアルコール乱用の既往がある者。 (28) 治験担当医師により治験手順の遵守を妨げると判断された精神医学的な問題を有する者。 (29) 被験者又はその介護者が治験スケジュールどおりに来院できない、又は治験手順を遵守できない者。 (30) 本治験で禁止されている薬物治療を受ける必要がある者。 (31) 治験薬の自己注射を拒否する若しくは自己注射ができない、又は治験薬を投与する介護者（法的に成人とみなされる者）がいない者。 (32) 授乳中の女性、又はスクリーニング期間中の血清妊娠検査が陽性若しくは 0 週目の治験薬投薬開始前の尿妊娠検査が陽性の女性。 (33) 本治験参加前、治験期間中若しくは治験終了後 18 週間以内に妊娠する意思がある、又はその期間中に卵子を提供する意思がある女性。 (34) 本治験期間中又は治験終了後 18 週間以内に精子を提供する意思のある男性。 (35) 治験実施医療機関の従業員、その家族、又は本治験の実施に関わる治験実施医療機関の従業員と依存した関係にある者（例：夫婦、親、子供、兄弟姉妹）、若しくはその強制の下に同意するおそれのある者。
計画被験者数	合計 400 例 維持期：無作為化例数として 188 例 【計画被験者数の設定根拠】 主要評価項目である 52 週目寛解率を本剤群 42%及びプラセボ群 16%と仮定し、有意水準を両側 5%として統計学的検定を行う場合、本剤群 94 例及びプラセボ群 47 例のときに 90%の検出力が得られる。導入期に組み入れた被験者の 47%が 6 週目改善例になるという仮定の下、維持期の無作為化例数として 188 例を確保するには、約 400 例を本治験に組み入れる必要があることから、これを計画被験者数とした。 なお、1 番目の副次評価項目である 52 週目粘膜治癒率を本剤群 52%及びプラセボ群 20%と仮定し、有意水準を 5%として両側検定を行う場合、本剤群 94 例及びプラセボ群 47 例のときの検出力は 97%以上となる。
投与方法・投与量及び投与期間	＜導入期＞ 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。6 週目非改善例に対しては、MLN0002 IV 製剤 300 mg を 6 週目にも投与した。 ＜維持期＞ 維持期の各投与群で 6～50 週目にかけて以下の治験薬投与を行った。 · 本剤群：本剤 108 mg を 2 週ごとに、プラセボ IV 製剤を 8 週ごとに投与 · IV 群：プラセボ SC 製剤を 2 週ごとに、MLN0002 IV 製剤 300 mg を 8 週ごとに投与 · プラセボ群：プラセボ SC 製剤を 2 週ごとに、プラセボ IV 製剤を 8 週ごとに投与
評価項目及び評価基準	〔主要評価項目〕 · 52 週目寛解率 〔副次評価項目〕 · 52 週目粘膜治癒率 · 持続改善率 · 持続寛解率 · 52 週目ステロイドフリー寛解率 〔患者報告アウトカムの評価項目〕 · IBDQ 総スコア及び各サブスコアの変化量* · EQ-5D の utility スコア及び VAS スコアの変化量* · WPAI-UC 評価項目の変化量* *変化量は、ベースライン（0 週目）から 52 週目及び 6 週目から 52 週目について評価した。 〔探索的評価項目〕 · 6 週目における寛解率（改変した寛解の定義に基づく） · 52 週目における寛解率（改変した寛解の定義に基づく） · 52 週目における 90 日間及び 180 日間ステロイドフリー寛解率 · 52 週目における 90 日間及び 180 日間ステロイドフリー達成率（寛解の有無は問わない）

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
評価項目及び評価基準（続き）	·6 週目で寛解を認めた被験者における持続寛解率 ·最終来院を含む 80%以上又は 60%以上の来院日で改善*を認めた被験者の割合 ·最終来院を含む 80%以上又は 60%以上の来院日で寛解*を認めた被験者の割合 *部分 Mayo スコアに基づき評価する。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」、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。 薬物動態の評価項目 ·血清中トラフ濃度 免疫原性の評価項目 ·治験期間中の AVA 陽性率及び中和抗体陽性率 ·AVA 陽性被験者における 52 週目寛解率及び 52 週目改善率 ·AVA 陽性被験者における infusion reaction 関連事象、注入部位反応関連事象又は過敏症関連事象の発現頻度 組織学的評価項目 ·ベースライン（0 週目）から 52 週目までに組織学的変化が認められた被験者の割合 ·6 週目における組織学的寛解率 ·52 週目における組織学的寛解率 リソース活用及び患者報告アウトカムの評価項目 ·6 週目における寛解率及び改善率（Mayo スコアの患者報告項目に基づく） ·52 週目における寛解率及び改善率（Mayo スコアの患者報告項目に基づく） ·重大な潰瘍性大腸炎関連イベント（入院、結腸切除及び処置等）発生までの期間 〔安全性評価項目〕 ·有害事象 ·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、infusion reaction／注射部位反応／全身性反応及び過敏症、アナフィラキシー） ·重篤な有害事象 ·バイタルサイン ·臨床検査値（血液生化学検査、血液学的検査、血液凝固検査、尿検査） ·心電図
解析方法	1. 解析対象集団 本治験における解析対象集団及びその定義は以下のとおりとした。 最大の解析対象集団 「無作為割付され、治験薬を 1 回以上投与された被験者」と定義した。導入期に MLN0002 IV 製剤を投与されたが、維持期に無作為割付されなかった被験者は含めなかった。この集団の解析は、無作為割付された投与群に基づき行った。 治験実施計画書に適合した対象集団 「最大の解析対象集団のうち、治験の結果に影響を及ぼすような重大な治験実施計画書違反がない被験者」と定義した。被験者の採否は盲検解除前に決定し、追加で除外すべき被験者はデータベース固定前の最終データレビューで最終決定した。 安全性データの解析対象集団（SAF） 「維持期に無作為割付され、プラセボ SC 製剤又は本剤を 1 回以上投与された被験者」と定義した。この集団の解析は、実際の投与群に基づき行われた。 さらに、SAF-I を「導入期に MLN0002 IV 製剤を 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」、SAF-C を「MLN0002 IV 製剤を 1 回以上投与されたすべての被験者（すなわち SAF＋SAF-I）」と定義した。 薬物動態データの解析対象集団 「プラセボ SC 製剤又は本剤を 1 回以上投与され、かつ薬物動態の評価が可能な十分な血液検体が得られた被験者」と定義した。 さらに、PK-C を「MLN0002 IV 製剤を 1 回以上投与され、かつ薬物動態の評価が可能な十分な血液検体が得られた被験者」、PK-I を「導入期に MLN0002 IV 製剤を 1 回以上投与されたものの維持期に無作為割付されず、かつ薬物動態の評価が可能な十分な血液検体が得られた被験者」と定義した。

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法 （続き）	2. 有効性 「最大の解析対象集団」を対象に以下の解析を行った。 ただし、ステロイドフリー寛解率については、「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。 本剤群とプラセボ群を比較する統計学的検定はすべて、有意水準 5%の両側検定とした。主要評価項目及び副次評価項目全体の第 1 種の過誤確率を調整するため、主要評価項目が統計学的に有意であった場合にのみ 1 番目の副次評価項目の統計学的検定を行い、2 番目以降の副次評価項目についても同様の閉手順により統計学的検定を行った。 〔主要評価項目〕 52 週目寛解率について、投与群別に要約統計量を算出した。また、無作為割付時の層別因子（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）を用いた CMH 検定を行い、p 値、調整済み投与群間差及びその 95%信頼区間を算出した。 〔副次評価項目〕 各副次評価項目について、主要評価項目と同様の方法で解析を行った。 〔患者報告アウトカムの評価項目〕 IBDQ スコア、EQ-5D スコア及び WPAI-UC 評価項目のベースライン（0 週目）から 52 週目の変化量について、投与群を因子、ベースライン値を共変量としたモデルを用いた共分散分析により解析した。6 週目から 52 週目の変化量についても同様の方法で解析した。 〔その他の有効性評価項目〕 二値データの有効性評価項目についてはいずれも主要評価項目及び副次評価項目と同様の方法で解析した。 3. 薬物動態 「薬物動態データの解析対象集団」を対象に、評価時点別の MLN0002 血清中濃度の要約統計量を算出した。 4. 免疫原性 「安全性データの解析対象集団（SAF）」を対象に以下の解析を行った。 ・投与群別及び評価時点別に AVA 陽性（一過性陽性及び持続性陽性*）及び中和抗体陽性**の被験者の割合を算出した。 *1 時点以上で AVA が陽性であった場合を AVA 陽性と定義し、さらに 1 時点のみで AVA 陽性の場合を一過性陽性、2 時点以上で AVA 陽性の場合を持続性陽性とした。 **中和抗体は AVA 陽性が確認された検体を用いて判定した。 ・AVA 及び中和抗体の結果と、薬物動態、有効性及び安全性（infusion reaction 関連事象又は注射部位反応関連事象等）との関連を評価した。 5. 組織学的評価 「最大の解析対象集団」を対象に以下の解析を行った。 ・6 週目及び 52 週目における組織学的寛解率を算出した。 ・6 週目及び 52 週目における組織学的に疾患活動性が低い（Geboes スコアが 3.2 未満又は RHI が 5 未満と定義）被験者の割合を算出した。 ・ベースライン（0 週目）から 52 週目までの組織学的変化は、Geboes スコアの変化量に基づき、不変（-1～1）、悪化（-1 以下）及び改善（1 以上）に分類したうえで、各カテゴリの被験者の割合を算出した。 6. リソース活用及び患者報告アウトカム 「最大の解析対象集団」を対象に、重大な潰瘍性大腸炎関連イベントに関して以下の解析を行った。 ・潰瘍性大腸炎関連の入院、結腸切除及び処置等の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、無作為割付時の層別因子及び治験実施地域を独立変数とする拡張 Cox 回帰分析モデルを用いて解析した。24 週目及び 48 週目におけるイベント発生率について、投与群別に Kaplan-Meier 生存曲線を作成し、ログランク検定を行った。 ・潰瘍性大腸炎の悪化又は治療失敗までの期間について、ベースラインの完全 Mayo スコア、無作為割付時の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て解析した。Kaplan-Meier 生存曲線も作成した。

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法 （続き）	7. 安全性 「安全性データの解析対象集団（SAF）」を対象に以下の解析を行った。なお、いずれも統計学的検定は行わなかった。 (1)　有害事象 有害事象は、SC-3030 試験に組み入れられなかった被験者については本治験の治験薬投与開始日から最終投与 18 週後まで、SC-3030 試験に組み入れられた被験者については本治験の治験薬投与開始日から SC-3030 試験の治験薬投与開始までに発現した有害事象を MedDRA/J ver.21.0 で読み替え、SOC 及び PT で要約した。 すべての有害事象、特に注目すべき有害事象及び重篤な有害事象について投与群別に頻度集計した。また、有害事象の程度別及び治験薬との因果関係別の頻度集計も行った。 さらに、維持期の有害事象として、6 週目から治験薬最終投与 18 週後又は SC-3030 試験の治験薬投与開始までに発現した有害事象の頻度集計も行った。 特に注目すべき有害事象は、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、infusion reaction／注射部位反応／全身性反応及び過敏症、アナフィラキシーとした。 有害事象の治験薬との因果関係は、次のように分類・定義した。 関連あり： 時間的な相関関係（投与中止後の経過を含む）がある、又は基礎疾患、合併症、併用薬、併用処置等の他要因も推定されるが、治験薬による少なくとも合理的な可能性があり、因果関係を否定できない有害事象 関連なし： 時間的な相関関係がない、又は原疾患、合併症、併用薬、併用処置等の他要因によると十分に考えられる有害事象 (2)　バイタルサイン、臨床検査値、心電図 バイタルサイン、臨床検査値及び心電図について、ベースラインからの変化量を投与群別に要約した。
代表施設名及び施設数	米国、欧州、アジア、日本を含む世界各国の 105 施設で維持期への組入れを実施
治験期間	試験開始日：2015 年 12 月 18 日（最初の被験者の同意取得日） 試験終了日：2018 年 8 月 21 日（最終被験者の最終来院／連絡日）

表 2.7.6.7-2　試験スケジュール（導入期及び 6 週目非改善例）

	スクリーニング期		導入期 非盲検投与期間		導入期 観察期間		6 週目非改善例の非盲検投与期間	
治験手順	Day -28～-1	Day -10～-5	Week 0 (a) Day 1	Week 2 Day 15 (±2 d)	Week 6A (b) Day 43 (-3 d)	Week 6B (b) Day 43 (+3 d)	Week 6B Day 43 (+3 d)	Week 14 Day 99 (±3 d)
VISIT 番号	**1**		**2**	**3**	**4**	**5**	**NR5**	**NR6**
同意取得	X							
PGx 用検体採取の同意取得（任意）	X							
IWRS への登録	X							
人口統計学的データ	X							
喫煙歴	X							
既往歴及び潰瘍性大腸炎の病歴	X							
潰瘍性大腸炎の前治療歴	X							
診察 (c)	X		X	X		X	X	X
バイタルサイン (d)	X		X	X		X	X	X
PML チェックリスト (e)	X		X	X		X	X	X
PML ウォレットカード	X							
患者日誌の指導	X							
患者日誌の確認 (f)			X	X		X	X	X
併用薬及び併用療法	X (g)		X	X		X	X	X
心電図	X							
結核スクリーニング	X							
Mayo スコア (h)			X (i)	X		X (i)	X (i)	X
軟性 S 状結腸鏡検査 (j)		X			X			
結腸組織の検体採取 (k) ※PGx 用検体採取に同意した場合は PGx 用粘膜組織（組織 RNA）を含む		X			X			
PGx 用採血（ゲノム DNA、RNA)			X					
MLN0002 IV 製剤の非盲検下投与 (l)			X	X			X	
IWRS による組入れ			X					
IWRS による無作為割付						X		
IV/SC 製剤の盲検下投与						X		
SC-3030 試験への適格性評価								X (l)
患者報告アウトカム （IBDQ、EQ-5D）			X			X	X	

表 2.7.6.7-2　試験スケジュール（導入期及び 6 週目非改善例）（続き）

治験手順	スクリーニング期		導入期 非盲検投与期間		導入期 観察期間		6 週目非改善例の非盲検投与期間	
	Day -28～-1	Day -10～-5	Week 0 (a) Day 1	Week 2 Day 15 (±2 d)	Week 6A (b) Day 43 (-3 d)	Week 6B (b) Day 43 (+3 d)	Week 6B Day 43 (+3 d)	Week 14 Day 99 (±3 d)
VISIT 番号	**1**		**2**	**3**	**4**	**5**	**NR5**	**NR6**
WPAI-UC			X			X	X	
潰瘍性大腸炎関連イベント			X			X	X	
PTE／有害事象 (m)	X		X	X	X	X	X	X
重篤な有害事象 (n)	X		X	X	X	X	X	X
以下の検査用検体の採取：								
血清妊娠検査 (o)	X							
尿妊娠検査 (o)			X	X		X	X	X
HBV、HCV、HIV スクリーニング	X							
卵胞刺激ホルモン (p)	X							
血液生化学検査	X		X	X		X	X	X
血液学的検査	X		X	X		X	X	X
血液凝固検査	X							
尿検査	X		X			X	X	
薬物動態 (q)			X			X	X	X
AVA (q)			X			X	X	X
便中カルプロテクチン (r)	X					X	X	
便中 *C difficile* (s)	X							

Week 6A：6 週目（-3 d）の評価期間の開始にできるだけ近い日に、完全 Mayo スコア評価のための臨床的評価及び内視鏡検査を行う。粘膜所見サブスコアは 6 週目（+3 d）の来院までに中央評価で判定する。

Week 6B：完全 Mayo スコアに基づく 6 週目改善例を本剤群／IV 群／プラセボ群に無作為割付し、盲検下で治験薬を投与する。完全 Mayo スコアに基づく 6 週目非改善例については非盲検下で MLN0002 IV 製剤の 3 回目の投与を行い、14 週目に部分 Mayo スコアに基づく改善を評価する。

(a) ベースライン（0 週目）の評価はすべて MLN0002 IV 製剤の投与前に行う。

(b) Week 6A の来院は 40～43 日目、Week 6B の来院は 43～46 日目に行うこととし、両来院日が同日にならないようにする。なお、治験実施計画書改訂版 5（日本のみ適用、2016 年 9 月 28 日作成）にて、日本における Week 6A の来院は 38～43 日目に変更された。

(c) 診察：臨床的に問題となる所見が、同意取得前に認められた場合は合併症、同意取得後に認められた場合は PTE、治験薬投与開始後に認められた場合は有害事象として記録する。

(d) バイタルサイン：身長（cm）及び体重（kg、脱靴で測定）をスクリーニング時に測定する。体重及びバイタルサインは治験薬投与日の投与前にも測定する。

(e) PML チェックリスト：スクリーニング時及び毎回の治験薬投与前に実施する。PML 自覚症状チェックリストは、治験薬を投与する規定来院日の場合は被験者本人に直接確認し、治験実施医療機関外で治験薬を投与する場合は電話で確認する。

(f) 患者日誌の確認：治験薬を投与する規定来院日の場合は治験薬投与前に被験者本人に対面で確認し、治験実施医療機関外で治験薬を投与する場合は治験薬投与前に電話で確認する。

(g) 併用薬及び併用療法：同意取得時からモニタリングを開始する。

(h) 治験組入れの適格性判定のための 0 週目の完全 Mayo スコアは治験薬投与開始前 10 日以内に算出する。部分 Mayo スコアは排便回数、血便及び医師の全般的評価とする。
(i) 完全 Mayo スコアを算出する。
(j) 軟性 S 状結腸鏡検査：0 週目の前に本治験の適格性評価のための検査、Week 6A に Week 6B の無作為割付の適格性評価のための検査を行う。さらに 52 週目又は早期中止時にも検査を行う。
(k) 組織学的評価用の結腸組織検体は内視鏡検査時に採取する。PGx 用検体採取の同意を取得している場合は、各採取時点で組織学的評価用の組織検体を固定する前に PGx 用の組織検体を分取しておく。
(l) 0 週目及び 2 週目は MLN0002 IV 製剤を投与する。6 週目の無作為割付後は、本剤／MLN0002 IV 製剤／プラセボを盲検下で投与する。完全 Mayo スコアに基づく 6 週目非改善例については非盲検下で MLN0002 IV 製剤の 3 回目の投与を行い、14 週目に部分 Mayo スコアに基づく改善を評価する。14 週目改善例については SC-3030 試験への適格性評価を行う。14 週目非改善例については本治験の参加を中止して通常治療を再開する。
(m) PTE は同意取得直後から治験薬投与開始まで、有害事象（併用薬の情報を含む）は治験薬投与開始から 68 週目／最終安全性評価まで収集する。治験薬を投与する規定来院日に被験者本人から直接聴取する。
(n) 重篤な有害事象は同意取得直後から 68 週目／最終安全性評価まで収集する。治験薬を投与する規定来院日に被験者本人から直接聴取する。
(o) 妊娠する可能性のある女性はスクリーニング時、52 週目／早期中止時及び最終安全性評価時に血清妊娠検査を実施する。また、規定来院日の治験薬投与前には尿妊娠検査を実施する。
(p) 閉経（最終月経から 1 年以上経過）している又は避妊手術を受けている女性は、スクリーニング時に FSH 値を測定する。FSH が 40 IU/L 超であった場合に限り避妊不要とする。
(q) 薬物動態及び AVA 測定用検体はすべて治験薬投与前 30 分以内に採取する。
(r) 便中カルプロテクチン測定用の便検体は採取日の最初の便通時に採取する。
(s) 培養、寄生虫卵検査及び C difficile 検査用の便検体は、スクリーニング時及び治験期間中の疾患悪化又は疾患活動性の亢進等がみられた時点で適宜採取する。

表 2.7.6.7-3　試験スケジュール（維持期）

	維持期 (a) 二重盲検投与期間																最終安全性評価 (b)	規定外来院 (c)
	Wk 7	Wk 8	Wk 10,12 (d)	Wk 14	Wk 16,18, 20 (d)	Wk 22	Wk 24,26, 28 (d)	Wk 30	Wk 32,34, 36 (d)	Wk 38	Wk 40,42, 44 (d)	Wk 46	Wk 48 (d)	Wk 50	Wk 51	Wk 52/ 中止時	Week 68	
治験手順	±3 d	±3 d	±3 d	±3 d	±3 d	±3 d	±3 d	±3 d	±3 d	±3 d	±3 d	±3 d	±3 d	±3 d	±3 d	±7 d	±1 week	
VISIT 番号	**6**	**7**		**8**		**9**		**10**		**11**		**12**		**13**	**14**	**15**	**16**	
診察 (e)				X		X		X		X		X		X		X	X	X
バイタルサイン (f)		X		X		X		X		X		X		X		X	X	X
PML チェックリスト (g)		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	
PML ウォレットカード																X		
患者日誌の確認	X	X		X		X		X		X		X		X		X		X
併用薬及び併用療法	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
IV 製剤の盲検下投与				X		X		X		X		X						
SC 製剤の盲検下投与		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				
Mayo スコア (h)				X		X		X		X		X		X		X (i)		X
軟性 S 状結腸鏡検査																X		
結腸組織の検体採取 (j) ※PGx 用検体採取に同意した場合は PGx 用粘膜組織（組織 RNA）を含む																X		
患者報告アウトカム（IBDQ、EQ-5D）								X								X		
WPAI-UC								X								X		
潰瘍性大腸炎関連イベント																X		
心電図																X		
PTE／有害事象 (k)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
重篤な有害事象 (l)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
以下の検査用検体採取：																		
血清妊娠検査 (m)																X	X	
尿妊娠検査 (m)			Wk10	X	Wk18	X	Wk26	X	Wk34	X	Wk42	X		X				
血液生化学検査				X		X		X		X		X		X		X	X	X
血液学的検査				X		X		X		X		X		X		X	X	X

表 2.7.6.7-3　試験スケジュール（維持期）（続き）

	維持期 (a) 二重盲検投与期間																最終安全性評価 (b)	規定外来院 (c)
	Wk 7	Wk 8	Wk 10,12 (d)	Wk 14	Wk 16,18, 20 (d)	Wk 22	Wk 24,26, 28 (d)	Wk 30	Wk 32,34, 36 (d)	Wk 38	Wk 40,42, 44 (d)	Wk 46	Wk 48 (d)	Wk 50	Wk 51	Wk 52/ 中止時	Week 68	
治験手順	±3 d	±3 d	±3 d	±3 d	±3 d	±3 d	±3 d	±3 d	±3 d	±3 d	±3 d	±3 d	±3 d	±3 d	±3 d	±7 d	±1 week	
VISIT 番号	**6**	**7**		**8**		**9**		**10**		**11**		**12**		**13**	**14**	**15**	**16**	
血液凝固検査						X										X		
尿検査																X		
薬物動態 (n)	X	X		X		X		X		X		X		X	X	X	X	X
AVA (o)		X		X		X		X		X		X				X	X	X
便中カルプロテクチン (p)								X								X		
便中 *C difficile* (q)																		X (q)

Week（Wk）は導入期治験薬投与開始からの通算週数を示す。

(a) 維持期の治験薬の投与間隔は最低 7 日間あけること。

(b) 最終安全性評価のための来院は SC-3030 試験に組み入れられない被験者に適用する。治験を中止した被験者は、早期中止時の評価、治験薬最終投与 18 週間後の最終安全性評価及び治験薬最終投与 6 ヵ月後の長期追跡調査をすべて実施する。

(c) 疾患悪化又は重篤な有害事象のために規定外来院した被験者は、規定外来院時の評価をすべて実施する。

(d) 治験実施医療機関への来院は不要。被験者は治験実施医療機関から電話による確認を受けた後、治験薬の自己投与を行う。

(e) 治験薬投与開始後に臨床的に問題がある所見が認められた場合は有害事象として記録する。

(f) 治験薬を投与する規定来院日の場合は体重及びバイタルサインを治験薬投与前に測定する。

(g) PML チェックリストは毎回の治験薬投与前に実施する。PML 自覚症状チェックリストは、治験薬を投与する規定来院日の場合は被験者本人に直接確認し、治験実施医療機関外で治験薬を投与する場合は電話で確認する。

(h) 部分 Mayo スコアは排便回数、血便及び医師の全般的評価とする。

(i) 完全 Mayo スコアを算出する。

(j) 組織学的評価用の結腸組織検体は内視鏡検査時に採取する。PGx 用検体採取の同意を取得している場合は、各採取時点で組織学的評価用の組織検体を固定する前に PGx 用の組織検体を分取しておく。

(k) 有害事象（併用薬の情報を含む）は治験薬投与開始から 68 週目／最終安全性評価まで収集する。治験薬を投与する規定来院日の場合は本人から直接収集し、治験実施医療機関外で治験薬を投与する場合は電話で聴取する。

(l) 重篤な有害事象は 68 週目／最終安全性評価まで収集する。治験薬を投与する規定来院日の場合は被験者本人から直接聴取し、治験実施医療機関外で治験薬を投与する場合は電話で聴取する。

(m) 妊娠する可能性のある女性は 52 週目／早期中止時及び最終安全性評価時に血清妊娠検査を実施する。また、規定来院日の治験薬投与前及び 10、18、26、34 及び 42 週目の治験実施医療機関外での治験薬投与前には尿妊娠検査を実施する。

(n) 7、51 及び 52 週目の薬物動態測定用検体は来院中の任意の時点で採取する。その他の薬物動態測定用検体はすべて治験薬投与前（30 分以内）に採取する。68 週目の検体採取は、SC-3030 試験に組み入れられない被験者のみ実施する。

(o) AVA 測定用検体はすべて治験薬投与前（30 分以内）に採取する。68 週目の検体採取は、SC-3030 試験に組み入れられない被験者のみ実施する。
(p) 便中カルプロテクチン測定用の便検体は採取日の最初の便通時に採取する。
(q) 培養、寄生虫卵検査及び C difficile 検査用の便検体は、疾患悪化又は疾患活動性の亢進等がみられた時点で適宜採取する。

2.7.6.7.2 試験成績

2.7.6.7.2.1 被験者の構成及びデータの取扱い

（1）被験者の内訳とその取扱い

導入期に組み入れられた被験者の内訳を表 2.7.6.7-4 に示した。

導入期に組み入れられた 383 例のうち、30 例（7.8%）が導入期の治験薬の投与を中止した。導入期の投与中止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。

表 2.7.6.7-4　導入期の被験者の内訳（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%
中止理由における割合（%）は、治験薬の投与を中止した被験者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。

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）が維持期に無作為割付された。

維持期の被験者の内訳を表 2.7.6.7-5 に示した。

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、プラセボ群で最も高頻度であった。有害事象による投与中止の頻度は、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。

表 2.7.6.7-5　維持期の被験者の内訳（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%
治験薬投与の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に算出。

本治験の解析対象集団の概要を表 2.7.6.7-6 に示した。

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。

表 2.7.6.7-6　解析対象集団の概要（組み入れられた全例）

	導入期	維持期			
	MLN0002 IV 300 mg N=383	プラセボ N=56	MLN0002 SC 108 mg N=106	MLN0002 IV 300 mg N=54	合計 N=216
最大の解析対象集団		56 (100.0)	106 (100.0)	54 (100.0)	216 (100.0)
治験実施計画書に適合した対象集団		46 (82.1)	79 (74.5)	41 (75.9)	166 (76.9)
薬物動態データの解析対象集団		56 (100.0)	106 (100.0)	54 (100.0)	216 (100.0)
安全性データの解析対象集団（SAF）		56 (100.0)	106 (100.0)	54 (100.0)	216 (100.0)
SAF-I	167 (43.6)				
SAF-C	383 (100.0)	56 (100.0)	106 (100.0)	54 (100.0)	216 (100.0)

Source: MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 11.a から引用
数字は例数、( ) 内は%
SAF：維持期に無作為割付され、プラセボ SC 製剤又は本剤を 1 回以上投与された被験者
SAF-I：導入期に MLN0002 IV 製剤を 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
SAF-C：MLN0002 IV 製剤を 1 回以上投与されたすべての被験者（すなわち SAF＋SAF-I）

（2）人口統計学的特性及び他の基準値の特性

1）人口統計学的特性

MLN0002 IV 製剤を 1 回以上投与されたすべての被験者（SAF-C）における人口学的特性を表 2.7.6.7-7 に示した。

維持期の MLN0002 投与群（本剤群及び IV 群）とプラセボ群の人口統計学的特性は全体的に同様であった。維持期全体では、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。

表 2.7.6.7-7　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（SAF-I）	維持期（SAF）(a)			
	MLN0002 IV 300 mg N=167	プラセボ N=56	MLN0002 SC 108 mg N=106	MLN0002 IV 300 mg N=54	合計 N=216
年齢（歳） (b)					
例数	167	56	106	54	216
平均値	42.7	39.4	38.1	41.6	39.3
（標準偏差）	(15.01)	(11.70)	(13.12)	(14.11)	(13.05)
中央値	40.0	37.0	36.0	40.5	38.0
最大値、最小値	18, 79	21, 66	18, 69	18, 68	18, 69
年齢（歳）［例数（%）］					
<35	63 (37.7)	21 (37.5)	49 (46.2)	19 (35.2)	89 (41.2)
≥35	104 (62.3)	35 (62.5)	57 (53.8)	35 (64.8)	127 (58.8)
<65	152 (91.0)	53 (94.6)	100 (94.3)	50 (92.6)	203 (94.0)
≥65	15 (9.0)	3 (5.4)	6 (5.7)	4 (7.4)	13 (6.0)
性別［例数（%）］					
男性	88 (52.7)	34 (60.7)	65 (61.3)	31 (57.4)	130 (60.2)
女性	79 (47.3)	22 (39.3)	41 (38.7)	23 (42.6)	86 (39.8)
人種［例数（%）］					
アメリカインディアン又はアラスカ先住民	2 (1.2)	1 (1.8)	0	0	1 (0.5)
アジア人	39 (23.4)	13 (23.2)	14 (13.2)	5 (9.3)	32 (14.8)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	1 (0.6)	0	0	2 (3.7)	2 (0.9)
ハワイ原住民又はその他の太平洋諸島民	0	0	0	0	0
白人	125 (74.9)	42 (75.0)	92 (86.8)	47 (87.0)	181 (83.8)
混血 (c)	0	0	0	0	0
民族［例数（%）］					
ヒスパニック又はラテン系	0	1 (1.8)	0	0	1 (0.5)
非ヒスパニック又は非ラテン系	24 (14.4)	6 (10.7)	7 (6.6)	8 (14.8)	21 (9.7)
報告なし	14 (85.6)	49 (87.5)	99 (93.4)	46 (85.2)	194 (89.8)
体重（kg）					
例数	167	56	106	54	216
平均値	68.20	73.96	71.58	76.95	73.54
（標準偏差）	(17.128)	(20.915)	(17.171)	(16.933)	(18.205)
中央値	68.00	71.15	70.00	75.20	71.65
最大値、最小値	37.0, 150.2	40.6, 160.0	44.0, 131.0	50.6, 124.8	40.6, 160.0
BMI（kg/m^2） (d)					
例数	167	56	106	54	216
平均値	23.65	24.66	24.07	26.21	24.76
（標準偏差）	(4.730)	(5.819)	(4.718)	(4.887)	(5.117)
中央値	23.50	23.94	23.60	26.50	24.02
最大値、最小値	15.1, 40.3	14.1, 51.1	17.0, 41.0	16.3, 35.3	14.1, 51.1
喫煙歴［例数（%）］					
喫煙歴なし	107 (64.1)	38 (67.9)	70 (66.0)	33 (61.1)	141 (65.3)
現在も喫煙	7 (4.2)	0	11 (10.4)	10 (18.5)	21 (9.7)
過去に喫煙	53 (31.7)	18 (32.1)	25 (23.6)	11 (20.4)	54 (25.0)

表 2.7.6.7-7　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）（続き）

	導入期（SAF-I）	維持期（SAF）(a)			
	MLN0002 IV 300 mg N=167	プラセボ N=56	MLN0002 SC 108 mg N=106	MLN0002 IV 300 mg N=54	合計 N=216
地域［例数（%）］					
北米	28 (16.8)	9 (16.1)	9 (8.5)	10 (18.5)	28 (13.0)
南米	6 (3.6)	1 (1.8)	3 (2.8)	1 (1.9)	5 (2.3)
西／北ヨーロッパ	7 (4.2)	6 (10.7)	10 (9.4)	6 (11.1)	22 (10.2)
中央ヨーロッパ	45 (26.9)	19 (33.9)	51 (48.1)	24 (44.4)	94 (43.5)
東ヨーロッパ	43 (25.7)	8 (14.3)	17 (16.0)	7 (13.0)	32 (14.8)
アジア／アフリカ／オーストラリア	38 (22.8)	13 (23.2)	16 (15.1)	6 (11.1)	35 (16.2)

Source: MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 11.c から引用
数字は例数、( ) 内は%
SAF（安全性データの解析対象集団）：維持期に無作為割付され、プラセボ SC 製剤又は本剤を 1 回以上投与された被験者
SAF-I：導入期に MLN0002 IV 製剤を 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
SAF-C：MLN0002 IV 製剤を 1 回以上投与されたすべての被験者（すなわち SAF＋SAF-I）
(a) SAF は「最大の解析対象集団」と同じであった。
(b) 同意取得時の年齢
(c) 症例報告書で人種を 2 つ以上選択していた被験者
(d) 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」におけるベースライン時の潰瘍性大腸炎に関する特性を表 2.7.6.7-8 に示した。ベースラインは、治験薬投与開始前の欠測のない最終測定値とした。

潰瘍性大腸炎の罹病期間は、プラセボ群及び本剤群で同程度であった（中央値はプラセボ群 5.32 年、本剤群 5.93 年）。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層別集計結果は、3 つの投与群間で同様であった。

表 2.7.6.7-8　ベースライン時の潰瘍性大腸炎に関する特性（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
潰瘍性大腸炎の罹病期間（年）				
例数	56	106	54	216
平均値（標準偏差）	7.36 (7.147)	7.96 (6.217)	8.18 (5.929)	7.86 (6.380)
中央値	5.32	5.93	6.79	5.85
最小値、最大値	0.6, 30.3	0.6, 29.8	0.5, 30.9	0.5, 30.9
潰瘍性大腸炎の罹病期間（年）［例数（%）］				
<1	5 (8.9)	6 (5.7)	1 (1.9)	12 (5.6)
≥1、<3	14 (25.0)	16 (15.1)	10 (18.5)	40 (18.5)
≥3、<7	16 (28.6)	37 (34.9)	16 (29.6)	69 (31.9)
≥7	21 (37.5)	47 (44.3)	27 (50.0)	95 (44.0)
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）	20 (35.7)	46 (43.4)	17 (31.5)	83 (38.4)
重症（Mayo スコア 9～12）	36 (64.3)	60 (56.6)	37 (68.5)	133 (61.6)
ベースライン時の便中カルプロテクチン量（μg/g）				
例数	56	102	52	210
平均値（標準偏差）	2393.4 (2859.66)	2607.2 (2908.67)	3173.5 (4785.48)	2690.4 (3451.64)
中央値	1553.5	1734.5	1589.0	1638.5
最小値、最大値	30, 13620	42, 15696	130, 28490	30, 28490
ベースライン時の便中カルプロテクチン量（μg/g）［例数（%）］				
≤250	5 (8.9)	9 (8.5)	2 (3.7)	16 (7.4)
>250、≤500	7 (12.5)	6 (5.7)	4 (7.4)	17 (7.9)
>500	44 (78.6)	87 (82.1)	46 (85.2)	177 (81.9)
欠測	0	4 (3.8)	2 (3.7)	6 (2.8)
病変範囲［例数（%）］				
直腸 S 状結腸炎	7 (12.5)	15 (14.2)	7 (13.0)	29 (13.4)
左側大腸炎	24 (42.9)	46 (43.4)	21 (38.9)	91 (42.1)
広範な大腸炎	4 (7.1)	7 (6.6)	7 (13.0)	18 (8.3)
全大腸炎	21 (37.5)	37 (34.9)	19 (35.2)	77 (35.6)

Source: MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 11.d 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」における潰瘍性大腸炎の治療歴／治療失敗歴の分類を表 2.7.6.7-9 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）（38.9%）に比べ、抗 TNFα 抗体治療歴なしの被験者（TNF naive）の割合（61.1%）が高かった。

TNF failure の各投与群の割合は、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%であり、IV 群でやや高かった。抗 TNFα 抗体での主な治療失敗理由は、「効果不十分」又は「効果減弱」であった。

TNF naive の各投与群の割合は、プラセボ群、本剤群及び IV 群でそれぞれ 64.3%、62.3%及び 55.6%であり、プラセボ群と本剤群で同程度であった。

表 2.7.6.7-9　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=56	MLN0002 SC 108 mg N=106	MLN0002 IV 300 mg N=54	合計 N=216
抗 TNFα 抗体治療歴あり	20 (35.7)	40 (37.7)	24 (44.4)	84 (38.9)
抗 TNFα 抗体治療歴なし（TNF naive）	36 (64.3)	66 (62.3)	30 (55.6)	132 (61.1)
抗 TNFα 抗体での治療失敗歴あり（TNF failure）	20 (35.7)	40 (37.7)	24 (44.4)	84 (38.9)
治療失敗分類（Worst Prior Treatment Failures） (a)				
抗 TNFα 抗体治療失敗	20 (35.7)	40 (37.7)	24 (44.4)	84 (38.9)
効果不十分	9 (16.1)	21 (19.8)	13 (24.1)	43 (19.9)
効果減弱	8 (14.3)	17 (16.0)	9 (16.7)	34 (15.7)
不耐	3 (5.4)	2 (1.9)	2 (3.7)	7 (3.2)
免疫調節薬治療失敗	5 (8.9)	22 (20.8)	5 (9.3)	32 (14.8)
効果不十分	1 (1.8)	6 (5.7)	2 (3.7)	9 (4.2)
効果減弱	0	3 (2.8)	0	3 (1.4)
不耐	4 (7.1)	13 (12.3)	3 (5.6)	20 (9.3)
ステロイド治療失敗	13 (23.2)	23 (21.7)	15 (27.8)	51 (23.6)
抵抗性（効果不十分）	5 (8.9)	14 (13.2)	5 (9.3)	24 (11.1)
依存性（ステロイド漸減時の再燃）	4 (7.1)	6 (5.7)	9 (16.7)	19 (8.8)
不耐	4 (7.1)	3 (2.8)	1 (1.9)	8 (3.7)

Source: MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 11.e から引用
数字は例数、( ) 内は%
(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 潰瘍性大腸炎の腸管外症状の既往又は合併

「最大の解析対象集団」における潰瘍性大腸炎の腸管外症状の既往又は合併を表 2.7.6.7-10 に示した。

全体で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。

表 2.7.6.7-10　潰瘍性大腸炎の腸管外症状の既往又は合併（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
腸管外症状の既往又は合併ありの被験者	5 (8.9)	13 (12.3)	7 (13.0)	25 (11.6)
関節炎／関節痛	3 (5.4)	8 (7.5)	6 (11.1)	17 (7.9)
虹彩炎／ぶどう膜炎	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
結節性紅斑	0	2 (1.9)	0	2 (0.9)
壊疽性膿皮症	1 (1.8)	0	1 (1.9)	2 (0.9)
アフタ性口内炎	1 (1.8)	3 (2.8)	0	4 (1.9)
膿瘍	0	0	0	0
過去 1 週間以内に 37.8°C 超の発熱	1 (1.8)	1 (0.9)	0	2 (0.9)
その他	0	4 (3.8)	0	4 (1.9)

Source: MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 11.h から引用
数字は例数、( ) 内は%

④ 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」における潰瘍性大腸炎関連の前治療薬について集計した〔結果の詳細は MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 11.f 参照〕。

潰瘍性大腸炎関連の前治療薬を使用していた被験者の割合は 99.1%であり、ほとんどの被験者が同意取得前 30 日以内に何らかの治療を受けていた。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 62.5%、ステロイドのみ使用が 32.9%、免疫調節薬のみ使用が 3.7%であった。

また、「最大の解析対象集団」における治験期間中のすべての併用薬について集計した結果を MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.1.11.4 に示した。そのうち、維持期に使用された IBD 治療のための併用薬を表 2.7.6.7-11 に示した。

表 2.7.6.7-11　維持期に使用された IBD 治療のための併用薬（最大の解析対象集団）

薬剤分類 WHO 基本語	プラセボ N=56	MLN0002 SC 108 mg N=106	MLN0002 IV 300 mg N=54	合計 N=216
併用薬使用例数	52 (92.9)	98 (92.5)	47 (87.0)	197 (91.2)
ステロイド	28 (50.0)	54 (50.9)	27 (50.0)	109 (50.5)
ブデソニド	7 (12.5)	10 (9.4)	3 (5.6)	20 (9.3)
ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩水和物	0	1 (0.9)	1 (1.9)	2 (0.9)
ヒドロコルチゾン	1 (1.8)	7 (6.6)	2 (3.7)	10 (4.6)
メチルプレドニゾロン	5 (8.9)	12 (11.3)	7 (13.0)	24 (11.1)
プレドニゾロン	5 (8.9)	10 (9.4)	4 (7.4)	19 (8.8)
プレドニゾン	12 (21.4)	21 (19.8)	12 (22.2)	45 (20.8)
トリアムシノロン	0	0	0	0
5-アミノサリチル酸	44 (78.6)	85 (80.2)	44 (81.5)	173 (80.1)
Balsalazide	0	1 (0.9)	1 (1.9)	2 (0.9)
メサラジン	38 (67.9)	79 (74.5)	39 (72.2)	156 (72.2)
サラゾスルファピリジン	6 (10.7)	5 (4.7)	4 (7.4)	15 (6.9)
免疫調節薬	18 (32.1)	36 (34.0)	17 (31.5)	71 (32.9)
アザチオプリン	15 (26.8)	32 (30.2)	17 (31.5)	64 (29.6)
メルカプトプリン	3 (5.4)	4 (3.8)	0	7 (3.2)
メトトレキサート	0	0	0	0

Source: MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 11.i から引用
数字は例数、( ) 内は%

（3）治験薬の投与状況

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 週目に改善を認めなかった被験者（6 週目非改善例）は維持期に無作為割付されず、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。

導入期に MLN0002 IV 製剤を 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（SAF-I）の治験薬投与状況を表 2.7.6.7-12 に示した。

6 週目非改善例 167 例のうち、維持期に無作為割付されずに MLN0002 IV 製剤の 3 回目の投与を受けた被験者は 143 例（85.6%）であった。

表 2.7.6.7-12　治験薬投与状況（SAF-I：導入期に MLN0002 IV 製剤を 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）

	MLN0002 IV 300 mg N=167
投与回数［例数（%）］	
1 回	6 (3.6)
2 回	18 (10.8)
3 回	143 (85.6)
投与期間（日） (a)	
平均値（標準偏差）	167.1 (12.77)
中央値	171.0
最小値、最大値	127, 184

Source: MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 12.a から引用
数字は例数、( ) 内は%
(a) 投与期間=（治験薬最終投与日－治験薬投与開始日）＋127 により算出した。最終投与日が不明な場合は 127 日を投与期間とした。

「安全性データの解析対象集団」における治験薬投与状況を表 2.7.6.7-13 に示した。

治験薬の投与完了例数又は投与期間のいずれかを指標としたとき、治験薬への曝露は、プラセボ群に比べ、MLN0002 投与群で高かった。

プラセボ群の投与期間が短かったのは、治験薬の投与中止に至った被験者の影響と考えられた。本剤群及び IV 群の投与状況に大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.7-13　治験薬投与状況（安全性データの解析対象集団）

	プラセボ N=56	MLN0002 SC 108 mg N=106	MLN0002 IV 300 mg N=54
SC 投与［例数（%）］			
投与完了 (a)	50 (89.3)	100 (94.3)	52 (96.3)
投与完了せず	6 (10.7)	6 (5.7)	2 (3.7)
IV 投与［例数（%）］			
投与完了 (a)	56 (100.0)	106 (100.0)	54 (100.0)
投与完了せず	0	0	0
投与期間（日）(b)			
平均値（標準偏差）	395.8 (84.10)	439.1 (80.34)	437.1 (90.24)
中央値	407.0	477.0	478.0
最小値、最大値	183, 488	157, 543	172, 498

Source: MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 12.b から引用
数字は例数、( ) 内は%
(a) 症例報告書及び患者日誌ですべての投与について完了と記録されていた場合を投与完了に分類した。
(b) 投与期間=（治験薬最終投与日－治験薬投与開始日）＋127 により算出した。最終投与日が不明な場合は 127 日を投与期間とした。

2.7.6.7.2.2 有効性の解析

（1）主要評価項目

1）52 週目寛解率

「最大の解析対象集団」における 52 週目寛解率を表 2.7.6.7-14 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 14.3%、46.2%及び 42.6%であった。本剤群とプラセボ群との調整済み投与群間差（95%信頼区間）は 32.3%（19.7～45.0%）であり、統計学的に有意な差がみられた（p<0.001）。

本剤群と IV 群の 52 週目寛解率は同程度であった。なお、本剤群と IV 群の間では統計学的検定を行わなかった。

表 2.7.6.7-14　52 週目寛解率（最大の解析対象集団）

52 週目寛解率	プラセボ N=56	MLN0002 SC 108 mg N=106	MLN0002 IV 300 mg N=54
寛解［例数（%）］	8 (14.3)	49 (46.2)	23 (42.6)
95%信頼区間（%） (a)	(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（%） (a)		(19.7, 45.0)	(12.3, 43.5)
p 値 (b)		<0.001	<0.001

Source: MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 11.m 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）副次評価項目

1）52 週目粘膜治癒率

「最大の解析対象集団」における 52 週目粘膜治癒率を表 2.7.6.7-15 に示した。

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 21.4%、56.6%及び 53.7%であった。本剤群とプラセボ群との調整済み投与群間差（95%信頼区間）は 35.7%（22.1%～49.3%）であり、統計学的に有意な差がみられた（p<0.001）。

本剤群と IV 群の 52 週目粘膜治癒率は同程度であった。なお、本剤群と IV 群の間では統計学的検定を行わなかった。

表 2.7.6.7-15　52 週目粘膜治癒率（最大の解析対象集団）

52 週目粘膜治癒率	プラセボ N=56	MLN0002 SC 108 mg N=106	MLN0002 IV 300 mg N=54
粘膜治癒［例数（%）］	12 (21.4)	60 (56.6)	29 (53.7)
95%信頼区間（%） (a)	(11.6, 34.4)	(46.6, 66.2)	(39.6, 67.4)
プラセボ群との差（%）		35.7	32.2
95%信頼区間（%） (a)		(22.1, 49.3)	(15.7, 48.7)
p 値 (b)		<0.001	<0.001

Source: MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 11.o から引用

(a) 粘膜治癒率の 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粘膜治癒が 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粘膜治癒が 5 例以下の場合）により算出した。

2）持続改善率

「最大の解析対象集団」における持続改善率を表 2.7.6.7-16 に示した。

持続改善率は、プラセボ群、本剤群及び IV 群でそれぞれ 28.6%、64.2%及び 72.2%であった。本剤群とプラセボ群との調整済み投与群間差（95%信頼区間）は 36.1%（21.2%～50.9%）であり、統計学的に有意な差がみられた（p<0.001）。

本剤群と IV 群の持続改善率は同程度であった。なお、本剤群と IV 群の間では統計学的検定を行わなかった。

表 2.7.6.7-16　持続改善率（最大の解析対象集団）

持続改善率	プラセボ N=56	MLN0002 SC 108 mg N=106	MLN0002 IV 300 mg N=54
持続改善［例数（%）］	16 (28.6)	68 (64.2)	39 (72.2)
95%信頼区間（%） (a)	(17.3, 42.2)	(54.3, 73.2)	(58.4, 83.5)
プラセボ群との差（%）		36.1	44.5
95%信頼区間（%） (a)		(21.2, 50.9)	(28.3, 60.6)
p 値 (b)		<0.001	<0.001

Source: MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 11.p から引用

(a) 持続改善率の 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持続改善が 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持続改善が 5 例以下の場合）により算出した。

3）持続寛解率

「最大の解析対象集団」における持続改善率を表 2.7.6.7-17 に示した。

持続寛解率は、プラセボ群、本剤群及び IV 群でそれぞれ 5.4%、15.1%及び 16.7%であった。本剤群とプラセボ群との調整済み投与群間差（95%信頼区間）は 9.7%（-6.6%～25.7%）であり、本剤群はプラセボ群を上回っていたものの、統計学的に有意な差はみられなかった（p=0.076）。

本剤群及び IV 群における持続寛解率のプラセボ群との調整済み投与群間差（それぞれ 9.7%及び 11.3%）は同程度であった。なお、本剤群と IV 群の間では統計学的検定を行わなかった。

表 2.7.6.7-17　持続寛解率（最大の解析対象集団）

持続寛解率	プラセボ N=56	MLN0002 SC 108 mg N=106	MLN0002 IV 300 mg N=54
持続寛解［例数（%）］	3 (5.4)	16 (15.1)	9 (16.7)
95%信頼区間（%） (a)	(1.1, 14.9)	(8.9, 23.4)	(7.9, 29.3)
プラセボ群との差（%）		9.7	11.3
95%信頼区間（%） (a)		(-6.6, 25.7)	(-7.1, 29.9)
p 値 (b)		0.076	0.071

Source: MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 11.r から引用

(a) 持続寛解率の 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持続寛解が 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持続寛解が 5 例以下の場合）により算出した。

4）52 週目ステロイドフリー寛解率

治験実施計画書に従い、6 週目改善例のうち、経口ステロイドを併用していた被験者に対して経口ステロイドの漸減を実施した。「最大の解析対象集団」で経口ステロイドを併用していた被験者は 90 例（41.7%）であった〔MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.1.8.2 参照〕。

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における 52 週目ステロイドフリー寛解率を表 2.7.6.7-18 に示した。

52 週目ステロイドフリー寛解率は、プラセボ群、本剤群及び IV 群でそれぞれ 8.3%、28.9%及び 28.6%であった。本剤群とプラセボ群との調整済み投与群間差（95%信頼区間）は 20.6%（-4.5%～43.7%）であり、本剤群はプラセボ群を上回っていたものの、統計学的に有意な差はみられなかった（p=0.067）。

本剤群及び IV 群におけるプラセボ群との調整済み投与群間差（それぞれ 20.6%及び 20.2%）は同程度であった。

表 2.7.6.7-18　52 週目ステロイドフリー寛解率
（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）

52 週目ステロイドフリー寛解率	プラセボ N=24 (a)	MLN0002 SC 108 mg N=45 (a)	MLN0002 IV 300 mg N=21 (a)
ステロイドフリー寛解［例数（%）］	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（%）		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 11.t から引用

(a) N はベースラインで経口ステロイドを服用していた被験者数。

(b) ステロイドフリー寛解率の 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ステロイドフリー寛解が 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ステロイドフリー寛解が 5 例以下の場合）により算出した。

（3）主な評価項目の TNF naive/failure 別の解析

主要評価項目及び副次評価項目の各項目を TNF naive/failure 別に検討し、その結果を表 2.7.6.7-19 に示した。

TNF naive では、いずれの評価項目も本剤群がプラセボ群を上回っており、各評価項目の本剤群とプラセボ群との投与群間差は、「最大の解析対象集団」の結果と一致していた。また、TNF failure でも、いずれの評価項目も本剤群がプラセボ群を上回っていた。

なお、持続寛解率及び 52 週目ステロイドフリー寛解率については、これらの指標を達成した被験者が少数であったため、結果の解釈には限界があった。

表 2.7.6.7-19　TNF naive/failure 別の主な評価項目の結果（最大の解析対象集団）

	TNF naive (a)			TNF failure (b)		
評価項目	プラセボ N=37	MLN0002 SC 108 mg N=67	MLN0002 IV 300 mg N=32	プラセボ N=19	MLN0002 SC 108 mg N=39	MLN0002 IV 300 mg N=22
52 週目寛解率						
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（%） (c)	(8.0, 35.2)	(41.1, 66.0)	(34.7, 70.9)	(0.1, 26.0)	(19.1, 50.2)	(10.7, 50.2)
プラセボ群との差（%）		32.1			28.1	
95%信頼区間（%） (c)		(15.2, 49.0)			(1.3, 52.9)	
p 値		<0.001			0.023	
52 週目粘膜治癒率						
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（%） (c)	(15.9, 47.0)	(50.0, 74.2)	(40.6, 76.3)	(0.1, 26.0)	(30.1, 62.8)	(24.4, 67.8)
プラセボ群との差（%）		31.2			40.9	
95%信頼区間（%） (c)		(12.7, 49.7)			(14.7, 64.1)	
持続改善率						
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（%） (c)	(20.2, 52.5)	(50.0, 74.2)	(60.0, 90.7)	(3.4, 39.6)	(49.8, 80.9)	(40.7, 82.8)
プラセボ群との差（%）		25.8			50.9	
95%信頼区間（%） (c)		(6.5,45.0)			(24.9,72.7)	
持続寛解率						
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（%） (c)	(1.7, 21.9)	(13.1, 34.2)	(11.5, 43.4)		(0.1, 13.5)	(0.1, 22.8)
プラセボ群との差（%）		14.3			2.6	
95%信頼区間（%） (c)		(-5.9, 33.5)			(-24.3, 29.2)	
	N=12	N=23	N=10	N=12	N=22	N=11
52 週目ステロイドフリー寛解率						
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（%） (c)	(0.2, 38.5)	(13.2, 52.9)	(12.2, 73.8)	(0.2, 38.5)	(10.7, 50.2)	(2.3, 51.8)
プラセボ群との差（%）		22.1			18.9	
95%信頼区間（%） (c)		(-13.8, 53.3)			(-16.2, 52.1)	

Source: MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 11.v から引用

(a) 抗 TNFα 抗体治療歴なしの被験者。抗 TNFα 抗体治療歴の有無は IVRS で収集したデータに基づく。

(b) 抗 TNFα 抗体治療失敗歴ありの被験者。抗 TNFα 抗体治療失敗歴の有無は症例報告書で収集したデータに基づく。

(c) 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。

（4）主な探索的評価項目

1）部分 Mayo スコアに基づく寛解及び改善

維持期の来院日のうち 80%以上又は 60%以上で部分 Mayo スコアに基づく寛解又は改善がみられた被験者の割合を表 2.7.6.7-20 に示した。

維持期の来院日のうち 80%以上で寛解がみられた被験者の割合は、プラセボ群及び本剤群でそれぞれ 17.9%及び 55.7%であり、本剤群がプラセボ群を有意に上回っていた（p<0.001）。

同様に、維持期の来院日のうち 80%以上で改善がみられた被験者の割合は、プラセボ群及び本剤群でそれぞれ 25.0%及び 66.0%であり、本剤群がプラセボ群を有意に上回っていた（p<0.001）。

表 2.7.6.7-20　維持期の来院日のうち 80%以上又は 60%以上で寛解又は改善がみられた被験者の割合（最大の解析対象集団）

	プラセボ N=56	MLN0002 SC 108 mg N=106	MLN0002 IV 300 mg N=54
来院日の 80%以上で寛解			
寛解［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［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［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［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 11.w 及び Table 11.x より引用。

(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）改変した定義に基づく寛解率

潰瘍性大腸炎治療薬の臨床試験のエンドポイントに関する FDA ガイダンス案（2016 年 8 月）を踏まえ、以下（1）～（3）のとおり Mayo スコアに基づく寛解の定義を改変し、各定義に基づく 52 週目寛解率の結果を表 2.7.6.7-21 に示した。

（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）

（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）

（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っており、統計学的に有意な差がみられた（いずれも p<0.001）。また、本剤群のプラセボ群との投与群間差は、主要評価項目における解析結果と同程度であった。

表 2.7.6.7-21　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	52 週目寛解率	プラセボ N=56	MLN0002 SC 108 mg N=106	MLN0002 IV 300 mg N=54
定義（1）	寛解［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［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［例数（%）］	8 (14.3)	49 (46.2)	22 (40.7)
	95%信頼区間（%） (a)	(6.4, 26.2)	(37.4, 57.1)	(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 11.y 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。

3）6 週目で寛解を認めた被験者における持続寛解率

最大の解析対象集団のうち、6 週目で寛解を認めた被験者における持続寛解率を表 2.7.6.7-22 に示した。

6 週目で寛解を認めた被験者における持続寛解率は、プラセボ群、本剤群及び IV 群でそれぞれ 12.0%、29.8%及び 33.3%であった。本剤群と IV 群の持続改善率は同程度であった。

表 2.7.6.7-22　6 週目で寛解を認めた被験者における持続寛解率（最大の解析対象集団）

6 週目で寛解を認めた被験者における持続寛解率	プラセボ N=56	MLN0002 SC 108 mg N=106	MLN0002 IV 300 mg N=54
6 週目で寛解を認めた被験者	25	47	24
6 週目で寛解を認めた被験者における持続寛解［例数（%）］	3 (12.0)	14 (29.8)	8 (33.3)
95%信頼区間（%） (a)	(2.5, 31.2)	(17.3, 44.9)	(15.6, 55.3)
プラセボ群との差（%）		17.8	
95%信頼区間（%） (a)		(-6.2, 40.7)	

Source: MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 11.z から引用

(a) 持続寛解率の 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持続寛解が 5 例以下の場合）により算出した。

4）疾患悪化までの期間

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 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。「最大の解析対象集団」における無作為割付から疾患悪化までの期間について、Cox 比例ハザード回帰モデルを用いて解析を行った〔結果の詳細は MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.2.9.2.1 参照〕。

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。なお、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った。

5）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。「最大の解析対象集団」における無作為割付から治療失敗までの期間について、Cox 比例ハザード回帰モデルによる解析及び Kaplan-Meier 生存曲線の作成を行った〔結果の詳細は MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Figure 15.1.3.4 及び Table 15.2.9.2.2 参照〕。

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（95%信頼区間）は 0.44（0.2～0.9）であり、プラセボ群に比べ、本剤群の有効性が示された。

6）52 週目における 90 日間又は 180 日間ステロイドフリー寛解率

52 週目における 90 日間及び 180 日間ステロイドフリー寛解率について解析を行った〔結果の詳細は MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 11.aa 参照〕。

52 週目における 90 日間ステロイドフリー寛解率は、プラセボ群、本剤群及び IV 群でそれぞれ 8.3%、26.7%及び 28.6%であり、本剤群はプラセボ群を上回っていた。52 週目における 180 日間ステロイドフリー寛解率の結果は、90 日間ステロイドフリー寛解率の結果と同じであった。これらの結果は、本剤によってステロイド不使用の状態が維持されることを示唆するものであった。

これらの結果は、副次評価項目である 52 週目ステロイドフリー寛解率の結果と一貫していた。

7）経口ステロイド使用量

治験実施計画書に従い、6 週目改善例のうち、経口ステロイドを併用していた被験者に対して経口ステロイドの投与量を漸減した。ステロイド漸減により症状が再燃した場合は、導入期開始時の用量までステロイドの増量を可とし、その後 2 週間以内に漸減を再開することとした。52 週目（LOCF）における経口ステロイドの使用量（プレドニゾン換算量）のベースラインからの変化量を表 2.7.6.7-23 に示した。

52 週目（LOCF）における経口ステロイドの使用量のベースラインからの変化量は、プラセボ群及び本剤群でそれぞれ、-11.9 mg 及び-14.2 mg であり、プラセボ群に比べ、本剤群で経口ステロイド使用量の減少が大きかった。

表 2.7.6.7-23　52 週目（LOCF）における経口ステロイド使用量のベースラインからの変化量（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）

経口ステロイドの使用量 (a)（mg/day）	プラセボ N=24	MLN0002 SC 108 mg N=45	MLN0002 IV 300 mg N=21
ベースラインで経口ステロイドを服用していた被験者	15	39	19
52 週目でデータが得られた被験者	15	39	19
ベースラインにおけるステロイド使用量の平均値（標準誤差）	17.4 (2.70)	18.8 (1.39)	17.4 (2.18)
52 週目におけるステロイド使用量の平均値（標準誤差） (b)	5.5 (2.52)	4.6 (1.59)	4.0 (1.75)
ベースラインからの変化量の平均値（標準誤差）	-11.9 (3.39)	-14.2 (2.32)	-13.4 (2.92)
ベースラインからの変化量の調整済み平均値（標準誤差） (c)	-12.7 (2.43)	-13.4 (1.51)	-14.2 (2.16)
95%信頼区間	(-17.6, -7.9)	(-16.5, -10.4)	(-18.5, -9.9)
プラセボ群との差（標準誤差）		-0.7 (2.86)	-1.5 (3.25)
95%信頼区間		(-6.4, 5.0)	(-8.0, 5.0)

Source: MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 11.bb から引用
調整済み平均値、標準誤差及び 95%信頼区間は、投与群を因子、ベースラインの経口ステロイドの使用量を共変量としたモデルを用いた共分散分析により算出した。
(a) 経口ステロイドの使用量はプレドニゾン換算量とした。
(b) 52 週目におけるステロイド使用量は LOCF 法を用いた。
(c) 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。

8）便中カルプロテクチン量

「最大の解析対象集団」における各評価時点の便中カルプロテクチン量を表 2.7.6.7-24 に示した。

6 週目では最も重症度が低い層（≤250 µg/g）の被験者の割合は、各投与群で同程度であった。

その後、本剤群では、最も重症度が低い層（≤250 µg/g）の割合は 6 週目、30 週目及び 52 週目でそれぞれ 40.2%、55.6%及び 69.4%と徐々に増加し、それに伴って最も重症度が高い層（＞500 µg/g）の割合は減少した（6 週目、30 週目及び 52 週目でそれぞれ 46.4%、37.8%及び 20.8%）。

一方、プラセボ群では、最も重症度が低い層（≤250 µg/g）の割合は 6 週目、30 週目及び 52 週目でそれぞれ 30.0%、39.1%及び 44.4%と徐々に増加したものの、30 週目以降は最も重症度が高い層（＞500 µg/g）の割合の増加がみられた（6 週目、30 週目及び 52 週目でそれぞれ 62.0%、47.8%及び 55.6%）。

表 2.7.6.7-24　各評価時点の便中カルプロテクチン量（最大の解析対象集団）

評価時点	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
≤250µg/g	5 (8.9)	9 (8.8)	2 (3.8)
>250 - ≤500µg/g	7 (12.5)	6 (5.9)	4 (7.7)
>500µg/g	44 (78.6)	87 (85.3)	46 (88.5)
6 週目			
N	50	97	49
≤250µg/g	15 (30.0)	39 (40.2)	16 (32.7)
>250 - ≤500µg/g	4 (8.0)	13 (13.4)	8 (16.3)
>500µg/g	31 (62.0)	45 (46.4)	25 (51.0)
30 週目			
N	46	90	38
≤250µg/g	18 (39.1)	50 (55.6)	23 (60.5)
>250 - ≤500µg/g	6 (13.0)	6 (6.7)	6 (15.8)
>500µg/g	22 (47.8)	34 (37.8)	9 (23.7)
52 週目			
N	18	72	39
≤250µg/g	8 (44.4)	50 (69.4)	27 (69.2)
>250 - ≤500µg/g	0	7 (9.7)	3 (7.7)
>500µg/g	10 (55.6)	15 (20.8)	9 (23.1)

Source: MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 11.cc 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。

9）Mayo スコアに基づくその他の解析

① 完全 Mayo スコアの推移

「最大の解析対象集団」における完全 Mayo スコアの推移について解析を行った〔結果の詳細は MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.2.10.1.1.1 参照〕。

完全 Mayo スコア平均値の推移（ベースライン→6 週目→52 週目）について、本剤群（8.8→3.7→1.7）ではベースラインから 6 週目、6 週目から 52 週目にかけてそれぞれ減少がみられたが、プラセボ群（9.0→3.8→3.5）では 6 週目から 52 週目にかけてほとんど変化はみられなかった。

52 週目（観測データ）における完全 Mayo スコアのベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、プラセボ群、本剤群及び IV 群でそれぞれ-5.4（3.00）、-7.0（2.21）及び-6.9（1.70）であった。

② 各 Mayo サブスコアの推移

「最大の解析対象集団」における各 Mayo サブスコアの推移について解析を行った〔結果の詳細は MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.2.10.1.3.2、Table 15.2.10.1.4.2、Table 15.2.10.1.5.2 及び Table 15.2.10.1.6.2 参照〕。

各 Mayo サブスコアは、ベースラインから 6 週目にかけて各投与群で同様に改善し、本剤群では、その後 52 週目にかけてプラセボ群を上回る改善を示した。

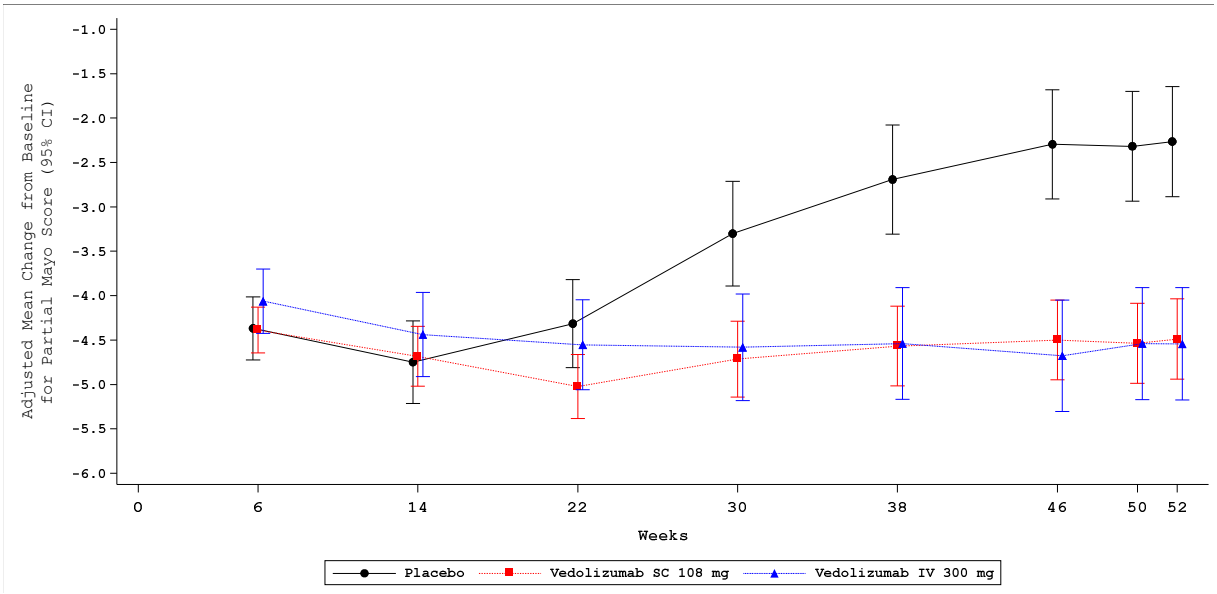
排便回数、血便及び医師の全般的評価の各サブスコアについては、30 週目以降、本剤群でプラセボ群を上回る改善がみられ、その傾向は 52 週目まで継続した。なお、本剤群と IV 群では大きな違いはみられなかった。

③ 部分 Mayo スコアの推移

「最大の解析対象集団」における部分 Mayo スコアの推移について解析を行った。部分 Mayo スコアのベースラインからの変化量（調整済み平均値）の推移を図 2.7.6.7-1 に示した〔結果の詳細は MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.2.10.1.2.2 参照〕。

6 週目における部分 Mayo スコアのベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、プラセボ群、本剤群及び IV 群でそれぞれ-4.4（1.33）、-4.3（1.55）及び-4.1（1.51）であり、各投与群で同程度であった。

52 週目（LOCF）における部分 Mayo スコアのベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、プラセボ群、本剤群及び IV 群でそれぞれ-2.3（2.78）、-4.4（2.63）及び-4.6（2.08）であり、プラセボ群では 6 週目から 52 週目までにスコアの悪化がみられたが、本剤群では維持期間中も改善状態が継続した。IV 群も本剤群と同様であった。



Source: MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Figure 11.f から引用

図 2.7.6.7-1　部分 Mayo スコアのベースラインからの変化量（調整済み平均値）の推移（最大の解析対象集団）

10）組織学的評価

① 組織学的寛解率

6 週目及び 52 週目の軟性 S 状結腸鏡検査では、直腸及び直腸以外からそれぞれ最も炎症の強い粘膜組織と炎症のない粘膜組織を採取した。採取されたすべての組織検体は消化器系病理学者 1 名が中央評価し、各評価時点の各被験者の最も悪いスコアを用いて解析を行った。

組織学的寛解は「Geboes スコアが 2 未満」又は「Robarts histopathology index（RHI）が 3 未満」と定義し、各定義に基づく各評価時点の組織学的寛解率を表 2.7.6.7-25 に示した。

Geboes スコアに基づく組織学的寛解率については、組織学的寛解を達成した被験者が少数であったため、結果の解釈が困難であった。

RHI に基づく 52 週目の組織学的寛解率は、プラセボ群、本剤群及び IV 群でそれぞれ 5.4%、16.0%及び 18.5%であり、本剤群はプラセボ群を上回っていた。また、本剤群と IV 群では同程度であった。

表 2.7.6.7-25　6 週目及び 52 週目における組織学的寛解率（最大の解析対象集団）

	プラセボ N=56	MLN0002 SC108 mg N=106	MLN0002 IV300 mg N=54
組織学的寛解（Geboes スコアが 2 未満）			
6 週目			
N	56	106	54
組織学的寛解（Geboes スコアが 2 未満）［例数（%）］	0	0	0
95%信頼区間（%）			
52 週目			
N	56	106	54
組織学的寛解（Geboes スコアが 2 未満）［例数（%）］	1 (1.8)	0	1 (1.9)
95%信頼区間（%）	(0.0, 9.6)		(0.0, 9.9)
組織学的寛解（RHI が 3 未満）			
6 週目			
N	56	106	54
組織学的寛解（RHI が 3 未満）［例数（%）］	2 (3.6)	8 (7.5)	3 (5.6)
95%信頼区間（%）	(0.4, 12.3)	(3.3, 14.3)	(1.2, 15.4)
52 週目			
N	56	106	54
組織学的寛解（RHI が 3 未満）［例数（%）］	3 (5.4)	17 (16.0)	10 (18.5)
95%信頼区間（%）	(1.1, 14.9)	(9.6, 24.4)	(9.3, 31.4)

Source: MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 11.dd から引用
95%信頼区間は Clopper-Pearson 法により算出した。

② 組織学的に疾患活動性が低い被験者の割合

部位（直腸及び直腸以外）を問わず、各被験者の最も悪いスコアが「Geboes スコアが 3.2 未満」又は「RHI が 5 未満」の場合を「組織学的に疾患活動性が低い」と定義し、6 週目及び 52 週目の各評価時点で、組織学的に疾患活動性が低かった被験者の割合を表 2.7.6.7-26 に示した。

52 週目において、Geboes スコアに基づき組織学的に疾患活動性が低かった被験者の割合は、プラセボ群、本剤群及び IV 群でそれぞれ 7.1%、13.2%及び 11.1%であり、RHI に基づき組織学的に疾患活動性が低かった被験者の割合はそれぞれ 8.9%、17.9%及び 24.1%であった。いずれの定義でも、組織学的に疾患活動性が低かった被験者の割合は、本剤群がプラセボ群を上回っており、本剤群と IV 群では同程度であった。

表 2.7.6.7-26　6 週目及び 52 週目における組織学的に疾患活動性が低かった被験者の割合（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
Geboes スコアが 3.2 未満			
6 週目			
N	56	106	54
Geboes スコアが 3.2 未満の被験者[例数(%)]	2 (3.6)	1 (0.9)	1 (1.9)
95%信頼区間（%）	(0.4, 12.3)	(0.0, 5.1)	(0.0, 9.9)
52 週目			
N	56	106	54
Geboes スコアが 3.2 未満の被験者[例数(%)]	4 (7.1)	14 (13.2)	6 (11.1)
95%信頼区間（%）	(2.0, 17.3)	(7.4, 21.2)	(4.2, 22.6)
RHI が 5 未満			
6 週目			
N	56	106	54
RHI が 5 未満の被験者［例数（%）］	3 (5.4)	8 (7.5)	4 (7.4)
95%信頼区間（%）	(1.1, 14.9)	(3.3, 14.3)	(2.1, 17.9)
52 週目			
N	56	106	54
RHI が 5 未満の被験者［例数（%）］	5 (8.9)	19 (17.9)	13 (24.1)
95%信頼区間（%）	(3.0, 19.6)	(11.2, 26.6)	(13.5, 37.6)

Source: MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 11.ee から引用
95%信頼区間は Clopper-Pearson 法により算出した。

（5）患者報告アウトカムの評価項目

1）重大な潰瘍性大腸炎関連イベント

重大な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と定義した。「最大の解析対象集団」において各イベントが発生した被験者の割合を表 2.7.6.7-27 に示した。また、無作為割付から各イベントまでの期間について、Cox 比例ハザード回帰モデルによる解析を行った。

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、プラセボ群、本剤群及び IV 群でそれぞれ 10.7%、2.8%及び 1.9%であった。無作為化からイベント発生までの期間について、本剤群及びプラセボ群の間で統計学的に有意な差がみられた（p=0.011）。

結腸切除のイベントが発生した被験者はいなかった。

その他の潰瘍性大腸炎関連の処置イベントが発生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 1.8%、8.5%及び 3.7%であった。イベント発生率は本剤群がプラセボ群を上回っていたもののものの、無作為化からイベント発生までの期間について、本剤群とプラセボ群の間で統計学的に有意な差はみられなかった（p=0.212）。

なお、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、上記の結果の解釈には限界がある。

表 2.7.6.7-27　重大な潰瘍性大腸炎関連イベントが発生した被験者の割合
（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
潰瘍性大腸炎関連の入院 (a)			
イベントが発生した被験者［例数（%）］	6 (10.7)	3 (2.8)	1 (1.9)
95%信頼区間	(4.0, 21.9)	(0.6, 8.0)	(0.0, 9.9)
結腸切除 (b)			
イベントが発生した被験者［例数（%）］	0	0	0
95%信頼区間			
その他の潰瘍性大腸炎関連の処置 (c)			
イベントが発生した被験者［例数（%）］	1 (1.8)	9 (8.5)	2 (3.7)
95%信頼区間	(0.0, 9.6)	(4.0, 15.5)	(0.5, 12.7)

Source: MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 11.gg から引用
95%信頼区間は Clopper-Pearson 法により算出した。
(a) 潰瘍性大腸炎関連の入院は manual review により確認した。結腸切除又はその他の潰瘍性大腸炎関連の処置イベントは含まれない。
(b) 結腸切除は、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を特定した。
(c) その他の潰瘍性大腸炎関連の処置は、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（イメージング等）を特定した。

2）IBDQ

「最大の解析対象集団」における各評価時点の IBDQ 総スコア（LOCF）を表 2.7.6.7-28 に示した。

IBDQ 総スコアは、導入期の非盲検下での治験薬投与によって改善した。6 週目における IBDQ 総スコア（標準偏差）は、プラセボ群、本剤群及び IV 群でそれぞれ 172.93（32.214）、176.41（29.248）及び 167.5（38.891）であり、各投与群で同程度であった。

維持期では、プラセボ群の IBDQ 総スコアは徐々に減少（悪化）したが、一方、本剤群及び IV 群では IBDQ 総スコアの増加（改善）がみられた。

52 週目における IBDQ 総スコア（標準偏差）は、プラセボ群、本剤群及び IV 群でそれぞれ 135.16（44.357）、180.65（39.719）及び 170.65（43.096）であり、本剤群のスコアは寛解の指標となる 170 を超え、臨床的に意味のある QOL 改善が示された。

52 週目における IBDQ 総スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値（標準誤差）は、プラセボ群、本剤群及び IV 群でそれぞれ 21.47（5.431）、65.33（3.939）及び 58.60（5.501）であった。

IBDQ の下位スコア（腹部症状、情緒、社会活動及び全身症状）はいずれも IBDQ 総スコアと同様の傾向を示し、本剤群でプラセボ群を上回る改善がみられた。

表 2.7.6.7-28　各評価時点の IBDQ 総スコア（LOCF）（最大の解析対象集団）

評価時点	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	55	105	54
平均値（標準偏差）	113.82 (33.987)	117.15 (32.262)	108.51 (33.449)
6 週目			
N	56	106	54
平均値（標準偏差）	172.93 (32.214)	176.41 (29.248)	170.50 (38.891)
30 週目			
N	56	106	54
平均値（標準偏差）	153.30 (47.863)	179.25 (36.996)	171.11 (39.476)
52 週目			
N	56	106	54
平均値（標準偏差）	135.16 (44.357)	180.65 (39.719)	170.65 (43.096)
52 週目におけるベースラインからの変化量			
N	55	105	54
最小二乗平均値（標準誤差）	21.47 (5.431)	65.33 (3.939)	58.60 (5.501)
最小二乗平均値のプラセボ群との差（標準誤差）		43.87 (6.710)	37.13 (7.729)
p 値		<0.001	<0.001

Source: MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 11.hh から引用
最小二乗平均値及び p 値は、投与群を因子、ベースライン及び 6 週目のスコアを共変量としたモデルを用いた共分散分析により算出した。
(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。

3）EQ-5D

「最大の解析対象集団」における各評価時点の EQ-5D スコア及び EQ-5D VAS スコアをそれぞれ表 2.7.6.7-29 及び表 2.7.6.7-30 に示した。

EQ-5D スコアは、導入期の非盲検下での治験薬投与によって改善した。6 週目における EQ-5D スコア（標準偏差）は、プラセボ群、本剤群及び IV 群でそれぞれ 0.882（0.1152）、0.885（0.1152）及び 0.842（0.1603）であり、各投与群で同程度であった。

維持期では、プラセボ群の EQ-5D スコアは徐々に減少（悪化）したが、一方、本剤群及び IV 群の EQ-5D スコアは 52 週目まで維持された。

52 週目における EQ-5D スコアのベースラインからの変化量の平均値（標準誤差）は、プラセボ群、本剤群及び IV 群でそれぞれ 0.075（0.2060）、0.141（0.2018）及び 0.143（0.1952）であり、本剤群及び IV 群でプラセボ群を上回る改善がみられた。

EQ-5D VAS スコアにおいても、EQ-5D スコアと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。

表 2.7.6.7-29　各評価時点の EQ-5D スコア及びベースラインからの変化量
（最大の解析対象集団）

評価時点	プラセボ N=56 来院時のスコア	プラセボ N=56 ベースラインからの変化量	MLN0002 SC 108 mg N=106 来院時のスコア	MLN0002 SC 108 mg N=106 ベースラインからの変化量	MLN0002 IV 300 mg N=54 来院時のスコア	MLN0002 IV 300 mg N=54 ベースラインからの変化量
ベースライン (a)						
N	55		105		54	
平均値	0.722		0.764		0.744	
（標準偏差）	(0.1752)		(0.1591)		(0.1812)	
6 週目						
N	56	55	106	105	53	53
平均値	0.882	0.162	0.885	0.121	0.842	0.097
（標準偏差）	(0.1152)	(0.1642)	(0.1152)	(0.1795)	(0.1603)	(0.2069)
30 週目						
N	55	54	103	102	48	48
平均値	0.807	0.082	0.893	0.131	0.862	0.118
（標準偏差）	(0.1914)	(0.1849)	(0.1198)	(0.1949)	(0.1376)	(0.2124)
52 週目						
N	36	35	87	86	43	43
平均値	0.815	0.075	0.914	0.141	0.882	0.143
（標準偏差）	(0.1413)	(0.2060)	(0.1315)	(0.2018)	(0.1226)	(0.1952)

Source: MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 11.ii から引用
(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。

表 2.7.6.7-30　各評価時点の EQ-5D VAS スコア及びベースラインからの変化量
（最大の解析対象集団）

評価時点	プラセボ N=56 来院時のスコア	プラセボ N=56 ベースラインからの変化量	MLN0002 SC 108 mg N=106 来院時のスコア	MLN0002 SC 108 mg N=106 ベースラインからの変化量	MLN0002 IV 300 mg N=54 来院時のスコア	MLN0002 IV 300 mg N=54 ベースラインからの変化量
ベースライン (a)						
N	55		105		54	
平均値	48.6		49.0		48.7	
（標準偏差）	(18.49)		(20.45)		(20.85)	
6 週目						
N	56	55	106	105	53	53
平均値	72.9	23.9	76.6	27.8	73.9	24.5
（標準偏差）	(18.02)	(20.03)	(12.78)	(19.19)	(15.65)	(22.78)
30 週目						
N	55	54	103	102	48	48
平均値	64.6	15.3	75.3	26.7	71.1	23.5
（標準偏差）	(23.91)	(22.63)	(18.75)	(23.42)	(19.50)	(23.98)
52 週目						
N	36	35	87	86	43	43
平均値	64.1	12.5	78.5	28.9	75.1	27.6
（標準偏差）	(20.51)	(20.62)	(20.33)	(27.03)	(16.56)	(22.71)

Source: MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 11.ii から引用
(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。

4）WPAI-UC

「最大の解析対象集団」における、各評価時点の WPAI-UC の活動障害率（activity impairment）スコアを表 2.7.6.7-31 に示した。

52 週目における活動障害率スコアのベースラインからの変化量の平均値（標準誤差）は、プラセボ群、本剤群及び IV 群でそれぞれ-13.5（34.98）、-39.5（30.87）及び-39.3（29.79）であり、本剤群及び IV 群でプラセボ群を上回る改善がみられた。

また、WPAI-UC の 4 つの領域〔「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）」〕のすべてで、52 週目に本剤群でプラセボ群を上回る改善がみられた〔MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.2.4.3.1 参照〕。

なお、本剤群と IV 群で改善効果は同程度であった。

表 2.7.6.7-31　各評価時点の WPAI-UC の活動障害率スコア（観測データ）
（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	
	来院時のスコア	ベースラインからの変化量	来院時のスコア	ベースラインからの変化量	来院時のスコア	ベースラインからの変化量
ベースライン (a)						
N	54		105		54	
平均値	55.0		56.6		57.0	
（標準偏差）	(23.13)		(24.68)		(24.70)	
6 週目						
N	56	54	106	105	53	53
平均値	25.5	-29.1	24.7	-31.7	25.3	-31.3
（標準偏差）	(24.49)	(24.21)	(24.31)	(26.18)	(22.92)	(29.42)
30 週目						
N	55	53	103	102	48	48
平均値	30.5	-23.8	20.6	-36.7	20.0	-37.1
（標準偏差）	(29.53)	(28.77)	(25.66)	(30.87)	(21.44)	(31.69)
52 週目						
N	36	34	87	86	43	43
平均値	36.9	-13.5	16.6	-39.5	17.7	-39.3
（標準偏差）	(32.32)	(34.98)	(22.09)	(30.87)	(21.80)	(29.79)

Source: MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table11.jj から引用
(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。

（6）薬物動態の評価項目

46 週目における MLN0002 の血清中トラフ濃度の要約統計量を表 2.7.6.7-32 に示した。

表 2.7.6.7-32　46 週目における MLN0002 の血清中トラフ濃度の要約統計量
（薬物動態データの解析対象集団）

	MLN0002 SC 108 mg N=106	MLN0002 IV 300 mg N=54
46 週目（投与前）		
例数	76	41
平均値（標準偏差）（μg/mL）	35.78 (15.163)	12.04 (6.395)
中央値（μg/mL）	36.40	10.40
最小値、最大値（μg/mL）	6.4, 76.4	1.8, 26.3

Source: MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table11.kk から引用
定量下限を下回った場合は 0 とし、十分に解析ができない場合は欠測として扱った。
例数はトラフ濃度が欠測でない被験者数。

2.7.6.7.2.3 安全性の評価

（1）有害事象の概要

本治験期間中に発現した有害事象の概要を表 2.7.6.7-33 に示した。

「MLN0002 IV 製剤を 1 回以上投与されたすべての被験者（SAF-C）」における有害事象の発現頻度は 62.7%であった。

「導入期に MLN0002 IV 製剤を 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（SAF-I）」における有害事象の発現頻度は 52.1%、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 10.8%であった。SAF-I における重篤な有害事象の発現頻度は 10.2%であり、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なかった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は 5.4%であり、治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象の発現頻度は 3.0%であった。

「安全性データの解析対象集団（SAF）」におけ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 76.8%、65.1%及び 75.9%であり、プラセボ群と IV 群とは同程度であったが、それらに比べ本剤群で低かった。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、プラセボ群、本剤群及び IV 群でそれぞれ 8.9%、4.7%及び 3.7%であり、プラセボ群は、本剤群及び IV 群のほぼ 2 倍であった。重篤な有害事象の発現頻度は約 10%であり、投与群間で大きな違いはみられなかった。重篤な有害事象の大部分は、治験担当医師により治験薬との因果関係が「関係なし」と判定された。死亡例はなかった。

表 2.7.6.7-33　有害事象の概要
（SAF-C：MLN0002 IV 製剤を 1 回以上投与されたすべての被験者）

	SAF-I	SAF			SAF-C
	MLN0002 IV 300 mg N=167	プラセボ N=56	MLN0002 SC 108 mg N=106	MLN0002 IV 300 mg N=54	合計 N=383
すべての有害事象	87 (52.1)	43 (76.8)	69 (65.1)	41 (75.9)	240 (62.7)
治験薬との因果関係					
関連あり	18 (10.8)	10 (17.9)	28 (26.4)	9 (16.7)	65 (17.0)
関連なし	69 (41.3)	33 (58.9)	41 (38.7)	32 (59.3)	175 (45.7)
有害事象の程度					
軽度	46 (27.5)	18 (32.1)	27 (25.5)	17 (31.5)	108 (28.2)
中等度	26 (15.6)	22 (39.3)	36 (34.0)	23 (42.6)	107 (27.9)
高度	15 (9.0)	3 (5.4)	6 (5.7)	1 (1.9)	25 (6.5)
治験薬投与中止に至った有害事象	9 (5.4)	5 (8.9)	5 (4.7)	2 (3.7)	21 (5.5)
重篤な有害事象	17 (10.2)	6 (10.7)	10 (9.4)	7 (13.0)	40 (10.4)
治験薬との因果関係					
関連あり	0	0	1 (0.9)	1 (1.9)	2 (0.5)
関連なし	17 (10.2)	6 (10.7)	9 (8.5)	6 (11.1)	38 (9.9)
治験薬投与中止に至った有害事象	5 (3.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	2 (3.7)	9 (2.3)
死亡	0	0	0	0	0

Source: MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table12.d から引用
数字は例数、( ) 内は%
MedDRA/Jver.21.0
治験薬との因果関係が不明の有害事象は「関連あり」、有害事象の程度が不明の有害事象は高度で集計した。
SAF：維持期に無作為割付され、プラセボ SC 製剤又は本剤を 1 回以上投与された被験者
SAF-I：導入期に MLN0002 IV 製剤を 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
SAF-C：MLN0002 IV 製剤を 1 回以上投与されたすべての被験者（すなわち SAF＋SAF-I）

（2）有害事象

「安全性データの解析対象集団」におけるすべての有害事象の発現頻度を SOC、PT 別に表 2.7.6.7-34 に示した。

発現頻度が高かった SOC（全体で 30%以上）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」の有害事象については、2.7.6.7.2.3（4）3）②に詳述した。

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%：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。

全体で最も発現頻度が高かった有害事象（PT）は潰瘍性大腸炎であった。次いで発現頻度が高かった有害事象（全体で 5%以上）は、上咽頭炎（全体 14.8%：それぞれ 19.6%、10.4%及び 18.5%）、頭痛（全体 6.9%：それぞれ 10.7%、8.5%及び 0%）、貧血（全体 6.0%：それぞれ 3.6%、5.7%及び 9.3%）、上気道感染（全体 6.0%：それぞれ 1.8%、9.4%及び 3.7%）、関節痛（全体 5.1%：それぞれ 1.8%、5.7%及び 7.4%）であった。貧血及び関節痛の発現頻度は、プラセボ群に比べ、本剤群及び IV 群で高かった。また、頭痛等のいくつかの有害事象では、本剤群と IV 群との間で発現頻度に違いがみられたものの、臨床的に意味がある違いではないと考えられた。

表 2.7.6.7-34　有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）

SOC PT	プラセボ N=56	MLN0002 SC 108 mg N=106	MLN0002 IV 300 mg N=54	合計 N=216
すべての有害事象	43 (76.8)	69 (65.1)	41 (75.9)	153 (70.8)
血液およびリンパ系障害	4 (7.1)	11 (10.4)	7 (13.0)	22 (10.2)
鉄欠乏性貧血	1 (1.8)	1 (0.9)	0	2 (0.9)
貧血	2 (3.6)	6 (5.7)	5 (9.3)	13 (6.0)
リンパ球減少症	1 (1.8)	2 (1.9)	1 (1.9)	4 (1.9)
白血球減少症	0	0	2 (3.7)	2 (0.9)
リンパ節症	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
好中球減少症	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
心臓障害	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
頻脈	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
耳および迷路障害	0	2 (1.9)	0	2 (0.9)
耳痛	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
外耳の炎症	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
内分泌障害	2 (3.6)	0	0	2 (0.9)
クッシング様症状	1 (1.8)	0	0	1 (0.5)
甲状腺機能低下症	1 (1.8)	0	0	1 (0.5)
眼障害	3 (5.4)	2 (1.9)	2 (3.7)	7 (3.2)
白内障	0	0	1 (1.9)	1 (0.5)
結膜充血	0	0	1 (1.9)	1 (0.5)
眼痛	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
眼潰瘍	1 (1.8)	0	0	1 (0.5)
眼刺激	1 (1.8)	0	0	1 (0.5)
霧視	0	2 (1.9)	0	2 (0.9)
視力障害	1 (1.8)	0	0	1 (0.5)
胃腸障害	27 (48.2)	29 (27.4)	16 (29.6)	72 (33.3)
肛門周囲痛	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
大腸ポリープ	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
潰瘍性大腸炎	18 (32.1)	15 (14.2)	6 (11.1)	39 (18.1)
根尖肉芽腫	1 (1.8)	0	0	1 (0.5)
歯痛	1 (1.8)	1 (0.9)	0	2 (0.9)
下痢	2 (3.6)	1 (0.9)	0	3 (1.4)
鼓腸	0	1 (0.9)	1 (1.9)	2 (0.9)
腹痛	2 (3.6)	3 (2.8)	2 (3.7)	7 (3.2)
上腹部痛	1 (1.8)	2 (1.9)	0	3 (1.4)
下腹部痛	0	0	1 (1.9)	1 (0.5)
腹部圧痛	1 (1.8)	0	0	1 (0.5)
便秘	0	2 (1.9)	2 (3.7)	4 (1.9)
胃食道逆流性疾患	0	1 (0.9)	2 (3.7)	3 (1.4)
胃アトニー	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
小腸炎	1 (1.8)	0	0	1 (0.5)
急性腹症	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
嚥下障害	0	0	1 (1.9)	1 (0.5)
痔核	2 (3.6)	2 (1.9)	1 (1.9)	5 (2.3)
血栓性痔核	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
鼠径ヘルニア	1 (1.8)	0	0	1 (0.5)
直腸出血	1 (1.8)	1 (0.9)	0	2 (0.9)
肛門出血	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
大腸穿孔	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
嘔吐	2 (3.6)	1 (0.9)	0	3 (1.4)
悪心	0	2 (1.9)	0	2 (0.9)
血便排泄	1 (1.8)	0	1 (1.9)	2 (0.9)
口腔内潰瘍形成	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
臍ヘルニア	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)

表 2.7.6.7-34　有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）（続き）

SOC PT	プラセボ N=56	MLN0002 SC 108 mg N=106	MLN0002 IV 300 mg N=54	合計 N=216
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)
適用部位紅斑	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
無力症	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
疲労	0	0	1 (1.9)	1 (0.5)
倦怠感	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
発熱	0	1 (0.9)	1 (1.9)	2 (0.9)
悪寒	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
インフルエンザ様疾患	2 (3.6)	0	0	2 (0.9)
末梢腫脹	0	2 (1.9)	0	2 (0.9)
治癒不良	1 (1.8)	0	0	1 (0.5)
注射部位反応	0	5 (4.7)	0	5 (2.3)
注射部位発疹	0	2 (1.9)	0	2 (0.9)
注射部位腫脹	0	2 (1.9)	0	2 (0.9)
注射部位内出血	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
注射部位紅斑	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
注射部位血腫	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
注射部位そう痒感	0	0	1 (1.9)	1 (0.5)
末梢性浮腫	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
非心臓性胸痛	0	3 (2.8)	0	3 (1.4)
胸部不快感	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
肝胆道系障害	0	1 (0.9)	2 (3.7)	3 (1.4)
胆石症	0	0	1 (1.9)	1 (0.5)
高ビリルビン血症	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
肝機能異常	0	0	1 (1.9)	1 (0.5)
免疫系障害	0	2 (1.9)	0	2 (0.9)
粉塵アレルギー	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
過敏症	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	20 (35.7)	39 (36.8)	20 (37.0)	79 (36.6)
胃腸炎	1 (1.8)	2 (1.9)	2 (3.7)	5 (2.3)
肛門膿瘍	0	2 (1.9)	0	2 (0.9)
腹膜炎	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
アデノウイルス結膜炎	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
細菌性眼感染	1 (1.8)	0	0	1 (0.5)
カンピロバクター感染	0	0	1 (1.9)	1 (0.5)
歯膿瘍	0	2 (1.9)	0	2 (0.9)
歯肉炎	1 (1.8)	0	0	1 (0.5)
歯周炎	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
歯髄炎	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
耳感染	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
口腔真菌感染	1 (1.8)	0	0	1 (0.5)
外陰腟真菌感染	1 (1.8)	0	0	1 (0.5)
口腔ヘルペス	1 (1.8)	2 (1.9)	0	3 (1.4)
帯状疱疹	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
気道感染	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
インフルエンザ	1 (1.8)	2 (1.9)	1 (1.9)	4 (1.9)
肺炎	1 (1.8)	3 (2.8)	1 (1.9)	5 (2.3)
気管支炎	0	2 (1.9)	2 (3.7)	4 (1.9)
シュードモナス性気管支炎	0	0	1 (1.9)	1 (0.5)
ロタウイルス胃腸炎	1 (1.8)	0	0	1 (0.5)
毛包炎	1 (1.8)	0	0	1 (0.5)
爪囲炎	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
毛巣嚢胞	1 (1.8)	0	0	1 (0.5)
膿疱性皮疹	1 (1.8)	0	0	1 (0.5)

表 2.7.6.7-34　有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）（続き）

SOC PT	プラセボ N=56	MLN0002 SC 108 mg N=106	MLN0002 IV 300 mg N=54	合計 N=216
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)
咽頭炎	1 (1.8)	2 (1.9)	0	3 (1.4)
扁桃炎	1 (1.8)	1 (0.9)	0	2 (0.9)
鼻炎	0	0	1 (1.9)	1 (0.5)
気管炎	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
尿路感染	2 (3.6)	0	4 (7.4)	6 (2.8)
ウイルス感染	1 (1.8)	1 (0.9)	0	2 (0.9)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
ウイルス性消化管感染	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
ウイルス性気道感染	0	0	1 (1.9)	1 (0.5)
ウイルス性上気道感染	1 (1.8)	0	0	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	3 (5.4)	10 (9.4)	3 (5.6)	16 (7.4)
頭蓋脳損傷	0	0	1 (1.9)	1 (0.5)
眼内異物	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
鎖骨骨折	0	0	1 (1.9)	1 (0.5)
足骨折	1 (1.8)	0	0	1 (0.5)
手骨折	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
肩甲骨骨折	0	0	1 (1.9)	1 (0.5)
靭帯捻挫	1 (1.8)	1 (0.9)	0	2 (0.9)
靭帯断裂	0	0	1 (1.9)	1 (0.5)
節足動物咬傷	0	2 (1.9)	0	2 (0.9)
節足動物刺傷	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
転倒	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
交通事故	0	0	1 (1.9)	1 (0.5)
創傷	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
処置後炎症	1 (1.8)	0	0	1 (0.5)
歯牙破折	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
裂傷	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
顔面骨骨折	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
顎の骨折	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
頭蓋底骨折	0	0	1 (1.9)	1 (0.5)
腰椎骨折	0	0	1 (1.9)	1 (0.5)
肋骨骨折	1 (1.8)	1 (0.9)	1 (1.9)	3 (1.4)
臨床検査	2 (3.6)	9 (8.5)	6 (11.1)	17 (7.9)
アミラーゼ増加	0	0	1 (1.9)	1 (0.5)
リパーゼ増加	0	0	1 (1.9)	1 (0.5)
便中カルプロテクチン量増加	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
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)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (3.7)	2 (0.9)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
体重減少	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
血小板数減少	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
ヘモグロビン減少	1 (1.8)	2 (1.9)	0	3 (1.4)
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)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.9)	1 (1.9)	2 (0.9)
リンパ球数減少	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
白血球数減少	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
代謝および栄養障害	1 (1.8)	3 (2.8)	0	4 (1.9)
食欲亢進	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
アルコール不耐性	1 (1.8)	0	0	1 (0.5)
低リン酸血症	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)

表 2.7.6.7-34　有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）（続き）

SOC PT	プラセボ N=56	MLN0002 SC 108 mg N=106	MLN0002 IV 300 mg N=54	合計 N=216
低カリウム血症	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
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)
腸炎性関節炎	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
外骨腫	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
滑液包炎	0	0	1 (1.9)	1 (0.5)
関節痛	1 (1.8)	6 (5.7)	4 (7.4)	11 (5.1)
関節腫脹	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
骨粗鬆症	1 (1.8)	0	0	1 (0.5)
筋肉痛	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
筋肉疲労	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
筋緊張	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
筋力低下	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
背部痛	2 (3.6)	3 (2.8)	1 (1.9)	6 (2.8)
四肢痛	0	2 (1.9)	1 (1.9)	3 (1.4)
頚部痛	0	1 (0.9)	1 (1.9)	2 (0.9)
腱炎	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)
基底細胞癌	0	0	1 (1.9)	1 (0.5)
神経系障害	6 (10.7)	12 (11.3)	3 (5.6)	21 (9.7)
失神	0	0	1 (1.9)	1 (0.5)
頭痛	6 (10.7)	9 (8.5)	0	15 (6.9)
群発頭痛	0	0	1 (1.9)	1 (0.5)
健忘	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
片頭痛	1 (1.8)	0	0	1 (0.5)
手根管症候群	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
浮動性めまい	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
感覚鈍麻	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
錯感覚	0	0	1 (1.9)	1 (0.5)
多発ニューロパチー	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
振戦	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
精神障害	4 (7.1)	2 (1.9)	4 (7.4)	10 (4.6)
不安	2 (3.6)	1 (0.9)	1 (1.9)	4 (1.9)
うつ病	1 (1.8)	0	0	1 (0.5)
大うつ病	0	0	1 (1.9)	1 (0.5)
不眠症	0	1 (0.9)	3 (5.6)	4 (1.9)
パニック発作	1 (1.8)	0	0	1 (0.5)
歯ぎしり	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
腎および尿路障害	3 (5.4)	2 (1.9)	0	5 (2.3)
排尿困難	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
蛋白尿	1 (1.8)	1 (0.9)	0	2 (0.9)
血尿	1 (1.8)	0	0	1 (0.5)
腎仙痛	1 (1.8)	0	0	1 (0.5)
生殖系および乳房障害	1 (1.8)	0	1 (1.9)	2 (0.9)
閉経後出血	0	0	1 (1.9)	1 (0.5)
精巣痛	1 (1.8)	0	0	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (5.4)	11 (10.4)	5 (9.3)	19 (8.8)
慢性気管支炎	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
咳嗽	2 (3.6)	4 (3.8)	2 (3.7)	8 (3.7)
肺サルコイドーシス	0	0	1 (1.9)	1 (0.5)
鼻出血	0	2 (1.9)	0	2 (0.9)
鼻乾燥	1 (1.8)	0	0	1 (0.5)
気胸	0	0	1 (1.9)	1 (0.5)

表 2.7.6.7-34　有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）（続き）

SOC PT	プラセボ N=56	MLN0002 SC 108 mg N=106	MLN0002 IV 300 mg N=54	合計 N=216
急性呼吸不全	0	0	1 (1.9)	1 (0.5)
口腔咽頭痛	0	2 (1.9)	1 (1.9)	3 (1.4)
カタル	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
鼻漏	0	0	1 (1.9)	1 (0.5)
くしゃみ	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
上気道の炎症	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	3 (5.4)	15 (14.2)	8 (14.8)	26 (12.0)
ざ瘡	1 (1.8)	1 (0.9)	0	2 (0.9)
脱毛症	0	2 (1.9)	0	2 (0.9)
汗疹	1 (1.8)	0	0	1 (0.5)
皮膚乾燥	0	0	1 (1.9)	1 (0.5)
皮膚病変	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
湿疹	0	3 (2.8)	0	3 (1.4)
皮膚炎	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
アトピー性皮膚炎	0	0	1 (1.9)	1 (0.5)
皮脂欠乏性湿疹	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
痒疹	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
脂漏性皮膚炎	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
紅斑	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
そう痒症	0	2 (1.9)	1 (1.9)	3 (1.4)
そう痒性皮疹	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
膿疱性乾癬	0	0	1 (1.9)	1 (0.5)
発疹	1 (1.8)	1 (0.9)	3 (5.6)	5 (2.3)
全身性皮疹	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
丘疹性皮疹	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
小水疱性皮疹	0	0	1 (1.9)	1 (0.5)
酒さ	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
皮膚潰瘍	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
蕁麻疹	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
丘疹状蕁麻疹	0	0	1 (1.9)	1 (0.5)
血管障害	0	6 (5.7)	1 (1.9)	7 (3.2)
深部静脈血栓症	0	0	1 (1.9)	1 (0.5)
四肢静脈血栓症	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
潮紅	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
ほてり	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
高血圧	0	3 (2.8)	0	3 (1.4)

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

（3）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」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を SOC、PT 別に表 2.7.6.7-35 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%であり、プラセボ群と IV 群とは同程度であったが、それらに比べ本剤群では高かった。本剤群で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」（10.4%）、「胃腸障害」（7.5%）、「神経系障害」（4.7%）及び「皮膚および皮下組織障害」（3.8%）であった。特に注射部位反応関連事象（プ

ラセボ群、本剤群及びIV群でそれぞれ0%、7.5%及び1.9%）及び潰瘍性大腸炎（それぞれ3.6%、5.7%及び1.9%）はプラセボ群及びIV群に比べて本剤群で発現頻度が高く、これが治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象の発現頻度が本剤群で高かった要因と考えられた。SOCが「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤群及びIV群でそれぞれ10.7%、3.8%及び3.7%であり、本剤群及びIV群に比べ、プラセボ群で高かった。これは、上咽頭炎の発現頻度が、本剤群（0.9%）及びIV群（0%）に比べ、プラセボ群（7.1%）で高かったことが要因と考えられた。

表 2.7.6.7-35　治療薬との因果関係が「関連あり」である有害事象の発現頻度
（安全性データの解析対象集団）

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)
リンパ球減少症	0	0	1 (1.9)	1 (0.5)
眼障害	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
眼痛	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
霧視	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
胃腸障害	3 (5.4)	8 (7.5)	1 (1.9)	12 (5.6)
肛門周囲痛	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
潰瘍性大腸炎	2 (3.6)	6 (5.7)	1 (1.9)	9 (4.2)
下痢	1 (1.8)	0	0	1 (0.5)
悪心	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
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)
適用部位紅斑	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
無力症	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
発熱	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
インフルエンザ様疾患	1 (1.8)	0	0	1 (0.5)
末梢腫脹	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
注射部位反応	0	4 (3.8)	0	4 (1.9)
注射部位発疹	0	2 (1.9)	0	2 (0.9)
注射部位腫脹	0	2 (1.9)	0	2 (0.9)
注射部位内出血	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
注射部位紅斑	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
注射部位そう痒感	0	0	1 (1.9)	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	6 (10.7)	4 (3.8)	2 (3.7)	12 (5.6)
肛門膿瘍	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
耳感染	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
口腔ヘルペス	1 (1.8)	0	0	1 (0.5)
肺炎	1 (1.8)	1 (0.9)	1 (1.9)	3 (1.4)
気管支炎	0	0	1 (1.9)	1 (0.5)
膿疱性皮疹	1 (1.8)	0	0	1 (0.5)
上咽頭炎	4 (7.1)	1 (0.9)	0	5 (2.3)
臨床検査	0	3 (2.8)	2 (3.7)	5 (2.3)
便中カルプロテクチン量増加	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.9)	1 (1.9)	2 (0.9)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (1.9)	1 (0.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
白血球数減少	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)

表 2.7.6.7-35　治療薬との因果関係が「関連あり」である有害事象の発現頻度
（安全性データの解析対象集団）（続き）

SOC PT	プラセボ N=56	MLN0002 SC 108 mg N=106	MLN0002 IV 300 mg N=54	合計 N=216
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (1.9)	0	2 (0.9)
関節痛	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
四肢痛	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
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)
感覚鈍麻	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
精神障害	1 (1.8)	1 (0.9)	0	2 (0.9)
不眠症	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
パニック発作	1 (1.8)	0	0	1 (0.5)
腎および尿路障害	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
蛋白尿	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
咳嗽	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	0	4 (3.8)	1 (1.9)	5 (2.3)
皮膚乾燥	0	0	1 (1.9)	1 (0.5)
湿疹	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
紅斑	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
そう痒症	0	2 (1.9)	0	2 (0.9)
酒さ	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
蕁麻疹	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)

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

（4）死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

1）死亡

本治験における死亡例はなかった。

2）その他の重篤な有害事象

「安全性データの解析対象集団」における重篤な有害事象の発現頻度を SOC、PT 別に表 2.7.6.7-36 に示した。

重篤な有害事象は全体で 23 例（10.6%）にみられた。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。

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）であった。IV 群の 1 例は日本人であった。これら 2 例の詳細を表 2.7.6.7-37 に示した。

表 2.7.6.7-36　重篤な有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）

SOC PT	プラセボ N=56	MLN0002 SC 108 mg N=106	MLN0002 IV 300 mg N=54	合計 N=216
重篤な有害事象	6 (10.7)	10 (9.4)	7 (13.0)	23 (10.6)
血液およびリンパ系障害	1 (1.8)	2 (1.9)	0	3 (1.4)
貧血	1 (1.8)	2 (1.9)	0	3 (1.4)
心臓障害	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
頻脈	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
胃腸障害	5 (8.9)	4 (3.8)	1 (1.9)	10 (4.6)
潰瘍性大腸炎	5 (8.9)	3 (2.8)	1 (1.9)	9 (4.2)
急性腹症	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
大腸穿孔	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
肝胆道系障害	0	0	1 (1.9)	1 (0.5)
胆石症	0	0	1 (1.9)	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	0	3 (2.8)	0	3 (1.4)
肛門膿瘍	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
腹膜炎	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
扁桃炎	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.9)	3 (5.6)	4 (1.9)
頭蓋脳損傷	0	0	1 (1.9)	1 (0.5)
鎖骨骨折	0	0	1 (1.9)	1 (0.5)
肩甲骨骨折	0	0	1 (1.9)	1 (0.5)
靭帯断裂	0	0	1 (1.9)	1 (0.5)
交通事故	0	0	1 (1.9)	1 (0.5)
顔面骨骨折	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
顎の骨折	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
腰椎骨折	0	0	1 (1.9)	1 (0.5)
肋骨骨折	0	0	1 (1.9)	1 (0.5)
臨床検査	1 (1.8)	0	0	1 (0.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.8)	0	0	1 (0.5)
精神障害	0	0	1 (1.9)	1 (0.5)
大うつ病	0	0	1 (1.9)	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	2 (3.7)	2 (0.9)
肺サルコイドーシス	0	0	1 (1.9)	1 (0.5)
気胸	0	0	1 (1.9)	1 (0.5)

Source: MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 12.p から引用
数字は例数、( ) 内は%
MedDRA/J ver. 21.0

表 2.7.6.7-37　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧

被験者識別コード：[redacted]

維持期の投与群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象名（基本語）	発現日（導入期投与開始後●日目）	持続期間（日間）	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	治験薬に関する処置	転帰
MLN0002 SC 108 mg	[redacted]	白人 男性 6[redacted]歳	頭痛	2	2	関連あり	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			関節痛	17	82	関連あり	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			頭痛	17	28	関連あり	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			胃腸炎	86	13	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			貧血	120	試験終了時点で継続中	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	軽快
			潰瘍性大腸炎	120	試験終了時点で継続中	関連あり	高度	重篤	投与中止	軽快
			低カリウム血症	120	試験終了時点で継続中	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	軽快
			多発ニューロパチー	120	37	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			慢性気管支炎	120	37	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			深部静脈血栓症	120	試験終了時点で継続中	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	軽快

既往歴	合併症	併用薬
肋骨及び肩の骨折、胆嚢手術	高血圧、胃食道逆流、前立腺肥大	ランソプラゾール、ベタキソロール塩酸塩、ラミプリル、デュタステリド・タムスロシン塩酸塩配合剤、メサラジン、ヒドロコルチゾン、パラセタモール、エバスチン、リファキシミン

重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解	重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解
他に原因がなく、治験薬との因果関係は関連ありと判断する。	原疾患である潰瘍性大腸炎の関連事象であり、治験薬との因果関係は関連なしと判断する。

重篤な有害事象に関する経過

20[redacted]　本治験参加同意取得。
20[redacted]　MLN0002 の非盲検 IV 投与を開始。
20[redacted]　二重盲検下での治験薬投与を開始。
*投与120日目　潰瘍性大腸炎の悪化（高度）が認められ、同日に入院。
*投与142日目　退院
*投与145日目　治験薬の最終投与を受けたが、潰瘍性大腸炎の悪化により早期中止した。当該事象は生命を脅かすと判断され、長期入院となった。メトロニダゾール、ブデソニド、enteral、nolpasa、helicidine、prednisone、dicynone、erymasa、smofkabiven、アルブミン、plasmatyle、塩化カリウムによる治療を実施。
*投与147日目　治験終了により盲検解除：被験薬は 2 週間に 1 回投与の MLN0002 SC 製剤 108 mg 及び 8 週間に 1 回投与のプラセボ IV 製剤であったことが判明。
*投与160日目　追跡調査報告時点で、当該事象から軽快していた。
本症例に関するこれ以降の更新情報はないと思われる。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.7-37　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

被験者識別コード：[redacted]

維持期の投与群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象名（基本語）	発現日（導入期投与開始後●日目）	持続期間（日間）	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	治験薬に関する処置	転帰
MLN0002 IV 300 mg	[redacted]	アジア人 男性 6[redacted]歳	上咽頭炎	66	11	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
			潰瘍性大腸炎	68	19	関連あり	中等度	重篤	投与中止	回復
			貧血	71	29	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
			白内障	78	試験終了時点で継続中	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	未回復
			肝機能異常	85	29	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復

既往歴	合併症	併用薬
気胸、潰瘍性大腸炎の急性増悪	高血圧、2 型糖尿病、不眠症、花粉症	酪酸菌、メサラジン、フェキソフェナジン塩酸塩、アザチオプリン、タムスロシン塩酸塩、トリアゾラム、シタグリプチンリン酸塩水和物、ミチグリニドカルシウム、ニフェジピン、ボグリボース（2）、ラベプラゾールナトリウム、アズレンスルホン酸ナトリウム、レボフロキサシン、ツロブテロール、ジクロフェナクナトリウム、エピナスチン塩酸塩、ドンペリドン、ラベプラゾールナトリウム、プレドニゾロン、塩酸リドカイン、硫酸バリウム（2）、オリーブ油、グリセリン／hyetellose、グリセリン、セフトリアキソンナトリウム、グルカゴン、インジゴカルミン

重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解	重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解
他に原因がなく、治験薬との因果関係は関連ありと判断する。	入手している情報では、MLN0002 の投与と潰瘍性大腸炎の悪化との因果関係を確認することはできない。潰瘍性大腸炎の悪化の既往の関連事象と考えられる。

表 2.7.6.7-37　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

重篤な有害事象に関する経過
20[redacted] 本治験への参加同意取得。
20[redacted] MLN0002 の IV 投与を開始。
20[redacted] 二重盲検下での治験薬投与を開始。
*投与57日目 治験薬の投与を中止。
*投与68日目 治験薬投与開始から 67 日目、潰瘍性大腸炎の悪化（中等度）が認められた。
*投与71日目 潰瘍性大腸炎の悪化のため入院。臨床検査の結果は、C-反応性蛋白 10.96 mg/dL 及びヘモグロビン 10.8 g/dL であった。S 状結腸鏡検査から、深掘れ潰瘍はなく、下行結腸にかけての浮腫性粘膜に自然出血があることが判明。Mayo スコアは 3。同日、中等度、非重篤な貧血を認めた。
*投与71日目 EPBE（腸検査）では直腸及び下行結腸周辺にハウストラの消失を認め、さらに鉛管様腸管がみられた。腸管には毛羽立ちが認められた。疾患活動性は直腸よりも S 状結腸で高かった。FESIN（含糖酸化鉄）静注及びツベルクリンを投与。
*投与78日目 青黛（中国生薬）の投与開始。
日付不明 臨床検査の結果は、ヘモグロビン 10.5 g/dL、C-反応性蛋白 0.33 mg/dL。排便回数は 1 回であった。ヘモグロビン値が正常値に戻ったため、FESIN（含糖酸化鉄）の投与を一時的に中止。
*投与85日目 ヘモグロビン 10.7 g/dL、C-反応性蛋白 0.51 mg/dL
*投与86日目 潰瘍性大腸炎の悪化から回復して退院。
*投与99日目 非重篤な貧血から回復した。
*投与351日目 治験終了により盲検解除：被験薬は 8 週間に 1 回投与の MLN0002 IV 製剤 300 mg 及び 2 週間に 1 回投与のプラセボ SC 製剤であったことが判明。

Source:MLN0002SC-3027CSR (5.3.5.1-1）Table 15.3.3.1 から引用。

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

事象名：MedDRA/Jver.21.0

*新薬承認情報提供時に置き換え

3）他の重要な有害事象

① 治験薬の投与中止に至った有害事象

「安全性データの解析対象集団」における治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度を SOC、PT 別に表 2.7.6.7-38 に示した。

治験薬の投与中止に至った有害事象は全体で 12 例（5.6%）にみられた。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。

表 2.7.6.7-38　治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）

SOC PT	プラセボ N=56	MLN0002 SC 108 mg N=106	MLN0002 IV 300 mg N=54	合計 N=216
治験薬の投与中止に至った有害事象	5 (8.9)	5 (4.7)	2 (3.7)	12 (5.6)
胃腸障害	5 (8.9)	4 (3.8)	1 (1.9)	10 (4.6)
潰瘍性大腸炎	5 (8.9)	4 (3.8)	1 (1.9)	10 (4.6)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (1.9)	1 (0.5)
頭蓋脳損傷	0	0	1 (1.9)	1 (0.5)
鎖骨骨折	0	0	1 (1.9)	1 (0.5)
肩甲骨骨折	0	0	1 (1.9)	1 (0.5)
交通事故	0	0	1 (1.9)	1 (0.5)
肋骨骨折	0	0	1 (1.9)	1 (0.5)
臨床検査	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)

Source: MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 12.q から引用
数字は例数、( ) 内は%
MedDRA/J ver. 21.0

② 特に注目すべき有害事象

i） 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〔MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 9.f 参照〕。

「安全性データの解析対象集団」における感染症関連事象を HLT 別に表 2.7.6.7-39 に示した。

感染症関連事象の発現頻度は全体で 36.6%であり、投与群別ではプラセボ群、本剤群及び IV 群それぞれ 35.7%、36.8%及び 37.0%で、各投与群で同程度であった。

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（HLT）は「上気道感染」（全体 24.1%：それぞれ 28.6%、21.7%及び 24.1%）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。次いで発現頻度が高かった有害事象（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」（2.3%）及び「歯牙および口腔内軟部組織感染」（2.3%）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全体で 5.6%（12 例）であり、投与群別の内訳は、プラセボ群 10.7%（6 例：上咽頭炎 4 例、口腔ヘルペス 1 例、膿疱性皮疹 1 例及び肺炎 1 例）、本剤群 3.8%（4 例：肛門膿瘍 1 例、上咽頭炎 1 例、肺炎 1 例及び耳感染 1 例）及び IV 群 3.7%（2 例：気管支炎 1 例及び肺炎 1 例）であった。

感染症関連事象のうち、重篤な有害事象の発現頻度は全体で 1.4%（3 例）であった。3 例はいずれも本剤群であり、内訳は肛門膿瘍、腹膜炎及び扁桃炎が各 1 例で、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係が「関連なし」と判断された。

感染症関連事象のうち、治験薬の投与中に至った有害事象はみられなかった。

表 2.7.6.7-39　感染症関連事象（HLT 別）（安全性データの解析対象集団）

HLT	プラセボ N=56	MLN0002 SC 108 mg N=106	MLN0002 IV 300 mg N=54	合計 N=216
感染症関連事象	20 (35.7)	39 (36.8)	20 (37.0)	79 (36.6)
上気道感染	16 (28.6)	23 (21.7)	13 (24.1)	52 (24.1)
下気道および肺感染	1 (1.8)	5 (4.7)	3 (5.6)	9 (4.2)
腹部および消化管感染	1 (1.8)	5 (4.7)	2 (3.7)	8 (3.7)
尿路感染	2 (3.6)	0	4 (7.4)	6 (2.8)
歯牙および口腔内軟部組織感染	1 (1.8)	4 (3.8)	0	5 (2.3)
ウイルス感染 NEC	2 (3.6)	2 (1.9)	1 (1.9)	5 (2.3)
ヘルペスウイルス感染	1 (1.8)	3 (2.8)	0	4 (1.9)
インフルエンザウイルス感染	1 (1.8)	2 (1.9)	1 (1.9)	4 (1.9)
真菌感染 NEC	2 (3.6)	0	0	2 (0.9)
皮膚組織および軟部組織感染	2 (3.6)	1 (0.9)	0	3 (1.4)
アデノウイルス感染	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
細菌感染 NEC	1 (1.8)	0	0	1 (0.5)
カンピロバクター感染	0	0	1 (1.9)	1 (0.5)
耳部感染	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
感染 NEC	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
シュードモナス菌感染	0	0	1 (1.9)	1 (0.5)
ロタウイルス感染	1 (1.8)	0	0	1 (0.5)

Source：MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 12.g から引用
数字は例数、( ) 内は%
MedDRA/J ver. 21.0

ii） 過敏症（注射部位反応及び infusion reaction 関連事象含む）

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〔MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 9.f 参照〕。

「安全性データの解析対象集団」における過敏症関連事象を SOC 及び PT 別に表 2.7.6.7-40 に示した。

過敏症関連事象の発現頻度は全体で 11.6%であった。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。過敏症関連事象で治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。また、アナフィラキシー又は高度のアレルギー反応はみられなかった。

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%）でみられたが、プラセボ群及び IV 群ではみられなかった。

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、プラセボ群 1.8%（1 例：膿疱性皮疹 1 例）、本剤群 5.7%（6 例：末梢性浮腫 1 例、注射部位発疹 2 例、湿疹 1 例、紅斑 1 例、そう痒症 2 例、蕁麻疹 1 例）であり、IV 群ではみられなかった。

表 2.7.6.7-40　過敏症関連事象（安全性データの解析対象集団）

SOC PT	プラセボ N=56	MLN0002 SC 108 mg N=106	MLN0002 IV 300 mg N=54	合計 N=216
過敏症関連事象	2 (3.6)	16 (15.1)	7 (13.0)	25 (11.6)
胃腸障害	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
口腔内潰瘍形成	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	5 (4.7)	0	5 (2.3)
末梢腫脹	0	2 (1.9)	0	2 (0.9)
注射部位発疹	0	2 (1.9)	0	2 (0.9)
末梢性浮腫	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
免疫系障害	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
過敏症	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	1 (1.8)	0	0	1 (0.5)
膿疱性皮疹	1 (1.8)	0	0	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (0.9)	1 (1.9)	2 (0.9)
急性呼吸不全	0	0	1 (1.9)	1 (0.5)
くしゃみ	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.8)	10 (9.4)	7 (13.0)	18 (8.3)
湿疹	0	3 (2.8)	0	3 (1.4)
皮膚炎	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
アトピー性皮膚炎	0	0	1 (1.9)	1 (0.5)
痒疹	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
紅斑	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
そう痒症	0	2 (1.9)	1 (1.9)	3 (1.4)
そう痒性皮疹	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
発疹	1 (1.8)	1 (0.9)	3 (5.6)	5 (2.3)
全身性皮疹	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
小水疱性皮疹	0	0	1 (1.9)	1 (0.5)
蕁麻疹	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
丘疹状蕁麻疹	0	0	1 (1.9)	1 (0.5)
血管障害	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
潮紅	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)

Source：MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 12.i から引用
数字は例数、( ) 内は%
MedDRA/J ver. 21.0

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〔MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 9.f 参照〕。

「安全性データの解析対象集団」における注射部位反応関連事象を PT 別に表 2.7.6.7-41 に示した。

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。投与群別では、本剤群 10.4%（11 例）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。

本剤群の 11 例では計 61 件の注射部位関連事象がみられ、そのうち 59 件は軽度、2 件は中等度（注射部位発疹 1 件及び注射部位反応 1 件）であった。注射部位反応関連事象のほとんどは、治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止又は変更に至った有害事象はなかった。注射部位関連事象は持続期間が 1～4 日間のものがほとんどであり、転帰はすべて回復であった。

表 2.7.6.7-41　注射部位反応関連事象（安全性データの解析対象集団）

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

Source：MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 12.j から引用
数字は例数、( ) 内は%
MedDRA/J ver. 21.0
(a) 1 被験者で発現した SC 投与部位の紅斑 2 件及びそう痒症 2 件（いずれも当初は infusion reaction 関連事象とみなされていた）が含まれる

c. Infusion reaction 関連事象

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〕。

定義①に基づく Infusion reaction 関連事象を PT 別に表 2.7.6.7-42 に示した。

定義①に基づく Infusion reaction 関連事象は、本剤群 1 例（紅斑及びそう痒症）でみられ、プラセボ群及び IV 群ではみられなかった。本剤群 1 例でみられた有害事象 2 件は、いずれも程度は軽度、非重篤であり、治験薬投与レジメンは変更不要と判断された。なお、現時点では、これらの事象は SC 投与による注射部位反応関連事象とみなされている。

表 2.7.6.7-42　治験担当医師の判定に基づく Infusion reaction 関連事象
（安全性データの解析対象集団）

PT	プラセボ N=56	MLN0002 SC 108 mg N=106	MLN0002 IV 300 mg N=54	合計 N=216
Infusion reaction 関連事象	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
紅斑	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
そう痒症	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)

Source：MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 12.k から引用
数字は例数、( ) 内は%
MedDRA/J ver. 21.0

定義②に基づく infusion reaction 関連事象を SOC、PT 別に表 2.7.6.7-43 に示した。

定義②に基づく infusion reaction 関連事象の発現頻度は全体で 6.9%であった。投与群別では、プラセボ群、本剤群及び IV 群それぞれ 1.8%、8.5%及び 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、白血球数減少、関節痛、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加がみられたが、発現頻度はいずれも 1%未満であった。

表 2.7.6.7-43　治験薬注入後 1 日以内に発現した有害事象（安全性データの解析対象集団）

SOC PT	プラセボ N=56	MLN0002 SC 108 mg N=106	MLN0002 IV 300 mg N=54	合計 N=216
Infusion reaction 関連事象	1 (1.8)	9 (8.5)	5 (9.3)	15 (6.9)
血液およびリンパ系障害	0	0	2 (3.7)	2 (0.9)
白血球減少症	0	0	1 (1.9)	1 (0.5)
リンパ球減少症	0	0	1 (1.9)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.8)	3 (2.8)	1 (1.9)	5 (2.3)
インフルエンザ様疾患	1 (1.8)	0	0	1 (0.5)
注射部位反応	0	2 (1.9)	0	2 (0.9)
注射部位そう痒感	0	0	1 (1.9)	1 (0.5)
注射部位発疹	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	1 (1.8)	0	0	1 (0.5)
口腔ヘルペス	1 (1.8)	0	0	1 (0.5)
上咽頭炎	1 (1.8)	0	0	1 (0.5)
臨床検査	0	2 (1.9)	2 (3.7)	4 (1.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.9)	1 (1.9)	2 (0.9)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (1.9)	1 (0.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
白血球数減少	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
関節痛	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
神経系障害	0	3 (2.8)	0	3 (1.4)
頭痛	0	3 (2.8)	0	3 (1.4)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
紅斑	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
そう痒症	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)

Source：MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 12.l から引用
数字は例数、( ) 内は%
MedDRA/J ver. 21.0

iii） 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〔MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 9.f 参照〕。

「安全性データの解析対象集団」における悪性腫瘍関連事象は、IV 群 1 例（基底細胞癌）でみられ、プラセボ群及び本剤群ではみられなかった。

IV 群 1 例でみられた基底細胞癌は、本治験の 56 日目に右眼下に認められた。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。181 日目（有害事象の発現から 126 日後）に転帰は回復と判断され、治験薬の投与は継続された。

iv） 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〔MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 9.f 参照〕。

「安全性データの解析対象集団」における肝障害関連事象は全体で 6 例、投与群別では本剤群 2 例及び IV 群 4 例にみられた。そのうち本剤群の 1 例では、治験薬の投与中止に至るアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加がみられた。本剤群 1 例（0.9%）及び IV 群 1 例（1.9%）で肝酵素の増加が認められ、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。

表 2.7.6.7-44　肝障害関連事象（安全性データの解析対象集団）

SOC PT	プラセボ N=56	MLN0002 SC 108 mg N=106	MLN0002 IV 300 mg N=54	合計 N=216
肝障害関連事象	0	2 (1.9)	4 (7.4)	6 (2.8)
肝胆道系障害	0	1 (0.9)	1 (1.9)	2 (0.9)
高ビリルビン血症	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
肝機能異常	0	0	1 (1.9)	1 (0.5)
臨床検査	0	1 (0.9)	3 (5.6)	4 (1.9)
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)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (3.7)	2 (0.9)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)

Source：MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 12.n から引用
数字は例数、( ) 内は%
MedDRA/J ver. 21.0

v） 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〔MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 9.f 参照〕。

本治験では PML 関連事象はみられなかった。

③ 妊娠

本治験に参加した被験者のパートナーの妊娠例はなかった。

「安全性データの解析対象集団」の本剤群 1 例で、妊娠が報告された。当該被験者は、維持期開始 6 週後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、その後妊娠検査で陽性が確認されたため、本治験を中止した。当該被験者は、38 週 4 日で女児を正常出産した。その後、新生児黄疸及び股関節形成不全の疑いの診断が報告されたが、臨床経過及び転帰の詳細は不明である。

（5）臨床検査値

「安全性データの解析対象集団」において、血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査のいずれの項目も、ベースラインからの変化量の平均値について投与群間で臨床的に問題となる差はみられなかった〔MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.3.4.1.3.1、Table 15.3.4.1.4.1 及び Table 15.3.4.1.5.1 参照〕。

「安全性データの解析対象集団」における、あらかじめ規定した基準（MAV Criteria）に合致する臨床検査値異常の発現頻度を表 2.7.6.7-45 に示した。

MAV Criteria に合致する臨床検査値異常を認めた被験者は少数であった。本剤群で最も多くみられた臨床検査値異常であるヘモグロビン低値の発現頻度は、プラセボ群、本剤群及び IV 群でそれぞれ 8.9%、13.2%及び 7.4%であり、MLN0002 投与による一定の傾向はみられなかった。全体的に異常所見は投与群にかかわらず認められ、臨床的に問題となるような傾向はみられなかった。

表 2.7.6.7-45　臨床検査異常の発現頻度（安全性データの解析対象集団）

	プラセボ N=56	MLN0002 SC 108 mg N=106	MLN0002 IV 300 mg N=54
赤血球 <0.8×LLN	2 (3.6)	4 (3.8)	2 (3.7)
ヘモグロビン <0.8×LLN	5 (8.9)	14 (13.2)	4 (7.4)
ヘマトクリット <0.8×LLN	3 (5.4)	6 (5.7)	4 (7.4)
白血球 >1.5×ULN	3 (5.4)	6 (5.7)	3 (5.6)
血小板 >600×10^3/μL	4 (7.1)	9 (8.5)	1 (1.9)
ALT >3×ULN	0	1 (0.9)	3 (5.6)
AST >3×ULN	0	1 (0.9)	2 (3.7)
ビリルビン >2.0 mg/dL	0	2 (1.9)	0
アルカリホスファターゼ >3×ULN	0	1 (0.9)	1 (1.9)
GGT >3×ULN	1 (1.8)	2 (1.9)	5 (9.3)
グルコース ≥20 mmol/L	0	0	1 (1.9)
リン <0.52 mmol/L	1 (1.8)	0	0
クレアチンキナーゼ >5×ULN	3 (5.4)	6 (5.7)	3 (5.6)
ナトリウム <130 mEq/L	1 (1.8)	0	0
ナトリウム >150 mEq/L	0	0	1 (1.9)
カリウム <3.0 mEq/L	1 (1.8)	0	0
カリウム >6.0 mEq/L	0	4 (3.8)	1 (1.9)

Source：MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 12.s から引用
数字は例数、( ) 内は%
投与期間中に MAV Criteria に合致する異常が 1 回以上みられた被験者を集計した。

（6）バイタルサイン、身体所見、心電図及び安全性に関連する他の観察項目

1）バイタルサイン

「安全性データの解析対象集団」において、バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数、体温及び体重）のいずれ項目も、ベースラインからの変化量の平均値について臨床的に問題となる所見はみられなかった〔MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 15.3.4.2.2 参照〕。

「安全性データの解析対象集団」において、MAV Criteria に合致するバイタルサインの異常値の発現頻度を解析した。治験期間中にみられたバイタルサインの異常値は、収縮期血圧 180 mmHg 以上（本剤群 1 例）、拡張期血圧 50 mmHg 未満（本剤群 1 例）、心拍数 50 拍/分未満（プラセボ群 2 例、本剤群 5 例及び IV 群 1 例）及び体温 37.7 度超（IV 群 1 例）であった。いずれの異常所見も一時的なもので、投与群にかかわらず認められており、安全性に関するシグナル又は懸念はみられなかった。

2）身体所見

身体所見の変化がみられた場合は有害事象として記録した。その他、臨床的に問題となるベースラインからの身体所見の変化を示した被験者はみられなかった。

3）心電図

臨床的に問題となる心電図の異常を示した被験者はみられなかった。

4）PML チェックリスト及び RAMP アルゴリズム

PML チェックリスト及び RAMP アルゴリズムの結果を表 2.7.6.7-46 に示した。

PML 自覚症状チェックリストで 1 回以上陽性となった被験者は 16 例であった。そのうち PML 他覚所見チェックリストで 1 回以上陽性となった被験者は IV 群の 1 例のみであり、持続性のしびれ又は感覚喪失がみられた（両下肢の刺痛、並びに感応性及び疼痛の増大）。当該被験者は RAMP アルゴリズムに従い、神経内科医による評価及び MRI 検査を受け、PML 独立判定委員会に照会された結果、PML の可能性は除外された。また、当該被験者以外に 3 例が臨床的判断により RAMP アルゴリズムに則らない手順で PML 独立判定委員会に照会されたが、いずれも PML の可能性は除外された。

表 2.7.6.7-46　PML チェックリスト及び RAMP アルゴリズムの結果

	導入期（SAF-I）	維持期（SAF）		
	MLN0002 IV 300 mg N=167	プラセボ N=56	MLN0002 SC 108 mg N=106	MLN0002 IV 300 mg N=54
RAMP 所見				
自覚症状チェックリスト陽性	3 (2)	0	8 (8)	3 (6)
他覚所見チェックリスト陽性	0	0	0	1 (2)
RAMP アルゴリズムの結果				
神経内科医への照会	0	0	0	1 (2)
MRI 検査施行	0	0	0	1 (2)
独立判定委員会での検討	0	0	0	1 (2)
腰椎穿刺施行	0	0	0	0
ポリメラーゼ連鎖反応分析法による脳脊髄液中 JCV DNA 検査施行	0	0	0	0
ポリメラーゼ連鎖反応分析法による脳脊髄液中 JCV DNA 検出	0	0	0	0
独立判定委員会による PML の診断	0	0	0	0

Source：MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 12.o から引用
数字は例数、( ) 内は%
SAF（安全性データの解析対象集団）：維持期に無作為割付され、プラセボ SC 製剤又は本剤を 1 回以上投与された被験者
SAF-I：導入期に MLN0002 IV 製剤を 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

5）免疫原性

「安全性データの解析対象集団」における AVA 及び中和抗体の発現状況を表 2.7.6.7-47 に示した。

AVA 陽性率は、プラセボ群、本剤群及び IV 群でそれぞれ 30.4%（17 例）、5.7%（6 例）及び 5.6%（3 例）であった。本剤群と IV 群では、AVA 陽性率は同程度であり、免疫原性の結果は全体的に類似していた。

プラセボ群では、AVA 陽性率が高かった。プラセボ群の AVA 陽性の 17 例中 14 例が持続性陽性であり、12 例が中和抗体陽性であった。

本剤群では、AVA 陽性の 6 例中 4 例が持続性陽性であり、3 例が中和抗体陽性であった。

IV 群では、AVA 陽性の 3 例すべてが持続性陽性かつ中和抗体陽性であった。

表 2.7.6.7-47　AVA 及び中和抗体の発現状況（安全性データの解析対象集団）

	プラセボ群 N＝56	MLN0002 SC 108 mg N=106	MLN0002 IV 300 mg N=54
AVA 陰性例数	39 (69.6)	100 (94.3)	51 (94.4)
AVA 陽性例数	17 (30.4)	6 (5.7)	3 (5.6)
一過性陽性 (a)	3 (5.4)	2 (1.9)	0
持続性陽性 (b)	14 (25.0)	4 (3.8)	3 (5.6)
中和抗体陽性例数	12 (21.4)	3 (2.8)	3 (5.6)

Source：MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 12.u から引用
数字は例数、( ) 内は%
(a) 1 時点のみで AVA 陽性
(b) 2 時点以上で AVA 陽性

AVA の発現状況と infusion reaction 関連事象、注射部位反応関連事象又は過敏症関連事象との間で関連は認められなかった。

infusion reaction 関連事象は IV 群でみられなかった。

注射部位反応関連事象は本剤群 11 例でみられ、そのうち AVA 陰性は 10 例、AVA 陽性は 1 例（一過性陽性）であった。AVA 持続性陽性及び中和抗体陽性はみられなかった。

過敏症関連事象は、プラセボ群、本剤群及び IV 群それぞれ 2 例、16 例及び 7 例にみられ、これらの被験者はすべて AVA 陰性であった。

6）長期追跡調査

本治験を完了又は早期中止後、SC-3030 試験に組み入れられなかった被験者に対し、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。

長期追跡調査の対象に該当した 95 例中 74 例が調査を完了した。調査結果を表 2.7.6.7-48 に示した。

表 2.7.6.7-48　治験薬最終投与 6 ヵ月後の電話による長期追跡調査の結果

	本治験を完了又は早期中止後、 SC-3030 試験に組み入れられなかった被験者 N=95
治験薬最終投与 6 ヵ月後の長期追跡調査実施例数	74
入院を要する感染症	0
女性被験者の妊娠	1 (1)
女性パートナーの妊娠	0
癌／dysplasia の診断	1 (1)
大腸の dysplasia	1 (1)
大腸の癌	0
リンパ腫	0
その他の癌	0
分類不能	0
大腸切除又は小腸切除	4 (5)
大腸切除	4 (5)
小腸切除	0
PML の診断	0

Source：MLN0002SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Table 12.bb から引用
数字は例数、( ) 内は%

2.7.6.7.3 結論

本治験の結果から、中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者に対して、本剤の維持療法は有効であり忍容性は良好であることが示された。本剤の有効性は、MLN0002 IV 製剤の維持療法と同程度であった。また、注射部位反応関連事象を除く安全性及び免疫原性のプロファイルについても、本剤と MLN0002 IV 製剤で類似していた。

2.7.6.8 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）

潰瘍性大腸炎又はクローン病患者を対象に実施した先行試験（MLN0002SC-3027 試験、以下、SC-3027 試験、又は MLN0002SC-3031 試験、以下、SC-3031 試験）において、維持期（52 週目）を完了した被験者（52 週目完了例）、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に中止した被験者（維持期治療失敗例）、及び導入期 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被験者（14 週目改善例）を対象に、MLN0002 SC 製剤（以下、本剤）を 1 週ごと又は 2 週ごとに長期投与したときの安全性及び有効性を非盲検下で検討した（2019 年 8 月時点で継続中）。

2.7.6.8.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.8-1 に示した。また、1 週ごと（QW）投与及び 2 週ごと（Q2W）投与の試験スケジュールそれぞれ表 2.7.6.8-2 及び表 2.7.6.8-3 に示した。

表 2.7.6.8-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の表題	A Phase 3b Open-Label Study to Determine the Long-term Safety and Efficacy of Vedolizumab Subcutaneous in Subjects With Ulcerative Colitis and Crohn's Disease (Vedolizumab SC Long-Term Open-Label Extension Study)
治験の目的	〔主目的〕 ・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収集する。 〔副目的〕 ・潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者に本剤を長期投与したときの特に注目すべき有害事象（PML 等の日和見感染を含む重篤な感染症、肝障害、悪性腫瘍、注射部位反応又は全身性反応及び過敏症の関連事象）についてデータを収集する。 ・潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者に本剤を長期投与したときの改善及び寛解の維持についてデータを収集する。 ・潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者に本剤を長期投与したときの患者報告アウトカムについてデータを収集する。 ・潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者に本剤を長期投与したときの仕事の生産性及び活動障害（WPAI-UC 又は WPAI-CD）についてデータを収集する。 ・潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者に本剤を長期投与したときの潰瘍性大腸炎又はクローン病関連の重大なイベント（入院、手術又は処置）発現までの期間についてデータを収集する。 〔探索的目的〕 ・本剤を長期投与したときのステロイド投与量の減少についてデータを収集する。 ・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免疫原性についてデータを収集する。 ・本剤投与後の MLN0002 の血清中濃度についてデータを収集する。 ・本剤を長期投与したときの、有効性低下に関連する炎症性バイオマーカーについてデータを収集する。
治験の種類	第 3b 相

表 2.7.6.8-1　試験方法の概要（続き）

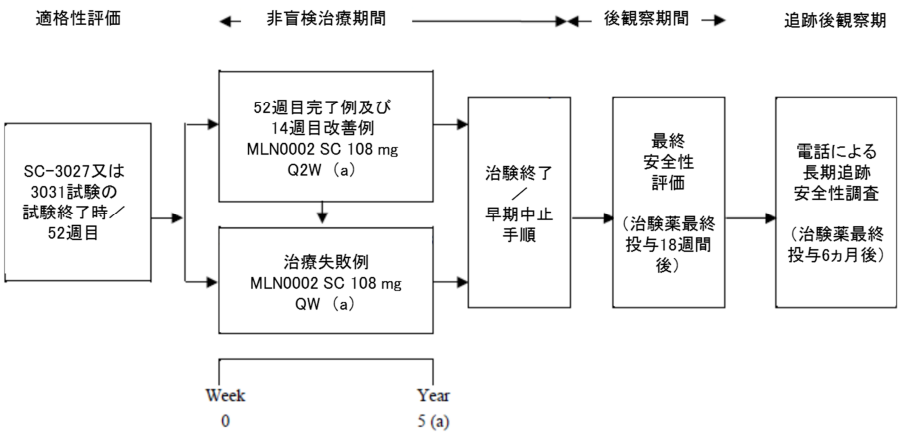
項　　目	内　　容
治験デザイン	多施設共同、非盲検 本治験は先行試験である SC-3027 試験又は SC-3031 試験から継続した被験者を対象とした、非盲検長期投与試験である。 本治験では、潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者における長期安全性及び有効性データを収集し、安全性に関する重要な臨床イベント及び特に注目すべき有害事象、並びに有効性に関する情報（寛解・改善の維持、QOL、各種の健康関連アウトカム）を得る。 本治験では潰瘍性大腸炎患者を対象とした SC-3027 試験及びクローン病患者を対象とした SC-3031 試験で得られる安全性データを補完することを目的として、本剤投与の長期安全性データを収集した。 本治験では、以下に従い組み入れられたすべての被験者に本剤 108 mg を投与した。 · 先行試験の 52 週目完了例である潰瘍性大腸炎患者又はクローン病患者には Q2W 投与 · 先行試験の維持期治療失敗例である潰瘍性大腸炎患者又はクローン病患者には QW 投与 · 先行試験の 14 週目改善例である潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者には Q2W 投与 本治験での治験薬の最終投与から 18 週間後に最終安全性評価を行い、6 ヵ月後に追跡調査を実施する。 以下に治験デザインの概略図を示した。  ※以下の手順は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（データカットオフ日）までの中間解析時点では未実施。 (a)　AI デバイス付きの PFS（PFS+AI）に切り替える。PFS+AI に切り替えた被験者は、試験終了又は治験依頼者からの指示がない限りは、上記に示す手順に従って試験を継続した。 ＜日本のみ＞本治験に 16 週間以上参加しているすべての被験者は、PFS による投与から NSD（PFS+NSD）又は AI（PFS+AI）デバイス付き PFS への切替えを選択できることとした。デバイス切替えを選択した被験者について潰瘍性大腸炎及びクローン病で層別した後、PFS+NSD 群又は PFS+AI 群のいずれかに 1 : 1 の比で無作為割付する。デバイス切替え後は、残りの長期投与試験期間中は試験スケジュール（表 2.7.6.8-2 及び表 2.7.6.8-3）に従って試験を継続する。デバイス切替えから 8 週間後に、追加の薬物動態検体を採取する。PFS+NSD と PFS+AI の間で切替えることは許容されないが、PFS+NSD 又は PFS+AI の使用により安全性に関する懸念、自己投与能力の欠如又はその他の問題が生じた場合には PFS による投与に戻してもよい。

表 2.7.6.8-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象	1. 対象：潰瘍性大腸炎又はクローン病患者 2. 選択基準 以下の基準に基づいて被験者の適格性を判定した。 (1) 治験の内容を理解し、それを遵守する能力があると治験担当医師が判断した者。 (2) 治験手順が行われる前に、同意・説明文書及びその他の必要な個人情報の使用許諾に、被験者、又は該当する場合に被験者の代諾者による署名及び日付記入ができる者。 (3) 先行する SC-3027 試験又は SC-3031 試験に参加しており、治験薬に対して忍容性が良好と治験担当医師が判断した者。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）のため中止していること。 (4) 先行する SC-3027 試験又は SC-3031 試験に参加しており、治験薬に対して忍容性が良好と治験担当医師が判断した者。先行試験の 6 週目に改善が認められず、維持期の投与群に割り付けられなかったが、3 回目の非盲検下での MLN0002 投与後 14 週目に改善が認められた被験者は適格とする。 (5) 妊娠する可能性のある女性パートナーを持つ、避妊治療を受けていない男性の場合、同意取得時から治験期間を通して、最終投与後 18 週まで、適切な避妊の実施に同意する者。 (6) 避妊治療を受けていない男性パートナーを持つ、妊娠する可能性のある女性の場合、同意取得時から治験期間を通して、最終投与後 18 週まで、日常的に適切な避妊の実施に同意する者。 (7) 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癌検査の最新結果が得られていること。 注：本治験に登録された被験者は、治験期間を通して各地のガイドラインに従いサーベイランス大腸内視鏡検査を受けることが推奨される。 (8) 8 年間を超えて広範な大腸炎又は汎大腸炎に罹患している者、あるいは 12 年間を超えて左側大腸炎に罹患している者は、SC-3027 試験又は SC-3031 試験の初回スクリーニング来院の前 12 ヵ月以内に、サーベイランス大腸内視鏡検査が実施されたことが文書に記録されていること。 (9) 以下の用量での治療薬の併用を認める。ただし、先行する二重盲検試験期間を通じて一定の用量で使用していた場合とする。 ○ 経口 5-ASA 製剤 ○ 経口ステロイド（prednisone 又は同等のステロイドを 30 mg/日以下、ブデソニドを 9 mg/日以下） ○ プロバイオティクス（Culturelle、Saccharomyces boulardii 等） ○ 慢性下痢の管理のための止瀉薬（ロペラミド、diphenoxylate with atropine 等） ○ IBD 治療のための抗生物質（シプロフロキサシン、メトロニダゾール等） ○ アザチオプリン又は 6-メルカプトプリン、ただし先行する SC-3027 試験又は SC-3031 試験中に使用していた場合 ○ メトトレキサート、ただし先行する SC-3031 試験中に使用していた場合 3. 除外基準 以下の条件のいずれかに抵触する者は対象から除外した。 (1) SC-3027 試験又は SC-3031 試験に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、又は本長期投与試験中に必要になると予想される者。 (2) 既承認薬又は治験下にある抗インテグリン抗体（ナタリズマブ、efalizumab、etrolizumab、AMG-181 等）、又は抗 MAdCAM-1 抗体、あるいはリツキシマブの投与を受けたことがある者。 (3) MLN0002 製剤のいずれかの添加物に過敏症の既往がある者。 (4) 本剤投与前 30 日以内に生ワクチン接種を受けた者。 (5) 先行試験に参加中又は参加後に、慢性又は重度の感染症を発症したか、何らかの循環器、肺、肝、腎、消化器、泌尿生殖器、血液、凝固、免疫、内分泌／代謝疾患、神経系、腫瘍系又はその他の内科的疾患を新規に発症したか、既存疾患が不安定又はコントロール不良となり、治験担当医師により治験結果に影響を与える又は当該被験者の安全性に危険を及ぼし得ると判断された者。

表 2.7.6.8-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象（続き）	(6) 治験薬に関連する有害事象により SC-3027 試験又は SC-3031 試験を中止した者。 (7) 治験薬の自己投与を拒否する、若しくは自己投与を行うことができない、又は治験薬の投与を行う介護者（法的に成人と認められる者と定義）がいない者。 (8) 以下を除く悪性腫瘍の既往を有する者。(a)適切に治療された限局性皮膚基底細胞癌、(b)適切に治療され登録前 1 年以上再発が認められなかった皮膚の扁平上皮癌、(c)適切に治療され登録前 3 年以上再発が認められなかった子宮頚部上皮内癌の既往。悪性腫瘍の既往（根治的療法完了後から、再発なく 10 年を超えている等）がある者は、当該悪性腫瘍及び受けた療法の性質に基づき検討し、登録前に被験者ごとに治験依頼者と協議する。 (9) 脳卒中、多発性硬化症、脳腫瘍又は脱髄疾患、神経変性疾患等の重大な神経学的障害の既往を有する者。 (10) 治験薬投与前に、PML 自覚症状チェックリストで自覚症状があった者。 (11) 治験薬投与前に、以下のいずれかの臨床検査値異常が認められた者。 ○ ヘモグロビン値　8 g/dL 未満 ○ 白血球数　3×10^9/L 未満 ○ リンパ球数　0.5×10^9/L 未満 ○ 血小板数　100×10^9/L 未満又は 1200×10^9/L 超 ○ ALT 又は AST　基準値上限の 3 倍超 ○ ALP　基準値上限の 3 倍超 ○ 血清クレアチニン　基準値上限の 2 倍超 (12) 登録前 1 年以内に薬物乱用（何らかの不法な薬物の使用と定義）又はアルコール乱用の既往がある者。 (13) 精神医学的な問題があり、治験担当医師により治験手順の遵守を妨げるおそれがあると判断された者。 (14) 治験スケジュールに従ったすべての来院を実施できない、又は治験手順を遵守できない者又は介護者。 (15) 妊娠中又は授乳中の女性、又は、本治験参加前、本治験期間中又は治験参加終了後 18 週間以内に妊娠する意思がある女性、又はその期間中に卵子を提供する意思がある女性。 (16) 本治験期間中又は治験終了後 18 週間以内に、精子を提供する意思がある男性。 (17) 治験実施医療機関の従業員、その家族、すなわち本治験の実施に関わる治験実施医療機関の従業員と依存した関係にある（例：夫婦、親、子供、兄弟姉妹）、若しくはその強制の下に同意するおそれのある者。
計画被験者数	合計約 692 例（被験者数の正式な算出は行わず、SC-3027 試験又は SC-3031 試験の維持期に無作為化される潰瘍性大腸炎患者 169 例及びクローン病患者 348 例、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る潰瘍性大腸炎患者約 73 例及びクローン病患者約 102 例が本治験に組み入れられると推定した。）
投与方法・投与量及び投与期間	先行試験における 52 週目完了例及び 14 週目改善例には本剤 108 mg を Q2W 投与し、維持期治療失敗例には本剤 108 mg を QW 投与した。また、本治験において本剤 108 mg を Q2W 投与中に、疾患が悪化した又は救済治療が必要となり治療失敗に至った被験者においては投与間隔を QW に短縮し投与量を増量した。 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、被験者が治験薬投与を早期中止、又は治験依頼者が治験を終了しない限り、最長 5 年とした。
評価項目及び評価基準	〔主要評価項目〕 ・本剤の長期投与中に発現した、曝露人年あたりの有害事象及び重篤な有害事象の発現頻度。 〔副次評価項目〕 ・本剤の長期投与中に発現した、曝露人年あたりの特に注目すべき有害事象の発現頻度。 ・本剤を長期投与したときの潰瘍性大腸炎患者における部分 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 1 ポイント以上減少又は 1 以下」とした）及びクローン病患者における HBI（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）に基づく改善率。

表 2.7.6.8-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
評価項目及び評価基準（続き）	・本剤を長期投与したときの潰瘍性大腸炎患者における部分 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）及びクローン病患者における HBI（寛解の定義は、「HBI スコアが 4 以下」とした）に基づく寛解率。 〔リソース活用及び患者報告アウトカム〕 ・IBDQ 合計スコア及び各サブスコア、EQ-5D の utility スコア及び VAS スコアのベースライン（0 週目）からの変化量。 ・WPAI-UC 及び WPAI-CD スコアのベースライン（0 週目）からの変化量。 ・重大な潰瘍性大腸炎及びクローン病関連イベント（入院、手術又は処置）発現までの期間。 〔探索的評価項目〕 ・本剤の長期投与中にステロイド使用量が減少した被験者の割合。 ・治験期間中の AVA 陽性率及び中和抗体陽性率。 ・AVA 陽性被験者における寛解率及び改善率。 ・AVA 陽性被験者における注射部位反応関連事象又は過敏症関連事象の発現頻度。 ・血清中トラフ濃度。 ・本剤を長期投与したときの有効性低下に関連する炎症性バイオマーカー。
解析方法	1. 解析対象集団 本治験における解析対象集団及びその定義は以下のとおりとした。 ・ 最大の解析対象集団（FAS） 「本治験に組み入れられたすべての潰瘍性大腸炎患者（FAS-UC）及び本治験に組み入れられたすべてのクローン病患者（FAS-CD）」と定義した。 FAS-UC については、先行試験の終了状況により次の 3 つに群別して解析した。 ① SC-3027 試験で維持期に無作為割付され、かつ 6 週目から 52 週目の間に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（維持期治療失敗例）。 ② SC-3027 試験で維持期に無作為割付され 52 週目まで治療を終了した被験者（52 週目完了例）。 ③ SC-3027 試験で 6 週目に改善を認めず 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）。 ・ 安全性データの解析対象集団 「本治験中に治験薬を 1 回以上投与された被験者」と定義した。 ・ 薬物動態データの解析対象集団 「本治験中に治験薬を 1 回以上投与され、かつ薬物動態の評価が可能な血液検体が得られた被験者」と定義した。 2. 中間解析 本治験は実施中であり、本中間報告における有効性の解析には、先行試験（SC-3027 試験又は SC-3031 試験）から本治験に移行した被験者の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（データカットオフ日）までに得られたデータを用いたが、本中間解析時点で SC-3031 試験は試験継続中であるためクローン病患者については 14 週目改善例の有効性データのみを用いた。 安全性の解析には SC-3031 試験から移行したすべての被験者の安全性データを用いた。 3. 有効性 「最大の解析対象集団（FAS）」を対象に有効性の解析を行った。ただし、解析時のベースラインは、潰瘍性大腸炎患者の先行試験における 52 週目完了例並びに 14 週目改善例については SC-3027 試験のベースライン、維持期治療失敗例については本治験の 0 週目、またクローン病患者の先行試験における 14 週目改善例については SC-3031 試験のベースラインとした。部分 Mayo スコア（潰瘍性大腸炎患者）又は HBI スコア（クローン病患者）の解析には、95%信頼区間を含む要約統計量を用いた。部分 Mayo スコア及び HBI スコアの各評価時点におけるベースラインからの変化量を算出し、その平均値の推移を図に示した。各評価時点での寛解率及び改善率を示した。

表 2.7.6.8-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法 （続き）	4. 患者報告アウトカム評価項目 IBDQ、EQ-5D 及び WPAI-UC/WPAI-CD スコアについて要約統計量により解析した。各評価時点での IBDQ、EQ-5D、WPAI-UC 及び WPAI-CD スコアのベースラインからの変化量及び 95%信頼区間を算出した。 重大な IBD 関連イベント（入院、手術又は処置）発生までの期間を解析し、95%信頼区間を算出した。 5. 薬物動態 本中間解析では、薬物動態の解析は行わなかった。 6. 免疫原性 本中間解析では、薬物動態の解析は行わなかった。 7. 安全性 「安全性データの解析対象集団」を対象に、有害事象の発現頻度及び程度、PML チェックリスト、バイタルサイン、臨床検査及び心電図に基づき、安全性を評価した。要約統計量を算出した。また、潰瘍性大腸炎患者（潰瘍性大腸炎患者全体、本剤群及び IV 群）及びクローン病患者別、さらに併用薬別の部分集団解析を行った。 (1)　有害事象 治験薬の投与開始日から最終投与 18 週間後までに発現したすべての有害事象（因果関係の有無は問わない）、特に注目すべき有害事象（PML 等の日和見感染を含む重症な感染症、肝障害、悪性腫瘍、及び注射部位反応若しくは全身反応及び過敏症反応の関連事象）及び重篤な有害事象を MedDRA/J ver.21.0 で読み替え、SOC 及び PT で要約し、全体、有害事象の程度及び治験薬との因果関係別に発現頻度を集計した。また、治験薬との因果関係が「関係あり」である有害事象も全体及び有害事象の程度別に要約した。曝露人年あたりの発現頻度を示す。 有害事象の治験薬との因果関係については次のように分類・定義した。 <u>関連あり</u> 時間的な相関関係（投与中止後の経過を含む）がある、又は原疾患、合併症、併用薬、併用処置等の他要因も推定されるが、治験薬による少なくとも合理的な可能性があり、因果関係を否定できない有害事象 <u>関連なし</u> 時間的な相関関係がない、又は原疾患、合併症、併用薬、併用処置等の他要因によると十分に考えられる有害事象 (2)　臨床検査値、バイタルサイン 臨床検査値及びバイタルサインについては、ベースラインからの変化量について要約した。臨床検査値及びバイタルサインに著しい異常値が認められる症例を一覧に示した。 8. デバイス切替え時の評価 デバイス切替えに伴う有効性及び安全性の解析は、それぞれ 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（FAS_S-UC）及び日本人クローン病患者（FAS_S-CD）を対象とした。また、デバイス切替えに伴う安全性の解析は、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（SAS_S-UC）及び日本人クローン病患者（SAS_S-CD）を対象とした。なお、安全性の解析における有害事象の読み替えには MedDRA/J ver.22.0 を用いた。
代表施設名 及び施設数	日本を含む世界各国の 164 施設で実施（継続中）
治験期間	試験開始日：2016 年 4 月 15 日（最初の被験者の同意取得日） データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（継続中） 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

表 2.7.6.8-2　試験スケジュール（QW 投与）

治験手順	適格性評価 (b)	投与期間 Week (±3 days) (a)													
		Wk 0 来院時 (c)	Wk 1 来院時	Wk 2 (d)	Wk 3 (d)	Wk 4 来院時	Wk 5, 6, 7 (d)	Wk 8 来院時	Wk 9 ～15 (d)	Wk 16 来院時 (e)	Wk 16 以降は電話問診 (d)	Wk 16 以降 8 週ごとに来院 (e)	規定外来院 (a, e, f)	最終来院／早期中止来院時 (g)	最終安全性追跡調査来院時 (h)
同意取得	X														
人口統計学的データ	P														
喫煙歴	P														
既往歴 (i)	P														
前治療	P														
潰瘍性大腸炎／クローン病の既往歴	P														
診察 (j)	P	X	X			X		X		X		X	X	X	X
バイタルサイン、体重 (k)		X	X			X		X		X		X	X	X	X
PML チェックリスト (l)	P	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X
PML ウォレットカード		X													X
患者日誌の指導		X													
患者日誌の確認			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
併用薬 (m)	P	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
併用療法 (m)		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
WPAI-UC/WPAI-CD (n)	P											Wk 24 (n)			
PRO (IBDQ, EQ-5D) (n)	P											Wk 24 (n)			
心電図	P												X	X	
有害事象／重篤な有害事象の評価 (o)		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
被験者による疾患活動性評価 (p)		X	X			X		X		X		X	X		
治験薬投与 (q)		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
血液生化学検査	P		X			X		X		X		X	X	X	X
血液学的検査	P		X			X		X		X		X	X	X	X

表 2.7.6.8-2　試験スケジュール（QW 投与）（続き）

治験手順	適格性評価 (b)	投与期間 Week (±3 days) (a)													
		Wk 0 来院時 (c)	Wk 1 来院時	Wk 2 (d)	Wk 3 (d)	Wk 4 来院時	Wk 5, 6, 7 (d)	Wk 8 来院時	Wk 9 ～15 (d)	Wk 16 来院時 (e)	Wk 16 以降は電話問診 (d)	Wk 16 以降 8 週ごとに来院 (e)	規定外来院 (a, e, f)	最終来院／早期中止来院時 (g)	最終安全性追跡調査来院時 (h)
血液凝固検査	P												X	X	
尿検査	P												X	X	
妊娠検査 (r)	X (s)	X				X		X		X	X	X	X	X	X
卵胞刺激ホルモン	P														
CRP (t)	P											X (t)			
便中カルプロテクチン (t)	P											X (t)			
AVA (u)		X (u)								X		X (u)	X	X	X
薬物動態 (v)		X (v)								X		X (v)	X	X	X
便検体 (w)												X (t)	X (w)		

適格性評価欄の「P」は先行試験からデータを入手することを示す。

(a) 治験実施医療機関で PFS+AI が使用可能になった時点で、規定又は規定外来院時のいずれかにおいて、被験者（日本人被験者以外）は PFS+AI に切り替える。必要に応じて自己投与トレーニングのために来院日を追加してもよい。

(b) 本長期投与試験への適格性評価は、先行試験（SC-3027 試験又は SC-3031 試験）の早期中止／52 週目来院時、又は 14 週目改善例については適切な来院時に行う。適格と判定された被験者から、本治験参加に対する同意を取得する。0 週目の設定は治験実施計画書 6.1 項に従う。

(c) 最初の 2 回の投与は来院時に行う。すべての被験者について、来院は 0、1、4 及び 8 週目とし、以降は 8 週ごととする。

(d) 毎週治験実施医療機関以外で治験薬を投与する前に電話による問診を行う。

(e) （日本のみ）16 週目以降の規定又は規定外来院時のいずれかにおいて、被験者は PFS+NSD 又は PFS+AI に切り替えることができる。必要に応じて自己投与トレーニングのために来院日（切替え 1 週間後など）を追加してもよい。

(f) 疾患悪化又は重篤な有害事象のために規定外来院した被験者は、規定外来院時の評価をすべて実施する。

(g) 本剤の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、本非盲検長期投与試験での初回投与から最長 5 年間とする。

(h) 本剤の最終投与から 18 週間後に最終安全性評価を行う。

(i) 女性の場合、妊娠する可能性がある女性に該当するかの再確認を含む。

(j) 本治験の 0 週目の来院日が先行試験の早期中止／52 週目の来院日と異なる場合は 0 週目に診察を行う。その後の診察は 1、4、8 及び 16 週目、以降 8 週ごとに行う。本治験での治験薬投与開始後に認めた臨床的に問題となる所見は有害事象として記録する。

(k) バイタルサインは、治験薬投与日の投与前にも治験実施医療機関にて測定する。身長は先行試験の測定結果を用いてよい。

(l) PML チェックリストは、規定来院時に投与する場合は被験者に直接確認する。治験実施医療機関以外で投与する場合は、電話により PML 自覚症状チェックリストを確認する。

(m) 併用薬及び併用療法のモニタリングは登録時に開始する。先行試験終了時に使用しており、本治験登録時にも継続して使用している併用薬はすべて本治験の症例報告書に記録する。

(n) WPAI-UC/WPAI-CD 及び患者報告アウトカム（IBDQ、EQ-5D）は、24 週目及びそれ以降は治験実施期間中 24 週ごとに実施する。
(o) 有害事象の収集は同意取得後に開始し、最終安全性評価来院日まで継続する。重篤な有害事象はすべて組入れ時から最終安全性評価来院日まで継続して収集する。
(p) 本治験における疾患活動性は、潰瘍性大腸炎患者については部分 Mayo スコア、クローン病患者については HBI スコアを用いて評価し、来院時に記録する。
(q) 本治験における初回投与（0 週目）は、先行試験を完了／早期中止した被験者については、先行試験における治験薬の最終投与から 4 週間以内に行う。先行試験の 14 週目改善例については、先行試験の 14 週目の前後 7 日以内の投与を 0 週目とする。16 週目から QW 投与を継続する。
(r) 妊娠する可能性のある女性は全員、早期中止／最終安全性評価時に血清妊娠検査を実施する。また、来院時の各治験薬投与前及び在宅投与時は月に 1 回投与前に必ず尿妊娠検査を実施する。
(s) 先行試験の 14 週目改善例については、適格性評価時に血清妊娠検査を行う。
(t) CRP 及び便中カルプロテクチンは（先行試験の早期中止／52 週目以降）24 週ごとに治験薬の投与前に測定する。SC-3027 試験から移行した被験者については、適格性評価時に CRP 測定用の検体を採取する。
(u) AVA 評価用検体は、16 週ごとに治験薬の投与前 30 分以内に採取する。Q2W 投与レジメンで治療失敗し QW 投与レジメンに切り替えた被験者は、QW 投与レジメンの初回投与前に採取し、以降は 16 週ごとに投与前 30 以内に採取する。
(v) 薬物動態測定用の検体は、16 週ごとに治験薬の投与前 30 分以内に採取する。Q2W 投与レジメンで治療失敗し QW 投与レジメンに切り替えた被験者は、QW 投与レジメンの初回投与前に採取し、以降は 16 週ごとに投与前 30 分以内に採取する。（日本のみ）PFS+NSD 又は PFS+AI に切り替えた被験者については、切替えから 8 週後の投与前 30 分以内に追加の薬物動態測定用の検体を採取する。
(w) 培養、寄生虫卵検査及び *C difficile* 検査用の便検体は、疾患悪化又は疾患活動性亢進等が見られた時点で適宜採取する。

表 2.7.6.8-3　試験スケジュール（Q2W 投与）

治験手順	適格性評価 (b)	治療期間 Week (±3 days) (a)											
		Wk 0 来院時 (c)	Wk 2 来院時	Wk 4 来院時	Wk 6 (d)	Wk 8 来院時	Wk 10, 12, 14 (d)	Wk 16 来院時 (e)	Wk 16 以降電話問診 (d)	Wk 16 以降 8 週ごと来院 (e)	規定外来院 (a) (e) (f)	最終来院／早期中止来院 (g)	最終安全性追跡調査来院 (h)
同意取得	X												
人口統計学的データ	P												
喫煙歴	P												
既往歴 (i)	P												
前治療	P												
潰瘍性大腸炎／クローン病の既往歴	P												
診察 (j)	P	X	X	X		X		X		X	X	X	X
バイタルサイン、体重 (k)		X	X	X		X		X		X	X	X	X
PML チェックリスト (l)	P	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PML ウォレットカード		X											X
患者日誌の指導		X											
患者日誌の確認			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
併用薬 (m)	P	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
併用療法 (m)		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
WPAI-UC/WPAI-CD (n)	P									Wk 24 (l)			
PRO (IBDQ, EQ-5D) (n)	P									Wk 24 (l)			
心電図	P										X	X	
有害事象／重篤な有害事象の評価 (o)		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
被験者による疾患活動性評価 (p)		X	X	X		X		X		X	X		
治験薬投与 (q)		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
血液生化学検査	P		X	X		X		X		X	X	X	X
血液学的検査	P		X	X		X		X		X	X	X	X

表 2.7.6.8-3　試験スケジュール（Q2W 投与）（続き）

治験手順	適格性評価 (b)	治療期間 Week (±3 days) (a)											
		Wk 0 来院時 (c)	Wk 2 来院時	Wk 4 来院時	Wk 6 (d)	Wk 8 来院時	Wk 10, 12, 14 (d)	Wk 16 来院時 (e)	Wk 16以降電話問診 (d)	Wk 16以降8週ごと来院 (e)	規定外来院 (a) (e) (f)	最終来院／早期中止来院 (g)	最終安全性追跡調査来院 (h)
血液凝固検査	P										X	X	
尿検査	P										X	X	
妊娠検査 (r)	X (s)	X		X		X		X	X	X	X	X	X
卵胞刺激ホルモン	P												
CRP (t)	P									X (t)			
便中カルプロテクチン (t)	P									X (t)			
AVA (u)		X (u)						X (u)		X (u)	X	X	X
薬物動態 (v)		X (v)						X (v)		X (v)	X	X	X
便検体採取 (w)										X (t)	X (w)		

適格性評価欄の「P」は先行試験からデータを入手することを示す。

(a) 被験者は（日本人は含まない）、治験実施医療機関で PFS+AI が使用できるようになればいずれかの規定又は規定外の来院時に PFS+AI による投与に切替える。必要に応じて自己投与トレーニングのために別の来院日を設けてもよい。

(b) 本長期投与試験に対する適格性評価は、先行試験（SC-3027 試験又は SC-3031 試験）の早期中止／52 週目来院時に、又は 14 週目改善例についてはその来院時に行う。適格であると思われる場合には、本治験に対する同意取得を行う。0 週目の設定は治験実施計画書の 6.1 項に従う。

(c) 最初の 2 回は来院して投与する。来院日は、0、2、4、8 週目及びそれ以降は 8 週ごととする。

(d) 2 週間ごと治験実施医療機関以外で治験薬を投与する前に電話による問診を行う。

(e) （日本のみ）16 週目以降の規定又は規定外来院時のいずれかにおいて、被験者は PFS+NSD 又は PFS+AI に切り替えることができる。必要に応じて自己投与トレーニングのために別の来院日（切替え 2 週間後など）を設けてもよい。

(f) 疾患悪化又は重篤な有害事象のために規定外来院した被験者は、規定外来院時の評価をすべて実施する。

(g) 本剤の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、本非盲検長期投与試験での初回投与から最長 5 年間とする。

(h) 本剤の最終投与から 18 週間後に最終安全性評価を行う。

(i) 女性の場合、妊娠する可能性がある女性に該当するかの再確認を含む。

(j) 本治験 0 週目の来院日が先行試験での早期中止／52 週目の来院日と異なる場合は 0 週目に診察を行う。その後は、2、4、8 及び 16 週目、以降 8 週ごとに行う。本治験での治験薬初回投与後に認めた臨床的に問題となる所見は、すべて有害事象として記録する。

(k) バイタルサインは、来院時の投与前にも測定する。身長は先行試験での測定結果を用いてもよい。

(l) PML チェックリストは、規定来院時の投与時に被験者に直接確認する。治験実施医療機関以外で投与する場合は、電話により PML 自覚症状チェックリストを確認する。

(m) 併用薬及び併用療法のモニタリングは組入れ時より開始する。先行試験終了時点で使用しており、本治験組入れ時にも使用を継続している併用薬はすべて本治験の症例報告書に記載する。

(n) WPAI-UC/WPAI-CD 及び PRO（IBDQ、EQ-5D）は、24 週目及びそれ以降は治験実施期間中 24 週ごとに実施する。

(o) 有害事象の収集は同意取得後から開始し、最終安全性評価来院まで継続する。重篤な有害事象の収集は組入れ時から開始し、最終安全性評価来院日まで継続する。

(p) 本治験における疾患活動性は、来院時に潰瘍性大腸炎患者については部分 Mayo スコア、クローン病患者については HBI スコアにより評価して記録する。
(q) 本治験での初回投与（0 週目）は、先行試験を完了／早期中止した被験者については、その先行試験での最終投与から 4 週間以内に行う。先行試験の 14 週目改善例については、先行試験の 14 週目の前後 7 日以内の投与を 0 週目とする。16 週目以降は QW 投与を継続する。
(r) 妊娠する可能性のある女性は全員、早期中止／最終安全性評価来院時に血清妊娠検査を行う。また、来院時は治験薬投与前に毎回、在宅投与時は月に 1 回投与前に必ず尿妊娠検査を行う。
(s) 先行試験の 14 週目改善例については、適格性評価時に血清妊娠検査を行う。
(t) CRP 及び便中カルプロテクチンは、（先行試験の早期中止／52 週目以降）24 週ごとに治験薬の投与前に測定する。SC-3027 試験から移行した被験者については、適格性評価時に CRP 測定用の検体を採取する。
(u) AVA 評価用検体は、16 週ごとの投与前 30 分以内に採取する。
(v) 薬物動態測定用の検体は、16 週ごとの投与前 30 分以内に採取する。（日本のみ）PFS+NSD 又は PFS+AI に切り替えた被験者については、切替えから 8 週後の投与前 30 分以内に追加の検体を採取する。
(w) 培養、寄生虫卵検査及び *C difficile* 検査用の便検体は、疾患悪化又は疾患活動性亢進等が見られた時点で適宜採取する。

2.7.6.8.2 試験成績

2.7.6.8.2.1 被験者の構成及びデータの取扱い

（1）被験者の内訳とその取扱い

本治験に組み入れられた被験者は、先行試験である SC-3027 試験（潰瘍性大腸炎患者）又は SC-3031 試験（クローン病患者）から移行した被験者である。

潰瘍性大腸炎患者においては、先行試験の終了状況により 52 週目完了例、維持期治療失敗例及び 14 週目改善例ごとに有効性評価の結果を示した。クローン病患者においては、SC-3031 試験は中間解析時点で盲検下であるため、有効性評価の結果は 14 週目改善例についてのみ示し、安全性評価結果は SC-3031 試験のすべての被験者について示した。

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）から移行した被験者はそれぞれ 287 例及び 311 例であった。

「組み入れられたすべての潰瘍性大腸炎患者（FAS-UC）」の被験者内訳及び安全性データの解析対象集団（SAF-UC）の被験者数を SC-3027 試験の投与群別に表 2.7.6.8-4 に示し、試験終了状況別の解析対象集団を表 2.7.6.8-5 及び表 2.7.6.8-6 に示した。

潰瘍性大腸炎患者 287 例のうち、SC-3027 試験における 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、本治験の治験薬投与を早期に中止した被験者は全体で 66 例であった。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%（39/66 例）であった。有害事象による投与中止の割合は 12.1%（8/66 例）であった。

表 2.7.6.8-4　SC-3027 試験における投与群別の被験者内訳及び解析対象集団（FAS-UC）
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの中間解析

	先行試験 SC-3027 試験の投与群				
	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)
安全性データの解析対象集団（SAF-UC） (c)	107 (100.0)	51 (98.1)	88 (98.9)	39 (100.0)	285 (99.3)

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
治験薬の投与中止理由の内訳における%は、治験薬の投与を中止した被験者数の合計を分母に算出。
(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。
(c) 治験薬を 1 回以上投与された被験者（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点）。

表 2.7.6.8-5　SC-3027 試験の 52 週目完了例及び維持期治療失敗例における解析対象集団
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの中間解析

	先行試験 SC-3027 試験の投与群			
	プラセボ	MLN0002 SC 108 mg	MLN0002 IV 300 mg	合計
SC-3027 試験 52 週目完了例 (a)				
例数	20	68	35	123
安全性データの解析対象集団 (b)	19 (95.0)	67 (98.5)	35 (100.0)	121 (98.4)
最大の解析対象集団 (c)	20 (100.0)	68 (100.0)	35 (100.0)	123 (100.0)
SC-3027 試験 維持期治療失敗例 (d)				
例数	32	21	4	57
安全性データの解析対象集団 (b)	32 (100.0)	21 (100.0)	4 (100.0)	57 (100.0)
最大の解析対象集団 (c)	32 (100.0)	21 (100.0)	4 (100.0)	57 (100.0)

Source：MLN0002SC-3030 Interim CSR (5.3.5.2-1) Table 11.c から引用
(a) 無作為化され 52 週目まで試験を完了した被験者（SC-3027 試験の 0 週目をベースラインとする）。
(b) 治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者
(c) 組み入れられたすべての被験者。
(d) 無作為化されて 6 週目から 52 週目の間に治験薬の投与を中止し、本治験の組入れ基準を満たした被験者（本治験の 0 週目をベースラインとする）

表 2.7.6.8-6　SC-3027 試験 14 週目改善例における解析対象集団
（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの中間解析）

	14 週目改善例 (a) N=107
安全性データの解析対象集団 (b)	107 (100.0)
最大の解析対象集団 (c)	107 (100.0)

Source：MLN0002SC-3030 Interim CSR (5.3.5.2-1) Table 11.d から引用
(a) 無作為化されず、14 週目に改善を認めた被験者（SC-3027 試験の 0 週目をベースラインとする）。
(b) 治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。
(c) 組み入れられたすべての被験者。

「組み入れられたすべてのクローン病患者（FAS-CD）」の被験者内訳及び安全性データの解析対象集団（SAF-CD）の被験者数を SC-3031 試験の投与群別に表 2.7.6.8-7 に示した。

クローン病患者 311 例のうち、SC-3031 試験における 14 週目改善例は 97 例で、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（無作為化例）は 214 例であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（データカットオフ日）時点で、本治験の治験薬投与を早期に中止した被験者は全体で 70 例であった。投与中止の理由で最も多かったのは有効性の欠如で、その割合は 67.1%（47/70 例）であった。有害事象による投与中止の割合は 8.6%（6/70 例）であった。

表 2.7.6.8-7　SC-3031 試験における投与群別の被験者内訳及び解析対象集団（FAS-CD）
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの中間解析

	先行試験 SC-3031 試験の投与群		
	14 週目改善例 N=97	無作為化例 （プラセボ／ MLN0002 SC） N=214	合計 N=311
SC-3030 試験の治験薬投与を完了	0	0	0
SC-3030 試験の治験薬投与を継続中	69 (71.1)	172 (80.4)	241 (77.5)
SC-3030 試験の治験薬投与を中止	28 (28.9)	42 (19.6)	70 (22.5)
（投与中止理由）			
PTE／有害事象	4 (14.3)	2 (4.8)	6 (8.6)
重大な治験実施計画書からの逸脱	0	0	0
追跡不能	1 (3.6)	0	1 (1.4)
自発的な中止	4 (14.3)	9 (21.4)	13 (18.6)
治験全体の中止	0	0	0
妊娠	0	1 (2.4)	1 (1.4)
有効性の欠如	18 (64.3)	29 (69.0)	47 (67.1)
白血球減少又はリンパ球減少	0	0	0
その他	1 (3.6)	1 (2.4)	2 (2.9)
安全性データの解析対象集団（SAF-CD） (a)	97 (100.0)	213 (99.5)	310 (99.7)

Source：MLN0002SC-3030 Interim CSR (5.3.5.2-1) Table 10.b 及び Table 11.b から引用
治験薬の投与中止理由の内訳における%は、治験薬の投与を中止した被験者数の合計を分母に算出。
(a) 治験薬を 1 回以上投与された被験者（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点）。

（2）人口統計学的特性及び他の基準値の特性

1）人口統計学的特性

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潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者の人口統計学的特性を以下に示した。なお、年齢以外の項目については、ベースラインのデータとして先行試験の治験薬投与開始前の最終測定値を用いた。年齢は本治験の同意取得時のデータを用いた。

① 潰瘍性大腸炎患者

「潰瘍性大腸炎患者における安全性データの解析対象集団（SAF-UC）」における人口統計学的特性について、SC-3027 試験の投与群別に表 2.7.6.8-8 に示した。

全体では、女性に比べて男性の割合が高く（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%）。

表 2.7.6.8-8　潰瘍性大腸炎患者の人口統計学的特性（SAF-UC）
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの中間解析

	先行試験 SC-3027 試験の投与群				
	14 週目改善例 N=107	プラセボ N=51	MLN0002 SC 108 mg N=88	MLN0002 IV 300 mg N=39	合計 N=285
年齢（歳）					
例数	107	51	88	39	285
平均値（標準偏差）	43.3 (15.28)	39.3 (11.78)	38.4 (13.57)	41.4 (14.51)	40.8 (14.17)
中央値	40.0	37.0	36.0	41.0	39.0
最大値、最小値	18, 77	22, 67	18, 69	18, 67	18, 77
年齢（歳）［例数（%）］					
<35	40 (37.4)	19 (37.3)	41 (46.6)	14 (35.9)	114 (40.0)
≥35	67 (62.6)	32 (62.7)	47 (53.4)	25 (64.1)	171 (60.0)
<65	95 (88.8)	48 (94.1)	82 (93.2)	37 (94.9)	262 (91.9)
≥65	12 (11.2)	3 (5.9)	6 (6.8)	2 (5.1)	23 (8.1)
性別［例数（%）］					
男性	59 (55.1)	30 (58.8)	54 (61.4)	23 (59.0)	166 (58.2)
女性	48 (44.9)	21 (41.2)	34 (38.6)	16 (41.0)	119 (41.8)
民族［例数（%）］					
ヒスパニック又はラテン系	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.4)
非ヒスパニック又は非ラテン系	18 (16.8)	6 (11.8)	6 (6.8)	4 (10.3)	34 (11.9)
報告なし	89 (83.2)	44 (86.3)	82 (93.2)	35 (89.7)	250 (87.7)
人種［例数（%）］					
アメリカインディアン又はアラスカ先住民	1 (0.9)	1 (2.0)	0	0	2 (0.7)
アジア人	31 (29.0)	12 (23.5)	12 (13.6)	3 (7.7)	58 (20.4)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	1 (0.9)	0	0	1 (2.6)	2 (0.7)
ハワイ原住民又はその他の太平洋諸島民	0	0	0	0	0
白人	74 (69.2)	38 (74.5)	76 (86.4)	35 (89.7)	223 (78.2)
混血	0	0	0	0	0

表 2.7.6.8-8　潰瘍性大腸炎患者の人口統計学的特性（SAF-UC）
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの中間解析（続き）

	先行試験 SC-3027 試験の投与群				
	14 週目改善例 N=107	プラセボ N=51	MLN0002 SC 108 mg N=88	MLN0002 IV 300 mg N=39	合計 N=285
体重（kg）					
例数	107	51	88	39	285
平均値（標準偏差）	70.08 (18.979)	73.78 (22.852)	73.66 (17.099)	79.94 (18.119)	73.20 (19.233)
中央値	68.20	71.50	70.00	77.50	72.00
最大値、最小値	41.0, 157.0	39.2, 175.0	46.9, 124.2	51.9, 131.0	39.2, 175.0
BMI（kg/m^2） (a)					
例数	107	51	88	39	285
平均値（標準偏差）	24.09 (5.064)	24.84 (6.488)	24.79 (4.772)	26.79 (5.151)	24.81 (5.315)
中央値	23.87	23.78	23.73	26.22	24.24
最大値、最小値	15.5, 42.1	16.6, 55.9	18.3, 39.5	18.0, 38.5	15.5, 55.9
喫煙歴［例数（%）］					
喫煙歴なし	68 (63.6)	35 (68.6)	56 (63.6)	22 (56.4)	181 (63.5)
現在も喫煙	4 (3.7)	0	9 (10.2)	9 (23.1)	22 (7.7)
過去に喫煙	35 (32.7)	16 (31.4)	23 (26.1)	8 (20.5)	82 (28.8)
地域［例数（%）］					
北米	22 (20.6)	9 (17.6)	8 (9.1)	6 (15.4)	45 (15.8)
南米	3 (2.8)	1 (2.0)	0	1 (2.6)	5 (1.8)
西／北ヨーロッパ	1 (0.9)	6 (11.8)	6 (6.8)	4 (10.3)	17 (6.0)
中央ヨーロッパ	25 (23.4)	17 (33.3)	46 (52.3)	20 (51.3)	108 (37.9)
東ヨーロッパ	26 (24.3)	6 (11.8)	14 (15.9)	5 (12.8)	51 (17.9)
アジア／アフリカ／オーストラリア	30 (28.0)	12 (23.5)	14 (15.9)	3 (7.7)	59 (20.7)

Source：MLN0002SC-3030 Interim CSR (5.3.5.2-1) Table 11.f から引用
数字は例数、( ) 内は%。人口統計学的特性は SC-3027 試験で得た情報である。
(a)　BMI は体重（kg）／身長（m）^{2} で算出し、ベースラインの体重及び身長を用いた。

② クローン病患者

「クローン病患者における安全性データの解析対象集団（SAF-CD）」の人口統計学的特性について、SC-3031 試験の投与群別に表 2.7.6.8-9 に示した。

全体では、男性及び女性の割合は同程度で（53.2%及び 46.8%）、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%）。

表 2.7.6.8-9　クローン病患者の人口統計学的特性（SAF-CD）
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの中間解析

	先行試験 SC-3031 試験の投与群		
	14 週目改善例 N=97	無作為化例（プラセボ／MLN0002 SC） N=213	合計 N=310
年齢（歳）			
例数	97	213	310
平均値（標準偏差）	39.6 (13.20)	36.9 (12.96)	37.8 (13.07)
中央値	38.0	34.0	35.5
最大値、最小値	18 ,76	18 ,75	18 ,76
年齢（歳）［例数（%）］			
<35	37 (38.1)	107 (50.2)	144 (46.5)
≥35	60 (61.9)	106 (49.8)	166 (53.5)
<65	92 (94.8)	207 (97.2)	299 (96.5)
≥65	5 (5.2)	6 (2.8)	11 (3.5)
性別［例数（%）］			
男性	45 (46.4)	120 (56.3)	165 (53.2)
女性	52 (53.6)	93 (43.7)	145 (46.8)
民族［例数（%）］			
ヒスパニック又はラテン系	0	2 (0.9)	2 (0.6)
非ヒスパニック又は非ラテン系	23 (23.7)	56 (26.3)	79 (25.5)
報告なし	74 (76.3)	155 (72.8)	229 (73.9)
人種［例数（%）］			
アメリカインディアン又はアラスカ先住民	0	1 (0.5)	1 (0.3)
アジア人	9 (9.3)	11 (5.2)	20 (6.5)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	1 (1.0)	6 (2.8)	7 (2.3)
ハワイ原住民又はその他の太平洋諸島民	1 (1.0)	0	1 (0.3)
白人	86 (88.7)	193 (90.6)	279 (90.0)
混血 (a)	0	1 (0.5)	1 (0.3)
欠測	0	1 (0.5)	1 (0.3)
体重（kg）			
例数	97	213	310
平均値（標準偏差）	72.08 (18.526)	74.85 (20.365)	73.99 (19.820)
中央値	69.10	70.20	70.00
最大値、最小値	39.5 ,143.6	37.7 ,163.0	37.7 ,163.0
BMI（kg/m^2） (b)			
例数	97	213	310
平均値（標準偏差）	24.96 (6.055)	25.25 (6.144)	25.16 (6.108)
中央値	23.87	23.88	23.88
最大値、最小値	14.9 ,54.0	14.9 ,50.9	14.9 ,54.0
喫煙歴［例数（%）］			
喫煙歴なし	58 (59.8)	115 (54.0)	173 (55.8)
現在も喫煙	15 (15.5)	43 (20.2)	58 (18.7)
過去に喫煙	24 (24.7)	55 (25.8)	79 (25.5)
地域［例数（%）］			
北米	24 (24.7)	74 (34.7)	98 (31.6)
南米	1 (1.0)	0	1 (0.3)
西／北ヨーロッパ	4 (4.1)	12 (5.6)	16 (5.2)
中央ヨーロッパ	21 (21.6)	74 (34.7)	95 (30.6)
東ヨーロッパ	34 (35.1)	41 (19.2)	75 (24.2)
アジア／アフリカ／オーストラリア	13 (13.4)	12 (5.6)	25 (8.1)

Source：MLN0002SC-3030 Interim CSR (5.3.5.2-1) Table 11.g から引用
数字は例数、( ) 内は%
(a)　症例報告書の人種を 2 つ以上選択していた被験者
(b)　BMI は体重（kg）／身長（m）^{2}で算出し、ベースラインの体重及び身長を用いた。

2）ベースライン時の疾患特性

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潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者の疾患特性を以下に示した。なお、罹病期間以外の項目については、ベースラインのデータとして先行試験の治験薬投与開始前の最終測定値を用いた。潰瘍性大腸炎の罹病期間は、本治験での治験薬投与開始時のデータを用いた。

① 潰瘍性大腸炎患者

「組み入れられたすべての潰瘍性大腸炎患者（FAS-UC）」における、ベースライン時の潰瘍性大腸炎に関する特性について、SC-3027 試験の投与群別に表 2.7.6.8-10 に示した。

潰瘍性大腸炎の罹病期間の平均値は 8.32 年、罹病期間が 7 年以上であった被験者の割合は 45.3%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全体で 15.3%であった。

表 2.7.6.8-10　ベースライン時の潰瘍性大腸炎に関する特性（FAS-UC）
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの中間解析

	先行試験 SC-3027 試験の投与群				
	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
潰瘍性大腸炎の罹病期間（年）					
例数	107	51	88	39	285
平均値（標準偏差）	7.06 (6.451)	8.45 (7.270)	8.99 (6.046)	10.05 (6.227)	8.32 (6.510)
中央値	4.98	6.35	7.06	9.47	6.35
最小値、最大値	0.9, 28.1	1.1, 31.3	1.6, 30.8	1.6, 31.9	0.9, 31.9
潰瘍性大腸炎の罹病期間（年）［例数（%）］					
<1	4 (3.7)	0	0	0	4 (1.4)
≥1、<3	31 (29.0)	10 (19.2)	11 (12.4)	2 (5.1)	54 (18.8)
≥3、<7	33 (30.8)	18 (34.6)	32 (36.0)	14 (35.9)	97 (33.8)
≥7	39 (36.4)	23 (44.2)	45 (50.6)	23 (59.0)	130 (45.3)
欠測	0	1 (1.9)	1 (1.1)	0	2 (0.7)
本治験 0 週目の疾患活動性［例数（%）］					
中等度（部分 Mayo スコア<6）	104 (97.2)	31 (59.6)	78 (87.6)	37 (94.9)	250 (87.1)
強度（部分 Mayo スコア≥6）	3 (2.8)	21 (40.4)	11 (12.4)	2 (5.1)	37 (12.9)
本治験 0 週目の便中カルプロテクチン（μg/g）					
例数	107	52	89	39	287
平均値（標準偏差）	2960.1 (7415.86)	1764.7 (2363.26)	2399.6 (10150.44)	680.2 (953.17)	2259.9 (7333.20)
中央値	1381.0	930.5	191.0	177.0	612.0
最小値、最大値	53, 72530	10, 13650	10, 76800	10,3521	10, 76800
本治験 0 週目の便中カルプロテクチンの区分（μg/g）［例数（%）］					
≤250	17 (15.9)	13 (25.0)	47 (52.8)	23 (59.0)	100 (34.8)
>250、≤500	13 (12.1)	3 (5.8)	10 (11.2)	3 (7.7)	29 (10.1)
>500	77 (72.0)	36 (69.2)	32 (36.0)	13 (33.3)	158 (55.1)
病変範囲［例数（%）］					
直腸 S 状結腸炎	18 (16.8)	6 (11.5)	12 (13.5)	4 (10.3)	40 (13.9)
左側大腸炎	42 (39.3)	23 (44.2)	39 (43.8)	15 (38.5)	119 (41.5)
広範な大腸炎	10 (9.3)	4 (7.7)	6 (6.7)	6 (15.4)	26 (9.1)
全大腸炎	37 (34.6)	19 (36.5)	31 (34.8)	14 (35.9)	101 (35.2)
欠測	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.3)

表 2.7.6.8-10　ベースライン時の潰瘍性大腸炎に関する特性（FAS-UC）
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの中間解析（続き）

	先行試験 SC-3027 試験の投与群				
	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
腸管外症状の既往又は合併	22 (20.6)	5 (9.6)	12 (13.5)	5 (12.8)	44 (15.3)
関節炎／関節痛	12 (11.2)	3 (5.8)	8 (9.0)	4 (10.3)	27 (9.4)
虹彩炎／ぶどう膜炎	1 (0.9)	0	1 (1.1)	0	2 (0.7)
結節性紅斑	3 (2.8)	0	2 (2.2)	0	5 (1.7)
壊疽性膿皮症	0	1 (1.9)	0	1 (2.6)	2 (0.7)
アフタ性口内炎	2 (1.9)	1 (1.9)	3 (3.4)	0	6 (2.1)
膿瘍	0	0	0	0	0
過去 1 週間以内に 37.8°C 超の発熱	0	1 (1.9)	1 (1.1)	0	2 (0.7)
その他	6 (5.6)	0	3 (3.4)	0	9 (3.1)

Source：MLN0002SC-3030 Interim CSR (5.3.5.2-1) Table 11.h から引用
潰瘍性大腸炎の罹病期間＝［（SC-3027 試験の既往歴から得た最初の診断日－本治験での初回投与日）＋1］／365.25 で算出。
特に指定のない限り、SC-3027 試験開始時に得た疾患特性データを示す。

② クローン病患者

「組み入れられたすべてのクローン病患者（FAS-CD）」における、ベースライン時のクローン病に関する特性について、SC-3031 試験の投与群別に表 2.7.6.8-11 に示した。

クローン病の罹病期間の平均値は 9.77 年で、罹病期間が 7 年以上であった被験者の割合は 55.9%であった。

全体で病変範囲が結腸のみであった被験者の割合は 20.9%、瘻孔形成のみられた被験者の割合は 25.4%であった。

表 2.7.6.8-11　ベースライン時のクローン病に関する特性（FAS-CD）
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの中間解析

	先行試験 SC-3031 試験の投与群		
	14 週目改善例 N=97	無作為化例（プラセボ／MLN0002 SC） N=214	合計 N=311
クローン病の罹病期間（年）			
例数	97	212	309
平均値（標準偏差）	8.92 (8.214)	10.16 (7.979)	9.77 (8.061)
中央値	7.03	8.48	7.98
最小値、最大値	0.6, 41.8	0.6, 52.0	0.6, 52.0
クローン病の罹病期間（年）［例数（%）］			
<1	7 (7.2)	2 (0.9)	9 (2.9)
≥1、<3	22 (22.7)	29 (13.6)	51 (16.4)
≥3、<7	19 (19.6)	56 (26.2)	75 (24.1)
≥7	49 (50.5)	125 (58.4)	174 (55.9)
欠測	0	2 (0.9)	2 (0.6)
ベースライン時の疾患活動性［例数（%）］			
中等度（CDAI≤330）	67 (69.1)	127 (59.3)	194 (62.4)
強度（CDAI>330）	30 (30.9)	87 (40.7)	117 (37.6)

表 2.7.6.8-11　ベースライン時のクローン病に関する特性（FAS-CD）
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの中間解析（続き）

	先行試験 SC-3031 試験の投与群		
	14 週目改善例 N=97	無作為化例（プラセボ／MLN0002 SC） N=214	合計 N=311
本治験 0 週目の CRP（mg/L）［例数（%）］	97 (100.0)	214 (100.0)	311 (100.0)
≤2.87	29 (29.9)	75 (35.0)	104 (33.4)
>2.87、≤5	17 (17.5)	30 (14.0)	47 (15.1)
>5、≤10	16 (16.5)	40 (18.7)	56 (18.0)
>10	35 (36.1)	69 (32.2)	104 (33.4)
本治験 0 週目の便中カルプロテクチン（μg/g）			
例数	97	214	311
平均値（標準偏差）	1118.2 (1471.26)	1107.9 (1487.10)	1111.1 (1479.82)
中央値	499.0	455.0	477.0
最小値、最大値	10, 8327	10, 7862	10, 8327
本治験 0 週目の便中カルプロテクチン（μg/g）［例数（%）］			
≤250	32 (33.0)	83 (38.8)	115 (37.0)
>250、≤500	17 (17.5)	29 (13.6)	46 (14.8)
>500	48 (49.5)	102 (47.7)	150 (48.2)
クローン病に関する手術歴			
あり	30 (30.9)	69 (32.2)	99 (31.8)
なし	67 (69.1)	145 (67.8)	212 (68.2)
病変範囲［例数（%）］			
回腸のみ	28 (28.9)	43 (20.1)	71 (22.8)
結腸のみ	24 (24.7)	41 (19.2)	65 (20.9)
回腸結腸	35 (36.1)	103 (48.1)	138 (44.4)
その他	10 (10.3)	27 (12.6)	37 (11.9)
瘻孔形成			
あり	21 (21.6)	58 (27.1)	79 (25.4)
なし	76 (78.4)	156 (72.9)	232 (74.6)
腸管外症状の既往又は合併	62 (63.9)	131 (61.2)	193 (62.1)
関節炎／関節痛	47 (48.5)	110 (51.4)	157 (50.5)
虹彩炎／ぶどう膜炎	3 (3.1)	8 (3.7)	11 (3.5)
結節性紅斑	5 (5.2)	4 (1.9)	9 (2.9)
壊疽性膿皮症	0	3 (1.4)	3 (1.0)
アフタ性口内炎	14 (14.4)	26 (12.1)	40 (12.9)
膿瘍	6 (6.2)	12 (5.6)	18 (5.8)
過去 1 週間以内に 37.8°C 超の発熱	9 (9.3)	15 (7.0)	24 (7.7)
その他	6 (6.2)	8 (3.7)	14 (4.5)

Source：MLN0002SC-3030 Interim CSR (5.3.5.2-1) Table 11.i から引用
クローン病の罹病期間＝［（SC-3031 試験の既往歴から得た最初の診断日－本治験での初回投与日）＋1］／365.25 で算出。特に指定のない限り、SC-3031 試験開始時に得た疾患特性データを示す。

③ 潰瘍性大腸炎又はクローン病の治療失敗の分類

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潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者における潰瘍性大腸炎又はクローン病の治療歴／治療失敗歴の分類について、それぞれ先行試験の投与群別に表 2.7.6.8-12 及び表 2.7.6.8-13 に示した。なお、潰瘍性大腸炎又はクローン病の治療失敗歴は、それぞれ SC-3027 試験又は SC-3031 試験のベースライン時のデータを用いた。

「組み入れられたすべての潰瘍性大腸炎患者（FAS-UC）」におけるステロイド治療失敗歴あり、免疫調節薬治療失敗歴あり及び抗 TNFα 抗体治療失敗歴ありの被験者（TNF failure）の割合はそれぞれ 48.8%、34.8%及び 42.2%であった。抗 TNFα 抗体治療歴なしの被験者（TNF naive）の割合は 57.1%であった。

「組み入れられたすべてのクローン病患者（FAS-CD）」におけるステロイド治療失敗歴あり、免疫調節薬治療失敗歴あり及び TNF failure の被験者の割合はそれぞれ 54.7%、43.4%及び 54.7%であった。SC-3031 試験では、抗 TNFα 抗体治療歴はあるが TNF failure ではない被験者の組入れを 10%の割合まで許容した。

表 2.7.6.8-12　潰瘍性大腸炎の治療歴／治療失敗歴の分類（FAS-UC）
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの中間解析

	先行試験 SC-3027 試験の投与群				
	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
抗 TNFα 抗体治療歴あり	51 (47.7)	20 (38.5)	35 (39.3)	17 (43.6)	123 (42.9)
抗 TNFα 抗体治療歴なし（TNF naive）	56 (52.3)	32 (61.5)	54 (60.7)	22 (56.4)	164 (57.1)
治療失敗分類（Worst Prior Treatment Failures）					
抗 TNFα 抗体治療失敗歴あり（TNF failure）	49 (45.8)	20 (38.5)	35 (39.3)	17 (43.6)	121 (42.2)
効果不十分	28 (26.2)	9 (17.3)	17 (19.1)	10 (25.6)	64 (22.3)
効果減弱	19 (17.8)	8 (15.4)	16 (18.0)	6 (15.4)	49 (17.1)
不耐	2 (1.9)	3 (5.8)	2 (2.2)	1 (2.6)	8 (2.8)
免疫調節薬治療失敗歴あり	35 (32.7)	16 (30.8)	36 (40.4)	13 (33.3)	100 (34.8)
効果不十分	15 (14.0)	3 (5.8)	8 (9.0)	1 (2.6)	27 (9.4)
効果減弱	3 (2.8)	1 (1.9)	5 (5.6)	0	9 (3.1)
不耐	17 (15.9)	12 (23.1)	23 (25.8)	12 (30.8)	64 (22.3)
ステロイド治療失敗歴あり	43 (40.2)	27 (51.9)	47 (52.8)	23 (59.0)	140 (48.8)
抵抗性（効果不十分）	13 (12.1)	12 (23.1)	24 (27.0)	12 (30.8)	61 (21.3)
依存性（ステロイド漸減時の再燃）	23 (21.5)	9 (17.3)	18 (20.2)	9 (23.1)	59 (20.6)
不耐	7 (6.5)	6 (11.5)	5 (5.6)	2 (5.1)	20 (7.0)

Source：MLN0002SC-3030 Interim CSR (5.3.5.2-1) Table 11.j から引用
数字は例数、( ) 内は%
治療失敗歴については、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」、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」、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。

表 2.7.6.8-13　クローン病の治療歴／治療失敗歴の分類（FAS-CD）
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの中間解析

	先行試験 SC-3031 試験の投与群		
	14 週目改善例 N=97	無作為化例（プラセボ／MLN0002 SC） N=214	合計 N=311
抗 TNFα 抗体治療歴あり	54 (55.7)	137 (64.0)	191 (61.4)
抗 TNFα 抗体治療歴なし（TNF naive）	43 (44.3)	77 (36.0)	120 (38.6)
治療失敗分類（Worst Prior Treatment Failures）			
抗 TNFα 抗体治療失敗歴あり（TNF failure）	46 (47.4)	124 (57.9)	170 (54.7)
効果不十分	26 (26.8)	52 (24.3)	78 (25.1)
効果減弱	15 (15.5)	60 (28.0)	75 (24.1)
不耐	5 (5.2)	12 (5.6)	17 (5.5)
免疫調節薬治療失敗歴あり	37 (38.1)	98 (45.8)	135 (43.4)
効果不十分	11 (11.3)	34 (15.9)	45 (14.5)
効果減弱	7 (7.2)	21 (9.8)	28 (9.0)
不耐	19 (19.6)	43 (20.1)	62 (19.9)
ステロイド治療失敗歴あり	46 (47.4)	124 (57.9)	170 (54.7)
抵抗性（効果不十分）	29 (29.9)	64 (29.9)	93 (29.9)
依存性（ステロイド漸減時の再燃）	11 (11.3)	37 (17.3)	48 (15.4)
不耐	6 (6.2)	23 (10.7)	29 (9.3)

Source：MLN0002SC-3030 Interim CSR (5.3.5.2-1) Table 11.k から引用
数字は例数、( ) 内は%
治療失敗歴については、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」、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」、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）併用薬

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（データカットオフ日）時点での「安全性データの解析対象集団」の潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者における併用薬の使用状況について、それぞれ先行試験の投与群別に表 2.7.6.8-14 及び表 2.7.6.8-15 に示した。なお、併用薬は、本治験の 1 日目時点で使用中、1 日目以降に使用終了、又は 1 日目以降かつ治験薬の最終投与後 127 日以内に使用を開始した薬剤と定義した。

「潰瘍性大腸炎患者における安全性データの解析対象集団（SAF-UC）」において、潰瘍性大腸炎治療の併用薬を使用していた被験者の割合は全体で 90.9%であり、割合が最も高かったのは 14 週目改善例（94.4%）であった。使用被験者の割合が最も高かった併用薬は 5-ASA（全体で 80.0%）であった。ステロイド及び免疫調節薬を使用した被験者の割合はそれぞれ 35.4%及び 33.7%であった。

「クローン病患者における安全性データの解析対象集団（SAF-CD）」において、クローン病治療関連の併用薬を使用していた割合は全体で 70.0%であり、割合が最も高かった併用薬は 5-ASA（全体で 45.5%）であった。ステロイド及び免疫調節薬を使用していた被験者の割合はそれぞれ 39.0%及び 30.6%であった。

表 2.7.6.8-14　潰瘍性大腸炎患者における併用薬の使用状況（SAF-UC）
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの中間解析

	先行試験 SC-3027 試験の投与群				
薬剤分類 WHO 基本語	14 週目 改善例 N=107	プラセボ N=51	MLN0002 SC 108 mg N=88	MLN0002 IV 300 mg N=39	合計 N=285
併用薬使用例数	101 (94.4)	47 (92.2)	77 (87.5)	34 (87.2)	259 (90.9)
ステロイド	62 (57.9)	14 (27.5)	18 (20.5)	7 (17.9)	101 (35.4)
ブデソニド	13 (12.1)	1 (2.0)	6 (6.8)	0	20 (7.0)
ヒドロコルチゾン	9 (8.4)	1 (2.0)	3 (3.4)	0	13 (4.6)
メチルプレドニゾロン	15 (14.0)	2 (3.9)	2 (2.3)	0	19 (6.7)
プレドニゾロン	18 (16.8)	2 (3.9)	4 (4.5)	0	24 (8.4)
プレドニゾン	23 (21.5)	8 (15.7)	8 (9.1)	6 (15.4)	45 (15.8)
トリアムシノロン	0	0	0	0	0
5-アミノサリチル酸	83 (77.6)	40 (78.4)	72 (81.8)	33 (84.6)	228 (80.0)
Balsalazide	1 (0.9)	0	1 (1.1)	1 (2.6)	3 (1.1)
メサラジン	73 (68.2)	35 (68.6)	67 (76.1)	29 (74.4)	204 (71.6)
サラゾスルファピリジン	10 (9.3)	6 (11.8)	4 (4.5)	3 (7.7)	23 (8.1)
免疫調節薬	41 (38.3)	18 (35.3)	27 (30.7)	10 (25.6)	96 (33.7)
アザチオプリン	35 (32.7)	15 (29.4)	24 (27.3)	10 (25.6)	84 (29.5)
メルカプトプリン	5 (4.7)	3 (5.9)	3 (3.4)	0	11 (3.9)
メトトレキサート	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)

Source：MLN0002SC-3030 Interim CSR (5.3.5.2-1) Table 11.l から引用
数字は例数、( ) 内は%

表 2.7.6.8-15　クローン病患者における併用薬の使用状況（SAF-CD）
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの中間解析

	先行試験 SC-3031 試験の投与群		
薬剤分類 WHO 基本語	14 週目改善例 N=97	無作為化例 （プラセボ／ MLN0002 SC） N=213	合計 N=310
併用薬使用例数	73 (75.3)	144 (67.6)	217 (70.0)
ステロイド	42 (43.3)	79 (37.1)	121 (39.0)
ブデソニド	7 (7.2)	17 (8.0)	24 (7.7)
ヒドロコルチゾン	6 (6.2)	4 (1.9)	10 (3.2)
メチルプレドニゾロン	19 (19.6)	17 (8.0)	36 (11.6)
プレドニゾロン	8 (8.2)	12 (5.6)	20 (6.5)
プレドニゾン	10 (10.3)	40 (18.8)	50 (16.1)
トリアムシノロン	0	0	0
5-アミノサリチル酸	49 (50.5)	92 (43.2)	141 (45.5)
Balsalazide	0	0	0
メサラジン	43 (44.3)	88 (41.3)	131 (42.3)
スルファサラジン	7 (7.2)	4 (1.9)	11 (3.5)
免疫調節薬	33 (34.0)	62 (29.1)	95 (30.6)
アザチオプリン	27 (27.8)	48 (22.5)	75 (24.2)
メルカプトプリン	4 (4.1)	4 (1.9)	8 (2.6)
メトトレキサート	2 (2.1)	10 (4.7)	12 (3.9)

Source：MLN0002SC-3030 Interim CSR (5.3.5.2-1) Table 11.m から引用
数字は例数、( ) 内は%

（3）治験薬の投与状況

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（データカットオフ日）までの「潰瘍性大腸炎患者における安全性データの解析対象集団（SAF-UC）」における SC-3030 試験での治験薬投与状況及び投与期間を表 2.7.6.8-16 に SC-3027 試験の投与群別に示した。

投与完了回数の平均値は 18.9 回であり、最も多かったのは 14 週目改善例（25.8 回）であった。これは、14 週目改善例は、SC-3027 試験を完了した被験者より早く本治験に組み入れられたことに起因していると考えられる。SC-3027 試験の本剤群及び IV 群における投与回数は同程度であった（それぞれ 12.6 回及び 10.9 回）。遵守率が 90%以上の被験者の割合は全体で 83.5%であった。

SC-3030 試験中の投与期間の全体の平均値は 333.7 日（最小値 127 日及び最大値 899 日）であった。

表 2.7.6.8-16　潰瘍性大腸炎患者の治験薬投与状況（SAF-UC）
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの中間解析

	先行試験 SC-3027 試験の投与群				
	14 週目改善例 N=107	プラセボ N=51	MLN0002 SC 108 mg N=88	MLN0002 IV 300 mg N=39	合計 N=285
SC 投与回数					
N	107	51	88	39	285
平均値（標準偏差）	25.8 (16.10)	21.2 (18.86)	12.6 (11.55)	10.9 (7.94)	18.9 (15.77)
中央値	23.0	17.0	9.0	9.0	16.0
最小値、最大値	1, 89	1, 87	1, 65	1, 26	1, 89
SC 投与遵守率による分類（%）(a)					
<80	9 (8.4)	3 (5.9)	5 (5.7)	1 (2.6)	18 (6.3)
≥80, <90	12 (11.2)	5 (9.8)	11 (12.5)	1 (2.6)	29 (10.2)
≥90	86 (80.4)	43 (84.3)	72 (81.8)	37 (94.9)	238 (83.5)
投与期間（日） (b)					
N	107	51	88	39	285
平均値（標準偏差）	446.6 (170.69)	295.4 (135.68)	256.2 (103.62)	248.7 (96.33)	333.7 (163.00)
中央値	442.0	275.0	233.0	239.0	296.0
最小値、最大値	127, 899	127, 729	127, 591	127, 449	127, 899

Source：MLN0002SC-3030 Interim CSR (5.3.5.2-1) Table 12.a 及び Table 12.b から引用
(a) 投与完了の定義は、注射容量の 75%以上が投与された場合とし、75%未満の場合は投与未完了とした。
(b) 投与期間=（治験薬最終投与日－治験薬投与開始日）＋127 により算出した。最終投与日が不明な場合は 127 日を投与期間とした。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（データカットオフ日）までの「クローン病患者における安全性データの解析対象集団（SAF-CD）」における SC-3030 試験での治験薬投与状況及び投与期間を表 2.7.6.8-17 に示した。

投与完了回数の平均値は 15.6 回であり、14 週目改善例と無作為化例では同程度であった（それぞれ 15.7 回及び 15.5 回）。遵守率が 90%以上の被験者の割合は全体で 75.5%であった。

表 2.7.6.8-17　クローン病患者の治験薬投与状況（FAS-CD）
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの中間解析

	先行試験 SC-3031 試験の投与群		
	14 週目改善例 N=97	無作為化例（プラセボ／MLN0002 SC） N=213	合計 N=310
SC 投与回数			
N	97	213	310
平均値（標準偏差）	15.7 (12.29)	15.5 (14.41)	15.6 (13.76)
中央値	13.0	11.0	12.0
最小値、最大値	1, 67	1, 92	1, 92
SC 投与遵守率による分類（%）(a)			
<80	15 (15.5)	29 (13.6)	44 (14.2)
≥80, <90	12 (12.4)	20 (9.4)	32 (10.3)
≥90	70 (72.2)	164 (77.0)	234 (75.5)
投与期間（日）(b)			
N	97	213	310
平均値（標準偏差）	333.7 (151.07)	280.5 (123.51)	297.1 (134.78)
中央値	296.0	253.0	269.0
最小値、最大値	127, 771	127, 764	127, 771

Source：MLN0002SC-3030 Interim CSR (5.3.5.2-1) Table 12.c 及び Table 12.d から引用
(a) 投与完了の定義は、注射容量の 75%以上が投与された場合とし、75%未満の場合は投与未完了とした。
(b) 投与期間=（治験薬最終投与日－治験薬投与開始日）＋127 により算出した。最終投与日が不明な場合は 127 日を投与期間とした。

2.7.6.8.2.2 有効性の解析

（1）副次評価項目

1）潰瘍性大腸炎

潰瘍性大腸炎患者の有効性成績は、SC-3027 試験における 52 週目完了例、維持期治療失敗例及び 14 週目改善例ごとに解析した。

① 52 週目完了例（SC-3027 試験を 52 週目まで完了した被験者）における有効性

長期有効性を評価するため、SC-3027 試験の 52 週目完了例における寛解率、改善率及び部分 Mayo スコアの解析結果を SC-3027 試験の投与群別に示した。本治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、52 週目完了例は 123 例で（表 2.7.6.8-4 参照）、その投与群別の内訳は、プラセボ群、本剤群及び IV 群でそれぞれ 20 例、68 例及び 35 例であった（表 2.7.6.8-5 参照）。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（データカットオフ日）時点で、本治験の 24 週目以降のスケジュールを完了した被験者が少なかったため、本中間解析では 24 週目までのデータを示した。

i） 部分 Mayo スコアに基づく寛解率

SC-3027 試験の 52 週目完了例における各評価時点の寛解率を SC-3027 試験の投与群別に表 2.7.6.8-18 に示した。本解析では、Q2W から QW の投与間隔短縮による投与量の増量は治療失敗（非改善／非寛解例）とみなした。

本剤群における 52 週目完了例

SC-3027 試験で本剤の Q2W 投与を完了し、本治験でも継続して本剤を Q2W 投与された被験者を対象に本剤の Q2W 投与による治療の長期の有効性を評価した。本剤の Q2W 投与により MLN0002 による治療開始から 52 週間（MLN0002 IV 製剤による 6 週間の導入期及び本剤による 46 週間の維持期）を超えて治療効果は維持された。本治験組入れ時（0 週目）の寛解率は 92.5%（62/67 例）で、16 週目及び 24 週目はそれぞれ 81.3%（26/32 例）及び 66.7%（16/24 例）で維持された。

IV 群における 52 週目完了例

SC-3027 試験で MLN0002 IV 製剤の投与を完了し、本治験の 0 週目に本剤の Q2W 投与を開始した被験者を対象に、MLN0002 IV 製剤の投与により得た治療効果が本剤の Q2W 投与で維持されるか評価した。本治験組入れ時（0 週目）の寛解率は 77.1%（27/35 例）で、16 週目及び 24 週目はそれぞれ 84.2%（16/19 例）及び 76.9%（10/13 例）で維持された。

プラセボ群における 52 週目完了例

SC-3027 試験で MLN0002 IV 製剤の導入治療（2 回投与）後に、SC-3027 試験で 46 週間のプラセボ投与を完了し、本治験の 0 週目から本剤の Q2W 投与を開始した、プラセボ群の 52 週目完了例を対象に、本剤の Q2W 投与により長期治療効果が得られるか評価した。本治験組入れ時（0 週目）及び 24 週目の寛解率はそれぞれ 52.6%（10/19 例）及び 85.7%（6/7 例）であった。

表 2.7.6.8-18　SC-3027 試験の 52 週目完了例における各評価時点の寛解率（FAS-UC）
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの中間解析

		先行試験 SC-3027 試験の投与群		
		プラセボ N=20	MLN0002 SC 108 mg N=68	MLN0002 IV 300 mg N=35
本治験 0 週目	N	19	67	35
	例数（%）	10 (52.6)	62 (92.5)	27 (77.1)
	95%信頼区間	(28.9, 75.6)	(83.4, 97.5)	(59.9, 89.6)
2 週目	N	19	65	33
	例数（%）	11 (57.9)	52 (80.0)	25 (75.8)
	95%信頼区間	(33.5, 79.7)	(68.2, 88.9)	(57.7, 88.9)
4 週目	N	17	60	29
	例数（%）	12 (70.6)	49 (81.7)	23 (79.3)
	95%信頼区間	(44.0, 89.7)	(69.6, 90.5)	(60.3, 92.0)
8 週目	N	13	51	25
	例数（%）	9 (69.2)	42 (82.4)	21 (84.0)
	95%信頼区間	(38.6, 90.9)	(69.1, 91.6)	(63.9, 95.5)
16 週目	N	8	32	19
	例数（%）	6 (75.0)	26 (81.3)	16 (84.2)
	95%信頼区間	(34.9, 96.8)	(63.6, 92.8)	(60.4, 96.6)
24 週目	N	7	24	13
	例数（%）	6 (85.7)	16 (66.7)	10 (76.9)
	95%信頼区間	(42.1, 99.6)	(44.7, 84.4)	(46.2, 95.0)

Source：MLN0002SC-3030 Interim CSR (5.3.5.2-1) Table 11.q 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評価項目を評価するためのデータに欠測がある場合には、非改善例として集計した。本治験を継続している被験者で、評価項目を評価するためのデータに欠測がある場合には、中間解析のデータカットオフ日以前の測定時点についてのみ非改善例として集計した。
95%信頼区間は Clopper-Pearson 法により算出した。

潰瘍性大腸炎治療薬の臨床試験のエンドポイントに関する FDA ガイダンス（以下、FDA ガイダンス）に従い寛解率の感度分析も行った。その結果、いずれの投与群についても上記の結果と同様であった。

ii） 改善率

SC-3027 試験の 52 週目完了例における各評価時点の改善率を SC-3027 試験の投与群別に表 2.7.6.8-19 に示した。本解析では、Q2W から QW の投与間隔短縮による投与量の増量は治療失敗（非改善／非寛解例）とみなした。

本剤群における 52 週目完了例

本治験組入れ時（0 週目）の改善率は 97.0%（65/67 例）で、24 週目は 70.8%（17/24 例）で維持した。

IV 群における 52 週目完了例

SC-3027 試験で MLN0002 IV 製剤の投与を完了し、本治験の 0 週目に本剤の Q2W 投与を開始した 35 例全例が本治験組入れ時（0 週目）に改善を認め、24 週目の改善率は 76.8%（10/13 例）で維持した。

プラセボ群における 52 週目完了例

SC-3027 試験で MLN0002 IV 製剤の導入治療（2 回投与）後に、SC-3027 試験で 46 週間のプラセボ投与を完了し、本治験で本剤の Q2W 投与を開始した被験者の本治験組入れ時（0 週目）及び 24 週目の改善率はそれぞれ 78.9%（15/19 例）及び 85.7%（6/7 例）であった。

表 2.7.6.8-19　SC-3027 試験の 52 週目完了例における改善率（FAS-UC）
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの中間解析

		先行試験 SC-3027 試験の投与群		
		プラセボ N=20	MLN0002 SC 108 mg N=68	MLN0002 IV 300 mg N=35
本治験 0 週目	N	19	67	35
	例数（%）	15 (78.9)	65 (97.0)	35 (100.0)
	95%信頼区間	(54.4, 93.9)	(89.6, 99.6)	(90.0, 100.0)
2 週目	N	19	65	33
	例数（%）	14 (73.7)	55 (84.6)	29 (87.9)
	95%信頼区間	(48.8, 90.9)	(73.5, 92.4)	(71.8, 96.6)
4 週目	N	17	60	29
	例数（%）	13 (76.5)	52 (86.7)	28 (96.6)
	95%信頼区間	(50.1, 93.2)	(75.4, 94.1)	(82.2, 99.9)
8 週目	N	13	51	25
	例数（%）	11 (84.6)	43 (84.3)	22 (88.0)
	95%信頼区間	(54.6, 98.1)	(71.4, 93.0)	(68.8, 97.5)
16 週目	N	8	32	19
	例数（%）	7 (87.5)	27 (84.4)	17 (89.5)
	95%信頼区間	(47.3, 99.7)	(67.2, 94.7)	(66.9, 98.7)
24 週目	N	7	24	13
	例数（%）	6 (85.7)	17 (70.8)	10 (76.9)
	95%信頼区間	(42.1, 99.6)	(48.9, 87.4)	(46. 2, 95.0)

Source：MLN0002SC-3030 Interim CSR (5.3.5.2-1) Table 11.r 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評価項目を評価するためのデータに欠測がある場合には、非改善例として集計した。本治験を継続している被験者で、評価項目を評価するためのデータに欠測がある場合には、中間解析のデータカットオフ日以前の測定時点についてのみ非改善例として集計した。
95%信頼区間は Clopper-Pearson 法により算出した。

FDA ガイダンスに従い改善率の感度分析も行った。その結果、いずれの投与群についても上記の結果と同様であった。

iii） 部分 Mayo スコアの変化量

各評価時点での部分 Mayo スコアの平均値及び本治験の 0 週目からの平均値の変化量を表 2.7.6.8-20 に示した。

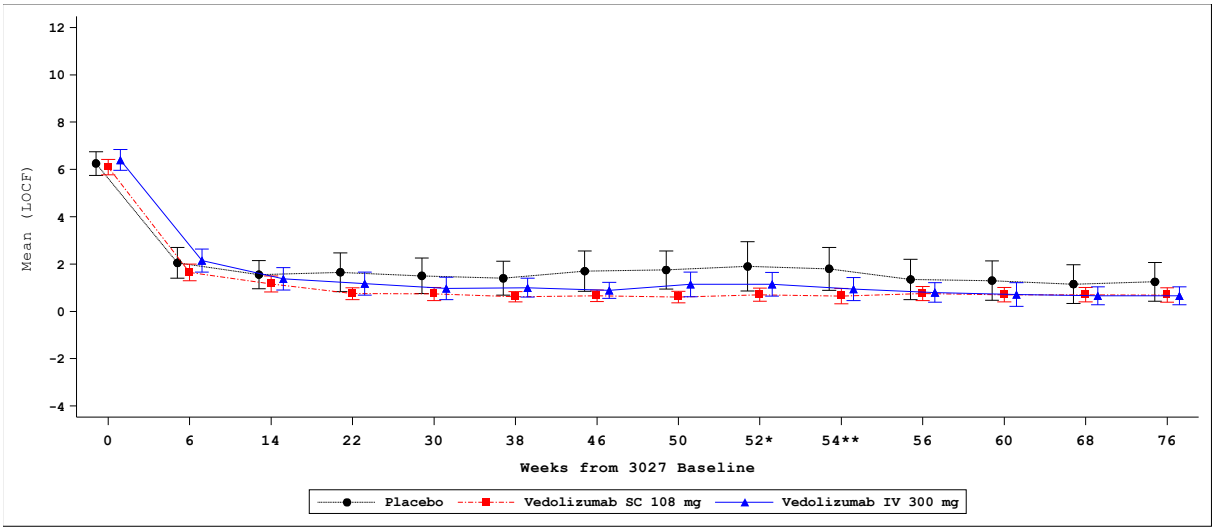
SC-3027 試験の投与群別にみると、本剤群、IV 群及びプラセボ群における 52 週目完了例の本治験 0 週目の部分 Mayo スコア平均値（標準偏差）は、それぞれ 0.8（1.35）、1.2（1.43）及び 2.2（2.23）であった。本剤群及び IV 群では全例が部分 Mayo スコアの平均値を維持し、プラセボ群では大幅な改善（減少）がみられた。

表 2.7.6.8-20　SC-3027 試験の 52 週目完了例における部分 Mayo スコアの SC-3027 試験ベースラインからの変化量（FAS-UC）20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの中間解析

		先行試験 SC-3027 試験の投与群					
		プラセボ N=20		MLN0002 SC 108 mg N=68		MLN0002 IV 300 mg N=35	
		スコア	SC-3027 試験ベースラインからの変化量	スコア	SC-3027 試験ベースラインからの変化量	スコア	SC-3027 試験ベースラインからの変化量
本治験 0 週目	N	19	19	67	67	35	35
	平均値（標準偏差）	2.2 (2.23)	-4.0 (2.58)	0.8 (1.35)	-5.3 (1.78)	1.2 (1.43)	-5.2 (1.35)
	95%信頼区間		(-5.24, -2.76)		(-5.76, -4.89)		(-5.66, -4.74)
2 週目	N	15	15	55	55	29	29
	平均値（標準偏差）	1.3 (1.33)	-4.9 (1.85)	0.5 (0.86)	-5.6 (1.62)	0.9 (1.36)	-5.7 (1.47)
	95%信頼区間		(-5.89, -3.84)		(-6.05, -5.18)		(-6.21, -5.10)
4 週目	N	14	14	55	55	28	28
	平均値（標準偏差）	0.9 (1.17)	-5.0 (1.57)	0.7 (1.22)	-5.4 (1.69)	0.7 (1.08)	-5.6 (1.50)
	95%信頼区間		(-5.91, -4.09)		(-5.87, -4.96)		(-6.22, -5.06)
8 週目	N	11	11	45	45	23	23
	平均値（標準偏差）	0.8 (1.08)	-4.8 (1.40)	0.6 (1.13)	-5.6 (1.63)	0.7 (1.53)	-5.9 (1.93)
	95%信頼区間		(-5.76, -3.88)		(-6.07, -5.09)		(-6.75, -5.08)
16 週目	N	7	7	28	28	18	18
	平均値（標準偏差）	0.4 (0.79)	-5.6 (0.79)	0.6 (0.74)	-5.6 (1.57)	0.7 (1.07)	-6.0 (1.64)
	95%信頼区間		(-6.30, -4.84)		(-6.22, -5.00)		(-6.82, -5.18)
24 週目	N	6	6	18	18	10	10
	平均値（標準偏差）	0.5 (0.84)	-5.3 (1.03)	0.5 (0.79)	-6.0 (1.41)	0.4 (0.70)	-6.1 (1.73)
	95%信頼区間		(-6.42, -4.25)		(-6.70, -5.30)		(-7.34, -4.86)

Source：MLN0002SC-3030 Interim CSR (5.3.5.2-1) Table 11.s から引用

本治験は継続中の長期投与試験であるため、後半の評価時点に到達した被験者は少なかった。先行試験の 52 週目完了例における SC-3027 試験から SC-3030 試験の期間を併合した 78 週目までの部分 Mayo スコア平均値の推移を図 2.7.6.8-1 に示した。



Source：MLN0002SC-3030 Interim CSR (5.3.5.2-1) Figure 11.a から引用
エラーバーは平均値の 95%信頼区間を示す。
SC-3027 試験から本治験に移行した被験者である潰瘍性大腸炎の有効性データ解析対象集団のデータを示す。
* 52 週目は本治験の継続投与における本剤の投与開始日でもあるため、本解析では本治験の投与開始を 52 週目とし、SC-3027 試験の 52 週目及び本治験の 0 週目を併合して解析した。
**本治験で Q2W 投与された被験者における 54 週目
52 週目以降、被験者は本剤の QW 投与又は Q2W 投与のいずれかを受けている。52 週目以降の各評価時点の被験者数は Table 15.2.3.1.1 に示した。

図 2.7.6.8-1　SC-3027 試験の 52 週目完了例における SC-3027 試験及び SC-3030 試験の併合期間における部分 Mayo スコア平均値の推移（FAS-UC、LOCF）
20■ 年 ■ 月 ■ 日までの中間解析

② 維持期治療失敗例（SC-3027 試験の維持期を完了しなかった被験者）

SC-3027 試験で治療失敗、すなわち効果減弱のみられた被験者における本剤投与による効果の回復について評価するため、SC-3027 試験における維持期治療失敗例の寛解率、改善率及び部分 Mayo スコアを SC-3027 試験の投与群別に解析した。

本治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、SC-3027 試験における維持期治療失敗例は 57 例で、SC-3027 試験の投与群別ではプラセボ群、本剤群及び IV 群それぞれ 32 例、21 例及び 4 例であった（表 2.7.6.8-4 参照）。

SC-3027 試験の投与群にかかわらず、維持期治療失敗例の全例が本治験で本剤の QW 投与を受けた。

i） 寛解率

SC-3027 試験の維持期治療失敗例における各評価時点の寛解率を SC-3027 試験の投与群別に表 2.7.6.8-21 に示した。

本治験組入れ時に維持期治療失敗例の大部分で寛解は認められなかったが、SC-3027 試験の早期中止後に救済治療を受けて寛解を認めた被験者もいた。そのため治験実施計画書では、SC-3027 試験の治験薬最終投与から本治験への組入れ及び治験薬投与開始までの期間は 4 週間が許容された。

本剤群における維持期治療失敗例

SC-3027 試験で疾患悪化がみられ本剤の Q2W 投与を早期に中止し、本治験で本剤の QW 投与を受けた被験者の寛解率は 4 週目で上昇し（33.3%、7/21 例）、24 週目も維持された（27.8%、5/18 例）。

IV 群における維持期治療失敗例

SC-3027 試験で疾患悪化がみられ維持期の MLN0002 IV 製剤の Q8W 投与を早期に中止し、本治験で本剤の QW 投与を受けた被験者は 4 例のみであった。例数が少ないため本群における結果の解釈には限界がある。

プラセボ群における維持期治療失敗例

SC-3027 試験で疾患悪化がみられプラセボ投与を早期に中止した被験者については、MLN0002 IV 製剤による導入療法で改善を認めてから MLN0002 による治療を最長 46 週間中断していることとなるため、治療の中断により効果を損失した被験者における本剤投与による効果の再獲得について評価した。4 週目の寛解率は 40.6%（13/32 例）で、本剤の QW 投与開始から 24 週間後には 54.2%（13/24 例）まで上昇した。

FDA ガイダンスに従い改善率の感度分析も行った。その結果、いずれの投与群についても上記の結果と同様であった。

表 2.7.6.8-21　維持期治療失敗例における各評価時点の寛解率（FAS-UC）
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの中間解析

		先行試験 SC-3027 試験の投与群		
		プラセボ N=32	MLN0002 SC 108 mg N=21	MLN0002 IV 300 mg N=4
本治験の 0 週目 (a)	N	32	21	4
	例数（%）	3 (9.4)	0	0
	95%信頼区間	(2.0, 25.0)		
2 週目	N	32	21	4
	例数（%）	2 (6.3)	2 (9.5)	2 (50.0)
	95%信頼区間	(0.8, 20.8)	(1.2, 30.4)	(6.8, 93.2)
4 週目	N	32	21	4
	例数（%）	13 (40.6)	7 (33.3)	2 (50.0)
	95%信頼区間	(23.7, 59.4)	(14.6, 57.0)	(6.8, 93.2)
8 週目	N	31	21	4
	例数（%）	16 (51.6)	7 (33.3)	0
	95%信頼区間	(33.1, 69.8)	(14.6, 57.0)	
16 週目	N	28	21	4
	例数（%）	19 (67.9)	7 (33.3)	1 (25.0)
	95%信頼区間	(47.6, 84.1)	(14.6, 57.0)	(0.6, 80.6)
24 週目	N	24	18	4
	例数（%）	13 (54.2)	5 (27.8)	0
	95%信頼区間	(32.8, 74.4)	(9.7, 53.5)	

Source：MLN0002SC-3030 Interim CSR (5.3.5.2-1) Table 11.t 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評価項目を評価するためのデータに欠測がある場合には、非改善例として集計した。本治験を継続している被験者で、評価項目を評価するためのデータに欠測がある場合には、中間解析のデータカットオフ日以前の測定時点についてのみ非改善例として集計した。
(a) ベースラインは本治験又は SC-3027 試験いずれかの治験薬投与開始日（1 日目）以前の欠測のない最終測定値を用いた。

ii） 改善率

SC-3027 試験の維持期治療失敗例における各評価時点の改善率を SC-3027 試験の投与群別に表 2.7.6.8-22 に示した。維持期治療失敗例では本治験の 0 週目からの改善率を算出したため、0 週目の改善率は示していない。

本剤群における維持期治療失敗例

SC-3027 試験で疾患悪化がみられ本剤の Q2W 投与を早期に中止し、本治験で本剤の QW 投与を受けた被験者では、改善率に上昇がみられた。16 週目及び 24 週目の改善率はそれぞれ 47.6%（10/21 例）及び 38.9%（7/18 例）であった。

IV 群における維持期治療失敗例

SC-3027 試験で疾患悪化がみられ維持期の MLN0002 IV 製剤の Q8W 投与を早期に中止し、本治験で本剤の QW 投与を受けた被験者は 4 例のみであった。例数が少ないため本群における結果の解釈には限界がある。

プラセボ群における維持期治療失敗例

SC-3027 試験で疾患悪化がみられプラセボの投与を早期に中止した被験者では、本治験で本剤を投与開始後、最も早い被験者では 1 週目に再度改善が認められ（31.3%、10/32 例）、24 週目まで継続して改善が得られた（66.7%、16/24 例）。

FDA ガイダンスに従い改善率の感度分析も行った。その結果、いずれの投与群についても上記の結果と同様であった。

表 2.7.6.8-22　SC-3027 試験の維持期治療失敗例における改善率（FAS-UC）
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの中間解析

		先行試験 SC-3027 試験の投与群		
		プラセボ N=32	MLN0002 SC 108 mg N=21	MLN0002 IV 300 mg N=4
本治験の 0 週目 (a)	N	32	21	4
	例数（%）	0	0	0
	95%信頼区間			
1 週目	N	32	21	4
	例数（%）	10 (31.3)	5 (23.8)	2 (50.0)
	95%信頼区間	(16.1, 50.0)	(8.2, 47.2)	(6.8, 93.2)
4 週目	N	32	21	4
	例数（%）	20 (62.5)	9 (42.9)	3 (75.0)
	95%信頼区間	(43.7, 78.9)	(21.8, 66.0)	(19.4, 99.4)
8 週目	N	31	21	4
	例数（%）	22 (71.0)	10 (47.6)	0
	95%信頼区間	(52.0, 85.8)	(25.7, 70.2)	
16 週目	N	28	21	4
	例数（%）	21 (75.0)	10 (47.6)	2 (50.0)
	95%信頼区間	(55.1, 89.3)	(25.7, 70.2)	(6.8, 93.2)
24 週目	N	24	18	4
	例数（%）	16 (66.7)	7 (38.9)	0
	95%信頼区間	(44.7, 84.4)	(17.3, 64.3)	

Source：MLN0002SC-3030 Interim CSR (5.3.5.2-1) Table 11.u 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評価項目を評価するためのデータに欠測がある場合には、非改善例として集計した。本治験を継続している被験者で、評価項目を評価するためのデータに欠測がある場合には、中間解析のデータカットオフ日以前の測定時点についてのみ非改善例として集計した。
(a) ベースラインは本治験又は SC-3027 試験いずれかの治験薬投与開始日（1 日目）以前の欠測のない最終測定値を用いた。

iii） 部分 Mayo スコアの変化量

先行試験の維持期治療失敗例の各評価時点における部分 Mayo スコアの本治験 0 週目からの変化量の平均値を表 2.7.6.8-23 に示した。

本治験 0 週目の部分 Mayo スコアの平均値（標準偏差）は、SC-3027 試験の投与群別にプラセボ群、本剤群及び IV 群でそれぞれ 5.5（2.00）、5.6（2.04）及び 4.8（2.50）であった。

本剤群における維持期治療失敗例

SC-3027 試験で疾患悪化がみられ本剤の Q2W 投与を早期に中止し、本治験で本剤の QW 投与を受けた被験者では、24 週目で部分 Mayo スコアが 1.9 に減少した〔変化量の平均値（95%信頼区間）、-3.4（-4.16～-2.70）〕。

IV 群における維持期治療失敗例

SC-3027 試験で疾患悪化がみられ維持期の MLN0002 IV 製剤の Q8W 投与を早期に中止し、本治験で本剤の QW 投与を受けた被験者は 4 例のみであった。例数が少ないため本群における結果の解釈には限界がある。

プラセボ群における維持期治療失敗例

SC-3027 試験で疾患悪化がみられプラセボの投与を早期に中止した被験者では、本治験で本剤を投与開始後、16 週目までに部分 Mayo スコアが 1.3 まで徐々に減少し〔変化量の平均値（95%信頼区間）-4.2（-5.15～-3.20）〕、24 週目まで維持した。

表 2.7.6.8-23　維持期治療失敗例における部分 Mayo スコアのベースラインからの変化量（FAS-UC）20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの中間解析

		先行試験 SC-3027 試験の投与群別					
		プラセボ		MLN0002 SC 108 mg		MLN0002 IV 300 mg	
		スコア	ベースラインからの変化量	スコア	ベースラインからの変化量	スコア	ベースラインからの変化量
本治験の 0 週目	N	32		21		4	
	平均値（標準偏差）	5.5 (2.00)		5.6 (2.04)		4.8 (2.50)	
	95%信頼区間						
2 週目	N	29	29	17	17	3	3
	平均値（標準偏差）	4.8 (1.93)	-0.8 (2.36)	4.8 (2.19)	-1.1 (1.39)	2.0 (2.65)	-1.7 (1.53)
	95%信頼区間		(-1.65, 0.14)		(-1.77, -0.34)		(-5.46, 2.13)
4 週目	N	28	28	19	19	4	4
	平均値（標準偏差）	2.9 (1.90)	-2.4 (2.64)	3.7 (2.15)	-1.8 (1.64)	2.0 (1.41)	-2.8 (2.22)
	95%信頼区間		(-3.42, -1.37)		(-2.57, -1.03)		(-6.28, 0.78)
8 週目	N	28	28	19	19	4	4
	平均値（標準偏差）	1.9 (1.74)	-3.4 (2.66)	3.6 (2.01)	-1.8 (2.43)	5.8 (1.71)	1.0 (2.58)
	95%信頼区間		(-4.46, -2.40)		(-3.01, -0.67)		(-3.11, 5.11)
16 週目	N	23	23	16	16	4	4
	平均値（標準偏差）	1.3 (1.15)	-4.2 (2.25)	3.4 (2.03)	-2.3 (2.38)	3.8 (1.50)	-1.0 (1.83)
	95%信頼区間		(-5.15, -3.20)		(-3.52, -0.98)		(-3.91, 1.91)
24 週目	N	18	18	7	7	3	3
	平均値（標準偏差）	1.4 (1.10)	-4.1 (1.98)	1.9 (2.04)	-3.4 (0.79)	6.7 (3.21)	2.0 (2.65)
	95%信頼区間		(-5.04, -3.07)		(-4.16, -2.70)		(-4.57, 8.57)

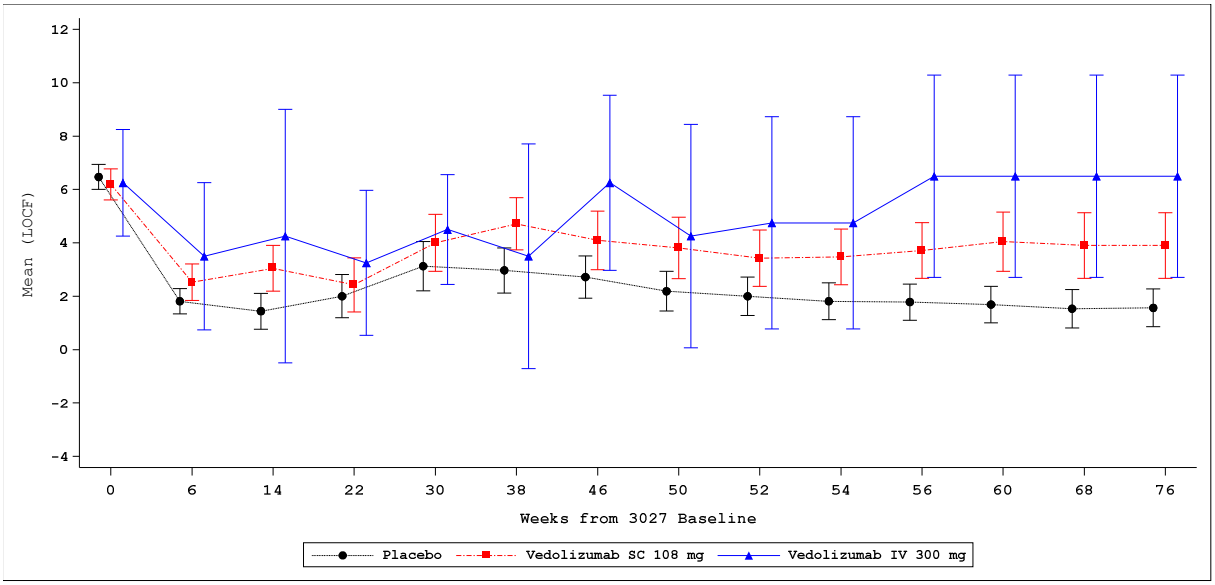
Source：MLN0002SC-3030 Interim CSR (5.3.5.2-1) Table 11.v から引用

(a) ベースラインは本治験又は SC-3027 試験いずれかの治験薬投与開始日（1 日目）以前の欠測のない最終測定値を用いた。

SC-3027 試験から SC-3030 試験の期間を併合した長期間の維持期治療失敗例における部分 Mayo スコア平均値の推移を図 2.7.6.8-2 に示した。

Q2W 投与から QW 投与への切替えにより投与量を増量した時期（SC-3027 試験から本治験に移行した時期）を考慮していないため、図中の各評価時点のデータには、SC-3027 試験で Q2W 投与を受けている被験者及び本治験で QW 投与を受けている被験者が混在している可能性がある。

SC-3027 試験で MLN0002 IV 製剤の投与を受けた被験者（IV 群）の結果（青線）は、被験者数が少ない（N=4）ため解釈には限界がある。



Source: MLN0002SC-3030 Interim CSR (5.3.5.2-1) Figure 11.b から引用
エラーバーは平均値の 95%信頼区間を示す。
SC-3027 試験から本治験に移行した被験者である潰瘍性大腸炎の有効性データ解析対象集団のデータを示す。
52 週目以降、被験者は QW 又は Q2W のいずれかで本剤の投与を受けた。52 週目以降の各評価時点における被験者数は Table 15.2.3.1.1 参照。

図 2.7.6.8-2　SC-3027 試験から SC-3030 試験の併合期間での治療失敗例における部分 Mayo スコア平均値の推移（FAS-UC、LOCF）20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの中間解析

③ 14 週目改善例

本治験に組み入れられた SC-3027 試験の 14 週目改善例は 107 例で、組入れ後は本剤の Q2W 投与を受けた。

SC-3027 試験の 14 週目改善例における本剤の有効性を評価するため、寛解率、改善率及び部分 Mayo スコアを解析した。14 週目改善例は非盲検下で本剤の投与を受けているが、1 年以上経過した時点の長期有効性に着目するため、長期のデータについても以下に示した。

i） 寛解率

SC-3027 試験の 14 週目改善例の各評価時点における寛解率を表 2.7.6.8-24 に示した。本解析では、Q2W から QW の投与間隔短縮による投与量の増量は治療失敗（非改善／非寛解例）とみなした。

MLN0002 IV 製剤投与後の本治験 0 週目における寛解率は 57.0%であった。本治験で本剤を投与された後もこの寛解率は維持され、SC-3027 試験に組入れ後 MLN0002 による治療を開始してから 54 週間後にあたる本治験 40 週目の寛解率は 39.2%（40/102 例）であった。64 週目では 17.7%（11/62 例）（64 週目まで治験を継続している又は 64 週目までに治験薬の投与を中止した被験者）の寛解率を維持した。

FDA ガイダンスによる改善率の感度分析も行った。その結果、いずれの投与群についても上記の結果と同様であった。

表 2.7.6.8-24　本剤の Q2W 投与を受けた SC-3027 試験 14 週目改善例の寛解率（FAS-UC）
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの中間解析

		14 週目改善例 N＝107	
	N	例数（%）	（95%信頼区間）
本治験 0 週目	107	61 (57.0)	(47.1, 66.5)
2 週目	107	46 (43.0)	(33.5, 52.9)
4 週目	107	56 (52.3)	(42.5, 62.1)
8 週目	107	55 (51.4)	(41.5, 61.2)
16 週目	107	51 (47.7)	(37.9, 57.5)
24 週目	107	44 (41.1)	(31.7, 51.0)
32 週目	107	44 (41.1)	(31.7, 51.0)
40 週目	102	40 (39.2)	(29.7, 49.4)
48 週目	86	21 (24.4)	(15.8, 34.9)
56 週目	73	20 (27.4)	(17.6, 39.1)
64 週目	62	11 (17.7)	(9.2, 29.5)

Source：MLN0002SC-3030 Interim CSR (5.3.5.2-1) Table 11.w から引用
本治験を完了又は本治験の治験薬の投与を中止した被験者で、評価項目を評価するためのデータに欠測がある場合には、非改善例として集計した。本治験を継続している被験者で、評価項目を評価するためのデータに欠測がある場合には、中間解析のデータカットオフ日以前の測定時点についてのみ非改善例として集計した。

ii） 改善率

SC-3027 試験の 14 週目改善例の各評価時点での改善率を表 2.7.6.8-25 に示した。本解析では、Q2W から QW の投与間隔短縮による投与量の増量は治療失敗（非改善／非寛解例）とみなした。

14 週目改善例の本治験 0 週目における改善率は 93.5%（100/107 例）であった。14 週目非改善例ではあるが 7 例が 14 週目改善例として組み入れられた。

本治験で本剤投与開始後、16 週目の改善率は 60.7%（65/107 例）で、MLN0002 による治療を開始してから 54 週間後にあたる 40 週目の改善率は 48.0%（49/102 例）であった。64 週目では 22.6%（14/62 例）の改善率を維持した。

FDA ガイダンスによる改善率の感度分析も行った。その結果、いずれの投与群についても上記の結果と同様であった。

表 2.7.6.8-25　本剤の Q2W 投与を受けた SC-3027 試験 14 週目改善例の改善率（FAS-UC）
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの中間解析

		14 週目改善例 N＝107	
	N	例数（%）	（95%信頼区間）
本治験 0 週目	107	100 (93.5)	(87.0, 97.3)
2 週目	107	77 (72.0)	(62.5, 80.2)
4 週目	107	87 (81.3)	(72.6, 88.2)
8 週目	107	75 (70.1)	(60.5, 78.6)
16 週目	107	65 (60.7)	(50.8, 70.0)
24 週目	107	60 (56.1)	(46.1, 65.7)
32 週目	107	54 (50.5)	(40.6, 60.3)
40 週目	102	49 (48.0)	(38.0, 58.2)
48 週目	86	30 (34.9)	(24.9, 45.9)
56 週目	73	24 (32.9)	(22.3, 44.9)
64 週目	62	14 (22.6)	(12.9, 35.0)

Source: MLN0002SC-3030 Interim CSR (5.3.5.2-1) Table 11.x から引用
本治験を完了又は本治験の治験薬の投与を中止した被験者で、評価項目を評価するためのデータに欠測がある場合には、非改善例として集計した。本治験を継続している被験者で、評価項目を評価するためのデータに欠測がある場合には、中間解析のデータカットオフ日以前の測定時点についてのみ非改善例として集計した。

iii） 部分 Mayo スコアの変化量

14 週目改善例の組み入れられたすべての潰瘍性大腸炎患者（FAS-UC）における、各評価時点の部分 Mayo スコアの SC-3027 試験ベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）を表 2.7.6.8-26 に示した。

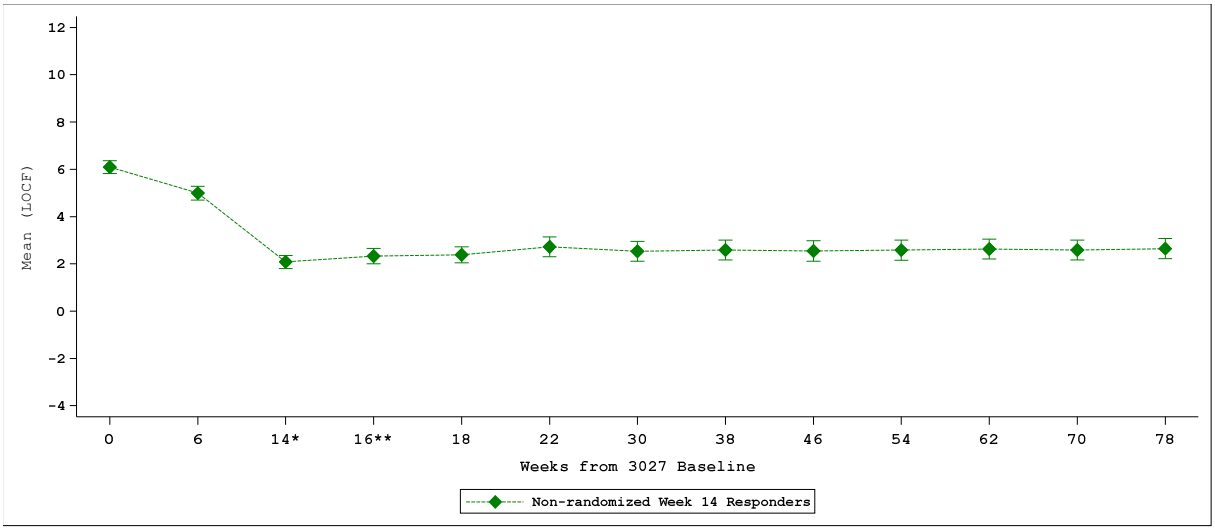
14 週目改善例（N=107）の本治験 0 週目における部分 Mayo スコアの平均値（標準偏差）は、2.2（1.51）であった。本剤を投与された被験者の部分 Mayo スコアの平均値は本治験期間中維持され、40 週目における平均値（標準偏差）は 1.9（1.83）であった。

SC-3027 試験の各評価時点における 14 週目改善例の部分 Mayo スコア（平均値）の推移を図 2.7.6.8-3 に示した。

表 2.7.6.8-26　各評価時点の部分 Mayo スコアの SC-3027 試験ベースラインからの変化量（平均値）20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの中間解析

			SC-3027 試験ベースラインからの変化量		
	N	平均値（標準偏差）	平均値（標準偏差）	中央値	（95%信頼区間）
SC-3027 試験ベースライン	107	6.1 (1.39)			
本治験 0 週目	107	2.2 (1.51)	-3.9 (1.80)	-4.0	(-4.22, -3.53)
2 週目	86	2.3 (1.65)	-3.7 (1.83)	-4.0	(-4.13, -3.34)
4 週目	101	2.3 (1.80)	-3.7 (1.96)	-4.0	(-4.13, -3.36)
8 週目	100	2.7 (2.20)	-3.3 (2.12)	-3.0	(-3.76, -2.92)
16 週目	90	2.4 (2.14)	-3.6 (2.11)	-3.5	(-4.04, -3.16)
24 週目	82	2.4 (2.11)	-3.6 (2.15)	-4.0	(-4.07, -3.13)
32 週目	75	2.0 (1.98)	-3.9 (2.03)	-4.0	(-4.41, -3.48)
40 週目	68	1.9 (1.83)	-4.1 (1.99)	-4.0	(-4.63, -3.67)
48 週目	43	2.1 (1.82)	-4.2 (1.93)	-4.0	(-4.80, -3.61)
56 週目	36	2.0 (1.87)	-4.0 (2.04)	-4.0	(-4.66, -3.28)
64 週目	21	1.9 (1.80)	-4.3 (1.88)	-5.0	(-5.19, -3.48)

Source：MLN0002SC-3030 Interim CSR (5.3.5.2-1) Table 11.y から引用
SC-3027 試験ベースラインの値は、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。



Source：MLN0002SC-3030 Interim CSR (5.3.5.2-1) Figure 11.c から引用
エラーバーは平均値の 95%信頼区間を示す。
SC-3027 試験から本治験に移行した潰瘍性大腸炎の有効性データ解析対象集団のデータを示す。
* 14 週目は本治験の長期継続投与の開始日に終了し、本治験の投与開始日は評価時点の許容範囲での 14 週目とされているため、本解析の 14 週目には、SC-3027 試験の 14 週目と本治験の 0 週目が含まれる。
** 16 週目は本治験で Q2W 投与を受けた被験者のみ
52 週目以降､被験者は QW 又は Q2W のいずれかで本剤の投与を受けた｡52 週目以降の各評価時点における被験者数は Table 15.2.3.1.1 参照。

図 2.7.6.8-3　部分 Mayo スコアの SC-3027 試験ベースラインからの変化量（平均値）の推移（FAS-UC）20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの中間解析

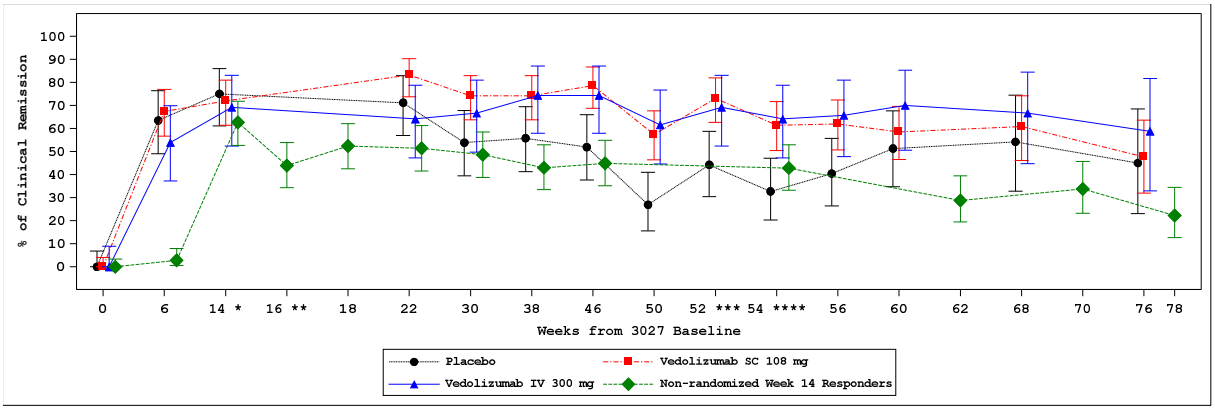
④ すべての潰瘍性大腸炎患者における本剤の効果の持続性

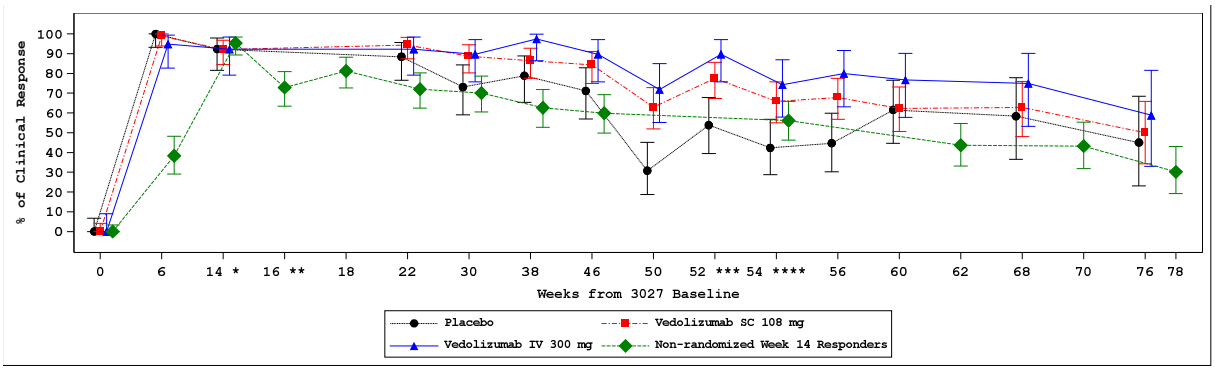
本治験に組み入れられた SC-3027 試験のすべての潰瘍性大腸炎患者における寛解率及び改善率の推移を図 2.7.6.8-4 に示した。

本解析には、投与回数又は SC-3027 試験を早期中止した時期、本治験に組み入れられた時期を問わず、本治験で本剤による長期治療を継続した、先行試験の 52 週目完了例、維持期治療失敗例及び 14 週目改善例すべての潰瘍性大腸炎患者を含み、Q2W から QW の投与間隔短縮による投与量の増量の影響についても検討した。

いずれの投与群においても､導入療法及び維持療法を合わせた 78 週間の長期にわたり寛解率を維持し、本剤の治療効果が示された。

同様に、改善率についてもすべての投与群で長期にわたって（52 週間を超えて）改善率を維持しており、本剤の治療効果が示された。





Source：MLN0002SC-3030 Interim CSR (5.3.5.2-1) Figure 11.d 及び Figure 11.e から引用
本治験を完了又は本治験の治験薬の投与を中止した被験者で、評価項目を評価するためのデータに欠測がある場合には、非改善例として集計した。本治験を継続している被験者で、評価項目を評価するためのデータに欠測がある場合には、中間解析のデータカットオフ日以前の測定時点についてのみ非改善例として集計した。
エラーバーは平均値の 95%信頼区間を示す。
SC-3027 試験から本治験に移行した被験者である潰瘍性大腸炎の有効性データ解析対象集団のデータを示す。
* 14 週目は本治験の長期継続投与の開始日に終了し、本治験の投与開始日は評価時点の許容範囲での 14 週目とされているため、本解析の 14 週目には、SC-3027 試験の 14 週目と本治験の 0 週目が含まれる。
** 16 週目は本治験で Q2W 投与を受けた被験者のみ。
*** 52 週目は本治験の長期継続投与の開始日に終了し、本治験の投与開始日は評価時点の許容範囲での 52 週目とされているため、本解析の 52 週目には、SC-3027 試験の 52 週目と本治験の 0 週目が含まれる。
**** 54 週目は本治験で Q2W 投与を受けた被験者のみ。

図 2.7.6.8-4　SC-3027 試験のすべての潰瘍性大腸炎患者における寛解率（上図）及び改善率（下図）の推移（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの中間解析）

⑤ MLN0002 IV 製剤から本剤への移行

本治験では、MLN0002 IV 製剤による最初の治療期間が異なる次の被験者を対象に、本剤の投与に移行した際の本剤の有効性について寛解率及び改善率により評価した。

- SC-3027 試験において MLN0002 IV 製剤の 3 回目の投与を受けた潰瘍性大腸炎患者（14 週目改善例）。
- SC-3027 試験において IV 群に無作為割付され、52 週間の治療中に最大 8 回の MLN0002 IV 製剤投与を受けた潰瘍性大腸炎患者（IV 群 52 週目完了例）。

MLN0002 IV 製剤から本剤の投与に移行した SC-3027 試験の被験者における寛解率及び改善率を表 2.7.6.8-27 に示した。

潰瘍性大腸炎患者の 14 週目改善例の本治験 0 週目における寛解率は 56.1%で、40 週目で寛解率は 44.1%を維持した。IV 群 52 週目完了例の寛解率は、本剤投与後も維持された。24 週目における寛解率は 76.9%であった。

なお、SC-3027 試験で MLN0002 IV 製剤 2 回投与後に、6 週目改善例となり本剤群に無作為割付された被験者においても、本剤の有効性は SC-3027 試験のデータから示されており、24 週目における寛解率は 74.2%であった〔MLN0002 SC-3027 CSR（5.3.5.1-1）Combined Efficacy Table 15.2.23.3〕。

潰瘍性大腸炎患者の 14 週目改善例の改善率は 40 週目で 57.8%を維持した。IV 群 52 週目完了例の寛解率は、本剤投与後も維持された。24 週目における寛解率は 76.9%であった。この結果は、本剤群 52 週目完了例における結果とも一貫していた。

表 2.7.6.8-27　MLN0002 IV 製剤から本剤の投与（Q2W 投与）に移行した SC-3027 試験被験者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

		先行試験 SC-3027 の投与群及び終了状況	
		IV 群 52 週目完了例 N=35	14 週目改善例 N=107
寛解率			
SC-3030 試験 0 週目	N	35	107
	例数（%）	27 (77.1)	60 (56.1)
	（95%信頼区間）	(59.9, 89.6)	(46.1, 65.7)
24 週目	N	13	107
	例数（%）	10 (76.9)	46 (43.0)
	（95%信頼区間）	(46.2, 95.0)	(33.5, 52.9)
40 週目	N	5	102
	例数（%）	4 (80.0)	45 (44.1)
	（95%信頼区間）	(28.4, 99.5)	(34.3, 54.3)
改善率			
SC-3030 試験 0 週目	N	35	107
	例数（%）	35 (100.0)	100 (93.5)
	（95%信頼区間）	(90.0, 100.0)	(87.0, 97.3)
24 週目	N	13	107
	例数（%）	10 (76.9)	67 (62.6)
	（95%信頼区間）	(46.2, 95.0)	(52.7, 71.8)
40 週目	N	5	102
	例数（%）	4 (80.0)	59 (57.8)
	（95%信頼区間）	(28.4, 99.5)	(47.7, 67.6)

Source: Study：MLN0002SC-3030 Interim CSR (5.3.5.2-1) Table 11.z 及び Table 11.aa 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。Q2W から QW に本剤の投与回数を増やした被験者についても非改善例とした。
95%信頼区間は Clopper-Pearson 法により算出した。
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。
改善の定義は、「部分 Mayo スコアがベースライン（SC-3027 試験 0 週目）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 以上減少又は 1 以下」とした。
潰瘍性大腸炎患者の IV 群 52 週目完了例及び 14 週目改善例は、本治験の 0 週目に初めての本剤投与を開始した。ここに示す結果は本剤の本剤の投与開始からの週数を示す。

⑥ 治療中断後における本剤の投与

最初の MLN0002 IV 製剤による導入療法から長期治療中断後に、本剤投与により治療を再開することで MLN0002 の治療効果を再獲得できるか評価するため、「組み入れられたすべ

ての潰瘍性大腸炎患者（FAS-UC）」のうち SC-3027 試験でプラセボ群に無作為割付された被験者（プラセボ群 52 週目完了例）を対象に、SC-3027 試験及び本治験の各評価時点における寛解率及び改善率の解析を行った。

プラセボ群 52 週目完了例は、MLN0002 IV 製剤による導入療法（0 週目及び 2 週目に投与）を受けて 6 週目改善例となり、維持期間でプラセボ群に無作為割付された後、本治験に移行して本剤の投与を受けた被験者であり、本治験で本剤の Q2W 投与を開始するまでの約 46 週間は MLN0002 による治療を中断している。本治験で本剤を投与し MLN0002 による治療を再開すると、プラセボ群 52 週目完了例における疾患活動性の指標（部分 Mayo スコア、寛解率及び改善率）に改善がみられた。

SC-3027 試験及び本治験の各評価時点におけるプラセボ群 52 週目完了例（N=20）の寛解率は、本治験で本剤を Q2W 投与後、本治験 0 週目 52.6%（10/19 例）から 24 週目 85.7%（6/7 例）まで上昇した。

また、プラセボ群に無作為割付されたが治療失敗（疾患が悪化した又は救済治療が必要となった）のため SC-3027 試験の治験薬投与を早期に中止し、本治験で本剤の QW 投与を受けた被験者（プラセボ群維持期治療失敗例）においても同様の結果がみられた。プラセボ群維持期治療失敗例は、早ければ SC-3027 試験の 6 週目から 52 週目直前まで MLN0002 による治療が中断されていた。

プラセボ群維持期治療失敗例に、本治験 0 週目で改善が認められた被験者はなかったが、4 週目で改善率は 62.5%（20/32 例）に上昇し、16 週目の改善率は 75%（21/28 例）となった。この結果から、MLN0002 による治療で改善が認められたが、治療中断後に疾患の徴候及び症状の再燃がみられた被験者における本剤の治療効果が示された。

以上の結果から、治療の中断期間を問わず、本剤を投与し治療再開することで MLN0002 の治療効果を再獲得できることが示唆された。

⑦ Q2W から QW への投与間隔の短縮（投与量の増量）

本治験で本剤の Q2W 投与中に疾患悪化がみられた被験者については、本剤の投与間隔を Q2W から QW に短縮し投与量を増量した。本治験中に投与量の増量が必要となった潰瘍性大腸炎患者は 33 例であった。そのうち 29 例は 14 週目改善例、4 例は 52 週目完了例（SC-3027 試験の本剤群及び IV 群各 2 例）であった。

本剤の投与期間を短縮し投与量を増量した結果、本治験の 24 週目における寛解率は 38.5%（10/26 例）となった。

2）クローン病

① 14 週目改善例

本治験のクローン病患者における本剤の有効性を評価するため、寛解率及び HBI スコアを解析した。本治験に組み入れられたクローン病患者は、SC-3031 試験の 52 週目完了例、維持期治療失敗例及び 14 週目改善例であったが、本中間解析時点で SC-3031 試験は継続中で維持期の盲検下を維持しているため、本中間解析及び本治験の中間 CSR には 14 週目改善例における有効性データの解析対象集団のみを評価して示した。

本剤の有効性は、本治験中の各評価時点における HBI スコアに基づき評価した。

SC-3031 試験の 14 週目改善例は、本治験で本剤の Q2W 投与を受けたが、治療失敗した場合は残りの治験期間の投与間隔を QW に短縮し投与量を増量した。

ⅰ） 寛解率

SC-3031 試験の 14 週目改善例（N=97）における各評価時点の寛解率を表 2.7.6.8-28 に示した。本解析では、Q2W から QW の投与間隔短縮による投与量の増量は治療失敗（非改善例/非寛解例）とみなした。

本治験 0 週目における寛解率は 45.4%（44/97 例）であった。本治験で本剤を Q2W 投与した後も寛解は維持され、40 週目（MLN0002 による治療開始から 52 週間）における寛解率は 30.9%（17/55 例）であった。

表 2.7.6.8-28　クローン病患者 14 週目改善例における寛解率（FAS-CD）
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの中間解析

		14 週目改善例 N＝97	
	N	例数（%）	（95%信頼区間）
本治験 0 週目	97	44 (45.4)	(35.2, 55.8)
2 週目	97	35 (36.1)	(26.6, 46.5)
4 週目	93	49 (52.7)	(42.1, 63.1)
8 週目	91	49 (53.8)	(43.1, 64.4)
16 週目	79	34 (43.0)	(31.9, 54.7)
24 週目	68	21 (30.9)	(20.2, 43.3)
32 週目	59	21 (35.6)	(23.6, 49.1)
40 週目	55	17 (30.9)	(19.1, 44.8)
48 週目	49	15 (30.6)	(18.3, 45.4)
56 週目	39	4 (10.3)	(2.9, 24.2)
64 週目	37	5 (13.5)	(4.5, 28.8)

Source：MLN0002SC-3030 Interim CSR (5.3.5.2-1) Table 11.cc から引用
寛解の定義は、「HBI スコアが 4 以下」と定義した。
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。

ⅱ） HBI スコアの変化量

SC-3031 試験の 14 週目改善例（N=74）における各評価時点の HBI スコア及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.8-29 に示した。0 週目及び 2 週目の HBI スコアを適切に収集していなかった治験実施医療機関があったため、一部被験者の 0 週目及び 2 週目の HBI スコアのデータは欠測となった。

本治験 0 週目における HBI スコアの平均値（標準偏差）は 3.89（2.831）であった。本剤投与後もこの HBI スコアの平均値は維持された。40 週目及び 64 週目における HBI スコアの平均値（標準偏差）はそれぞれ 4.81（4.045）及び 4.25（4.268）で同程度であった。

表 2.7.6.8-29　各評価時点の HBI スコア及びベースラインからの変化量（FAS-CD）
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの中間解析

			ベースラインからの変化量			
	N	平均値（標準偏差）	N	平均値（標準偏差）	中央値	（95%信頼区間）
本治験 0 週目	74	3.89 (2.831)				
2 週目	54	3.74 (2.836)	38	-0.32 (2.516)	0.00	(-1.14, 0.51)
4 週目	80	4.26 (3.560)	61	0.10 (3.097)	0.00	(-0.69, 0.89)
8 週目	81	3.78 (2.868)	61	-0.33 (2.821)	0.00	(-1.05, 0.39)
16 週目	64	4.61 (3.407)	50	0.56 (3.170)	0.00	(-0.34, 1.46)
24 週目	53	5.77 (4.131)	40	1.80 (4.490)	1.00	(0.36, 3.24)
32 週目	36	4.17 (3.629)	26	-0.50 (4.226)	0.00	(-2.21, 1.21)
40 週目	31	4.81 (4.045)	22	0.45 (4.677)	0.00	(-1.62, 2.53)
48 週目	21	3.52 (2.502)	15	-1.67 (1.718)	-2.00	(-2.62, -0.72)
56 週目	10	4.70 (3.466)	8	-1.88 (2.031)	-1.50	(-3.57, -0.18)
64 週目	8	4.25 (4.268)	6	-0.67 (2.733)	-1.00	(-3.53, 2.20)

Source: MLN0002SC-3030 Interim CSR (5.3.5.2-1) Table 11.dd から引用

（2）薬物動態

本中間解析報告時点では、解析や結果は不十分であり結論を導くことはできないため、次の中間 CSR 又は最終 CSR において評価する予定である。

2.7.6.8.2.3 安全性の評価

（1）潰瘍性大腸炎患者における有害事象

「潰瘍性大腸炎患者における安全性データの解析対象集団（SAF-UC）」285 例における、本治験期間中の有害事象の発現頻度は 52.3%であった。有害事象の程度はほとんどが軽度又は中等度で、治験担当医師により治験薬との因果関係が「関連あり」であると判断された有害事象の発現頻度は 14.7%であった。そのうち発現頻度が高かった有害事象は、注射部位紅斑（2.5%）、注射部位反応並びに上咽頭炎（各 1.8%）及び注射部位そう痒感（1.1%）であった。先行試験の投与群別にみた有害事象の発現頻度は、14 週目改善例が 69.2%で他の投与群と比べて高かった。発現頻度が高かった有害事象は SOC 別で「感染症および寄生虫症」（28.1%）及び「胃腸障害」（23.2%）であった。人年法による有害事象の発現頻度は全体で 57.2 例/100 人年であり、14 週目改善例、プラセボ群、本剤群及び IV 群ではそれぞれ 56.5 例、58.1 例、59.9 例及び 52.7 例/100 人年でいずれの投与群も同程度であった。

最も発現頻度が高かった有害事象は潰瘍性大腸炎（11.6%）であり、基礎疾患が悪化したことを示している。また、上咽頭炎、上気道感染及び貧血も発現頻度が高かった（それぞれ 7.4%、6.2%及び 5.6%）。

特に注目すべき有害事象である感染症関連事象（SOC が「感染症および寄生虫症」の有害事象と定義）は全体で 80 例にみられた。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（HLT）は「上気道感染」であった。治験薬との因果関係が「関連あり」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）は上気道感染で 7 例にみられ、そのうち 5 例は上咽頭炎であった。感染症関連事象の人年法による発現頻度は、先行試験のいずれの投与群も同程度であった。また発現した感染症関連事象のうち、重篤な有害事象は虫垂炎 2 例で、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（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）は 30 例（10.5%）にみられた。過敏症関連事象の程度は、軽度が最も多く、高度の又は重篤な有害事象な過敏症関連事象の報告はなくアナフィラキシーの発現はみられなかった。過敏症関連事象の発現により 1 例が治験薬の投与を一時的に中止した。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。治験薬との因果関係が「関連あり」であると判断された過敏症関連事象は 30 例中 10 例であった。過敏症関連事象の発現頻度から何らかの傾向又は結論を示すことはできなかった。

注射部位反応関連事象の発現頻度は全体で 12 例（4.2%）にみられ、治験担当医師によりすべて治験薬との因果関係は「関連あり」であると判断された。重篤な有害事象又は投与量の変更に至った有害事象はなかった。注射部位反応関連事象の程度は、中等度の 2 例を除き、すべて軽度であった。注射部位反応関連事象及び過敏症関連事象の解析により、MLN0002 IV 製剤の長期投与から本剤投与に切替えた被験者、又は最後の MLN0002 IV 製剤投与から長期経過した被験者における本剤投与の安全性が支持された。

悪性腫瘍関連事象は 3 例にみられ、これには皮膚良性新生物、メラノサイト性母斑及び B 細胞性リンパ腫（grade 3B のびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫）が含まれた。B 細胞性リンパ腫の有害事象により治験薬の投与を中止したが、いずれの有害事象も非重篤かつ治験薬との因果関係が「関連なし」であると報告された。

肝障害関連事象の発現は 2 例（0.7%）にみられ、いずれも肝酵素の一過性の増加に関連する軽度かつ非重篤な有害事象で、投与量の変更も必要としなかった。また、いずれの有害事象も本剤投与中に回復した。

潰瘍性大腸炎患者において PML の発現はみられなかった。

重篤な有害事象は 23 例（8.1%）にみられた。先行試験の投与群別では、本剤群及び 14 週目改善例が他の投与群に比べて発現頻度が高かった。発現頻度の高かった重篤な有害事象（PT）は潰瘍性大腸炎及び貧血であった。本中間解析時点では、重篤な有害事象の発現例数が少ないため、解釈には限界がある。重篤な有害事象 23 例のうち、治験薬と因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象は 2 例（潰瘍性大腸炎及び咳嗽）のみであった。

本治験における潰瘍性大腸炎患者の死亡例はなかった。

（2）クローン病患者における有害事象

「クローン病患者における安全性データの解析対象集団」310 例において、本治験期間中に有害事象は 182 例（58.7%）にみられた。そのうち 139 例（44.8%）が治験薬との因果関係は「関連なし」と判断され、有害事象の程度は軽度及び中等度がそれぞれ 90 例（29.0%）及び 75 例（24.2%）であった。重篤な有害事象は 33 例（10.6%）にみられ、そのうち 5 例（1.6%）が治験薬との因果関係は「関連あり」と判断され、2 例（0.6%）が治験薬の投与中止に至った。

発現頻度が最も高かった有害事象（PT）はクローン病で 28 例（9.0%）にみられた。次いで発現頻度が高かった有害事象（PT）は腹痛並びに上気道感染（各 5.2%）、関節炎並びに上咽頭炎（各 4.5%）及び気管支炎（3.9%）であった。

特に注目すべき有害事象である感染症関連事象の発現頻度は全体で 27.1%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（HLT）は「上気道感染」であった。次いで発現頻度が高かった有害事象（HLT）は「下気道および肺感染」及び「腹部および消化管感染」であった。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全体で 11 例（3.5%）にみられ、最も発現頻度が高かった有害事象（HLT）は「上気道感染」で 5 例にみられた。

本治験中に先行試験の 14 週目改善例及び無作為化例でみられた有害事象の発現頻度に大きな差はみられなかった。

過敏症関連事象は 19 例（6.1%）にみられ、発現頻度が最も高かった過敏症関連事象の SOC は「皮膚および皮下組織障害」であった。有害事象の程度はほとんどが軽度（中等度 2 例、高度の有害事象はなし）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 4 例（1 例において治験薬との因果関係が評価されていない）で、投与量の変更に至る有害事象もなかった（1 例において治験薬の投与に関する対応が報告されていない）。過敏症関連事象には重篤な有害事象はなかった。

注射部位反応関連事象の発現がみられたのは 6 例（1.9%）で、注射部位紅斑、注射部位反応及び注射部位疼痛の有害事象（PT）が報告された。注射部位反応関連事象の程度はすべて軽度で、非重篤なかつ投与量の変更を必要としない有害事象であった。

悪性腫瘍関連事象は、子宮平滑筋腫の悪化、口唇扁平上皮癌（重篤な有害事象として報告）及び基底細胞癌の 3 例あった。いずれも転帰は回復で、いずれも治験薬との因果関係が「関連なし」であると判断された。

肝障害関連事象は 7 例にみられ、いずれの有害事象も程度は軽度又は中等度で投与量の変更は必要としなかった。肝障害関連事象 7 例のうち、治験薬との因果関係が「関連あり」と判断されたのは 4 例〔肝機能検査値上昇 2 例、肝酵素上昇 1 例、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（各 1 件、同一症例）〕であった。

クローン病患者において PML の発現はみられなかった。

死亡例は 1 例（肺塞栓症）みられ、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

（3）潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者の併合集団における有害事象

1）有害事象の概要

潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者の併合集団における有害事象の概要を表 2.7.6.8-30 に示した。

有害事象の発現頻度は全体では 55.6%で、疾患別では潰瘍性大腸炎患者（52.3%）及びクローン病患者（58.7%）で発現頻度は同程度であった。有害事象の程度は、軽度（790/1114 件）又は中等度（290/1114 件）が多く、ほとんどの有害事象（933/1114 件）は治験薬との因果関係が「関連なし」と判断された。SOC が「感染症および寄生虫症」の有害事象は 164 例（27.6%）にみられ、潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者ではそれぞれ 80 例（28.1%）及び 84 例（27.1%）で発現頻度は同程度であった。「上気道感染」（HLT）が 83 例（13.9%）で報告され、PT 別の内訳は上咽頭炎及び上気道感染でそれぞれ 35 例（5.9%）及び 34 例（5.7%）であった。SOC

が「胃腸障害」の有害事象は 145 例（24.4%）にみられ、その内訳は潰瘍性大腸炎及びクローン病患者でそれぞれ 33 例（11.6%）及び 28 例（9.0%）であった。

「安全性データの解析対象集団」595 例において、注射部位反応関連事象は 18 例（3.0%）にみられ、その内訳は潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者でそれぞれ 12 例（4.2%）及び 6 例（1.9%）であった。有害事象の程度は 16 例が軽度であり、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は 17 例であった。

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それぞれ 28.1%及び 27.1%と同程度であった。有害事象の程度はほとんどが軽度（それぞれ 105/129 例及び 83/138 例）で、感染症関連事象のほとんどが治験薬との因果関係が「関連なし」と判断された（それぞれ 112/129 例及び 120/138 例）。

過敏症関連事象の発現頻度は、クローン病患者（6.1%）に比べ潰瘍性大腸炎患者（10.5%）で高かった。過敏症関連事象の程度はほとんどが軽度（42/49 例）で、49 例中 35 例で治験薬との因果関係が「関連なし」と判断された。

悪性腫瘍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それぞれ 1.1%及び 1.0%と同程度であった。悪性腫瘍関連事象はすべて、治験薬との因果関係が「関連なし」と判断された。

肝障害関連事象の発現頻度は、潰瘍性大腸炎患者（0.7%）に比べクローン病患者（2.3%）で高かった。肝障害関連事象の程度はほとんどが軽度（8/9 例）であり、9 例中 5 例で治験薬との因果関係が「関連なし」と判断された。

特に注目すべき有害事象には、潰瘍性大腸炎患者 1 例にみられた悪性腫瘍を除き、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 2.7.6.8-30　潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者の併合集団における有害事象の概要（安全性データの解析対象集団）20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの中間解析

	潰瘍性大腸炎患者 N=285	クローン病患者 N=310	潰瘍性大腸炎患者+ クローン病患者 N=595
すべての有害事象	149 (52.3)	182 (58.7)	331 (55.6)
治験薬との因果関係			
関連あり	42 (14.7)	43 (13.9)	85 (14.3)
関連なし	107 (37.5)	139 (44.8)	246 (41.3)
有害事象の程度			
軽度	82 (28.8)	90 (29.0)	172 (28.9)
中等度	57 (20.0)	75 (24.2)	132 (22.2)
高度	10 (3.5)	17 (5.5)	27 (4.5)
治験薬投与中止に至った有害事象	7 (2.5)	6 (1.9)	13 (2.2)
重篤な有害事象	23 (8.1)	33 (10.6)	56 (9.4)
治験薬との因果関係			
関連あり	2 (0.7)	5 (1.6)	7 (1.2)
関連なし	21 (7.4)	28 (9.0)	49 (8.2)
治験薬投与中止に至った有害事象	6 (2.1)	2 (0.6)	8 (1.3)

表 2.7.6.8-30　潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者の併合集団における有害事象の概要
（安全性データの解析対象集団）20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの中間解析（続き）

	潰瘍性大腸炎患者 N=285	クローン病患者 N=310	潰瘍性大腸炎患者+ クローン病患者 N=595
特に注目すべき有害事象			
感染症関連事象	80 (28.1)	84 (27.1)	164 (27.6)
治験薬との因果関係			
関連あり	11 (3.9)	11 (3.5)	22 (3.7)
関連なし	69 (24.2)	73 (23.5)	142 (23.9)
有害事象の程度			
軽度	60 (21.1)	46 (14.8)	106 (17.8)
中等度	19 (6.7)	36 (11.6)	55 (9.2)
高度	1 (0.4)	2 (0.6)	3 (0.5)
治験薬投与中止に至った有害事象	0	0	0
過敏症関連事象	30 (10.5)	19 (6.1)	49 (8.2)
治験薬との因果関係			
関連あり	10 (3.5)	4 (1.3)	14 (2.4)
関連なし	20 (7.0)	15 (4.8)	35 (5.9)
有害事象の程度			
軽度	25 (8.8)	17 (5.5)	42 (7.1)
中等度	5 (1.8)	2 (0.6)	7 (1.2)
高度	0	0	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0	0	0
注射部位反応関連事象	12 (4.2)	6 (1.9)	18 (3.0)
治験薬との因果関係			
関連あり	12 (4.2)	5 (1.6)	17 (2.9)
関連なし	0	1 (0.3)	1 (0.2)
有害事象の程度			
軽度	10 (3.5)	6 (1.9)	16 (2.7)
中等度	2 (0.7)	0	2 (0.3)
高度	0	0	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0	0	0
悪性腫瘍関連事象	3 (1.1)	3 (1.0)	6 (1.0)
治験薬との因果関係			
関連あり	0	0	0
関連なし	3 (1.1)	3 (1.0)	6 (1.0)
有害事象の程度			
軽度	2 (0.7)	1 (0.3)	3 (0.5)
中等度	1 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.3)
高度	0	1 (0.3)	1 (0.2)
治験薬投与中止に至った有害事象	1 (0.4)	0	1 (0.2)
肝障害関連事象	2 (0.7)	7 (2.3)	9 (1.5)
治験薬との因果関係			
関連あり	0	4 (1.3)	4 (0.7)
関連なし	2 (0.7)	3 (1.0)	5 (0.8)
有害事象の程度			
軽度	2 (0.7)	6 (1.9)	8 (1.3)
中等度	0	1 (0.3)	1 (0.2)
高度	0	0	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0	0	0

Source：MLN0002SC-3030 Interim CSR (5.3.5.2-1) Table12.gg から引用
数字は例数、( ) 内は%
MedDRA/J ver.21.0

2）有害事象

潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者及びその併合集団（全体）におけるすべての有害事象を SOC 及び PT 別に表 2.7.6.8-31 に示した。

全体で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」（27.6%）、「胃腸障害」（24.4%）及び「筋骨格系および結合組織障害」（10.3%）で、潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者における発現頻度はそれぞれ「感染症および寄生虫症」28.1%及び 27.1%、「胃腸障害」23.2%及び 25.5%、及び「筋骨格系および結合組織障害」9.1%及び 11.3%であった。

全体で発現頻度が高かった有害事象（PT）は上咽頭炎（5.9%）及び上気道感染（5.7%）であった。基礎疾患の悪化は潰瘍性大腸炎及びクローン病患者でそれぞれ 11.6%（33 例）及び 9.0%（28 例）で報告された。腹痛の発現頻度は、潰瘍性大腸炎患者（1.8%）と比べクローン病患者（5.2%）で高かった。貧血（PT）の発現頻度は、潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者でそれぞれ 5.6%及び 1.3%であった。

表 2.7.6.8-31　潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者における有害事象の発現頻度
（安全性データの解析対象集団）20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの中間解析

SOC PT	潰瘍性大腸炎患者 N=285	クローン病患者 N=310	潰瘍性大腸炎患者+クローン病患者 N=595
すべての有害事象	149 (52.3)	182 (58.7)	331 (55.6)
血液およびリンパ系障害	29 (10.2)	13 (4.2)	42 (7.1)
鉄欠乏性貧血	3 (1.1)	2 (0.6)	5 (0.8)
貧血	16 (5.6)	4 (1.3)	20 (3.4)
好酸球増加症	3 (1.1)	1 (0.3)	4 (0.7)
白血球増加症	0	1 (0.3)	1 (0.2)
リンパ球増加症	1 (0.4)	0	1 (0.2)
リンパ球減少症	6 (2.1)	4 (1.3)	10 (1.7)
白血球減少症	1 (0.4)	0	1 (0.2)
リンパ節症	0	1 (0.3)	1 (0.2)
汎血球減少症	0	1 (0.3)	1 (0.2)
好中球減少症	3 (1.1)	0	3 (0.5)
血小板減少症	1 (0.4)	0	1 (0.2)
心臓障害	2 (0.7)	3 (1.0)	5 (0.8)
頻脈	0	1 (0.3)	1 (0.2)
上室性頻脈	2 (0.7)	1 (0.3)	3 (0.5)
心房粗動	0	1 (0.3)	1 (0.2)
洞性頻脈	0	1 (0.3)	1 (0.2)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (0.3)	1 (0.2)
陰嚢水瘤	0	1 (0.3)	1 (0.2)
耳および迷路障害	2 (0.7)	4 (1.3)	6 (1.0)
耳不快感	0	1 (0.3)	1 (0.2)
耳痛	0	1 (0.3)	1 (0.2)
耳管機能障害	1 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.3)
突発性難聴	0	1 (0.3)	1 (0.2)
回転性めまい	1 (0.4)	2 (0.6)	3 (0.5)
内分泌障害	4 (1.4)	1 (0.3)	5 (0.8)
自己免疫性甲状腺炎	0	1 (0.3)	1 (0.2)
クッシング様症状	1 (0.4)	0	1 (0.2)
ステロイド離脱症候群	1 (0.4)	0	1 (0.2)

表 2.7.6.8-31　潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者における有害事象の発現頻度
（安全性データの解析対象集団）20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの中間解析（続き）

SOC PT	潰瘍性大腸炎患者 N=285	クローン病患者 N=310	潰瘍性大腸炎患者+クローン病患者 N=595
甲状腺腫	1 (0.4)	0	1 (0.2)
甲状腺機能低下症	1 (0.4)	0	1 (0.2)
眼障害	9 (3.2)	5 (1.6)	14 (2.4)
白内障	0	1 (0.3)	1 (0.2)
網脈絡膜症	1 (0.4)	0	1 (0.2)
硝子体変性	0	1 (0.3)	1 (0.2)
アレルギー性結膜炎	1 (0.4)	0	1 (0.2)
角膜炎	0	1 (0.3)	1 (0.2)
虹彩毛様体炎	2 (0.7)	0	2 (0.3)
ぶどう膜炎	1 (0.4)	0	1 (0.2)
眼乾燥	2 (0.7)	1 (0.3)	3 (0.5)
流涙増加	1 (0.4)	0	1 (0.2)
眼瞼炎	0	1 (0.3)	1 (0.2)
網膜出血	1 (0.4)	0	1 (0.2)
網膜血管障害	0	1 (0.3)	1 (0.2)
黄斑浮腫	1 (0.4)	0	1 (0.2)
強膜充血	0	1 (0.3)	1 (0.2)
光視症	0	1 (0.3)	1 (0.2)
霧視	0	1 (0.3)	1 (0.2)
視力低下	1 (0.4)	0	1 (0.2)
胃腸障害	66 (23.2)	79 (25.5)	145 (24.4)
膵炎	0	1 (0.3)	1 (0.2)
裂肛	1 (0.4)	2 (0.6)	3 (0.5)
肛門周囲痛	1 (0.4)	0	1 (0.2)
直腸攣縮	0	1 (0.3)	1 (0.2)
肛門狭窄	0	1 (0.3)	1 (0.2)
肛門潰瘍	0	1 (0.3)	1 (0.2)
大腸ポリープ	2 (0.7)	0	2 (0.3)
直腸ポリープ	1 (0.4)	0	1 (0.2)
潰瘍性大腸炎	33 (11.6)	0	33 (5.5)
クローン病	0	28 (9.0)	28 (4.7)
大腸炎	0	1 (0.3)	1 (0.2)
齲歯	2 (0.7)	0	2 (0.3)
歯痛	3 (1.1)	2 (0.6)	5 (0.8)
下痢	11 (3.9)	8 (2.6)	19 (3.2)
小腸閉塞	0	2 (0.6)	2 (0.3)
回腸狭窄	0	1 (0.3)	1 (0.2)
消化不良	3 (1.1)	3 (1.0)	6 (1.0)
粘液便	1 (0.4)	0	1 (0.2)
腹部膨満	1 (0.4)	4 (1.3)	5 (0.8)
鼓腸	2 (0.7)	1 (0.3)	3 (0.5)
胃炎	0	1 (0.3)	1 (0.2)
腹痛	5 (1.8)	16 (5.2)	21 (3.5)
下腹部痛	2 (0.7)	4 (1.3)	6 (1.0)
上腹部痛	1 (0.4)	5 (1.6)	6 (1.0)
腹部圧痛	0	1 (0.3)	1 (0.2)
胃食道逆流性疾患	2 (0.7)	3 (1.0)	5 (0.8)
便秘	0	3 (1.0)	3 (0.5)
食中毒	1 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.3)
痔瘻	0	4 (1.3)	4 (0.7)
腸管瘻	0	1 (0.3)	1 (0.2)

表 2.7.6.8-31　潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者における有害事象の発現頻度
（安全性データの解析対象集団）20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの中間解析（続き）

SOC PT	潰瘍性大腸炎患者 N=285	クローン病患者 N=310	潰瘍性大腸炎患者+クローン病患者 N=595
腸炎	1 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.3)
小腸炎	0	1 (0.3)	1 (0.2)
胃腸毒性	0	1 (0.3)	1 (0.2)
腹部不快感	1 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.3)
排便回数増加	0	3 (1.0)	3 (0.5)
便意切迫	0	1 (0.3)	1 (0.2)
亜イレウス	0	1 (0.3)	1 (0.2)
痔核	3 (1.1)	1 (0.3)	4 (0.7)
痔出血	1 (0.4)	0	1 (0.2)
下部消化管出血	0	1 (0.3)	1 (0.2)
直腸出血	0	1 (0.3)	1 (0.2)
大腸狭窄	0	1 (0.3)	1 (0.2)
悪心	7 (2.5)	6 (1.9)	13 (2.2)
嘔吐	5 (1.8)	4 (1.3)	9 (1.5)
血便排泄	1 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.3)
唾液腺腫大	1 (0.4)	0	1 (0.2)
アフタ性潰瘍	1 (0.4)	5 (1.6)	6 (1.0)
口内炎	3 (1.1)	1 (0.3)	4 (0.7)
口腔内潰瘍形成	1 (0.4)	0	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	18 (6.3)	28 (9.0)	46 (7.7)
疲労	3 (1.1)	8 (2.6)	11 (1.8)
無力症	1 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.3)
倦怠感	0	2 (0.6)	2 (0.3)
発熱	2 (0.7)	8 (2.6)	10 (1.7)
悪寒	4 (1.4)	0	4 (0.7)
インフルエンザ様疾患	0	3 (1.0)	3 (0.5)
注射部位蕁麻疹	0	1 (0.3)	1 (0.2)
注射部位紅斑	7 (2.5)	3 (1.0)	10 (1.7)
注射部位反応	5 (1.8)	2 (0.6)	7 (1.2)
注射部位そう痒感	3 (1.1)	0	3 (0.5)
注射部位腫脹	2 (0.7)	0	2 (0.3)
注射部位疼痛	0	1 (0.3)	1 (0.2)
小結節	1 (0.4)	0	1 (0.2)
末梢性浮腫	1 (0.4)	3 (1.0)	4 (0.7)
疼痛	2 (0.7)	1 (0.3)	3 (0.5)
免疫系障害	3 (1.1)	1 (0.3)	4 (0.7)
節足動物刺傷アレルギー	1 (0.4)	0	1 (0.2)
薬物過敏症	0	1 (0.3)	1 (0.2)
季節性アレルギー	2 (0.7)	0	2 (0.3)
感染症および寄生虫症	80 (28.1)	84 (27.1)	164 (27.6)
胃腸炎	6 (2.1)	4 (1.3)	10 (1.7)
肛門膿瘍	1 (0.4)	2 (0.6)	3 (0.5)
虫垂炎	2 (0.7)	0	2 (0.3)
直腸膿瘍	0	2 (0.6)	2 (0.3)
腹部膿瘍	0	1 (0.3)	1 (0.2)
腹壁膿瘍	0	1 (0.3)	1 (0.2)
憩室炎	1 (0.4)	0	1 (0.2)
肛門直腸蜂巣炎	0	1 (0.3)	1 (0.2)
無症候性細菌尿	0	1 (0.3)	1 (0.2)
細菌感染	0	1 (0.3)	1 (0.2)
細菌性膣症	0	1 (0.3)	1 (0.2)

表 2.7.6.8-31　潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者における有害事象の発現頻度
（安全性データの解析対象集団）20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの中間解析（続き）

SOC PT	潰瘍性大腸炎患者 N=285	クローン病患者 N=310	潰瘍性大腸炎患者+クローン病患者 N=595
細菌尿	0	1 (0.3)	1 (0.2)
消化管内細菌過剰増殖	0	1 (0.3)	1 (0.2)
細菌性副鼻腔炎	0	1 (0.3)	1 (0.2)
口腔カンジダ症	0	1 (0.3)	1 (0.2)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.3)
手足口病	0	1 (0.3)	1 (0.2)
歯膿瘍	1 (0.4)	3 (1.0)	4 (0.7)
口角口唇炎	2 (0.7)	0	2 (0.3)
歯肉炎	1 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.3)
歯周炎	1 (0.4)	0	1 (0.2)
歯髄炎	1 (0.4)	0	1 (0.2)
唾液腺炎	0	1 (0.3)	1 (0.2)
歯感染	1 (0.4)	0	1 (0.2)
耳感染	0	3 (1.0)	3 (0.5)
中耳炎	0	1 (0.3)	1 (0.2)
結膜炎	1 (0.4)	2 (0.6)	3 (0.5)
麦粒腫	0	1 (0.3)	1 (0.2)
外陰腟真菌感染	1 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.3)
真菌感染	0	1 (0.3)	1 (0.2)
皮膚真菌感染	1 (0.4)	0	1 (0.2)
ガードネレラ菌性腟炎	0	1 (0.3)	1 (0.2)
帯状疱疹	3 (1.1)	4 (1.3)	7 (1.2)
口腔ヘルペス	3 (1.1)	3 (1.0)	6 (1.0)
陰部ヘルペス	0	1 (0.3)	1 (0.2)
気道感染	2 (0.7)	1 (0.3)	3 (0.5)
蓄膿	1 (0.4)	0	1 (0.2)
鼡径部膿瘍	0	1 (0.3)	1 (0.2)
感染性嚢腫	0	1 (0.3)	1 (0.2)
骨盤膿瘍	0	1 (0.3)	1 (0.2)
インフルエンザ	7 (2.5)	3 (1.0)	10 (1.7)
気管支炎	4 (1.4)	12 (3.9)	16 (2.7)
肺炎	3 (1.1)	5 (1.6)	8 (1.3)
サルモネラ症	2 (0.7)	0	2 (0.3)
毛包炎	1 (0.4)	0	1 (0.2)
爪感染	0	1 (0.3)	1 (0.2)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.4)	0	1 (0.2)
足部白癬	1 (0.4)	0	1 (0.2)
癜風	1 (0.4)	0	1 (0.2)
トリコフィトン感染症	1 (0.4)	0	1 (0.2)
上咽頭炎	21 (7.4)	14 (4.5)	35 (5.9)
上気道感染	18 (6.3)	16 (5.2)	34 (5.7)
副鼻腔炎	4 (1.4)	6 (1.9)	10 (1.7)
咽頭炎	4 (1.4)	5 (1.6)	9 (1.5)
鼻炎	2 (0.7)	3 (1.0)	5 (0.8)
喉頭炎	1 (0.4)	0	1 (0.2)
扁桃炎	0	1 (0.3)	1 (0.2)
尿路感染	3 (1.1)	6 (1.9)	9 (1.5)
膀胱炎	0	1 (0.3)	1 (0.2)
ウイルス性上気道感染	2 (0.7)	2 (0.6)	4 (0.7)
ウイルス性気道感染	0	3 (1.0)	3 (0.5)
ウイルス感染	1 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.3)

表 2.7.6.8-31　潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者における有害事象の発現頻度
（安全性データの解析対象集団）20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの中間解析（続き）

SOC PT	潰瘍性大腸炎患者 N=285	クローン病患者 N=310	潰瘍性大腸炎患者+クローン病患者 N=595
ウイルス性胃腸炎	1 (0.4)	0	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	6 (2.1)	16 (5.2)	22 (3.7)
関節損傷	0	1 (0.3)	1 (0.2)
角膜損傷	0	1 (0.3)	1 (0.2)
足骨折	1 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.3)
手骨折	1 (0.4)	0	1 (0.2)
靭帯捻挫	0	1 (0.3)	1 (0.2)
肉離れ	0	1 (0.3)	1 (0.2)
転倒	0	4 (1.3)	4 (0.7)
動物咬傷	1 (0.4)	0	1 (0.2)
節足動物咬傷	0	1 (0.3)	1 (0.2)
外傷後疼痛	0	1 (0.3)	1 (0.2)
処置による疼痛	0	1 (0.3)	1 (0.2)
四肢損傷	1 (0.4)	2 (0.6)	3 (0.5)
歯牙破折	0	1 (0.3)	1 (0.2)
裂傷	0	2 (0.6)	2 (0.3)
挫傷	1 (0.4)	0	1 (0.2)
脊椎圧迫骨折	1 (0.4)	0	1 (0.2)
肋骨骨折	0	2 (0.6)	2 (0.3)
臨床検査	21 (7.4)	22 (7.1)	43 (7.2)
細菌検査陽性	1 (0.4)	0	1 (0.2)
クロストリジウム検査陽性	1 (0.4)	0	1 (0.2)
リパーゼ増加	2 (0.7)	2 (0.6)	4 (0.7)
アミラーゼ増加	1 (0.4)	2 (0.6)	3 (0.5)
便中カルプロテクチン増加	0	3 (1.0)	3 (0.5)
真菌検査陽性	1 (0.4)	0	1 (0.2)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.7)	2 (0.6)	4 (0.7)
肝機能検査値上昇	0	3 (1.0)	3 (0.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.3)	1 (0.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.3)	1 (0.2)
肝酵素上昇	0	1 (0.3)	1 (0.2)
尿培養陽性	0	1 (0.3)	1 (0.2)
血中ナトリウム減少	1 (0.4)	0	1 (0.2)
血清フェリチン減少	0	1 (0.3)	1 (0.2)
体重減少	1 (0.4)	3 (1.0)	4 (0.7)
C－反応性蛋白増加	0	1 (0.3)	1 (0.2)
ヘモグロビン減少	3 (1.1)	0	3 (0.5)
血中クレアチニン増加	0	1 (0.3)	1 (0.2)
血中テストステロン減少	0	1 (0.3)	1 (0.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	8 (2.8)	4 (1.3)	12 (2.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.3)	1 (0.2)
白血球数減少	2 (0.7)	0	2 (0.3)
リンパ球数減少	0	1 (0.3)	1 (0.2)
好中球数減少	1 (0.4)	0	1 (0.2)
代謝および栄養障害	9 (3.2)	8 (2.6)	17 (2.9)
食欲減退	1 (0.4)	0	1 (0.2)
糖尿病	1 (0.4)	0	1 (0.2)
2 型糖尿病	1 (0.4)	0	1 (0.2)
痛風	0	1 (0.3)	1 (0.2)
ビタミン D 欠乏	0	1 (0.3)	1 (0.2)
悪液質	1 (0.4)	0	1 (0.2)
高血糖	1 (0.4)	0	1 (0.2)

表 2.7.6.8-31　潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者における有害事象の発現頻度
（安全性データの解析対象集団）20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの中間解析（続き）

SOC PT	潰瘍性大腸炎患者 N=285	クローン病患者 N=310	潰瘍性大腸炎患者+クローン病患者 N=595
高脂血症	1 (0.4)	0	1 (0.2)
低マグネシウム血症	0	1 (0.3)	1 (0.2)
低リン酸血症	1 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.3)
低カリウム血症	1 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.3)
低アルブミン血症	1 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.3)
低ナトリウム血症	1 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.3)
脱水	1 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.3)
体液貯留	0	1 (0.3)	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	26 (9.1)	35 (11.3)	61 (10.3)
関節炎	2 (0.7)	2 (0.6)	4 (0.7)
関節障害	1 (0.4)	0	1 (0.2)
骨障害	0	1 (0.3)	1 (0.2)
外骨腫	0	1 (0.3)	1 (0.2)
脊椎痛	1 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.3)
顎痛	1 (0.4)	0	1 (0.2)
椎間板変性症	0	1 (0.3)	1 (0.2)
大腿骨寛骨臼インピンジメント	1 (0.4)	0	1 (0.2)
関節痛	9 (3.2)	14 (4.5)	23 (3.9)
関節腫脹	2 (0.7)	0	2 (0.3)
骨減少症	1 (0.4)	0	1 (0.2)
筋肉痛	4 (1.4)	3 (1.0)	7 (1.2)
線維筋痛	0	1 (0.3)	1 (0.2)
筋痙縮	1 (0.4)	3 (1.0)	4 (0.7)
筋力低下	0	3 (1.0)	3 (0.5)
背部痛	4 (1.4)	7 (2.3)	11 (1.8)
四肢痛	1 (0.4)	6 (1.9)	7 (1.2)
筋骨格系胸痛	0	2 (0.6)	2 (0.3)
四肢不快感	1 (0.4)	0	1 (0.2)
筋骨格痛	1 (0.4)	0	1 (0.2)
頚部痛	1 (0.4)	0	1 (0.2)
変形性関節症	1 (0.4)	2 (0.6)	3 (0.5)
脊椎炎	1 (0.4)	0	1 (0.2)
滑液嚢腫	0	1 (0.3)	1 (0.2)
狭窄性腱鞘炎	1 (0.4)	0	1 (0.2)
腱炎	1 (0.4)	0	1 (0.2)
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 (1.1)	3 (1.0)	6 (1.0)
B 細胞性リンパ腫	1 (0.4)	0	1 (0.2)
びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	1 (0.4)	0	1 (0.2)
口唇扁平上皮癌	0	1 (0.3)	1 (0.2)
皮膚良性新生物	1 (0.4)	0	1 (0.2)
メラノサイト性母斑	1 (0.4)	0	1 (0.2)
基底細胞癌	0	1 (0.3)	1 (0.2)
子宮平滑筋腫	0	1 (0.3)	1 (0.2)
神経系障害	13 (4.6)	21 (6.8)	34 (5.7)
頚腕症候群	0	1 (0.3)	1 (0.2)
嗜眠	0	1 (0.3)	1 (0.2)
失神	1 (0.4)	0	1 (0.2)
頭痛	6 (2.1)	9 (2.9)	15 (2.5)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	1 (0.3)	1 (0.2)
水頭症	0	1 (0.3)	1 (0.2)

表 2.7.6.8-31　潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者における有害事象の発現頻度
（安全性データの解析対象集団）20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの中間解析（続き）

SOC PT	潰瘍性大腸炎患者 N=285	クローン病患者 N=310	潰瘍性大腸炎患者+クローン病患者 N=595
坐骨神経痛	3 (1.1)	0	3 (0.5)
記憶障害	0	1 (0.3)	1 (0.2)
片頭痛	0	1 (0.3)	1 (0.2)
手根管症候群	0	1 (0.3)	1 (0.2)
浮動性めまい	4 (1.4)	3 (1.0)	7 (1.2)
失神寸前の状態	0	1 (0.3)	1 (0.2)
錯感覚	0	2 (0.6)	2 (0.3)
灼熱感	0	1 (0.3)	1 (0.2)
末梢性ニューロパチー	1 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.3)
味覚異常	0	1 (0.3)	1 (0.2)
ヘルペス後神経痛	1 (0.4)	0	1 (0.2)
精神障害	3 (1.1)	7 (2.3)	10 (1.7)
不安	1 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.3)
ストレス	0	1 (0.3)	1 (0.2)
うつ病	1 (0.4)	2 (0.6)	3 (0.5)
不眠症	1 (0.4)	3 (1.0)	4 (0.7)
腎および尿路障害	5 (1.8)	5 (1.6)	10 (1.7)
排尿困難	1 (0.4)	0	1 (0.2)
頻尿	0	1 (0.3)	1 (0.2)
尿閉	1 (0.4)	0	1 (0.2)
急速進行性糸球体腎炎	1 (0.4)	0	1 (0.2)
尿細管間質性腎炎	0	1 (0.3)	1 (0.2)
腎血腫	0	1 (0.3)	1 (0.2)
腎嚢胞	0	1 (0.3)	1 (0.2)
気尿症	0	1 (0.3)	1 (0.2)
尿管結石症	1 (0.4)	0	1 (0.2)
腎仙痛	1 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.3)
肋骨脊柱角圧痛	1 (0.4)	0	1 (0.2)
多尿	1 (0.4)	0	1 (0.2)
生殖系および乳房障害	3 (1.1)	11 (3.5)	14 (2.4)
乳房腫瘤	0	1 (0.3)	1 (0.2)
子宮頚部上皮異形成	0	1 (0.3)	1 (0.2)
勃起不全	1 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.3)
月経困難症	0	2 (0.6)	2 (0.3)
不規則月経	0	2 (0.6)	2 (0.3)
月経前症候群	0	1 (0.3)	1 (0.2)
月経遅延	1 (0.4)	0	1 (0.2)
良性前立腺肥大症	1 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.3)
女性生殖器瘙	0	2 (0.6)	2 (0.3)
バルトリン嚢腫	0	1 (0.3)	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	25 (8.8)	15 (4.8)	40 (6.7)
呼吸困難	2 (0.7)	0	2 (0.3)
喘息	1 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.3)
咳嗽	7 (2.5)	4 (1.3)	11 (1.8)
アレルギー性咳嗽	1 (0.4)	0	1 (0.2)
湿性咳嗽	1 (0.4)	0	1 (0.2)
鼻閉	1 (0.4)	3 (1.0)	4 (0.7)
アレルギー性鼻炎	3 (1.1)	0	3 (0.5)
鼻出血	1 (0.4)	0	1 (0.2)
副鼻腔うっ血	1 (0.4)	2 (0.6)	3 (0.5)
副鼻腔粘膜肥厚	1 (0.4)	0	1 (0.2)

表 2.7.6.8-31　潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者における有害事象の発現頻度
（安全性データの解析対象集団）20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの中間解析（続き）

SOC PT	潰瘍性大腸炎患者 N=285	クローン病患者 N=310	潰瘍性大腸炎患者+クローン病患者 N=595
肺塞栓症	0	1 (0.3)	1 (0.2)
口腔咽頭痛	6 (2.1)	3 (1.0)	9 (1.5)
上気道の炎症	0	2 (0.6)	2 (0.3)
高粘稠性上気道分泌物	1 (0.4)	0	1 (0.2)
鼻漏	1 (0.4)	0	1 (0.2)
上気道うっ血	0	1 (0.3)	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	22 (7.7)	18 (5.8)	40 (6.7)
脱毛症	1 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.3)
汗疹	0	2 (0.6)	2 (0.3)
寝汗	1 (0.4)	0	1 (0.2)
皮膚乾燥	2 (0.7)	0	2 (0.3)
皮膚病変	0	2 (0.6)	2 (0.3)
皮膚硬結	1 (0.4)	0	1 (0.2)
皮膚炎	2 (0.7)	1 (0.3)	3 (0.5)
湿疹	2 (0.7)	1 (0.3)	3 (0.5)
接触皮膚炎	1 (0.4)	0	1 (0.2)
紅斑	1 (0.4)	0	1 (0.2)
嵌入爪	0	1 (0.3)	1 (0.2)
結節性紅斑	2 (0.7)	1 (0.3)	3 (0.5)
光線過敏性反応	0	1 (0.3)	1 (0.2)
そう痒症	5 (1.8)	0	5 (0.8)
乾癬様皮膚炎	1 (0.4)	0	1 (0.2)
斑状出血	0	1 (0.3)	1 (0.2)
発疹	3 (1.1)	5 (1.6)	8 (1.3)
紅斑性皮疹	2 (0.7)	0	2 (0.3)
斑状皮疹	1 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.3)
麻疹様発疹	0	1 (0.3)	1 (0.2)
酒さ	1 (0.4)	0	1 (0.2)
皮膚嚢腫	0	1 (0.3)	1 (0.2)
蕁麻疹	1 (0.4)	0	1 (0.2)
血管障害	4 (1.4)	4 (1.3)	8 (1.3)
進行性高血圧	0	1 (0.3)	1 (0.2)
血腫	0	1 (0.3)	1 (0.2)
リンパ嚢腫	0	1 (0.3)	1 (0.2)
高血圧	4 (1.4)	1 (0.3)	5 (0.8)

Source：MLN0002SC-3030 Interim CSR (5.3.5.2-1) Post hoc Analyses-Part 2 Table 30.3.2.1 から引用
数字は例数、( ) 内は%
MedDRA/J ver. 21.0

3）治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象

潰瘍性大腸炎患者、クローン病患者及びその併合集団（全体）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を SOC、PT 別に表 2.7.6.8-32 に示した。

治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象の全体での発現頻度は 14.3%で、潰瘍性大腸炎患者とクローン病患者における発現頻度はそれぞれ 14.7%及び 13.9%で同程度であった。

全体で発現頻度が高かった治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象の SOC は、「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」及び「胃腸障害」で、

潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者におけるそれぞれの発現頻度は「一般・全身障害および投与部位の状態」5.3%及び3.5%、「感染症および寄生虫症」3.9%及び3.5%、「胃腸障害」2.8%及び3.2%であった。

表 2.7.6.8-32　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

SOC PT	潰瘍性大腸炎患者 N=285	クローン病患者 N=310	潰瘍性大腸炎患者+クローン病患者 N=595
「関連あり」である有害事象	42 (14.7)	43 (13.9)	85 (14.3)
血液およびリンパ系障害	4 (1.4)	1 (0.3)	5 (0.8)
好酸球増加症	2 (0.7)	0	2 (0.3)
リンパ球増加症	1 (0.4)	0	1 (0.2)
リンパ球減少症	1 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.3)
好中球減少症	1 (0.4)	0	1 (0.2)
血小板減少症	1 (0.4)	0	1 (0.2)
耳および迷路障害	0	1 (0.3)	1 (0.2)
回転性めまい	0	1 (0.3)	1 (0.2)
眼障害	1 (0.4)	0	1 (0.2)
眼乾燥	1 (0.4)	0	1 (0.2)
胃腸障害	8 (2.8)	10 (3.2)	18 (3.0)
肛門周囲痛	1 (0.4)	0	1 (0.2)
クローン病	0	6 (1.9)	6 (1.0)
潰瘍性大腸炎	2 (0.7)	0	2 (0.3)
歯痛	1 (0.4)	0	1 (0.2)
下痢	1 (0.4)	0	1 (0.2)
消化不良	0	1 (0.3)	1 (0.2)
鼓腸	1 (0.4)	0	1 (0.2)
腹痛	1 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.3)
痔瘻	0	1 (0.3)	1 (0.2)
小腸炎	0	1 (0.3)	1 (0.2)
アフタ性潰瘍	1 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.3)
口内炎	1 (0.4)	0	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	15 (5.3)	11 (3.5)	26 (4.4)
無力症	1 (0.4)	0	1 (0.2)
疲労	0	1 (0.3)	1 (0.2)
倦怠感	0	1 (0.3)	1 (0.2)
発熱	2 (0.7)	3 (1.0)	5 (0.8)
注入部位蕁麻疹	0	1 (0.3)	1 (0.2)
注射部位紅斑	7 (2.5)	3 (1.0)	10 (1.7)
注射部位反応	5 (1.8)	1 (0.3)	6 (1.0)
注射部位そう痒感	3 (1.1)	0	3 (0.5)
注射部位腫脹	2 (0.7)	0	2 (0.3)
注射部位疼痛	0	1 (0.3)	1 (0.2)
小結節	1 (0.4)	0	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	11 (3.9)	11 (3.5)	22 (3.7)
胃腸炎	1 (0.4)	2 (0.6)	3 (0.5)
無症候性細菌尿	0	1 (0.3)	1 (0.2)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.3)
手足口病	0	1 (0.3)	1 (0.2)
口角口唇炎	1 (0.4)	0	1 (0.2)
歯周炎	1 (0.4)	0	1 (0.2)
中耳炎	0	1 (0.3)	1 (0.2)

表 2.7.6.8-32　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（続き）

SOC PT	潰瘍性大腸炎患者 N=285	クローン病患者 N=310	潰瘍性大腸炎患者+クローン病患者 N=595
帯状疱疹	1 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.3)
口腔ヘルペス	1 (0.4)	0	1 (0.2)
インフルエンザ	1 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.3)
気管支炎	1 (0.4)	0	1 (0.2)
上咽頭炎	5 (1.8)	0	5 (0.8)
上気道感染	2 (0.7)	3 (1.0)	5 (0.8)
咽頭炎	1 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.3)
鼻炎	1 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.3)
副鼻腔炎	0	2 (0.6)	2 (0.3)
尿路感染	0	1 (0.3)	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.3)	1 (0.2)
外傷後疼痛	0	1 (0.3)	1 (0.2)
臨床検査	2 (0.7)	5 (1.6)	7 (1.2)
肝機能検査値上昇	0	2 (0.6)	2 (0.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.3)	1 (0.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.3)	1 (0.2)
肝酵素上昇	0	1 (0.3)	1 (0.2)
体重減少	1 (0.4)	0	1 (0.2)
C－反応性蛋白増加	0	1 (0.3)	1 (0.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.3)	1 (0.2)
代謝および栄養障害	0	1 (0.3)	1 (0.2)
低アルブミン血症	0	1 (0.3)	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	3 (1.1)	7 (2.3)	10 (1.7)
関節痛	0	3 (1.0)	3 (0.5)
筋肉痛	2 (0.7)	1 (0.3)	3 (0.5)
線維筋痛	0	1 (0.3)	1 (0.2)
背部痛	0	1 (0.3)	1 (0.2)
筋骨格痛	1 (0.4)	0	1 (0.2)
四肢痛	0	1 (0.3)	1 (0.2)
神経系障害	4 (1.4)	4 (1.3)	8 (1.3)
頭痛	2 (0.7)	3 (1.0)	5 (0.8)
片頭痛	0	1 (0.3)	1 (0.2)
浮動性めまい	1 (0.4)	0	1 (0.2)
ヘルペス後神経痛	1 (0.4)	0	1 (0.2)
腎および尿路障害	0	1 (0.3)	1 (0.2)
尿細管間質性腎炎	0	1 (0.3)	1 (0.2)
生殖系および乳房障害	2 (0.7)	0	2 (0.3)
勃起不全	1 (0.4)	0	1 (0.2)
月経遅延	1 (0.4)	0	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (1.1)	0	3 (0.5)
咳嗽	1 (0.4)	0	1 (0.2)
アレルギー性鼻炎	1 (0.4)	0	1 (0.2)
鼻漏	1 (0.4)	0	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	10 (3.5)	6 (1.9)	16 (2.7)
脱毛症	1 (0.4)	0	1 (0.2)
寝汗	1 (0.4)	0	1 (0.2)
皮膚病変	0	2 (0.6)	2 (0.3)
紅斑	1 (0.4)	0	1 (0.2)
結節性紅斑	1 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.3)
そう痒症	2 (0.7)	0	2 (0.3)
斑状出血	0	1 (0.3)	1 (0.2)

表 2.7.6.8-32　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（続き）

SOC PT	潰瘍性大腸炎患者 N=285	クローン病患者 N=310	潰瘍性大腸炎患者+クローン病患者 N=595
発疹	1 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.3)
紅斑性皮疹	2 (0.7)	0	2 (0.3)
斑状皮疹	1 (0.4)	0	1 (0.2)
麻疹様発疹	0	1 (0.3)	1 (0.2)
酒さ	1 (0.4)	0	1 (0.2)
蕁麻疹	1 (0.4)	0	1 (0.2)
血管障害	1 (0.4)	0	1 (0.2)
高血圧	1 (0.4)	0	1 (0.2)

Source：MLN0002SC-3030 Interim CSR (5.3.5.2-1) Post hoc Analyses-Part 2 Table 30.3.2.10 から引用
数字は例数、( ) 内は%
MedDRA/J ver. 21.0

4）死亡

本治験中の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で、死亡例がクローン病患者で 1 例みられた。本被験者（被験者識別コード：[redacted]）は、入院中の治験 170 日目に肺塞栓症により死亡した。本事象は治験担当医師により治験薬との因果関係が「関連なし」と判断された。死亡までの経過を以下に要約した。

被験者識別コード：[redacted]

年齢及び性別：4[redacted] 歳、男性

死因となった有害事象：肺塞栓症

治験薬との因果関係：関連なし

経過：当該被験者はクローン病治療のため本剤の QW 投与を開始し、4 ヵ月後に有効性の欠如により治験薬の投与を中止した。治験薬の最終投与から約 1 ヵ月後、当該被験者は入院し、sub-stenosis の外科的治療を行うため入院した。被験者は入院中に肺塞栓症を発現し、その後、当該事象により死亡した。手術は行われず解剖も行わなかった。治験担当医師は当該事象の治験薬との因果関係は「関連なし」であると判断した。

5）その他の重篤な有害事象

潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者におけるすべての重篤な有害事象を SOC 及び PT 別に表 2.7.6.8-33 に示した。

潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者を併合した全体での重篤な有害事象の発現頻度は 9.4%であり、56 例で 66 件報告された。また、潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者における重篤な有害事象の発現頻度はそれぞれ 8.1%（23/285 例で 28 件報告）及び 10.6%（33/310 例で 38 件報告）。

発現頻度が高かった重篤な有害事象は、潰瘍性大腸炎（12/66 件）、クローン病及び貧血（各 11/66 件）であったが、重篤な有害事象の例数が少なく本解析時点で傾向を解釈するには限界がある。

表 2.7.6.8-33　重篤な有害事象の発現頻度

SOC PT	潰瘍性大腸炎患者 N=285	クローン病患者 N=310
重篤な有害事象	23 (8.1)	33 (10.6)
血液およびリンパ系障害	9 (3.2)	2 (0.6)
貧血	9 (3.2)	2 (0.6)
耳および迷路障害	0	1 (0.3)
突発性難聴	0	1 (0.3)
胃腸障害	13 (4.6)	17 (5.5)
大腸ポリープ	1 (0.4)	0
直腸ポリープ	1 (0.4)	0
潰瘍性大腸炎	12 (4.2)	0
クローン病	0	10 (3.2)
小腸閉塞	0	2 (0.6)
回腸狭窄	0	1 (0.3)
腹痛	0	1 (0.3)
痔瘻	0	1 (0.3)
胃腸毒性	0	1 (0.3)
亜イレウス	0	1 (0.3)
下部消化管出血	0	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	2 (0.7)	8 (2.6)
虫垂炎	2 (0.7)	0
腹部膿瘍	0	1 (0.3)
腹壁膿瘍	0	1 (0.3)
直腸膿瘍	0	1 (0.3)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	1 (0.3)
帯状疱疹	0	1 (0.3)
インフルエンザ	0	1 (0.3)
肺炎	0	2 (0.6)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.4)	1 (0.3)
処置による疼痛	0	1 (0.3)
脊椎圧迫骨折	1 (0.4)	0
代謝および栄養障害	0	1 (0.3)
低カリウム血症	0	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.3)
関節痛	0	1 (0.3)
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	2 (0.6)
口唇扁平上皮癌	0	1 (0.3)
子宮平滑筋腫	0	1 (0.3)
神経系障害	0	1 (0.3)
失神寸前の状態	0	1 (0.3)
腎および尿路障害	1 (0.4)	1 (0.3)
急速進行性糸球体腎炎	1 (0.4)	0
尿細管間質性腎炎	0	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.4)	1 (0.3)
咳嗽	1 (0.4)	0
肺塞栓症	0	1 (0.3)

Source：MLN0002SC-3030 Interim CSR (5.3.5.2-1) Post hoc Analyses-Part 2 Table 30.3.2.3 から引用
数字は例数、( ) 内は%
MedDRA/J ver. 21.0

治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象の発現頻度を表 2.7.6.8-34 に示した。また、治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧を表 2.7.6.8-35 に示した。

表 2.7.6.8-34　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象の発現頻度

SOC PT	潰瘍性大腸炎患者 N=285	クローン病患者 N=310
「関連あり」である重篤な有害事象	2 (0.7)	5 (1.6)
胃腸障害	1 (0.4)	2 (0.6)
潰瘍性大腸炎	1 (0.4)	0
クローン病	0	1 (0.3)
痔瘻	0	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	0	2 (0.6)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	1 (0.3)
インフルエンザ	0	1 (0.3)
腎および尿路障害	0	1 (0.3)
尿細管間質性腎炎	0	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.4)	0
咳嗽	1 (0.4)	0

Source：MLN0002SC-3030 Interim CSR (5.3.5.2-1) Post hoc Analyses-Part 1 Table 7 から引用
数字は例数、( ) 内は%
MedDRA/J ver. 21.0

表 2.7.6.8-35　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧

被験者識別コード：[redacted]

先行試験・先行試験の投与群等	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象名（基本語）	発現日（本治験の投与開始後●日目）	持続期間（日間）	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	治験薬に関する処置	転帰
MLN0002SC-3027 MLN0002 SC 108 mg（無作為割付例）	[redacted]	白人 男性 6[redacted] 歳	胃腸炎	102	4	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	回復
			潰瘍性大腸炎	106	42	関連あり	高度	重篤	該当せず	回復

既往歴	合併症	併用薬
胆嚢手術、上肢骨折、肋骨骨折	高血圧、良性前立腺肥大症、胃食道逆流性疾患	SACCHAROMYCES BOULARDII、オメプラゾール、ポタシウム、FERRANEM、エノキサパリンナトリウム、プレドニゾン、ラミプリル、メトロニダゾール、ヒドロコルチゾン、メサラジン、DUTAS-T、デスロラタジン、パラセタモール、アムロジピン、セルトラリン、メトプロロール、炭酸カルシウム、インフリキシマブ（遺伝子組換え）、コレカルシフェロール

重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解	重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解
治験薬との因果関係は関連ありと判断する。	治験薬との因果関係は確認できず、原疾患である潰瘍性大腸炎によるものと判断する。

重篤な有害事象に関する経過

*投与44日前　潰瘍性大腸炎の悪化（高度）を認め、同日入院。
*投与22日前　退院。
20[redacted]/[redacted]/[redacted]　潰瘍性大腸炎の悪化が回復（*投与5日前）したため、MLN0002 の皮下投与による潰瘍性大腸炎の治療を開始。
*投与106日目　下痢の悪化により入院。その後、潰瘍性大腸炎の悪化と診断（高度）。治験薬最終投与。有効性が認められず早期中止。インフリキシマブの漸増投与により状態は改善。インフリキシマブは継続。
*投与147日目　潰瘍性大腸炎の悪化が回復し、退院。
*投与183日目　治験中止。
本症例に関するこれ以上の情報はないと思われる。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.8-35　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

被験者識別コード：[redacted]

先行試験・先行試験の投与群等	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象名（基本語）	発現日（本治験の投与開始後●日目）	持続期間（日間）	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	治験薬に関する処置	転帰
MLN0002SC-3027 14 週目改善例（非無作為割付例）	[redacted]	白人 女性 3[redacted] 歳	咳嗽	20[redacted]/[redacted]	中間解析時点で継続中	－	中等度	重篤	－	未回復

既往歴	合併症	併用薬
なし	なし	ブデソニド、メサラジン、LAFAMME

重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解	重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解
治験薬との因果関係は関連なしと判断する。	治験前に発現した事象であり、治験薬との因果関係は関連なしと判断する。

重篤な有害事象に関する経過

20[redacted]/[redacted]/[redacted]　本治験参加同意取得。MLN0002 の皮下投与による潰瘍性大腸炎の治療を開始。20[redacted] 年 [redacted] 月（日付不明）より、慢性咳嗽（中等度）を発現。
*投与15日目　MLN0002 の 2 回目投与。胸部レントゲンを撮像、画像診断は正常。胸部 CT で左肺に小結節（左肺炎症後変化）を認め、気管支鏡検査のため入院。
*投与100日目　有効性が認められず治験薬による治療は中止。
*投与111日目　クリニックに入院。
*投与118日目　退院。
*投与349日目　追跡調査報告時、慢性咳嗽は未回復。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.8-35　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

被験者識別コード：[redacted]

先行試験・先行試験の投与群等	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象名（基本語）	発現日（本治験の投与開始後●日目）	持続期間（日間）	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	治験薬に関する処置	転帰
MLN0002SC-3031 14 週目改善例（非無作為割付例）	[redacted]	白人 女性 3[redacted] 歳	クローン病	177	中間解析時点で継続中	関連あり	中等度	重篤	投与中止	未回復

既往歴	合併症	併用薬
なし	貧血	メサラジン、炭酸カルシウム、鉄、メチルプレドニゾロン、ヒドロコルチゾン、メトロニダゾール、赤血球、コレカルシフェロール、メルカプトプリン

重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解	重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解
治験薬との因果関係は関連ありと判断する。	治験薬との因果関係は確認できず、原疾患であるクローン病によるものと判断する。

重篤な有害事象に関する経過

20[redacted]/[redacted]/[redacted]　本治験参加同意取得。MLN0002 の 2 週ごとの投与による治療を開始。
*投与177日目　クローン病増悪（中等度）と診断。
*投与249日目　治験薬最終投与。有効性が認められず早期中止。
*投与252日目　クローン病増悪により入院。加えて、排便回数増加、食欲喪失、腹痛、脱力、貧血及び脱水と診断。
入院中、ステロイド及びメサラジンを増量投与し、症状改善。
*投与259日目　退院。
*投与445日目　追跡調査報告時、クローン病増悪は未回復。
本症例に関するこれ以上の追跡情報はないと思われる。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.8-35　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

被験者識別コード：[redacted]

先行試験・先行試験の投与群等	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象名（基本語）	発現日（本治験の投与開始後●日目）	持続期間（日間）	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	治験薬に関する処置	転帰
MLN0002SC-3031 プラセボ又は MLN0002 SC 108 mg（無作為割付例）	[redacted]	白人 男性 4[redacted] 歳	痔瘻	15	4	関連あり	軽度	重篤	投与量変更せず	回復

既往歴	合併症	併用薬
なし	脂質代謝障害、高血圧、痔瘻、ドレーン留置	フェノフィブラート、メサラジン

重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解	重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解
治験薬及びペンタサとの因果関係は関連ありと判断する。	原疾患である IBD によるものであり、瘻は本剤投与前から存在していたと考えられることから、治験薬との因果関係は関連なしと判断する。

重篤な有害事象に関する経過

20[redacted]/[redacted]/[redacted]　本治験参加同意取得。治験薬による治療開始。同日、ペンタサ 2 mg（メサラジン）（剤形及び用法不明）の経口投与によるクローン病治療も開始。
*投与15日目　入院（計画入院）。
*投与16日目　直腸瘻の掻爬実施。
*投与18日目　直腸瘻の掻爬から回復し状態良好にて退院。
本症例に関する追加情報はないと思われる。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.8-35　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

被験者識別コード：[redacted]

先行試験・先行試験の投与群等	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象名（基本語）	発現日（本治験の投与開始後●日目）	持続期間（日間）	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	治験薬に関する処置	転帰
MLN0002SC-3031 プラセボ又は MLN0002 SC 108 mg（無作為割付例）	[redacted]	白人 女性 2[redacted]歳	バルトリン嚢腫	36	5	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	回復
			関節痛	37	13	関連なし	中等度	重篤	該当せず	回復
			クロストリジウム・ディフィシレ感染	39	6	関連あり	中等度	重篤	該当せず	回復

既往歴	合併症	併用薬
なし	なし	プレドニゾン、葉酸、メトトレキサート、バンコマイシン

重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解	重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解
治験薬との因果関係は関連ありと判断する。	治験薬との因果関係は確認できず、原疾患のクローン病による粘膜の損傷によりクロストリジウム・ディフィシレ感染を発現し得ることから、治験薬との因果関係は関連なしと判断する。

重篤な有害事象に関する経過

20[redacted]/[redacted]/[redacted]　本治験参加同意取得。MLN0002 108 mg/週の皮下投与によるクローン病の治療開始。
*投与36日目　有効性が認められず早期中止。
*投与37日目　膝及び足首の関節痛（CD 関連事象、中等度）発現（治験薬投与開始後 1 ヵ月 5 日）。
*投与39日目　膝及び足首の関節痛（CD 関連事象）により入院。同日、クロストリジウム・ディフィシレ感染（中等度）と診断（治験薬投与開始後 1 ヵ月 7 日）。クロストリジウム・ディフィシレ感染のため入院。
*投与44日目　クロストリジウム・ディフィシレ感染は回復し、同日退院。クローン病治療のため、バンコマイシン、メトトレキサート及びプレドニゾンを投与。
*投与49日目　膝及び足首の関節痛（CD 関連事象）は回復。
本症例に関するこれ以上の情報はないと思われる。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.8-35　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

被験者識別コード：[redacted]

先行試験・先行試験の投与群等	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象名（基本語）	発現日（本治験の投与開始後●日目）	持続期間（日間）	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	治験薬に関する処置	転帰
MLN0002SC-3031 14 週目改善例（非無作為割付例）	[redacted]	白人 男性 5[redacted] 歳	皮膚病変	20[redacted]/[redacted]	198	関連あり	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			関節痛	158	58	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	回復
			ウイルス感染	193	3	関連なし	軽度	非重篤	中断	回復
			インフルエンザ	244	42	関連あり	高度	重篤	中断	回復
			口腔ヘルペス	246	15	関連なし	高度	非重篤	該当せず	回復
			肺炎	246	15	関連なし	高度	非重篤	該当せず	回復
			関節痛	334	52	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	―

既往歴	合併症	併用薬
なし	血管グラフト、胃食道逆流性疾患、高血圧、心筋虚血、腎結石症、心筋梗塞	アトルバスタチン、アザチオプリン、ビソプロロール、シラザプリル、フェノフィブラート、メチルプレドニゾロン、塩化ナトリウム、人血清アルブミン（遺伝子組換え）、ブドウ糖、アセチルシステイン、アジスロマイシン、アザチオプリン、セフォタキシム、THIOCODIN、エノキサパリン、フェノテロール W/イプラトロピウム臭化物、レボフロキサシン、ELECTROLYTES NOS、オセルタミビルリン、パラセタモール、ピペラシリン W/タゾバクタム、CARBOHYDRATES NOS W/LIPIDS NOS/MIN、バンコマイシン、スルファサラジン

重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解	重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解
治験薬との因果関係は関連ありと判断する。	治験薬との因果関係は否定できないものの、アザチオプリンとの併用により悪化したと判断する。

重篤な有害事象に関する経過

20[redacted]/[redacted]/[redacted]　本治験参加同意取得。治験薬によるクローン病の治療開始。
*投与244日目　A 型インフルエンザ（高度）に感染（治験薬投与開始後 7 ヵ月 29 日）。
*投与246日目　状態悪化、40 度の発熱及び筋肉痛により入院。
入院中、A 型インフルエンザウイルス感染、口唇ヘルペス及び肺炎と診断。加療。
*投与260日目　退院。薬物治療実施のため、治験薬の投与は中断。
*投与285日目　A 型インフルエンザウイルス感染は回復。
本症例に関するこれ以上の情報はないと思われる。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.8-35　治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

被験者識別コード：[redacted]

先行試験・先行試験の投与群等	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象名（基本語）	発現日（本治験の投与開始後●日目）	持続期間（日間）	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	治験薬に関する処置	転帰
MLN0002SC-3031 14 週目改善例（非無作為割付例）	[redacted]	白人 女性 2[redacted] 歳	クローン病	113	57	関連あり	高度	非重篤	投与中止	回復
			無症候性細菌尿	135	中間解析時点で継続中	関連あり	軽度	非重篤	該当せず	未回復
			細菌尿	135	7	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
			尿細管間質性腎炎	135	中間解析時点で継続中	関連あり	軽度	重篤	該当せず	軽快
			腎血腫	155	3	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復

既往歴	合併症	併用薬
なし	貧血	メサラジン、鉄、メチルプレドニゾロン、ビソプロロール、トコフェロール

重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解	重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解
治験薬との因果関係は関連ありと判断する。	治験薬との因果関係は否定できないものの、原疾患の IBD により悪化したと判断する。

重篤な有害事象に関する経過

20[redacted]/[redacted]/[redacted]　本治験参加同意取得。MLN0002 の 2 週ごとの皮下投与による治療を開始。
*投与120日目　治験薬最終投与。有効性が認められず早期中止。
*投与135日目　尿細管間質性腎炎（軽度）発現。腎機能不全を示すパラメータが増加し、診断及び加療のため入院。同日、非重篤の無症候性細菌尿及び細菌尿（いずれも軽度）を発現。
*投与141日目　非重篤の細菌尿は回復し、同日、退院。
*投与154日目　腎生検のため再入院。
*投与155日目　腎生検実施。同日、非重篤の左腎血腫（軽度）発現。
*投与157日目　非重篤の左腎血腫は回復し、退院。
*投与287日目　追跡調査報告時、重篤な間質性尿細管腎炎は軽快、非重篤の無症候性細菌尿は未回復。

Source：MLN0002SC-3030 Interim CSR (5.3.5.2-1) Table 15.3.3.1、Appendix 16.2.4.5、Appendix 16.2.4.7、Appendix 16.2.7.1、Appendix 16.2.7.2、Appendix 16.2.7.3 及び Post hoc Analyses-Part 1 Table 7 から引用。
年齢：同意取得時の年齢、併用薬：同意取得時から重篤な有害事象の発現日前日（同一症例で複数の重篤な有害事象が発現した場合は最も遅い発現日前日）までの間に使用した薬剤、発現日：本治験の投与開始日を 1 日目として起算（発現年月のデータのみ得られている場合は発現年月を示した）
—：データなし
事象名：MedDRA/J ver.21.0

*新薬承認情報提供時に置き換え

6）他の重要な有害事象

① 治験薬の投与中止に至った有害事象

本治験中に治験薬の投与中止に至った有害事象をSOC及びPT別に表2.7.6.8-36に示した。

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7例（2.5%）クローン病患者で6例（1.9%）にみられた。

その潰瘍性大腸炎患者7例のうち5例が先行試験の14週目改善例であり、最も発現頻度が高かった有害事象は潰瘍性大腸炎（3例）であった。先行試験のIV群では1例が悪性腫瘍〔B細胞性リンパ腫及びびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫（各1件、同一症例）〕のため、本剤群では1例が貧血のために治験薬の投与を中止した。

有害事象のために治験薬の投与を中止したクローン病患者6例のうち、先行試験の14週目改善例及び無作為化例が各3例であった。最も発現頻度が高かった有害事象はクローン病（4例）であった。

表2.7.6.8-36　潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者における治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの中間解析

SOC PT	潰瘍性大腸炎患者 N=285	クローン病患者 N=310
治験薬の投与中止に至った有害事象	7 (2.5)	6 (1.9)
血液およびリンパ系障害	2 (0.7)	0
貧血	2 (0.7)	0
胃腸障害	3 (1.1)	4 (1.3)
潰瘍性大腸炎	3 (1.1)	NA
クローン病	NA	4 (1.3)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.3)
関節痛	0	1 (0.3)
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）	1 (0.4)	0
B細胞性リンパ腫	1 (0.4)	0
びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫	1 (0.4)	0
神経系障害	0	1 (0.3)
頭痛	0	1 (0.3)
腎および尿路障害	1 (0.4)	0
急速進行性糸球体腎炎	1 (0.4)	0

Source：MLN0002SC-3030 Interim CSR (5.3.5.2-1) Table 15.3.1.6.1 から引用
数字は例数、( ) 内は%
MedDRA/J ver. 21.0

② 特に注目すべき有害事象

i） 感染症

潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者におけるSOCが「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現頻度をHLT別に表2.7.6.8-37に示した。

SOCが「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現頻度は全体で27.6%、疾患別では潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者でそれぞれ28.1%及び27.1%であり、両疾患で同程度であった。

発現頻度が最も高かったSOCが「感染症および寄生虫症」の有害事象（HLT）は、上気道感染（13.9%）であった。潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者における上気道感染の発現頻度はそれぞれ15.4%及び12.6%で同程度であった。

表 2.7.6.8-37　潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者における感染症関連事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの中間解析

	潰瘍性大腸炎患者 N=285		クローン病患者 N=310		潰瘍性大腸炎患者+クローン病患者 N=595	
HLT	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
感染症関連事象	129	80 (28.1)	138	84 (27.1)	267	164 (27.6)
腹部および消化管感染	11	10 (3.5)	10	10 (3.2)	21	20 (3.4)
細菌感染 NEC	0	0	7	6 (1.9)	7	6 (1.0)
カンジダ感染	0	0	1	1 (0.3)	1	1 (0.2)
クロストリジウム感染	1	1 (0.4)	1	1 (0.3)	2	2 (0.3)
コクサッキーウイルス感染	0	0	1	1 (0.3)	1	1 (0.2)
歯牙および口腔内軟部組織感染	7	7 (2.5)	5	5 (1.6)	12	12 (2.0)
耳部感染	0	0	6	3 (1.0)	6	3 (0.5)
眼部および眼瞼感染	1	1 (0.4)	4	3 (1.0)	5	4 (0.7)
真菌感染 NEC	2	2 (0.7)	2	2 (0.6)	4	4 (0.7)
ガードネレラ感染	0	0	1	1 (0.3)	1	1 (0.2)
ヘルペスウイルス感染	6	6 (2.1)	9	8 (2.6)	15	14 (2.4)
感染 NEC	4	3 (1.1)	4	3 (1.0)	8	6 (1.0)
インフルエンザウイルス感染	7	7 (2.5)	4	3 (1.0)	11	10 (1.7)
下気道および肺感染	7	5 (1.8)	17	14 (4.5)	24	19 (3.2)
サルモネラ感染	2	2 (0.7)	0	0	2	2 (0.3)
皮膚組織および軟部組織感染	1	1 (0.4)	1	1 (0.3)	2	2 (0.3)
レンサ球菌感染	1	1 (0.4	0	0	1	1 (0.2)
白癬感染	3	3 (1.1)	0	0	3	3 (0.5)
上気道感染	68	44 (15.4)	52	39 (12.6)	120	83 (13.9)
尿路感染	3	3 (1.1)	7	7 (2.3)	10	10 (1.7)
ウイルス感染 NEC	5	4 (1.4)	6	6 (1.9)	11	10 (1.7)

Source：MLN0002SC-3030 Interim CSR (5.3.5.2-1) Table12.jj から引用
MedDRA/J ver. 21.0

ii） 過敏症

潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者における過敏症関連事象の発現頻度を PT 別に表 2.7.6.8-38 に示した。

過敏症関連事象の発現頻度は全体で 8.2%で、疾患別では潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者でそれぞれ 10.5%及び 6.1%であり、クローン病患者と比べ潰瘍性大腸炎患者で高かった。薬物過敏症も含む過敏症関連事象の 49 例中 35 例が治験薬との因果関係が「関連なし」と判断され、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、潰瘍性大腸炎患者及びクローン病でそれぞれ 10 例及び 4 例であった。

発現頻度が最も高かった過敏症関連事象は発疹（1.3%）で、潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者における発現頻度はそれぞれ 1.1%及び 1.6%であった。

表 2.7.6.8-38　潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者における過敏症関連事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの中間解析

SOC / PT	潰瘍性大腸炎患者 N=285		クローン病患者 N=310		潰瘍性大腸炎患者+クローン病患者 N=595	
	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
過敏症関連事象	45	30 (10.5)	21	19 (6.1)	66	49 (8.2)
血液およびリンパ系障害	3	3 (1.1)	1	1 (0.3)	4	4 (0.7)
好酸球増加症	3	3 (1.1)	1	1 (0.3)	4	4 (0.7)
眼障害	1	1 (0.4)	0	0	1	1 (0.2)
アレルギー性結膜炎	1	1 (0.4)	0	0	1	1 (0.2)
胃腸障害	8	4 (1.4)	1	1 (0.3)	9	5 (0.8)
口内炎	3	3 (1.1)	1	1 (0.3)	4	4 (0.7)
口腔内潰瘍形成	5	1 (0.4)	0	0	5	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1 (0.4)	4	4 (1.3)	5	5 (0.8)
注入部位蕁麻疹	0	0	1	1 (0.3)	1	1 (0.2)
末梢性浮腫	1	1 (0.4)	3	3 (1.0)	4	4 (0.7)
免疫系障害	3	2 (0.7)	1	1 (0.3)	4	3 (0.5)
薬物過敏症	0	0	1	1 (0.3)	1	1 (0.2)
季節性アレルギー	3	2 (0.7)	0	0	3	2 (0.3)
感染症および寄生虫症	1	1 (0.4)	2	2 (0.6)	3	3 (0.5)
結膜炎	1	1 (0.4)	2	2 (0.6)	3	3 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	5 (1.8)	1	1 (0.3)	6	6 (1.0)
喘息	1	1 (0.4)	1	1 (0.3)	2	2 (0.3)
アレルギー性咳嗽	1	1 (0.4)	0	0	1	1 (0.2)
アレルギー性鼻炎	3	3 (1.1)	0	0	3	3 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	23	17 (6.0)	11	11 (3.5)	34	28 (4.7)
皮膚炎	2	2 (0.7)	1	1 (0.3)	3	3 (0.5)
湿疹	2	2 (0.7)	1	1 (0.3)	3	3 (0.5)
接触皮膚炎	1	1 (0.4)	0	0	1	1 (0.2)
紅斑	1	1 (0.4)	0	0	1	1 (0.2)
結節性紅斑	2	2 (0.7)	1	1 (0.3)	3	3 (0.5)
光線過敏性反応	0	0	1	1 (0.3)	1	1 (0.2)
そう痒症	5	5 (1.8)	0	0	5	5 (0.8)
乾癬様皮膚炎	1	1 (0.4)	0	0	1	1 (0.2)
発疹	4	3 (1.1)	5	5 (1.6)	9	8 (1.3)
紅斑性皮疹	3	2 (0.7)	0	0	3	2 (0.3)
斑状皮疹	1	1 (0.4)	1	1 (0.3)	2	2 (0.3)
麻疹様発疹	0	0	1	1 (0.3)	1	1 (0.2)
蕁麻疹	1	1 (0.4)	0	0	1	1 (0.2)

Source：MLN0002SC-3030 Interim CSR (5.3.5.2-1) Table 12.kk から引用
MedDRA/J ver. 21.0

iii） 注射部位反応関連事象

潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者における注射部位反応関連事象の発現頻度を PT 別に表 2.7.6.8-39 に示した。

注射部位反応関連事象の発現頻度は全体で 3.0%で、疾患別では潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者でそれぞれ 4.2%及び 1.9%であり、クローン病患者と比べ潰瘍性大腸炎患者で高かった。

全体で最も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（1.7%）で、潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者でそれぞれ 2.5%及び 1.0%であった。

表 2.7.6.8-39　潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者における注射部位反応関連事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの中間解析

SOC	潰瘍性大腸炎患者 N=285		クローン病患者 N=310		潰瘍性大腸炎患者+クローン病患者 N=595	
PT	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
注射部位反応関連事象	41	12 (4.2)	6	6 (1.9)	47	18 (3.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	41	12 (4.2)	6	6 (1.9)	47	18 (3.0)
注射部位紅斑	13	7 (2.5)	3	3 (1.0)	16	10 (1.7)
注射部位反応	20	5 (1.8)	2	2 (0.6)	22	7 (1.2)
注射部位そう痒感	3	3 (1.1)	0	0	3	3 (0.5)
注射部位腫脹	5	2 (0.7)	0	0	5	2 (0.3)
注射部位疼痛	0	0	1	1 (0.3)	1	1 (0.2)

Source：MLN0002SC-3030 Interim CSR (5.3.5.2-1) Table 12.ll から引用
MedDRA/J ver. 21.0

iv） 悪性腫瘍関連事象

潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者における 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）」の有害事象の発現頻度は、全体で 1.0%で、疾患別では潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者でそれぞれ 1.1%及び 1.0%であり同程度であった。治験担当医師より、B 細胞性リンパ腫及びびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（各 1 件、同一症例）の有害事象（PT）が報告された。

v） 肝障害関連事象

潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者における肝障害関連事象の発現頻度を表 2.7.6.8-40 に示した。

肝障害関連事象の発現頻度は全体で 1.5%で、疾患別では潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者でそれぞれ 0.7%及び 2.3%であり、潰瘍性大腸炎患者と比べクローン病患者で高かった。肝障害関連事象はすべて肝酵素の増加に関するものであり、非重篤、程度は軽度又は中等度で、治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

表 2.7.6.8-40　潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者における肝障害関連事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの中間解析

SOC	潰瘍性大腸炎患者 N=285		クローン病患者 N=310		潰瘍性大腸炎患者+クローン病患者 N=595	
PT	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
肝障害関連事象	2	2 (0.7)	8	7 (2.3)	10	9 (1.5)
臨床検査	2	2 (0.7)	8	7 (2.3)	10	9 (1.5)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	2 (0.7)	2	2 (0.6)	4	4 (0.7)
肝機能検査値上昇	0	0	3	3 (1.0)	3	3 (0.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1	1 (0.3)	1	1 (0.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1	1 (0.3)	1	1 (0.2)
肝酵素上昇	0	0	1	1 (0.3)	1	1 (0.2)

Source：MLN0002SC-3030 Interim CSR (5.3.5.2-1) Table 12.nn から引用
MedDRA/J ver. 21.0

vi） PML 関連事象

本治験では PML 関連事象はみられなかった。

③ 投与間隔別の有害事象

本剤の QW 投与を受けた維持期治療失敗例を除き、潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者は 0 週目に本剤の Q2W 投与を開始した。本治験において本剤の Q2W 投与を受けていたものの、疾患悪化又は救済治療が必要となり治療失敗した被験者は投与間隔を短縮し、治験期間中又は本治験の治験薬投与を中止して治療失敗するまで本剤の QW 投与を継続した。

本治験デザインの特徴から、投与間隔を短縮して投与量を増量した被験者（増量群）又は QW 投与を受けた被験者（QW 群）の数は少なくなる。潰瘍性大腸炎患者では、増量群 33 例、QW 群 60 例及び Q2W 投与を受けた被験者（Q2W 群）192 例であった。クローン病患者については、増量群 25 例、QW 群 89 例及び Q2W 群 196 例であった。各群の例数の差により、発現頻度の低い又はまれな有害事象の発現頻度（%）が過大評価される可能性がある。

治験薬の Q2W 投与又は QW 投与しか受けていない潰瘍性大腸炎患者における有害事象の発現頻度はそれぞれ 42.2%及び 63.3%であった。増量群では大部分（90.9%）で有害事象がみられた。Q2W 群、QW 群及び増量群（以下同順）における「胃腸障害」の発現頻度はぞれぞれ 11.5%（22/192 例）、31.7%（19/60 例）及び 75.8%（25/33 例）であった。その QW 群 25 例のうち潰瘍性大腸炎患者において最も発現頻度が高かった潰瘍性大腸炎が 76%（19/25 例）にみられた。潰瘍性大腸炎患者における「感染症および寄生虫症」の発現頻度はそれぞれ 22.4%（43/192 例）、31.7%（19/60 例）及び 54.5%（18/33 例）であった。

クローン病患者の Q2W 群及び QW 群における有害事象の発現頻度はそれぞれ 50%（98/196 例）及び 70.8%（63/89 例）であった。増量群での有害事象の発現頻度は 84.0%（21/25 例）であった。主に報告されたのは、SOC が「胃腸障害」及び「感染症および寄生虫症」の有害事象であった。

Q2W 群、QW 群及び増量群（以下同順）における「胃腸障害」の発現頻度はそれぞれ 17.3%（34/196 例）、33.7%（30/89 例）及び 60%（15/25 例）と順に高くなった。「胃腸障害」のうち最も発現頻度が高かったのはクローン病でそれぞれ 1.5%（3 例）、15.7%（14 例）及び 44.0%（11 例）であった。「胃腸障害」の SOC 又は HLT での発現頻度に関して、クローン病患者の Q2W 群、QW 群及び増量群の間にそれ以外の傾向はみられなかった。

潰瘍性大腸炎患者では、増量群の半数以上（54.5%、18/33 例）、QW 群の 3 分の 1（31.7%、19/60 例）、Q2W 群の 4 分の 1（22.4%、43/192 例）で感染症がみられた。感染症関連事象のうち HLT が「上気道感染」である有害事象がいずれの投与群においても発現頻度が最も高かった。上気道感染（HLT）のうち発現頻度が最も高かったのは上咽頭炎（PT）で、Q2W 群、QW 群及び増量群それぞれ 5.2%（10 例）、10.0%（6 例）及び 15.2%（5 例）であった。

クローン病患者では、感染症関連事象の有害事象における発現頻度は Q2W 群（24.5%）と比べ QW 群（31.5%）及び増量群（32.0%）で高かった。感染症関連事象で発現頻度の最も高かった有害事象（HLT）は上気道感染で、Q2W 群、QW 群及び増量群それぞれ 11.7%、11.2%及び 24.0%であった。発現頻度が最も高かったのは上咽頭炎でそれぞれ 3.6%、5.6%及び 8%であった。感染症関連事象におけるその他の有害事象は発現頻度が低く、解釈可能な分析結果を得るには不十分であった。

過敏症関連事象は、複数の有害事象（PT）が 1 件ずつ報告されたため、潰瘍性大腸炎患者の増量群で発現頻度は高くなったが、発現件数が少なく解釈可能な分析結果を得るには不十分であった。

クローン病の増量群における過敏症関連事象の発現頻度が 8.0%(2 例)であったのに対し、Q2W 群では 4.6%（9 例）及び QW 群では 9.0%（8 例）であった。最も発現頻度が高かった有害事象は末梢性浮腫で、QW 群でのみ報告された（3.4%、3 例）。末梢性浮腫（PT）は下肢浮腫（LLT）で、治験担当医師によりいずれも非重篤、かつ有害事象の程度は軽度又は中等度で、治験薬との因果関係が「関連なし」で、治験薬の投与量の変更は必要ないと判断された。

注射部位反応関連事象の発現頻度は、潰瘍性大腸炎患者では QW 群が 13.3%（8 例）で最も高く、次いで増量群 3.0%（1 例）、Q2W 群 1.6%（3 例）であった。クローン病患者においては、発現例数が少なく解釈可能な分析結果を得るには不十分であった。また、クローン病患者の増量群では注射部位反応関連事象の報告はなかった。注射部位反応は発現例数が少なく解釈可能な分析結果を得るには不十分であった。

肝障害関連事象は、潰瘍性大腸炎患者の Q2W 群で 2 例みられ、QW 群及び増量群にはみられなかった。

クローン病患者においては、肝障害関連事象がみられた 7 例のうち、QW 群が 3 例、Q2W 群が 4 例で、投与間隔による差はみられなかったが、発現例数が少なく解釈可能な分析結果を得るには不十分であった。

全体として、十分な改善が認められなかった被験者が本剤の QW 群に割付けられた、又は QW 投与に切替えたため、QW 群及び増量群の例数は少なくなった。発現頻度が最も高かった有害事象は基礎疾患又は随伴症状に関連するもので、QW 群に割り付けられた又は QW 投与に切替えた被験者（つまり QW 群及び増量群）でより多く報告された。重篤な有害事象は QW 群で多く報告され、多くの場合が基礎疾患の悪化であった。上気道感染（特に上咽頭炎）についても QW 群で多く報告された。特に注目すべき有害事象である過敏症関連事象及び肝障害関連事象に関しては何らかの傾向を特定することはできなかった。

④ 妊娠

潰瘍性大腸炎患者において妊娠が 1 例報告された。人工妊娠中絶が行われたが、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

当該被験者は本剤の QW 投与を受けていた。投与開始約 4 ヵ月後に妊娠検査で陽性が認められ、超音波により妊娠が確認された。この妊娠により治験薬の投与は中止された。投与開始から約 5 ヵ月後に当該被験者は人工妊娠中絶を実施し(ミフェプリストン及び mispregnol)、その後ヒト絨毛性ゴナドトロピンは基準値となった。

クローン病患者において妊娠が 1 例報告された。当該被験者は、自然流産、妊娠糖尿病及び卵巣嚢胞の既往歴、及び全身性エリテマトーデスの合併症を有しており本剤投与を 2 週ごとに受けていた。本治験で投与開始して約 3 週間後に妊娠検査で陽性が認められた。当該被験者は妊娠 5 回、出産 3 回を経験していた。超音波検査により子宮内に嚢胞及び卵黄嚢が確認されたが胎児極は認められなかった。この妊娠により治験薬の投与は中止された。経過情報は要求中である。

（4）臨床検査値

生化学検査、血液学的検査及び尿検査のいずれにおいても、各評価時点でのベースラインからの変化量（平均値）に臨床的に問題となる変化はみられなかった。

潰瘍性大腸炎患者及びクローン患者におけるあらかじめ規定した基準（MAV Criteria）に合致する臨床検査値異常の発現頻度をそれぞれ先行試験の投与群別に表 2.7.6.8-41 及び表 2.7.6.8-42 に示した。各検査値において臨床的に重要かつ意義のある所見は認められなかった。

表 2.7.6.8-41　潰瘍性大腸炎患者における臨床検査異常の発現頻度
（安全性データの解析対象集団）20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの中間解析

	SC-3027 試験の投与群				
	14 週目改善例 N=107	プラセボ N=51	MLN0002 SC 108 mg N=88	MLN0002 IV 300 mg N=39	合計 N=285
赤血球 <0.8×LLN	5/107 (4.7)	2/49 (4.1)	0/82	0/36	7/274 (2.6)
赤血球 >1.2×ULN	1/107 (0.9)	0/49	0/82	0/36	1/274 (0.4)
ヘモグロビン <0.8×LLN	15/107 (14.0)	3/49 (6.1)	6/82 (7.3)	0/36	24/274 (8.8)
ヘマトクリット <0.8×LLN	8/107 (7.5)	2/49 (4.1)	2/82 (2.4)	0/36	12/274 (4.4)
白血球 <2.0×10^3/μL	1/107 (0.9)	0/49	0/82	0/36	1/274 (0.4)
白血球 >1.5×ULN	5/107 (4.7)	3/49 (6.1)	0/90	1/36 (2.8)	9/274 (3.3)
血小板 >600×10^3/μL	6/107 (5.6)	0/48	1/82 (1.2)	1/36 (2.8)	8/273 (2.9)
ALT >3×ULN	1/107 (0.9)	0/49	0/82	1/36 (2.8)	2/274 (0.7)
GGT >3×ULN	4/107 (3.7)	2/49 (2.0)	3/82 (3.7)	1/36 (2.8)	9/274 (3.3)
グルコース ≤2.8 mmol/L	1/107 (0.9)	0/49	0/82	0/36	1/274 (0.4)
リン <0.52 mmol/L	1/107 (0.9)	1/49 (2.0)	0/82	0/36	2/274 (0.7)
クレアチンキナーゼ >5×ULN	4/107 (3.7)	1/49 (2.0)	2/82 (2.4)	0/36	7/274 (2.6)
ナトリウム <130 mEq/L	1/107 (0.9)	1/49 (2.0)	0/82	0/36	2/274 (0.7)
カリウム <3.0 mEq/L	0/107	0/49	0/82	1/36 (2.8)	1/274 (0.4)
カリウム >6.0 mEq/L	1/107 (0.9)	0/49	0/82	0/36	1/274 (0.4)
クロール <75 mmol/L	0/107	1/49 (2.0)	0/82	0/36	1/274 (0.4)

Source：MLN0002SC-3030 Interim CSR (5.3.5.2-1) Table 12.ww から引用
投与期間中に MAV Criteria に合致する異常が 1 回以上みられた被験者を集計した。

表 2.7.6.8-42　クローン病患者における臨床検査異常の発現頻度
（安全性データの解析対象集団）20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの中間解析

	SC-3031 試験の投与群		
	14 週目改善例 N=97	無作為化例 （プラセボ／ MLN0002 SC） N=213	合計 N=310
赤血球 <0.8×LLN	0/93	2/204 (1.0)	2/297 (0.7)
赤血球 >1.2×ULN	1/93 (1.1)	0/204	1/297 (0.3)
ヘモグロビン <0.8×LLN	7/93 (7.5)	10/204 (4.9)	17/297 (5.7)
ヘマトクリット <0.8×LLN	2/93 (2.2)	7/204 (3.4)	9/297 (3.0)
白血球 >1.5×ULN	4/93 (4.3)	6/204 (2.9)	10/297 (3.4)
血小板 >600×10^3/μL	5/93 (5.4)	13/204 (6.4)	18/297 (6.1)
ALT >3×ULN	3/93 (3.2)	0/204	3/297 (1.0)
AST >3×ULN	1/93 (1.1)	1/204 (0.5)	2/297 (0.7)
ビリルビン >2.0 mg/dL	1/ 93 (1.1)	1/204 (0.5)	2/297 (0.7)
GGT >3×ULN	6/ 93 (6.5)	3/205 (1.5)	9/298 (3.0)
アルブミン <2.5 g/dL	2/93 (2.2)	1/205 (0.5)	3/298 (1.0)
蛋白質 <0.8×LLN	1/93 (1.1)	1/204 (0.5)	2/297 (0.7)
グルコース ≤2.8 mmol/L	0/93	1/204 (0.5)	1/297 (0.3)
グルコース ≥20 mmol/L	1/93 (1.1)	0/204	1/297 (0.3)
リン <0.52 mmol/L	0/93	3/204 (1.5)	3/297 (1.0)
クレアチンキナーゼ >5×ULN	1/93 (1.1)	4/204 (2.0)	5/297 (1.7)
クレアチニン >2.0 mg/dL	1/93 (1.1)	1/205 (0.5)	2/298 (0.7)
カリウム <3.0 mEq/L	0/93	2/205 (1.0)	2/298 (0.7)

Source：MLN0002SC-3030 Interim CSR (5.3.5.2-1) Table 12.xx から引用
投与期間中に MAV Criteria に合致する異常が 1 回以上みられた被験者を集計した。

（5）バイタルサイン、身体所見、心電図及び安全性に関連する他の観察項目

1）バイタルサイン

バイタルサインにおいて、各評価時点でのベースラインからの変化量（平均値）に臨床的に問題となる変化はみられなかった。

2）身体所見

身体所見の変化がみられた場合は有害事象として記録した。臨床的に問題となる身体所見の変化はみられなかった。

3）心電図

臨床的に関連する異常が認められた被験者はいなかった。臨床的に問題となる心電図の異常が 1 例みられた。同被験者からは心房粗動及び上室性頻脈の有害事象も報告されており、いずれも治験薬との因果関係が「関連なし」と判断された。最終来院時は心拍数（151 bpm）の高値が報告されたが、その他のバイタルサイン及び身体所見のいずれの項目も基準値範囲内であった、又は臨床的に問題となる項目はみられなかった。

4）免疫原性

本中間解析報告時点では、解析や結果は不十分であり結論を導くことはできないため、次の中間 CSR 又は最終 CSR において評価する予定である。

2.7.6.8.3 結論

本治験の安全性における中間解析から、本剤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安全であり忍容性は良好であることが示された。有害事象の程度はほとんどが軽度又は中等度であり、ほとんどが治験薬との因果関係が「関連なし」であった。最も発現頻度が高かった有害事象は、基礎疾患である潰瘍性大腸炎若しくはクローン病の悪化又は上咽頭炎であった。本剤の長期投与による、特に注目すべき有害事象（注射部位反応を含む過敏症反応、重篤な感染症、悪性腫瘍、及び肝障害の関連事象）の発現頻度の上昇はみられなかった。死亡が 1 例で報告されたが、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。長期投与に伴う新たな安全性事象は特定されなかった。注射部位反応関連事象以外に、皮下投与経路によるものと特定された新たな安全性事象は認められず、本治験における本剤の安全性プロファイルは、MLN0002 IV 製剤で既知の安全性プロファイルと一貫していた。

本中間解析における有効性データから、本剤による維持療法が潰瘍性大腸炎患者において持続的臨床効果を認めることが示された。SC-3027 試験から SC-3030 試験（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で最長 78 週間）の長期間の解析は、胃腸科診療において考えられる患者の状態を反映したいずれの被験者（52 週目完了例、維持期治療失敗例及び 14 週目改善例）においても本剤が有益な効果の持続することを支持するものである。

本治験から得られた臨床データの中間解析は、本剤 108 mg を投与された被験者における本剤の維持療法としての安全性及び有効性を支持するものである。

2.7.6.8.4 本剤のデバイス切替え時の試験成績（日本人データのみ）

日本では、本治験に 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 と NSD 又は AI が一体となった製剤（それぞれ PFS+NSD 又は PFS+AI という）への切替え（デバイス切替え）を選択できることとした（デバイス切替えの手順については 2.7.6.8.1 参照）。

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 PFS+NSD 群又は PFS+AI 群に無作為割付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）及び日本人クローン病患者 6 例（PFS+NSD 群及び PFS+AI 群各 3 例）について、治験薬投与状況、並びにデバイス切替えに伴う有効性、薬物動態及び安全性の成績を以降に示した。

2.7.6.8.4.1 被験者の内訳とその取り扱い

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）及び日本人クローン病患者 6 例（FAS_S-CD、PFS+NSD 群及び PFS+AI 群各 3 例）のうち、8s 週目評価完了例は潰瘍性大腸炎患者 22 例（PFS+NSD 群 12 例及び PFS+AI 群 10 例）及びクローン病患者 5 例（PFS+NSD 群 2 例及び PFS+AI 群 3 例）であった。また、16s 週目評価完了例は潰瘍性大腸炎患者 19 例（PFS+NSD 群 9 例及び PFS+AI 群 10 例）及びクローン病患者 5 例（PFS+NSD 群 2 例及び PFS+AI 群 3 例）であった。

潰瘍性大腸炎患者の PFS+NSD 群及び PFS+AI 群各 1 例がそれぞれデバイス切替え後 84 日目及び 92 日目に治験薬投与を受けた後、治験薬の投与中止に至った。中止理由はそれぞれ自発的な中止及び有効性の欠如であった。なお、PFS+AI 群の 1 例については、デバイス切替え後 85 日目に評価を実施しており、16s 週目評価の許容範囲（切替え後 85～140 日目）内であったため、当該被験者は 16s 週目評価完了例とみなされた。

潰瘍性大腸炎患者の PFS+NSD 群 2 例は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で治験継続中かつ 16s 週目の評価が未完了であった。当該被験者は、8s 週目評価完了例、16s 週目評価未完了例とみなされた。また、当該被験者は、16s 週目の評価データを欠測扱いとしたうえで 16 週目の有効性解析対象に含められた。

クローン病患者の PFS+AI 群 1 例では、デバイス切替え後 43 日目に自己投与能力の欠如のため PFS による投与への再切替えが行われ、その後 PFS による投与が継続された。当該被験者は 8s 週目評価完了例及び 16s 週目評価完了例とみなされ、有効性及び安全性解析対象にも含められた。

2.7.6.8.4.2 治験薬の投与状況

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（SAS_S-UC）において、デバイス切替え前の本剤の PFS の投与期間の平均値は PFS+NSD 群及び PFS+AI 群でそれぞれ 588.3 日及び 685.1 日であり、その期間の投与遵守率はそれぞれ 95.46%及び 96.54%であった。デバイス切替え後の本剤の PFS+NSD 又は PFS+AI の投与期間の平均値は PFS+NSD 群及び PFS+AI 群でそれぞれ 143.0 日及び 150.8 日であり、その期間の投与遵守率はそれぞれ 97.28%及び 96.03%であった。

PFS+NSD 又は PFS+AI による投与を 1 回以上受けた日本人クローン病患者（SAS_S-CD）において、デバイス切替え前の本剤の PFS の投与期間の平均値は PFS+NSD 群及び PFS+AI 群でそれぞれ 186.7 日及び 339.7 日であり、その期間の投与遵守率はそれぞれ 89.58%及び 97.73%であった。デバイス切替え後の本剤の PFS+NSD 又は PFS+AI の投与期間の平均値は PFS+NSD 群及び PFS+AI 群でそれぞれ 99.3 日及び 116.3 日であり、その期間の投与遵守率はそれぞれ 98.33%及び 91.67%であった。

デバイス切替え前後の投与遵守率は良好であり、デバイス切替えに伴う投与遵守率の明らかな変化はみられなかった。

2.7.6.8.4.3 有効性の解析

（1）潰瘍性大腸炎

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（FAS_S-UC）において、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 2.7.6.8-43 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 2.7.6.8-44 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 16s 週目の有効性評価結果を解釈する際は、

16s 週目評価未完了のため 16s 週目の有効性データが欠測扱いになり、16s 週目非改善と判定された 2 例の成績が含まれていることに留意する必要がある。

PFS+AI 群では、改善率及び寛解率のいずれも 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 2.7.6.8-43　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
改善	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)
寛解	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 2.7.6.8-44　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)
16s 週目	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）クローン病

PFS+NSD 群又は PFS+AI 群のいずれかに無作為割り付けされた日本人クローン病患者（FAS_S-CD）において、0s 週目（デバイス切替え前）、8s 週目及び 16s 週目の HBI スコアの要約統計量を表 2.7.6.8-45 に示した。また、0s 週目、8s 週目及び 16s 週目の HBI スコアに基づく改善率及び寛解率を表 2.7.6.8-46 に示した。

HBI 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 週目を比較して大きな違いはみられなかった。

また、改善率及び寛解率についても、PFS+NSD 群及び PFS+AI 群のいずれも、0s 週目と 8s 週目及び 16s 週目を比較して大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.8-45　デバイス切替え前後の HBI スコア（FAS_S-CD）
－20■ 年 ▌月 ■ 日までの解析結果

評価時点	PFS+NSD N=3 HBI スコア	PFS+NSD N=3 ベースラインからの変化量	PFS+AI N=3 HBI スコア	PFS+AI N=3 ベースラインからの変化量
0s 週目（デバイス切替え前）				
N	3	-	3	-
平均値（標準偏差）	8.3 (5.86)	-	3.7 (4.62)	-
中央値	6.0	-	1.0	-
（最小値、最大値）	(4, 15)	-	(1, 9)	-
8s 週目				
N	2	2	3	3
平均値（標準偏差）	8.0 (8.49)	-2.5 (2.12)	4.0 (3.00)	0.3 (2.52)
中央値	8.0	-2.5	4.0	0.0
（最小値、最大値）	(2, 14)	(-4, -1)	(1, 7)	(-2, 3)
16s 週目				
N	2	2	3	3
平均値（標準偏差）	9.5 (7.78)	-1.0 (1.41)	4.0 (4.36)	0.3 (0.58)
中央値	9.5	-1.0	2.0	0.0
（最小値、最大値）	(4, 15)	(-2, 0)	(1, 9)	(0, 1)

Source：MLN0002SC-3030 CSR Addendum-2 (5.3.5.2-3) Table 9 から引用
FAS_S-CD：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クローン病患者

表 2.7.6.8-46　デバイス切替え前後の HBI スコアに基づく改善率及び寛解率（FAS_S-CD）
－20■ 年 ▌月 ■ 日までの解析結果

			PFS+NSD N=3	PFS+AI N=3
改善	0s 週目（デバイス切替え前）	N	3	3
		例数（%）	1 (33.3)	2 (66.7)
		95%信頼区間	(0.8, 90.6)	(9.4, 99.2)
	8s 週目	N	2	3
		例数（%）	1 (50.0)	1 (33.3)
		95%信頼区間	(1.3, 98.7)	(0.8, 90.6)
	16s 週目	N	2	3
		例数（%）	1 (50.0)	1 (33.3)
		95%信頼区間	(1.3, 98.7)	(0.8, 90.6)
寛解	0s 週目（デバイス切替え前）	N	3	3
		例数（%）	1 (33.3)	2 (66.7)
		95%信頼区間	(0.8, 90.6)	(9.4, 99.2)
	8s 週目	N	2	3
		例数（%）	1 (50.0)	2 (66.7)
		95%信頼区間	(1.3, 98.7)	(9.4, 99.2)
	16s 週目	N	2	3
		例数（%）	1 (50.0)	2 (66.7)
		95%信頼区間	(1.3, 98.7)	(9.4, 99.2)

Source：MLN0002SC-3030 CSR Addendum-2 (5.3.5.2-3) Table 10 から引用
FAS_S-CD：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クローン病患者
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。

2.7.6.8.4.4 薬物動態の評価

PFS+NSD 又は PFS+AI による投与を 1 回以上受け、かつデバイス切替え後 1 時点以上で薬物濃度測定結果が得られたすべての日本人患者において、0s 週目（デバイス切替え前）、8s

週目及び 16s 週目の MLN0002 の血清中トラフ濃度を評価した。潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者における各時点ごとの血清中トラフ濃度の要約統計量をそれぞれ表 2.7.6.8-47 及び表 2.7.6.8-48 に示した。

血清中トラフ濃度の平均値にばらつきはみられるものの、切替え前後の個別の血清中濃度の分布は重なっており、切替え前後で薬物動態の大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.8-47　潰瘍性大腸炎患者における MLN0002 の血清中トラフ濃度（μg/mL）
－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	11	8
平均値（標準偏差）	73.664 (45.8892)	53.163 (29.3945)
中央値	50.400	44.500
（最小値、最大値）	(21.0, 154.00)	(21.50, 97.10)
8s 週目		
N	11	8
平均値（標準偏差）	65.064 (44.4271)	53.125 (24.1253)
中央値	43.600	44.400
（最小値、最大値）	(11.10, 129.00)	(32.20, 104.00)
16s 週目		
N	4	5
平均値（標準偏差）	78.925 (41.0589)	40.840 (15.0179)
中央値	77.400	35.300
（最小値、最大値）	(30.90, 130.00)	(28.20, 66.30)

Source：MLN0002SC-3030 CSR Addendum-2 (5.3.5.2-3) Table 11 から引用

表 2.7.6.8-48　クローン病患者における MLN0002 の血清中トラフ濃度（μg/mL）
－20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの解析結果

	PFS+NSD N=3	PFS+AI N=3
0s 週目（デバイス切替え前）		
N	3	3
平均値（標準偏差）	31.613 (28.3762)	56.700 (14.3816)
中央値	24.400	48.800
（最小値、最大値）	(7.54, 62.90)	(48.00, 73.30)
8s 週目		
N	2	3
平均値（標準偏差）	56.450 (6.4347)	58.167 (21.3669)
中央値	56.450	62.400
（最小値、最大値）	(51.90, 61.00)	(35.00, 77.10)
16s 週目		
N	2	2
平均値（標準偏差）	63.450 (3.0406)	66.050 (9.9702)
中央値	63.450	66.050
（最小値、最大値）	(61.30, 65.60)	(59.00, 73.10)

Source：MLN0002SC-3030 CSR Addendum-2 (5.3.5.2-3) Table 12 から引用

2.7.6.8.4.5 安全性の評価

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）及び日本人クローン病患者 6 例

（SAS_S-CD、PFS+NSD 群及び PFS+AI 群各 3 例）において、デバイス切替え前後 8 週間及びデバイス切替え前後 16 週間の安全性データを評価した。

（1）潰瘍性大腸炎

1）デバイス切替え前後 8 週間に収集された有害事象

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（SAS_S-UC）における、デバイス切替え前後 8 週間の有害事象の概要を表 2.7.6.8-49 に示した。また、SOC 及び PT 別の発現頻度を表 2.7.6.8-50 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。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。

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 週間で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.8-49　デバイス切替え前後 8 週間の有害事象の概要（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）	
	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
すべての有害事象	2 (16.7)	2 (16.7)	3 (30.0)	2 (20.0)
治験薬との因果関係				
関連あり	0	0	0	0
関連なし	2 (16.7)	2 (16.7)	3 (30.0)	2 (20.0)
有害事象の程度				
軽度	1 (8.3)	2 (16.7)	2 (20.0)	2 (20.0)
中等度	1 (8.3)	0	1 (10.0)	0
高度	0	0	0	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0
治験薬との因果関係				
関連あり	0	0	0	0
関連なし	0	0	0	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0

Source：MLN0002SC-3030 CSR Addendum-2 (5.3.5.2-3) Table 14 から引用
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%

表 2.7.6.8-50　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 週間に収集された有害事象

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（SAS_S-UC）における、デバイス切替え前後 16 週間の有害事象の概要を表 2.7.6.8-51 に示した。また、SOC 及び PT 別の発現頻度を表 2.7.6.8-52 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。PFS+AI 群では、デバイス切替え前 16 週間及びデバイス切替え後 16 週間でそれぞれ 6 例（60.0%）及び 4 例（40.0%）に有害事象がみられた。

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

重篤な有害事象は、デバイス切替え後 16 週間で PFS+AI 群 1 例（潰瘍性大腸炎）にみられたが、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。当該被験者は、潰瘍性大腸炎の悪化が認められたため 1 週ごとの投与に変更したが、その後「有効性の欠如」の基準に該当したと判断され治験薬の投与が中止された。当該事象は、結腸切除及び回腸瘻造設術後に回復した。

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

以上、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 16 週間で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.8-51　デバイス切替え前後 16 週間の有害事象の概要（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）	
	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
すべての有害事象	4 (33.3)	4 (33.3)	6 (60.0)	4 (40.0)
治験薬との因果関係				
関連あり	1 (8.3)	0	2 (20.0)	2 (20.0)
関連なし	3 (25.0)	4 (33.3)	4 (40.0)	2 (20.0)
有害事象の程度				
軽度	3 (25.0)	2 (16.7)	4 (40.0)	3 (30.0)
中等度	1 (8.3)	2 (16.7)	2 (20.0)	0
高度	0	0	0	1 (10.0)
治験薬投与中止に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	1 (10.0)
治験薬との因果関係				
関連あり	0	0	0	0
関連なし	0	0	0	1 (10.0)
治験薬投与中止に至った有害事象	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0

Source：MLN0002SC-3030 CSR Addendum-2 (5.3.5.2-3) Table 16 から引用
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%

表 2.7.6.8-52　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

（2）クローン病

1）デバイス切替え前後 8 週間に収集された有害事象

PFS+NSD 又は PFS+AI による投与を 1 回以上受けた日本人クローン病患者（SAS_S-CD）における、デバイス切替え前後 8 週間の有害事象の概要を表 2.7.6.8-53 に示した。また、SOC 及び PT 別の発現頻度を表 2.7.6.8-54 に示した。

PFS+NSD 群では、デバイス切替え前 8 週間で 1 例（33.3%）に有害事象がみられたが、デバイス切替え後 8 週間では有害事象がみられた被験者はいなかった。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 2 例（66.7%）及び 1 例（33.3%）に有害事象がみられた。

重篤な有害事象は、デバイス切替え前 8 週間で PFS+AI 群 1 例（33.3%）に 1 件（痔瘻）、デバイス切替え後 8 週間で PFS+AI 群 1 例（33.3%）に 2 件（埋伏歯及び乳管内乳頭腫）みられた。

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、治験薬の投与中止に至った有害事象及び注射部位反応関連事象はみられなかった。

以上、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 週間で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.8-53　デバイス切替え前後 8 週間の有害事象の概要（SAS_S-CD）
－20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの解析結果

	PFS+NSD（N=3）		PFS+AI（N=3）	
	デバイス切替え前 8 週間 N=3	デバイス切替え後 8 週間 N=3	デバイス切替え前 8 週間 N=3	デバイス切替え後 8 週間 N=3
すべての有害事象	1 (33.3)	0	2 (66.7)	1 (33.3)
治験薬との因果関係				
関連あり	0	0	0	0
関連なし	1 (33.3)	0	2 (66.7)	1 (33.3)
有害事象の程度				
軽度	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0
中等度	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)
高度	0	0	0	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)
治験薬との因果関係				
関連あり	0	0	0	0
関連なし	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)
治験薬投与中止に至った有害事象	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0

Source：MLN0002SC-3030 CSR Addendum-2 (5.3.5.2-3) Table 18 から引用
SAS_S-CD：PFS+NSD 又は PFS+AI による投与を 1 回以上受けた日本人クローン病患者
数字は例数、( ) 内は%

表 2.7.6.8-54　デバイス切替え前後 8 週間の有害事象（SAS_S-CD）
－20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの解析結果

	PFS+NSD（N=3）		PFS+AI（N=3）	
SOC PT	デバイス切替え前 8 週間 N=3	デバイス切替え後 8 週間 N=3	デバイス切替え前 8 週間 N=3	デバイス切替え後 8 週間 N=3
有害事象発現例数	1 (33.3)	0	2 (66.7)	1 (33.3)
胃腸障害	1 (33.3)	0	2 (66.7)	1 (33.3)
齲歯	1 (33.3)	0	-	-
下痢	1 (33.3)	0	-	-
埋伏歯	-	-	0	1 (33.3)
痔瘻	-	-	1 (33.3)	0
悪心	-	-	1 (33.3)	0
感染症および寄生虫症	-	-	1 (33.3)	0
インフルエンザ	-	-	1 (33.3)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	-	-	0	1 (33.3)
乳管内乳頭腫	-	-	0	1 (33.3)
神経系障害	-	-	1 (33.3)	1 (33.3)
片頭痛	-	-	0	1 (33.3)
浮動性めまい	-	-	1 (33.3)	0
感覚鈍麻	-	-	0	1 (33.3)

Source：MLN0002SC-3030 CSR Addendum-2 (5.3.5.2-3) Table 19 から引用
-：該当なし
SAS_S-CD：PFS+NSD 又は PFS+AI による投与を 1 回以上受けた日本人クローン病患者
数字は例数、( ) 内は%
MedDRA/J ver. 22.0

2）デバイス切替え前後 16 週間に収集された有害事象

PFS+NSD 又は PFS+AI による投与を 1 回以上受けた日本人クローン病患者（SAS_S-CD）における、デバイス切替え前後 16 週間の有害事象の概要を表 2.7.6.8-55 に示した。また、SOC 及び PT 別の発現頻度を表 2.7.6.8-56 に示した。

PFS+NSD 群では、デバイス切替え前 16 週間で 1 例（33.3%）に有害事象がみられたが、デバイス切替え後 16 週間では有害事象がみられた被験者はいなかった。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 2 例（66.7%）及び 1 例（33.3%）に有害事象がみられた。

重篤な有害事象は、デバイス切替え前 16 週間で PFS+AI 群 1 例（33.3%）に 1 件（痔瘻）、デバイス切替え後 16 週間で PFS+AI 群 1 例（33.3%）に 3 件（埋伏歯、乳管内乳頭腫及び痔瘻）みられた。

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、治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象、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。

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 16 週間で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.8-55　デバイス切替え前後 16 週間の有害事象の概要（SAS_S-CD）
－20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの解析結果

	PFS+NSD（N=3）		PFS+AI（N=3）	
	デバイス切替え前 16 週間 N=3	デバイス切替え後 16 週間 N=3	デバイス切替え前 16 週間 N=3	デバイス切替え後 16 週間 N=3
すべての有害事象	1 (33.3)	0	2 (66.7)	1 (33.3)
治験薬との因果関係				
関連あり	0	0	0	0
関連なし	1 (33.3)	0	2 (66.7)	1 (33.3)
有害事象の程度				
軽度	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0
中等度	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)
高度	0	0	0	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)
治験薬との因果関係				
関連あり	0	0	0	0
関連なし	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)
治験薬投与中止に至った有害事象	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0

Source：MLN0002SC-3030 CSR Addendum-2 (5.3.5.2-3) Table 20 から引用
SAS_S-CD：PFS+NSD 又は PFS+AI による投与を 1 回以上受けた日本人クローン病患者
数字は例数、( ) 内は%

表 2.7.6.8-56　デバイス切替え前後 16 週間の有害事象（SAS_S-CD）
－20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの解析結果

	PFS+NSD（N=3）		PFS+AI（N=3）	
SOC PT	デバイス切替え前 16 週間 N=3	デバイス切替え後 16 週間 N=3	デバイス切替え前 16 週間 N=3	デバイス切替え後 16 週間 N=3
有害事象発現例数	1 (33.3)	0	2 (66.7)	1 (33.3)
胃腸障害	1 (33.3)	0	2 (66.7)	1 (33.3)
齲歯	1 (33.3)	0	-	-
下痢	1 (33.3)	0	-	-
埋伏歯	-	-	0	1 (33.3)
痔瘻	-	-	1 (33.3)	1 (33.3)
悪心	-	-	1 (33.3)	0
感染症および寄生虫症	-	-	1 (33.3)	0
インフルエンザ	-	-	1 (33.3)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	-	-	0	1 (33.3)
乳管内乳頭腫	-	-	0	1 (33.3)
神経系障害	-	-	1 (33.3)	1 (33.3)
片頭痛	-	-	0	1 (33.3)
浮動性めまい	-	-	1 (33.3)	0
感覚鈍麻	-	-	0	1 (33.3)

Source：MLN0002SC-3030 CSR addendum-2 (5.3.5.2-3) Table 21 から引用
-：該当なし
SAS_S-CD：PFS+NSD 又は PFS+AI による投与を 1 回以上受けた日本人クローン病患者
数字は例数、( ) 内は%
MedDRA/J ver. 22.0

2.7.6.8.4.6 本剤のデバイス切替え時の試験成績（日本人のみ）に関する結論

日本人潰瘍性大腸炎及びクローン病患者において、デバイス切替え前後 8 週間及び 16 週間の有効性、薬物動態及び安全性プロファイルを比べたとき、PFS+NSD 及び PFS+AI いずれもデバイス切替え前後で臨床的に問題となる違いはみられなかった。