MD-0901

第 2 部（モジュール 2）
CTD の概要（サマリー）

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

持田製薬株式会社

目次

略号一覧.....5
2.7.3 臨床的有効性.....6
2.7.3.1 背景及び概観.....6
2.7.3.1.1 有効性の評価に用いた臨床試験の一覧.....6
2.7.3.1.2 試験デザインの概略.....9
2.7.3.1.2.1 P21 試験（評価資料）.....9
2.7.3.1.2.2 P22 試験（評価資料）.....9
2.7.3.1.2.3 319 試験（参考資料）.....10
2.7.3.1.2.4 成人切替試験（評価資料）.....11
2.7.3.1.3 小児 UC 患者を対象とした臨床試験の有効性評価方法.....12
2.7.3.1.3.1 評価指標.....14
2.7.3.1.3.1.1 UC-DAI スコア.....14
2.7.3.1.3.1.2 PUCAI スコア.....15
2.7.3.1.3.1.3 DUCS スコア.....16
2.7.3.1.3.2 解析対象集団.....16
2.7.3.1.3.3 統計手法.....17
2.7.3.1.3.3.1 P21 試験（評価資料）.....17
2.7.3.1.3.3.1.1 主要エンドポイント.....17
2.7.3.1.3.3.1.2 副次エンドポイント.....18
2.7.3.1.3.3.1.3 欠測値の取り扱い.....18
2.7.3.1.3.3.2 P22 試験（評価資料）.....18
2.7.3.1.3.3.2.1 主要エンドポイント.....18
2.7.3.1.3.3.2.2 副次エンドポイント.....19
2.7.3.1.3.3.2.3 欠測値の取り扱い.....19
2.7.3.1.3.3.3 319 試験（参考資料）.....19
2.7.3.1.3.3.3.1 主要エンドポイント.....19
2.7.3.1.3.3.3.2 副次エンドポイント.....20
2.7.3.1.3.3.3.3 欠測値の取り扱い.....20
2.7.3.2 個々の試験結果の要約.....21
2.7.3.2.1 P21 試験（評価資料）.....21
2.7.3.2.1.1 主要エンドポイント.....27
2.7.3.2.1.1.1 投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解.....27
2.7.3.2.1.2 副次エンドポイント.....28
2.7.3.2.1.2.1 投与期終了時の UC-DAI スコアの変化量.....28
2.7.3.2.1.2.2 投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく寛解.....29
2.7.3.2.1.2.3 投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく内視鏡的寛解.....29

2.7.3.2.1.2.4 投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく改善.....30
2.7.3.2.1.2.5 投与期終了時の UC-DAI を構成する各評価項目のスコアの変化量.....30
2.7.3.2.1.2.6 投与期終了時の PUCAI スコアに基づく寛解.....31
2.7.3.2.1.2.7 投与期終了時の PUCAI スコアに基づく部分寛解.....32
2.7.3.2.2 P22 試験（評価資料）.....32
2.7.3.2.2.1 主要エンドポイント.....38
2.7.3.2.2.1.1 UC-DAI スコアに基づく血便の非発現率.....38
2.7.3.2.2.2 副次エンドポイント.....39
2.7.3.2.2.2.1 UC-DAI スコアに基づく血便の非発現期間.....39
2.7.3.2.2.2.2 投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく再燃.....40
2.7.3.2.2.2.3 投与期終了時の UC-DAI スコアの変化量.....41
2.7.3.2.2.2.4 投与期終了時の UC-DAI を構成する各評価項目のスコアの変化量.....41
2.7.3.2.2.2.5 投与期終了時の PUCAI スコアに基づく寛解.....42
2.7.3.2.3 319 試験（参考資料）.....43
2.7.3.2.3.1 DBA 期.....43
2.7.3.2.3.1.1 主要エンドポイント.....44
2.7.3.2.3.1.1.1 投与 8 週時の部分 UC-DAI スコアに基づく臨床反応.....44
2.7.3.2.3.1.2 副次エンドポイント.....44
2.7.3.2.3.1.2.1 投与 8 週時の UC-DAI スコアに基づく臨床および内視鏡的反応.....44
2.7.3.2.3.1.2.2 投与 8 週時の PUCAI スコアに基づく改善.....45
2.7.3.2.3.1.2.3 投与 8 週時の DUCS スコア変化量.....45
2.7.3.2.3.2 DBM 期.....46
2.7.3.2.3.2.1 主要エンドポイント.....46
2.7.3.2.3.2.1.1 投与 26 週時の部分 UC-DAI スコアに基づく臨床反応.....46
2.7.3.2.3.2.2 副次エンドポイント.....47
2.7.3.2.3.2.2.1 投与 26 週時の UC-DAI スコアに基づく臨床および内視鏡的反応.....47
2.7.3.2.3.2.2.2 投与 26 週時の PUCAI スコアに基づく寛解.....48
2.7.3.2.3.2.2.3 投与 26 週時の DUCS スコア変化量.....48
2.7.3.2.4 成人切替試験（評価資料）.....48
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析.....49
2.7.3.3.1 全有効性試験の結果の比較検討.....49
2.7.3.3.1.1 活動期.....50
2.7.3.3.1.1.1 成人 U33 試験（初回申請時資料 2.7.6.18 項参照）.....50
2.7.3.3.1.1.2 P21 試験（2.7.3.2.1 項参照）.....51
2.7.3.3.1.1.3 成人 U33 試験および P21 試験のまとめ.....53
2.7.3.3.1.2 寛解期.....53
2.7.3.3.1.2.1 成人 U32 試験（初回申請時資料 2.7.6.17 項参照）.....53

2.7.3.3.1.2.2 P22 試験（2.7.3.2.2 項参照）.....54
2.7.3.3.1.2.3 成人 U32 試験および P22 試験のまとめ.....55
2.7.3.3.2 部分集団における結果の比較.....55
2.7.3.3.2.1 人口統計学的および他の基準値別.....55
2.7.3.3.2.1.1 P21 試験（評価資料）.....55
2.7.3.3.2.1.2 P22 試験（評価資料）.....60
2.7.3.3.2.2 体重区分別および製剤別.....65
2.7.3.3.2.2.1 P21 試験（評価資料）.....65
2.7.3.3.2.2.2 P22 試験（評価資料）.....68
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析.....71
2.7.3.4.1 小児 UC に対する推奨用法・用量.....71
2.7.3.4.2 推奨用法・用量を支持する臨床試験成績.....72
2.7.3.4.2.1 小児 UC 患者に対する臨床試験成績.....72
2.7.3.4.2.1.1 薬物動態.....72
2.7.3.4.2.1.2 有効性.....72
2.7.3.4.2.1.3 安全性.....73
2.7.3.4.2.2 1200 mg 錠から 600 mg 錠への切替えにおける臨床試験成績.....73
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性.....74
2.7.3.6 参考文献.....74
2.7.3.7 付録.....76

略号一覧

略号	英語表記	日本語表記
5-ASA	5-Aminosalicylic acid	5-アミノサリチル酸
AE	Adverse event	有害事象
BMI	Body mass index	体格指数
CD	Crohn’s disease	クローン病
CMH	Cochran-mantel-haenszel	コクラン・マンテル・ヘンツェル
DBA	Double-blind acute	二重盲検活動期
DBM	Double-blind maintenance	二重盲検寛解期
DUCS	Daily ulcerative colitis scale	経日潰瘍性大腸炎尺度
EMA	European medicines agency	欧州医薬品庁
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and drug administration	食品医薬品局（米国）
IBD	Inflammatory bowel disease	炎症性腸疾患
LOCF	Last observation carried forward	欠測値が発生した場合、発生時点以前の最終の測定値を欠測値に代入して解析を行うこと
OLA	Open-label acute	非盲検活動期
PGA	Physician’s global assessment	医師による全般的評価
PMDA	Pharmaceuticals and medical devices agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PUCAI	Pediatric ulcerative colitis activity index	小児潰瘍性大腸炎の活動指数
RSABE	Reference-scaled average bioequivalence	－
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
UC	Ulcerative colitis	潰瘍性大腸炎
UC-DAI	Ulcerative colitis disease activity index	潰瘍性大腸炎の疾患活動指数

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 有効性の評価に用いた臨床試験の一覧

有効性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.3-1 および表 2.7.3-2 に示した。

MD-0901 の小児の潰瘍性大腸炎（以下、UC）に対する有効性は、国内の軽症から中等症の活動期の小児 UC 患者を対象とした第 II/III 相試験（試験番号 MD090111P21、以下、P21 試験）および国内の寛解期の小児 UC 患者を対象とした第 II/III 相試験（試験番号 MD090111P22、以下、P22 試験）の成績に基づき評価した。また、海外の小児 UC 患者を対象とした第 III 相試験（試験番号 SPD476-319、以下、319 試験）を参考資料とした。

小児と成人の有効性の類似性は、国内の軽症から中等症の活動期の UC 患者を対象とした第 III 相試験（試験番号 MD090111U33、以下、成人 U33 試験）および国内の寛解期の UC 患者を対象とした第 III 相試験（試験番号 MD090111U32、以下、成人 U32 試験）の成績を踏まえ検討した。なお、成人 U33 試験および成人 U32 試験は、MD-0901 の初回の製造販売承認申請時に提出済みであることから、本申請の臨床データパッケージには含めなかった。

既承認の 1200 mg 錠と剤形追加となる 600 mg 錠の有効性の治療学的同等性は、国内の寛解期の UC 患者を対象とし 1200 mg 錠から 600 mg 錠への切替えにおける有効性および安全性を検討した第 III 相試験（試験番号 MD090111U21、以下、成人切替試験）の成績に基づき評価した。

本 2.7.3 項では、2.7.3.1.3 項以下は、主に小児 UC 患者を対象とした試験について示し、小児と成人の有効性の比較と考察は、2.7.3.3.1 項に示した。なお、小児 UC 患者を対象とした試験において、319 試験のデザインは、P21 試験または P22 試験のデザインと大きく異なり（2.7.3.1.2.1 項～2.7.3.1.2.3 項参照）、また、エンドポイントも異なる（2.7.3.1.3 項参照）ため、小児 UC 患者を対象とした国内外の臨床試験成績の比較は困難であった。

成人切替試験の結果は 2.7.3.2.4 項に要約し、詳細は 2.7.6.6 参照とした。

表 2.7.3-1　有効性評価に用いた臨床試験の一覧（評価資料）

<table>
<tr><th>試験名
（国内／海外）
資料番号
資料区分</th><th>開発の
フェーズ</th><th>治験デザイン</th><th>対象</th><th>用法・用量
投与期間</th><th>有効性解析対象例数</th></tr>
<tr><td>P21 試験
（国内）
5.3.5.2.1
評価資料</td><td>第 II/III 相</td><td>多施設共同、非盲検、非対照試験</td><td>軽症から中等症の活動期の小児 UC 患者
（17 歳未満）</td><td>MD-0901 80 mg/kg[a] を 1 日 1 回、朝食後に 8 週間経口投与。1 日あたりの投与量として、下表の体重区分ごとの投与量、投与する製剤および錠数に従う。
<table><tr><th>体重区分</th><th>投与量</th><th>製剤および錠数</th></tr><tr><td>18 kg 以上
23 kg 以下</td><td>1800
mg/日</td><td>300 mg 錠を 6 錠</td></tr><tr><td>23 kg 超
35 kg 以下</td><td>2400
mg/日</td><td>600 mg 錠を 4 錠</td></tr><tr><td>35 kg 超
50 kg 以下</td><td>3600
mg/日</td><td>600 mg 錠を 6 錠</td></tr><tr><td>50 kg 超
90 kg 以下</td><td>4800
mg/日</td><td>1200 mg 錠を 4 錠</td></tr></table></td><td>27 例
（FAS）</td></tr>
<tr><td>P22 試験
（国内）
5.3.5.2.2
評価資料</td><td>第 II/III 相</td><td>多施設共同、非盲検、非対照試験</td><td>寛解期の小児 UC 患者
（17 歳未満）</td><td>MD-0901 40 mg/kg[b] を 1 日 1 回、朝食後に 48 週間経口投与。1 日あたりの投与量として、下表の体重区分ごとの投与量、投与する製剤および錠数に従う。
<table><tr><th>体重区分</th><th>投与量</th><th>製剤および錠数</th></tr><tr><td>18 kg 以上
23 kg 以下</td><td>900
mg/日</td><td>300 mg 錠を 3 錠</td></tr><tr><td>23 kg 超
35 kg 以下</td><td>1200
mg/日</td><td>600 mg 錠を 2 錠</td></tr><tr><td>35 kg 超
50 kg 以下</td><td>1800
mg/日</td><td>600 mg 錠を 3 錠</td></tr><tr><td>50 kg 超
90 kg 以下</td><td>2400
mg/日</td><td>1200 mg 錠を 2 錠</td></tr></table></td><td>23 例
（FAS）</td></tr>
<tr><td>成人切替試験
（国内）
5.3.5.2.3
評価資料</td><td>第 III 相</td><td>多施設共同、非盲検、非対照試験</td><td>寛解期の UC 患者
（16 歳以上）</td><td>【評価期 1】
MD-0901 1200 mg 錠を 1 回 2 錠、1 日 1 回、朝食後に 8 週間経口投与。
【評価期 2】
MD-0901 600 mg 錠を 1 回 4 錠、1 日 1 回、朝食後に 8 週間経口投与。</td><td>【評価期 1】23 例
（FAS）
【評価期 2】23 例
（FAS）</td></tr>
</table>

a：リアルダ錠 1200mg の活動期用量（1 日 1 回 4800 mg）に基づき、成人の体重を 60 kg と仮定して体重換算した。

b：リアルダ錠 1200mg の通常用量（1 日 1 回 2400 mg）に基づき、成人の体重を 60 kg と仮定して体重換算した。

表 2.7.3-2 有効性評価に用いた臨床試験の一覧（参考資料）

<table>
<tr><th>試験名
（国内／海外）
資料番号
資料区分</th><th>開発の
フェーズ</th><th>治験デザイン</th><th>対象</th><th>用法・用量
投与期間</th><th>有効性解析対象例数</th></tr>
<tr><td>319 試験
（海外）
5.3.5.1.1
参考資料</td><td>第 III 相</td><td>多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間比較試験</td><td>軽症から中等症の活動期および寛解期の小児 UC 患者
（5-17 歳）</td><td>【二重盲検活動期】
MD-0901 の低用量または高用量を 1 日 1 回､8 週間経口投与。1 日あたりの投与量として、下表の体重区分ごとの投与量、投与する製剤および錠数に従う。

【二重盲検寛解期 [a]】
MD-0901 の低用量または高用量を 1 日 1 回、26 週間経口投与。1 日あたりの投与量として、下表の体重区分ごとの投与量、投与する製剤および錠数に従う。

【非盲検活動期 [b]】
MD-0901 の高用量を 1 日 1 回、8 週間経口投与。1 日あたりの投与量として、下表の体重区分ごとの投与量、投与する製剤および錠数に従う。

＜低用量群 [c,d]＞
<table>
<tr><th>体重区分</th><th>投与量</th><th>製剤および錠数</th></tr>
<tr><td>18 kg 以上
23 kg 以下</td><td>900
mg/日</td><td>300 mg 錠を 1 錠
＋600 mg 錠を 1 錠</td></tr>
<tr><td>23 kg 超
35 kg 以下</td><td>1200
mg/日</td><td>600 mg 錠を 2 錠</td></tr>
<tr><td>35 kg 超
50 kg 以下</td><td>1800
mg/日</td><td>600 mg 錠を 3 錠</td></tr>
<tr><td>50 kg 超
90 kg 以下</td><td>2400
mg/日</td><td>1200 mg 錠を 2 錠</td></tr>
</table>
＜高用量群 [d]＞
<table>
<tr><th>体重区分</th><th>投与量</th><th>製剤および錠数</th></tr>
<tr><td>18 kg 以上
23 kg 以下</td><td>1800
mg/日</td><td>300 mg 錠を 2 錠
＋600 mg 錠を 2 錠</td></tr>
<tr><td>23 kg 超
35 kg 以下</td><td>2400
mg/日</td><td>600 mg 錠を 4 錠</td></tr>
<tr><td>35 kg 超
50 kg 以下</td><td>3600
mg/日</td><td>600 mg 錠を 6 錠</td></tr>
<tr><td>50 kg 超
90 kg 以下</td><td>4800
mg/日</td><td>1200 mg 錠を 4 錠</td></tr>
</table></td><td>【二重盲検活動期】
低用量群：27 例
高用量群：26 例
計 53 例

【二重盲検寛解期】
低用量群：42 例
高用量群：45 例
計 87 例

【非盲検活動期】
高用量群：18 例</td></tr>
</table>

a：二重盲検寛解期に直接組み入れられた被験者および、二重盲検活動期または非盲検活動期で臨床反応を得られた被験者より構成された。

b：二重盲検活動期で臨床反応に至らなかった被験者、または二重盲検活動期で投与 2 週時以降に中止し、治験責任（担当）医師により治験薬の効果が得られていないと判断された被験者より構成された。

c：低用量と高用量の盲検性を維持するため、低用量群には、体重区分に応じた 300 mg 錠、600 mg 錠または 1200 mg 錠のプラセボを投与した。

d：50 kg 超 90 kg 以下を除く体重区分においては、小児 UC 患者の他の 5-ASA 製剤における標準用量および過去に実施した海外の小児 UC 患者を対象とした第 I 相試験（SPD476-112 試験）の結果に基づき、低用量群では平均約 43 mg/kg、高用量群では平均約 85 mg/kg となるように用量を設定した。50 kg 超 90 kg 以下の体重区分においては、成人 UC 患者における MD-0901 の投与経験（米国の成人 UC 患者における寛解導入用量は 2.4～4.8 g/日、寛解維持用量は 2.4 g/日）に基づき用量を設定した。

2.7.3.1.2 試験デザインの概略

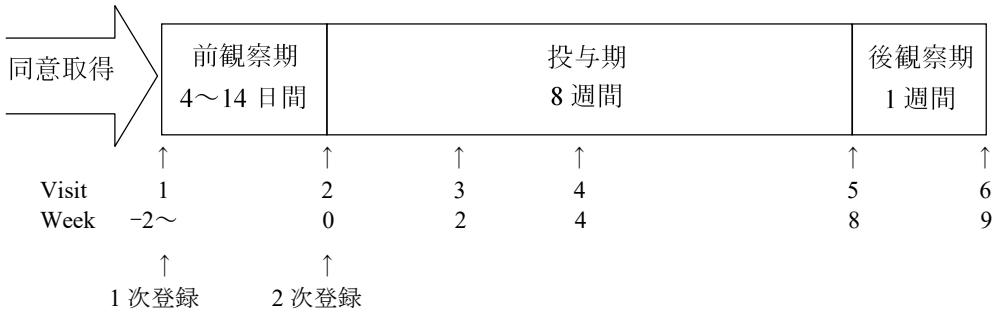
2.7.3.1.2.1 P21 試験（評価資料）

P21 試験の治験デザインの概略を図 2.7.3-1 に示した。

P21 試験は、国内で実施された多施設共同、非盲検、非対照試験であり、軽症から中等症の活動期の小児 UC 患者に対する MD-0901 の有効性、安全性および薬物動態を検討した。用法・用量は、MD-0901 80 mg/kg*を 1 日 1 回、朝食後に経口投与とし、表 2.7.3-1 に示した体重区分ごとの投与量、投与する製剤および錠数に従った。各被験者の体重区分は、2 次登録時の体重に基づき決定し、投与期間中を通して、治験薬の投与量、投与する製剤および錠数は変更しないこととした。投与期間は、成人 U33 試験の投与期間と揃え、8 週間とした。

*：リアルダ錠 1200mg の活動期用量（1 日 1 回 4800 mg）に基づき、成人の体重を 60 kg と仮定して体重換算した。

図 2.7.3-1 治験デザインの概略（P21 試験）



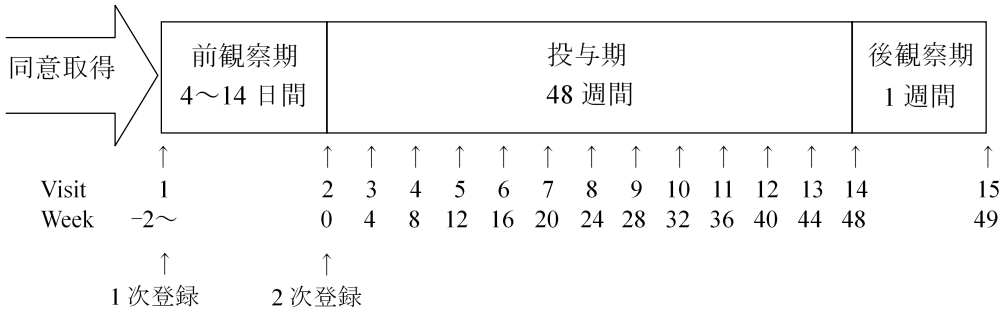
2.7.3.1.2.2 P22 試験（評価資料）

P22 試験の治験デザインの概略を図 2.7.3-2 に示した。

P22 試験は、国内で実施された多施設共同、非盲検、非対照試験であり、寛解期の小児 UC 患者に対する MD-0901 の有効性、安全性および薬物動態を検討した。用法・用量は、MD-0901 40 mg/kg*を 1 日 1 回、朝食後に経口投与とし、表 2.7.3-1 に示した体重区分ごとの投与量、投与する製剤および錠数に従った。各被験者の体重区分は、2 次登録時の体重に基づき決定し、投与期間中を通して、治験薬の投与量、投与する製剤および錠数は変更しないこととした。投与期間は、成人 U32 試験の投与期間と揃え、48 週間とした。

*：リアルダ錠 1200mg の通常用量（1 日 1 回 2400 mg）に基づき、成人の体重を 60 kg と仮定して体重換算した。

図 2.7.3-2 治験デザインの概略（P22 試験）



2.7.3.1.2.3 319 試験（参考資料）

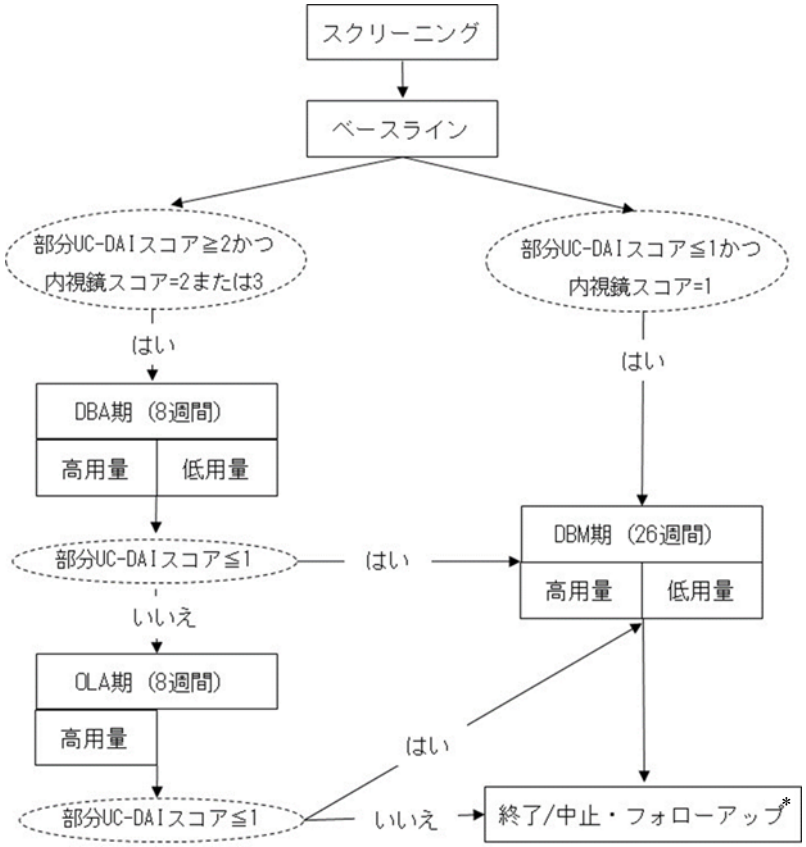
319 試験の治験デザインの概略を図 2.7.3-3 に示した。

319 試験は、海外で実施された多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間比較試験であり、軽症から中等症の活動期および寛解期の小児 UC 患者に対する MD-0901 の有効性、安全性および薬物動態を検討した。

各被験者は、ベースライン時の部分 UC-DAI スコアおよび内視鏡スコア（2.7.3.1.3.1.1 項参照）に基づき、二重盲検活動期（以下、DBA 期）または二重盲検寛解期（以下、DBM 期）に登録され、MD-0901 の低用量群または高用量群にランダムに割付けられた。DBA 期に登録された被験者において、8 週間の DBA 期で臨床反応（部分 UC-DAI スコア≦1、以下同様）が認められた場合は、26 週間の DBM 期へ移行し、再び低用量群または高用量群にランダムに割付けられた。一方、DBA 期で臨床反応が認められなかった場合、または DBA 期で投与 2 週時以降に中止し、治験責任（担当）医師により治験薬の効果が得られていないと判断された場合は、非盲検活動期（以下、OLA 期）へ移行した。8 週間の OLA 期で臨床反応が認められた場合は、26 週間の DBM 期へ移行し、再び低用量群または高用量群にランダムに割付けられた。このように、DBM 期は、直接 DBM 期に登録された被験者および、DBA 期または OLA 期から移行した被験者で構成された。なお、いずれの期に移行した被験者も治験薬最終投与後に 7 日間のフォローアップを実施した。

用法・用量は、表 2.7.3-2 に示した体重区分ごとの投与量、投与する製剤および錠数に従い、DBA 期および DBM 期では MD-0901 の低用量または高用量を、OLA 期では MD-0901 の高用量を、1 日 1 回、経口投与とした。なお、低用量は P22 試験の用量と、高用量は P21 試験の用量と、それぞれ同じであった。各被験者の体重区分は、DBA 期では、ベースライン時の体重に基づき決定した。DBM 期では、直接登録された被験者についてはベースライン時の体重に基づき、DBA 期または OLA 期から移行した被験者についてはこれらの評価期の最終来院時の体重に基づき決定した。OLA 期では、DBA 期の最終来院時の体重に基づき決定した。

図 2.7.3-3　治験デザインの概略（319 試験）



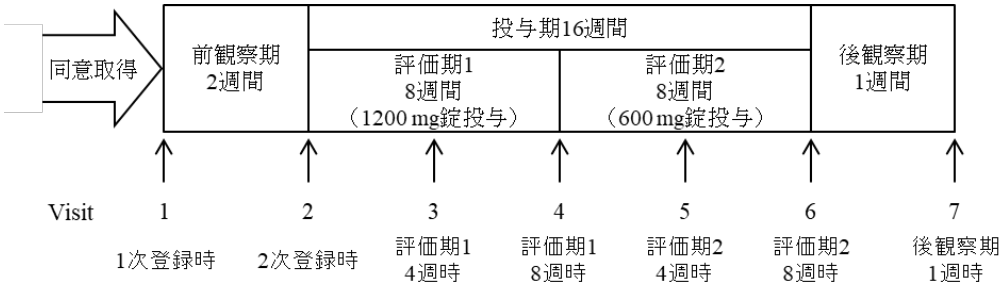
*：DBA 期中止例もフォローアップを実施した。
実線の四角は試験時期を、点線の楕円は判断基準を示した。
部分 UC-DAI スコアおよび内視鏡スコアの評価指標については 2.7.3.1.3.1.1 項参照。

2.7.3.1.2.4　成人切替試験（評価資料）

成人切替試験の治験デザインの概略を図 2.7.3-4 に示した。

成人切替試験は、国内で実施された多施設共同、非盲検、非対照試験であり、寛解期の 16 歳以上の UC 患者を対象とし、1200 mg 錠から 600 mg 錠への切替えにおける有効性および安全性を検討した。用法・用量は、リアルダ錠 1200mg の通常用量（1 日 1 回 2400 mg）に基づき、評価期 1 では MD-0901 1200 mg 錠を 1 回 2 錠、評価期 2 では MD-0901 600 mg 錠を 1 回 4 錠、いずれも 1 日 1 回朝食後に経口投与とした。投与期間は、評価期 1（1200 mg 錠投与）および評価期 2（600 mg 錠投与）をそれぞれ 8 週間、MD-0901 の総投与期間を 16 週間とした。

図 2.7.3-4 治験デザインの概略（成人切替試験）



2.7.3.1.3 小児 UC 患者を対象とした臨床試験の有効性評価方法

P21 試験、P22 試験および 319 試験における主要および副次エンドポイントを表 2.7.3-3、表 2.7.3-4 および表 2.7.3-5 に示した。

主要および副次エンドポイントの評価指標は、P21 試験および P22 試験では UC-DAI および PUCAI、319 試験では部分 UC-DAI、PUCAI および DUCS を用いた。各評価指標の詳細は 2.7.3.1.3.1 項に示した。

＜P21 試験および P22 試験における評価指標の設定根拠＞

- 主要な評価指標

MD-0901 の国内外の臨床試験および他の経口 5-ASA 製剤の臨床試験において UC-DAI が評価指標として用いられている。小児 UC 患者の症状は成人と同様に下血、下痢、腹痛、発熱などが主であり（2.5.1.2.1 項参照）、UC-DAI を構成する排便回数、血便、S 状結腸の粘膜所見および医師による全般的評価（PGA）は、小児においても成人と同様に評価可能と考えた。FDA、EMA、Health Canada および PMDA の 4 極からなる i-IBD Working Group によると、小児においても粘膜所見は薬効評価に重要な所見であり、主要または副次エンドポイントに組み込むべきとされている [1)]。UC-DAI を評価指標とすることで、臨床症状のみのエンドポイントだけでなく粘膜所見を含むエンドポイントを設定することが可能である。以上より、P21 試験および P22 試験の有効性の主要な評価指標として UC-DAI を用いた。

- 副次的な評価指標

小児 UC においては、PUCAI も疾患活動指数として用いられている。PUCAI は UC-DAI と異なり非侵襲的な項目から構成され、心身への負担の大きい大腸内視鏡検査による粘膜所見の確認を省略可能であることから、小児 UC の活動性の評価に広く用いられている [2)]。難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班が作成した「小児潰瘍性大腸炎治療指針」[3)]（以下、小児 UC 治療指針）では PUCAI が治療方針の決定の際の指標として示されており、小児 UC における中期治療目標は「PUCAI スコアが 10 未満」と定義されている。また、PUCAI は粘膜所見の評価を含まないものの、血便および排便回数の評価を含むことから、主要評価指標を支持するものと考えられる。実際に、319 試験および他の経口 5-ASA 製剤の小児 UC 患者を対象とした臨床試験 [4)] において、PUCAI は主要または副次評価指標として用いられてい

る。以上より、P21 試験および P22 試験の有効性の副次的な評価指標として PUCAI を用いた。

表 2.7.3-3 エンドポイント（P21 試験）

評価指標	主要/副次	エンドポイント	
UC-DAI スコア[a]	主要	臨床的寛解	投与期終了時の血便スコアが 0、かつ排便回数スコアが 0
	副次	スコア変化量	（投与期終了時の UC-DAI スコア）－（投与期開始時の UC-DAI スコア）
		寛解	投与期終了時の UC-DAI スコアが 2 以下、かつ血便スコアが 0
		内視鏡的寛解	投与期終了時の S 状結腸内視鏡スコアが 0
		改善	投与期終了時の UC-DAI スコアが投与期開始時から 2 以上改善
		UC-DAI を構成する各評価項目のスコアの変化量	（投与期終了時の各評価項目のスコア）－（投与期開始時の各評価項目のスコア）
PUCAI スコア[b]	副次	寛解	投与期終了時の PUCAI スコアが 10 未満
		部分寛解	投与期終了時の PUCAI スコアが 10 以上、かつ投与期終了時の PUCAI スコアが投与期開始時から 20 以上改善

a：「排便回数」、「血便」、「S 状結腸の粘膜所見（内視鏡所見）」および「医師による全般的評価（PGA）」の 4 つの評価項目から構成される。

b：「腹痛」、「血便」、「便性」、「24 時間での排便回数」、「夜間排便」および「活動レベル」の 6 つの評価項目から構成される。

表 2.7.3-4 エンドポイント（P22 試験）

評価指標	主要/副次	エンドポイント	
UC-DAI スコア[a]	主要	血便の非発現	投与期のいずれの来院時にも血便スコアが 1 未満
	副次	血便の非発現期間	投与期に血便スコアが 1 以上になるまでの期間
		スコア変化量	（投与期終了時の UC-DAI スコア）－（投与期開始時の UC-DAI スコア）
		再燃	投与期終了時に UC-DAI スコアが 3 以上、かつ血便スコアが 1 以上
		UC-DAI を構成する各評価項目のスコアの変化量	（投与期終了時の各評価項目のスコア）－（投与期開始時の各評価項目のスコア）
PUCAI スコア[b]	副次	寛解	投与期終了時の PUCAI スコアが 10 未満

a：「排便回数」、「血便」、「S 状結腸の粘膜所見（内視鏡所見）」および「医師による全般的評価（PGA）」の 4 つの評価項目から構成される。

b：「腹痛」、「血便」、「便性」、「24 時間での排便回数」、「夜間排便」および「活動レベル」の 6 つの評価項目から構成される。

表 2.7.3-5 エンドポイント（319 試験）

評価指標	主要/副次	エンドポイント	
UC-DAI スコア[a]	主要	臨床反応（DBA 期および DBM 期）[b]	DBA 期では投与 8 週時、DBM 期では投与 26 週時の部分 UC-DAI スコア 1 以下（血便スコア 0、排便回数スコア 1 以下、PGA スコア 0）
	副次	臨床および内視鏡的反応（DBA 期および DBM 期）	DBA 期では投与 8 週時、DBM 期では投与 26 週時の UC-DAI スコア 2 以下（血便スコア 0、排便回数スコア 1 以下、PGA スコア 0、内視鏡スコア 1 以下）、かつ内視鏡スコアがベースライン時[e]より 1 以上低下
PUCAI スコア[c]	副次	改善（DBA 期）	投与 8 週時の PUCAI スコアがベースライン時から 20 以上改善
		寛解（DBM 期）	投与 26 週時の PUCAI スコアが 10 未満
DUCS スコア[d]	副次	スコア変化量（DBA 期および DBM 期）	（DBA 期では投与 8 週時、DBM 期では投与 26 週時の DUCS スコア）－（ベースライン時[e]の DUCS スコア）

a：「排便回数」、「血便」、「粘膜所見（内視鏡所見）」および「医師による全般的評価（PGA）」の 4 つの評価項目から構成される。
b：感度分析として、2 通りの modified 臨床反応（DBA 期では投与 8 週時、DBM 期では投与 26 週時：①部分 UC-DAI スコア 1 以下かつ血便スコア 0 および排便回数スコア 1 以下、または②部分 UC-DAI スコア 1 以下かつ血便スコア 0、排便回数スコア 0 および PGA スコア 0）の解析、投与完了例での解析および LOCF 解析を実施した（2.7.3.1.3.3.3.1 項参照）。
c：「腹痛」、「血便」、「便性」、「24 時間での排便回数」、「夜間排便」および「活動レベル」の 6 つの評価項目から構成される。
d：「腹痛」、「血便」、「便性」、「排便回数」、「夜間排便」、「疲労感」および「便意切迫感」の 7 つの評価項目から構成される。
e：DBM 期では、直接登録された被験者についてはベースライン時、DBA 期または OLA 期から移行した被験者についてはこれらの評価期の最終来院時とする。

2.7.3.1.3.1 評価指標

2.7.3.1.3.1.1 UC-DAI スコア

UC-DAI（Ulcerative Colitis Disease Activity Index）スコアは「排便回数」、「血便」、「粘膜所見*」および「医師による全般的評価（PGA）」の 4 つの評価項目から構成される（UC-DAI スコアの範囲：0～12）。

*：P21 試験および P22 試験では「S 状結腸の粘膜所見」

P21 試験および P22 試験で用いた UC-DAI スコアの基準を表 2.7.3-6 に示した。

P21 試験および P22 試験では、排便回数スコアおよび血便スコアは、患者日記を基にスコア化された各来院日の前 3 日間のスコアの平均値を用いた。S 状結腸内視鏡スコアは、2 次登録時および投与期終了時の大腸内視鏡検査の結果をもとに、評価部位を直腸から S 状結腸までに限定し、治験責任（分担）医師が評価した。投与期終了時の大腸内視鏡検査は、被験者への安全性および倫理的影響を考慮し、可能な限り実施することとしたが、必須とはしなかった。PGA スコアの評価には、内視鏡所見の評価を必須とし、被験者の臨床症状および内視鏡所見を踏まえて評価した。なお、これらの P21 試験および P22 試験の UC-DAI スコアの評価方法は、成人 U33 試験および成人 U32 試験と同一であった。

319 試験では、UC-DAI スコア[5),6)]を改変し、粘膜所見に易出血性が認められた場合、それが軽度の易出血性であっても、内視鏡スコアは 1（軽度）ではなく 2（中等度）として評価した。内視鏡スコアは、実施医療機関による評価（以下、実施医療機関判定）に加え、中央読影者による評価（以下、中央判定）を行った。DBA 期および DBM 期終了時の大腸内視鏡検査は可能な限り実施することとしたが、必須とはしなかった（OLA 期へ移行時は不要）。主要エンドポイント（臨床反応）の評価には、「粘膜所見」を除いた、「排便回数」、「血便」および「医師による全般的評価」の 3 つの評価項目からなる部分 UC-DAI スコア（部分 UC-DAI スコアの範囲：0～9）を用いた。

表 2.7.3-6　UC-DAI スコアの基準（P21 試験、P22 試験）

UC-DAI を構成する評価項目（スコアの名称）	スコアの基準
排便回数[a]（排便回数スコア）	0：正常[b]
	1：正常より 1～2 回多い
	2：正常より 3～4 回多い
	3：正常より 5 回以上多い
血便[a、c]（血便スコア）	0：なし
	1：わずかな血液
	2：明らかな血液
	3：ほとんどが血液
S 状結腸の粘膜所見（S 状結腸内視鏡スコア）[d]	0：正常
	1：軽度（発赤、血管透見像減少、軽度の易出血性）
	2：中等度（強発赤、血管透見像消失、易出血性、びらん）
	3：重度（自然出血、潰瘍化）
医師による全般的評価[e]（PGA スコア）	0：正常
	1：軽症
	2：中等症
	3：重症

a：治験責任（分担）医師が、患者日記を基に各来院日の前 3 日間の状態を 1 日ごとにスコア化した。エンドポイントの評価には 3 日間のスコアの平均値（小数点第一位を四捨五入）を用いた。
b：正常とは被験者の健康な状態あるいは寛解維持の状態とした。
c：血便スコアは、1 日のうち最も重い血便の状態を判定した。
d：治験責任（分担）医師が、内視鏡所見により評価した。2 次登録時の評価部位は、直腸から S 状結腸までの最も炎症像（活動性）の強い部位を評価した。投与期終了時の評価は、前観察期終了時と同一部位を可能な限り同一の評価者が実施した。症状の悪化が著しく投与期終了時の大腸内視鏡検査が実施できなかった場合にはスコア 3 とした。
e：治験責任（分担）医師が、被験者の臨床症状および内視鏡所見により評価した。前観察期終了時と投与期終了時の評価は可能な限り同一の評価者が実施した。

2.7.3.1.3.1.2　PUCAI スコア

PUCAI スコアは「腹痛」、「血便」、「便性」、「24 時間での排便回数」、「夜間排便」および「活動レベル」の 6 つの評価項目から構成される（PUCAI スコアの範囲：0～85）。

P21 試験、P22 試験および 319 試験で用いた PUCAI スコアの基準を表 2.7.3-7 に示した。

P21 試験および P22 試験では、治験責任（分担）医師が、患者日記を参考にした問診により来院日の前 2 日間の状態を 1 日ごとにスコア化し、エンドポイントの評価には 2 日間のスコアの平均値を用いた。

表 2.7.3-7 PUCAI スコアの基準 [a]

PUCAI を構成する評価項目	スコアの基準
腹痛	0：ない
	5：無視できる痛み
	10：無視できない痛み
血便	0：なし
	10：便の一部（50%以下 [b]）に少々混じる
	20：便全体に少々混じる
	30：多量（全体の半分以上 [c]）
便性	0：有形便
	5：部分的に有形便
	10：有形の部分なし
24 時間での排便回数	0：0～2 回
	5：3～5 回
	10：6～8 回
	15：9 回以上
夜間排便	0：なし
	10：あり
活動レベル	0：行動は制限されない
	5：行動が制限されることがある
	10：著しく行動が制限される

a： P21 試験および P22 試験では、治験責任（分担）医師が、患者日記を参考にした問診により各来院日の前 2 日間の状態を 1 日ごとにスコア化した。エンドポイントの評価には 2 日間のスコアの平均値（小数点第一位まで算出）を用いた。
b： 319 試験では「in less than 50%」
c： 319 試験では「>50% of the stool content」

2.7.3.1.3.1.3 DUCS スコア

DUCS スコアは、319 試験のみで用いられた。「腹痛」、「血便」、「便性」、「排便回数」、「夜間排便」、「疲労感」および「便意切迫感」の 7 つの評価項目から構成され、小児 UC 患者の日々の兆候と症状を捉えることを目的として [7] Shire 社で採用された指標である（DUCS スコアの範囲：0～70、各項目の範囲：0～10）。患者報告アウトカムおよび保護者が評価したアウトカムの 2 通りあり、被験者の年齢に応じて、いずれかあるいは両方を使用した。本スコアは、患者報告アウトカムの開発のためのガイドライン [8),9)] に従って開発され、小児 UC 患者の日々の症状を捉える指標として妥当であることが確認されている [7]。

2.7.3.1.3.2 解析対象集団

P21 試験および P22 試験では、有効性の主要解析対象集団は、いずれも FAS とした。また、FAS により得られた結果と PPS により得られた結果を比較することにより、感度分析を行った。FAS および PPS の定義を以下に示した。

FAS：2 次登録例のうち、以下の条件をすべて満たす被験者を含む集団とした。
＜P21 試験および P22 試験共通＞
（1） 投与期に治験薬を 1 度でも服薬した被験者

（2） 投与期開始後に 1 度でも有効性に関する評価がなされた被験者

PPS：FAS に含まれる被験者のうち、以下の条件をすべて満たす被験者を含む集団とした。

＜P21 試験＞

（1） 選択基準を満たし、除外基準に該当しない被験者

（2） 前観察期および投与期に「禁止する治療法」を受けていない被験者

（3） 治験薬投与日数（治験薬投与開始日から最終投与日まで）が 18 日以上の被験者

（4） 投与期開始時から投与期終了時までの服薬率が 75%以上の被験者

＜P22 試験＞

（1） 選択基準を満たし、除外基準に該当しない被験者

（2） 前観察期および投与期に「禁止する治療法」を受けていない被験者

（3） 投与期開始時から投与期終了時までの服薬率が 75%以上の被験者

319 試験では、有効性の評価に安全性解析対象集団を用いた。安全性解析対象集団の定義を以下に示した。

- DBA 期：DBA 期にランダム化され、治験薬を 1 度でも服薬した被験者
- DBM 期：DBM 期にランダム化され、治験薬を 1 度でも服薬した被験者
- OLA 期：OLA 期に治験薬を 1 度でも服薬した被験者

2.7.3.1.3.3 統計手法

2.7.3.1.3.3.1 P21 試験（評価資料）

2.7.3.1.3.3.1.1 主要エンドポイント

投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解（血便スコアが 0、かつ排便回数スコアが 0）について、達成した被験者の割合（臨床的寛解率）およびその両側 95%信頼区間を算出した。投与期終了時のスコアは投与期 8 週時または中止時のスコアを用いた。臨床的寛解率の両側 95%信頼区間の下限値が閾値 10%を上回った場合、MD-0901 は活動期の小児潰瘍性大腸炎に対して有効であると判断した。

＜閾値の設定根拠＞

プラセボにおける臨床的寛解率は、以下を踏まえ、投与 8 週時（または中止時）で 10%程度と推定されたため、P21 試験の有効性評価に用いる閾値を 10%と設定した。

- MD-0901 の軽症から中等症の活動期 UC 患者を対象とした海外臨床試験のうち、プラセボ対照試験（SPD476-301 試験、SPD476-302 試験）におけるプラセボ群の投与 8 週時（または中止時）の UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解率は 18.8%および 22.1%であった（初回申請時資料 2.7.6 項参照）。

- アサコール錠の国内試験[10]におけるプラセボ群の投与 8 週時（または中止時）の UC-DAI スコアに基づく寛解率（UC-DAI スコアが 2 以下、かつ血便スコアが 0 の被験者の割合）は 9.4%であった。
- 活動期の UC 患者を対象とした臨床試験におけるプラセボ反応率を調査した海外の報告[11]によると、38 件のプラセボ対照比較試験の結果から、プラセボの寛解導入率は約 10%とされている。

2.7.3.1.3.3.1.2 副次エンドポイント

UC-DAI スコアに基づく副次エンドポイント（表 2.7.3-3 参照）について、計量値では平均値およびその両側 95%信頼区間を算出、計数値では達成した被験者の割合およびその両側 95%信頼区間を算出した。

PUCAI スコアに基づく副次エンドポイント（表 2.7.3-3 参照）について、達成した被験者の割合およびその両側 95%信頼区間を算出した。

投与期終了時のスコアは投与期 8 週時または中止時のスコアを、投与期開始時のスコアは 2 次登録時のスコアを用いた。

2.7.3.1.3.3.1.3 欠測値の取り扱い

各評価時期では欠測値の補完は行わず、投与期 8 週時に欠測した場合のみ、LOCF 法により欠測値を補完した。LOCF 補完に用いるデータが存在しない場合は、各エンドポイント非達成として取り扱った。

2.7.3.1.3.3.2 P22 試験（評価資料）

2.7.3.1.3.3.2.1 主要エンドポイント

UC-DAI スコアに基づく血便の非発現（投与期のいずれの来院時にも血便スコアが 1 未満）について、達成した被験者の割合（UC-DAI スコアに基づく血便の非発現率）およびその両側 95%信頼区間を算出した。UC-DAI スコアに基づく血便の非発現率の両側 95%信頼区間の下限値が閾値 50%を上回った場合、MD-0901 は寛解期の小児潰瘍性大腸炎に対して有効であると判断した。

＜閾値の設定根拠＞

海外の寛解期 UC を対象としたプラセボ対照比較試験の 6 試験[12)-16)]において、プラセボにおける投与 6 ヵ月または 12 ヵ月の寛解維持率が 38～59%、再燃率が 49%であったことから、プラセボにおける UC-DAI スコアに基づく血便の非発現率は投与 48 週時（または中止時）で 50%程度と推定されたため、P22 試験の有効性評価に用いる閾値を 50%と設定した。

2.7.3.1.3.3.2.2 副次エンドポイント

UC-DAI スコアに基づく副次エンドポイント（表 2.7.3-4 参照）について、計量値では平均値およびその両側 95%信頼区間を算出、計数値では達成した被験者の割合およびその両側 95%信頼区間を算出した。

PUCAI スコアに基づく副次エンドポイント（表 2.7.3-4 参照）について、達成した被験者の割合およびその両側 95%信頼区間を算出した。

投与期終了時のスコアは投与期 48 週時または中止時のスコアを、投与期開始時のスコアは 2 次登録時のスコアを用いた。

2.7.3.1.3.3.2.3 欠測値の取り扱い

各評価時期では欠測の補完は行わず、投与期 48 週時で欠測した場合のみ、LOCF 法により欠測値を補完した。エンドポイントのうち、UC-DAI スコアに基づく血便の非発現および非発現期間を除き、LOCF 補完に用いるデータが存在しない場合は、各エンドポイント非達成として取り扱った。

2.7.3.1.3.3.3 319 試験（参考資料）

319 試験は正式な仮説検定を行わない推定研究であり、各体重区分における低用量群および高用量群の臨床反応の推定を目的とした。低用量群と高用量群の群間差を検出するための十分な検出力はなく、p 値は記述統計としてのみ示した。

2.7.3.1.3.3.3.1 主要エンドポイント

- 部分 UC-DAI スコアに基づく臨床反応（DBA 期および DBM 期）

DBA 期では、投与 8 週時に部分 UC-DAI スコアに基づく臨床反応（表 2.7.3-5 参照）が認められた被験者の割合を算出し、カイ二乗検定（連続修正あり）を用いて投与群間を比較した。臨床反応率の投与群間差およびその両側 95%信頼区間、関連する p 値を示し、投与群間のオッズ比およびその両側 95%信頼区間を示した。感度分析として、2 通りの modified 臨床反応（①部分 UC-DAI スコア 1 以下かつ血便スコア 0 および排便回数スコア 1 以下、または②部分 UC-DAI スコア 1 以下かつ血便スコア 0、排便回数スコア 0 および PGA スコア 0）の解析、投与完了例での解析および LOCF 解析を実施した。

DBM 期では、投与 26 週時に部分 UC-DAI スコアに基づく臨床反応が認められた被験者の割合を算出し、DBM 期に組み入れる前の反応状態（DBA 期 8 週時で臨床反応が認められた被験者、OLA 期 8 週時で臨床反応が認められた被験者、直接 DBM 期に組み入れられた被験者）で層別化した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いて投与群間で比較した。臨床反応率の投与群間の差およびその両側 95%信頼区間、関連する p 値を示し、投与群間のオッズ比およびその両側 95%信頼区間を示した。感度分析として、2 通りの modified 臨床反応（①部分 UC-DAI スコア 1 以下かつ血便スコア 0 および排便回数スコア 1 以下、または②部

分 UC-DAI スコア 1 以下かつ血便スコア 0、排便回数スコア 0 および PGA スコア 0）の解析、投与完了例での解析および LOCF 解析を実施した。

2.7.3.1.3.3.3.2 副次エンドポイント

- 臨床および内視鏡的反応（DBA 期および DBM 期）

DBA 期では、投与 8 週時に臨床および内視鏡的反応（表 2.7.3-5 参照）が認められた被験者の割合を算出し、カイ二乗検定（連続修正あり）を用いて投与群間で比較した。期待セル度数のいずれかが極端に少ない場合（すなわち、5 未満の場合）は、代替の解析手法として Fisher の正確検定を用いて投与群間で比較した。

DBM 期では、投与 26 週時に臨床および内視鏡的反応が認められた被験者の割合を算出し、DBM 期に組み入れる前の反応状態で層別化した CMH 検定を用いて投与群間で比較した。

- PUCAI スコアに基づく改善（DBA 期）

DBA 期では、投与 8 週時に PUCAI スコアに基づく改善（表 2.7.3-5 参照）が認められた被験者の割合を算出し、カイ二乗検定（連続修正あり）を用いて投与群間で比較した。期待セル度数のいずれかが極端に少ない場合（すなわち、5 未満の場合）は、代替の解析手法として Fisher の正確検定を用いて投与群間で比較した。

- PUCAI スコアに基づく寛解（DBM 期）

DBM 期では、投与 26 週時に PUCAI スコアに基づく寛解（表 2.7.3-5 参照）が認められた被験者の割合を算出し、DBM 期に組み入れる前の反応状態で層別化した CMH 検定を用いて投与群間で比較した。

- DUCS スコアの変化量（DBA 期および DBM 期）

DBA 期では、ベースライン時から 8 週時の DUCS スコア変化量は、投与群を因子、DUCS スコアのベースライン値を共変量とした共分散分析モデルを用いて投与群間で比較した。

DBM 期では、ベースライン時から 26 週時の DUCS スコア変化量は、投与群を因子、DUCS スコアのベースライン値および DBM 期に組み入れる前の反応状態を共変量とした共分散分析モデルを用いて投与群間で比較した。

2.7.3.1.3.3.3.3 欠測値の取り扱い

主要エンドポイントである部分 UC-DAI スコアに基づく臨床反応の主要な解析において、「DBA 期 8 週」および「DBM 期 26 週」の各評価時期で欠測した場合、「臨床反応なし」として取り扱った。副次エンドポイントのうち、UC-DAI スコアに基づく臨床および内視鏡的反応、PUCAI スコアに基づく改善および寛解については、「DBA 期 8 週」および「DBM 期 26 週」の各評価時期で欠測した場合、各エンドポイント非達成として取り扱った。ただし、

DBA 期の UC-DAI スコアに基づく臨床および内視鏡反応については、投与 8 週を完了し、ベースライン時および投与 8 週時の UC-DAI スコアに基づく内視鏡スコアを有する被験者を評価の対象とした。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 P21 試験（評価資料）

2 次登録例は 27 例であり、全例に治験薬が投与された。投与期の完了例は 19 例であった。投与期中止例は 8 例であり、中止理由の内訳は、「選択・除外基準」からの逸脱が 1 例（2 次登録前 4 週以内の副腎皮質ホルモン剤の使用事後的発覚）、「原疾患が悪化し、治験責任（分担）医師が治験を中止すべきであると判断した場合」が 2 例、「有害事象」が 3 例（薬物不耐性 2 例、ヘルパンギーナ 1 例）および「その他」が 2 例（効果不十分 1 例、治験薬服薬困難 1 例）であった。

なお、[redacted]相談[redacted]における PMDA の助言（2.5.1.4[redacted] 項参照）を踏まえ、P21 試験では、各体重区分に偏りなく被験者が組み入れられるよう、体重区分ごとに目標被験者数を設定した。結果として、一部の体重区分では 2 次登録例が目標被験者数に達しなかったが、いずれの体重区分にも被験者が組み入れられた（詳細は 2.7.6.4 項参照、FAS における体重区分の分布は後述した）。

FAS は 27 例であり、2 次登録例の全例であった。PPS は 20 例であった。PPS 除外例は 7 例であり、除外理由の内訳は、「選択基準逸脱/除外基準抵触」が 1 例、「治験薬投与日数が 18 日未満」が 7 例、「投与期開始時から投与期終了時までの服薬率が 75%未満」が 2 例であった（重複あり）。

FAS における人口統計学的および他の基準値の特性を表 2.7.3-8、表 2.7.3-9 および表 2.7.3-10 に示した。

FAS において、男女の割合は男性が 33.3%（9/27 例）、女性が 66.7%（18/27 例）であった。被験者の年齢（平均値 ± 標準偏差）は 12.4 ± 2.3 歳であった。10 歳以下は 14.8%（4/27 例）、11 歳以上 17 歳未満は 85.2%（23/27 例）であった。被験者の体重（平均値 ± 標準偏差）は 42.81 ± 11.71 kg であり、18 kg 以上 23 kg 以下が 7.4%（2/27 例）、23 kg 超 35 kg 以下が 7.4%（2/27 例）、35 kg 超 50 kg 以下が 66.7%（18/27 例）、50 kg 超 90 kg 以下が 18.5%（5/27 例）であった。被験者の人種は ASIAN が 100%（27/27 例）であった。病変範囲による分類は直腸炎型が 18.5%（5/27 例）、左側大腸炎型が 33.3%（9/27 例）、全大腸炎型が 48.1%（13/27 例）、右側大腸炎型が 0%（0/27 例）、区域性大腸炎型が 0%（0/27 例）であった。UC-DAI スコアのベースライン値（平均値 ± 標準偏差）は 5.1 ± 1.7 であった。PUCAI スコアのベースライン値（平均値 ± 標準偏差）は 26.94 ± 12.90 であった。

PPS における人口統計学的および他の基準値の特性を付表 2.7.3-1、付表 2.7.3-2 および付表 2.7.3-3 に示した。FAS と PPS の人口統計学的および他の基準値の特性に特筆すべき違いは認められなかった。

表 2.7.3-8 背景因子（人口統計学的変数）の分布（FAS）（P21 試験）

項目	分類	全体 (27例)
性別		
例数(%)	男性	9 (33.3)
	女性	18 (66.7)
年齢(歳)		
例数		27
平均値		12.4
標準偏差		2.3
最小値		7
中央値		12.0
最大値		16
例数(%)	10歳以下	4 (14.8)
	11歳以上17歳未満	23 (85.2)
身長(cm)(開始時)		
例数		27
平均値		149.84
標準偏差		14.01
最小値		109.2
中央値		154.20
最大値		165.0
体重(kg)(開始時)		
例数		27
平均値		42.81
標準偏差		11.71
最小値		18.3
中央値		42.60
最大値		66.9
例数(%)	18 kg以上23 kg以下	2 (7.4)
	23 kg超35 kg以下	2 (7.4)
	35 kg超50 kg以下	18 (66.7)
	50 kg超90 kg以下	5 (18.5)

表 2.7.3-8 背景因子（人口統計学的変数）の分布（FAS）（P21 試験）（続き）

項目	分類	全体 (27例)
BMI(kg/m^2)(開始時)		
例数		27
平均値		18.64
標準偏差		2.80
最小値		13.8
中央値		18.44
最大値		26.1
人種		
例数(%)	AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	0 (0.0)
	ASIAN	27 (100.0)
	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	0 (0.0)
	NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER	0 (0.0)
	WHITE	0 (0.0)
	MULTIPLE	0 (0.0)

Source：資料番号 5.3.5.2.1 表 11.2-1

表 2.7.3-9 背景因子（その他の因子）の分布（FAS）（P21 試験）

項目	分類	全体 (27例)
合併症の有無		
例数(%)	なし	8 (29.6)
	あり	19 (70.4)
潰瘍性大腸炎の病歴の詳細		
病型		
例数(%)	初回発作型	18 (66.7)
	再燃寛解型	9 (33.3)
	慢性持続型	0 (0.0)
	急性劇症型	0 (0.0)
発症からの期間(年)		
例数		27
平均値		0.93
標準偏差		1.82
最小値		0.0
中央値		0.17
最大値		8.4
例数(%)	1年未満	21 (77.8)
	1年以上2年未満	3 (11.1)
	2年以上3年未満	1 (3.7)
	3年以上4年未満	0 (0.0)
	4年以上5年未満	1 (3.7)
	5年以上	1 (3.7)
	不明	0 (0.0)
病変範囲による分類		
例数(%)	直腸炎型	5 (18.5)
	左側大腸炎型	9 (33.3)
	全大腸炎型	13 (48.1)
	右側大腸炎型	0 (0.0)
	区域性大腸炎型	0 (0.0)
例数(%)	直腸炎型	5 (18.5)
	直腸炎型以外	22 (81.5)
再燃回数(回)		
例数		27
平均値		0.4
標準偏差		0.7
最小値		0
中央値		0.0
最大値		2
例数(%)	0回	18 (66.7)
	1-2回	9 (33.3)
	3回以上	0 (0.0)

表 2.7.3-9 背景因子（その他の因子）の分布（FAS）（P21 試験）（続き）

項目	分類	全体 (27例)
現在の活動期の症状発現からの期間(月)		
例数		27
平均値		1.69
標準偏差		1.52
最小値		0.0
中央値		1.50
最大値		8.0
例数(%)	2ヶ月未満	19 (70.4)
	2ヶ月以上4ヶ月未満	7 (25.9)
	4ヶ月以上6ヶ月未満	0 (0.0)
	6ヶ月以上	1 (3.7)
正常時の排便回数(回)		
例数		27
平均値		1.3
標準偏差		0.6
最小値		1
中央値		1.0
最大値		3
潰瘍性大腸炎に対する前治療薬・療法の有無		
例数(%)	なし	8 (29.6)
	あり	19 (70.4)
潰瘍性大腸炎に対する前治療薬・療法		
例数(%)	なし	8 (29.6)
	ペンタサ錠あるいはその後発品	10 (37.0)
	アサコール錠あるいはその後発品	8 (29.6)
	サラゾピリン錠あるいはその後発品	0 (0.0)
	リアルダ錠	1 (3.7)
	その他	0 (0.0)

Source：資料番号 5.3.5.2.1 表 11.2-2

表 2.7.3-10　背景因子（ベースライン）の分布（FAS）（P21 試験）

項目	分類	全体 (27例)
UC-DAIスコア(開始時)		
排便回数スコア(UC-DAI)		
例数		27
平均値		0.9
標準偏差		1.1
最小値		0
中央値		0.0
最大値		3
例数(%)	0	14 (51.9)
	1	7 (25.9)
	2	2 (7.4)
	3	4 (14.8)
血便スコア(UC-DAI)		
例数		27
平均値		1.6
標準偏差		0.6
最小値		1
中央値		2.0
最大値		3
例数(%)	0	0 (0.0)
	1	12 (44.4)
	2	14 (51.9)
	3	1 (3.7)
S状結腸内視鏡スコア		
例数		27
平均値		1.4
標準偏差		0.5
最小値		1
中央値		1.0
最大値		2
例数(%)	0	0 (0.0)
	1	15 (55.6)
	2	12 (44.4)
	3	0 (0.0)

表 2.7.3-10 背景因子（ベースライン）の分布（FAS）（P21 試験）（続き）

項目	分類	全体 (27例)
PGAスコア		
例数		27
平均値		1.3
標準偏差		0.4
最小値		1
中央値		1.0
最大値		2
例数(%)	0	0 (0.0)
	1	20 (74.1)
	2	7 (25.9)
	3	0 (0.0)
UC-DAIスコア		
例数		27
平均値		5.1
標準偏差		1.7
最小値		3
中央値		5.0
最大値		8
例数(%)	3	4 (14.8)
	4	8 (29.6)
	5	5 (18.5)
	6	4 (14.8)
	7	2 (7.4)
	8	4 (14.8)
例数(%)	3-5	17 (63.0)
	6-8	10 (37.0)
PUCAIスコア(開始時)		
例数		27
平均値		26.94
標準偏差		12.90
最小値		0.0
中央値		27.50
最大値		50.0

Source：資料番号 5.3.5.2.1 表 11.2-3

2.7.3.2.1.1 主要エンドポイント

2.7.3.2.1.1.1 投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解

投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解は、「投与期終了時の血便スコアが 0、かつ排便回数スコアが 0」と定義した。

FAS および PPS における投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解率をそれぞれ表 2.7.3-11 および表 2.7.3-12 に示した。

FAS における投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解率［両側 95%信頼区間］は 25.9%［11.1%, 46.3%］（7/27 例）であった。両側 95%信頼区間の下限値が治験実施計画書

で規定した閾値（10%）を上回ったことから、MD-0901 は活動期の小児潰瘍性大腸炎に対して有効であると判断した。

PPS における投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解率［両側 95%信頼区間］は 35.0%［15.4%, 59.2%］（7/20 例）であった。FAS と同様に、両側 95%信頼区間の下限値が治験実施計画書で規定した閾値（10%）を上回った。

表 2.7.3-11　投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解率（FAS）（P21 試験）

評価時期	例数	臨床的寛解[a]例数	臨床的寛解率(%)	両側95%信頼区間	
				下限	上限
8週(LOCF)[b]	27	7	25.9	11.1	46.3

a：血便スコア(UC-DAI)が0、かつ排便回数スコア(UC-DAI)が0
b：投与期終了時（投与期8週時または中止時）

Source：資料番号 5.3.5.2.1 表 11.4-1 を改変

表 2.7.3-12　投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解率（PPS）（P21 試験）

評価時期	例数	臨床的寛解[a]例数	臨床的寛解率(%)	両側95%信頼区間	
				下限	上限
8週(LOCF)[b]	20	7	35.0	15.4	59.2

a：血便スコア(UC-DAI)が0、かつ排便回数スコア(UC-DAI)が0
b：投与期終了時（投与期8週時または中止時）

Source：資料番号 5.3.5.2.1 表 11.4-2 を改変

2.7.3.2.1.2　副次エンドポイント

2.7.3.2.1.2.1　投与期終了時の UC-DAI スコアの変化量

FAS における UC-DAI スコアおよび変化量の要約統計量を表 2.7.3-13 に示した。

FAS における投与期開始時および投与期終了時の UC-DAI スコアの測定値（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ 5.1 ± 1.7 および 2.4 ± 2.2 であった。投与期終了時の UC-DAI スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は−2.2 ± 2.0 であった。

表 2.7.3-13 UC-DAI スコアおよび変化量（FAS）（P21 試験）

UC-DAIスコア	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
								下限	上限
測定値	開始時	27	5.1	1.7	3	5.0	8	4.5	5.8
	8週(LOCF)[a]	17	2.4	2.2	0	2.0	7	1.3	3.5
変化量	8週(LOCF)[a]	17	-2.2	2.0	-6	-2.0	2	-3.2	-1.2

a：投与期終了時（投与期8週時または中止時）
Source：資料番号 5.3.5.2.1 表 11.4-3 を改変

2.7.3.2.1.2.2 投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく寛解

投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく寛解は、「投与期終了時の UC-DAI スコアが 2 以下、かつ血便スコアが 0」と定義した。

FAS における投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく寛解率を表 2.7.3-14 に示した。

FAS における投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく寛解率は 37.0%（10/27 例）であった。

なお、投与期終了時の大腸内視鏡検査は、被験者の安全および倫理的影響を考慮し必須とはしておらず、大腸内視鏡検査の実施例は、FAS 27 例中 17 例であった。大腸内視鏡検査の未実施例の 10 例は、UC-DAI スコアが算出できず欠測となったため「非寛解」として集計した。

表 2.7.3-14 投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく寛解率（FAS）（P21 試験）

評価時期	例数	寛解[a]例数	寛解率(%)	両側95%信頼区間	
				下限	上限
8週(LOCF)[b]	27	10	37.0	19.4	57.6

a：UC-DAIスコアが2以下、かつ血便スコア(UC-DAI)が0
b：投与期終了時（投与期8週時または中止時）
Source：資料番号 5.3.5.2.1 表 11.4-4 を改変

2.7.3.2.1.2.3 投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく内視鏡的寛解

投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく内視鏡的寛解は、「投与期終了時の S 状結腸内視鏡スコアが 0」と定義した。

FAS における投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく内視鏡的寛解率を表 2.7.3-15 に示した。

FAS における投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく内視鏡的寛解率は 25.9%（7/27 例）であった。

なお、2.7.3.2.1.2.2 項に前述したとおり、FAS 27 例中 10 例は、投与期終了時の大腸内視鏡検査が未実施であり、S 状結腸内視鏡スコアが欠測であったため「非内視鏡的寛解」として集計した。

表 2.7.3-15　投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく内視鏡的寛解率（FAS）（P21 試験）

評価時期	例数	内視鏡的寛解[a]例数	内視鏡的寛解率(%)	両側95%信頼区間	
				下限	上限
8週(LOCF)[b]	27	7	25.9	11.1	46.3

a：S状結腸内視鏡スコア(UC-DAI)が0
b：投与期終了時（投与期8週時または中止時）

Source：資料番号 5.3.5.2.1 表 11.4-5 を改変

2.7.3.2.1.2.4　投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく改善

投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく改善は、「投与期終了時の UC-DAI スコアが投与期開始時から 2 以上改善」と定義した。

FAS における投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく改善率を表 2.7.3-16 に示した。

FAS における投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく改善率は 40.7%（11/27 例）であった。

なお、2.7.3.2.1.2.2 項に前述したとおり、FAS27 例中 10 例は、投与期終了時の大腸内視鏡検査が未実施であり、UC-DAI スコアが算出できず欠測となったため「非改善」として集計した。

表 2.7.3-16　投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく改善率（FAS）（P21 試験）

評価時期	例数	改善[a]例数	改善率(%)	両側95%信頼区間	
				下限	上限
8週(LOCF)[b]	27	11	40.7	22.4	61.2

a：UC-DAIスコアが開始時から2以上改善
b：投与期終了時（投与期8週時または中止時）

Source：資料番号 5.3.5.2.1 表 11.4-6 を改変

2.7.3.2.1.2.5　投与期終了時の UC-DAI を構成する各評価項目のスコアの変化量

FAS における UC-DAI を構成する各評価項目のスコアおよび変化量の要約統計量を表 2.7.3-17 に示した。

FAS における投与期開始時および投与期終了時の各スコアの測定値（平均値 ± 標準偏差）は、排便回数スコアが 0.9 ± 1.1 および 0.8 ± 0.9、血便スコアが 1.6 ± 0.6 および 0.9 ± 1.0、S 状

結腸内視鏡スコアが 1.4 ± 0.5 および 0.8 ± 0.8、PGA スコアが 1.3 ± 0.4 および 0.5 ± 0.5 であった。投与期終了時の各スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、排便回数スコアが 0.0 ± 0.8、血便スコアが−0.7 ± 0.9、S 状結腸内視鏡スコアが−0.7 ± 0.7 および PGA スコアが −0.6 ± 0.6 であった。

表 2.7.3-17　UC-DAI を構成する各スコアおよび変化量（FAS）（P21 試験）

		評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
									下限	上限
排便回数スコア	測定値	開始時	27	0.9	1.1	0	0.0	3	0.4	1.3
		8週 (LOCF)[a]	27	0.8	0.9	0	1.0	3	0.5	1.2
	変化量	8週 (LOCF)[a]	27	0.0	0.8	-2	0.0	1	-0.4	0.3
血便スコア	測定値	開始時	27	1.6	0.6	1	2.0	3	1.4	1.8
		8週 (LOCF)[a]	27	0.9	1.0	0	1.0	3	0.5	1.3
	変化量	8週 (LOCF)[a]	27	-0.7	0.9	-2	-1.0	1	-1.0	-0.4
S状結腸内視鏡スコア	測定値	開始時	27	1.4	0.5	1	1.0	2	1.2	1.6
		8週 (LOCF)[a]	17	0.8	0.8	0	1.0	2	0.4	1.2
	変化量	8週 (LOCF)[a]	17	-0.7	0.7	-2	-1.0	1	-1.1	-0.4
PGAスコア	測定値	開始時	27	1.3	0.4	1	1.0	2	1.1	1.4
		8週 (LOCF)[a]	17	0.5	0.5	0	1.0	1	0.3	0.8
	変化量	8週 (LOCF)[a]	17	-0.6	0.6	-2	-1.0	0	-1.0	-0.3

a：投与期終了時（投与期8週時または中止時）

Source: 5.3.5.2.1 表 11.4-7、表 11.4-8、表 11.4-9 および表 11.4-11 より作成

2.7.3.2.1.2.6　投与期終了時の PUCAI スコアに基づく寛解

投与期終了時の PUCAI スコアに基づく寛解は、「投与期終了時の PUCAI スコアが 10 未満」と定義した。

FAS における投与期終了時の PUCAI スコアに基づく寛解率を表 2.7.3-18 に示した。

FAS における投与期終了時の PUCAI スコアに基づく寛解率は 40.7%（11/27 例）であった。

表 2.7.3-18 投与期終了時の PUCAI スコアに基づく寛解率（FAS）（P21 試験）

評価時期	例数	寛解[a]例数	寛解率(%)	両側95%信頼区間	
				下限	上限
8週(LOCF)[b]	27	11	40.7	22.4	61.2

a：PUCAIスコアが10未満
b：投与期終了時（投与期8週時または中止時）
Source：資料番号 5.3.5.2.1 表 11.4-12 を改変

2.7.3.2.1.2.7 投与期終了時の PUCAI スコアに基づく部分寛解

投与期終了時の PUCAI スコアに基づく部分寛解は、「投与期終了時の PUCAI スコアが 10 以上で、投与期開始時から 20 以上改善」と定義した。

FAS における投与期終了時の PUCAI スコアに基づく部分寛解率を表 2.7.3-19 に示した。

FAS における投与期終了時の PUCAI スコアに基づく部分寛解率は 11.1%（3/27 例）であった。

表 2.7.3-19 投与期終了時の PUCAI スコアに基づく部分寛解率（FAS）（P21 試験）

評価時期	例数	部分寛解[a]例数	部分寛解率(%)	両側95%信頼区間	
				下限	上限
8週(LOCF)[b]	27	3	11.1	2.4	29.2

a：PUCAIスコアが10以上で、開始時から20以上改善
b：投与期終了時（投与期8週時または中止時）
Source：資料番号 5.3.5.2.1 表 11.4-13 を改変

2.7.3.2.2 P22 試験（評価資料）

2 次登録例は 23 例であり、全例に治験薬が投与された。投与期の完了例は 16 例であった。投与期中止例は 7 例であり、中止理由は「原疾患が悪化し、治験責任（分担）医師が治験を中止すべきであると判断した場合」が 5 例、「有害事象」が 1 例（脳出血および脳ヘルニア）および「被験者都合」が 1 例であった。

なお、[redacted]相談[redacted]における PMDA の助言（2.5.1.4[redacted] 項参照）を踏まえ、P22 試験では、各体重区分に偏りなく被験者が組み入れられるよう、体重区分ごとに目標被験者数を設定した。結果として、一部の体重区分では 2 次登録例が目標被験者数に達さず、18 kg 以上 23 kg 以下の体重区分では 2 次登録例がいなかった（詳細は 2.7.6.5 項参照、FAS における体重区分の分布は後述した）。

FAS は 23 例であり、2 次登録例の全例であった。PPS は 20 例であった。PPS 除外例は 3 例であり、除外理由はいずれも「禁止する治療法の使用」であった。

FAS における人口統計学的および他の基準値の特性を表 2.7.3-20、表 2.7.3-21 および表 2.7.3-22 に示した。

FAS において、男女の割合は男性が 43.5%（10/23 例）、女性が 56.5%（13/23 例）であった。被験者の年齢（平均値 ± 標準偏差）は 12.7 ± 3.1 歳であり、10 歳以下が 26.1%（6/23 例）、11 歳以上 17 歳未満が 73.9%（17/23 例）であった。被験者の体重（平均値 ± 標準偏差）は 46.18 ± 13.19 kg であり、18 kg 以上 23 kg 以下が 0%（0/23 例）、23 kg 超 35 kg 以下が 21.7%（5/23 例）、35 kg 超 50 kg 以下が 21.7%（5/23 例）、50 kg 超 90 kg 以下が 56.5%（13/23 例）であった。被験者の人種は ASIAN が 91.3%（21/23 例）、MULTIPLE が 8.7%（2/23 例）であった。直近の活動期の病変範囲による分類は直腸炎型が 4.3%（1/23 例）、左側大腸炎型が 21.7%（5/23 例）、全大腸炎型が 69.6%（16/23 例）、右側大腸炎型が 4.3%（1/23 例）、区域性大腸炎型が 0%（0/23 例）であった。現在の寛解期維持期間（平均値 ± 標準偏差）は 2.08 ± 1.83 年で、24 ヵ月未満が 52.2%（12/23 例）、24 ヵ月以上が 47.8%（11/23 例）であった。UC-DAI スコアのベースライン値（平均値 ± 標準偏差）は 1.0 ± 0.9 であった。PUCAI スコアのベースライン値（平均値 ± 標準偏差）は 1.09 ± 2.11 であった。

PPS における人口統計学的および他の基準値の特性を付表 2.7.3-4、付表 2.7.3-5 および付表 2.7.3-6 に示した。FAS と PPS の人口統計学的および他の基準値の特性に特筆すべき違いは認められなかった。

表 2.7.3-20 背景因子（人口統計学的変数）の分布（FAS）（P22 試験）

項目	分類	全体 (23例)
性別		
例数(%)	男性	10 (43.5)
	女性	13 (56.5)
年齢(歳)		
例数		23
平均値		12.7
標準偏差		3.1
最小値		7
中央値		14.0
最大値		16
例数(%)	10歳以下	6 (26.1)
	11歳以上17歳未満	17 (73.9)
身長(cm)(開始時)		
例数		23
平均値		153.10
標準偏差		16.58
最小値		123.2
中央値		159.60
最大値		176.4
体重(kg)(開始時)		
例数		23
平均値		46.18
標準偏差		13.19
最小値		23.2
中央値		51.70
最大値		67.6
例数(%)	23 kg超35 kg以下	5 (21.7)
	35 kg超50 kg以下	5 (21.7)
	50 kg超90 kg以下	13 (56.5)

表 2.7.3-20 背景因子（人口統計学的変数）の分布（FAS）（P22 試験）（続き）

項目	分類	全体 (23例)
BMI(kg/m^2)(開始時)		
例数		23
平均値		19.22
標準偏差		2.73
最小値		14.6
中央値		19.40
最大値		24.1
人種		
例数(%)	AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	0 (0.0)
	ASIAN	21 (91.3)
	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	0 (0.0)
	NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER	0 (0.0)
	WHITE	0 (0.0)
	MULTIPLE	2 (8.7)

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.2-1

表 2.7.3-21 背景因子（その他の因子）の分布（FAS）（P22 試験）

項目	分類	全体 (23例)
合併症の有無		
例数(%)	なし	6 (26.1)
	あり	17 (73.9)
潰瘍性大腸炎の病歴の詳細		
病型		
例数(%)	初回発作型	15 (65.2)
	再燃寛解型	8 (34.8)
	慢性持続型	0 (0.0)
	急性劇症型	0 (0.0)
発症からの期間(年)		
例数		23
平均値		3.20
標準偏差		2.27
最小値		0.4
中央値		2.67
最大値		9.0
例数(%)	1年未満	3 (13.0)
	1年以上2年未満	4 (17.4)
	2年以上3年未満	6 (26.1)
	3年以上4年未満	4 (17.4)
	4年以上5年未満	0 (0.0)
	5年以上	6 (26.1)
	不明	0 (0.0)
直近の活動期の病変範囲による分類		
例数(%)	直腸炎型	1 (4.3)
	左側大腸炎型	5 (21.7)
	全大腸炎型	16 (69.6)
	右側大腸炎型	1 (4.3)
	区域性大腸炎型	0 (0.0)
	不明	0 (0.0)
例数(%)	直腸炎型	1 (4.3)
	直腸炎型以外	22 (95.7)
	不明	0 (0.0)
直近の活動期の重症度		
例数(%)	軽症	15 (65.2)
	中等症	7 (30.4)
	重症	1 (4.3)
	不明	0 (0.0)

表 2.7.3-21 背景因子（その他の因子）の分布（FAS）（P22 試験）（続き）

項目	分類	全体 (23例)
再燃回数(回)		
例数		23
平均値		0.1
標準偏差		0.3
最小値		0
中央値		0.0
最大値		1
例数(%)	0回	20 (87.0)
	1-2回	3 (13.0)
	3回以上	0 (0.0)
現在の寛解期維持期間(年)		
例数		23
平均値		2.08
標準偏差		1.83
最小値		0.3
中央値		1.83
最大値		8.0
例数(%)	24ヶ月未満	12 (52.2)
	24ヶ月以上	11 (47.8)
	不明	0 (0.0)
現在の寛解導入時の治療法		
例数(%)	メサラジン製剤	23 (100.0)
	サラゾスルファピリジン	0 (0.0)
	副腎皮質ホルモン剤	7 (30.4)
	免疫調節剤：アザチオプリン	1 (4.3)
	免疫調節剤：シクロスポリン	0 (0.0)
	免疫調節剤：タクロリムス水和物	0 (0.0)
	免疫調節剤：その他	1 (4.3)
	血球成分除去療法	0 (0.0)
	抗TNF-α抗体製剤	0 (0.0)
	その他	0 (0.0)
正常時の排便回数(回)		
例数		23
平均値		1.3
標準偏差		0.6
最小値		1
中央値		1.0
最大値		3

表 2.7.3-21 背景因子（その他の因子）の分布（FAS）（P22 試験）（続き）

項目	分類	全体 (23例)
潰瘍性大腸炎に対する前治療薬・療法の有無		
例数(%)	なし	0 (0.0)
	あり	23 (100.0)
潰瘍性大腸炎に対する前治療薬・療法		
例数(%)	なし	0 (0.0)
	ペンタサ錠あるいはその後発品	12 (52.2)
	アサコール錠あるいはその後発品	10 (43.5)
	サラゾピリン錠あるいはその後発品	0 (0.0)
	リアルダ錠	1 (4.3)
	その他	1 (4.3)

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.2-2

表 2.7.3-22 背景因子（ベースライン）の分布（FAS）（P22 試験）

項目	分類	全体 (23例)
UC-DAIスコア(開始時)		
UC-DAIスコア		
例数		23
平均値		1.0
標準偏差		0.9
最小値		0
中央値		1.0
最大値		2
例数(%)	0	9 (39.1)
	1	6 (26.1)
	2	8 (34.8)
PUCAIスコア(開始時)		
例数		23
平均値		1.09
標準偏差		2.11
最小値		0.0
中央値		0.00
最大値		7.5

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.2-3

2.7.3.2.2.1 主要エンドポイント

2.7.3.2.2.1.1 UC-DAI スコアに基づく血便の非発現率

UC-DAI スコアに基づく血便の非発現は、「投与期のいずれの来院時にも血便スコアが 1 未満」と定義した。

FAS および PPS における UC-DAI スコアに基づく血便の非発現率を表 2.7.3-23 および表 2.7.3-24 に示した。

FAS における UC-DAI スコアに基づく血便の非発現率［両側 95%信頼区間］は 73.9%［51.6%, 89.8%］（17/23 例）であった。両側 95%信頼区間の下限値が治験実施計画書で規定した閾値（50%）を上回ったことから、MD-0901 は寛解期の小児潰瘍性大腸炎に対して有効であると判断した。

PPS における UC-DAI スコアに基づく血便の非発現率［両側 95%信頼区間］は 80.0%［56.3%, 94.3%］（16/20 例）であった。FAS と同様に、両側 95%信頼区間の下限値が治験実施計画書で規定した閾値（50%）を上回った。

表 2.7.3-23　UC-DAI スコアに基づく血便の非発現率（FAS）（P22 試験）

例数	血便の非発現[a]例数	血便の非発現率(%)	両側95%信頼区間	
			下限	上限
23	17	73.9	51.6	89.8

a：投与期におけるすべての評価において血便スコア(UC-DAI)が0

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-1

表 2.7.3-24　UC-DAI スコアに基づく血便の非発現率（PPS）（P22 試験）

例数	血便の非発現[a]例数	血便の非発現率(%)	両側95%信頼区間	
			下限	上限
20	16	80.0	56.3	94.3

a：投与期におけるすべての評価において血便スコア(UC-DAI)が0

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-2

2.7.3.2.2.2　副次エンドポイント

2.7.3.2.2.2.1　UC-DAI スコアに基づく血便の非発現期間

UC-DAI スコアに基づく血便の非発現期間は、「投与期に血便スコアが 1 以上になるまでの期間」と定義した。

FAS における UC-DAI スコアに基づく血便の非発現期間を表 2.7.3-25 に、UC-DAI スコアに基づく血便の非発現期間の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3-5 に示した。

FAS における UC-DAI スコアに基づく血便非発現期間の 25%点（血便非発現率が 75%に到達した時点）は 267.0 日であった。

表 2.7.3-25　UC-DAI スコアに基づく血便の非発現期間（FAS）（P22 試験）

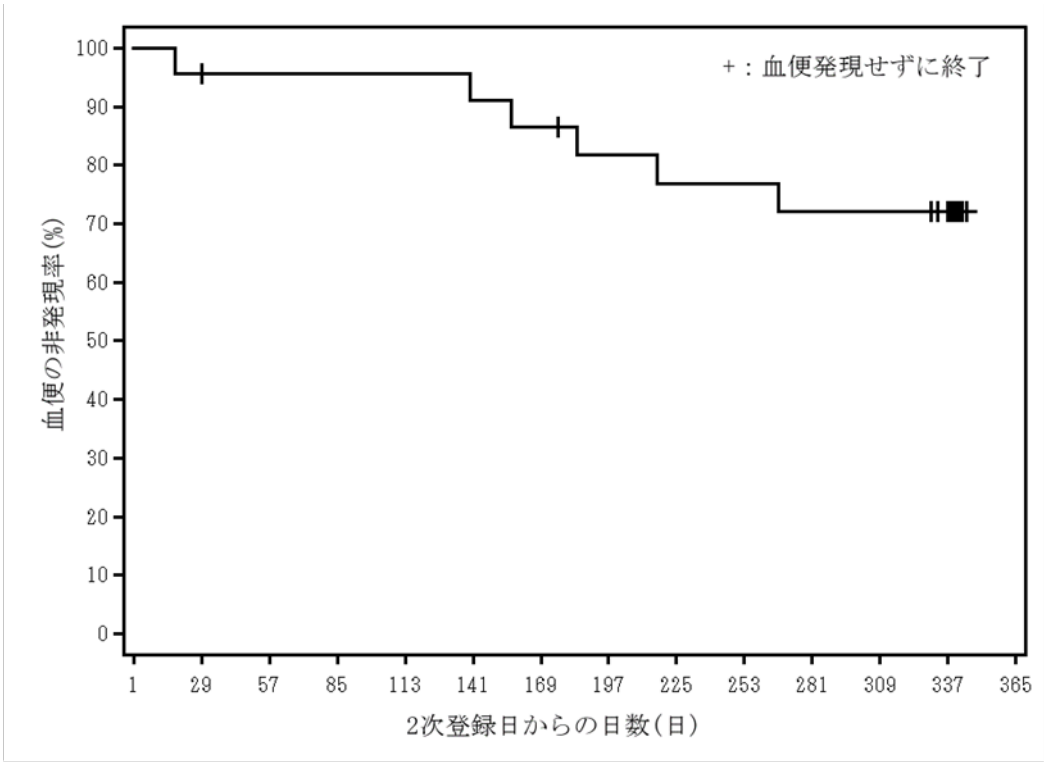
例数	血便の非発現[a]例数	血便の非発現期間[b](日)		
		25%点	両側95%信頼区間	
			下限	上限
23	17	267.0	18.0	-

a：投与期におけるすべての評価において血便スコア(UC-DAI)が0

b：血便が発現した場合は、血便スコア(UC-DAI)が最初に1以上と判定された来院日 - 2次登録日 + 1
血便が発現しなかった場合は、48週時または中止時の来院日 - 2次登録日 + 1

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-3

図 2.7.3-5　UC-DAI スコアに基づく血便の非発現期間の Kaplan-Meier プロット（FAS）（P22 試験）



Number at risk	2次登録日からの日数(日)													
	1	29	57	85	113	141	169	197	225	253	281	309	337	365
	23	22	21	21	21	20	19	17	16	16	15	15	11	-

Source：資料番号 5.3.5.2.2 図 11.4-1

2.7.3.2.2.2.2　投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく再燃

投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく再燃は、「投与期終了時の UC-DAI スコアが 3 以上、かつ血便スコアが 1 以上」と定義した。

FAS における投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく再燃率を表 2.7.3-26 に示した。

FAS における投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく再燃率は 65.2%（15/23 例）であった。

なお、投与期終了時の大腸内視鏡検査は、被験者の安全および倫理的影響を考慮し必須とはしておらず、大腸内視鏡検査の実施例は、FAS 23 例中 10 例であった。大腸内視鏡検査の未実施例の 13 例は、UC-DAI スコアを算出できず欠測となったため「再燃あり」として集計した。

表 2.7.3-26 投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく再燃率（FAS）（P22 試験）

評価時期	例数	再燃[a]例数	再燃率(%)	両側95%信頼区間	
				下限	上限
48週(LOCF)[b]	23	15	65.2	42.7	83.6

a：UC-DAIスコアが3以上、かつ血便スコア(UC-DAI)が1以上
b：投与期終了時（投与期48週時または中止時）
Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-4 を改変

2.7.3.2.2.2.3 投与期終了時の UC-DAI スコアの変化量

FAS における UC-DAI スコアおよび変化量の要約統計量を表 2.7.3-27 に示した。

FAS における投与期開始時および投与期終了時の UC-DAI スコアの測定値（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ 1.0 ± 0.9 および 1.8 ± 2.6 であった。投与期終了時の UC-DAI スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は 1.0 ± 2.5 であった。

表 2.7.3-27 UC-DAI スコアおよび変化量（FAS）（P22 試験）

UC-DAIスコア	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
								下限	上限
測定値	開始時	23	1.0	0.9	0	1.0	2	0.6	1.3
	48週(LOCF)[a]	10	1.8	2.6	0	1.0	8	0.0	3.6
変化量	48週(LOCF)[a]	10	1.0	2.5	-2	0.0	7	-0.8	2.8

a：投与期終了時（投与期48週時または中止時）
Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-7 を改変

2.7.3.2.2.2.4 投与期終了時の UC-DAI を構成する各評価項目のスコアの変化量

FAS における UC-DAI を構成する各評価項目のスコアおよび変化量の要約統計量を表 2.7.3-28 に示した。

FAS における投与期開始時および投与期終了時の各スコアの測定値（平均値 ± 標準偏差）は、排便回数スコアが 0.1 ± 0.3 および 0.2 ± 0.5、血便スコアが 0.0 ± 0.0 および 0.3 ± 0.7、S 状結腸内視鏡スコアが 0.5 ± 0.5 および 0.7 ± 0.8、PGA スコアが 0.3 ± 0.5 および 0.5 ± 0.7 であった。投与期終了時の各スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、排便回数スコアが 0.0 ± 0.6、血便スコアが 0.3 ± 0.7、S 状結腸内視鏡スコアが 0.2 ± 0.6 および PGA スコアが 0.3 ± 0.8 であった。

表 2.7.3-28 UC-DAI を構成する各評価項目のスコアおよび変化量（FAS）（P22 試験）

		評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
									下限	上限
排便回数スコア	測定値	開始時	23	0.1	0.3	0	0.0	1	0.0	0.3
		48週(LOCF)[a]	23	0.2	0.5	0	0.0	2	0.0	0.4
	変化量	48週(LOCF)[a]	23	0.0	0.6	-1	0.0	2	-0.2	0.3
血便スコア	測定値	開始時	23	0.0	0.0	0	0.0	0	-	-
		48週(LOCF)[a]	23	0.3	0.7	0	0.0	2	0.0	0.7
	変化量	48週(LOCF)[a]	23	0.3	0.7	0	0.0	2	0.0	0.7
S状結腸内視鏡スコア	測定値	開始時	23	0.5	0.5	0	0.0	1	0.3	0.7
		48週(LOCF)[a]	10	0.7	0.8	0	0.5	2	0.1	1.3
	変化量	48週(LOCF)[a]	10	0.2	0.6	-1	0.0	1	-0.3	0.7
PGAスコア	測定値	開始時	23	0.3	0.5	0	0.0	1	0.1	0.6
		48週(LOCF)[a]	10	0.5	0.7	0	0.0	2	0.0	1.0
	変化量	48週(LOCF)[a]	10	0.3	0.8	-1	0.0	2	-0.3	0.9

a：投与期終了時（投与期48週時または中止時）

Source: 5.3.5.2.2 表 11.4-8、表 11.4-9、表 11.4-10 および表 11.4-12 より作成

2.7.3.2.2.2.5 投与期終了時の PUCAI スコアに基づく寛解

投与期終了時の PUCAI スコアに基づく寛解は、「投与期終了時の PUCAI スコアが 10 未満」と定義した。

FAS における投与期終了時の PUCAI スコアに基づく寛解率を表 2.7.3-29 に示した。

FAS における投与期終了時の PUCAI スコアに基づく寛解率は 78.3%（18/23 例）であった。

表 2.7.3-29 投与期終了時の PUCAI スコアに基づく寛解率（FAS）（P22 試験）

評価時期	例数	寛解[a]例数	寛解率(%)	両側95%信頼区間	
				下限	上限
48週(LOCF)[b]	23	18	78.3	56.3	92.5

a：PUCAIスコアが10未満

b：投与期終了時（投与期48週時または中止時）

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-13 を改変

2.7.3.2.3 319 試験（参考資料）

2.7.3.1.3.3.3 項に前述したとおり、319 試験は正式な仮説検定を行わない推定研究であり、各体重区分における低用量群および高用量群の臨床反応の推定を目的とした。低用量群と高用量群の群間差を検出するための十分な検出力はなく、p 値は記述統計としてのみ示した。

また、2.7.3.1.3.2 項に前述したとおり、319 試験では、安全性解析対象集団を用いて有効性を評価した。本 2.7.3.2.3 項における有効性の結果は、いずれも安全性解析対象集団における結果を示した。

2.7.3.2.3.1 DBA 期

DBA 期の目標被験者数は割付け例として 80 例であったが、症例登録が困難であったことから、FDA と合意の上、53 例とした。

安全性解析対象集団における DBA 期の被験者の内訳を表 2.7.3-30 に示した。

表 2.7.3-30 被験者の内訳（319 試験 DBA 期）

解析対象：DBA 期安全性解析対象集団

	低用量群 （27 例） 例数（%）	高用量群 （26 例） 例数（%）	合計 （53 例） 例数（%）
DBA 期を完了した被験者	19（70.4）	22（84.6）	41（77.4）
DBA 期を完了しなかった被験者	8（29.6）	4（15.4）	12（22.6）
DBA 期の中止理由			
効果不十分	5（18.5）	0	5（9.4）
有害事象	1（3.7）	0	1（1.9）

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 11 を改変

安全性解析対象集団における人口統計学的および他の基準値の特性を付表 2.7.3-7、付表 2.7.3-8 および付表 2.7.3-9 に示した。

安全性解析対象集団において、男性の割合は、低用量群および高用量群で、それぞれ 59.3%（16/27 例）および 69.2%（18/26 例）、女性の割合は、それぞれ 40.7%（11/27 例）および 30.8%で（8/26 例）あった。年齢（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ 13.6 ± 2.17 歳および 14.4 ± 2.30 歳であった。体重（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ 52.8 ± 12.92 kg および 52.6 ± 13.09 kg であり、18 kg 以上 23 kg 以下がいずれも 0%、23 kg 超 35 kg 以下が、それぞれ 14.8%（4/27 例）および 11.5%（3/26 例）、35 kg 超 50 kg 以下が、それぞれ 25.9%（7/27 例）および 26.9%（7/26 例）、50 kg 超 90 kg 以下が、それぞれ 59.3%（16/27 例）および 61.5%（16/26 例）であった。内視鏡スコアを中央判定としたときのベースライン時の UC-DAI スコア（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ 5.6 ± 1.68 および 6.0 ± 1.91 であった。ベースライン時の PUCAI スコア（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ 35.6 ± 14.16 および 31.9 ± 14.08 であった。

2.7.3.2.3.1.1 主要エンドポイント

2.7.3.2.3.1.1.1 投与 8 週時の部分 UC-DAI スコアに基づく臨床反応

投与 8 週時の部分 UC-DAI スコアに基づく臨床反応は、「投与 8 週時の部分 UC-DAI スコアが 1 以下（血便スコア 0、排便回数スコア 1 以下、PGA スコア 0）」と定義した。

投与 8 週時の部分 UC-DAI スコアに基づく臨床反応率を表 2.7.3-31 に示した。

投与 8 週時の部分 UC-DAI スコアに基づく臨床反応率は、低用量群および高用量群で、それぞれ 37.0%（10/27 例）および 65.4%（17/26 例）であった。群間差（高用量群−低用量群）［両側 95%信頼区間］は 28.3%［2.5%, 54.2%］であり、低用量群に対し高用量群で高値であった（カイ 2 乗検定（連続修正あり）、p=0.074）。また、低用量群に対する高用量群のオッズ比［両側 95%信頼区間］は 3.21［1.04, 9.88］であった。

DBA 期の主要エンドポイントに対する感度分析として、2 通りの modified 臨床反応（①部分 UC-DAI スコア 1 以下かつ血便スコア 0 および排便回数スコア 1 以下、または②部分 UC-DAI スコア 1 以下かつ血便スコア 0、排便回数スコア 0 および PGA スコア 0）の解析、投与完了例での解析および LOCF 解析を実施した結果、低用量群と高用量群の臨床反応率の群間差は、主要エンドポイントの結果と大きく異ならなかった（2.7.6.3.2.2.1.1 項参照）。

表 2.7.3-31 投与 8 週時の部分 UC-DAI スコアに基づく臨床反応率（319 試験 DBA 期）

解析対象：DBA 期安全性解析対象集団

	低用量群 （27 例）	高用量群 （26 例）
部分 UC-DAI スコアに基づく臨床反応例（%）	10（37.0）	17（65.4）
臨床反応率の群間差（高用量群－低用量群）（%） 両側 95%信頼区間（%）	28.3 2.5, 54.2	
臨床反応率のオッズ比（高用量群/低用量群） 両側 95%信頼区間	3.21 1.04, 9.88	
p 値（カイ二乗検定［連続修正あり］）	0.074	

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 17 を改変

2.7.3.2.3.1.2 副次エンドポイント

2.7.3.2.3.1.2.1 投与 8 週時の UC-DAI スコアに基づく臨床および内視鏡的反応

投与 8 週時の UC-DAI スコアに基づく臨床および内視鏡的反応は、「投与 8 週時の UC-DAI スコアが 2 以下（血便スコア 0、排便回数スコア 1 以下、PGA スコア 0、内視鏡スコア 1 以下）、かつ UC-DAI スコアに基づく内視鏡スコアがベースライン時より 1 以上改善」と定義した。319 試験では、内視鏡スコアの判定について、実施医療機関判定に加え、中央判定も行った。DBA 期の臨床および内視鏡的反応率は、ベースライン時および投与 8 週時の両時点の内視鏡スコア（中央判定または実施医療機関判定）を有する被験者を対象に算出した。当該被験者は、低用量群および高用量群で、中央判定についてはそれぞれ 2 例および 3 例、実施医療機関判定についてはそれぞれ 2 例および 4 例であった。

投与 8 週時の UC-DAI スコアに基づく臨床および内視鏡的反応率（中央判定）および（実施医療機関判定）を、付表 2.7.3-10 および付表 2.7.3-11 に示した。

投与 8 週時の UC-DAI スコアに基づく臨床および内視鏡的反応率（中央判定）は、低用量群および高用量群で、それぞれ 50.0%（1/2 例）および 100.0%（3/3 例）でった。群間差（高用量群−低用量群）［両側 95%信頼区間］は 50.0%［−19.3%, 100.0%］であった（Fisher の正確検定、p=0.400）。

投与 8 週時の UC-DAI スコアに基づく臨床および内視鏡的反応率（実施医療機関判定）は、低用量群および高用量群で、それぞれ 50.0%（1/2 例）および 100.0%（4/4 例）であった。群間差（高用量群−低用量群）［両側 95%信頼区間］は 50.0%［−19.3%, 100.0%］であった（Fisher の正確検定、p=0.333）。

なお、評価対象が少数であったことから、評価には限界があった。

2.7.3.2.3.1.2.2 投与 8 週時の PUCAI スコアに基づく改善

投与 8 週時の PUCAI スコアに基づく改善は、「投与 8 週時の PUCAI スコアがベースライン時から 20 以上改善」と定義した。

投与 8 週時の PUCAI スコアに基づく改善率を付表 2.7.3-12 に示した。

投与 8 週時の PUCAI スコアに基づく改善率は、低用量群および高用量群で、それぞれ 37.0%（10/27 例）および 61.5%（16/26 例）であった。群間差（高用量群−低用量群）［両側 95%信頼区間］は 24.5%［−1.6%, 50.6%］であった（カイ 2 乗検定［連続修正あり］、p=0.131）。

2.7.3.2.3.1.2.3 投与 8 週時の DUCS スコア変化量

DUCS スコア変化量を付表 2.7.3-13 に示した。

ベースライン時から投与 8 週時の DUCS スコア変化量（最小二乗平均 ± 標準誤差）は、低用量群および高用量群で、それぞれ−17.9 ± 2.83 および−23.3 ± 2.56 であった。群間差（高用量群−低用量群）［両側 95%信頼区間］は−5.4［−13.1, 2.4］であった（共分散分析、p=0.168）。

2.7.3.2.3.2 DBM 期

安全性解析対象集団における DBM 期の被験者の内訳を表 2.7.3-32 に示した。

表 2.7.3-32 被験者の内訳（319 試験 DBM 期）

解析対象：DBM 期安全性解析対象集団

	低用量群 （42 例） 例数（%）	高用量群 （45 例） 例数（%）	合計 （87 例） 例数（%）
DBM 期を完了した被験者	32（76.2）	34（75.6）	66（75.9）
DBM 期を中止した被験者	10（23.8）	11（24.4）	21（24.1）
DBM 期の中止理由			
効果不十分	6（14.3）	7（15.6）	13（14.9）
有害事象	3（7.1）	2（4.4）	5（5.7）
その他の理由	1（2.4）	1（2.2）	2（2.3）
理由不明	0	1（2.2）	1（1.1）

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 13 を改変

安全性解析対象集団における人口統計学的および他の基準値の特性を付表 2.7.3-14、付表 2.7.3-15 および付表 2.7.3-16 に示した。

安全性解析対象集団において、男性の割合は、低用量群および高用量群で、それぞれ 45.2%（19/42 例）および 44.4%（20/45 例）、女性の割合は、それぞれ 54.8%（23/42 例）および 55.6%（25/45 例）であった。年齢（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ 14.3 ± 2.17 歳および 14.2 ± 2.88 歳であった。体重（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ 54.4 ± 11.94 kg および 53.7 ± 14.82 kg であり、18 kg 以上 23 kg 以下が、それぞれ 2.4%（1/42 例）および 4.4%（2/45 例）、23 kg 超 35 kg 以下が、それぞれ 4.8%（2/42 例）および 4.4%（2/45 例）、35 kg 超 50 kg 以下が、それぞれ 26.2%（11/42 例）および 28.9%（13/45 例）、50 kg 超 90 kg 以下が、それぞれ 66.7%（28/42 例）および 62.2%（28/45 例）であった。内視鏡スコアを中央判定としたときのベースライン時の UC-DAI スコア（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ 0.6 ± 0.65 および 0.6 ± 0.60 であった。ベースライン時の PUCAI スコア（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ 1.3 ± 3.32 および 2.8 ± 4.95 であった。

2.7.3.2.3.2.1 主要エンドポイント

2.7.3.2.3.2.1.1 投与 26 週時の部分 UC-DAI スコアに基づく臨床反応

投与 26 週時の部分 UC-DAI スコアに基づく臨床反応は、「投与 26 週時の部分 UC-DAI スコアが 1 以下（血便スコア 0、排便回数スコア 1 以下、PGA スコア 0）」と定義した。

投与 26 週時の部分 UC-DAI スコアに基づく臨床反応率を表 2.7.3-33 に示した。

投与 26 週時の部分 UC-DAI スコアに基づく臨床反応率は、低用量群および高用量群で、それぞれ 54.8%（23/42 例）および 53.3%（24/45 例）であった。群間差（高用量群−低用量群）［両側 95%信頼区間］は−1.4%［−22.4%, 19.5%］であり、臨床反応率は低用量群と高用量群で同程度であった（CMH 検定、p=0.981）。

DBM 期の主要エンドポイントに対する感度分析として、2 通りの modified 臨床反応（①部分 UC-DAI スコア 1 以下かつ血便スコア 0 および排便回数スコア 1 以下、または②部分 UC-DAI スコア 1 以下かつ血便スコア 0、排便回数スコア 0 および PGA スコア 0）の解析、投与完了例での解析および LOCF 解析を実施した結果、低用量群と高用量群の臨床反応率の群間差は、主要エンドポイントの結果と大きく異ならなかった（2.7.6.3.2.2.1.2 項参照）。

表 2.7.3-33　投与 26 週時の部分 UC-DAI スコアに基づく臨床反応率（319 試験 DBM 期）

解析対象：DBM 期安全性解析対象集団

	低用量群 （42 例）	高用量群 （45 例）
部分 UC-DAI スコアに基づく臨床反応例（%）	23（54.8）	24（53.3）
臨床反応率の群間差（高用量群－低用量群）（%） 両側 95%信頼区間（%）	-1.4 -22.4, 19.5	
臨床反応率のオッズ比（高用量群/低用量群） 両側 95%信頼区間	0.99 0.42, 2.34	
p 値（CMH 検定）	0.981	

Source：資料番号 5.3.5.1.1　Table 20 を改変

2.7.3.2.3.2.2　副次エンドポイント

2.7.3.2.3.2.2.1　投与 26 週時の UC-DAI スコアに基づく臨床および内視鏡的反応

投与 26 週時の UC-DAI スコアに基づく臨床および内視鏡的反応は、「投与 26 週時の UC-DAI スコアが 2 以下（血便スコア 0、排便回数スコア 1 以下、PGA スコア 0、内視鏡スコア 1 以下、かつ UC-DAI スコアに基づく内視鏡スコアがベースライン時より 1 以上改善）」と定義した。319 試験では、内視鏡スコアの判定について、実施医療機関判定に加え、中央判定も行った。なお、DBM 期の臨床および内視鏡的反応率は、DBA 期とは異なり（2.7.3.2.3.1.2.1 項参照）DBM 期安全性解析対象集団の全例を対象として算出し、投与 26 週時に内視鏡スコアが欠測した場合は「臨床および内視鏡的反応なし」として取り扱った。投与 26 週時の内視鏡スコア欠測例は、低用量群および高用量群で、中央判定についてはそれぞれ 26/42 例および 26/45 例、実施医療機関判定についてはそれぞれ 19/42 例および 23/45 例であった。

投与 26 週時の UC-DAI スコアに基づく臨床および内視鏡的反応率（中央判定）および（実施医療機関判定）を付表 2.7.3-17 および付表 2.7.3-18 に示した。

投与 26 週時の UC-DAI スコアに基づく臨床および内視鏡的反応率（中央判定）は、低用量群および高用量群で、それぞれ 31.0%（13/42 例）および 24.4%（11/45 例）であった。群間差（高用量群−低用量群）［両側 95%信頼区間］は−6.5%［−25.3%, 12.3%］であった（CMH 検定、p=0.539）。

投与 26 週時の UC-DAI スコアに基づく臨床および内視鏡的反応率（実施医療機関判定）は、低用量群および高用量群で、それぞれ 42.9%（18/42 例）および 26.7%（12/45 例）であった。群間差（高用量群−低用量群）［両側 95%信頼区間］は−16.2%［−36.0%, 3.6%］であった（CMH 検定、p=0.129）。

2.7.3.2.3.2.2.2 投与 26 週時の PUCAI スコアに基づく寛解

投与 26 週時の PUCAI スコアに基づく寛解は、「投与 26 週時の PUCAI スコアが 10 未満」と定義した。

投与 26 週時の PUCAI スコアに基づく寛解率を付表 2.7.3-19 に示した。

投与 26 週時の PUCAI スコアに基づく寛解率は、低用量群および高用量群で、それぞれ 69.0%（29/42 例）および 60.0%（27/45 例）であった。群間差（高用量群−低用量群）［両側 95%信頼区間］は−9.0%［−29.1%, 11.0%］であった（CMH 検定、p=0.194）。

2.7.3.2.3.2.2.3 投与 26 週時の DUCS スコア変化量

DUCS スコア変化量を付表 2.7.3-20 に示した。

ベースライン時から投与 26 週時の DUCS スコア変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、低用量群および高用量群で、それぞれ 1.9 ± 1.90 および 4.8 ± 1.67 であった。群間差（高用量群−低用量群）［両側 95%信頼区間］は 3.0［−1.4, 7.4］であった（共分散分析、p=0.182）。

2.7.3.2.4 成人切替試験（評価資料）

成人切替試験の結果は、本 2.7.3.2.4 項に要約した。成人切替試験の有効性評価方法や結果の詳細は 2.7.6.6 項参照とした。

成人切替試験では、部分 UC-DAI スコア、すなわち UC-DAI スコアを構成する 4 つの評価項目（「排便回数」、「血便」、「S 状結腸の粘膜所見」および「医師による全般的評価（PGA）」）のうち、「S 状結腸の粘膜所見」を除く 3 つの項目について評価した。成人切替試験の目的である MD-0901 1200 mg 錠と MD-0901 600 mg 錠の有効性の治療学的同等性については、治験実施計画書において、「評価期 1 と評価期 2 の血便の非発現率の差が ± 12%以内の場合、両製剤の有効性は同等と判断する」ことを規定した。

有効性の解析対象集団は 23 例であり、治験薬投与例の全例であった。

評価期 1 および評価期 2 における部分 UC-DAI スコアに基づく血便の非発現率を表 2.7.3-34 に示した。

部分 UC-DAI スコアに基づく血便の非発現率は、評価期 1 および評価期 2 ともに 100%（23/23 例）であった。評価期 1 と評価期 2 の血便の非発現率の差は 0%であり、治験実施計画書で規定した基準（部分 UC-DAI スコアに基づく血便の非発現率の差が ± 12%以内）を満たしたことから、寛解期の 16 歳以上の UC 患者を対象に、1200 mg 錠を 1 日 1 回 2 錠投与したときの有効性と 600 mg を 1 日 1 回 4 錠投与したときの有効性は同等と判断した。

表 2.7.3-34 血便の非発現率（成人切替試験）

評価時期	例数	血便の非発現[a]例数	血便の非発現率(%)	両側95%信頼区間		血便の非発現率の群間差[b](%)	両側95%信頼区間	
				下限	上限		下限	上限
評価期1	23	23	100.0	85.2	100.0	0.0	-	-
評価期2	23	23	100.0	85.2	100.0			

評価期1の解析対象は評価期1におけるFAS、評価期2の解析対象は評価期2におけるFASのうち評価期1における血便非発現例

a：該当期のいずれの来院時にも血便スコアが1未満

b：評価期2 - 評価期1

Source：資料番号 5.3.5.2.3 表 11.4-1

部分 UC-DAI スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、評価期 1 および評価期 2 で、それぞれ 0.1 ± 0.5 および−0.2 ± 0.4 であった。部分 UC-DAI スコアを構成する排便回数スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ 0.1 ± 0.5 および−0.2 ± 0.4 であり、血便スコアおよび PGA スコアは、全被験者のいずれの評価時点（各期の開始時、4 週時、8 週時および終了時）においても 0 であった。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 全有効性試験の結果の比較検討

本 2.7.3.3.1 項では、小児 UC 患者および成人 UC 患者に対する MD-0901 の有効性の類似性について検討した。

小児 UC の病態は成人 UC の病態と大きく異ならず（2.5.1.2.1 項参照）、治療法も、小児 UC と成人 UC で同様である（2.5.1.2.2 項参照）。一方、小児 UC では進行が早く、直腸炎型が全大腸炎型に進展しやすいなど、成人 UC に比して病変範囲の拡大、重症化が見られやすいとされており（2.5.1.2.1 項参照）、小児 UC における治療方針は、臨床的評価（病型・病期・重症度など）や小児用の活動性指標（PUCAI）等に基づき決定される（2.5.1.2.2 項参照）。これらの背景を踏まえ、本 2.7.3.3.1 項では、活動期は成人 U33 試験（MD-0901 4.8 g/日群）および P21 試験、寛解期は成人 U32 試験（MD-0901 2.4 g/日群）および P22 試験について、小児 UC 患者および成人 UC 患者に対する MD-0901 の有効性の類似性を確認した。

本 2.7.3.3.1 項では、各試験で定めた複数のエンドポイントのうち、表 2.7.3-35 に示したエンドポイントの結果を示した。

活動期については、成人 U33 試験または P21 試験のいずれかで主要エンドポイントに設定したエンドポイントの他、UC-DAI スコアに基づく内視鏡的寛解の結果を示した。また、P21 試験では、PUCAI スコアに基づく寛解の結果も示した。UC-DAI スコアに基づく内視鏡的寛解については、FDA、EMA、Health Canada および PMDA の 4 極からなる i-IBD Working Group によると、小児においても粘膜所見は薬効評価に重要な所見であり、主要または副次

エンドポイントに組み込むべきとされていること[1]、UC 治療指針および小児 UC 治療指針のいずれにおいても内視鏡的寛解が治療目標に設定されていること[3),17)]から、臨床的に意義のあるエンドポイントとして選択した。また、PUCAI スコアに基づく寛解については、小児 UC 治療指針において PUCAI が治療方針の決定の際の指標であり、小児 UC における中期治療目標の臨床的寛解が「PUCAI が 10 未満」と定義されていること[3)]から、小児において臨床的に意義のあるエンドポイントとして選択した。

寛解期については、成人 U32 試験および P22 試験の主要エンドポイントの他、前述と同様の理由で、P22 試験では、PUCAI スコアに基づく寛解の結果も示した。

表 2.7.3-35 評価対象エンドポイント

活動期	成人 U33 試験	＜主要エンドポイント＞ ・投与期終了時の UC-DAI スコアの投与期開始時からの変化量 ＜副次エンドポイント＞ ・投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解 ・投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく内視鏡的寛解
	P21 試験	＜主要エンドポイント＞ ・投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解 ＜副次エンドポイント＞ ・投与期終了時の PUCAI スコアに基づく寛解 ・投与期終了時の UC-DAI スコアの投与期開始時からの変化量 ・投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく内視鏡的寛解
寛解期	成人 U32 試験	＜主要エンドポイント＞ ・UC-DAI スコアに基づく血便の非発現
	P22 試験	＜主要エンドポイント＞ ・UC-DAI スコアに基づく血便の非発現 ＜副次エンドポイント＞ ・投与期終了時の PUCAI スコアに基づく寛解

2.7.3.3.1.1 活動期

2.7.3.3.1.1.1 成人 U33 試験（初回申請時資料 2.7.6.18 項参照）

成人 U33 試験は、国内の軽症から中等症の活動期の UC 患者（16 歳以上）を対象とした多施設共同、ランダム化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較試験であった。用法・用量は、MD-0901 4.8 g/日またはアサコール錠 3.6 g/日となるようダブルダミー法にてプラセボおよび各剤を組み合わせ 1 日 3 回毎食後に経口投与とし、投与期間は 8 週間であった。有効性の解析の主要な目的は、投与期終了時の UC-DAI スコアの投与期開始時からの変化量について、アサコール錠 3.6 g/日投与に対する MD-0901 4.8 g/日投与の非劣性を検証することであった。主要な解析対象集団は PPS とし、PPS は 267 例（MD-0901 4.8 g/日群 136 例、アサコール錠 3.6 g/日群 131 例）であった。PPS における人口統計学的および他の基準値の特性は付表 2.7.3-21、付表 2.7.3-22 および付表 2.7.3-23 に示した。

（1） 主要エンドポイント

PPS*における投与期終了時の UC-DAI スコアの投与期開始時からの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、MD-0901 4.8 g/日群で−2.6 ± 2.47、アサコール錠 3.6 g/日群で−1.8 ± 2.64 であった。

投与期開始時の UC-DAI スコアで調整した共分散分析の結果、両群間の平均値の差（MD-0901 4.8 g/日群－アサコール錠 3.6 g/日群）［両側 95%信頼区間］は−0.7［−1.3, −0.1］であり、群間差の両側 95%信頼区間の上限値が治験実施計画書で規定した非劣性限界値（1.1）を下回ったため、アサコール錠 3.6 g/日投与に対する MD-0901 4.8 g/日投与の非劣性が検証された。また、治験実施計画書の規定に従い、非劣性が検証された場合の優越性の確認を FAS を対象として実施したところ、FAS*における投与期終了時の UC-DAI スコアの投与期開始時からの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、MD-0901 4.8 g/日群で−2.5 ± 2.51、アサコール錠 3.6 g/日群で−1.7 ± 2.73 であった。投与期開始時の UC-DAI スコアで調整した共分散分析の結果、両群間の平均値の差（MD-0901 4.8 g/日群－アサコール錠 3.6 g/日群）［両側 95%信頼区間］は−0.8［−1.4, −0.2］であったため、アサコール錠 3.6 g/日投与に対する MD-0901 4.8 g/日投与の優越性も確認された。

*：各解析対象集団のうち UC-DAI スコアが算出された被験者を対象とした。

（2） 副次エンドポイント

PPS における投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解率は、MD-0901 4.8 g/日群で 41.2%（56/136 例）、アサコール錠 3.6 g/日群で 30.5%（40/131 例）であり、両群間の差（MD-0901 4.8 g/日群－アサコール錠 3.6 g/日群）［両側 95%信頼区間］は 10.6%［−0.8%, 22.1%］であった。

PPS における投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく内視鏡的寛解率は、MD-0901 4.8 g/日群で 19.1%（26/136 例）、アサコール錠 3.6 g/日群で 13.7%（18/131 例）であり、両群間の差（MD-0901 4.8 g/日群－アサコール錠 3.6 g/日群）［両側 95%信頼区間］は 5.4%［−3.5%, 14.2%］であった。

以上、成人 U33 試験では、投与期終了時の UC-DAI スコアの投与期開始時からの変化量について、アサコール錠 3.6 g/日投与に対する MD-0901 4.8 g/日投与の非劣性が検証され、優越性も確認された。副次エンドポイントの結果は、主要エンドポイントの結果を支持するものであった。これより、国内の軽症から中等症の活動期の UC 患者に対し、MD-0901 の臨床的に意義のある有効性が確認された。

2.7.3.3.1.1.2 P21 試験（2.7.3.2.1 項参照）

P21 試験は、国内の軽症から中等症の活動期の小児 UC 患者を対象とした多施設共同、非盲検、非対照試験であり、用法・用量は MD-0901 80 mg/kg（成人 U33 試験の用量を体重 60 kg で換算した値）を 1 日 1 回朝食後に経口投与とし、投与期間は成人 U33 試験と揃え 8 週間とした。主要な解析対象集団は、[redacted]相談[redacted]における PMDA からの助言（2.5.1.4[redacted] 項参照）を踏まえ、FAS として実施した。FAS は 27 例であった。FAS における人口統計学的および他の基準値の特性は表 2.7.3-8、表 2.7.3-9 および表 2.7.3-10 に示した。なお、PPS における人口統計学的および他の基準値の特性は付表

2.7.3-1、付表 2.7.3-2 および付表 2.7.3-3 に示した。PPS において、P21 試験では成人 U33 試験に比し、病型については初回発作型の割合、病変範囲については全大腸炎型の割合が高値であった（初回発作型：P21 試験で 55.0%［11/20 例］、成人 U33 試験の MD-0901 4.8 g/日群で 19.1%［26/136 例］、全大腸炎型：P21 試験で 40.0%［8/20 例］、成人 U33 試験の MD-0901 4.8 g/日群で 15.4%［21/136 例］）。

（1） 主要エンドポイント

FAS における投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解率［両側 95%信頼区間］は 25.9%［11.1%, 46.3%］（7/27 例）であり、両側 95%信頼区間の下限値が治験実施計画書で規定した閾値（10%）を上回った。なお、成人 U33 試験と同様に解析対象集団を PPS とした場合の投与期終了時の臨床的寛解率［両側 95%信頼区間］は 35.0%［15.4%, 59.2%］（7/20 例）であった。

（2） 副次エンドポイント

FAS における投与期終了時の PUCAI スコアに基づく寛解率［両側 95%信頼区間］は 40.7%［22.4%, 61.2%］（11/27 例）であった。海外の軽症から中等症の活動期の小児 UC 患者を対象としたランダム化比較試験において、5-ASA 製剤による PUCAI スコアに基づく寛解率は、投与後 4 週から 9 週で 30～46.3%と報告されている[4),18),19)]。P21 試験の PUCAI スコアに基づく寛解率（40.7%）は、これらの他の 5-ASA 製剤の報告値と同程度であった。

FAS における投与期終了時の UC-DAI スコアの投与期開始時からの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、−2.2 ± 2.0 であった。なお、成人 U33 試験と同様に解析対象集団を PPS とした場合の投与期終了時の UC-DAI スコアの投与期開始時からの変化量（平均値 ± 標準偏差）も −2.2 ± 2.0 であった（2.7.6.4.2.2.2.1.1 項参照）。

FAS における投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく内視鏡的寛解率［両側 95%信頼区間］は 25.9%［11.1%, 46.3%］（7/27 例）であった。なお、成人 U33 試験と同様に解析対象集団を PPS とした場合の投与期終了時の内視鏡的寛解率［両側 95%信頼区間］は 35.0%［15.4%, 59.2%］（7/20 例）であった（2.7.6.4.2.2.2.1.3 項参照）。

以上、P21 試験では、投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解率について、両側 95%信頼区間の下限値が治験実施計画書で規定した閾値を上回った。また、小児で標準的に用いられている評価指標である PUCAI スコアに基づく寛解率は、他の 5-ASA 製剤の臨床試験における報告値と同程度であった。薬効評価に重要な所見である粘膜所見に基づく内視鏡的寛解率についても、主要エンドポイントを支持する結果であった。これより、国内の軽症から中等症の活動期の小児 UC 患者に対し、MD-0901 の臨床的に意義のある有効性が確認された。

2.7.3.3.1.1.3 成人 U33 試験および P21 試験のまとめ

成人 U33 試験（MD-0901 4.8 g/日群）および P21 試験の有効性の主要な解析対象集団（成人 U33 試験では PPS、P21 試験では FAS）において、投与期終了時の UC-DAI スコアの投与期開始時からの変化量（平均値）はそれぞれ−2.6 および−2.2、投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解率はそれぞれ 41.2%および 25.9%、投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく内視鏡的寛解率はそれぞれ 19.1%および 25.9%であった。

P21 試験において、投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解率の両側 95%信頼区間の下限値は、成人 UC 患者対象試験におけるプラセボの臨床的寛解率に基づき治験実施計画書で規定した閾値（10%、2.7.3.1.3.3.1.1 項参照）を上回り、本臨床的寛解率には臨床的に意義があると考えられた。なお、成人 U33 試験と同様に PPS を解析対象集団とした場合の臨床的寛解率は 35.0%であった。また、小児で標準的に用いられている評価指標である PUCAI スコアに基づく寛解率は、他の 5-ASA 製剤の臨床試験における報告値と同程度であった。薬効評価に重要な所見である粘膜所見に基づく内視鏡的寛解率についても、主要エンドポイントを支持する結果であった。

以上より、成人 UC 患者と同様に、国内の軽症から中等症の活動期の小児 UC 患者に対し、MD-0901 の臨床的に意義のある有効性が確認された。

2.7.3.3.1.2 寛解期

2.7.3.3.1.2.1 成人 U32 試験（初回申請時資料 2.7.6.17 項参照）

成人 U32 試験は、国内の寛解期の UC 患者（16 歳以上）を対象とした多施設共同、ランダム化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較試験であった。用法・用量は、MD-0901 2.4 g/日またはメサラジン 2.25 g/日となるようダブルダミー法にてプラセボおよび各剤を組み合わせ 1 日 3 回毎食後に経口投与とし、投与期間は 48 週間であった。有効性の解析の主要な目的は、UC-DAI スコアに基づく血便の非発現率について、メサラジン 2.25 g/日投与に対する MD-0901 2.4 g/日投与の非劣性を検証することであった。主要な解析対象集団は PPS とし、PPS は 199 例（MD-0901 2.4 g/日群 99 例、メサラジン 2.25 g/日群 100 例）であった。PPS における人口統計学的および他の基準値の特性は付表 2.7.3-24、付表 2.7.3-25 および付表 2.7.3-26 に示した。

（1） 主要エンドポイント

PPS における UC-DAI スコアに基づく血便の非発現率は、MD-0901 2.4 g/日群で 84.8%（84/99 例）、メサラジン 2.25 g/日群で 78.0%（78/100 例）であった。両群間の差（MD-0901 2.4 g/日群－メサラジン 2.25 g/日群）［両側 95%信頼区間］は 6.8%［−3.9%, 17.6%］であり、群間差の両側 95%信頼区間の下限値が治験実施計画書で規定した非劣性限界値（−10%）を上回ったため、メサラジン 2.25 g/日投与に対する MD-0901 2.4 g/日投与の非劣性が検証された。

以上、成人 U32 試験では、UC-DAI スコアに基づく血便の非発現率について、メサラジン 2.25 g/日投与に対する MD-0901 2.4 g/日投与の非劣性が検証され、国内の寛解期の UC 患者に対し、MD-0901 の臨床的に意義のある有効性が確認された。

2.7.3.3.1.2.2 P22 試験（2.7.3.2.2 項参照）

P22 試験は、国内の寛解期の小児 UC 患者を対象とした多施設共同、非盲検、非対照試験であり、用法・用量は MD-0901 40 mg/kg（成人 U32 試験の用量を体重 60 kg で換算した値）を 1 日 1 回朝食後に経口投与とし、投与期間は成人 U32 試験と揃え 48 週間とした。主要な解析対象集団は、[redacted]相談[redacted]における PMDA からの助言（2.5.1.4[redacted] 項参照）を踏まえ、FAS として実施した。FAS は 23 例であった。FAS における人口統計学的および他の基準値の特性は表 2.7.3-20、表 2.7.3-21 および表 2.7.3-22 に示した。なお、PPS における人口統計学的および他の基準値の特性は付表 2.7.3-4、付表 2.7.3-5 および付表 2.7.3-6 に示した。PPS において、P22 試験では成人 U32 試験に比し、病型については初回発作型の割合、病変範囲については全大腸炎型の割合が高値であった（初回発作型：P22 試験で 65.0%［13/20 例］、成人 U32 試験の MD-0901 2.4 g/日群で 18.2%［18/99 例］、全大腸炎型：P22 試験で 65.0%［13/20 例］、成人 U32 試験の MD-0901 2.4 g/日群で 16.2%［16/99 例］）。

（1） 主要エンドポイント

FAS における UC-DAI スコアに基づく血便の非発現率［両側 95%信頼区間］は 73.9%［51.6%, 89.8%］（17/23 例）であり、両側 95%信頼区間の下限値が治験実施計画書で規定した閾値（50%）を上回った。なお、成人 U32 試験と同様に解析対象集団を PPS とした場合の UC-DAI スコアに基づく血便の非発現率［両側 95%信頼区間］は 80.0%［56.3%, 94.3%］（16/20 例）であった。

（2） 副次エンドポイント

FAS における投与期終了時の PUCAI スコアに基づく寛解率［両側 95%信頼区間］は 78.3%［56.3%, 92.5%］（18/23 例）であった。海外の前向き小児 IBD レジストリ研究（非介入観察研究）[20] では、小児 UC 患者における経口 5-ASA 製剤単剤による治療 1 年時点の PUCAI に基づく寛解率は 45%と報告されている。本観察研究における対象患者の活動性等の詳細は不明であるものの、P22 試験の PUCAI スコアに基づく寛解率（78.3%）は、前述の報告値より高値であった。

以上、P22 試験では、UC-DAI スコアに基づく血便の非発現率について、両側 95%信頼区間の下限値が治験実施計画書で規定した閾値を上回った。また、小児で標準的に用いられている評価指標である PUCAI スコアに基づく寛解率は、5-ASA 製剤の非介入観察研究におけ

る報告値より高値であった。これより、国内の寛解期の小児 UC 患者に対し、MD-0901 の臨床的に意義のある有効性が確認された。

2.7.3.3.1.2.3 成人 U32 試験および P22 試験のまとめ

成人 U32 試験（MD-0901 2.4 g/日群）および P22 試験の有効性の主要な解析対象集団（成人 U32 試験では PPS、P22 試験では FAS）において、UC-DAI スコアに基づく血便の非発現率は、それぞれ 84.8%および 73.9%であった。

P22 試験において、UC-DAI スコアに基づく血便の非発現率の両側 95%信頼区間の下限値は、成人 UC 患者対象試験におけるプラセボの血便の非発現率に基づき治験実施計画書で規定した閾値（50%、2.7.3.1.3.3.2.1 項参照）を上回り、本血便の非発現率には臨床的に意義があると考えられた。なお、成人 U32 試験と同様に PPS を解析対象集団とした場合の血便の非発現率は 80.0%であった。また、小児で標準的に用いられている評価指標である PUCAI スコアに基づく寛解率は、5-ASA 製剤の非介入観察研究における報告値より高値であった。

以上より、成人 UC 患者と同様に、国内の寛解期の小児 UC 患者に対し、MD-0901 の臨床的に意義のある有効性が確認された。

2.7.3.3.2 部分集団における結果の比較

2.7.3.3.2.1 人口統計学的および他の基準値別

本 2.7.3.3.2 項では、有効性の欠如が懸念されるような特筆すべき集団の有無を検討するため、人口統計学的および他の基準値別に部分集団解析を行った。なお、体重区分別については、2.7.3.3.2.2 項において、製剤別と合わせて検討した。

2.7.3.3.2.1.1 P21 試験（評価資料）

P21 試験の FAS における部分集団別の投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解率を表 2.7.3-36、表 2.7.3-37 および表 2.7.3-38 に示した。

各部分集団における投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解率の点推定値が、全体集団における両側 95%信頼区間（11.1～46.3%）の下限値を下回った部分集団に着目した。その結果、以下の部分集団（例数）が該当した。なお、例数が 3 例以上の部分集団について検討した。

① 年齢が 10 歳以下（4 例）
② 合併症なし（8 例）
③ 病変範囲による分類が左側大腸炎型（9 例）
④ 現在の活動期の症状発現からの期間が 2 ヵ月以上 4 ヵ月未満（7 例）

これらの部分集団について、各部分集団の被験者における有効性の主要な評価結果および中止に関する補足を表 2.7.3-39 に示した。

①の部分集団については、2.7.3.3.2.2.1 項に後述した体重が 18 kg 以上 23 kg 以下の部分集団および 23 kg 超 35 kg 以下の部分集団の和集合であったため、2.7.3.3.2.2.1 項で考察した。

②～④の部分集団について、以下に検討した。

② 合併症なし（8 例）：

当該部分集団では、8 例全例で主要エンドポイントである投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解が認められず、1 例は原疾患の悪化により中止した（被験者番号[redacted]［服薬日数 20 日］）。当該部分集団には、有害事象による中止例も 2 例（被験者番号[redacted]：薬物不耐性、被験者番号[redacted]：ヘルパンギーナ）含まれており、この 2 例の治験薬の服薬日数は、それぞれ 15 日および 16 日と短期間であった。中止例 3 例を除く 5 例のうち、1 例では投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく内視鏡的寛解が、別の 3 例では投与期終了時の PUCAI スコアに基づく寛解が認められている。残りの 1 例においてはこれらのエンドポイントは達成しなかったものの、投与期終了時の PUCAI スコアの投与期開始時からの減少が認められている。

一方、合併症ありの部分集団においては、19 例中 7 例で投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解が認められたが、当該部分集団における合併症に対する処置（併用薬/併用療法）を確認したところ、MD-0901 の有効性に影響を及ぼす（有効性を高める）ことが示唆されるような合併症に対する処置を施された被験者はおらず（付表 2.7.3-27 参照）、合併症の有無が本剤の有効性に影響するとは考えられなかった。

③ 病変範囲による分類が左側大腸炎型（9 例）：

当該部分集団では、9 例中 1 例で主要エンドポイントである投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解が認められたものの、8 例では臨床的寛解は認められなかった。当該部分集団には、中止例が 2 例含まれていたが、原疾患の悪化による中止例はおらず、中止理由は、1 例が選択・除外基準の抵触（被験者番号[redacted]）、1 例が有害事象（被験者番号[redacted]：ヘルパンギーナ［②の部分集団と重複］）であった。この 2 例の治験薬の服薬日数は、それぞれ 7 日および 16 日と短期間であった。中止例 2 例を除く 7 例のうち、1 例では投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解が、この 1 例を含む 3 例では投与期終了時の PUCAI スコアに基づく寛解が、別の 1 例では投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく内視鏡的寛解が認められている。残りの 3 例においてはこれらのエンドポイントは達成しなかったものの、1 例では S 状結腸内視鏡スコアおよび PUCAI スコアで、1 例では UC-DAI スコア、血便スコアおよび PGA スコアで、1 例では PUCAI スコアで、それぞれ投与期開始時から投与期終了時に減少が認められ、MD-0901 の有効性を否定するような成績ではないと考える。

④ 現在の活動期の症状発現からの期間が 2 ヵ月以上 4 ヵ月未満（7 例）：

当該部分集団では、7 例全例で主要エンドポイントである投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解が認められなかった。当該部分集団には、中止例が 2 例含まれていたが、原疾患の悪化による中止例はおらず、中止理由は、1 例が選択・除外基準の抵触（被験者番号[redacted]［③の部分集団と重複］）、1 例が有害事象（被験者番号[redacted]：薬物不耐性［②の

部分集団と重複]）であった。この 2 例の治験薬の服薬日数は、それぞれ 7 日および 15 日と短期間であった。中止例 2 例を除く 5 例のうち、1 例では投与期終了時の PUCAI スコアに基づく寛解が、この 1 例を含む 3 例では投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく内視鏡的寛解が認められている。残りの 2 例においてはこれらのエンドポイントは達成しなかったものの、1 例では S 状結腸内視鏡スコアおよび PUCAI スコアで、1 例では血便スコアおよび PGA スコアで、それぞれ投与期開始時から投与期終了時に減少が認められ、MD-0901 の有効性を否定するような成績ではないと考える。

以上より、②～④の部分集団では、投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解率の点推定値が、全体集団における両側 95%信頼区間（11.1～46.3%）の下限値を下回ったものの、治験薬の服薬日数が短期間であった同一の中止例が②～④の部分集団に重複して含まれており、投与期を完了した被験者における副次エンドポイントの結果や各評価項目のスコアの改善（減少）状況を踏まえると、これらの部分集団における MD-0901 の有効性を否定するような成績ではないと考えた。

表 2.7.3-36 部分集団（人口統計学的変数）別の投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解率（FAS）（P21 試験）

因子	部分集団	例数	臨床的寛解[a]例数	臨床的寛解率(%)	両側95%信頼区間	
					下限	上限
性別	男性	9	4	44.4	13.7	78.8
	女性	18	3	16.7	3.6	41.4
年齢	10歳以下	4	0	0.0	0.0	60.2
	11歳以上17歳未満	23	7	30.4	13.2	52.9

a：血便スコア(UC-DAI)が0、かつ排便回数スコア(UC-DAI)が0

Source：資料番号 5.3.5.2.1 14.2.1.2.2.2 を改変

表 2.7.3-37　部分集団（その他の因子）別の投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解率（FAS）（P21 試験）

因子	部分集団	例数	臨床的寛解[a]例数	臨床的寛解率(%)	両側95%信頼区間	
					下限	上限
合併症の有無	なし	8	0	0.0	0.0	36.9
	あり	19	7	36.8	16.3	61.6
病型	初回発作型	18	3	16.7	3.6	41.4
	再燃寛解型	9	4	44.4	13.7	78.8
	慢性持続型	0	-	-	-	-
	急性劇症型	0	-	-	-	-
発症からの期間	1年未満	21	5	23.8	8.2	47.2
	1年以上2年未満	3	1	33.3	0.8	90.6
	2年以上3年未満	1	0	0.0	0.0	97.5
	3年以上4年未満	0	-	-	-	-
	4年以上5年未満	1	1	100.0	2.5	100.0
	5年以上	1	0	0.0	0.0	97.5
	不明	0	-	-	-	-
病変範囲による分類	直腸炎型	5	3	60.0	14.7	94.7
	左側大腸炎型	9	1	11.1	0.3	48.2
	全大腸炎型	13	3	23.1	5.0	53.8
	右側大腸炎型	0	-	-	-	-
	区域性大腸炎型	0	-	-	-	-
再燃回数	0回	18	3	16.7	3.6	41.4
	1-2回	9	4	44.4	13.7	78.8
	3回以上	0	-	-	-	-
現在の活動期の症状発現からの期間	2ヶ月未満	19	7	36.8	16.3	61.6
	2ヶ月以上4ヶ月未満	7	0	0.0	0.0	41.0
	4ヶ月以上6ヶ月未満	0	-	-	-	-
	6ヶ月以上	1	0	0.0	0.0	97.5
潰瘍性大腸炎に対する前治療薬・療法の有無	なし	8	3	37.5	8.5	75.5
	あり	19	4	21.1	6.1	45.6

a：血便スコア(UC-DAI)が0、かつ排便回数スコア(UC-DAI)が0

Source：資料番号 5.3.5.2.1 14.2.1.2.2.3 を改変

表 2.7.3-38　部分集団（ベースライン）別の投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解率（FAS）（P21 試験）

因子	部分集団	例数	臨床的寛解[a]例数	臨床的寛解率(%)	両側95%信頼区間	
					下限	上限
UC-DAIスコア	3-5	17	4	23.5	6.8	49.9
	6-8	10	3	30.0	6.7	65.2

a：血便スコア(UC-DAI)が0、かつ排便回数スコア(UC-DAI)が0

Source：資料番号 5.3.5.2.1 14.2.1.2.2.4 を改変

表 2.7.3-39 各部分集団の被験者における有効性の主要な評価結果および中止に関する補足（FAS）（P21 試験）

因子	部分集団	被験者番号	投与期終了時[a]の主要な評価結果				UC-DAIの各評価項目のスコア[b]								PUCAIスコア		中止に関する補足	
			UC-DAIスコアに基づく臨床的寛解[c]	PUCAIスコアに基づく寛解[d]	UC-DAIスコアの投与期開始時からの変化量[b]	UC-DAIスコアに基づく内視鏡的寛解[e]	排便回数スコア		血便スコア		S状結腸内視鏡スコア		PGAスコア				治験薬の服薬日数[f、g]（日）	中止理由
							投与期開始時	投与期終了時[a]	投与期開始時	投与期終了時[a]	投与期開始時	投与期終了時[a]	投与期開始時	投与期終了時[a]	投与期開始時	投与期終了時[a]		
年齢	10歳以下	[redacted]	×	×	-	×	1	2	2	2	1	-	1	-	30 0	62 5	7	選択・除外基準抵触
			×	×	-4	○	1	0	2	1	1	0	1	0	17 5	10 0	--	
			×	○	-	×	0	0	1	1	2	-	1	-	20 0	5 0	14	AE「薬物不耐性」
			×	×	-	×	3	3	2	3	1	-	1	-	32 5	70 0	2	治験薬服薬困難のため
合併症の有無	なし		×	○	0	×	0	0	1	1	1	1	1	1	5 0	5 0	--	
			×	×	-	×	2	1	1	1	2	-	2	-	37 5	32 5	15	AE「薬物不耐性」
			×	×	-	×	3	1	2	2	2	-	1	-	40 0	20 0	16	AE「ヘルパンギーナ」
			×	×	-4	○	1	0	2	1	1	0	1	0	17 5	10 0	--	
			×	×	2	×	0	1	2	2	1	2	1	1	20 0	15 0	--	
			×	○	-1	×	0	0	2	1	1	1	1	1	25 0	5 0	--	
			×	×	-	×	3	3	1	0	2	-	2	-	37 5	40 0	20	原疾患の悪化
			×	○	-3	×	0	1	2	0	2	1	1	0	25 0	2 5	--	
病変範囲による分類	左側大腸炎型		×	×	0	×	1	2	1	1	2	1	1	1	27 5	15 0	--	
			×	×	-	×	1	2	2	2	1	-	1	-	30 0	62 5	7	選択・除外基準抵触
			×	×	-1	×	0	1	2	1	2	2	2	1	20 0	22 5	--	
			○	○	-4	×	1	0	1	0	2	1	2	1	32 5	0 0	--	
			×	×	-	×	3	1	2	2	2	-	1	-	40 0	20 0	16	AE「ヘルパンギーナ」
			×	×	-4	○	1	0	2	1	1	0	1	0	17 5	10 0	--	
			×	×	2	×	0	1	2	2	1	2	1	1	20 0	15 0	--	
			×	○	-1	×	0	0	2	1	1	1	1	1	25 0	5 0	--	
			×	○	-3	×	0	1	2	0	2	1	1	0	25 0	2 5	--	
現在の活動期の症状発現からの期間	2ヵ月以上4ヵ月未満		×	○	-2	○	0	1	1	0	1	0	1	0	22 5	0 0	--	
			×	×	0	×	1	2	1	1	2	1	1	1	27 5	15 0	--	
			×	×	-	×	1	2	2	2	1	-	1	-	30 0	62 5	7	選択・除外基準抵触
			×	×	-	×	2	1	1	1	2	-	2	-	37 5	32 5	15	AE「薬物不耐性」
			×	×	-1	×	0	1	2	1	2	2	2	1	20 0	22 5	--	
			×	×	-4	○	1	0	2	1	1	0	1	0	17 5	10 0	--	
			×	×	-4	○	1	1	2	0	1	0	1	0	32 5	10 0	--	

a：投与期8週時または中止時
b：欠測を-
c：血便スコア(UC-DAI)が0、かつ排便回数スコア(UC-DAI)が0。達成を○、非達成を×
d：PUCAIスコアが10未満。達成を○、非達成を×
e：S状結腸内視鏡スコアが0。達成を○、非達成を×
f：投与期開始時から8週時または中止時の来院日まで*に実際に服薬した日数の総和
　* 来院せず投与を中止した場合は、投与期の中止日(中止を判断した日)まで
g：中止せずを--

Source：P21 試験の治験総括報告書 16.2.1.1、16.2.4.1(1)、16.2.4.1(2)、16.2.6.1、16.2.8.1 および 16.2.9.2 より作成

2.7.3.3.2.1.2 P22 試験（評価資料）

P22 試験の FAS における部分集団別の UC-DAI スコアに基づく血便の非発現率を表 2.7.3-40、表 2.7.3-41 および表 2.7.3-42 に示した。

各部分集団における UC-DAI スコアに基づく血便の非発現率の点推定値が、全体集団における両側 95%信頼区間（51.6～89.8%）の下限値を下回った部分集団に着目した。その結果、以下の部分集団（例数）が該当した。なお、例数が 3 例以上の部分集団について検討した。

① 発症からの期間が 1 年未満（3 例）

② ベースラインの UC-DAI スコアが 1（6 例）

これらの部分集団について、各部分集団の被験者における有効性の主要な評価結果および中止に関する補足を表 2.7.3-43 に示し、以下に検討した。

① 発症からの期間が 1 年未満（3 例）：

当該部分集団では、3 例中 1 例で主要エンドポイントである UC-DAI スコアに基づく血便の非発現が認められたものの、2 例では血便の非発現は認められず、原疾患の悪化により中止した（被験者番号[redacted]［服薬日数 243 日］、被験者番号[redacted]［服薬日数 141 日］）。しかしながら、血便の非発現が認められた 1 例は、被験者都合で短期間で中止しており（被験者番号[redacted]［服薬日数 23 日］）、当該部分集団で評価できる例数は 2 例と少なく、当該部分集団における MD-0901 の有効性の評価は困難であった。

なお、血便の非発現が認められなかった（血便スコア 1 以上が認められた）2 例における血便スコアの推移を確認すると、被験者番号[redacted]では投与期 28 週まで、被験者番号[redacted]では投与期 16 週まで、規定外来院時を含むいずれの評価時点においても血便スコアは 0 であり、MD-0901 の投与開始後、一定の期間は血便の非発現を維持していた。

② ベースラインの UC-DAI スコアが 1（6 例）：

当該部分集団では、6 例中 3 例で主要エンドポイントである UC-DAI スコアに基づく血便の非発現が認められたものの、3 例では血便の非発現は認められず、原疾患の悪化により中止した（被験者番号[redacted]［服薬日数 267 日］、被験者番号[redacted]［服薬日数 17 日］、被験者番号[redacted]［服薬日数 141 日、①の部分集団と重複］）。血便の非発現が認められた 3 例では、副次エンドポイントである投与期終了時の PUCAI に基づく寛解も認められた。

なお、血便の非発現が認められなかった（血便スコア 1 以上が認められた）3 例のうち、治験薬投与開始後の最初の有効性の評価時点（投与期 4 週）より前に中止した 1 例を除く 2 例の血便スコアの推移を確認すると、被験者番号[redacted]では投与期 36 週まで、被験者番号[redacted]では投与期 16 週まで、規定外来院時を含むいずれの評価時点においても血便スコアは 0 であり、MD-0901 の投与開始後、一定の期間は血便の非発現を維持していた。

一方、ベースラインの UC-DAI スコアが 0 および 2 の部分集団においては、それぞれ 9 例中 6 例（66.7%）および 8 例中 8 例（100%）で UC-DAI スコアに基づく血便の非発現が認め

られており、ベースラインの UC-DAI スコアに応じた血便の非発現率の増加または減少傾向は認められなかった。

以上より、①および②の部分集団では、UC-DAI スコアに基づく血便の非発現率の点推定値が、全体集団における両側 95%信頼区間（51.6～89.8%）の下限値を下回ったものの、①については当該部分集団における有効性の評価が困難であったこと、②についてはベースラインの UC-DAI スコアに応じた一定の傾向は認められなかったことから、これらの部分集団における MD-0901 の有効性を否定するような成績ではないと考えた。

表 2.7.3-40　部分集団（人口統計学的変数）別の UC-DAI スコアに基づく血便の非発現率（FAS）（P22 試験）

因子	部分集団	例数	血便の非発現[a]例数	血便の非発現率(%)	両側95%信頼区間	
					下限	上限
性別	男性	10	6	60.0	26.2	87.8
	女性	13	11	84.6	54.6	98.1
年齢	10歳以下	6	5	83.3	35.9	99.6
	11歳以上17歳未満	17	12	70.6	44.0	89.7

a：投与期におけるすべての評価において血便スコア(UC-DAI)が0

Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.2.1.2.2.3 を改変

表 2.7.3-41 部分集団（その他の因子）別の UC-DAI スコアに基づく血便の非発現率（FAS）（P22 試験）

因子	部分集団	例数	血便の非発現[a]例数	血便の非発現率(%)	両側95%信頼区間	
					下限	上限
合併症の有無	なし	6	6	100.0	54.1	100.0
	あり	17	11	64.7	38.3	85.8
病型	初回発作型	15	9	60.0	32.3	83.7
	再燃寛解型	8	8	100.0	63.1	100.0
	慢性持続型	0	-	-	-	-
	急性劇症型	0	-	-	-	-
発症からの期間	1年未満	3	1	33.3	0.8	90.6
	1年以上2年未満	4	3	75.0	19.4	99.4
	2年以上3年未満	6	4	66.7	22.3	95.7
	3年以上4年未満	4	3	75.0	19.4	99.4
	4年以上5年未満	0	-	-	-	-
	5年以上	6	6	100.0	54.1	100.0
	不明	0	-	-	-	-
直近の活動期の病変範囲による分類	直腸炎型	1	1	100.0	2.5	100.0
	左側大腸炎型	5	4	80.0	28.4	99.5
	全大腸炎型	16	12	75.0	47.6	92.7
	右側大腸炎型	1	0	0.0	0.0	97.5
	区域性大腸炎型	0	-	-	-	-
	不明	0	-	-	-	-
直近の活動期の重症度	軽症	15	11	73.3	44.9	92.2
	中等症	7	5	71.4	29.0	96.3
	重症	1	1	100.0	2.5	100.0
	不明	0	-	-	-	-
再燃回数	0回	20	14	70.0	45.7	88.1
	1-2回	3	3	100.0	29.2	100.0
	3回以上	0	-	-	-	-
現在の寛解期維持期間	24ヶ月未満	12	7	58.3	27.7	84.8
	24ヶ月以上	11	10	90.9	58.7	99.8
	不明	0	-	-	-	-
潰瘍性大腸炎に対する前治療薬・療法の有無	なし	0	-	-	-	-
	あり	23	17	73.9	51.6	89.8

a：投与期におけるすべての評価において血便スコア(UC-DAI)が0

Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.2.1.2.2.5 を改変

表 2.7.3-42　部分集団（ベースライン）別の UC-DAI スコアに基づく
血便の非発現率（FAS）（P22 試験）

因子	部分集団	例数	血便の非発現[a]例数	血便の非発現率(%)	両側95%信頼区間	
					下限	上限
UC-DAIスコア	0	9	6	66.7	29.9	92.5
	1	6	3	50.0	11.8	88.2
	2	8	8	100.0	63.1	100.0

a：投与期におけるすべての評価において血便スコア(UC-DAI)が0

Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.2.1.2.2.7 を改変

表 2.7.3-43 各部分集団の被験者における有効性の主要な評価結果および中止に関する補足（FAS）（P22 試験）

因子	部分集団	被験者番号	投与期終了時[a]の主要な評価結果		UC-DAIに基づく血便スコア[d, e]													PUCAIスコア		中止に関する補足	
			UC-DAIスコアに基づく血便の非発現[b]	PUCAIスコアに基づく寛解[c]	投与期開始時	4週	8週	12週	16週	20週	24週	28週	32週	36週	40週	44週	投与期終了時[a]	投与期開始時	投与期終了時[a]	治験薬の服薬日数[f, g]（日）	中止理由
発症からの期間	1年未満	[redacted]	×	○	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-	1	2.5	5.0	243	原疾患の悪化
			×	×	0	0	0	0	0	1	-	-	-	-	-	-	2	0.0	40.0	141	原疾患の悪化
		[redacted]	○	○	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	5.0	0.0	23	被験者都合
ベースラインのUC-DAIスコア	1	[redacted]	×	×	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	2	7.5	25.0	267	原疾患の悪化
			○	○	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	--	
		[redacted]	○	○	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	--	
		[redacted]	×	×	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.0	15.0	17	原疾患の悪化
			○	○	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	--	
		[redacted]	×	×	0	0	0	0	0	1	-	-	-	-	-	-	2	0.0	40.0	141	原疾患の悪化

a：投与期48週時または中止時
b：投与期におけるすべての評価において血便スコア(UC-DAI)が0。達成を○、非達成を×
c：PUCAIスコアが10未満。達成を○、非達成を×
d：血便スコアの評価データなしを-
e：以下の被験者において、規定外来院時(いずれも1時点)に血便が認められた。
被験者番号[redacted]：36週～中止時に血便スコア2
被験者番号[redacted]：28週～32週に血便スコア1
被験者番号[redacted]：16週～20週に血便スコア1
f：投与期開始時から48週時または中止時の来院日まで*に実際に服薬した日数の総和
* 来院せず投与を中止した場合は、投与期の中止日(中止を判断した日)まで
g：中止せずを--
Source：P22 試験の治験総括報告書 16.2.1.1、16.2.4.1(2)、16.2.6.1、16.2.8.1(1)および 16.2.8.1(2)より作成

2.7.3.3.2.2 体重区分別および製剤別

P21 試験および P22 試験では、体重区分ごとに投与する製剤を規定したことから、本 2.7.3.3.2.2 項では、体重区分別および製剤別の部分集団における有効性を検討した。

2.7.3.3.2.2.1 P21 試験（評価資料）

P21 試験の FAS における体重区分別および製剤別の投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解率を表 2.7.3-44 に示した。

各部分集団における投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解率の点推定値が、全体集団における両側 95%信頼区間（11.1～46.3%）の下限値を下回った部分集団に着目した。その結果、体重区分別では 18 kg 以上 23 kg 以下（2 例）および 23 kg 超 35 kg 以下（2 例）、製剤別では 300 mg 錠（2 例）の部分集団が該当した。

これらの部分集団について、各部分集団の被験者における有効性の主要な評価結果および中止に関する補足を表 2.7.3-45 に示した。

18 kg 以上 23 kg 以下の部分集団と 300 mg 錠の部分集団は同一集団のため、18 kg 以上 23 kg 以下および 23 kg 超 35 kg 以下の部分集団について以下に検討したが、これらの部分集団の例数はいずれも 2 例と少なく、MD-0901 の有効性の評価は困難であった。

- ✓ 18 kg 以上 23 kg 以下における 2 例は、いずれも中止例であったが、原疾患の悪化による中止ではなく、中止理由は、1 例が有害事象（被験者番号[redacted]：薬物不耐性）、1 例が治験薬服薬困難（被験者番号[redacted]）であった。この 2 例の治験薬の服薬日数は、それぞれ 14 日および 2 日と短期間であった。
- ✓ 23 kg 超 35 kg 以下における 2 例中 1 例（被験者番号[redacted]）は中止例であったが、原疾患の悪化による中止ではなく、中止理由は、選択・除外基準の抵触であった。治験薬の服薬日数は 7 日と短期間であった。他の 1 例（被験者番号[redacted]）は投与期を完了し、主要エンドポイントである投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解は認められなかったものの、副次エンドポイントである投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく内視鏡的寛解が認められた。なお、投与期終了時の PUCAI スコアは 10.0 であり、PUCAI スコアに基づく寛解（PUCAI スコアが 10.0 未満）は認められなかったものの、投与期開始時の PUCAI スコアは 17.5 であり、改善が認められた。
- ✓ P22 試験における体重区分別の部分集団の解析では、主要エンドポイントである UC-DAI スコアに基づく血便の非発現率について、23 kg 超 35 kg 以下の部分集団における点推定値は 100%（5/5 例）であり、全例が UC-DAI スコアに基づく血便の非発現例であった（表 2.7.3-47 参照）。なお、P22 試験では、18 kg 以上 23 kg 以下の被験者は登録されなかった。
- ✓ 319 試験の DBA 期の高用量群における体重区分別の部分集団の解析では、主要エンドポイントである投与 8 週時の部分 UC-DAI スコアに基づく臨床反応率について、23 kg 超 35 kg 以下の部分集団における点推定値（66.7%［2/3 例］）は、全体集団（65.4%［17/26

例]）と同程度であった（付表 2.7.3-28 および表 2.7.3-31 参照）。なお、319 試験の DBA 期では、18 kg 以上 23 kg 以下の被験者は登録されなかった。

以上、18 kg 以上 23 kg 以下および 23 kg 超 35 kg 以下の部分集団では、投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解率の点推定値が、全体集団における両側 95%信頼区間（11.1～46.3%）の下限値を下回ったものの、18 kg 以上 23 kg 以下の部分集団では 2 例全例および 23 kg 超 35 kg 以下の部分集団では 2 例中 1 例が原疾患の悪化以外の理由により早期に中止したことより、これらの低体重区分における有効性の評価は困難であった。なお、23 kg 超 35 kg 以下の部分集団において投与期を完了した 1 例では副次エンドポイントである投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく内視鏡的寛解が認められている。また、寛解期を対象とした試験ではあるものの、P22 試験の 23 kg 超 35 kg 以下の部分集団では、主要エンドポイントに基づく有効性が認められた。さらに、319 試験の DBA 期の高用量群では、主要エンドポイントである投与 8 週時の部分 UC-DAI スコアに基づく臨床反応率について、23 kg 超 35 kg 以下の部分集団で全体集団と同程度の有効性が認められた。これらの成績は、いずれも低体重区分における有効性を否定するものではなかった。

なお、申請製剤ではない 300 mg 錠投与例（2 例）を除外したときの 600 mg 錠および 1200 mg 錠投与例（25 例）における有効性の各エンドポイントの成績は、300 mg 錠投与例を含む全体集団（27 例）における成績と大きく異ならなかった（表 2.7.3-46 参照）。また、主要エンドポイントである投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解率について、600 mg 錠投与例および 1200 mg 錠投与例の各部分集団の結果は全体集団の結果とそれぞれ大きく異ならず、600 mg 錠投与例と 1200 mg 錠投与例の部分集団間で比較しても大きく異ならなかった（表 2.7.3-11 および表 2.7.3-44 参照）。

表 2.7.3-44　体重区分別および製剤別の投与期終了時における UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解率（FAS）（P21 試験）

体重区分	製剤	例数	臨床的寛解[a]例数	臨床的寛解率(%)	両側95%信頼区間	
					下限	上限
18 kg以上23 kg以下	300 mg錠	2	0	0.0	0.0	84.2
23 kg超35 kg以下	600 mg錠	2	0	0.0	0.0	84.2
35 kg超50 kg以下		18	6	33.3	13.3	59.0
-[b]	600 mg錠	20	6	30.0	11.9	54.3
50 kg超90 kg以下	1200 mg錠	5	1	20.0	0.5	71.6

a：血便スコア(UC-DAI)が0、かつ排便回数スコア(UC-DAI)が0

b：23 kg超35 kg以下と35 kg超50 kg以下の合計

Source：資料番号 5.3.5.2.1 表 11.4-21 を改変

表 2.7.3-45　体重区分別および製剤別の被験者における有効性の主要な評価結果および中止に関する補足（FAS）（P21 試験）

因子	部分集団	被験者番号	投与期終了時[a]の主要な評価結果				UC-DAIの各評価項目のスコア[b]								PUCAIスコア		中止に関する補足	
			UC-DAIスコアに基づく臨床的寛解[c]	PUCAIスコアに基づく寛解[d]	UC-DAIスコアの投与期開始時からの変化量[b]	UC-DAIスコアに基づく内視鏡的寛解[e]	排便回数スコア		血便スコア		S状結腸内視鏡スコア		PGAスコア				治験薬の服薬日数[f、g]（日）	中止理由
							投与期開始時	投与期終了時[a]	投与期開始時	投与期終了時[a]	投与期開始時	投与期終了時[a]	投与期開始時	投与期終了時[a]	投与期開始時	投与期終了時[a]		
体重区分	18 kg以上	[redacted]	×	○	-	×	0	0	1	1	2	-	1	-	20 0	5 0	14	AE「薬物不耐性」
	23 kg以下		×	×	-	×	3	3	2	3	1	-	1	-	32 5	70 0	2	治験薬服薬困難のため
	23 kg超		×	×	-	×	1	2	2	2	1	-	1	-	30 0	62 5	7	選択・除外基準抵触
	35 kg以下		×	×	-4	○	1	0	2	1	1	0	1	0	17 5	10 0	--	
製剤	300 mg錠		×	○	-	×	0	0	1	1	2	-	1	-	20 0	5 0	14	AE「薬物不耐性」
			×	×	-	×	3	3	2	3	1	-	1	-	32 5	70 0	2	治験薬服薬困難のため

a：投与期8週時または中止時
b：欠測を-
c：血便スコア(UC-DAI)が0、かつ排便回数スコア(UC-DAI)が0。達成を○、非達成を×
d：PUCAIスコアが10未満。達成を○、非達成を×
e：S状結腸内視鏡スコアが0。達成を○、非達成を×
f：投与期開始時から8週時または中止時の来院日まで*に実際に服薬した日数の総和
　* 来院せず投与を中止した場合は、投与期の中止日(中止を判断した日)まで
g：中止せずを--

Source：P21 試験の治験総括報告書 16.2.1.1、16.2.4.1(1)、16.2.6.1、16.2.8.1 および 16.2.9.2 より作成

表 2.7.3-46　投与期終了時における MD-0901 600 mg 錠および 1200 mg 錠の有効性（FAS）（P21 試験）

エンドポイント	P21 試験	
	600mg 錠および 1200mg 錠投与例（25 例）	全体集団（27 例）
投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解率	28.0%（7/25 例）	25.9%（7/27 例）
投与期終了時の UC-DAI スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）	−2.2 ± 2.0（17 例）	−2.2 ± 2.0（17 例）
投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく寛解率	40.0%（10/25 例）	37.0%（10/27 例）
投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく内視鏡的寛解率	28.0%（7/25 例）	25.9%（7/27 例）
投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく改善率	44.0%（11/25 例）	40.7%（11/27 例）
投与期終了時の UC-DAI を構成する各評価項目の変化量（平均値 ± 標準偏差）		
排便回数スコア	0.0 ± 0.8（25 例）	0.0 ± 0.8（27 例）
血便スコア	−0.8 ± 0.8（25 例）	−0.7 ± 0.9（27 例）
S 状結腸内視鏡スコア	−0.7 ± 0.7（17 例）	−0.7 ± 0.7（17 例）
PGA スコア	−0.6 ± 0.6（17 例）	−0.6 ± 0.6（17 例）
投与期終了時の PUCAI スコアに基づく寛解率	40.0%（10/25 例）	40.7%（11/27 例）
投与期終了時の PUCAI スコアに基づく部分寛解率	12.0%（3/25 例）	11.1%（3/27 例）

Source：資料番号 5.3.5.2.1 表 11.4-1、表 11.4-3、表 11.4-4、表 11.4-5、表 11.4-6、表 11.4-7、表 11.4-8、表 11.4-9、表 11.4-11、表 11.4-12 および表 11.4-13 ならびに資料番号 5.3.5.3.1 AEF501、AEF502、AEF503、AEF504、AEF505、AEF506、AEF507、AEF508、AEF509、AEF510 および AEF511 より作成

2.7.3.3.2.2.2　P22 試験（評価資料）

P22 試験の FAS における体重区分別および製剤別の UC-DAI スコアに基づく血便の非発現率を表 2.7.3-47 に示した。なお、P22 試験では体重区分が 18 kg 以上 23 kg 以下（300 mg 錠投与）の被験者は登録されなかった。

各部分集団における UC-DAI スコアに基づく血便の非発現率が、全体集団の両側 95%信頼区間（51.6～89.8%）の下限値を下回った部分集団に着目した。その結果、体重区分別では 35 kg 超 50 kg 以下（5 例）の部分集団が該当し、製剤別では該当集団はなかった。

35 kg 超 50 kg 以下の部分集団について、各被験者の有効性の主要な評価結果および中止に関する補足を表 2.7.3-48 に示し、以下に検討した。

- ✓ 35 kg 超 50 kg 以下の部分集団では、5 例中 1 例で主要エンドポイントである UC-DAI スコアに基づく血便の非発現が認められたものの、4 例では血便の非発現は認められず、そのうち 3 例では原疾患の悪化により中止した（被験者番号 [redacted] ［服薬日数 267 日］、被験者番号 [redacted] ［服薬日数 243 日］、被験者番号 [redacted] ［服薬日数 17 日］）。一方、当該部分集団では、5 例中 3 例で副次エンドポイントである投与期終了時の PUCAI に基づく寛解が認められた。
- ✓ なお、血便の非発現が認められなかった（血便スコア 1 以上が認められた）4 例のうち、治験薬投与開始後の最初の有効性の評価時点（投与期 4 週）より前に中止した 1 例を除く 3 例の血便スコアの推移を確認すると、被験者番号 [redacted] では投与期 36 週まで、被験者番号 [redacted] では投与期 28 週まで、規定外来院時を含むいずれの評価時点においても血便スコアは 0 であり、MD-0901 の投与開始後、一定の期間は血便の非発現を維持し

ていた。被験者番号[redacted]では、投与期 20 週から 24 週の間の規定外来院時の 1 時点のみ血便が認められたものの（血便スコア 1）、その他のいずれの評価時点においても血便スコアは 0 であり、中止には至らず投与期を完了した。

- ✓ 一方、23 kg 超 35 kg 以下および 50 kg 超 90 kg 以下の部分集団においては、それぞれ 5 例全例（100%）および 13 例中 11 例（84.6%）で UC-DAI スコアに基づく血便の非発現が認められており、体重区分に応じた血便の非発現率の増加または減少傾向は認められなかった。
- ✓ 319 試験の DBM 期の低用量群における体重区分別の部分集団の解析では、主要エンドポイントである投与 26 週時の部分 UC-DAI スコアに基づく臨床反応率について、35 kg 超 50 kg 以下の部分集団における点推定値（63.6%［7/11 例］）は、全体集団（54.8%［23/42 例］）と同程度であった（付表 2.7.3-29 および表 2.7.3-33 参照）。

以上より、35 kg 超 50 kg 以下の部分集団では、UC-DAI スコアに基づく血便の非発現率の点推定値が、全体集団における両側 95%信頼区間（51.6～89.8%）の下限値を下回ったものの、体重区分に応じた一定の傾向は認められなかったこと、319 試験の DBM 期の低用量群では、主要エンドポイントである投与 26 週時の部分 UC-DAI スコアに基づく臨床反応率について、35 kg 超 50 kg 以下の部分集団で全体集団と同程度の有効性が認められたことから、当該部分集団における MD-0901 の有効性を否定するような成績ではないと考えた。

なお、主要エンドポイントである UC-DAI スコアに基づく血便の非発現率について、600 mg 錠投与例および 1200 mg 錠投与例の各部分集団の結果は全体集団の結果とそれぞれ大きく異ならず、600 mg 錠投与例と 1200 mg 錠投与例の部分集団間で比較しても大きく異ならなかった（表 2.7.3-23 および表 2.7.3-47 参照）。

表 2.7.3-47 体重区分別および製剤別の UC-DAI スコアに基づく血便の非発現率（FAS）（P22 試験）

体重区分	製剤	例数	血便の非発現[a]例数	血便の非発現率(%)	両側95%信頼区間	
					下限	上限
23 kg超35 kg以下	600 mg錠	5	5	100.0	47.8	100.0
35 kg超50 kg以下		5	1	20.0	0.5	71.6
-[b]	600 mg錠	10	6	60.0	26.2	87.8
50 kg超90 kg以下	1200 mg錠	13	11	84.6	54.6	98.1

a：投与期におけるすべての評価において血便スコア(UC-DAI)が0
b：23 kg超35 kg以下と35 kg超50 kg以下の合計

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-22 を改変

表 2.7.3-48　体重区分別の被験者における有効性の主要な評価結果および中止に関する補足（FAS）（P22 試験）

因子	部分集団	被験者番号	投与期終了時[a]の主要な評価結果		UC-DAIに基づく血便スコア[d, e]													PUCAIスコア		中止に関する補足	
			UC-DAIスコアに基づく血便の非発現[b]	PUCAIスコアに基づく寛解[c]	投与期開始時	4週	8週	12週	16週	20週	24週	28週	32週	36週	40週	44週	投与期終了時[a]	投与期開始時	投与期終了時[a]	治験薬の服薬日数[f, g]（日）	中止理由
体重区分	35 kg超 50 kg以下	[redacted]	×	×	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	2	7.5	25.0	267	原疾患の悪化
		[redacted]	○	○	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	--	
		[redacted]	×	○	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-	1	2.5	5.0	243	原疾患の悪化
		[redacted]	×	○	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	--	
		[redacted]	×	×	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.0	15.0	17	原疾患の悪化

a：投与期48週時または中止時
b：投与期におけるすべての評価において血便スコア(UC-DAI)が0。達成を○、非達成を×
c：PUCAIスコアが10未満。達成を○、非達成を×
d：血便スコアの評価データなしを-
e：以下の被験者において、規定外来院時(いずれも1時点)に血便が認められた。
　被験者番号[redacted]：36週～中止時に血便スコア2
　被験者番号[redacted]：28週～32週に血便スコア1
　被験者番号[redacted]：20週～24週に血便スコア1
f：投与期開始時から48週時または中止時の来院日まで*に実際に服薬した日数の総和
　* 来院せず投与を中止した場合は、投与期の中止日(中止を判断した日)まで
g：中止せずを--

Source：P22 試験の治験総括報告書 16.2.1.1、16.2.4.1(1)、16.2.6.1、16.2.8.1(1)および 16.2.8.1(2)より作成

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 小児 UC に対する推奨用法・用量

本申請は、国内における MD-0901 の小児 UC 患者に対する用法・用量の追加、および小児開発に伴い開発した小型製剤（600 mg 錠）の剤形追加を目的としている。

MD-0901 の小児開発に際し、Shire 社（現 Takeda 社）は、既承認製剤（1200 mg 錠）と同じ放出制御機構をもち小児の服薬に適する小型製剤として、300 mg 錠および 600 mg 錠を開発した。その後、小型製剤のサイズをより小さくすることを目的として製剤処方を変更した。本申請における臨床データパッケージ（2.5.1.5 項参照）のうち、処方変更前の 300 mg 錠および 600 mg 錠を用いた臨床試験は 112 試験（試験番号 SPD476-112）のみであり、その他の臨床試験では、いずれも処方変更後の製剤を用いた。

300 mg 錠と 1200 mg 錠および 600 mg 錠と 1200 mg 錠の生物学的同等性は、それぞれ 121 試験（試験番号 SHP476-121）および 122 試験（試験番号 SHP476-122）において、FDA のガイダンスに準拠し、RSABE 法（血中濃度の個体内変動が大きい薬剤に適用される評価方法）を用いた評価により認められた（2.7.1.2 項参照）。

一方、300 mg 錠については、評価資料である P21 試験および P22 試験の結果、P21 試験では服薬例が 2 例いたもののいずれも早期に中止したこと、P22 試験では服薬例がいなかったこと（2.7.3.3.2.2 項参照）より、有効性および安全性が確認できる十分なデータが得られなかったと判断し、本申請の対象外とした。また、これらの臨床試験では、300 mg 錠を服薬する体重区分として 18 kg 以上 23 kg 以下の区分を設定していたため（表 2.7.3-1 参照）、小児 UC 患者に対する用法・用量は、体重 23 kg 超の患者を対象に申請した。

600 mg 錠については、前述のとおり、122 試験において FDA のガイダンスに準拠し 1200 mg 錠との生物学的同等性が認められたものの、国内の後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに沿った評価はされなかったため、PMDA との協議を踏まえ（2.5.1.4[redacted] 項参照）、国内の寛解期の UC 患者を対象に成人切替試験を実施し、1200 mg 錠から 600 mg 錠への切替えにおける有効性および安全性の治療学的同等性が確認された。

MD-0901 の国内における小児 UC 患者に対する推奨用法・用量を表 2.7.3-49 に示した。本推奨用法・用量は、評価資料である P21 試験および P22 試験の用法・用量（表 2.7.3-1 参照）に基づき設定した。

表 2.7.3-49　MD-0901 の小児 UC 患者に対する推奨用法・用量

下線部：現行の添付文書からの変更箇所

<table>
<tr><td>用法及び用量</td><td>通常、成人にはメサラジンとして 1 日 1 回 2,400mg を食後経口投与する。
活動期は、通常、成人にはメサラジンとして 1 日 1 回 4,800mg を食後経口投与するが、患者の状態により適宜減量する。
通常、体重 23kg 超の小児にはメサラジンとして 1 日 1 回 40mg/kg を食後経口投与するが、2,400mg を上限とする。活動期は、通常、体重 23kg 超の小児にはメサラジンとして 1 日 1 回 80mg/kg を食後経口投与するが、4,800mg を上限とし、患者の状態により適宜減量する。</td></tr>
<tr><td>用法及び用量に関連する注意</td><td>活動期の用量を投与する場合は、投与開始 8 週間を目安に有効性を評価し、漫然と継続しないこと。
本剤をメサラジン注腸剤又は坐剤と併用する場合には、メサラジンとしての総投与量が増加することを考慮し、特に肝又は腎機能の低下している患者並びに高齢者等への投与に際しては適宜減量するなど、十分に注意すること。併用時に異常が認められた場合には、減量又は中止するなどの適切な処置を行うこと。
小児に対する 1 日投与量については、下表を目安とすること。
<table><tr><td rowspan="2">体重</td><td>活動期</td><td>寛解期</td></tr><tr><td>投与量（mg/日）</td><td>投与量（mg/日）</td></tr><tr><td>23kg 超 35kg 以下</td><td>2,400</td><td>1,200</td></tr><tr><td>35kg 超 50kg 以下</td><td>3,600</td><td>1,800</td></tr><tr><td>50kg 超</td><td>4,800</td><td>2,400</td></tr></table>
使用製剤を切替える場合は、患者の状態を慎重に観察すること。</td></tr>
</table>

本推奨用法・用量を支持する臨床試験成績を 2.7.3.4.2 項に示した。

2.7.3.4.2　推奨用法・用量を支持する臨床試験成績

2.7.3.4.2.1　小児 UC 患者に対する臨床試験成績

2.7.3.4.2.1.1　薬物動態

Shire 社（現 Takeda 社）が実施した 112 試験、319 試験および PPK 解析の結果、ならびに持田製薬株式会社が実施した P21 試験および P22 試験の結果より、国内小児 UC 患者の推奨用法・用量における曝露量は、国内成人 UC 患者の用法・用量における曝露量と大きく異ならないと考えた（2.7.2.3.3 項参照）。

2.7.3.4.2.1.2　有効性

P21 試験において、国内の軽症から中等症の活動期の小児 UC 患者を対象に、MD-0901 を 1 日 1 回朝食後に 80 mg/kg（リアルダ錠 1200mg の活動期用量［1 日 1 回 4800 mg］に基づき成人の体重を 60 kg と仮定して体重換算）、8 週間経口投与した結果、主要エンドポイントである投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解率［両側 95%信頼区間］は 25.9%［11.1%, 46.3%］であり、両側 95%信頼区間の下限値が治験実施計画書で規定した閾値（10%）を上回った。また、小児で標準的に用いられている評価指標である PUCAI スコアに基づく寛解率（40.7%）は、他の 5-ASA 製剤の臨床試験における報告値（30～46.3%）と同程度であった。薬効評価に重要な所見である粘膜所見に基づく内視鏡的寛解率（25.9%）につ

いても、主要エンドポイントを支持する結果であった。これより、国内の軽症から中等症の活動期の小児 UC 患者に対し、MD-0901 の臨床的に意義のある有効性が確認された（2.7.3.3.1.1.2 項参照）。

P22 試験において、国内の寛解期の小児 UC 患者を対象に、MD-0901 を 1 日 1 回朝食後に 40 mg/kg（リアルダ錠 1200mg の通常用量［1 日 1 回 2400 mg］に基づき成人の体重を 60 kg と仮定して体重換算）、48 週間経口投与した結果、主要エンドポイントである UC-DAI スコアに基づく血便の非発現率［両側 95%信頼区間］は 73.9%［51.6%, 89.8%］であり、両側 95%信頼区間の下限値が治験実施計画書で規定した閾値（50%）を上回った。また、小児で標準的に用いられている評価指標である PUCAI スコアに基づく寛解率（78.3%）は、5-ASA 製剤の非介入観察研究における治療 1 年時点での報告値（45%）より高値であった。これより、国内の寛解期の小児 UC 患者に対し、MD-0901 の臨床的に意義のある有効性が確認された（2.7.3.3.1.2.2 項参照）。

2.7.3.4.2.1.3 安全性

P21 試験または P22 試験において認められた比較的よく見られた副作用、重篤な副作用、治験薬の投与中止に至った副作用または注目すべき副作用は、P21 試験では薬物不耐性の 2 例、残留製品存在の 2 例およびβ－NアセチルDグルコサミニダーゼ増加の 1 例、P22 試験では下痢および腹痛の 1 例（同一被験者）であった。このうち成人 U33 試験（MD-0901 4.8 g/日群）または成人 U32 試験（MD-0901 2.4 g/日群）では認められなかった副作用は、下痢および薬物不耐性のみであった。下痢は、軽度、非重篤で、治験薬の投与中止には至らなかったが、薬物不耐性は、2 例中 1 例が重度、重篤、他の 1 例が中等度、非重篤で、いずれも治験薬の投与中止に至った。薬物不耐性（5-ASA 不耐）は、潰瘍性大腸炎・クローン病治療指針総論 [21] で注意喚起され、リアルダ錠 1200mg に係る医薬品リスク管理計画書 [22] においても、メサラジンに対する過敏症状として「重要な潜在的リスク」に定められている事象である。5-ASA 不耐のリスクについて、P21 試験のデータおよび文献等の公開情報に基づき考察し、小児 UC 患者に対するリスクは成人 UC 患者に対するリスクを超えるものではないと考えた（2.7.4.2.1.9 項参照）。

P21 試験および P22 試験ともに、臨床検査値ならびにバイタルサイン、身体的所見および安全性に関連する他の観察項目について、特段の懸念は認められなかった（2.7.4.3 項および 2.7.4.4 項参照）。

2.7.3.4.2.2 1200 mg 錠から 600 mg 錠への切替えにおける臨床試験成績

成人切替試験において、国内の寛解期の 16 歳以上の UC 患者を対象に、MD-0901 を 1 日 1 回朝食後に 2400 mg（リアルダ錠 1200mg の通常用量）、評価期 1（8 週間）では 1200 mg 錠を 2 錠、評価期 2（8 週間）では 600 mg 錠を 4 錠経口投与した結果、有効性の主要エンドポイントである評価期 1 および評価期 2 の部分 UC-DAI スコアに基づく血便の非発現率は、いずれも 100%（23/23 例）であった。評価期 1 と評価期 2 の部分 UC-DAI スコアに基づく血便

の非発現率の差は 0%であり、治験実施計画書で規定した有効性の同等性の判断基準を満たした。これより、国内の寛解期の 16 歳以上の UC 患者を対象に、1200 mg 錠を 1 日 1 回 2 錠投与したときの有効性と 600 mg 錠を 1 日 1 回 4 錠投与したときの有効性は同等と判断した（2.7.3.2.4 項参照）。また、評価期 1（1200 mg 錠投与時）と評価期 2（600 mg 錠投与時）の安全性に特筆すべき違いは認められなかった（2.7.4.2.1.1.4 項参照）。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

P22 試験において、投与期間 48 週間における UC-DAI スコアに基づく血便の非発現率［両側 95%信頼区間］は 73.9%［51.6%, 89.8%］（17/23 例）であり、治験実施計画書で規定した有効性の判断基準を満たした（2.7.3.2.2.1.1 項参照）。また、副次エンドポイントである PUCAI スコアに基づく寛解率は、78.3%（18/23 例）であった（2.7.3.2.2.2.5 項参照）。UC-DAI スコアに基づく血便の非発現率は投与期間に応じて徐々に低下したものの、一定の期間を超えることで血便の発現が大幅に増加する傾向は認められなかった（2.7.3.2.2.2.1 項参照）。

2.7.3.6 参考文献

1）Sun H, Vesely R, Taminiau J, Szitanyi P, Papadopoulos EJ, Isaac M, et al. Steps toward harmonization for clinical development of medicines in pediatric ulcerative colitis-a global scientific discussion, part 1: efficacy endpoints and disease outcome assessments. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014 Jun;58(6):679-83.

＜資料番号 5.4.3.3.1＞

2）余田篤. 8 小児. NPO 法人 日本炎症性腸疾患協会（CCFJ）編. 潰瘍性大腸炎の診療ガイド. 東京: 文光堂; 2021. p. 72-80.

＜資料番号 5.4.3.3.2＞

3）小児潰瘍性大腸炎治療指針（2024 年 3 月改訂）. 潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針 令和 5 年度改訂版. 厚生労働省; 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」（久松班）. 令和 5 年度分担研究報告書. 2024. p. 25-31.

＜資料番号 5.4.3.3.3＞

4）Winter HS, Krzeski P, Heyman MB, Ibarguen-Secchia E, Iwanczak B, Kaczmarski M, et al. High- and low-dose oral delayed-release mesalamine in children with mild-to-moderately active ulcerative colitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014 Dec;59(6):767-72.

＜資料番号 5.4.3.3.4＞

5）Sutherland LR, Martin F, Greer S, Robinson M, Greenberger N, Saibil F, et al. 5-Aminosalicylic acid enema in the treatment of distal ulcerative colitis, proctosigmoiditis, and proctitis. Gastroenterology. 1987 Jun;92(6):1894-8.

＜資料番号 5.4.3.3.5＞

6）Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. N Engl J Med. 1987 Dec 24;317(26):1625-9.

＜資料番号 5.4.3.3.6＞

7）Flood E, Silberg DG, Romero B, Beusterien K, Erder MH, Cuffari C. Development of the pediatric daily ulcerative colitis signs and symptoms scale (DUCS): qualitative research findings. BMC Res Notes. 2017 Sep 25;10(1):491.

＜資料番号 5.4.3.3.7＞

8）US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Center for Devices and Radiological Health (CDRH). Guidance for industry patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims. Silver Spring: US Government Printing Office. Dec 2009.

＜資料番号 5.4.3.3.8＞

9）Matza LS, Patrick DL, Riley AW, Alexander JJ, Rajmil L, Pleil AM, et al. Pediatric patient-reported outcome instruments for research to support medical product labeling: report of the ISPOR PRO good research practices for the assessment of children and adolescents task force. Value Health. 2013 Jun;16(4):461-79.

＜資料番号 5.4.3.3.9＞

10）独立行政法人医薬品医療機器総合機構．アサコール錠 400mg　審査報告書．平成 21 年 8 月 20 日．

＜添付せず＞

11）Ilnyckyj A, Shanahan F, Anton PA, Cheang M, Bernstein CN. Quantification of the placebo response in ulcerative colitis. Gastroenterology. 1997 Jun;112(6):1854-8.

＜資料番号 5.4.3.3.10＞

12）Miner P, Hanauer S, Robinson M, Schwartz J, Arora S. Safety and efficacy of controlled-release mesalamine for maintenance of remission in ulcerative colitis. Pentasa UC Maintenance Study Group. Dig Dis Sci. 1995 Feb;40(2):296-304.

＜資料番号 5.4.3.3.11＞

13）Ardizzone S, Petrillo M, Imbesi V, Cerutti R, Bollani S, Bianchi Porro G. Is maintenance therapy always necessary for patients with ulcerative colitis in remission? Aliment Pharmacol Ther. 1999 Mar;13(3):373-9.

＜資料番号 5.4.3.3.12＞

14）Hanauer SB, Sninsky CA, Robinson M, Powers BJ, McHattie JD, Mayle JE, et al. An oral preparation of mesalamine as long-term maintenance therapy for ulcerative colitis. A randomized, placebo-controlled trial. Ann Intern Med. 1996 Jan;124(2):204-11.

＜資料番号 5.4.3.3.13＞

15）Hawkey CJ, Dube LM, Rountree LV, Linnen PJ, Lancaster JF. A trial of zileuton versus mesalazine or placebo in the maintenance of remission of ulcerative colitis. The European Zileuton Study Group For Ulcerative Colitis. Gastroenterology. 1997 Mar;112(3):718-24.

＜資料番号 5.4.3.3.14＞

16）Apriso™ （mesalamine）extended-release capsules 米国添付文書（Salix 社, 2008 年 10 月改訂）

＜資料番号 5.4.3.3.15＞

17）潰瘍性大腸炎治療指針（2024 年 3 月改訂）．潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針 令和 5 年度改訂版．厚生労働省; 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」（久松班）．令和 5 年度分担研究報告書. 2024. p.9-19.

＜資料番号 5.4.3.3.16＞

18）Romano C, Famiani A, Comito D, Rossi P, Raffa V, Fries W. Oral beclomethasone dipropionate in pediatric active ulcerative colitis: a comparison trial with mesalazine. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010 Apr;50(4):385-9.

＜資料番号 5.4.3.3.17＞

19）Turner D, Yerushalmi B, Kori M, Broide E, Mozer-Glassberg Y, Shaoul R, et al. Once-Versus Twice-daily Mesalazine to Induce Remission in Paediatric Ulcerative Colitis: A Randomised Controlled Trial. J Crohns Colitis. 2017 May 1;11(5):527-33.

＜資料番号 5.4.3.3.18＞

20）Nuti F, Tringali G, Miele E, Martinelli M, Martelossi S, Zuin G, et al. Aminosalicylates and pediatric UC:Use and efficacy at one year from diagnosis, results from the pediatric IBD Italian Registry. Digest Liver Dis 2015;47S: e262.

＜資料番号 5.4.3.3.19＞

21）潰瘍性大腸炎・クローン病治療指針総論（2024 年 3 月作成）. 潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針 令和 5 年度改訂版. 厚生労働省; 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」（久松班）. 令和 5 年度分担研究報告書. 2024. p. 1-3.

＜資料番号 5.4.3.3.20＞

22）持田製薬株式会社. リアルダ錠 1200mg に係る医薬品リスク管理計画書.令和 6 年 1 月 19 日.

＜添付せず＞

2.7.3.7 付録

付表 2.7.3-1 背景因子（人口統計学的変数）の分布（PPS）（P21 試験）

項目	分類	全体 (20例)
性別		
例数(%)	男性	9 (45.0)
	女性	11 (55.0)
年齢(歳)		
例数		20
平均値		13.0
標準偏差		1.9
最小値		9
中央値		12.5
最大値		16
例数(%)	10歳以下	1 (5.0)
	11歳以上17歳未満	19 (95.0)
身長(cm)(開始時)		
例数		20
平均値		153.43
標準偏差		8.65
最小値		126.3
中央値		154.45
最大値		165.0
体重(kg)(開始時)		
例数		20
平均値		44.63
標準偏差		8.92
最小値		23.8
中央値		44.80
最大値		66.9
例数(%)	18 kg以上23 kg以下	0 (0.0)
	23 kg超35 kg以下	1 (5.0)
	35 kg超50 kg以下	16 (80.0)
	50 kg超90 kg以下	3 (15.0)

付表 2.7.3-1 背景因子（人口統計学的変数）の分布（PPS）（P21 試験）（続き）

項目	分類	全体 (20例)
BMI(kg/m^2)(開始時)		
例数		20
平均値		18.79
標準偏差		2.39
最小値		14.9
中央値		18.46
最大値		24.6
人種		
例数(%)	AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	0 (0.0)
	ASIAN	20 (100.0)
	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	0 (0.0)
	NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER	0 (0.0)
	WHITE	0 (0.0)
	MULTIPLE	0 (0.0)

Source：資料番号 5.3.5.2.1 14.1.2.1.3

付表 2.7.3-2 背景因子（その他の因子）の分布（PPS）（P21 試験）

項目	分類	全体 (20例)
合併症の有無		
例数(%)	なし	6 (30.0)
	あり	14 (70.0)
潰瘍性大腸炎の病歴の詳細		
病型		
例数(%)	初回発作型	11 (55.0)
	再燃寛解型	9 (45.0)
	慢性持続型	0 (0.0)
	急性劇症型	0 (0.0)
発症からの期間(年)		
例数		20
平均値		1.21
標準偏差		2.05
最小値		0.0
中央値		0.26
最大値		8.4
例数(%)	1年未満	14 (70.0)
	1年以上2年未満	3 (15.0)
	2年以上3年未満	1 (5.0)
	3年以上4年未満	0 (0.0)
	4年以上5年未満	1 (5.0)
	5年以上	1 (5.0)
	不明	0 (0.0)
病変範囲による分類		
例数(%)	直腸炎型	5 (25.0)
	左側大腸炎型	7 (35.0)
	全大腸炎型	8 (40.0)
	右側大腸炎型	0 (0.0)
	区域性大腸炎型	0 (0.0)
例数(%)	直腸炎型	5 (25.0)
	直腸炎型以外	15 (75.0)
再燃回数(回)		
例数		20
平均値		0.6
標準偏差		0.8
最小値		0
中央値		0.0
最大値		2
例数(%)	0回	11 (55.0)
	1-2回	9 (45.0)
	3回以上	0 (0.0)

付表 2.7.3-2 背景因子（その他の因子）の分布（PPS）（P21 試験）（続き）

項目	分類	全体 (20例)
現在の活動期の症状発現からの期間(月)		
例数		20
平均値		1.71
標準偏差		1.74
最小値		0.0
中央値		1.48
最大値		8.0
例数(%)	2ヶ月未満	14 (70.0)
	2ヶ月以上4ヶ月未満	5 (25.0)
	4ヶ月以上6ヶ月未満	0 (0.0)
	6ヶ月以上	1 (5.0)
正常時の排便回数(回)		
例数		20
平均値		1.4
標準偏差		0.7
最小値		1
中央値		1.0
最大値		3
潰瘍性大腸炎に対する前治療薬・療法の有無		
例数(%)	なし	6 (30.0)
	あり	14 (70.0)
潰瘍性大腸炎に対する前治療薬・療法		
例数(%)	なし	6 (30.0)
	ペンタサ錠あるいはその後発品	7 (35.0)
	アサコール錠あるいはその後発品	6 (30.0)
	サラゾピリン錠あるいはその後発品	0 (0.0)
	リアルダ錠	1 (5.0)
	その他	0 (0.0)

Source：資料番号 5.3.5.2.1 14.1.2.2.3

付表 2.7.3-3 背景因子（ベースライン）の分布（PPS）（P21 試験）

項目	分類	全体 (20例)
UC-DAIスコア(開始時)		
排便回数スコア(UC-DAI)		
例数		20
平均値		0.6
標準偏差		0.8
最小値		0
中央値		0.0
最大値		3
例数(%)	0	12 (60.0)
	1	6 (30.0)
	2	1 (5.0)
	3	1 (5.0)
血便スコア(UC-DAI)		
例数		20
平均値		1.6
標準偏差		0.6
最小値		1
中央値		2.0
最大値		3
例数(%)	0	0 (0.0)
	1	9 (45.0)
	2	10 (50.0)
	3	1 (5.0)
S状結腸内視鏡スコア		
例数		20
平均値		1.5
標準偏差		0.5
最小値		1
中央値		1.0
最大値		2
例数(%)	0	0 (0.0)
	1	11 (55.0)
	2	9 (45.0)
	3	0 (0.0)

付表 2.7.3-3 背景因子（ベースライン）の分布（PPS）（P21 試験）（続き）

項目	分類	全体 (20例)
PGAスコア		
例数		20
平均値		1.3
標準偏差		0.4
最小値		1
中央値		1.0
最大値		2
例数(%)	0	0 (0.0)
	1	15 (75.0)
	2	5 (25.0)
	3	0 (0.0)
UC-DAIスコア		
例数		20
平均値		4.9
標準偏差		1.5
最小値		3
中央値		4.5
最大値		8
例数(%)	3	3 (15.0)
	4	7 (35.0)
	5	4 (20.0)
	6	4 (20.0)
	7	0 (0.0)
	8	2 (10.0)
例数(%)	3-5	14 (70.0)
	6-8	6 (30.0)
PUCAIスコア(開始時)		
例数		20
平均値		25.63
標準偏差		12.38
最小値		0.0
中央値		25.00
最大値		50.0

Source：資料番号 5.3.5.2.1 14.1.2.3.3

付表 2.7.3-4 背景因子（人口統計学的変数）の分布（PPS）（P22 試験）

項目	分類	全体 (20例)
性別		
例数(%)	男性	7 (35.0)
	女性	13 (65.0)
年齢(歳)		
例数		20
平均値		12.9
標準偏差		3.2
最小値		7
中央値		14.0
最大値		16
例数(%)	10歳以下	5 (25.0)
	11歳以上17歳未満	15 (75.0)
身長(cm)(開始時)		
例数		20
平均値		153.39
標準偏差		16.23
最小値		123.2
中央値		159.35
最大値		176.4
体重(kg)(開始時)		
例数		20
平均値		47.01
標準偏差		13.32
最小値		23.2
中央値		51.70
最大値		67.6
例数(%)	23 kg超35 kg以下	4 (20.0)
	35 kg超50 kg以下	4 (20.0)
	50 kg超90 kg以下	12 (60.0)

付表 2.7.3-4 背景因子（人口統計学的変数）の分布（PPS）（P22 試験）（続き）

項目	分類	全体 (20例)
BMI(kg/m^2)(開始時)		
例数		20
平均値		19.48
標準偏差		2.78
最小値		14.6
中央値		19.49
最大値		24.1
人種		
例数(%)	AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	0 (0.0)
	ASIAN	18 (90.0)
	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	0 (0.0)
	NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER	0 (0.0)
	WHITE	0 (0.0)
	MULTIPLE	2 (10.0)

Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.1.2.1.3

付表 2.7.3-5 背景因子（その他の因子）の分布（PPS）（P22 試験）

項目	分類	全体 (20例)
合併症の有無		
例数(%)	なし	6 (30.0)
	あり	14 (70.0)
潰瘍性大腸炎の病歴の詳細		
病型		
例数(%)	初回発作型	13 (65.0)
	再燃寛解型	7 (35.0)
	慢性持続型	0 (0.0)
	急性劇症型	0 (0.0)
発症からの期間(年)		
例数		20
平均値		3.28
標準偏差		2.29
最小値		0.4
中央値		2.77
最大値		9.0
例数(%)	1年未満	2 (10.0)
	1年以上2年未満	4 (20.0)
	2年以上3年未満	5 (25.0)
	3年以上4年未満	4 (20.0)
	4年以上5年未満	0 (0.0)
	5年以上	5 (25.0)
	不明	0 (0.0)
直近の活動期の病変範囲による分類		
例数(%)	直腸炎型	1 (5.0)
	左側大腸炎型	5 (25.0)
	全大腸炎型	13 (65.0)
	右側大腸炎型	1 (5.0)
	区域性大腸炎型	0 (0.0)
	不明	0 (0.0)
例数(%)	直腸炎型	1 (5.0)
	直腸炎型以外	19 (95.0)
	不明	0 (0.0)
直近の活動期の重症度		
例数(%)	軽症	13 (65.0)
	中等症	6 (30.0)
	重症	1 (5.0)
	不明	0 (0.0)

付表 2.7.3-5 背景因子（その他の因子）の分布（PPS）（P22 試験）（続き）

項目	分類	全体 (20例)
再燃回数(回)		
例数		20
平均値		0.1
標準偏差		0.3
最小値		0
中央値		0.0
最大値		1
例数(%)	0回	18 (90.0)
	1-2回	2 (10.0)
	3回以上	0 (0.0)
現在の寛解期維持期間(年)		
例数		20
平均値		2.25
標準偏差		1.90
最小値		0.3
中央値		2.00
最大値		8.0
例数(%)	24ヶ月未満	9 (45.0)
	24ヶ月以上	11 (55.0)
	不明	0 (0.0)
現在の寛解導入時の治療法		
例数(%)	メサラジン製剤	20 (100.0)
	サラゾスルファピリジン	0 (0.0)
	副腎皮質ホルモン剤	7 (35.0)
	免疫調節剤：アザチオプリン	1 (5.0)
	免疫調節剤：シクロスポリン	0 (0.0)
	免疫調節剤：タクロリムス水和物	0 (0.0)
	免疫調節剤：その他	1 (5.0)
	血球成分除去療法	0 (0.0)
	抗TNF-α抗体製剤	0 (0.0)
	その他	0 (0.0)
正常時の排便回数(回)		
例数		20
平均値		1.4
標準偏差		0.6
最小値		1
中央値		1.0
最大値		3

付表 2.7.3-5 背景因子（その他の因子）の分布（PPS）（P22 試験）（続き）

項目	分類	全体 (20例)
潰瘍性大腸炎に対する前治療薬・療法の有無		
例数(%)	なし	0 (0.0)
	あり	20 (100.0)
潰瘍性大腸炎に対する前治療薬・療法		
例数(%)	なし	0 (0.0)
	ペンタサ錠あるいはその後発品	9 (45.0)
	アサコール錠あるいはその後発品	10 (50.0)
	サラゾピリン錠あるいはその後発品	0 (0.0)
	リアルダ錠	1 (5.0)
	その他	1 (5.0)

Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.1.2.2.3

付表 2.7.3-6 背景因子（ベースライン）の分布（PPS）（P22 試験）

項目	分類	全体 (20例)
UC-DAIスコア(開始時)		
UC-DAIスコア		
例数		20
平均値		1.0
標準偏差		0.9
最小値		0
中央値		1.0
最大値		2
例数(%)	0	9 (45.0)
	1	3 (15.0)
	2	8 (40.0)
PUCAIスコア(開始時)		
例数		20
平均値		0.88
標準偏差		1.68
最小値		0.0
中央値		0.00
最大値		5.0

Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.1.2.3.3

付表 2.7.3-7　背景因子（人口統計学的変数）の分布（319 試験 DBA 期）

Table 14.1.4.1.2
Demographic Characteristics by Treatment Arm
(Double-Blind Acute Phase Safety Analysis Set)

Characteristic	Low-dose MMX (N=27)	High-dose MMX (N=26)	Overall (N=53)
Age (years) [a]			
n	27	26	53
Mean (SD)	13.6 (2.17)	14.4 (2.30)	14.0 (2.25)
Median	14.0	15.0	14.0
Q1, Q3	12.0, 15.0	13.0, 16.0	13.0, 15.0
Min, Max	8, 17	7, 17	7, 17
Age Category [n (%)]			
5-10 years	2 (7.4)	2 (7.7)	4 (7.5)
11-17 years	25 (92.6)	24 (92.3)	49 (92.5)
Sex [n (%)]			
Male	16 (59.3)	18 (69.2)	34 (64.2)
Female	11 (40.7)	8 (30.8)	19 (35.8)
Missing	0	0	0
Ethnicity [n (%)]			
Hispanic or Latino	0	0	0
Not Hispanic or Latino	27 (100.0)	26 (100.0)	53 (100.0)
Missing	0	0	0

MMX = Multi Matrix System Mesalazine.
Percentages are based on the number of subjects in the Double-Blind Acute Safety Analysis Set.
[a] Age is calculated as the difference between date of birth and date of informed consent, truncated to years.

付表 2.7.3-7　背景因子（人口統計学的変数）の分布（319 試験 DBA 期）（続き）

Table 14.1.4.1.2
Demographic Characteristics by Treatment Arm
(Double-Blind Acute Phase Safety Analysis Set)

Characteristic	Low-dose MMX (N=27)	High-dose MMX (N=26)	Overall (N=53)
Race [n (%)]			
White	25 (92.6)	24 (92.3)	49 (92.5)
Black or African American	1 (3.7)	0	1 (1.9)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
Asian	1 (3.7)	2 (7.7)	3 (5.7)
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Multiple	0	0	0
Missing	0	0	0

MMX = Multi Matrix System Mesalazine.
Percentages are based on the number of subjects in the Double-Blind Acute Safety Analysis Set.
[a] Age is calculated as the difference between date of birth and date of informed consent, truncated to years.

付表 2.7.3-7 背景因子（人口統計学的変数）の分布（319 試験 DBA 期）（続き）

Table 14.1.4.2.2
Baseline Characteristics by Treatment Arm
(Double-Blind Acute Phase Safety Analysis Set)

Characteristic	Low-dose MMX (N=27)	High-dose MMX (N=26)	Overall (N=53)
Weight (kg)			
n	27	26	53
Mean (SD)	52.8 (12.92)	52.6 (13.09)	52.7 (12.88)
Median	53.1	53.4	53.1
Q1, Q3	41.0, 65.2	42.8, 63.0	42.8, 63.0
Min, Max	32, 74	29, 79	29, 79
Weight group (kg) [n (%)]			
18 - ≤23	0	0	0
>23 - ≤35	4 (14.8)	3 (11.5)	7 (13.2)
>35 - ≤50	7 (25.9)	7 (26.9)	14 (26.4)
>50 - ≤90	16 (59.3)	16 (61.5)	32 (60.4)
Height (cm)			
n	27	26	53
Mean (SD)	161.6 (12.35)	164.4 (13.73)	163.0 (13.00)
Median	165.0	164.5	165.0
Q1, Q3	155.0, 169.7	156.2, 175.4	156.2, 173.0
Min, Max	133, 182	124, 185	124, 185

BMI = Body Mass Index; MMX = Multi Matrix System Mesalazine.
Percentages are based on the number of subjects in the Double-Blind Acute Phase Safety Analysis Set.
[a] BMI is calculated as [weight (kg) / height $(m)^2$]. Weight is taken from the baseline visit (Visit 2). Height is taken from the screening visit (Visit 1).

付表 2.7.3-7　背景因子（人口統計学的変数）の分布（319 試験 DBA 期）（続き）

Table 14.1.4.2.2
Baseline Characteristics by Treatment Arm
(Double-Blind Acute Phase Safety Analysis Set)

Characteristic	Low-dose MMX (N=27)	High-dose MMX (N=26)	Overall (N=53)
BMI (kg/m^2) [a]			
n	27	26	53
Mean (SD)	19.9 (2.91)	19.2 (2.97)	19.6 (2.94)
Median	20.7	19.0	19.2
Q1, Q3	17.5, 21.9	17.1, 21.0	17.1, 21.6
Min, Max	15, 27	14, 27	14, 27

BMI = Body Mass Index; MMX = Multi Matrix System Mesalazine.
Percentages are based on the number of subjects in the Double-Blind Acute Phase Safety Analysis Set.
[a] BMI is calculated as [weight (kg) / height $(m)^2$]. Weight is taken from the baseline visit (Visit 2). Height is taken from the screening visit (Visit 1).

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 14.1.4.1.2 および Table 14.1.4.2.2 より作成

付表 2.7.3-8 背景因子（その他の因子）の分布（319 試験 DBA 期）

Table 14.1.4.2.6
Ulcerative Colitis History
(Double-Blind Acute Phase Safety Analysis Set)

Parameter	Low-dose MMX (N=27)	High-dose MMX (N=26)	Overall (N=53)
Time Since Diagnosis (months) [a]			
n	27	26	53
Mean (SD)	1.7 (4.71)	12.7 (38.34)	7.1 (27.35)
Median	0.0	0.0	0.0
Q1, Q3	0.0, 0.0	0.0, 3.0	0.0, 0.0
Min, Max	0, 19	0, 160	0, 160
Method of Diagnosis [n (%)] [b]			
Sigmoidoscopy	5 (18.5)	7 (26.9)	12 (22.6)
Colonoscopy	27 (100.0)	22 (84.6)	49 (92.5)
Compatible Histology	27 (100.0)	26 (100.0)	53 (100.0)
Missing	0	0	0
Diagnosis State [n (%)]			
Number of Subjects Newly Diagnosed	23 (85.2)	18 (69.2)	41 (77.4)
Number of Subjects Not Newly Diagnosed	4 (14.8)	8 (30.8)	12 (22.6)

GI = Gastrointestinal; MMX = Multi Matrix System Mesalazine. UC = Ulcerative Colitis; # = Only for subjects who are not newly diagnosed.
Percentages are based on the number of subjects in the Double-Blind Acute Phase Safety Analysis Set.
[a] Time since diagnosis (months) is calculated as (screening date - diagnosis date + 1)/ 30.
[b] Multiple methods may apply per subject. A minimum of two techniques must be selected and one of them must be compatible histology.
[c] Where typical duration of past acute episodes is recorded in weeks the value has been multiplied by 7.
[d] Time since current acute episode of UC is calculated as (screening date - onset date) + 1.
[e] Full extent of disease is measured from anal margin (cm) at the time of the most recent endoscopy.

付表 2.7.3-8 背景因子（その他の因子）の分布（319 試験 DBA 期）（続き）

Table 14.1.4.2.6
Ulcerative Colitis History
(Double-Blind Acute Phase Safety Analysis Set)

Parameter	Low-dose MMX (N=27)	High-dose MMX (N=26)	Overall (N=53)
Number of Acute Episodes of UC in the Last Year #			
n	4	8	12
Mean (SD)	1.8 (0.96)	1.1 (0.64)	1.3 (0.78)
Median	1.5	1.0	1.0
Q1, Q3	1.0, 2.5	1.0, 1.5	1.0, 2.0
Min, Max	1, 3	0, 2	0, 3
Number of Acute Episodes of UC Since Diagnosis #			
n	3	8	11
Mean (SD)	2.7 (2.08)	1.8 (1.04)	2.0 (1.34)
Median	2.0	1.5	2.0
Q1, Q3	1.0, 5.0	1.0, 2.0	1.0, 2.0
Min, Max	1, 5	1, 4	1, 5

GI = Gastrointestinal; MMX = Multi Matrix System Mesalazine. UC = Ulcerative Colitis; # = Only for subjects who are not newly diagnosed.
Percentages are based on the number of subjects in the Double-Blind Acute Phase Safety Analysis Set.
[a] Time since diagnosis (months) is calculated as (screening date - diagnosis date + 1)/ 30.
[b] Multiple methods may apply per subject. A minimum of two techniques must be selected and one of them must be compatible histology.
[c] Where typical duration of past acute episodes is recorded in weeks the value has been multiplied by 7.
[d] Time since current acute episode of UC is calculated as (screening date - onset date) + 1.
[e] Full extent of disease is measured from anal margin (cm) at the time of the most recent endoscopy.

付表 2.7.3-8 背景因子（その他の因子）の分布（319 試験 DBA 期））（続き）

Table 14.1.4.2.6
Ulcerative Colitis History
(Double-Blind Acute Phase Safety Analysis Set)

Parameter	Low-dose MMX (N=27)	High-dose MMX (N=26)	Overall (N=53)
Typical Duration of Past Acute Episodes (days) [c] #			
n	3	7	10
Mean (SD)	14.0 (7.00)	21.0 (8.08)	18.9 (8.12)
Median	14.0	21.0	21.0
Q1, Q3	7.0, 21.0	14.0, 28.0	14.0, 28.0
Min, Max	7, 21	7, 28	7, 28
Time Since Current Acute Episode of UC (days) [d] #			
n	2	7	9
Mean (SD)	9.0 (8.49)	9.9 (5.81)	9.7 (5.87)
Median	9.0	11.0	11.0
Q1, Q3	3.0, 15.0	4.0, 15.0	4.0, 15.0
Min, Max	3, 15	2, 16	2, 16
Full Extent of Disease (cm) [e] # [n (%)]			
≤ 15cm	2 (7.4)	1 (3.8)	3 (5.7)
> 15cm	2 (7.4)	7 (26.9)	9 (17.0)

GI = Gastrointestinal; MMX = Multi Matrix System Mesalazine. UC = Ulcerative Colitis; # = Only for subjects who are not newly diagnosed.
Percentages are based on the number of subjects in the Double-Blind Acute Phase Safety Analysis Set.
[a] Time since diagnosis (months) is calculated as (screening date - diagnosis date + 1)/ 30.
[b] Multiple methods may apply per subject. A minimum of two techniques must be selected and one of them must be compatible histology.
[c] Where typical duration of past acute episodes is recorded in weeks the value has been multiplied by 7.
[d] Time since current acute episode of UC is calculated as (screening date - onset date) + 1.
[e] Full extent of disease is measured from anal margin (cm) at the time of the most recent endoscopy.

付表 2.7.3-8 背景因子（その他の因子）の分布（319 試験 DBA 期）（続き）

Table 14.1.4.2.6
Ulcerative Colitis History
(Double-Blind Acute Phase Safety Analysis Set)

Parameter	Low-dose MMX (N=27)	High-dose MMX (N=26)	Overall (N=53)
Classification of Extent of Disease # [n (%)]			
Left Sided	3 (11.1)	3 (11.5)	6 (11.3)
Involvement of Transverse Colon	0	1 (3.8)	1 (1.9)
Pancolitis	1 (3.7)	4 (15.4)	5 (9.4)
Rectal Involvement? # [n (%)]			
Yes	3 (11.1)	5 (19.2)	8 (15.1)
No	1 (3.7)	3 (11.5)	4 (7.5)
Extra-intestinal Manifestations? # [n (%)]			
Yes	0	3 (11.5)	3 (5.7)
No	4 (14.8)	5 (19.2)	9 (17.0)
History of Significant GI Surgery? [n (%)]			
Yes	0	0	0
No	27 (100.0)	26 (100.0)	53 (100.0)

GI = Gastrointestinal; MMX = Multi Matrix System Mesalazine. UC = Ulcerative Colitis; # = Only for subjects who are not newly diagnosed.
Percentages are based on the number of subjects in the Double-Blind Acute Phase Safety Analysis Set.
[a] Time since diagnosis (months) is calculated as (screening date - diagnosis date + 1)/ 30.
[b] Multiple methods may apply per subject. A minimum of two techniques must be selected and one of them must be compatible histology.
[c] Where typical duration of past acute episodes is recorded in weeks the value has been multiplied by 7.
[d] Time since current acute episode of UC is calculated as (screening date - onset date) + 1.
[e] Full extent of disease is measured from anal margin (cm) at the time of the most recent endoscopy.

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 14.1.4.2.6

付表 2.7.3-9　背景因子（ベースライン）の分布（319 試験 DBA 期）

Table 14.2.2.2.1
UC-DAI (Partial, Full based on Central Reading, and Full based on Local Reading) by Treatment Arm and Study Visit for the Double-Blind Acute Phase
(Double-Blind Acute Phase Safety Analysis Set)

Parameter	Low-dose MMX (N=27)		High-dose MMX (N=26)	
Visit	Observed Value	Change from Baseline	Observed Value	Change from Baseline
Full UC-DAI Score based on Central Reading				
Baseline [a]				
n	25		23	
Mean (SD)	5.6 (1.68)		6.0 (1.91)	
Median	5.7		5.7	
Q1, Q3	4.7, 6.3		4.7, 7.7	
Min, Max	2, 9		2, 10	
Score [n (%)]				
0	0		0	
>0 - <1	0		0	
1 - <2	0		0	
2 - <3	2 (7.4)		2 (7.7)	
3 - <4	1 (3.7)		0	
4 - <5	4 (14.8)		4 (15.4)	
5 - <6	7 (25.9)		6 (23.1)	
6 - <7	6 (22.2)		4 (15.4)	
7 - <8	2 (7.4)		3 (11.5)	
8 - <9	2 (7.4)		2 (7.7)	

MMX = Multi Matrix System Mesalazine; PGA = Physician's Global Assessment; UC-DAI = Ulcerative Colitis Disease Activity Index.
[a] Baseline is defined as the last observation prior to first dose of investigational product in the Double-Blind Acute Phase.

付表 2.7.3-9 背景因子（ベースライン）の分布（319 試験 DBA 期）（続き）

Table 14.2.2.2.6
PUCAI by Treatment Arm and Study Visit for the Double-Blind Acute Phase
(Double-Blind Acute Phase Safety Analysis Set)

Timepoint Statistic	Low-dose MMX (N=27)	High-dose MMX (N=26)
Baseline [a]		
n	27	26
Mean (SD)	35.6 (14.16)	31.9 (14.08)
Median	35.0	35.0
Q1, Q3	25.0, 40.0	25.0, 40.0
Min, Max	10, 65	0, 60
PUCAI Score Category [n (%)]		
<10 (remission)	0	2 (7.7)
10 - 34 (mild)	10 (37.0)	10 (38.5)
35 - 64 (moderate)	15 (55.6)	14 (53.8)
>=65 (severe)	2 (7.4)	0

MMX = Multi Matrix System Mesalazine; PUCAI = Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index.
[a] Baseline is defined as the last observation prior to first dose of investigational product in the Double-Blind Acute phase.

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 14.2.2.2.1 および Table 14.2.2.2.6 より作成

付表 2.7.3-10　投与 8 週時の UC-DAI スコアに基づく臨床および内視鏡的反応率（中央判定）（319 試験 DBA 期）

Table 14.2.2.1.1
Proportion of Subjects with a Clinical and Endoscopic Response at Week 8 of Double-Blind Acute Phase by Treatment Arm - Based on Central Reading
(Double-Blind Acute Phase Safety Analysis Set)

	Low-dose MMX (N=27)	High-dose MMX (N=26)
Week 8		
Number of subjects with endoscopic data at Week 0 and Week 8 - Based on Central Reading	2	3
Number (%) of Subjects with a Clinical and Endoscopic Response - Based on Central Reading	1 (50.0)	3 (100.0)
Difference in Proportions (High - Low-dose) %		50.0
95% CI for Difference in Proportions (High - Low-dose) %		-19.3, 100.0
p-value [a]		0.400*

CI = Confidence interval; MMX = Multi Matrix System Mesalazine; PGA = Physician's Global Assessment; UC-DAI = Ulcerative Colitis Disease Activity Index.

Percentages are based on the number of subjects in the Double-Blind Acute Phase Safety Analysis Set with endoscopy data at Week 0 and Week 8 - Based on Central Reading.

Clinical and Endoscopic Response is defined as UC-DAI≤2 (Rectal Bleeding=0, Stool Frequency≤1, PGA=0, Endoscopy Score≤1, at least 1 point reduction in Endoscopy Score from baseline based on Central Reading). Subjects with missing data at Week 8 are assumed to not have had a Clinical and Endoscopic Response at Week 8. Subjects who completed week 8 but who did not have central reading endoscopies at both baseline and week 8 will be excluded.

[a] p-value ended with '*' is calculated based on Fisher's exact test, otherwise p-value is based on a continuity-corrected chi-squared test.

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 14.2.2.1.1

付表 2.7.3-11　投与 8 週時の UC-DAI スコアに基づく臨床および内視鏡的反応率（実施医療機関判定）（319 試験 DBA 期）

Table 14.2.2.1.2
Proportion of Subjects with a Clinical and Endoscopic Response at Week 8 of Double-Blind Acute Phase by Treatment Arm - Based on Local Reading
(Double-Blind Acute Phase Safety Analysis Set)

	Low-dose MMX (N=27)	High-dose MMX (N=26)
Week 8		
Number of subjects with endoscopic data at Week 0 and Week 8 - Based on Local Reading	2	4
Number (%) of Subjects with a Clinical and Endoscopic Response - Based on Local Reading	1 (50.0)	4 (100.0)
Difference in Proportions (High - Low-dose) %		50.0
95% CI for Difference in Proportions (High - Low-dose) %		-19.3, 100.0
p-value [a]		0.333*

CI = Confidence interval; MMX = Multi Matrix System Mesalazine; PGA = Physician's Global Assessment; UC-DAI = Ulcerative Colitis Disease Activity Index.

Percentages are based on the number of subjects in the Double-Blind Acute Phase Safety Analysis Set with endoscopy data at Week 0 and Week 8 - Based on Local Reading.

Clinical and Endoscopic Response is defined as UC-DAI≤2 (Rectal Bleeding=0, Stool Frequency≤1, PGA=0, Endoscopy Score≤1, at least 1 point reduction in Endoscopy Score from baseline based on Local Reading). Subjects with missing data at Week 8 are assumed to not have had a Clinical and Endoscopic Response at Week 8. Subjects who completed week 8 but who did not have local reading endoscopies at both baseline and week 8 will be excluded.

[a] p-value ended with '*' is calculated based on Fisher's exact test, otherwise p-value is based on a continuity-corrected chi-squared test.

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 14.2.2.1.2

付表 2.7.3-12　投与 8 週時の PUCAI スコアに基づく改善率（319 試験 DBA 期）

Table 14.2.2.1.4
Proportion of Subjects with an Improvement (>=20 Points) in PUCAI Score from Baseline to Week 8 of Double-Blind Acute Phase by Treatment Arm
(Double-Blind Acute Phase Safety Analysis Set)

	Low-dose MMX (N=27)	High-dose MMX (N=26)
Week 8		
Number of subjects with a baseline PUCAI	27	26
Number (%) of Subjects with Improvement (>=20 Points) in PUCAI Score from Baseline	10 (37.0)	16 (61.5)
Difference in Proportions (High - Low-dose) %		24.5
95% CI for Difference in Proportions (High - Low-dose) %		-1.6, 50.6
p-value [a]		0.131

CI = Confidence interval; MMX = Multi Matrix System Mesalazine; PUCAI = Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index.
Percentages are based on the number of subjects in the Double-Blind Acute Phase Safety Analysis Set with a baseline PUCAI.
Baseline is defined as the last observation prior to first dose of investigational product in the Double-Blind Acute Phase.
Subjects with missing data at Week 8 are assumed to not have had Improvement (>=20 Points) in PUCAI Score from Baseline at Week 8
[a] p-value is based on a continuity-corrected chi-squared test.

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 14.2.2.1.4

付表 2.7.3-13　DUCS スコア変化量（319 試験 DBA 期）

Table 14.2.2.1.3
Change in the DUCS Score from Baseline to Week 8 of Double-Blind Acute Phase by Treatment Arm – Using Analysis of Covariance
(Double-Blind Acute Phase Safety Analysis Set)

	Low-dose MMX (N=27)		High-dose MMX (N=26)	
	Observed Value	Change from Baseline	Observed Value	Change from Baseline
Baseline [a]				
n	27		26	
Mean (SEM)	32.2 (2.86)		31.6 (2.88)	
SD	14.85		14.69	
Median	36.0		31.2	
Q1, Q3	18.3, 42.8		23.3, 39.7	
Min, Max	7, 61		2, 61	
Week 2				
n	24	24	23	23
Mean (SEM)	17.6 (2.66)	-14.1 (3.80)	18.9 (2.61)	-13.2 (3.50)
SD	13.02	18.60	12.49	16.80
Median	15.1	-8.5	17.1	-11.3
Q1, Q3	5.1, 28.3	-30.3, -0.3	8.7, 27.1	-23.3, -0.4
Min, Max	1, 39	-46, 19	1, 44	-56, 13

CI = Confidence interval; DUCS = Daily Ulcerative Colitis Scale; LS = Least squares; MMX = Multi Matrix System Mesalazine; SD = Standard deviation; SEM = Standard error of the mean.

[a] Baseline is defined as the last observation prior to first dose of investigational product in the Double-Blind Acute Phase.

[b] p-value is based on an analysis of covariance (ANCOVA) including treatment arm as a factor and baseline DUCS score as a covariate.

付表 2.7.3-13 DUCS スコア変化量（319 試験 DBA 期）（続き）

Table 14.2.2.1.3
Change in the DUCS Score from Baseline to Week 8 of Double-Blind Acute Phase by Treatment Arm - Using Analysis of Covariance (Double-Blind Acute Phase Safety Analysis Set)

	Low-dose MMX (N=27)		High-dose MMX (N=26)	
	Observed Value	Change from Baseline	Observed Value	Change from Baseline
Week 4				
n	20	20	22	22
Mean (SEM)	14.6 (2.75)	-15.6 (3.96)	14.2 (2.14)	-16.7 (4.01)
SD	12.30	17.72	10.03	18.79
Median	13.0	-10.9	12.8	-18.5
Q1, Q3	3.4, 27.3	-32.7, -0.2	5.1, 25.2	-27.7, 1.9
Min, Max	0, 36	-46, 8	1, 31	-54, 13
Week 8				
n	18	18	22	22
Mean (SEM)	13.2 (3.71)	-18.2 (4.40)	7.8 (1.61)	-23.1 (3.59)
SD	15.76	18.67	7.53	16.83
Median	5.0	-14.0	5.3	-25.8
Q1, Q3	1.7, 18.3	-32.2, -5.8	1.7, 12.3	-32.3, -10.7
Min, Max	0, 58	-46, 20	0, 30	-57, 8
LS Mean (SEM)		-17.9 (2.83)		-23.3 (2.56)
Difference in LS Mean				-5.4
95% CI of Difference in LS Mean				-13.1, 2.4
p-value [b]				0.168

CI = Confidence interval; DUCS = Daily Ulcerative Colitis Scale; LS = Least squares; MMX = Multi Matrix System Mesalazine; SD = Standard deviation; SEM = Standard error of the mean.

[a] Baseline is defined as the last observation prior to first dose of investigational product in the Double-Blind Acute Phase.

[b] p-value is based on an analysis of covariance (ANCOVA) including treatment arm as a factor and baseline DUCS score as a covariate.

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 14.2.2.1.3

付表 2.7.3-14　背景因子（人口統計学的変数）の分布（319 試験 DBM 期）

Table 14.1.4.1.4
Demographic Characteristics by Treatment Arm
(Double-Blind Maintenance Phase Safety Analysis Set)

Characteristic	Low-dose MMX (N=42)	High-dose MMX (N=45)	Overall (N=87)
Age (years) [a]			
n	42	45	87
Mean (SD)	14.3 (2.17)	14.2 (2.88)	14.2 (2.55)
Median	15.0	15.0	15.0
Q1, Q3	13.0, 16.0	13.0, 16.0	13.0, 16.0
Min, Max	8, 17	5, 17	5, 17
Age Category [n (%)]			
5-10 years	3 (7.1)	5 (11.1)	8 (9.2)
11-17 years	39 (92.9)	40 (88.9)	79 (90.8)
Sex [n (%)]			
Male	19 (45.2)	20 (44.4)	39 (44.8)
Female	23 (54.8)	25 (55.6)	48 (55.2)
Missing	0	0	0
Ethnicity [n (%)]			
Hispanic or Latino	1 (2.4)	0	1 (1.1)
Not Hispanic or Latino	41 (97.6)	45 (100.0)	86 (98.9)
Missing	0	0	0

MMX = Multi Matrix System Mesalazine.
Percentages are based on the number of subjects in the Double-Blind Maintenance Phase Safety Analysis Set.
[a] Age is calculated as the difference between date of birth and date of informed consent, truncated to years.

付表 2.7.3-14 背景因子（人口統計学的変数）の分布（319 試験 DBM 期）（続き）

Table 14.1.4.1.4
Demographic Characteristics by Treatment Arm
(Double-Blind Maintenance Phase Safety Analysis Set)

Characteristic	Low-dose MMX (N=42)	High-dose MMX (N=45)	Overall (N=87)
Race [n (%)]			
White	40 (95.2)	44 (97.8)	84 (96.6)
Black or African American	1 (2.4)	0	1 (1.1)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
Asian	1 (2.4)	1 (2.2)	2 (2.3)
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Multiple	0	0	0
Missing	0	0	0

MMX = Multi Matrix System Mesalazine.
Percentages are based on the number of subjects in the Double-Blind Maintenance Phase Safety Analysis Set.
[a] Age is calculated as the difference between date of birth and date of informed consent, truncated to years.

付表 2.7.3-14 背景因子（人口統計学的変数）の分布（319 試験 DBM 期）（続き）

Table 14.1.4.2.4
Baseline Characteristics by Treatment Arm
(Double-Blind Maintenance Phase Safety Analysis Set)

Characteristic	Low-dose MMX (N=42)	High-dose MMX (N=45)	Overall (N=87)
Weight (kg)			
n	42	45	87
Mean (SD)	54.4 (11.94)	53.7 (14.82)	54.0 (13.44)
Median	54.9	53.0	54.7
Q1, Q3	45.4, 64.4	45.6, 64.2	45.4, 64.4
Min, Max	23, 73	19, 86	19, 86
Weight group (kg) [n (%)]			
18 - ≤23	1 (2.4)	2 (4.4)	3 (3.4)
>23 - ≤35	2 (4.8)	2 (4.4)	4 (4.6)
>35 - ≤50	11 (26.2)	13 (28.9)	24 (27.6)
>50 - ≤90	28 (66.7)	28 (62.2)	56 (64.4)
Height (cm)			
n	42	45	87
Mean (SD)	162.7 (11.23)	161.0 (15.82)	161.8 (13.74)
Median	163.4	164.0	164.0
Q1, Q3	156.0, 170.2	157.0, 173.0	156.0, 171.1
Min, Max	128, 183	111, 182	111, 183

BMI = Body Mass Index; MMX = Multi Matrix System Mesalazine.
Percentages are based on the number of subjects in the Double-Blind Maintenance Phase Safety Analysis Set.
[a] BMI is calculated as [weight (kg) / height $(m)^2$]. For subjects who entered the Double-blind maintenance phase directly, weight is taken from the baseline visit (Visit 2) and height is taken from the screening visit (Visit 1). For subjects who rolled over from the Acute-phase (double-blind or open-label), weight and height are taken from the Double-blind maintenance phase week 0 visit.

付表 2.7.3-14 背景因子（人口統計学的変数）の分布（319 試験 DBM 期）（続き）

Table 14.1.4.2.4
Baseline Characteristics by Treatment Arm
(Double-Blind Maintenance Phase Safety Analysis Set)

Characteristic	Low-dose MMX (N=42)	High-dose MMX (N=45)	Overall (N=87)
BMI (kg/m^2) [a]			
n	42	45	87
Mean (SD)	20.3 (2.99)	20.4 (4.24)	20.4 (3.67)
Median	20.2	20.1	20.1
Q1, Q3	18.6, 21.7	17.7, 22.2	18.0, 22.0
Min, Max	14, 29	13, 36	13, 36

BMI = Body Mass Index; MMX = Multi Matrix System Mesalazine.
Percentages are based on the number of subjects in the Double-Blind Maintenance Phase Safety Analysis Set.
[a] BMI is calculated as [weight (kg) / height $(m)^2$]. For subjects who entered the Double-blind maintenance phase directly, weight is taken from the baseline visit (Visit 2) and height is taken from the screening visit (Visit 1). For subjects who rolled over from the Acute-phase (double-blind or open-label), weight and height are taken from the Double-blind maintenance phase week 0 visit.

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 14.1.4.1.4 および Table 14.1.4.2.4 より作成

付表 2.7.3-15　背景因子（その他の因子）の分布（319 試験 DBM 期）

Table 14.1.4.2.8
Ulcerative Colitis History by Treatment Arm
(Double-Blind Maintenance Phase Safety Analysis Set)

Parameter	Low-dose MMX (N=42)	High-dose MMX (N=45)	Overall (N=87)
Time Since Diagnosis (months) [a]			
n	42	45	87
Mean (SD)	20.0 (32.31)	16.6 (32.07)	18.2 (32.04)
Median	6.5	3.0	5.0
Q1, Q3	0.0, 20.0	0.0, 22.0	0.0, 22.0
Min, Max	0, 132	0, 160	0, 160
Method of Diagnosis [n (%)] [b]			
Sigmoidoscopy	6 (14.3)	8 (17.8)	14 (16.1)
Colonoscopy	40 (95.2)	41 (91.1)	81 (93.1)
Compatible Histology	42 (100.0)	45 (100.0)	87 (100.0)
Missing	0	0	0
Diagnosis State [n (%)]			
Number of Subjects Newly Diagnosed	15 (35.7)	18 (40.0)	33 (37.9)
Number of Subjects Not Newly Diagnosed	27 (64.3)	27 (60.0)	54 (62.1)

GI = Gastrointestinal; MMX = Multi Matrix System Mesalazine. UC = Ulcerative Colitis; # = Only for subjects who are not newly diagnosed.
Percentages are based on the number of subjects in the Double-Blind Maintenance Phase Safety Analysis Set.
[a] Time since diagnosis (months) is calculated as (screening date - diagnosis date + 1)/ 30.
[b] Multiple methods may apply per subject. A minimum of two techniques must be selected and one of them must be compatible histology.
[c] Where typical duration of past acute episodes is recorded in weeks the value has been multiplied by 7.
[d] Time since current acute episode of UC is calculated as (screening date - onset date) + 1.
[e] Full extent of disease is measured from anal margin (cm) at the time of the most recent endoscopy.

付表 2.7.3-15　背景因子（その他の因子）の分布（319 試験 DBM 期）（続き）

Table 14.1.4.2.8
Ulcerative Colitis History by Treatment Arm
(Double-Blind Maintenance Phase Safety Analysis Set)

Parameter	Low-dose MMX (N=42)	High-dose MMX (N=45)	Overall (N=87)
Number of Acute Episodes of UC in the Last Year #			
n	26	27	53
Mean (SD)	1.0 (1.04)	0.9 (0.80)	0.9 (0.92)
Median	1.0	1.0	1.0
Q1, Q3	0.0, 1.0	0.0, 1.0	0.0, 1.0
Min, Max	0, 4	0, 3	0, 4
Number of Acute Episodes of UC Since Diagnosis #			
n	26	27	53
Mean (SD)	1.6 (1.27)	1.4 (1.22)	1.5 (1.23)
Median	1.0	1.0	1.0
Q1, Q3	1.0, 2.0	1.0, 2.0	1.0, 2.0
Min, Max	0, 5	0, 5	0, 5

GI = Gastrointestinal; MMX = Multi Matrix System Mesalazine. UC = Ulcerative Colitis; # = Only for subjects who are not newly diagnosed.
Percentages are based on the number of subjects in the Double-Blind Maintenance Phase Safety Analysis Set.
[a] Time since diagnosis (months) is calculated as (screening date - diagnosis date + 1)/ 30.
[b] Multiple methods may apply per subject. A minimum of two techniques must be selected and one of them must be compatible histology.
[c] Where typical duration of past acute episodes is recorded in weeks the value has been multiplied by 7.
[d] Time since current acute episode of UC is calculated as (screening date - onset date) + 1.
[e] Full extent of disease is measured from anal margin (cm) at the time of the most recent endoscopy.

付表 2.7.3-15 背景因子（その他の因子）の分布（319 試験 DBM 期）（続き）

Table 14.1.4.2.8
Ulcerative Colitis History by Treatment Arm
(Double-Blind Maintenance Phase Safety Analysis Set)

Parameter	Low-dose MMX (N=42)	High-dose MMX (N=45)	Overall (N=87)
Typical Duration of Past Acute Episodes (days) [c] #			
n	22	23	45
Mean (SD)	36.0 (37.31)	28.1 (31.65)	32.0 (34.37)
Median	24.5	21.0	21.0
Q1, Q3	7.0, 56.0	10.0, 28.0	10.0, 42.0
Min, Max	0, 140	0, 140	0, 140
Time Since Current Acute Episode of UC (days) [d] #			
n	2	5	7
Mean (SD)	9.5 (7.78)	8.0 (6.89)	8.4 (6.50)
Median	9.5	4.0	4.0
Q1, Q3	4.0, 15.0	3.0, 15.0	3.0, 15.0
Min, Max	4, 15	2, 16	2, 16
Full Extent of Disease (cm) [e] # [n (%)]			
≤ 15cm	5 (11.9)	6 (13.3)	11 (12.6)
> 15cm	21 (50.0)	21 (46.7)	42 (48.3)

GI = Gastrointestinal; MMX = Multi Matrix System Mesalazine. UC = Ulcerative Colitis; # = Only for subjects who are not newly diagnosed.
Percentages are based on the number of subjects in the Double-Blind Maintenance Phase Safety Analysis Set.
[a] Time since diagnosis (months) is calculated as (screening date - diagnosis date + 1)/ 30.
[b] Multiple methods may apply per subject. A minimum of two techniques must be selected and one of them must be compatible histology.
[c] Where typical duration of past acute episodes is recorded in weeks the value has been multiplied by 7.
[d] Time since current acute episode of UC is calculated as (screening date - onset date) + 1.
[e] Full extent of disease is measured from anal margin (cm) at the time of the most recent endoscopy.

付表 2.7.3-15　背景因子（その他の因子）の分布（319 試験 DBM 期）（続き）

Table 14.1.4.2.8
Ulcerative Colitis History by Treatment Arm
(Double-Blind Maintenance Phase Safety Analysis Set)

Parameter	Low-dose MMX (N=42)	High-dose MMX (N=45)	Overall (N=87)
Classification of Extent of Disease # [n (%)]			
Left Sided	9 (21.4)	12 (26.7)	21 (24.1)
Involvement of Transverse Colon	9 (21.4)	4 (8.9)	13 (14.9)
Pancolitis	8 (19.0)	11 (24.4)	19 (21.8)
Rectal Involvement? # [n (%)]			
Yes	22 (52.4)	19 (42.2)	41 (47.1)
No	4 (9.5)	8 (17.8)	12 (13.8)
Extra-intestinal Manifestations? # [n (%)]			
Yes	6 (14.3)	5 (11.1)	11 (12.6)
No	20 (47.6)	22 (48.9)	42 (48.3)
History of Significant GI Surgery? [n (%)]			
Yes	0	1 (2.2)	1 (1.1)
No	42 (100.0)	44 (97.8)	86 (98.9)

GI = Gastrointestinal; MMX = Multi Matrix System Mesalazine. UC = Ulcerative Colitis; # = Only for subjects who are not newly diagnosed.
Percentages are based on the number of subjects in the Double-Blind Maintenance Phase Safety Analysis Set.
[a] Time since diagnosis (months) is calculated as (screening date - diagnosis date + 1)/ 30.
[b] Multiple methods may apply per subject. A minimum of two techniques must be selected and one of them must be compatible histology.
[c] Where typical duration of past acute episodes is recorded in weeks the value has been multiplied by 7.
[d] Time since current acute episode of UC is calculated as (screening date - onset date) + 1.
[e] Full extent of disease is measured from anal margin (cm) at the time of the most recent endoscopy.

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 14.1.4.2.8

付表 2.7.3-16　背景因子（ベースライン）の分布（319 試験 DBM 期）

Table 14.2.2.2.17
UC-DAI (Partial, Full based on Central Reading, and Full based on Local Reading) by Treatment Arm and Study Visit for the Double-Blind Maintenance Phase
(Double-Blind Maintenance Phase Safety Analysis Set)

Parameter / Visit	Low-dose MMX (N=42) Observed Value	Low-dose MMX (N=42) Change from Baseline	High-dose MMX (N=45) Observed Value	High-dose MMX (N=45) Change from Baseline
Full UC-DAI Score based on Central Reading				
Baseline/Week 0 [a]				
n	26		29	
Mean (SD)	0.6 (0.65)		0.6 (0.60)	
Median	0.2		0.7	
Q1, Q3	0.0, 1.0		0.0, 1.0	
Min, Max	0, 2		0, 2	
Score [n (%)]				
0	13 (31.0)		13 (28.9)	
>0 - <1	1 (2.4)		2 (4.4)	
1 - <2	11 (26.2)		13 (28.9)	
2 - <3	1 (2.4)		1 (2.2)	
3 - <4	0		0	
4 - <5	0		0	
5 - <6	0		0	
6 - <7	0		0	
7 - <8	0		0	
8 - <9	0		0	

MMX = Multi Matrix System Mesalazine; PGA = Physician's Global Assessment; UC-DAI = Ulcerative Colitis Disease Activity Index.
[a] Baseline/Week 0 is defined as the last observation prior to first dose of investigational product in the Double-Blind Maintenance Phase.

付表 2.7.3-16 背景因子（ベースライン）の分布（319 試験 DBM 期）（続き）

Table 14.2.2.2.22
PUCAI by Treatment Arm and Study Visit for the Double-Blind Maintenance Phase
(Double-Blind Maintenance Phase Safety Analysis Set)

Timepoint Statistic	Low-dose MMX (N=42)	High-dose MMX (N=45)
Baseline/Week 0 [a]		
n	42	45
Mean (SD)	1.3 (3.32)	2.8 (4.95)
Median	0.0	0.0
Q1, Q3	0.0, 0.0	0.0, 5.0
Min, Max	0, 15	0, 20
PUCAI Score Category [n (%)]		
<10 (remission)	39 (92.9)	39 (86.7)
10 - 34 (mild)	3 (7.1)	6 (13.3)
35 - 64 (moderate)	0	0
>=65 (severe)	0	0

MMX = Multi Matrix System Mesalazine; PUCAI = Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index.
[a] Baseline/Week 0 is defined as the last observation prior to first dose of investigational product in the Double-Blind Maintenance Phase.

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 14.2.2.2.17 および Table 14.2.2.2.22 より作成

付表 2.7.3-17　投与 26 週時の UC-DAI スコアに基づく臨床および内視鏡的反応率（中央判定）（319 試験 DBM 期）

Table 14.2.2.1.5
Proportion of Subjects with a Clinical and Endoscopic Response at Week 26 of Double-Blind Maintenance Phase by Treatment Arm – Based on Central Reading
(Double-Blind Maintenance Phase Safety Analysis Set)

	Low-dose MMX (N=42)	High-dose MMX (N=45)
Week 26		
Number (%) of Subjects with a Clinical and Endoscopic Response - Based on Central Reading	13 (31.0)	11 (24.4)
Difference in Proportions (High - Low-dose) %		-6.5
95% CI for Difference in Proportions (High - Low-dose) %		-25.3, 12.3
p-value [a]		0.539

CI = Confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; MMX = Multi Matrix System Mesalazine; PGA = Physician's Global Assessment; UC- DAI = Ulcerative Colitis Disease Activity Index.
Clinical and endoscopic response is defined as UC-DAI≤2 (with rectal bleeding=0, stool frequency≤1, PGA=0, and endoscopy score ≤1, based on Central Reading) at Week 26. Subjects with missing data at Week 26 are assumed to not have had a clinical and endoscopic response based on Central Reading at Week 26.
[a] The p-value is based on a CMH test adjusted by prior response status (entered Maintenance Phase directly, responder at Week 8 of the Double-Blind Acute Phase, or responder at Week 8 of the Open-Label Acute Phase).
'Responder at Week 8 of the Double-Blind Acute Phase' and 'Responder at Week 8 of the Open-Label Acute Phase' include all subjects who entered the Double-Blind Maintenance Phase from the Double-Blind Acute phase and Open-Label Acute phase respectively.

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 14.2.2.1.5

付表 2.7.3-18　投与 26 週時の UC-DAI スコアに基づく臨床および内視鏡的反応率（実施医療機関判定）（319 試験 DBM 期）

Table 14.2.2.1.9
Proportion of Subjects with a Clinical and Endoscopic Response at Week 26 of Double-Blind Maintenance Phase by Treatment Arm - Based on Local Reading
(Double-Blind Maintenance Phase Safety Analysis Set)

	Low-dose MMX (N=42)	High-dose MMX (N=45)
Week 26		
Number (%) of Subjects with a Clinical and Endoscopic Response - Based on Local Reading	18 (42.9)	12 (26.7)
Difference in Proportions (High - Low-dose) %		-16.2
95% CI for Difference in Proportions (High - Low-dose) %		-36.0, 3.6
p-value [a]		0.129

CI = Confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; MMX = Multi Matrix System Mesalazine; PGA = Physician's Global Assessment; UC- DAI = Ulcerative Colitis Disease Activity Index.

Clinical and endoscopic response is defined as UC-DAI≤2 (with rectal bleeding=0, stool frequency≤1, PGA=0, and endoscopy score ≤1, based on Local Reading) at Week 26. Subjects with missing data at Week 26 are assumed to not have had a clinical and endoscopic response based on Local Reading at Week 26. Subjects who completed week 26 but who did not have Local reading endoscopies at both baseline and week 26 will be excluded.

[a] The p-value is based on a CMH test adjusted by prior response status (entered Maintenance Phase directly, responder at Week 8 of the Double-Blind Acute Phase, or responder at Week 8 of the Open-Label Acute Phase).

'Responder at Week 8 of the Double-Blind Acute Phase' and 'Responder at Week 8 of the Open-Label Acute Phase' include all subjects who entered the Double-Blind Maintenance Phase from the Double-Blind Acute phase and Open-Label Acute phase respectively.

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 14.2.2.1.9

付表 2.7.3-19　投与 26 週時の PUCAI スコアに基づく寛解率（319 試験 DBM 期）

Table 14.2.2.1.17
Proportion of Subjects in Remission (<10 Points) PUCAI Score from Week 0 to Week 26 of Double-Blind Maintenance Phase by Treatment Arm
(Double-Blind Maintenance Phase Safety Analysis Set)

	Low-dose MMX (N=42)	High-dose MMX (N=45)
Week 26		
Number (%) of Subjects in Remission (<10 Points) PUCAI Score from Week 0 to Week 26	29 (69.0)	27 (60.0)
Difference in Proportions (High - Low-dose) %		-9.0
95% CI for Difference in Proportions (High - Low-dose) %		-29.1, 11.0
p-value [a]		0.194

CI = Confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; MMX = Multi Matrix System Mesalazine; PUCAI = Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index.
Subjects with missing data at Week 26 are assumed to not be in remission at Week 26.
[a] The p-value is based on a CMH test adjusted by prior response status (entered Maintenance Phase directly, responder at Week 8 of the Double-Blind Acute Phase, or responder at Week 8 of the Open-Label Acute Phase).
'Responder at Week 8 of the Double-Blind Acute Phase' and 'Responder at Week 8 of the Open-Label Acute Phase' include all subjects who entered the Double-Blind Maintenance Phase from the Double-Blind Acute phase and Open-Label Acute phase respectively.

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 14.2.2.1.17

付表 2.7.3-20　DUCS スコア変化量（319 試験 DBM 期）

Table 14.2.2.1.13
Change in the DUCS Score from Week 0 to Week 26 of Double-Blind Maintenance Phase by Treatment Arm – Using Analysis of Covariance
(Double-Blind Maintenance Phase Safety Analysis Set)

	Low-dose MMX (N=42)		High-dose MMX (N=45)	
	Observed Value	Change from Baseline	Observed Value	Change from Baseline
Baseline/Week 0 [a]				
n	41		45	
Mean (SEM)	5.8 (1.37)		4.6 (0.79)	
SD	8.76		5.27	
Median	2.3		2.0	
Q1, Q3	1.0, 6.0		1.3, 5.3	
Min, Max	0, 39		0, 18	
Week 13				
n	31	30	34	34
Mean (SEM)	7.1 (1.86)	1.7 (1.61)	5.0 (0.84)	-0.1 (0.89)
SD	10.35	8.79	4.90	5.22
Median	2.4	0.3	3.1	0.0
Q1, Q3	1.3, 7.7	-0.3, 2.1	1.0, 7.2	-1.1, 2.3
Min, Max	0, 43	-16, 31	0, 18	-16, 11

CI = Confidence interval; DUCS = Daily Ulcerative Colitis Scale; LS = Least squares; MMX = Multi Matrix System Mesalazine; SD = Standard deviation; SEM = Standard error of the mean.

[a] Baseline/Week 0 is defined as the last observation prior to first dose of investigational product in the Double-Blind Maintenance Phase.

[b] p-value is based on an analysis of covariance (ANCOVA) including treatment arm and with prior response status (entered Maintenance Phase directly, responder at Week 8 of the Double-Blind Acute Phase, or responder at Week 8 of the Open-Label Acute Phase) and the baseline DUCS score as covariates in the model.

'Responder at Week 8 of the Double-Blind Acute Phase' and 'Responder at Week 8 of the Open-Label Acute Phase' include all subjects who entered the Double-Blind Maintenance Phase from the Double-Blind Acute phase and Open-Label Acute phase respectively.

付表 2.7.3-20 DUCS スコア変化量（319 試験 DBM 期）（続き）

Table 14.2.2.1.13
Change in the DUCS Score from Week 0 to Week 26 of Double-Blind Maintenance Phase by Treatment Arm – Using Analysis of Covariance (Double-Blind Maintenance Phase Safety Analysis Set)

	Low-dose MMX (N=42)		High-dose MMX (N=45)	
	Observed Value	Change from Baseline	Observed Value	Change from Baseline
Week 26				
n	26	26	32	32
Mean (SEM)	5.1 (1.34)	1.3 (1.19)	8.7 (2.37)	4.4 (1.79)
SD	6.82	6.05	13.40	10.13
Median	2.2	0.3	3.5	0.0
Q1, Q3	1.0, 6.3	-0.5, 3.1	1.0, 10.5	-0.9, 6.7
Min, Max	1, 27	-7, 23	0, 59	-5, 43
LS Mean (SEM)		1.9 (1.90)		4.8 (1.67)
Difference in LS Mean				3.0
95% CI of Difference in LS Mean				-1.4, 7.4
p-value [b]				0.182

CI = Confidence interval; DUCS = Daily Ulcerative Colitis Scale; LS = Least squares; MMX = Multi Matrix System Mesalazine; SD = Standard deviation; SEM = Standard error of the mean.

[a] Baseline/Week 0 is defined as the last observation prior to first dose of investigational product in the Double-Blind Maintenance Phase.

[b] p-value is based on an analysis of covariance (ANCOVA) including treatment arm and with prior response status (entered Maintenance Phase directly, responder at Week 8 of the Double-Blind Acute Phase, or responder at Week 8 of the Open-Label Acute Phase) and the baseline DUCS score as covariates in the model.

'Responder at Week 8 of the Double-Blind Acute Phase' and 'Responder at Week 8 of the Open-Label Acute Phase' include all subjects who entered the Double-Blind Maintenance Phase from the Double-Blind Acute phase and Open-Label Acute phase respectively.

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 14.2.2.1.13

付表 2.7.3-21 背景因子（人口統計学的変数）の分布（PPS）（成人 U33 試験）

			MD-0901 4.8g/日群 (136例)		アサコール錠 3.6g/日群 (131例)		投与群 全体 (267例)		p値
性									
	例数(%)	男性	83	(61.0)	70	(53.4)	153	(57.3)	p=0.210 1)
		女性	53	(39.0)	61	(46.6)	114	(42.7)	
年齢(歳)									
	例数		136		131		267		p=0.199 2)
	平均値		41.1		43.1		42.1		
	標準偏差		11.27		12.97		12.15		
	最大値		75		72		75		
	中央値		40.0		41.0		41.0		
	最小値		16		16		16		
	例数(%)	65歳未満	131	(96.3)	120	(91.6)	251	(94.0)	p=0.104 1)
		65歳以上	5	(3.7)	11	(8.4)	16	(6.0)	
		16歳-19歳	1	(0.7)	2	(1.5)	3	(1.1)	p=0.296 1)
		20歳-29歳	20	(14.7)	17	(13.0)	37	(13.9)	
		30歳-39歳	45	(33.1)	32	(24.4)	77	(28.8)	
		40歳-49歳	39	(28.7)	46	(35.1)	85	(31.8)	
		50歳-59歳	22	(16.2)	16	(12.2)	38	(14.2)	
		60歳-64歳	4	(2.9)	7	(5.3)	11	(4.1)	
		65歳以上	5	(3.7)	11	(8.4)	16	(6.0)	
身長(cm)									
	例数		136		131		267		p=0.231 2)
	平均値		165.71		164.36		165.05		
	標準偏差		8.902		9.421		9.168		
	最大値		187.3		188.2		188.2		
	中央値		166.00		163.70		165.00		
	最小値		143.0		146.0		143.0		
体重(kg)									
	例数		136		131		267		p=0.243 2)
	平均値		62.43		60.74		61.60		
	標準偏差		12.086		11.464		11.793		
	最大値		99.7		103.0		103.0		
	中央値		60.10		58.00		59.50		
	最小値		37.3		39.3		37.3		
	例数(%)	50kg未満	18	(13.2)	19	(14.5)	37	(13.9)	p=0.753 1)
		50kg以上60kg未満	49	(36.0)	51	(38.9)	100	(37.5)	
		60kg以上70kg未満	32	(23.5)	34	(26.0)	66	(24.7)	
		70kg以上80kg未満	25	(18.4)	20	(15.3)	45	(16.9)	
		80kg以上	12	(8.8)	7	(5.3)	19	(7.1)	

1) χ^2検定

2) t検定

Source：初回申請時の資料番号 2.7.6.18 表 2.7.6.18-4

付表 2.7.3-22 背景因子（その他の因子）の分布（PPS）（成人 U33 試験）

		MD-0901 4.8g/日群 (136例)		アサコール錠 3.6g/日群 (131例)		投与群 全体 (267例)		p値
喫煙歴								
例数(%)	なし	77	(56.6)	71	(54.2)	148	(55.4)	p=0.831 1)
	現在あり	19	(14.0)	17	(13.0)	36	(13.5)	
	過去にあり	40	(29.4)	43	(32.8)	83	(31.1)	
合併症の有無								
例数(%)	なし	28	(20.6)	30	(22.9)	58	(21.7)	p=0.647 1)
	あり	108	(79.4)	101	(77.1)	209	(78.3)	
潰瘍性大腸炎の治療歴の詳細								
病型								
例数(%)	初回発作型	26	(19.1)	23	(17.6)	49	(18.4)	p=0.742 1)
	再燃寛解型	110	(80.9)	108	(82.4)	218	(81.6)	
	慢性持続型	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
	急性劇症型	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
発症からの期間(年)								
例数		136		131		267		p=0.645 2)
平均値		6.11		6.51		6.30		
標準偏差		7.083		7.047		7.055		
最大値		34.6		34.0		34.6		
中央値		3.82		4.50		4.17		
最小値		0.0		0.0		0.0		
例数(%)	1年未満	38	(27.9)	31	(23.7)	69	(25.8)	p=0.625 1)
	1年以上2年未満	13	(9.6)	16	(12.2)	29	(10.9)	
	2年以上3年未満	13	(9.6)	7	(5.3)	20	(7.5)	
	3年以上4年未満	6	(4.4)	8	(6.1)	14	(5.2)	
	4年以上5年未満	8	(5.9)	11	(8.4)	19	(7.1)	
	5年以上	58	(42.6)	58	(44.3)	116	(43.4)	
	不明	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
病変範囲による分類								
例数(%)	直腸炎型	50	(36.8)	54	(41.2)	104	(39.0)	p=0.455 1)
	直腸炎型以外	86	(63.2)	77	(58.8)	163	(61.0)	
	直腸炎型	50	(36.8)	54	(41.2)	104	(39.0)	p=0.601 1)
	左側大腸炎型	64	(47.1)	61	(46.6)	125	(46.8)	
	全大腸炎型	21	(15.4)	14	(10.7)	35	(13.1)	
	右側大腸炎型	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
	区域性大腸炎型	1	(0.7)	2	(1.5)	3	(1.1)	

付表 2.7.3-22 背景因子（その他の因子）の分布（PPS）（成人 U33 試験）（続き）

		MD-0901 4.8g/日群 (136例)		アサコール錠 3.6g/日群 (131例)		投与群 全体 (267例)		p値
病変範囲の診断方法								
例数(%)	全大腸内視鏡検査	111	(81.6)	111	(84.7)	222	(83.1)	p=0.497 1)
	S状結腸内視鏡検査	25	(18.4)	20	(15.3)	45	(16.9)	
	直腸内視鏡検査	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
	注腸X線検査	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
重症度								
例数(%)	軽症	38	(27.9)	51	(38.9)	89	(33.3)	p=0.057 1)
	中等症	98	(72.1)	80	(61.1)	178	(66.7)	
	重症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
再燃回数(回)								
例数		136		131		267		p=0.640 2)
平均値		1.7		1.6		1.7		
標準偏差		1.52		1.23		1.38		
最大値		11		6		11		
中央値		2.0		1.0		1.0		
最小値		0		0		0		
例数(%)	0回	26	(19.1)	23	(17.6)	49	(18.4)	p=0.953 1)
	1回	41	(30.1)	44	(33.6)	85	(31.8)	
	2回	37	(27.2)	34	(26.0)	71	(26.6)	
	3回	22	(16.2)	21	(16.0)	43	(16.1)	
	4回	6	(4.4)	6	(4.6)	12	(4.5)	
	5回	1	(0.7)	2	(1.5)	3	(1.1)	
	6回	1	(0.7)	1	(0.8)	2	(0.7)	
	7回	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)	
	8回	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
	9回	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
	10回	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
	11回	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)	
例数(%)	0回	26	(19.1)	23	(17.6)	49	(18.4)	p=0.926 1)
	1-2回	78	(57.4)	78	(59.5)	156	(58.4)	
	3回以上	32	(23.5)	30	(22.9)	62	(23.2)	

付表 2.7.3-22 背景因子（その他の因子）の分布（PPS）（成人 U33 試験）（続き）

		MD-0901 4.8g/日群 (136例)		アサコール錠 3.6g/日群 (131例)		投与群 全体 (267例)		p値
現在の活動期の症状発現からの期間(月)								
例数		136		131		267		p=0.406 2)
平均値		2.19		2.53		2.36		
標準偏差		2.946		3.774		3.376		
最大値		26.9		30.5		30.5		
中央値		1.30		1.47		1.40		
最小値		0.0		0.0		0.0		
例数(%)	1ヶ月未満	55	(40.4)	46	(35.1)	101	(37.8)	p=0.315 1)
	1ヶ月以上2ヶ月未満	27	(19.9)	32	(24.4)	59	(22.1)	
	2ヶ月以上3ヶ月未満	28	(20.6)	18	(13.7)	46	(17.2)	
	3ヶ月以上4ヶ月未満	7	(5.1)	16	(12.2)	23	(8.6)	
	4ヶ月以上5ヶ月未満	6	(4.4)	5	(3.8)	11	(4.1)	
	5ヶ月以上6ヶ月未満	3	(2.2)	4	(3.1)	7	(2.6)	
	6ヶ月以上	10	(7.4)	10	(7.6)	20	(7.5)	
例数(%)	2ヶ月未満	82	(60.3)	78	(59.5)	160	(59.9)	p=0.999 1)
	2ヶ月以上4ヶ月未満	35	(25.7)	34	(26.0)	69	(25.8)	
	4ヶ月以上6ヶ月未満	9	(6.6)	9	(6.9)	18	(6.7)	
	6ヶ月以上	10	(7.4)	10	(7.6)	20	(7.5)	
正常時の排便回数(回)								
例数		136		131		267		p=0.599 2)
平均値		1.6		1.6		1.6		
標準偏差		1.03		0.81		0.93		
最大値		7		5		7		
中央値		1.0		1.0		1.0		
最小値		1		1		1		
潰瘍性大腸炎に対する前治療薬・療法の有無								
例数(%)	なし	26	(19.1)	23	(17.6)	49	(18.4)	p=0.742 1)
	あり	110	(80.9)	108	(82.4)	218	(81.6)	

付表 2.7.3-22 背景因子（その他の因子）の分布（PPS）（成人 U33 試験）（続き）

		MD-0901 4.8g/日群 (136例)		アサコール錠 3.6g/日群 (131例)		投与群 全体 (267例)		p値
潰瘍性大腸炎に対する前治療薬・療法[3)]								
例数(%)	ペンタサ錠							
	1.5g/日以下	7	(5.1)	4	(3.1)	11	(4.1)	
	1.5g/日超2.25g/日以下	7	(5.1)	14	(10.7)	21	(7.9)	
	2.25g/日超4.0g/日以下	18	(13.2)	31	(23.7)	49	(18.4)	
	アサコール錠							
	2.4g/日以下	30	(22.1)	26	(19.8)	56	(21.0)	
	2.4g/日超3.6g/日以下	37	(27.2)	27	(20.6)	64	(24.0)	
	サラゾスルファピリジン							
	3g/日以下	7	(5.1)	3	(2.3)	10	(3.7)	
	3g/日超4.5g/日以下	3	(2.2)	3	(2.3)	6	(2.2)	
	副腎皮質ホルモン剤	3	(2.2)	6	(4.6)	9	(3.4)	
	免疫調節剤	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
	血球成分除去療法	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)	
	抗TNF-α抗体製剤	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
	ペンタサ注腸剤	7	(5.1)	5	(3.8)	12	(4.5)	
	ペンタサ坐剤	10	(7.4)	9	(6.9)	19	(7.1)	
	サラゾスルファピリジン坐剤	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)	
	その他	37	(27.2)	37	(28.2)	74	(27.7)	
潰瘍性大腸炎に対する前治療薬・療法の使用期間・治療期間								
例数(%)	なし	26	(19.1)	23	(17.6)	49	(18.4)	p=0.811 [1)]
	2週間以内	7	(5.1)	9	(6.9)	16	(6.0)	
	2週間超	103	(75.7)	99	(75.6)	202	(75.7)	
前観察期の潰瘍性大腸炎に対する併用薬・療法の有無								
例数(%)	なし	28	(20.6)	23	(17.6)	51	(19.1)	p=0.529 [1)]
	あり	108	(79.4)	108	(82.4)	216	(80.9)	

付表 2.7.3-22 背景因子（その他の因子）の分布（PPS）（成人 U33 試験）（続き）

	MD-0901 4.8g/日群 (136例)		アサコール錠 3.6g/日群 (131例)		投与群 全体 (267例)		p値
前観察期の潰瘍性大腸炎に対する併用薬・療法[3]							
例数(%) ペンタサ錠							
1.5g/日以下	7	(5.1)	3	(2.3)	10	(3.7)	
1.5g/日超2.25g/日以下	6	(4.4)	13	(9.9)	19	(7.1)	
2.25g/日超4.0g/日以下	18	(13.2)	31	(23.7)	49	(18.4)	
アサコール錠							
2.4g/日以下	30	(22.1)	26	(19.8)	56	(21.0)	
2.4g/日超3.6g/日以下	37	(27.2)	27	(20.6)	64	(24.0)	
サラゾスルファピリジン							
3g/日以下	7	(5.1)	3	(2.3)	10	(3.7)	
3g/日超4.5g/日以下	3	(2.2)	3	(2.3)	6	(2.2)	
その他	36	(26.5)	34	(26.0)	70	(26.2)	

1) χ^2検定
2) t検定
3) 複数選択可

Source：初回申請時の資料番号 2.7.6.18 表 2.7.6.18-5

付表 2.7.3-23 背景因子（ベースライン）の分布（PPS）（成人 U33 試験）

		MD-0901 4.8g/日群 (136例)		アサコール錠 3.6g/日群 (131例)		投与群 全体 (267例)		p値
排便回数スコア								
例数		136		131		267		p=0.727 1)
平均値		1.2		1.2		1.2		
標準偏差		0.89		0.89		0.89		
最大値		3		3		3		
中央値		1.0		1.0		1.0		
最小値		0		0		0		
例数(%)	0	29	(21.3)	32	(24.4)	61	(22.8)	p=0.779 2)
	1	65	(47.8)	57	(43.5)	122	(45.7)	
	2	28	(20.6)	31	(23.7)	59	(22.1)	
	3	14	(10.3)	11	(8.4)	25	(9.4)	
血便スコア								
例数		136		131		267		p=0.459 1)
平均値		1.5		1.4		1.5		
標準偏差		0.56		0.56		0.56		
最大値		3		3		3		
中央値		1.0		1.0		1.0		
最小値		1		1		1		
例数(%)	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	p=0.676 2)
	1	75	(55.1)	79	(60.3)	154	(57.7)	
	2	57	(41.9)	48	(36.6)	105	(39.3)	
	3	4	(2.9)	4	(3.1)	8	(3.0)	
S状結腸内視鏡スコア								
例数		136		131		267		p=0.663 1)
平均値		1.7		1.7		1.7		
標準偏差		0.50		0.48		0.49		
最大値		3		3		3		
中央値		2.0		2.0		2.0		
最小値		1		1		1		
例数(%)	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	p=0.620 2)
	1	42	(30.9)	42	(32.1)	84	(31.5)	
	2	91	(66.9)	88	(67.2)	179	(67.0)	
	3	3	(2.2)	1	(0.8)	4	(1.5)	

付表 2.7.3-23 背景因子（ベースライン）の分布（PPS）（成人 U33 試験）（続き）

		MD-0901 4.8g/日群 (136例)		アサコール錠 3.6g/日群 (131例)		投与群 全体 (267例)		p値
PGAスコア								
例数		136		131		267		p=0.196 1)
平均値		1.5		1.6		1.5		
標準偏差		0.50		0.50		0.50		
最大値		2		2		2		
中央値		1.0		2.0		2.0		
最小値		1		1		1		
例数(%)	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	p=0.195 2)
	1	71	(52.2)	58	(44.3)	129	(48.3)	
	2	65	(47.8)	73	(55.7)	138	(51.7)	
	3	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
UC-DAIスコア								
例数		136		131		267		p=0.853 1)
平均値		5.9		5.8		5.9		
標準偏差		1.60		1.53		1.56		
最大値		8		8		8		
中央値		6.0		6.0		6.0		
最小値		3		3		3		
例数(%)	3	11	(8.1)	9	(6.9)	20	(7.5)	p=0.956 2)
	4	22	(16.2)	22	(16.8)	44	(16.5)	
	5	23	(16.9)	22	(16.8)	45	(16.9)	
	6	25	(18.4)	30	(22.9)	55	(20.6)	
	7	28	(20.6)	25	(19.1)	53	(19.9)	
	8	27	(19.9)	23	(17.6)	50	(18.7)	
	3-5	56	(41.2)	53	(40.5)	109	(40.8)	p=0.905 2)
	6-8	80	(58.8)	78	(59.5)	158	(59.2)	

1) t検定

2) χ^2検定

Source：初回申請時の資料番号 2.7.6.18 表 2.7.6.18-6

付表 2.7.3-24 背景因子（人口統計学的変数）の分布（PPS）（成人 U32 試験）

		MD-0901 2.4g/日群 (99例)		メサラジン 2.25g/日群 (100例)		投与群 全体 (199例)		p値
性								
例数(%)	男性	58	(58.6)	60	(60.0)	118	(59.3)	p=0.886 1)
	女性	41	(41.4)	40	(40.0)	81	(40.7)	
年齢(歳)								
例数		99		100		199		p=0.503 2)
平均値		43.1		44.2		43.6		
標準偏差		10.35		12.46		11.45		
最大値		70		70		70		
中央値		42.0		44.0		43.0		
最小値		25		20		20		
例数(%)	65歳未満	97	(98.0)	96	(96.0)	193	(97.0)	p=0.683 1)
	65歳以上	2	(2.0)	4	(4.0)	6	(3.0)	
	16歳-19歳	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	p=0.500 1)
	20歳-29歳	9	(9.1)	14	(14.0)	23	(11.6)	
	30歳-39歳	33	(33.3)	23	(23.0)	56	(28.1)	
	40歳-49歳	30	(30.3)	28	(28.0)	58	(29.1)	
	50歳-59歳	19	(19.2)	22	(22.0)	41	(20.6)	
	60歳-64歳	6	(6.1)	9	(9.0)	15	(7.5)	
	65歳以上	2	(2.0)	4	(4.0)	6	(3.0)	
身長(cm)								
例数		99		100		199		p=0.952 2)
平均値		164.79		164.86		164.83		
標準偏差		8.295		8.632		8.445		
最大値		180.4		187.0		187.0		
中央値		164.60		165.55		165.00		
最小値		142.5		140.1		140.1		
体重(kg)								
例数		99		100		199		p=0.781 2)
平均値		60.47		60.97		60.73		
標準偏差		11.067		14.137		12.673		
最大値		88.0		117.8		117.8		
中央値		58.80		59.75		59.50		
最小値		39.9		38.6		38.6		
例数(%)	50kg未満	17	(17.2)	24	(24.0)	41	(20.6)	p=0.511 1)
	50kg以上60kg未満	33	(33.3)	26	(26.0)	59	(29.6)	
	60kg以上70kg未満	27	(27.3)	29	(29.0)	56	(28.1)	
	70kg以上80kg未満	17	(17.2)	13	(13.0)	30	(15.1)	
	80kg以上	5	(5.1)	8	(8.0)	13	(6.5)	

1) Fisherの正確検定
2) t検定
Source：初回申請時の資料番号 2.7.6.17 表 2.7.6.17-5

付表 2.7.3-25 背景因子（その他の因子）の分布（PPS）（成人 U32 試験）

		MD-0901 2.4g/日群 (99例)		メサラジン 2.25g/日群 (100例)		投与群 全体 (199例)		p値
MD-0901活動期試験からの移行								
例数(%)	なし	94	(94.9)	94	(94.0)	188	(94.5)	p=1.000 1)
	あり	5	(5.1)	6	(6.0)	11	(5.5)	
喫煙歴								
例数(%)	なし	60	(60.6)	55	(55.0)	115	(57.8)	p=0.700 1)
	あり	11	(11.1)	11	(11.0)	22	(11.1)	
	過去にあり	28	(28.3)	34	(34.0)	62	(31.2)	
合併症の有無								
例数(%)	なし	13	(13.1)	12	(12.0)	25	(12.6)	p=0.834 1)
	あり	86	(86.9)	88	(88.0)	174	(87.4)	
潰瘍性大腸炎の治療歴の詳細								
病型								
例数(%)	初回発作型	18	(18.2)	15	(15.0)	33	(16.6)	p=0.269 1)
	再燃寛解型	81	(81.8)	82	(82.0)	163	(81.9)	
	慢性持続型	0	(0.0)	3	(3.0)	3	(1.5)	
	急性劇症型	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
発症からの期間(年)								
例数		99		100		199		p=0.892 2)
平均値		7.75		7.63		7.69		
標準偏差		6.275		7.137		6.705		
最大値		26.1		34.7		34.7		
中央値		5.90		5.38		5.79		
最小値		0.0		0.2		0.0		
例数(%)	1年未満	13	(13.1)	8	(8.0)	21	(10.6)	p=0.336 1)
	1年以上2年未満	5	(5.1)	13	(13.0)	18	(9.0)	
	2年以上3年未満	8	(8.1)	10	(10.0)	18	(9.0)	
	3年以上4年未満	8	(8.1)	5	(5.0)	13	(6.5)	
	4年以上5年未満	9	(9.1)	10	(10.0)	19	(9.5)	
	5年以上	56	(56.6)	54	(54.0)	110	(55.3)	
	不明	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
直近の活動期の病変範囲による分類								
例数(%)	直腸炎型	40	(40.4)	43	(43.0)	83	(41.7)	p=0.466 1)
	直腸炎型以外	52	(52.5)	54	(54.0)	106	(53.3)	
	不明	7	(7.1)	3	(3.0)	10	(5.0)	
	直腸炎型	40	(40.4)	43	(43.0)	83	(41.7)	p=0.554 1)
	左側大腸炎型	32	(32.3)	26	(26.0)	58	(29.1)	
	全大腸炎型	16	(16.2)	21	(21.0)	37	(18.6)	
	右側大腸炎型	1	(1.0)	3	(3.0)	4	(2.0)	
	区域性大腸炎型	3	(3.0)	4	(4.0)	7	(3.5)	
	不明	7	(7.1)	3	(3.0)	10	(5.0)	

付表 2.7.3-25 背景因子（その他の因子）の分布（PPS）（成人 U32 試験）（続き）

		MD-0901 2.4g/日群 (99例)		メサラジン 2.25g/日群 (100例)		投与群 全体 (199例)		p値
直近の活動期の病変範囲の診断方法								
例数(%)	全大腸内視鏡検査	73	(73.7)	82	(82.0)	155	(77.9)	p=0.281 1)
	S状結腸内視鏡検査	16	(16.2)	14	(14.0)	30	(15.1)	
	直腸内視鏡検査	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
	注腸X線検査	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	
	不明	9	(9.1)	4	(4.0)	13	(6.5)	
直近の活動期の重症度								
例数(%)	軽症	67	(67.7)	62	(62.0)	129	(64.8)	p=0.674 1)
	中等症	27	(27.3)	32	(32.0)	59	(29.6)	
	重症	3	(3.0)	5	(5.0)	8	(4.0)	
	不明	2	(2.0)	1	(1.0)	3	(1.5)	
再燃回数(回)								
例数		99		100		199		p=0.924 2)
平均値		0.8		0.9		0.8		
標準偏差		0.85		0.87		0.86		
最大値		4		5		5		
中央値		1.0		1.0		1.0		
最小値		0		0		0		
例数(%)	0回	39	(39.4)	38	(38.0)	77	(38.7)	p=0.985 1)
	1回	42	(42.4)	44	(44.0)	86	(43.2)	
	2回	14	(14.1)	15	(15.0)	29	(14.6)	
	3回	3	(3.0)	2	(2.0)	5	(2.5)	
	4回	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	
	5回	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)	
例数(%)	0回	39	(39.4)	38	(38.0)	77	(38.7)	p=0.982 1)
	1回	42	(42.4)	44	(44.0)	86	(43.2)	
	2回以上	18	(18.2)	18	(18.0)	36	(18.1)	
現在の寛解維持期間(年)								
例数		98		100		198		p=0.822 2)
平均値		1.68		1.75		1.72		
標準偏差		1.825		2.194		2.015		
最大値		9.1		16.0		16.0		
中央値		0.92		1.17		1.08		
最小値		0.0		0.0		0.0		

付表 2.7.3-25 背景因子（その他の因子）の分布（PPS）（成人 U32 試験）（続き）

		MD-0901 2.4g/日群 (99例)		メサラジン 2.25g/日群 (100例)		投与群 全体 (199例)		p値
現在の寛解維持期間(年)								
例数(%)	24ヶ月未満	70	(70.7)	72	(72.0)	142	(71.4)	p=0.937 1)
	24ヶ月以上	28	(28.3)	28	(28.0)	56	(28.1)	
	不明	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	
	3ヶ月未満	13	(13.1)	15	(15.0)	28	(14.1)	p=0.552 1)
	3ヶ月以上6ヶ月未満	9	(9.1)	12	(12.0)	21	(10.6)	
	6ヶ月以上12ヶ月未満	28	(28.3)	19	(19.0)	47	(23.6)	
	12ヶ月以上24ヶ月未満	20	(20.2)	26	(26.0)	46	(23.1)	
	24ヶ月以上	28	(28.3)	28	(28.0)	56	(28.1)	
	不明	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	
現在の寛解導入時の治療法3)								
例数(%)	メサラジン製剤	80	(80.8)	85	(85.0)	165	(82.9)	
	サラゾスルファピリジン	22	(22.2)	18	(18.0)	40	(20.1)	
	副腎皮質ホルモン剤	24	(24.2)	22	(22.0)	46	(23.1)	
	免疫調節剤	3	(3.0)	2	(2.0)	5	(2.5)	
	血球成分除去療法	7	(7.1)	8	(8.0)	15	(7.5)	
	抗TNF-α抗体製剤	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)	
	その他	33	(33.3)	31	(31.0)	64	(32.2)	
正常時の排便回数(回)								
例数		99		100		199		p=0.368 2)
平均値		1.7		1.8		1.8		
標準偏差		0.91		0.86		0.88		
最大値		4		5		5		
中央値		1.0		2.0		2.0		
最小値		1		1		1		
潰瘍性大腸炎に対する前治療薬・療法の有無								
例数(%)	なし	2	(2.0)	0	(0.0)	2	(1.0)	p=0.246 1)
	あり	97	(98.0)	100	(100.0)	197	(99.0)	

付表 2.7.3-25 背景因子（その他の因子）の分布（PPS）（成人 U32 試験）（続き）

		MD-0901 2.4g/日群 (99例)		メサラジン 2.25g/日群 (100例)		投与群 全体 (199例)		p値
潰瘍性大腸炎に対する前治療薬・療法[3]								
例数(%)	ペンタサ錠							
	1.5g/日以下	26	(26.3)	37	(37.0)	63	(31.7)	
	1.5g/日超2.25g/日以下	31	(31.3)	29	(29.0)	60	(30.2)	
	2.25g/日超4.0g/日以下	3	(3.0)	2	(2.0)	5	(2.5)	
	アサコール錠							
	2.4g/日以下	18	(18.2)	18	(18.0)	36	(18.1)	
	2.4g/日超3.6g/日以下	1	(1.0)	3	(3.0)	4	(2.0)	
	サラゾスルファピリジン							
	3g/日以下	12	(12.1)	5	(5.0)	17	(8.5)	
	3g/日超4.5g/日以下	1	(1.0)	2	(2.0)	3	(1.5)	
	副腎皮質ホルモン剤	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
	免疫調節剤	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
	血球成分除去療法	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
	抗TNF-α抗体製剤	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
	ペンタサ注腸剤	0	(0.0)	2	(2.0)	2	(1.0)	
	サラゾスルファピリジン坐剤	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)	
	その他	23	(23.2)	26	(26.0)	49	(24.6)	
前観察期の潰瘍性大腸炎に対する併用薬・療法の有無								
例数(%)	なし	2	(2.0)	1	(1.0)	3	(1.5)	p=0.621 [1]
	あり	97	(98.0)	99	(99.0)	196	(98.5)	
前観察期の潰瘍性大腸炎に対する併用薬・療法[3]								
例数(%)	ペンタサ錠							
	1.5g/日以下	25	(25.3)	37	(37.0)	62	(31.2)	
	1.5g/日超2.25g/日以下	37	(37.4)	32	(32.0)	69	(34.7)	
	アサコール錠							
	2.4g/日以下	22	(22.2)	22	(22.0)	44	(22.1)	
	サラゾスルファピリジン							
	3g/日以下	12	(12.1)	5	(5.0)	17	(8.5)	
	3g/日超4g/日以下	1	(1.0)	2	(2.0)	3	(1.5)	
	その他	21	(21.2)	25	(25.0)	46	(23.1)	

1) Fisherの正確検定
2) t検定
3) 複数選択可
Source：初回申請時の資料番号 2.7.6.17 表 2.7.6.17-6

付表 2.7.3-26　背景因子（ベースライン）の分布（PPS）（成人 U32 試験）

		MD-0901 2.4g/日群 (99例)		メサラジン 2.25g/日群 (100例)		投与群 全体 (199例)		p値
UC-DAIスコア								
例数		99		100		199		p=0.513 1)
平均値		0.9		0.8		0.8		
標準偏差		0.87		0.82		0.85		
最大値		2		2		2		
中央値		1.0		1.0		1.0		
最小値		0		0		0		
例数(%)	0	45	(45.5)	47	(47.0)	92	(46.2)	p=0.564 2)
	1	23	(23.2)	28	(28.0)	51	(25.6)	
	2	31	(31.3)	25	(25.0)	56	(28.1)	

1) t検定

2) Fisherの正確検定

Source：初回申請時の資料番号 2.7.6.17 表 2.7.6.17-7

付表 2.7.3-27　合併症の有無が「あり」の部分集団における合併症および合併症に対する併用薬/併用療法（FAS）（P21 試験）

被験者番号	合併症（医師記載名）	合併症に対する併用薬/併用療法（医師記載名）[a]	投与期終了時のUC-DAIスコアに基づく臨床的寛解[b]
[redacted]	アレルギー性鼻炎	ザイザル錠 5mg、オノンカプセル 112.5mg、セレスタミン配合錠	○
[redacted]	クロストリジウム・ディフィシル腸炎 過敏性腸症候群	－ －	○
[redacted]	アレルギー性鼻炎 気管支喘息 過敏性腸症候群 耳管開放症	アラミスト、フェキソフェナジン塩酸塩錠 アドエア、レルベア － －	○
[redacted]	機能性ディスペプシア 過敏性腸症候群 起立性調節障害 不眠症 頭痛 花粉症 貧血	－ － － マイスリー － － －	○
[redacted]	アレルギー性鼻炎 アレルギー性結膜炎	オロパタジン塩酸塩、プランルカスト水和物 パタノール点眼液	○
[redacted]	注意欠陥多動性障害 右小指基節骨骨折 鉄欠乏性貧血	アトモキセチン錠 10mg － フェロ・グラデュメット	○
[redacted]	花粉症	－	○
[redacted]	鉄欠乏性貧血 アトピー性皮膚炎 アレルギー性鼻炎 高リパーゼ血症	クエン酸第一鉄 Na 錠 50mg「サワイ」 プロペト、アレロック OD 錠 5、シナール配合　顆粒 ムコソルバン錠 15mg －	×
[redacted]	逆流性食道炎	ブロスターM 錠	×

付表 2.7.3-27　合併症の有無が「あり」の部分集団における合併症および合併症に対する併用薬/併用療法（FAS）（P21 試験）（続き）

被験者番号	合併症（医師記載名）	合併症に対する併用薬/併用療法（医師記載名）[a]	投与期終了時のUC-DAIスコアに基づく臨床的寛解[b]
[redacted]	アレルギー性鼻炎 喘息 アトピー性皮膚炎 寒冷じんましん	オロパタジン塩酸塩錠 5mg「JG」、アラミスト点鼻液 27.5ug56 噴霧用、アレギサール点眼液 0.1% フルタイド 100 ディスカス ロコイド軟膏 0.1%、プロペト －	×
[redacted]	通年性アレルギー性鼻炎 メニエール病 起立性調節障害 難聴	アラミスト点鼻液、ルパフィン錠 10mg、モンテルカスト OD 錠 10mg アデホスコーワ顆粒、カルナクリン錠 25、メリスロン錠 6mg － －	×
[redacted]	気管支喘息 猫アレルギー 鼻炎	－ － オロパタジン塩酸塩 OD 錠、カルボシステイン錠、フルチカゾン点鼻	×
[redacted]	注意欠陥多動性障害	コンサータ	×
[redacted]	花粉症 鉄欠乏性貧血	フェキソフェナジン クエン酸第一鉄 Na	×
[redacted]	鉄欠乏性貧血 皮脂欠乏性湿疹	クエン酸第一鉄ナトリウム アルクロメタゾンプロピオン酸エステル、ヘパリン類似物質	×
[redacted]	アレルギー性鼻炎 皮脂欠乏症 湿疹	－ ヘパリン類似物質外用スプレー0.3% マイザー軟膏、プラスチベース	×
[redacted]	アトピー性皮膚炎	プロトピック軟膏 0.03%小児用	×
[redacted]	鉄欠乏性貧血	インクレミンシロップ 5%10ml	×
[redacted]	貧血	クエン酸第一鉄 Na	×

a：合併症に対する併用薬/併用療法なしを－
b：血便スコア(UC-DAI)が 0、かつ排便回数スコア(UC-DAI)が 0。達成を○、非達成を×
Source：資料番号 5.3.7.1.2 16.2.4.1(3)、16.2.7.2、16.2.7.3 および 16.2.8.1 より作成

付表 2.7.3-28　投与 8 週時の部分 UC-DAI スコアに基づく臨床反応率（319 試験 DBA 期）（体重区分別）

	Low-dose MMX Mesalazine N=27 n/N (%)	High-dose MMX Mesalazine N=26 n/N (%)
Number (%) of subjects with clinical response at Week 8		
Weight Group (kg)		
>23 - ≤35	1/4 (25.0)	2/3 (66.7)
>35 - ≤50	1/7 (14.3)	6/7 (85.7)
>50 - ≤90	8/16 (50.0)	9/16 (56.3)

MMX=Multi-Matrix System; PGA=Physician's Global Assessment; N=number of subjects by treatment arm within the weight group category; n=number of responders by treatment arm within the weight group category; UC-DAI=Ulcerative Colitis Disease Activity Index
Clinical response was defined as partial UC-DAI ≤1 (rectal bleeding=0, stool frequency≤1, and PGA=0) at Week 8. Subjects with missing data at Week 8 were assumed to not have had a clinical response at Week 8.

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 19

付表 2.7.3-29　投与 26 週時の部分 UC-DAI スコアに基づく臨床反応率（319 試験 DBM 期）（体重区分別）

	Low-dose MMX Mesalazine N=42 n/N (%)	High-dose MMX Mesalazine N=45 n/N (%)
Number (%) of subjects with clinical response at Week 26		
Weight Group (kg)		
18 - ≤23	1/1 (100.0)	2/2 (100.0)
>23 - ≤35	1/2 (50.0)	2/2 (100.0)
>35 - ≤50	7/11 (63.6)	6/13 (46.2)
>50 - ≤90	14/28 (50.0)	14/28 (50.0)

MMX=Multi-Matrix System; PGA=Physician's Global Assessment; N=number of subjects by treatment arm within the weight group category; n=number of responders by treatment arm within the weight group category; UC-DAI=Ulcerative Colitis Disease Activity Index
Clinical response was defined as partial UC-DAI ≤1 (rectal bleeding=0, stool frequency≤1, and PGA=0) at Week 26. Subjects with missing data at Week 26 were assumed to not have had a clinical response at Week 26.

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 23