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

2.7.4 臨床的安全性

持田製薬株式会社

目次

略号一覧.....7
2.7.4 臨床的安全性.....8
2.7.4.1 医薬品への曝露.....8
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画および安全性試験の記述.....8
2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験.....8
2.7.4.1.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験のデザイン.....11
2.7.4.1.1.1.1.1 P21 試験（評価資料）.....11
2.7.4.1.1.1.1.2 P22 試験（評価資料）.....11
2.7.4.1.1.1.1.3 319 試験（参考資料）.....12
2.7.4.1.1.1.1.4 成人切替試験（評価資料）.....13
2.7.4.1.1.2 小児 UC 患者を対象とした臨床試験の安全性評価方法.....14
2.7.4.1.1.2.1 有害事象の評価.....14
2.7.4.1.1.2.2 有害事象以外の評価.....15
2.7.4.1.1.2.3 安全性解析対象集団.....17
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況.....17
2.7.4.1.2.1 P21 試験（評価資料）.....17
2.7.4.1.2.2 P22 試験（評価資料）.....19
2.7.4.1.2.3 319 試験（参考資料）.....21
2.7.4.1.2.3.1 DBA 期.....21
2.7.4.1.2.3.2 DBM 期.....23
2.7.4.1.2.3.3 OLA 期.....25
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性.....27
2.7.4.2 有害事象.....27
2.7.4.2.1 有害事象の解析.....27
2.7.4.2.1.1 有害事象の簡潔な要約.....27
2.7.4.2.1.1.1 P21 試験（評価資料）.....27
2.7.4.2.1.1.2 P22 試験（評価資料）.....28
2.7.4.2.1.1.3 319 試験（参考資料）.....28
2.7.4.2.1.1.3.1 DBA 期.....28
2.7.4.2.1.1.3.2 DBM 期.....29
2.7.4.2.1.1.3.3 OLA 期.....30
2.7.4.2.1.1.4 成人切替試験（評価資料）.....31
2.7.4.2.1.2 比較的よく見られる有害事象.....32
2.7.4.2.1.2.1 P21 試験（評価資料）.....32
2.7.4.2.1.2.2 P22 試験（評価資料）.....33
2.7.4.2.1.2.3 319 試験（参考資料）.....35

2.7.4.2.1.2.3.1 DBA 期 35
2.7.4.2.1.2.3.2 DBM 期....36
2.7.4.2.1.2.3.3 OLA 期 37
2.7.4.2.1.3 死亡....38
2.7.4.2.1.4 重篤な有害事象....38
2.7.4.2.1.4.1 P21 試験（評価資料）....38
2.7.4.2.1.4.2 P22 試験（評価資料）....39
2.7.4.2.1.4.3 319 試験（参考資料）....40
2.7.4.2.1.4.3.1 DBA 期 40
2.7.4.2.1.4.3.2 DBM 期....41
2.7.4.2.1.4.3.3 OLA 期 42
2.7.4.2.1.5 重要な有害事象....43
2.7.4.2.1.5.1 治験薬の投与中止に至った有害事象....43
2.7.4.2.1.5.1.1 P21 試験（評価資料）....43
2.7.4.2.1.5.1.2 P22 試験（評価資料）....44
2.7.4.2.1.5.1.3 319 試験（参考資料）....45
2.7.4.2.1.5.1.3.1 DBA 期 45
2.7.4.2.1.5.1.3.2 DBM 期....46
2.7.4.2.1.5.1.3.3 OLA 期....48
2.7.4.2.1.5.2 重度の有害事象....48
2.7.4.2.1.5.2.1 P21 試験（評価資料）....48
2.7.4.2.1.5.2.2 P22 試験（評価資料）....49
2.7.4.2.1.5.2.3 319 試験（参考資料）....49
2.7.4.2.1.5.2.3.1 DBA 期 49
2.7.4.2.1.5.2.3.2 DBM 期....50
2.7.4.2.1.5.2.3.3 OLA 期....51
2.7.4.2.1.6 器官別または症候群別有害事象の解析....51
2.7.4.2.1.6.1 P21 試験（評価資料）....51
2.7.4.2.1.6.2 P22 試験（評価資料）....52
2.7.4.2.1.6.3 319 試験（参考資料）....53
2.7.4.2.1.6.3.1 DBA 期 53
2.7.4.2.1.6.3.2 DBM 期....54
2.7.4.2.1.6.3.3 OLA 期 55
2.7.4.2.1.7 注目すべき有害事象....56
2.7.4.2.1.7.1 過敏症状....59
2.7.4.2.1.7.1.1 P21 試験（評価資料）....59
2.7.4.2.1.7.1.2 P22 試験（評価資料）....62

2.7.4.2.1.7.1.3 319 試験（参考資料）.....65
2.7.4.2.1.7.1.3.1 DBA 期.....65
2.7.4.2.1.7.1.3.2 DBM 期.....66
2.7.4.2.1.7.1.3.3 OLA 期.....68
2.7.4.2.1.7.2 腎および尿路障害.....68
2.7.4.2.1.7.2.1 P21 試験（評価資料）.....68
2.7.4.2.1.7.2.2 P22 試験（評価資料）.....69
2.7.4.2.1.7.2.3 319 試験（参考資料）.....69
2.7.4.2.1.7.2.3.1 DBA 期.....69
2.7.4.2.1.7.2.3.2 DBM 期.....70
2.7.4.2.1.7.2.3.3 OLA 期.....70
2.7.4.2.1.7.3 肝胆道系障害.....71
2.7.4.2.1.7.3.1 P21 試験（評価資料）.....71
2.7.4.2.1.7.3.2 P22 試験（評価資料）.....71
2.7.4.2.1.7.3.3 319 試験（参考資料）.....71
2.7.4.2.1.7.3.3.1 DBA 期.....71
2.7.4.2.1.7.3.3.2 DBM 期.....72
2.7.4.2.1.7.3.3.3 OLA 期.....73
2.7.4.2.1.7.4 血球減少.....73
2.7.4.2.1.7.4.1 P21 試験（評価資料）.....73
2.7.4.2.1.7.4.2 P22 試験（評価資料）.....75
2.7.4.2.1.7.4.3 319 試験（参考資料）.....75
2.7.4.2.1.7.4.3.1 DBA 期.....75
2.7.4.2.1.7.4.3.2 DBM 期.....75
2.7.4.2.1.7.4.3.3 OLA 期.....76
2.7.4.2.1.7.5 心膜炎、心筋炎、胸膜炎.....77
2.7.4.2.1.7.5.1 P21 試験（評価資料）.....77
2.7.4.2.1.7.5.2 P22 試験（評価資料）.....78
2.7.4.2.1.7.5.3 319 試験（参考資料）.....78
2.7.4.2.1.8 小児を対象とした国内外臨床試験成績の比較.....78
2.7.4.2.1.8.1 活動期.....78
2.7.4.2.1.8.2 寛解期.....80
2.7.4.2.1.9 成人を対象とした臨床試験成績との比較.....81
2.7.4.2.1.9.1 比較的よく見られる有害事象.....81
2.7.4.2.1.9.1.1 活動期.....81
2.7.4.2.1.9.1.2 寛解期.....82
2.7.4.2.1.9.2 重篤な有害事象.....84

2.7.4.2.1.9.2.1 活動期.....84
2.7.4.2.1.9.2.2 寛解期.....84
2.7.4.2.1.9.3 治験薬の投与中止に至った有害事象.....85
2.7.4.2.1.9.3.1 活動期.....85
2.7.4.2.1.9.3.2 寛解期.....85
2.7.4.2.1.9.4 注目すべき有害事象.....86
2.7.4.2.1.9.5 まとめ.....95
2.7.4.2.2 個別有害事象の文書による説明.....95
2.7.4.3 臨床検査値の評価.....95
2.7.4.3.1 P21 試験（評価資料）.....96
2.7.4.3.1.1 要約統計量（血液学的検査、血液生化学的検査および尿検査）.....96
2.7.4.3.1.2 臨床検査値に関連する有害事象.....96
2.7.4.3.2 P22 試験（評価資料）.....97
2.7.4.3.2.1 要約統計量（血液学的検査、血液生化学的検査および尿検査）.....97
2.7.4.3.2.2 臨床検査値に関連する有害事象.....97
2.7.4.3.3 319 試験（参考資料）.....98
2.7.4.3.3.1 DBA 期.....98
2.7.4.3.3.1.1 要約統計量（血液学的検査、血液生化学的検査および尿検査）.....98
2.7.4.3.3.1.2 臨床検査値に関連する有害事象.....98
2.7.4.3.3.2 DBM 期.....99
2.7.4.3.3.2.1 要約統計量（血液学的検査、血液生化学的検査および尿検査）.....99
2.7.4.3.3.2.2 臨床検査値に関連する有害事象.....100
2.7.4.3.3.3 OLA 期.....102
2.7.4.3.3.3.1 要約統計量（血液学的検査、血液生化学的検査および尿検査）.....102
2.7.4.3.3.3.2 臨床検査値に関連する有害事象.....102
2.7.4.4 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.....102
2.7.4.4.1 バイタルサイン.....103
2.7.4.4.1.1 P21 試験（評価資料）.....103
2.7.4.4.1.2 P22 試験（評価資料）.....103
2.7.4.4.1.3 319 試験（参考資料）.....103
2.7.4.4.1.3.1 DBA 期.....103
2.7.4.4.1.3.2 DBM 期.....104
2.7.4.4.1.3.3 OLA 期.....104
2.7.4.4.2 身長および体重.....104
2.7.4.4.2.1 P21 試験（評価資料）.....105
2.7.4.4.2.2 P22 試験（評価資料）.....105
2.7.4.4.2.3 319 試験（参考資料）.....105

2.7.4.4.2.3.1 DBA 期 105
2.7.4.4.2.3.2 DBM 期 105
2.7.4.4.2.3.3 OLA 期 106
2.7.4.5 特別な患者集団および状況下における安全性 106
2.7.4.5.1 内因性要因 106
2.7.4.5.1.1 P21 試験（評価資料） 106
2.7.4.5.1.2 P22 試験（評価資料） 108
2.7.4.5.2 外因性要因 109
2.7.4.5.2.1 P21 試験（評価資料） 109
2.7.4.5.2.2 P22 試験（評価資料） 110
2.7.4.5.3 薬物相互作用 110
2.7.4.5.4 妊娠および授乳時の使用 111
2.7.4.5.5 過量投与 111
2.7.4.5.6 薬物乱用 113
2.7.4.5.7 離脱症状および反跳現象 114
2.7.4.5.8 自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害 114
2.7.4.6 市販後データ 114
2.7.4.6.1 国内における市販後データ 114
2.7.4.6.1.1 特定使用成績調査 114
2.7.4.6.1.2 副作用の発現状況 115
2.7.4.6.2 海外における市販後データ 115
2.7.4.7 参考文献 116
2.7.4.8 付録 119

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
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT（GPT）	Alanine aminotransferase (Glutamic-pyruvic transaminase)	アラニンアミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸-ピルビン酸トランスアミナーゼ）
AST（GOT）	Aspartate aminotransferase (Glutamic-oxaloacetic transaminase)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸-オキサロ酢酸トランスアミナーゼ）
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
DBA	Double-blind acute	二重盲検活動期
DBM	Double-blind maintenance	二重盲検寛解期
DLST	Drug-induced lymphocyte stimulation test	薬剤誘発性リンパ球刺激試験
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
γ-GTP	γ-Glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH（医薬品規制調和国際会議）国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities/Japanese version	ICH（医薬品規制調和国際会議）国際医薬用語集 日本語版
MMX	Multi-matrix system	マルチマトリックスシステム
NAG	N-Acetyl-β-D-glucosaminidase	N-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ
OLA	Open-label acute	非盲検活動期
PT	Preferred term	MedDRA（ICH 国際医薬用語集）の 5 階層構造の一つである基本語
SMQ	Standardised MedDRA(Medical dictionary for regulatory activities) queries	MedDRA（ICH 国際医薬用語集）標準検索式
SOC	System organ class	MedDRA（ICH 国際医薬用語集）の 5 階層構造の一つである器官別大分類
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

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画および安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験

安全性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.4-1 および表 2.7.4-2 に示した。

MD-0901 の小児の潰瘍性大腸炎（以下、UC）に対する安全性は、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。

小児と成人の安全性の比較については、P21 試験および P22 試験の成績を、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）の成績とそれぞれ比較した。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 錠の安全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 2.7.4 項では、2.7.4.1.1.2 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、小児と成人の安全性の比較は 2.7.4.2.1.9 項に示した。成人切替試験の結果は 2.7.4.2.1.1.4 項に集約し、詳細は 2.7.6.6 項参照とした。

表 2.7.4-1　安全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>安全性解析対象例数</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</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</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
【評価期 2】23 例</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 2.7.4-2 安全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>安全性解析対象例数</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。

2.7.4.1.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験のデザイン

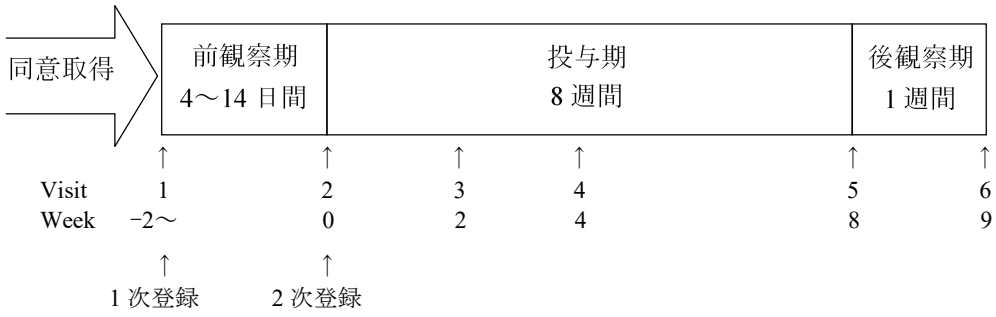
2.7.4.1.1.1.1.1 P21 試験（評価資料）

P21 試験の治験デザインの概略を図 2.7.4-1 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 2.7.4-1 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 2.7.4-1 治験デザインの概略（P21 試験）



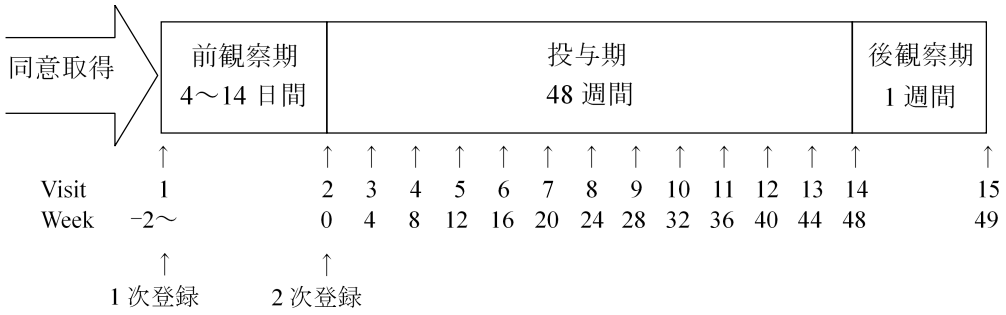
2.7.4.1.1.1.1.2 P22 試験（評価資料）

P22 試験の治験デザインの概略を図 2.7.4-2 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 2.7.4-1 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 2.7.4-2 治験デザインの概略（P22 試験）



2.7.4.1.1.1.1.3 319 試験（参考資料）

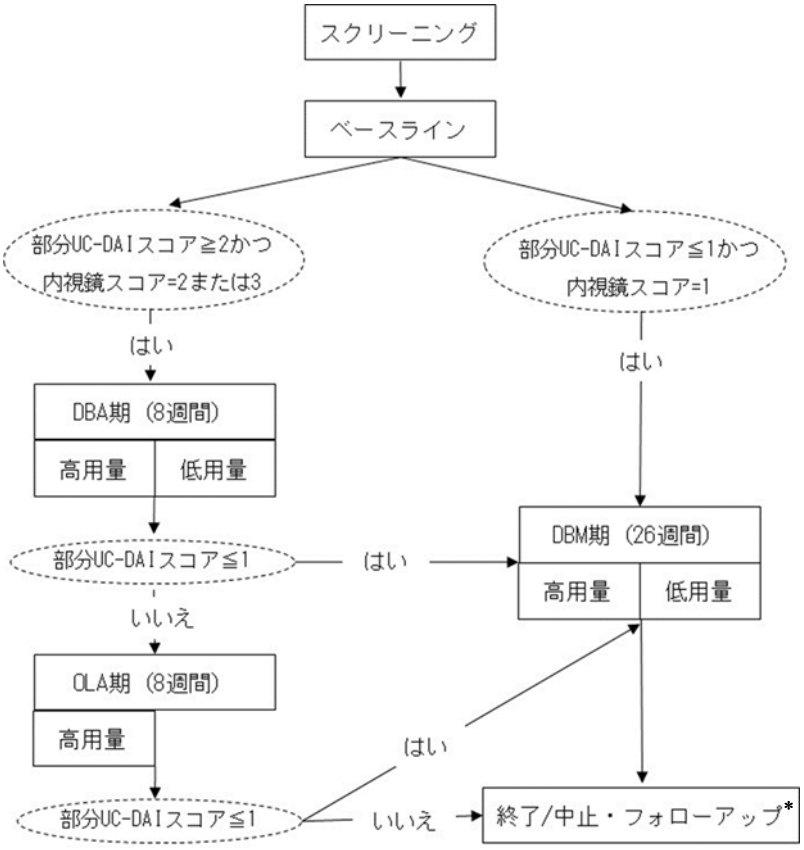
319 試験の治験デザインの概略を図 2.7.4-3 に示した。

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（有効性の評価指標については 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、MD-0901 の高用量を 8 週間経口投与する非盲検活動期（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 2.7.4-2 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 2.7.4-3 治験デザインの概略（319 試験）



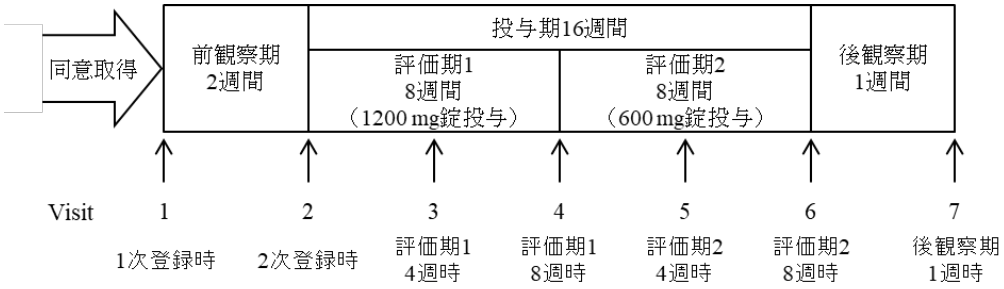
*：DBA 期中止例もフォローアップを実施した。
実線の四角は試験時期を、点線の楕円は判断基準を示した。
部分 UC-DAI スコアおよび内視鏡スコアの評価指標については 2.7.3.1.3.1.1 項参照。

2.7.4.1.1.1.1.4 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 2.7.4-4 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 2.7.4-4 治験デザインの概略（成人切替試験）



2.7.4.1.1.2 小児 UC 患者を対象とした臨床試験の安全性評価方法

2.7.4.1.1.2.1 有害事象の評価

有害事象の収集・評価方法を表 2.7.4-3 に示した。

いずれの試験においても、治験の同意取得日から後観察期終了時（319 試験ではフォローアップ終了時）までの有害事象を収集した。

なお、P21 試験および P22 試験では、後観察期終了時までに回復が認められなかった副作用または重篤な有害事象については、追跡調査を実施した。追跡調査において、後観察期終了後 12 週の時点でも回復が認められなかった場合、治験依頼者および治験責任（分担）医師が必要と判断した副作用または重篤な副作用については可能な限り追跡調査を継続し、それ以外については追跡調査を終了した。本 2.7.4 項では、P21 試験および P22 試験における有害事象の転帰について、表中では後観察期終了時の転帰を示したが、追跡調査において転帰が更新された場合は、最終的な転帰を表の脚注に示した。また、本文中では、一律、最終的な転帰を示した。

表 2.7.4-3　有害事象の収集・評価方法

資料区分	評価資料		参考資料
試験名	P21 試験	P22 試験	319 試験
重症度	-軽度 -中等度 -重度	-軽度 -中等度 -重度	-軽度 -中等度 -重度
治験薬に対する処置	-不変 -中断（一時休薬） -中止（再投与なし） -該当せず	-不変 -中断（一時休薬） -中止（再投与なし） -該当せず	-不変 -増量 [a] -減量 [a] -中断 -中止 -該当せず -不明
転帰	-回復 -軽快 -未回復 -回復したが後遺症あり -死亡	-回復 -軽快 -未回復 -回復したが後遺症あり -死亡	-回復 -軽快 -未回復 -回復したが後遺症あり -死亡 -不明
治験薬との因果関係	-否定できる -否定できない -該当せず [b]	-否定できる -否定できない -該当せず [b]	-関連なし -関連あり
治験薬との因果関係のうち副作用として集計した区分	-否定できない	-否定できない	-関連あり

a：治験実施計画書では、治験薬の増量または減量は許容しなかった。
b：同意取得時から前観察期終了時までに発現した有害事象は「該当せず」とした。

本 2.7.4 項では、P21 試験および P22 試験については投与期に発現した有害事象を主に評価し、319 試験については TEAE を評価した。TEAE の定義は、「治験薬投与開始日以降に発現した有害事象または治験薬投与開始日前の発現であっても治験薬投与開始日以降に重症度が悪化した有害事象」とした。ただし、各評価期の治験薬の最終投与日から 7 日以上後に発現した有害事象は、TEAE の集計から除外した。

治験責任（分担）医師が症例報告書に記載した有害事象名（医師記載名）は、P21 試験および P22 試験では MedDRA/J、319 試験では MedDRA を用い読み替えた。MedDRA/J または MedDRA のバージョンは、各治験総括報告書では当時のバージョンを用いたが、本 2.7.4 項では、Ver.26.1 に統一した。なお、成人 U33 試験および成人 U32 試験の有害事象についても、同様に Ver.26.1 に統一した。

2.7.4.1.1.2.2　有害事象以外の評価

臨床検査の評価項目および測定時期を表 2.7.4-4、バイタルサイン、その他の評価項目および測定時期を表 2.7.4-5 に示した。

表 2.7.4-4 臨床検査の評価項目および測定時期

資料区分	評価資料		参考資料		
試験名	P21 試験	P22 試験	319 試験		
			DBA 期	DBM 期	OLA 期
血液学的検査	白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数		白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、白血球分画		
血液生化学的検査	AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、γ-GTP、総ビリルビン、直接ビリルビン、総蛋白、アルブミン、尿素窒素、クレアチニン、総コレステロール、ナトリウム、カリウム、クロール、アミラーゼ、リパーゼ、CRP		AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、γ-GTP、総ビリルビン、直接ビリルビン、総蛋白、アルブミン、尿素窒素、クレアチニン、総コレステロール、ナトリウム、カリウム、クロール、CRP、重炭酸塩、カルシウム、クレアチンキナーゼ、随時血糖、LDH、マグネシウム、リン酸塩、トリグリセリド、尿酸		
尿検査	蛋白（定性）、糖（定性）、潜血、NAG		蛋白[a]、糖、潜血[a]、ビリルビン、ケトン体、pH、比重		
測定時期	1 次登録時、4 週時、8 週時または中止時	1 次登録時、4 週時、24 週時、48 週時または中止時	Screening 時、8 週時または中止時[b]	Screening 時[c]、26 週時または中止時	8 週時または中止時

a：尿検査において蛋白または潜血が検出された場合は顕微鏡検査を実施し、赤血球、白血球、円柱および細菌を確認した。
b：OLA 期または DBM 期に移行しない被験者のみ実施した。
c：DBM 期に直接登録された被験者のみ実施した。

表 2.7.4-5 バイタルサイン、その他の評価項目および測定時期

資料区分	評価資料		参考資料		
試験名	P21 試験	P22 試験	319 試験		
			DBA 期	DBM 期	OLA 期
バイタルサイン	血圧（収縮期・拡張期）、脈拍、体温		血圧（収縮期・拡張期）、脈拍		
その他	身長、体重		身長、体重		
測定時期	バイタルサイン： 1 次登録時、2 次登録時、2 週時、4 週時、8 週時または中止時 身長、体重： 1 次登録時、2 次登録時、4 週時、8 週時または中止時	1 次登録時、2 次登録時、4 週時、12 週時、24 週時、36 週時、48 週時または中止時	バイタルサイン： Screening 時、Baseline 時、2 週時、4 週時、8 週時または中止時 身長： Screening 時、8 週時または中止時 体重： Screening 時、Baseline 時、8 週時または中止時	バイタルサイン： Screening 時、Baseline 時、13 週時、26 週時または中止時 身長： Screening 時、26 週時または中止時 体重： Screening 時、Baseline 時、26 週時または中止時	バイタルサイン： 2 週時、4 週時、8 週時または中止時 身長、体重： 8 週時または中止時

2.7.4.1.1.2.3 安全性解析対象集団

P21 試験および P22 試験の主要な安全性解析対象集団は、投与期における安全性解析対象集団とし、以下の条件を同時に満たす被験者の集団とした。

（1） 投与期に治験薬を 1 度でも服薬した被験者

（2） 投与期の安全性に関するデータのある被験者

また、後観察期における安全性解析対象集団は、以下の条件を同時に満たす被験者の集団とした。

（1） 「投与期における安全性解析対象集団」に含まれる被験者

（2） 後観察期の安全性に関するデータのある被験者

P21 試験および P22 試験ともに、投与期における安全性解析対象集団と後観察期における安全性解析対象集団は、結果として同一（治験薬投与例の全例）であったため、本 2.7.4 項では、いずれも「安全性解析対象集団」と表記した。

319 試験の安全性解析対象集団は、以下の条件を満たす被験者の集団とした。

- DBA 期：DBA 期に低用量群または高用量群にランダムに割付けられ、治験薬を 1 度でも服薬した被験者
- DBM 期：DBM 期に低用量群または高用量群にランダムに割付けられ、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

安全性解析対象集団の例数を表 2.7.4-6 に示した。

本 2.7.4 項では、特にことわりがない限り、安全性解析対象集団における解析結果を示した。

表 2.7.4-6 安全性解析対象集団の例数

資料区分	評価資料		参考資料		
試験名	P21 試験	P22 試験	319 試験		
			DBA 期	DBM 期	OLA 期
安全性解析対象集団の例数	27 例	23 例	低用量群：27 例 高用量群：26 例 計 53 例	低用量群：42 例 高用量群：45 例 計 87 例	18 例

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 P21 試験（評価資料）

P21 試験における治験薬の曝露状況を表 2.7.4-7、治験薬の体重あたりの投与量を表 2.7.4-8 に示した。

治験薬の投与期間（投与開始日から最終投与日までの期間）（平均値 ± 標準偏差）は 44.2 ± 19.6 日、治験薬の服薬日数（投与期間中に実際に服薬した日数の総和）（平均値 ± 標準偏差）は 43.0 ± 20.2 日、治験薬の服薬率（投与期間中に服薬すべき錠数に対する実際に服薬

した錠数の総和の割合）（中央値）は 98.25%、服薬率が 75%以上の被験者の割合は 92.6%（25/27 例）であった。また、投与期 8 週間の完了例の割合は 70.4%（19/27 例）であった。

治験薬の体重あたりの投与量（平均値 ± 標準偏差）は 85.71 ± 8.42 mg/kg/日であった。

表 2.7.4-7　治験薬の曝露状況（P21 試験）

項目	分類	全体 (27例)
治験薬の投与期間(日)[a]		
例数		27
平均値		44.2
標準偏差		19.6
最小値		4
中央値		56.0
最大値		59
例数(%)	1-7日	2 (7.4)
	8-14日	2 (7.4)
	15-21日	3 (11.1)
	22-28日	1 (3.7)
	29-35日	0 (0.0)
	36-42日	0 (0.0)
	43-49日	0 (0.0)
	50-56日	12 (44.4)
	57日以上	7 (25.9)
治験薬の服薬日数(日)[b]		
例数		27
平均値		43.0
標準偏差		20.2
最小値		2
中央値		55.0
最大値		59
治験薬の服薬率(%)[c]		
例数		27
平均値		93.06
標準偏差		18.85
最小値		12.5
中央値		98.25
最大値		100.0
例数(%)	75%未満	2 (7.4)
	75%以上	25 (92.6)

a：最終投与日* - 投与開始日 + 1

* 8週時または中止時の来院日。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)

b：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

c：投与期開始時から8週時または中止時の来院日まで*に実際に服薬した錠数の総和(錠)

/ 投与期開始時から8週時または中止時の来院日まで*に服薬すべき錠数(錠) × 100

* 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

Source：資料番号 5.3.5.2.1 14.1.4.1.5

表 2.7.4-8　治験薬の体重あたりの投与量（P21 試験）

項目	分類	全体 (27例)
治験薬の体重あたりの投与量(mg/kg/日)[a]		
	例数	27
	平均値	85.71
	標準偏差	8.42
	最小値	71.7
	中央値	86.54
	最大値	101.1

a：治験薬の投与量(mg/日) / 体重(kg)

Source：資料番号 5.3.5.2.1 14.1.3.1.5

2.7.4.1.2.2　P22 試験（評価資料）

P22 試験における治験薬の曝露状況を表 2.7.4-9、治験薬の体重あたりの投与量を表 2.7.4-10 に示した。

治験薬の投与期間（投与開始日から最終投与日までの期間）（平均値 ± 標準偏差）は 280.5 ± 101.2 日、治験薬の服薬日数（投与期間中に実際に服薬した日数の総和）（平均値 ± 標準偏差）は 276.4 ± 101.6 日、治験薬の服薬率（投与期間中に服薬すべき錠数に対する実際に服薬した錠数の総和の割合）（中央値）は 99.40%、服薬率が 75%以上の被験者の割合は 100%（23/23 例）であった。また、投与期 48 週間の完了例の割合は 69.6%（16/23 例）であった。

治験薬の体重あたりの投与量（平均値 ± 標準偏差）は 44.23 ± 4.63 mg/kg/日であった。

表 2.7.4-9 治験薬の曝露状況（P22 試験）

項目	分類	全体 (23例)
治験薬の投与期間(日)[a]		
例数		23
平均値		280.5
標準偏差		101.2
最小値		17
中央値		333.0
最大値		343
例数(%)	1-4週	2 (8.7)
	5-8週	0 (0.0)
	9-12週	0 (0.0)
	13-16週	0 (0.0)
	17-20週	0 (0.0)
	21-24週	1 (4.3)
	25-28週	2 (8.7)
	29-32週	0 (0.0)
	33-36週	1 (4.3)
	37-40週	1 (4.3)
	41-44週	0 (0.0)
	45-48週	6 (26.1)
	49週以上	10 (43.5)
治験薬の服薬日数(日)[b]		
例数		23
平均値		276.4
標準偏差		101.6
最小値		17
中央値		331.0
最大値		342
治験薬の服薬率(%)(終了時)[c]		
例数		23
平均値		97.82
標準偏差		4.21
最小値		82.1
中央値		99.40
最大値		100.3
例数(%)	75%未満	0 (0.0)
	75%以上	23 (100.0)

a：最終投与日* - 投与開始日 + 1

* 48週時または中止時の来院日。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)

b：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

c：投与期開始時から48週時または中止時の来院日まで*に実際に服薬した錠数の総和(錠)

/ 投与期開始時から48週時または中止時の来院日まで*に服薬すべき錠数(錠) × 100

* 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

Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.1.4.1.5

表 2.7.4-10　治験薬の体重あたりの投与量（P22 試験）

項目	分類	全体 (23例)
治験薬の体重あたりの投与量(mg/kg/日)[a]		
	例数	23
	平均値	44.23
	標準偏差	4.63
	最小値	35.5
	中央値	45.11
	最大値	51.7

a：治験薬の投与量(mg/日) / 体重(kg)

Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.1.3.1.5

2.7.4.1.2.3　319 試験（参考資料）

2.7.4.1.2.3.1　DBA 期

319 試験の DBA 期における治験薬の曝露状況を表 2.7.4-11、治験薬の体重あたりの投与量を表 2.7.4-12 に示した。

治験薬の投与期間（投与開始日から最終投与日までの期間）（平均値 ± 標準偏差）は、低用量群および高用量群で、それぞれ 6.5 ± 2.49 週および 7.4 ± 1.73 週であった。治験薬の服薬率（投与期間中に服薬すべき錠数に対する実際に服薬した錠数の総和の割合）（中央値）は両群ともに 100%、服薬率が 80%以上の被験者の割合は、それぞれ 96.3%（26/27 例）および 100%（26/26 例）であった。

治験薬の体重あたりの投与量（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ 39.55 ± 4.71 mg/kg/日および 80.99 ± 9.19 mg/kg/日であった。

表 2.7.4-11 治験薬の曝露状況（DBA 期）（319 試験）

項目	分類	低用量群 (27例)	高用量群 (26例)	全体 (53例)
治験薬の投与期間(週)[a]				
例数		27	26	53
平均値		6.5	7.4	6.9
標準偏差		2.49	1.73	2.17
最小値		1	2	1
中央値		8.0	8.0	8.0
最大値		10	9	10
治験薬の服薬率(%)[b]				
例数		27	26	53
平均値		95.6	99.3	97.4
標準偏差		13.35	2.32	9.75
最小値		33	90	33
中央値		100.0	100.0	100.0
最大値		106	104	106
例数(%)	80%未満	1 (3.7)	0	1 (1.9)
	80%以上120%以下	26 (96.3)	26 (100.0)	52 (98.1)
	120%超	0	0	0
治験薬の1日当たりの投与量(mg/日)[c]				
例数		27	26	53
平均値		2060.1	4200.0	3109.9
標準偏差		446.40	848.53	1269.71
最小値		1200	2400	1200
中央値		2400.0	4800.0	2400.0
最大値		2400	4800	4800
治験薬の総投与量(mg)[d]				
例数		27	26	53
平均値		96400.0	216553.8	155343.4
標準偏差		45255.58	65991.91	82432.32
最小値		14400	64800	14400
中央値		102600.0	238800.0	136800.0
最大値		160800	278400	278400

a : (最終投与日 - 投与開始日 + 1) / 7

b : (処方錠剤の総数–返却錠剤の総数)/ [(最終投与日–投与開始日 + 1) × 1日当たりの錠剤数] ×100

c : 治験薬の総投与量(mg) / 治験薬の投与期間(日)

d : 来院ごとの治験薬の投与期間の合計(日) × 二重盲検活動期で割り付けられた投与量

Source：資料番号 5.3.5.1.1 14.3.8.1 および 14.3.8.4 より作成

表 2.7.4-12　治験薬の体重あたりの投与量（DBA 期）（319 試験）

項目	分類	低用量群 (27例)	高用量群 (26例)	全体 (53例)
治験薬の体重あたりの投与量(mg/kg/日)[a]				
	例数	27	26	53
	平均値	39.55	80.99	59.88
	標準偏差	4.71	9.19	22.11
	最小値	32.6	61.1	32.6
	中央値	38.10	79.47	47.90
	最大値	47.9	98.1	98.1

a：治験薬の投与量(mg/日) / 体重(kg)

Source：資料番号 5.3.5.3.1 AEX001

2.7.4.1.2.3.2　DBM 期

319 試験の DBM 期における治験薬の曝露状況を表 2.7.4-13、治験薬の体重あたりの投与量を表 2.7.4-14 に示した。

治験薬の投与期間（投与開始日から最終投与日までの期間）（平均値 ± 標準偏差）は、低用量群および高用量群で、それぞれ 21.9 ± 7.70 週および 22.2 ± 7.60 週であった。治験薬の服薬率（投与期間中に服薬すべき錠数に対する実際に服薬した錠数の総和の割合）（中央値）は、それぞれ 99.3%および 99.4%、服薬率が 80%以上の被験者の割合は、それぞれ 92.9%（39/42 例）および 97.8%（44/45 例）であった。

治験薬の体重あたりの投与量（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ 39.95 ± 4.11 mg/kg/日および 80.68 ± 11.07 mg/kg/日であった。

表 2.7.4-13 治験薬の曝露状況（DBM 期）（319 試験）

項目	分類	低用量群 (42例)	高用量群 (45例)	全体 (87例)
治験薬の投与期間(週)[a]				
例数		42	45	87
平均値		21.9	22.2	22.1
標準偏差		7.70	7.60	7.61
最小値		1	0	0
中央値		26.0	25.9	25.9
最大値		27	27	27
治験薬の服薬率(%)[b]				
例数		42	45	87
平均値		97.0	98.1	97.5
標準偏差		11.17	7.45	9.39
最小値		55	74	55
中央値		99.3	99.4	99.4
最大値		122	125	125
例数(%)	80%未満	3 (7.1)	1 (2.2)	4 (4.6)
	80%以上120%以下	38 (90.5)	43 (95.6)	81 (93.1)
	120%超	1 (2.4)	1 (2.2)	2 (2.3)
治験薬の1日当たりの投与量(mg/日)[c]				
例数		42	45	87
平均値		2150.0	4196.6	3208.6
標準偏差		397.09	878.70	1236.25
最小値		900	1800	900
中央値		2400.0	4800.0	2400.0
最大値		2400	4800	4800
治験薬の総投与量(mg)[d]				
例数		42	45	87
平均値		325478.6	649360.0	493003.4
標準偏差		131157.28	271350.00	269018.28
最小値		9600	9600	9600
中央値		332100.0	763200.0	436800.0
最大値		456000	907200	907200

a : (最終投与日 - 投与開始日 + 1) / 7

b : (処方錠剤の総数–返却錠剤の総数)/ [(最終投与日–投与開始日 + 1) × 1日当たりの錠剤数] ×100

c : 治験薬の総投与量(mg) / 治験薬の投与期間(日)

d : 来院ごとの治験薬の投与期間の合計(日) × 二重盲検寛解期で割り付けられた投与量

Source：資料番号 5.3.5.1.1 14.3.8.3 および 14.3.8.6 より作成

表 2.7.4-14 治験薬の体重あたりの投与量（DBM 期）（319 試験）

項目	分類	低用量群 (42例)	高用量群 (45例)	全体 (87例)
治験薬の体重あたりの投与量(mg/kg/日)[a]				
	例数	42	45	87
	平均値	39.95	80.68	61.02
	標準偏差	4.11	11.07	22.13
	最小値	32.7	55.7	32.7
	中央値	39.82	80.00	60.76
	最大値	48.0	100.8	100.8

a：治験薬の投与量(mg/日) / 体重(kg)

Source：資料番号 5.3.5.3.1 MEX001

2.7.4.1.2.3.3 OLA 期

319 試験の OLA 期における治験薬の曝露状況を表 2.7.4-15、治験薬の体重あたりの投与量を表 2.7.4-16 に示した。

治験薬の投与期間（投与開始日から最終投与日までの期間）（平均値 ± 標準偏差）は 6.4 ± 2.56 週、治験薬の服薬率（投与期間中に服薬すべき錠数に対する実際に服薬した錠数の総和の割合）（中央値）は 99.4%、服薬率が 80%以上の被験者の割合は 83.3%（15/18 例）であった。

治験薬の体重あたりの投与量（平均値 ± 標準偏差）は 79.81 ± 10.78 mg/kg/日であった。

表 2.7.4-15 治験薬の曝露状況（OLA 期）（319 試験）

項目	分類	高用量群 (18例)
治験薬の投与期間(週)[a]		
例数		18
平均値		6.4
標準偏差		2.56
最小値		2
中央値		8.0
最大値		9
治験薬の服薬率(%)[b]		
例数		18
平均値		97.8
標準偏差		19.26
最小値		71
中央値		99.4
最大値		157
例数(%)	80%未満	3 (16.7)
	80%以上120%以下	14 (77.8)
	120%超	1 (5.6)
治験薬の1日当たりの投与量(mg/日)[c]		
例数		18
平均値		4266.7
標準偏差		845.75
最小値		2400
中央値		4800.0
最大値		4800
治験薬の総投与量(mg)[d]		
例数		18
平均値		194733.3
標準偏差		90481.82
最小値		43200
中央値		236400.0
最大値		288000

a : (最終投与日 - 投与開始日 + 1) / 7

b : (処方錠剤の総数–返却錠剤の総数)/ [(最終投与日–投与開始日 + 1) × 1日当たりの錠剤数] ×100

c : 治験薬の総投与量(mg) / 治験薬の投与期間(日)

d : 来院ごとの治験薬の投与期間の合計(日) × 非盲検活動期で規定された投与量

Source：資料番号 5.3.5.1.1 14.3.8.2 および 14.3.8.5 より作成

表 2.7.4-16 治験薬の体重あたりの投与量（OLA 期）（319 試験）

項目	分類	高用量群 (18例)
治験薬の体重あたりの投与量(mg/kg/日)[a]		
	例数	18
	平均値	79.81
	標準偏差	10.78
	最小値	57.8
	中央値	78.10
	最大値	97.3

a：治験薬の投与量(mg/日) / 体重(kg)

Source：資料番号 5.3.5.3.1 OEX001

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性

P21 試験、P22 試験、319 試験の DBA 期および DBM 期における人口統計学的特性およびその他の特性は、それぞれ 2.7.3.2.1 項、2.7.3.2.2 項、2.7.3.2.3.1 項および 2.7.3.2.3.2 項に示した（これらの項に示した集団と安全性解析対象集団は、いずれも同一の集団であった）。

319 試験の OLA 期における人口統計学的特性およびその他の特性は付表 2.7.4-1、付表 2.7.4-2 および付表 2.7.4-3 に示した。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 有害事象の簡潔な要約

2.7.4.2.1.1.1 P21 試験（評価資料）

P21 試験の投与期における有害事象の簡潔な要約を表 2.7.4-17 に示した。

有害事象の発現率は 66.7%（18/27 例）、副作用の発現率は 18.5%（5/27 例）であった。

死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象の発現率は 11.1%（3/27 例、ヘルパンギーナおよび貧血が 1 例［同一被験者］、潰瘍性大腸炎および薬物不耐性が各 1 例）であった。このうち副作用と判断された事象は、薬物不耐性の 1 例であった（2.7.4.2.1.4.1 項参照）。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 18.5%（5/27 例、薬物不耐性および潰瘍性大腸炎が各 2 例、ヘルパンギーナが 1 例）であった。このうち副作用と判断された事象は、薬物不耐性の 2 例であった（1 例は前述の重篤な副作用）（2.7.4.2.1.5.1.1 項参照）。

重度の有害事象の発現率は 7.4%（2/27 例、貧血および薬物不耐性が各 1 例）であった。このうち副作用と判断された事象は、薬物不耐性の 1 例であった（前述の重篤な副作用）（2.7.4.2.1.5.2.1 項参照）。

表 2.7.4-17 有害事象の簡潔な要約（投与期：8 週間）（P21 試験）

	簡潔な要約 (27例)	
	発現例数	発現率 (%)
有害事象	18	(66.7)
副作用	5	(18.5)
死亡に至った有害事象	0	(0.0)
重篤な有害事象	3	(11.1)
治験薬の投与中止に至った有害事象	5	(18.5)
重度の有害事象	2	(7.4)

Source：資料番号 5.3.5.2.1 14.3.1.1.2 を改変

2.7.4.2.1.1.2 P22 試験（評価資料）

P22 試験の投与期における有害事象の簡潔な要約を表 2.7.4-18 に示した。

有害事象の発現率は 87.0%（20/23 例）、副作用の発現率は 13.0%（3/23 例）であった。

死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象の発現率は 8.7%（2/23 例、脳出血および脳ヘルニアが 1 例［同一被験者］、潰瘍性大腸炎が 1 例）であった（2.7.4.2.1.4.2 項参照）。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 26.1%（6/23 例、潰瘍性大腸炎が 5 例、脳出血および脳ヘルニアが 1 例［同一被験者］）であった（2.7.4.2.1.5.1.2 項参照）。

重度の有害事象の発現率は 4.3%（1/23 例、脳出血および脳ヘルニアが 1 例［同一被験者］）であった（2.7.4.2.1.5.2.2 項参照）。

重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象および重度の有害事象について、副作用と判断された事象はなかった。

表 2.7.4-18 有害事象の簡潔な要約（投与期：48 週間）（P22 試験）

	簡潔な要約 (23例)	
	発現例数	発現率 (%)
有害事象	20	(87.0)
副作用	3	(13.0)
死亡に至った有害事象	0	(0.0)
重篤な有害事象	2	(8.7)
治験薬の投与中止に至った有害事象	6	(26.1)
重度の有害事象	1	(4.3)

Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.3.1.1.2 を改変

2.7.4.2.1.1.3 319 試験（参考資料）

2.7.4.2.1.1.3.1 DBA 期

319 試験の DBA 期における有害事象の簡潔な要約を表 2.7.4-19 に示した。

有害事象の発現率は、低用量群および高用量群で、それぞれ 63.0%（17/27 例）および 57.7%（15/26 例）、副作用の発現率は、それぞれ 3.7%（1/27 例）および 0%（0/26 例）であった。

いずれの群においても死亡例は認められなかった。

高用量群では、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象および重度の有害事象は認められなかった。

低用量群では、重篤な有害事象の発現率は 14.8%（4/27 例、潰瘍性大腸炎が 2 例、小腸炎、貧血および脱水が 1 例［同一被験者］、腎盂腎炎が 1 例）であった（2.7.4.2.1.4.3.1 項参照）。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 33.3%（9/27 例、潰瘍性大腸炎が 8 例、小腸炎が 1 例）であった（2.7.4.2.1.5.1.3.1 項参照）。

重度の有害事象の発現率は 14.8%（4/27 例、潰瘍性大腸炎が 2 例、小腸炎、貧血、脱水および胆嚢炎が 1 例［同一被験者］、腎盂腎炎が 1 例）であった（2.7.4.2.1.5.2.3.1 項参照）。

低用量群における重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象および重度の有害事象について、副作用と判断された事象はなかった。

表 2.7.4-19 有害事象の簡潔な要約（DBA 期：8 週間）（319 試験）

	簡潔な要約			
	低用量群 (27例)		高用量群 (26例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
有害事象	17	(63.0)	15	(57.7)
副作用	1	(3.7)	0	(0.0)
死亡に至った有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な有害事象	4	(14.8)	0	(0.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	9	(33.3)	0	(0.0)
重度の有害事象	4	(14.8)	0	(0.0)

Source：資料番号 5.3.5.1.1 14.3.1.1.2 および 14.3.2.1.2 より作成

2.7.4.2.1.1.3.2 DBM 期

319 試験の DBM 期における有害事象の簡潔な要約を表 2.7.4-20 に示した。

有害事象の発現率は、低用量群および高用量群で、それぞれ 64.3%（27/42 例）および 60.0%（27/45 例）、副作用の発現率は、それぞれ 16.7%（7/42 例）および 13.3%（6/45 例）であった。

いずれの群においても死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象の発現率は、それぞれ 7.1%（3/42 例、角膜損傷および網膜損傷が 1 例［同一被験者］、交通事故および脊椎圧迫骨折が 1 例［同一被験者］、潰瘍性大腸炎が 1 例）および 4.4%（2/45 例、消化不良および上腹部痛が各 1 例）であった。このうち副作用と判断された事象はなかった（2.7.4.2.1.4.3.2 項参照）。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、それぞれ 19.0%（8/42 例、潰瘍性大腸炎が 6 例、血便排泄および上腹部痛が各 1 例）および 20.0%（9/45 例、潰瘍性大腸炎が 6 例、下痢および血便排泄が 1 例［同一被験者］、γ－グルタミルトランスフェラーゼ［以下、γ-GTP］増加および発疹が各 1 例）であった。このうち副作用と判断された事象は、低用量群における潰瘍性大腸炎の 4 例、血便排泄および上腹部痛の各 1 例、高用量群における潰瘍性

大腸炎の 3 例、下痢および血便排泄の 1 例（同一被験者）、γ-GTP 増加および発疹の各 1 例であった（2.7.4.2.1.5.1.3.2 項参照）。

重度の有害事象の発現率は、それぞれ 2.4%（1/42 例、交通事故および脊椎圧迫骨折が 1 例［同一被験者］）および 2.2%（1/45 例、γ-GTP 増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［以下、AST］増加およびアラニンアミノトランスフェラーゼ［以下、ALT］増加が 1 例［同一被験者］）であった。このうち副作用と判断された事象は、高用量群における γ-GTP 増加、AST 増加および ALT 増加の 1 例（同一被験者）であった（γ-GTP 増加は前述の治験薬の投与中止に至った副作用）（2.7.4.2.1.5.2.3.2 項参照）。

表 2.7.4-20 有害事象の簡潔な要約（DBM 期：26 週間）（319 試験）

	簡潔な要約			
	低用量群 (42例)		高用量群 (45例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
有害事象	27	(64.3)	27	(60.0)
副作用	7	(16.7)	6	(13.3)
死亡に至った有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な有害事象	3	(7.1)	2	(4.4)
治験薬の投与中止に至った有害事象	8	(19.0)	9	(20.0)
重度の有害事象	1	(2.4)	1	(2.2)

Source：資料番号 5.3.5.1.1 14.3.1.1.4 および 14.3.2.1.4 より作成

2.7.4.2.1.1.3.3 OLA 期

319 試験の OLA 期における有害事象の簡潔な要約を表 2.7.4-21 に示した。

有害事象の発現率は 72.2%（13/18 例）であり、副作用は認められなかった。

死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象の発現率は 16.7%（3/18 例、胸痛、貧血および潰瘍性大腸炎が各 1 例）であった（2.7.4.2.1.4.3.3 項参照）。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 11.1%（2/18 例、胸痛および潰瘍性大腸炎が各 1 例）であった（2.7.4.2.1.5.1.3.3 項参照）。

重度の有害事象の発現率は 5.6%（1/18 例、潰瘍性大腸炎）であった（2.7.4.2.1.5.2.3.3 項参照）。

表 2.7.4-21 有害事象の簡潔な要約（OLA 期：8 週間）（319 試験）

	簡潔な要約	
	高用量群 (18例)	
	発現例数	発現率 (%)
有害事象	13	(72.2)
副作用	0	(0.0)
死亡に至った有害事象	0	(0.0)
重篤な有害事象	3	(16.7)
治験薬の投与中止に至った有害事象	2	(11.1)
重度の有害事象	1	(5.6)

Source：資料番号 5.3.5.1.1 14.3.1.1.3 および 14.3.2.1.3 より作成

2.7.4.2.1.1.4 成人切替試験（評価資料）

成人切替試験の結果は、本 2.7.4.2.1.1.4 項に集約し示した。成人切替試験の安全性評価方法や結果の詳細は 2.7.6.6 項参照とした。

安全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。

成人切替試験における有害事象の簡潔な要約を表 2.7.4-22 に示した。

有害事象の発現率は、評価期 1 および評価期 2 で、それぞれ 30.4%（7/23 例）および 43.5%（10/23 例）であり、両評価期で大きく異ならなかった。副作用の発現率は、それぞれ 0%（0/23 例）および 4.3%（1/23 例）であり、評価期 2 で 1 例（血尿）のみに認められた。

死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象および重度の有害事象は認められなかった。

臨床検査値、バイタルサインおよび体重について、評価期 1 および評価期 2 のいずれにおいても、特筆すべき変動は認められなかった。

以上より、寛解期の 16 歳以上の UC 患者を対象に、リアルダ錠 1200mg の通常用量（1 日 1 回 2400 mg）として、評価期 1 では 1200 mg 錠を 1 日 1 回 2 錠、評価期 2 では 600 mg 錠を 1 日 1 回 4 錠投与した結果、1200 mg 錠投与時と 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。

表 2.7.4-22 有害事象の簡潔な要約（評価期 1、評価期 2：各 8 週間）（成人切替試験）

	評価期1 (23例)		評価期2 (23例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
有害事象	7	(30.4)	10	(43.5)
副作用	0	(0.0)	1	(4.3)
死亡に至った有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)
重度の有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)

Souce：資料番号 5.3.5.2.3 14.3.1.1.1 を改変

2.7.4.2.1.2 比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.2.1 P21 試験（評価資料）

P21 試験の投与期における有害事象を表 2.7.4-23、副作用を表 2.7.4-24 に示した。

2 例以上に認められた有害事象は、上咽頭炎、潰瘍性大腸炎、便秘（各 11.1%［3/27 例］）、貧血、上気道の炎症、湿疹、薬物不耐性および残留製品存在（各 7.4%［2/27 例］）であった。

2 例以上に認められた副作用は、薬物不耐性および残留製品存在（各 7.4%［2/27 例］）であった。

なお、残留製品存在は、便中に治験薬が排泄された事象であり、医師記載名は、「便中の薬剤残留（MD-0901 600 mg 錠）」または「便中の薬剤残留（MD-0901 300 mg 錠）」であった。

表 2.7.4-23 有害事象（投与期：8 週間）（P21 試験）

PT(基本語)	有害事象 (27例)	
	発現例数	発現率 (%)
全体	18	(66.7)
上咽頭炎	3	(11.1)
潰瘍性大腸炎	3	(11.1)
便秘	3	(11.1)
貧血	2	(7.4)
上気道の炎症	2	(7.4)
湿疹	2	(7.4)
薬物不耐性	2	(7.4)
残留製品存在	2	(7.4)
ヘルパンギーナ	1	(3.7)
頭痛	1	(3.7)
上腹部痛	1	(3.7)
裂肛	1	(3.7)
過敏性腸症候群	1	(3.7)
日光皮膚炎	1	(3.7)
蕁麻疹	1	(3.7)
背部痛	1	(3.7)
βーNアセチルDグルコサミニダーゼ増加	1	(3.7)
血中コレステロール減少	1	(3.7)
体重減少	1	(3.7)

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
Source：資料番号 5.3.5.2.1 14.3.1.4.1(1)を改変

表 2.7.4-24 副作用（投与期：8 週間）（P21 試験）

PT(基本語)	副作用 (27例)	
	発現例数	発現率 (%)
全体	5	(18.5)
薬物不耐性	2	(7.4)
残留製品存在	2	(7.4)
便秘	1	(3.7)
β－Ｎアセチルグルコサミニダーゼ増加	1	(3.7)

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
Source：資料番号 5.3.5.2.1 14.3.1.4.1(2)を改変

2.7.4.2.1.2.2 P22 試験（評価資料）

P22 試験の投与期における有害事象を表 2.7.4-25、副作用を表 2.7.4-26 に示した。

2 例以上に認められた有害事象は、上咽頭炎（39.1%［9/23 例］）、インフルエンザ、上気道の炎症、潰瘍性大腸炎および嘔吐（各 21.7%［5/23 例］）、頭痛および下痢（各 13.0%［3/23 例］）、水痘、腹痛、齲歯および靭帯捻挫（各 8.7%［2/23 例］）であった。

2 例以上に認められた副作用はなかった。

表 2.7.4-25　有害事象（投与期：48 週間）（P22 試験）

PT(基本語)	有害事象 (23例)	
	発現例数	発現率 (%)
全体	20	(87.0)
上咽頭炎	9	(39.1)
インフルエンザ	5	(21.7)
上気道の炎症	5	(21.7)
潰瘍性大腸炎	5	(21.7)
嘔吐	5	(21.7)
頭痛	3	(13.0)
下痢	3	(13.0)
水痘	2	(8.7)
腹痛	2	(8.7)
齲歯	2	(8.7)
靭帯捻挫	2	(8.7)
ウイルス性胃腸炎	1	(4.3)
外耳炎	1	(4.3)
副鼻腔炎	1	(4.3)
外陰部腟カンジダ症	1	(4.3)
ヘルペス眼感染	1	(4.3)
季節性アレルギー	1	(4.3)
食欲減退	1	(4.3)
不眠症	1	(4.3)
熱性譫妄	1	(4.3)
脳出血	1	(4.3)
耳痛	1	(4.3)
耳不快感	1	(4.3)
咳嗽	1	(4.3)
喀血	1	(4.3)
口腔咽頭不快感	1	(4.3)
裂肛	1	(4.3)
便秘	1	(4.3)
悪心	1	(4.3)
口内炎	1	(4.3)
肛門湿疹	1	(4.3)
ざ瘡	1	(4.3)
腫瘤	1	(4.3)
節足動物刺傷	1	(4.3)
脳ヘルニア	1	(4.3)
挫傷	1	(4.3)
半月板損傷	1	(4.3)

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.3.1.4.1(1)を改変

表 2.7.4-26 副作用（投与期：48 週間）（P22 試験）

PT(基本語)	副作用 (23例)	
	発現例数	発現率 (%)
全体	3	(13.0)
外耳炎	1	(4.3)
頭痛	1	(4.3)
耳不快感	1	(4.3)
咳嗽	1	(4.3)
口腔咽頭不快感	1	(4.3)
腹痛	1	(4.3)
便秘	1	(4.3)
下痢	1	(4.3)

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.3.1.4.1(2)を改変

P22 試験の投与期に認められた有害事象および副作用について、治験薬の投与開始から 12 週ごとに期間を区切り、発現時期を集計した（付表 2.7.4-4 および付表 2.7.4-5 参照）。

各期間（12 週まで、12 週以降 24 週まで、24 週以降 36 週まで、36 週以降 48 週まで、48 週以降）における有害事象の発現率は、43.5%（10/23 例）、61.9%（13/21 例）、50.0%（10/20 例）、50.0%（9/18 例）および 12.5%（2/16 例）であり、副作用の発現率は、4.3%（1/23 例）、9.5%（2/21 例）、10.0%（2/20 例）、5.6%（1/18 例）および 0%（0/16 例）であった。有害事象においても副作用においても、12 週ごとの期間区分の後半で発現率が増加するような傾向は認められなかった。個々の有害事象および副作用についても、特筆すべき傾向は認められなかった。

2.7.4.2.1.2.3 319 試験（参考資料）

2.7.4.2.1.2.3.1 DBA 期

319 試験の DBA 期において、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象を表 2.7.4-27 に示した。

最も多く認められた有害事象は、低用量群では潰瘍性大腸炎（低用量群：29.6%［8/27 例］、高用量群：0%［0/26 例］）、高用量群では消化不良（低用量群：3.7%［1/27 例］、高用量群：11.5%［3/26 例］）であった。

いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用はなかった。

表 2.7.4-27　いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象
（DBA 期：8 週間）（319 試験）

PT(基本語)	有害事象			
	低用量群 (27例)		高用量群 (26例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	17	(63.0)	15	(57.7)
消化不良	1	(3.7)	3	(11.5)
頭痛	2	(7.4)	2	(7.7)
咽頭炎	1	(3.7)	2	(7.7)
ウイルス感染	1	(3.7)	2	(7.7)
腹痛	1	(3.7)	2	(7.7)
嘔吐	2	(7.4)	1	(3.8)
発熱	2	(7.4)	1	(3.8)
潰瘍性大腸炎	8	(29.6)	0	(0.0)
咳嗽	2	(7.4)	0	(0.0)
口腔咽頭痛	2	(7.4)	0	(0.0)

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
Source：資料番号 5.3.5.3.1 AAE001(1)を改変

2.7.4.2.1.2.3.2　DBM 期

319 試験の DBM 期において、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象を表 2.7.4-28、いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用を表 2.7.4-29 に示した。

最も多く認められた有害事象は、両群ともに、潰瘍性大腸炎（低用量群：14.3%［6/42 例］、高用量群：17.8%［8/45 例］）であった。

いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用は、潰瘍性大腸炎（低用量群：9.5%［4/42 例］、高用量群：6.7%［3/45 例］）のみであった。

表 2.7.4-28　いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象
（DBM 期：26 週間）（319 試験）

PT(基本語)	有害事象			
	低用量群 (42例)		高用量群 (45例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	27	(64.3)	27	(60.0)
潰瘍性大腸炎	6	(14.3)	8	(17.8)
上咽頭炎	3	(7.1)	5	(11.1)
腹痛	3	(7.1)	5	(11.1)
口腔咽頭痛	1	(2.4)	3	(6.7)
鼻漏	0	(0.0)	3	(6.7)
嘔吐	0	(0.0)	3	(6.7)
上腹部痛	3	(7.1)	2	(4.4)
頭痛	2	(4.8)	2	(4.4)
月経困難症	2	(4.8)	2	(4.4)
下痢	1	(2.4)	2	(4.4)
消化不良	0	(0.0)	2	(4.4)
ウイルス感染	2	(4.8)	1	(2.2)
悪心	2	(4.8)	1	(2.2)

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
Source：資料番号 5.3.5.3.1 MAE001(1)を改変

表 2.7.4-29　いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用
（DBM 期：26 週間）（319 試験）

PT(基本語)	副作用			
	低用量群 (42例)		高用量群 (45例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	7	(16.7)	6	(13.3)
潰瘍性大腸炎	4	(9.5)	3	(6.7)

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
Source：資料番号 5.3.5.3.1 MAE001(2)を改変

2.7.4.2.1.2.3.3　OLA 期

319 試験の OLA 期において、2 例以上に認められた有害事象を表 2.7.4-30 に示した。

最も多く認められた有害事象は、上気道感染、貧血、潰瘍性大腸炎および関節痛であり、いずれも 2 例（11.1%）であった。

副作用は認められなかった。

表 2.7.4-30　2 例以上に認められた有害事象（OLA 期：8 週間）（319 試験）

PT(基本語)	有害事象	
	高用量群 (18例)	
	発現例数	発現率 (%)
全体	13	(72.2)
上気道感染	2	(11.1)
貧血	2	(11.1)
潰瘍性大腸炎	2	(11.1)
関節痛	2	(11.1)

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
Source：資料番号 5.3.5.3.1 OAE001(1)を改変

2.7.4.2.1.3　死亡

いずれの試験においても、死亡例は認められなかった。

2.7.4.2.1.4　重篤な有害事象

2.7.4.2.1.4.1　P21 試験（評価資料）

P21 試験の重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4-31 に示した。

投与期における重篤な有害事象の発現率は 11.1%（3/27 例）であり、ヘルパンギーナおよび貧血が 1 例（同一被験者）、潰瘍性大腸炎および薬物不耐性が各 1 例に認められた。また、後観察期において、心膜炎および心室血栓症が 1 例（投与期におけるヘルパンギーナおよび貧血と同一被験者）、低カリウム血症が 1 例に認められた。貧血以外の事象は、入院加療を要したため、または入院期間の延長を要したため重篤と判断された。貧血については、これ自体が入院や入院期間の延長を要したわけではなかったものの、ヘモグロビンの検査値が 7.3 g/dL と低く、当該被験者における別の重篤な有害事象（心室血栓症）に対する処置（ヘパリンナトリウムを用いた血栓溶解療法）により腸管出血のリスクが高まることを鑑み輸血されたことを踏まえ、重篤と判断された。

これらの重篤な有害事象について、副作用と判断された事象は、薬物不耐性のみであった。治験薬の投与中止に至った事象は、ヘルパンギーナ、潰瘍性大腸炎および薬物不耐性であった。重度の事象は、低カリウム血症、貧血および薬物不耐性であった。転帰は、いずれも回復であった。

重篤な有害事象の叙述は 2.7.6.4.2.3.7 項に示した。

薬物不耐性を含むメサラジンに対する過敏症状については 2.7.4.2.1.7.1 項に詳述した。また、過敏症状のリスクについて、成人を対象とした臨床試験成績との比較は 2.7.4.2.1.9.4 項に示した。

表 2.7.4-31 重篤な有害事象の一覧（投与期および後観察期：9 週間）（P21 試験）

体重区分(治験薬の種類)	被験者番号	年齢(歳)/性別	有害事象名 医師記載名/基本語(PT)/器官別大分類(SOC)	発現時期	発現までの日数[a](日)	持続期間[b](日)	重篤度/重症度	治験薬に対する処置	転帰[c]	治験薬との因果関係
18 kg以上23 kg以下(300 mg錠)	[redacted]	[redacted]女性	低カリウム血症 PT 低カリウム血症 SOC 代謝および栄養障害	後観察期	9	3	重篤 重度	該当せず	回復	否定できる
35 kg超50 kg以下(600 mg錠)	[redacted]	[redacted]女性	ヘルパンギーナ PT ヘルパンギーナ SOC 感染症および寄生虫症	投与期	12	19	重篤 中等度	中止（再投与なし）	回復	否定できる
			貧血 PT 貧血 SOC 血液およびリンパ系障害	投与期	14	39	重篤 重度	不変	軽快	否定できる
			心膜炎 PT 心膜炎 SOC 心臓障害	後観察期	21	32	重篤 中等度	該当せず	軽快	否定できる
			右室内血栓 PT 心室血栓症 SOC 心臓障害	後観察期	33	20	重篤 中等度	該当せず	未回復	否定できる
	[redacted]	[redacted]女性	潰瘍性大腸炎の悪化 PT 潰瘍性大腸炎 SOC 胃腸障害	投与期	14	22	重篤 中等度	中止（再投与なし）	回復	否定できる
50 kg超90 kg以下(1200 mg錠)	[redacted]	[redacted]女性	5-ASA不耐性 PT 薬物不耐性 SOC 一般・全身障害および投与部位の状態	投与期	1	24	重篤 重度	中止（再投与なし）	軽快	否定できない

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
a：投与開始日からの日数
b：有害事象発現日から回復日または転帰確認日までの日数
c：後観察期終了時までの転帰を示した。いずれの事象も、最終転帰は回復であった。
Source：資料番号 5.3.7.2.4 16.2.9.2 を改変

2.7.4.2.1.4.2 P22 試験（評価資料）

P22 試験の重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4-32 に示した。

投与期における重篤な有害事象の発現率は 8.7%（2/23 例）であり、脳出血および脳ヘルニアが 1 例（同一被験者）、潰瘍性大腸炎が 1 例に認められた。いずれも入院加療を要したため、重篤と判断された。

これらの重篤な有害事象について、副作用と判断された事象はなかった。いずれも治験薬の投与中止に至った。重度の事象は、脳出血および脳ヘルニアであった。転帰は、脳出血および脳ヘルニアについては回復したが後遺症あり、潰瘍性大腸炎については回復であった。脳出血および脳ヘルニアについては、治験責任（分担）医師により、「他院にて外来でのリハビリ加療を継続中であり、後遺症として高次脳機能障害および左片麻痺は残存しているものの、リハビリ等により改善傾向であり、日常生活において大きな支障はなくなってきているため、治験としてのさらなる追跡調査は不要」と判断され、追跡調査を終了した。

重篤な有害事象の叙述は 2.7.6.5.2.3.7 項に示した。

表 2.7.4-32 重篤な有害事象の一覧（投与期および後観察期：49 週間）（P22 試験）

体重区分(治験薬の種類)	被験者番号	年齢(歳)/性別	有害事象名 医師記載名/基本語(PT)/器官別大分類(SOC)	発現時期	発現までの日数[a](日)	持続期間[b](日)	重篤度/重症度	治験薬に対する処置	転帰[c]	治験薬との因果関係
50 kg超90 kg以下(1200 mg錠)	[redacted]	1[redacted] 女性	脳出血 PT 脳出血 SOC 神経系障害	投与期	167	51	重篤 重度	中止（再投与なし）	回復したが後遺症あり	否定できる
			脳ヘルニア PT 脳ヘルニア SOC 傷害、中毒および処置合併症	投与期	167	51	重篤 重度	中止（再投与なし）	回復したが後遺症あり	否定できる
	[redacted]	1[redacted] 男性	潰瘍性大腸炎の悪化 PT 潰瘍性大腸炎 SOC 胃腸障害	投与期	136	14	重篤 中等度	中止（再投与なし）	軽快	否定できる

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
a：投与開始日からの日数
b：有害事象発現日から回復日または転帰確認日までの日数
c：後観察期終了時までの転帰を示した。潰瘍性大腸炎（被験者番号[redacted]）の最終転帰は回復であった。
Source：資料番号 5.3.7.2.5 16.2.9.2 を改変

2.7.4.2.1.4.3 319 試験（参考資料）

2.7.4.2.1.4.3.1 DBA 期

319 試験の DBA 期における重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4-33 に示した。

重篤な有害事象の発現率は、低用量群および高用量群で、それぞれ 14.8%（4/27 例）および 0%（0/26 例）であり、低用量群において、潰瘍性大腸炎が 2 例、小腸炎、貧血および脱水が 1 例（同一被験者）、腎盂腎炎が 1 例に認められた。

これらの重篤な有害事象について、副作用と判断された事象はなかった。治験薬の投与中止に至った事象は、潰瘍性大腸炎（2 例いずれも）および小腸炎であった。潰瘍性大腸炎の 1 例以外は、いずれも重度の事象であった。転帰は、いずれも回復または軽快であった。

表 2.7.4-33 重篤な有害事象の一覧（DBA 期：8 週間）（319 試験）

投与群[a]	体重区分[a] (1日あたりの投与量)	被験者番号	年齢(歳)/性別	PT(基本語) (医師記載名)	発現時期	発現までの日数[b] (日)	持続期間[c] (日)	重篤度	重症度	治験薬に対する処置	転帰	治験薬との因果関係
低用量群	23 kg超35 kg以下 (1200 mg)	[redacted]	[redacted] 男性	潰瘍性大腸炎 (EXACERBATION OF ULCERATIVE COLITIS)	二重盲検活動期	13	-	重篤	重度	中止	軽快	関連なし
	35 kg超50 kg以下 (1800 mg)	[redacted]	[redacted] 女性	小腸炎 (ENTERITIS)	二重盲検活動期	6	17	重篤	重度	中止	回復	関連なし
				貧血 (WORSENING OF ANEMIA)	二重盲検活動期	8	3	重篤	重度	該当せず	回復	関連なし
				脱水 (DEHYDRATATION)	二重盲検活動期	8	10	重篤	重度	該当せず	回復	関連なし
		[redacted]	[redacted] 男性	腎盂腎炎 (PYELONEPHRITIS)	二重盲検活動期	35	24	重篤	重度	不変	回復	関連なし
	50 kg超90 kg以下 (2400 mg)	[redacted]	[redacted] 女性	潰瘍性大腸炎 (ACUT EXACERBATION OF ULCERATIVE COLITIS)	二重盲検活動期	3	13	重篤	中等度	中止	回復	関連なし

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
a：DBA 期における投与群および体重区分
b：初回投与開始日からの日数
c：有害事象発現日から回復日または転帰確認日までの日数
-：回復日または転帰確認日のデータなし、あるいは部分日付のため算出不能
Source：資料番号 5.3.5.3.1 AAE002 を改変

2.7.4.2.1.4.3.2 DBM 期

319 試験の DBM 期における重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4-34 に示した。

重篤な有害事象の発現率は、低用量群および高用量群で、それぞれ 7.1%（3/42 例）および 4.4%（2/45 例）であり、低用量群では角膜損傷および網膜損傷が 1 例（同一被験者）、交通事故および脊椎圧迫骨折が 1 例（同一被験者）、潰瘍性大腸炎が 1 例（2 件）に認められ、高用量群では消化不良および上腹部痛が各 1 例（上腹部痛は 2 件）に認められた。

これらの重篤な有害事象について、副作用と判断された事象はなかった。治験薬の投与中止に至った事象は、低用量群における潰瘍性大腸炎の 2 件中 1 件であった。重度の事象は、低用量群における交通事故および脊椎圧迫骨折であった。転帰は、低用量群における交通事故および脊椎圧迫骨折については回復したが後遺症あり、その他はいずれも回復であった。

表 2.7.4-34 重篤な有害事象の一覧（DBM 期：26 週間）（319 試験）

投与群[a]	体重区分[a] (1日あたりの投与量)	被験者番号	年齢(歳)/性別	PT(基本語) (医師記載名)	発現時期	発現までの日数[b] (日)	持続期間[c] (日)	重篤度	重症度	治験薬に対する処置	転帰	治験薬との因果関係
低用量群	35 kg超50 kg以下 (1800 mg)	[redacted]	1[redacted] 男性	角膜損傷 (CORNEAL INJURY)	二重盲検 寛解期	43	6	重篤	中等度	不変	回復	関連なし
				網膜損傷 (RETINAL INJURY)	二重盲検 寛解期	43	6	重篤	中等度	該当せず	回復	関連なし
	50 kg超90 kg以下 (2400 mg)	[redacted]	1[redacted] 女性	交通事故 (MOTOR VEHICLE ACCIDENT)	二重盲検 寛解期	12	2	重篤	重度	中断	回復したが後遺症あり	関連なし
				脊椎圧迫骨折 (3 COMPRESSION FRACTURES OF BACK)	二重盲検 寛解期	12	2	重篤	重度	中断	回復したが後遺症あり	関連なし
		[redacted]	1[redacted] 男性	潰瘍性大腸炎 (EXACERBATION AND PROGRESSION OF ULCERATIVE COLITIS)	二重盲検 寛解期	54	22	重篤	中等度	不変	回復	関連なし
				潰瘍性大腸炎 (PROGRESSION OF ULCERATIVE COLITIS)	二重盲検 寛解期	91	3	重篤	軽度	中止	回復	関連なし
高用量群	35 kg超50 kg以下 (3600 mg)	[redacted]	1[redacted] 女性	消化不良 (DYSPEPSIA)	二重盲検 寛解期	178	2	重篤	軽度	不変	回復	関連なし
	50 kg超90 kg以下 (4800 mg)	[redacted]	1[redacted] 女性	上腹部痛 (ABDOMINAL PAIN IN EPIGASTRIC REGION)	二重盲検 寛解期	112	5	重篤	中等度	不変	回復	関連なし
				上腹部痛 (ABDOMINAL PAIN IN EPIGASTRIC REGION)	二重盲検 寛解期	126	34	重篤	軽度	不変	回復	関連なし

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
a：DBM 期における投与群および体重区分
b：初回投与開始日からの日数
c：有害事象発現日から回復日または転帰確認日までの日数
Source：資料番号 5.3.5.3.1 MAE002 を改変

2.7.4.2.1.4.3.3 OLA 期

319 試験の OLA 期における重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4-35 に示した。

重篤な有害事象の発現率は 16.7%（3/18 例）であり、胸痛、貧血および潰瘍性大腸炎が各 1 例に認められた。

これらの重篤な有害事象について、副作用と判断された事象はなかった。治験薬の投与中止に至った事象は、胸痛および潰瘍性大腸炎であった。重度の事象は、潰瘍性大腸炎であった。転帰は、いずれも回復であった。

表 2.7.4-35 重篤な有害事象の一覧（OLA 期：8 週間）（319 試験）

投与群[a]	体重区分[a] (1日あたりの投与量)	被験者番号	年齢(歳)/性別	PT(基本語) (医師記載名)	発現時期	発現までの日数[b] (日)	持続期間[c] (日)	重篤度	重症度	治験薬に対する処置	転帰	治験薬との因果関係
高用量群	35 kg超50 kg以下 (3600 mg)	[redacted]	[redacted] 男性	胸痛 (CHEST PAIN)	非盲検活動期	24	1	重篤	中等度	中止	回復	関連なし
	50 kg超90 kg以下 (4800 mg)	[redacted]	[redacted] 男性	貧血 (PROGRESSION OFPREVIOUS ANEAMIA)	非盲検活動期	28	2	重篤	中等度	増量	回復	関連なし
		[redacted]	[redacted] 男性	潰瘍性大腸炎 (FLARE OF ULCERATIVE COLITIS)	非盲検活動期	72	6	重篤	重度	中止	回復	関連なし

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
a：OLA 期における投与群および体重区分
b：初回投与開始日からの日数
c：有害事象発現日から回復日または転帰確認日までの日数
Source：5.3.5.3.1 OAE002 を改変

2.7.4.2.1.5 重要な有害事象

本 2.7.4.2.1.5 項では、治験薬の投与中止に至った有害事象（2.7.4.2.1.5.1 項）および重度の有害事象（2.7.4.2.1.5.2 項）について示した。

2.7.4.2.1.5.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

2.7.4.2.1.5.1.1 P21 試験（評価資料）

P21 試験の治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.4-36 に示した。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 18.5%（5/27 例）であり、薬物不耐性および潰瘍性大腸炎が各 2 例、ヘルパンギーナが 1 例に認められた。このうち薬物不耐性、潰瘍性大腸炎およびヘルパンギーナの各 1 例は、重篤な有害事象であった（2.7.4.2.1.4.1 項参照）。

非重篤であった薬物不耐性および潰瘍性大腸炎の各 1 例について、薬物不耐性は副作用と判断された。重度の事象はなかった。転帰は、回復または軽快であった。

薬物不耐性を含むメサラジンに対する過敏症状については 2.7.4.2.1.7.1 項に詳述した。また、過敏症状のリスクについて、成人を対象とした臨床試験成績との比較は 2.7.4.2.1.9.4 項に示した。

表 2.7.4-36 治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（投与期：8 週間）（P21 試験）

体重区分 (治験薬の種類)	被験者番号	年齢(歳) /性別	有害事象名 医師記載名 /基本語(PT) /器官別大分類(SOC)	発現時期	発現までの日数[a] (日)	持続期間[b] (日)	重篤度 /重症度	治験薬に対する処置	転帰[c]	治験薬との因果関係
18 kg以上23 kg以下 (300 mg錠)	[redacted]	[redacted] 女性	リアルダ錠不耐症 PT 薬物不耐性 SOC 一般・全身障害および投与部位の状態	投与期	6	32	非重篤 中等度	中止（再投与なし）	軽快	否定できない
35 kg超50 kg以下 (600 mg錠)	[redacted]	[redacted] 女性	ヘルパンギーナ PT ヘルパンギーナ SOC 感染症および寄生虫症	投与期	12	19	重篤 中等度	中止（再投与なし）	回復	否定できる
	[redacted]	[redacted] 女性	潰瘍性大腸炎の悪化 PT 潰瘍性大腸炎 SOC 胃腸障害	投与期	14	22	重篤 中等度	中止（再投与なし）	回復	否定できる
	[redacted]	[redacted] 女性	潰瘍性大腸炎の増悪 PT 潰瘍性大腸炎 SOC 胃腸障害	投与期	6	23	非重篤 軽度	中止（再投与なし）	軽快	否定できる
50 kg超90 kg以下 (1200 mg錠)	[redacted]	[redacted] 女性	5-ASA不耐性 PT 薬物不耐性 SOC 一般・全身障害および投与部位の状態	投与期	1	24	重篤 重度	中止（再投与なし）	軽快	否定できない

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
a：投与開始日からの日数
b：有害事象発現日から回復日または転帰確認日までの日数
c：後観察期終了時までの転帰を示した。薬物不耐性（被験者番号[redacted]、[redacted]）の最終転帰は回復であった。
Source：資料番号 5.3.7.2.4 16.2.9.2 を改変

2.7.4.2.1.5.1.2 P22 試験（評価資料）

P22 試験の治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.4-37 に示した。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 26.1%（6/23 例）であり、潰瘍性大腸炎が 5 例、脳出血および脳ヘルニアが 1 例（同一被験者）に認められた。このうち潰瘍性大腸炎の 1 例、脳出血および脳ヘルニアの 1 例（同一被験者）は、重篤な有害事象であった（2.7.4.2.1.4.2 項参照）。

非重篤であった潰瘍性大腸炎の 4 例について、副作用と判断された事象はなかった。重度の事象もなかった。転帰は、未回復が 3 例、軽快が 1 例であった。

表 2.7.4-37 治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（投与期：48 週間）（P22 試験）

体重区分 (治験薬の種類)	被験者番号	年齢(歳) /性別	有害事象名 医師記載名 /基本語(PT) /器官別大分類(SOC)	発現時期	発現までの日数[a] (日)	持続期間[b] (日)	重篤度 /重症度	治験薬に対する処置	転帰[c]	治験薬との因果関係
35 kg超50 kg 以下 (600 mg錠)	[redacted]	1[redacted] 男性	原疾患の悪化 PT 潰瘍性大腸炎 SOC 胃腸障害	投与期	263	21	非重篤 中等度	中止（再投与なし）	未回復	否定できる
	[redacted]	[redacted] 女性	潰瘍性大腸炎の悪化 PT 潰瘍性大腸炎 SOC 胃腸障害	投与期	228	29	非重篤 軽度	中止（再投与なし）	軽快	否定できる
	[redacted]	1[redacted] 女性	原疾患の悪化 PT 潰瘍性大腸炎 SOC 胃腸障害	投与期	17	9	非重篤 軽度	中止（再投与なし）	未回復	否定できる
50 kg超90 kg 以下 (1200 mg錠)	[redacted]	1[redacted] 女性	脳出血 PT 脳出血 SOC 神経系障害	投与期	167	51	重篤 重度	中止（再投与なし）	回復したが後遺症あり	否定できる
			脳ヘルニア PT 脳ヘルニア SOC 傷害、中毒および処置合併症	投与期	167	51	重篤 重度	中止（再投与なし）	回復したが後遺症あり	否定できる
	[redacted]	1[redacted] 男性	潰瘍性大腸炎の悪化 PT 潰瘍性大腸炎 SOC 胃腸障害	投与期	176	16	非重篤 中等度	中止（再投与なし）	未回復	否定できる
	[redacted]	1[redacted] 男性	潰瘍性大腸炎の悪化 PT 潰瘍性大腸炎 SOC 胃腸障害	投与期	136	14	重篤 中等度	中止（再投与なし）	軽快	否定できる

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
a：投与開始日からの日数
b：有害事象発現日から回復日または転帰確認日までの日数
c：後観察期終了時までの転帰を示した。潰瘍性大腸炎（被験者番号[redacted]）の最終転帰は回復であった。
Source：資料番号 5.3.7.2.5 16.2.9.2 を改変

2.7.4.2.1.5.1.3 319 試験（参考資料）

2.7.4.2.1.5.1.3.1 DBA 期

319 試験の DBA 期における治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.4-38 に示した。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、低用量群および高用量群で、それぞれ 33.3%（9/27 例）および 0%（0/26 例）であり、低用量群において、潰瘍性大腸炎が 8 例、小腸炎が 1 例に認められた。このうち潰瘍性大腸炎の 2 例、小腸炎の 1 例は、重篤な有害事象であった（2.7.4.2.1.4.3.1 項参照）。

非重篤であった潰瘍性大腸炎の 6 例について、副作用と判断された事象はなかった。重度の事象は 1 例であった。転帰は、未回復が 1 例、不明が 1 例、その他は、重度の事象も含めいずれも回復または軽快であった。

表 2.7.4-38 治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（DBA 期：8 週間）（319 試験）

投与群[a]	体重区分[a] (1日あたりの投与量)	被験者番号	年齢(歳)/性別	PT(基本語) (医師記載名)	発現時期	発現までの日数[b] (日)	持続期間[c] (日)	重篤度	重症度	治験薬に対する処置	転帰	治験薬との因果関係
低用量群	23 kg超35 kg以下 (1200 mg)	[redacted]	[redacted] 男性	潰瘍性大腸炎 (UC FLARE)	二重盲検活動期	20	-	非重篤	中等度	中止	軽快	関連なし
		[redacted]	[redacted] 男性	潰瘍性大腸炎 (EXACERBATION OF ULCERATIVE COLITIS)	二重盲検活動期	13	-	重篤	重度	中止	軽快	関連なし
	35 kg超50 kg以下 (1800 mg)	[redacted]	[redacted] 男性	潰瘍性大腸炎 (WORSENING OF COLITIS ULCEROSA)	二重盲検活動期	38	-	非重篤	重度	中止	回復	関連なし
		[redacted]	[redacted] 女性	小腸炎 (ENTERITIS)	二重盲検活動期	6	17	重篤	重度	中止	回復	関連なし
		[redacted]	[redacted] 男性	潰瘍性大腸炎 (UC FLARE)	二重盲検活動期	28	58	非重篤	中等度	中止	回復	関連なし
		[redacted]	[redacted] 男性	潰瘍性大腸炎 (UC FLARE)	二重盲検活動期	15	-	非重篤	中等度	中止	未回復	関連なし
	50 kg超90 kg以下 (2400 mg)	[redacted]	[redacted] 女性	潰瘍性大腸炎 (ACUT EXACERBATION OF ULCERATIVE COLITIS)	二重盲検活動期	3	13	重篤	中等度	中止	回復	関連なし
		[redacted]	[redacted] 男性	潰瘍性大腸炎 (UC FLARE)	二重盲検活動期	46	-	非重篤	中等度	中止	回復	関連なし
		[redacted]	[redacted] 男性	潰瘍性大腸炎 (FLARE UP OF ULCERATIVE COLITIS)	二重盲検活動期	47	-	非重篤	中等度	中止	不明	関連なし

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
a：DBA 期における投与群および体重区分
b：初回投与開始日からの日数
c：有害事象発現日から回復日または転帰確認日までの日数
-：回復日または転帰確認日のデータなし、あるいは部分日付のため算出不能
Source：資料番号 5.3.5.3.1 AAE003 を改変

2.7.4.2.1.5.1.3.2 DBM 期

319 試験の DBM 期における治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.4-39 に示した。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、低用量群および高用量群で、それぞれ 19.0%（8/42 例）および 20.0%（9/45 例）であり、低用量群では潰瘍性大腸炎が 6 例、血便排泄および上腹部痛が各 1 例に認められ、高用量群では潰瘍性大腸炎が 6 例、下痢および血便排泄が 1 例（同一被験者）、γ-GTP 増加および発疹が各 1 例に認められた。このうち低用量群における潰瘍性大腸炎の 1 例は、重篤な有害事象であった（2.7.4.2.1.4.3.2 項参照）。

その他の非重篤であった事象について、副作用と判断された事象は、低用量群では潰瘍性大腸炎の 4 例、血便排泄および上腹部痛の各 1 例であり、高用量群では潰瘍性大腸炎の 3 例、下痢および血便排泄の 1 例（同一被験者）、γ-GTP 増加および発疹の各 1 例であった。重度の事象は、高用量群における γ-GTP 増加の 1 例であった。転帰は、低用量群ではいずれも回復または軽快であり、高用量群では潰瘍性大腸炎の 2 例が未回復、その他は、重度の事象も含めいずれも回復または軽快であった。

表 2.7.4-39 治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（DBM 期：26 週間）（319 試験）

投与群[a]	体重区分[a] (1日あたりの投与量)	被験者番号	年齢(歳)/性別	PT(基本語) (医師記載名)	発現時期	発現までの日数[b] (日)	持続期間[c] (日)	重篤度	重症度	治験薬に対する処置	転帰	治験薬との因果関係
低用量群	35 kg超50 kg以下 (1800 mg)	[redacted]	1 女性	潰瘍性大腸炎 (UC FLARE)	二重盲検寛解期	61	-	非重篤	軽度	中止	軽快	関連あり
		[redacted]	1 男性	潰瘍性大腸炎 (EXACERBATION OF ULCERATIVE COLITIS)	二重盲検寛解期	123	-	非重篤	中等度	中止	軽快	関連あり
	50 kg超90 kg以下 (2400 mg)	[redacted]	1 男性	潰瘍性大腸炎 (UC FLARE)	二重盲検寛解期	86	22	非重篤	中等度	中止	回復	関連なし
		[redacted]	1 女性	潰瘍性大腸炎 (RETURN OF ACTIVE ULCERATIVE COLITIS)	二重盲検寛解期	188	-	非重篤	中等度	中止	軽快	関連あり
		[redacted]	1 女性	血便排泄 (FRESH BLOOD IN STOOL)	二重盲検寛解期	74	10	非重篤	軽度	中止	回復	関連あり
		[redacted]	1 男性	潰瘍性大腸炎 (ULCERATIVE COLITIS FLARE)	二重盲検寛解期	7	-	非重篤	軽度	中止	回復	関連あり
		[redacted]	1 男性	潰瘍性大腸炎 (PROGRESSION OF ULCERATIVE COLITIS)	二重盲検寛解期	91	3	重篤	軽度	中止	回復	関連なし
		[redacted]	1 女性	上腹部痛 (STOMACH ACHE)	二重盲検寛解期	3	5	非重篤	中等度	中止	回復	関連あり
高用量群	35 kg超50 kg以下 (3600 mg)	[redacted]	1 女性	下痢 (BLOODY, WATERY STOOLS)	二重盲検寛解期	97	-	非重篤	中等度	中止	軽快	関連あり
				血便排泄 (BLOODY, WATERY STOOLS)	二重盲検寛解期	97	-	非重篤	中等度	中止	軽快	関連あり
		[redacted]	1 男性	潰瘍性大腸炎 (UC FLARE)	二重盲検寛解期	112	-	非重篤	中等度	中止	未回復	関連なし
		[redacted]	1 男性	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 (GGTP INCREASE)	二重盲検寛解期	149	23	非重篤	重度	中止	回復	関連あり
		[redacted]	1 女性	潰瘍性大腸炎 (UC FLARE)	二重盲検寛解期	56	-	非重篤	軽度	中止	軽快	関連あり
	50 kg超90 kg以下 (4800 mg)	[redacted]	1 女性	潰瘍性大腸炎 (ULCERATIVE COLITIS EXACERBATION)	二重盲検寛解期	146	23	非重篤	軽度	中止	回復	関連あり
		[redacted]	1 男性	潰瘍性大腸炎 (UC FLARE)	二重盲検寛解期	61	12	非重篤	中等度	中止	回復	関連なし
		[redacted]	1 女性	発疹 (RASH)	二重盲検寛解期	8	4	非重篤	軽度	中止	回復	関連あり
		[redacted]	1 男性	潰瘍性大腸炎 (UC FLARE)	二重盲検寛解期	116	-	非重篤	中等度	中止	軽快	関連あり
		[redacted]	1 男性	潰瘍性大腸炎 (UC FLARE)	二重盲検寛解期	151	-	非重篤	軽度	中止	未回復	関連なし

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1

a：DBM 期における投与群および体重区分

b：初回投与開始日からの日数

c：有害事象発現日から回復日または転帰確認日までの日数

-：回復日または転帰確認日のデータなし、あるいは部分日付のため算出不能

Source：資料番号 5.3.5.3.1 MAE003 を改変

2.7.4.2.1.5.1.3.3 OLA 期

319 試験の OLA 期における治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.4-40 に示した。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 11.1%（2/18 例）であり、胸痛および潰瘍性大腸炎が各 1 例に認められた。これらの事象はいずれも重篤な有害事象であった（2.7.4.2.1.4.3.3 項参照）。

表 2.7.4-40 治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（OLA 期：8 週間）（319 試験）

投与群[a]	体重区分[a] (1日あたりの投与量)	被験者番号	年齢(歳) /性別	PT(基本語) (医師記載名)	発現時期	発現までの日数[b] (日)	持続期間[c] (日)	重篤度	重症度	治験薬に対する処置	転帰	治験薬との因果関係
高用量群	35 kg超50 kg以下 (3600 mg)	[redacted]	[redacted] 男性	胸痛 (CHEST PAIN)	非盲検活動期	24	1	重篤	中等度	中止	回復	関連なし
	50 kg超90 kg以下 (4800 mg)	[redacted]	[redacted] 男性	潰瘍性大腸炎 (FLARE OF ULCERATIVE COLITIS)	非盲検活動期	72	6	重篤	重度	中止	回復	関連なし

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
a：OLA 期における投与群および体重区分
b：初回投与開始日からの日数
c：有害事象発現日から回復日または転帰確認日までの日数
Source：5.3.5.3.1 OAE003 を改変

2.7.4.2.1.5.2 重度の有害事象

2.7.4.2.1.5.2.1 P21 試験（評価資料）

P21 試験の重度の有害事象の一覧を表 2.7.4-41 に示した。

投与期における重度の有害事象の発現率は 7.4%（2/27 例）であり、貧血および薬物不耐性が各 1 例に認められた。また、後観察期において、低カリウム血症が 1 例に認められた。これらの事象はいずれも重篤な有害事象であった（2.7.4.2.1.4.1 項参照）。

表 2.7.4-41 重度の有害事象の一覧（投与期および後観察期：9 週間）（P21 試験）

体重区分 (治験薬の種類)	被験者番号	年齢(歳) /性別	有害事象名 医師記載名 /基本語(PT) /器官別大分類(SOC)	発現時期	発現までの日数[a] (日)	持続期間[b] (日)	重篤度 /重症度	治験薬に対する処置	転帰[c]	治験薬との因果関係
18 kg以上23 kg以下 (300 mg錠)	[redacted]	[redacted] 女性	低カリウム血症 PT 低カリウム血症 SOC 代謝および栄養障害	後観察期	9	3	重篤 重度	該当せず	回復	否定できる
35 kg超50 kg以下 (600 mg錠)	[redacted]	[redacted] 女性	貧血 PT 貧血 SOC 血液およびリンパ系障害	投与期	14	39	重篤 重度	不変	軽快	否定できる
50 kg超90 kg以下 (1200 mg錠)	[redacted]	[redacted] 女性	5-ASA不耐性 PT 薬物不耐性 SOC 一般・全身障害および投与部位の状態	投与期	1	24	重篤 重度	中止（再投与なし）	軽快	否定できない

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
a：投与開始日からの日数
b：有害事象発現日から回復日または転帰確認日までの日数
c：後観察期終了時までの転帰を示した。いずれの事象も、最終転帰は回復であった。
Source：資料番号 5.3.7.2.4 16.2.9.2 を改変

2.7.4.2.1.5.2.2 P22 試験（評価資料）

P22 試験の重度の有害事象の一覧を表 2.7.4-42 に示した。

投与期における重度の有害事象の発現率は 4.3%（1/23 例）であり、脳出血および脳ヘルニアが 1 例（同一被験者）に認められた。これらの事象はいずれも重篤な有害事象であった（2.7.4.2.1.4.2 項参照）。

表 2.7.4-42 重度の有害事象の一覧（投与期および後観察期：49 週間）（P22 試験）

体重区分(治験薬の種類)	被験者番号	年齢(歳)/性別	有害事象名 医師記載名/基本語(PT)/器官別大分類(SOC)	発現時期	発現までの日数[a](日)	持続期間[b](日)	重篤度/重症度	治験薬に対する処置	転帰[c]	治験薬との因果関係
50 kg超90 kg以下(1200 mg錠)	[redacted]	[redacted]女性	脳出血 PT 脳出血 SOC 神経系障害	投与期	167	51	重篤 重度	中止（再投与なし）	回復したが後遺症あり	否定できる
			脳ヘルニア PT 脳ヘルニア SOC 傷害、中毒および処置合併症	投与期	167	51	重篤 重度	中止（再投与なし）	回復したが後遺症あり	否定できる

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
a：投与開始日からの日数
b：有害事象発現日から回復日または転帰確認日までの日数
c：後観察期終了時までの転帰を示した。
Source：資料番号 5.3.7.2.5 16.2.9.2 を改変

2.7.4.2.1.5.2.3 319 試験（参考資料）

2.7.4.2.1.5.2.3.1 DBA 期

319 試験の DBA 期における重度の有害事象の一覧を表 2.7.4-43 に示した。

重度の有害事象の発現率は、低用量群および高用量群で、それぞれ 14.8%（4/27 例）および 0%（0/26 例）であり、低用量群において、潰瘍性大腸炎が 2 例、小腸炎、貧血、脱水および胆嚢炎が 1 例（同一被験者）、腎盂腎炎が 1 例に認められた。このうち胆嚢炎以外の事象は、いずれも重篤な有害事象または治験薬の投与中止に至った有害事象であった（2.7.4.2.1.4.3.1 項または 2.7.4.2.1.5.1.3.1 項参照）。

胆嚢炎は、当該被験者において治験薬の投与中止に至った重篤な小腸炎の発現から 10 日目に認められた事象であり、治験薬との因果関係は否定された。非重篤で、転帰は、回復したが後遺症ありであった。

表 2.7.4-43 重度の有害事象の一覧（DBA 期：8 週間）（319 試験）

投与群[a]	体重区分[a] (1日あたりの投与量)	被験者番号	年齢(歳)/性別	PT(基本語) (医師記載名)	発現時期	発現までの日数[b] (日)	持続期間[c] (日)	重篤度	重症度	治験薬に対する処置	転帰	治験薬との因果関係
低用量群	23 kg超35 kg以下 (1200 mg)	[redacted]	[redacted] 男性	潰瘍性大腸炎 (EXACERBATION OF ULCERATIVE COLITIS)	二重盲検活動期	13	-	重篤	重度	中止	軽快	関連なし
	35 kg超50 kg以下 (1800 mg)	[redacted]	[redacted] 男性	潰瘍性大腸炎 (WORSENING OF COLITIS ULCEROSA)	二重盲検活動期	38	-	非重篤	重度	中止	回復	関連なし
		[redacted]	[redacted] 女性	小腸炎 (ENTERITIS)	二重盲検活動期	6	17	重篤	重度	中止	回復	関連なし
				貧血 (WORSENING OF ANEMIA)	二重盲検活動期	8	3	重篤	重度	該当せず	回復	関連なし
				脱水 (DEHYDRATATION)	二重盲検活動期	8	10	重篤	重度	該当せず	回復	関連なし
				胆嚢炎 (CHOLECYCISTITIS)	二重盲検活動期	15	8	非重篤	重度	該当せず	回復したが後遺症あり	関連なし
		[redacted]	[redacted] 男性	腎盂腎炎 (PYELONEPHRITIS)	二重盲検活動期	35	24	重篤	重度	不変	回復	関連なし

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
a：DBA 期における投与群および体重区分
b：初回投与開始日からの日数
c：有害事象発現日から回復日または転帰確認日までの日数
-：回復日または転帰確認日のデータなし、あるいは部分日付のため算出不能
Source：資料番号 5.3.5.3.1 AAE004 を改変

2.7.4.2.1.5.2.3.2 DBM 期

319 試験の DBM 期における重度の有害事象の一覧を表 2.7.4-44 に示した。

重度の有害事象の発現率は、低用量群および高用量群で、それぞれ 2.4%（1/42 例）および 2.2%（1/45 例）であり、低用量群では交通事故および脊椎圧迫骨折が 1 例（同一被験者）に認められ、高用量群では γ-GTP 増加、AST 増加および ALT 増加が 1 例（同一被験者）に認められた。このうち高用量群における AST 増加および ALT 増加以外の事象は、重篤な有害事象または治験薬の投与中止に至った有害事象であった（2.7.4.2.1.4.3.2 項または 2.7.4.2.1.5.1.3.2 項参照）。

高用量群における AST 増加および ALT 増加は、当該被験者において治験薬の投与中止に至った γ-GTP 増加と同日に認められた事象であり、いずれも副作用と判断された。非重篤で、転帰は回復であった。

表 2.7.4-44 重度の有害事象の一覧（DBM 期：26 週間）（319 試験）

投与群[a]	体重区分[a] (1日あたりの投与量)	被験者番号	年齢(歳)/性別	PT(基本語) (医師記載名)	発現時期	発現までの日数[b] (日)	持続期間[c] (日)	重篤度	重症度	治験薬に対する処置	転帰	治験薬との因果関係
低用量群	50 kg超90 kg以下 (2400 mg)	[redacted]	[redacted] 女性	交通事故 (MOTOR VEHICLE ACCIDENT)	二重盲検寛解期	12	2	重篤	重度	中断	回復したが後遺症あり	関連なし
				脊椎圧迫骨折 (3 COMPRESSION FRACTURES OF BACK)	二重盲検寛解期	12	2	重篤	重度	中断	回復したが後遺症あり	関連なし
高用量群	35 kg超50 kg以下 (3600 mg)	[redacted]	[redacted] 男性	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 (GGTP INCREASE)	二重盲検寛解期	149	23	非重篤	重度	中止	回復	関連あり
				アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (AST INCREASE)	二重盲検寛解期	149	23	非重篤	重度	該当せず	回復	関連あり
				アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (ALT INCREASE)	二重盲検寛解期	149	23	非重篤	重度	該当せず	回復	関連あり

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
a：DBM 期における投与群および体重区分
b：初回投与開始日からの日数
c：有害事象発現日から回復日または転帰確認日までの日数
Source：資料番号 5.3.5.3.1 MAE004 を改変

2.7.4.2.1.5.2.3.3 OLA 期

319 試験の OLA 期における重度の有害事象の一覧を表 2.7.4-45 に示した。

重度の有害事象の発現率は 5.6%（1/18 例）であり、潰瘍性大腸炎が 1 例に認められた。本事象は、重篤な有害事象であった（2.7.4.2.1.4.3.3 項参照）。

表 2.7.4-45 重度の有害事象の一覧（OLA 期：8 週間）（319 試験）

投与群[a]	体重区分[a] (1日あたりの投与量)	被験者番号	年齢(歳)/性別	PT(基本語) (医師記載名)	発現時期	発現までの日数[b] (日)	持続期間[c] (日)	重篤度	重症度	治験薬に対する処置	転帰	治験薬との因果関係
高用量群	50 kg超90 kg以下 (4800 mg)	[redacted]	[redacted] 男性	潰瘍性大腸炎 (FLARE OF ULCERATIVE COLITIS)	非盲検活動期	72	6	重篤	重度	中止	回復	関連なし

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
a：OLA 期における投与群および体重区分
b：初回投与開始日からの日数
c：有害事象発現日から回復日または転帰確認日までの日数
Source：5.3.5.3.1 OAE004 を改変

2.7.4.2.1.6 器官別または症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.6.1 P21 試験（評価資料）

P21 試験の投与期における有害事象の器官別大分類（SOC）の集計結果を表 2.7.4-46、同副作用の集計結果を表 2.7.4-47 に示した。

10%（3 例）以上に認められた SOC（有害事象）は、「胃腸障害」（25.9%［7/27 例］）、「臨床検査」（18.5%［5/27 例］）および「感染症および寄生虫症」（14.8%［4/27 例］）であった。

最も多く認められた「胃腸障害」について、2 例以上に認められた有害事象は、潰瘍性大腸炎および便秘（各 11.1%［3/27 例］）であった。

10%（3 例）以上に認められた SOC（副作用）は、「臨床検査」（11.1%［3/27 例］）のみであった。「臨床検査」について、2 例以上に認められた副作用は、残留製品存在（便中に治験薬が排泄された事象、2.7.4.2.1.2.1 項参照）（7.4%［2/27 例］）のみであった。

表 2.7.4-46 有害事象の SOC（投与期：8 週間）（P21 試験）

SOC(器官別大分類)	有害事象 (27例)	
	発現例数	発現率 (%)
全体	18	(66.7)
胃腸障害	7	(25.9)
臨床検査	5	(18.5)
感染症および寄生虫症	4	(14.8)
血液およびリンパ系障害	2	(7.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(7.4)
皮膚および皮下組織障害	2	(7.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(7.4)
神経系障害	1	(3.7)
筋骨格系および結合組織障害	1	(3.7)

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
Source：資料番号 5.3.5.2.1 14.3.1.4.1(1)を改変

表 2.7.4-47 副作用の SOC（投与期：8 週間）（P21 試験）

SOC(器官別大分類)	副作用 (27例)	
	発現例数	発現率 (%)
全体	5	(18.5)
臨床検査	3	(11.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(7.4)
胃腸障害	1	(3.7)

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
Source：資料番号 5.3.5.2.1 14.3.1.4.1(2)を改変

2.7.4.2.1.6.2 P22 試験（評価資料）

P22 試験の投与期における有害事象の器官別大分類（SOC）の集計結果を表 2.7.4-48、同副作用の集計結果を表 2.7.4-49 に示した。

10%（3 例）以上に認められた SOC（有害事象）は、「胃腸障害」（60.9%［14/23 例］）、「感染症および寄生虫症」（47.8%［11/23 例］）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（26.1%［6/23 例］）、「傷害、中毒および処置合併症」（21.7%［5/23 例］）および「神経系障害」（17.4%［4/23 例］）であった。最も多く認められた「胃腸障害」について、2 例以上に認められた有害事象は、潰瘍性大腸炎、嘔吐（各 21.7%［5/23 例］）、下痢（13.0%［3/23 例］）、腹痛および齲歯（各 8.7%［2/23 例］）であった。

10%（3 例）以上に認められた SOC（副作用）はなかった。

表 2.7.4-48　有害事象の SOC（投与期：48 週間）（P22 試験）

SOC(器官別大分類)	有害事象 (23例)	
	発現例数	発現率 (%)
全体	20	(87.0)
胃腸障害	14	(60.9)
感染症および寄生虫症	11	(47.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6	(26.1)
傷害、中毒および処置合併症	5	(21.7)
神経系障害	4	(17.4)
精神障害	2	(8.7)
耳および迷路障害	2	(8.7)
免疫系障害	1	(4.3)
代謝および栄養障害	1	(4.3)
皮膚および皮下組織障害	1	(4.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(4.3)

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.3.1.4.1(1)を改変

表 2.7.4-49　副作用の SOC（投与期：48 週間）（P22 試験）

SOC(器官別大分類)	副作用 (23例)	
	発現	発現率
全体	3	(13.0)
胃腸障害	2	(8.7)
感染症および寄生虫症	1	(4.3)
神経系障害	1	(4.3)
耳および迷路障害	1	(4.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(4.3)

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.3.1.4.1(2)を改変

2.7.4.2.1.6.3　319 試験（参考資料）

2.7.4.2.1.6.3.1　DBA 期

319 試験の DBA 期における有害事象の器官別大分類（SOC）の集計結果を表 2.7.4-50、同副作用の集計結果を表 2.7.4-51 に示した。

いずれかの群で 10%（3 例）以上に認められた SOC（有害事象）は、「胃腸障害」（低用量群：48.1%［13/27 例］、高用量群：30.8%［8/26 例］）、「感染症および寄生虫症」（低用量群：18.5%［5/27 例］、高用量群：23.1%［6/26 例］）、「神経系障害」（低用量群：11.1%［3/27 例］、高用量群：7.7%［2/26 例］）および「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（低用量群：11.1%［3/27 例］、高用量群：3.8%［1/26 例］）であった。両群ともに最も多く認められた「胃腸障害」について、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、潰瘍性大腸炎（低用量群：29.6%［8/27 例］、高用量群：0%［0/26 例］）、消化不良（低用量群：3.7%［1/27 例］、高用量群：11.5%［3/26 例］）、嘔吐（低用量群：7.4%［2/27 例］、高用量群：3.8%［1/26 例］）および腹痛（低用量群：3.7%［1/27 例］、高用量群：7.7%［2/26 例］）であった。

いずれかの群で 10%（3 例）以上に認められた SOC（副作用）はなかった。

表 2.7.4-50 有害事象の SOC（DBA 期：8 週間）（319 試験）

SOC(器官別大分類)	有害事象			
	低用量群 (27例)		高用量群 (26例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	17	(63.0)	15	(57.7)
胃腸障害	13	(48.1)	8	(30.8)
感染症および寄生虫症	5	(18.5)	6	(23.1)
神経系障害	3	(11.1)	2	(7.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(7.4)	2	(7.7)
臨床検査	0	(0.0)	2	(7.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	(11.1)	1	(3.8)
血液およびリンパ系障害	1	(3.7)	1	(3.8)
筋骨格系および結合組織障害	1	(3.7)	1	(3.8)
傷害、中毒および処置合併症	1	(3.7)	1	(3.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	(0.0)	1	(3.8)
生殖系および乳房障害	0	(0.0)	1	(3.8)
代謝および栄養障害	1	(3.7)	0	(0.0)
肝胆道系障害	1	(3.7)	0	(0.0)

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
Source：資料番号 5.3.5.3.1 AAE001(1)を改変

表 2.7.4-51 副作用の SOC（DBA 期：8 週間）（319 試験）

SOC(器官別大分類)	副作用			
	低用量群 (27例)		高用量群 (26例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	1	(3.7)	0	(0.0)
神経系障害	1	(3.7)	0	(0.0)

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
Source：資料番号 5.3.5.3.1 AAE001(2)を改変

2.7.4.2.1.6.3.2 DBM 期

319 試験の DBM 期における有害事象の器官別大分類（SOC）の集計結果を表 2.7.4-52、同副作用の集計結果を表 2.7.4-53 に示した。

いずれかの群で 10%（5 例）以上に認められた SOC（有害事象）は、「胃腸障害」（低用量群：35.7%［15/42 例］、高用量群：37.8%［17/45 例］）、「感染症および寄生虫症」（低用量群：23.8%［10/42 例］、高用量群：31.1%［14/45 例］）および「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（低用量群：4.8%［2/42 例］、高用量群：17.8%［8/45 例］）であった。両群ともに最も多く認められた「胃腸障害」について、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、潰瘍性大腸炎（低用量群：14.3%［6/42 例］、高用量群：17.8%［8/45 例］）、腹痛（低用量群：7.1%［3/42 例］、高用量群：11.1%［5/45 例］）、上腹部痛（低用量群：7.1%［3/42 例］、高用量群：4.4%［2/45 例］）、悪心（低用量群：4.8%［2/42 例］、高用量群：2.2%［1/45 例］）、下痢（低用量群：2.4%［1/42 例］、高用量群：4.4%［2/45 例］）、嘔吐（低用量群：0%［0/42 例］、高用量群：6.7%［3/45 例］）および消化不良（低用量群：0%［0/42 例］、高用量群：4.4%［2/45 例］）であった。

いずれかの群で 10%（5 例）以上に認められた SOC（副作用）は、「胃腸障害」（低用量群：16.7%［7/42 例］、高用量群：8.9%［4/45 例］）のみであった。「胃腸障害」について、いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用は、潰瘍性大腸炎（低用量群：9.5%［4/42 例］、高用量群：6.7%［3/45 例］）のみであった。

表 2.7.4-52 有害事象の SOC（DBM 期：26 週間）（319 試験）

SOC(器官別大分類)	有害事象			
	低用量群 (42例)		高用量群 (45例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	27	(64.3)	27	(60.0)
胃腸障害	15	(35.7)	17	(37.8)
感染症および寄生虫症	10	(23.8)	14	(31.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(4.8)	8	(17.8)
神経系障害	2	(4.8)	2	(4.4)
筋骨格系および結合組織障害	2	(4.8)	2	(4.4)
生殖系および乳房障害	2	(4.8)	2	(4.4)
臨床検査	2	(4.8)	2	(4.4)
傷害、中毒および処置合併症	2	(4.8)	2	(4.4)
皮膚および皮下組織障害	0	(0.0)	2	(4.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	3	(7.1)	1	(2.2)
血液およびリンパ系障害	2	(4.8)	1	(2.2)
代謝および栄養障害	0	(0.0)	1	(2.2)
眼障害	0	(0.0)	1	(2.2)
腎および尿路障害	0	(0.0)	1	(2.2)
妊娠、産褥および周産期の状態	1	(2.4)	0	(0.0)

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
Source：資料番号 5.3.5.3.1 MAE001(1)を改変

表 2.7.4-53 副作用の SOC（DBM 期：26 週間）（319 試験）

SOC(器官別大分類)	副作用			
	低用量群 (42例)		高用量群 (45例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	7	(16.7)	6	(13.3)
胃腸障害	7	(16.7)	4	(8.9)
皮膚および皮下組織障害	0	(0.0)	1	(2.2)
臨床検査	0	(0.0)	1	(2.2)
筋骨格系および結合組織障害	1	(2.4)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(2.4)	0	(0.0)

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
Source：資料番号 5.3.5.3.1 MAE001(2)を改変

2.7.4.2.1.6.3.3 OLA 期

319 試験の OLA 期における有害事象の器官別大分類（SOC）の集計結果を表 2.7.4-54 に示した。

10%（2 例）以上に認められた SOC（有害事象）は、「胃腸障害」（33.3%［6/18 例］）、「感染症および寄生虫症」（27.8%［5/18 例］）、「筋骨格系および結合組織障害」（16.7%［3/18 例］）、「血液およびリンパ系障害」および「皮膚および皮下組織障害」（各 11.1%［2/18 例］）であった。最も多く認められた「胃腸障害」について、2 例以上に認められた有害事象は、潰瘍性大腸炎（11.1%［2/18 例］）のみであった。

OLA 期において、副作用は認められなかった。

表 2.7.4-54　有害事象の SOC（OLA 期：8 週間）（319 試験）

SOC(器官別大分類)	有害事象	
	高用量群 (18例)	
	発現例数	発現率 (%)
全体	13	(72.2)
胃腸障害	6	(33.3)
感染症および寄生虫症	5	(27.8)
筋骨格系および結合組織障害	3	(16.7)
血液およびリンパ系障害	2	(11.1)
皮膚および皮下組織障害	2	(11.1)
代謝および栄養障害	1	(5.6)
精神障害	1	(5.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(5.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(5.6)
傷害、中毒および処置合併症	1	(5.6)

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
Source：資料番号 5.3.5.3.1 OAE001(1)を改変

2.7.4.2.1.7　注目すべき有害事象

本 2.7.4.2.1.7 項では、リアルダ錠 1200mg に係る医薬品リスク管理計画書[1)]（以下、RMP）において重要なリスクに定められている事象を「注目すべき有害事象」と定義し、カテゴリーごとに分析した。

注目すべき有害事象のカテゴリーおよび各カテゴリーに該当する有害事象の抽出基準を表 2.7.4-55 に示した。また、P21 試験、P22 試験および 319 試験における注目すべき有害事象の発現状況を表 2.7.4-56 に示した。

注目すべき有害事象のカテゴリーのうち「間質性肺疾患」「膵炎」「中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群」「薬剤性過敏症症候群」に該当する有害事象は、いずれの試験においても認められなかった。その他のカテゴリーについて、カテゴリーごとに 2.7.4.2.1.7.1 項～2.7.4.2.1.7.5 項に示した。

表 2.7.4-55　注目すべき有害事象のカテゴリーおよび抽出基準

リアルダ錠 1200mg に係る RMP[1)] におけるリスク	注目すべき有害事象のカテゴリー	抽出基準
メサラジンによる過敏症状（発熱、腹痛、下痢、好酸球増多等）	過敏症状	以下のいずれかに該当する事象 ・PT「薬物不耐性」 ・PT「過敏症」または「薬物過敏症」 ・PT に「発疹」、「湿疹」または「蕁麻疹」を含む事象 ・PT「発熱」 ・PT に「腹痛」または「腹部痛」を含む事象 ・PT に「下痢」を含む事象 ・PT に「好酸球」を含む事象（減少に関する事象を除く）
間質性腎炎、ネフローゼ症候群、腎不全	腎および尿路障害	以下のいずれかに該当する事象 ・SOC「腎および尿路障害」に含まれる事象 ・PT に「腎」または「尿」を含む事象（糖尿病を除く） ・SOC「臨床検査」に含まれる事象のうち腎および尿路障害に関連する事象
肝機能障害、肝炎、黄疸	肝胆道系障害	以下のいずれかに該当する事象 ・SOC「肝胆道系障害」に含まれる事象 ・PT に「肝」を含む事象 ・SOC「臨床検査」に含まれる事象のうち肝胆道系障害に関連する事象
再生不良性貧血、汎血球減少症、無顆粒球症、白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症	血球減少	SMQ「造血障害による血球減少症」（広域および狭域）に含まれる事象
心膜炎、心筋炎、胸膜炎	心膜炎、心筋炎、胸膜炎	PT に「心膜炎」、「心筋炎」または「胸膜炎」を含む事象
間質性肺疾患（間質性肺炎、器質化肺炎、胞隔炎、好酸球性肺炎等）	間質性肺疾患	SMQ「間質性肺疾患」（広域および狭域）に含まれる事象
膵炎	膵炎	以下のいずれかに該当する事象 ・PT に「膵炎」を含む事象 ・SOC「臨床検査」に含まれる事象のうち膵炎に関連する事象
中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、薬剤性過敏症症候群	中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群	PT「中毒性表皮壊死融解症」または「皮膚粘膜眼症候群」
	薬剤性過敏症症候群	PT「好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応」

表 2.7.4-56 注目すべき有害事象の発現状況（P21 試験：投与期）（P22 試験：投与期）（319 試験：DBA 期、DBM 期、OLA 期）

注目すべき有害事象のカテゴリー[a]		P21試験 投与期：8週間 (27例)		P22試験 投与期：48週間 (23例)		319試験 DBA期：8週間 低用量群 (27例)		319試験 DBA期：8週間 高用量群 (26例)		319試験 DBM期：26週間 低用量群 (42例)		319試験 DBM期：26週間 高用量群 (45例)		319試験 OLA期：8週間 高用量群 (18例)	
		発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
有害事象	過敏症状	4[b]	(14.8)	5	(21.7)	3	(11.1)	4	(15.4)	7	(16.7)	10	(22.2)	2	(11.1)
	腎および尿路障害	1	(3.7)	0	-	1	(3.7)	0	-	1	(2.4)	2	(4.4)	1	(5.6)
	肝胆道系障害	0[c]	-	0	-	1	(3.7)	1	(3.8)	0	-	2	(4.4)	0	-
	血球減少	2	(7.4)	0	-	1	(3.7)	1	(3.8)	3	(7.1)	1	(2.2)	2	(11.1)
	心膜炎、心筋炎、胸膜炎	0[c]	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
副作用	過敏症状	2	(7.4)	1	(4.3)	0	-	0	-	2	(4.8)	2	(4.4)	0	-
	腎および尿路障害	1	(3.7)	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
	肝胆道系障害	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	1	(2.2)	0	-
	血球減少	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
	心膜炎、心筋炎、胸膜炎	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
重篤な有害事象	過敏症状	1	(3.7)	0	-	0	-	0	-	0	-	1	(2.2)	0	-
	腎および尿路障害	0	-	0	-	1	(3.7)	0	-	0	-	0	-	0	-
	肝胆道系障害	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
	血球減少	1	(3.7)	0	-	1	(3.7)	0	-	0	-	0	-	1	(5.6)
	心膜炎、心筋炎、胸膜炎	0[c]	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
重篤な副作用	過敏症状	1	(3.7)	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
	腎および尿路障害	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
	肝胆道系障害	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
	血球減少	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
	心膜炎、心筋炎、胸膜炎	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1

a：「間質性肺疾患」「膵炎」「中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群」「薬剤性過敏症症候群」の有害事象はいずれの試験においても認められなかったため、記載を省略した。

b：投与期の 4 例のほか、後観察期においては 2 例認められた。

c：投与期には認められなかったが、後観察期においては 1 例認められた。

Source：表 2.7.4-57～表 2.7.4-73 より作成

2.7.4.2.1.7.1 過敏症状

2.7.4.2.1.7.1.1 P21 試験（評価資料）

P21 試験の「過敏症状」の有害事象の一覧を表 2.7.4-57 に示した。

投与期における「過敏症状」の有害事象の発現率は 14.8%（4/27 例）であり、薬物不耐性および湿疹が各 2 例、上腹部痛および蕁麻疹が各 1 例に認められた（湿疹および上腹部痛の 1 例、湿疹および蕁麻疹の 1 例は、それぞれ同一被験者）。また、後観察期において、発熱および上腹部痛が各 1 例に認められた。

このうち副作用と判断された事象は、薬物不耐性の 2 例であった。これらの副作用は、1 例は重度、重篤、他の 1 例は中等度、非重篤で、いずれも治験薬の投与中止に至った。転帰は、いずれも回復であった。

治験薬との因果関係が否定された事象については、いずれも軽度、非重篤で、治験薬の投与中止には至らなかった。転帰は、上腹部痛の 2 例は未回復、その他はいずれも回復または軽快であった。

表 2.7.4-57 「過敏症状」の有害事象の一覧（投与期および後観察期：9 週間）（P21 試験）

体重区分(治験薬の種類)	被験者番号	年齢(歳)/性別	有害事象名 医師記載名/基本語(PT)/器官別大分類(SOC)	発現時期	発現までの日数[a](日)	持続期間[b](日)	重篤度/重症度	治験薬に対する処置	転帰[c]	治験薬との因果関係
18 kg以上23 kg以下(300 mg錠)	[redacted]	[redacted] 女性	リアルダ錠不耐症 PT 薬物不耐性 SOC 一般・全身障害および投与部位の状態	投与期	6	32	非重篤 中等度	中止（再投与なし）	軽快	否定できない
35 kg超50 kg以下(600 mg錠)	[redacted]	[redacted] 男性	発熱 PT 発熱 SOC 一般・全身障害および投与部位の状態	後観察期	69	4	非重篤 軽度	該当せず	回復	否定できる
	[redacted]	[redacted] 女性	顔面湿疹 PT 湿疹 SOC 皮膚および皮下組織障害	投与期	2	82	非重篤 軽度	不変	軽快	否定できる
			上腹部痛 PT 上腹部痛 SOC 胃腸障害	投与期	55	29	非重篤 軽度	不変	未回復	否定できる
	[redacted]	[redacted] 男性	蕁麻疹 PT 蕁麻疹 SOC 皮膚および皮下組織障害	投与期	8	2	非重篤 軽度	不変	回復	否定できる
			湿疹 PT 湿疹 SOC 皮膚および皮下組織障害	投与期	12	3	非重篤 軽度	不変	回復	否定できる
50 kg超90 kg以下(1200 mg錠)	[redacted]	[redacted] 女性	5-ASA不耐性 PT 薬物不耐性 SOC 一般・全身障害および投与部位の状態	投与期	1	24	重篤 重度	中止（再投与なし）	軽快	否定できない
	[redacted]	[redacted] 女性	心窩部痛 PT 上腹部痛 SOC 胃腸障害	後観察期	15	7	非重篤 軽度	該当せず	未回復	否定できる

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
a：投与開始日からの日数
b：有害事象発現日から回復日または転帰確認日までの日数
c：後観察期終了時までの転帰を示した。薬物不耐性（被験者番号[redacted]、[redacted]）の最終転帰は回復であった。
Source：資料番号 5.3.7.2.4 16.2.9.2 を改変

P21 試験で認められた「過敏症状」の有害事象について、以下に詳述した。

被験者番号[redacted]（薬物不耐性［投与期］）：

当該被験者は 1[redacted] 歳の女性で、2 次登録時の体重は 5[redacted] kg であった。UC 発症からの期間は 0.2 年、病型は初回発作型で、病変範囲は全大腸炎型であった。同意取得の前 2 週間から前観察期終了時までに経口 5-ASA 製剤（メサラジン腸溶錠 1200 mg/日）の前治療歴があった。治験薬の投与量は 4800 mg/日であり、服用した製剤は 1200mg 錠であった。本事象の発現日は治験薬投与 1 日目（投与開始日）であり、1 日目に頭痛、浮動感および発熱、3 日目に頸部および肩の痛み、7 日目に頭痛、嘔気、血便の持続および排便回数の増加が認められた。これらの症状に加え、7 日目に実施した血液検査において、炎症マーカーである赤血球沈降速度が 44 mm（基準値：3～15 mm）、CRP 値が 0.89 mg/dL（基準値：0.00～0.14 mg/dL）、血清アミロイド A 蛋白が 234.0 μg/mL（基準値：＜8.0 μg/mL）といずれも基準値上限を超過していたことから入院にて絶食補液管理となり、入院加療を要したため重篤と判断された。9 日目に薬剤誘発性リンパ球刺激試験（以下、DLST）を実施、14 日目に経腸栄養療法を開始した。当初、本事象は潰瘍性大腸炎の悪化と判断され、治験薬の投与を継続していたが、発熱症状は入院後も改善せず、16 日目に薬剤性の発熱を疑い治験薬の投与中止が判断された。治験薬最終投与から 2 日後に、メサラジン腸溶錠およびリアルダ錠 1200mg に対する DLST 陽性が判明した。3 日後から、タクロリムス（経口剤）の投与を開始し、9 日後に、治験薬の投与中止以降の解熱傾向、炎症反応の経時的な改善および DLST の結果から、本事象は薬物不耐性（医師記載名：5-ASA 不耐性）と判断された。その後、炎症マーカーは、横ばい～改善傾向を示し、酸化鉄（注射剤）の投与により貧血の進行もなかったことから、16 日後に退院となった。退院後にタクロリムス（経口剤）の用量調整を行い、UC の寛解には至らないものの顕血便はなく、炎症反応も治験開始前と同程度であることから、転帰は、30 日後に回復と判断された。

被験者番号[redacted]（薬物不耐性［投与期］）：

当該被験者は[redacted]歳の女性で、2 次登録時の体重は 1[redacted] kg であった。UC 発症からの期間は 0.1 年、病型は初回発作型で、病変範囲は全大腸炎型であった。同意取得の前 2 週間から前観察期終了時までに経口 5-ASA 製剤（メサラジン徐放錠または顆粒 250 mg/日→1000 mg/日）の前治療歴があった。治験薬の投与量は 1800 mg/日であり、服用した製剤は 300mg 錠であった。本事象の発現日は治験薬投与 6 日目であり、15 日目に治験薬の休薬、28 日目に治験薬の投与中止が判断された。中等度、非重篤で、治験薬の投与中止以外に特段の処置はなく、転帰は回復であった。当該被験者は、治験薬の投与中止後にメサラジン徐放錠または顆粒の投与を再開しており（250 mg/日→500 mg/日）、後観察期に有害事象は認められなかった。

被験者番号[redacted]（湿疹および上腹部痛［投与期］）：

当該被験者は 1[redacted] 歳の女性で、2 次登録時の体重は 4[redacted] kg であった。UC 発症からの期間は 0.1 年、病型は初回発作型で、病変範囲は直腸炎型であった。同意取得の前 2 週間から前観察期終了時までに経口 5-ASA 製剤（メサラジン徐放錠または顆粒 2000 mg/日）の前治療歴があった。治験薬の投与量は 3600 mg/日であり、服用した製剤は 600 mg 錠であった。湿疹および上腹部痛の発現日はそれぞれ治験薬投与 2 日目および 55 日目であり、いずれも軽度、非重篤で、治験薬との因果関係は否定され、治験薬の投与中止には至らなかった。湿疹への特段の処置はなく、転帰は軽快であった。上腹部痛はファモチジン（経口剤）の処置がされたものの、転帰は未回復であった。

被験者番号[redacted]（蕁麻疹および湿疹［投与期］）：

当該被験者は 1[redacted] 歳の男性で、2 次登録時の体重は 4[redacted] kg であった。UC 発症からの期間は 0.1 年、病型は初回発作型で、病変範囲は直腸炎型であった。同意取得の前 2 週間から前観察期終了時までに経口 5-ASA 製剤の前治療歴はなかった。治験薬の投与量は 3600 mg/日であり、服用した製剤は 600 mg 錠であった。蕁麻疹および湿疹の発現日はそれぞれ治験薬投与 8 日目および 12 日目であり、いずれも軽度、非重篤で、治験薬との因果関係は否定され、治験薬の投与中止には至らなかった。蕁麻疹は外用湿疹・皮膚炎用薬、湿疹はクロベタゾン酪酸エステル（外用剤）の処置がされ、転帰はいずれも回復であった。

被験者番号[redacted]（発熱［後観察期］）：

当該被験者は 1[redacted] 歳の男性で、2 次登録時の体重は 4[redacted] kg であった。UC 発症からの期間は 0.2 年、病型は初回発作型で、病変範囲は左側大腸炎型であった。同意取得の前 2 週間から前観察期終了時までに経口 5-ASA 製剤の前治療歴はなかった。治験薬の投与量は 3600 mg/日であり、服用した製剤は 600 mg 錠であった。本事象の発現日は治験薬最終投与から 11 日後（治験薬投与 69 日目）であり、治験薬との因果関係は否定された。軽度、非重篤で、アセトアミノフェン（経口剤）の処置がされ、転帰は回復であった。なお、当該被験者は、治験薬最終投与後にリアルダ錠 1200mg の投与を開始していた（3600 mg/日）。

被験者番号[redacted]（上腹部痛［後観察期］）：

当該被験者は 1[redacted] 歳の女性で、2 次登録時の体重は 6[redacted] kg であった。UC 発症からの期間は 0.1 年、病型は初回発作型で、病変範囲は全大腸炎型であった。同意取得の前 2 週間から前観察期終了時までに経口 5-ASA 製剤の前治療歴はなかった。治験薬の投与量は 4800 mg/日であり、服用した製剤は 1200 mg 錠であった。本事象の発現日は治験薬最終投与から 1 日後（治験薬投与 15 日目）であり、治験薬との因果関係は否定された。軽度、非重篤で、特段の処置はなく、転帰は未回復であった。なお、当該被験者は、治験薬投与

14 日目に効果不十分のため治験の中止が判断された。治験薬最終投与後から後観察期終了までに経口 5-ASA 製剤の治療歴はなく、プレドニゾロン（経口剤）の投与を開始していた。

2.7.4.2.1.7.1.2 P22 試験（評価資料）

P22 試験の「過敏症状」の有害事象の一覧を表 2.7.4-58 に示した。

投与期における「過敏症状」の有害事象の発現率は 21.7%（5/23 例）であり、下痢が 3 例、腹痛が 2 例および肛門湿疹が 1 例に認められた（下痢および腹痛の 1 例は同一被験者）。

このうち副作用と判断された事象は、下痢および腹痛の 1 例（同一被験者）であった。これらの副作用は、いずれも軽度、非重篤で、治験薬の投与中止には至らず、転帰は回復であった。

治験薬との因果関係が否定された事象についても、いずれも軽度、非重篤で、治験薬の投与中止には至らず、転帰は回復であった。

表 2.7.4-58 「過敏症状」の有害事象の一覧（投与期および後観察期：49 週間）
（P22 試験）

体重区分(治験薬の種類)	被験者番号	年齢(歳)/性別	有害事象名 医師記載名/基本語(PT)/器官別大分類(SOC)	発現時期	発現までの日数[a](日)	持続期間[b](日)	重篤度/重症度	治験薬に対する処置	転帰[c]	治験薬との因果関係
23 kg超35 kg以下(600 mg錠)	[redacted]	[redacted]女性	肛門周囲湿疹 PT 肛門湿疹 SOC 胃腸障害	投与期	136	75	非重篤 軽度	不変	回復	否定できる
	[redacted]	[redacted]女性	腹痛 PT 腹痛 SOC 胃腸障害	投与期	75	1	非重篤 軽度	不変	回復	否定できる
			腹痛 PT 腹痛 SOC 胃腸障害	投与期	78	1	非重篤 軽度	不変	回復	否定できる
			腹痛 PT 腹痛 SOC 胃腸障害	投与期	90	1	非重篤 軽度	不変	回復	否定できる
			腹痛 PT 腹痛 SOC 胃腸障害	投与期	103	1	非重篤 軽度	不変	回復	否定できる
			腹痛 PT 腹痛 SOC 胃腸障害	投与期	210	1	非重篤 軽度	不変	回復	否定できる
35 kg超50 kg以下(600 mg錠)	[redacted]	1[redacted]男性	下痢 PT 下痢 SOC 胃腸障害	投与期	199	11	非重篤 軽度	不変	回復	否定できる
50 kg超90 kg以下(1200 mg錠)	[redacted]	1[redacted]女性	腹痛 PT 腹痛 SOC 胃腸障害	投与期	108	6	非重篤 軽度	不変	回復	否定できない
			下痢 PT 下痢 SOC 胃腸障害	投与期	112	1	非重篤 軽度	不変	回復	否定できない
			腹痛 PT 腹痛 SOC 胃腸障害	投与期	252	1	非重篤 軽度	不変	回復	否定できない
	[redacted]	1[redacted]女性	下痢 PT 下痢 SOC 胃腸障害	投与期	274	2	非重篤 軽度	不変	回復	否定できる

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
a：投与開始日からの日数
b：有害事象発現日から回復日または転帰確認日までの日数
c：後観察期終了時までの転帰を示した。
Source：資料番号 5.3.7.2.5 16.2.9.2 を改変

P22 試験で認められた「過敏症状」の有害事象について、以下に詳述した。

被験者番号[redacted]（腹痛および下痢［投与期］）：

当該被験者は 1[redacted] 歳の女性で、2 次登録時の体重は 5[redacted] kg であった。UC 発症からの期間は 2.5 年、病型は再燃寛解型で、病変範囲は全大腸炎型であった。同意取得の前 2 週間から前観察期終了時までに経口 5-ASA 製剤（メサラジン腸溶錠 2400 mg/日）の前治療歴があった。治験薬の投与量は 2400 mg/日であり、服用した製剤は 1200 mg 錠であった。腹痛（2 件）の発現日は治験薬投与 108 日目および 252 日目、下痢の発現日は 112 日目であり、いずれも軽度、非重篤で、副作用と判断されたものの、治験薬の投与中止には至らなかった。いずれも特段の処置はなく、転帰は回復であった。

被験者番号[redacted]（下痢［投与期］）：

当該被験者は1[redacted]歳の男性で、2次登録時の体重は4[redacted] kgであった。UC発症からの期間は2.2年、病型は初回発作型で、病変範囲は全大腸炎型であった。同意取得の前2週間から前観察期終了時までに経口5-ASA製剤（メサラジン徐放錠または顆粒1800mg/日）の前治療歴があった。治験薬の投与量は1800 mg/日であり、服用した製剤は600 mg錠であった。本事象の発現日は治験薬投与199日目であり、軽度、非重篤で、治験薬との因果関係は否定され、治験薬の投与中止には至らなかった。特段の処置はなく、転帰は回復であった。

被験者番号[redacted]（下痢［投与期］）：

当該被験者は1[redacted]歳の女性で、2次登録時の体重は6[redacted] kgであった。UC発症からの期間は5.0年、病型は初回発作型で、病変範囲は直腸炎型であった。同意取得の前2週間から前観察期終了時までに経口5-ASA製剤（メサラジン腸溶錠2400 mg/日）の前治療歴があった。治験薬の投与量は2400 mg/日であり、服用した製剤は1200 mg錠であった。本事象の発現日は治験薬投与274日目であり、軽度、非重篤で、治験薬との因果関係は否定され、治験薬の投与中止には至らなかった。特段の処置はなく、転帰は回復であった。

被験者番号[redacted]（肛門湿疹［投与期］）：

当該被験者は[redacted]歳の女性で、2次登録時の体重は2[redacted] kgであった。UC発症からの期間は3.8年、病型は再燃寛解型で、病変範囲は全大腸炎型であった。同意取得の前2週間から前観察期終了時までに経口5-ASA製剤（メサラジン徐放錠または顆粒1000 mg/日）の前治療歴があった。治験薬の投与量は1200 mg/日であり、服用した製剤は600 mg錠であった。本事象の発現日は治験薬投与136日目であり、軽度、非重篤で、治験薬との因果関係は否定され、治験薬の投与中止には至らなかった。ジメチルイソプロピルアズレン（外用剤）およびヒドロコルチゾン酪酸エステル（外用剤）の処置がされ、転帰は回復であった。

被験者番号[redacted]（腹痛［投与期］）：

当該被験者は[redacted]歳の女性で、2次登録時の体重は3[redacted] kgであった。UC発症からの期間は6.5年、病型は再燃寛解型で、病変範囲は全大腸炎型であった。同意取得の前2週間から前観察期終了時までに経口5-ASA製剤（メサラジン徐放錠または顆粒1000 mg/日）の前治療歴があった。治験薬の投与量は1200 mg/日であり、服用した製剤は600 mg錠であった。本事象（5件）の発現日は治験薬投与75日目、78日目、90日目、103日目および210日目であり、軽度、非重篤で、治験薬との因果関係は否定され、治験薬の投与中止には至らなかった。特段の処置はなく、転帰は回復であった。

2.7.4.2.1.7.1.3 319 試験（参考資料）

2.7.4.2.1.7.1.3.1 DBA 期

319 試験の DBA 期における「過敏症状」の有害事象の一覧を表 2.7.4-59 に示した。

「過敏症状」の有害事象の発現率は、低用量群および高用量群で、それぞれ 11.1%（3/27 例）および 15.4%（4/26 例）であり、低用量群では発熱が 2 例、腹痛および下痢が各 1 例（発熱および下痢の 1 例は同一被験者）に認められ、高用量群では腹痛が 2 例、発熱、上腹部痛および下腹部痛が各 1 例（腹痛および発熱の 1 例は同一被験者）に認められた。

このうち副作用と判断された事象はなかった。いずれも非重篤で、重度の事象はなく、治験薬の投与中止には至らなかった。転帰は、高用量群における下腹部痛の 1 例は未回復、その他はいずれも回復または軽快であった。

表 2.7.4-59 「過敏症状」の有害事象の一覧（DBA 期：8 週間）（319 試験）

投与群[a]	体重区分[a] (1日あたりの投与量)	被験者番号	年齢(歳)/性別	PT(基本語) (医師記載名)	発現時期	発現までの日数[b] (日)	持続期間[c] (日)	重篤度	重症度	治験薬に対する処置	転帰	治験薬との因果関係
低用量群	35 kg超50 kg以下 (1800 mg)	[redacted]	1 男性	下痢 (LOOSE STOOLS)	二重盲検活動期	18	-	非重篤	軽度	不変	軽快	関連なし
				発熱 (FEVER)	二重盲検活動期	43	1	非重篤	軽度	不変	回復	関連なし
	50 kg超90 kg以下 (2400 mg)	[redacted]	1 男性	腹痛 (ABDOMINAL PAIN)	二重盲検活動期	10	4	非重篤	中等度	中断	回復	関連なし
		[redacted]	1 男性	発熱 (FEVER)	二重盲検活動期	7	-	非重篤	軽度	不変	回復	関連なし
高用量群	23 kg超35 kg以下 (2400 mg)	[redacted]	女性	上腹部痛 (STOMACH ACHE)	二重盲検活動期	23	6	非重篤	軽度	不変	回復	関連なし
	35 kg超50 kg以下 (3600 mg)	[redacted]	1 男性	発熱 (FEVER)	二重盲検活動期	13	2	非重篤	軽度	不変	回復	関連なし
				腹痛 (ABDOMINAL PAIN)	二重盲検活動期	26	4	非重篤	軽度	不変	回復	関連なし
	50 kg超90 kg以下 (4800 mg)	[redacted]	1 男性	下腹部痛 (SLIGHTLY WORSENED LEFT LOWER QUADRANT PAIN)	二重盲検活動期	1	-	非重篤	軽度	不変	未回復	関連なし
		[redacted]	1 男性	腹痛 (ABDOMINAL PAIN)	二重盲検活動期	52	-	非重篤	軽度	不変	回復	関連なし

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
a：DBA 期における投与群および体重区分
b：初回投与開始日からの日数
c：有害事象発現日から回復日または転帰確認日までの日数
-：回復日または転帰確認日のデータなし、あるいは部分日付のため算出不能
Source：資料番号 5.3.5.3.2 AAE012 を改変

2.7.4.2.1.7.1.3.2 DBM 期

319 試験の DBM 期における「過敏症状」の有害事象の一覧を表 2.7.4-60 に示した。

「過敏症状」の有害事象の発現率は、低用量群および高用量群で、それぞれ 16.7%（7/42 例）および 22.2%（10/45 例）であり、低用量群では腹痛および上腹部痛が各 3 例、下痢が 1 例に認められ、高用量群では腹痛が 5 例、上腹部痛および下痢が各 2 例、発疹および発熱が各 1 例（腹痛および発熱の 1 例は同一被験者）に認められた。

このうち副作用と判断された事象は、低用量群における上腹部痛および下痢の各 1 例、高用量群における下痢および発疹の各 1 例であった。これらの副作用は、いずれも非重篤で、重度の事象はなかった。低用量群における下痢の 1 例以外は治験薬の投与中止に至ったものの、転帰は、いずれも回復または軽快であった。

治験薬との因果関係が否定された事象については、高用量群における上腹部痛の 1 例は重篤、その他はいずれも非重篤であった。重度の事象はなく、いずれも治験薬の投与中止には至らなかった。転帰は、高用量群における非重篤の上腹部痛の 1 例は未回復、その他はいずれも回復であった。

表 2.7.4-60 「過敏症状」の有害事象の一覧（DBM 期：26 週間）（319 試験）

投与群[a]	体重区分[a] (1日あたりの投与量)	被験者番号	年齢(歳)/性別	PT(基本語) (医師記載名)	発現時期	発現までの日数[b] (日)	持続期間[c] (日)	重篤度	重症度	治験薬に対する処置	転帰	治験薬との因果関係
低用量群	50 kg超90 kg以下 (2400 mg)	[redacted]	[redacted] 女性	腹痛 (RETURN OF ABDOMINAL PAIN)	二重盲検 寛解期	87	10	非重篤	中等度	不変	回復	関連なし
		[redacted]	[redacted] 男性	上腹部痛 (STOMACH ACHE)	二重盲検 寛解期	1	-	非重篤	軽度	不変	回復	関連なし
		[redacted]	[redacted] 男性	下痢 (CHANGED STOOL CONSISTENCY TO LOOSE FORM)	二重盲検 寛解期	13	4	非重篤	軽度	不変	回復	関連あり
		[redacted]	[redacted] 女性	上腹部痛 (NAUSEA, STOMACH AKE)	二重盲検 寛解期	3	2	非重篤	軽度	不変	回復	関連なし
		[redacted]	[redacted] 女性	腹痛 (WORSENING OF ABDOMINAL PAIN)	二重盲検 寛解期	36	2	非重篤	軽度	不変	回復	関連なし
				腹痛 (WORSENING OF ABDOMINAL PAIN)	二重盲検 寛解期	41	1	非重篤	軽度	不変	回復	関連なし
		[redacted]	[redacted] 女性	腹痛 (ABDOMINAL PAIN)	二重盲検 寛解期	126	1	非重篤	軽度	不変	回復	関連なし
				腹痛 (ABDOMINAL PAIN)	二重盲検 寛解期	157	2	非重篤	軽度	不変	回復	関連なし
		[redacted]	[redacted] 女性	上腹部痛 (STOMACH ACHE)	二重盲検 寛解期	3	5	非重篤	中等度	中止	回復	関連あり
高用量群	35 kg超50 kg以下 (3600 mg)	[redacted]	[redacted] 女性	下痢 (BLOODY, WATERY STOOLS)	二重盲検 寛解期	97	-	非重篤	中等度	中止	軽快	関連あり
		[redacted]	[redacted] 男性	発熱 (FEVER)	二重盲検 寛解期	138	4	非重篤	軽度	不変	回復	関連なし
				腹痛 (ABDOMINAL PAIN)	二重盲検 寛解期	242	1	非重篤	軽度	該当せず	回復	関連なし
		[redacted]	[redacted] 男性	腹痛 (ABDOMINAL PAIN)	二重盲検 寛解期	177	4	非重篤	軽度	不変	回復	関連なし
				腹痛 (ABDOMINAL PAIN)	二重盲検 寛解期	186	2	非重篤	軽度	該当せず	回復	関連なし
	50 kg超90 kg以下 (4800 mg)	[redacted]	[redacted] 女性	腹痛 (ABDOMINAL PAIN)	二重盲検 寛解期	220	39	非重篤	軽度	該当せず	回復	関連なし
		[redacted]	[redacted] 女性	上腹部痛 (ABDOMINAL PAIN IN EPIGASTRIC REGION)	二重盲検 寛解期	112	5	重篤	中等度	不変	回復	関連なし
				上腹部痛 (ABDOMINAL PAIN IN EPIGASTRIC REGION)	二重盲検 寛解期	126	34	重篤	軽度	不変	回復	関連なし
		[redacted]	[redacted] 女性	発疹 (RASH)	二重盲検 寛解期	8	4	非重篤	軽度	中止	回復	関連あり
		[redacted]	[redacted] 男性	腹痛 (ABDOMINAL PAIN)	二重盲検 寛解期	133	8	非重篤	軽度	不変	回復	関連なし
		[redacted]	[redacted] 女性	下痢 (DIARRHEA)	二重盲検 寛解期	79	1	非重篤	軽度	不変	回復	関連なし
		[redacted]	[redacted] 女性	腹痛 (ABDOMEN PAIN)	二重盲検 寛解期	192	3	非重篤	軽度	不変	回復	関連なし
		[redacted]	[redacted] 女性	上腹部痛 (ABDOMINAL PAIN EPIGASTRIC)	二重盲検 寛解期	140	-	非重篤	軽度	不変	未回復	関連なし

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
a：DBM 期における投与群および体重区分
b：初回投与開始日からの日数
c：有害事象発現日から回復日または転帰確認日までの日数
-：回復日または転帰確認日のデータなし、あるいは部分日付のため算出不能
Source：資料番号 5.3.5.3.2 MAE012 を改変

2.7.4.2.1.7.1.3.3 OLA 期

319 試験の OLA 期における「過敏症状」の有害事象の一覧を表 2.7.4-61 に示した。

「過敏症状」の有害事象の発現率は 11.1%（2/18 例）であり、湿疹および腹痛が各 1 例に認められた。

このうち副作用と判断された事象はなかった。いずれも非重篤であり、重度の事象はなく、治験薬の投与中止には至らなかった。転帰は、いずれも回復または軽快であった。

表 2.7.4-61 「過敏症状」の有害事象の一覧（OLA 期：8 週間）（319 試験）

投与群[a]	体重区分[a] (1日あたりの投与量)	被験者番号	年齢(歳)/性別	PT(基本語) (医師記載名)	発現時期	発現までの日数[b] (日)	持続期間[c] (日)	重篤度	重症度	治験薬に対する処置	転帰	治験薬との因果関係
高用量群	35 kg超50 kg以下 (3600 mg)	[redacted]	1[redacted] 男性	湿疹 (ECZEMA)	非盲検活動期	77	-	非重篤	軽度	不変	軽快	関連なし
	50 kg超90 kg以下 (4800 mg)	[redacted]	1[redacted] 男性	腹痛 (ABDOMINAL PAIN)	非盲検活動期	41	4	非重篤	中等度	不変	回復	関連なし

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
a：OLA 期における投与群および体重区分
b：初回投与開始日からの日数
c：有害事象発現日から回復日または転帰確認日までの日数
-：回復日または転帰確認日のデータなし、あるいは部分日付のため算出不能
Source：資料番号 5.3.5.3.2 OAE012 を改変

2.7.4.2.1.7.2 腎および尿路障害

2.7.4.2.1.7.2.1 P21 試験（評価資料）

P21 試験の「腎および尿路障害」の有害事象の一覧を表 2.7.4-62 に示した。

投与期における「腎および尿路障害」の有害事象の発現率は 3.7%（1/27 例）であり、β－NアセチルDグルコサミニダーゼ（以下、NAG）増加が 1 例に認められた。本事象は、副作用と判断された。

当該被験者（被験者番号[redacted]）は、1[redacted] 歳の女性で、2 次登録時の体重は 4[redacted] kg であった。UC 発症からの期間は 1.7 年、病型は再燃寛解型で、病変範囲は全大腸炎型であった。同意取得の前 2 週間から前観察期終了時までに経口 5-ASA 製剤（メサラジン徐放錠または顆粒 2250 mg/日）の前治療歴があった。治験薬の投与量は 3600 mg/日であり、服用した製剤は 600 mg 錠であった。NAG 増加は、本治験の臨床検査（4 週時、治験薬投与 28 日目）において認められ、検査値は 16.6 IU/L（基準値：0.7～11.2 IU/L）であった。軽度、非重篤で、副作用と判断されたものの、治験薬の投与中止には至らず、特段の処置もなく、転帰は回復であった。当該被験者における NAG の検査値（基準値：0.7～11.2 IU/L）の推移は、1 次登録時→4 週時（有害事象発現時）→8 週時→後観察期終了時で、5.2 IU/L→16.6 IU/L→14.7 IU/L→9.0 IU/L であった。

表 2.7.4-62 「腎および尿路障害」の有害事象の一覧（投与期および後観察期：9 週間）（P21 試験）

体重区分(治験薬の種類)	被験者番号	年齢(歳)/性別	有害事象名 医師記載名/基本語(PT)/器官別大分類(SOC)	発現時期	発現までの日数[a](日)	持続期間[b](日)	重篤度/重症度	治験薬に対する処置	転帰[c]	治験薬との因果関係
35 kg超50 kg以下(600 mg錠)	[redacted]	[redacted]女性	NAG高値 PT βーNアセチルDグルコサミニダーゼ増加 SOC 臨床検査	投与期	28	57	非重篤 軽度	不変	回復	否定できない

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
a：投与開始日からの日数
b：有害事象発現日から回復日または転帰確認日までの日数
c：後観察期終了時までの転帰を示した。
Source：資料番号 5.3.7.2.4 16.2.9.2 を改変

2.7.4.2.1.7.2.2 P22 試験（評価資料）

「腎および尿路障害」の有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.7.2.3 319 試験（参考資料）

2.7.4.2.1.7.2.3.1 DBA 期

319 試験の DBA 期における「腎および尿路障害」の有害事象の一覧を表 2.7.4-63 に示した。

「腎および尿路障害」の有害事象の発現率は、低用量群および高用量群で、それぞれ 3.7%（1/27 例）および 0%（0/26 例）であり、低用量群において、腎盂腎炎および尿路感染が 1 例（同一被験者）に認められた。このうち副作用と判断された事象はなかった。腎盂腎炎は、重度、重篤であったものの、治験薬の投与中止には至らず、転帰は回復であった。尿路感染は、軽度、非重篤で、治験薬の投与中止には至らず、転帰は回復であった。

表 2.7.4-63 「腎および尿路障害」の有害事象の一覧（DBA 期：8 週間）（319 試験）

投与群[a]	体重区分[a](1日あたりの投与量)	被験者番号	年齢(歳)/性別	PT(基本語)(医師記載名)	発現時期	発現までの日数[b](日)	持続期間[c](日)	重篤度	重症度	治験薬に対する処置	転帰	治験薬との因果関係
低用量群	35 kg超50 kg以下(1800 mg)	[redacted]	[redacted]男性	尿路感染(URINARY TRACT INFECTION)	二重盲検活動期	26	8	非重篤	軽度	不変	回復	関連なし
				腎盂腎炎(PYELONEPHRITIS)	二重盲検活動期	35	24	重篤	重度	不変	回復	関連なし
				尿路感染(URINARY TRACT INFECTION)	二重盲検活動期	35	6	非重篤	軽度	不変	回復	関連なし

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
a：DBA 期における投与群および体重区分
b：初回投与開始日からの日数
c：有害事象発現日から回復日または転帰確認日までの日数
Source：資料番号 5.3.5.3.2 AAE013 を改変

2.7.4.2.1.7.2.3.2 DBM 期

319 試験の DBM 期における「腎および尿路障害」の有害事象の一覧を表 2.7.4-64 に示した。

「腎および尿路障害」の有害事象の発現率は、低用量群および高用量群で、それぞれ 2.4%（1/42 例）および 4.4%（2/45 例）であり、低用量群では尿路感染が 1 例に認められ、高用量群では、尿路感染および排尿困難が各 1 例に認められた。いずれも治験薬との因果関係は否定され、軽度、非重篤で、治験薬の投与中止には至らず、転帰は回復であった。

表 2.7.4-64 「腎および尿路障害」の有害事象の一覧（DBM 期：26 週間）（319 試験）

投与群[a]	体重区分[a] (1日あたりの投与量)	被験者番号	年齢(歳)/性別	PT(基本語) (医師記載名)	発現時期	発現までの日数[b] (日)	持続期間[c] (日)	重篤度	重症度	治験薬に対する処置	転帰	治験薬との因果関係
低用量群	50 kg超90 kg以下 (2400 mg)	[redacted]	[redacted] 女性	尿路感染 (URINARY TRACT INFECTION)	二重盲検 寛解期	36	8	非重篤	軽度	不変	回復	関連なし
高用量群	35 kg超50 kg以下 (3600 mg)	[redacted]	[redacted] 女性	排尿困難 (DYSURIA)	二重盲検 寛解期	109	3	非重篤	軽度	不変	回復	関連なし
	50 kg超90 kg以下 (4800 mg)	[redacted]	[redacted] 女性	尿路感染 (URINARY TRACT INFECTION)	二重盲検 寛解期	97	5	非重篤	軽度	不変	回復	関連なし

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
a：DBM 期における投与群および体重区分
b：初回投与開始日からの日数
c：有害事象発現日から回復日または転帰確認日までの日数
Source：資料番号 5.3.5.3.2 MAE013 を改変

2.7.4.2.1.7.2.3.3 OLA 期

319 試験の OLA 期における「腎および尿路障害」の有害事象の一覧を表 2.7.4-65 に示した。

「腎および尿路障害」の有害事象の発現率は 5.6%（1/18 例）であり、尿路感染が 1 例に認められた。治験薬との因果関係は否定され、中等度、非重篤で、治験薬の投与中止には至らず、転帰は回復であった。

表 2.7.4-65 「腎および尿路障害」の有害事象の一覧（OLA 期：8 週間）（319 試験）

投与群[a]	体重区分[a] (1日あたりの投与量)	被験者番号	年齢(歳)/性別	PT(基本語) (医師記載名)	発現時期	発現までの日数[b] (日)	持続期間[c] (日)	重篤度	重症度	治験薬に対する処置	転帰	治験薬との因果関係
高用量群	23 kg超35 kg以下 (2400 mg)	[redacted]	[redacted] 男性	尿路感染 (URINARY TRACT INFECTION)	非盲検活動期	60	10	非重篤	中等度	不変	回復	関連なし

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
a：DBA 期における投与群および体重区分
b：初回投与開始日からの日数
c：有害事象発現日から回復日または転帰確認日までの日数
Source：資料番号 5.3.5.3.2 OAE013 を改変

2.7.4.2.1.7.3 肝胆道系障害

2.7.4.2.1.7.3.1 P21 試験（評価資料）

P21 試験の「肝胆道系障害」の有害事象の一覧を表 2.7.4-66 に示した。

投与期に「肝胆道系障害」の有害事象は認められず、後観察期において、肝酵素上昇が 1 例に認められた。本事象は、治験薬との因果関係は否定された。

当該被験者（被験者番号[redacted]）は、1[redacted] 歳の女性で、2 次登録時の体重は 4[redacted] kg であった。UC 発症からの期間は 0.1 年、病型は初回発作型で、病変範囲は左側大腸炎型であった。同意取得の前 2 週間から前観察期終了時までに経口 5-ASA 製剤の前治療歴はなかった。治験薬の投与量は 3600 mg/日であり、服用した製剤は 600 mg 錠であった。当該被験者は、2.7.4.2.1.4.1 項に前述した複数の重篤な有害事象（ヘルパンギーナ、貧血、心膜炎および心室血栓症）の発現例であり、治験薬投与 17 日目に重篤な有害事象（ヘルパンギーナ）により入院し、治験薬の投与中止に至った。その後、別の重篤な有害事象（心膜炎および心室血栓症）の発現により、入院期間が延長された。肝酵素上昇は、入院中の院内で実施した臨床検査の結果より、治験薬最終投与から 19 日後（治験薬投与 36 日目）に有害事象と判断された。治験薬との因果関係は否定され、軽度、非重篤で、特段の処置はなく、転帰は軽快であった。

表 2.7.4-66 「肝胆道系障害」の有害事象の一覧（投与期および後観察期：9 週間）（P21 試験）

体重区分 (治験薬の種類)	被験者番号	年齢(歳) /性別	有害事象名 医師記載名 /基本語(PT) /器官別大分類(SOC)	発現時期	発現までの日数[a] (日)	持続期間[b] (日)	重篤度 /重症度	治験薬に対する処置	転帰[c]	治験薬との因果関係
35 kg超50 kg 以下 (600 mg錠)	[redacted]	1[redacted] 女性	肝酵素上昇 PT 肝酵素上昇 SOC 臨床検査	後観察期	36	17	非重篤 軽度	該当せず	軽快	否定できる

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
a：投与開始日からの日数
b：有害事象発現日から回復日または転帰確認日までの日数
c：後観察期終了時までの転帰を示した。
Source：資料番号 5.3.7.2.4 16.2.9.2 を改変

2.7.4.2.1.7.3.2 P22 試験（評価資料）

「肝胆道系障害」の有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.7.3.3 319 試験（参考資料）

2.7.4.2.1.7.3.3.1 DBA 期

319 試験の DBA 期における「肝胆道系障害」の有害事象の一覧を表 2.7.4-67 に示した。

「肝胆道系障害」の有害事象の発現率は、低用量群および高用量群で、それぞれ 3.7%（1/27 例）および 3.8%（1/26 例）であり、低用量群では胆嚢炎が 1 例に認められ、高用量群では ALT 増加が 1 例に認められた。

このうち副作用と判断された事象はなかった。低用量群における胆嚢炎は、当該被験者において治験薬の投与中止に至った重篤な小腸炎の発現から 10 日目に認められた事象であり、重度であったものの、非重篤で、転帰は、回復したが後遺症ありであった（2.7.4.2.1.5.2.3.1 項参照）。高用量群における ALT 増加は、軽度、非重篤で、治験薬の投与中止には至らず、転帰は回復であった。

表 2.7.4-67 「肝胆道系障害」の有害事象の一覧（DBA 期：8 週間）（319 試験）

投与群[a]	体重区分[a] (1日あたりの投与量)	被験者番号	年齢(歳) /性別	PT(基本語) (医師記載名)	発現時期	発現までの日数[b] (日)	持続期間[c] (日)	重篤度	重症度	治験薬に対する処置	転帰	治験薬との因果関係
低用量群	35 kg超50 kg以下 (1800 mg)	[redacted]	[redacted] 女性	胆嚢炎 (CHOLECYSTITIS)	二重盲検活動期	15	8	非重篤	重度	該当せず	回復したが後遺症あり	関連なし
高用量群	50 kg超90 kg以下 (4800 mg)	[redacted]	[redacted] 男性	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (ALT ABNORMAL HIGH)	二重盲検活動期	57	152	非重篤	軽度	不変	回復	関連なし

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
a：DBA 期における投与群および体重区分
b：初回投与開始日からの日数
c：有害事象発現日から回復日または転帰確認日までの日数
Source：資料番号 5.3.5.3.2 AAE014 を改変

2.7.4.2.1.7.3.3.2 DBM 期

319 試験の DBM 期における「肝胆道系障害」の有害事象の一覧を表 2.7.4-68 に示した。

「肝胆道系障害」の有害事象の発現率は、低用量群および高用量群で、それぞれ 0%（0/42 例）および 4.4%（2/45 例）であり、高用量群において、ALT 増加、γ-GTP 増加および AST 増加が 1 例（同一被験者、ALT 増加およびγ-GTP 増加は各 2 件）、血中ビリルビン増加が 1 例に認められた。

このうち副作用と判断された事象は、ALT 増加、γ-GTP 増加および AST 増加の 1 例（同一被験者、ALT 増加およびγ-GTP 増加は各 2 件中 1 件）であった。これらの副作用の発現日は、治験薬投与 149 日目であった。いずれも重度、非重篤で、γ-GTP 増加は投与中止に至ったが、その他の事象は治験薬の投与中止には至らなかった。転帰は、いずれも回復であった。当該被験者における ALT、γ-GTP および AST の検査値の推移（規定外検査時の結果も含む）は、Screening 時→DBA 期 8 週時（治験薬投与 57 日目）→85 日目→148 日目→162 日目→DBM 期 26 週時（171 日目）で、以下のとおりであった。

＜ALT（基準値：5～30 U/L）＞
36 U/L→139 U/L→39 U/L→519 U/L→57 U/L→23 U/L
＜γ-GTP（基準値：2～42 U/L）＞
47 U/L→163 U/L→75 U/L→270 U/L→116 U/L→64 U/L
＜AST（基準値：Screening 時 10～38 U/L、DBA 期 8 週時以降 0～38 U/L）＞
29 U/L→29 U/L→20 U/L→393 U/L→46 U/L→32 U/L

治験薬との因果関係が否定された事象については、いずれも非重篤で、重度の事象はなく、治験薬の投与中止には至らなかった。転帰は、血中ビリルビン増加は未回復、その他はいずれも回復であった。

表 2.7.4-68 「肝胆道系障害」の有害事象の一覧（DBM 期：26 週間）（319 試験）

投与群[a]	体重区分[a] (1日あたりの投与量)	被験者番号	年齢(歳)/性別	PT(基本語) (医師記載名)	発現時期	発現までの日数[b] (日)	持続期間[c] (日)	重篤度	重症度	治験薬に対する処置	転帰	治験薬との因果関係
高用量群	35 kg超50 kg以下 (3600 mg)	[redacted]	1[redacted] 男性	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (ALT INCREAST)	二重盲検寛解期	62	26	非重篤	中等度	不変	回復	関連なし
				γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加 (GGTP INCREASE)	二重盲検寛解期	62	26	非重篤	中等度	不変	回復	関連なし
				アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (ALT INCREASE)	二重盲検寛解期	149	23	非重篤	重度	該当せず	回復	関連あり
				アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (AST INCREASE)	二重盲検寛解期	149	23	非重篤	重度	該当せず	回復	関連あり
				γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加 (GGTP INCREASE)	二重盲検寛解期	149	23	非重篤	重度	中止	回復	関連あり
	50 kg超90 kg以下 (4800 mg)	[redacted]	1[redacted] 女性	血中ビリルビン増加 (HIGH LEVEL OF BILIRUBIN)	二重盲検寛解期	249	-	非重篤	軽度	該当せず	未回復	関連なし

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
a：DBM 期における投与群および体重区分
b：初回投与開始日からの日数
c：有害事象発現日から回復日または転帰確認日までの日数
-：回復日または転帰確認日のデータなし、あるいは部分日付のため算出不能
Source：資料番号 5.3.5.3.2 MAE014 を改変

2.7.4.2.1.7.3.3.3 OLA 期

「肝胆道系障害」の有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.7.4 血球減少

2.7.4.2.1.7.4.1 P21 試験（評価資料）

P21 試験の「血球減少」の有害事象の一覧を表 2.7.4-69 に示した。

投与期における「血球減少」の有害事象の発現率は 7.4%（2/27 例）であり、貧血が 2 例に認められた。このうち副作用と判断された事象はなかった。

1 例目（被験者番号[redacted]）は、1[redacted] 歳の女性で、2 次登録時の体重は 4[redacted] kg であった。UC 発症からの期間は 0.1 年、病型は初回発作型で、病変範囲は左側大腸炎型であった。同意取得の前 2 週間から前観察期終了時までに経口 5-ASA 製剤の前治療歴はなかった。治験薬の投与量は 3600 mg/日であり、服用した製剤は 600 mg 錠であった。当該被験者は、2.7.4.2.1.4.1 項に前述した複数の重篤な有害事象（ヘルパンギーナ、貧血、心膜炎および心室血栓症）の発現例であり、2.7.4.2.1.7.3.1 項に前述した肝酵素上昇の発現例であった。当該被験者のヘモグロビンの検査値は、1 次登録時より 9.9 g/dL（基準値：11.9～

14.9 g/dL）と低値であり、本治験の規定来院時（2 週時、治験薬投与 14 日目）において眼瞼結膜に貧血様の所見が認められたことより、貧血が有害事象と判断された。治験薬の投与中止には至らず、クエン酸第一鉄ナトリウム（経口剤）が処方された。治験薬投与 17 日目に重篤な有害事象（ヘルパンギーナ）により入院し、治験薬の投与中止に至った。中止時のヘモグロビンの検査値は 8.5 g/dL であり、同日より含糖酸化鉄（注射剤）が投与された。その後、別の重篤な有害事象（心膜炎および心室血栓症）により入院期間が延長され、心室血栓症に対する処置として、ヘパリンナトリウム（注射剤）を用いた血栓溶解療法が施された。血栓溶解療法開始時のヘモグロビンの検査値は 7.3 g/dL であり、ヘパリンにより腸管出血のリスクが高まることを鑑み、輸血が施された。貧血自体は入院や入院期間の延長を要したわけではなかったものの、輸血されたことを踏まえ、本事象は重篤な有害事象と判断された。本事象と治験薬との因果関係については、「原疾患による血便に起因する鉄欠乏性貧血であるため、治験薬との因果関係はなしと判断する」とされた。治験薬最終投与から 42 日後のヘモグロビンの検査値は 11.6 g/dL であり、転帰は回復であった。なお、当該被験者における 1 次登録時以降の臨床検査において、白血球数および血小板数の検査値は、いずれも基準値下限を下回ることはなかった。

2 例目（被験者番号[redacted]）は、1[redacted] 歳の女性で、2 次登録時の体重は 5[redacted] kg であった。UC 発症からの期間は 0.1 年、病型は初回発作型で、病変範囲は全大腸炎型であった。同意取得の前 2 週間から前観察期終了時までに経口 5-ASA 製剤の前治療歴はなかった。治験薬の投与量は 4800 mg/日であり、服用した製剤は 1200 mg 錠であった。当該被験者のヘモグロビンの検査値は、1 次登録時より 10.0 g/dL（基準値：11.8～14.8 g/dL）と低値であり、本治験の臨床検査（4 週時、治験薬投与 28 日目）において 9.4 g/dL であったことより、貧血が有害事象と判断された。軽度、非重篤で、治験薬との因果関係は否定され、治験薬の投与中止には至らなかった。クエン酸第一鉄ナトリウム（経口剤）が処方されたものの、8 週時のヘモグロビンの検査値も 9.4 g/dL と変わらず、転帰は未回復であった。なお、当該被験者における 1 次登録時以降の臨床検査において、白血球数および血小板数の検査値は、いずれも基準値下限を下回ることはなかった。

表 2.7.4-69 「血球減少」の有害事象の一覧（投与期および後観察期：9 週間）（P21 試験）

体重区分 (治験薬の種類)	被験者番号	年齢(歳) /性別	有害事象名 医師記載名 /基本語(PT) /器官別大分類(SOC)	発現時期	発現までの日数[a] (日)	持続期間[b] (日)	重篤度 /重症度	治験薬に対する処置	転帰[c]	治験薬との因果関係
35 kg超50 kg以下 (600 mg錠)	[redacted]	1[redacted] 女性	貧血 PT 貧血 SOC 血液およびリンパ系障害	投与期	14	39	重篤 重度	不変	軽快	否定できる
50 kg超90 kg以下 (1200 mg錠)	[redacted]	1[redacted] 女性	貧血の増悪（Hb、Htの低下） PT 貧血 SOC 血液およびリンパ系障害	投与期	28	36	非重篤 軽度	不変	未回復	否定できる

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
a：投与開始日からの日数
b：有害事象発現日から回復日または転帰確認日までの日数
c：後観察期終了時までの転帰を示した。被験者番号[redacted] の最終転帰は回復であった。
Source：資料番号 5.3.7.2.4 16.2.9.2 を改変

2.7.4.2.1.7.4.2 P22 試験（評価資料）

「血球減少」の有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.7.4.3 319 試験（参考資料）

2.7.4.2.1.7.4.3.1 DBA 期

319 試験の DBA 期における「血球減少」の有害事象の一覧を表 2.7.4-70 に示した。

「血球減少」の有害事象の発現率は、低用量群および高用量群で、それぞれ 3.7%（1/27 例）および 3.8%（1/26 例）であり、両群ともに、貧血が 1 例ずつ認められた。

このうち副作用と判断された事象はなかった。低用量群の貧血の発現日は治験薬投与 8 日目であった。重度、重篤であったものの、治験薬の投与中止には至らず、転帰は回復であった。重度の貧血が認められた被験者におけるヘモグロビンの検査値（基準値：113～134 g/L）の推移は、Screening 時→中止時（治験薬投与 8 日目）で、95 g/L→58 g/L であった。

高用量群の貧血は、軽度、非重篤で、治験薬の投与中止には至らず、転帰は軽快であった。

表 2.7.4-70 「血球減少」の有害事象の一覧（DBA 期：8 週間）（319 試験）

投与群[a]	体重区分[a] (1日あたりの投与量)	被験者番号	年齢(歳)/性別	PT(基本語) (医師記載名)	発現時期	発現までの日数[b] (日)	持続期間[c] (日)	重篤度	重症度	治験薬に対する処置	転帰	治験薬との因果関係
低用量群	35 kg超50 kg以下 (1800 mg)	[redacted]	[redacted] 女性	貧血 (WORSENING OF ANEMIA)	二重盲検活動期	8	3	重篤	重度	該当せず	回復	関連なし
高用量群	50 kg超90 kg以下 (4800 mg)	[redacted]	[redacted] 男性	貧血 (ANEMIA)	二重盲検活動期	54	-	非重篤	軽度	不変	軽快	関連なし

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
a：DBA 期における投与群および体重区分
b：初回投与開始日からの日数
c：有害事象発現日から回復日または転帰確認日までの日数
-：回復日または転帰確認日のデータなし、あるいは部分日付のため算出不能
Source：資料番号 5.3.5.3.1 AAE016 を改変

2.7.4.2.1.7.4.3.2 DBM 期

319 試験の DBM 期における「血球減少」の有害事象の一覧を表 2.7.4-71 に示した。

「血球減少」の有害事象の発現率は、低用量群および高用量群で、それぞれ 7.1%（3/42 例）および 2.2%（1/45 例）であり、低用量群では貧血およびヘモグロビン減少が各 1 例、白血球減少症および好中球減少症が 1 例（同一被験者、各 3 件）に認められ、高用量群では貧血が 1 例に認められた。

このうち副作用と判断された事象はなかった。いずれも非重篤で、重度の事象はなく、治験薬の投与中止には至らなかった。転帰は、低用量群の貧血 1 例、白血球減少症および

好中球減少症の 1 例（同一被験者、各 3 件中 1 件）は未回復、その他はいずれも軽快であった。

表 2.7.4-71 「血球減少」の有害事象の一覧（DBM 期：26 週間）（319 試験）

投与群[a]	体重区分[a] (1日あたりの投与量)	被験者番号	年齢(歳)/性別	PT(基本語) (医師記載名)	発現時期	発現までの日数[b] (日)	持続期間[c] (日)	重篤度	重症度	治験薬に対する処置	転帰	治験薬との因果関係
低用量群	50 kg超90 kg以下 (2400 mg)	[redacted]	[redacted] 女性	貧血 (ANAEMIA - MORE SERIOUS AS PREVIOUS)	二重盲検 寛解期	57	203	非重篤	中等度	不変	未回復	関連なし
		[redacted]	[redacted] 女性	ヘモグロビン減少 (DEFICIENCY OF HEMOGLOBIN)	二重盲検 寛解期	194	-	非重篤	軽度	該当せず	軽快	関連なし
		[redacted]	[redacted] 女性	白血球減少症 (LEUKOPENIA)	二重盲検 寛解期	58	161	非重篤	中等度	不変	軽快	関連なし
				好中球減少症 (NEUTROPENIA)	二重盲検 寛解期	58	161	非重篤	中等度	不変	軽快	関連なし
				白血球減少症 (LEUKOPENIA)	二重盲検 寛解期	219	22	非重篤	軽度	不変	未回復	関連なし
				好中球減少症 (NEUTROPENIA)	二重盲検 寛解期	219	22	非重篤	軽度	不変	未回復	関連なし
				白血球減少症 (LEUKOPENIA)	二重盲検 寛解期	241	-	非重篤	中等度	該当せず	軽快	関連なし
				好中球減少症 (NEUTROPENIA)	二重盲検 寛解期	241	-	非重篤	中等度	該当せず	軽快	関連なし
高用量群	35 kg超50 kg以下 (3600 mg)	[redacted]	[redacted] 女性	貧血 (ANEMIA)	二重盲検 寛解期	63	-	非重篤	軽度	不変	軽快	関連なし

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
a：DBM 期における投与群および体重区分
b：初回投与開始日からの日数
c：有害事象発現日から回復日または転帰確認日までの日数
-：回復日または転帰確認日のデータなし、あるいは部分日付のため算出不能
Source：資料番号 5.3.5.3.1 MAE016 を改変

2.7.4.2.1.7.4.3.3 OLA 期

319 試験の OLA 期における「血球減少」の有害事象の一覧を表 2.7.4-72 に示した。

「血球減少」の有害事象の発現率は 11.1%（2/18 例）であり、貧血が 2 例に認められた。

このうち副作用と判断された事象はなかった。貧血の 2 例中 1 例は中等度、重篤で、治験薬を増量し投与中止には至らず、転帰は回復であった。他の 1 例は軽度、非重篤で、治験薬に対する処置は不明であり、転帰は未回復であった。

表 2.7.4-72 「血球減少」の有害事象の一覧（OLA 期：8 週間）（319 試験）

投与群[a]	体重区分[a] (1日あたりの投与量)	被験者番号	年齢(歳)/性別	PT(基本語) (医師記載名)	発現時期	発現までの日数[b] (日)	持続期間[c] (日)	重篤度	重症度	治験薬に対する処置	転帰	治験薬との因果関係
高用量群	50 kg超90 kg以下 (4800 mg)	[redacted]	1[redacted] 男性	貧血 (PROGRESSION OFPREVIOUS ANEAMIA)	非盲検活動期	28	2	重篤	中等度	増量	回復	関連なし
		[redacted]	1[redacted] 男性	貧血 (ANEMIA)	非盲検活動期	57	-	非重篤	軽度	不明	未回復	関連なし

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
a：OLA 期における投与群および体重区分
b：初回投与開始日からの日数
c：有害事象発現日から回復日または転帰確認日までの日数
-：回復日または転帰確認日のデータなし、あるいは部分日付のため算出不能
Source：資料番号 5.3.5.3.1 OAE016 を改変

2.7.4.2.1.7.5 心膜炎、心筋炎、胸膜炎

2.7.4.2.1.7.5.1 P21 試験（評価資料）

P21 試験の「心膜炎、心筋炎、胸膜炎」の有害事象の一覧を表 2.7.4-73 に示した。

投与期に「心膜炎、心筋炎、胸膜炎」の有害事象は認められず、後観察期において、心膜炎が 1 例に認められた。本事象は、治験薬との因果関係は否定された。

当該被験者（被験者番号[redacted]）は、1[redacted] 歳の女性で、2 次登録時の体重は 4[redacted] kg であった。UC 発症からの期間は 0.1 年、病型は初回発作型で、病変範囲は左側大腸炎型であった。同意取得の前 2 週間から前観察期終了時までに経口 5-ASA 製剤の前治療歴はなかった。治験薬の投与量は 3600 mg/日であり、服用した製剤は 600 mg 錠であった。当該被験者は、2.7.4.2.1.4.1 項に前述した複数の重篤な有害事象（ヘルパンギーナ、貧血、心膜炎および心室血栓症）の発現例であり、2.7.4.2.1.7.3.1 項に前述した肝酵素上昇、2.7.4.2.1.7.4.1 項に前述した貧血の発現例であった。治験薬投与 17 日目に重篤な有害事象（ヘルパンギーナ）により入院し、治験薬の投与中止に至った。治験薬最終投与 5 日後に胸痛を訴え、8 日後に呼吸苦が認められた。精査および加療のために入院期間の延長を要したため、本事象は重篤な有害事象と判断された。胸部 X 線、心エコーおよび心電図検査の結果、胸部 X 線にて心胸郭比（CTR）64%（臥位）、心陰影の拡大および左胸水軽度貯留、心エコーにて僧帽弁逆流、心嚢液貯留が認められ、前述の症状も踏まえ、心膜炎と判断された。本事象と治験薬との因果関係については、「治験薬の半減期から、治験薬との因果関係はないと考えられる。また、リアルダ錠 1200mg およびメサラジン錠の DLST 検査結果が陰性であったこともその判断に矛盾しない」とされた。フロセミド（注射剤）の静脈内投与等の後、心嚢液の消失が認められ、転帰は回復であった。

表 2.7.4-73 「心膜炎、心筋炎、胸膜炎」の有害事象の一覧
（投与期および後観察期：9 週間）（P21 試験）

体重区分 (治験薬の種類)	被験者番号	年齢(歳) /性別	有害事象名 医師記載名 /基本語(PT) /器官別大分類(SOC)	発現時期	発現までの日数[a] (日)	持続期間[b] (日)	重篤度 /重症度	治験薬に対する処置	転帰[c]	治験薬との因果関係
35 kg超50 kg 以下 (600 mg錠)	[redacted]	[redacted] 女性	心膜炎 PT 心膜炎 SOC 心臓障害	後観察期	21	32	重篤 中等度	該当せず	軽快	否定できる

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
a：投与開始日からの日数
b：有害事象発現日から回復日または転帰確認日までの日数
c：後観察期終了時までの転帰を示した。最終転帰は回復であった。
Source：資料番号 5.3.7.2.4 16.2.9.2 を改変

2.7.4.2.1.7.5.2 P22 試験（評価資料）

「心膜炎、心筋炎、胸膜炎」の有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.7.5.3 319 試験（参考資料）

「心膜炎、心筋炎、胸膜炎」の有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.8 小児を対象とした国内外臨床試験成績の比較

本 2.7.4.2.1.8 項では、2.7.4.2.1.1 項～2.7.4.2.1.5 項および 2.7.4.2.1.7 項を参照し、小児 UC 患者における安全性について、国内で実施された P21 試験および P22 試験における比較的よく見られた有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、重度の有害事象および注目すべき有害事象を、海外で実施された 319 試験の DBA 期（高用量群）および DBM 期（低用量群）の成績とそれぞれ比較した。なお、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るため（2.7.4.1.1.1.1.1 項～2.7.4.1.1.1.1.3 項参照）、詳細な比較は困難であった。

2.7.4.2.1.8.1 活動期

有害事象の発現率は、P21 試験の投与期では 66.7%（18/27 例）、319 試験の DBA 期（高用量群）では 57.7%（15/26 例）であった。副作用の発現率は、P21 試験の投与期では 18.5%（5/27 例）、319 試験の DBA 期（高用量群）では 0%（0/26 例）であった。

P21 試験の投与期に 2 例以上に認められた有害事象は、上咽頭炎、潰瘍性大腸炎、便秘（各 11.1%［3/27 例］）、貧血、上気道の炎症、湿疹、薬物不耐性および残留製品存在（各 7.4%［2/27 例］）であり、このうち便秘の 3 例中 1 例、薬物不耐性および残留製品存在の各 2 例（いずれも）は副作用と判断された。319 試験の DBA 期（高用量群）で 2 例以上に認められた有害事象は、消化不良（11.5%［3/26 例］）、頭痛、咽頭炎、ウイルス感染、腹痛（各 7.7%［2/26 例］）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、P21 試験の投与期では 3 例（ヘルパンギーナおよび貧血が 1 例［同一被験者］、潰瘍性大腸炎および薬物不耐性が各 1 例）に認められ、319 試験の DBA 期（高用量群）では認められなかった。
重篤な副作用は、P21 試験の投与期における薬物不耐性の 1 例であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、P21 試験の投与期では 5 例（薬物不耐性および潰瘍性大腸炎が各 2 例、ヘルパンギーナが 1 例）に認められ、319 試験の DBA 期（高用量群）では認められなかった。
治験薬の投与中止に至った副作用は、P21 試験の投与期における薬物不耐性の 2 例（1 例は前述の重篤な副作用）であった。

重度の有害事象は、P21 試験の投与期では 2 例（貧血および薬物不耐性が各 1 例）に認められ、319 試験の DBA 期（高用量群）では認められなかった。
重度の副作用は、P21 試験の投与期における薬物不耐性の 1 例（前述の重篤な副作用）であった。

注目すべき有害事象は、P21 試験の投与期では「過敏症状」が 4 例（薬物不耐性および湿疹が各 2 例、上腹部痛、蕁麻疹が各 1 例［湿疹および上腹部痛の 1 例、湿疹および蕁麻疹の 1 例は、それぞれ同一被験者］）、「腎および尿路障害」が 1 例（NAG 増加）、「血球減少」が 2 例（いずれも貧血）、319 試験の DBA 期（高用量群）では「過敏症状」が 4 例（腹痛が 2 例、発熱、上腹部痛および下腹部痛が各 1 例［腹痛および発熱の 1 例は同一被験者］）、「肝胆道系障害」が 1 例（ALT 増加）、「血球減少」が 1 例（貧血）に認められた。
注目すべき副作用は、P21 試験の投与期では「過敏症状」が 2 例（いずれも薬物不耐性）、「腎および尿路障害」が 1 例（NAG 増加）に認められ、319 試験の DBA 期（高用量群）では認められなかった。このうち P21 試験の投与期における薬物不耐性の 1 例は、前述の重篤な副作用であった。

以上、有害事象の発現率は P21 試験の投与期と 319 試験の DBA 期（高用量群）で同程度であったが、副作用は P21 試験でのみ認められた。重篤な副作用、治験薬の投与中止に至った副作用または重度の副作用に該当する事象として、P21 試験の投与期において薬剤不耐性の副作用が 2 例（1 例は重度・重篤、1 例は中等度・非重篤、いずれも治験薬の投与中止に至った）に認められた。また、注目すべき副作用として、薬剤不耐性の副作用（「過敏症状」に該当）の他、NAG 増加の副作用（「腎および尿路障害」に該当）も 1 例に認められ、両試験における副作用の発現状況に違いが認められた。しかしながら、P21 試験で認められた薬物不耐性および NAG 増加の副作用については、2.7.4.2.1.9 項で成人を対象とした臨床試験成績と比較、考察し、小児 UC 患者において、成人 UC 患者に比し、特別な注意喚起の必要はないと考えた。

2.7.4.2.1.8.2 寛解期

有害事象の発現率は、P22 試験の投与期では 87.0%（20/23 例）、319 試験の DBM 期（低用量群）では 64.3%（27/42 例）であった。副作用の発現率は、P22 試験の投与期では 13.0%（3/23 例）、DBM 期（低用量群）では 16.7%（7/42 例）であった。

P22 試験の投与期に 2 例以上に認められた有害事象は、上咽頭炎（39.1%［9/23 例］）、インフルエンザ、上気道の炎症、潰瘍性大腸炎および嘔吐（各 21.7%［5/23 例］）、頭痛および下痢（各 13.0%［3/23 例］）、水痘、腹痛、齲歯および靭帯捻挫（各 8.7%［2/23 例］）であり、このうち頭痛および下痢の各 3 例中 1 例ならびに腹痛の 2 例中 1 例は副作用と判断された。319 試験の DBM 期（低用量群）で 2 例以上に認められた有害事象は、潰瘍性大腸炎（14.3%［6/42 例］）、上咽頭炎、腹痛および上腹部痛（各 7.1%［3/42 例］）、頭痛、月経困難症、ウイルス感染および悪心（各 4.8%［2/42 例］）であり、このうち潰瘍性大腸炎の 6 例中 4 例は副作用と判断された。

重篤な有害事象は、P22 試験の投与期では 2 例（脳出血および脳ヘルニアが 1 例［同一被験者］、潰瘍性大腸炎が 1 例）、319 試験の DBM 期（低用量群）では 3 例（角膜損傷および網膜損傷が 1 例［同一被験者］、交通事故および脊椎圧迫骨折が 1 例［同一被験者］、潰瘍性大腸炎が 1 例）に認められた。これらはいずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、P22 試験の投与期では 6 例（潰瘍性大腸炎が 5 例、脳出血および脳ヘルニアが 1 例［同一被験者］）、319 試験の DBM 期（低用量群）では 8 例（潰瘍性大腸炎が 6 例、血便排泄および上腹部痛が各 1 例）に認められた。
治験薬の投与中止に至った副作用は、319 試験の DBM 期（低用量群）における潰瘍性大腸炎の 4 例、血便排泄および上腹部痛の各 1 例であり、P22 試験の投与期では認められなかった。

重度の有害事象は、P22 試験の投与期では 1 例（脳出血および脳ヘルニアが 1 例［同一被験者］）、319 試験の DBM 期（低用量群）では 1 例（交通事故および脊椎圧迫骨折が 1 例［同一被験者］）に認められた。これらはいずれも治験薬との因果関係は否定された。

注目すべき有害事象は、P22 試験の投与期では「過敏症状」が 5 例（下痢が 3 例、腹痛が 2 例、肛門湿疹が 1 例［下痢および腹痛の 1 例は同一被験者］）、319 試験の DBM 期（低用量群）では「過敏症状」が 7 例（腹痛および上腹部痛が各 3 例、下痢が 1 例）、「腎および尿路障害」が 1 例（尿路感染）、「血球減少」が 3 例（白血球減少症および好中球減少症が 1 例［同一被験者］、貧血およびヘモグロビン減少が各 1 例）に認められた。
注目すべき副作用は、P22 試験の投与期では「過敏症状」が 1 例（下痢および腹痛）、319 試験の DBM 期（低用量）では「過敏症状」が 2 例（上腹部痛および下痢が各 1 例）に認められた。

以上、有害事象および副作用の発現率は、P22 試験の投与期と 319 試験の DBM 期（低用量群）で明らかな違いはなかった。重篤な副作用および重度の副作用は両試験ともに認められず、治験薬の投与中止に至った副作用は 319 試験の DBM 期（低用量群）でのみ認められた（潰瘍性大腸炎が 4 例、血便排泄および上腹部痛が各 1 例）。しかしながら、これらはいずれも非重篤で、重度ではなく、潰瘍性大腸炎については P22 試験でも治験薬の投与中止に至った有害事象として認められており、上腹部痛については P22 試験でも類似事象として腹痛の副作用が認められている。血便排泄については P22 試験では有害事象としては報告されなかったものの、血便は有効性の評価において認められている（2.7.3.2.2.1.1 項参照）。注目すべき副作用は、両試験とも「過敏症状」に該当する事象のみであった。これらを踏まえ、両試験における副作用の発現状況に、明らかな違いはないと考えた。

2.7.4.2.1.9 成人を対象とした臨床試験成績との比較

本 2.7.4.2.1.9 項では、P21 試験および P22 試験における比較的よく見られた有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象および注目すべき有害事象を、成人 U33 試験（MD-0901 4.8 g/日群）および成人 U32 試験（MD-0901 2.4 g/日群）の成績とそれぞれ比較し、考察した。なお、P21 試験および P22 試験における重度の有害事象は、いずれも重篤な有害事象であったため、2.7.4.2.1.9.2 項に包含される。

2.7.4.2.1.9.1 比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.9.1.1 活動期

P21 試験および成人 U33 試験の各試験の投与期に 2 例以上に認められた有害事象を表 2.7.4-74、2 例以上に認められた副作用を表 2.7.4-75 に示した。なお、P21 試験において投与期に認められたすべての有害事象は表 2.7.4-23、副作用は表 2.7.4-24、成人 U33 試験において投与期に認められたすべての有害事象は付表 2.7.4-6、副作用は付表 2.7.4-7 に示した。

P21 試験の投与期において最も多く認められた有害事象は、上咽頭炎、潰瘍性大腸炎および便秘（各 11.1%［3/27 例］）であり、このうち上咽頭炎および潰瘍性大腸炎は、成人 U33 試験の投与期においても比較的よく認められ、発現率が上位であった（上咽頭炎：7.9%［11/140 例］、潰瘍性大腸炎：5.0%［7/140 例］）。

P21 試験の投与期において 2 例以上に認められた有害事象のうち成人 U33 試験で 1 例も認められなかった有害事象は、便秘（11.1%［3/27 例］）、上気道の炎症、湿疹および薬物不耐性（各 7.4%［2/27 例］）であった。このうち副作用は薬物不耐性の 2 例および便秘の 1 例であった。これらの副作用について、便秘の 1 例は軽度、非重篤で、治験薬の投与中止には至らず、グリセリン（外用剤）および酸化マグネシウム（経口剤）の投与により、転帰は回復であった。薬物不耐性の 2 例中 1 例は重度、重篤、他の 1 例は中等度、非重篤で、いずれも治験薬の投与中止に至った。重度かつ重篤の 1 例は絶食補液管理および経腸栄養療法による処置がされ、中等度かつ非重篤の 1 例は治験薬の投与中止以外に特段の処置はなく、いずれも転帰は回復であった。

P21 試験の投与期において 2 例以上に認められた副作用は、薬物不耐性および残留製品存在（各 7.4%［2/27 例］）であり、このうち残留製品存在は、成人 U33 試験の投与期でも認められたが、薬物不耐性は、前述のとおり、成人 U33 試験では認められなかった。

薬物不耐性を含むメサラジンに対する過敏症状については、2.7.4.2.1.9.4 項で考察した。

表 2.7.4-74　P21 試験および成人 U33 試験において 2 例以上に認められた有害事象（投与期：8 週間）

P21試験			成人U33試験　MD-0901 4 8 g/日群		
PT(基本語)	有害事象 (27例)		PT(基本語)	有害事象 (140例)	
	発現例数	発現率 (%)		発現例数	発現率 (%)
上咽頭炎	3	(11 1)	上咽頭炎	11	(7 9)
潰瘍性大腸炎	3	(11 1)	β－ＮアセチルＤグルコサミニダーゼ増加	9	(6 4)
便秘	3	(11 1)	潰瘍性大腸炎	7	(5 0)
貧血	2	(7 4)	血中ビリルビン増加	7	(5 0)
上気道の炎症	2	(7 4)	アミラーゼ増加	4	(2 9)
湿疹	2	(7 4)	頭痛	3	(2 1)
薬物不耐性	2	(7 4)	口腔咽頭痛	3	(2 1)
残留製品存在	2	(7 4)	麦粒腫	2	(1 4)
			高尿酸血症	2	(1 4)
			頚部痛	2	(1 4)
			Ｃ－反応性蛋白増加	2	(1 4)
			残留製品存在	2	(1 4)
			γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	(1 4)

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
Source：資料番号 5.3.5.2.1 14.3.1.4.1(1)および初回申請時の資料番号 5.3.5.1.3 14.3.1.3.1(1)より作成

表 2.7.4-75　P21 試験および成人 U33 試験において 2 例以上に認められた副作用（投与期：8 週間）

P21試験			成人U33試験　MD-0901 4 8 g/日群		
PT(基本語)	副作用 (27例)		PT(基本語)	副作用 (140例)	
	発現例数	発現率 (%)		発現例数	発現率 (%)
薬物不耐性	2	(7 4)	β－ＮアセチルＤグルコサミニダーゼ増加	7	(5 0)
残留製品存在	2	(7 4)	血中ビリルビン増加	7	(5 0)
			アミラーゼ増加	3	(2 1)
			高尿酸血症	2	(1 4)
			潰瘍性大腸炎	2	(1 4)
			残留製品存在	2	(1 4)
			γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	(1 4)

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
Source：資料番号 5.3.5.2.1 14.3.1.4.1(2)および初回申請時の資料番号 5.3.5.1.3 14.3.1.3.1(2)より作成

2.7.4.2.1.9.1.2　寛解期

P22 試験および U32 試験おいてそれぞれ投与期に 2 例以上に認められた有害事象を表 2.7.4-76、副作用を表 2.7.4-77 に示した。なお、P22 試験において投与期に認められたすべての有害事象は表 2.7.4-25、副作用は表 2.7.4-26、成人 U32 試験において投与期に認められたすべての有害事象は付表 2.7.4-8、副作用は付表 2.7.4-9 に示した。

P22 試験の投与期において最も多く認められた有害事象は、上咽頭炎（39.1%［9/23 例］）であり、上咽頭炎は、成人 U32 試験の投与期においても最も多く認められた（41.0%［41/100 例］）。

P22 試験の投与期において 2 例以上に認められた有害事象の多くは成人 U32 試験の投与期でも認められ、成人 U32 試験で 1 例も認められなかった有害事象は、上気道の炎症（21.7%［5/23 例］）、水痘および靭帯捻挫（各 8.7%［2/23 例］）であった。これらの有害事象は、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

P22 試験の投与期において 2 例以上に認められた副作用はなかった。

表 2.7.4-76　P22 試験および成人 U32 試験において 2 例以上に認められた有害事象（投与期：48 週間）

P22試験			成人U32試験　MD-0901 2.4 g/日群		
PT(基本語)	有害事象 (23例)		PT(基本語)	有害事象 (100例)	
	発現例数	発現率 (%)		発現例数	発現率 (%)
上咽頭炎	9	(39.1)	上咽頭炎	41	(41.0)
インフルエンザ	5	(21.7)	潰瘍性大腸炎	10	(10.0)
上気道の炎症	5	(21.7)	下痢	5	(5.0)
潰瘍性大腸炎	5	(21.7)	気管支炎	4	(4.0)
嘔吐	5	(21.7)	頭痛	4	(4.0)
頭痛	3	(13.0)	そう痒症	4	(4.0)
下痢	3	(13.0)	アレルギー性鼻炎	4	(4.0)
水痘	2	(8.7)	腹部不快感	3	(3.0)
腹痛	2	(8.7)	腹痛	3	(3.0)
齲歯	2	(8.7)	βーNアセチルDグルコサミニダーゼ増加	3	(3.0)
靭帯捻挫	2	(8.7)	胃腸炎	3	(3.0)
			季節性アレルギー	3	(3.0)
			腹部膨満	2	(2.0)
			アミラーゼ増加	2	(2.0)
			節足動物刺傷	2	(2.0)
			喘息	2	(2.0)
			背部痛	2	(2.0)
			齲歯	2	(2.0)
			浮動性めまい	2	(2.0)
			湿疹	2	(2.0)
			胃炎	2	(2.0)
			胃食道逆流性疾患	2	(2.0)
			尿中ブドウ糖陽性	2	(2.0)
			血便排泄	2	(2.0)
			手足口病	2	(2.0)
			高血圧	2	(2.0)
			インフルエンザ	2	(2.0)
			歯周炎	2	(2.0)
			咽頭炎	2	(2.0)
			腱鞘炎	2	(2.0)
			感染性腸炎	2	(2.0)
			口腔咽頭痛	2	(2.0)

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.3.1.4.1(1)および初回申請時の資料番号 5.3.5.1.2 14.3.1.3.1 より作成

表 2.7.4-77 P22 試験および成人 U32 試験において 2 例以上に認められた副作用
（投与期：48 週間）

P22試験			成人U32試験 MD-0901 2.4 g/日群		
PT(基本語)	副作用 (23例)		PT(基本語)	副作用 (100例)	
	発現例数	発現率 (%)		発現例数	発現率 (%)
該当なし			潰瘍性大腸炎	4	(4.0)
			腹部膨満	2	(2.0)
			βーNアセチルDグルコサミニダーゼ増加	2	(2.0)
			そう痒症	2	(2.0)

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.3.1.4.1(2)および初回申請時の資料番号 5.3.5.1.2 14.3.1.3.1 より作成

2.7.4.2.1.9.2 重篤な有害事象

2.7.4.2.1.9.2.1 活動期

P21 試験の重篤な有害事象の一覧は表 2.7.4-31 に示した。また、成人 U33 試験の重篤な有害事象の一覧は付表 2.7.4-10 に示した。

P21 試験の投与期における重篤な有害事象の発現率は 11.1%（3/27 例）であり、ヘルパンギーナおよび貧血が 1 例（同一被験者）、潰瘍性大腸炎および薬物不耐性が各 1 例に認められた。また、後観察期において、心膜炎および心室血栓症が 1 例（投与期におけるヘルパンギーナおよび貧血と同一被験者）、低カリウム血症が 1 例に認められた。このうち副作用と判断された事象は、薬物不耐性のみであった（2.7.4.2.1.4.1 項参照）。

成人 U33 試験の投与期における重篤な有害事象の発現率は 2.1%（3/140 例）であり、間質性肺疾患、潰瘍性大腸炎および器質化肺炎が各 1 例に認められた。また、後観察期において、うつ病が 1 例に認められた。このうち副作用と判断された事象は、間質性肺疾患および器質化肺炎であった。

重篤な有害事象について、P21 試験および成人 U33 試験ともに潰瘍性大腸炎が認められた（各 1 例）。また、両試験ともに 2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。

重篤な副作用について、P21 試験で認められた薬物不耐性は、成人 U33 試験では認められなかった。薬物不耐性を含むメサラジンに対する過敏症状については、2.7.4.2.1.9.4 項で考察した。なお、成人 U33 試験で認められた間質性肺疾患および器質化肺炎は、P21 試験では認められなかった。

2.7.4.2.1.9.2.2 寛解期

P22 試験の重篤な有害事象の一覧は表 2.7.4-32 に示した。また、成人 U32 試験の重篤な有害事象の一覧は付表 2.7.4-11 に示した。

P22 試験の投与期における重篤な有害事象の発現率は 8.7%（2/23 例）であり、脳出血および脳ヘルニアが 1 例（同一被験者）、潰瘍性大腸炎が 1 例に認められた。このうち副作用と判断された事象はなかった（2.7.4.2.1.4.2 項参照）。

成人 U32 試験の投与期における重篤な有害事象の発現率は 2.0%（2/100 例）であり、潰瘍性大腸炎および子宮頚部癌が各 1 例に認められた。このうち副作用と判断された事象はなかった。

重篤な有害事象について、P22 試験および成人 U32 試験ともに潰瘍性大腸炎が認められた（各 1 例）。また、両試験ともに 2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。

重篤な副作用は、両試験ともに認められなかった。

2.7.4.2.1.9.3 治験薬の投与中止に至った有害事象

2.7.4.2.1.9.3.1 活動期

P21 試験の治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧は表 2.7.4-36 に示した。また、成人 U33 試験の治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧は付表 2.7.4-12 に示した。

P21 試験の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 18.5%（5/27 例）であり、薬物不耐性および潰瘍性大腸炎が各 2 例、ヘルパンギーナが 1 例に認められた。このうち副作用と判断された事象は、薬物不耐性の 2 例であった（2.7.4.2.1.5.1.1 項参照）。

成人 U33 試験の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 5.7%（8/140 例）であり、潰瘍性大腸炎が 5 例、間質性肺疾患、肝機能異常および器質化肺炎が各 1 例に認められた。このうち副作用と判断された事象は、潰瘍性大腸炎の 2 例、間質性肺疾患、肝機能異常および器質化肺炎の各 1 例であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象について、P21 試験および成人 U33 試験ともに潰瘍性大腸炎が 2 例以上に認められた（P21 試験：2 例、成人 U33 試験：5 例）。

治験薬の投与中止に至った副作用について、P21 試験で 2 例に認められた薬物不耐性は、成人 U33 試験では認められなかった。薬物不耐性を含むメサラジンに対する過敏症状については、2.7.4.2.1.9.4 項で考察した。

2.7.4.2.1.9.3.2 寛解期

P22 試験の治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧は表 2.7.4-37 に示した。また、成人 U32 試験の治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧は付表 2.7.4-13 に示した。

P22 試験の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 26.1%（6/23 例）であり、潰瘍性大腸炎が 5 例、脳出血および脳ヘルニアが 1 例（同一被験者）に認められた。このうち副作用と判断された事象はなかった（2.7.4.2.1.5.1.2 項参照）。

成人 U32 試験の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 12.0%（12/100 例）であり、潰瘍性大腸炎が 7 例、そう痒症が 2 例、頭痛および腹部膨満が 1 例（同一被験者）、四肢痛および子宮頚部癌が各 1 例に認められた。このうち副作用と判断された事象は、潰瘍性大腸炎の 4 例、そう痒症の 2 例、頭痛および腹部膨満の 1 例（同一被験者）、四肢痛の 1 例であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象について、P22 試験および成人 U32 試験ともに潰瘍性大腸炎が 2 例以上に認められた（P22 試験：5 例、U32 試験：7 例）。

治験薬の投与中止に至った副作用は、P22 試験では認められなかった。

2.7.4.2.1.9.4 注目すべき有害事象

注目すべき有害事象のカテゴリー（2.7.4.2.1.7 項参照）のうち「間質性肺疾患」「膵炎」「中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群」「薬剤性過敏症症候群」の有害事象は、P21 試験および P22 試験ともに認められなかった。また、「心膜炎、心筋炎、胸膜炎」の有害事象は、P21 試験および P22 試験ともに投与期には認められず、P21 試験の後観察期に 1 例認められたものの、治験薬との因果関係は否定された（2.7.4.2.1.7.5.1 項参照）。

P21 試験または P22 試験の各投与期に発現が認められた「過敏症状」、「腎および尿路障害」および「血球減少」の有害事象について、P21 試験および成人 U33 試験、P22 試験および成人 U32 試験の発現状況をそれぞれ比較し、表 2.7.4-78 に示した。

表 2.7.4-78　注目すべき有害事象の発現状況（P21 試験、成人 U33 試験：投与期［8 週間］）（P22 試験、成人 U32 試験：投与期［48 週間］）

注目すべき有害事象のカテゴリー	投与期															
基本語（PT）	活動期試験								寛解期試験							
	有害事象				副作用				有害事象				副作用			
	P21試験 (27例)		成人U33試験 MD-0901 4.8g/日群 (140例)		P21試験 (27例)		成人U33試験 MD-0901 4.8g/日群 (140例)		P22試験 (23例)		成人U32試験 MD-0901 2.4g/日群 (100例)		P22試験 (23例)		成人U32試験 MD-0901 2.4g/日群 (100例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
過敏症状	4	(14.8)	5	(3.6)	2	(7.4)	3	(2.1)	5	(21.7)	14	(14.0)	1	(4.3)	1	(1.0)
薬物不耐性	2	(7.4)	0	-	2	(7.4)	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
過敏症	0	-	1	(0.7)	0	-	1	(0.7)	0	-	0	-	0	-	0	-
発熱	0	-	1	(0.7)	0	-	1	(0.7)	0	-	1	(1.0)	0	-	0	-
腹痛	0	-	0	-	0	-	0	-	2	(8.7)	3	(3.0)	1	(4.3)	1	(1.0)
上腹部痛	1	(3.7)	1	(0.7)	0	-	0	-	0	-	1	(1.0)	0	-	0	-
下腹部痛	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	1	(1.0)	0	-	0	-
下痢	0	-	1	(0.7)	0	-	0	-	3	(13.0)	5	(5.0)	1	(4.3)	0	-
発疹	0	-	1	(0.7)	0	-	1	(0.7)	0	-	1	(1.0)	0	-	0	-
湿疹	2	(7.4)	0	-	0	-	0	-	0	-	2	(2.0)	0	-	0	-
蕁麻疹	1	(3.7)	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
肛門湿疹	0	-	0	-	0	-	0	-	1	(4.3)	0	-	0	-	0	-
腎および尿路障害	1	(3.7)	14	(10.0)	1	(3.7)	11	(7.9)	0	-	6	(6.0)	0	-	3	(3.0)
βーＮアセチルＤグルコサミニダーゼ増加	1	(3.7)	9	(6.4)	1	(3.7)	7	(5.0)	0	-	3	(3.0)	0	-	2	(2.0)
高尿酸血症	0	-	2	(1.4)	0	-	2	(1.4)	0	-	0	-	0	-	0	-
尿中ブドウ糖陽性	0	-	1	(0.7)	0	-	0	-	0	-	2	(2.0)	0	-	0	-
尿潜血陽性	0	-	1	(0.7)	0	-	1	(0.7)	0	-	1	(1.0)	0	-	0	-
尿中蛋白陽性	0	-	1	(0.7)	0	-	1	(0.7)	0	-	0	-	0	-	0	-
膿尿	0	-	1	(0.7)	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
腎嚢胞	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	1	(1.0)	0	-	0	-
頻尿	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	1	(1.0)	0	-	1	(1.0)
血球減少	2	(7.4)	1	(0.7)	0	-	1	(0.7)	0	-	1	(1.0)	0	-	0	-
貧血	2	(7.4)	1	(0.7)	0	-	1	(0.7)	0	-	1	(1.0)	0	-	0	-

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1

Source：表 2.7.4-57、表 2.7.4-58、表 2.7.4-62、表 2.7.4-69、資料番号 5.3.5.3.2 TAE001(1)および TAE001(2)、初回申請時の資料番号 5.3.7.1.3 16.2.7.2(1)および 5.3.7.1.2 16.2.7.2.(1)より作成

表 2.7.4-78 に示した「過敏症状」、「腎および尿路障害」および「血球減少」の有害事象のうち「腎および尿路障害」および「血球減少」の有害事象は、小児 UC 患者を対象とした試験では、P21 試験のみに認められた。P21 試験で認められた事象は、「腎および尿路障害」については NAG 増加が 1 例、「血球減少」については貧血が 2 例であった。このうち副作用と判断された事象は、NAG 増加の 1 例のみであり、NAG 増加の副作用は、成人 U33 試験および成人 U32 試験においても複数例認められた（表 2.7.4-78 参照）。また、P21 試験における NAG 増加の副作用は、軽度、非重篤で、治験薬の投与中止には至らず、転帰は回復であった（2.7.4.2.1.7.2.1 項参照）。

「過敏症状」の有害事象は、小児 UC 患者を対象とした試験では、P21 試験および P22 試験ともに認められた。P21 試験で認められた事象は、薬物不耐性および湿疹が各 2 例、上腹部痛および蕁麻疹が各 1 例（湿疹および上腹部痛の 1 例、湿疹および蕁麻疹の 1 例は、それぞれ同一被験者）であり、P22 試験で認められた事象は、下痢が 3 例、腹痛が 2 例および肛門湿疹が 1 例（下痢および腹痛の 1 例は同一被験者）であった。このうち副作用と判断された事象は、P21 試験における薬物不耐性の 2 例、P22 試験における下痢および腹痛の 1 例（同一被験者）であった。これらの副作用のうち腹痛の副作用は、成人 U32 試験においても認められた（表 2.7.4-78 参照）。また、P22 試験における下痢および腹痛の副作用については、いずれも軽度、非重篤で、治験薬の投与中止には至らず、転帰は回復であった（2.7.4.2.1.7.1.2 項参照）。一方、P21 試験における薬物不耐性の副作用については、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（2.7.4.2.1.7.1.1 項参照）。

P21 試験における薬物不耐性 2 例の医師記載名は、それぞれ「5-ASA 不耐性」および「リアルダ錠不耐症」であった。これらはメサラジンに対する過敏症状（5-ASA 不耐）として、文献や潰瘍性大腸炎・クローン病治療指針総論 [2)]（2024 年 3 月作成、以下、UC・CD 治療指針総論）等で報告されており、リアルダ錠 1200mg に係る RMP[1)] においても「重要な潜在的リスク」に定められている。そこで、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より、小児 UC 患者に対するリスクが成人 UC 患者に対するリスクを超えるものであるかどうか、以下に考察した。

（1） 5-ASA 不耐の一般的な発現時期および症状と、P21 試験における薬物不耐性の発現時期および症状

UC・CD 治療指針総論 [2)] では、「薬剤使用における注意点」において、以下のとおり注意喚起されている。「5-アミノサリチル酸製剤（5-Aminosalicylic acid:5-ASA）を開始後早期に（多くは 2 週間以内）、急な発熱、腹痛や下痢など腹部症状の悪化、関節痛、頭痛などが認められたら、5-ASA 製剤による症状の悪化（5-ASA 不耐）を考慮し薬剤の中止を検討する。」

また、リアルダ錠 1200mg の添付文書 [3)] では、「重要な基本的注意」において、以下のとおり注意喚起されている。「メサラジンにより過敏症状（発熱、腹痛、下痢、好酸球増多等）が

発現することがあり、また、潰瘍性大腸炎が悪化することがあるため、異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。」

P21 試験における薬物不耐性の 2 例の発現時期は、それぞれ治験薬投与開始 1 日目および 6 日目と投与開始後早期（2 週間以内）であり、UC・CD 治療指針総論[2)] で注意喚起されている 5-ASA 不耐の発現時期と一致していた。

P21 試験における薬物不耐性の 2 例のうち重篤かつ重度と判断された 1 例（被験者番号 [redacted]）は重篤な有害事象に関する報告書にて詳細を入手しており、当該被験者に認められた症状は、治験薬投与 1 日目に頭痛、浮動感および発熱、3 日目に頸部および肩の痛み、7 日目に頭痛、嘔気および排便回数の増加（血便を含む）であった（2.7.4.2.1.7.1.1 項参照）。これらの症状は、UC・CD 治療指針総論[2)] およびリアルダ錠 1200mg の添付文書[3)] で注意喚起されている 5-ASA 不耐の症状とおおむね一致していた。

P21 試験における薬物不耐性の 2 例はいずれも治験薬の投与中止に至り、転帰は回復であった。5-ASA 不耐が認められた際の 5-ASA 製剤の投与中止は、UC・CD 治療指針総論[2)] およびリアルダ錠 1200mg の添付文書[3)] のいずれにおいても推奨されている処置であった。

以上、小児 P21 試験で認められた薬物不耐性の発現時期および症状は、UC・CD 治療指針総論[2)] またはリアルダ錠 1200mg の添付文書[3)] で注意喚起されている 5-ASA 不耐の一般的な発現時期および症状であり、いずれも治験薬の投与中止を経て回復した。

（2） 5-ASA 製剤の臨床試験および市販後における薬物不耐性の発現状況

- 臨床試験における発現状況

MD-0901（2016 年承認）の成人 UC 患者を対象とした国内外の臨床試験では、いずれの試験においても PT「薬物不耐性」の有害事象は認められなかった。

他の経口 5-ASA 製剤（ペンタサ錠［1996 年承認］およびアサコール錠［2009 年承認］）の成人 UC 患者を対象とした国内臨床試験において、公開情報（添付文書、論文および審査報告書等）の範囲内では、PT「薬物不耐性」の有害事象または副作用は認められなかった[4)－17)]。なお、経口ブデソニド腸溶性徐放錠（2023 年承認）の成人 UC 患者を対象とした臨床試験では、アサコール錠単剤の投与群を設定した国内臨床試験が実施されており、当該試験においても、2%以上に認められた有害事象および副作用の範囲内では、PT「薬物不耐性」の有害事象または副作用は認められなかった[18)]。

- 市販後における発現状況

2017～2020 年に実施したリアルダ錠の特定使用成績調査[19),20)] では、PT「薬物不耐性」の副作用は 0.12%（2/1682 例）に認められた。この 2 例は、19 歳および 64 歳であった。

PMDA 医薬品副作用データベース[21)]（以下、データベース）より、5-ASA 製剤（メサラジン）の内用薬*を被疑薬として報告された UC 患者における PT「薬物不耐性」の重篤な副作用の件数および被疑薬別の推計使用患者数を調査し、表 2.7.4-79 に示した。直近の 3 年間

（2020～2022 年度）では、いずれの経口 5-ASA 製剤においても、PT「薬物不耐性」の重篤な副作用は各年度で認められており、これらの重篤な副作用の多くは、20 歳以上の症例であった。

*：データベース上の医薬品の分類「内用薬」に含まれる、投与経路が「経口」または「不明」の医薬品

表 2.7.4-79　5-ASA 製剤（メサラジン）の内用薬を被疑薬とした薬物不耐性の重篤な副作用報告件数一覧（2020～2022 年度、年代および被疑薬別）および被疑薬別の推計使用患者数（2022 年度）

報告年度	2020 年度			2021 年度			2022 年度			2022 年度
被疑薬[a]（内用薬）	全体	年代別内訳[b]		全体	年代別内訳[b]		全体	年代別内訳[b]		推計使用患者数[c]（人）
		10 歳代	20 歳代以上		10 歳代	20 歳代以上		10 歳代	20 歳代以上	
ペンタサ	3	0	3	2	0	2	2	0	2	89,631
アサコール	2	0	2	1	0	1	1	0	1	52,678
リアルダ	10[d]	0	9	4	0	4	10	3	7	114,834
メサラジン（一般名）[e]	5	0	5	5	0	5	20	3	17	82,604

a：情報源が文献等で、販売名が特定できず一般名のみ判明している場合は、すべて自社製品として報告する必要がある。そのため、同一の一般名の医薬品を販売する複数の企業が、同一の症例を自社製品として報告し、データベース上の各被疑薬の報告が他の被疑薬の報告と重複している可能性がある。
b：2020～2022 年度における 10 歳未満の症例での副作用報告はなかった。
c：株式会社 JMDC の P-Market における 2022 年 4 月～2023 年 3 月の潰瘍性大腸炎の推計実患者数。ペンタサ、アサコール、リアルダはブランド名および剤形大分類別で分析し、各薬剤の内用薬の潰瘍性大腸炎の推計実患者数を記載した。メサラジン（一般名）は先発後発別および剤形大分類別で分析し、後発の内用薬の潰瘍性大腸炎の推計実患者数を記載した。
d：1 件年齢不明
e：一般名のみで、販売名の情報が無い報告を「メサラジン（一般名）」として集計
抽出手順：
① データベース[21]において、以下のとおり検索した。
- 検索したい医薬品の一般名・販売名：「メサラジン」
- 「一般名及び販売名」「部分一致」を選択
- 検索したい副作用/有害事象名：「薬物不耐性」

② 経路が「内用薬」（経口剤または不明）の症例一覧を参照し、被疑薬名別および年齢別（全体、10 歳代以下または 20 歳代以上）の報告件数を集計した。
ただし、原疾患等と被疑薬の適用理由がいずれも「潰瘍性大腸炎」でない副作用報告は除外した。なお、これらの情報が不明の報告は集計の対象とした。
また、1 件の報告中に複数の被疑薬がある場合、薬物不耐性の被疑薬とされたすべての経口 5-ASA 製剤について、それぞれ 1 件ずつ計上した。

以上、MD-0901 の成人 UC 患者を対象とした国内外の臨床試験では、PT「薬物不耐性」の有害事象は認められなかった。また、他の経口 5-ASA 製剤の成人 UC 患者を対象とした国内臨床試験においても、PT「薬物不耐性」の有害事象または副作用は、公開情報の範囲内では認められなかった[4)–17)]。一方、市販後の副作用としては、MD-0901 においても他の経口 5-ASA 製剤においても、成人 UC 患者で PT「薬物不耐性」の副作用は一定数報告されていた。

5-ASA 不耐は、5-ASA 製剤を使用する際の注意すべき事象として現在は広く知られているが、データベース[21]において、5-ASA 製剤の市販後の副作用として PT「薬物不耐性」が確認できたのは 2017 年度以降であった。また、5-ASA 不耐が潰瘍性大腸炎治療指針で注意喚起されるようになったのは 2021 年以降[22]である。本邦における経口 5-ASA 製剤の承認時期は、ペンタサ錠が 1996 年、アサコール錠が 2009 年、リアルダ錠が 2016 年であった。これら

を踏まえると、経口 5-ASA 製剤における成人 UC 患者を対象とした臨床試験の実施当時は、5-ASA 不耐の概念の認知度は現在と比べ高くなかったと考えられ、前述の調査結果は、このような時代背景も影響した可能性が考えられた。

（3） 5-ASA 不耐に関する臨床研究の結果

5-ASA 不耐に関する臨床研究は複数実施されており、PubMed およびメディカルオンラインにて 5-ASA 不耐に関連する用語を検索し、国内の医療機関で実施され、5-ASA 不耐の発現率が示されている文献を調査した。その結果、小児 UC 患者を対象とした研究 7 報、成人 UC 患者を対象とした研究*11 報、計 18 報が該当した。これらの臨床研究の概要を表 2.7.4-80 に示した。

*：小児科以外において実施され、かつ選択基準として 18 歳未満や 16 歳以下等の年齢制限のない研究（ただし、年齢下限については設定していない臨床研究が多く、一部の研究では小児も含まれる）

これらの臨床研究のうちデザインが明記されている研究については、いずれも後ろ向き研究であり、観察期間や患者背景（活動期/寛解期等）は統一されておらず、また、研究により 5-ASA 不耐の定義は異なるが、5-ASA 不耐の発現率は、成人 UC 患者を対象とした研究では 3.6～23.1%、小児 UC 患者を対象とした研究では 4.5～30.4%であった。このように、成人 UC 患者または小児 UC 患者を対象としたいずれの研究においても、5-ASA 不耐は一定の割合で認められていた。また、P21 試験で認められた薬物不耐性の発現率 7.4%は、これらの研究で報告された 5-ASA 不耐の発現率に比し、高いものではなかった。

これらの研究の一部では、5-ASA 不耐のリスク因子について考察されており、リスク因子として、病変範囲の大きさ（全結腸炎[23]、経口メサラジン製剤投与開始時に全大腸炎[24]、全大腸炎型および左側大腸炎型[25]）や内視鏡的活動性の高さ（cumulative Mayo endoscopic subscore 高値[23]）等が挙げられている。また、小児 UC 患者では、発症後、直腸炎型が全大腸炎型に進展しやすいなど、成人に比し病変範囲の拡大、重症化がみられやすいとされており（2.5.1.2.1 項参照）、前述の 5-ASA 不耐のリスク因子（病変範囲の大きさや内視鏡的活動性の高さ）について考察された臨床研究 3 件のうち小児 UC 患者を対象とした臨床研究 1 件[23]では、「炎症が強く病変が大きい小児 UC 患者は、5-ASA 不耐のリスクが高くなる可能性がある」旨が記載されている。しかしながら、成人 UC 患者と小児 UC 患者の 5-ASA 不耐の発症率を比較した研究は本申請時点で確認されておらず、表 2.7.4-80 からは、小児 UC 患者における 5-ASA 不耐の発現率が成人 UC 患者に対し高いといった一定の傾向は認められていない。また、リスク因子を有する UC 患者において、5-ASA 不耐の重症化や特別な処置を要するといった報告は本申請時点で確認されていない。

なお、P21 試験は、成人 U33 試験に比し、全大腸炎型の被験者の割合が多かったが（FAS において、P21 試験では 48.1%［13/27 例］、成人 U33 試験では 15.8%［22/139 例］、付表 2.7.4-14 参照）、S 状結腸内視鏡スコアのベースライン値（平均値 ± 標準偏差）は同程度であった（FAS において、P21 試験では 1.4 ± 0.5、成人 U33 試験では 1.7 ± 0.50、付表 2.7.4-15 参照）。また、P21 試験において、薬物不耐性が認められた 2 例はいずれも全大腸炎型であり

（付表 2.7.4-16 参照）、2 例の S 状結腸内視鏡スコアのベースライン値（いずれも 2）は、全体集団における平均値（1.4）に対し比較的高値であった（付表 2.7.4-17 参照）。

表 2.7.4-80　5-ASA 不耐に関する臨床研究の概要

No.	発行年（年）	調査期間（年）	成人[a]/小児	5-ASA 不耐の定義	UC 患者における 5-ASA 不耐発現率[b]
1[26)]	2017	2006～15	小児（18 歳未満）	5-ASA 製剤での治療開始後に症状*が悪化し、5-ASA 服用中止後に症状が回復した患者 *：結果の項では、5-ASA 不耐による症状として、下痢、血便、腹痛および発熱が挙げられている。	13.8%（11/80 例）
2[27)]	2018	2003～17	小児	5-ASA 開始後に臨床症状（発熱、腹痛、下痢、血便）や検査値（炎症反応や膵逸脱酵素）が悪化し DLST 陽性の患者	25.0%（8/32 例）
3[28)]	2020	2010～19	小児（18 歳未満）	不明* *：研究背景の項では、メサラジンにより起こりうる症状として、発熱、腹痛、下痢、血便などの消化器症状が挙げられている。	4.5%[c]（4/111 例）
4[29)]	2020	2010～19	小児（16 歳未満）	メサラジン内服中に不耐症状*を呈し、内服中止により症状が改善した患者 *：結果の項では、不耐所見として、CRP 上昇、腹痛、下痢、発熱および血便が挙げられている。	7.8%（4/51 例）
5[30)]	2022	2001~21	小児（15 歳以下）	5-ASA 製剤での治療中に消化器症状が悪化し同製剤の関与を否定できない患者	30.4%（21/69 例）
6[23)]	2023	2003～20	小児（16 歳以下）	5-ASA 製剤の投与開始後に発熱、腹痛、下痢、血便排泄の症状が悪化し、投与中止数日後に改善した患者	28.8%（15/52 例）
7[31)]	2023	2010～22	小児（16 歳未満）	5-ASA の内服中に発熱・腹痛・下痢・嘔気・皮疹などの症状を呈し、内服中止で症状が速やかに消失し、内服再開・継続が中止となった患者	16.5%（13/79 例）
8[32)]	2016	2010～15	成人	メサラジン内服開始以降に発熱、頭痛、下痢の増悪など臨床症状の増悪を呈した患者	6.3%（14/223 例）
9[33)]	2018	2016～17	成人	最初のメサラジン投与から 30 日以内に有害事象*が発現し、メサラジン投与中止後に症状が消失した患者 *：結果の項では、メサラジン治療後の有害事象に関連する症状として、水性下痢、高熱、血便排泄、皮疹、腹痛、肝損傷、肺臓炎が挙げられている。	23.1%（24/104 例）
10[24)]	2020	2016	成人	経口メサラジン製剤の投与開始後、下痢、腹痛、発熱等の不耐を疑う症状により投与を中止し、ステロイド等の追加の治療の有無を問わず、投与中止後に症状が改善した患者	10.6%（67/633 例）
11[34)]	2020	2014～18	成人	経口 5-ASA 製剤の治療開始から 6 か月以内に、副作用*により 5-ASA 治療を中止し、投与中止により改善した患者 *：結果の項では、5-ASA 製剤開始後に認められた有害事象として、血球減少症、心膜炎、腹痛、下痢、悪心、膵炎、発熱、肝機能障害、関節炎、頭痛、腎機能障害、肺臓炎、脱毛症および発疹が挙げられている。	5.8%（104/1788 例）
12[35)]	2020	2015～18	成人	不明	7.4%（59/793 例）

表 2.7.4-80　5-ASA 不耐に関する臨床研究の概要（続き）

No.	発行年（年）	調査期間（年）	成人[a]/小児	5-ASA 不耐の定義	UC 患者における 5-ASA 不耐発現率[b]
13[36]	2020	2017～19	成人	不明	13.9%（17/122 例）
14[37]	2020	2014～20	成人	メサラジン製剤による治療開始後に発熱、腹痛、下痢、血便排泄などの症状が発現もしくは悪化し、服薬中止後に速やかに改善した患者	5.6%（30/538 例）
15[38]	2021	2008～20	成人	5-ASA 内服歴があり、症状の悪化や副作用（疑いを含む）により、その製剤の投与を中止した患者	12.0%（25/208 例）
16[25]	2022	MENDEL[d]：2015～17 Tohoku[e]：2016～18	成人	メサラジン投与開始から 1 ヶ月以内に発熱と下痢の両方を発症し、メサラジン投与中止後 1 週間以内に症状が消失した患者、もしくはこれらの症状がメサラジンに起因すると医師により診断された患者	MENDEL：5.0%（46/924 例） Tohoku：3.6%（12/335 例） 合計：4.6%（58/1259 例）
17[39]	2022	2015～20	成人	初回 5-ASA 導入後なんらかの副作用により 5-ASA 製剤を中止した患者	6.7%（14/210 例）
18[40]	2022	2015～20	成人	メサラジン投与後、腹痛、下痢、血便排泄、発熱などの UC 悪化様症状や、皮疹、関節痛などの腸管外症状を呈し、メサラジン投与を中止して 5 日以内に症状が改善した患者	8.3%（31/373 例）

a：小児科以外において実施され、かつ選択基準として 18 歳未満や 16 歳以下等の年齢制限のない研究（ただし、年齢下限については設定していない臨床研究が多く、一部の研究では小児も含まれる）

b：UC 患者での 5-ASA 不耐発現率および症例数を記載したが、これらの数値が直接記載されていない一部の文献においては、明示されている情報から確実に読み取れる範囲で数値を算出した。また、発現率の表記は小数点以下 1 桁で統一した。

c：症例数（4/111 例）から算出すると発現率は 3.6%、発現率（4.5%）から逆算すると症例数は 5/111 例になる。齟齬があるものの、症例の詳細や解析手法が不明なため、発現率と症例数は文献中の数値をそのまま記載した。

d：MENDEL cohort：東北大学他複数施設で実施した多施設共同薬理遺伝学的研究の結果から抽出した患者の集団

e：Tohoku cohort：東北大学病院で治療を受けた炎症性腸疾患患者の集団

＜検索条件＞

・PubMed において検索ワード：((5-aminosalicylic acid) OR (mesalazine) OR (mesalamine)) AND ((allergy) OR (intolerance))、出版年：2010 年以降の文献を検索し、5-ASA 不耐の発現率が報告されている文献のみ抽出。

・メディカルオンラインにおいて、検索ワード：「メサラジン　不耐症」、「5-ASA　不耐症」、「メサラジン　アレルギー」または「メサラジン　不耐症」、出版年：2010 年以降の文献を検索し、5-ASA 不耐の発現率が報告されている文献のみ抽出

以上の（1）～（3）より、5-ASA 不耐のリスクについて、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。

2.7.4.2.1.9.5 まとめ

P21 試験および P22 試験における比較的よく見られた有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象および注目すべき有害事象を、成人 U33 試験（MD-0901 4.8 g/日群）および成人 U32 試験（MD-0901 2.4 g/日群）の成績とそれぞれ比較考察した。その結果、これらの項目において、P21 試験または P22 試験で副作用と判断され、成人 U33 試験または成人 U32 試験では認められなかった副作用は、注目すべき有害事象として評価した下痢（P22 試験における 1 例）および薬物不耐性（P21 試験における 2 例）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、UC・CD 治療指針総論 [2] で注意喚起され、リアルダ錠 1200mg に係る RMP[1] 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。そこで、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。

以上より、小児 UC 患者において、成人 UC 患者に比し、特別な注意喚起の必要はないと考え、小児 UC 患者に対する用法・用量追加後の添付文書においても、現行の添付文書と同様の注意喚起を行うこととする。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文書による説明

評価資料である P21 試験および P22 試験における重篤な有害事象の叙述は、2.7.6.4.2.3.7 項および 2.7.6.5.2.3.7 項に示した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

P21 試験、P22 試験および 319 試験における臨床検査の評価項目および測定時期は、表 2.7.4-4 に示した。

本 2.7.4.3 項においては、P21 試験の投与期、P22 試験の投与期ならびに 319 試験の DBA 期、DBM 期および OLA 期それぞれにおける臨床検査値の要約統計量（血液学的検査、血液生化学的検査および尿検査）および臨床検査値に関連する有害事象について検討した。

臨床検査値の要約統計量のうち定量値については、治験薬投与開始前から開始後の中央値の変動が正常範囲内から正常範囲外となった検査項目について検討し、該当する項目のうち治験薬最終投与時まで継続して正常範囲外となった検査項目の中央値の推移について詳述した。年齢または性別の各カテゴリーにより基準値が異なる検査項目については、

「各カテゴリーの基準値下限のうち最大値～各カテゴリーの基準値上限のうち最小値」を正常範囲と定義し評価した。定性値については、治験薬投与開始前から各測定時期にかけて正常範囲内から悪化方向にシフトした被験者について検討した。

臨床検査値に関連する有害事象については、MedDRA の SOC（器官別大分類）「臨床検査」および「血液およびリンパ系障害」に分類される有害事象のうち臨床検査値に関連する有害事象について検討した。

2.7.4.3.1 P21 試験（評価資料）

本 2.7.4.3.1 項では、表 2.7.4-4 に示した測定時期について、「1 次登録時」は「開始時」、「8 週時または中止時」は「終了時」と読み替えて表記した。

2.7.4.3.1.1 要約統計量（血液学的検査、血液生化学的検査および尿検査）

P21 試験における定量値の中央値において、開始時は正常範囲内であり、治験薬投与開始後（4 週時または終了時）に正常範囲外となった検査項目は、ヘモグロビンのみであった。4 週時に正常範囲の下限を下回ったものの、終了時には正常範囲内であった（資料番号 5.3.5.2.1 14.3.4.2.1、付表 2.7.4-18 および付表 2.7.4-19）。

定性値のうち開始時から 4 週時または終了時にかけて悪化方向にシフトした被験者が認められた項目は、蛋白（2 例）および潜血（2 例）であった。これらの被験者における、開始時→4 週時→終了時の検査値の推移は、蛋白の 2 例中 1 例で（–）→（1+）→（–）、他の 1 例で（–）→（1+）→（±）であった。潜血の 2 例中 1 例で（–）→（2+）→（–）、他の 1 例で（–）→（3+）→（3+）であった。一方、これらの被験者における当該推移は、有害事象とは判断されなかった（資料番号 5.3.5.2.1 14.3.4.2.2、5.3.7.4.4 16.2.10.1 および 5.3.7.2.4 16.2.9.2）。

2.7.4.3.1.2 臨床検査値に関連する有害事象

投与期における臨床検査値に関連する有害事象は、貧血（2 例）、NAG 増加および血中コレステロール減少（各 1 例）であった（貧血のうち 1 例および血中コレステロール減少の 1 例は同一被験者）。

貧血 2 例のうち 1 例は重度、重篤であったものの、治験薬との因果関係を否定され、治験薬の投与中止には至らなかった。当該事象の発現日は、治験薬投与 14 日目であった。当該被験者におけるヘモグロビンの検査値（基準値：11.9～14.9 g/dL）の推移は、開始時→終了時（治験薬投与 17 日目）で、9.9 g/dL→8.5 g/dL であった。

貧血のうち他の 1 例は、血中コレステロール減少が認められた被験者であり、貧血および血中コレステロール減少はいずれも軽度、非重篤で、治験薬との因果関係を否定され、治験薬の投与中止には至らなかった。これらの事象の発現日は、いずれも治験薬投与 28 日目であった。当該被験者におけるヘモグロビン値の検査値（基準値：11.8～14.8 g/dL）の推移は、開始時→4 週時（有害事象発現時）→終了時（8 週時）で、10.0 g/dL→9.4 g/dL→9.4 g/dL であ

った。当該被験者における総コレステロール（基準値：130～230 mg/dL）の推移は、開始時→4 週時（有害事象発現時）→終了時（8 週時）で、129 mg/dL→100 mg/dL→119 mg/dL であった。

NAG 増加は軽度、非重篤で、治験薬との因果関係を否定され、治験薬の投与中止には至らなかった。当該事象の発現日は、治験薬投与 28 日目であった。当該被験者における NAG（基準値：0.7～11.2 IU/L）の推移（規定外検査時の結果も含む）は、開始時→4 週時（有害事象発現時）→終了時（8 週時）→後観察期終了時で、5.2 IU/L→16.6 IU/L→14.7 IU/L→9.0 IU/L であった（資料番号 5.3.7.2.4 16.2.9.2 および 5.3.7.4.4 16.2.10.1）。

2.7.4.3.2 P22 試験（評価資料）

本 2.7.4.3.2 項では、表 2.7.4-4 に示した測定時期について、「1 次登録時」は「開始時」、「48 週時または中止時」は「終了時」と読み替えて表記した。

2.7.4.3.2.1 要約統計量（血液学的検査、血液生化学的検査および尿検査）

P22 試験における定量値の中央値において、開始時は正常範囲内であり、治験薬投与開始後（4 週時、24 週時または終了時）に正常範囲外となった検査項目はアルブミンおよびクレアチニンであった。開始時→4 週時→24 週時→終了時の中央値の推移は、アルブミン（正常範囲：3.80～4.68 g/dL）で 4.60 g/dL→4.50 g/dL→4.55 g/dL→4.70 g/dL、クレアチニン（正常範囲：0.48～0.51 mg/dL）で 0.510 mg/dL→0.490 mg/dL→0.510 mg/dL→0.540 mg/dL であった。いずれも終了時に正常範囲の上限を上回ったものの、開始時点で正常範囲の上限に近いまたは同値であり、治験薬投与後に大きな変動が認められたわけではなかった（資料番号 5.3.5.2.2 14.3.4.2.1、付表 2.7.4-20 および付表 2.7.4-21）。

定性値のうち開始時から 4 週時、24 週時または終了時にかけて悪化方向にシフトした被験者が認められた項目は、蛋白（3 例）および潜血（2 例）であった。これらの被験者における、開始時→4 週時→24 週時→終了時の検査値の推移は、蛋白の 3 例中 1 例で（±）→（−）→（1+）→（±）、他の 1 例で（±）→（1+）→（−）→（1+）、他の 1 例で（−）→（±）→（±）→（1+）であった。潜血 2 例中 1 例で（−）→（±）→（−）→（1+）、他の 1 例で（−）→（−）→（−）→（1+）であった。一方、これらの被験者における当該推移は、有害事象とは判断されなかった（資料番号 5.3.5.2.2 14.3.4.2.2、5.3.7.4.5 16.2.10.1 および 5.3.7.2.5 16.2.9.2）。

2.7.4.3.2.2 臨床検査値に関連する有害事象

投与期における臨床検査値に関連する有害事象は認められなかった（資料番号 5.3.7.2.5 16.2.9.2）。

2.7.4.3.3 319 試験（参考資料）

2.7.4.3.3.1 DBA 期

本 2.7.4.3.3.1 項では、表 2.7.4-4 に示した測定時期について、DBA 期の「8 週時または中止時」を「最終評価時」と読み替えて表記した。また、DBA 期の治験薬投与開始前の最終測定時*を「ベースライン時」と定義した。

*：Screening 時または治験薬投与開始前の規定外測定時

2.7.4.3.3.1.1 要約統計量（血液学的検査、血液生化学的検査および尿検査）

DBA 期における定量値の中央値において、ベースライン時は正常範囲内であり、治験薬投与開始後（最終評価時）に正常範囲外となった検査項目は、ヘマトクリット（低用量群）、直接ビリルビン（低用量群）、赤血球数（高用量群）、リンパ球数（高用量群）および ALP（高用量群）であった。ベースライン時→最終評価時の中央値の推移は、低用量群におけるヘマトクリット（正常範囲：0.321～0.38 L/L）で 0.38 L/L→0.39 L/L、低用量群における直接ビリルビン（正常範囲：0～3 µmol/L）で 2.8 µmol/L→3.35 µmol/L、高用量群における赤血球数（正常範囲：4.2～4.61×10^{12}/L）で 4.48×10^{12}/L→4.80×10^{12}/L、高用量群におけるリンパ球数（正常範囲：1.23～2.18×10^{9}/L）で 1.96×10^{9}/L→2.22×10^{9}/L、高用量群における ALP（正常範囲：74～119 U/L）で 110.0 U/L→124.0 U/L であった。いずれも最終評価時に正常範囲の上限を上回ったものの、ベースライン時点で正常範囲の上限に近く、治験薬投与後に大きな変動が認められたわけではなかった（資料番号 5.3.5.1.1 14.3.4.1 および 14.3.4.11、5.3.7.4.3 16.2.8.1.2.1 および 16.2.8.1.2.2 ならびに 5.3.5.3.2 ALB011）。

定性値のうちベースライン時から最終評価時にかけて悪化方向にシフトした被験者が認められた項目は、蛋白（低用量群 4 例および高用量群 3 例）、潜血（低用量群のみ 2 例）、ビリルビン（高用量群のみ 4 例）およびケトン体（高用量群のみ 1 例）であった。これらの被験者における、ベースライン時→最終評価時の検査値の推移は、低用量群の蛋白 4 例のうち 2 例で TRACE→100 mg/dL、1 例で NEGATIVE→TRACE、他の 1 例で NEGATIVE→30 mg/dL、高用量群の蛋白 3 例のうち 1 例で NEGATIVE→TRACE、他の 1 例で NEGATIVE→30 mg/dL、他の 1 例で TRACE→30 mg/dL であった。潜血 2 例のうち 1 例で NEGATIVE→LARGE、他の 1 例で NEGATIVE→TRACE であった。ビリルビン 4 例でいずれも NEGATIVE→SMALL であった。ケトン体 1 例で NEGATIVE→TRACE であった。一方、これらの被験者における当該推移は、有害事象とは判断されなかった（資料番号 5.3.5.3.2 ALB001～ALB004 および 5.3.7.2.3 16.2.7.1.1 参照）。

2.7.4.3.3.1.2 臨床検査値に関連する有害事象

DBA 期における臨床検査値に関連する有害事象は、貧血（低用量群 1 例および高用量群 1 例）および ALT 増加（高用量群のみ 1 例）であった。

貧血 2 例のうち低用量群の 1 例は重度、重篤であったものの、治験薬との因果関係は否定され、治験薬の投与中止には至らなかった。当該事象の発現日は、治験薬投与 8 日目で

あった。当該被験者のヘモグロビンの検査値（基準値：113～134 g/L）の推移は、DBA 期ベースライン時→DBA 期最終評価時（中止時、有害事象発現時）で、95 g/L→58 g/L であった。

貧血 2 例のうち高用量群の 1 例は、軽度、非重篤で、治験薬との因果関係は否定され、治験薬の投与中止には至らなかった。当該事象の発現日は、治験薬投与 54 日目であった。当該被験者のヘモグロビンの検査値（基準値：132～170 g/L）の推移は、DBA 期ベースライン時→DBA 期最終評価時（8 週時）/OLA 期ベースライン時（有害事象発現時）→OLA 期最終評価時（8 週時）で、133 g/L→89 g/L→75 g/L であった。

ALT 増加は、軽度、非重篤で、治験薬との因果関係は否定され、治験薬の投与中止には至らなかった。当該事象の発現日は、治験薬投与 57 日目であった。当該被験者の ALT の検査値（基準値：5～30 U/L）の推移は、DBA 期ベースライン時→DBA 期最終評価時（8 週時）/DBM 期ベースライン時（有害事象発現時）→治験薬投与 83 日目→DBM 期最終評価時（26 週時）で、24 U/L→57 U/L→57 U/L→19 U/L であった（資料番号 5.3.7.2.3 16.2.7.1.1、5.3.7.4.3 16.2.8.1.2.1 および 16.8.1.2.2）。

2.7.4.3.3.2 DBM 期

本 2.7.4.3.3.2 項では、表 2.7.4-4 に示した測定時期について、DBM 期の「26 週時または中止時」を「最終評価時」と読み替えて表記した。また、DBM 期の治験薬投与開始前の最終測定時*を「ベースライン時」と定義した。

*：DBA 期または OLA 期から移行した被験者は該当期の 8 週時、DBM 期に直接登録された被験者は Screening 時ならびに治験薬投与開始前または当日の規定外測定時。ただしこれらの時点が欠測の場合はそれ以前の最終測定時。

2.7.4.3.3.2.1 要約統計量（血液学的検査、血液生化学的検査および尿検査）

DBM 期における定量値の中央値において、ベースライン時は正常範囲内であり、治験薬投与開始後（最終評価時）に正常範囲外となった検査項目は、好酸球数（高用量群）であった。高用量群における好酸球数（正常範囲：0.05～0.17×10^9/L）のベースライン時→最終評価時の中央値の推移は 0.13×10^9/L→0.20×10^9/L であった。最終評価時に正常範囲の上限を上回ったが、治験薬投与後に大きな変動が認められたわけではなかった（資料番号 5.3.5.1.1 14.3.4.3 および 14.3.4.13、5.3.7.4.3 16.2.8.1.2.1 および 16.2.8.1.2.2、ならびに 5.3.5.3.2 MLB011）。

定性値のうちベースライン時から最終評価時にかけて悪化方向にシフトした被験者が認められた項目は、蛋白（低用量群 7 例および高用量群 9 例）、潜血（低用量群 4 例および高用量群 1 例）、ビリルビン（低用量群 1 例および高用量群 2 例）およびケトン体（低用量群 2 例および高用量群 4 例）であった。これらの被験者における、ベースライン時→最終評価時の検査値の推移は、低用量群の蛋白 7 例のうち 5 例で NEGATIVE→TRACE、他の 1 例で NEGATIVE→30 mg/dL、他の 1 例で TRACE→300 mg/dL、高用量群の蛋白 9 例のうち 6

例で NEGATIVE→TRACE、他の 2 例で NEGATIVE→30 mg/dL、他の 1 例で NEGATIVE→100 mg/dL であった。低用量群の潜血 4 例のうち 2 例で NEGATIVE→LARGE、他の 1 例で NEGATIVE→TRACE、他の 1 例で NEGATIVE→MODERATE、高用量群の潜血 1 例で NEGATIVE→SMALL であった。低用量群のビリルビン 1 例で NEGATIVE→SMALL、高用量群のビリルビン 2 例ではいずれも NEGATIVE→SMALL であった。低用量群のケトン体 2 例のうち 1 例で NEGATIVE→TRACE、他の 1 例で NEGATIVE→160 mg/dL 以上、高用量群のケトン体 4 例のうち 2 例で NEGATIVE→TRACE、他の 1 例で NEGATIVE→15mg/dL、他の 1 例で NEGATIVE→40 mg/dL であった。一方、これらの被験者における当該推移は、有害事象とは判断されなかった（資料番号 5.3.5.3.2 MLB001～MLB004 および 5.3.7.2.3 16.2.7.1.1 参照）。

2.7.4.3.3.2.2 臨床検査値に関連する有害事象

DBM 期における臨床検査値に関連する有害事象は、貧血（低用量群 1 例および高用量群 1 例）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（低用量群のみ 1 例）、ヘモグロビン減少（低用量群のみ 1 例）、白血球減少症および好中球減少症（低用量群のみ 1 例［同一被験者、各 3 件］）、ALT 増加、AST 増加および γ-GTP 増加（高用量群のみ 1 例［同一被験者、ALT 増加および γ-GTP 増加は各 2 件］）、血中ビリルビン増加（高用量群のみ 1 例）であった。

低用量群における貧血 1 例は中等度、非重篤で、治験薬との因果関係を否定され、治験薬の投与中止には至らなかった。当該事象の発現日は、治験薬投与 57 日目であった。当該被験者におけるヘモグロビンの検査値（基準値：113～134 g/L）の推移は、DBA 期ベースライン時→DBA 期最終評価時（8 週時）/DBM 期ベースライン時（有害事象発現時）→DBM 期最終評価時（26 週時）で、99 g/L→76 g/L→94 g/L であった。

高用量群における貧血 1 例は軽度、非重篤で、治験薬との因果関係は否定され、治験薬の投与中止には至らなかった。当該事象の発現時期は、治験薬投与 63 日目であった。当該被験者におけるヘモグロビンの検査値（基準値：113～134 g/L）の推移は、DBA 期ベースライン時→DBA 期最終評価時（8 週時）/DBM 期ベースライン時（治験薬投与 59 日目）→DBM 期最終評価時（治験薬投与 103 日目）で、98 g/L→72 g/L→81 g/L であった。

低用量群における血中クレアチンホスホキナーゼ増加は軽度、非重篤で、治験薬との因果関係は否定され、治験薬の投与中止には至らなかった。当該事象の発現日は、治験薬投与 89 日目であった。当該被験者におけるクレアチンキナーゼの検査値（基準値：2～143 U/L）の推移（規定外検査時の結果も含む）は、Screening 時（治験薬投与開始 15 日前）→DBM 期ベースライン時（4 日前）→治験薬投与 13 日目→89 日目（有害事象発現時）→118 日目→DBM 期最終評価時（26 週時、186 日目）で、133 U/L→129 U/L→140 U/L→205 U/L→196 U/L→133 U/L であった。

低用量群における白血球減少症および好中球減少症 1 例［同一被験者、各 3 件］のうち各 2 件は中等度、非重篤、各 1 件は軽度、非重篤で、いずれも治験薬との因果関係は否定

され、治験薬の投与中止には至らなかった。当該事象の発現日は、中等度、非重篤の各 1 件が 58 日目（①）、軽度、非重篤の各 1 件が 219 日目（②）、中等度、非重篤の各 1 件が 241 日目（③）であった。

当該被験者における白血球数、好中球数および好中球数/白血球数比の検査値の推移（規定外検査時の結果も含む）は、DBA 期ベースライン時→DBA 期最終評価時（8 週時）/DBM 期ベースライン時（有害事象発現時①）→219 日目（有害事象発現時②）→DBM 期最終評価時（26 週時、有害事象発現時③）で、以下のとおりであった。

＜白血球数（基準値：5.52～9.29 10^9/L）＞

3.8 10^9/L→3.17 10^9/L→4.65 10^9/L→2.47 10^9/L

＜好中球数（基準値：3.04～6.06 10^9/L）＞

1.69 10^9/L→1.47 10^9/L→2.55 10^9/L→1.35 10^9/L

＜好中球数/白血球数比（基準値：0.464～0.756）＞

0.445→0.466→0.548→0.546

低用量群におけるヘモグロビン減少 1 例は軽度、非重篤で、治験薬との因果関係は否定され、治験薬の投与中止には至らなかった。当該事象の発現日は、治験薬投与 194 日目であった。ヘモグロビンの検査値（基準値：113～134 g/L）は、DBM 期ベースライン時で 98 g/L であった。

高用量群における ALT 増加、AST 増加および γ-GTP 増加 1 例［同一被験者、ALT 増加および γ-GTP 増加は各 2 件］のうち ALT 増加、AST 増加および γ-GTP 増加各 1 件は重度、非重篤で、副作用と判断された。γ-GTP 増加は投与中止に至ったが、その他の事象は治験薬の投与中止には至らなかった。転帰は、いずれも回復であった。その他の ALT 増加および γ-GTP 増加の各 1 件は、中等度、非重篤で、治験薬との因果関係は否定され、治験薬の投与中止には至らなかった。当該事象の発現日は、治験薬との因果関係を否定された事象は治験薬投与 62 日目、副作用と判断された事象は治験薬投与 149 日目であった。

当該被験者における ALT、γ-GTP および AST の検査値の推移（規定外検査時の結果も含む）は、DBA 期ベースライン時→DBA 期 8 週時（治験薬投与 57 日目）→85 日目→148 日目→162 日目→DBM 期最終評価時（26 週時、171 日目）で、以下のとおりであった。

＜ALT（基準値：5～30 U/L）＞

36 U/L→139 U/L→39 U/L→519 U/L→57 U/L→23 U/L

＜γ-GTP（基準値：2～42 U/L）＞

47 U/L→163 U/L→75 U/L→270 U/L→116 U/L→64 U/L

＜AST（基準値：DBA 期ベースライン時 10～38 U/L、DBA 期 8 週時以降 0～38 U/L）＞

29 U/L→29 U/L→20 U/L→393 U/L→46 U/L→32 U/L

（資料番号 5.3.7.2.3 16.2.7.1.1、5.3.7.4.3 16.2.8.1.2.1 および 16.8.1.2.2）

2.7.4.3.3.3 OLA 期

本 2.7.4.3.3.3 項では、表 2.7.4-4 に示した測定時期について、OLA 期の「8 週時または中止時」を「最終評価時」と読み替えて表記した。また、OLA 期の治験薬投与開始前の最終測定時*を「ベースライン時」と定義した。

*：DBA 期の 8 週時または中止時、ただしこれらの時点が欠測の場合はそれ以前の最終測定時

2.7.4.3.3.3.1 要約統計量（血液学的検査、血液生化学的検査および尿検査）

OLA 期における定量値の中央値において、ベースライン時は正常範囲内であり、治験薬投与開始後（最終評価時）に正常範囲外となった検査項目はなかった（資料番号 5.3.5.1.1 14.3.4.2 および 14.3.4.12、5.3.7.4.3 16.2.8.1.2.1 および 16.2.8.1.2.2 ならびに 5.3.5.3.2 OLB011）。

定性値のうちベースライン時から最終評価時にかけて悪化方向にシフトした被験者が認められた項目は、ケトン体（1 例）であった。当該被験者におけるベースライン時→最終評価時の検査値の推移は、NEGATIVE→TRACE であった。一方、当該被験者における当該推移は、有害事象とは判断されなかった（資料番号 5.3.5.3.2 OLB001～OLB004 および 5.3.7.2.3 16.2.7.1.1 参照）。

2.7.4.3.3.3.2 臨床検査値に関連する有害事象

OLA 期における臨床検査値に関連する有害事象は、貧血（2 例）であった。

貧血の 2 例中 1 例は中等度、重篤で、治験薬との因果関係は否定され、治験薬を増量し投与中止には至らず、転帰は回復であった。当該事象の発現日は、治験薬投与 28 日目であった。当該被験者のヘモグロビンの検査値（基準値：110～143 g/L）の推移は、Screening 時（治験薬投与開始 13 日前）→DBA 期ベースライン時/OLA 期ベースライン時*（治験薬投与開始 6 日前）→OLA 期最終評価時（8 週時）/DBM 期ベースライン時（治験薬投与 84 日目）→132 日目→DBM 期最終評価時（中止時、155 日目）で、78 g/L→89 g/L→69 g/L→73 g/L→75 g/L であった。

他の 1 例は軽度、非重篤で、治験薬との因果関係は否定され、治験薬に対する処置は不明であり、転帰は未回復であった。当該事象の発現日は、治験薬投与 57 日目であった。当該被験者のヘモグロビンの検査値（基準値：110～143 g/L）の推移は、DBA 期ベースライン時→DBA 期最終評価時（8 週時）/OLA 期ベースライン時（有害事象発現時）→治験薬投与 72 日目→OLA 期最終評価時（8 週時）で、114 g/L→94 g/L→96 g/L→100 g/L であった。

*：DBA 期最終評価時（中止時）のデータは取得されなかった。

2.7.4.4 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

P21 試験、P22 試および 319 試験におけるバイタルサイン、身体的所見および安全性に関連する他の観察項目の評価項目および測定時期は、表 2.7.4-5 に示した。本 2.7.4.4 項で

は、表 2.7.4-5 に示した各測定時点について、2.7.4.3.1 項～2.7.4.3.3 項と同様に読み替えて表記した。

2.7.4.4.1 バイタルサイン

本 2.7.4.4.1 項においては、P21 試験の投与期、P22 試験の投与期ならびに 319 試験の DBA 期、DBM 期および OLA 期それぞれにおけるバイタルサインの要約統計量およびバイタルサインに関連する有害事象について検討した。

バイタルサインの要約統計量においては、治験薬投与開始後の中央値の変動範囲を確認した。バイタルサインに関連する有害事象は、MedDRA の SOC（器官別大分類）「心臓障害」、「血管障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」および「臨床検査」に分類される有害事象のうちバイタルサインに関連する有害事象について検討した。

2.7.4.4.1.1 P21 試験（評価資料）

開始時および開始後（4 週時および終了時）におけるバイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍および体温）の測定値（中央値）は、収縮期血圧で開始時：102.0 mmHg、開始後：106.0～107.0 mmHg、拡張期血圧で開始時：60.0 mmHg、開始後：60.0～64.0 mmHg、脈拍で開始時：85.0 回/分、開始後：78.0～82.0 回/分、体温で開始時：36.70°C、開始後：36.60～36.70°C であった（資料番号 5.3.5.2.1 14.3.5.1.1）。

投与期におけるバイタルサインに関連する有害事象は認められなかった（資料番号 5.3.7.2.4 16.2.9.2）。

2.7.4.4.1.2 P22 試験（評価資料）

開始時および開始後（4 週時、12 週時、24 週時、36 週時および終了時）におけるバイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍および体温）の測定値（中央値）は、収縮期血圧で開始時：107.0 mmHg、開始後：103.0～112.0 mmHg、拡張期血圧で開始時：61.0 mmHg、開始後：59.0～65.5 mmHg、脈拍で開始時：81.0 回/分、開始後：76.0～85.0 回/分、体温で開始時：36.70°C、開始後：36.30～36.70°C であった（資料番号 5.3.5.2.2 14.3.5.1.1）。

投与期におけるバイタルサインに関連する有害事象は認められなかった（資料番号 5.3.7.2.5 16.2.9.2）。

2.7.4.4.1.3 319 試験（参考資料）

2.7.4.4.1.3.1 DBA 期

ベースライン時および開始後（2 週時、4 週時および最終評価時）におけるバイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧および脈拍）の測定値（中央値）は、低用量群の収縮期血圧でベースライン時：110.0 mmHg、開始後：113.0～116.0 mmHg、高用量群の収縮期血圧で、ベースライン時：115.5 mmHg、開始後：111.5～118.0 mmHg、低用量群の拡張期血圧でベー

スライン時：66.0 mmHg、開始後：64.0～71.5 mmHg、高用量群の拡張期血圧で、ベースライン時：71.0 mmHg、開始後：68.5～72.0 mmHg、低用量群の脈拍でベースライン時：82.0 回/分、開始後：77.5～80.0 回/分、高用量群の脈拍でベースライン時：88.5 回/分、開始後：77.5～85.0 回/分であった（資料番号 5.3.5.1.1 14.3.5.1）。

DBA 期におけるバイタルサインに関連する有害事象は、低用量群では発熱（2 例）、高用量群では発熱（1 例）であった。いずれも軽度、非重篤で、治験薬との因果関係は否定され、治験薬の投与中止には至らなかった（資料番号 5.3.7.2.3 16.2.7.1.1）。319 試験では体温は測定しなかったため（表 2.7.4-5 参照）、当該被験者における体温の推移は不明であった。

2.7.4.4.1.3.2 DBM 期

ベースライン時および開始後（13 週時および最終評価時）におけるバイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧および脈拍）の測定値（中央値）は、低用量群の収縮期血圧でベースライン時：112.5 mmHg、開始後：115.0～117.5 mmHg、高用量群の収縮期血圧で、ベースライン時：110.0 mmHg、開始後：112.0～117.0 mmHg 低用量群の拡張期血圧でベースライン時：70.0 mmHg、開始後：69.5～71.0 mmHg、高用量群の拡張期血圧で、ベースライン時：70.0 mmHg、開始後：68.0～72.5 mmHg、低用量群の脈拍でベースライン時：76.5 回/分、開始後：74.5～76.5 回/分、高用量群の脈拍でベースライン時：78.0 回/分、開始後：74.0～79.0 回/分であった（資料番号 5.3.5.1.1 14.3.5.3）。

DBM 期におけるバイタルサインに関連する有害事象は、発熱（高用量群のみ 1 例）であった。軽度、非重篤で、治験薬との因果関係は否定され、治験薬の投与中止には至らなかった（資料番号 5.3.7.2.3 16.2.7.1.1）。319 試験では体温は測定しなかったため（表 2.7.4-5 参照）、当該被験者における体温の推移は不明であった。

2.7.4.4.1.3.3 OLA 期

ベースライン時および開始後（2 週時、4 週時および最終評価時）におけるバイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧および脈拍）の測定値（中央値）は、収縮期血圧でベースライン時：115.0 mmHg、開始後：117.0～118.0 mmHg、拡張期期血圧でベースライン時：67.5 mmHg、開始後：69.0～71.0 mmHg、脈拍でベースライン時：79.0 回/分、開始後：77.0～85.0 回/分であった（資料番号 5.3.5.1.1 14.3.5.2）。

OLA 期におけるバイタルサインに関連する有害事象は認められなかった（資料番号 5.3.7.2.3 16.2.7.1.1）。

2.7.4.4.2 身長および体重

本 2.7.4.4.2 項においては、P21 試験の投与期、P22 試験の投与期ならびに 319 試験の DBA 期、DBM 期および OLA 期それぞれにおける身長および体重の要約統計量ならびに身長または体重に関連する有害事象について評価した。

身長および体重の要約統計量においては、治験薬投与開始後の中央値の変動範囲を確認した。身長または体重に関連する有害事象は、MedDRA の SOC（器官別大分類）「臨床検査」に分類される有害事象のうち身長または体重に関連する有害事象について検討した。

2.7.4.4.2.1 P21 試験（評価資料）

開始時および開始後（4 週時および終了時）における測定値（中央値）は、身長で開始時 : 154.20 cm、開始後 : 153.90～154.70 cm、体重で開始時 : 42.60 kg、開始後 : 42.30～44.00 kg であった（資料番号 5.3.5.2.1 14.3.6.1.1 および 14.3.7.1.1）。

投与期における身長または体重に関連する有害事象は、体重減少（1 例）であった。当該被験者は 1[redacted] 歳男性であり、本事象は治験薬投与 14 日目（2 週時の規定来院時）に認められた。軽度、非重篤で、治験薬との因果関係は否定され、治験薬の投与中止には至らず、転帰は未回復であった。当該被験者における体重の推移は、開始時→4 週時→終了時（8 週時）で、4[redacted] kg→4[redacted] kg→4[redacted] kg であった（資料番号 5.3.7.2.4 16.2.9.2 および 5.3.7.4.4 16.2.12.1）。

2.7.4.4.2.2 P22 試験（評価資料）

開始時および開始後（4 週時、12 週時、24 週時、36 週時および終了時）における測定値（中央値）は、身長で開始時 : 159.60 cm、開始後 : 154.90～159.70 cm、体重で開始時 : 51.70 kg、開始後 : 48.40～53.55 kg であった（資料番号 5.3.5.2.2 14.3.6.1.1 および 14.3.7.1.1）。

投与期における身長または体重に関連する有害事象は認められなかった（資料番号 5.3.7.2.5 16.2.9.2）。

2.7.4.4.2.3 319 試験（参考資料）

2.7.4.4.2.3.1 DBA 期

ベースライン時および最終評価時における測定値（中央値）は、低用量群の身長でベースライン時および最終評価時いずれも 165.00 cm、高用量群の身長でベースライン時および最終評価時いずれも 164.50 cm、低用量群の体重でベースライン時 : 53.10 kg、最終評価時 : 53.50 kg、高用量群の体重でベースライン時 : 53.35 kg、最終評価時 : 52.00 kg であった（資料番号 5.3.5.3.2 AVS001）。

DBA 期における身長または体重に関連する有害事象は認められなかった（資料番号 5.3.7.2.3 16.2.7.1.1）。

2.7.4.4.2.3.2 DBM 期

ベースライン時および最終評価時における測定値（中央値）は、低用量群の身長でベースライン時：163.40 cm、最終評価時：165.00 cm、高用量群の身長でベースライン時：164.00 cm、最終評価時：164.25 cm、低用量群の体重でベースライン時：54.90 kg、最終評

価時：56.00 kg、高用量群の体重でベースライン時：53.00 kg、最終評価時：54.75 kg であった（資料番号 5.3.5.3.2 MVS001）。

DBM 期における身長または体重に関連する有害事象は認められなかった（資料番号 5.3.7.2.3 16.2.7.1.1）。

2.7.4.4.2.3.3 OLA 期

ベースライン時および最終評価時における測定値（中央値）は、身長でベースライン時：167.40 cm、最終評価時：167.00 cm、体重でベースライン時：53.60 kg、最終評価時：55.30 kg であった（資料番号 5.3.5.3.2 OVS001）。

OLA 期における身長または体重に関連する有害事象は認められなかった（資料番号 5.3.7.2.3 16.2.7.1.1）。

2.7.4.5 特別な患者集団および状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

本 2.7.4.5.1 項では、P21 試験および P22 試験の各試験の投与期における有害事象および副作用について、表 2.7.4-81 に示した部分集団別に、有害事象および副作用の発現率を検討した。

表 2.7.4-81 内因性要因

試験名	P21 試験	P22 試験
性別	男性、女性	男性、女性
年齢	10 歳以下、11 歳以上 17 歳未満	10 歳以下、11 歳以上 17 歳未満
体重	18 kg 以上 23 kg 以下、23 kg 超 35 kg 以下、35 kg 超 50 kg 以下、50 kg 超 90 kg 以下	23 kg 超 35 kg 以下、35 kg 超 50 kg 以下、50 kg 超 90 kg 以下
病型	初回発作型、再燃寛解型	初回発作型、再燃寛解型
病変範囲による分類 [a]	直腸炎型、左側大腸炎型、全大腸炎型	直腸炎型、左側大腸炎型、全大腸炎型、右側大腸炎型
現在の寛解維持期間	―	24 ヵ月未満、24 ヵ月以上
UC-DAI スコア（開始時）	3-5、6-8	0、1、2

a：P22 試験は直近の活動期の病変範囲による分類

2.7.4.5.1.1 P21 試験（評価資料）

P21 試験の投与期における部分集団別の有害事象および副作用の発現率を表 2.7.4-82 に示した。

各部分集団における有害事象および副作用の発現率が、全体集団における発現率（有害事象：66.7%、副作用：18.5%）に比し 10%以上高値であった部分集団に着目した。その結果、有害事象については、病変範囲による分類が直腸炎型（5 例）の部分集団が、副作用については、病変範囲による分類が全大腸炎型（13 例）の部分集団（対象例数）が該当した。なお、対象例数が 3 例以上の部分集団について検討した。

有害事象について、病変範囲による分類が直腸炎型の部分集団における発現率（80.0%）は、全体集団に比し 10%以上高値であった。しかしながら、当該部分集団における副作用の発現率は、全体集団と大きく異ならなかった。

副作用について、病変範囲による分類が全大腸炎型の部分集団における発現率（30.8%）は、全体集団に比し 10%以上高値であった。当該部分集団における副作用は、薬物不耐性が 2 例、残留製品存在が 2 例、NAG 増加が 1 例であった（薬物不耐性および残留製品存在の 1 例は同一被験者）。このうち薬物不耐性については、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ものの、その他の事象については、いずれも軽度、非重篤で、治験薬の投与中止には至らなかった。2.7.4.2.1.9.4 項に前述したとおり、薬物不耐性（5-ASA 不耐）に関する臨床研究の一部では、5-ASA 不耐のリスク因子について考察されており、リスク因子として、病変範囲の大きさ（全結腸炎[23)]、経口メサラジン製剤投与開始時に全大腸炎[24)]、全大腸炎型および左側大腸炎型[25)]）や内視鏡的活動性の高さ（cumulative Mayo endoscopic subscore 高値[23)]）等が挙げられている。P21 試験において、薬物不耐性が認められた 2 例の病変範囲による分類は、いずれも全大腸炎型であった。しかしながら、病変範囲による分類が全大腸炎型の被験者の大半（13 例中 11 例）は、薬物不耐性の非発現例であった。

以上より、少数例の検討ではあるものの、P21 試験の部分集団分析の結果からは、明らかに安全性上懸念のある集団は認められなかった。

表 2.7.4-82 部分集団別の有害事象および副作用の発現率（投与期：8 週間）（P21 試験）

因子	部分集団		有害事象 (27例)		副作用 (27例)	
		対象例数	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
性別	男性	9	6	(66.7)	2	(22.2)
	女性	18	12	(66.7)	3	(16.7)
年齢(歳)	10歳以下	4	2	(50.0)	1	(25.0)
	11歳以上17歳未満	23	16	(69.6)	4	(17.4)
体重	18 kg以上23 kg以下	2	1	(50.0)	1	(50.0)
	23 kg超35 kg以下	2	1	(50.0)	0	(0.0)
	35 kg超50 kg以下	18	13	(72.2)	3	(16.7)
	50 kg超90 kg以下	5	3	(60.0)	1	(20.0)
病型	初回発作型	18	13	(72.2)	3	(16.7)
	再燃寛解型	9	5	(55.6)	2	(22.2)
病変範囲による分類	直腸炎型	5	4	(80.0)	1	(20.0)
	左側大腸炎型	9	5	(55.6)	0	(0.0)
	全大腸炎型	13	9	(69.2)	4	(30.8)
UC-DAIスコア(開始時)	3-5	17	11	(64.7)	3	(17.6)
	6-8	10	7	(70.0)	2	(20.0)

Source：資料番号 5.3.5.2.1 14.3.1.2.1、14.3.1.3.1(1)、14.3.1.3.1(2)、14.3.1.3.3(1)、14.3.1.3.3(2)、14.3.1.3.5(1)および 14.3.1.3.5(2)より作成

2.7.4.5.1.2 P22 試験（評価資料）

P22 試験の投与期における部分集団別の有害事象および副作用の発現率を表 2.7.4-83 に示した。

各部分集団における有害事象および副作用の発現率が、全体集団における発現率（有害事象：87.0%、副作用：13.0%）に比し 10%以上高値であった部分集団に着目した。その結果、有害事象については、年齢が 10 歳以下（6 例）、体重が 23 kg 超 35 kg 以下（5 例）および 35 kg 超 50 kg 以下（5 例）、UC-DAI スコアのベースライン値が 0（9 例）および 1（6 例）の部分集団が、副作用については、性別が女性（13 例）および病型が再燃寛解型（8 例）の部分集団（対象例数）が該当した。なお、対象例数が 3 例以上の部分集団について検討した。

有害事象について、前述の部分集団における発現率（いずれも 100%）は、全体集団に比し 10%以上高値であった。しかしながら、当該部分集団における副作用の発現率は、全体集団と大きく異ならなかった。

副作用について、性別が女性および病型が再燃寛解型の部分集団における発現率（それぞれ 23.1%および 37.5%）は、全体集団に比し 10%以上高値であった。当該部分集団における副作用の発現例（各 3 例）は同一の被験者であり、各被験者における副作用の内訳は、1 例が腹痛、下痢、咳嗽および口腔咽頭不快感、他の 1 例が便秘、耳不快感および外耳炎、他の 1 例が頭痛であった。これらの事象は、いずれも軽度、非重篤で、治験薬の投与中止には至らなかった。

以上より、少数例の検討ではあるものの、P22 試験の部分集団分析の結果からは、明らかに安全性上懸念のある集団は認められなかった。

表 2.7.4-83 部分集団別の有害事象および副作用の発現率（投与期：48 週間）（P22 試験）

因子	部分集団		有害事象 (23例)		副作用 (23例)	
		対象例数	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
性別	男性	10	8	(80.0)	0	(0.0)
	女性	13	12	(92.3)	3	(23.1)
年齢(歳)	10歳以下	6	6	(100.0)	1	(16.7)
	11歳以上17歳未満	17	14	(82.4)	2	(11.8)
体重	23 kg超35 kg以下	5	5	(100.0)	1	(20.0)
	35 kg超50 kg以下	5	5	(100.0)	1	(20.0)
	50 kg超90 kg以下	13	10	(76.9)	1	(7.7)
病型	初回発作型	15	13	(86.7)	0	(0.0)
	再燃寛解型	8	7	(87.5)	3	(37.5)
直近の活動期の病変範囲による分類	直腸炎型	1	1	(100.0)	0	(0.0)
	左側大腸炎型	5	4	(80.0)	0	(0.0)
	全大腸炎型	16	14	(87.5)	3	(18.8)
	右側大腸炎型	1	1	(100.0)	0	(0.0)
現在の寛解維持期間	24ヵ月未満	12	10	(83.3)	1	(8.3)
	24ヵ月以上	11	10	(90.9)	2	(18.2)
UC-DAIスコア(開始時)	0	9	9	(100.0)	2	(22.2)
	1	6	6	(100.0)	1	(16.7)
	2	8	5	(62.5)	0	(0.0)

Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.3.1.2.1、14.3.1.3.1(1)、14.3.1.3.1(2)、14.3.1.3.3(1)、14.3.1.3.3(2)、14.3.1.3.5(1)および 14.3.1.3.5(2)より作成

2.7.4.5.2 外因性要因

本 2.7.4.5.2 項では、P21 試験および P22 試験の投与期における有害事象および副作用について、600 mg 錠投与例および 1200 mg 錠投与例における発現率を比較した。300 mg 錠については、服用した被験者が P21 試験における 2 例のみであったため、部分集団分析は困難であった。

なお、600 mg 錠と 1200 mg 錠の安全性の治療学的同等性は、成人切替試験において評価し、2.7.4.2.1.1.4 項に要約した。

2.7.4.5.2.1 P21 試験（評価資料）

P21 試験の投与期における製剤別の有害事象および副作用の発現率を表 2.7.4-84 に示した。

有害事象について、600 mg 錠投与例における発現率は、1200 mg 錠投与例における発現率に比し 10%以上（10%）高値であった。しかしながら、副作用については、600 mg 錠投与例および 1200 mg 錠投与例で、発現率は大きく異ならなかった。

P21 試験における重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象または重度の有害事象の発現例が服用していた製剤の種類に明らかな偏りは認められなかった（表 2.7.4-31、表 2.7.4-36 および表 2.7.4-41 参照）ことも踏まえ、少数例の検討ではあるものの、P21 試験

の部分集団分析の結果からは、600 mg 錠および 1200 mg 錠の安全性に大きな違いは認められなかった。

表 2.7.4-84 製剤別の有害事象および副作用の発現率（投与期：8 週間）（P21 試験）

因子	部分集団		有害事象 (27例)		副作用 (27例)	
		対象例数	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
製剤	300 mg錠	2	1	(50.0)	1	(50.0)
	600 mg錠	20	14	(70.0)	3	(15.0)
	1200 mg錠	5	3	(60.0)	1	(20.0)

Source：資料番号 5.3.5.2.1 14.3.1.2.1 を改変

2.7.4.5.2.2 P22 試験（評価資料）

P22 試験の投与期における製剤別の有害事象および副作用の発現率を表 2.7.4-85 に示した。

有害事象および副作用ともに、600 mg 錠投与例における発現率は、1200 mg 錠投与例における発現率に比し 10%以上高値であった。しかしながら、副作用については、600mg 錠投与例における発現は 2 例（便秘、耳不快感および外耳炎の 1 例［同一被験者］、頭痛の 1 例）であり、いずれも軽度、非重篤で、治験薬の投与中止には至らなかった。

P22 試験における重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象または重度の有害事象の発現例が服用していた製剤の種類に明らかな偏りは認められなかった（表 2.7.4-32、表 2.7.4-37 および表 2.7.4-42 参照）ことも踏まえ、少数例の検討ではあるものの、P22 試験の部分集団分析の結果からは、600 mg 錠および 1200 mg 錠の安全性に大きな違いは認められなかった。

表 2.7.4-85 製剤別の有害事象および副作用の発現率（投与期：48 週間）（P22 試験）

因子	部分集団		有害事象 (23例)		副作用 (23例)	
		対象例数	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
製剤	600 mg錠	10	10	(100.0)	2	(20.0)
	1200 mg錠	13	10	(76.9)	1	(7.7)

Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.3.1.2.1 を改変

2.7.4.5.3 薬物相互作用

本申請において新たな検討はしていない。

なお、MD-0901 では、本申請時点までに、本項目について、添付文書で注意喚起を要すような新たな情報は得られていない。

2.7.4.5.4 妊娠および授乳時の使用

P21 試験、P22 試験および 319 試験では、妊婦、授乳婦または妊娠している可能性のある患者は除外した。P21 試験および P22 試験では妊娠は認められなかったが、319 試験では DBM 期の低用量群で 1 例に妊娠が認められた。当該被験者は 1[redacted] 歳の女性で、DBA 期から DBM 期に移行した被験者であり、当該被験者における妊娠の有害事象の発現日は治験薬投与開始 58 日目であった。当該被験者は妊娠 9 週（治験薬投与開始 127～128 日目）に人工妊娠中絶を実施したが、治験責任（分担）医師が人工妊娠中絶の実施を知ったのは治験薬投与開始 187 日目であった。妊娠の有害事象と治験薬との因果関係は否定され、治験薬の投与中止には至らなかった。また、当該被験者において、妊娠の有害事象の発現日以降に認められた有害事象はなかった。

なお、MD-0901 では、本申請時点までに、本項目について、添付文書で注意喚起を要すような新たな情報は得られていない。

2.7.4.5.5 過量投与

P21 試験、P22 試験および 319 試験において、治験実施計画書で規定した用量を超えて MD-0901 を服用した被験者は、P21 試験では認められず、P22 試験で 3 例、319 試験で 3 例認められた。

P22 試験における 1 例目（被験者番号[redacted]）は投与期開始時の体重は 2[redacted] kg であり、治験実施計画書で規定した用量は 1200 mg/日であったところ、治験薬投与 55 日目および治験薬投与 198 日目に、いずれも 2400 mg/日の MD-0901 を服用した。2 例目（被験者番号[redacted]）の投与期開始時の体重は 4[redacted] kg であり、治験実施計画書で規定した用量は 1800 mg/日であったところ、治験薬投与 262 日目に、3600 mg/日の MD-0901 を服用した。3 例目（被験者番号[redacted]）の投与期開始時の体重は 6[redacted] kg であり、治験実施計画書で規定した用量は 2400 mg/日であったところ、治験薬投与 258 日目および 273 日目に、いずれも 4800 mg/日の MD-0901 を服用した。

これらの被験者において過量投与後に認められた有害事象の一覧を表 2.7.4-86 に示した。これらの有害事象は、いずれも治験薬との因果関係は否定され、過量投与との関連性が示唆される事象はなかった。

表 2.7.4-86 過量投与後に発現した有害事象の一覧（P22 試験）

（投与期および後観察期：49 週間）

体重 (1日あたりの投与量)	被験者番号	年齢(歳)/性別	有害事象名 医師記載名/基本語(PT)/器官別大分類(SOC)	発現時期	発現までの日数[a] (日)	持続期間[b] (日)	重篤度/重症度	治験薬に対する処置	転帰	治験薬との因果関係
23 kg超35 kg以下 (1200 mg)	[redacted]	[redacted] 女性	感冒 PT 上咽頭炎 SOC 感染症および寄生虫症	投与期	97	2	非重篤 軽度	不変	回復	否定できる
			右耳痛 PT 耳痛 SOC 耳および迷路障害	投与期	84	2	非重篤 軽度	不変	回復	否定できる
			肛門周囲湿疹 PT 肛門湿疹 SOC 胃腸障害	投与期	136	75	非重篤 軽度	不変	回復	否定できる
			急性上気道炎 PT 上気道の炎症 SOC 呼吸器、胸郭および縦隔障害	投与期	247	5	非重篤 軽度	不変	回復	否定できる
			裂肛 PT 裂肛 SOC 胃腸障害	投与期	278	2	非重篤 軽度	不変	回復	否定できる
			感冒 PT 上咽頭炎 SOC 感染症および寄生虫症	投与期	188	2	非重篤 軽度	不変	回復	否定できる
			急性上気道炎 PT 上気道の炎症 SOC 呼吸器、胸郭および縦隔障害	投与期	329	3	非重篤 軽度	不変	回復	否定できる
35 kg超50 kg以下 (1800 mg)	[redacted]	1[redacted] 男性	原疾患の悪化 PT 潰瘍性大腸炎 SOC 胃腸障害	投与期	263	21	非重篤 中等度	中止（再投与なし）	未回復	否定できる
50 kg超90 kg以下 (2400 mg)	[redacted]	1[redacted] 男性	嘔吐 PT 嘔吐 SOC 胃腸障害	投与期	343	1	非重篤 軽度	不変	回復	否定できる

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
a：投与開始日からの日数
b：有害事象発現日から回復日または転帰確認日までの日数
Source：資料番号 5.3.7.2.5 16.2.9.2 より作成

319 試験の 1 例目（被験者番号[redacted]）は、DBA 期から OLA 期に移行し、DBA 期および OLA 期の体重区分がいずれも 35 kg 超 50 kg 以下の被験者であった。OLA 期の高用量群における治験実施計画書で規定した用量は 3600 mg/日であったところ、OLA 期の一部期間に 5400 mg/日の MD-0901 を服用した。2 例目（被験者番号[redacted]）は、DBA 期から OLA 期に移行し、DBA 期の体重区分が 35 kg 超 50 kg 以下、OLA 期の体重区分が 23 kg 超 35 kg 以下の被験者であった。OLA 期の高用量群における治験実施計画書で規定した用量は 2400 mg/日であったところ、OLA 期の一部期間に 3600 mg/日の MD-0901 を服用した。3 例目（被験者番号[redacted]）は、DBM に直接組み入れられ、DBM 期の体重区分が 50 kg 超 90 kg 以下の被験者であった。DBM 期で高用量群に割り付けられ、治験実施計画書で規定した用量は 4800 mg/日であったところ、DBM 期の一部期間に 7200 mg/日の MD-0901 を服用した。

これらの被験者において過量投与が認められた評価期以降の、OLA 期および DBM 期に認められた有害事象の一覧をそれぞれ表 2.7.4-87 および表 2.7.4-88 に示した。このうち DBM 期の 1 例（発疹）以外は、いずれも治験薬との因果関係は否定され、過量投与との関連性が示唆される事象はなかった。DBM 期の発疹は軽度、非重篤で、副作用と判断

され、治験薬の投与中止に至った。一方、この発疹は、治験薬との因果関係は否定されなかったものの、治験責任（分担）医師により、過量投与に関連する有害事象ではないと判断された。

表 2.7.4-87　過量投与が認められた評価期以降に発現した有害事象の一覧（319 試験）（OLA 期および OLA 期後のフォローアップ：9 週間）

投与群[a]	体重区分[a] (1日あたりの投与量)	被験者番号	年齢(歳) /性別	PT(基本語) (医師記載名)	発現時期	発現までの日数[b] (日)	持続期間[c] (日)	重篤度	重症度	治験薬に対する処置	転帰	治験薬との因果関係
高用量群	35 kg超50 kg以下 (3600 mg)	[redacted]	[redacted] 女性	下肢骨折 (BROKEN LEG)	非盲検活動期後のフォローアップ	88	43	非重篤	中等度	該当せず	回復	関連なし
	23 kg超35 kg以下 (2400 mg)	[redacted]	[redacted] 男性	尿路感染 (URINARY TRACT INFECTION)	非盲検活動期	60	10	非重篤	中等度	不変	回復	関連なし

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
a：OLA 期における投与群および体重区分
b：初回投与開始日からの日数
c：有害事象発現日から回復日または転帰確認日までの日数
Source：資料番号 5.3.7.2.3 Listing 16.2.7.1.1 を改変

表 2.7.4-88　過量投与が認められた評価期以降に発現した有害事象の一覧（319 試験）（DBM 期および DBM 期後のフォローアップ：27 週間）

投与群[a]	体重区分[a] (1日あたりの投与量)	被験者番号	年齢(歳) /性別	PT(基本語) (医師記載名)	発現時期	発現までの日数[b] (日)	持続期間[c] (日)	重篤度	重症度	治験薬に対する処置	転帰	治験薬との因果関係
高用量群	50 kg超90 kg以下 (4800 mg)	[redacted]	[redacted] 女性	口腔ヘルペス (ORAL HERPES)	二重盲検寛解期	6	-	非重篤	軽度	不変	回復	関連なし
				発疹 (RASH)	二重盲検寛解期	8	4	非重篤	軽度	中止	回復	関連あり

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
a：DBM 期における投与群および体重区分
b：初回投与開始日からの日数
c：有害事象発現日から回復日または転帰確認日までの日数
-：回復日または転帰確認日のデータなし、あるいは部分日付のため算出不能
Source：資料番号 5.3.7.2.3 Listing 16.2.7.1.1 を改変

以上、P21 試験では過量投与例はおらず、P22 試験および 319 試験における過量投与例では、過量投与後に特筆すべき有害事象は認められなかった。

なお、MD-0901 では、本申請時点までに、本項目について、添付文書で注意喚起を要するような新たな情報は得られていない。

2.7.4.5.6　薬物乱用

本申請において新たな検討はしていない。

なお、MD-0901 では、本申請時点までに、本項目について、添付文書で注意喚起を要すような新たな情報は得られていない。

2.7.4.5.7 離脱症状および反跳現象

本申請において新たな検討はしていない。

なお、MD-0901 では、本申請時点までに、本項目について、添付文書で注意喚起を要すような新たな情報は得られていない。

2.7.4.5.8 自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害

本申請において新たな検討はしていない。

なお、MD-0901 では、本申請時点までに、本項目について、添付文書で注意喚起を要すような新たな情報は得られていない。

2.7.4.6 市販後データ

本 2.7.4.6 項では、MD-0901 の国内外における既承認製剤である 1200 mg 錠（以下、MD-0901 1200 mg 錠）について、市販後使用経験に基づく安全性情報を示した。

2.7.4.6.1 国内における市販後データ

MD-0901 1200 mg 錠は、国内では 2016 年 9 月 28 日に「潰瘍性大腸炎（重症を除く）」の効能・効果で製造販売承認を取得した（販売名：リアルダ錠 1200mg）。MD-0901 1200 mg 錠の国内における市販後の推定累積曝露*は、発売開始（2016 年 11 月 28 日）から本申請時における最新の PBRER のデータロック時点（2024 年 2 月 19 日）までの期間で [redacted] 患者年であった。

*：[redacted] および [redacted] から算出

2.7.4.6.1.1 特定使用成績調査

使用実態下における長期使用時の安全性および有効性を把握することを目的として、MD-0901 1200 mg 錠の投与を新たに開始された UC 患者（重症を除く）を対象に、2017 年 1 月から 2020 年 4 月まで特定使用成績調査[19),20)]を実施した。

本調査における安全性解析対象症例は 1682 例、このうち小児患者（15 歳未満）は 6 例（0.36%）であった。

本調査において、111 例（6.60%）に 135 件の副作用が認められた。主な副作用（発現割合 0.5%以上）は、潰瘍性大腸炎（の悪化）13 例（0.77%）、発熱 12 例（0.71%）および下痢 10 例（0.59%）であった。重篤な副作用は 13 例（0.77%）に 16 件認められ、内訳は、間質性肺疾患 2 例（0.12%）、結核性腹膜炎、乳癌、大腸腺腫、無顆粒球症、急性心不全、心嚢液貯留、潰瘍性大腸炎（の悪化）、大腸ポリープ、腹部症状、薬剤性肝障害、流産、発熱、薬物不

耐性、クロストリジウム検査陽性各 1 例（0.06%）であった。

小児患者（15 歳未満）では、6 例のうち 2 例に 3 件の副作用が認められた。内訳は、悪心および嘔吐が 1 例（同一被験者）、発熱が 1 例であった。

悪心および嘔吐が認められた症例は 1[redacted] 歳の女性で、MD-0901 1200 mg 錠の投与開始時の体重は 4[redacted] kg であった。罹病期間は 2.2 年、病型は再燃寛解型で、直近の活動期の病変範囲による分類は左側大腸炎型であった。MD-0901 1200 mg 錠の投与開始前 1 ヵ月間に経口 5-ASA 製剤（メサラジン顆粒 4000 mg）の前治療歴があり、投与開始時から副作用発現前日までの MD-0901 1200 mg 錠の投与量は 4800 mg/日であった。悪心および嘔吐の発現日はいずれも投与開始 79 日目であり、いずれも軽度、非重篤で、MD-0901 1200 mg 錠の休薬ののち、転帰は回復であった。

発熱が認められた症例は 1[redacted] 歳の女性で、MD-0901 1200 mg 錠の投与開始時の体重は 4[redacted] kg であった。罹病期間は 0.1 年、病型は初回発作型で、直近の活動期の病変範囲による分類は全大腸炎型であった。MD-0901 1200 mg 錠の投与開始前 1 ヵ月間に経口 5-ASA 製剤の治療歴はなく、本投与開始時から副作用発現日までの MD-0901 1200 mg 錠の投与量は 4800 mg/日であった。発熱の発現日は投与開始 13 日目であり、軽度、非重篤で、MD-0901 1200 mg 錠の投与中止に至ったものの、転帰は回復であった。

小児で認められたこれらの副作用は、15 歳以上の症例においても認められた。

2.7.4.6.1.2 副作用の発現状況

MD-0901 1200 mg 錠の発売開始（2016 年 11 月 28 日）から本申請時における最新の PBRER のデータロック時点（2024 年 2 月 19 日）までに国内で収集した市販後の重篤な副作用を付表 2.7.4-22、そのうち小児患者（15 歳未満）における市販後の重篤な副作用を付表 2.7.4-23 に示した。

国内の市販後において、重篤な副作用は 864 件報告されており、10 件以上の報告があった事象は、間質性肺疾患が 91 件、薬物不耐性が 73 件、潰瘍性大腸炎が 64 件、発熱が 49 件、過敏症が 31 件、心筋炎が 29 件、急性膵炎が 28 件、好酸球性肺炎が 27 件、尿細管間質性腎炎が 22 件、膵炎および心膜炎が各 21 件、下痢が 18 件、胸膜炎、血便排泄、腹痛およびＣ－反応性蛋白増加が 11 件および関節痛が 10 件であった。

小児患者（15 歳未満）では、重篤な副作用は 18 件報告されており、報告があった事象は、薬物不耐性が 3 件、食欲減退、急性膵炎および尿細管間質性腎炎が各 2 件、汎血球減少症、過敏症、クローン病、悪心、血便排泄、潰瘍性大腸炎、嘔吐、発熱および体重減少が各 1 件であった。これらの重篤な副作用は、体重減少の 1 件を除き、15 歳以上においても重篤な副作用として報告された事象であった。

2.7.4.6.2 海外における市販後データ

MD-0901 1200 mg 錠は、海外では 2006 年 12 月にオランダで初めて承認され、2025 年 3 月時点で、米国、カナダおよび欧州を含む 35 ヵ国で、軽症から中等症の潰瘍性大腸炎の寛解導

入および寛解維持の効能・効果にて承認を取得している。また、小児 UC 患者の使用に関しては、2020 年 6 月に米国および欧州でそれぞれ承認され、2025 年 3 月時点で、世界 15 ヵ国で承認を取得している。

MD-0901 1200 mg 錠の国際誕生日（2006 年 12 月 13 日）から本申請時における最新の PBRER のデータロック時点（2024 年 2 月 19 日）までに Shire 社（現 Takeda 社）が全世界で収集し、MD-0901（メサラジンの Multi-Matrix System Tablets、後発品を除く）を被疑薬として報告された市販後の重篤な副作用および小児患者（15 歳未満）における市販後の重篤な副作用のうち、100 件以上または小児患者（15 歳未満）において 3 件以上報告された事象を付表 2.7.4-24 に示した。

MD-0901 を被疑薬として報告された市販後の重篤な副作用は、11,024 件であった。これらの重篤な副作用について、100 件以上の報告があった事象は、潰瘍性大腸炎が 959 件、血便排泄が 423 件、膵炎が 282 件、薬効欠如が 232 件、状態悪化が 204 件、発熱が 178 件、出血が 172 件、直腸出血が 163 件、下痢が 139 件、尿細管間質性腎炎が 124 件、クローン病が 121 件、排便回数増加および間質性肺疾患が各 119 件、死亡が 118 件、急性膵炎が 115 件、体重減少が 113 件、薬物不耐性が 109 件および腹痛が 107 件であった。

MD-0901 を被疑薬として報告された市販後の重篤な副作用のうち、小児患者（15 歳未満）における重篤な副作用は、236 件であった。これらの小児患者（15 歳未満）における重篤な副作用について、3 件以上の報告があった事象は、潰瘍性大腸炎が 24 件、妊娠時の胎児の曝露および早産児が各 10 件、尿細管間質性腎炎が 9 件、血便排泄が 7 件、膵炎が 6 件、妊娠週に比して小さい児が 5 件、薬効欠如、直腸出血、クローン病、腹痛、心膜炎および低出生体重児が各 4 件、状態悪化および薬物不耐性が各 3 件であった。小児で報告されたこれらの重篤な副作用は、新生児特有の重篤な副作用（早産児、妊娠週に比して小さい児および低出生体重児）を除き、成人においても重篤な副作用として報告された事象であった。

2.7.4.7 参考文献

1）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）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 5.4.3.4.1＞

3）持田製薬株式会社. リアルダ®錠 1200mg 添付文書. 2023 年 5 月改訂（第 3 版）.

＜添付せず＞

4）杏林製薬株式会社. ペンタサ®錠 250mg、同錠 500mg 添付文書. 2024 年 5 月改訂（第 4 版）.

＜添付せず＞

5）独立行政法人医薬品医療機器総合機構. ペンタサ®錠 250mg、同錠 500mg 審査報告書. 平成 20 年 11 月 13 日.

＜添付せず＞

6）独立行政法人医薬品医療機器総合機構. ペンタサ®錠 250mg、同錠 500mg　審査報告書. 平成 24 年 7 月 10 日.
＜添付せず＞
7）棟方昭博, 樋渡信夫, 武藤徹一郎, 土屋周二, 福島恒男, 小林絢三, 他. メサラジン経口放出調節製剤 N-5ASA の潰瘍性大腸炎に対する有用性の検討 -サラゾスルファピリジンを対照とする二重盲検群間比較試験-. 薬理と治療. 1994;22(suppl-10):2555-83.
＜資料番号 5.4.3.4.2＞
8）棟方昭博, 樋渡信夫, 武藤徹一郎, 土屋周二, 福島恒男, 小林絢三, 他. メサラジン経口放出調節製剤 N-5ASA の軽・中等症潰瘍性大腸炎に対する臨床効果 -多施設による至適用量設定試験-. 薬理と治療. 1994;22(suppl-10):2509-30.
＜資料番号 5.4.3.4.3＞
9）Hiwatashi N, Suzuki Y, Mitsuyama K, Munakata A, Hibi T. Clinical trial: Effects of an oral preparation of mesalazine at 4 g/day on moderately active ulcerative colitis. A phase III parallel-dosing study. J Gastroenterol. 2011 Jan;46(1):46-56.
＜資料番号 5.4.3.4.4＞
10）Watanabe M, Hanai H, Nishino H, Yokoyama T, Terada T, Suzuki Y. Comparison of QD and TID oral mesalazine for maintenance of remission in quiescent ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomized multicenter study. Inflamm Bowel Dis. 2013 Jul;19(8):1681-90.
＜資料番号 5.4.3.4.5＞
11）棟方昭博, 樋渡信夫, 武藤徹一郎, 土屋周二, 福島恒男, 小林絢三, 他. メサラジン経口放出調節製剤 N-5ASA の緩解期潰瘍性大腸炎に対する長期投与試験 -緩解維持効果と安全性の検討-. 薬理と治療. 1994;22(suppl-10):2607-24.
＜資料番号 5.4.3.4.6＞
12）ゼリア新薬工業株式会社. アサコール®錠 400mg　添付文書. 2024 年 1 月改訂（第 3 版）
＜添付せず＞
13）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＞
14）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 29 年 3 月 31 日.
＜添付せず＞
15）Ito H, Iida M, Matsumoto T, Suzuki Y, Sasaki H, Yoshida T, et al. Direct comparison of two different mesalamine formulations for the induction of remission in patients with ulcerative colitis: a double-blind, randomized study. Inflamm Bowel Dis. 2010 Sep;16(9):1567-74.
＜資料番号 5.4.3.4.7＞
16）Ito H, Iida M, Matsumoto T, Suzuki Y, Aida Y, Yoshida T, et al. Direct comparison of two different mesalamine formulations for the maintenance of remission in patients with ulcerative colitis: a double-blind, randomized study. Inflamm Bowel Dis. 2010 Sep;16(9):1575-82.
＜資料番号 5.4.3.4.8＞
17）Suzuki Y, Iida M, Ito H, Nishino H, Ohmori T, Arai T, et al. 2.4 g Mesalamine (Asacol 400 mg tablet) Once Daily is as Effective as Three Times Daily in Maintenance of Remission in Ulcerative Colitis: A Randomized, Noninferiority, Multi-center Trial. Inflamm Bowel Dis. 2017 May;23(5):822-32.
＜資料番号 5.4.3.4.9＞
18）独立行政法人医薬品医療機器総合機構. コレチメント®錠 9mg　審査報告書. 令和 5 年 5 月 24 日.
＜添付せず＞

19）河田裕治, 杉浦仁美, 櫛谷千奈津, 浅川佳代子. 潰瘍性大腸炎の患者（重症を除く）を対象としたマルチマトリックス型メサラジンの特定使用成績調査. 診療と新薬. 2023;60(8):481-503.
＜資料番号 5.4.3.4.10＞
20）持田製薬株式会社 信頼性保証本部 安全管理室 調査企画・申請グループ. リアルダ錠1200mg 特定使用成績調査 総括報告書. 2021 年 4 月 30 日. 社内資料
＜資料番号 5.4.3.4.11＞
21）独立行政法人医薬品医療機器総合機構 [Internet]. 東京: 副作用が疑われる症例報告に関する情報. [2024 年 5 月 8 日]; [about 2 screens]. Available from: https://www.info.pmda.go.jp/fsearchnew/jsp/menu_fukusayou_base.jsp.
＜添付せず＞
22）長沼誠, 中村志郎. 治療指針・ガイドラインの改訂プロジェクト 治療の標準化を目指した潰瘍性大腸炎治療指針の改訂. 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. 総括/分担研究報告書（令和 2 年度）. 2021. p. 58-63.
＜資料番号 5.4.3.4.12＞
23）Abe N, Iwata N, Yasuoka R, Nishida D, Oohara A, Nakaseko H, et al. Risk factors for intolerance of oral 5-aminosalicylic acid preparations in pediatric ulcerative colitis. Pediatr Int. 2023 Jan-Dec;65(1):e15553.
＜資料番号 5.4.3.4.13＞
24）Hiraoka S, Fujiwara A, Toyokawa T, Higashi R, Moritou Y, Takagi S, et al. Multicenter survey on mesalamine intolerance in patients with ulcerative colitis. J Gastroenterol Hepatol. 2021 Jan;36(1):137-43.
＜資料番号 5.4.3.4.14＞
25）Suzuki K, Kakuta Y, Naito T, Takagawa T, Hanai H, Araki H, et al. Genetic Background of Mesalamine-induced Fever and Diarrhea in Japanese Patients with Inflammatory Bowel Disease. Inflamm Bowel Dis. 2022 Jan;28(1):21-31.
＜資料番号 5.4.3.4.15＞
26）Shimizu H, Arai K, Tang J, Hosoi K, Funayama R. 5-Aminosalicylate intolerance causing exacerbation in pediatric ulcerative colitis. Pediatr Int. 2017 May;59(5):583-7.
＜資料番号 5.4.3.4.16＞
27）安岡竜平, 阿部直紀, 古波蔵都秋, 中瀬古春奈, 河邉慎司, 岩田直美. 小児期発症の潰瘍性大腸炎における経口 5-ASA 製剤不耐症のリスク因子の検討. 日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌. 2018;32(1):49.
＜資料番号 5.4.3.4.17＞
28）細井賢二, 伊藤夏希, 時田万英, 新井喜康, 京戸玲子, 佐藤真教, 他. 当科の小児炎症性腸疾患患者におけるメサラジン不耐症の検討. 日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌. 2020;34(suppl):57.
＜資料番号 5.4.3.4.18＞
29）坂口廣高, 石原潤, 小西健一郎, 江田慶輔, 髙木祐吾, 水落建輝. 当院の小児炎症性腸疾患におけるメサラジン不耐症の現状. 日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌. 2020;34(1):50.
＜資料番号 5.4.3.4.19＞
30）横山孝二. 小児 IBD 患者における 5-ASA 不耐症の実態：単施設における検討. 日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌. 2022;36(1):33-4.
＜資料番号 5.4.3.4.20＞
31）加藤健, 津村直弥, 安田亮輔, 水落建輝. 小児炎症性腸疾患におけるメサラジン不耐症とチオプリン不耐症の関連性. 日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌. 2023;37(suppl):70.
＜資料番号 5.4.3.4.21＞

32）奥山祐右，中津川善和，吉田憲正．潰瘍性大腸炎治療におけるメサラジン不耐症とその克服への試み．日本消化器病学会雑誌. 2016;113(suppl-1):36.
＜資料番号 5.4.3.4.22＞
33）Saito D, Hayashida M, Sato T, Minowa S, Ikezaki O, Mitsui T, et al. Evaluation of the drug-induced lymphocyte stimulation test for diagnosing mesalazine allergy. Intest Res. 2018 Apr;16(2):273-81.
＜資料番号 5.4.3.4.23＞
34）Hibiya S, Matsuyama Y, Fujii T, Maeyashiki C, Saito E, Ito K, et al. 5-aminosalicylate-intolerant patients are at increased risk of colectomy for ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther. 2021 Jan;53(1):103-13.
＜資料番号 5.4.3.4.24＞
35）Mizuno S, Ono K, Mikami Y, Naganuma M, Fukuda T, Minami K, et al. 5-Aminosalicylic acid intolerance is associated with a risk of adverse clinical outcomes and dysbiosis in patients with ulcerative colitis. Intest Res. 2020 Jan;18(1):69-78.
＜資料番号 5.4.3.4.25＞
36）眞喜志知子，小林幹生，柳田佳史，大中祐太郎，與儀竜治，大城拓巳，他．当院における 5-ASA 不耐症の現状．日本消化器病学会九州支部例会プログラム・抄録集. 2020;(115):76.
＜資料番号 5.4.3.4.26＞
37）Matsumoto S, Mashima H. Mesalazine allergy and an attempt at desensitization therapy in patients with inflammatory bowel disease. Sci Rep. 2020 Dec;10(1):22176.
＜資料番号 5.4.3.4.27＞
38）岡本典大，宮崎はる香，徳永英里，松本慶，具潤亜，竹中春香，他．当院における潰瘍性大腸炎での 5-ASA 不耐症の現状について．日本消化器病学会雑誌. 2021;118(suppl-1):5350.
＜資料番号 5.4.3.4.28＞
39）綿引優，亀岡英介，竹田悠太郎，間浩正，橋本健明，今村秀道，他．潰瘍性大腸炎患者における 5-ASA 不耐症の現状と、5-ASA ローテーションの有用性．日本消化器病学会東北支部例会プログラム・抄録集. 2022;(212):144.
＜資料番号 5.4.3.4.29＞
40）Minagawa Y, Uchiyama K, Takagi T, Mizushima K, Asaeda K, Kajiwara-Kubota M, et al. Retrospective investigation of mesalamine intolerance in patients with ulcerative colitis. J Clin Biochem Nutr. 2022 Nov;71(3):249-54.
＜資料番号 5.4.3.4.30＞

2.7.4.8 付録