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

2.7.6 個々の試験のまとめ

持田製薬株式会社

目次

略号一覧.....3
2.7.6 個々の試験のまとめ.....6
2.7.6.1a 海外第 I 相試験（試験番号 SHP476-121）.....10
2.7.6.1b 海外第 I 相試験（試験番号 SHP476-122）.....21
2.7.6.2 海外第 I 相試験（試験番号 SPD476-112）.....33
2.7.6.3 海外第 III 相試験（試験番号 SPD476-319）.....49
2.7.6.4 国内第 II/III 相試験（試験番号 MD090111P21）.....105
2.7.6.5 国内第 II/III 相試験（試験番号 MD090111P22）.....159
2.7.6.6 国内第 III 相試験（試験番号 MD090111U21）.....206
2.7.6.7 参考文献.....236

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
ACA	Anterior cerebral artery	前大脳動脈
Ac-5-ASA	N-acetyl-5-aminosalicylic acid	N-アセチル-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）
ANOVA	Analysis of variance	分散分析
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）
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-t}	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last measurable concentration sampling time	投与後最終定量可能時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity	投与後無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{8-48h}	Area under the plasma concentration-time curve from time 8 to 48 hours	投与後 8 時間から 48 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AVM	Arteriovenous malformation	脳動静脈奇形
BMI	Body mass index	体格指数
BNP	Brain natriuretic peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CMH	Cochran-mantel-haenszel	コクラン・マンテル・ヘンツェル
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTR	Cardio thoracic ratio	心胸比
CV	Coefficient of variation	変動係数
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
DUCS	Daily ulcerative colitis scale	経日潰瘍性大腸炎尺度
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and drug administration	食品医薬品局（米国）

略号	英語表記	日本語表記
FDP	Fibrinogen/fibrin degradation products	フィブリノゲン・フィブリン分解産物
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GGT	γ-Glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
γ-GTP	γ-Glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
Hb	Hemoglobin	ヘモグロビン
HBs	Hepatitis B surface	B 型肝炎表面
HCV	Hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
JAK	Janus kinase	ヤヌスキナーゼ
JCOG	Japan clinical oncology group	日本臨床腫瘍研究グループ
JCS	Japan coma scale	ジャパン・コーマ・スケール
LOCF	Last observation carried forward	欠測値が発生した場合、発生時点以前の最終の測定値を欠測値に代入して解析を行うこと
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
NAG	N-Acetyl-β-D-glucosaminidase	N-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ
NC	Not calculated	算出されない
NSAIDs	Non-steroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド系消炎鎮痛剤
OLA	Open-label acute	非盲検活動期
PCI	Potentially clinically important	臨床的に重要である可能性
PGA	Physician’s global assessment	医師による全般的評価
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
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
PT	Prothrombin time	プロトロンビン時間
PUCAI	Pediatric ulcerative colitis activity index	小児潰瘍性大腸炎の活動指数
QOL	Quality of life	生活の質
RMP	Risk management plan	医薬品リスク管理計画
RSABE 法	Reference-scaled average bioequivalence approach	－

略号	英語表記	日本語表記
SAA	Serum amyloid A protein	血清アミロイド A 蛋白
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
S_{WR}	Intra-subject variability	個体内変動の標準偏差
$t_{1/2}$	Elimination half time	消失半減期
TEAE	Treatment emergent adverse event	治験薬投与後に発現または悪化した有害事象
TEN	Toxic epidermal necrolysis	中毒性表皮壊死融解症
t_{lag}	Time-lag	投与後最初に血漿中に薬物が定量されるまでの時間（定量値が得られた時点のひとつ前の時点）
t_{max}	Time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
UC	Ulcerative colitis	潰瘍性大腸炎
UC-DAI	Ulcerative colitis disease activity index	潰瘍性大腸炎の疾患活動指数
λ_z	Elimination rate constant	終末相における消失速度定数

2.7.6 個々の試験のまとめ

MD-0901 に対する臨床試験一覧表を表 2.7.6-1 に示すとともに、個々の試験のまとめを以下に示した。

表 2.7.6-1 臨床試験一覧表

試験番号 （国内／海外）	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン	対象	用法・用量 投与期間	被験者数 （投与例数）	試験の進行状況 報告書の種類
比較 BA 試験および生物学的同等性（BE）試験報告書							
SHP476-121 （海外）	5.3.1.2.1	薬物動態	単一施設、ランダム化、非盲検、2 剤 4 期クロスオーバー繰り返し単回投与試験	健康成人 （18-55 歳）	標準製剤（1200 mg 錠 1 錠）または試験製剤（300 mg 錠 4 錠）を交互に繰り返し、計 4 期単回経口投与	36 例	完了 完全な報告書
SHP476-122 （海外）	5.3.1.2.2	薬物動態	単一施設、ランダム化、非盲検、2 剤 4 期クロスオーバー繰り返し単回投与試験	健康成人 （18-55 歳）	標準製剤（1200 mg 錠 1 錠）または試験製剤（600 mg 錠 2 錠）を交互に繰り返し、計 4 期単回経口投与	36 例	完了 完全な報告書
患者における PK および初期忍容性試験報告書							
SPD476-112 （海外）	5.3.3.2.1	薬物動態	多施設共同、ランダム化、非盲検試験	小児 UC 患者 （5-17 歳）	MD-0901 30 mg/kg、60 mg/kg または 100 mg/kg を、1 日 1 回、朝食後に 7 日間反復経口投与。	30 mg/kg 群：21 例 60 mg/kg 群：22 例 100 mg/kg 群：9 例 計 52 例	完了 完全な報告書

表 2.7.6-1 臨床試験一覧表（続き）

<table>
<tr><th>試験番号
（国内／海外）</th><th>試験報告書を添付した場所</th><th>試験の目的</th><th>試験デザイン</th><th>対象</th><th>用法・用量
投与期間</th><th>被験者数
（投与例数）</th><th>試験の進行状況
報告書の種類</th></tr>
<tr><td colspan="8">申請する適応症に関する比較対照試験報告書</td></tr>
<tr><td>SPD476-319
（海外）</td><td>5.3.5.1.1</td><td>有効性
安全性
薬物動態</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></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><td>完了
完全な報告書</td></tr>
</table>

表 2.7.6-1 臨床試験一覧表（続き）

<table>
<tr><th>試験番号
（国内／海外）</th><th>試験報告書を添付した場所</th><th>試験の目的</th><th>試験デザイン</th><th>対象</th><th>用法・用量
投与期間</th><th>被験者数
（投与例数）</th><th>試験の進行状況
報告書の種類</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>＜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></td><td></td></tr>
<tr><td colspan="8">非対照試験報告書</td></tr>
<tr><td>MD090111P21
（国内）</td><td>5.3.5.2.1</td><td>有効性
安全性
薬物動態</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[e] 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><td>完了
完全な報告書</td></tr>
</table>

表 2.7.6-1 臨床試験一覧表（続き）

<table>
<tr><th>試験番号
（国内／海外）</th><th>試験報告書を添付した場所</th><th>試験の目的</th><th>試験デザイン</th><th>対象</th><th>用法・用量
投与期間</th><th>被験者数
（投与例数）</th><th>試験の進行状況
報告書の種類</th></tr>
<tr><td>MD090111P22
（国内）</td><td>5.3.5.2.2</td><td>有効性
安全性
薬物動態</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[f] 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><td>完了
完全な報告書</td></tr>
<tr><td>MD090111U21
（国内）</td><td>5.3.5.2.3</td><td>有効性
安全性</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><td>完了
完全な報告書</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。

e：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。

f：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。

2.7.6.1a 海外第 I 相試験（試験番号 SHP476-121）（資料番号 5.3.1.2.1、参考資料）

2.7.6.1a.1 試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6.1a- 1 に、評価スケジュールを表 2.7.6.1a- 2 に示した。

表 2.7.6.1a- 1 試験方法の概略

項目	内容
目的	［主要目的］ 食事摂食下における標準製剤（1200 mg 錠×1 錠）および試験製剤（300 mg 錠×4 錠）単回投与時の生物学的同等性の評価 ［副次目的］ 標準製剤（1200 mg 錠×1 錠）および試験製剤（300 mg 錠×4 錠）単回投与時の安全性および忍容性の評価
実施国・ 医療機関数	米国・1 医療機関
公表論文	なし
治験期間	2017 年 2 月 27 日（最初の被験者の同意取得日） ～2017 年 4 月 21 日（最後の被験者の最終観察日）
開発の フェーズ	第 I 相
治験デザイン	ランダム化、非盲検、2 剤 4 期クロスオーバー繰り返し単回投与試験
被験者数 （計画時）	組み入れ被験者数として 36 例 ［設定根拠］ MD-0901 1200 mg 錠経口投与時の薬物動態パラメータ AUC_{0-t} および C_{max} の個体内変動は、SHP476-102 試験、SHP476-104 試験、SHP476-106 試験（初回申請時資料第 2 部 2.7.6 項参照）を参考にした。RSABE 法※に基づく推定被験者数を検討した結果、個体内変動を 90.7%、薬物動態パラメータの差を 5%とした場合、検出力 90%を確保するためには、治験完了例として 30 例必要と試算された。 治験完了例として 30 例を確保するために、本治験は組み入れ被験者数を 36 例と計画した。 ※RSABE 法（Reference-scaled average bioequivalence approach） 製剤間の生物学的同等性を評価する手法の一つである。標準製剤における薬物動態パラメータの個体内変動の標準偏差（S_{WR}）が 0.294 以上で、薬物動態パラメータの個体内変動が大きい薬剤（以下、高変動薬剤）と判定された場合、個体内変動の大きさに基づき生物学的同等性の判定基準を設定して評価する手法。
治験薬、 用法・用量	試験製剤：MD-0901 300 mg 錠 標準製剤：MD-0901 1200 mg 錠 用法：各投与期に試験製剤または標準製剤を単回経口投与 用量：1200 mg（試験製剤は 4 錠、標準製剤は 1 錠） 被験者は治験薬投与の 10 時間前から絶食し、治験薬投与の 1 時間前から標準の中等度脂肪食を摂取し、30 分間で完食した。食事終了 30 分後に治験薬を投与した。
主な組入れ 基準	［主な選択基準］ （1） 同意取得時の年齢が 18 歳以上 55 歳以下の者 （2） 健康な男性、もしくは授乳または妊娠していない女性

項目	内容
	（3） スクリーニング時の BMI が 18 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下、かつ体重が 50 kg 超である者 （4） スクリーニング時および治験薬初回投与前日の検査時におけるヘモグロビンが 12.0 g/dL 以上の男性または 11.0 g/dL 以上の女性。または、その他すべての血液生化学的検査、血液学的検査および尿検査の結果が正常または臨床的に意義のある異常はないと治験責任（分担）医師が判断した者 （5） MD-0901 を嚥下できる者 ［主な除外基準］ （1） 治験薬初回投与前 12 ヵ月以内に虫垂切除術を除く胃腸手術歴があると自己申告した者 （2） サリチル酸またはアミノサリチル酸（5-ASA）に対する不耐性または過敏性を有する者、または疑いがある者 （3） ライ症候群の既往歴がある者 （4） 膵炎の既往歴がある者 （5） 5-ASA に過敏性を有する喘息患者 （6） 治験薬初回投与前 30 日以内に以下のいずれかに該当する者 ・他の治験薬を使用した者（半減期が 6 日未満の場合。半減期が 6 日以上の場合は半減期の 5 倍の期間。） ・本治験以外の臨床試験（ワクチン試験を含む）に登録し、本治験に影響を及ぼす可能性があると治験責任（分担）医師が判断した者 ・食習慣に大きな変化があったと治験責任（分担）医師が判断した者 （7） 収縮期血圧が 139 mmHg 超または 89 mmHg 未満である者、および拡張期血圧が 89 mmHg 超または 49 mmHg 未満である者 （8） スクリーニング時における 12 誘導心電図の補正 QT 間隔が 450 msec 超である者。補正 QT 間隔が 450 msec を超える場合は、検査をさらに 2 回繰り返し、3 回の測定値の平均値に基づき適格性を判断する。 （9） HIV、HBs 抗原または HCV 抗体が陽性である者 （10） 治験薬初回投与前 30 日以内にタバコまたはニコチン含有製品（いずれも形態を問わない）を摂取した者 （11） 1 日 2 単位超のカフェインを摂取する習慣がある者、またはカフェイン離脱頭痛の経験がある者（1 カフェイン単位：コーヒー 180 mL、コーラ 720 mL、茶 360 mL、チョコレートバー255 g） （12） 治験薬初回投与前 14 日以内に、一般用医薬品、生薬およびホメオパシー製剤を含む何らかの医薬品を使用した者。ただし、女性ホルモン補充療法、ホルモン避妊薬の使用、および頭痛等の軽度の痛みに対する一般用医薬品のイブプロフェンまたはアセトアミノフェンの頓用は除く。
治験参加期間	被験者の治験参加期間は、スクリーニング期開始からフォローアップ期終了までの約 80 日間であった。

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>［スクリーニング期］
治験薬初回投与前 28 日以内とし、被験者の適格性を確認した。

［投与期］
被験者を第 1 投与群または第 2 投与群に割り付け、第 1 期から第 4 期までの各投与期に試験製剤または標準製剤を投与した。各投与期は 6 日間（治験薬投与後 120 時間まで）とし、各投与期の間には 10～14 日間のウォッシュアウト期間を設けた。
<table>
<tr><th rowspan="2">投与群</th><th colspan="4">投与期</th></tr>
<tr><th>第 1 期</th><th>第 2 期</th><th>第 3 期</th><th>第 4 期</th></tr>
<tr><td>第 1 投与群</td><td>試験製剤</td><td>標準製剤</td><td>試験製剤</td><td>標準製剤</td></tr>
<tr><td>第 2 投与群</td><td>標準製剤</td><td>試験製剤</td><td>標準製剤</td><td>試験製剤</td></tr>
</table>
［フォローアップ期］
第 4 期の治験薬最終投与後 7 ± 2 日目とした。</td></tr>
<tr><td>薬物動態評価の検体採取時期</td><td>［採血時期］
各投与期の治験薬投与前、治験薬投与後 1、2、4、6、8、9、10、11、12、13、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、48、60、72、96、120 時間</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>［薬物動態］
C_{max}、t_{max}、t_{lag}、AUC_{0-t}、AUC_{8-48h}、$AUC_{0-\infty}$、λ_z、$t_{1/2}$

［安全性］
有害事象、臨床検査（血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査）、バイタルサイン（収縮期/拡張期血圧、脈拍数）、12 誘導心電図（心拍数、RR 間隔、PR 間隔、補正 QT 間隔、QRS 間隔）</td></tr>
<tr><td>解析手法</td><td>［解析対象集団］
・ 安全性解析対象集団：少なくとも 1 回の治験薬投与を受け、かつ、少なくとも 1 回の安全性評価が行われたすべての被験者
・ 薬物動態解析対象集団：安全性解析対象集団のうち、少なくとも 1 回の血漿中 5-ASA 濃度の定量が可能であったすべての被験者

［薬物動態］
・ 薬物動態の解析は薬物動態解析対象集団を対象とした。
・ 5-ASA の薬物動態パラメータは製剤ごとおよび製剤と投与期ごとに記述統計（例数、幾何平均、変動係数［%］、平均値、標準偏差、中央値、最大値、最小値）で要約した。
・ 薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{8-48h}、AUC_{0-t}）は対数変換し、投与群、製剤および投与期を固定因子ならびに被験者を変量因子とした ANOVA を用いて製剤間で比較した。また、幾何平均値の比（試験製剤/標準製剤）の点推定値を算出し評価した。
・ S_{WR} が 0.294 以上の場合は高変動薬剤の基準を満たすことから、FDA ガイダンスに準拠した RSABE 法を用いて製剤間の生物学的同等性を評価した。RSABE 法による生物学的同等性の判定基準は以下の条件をいずれも満たすこととした。
- 薬物動態パラメータ（AUC および C_{max}）の幾何最小二乗平均値の比（試験製剤/標準製剤）の点推定値が 80%～125%の範囲内
- $(\bar{Y}_T-\bar{Y}_R)^2-\theta\cdot S^2_{WR}$ の 95%信頼区間の上限が 0 以下</td></tr>
</table>

項目	内容
	$\bar{Y}_T$：試験製剤の対数変換した薬物動態パラメータ（AUC または C_{max}）の平均値 $\bar{Y}_R$：標準製剤の対数変換した薬物動態パラメータ（AUC または C_{max}）の平均値 θ ：(ln(1.25)/0.25)^2 S_{WR} が 0.294 を下回る場合は、標準の評価手法（製剤間の 90%信頼区間の比較）を用いて製剤間の生物学的同等性を評価した。 ［安全性］ ・ 安全性の解析は安全性解析対象集団を対象とした。 ・ 有害事象は国際医薬品規制用語集 MedDRA version 20.0 の器官別大分類および基本語により読み替えて集計した（MedDRA/J version 20.0 により日本語訳）。 ・ 臨床検査値の各項目の測定値および投与前値からの変化量は投与群ごとに記述統計で要約した。また、投与群ごとにカテゴリー分類（低値、正常値、高値）を集計した。 ・ 各評価時におけるバイタルサインおよび 12 誘導心電図の各項目の測定値および投与前値からの変化量の要約統計量を投与群ごとに集計した。 ・ 臨床検査値、バイタルサインおよび 12 誘導心電図の各項目には臨床的に重要である可能性がある測定値の閾値をあらかじめ規定し、閾値に抵触した被験数と割合を集計した。

表 2.7.6.1a- 2　評価スケジュール

	スクリーニング期	投与期（第 1 期、第 2 期、第 3 期、第 4 期で共通）[a]																														フォローアップ期 [b]
治験期間（Day）	-28～-2	-1	1														2											3		4	5	6	
投与後時間（hr）			投与前	0	1	2	4	6	8	9	10	11	12	13	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	48	60	72	96	120	
同意取得	X																															
選択基準/除外基準	X	X																														
被験者背景/既往歴/治療歴	X																															
身体所見 [c]	X	X																													X [f]	
ランダム化			X [d]																													
バイタルサイン（血圧、脈拍数）[c]	X	X	X [e]																	X							X		X	X	X [f]	
身長、体重	X																															
12 誘導心電図 [c]	X	X	X [e]																												X [f]	
臨床検査（生化学、血液学、尿）[c]	X	X																													X [f]	
HIV、HBs 抗原、HCV 抗体	X																															
妊娠検査 [c, g]	X	X																													X [f]	
薬物検査/アルコール検査（尿中）	X	X																														
治験薬投与 [h]				X																												
入院開始		X																														
薬物動態評価用検体の採取			X [i]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
有害事象 [c, j]	X	X	X [e]																	X							X		X	X	X	X
併用薬 [c]	X	X	X [e]																	X							X		X	X	X	X
退院																															X [k]	

a：各投与期の間に 10～14 日間のウォッシュアウト期間を設けた。b：電話によるフォローアップを第 4 期の治験薬最終投与後 7 ± 2 日に実施した。c：被験者が治験を中止した場合は可能な範囲で規定の評価を実施した。甲状腺機能検査はスクリーニング時のみ実施した。d：第 1 期のみ実施した。e：治験薬投与前 90 分以内に評価した。f：第 4 期のみ実施した。g：スクリーニング時には血清、その他の来院時および第 4 期の退院時には尿を用いた。妊娠が疑われる場合には追加の検査を実施した。h：被験者には治験薬投与の 30 分前に標準の中等度脂肪食の朝食を完食させた。i：各投与期の治験薬投与前 60 分以内に実施した。j：有害事象は、治験参加の全期間にわたり被験者が自発的に報告したほか、各投与期における 1 日目の治験薬投与前 60 分以内および 2～6 日目の朝食摂取前 30 分以内に問診で聴取した。k：被験者は 6 日目の評価終了後に退院した。

Source：資料番号 5.3.1.2.1 Table 2 を改変

2.7.6.1a.2 結果の要約

2.7.6.1a.2.1 対象被験者

2.7.6.1a.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.1a- 3 に示した。

本治験では 36 例が組み入れられ、全ての被験者に治験薬が投与された。各投与群に割り付けられた被験者はそれぞれ 18 例であった。治験を中止した被験者なく、全ての被験者が計 4 期の投与を完了した。

表 2.7.6.1a- 3 被験者の内訳（ランダム化集団）

	第 1 投与群（例数［%］））	第 2 投与群（例数［%］）	全体（例数［%］）
ランダム割付けされた被験者	18	18	36
第 1 期投与完了例	18（100）	18（100）	36（100）
第 2 期投与完了例	18（100）	18（100）	36（100）
第 3 期投与完了例	18（100）	18（100）	36（100）
第 4 期投与完了例	18（100）	18（100）	36（100）

Source：資料番号 5.3.1.2.1 Table 5 を改変

2.7.6.1a.2.1.2 解析したデータセット（解析対象集団）

薬物動態解析対象集団および安全性解析対象集団は、いずれも 36 例（第 1 投与群：18 例、第 2 投与群：18 例）であり、解析対象除外例はなかった。

2.7.6.1a.2.1.3 人口統計学的および他の基準値の特性

薬物動態解析対象集団および安全性解析対象集団における人口統計学的および他の基準値の特性を表 2.7.6.1a- 4 に示した。

人口統計学的および他の基準値の特性は、投与群間で大きく異ならなかった。

表 2.7.6.1a- 4　人口統計学的および他の基準値の特性
（薬物動態解析対象集団および安全性解析対象集団）

		第 1 投与群 (N=18)	第 2 投与群 (N=18)	全体 (N=36)
年齢（歳）	例数	18	18	36
	平均値±標準偏差	43.0±9.31	38.8±8.57	40.9±9.08
	中央値	42.0	38.0	41.0
	最小値, 最大値	26, 55	18, 55	18, 55
性別（例数［%］）	男性	12（66.7）	13（72.2）	25（69.4）
	女性	6（33.3）	5（27.8）	11（30.6）
民族（例数［%］）	ヒスパニックまたはラテン	12（66.7）	12（66.7）	24（66.7）
	上記以外	6（33.3）	6（33.3）	12（33.3）
人種（例数［%］）	白人	15（83.3）	13（72.2）	28（77.8）
	黒人/アフリカ系アメリカ人	3（16.7）	5（27.8）	8（22.2）
体重（kg）	例数	18	18	36
	平均値±標準偏差	79.08±11.858	79.14±14.068	79.11±12.823
	中央値	77.15	82.00	78.20
	最小値, 最大値	61.0, 104.0	55.4, 106.0	55.4, 106.0
身長（cm）	例数	18	18	36
	平均値±標準偏差	168.31±10.872	171.11±11.002	169.71±10.874
	中央値	167.50	172.50	170.00
	最小値, 最大値	143.0, 190.0	149.0, 194.0	143.0, 194.0
BMI（kg/m^2）	例数	18	18	36
	平均値±標準偏差	27.82±2.145	26.84±2.646	27.33±2.426
	中央値	28.41	27.51	28.23
	最小値, 最大値	22.8, 29.9	22.6, 29.7	22.6, 29.9

Source：資料番号 5.3.1.2.1 Table 6 を改変

2.7.6.1a.2.2　薬物動態

薬物動態の解析対象例数は、薬物動態解析対象集団 36 例であった。各投与群で同一被験者に各製剤を 2 回投与したため、延べ例数は試験製剤（300 mg 錠×4 錠）投与および標準製剤（1200 mg 錠×1 錠）投与で各 72 例であった。

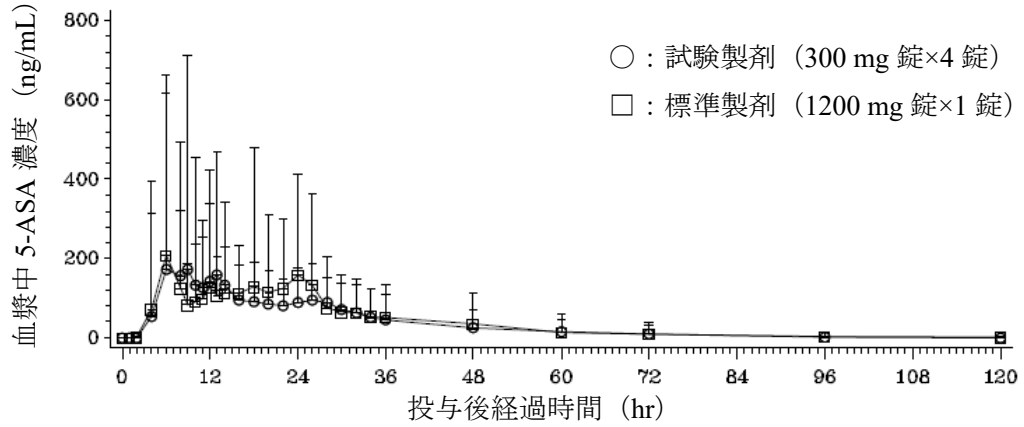
MD-0901 1200 mg を単回経口投与したときの血漿中 5-ASA 濃度の推移を図 2.7.6.1a- 1 および図 2.7.6.1a- 2 に示した。また、血漿中 5-ASA 濃度の薬物動態パラメータおよび生物学的同等性評価を表 2.7.6.1a- 5 に示した。

血漿中 5-ASA 濃度の推移は、試験製剤（300 mg 錠×4 錠）投与および標準製剤（1200 mg 錠×1 錠）投与（以下同順）で大きく異ならず、いずれの製剤も投与後約 6～8 時間、約 12 時間および約 24 時間の 3 峰性を示した。また、t_{lag}（平均値 ± 標準偏差）はそれぞれ 6.6 ± 4.2 時間および 6.2 ± 5.3 時間、ならびに t_{max}（平均値 ± 標準偏差）はそれぞれ 15.6 ± 7.8 時間および 15.4 ± 9.3 時間であり、両製剤で大きく異ならなかった。

生物学的同等性の評価において、標準製剤における C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$ および $AUC_{8\text{-}48h}$（以下同順）の個体内変動の標準偏差（S_{WR}）はそれぞれ 0.9134、0.9392 および 0.6051（幾何変動係数［幾何 CV%］はそれぞれ 114.2%、119.0%および 66.5%）であった。いずれも高変動薬剤の基準（S_{WR} が 0.294 以上）を満たしたことから、RSABE 法を適用して検討した結果、幾何平均値の比（試験製剤［300 mg 錠×4 錠］/標準製剤［1200 mg 錠×1 錠］）の点推定値はそれぞれ 87.35%、94.91%および 90.41%であり、いずれも 80%～125%の範囲内であった。また、$(\bar{Y}_T\text{-}\bar{Y}_R)^2 - \theta \cdot S^2_{WR}$ の 95%信頼区間の上限はそれぞれ−0.4104、−0.4851 および−0.1810 で、いずれも 0 以下であり、RSABE 法で生物学的同等と判定される基準を満たした。

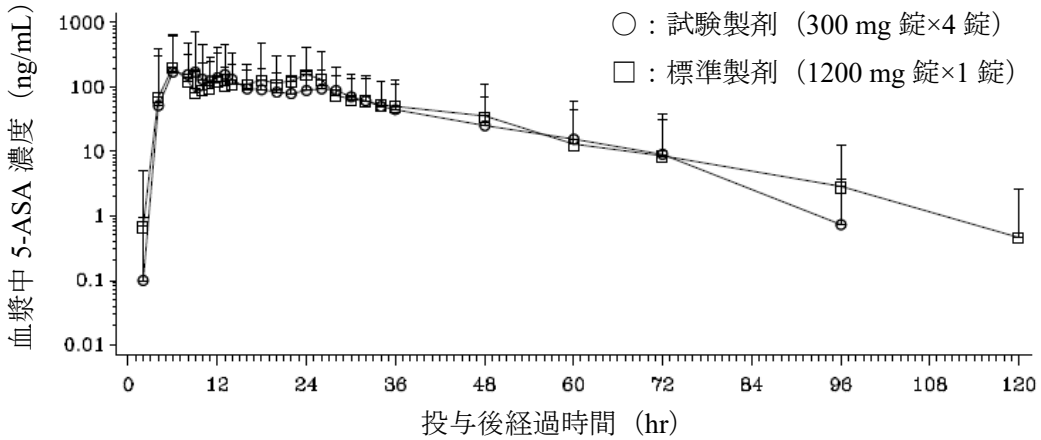
以上より、RSABE 法において、試験製剤（300 mg 錠×4 錠）と標準製剤（1200 mg 錠×1 錠）の生物学的同等性が認められた。

図 2.7.6.1a- 1　MD-0901 1200 mg 単回経口投与時の血漿中 5-ASA 濃度の推移（平均値±標準偏差）（均等目盛り、薬物動態解析対象集団）



Source：資料番号 5.3.1.2.1 Figure 2 を改変

図 2.7.6.1a- 2　MD-0901 1200 mg 単回経口投与時の血漿中 5-ASA 濃度の推移（平均値±標準偏差）（片対数目盛り、薬物動態解析対象集団）



Source：資料番号 5.3.1.2.1 Figure 2 を改変

表 2.7.6.1a- 5 MD-0901 1200 mg 単回経口投与時の血漿中 5-ASA 濃度の薬物動態パラメータおよび生物学的同等性評価（薬物動態解析対象集団）

製剤	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	t_{lag} (h)	AUC_{0-t} (ng･h/mL)	AUC_{8-48h} (ng･h/mL)
		平均値±標準偏差［幾何平均］				
試験製剤（300 mg 錠×4 錠）	72	496±732［267］	15.6±7.8［13.6］	6.6±4.2［5.5］	3975±3270［2755］	3038±2473［2211］
標準製剤（1200 mg 錠×1 錠）	72[a]	529±595［NC[b]］	15.4±9.3［12.7］	6.2±5.3［4.7］	4334±3191［NC[b]］	3361±2444［NC[b]］
生物学的同等性評価						
S_{WR}[c]	-	0.9134	NC[b]	NC[b]	0.9392	0.6051
幾何平均値の比（試験製剤/標準製剤）	-	0.8735	NC[b]	NC[b]	0.9491	0.9041
$(\bar{Y}_T-\bar{Y}_R)^2-\theta\cdot S^2_{WR}$ の 95%信頼区間上限[d]	-	-0.4104	NC[b]	NC[b]	-0.4851	-0.1810

a：t_{max}、t_{lag} および AUC_{8-48h} は 70 例
b：NC：算出せず
c：標準製剤における薬物動態パラメータ（AUC および C_{max}）の個体内変動の標準偏差
d：$\bar{Y}_T$：試験製剤の対数変換した薬物動態パラメータ（AUC または C_{max}）の平均値、$\bar{Y}_R$：標準製剤の対数変換した薬物動態パラメータ（AUC または C_{max}）の平均値、θ：(ln(1.25)/0.25)^2
Source：資料番号 5.3.1.2.1 Table 8 を改変

2.7.6.1a.2.3 安全性

2.7.6.1a.2.3.1 治験薬の曝露量

安全性解析対象集団の 36 例全例が、治験実施計画書の規定通りに試験製剤（300 mg 錠×4 錠）および標準製剤（1200 mg 錠×1 錠）を 2 回ずつ投与された。したがって、治験期間中の試験製剤（300 mg 錠×4 錠）および標準製剤（1200 mg 錠×1 錠）の総投与量は、いずれの被験者も 2400 mg であった。

2.7.6.1a.2.3.2 有害事象の簡潔な要約

投与期における有害事象の簡潔な要約を表 2.7.6.1a- 6 に示した。

投与期における有害事象の発現率は、試験製剤（300 mg 錠×4 錠）および標準製剤（1200 mg 錠×1 錠）でそれぞれ 25.0%（9/36 例）および 16.7%（6/36 例）であった。

有害事象はいずれも副作用と判断された。死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、治験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。

表 2.7.6.1a- 6 有害事象の簡潔な要約（安全性解析対象集団、投与期）

	試験製剤（300 mg 錠×4 錠）（N=36）			標準製剤（1200 mg 錠×1 錠）（N=36）			全体（N=36）		
	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数
有害事象	9	25.0	10	6	16.7	6	15	41.7	16
副作用	9	25.0	10	6	16.7	6	15	41.7	16
死亡に至った有害事象	0			0			0		
重篤な有害事象	0			0			0		
治験中止に至った有害事象	0			0			0		
重度の有害事象	0			0			0		

Source：資料番号 5.3.1.2.1 Table 10 を改変

2.7.6.1a.2.3.3 比較的よくみられる有害事象

投与期における有害事象の集計を表 2.7.6.1a- 7 に示した。

試験製剤（300 mg 錠×4 錠）または標準製剤（1200 mg 錠×1 錠）のいずれかにおいて 2 例以上認められた有害事象は、頭痛（16.7%［6 例］、5.6%［2 例］）、鼓腸（2.8%［1 例］、5.6%［2 例］）および口内乾燥（0%［0 例］、5.6%［2 例］）であった。

表 2.7.6.1a- 7 有害事象の集計（安全性解析対象集団、投与期）

器官別大分類（SOC）基本語（PT）	試験製剤（300 mg 錠×4 錠）（N=36）			標準製剤（1200 mg 錠×1 錠）（N=36）			全体（N=36）		
	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数
全体	9	25.0	10	6	16.7	6	15	41.7	16
胃腸障害	2	5.6	2	4	11.1	4	6	16.7	6
便秘	1	2.8	1	0			1	2.8	1
口内乾燥	0			2	5.6	2	2	5.6	2
鼓腸	1	2.8	1	2	5.6	2	3	8.3	3
神経系障害	7	19.4	8	2	5.6	2	9	25.0	10
頭痛	6	16.7	7	2	5.6	2	8	22.2	9
傾眠	1	2.8	1	0			1	2.8	1

MedDRA Version 20.0.（MedDRA/J version 20.0 により日本語訳）
Source：資料番号 5.3.1.2.1 Table 11 を改変

2.7.6.1a.2.3.4 臨床検査

臨床検査値（血液生化学的検査、血液学的検査および尿検査）について、各投与期における測定値の平均値およびカテゴリー分類（低値、正常値、高値）には、臨床的に意義のある変動は認められなかった。また、投与群間で臨床的に意義のある違いは認められなかった。

各投与期において、臨床的に重要である可能性がある臨床検査値が、血液生化学的検査ではグルコース低値（4.2 mmol/L 以下）が 6 例（16.7%）、血液学的検査では血小板高値（$350\times10^3/\mu L$ 超）が 4 例（11.1%）および尿検査では潜血（2+以上）が 2 例（5.6%）認められたが、いずれも有害事象とは判断されなかった。

2.7.6.1a.2.3.5 バイタルサイン

バイタルサインについて、各投与期における投与前値からの変化量の平均値には、臨床的に意義のある変動は認められなかった。また、投与群間で臨床的に意義のある違いは認められなかった。

各投与期において、臨床的に重要である可能性がある測定値は認められなかった。

2.7.6.1a.2.3.6 12 誘導心電図

12 誘導心電図について、各投与期における投与前値からの変化量の平均値には、臨床的に意義のある変動は認められなかった。また、投与群間で臨床的に意義のある違いは認められなかった。

各投与期における測定値には、臨床的に重要である可能性がある測定値としてあらかじめ設定した閾値を超えた異常は認められなかったが、医師の判断により異常とされた測定値が 25 例（69.4%）に認められた。定性的な評価においては、治験期間を通じて臨床的に意義のある変化はなかったと判断された。

2.7.6.1a.3 結論

薬物動態パラメータの個体内変動が大きい薬剤（高変動薬剤）を評価する手法の一つである RSABE 法に基づいて生物学的同等性を評価した結果、試験製剤（300 mg 錠×4 錠）と標準製剤（1200 mg 錠×1 錠）の生物学的同等性が認められた。

安全性については、試験製剤（300 mg 錠×4 錠）および標準製剤（1200 mg 錠×1 錠）で有害事象の発現率が大きく異ならず、いずれも軽度で、重篤な有害事象および治験中止に至った有害事象は認められず、両製剤の忍容性は良好であると考えられた。

2.7.6.1b 海外第 I 相試験（試験番号 SHP476-122）（資料番号 5.3.1.2.2、参考資料）

2.7.6.1b.1 試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6.1b- 1 に、評価スケジュールを表 2.7.6.1b- 2 に示した。

表 2.7.6.1b- 1 試験方法の概略

項目	内容
目的	［主要目的］ 食事摂食下における標準製剤（1200 mg 錠×1 錠）および試験製剤（600 mg 錠×2 錠）単回投与時の生物学的同等性の評価 ［副次目的］ 標準製剤（1200 mg 錠×1 錠）および試験製剤（600 mg 錠×2 錠）単回投与時の安全性および忍容性の評価
実施国・ 医療機関数	米国・1 医療機関
公表論文	なし
治験期間	2017 年 4 月 27 日（最初の被験者の同意取得日） ～2017 年 6 月 20 日（最後の被験者の最終観察日）
開発の フェーズ	第 I 相
治験デザイン	ランダム化、非盲検、2 剤 4 期クロスオーバー繰り返し単回投与試験
被験者数 （計画時）	組み入れ被験者数として 36 例 ［設定根拠］ MD-0901 1200 mg 錠経口投与時の薬物動態パラメータ AUC_{0-t} および C_{max} の個体内変動は、SHP476-102 試験、SHP476-104 試験および SHP476-106 試験（初回申請時資料第 2 部 2.7.6 項参照）を参考にした。RSABE 法※に基づく推定被験者数を検討した結果、個体内変動を 90.7%、薬物動態パラメータの差を 5%とした場合、検出力 90%を確保するためには、治験完了例として 30 例必要と試算された。 治験完了例として 30 例を確保するために、本治験は組み入れ被験者数を 36 例と計画した。 ※RSABE 法（Reference-scaled average bioequivalence approach） 製剤間の生物学的同等性を評価する手法の一つである。標準製剤における薬物動態パラメータの個体内変動の標準偏差（S_{WR}）が 0.294 以上で、薬物動態パラメータの個体内変動が大きい薬剤（以下、高変動薬剤）と判定された場合、個体内変動の大きさに基づき生物学的同等性の判定基準を設定して評価する手法。
治験薬、 用法・用量	試験製剤：MD-0901 600 mg 錠 標準製剤：MD-0901 1200 mg 錠 用法：各投与期に試験製剤または標準製剤を単回経口投与 用量：1200 mg（試験製剤は 2 錠、標準製剤は 1 錠） 被験者は治験薬投与の 10 時間前から絶食し、治験薬投与の 1 時間前から標準の中等度脂肪食を摂取し、30 分間で完食した。食事終了 30 分後に治験薬を投与した。
主な組入れ 基準	［主な選択基準］ （1） 同意取得時の年齢が 18 歳以上 55 歳以下の者 （2） 健康な男性、もしくは授乳または妊娠していない女性

項目	内容
	（3） スクリーニング時の BMI が 18 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下、かつ体重が 50 kg 超である者 （4） スクリーニング時および治験薬初回投与前日の検査時におけるヘモグロビンが 12.0 g/dL 以上の男性または 11.0 g/dL 以上の女性。または、その他すべての血液生化学的検査、血液学的検査および尿検査の結果が正常または臨床的に意義のある異常はないと治験責任（分担）医師が判断した者 （5） MD-0901 を嚥下できる者 ［主な除外基準］ （1） 治験薬初回投与前 12 ヵ月以内に虫垂切除術を除く胃腸手術歴があると自己申告した者 （2） サリチル酸またはアミノサリチル酸（5-ASA）に対する不耐性または過敏性を有する者、または疑いがある者 （3） ライ症候群の既往歴がある者 （4） 膵炎の既往歴がある者 （5） 5-ASA に過敏性を有する喘息患者 （6） 治験薬初回投与前 30 日以内に以下のいずれかに該当する者 ・他の治験薬を使用した者（半減期が 6 日未満の場合。半減期が 6 日以上の場合は半減期の 5 倍の期間。） ・本治験以外の臨床試験（ワクチン試験を含む）に登録し、本治験に影響を及ぼす可能性があると治験責任（分担）医師が判断した者 ・食習慣に大きな変化があったと治験責任（分担）医師が判断した者 （7） 収縮期血圧が 139 mmHg 超または 89 mmHg 未満である者、および拡張期血圧が 89 mmHg 超または 49 mmHg 未満である者 （8） スクリーニング時における 12 誘導心電図の補正 QT 間隔が 450 msec 超である者。補正 QT 間隔が 450 msec を超える場合は、検査をさらに 2 回繰り返し、3 回の測定値の平均値に基づき適格性を判断する。 （9） HIV、HBs 抗原または HCV 抗体が陽性である者 （10） 治験薬初回投与前 30 日以内にタバコまたはニコチン含有製品（いずれも形態を問わない）を摂取した者 （11） 1 日 2 単位超のカフェインを摂取する習慣がある者、またはカフェイン離脱頭痛の経験がある者（1 カフェイン単位：コーヒー 180 mL、コーラ 720 mL、茶 360 mL、チョコレートバー85 g） （12） 治験薬初回投与前 14 日以内に、一般用医薬品、生薬およびホメオパシー製剤を含む何らかの医薬品を使用した者。ただし、女性ホルモン補充療法、ホルモン避妊薬の使用、および頭痛等の軽度の痛みに対する一般用医薬品のイブプロフェンまたはアセトアミノフェンの頓用は除く。
治験参加期間	被験者の治験参加期間は、スクリーニング期開始からフォローアップ期終了までの約 80 日間であった。 ［スクリーニング期］ 治験薬初回投与前 28 日以内とし、被験者の適格性を確認した。

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>［投与期］
被験者を第 1 投与群または第 2 投与群に割り付け、第 1 期から第 4 期までの各投与期に試験製剤または標準製剤を投与した。各投与期は 6 日間（治験薬投与後 120 時間まで）とし、各投与期の間には 10～14 日間のウォッシュアウト期間を設けた。
<table>
<tr><th rowspan="2">投与群</th><th colspan="4">投与期</th></tr>
<tr><th>第 1 期</th><th>第 2 期</th><th>第 3 期</th><th>第 4 期</th></tr>
<tr><td>第 1 投与群</td><td>試験製剤</td><td>標準製剤</td><td>試験製剤</td><td>標準製剤</td></tr>
<tr><td>第 2 投与群</td><td>標準製剤</td><td>試験製剤</td><td>標準製剤</td><td>試験製剤</td></tr>
</table>
［フォローアップ期］
第 4 期の治験薬最終投与後 7 ± 2 日目とした。</td></tr>
<tr><td>薬物動態評価の検体採取時期</td><td>［採血時期］
各投与期の治験薬投与前、治験薬投与後 1、2、4、6、8、9、10、11、12、13、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、48、60、72、96、120 時間</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>［薬物動態］
C_{max}、t_{max}、t_{lag}、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{8\text{-}48h}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、λ_z、$t_{1/2}$

［安全性］
有害事象、臨床検査（血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査）、バイタルサイン（収縮期/拡張期血圧、脈拍数）、12 誘導心電図（心拍数、RR 間隔、PR 間隔、補正 QT 間隔、QRS 間隔）</td></tr>
<tr><td>解析手法</td><td>［解析対象集団］
・ 安全性解析対象集団：少なくとも 1 回の治験薬投与を受け、かつ、少なくとも 1 回の安全性評価が行われたすべての被験者
・ 薬物動態解析対象集団：安全性解析対象集団のうち、少なくとも 1 回の血漿中 5-ASA 濃度の定量が可能であったすべての被験者

［薬物動態］
・ 薬物動態の解析は薬物動態解析対象集団を対象とした。
・ 5-ASA の薬物動態パラメータは製剤ごとおよび製剤と投与期ごとに記述統計（例数、幾何平均、変動係数［%］、平均値、標準偏差、中央値、最大値、最小値）で要約した。
・ 薬物動態パラメータ（C_{max}、$AUC_{8\text{-}48h}$、$AUC_{0\text{-}t}$）は対数変換し、投与群、製剤および投与期を固定因子ならびに被験者を変量因子とした ANOVA を用いて製剤間で比較した。また、幾何最小二乗平均値の比（試験製剤/標準製剤）の点推定値を算出し評価した。
・ S_{WR} が 0.294 以上の場合は高変動薬剤の基準を満たすことから、FDA ガイダンスに準拠した RSABE 法を用いて製剤間の生物学的同等性を評価した。RSABE 法による生物学的同等性の判定基準は以下の条件をいずれも満たすこととした。
- 薬物動態パラメータ（AUC および C_{max}）の幾何平均値の比（試験製剤/標準製剤）の点推定値が 80%～125%の範囲内
- $(\bar{Y}_T-\bar{Y}_R)^2-\theta\cdot S^2_{WR}$ の 95%信頼区間の上限が 0 以下
$\bar{Y}_T$：試験製剤の対数変換した薬物動態パラメータ（AUC または C_{max}）の平均値
$\bar{Y}_R$：標準製剤の対数変換した薬物動態パラメータ（AUC または C_{max}）の平</td></tr>
</table>

項目	内容
	均値 θ：(ln(1.25)/0.25)^2 S_{WR} が 0.294 を下回る場合は、標準の評価手法（製剤間の 90%信頼区間の比較）を用いて製剤間の生物学的同等性を評価した。 ［安全性］ ・ 安全性の解析は安全性解析対象集団を対象とした。 ・ 有害事象は国際医薬品規制用語集 MedDRA version 20.0 以降の器官別大分類および基本語により読み替えて集計した（MedDRA/J version 20.0 により日本語訳）。 ・ 臨床検査値の各項目の測定値および投与前値からの変化量は投与群ごとに記述統計で要約した。また、投与群ごとにカテゴリー分類（低値、正常値、高値）を集計した。 ・ 各評価時におけるバイタルサインおよび 12 誘導心電図の各項目の測定値および投与前値からの変化量は投与群ごとに記述統計で要約した。 ・ 臨床検査値、バイタルサインおよび 12 誘導心電図の各項目には臨床的に重要である可能性がある測定値の閾値をあらかじめ規定し、閾値に抵触した被験数と割合を集計した。

表 2.7.6.1b- 2　評価スケジュール

	スクリーニング期	投与期（第 1 期、第 2 期、第 3 期、第 4 期で共通）[a]																														フォローアップ期 [b]
治験期間（Day）	-28～-2	-1	1													2											3		4	5	6	
投与後時間（hr）			投与前	0	1	2	4	6	8	9	10	11	12	13	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	48	60	72	96	120	
同意取得	X																														
選択基準/除外基準	X	X																													
被験者背景/既往歴/治療歴	X																														
身体所見 [c]	X	X																												X [f]	
ランダム化			X [d]																												
バイタルサイン（血圧、脈拍数）[c]	X	X	X [e]																	X						X		X	X	X [f]	
身長、体重	X																														
12 誘導心電図 [c]	X	X	X [e]																											X [f]	
臨床検査（生化学、血液学、尿）[c]	X [g]	X																												X [f]	
HIV、HBs 抗原、HCV 抗体	X																														
妊娠検査 [c, h]	X	X																												X [f]	
薬物検査/アルコール検査（尿中）	X	X																													
治験薬投与 [i]				X																											
入院開始		X																													
薬物動態評価用検体の採取			X [j]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
有害事象 [c, k]	X	X	X [e]																	X						X		X	X	X	X
併用薬 [c]	X	X	X [e]																	X						X		X	X	X	X
退院																														X [l]	

a：各投与期の間に 10～14 日間のウォッシュアウト期間を設けた。b：電話によるフォローアップを第 4 期の治験薬最終投与後 7 ± 2 日に実施した。c：被験者が治験を中止した場合は可能な範囲で規定の評価を実施した。d：第 1 期のみ実施した。e：治験薬投与前 90 分以内に評価した。f：第 4 期のみ実施した。g：甲状腺機能検査はスクリーニング時のみ実施した。h：スクリーニング時には血清、その他の来院時および第 4 期の退院時には尿を用いた。妊娠が疑われる場合には追加の検査を実施した。i：被験者には治験薬投与の 30 分前に標準の中等度脂肪食の朝食を完食させた。j：各投与期の治験薬投与前 60 分以内に実施した。k：有害事象は、治験参加の全期間にわたり被験者が自発的に報告したほか、各投与期における 1 日目の治験薬投与前 60 分以内および 2～6 日目の朝食摂取前 30 分以内に問診で聴取した。l：被験者は 6 日目の評価終了後に退院した。

Source：資料番号 5.3.1.2.2 Table 2 を改変

2.7.6.1b.2 結果の要約

2.7.6.1b.2.1 対象被験者

2.7.6.1b.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.1b- 3 に示した。

本治験では 36 例が組み入れられ、全ての被験者に治験薬が投与された。各投与群に割り付けられた被験者はそれぞれ 18 例であった。第 1 投与群の 1 例は第 1 投与期において同意を撤回したため治験を中止した。残りの 35 例は計 4 期の投与を完了した。

表 2.7.6.1b- 3 被験者の内訳（ランダム化集団）

	第 1 投与群 （例数［%］）	第 2 投与群 （例数［%］）	全体 （例数［%］）
ランダム割付けされた被験者	18	18	36
第 1 期投与完了例	17（94.4）	18（100）	35（97.2）
第 1 期投与未完了例	1（5.6）	0	1（2.8）
第 2 期投与完了例	17（94.4）	18（100）	35（97.2）
第 3 期投与完了例	17（94.4）	18（100）	35（97.2）
第 4 期投与完了例	17（94.4）	18（100）	35（97.2）

Source：資料番号 5.3.1.2.2 Table 5 を改変

2.7.6.1b.2.1.2 解析したデータセット（解析対象集団）

薬物動態解析対象集団および安全性解析対象集団は、いずれも 36 例（第 1 投与群：18 例、第 2 投与群：18 例）であり、解析対象除外例はなかった。

2.7.6.1b.2.1.3 人口統計学的および他の基準値の特性

薬物動態解析対象集団および安全性解析対象集団における人口統計学的および他の基準値の特性を表 2.7.6.1b- 4 に示した。

人口統計学的および他の基準値は、投与群間で大きく異ならなかった。

表 2.7.6.1b- 4　人口統計学的および他の基準値の特性
（薬物動態解析対象集団および安全性解析対象集団）

		第 1 投与群 (N=18)	第 2 投与群 (N=18)	全体 (N=36)
年齢（歳）	例数	18	18	36
	平均値±標準偏差	38.4±10.57	38.2±10.30	38.3±10.29
	中央値	37.0	40.0	39.0
	最小値, 最大値	21, 55	18, 54	18, 55
性別（例数［%］）	男性	10（55.6）	11（61.1）	21（58.3）
	女性	8（44.4）	7（38.9）	15（41.7）
民族（例数［%］）	ヒスパニックまたはラテン	8（44.4）	9（50.0）	17（47.2）
	上記以外	10（55.6）	9（50.0）	19（52.8）
人種（例数［%］）	白人	12（66.7）	14（77.8）	26（72.2）
	黒人/アフリカ系アメリカ人	6（33.3）	4（22.2）	10（27.8）
体重（kg）	例数	18	18	36
	平均値±標準偏差	81.42±8.488	77.38±10.306	79.40±9.528
	中央値	84.00	78.50	80.85
	最小値, 最大値	63.7, 94.0	55.0, 96.0	55.0, 96.0
身長（cm）	例数	18	18	36
	平均値±標準偏差	168.39±7.196	169.39±9.344	168.89±8.235
	中央値	169.00	170.50	170.00
	最小値, 最大値	150.0, 177.0	150.0, 188.0	150.0, 188.0
BMI（kg/m^2）	例数	18	18	36
	平均値±標準偏差	28.66±1.684	26.94±2.674	27.80±2.369
	中央値	29.39	28.23	28.83
	最小値, 最大値	23.7, 30.0	21.8, 29.8	21.8, 30.0

Source：資料番号 5.3.1.2.2 Table 6 を改変

2.7.6.1b.2.2　薬物動態

薬物動態の解析対象例数は、薬物動態解析対象集団 36 例であった。各投与群で同一被験者に各製剤を 2 回投与し、第 1 投与群の第 1 期で 1 例が脱落したため、延べ例数は試験製剤（600 mg 錠×2 錠）投与および標準製剤（1200 mg 錠×1 錠）投与で、それぞれ 71 例および 70 例であった。

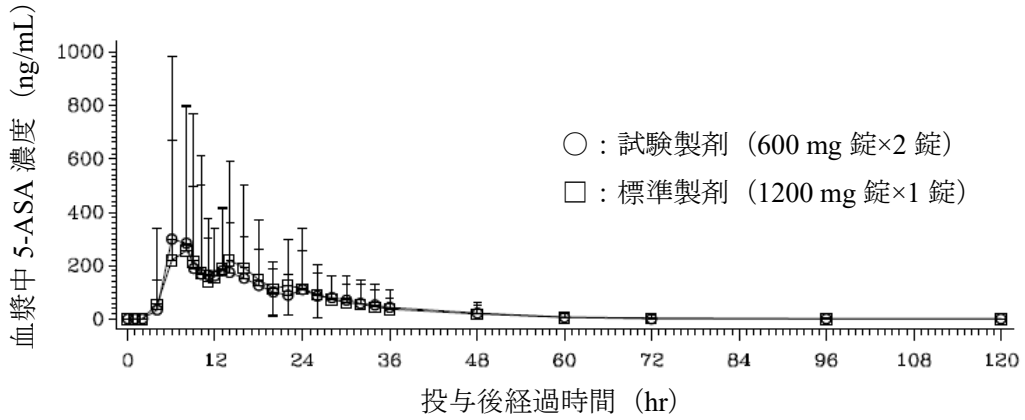
MD-0901 1200 mg を単回経口投与したときの血漿中 5-ASA 濃度の推移を図 2.7.6.1b- 1 および図 2.7.6.1b- 2 に示した。また、血漿中 5-ASA 濃度の薬物動態パラメータおよび生物学的同等性評価を表 2.7.6.1b- 5 に示した。

血漿中 5-ASA 濃度の推移は、試験製剤（600 mg 錠×2 錠）投与および標準製剤（1200 mg 錠×1 錠）投与（以下同順）で大きく異ならず、いずれの製剤も投与後約 6～8 時間、約 16 時間および約 24 時間の 3 峰性を示した。また、t_{lag}（平均値 ± 標準偏差）はそれぞれ 5.9 ± 4.3 時間および 5.0 ± 3.5 時間、ならびに t_{max}（平均値 ± 標準偏差）はそれぞれ 13.7 ± 8.3 時間および 14.2 ± 8.3 時間であり、両製剤で大きく異ならなかった。

生物学的同等性の評価において、標準製剤における C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$ および $AUC_{8\text{-}48h}$（以下同順）の個体内変動の標準偏差（S_{WR}）はそれぞれ 0.8660、0.6460 および 0.7619（幾何変動係数［幾何 CV%］はそれぞれ 105.7%、72.0%および 88.7%）であった。いずれも高変動薬剤の基準（S_{WR} が 0.294 以上）を満たしたことから、RSABE 法を適用して検討した結果、幾何平均値の比（試験製剤［600 mg 錠×2 錠］/標準製剤［1200 mg 錠×1 錠］）の点推定値はそれぞれ 97.30%、90.36%および 87.83%であり、いずれも 80%～125%の範囲内であった。また、$(\bar{Y}_T-\bar{Y}_R)^2-\theta\cdot S^2_{WR}$ の 95%信頼区間の上限はそれぞれ−0.3878、−0.1841 および−0.2688 で、いずれも 0 以下であり、RSABE 法で生物学的同等と判定される基準を満たした。

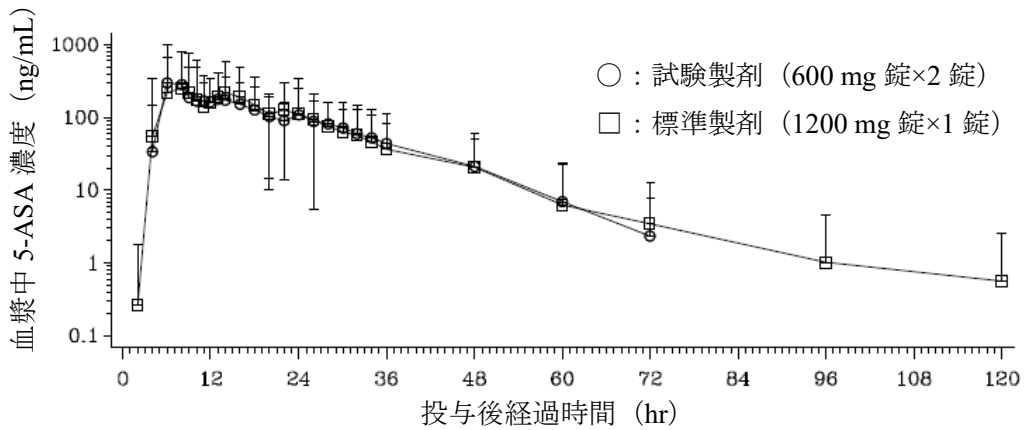
以上より、RSABE 法において、試験製剤（600 mg 錠×2 錠）と標準製剤（1200 mg 錠×1 錠）の生物学的同等性が認められた。

図 2.7.6.1b- 1　MD-0901 1200 mg 単回経口投与時の血漿中 5-ASA 濃度の推移（平均値±標準偏差）（均等目盛り、薬物動態解析対象集団）



Source：資料番号 5.3.1.2.2 Figure 2 を改変

図 2.7.6.1b- 2　MD-0901 1200 mg 単回経口投与時の血漿中 5-ASA 濃度の推移（平均値±標準偏差）（片対数目盛り、薬物動態解析対象集団）



Source：資料番号 5.3.1.2.2 Figure 2 を改変

表 2.7.6.1b- 5　MD-0901 1200 mg 単回経口投与時の血漿中 5-ASA 濃度の薬物動態パラメータおよび生物学的同等性評価（薬物動態解析対象集団）

製剤	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	t_{lag} (h)	AUC_{0-t} (ng･h/mL)	AUC_{8-48h} (ng･h/mL)
		平均値±標準偏差［幾何平均］				
試験製剤（600 mg 錠×2 錠）	71[a]	669±794［NC[c]］	13.7±8.3［11.6］	5.9±4.3［4.8］	4522±3141［NC[c]］	3479±2419［NC[c]］
標準製剤（1200 mg 錠×1 錠）	70[b]	687±788［NC[c]］	14.2±8.3［12.1］	5.0±3.5［4.2］	4621±3346［NC[c]］	3697±2806［NC[c]］
生物学的同等性評価						
S_{WR}[d]	-	0.8660	NC[c]	NC[c]	0.6460	0.7619
幾何平均値の比（試験製剤/標準製剤）	-	0.9730	NC[c]	NC[c]	0.9036	0.8783
$(\bar{Y}_T-\bar{Y}_R)^2-\theta\cdot S^2_{WR}$ の 95%信頼区間上限[e]	-	-0.3878	NC[c]	NC[c]	-0.1841	-0.2688

a：t_{max} および t_{lag} は 70 例
b：t_{max} および t_{lag} は 67 例
c：NC：算出せず
d：標準製剤における薬物動態パラメータ（AUC および C_{max}）の個体内変動の標準偏差
e：$\bar{Y}_T$：試験製剤の対数変換した薬物動態パラメータ（AUC または C_{max}）の平均値、$\bar{Y}_R$：標準製剤の対数変換した薬物動態パラメータ（AUC または C_{max}）の平均値、θ：(ln(1.25)/0.25)^2
Source：資料番号 5.3.1.2.2 Table 8 を改変

2.7.6.1b.2.3　安全性

2.7.6.1b.2.3.1　治験薬の曝露量

治験薬の曝露量を表 2.7.6.1b- 6 に示した。

安全性解析対象集団の 36 例のうち 35 例は、治験実施計画書の規定通りに試験製剤（600 mg 錠×2 錠）および標準製剤（1200 mg 錠×1 錠）を 2 回ずつ投与された。残りの 1 例は、第 1 投与期に試験製剤（600 mg 錠×2 錠）を 1 回投与した後、治験を中止した。

試験製剤（600 mg 錠×2 錠）および標準製剤（1200 mg 錠×1 錠）の総投与量（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ 2366.7 ± 200.00 mg および 2400.0 ± 0.00 mg であった。

表 2.7.6.1b- 6 治験薬の曝露量（安全性解析対象集団）

	試験製剤 （600 mg 錠×2 錠） （N=36）	標準製剤 （1200 mg 錠×1 錠） （N=35）
投与回数 例数（%）		
0	0	0
1	1（2.8）	0
2	35（97.2）	35（100）
総投与量（mg）		
例数	36	35
平均値±標準偏差	2366.7±200.00	2400.0±0.00
中央値	2400.0	2400.0
最小値, 最大値	1200, 2400	2400, 2400

Source：資料番号 5.3.1.2.2 Table 9 を改変

2.7.6.1b.2.3.2 有害事象の簡潔な要約

投与期における有害事象の簡潔な要約を表 2.7.6.1b- 7 に示した。

投与期における有害事象の発現率は、試験製剤（600 mg 錠×2 錠）および標準製剤（1200 mg 錠×1 錠）でそれぞれ 16.7%（6/36 例）および 20.0%（7/35 例）であった。有害事象はいずれも副作用と判断され、13 例中 12 例は軽度であり、残りの 1 例は中等度（試験製剤［600 mg 錠×2 錠］投与後の口内乾燥）であった。死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、治験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。

第 3 投与期と第 4 投与期の間のウォッシュアウト期間中には有害事象が 1 件（レンサ球菌性咽頭炎）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6.1b- 7 有害事象の簡潔な要約（安全性解析対象集団、投与期）

	試験製剤 （600 mg 錠×2 錠） （N=36）			標準製剤 （1200 mg 錠×1 錠） （N=35）			全体 （N=36）		
	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数
有害事象	6	16.7	6	7	20.0	8	13	36.1	14
副作用	6	16.7	6	7	20.0	8	13	36.1	14
死亡に至った有害事象	0			0			0		
重篤な有害事象	0			0			0		
治験中止に至った有害事象	0			0			0		
重度の有害事象	0			0			0		

Source：資料番号 5.3.1.2.2 Table 10 を改変

2.7.6.1b.2.3.3 比較的よくみられる有害事象

投与期における有害事象の集計を表 2.7.6.1b- 8 に示した。

試験製剤（600 mg 錠×2 錠）また標準製剤（1200 mg 錠×1 錠）のいずれかにおいて 2 例以上認められた有害事象は、頭痛（5.6%［2 例］、20.0%［7 例］）および口内乾燥（8.3%［3 例］、0%［0 例］）であった。

表 2.7.6.1b- 8　有害事象の集計（安全性解析対象集団、投与期）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	試験製剤 （600 mg 錠×2 錠） （N=36）			標準製剤 （1200 mg 錠×1 錠） （N=35）			全体 （N=36）		
	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数
全体	6	16.7	6	7	20.0	8	13	36.1	14
胃腸障害	4	11.1	4	1	2.9	1	5	13.9	5
口内乾燥	3	8.3	3	0			3	8.3	3
鼓腸	1	2.8	1	1	2.9	1	2	5.6	2
神経系障害	2	5.6	2	7	20.0	7	9	25.0	9
頭痛	2	5.6	2	7	20.0	7	9	25.0	9

MedDRA Version 20.0.（MedDRA/J version 20.0 により日本語訳）

Source：資料番号 5.3.1.2.2 Table 11 を改変

2.7.6.1b.2.3.4　臨床検査

臨床検査値（血液生化学的検査、血液学的検査および尿検査）について、各投与期における測定値の平均値およびカテゴリー分類（低値、正常値、高値）には、臨床的に意義のある変動は認められなかった。また、投与群間で臨床的に意義のある違いは認められなかった。

各投与期において、臨床的に重要である可能性がある臨床検査値として、血液生化学的検査ではビリルビン高値が 1 例（2.8%）、血糖低値が 2 例（5.6%）、血糖高値が 1 例（2.8%）、血液学的検査では好酸球高値が 1 例（2.8%）、赤血球低値が 1 例（2.8%）、赤血球高値が 3 例（8.3%）、ヘマトクリット低値が 1 例（2.8%）、白血球高値が 1 例（2.8%）、リンパ球高値が 1 例（2.8%）、好中球低値が 1 例（2.8%）、血小板高値が 6 例（16.7%）および尿検査では潜血が 5 例（13.9%）認められたが、いずれも有害事象とは判断されなかった。

2.7.6.1b.2.3.5　バイタルサイン

バイタルサインについて、各投与期における投与前値からの変化量の平均値には、臨床的に意義のある変動は認められなかった。また、投与群間で臨床的に意義のある違いは認められなかった。

各投与期において、臨床的に重要である可能性がある測定値は認められなかった。

2.7.6.1b.2.3.6　12 誘導心電図

12 誘導心電図について、各投与期における投与前値からの変化量の平均値には、臨床的に意義のある変動は認められなかった。また、投与群間で臨床的に意義のある違いは認められなかった。

各投与期において、臨床的に重要である可能性がある測定値としてあらかじめ設定した閾値を超えた異常は認められなかったが、医師の判断により異常とされた測定値が 26 例（72.2%）に認められた。定性的な評価においては、治験期間を通じて臨床的に意義のある変化はなかったと判断された。

2.7.6.1b.3 結論

薬物動態パラメータの個体内変動が大きい薬剤（高変動薬剤）を評価する手法の一つである RSABE 法に基づいて生物学的同等性を評価した結果、試験製剤（600 mg 錠×2 錠）と標準製剤（1200 mg 錠×1 錠）の生物学的同等性が認められた。

安全性については、試験製剤（600 mg 錠×2 錠）および標準製剤（1200 mg 錠×1 錠）の投与期に発現した有害事象のほとんどが軽度で、重篤な有害事象および治験中止に至った有害事象は認められず、両製剤の忍容性は良好であると考えられた。

2.7.6.2 海外第 I 相試験（試験番号 SPD476-112 試験）（資料番号 5.3.3.2.1、参考資料）

―小児の潰瘍性大腸炎を対象とした、本剤投与後の安全性および薬物動態を評価する第 I 相、多施設、非盲検試験―

2.7.6.2.1 試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6.2-1 に示した。

表 2.7.6.2-1 試験方法の概略（1/6）

項目	内容
治験薬	メサラジン
治験責任医師	治験調整責任医師：Carmen Cuffari, MD, The Johns Hopkins Children's Center
実施医療機関	米国、ポーランド、スロバキア　計 12 医療機関
公表論文	Cuffari C, Pierce D, Korczowski B, Fyderek K, Van Heusen H, Hossack S, et al. Randomized clinical trial: pharmacokinetics and safety of multimatrix mesalamine for treatment of pediatric ulcerative colitis. Drug Des Devel Ther. 2016 Feb 4;10:593-607.
治験期間	2010 年 10 月 8 日（最初の被験者のスクリーニング日） ～2013 年 6 月 27 日（最終の被験者の最終観察日）
開発段階	第 I 相
目的	主要目的 - 小児の潰瘍性大腸炎において、本剤 3 用量（30、60 または 100 mg/kg/日）の 7 日間反復投与後の 5-アミノサリチル酸（5-ASA）およびその代謝物である N-アセチル-5-アミノサリチル酸（Ac-5-ASA）の薬物動態を検討すること 副次目的 - 小児の潰瘍性大腸炎において、本剤 3 用量の 7 日間反復投与後の安全性および忍容性を検討すること - 定常状態において、本剤から放出された 5-ASA の吸収量（5-ASA と Ac-5-ASA の尿中排泄量の合計と定義）の投与量に対する割合を検討すること
方法	本治験は、小児（5～17 歳）の潰瘍性大腸炎における本剤 3 用量の 7 日間反復投与後の 5-ASA および Ac-5-ASA の薬物動態を評価する第 I 相、多施設、ランダム化、非盲検試験であった。すべての被験者は 1 日投与量が 900～4800 mg/日の範囲内となるように、体重に応じて本剤 30 mg/kg 群、本剤 60 mg/kg 群または本剤 100 mg/kg 群にランダムに割付けられた。体重が 18～24 kg の被験者は本剤 60 mg/kg 群または本剤 100 mg/kg 群に、25～49 kg

表 2.7.6.2-1 試験方法の概略（2/6）

項目	内容
方法（続き）	の被験者は本剤 30 mg/kg 群、本剤 60 mg/kg 群または本剤 100 mg/kg 群に、50～82 kg の被験者は本剤 30 mg/kg 群または本剤 60 mg/kg 群に割付けられた。 - 本剤 30 mg/kg 群：本剤 30 mg/kg を 1 日 1 回投与 - 本剤 60 mg/kg 群：本剤 60 mg/kg を 1 日 1 回投与 - 本剤 100 mg/kg 群：本剤 100 mg/kg を 1 日 1 回投与 本治験の評価スケジュールを表 2.7.6.2-2 および表 2.7.6.2-3 に示した。 被験者は 7 日間にわたり朝食後 30 分以内に治験薬を服用した。投与開始後 7～8 日目（Day 7～8）には薬物動態検討用の血液および尿検体の採取、ならびに安全性の評価を 7 日目の投与から 24 時間実施した。 ［スクリーニング期および基準日］ スクリーニング期（Day -28～-2）で被験者の適格性が確認された。その後、基準日（Day -1）に適格性が再確認され、適格と判断された被験者はそれぞれの体重に応じて本剤 30 mg/kg 群、本剤 60 mg/kg 群または本剤 100 mg/kg 群にランダム割付けされ、Day 1～4 で服用する治験薬が処方された。 ［投与期および後観察期］ Day 1～4 において被験者は自宅にて治験薬を服用した。 Day 5 および Day 6 の朝に被験者および保護者（または法定代理人）は治験薬を服用するため医療機関へ来院した。治験薬投与の前 30 分に薬物動態検討用の採血を行い、被験者は朝食後 30 分以内に 240 mL の水と共に治験薬を服用した。なお、Day 5 と Day 6 の治験薬の服用時間は同じになるようにした。 Day 7 に被験者は医療機関に入院した。被験者は Day 8 の最後の薬物動態検討用の検体採取まで入院し、その後治験は終了した。 Day 5 および Day 6 の朝食、ならびに Day 7～8 の入院中の食事は標準的な中程度の脂肪食であった。血液検体は Day 7 の投与前ならびに投与後 2, 4, 6, 9, 12, 16 および 24 時間に採取した。尿検体は Day 7 の朝食の前 30 分から Day 8 の朝食の前 30 分までの 24 時間尿を採取した。
被験者数	約 45 例を組み入れるために、60 例の被験者をスクリーニングする計画とした。52 例の被験者をランダム割付けし（本剤 30 mg/kg 群：21 例、本剤 60 mg/kg 群：22 例、本剤 100 mg/kg 群：9 例）、すべての被験者が治験を完了した。

表 2.7.6.2-1 試験方法の概略（3/6）

項目	内容
主な組入れ基準	［主な選択基準］ - 同意説明および被験者のアセント文書に対して、被験者の保護者または法定代理人より文書による同意が得られた者。 - 治験薬の初回投与時に 5～17 歳の男性または女性。 - 原医療記録、紹介状またはそれらに準ずる書類、もしくは責任医師の評価（被験者、被験者の保護者または法定代理人から聴取した診断日、臨床経過、再燃歴、前治療の情報に基づく評価）により少なくとも治験薬の初回投与の前 3 ヵ月以前に潰瘍性大腸炎の診断を受けている者。 - スクリーニング期に 5-ASA 製剤またはメサラジンを含む（または代謝物がメサラジンである）製剤を服用している場合、治験薬の初回投与の前 4 週間から投与量の変更を行っていない者（8 日間の投与期間中、現在の治療から治験薬へ治療を切り替えることについて、被験者がそれを希望し、責任医師が医学的に許容できると判断することが必要）。 - 現在、5-ASA 製剤またはメサラジンを含む（または代謝物がメサラジンである）製剤を服用しておらず、投与計画もない場合、治験薬の初回投与の前 4 週間から投与量の変更を行っていない者。 - 過去の病歴、ならびにスクリーニング期のバイタルサイン、心電図、身体検査および臨床検査の結果から全般的に健康な者（潰瘍性大腸炎および潰瘍性大腸炎に関連する合併症は除く）。 - スクリーニング期および基準日に体重が 18～82 kg の者。 ［主な除外基準］ - 病変部、治験薬の作用・吸収・分布、臨床所見または臨床検査の評価に何らかの影響を及ぼす疾患を有する者または再発性疾患の既往を有する者（例えば、心疾患、腎疾患、肝疾患、悪性腫瘍またはその他疾患）。 - 潰瘍性大腸炎の病変が直腸に限局している者（直腸炎型）。 - 肝障害の既往を有する者。 - 糸球体濾過率が 60 mL/分/1.73 m^2 未満の中等度から重度の腎障害の既往を有する者。 - サリチル酸またはアミノサリチル酸（例えば、5-ASA）に対するアレルギー、過敏症または不耐症の既往を有する者。 - ライ症候群または膵炎の既往を有する者。 - 治験薬の初回投与の前 4 週以内にステロイドの全身投与もしくは直腸局所投与された者、前 6 週以内に免疫抑制薬を投与された者、前 6 ヵ月以内に生物製剤を投与された者、または前 7 日以内に抗生物質を投与され

表 2.7.6.2-1 試験方法の概略（4/6）

項目	内容
主な組入れ基準（続き）	た者。 - 治験薬の初回投与の前 7 日以内に抗炎症薬（NSAIDs を含む）を繰り返し投与された者（5-ASA 製剤またはメサラジンを含む［または代謝物がメサラジンである］製剤は除く）。 - 治験薬の初回投与の前 3 日間に止しゃ剤または鎮痙剤を一定の用量で投与された者。 - 治験薬の初回投与の前 30 日以内に他の治験薬の投与を受けた者、もしくは他の薬剤またはワクチンの臨床研究に参加した者。 - 重篤、重症または不安定な身体的疾患、精神的疾患またはその既往を有する者。新たな治療または現在の治療の変更が必要、もしくは治験参加が被験者の不利益となる可能性がある内科的疾患またはその既往を有する者。治験を完遂できる見込みがない者、もしくは治験参加にリスクを伴う症状またはその既往を有する者。 - メサラジン過敏症を有する喘息患者。
被験薬、用法・用量	被験者は適切な剤型（本剤 300 mg 錠、本剤 600 mg 錠または本剤 1200 mg 錠）を組み合わせることで 30、60 または 100 mg/kg/日の治験薬を 1 日 1 回朝食後に 7 日間反復経口投与した（1 日の投与量は体重から計算した 1 日投与量に最も近い 300 mg/日の倍数値とした）。 - 本剤 300 mg 錠：有効成分としてメサラジンを 300 mg 含有する錠剤 - 本剤 600 mg 錠：有効成分としてメサラジンを 600 mg 含有する錠剤 - 本剤 1200 mg 錠：有効成分としてメサラジンを 1200 mg 含有する錠剤
期間	- スクリーニング期：2～28 日間 - 投与期：7 日間 - 後観察期：治験薬の最終投与後 5～7 日間
対照薬、用法・用量	なし
評価基準	［薬物動態］ 5-ASA および Ac-5-ASA の薬物動態パラメータについて評価した。 - $C_{max, ss}$：t_{max} における最高血漿中濃度 - t_{max}：投与間隔（24 時間）内の最高血漿中濃度に到達した時間

表 2.7.6.2-1 試験方法の概略（5/6）

項目	内容
評価基準（続き）	- t_{lag}：最初に血漿中濃度を定量（0 μg/L 以外）できた直前の採血時間 - AUC_{ss}：投与間隔内の血漿中濃度－時間曲線下面積 - $Xu_{0\text{-}24h}$：投与後 0～24 時間の尿中排 - CL_R：腎クリアランス - $MR_{Cmax,\ ss}$：$C_{max,\ ss}$ を用いて算出した代謝比率 - $MR_{AUC,\ ss}$：AUC_{ss} を用いて算出した代謝比率 - % Dose Absorbed：吸収率 ［安全性］ 安全性は来院時および入院中に自発的に報告された有害事象、臨床検査値、身体所見、バイタルサイン、12 誘導心電図によって評価した。なお、心電図結果は記録せず、心電図の異常所見は有害事象として報告した。
統計手法	［解析対象集団］ ランダム化集団はすべてのランダム割付けされた被験者とした。安全性解析対象集団は少なくとも 1 回以上治験薬を服用し、投与後の安全性評価が行われた被験者とした。薬物動態解析対象集団は安全性解析対象集団のうち $C_{max,\ ss}$ および AUC_{ss} が算出可能な被験者とした。 ［症例数設計］ 約 45 例の被験者を組み入れるためには 60 例をスクリーニングする必要があると予測した。合計で 30 例の被験者が必要であり、少なくとも各年齢（5～12 歳または 13～17 歳）で 6 例以上、各投与群（本剤 30 mg/kg 群、本剤 60 mg/kg 群または本剤 100 mg/kg 群）で 6 例以上が必要であった。 ［薬物動態の分析］ 薬物動態パラメータは 5-ASA および Ac-5-ASA の血漿中濃度に基づき、ノンコンパートメント解析により算出した。すべての計算は実際の検体採取時間に基づいて実施した。すべての血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）は、血漿中濃度増加時には線形台形法を、血漿中濃度減少時には対数台形法を用いて算出した。薬物動態データについて、統計的推論は実施しなかった。すべての薬物動態パラメータの要約統計量（被験者数、平均値、標準偏差、変動係数、中央値、最大値、最小値、幾何平均値）は投与群別および年齢・投与群別で記述した。計画された検体採取時間ごとの血漿中濃度は記述統計量で示した。Day 5～7 における投与前の血漿中濃度の定常状態への到達は目視にて評価した。全身曝露量（$C_{max,\ ss}$ および AUC_{ss}）は過

表 2.7.6.2-1 試験方法の概略（6/6）

項目	内容
統計手法（続き）	去の試験で本剤 2400 mg/日または 4800 mg/日を投与した健康成人のデータとの比較により評価した。 ［安全性の分析］ 安全性データは投与群別（本剤 30 mg/kg 群、本剤 60 mg/kg 群、本剤 100 mg/kg 群または併合群）および年齢・投与群別に要約した。ベースライン値は治験薬投与前の値と定義した。安全性評価は、有害事象、臨床検査値、バイタルサインおよび心電図により行った。なお、心電図結果は記録せず、心電図の異常所見は有害事象として報告した。有害事象は国際医薬品規制用語集 MedDRA version 15.0 の基本語および器官別大分類により読み替えて要約した（MedDRA/J vesion 15.0 により日本語訳）。

表 2.7.6.2-2 評価スケジュール（全体）

期間	スクリーニング期		投与期				後観察期 1)
試験日（Day）	-28～-2	-1	1-4	5-6	7	8 2)	12～14
Visit	スクリーニング	基準日	院外投与	院内投与	入院	退院	
同意取得／アセント	X						
選択・除外基準	X	X					
人口統計学的変数、既往歴、治療歴	X						
身体所見	X	X 3)			X	X	
バイタルサイン（血圧、脈拍、体温）	X	X			X 4)	X	
12 誘導心電図	X				X 4)		
身長	X						
体重 5)	X	X				X	
血液生化学的検査／血液学的検査	X	X 6)				X	
尿検査	X	X			X 7)	X	
血清 β-HCG 妊娠検査 8)（女性のみ）	X						
尿 HCG 妊娠検査（女性のみ）		X			X 7)		
尿検査（薬物依存性／アルコール検査）	X	X			X 7)		
ランダム化		X					
標準食				X 9)	X 9)	X 9)	
治験薬の投与 10)			X	X	X		
入院 11)				X	X		
薬物動態検討用の血液採取				X 12)	X 12)	X 12)	
薬物動態検討用の 24 時間尿採取					X 13)	X 13)	
有害事象／重篤な有害事象 14)	X	X	X	X	X	X	X
併用薬の確認 14)	X	X	X	X	X	X	X

1) 後観察は治験薬の最終投与から 5～7 日後に実施した。
2) 被験者は Day 7 の投与 24 時間後の薬物動態検討用の検体採取およびすべての評価が終了した後に退院した。生化学的検査用および血液学的検査用の検体は投与 24 時間後の薬物動態検討用の検体採取と同時に採取した。
3) 基準日（Day -1）に簡単な身体検査を実施した。
4) バイタルサインおよび 12 誘導心電図のみ Day 7 の投与前の薬物動態検討用の検体採取より前に実施した。
5) スクリーニング期（Day -28～-2）の体重は適格性確認のために、基準日（Day -1）の体重はランダム化前の投与量決定のために測定した。基準日（Day -1）の体重が選択基準を満たさない場合、スクリーニング期で中止とした。
6) スクリーニング期（Day -28～-2）の来院から 21 日以上経過している場合、基準日（Day -1）に血液生化学的検査および血液学的検査を再度実施した。
7) 尿検査の検体は Day 7 の 24 時間尿の最初の尿を使用した。尿検査に使用した尿量は記録した。
8) スクリーニング期（Day -28～-2）に採取された血液生化学的検査用の検体を血清 β-HCG 妊娠検査に使用した（女性のみ）。
9) 被験者は Day 5～7 の治験薬投与前に医療機関で標準的な中程度の脂肪食の朝食を摂った。同じく入院中の Day 7 の昼食および夕食、Day 8 の朝食および昼食（退院していない場合）も標準的な食事を摂った。Day 7 と Day 8 の朝食は同一時間帯に摂った。Day 7 の昼食以降からは軽食を摂ることを許可した。
10) 投与期中、被験者は朝食終了後 30 分以内に治験薬を服用した。Day 5～7 の治験薬投与は医療機関で実施した。
11) 被験者は Day 6 または遅くとも Day 7 の治験薬投与の 1.5 時間前までに入院した。
12) 定常状態を確認するため、薬物動態検討用の血液検体は Day 5 および Day 6 の治験薬投与前 30 分に採取した。薬物動態検討用の血液検体（2 mL/検体）の連続採取は Day 7 の投与前（治験薬投与前 30 分）ならびに投与後 2, 4, 6, 9, 12, 16 および 24 時間に実施した。留置カテーテルを使用する場合、最初の 1 mL 分の検体は廃棄し、2 mL 分の検体を採取した。
13) 24 時間尿は Day 7 の朝食の前 30 分から Day 8 の朝食の前 30 分まで採取した。
14) 試験期間中、被験者への確認または被験者からの自発報告により有害事象および併用薬剤を確認し、記録した。

Source：資料番号 5.3.3.2.1 Table 3

表 2.7.6.2-3 評価スケジュール（Day 7～8）

治験薬投与後	バイタルサイン	12 誘導心電図	薬物動態検討用検体採取		身体所見	食事／軽食 1)	臨床検査用検体採取	
			血液	尿			血液	尿
0 時間（投与前）	X	X	X	X[2)]		X		X[3)]
2 時間			X					
4 時間			X			X		
6 時間			X					
8 時間						X		
9 時間			X					
12 時間			X					
16 時間			X					
24 時間	X[4)]		X[4)]		X	X	X[4)]	X[4)]

1) Day 7（朝食、昼食および夕食）および Day 8（朝食、退院していない場合は昼食まで）は標準的な中程度の脂肪食を摂った。Day 7 の昼食以降からは軽食を摂ることを許可した。
2) 24 時間尿は Day 7 の朝食の前 30 分から Day 8 の朝食の前 30 分まで採取した。
3) 薬物依存性／アルコール検査および尿 HCG 妊娠検査（女性のみ）の検体は Day 7 の 24 時間尿の最初の尿を使用した。尿検査に使用した尿量は記録した。
4) 生化学的検査用および血液学的検査用の検体は投与 24 時間後の薬物動態検討用の血液検体採取と同時に採取した。尿検体は 24 時間尿の採取完了後に採取した。その他すべての試験終了時の評価は投与 24 時間後の薬物動態検討用の血液検体採取後に実施した。

Source：資料番号 5.3.3.2.1 Table 4

2.7.6.2.2 結果の要約

2.7.6.2.2.1 対象被験者

2.7.6.2.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.2-4 に示した。

本治験には 52 例の被験者がランダム割付けされ、全例が治験を完了した。事前に FDA（Food and Drug Administration）と合意していた、各投与群で 6 例以上、および各年齢（5～12 歳または 13～17 歳）で 6 例以上組み入れるという条件は満たした。

表 2.7.6.2-4 被験者の内訳

被験者数（%）	本剤 30 mg/kg 群 (N=21)	本剤 60 mg/kg 群 (N=22)	本剤 100 mg/kg 群 (N=9)	合計 (N=52)
ランダム割付けされた被験者	21 (100.0)	22 (100.0)	9 (100.0)	52 (100.0)
5～12 歳	5 (23.8)	4 (18.2)	7 (77.8)	16 (30.8)
13～17 歳	16 (76.2)	18 (81.8)	2 (22.2)	36 (69.2)
治験を中止した被験者	0	0	0	0
治験を完了した被験者	21 (100.0)	22 (100.0)	9 (100.0)	52 (100.0)

Source：資料番号 5.3.3.2.1 Table 5 および Table 6 より作成

2.7.6.2.2.1.2 解析したデータセット

解析した被験者集団を表 2.7.6.2-5 に示した。

薬物動態解析対象集団および安全性解析対象集団はそれぞれ 52 例であった。

表 2.7.6.2-5 被験者集団の要約

被験者数（%）	本剤 30 mg/kg 群 (N=21)	本剤 60 mg/kg 群 (N=22)	本剤 100 mg/kg 群 (N=9)	合計 (N=52)
薬物動態解析対象集団	21 (100.0)	22 (100.0)	9 (100.0)	52 (100.0)
安全性解析対象集団	21 (100.0)	22 (100.0)	9 (100.0)	52 (100.0)

Source：資料番号 5.3.3.2.1 Table 5 より抜粋

2.7.6.2.2.1.3 人口統計学的および他の基準値の特性

被験者は女性が 57.7%（30/52 例）とわずかに男性より多く、白人が 98.1%（51/52 例）であった。年齢の平均値±標準偏差は 13.3±3.06 歳で、範囲は 5～17 歳であった。潰瘍性大腸炎の最初の診断からの経過年数（中央値［最小値; 最大値］）は 1.83（0.2; 9.6）年であった。全体的に人口統計学的変数および他の基準値について投与群間の不均衡は認められなかった。

2.7.6.2.2.2 薬物動態（5-ASA、Ac-5-ASA）

2.7.6.2.2.2.1 5-ASA および Ac-5-ASA の血漿中薬物動態

本剤 30 mg/kg、60 mg/kg または 100 mg/kg を 7 日間反復投与したときの 5-ASA の平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.2-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-6 に示した。また、Ac-5-ASA の平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.2-2 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-7 に示した。

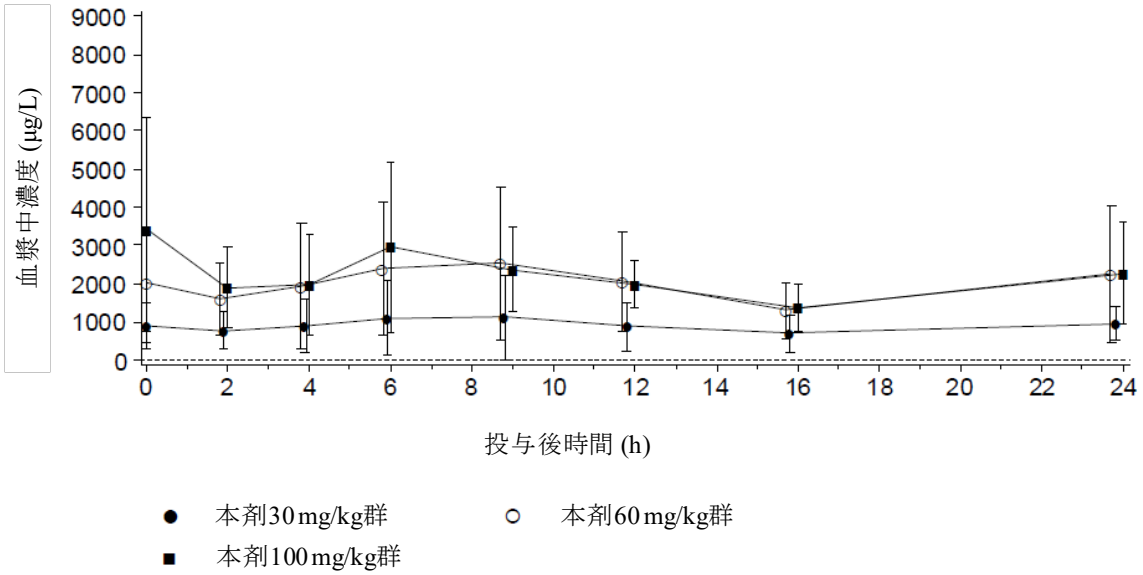
5-ASA の血漿中濃度の推移は、1 峰目の吸収ピークが投与後約 6 時間または約 9 時間に認められ、続いて顕著な 2 峰目の吸収ピークが 24 時間後に認められた。また、Ac-5-ASA の血漿中濃度の推移は 5-ASA の血漿中濃度の推移と類似していた。

すべての投与群において、血漿中 5-ASA および Ac-5-ASA の定常状態は Day 5 の投与までに確認された。Day 7 における 5-ASA および Ac-5-ASA の全身曝露量（AUC_{ss} および $C_{max, ss}$）は本剤 30 mg/kg/日投与と本剤 60 mg/kg/日投与の間で用量に応じた増加を示し、本剤 60 mg/kg/日投与と本剤 100 mg/kg/日投与の間では用量に応じた増加は認められなかった。

CL_R について、5-ASA では約 5.0～6.5 L/h（83～108 mL/min）、Ac-5-ASA では約 10.0～16.2 L/h（166～270 mL/min）の範囲であり、投与量の増加に伴い減少する傾向を示した。5-ASA の吸収率（5-ASA および Ac-5-ASA の尿中排泄量を基に算出）は、本剤 30 mg/kg/日投与と本剤 60 mg/kg/日投与で同様であったが（それぞれ、29.4%および 27.0%）、本剤 100 mg/kg/日投与は 22.1%と低かった。これら 5-ASA の吸収率は過去に実施した SPD476-105 試験（初回申請時資料第 2 部 2.7.6.9 項参照）の健康成人の吸収率と同様であった（成人男性は 17～22%、成人女性は 24～32%）。

全般的に AUC_{ss} および $C_{max, ss}$ では中程度から高度の被験者間変動（変動係数を基に評価）が認められた（それぞれの変動係数は 36～52%および 52～60%）。

図 2.7.6.2-1　本剤反復投与後における 5-ASA の平均血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）



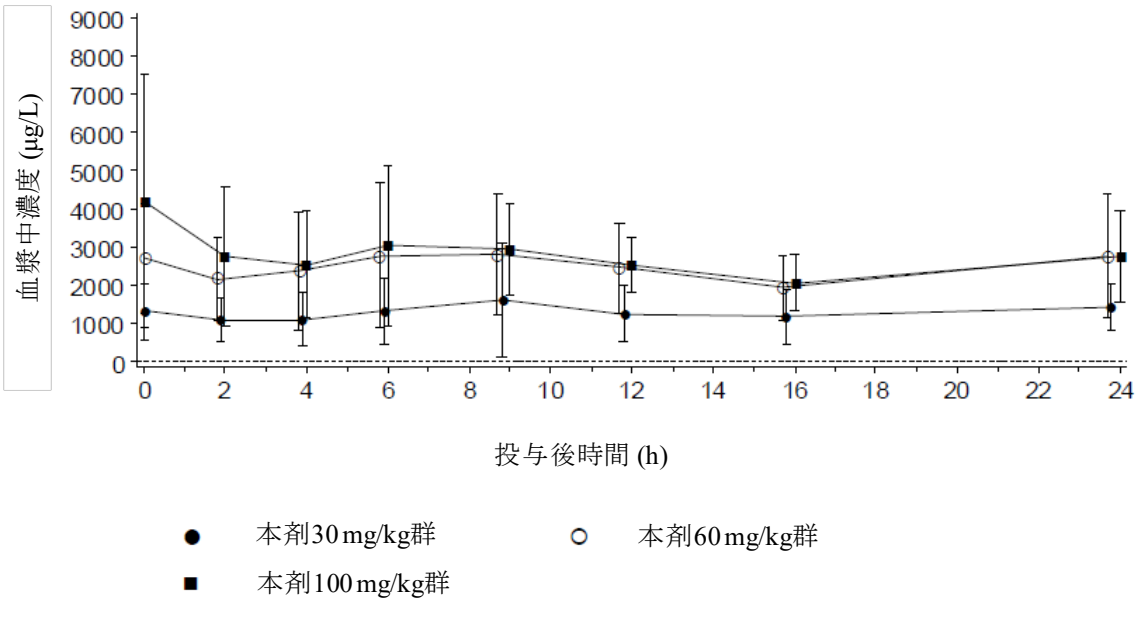
定量下限（5.00 µg/L）
Source：資料番号 5.3.3.2.1 Figure 2

表 2.7.6.2-6　本剤反復投与後における 5-ASA の薬物動態パラメータ

5-ASA の 薬物動態パラメータ	本剤 30 mg/kg 群 (N=21)	本剤 60 mg/kg 群 (N=22)	本剤 100 mg/kg 群 (N=9)
AUC_{ss} (µg•h/L)	21411 (11081)	46173 (22864)	49213 (17664)
$C_{max, ss}$ (µg/L)	1884 (1018)	3825 (1979)	4314 (2602)
t_{max} [1)] (h)	6.00 (0.00, 24.0)	8.98 (0.00, 24.0)	1.98 (0.00, 24.0)
$Xu_{0\text{-}24h}$ (mg)	162 (132)	298 (221)	235 (121)
CL_R (L/h)	6.48 (2.99)	5.94 (2.95)	4.95 (2.07)
% Dose Absorbed	29.4 [2)] (14.5)	27.0 (13.5)	22.1 (13.6)

平均値（標準偏差）
1)　中央値（最小値, 最大値）
2)　N=20
Source：資料番号 5.3.3.2.1 Table 11

図 2.7.6.2-2 本剤反復投与後における Ac-5-ASA の平均血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）



定量下限（5.00 μg/L）
Source：資料番号 5.3.3.2.1 Figure 4

表 2.7.6.2-7 本剤反復投与後における Ac-5-ASA の薬物動態パラメータ

Ac-5-ASA の 薬物動態パラメータ	本剤 30 mg/kg 群 (N=21)	本剤 60 mg/kg 群 (N=22)	本剤 100 mg/kg 群 (N=9)
AUC_{ss} (μg•h/L)	30942 (13743)	58119 (22729)	63067 (21752)
$C_{max, ss}$ (μg/L)	2396 (1217)	4113 (1641)	4968 (2911)
t_{max} [1)] (h)	9.00 (0.00, 24.0)	7.48 (0.00, 24.0)	1.98 (0.00, 24.0)
$Xu_{0\text{-}24h}$ (mg)	532 (411)	708 (341)	593 (251)
CL_R (L/h)	16.2 (6.72)	12.2 (4.43)	10.0 (4.36)
$MR_{AUC, ss}$	1.56 (0.422)	1.34 (0.244)	1.31 (0.219)
$MR_{Cmax, ss}$	1.37 (0.409)	1.15 (0.247)	1.18 (0.223)

平均値（標準偏差）
1) 中央値（最小値, 最大値）
Source：資料番号 5.3.3.2.1 Table 12

2.7.6.2.2.2.2 母集団薬物動態モデル（Population Pharmacokinetic Model）

小児の潰瘍性大腸炎患者に対する本剤の反復投与後の 5-ASA および Ac-5-ASA の薬物動態を母集団薬物動態モデル（Population Pharmacokinetic Model）を用いて検討した。

母集団薬物動態モデルは、有効性および安全性を検討する第 III 相試験実施時の用量設定にあたり、5-ASA および Ac-5-ASA の定常状態プロファイルをシミュレーションするために使用された。定常状態における 5-ASA および Ac-5-ASA の全身曝露量（AUC）の被験者間変動は小児と成人で同様と予測された（5-ASA の変動係数は小児で約 50%および成人で 60%、Ac-5-ASA の変動係数は小児と成人で約 40～45%）。体重別（18～23、24～35、36～50 および 51～90 kg）に本剤の低用量投与（約 43 mg/kg［体重毎にそれぞれ 900、1200、1800 および 2400 mg/日］）の定常状態における 5-ASA および Ac-5-ASA の AUC を予測したところ、健康

成人に本剤 2400 mg を投与した過去のデータ（SPD476-105 試験）と同様であった。また、高用量投与（約 85 mg/kg［体重毎にそれぞれ 1800、2400、3600 および 4800 mg/日］）での予測でも、健康成人に本剤 4800 mg を投与した過去のデータ（SPD476-105 試験および SPD476-111 試験［初回申請時資料第 2 部 2.7.6.11 項参照］）と同様であった。

2.7.6.2.2.3 安全性

2.7.6.2.2.3.1 治験薬の曝露量

52 例に治験薬が投与され、全例が 7 日間の 1 日 1 回反復投与を完了した。本剤の投与量は 30 mg/kg/日が 21 例、60 mg/kg/日が 22 例および 100 mg/kg/日が 9 例であった。

2.7.6.2.2.3.2 有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.2-8 に示した。

死亡、その他の重篤な有害事象または中止に至った有害事象は発現しなかった。有害事象の発現率は低く、投与群合計で 10 例（19.2%）に発現した。投与群別の有害事象の発現率に差は認められなかった。年齢別では 5～12 歳で 4 例（25.0%）および 13～17 歳で 6 例（16.7%）に有害事象が発現した。

表 2.7.6.2-8 有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	本剤 30 mg/kg 群 (N=21)	本剤 60 mg/kg 群 (N=22)	本剤 100 mg/kg 群 (N=9)	合計 (N=52)
被験者数（%）				
すべての有害事象	4 (19.0)	4 (18.2)	2 (22.2)	10 (19.2)
重篤な有害事象	0	0	0	0
治験中止に至った有害事象	0	0	0	0
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	1 (4.8)	1 (4.5)	0	2 (3.8)
軽度の有害事象	3 (14.3)	3 (13.6)	2 (22.2)	8 (15.4)
中等度の有害事象	1 (4.8)	1 (4.5)	0	2 (3.8)
重度の有害事象	0	0	0	0

Source：資料番号 5.3.3.2.1 Table 16 および Table 18 より作成

2.7.6.2.2.3.3 比較的よくみられる有害事象

被験者に発現したすべての有害事象を表 2.7.6.2-9 に示した。また、因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表を付録（表 2.7.6.2-11）に示した。

最も発現頻度の高かった有害事象は腹痛、筋骨格痛および頭痛であり、それぞれ投与群合計で 2 例（3.8%）に発現した。投与群別または年齢別の有害事象の発現率に差は認められなかった。

表 2.7.6.2-9 すべての有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	本剤 30 mg/kg 群 (N=21)	本剤 60 mg/kg 群 (N=22)	本剤 100 mg/kg 群 (N=9)	合計 (N=52)
胃腸障害	2 (9.5)	2 (9.1)	0	4 (7.7)
腹部膨満	1 (4.8)	0	0	1 (1.9)
腹痛	1 (4.8)	1 (4.5)	0	2 (3.8)
上腹部痛	0	1 (4.5)	0	1 (1.9)
腹部圧痛	0	1 (4.5)	0	1 (1.9)
便意切迫	0	1 (4.5)	0	1 (1.9)
下痢	1 (4.8)	0	0	1 (1.9)
排便回数増加	0	1 (4.5)	0	1 (1.9)
血便排泄	1 (4.8)	0	0	1 (1.9)
悪心	0	1 (4.5)	0	1 (1.9)
嘔吐	1 (4.8)	0	0	1 (1.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (4.8)	1 (4.5)	1 (11.1)	3 (5.8)
カテーテル留置部位疼痛	1 (4.8)	0	0	1 (1.9)
疲労	0	0	1 (11.1)	1 (1.9)
疼痛	0	1 (4.5)	0	1 (1.9)
発熱	1 (4.8)	0	0	1 (1.9)
傷害、中毒および処置合併症	2 (9.5)	0	0	2 (3.8)
処置後血腫	1 (4.8)	0	0	1 (1.9)
血管処置合併症	1 (4.8)	0	0	1 (1.9)
代謝および栄養障害	1 (4.8)	0	0	1 (1.9)
脱水	1 (4.8)	0	0	1 (1.9)
筋骨格系および結合組織障害	1 (4.8)	1 (4.5)	0	2 (3.8)
筋骨格痛	1 (4.8)	1 (4.5)	0	2 (3.8)
神経系障害	2 (9.5)	1 (4.5)	0	3 (5.8)
頭痛	1 (4.8)	1 (4.5)	0	2 (3.8)
失神	1 (4.8)	0	0	1 (1.9)
精神障害	0	0	1 (11.1)	1 (1.9)
不眠症	0	0	1 (11.1)	1 (1.9)

MedDRA version 15.0（MedDRA/J vesion 15.0 により日本語訳）
Source：資料番号 5.3.3.2.1 Table 4.2.3

2.7.6.2.2.3.4 因果関係が否定できない有害事象

治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.2-10 に示した。また、因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表を付録（表 2.7.6.2-11）に示した。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は投与群合計で 2 例（3.8%）に発現し、いずれも中等度であった（被験者 051-0009 で腹痛、嘔吐および脱水、被験者 054-0001 で上腹部痛が発現）。投与群別または年齢別の有害事象の発現率に差は認められなかった。

表 2.7.6.2-10 治験薬との因果関係が否定できない有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	本剤 30 mg/kg 群 (N=21)	本剤 60 mg/kg 群 (N=22)	本剤 100 mg/kg 群 (N=9)	合計 (N=52)
胃腸障害	1 (4.8)	1 (4.5)	0	2 (3.8)
腹痛	1 (4.8)	0	0	1 (1.9)
上腹部痛	0	1 (4.5)	0	1 (1.9)
嘔吐	1 (4.8)	0	0	1 (1.9)
代謝および栄養障害	1 (4.8)	0	0	1 (1.9)
脱水	1 (4.8)	0	0	1 (1.9)

MedDRA version 15.0（MedDRA/J vesion 15.0 により日本語訳）
Source：資料番号 5.3.3.2.1 Table 4.3.3

2.7.6.2.2.3.5 重症度別の有害事象

本治験中に発現した有害事象はすべて軽度または中等度であった。中等度の有害事象は本剤 30 mg/kg 群で 1 例 3 件（腹痛、嘔吐および脱水）に、本剤 60 mg/kg 群で 1 例 1 件（上腹部痛）に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

2.7.6.2.2.3.6 死亡、その他の重篤な有害事象

死亡、その他の重篤な有害事象は発現しなかった。

2.7.6.2.2.3.7 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象は発現しなかった。

2.7.6.2.2.3.8 臨床検査値、バイタルサイン、身体所見、心電図

臨床検査値、バイタルサイン、身体所見または心電図について、臨床的に意義のある変動は認められなかった。

2.7.6.2.3 結論

- 本剤 30 mg/kg、60 mg/kg または 100 mg/kg の投与は全般的に良好な忍容性を示した。
- 有害事象の種類および頻度、臨床検査値異常、ならびにその他の安全性パラメータにおいて、投与群別または年齢別で差は認められなかった。
- 未知の安全性情報は確認されなかった。
- 小児の潰瘍性大腸炎における本剤 30 mg/kg、60 mg/kg または 100 mg/kg の 7 日間反復投与後の薬物動態プロファイルは、以下に関して過去の成人データと類似した。
    - 二峰性のピークがある吸収プロファイル
    - 5-ASA の吸収率（5-ASA および Ac-5-ASA の尿中排泄量を基に算出）
    - 5-ASA および Ac-5-ASA の腎クリアランス
    - 薬物動態パラメータの被験者間変動

2.7.6　個々の試験のまとめ（SPD476-112 試験）＜付録＞

表 2.7.6.2-11　因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表（安全性解析対象集団）（1/2）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	本剤 30 mg/kg 群 (N=21)	本剤 60 mg/kg 群 (N=22)	本剤 100 mg/kg 群(N=9)	本剤 30 mg/kg 群 (N=21)	本剤 60 mg/kg 群 (N=22)	本剤 100 mg/kg 群(N=9)
有害事象発現例数	4 (19.0)	4 (18.2)	2 (22.2)	1 (4.8)	1 (4.5)	0
胃腸障害	2 (9.5)	2 (9.1)	0	1 (4.8)	1 (4.5)	0
腹部膨満	1 (4.8)	0	0	0	0	0
腹痛	1 (4.8)	1 (4.5)	0	1 (4.8)	0	0
上腹部痛	0	1 (4.5)	0	0	1 (4.5)	0
腹部圧痛	0	1 (4.5)	0	0	0	0
便意切迫	0	1 (4.5)	0	0	0	0
下痢	1 (4.8)	0	0	0	0	0
排便回数増加	0	1 (4.5)	0	0	0	0
血便排泄	1 (4.8)	0	0	0	0	0
悪心	0	1 (4.5)	0	0	0	0
嘔吐	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (4.8)	1 (4.5)	1 (11.1)	0	0	0
カテーテル留置部位疼痛	1 (4.8)	0	0	0	0	0
疲労	0	0	1 (11.1)	0	0	0
疼痛	0	1 (4.5)	0	0	0	0
発熱	1 (4.8)	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (9.5)	0	0	0	0	0
処置後血腫	1 (4.8)	0	0	0	0	0
血管処置合併症	1 (4.8)	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)	0	0
脱水	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (4.8)	1 (4.5)	0	0	0	0
筋骨格痛	1 (4.8)	1 (4.5)	0	0	0	0

表 2.7.6.2-11 因果関係の有無別に集計した全有害事象要約表（安全性解析対象集団）（2/2）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT） 被験者数（%）	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	本剤30 mg/kg群 (N=21)	本剤60 mg/kg群 (N=22)	本剤100 mg/kg群(N=9)	本剤30 mg/kg群 (N=21)	本剤60 mg/kg群 (N=22)	本剤100 mg/kg群(N=9)
有害事象発現例数	4 (19.0)	4 (18.2)	2 (22.2)	1 (4.8)	1 (4.5)	0
神経系障害	2 (9.5)	1 (4.5)	0	0	0	0
頭痛	1 (4.8)	1 (4.5)	0	0	0	0
失神	1 (4.8)	0	0	0	0	0
精神障害	0	0	1 (11.1)	0	0	0
不眠症	0	0	1 (11.1)	0	0	0

MedDRA version 15.0（MedDRA/J vesion 15.0により日本語訳）
Source：資料番号 5.3.3.2.1 Table 4.2.3 および Table 4.3.3 より作成

2.7.6.3 海外第 III 相試験（試験番号 SPD476-319）（資料番号 5.3.5.1.1、参考資料）

2.7.6.3.1 試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6.3-1 に、評価スケジュールを表 2.7.6.3-2～表 2.7.6.3-4 に示した。

表 2.7.6.3-1 試験方法の概略

項目	内容
目的	［主要目的］ 二重盲検活動期： ・ 5～17 歳の小児および未成年の軽症から中等症の潰瘍性大腸炎患者における MD-0901 の低用量および高用量投与時の臨床反応の評価 二重盲検寛解期： ・ 5～17 歳の小児および未成年の軽症から中等症の潰瘍性大腸炎患者における MD-0901 の低用量および高用量投与時の臨床反応維持の評価 ［副次目的］ 二重盲検活動期： ・ 5～17 歳の小児および未成年の軽症から中等症の潰瘍性大腸炎患者における MD-0901 の低用量および高用量投与時の臨床および内視鏡的反応の評価 ・ MD-0901 低用量および高用量投与時の 5～17 歳の小児および未成年の軽症から中等症の潰瘍性大腸炎患者および患者の介護者による Daily Ulcerative Colitis Scale（DUCS）の変化の評価 ・ 5～17 歳の小児および未成年の軽症から中等症の潰瘍性大腸炎患者における MD-0901 の低用量および高用量投与時の小児潰瘍性大腸炎の活動指数（PUCAI）に基づく改善の評価 二重盲検寛解期： ・ 5～17 歳の小児および未成年の軽症から中等症の潰瘍性大腸炎患者における MD-0901 の低用量および高用量投与時の臨床および内視鏡的反応の評価 ・ MD-0901 低用量および高用量投与時の 5～17 歳の小児および未成年の軽症から中等症の潰瘍性大腸炎患者および患者の介護者による DUCS の変化の評価 ・ 5～17 歳の小児および未成年の軽症から中等症の潰瘍性大腸炎患者における MD-0901 の低用量および高用量投与時の PUCAI に基づく寛解の評価
実施国・医療機関	北米、欧州、中東・50 医療機関
公表論文	なし
治験期間	2014 年 12 月 12 日（最初の被験者の組み入れ日） ～2018 年 11 月 28 日（最後の被験者の治験終了日）
開発のフェーズ	第 III 相
治験デザイン	多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間比較試験
被験者数	FDA との合意に基づき、二重盲検活動期（以下、DBA 期）および二重盲検寛解期（以下、DBM 期）にそれぞれ 80 例と設定し、各期に体重に応じて低用量または高用量に 1:1 の割合で割り付ける計画とした。 治験開始後、DBA 期の被験者登録が困難であったため、DBA 期の被験者

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>数を 53 例に変更し、20[redacted] 年[redacted] 月に、本治験の組み入れ終了が FDA に認められた。結果として、165 例がスクリーニングされ、そのうち、107 例が治験に組み入れられた。</td></tr>
<tr><td>治験薬、
用法・用量</td><td>治験薬：
・ MD-0901 300 mg 錠
・ MD-0901 300 mg 錠のプラセボ錠
・ MD-0901 600 mg 錠
・ MD-0901 600 mg 錠のプラセボ錠
・ MD-0901 1200 mg 錠
・ MD-0901 1200 mg 錠のプラセボ錠

用法：1 日 1 回経口投与する
用量：低用量群および高用量群の用量はそれぞれ体重に準ずる。
<table>
<tr><th>体重区分</th><th>低用量群</th><th>高用量群</th></tr>
<tr><td>18 kg 以上 23 kg 以下</td><td>900 mg/日</td><td>1800 mg/日</td></tr>
<tr><td>23 kg 超 35 kg 以下</td><td>1200 mg/日</td><td>2400 mg/日</td></tr>
<tr><td>35 kg 超 50 kg 以下</td><td>1800 mg/日</td><td>3600 mg/日</td></tr>
<tr><td>50 kg 超 90 kg 以下</td><td>2400 mg/日</td><td>4800 mg/日</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>主な組み入れ基準</td><td>［主な選択基準］
治験全体：
（1） ベースライン時（Visit 2）に 5～17 歳の男性または女性
（2） スクリーニング時（Visit 1）およびベースライン時（Visit 2）の体重が 18～90 kg の者
（3） S 状結腸鏡検査または結腸内視鏡検査により、ベースライン時（Visit 2）前に軽症または中等症の潰瘍性大腸炎と診断された者
（4） MD-0901 を嚥下できる者
二重盲検活動期：
（5） ベースライン時（Visit 2）に部分 UC-DAI スコアが 2 以上（血便スコアと排便回数スコアがまとめて 1 以上、医師による全般的評価（PGA）スコアが 1 または 2)、かつ粘膜所見（以下、内視鏡スコア）が 2 または 3 の者
（6） 5-ASA 製剤の治療を受けている場合、用量が安定している者
二重盲検寛解期：
（7） ベースライン時（Visit 2）に部分 UC-DAI スコアが 1 以下（血便スコア 0、排便回数スコア 1 以下、PGA スコア 0)、かつ内視鏡スコアが 0 または 1 の者
［主な除外基準］
治験全体：
（1） ベースライン時（Visit 2）の PGA スコアが 3 の重症潰瘍性大腸炎患者
（2） クローン病患者、出血障害、活動性消化性潰瘍のある者
（3） 5-ASA 過敏症を有する喘息患者
（4） 結腸手術を行ったことのある者
（5） メサラジン治療を行えない可能性があると医師が判断した、肝機能障害の既往を有する者
（6） 中等度から重度の腎機能障害を有する者</td></tr>
</table>

項目	内容
	（7） 膵炎の既往を有する者 （8） ライ症候群の既往を有する者 （9） スクリーニング前 4 週以内にステロイドを全身投与または直腸局所投与された者 （10） スクリーニング前 6 週以内に免疫抑制薬（6-メルカプトプリン、アザチオプリン等）を投与された者 （11） スクリーニング前 1 年以内に生物学的製剤（抗 TNF 製剤、インテグリン受容体拮抗薬等）を投与された者 （12） スクリーニング前 7 日以内に抗生物質を投与された者 （13） スクリーニング前 7 日以内に抗炎症薬（NSAIDs を含む）を投与された者（5-ASA 製剤は除く。また心臓病に対して 325 mg/日までの安定した用量のアスピリンの予防的使用は許容した） （14） 経口抗凝固薬を投与している者（スクリーニング前に少なくとも 90 日間ワルファリンなどのビタミン K 拮抗薬を安定投与されている者を除く） （15） スクリーニング前 3 日以内に止しゃ剤または鎮痙剤を投与された者 （16） スクリーニング前 21 日以内にワクチン接種した者 （17） 心筋炎または心膜炎を発症する素因を有する者 （18） アミノサリチル酸（5-ASA 等）またはそれに関連する化合物に対する不耐症または過敏症を有するまたは有する可能性がある者 二重盲検活動期： （19） スクリーニング時（Visit 1）またはベースライン時（Visit 2）において、内視鏡スコアが 0 または 1 の者 （20） 本治験において設定されている低用量より高い用量の 5-ASA 製剤投与時に再発した者 （21） 5-ASA 製剤による治療中である場合、ベースライン時（Visit 2）の 6 週間以上前に活動期となった者 二重盲検寛解期： （22） スクリーニング時（Visit 1）またはベースライン時（Visit 2）において、内視鏡スコアが 2 または 3 の者
治験参加期間	・ スクリーニング期：3～21 日間 ・ 投与期：最長 42 週間（DBA 期 8 週間、非盲検活動期［以下、OLA 期］8 週間および DBM 期 26 週間） ・ フォローアップ期：7 日間 DBA 期および DBM 期の開始時に、低用量投与（メサラジンとして 900～2400 mg/日）または高用量投与（メサラジンとして 1800～4800 mg/日）のいずれかにランダムに割り付けた。各群に 1:1 の割合で割り付けし、体重に応じて投与量を層別化した。 DBA 期に臨床反応に達しなかった被験者または DBA 期に 2 週間以上投与し中止した被験者で、DBA 期の治療の効果が認められなかったと医師が判断した被験者に対し、8 週間の OLA 期を設けた。OLA 期は高用量（メサラジンとして 1800～4800 mg/日）を投与し、投与量は被験者の体重に応じて層別化した。 DBA 期または OLA 期終了時に臨床反応に達した被験者は、DBM 期に組

項目	内容
	み入れられた。一方、OLA 期終了時に臨床反応に達していなかった被験者、または DBA 期に臨床反応に達せずかつ OLA 期に組み入れられなかった被験者は治験を中止した。 組み入れ時（ベースライン時［Visit 2］）に各投与期へ以下のとおり振り分けた。 ・ 部分 UC-DAI スコアが 2 以上（血便スコアと排便回数スコアがまとめて 1 以上、かつ PGA スコアが 1 または 2)、かつ内視鏡スコアが 2 または 3 の被験者は、DBA 期に組み入れた。 ・ 部分 UC-DAI スコアが 1 以下（血便スコア 0、排便回数スコア 1 以下、PGA スコア 0)、かつ内視鏡スコアが 0 または 1 の被験者は、DBM 期に組み入れた。
評価項目	［有効性］ 有効性は以下の主要および副次エンドポイントに基づき評価を行った。 主要エンドポイント 二重盲検活動期： ・ 部分 UC-DAI スコアに基づく臨床反応 （定義：投与 8 週時の部分 UC-DAI スコアが 1 以下［血便スコア 0、排便回数スコア 1 以下、PGA スコア 0］） 二重盲検寛解期： ・ 部分 UC-DAI スコアに基づく臨床反応 （定義：投与 26 週時の部分 UC-DAI スコアが 1 以下［血便スコア 0、排便回数スコア 1 以下、PGA スコア 0］） 副次エンドポイント 二重盲検活動期： ・ UC-DAI スコアに基づく臨床および内視鏡的反応 （定義：投与 8 週時の UC-DAI スコアが 2 以下［血便スコア 0、排便回数スコア 1 以下、PGA スコア 0、内視鏡スコア*1 以下］、かつ内視鏡スコアがベースライン時から 1 以上改善） ・ DUCS スコアの変化量 （定義：投与 8 週時のベースライン時からの DUCS スコア変化量） ・ PUCAI スコアに基づく改善 （定義：投与 8 週時の PUCAI スコアがベースライン時から 20 以上改善） 二重盲検寛解期： ・ UC-DAI スコアに基づく臨床および内視鏡的反応 （定義：投与 26 週時の UC-DAI スコアが 2 以下［血便スコア 0、排便回数スコア 1 以下、PGA スコア 0、内視鏡スコア*1 以下］） ・ DUCS スコアの変化量 （定義：投与 26 週時のベースライン時からの DUCS スコア変化量） ・ PUCAI スコアに基づく寛解 （定義：投与 26 週時の PUCAI スコアが 10 未満） *：内視鏡スコアは、中央読影者による評価および実施医療機関による評価を行った。 ［安全性］ 安全性は有害事象、臨床検査（血液生化学的検査、血液学的検査、尿検

項目	内容
	査)、身体検査、バイタルサイン（収縮期/拡張期血圧、脈拍数）等を評価した。 ［薬物動態］ 5-ASA および主要代謝物アセチル 5-ASA（Ac-5-ASA）の血漿中濃度を評価した。
統計手法	［解析対象集団］ ・ ランダム化集団：すべてのランダム割付けされた被験者とした。 ・ 全安全性解析対象集団：ランダム化集団のうち、治験薬を 1 度でも服薬した被験者とした。 ・ 二重盲検活動期安全性解析対象集団：ランダム化集団のうち、DBA 期中に治験薬を 1 度でも服薬した被験者とした。 ・ 非盲検活動期安全性解析対象集団：OLA 期中に治験薬を 1 度でも服薬した被験者とした。 ・ 二重盲検寛解期安全性解析対象集団：ランダム化集団のうち、DBM 期中に治験薬を 1 度でも服薬した被験者とした。 ［有効性］ 主要エンドポイント 二重盲検活動期： ・ DBA 期安全性解析対象集団を対象に、投与 8 週時に部分 UC-DAI スコアに基づく臨床反応が認められた被験者の割合を算出し、カイ二乗検定（連続修正あり）を用いて投与群間を比較した。臨床反応率の投与群間差およびその両側 95%信頼区間、関連する p 値を示し、投与群間のオッズ比およびその両側 95%信頼区間を示した。なお、投与 8 週時のデータが欠測している場合は、「臨床反応なし」として取り扱った。 二重盲検寛解期： ・ DBM 期安全性解析対象集団を対象に、投与 26 週時に部分 UC-DAI スコアに基づく臨床反応が認められた被験者の割合を算出し、DBM 期に組み入れる前の反応状態（DBA 期 8 週時で臨床反応が認められた被験者、OLA 期 8 週時で臨床反応が認められた被験者、直接 DBM 期に組み入れられた被験者）で層別化した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いて投与群間で比較した。臨床反応率の投与群間の差およびその両側 95%信頼区間、関連する p 値を示し、投与群間のオッズ比およびその両側 95%信頼区間を示した。なお、投与 26 週時のデータが欠測している場合は、「臨床反応なし」として取り扱った。 副次エンドポイント 二重盲検活動期： ・ 投与 8 週時に臨床および内視鏡的反応が認められた被験者の割合を算出し、カイ二乗検定（連続修正あり）を用いて投与群間で比較した。期待セル度数のいずれかが極端に少ない場合（すなわち、5 未満の場合）は、代替の解析手法として Fisher の正確検定を用いて投与群間で比較した。なお、投与 8 週を完了し、ベースライン時および投与 8 週時の UC-DAI スコアに基づく内視鏡スコアを有する被験者を評価の対象とした。

項目	内容
	・ ベースライン時から投与 8 週時の DUCS スコア変化量は、投与群を因子、DUCS スコアのベースライン値を共変量とした共分散分析モデルを用いて投与群間で比較した。 ・ 投与 8 週時に PUCAI スコアに基づく改善が認められた被験者の割合を算出し、カイ二乗検定（連続修正あり）を用いて投与群間で比較した。期待セル度数のいずれかが極端に少ない場合（すなわち、5 未満の場合）は、代替の解析手法として Fisher の正確検定を用いて投与群間で比較した。なお、投与 8 週時のデータが欠測している場合は、エンドポイント非達成として取り扱った。 二重盲検寛解期： ・ 投与 26 週時に臨床および内視鏡的反応が認められた被験者の割合を算出し、DBM 期に組み入れる前の反応状態で層別化した CMH 検定を用いて投与群間で比較した。なお、投与 26 週時のデータが欠測している場合は、エンドポイント非達成として取り扱った。 ・ DUCS スコアにおけるベースライン時から投与 26 週時の変化量は、投与群を因子、DUCS スコアのベースライン値および DBM 期に組み入れる前の反応状態（DBA 期 8 週時で臨床反応が認められた被験者、OLA 期 8 週時で臨床反応が認められた被験者、直接 DBM 期に組み入れられた被験者）を共変量とした共分散分析モデルを用いて投与群間で比較した。 ・ 投与 26 週時に PUCAI スコアに基づく寛解が認められた被験者の割合を算出し、DBM 期に組み入れる前の反応状態（DBA 期 8 週時で臨床反応が認められた被験者、OLA 期 8 週時で臨床反応が認められた被験者、直接 DBM 期に組み入れられた被験者）で層別化した CMH 検定を用いて投与群間で比較した。なお、投与 26 週時のデータが欠測している場合は、エンドポイント非達成として取り扱った。 ［安全性］ ・ 有害事象は国際医薬品規制用語集 MedDRA version 16.1 の基本語および器官別大分類により読み替えて要約した（MedDRA/J vesion 16.1 により日本語訳）。 ・ 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は、治験薬投与後有害事象（TEAE）とした（以下、有害事象）。なお、各期の治験薬投与終了 7 日後以降に発現した事象は、有害事象としてカウントしなかった。 ・ 全安全性解析対象集団、DBA 期安全性解析対象集団、OLA 期安全性解析対象集団および DBM 期安全性解析対象集団を対象に、有害事象を発現した被験者数を要約した。DBA 期安全性解析対象集団および DBM 期安全性解析対象集団は、投与群別に要約した。また、OLA 期安全性解析対象集団は高用量群のみのため、要約は高用量群のみ示した。 ・ 有害事象、治験薬と因果関連のある有害事象、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を発現した被験者数および発現率を要約した。 ・ 臨床検査およびバイタルサインの測定値および変化量は、投与群および来院時期ごとに要約した。

表 2.7.6.3-2 評価スケジュール（DBA 期）

Visit	1（スクリーニング）	電話連絡[a]（推奨）	2（ベースライン）	3[b]	3.1	3.2[c,d,e,f]	6[g]
週/日[h]	-21～-3 日	-7～-4 日	0 週	2 週	4 週	8 週/中止時	フォローアップ
同意取得	X						
選択／除外基準	X		X				
被験者背景	X						
既往歴／治療歴	X						
身体所見	X					X	
身長	X					X	
体重	X		X			X	
バイタルサイン	X		X	X	X	X	
血液学的検査	X					X	
血液生化学的検査	X					X	
妊娠検査[i]	X		X	X	X	X	
薬物動態採血						X	
尿検査	X					X[j]	
腸内病原菌検査	X						
便中カルプロテクチン検査	X					X	
DUCS[k]	X		X	X	X	X	
IMPACT III[l]			X			X	
PUCAI			X			X	
排便回数スコア[m,n]			X	X	X	X	
血便スコア[m,n]			X	X	X	X	
PGA スコア[m,n]			X	X	X	X	
内視鏡検査	X[h,n,o]		X[h,n,o]			X[n]	
治験薬処方			X	X	X	X[p]	
服薬状況				X	X	X	
有害事象	X	X	X	X	X	X	X
併用薬	X		X	X	X	X	X

a：ベースライン時（Visit 2）の約 4〜7 日前およびその後の各来院（Visit 3、3.1 および 3.2）前に、UC-DAI の症状（血便と排便回数）を e-diary に入力するよう、医療機関のスタッフが被験者または被験者の介護者に電話連絡することを推奨した。被験者に症状がなかったとしても、UC-DAI の症状（血便と排便回数）を毎晩 e-diary に入力した。
b：Visit 3 から DBA 期が終了するまでの間において（最低 2 週間の二重盲検治療後）、すべての基準が満たされている場合、いつでも OLA 期に移行することができた。
c：DBM 期に移行する基準を満たしておらず、OLA 期に移行する基準が満たされている場合、OLA 期に移行することができた。
d：部分 UC-DAI スコアが 1 以下（血便スコア 0、排便回数スコア 1 以下、PGA スコア 0）で、内視鏡スコアが 0 または 1 の場合、被験者は DBM 期に移行した。
e：OLA 期または DBM 期に移行しない被験者の最後の来院時に実施した。
f：DBA 期終了後に DBM 期に移行した被験者に対して、DBM 期のベースライン時（Visit 2）を再度実施する必要はなかった（Visit 3.2 は、被験者が移行した次の期のベースライン時（Visit 2）と見なされた）。
g：DBA 期の後観察は、治験を中止した被験者のみ実施した。本観察は、治験薬の最終投与日から 7 日以内に行われた（電話での実施が可能であった）。
h：スクリーニング時（Visit 1）およびスクリーニング時の 3〜21 日後に実施したベースライン時（Visit 2）を除くすべての来院の許容範囲は、±3 日間であった。腸管前処置が不十分なために最初の内視鏡検査結果が内視鏡スコアとして不適切であった場合は、内視鏡検査を繰り返すことが可能であり、スクリーニング期間をさらに 14 日延長することができた。
i：血清妊娠検査は、スクリーニング時（Visit 1）および 8 週/中止時（Visit 3.2）に、妊娠の可能性のあるすべての女性被験者に対して実施された。尿妊娠検査はその他のすべての来院時に実施した。
j：OLA 期に移行しなかった被験者に対してのみ実施した。
k：DUCS の e-diary への入力は、スクリーニング時（Visit 1）の夜から毎日就寝前に 1 日 1 回実施することとし、少なくともベースライン時（Visit 2）直前の 3 日間は可能な限り入力した。また、DBA 期の Visit 3、3.1 および 3.2 直前の 5 日間は、就寝前に 1 日 1 回入力した。
l：8〜17 歳の被験者に対してのみ実施した。
m：部分 UC-DAI スコアの構成因子
n：UC-DAI スコアの構成因子
o：DBA 期に入る被験者において、UC と診断されていない場合は、スクリーニング時（Visit 1）に内視鏡検査を実施し、UC と診断されている場合は、スクリーニング時（Visit 1）またはベースライン時（Visit 2）で内視鏡検査を実施した。
p：OLA 期または DBM 期へ移行した被験者のみ処方した。
Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 6 を改変

表 2.7.6.3-3 評価スケジュール（OLA 期）

Visit	電話連絡 [a]（推奨）	4	4.1	4.2[b,c,d,e]	6[f]
週/日 [g]	-7～-4 日	2 週	4 週	8 週/中止時	フォローアップ
身体所見				X	
身長				X	
体重				X	
バイタルサイン		X	X	X	
血液学的検査				X	
血液生化学的検査				X	
妊娠検査 [h]		X	X	X	
薬物動態採血				X	
尿検査				X	
便中カルプロテクチン検査				X	
DUCS[i]		X	X	X	
PUCAI				X	
排便回数スコア [j,k]		X	X	X	
血便スコア [j,k]		X	X	X	
PGA スコア [j,k]				X	
内視鏡検査 [k]				X	
治験薬処方		X	X	X[l]	
服薬状況		X	X	X	
有害事象	X	X	X	X	X
併用薬		X	X	X	X

a：Visit 4 の約 4～7 日前およびその後の各来院（Visit 4.1 および 4.2）前に、UC-DAI の症状（血便と排便回数）を e-diary に入力するよう、医療機関のスタッフが被験者または被験者の介護者に電話連絡することを推奨した。被験者に症状がなかったとしても、UC-DAI の症状（血便と排便回数）を毎晩 e-diary に入力した。

b：部分 UC-DAI スコアが 1 以下（血便スコア 0、排便回数スコア 1 以下、PGA スコア 0）の場合、DBM 期に移行した。

c：部分 UC-DAI スコアが 1 以下（血便スコア 0、排便回数スコア 1 以下、PGA スコア 0）を満たさなかった場合、治験を中止した。

d：DBM 期に移行しない被験者の最後の来院時に実施した。

e：OLA 期終了後に DBM 期に移行した被験者に対して、DBM 期のベースライン時（Visit 2）を再度実施する必要はなかった（Visit 4.2 は、DBM 期のベースライン時（Visit 2）と見なされた）。

f：OLA 期の後観察は、治験を中止した被験者のみ実施した。本観察は、治験薬の最終投与日から 7 日以内に行われた（電話での実施が可能であった）。

g：すべての来院の許容範囲は、± 3 日間であった。

h：血清妊娠検査は、8 週/中止時（Visit 4.2）に、妊娠の可能性のあるすべての女性被験者に対して実施された。尿妊娠検査はその他のすべての来院時に実施した。

i：DUCS の e-diary への入力は、OLA 期の Visit 4、4.1 および 4.2 直前の 5 日間実施し、就寝前に 1 日 1 回入力した。

j：部分 UC-DAI スコアの構成因子

k：UC-DAI スコアの構成因子

1：DBM 期へ移行した被験者のみ処方した。

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 7 を改変

表 2.7.6.3-4 評価スケジュール（DBM 期）

Visit	1（スクリーニング）[a]	電話連絡[b]（推奨）	2（ベースライン）[a]	5	5.1	5.2	6[c]
週/日[d]	-21～-3 日	-7～-4 日	0 週	2～4 週	13 週	26 週/中止時	フォローアップ
同意取得	X						
選択／除外基準	X		X				
被験者背景	X						
既往歴／治療歴	X						
身体所見	X				X	X	
身長	X					X	
体重	X		X			X	
バイタルサイン	X		X		X	X	
血液学的検査	X					X	
血液生化学的検査	X					X	
妊娠検査[e]	X		X	X	X	X	
薬物動態採血						X	
尿検査	X					X	
腸内病原菌検査	X						
便中カルプロテクチン検査	X					X	
DUCS[f]	X		X		X	X	
IMPACT III[g]			X			X	
PUCAI			X			X	
排便回数スコア[h,i]			X		X	X	
血便スコア[h,i]			X		X	X	
PGA スコア[h,i]			X			X	
内視鏡検査	X[d,i,j]		X[d,i,j]			X[i]	
治験薬処方			X	X	X		
服薬状況				X	X	X	
有害事象	X	X	X	X	X	X	X
併用薬	X		X		X	X	X

a：DBM 期のスクリーニング時（Visit 1）およびベースライン時（Visit 2）は、DBM 期に直接入った被験者にのみ適用した。

b：ベースライン時（Visit 2）の約 4～7 日前およびその後の各来院（Visit 5、5.1 および 5.2）前に、UC-DAI の症状（血便と排便回数）を e-diary に入力するよう、医療機関のスタッフが被験者または被験者の介護者に電話連絡することを推奨した。被験者に症状がなかったとしても、UC-DAI の症状（血便と排便回数）を毎晩 e-diary に入力した。

c：治験薬の最終投与日から 7 日以内に行われた（電話での実施が可能であった）。

d：スクリーニング時（Visit 1）およびスクリーニング時の 3～21 日後に実施したベースライン時（Visit 2）を除くすべての来院の許容範囲は、±3 日間であった。腸管前処置が不十分なために最初の内視鏡検査結果が内視鏡スコアとして不適切であった場合は、内視鏡検査を繰り返すことが可能であり、スクリーニング期間をさらに 14 日延長することができた。

e：血清妊娠検査は、スクリーニング時（Visit 1）および 26 週/中止時（Visit 5.2）に、妊娠の可能性のあるすべての女性被験者に対して実施された。尿妊娠検査はその他のすべての来院時に実施した。

f：DUCS の e-diary への入力は、スクリーニング時（Visit 1）から毎日就寝前に 1 日 1 回実施することとし、少なくともベースライン時（Visit 2）直前の 3 日間は可能な限り入力した。また、DBM 期の Visit 5.1 および 5.2 直前の 5 日間は、就寝前に 1 日 1 回入力した。

g：8～17 歳の被験者に対してのみ実施した。

h：部分 UC-DAI スコアの構成因子

i：UC-DAI スコアの構成因子

j：DBM 期に直接入る被験者において、UC と診断されていない場合は、スクリーニング時（Visit 1）に内視鏡検査を実施し、UC と診断されている場合は、スクリーニング時（Visit 1）またはベースライン時（Visit 2）で内視鏡検査を実施した。

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 8 を改変

2.7.6.3.2 結果の要約

2.7.6.3.2.1 対象被験者

2.7.6.3.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.3-5 に示した。

本治験は 165 例がスクリーニングされ、そのうち 107 例がランダム割付けされた。

全安全性解析対象集団は 105 例であり、DBA 期、OLA 期および DBM 期の安全性解析対象集団は、それぞれ 53 例、18 例および 87 例であった。DBM 期安全性解析対象集団 87 例のうち、DBM 期に直接組み入れられた被験者は 52 例、DBA 期から移行した被験者は 27 例、OLA 期から移行した被験者は 8 例であった。

投与期に中止した被験者は 35 例であった。主な中止理由は効果不十分（23 例［21.5%］）および有害事象（7 例［6.5%］）であった。

表 2.7.6.3-5 被験者の内訳（スクリーニング集団）

	合計被験者数（%）
スクリーニング集団	165
ランダム割付けされた被験者	107
DBA 期ランダム化被験者	54
DBM 期ランダム化被験者	88
全安全性解析対象集団	105
DBA 期安全性解析対象集団	53
OLA 期安全性解析対象集団	18
DBM 期安全性解析対象集団	87
DBM 期に直接組み入れられた被験者	52
DBA 期から移行した被験者	27
OLA 期から移行した被験者	8
DBM 期を完了した被験者	65（60.7）
DBM 期を完了しなかった被験者	42（39.3）
DBA 期を完了し、他の投与期に移行しなかった被験者	2（1.9）
OLA 期を完了し、DBM 期に移行しなかった被験者	4（3.7）
後観察を行わなかった被験者	1（0.9）
中止した被験者	35（32.7）
中止理由	
効果不十分	23（21.5）
有害事象	7（6.5）
その他の理由	4（3.7）
理由不明	1（0.9）

割合は、ランダム割付けされた被験者数を母数として算出した。
Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 10 を改変

DBA 期の被験者の内訳を表 2.7.6.3-6 に示した。

DBA 期安全性解析対象集団 53 例のうち、DBA 期を完了した被験者は 41 例（77.4%）、DBA 期を完了しなかった被験者は 12 例（22.6%）であった。DBA 期を完了した被験者の内訳は、低用量群および高用量群がそれぞれ 19 例および 22 例であった。DBA 期を完了しなか

った被験者のうち、他の投与期に移行せず治験を中止した被験者は 6 例であり、いずれも低用量群であった。主な中止理由は、効果不十分（5 例［18.5%］）であった。

表 2.7.6.3-6　DBA 期の被験者の内訳（DBA 期安全性解析対象集団）

	低用量群 （N=27） 例数（%）	高用量群 （N=26） 例数（%）	合計 （N=53） 例数（%）
DBA 期を完了した被験者	19（70.4）	22（84.6）	41（77.4）
他の投与期に移行した被験者	17（63.0）	22（84.6）	39（73.6）
他の投与期に移行しなかった被験者	2（7.4）	0	2（3.8）
DBA 期を完了しなかった被験者	8（29.6）	4（15.4）	12（22.6）
他の投与期に移行した被験者	2（7.4）	4（15.4）	6（11.3）
他の投与期に移行しなかった被験者	6（22.2）	0	6（11.3）
DBA 期の中止理由			
効果不十分	5（18.5）	0	5（9.4）
有害事象	1（3.7）	0	1（1.9）

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 11 を改変

OLA 期の被験者の内訳を表 2.7.6.3-7 に示した。

OLA 期安全性解析対象集団 18 例のうち、OLA 期を完了した被験者は 12 例（66.7%）、OLA 期を中止した被験者は 6 例（33.3%）であった。OLA 期を中止した被験者の主な中止理由は、効果不十分（5 例［27.8%］）であった。

表 2.7.6.3-7　OLA 期の被験者の内訳（OLA 期安全性解析対象集団）

	高用量群（N=18） 例数（%）
OLA 期を完了した被験者	12（66.7）
DBM 期に移行した被験者	8（44.4）
DBM 期に移行しなかった被験者	4（22.2）
OLA 期を中止した被験者	6（33.3）
OLA 期の中止理由	
効果不十分	5（27.8）
有害事象	1（5.6）

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 12 を改変

DBM 期の被験者の内訳を表 2.7.6.3-8 に示した。

DBM 期安全性解析対象集団 87 例のうち、DBM 期を完了した被験者は 66 例（75.9%）、DBM 期を中止した被験者は 21 例（24.1%）であった。DBM 期を完了した被験者の内訳は、低用量群および高用量群がそれぞれ 32 例および 34 例であった。DBM 期を中止した被験者の内訳は、低用量群および高用量群がそれぞれ 10 例および 11 例と同程度であり、主な中止理由は効果不十分（6 例［14.3%］および 7 例［15.6%］）であった。

表 2.7.6.3-8 DBM 期の被験者の内訳（DBM 期安全性解析対象集団）

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

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 13 を改変

2.7.6.3.2.1.2 治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの逸脱が、全安全性解析対象集団 105 例中 82 例（78.1%）に認められた。被験者の 10%以上に認められた治験実施計画書からの逸脱は、「許容範囲外来院」（23 例［21.9%］）、「服薬不遵守」（18 例［17.1%］）、「同意取得」および「安全性評価未実施」（各 14 例［13.3%］）、「その他」（52 例［49.5%］）であった。

各投与期における治験実施計画書からの逸脱は、DBA 期では、29 例（54.7%）（低用量群 14 例［51.9%］、高用量群 15 例［57.7%］）、OLA 期では、8 例（44.4%）、DBM 期では、57 例（65.5%）（低用量群 30 例［71.4%］、高用量群 27 例［60.0%］）認められた。

2.7.6.3.2.1.3 人口統計学的および他の基準値の特性

被験者の人口統計学的および他の基準値の特性を表 2.7.6.3-9～表 2.7.6.3-11 に示した。

全安全性解析対象集団 105 例における年齢（中央値［最小値; 最大値］）は 15.0（5; 17）歳であった。10 歳以下は 9.5%（10 例）、11 歳以上は 90.5%（95 例）であった。男性の割合は 49.5%（52 例）、女性の割合は 50.5%（53 例）であり、同程度であった。人種はほとんど白人（96.2%［101 例］）であった。

体重（中央値［最小値; 最大値］）は 53.5（19; 86）kg であり、BMI（中央値［最小値; 最大値］）は 19.7（13; 36）kg/m^2 であった。

潰瘍性大腸炎と診断されてからの経過期間（平均値 ± 標準偏差）は 16.6 ± 31.54 ヵ月であった。過去に潰瘍性大腸炎と診断された被験者の割合は 55.2%（58 例）であった。最近 1 年以内および初発以降の潰瘍性大腸炎活動性エピソード数（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ 0.9 ± 0.89 および 1.6 ± 1.25 であった。病変範囲の分類は、左側大腸 21.0%（22 例）、横行結腸 13.3%（14 例）、全大腸 20.0%（21 例）であった。

表 2.7.6.3-9　被験者の人口統計学的特性（全安全性解析対象集団）

項目			全体（N=105）
年齢	（歳）	平均値 ± 標準偏差（中央値）	14.1 ± 2.55（15.0）
		最小値, 最大値	5, 17
	（例数［%］）	5～10 歳	10（9.5）
		11～17 歳	95（90.5）
性別（例数［%］）		男性	52（49.5）
		女性	53（50.5）
人種（例数［%］）		白人	101（96.2）
		黒人またはアフリカ系アメリカ人	1（1.0）
		アジア人	3（2.9）

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 15 を改変

表 2.7.6.3-10 被験者のベースラインの特性（全安全性解析対象集団）

項目		全体（N=105）
体重（kg）	例数	105
	平均値 ± 標準偏差（中央値）	53.2 ± 13.79（53.5）
	最小値, 最大値	19, 86
BMI（kg/m^2）	例数	105
	平均値 ± 標準偏差（中央値）	20.0 ± 3.58（19.7）
	最小値, 最大値	13, 36
診断からの経過期間（月）[a]	例数	105
	平均値 ± 標準偏差（中央値）	16.6 ± 31.54（3.0）
	最小値, 最大値	0, 160
診断状態	新たに潰瘍性大腸炎と診断された被験者数（%）	47（44.8）
	過去に潰瘍性大腸炎と診断された被験者数（%）	58（55.2）
最近 1 年以内の潰瘍性大腸炎活動性エピソード数[b]	例数	57
	平均値 ± 標準偏差（中央値）	0.9 ± 0.89（1.0）
	最小値, 最大値	0, 4
初発からの潰瘍性大腸炎活動性エピソード数[b]	例数	56
	平均値 ± 標準偏差（中央値）	1.6 ± 1.25（1.0）
	最小値, 最大値	0, 5
病変の全範囲[b,c]	15 cm 以下（%）	12（11.4）
	15 cm を超える（%）	45（42.9）
病変範囲の分類[b]	左側大腸（%）	22（21.0）
	横行結腸（%）	14（13.3）
	全大腸（%）	21（20.0）
直腸病変	あり（%）	44（41.9）
	なし（%）	13（12.4）
腸外症状	あり（%）	12（11.4）
	なし（%）	45（42.9）
胃腸の重要手術歴	あり（%）	1（1.0）
	なし（%）	104（99.0）

a：診断からの経過期間（月）は（スクリーニング日−診断日+1）/30 として計算した。
b：過去に潰瘍性大腸炎と診断された被験者のみ集計対象とした。ただし、割合は 105 例を母数として算出した。
c：病変の全範囲は、最新の内視鏡検査時の肛門辺縁から測定した。
Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 16 を改変

表 2.7.6.3-11 被験者のベースライン体重値（安全性解析対象集団）

体重（kg）	例数（%）（全体 105 例）		
18～23	3（2.9）		
>23～35	9（8.6）		
>35～50	28（26.7）		
>50～90	65（61.9）		
DBA 期	低用量群、27 例	高用量群、26 例	合計 53 例
18～23	0	0	0
>23～35	4（14.8）	3（11.5）	7（13.2）
>35～50	7（25.9）	7（26.9）	14（26.4）
>50～90	16（59.3）	16（61.5）	32（60.4）
OLA 期	高用量群、18 例		
18～23	0		
>23～35	2（11.1）		
>35～50	4（22.2）		
>50～90	12（66.7）		
DBM 期	低用量群、42 例	高用量群、45 例	合計 87 例
18～23	1（2.4）	2（4.4）	3（3.4）
>23～35	2（4.8）	2（4.4）	4（4.6）
>35～50	11（26.2）	13（28.9）	24（27.6）
>50～90	28（66.7）	28（62.2）	56（64.4）

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 14.1.4.2.1～Table 14.1.4.2.4 より作成

2.7.6.3.2.2 有効性

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

2.7.6.3.2.2.1 主要エンドポイント

2.7.6.3.2.2.1.1 DBA 期：部分 UC-DAI スコアに基づく臨床反応

DBA 期の投与 8 週時における臨床反応率を表 2.7.6.3-12 に、体重区分別の結果を表 2.7.6.3-13 に示した。なお、投与 8 週時のデータが欠測している場合は、「臨床反応なし」として取り扱った。

投与 8 週時における臨床反応率は、低用量群および高用量群で、それぞれ 37.0%（10/27 例）および 65.4%（17/26 例）であった。臨床反応率の群間差［両側 95%信頼区間］は 28.3%［2.5%, 54.2%］であり、低用量群に比し高用量群で高値であった（カイ二乗検定［連続修正あり］：p=0.074）。また、低用量群に対する高用量群のオッズ比［両側 95%信頼区間］は、3.21［1.04, 9.88］であった。

DBA 期の主要エンドポイントに対する感度分析として、2 通りの modified 臨床反応（①部分 UC-DAI スコア 1 以下かつ血便スコア 0 および排便回数スコア 1 以下、または②部分 UC-DAI スコア 1 以下かつ血便スコア 0、排便回数スコア 0 および PGA スコア 0）の解析、投与

完了例での解析およびLOCF解析を行った結果、低用量群と高用量群の臨床反応率の群間差は、主要エンドポイントの結果と大きく異ならなかった。

modified臨床反応（①部分UC-DAIスコア1以下かつ血便スコア0および排便回数スコア1以下）は、低用量群および高用量群で、それぞれ37.0%（10/27例）および69.2%（18/26例）であった。臨床反応率の群間差［両側95%信頼区間］は32.2%［6.8%, 57.6%］であった（カイ二乗検定［連続修正あり］：p=0.038）。また、低用量群に対する高用量群のオッズ比［両側95%信頼区間］は、3.83［1.22, 11.98］であった。

modified臨床反応（②部分UC-DAIスコア1以下かつ血便スコア0、排便回数スコア0およびPGAスコア0）は、低用量群および高用量群で、それぞれ29.6%（8/27例）および50.0%（13/26例）であった。臨床反応率の群間差［両側95%信頼区間］は20.4%［-5.4%, 46.2%］であった（カイ二乗検定［連続修正あり］：p=0.217）。また、低用量群に対する高用量群のオッズ比［両側95%信頼区間］は、2.38［0.77, 7.34］であった。

投与完了例での臨床反応率は、低用量群および高用量群で、それぞれ52.6%（10/19例）および77.3%（17/22例）であった。臨床反応率の群間差［両側95%信頼区間］は24.6%［-3.8%, 53.1%］であった（カイ二乗検定［連続修正あり］：p=0.184）。また、低用量群に対する高用量群のオッズ比［両側95%信頼区間］は、3.06［0.80, 11.73］であった。

LOCF解析での臨床反応率は、低用量群および高用量群で、それぞれ37.0%（10/27例）および65.4%（17/26例）であった。臨床反応率の群間差［両側95%信頼区間］は28.3%［2.5%, 54.2%］であった（カイ二乗検定［連続修正あり］：p=0.074）。また、低用量群に対する高用量群のオッズ比［両側95%信頼区間］は、3.21［1.04, 9.88］であった。

体重区分別の臨床反応率において、体重が50 kg超90 kg以下の被験者の臨床反応率は、低用量群および高用量群で、それぞれ50.0%（8/16例）および56.3%（9/16例）であり、低用量群と高用量群で大きな違いは認められなかった。体重が23 kg超35 kg以下および35 kg超50 kg以下の被験者は例数が少なかったものの、低用量群に比し高用量群で高値であった。18 kg以上23 kg以下の被験者はいなかった。

表 2.7.6.3-12　投与8週時における部分UC-DAIスコアに基づく臨床反応率
（DBA期安全性解析対象集団）

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

Source：資料番号5.3.5.1.1 Table 17を改変

表 2.7.6.3-13 投与 8 週時における部分 UC-DAI スコアに基づく臨床反応率
（体重区分別、DBA 期安全性解析対象集団）

	低用量群（N=27）		高用量群（N=26）	
	例数	臨床反応を示した被験者数（%）	例数	臨床反応を示した被験者数（%）
23 kg 超 35 kg 以下	4	1（25.0）	3	2（66.7）
35 kg 超 50 kg 以下	7	1（14.3）	7	6（85.7）
50 kg 超 90 kg 以下	16	8（50.0）	16	9（56.3）

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 19 を改変

2.7.6.3.2.2.1.2 DBM 期：部分 UC-DAI スコアに基づく臨床反応

DBM 期の投与 26 週時における臨床反応率の結果を表 2.7.6.3-14 に、体重区分別の結果を表 2.7.6.3-15 にそれぞれ示した。なお、投与 26 週時のデータが欠測している場合は、「臨床反応なし」として取り扱った。

投与 26 週時における臨床反応率は、低用量群および高用量群で、それぞれ 54.8%（23/42 例）および 53.3%（24/45 例）であった。臨床反応率の群間差［両側 95%信頼区間］は−1.4%［−22.4%, 19.5%］であり、臨床反応率は低用量群と高用量群で同程度であった（CMH 検定：p=0.981）。また、高用量群の低用量群に対するオッズ比［両側 95%信頼区間］は、0.99［0.42, 2.34］であった。

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

modified 臨床反応（①部分 UC-DAI スコア 1 以下かつ血便スコア 0 および排便回数スコア 1 以下）は、低用量群および高用量群で、それぞれ 57.1%（24/42 例）および 57.8%（26/45 例）であった。臨床反応率の群間差［両側 95%信頼区間］は 0.6%［−20.2%, 21.4%］であった（CMH 検定：p=0.864）。また、高用量群の低用量群に対するオッズ比［両側 95%信頼区間］は、1.08［0.46, 2.55］であった。

modified 臨床反応（②部分 UC-DAI スコア 1 以下かつ血便スコア 0、排便回数スコア 0 および PGA スコア 0）は、低用量群および高用量群で、それぞれ 45.2%（19/42 例）および 46.7%（21/45 例）であった。臨床反応率の群間差［両側 95%信頼区間］は 1.4%［−19.5%, 22.4%］であった（CMH 検定：p=0.830）。また、高用量群の低用量群に対するオッズ比［両側 95%信頼区間］は、1.10［0.47, 2.55］であった。

投与完了例での臨床反応率は、低用量群および高用量群で、それぞれ 71.9%（23/32 例）および 70.6%（24/34 例）であった。臨床反応率の群間差［両側 95%信頼区間］は−1.3%

［−23.1%, 20.6%］であった（CMH 検定：p=0.782）。また、高用量群の低用量群に対するオッズ比［両側 95%信頼区間］は、0.85［0.28, 2.58］であった。

LOCF 解析での臨床反応率は、低用量群および高用量群で、それぞれ 54.8%（23/42 例）および 55.6%（25/45 例）であった。臨床反応率の群間差［両側 95%信頼区間］は 0.8%［−20.1%, 21.7%］であった（CMH 検定：p=0.845）。また、高用量群の低用量群に対するオッズ比［両側 95%信頼区間］は、1.09［0.46, 2.59］であった。

体重区分別の臨床反応率において、体重が 50 kg 超 90 kg 以下および 35 kg 超 50 kg 以下の被験者の臨床反応率は、低用量群と高用量群で大きな違いは認められなかった。その他の体重区分は被験者数が少なく、評価できなかった。

表 2.7.6.3-14 投与 26 週時における部分 UC-DAI スコアに基づく臨床反応率（DBM 期安全性解析対象集団）

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

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 20 を改変

表 2.7.6.3-15 投与 26 週時における部分 UC-DAI スコアに基づく臨床反応率（体重区分別、DBM 期安全性解析対象集団）

	低用量群（N=42）		高用量群（N=45）	
	例数	臨床反応を示した被験者数（%）	例数	臨床反応を示した被験者数（%）
18 kg 以上 23 kg 以下	1	1（100.0）	2	2（100.0）
23 kg 超 35 kg 以下	2	1（50.0）	2	2（100.0）
35 kg 超 50 kg 以下	11	7（63.6）	13	6（46.2）
50 kg 超 90 kg 以下	28	14（50.0）	28	14（50.0）

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 23 を改変

2.7.6.3.2.2.2 副次エンドポイント

2.7.6.3.2.2.2.1 DBA 期

2.7.6.3.2.2.2.1.1 UC-DAI スコアに基づく臨床および内視鏡的反応（実施医療機関判定）

ベースライン時および投与 8 週時の内視鏡スコアのある被験者における UC-DAI スコアに基づく臨床および内視鏡的反応率（実施医療機関判定）は、低用量群および高用量群

で、それぞれ 50.0%（1/2 例）および 100%（4/4 例）であり、群間差［両側 95%信頼区間］は、50.0%［−19.3%, 100%］であった（Fisher's 正確検定、p=0.333）。

2.7.6.3.2.2.2.1.2 UC-DAI スコアに基づく臨床および内視鏡的反応（中央判定）

ベースライン時および投与 8 週時の内視鏡スコアのある被験者における UC-DAI スコアに基づく臨床および内視鏡的反応率（中央判定）は、低用量群および高用量群で、それぞれ 50.0%（1/2 例）および 100%（3/3 例）であり、群間差［両側 95%信頼区間］は、50.0%［−19.3%, 100%］であった（Fisher の正確検定、p=0.400）。

2.7.6.3.2.2.2.1.3 DUCS スコアの変化量

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

2.7.6.3.2.2.2.1.4 PUCAI スコアに基づく改善

投与 8 週時の PUCAI スコアに基づく改善率は、低用量群および高用量群で、それぞれ 37.0%（10/27 例）および 61.5%（16/26 例）であり、群間差［両側 95%信頼区間］は 24.5%［−1.6%, 50.6%］であった（カイ二乗検定［連続修正あり］：p=0.131）。

2.7.6.3.2.2.2.2 DBM 期

2.7.6.3.2.2.2.2.1 UC-DAI スコアに基づく臨床および内視鏡的反応（中央判定）

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

2.7.6.3.2.2.2.2.2 UC-DAI スコアに基づく臨床および内視鏡的反応（実施医療機関判定）

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

2.7.6.3.2.2.2.2.3 DUCS スコアの変化量

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

2.7.6.3.2.2.2.2.4 PUCAI スコアに基づく寛解

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

2.7.6.3.2.2.3 その他のエンドポイント

2.7.6.3.2.2.3.1 DBA 期

2.7.6.3.2.2.3.1.1 UC-DAI

UC-DAI スコアおよび部分 UC-DAI スコアのベースライン時からの変化量において、低用量群と高用量群で、大きな違いは認められなかった。

排便回数、血便および PGA、内視鏡検査の中央判定および実施医療機関判定の投与 8 週時の平均スコアは、低用量群および高用量群のいずれの群においてもベースライン値に比し低下した。

UC-DAI スコアの下層項目（排便回数、血便、PGA、内視鏡検査の中央判定および実施医療機関判定）のスコアのベースライン時から投与 8 週時の変化において、低用量群と高用量群で大きな違いは認められなかった。

2.7.6.3.2.2.3.1.2 PUCAI

ベースライン時においては、大部分の被験者の PUCAI スコアが 35〜64（中等度）であった（低用量群 15/27 例、高用量群 14/26 例）。

投与 8 週時においては、大部分の被験者の PUCAI スコアが 10 未満（寛解）であった（低用量群で 10/18 例、高用量群 16/22 例）。

2.7.6.3.2.2.3.1.3 IMPACT III

小児炎症性腸疾患患者に使用するために開発された生活の質を評価する指標である IMPACT III は、IMPACT III 領域（身体イメージ、消化器症状、情緒的機能、社会的機能、全身症状、治療・介入）に関するアンケート調査から算出されるスコアであり、9〜17 歳の患者に適した指標である。IMPACT III データには 8〜17 歳の被験者のデータが含まれていたが、9〜17 歳の被験者（低用量群 25 例、高用量群 26 例）のデータを対象に評価した。

ベースライン時の IMPACT III スコア（平均値 ± 標準偏差）は、低用量群および高用量群でそれぞれ 124.4 ± 18.95 および 127.1 ± 16.37 であった。

ベースライン時から投与 8 週時の IMPACT III スコア変化量（平均値 ± 標準偏差）は、低用量群および高用量群でそれぞれ 12.6 ± 24.26 および 13.6 ± 11.51 であった。

2.7.6.3.2.2.3.2 OLA 期

2.7.6.3.2.2.3.2.1 UC-DAI

ベースライン時から投与 8 週時の部分 UC-DAI スコア変化量（平均 ± 標準偏差）は、−1.4 ± 1.93 であった。

投与 8 週時の排便回数、血便および PGA の平均スコアは、ベースライン値に比し低下した。

UC-DAI スコアの下層項目（排便回数、血便、PGA、内視鏡検査の中央判定および実施医療機関判定）のスコアにおいて、ベースライン時から投与 8 週時に意義のある変化は認められなかった。

2.7.6.3.2.2.3.2.2 PUCAI

ベースライン時においては、大部分の被験者の PUCAI スコアが 10〜34（軽度）（7/17 例）または 35〜64（中等度）（6/17 例）であった。

投与 8 週時においては、全ての被験者の PUCAI スコアが 10 未満（寛解）（8/12 例）または 10〜34（軽度）（4/12 例）であった。

2.7.6.3.2.2.3.3 DBM 期

2.7.6.3.2.2.3.3.1 UC-DAI

UC-DAI スコアおよび部分 UC-DAI スコアのベースライン時からの変化量において、低用量群と高用量群で大きな違いは認められなかった。

排便回数、血便および PGA、内視鏡検査の中央判定および実施医療機関判定のベースライン時から投与 26 週時の平均スコアにおいて、低用量群および高用量群の投与群間で大きな違いは認められなかった。

UC-DAI スコアの下層項目（排便回数、血便、PGA、内視鏡検査の中央判定および実施医療機関判定）のスコアのベースライン時から投与 26 週時の変化において、低用量群と高用量群で大きな違いは認められなかった。

2.7.6.3.2.2.3.3.2 PUCAI

ベースライン時および投与 26 週時いずれにおいても、大部分の被験者は PUCAI スコアが 10 未満（寛解）であった（ベースライン時：低用量群 39/42 例、高用量群 39/45 例、投与 26 週時：低用量群 29/32 例、高用量群 27/34 例）。

2.7.6.3.2.2.3.3.3 IMPACT III

IMPACT III データには 8〜17 歳の被験者のデータが含まれていたが、9〜17 歳の被験者（低用量群 38 例、高用量群 38 例）のデータを対象に評価した。

ベースライン時の IMPACT III スコア（平均値 ± 標準偏差）は、低用量群および高用量群で、それぞれ 144.2 ± 20.29 および 140.7 ± 17.15 であった。

ベースライン時から投与 26 週時の IMPACT III スコア変化量（平均値 ± 標準偏差）は、低用量群および高用量群で、それぞれ 3.8 ± 13.58 および 1.4 ± 14.98 であった。

2.7.6.3.2.3 安全性

2.7.6.3.2.3.1 治験薬の曝露量

DBA 期に被験者 53 例が治験薬を投与され、その内訳は、低用量群および高用量群でそれぞれ 27 例および 26 例であった。1 日投与量（平均値 ± 標準偏差）は、低用量群および高用量群で、それぞれ 2060.1 ± 446.40 mg/日および 4200.0 ± 848.53 mg/日であり、高用量群は低用量群の約 2 倍であった。治験薬投与期間（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。

OLA 期に被験者 18 例が治験薬を投与され、いずれも高用量群であった。1 日投与量（平均値 ± 標準偏差）は 4266.7 ± 845.75 mg/日、治験薬投与期間（平均値 ± 標準偏差）は 6.4 ± 2.56 週であった。

DBM 期に被験者 87 例が治験薬を投与され、その内訳は、低用量群および高用量群で、それぞれ 42 例および 45 例であった。1 日投与量（平均値 ± 標準偏差）は、低用量群および高用量群でそれぞれ 2150.0 ± 397.09 mg/日および 4196.6 ± 878.70 mg/日であり、高用量群は低用量群の約 2 倍であった。治験薬投与期間（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。

2.7.6.3.2.3.2 有害事象の簡潔な要約

全治験期間の有害事象の簡潔な要約を表 2.7.6.3-16 に、DBA 期、OLA 期および DBM 期それぞれの有害事象の簡潔な要約を表 2.7.6.3-17～表 2.7.6.3-19 に示した。

全治験期間における有害事象の発現率は 69.5%（73/105 例）、副作用の発現率は 13.3%（14/105 例）であった。

死亡に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象の発現率は 11.4%（12/105 例）、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 26.7%（28/105 例）であった。

表 2.7.6.3-16 有害事象の簡潔な要約（全安全性解析対象集団）

	全体（N=105）		
	発現例数	発現率（%）	発現件数
有害事象	73	69.5	246
副作用	14	13.3	23
死亡に至った有害事象	0	0	0
重篤な有害事象	12	11.4	18
治験薬の投与中止に至った有害事象	28	26.7	29

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 32 を改変

DBA 期における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）であった。副作用の発現率は低用量群で 3.7%（1/27 例）であり、高用量群では認められなかった。

重篤な有害事象の発現率は、低用量群で 14.8%（4/27 例）であり、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有害事象の発現率は、低用量群で 33.3%（9/27 例）であり、高用量群では認められなかった。

表 2.7.6.3-17　有害事象の簡潔な要約（DBA 期安全性解析対象集団）

	低用量群（N=27）			高用量群（N=26）			合計（N=53）		
	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数
有害事象	17	63.0	37	15	57.7	30	32	60.4	67
副作用	1	3.7	1	0	0	0	1	1.9	1
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	4	14.8	6	0	0	0	4	7.5	6
治験薬の投与中止に至った有害事象	9	33.3	9	0	0	0	9	17.0	9

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 33 を改変

OLA 期における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。

重篤な有害事象の発現率は 16.7%（3/18 例）、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）であった。

表 2.7.6.3-18　有害事象の簡潔な要約（OLA 期安全性解析対象集団）

	高用量群（N=18）		
	発現例数	発現率（%）	発現件数
有害事象	13	72.2	24
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	3
治験薬の投与中止に至った有害事象	2	11.1	2

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 34 を改変

DBM 期における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）であり、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。

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、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）および 20.0%（9/45 例）であった。

表 2.7.6.3-19　有害事象の簡潔な要約（DBM 期安全性解析対象集団）

	低用量群 (N=42)			高用量群 (N=45)			合計 (N=87)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
有害事象	27	64.3	66	27	60.0	89	54	62.1	155
副作用	7	16.7	12	6	13.3	10	13	14.9	22
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	3	7.1	6	2	4.4	3	5	5.7	9
治験薬の投与中止に至った有害事象	8	19.0	8	9	20.0	10	17	19.5	18

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 35 を改変

2.7.6.3.2.3.3　比較的よくみられる有害事象

全治験期間における発現率が 5%以上の有害事象の集計を表 2.7.6.3-20 に示した。

高頻度（発現率上位 3 位まで）で認められた有害事象は、潰瘍性大腸炎 22.9%（24/105 例）、腹痛 9.5%（10/105 例）および鼻咽頭炎 8.6%（9/105 例）であった。

高頻度（発現率上位 3 位まで）で認められた副作用は、潰瘍性大腸炎 6.7%（7/105 例）、下痢および血便排泄各 1.9%（各 2/105 例）であった。

表 2.7.6.3-20　発現率が 5%以上の有害事象の集計（全安全性解析対象集団）

	全体（N=105）		
	発現例数	発現率（%）	発現件数
潰瘍性大腸炎	24	22.9	26
腹痛	10	9.5	15
鼻咽頭炎	9	8.6	10
嘔吐	7	6.7	12
上腹部痛	6	5.7	7
貧血	6	5.7	6
頭痛	6	5.7	13
ウイルス感染	6	5.7	6

MedDRA Version 16.1（MedDRA/J version 16.1 により日本語訳）
Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 36 を改変

DBA 期において、いずれかの群で発現率が 5%以上の有害事象の集計を表 2.7.6.3-21 に示した。

低用量群で最も高頻度で認められた有害事象は潰瘍性大腸炎 29.6%（8/27 例）であり、高用量群では認められなかった。高用量群で最も高頻度で認められた有害事象は消化不良 11.5%（3/26 例）であり、低用量群では 3.7%（1/27 例）に認められた。

DBA 期において副作用は、低用量群に浮動性めまい 3.7%（1/27 例）が認められ、高用量群には認められなかった。

表 2.7.6.3-21 いずれかの群で発現率が 5%以上の有害事象の集計
（DBA 期安全性解析対象集団）

	低用量群 (N=27)			高用量群 (N=26)			合計 (N=53)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
潰瘍性大腸炎	8	29.6	8	0	0	0	8	15.1	8
消化不良	1	3.7	1	3	11.5	3	4	7.5	4
頭痛	2	7.4	2	2	7.7	2	4	7.5	4
腹痛	1	3.7	1	2	7.7	2	3	5.7	3
咽頭炎	1	3.7	1	2	7.7	2	3	5.7	3
発熱	2	7.4	2	1	3.8	1	3	5.7	3
ウイルス感染	1	3.7	1	2	7.7	2	3	5.7	3
嘔吐	2	7.4	2	1	3.8	1	3	5.7	3
咳嗽	2	7.4	2	0	0	0	2	3.8	2
口腔咽頭痛	2	7.4	2	0	0	0	2	3.8	2

MedDRA Version 16.1（MedDRA/J version 16.1 により日本語訳）
Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 37 を改変

OLA 期における発現率が 10%以上の有害事象を表 2.7.6.3-22 に示した。

OLA 期において最も高頻度で認められた有害事象は、貧血、関節痛、潰瘍性大腸炎および上気道感染各 11.1%（各 2/18 例）であった。

OLA 期において、副作用は認められなかった。

表 2.7.6.3-22 発現率が 10%以上の有害事象の集計（OLA 期安全性解析対象集団）

	高用量群（N=18）		
	発現例数	発現率（%）	発現件数
貧血	2	11.1	2
関節痛	2	11.1	2
潰瘍性大腸炎	2	11.1	2
上気道感染	2	11.1	2

MedDRA Version 16.1（MedDRA/J version 16.1 により日本語訳）
Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 38 を改変

DBM 期において、いずれかの群で発現率が 5%以上の有害事象および副作用の集計を表 2.7.6.3-23 および表 2.7.6.3-24 に示した。

低用量群で高頻度（発現率上位 3 位まで）で認められた有害事象は、潰瘍性大腸炎 14.3%（6/42 例）、鼻咽頭炎、腹痛および上腹部痛各 7.1%（各 3/42 例）であり、高用量群で高頻度で認められた有害事象は、潰瘍性大腸炎 17.8%（8/45 例）、鼻咽頭炎 13.3%（6/45 例）および腹痛 11.1%（5/45 例）であった。

最も高頻度で認められた副作用はいずれの群も潰瘍性大腸炎であり、低用量群および高用量群の発現率はそれぞれ 9.5%（4/42 例）および 6.7%（3/45 例）であった。その他の副作用はいずれも各群 1 例であった。

表 2.7.6.3-23 いずれかの群で発現率が 5%以上の有害事象の集計

（DBM 期安全性解析対象集団）

	低用量群 (N=42)			高用量群 (N=45)			合計 (N=87)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
潰瘍性大腸炎	6	14.3	7	8	17.8	9	14	16.1	16
鼻咽頭炎	3	7.1	4	6	13.3	6	9	10.3	10
腹痛	3	7.1	5	5	11.1	6	8	9.2	11
上腹部痛	3	7.1	3	2	4.4	3	5	5.7	6
口腔咽頭痛	1	2.4	1	3	6.7	3	4	4.6	4
鼻漏	0	0	0	3	6.7	3	3	3.4	3
嘔吐	0	0	0	3	6.7	8	3	3.4	8

MedDRA Version 16.1（MedDRA/J version 16.1 により日本語訳）
Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 39 を改変

表 2.7.6.3-24 副作用の集計（DBM 期安全性解析対象集団）

	低用量群（N=42）			高用量群（N=45）			合計（N=87）		
	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数
全体	7	16.7	12	6	13.3	10	13	14.9	22
潰瘍性大腸炎	4	9.5	4	3	6.7	4	7	8.0	8
下痢	1	2.4	1	1	2.2	1	2	2.3	2
血便排泄	1	2.4	1	1	2.2	1	2	2.3	2
上腹部痛	1	2.4	1	0	0	0	1	1.1	1
鼓腸	1	2.4	1	0	0	0	1	1.1	1
排便回数増加	1	2.4	1	0	0	0	1	1.1	1
局所腫脹	1	2.4	1	0	0	0	1	1.1	1
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1	2.2	1	1	1.1	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1	2.2	1	1	1.1	1
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1	2.2	1	1	1.1	1
背部痛	1	2.4	1	0	0	0	1	1.1	1
筋肉痛	1	2.4	1	0	0	0	1	1.1	1
発疹	0	0	0	1	2.2	1	1	1.1	1

MedDRA Version 16.1（MedDRA/J version 16.1 により日本語訳）
Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 40 を改変

2.7.6.3.2.3.4 重症度別の有害事象

全治験期間における重症度別の有害事象の発現率は、軽度が 36.2%（38/105 例）、中等度が 26.7%（28/105 例）、重度が 6.7%（7/105 例）であった。最も高頻度で認められた重度の有害事象は潰瘍性大腸炎 2.9%（3/105 例）であった。その他の重度の有害事象は、胆嚢炎、貧血、小腸炎、腎盂腎炎、交通事故、脊椎圧迫骨折、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加および脱水各 1 例であった。

DBA 期における重症度別の有害事象の発現率は、低用量群で軽度が 25.9%（7/27 例）、中等度が 22.2%（6/27 例）、重度が 14.8%（4/27 例）、高用量群で軽度が 53.8%（14/26 例）、中等度が 3.8%（1/26 例）であり、重度の事象は認められなかった。最も高頻度で認められた重度の有害事象は潰瘍性大腸炎 3.8%（2/27 例）であった。その他の重度の有害事象は、小腸炎、貧血、胆嚢炎、腎盂腎炎および脱水各 1 例であった。

OLA 期における重症度別の有害事象の発現率は、軽度および中等度が各 33.3%（各 6/18 例）、重度が 5.6%（1/18 例）であった。重度の有害事象は、潰瘍性大腸炎であった。

DBM 期における重症度別の有害事象の発現率は、低用量群で軽度が 40.5%（17/42 例）、中等度が 21.4%（9/42 例）、重度が 2.4%（1/42 例）、高用量群で軽度が 35.6%（16/45 例）、中等

度が 22.2%（10/45 例）、重度が 2.2%（1/45 例）であった。低用量群の重度の有害事象は交通事故、高用量群はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加であった。

2.7.6.3.2.3.5 死亡

死亡に至った有害事象は認められなかった。

2.7.6.3.2.3.6 その他の重篤な有害事象

死亡を除く重篤な有害事象の集計を表 2.7.6.3-25 に示した。

全治験期間において、重篤な有害事象は 12 例（11.4%）に 18 件認められた。器官別大分類の「胃腸障害」が多く、18 件中 9 件であった。発現例数が 2 例以上の重篤な有害事象は、潰瘍性大腸炎（4 例［3.8%］）および貧血（2 例［1.9%］）であった。重篤な副作用は認められなかった。

表 2.7.6.3-25 重篤な有害事象の集計（全安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	全体（N=105）		
	発現例数	発現率（%）	発現件数
全体	12	11.4	18
血液およびリンパ系障害	2	1.9	2
貧血	2	1.9	2
胃腸障害	7	6.7	9
潰瘍性大腸炎	4	3.8	5
上腹部痛	1	1.0	2
消化不良	1	1.0	1
小腸炎	1	1.0	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1.0	1
胸痛	1	1.0	1
感染症および寄生虫症	1	1.0	1
腎盂腎炎	1	1.0	1
傷害、中毒および処置合併症	2	1.9	4
角膜損傷	1	1.0	1
網膜損傷	1	1.0	1
交通事故	1	1.0	1
脊椎圧迫骨折	1	1.0	1
代謝および栄養障害	1	1.0	1
脱水	1	1.0	1

MedDRA Version 16.1（MedDRA/J version 16.1 により日本語訳）
Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 41 を改変

DBA 期、OLA 期および DBM 期それぞれの重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧を付表 2.7.6.3-1～付表 2.7.6.3-3 に示した。

DBA 期において、重篤な有害事象は低用量群で 4 例（14.8%）に 6 件（潰瘍性大腸炎 2 件、貧血、小腸炎、腎盂腎炎、脱水各 1 件）認められた。

OLA 期において、重篤な有害事象は 3 例（16.7%）に 3 件（貧血、潰瘍性大腸炎、胸痛各 1 件）認められた。

DBM 期において、重篤な有害事象は低用量群で 3 例（7.1%）に 6 件（潰瘍性大腸炎 2 件、角膜損傷、網膜損傷、交通事故、脊椎圧迫骨折各 1 件）、高用量群で 2 例（4.4%）に 3 件（上腹部痛 2 件、消化不良 1 件）認められた。

2.7.6.3.2.3.7 重要な有害事象

重要な有害事象として、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について検討した。

2.7.6.3.2.3.7.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象の集計を表 2.7.6.3-26 に示した。

全治験期間において、治験薬の投与中止に至った有害事象は 28 例（26.7%）に 29 件認められた。最も多く認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、潰瘍性大腸炎（21 例［20.0%］）であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象 29 件のうち、6 件は重篤な有害事象（潰瘍性大腸炎 4 件、小腸炎 1 件、胸痛 1 件）、5 件は重度の有害事象（潰瘍性大腸炎 3 件、小腸炎 1 件、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 1 件）であった。また、13 件は副作用（潰瘍性大腸炎 7 件、血便排泄 2 件、上腹部痛、下痢、発疹、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加各 1 件）であった。

表 2.7.6.3-26　治験薬の投与中止に至った有害事象の集計（全安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	全体（N=105）		
	発現例数	発現率（%）	発現件数
全体	28	26.7	29
胃腸障害	25	23.8	26
潰瘍性大腸炎	21	20.0	21
血便排泄	2	1.9	2
上腹部痛	1	1.0	1
下痢	1	1.0	1
小腸炎	1	1.0	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1.0	1
胸痛	1	1.0	1
臨床検査	1	1.0	1
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	1.0	1
皮膚および皮下組織障害	1	1.0	1
発疹	1	1.0	1

MedDRA Version 16.1（MedDRA/J version 16.1 により日本語訳）
Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 42 を改変

DBA 期、OLA 期および DBM 期それぞれの治験薬の投与中止に至った有害事象発現例における全有害事象一覧を付表 2.7.6.3-4～付表 2.7.6.3-6 に示した。

DBA 期において、治験薬の投与中止に至った有害事象は低用量群で 9 例（33.3%）に 9 件（潰瘍性大腸炎 8 件、小腸炎 1 件）認められ、高用量群では認められなかった。

OLA 期において、治験薬の投与中止に至った有害事象は 2 例（11.1%）に 2 件（潰瘍性大腸炎、胸痛各 1 件）認められた。

DBM 期において、治験薬の投与中止に至った有害事象は低用量群で 8 例（19.0%）に 8 件（潰瘍性大腸炎 6 件、血便排泄 1 件、上腹部痛 1 件）、高用量群で 9 例（20.0%）に 10 件（潰瘍性大腸炎 6 件、血便排泄、下痢、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、発疹各 1 件）認められた。

2.7.6.3.2.3.7.2 注目すべき有害事象

注目すべき有害事象として、膵炎、胃炎、肝毒性、胆嚢炎、心筋炎、心膜炎および腎毒性に関連する事象を対象として検討した。注目すべき有害事象の集計を表 2.7.6.3-27 に示した。

全治験期間において、注目すべき有害事象は 29 例（27.6%）に 55 件認められた。その内訳は、膵炎関連が 22 例（21.0%）に 40 件（腹痛 15 件、嘔吐 12 件、上腹部痛 7 件、悪心 5 件、血中ビリルビン増加 1 件）、胃炎関連が 6 例（5.7%）に 8 件（消化不良 7 件、胃食道逆流性疾患 1 件）、肝毒性関連が 3 例（2.9%）に 7 件（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 3 件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 1 件、血中ビリルビン増加 1 件、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 2 件）、胆嚢炎関連が 1 例（1.0%）に 1 件（胆嚢炎 1 件）であった。心筋炎、心膜炎および腎毒性関連の有害事象は認められなかった。なお、肝毒性関連の 3 例は高用量群であり、DBA 期に 1 例、DBM 期に 2 例認められた。

表 2.7.6.3-27 注目すべき有害事象の集計（全安全性解析対象集団）

注目すべき有害事象の分類 基本語（PT）	全体（N=105）		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	29	27.6	55
膵炎	22	21.0	40
腹痛	10	9.5	15
嘔吐	7	6.7	12
上腹部痛	6	5.7	7
悪心	5	4.8	5
血中ビリルビン増加	1	1.0	1
胃炎	6	5.7	8
消化不良	5	4.8	7
胃食道逆流性疾患	1	1.0	1
肝毒性	3	2.9	7
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	1.9	3
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	1.0	1
血中ビリルビン増加	1	1.0	1
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	1.0	2
胆嚢炎	1	1.0	1
胆嚢炎	1	1.0	1
心筋炎	0	0	0
心膜炎	0	0	0
腎毒性	0	0	0

MedDRA Version 16.1（MedDRA/J version 16.1 により日本語訳）
Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 43 を改変

DBA 期において、注目すべき有害事象は低用量群で 5 例（18.5%）に 5 件（嘔吐 2 件、胆嚢炎、消化不良、腹痛各 1 件）、高用量群で 7 例（26.9%）に 9 件（消化不良 3 件、腹痛 2 件、嘔吐、上腹部痛、悪心、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加各 1 件）認められた。

OLA 期において、注目すべき有害事象は 3 例（16.7%）に 3 件（腹痛、嘔吐、悪心各 1 件）認められた。

DBM 期において、注目すべき有害事象は低用量群で 7 例（16.7%）に 10 件（腹痛 5 件、上腹部痛 3 件、悪心 2 件）、高用量群で 10 例（22.2%）に 28 件（嘔吐 8 件、腹痛 6 件、消化不良、上腹部痛各 3 件、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加各 2 件、胃食道逆流性疾患、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、悪心、血中ビリルビン増加各 1 件）認められた。

DBM 期に発現した肝毒性関連の 2 例はいずれも高用量群であり、1 例はγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が認められ、いずれも重度であったが重篤な有害事象ではなく、いずれも回復した。もう 1 例は血中ビリルビン増加であり、治験終了時に未回復であったが軽度であった。

注目すべき有害事象のうち 2 例は重篤な有害事象であった。1 例は膵炎関連の上腹部痛 2 件が認められ、中等度および軽度 1 件ずつでありいずれも回復した。もう 1 例は胃炎関連の消化不良が認められ、軽度で回復した。

2.7.6.3.2.3.8 臨床検査

2.7.6.3.2.3.8.1 臨床検査値の経時推移

DBA 期、OLA 期および DBM 期のいずれの評価期においても、臨床検査値（血液学的検査および血液生化学的検査）におけるベースライン時からの臨床的に意義のある変化は認められなかった。また、DBA 期および DBM 期のいずれにおいても、臨床検査値（血液学的検査および血液生化学的検査）における投与群間の明らかな違いは認められなかった。

2.7.6.3.2.3.8.2 個別被験者の経時変化

血液学的検査および血液生化学的検査項目において、ベースライン時に正常であった検査値が、DBA 期の投与 8 週時または最終評価時、OLA 期の投与 8 週時または最終評価時、ならびに DBA 期の投与 26 週時または最終評価時に異常値にシフトした被験者の割合が 20%以上であった検査項目および被験者の割合を表 2.7.6.3-28～表 2.7.6.4-30 に示した。各評価期のその他の検査項目については、正常値から異常値へシフトした被験者の割合が 20%未満であった。

表 2.7.6.3-28 正常値から異常値へシフトした被験者が 20%以上であった臨床検査項目および被験者数（DBA 期安全性解析対象集団）

投与群	臨床検査項目	異常値へシフトした被験者数およびその割合（%）			
		低値へシフト		高値へシフト	
		投与 8 週時	最終評価時	投与 8 週時	最終評価時
低用量群	CRP	-	-	-	5/23 例（21.7%）
	クレアチニン	5/17 例（29.4%）	5/23 例（21.7%）	-	-
高用量群	リンパ球数/白血球数比	-	-	4/20 例（20.0%）	-
	単球数	4/20 例（20.0%）	-	-	-

Source：資料番号 5.3.5.1.1 12.4.2.2 より作表
-：該当せず

表 2.7.6.3-29 正常値から異常値へシフトした被験者が 20%以上であった臨床検査項目および被験者数（OLA 期安全性解析対象集団）

投与群	臨床検査項目	異常値へシフトした被験者数およびその割合（%）			
		低値へシフト		高値へシフト	
		投与 8 週時	最終評価時	投与 8 週時	最終評価時
高用量群	単球数/白血球数比	3/10 例（30.0%）	4/15 例（26.7%）	2/10 例（20.0%）	3/15 例（20.0%）
	好酸球数	-	-	3/10 例（30.0%）	4/15 例（26.7%）
	赤血球数	-	-	2/10 例（20.0%）	-
	単球数	2/10 例（20.0%）	3/15 例（20.0%）	-	-
	アルカリフォスファターゼ値	-	-	2/10 例（20.0%）	-
	総コレステロール値	-	-	2/10 例（20.0%）	-

Source：資料番号 5.3.5.1.1 12.4.2.2 より作表
-：該当せず

表 2.7.6.3-30 正常値から異常値へシフトした被験者が 20%以上であった臨床検査項目および被験者数（DBM 期安全性解析対象集団）

投与群	臨床検査項目	異常値へシフトした被験者数およびその割合（%）			
		低値へシフト		高値へシフト	
		投与 26 週時	最終評価時	投与 26 週時	最終評価時
低用量群	赤血球数	-	-	7/30 例（23.3%）	-
	単球数/白血球数比	-	-	7/30 例（23.3%）	8/40 例（20.0%）
高用量群	赤血球数	-	-	10/31 例（32.3%）	11/41 例（26.8%）
	好酸球数	-	-	11/31 例（35.5%）	14/41 例（34.1%）

Source：資料番号 5.3.5.1.1 12.4.2.2 より作表
-：該当せず

2.7.6.3.2.3.8.3 個別の臨床的意義のある異常値

血液学的検査および血液生化学的検査の各項目において、臨床的に重要である可能性（potentially clinically important、以下、PCI）に該当する臨床検査値の基準を定めた（資料番号 5.3.5.1.1 16.1.9 Table2 参照）。

各評価期のベースライン後に PCI に該当する臨床検査値が認められた臨床検査項目および被験者数を表 2.7.6.3-31～表 2.7.6.3-33 に示した。各評価期のその他の臨床検査項目については、PCI に該当する臨床検査項目は認められなかった。

いずれの評価期においても、血液学的検査および血液生化学的検査における臨床的に意義のある傾向は認められなかった。

表 2.7.6.3-31　ベースライン後に PCI に該当する臨床検査値が認められた
臨床検査項目および被験者数（DBA 期安全性解析対象集団）

臨床検査	検査項目	PCI に該当する臨床検査値が認められた被験者数			
		低用量群（N=27）		高用量群（N=26）	
		低値	高値	低値	高値
血液学的検査	好中球数/白血球数比	-	5 例	-	3 例
	ヘモグロビン	3 例	-	5 例	-
	血小板数	-	4 例	-	1 例
	ヘマトクリット	2 例	-	3 例	-
	リンパ球数/白血球数比	2 例	1 例	-	1 例
	白血球数	-	1 例	-	1 例
	赤血球数	1 例	-	-	-
	好酸球数/白血球数比	-	1 例	-	-
血液生化学的検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）	-	-	-	3 例
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）	-	-	-	2 例
	リン酸塩	1 例	-	-	1 例
	マグネシウム	1 例	-	1 例	-
	カルシウム	1 例	-	-	-
	アルブミン	1 例	-	-	-
	総ビリルビン	-	-	-	1 例

Source：資料番号 5.3.5.1.1 12.4.2.3 より作表
-：該当例なし

表 2.7.6.3-32　ベースライン後に PCI に該当する臨床検査値が認められた
臨床検査項目および被験者数（OLA 期安全性解析対象集団）

臨床検査	検査項目	PCI に該当する臨床検査値が認められた被験者数	
		高用量群（N=18）	
		低値	高値
血液学的検査	ヘモグロビン	5 例	-
	血小板数	-	4 例
	好中球数/白血球数比	-	4 例
	ヘマトクリット	3 例	-
血液生化学的検査	カルシウム	1 例	1 例
	ナトリウム	1 例	-
	マグネシウム	1 例	-
	γーグルタミルトランスフェラーゼ（GGT）	-	1 例

Source：資料番号 5.3.5.1.1 12.4.2.3 より作表
- : 該当例なし

表 2.7.6.3-33 ベースライン後に PCI に該当する臨床検査値が認められた
臨床検査項目および被験者数（DBM 期安全性解析対象集団）

臨床検査	検査項目	PCI に該当する臨床検査値が認められた被験者数			
		低用量群（N=42）		高用量群（N=45）	
		低値	高値	低値	高値
血液学的検査	好中球数/白血球数比	-	5 例	-	10 例
	ヘモグロビン	5 例	-	1 例	-
	リンパ球数/白血球数比	1 例	1 例	2 例	-
	血小板数	-	1 例	-	3 例
	ヘマトクリット	2 例	-	1 例	-
	白血球数	1 例	-	-	1 例
	単球数/白血球数比	-	1 例	-	1 例
	好酸球数/白血球数比	-	-	-	2 例
血液生化学的検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）	-	4 例	-	3 例
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）	-	2 例	-	2 例
	ビリルビン	-	2 例	-	1 例
	クレアチンキナーゼ	-	2 例	-	1 例
	マグネシウム	2 例	-	-	-
	リン酸塩	1 例	-	-	1 例
	尿素窒素	-	1 例	-	-
	随時血糖	-	-	-	1 例
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）	-	-	-	1 例

Source：資料番号 5.3.5.1.1 12.4.2.3 より作表
-：該当例なし

2.7.6.3.2.3.9 バイタルサイン、身体所見、その他安全性所見

2.7.6.3.2.3.9.1 バイタルサイン

DBA 期、OLA 期および DBM 期のいずれの評価期においても、バイタルサインにおけるベースライン時からの臨床的に意義のある変化は認められなかった。また、DBA 期および DBM 期のいずれにおいても、投与群間におけるバイタルサインの明らかな違いは認められなかった。

また、バイタルサインにおいて、PCI に該当するバイタルサイン値の基準を定めた（資料番号 5.3.5.1.1 16.1.9 Table3 参照）。

各評価期のベースライン後に PCI に該当するバイタルサイン値が認められた項目及び被験者数を表 2.7.6.3-34～表 2.7.6.3-36 に示した。各評価期のその他の項目については、PCI に該当する項目は認められなかった。

いずれの評価期においても、バイタルサインにおける臨床的に意義のある傾向は認められなかった。

表 2.7.6.3-34 ベースライン後に PCI に該当する臨床検査値が認められたバイタルサイン項目および被験者数（DBA 期安全性解析対象集団）

検査項目	PCI に該当する臨床検査値が認められた被験者数			
	低用量群（N=27）		高用量群（N=26）	
	低値	高値	低値	高値
収縮期血圧	5 例	-	5 例	-
拡張期血圧	10 例	-	5 例	-

表 2.7.6.3-35 ベースライン後に PCI に該当する臨床検査値が認められたバイタルサイン項目および被験者数（OLA 期安全性解析対象集団）

検査項目	PCI に該当する臨床検査値が認められた被験者数	
	高用量群（N=18）	
	低値	高値
脈拍数	-	1 例
収縮期血圧	2 例	1 例
拡張期血圧	2 例	-

表 2.7.6.3-36 ベースライン後に PCI に該当する臨床検査値が認められたバイタルサイン項目および被験者数（DBM 期安全性解析対象集団）

検査項目	PCI に該当する臨床検査値が認められた被験者数			
	低用量群（N=42）		高用量群（N=45）	
	低値	高値	低値	高値
収縮期血圧	1 例	-	1 例	-
拡張期血圧	6 例	-	7 例	-

2.7.6.3.2.3.9.2 妊娠

DBM 期において、非重篤な有害事象として妊娠が 1 例に認められた。当該事象の発現日は、治験薬投与開始から 58 日目であり、当該被験者は妊娠 9 週時（治験薬投与開始から 127～128 日目）に人工妊娠中絶を実施した。

2.7.6.3.2.4 薬物動態

血漿中 5-ASA 濃度（平均値 ± 標準偏差）は、DBA 期における低用量群および高用量群で、それぞれ 717.7 ± 795.15 ng/mL および 2542.9 ± 2961.89 ng/mL、OLA 期（高用量群のみ）

で 1013.0 ± 1419.26 ng/mL、DBM 期における低用量群および高用量群で、それぞれ 1445.8 ± 1743.85 ng/mL および 2738.5 ± 2447.57 ng/mL であった。

血漿中 Ac-5-ASA 濃度（平均値 ± 標準偏差）は、DBA 期における低用量群および高用量群で、それぞれ 1190.5 ± 1080.97 ng/mL および 2579.7 ± 1836.07 ng/mL、OLA 期（高用量群のみ）で 1212.6 ± 1388.95 ng/mL、DBM 期における低用量群および高用量群で、それぞれ 1980.1 ± 2197.50 ng/mL および 2964.4 ± 2364.53 ng/mL であった。

2.7.6.3.3 結論

- 有効性の主要エンドポイントである DBA 期の投与 8 週時の臨床反応率は、低用量群（37.0%）に比し高用量群（65.4%）で高値であった。
- 有効性の主要エンドポイントである DBM 期の投与 26 週時の臨床反応率は、低用量群（54.8%）と高用量群（53.3%）で同程度であった。
- 小児潰瘍性大腸炎患者における MD-0901 のベネフィット/リスクプロファイルは良好であった。

2.7.6.3.4 付録

付表 2.7.6.3-1 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧
（DBA 期安全性解析対象集団）

投与群[a]	体重[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)	期	発現までの日数[b] (日)	持続期間[c] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	転帰
低用量群	23 kg超35 kg以下 (1200 mg)	[redacted]	1[redacted] 男性	潰瘍性大腸炎 (EXACERBATION OF ULCERATIVE COLITIS)	二重盲検活動期	13	-	関連なし	重度	重篤	中止	軽快
	35 kg超50 kg以下 (1800 mg)	[redacted]	1[redacted] 女性	カルシウム欠乏 (MG AND CA DEFICIENCY CAUSED BY THE UC)	スクリーニング期	-14	-	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	軽快
				マグネシウム欠乏 (MG AND CA DEFICIENCY CAUSED BY THE UC)	スクリーニング期	-14	-	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	軽快
				小腸炎 (ENTERITIS)	二重盲検活動期	6	17	関連なし	重度	重篤	中止	回復
				貧血 (WORSENING OF ANEMIA)	二重盲検活動期	8	3	関連なし	重度	重篤	該当せず	回復
				脱水 (DEHYDRATATION)	二重盲検活動期	8	10	関連なし	重度	重篤	該当せず	回復
				胆嚢炎 (CHOLECYCISTITIS)	二重盲検活動期	15	8	関連なし	重度	非重篤	該当せず	回復したが後遺症あり

付表 2.7.6.3-1 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧

（DBA 期安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a]	体重[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)	期	発現までの日数[b] (日)	持続期間[c] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	転帰
		[redacted]	1[redacted] 男性	関節脱臼 (DISPLACEMENT OF AN ANKLE)	二重盲検活動期	3	3	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
				潰瘍性大腸炎 (UC FLARE)	二重盲検活動期	15	-	関連なし	中等度	非重篤	中止	未回復
				ウイルス感染 (VIRAL INFECTION)	二重盲検活動期	17	6	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
				下痢 (LOOSE STOOLS)	二重盲検活動期	18	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	軽快
				口唇症 (CHEILOSIS)	二重盲検活動期	24	46	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
				背部痛 (BACK PAIN)	二重盲検活動期	26	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	軽快
				尿路感染 (URINARY TRACT INFECTION)	二重盲検活動期	26	8	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
				腎盂腎炎 (PYELONEPHRITIS)	二重盲検活動期	35	24	関連なし	重度	重篤	不変	回復
				尿路感染 (URINARY TRACT INFECTION)	二重盲検活動期	35	6	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
				発熱 (FEVER)	二重盲検活動期	43	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
				尿路感染 (URINARY TRACT INFECTION)	非盲検活動期	60	10	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
	50 kg超90 kg以下 (2400 mg)	[redacted]	1[redacted] 女性	潰瘍性大腸炎 (ACUT EXACERBATION OF ULCERATIVE COLITIS)	二重盲検活動期	3	13	関連なし	中等度	重篤	中止	回復

用語辞書：MedDRA/J Ver.24.1

該当する被験者で発現したすべての有害事象について表示する。

a：二重盲検活動期

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 AAE002

付表 2.7.6.3-2 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧

（OLA 期安全性解析対象集団）

投与群[a]	体重[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)	期	発現までの日数[b] (日)	持続期間[c] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	転帰
高用量群	35 kg超50 kg以下 (3600 mg)	[redacted]	1[redacted] 男性	悪心 (NAUSEA)	非盲検活動期	16	14	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
				斜頚 (TORTICOLLIS)	非盲検活動期	16	14	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
				食欲減退 (LOSS OF APPETITE)	非盲検活動期	16	14	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
				胸痛 (CHEST PAIN)	非盲検活動期	24	1	関連なし	中等度	重篤	中止	回復
				頚部痛 (NECK PAIN)	非盲検活動期	24	6	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
	50 kg超90 kg以下 (4800 mg)	[redacted]	1[redacted] 男性	胃炎 (GASTRITIS)	スクリーニング期	-14	42	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
				過小食 (HYPOHYDRATION, INSUFFITIENT ORAL TAKING OF FLUIDS AND FOOD)	スクリーニング期	-7	3	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	回復
				脱水 (HOSPITALIZATION DUE TO HYPOHYDRATION)	スクリーニング期	-6	9	関連なし	中等度	重篤	該当せず	回復
				腹痛 (ABDOMINAL PAIN)	二重盲検活動期	10	4	関連なし	中等度	非重篤	中断	回復
				貧血 (PROGRESSION OFPREVIOUS ANEAMIA)	非盲検活動期	28	2	関連なし	中等度	重篤	増量	回復
				腹痛 (ABDOMINAL PAIN)	非盲検活動期	41	4	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
				関節痛 (ARTHRALGIA)	非盲検活動期	44	4	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-2 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧
（OLA 期安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a]	体重[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)	期	発現までの日数[b] (日)	持続期間[c] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	転帰
		[redacted]	1[redacted] 男性	咳嗽 (COUGH)	二重盲検活動期	7	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	軽快
				発熱 (FEVER)	二重盲検活動期	7	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
				嘔吐 (VOMITING)	二重盲検活動期	7	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
				潰瘍性大腸炎 (FLARE OF ULCERATIVE COLITIS)	非盲検活動期	72	6	関連なし	重度	重篤	中止	回復

用語辞書：MedDRA/J Ver.24.1
該当する被験者で発現したすべての有害事象について表示する。
a：非盲検活動期
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 OAE002

付表 2.7.6.3-3 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧
（DBM 期安全性解析対象集団）

投与群[a]	体重[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)	期	発現までの日数[b] (日)	持続期間[c] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	転帰
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	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
				網膜損傷 (RETINAL INJURY)	二重盲検寛解期	43	6	関連なし	中等度	重篤	該当せず	回復
	50 kg超90 kg以下 (2400 mg)	[redacted]	1[redacted] 女性	肺挫傷 (BOTH LUNG CONTUSIONS)	二重盲検寛解期	12	28	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
				交通事故 (MOTOR VEHICLE ACCIDENT)	二重盲検寛解期	12	2	関連なし	重度	重篤	中断	回復したが後遺症あり
				脊椎圧迫骨折 (3 COMPRESSION FRACTURES OF BACK)	二重盲検寛解期	12	2	関連なし	重度	重篤	中断	回復したが後遺症あり
				四肢損傷 (LEFT LEG WOUND)	二重盲検寛解期	12	28	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
		[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	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
				潰瘍性大腸炎 (PROGRESSION OF ULCERATIVE COLITIS)	二重盲検寛解期	91	3	関連なし	軽度	重篤	中止	回復

付表 2.7.6.3-3 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧
（DBM 期安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a]	体重[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)	期	発現までの日数[b] (日)	持続期間[c] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	転帰
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	関連なし	軽度	重篤	不変	回復
	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	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
				上腹部痛 (ABDOMINAL PAIN IN EPIGASTRIC REGION)	二重盲検寛解期	126	34	関連なし	軽度	重篤	不変	回復

用語辞書：MedDRA/J Ver.24.1
該当する被験者で発現したすべての有害事象について表示する。
a：二重盲検寛解期
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

付表 2.7.6.3-4 治験薬の投与中止に至った有害事象発現例における全有害事象の一覧（DBA 期安全性解析対象集団）

投与群[a]	体重[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)	期	発現までの日数[b] (日)	持続期間[c] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	転帰
低用量群	23 kg超35 kg以下 (1200 mg)	[redacted]	1[redacted] 男性	潰瘍性大腸炎 (UC FLARE)	二重盲検活動期	20	-	関連なし	中等度	非重篤	中止	軽快
		[redacted]	1[redacted] 男性	潰瘍性大腸炎 (EXACERBATION OF ULCERATIVE COLITIS)	二重盲検活動期	13	-	関連なし	重度	重篤	中止	軽快
	35 kg超50 kg以下 (1800 mg)	[redacted]	1[redacted] 男性	咽頭炎 (PHARINGITIS)	スクリーニング期	-6	3	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
				咽頭炎 (PHARINGITIS)	二重盲検活動期	13	4	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
				潰瘍性大腸炎 (WORSENING OF COLITIS ULCEROSA)	二重盲検活動期	38	-	関連なし	重度	非重篤	中止	回復
		[redacted]	1[redacted] 女性	カルシウム欠乏 (MG AND CA DEFICIENCY CAUSED BY THE UC)	スクリーニング期	-14	-	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	軽快
				マグネシウム欠乏 (MG AND CA DEFICIENCY CAUSED BY THE UC)	スクリーニング期	-14	-	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	軽快
				小腸炎 (ENTERITIS)	二重盲検活動期	6	17	関連なし	重度	重篤	中止	回復
				貧血 (WORSENING OF ANEMIA)	二重盲検活動期	8	3	関連なし	重度	重篤	該当せず	回復
				脱水 (DEHYDRATATION)	二重盲検活動期	8	10	関連なし	重度	重篤	該当せず	回復
				胆嚢炎 (CHOLECYCISTITIS)	二重盲検活動期	15	8	関連なし	重度	非重篤	該当せず	回復したが後遺症あり
		[redacted]	1[redacted] 男性	潰瘍性大腸炎 (UC FLARE)	二重盲検活動期	28	58	関連なし	中等度	非重篤	中止	回復
				下肢骨折 (BROKEN LEG)	非盲検活動期	88	43	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	回復

付表 2.7.6.3-4 治験薬の投与中止に至った有害事象発現例における全有害事象の一覧（DBA 期安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a]	体重[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)	期	発現までの日数[b] (日)	持続期間[c] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	転帰
		[redacted]	1[redacted] 男性	関節脱臼 (DISPLACEMENT OF AN ANKLE)	二重盲検活動期	3	3	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
				潰瘍性大腸炎 (UC FLARE)	二重盲検活動期	15	-	関連なし	中等度	非重篤	中止	未回復
				ウイルス感染 (VIRAL INFECTION)	二重盲検活動期	17	6	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
				下痢 (LOOSE STOOLS)	二重盲検活動期	18	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	軽快
				口唇症 (CHEILOSIS)	二重盲検活動期	24	46	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
				背部痛 (BACK PAIN)	二重盲検活動期	26	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	軽快
				尿路感染 (URINARY TRACT INFECTION)	二重盲検活動期	26	8	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
				腎盂腎炎 (PYELONEPHRITIS)	二重盲検活動期	35	24	関連なし	重度	重篤	不変	回復
				尿路感染 (URINARY TRACT INFECTION)	二重盲検活動期	35	6	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
				発熱 (FEVER)	二重盲検活動期	43	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
				尿路感染 (URINARY TRACT INFECTION)	非盲検活動期	60	10	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-4 治験薬の投与中止に至った有害事象発現例における全有害事象の一覧（DBA 期安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a]	体重[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)	期	発現までの日数[b] (日)	持続期間[c] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	転帰
	50 kg超90 kg以下 (2400 mg)	[redacted]	1[redacted] 女性	潰瘍性大腸炎 (ACUT EXACERBATION OF ULCERATIVE COLITIS)	二重盲検活動期	3	13	関連なし	中等度	重篤	中止	回復
		[redacted]	1[redacted] 男性	鼻炎 (RHINITIS)	二重盲検活動期	28	3	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
				潰瘍性大腸炎 (UC FLARE)	二重盲検活動期	46	-	関連なし	中等度	非重篤	中止	回復
				貧血 (ANEMIA)	--	99	-	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	軽快
		[redacted]	1[redacted] 男性	浮動性めまい (LIGHT HEADED TWO SEPARATE OCCASIONS)	二重盲検活動期	24	29	関連あり	軽度	非重篤	不変	回復
				潰瘍性大腸炎 (FLARE UP OF ULCERATIVE COLITIS)	二重盲検活動期	47	-	関連なし	中等度	非重篤	中止	不明

用語辞書：MedDRA/J Ver.24.1

該当する被験者で発現したすべての有害事象について表示する。

--：最終投与8日目以降に発現

a：二重盲検活動期

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 AAE003

付表 2.7.6.3-5 治験薬の投与中止に至った有害事象発現例における全有害事象の一覧（OLA 期安全性解析対象集団）

投与群[a]	体重[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)	期	発現までの日数[b] (日)	持続期間[c] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	転帰
高用量群	35 kg超50 kg以下 (3600 mg)	[redacted]	1[redacted] 男性	悪心 (NAUSEA)	非盲検活動期	16	14	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
				斜頸 (TORTICOLLIS)	非盲検活動期	16	14	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
				食欲減退 (LOSS OF APPETITE)	非盲検活動期	16	14	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
				胸痛 (CHEST PAIN)	非盲検活動期	24	1	関連なし	中等度	重篤	中止	回復
				頚部痛 (NECK PAIN)	非盲検活動期	24	6	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
	50 kg超90 kg以下 (4800 mg)	[redacted]	1[redacted] 男性	咳嗽 (COUGH)	二重盲検活動期	7	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	軽快
				発熱 (FEVER)	二重盲検活動期	7	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
				嘔吐 (VOMITING)	二重盲検活動期	7	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
				潰瘍性大腸炎 (FLARE OF ULCERATIVE COLITIS)	非盲検活動期	72	6	関連なし	重度	重篤	中止	回復

用語辞書：MedDRA/J Ver.24.1

該当する被験者で発現したすべての有害事象について表示する。

a：非盲検活動期

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 OAE003

付表 2.7.6.3-6 治験薬の投与中止に至った有害事象発現例における全有害事象の一覧（DBM 期安全性解析対象集団）

投与群[a]	体重[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)	期	発現までの日数[b](日)	持続期間[c](日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	転帰
低用量群	35 kg超50 kg以下 (1800 mg)	[redacted]	[redacted]女性	ウイルス性気道感染 (RESPIRATORY VIRAL INFECTION)	二重盲検寛解期	13	7	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
				潰瘍性大腸炎 (UC FLARE)	二重盲検寛解期	61	-	関連あり	軽度	非重篤	中止	軽快
				月経困難症 (MENSES PAIN)	二重盲検寛解期	91	2	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
				月経困難症 (MENSES PAIN)	二重盲検寛解期	118	2	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
		[redacted]	[redacted]男性	頭痛 (HEADACHE)	二重盲検活動期	13	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
				節足動物咬傷 (INSECT BITE)	二重盲検活動期	15	15	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
				しゃっくり (HICCUPS)	二重盲検活動期	21	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	軽快
				鼻出血 (NOSE BLEED)	二重盲検活動期	42	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
				四肢痛 (LEG PAIN)	二重盲検寛解期	110	2	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
				潰瘍性大腸炎 (EXACERBATION OF ULCERATIVE COLITIS)	二重盲検寛解期	123	-	関連あり	中等度	非重篤	中止	軽快
	50 kg超90 kg以下 (2400 mg)	[redacted]	[redacted]男性	悪心 (NAUSEA)	二重盲検活動期	1	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
				腹痛 (ABDOMINAL PAIN)	二重盲検活動期	52	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
				耳感染 (EAR INFECTION)	二重盲検活動期	52	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
				潰瘍性大腸炎 (UC FLARE)	二重盲検寛解期	86	22	関連なし	中等度	非重篤	中止	回復

付表 2.7.6.3-6 治験薬の投与中止に至った有害事象発現例における全有害事象の一覧（DBM 期安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a]	体重[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)	期	発現までの日数[b] (日)	持続期間[c] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	転帰
		[redacted]	[redacted] 女性	排尿困難 (PAINFUL URINATION)	スクリーニング期	-4	18	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
				疼痛 (RIGHT ABDOMINAL SIDE PRICK FEELLING)	スクリーニング期	-3	17	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
				頻尿 (HIGH FREQUENCY URINATION)	スクリーニング期	-3	17	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
				腹部膨満 (STOMACH SWELLING)	スクリーニング期	-1	13	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
				悪心 (NAUSEA)	スクリーニング期	-1	15	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
				関節痛 (ARTHRALGIA)	非盲検活動期	33	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
				便秘 (CONSTIPATION)	非盲検活動期	33	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	未回復
				落ち着きのなさ (RESTLESSNESS)	非盲検活動期	33	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	未回復
				腹痛 (RETURN OF ABDOMINAL PAIN)	二重盲検寛解期	87	10	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
				直腸出血 (RETURN OF RECTAL AND ANAL HEMMORRHAGE)	二重盲検寛解期	87	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	軽快
				肛門出血 (RETURN OF RECTAL AND ANAL HEMMORRHAGE)	二重盲検寛解期	87	-	関連なし	中等度	非重篤	不変	軽快
				潰瘍性大腸炎 (RETURN OF ACTIVE ULCERATIVE COLITIS)	二重盲検寛解期	188	-	関連あり	中等度	非重篤	中止	軽快
				潰瘍性大腸炎 (WORSENING OF ULCERATIVE COLITIS)	--	222	10	関連なし	中等度	重篤	該当せず	回復

付表 2.7.6.3-6 治験薬の投与中止に至った有害事象発現例における全有害事象の一覧（DBM 期安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a]	体重[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)	期	発現までの日数[b](日)	持続期間[c](日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	転帰
		[redacted]	[redacted] 女性	血便排泄 (FRESH BLOOD IN STOOL)	二重盲検寛解期	74	10	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
		[redacted]	[redacted] 男性	潰瘍性大腸炎 (ULCERATIVE COLITIS FLARE)	二重盲検寛解期	7	-	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
		[redacted]	[redacted] 男性	潰瘍性大腸炎 (EXACERBATION AND PROGRESSION OF ULCERATIVE COLITIS)	二重盲検寛解期	54	22	関連なし	中等度	重篤	不変	回復
				潰瘍性大腸炎 (PROGRESSION OF ULCERATIVE COLITIS)	二重盲検寛解期	91	3	関連なし	軽度	重篤	中止	回復
		[redacted]	[redacted] 女性	上腹部痛 (STOMACH ACHE)	二重盲検寛解期	3	5	関連あり	中等度	非重篤	中止	回復
				背部痛 (BACKPAIN)	二重盲検寛解期	3	5	関連あり	中等度	非重篤	不変	回復
				筋肉痛 (MYALGIA)	二重盲検寛解期	3	5	関連あり	中等度	非重篤	不変	回復
				末梢腫脹 (SWELLINEG OF THE HANDS)	二重盲検寛解期	3	5	関連あり	中等度	非重篤	不変	回復
高用量群	35 kg超50 kg以下 (3600 mg)	[redacted]	[redacted] 女性	低カリウム血症 (HYPOPOTASSAEMIE)	スクリーニング期	-19	20	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
				下痢 (BLOODY, WATERY STOOLS)	二重盲検寛解期	97	-	関連あり	中等度	非重篤	中止	軽快
				血便排泄 (BLOODY, WATERY STOOLS)	二重盲検寛解期	97	-	関連あり	中等度	非重篤	中止	軽快

付表 2.7.6.3-6 治験薬の投与中止に至った有害事象発現例における全有害事象の一覧（DBM 期安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a]	体重[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)	期	発現までの日数[b](日)	持続期間[c](日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	転帰
		[redacted]	1[redacted] 男性	便秘 (CONSTIPATION)	スクリーニング期	-5	4	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
				関節痛 (KNEE PAIN)	二重盲検活動期	1	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
				消化不良 (HEARTBURN)	二重盲検活動期	20	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
				潰瘍性大腸炎 (UC FLARE)	二重盲検寛解期	112	-	関連なし	中等度	非重篤	中止	未回復
		[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	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
				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	関連なし	中等度	非重篤	不変	回復
				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	関連あり	重度	非重篤	該当せず	回復
				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	関連あり	重度	非重篤	該当せず	回復
				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	関連あり	重度	非重篤	中止	回復
		[redacted]	1[redacted] 女性	口腔咽頭痛 (SORE THROAT)	二重盲検寛解期	20	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	軽快
				潰瘍性大腸炎 (UC FLARE)	二重盲検寛解期	56	-	関連あり	軽度	非重篤	中止	軽快
				上気道感染 (UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION)	二重盲検寛解期	80	17	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
				排尿困難 (DYSURIA)	二重盲検寛解期	109	3	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-6 治験薬の投与中止に至った有害事象発現例における全有害事象の一覧（DBM 期安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a]	体重[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)	期	発現までの日数[b] (日)	持続期間[c] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	転帰
	50 kg超90 kg以下 (4800 mg)	[redacted]	1[redacted] 女性	尿路感染 (URINARY TRACT INFECTION)	二重盲検寛解期	97	5	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
				潰瘍性大腸炎 (ULCERATIVE COLITIS EXACERBATION)	二重盲検寛解期	107	28	関連あり	軽度	非重篤	不変	回復
				潰瘍性大腸炎 (ULCERATIVE COLITIS EXACERBATION)	二重盲検寛解期	146	23	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
		[redacted]	1[redacted] 男性	背部痛 (BACK PAIN)	二重盲検寛解期	57	3	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
				口腔咽頭痛 (SORE THROAT)	二重盲検寛解期	57	3	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
				潰瘍性大腸炎 (UC FLARE)	二重盲検寛解期	61	12	関連なし	中等度	非重篤	中止	回復
		[redacted]	1[redacted] 女性	口腔ヘルペス (ORAL HERPES)	二重盲検寛解期	6	-	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
				発疹 (RASH)	二重盲検寛解期	8	4	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
		[redacted]	1[redacted] 男性	頭痛 (HEADACHE)	二重盲検活動期	12	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
				咽頭炎 (PHARYNGITIS)	二重盲検活動期	25	7	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
				口腔内潰瘍形成 (ORAL ULCER ON THE LEFT INTERNAL SITE OF CHICK)	二重盲検活動期	54	8	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
				潰瘍性大腸炎 (UC FLARE)	二重盲検寛解期	116	-	関連あり	中等度	非重篤	中止	軽快
				腹痛 (ABDOMINAL PAIN)	二重盲検寛解期	133	8	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
				頭痛 (HEADACHE)	二重盲検寛解期	133	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
				逆むけ (AGNAIL)	二重盲検寛解期	133	15	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
				頭痛 (HEADACHE)	二重盲検寛解期	136	1	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復

付表 2.7.6.3-6 治験薬の投与中止に至った有害事象発現例における全有害事象の一覧（DBM 期安全性解析対象集団）（続き）

投与群[a]	体重[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)	期	発現までの日数[b] (日)	持続期間[c] (日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	転帰
		[redacted]	[redacted] 男性	鼻漏 (RUNNY NOSE)	二重盲検寛解期	72	5	関連なし	軽度	非重篤	不変	回復
				潰瘍性大腸炎 (UC FLARE)	二重盲検寛解期	151	-	関連なし	軽度	非重篤	中止	未回復

用語辞書：MedDRA/J Ver 24 1
該当する被験者で発現したすべての有害事象について表示する。
--：最終投与8日目以降に発現
a：二重盲検寛解期
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 MAE003

2.7.6.4 国内第 II/III 相試験（試験番号 MD090111P21）（資料番号 5.3.5.2.1、評価資料）

2.7.6.4.1 試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6.4-1 に、評価スケジュールを表 2.7.6.4-2 に示した。

表 2.7.6.4-1 試験方法の概略

項目	内容
目的	軽症～中等症の活動期の小児潰瘍性大腸炎に対する MD-0901 の有効性、安全性および薬物動態を検討した。
実施国・医療機関数	日本・29 医療機関
公表論文	未定
治験期間	2018 年 1 月 30 日（最初の被験者の同意取得日） ～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最後の被験者の完了日）
開発のフェーズ	第 II/III 相
治験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験
被験者数（計画時）	治験薬投与例数として 26 例 ［設定根拠］ MD-0901 の国内外の臨床試験成績（MD090111U31 試験、MD090111U33 試験、SPD476-301 試験および SPD476-302 試験［初回申請時資料 2.7.6 項参照］）において、MD-0901 4800 mg/日の臨床的寛解率は 32.6～41.2%であったことから、本治験の主要エンドポイントである臨床的寛解率を 40%と仮定し、± 20%程度の精度で効果を推定することが可能な症例数として、治験薬投与例数として 26 例を目標被験者数と設定した。 なお、体重区分ごとに目標とする被験者数は以下を目安とした。 体重区分 / 被験者数 18 kg 以上 23 kg 以下 / 1～2 例 23 kg 超 35 kg 以下 / 4～5 例 35 kg 超 50 kg 以下 / 7～9 例 50 kg 超 90 kg 以下 / 10～13 例 ［設定根拠］ 体重区分ごとに目標とする被験者数については、小児潰瘍性大腸炎患者を対象とした、MD-0901 の海外臨床試験（SPD476-112 試験［初回申請時資料 2.7.6 項参照］）および他の経口 5-ASA 製剤の海外臨床試験における組入れ実績を参考に設定した。
治験薬、用法・用量	治験薬の投与は 2 次登録日の翌日から開始し、投与期終了時（投与期 8 週時または中止時）の来院日に終了した。投与量は、80 mg/kg/日を 1 日 1 回、朝食後経口投与した。2 次登録時の体重により体重区分を決定し、体重区分ごとに次ページに示す治験薬の投与量、種類および錠数を投与した。なお、投与期間中を通して、治験薬の投与量、種類および錠数は変更しないこととした。

<table>
<tr><td>項目</td><td>内容</td></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td>体重区分</td><td>投与量</td><td>種類および錠数</td></tr>
<tr><td>18 kg 以上 23 kg 以下</td><td>1800 mg/日</td><td>MD-0901 300 mg 錠を 6 錠</td></tr>
<tr><td>23 kg 超 35 kg 以下</td><td>2400 mg/日</td><td>MD-0901 600 mg 錠を 4 錠</td></tr>
<tr><td>35 kg 超 50 kg 以下</td><td>3600 mg/日</td><td>MD-0901 600 mg 錠を 6 錠</td></tr>
<tr><td>50 kg 超 90 kg 以下</td><td>4800 mg/日</td><td>MD-0901 1200 mg 錠を 4 錠</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>組み入れ基準</td><td>［選択基準］
（1） 潰瘍性大腸炎と診断された患者（「潰瘍性大腸炎診断基準（2017 年 1 月改訂）」に従う。）
（2） 2 次登録時の UC-DAI スコアが 3 以上 8 以下で、かつ S 状結腸内視鏡スコア（UC-DAI）が 1 以上、血便スコア（UC-DAI）が 1 以上、医師による全般的評価（PGA）スコア（UC-DAI）が 2 以下をいずれも満たす患者
（3） 同意取得時の年齢が 17 歳未満の外来患者
（4） 2 次登録時の体重が 18 kg 以上 90 kg 以下の患者
（5） 代諾者[a]からの同意および患者本人から口頭または文書によりインフォームド・アセントが得られる患者。ただし、同意取得時の年齢が 12 歳以上の患者は文書によるインフォームド・アセント取得を必須とする。
a：代諾者は、満 20 歳以上であり、患者の親権を行う者、配偶者、後見人、その他これらに準じる者とする。

［除外基準］
（1） メサラジン製剤やサリチル酸系の薬剤に対する薬物過敏症の既往を有する患者
（2） 潰瘍性大腸炎の病型が慢性持続型あるいは急性劇症型の患者
（3） 本治験で投与予定の投与量[b]（メサラジン換算）を超えるメサラジンあるいはサラゾスルファピリジンの経口製剤を使用中に再燃（ただし、今回の活動期症状）した患者
（4） 2 次登録時の前 2 週以内に本治験で投与予定の投与量[b]（メサラジン換算）を超えるメサラジンの経口製剤あるいはサラゾスルファピリジンの経口製剤を使用した患者
（5） 2 次登録時の前 4 週以内にメサラジンの局所製剤あるいはサラゾスルファピリジンの局所製剤を使用した患者
（6） 2 次登録時の前 4 週以内に副腎皮質ホルモン剤（経口剤、注腸剤、坐剤、痔疾患治療薬、注射剤）を使用した患者
（7） 2 次登録時の前 4 週以内に血球成分除去療法を受けた患者
（8） 2 次登録時の前 12 週以内に免疫調節剤（経口剤、注射剤）を使用した患者
（9） 過去に潰瘍性大腸炎の治療を目的として生物学的製剤を使用した患者
（10） 大腸切除（虫垂切除は除く）の既往を有する患者
（11） 中等度から重度の腎障害あるいは肝障害を合併している患者
［程度の判定は、「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について（平成 4 年 6 月 29 日薬安第 80 号）」または「有害事象共通用語</td></tr>
</table>

項目	内容
	規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版」におけるグレード 2 以上を参考に判断する。］ （12） 血液、呼吸器、消化器、心血管系、精神神経系、代謝・電解質異常の疾患、あるいは過敏症などの重篤な合併症のある患者 ［程度の判定は、「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について（平成 4 年 6 月 29 日薬安第 80 号）」または「有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版」におけるグレード 3 以上を参考に判断する。］ （13） 悪性腫瘍を合併している患者 （14） 妊婦、授乳婦または妊娠している可能性のある患者、あるいは治験期間中に妊娠を希望する患者（初経後の女性患者を対象に妊娠検査を実施し、妊娠の有無を判定する。） （15） 1 次登録時の前 16 週以内に他の治験薬の投与を受けた患者 （16） MD090111P22 試験で治験薬の投与を受けた患者 （17） 2 次登録時までの身長および体重を参考に、治験責任（分担）医師が著しい成長遅延あるいは体重減少が認められると判断した患者 （18） その他、治験責任（分担）医師が不適当と判断した患者 b：本治験で投与予定のメサラジン投与量は「治験薬、用法・用量」を参照。
禁止する治療法	［同意取得時から後観察期終了時まで併用を禁止する治療薬］ （1） 本治験薬以外の治験薬 ［前観察期開始時から投与期終了時まで併用を禁止する治療薬および療法］ （2） 本治験薬以外のメサラジン製剤 （ただし、1 次登録時にメサラジン製剤［経口剤］を使用していた場合には、前観察期に限り本治験で投与予定の投与量[c]以下の経口剤を使用可能とした。） （3） サラゾスルファピリジン （ただし、1 次登録時にサラゾスルファピリジン［経口剤］を使用していた場合には、前観察期に限り本治験で投与予定の投与量[c]［メサラジン換算］以下の経口剤を使用可能とした。） （4） 副腎皮質ホルモン剤（経口剤、注腸剤、坐剤、痔疾患治療薬、注射剤）、副腎皮質刺激ホルモン剤 （5） 免疫調節剤（経口剤、注射剤） （6） 血球成分除去療法 （7） 潰瘍性大腸炎に対する外科的治療 （8） 潰瘍性大腸炎の治療を目的とした生物学的製剤 （9） 止しゃ剤 （10） 過敏性腸症候群治療薬 （11） メトロニダゾール（経口剤）、シプロフロキサシン c：本治験で投与予定のメサラジン投与量は「治験薬、用法・用量」を参照。
治験参加期間	前観察期：4～14 日間、投与期：8 週間、後観察期：1 週間

項目	内容
評価項目	［主要エンドポイント］ 有効性：UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解 （投与期終了時の血便スコアが 0、かつ排便回数スコアが 0） 安全性：有害事象（投与期） 薬物動態：各評価時期における血漿中の 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度 ［副次エンドポイント］ 有効性： （1） UC-DAI スコアの変化量 （投与期終了時の UC-DAI スコアー投与期開始時の UC-DAI スコア） （2） UC-DAI スコアに基づく寛解 （投与期終了時の UC-DAI スコアが 2 以下、かつ血便スコアが 0） （3） UC-DAI スコアに基づく内視鏡的寛解 （投与期終了時の S 状結腸内視鏡スコアが 0） （4） UC-DAI スコアに基づく改善 （投与期終了時の UC-DAI スコアが投与期開始時から 2 以上改善） （5） UC-DAI を構成する各スコア[d]の変化量 （投与期終了時の各スコアー投与期開始時の各スコア） d：排便回数スコア、血便スコア、S 状結腸内視鏡スコア、PGA スコア （6） PUCAI スコアに基づく寛解 （投与期終了時の PUCAI スコアが 10 未満） （7） PUCAI スコアに基づく部分寛解 （投与期終了時の PUCAI スコアが 10 以上で、投与期終了時の PUCAI スコアが投与期開始時から 20 以上改善） ※UC-DAI スコア 排便回数、血便、直腸から S 状結腸までの内視鏡検査による粘膜所見（S 状結腸内視鏡）、医師による全般的評価（PGA）の 4 つの評価項目をそれぞれ 0～3 の 4 段階でスコア化し、合計したスコア（スコアの範囲：0～12）。 ※PUCAI スコア 腹痛、血便、便性、排便回数、夜間排便、活動レベルの 6 つの評価項目をスコア化し、合計したスコア（スコアの範囲：0～85）。 安全性：副作用（投与期）
統計手法	［解析対象集団］ 有効性 有効性の主要な解析対象集団は FAS とした。有効性の解析対象集団として、以下の集団を定めた。 FAS：2 次登録例のうち、以下の条件を全て満たす被験者を含む集団とした。 （1） 投与期に治験薬を 1 度でも服薬した被験者

項目	内容
	（2） 投与期開始後に 1 度でも有効性に関する評価がなされた被験者 PPS：FAS に含まれる被験者のうち、以下の条件を全て満たす被験者を含む集団とした。 （1） 選択基準を満たし、除外基準に該当しない被験者 （2） 前観察期および投与期に「禁止する治療法」を受けていない被験者 （3） 治験薬投与日数（治験薬投与開始日から最終投与日まで）が 18 日以上の被験者 （4） 投与期開始時から投与期終了時までの服薬率が 75%以上の被験者 安全性 安全性の主要な解析対象集団は安全性解析対象集団とした。安全性の解析対象集団として、以下の集団を定めた。 安全性解析対象集団： ・ 前観察期における安全性解析対象集団 以下の条件を同時に満たす被験者を含む集団とした。 （1） 1 次登録で適格と判定された被験者 （2） 前観察期の安全性に関するデータのある被験者 ・ 投与期における安全性解析対象集団 以下の条件を同時に満たす被験者を含む集団とした。 （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 ・ 後観察期における安全性解析対象集団 以下の条件を同時に満たす被験者を含む集団とした。 （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 薬物動態 薬物動態の解析に用いる解析対象は薬物動態解析対象集団とした。 以下の条件を同時に満たす被験者を含む集団とした。 （1） 投与期に治験薬を 1 度でも服薬した被験者 （2） 投与後の血漿中の 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度のデータを少なくとも 1 つ有する被験者 ［有効性］ 以下の有効性の解析を実施した。 主要エンドポイント： ・UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解 臨床的寛解（投与期終了時の血便スコアが 0、かつ排便回数スコアが 0）に至った被験者の割合（臨床的寛解率）およびその両側 95%信頼区間を算出した。なお、投与期終了時のスコアは投与期 8 週時または中止時のスコアを用いる。臨床的寛解率の両側 95%信頼区間の下限値が閾値 10%を上回った場合、MD-0901 は活動期の小児潰瘍性大腸炎に対して有効であると判断した。 ※閾値の設定根拠 MD-0901 の海外臨床試験（SPD476-301 試験および SPD476-302 試験［初

項目	内容
	回申請時資料 2.7.6 項参照]）、他の経口 5-ASA 製剤の国内臨床試験および国内ガイドラインより、プラセボにおける臨床的寛解率は 10%程度と推定されたため、本治験の有効性評価に用いる閾値を 10%と設定した。 副次エンドポイント： ・UC-DAI スコアに基づくエンドポイント 計量値では平均値とその両側 95%信頼区間を算出、計数値では被験者の割合とその両側 95%信頼区間を算出した。 なお、投与期終了時のスコアは投与期 8 週時または中止時のスコアを、投与期開始時のスコアは 2 次登録時のスコアを用いた。 ・PUCAI スコアに基づくエンドポイント 被験者の割合およびその両側 95%信頼区間を算出した。 ［安全性］ 以下の安全性の解析を実施した。 主要エンドポイント： 投与期の有害事象の発現率を算出した。 副次エンドポイント： 投与期の副作用の発現率を算出した。 ［薬物動態］ 以下の薬物動態の解析を実施した。 評価時期ごとの血漿中の 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度を記述統計量により要約した。

表 2.7.6.4-2 評価スケジュール

				前観察期（4～14 日間）		投与期（8 週間）			後観察期（1 週間）
				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	1 週時または中止時
来院回数				1	2	3	4	5	6
同意取得			○						
1 次登録				○					
2 次登録					○				
選択・除外基準			←	―	→				
妊娠検査[a]				○					
被験者背景[b]			←	―	→				
治験薬の処方					○[c]	○	○		
治験薬の回収						○	○	○	
治験薬の服薬状況						←	―	→	
併用治療			←	―	―	―	―	―	→
有効性評価	UC-DAI	排便回数スコア 血便スコア			○	○	○	○	
		S 状結腸内視鏡スコア			○[d]			○[e]	
		PGA スコア			○			○[f]	
	PUCAI	排便回数スコア 血便スコア 腹痛スコア 便性スコア 夜間排便スコア 活動レベルスコア			○			○	
安全性評価	バイタルサイン			○	○	○	○	○	
	身長・体重			○	○		○	○	
	一般臨床検査			○			○	○	
	有害事象		←	―	―	―	―	―	→
薬物濃度測定				○			○	○	

a：初経後の女性被験者に限り実施した。投与期開始時以降は、必要に応じて妊娠検査を実施した。
b：生年月日、性別、人種、合併症、潰瘍性大腸炎の病歴の詳細、潰瘍性大腸炎に対する前治療薬・療法を確認した。
c：治験薬の投与は 2 次登録日の翌日から開始した。
d：2 次登録日の前 14 日以内（ただし、現在の活動期の症状発現以降）のデータは利用可能とした。
e：可能な限り実施した。来院の前 7 日以内、中止時は来院の後 7 日以内のデータは利用可能とした。
f：S 状結腸内視鏡スコアを評価した場合に実施した。
Source：資料番号 5.3.5.2.1 表 9.5-1 を改変

2.7.6.4.2 結果の要約

2.7.6.4.2.1 対象被験者

2.7.6.4.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.4-3 に示した。

同意取得例は 34 例であった。全例、代諾者から文書による同意を取得し、被験者から書面によるインフォームド・アセントを取得した。1 次登録例は 34 例であり、2 次登録例は 27 例であった。2 次登録例全例に治験薬が投与され、27 例のうち 19 例が投与を完了した。

前観察期中止例は 7 例であった。中止理由はいずれも「選択・除外基準」からの逸脱であった。

投与期中止例は 8 例であり、中止理由は「選択・除外基準」からの逸脱（2 次登録前 4 週以内の副腎皮質ホルモン剤の使用事後的発覚）（1 例）、「原疾患が悪化し、治験責任（分担）医師が治験を中止すべきであると判断した場合」（2 例）、「有害事象」（3 例）および「その他（効果不十分のため、治験薬服薬困難のため各 1 例）」（2 例）であった。

後観察期中止例はいなかった。

表 2.7.6.4-3 被験者の内訳

解析対象：同意取得例

	全体
	例数
同意取得例	34
インフォームド・アセント取得状況	
書面	34
口頭	0
1次登録例	34
2次登録例	27
前観察期中止例	7
(1) 選択・除外基準	7
(2) 原疾患が悪化し、治験責任(分担)医師が治験を中止すべきであると判断した場合	0
(3) 有害事象	0
(4) 被験者都合	0
(5) 併用禁止療法	0
(6) 1次登録日から14日後までに2次登録されない場合	0
(7) 被験者の妊娠を確認した場合	0
(8) その他	0
投与期完了例	19
投与期中止例	8
(1) 選択・除外基準	1
(2) 原疾患が悪化し、治験責任(分担)医師が治験を中止すべきであると判断した場合	2
(3) 有害事象	3
(4) 被験者都合	0
(5) 併用禁止療法	0
(6) 被験者の妊娠を確認した場合	0
(7) その他	2
後観察期完了例	27
後観察期中止例	0
(1) 被験者都合	0
(2) その他	0

Source：資料番号 5.3.5.2.1 表 10.1-1

体重区分および治験薬の種類別の被験者の内訳を表 2.7.6.4-4 に示した。なお、表中では 23 kg 超 50 kg 以下（600 mg 錠全体）を「全体」と表記した。

2 次登録例について、体重区分別では 18 kg 以上 23 kg 以下が 2 例、23 kg 超 35 kg 以下が 2 例、35 kg 超 50 kg 以下が 18 例および 50 kg 超 90 kg 以下が 5 例であった。治験薬の種類別では 300 mg 錠が 2 例、600 mg 錠が 20 例および 1200 mg 錠が 5 例であった。

表 2.7.6.4-4 体重区分および治験薬の種類別の被験者の内訳

解析対象：2次登録例
部分集団：体重および治験薬の種類

	300 mg錠	600 mg錠			1200 mg錠
	18 kg以上 23 kg以下	23 kg超 35 kg以下	35 kg超 50 kg以下	全体	50 kg超 90 kg以下
	例数				
2次登録例	2	2	18	20	5
投与期完了例	0	1	15	16	3
投与期中止例	2	1	3	4	2
(1) 選択・除外基準	0	1	0	1	0
(2) 原疾患が悪化し、治験責任(分担)医師が治験を中止すべきであると判断した場合	0	0	2	2	0
(3) 有害事象	1	0	1	1	1
(4) 被験者都合	0	0	0	0	0
(5) 併用禁止療法	0	0	0	0	0
(6) 被験者の妊娠を確認した場合	0	0	0	0	0
(7) その他	1	0	0	0	1
後観察期完了例	2	2	18	20	5
後観察期中止例	0	0	0	0	0
(1) 被験者都合	0	0	0	0	0
(2) その他	0	0	0	0	0

Source：資料番号 5.3.5.2.1 14.1.1.1.2

2.7.6.4.2.1.2 治験実施計画書からの逸脱

本治験で認められた治験実施計画書からの重要な逸脱の内訳を表 2.7.6.4-5 に示した。

治験実施計画書からの重要な逸脱は 4 例 6 件で、そのうち 1 例 1 件が前観察期中止例、3 例 5 件が 2 次登録例であった。2 次登録例でもっとも多かった重要な逸脱区分は、(3)「用量違反（投与規定違反）があった場合」の 3 例 3 件であった。

表 2.7.6.4-5 重要な逸脱の区分別の集計

解析対象：1次登録例

重要な逸脱の区分	重要な逸脱の定義	2次登録例 (27例)		前観察期中止例 (7例)		全体 (34例)	
		例数	件数	例数	件数	例数	件数
(1)	GCP違反または組み入れ基準を満たしていないにもかかわらず、治験に組み入れられた場合	1	1	0	0	1	1
(2)	治験期間中に中止基準に該当するようになったが、中止されなかった場合	0	0	0	0	0	0
(3)	用量違反(投与規定違反)があった場合	3	3	0	0	3	3
(4)	禁止されている併用療法を行った場合	0	0	1	1	1	1
(5)	主要項目の検査・観察・評価項目を実施しなかった場合	1	1	0	0	1	1
(6)	その他、重要な問題があった場合	0	0	0	0	0	0
上記のいずれかに該当した被験者		3	5	1	1	4	6

Source：資料番号 5.3.5.2.1 表 10.2-1

2.7.6.4.2.1.3 解析したデータセット（解析対象集団）

2.7.6.4.2.1.3.1 有効性解析対象の構成

2 次登録例 27 例のうち、FAS は 27 例であり、FAS 除外例は 0 例であった。

FAS27 例のうち、PPS は 20 例、PPS 除外例は 7 例であり、除外理由は「治験薬投与日数が 18 日未満」（4 例）、「治験薬投与日数が 18 日未満、投与期開始時から投与期終了時までの服薬率が 75%未満」（2 例）、「選択基準逸脱/除外基準抵触、治験薬投与日数が 18 日未満」（1 例）であった。

2.7.6.4.2.1.3.2 安全性解析対象の構成

前観察期における安全性解析対象例は 34 例、投与期における安全性解析対象例は 27 例、後観察期における安全性解析対象例は 27 例であった。

1 次登録例 34 例のうち、前観察期における安全性解析対象除外例は 0 例、投与期および後観察期における安全性解析対象除外例は、前観察期における安全性解析対象集団から投与期に移行しなかった 7 例であった（2.7.6.4.2.1.1 項参照）。

2.7.6.4.2.1.3.3 薬物動態解析対象の構成

薬物動態解析対象例は 26 例であった。2 次登録例 27 例のうち、薬物動態解析対象除外例は、[redacted] 歳女性で体重 1[redacted] kg の被験者 1 例（被験者番号[redacted]）であり、投与期の薬物濃度測定値がなく薬物動態解析対象除外例となった。

2.7.6.4.2.1.4 人口統計学的および他の基準値の特性

FAS における人口統計学的および他の基準値の特性を表 2.7.6.4-6～表 2.7.6.4-8 に示した。

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

人口統計学的および他の基準値の特性において、FAS と PPS では被験者背景は大きく異ならなかった。

表 2.7.6.4-6 背景因子（人口統計学的変数）の分布

解析対象：FAS

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

表 2.7.6.4-6 背景因子（人口統計学的変数）の分布（続き）

解析対象：FAS

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

Source：資料番号 5.3.5.2.1 表 11.2-1

表 2.7.6.4-7 背景因子（その他の因子）の分布

解析対象：FAS

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

表 2.7.6.4-7 背景因子（その他の因子）の分布（続き）

解析対象：FAS

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

Source：資料番号 5.3.5.2.1 表 11.2-2

表 2.7.6.4-8 背景因子（ベースライン）の分布

解析対象：FAS

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

表 2.7.6.4-8 背景因子（ベースライン）の分布（続き）

解析対象：FAS

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

Source：資料番号 5.3.5.2.1 表 11.2-3

2.7.6.4.2.2 有効性

有効性の主要な解析対象は FAS とし、FAS により得られた結果と PPS により得られた結果を比較することにより感度分析を行った。

欠測の取り扱いは以下のとおりとした。「2 週」、「4 週」および「8 週」の各評価時期では欠測の補完は行わず、8 週で欠測した場合のみ LOCF 法による補完を別途実施した（「8 週（LOCF）」）。エンドポイントのうち、UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解、寛解、内視鏡的

寛解および改善ならびに PUCAI スコアに基づく寛解および部分寛解について、「2 週」、「4 週」および「8 週」の各評価時期で欠測の場合、または、LOCF 補完に用いるデータが存在しない場合、それぞれ非臨床的寛解、非寛解、非内視鏡的寛解および非改善ならびに非寛解および非部分寛解として取り扱った。

有効性の主要な評価は、投与期終了時（投与期 8 週時または中止時）とし、図表中では「8 週（LOCF）」と表記した。

2.7.6.4.2.2.1 主要エンドポイント：UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解

UC-DAI スコアの血便スコアが 0 かつ排便回数スコアが 0 を臨床的寛解とした。FAS27 例のうち、投与期終了時の臨床的寛解の評価が欠測となった被験者はいなかった。FAS における UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解の集計およびその推移グラフを表 2.7.6.4-9 および図 2.7.6.4-1 に示した。PPS における臨床的寛解の集計およびその推移グラフを表 2.7.6.4-10 および図 2.7.6.4-2 に示した。

FAS における投与期終了時の臨床的寛解率［両側 95%信頼区間］は 25.9%［11.1%, 46.3%］（7/27 例）であり、両側 95%信頼区間の下限値が治験実施計画書で規定した閾値（10%）を上回ったことから、MD-0901 は活動期の小児潰瘍性大腸炎に対して有効であると判断された。

PPS における投与期終了時の臨床的寛解率［両側 95%信頼区間］は 35.0%［15.4%, 59.2%］（7/20 例）であり、両側 95%信頼区間の下限値が治験実施計画書で規定した閾値（10%）を上回った。

表 2.7.6.4-9　UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解の集計

解析対象：FAS
補完方法：補完あり

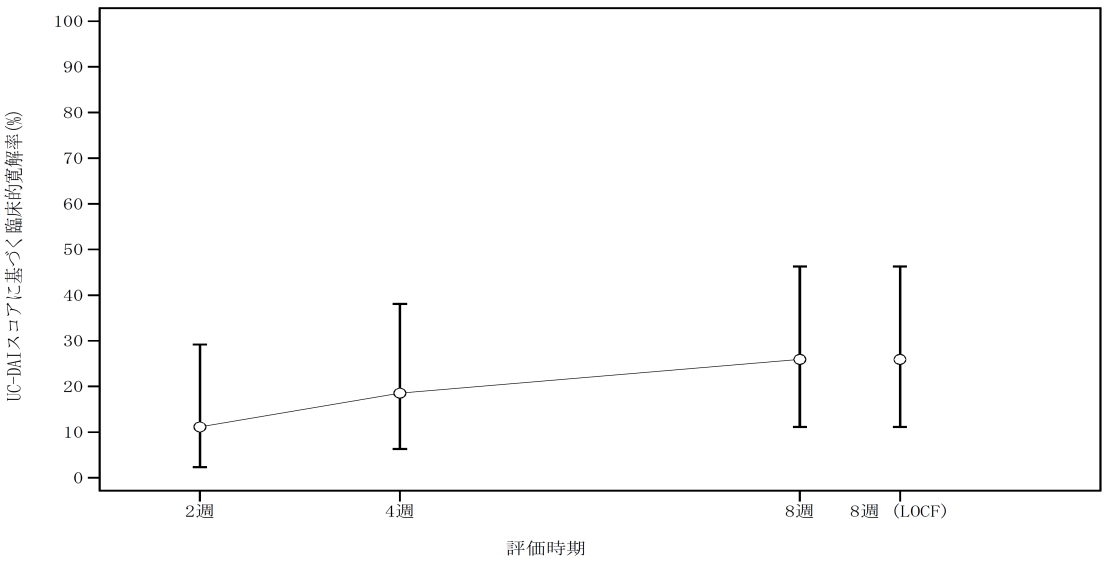
評価時期	例数	臨床的寛解[a]例数	臨床的寛解率(%)	両側95%信頼区間	
				下限	上限
2週	27	3	11.1	2.4	29.2
4週	27	5	18.5	6.3	38.1
8週	27	7	25.9	11.1	46.3
8週(LOCF)	27	7	25.9	11.1	46.3

a：血便スコア(UC-DAI)が0、かつ排便回数スコア(UC-DAI)が0

Source：資料番号 5.3.5.2.1 表 11.4-1

図 2.7.6.4-1　UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解率の推移グラフ

解析対象：FAS
補完方法：補完あり



(割合±95%信頼区間)
2週 例数:27例

Source：資料番号 5.3.5.2.1 図 11.4-1

表 2.7.6.4-10 UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解の集計

解析対象：PPS
補完方法：補完あり

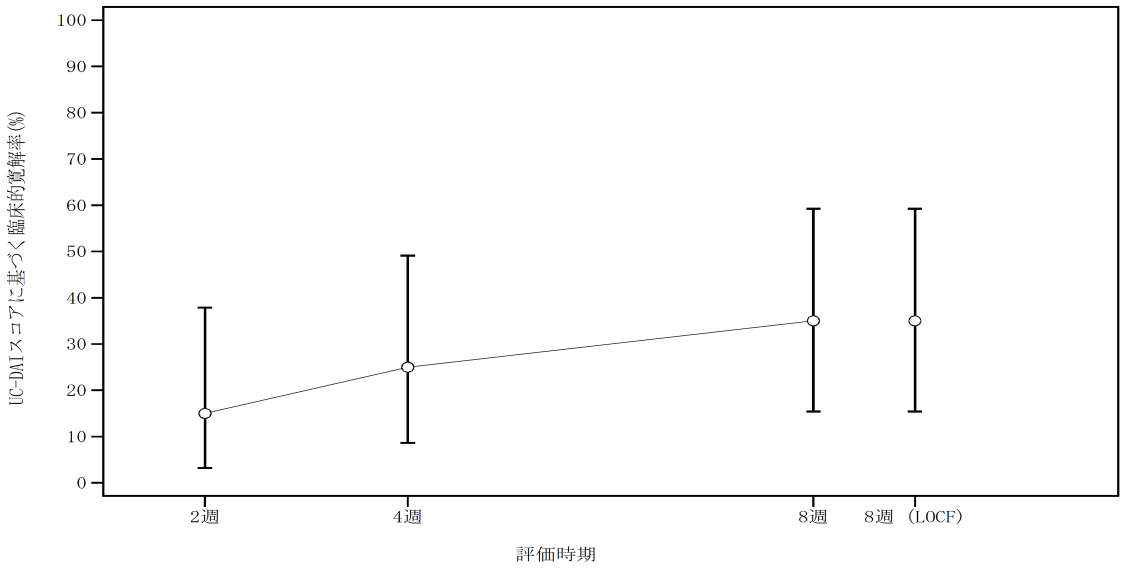
評価時期	例数	臨床的寛解[a]例数	臨床的寛解率(%)	両側95%信頼区間	
				下限	上限
2週	20	3	15.0	3.2	37.9
4週	20	5	25.0	8.7	49.1
8週	20	7	35.0	15.4	59.2
8週(LOCF)	20	7	35.0	15.4	59.2

a：血便スコア(UC-DAI)が0、かつ排便回数スコア(UC-DAI)が0

Source：資料番号 5.3.5.2.1 表 11.4-2

図 2.7.6.4-2 UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解率の推移グラフ

解析対象：PPS
補完方法：補完あり



(割合±95%信頼区間)
2週 例数:20例

Source：資料番号 5.3.5.2.1 図 11.4-2

体重区分および治験薬の種類別の FAS における UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解の集計を表 2.7.6.4-11 に示した。

投与期終了時の臨床的寛解率は、18 kg 以上 23 kg 以下（300 mg 錠）、23 kg 超 35 kg 以下（600 mg 錠）、35 kg 超 50 kg 以下（600 mg 錠）、23 kg 超 50 kg 以下（600 mg 錠全体）および 50 kg 超 90 kg 以下（1200 mg 錠）で、それぞれ 0%（0/2 例）、0%（0/2 例）、33.3%（6/18 例）、30.0%（6/20 例）および 20.0%（1/5 例）であった。

表 2.7.6.4-11　UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解（8 週）の集計

解析対象：FAS
補完方法：LOCF・補完あり
部分集団：体重および治験薬の種類

体重および治験薬の種類		例数	臨床的寛解[a]例数	臨床的寛解率(%)	両側95%信頼区間	
					下限	上限
300 mg錠	18 kg以上 23 kg以下	2	0	0.0	0.0	84.2
600 mg錠	23 kg超 35 kg以下	2	0	0.0	0.0	84.2
	35 kg超 50 kg以下	18	6	33.3	13.3	59.0
	全体	20	6	30.0	11.9	54.3
1200 mg錠	50 kg超 90 kg以下	5	1	20.0	0.5	71.6

a：血便スコア(UC-DAI)が0、かつ排便回数スコア(UC-DAI)が0

Source：資料番号 5.3.5.2.1 表 11.4-21

2.7.6.4.2.2.2　副次エンドポイント

2.7.6.4.2.2.2.1　UC-DAI スコアに基づくエンドポイント

2.7.6.4.2.2.2.1.1　UC-DAI スコアの変化量

FAS における UC-DAI スコアおよび変化量の要約統計量を表 2.7.6.4-12 に示した。

FAS における投与期終了時の UC-DAI スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は−2.2 ± 2.0 であった。

PPS における投与期終了時の UC-DAI スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は−2.2 ± 2.0 であった。

表 2.7.6.4-12 UC-DAI スコアおよび変化量

解析対象：FAS

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

Source：資料番号 5.3.5.2.1 表 11.4-3

体重区分および治験薬の種類別の FAS における UC-DAI スコアおよび変化量において、18 kg 以上 23 kg 以下（300 mg 錠）では投与期終了時の UC-DAI スコアが評価された被験者はおらず、23 kg 超 35 kg 以下（600 mg 錠）では投与期終了時の UC-DAI スコアが評価された 1 例の変化量は−4.0 であった。投与期終了時の UC-DAI スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、35 kg 超 50 kg 以下（600 mg 錠）、23 kg 超 50 kg 以下（600 mg 錠全体）および 50 kg 超 90 kg 以下（1200 mg 錠）で、それぞれ−2.1 ± 2.1、−2.2 ± 2.1 および−2.5 ± 0.7 であった。

2.7.6.4.2.2.2.1.2 UC-DAI スコアに基づく寛解

UC-DAI スコアが 2 以下、かつ血便スコアが 0 を UC-DAI スコアに基づく寛解とした。FAS27 例のうち、大腸内視鏡検査未実施により UC-DAI スコアが算出できず、投与期終了時の寛解の評価が欠測となった被験者数は 10 例であった。

FAS における投与期終了時の寛解率［両側 95%信頼区間］は 37.0%［19.4%, 57.6%］（10/27 例）であった。

PPS における投与期終了時の寛解率［両側 95%信頼区間］は 50.0%［27.2%, 72.8%］（10/20 例）であった。

なお、投与期終了時の大腸内視鏡検査を実施した 17 例における、投与期終了時の寛解率は、FAS および PPS いずれにおいても 58.8%（10/17 例）であった。

体重区分および治験薬の種類別の FAS における投与期終了時の寛解率は、18 kg 以上 23 kg 以下（300 mg 錠）、23 kg 超 35 kg 以下（600 mg 錠）、35 kg 超 50 kg 以下（600 mg 錠）、23 kg 超 50 kg 以下（600 mg 錠全体）および 50 kg 超 90 kg 以下（1200 mg 錠）で、それぞれ 0%（0/2 例）、0%（0/2 例）、44.4%（8/18 例）、40.0%（8/20 例）および 40.0%（2/5 例）であった。

なお、18 kg 以上 23 kg 以下（300 mg 錠）では投与期終了時の大腸内視鏡検査を実施した被験者はいなかった。投与期終了時の大腸内視鏡検査を実施した被験者において、投与期終了時の寛解率は、23 kg 超 35 kg 以下（600 mg 錠）、35 kg 超 50 kg 以下（600 mg 錠）、23 kg 超 50 kg 以下（600 mg 錠全体）および 50 kg 超 90 kg 以下（1200 mg 錠）で、それぞれ 0%（0/1 例）、57.1%（8/14 例）、53.3%（8/15 例）および 100%（2/2 例）であった。

2.7.6.4.2.2.2.1.3 UC-DAI スコアに基づく内視鏡的寛解

UC-DAI スコアのうち、S 状結腸内視鏡スコアが 0 を UC-DAI スコアに基づく内視鏡的寛解とした。FAS27 例のうち、大腸内視鏡検査未実施のため、投与期終了時の内視鏡的寛解の評価が欠測となった被験者数は 10 例であった。

FAS における投与期終了時の内視鏡的寛解率［両側 95%信頼区間］は 25.9%［11.1%, 46.3%］（7/27 例）であった。

PPS における投与期終了時の内視鏡的寛解率［両側 95%信頼区間］は 35.0%［15.4%, 59.2%］（7/20 例）であった。

なお、投与期終了時の大腸内視鏡検査を実施した 17 例における、投与期終了時の内視鏡的寛解率は、FAS および PPS いずれにおいても 41.2%（7/17 例）であった。

体重区分および治験薬の種類別の FAS における投与期終了時の内視鏡的寛解率は、18 kg 以上 23 kg 以下（300 mg 錠）、23 kg 超 35 kg 以下（600 mg 錠）、35 kg 超 50 kg 以下（600 mg 錠）、23 kg 超 50 kg 以下（600 mg 錠全体）および 50 kg 超 90 kg 以下（1200 mg 錠）で、それぞれ 0%（0/2 例）、50.0%（1/2 例）、22.2%（4/18 例）、25.0%（5/20 例）および 40.0%（2/5 例）であった。

なお、投与期終了時の大腸内視鏡検査を実施した被験者において、投与期終了時の内視鏡的寛解率は、23 kg 超 35 kg 以下（600 mg 錠）、35 kg 超 50 kg 以下（600 mg 錠）、23 kg 超 50 kg 以下（600 mg 錠全体）および 50 kg 超 90 kg 以下（1200 mg 錠）で、それぞれ 100%（1/1 例）、28.6%（4/14 例）、33.3%（5/15 例）および 100%（2/2 例）であった。

2.7.6.4.2.2.2.1.4 UC-DAI スコアに基づく改善

UC-DAI スコアが投与期開始時から 2 以上改善した場合を UC-DAI スコアに基づく改善とした。FAS27 例のうち、大腸内視鏡検査未実施により UC-DAI スコアが算出できず、投与期終了時の改善の評価が欠測となった被験者数は 10 例であった。

FAS における投与期終了時の改善率［両側 95%信頼区間］は 40.7%［22.4%, 61.2%］（11/27 例）であった。

PPS における投与期終了時の改善率［両側 95%信頼区間］は 55.0%［31.5%, 76.9%］（11/20 例）であった。

なお、投与期終了時の大腸内視鏡検査を実施した 17 例における、投与期終了時の改善率は、FAS および PPS いずれにおいても 64.7%（11/17 例）であった。

体重区分および治験薬の種類別の FAS における投与期終了時の改善率は、18 kg 以上 23 kg 以下（300 mg 錠）、23 kg 超 35 kg 以下（600 mg 錠）、35 kg 超 50 kg 以下（600 mg 錠）、23 kg 超 50 kg 以下（600 mg 錠全体）および 50 kg 超 90 kg 以下（1200 mg 錠）で、それぞれ 0%（0/2 例）、50.0%（1/2 例）、44.4%（8/18 例）、45.0%（9/20 例）および 40.0%（2/5 例）であった。

なお、投与期終了時の大腸内視鏡検査を実施した被験者において、投与期終了時の改善率は、23 kg 超 35 kg 以下（600 mg 錠）、35 kg 超 50 kg 以下（600 mg 錠）、23 kg 超 50 kg 以下（600 mg 錠全体）および 50 kg 超 90 kg 以下（1200 mg 錠）で、それぞれ 100%（1/1 例）、57.1%（8/14 例）、60.0%（9/15 例）および 100%（2/2 例）であった。

2.7.6.4.2.2.2.1.5 UC-DAI を構成する各スコアの変化量

（1） 排便回数スコア

FAS における排便回数スコアおよび変化量の要約統計量を表 2.7.6.4-13 に示した。

FAS における投与期終了時の排便回数スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は 0.0 ± 0.8 であった。

PPS における投与期終了時の排便回数スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は 0.1 ± 0.7 であった。

表 2.7.6.4-13 排便回数スコアおよび変化量

解析対象：FAS

排便回数スコア (UC-DAI)	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
								下限	上限
測定値	開始時	27	0.9	1.1	0	0.0	3	0.4	1.3
	2週	25	0.8	0.8	0	1.0	3	0.5	1.2
	4週	20	0.4	0.6	0	0.0	2	0.1	0.7
	8週	19	0.5	0.6	0	0.0	2	0.2	0.8
	8週 (LOCF)	27	0.8	0.9	0	1.0	3	0.5	1.2
変化量	2週	25	0.1	0.7	-1	0.0	1	-0.2	0.4
	4週	20	0.0	0.3	-1	0.0	1	-0.2	0.2
	8週	19	0.1	0.7	-1	0.0	1	-0.3	0.4
	8週 (LOCF)	27	0.0	0.8	-2	0.0	1	-0.4	0.3

Source：資料番号 5.3.5.2.1 表 11.4-7

体重区分および治験薬の種類別の FAS における投与期終了時の排便回数スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、18 kg 以上 23 kg 以下（300 mg 錠）、23 kg 超 35 kg 以下（600 mg

錠）、35 kg 超 50 kg 以下（600 mg 錠）、23 kg 超 50 kg 以下（600 mg 錠全体）および 50 kg 超 90 kg 以下（1200 mg 錠）で、それぞれ 0.0 ± 0.0、0.0 ± 1.4、0.1 ± 0.8、0.1 ± 0.8 および−0.4 ± 0.9 であった。

（2） 血便スコア

FAS における血便スコアおよび変化量の要約統計量を表 2.7.6.4-14 に示した。

FAS における投与期終了時の血便スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は−0.7 ± 0.9 であった。

PPS における投与期終了時の血便スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は−1.1 ± 0.7 であった。

表 2.7.6.4-14 血便スコアおよび変化量

解析対象：FAS

血便スコア (UC-DAI)	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
								下限	上限
測定値	開始時	27	1.6	0.6	1	2.0	3	1.4	1.8
	2週	25	1.1	0.9	0	1.0	3	0.7	1.4
	4週	20	0.7	0.7	0	1.0	3	0.4	1.0
	8週	19	0.6	0.8	0	0.0	3	0.2	1.0
	8週 (LOCF)	27	0.9	1.0	0	1.0	3	0.5	1.3
変化量	2週	25	-0.5	0.9	-2	-1.0	1	-0.8	-0.1
	4週	20	-0.9	0.8	-2	-1.0	0	-1.3	-0.5
	8週	19	-1.1	0.7	-2	-1.0	0	-1.4	-0.7
	8週 (LOCF)	27	-0.7	0.9	-2	-1.0	1	-1.0	-0.4

Source：資料番号 5.3.5.2.1 表 11.4-8

体重区分および治験薬の種類別の FAS における投与期終了時の血便スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、18 kg 以上 23 kg 以下（300 mg 錠）、23 kg 超 35 kg 以下（600 mg 錠）、35 kg 超 50 kg 以下（600 mg 錠）、23 kg 超 50 kg 以下（600 mg 錠全体）および 50 kg 超 90 kg 以下（1200 mg 錠）で、それぞれ 0.5 ± 0.7、−0.5 ± 0.7、−0.8 ± 0.9、−0.8 ± 0.8 および−0.8 ± 0.8 であった。

（3） S 状結腸内視鏡スコア

FAS における S 状結腸内視鏡スコアおよび変化量の要約統計量を表 2.7.6.4-15 に示した。また、S 状結腸内視鏡スコアの変化量を「改善（評価時のスコアの変化量が 0 より小さい）」、「不変（評価時のスコアの変化量が 0）」、「悪化（評価時のスコアの変化量が 0 より大

きい)」、「不明（評価時のスコアの変化量が欠測)」に分類し、FAS における S 状結腸内視鏡スコア変化分類の集計を表 2.7.6.4-16 に示した。

FAS における投与期終了時の S 状結腸内視鏡スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は−0.7 ± 0.7、S 状結腸内視鏡スコア変化分類は改善 44.4%（12/27 例)、不変 14.8%（4/27 例)、悪化 3.7%（1/27 例)、不明 37.0%（10/27 例）であった。

PPS における投与期終了時の S 状結腸内視鏡スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は−0.7 ± 0.7、S 状結腸内視鏡スコア変化分類は改善 60.0%（12/20 例)、不変 20.0%（4/20 例)、悪化 5.0%（1/20 例)、不明 15.0%（3/20 例）であった。

表 2.7.6.4-15 S 状結腸内視鏡スコアおよび変化量

解析対象：FAS

S状結腸内視鏡スコア	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
								下限	上限
測定値	開始時	27	1.4	0.5	1	1.0	2	1.2	1.6
	8週	17	0.8	0.8	0	1.0	2	0.4	1.2
	8週 (LOCF)	17	0.8	0.8	0	1.0	2	0.4	1.2
変化量	8週	17	-0.7	0.7	-2	-1.0	1	-1.1	-0.4
	8週 (LOCF)	17	-0.7	0.7	-2	-1.0	1	-1.1	-0.4

Source：資料番号 5.3.5.2.1 表 11.4-9

表 2.7.6.4-16 S 状結腸内視鏡スコア変化分類の集計

解析対象：FAS

評価時期	S状結腸内視鏡スコア変化分類	全体 (27例) 例数(%)	
8週	改善	12	(44.4)
	不変	4	(14.8)
	悪化	1	(3.7)
	不明	10	(37.0)
8週 (LOCF)	改善	12	(44.4)
	不変	4	(14.8)
	悪化	1	(3.7)
	不明	10	(37.0)

Source：資料番号 5.3.5.2.1 表 11.4-10

体重区分および治験薬の種類別の FAS における S 状結腸内視鏡スコアおよび変化量において、18 kg 以上 23 kg 以下（300 mg 錠）では投与期終了時の S 状結腸内視鏡スコアが評価された被験者はおらず、23 kg 超 35 kg 以下（600 mg 錠）では投与期終了時の S 状結腸内視鏡

スコアが評価された 1 例の変化量は−1.0 であった。投与期終了時の S 状結腸内視鏡スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、35 kg 超 50 kg 以下（600 mg 錠）、23 kg 超 50 kg 以下（600 mg 錠全体）および 50 kg 超 90 kg 以下（1200 mg 錠）で、それぞれ−0.6 ± 0.7、−0.7 ± 0.7 および−1.0 ± 0.0 であった。

（4） PGA スコア

FAS における PGA スコアおよび変化量の要約統計量を表 2.7.6.4-17 に示した。

FAS における投与期終了時の PGA スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は−0.6 ± 0.6 であった。

PPS における投与期終了時の PGA スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は−0.6 ± 0.6 であった。

表 2.7.6.4-17 PGA スコアおよび変化量

解析対象：FAS

PGAスコア	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
								下限	上限
測定値	開始時	27	1.3	0.4	1	1.0	2	1.1	1.4
	8週	17	0.5	0.5	0	1.0	1	0.3	0.8
	8週 (LOCF)	17	0.5	0.5	0	1.0	1	0.3	0.8
変化量	8週	17	-0.6	0.6	-2	-1.0	0	-1.0	-0.3
	8週 (LOCF)	17	-0.6	0.6	-2	-1.0	0	-1.0	-0.3

Source：資料番号 5.3.5.2.1 表 11.4-11

体重区分および治験薬の種類別の FAS における PGA スコアおよび変化量において、18 kg 以上 23 kg 以下（300 mg 錠）では投与期終了時の PGA スコアが評価された被験者はおらず、23 kg 超 35 kg 以下（600 mg 錠）では投与期終了時の PGA スコアが評価された 1 例の変化量は−1.0 であった。投与期終了時の PGA スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、35 kg 超 50 kg 以下（600 mg 錠）、23 kg 超 50 kg 以下（600 mg 錠全体）および 50 kg 超 90 kg 以下（1200 mg 錠）で、それぞれ−0.6 ± 0.6、−0.6 ± 0.6 および−1.0 ± 0.0 であった。

2.7.6.4.2.2.2.2 PUCAI スコアに基づくエンドポイント

2.7.6.4.2.2.2.2.1 PUCAI スコアに基づく寛解

PUCAI スコアが 10 未満を PUCAI スコアに基づく寛解とし、各評価時期において PUCAI スコアに基づく寛解の評価が欠測となった被験者は、非寛解として取り扱うこととした。な

お、FAS27 例のうち、投与期終了時の PUCAI スコアに基づく寛解の評価が欠測となった被験者はいなかった。

FAS における投与期終了時の寛解率［両側 95%信頼区間］は 40.7%［22.4%, 61.2%］（11/27 例）であった。

PPS における投与期終了時の寛解率［両側 95%信頼区間］は 50.0%［27.2%, 72.8%］（10/20 例）であった。

体重区分および治験薬の種類別の FAS における投与期終了時の寛解率は、18 kg 以上 23 kg 以下（300 mg 錠）、23 kg 超 35 kg 以下（600 mg 錠）、35 kg 超 50 kg 以下（600 mg 錠）、23 kg 超 50 kg 以下（600 mg 錠全体）および 50 kg 超 90 kg 以下（1200 mg 錠）で、それぞれ 50.0%（1/2 例）、0%（0/2 例）、44.4%（8/18 例）、40.0%（8/20 例）および 40.0%（2/5 例）であった。

2.7.6.4.2.2.2.2.2 PUCAI スコアに基づく部分寛解

PUCAI スコアが 10 以上で、投与期開始時から 20 以上改善を PUCAI スコアに基づく部分寛解とし、各評価時期において PUCAI スコアに基づく部分寛解の評価が欠測となった被験者は、非部分寛解として取り扱うこととした。なお、FAS27 例のうち、投与期終了時の PUCAI スコアに基づく部分寛解の評価が欠測となった被験者はいなかった。

FAS における投与期終了時の部分寛解率［両側 95%信頼区間］は 11.1%［2.4%, 29.2%］（3/27 例）であった。

PPS における投与期終了時の部分寛解率［両側 95%信頼区間］は 10.0%［1.2%, 31.7%］（2/20 例）であった。

体重区分および治験薬の種類別の FAS における投与期終了時の部分寛解率は、18 kg 以上 23 kg 以下（300 mg 錠）、23 kg 超 35 kg 以下（600 mg 錠）、35 kg 超 50 kg 以下（600 mg 錠）、23 kg 超 50 kg 以下（600 mg 錠全体）および 50 kg 超 90 kg 以下（1200 mg 錠）で、それぞれ 0%（0/2 例）、0%（0/2 例）、16.7%（3/18 例）、15.0%（3/20 例）および 0%（0/5 例）であった。

2.7.6.4.2.2.2.2.3 PUCAI スコアの変化量

FAS における PUCAI スコアおよび変化量の要約統計量を表 2.7.6.4-18 に示した。

FAS における投与期終了時の PUCAI スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は−8.61 ± 18.84 であった。

PPS における投与期終了時の PUCAI スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は−14.25 ± 13.13 であった。

表 2.7.6.4-18 PUCAI スコアおよび変化量

解析対象：FAS

PUCAIスコア	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
								下限	上限
測定値	開始時	27	26.94	12.90	0.0	27.50	50.0	21.84	32.05
	8週	19	9.87	10.12	0.0	5.00	40.0	4.99	14.75
	8週 (LOCF)	27	18.33	19.20	0.0	10.00	70.0	10.74	25.93
変化量	8週	19	-15.13	12.87	-40.0	-15.00	5.0	-21.33	-8.93
	8週 (LOCF)	27	-8.61	18.84	-40.0	-10.00	37.5	-16.06	-1.16

Source：資料番号 5.3.5.2.1 表 11.4-14

2.7.6.4.2.3 安全性

2.7.6.4.2.3.1 治験薬の曝露量

安全性解析対象と FAS の構成症例は同一であった。FAS における治験薬の投与期間（平均値 ± 標準偏差）は 44.2 ± 19.6 日であり、治験薬の服薬率（中央値）は 98.25%であった。また、服薬率が 75%以上の被験者の割合は 92.6%（25/27 例）であった。

FAS における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。

2.7.6.4.2.3.2 有害事象の簡潔な要約

投与期の有害事象の簡潔な要約を表 2.7.6.4-19 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。死亡に至った有害事象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）、重篤な副作用の発現率は 3.7%（1/27 例）であった。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）、治験薬の投与中止に至った副作用の発現率は 7.4%（2/27 例）であった。

表 2.7.6.4-19 有害事象の簡潔な要約

解析対象：安全性解析対象集団

	全体 (27例)	
	発現例数	発現率 (%)
有害事象	18	(66.7)
副作用	5	(18.5)
重度の有害事象	2	(7.4)
重度の副作用	1	(3.7)
死亡に至った有害事象	0	(0.0)
死亡に至った副作用	0	(0.0)
死亡を除く重篤な有害事象	3	(11.1)
死亡を除く重篤な副作用	1	(3.7)
投与中止に至った有害事象	5	(18.5)
投与中止に至った副作用	2	(7.4)

Source：資料番号 5.3.5.2.1 表 12.2-1

体重区分および治験薬の種類別の投与期の有害事象の簡潔な要約を表 2.7.6.4-20 に示した。

有害事象の発現率は、18 kg 以上 23 kg 以下（300 mg 錠）、23 kg 超 35 kg 以下（600 mg 錠）、35 kg 超 50 kg 以下（600 mg 錠）、23 kg 超 50 kg 以下（600 mg 錠全体）および 50 kg 超 90 kg 以下（1200 mg 錠）（以下同順）で、それぞれ 50.0%（1/2 例）、50.0%（1/2 例）、72.2%（13/18 例）、70.0%（14/20 例）および 60.0%（3/5 例）、副作用の発現率は、それぞれ 50.0%（1/2 例）、0%（0/2 例）、16.7%（3/18 例）、15.0%（3/20 例）および 20.0%（1/5 例）であった。

表 2.7.6.4-20 有害事象の簡潔な要約

解析対象：安全性解析対象集団
部分集団：体重および治験薬の種類

	体重および治験薬の種類									
	300 mg錠		600 mg錠						1200 mg錠	
	18 kg以上 23 kg以下 (2例)		23 kg超 35 kg以下 (2例)		35 kg超 50 kg以下 (18例)		全体 (20例)		50 kg超 90 kg以下 (5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 (%)
有害事象	1	(50.0)	1	(50.0)	13	(72.2)	14	(70.0)	3	(60.0)
副作用	1	(50.0)	0	(0.0)	3	(16.7)	3	(15.0)	1	(20.0)
重度の有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(5.0)	1	(20.0)
重度の副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(20.0)
死亡に至った有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡に至った副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡を除く重篤な有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(11.1)	2	(10.0)	1	(20.0)
死亡を除く重篤な副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(20.0)
投与中止に至った有害事象	1	(50.0)	0	(0.0)	3	(16.7)	3	(15.0)	1	(20.0)
投与中止に至った副作用	1	(50.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(20.0)

Source：資料番号 5.3.5.2.1 表 12.2-5

2.7.6.4.2.3.3 比較的よくみられる有害事象

投与期の有害事象の集計を表 2.7.6.4-21 に、副作用の集計を表 2.7.6.4-22 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。なお、残留製品存在は、医師記載名では「便中の薬剤残留（MD-0901　300mg 錠）」および「便中の薬剤残留（MD-0901　600mg 錠）」であり、治験薬が便中に排泄された事象を示す。

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。

表 2.7.6.4-21 有害事象の集計

解析対象：安全性解析対象集団

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	有害事象 全体 (27例)	
	発現例数	発現率(%)
全体	18	(66.7)
感染症および寄生虫症	4	(14.8)
上咽頭炎	3	(11.1)
ヘルパンギーナ	1	(3.7)
血液およびリンパ系障害	2	(7.4)
貧血	2	(7.4)
神経系障害	1	(3.7)
頭痛	1	(3.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(7.4)
上気道の炎症	2	(7.4)
胃腸障害	7	(25.9)
潰瘍性大腸炎	3	(11.1)
便秘	3	(11.1)
上腹部痛	1	(3.7)
裂肛	1	(3.7)
過敏性腸症候群	1	(3.7)
皮膚および皮下組織障害	2	(7.4)
湿疹	2	(7.4)
日光皮膚炎	1	(3.7)
蕁麻疹	1	(3.7)
筋骨格系および結合組織障害	1	(3.7)
背部痛	1	(3.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(7.4)
薬物不耐性	2	(7.4)
臨床検査	5	(18.5)
残留製品存在	2	(7.4)
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.23.1

Source：資料番号 5.3.5.2.1 表 12.2-2

表 2.7.6.4-22 副作用の集計

解析対象：安全性解析対象集団

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	副作用	
	全体 (27例)	
	発現例数	発現率(%)
全体	5	(18.5)
胃腸障害	1	(3.7)
便秘	1	(3.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(7.4)
薬物不耐性	2	(7.4)
臨床検査	3	(11.1)
残留製品存在	2	(7.4)
βーＮアセチルＤグルコサミニダーゼ増加	1	(3.7)

用語辞書：MedDRA/J Ver.23.1

Source：資料番号 5.3.5.2.1 表 12.2-3

体重区分および治験薬の種類別の比較的よく見られる有害事象については、2 例以上に認められた有害事象は、18 kg 以上 23 kg 以下（300 mg 錠）、23 kg 超 35 kg 以下（600 mg 錠）、50 kg 超 90 kg 以下（1200 mg 錠）では認められず、35 kg 超 50 kg 以下（600 mg 錠）で上咽頭炎、上気道の炎症、便秘、潰瘍性大腸炎および湿疹（各 11.1%、2/18 例）、23 kg 超 50 kg 以下（600 mg 錠全体）で潰瘍性大腸炎（15.0%、3/20 例）、上咽頭炎、上気道の炎症、便秘および湿疹（各 10.0%、2/20 例）であった。

いずれの体重区分および治験薬の種類別の区分においても、2 例以上に認められた副作用はなかった。

2.7.6.4.2.3.4 重症度別の有害事象

重症度別の有害事象の発現率は、軽度が 48.1%（13/27 例）、中等度が 18.5%（5/27 例）、重度が 7.4%（2/27 例）であった。副作用の発現率は、軽度が 14.8%（4/27 例）、中等度が 3.7%（1/27 例）、重度が 3.7%（1/27 例）であった。

重度の有害事象は薬物不耐性（1 例）および貧血（1 例）であった。いずれも重篤な有害事象（詳細は 2.7.6.4.2.3.7 項参照）であり、重度の副作用は薬物不耐性（1 例）であった。

2.7.6.4.2.3.5 前観察期および後観察期の有害事象

2.7.6.4.2.3.5.1 前観察期の有害事象

前観察期の有害事象の簡潔な要約を表 2.7.6.4-23 に、有害事象の集計を表 2.7.6.4-24 に示した。

前観察期の有害事象の発現率は 8.8%（3/34 例）であった。有害事象の内訳は、頭痛（1 例）および上気道の炎症（2 例）であり、いずれも前観察期中に回復した。重度の有害事象、死亡に至った有害事象および重篤な有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.4-23 前観察期の有害事象の簡潔な要約

解析対象：前観察期安全性解析対象集団

	全体 (34例)	
	発現例数	発現率 (%)
有害事象	3	(8.8)
重度の有害事象	0	(0.0)
死亡に至った有害事象	0	(0.0)
死亡を除く重篤な有害事象	0	(0.0)

Source：資料番号 5.3.5.2.1 表 12.2-8

表 2.7.6.4-24 前観察期の有害事象の集計

解析対象：前観察期安全性解析対象集団

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	有害事象 全体 (34例)	
	発現例数	発現率 (%)
全体	3	(8.8)
神経系障害	1	(2.9)
頭痛	1	(2.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(5.9)
上気道の炎症	2	(5.9)

用語辞書：MedDRA/J Ver.23.1

Source：資料番号 5.3.5.2.1 14.3.1.4.3

2.7.6.4.2.3.5.2 後観察期の有害事象

後観察期の有害事象の簡潔な要約を表 2.7.6.4-25 に示した。

後観察期の有害事象の発現率は 29.6%（8/27 例）であり、副作用の発現率は 0%（0/27 例）であった。重度の有害事象は 1 例に認められ、低カリウム血症であった。死亡に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は 2 例 3 件に認められ、心膜炎および心室血栓症の 1 例（同一被験者）、低カリウム血症の 1 例であった。2 例以上に認められた有害事象は低カリウム血症および上咽頭炎（各 2 例）であった。

表 2.7.6.4-25 後観察期の有害事象の簡潔な要約

解析対象：後観察期安全性解析対象集団

	全体 (27例)	
	発現例数	発現率 (%)
有害事象	8	(29.6)
副作用	0	(0.0)
重度の有害事象	1	(3.7)
重度の副作用	0	(0.0)
死亡に至った有害事象	0	(0.0)
死亡に至った副作用	0	(0.0)
死亡を除く重篤な有害事象	2	(7.4)
死亡を除く重篤な副作用	0	(0.0)

Source：資料番号 5.3.5.2.1 表 12.2-9

2.7.6.4.2.3.6 死亡

死亡に至った有害事象は認められなかった。

2.7.6.4.2.3.7 その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧を表 2.7.6.4-26 に示した。

投与期の重篤な有害事象の発現率は 11.1%（3/27 例）であった。重篤な有害事象の内訳は、薬物不耐性が 1 例（50kg 超 90kg 以下［1200mg 錠］）、ヘルパンギーナおよび貧血が 1 例（35kg 超 50kg 以下［600mg 錠］、同一被験者）、潰瘍性大腸炎が 1 例（35kg 超 50kg 以下［600mg 錠］）であった。

薬物不耐性は、治験薬投与開始 1 日目に発現し、重度で、治験薬との因果関係は否定できないと判断されたが、国内外の市販後において MD-0901 の重篤な副作用として認められている事象であり、追跡調査中に回復した。ヘルパンギーナは、治験薬投与開始 12 日目に発現し、中等度で、治験薬との因果関係は否定され、後観察期終了時までに回復した。貧血は、治験薬投与開始 14 日目に発現し、重度で、治験薬との因果関係は否定され、追跡調査中に回復した。潰瘍性大腸炎は、治験薬投与開始 14 日目に発現し、中等度で、治験薬との因果関係は否定され、後観察期終了時までに回復した。

後観察期の重篤な有害事象の発現率は 7.4%（2/27 例）であった。重篤な有害事象の内訳は、心膜炎および心室血栓症が 1 例（35kg 超 50kg 以下［600mg 錠］、同一被験者）、低カリウム血症が 1 例（18kg 以上 23kg 以下［300mg 錠］）であった。いずれの重篤な有害事象も治験薬との因果関係は否定され、後観察期終了時までまたは追跡調査中に回復した。

表 2.7.6.4-26 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧

解析対象：安全性解析対象集団

体重(治験薬の種類)	被験者番号	性別	年齢(歳)	PT(基本語)(医師記載名)	発現までの日数[a](日)	持続期間[b](日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置[c]	転帰
50 kg超90 kg以下(1200 mg錠)	[redacted]	女性	[redacted]	薬物不耐性 (5-ASA不耐性)	1	24	否定できない	重度	重篤	中止(再投与なし)	あり	軽快
35 kg超50 kg以下(600 mg錠)	[redacted]	女性	[redacted]	貧血 (貧血)	14	39	否定できる	重度	重篤	不変	あり	軽快
				ヘルパンギーナ (ヘルパンギーナ)	12	19	否定できる	中等度	重篤	中止(再投与なし)	あり	回復
				心膜炎 (心膜炎)	21	32	否定できる	中等度	重篤	該当せず	あり	軽快
				低カリウム血症 (低K血症)	24	10	否定できる	中等度	非重篤	該当せず	あり	回復
				低リン酸血症 (低リン血症)	24	16	否定できる	中等度	非重篤	該当せず	あり	回復
				心室血栓症 (右室内血栓)	33	20	否定できる	中等度	重篤	該当せず	あり	未回復
				肝酵素上昇 (肝酵素上昇)	36	17	否定できる	軽度	非重篤	該当せず	なし	軽快
				僧帽弁閉鎖不全症 (僧帽弁逆流)	24	29	否定できる	中等度	非重篤	該当せず	なし	未回復
				注射部位疼痛 (注射部位血管痛)	19	2	否定できる	軽度	非重篤	該当せず	なし	回復
35 kg超50 kg以下(600 mg錠)	[redacted]	女性	[redacted]	上気道の炎症 (急性上気道炎)	-20	6	該当せず	軽度	非重篤	該当せず	あり	回復
				潰瘍性大腸炎 (潰瘍性大腸炎の悪化)	14	22	否定できる	中等度	重篤	中止(再投与なし)	あり	回復
18 kg以上23 kg以下(300 mg錠)	[redacted]	女性	[redacted]	上咽頭炎 (感冒)	5	5	否定できる	軽度	非重篤	該当せず	あり	回復
				低カリウム血症 (低カリウム血症)	9	3	否定できる	重度	重篤	該当せず	あり	回復

用語辞書：MedDRA/J Ver.23.1

該当する被験者で発現した全ての有害事象について表示する。

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：併用薬剤・併用治療法を指す

Source：資料番号 5.3.5.2.1 表 12.3-1

以下に、重篤な有害事象の詳細を記載した。

（1） 薬物不耐性：被験者番号[redacted] の叙述

被験者番号	[redacted]
1 日あたりの投与量（治験薬の種類）	4800 mg/日（1200 mg 錠）
体重あたりの投与量（2 次登録時）	9[redacted] mg/kg/日
体重（2 次登録時）	5[redacted] kg
体重区分（2 次登録時）	50 kg 超 90 kg 以下
性別	女性
年齢	1[redacted] 歳
有害事象（基本語） （下線が重篤な有害事象）	薬物不耐性
重篤な有害事象に関連すると思われる合併症	なし
重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤	ミヤ BM 錠、フェジン静注
経過（要約）	治験薬投与開始 13 日前に、潰瘍性大腸炎のためメサラジン腸溶錠（1200 mg/日）の投与開始。 治験薬投与開始 1 日目の朝に、治験薬（4800 mg/日）の投与開始。午後より頭痛、浮動感および発熱（38.9°C）あり。 7 日目の起床時に頭痛と嘔気があり、規定外来院。血便は持続し、前日の排便回数は 9 回/日と増加。血液検査の結果、赤血球沈降速度（赤沈）44 mm、CRP 0.89 mg/dL、血清アミロイド A 蛋白（SAA）234.0 μg/mL と炎症反応も亢進しており入院にて絶食補液管理となる。入院時体温は 36.8°C だが、翌日 38.0°C へ上昇。 9 日目に前治療薬であるメサラジン腸溶錠および治験薬と同一成分であるリアルダ錠 1200mg を被疑薬とした薬剤リンパ球刺激試験（DLST）を開始。 14 日目の夕より経腸栄養療法を開始。夜間に 40°C の発熱あり。 15 日目の夜に 2 度の嘔吐、血圧低下（収縮期/拡張期：77/39 mmHg、再検査 89/43 mmHg）あり。体温は 38.0°C。 16 日目に薬剤性の発熱を疑い、治験薬およびフェジン静注（原疾患による鉄欠乏性貧血の治療のため、治験薬投与開始以前より頓用）を中止と判断。なお、当日の治験薬投与はなく、最終投与日は前日となる。血圧低下（60～70 台/30～40 台）および尿量減少のため、生食負荷を実施。 治験薬最終投与 2 日後も、水様便、血便および低血圧（70/40 台）が持続。血液検査の結果、赤沈 60 mm、CRP 8.48 mg/dL、SAA 2223.0 μg/mL と炎症反応が上昇し、排便回数が 10 回/日に増加。治験薬投与開始 9 日目に実施した DLST の結果、メサラジン腸溶錠およびリアルダ錠 1200mg の陽性が判明したが、現時点では感染、薬剤性あるいは原疾患の増悪によるものか明確には判断できず。体温が 36°C 台後半と解熱傾向であることを考慮し、補液（ソルデ

	ム 3A、ビタメジン静注用）のみにて経過観察の方針となる。 3 日後にタクロリムス（4 mg/日）の投与開始。体温 36°C 台、血圧 70～80/50 台と改善傾向。炎症マーカーは赤沈 57 mm、CRP 3.41 mg/dL、SAA 946.4 μg/mL。4 日後に排便回数 7 回/日、腹部症状は横ばい～改善傾向。便培養の結果、病原菌は検出されず。5 日後に血液培養結果の陰性が判明。炎症マーカーは赤沈 47 mm、CRP 0.52 mg/dL、SAA 192.9 μg/mL。 8 日後の排便回数は 4 回/日であり腹部症状は改善したため、ビタメジン静注を中止し、昼より低残渣食を開始。血液検査にて血清鉄低値持続のため、フェジン静注を再開。 9 日後の炎症マーカーは、赤沈 23 mm、CRP 0.09 mg/dL、SAA 13.9 μg/mL。治験薬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と判断。なお、感染の可能性については血液検査および便培養の結果から否定できる。 13 日後に全身状態および食事摂取は良好であり、補液管理を終了。 16 日後の炎症マーカーは、赤沈 18 mm、CRP 0.04 mg/dL、SAA 12.9 μg/mL であり、横ばい～改善傾向。貧血の進行なし。本人希望および経口摂取良好により退院。 以降、外来にてタクロリムスの用量調整を実施。30 日後の炎症マーカーは、赤沈 24 mm、CRP 0.12 mg/dL、SAA 23.9 μg/mL。排便回数は 3 回/日程度であり、原疾患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、薬剤不耐性による症状は回復したと判断。
治験責任医師の見解	DLST の結果および治験薬投与中止後の臨床経過を元に総合的に判断した結果、治験薬との因果関係は「関連あり」と判断する。感染の可能性については、血液および便培養の結果から否定できる。
治験依頼者（医学専門家）の見解	事象は薬物不耐性（医師記載名 5-ASA 不耐性）と報告されており、前治療薬であるメサラジン腸溶錠により発現した可能性も考えられるが、治験薬投与開始直後に薬物不耐性の症状が認められており、本剤との因果関係を否定できないと考える。

（2） ヘルパンギーナ：被験者番号[redacted] の叙述

被験者番号	[redacted]
1 日あたりの投与量（治験薬の種類）	3600 mg/日（600 mg 錠）
体重あたりの投与量（2 次登録時）	9[redacted] mg/kg/日
体重（2 次登録時）	4[redacted] kg
体重区分（2 次登録時）	35 kg 超 50 kg 以下
性別	女性
年齢	1[redacted] 歳
有害事象（基本語） （下線が重篤な有害事象）	ヘルパンギーナ、貧血、心膜炎、低カリウム血症、低リン酸血症、心室血栓症、肝酵素上昇、僧帽弁閉鎖不全症、注射部位疼痛

重篤な有害事象に関連すると思われる合併症	なし
重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤	ミヤ BM 錠、ファモチジン D 錠、フェロミア錠、エピナスチン塩酸塩錠、アスベリン錠、イブプロフェン錠、クラシエ小青竜湯エキス錠、カロナール錠、SP トローチ、新デントヘルス
経過（要約）	治験薬投与開始 12 日目に鼻汁発現。 14 日目に投与期 2 週時来院。鼻汁および咽頭発赤軽度あり、発熱なし。感冒として、エピナスチン塩酸塩錠を投与開始。 15 日目に発熱および咽頭痛が発現。手持ちのアスベリン、イブプロフェン、クラシエ小青竜湯エキス錠、カロナール錠および SP トローチの投与開始。 16 日目に口内炎および咳嗽が発現。口内炎により経口摂取不良となる。 17 日目に規定外来院あり。体温は 38.5°C、上口唇裏に長径 6 mm 程度の潰瘍性口内炎あり。咽頭口蓋舌弓に発赤および 2 mm 程度の白色水疱数個あり。手足に発疹なし。CRP 1.3 mg/dL および Hb 9.0 g/dL。臨床所見より、ヘルパンギーナを疑う。口内炎により、経口摂取困難であるため、加療目的にて入院となる。内服困難のため、治験継続は困難であると判断し、治験薬投与中止と判断。なお、当日の治験薬投与はなく、最終投与日は前日となる。口内炎に対し、アフタッチ口腔貼付錠およびアフタゾロン口腔用軟膏の使用開始。 治験薬最終投与 6 日後に口内炎が消失。発熱は継続。 14 日後にヘルパンギーナの症状が消失したため「回復」と判断する。
治験責任医師の見解	本事象は治験薬服用開始後に生じた事象であるが、ウイルス感染に起因する可能性が高く、季節性の疾患と考えられることおよび本治験薬の薬理作用を考慮し、治験薬との因果関係はなしと判断する。治験薬最終投与 14 日後より症状は回復し、その後も本事象に関連する症状は認められなかったことから、「回復」と判断した。
治験依頼者（医学専門家）の見解	ヘルパンギーナの原因はウイルス感染と考えられ、治験薬の薬理作用からも治験薬に起因する事象とは考え難いことから、治験薬との因果関係は否定できると考える。

（3） 貧血：被験者番号[redacted] の叙述

被験者番号	[redacted]
1 日あたりの投与量（治験薬の種類）	3600 mg/日（600 mg 錠）
体重あたりの投与量（2 次登録時）	9[redacted] mg/kg/日
体重（2 次登録時）	4[redacted] kg
体重区分（2 次登録時）	35 kg 超 50 kg 以下
性別	女性
年齢	1[redacted] 歳

有害事象（基本語） （下線が重篤な有害事象）	ヘルパンギーナ、貧血、心膜炎、低カリウム血症、低リン酸血症、心室血栓症、肝酵素上昇、僧帽弁閉鎖不全症、注射部位疼痛
重篤な有害事象に関連すると思われる合併症	なし
重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤	なし
経過（要約）	治験薬投与開始 14 日目の投与期 2 週時来院時、眼瞼結膜に貧血様の所見あり。フェロミア錠 100 mg/日を処方。 15 日目のみ、フェロミア錠 100 mg を服薬。16～17 日目はヘルパンギーナによる口内炎のため、フェロミア錠 100 mg 服薬できず。 17 日目にヘルパンギーナのため、加療目的で入院。治験薬投与中止と判断。なお、当日の治験薬投与はなく、最終投与日は前日となる。血液検査の結果、Hb 8.5 g/dL（中央測定）。フェジン静注（40 mg/2 mL/管）4 mL/日を投与開始。 治験薬最終投与 2 日後にメサラジン錠 3000 mg/日の投与開始。 6 日後に腹痛の緩和の目的でアタラックス-P 注射液を投与。 8 日後に呼吸苦の訴えがあり、精査の結果、心膜炎が認められ、入院期間の延長が必要と判断。利尿剤を投与開始。メサラジン錠の投与を中止。以降、潰瘍性大腸炎については無治療である。 13 日後にフェジン静注（40 mg/2 mL/管）4 mL/日を投与終了。 14 日後に心膜炎症状が軽快し、利尿剤を投与終了。ヘルパンギーナの回復を確認。 17 日後に、経過フォローのための心エコーにて、右室内に異常構造物が認められる。血栓を想定し、ヘパリン Na 注（17 U/kg/H）による血栓溶解療法開始。血液検査の結果、Hb 7.3 g/dL。ヘパリンにより、腸管出血のリスクが高まることを鑑み、濃厚赤血球液（RCC）2 単位を施行。 42 日後の血液検査の結果、Hb 11.6 g/dL。貧血は「回復」と判断する。
治験責任医師の見解	本事象は、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。 入院前と比べ入院後は排便回数の増加が、また入院前から輸血実施日まで継続した血便がそれぞれ認められているものの、ヘルパンギーナ等が排便回数へ影響した可能性も考えられ、その後の臨床経過等を踏まえると、潰瘍性大腸炎の悪化とは判断しない。
治験依頼者（医学専門家）の見解	原疾患である潰瘍性大腸炎の治療は、事象発現の約 1 週間前に中断しており、原疾患による血便に起因して事象を発現したことが考えられ、治験薬との因果関係は否定できる。

（4） 心膜炎：被験者番号 [redacted] の叙述

被験者番号	[redacted]
1 日あたりの投与量（治験薬の種類）	3600 mg/日（600 mg 錠）

体重あたりの投与量（2 次登録時）	9[redacted] mg/kg/日
体重（2 次登録時）	4[redacted] kg
体重区分（2 次登録時）	35 kg 超 50 kg 以下
性別	女性
年齢	1[redacted] 歳
有害事象（基本語） （下線が重篤な有害事象）	ヘルパンギーナ、貧血、心膜炎、低カリウム血症、低リン酸血症、心室血栓症、肝酵素上昇、僧帽弁閉鎖不全症、注射部位疼痛
重篤な有害事象に関連すると思われる合併症	なし
重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤	ミヤ BM 錠、メサラジン錠、ヴィーン D 輸液、フェジン、5%ブドウ糖注射液
経過（要約）	治験薬投与開始 17 日目にヘルパンギーナのため、加療目的で入院。治験薬投与中止を判断。なお、当日の治験薬投与はなく、最終投与日は前日となる。 治験薬最終投与 2 日後にメサラジン錠 3000 mg/日を投与開始、ミヤ BM 錠 3 錠/日を投与再開。 5 日後に胸痛の訴えあり。 8 日後に呼吸苦の訴えあり。胸部 X 線にて、心胸比（CTR）64%（臥位）、心陰影の拡大および左胸水軽度貯留あり。肺に浸潤影なし。血液検査の結果、脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）513.5 pg/mL 等の異常所見あり。心エコーにて僧帽弁逆流、心嚢液貯留あり。心電図上は、心外膜炎様の ST 変化は認められず。心膜炎疑いとして、精査・加療を行う。入院期間の延長が必要となるため、本事象を重篤な有害事象と判断。利尿剤（フロセミド注射液）静脈投与を開始。メサラジン錠およびミヤ BM 錠を投与中止。 12 日後に BNP 104.1 pg/mL へ低下。呼吸苦改善。胸部 X 線にて CTR 改善傾向。利尿剤を内服（フロセミド錠、スピロノラクトン錠）に切り替え。 14 日後に利尿剤内服終了。ヘルパンギーナは「回復」、心膜炎疑いは「軽快」と判断。 17 日後の心エコーにて心嚢液減少傾向を確認。右室内血栓発現。 26 日後に右室内血栓は本事象とは別の重篤な有害事象と判断。29 日後に、発現以降の症状等を加味し、事象名を「心膜炎」と判断。 43 日後に心嚢液の消失を確認。心膜炎は「回復」と判断。僧帽弁逆流は心膜炎発症時と所見は変わらず、原因は不明であり、心膜炎とは別の有害事象と判断。 45 日後に症状改善のため、退院。
治験責任医師の見解	本事象の発現日は、胸痛の訴えのあった治験薬最終投与 5 日後と判断する。 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。

	本事象の原因として、ウイルス性または薬剤性の可能性が考えられたが、上記の理由より薬剤性の可能性は否定される。治験薬最終投与 5 日後に心膜炎が発症した時点で、原因ウイルスを特定する検査を実施していないため、ウイルス性に起因すると断定することもできない。以上より、本事象の成因は不明である。
治験依頼者（医学専門家）の見解	事象発現の約 1 週間前に治験薬を中止しており、治験薬の影響により事象を発現したとは考え難い。また、治験薬およびメサラジン錠の DLST の検査結果が陰性であり、事象とメサラジン製剤との関連性は低いと考えられる。以上のことから、治験薬との因果関係は否定できる。

（5） 心室血栓症：被験者番号[redacted] の叙述

被験者番号	[redacted]
1 日あたりの投与量（治験薬の種類）	3600 mg/日（600 mg 錠）
体重あたりの投与量（2 次登録時）	9[redacted] mg/kg/日
体重（2 次登録時）	4[redacted] kg
体重区分（2 次登録時）	35 kg 超 50 kg 以下
性別	女性
年齢	1[redacted] 歳
有害事象（基本語）（下線が重篤な有害事象）	ヘルパンギーナ、貧血、心膜炎、低カリウム血症、低リン酸血症、心室血栓症、肝酵素上昇、僧帽弁閉鎖不全症、注射部位疼痛
重篤な有害事象に関連すると思われる合併症	なし
重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤	なし
経過（要約）	治験薬投与開始 17 日目にヘルパンギーナのため、加療目的で入院。治験薬投与中止を判断。なお、当日の治験薬投与はなく、最終投与日は前日となる。 治験薬最終投与 2 日後にメサラジン錠 3000 mg/日を投与開始、ミヤ BM 錠 3 錠/日を投与再開。 8 日後に呼吸苦の訴えがあり。精査の結果、心膜炎疑いが認められ、利尿剤を投与開始。メサラジン錠およびミヤ BM 錠を投与中止。 14 日後に症状が軽快し、利尿剤を投与終了。 17 日後の経過フォローのための心エコーにて、右室内に異常構造物が認められる（疣贅もしくは血栓）。胸部 CT にて明らかな肺塞栓は認められず。血液検査の結果、PT 時間 10.5 秒、トロンボテスト 150<%、血中 FDP 5.3 μg/mL および D ダイマー2.7 μg/mL であり、血栓を想定しヘパリン Na 注（17 U/kg/H）による血栓溶解療法を開始。また、血液培養検査を実施。 26 日後に血液培養検査の陰性が判明。感染性心内膜炎に伴う疣贅は否定的。右室内血栓として入院期間の延長を要するため、本事象を重篤な有害事象と判断。 37 日後の心エコーにて、血栓の縮小を確認。ヘパリン Na 注を投

	与終了。 38 日後にバイアスピリン錠（100 mg、1 日 1 回朝食後）を投与開始。 43 日後の心エコーにて、血栓消失を確認。転帰を「回復」と判断。血栓の再発予防のため、バイアスピリン錠を投与継続。 45 日後に症状改善のため、退院。 58 日後にバイアスピリン錠を投与終了。
治験責任医師の見解	これまで、本事象の原因を明らかにするため、胸部 CT、抗体検査、一般細菌検査および一般臨床検査等を実施した。これらの検査結果を踏まえた上で、本事象の原因について評価したが、現時点では原因を特定できず不明である。しかし、治験薬およびメサラジン錠について、いずれも半減期を考慮すると因果関係はないと判断する。 右室内異常構造物は血栓と判断したことから、感染性心膜炎に伴う疣贅が発現した可能性は否定され、心膜炎および本事象の関連性は不明である。従って、心膜炎および本事象の関連性を積極的に疑うことはせず、別事象であると判断する。 また、利尿剤投与後の臨床経過および血圧の経時的推移から、本事象と利尿剤の関連性はないと判断する。
治験依頼者（医学専門家）の見解	現時点では事象発現の原因は明らかになっていないが、事象発現の約 2 週間前に治験薬を中止しており、治験薬の影響により事象を発現したとは考え難く、治験薬との因果関係は否定できる。

（6） 潰瘍性大腸炎：被験者番号[redacted] の叙述

被験者番号	[redacted]
1 日あたりの投与量（治験薬の種類）	3600 mg/日（600 mg 錠）
体重あたりの投与量（2 次登録時）	9[redacted] mg/kg/日
体重（2 次登録時）	3[redacted] kg
体重区分（2 次登録時）	35 kg 超 50 kg 以下
性別	女性
年齢	1[redacted] 歳
有害事象（基本語） （下線が重篤な有害事象）	上気道の炎症、潰瘍性大腸炎
重篤な有害事象に関連すると思われる合併症	なし
重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤	アサコール錠、プレドニゾロン錠、リンデロン坐剤

経過（要約）	治験薬投与開始 14 日目に投与期 2 週時来院。排便回数減少を認め、治験を継続。 21 日目に排便回数の増加を認め、規定外来院にて血液検査を実施。軽度の腹痛と便検査にて便潜血陽性反応あり。潰瘍性大腸炎の悪化と判断され、治験薬投与中止。ステロイド内服の処方となるが、入院の必要性はなしと判断され、一時帰宅。アサコール錠およびリンデロン坐剤を投与開始。 治験薬最終投与 1 日後の朝よりプレドニゾロン錠の内服開始。規定外来院にて、入院加療を被験者および代諾者が希望したこと、また、夜間排便や腹痛により QOL 低下が認められたことから、午後より入院。食事療法および薬物補液治療（プレドニン注射液、ソルアセト D 輸液）を開始。プレドニン注射液の投与開始に伴い、プレドニゾロン錠の内服は中止。 3 日後に夜間腹痛が消失し、排便回数も減少。点滴治療を終了。 4 日後にプレドニゾロン錠を内服再開。 5 日後に症状が軽快したため、退院。 14 日後に後観察期来院。夜間排便や腹痛が消失したため、「回復」と判断。
治験責任医師の見解	本事象は、メサラジン不耐性の可能性も考えたが、今回の下痢症状の増悪時期が遅いため、否定的である。治験薬投与開始 21 日目の血液検査の結果、SAA 13.4 μg/mL、赤沈 25 mm/1 時間と炎症所見の改善はなく、便潜血は陽性であり、好酸球の増加もなかった。本事象は薬効不十分による原疾患の悪化であり、治験薬との因果関係はなしと判断する。 本事象の転帰について、ステロイドを使用中ではあるものの、排便回数の減少、夜間排便や腹痛の消失、PUCAI スコアは 0 と寛解導入を達成しており、本事象発現前との臨床症状の相対的比較および治験薬最終投与 14 日後時点の治療内容から、本事象を「回復」と判断した。
治験依頼者（医学専門家）の見解	治験責任医師は、事象は薬効不十分による原疾患の悪化であると報告しており、事象の処置としてステロイド治療が開始され回復した。本事象は、治験薬のみでは十分な効果が得られず原疾患が悪化したと考えられ、本剤との因果関係は否定できる。

（7） 低カリウム血症：被験者番号[redacted] の叙述

被験者番号	[redacted]
1 日あたりの投与量（治験薬の種類）	1800 mg/日（300 mg 錠）
体重あたりの投与量（2 次登録時）	9[redacted] mg/kg/日
体重（2 次登録時）	1[redacted] kg
体重区分（2 次登録時）	18 kg 以上 23 kg 以下
性別	女性
年齢	[redacted] 歳
有害事象（基本語） （下線が重篤な有害事象）	上咽頭炎、<u>低カリウム血症</u>

重篤な有害事象に関連すると思われる合併症	鉄欠乏性貧血
重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤	インクレミンシロップ 5%（Fe：6 mg/mL）、ビオスリー配合 OD 錠、トラネキサム酸シロップ 5%「テバ」
経過（要約）	治験薬投与開始 1～3 日目にかけて、治験薬 1800 mg/日（300 mg 錠×6 錠）の服薬を指示するも、服薬困難のため規定量を服薬できず。 4 日目に服薬困難のため治験薬投与中止と判断。なお、当日および前日の治験薬投与はなく、最終投与日は投与開始 2 日目となる。ペンタサ顆粒を投与開始。 治験薬最終投与 3 日後から 6 日後にかけて発熱、咽頭痛あり。 7 日後に体温 37.2°C、便回数 8 回/日、血便あり。血液検査にて Na 131 mEq/L、K 2.6 mEq/L、Cl 99 mEq/L であり、下痢に加えて、摂食不良も重なり電解質異常をきたしたものと考え、補正目的で入院加療とした。ソルアセト D 500 mL および KCL 注 1 筒 20 mL にて補正開始。インクレミンシロップおよびビオスリーのみ継続とし、ペンタサ顆粒の投与は一旦中止。 8 日後の血液検査にて、Na 139 mEq/L、K 3.5 mEq/L、Cl 109 mEq/L であり、補液により電解質異常は改善傾向。PUCAI スコアは 65。ソルアセト D 500 mL および KCL 注 1 筒 20 mL からソルアセト D 500 mL へ、さらにソルデム 3A 500 mL へ補液を変更。 9 日後に、前日の検査結果において電解質異常は改善しており、ソルデム 3A 500 mL 補液による治療は当日の夜までで終了したことから、本事象を「回復」と判断。潰瘍性大腸炎に対してプレドニンによる追加治療（プレドニン 2 mg/kg、40 mg/日）を開始する。昼よりプレドニン 40 mg および生食 100 mL の点滴を開始。ネキシウム懸濁用顆粒 10 mg を 1 日 1 回夕食後から投与開始。 12 日後に排便回数 4 回、血便あり、便性は水様から軟便へ。潰瘍性大腸炎に対してアザニン 10 mg/日（0.5 mg/kg）1 日 1 回夕食後から併用開始。 13 日後に排便回数 3 回、泥便状、血便あり。ペンタサ顆粒 94%（500 mg/0.53 g/包）1 日 2 回朝食後から投与再開。プレドニン点滴は終了。 14 日後に排便回数 3 回、泥便状、血便あり、腹痛なし。プレドニン投与開始 6 日目であり、腹部エコーを再評価。直腸から S 字結腸にかけて炎症が残存していると考えられ、追加治療としてレクタブル 2 mg 注腸フォーム 1 日 2 回を併用開始。朝よりステロイドを内服に変更したが、シロップやジュースを使用しても内服不可のため、一旦点滴でステロイド再投与とした。プレドニン 40 mg および生食 100 mL（プレドニン 2 mg/kg、40 mg/日）。夜は服薬ゼリーにてプレドニン錠 5 mg を内服できた。 15 日後に、排便回数 3 回、泥便状、血便 1～3 割程度。ステロイド加療を継続し、プレドニン 40 mg および生食 100 mL。翌日よりプレドニン点滴から内服に切り替え。

	16 日後に、排便回数 3 回、血便 2 割弱、腹痛なし。プレドニン錠 5 mg（8 錠/日、1 日 2 回）。 19 日後に、排便回数 2 回、血便あり、腹痛なし。プレドニン投与開始 11 日目、肉眼的血便は少し残るものの、状態は改善傾向。エコーを再評価し、通院治療可能と判断。 21 日後に、排便回数 3 回、泥便状、肉眼的血便なし。退院し、外来で治療継続とする。プレドニン、レクタブル、ペンタサ、アザニン、ネキシウムおよびビオスリーを内服継続。23 日後よりプレドニン 5 mg 8 錠/日から 6 錠/日へ減量とする。
治験責任医師の見解	本事象は、潰瘍性大腸炎の改善が得られていない状況（下痢）に加えて、感冒による経口摂取低下が重なり、喪失性の電解質異常を来したと考えられる。治験薬を投与中止した後に本事象が発生していることもあり、治験薬との因果関係はないと考えられる。また、メサラジン不耐性を積極的に疑う臨床経過でもなかった。
治験依頼者（医学専門家）の見解	被験者は、治験薬を指示通り服用できず十分な効果が得られなかったために下痢が持続し、また感冒による経口摂取低下が重なったことにより喪失性の低カリウム血症を発現したと考えられることから、治験薬との因果関係は否定できると考える。

2.7.6.4.2.3.8 重要な有害事象

重要な有害事象として、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（定義は 2.7.6.4.2.3.8.2 項参照）を検討した。

2.7.6.4.2.3.8.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.4-27 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、内訳は薬物不耐性および潰瘍性大腸炎（各 2 例）、ヘルパンギーナ（1 例）であった。そのうち、薬物不耐性および潰瘍性大腸炎の各 2 例のうち各 1 例およびヘルパンギーナの 1 例は、重篤な有害事象であった（詳細は 2.7.6.4.2.3.7 項参照）。その他の 2 例（薬物不耐性、潰瘍性大腸炎各 1 例）について、薬物不耐性は、治験薬投与開始 6 日目に発現し、中等度、非重篤で、治験薬との因果関係は否定できないと判断されたが、治験薬の投与中止以外の処置は要さず、追跡調査中に回復した。潰瘍性大腸炎は、治験薬投与開始 6 日目に発現し、軽度、非重篤で、治験薬との因果関係は否定され、プレドニゾロンの内服により転帰は軽快であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の体重区分および治験薬の種類別での発現例数は、18 kg 超 23 kg 以下（300 mg 錠）が 1 例（薬物不耐性）、35 kg 超 50 kg 以下（600 mg 錠）が 3 例（ヘルパンギーナ 1 例、潰瘍性大腸炎 2 例）、50 kg 超 90 kg 以下（1200 mg 錠）が 1 例（薬物不耐性）であった。

表 2.7.6.4-27 治験薬の投与中止に至った有害事象一覧

解析対象：安全性解析対象集団

体重(治験薬の種類)	被験者番号	性別	年齢(歳)	PT(基本語)(医師記載名)	発現までの日数[a](日)	持続期間[b](日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置[c]	転帰
50 kg超90 kg以下(1200 mg錠)	[redacted]	女性	[redacted]	薬物不耐性(5-ASA不耐性)	1	24	否定できない	重度	重篤	中止(再投与なし)	あり	軽快
35 kg超50 kg以下(600 mg錠)	[redacted]	女性	[redacted]	貧血(貧血)	14	39	否定できる	重度	重篤	不変	あり	軽快
				ヘルパンギーナ(ヘルパンギーナ)	12	19	否定できる	中等度	重篤	中止(再投与なし)	あり	回復
				心膜炎(心膜炎)	21	32	否定できる	中等度	重篤	該当せず	あり	軽快
				低カリウム血症(低K血症)	24	10	否定できる	中等度	非重篤	該当せず	あり	回復
				低リン酸血症(低リン血症)	24	16	否定できる	中等度	非重篤	該当せず	あり	回復
				心室血栓症(右室内血栓)	33	20	否定できる	中等度	重篤	該当せず	あり	未回復
				肝酵素上昇(肝酵素上昇)	36	17	否定できる	軽度	非重篤	該当せず	なし	軽快
				僧帽弁閉鎖不全症(僧帽弁逆流)	24	29	否定できる	中等度	非重篤	該当せず	なし	未回復
				注射部位疼痛(注射部位血管痛)	19	2	否定できる	軽度	非重篤	該当せず	なし	回復
35 kg超50 kg以下(600 mg錠)	[redacted]	女性	[redacted]	上気道の炎症(急性上気道炎)	-20	6	該当せず	軽度	非重篤	該当せず	あり	回復
				潰瘍性大腸炎(潰瘍性大腸炎の悪化)	14	22	否定できる	中等度	重篤	中止(再投与なし)	あり	回復

表 2.7.6.4-27 治験薬の投与中止に至った有害事象一覧（続き）

解析対象：安全性解析対象集団

体重(治験薬の種類)	被験者番号	性別	年齢(歳)	PT(基本語)(医師記載名)	発現までの日数[a](日)	持続期間[b](日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置[c]	転帰
18 kg以上 23 kg以下 (300 mg錠)	[redacted]	女性	[redacted]	残留製品存在 (便中の薬剤残留（MD-0901 300mg錠）)	6	4	否定できない	軽度	非重篤	不変	なし	回復
				薬物不耐性 (リアルダ錠不耐症)	6	32	否定できない	中等度	非重篤	中止（再投与なし）	なし	軽快
				便秘 (便秘)	20	9	否定できる	軽度	非重篤	不変	なし	回復
35 kg超50 kg以下 (600 mg錠)	[redacted]	女性	[redacted]	潰瘍性大腸炎 (潰瘍性大腸炎の増悪)	6	23	否定できる	軽度	非重篤	中止（再投与なし）	あり	軽快

用語辞書：MedDRA/J Ver.23.1
該当する被験者で発現した全ての有害事象について表示する。
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：併用薬剤・併用治療法を指す

Source：資料番号 5.3.5.2.1 表 12.3-2

2.7.6.4.2.3.8.2 注目すべき有害事象

投与期における有害事象のうち、原疾患の悪化である潰瘍性大腸炎、リアルダ錠 1200mg およびその他の経口メサラジン製剤で注意すべきと考えられる過敏症状、腎および尿路障害、肝胆道系障害および膵炎について検討した。

2.7.6.4.2.3.8.2.1 潰瘍性大腸炎

潰瘍性大腸炎の有害事象の発現率は 11.1%（3/27 例）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重度の有害事象は認められず、中等度が 2 例、軽度が 1 例であった。重篤な有害事象は 1 例、治験薬の投与中止に至った有害事象は 2 例（重篤な有害事象 1 例を含む）であった。有害事象の発現時期は、いずれも「4 週まで」であり、2 例は後観察期終了時までに回復し、1 例は軽快であった（詳細は 2.7.6.4.2.3.7 および 2.7.6.4.2.3.8.1 項参照）。

体重区分および治験薬の種類別での発現例数は、23 kg 超 35 kg 以下（600 mg 錠）が 1 例、35 kg 超 50 kg 以下（600 mg 錠）が 2 例であった。潰瘍性大腸炎の病型は、いずれも初回発作型であり、潰瘍性大腸炎の病変範囲による分類は、左側大腸炎型が 1 例、全大腸炎型が 2 例であった。

2.7.6.4.2.3.8.2.2 過敏症状

メサラジンによる過敏症状の有害事象として薬物不耐性を検討した。なお、過敏症、国内での既存経口 5-ASA 製剤の添付文書で過敏症状として注意喚起されている発熱、腹痛、下痢、好酸球増多および発疹については、該当する有害事象は認められなかった。

薬物不耐性の有害事象の発現率は 7.4%（2/27 例）であり、いずれも副作用であった。重症度は重度が 1 例、中等度が 1 例であった。重篤な有害事象は 1 例に認められ、重度の有害事象であった。いずれも治験薬の投与中止に至った。有害事象の発現時期は、いずれも「4 週まで」であり、いずれも追跡調査中に回復した（詳細は 2.7.6.4.2.3.7 および 2.7.6.4.2.3.8.1 項参照）。

体重区分および治験薬の種類別での発現例数は、18 kg 超 23 kg 以下（300 mg 錠）が 1 例、50 kg 超 90 kg 以下（1200 mg 錠）が 1 例であった。

2.7.6.4.2.3.8.2.3 腎および尿路障害

器官別大分類で「腎および尿路障害」に分類される有害事象は認められなかった。「腎および尿路障害」に関連する臨床検査値の有害事象として、β－Nアセチル D グルコサミニダーゼ（以下、NAG）増加が認められた。

NAG 増加の発現率は 3.7%（1/27 例）であり、副作用であった。重症度は軽度であり、投与 8 週時まで治験薬の投与を継続した。有害事象の発現時期は、「4 週まで」であり、後観察期終了時までに回復した。

体重区分および治験薬の種類別での発現例数は、35 kg 超 50 kg 以下（600 mg 錠）が 1 例であった。

2.7.6.4.2.3.8.2.4 肝胆道系障害

器官別大分類で「肝胆道系障害」に分類される有害事象およびγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加等の「肝胆道系障害」に関連する臨床検査値の有害事象は認められなかった。

2.7.6.4.2.3.8.2.5 膵炎

「膵炎」は認められなかった。アミラーゼ増加およびリパーゼ増加等の「膵炎」に関連する臨床検査値の有害事象は認められなかった。

2.7.6.4.2.3.9 臨床検査値

本 2.7.6.4.2.3.9 項では、「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。

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。なお、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。

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、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。

2.7.6.4.2.3.10 バイタルサイン、身体所見、その他安全性所見

本 2.7.6.4.2.3.10 項では、2.7.6.4.2.3.9 項と同様に時点を読み替えて表記した。

2.7.6.4.2.3.10.1 バイタルサイン

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。

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、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。

2.7.6.4.2.3.10.2 身長および体重

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。

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、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。

2.7.6.4.2.4 薬物動態

薬物動態の評価指標は 5-ASA および Ac-5-ASA の血漿中濃度であり、血漿中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度の要約統計量を表 2.7.6.4-28 に示した。なお、評価時期のうち、前観察期開始時を投与前と定義し、表中では「開始時」と表記した。

投与前、投与期 4 週時、投与期 8 週時および投与期終了時の血漿中 5-ASA 濃度（平均値 ± 標準偏差）はそれぞれ 1181.662 ± 1907.637 ng/mL、1968.105 ± 1416.561 ng/mL、2401.571 ± 2894.152 ng/mL および 1825.296 ± 2650.261 ng/mL であり、血漿中 Ac-5-ASA 濃度（平均値 ± 標準偏差）はそれぞれ 1337.986 ± 1735.263 ng/mL、2262.942 ± 1409.692 ng/mL、2613.829 ± 2099.989 ng/mL および 2109.467 ± 2033.478 ng/mL であった。薬物動態解析対象 26 例のうち 18 例が潰瘍性大腸炎に対する前治療薬を使用しており、投与前の血漿中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度として測定された。

表 2.7.6.4-28 血漿中薬物濃度の要約統計量

解析対象：薬物動態解析対象集団

項目	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
血漿中5-ASA濃度 (ng/mL)	測定値	開始時	26	1181.662	1907.637	0.00	169.150	6860.00
		4週	19	1968.105	1416.561	0.00	1620.000	4420.00
		8週	19	2401.571	2894.152	0.00	1500.000	9830.00
		終了時	26	1825.296	2650.261	0.00	1015.500	9830.00
血漿中Ac-5-ASA濃度 (ng/mL)	測定値	開始時	26	1337.986	1735.263	0.00	641.500	6560.00
		4週	19	2262.942	1409.692	17.90	2030.000	4560.00
		8週	19	2613.829	2099.989	4.55	2150.000	7270.00
		終了時	26	2109.467	2033.478	0.00	1810.000	7270.00

定量下限(2.00 ng/mL)未満の場合、0 ng/mLとして扱う

Source：資料番号 5.3.5.2.1 表 12.6-7

2.7.6.4.3 結論

本治験では、軽症～中等症の活動期の小児潰瘍性大腸炎に対する MD-0901 の有効性、安全性および薬物動態について検討した。

有効性について、主要エンドポイントである UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解率［両側95%信頼区間］は 25.9%［11.1%, 46.3%］であり、両側 95%信頼区間の下限値が治験実施計画書で規定した閾値（10%）を上回り、MD-0901 の有効性が示された。また、副次エンドポイントの結果は、主要エンドポイントの結果を支持するものであった。

安全性について、投与期における有害事象および副作用の発現率は、66.7%および 18.5%であった。重症度別の有害事象の発現率は、軽度が 48.1%、中等度が 18.5%、重度が 7.4%であった。本治験では、投与期における重度の有害事象として薬物不耐性（1 例）および貧血（1 例）が認められたものの、いずれも追跡調査中に回復した。投与期における重篤な有害事象の発現率は 11.1%であったが、いずれの重篤な有害事象も後観察期終了時までまたは追跡調査中に回復した。治験薬の投与中止に至った有害事象および副作用の発現率は 18.5%および 7.4%であったが、いずれの治験薬の投与中止に至った有害事象も後観察期終了時までに回復または軽快した。治験薬の投与中止に至った有害事象の内訳は、薬物不耐性および潰瘍性大腸炎（各 2 例）、ヘルパンギーナ（1 例）であり、そのうち、副作用は薬物不耐性の 2 例で、いずれも追跡調査中に回復した。注目すべき有害事象について、潰瘍性大腸炎の有害事象の発現率は 11.1%であったが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。過敏症状について、薬物不耐性の有害事象の発現率は 7.4%であった。また、過敏症および国内での既存経口 5-ASA 製剤の添付文書のうち、重要な基本的注意の項で過敏症状として注意喚起されている

有害事象について、本治験では認められなかった。「腎および尿路障害」ならびに「肝胆道系障害」に分類される有害事象、「腎および尿路障害」ならびに「肝胆道系障害」に関連する臨床検査値の有害事象、「膵炎」および「膵炎」に関連する臨床検査値の有害事象について、本治験ではNAG増加（3.7%）のみであった。

以上より、軽症～中等症の活動期の小児潰瘍性大腸炎に対するMD-0901の安全性に大きな問題はないと考えられた。

体重区分および治験薬の種類別の有効性について、18 kg以上23 kg以下（300 mg錠）を除く区分で有効性が示された。また、安全性について、18 kg以上23 kg以下（300 mg錠）では8週間の投与期完了例はおらず、治験薬の服薬日数が2週間以内での安全性評価ではあるものの、全ての区分において、安全性に大きな相違は認められなかった。

以上、MD-0901は18 kg以上23 kg以下（300 mg錠）の区分を除き、軽症～中等症の活動期の小児潰瘍性大腸炎に対するMD-0901の有効性が示され、安全性について特筆すべき問題は認められなかった。

2.7.6.5 国内第 II/III 相試験（試験番号 MD090111P22）（資料番号 5.3.5.2.2、評価資料）

2.7.6.5.1 試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6.5-1 に、評価スケジュールを表 2.7.6.5-2 に示した。

表 2.7.6.5-1 試験方法の概略

項目	内容
目的	寛解期の小児潰瘍性大腸炎に対する MD-0901 の有効性、安全性および薬物動態を検討した。
実施国・医療機関数	日本・30 医療機関
公表論文	未定
治験期間	2018 年 3 月 14 日（最初の被験者の同意取得日） ～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最後の被験者の完了日）
開発のフェーズ	第 II/III 相
治験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験
被験者数（計画時）	治験薬投与例数として 26 例 ［設定根拠］ 寛解期の潰瘍性大腸炎を対象とした MD-0901 の国内臨床試験（MD090111U32 試験［初回申請時資料 2.7.6 項参照］）において、MD-0901 2400 mg/日の血便の非発現率が 84.8%であったこと、および寛解期の潰瘍性大腸炎を対象とした MD-0901 の海外臨床試験（SPD476-304 試験および SPD476-306 試験［初回申請時資料 2.7.6 項参照］）において、MD-0901 2400 mg/日の臨床的寛解率が 69.7%および 68.0%であったことから、本治験の主要エンドポイントである血便の非発現率を 80%と仮定し、±20%程度の精度で効果を推定することが可能な症例数として、治験薬投与例数として 26 例を目標被験者数と設定した。 なお、体重区分ごとに目標とする被験者数は以下を目安とした。 体重区分 / 被験者数 18 kg 以上 23 kg 以下 / 1～2 例 23 kg 超 35 kg 以下 / 4～5 例 35 kg 超 50 kg 以下 / 7～9 例 50 kg 超 90 kg 以下 / 10～13 例 ［設定根拠］ 体重区分ごとに目標とする被験者数については、小児潰瘍性大腸炎患者を対象とした、MD-0901 の海外臨床試験（SPD476-112 試験［初回申請時資料 2.7.6 項参照］）および他の経口 5-ASA 製剤の海外臨床試験における組入れ実績を参考に設定した。
治験薬、用法・用量	治験薬の投与は 2 次登録日の翌日から開始し、投与期終了時（投与期 48 週時または中止時）の来院日に終了した。投与量は、40 mg/kg/日を 1 日 1 回、朝食後経口投与した。2 次登録時の体重により体重区分を決定し、体重区分ごとに次ページに示す治験薬の投与量、種類および錠数を投与した。なお、投与期間中を通して、治験薬の投与量、種類および錠数は変更しないこととした。

<table>
<tr><td>項目</td><td>内容</td></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td>体重区分</td><td>投与量</td><td>種類および錠数</td></tr>
<tr><td>18 kg 以上 23 kg 以下</td><td>900 mg/日</td><td>MD-0901 300 mg 錠を 3 錠</td></tr>
<tr><td>23 kg 超 35 kg 以下</td><td>1200 mg/日</td><td>MD-0901 600 mg 錠を 2 錠</td></tr>
<tr><td>35 kg 超 50 kg 以下</td><td>1800 mg/日</td><td>MD-0901 600 mg 錠を 3 錠</td></tr>
<tr><td>50 kg 超 90 kg 以下</td><td>2400 mg/日</td><td>MD-0901 1200 mg 錠を 2 錠</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>組み入れ基準</td><td>［選択基準］
（1） 潰瘍性大腸炎と診断された患者（「潰瘍性大腸炎診断基準（2017 年 1 月改訂）」に従う。）
（2） 2 次登録時の UC-DAI スコアが 2 以下、かつ血便スコア（UC-DAI）が 0 で定義される寛解期の患者
（3） 同意取得時の年齢が 17 歳未満の外来患者
（4） 2 次登録時の体重が 18 kg 以上 90 kg 以下の患者
（5） 代諾者[a]からの同意および患者本人から口頭または文書によりインフォームド・アセントが得られる患者。ただし、同意取得時の年齢が 12 歳以上の患者は文書によるインフォームド・アセント取得を必須とする。
a：代諾者は、満 20 歳以上であり、患者の親権を行う者、配偶者、後見人、その他これらに準じる者とする。

［除外基準］
（1） メサラジン製剤やサリチル酸系の薬剤に対する薬物過敏症の既往を有する患者
（2） 2 次登録時の前 2 週以内に本治験で投与予定の投与量[b]（メサラジン換算）を超えるメサラジンの経口製剤あるいはサラゾスルファピリジンの経口製剤を使用した患者
（3） 2 次登録時の前 4 週以内にメサラジンの局所製剤あるいはサラゾスルファピリジンの局所製剤を使用した患者
（4） 2 次登録時の前 4 週以内に副腎皮質ホルモン剤（経口剤、注腸剤、坐剤、痔疾患治療薬、注射剤）を使用した患者
（5） 2 次登録時の前 4 週以内に血球成分除去療法を受けた患者
（6） 2 次登録時の前 12 週以内に免疫調節剤（経口剤、注射剤）を使用した患者
（7） 過去に潰瘍性大腸炎の治療を目的として生物学的製剤を使用した患者
（8） 大腸切除（虫垂切除は除く）の既往を有する患者
（9） 中等度から重度の腎障害あるいは肝障害を合併している患者
［程度の判定は、「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について（平成 4 年 6 月 29 日薬安第 80 号）」または「有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版」におけるグレード 2 以上を参考に判断する。］
（10） 血液、呼吸器、消化器、心血管系、精神神経系、代謝・電解質異常の疾患、あるいは過敏症などの重篤な合併症のある患者
［程度の判定は、「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について（平成 4 年 6 月 29 日薬安第 80 号）」または「有害事象共通用語</td></tr>
</table>

項目	内容
	規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版」におけるグレード 3 以上を参考に判断する。］ （11） 悪性腫瘍を合併している患者 （12） 妊婦、授乳婦または妊娠している可能性のある患者、あるいは治験期間中に妊娠を希望する患者（初経後の女性患者を対象に妊娠検査を実施し、妊娠の有無を判定する。） （13） 1 次登録時の前 16 週以内に他の治験薬の投与を受けた患者 （14） MD090111P21 試験で治験薬の投与を受けた患者 （15） 2 次登録時までの身長および体重を参考に、治験責任（分担）医師が著しい成長遅延あるいは体重減少が認められると判断した患者 （16） その他、治験責任（分担）医師が不適当と判断した患者 b：本治験で投与予定のメサラジン投与量は「治験薬、用法・用量」を参照。
禁止する治療法	［同意取得時から後観察期終了時まで併用を禁止する治療薬］ （1） 本治験薬以外の治験薬 ［前観察期開始時から投与期終了時まで併用を禁止する治療薬および療法］ （2） 本治験薬以外のメサラジン製剤 （ただし、1 次登録時にメサラジン製剤［経口剤］を使用していた場合には、前観察期に限り本治験で投与予定の投与量[c]以下の経口剤を使用可能とした。） （3） サラゾスルファピリジン （ただし、1 次登録時にサラゾスルファピリジン［経口剤］を使用していた場合には、前観察期に限り本治験で投与予定の投与量[c]［メサラジン換算］以下の経口剤を使用可能とした。） （4） 副腎皮質ホルモン剤（経口剤、注腸剤、坐剤、痔疾患治療薬、注射剤）、副腎皮質刺激ホルモン剤 （5） 免疫調節剤（経口剤、注射剤） （6） 血球成分除去療法 （7） 潰瘍性大腸炎に対する外科的治療 （8） 潰瘍性大腸炎の治療を目的とした生物学的製剤 （9） 止しゃ剤 （ただし、鎮咳目的のコデインリン酸塩水和物、ジヒドロコデインリン酸塩の一時的な使用は可能とした。） （10） 過敏性腸症候群治療薬 （ただし、同意取得前より継続して使用していた場合に限り、使用していた用量以下の使用は可能とした。） （11） メトロニダゾール（経口剤）、シプロフロキサシン c：本治験で投与予定のメサラジン投与量は「治験薬、用法・用量」を参照。
治験参加期間	前観察期：4～14 日間、投与期：48 週間、後観察期：1 週間
評価項目	［主要エンドポイント］ 有効性：血便の非発現 （投与期のいずれの来院時にも血便スコア（UC-DAI）が 1 未満であった

項目	内容
	場合） 安全性：有害事象（投与期） 薬物動態：各評価時期における血漿中の 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度 ［副次エンドポイント］ 有効性： （1） 血便の非発現期間 （投与期に血便スコア（UC-DAI）が 1 以上になるまでの期間） （2） 再燃 （投与期終了時に UC-DAI スコアが 3 以上、かつ血便スコア（UC-DAI）が 1 以上） （3） UC-DAI スコアの変化量 （投与期終了時の UC-DAI スコアー投与期開始時の UC-DAI スコア） （4） UC-DAI を構成する各スコア[d]の変化量 （投与期終了時の各スコアー投与期開始時の各スコア） d：排便回数スコア、血便スコア、S 状結腸内視鏡スコア、医師による全般的評価（PGA）スコア （5） PUCAI スコアに基づく寛解 （投与期終了時の PUCAI スコアが 10 未満） ※UC-DAI スコア 排便回数、血便、直腸から S 状結腸までの内視鏡検査による粘膜所見（S 状結腸内視鏡）、医師による全般的評価（PGA）の 4 つの評価項目をそれぞれ 0～3 の 4 段階でスコア化し、合計したスコア（スコアの範囲：0～12）。 ※PUCAI スコア 腹痛、血便、便性、排便回数、夜間排便、活動レベルの 6 つの評価項目をスコア化し、合計したスコア（スコアの範囲：0～85）。 安全性：副作用（投与期）
統計手法	［解析対象集団］ 有効性 有効性の主要な解析対象集団は FAS とした。有効性の解析対象集団として、以下の集団を定めた。 FAS：2 次登録例のうち、以下の条件を全て満たす被験者を含む集団とした。 （1） 投与期に治験薬を 1 度でも服薬した被験者 （2） 投与期開始後に 1 度でも有効性に関する評価がなされた被験者 PPS：FAS に含まれる被験者のうち、以下の条件を全て満たす被験者を含む集団とした。 （1） 選択基準を満たし、除外基準に該当しない被験者

項目	内容
	（2） 前観察期および投与期に「禁止する治療法」を受けていない被験者 （3） 投与期開始時から投与期終了時までの服薬率が 75%以上の被験者 安全性 安全性の主要な解析対象集団は安全性解析対象集団とした。安全性の解析対象集団として、以下の集団を定めた。 安全性解析対象集団： ・ 前観察期における安全性解析対象集団 以下の条件を同時に満たす被験者を含む集団とした。 （1） 1 次登録で適格と判定された被験者 （2） 前観察期の安全性に関するデータのある被験者 ・ 投与期における安全性解析対象集団 以下の条件を同時に満たす被験者を含む集団とした。 （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 ・ 後観察期における安全性解析対象集団 以下の条件を同時に満たす被験者を含む集団とした。 （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 薬物動態 薬物動態の解析に用いる解析対象は薬物動態解析対象集団とした。 以下の条件を同時に満たす被験者を含む集団とした。 （1） 投与期に治験薬を 1 度でも服薬した被験者 （2） 投与後の血漿中の 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度のデータを少なくとも 1 つ有する被験者 ［有効性］ 以下の有効性の解析を実施した。 主要エンドポイント： ・血便の非発現 投与期のいずれの来院時にも血便スコア（UC-DAI）が 1 未満（血便の非発現）であった被験者の割合（血便の非発現率）およびその両側 95%信頼区間を算出した。血便の非発現率の両側 95%信頼区間の下限値が閾値 50%を上回った場合、MD-0901 は寛解期の小児潰瘍性大腸炎に対して有効であると判断した。 ※閾値の設定根拠 海外の寛解期の潰瘍性大腸炎を対象としたプラセボ対照比較試験より、プラセボにおける血便の非発現率は 50%程度と推定されたため、本治験の有効性評価に用いる閾値を 50%と設定した。 副次エンドポイント： ・UC-DAI スコアに基づくエンドポイント 計量値では平均値とその両側 95%信頼区間を算出、計数値では被験者の割

項目	内容
	合とその両側 95%信頼区間を算出した。 なお、投与期終了時のスコアは投与期 48 週時または中止時のスコアを、投与期開始時のスコアは 2 次登録時のスコアを用いた。 ・PUCAI スコアに基づくエンドポイント 被験者の割合およびその両側 95%信頼区間を算出した。 ［安全性］ 以下の安全性の解析を実施した。 主要エンドポイント： 投与期の有害事象の発現率を算出した。 副次エンドポイント： 投与期の副作用の発現率を算出した。 ［薬物動態］ 以下の薬物動態の解析を実施した。 評価時期ごとの血漿中の 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度を記述統計量により要約した。

表 2.7.6.5-2 評価スケジュール

			前観察期（4～14日間）		投与期（48週間）												後観察期（1週間）
			1次登録時	2次登録時	4週時	8週時	12週時	16週時	20週時	24週時	28週時	32週時	36週時	40週時	44週時	48週時または中止時	1週時または中止時
来院回数			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
同意取得		○															
1次登録			○														
2次登録				○													
選択・除外基準		←	—	→													
妊娠検査[a]			○														
被験者背景[b]		←	—	→													
治験薬の処方				○[c]	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
治験薬の回収					○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
治験薬の服薬状況					←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→	
併用治療		←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→
有効性評価 UC-DAI	排便回数スコア 血便スコア			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
有効性評価 UC-DAI	S状結腸内視鏡スコア			○[d]												○[e]	
有効性評価 UC-DAI	PGAスコア			○												○[f]	
有効性評価 PUCAI	排便回数スコア 血便スコア 腹痛スコア 便性スコア 夜間排便スコア 活動レベルスコア			○												○	
安全性評価	バイタルサイン		○	○	○		○			○			○			○	
安全性評価	身長・体重		○	○	○		○			○			○			○	
安全性評価	一般臨床検査		○		○					○						○	
安全性評価	有害事象	←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→
薬物濃度測定			○		○					○						○	

a：初経後の女性被験者に限り実施した。投与期開始時以降は、必要に応じて妊娠検査を実施した。
b：生年月日、性別、人種、合併症、潰瘍性大腸炎の病歴の詳細、潰瘍性大腸炎に対する前治療薬・療法を確認した。
c：治験薬の投与は2次登録日の翌日から開始した。
d：2次登録日の前14日以内のデータは利用可能とした。
e：可能な限り実施した。来院の前7日以内、中止時は来院の後7日以内のデータは利用可能とした。
f：S状結腸内視鏡スコアを評価した場合に実施した。
Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 9.5-1 を改変

2.7.6.5.2 結果の要約

2.7.6.5.2.1 対象被験者

2.7.6.5.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.5-3 に示した。

同意取得例は 24 例であった。全例、代諾者から文書による同意を取得し、被験者から書面によるインフォームド・アセントを取得した。1 次登録例は 24 例であり、2 次登録例は 23 例であった。2 次登録例全例に治験薬が投与され、23 例のうち 16 例が投与を完了した。

前観察期中止例は 1 例であった。中止理由は「その他（内視鏡スコアが中等度であり寛解ではないため)」であった。

投与期中止例は 7 例であった。中止理由は「原疾患が悪化し、治験責任（分担）医師が治験を中止すべきであると判断した場合」（5 例)、「有害事象」（1 例）および「被験者都合」（1 例）であった。

後観察期中止例はいなかった。

表 2.7.6.5-3 被験者の内訳

解析対象：同意取得例

	全体
	例数
同意取得例	24
インフォームド・アセント取得状況	
書面	24
口頭	0
1次登録例	24
2次登録例	23
前観察期中止例	1
(1) 選択・除外基準	0
(2) 原疾患が悪化し、治験責任(分担)医師が治験を中止すべきであると判断した場合	0
(3) 有害事象	0
(4) 被験者都合	0
(5) 併用禁止療法	0
(6) 1次登録日から14日後までに2次登録されない場合	0
(7) 被験者の妊娠を確認した場合	0
(8) その他	1
投与期完了例	16
投与期中止例	7
(1) 選択・除外基準	0
(2) 原疾患が悪化し、治験責任(分担)医師が治験を中止すべきであると判断した場合	5
(3) 有害事象	1
(4) 被験者都合	1
(5) 併用禁止療法	0
(6) 被験者の妊娠を確認した場合	0
(7) その他	0
後観察期完了例	23
後観察期中止例	0
(1) 被験者都合	0
(2) その他	0

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 10.1-1

体重区分および治験薬の種類別の 2 次登録例数を表 2.7.6.5-4 に、被験者の内訳を表 2.7.6.5-5 に示した。18 kg 以上 23 kg 以下（300 mg 錠）の区分は登録例数が 0 例のため、以降では記載を省略した。

表 2.7.6.5-4 体重区分および治験薬の種類別の 2 次登録例数

体重区分	治験薬の種類	目標症例数	2 次登録例数
18 kg 以上 23 kg 以下	300 mg 錠	1～2 例	0 例
23 kg 超 35 kg 以下	600 mg 錠	4～5 例	5 例
35 kg 超 50 kg 以下	600 mg 錠	7～9 例	5 例
50 kg 超 90 kg 以下	1200 mg 錠	10～13 例	13 例

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 10.1-2

表 2.7.6.5-5 体重区分および治験薬の種類別の被験者の内訳

解析対象：2次登録例
部分集団：体重および治験薬の種類

	300 mg錠	600 mg錠			1200 mg錠
	18 kg以上 23 kg以下	23 kg超 35 kg以下	35 kg超 50 kg以下	全体	50 kg超 90 kg以下
	例数				
2次登録例	0	5	5	10	13
投与期完了例	0	5	2	7	9
投与期中止例	0	0	3	3	4
(1) 選択・除外基準	0	0	0	0	0
(2) 原疾患が悪化し、治験責任(分担)医師が治験を中止すべきであると判断した場合	0	0	3	3	2
(3) 有害事象	0	0	0	0	1
(4) 被験者都合	0	0	0	0	1
(5) 併用禁止療法	0	0	0	0	0
(6) 被験者の妊娠を確認した場合	0	0	0	0	0
(7) その他	0	0	0	0	0
後観察期完了例	0	5	5	10	13
後観察期中止例	0	0	0	0	0
(1) 被験者都合	0	0	0	0	0
(2) その他	0	0	0	0	0

Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.1.1.1.2

なお、目標被験者数は治験薬投与例数として 26 例であったが、以下の理由により治験薬投与例数 23 例にて被験者登録を終了した。

- 表 2.7.6.5-4 に示したとおり、体重区分ごとの 2 次登録例は、組み入れのない 18 kg 以上 23 kg 以下を除き、概ね目標症例数に達している。
- 小児の寛解維持療法では寛解導入時のメサラジン高用量の継続が推奨され、小児は成人よりも免疫調節薬による寛解維持療法の必要性が高く [1)]、低用量のメサラジン単剤での治療となる本治験の対象患者が限られることから、本治験開始当初より症

例登録が困難となることは予想されていた。加えて、令和元年度文部科学省学校保健統計調査[2)]に基づくと、最低体重区分の 18 kg 以上 23 kg 以下に該当する年齢は約 5〜7 歳と推定されるが、平成 26 年末の特定疾患（指定難病）医療受給者証所持者数[3)]において、20 歳未満の UC 患者 3,796 例のうち 10 歳未満の患者は 87 例（2.3%）であった。また、本邦において 2003 年〜2006 年にクローン病または潰瘍性大腸炎として厚生労働省のデータベースに新規登録された患者を基にした分析[4)]によると、8〜10 歳より UC 発症患者数が増加する傾向が認められており、特に当該体重区分に該当する低年齢層の患者数が非常に少なく、症例登録は困難を極めた。被験者登録開始から約[redacted]年経過した時点においても組み入れはなく、以降も登録の見通しが立たないことから、18 kg 以上 23 kg 以下の更なる被験者登録は実現困難と考えられる。

- 組み入れのない 18 kg 以上 23 kg 以下を除き、23 例の成績に基づき、小児 UC 患者における MD-0901 の適切な用法・用量を確認することは可能と考えられる。

2.7.6.5.2.1.2 治験実施計画書からの逸脱

本治験で認められた治験実施計画書からの重要な逸脱の内訳を表 2.7.6.5-6 に示した。

治験実施計画書からの重要な逸脱は 2 次登録例 23 例において、7 例 11 件認められ、そのうち 1 例 1 件が前観察期、6 例 10 件が投与期に発生した。重要な逸脱は、(3)「用量違反（投与規定違反）があった場合」の 3 例 4 件、(4)「禁止されている併用療法を行った場合」の 3 例 3 件および (5)「主要項目の検査・観察・評価項目を実施しなかった場合」の 2 例 4 件であった。なお、重要な逸脱が認められた 7 例は、いずれも FAS として採用され、このうち、(4)「禁止されている併用療法を行った場合」の 3 例は、PPS から除外された（2.7.6.5.2.1.3.1 項参照）。

表 2.7.6.5-6 重要な逸脱の区分別の集計

解析対象：1次登録例

重要な逸脱の区分	重要な逸脱の定義	2次登録例 (23例)		前観察期中止例 (1例)		全体 (24例)	
		例数	件数	例数	件数	例数	件数
(1)	GCP違反または組み入れ基準を満たしていないにもかかわらず、治験に組み入れられた場合	0	0	0	0	0	0
(2)	治験期間中に中止基準に該当するようになったが、中止されなかった場合	0	0	0	0	0	0
(3)	用量違反(投与規定違反)があった場合	3	4	0	0	3	4
(4)	禁止されている併用療法を行った場合	3	3	0	0	3	3
(5)	主要項目の検査・観察・評価項目を実施しなかった場合	2	4	0	0	2	4
(6)	その他、重要な問題があった場合	0	0	0	0	0	0
上記のいずれかに該当した被験者		7	11	0	0	7	11

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 10.2-1

2.7.6.5.2.1.3 解析したデータセット（解析対象集団）

2.7.6.5.2.1.3.1 有効性解析対象の構成

2 次登録例 23 例のうち、FAS は 23 例であり、FAS 除外例は 0 例であった。

FAS 23 例のうち、PPS は 20 例、PPS 除外例は 3 例であり、除外理由は「禁止する治療法の使用」（3 例）であった（2.7.6.5.2.1.2 項参照）。

2.7.6.5.2.1.3.2 安全性解析対象の構成

前観察期における安全性解析対象例は 24 例、投与期における安全性解析対象例は 23 例、後観察期における安全性解析対象例は 23 例であった。

1 次登録例 24 例のうち、前観察期の安全性解析対象除外例は 0 例、投与期および後観察期における安全性解析対象除外例は、前観察期中止例の 1 例であった（2.7.6.5.2.1.1 項参照）。

2.7.6.5.2.1.3.3 薬物動態解析対象の構成

薬物動態解析対象例は 23 例であった。2 次登録例 23 例のうち、薬物動態解析対象除外例はなかった。

2.7.6.5.2.1.4 人口統計学的および他の基準値の特性

FAS における人口統計学的および他の基準値の特性を表 2.7.6.5-7～表 2.7.6.5-9 に示した。

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

人口統計学的および他の基準値の特性において、FAS と PPS では被験者背景は大きく異ならなかった。

表 2.7.6.5-7 背景因子（人口統計学的変数）の分布

解析対象：FAS

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

表 2.7.6.5-7 背景因子（人口統計学的変数）の分布（続き）

解析対象：FAS

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

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.2-1

表 2.7.6.5-8 背景因子（その他の因子）の分布

解析対象：FAS

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

表 2.7.6.5-8 背景因子（その他の因子）の分布（続き）

解析対象：FAS

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

表 2.7.6.5-8 背景因子（その他の因子）の分布（続き）

解析対象：FAS

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

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.2-2

表 2.7.6.5-9 背景因子（ベースライン）の分布

解析対象：FAS

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

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.2-3

2.7.6.5.2.2 有効性

有効性の主要な解析対象は FAS とし、FAS により得られた結果と PPS により得られた結果を比較することにより感度分析を行った。

欠測の取り扱いは以下のとおりとした。各評価時期では欠測の補完は行わず、48 週で欠測した場合のみ LOCF 法による補完を別途実施した（「48 週（LOCF）」）。さらに、エンドポイントのうち、UC-DAI スコアに基づく再燃および PUCAI スコアに基づく寛解については、48 週の LOCF 補完に用いるデータが存在しない場合、または LOCF による補完を行わない場合に、それぞれ再燃ありおよび非寛解として取り扱う「補完あり」と、補完を行わない「補完なし」に分けて集計した。なお、血便の非発現および非発現期間について、補完は行わなかった。

また、有効性の評価時点のうち、投与期終了時（投与期 48 週時または中止時）を、図表中では「48 週（LOCF）」と表記した。

2.7.6.5.2.2.1 主要エンドポイント：血便の非発現率

投与期のいずれの来院時にも UC-DAI の血便スコアが 1 未満を血便の非発現とした。FAS 23 例のうち、血便の非発現の評価が欠測となった被験者はいなかった。

FAS における UC-DAI の血便スコアに基づく血便の非発現の集計を表 2.7.6.5-10 に示した。PPS における UC-DAI の血便スコアに基づく血便の非発現の集計を表 2.7.6.5-11 に示した。

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

PPS における血便の非発現率［両側 95%信頼区間］は 80.0%［56.3%, 94.3%］（16/20 例）であり、両側 95%信頼区間の下限値が治験実施計画書で規定した閾値（50%）を上回った。

FAS と PPS では大きく異ならなかった。

表 2.7.6.5-10 血便の非発現の集計

解析対象：FAS

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

a：投与期におけるすべての評価において血便スコア(UC-DAI)が0

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-1

表 2.7.6.5-11 血便の非発現の集計

解析対象：PPS

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

a：投与期におけるすべての評価において血便スコア(UC-DAI)が0

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-2

体重区分および治験薬の種類別の FAS における血便の非発現の集計を表 2.7.6.5-12 に示した。

FAS における血便の非発現率は、23 kg 超 35 kg 以下（600 mg 錠）、35 kg 超 50 kg 以下（600 mg 錠）、23 kg 超 50 kg 以下（600 mg 錠全体）および 50 kg 超 90 kg 以下（1200 mg 錠）で、それぞれ 100%（5/5 例）、20.0%（1/5 例）、60.0%（6/10 例）および 84.6%（11/13 例）であった。

表 2.7.6.5-12 血便の非発現の集計

解析対象：FAS
部分集団：体重および治験薬の種類

体重および治験薬の種類		例数	血便の非発現[a]例数	血便の非発現率(%)	両側95%信頼区間	
					下限	上限
600 mg錠	23 kg超 35 kg以下	5	5	100.0	47.8	100.0
	35 kg超 50 kg以下	5	1	20.0	0.5	71.6
	全体	10	6	60.0	26.2	87.8
1200 mg錠	50 kg超 90 kg以下	13	11	84.6	54.6	98.1

a：投与期におけるすべての評価において血便スコア(UC-DAI)が0

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-22

2.7.6.5.2.2.2 副次エンドポイント

2.7.6.5.2.2.2.1 UC-DAI スコアに基づくエンドポイント

2.7.6.5.2.2.2.1.1 血便の非発現期間

2 次登録日から血便スコアが最初に 1 以上と判定された評価日（血便の発現がなかった場合は投与期終了時）までの期間を血便の非発現期間とし、FAS における血便の非発現期間の集計を表 2.7.6.5-13 に、血便の非発現期間の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.6.5-1 に示した。

FAS における血便非発現期間の 25%点（血便非発現率が 75%に到達した時点）は 267.0 日であった。

PPS においては、血便非発現率が 75%に到達しなかった。

表 2.7.6.5-13 血便の非発現期間の集計

解析対象：FAS

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

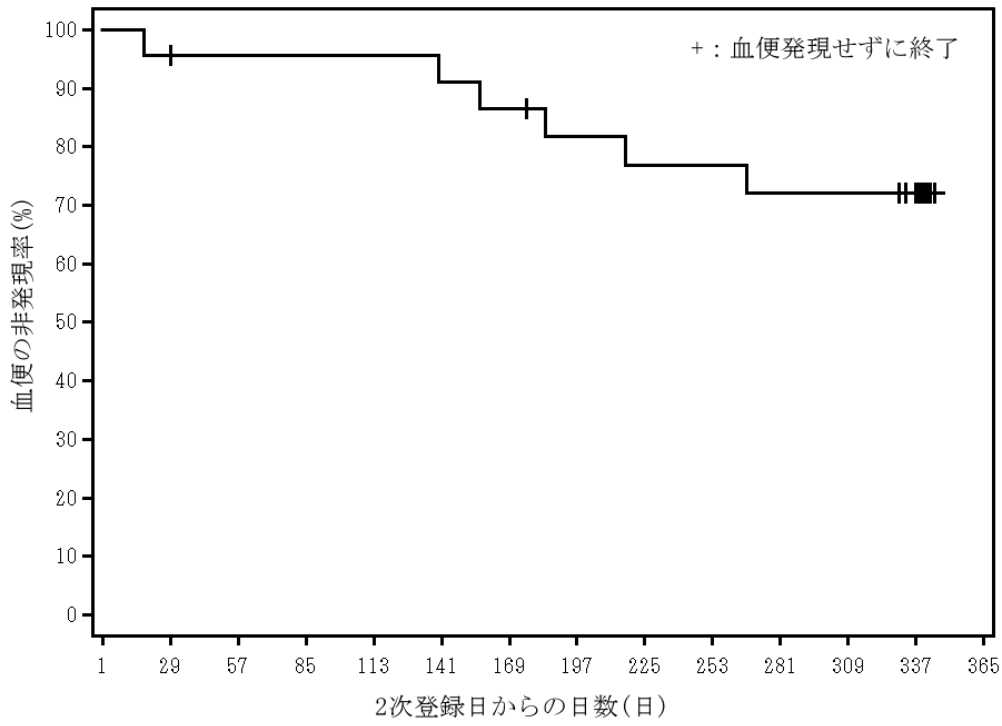
a：投与期におけるすべての評価において血便スコア(UC-DAI)が0

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

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-3

図 2.7.6.5-1 血便の非発現期間の Kaplan-Meier プロット

解析対象：FAS



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

Source：資料番号 5.3.5.2.2 図 11.4-1

2.7.6.5.2.2.2.1.2 再燃

UC-DAI スコアが 3 以上、かつ UC-DAI の血便スコアが 1 以上を再燃と定義した。また、再燃の評価欠測例を再燃ありとして取り扱う「補完あり」と、補完を行わない「補完なし」に分けて集計した。

FAS における投与期終了時の再燃率（補完あり）［両側 95%信頼区間］は 65.2%［42.7%, 83.6%］（15/23 例）であった。

PPS における投与期終了時の再燃率（補完あり）［両側 95%信頼区間］は 60.0%［36.1%, 80.9%］（12/20 例）であった。

投与期終了時の大腸内視鏡検査は、被験者への安全性および倫理的影響を考慮し可能な限り実施とした。そのため、FAS 23 例のうち、大腸内視鏡検査未実施により UC-DAI スコアが算出できず、投与期終了時の再燃の評価が欠測となった被験者は 13 例と半数以上であった。なお、13 例のうち、原疾患の悪化により治験中止となった被験者は 3 例であった。

FAS における投与期終了時の再燃率（補完なし）［両側 95%信頼区間］は 20.0%［2.5%, 55.6%］（2/10 例）であった。

PPS における投与期終了時の再燃率（補完なし）［両側 95%信頼区間］は 11.1%［0.3%, 48.2%］（1/9 例）であった。

FAS における血便の発現と再燃の分割表を表 2.7.6.5-14 に示した。

FAS における投与期終了時の分割表では、血便発現例 6 例のうち、再燃なしが 0 例、再燃ありが 2 例、欠測が 4 例であった。再燃ありの 2 例は、いずれも原疾患の悪化による投与中止例であった。再燃の評価が欠測の 4 例のうち、3 例は原疾患の悪化による投与中止例であり、1 例は投与 20 週時以降の規定外来院時に血便スコアが 1 となったが、治験薬の投与は継続され、投与 24 週時以降 48 週時までの血便スコアは 0 であった。

表 2.7.6.5-14 血便の発現と再燃の分割表

解析対象：FAS

評価時期	再燃[a]	血便の発現[b]		
		なし	あり	欠測
48週	なし	7	0	0
	あり	0	0	0
	欠測	10	6	0
48週 (LOCF)	なし	8	0	0
	あり	0	2	0
	欠測	9	4	0

a：UC-DAIスコアが3以上、かつ血便スコア(UC-DAI)が1以上

b：投与期におけるすべての評価において一度でも血便スコア(UC-DAI)が1以上

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-6

体重区分および治験薬の種類別の FAS における投与期終了時の再燃率（補完あり）は、23 kg 超 35 kg 以下（600 mg 錠）、35 kg 超 50 kg 以下（600 mg 錠）、23 kg 超 50 kg 以下（600 mg 錠全体）および 50 kg 超 90 kg 以下（1200 mg 錠）で、それぞれ 60.0%（3/5 例）、80.0%（4/5 例）、70.0%（7/10 例）および 61.5%（8/13 例）であった。

FAS のうち、大腸内視鏡検査未実施により UC-DAI スコアが算出できず、投与期終了時の再燃の評価が欠測となった被験者は、23 kg 超 35 kg 以下（600 mg 錠）、35 kg 超 50 kg 以下（600 mg 錠）、23 kg 超 50 kg 以下（600 mg 錠全体）および 50 kg 超 90 kg 以下（1200 mg 錠）でそれぞれ 3/5 例、3/5 例、6/10 例および 7/13 例と、各区分の半数以上であった。

FAS における投与期終了時の再燃率（補完なし）は、23 kg 超 35 kg 以下（600 mg 錠）、35 kg 超 50 kg 以下（600 mg 錠）、23 kg 超 50 kg 以下（600 mg 錠全体）および 50 kg 超 90 kg 以下（1200 mg 錠）で、それぞれ 0%（0/2 例）、50.0%（1/2 例）、25.0%（1/4 例）および 16.7%（1/6 例）であった。

2.7.6.5.2.2.2.1.3 UC-DAI スコアの変化量

FAS における UC-DAI スコアおよび変化量の要約統計量を表 2.7.6.5-15 に示した。

FAS における投与期終了時の UC-DAI スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は 1.0 ± 2.5（10 例）であった。

PPS における投与期終了時の UC-DAI スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は 0.3 ± 1.5（9 例）であった。

表 2.7.6.5-15 UC-DAI スコアおよび変化量

解析対象：FAS

UC-DAIスコア	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
								下限	上限
測定値	開始時	23	1.0	0.9	0	1.0	2	0.6	1.3
	48週	7	0.9	1.1	0	0.0	2	-0.1	1.8
	48週 (LOCF)	10	1.8	2.6	0	1.0	8	0.0	3.6
変化量	48週	7	0.0	1.3	-2	0.0	2	-1.2	1.2
	48週 (LOCF)	10	1.0	2.5	-2	0.0	7	-0.8	2.8

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-7

体重区分および治験薬の種類別の FAS における投与期終了時の UC-DAI スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、23 kg 超 35 kg 以下（600 mg 錠）、35 kg 超 50 kg 以下（600 mg

錠)、23 kg 超 50 kg 以下（600 mg 錠全体）および 50 kg 超 90 kg 以下（1200 mg 錠）で、それぞれ 1.0 ± 1.4（2 例)、1.0 ± 2.8（2 例)、1.0 ± 1.8（4 例）および 1.0 ± 3.1（6 例）であった。

2.7.6.5.2.2.2.1.4 UC-DAI を構成する各スコアの変化量

（1） 排便回数スコア

FAS における排便回数スコアおよび変化量の要約統計量を表 2.7.6.5-16 に示した。

FAS における投与期終了時の排便回数スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は 0.0 ± 0.6（23 例）であった。

PPS における投与期終了時の排便回数スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は−0.1 ± 0.4（20 例）であった。

表 2.7.6.5-16　排便回数スコアおよび変化量

解析対象：FAS

排便回数スコア (UC-DAI)	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
								下限	上限
測定値	開始時	23	0.1	0.3	0	0.0	1	0.0	0.3
	4週	22	0.1	0.3	0	0.0	1	0.0	0.2
	8週	21	0.1	0.3	0	0.0	1	0.0	0.2
	12週	21	0.1	0.3	0	0.0	1	0.0	0.2
	16週	21	0.1	0.4	0	0.0	1	0.0	0.3
	20週	21	0.1	0.4	0	0.0	1	0.0	0.3
	24週	18	0.0	0.0	0	0.0	0	-	-
	28週	17	0.1	0.2	0	0.0	1	-0.1	0.2
	32週	18	0.2	0.4	0	0.0	1	0.0	0.4
	36週	16	0.1	0.3	0	0.0	1	-0.1	0.2
	40週	17	0.2	0.4	0	0.0	1	0.0	0.5
	44週	16	0.1	0.3	0	0.0	1	-0.1	0.2
	48週	15	0.1	0.3	0	0.0	1	-0.1	0.2
	48週 (LOCF)	23	0.2	0.5	0	0.0	2	0.0	0.4
変化量	4週	22	0.0	0.5	-1	0.0	1	-0.3	0.2
	8週	21	0.0	0.4	-1	0.0	1	-0.2	0.2
	12週	21	0.0	0.0	0	0.0	0	-	-
	16週	21	0.0	0.4	-1	0.0	1	-0.1	0.2
	20週	21	0.0	0.5	-1	0.0	1	-0.2	0.3
	24週	18	-0.1	0.3	-1	0.0	0	-0.3	0.0
	28週	17	-0.1	0.4	-1	0.0	1	-0.3	0.2
	32週	18	0.1	0.4	-1	0.0	1	-0.2	0.3
	36週	16	-0.1	0.4	-1	0.0	1	-0.3	0.2
	40週	17	0.1	0.5	-1	0.0	1	-0.1	0.4
	44週	16	0.0	0.4	-1	0.0	1	-0.2	0.2
	48週	15	0.0	0.4	-1	0.0	1	-0.2	0.2
	48週 (LOCF)	23	0.0	0.6	-1	0.0	2	-0.2	0.3

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-8

体重区分および治験薬の種類別の FAS における投与期終了時の排便回数スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、23 kg 超 35 kg 以下（600 mg 錠）、35 kg 超 50 kg 以下（600 mg 錠）、23 kg 超 50 kg 以下（600 mg 錠全体）および 50 kg 超 90 kg 以下（1200 mg 錠）で、それぞれ 0.0 ± 0.0（5 例）、−0.2 ± 0.4（5 例）、−0.1 ± 0.3（10 例）および 0.2 ± 0.7（13 例）であった。

（2） 血便スコア

FAS における血便スコアおよび変化量の要約統計量を表 2.7.6.5-17 に示した。

FAS における投与期終了時の血便スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は 0.3 ± 0.7（23 例）であった。

PPS における投与期終了時の血便スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は 0.2 ± 0.5（20 例）であった。

表 2.7.6.5-17　血便スコアおよび変化量

解析対象：FAS

血便スコア (UC-DAI)	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
								下限	上限
測定値	開始時	23	0.0	0.0	0	0.0	0	-	-
	4週	22	0.0	0.0	0	0.0	0	-	-
	8週	21	0.0	0.0	0	0.0	0	-	-
	12週	21	0.0	0.0	0	0.0	0	-	-
	16週	21	0.0	0.0	0	0.0	0	-	-
	20週	21	0.0	0.2	0	0.0	1	-0.1	0.1
	24週	18	0.0	0.0	0	0.0	0	-	-
	28週	17	0.0	0.0	0	0.0	0	-	-
	32週	18	0.0	0.0	0	0.0	0	-	-
	36週	16	0.0	0.0	0	0.0	0	-	-
	40週	17	0.1	0.5	0	0.0	2	-0.1	0.4
	44週	16	0.0	0.0	0	0.0	0	-	-
	48週	15	0.0	0.0	0	0.0	0	-	-
	48週 (LOCF)	23	0.3	0.7	0	0.0	2	0.0	0.7
変化量	4週	22	0.0	0.0	0	0.0	0	-	-
	8週	21	0.0	0.0	0	0.0	0	-	-
	12週	21	0.0	0.0	0	0.0	0	-	-
	16週	21	0.0	0.0	0	0.0	0	-	-
	20週	21	0.0	0.2	0	0.0	1	-0.1	0.1
	24週	18	0.0	0.0	0	0.0	0	-	-
	28週	17	0.0	0.0	0	0.0	0	-	-
	32週	18	0.0	0.0	0	0.0	0	-	-
	36週	16	0.0	0.0	0	0.0	0	-	-
	40週	17	0.1	0.5	0	0.0	2	-0.1	0.4
	44週	16	0.0	0.0	0	0.0	0	-	-
	48週	15	0.0	0.0	0	0.0	0	-	-
	48週 (LOCF)	23	0.3	0.7	0	0.0	2	0.0	0.7

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-9

体重区分および治験薬の種類別の FAS における投与期終了時の血便スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、23 kg 超 35 kg 以下（600 mg 錠）、35 kg 超 50 kg 以下（600 mg 錠）、23 kg 超 50 kg 以下（600 mg 錠全体）および 50 kg 超 90 kg 以下（1200 mg 錠）で、それぞれ 0.0 ± 0.0（5 例）、0.8 ± 0.8（5 例）、0.4 ± 0.7（10 例）および 0.3 ± 0.8（13 例）であった。

（3） S 状結腸内視鏡スコア

FAS における S 状結腸内視鏡スコアおよび変化量の要約統計量を表 2.7.6.5-18 に示した。また、S 状結腸内視鏡スコアの変化量を「改善（評価時のスコアの変化量が 0 より小さい）」、「不変（評価時のスコアの変化量が 0）」、「悪化（評価時のスコアの変化量が 0 より大きい）」、「不明（評価時のスコアの変化量が欠測）」に分類し、FAS における S 状結腸内視鏡スコア変化分類の集計を表 2.7.6.5-19 に示した。

投与期終了時に大腸内視鏡検査を実施した被験者は、10/23 例であった。FAS における投与期終了時の S 状結腸内視鏡スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は 0.2 ± 0.6（10 例）、S 状結腸内視鏡スコア変化分類は改善 4.3%（1/23 例）、不変 26.1%（6/23 例）、悪化 13.0%（3/23 例）、不明 56.5%（13/23 例）であった。

PPS における投与期終了時の S 状結腸内視鏡スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は 0.1 ± 0.6（9 例）、S 状結腸内視鏡スコア変化分類は改善 5.0%（1/20 例）、不変 30.0%（6/20 例）、悪化 10.0%（2/20 例）、不明 55.0%（11/20 例）であった。

表 2.7.6.5-18 S 状結腸内視鏡スコアおよび変化量

解析対象：FAS

S状結腸内視鏡スコア	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
								下限	上限
測定値	開始時	23	0.5	0.5	0	0.0	1	0.3	0.7
	48週	7	0.4	0.5	0	0.0	1	-0.1	0.9
	48週 (LOCF)	10	0.7	0.8	0	0.5	2	0.1	1.3
変化量	48週	7	0.0	0.6	-1	0.0	1	-0.5	0.5
	48週 (LOCF)	10	0.2	0.6	-1	0.0	1	-0.3	0.7

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-10

表 2.7.6.5-19 S 状結腸内視鏡スコア変化分類の集計

解析対象：FAS

評価時期	S状結腸内視鏡スコア変化分類	全体 (23例) 例数(%)	
48週	改善	1	(4.3)
	不変	5	(21.7)
	悪化	1	(4.3)
	不明	16	(69.6)
48週 (LOCF)	改善	1	(4.3)
	不変	6	(26.1)
	悪化	3	(13.0)
	不明	13	(56.5)

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-11

体重区分および治験薬の種類別の FAS における投与期終了時に大腸内視鏡検査を実施した被験者は、23 kg 超 35 kg 以下（600 mg 錠）、35 kg 超 50 kg 以下（600 mg 錠）、23 kg 超 50 kg 以下（600 mg 錠全体）および 50 kg 超 90 kg 以下（1200 mg 錠）（以下同順）で、それぞれ 2/5 例、2/5 例、4/10 例、および 6/13 例であった。投与期終了時の S 状結腸内視鏡スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ 0.5 ± 0.7（2 例）、0.5 ± 0.7（2 例）、0.5 ± 0.6（4 例）および 0.0 ± 0.6（6 例）であった。

（4） PGA スコア

FAS における PGA スコアおよび変化量の要約統計量を表 2.7.6.5-20 に示した。

FAS における投与期終了時の PGA スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は 0.3 ± 0.8（10 例）であった。

PPS における投与期終了時の PGA スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は 0.1 ± 0.6（9 例）であった。

表 2.7.6.5-20 PGA スコアおよび変化量

解析対象：FAS

PGAスコア	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
								下限	上限
測定値	開始時	23	0.3	0.5	0	0.0	1	0.1	0.6
	48週	7	0.3	0.5	0	0.0	1	-0.2	0.7
	48週 (LOCF)	10	0.5	0.7	0	0.0	2	0.0	1.0
変化量	48週	7	0.0	0.6	-1	0.0	1	-0.5	0.5
	48週 (LOCF)	10	0.3	0.8	-1	0.0	2	-0.3	0.9

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-12

体重区分および治験薬の種類別の FAS における投与期終了時の PGA スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、23 kg 超 35 kg 以下（600 mg 錠）、35 kg 超 50 kg 以下（600 mg 錠）、23 kg 超 50 kg 以下（600 mg 錠全体）および 50 kg 超 90 kg 以下（1200 mg 錠）で、それぞれ 0.5 ± 0.7（2 例）、0.5 ± 0.7（2 例）、0.5 ± 0.6（4 例）および 0.2 ± 1.0（6 例）であった。

2.7.6.5.2.2.2.2 PUCAI スコアに基づくエンドポイント

2.7.6.5.2.2.2.2.1 PUCAI スコアに基づく寛解

PUCAI スコアが 10 未満を PUCAI スコアに基づく寛解と定義した。FAS 23 例のうち、PUCAI の未実施により PUCAI スコアが算出できず、投与期終了時の寛解の評価が欠測となった被験者は 1 例であった。寛解の評価欠測例を非寛解として取り扱う「補完あり」と、補完を行わない「補完なし」に分けて集計した。

FAS における投与期終了時の寛解率（補完あり）［両側 95%信頼区間］は 78.3%［56.3%, 92.5%］（18/23 例）、寛解率（補完なし）［両側 95%信頼区間］は 81.8%［59.7%, 94.8%］（18/22 例）であった。

PPS における投与期終了時の寛解率（補完あり）［両側 95%信頼区間］は 85.0%［62.1%, 96.8%］（17/20 例）、寛解率（補完なし）［両側 95%信頼区間］は 89.5%［66.9%, 98.7%］（17/19 例）であった。

体重区分および治験薬の種類別の FAS における PUCAI スコアに基づく寛解（補完あり）については、FAS 23 例のうち、PUCAI の未実施により PUCAI スコアが算出できず、投与期終了時の寛解の評価が欠測となった被験者は 50 kg 超 90 kg 以下（1200 mg 錠）の 1 例であり、非寛解として取り扱った。

投与期終了時の寛解率は、23 kg 超 35 kg 以下（600 mg 錠）、35 kg 超 50 kg 以下（600 mg 錠）、23 kg 超 50 kg 以下（600 mg 錠全体）および 50 kg 超 90 kg 以下（1200 mg 錠）で、それぞれ 100%（5/5 例）、60.0%（3/5 例）、80.0%（8/10 例）および 76.9%（10/13 例）であった。

2.7.6.5.2.2.2.2.2 PUCAI スコアの変化量

FAS における PUCAI スコアおよび変化量の要約統計量を表 2.7.6.5-21 に示した。

FAS における投与期終了時の PUCAI スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は 4.09 ± 9.75 であった。

PPS における投与期終了時の PUCAI スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は 1.71 ± 4.72 であった。

表 2.7.6.5-21 PUCAI スコアおよび変化量

解析対象：FAS

PUCAIスコア	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
								下限	上限
測定値	開始時	23	1.09	2.11	0.0	0.00	7.5	0.18	2.00
	48週	15	1.33	2.48	0.0	0.00	7.5	-0.04	2.70
	48週 (LOCF)	22	5.23	9.97	0.0	0.00	40.0	0.81	9.65
変化量	48週	15	0.67	2.58	-2.5	0.00	7.5	-0.76	2.10
	48週 (LOCF)	22	4.09	9.75	-5.0	0.00	40.0	-0.23	8.41

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-15

2.7.6.5.2.3 安全性

2.7.6.5.2.3.1 治験薬の曝露量

安全性解析対象と FAS の構成症例は同一であった。FAS における治験薬の投与期間（平均値 ± 標準偏差）は 280.5 ± 101.2 日、治験薬の服薬率（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、治験薬投与開始から 4 週ごとの服薬率（中央値）は、いずれの期間も 99.30%以上であった。

治験薬の曝露状況において、FAS と PPS では大きく異ならなかった。

2.7.6.5.2.3.2 有害事象の簡潔な要約

投与期の有害事象の簡潔な要約を表 2.7.6.5-22 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。死亡に至った有害事象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）、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）であった。重篤な副作用および治験薬の投与中止に至った副作用は認められなかった。

表 2.7.6.5-22　有害事象の簡潔な要約

解析対象：安全性解析対象集団

	全体 (23例)	
	発現例数	発現率 (%)
有害事象	20	(87.0)
副作用	3	(13.0)
重度の有害事象	1	(4.3)
重度の副作用	0	(0.0)
死亡に至った有害事象	0	(0.0)
死亡に至った副作用	0	(0.0)
死亡を除く重篤な有害事象	2	(8.7)
死亡を除く重篤な副作用	0	(0.0)
投与中止に至った有害事象	6	(26.1)
投与中止に至った副作用	0	(0.0)

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 12.2-1

体重区分および治験薬の種類別の投与期の有害事象の簡潔な要約を表 2.7.6.5-23 に示した。

投与期の有害事象の発現率は、23 kg 超 35 kg 以下（600 mg 錠）、35 kg 超 50 kg 以下（600 mg 錠）、23 kg 超 50 kg 以下（600 mg 錠全体）および 50 kg 超 90 kg 以下（1200 mg 錠）で、それぞれ 100%（5/5 例）、100%（5/5 例）、100%（10/10 例）および 76.9%（10/13 例）、副作用の発現率は、それぞれ 20.0%（1/5 例）、20.0%（1/5 例）、20.0%（2/10 例）および 7.7%（1/13 例）であった。

表 2.7.6.5-23 有害事象の簡潔な要約

解析対象：安全性解析対象集団
部分集団：体重および治験薬の種類

	体重および治験薬の種類							
	600 mg錠						1200 mg錠	
	23 kg超 35 kg以下 (5例)		35 kg超 50 kg以下 (5例)		全体 (10例)		50 kg超 90 kg以下 (13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 (%)
有害事象	5	(100.0)	5	(100.0)	10	(100.0)	10	(76.9)
副作用	1	(20.0)	1	(20.0)	2	(20.0)	1	(7.7)
重度の有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)
重度の副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡に至った有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡に至った副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡を除く重篤な有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(15.4)
死亡を除く重篤な副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
投与中止に至った有害事象	0	(0.0)	3	(60.0)	3	(30.0)	3	(23.1)
投与中止に至った副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 12.2-6

2.7.6.5.2.3.3 比較的よくみられる有害事象

投与期の有害事象の集計を表 2.7.6.5-24 に、副作用の集計を表 2.7.6.5-25 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 2.7.6.5-24 有害事象の集計

解析対象：安全性解析対象集団

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	有害事象 全体 (23例)	
	発現例数	発現率(%)
全体	20	(87.0)
感染症および寄生虫症	11	(47.8)
上咽頭炎	9	(39.1)
インフルエンザ	5	(21.7)
水痘	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)
免疫系障害	1	(4.3)
季節性アレルギー	1	(4.3)
代謝および栄養障害	1	(4.3)
食欲減退	1	(4.3)
精神障害	2	(8.7)
不眠症	1	(4.3)
熱性譫妄	1	(4.3)
神経系障害	4	(17.4)
頭痛	3	(13.0)
脳出血	1	(4.3)
耳および迷路障害	2	(8.7)
耳痛	1	(4.3)
耳不快感	1	(4.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6	(26.1)
上気道の炎症	5	(21.7)
咳嗽	1	(4.3)
喀血	1	(4.3)
口腔咽頭不快感	1	(4.3)

表 2.7.6.5-24 有害事象の集計（続き）

解析対象：安全性解析対象集団

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	有害事象 全体 (23例)	
	発現例数	発現率(%)
胃腸障害	14	(60.9)
潰瘍性大腸炎	5	(21.7)
嘔吐	5	(21.7)
下痢	3	(13.0)
腹痛	2	(8.7)
齲歯	2	(8.7)
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)
皮膚および皮下組織障害	1	(4.3)
ざ瘡	1	(4.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(4.3)
腫瘤	1	(4.3)
傷害、中毒および処置合併症	5	(21.7)
靭帯捻挫	2	(8.7)
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.24.1

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 12.2-2

表 2.7.6.5-25 副作用の集計

解析対象：安全性解析対象集団

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	副作用 全体 (23例)	
	発現例数	発現率(%)
全体	3	(13.0)
感染症および寄生虫症	1	(4.3)
外耳炎	1	(4.3)
神経系障害	1	(4.3)
頭痛	1	(4.3)
耳および迷路障害	1	(4.3)
耳不快感	1	(4.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(4.3)
咳嗽	1	(4.3)
口腔咽頭不快感	1	(4.3)
胃腸障害	2	(8.7)
腹痛	1	(4.3)
便秘	1	(4.3)
下痢	1	(4.3)

用語辞書：MedDRA/J Ver.24.1

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 12.2-3

体重区分および治験薬の種類別の比較的よく見られる有害事象については、2 例以上に認められた有害事象は、23 kg 超 35 kg 以下（600 mg 錠）で上咽頭炎および上気道の炎症（各 60.0%、3/5 例）、インフルエンザ、水痘、頭痛および嘔吐（各 40.0%、2/5 例）、35 kg 超 50 kg 以下（600 mg 錠）で潰瘍性大腸炎（60.0%、3/5 例）、上気道の炎症（40.0%、2/5 例）、23 kg 超 50 kg 以下（600 mg 錠全体）で上気道の炎症（50.0%、5/10 例）、上咽頭炎（40.0%、4/10 例）、インフルエンザおよび潰瘍性大腸炎（各 30.0%、3/10 例）、水痘、頭痛および嘔吐（各 20.0%、2/10 例）、50 kg 超 90 kg 以下（1200 mg 錠）で上咽頭炎（38.5%、5/13 例）、嘔吐（23.1%、3/13 例）、インフルエンザ、潰瘍性大腸炎、下痢および靭帯捻挫（各 15.4%、2/13 例）であった。

いずれの体重区分および治験薬の種類別の区分においても、2 例以上に認められた副作用はなかった。

2.7.6.5.2.3.4 重症度別の有害事象

重症度別の有害事象の発現率は、軽度が 73.9%（17/23 例）、中等度が 17.4%（4/23 例）、重度が 4.3%（1/23 例）であった。副作用の発現率は、軽度が 13.0%（3/23 例）であり、中等度および重度の副作用は認められなかった。

重度の有害事象は脳出血および脳ヘルニア（1 例、同一被験者）であり、いずれも重篤な有害事象であった（詳細は 2.7.6.5.2.3.7 項参照）。

2.7.6.5.2.3.5 前観察期および後観察期の有害事象

2.7.6.5.2.3.5.1 前観察期の有害事象

前観察期の有害事象の簡潔な要約を表 2.7.6.5-26 に、有害事象の集計を表 2.7.6.5-27 に示した。

前観察期の有害事象の発現率は 20.8%（5/24 例）であった。有害事象の内訳は、嘔吐（4 例）およびインフルエンザ（1 例）であり、いずれも前観察期中に回復した。重度の有害事象、死亡に至った有害事象および重篤な有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.5-26 前観察期の有害事象の簡潔な要約

解析対象：前観察期安全性解析対象集団

	全体 (24例)	
	発現例数	発現率 (%)
有害事象	5	(20.8)
重度の有害事象	0	(0.0)
死亡に至った有害事象	0	(0.0)
死亡を除く重篤な有害事象	0	(0.0)

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 12.2-9

表 2.7.6.5-27 前観察期の有害事象の集計

解析対象：前観察期安全性解析対象集団

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	有害事象	
	全体 (24例)	
	発現例数	発現率 (%)
全体	5	(20.8)
感染症および寄生虫症	1	(4.2)
インフルエンザ	1	(4.2)
胃腸障害	4	(16.7)
嘔吐	4	(16.7)

用語辞書：MedDRA/J Ver.24.1

Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.3.1.4.3

2.7.6.5.2.3.5.2 後観察期の有害事象

後観察期の有害事象の簡潔な要約を表 2.7.6.5-28 に示した。

後観察期の有害事象の発現率は 4.3%（1/23 例）、副作用の発現率は 0%（0/23 例）であった。有害事象は潰瘍性大腸炎であった。重度の有害事象、死亡に至った有害事象および重篤な有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.5-28 後観察期の有害事象の簡潔な要約

解析対象：後観察期安全性解析対象集団

	全体 (23例)	
	発現例数	発現率 (%)
有害事象	1	(4.3)
副作用	0	(0.0)
重度の有害事象	0	(0.0)
重度の副作用	0	(0.0)
死亡に至った有害事象	0	(0.0)
死亡に至った副作用	0	(0.0)
死亡を除く重篤な有害事象	0	(0.0)
死亡を除く重篤な副作用	0	(0.0)

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 12.2-10

2.7.6.5.2.3.6 死亡

死亡に至った有害事象は認められなかった。

2.7.6.5.2.3.7 その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧を表 2.7.6.5-29 に示した。

投与期の重篤な有害事象の発現率は 8.7%（2/23 例）であった。内訳は、脳出血および脳ヘルニアが 1 例（同一被験者、50 kg 超 90 kg 以下［1200 mg 錠］）、潰瘍性大腸炎が 1 例（50 kg 超 90 kg 以下［1200 mg 錠］）であった。

脳出血および脳ヘルニアは、いずれも治験薬投与開始 167 日目に発現し、重度で、治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復したが後遺症ありであった。治験責任医師により「後遺症は残存していたものの、リハビリ等で改善傾向であり、日常生活において大きな支障はなくなっていたため、治験としての追跡調査は不要」と判断され、追跡調査を終了した。潰瘍性大腸炎は、治験薬投与開始 136 日目に発現し、中等度で治験薬との因果関係は否定され、転帰は軽快の後、追跡調査により回復と判断された。

後観察期の重篤な有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.5-29 重篤な有害事象発現例における全有害事象一覧

解析対象：安全性解析対象集団

体重(治験薬の種類)	被験者番号	性別	年齢(歳)	PT(基本語)(医師記載名)	発現までの日数[a](日)	持続期間[b](日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置[c]	転帰
50 kg超90 kg以下(1200 mg錠)	[redacted]	女性	1[redacted]	脳出血(脳出血)	167	51	否定できる	重度	重篤	中止(再投与なし)	あり	回復したが後遺症あり
				脳ヘルニア(脳ヘルニア)	167	51	否定できる	重度	重篤	中止(再投与なし)	あり	回復したが後遺症あり
				潰瘍性大腸炎(潰瘍性大腸炎の再燃)	192	26	否定できる	軽度	非重篤	該当せず	なし	未回復
50 kg超90 kg以下(1200 mg錠)	[redacted]	男性	1[redacted]	潰瘍性大腸炎(潰瘍性大腸炎の悪化)	136	14	否定できる	中等度	重篤	中止(再投与なし)	あり	軽快

用語辞書：MedDRA/J Ver.24.1

該当する被験者で発現した全ての有害事象について表示する。

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：併用薬剤・併用治療法を指す

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 12.3-1

以下に、重篤な有害事象の詳細を記載した。

（1） 脳出血および脳ヘルニア：被験者番号[redacted] の叙述

被験者番号	[redacted]
1 日あたりの投与量（治験薬の種類）	2400 mg/日（1200 mg 錠）
体重当たりの投与量（2 次登録時）	4[redacted] mg/kg/日
体重（2 次登録時）	5[redacted] kg
体重区分（2 次登録時）	50 kg 超 90 kg 以下
性別	女性
年齢	1[redacted] 歳
有害事象（基本語）（下線が重篤な有害事象）	脳出血、脳ヘルニア、潰瘍性大腸炎
重篤な有害事象に関連すると思われる合併症	アレルギー性鼻炎
重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤	ミヤ BM 錠

経過（要約）	治験薬投与開始 140 日目に投与期 20 週時来院。全身状態に異常なし。 167 日目に頭痛、意識障害を主訴に他院搬送。搬送時に JCS（Japan Coma Scale）200、瞳孔不同（右 7mm、左 3mm）、頭部 CT にて midline shift を伴う右前頭葉脳出血（40mL 程度）、脳室内穿破を認めたため、脳動静脈奇形（AVM）破裂による脳出血を疑い、同日開頭血腫除去術を実施。術中血管造影では AVM の明らかな描出は認められず。マンニットール注射液、ピシリバクタ静注用およびイーケプラ点滴静注処方あり。 175 日目に治験薬の投与中止と判断。なお、治験薬の最終投与日は 167 日目となる。 治験薬最終投与 21 日後に他院における術後評価の血管造影で右 ACA（前大脳動脈）からの feeder を伴った AVM（nidus size 1.6 mm 程度）を認めたため、AVM 摘出術を施行。術後の出血性合併症などはなく経過。 42 日後にリハビリのため他院転院。 50 日後に後観察期終了時来院。潰瘍性大腸炎再燃のため 5-ASA 製剤再開。 64 日後に潰瘍性大腸炎再燃の治療のため来院。5-ASA 製剤再開も症状消失せず、レクタブル注腸を追加。 71 日後に転院先を退院、外来にてリハビリを継続。 175 日後に潰瘍性大腸炎治療のため来院し、臨床的寛解を確認。脳出血および脳ヘルニアの転帰（回復したが後遺症あり）を確認。
治験責任医師の見解	搬送先の他院からの報告により、術後評価の血管造影にて、脳動静脈奇形が認められたことから、本事象の原因は先天性疾患である脳動静脈奇形と考え、治験薬との因果関係はないと判断。 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し、調査を終了とする。
治験依頼者（医学専門家）の見解	血管造影にて先天性疾患である脳動静脈奇形が認められており、本事象の原因は脳動静脈奇形であると考えられ、本剤との因果関係は否定できる。

（2） 潰瘍性大腸炎：被験者番号[redacted] の叙述

被験者番号	[redacted]
1 日あたりの投与量（治験薬の種類）	2400 mg/日（1200 mg 錠）
体重当たりの投与量（2 次登録時）	4[redacted] mg/kg/日
体重（2 次登録時）	5[redacted] kg
体重区分（2 次登録時）	50 kg 超 90 kg 以下
性別	男性
年齢	1[redacted] 歳

有害事象（基本語） （下線が重篤な有害事象）	潰瘍性大腸炎
重篤な有害事象に関連すると思われる合併症	喘息
重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤	シングレアチュアブル錠 5 mg、クラリチンレディタブ錠 10 mg、レクタブル 2 mg 注腸フォーム
経過（要約）	治験薬投与開始 136 日目に腹痛症状、138 日目に血便が発現。 139 日目に規定外来院。潰瘍性大腸炎の悪化と判断し、レクタブル 2 mg 注腸フォーム（1 日 2 回）投与開始。悪化症状が軽度であり、副腎皮質ホルモン剤の一時的な使用で治験継続可能と判断。 140 日目に投与 20 週時来院。腹痛、血便症状は軽快傾向であることを確認。 142 日目に腹痛、血便症状の悪化を認め規定外来院。レクタブル 2 mg 注腸フォームの一時的な使用では症状の回復が認められないため、治験薬の投与中止と判断。緊急入院にて絶食およびプレドニン 80 mg/日の点滴投与を開始。なお、当日の治験薬の服用はなく、最終投与日は前日となる。 治験薬最終投与 2 日後に大腸内視鏡検査を実施。所見は、粘膜粗造、発赤、易出血性あり、びらんが散在（Mayo grade2）。リアルダ錠 4800 mg の内服を開始。 4 日後に腹痛、血便症状改善のため食事を再開。 5 日後にプレドニン 80 mg/日の点滴投与を終了し、6 日後にプレドニン錠 40 mg/日の内服を開始。 8 日後に腹痛、血便症状寛解のため退院。 20 日後に外来受診あり。症状が安定しており、翌日からプレドニン錠の漸減を開始。以降 2 週間ごとに半量へ漸減し、経過観察。 62 日後にプレドニン錠の内服終了。 90 日後に外来受診し、プレドニン錠の内服終了以降、増悪症状がなく安定していることを確認し、回復と判断。
治験責任医師の見解	本事象は、治験薬投与 20 週時点で生じたこと、すでに他剤経口 5-ASA 製剤を治験参加前より服薬することで初発時の寛解導入に至ったこと、また、その後も 9 ヵ月にわたり、寛解を維持できていたことから、5-ASA 不耐は否定できる。本事象は、薬効不十分による潰瘍性大腸炎の悪化であり、治験薬との因果関係はなしと判断する。
治験依頼者（医学専門家）の見解	被験者は本治験参加前に他剤経口 5-ASA 製剤の服薬により寛解を 4 ヵ月間維持しており、また治験薬投与 20 週時点で事象が発現していることから、5-ASA 不耐は否定できると考える。 治験責任医師は、事象は薬効不十分による原疾患の悪化であると報告しており、事象の処置としてステロイド治療が開始され回復している。本事象は、治験薬のみでは十分な効果が得られず原疾患が悪化したと考えられ、本剤との因果関係は否定できる。

2.7.6.5.2.3.8 重要な有害事象

重要な有害事象として、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（定義は 2.7.6.5.2.3.8.2 項参照）を検討した。

2.7.6.5.2.3.8.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.5-30 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、内訳は潰瘍性大腸炎（5 例）、脳出血および脳ヘルニア（1 例、同一被験者）であった。潰瘍性大腸炎 5 例のうち 1 例ならびに脳出血および脳ヘルニアの 1 例は重篤な有害事象であった（詳細は 2.7.6.5.2.3.7 項参照）。その他の潰瘍性大腸炎 4 例について、治験薬投与開始 17 日目～263 日目に発現し、重症度は、軽度が 2 例、中等度が 2 例であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。転帰は、軽度の 1 例が軽快、その他は未回復であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の体重区分および治験薬の種類別での発現例数は、35kg 超 50kg 以下（600 mg 錠）が 3 例（いずれも潰瘍性大腸炎）、50kg 超 90kg 以下（1200 mg 錠）が 3 例（潰瘍性大腸炎 2 例、脳出血および脳ヘルニア 1 例）であった。治験薬の投与中止に至った副作用は認められなかった。

表 2.7.6.5-30 治験薬の投与中止に至った有害事象一覧

解析対象：安全性解析対象集団

体重(治験薬の種類)	被験者番号	性別	年齢(歳)	PT(基本語)(医師記載名)	発現までの日数[a](日)	持続期間[b](日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置[c]	転帰
35 kg超50 kg以下(600 mg錠)	[redacted]	男性	[redacted]	インフルエンザ(B型インフルエンザ感染症)	-9	7	該当せず	中等度	非重篤	該当せず	あり	回復
				上気道の炎症(上気道炎)	185	20	否定できる	中等度	非重篤	不変	あり	回復
				下痢(下痢)	199	11	否定できる	軽度	非重篤	不変	なし	回復
				潰瘍性大腸炎(原疾患の悪化)	263	21	否定できる	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	なし	未回復
50 kg超90 kg以下(1200 mg錠)	[redacted]	女性	[redacted]	脳出血(脳出血)	167	51	否定できる	重度	重篤	中止(再投与なし)	あり	回復したが後遺症あり
				脳ヘルニア(脳ヘルニア)	167	51	否定できる	重度	重篤	中止(再投与なし)	あり	回復したが後遺症あり
				潰瘍性大腸炎(潰瘍性大腸炎の再燃)	192	26	否定できる	軽度	非重篤	該当せず	なし	未回復
35 kg超50 kg以下(600 mg錠)	[redacted]	女性	[redacted]	上気道の炎症(上気道炎)	32	7	否定できる	中等度	非重篤	不変	あり	回復
				潰瘍性大腸炎(潰瘍性大腸炎の悪化)	228	29	否定できる	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	あり	軽快
35 kg超50 kg以下(600 mg錠)	[redacted]	女性	[redacted]	潰瘍性大腸炎(原疾患の悪化)	17	9	否定できる	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	なし	未回復
50 kg超90 kg以下(1200 mg錠)	[redacted]	男性	[redacted]	潰瘍性大腸炎(潰瘍性大腸炎の悪化)	176	16	否定できる	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	あり	未回復
50 kg超90 kg以下(1200 mg錠)	[redacted]	男性	[redacted]	潰瘍性大腸炎(潰瘍性大腸炎の悪化)	136	14	否定できる	中等度	重篤	中止(再投与なし)	あり	軽快

用語辞書：MedDRA/J Ver.24.1

該当する被験者で発現した全ての有害事象について表示する。

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：併用薬剤・併用治療法を指す

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 12.3-2

2.7.6.5.2.3.8.2 注目すべき有害事象

投与期における有害事象のうち、原疾患の悪化である潰瘍性大腸炎、リアルダ錠 1200mg およびその他の経口メサラジン製剤で注意すべきと考えられる過敏症状、腎および尿路障害、肝胆道系障害および膵炎について検討した。

2.7.6.5.2.3.8.2.1 潰瘍性大腸炎

潰瘍性大腸炎の有害事象の発現率は 21.7%（5/23 例）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重度の有害事象は認められず、中等度が 3 例、軽度が 2 例であった。重篤な有害事象は 1 例、治験薬の投与中止に至った有害事象は 5 例全てであった。有害事象の発現時期は、「4 週まで」が 1 例、「12 週以降 24 週まで」が 1 例、「24 週以降 36 週まで」が 2 例、「36 週以降 48 週まで」が 1 例であった。5 例のうち 1 例は併用禁止薬であるステロイド注腸による処置が行われた。その他 4 例のうち 1 例は投与中止後のメサラジンの増量が行われた。残りの 3 例には両処置が行われた。重篤な有害事象 1 例は追跡調査で回復し、その他 4 例の後観察期終了時の転帰は 1 例が軽快、3 例が未回復であった（詳細は 2.7.6.5.2.3.7 および 2.7.6.5.2.3.8.1 項参照）。

体重区分および治験薬の種類別での発現例数は、35 kg 超 50 kg 以下（600 mg 錠）が 3 例、50 kg 超 90 kg 以下（1200 mg 錠）が 2 例であった。潰瘍性大腸炎の病型は、いずれも初回発作型であり、直近の活動期の病変範囲による分類は、全大腸炎型が 4 例、左側大腸炎型が 1 例であった。

2.7.6.5.2.3.8.2.2 過敏症状

国内での既存経口 5-ASA 製剤の添付文書で過敏症状として注意喚起されている発熱、下痢、腹痛、好酸球増多および発疹について検討した。

発熱、好酸球増多および発疹は、認められなかった。

下痢の有害事象の発現率は 13.0%（3/23 例）であり、そのうち 2 例で治験薬との因果関係が否定された。いずれも後観察期終了までに回復した。有害事象の発現時期は、1 例が「12 週以降 24 週まで」、1 例が「24 週以降 36 週まで」、1 例が「36 週以降 48 週まで」であった。体重区分および治験薬の種類別での発現例数は、35 kg 超 50 kg 以下（600 mg 錠）が 1 例、50 kg 超 90 kg 以下（1200 mg 錠）が 2 例であった。

腹痛の有害事象の発現率は 8.7%（2/23 例）であり、そのうち 1 例で治験薬との因果関係が否定された。いずれも後観察期終了時までに回復した。有害事象の発現時期は、1 例が「8 週以降 12 週まで」、1 例が「12 週以降 24 週まで」であった。体重区分および治験薬の種類別での発現例数は、23 kg 超 35 kg 以下（600 mg 錠）が 1 例、50 kg 超 90 kg 以下（1200 mg 錠）が 1 例であった。

前述の有害事象について、重症度はいずれも軽度で、重篤な有害事象および治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。また、下痢および腹痛の両事象を発症した被験者は 1 例で、それぞれ治験薬との因果関係を否定できない被験者であった。

なお、その他、薬物不耐性等の過敏症状を示唆する有害事象は認められなかった。

2.7.6.5.2.3.8.2.3 腎および尿路障害

器官別大分類で「腎および尿路障害」に分類される有害事象およびβ－Ｎアセチルグルコサミニダーゼ増加等の「腎および尿路障害」に関連する臨床検査値の有害事象は認められなかった。

2.7.6.5.2.3.8.2.4 肝胆道系障害

器官別大分類で「肝胆道系障害」に分類される有害事象およびγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加等の「肝胆道系障害」に関連する臨床検査値の有害事象は認められなかった。

2.7.6.5.2.3.8.2.5 膵炎

「膵炎」は認められなかった。アミラーゼ増加およびリパーゼ増加等の「膵炎」に関連する臨床検査値の有害事象は認められなかった。

2.7.6.5.2.3.9 臨床検査値

本 2.7.6.5.2.3.9 項では、「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。

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。なお、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。

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、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。

2.7.6.5.2.3.10 バイタルサイン、身体所見、その他安全性所見

本 2.7.6.5.2.3.10 項では、2.7.6.5.2.3.9 項と同様に時点を読み替えて表記した。

2.7.6.5.2.3.10.1 バイタルサイン

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。

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、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。

2.7.6.5.2.3.10.2 身長および体重

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。

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、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。

2.7.6.5.2.4 薬物動態

薬物動態の評価指標は 5-ASA および Ac-5-ASA の血漿中濃度であり、血漿中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度の要約統計量を表 2.7.6.5-31 に示した。評価時期のうち、前観察期開始時を投与前と定義し、表中では「開始時」と表記した。なお、薬物動態解析対象 23 例全例が少なくとも 2 次登録日の 2 週間以前から本治験で投与される投与量以下の 5-ASA を使用していた。

投与前、投与期 4 週時、24 週時、48 週時および投与期終了時の血漿中 5-ASA 濃度（平均値 ± 標準偏差）はそれぞれ 757.260 ± 1604.122 ng/mL、1716.373 ± 2335.255 ng/mL、851.559 ± 778.799 ng/mL、797.172 ± 1434.630 ng/mL および 960.256 ± 1553.447 ng/mL であり、血漿中 Ac-5-ASA 濃度（平均値 ± 標準偏差）はそれぞれ 1350.304 ± 1557.733 ng/mL、2145.636 ± 2217.439 ng/mL、1244.444 ± 886.628 ng/mL、1329.080 ± 1616.055 ng/mL および 1409.375 ± 1520.969 ng/mL であった。

表 2.7.6.5-31 血漿中薬物濃度の要約統計量

解析対象：薬物動態解析対象集団

項目	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
血漿中5-ASA濃度 (ng/mL)	測定値[a]	開始時	23	757.260	1604.122	0.00	243.000	7120.00
		4週	22	1716.373	2335.255	36.10	759.500	9380.00
		24週	18	851.559	778.799	3.07	807.500	2510.00
		48週	15	797.172	1434.630	2.25	221.000	5520.00
		終了時	23	960.256	1553.447	0.00	318.000	5520.00
血漿中Ac-5-ASA濃度 (ng/mL)	測定値[a]	開始時	23	1350.304	1557.733	0.00	962.000	6600.00
		4週	22	2145.636	2217.439	259.00	1520.000	9290.00
		24週	18	1244.444	886.628	15.80	1380.000	2820.00
		48週	15	1329.080	1616.055	14.00	837.000	6040.00
		終了時	23	1409.375	1520.969	5.43	977.000	6040.00

a：定量下限(2.00 ng/mL)未満の場合、0 ng/mLとして扱う

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 12.6-2

2.7.6.5.3 結論

本治験では、寛解期の小児潰瘍性大腸炎に対する MD-0901 の有効性、安全性および薬物動態について検討した。

有効性について、主要エンドポイントである UC-DAI スコアに基づく血便の非発現率［両側 95%信頼区間］は 73.9%［51.6%, 89.8%］（17/23 例）であり、両側 95%信頼区間の下限値が治験実施計画書で規定した閾値（50%）を上回り、寛解期の小児潰瘍性大腸炎に対する MD-0901 の有効性が示され、寛解維持効果が確認された。また、副次エンドポイントの結果は、主要エンドポイントの結果を支持するものであった。

安全性について、投与期における有害事象および副作用の発現率は、87.0%および 13.0%であった。重症度別の有害事象の発現率は、軽度が 73.9%、中等度が 17.4%、重度が 4.3%であった。投与期における重度の有害事象として脳出血および脳ヘルニア（1 例、同一被験者）が認められ、いずれも重篤な有害事象であった。投与期における重篤な有害事象の発現率は 8.7%であり、重篤な有害事象（脳出血および脳ヘルニア 1 例、潰瘍性大腸炎 1 例）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および副作用の発現率は 26.1%および 0%であり、治験薬の投与中止に至った有害事象（潰瘍性大腸炎 5 例、脳出血および脳ヘルニア 1 例）はいずれも治験薬との因果関係が否定された。注目すべき有害事象について、潰瘍性大腸炎の発現率は 21.7%であり、全例が治験薬の投与中止に至った。潰瘍性大腸炎は 5 例いずれも治験薬との因果関係は否定され、重症度は 5 例のうち軽度が 2 例、中等度が 3 例であった。過敏症状（下痢、腹痛）について、下痢および腹痛の有害事象

の発現率は 13.0%および 8.7%であった。下痢 3 例のうちの 1 例および腹痛 2 例のうちの 1 例は副作用であったが、いずれも回復した。「腎および尿路障害」、「肝胆道系障害」、「膵炎」に関連する有害事象は、いずれも認められなかった。

以上より、寛解期の小児潰瘍性大腸炎に対する MD-0901 の安全性に大きな問題はないと考えられた。

なお、当初予定していた 18 kg 以上 23 kg 以下（300 mg 錠）は組み入れがなかったため、有効性、安全性および薬物動態の評価は行っていない。

以上、18 kg 以上 23 kg 以下（300 mg 錠）の区分を除き、寛解期の小児潰瘍性大腸炎に対する MD-0901 の有効性が示され、安全性について特筆すべき問題は認められなかった。

2.7.6.6 国内第 III 相試験（試験番号 MD090111U21）（資料番号 5.3.5.2.3、評価資料）

2.7.6.6.1 試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6.6-1 に、試験スケジュールを表 2.7.6.6-2 に示した。

表 2.7.6.6-1 試験方法の概略

項目	内容
目的	MD-0901 1200 mg 錠と 600 mg 錠の治療学的同等性を評価するため、寛解期の潰瘍性大腸炎に対する MD-0901 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。
実施国・ 医療機関数	日本・11 医療機関
公表論文	未定
治験期間	2023 年 4 月 22 日（最初の被験者の同意取得日） ～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最後の被験者の完了日）
開発の フェーズ	第 III 相
治験デザイン	多施設共同非盲検非対照試験
被験者数 （計画時）	評価期 1 の FAS として 23 例 ［設定根拠］ 寛解期の潰瘍性大腸炎を対象とした MD-0901 の国内臨床試験（MD090111U32 試験［初回申請時資料 2.7.6 項参照］）における MD-0901 2.4 g/日群の成績を参考に、評価期 1 および評価期 2 の血便発現率をいずれも 5%と想定し、評価期 1 での中止例を 1 例と仮定した場合、同等と判断する基準を満たす確率を 90%確保するために、「評価期 1 における FAS として 23 例」を目標被験者数に設定した。この場合、同等と判断する基準を満たす確率は 92.1%となった。
治験薬、 用法・用量	［治験薬］ MD-0901 1200 mg 錠および 600 mg 錠 ［用法・用量］ 評価期 1 では MD-0901 1200 mg 錠を 1 回 2 錠、1 日 1 回、朝食後に 8 週間経口投与した。評価期 2 では MD-0901 600 mg 錠を 1 回 4 錠、1 日 1 回、朝食後に 8 週間経口投与した。
組入れ基準	［選択基準］ (1) 潰瘍性大腸炎と診断された患者（「潰瘍性大腸炎診断基準（2022 年 3 月改訂）」に従う。） (2) 2 次登録時の部分 UC-DAI スコアが 1 以下、かつ血便スコアが 0 で定義される寛解期の患者 (3) 1 次登録時に 2,400 mg/日以下の投与量（メサラジン換算）のメサラジンの経口製剤あるいはサラゾスルファピリジンの経口製剤を 12 週以上使用している患者 (4) 1 次登録時に 12 週以上寛解を維持[a]している患者 a：寛解の定義は、治験責任（分担）医師により、潰瘍性大腸炎に由来すると判断される血便が認められていない状態とする。 (5) 同意取得時の年齢が満 16 歳以上の外来患者 なお、同意取得時の年齢が満 18 歳未満の患者については、本人に加

項目	内容
	えて代諾者[b]からの同意も文書で得られる患者 b：代諾者は、患者の親権を行う者、配偶者、後見人、その他これらに準ずる者（満 18 歳以上に限る）とする。 ［除外基準］ （1） メサラジン製剤やサリチル酸系の薬剤に対する薬物過敏症の既往を有する患者 （2） 1 次登録時から 2 次登録時までにメサラジンの経口製剤あるいはサラゾスルファピリジンの経口製剤の種類または用量を変更した患者 （3） 2 次登録時の前 4 週以内にメサラジンの局所製剤あるいはサラゾスルファピリジンの局所製剤を使用した患者 （4） 2 次登録時の前 4 週以内に副腎皮質ホルモン剤（経口剤、注腸剤、坐剤、痔疾患治療薬、注射剤）を使用した患者 （5） 2 次登録時の前 4 週以内に血球成分除去療法を受けた患者 （6） 2 次登録時の前 12 週以内に免疫調節剤（経口剤、注射剤）を使用した患者 （7） 2 次登録時の前 24 週以内に潰瘍性大腸炎の治療を目的として生物学的製剤を使用した患者 （8） 2 次登録時の前 12 週以内に潰瘍性大腸炎の治療を目的として JAK 阻害剤を使用した患者 （9） 2 次登録時の前 12 週以内に潰瘍性大腸炎の治療を目的として経口 α4 インテグリン阻害剤を使用した患者 （10） 大腸切除（虫垂切除は除く）の既往を有する患者 （11） 中等度から重度の腎障害あるいは肝障害を合併している患者 ［程度の判定は、「有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版」におけるグレード 2 以上を参考に判断する。］ （12） 血液、呼吸器、消化器、心血管系、精神神経系、代謝・電解質異常の疾患、あるいは過敏症などの重篤な合併症のある患者 ［程度の判定は、「有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版」におけるグレード 3 以上を参考に判断する。］ （13） 悪性腫瘍を合併している患者 （14） 妊婦、授乳婦または妊娠している可能性のある患者、あるいは治験期間中に妊娠を希望する女性患者（妊娠する可能性のある女性患者を対象に妊娠検査を実施し、妊娠の有無を判定する。） （15） 同意取得日前 16 週以内に他の治験薬を投与された患者 （16） その他、治験責任（分担）医師が不適当と判断した患者
併用禁止薬および併用禁止療法	［同意取得時から後観察期終了時まで併用を禁止する治療薬］ （1） 本治験薬以外の治験薬 ［前観察期開始時から投与期終了時まで併用を禁止する治療薬および療法］ （2） 本治験薬以外のメサラジン製剤 （ただし、1 次登録時にメサラジン製剤（経口剤）を使用していた被験者は、前観察期に限り、1 次登録時に使用していた薬剤と同一の種類・用量の経口剤を使用することとした。） （3） サラゾスルファピリジン （ただし、1 次登録時にサラゾスルファピリジン（経口剤）を使用していた被験者は、前観察期に限り、1 次登録時に使用していた薬剤と同一の種類・用量の経口剤を使用することとした。） （4） 副腎皮質ホルモン剤（経口剤、注腸剤、坐剤、痔疾患治療薬、注射

項目	内容
	剤）、副腎皮質刺激ホルモン剤 （5） 免疫調節剤（経口剤、注射剤） （6） 血球成分除去療法 （7） 潰瘍性大腸炎に対する外科的治療 （8） 潰瘍性大腸炎の治療を目的とした生物学的製剤 （9） 潰瘍性大腸炎の治療を目的とした JAK 阻害剤 （10） 潰瘍性大腸炎の治療を目的とした経口 α4 インテグリン阻害剤 （11） 止しゃ剤 （ただし、鎮咳目的のコデインリン酸塩水和物、ジヒドロコデインリン酸塩の一時的な使用は可能とした。） （12） 過敏性腸症候群治療薬 （ただし、同意取得前より継続して使用していた場合に限り、使用していた用量以下の使用は可能とした。） （13） メトロニダゾール（経口剤）、シプロフロキサシン
治験参加期間	前観察期：2 週間 投与期：16 週間（評価期 1：8 週間、評価期 2：8 週間） 後観察期：1 週間
評価基準	［主要エンドポイント］ 有効性：血便の非発現（評価期 1 および評価期 2：該当期のいずれの来院時にも血便スコアが 1 未満） 安全性：有害事象（評価期 1 および評価期 2） ［副次エンドポイント］ 有効性： （1） 血便の非発現 （投与期：投与期のいずれの来院時にも血便スコアが 1 未満） （2） 血便の非発現期間 （評価期 1、評価期 2 および投与期：該当期において血便スコアが 1 以上になるまでの期間） （3） partial Ulcerative Colitis-Disease Activity Index（部分 UC-DAI）スコアの変化量 （評価期 1、評価期 2 および投与期：該当期終了時の部分 UC-DAI スコアー該当期開始時の部分 UC-DAI スコア） （4） 部分 UC-DAI を構成する各スコア [a] の変化量 （評価期 1、評価期 2 および投与期：該当期終了時の各スコアー該当期開始時の各スコア） a：排便回数スコア、血便スコア、PGA スコア 安全性： （1） 有害事象（投与期） （2） 副作用（投与期、評価期 1 および評価期 2）
解析手法	［解析対象集団］ 有効性 有効性の主要な解析対象集団は評価期 1 および評価期 2 における FAS とした。有効性の解析対象集団として、以下の集団を定めた。

項目	内容
	（1） 評価期 1 における FAS 2 次登録例のうち、以下の項目をすべて満たす被験者の集団とした。 1） 評価期 1 に MD-0901 1200 mg 錠を 1 度でも服薬した被験者 2） 評価期 1 において 1 度でも有効性に関する評価がなされた被験者 （2） 評価期 2 における FAS 評価期 2 移行例のうち、以下の項目をすべて満たす被験者の集団とした。 1） 評価期 2 に MD-0901 600 mg 錠を 1 度でも服薬した被験者 2） 評価期 2 において 1 度でも有効性に関する評価がなされた被験者 安全性 安全性の主要な解析対象集団は評価期 1 および評価期 2 における安全性解析対象集団とした。安全性の解析対象集団として、以下の集団を定めた。 （1）評価期 1 における安全性解析対象集団 2 次登録例のうち、以下の項目をすべて満たす被験者の集団とした。 1）評価期 1 に MD-0901 1200 mg 錠を 1 度でも服薬した被験者 2）評価期 1 の安全性に関するデータのある被験者 （2）評価期 2 における安全性解析対象集団 評価期 2 移行例のうち、以下の項目をすべて満たす被験者の集団とした。 1）評価期 2 に MD-0901 600 mg 錠を 1 度でも服薬した被験者 2）評価期 2 の安全性に関するデータのある被験者 ［有効性］ 以下の有効性の解析を実施した。 主要エンドポイント： 血便の非発現（評価期 1、評価期 2） 該当期のいずれの来院時にも血便スコアが 1 未満（血便の非発現）であった被験者の割合（血便の非発現率）およびその両側 95%信頼区間を算出した。評価期 1 の解析対象は評価期 1 における FAS、評価期 2 の解析対象は評価期 2 における FAS のうち、評価期 1 のいずれの来院時にも血便スコアが 1 未満を満たす被験者を含む集団とする。評価期 1 と評価期 2 の血便の非発現率の差が ±12%以内の場合、1200 mg 錠と 600 mg 錠の有効性は同等と判断した。 ［安全性］ 以下の安全性の解析を実施した。 主要エンドポイント： 評価期 1、評価期 2 のそれぞれについて、有害事象の発現率を算出した。

表 2.7.6.6-2 評価スケジュール

			前観察期（2 週間）		投与期（16 週間）				後観察期（1 週間）
					評価期 1（8 週間）		評価期 2（8 週間）		
			1 次登録時	2 次登録時	4 週時	8 週時または中止時	4 週時	8 週時または中止時	1 週時または中止時
来院回数			1	2	3	4	5	6	7
同意取得		○							
1 次登録			○						
2 次登録				○					
選択・除外基準			○	○					
妊娠検査 [a]			○						
被験者背景 [b]			○	○					
治験薬の処方 [c]				○	○	○	○		
治験薬の回収					○	○	○	○	
治験薬の服薬状況					○	○	○	○	
併用治療			○	○	○	○	○	○	○
有効性評価	部分 UC-DAI 排便回数スコア			○	○	○	○	○	
	部分 UC-DAI 血便スコア			○	○	○	○	○	
	部分 UC-DAI PGA スコア			○	○	○	○	○	
安全性評価	バイタルサイン [d]		○	○		○		○	
	体重		○			○		○	
	臨床検査 [e]		○			○		○	
	有害事象		○	○	○	○	○	○	○

a：妊娠する可能性のある女性のみ実施した。評価期 1 開始時以降は、必要に応じて妊娠検査を実施した。

b：生年月日、性別、身長、人種、喫煙歴、合併症、潰瘍性大腸炎の病歴の詳細、潰瘍性大腸炎に対する前治療薬・療法を確認した。身長は 1 次登録時に測定した。

c：治験薬の投与は、1200 mg 錠は 2 次登録日の翌日から、600 mg 錠は評価期 1 の 8 週時の来院日の翌日から開始した。また、2 次登録時および評価期 1 の 4 週時に 1200 mg 錠を、評価期 1 の 8 週時および評価期 2 の 4 週時に 600 mg 錠を処方した。

d：座位安静での血圧（収縮期・拡張期）、脈拍、体温（腋下）を測定した。

e：臨床検査の内容

【血液学的検査】白血球数、白血球分画（好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球）、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数

【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

【尿検査】蛋白（定性）、糖（定性）、潜血、NAG

Source: 資料番号 5.3.5.2.3 表 9.5-1 を改変

2.7.6.6.2 結果の要約

2.7.6.6.2.1 対象被験者

2.7.6.6.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.6-3 に示した。

同意取得例および 1 次登録例は 25 例、2 次登録例は 24 例であった。評価期 1 投与開始例および評価期 1 完了例、ならびに評価期 2 投与開始例および評価期 2 完了例は、いずれも 23 例であった。

治験薬の投与開始後に中止した被験者はいなかった。1 次登録時から 2 次登録時までに中止した 1 例（前観察期中止例）の中止理由は（1）「選択・除外基準」であった。2 次登録から評価期 1 の治験薬投与開始までに中止した 1 例（評価期 1 中止例）の中止理由は、(8)「その他（治験薬内服困難のため)」であった。

表 2.7.6.6-3 被験者の内訳

解析対象：同意取得例

	全体
	例数
同意取得例	25
1次登録例	25
2次登録例	24
前観察期中止例	1
(1) 選択・除外基準	1
(2) 原疾患の悪化	0
(3) 有害事象	0
(4) 被験者都合	0
(5) 併用禁止療法1	0
(6) 併用禁止療法2	0
(7) 1次登録日から14日後までに2次登録されない	0
(8) 被験者の妊娠	0
(9) その他	0
評価期1投与開始例	23
評価期1完了例(評価期2移行例)	23
評価期1中止例	1
(1) 選択・除外基準	0
(2) 原疾患の悪化	0
(3) 有害事象	0
(4) 被験者都合	0
(5) 併用禁止療法1	0
(6) 併用禁止療法2	0
(7) 被験者の妊娠	0
(8) その他	1
評価期2投与開始例	23
評価期2完了例	23
評価期2中止例	0
(1) 選択・除外基準	0
(2) 原疾患の悪化	0
(3) 有害事象	0
(4) 被験者都合	0
(5) 併用禁止療法1	0
(6) 併用禁止療法2	0
(7) 被験者の妊娠	0
(8) その他	0
後観察期完了例	24
後観察期中止例	0
(1) 被験者都合	0
(2) その他	0

Source：資料番号 5.3.5.2.3 表 10.1-1

2.7.6.6.2.1.2 治験実施計画書からの逸脱

本治験で認められた治験実施計画書からの重要な逸脱の内訳を表 2.7.6.6-4 に示した。

治験実施計画書からの重要な逸脱は 1 次登録例 25 例において、1 例 2 件認められ、いずれも評価期 1 に発生した。重要な逸脱の区分は、(3)「用法や用量違反（投与規定違反）があった場合」および（4)「禁止されている併用治療を行った場合」各 1 件であった。当該逸脱例（被験者番号：16）は、2 次登録日の翌日に治験薬内服困難のため評価期 1 中止と判断され、治験薬を 1 錠も服薬することなく評価期 1 中止に至った。評価期 1 開始時から終了時までの服薬率が 75%を下回ったことから重要な逸脱の区分（3）に抵触し、評価期 1 の中止を判断した日から中止時来院日までメサラジン錠を服用したことから重要な逸脱の区分（4）に抵触した。

なお、当該逸脱例は治験薬未服薬のため評価期 1 における FAS より除外された（2.7.6.6.2.1.3.1 項参照)。

表 2.7.6.6-4 重要な逸脱の区分別の集計

解析対象：1次登録例

重要な逸脱の区分	重要な逸脱の定義	2次登録例 (24例)		前観察期中止例 (1例)		全体 (25例)	
		例数	件数	例数	件数	例数	件数
(1)	GCP違反または組み入れ基準を満たしていないにもかかわらず、治験に組み入れられた場合	0	0	0	0	0	0
(2)	治験期間中に中止基準に該当するようになったが、中止されなかった場合	0	0	0	0	0	0
(3)	用法や用量違反(投与規定違反)があった場合	1	1	0	0	1	1
(4)	禁止されている併用治療を行った場合	1	1	0	0	1	1
(5)	主要項目の検査・観察・評価を実施しなかった場合	0	0	0	0	0	0
(6)	その他、重要な問題があった場合	0	0	0	0	0	0

Source：資料番号 5.3.5.2.3 表 10.2-1

2.7.6.6.2.1.3 解析したデータセット（解析対象集団）

2.7.6.6.2.1.3.1 有効性解析対象の構成

有効性解析対象の構成を表 2.7.6.6-5 に示した。

本治験では、有効性の解析対象として、「評価期 1 における FAS」「評価期 2 における FAS」「評価期 1 における PPS」「評価期 2 における PPS」「投与期における PPS」を定めたが、これらの有効性の解析対象集団は結果的にいずれも同一であり、23 例であった。

2 次登録例 24 例のうち、「評価期 1 における FAS」から除外された 1 例の除外理由は「治験薬未服薬」であった（2.7.6.6.2.1.2 項参照)。

表 2.7.6.6-5　有効性解析対象の構成

解析対象：2次登録例

	全体
	例数
2次登録例	24
評価期1におけるFAS	23
評価期1におけるFAS除外例	1
評価期1におけるPPS	23
評価期1におけるPPS除外例[a]	0
投与期におけるPPS	23
投与期におけるPPS除外例[a]	0
評価期2移行例	23
評価期2におけるFAS	23
評価期2におけるFAS除外例	0
評価期2におけるPPS	23
評価期2におけるPPS除外例[a]	0

a：FAS採用例のうちのPPS除外例

Source：資料番号 5.3.5.2.3 表 11.1-1

また、有効性の主要エンドポイントにおいて、評価期 2 の解析対象は、評価期 2 における FAS のうち評価期 1 のいずれの来院時にも血便スコアが 1 未満を満たす被験者を含む集団としたが（2.7.6.6.1 項参照）、本治験では、全被験者のいずれの評価時点においても血便スコアが 0 であったため（2.7.6.6.2.2.2.2.4（2）参照）、当該集団も 23 例であった。

以上、予め定めた有効性の解析対象集団は、結果的にいずれも同一であり、23 例であった。そのため、有効性の主要エンドポイントに対する感度分析の結果や PPS 解析等の補足的な解析の結果は、いずれも主要な解析の結果と同一であった。

なお、「評価期 1 における FAS」「評価期 2 における FAS」は、以下の本文中では「FAS」と記載した。また、前述した主要エンドポイントにおける評価期 2 の解析対象集団は、「FAS（評価期 2）」と記載した。

2.7.6.6.2.1.3.2　安全性解析対象の構成

前観察期における安全性解析対象の構成を表 2.7.6.6-6 に、評価期 1、評価期 2 および後観察期における安全性解析対象の構成を表 2.7.6.6-7 に示した。

本治験では、安全性の解析対象として、「前観察期における安全性解析対象集団」「評価期 1 における安全性解析対象集団」「評価期 2 における安全性解析対象集団」「後観察期における安全性解析対象集団」を定めた。

「前観察期における安全性解析対象集団」は、1 次登録例の 25 例全例であった。

「評価期 1 における安全性解析対象集団」「評価期 2 における安全性解析対象集団」「後観察期における安全性解析対象集団」はいずれも同一であり、23 例であった。

2 次登録例 24 例のうち、「評価期 1 における安全性解析対象集団」から除外された 1 例の除外理由は「治験薬未服薬」であった。当該被験者の「後観察期における安全性解析対象集団」の除外理由は「評価期 1 安全性解析対象不採用」であった。

表 2.7.6.6-6 安全性解析対象の構成（前観察期）

解析対象：1次登録例

	全体
	例数
1次登録例	25
前観察期における安全性解析対象例	25
前観察期における安全性解析対象除外例	0

Source：資料番号 5.3.5.2.3 表 12.1-1

表 2.7.6.6-7 安全性解析対象の構成（評価期 1、評価期 2、後観察期）

解析対象：2次登録例

	全体
	例数
2次登録例	24
評価期1における安全性解析対象例	23
評価期1における安全性解析対象除外例	1
評価期2移行例	23
評価期2における安全性解析対象例	23
評価期2における安全性解析対象除外例	0
後観察期における安全性解析対象例	23
後観察期における安全性解析対象除外例	1

Source：資料番号 5.3.5.2.3 表 12.1-2

なお、「評価期 1 における安全性解析対象集団」「評価期 2 における安全性解析対象集団」は、以下の本文中では「安全性解析対象集団」と記載した。

2.7.6.6.2.1.4 人口統計学的および他の基準値の特性

FAS における人口統計学的および他の基準値の特性を表 2.7.6.6-8～表 2.7.6.6-10 に示した。

男性および女性の割合はそれぞれ 47.8%および 52.2%であった。年齢（平均値 ± 標準偏差）は 52.0 ± 9.5 歳であり、65 歳未満および 65 歳以上がそれぞれ 87.0%および 13.0%であった。被験者の人種は全例 ASIAN であった。

直近の活動期の病変範囲による分類は、直腸炎型、左側大腸炎型、全大腸炎型および区域性大腸炎型がそれぞれ 43.5%、26.1%、26.1%および 4.3%であり、右側大腸炎型はいなかった。現在の寛解維持期間（平均値 ± 標準偏差）は 4.78 ± 3.05 年で、24 ヵ月未満および 24 ヵ月以上がそれぞれ 21.7%および 78.3%であった。潰瘍性大腸炎に対する前治療薬・療法は、ペンタサ錠・顆粒あるいはその後発品、アサコール錠あるいはその後発品、リアルダ錠およびその他がそれぞれ 21.7%、39.1%、43.5%および 13.0%であり、サラゾピリン錠あるいはその後発品はいなかった。

部分 UC-DAI スコアのベースライン値（平均値 ± 標準偏差）は、評価期 1 と評価期 2 でそれぞれ 0.0 ± 0.2 および 0.2 ± 0.4 であった。

表 2.7.6.6-8 背景因子（人口統計学的変数）の分布

解析対象：評価期1におけるFAS、評価期2におけるFAS

項目	分類	評価期1における FAS (23例)	評価期2における FAS (23例)
年齢(歳)			
例数		23	23
平均値		52.0	52.0
標準偏差		9.5	9 5
最小値		32	32
中央値		50.0	50.0
最大値		69	69
例数(%)	65歳未満	20 (87.0)	20 (87.0)
	65歳以上	3 (13.0)	3 (13.0)
性別			
例数(%)	男性	11 (47.8)	11 (47.8)
	女性	12 (52.2)	12 (52.2)
身長(cm)(1次登録時)			
例数		23	23
平均値		166.13	166.13
標準偏差		8.50	8.50
最小値		149.5	149 5
中央値		163.60	163.60
最大値		179.9	179 9
体重(kg)(1次登録時)			
例数		23	23
平均値		64.80	64.80
標準偏差		9.39	9.39
最小値		46.9	46 9
中央値		63.90	63.90
最大値		83.5	83 5
BMI(kg/m^2)(1次登録時)			
例数		23	23
平均値		23.52	23.52
標準偏差		3.45	3.45
最小値		18.4	18.4
中央値		22.51	22.51
最大値		33.7	33.7
人種			
例数(%)	AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	0 (0.0)	0 (0.0)
	ASIAN	23 (100.0)	23 (100.0)
	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	0 (0.0)	0 (0.0)
	NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER	0 (0.0)	0 (0.0)
	WHITE	0 (0.0)	0 (0.0)
	MULTIPLE	0 (0.0)	0 (0.0)

Source：資料番号 5.3.5.2.3 表 11.2-1

表 2.7.6.6-9 背景因子（その他の因子）の分布

解析対象：評価期1におけるFAS、評価期2におけるFAS

項目	分類	評価期1におけるFAS (23例)	評価期2におけるFAS (23例)
喫煙歴			
例数(%)	なし	16 (69.6)	16 (69.6)
	あり	2 (8.7)	2 (8.7)
	過去にあり	5 (21.7)	5 (21.7)
合併症の有無			
例数(%)	なし	1 (4.3)	1 (4.3)
	あり	22 (95.7)	22 (95.7)
病型			
例数(%)	初回発作型	3 (13.0)	3 (13.0)
	再燃寛解型	19 (82.6)	19 (82.6)
	慢性持続型	1 (4.3)	1 (4.3)
	急性劇症型	0 (0.0)	0 (0.0)
発症からの期間(年)			
例数		23	23
平均値		15.54	15.54
標準偏差		9.41	9.41
最小値		2.2	2.2
中央値		13.24	13.24
最大値		38.2	38.2
例数(%)	1年未満	0 (0.0)	0 (0.0)
	1年以上2年未満	0 (0.0)	0 (0.0)
	2年以上3年未満	1 (4.3)	1 (4.3)
	3年以上4年未満	1 (4.3)	1 (4.3)
	4年以上5年未満	1 (4.3)	1 (4.3)
	5年以上10年未満	3 (13.0)	3 (13.0)
	10年以上20年未満	10 (43.5)	10 (43.5)
	20年以上	7 (30.4)	7 (30.4)
	不明	0 (0.0)	0 (0.0)
直近の活動期の病変範囲による分類			
例数(%)	直腸炎型	10 (43.5)	10 (43.5)
	左側大腸炎型	6 (26.1)	6 (26.1)
	全大腸炎型	6 (26.1)	6 (26.1)
	右側大腸炎型	0 (0.0)	0 (0.0)
	区域性大腸炎型	1 (4.3)	1 (4.3)
	不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	直腸炎型	10 (43.5)	10 (43.5)
	直腸炎型以外	13 (56.5)	13 (56.5)
	不明	0 (0.0)	0 (0.0)
直近の活動期の重症度			
例数(%)	軽症	18 (78.3)	18 (78.3)
	中等症	5 (21.7)	5 (21.7)
	重症	0 (0.0)	0 (0.0)
	不明	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.6-9 背景因子（その他の因子）の分布（続き）

項目	分類	評価期1における FAS (23例)	評価期2における FAS (23例)
同意取得の前2年間の再燃回数(回)			
例数		23	23
平均値		0 3	0 3
標準偏差		0 8	0 8
最小値		0	0
中央値		0 0	0 0
最大値		3	3
例数(%)	0回	18 (78 3)	18 (78 3)
	1回	3 (13 0)	3 (13 0)
	2回以上	2 (8 7)	2 (8 7)
現在の寛解維持期間(年)			
例数		23	23
平均値		4 78	4 78
標準偏差		3 05	3 05
最小値		0 5	0 5
中央値		4 50	4 50
最大値		10 9	10 9
例数(%)	24ヶ月未満	5 (21 7)	5 (21 7)
	24ヶ月以上	18 (78 3)	18 (78 3)
	不明	0 (0 0)	0 (0 0)
現在の寛解導入時の治療法[a]			
例数(%)	メサラジン製剤	23 (100 0)	23 (100 0)
	サラゾスルファピリジン	0 (0 0)	0 (0 0)
	副腎皮質ホルモン剤	2 (8 7)	2 (8 7)
	免疫調整剤：アザチオプリン	2 (8 7)	2 (8 7)
	免疫調整剤：シクロスポリン	0 (0 0)	0 (0 0)
	免疫調整剤：タクロリムス水和物	0 (0 0)	0 (0 0)
	免疫調整剤：その他	0 (0 0)	0 (0 0)
	血球成分除去療法	0 (0 0)	0 (0 0)
	生物学的製剤	0 (0 0)	0 (0 0)
	JAK阻害剤	0 (0 0)	0 (0 0)
	経口α4インテグリン阻害剤	0 (0 0)	0 (0 0)
	その他	2 (8 7)	2 (8 7)
正常時の排便回数(回)			
例数		23	23
平均値		1 6	1 6
標準偏差		0 8	0 8
最小値		1	1
中央値		1 0	1 0
最大値		4	4

表 2.7.6.6-9 背景因子（その他の因子）の分布（続き）

項目	分類	評価期1におけるFAS (23例)	評価期2におけるFAS (23例)
潰瘍性大腸炎に対する前治療薬・療法の有無			
例数(%)	なし	0 (0 0)	0 (0 0)
	あり	23 (100 0)	23 (100 0)
潰瘍性大腸炎に対する前治療薬・療法[a]			
例数(%)	なし	0 (0 0)	0 (0 0)
	ペンタサ錠・顆粒あるいはその後発品	5 (21 7)	5 (21 7)
	アサコール錠あるいはその後発品	9 (39 1)	9 (39 1)
	サラゾピリン錠あるいはその後発品	0 (0 0)	0 (0 0)
	リアルダ錠	10 (43 5)	10 (43 5)
	その他	3 (13 0)	3 (13 0)

a：複数選択可

Source：資料番号 5.3.5.2.3 表 11.2-2

表 2.7.6.6-10 背景因子（ベースライン）の分布

解析対象：評価期1におけるFAS、評価期2におけるFAS

項目	分類	評価期1におけるFAS (23例)	評価期2におけるFAS (23例)
部分UC-DAIスコア(評価期1開始時)			
例数		23	23
平均値		0.0	0.0
標準偏差		0.2	0.2
最小値		0	0
中央値		0.0	0.0
最大値		1	1
例数(%)	0	22 (95.7)	22 (95.7)
	1	1 (4.3)	1 (4.3)
部分UC-DAIスコア(評価期2開始時)			
例数		23	23
平均値		0.2	0.2
標準偏差		0.4	0.4
最小値		0	0
中央値		0.0	0.0
最大値		1	1
例数(%)	0	19 (82.6)	19 (82.6)
	1	4 (17.4)	4 (17.4)
	2以上	0 (0.0)	0 (0.0)

Source：資料番号 5.3.5.2.3 表 11.2-3

2.7.6.6.2.2 有効性

2.7.6.6.2.2.1 主要エンドポイント：血便の非発現（評価期 1、評価期 2）

評価期 1 および評価期 2 それぞれにおいて、該当期のいずれの来院時にも血便スコアが 1 未満を血便の非発現とした。

FAS および FAS（評価期 2）における、評価期 1 および評価期 2 の血便の非発現率を表 2.7.6.6-11 に示した。

血便の非発現率は、評価期 1 および評価期 2 でいずれも 100%（23/23 例）であった。評価期 1 と評価期 2 の血便の非発現率の差は 0%であり、治験実施計画書で規定した有効性の同等性の判断基準（血便の非発現率の差が ± 12%以内）を満たしたことから、1200 mg 錠および 600 mg 錠の有効性は同等であると判断した。

表 2.7.6.6-11 血便の非発現の比較（評価期 1、評価期 2）

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

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

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

a：該当期のいずれの来院時にも血便スコアが1未満

b：評価期2 - 評価期1

Source：資料番号 5.3.5.2.3 表 11.4-1

2.7.6.6.2.2.2 副次エンドポイント

評価期 1 および評価期 2 における副次エンドポイントの解析結果を 2.7.6.6.2.2.1 項に、投与期における副次エンドポイントの解析結果を 2.7.6.6.2.2.2 項に記載した。

2.7.6.6.2.2.2.1 評価期 1 および評価期 2

2.7.6.6.2.2.2.1.1 血便の非発現期間（評価期 1 および評価期 2）

該当期開始日から血便スコアが最初に 1 以上と判定された評価日（血便が発現しなかった場合は該当期の投与終了日）までの期間を血便の非発現期間とした。

血便の非発現期間の比較として、血便の非発現率の Kaplan-Meier 推定量を算出した。

FAS および FAS（評価期 2）における、評価期 1 および評価期 2 の血便の非発現率の Kaplan-Meier 推定量を表 2.7.6.6-12 に示した。

血便の非発現率の Kaplan-Meier 推定量は、評価期 1 および評価期 2 のいずれの時点においても 100%（23/23 例）であった。評価期 1 において血便の発現例が認められなかったため、評価期 2 の評価期 1 に対する血便発現のハザード比は算出できなかった。

表 2.7.6.6-12　血便の非発現期間の比較（評価期 1、評価期 2）

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

評価時期	例数	血便の非発現[a]例数	血便の非発現率(%) (Kaplan-Meier推定量)			ハザード比[c]	両側95%信頼区間	
			29日目[b]	57日目[b]	終了時		下限	上限
評価期1	23	23	100.0	100.0	100.0	-	-	-
評価期2	23	23	100.0	100.0	100.0			

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

a：該当期のいずれの来院時にも血便スコアが1未満

b：評価期1は2次登録日からの日数、評価期2は評価期1の8週時来院日からの日数

c：評価期2の評価期1に対するハザード比

Source：資料番号 5.3.5.2.3 表 11.4-2

2.7.6.6.2.2.2.1.2　部分 UC-DAI スコアの変化量（評価期 1 および評価期 2）

FAS における評価期 1 の部分 UC-DAI スコアおよび変化量の要約統計量を表 2.7.6.6-13 に、FAS における評価期 2 の部分 UC-DAI スコアおよび変化量の要約統計量を表 2.7.6.6-14 に示した。

該当期終了時の部分 UC-DAI スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、評価期 1 および評価期 2 で、それぞれ 0.1 ± 0.5 および−0.2 ± 0.4 であった。

表 2.7.6.6-13　部分 UC-DAI スコアおよび部分 UC-DAI スコアの変化量の要約統計量（評価期 1）

解析対象：評価期1におけるFAS

部分 UC-DAI スコア	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
								下限	上限
測定値	評価期1開始時	23	0.0	0.2	0	0.0	1	0.0	0.1
	4週時	23	0.0	0.0	0	0.0	0	-	-
	8週時	23	0.2	0.4	0	0.0	1	0.0	0.3
	終了時	23	0.2	0.4	0	0.0	1	0.0	0.3
変化量[a]	4週時	23	0.0	0.2	-1	0.0	0	-0.1	0.0
	8週時	23	0.1	0.5	-1	0.0	1	-0.1	0.3
	終了時	23	0.1	0.5	-1	0.0	1	-0.1	0.3

a：評価期1開始時からの変化量

Source：資料番号 5.3.5.2.3 表 11.4-3

表 2.7.6.6-14　部分 UC-DAI スコアおよび部分 UC-DAI スコアの変化量の要約統計量（評価期 2）

解析対象：評価期2におけるFAS

部分 UC-DAI スコア	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
								下限	上限
測定値	評価期2開始時	23	0.2	0.4	0	0.0	1	0.0	0.3
	4週時	23	0.0	0.2	0	0.0	1	0.0	0.1
	8週時	23	0.0	0.0	0	0.0	0	-	-
	終了時	23	0.0	0.0	0	0.0	0	-	-
変化量[a]	4週時	23	-0.1	0.5	-1	0.0	1	-0.3	0.1
	8週時	23	-0.2	0.4	-1	0.0	0	-0.3	0.0
	終了時	23	-0.2	0.4	-1	0.0	0	-0.3	0.0

a：評価期2開始時からの変化量

Source：資料番号 5.3.5.2.3 表 11.4-4

2.7.6.6.2.2.2.1.3　部分 UC-DAI を構成する各スコアの変化量（評価期 1 および評価期 2）

（1） 排便回数スコア

FAS における評価期 1 の排便回数スコアおよび変化量の要約統計量を表 2.7.6.6-15 に、FAS における評価期 2 の排便回数スコアおよび変化量の要約統計量を表 2.7.6.6-16 に示した。

該当期終了時の排便回数スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、評価期 1 と評価期 2 で、それぞれ 0.1 ± 0.5 および−0.2 ± 0.4 であった。

表 2.7.6.6-15 排便回数スコアおよび排便回数スコアの変化量の要約統計量（評価期 1）

解析対象：評価期1におけるFAS

排便回数スコア	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
								下限	上限
測定値	評価期1開始時	23	0.0	0.2	0	0.0	1	0.0	0.1
	4週時	23	0.0	0.0	0	0.0	0	-	-
	8週時	23	0.2	0.4	0	0.0	1	0.0	0.3
	終了時	23	0.2	0.4	0	0.0	1	0.0	0.3
変化量[a]	4週時	23	0.0	0.2	-1	0.0	0	-0.1	0.0
	8週時	23	0.1	0.5	-1	0.0	1	-0.1	0.3
	終了時	23	0.1	0.5	-1	0.0	1	-0.1	0.3

a：評価期1開始時からの変化量

Source：資料番号 5.3.5.2.3 表 11.4-5

表 2.7.6.6-16 排便回数スコアおよび排便回数スコアの変化量の要約統計量（評価期 2）

解析対象：評価期2におけるFAS

排便回数スコア	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
								下限	上限
測定値	評価期2開始時	23	0.2	0.4	0	0.0	1	0.0	0.3
	4週時	23	0.0	0.2	0	0.0	1	0.0	0.1
	8週時	23	0.0	0.0	0	0.0	0	-	-
	終了時	23	0.0	0.0	0	0.0	0	-	-
変化量[a]	4週時	23	-0.1	0.5	-1	0.0	1	-0.3	0.1
	8週時	23	-0.2	0.4	-1	0.0	0	-0.3	0.0
	終了時	23	-0.2	0.4	-1	0.0	0	-0.3	0.0

a：評価期2開始時からの変化量

Source：資料番号 5.3.5.2.3 表 11.4-6

（2） 血便スコア

FAS における評価期 1 および評価期 2 の血便スコアの測定値は、全被験者のいずれの評価時点（該当期開始時、4 週時、8 週時および終了時）においても 0 であった。

（3） PGA スコア

FAS における評価期 1 および評価期 2 の PGA スコアの測定値は、全被験者のいずれの評価時点（該当期開始時、4 週時、8 週時および終了時）においても 0 であった。

2.7.6.6.2.2.2.2 投与期

2.7.6.6.2.2.2.2.1 血便の非発現（投与期）

投与期のいずれの来院時にも血便スコアが 1 未満を血便の非発現とした。

FAS における投与期の血便の非発現率を表 2.7.6.6-17 に示した。投与期の血便の非発現率は 100%（23/23 例）であった。

表 2.7.6.6-17 血便の非発現の集計（投与期）

解析対象：評価期1におけるFAS

評価時期	例数	血便の非発現[a]例数	血便の非発現率(%)	両側95%信頼区間	
				下限	上限
投与期	23	23	100.0	85.2	100.0

a：該当期のいずれの来院時にも血便スコアが1未満

Source：資料番号 5.3.5.2.3 表 11.4-7

2.7.6.6.2.2.2.2.2 血便の非発現期間（投与期）

投与期開始日から血便スコアが最初に 1 以上と判定された評価日（血便が発現しなかった場合は投与期の投与終了日）までの期間を血便の非発現期間とした。

評価期 1 および評価期 2 と同様、血便の非発現期間の集計として、血便の非発現率の Kaplan-Meier 推定量を算出した。

FAS における血便の非発現率の Kaplan-Meier 推定量（投与期）を表 2.7.6.6-18 に示した。

血便の非発現率の Kaplan-Meier 推定量は、投与期のいずれの時点においても 100%（23/23 例）であった。

表 2.7.6.6-18 血便の非発現期間の集計（投与期）

解析対象：評価期1におけるFAS

評価時期	例数	血便の非発現[a]例数	血便の非発現率(%)(Kaplan-Meier推定量)				
			29日目[b]	57日目[b]	85日目[b]	113日目[b]	終了時
投与期	23	23	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

a：該当期のいずれの来院時にも血便スコアが1未満

b：2次登録日からの日数

Source：資料番号 5.3.5.2.3 表 11.4-8

2.7.6.6.2.2.2.2.3 部分 UC-DAI スコアの変化量（投与期）

FAS における投与期の部分 UC-DAI スコアおよび変化量の要約統計量を表 2.7.6.6-19 に示した。

投与期終了時の部分 UC-DAI スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は 0.0 ± 0.2 であった。

表 2.7.6.6-19 部分 UC-DAI スコアおよび部分 UC-DAI スコアの変化量の要約統計量（投与期）

解析対象：評価期1におけるFAS

部分 UC-DAI スコア	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
								下限	上限
測定値	投与期開始時	23	0.0	0.2	0	0.0	1	0.0	0.1
	評価期1 4週時	23	0.0	0.0	0	0.0	0	-	-
	評価期1 8週時	23	0.2	0.4	0	0.0	1	0.0	0.3
	評価期2 4週時	23	0.0	0.2	0	0.0	1	0.0	0.1
	評価期2 8週時	23	0.0	0.0	0	0.0	0	-	-
	投与期終了時	23	0.0	0.0	0	0.0	0	-	-
変化量[a]	評価期1 4週時	23	0.0	0.2	-1	0.0	0	-0.1	0.0
	評価期1 8週時	23	0.1	0.5	-1	0.0	1	-0.1	0.3
	評価期2 4週時	23	0.0	0.3	-1	0.0	1	-0.1	0.1
	評価期2 8週時	23	0.0	0.2	-1	0.0	0	-0.1	0.0
	投与期終了時	23	0.0	0.2	-1	0.0	0	-0.1	0.0

a：投与期開始時からの変化量

Source：資料番号 5.3.5.2.3 表 11.4-9

2.7.6.6.2.2.2.2.4 部分 UC-DAI を構成する各スコアの変化量（投与期）

（1） 排便回数スコア

FAS における投与期の排便回数スコアおよび変化量の要約統計量を表 2.7.6.6-20 に示した。

投与期終了時の排便回数スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は 0.0 ± 0.2 であった。

表 2.7.6.6-20　排便回数スコアおよび排便回数スコアの変化量の要約統計量（投与期）

解析対象：評価期1におけるFAS

排便回数スコア	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
								下限	上限
測定値	投与期開始時	23	0.0	0.2	0	0.0	1	0.0	0.1
	評価期1 4週時	23	0.0	0.0	0	0.0	0	-	-
	評価期1 8週時	23	0.2	0.4	0	0.0	1	0.0	0.3
	評価期2 4週時	23	0.0	0.2	0	0.0	1	0.0	0.1
	評価期2 8週時	23	0.0	0.0	0	0.0	0	-	-
	投与期終了時	23	0.0	0.0	0	0.0	0	-	-
変化量[a]	評価期1 4週時	23	0.0	0.2	-1	0.0	0	-0.1	0.0
	評価期1 8週時	23	0.1	0.5	-1	0.0	1	-0.1	0.3
	評価期2 4週時	23	0.0	0.3	-1	0.0	1	-0.1	0.1
	評価期2 8週時	23	0.0	0.2	-1	0.0	0	-0.1	0.0
	投与期終了時	23	0.0	0.2	-1	0.0	0	-0.1	0.0

a：投与期開始時からの変化量

Source：資料番号 5.3.5.2.3 表 11.4-10

（2） 血便スコア

FAS における投与期の血便スコアの測定値は、全被験者のいずれの評価時点（投与期開始時、評価期 1 の 4 週時および 8 週時、評価期 2 の 4 週時および 8 週時ならびに終了時）においても 0 であった。

（3） PGA スコア

FAS における投与期の PGA スコアの測定値は、全被験者のいずれの評価時点（投与期開始時、評価期 1 の 4 週時および 8 週時、評価期 2 の 4 週時および 8 週時ならびに終了時）においても 0 であった。

2.7.6.6.2.3 安全性

本 2.7.6.6.2.3 項では、評価期 1 および評価期 2 の結果について記載した。

なお、前観察期および後観察期には有害事象は認められなかった。

2.7.6.6.2.3.1 治験薬の曝露量

安全性解析対象集団の構成症例は FAS と同一であった。FAS における治験薬の投与期間（平均値 ± 標準偏差）は、評価期 1 および評価期 2 で、それぞれ 57.0 ± 3.5 日および 55.3 ± 4.1 日であった。いずれの評価期も治験薬の服薬率（中央値）は 100%であった。

2.7.6.6.2.3.2 有害事象の簡潔な要約

安全性解析対象集団における評価期 1 および評価期 2 の有害事象の簡潔な要約を表 2.7.6.6-21 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、副作用の発現率は、それぞれ 0%（0/23 例）および 4.3%（1/23 例）であった。有害事象の発現率は両評価期で大きく異ならず、副作用は、評価期 2 で 1 例のみに認められた。

重度、死亡、重篤および治験薬の投与中止に至った有害事象は、両評価期で認められなかった。

表 2.7.6.6-21 有害事象の簡潔な要約（評価期 1、評価期 2）

解析対象：評価期1における安全性解析対象集団、評価期2における安全性解析対象集団

	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)
重度の有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)
重度の副作用	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡に至った有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡に至った副作用	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡を除く重篤な有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡を除く重篤な副作用	0	(0.0)	0	(0.0)
投与中止に至った有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)
投与中止に至った副作用	0	(0.0)	0	(0.0)

評価期1の解析対象は評価期1における安全性解析対象集団、評価期2の解析対象は評価期2における安全性解析対象集団

Source：資料番号 5.3.5.2.3 表 12.2-1

2.7.6.6.2.3.3 比較的よくみられる有害事象

安全性解析対象集団における評価期 1 および評価期 2 の有害事象の集計を表 2.7.6.6-22 に、副作用の集計を表 2.7.6.6-23 に示した。

いずれかの評価期で 2 例以上に認められた有害事象（評価期 1 および評価期 2 の各評価期における発現率）は、COVID-19（4.3%［1/23 例］、13.0%［3/23 例］）および大腸ポリープ（0%［0/23 例］、8.7%［2/23 例］）であった。これらの 2 事象は、いずれも評価期 2 の発現率が評価期 1 に比し高値であったものの、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

本治験で認められた副作用は、評価期 2 に認められた血尿 1 例のみであった（2.7.6.6.2.3.7 項参照）。

表 2.7.6.6-22 有害事象の集計（評価期 1、評価期 2）

解析対象：評価期1における安全性解析対象集団、評価期2における安全性解析対象集団

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	有害事象			
	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(%)
全体	7	(30.4)	10	(43.5)
感染症および寄生虫症	3	(13.0)	5	(21.7)
ＣＯＶＩＤ－１９	1	(4.3)	3	(13.0)
インフルエンザ	1	(4.3)	1	(4.3)
上咽頭炎	1	(4.3)	1	(4.3)
神経系障害	0	(0.0)	1	(4.3)
末梢性ニューロパチー	0	(0.0)	1	(4.3)
眼障害	0	(0.0)	1	(4.3)
裂孔原性網膜剥離	0	(0.0)	1	(4.3)
心臓障害	1	(4.3)	0	(0.0)
心房細動	1	(4.3)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(4.3)	0	(0.0)
口腔咽頭痛	1	(4.3)	0	(0.0)
胃腸障害	3	(13.0)	4	(17.4)
口内炎	1	(4.3)	1	(4.3)
悪心	1	(4.3)	0	(0.0)
嘔吐	1	(4.3)	0	(0.0)
大腸ポリープ	0	(0.0)	2	(8.7)
裂肛	0	(0.0)	1	(4.3)
筋骨格系および結合組織障害	1	(4.3)	0	(0.0)
変形性脊椎症	1	(4.3)	0	(0.0)
腎および尿路障害	0	(0.0)	1	(4.3)
血尿	0	(0.0)	1	(4.3)

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1

評価期1の解析対象は評価期1における安全性解析対象集団、評価期2の解析対象は評価期2における安全性解析対象集団

Source：資料番号 5.3.5.2.3 表 12.2-2

表 2.7.6.6-23 副作用の集計（評価期 1、評価期 2）

解析対象：評価期1における安全性解析対象集団、評価期2における安全性解析対象集団

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	副作用			
	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(%)
全体	0	(0.0)	1	(4.3)
腎および尿路障害	0	(0.0)	1	(4.3)
血尿	0	(0.0)	1	(4.3)

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1

評価期1の解析対象は評価期1における安全性解析対象集団、評価期2の解析対象は評価期2における安全性解析対象集団

Source：資料番号 5.3.5.2.3 表 12.2-3

2.7.6.6.2.3.4 重症度別の有害事象

重症度別の有害事象の発現率は、評価期 1 および評価期 2 でそれぞれ軽度が 30.4%（7/23 例）および 39.1%（9/23 例）、中等度が 0%（0/23 例）および 4.3%（1/23 例、裂孔原性網膜剥離）であり、重度は認められなかった。

評価期 1 では副作用は認められず、評価期 2 における副作用 1 例（血尿）の重症度は軽度であった。

2.7.6.6.2.3.5 評価期をまたいで継続した有害事象の変化

評価期 1 から評価期 2 へ、評価期をまたいで継続した有害事象の重症度、重篤度および治験薬に対する処置について、評価期 1 の 8 週時までと、評価期 2 以降に分けて集計し、分析した。

安全性解析対象集団における評価期をまたいで継続した有害事象の一覧を表 2.7.6.6-24 に示した。

評価期をまたいで継続した有害事象の発現率は 17.4%（4/23 例）であり、評価期をまたいで継続した副作用は認められなかった。

評価期をまたいで継続した有害事象の内訳は、心房細動、上咽頭炎、COVID-19 および変形性脊椎症（各 1 例）であった。これらの重症度、重篤度および治験薬に対する処置について、評価期をまたいだ変化はなく、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。

表 2.7.6.6-24 評価期をまたいで継続した有害事象の一覧

解析対象：評価期1における安全性解析対象集団

被験者番号	性別	年齢(歳)	PT(基本語)(医師記載名)	発現までの日数[a](日)	持続期間[b](日)	治験薬との因果関係	重症度[c]	重篤度[c]	治験薬に対する処置[c]	転帰
[redacted]	女性	5[redacted]	上咽頭炎(感冒)	63	21	否定できる	軽度/軽度	非重篤/非重篤	不変/不変	回復
[redacted]	男性	4[redacted]	変形性脊椎症(頚椎症)	12	69	否定できる	軽度/軽度	非重篤/非重篤	不変/不変	回復
[redacted]	男性	6[redacted]	心房細動(発作性心房細動)	56	70	否定できる	軽度/軽度	非重篤/非重篤	不変/不変	未回復
[redacted]	女性	5[redacted]	ＣＯＶＩＤ－１９(COVID-19感染症)	31	52	否定できる	軽度/軽度	非重篤/非重篤	不変/不変	回復

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1

評価期1で発現し、評価期2においても継続した有害事象

(「評価期2まで継続」が選択されている有害事象)

a：評価期1の投与開始日から有害事象発現日までの日数

b：有害事象発現日から有害事象回復日または転帰確認日までの日数

c：評価期1/評価期2以降

Source：資料番号 5.3.5.2.3 表 12.2-4

2.7.6.6.2.3.6 死亡、その他の重篤な有害事象

死亡に至った有害事象および死亡を除く重篤な有害事象はいずれも認められなかった。

2.7.6.6.2.3.7 重要な有害事象

重要な有害事象として、以下に定義した注目すべき有害事象について検討した。なお、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

安全性解析対象集団における評価期 1 および評価期 2 の有害事象のうち、リアルダ錠 1200mg に係る医薬品リスク管理計画書[5)]（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抽出基準を表 2.7.6.6-25 に示した。

表 2.7.6.6-25 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[5]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「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」

本治験で認められたカテゴリーは、「腎および尿路障害」のみであった。

「腎および尿路障害」の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 0%（0/23 例）および 4.3%（1/23 例）であり、評価期 2 において血尿が 1 例に認められた。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、特段の処置はなく、転帰は回復であった。

2.7.6.6.2.3.8 臨床検査値

各臨床検査値（定量値）の測定値（中央値）を臨床検査の基準値と比較した結果、評価期 1 および評価期 2 のいずれの項目においても、基準値範囲内で推移した。なお、性別により基準値が異なる検査項目については、「基準値下限のうち最大値～基準値上限のうち最小値」を正常範囲と定義し評価した。

臨床検査値（定性値）のうち、評価期 1 または評価期 2 の開始時から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（例数）は、評価期 1 では糖（1 例）および潜血（3 例）、評価期 2 では潜血（1 例）であった。これらの検査項目の推移（該当期開始時→該当期終了時）は、評価期 1 では糖（1 例）で（±）→（+）、潜血（3 例）のうち 2 例で（−）→（±）、1 例で（−）→（+）、評価期 2 では潜血（1 例）で（−）→（±）であった。

SOC（器官別大分類）で「臨床検査」に該当する事象はなかった。その他の SOC で臨床検査に関連する有害事象として、血尿（SOC「腎および尿路障害」）が評価期 2 で 1 例に認められた。当該被験者における潜血の検査結果の、評価期 2 開始時→評価期 2 終了時（8 週時）における推移は、（−：基準値内）→（±：基準値上限超）であった。当該事象は、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、特段の処置はなく、転帰は回復であった（2.7.6.6.2.3.7 項参照）。

2.7.6.6.2.3.9 バイタルサイン、身体所見、その他安全性所見

2.7.6.6.2.3.9.1 バイタルサイン

バイタルサインの測定値（中央値）の、評価期 1 開始時→評価期 1 終了時/評価期 2 開始時→評価期 2 終了時における推移は、収縮期血圧で 123.0 mmHg→121.0 mmHg→124.0 mmHg、拡張期血圧で 75.0 mmHg→74.0 mmHg→73.0 mmHg、脈拍で 83.0 拍/分→82.0 拍/分→75.0 拍/分、体温で 36.60℃→36.50℃→36.60℃ であった。

SOC（器官別大分類）で「臨床検査」、「心臓障害」、「血管障害」および「一般・全身障害および投与部位の状態」に該当する事象のうち、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。

2.7.6.6.2.3.9.2 体重

体重の測定値（中央値）の、1 次登録時→評価期 1 終了時/評価期 2 開始時→評価期 2 終了時における推移は、63.90 kg→63.50 kg→63.60 kg であった。

SOC（器官別大分類）で「臨床検査」に該当する有害事象はなく、体重に関連する有害事象は認められなかった。

2.7.6.6.3 結論

本治験では、MD-0901 1200 mg 錠と 600 mg 錠の治療学的同等性を評価するため、寛解期の潰瘍性大腸炎に対する MD-0901 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。

有効性の主要エンドポイントである評価期 1 および評価期 2 の血便の非発現率はいずれも 100%（23/23 例）、評価期 1 と評価期 2 の血便の非発現率の差は 0%であり、治験実施計画書で規定した有効性の同等性の判断基準を満たし、1200 mg 錠および 600 mg 錠の有効性は同等であると判断した。また、副次エンドポイントの結果は、主要エンドポイントの結果を支持するものであった。

安全性については、有害事象、臨床検査値、バイタルサインおよび体重について検討し、評価期 1 と評価期 2 で特筆すべき違いは認められなかった。また、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、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ず、1200 mg 錠投与時においても 600 mg 錠投与時においても、忍容性は良好であった。

2.7.6.7 参考文献

1）日本小児栄養消化器肝臓学会・日本小児 IBD 研究会，小児 IBD 治療指針 2019 改訂ワーキンググループ．小児潰瘍性大腸炎治療指針（2019 年）．日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌(1346-9037); 2019;33:p.110-27.

＜資料番号 5.4.3.5.1＞

2）政府統計の総合窓口 [Internet]．東京: 文部科学省; 学校保健統計調査/令和元年度 全国表，年齢別 設置者別 身長・体重の平均値及び標準偏差; 2020 年 3 月 23 日 [2024 年 6 月 19 日]. Available from: https://www.e-stat.go.jp/stat-search/file-download?statInfId=000031925050&fileKind=0.

＜資料番号 5.4.3.5.2＞

3）政府統計の総合窓口 [Internet]．東京: 厚生労働省; 衛生行政報告例 平成 26 年度衛生行政報告例 統計表 年度報 第 10 章 特定疾患（難病） 1 特定疾患（難病）医療受給者証所持者数，性・年齢階級・対象疾患別; 2015 年 11 月 5 日 [2024 年 6 月 19 日]. Available from: https://www.e-stat.go.jp/stat-search/file-download?statInfId=000031322595&fileKind=1.

＜資料番号 5.4.3.5.3＞

4）Ishige T, Tomomasa T, Takebayashi T, Asakura K, Watanabe M, Suzuki T, et al. Inflammatory bowel disease in children: epidemiological analysis of the nationwide IBD registry in Japan. J Gastroenterol. 2010 Sep;45(9):911-7.

＜資料番号 5.4.3.5.4＞

5）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＞