

審議結果報告書

平成 29 年 3 月 10 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] シンポニー皮下注50mgシリンジ、同皮下注100mgシリンジ
[一 般 名] ゴリムマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 4 月 22 日

[審 議 結 果]

平成 29 年 3 月 2 日に開催された医薬品第一部会において、シンポニー皮下注 50mg シリンジの一部変更承認申請及び同皮下注 100mg シリンジの承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

シンポニー皮下注 100mg シリンジは生物由来製品に該当し、製剤は劇薬に該当するとされ、同皮下注 50mg シリンジ及び同皮下注 100mg シリンジの中等症から重症の潰瘍性大腸炎の改善及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）に係る効能・効果及びその用法・用量の再審査期間は 4 年とされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

平成 29 年 2 月 17 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] シンボニー皮下注 50 mg シリンジ、同皮下注 100 mg シリンジ
[一 般 名] ゴリムマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 4 月 22 日
[剤形・含量] 1 シリンジ中にゴリムマブ（遺伝子組換え）50 mg 又は 100 mg を含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品、（8）剤形追加に係る医薬品
（再審査期間中のもの）
[特 記 事 項] なし
[審査担当部] 新薬審査第一部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の「中等症から重症の潰瘍性大腸炎の改善及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）」に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の改善及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

（下線部追加）

[用法及び用量]

関節リウマチ

メトトレキサートを併用する場合

通常、成人にはゴリムマブ（遺伝子組換え）として 50 mg を 4 週に 1 回、皮下注射する。なお、患者の状態に応じて 1 回 100 mg を使用することができる。

メトトレキサートを併用しない場合

通常、成人にはゴリムマブ（遺伝子組換え）として 100 mg を 4 週に 1 回、皮下注射する。

潰瘍性大腸炎

通常、成人にはゴリムマブ（遺伝子組換え）として初回投与時に 200 mg、初回投与 2 週後に 100 mg を皮下注射する。初回投与 6 週目以降は 100 mg を 4 週に 1 回、皮下注射する。

（下線部追加）

〔承認条件〕

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 29 年 1 月 17 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名] シンポニー皮下注 50 mg シリンジ、同皮下注 100 mg シリンジ
[一 般 名] ゴリムマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 4 月 22 日
[剤形・含量] 1 シリンジ中にゴリムマブ（遺伝子組換え）50 mg 又は 100 mg を含有する注射剤

[申請時の効能又は効果] 既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）
中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入および維持（既存治療で効果不十分な場合に限る）

(下線部追加)

[申請時の用法及び用量] 関節リウマチ

メトトレキサートを併用する場合

通常、成人にはゴリムマブ（遺伝子組換え）として 50 mg を 4 週に 1 回、皮下注射する。なお、患者の状態に応じて 1 回 100 mg を使用することができる。

メトトレキサートを併用しない場合

通常、成人にはゴリムマブ（遺伝子組換え）として 100 mg を 4 週に 1 回、皮下注射する。

潰瘍性大腸炎

通常、成人にはゴリムマブ（遺伝子組換え）として 200 mg を初回投与時に皮下注射し、2 週後に 100 mg を皮下注射する。以後は 100 mg を 4 週に 1 回、皮下注射する。

(下線部追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略4

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	5
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	9
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	42
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	42

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
5-ASA	5-aminosalicylic acid	5-アミノサリチル酸
6-MP	6-mercaptopurine	6-メルカプトプリン
6-TG	6-thioguanine	6-チオグアニン
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the serum concentration-time curve	血清中濃度－時間曲線下面積
AZA	Azathioprine	アザチオプリン
C _{max}	Maximum serum concentration	最高血清中濃度
CR	Clinical response	
CRP	C-reactive protein	C 反応性タンパク質
ECLIA 法	Electro-chemiluminescence immunoassay	電気化学発光免疫測定法
EIA 法	enzyme immunoassay	酵素免疫測定法
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MMF	Mycophenolate mofetil	ミコフェノール酸モフェチル
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
PBRER	Periodic benefit-risk evaluation report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PGA	Physician's Global Assessment	
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告
t _{1/2}	Elimination half-life	消失半減期
T16 試験	—	海外第 II/III 相試験（CTD 5.3.5.1.1：試験番号 C0524T16）
T17 試験	—	国際共同第 II/III 相試験（CTD 5.3.5.1.2 及び 5.3.5.1.4：試験番号 C0524T17）
T18 継続投与試験	—	国際共同第 III 相試験（CTD 5.3.5.1.3-2：試験番号 C0524T18）
T18 試験	—	国際共同第 III 相試験（CTD 5.3.5.1.3-1 及び 5.3.5.1.4：試験番号 C0524T18）
t _{max}	Time to reach the maximum serum concentration	最高濃度到達時間
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
TPN	Total parenteral nutrition	完全静脈栄養
UC	Ulcerative colitis	潰瘍性大腸炎
WEHI 細胞	—	マウス線維芽細胞肉腫に由来する細胞株
ランダム化例	—	ランダム割付けされた被験者
安全性ランダム化例	—	T18 試験又は国内 3001 試験においてランダム化された被験者

活動期 non-responder	—	活動期 UC 患者を対象とした T16 及び T17 試験において、本薬の投与により CR を示さなかった被験者
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内 3001 試験	—	国内第 III 相試験（CTD 5.3.5.1.5-1 及び 5.3.5.1.5-2：試験番号 CNT0148UCO3001）
副作用	—	治験薬との因果関係が否定できない有害事象
本薬	—	ゴリムマブ（遺伝子組換え）

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

潰瘍性大腸炎（以下、「UC」：ulcerative colitis）は下痢、粘血便、腹痛及び発熱等を伴い、再燃と寛解を繰り返す炎症性腸疾患である。活動期には、軽症から中等症にはメサラジン製剤が広く用いられ、重症にはステロイド剤等が、ステロイド抵抗例ではタクロリムスや抗 TNF 製剤等が使用されている。また、寛解期には主にメサラジン製剤が用いられているが、ステロイド依存例ではアザチオプリン等の免疫調節薬が、抗 TNF 製剤で活動性が改善した場合には引き続き抗 TNF 製剤が用いられる（潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針 平成 27 年度 改訂版（平成 28 年 1 月 31 日）、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」（鈴木班） 平成 27 年度 分担研究報告書）。

ゴリムマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）は、ヒト型抗ヒト TNF α モノクローナル抗体である。本邦では、UC に対する適応を有する抗 TNF 製剤として、インフリキシマブ（遺伝子組換え）及びアダリムマブ（遺伝子組換え）が承認されている。申請者は、既承認の抗 TNF 製剤に比べ本薬は皮下投与で投与間隔が比較的長いことから、患者の利便性向上等が期待できるとして開発を行い、今般、中等症から重症の UC 患者を対象とした臨床試験の成績等から、有効性及び安全性が確認されたとして製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

本邦においては、本薬は 2011 年 7 月に「既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）」の効能・効果で承認されている。また、海外では、本薬は、米国では 2013 年 5 月、欧州では 2013 年 9 月に、既存治療で効果不十分の中等症から重症の UC を適応として承認されて以降、2016 年 12 月現在、70 カ国以上で UC の適応で承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

「シンポニー皮下注 100 mg シリンジ」については、剤形追加に係る医薬品としても申請されており、品質に係る資料が提出されている。なお、本薬 100 mg 製剤は、「シンポニー皮下注 50 mg シリンジ」（平成 23 年 7 月 1 日承認）と同一の薬液を同一のシリンジに充填した、充填量のみ異なる製剤である。本報告書では新効能に係る事項のみを記載するが、機構において本薬 100 mg 製剤の品質に関する審査を行った結果、特に問題は認められなかった。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非臨床薬理試験成績について、本薬はヒト及び一部のサルにのみ特異性を示し、本薬に特異性を示す動物種における炎症性腸疾患の病態モデル動物の報告はないことから、本申請に際して新たな非臨床薬理試験成績は提出されていない。なお、本薬の薬理作用（ヒト TNF α に対する結合能及びヒト TNF α 活性の抑制作用等）については、初回承認審査時に評価済みである（「シンポニー皮下注 50 mg シリンジ 審査報告書」（平成 23 年 4 月 13 日）参照）。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、新たな非臨床薬物動態試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、新たな非臨床毒性試験成績は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

米国第 I 相試験（CNT0148NAP1001 試験）、国際共同第 II/III 相試験（C0524T17 試験）、国際共同第 III 相試験（C0524T18 試験）及び国内第 III 相試験（CNT0148UCO3001 試験）における血清中本薬濃度及び抗ゴリムマブ中和抗体はサンドイッチ ECLIA 法により測定された。血清中本薬濃度の定量下限値は 39.05 ng/mL であった。抗ゴリムマブ抗体については、酵素免疫測定法（EIA 法）により測定され、その中和能は遊離 TNF の存在下における WEHI 細胞の生存細胞数により測定された（「シンポニー皮下注 50 mg シリンジ審査報告書」〈平成 23 年 4 月 13 日〉及び CTD 5.3.1.4.1）。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 日本人及び白人健康成人を対象とした海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.3.1：試験番号 CNT0148NAP1001<2010 年 11 月～2011 年 4 月>）

18 歳以上 45 歳以下の日本人及び白人健康成人男性（目標症例数：48 例〈日本人 24 例、白人 24 例〉）を対象に、本薬単回皮下投与時の安全性、忍容性及び薬物動態を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が米国 1 施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ、本薬 200 mg 又は 400 mg を単回皮下投与することとされた。各被験者はまずプラセボ群（日本人及び白人各 2 例）又は本薬 200mg 群（日本人及び白人各 10 例）にランダムに割り付けられた。その後、少なくとも 2 週までの安全性及び忍容性を確認した後、被験者をプラセボ群（日本人及び白人各 2 例）又は本薬 400mg 群（日本人及び白人各 10 例）にランダムに割り付けることとされた。

本試験に組み入れられた 49 例全例が安全性解析対象集団とされた。49 例の内訳は、プラセボ群 8 例（日本人 4 例、白人 4 例）、本薬 200 mg 群 21 例（日本人 11 例、白人 10 例）、本薬 400 mg 群 20 例（日本人 10 例、白人 10 例）であった。中止例は 5 例（日本人 3 例、白人 2 例）で、中止理由は「同意撤回」3 例（日本人 2 例、白人 1 例）、「アンフェタミン陽性」白人 1 例、「追跡不能」日本人 1 例であった。

安全性について、有害事象は日本人においてプラセボ群 25.0 %（1/4 例）、本薬 200 mg 群 81.8 %（9/11 例）、本薬 400 mg 群 50.0 %（5/10 例）、白人においてプラセボ群 75.0 %（3/4 例）、本薬 200 mg 群 90.0 %（9/10 例）、本薬 400 mg 群 80.0 %（8/10 例）に認められた。副作用は日本人においてプラセボ群 25.0 %（1/4 例）、本薬 200 mg 群 54.5 %（6/11 例）、本薬 400 mg 群 20.0 %（2/10 例）、白人においてプラセボ群 25.0 %（1/4 例）、本薬 200 mg 群 40.0 %（4/10 例）、本薬 400 mg 群 30.0 %（3/10 例）であった。

いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は表 1 のとおりであった。いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用は「注射部位疼痛」（日本人：プラセボ群 25.0 %〈1/4 例〉、本薬 200 mg 群 54.5 %〈6/11 例〉、本薬 400 mg 群 10.0 %〈1/10 例〉、白人：プラセボ群 0.0 %〈0/4 例〉、本薬 200 mg 群 40.0 %〈4/10 例〉、本薬 400 mg 群 10.0 %〈1/10 例〉）であった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

表 1 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象

	日本人 (25 例)			白人 (24 例)		
	プラセボ群 (4 例)	本薬群		プラセボ群 (4 例)	本薬群	
		200 mg 群 (11 例)	400 mg 群 (10 例)		200 mg 群 (10 例)	400 mg 群 (10 例)
全有害事象	25.0 (1)	81.8 (9)	50.0 (5)	75.0 (3)	90.0 (9)	80.0 (8)
上気道感染	0.0 (0)	9.1 (1)	30.0 (3)	25.0 (1)	10.0 (1)	0.0 (0)
ウイルス性上気道感染	0.0 (0)	9.1 (1)	20.0 (2)	25.0 (1)	10.0 (1)	10.0 (1)
注射部位疼痛	25.0 (1)	63.6 (7)	10.0 (1)	50.0 (2)	90.0 (9)	20.0 (2)
頭痛	25.0 (1)	18.2 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	20.0 (2)	10.0 (1)

MedDRA/J ver. 13.0

割合 (例数)

薬物動態について、日本人及び白人の血清中の本薬の薬物動態パラメータは表 2 のとおりであった。

表 2 本薬単回皮下投与時の薬物動態パラメータ

本薬 投与量	日本人 (10 例) ^{a)}				白人 (10 例)			
	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{b)} (day)	AUC _{inf} (µg·day/mL)	t _{1/2} (day)	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{b)} (day)	AUC _{inf} (µg·day/mL)	t _{1/2} (day)
200 mg	15.9±3.0	5.0 (3.0, 6.0)	268.9±51.8	12.3±1.5	13.2±5.4	3.5 (3.0, 4.0)	246.1±86.2	13.2±3.2
400 mg	31.3±8.0	3.5 (3.0, 5.0)	597.2±175.6	12.1±1.3	25.9±5.9	5.0 (2.0, 6.0)	535.5±146.8	13.7±2.0

平均値±標準偏差

a) 200 mg 群は 11 例

b) 中央値 (最小値, 最大値)

また、血清サンプルが得られた 36 例 (日本人及び白人各 18 例) について、投与後 78 日 (投与後 12 週) までに抗ゴリムマブ抗体陽性の被験者は認められなかった。

6.2.2 国際共同第 II/III 相試験 (CTD 5.3.5.1.2 及び 5.3.5.1.4 : 試験番号 C0524T17<2007 年 7 月~2010 年 11 月>、以下、「T17 試験」)

18 歳以上の中等症から重症の活動期 UC 患者に本薬を投与したときの血清中本薬濃度が検討された。本薬の用法・用量は、0 及び 2 週に、プラセボ (プラセボ群)、本薬 100 mg 及び 50 mg (100→50 mg 群)、本薬 200 mg 及び 100 mg (200→100 mg 群) 又は本薬 400 mg 及び 200 mg (400→200 mg 群) をそれぞれ皮下投与することとされた。試験の概略、有効性及び安全性の結果については 7.1 参照。

薬物動態について、投与開始 2 週及び 6 週後の血清中本薬濃度 (トラフ濃度) は表 3 のとおりであった。

表 3 UC 患者に皮下投与した時の血清中本薬濃度 (トラフ濃度) (µg/mL)

本薬投与量		日本人		外国人	
	週	2 週	6 週	2 週	6 週
100→50 mg ^{a)}	例数			65	60
	血清中本薬濃度			2.6±1.3	9.7±67.3
200→100 mg	例数	22	21	229	202
	血清中本薬濃度	6.2±2.3	1.9±1.0	6.4±2.8	2.1±1.4
400→200 mg	例数	19	19	230	206
	血清中本薬濃度	16.4±8.2	5.9±5.4	12.7±5.5	4.5±3.0

平均値±標準偏差

a) 日本人は組み入れられなかった

抗ゴリムマブ抗体の発現状況について、本薬が投与され評価可能な検体が採取された 721 例のうち、0.4 % (3/721 例) で抗ゴリムマブ抗体陽性であった。抗ゴリムマブ抗体陽性の 3 例のうち 2 例では抗ゴリムマブ抗体の中和能は認められなかった。残りの 1 例の中和能は評価不能であった。日本人で抗ゴリムマブ抗体陽性の患者は認められなかった。

6.2.3 国際共同第 III 相試験（CTD 5.3.5.1.3-1 及び 5.3.5.1.4〈維持試験〉：試験番号 C0524T18<2007 年 9 月～2011 年 7 月〉、以下、「T18 試験」）

18 歳以上の中等症から重症の UC 患者で、海外第 II/III 相 C0524T16 試験（CTD 5.3.5.1.1：参考資料、以下、「T16 試験」）¹⁾ 又は T17 試験のいずれかを終了した患者に本薬を投与したときの血清中本薬濃度が検討された。試験の概略、有効性及び安全性の結果については 7.2 参照。

本薬の用法・用量は、プラセボ、本薬 50 mg 又は 100 mg のいずれかを 52 週まで 4 週毎に皮下投与することとされた。試験の概略、有効性及び安全性の結果については 7.2 参照。

薬物動態について、T18 試験のランダム化例における投与開始 4 週から 44 週までの血清中本薬濃度（トラフ濃度）の推移は表 4 のとおりであった。

表 4 UC 患者に皮下投与した時の血清中本薬濃度（トラフ濃度）（ $\mu\text{g/mL}$ ）

本薬投与量	日本人							
	週	4 週	8 週	12 週	20 週	28 週	36 週	44 週
50 mg	例数	3	3	2	1	0	0	0
	血清中本薬濃度	4.2 $\pm$ 2.6	1.2 $\pm$ 0.4	0.5, 1.3	1.8	—	—	—
100 mg	例数	5	4	4	4	4	4	4
	血清中本薬濃度	2.7 $\pm$ 1.6	3.0 $\pm$ 1.5	2.2 $\pm$ 0.6	2.4 $\pm$ 1.1	6.5 $\pm$ 7.7	4.0 $\pm$ 2.2	3.2 $\pm$ 1.4
本薬投与量	外国人							
	週	4 週	8 週	12 週	20 週	28 週	36 週	44 週
50 mg	例数	147	130	128	115	113	98	92
	血清中本薬濃度	1.3 $\pm$ 1.4	0.9 $\pm$ 0.7	0.9 $\pm$ 0.6	0.8 $\pm$ 0.6	0.8 $\pm$ 0.5	0.8 $\pm$ 0.6	0.9 $\pm$ 0.7
100 mg	例数	143	136	127	117	102	90	86
	血清中本薬濃度	2.6 $\pm$ 9.7	1.6 $\pm$ 1.0	1.6 $\pm$ 1.2	1.5 $\pm$ 1.0	1.5 $\pm$ 0.9	1.8 $\pm$ 1.1	1.7 $\pm$ 1.0

平均値 $\pm$ 標準偏差又は個別値

抗ゴリムマブ抗体の発現状況について、本薬が投与され評価可能な検体が採取された 1103 例のうち、2.9%（32/1103 例）で抗ゴリムマブ抗体陽性であった。抗ゴリムマブ抗体陽性であった 32 例のうち中和能が評価可能であった 31 例中 21 例（67.7%）で中和能が認められた。日本人では、62 例中 2 例（3.2%）で抗ゴリムマブ抗体陽性が認められた。いずれの日本人症例についても中和能は認められなかった。

6.2.4 国際共同第 III 相試験（CTD 5.3.5.1.3-2：試験番号 C0524T18<2007 年 9 月～2015 年 2 月〉、以下、「T18 継続投与試験」）

18 歳以上の中等症から重症の UC 患者で、T18 試験を完了し、継続投与が必要と治験担当医師により判断された患者に、本薬を投与したときの血清中本薬濃度が検討された。試験の概略、有効性及び安全性の結果については 7.3 参照。

用法・用量は、T18 試験の 52 週時点と同じ用量（プラセボ、本薬 50 mg、100 mg 及び 200 mg²⁾）を、56 週から 212 週まで 4 週毎に皮下投与することとされた。なお、T18 試験の盲検解除後はプラセボ投与中の患者は中止となった。

薬物動態について、54 週から 228 週（最終投与 212 週）までの血清中本薬濃度の推移は図 1 のとおりであり、54 週以降、概ね一定に推移した。

¹⁾ 18 歳以上の中等症から重症の UC 患者を対象に活動期の UC に対する本薬静脈内投与時の有効性及び安全性が検討された。用法・用量は、本薬 1 mg/kg、2 mg/kg、4 mg/kg 又はプラセボを単回静脈内投与することとされた。なお、T16 試験実施中に、T17 試験の Part 1 の結果が得られ、申請者は、T16 試験の用法・用量よりも T17 試験の用法・用量の方が、有効性が高く、単回静脈内投与では 6 週での効果を得るために必要な血清中濃度が十分に得られていないと考えたため、T16 試験の Part 2 の途中で新たな被験者登録を中止した。

²⁾ 関節リウマチに長期罹患した患者に対するゴリムマブの投与でリンパ腫が報告されたため、治験実施計画書改訂 3 版発行後に 200mg を投与していた被験者は 100mg へ減量とされた

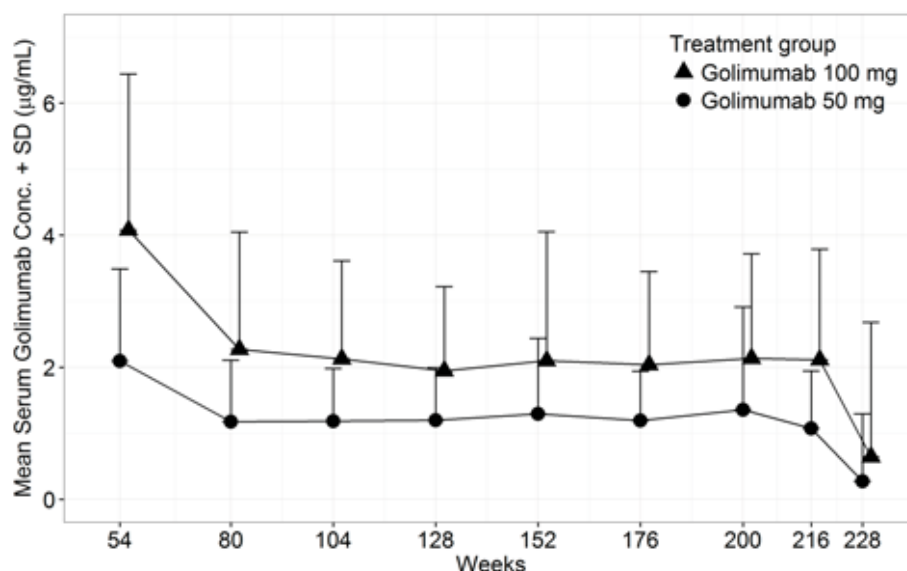


図1 T18 継続投与試験における UC 患者の血清中本薬濃度推移

抗ゴリムマブ抗体の発現状況について、本薬が投与され評価可能な検体が採取された 604 例のうち、3.8 % (23/604 例) で抗ゴリムマブ抗体陽性であった。抗ゴリムマブ抗体陽性であった 23 例のうち中和能が評価可能であったのは 22 例であり、このうち、81.8 % (18/22 例) で中和能が認められた。日本人では、26 例中 1 例 (3.8%) で抗ゴリムマブ抗体陽性が認められた。当該症例の中和能は評価不能であった。

6.2.5 国内第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1.5-1 及び 5.3.5.1.5-2 : 試験番号 CNT0148UCO3001<2013 年 2 月～2016 年 1 月>、以下、「国内 3001 試験」)

18 歳以上の中等症から重症の活動期日本人 UC 患者に本薬を投与したときの血清中本薬濃度が検討された。

本薬の用法・用量は、活動期 0 週に本薬 200 mg 及び活動期 2 週に本薬 100 mg を皮下投与し、活動期 6 週 (維持期 0 週) に Clinical response (以下、「CR」) が認められた患者は、プラセボ又は本薬 100 mg のいずれかを維持期 52 週まで 4 週毎に皮下投与することとされた。試験の概略、有効性及び安全性の結果については 7.4 参照。

薬物動態について、投与開始 2 週及び 6 週後の血清中本薬濃度 (トラフ濃度) は表 5 のとおりであった。

表 5 日本人 UC 患者における血清中本薬濃度 (トラフ濃度) (μg/mL)

本薬投与量	活動期		
	週	2 週	6 週
200→100 mg	例数	144	140
	血清中本薬濃度	7.9±3.0	2.7±1.6

平均値±標準偏差

また、維持期の投与開始 4 週から 52 週までの血清中本薬濃度 (トラフ濃度) の推移は表 6 のとおりであった。

表 6 日本人 UC 患者における血清中本薬濃度（維持期：トラフ濃度）（ $\mu\text{g/mL}$ ）

本薬 投与量	維持期								
	週 ^{a)}	4 週 (10 週)	8 週 (14 週)	12 週 (18 週)	20 週 (26 週)	28 週 (34 週)	36 週 (42 週)	44 週 (50 週)	52 週 (58 週)
100 mg	例数	31	30	29	27	27	26	24	25
	血清中本薬濃度	2.3 $\pm$ 1.1	2.2 $\pm$ 1.0	2.3 $\pm$ 1.2	2.2 $\pm$ 0.9	2.2 $\pm$ 0.9	2.5 $\pm$ 0.9	2.7 $\pm$ 1.2	2.5 $\pm$ 1.2

平均値 $\pm$ 標準偏差

a) 維持期に入ってからまでの週数。（ ）は活動期の開始時点からカウントした週数。

維持期 54 週までの抗ゴリムマブ抗体の発現状況について、本薬が投与され評価可能な検体が採取された 144 例のうち、3.5 % (5/144 例) で抗ゴリムマブ抗体陽性であった。抗ゴリムマブ抗体陽性の 5 例全例で抗ゴリムマブ抗体の中和能が認められた³⁾。

6.R 機構における審査の概略

申請者は、日本人と外国人における本薬の薬物動態の差異について以下のように説明した。

T17 試験、T18 試験及び国内 3001 試験における本薬投与後の血清中本薬濃度推移について、個体間差が大きいものの、日本人の血清中本薬濃度推移の分布は、外国人の血清中本薬濃度推移の分布と概ね重なっていることから、日本人と外国人における本薬の薬物動態に临床上問題となるような大きな差異はないと考える。

機構は申請者の説明を了承した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性の評価資料として、日本人及び白人健康成人を対象とした海外第 I 相試験 1 試験（CNT0148NAP1001 試験）、国際共同試験 2 試験（C0524T17 試験、C0524T18 試験及び C0524T18 継続投与試験）、国内臨床試験 1 試験（CNT0148UCO3001 試験）が提出された。

提出された国際共同試験及び国内臨床試験における有効性評価に用いられた Mayo スコアは表 7、主な有効性評価項目及び効果判定基準は表 8 のとおりであった。

表 7 Mayo スコア

UC の疾患活動性を評価するための尺度で、以下の 4 項目のサブスコアの合計値 (0~12) 3~5 : 軽症、6~10 : 中等症、11~12 : 重症	
Partial Mayo スコアは、Mayo スコアのうち、内視鏡検査サブスコアを除いたサブスコアの合計値	
排便回数サブスコア	0 : 被験者の通常の排便回数、1 : 通常の排便回数よりも 1-2 回多い、 2 : 通常の排便回数よりも 3-4 回多い、3 : 通常の排便回数よりも 5 回以上多い
直腸出血サブスコア	0 : 血液は認められない、1 : 半分未満の排便で、便に線状の血液が認められる、 2 : ほとんどの排便で、便に明らかな血液が認められる、3 : 血液のみ排出される
内視鏡検査サブスコア	0 : 異常なし又は非活動性疾患、1 : 軽症（紅斑、血管パターン減少又は軽度の脆弱化）、 2 : 中等症（顕著な紅斑、血管パターンの消失、脆弱化又はびらん）、3 : 重症（特発性出血又は潰瘍形成）
医師による全般評価	0 : 異常なし、1 : 軽症、2 : 中等症、3 : 重症

表 8 臨床試験における主な有効性評価項目及び効果判定基準

評価項目	定義
CR (clinical response)	Mayo スコアが活動期 0 週から 30 % 以上かつ 3 点以上減少し、さらに直腸出血サブスコアが活動期 0 週から 1 点以上減少する、若しくは直腸出血サブスコアが 0 又は 1 の場合
寛解 (clinical remission)	Mayo スコアが 2 点以下になり、サブスコアがいずれも 0 又は 1 の場合
Mucosal healing	Mayo スコアの内視鏡検査サブスコアが 0 又は 1 になった場合

³⁾ 後観察期間の 68 週目までに、9.0 % (13/144 例) が抗ゴリムマブ抗体陽性となった。抗ゴリムマブ抗体陽性の 13 例全例で抗ゴリムマブ抗体の中和能が認められた。

7.1 国際共同第 II/III 相試験（CTD 5.3.5.1.2 及び 5.3.5.1.4：試験番号 C0524T17＜2007 年 7 月～2010 年 11 月＞、以下、「T17 試験」）

18 歳以上の中等症から重症の活動期 UC 患者（表 9）（目標症例数 Part 1：176 例〈各群 44 例〉、Part 2：875 例⁴⁾）を対象に、本薬の用量反応評価及び用量選択（Part 1）並びに本薬の有効性及び安全性（Part 2）を検討する目的で、多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が 25 カ国 217 施設（国内 21 施設）で実施された。なお、日本は Part 1 には参加せず、Part 2 から参加したため、有効性については Part 2 の結果を主として記載する。

表 9 UC の活動性及び前治療に関する主な選択・除外基準

- 以下のいずれにも該当する UC 患者
 - ・ベースラインの Mayo スコアが 6～12 かつスクリーニング時の内視鏡検査サブスコアが 2 以上
 - ・経口 5-ASA 製剤、経口コルチコステロイド、AZA 又は 6-MP のうち 1 種類以上を投与中、無効又は忍容性が不良であった患者、若しくはコルチコステロイド依存が現在認められる又は認められたことがある患者
 - ・6-MP、AZA 又は MTX の投与期間が 12 週以上であること。処方薬の種類（6-MP、AZA 又は MTX）が 12 週以上変更されておらず、4 週以上一定量で投与、若しくは投与中止から 4 週以上経過
 - ・経口 5-ASA 製剤又は経口コルチコステロイドが 2 週以上一定量で投与、若しくは投与中止から 2 週以上経過
 - ・以下の薬剤の投与中止から 2 週以上が経過
 - コルチコステロイド又は 5-ASA 非経口製剤、TPN、pentoxifylline[※]、サリドマイド又はその関連薬、UC 治療を目的とした抗生物質
 - ・6-TG[※]投与中止から 4 週以上経過
- 以下に該当する場合は除外
 - ・抗 TNF 製剤の投与歴を有する
 - ・治療薬投与前 12 カ月以内にナタリズマブ、リツキシマブ又は alemtuzumab 等を投与
 - ・プレドニゾン 40 mg/日超に相当する経口コルチコステロイドを投与中
 - ・治療薬投与前 8 週以内にシクロスポリン、タクロリムス等の免疫調節薬、シロリムス又は MMF を投与
 - ・治療薬投与前 2 週以内に血球成分除去療法を施行

※国内未承認薬

用法・用量は、Part 1 では 0 及び 2 週に、プラセボ（プラセボ群）、本薬 100 mg 及び 50 mg（100→50 mg 群）、本薬 200 mg 及び 100 mg（200→100 mg 群）又は本薬 400 mg 及び 200 mg（400→200 mg 群）をそれぞれ皮下投与することとされた。その後、Part 1 の結果に基づき、本薬の Part 2 の用法・用量として 200→100 mg 群及び 400→200 mg 群が選択され、100→50 mg 群への登録は終了された⁵⁾。

Part 1 及び Part 2 全体で 1,065 例（プラセボ 331 例、本薬 734 例〈100→50 mg 群 72 例、200→100 mg 群 331 例、400→200 mg 群 331 例〉）がランダム化された。内訳は、Part 1 は 169 例（プラセボ群 42 例、100→50 mg 群 42 例、200→100 mg 群 42 例、400→200 mg 群 43 例）、Part 2 は 896 例（用量選択前 122 例〈プラセボ群 31 例、100→50 mg 群 30 例、200→100 mg 群 31 例、400→200 mg 群 30 例〉、用量選択後 774 例〈プラセボ群 258 例、200→100 mg 群 258 例、400→200 mg 群 258 例〉）であった。なお、日本人は Part 2 の投与量選択後から組み入れられた。

⁴⁾ 当初、Part 2 の目標被験者数は約 500 例であったが、主要解析対象集団を「Part 2 の投与量選択後の被験者」に変更したことによる検出力確保及び海外第 II/III 相試験（C0524T16 試験〈CTD 5.3.5.1.1、参考資料〉）における Part 2 の新たな被験者登録中止による T18 試験の被験者数確保のため変更した。なお、T16 試験は、18 歳以上の中等症から重症の UC 患者を対象に活動期の UC に対する本薬の静脈内投与時の有効性及び安全性を検討した試験である（実施期間 2007 年 8 月～2009 年 5 月）。用法・用量は、本薬 1 mg/kg、2 mg/kg、4 mg/kg 又はプラセボを単回静脈内投与することとされた。T16 試験実施中に、T17 試験の Part 1 の結果が得られ、申請者は、T16 試験の用法・用量よりも T17 試験の用法・用量の方が、有効性が高く、単回静脈内投与では 6 週での効果を得るために必要な血清中濃度が十分に得られていないと考えたため、T16 試験の Part 2 の途中で新たな被験者登録を中止した。

⁵⁾ Part 2 は、Part 1 で初めてランダム化された被験者から数えて 170 例目の被験者がランダム化された時点に開始された（つまり、170 例目の被験者から Part 2）。Part 1 のデータの評価から Part 2 の用法・用量が選択されるまでの間に Part 2 に登録された被験者は、Part 1 と同様に、プラセボ群、100→50 mg 群、200→100 mg 群又は 400→200 mg 群にランダムに割り付けられた。その後、Part 1 の結果に基づき、本薬の Part 2 の用法・用量として 200→100 mg 群及び 400→200 mg 群が選択され、以降は、プラセボ群、200→100 mg 群又は 400→200 mg 群にランダムに割り付けられた。

中止例は、Part 1 及び Part 2 全体で 6 週までに 3.3 % (35/1,065 例：プラセボ群 3.9 % (13/331 例)、本薬 100→50 mg 群 8.3 % (6/72 例)、200→100 mg 群 2.1 % (7/331 例)、400→200 mg 群 2.7 % (9/331 例)) であった。中止理由は、「同意撤回」1.0 % (11/1,065 例：プラセボ群 1.2 % (4/331 例)、100→50 mg 群 2.8 % (2/72 例)、200→100 mg 群 0.6 % (2/331 例)、400→200 mg 群 0.9 % (3/331 例))、「追跡不能」0.1 % (1/1,065 例：400→200 mg 群 0.3 % (1/331 例))、「その他」2.2 % (23/1,065 例：プラセボ群 2.7 % (9/331 例)、100→50 mg 群 5.6 % (4/72 例)、200→100 mg 群 1.5 % (5/331 例)、400→200 mg 群 1.5 % (5/331 例)) であった⁶⁾。

主たる有効性解析対象集団は、投与量選択後に Part 2 でランダム割付けされたすべての被験者 774 例のうち、GCP 上の問題が認められた海外 2 施設⁷⁾ の 13 例 (プラセボ群 7 例、本薬 200→100 mg 群 5 例、400→200 mg 群 1 例) を除外した、761 例 (プラセボ群 251 例、200→100 mg 群 253 例、400→200 mg 群 257 例) とされた。安全性解析対象集団⁸⁾ は、Part 1 及び Part 2 にランダム化された 1,065 例のうち、治験薬未投与の 1 例 (Part 1 100→50 mg 群) を除く 1,064 例 (プラセボ群 330 例、本薬群 734 例 (100→50 mg 群 71 例、200→100 mg 群 331 例、400→200 mg 群 332 例)) とされた。

有効性について、主要評価項目である「6 週の CR 率」は表 10 のとおりであり、本薬 200→100 mg 群、400→200 mg 群のいずれもプラセボ群と比較して統計学的に有意な差が認められた (それぞれ $p < 0.0001$ 、有意水準両側 5 %、カイ二乗検定、閉検定手順により検定の多重性を調整)。

表 10 6 週の CR 率 (主たる有効性解析対象集団)

	活動期		
	プラセボ群 (251 例)	本薬群	
		200→100 mg 群 (253 例)	400→200 mg 群 (257 例)
CR 率 ^{a)}	30.3 (76)	51.0 (129)	54.9 (141)
p 値 ^{b)}	—	<0.0001	<0.0001

割合 (例数)

a) 6 週時点の Mayo サブスコアが欠測の場合は CR 未達成とされた

b) 有意水準両側 5 %、カイ 2 乗検定、閉検定手順により検定の多重性を調整 (400→200 mg 群とプラセボ群とを比較し、統計学的に有意な差が認められた場合のみ 200→100 mg 群をプラセボ群と比較するとされた)

安全性について、安全性解析対象集団における 6 週までの有害事象はプラセボ群 38.2 % (126/330 例)、本薬 100→50 mg 群 47.9 % (34/71 例)、200→100 mg 群 37.5 % (124/331 例)、400→200 mg 群 38.9 % (129/332 例)、副作用はプラセボ群 15.5 % (51/330 例)、100→50 mg 群 15.5 % (11/71 例)、200→100 mg 群 16.3 % (54/331 例)、400→200 mg 群 17.5 % (58/332 例) に認められた。

安全性解析対象集団で、いずれかの群で 2 % 以上に認められた有害事象を表 11 に示した。いずれかの群で 2 % 以上に認められた副作用は「注射部位紅斑」 (プラセボ群 0 % (0/330 例)、本薬 100→50 mg 群 4.2 % (3/71 例)、200→100 mg 群 1.5 % (5/331 例) 及び 400→200 mg 群 1.2 % (4/332 例)) 及び「頭痛」 (プラセボ群 2.1 % (7/330 例)、100→50 mg 群 1.4 % (1/71 例)、200→100 mg 群 0.3 % (1/331 例) 及び 400→200 mg 群 1.8 % (6/332 例)) であった。

⁶⁾ 6 週から 16 週までの追跡期における中止例は 1.4 % (15/1,065 例) であった

⁷⁾ 同意説明文書の記入及び Mayo スコアカード記入の不備があった 1 施設、大腸内視鏡検査報告書の修正経緯が不明であった 1 施設

⁸⁾ 誤用量を投与された 3 例 (Part 1 本薬 100→50mg 群 1 例 (2 週でプラセボ投与)、Part 1 200→100mg 群 1 例 (2 週で 200mg 投与)、Part 2 プラセボ群 1 例 (0 週で 100mg 投与された)) は、それぞれ 100→50mg 群、400→200mg 群、200→100mg 群として解析が行われた

表 11 6 週までにいずれかの群で 2 %以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	活動期			
	プラセボ群 (330 例)	本薬群		
		100→50 mg 群 (71 例)	200→100 mg 群 (331 例)	400→200 mg 群 (332 例)
有害事象	38.2 (126)	47.9 (34)	37.5 (124)	38.9 (129)
頭痛	5.2 (17)	7.0 (5)	3.0 (10)	4.5 (15)
悪心	2.1 (7)	1.4 (1)	0.9 (3)	3.6 (12)
発熱	2.1 (7)	2.8 (2)	1.8 (6)	3.0 (10)
鼻咽頭炎	3.3 (11)	2.8 (2)	3.3 (11)	2.4 (8)
腹痛	1.5 (5)	1.4 (1)	0.6 (2)	2.4 (8)
潰瘍性大腸炎	3.9 (13)	2.8 (2)	2.1 (7)	1.8 (6)
関節痛	2.1 (7)	0.0 (0)	0.9 (3)	1.8 (6)
貧血	2.1 (7)	1.4 (1)	2.7 (9)	1.5 (5)
注射部位紅斑	0.0 (0)	4.2 (3)	1.5 (5)	1.2 (4)
咳嗽	2.7 (9)	0.0 (0)	0.9 (3)	0.9 (3)
発疹	1.5 (5)	2.8 (2)	0.6 (2)	0.9 (3)
不眠症	0.9 (3)	2.8 (2)	0.3 (1)	0.3 (1)
口腔ヘルペス	0.3 (1)	2.8 (2)	0.6 (2)	0.0 (0)
背部痛	0.6 (2)	2.8 (2)	0.3 (1)	0.0 (0)

MedDRA/J ver. 13.0

割合（例数）

日本人集団における 6 週までの有害事象はプラセボ群 60.0 %（18/30 例）、本薬 200→100 mg 群 56.5 %（13/23 例）、400→200 mg 群 31.6 %（6/19 例）であり、副作用はプラセボ群 23.3 %（7/30 例）、200→100 mg 群 30.4 %（7/23 例）、400→200 mg 群 26.3 %（5/19 例）であった。

日本人集団で、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は表 12 のとおりであった。いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用は「発熱」（プラセボ群 6.7 %〈2/30 例〉、本薬 200→100 mg 群 0 %〈0/23 例〉及び 400→200 mg 群 0 %〈0/19 例〉）であった。

表 12 6 週までにいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象（日本人集団^{a)}）

	活動期		
	プラセボ群 (30 例)	本薬群	
		200→100 mg 群 (23 例)	400→200 mg 群 (19 例)
有害事象	60.0 (18)	56.5 (13)	31.6 (6)
鼻咽頭炎	10.0 (3)	8.7 (2)	5.3 (1)
発熱	6.7 (2)	4.3 (1)	5.3 (1)
頭痛	6.7 (2)	4.3 (1)	0 (0)
高リン酸塩血症	6.7 (2)	0 (0)	0 (0)

MedDRA/J ver. 13.0

割合（例数）

a) T17 試験の Part 1 で検討された 100→50 mg 群には日本人は組み入れられなかった

安全性解析対象集団における 6 週までの死亡例はなかったが、本薬最終投与後 10 週目に本薬 400→200 mg 群で 1 例「坐骨直腸膿瘍」⁹⁾による死亡例がみられた。当該死亡例について治験薬との因果関係は否定された。

安全性解析対象集団における 6 週までの重篤な有害事象はプラセボ群 6.1 %（20/330 例）、本薬 100→50 mg 群 2.8 %（2/71 例）、200→100 mg 群 2.7 %（9/331 例）、400→200 mg 群 3.3 %（11/332 例）に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は表 13 のとおりであった。

安全性解析対象集団における 6 週までの重篤な副作用はプラセボ群 3.0 %（10/330 例）、本薬 100→50 mg 群 0 %（0/71 例）、200→100 mg 群 0.3 %（1/331 例）、400→200 mg 群 0.3 %（1/332 例）に認められ

⁹⁾ 2 週目の本薬（200 mg）投与後 2 週に、重度の坐骨直腸膿瘍と診断され入院し、外瘻の手術、大腸穿孔に対する結腸・回腸切除術等を施行され、本薬最終投与後 10 週に腹膜炎と敗血症から多臓器不全に至り死亡

た。いずれかの群で2例以上に認められた重篤な副作用は「結節性紅斑」（プラセボ群 0.6 % (2/330 例)、100→50 mg 群 0 % (0/71 例)、200→100 mg 群 0 % (0/331 例)、400→200 mg 群 0 % (0/332 例)）であり、転帰はいずれも回復であった。

表 13 6 週までにいずれかの群で2例以上に認められた重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

	活動期			
	プラセボ群 (330 例)	本薬群		
		100→50 mg 群 (71 例)	200→100 mg 群 (331 例)	400→200 mg 群 (332 例)
重篤な有害事象	6.1 (20)	2.8 (2)	2.7 (9)	3.3 (11)
潰瘍性大腸炎	2.4 (8)	1.4 (1)	0.9 (3)	1.2 (4)
貧血	0.6 (2)	0.0 (0)	0.6 (2)	0.0 (0)
脱水	0.6 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
結節性紅斑	0.9 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)

MedDRA/J ver. 13.0

割合（例数）

日本人集団における6週までの死亡例は認められなかった。

日本人集団における6週までの重篤な有害事象は、プラセボ群 10.0 % (3/30 例：「潰瘍性大腸炎」、「肛門膿瘍」、「感染性小腸結腸炎」各1例)、本薬 200→100 mg 群 8.7 % (2/23 例：「潰瘍性大腸炎」、「肺炎」各1例)、400→200 mg 群 5.3 % (1/19 例：「潰瘍性大腸炎」) であった。日本人集団における6週までの重篤な副作用はプラセボ群 3.3 % (1/30 例：「肛門膿瘍」)、200→100 mg 群 4.3 % (1/23 例：「肺炎」)、400→200 mg 群 0 % (0/19 例) であり、転帰はいずれも回復であった。

安全性解析対象集団における6週までの中止に至った有害事象は、プラセボ群 0.9 % (3/330 例)、本薬 100→50 mg 群 2.8 % (2/71 例)、200→100 mg 群 0.3 % (1/331 例)、400→200 mg 群 0.3 % (1/332 例) であり、いずれかの群で2例以上に認められた事象はなかった。

日本人集団における6週までの中止に至った有害事象はなかった。

7.2 国際共同第 III 相試験（CTD 5.3.5.1.3-1 及び 5.3.5.1.4〈維持試験〉：試験番号 C0524T18<2007 年 9 月～2011 年 11 月〉、以下、「T18 試験」）

18 歳以上の中等症から重症の UC 患者で、海外第 II/III 相 C0524T16 試験（CTD 5.3.5.1.1：参考資料、以下、「T16 試験」）¹⁰⁾ 又は T17 試験のいずれかを終了した患者（表 14）を対象に、維持期の UC に対する本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が 25 カ国 251 施設（国内 21 施設）で実施された。

用法・用量は、プラセボ、本薬 50 mg 又は 100 mg のいずれかを 52 週まで 4 週毎に皮下投与することとされ、被験者の割付けは表 15 のとおりとされた。

表 14 主な選択・除外基準

- 以下に該当する UC 患者
 - ・ T16 試験又は T17 試験の 6 週時点において、治験薬の投与をすべて受け、6 週の評価が完了した被験者
- T16 試験又は T17 試験の 0 週目以降、以下に該当する場合は除外
 - ・ 併用 UC 治療薬の投与を開始又は投与量を増量した被験者

¹⁰⁾ 18 歳以上の中等症から重症の UC 患者を対象に活動期の UC に対する本薬静脈内投与時の有効性及び安全性が検討された。用法・用量は、本薬 1 mg/kg、2 mg/kg、4 mg/kg 又はプラセボを単回静脈内投与することとされた。なお、T16 試験実施中に、T17 試験の Part 1 の結果が得られ、申請者は、T16 試験の用法・用量よりも T17 試験の用法・用量の方が有効性が高く、単回静脈内投与では 6 週での効果を得るために必要な血清中濃度が十分に得られていないと考えたため、T16 試験の Part 2 の途中で新たな被験者登録を中止した。

表 15 T16 試験又は T17 試験の 6 週の成績による T18 試験における被験者の割付け

ランダム化例	・ T16 試験又は T17 試験の 6 週時点において、本薬により CR が認められた被験者 → プラセボ、本薬 50 mg 又は 100 mg のいずれかの群へ 1 : 1 : 1 の比でランダム割付け
非ランダム化例	・ T16 試験又は T17 試験の 6 週時点において、プラセボにより CR が認められた被験者（プラセボ responder） → プラセボを 4 週ごとに投与
	・ T16 試験又は T17 試験の 6 週時点において、プラセボにより CR を認めなかった被験者（プラセボ non-responder） → 本薬 100 mg を 4 週ごとに投与
	・ T16 試験又は T17 試験の 6 週時点において、本薬により CR を認めなかった被験者（本薬 non-responder） → 本薬 100 mg を 4 週ごとに皮下投与

また、ランダム割付けされた被験者（以下、「ランダム化例」）の CR が試験期間中に消失した場合、表 16 のように用量調節することとされた。

表 16 T18 試験におけるランダム化例の用量調節・中止基準

用量調節基準（52 週までに 1 回のみ可能）
CR が試験期間中に消失した場合に以下のように用量調節する
・ プラセボ群：本薬 100 mg を 4 週ごとに皮下投与
・ 50 mg 群：再度ランダムに 2 群に割付け、本薬 50 mg 又は 100 mg のいずれかを 4 週ごとに皮下投与
・ 100 mg 群：再度ランダムに 2 群に割付け、本薬 100 mg 又は 200 mg ^{a)} のいずれかを 4 週ごとに皮下投与
中止基準
用量調節後の初回投与後 16 週までに UC の疾患活動性に改善が認められないと治験担当医師が判断した場合

a) 関節リウマチに長期罹患した患者に対するゴリムマブの投与でリンパ腫が報告されたため、試験開始後に治験実施計画書を変更し（2009 年 11 月）、200 mg への増量はせず、100 mg の 4 週ごとの皮下投与を継続することとされた。治験実施計画書の変更に前に 200 mg を皮下投与されていた被験者は 100 mg へ減量された。

1,228 例（ランダム化例 464 例〈プラセボ群 156 例、本薬 50 mg 群 154 例、100 mg 群 154 例〉、非ランダム化例 764 例〈プラセボ群 129 例、本薬 100 mg 群 635 例〔プラセボ non-responder 230 例、本薬 non-responder 405 例〕〉）が組み入れられた。中止例は、ランダム化例では 28.2 %（131/464 例：プラセボ群 27.6 %〈43/156 例〉、50 mg 群 27.9 %〈43/154 例〉、100 mg 群 29.2 %〈45/154 例〉）、非ランダム化例では 47.1 %（360/764 例：プラセボ群 31.8 %〈41/129 例〉、100 mg 群 50.2 %〈319/635 例〉）であった。ランダム化例の主な中止理由は、「効果不十分」（プラセボ群 12.2 %〈19/156 例〉、50 mg 群 11.0 %〈17/154 例〉、100 mg 群 14.3 %〈22/154 例〉）、「有害事象」（プラセボ群 10.9 %〈17/156 例〉、50 mg 群 7.8 %〈12/154 例〉、100 mg 群 7.8 %〈12/154 例〉）であった。非ランダム化例の主な中止理由は、「効果不十分」（プラセボ群 14.0 %〈18/129 例〉、本薬群 28.3 %〈180/635 例〉）、「有害事象」（プラセボ群 9.3 %〈12/129 例〉、本薬群 12.6 %〈80/635 例〉）であった。

主たる有効性解析対象集団は、ランダム化例 464 例のうち、GCP 上の問題が認められた海外 3 施設¹¹⁾の 8 例（プラセボ群 2 例、本薬 50 mg 群 3 例、100 mg 群 3 例）を除外した、456 例（プラセボ群 154 例、50 mg 群 151 例、100 mg 群 151 例）とされた。安全性解析対象集団は、治験薬が投与された全被験者 1,228 例（プラセボ 285 例、50 mg 群 154 例、100 mg 群 789 例）とされた。

有効性について、主要評価項目である「54 週まで CR が維持された被験者の割合」は、表 17 のとおりであり、いずれの本薬群もプラセボ群と比較して、統計学的に有意な差が認められた（それぞれ $p=0.010$ 、 $p<0.001$ 、有意水準両側 5 %、0 週における寛解の有無及び T16 又は T17 試験での用量を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定、閉検定手順による検定の多重性の調整）。

¹¹⁾ 同意説明文書の記入及び Mayo スコアカード記入の不備があった 1 施設、大腸内視鏡検査報告書の修正経緯が不明であった 1 施設等

表 17 54 週まで Clinical response (CR) が維持された被験者の割合^{a)} (主たる有効性解析対象集団)

	プラセボ群 (154 例)	本薬群	
		50 mg 群 (151 例)	100 mg 群 (151 例)
CR	31.2 (48)	47.0 (71)	49.7 (75)
p 値 ^{b)}	—	0.010	<0.001

割合 (例数)

a) 用量を調節した被験者は treatment failure とし、CR の維持は未達成とみなされた

b) 有意水準両側 5%、0 週における寛解の有無及び導入試験 (T16 又は T17 試験) での用量を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定、閉検定手順により検定の多重性を調整 (100 mg 群とプラセボ群とを比較し、統計学的に有意な差が認められた場合のみ 50 mg 群をプラセボ群と比較することとした。)

安全性について、T18 試験においてランダム化された (以下、「安全性ランダム化例」) 全集団における有害事象は、プラセボ群 66.0 % (103/156 例)、本薬 50 mg 群 72.7 % (112/154 例)、100 mg 群 73.4 % (113/154 例)、副作用はプラセボ群 28.2 % (44/156 例)、50 mg 群 25.3 % (39/154 例)、100 mg 群 35.7 % (55/154 例) に認められた。安全性ランダム化例 (日本人集団) では、有害事象は、プラセボ群 50.0 % (2/4 例)、50 mg 群 100.0 % (3/3 例)、100 mg 群 100.0 % (5/5 例)、副作用はプラセボ群 50.0 % (2/4 例)、50 mg 群 0 % (0/3 例)、100 mg 群 40.0 % (2/5 例) に認められた。安全性ランダム化例 (全集団) において、いずれかの群で 2 % 以上に発現した有害事象及び副作用を表 18 及び表 19 に示した。安全性ランダム化集団 (日本人集団) において、いずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象は、「鼻咽頭炎」 (プラセボ群 25.0 % <1/4 例)、50 mg 群 0 % <0/3 例)、100 mg 群 60.0 % <3/5 例)、「頭痛」 (プラセボ群 0 % <0/4 例)、50 mg 群 0 % <0/3 例)、100 mg 群 40.0 % <2/5 例) 及び「脱毛症」 (プラセボ群 0 % <0/4 例)、50 mg 群 0 % <0/3 例)、100 mg 群 40.0 % <2/5 例) 、いずれかの群で 2 例以上に発現した副作用は、「頭痛」 (プラセボ群 0 % <0/4 例)、50 mg 群 0 % <0/3 例)、100 mg 群 40.0 % <2/5 例)) であった。

表 18 いずれかの群で 2 % 以上に認められた有害事象 (安全性ランダム化例 <全集団>、54 週又は用量調節時点まで)

	プラセボ群 (156 例)	本薬群			プラセボ群 (156 例)	本薬群	
		50 mg 群 (154 例)	100 mg 群 (154 例)			50 mg 群 (154 例)	100 mg 群 (154 例)
有害事象	66.0 (103)	72.7 (112)	73.4 (113)	貧血	0.6 (1)	2.6 (4)	3.2 (5)
潰瘍性大腸炎	18.6 (29)	17.5 (27)	15.6 (24)	白血球減少症	1.3 (2)	1.3 (2)	3.2 (5)
鼻咽頭炎	7.1 (11)	9.1 (14)	13.6 (21)	末梢性浮腫	0.6 (1)	1.9 (3)	2.6 (4)
頭痛	9.0 (14)	7.8 (12)	7.8 (12)	胃腸炎	1.3 (2)	1.3 (2)	2.6 (4)
腹痛	2.6 (4)	7.1 (11)	7.1 (11)	そう痒症	1.3 (2)	0.6 (1)	2.6 (4)
上気道感染	2.6 (4)	5.2 (8)	5.8 (9)	注射部位紅斑	0.6 (1)	0.6 (1)	2.6 (4)
咳嗽	3.2 (5)	3.2 (5)	5.8 (9)	脱毛症	1.9 (3)	0.0 (0)	2.6 (4)
関節痛	7.7 (12)	7.1 (11)	5.2 (8)	発熱	4.5 (7)	3.9 (6)	1.9 (3)
発疹	1.9 (3)	5.8 (9)	4.5 (7)	インフルエンザ	3.2 (5)	4.5 (7)	1.3 (2)
悪心	1.9 (3)	4.5 (7)	4.5 (7)	AST 増加	0.6 (1)	3.2 (5)	1.3 (2)
副鼻腔炎	1.9 (3)	3.9 (6)	4.5 (7)	嘔吐	3.2 (5)	1.3 (2)	1.3 (2)
背部痛	3.2 (5)	1.9 (3)	4.5 (7)	気管支炎	1.9 (3)	3.9 (6)	0.6 (1)
疲労	1.9 (3)	2.6 (4)	3.9 (6)	上腹部痛	0.6 (1)	2.6 (4)	0.6 (1)
口腔咽頭痛	0.6 (1)	1.3 (2)	3.9 (6)	筋肉痛	1.9 (3)	2.6 (4)	0.6 (1)
咽頭炎	2.6 (4)	5.2 (8)	3.2 (5)	四肢痛	2.6 (4)	1.9 (3)	0.6 (1)
下痢	4.5 (7)	2.6 (4)	3.2 (5)	尿路感染	2.6 (4)	1.3 (2)	0.6 (1)
血便排泄	1.3 (2)	0.6 (1)	3.2 (5)	アレルギー性皮膚炎	3.2 (5)	0.6 (1)	0.6 (1)
浮動性めまい	2.6 (4)	0 (0)	3.2 (5)	高血圧	3.2 (5)	0.6 (1)	0.6 (1)

割合 (例数)

MedDRA/J ver. 14.0

表 19 いずれかの群で 2 %以上に認められた副作用
(安全性ランダム化例〈全集団〉、54 週又は用量調節時点まで)

	プラセボ群 (156 例)	本薬群	
		50 mg 群 (154 例)	100 mg 群 (154 例)
副作用	28.2 (44)	25.3 (39)	35.7 (55)
鼻咽頭炎	1.9 (3)	3.2 (5)	3.9 (6)
発疹	1.3 (2)	4.5 (7)	2.6 (4)
潰瘍性大腸炎	5.1 (8)	3.2 (5)	2.6 (4)
注射部位紅斑	0.6 (1)	0.6 (1)	2.6 (4)
そう痒症	0 (0)	0 (0)	2.6 (4)
頭痛	2.6 (4)	1.3 (2)	1.9 (3)
関節痛	2.6 (4)	0.6 (1)	1.9 (3)

割合 (例数)

MedDRA/J ver. 14.0

安全性ランダム化例 (全集団) における死亡例は、本薬 100 mg 群 1 例 (「心不全¹²⁾」) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。日本人集団における死亡例はなかった。

安全性ランダム化例 (全集団) における重篤な有害事象は、プラセボ群 7.7 % (12/156 例)、本薬 50 mg 群 8.4 % (13/154 例)、100 mg 群 14.3 % (22/154 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、「潰瘍性大腸炎」(プラセボ群 1.9 % (3/156 例)、50 mg 群 1.9 % (3/154 例)、100 mg 群 3.9 % (6/154 例))、「虫垂炎」(プラセボ群 0 % (0/156 例)、50 mg 群 0 % (0/154 例)、100 mg 群 1.9 % (3/154 例))であった。安全性ランダム化例 (全集団) における重篤な副作用は、プラセボ群 1.9 % (3/156 例、「水腎症・播種性結核・発熱」、「アレルギー性皮膚炎」及び「脳膿瘍・脱髄」各 1 例)、50 mg 群 0.6 % (1/154 例、「膿瘍」)、100 mg 群 1.9 % (3/154 例、「虫垂炎」、「肺腺癌」及び「心膜炎」各 1 例) に認められた。重篤な副作用の転帰は、「水腎症・播種性結核・発熱」及び「脱髄」は未回復、「アレルギー性皮膚炎」、「脳膿瘍」、「膿瘍」、「虫垂炎」、「肺腺癌」及び「心膜炎」は回復であった。

安全性ランダム化例 (日本人集団) における重篤な有害事象は、プラセボ群 25.0 % (1/4 例、「サイトメガロウイルス感染」)、本薬 50 mg 群 33.3 % (1/3 例、「潰瘍性大腸炎」)、100 mg 群 20.0 % (1/5 例、「感染性小腸結腸炎」) であった。安全性ランダム化例 (日本人集団) における重篤な副作用はなかった。

安全性ランダム化例 (全集団) における中止に至った有害事象は、プラセボ群 6.4 % (10/156 例)、本薬 50 mg 群 5.2 % (8/154 例)、100 mg 群 9.1 % (14/154 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた中止に至った有害事象は、「潰瘍性大腸炎」(プラセボ群 1.9 % (3/156 例)、50 mg 群 3.9 % (6/154 例)、100 mg 群 4.5 % (7/154 例)) であった。安全性ランダム化例 (日本人集団) における中止に至った有害事象は、プラセボ群 25.0 % (1/4 例、「サイトメガロウイルス感染」)、50 mg 群 0 % (0/3 例)、100 mg 群 0 % (0/5 例) であった。

安全性解析対象集団 (全集団) における有害事象は、プラセボ投与集団 63.9 % (182/285 例)、本薬投与集団 74.5 % (801/1,075 例)、副作用は、プラセボ投与集団 24.9 % (71/285 例)、本薬投与集団 28.9 % (311/1,075 例) に認められた (表 20、表 21)。

安全性解析対象集団 (日本人集団) では、有害事象はプラセボ投与集団 62.5 % (5/8 例)、本薬投与集団 86.7 % (52/60 例)、副作用はプラセボ投与集団 37.5 % (3/8 例)、本薬投与集団 28.3 % (17/60 例) に認められた (表 22、表 23)。

¹²⁾ 335 日目 (治験薬最終投与後 82 日) に死亡

表 20 いずれかの集団で 2 %以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団〈全集団〉、54 週時点まで）

	活動期＋維持期			
	プラセボ投与集団 ^{a)} (285 例)	本薬投与集団 ^{b)} (1,075 例)		プラセボ投与集団 ^{a)} (285 例) 本薬投与集団 ^{b)} (1,075 例)
有害事象	63.9 (182)	74.5 (801)	咽頭炎	1.4 (4) 2.7 (29)
潰瘍性大腸炎	16.8 (48)	18.9 (203)	背部痛	3.5 (10) 2.7 (29)
鼻咽頭炎	5.6 (16)	9.7 (104)	インフルエンザ	4.2 (12) 2.5 (27)
頭痛	7.0 (20)	8.0 (86)	下痢	3.2 (9) 2.4 (26)
関節痛	6.7 (19)	6.5 (70)	疲労	2.5 (7) 2.3 (25)
上気道感染	3.5 (10)	6.1 (66)	気管支炎	1.8 (5) 2.1 (23)
腹痛	3.2 (9)	5.2 (56)	口腔咽頭痛	0.4 (1) 2.1 (23)
咳嗽	3.5 (10)	4.5 (48)	痔核	1.8 (5) 2.0 (21)
貧血	1.1 (3)	4.4 (47)	高血圧	2.1 (6) 2.0 (21)
発熱	2.8 (8)	3.7 (40)	嘔吐	2.1 (6) 1.3 (14)
悪心	3.2 (9)	3.6 (39)	血便排泄	2.5 (7) 1.0 (11)
発疹	1.8 (5)	3.5 (38)	尿路感染	2.8 (8) 1.0 (11)
副鼻腔炎	2.1 (6)	2.8 (30)		

割合（例数）

MedDRA/J ver. 14.0

a) T18 試験でプラセボ投与を受けた患者（T16 及び T17 試験で本薬投与を受け、T18 試験でプラセボ投与を受けた患者を含む）

b) T18 試験で本薬投与を受けた患者（T16 及び T17 試験でプラセボ投与を受け、CR が認められず、T18 試験で本薬投与を受けた患者を含む）

表 21 いずれかの集団で 2 %以上に認められた副作用
（安全性解析対象集団〈全集団〉、54 週時点まで）

	プラセボ投与集団 ^{a)} (285 例)	本薬投与集団 ^{b)} (1,075 例)
副作用	24.9 (71)	28.9 (311)
鼻咽頭炎	1.1 (3)	2.6 (28)
上気道感染	2.1 (6)	2.4 (26)
頭痛	1.4 (4)	2.4 (26)
発疹	0.7 (2)	2.1 (23)
潰瘍性大腸炎	3.5 (10)	1.6 (17)

割合（例数）

MedDRA/J ver. 14.0

a) T18 試験でプラセボ投与を受けた患者（T16 及び T17 試験で本薬投与を受け、T18 試験でプラセボ投与を受けた患者を含む）

b) T18 試験で本薬投与を受けた患者（T16 及び T17 試験でプラセボ投与を受け、CR が認められず、T18 試験で本薬投与を受けた患者を含む）

表 22 いずれかの集団で 2 例以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団〈日本人集団〉、54 週時点まで）

	活動期＋維持期			
	プラセボ投与集団 ^{a)} (8 例)	本薬投与集団 ^{b)} (60 例)		プラセボ投与集団 ^{a)} (8 例) 本薬投与集団 ^{b)} (60 例)
有害事象	62.5 (5)	86.7 (52)	口腔咽頭痛	0 (0) 5.0 (3)
鼻咽頭炎	12.5 (1)	33.3 (20)	上気道の炎症	25.0 (2) 3.3 (2)
発熱	0 (0)	11.7 (7)	接触性皮膚炎	12.5 (1) 3.3 (2)
潰瘍性大腸炎	0 (0)	10.0 (6)	感染性小腸結腸炎	0 (0) 3.3 (2)
頭痛	0 (0)	10.0 (6)	口腔ヘルペス	0 (0) 3.3 (2)
口内炎	0 (0)	8.3 (5)	腹部不快感	0 (0) 3.3 (2)
発疹	0 (0)	8.3 (5)	腹痛	0 (0) 3.3 (2)
湿疹	25.0 (2)	6.7 (4)	胃食道逆流性疾患	0 (0) 3.3 (2)
悪心	0 (0)	6.7 (4)	脱毛症	0 (0) 3.3 (2)
咳嗽	0 (0)	6.7 (4)	脂漏性皮膚炎	0 (0) 3.3 (2)
不眠症	0 (0)	6.7 (4)	白内障	0 (0) 3.3 (2)
インフルエンザ	12.5 (1)	5.0 (3)	アレルギー性結膜炎	0 (0) 3.3 (2)
挫傷	12.5 (1)	5.0 (3)	背部痛	0 (0) 3.3 (2)
感染性腸炎	0 (0)	5.0 (3)	筋骨格系胸痛	0 (0) 3.3 (2)
上気道感染	0 (0)	5.0 (3)	貧血	0 (0) 3.3 (2)
腹部膨満	0 (0)	5.0 (3)		

割合（例数）

MedDRA/J ver. 14.0

a) T18 試験でプラセボ投与を受けた患者（T17 試験で本薬投与を受け、T18 試験でプラセボ投与を受けた患者を含む）

b) T18 試験で本薬投与を受けた患者（T17 試験でプラセボ投与を受け、CR が認められず、T18 試験で本薬投与を受けた患者を含む）

表 23 いずれかの集団で 2 例以上に認められた副作用（安全性解析対象集団〈日本人集団〉、54 週時点まで）

	活動期＋維持期	
	プラセボ投与集団 ^{a)} (8 例)	本薬投与集団 ^{b)} (60 例)
副作用	37.5 (3)	28.3 (17)
感染性腸炎	0 (0)	3.3 (2)
鼻咽頭炎	0 (0)	3.3 (2)
口腔ヘルペス	0 (0)	3.3 (2)
発疹	0 (0)	3.3 (2)
発熱	0 (0)	5.0 (3)
頭痛	0 (0)	3.3 (2)

割合（例数）

MedDRA/J ver. 14.0

a) T18 試験でプラセボ投与を受けた患者（T17 試験で本薬投与を受け、T18 試験でプラセボ投与を受けた患者を含む）

b) T18 試験で本薬投与を受けた患者（T17 試験でプラセボ投与を受け、CR が認められず、T18 試験で本薬投与を受けた患者を含む）

安全性解析対象集団（全集団）における死亡例は、本薬投与集団で 3 例（「心不全¹³⁾」（安全性ランダム化例（全集団）にみられた「心不全」と同一症例）、「栄養障害・敗血症性ショック¹⁴⁾」及び「播種性結核¹⁵⁾」各 1 例）認められ、「播種性結核」は治験薬との関連ありとされた（7.R.3.3.1 参照）。日本人の死亡例はなかった。

安全性解析対象集団（全集団）における重篤な有害事象は、プラセボ投与集団 6.7%（19/285 例）、本薬投与集団 14.1%（152/1,075 例）に認められ、いずれかの集団で 2%以上に認められた重篤な有害事象は、「潰瘍性大腸炎」（プラセボ投与集団 2.1%〈6/285 例〉、本薬投与集団 7.3%〈78/1,075 例〉であった。安全性解析対象集団（全集団）における重篤な副作用は、プラセボ投与集団 1.1%（3/285 例）、本

¹³⁾ 335 日目（治験薬最終投与後 82 日）に死亡

¹⁴⁾ 364 日目（治験薬最終投与後 26 日）に死亡

¹⁵⁾ 206 日目（治験薬最終投与後 37 日）に死亡。T17 試験参加時に結核診断補助試薬（QuantIFERON-TB Gold）陽性で、T18 試験中イソニアジドによる治療を受けていた。

薬投与集団 1.8 % (19/1,075 例) に認められ、いずれかの集団で 2 例以上に認められた重篤な副作用は、「播種性結核」(プラセボ投与集団 0.4 % (1/285 例)、本薬投与集団 0.2 % (2/1,075 例)) であった。「播種性結核」の転帰は、プラセボ投与集団の 1 例は未回復、本薬投与集団の 1 例は死亡、1 例は回復であった。

安全性解析対象集団(日本人集団)における重篤な有害事象は、プラセボ投与集団 12.5 % (1/8 例)、本薬投与集団 15.0 % (9/60 例) に認められ、いずれかの集団で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、「潰瘍性大腸炎」(プラセボ投与集団 0 % (0/8 例)、本薬投与集団 10.0 % (6/60 例)) であった。安全性解析対象集団(日本人集団)における重篤な副作用はなかった。

安全性解析対象集団(全集団)における中止に至った有害事象は、プラセボ投与集団 5.6 % (16/285 例)、本薬投与集団 12.0 % (129/1,075 例) に認められ、いずれかの集団で 2 % 以上に認められた中止に至った有害事象は、「潰瘍性大腸炎」(プラセボ投与集団 1.8 % (5/285 例)、本薬投与集団 8.5 % (91/1,075 例)) であった。

安全性解析対象集団(日本人集団)における中止に至った有害事象は、プラセボ投与集団 12.5 % (1/8 例)、本薬投与集団 10.0 % (6/60 例) に認められ、いずれかの集団で 2 例以上に認められた中止に至った有害事象は、「潰瘍性大腸炎」(プラセボ投与集団 0 % (0/8 例)、本薬投与集団 6.7 % (4/60 例)) であった。

7.3 国際共同第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1.3-2 : 試験番号 C0524T18<2007 年 9 月~2015 年 2 月>以下、「T18 継続投与試験」)

18 歳以上の中等症から重症の UC 患者で、T18 試験(維持試験、54 週間)を完了し、継続投与が必要と治験担当医師により判断された患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、T18 試験(維持試験)の継続投与試験(T18 試験<維持試験>)の最終症例が 54 週の解析を完了するまでは盲検維持、以降非盲検)が 26 カ国 251 施設(国内 22 施設)で実施された。

用法・用量は、T18 試験(維持試験)の 52 週時点と同じ用量(プラセボ、本薬 50 mg、100 mg 及び 200 mg¹⁶⁾)を、56 週から 212 週まで 4 週毎に皮下投与することとされた。なお、T18 試験の盲検解除後はプラセボ投与中の患者は中止となった。

T18 継続投与試験での用量調節について表 24 に示した。

表 24 T18 継続投与試験における用量調節・中止基準

用量調節基準
UC の疾患活動性が悪化したと治験担当医師が判断した場合、以下のように治験薬を 1 回だけ増量可能
・本薬 50 mg を 4 週毎に投与していた患者には、本薬 100 mg を 4 週毎に投与
・本薬 100 mg を 4 週毎に投与していた患者には、本薬 200 mg を 4 週毎に投与 ^{a)}
・プラセボを 4 週毎に投与していた患者には、本薬 100 mg を 4 週毎に投与
中止基準
用量調節後の初回投与後 16 週までに UC の疾患活動性に改善が認められないと治験担当医師が判断した場合

a) 関節リウマチに長期罹患した患者に対するゴリムマブの投与でリンパ腫が報告されたため、試験開始後に治験実施計画書を変更し(2009 年 11 月)、200 mg への増量はせず、100 mg の 4 週ごとの皮下投与を継続することとされた。治験実施計画書の変更以前に 200 mg を皮下投与されていた被験者は 100 mg へ減量した(9 例が該当した)。

T18 継続投与試験には 666 例(T18 試験のランダム化例 303 例<プラセボ群 103 例、本薬 50 mg 群 100 例及び 100 mg 群 100 例>、T18 試験の非ランダム化例:363 例)が移行した。666 例のうち、プラセボ群は 96 例、本薬 50 mg 群は 93 例及び 100 mg 群は 477 例であった。

¹⁶⁾ 関節リウマチに長期罹患した患者に対するゴリムマブの投与でリンパ腫が報告されたため、治験実施計画書改訂 3 版発行後に 200 mg を投与していた被験者は 100 mg へ減量とされた

中止例は 19.7 % (131/666 例：プラセボ群 33.3 % (32/96 例)、50 mg 群 14.0 % (13/93 例)、100 mg 群 18.0 % (86/477 例)) であり、主な中止理由は「同意撤回」7.4 % (49/666 例：プラセボ群 9.4 % (9/96 例)、50 mg 群 9.7 % (9/93 例)、100 mg 群 6.5 % (31/477 例)) であった。

主たる有効性解析対象集団は、666 例のうち、GCP 上の問題が認められた海外 3 施設¹¹⁾ の 16 例 (プラセボ群 1 例、本薬群 15 例) を除外した、650 例 (プラセボ群 95 例、本薬群 555 例) とされた。安全性解析対象集団は、T18 継続投与試験に移行した全被験者 666 例 (プラセボ群 96 例、本薬 50 mg 群 93 例及び 100 mg 群 477 例) とされた。

有効性について、各評価時点の PGA (Physician's Global Assessment) の「活動性なし」と「活動性軽度」の患者の割合を表 25 に示した。

表 25 PGA の「活動性なし」と「活動性軽度」の患者の割合 (主たる有効性解析対象集団)

	活動性なしの割合		活動性軽度の割合	
	プラセボ群 (95 例)	本薬群 (555 例)	プラセボ群 (95 例)	本薬群 (555 例)
54 週	50.0 (47/94)	41.7 (230/552)	94.7 (89/94)	86.2 (476/552)
56 週	52.7 (49/93)	44.7 (247/552)	90.3 (84/93)	87.5 (483/552)
80 週	60.6 (40/66)	53.4 (281/526)	100.0 (66/66)	91.8 (483/526)
104 週	57.1 (24/42)	59.2 (287/485)	95.2 (40/42)	91.5 (444/485)
128 週	58.3 (14/24)	58.3 (260/446)	95.8 (23/24)	93.7 (418/446)
152 週	53.8 (7/13)	64.0 (267/417)	100.0 (13/13)	93.8 (391/417)
176 週	50.0 (3/6)	66.3 (258/389)	100.0 (6/6)	95.6 (372/389)
200 週	0.0 (0/1)	66.9 (242/362)	100.0 (1/1)	95.0 (344/362)
216 週	0.0 (0/1)	71.1 (253/356)	100.0 (1/1)	95.8 (341/356)

割合 (例数)

プラセボ群：本薬への切り替え投与までの期間のデータを含む

本薬群：プラセボで用量調節により本薬投与をした例は除いた

安全性について、全集団における有害事象は、プラセボ群 54.2 % (52/96 例)、本薬 50 mg 群 76.6 % (72/94 例)、100 mg 群 79.4 % (416/524 例)、副作用はプラセボ群 12.5 % (12/96 例)、50 mg 群 27.7 % (26/94 例)、100 mg 群 31.7 % (166/524 例) に認められた。いずれかの群で 5 % 以上に認められた有害事象は表 26 のとおりであった。いずれかの群で 5 % 以上に認められた副作用はなかった。

日本人集団における有害事象は、プラセボ群 100 % (1/1 例)、本薬 100 mg 群 96.0 % (24/25 例)、副作用はプラセボ群 100 % (1/1 例)、100 mg 群 40.0 % (10/25 例) に認められた。なお、50 mg 群には日本人症例は含まれなかった。日本人集団において 2 例以上に認められた有害事象は表 27 のとおりであった。2 例以上に認められた副作用は、「鼻咽頭炎」(プラセボ群 0 % (0/1 例)、100 mg 群 12.0 % (3/25 例))、「感染性腸炎」(プラセボ群 0 % (0/1 例)、100 mg 群 8.0 % (2/25 例))、「口腔ヘルペス」(プラセボ群 0 % (0/1 例)、100 mg 群 8.0 % (2/25 例)) であった。

表 26 いずれかの群で 5 %以上に認められた有害事象（全集団）

	プラセボ群 ^{a)} (96 例)	本薬群	
		50 mg 群 ^{b)} (94 例)	100 mg 群 ^{c)} (524 例)
有害事象	54.2 (52)	76.6 (72)	79.4 (416)
潰瘍性大腸炎	20.8 (20)	19.1 (18)	26.9 (141)
鼻咽頭炎	5.2 (5)	11.7 (11)	16.0 (84)
上気道感染	4.2 (4)	6.4 (6)	8.8 (46)
副鼻腔炎	3.1 (3)	6.4 (6)	8.2 (43)
頭痛	1.0 (1)	7.4 (7)	7.6 (40)
インフルエンザ	3.1 (3)	9.6 (9)	7.3 (38)
咳嗽	8.3 (8)	4.3 (4)	7.3 (38)
下痢	4.2 (4)	7.4 (7)	6.9 (36)
背部痛	1.0 (1)	2.1 (2)	6.1 (32)
発熱	3.1 (3)	7.4 (7)	6.1 (32)
腹痛	4.2 (4)	7.4 (7)	5.5 (29)
関節痛	5.2 (5)	9.6 (9)	5.3 (28)
胃腸炎	0 (0)	5.3 (5)	5.3 (28)
咽頭炎	1.0 (1)	6.4 (6)	4.6 (24)

MedDRA/J ver. 17.1

割合（例数）

- a) ①T18 継続投与試験開始時からプラセボ群で継続された症例のデータ、②T18 継続投与試験開始時にプラセボ投与群で、その後 100 mg に増量した例における増量までのデータを含む
- b) ①T18 継続投与試験開始時から 50 mg 群で継続された症例のデータ、②T18 継続投与試験開始時に本薬 50 mg 投与群で、その後 100 mg に増量した例における増量までのデータを含む
- c) ①T18 継続投与試験開始時から 100 mg 群で継続された症例のデータ、②T18 継続投与試験開始時にプラセボ群又は本薬 50 mg 群で、その後 100 mg に増量した例における増量以降のデータ、③200 mg へ増量した後に 100 mg へ減量された例（表 24 の注釈 a 参照）のデータを含む

表 27 2 例以上に認められた有害事象（日本人集団^{a)}）

	プラセボ群 ^{b)} (1 例)	本薬 100 mg 群 ^{c)} (25 例)		プラセボ群 ^{b)} (1 例)	本薬 100 mg 群 ^{c)} (25 例)
有害事象	100 (1)	96.0 (24)	嘔吐	0 (0)	8.0 (2)
鼻咽頭炎	0 (0)	64.0 (16)	関節痛	0 (0)	12.0 (3)
インフルエンザ	0 (0)	16.0 (4)	筋骨格痛	0 (0)	12.0 (3)
咽頭炎	0 (0)	16.0 (4)	関節炎	0 (0)	8.0 (2)
感染性腸炎	0 (0)	12.0 (3)	背部痛	0 (0)	8.0 (2)
爪真菌症	0 (0)	12.0 (3)	関節周囲炎	0 (0)	8.0 (2)
蜂巣炎	0 (0)	8.0 (2)	口腔咽頭痛	0 (0)	16.0 (4)
毛包炎	0 (0)	8.0 (2)	アレルギー性鼻炎	0 (0)	12.0 (3)
帯状疱疹	0 (0)	8.0 (2)	喘息	0 (0)	8.0 (2)
感染性皮膚嚢腫	0 (0)	8.0 (2)	咳嗽	0 (0)	8.0 (2)
口腔ヘルペス	0 (0)	8.0 (2)	ざ瘡	0 (0)	16.0 (4)
口内炎	0 (0)	20.0 (5)	頭痛	0 (0)	24.0 (6)
潰瘍性大腸炎	0 (0)	12.0 (3)	白内障	0 (0)	8.0 (2)
悪心	0 (0)	12.0 (3)	不眠	0 (0)	16.0 (4)
便秘	0 (0)	8.0 (2)	注射部位紅斑	0 (0)	8.0 (2)
大腸ポリープ	0 (0)	8.0 (2)			

MedDRA/J ver. 17.1

割合（例数）

- a) 50 mg 群には日本人症例は含まれなかった。
- b) ①T18 継続投与試験開始時からプラセボ群で継続された症例のデータ、②T18 継続投与試験開始時にプラセボ投与群で、その後 100 mg に増量した例における増量までのデータを含む
- c) ①T18 継続投与試験開始時から 100 mg 群で継続された症例のデータ、②T18 継続投与試験開始時にプラセボ群又は本薬 50 mg 群で、その後 100 mg に増量した例における増量以降のデータ、③200 mg へ増量した後に 100 mg へ減量された例（表 24 の注釈 a 参照）のデータを含む

全集団における死亡例は 9 例に認められた。プラセボ群で 1 例「心不全・肺炎¹⁷⁾」、本薬 50 mg 群（継続投与試験に組み入れられたが継続期間中に治験薬の投与はされなかった）で 1 例「心室機能不全¹⁸⁾」、

¹⁷⁾ 747 日目（治験薬最終投与後 18 日目）に死亡

¹⁸⁾ 388 日目に死亡。継続投与試験期間中に治験薬を投与されることなく死亡。

100 mg 群で 6 例「胆嚢癌¹⁹⁾」、「敗血症²⁰⁾」、「転移性直腸癌²¹⁾」、「転移性結腸腺癌²²⁾」、「急性心筋梗塞²³⁾」及び「誤嚥²⁴⁾」、プラセボ群→100 mg に投与量調節で 1 例「亜酸化窒素の偶発的過量投与²⁵⁾」であり、このうち 100 mg 群の「敗血症」と「転移性直腸癌」は治験薬との関連性が否定されなかった。日本人の死亡例はなかった。

全集団における重篤な有害事象は、プラセボ群 8.3 % (8/96 例)、本薬 50 mg 群 11.7 % (11/94 例)、100 mg 群 19.1 % (100/524 例)、重篤な副作用はプラセボ群 0 % (0/96 例)、50 mg 群 2.1 % (2/94 例)、100 mg 群 5.7 % (30/524 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は表 28 のとおりであった。いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な副作用は表 29 のとおりであった。いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な副作用の転帰は、「肛門膿瘍」の 1 例を除き、いずれも回復であった。

日本人集団における重篤な有害事象は、プラセボ群 0 % (0/1 例)、本薬 100 mg 群 36.0 % (9/25 例)、重篤な副作用はプラセボ群 0 % (0/1 例)、100 mg 群 8.0 % (2/25 例) に認められた。日本人集団において 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、「潰瘍性大腸炎」(プラセボ群 0 % (0/1 例)、100 mg 群 12.0 % (3/25 例))、「白内障」(プラセボ群 0 % (0/1 例)、100 mg 群 8.0 % (2/25 例)) であった。2 例以上に認められた重篤な副作用はなかった。

表 28 いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象

	プラセボ群 ^{a)} (96 例)	本薬群	
		50 mg 群 ^{b)} (94 例)	100 mg 群 ^{c)} (524 例)
重篤な有害事象	8.3 (8)	11.7 (11)	19.1 (100)
潰瘍性大腸炎	1.0 (1)	2.1 (2)	3.8 (20)
肺炎	1.0 (1)	1.1 (1)	1.1 (6)
肛門膿瘍	0 (0)	0 (0)	0.6 (3)
肺結核	0 (0)	0 (0)	0.6 (3)
大腸ポリープ	0 (0)	0 (0)	0.6 (3)
胸痛	0 (0)	0 (0)	0.6 (3)
胃腸炎	0 (0)	0 (0)	0.4 (2)
带状疱疹	0 (0)	0 (0)	0.4 (2)
ウイルス性髄膜炎	0 (0)	0 (0)	0.4 (2)
腹痛	0 (0)	0 (0)	0.4 (2)
結腸異形成	0 (0)	0 (0)	0.4 (2)
冠動脈疾患	0 (0)	0 (0)	0.4 (2)
間質性肺炎	0 (0)	0 (0)	0.4 (2)
肺塞栓症	0 (0)	0 (0)	0.4 (2)
心筋梗塞	2.1 (2)	0 (0)	0.2 (1)

MedDRA/J ver. 17.1

割合 (例数)

- a) ①T18 継続投与試験開始時からプラセボ群で継続された症例のデータ、②T18 継続投与試験開始時にプラセボ投与群で、その後 100mg に増量した例における増量までのデータを含む
b) ①T18 継続投与試験開始時から 50 mg 群で継続された症例のデータ、②T18 継続投与試験開始時に本薬 50 mg 投与群で、その後 100mg に増量した例における増量までのデータを含む
c) ①T18 継続投与試験開始時から 100 mg 群で継続された症例のデータ、②T18 継続投与試験開始時にプラセボ群又は本薬 50 mg 群で、その後 100 mg に増量した例における増量以降のデータ、③200 mg へ増量した後に 100mg へ減量された例 (表 24 の注釈 a 参照) のデータを含む

¹⁹⁾ 1159 日目 (治験薬最終投与後 122 日目) に死亡。結節性紅斑の病歴あり。約 10 日前に腹痛・背部痛・胆汁鬱滞の症状が出現し 1063 日目 (治験薬最終投与後 26 日目) に診断。診断時に遠隔転移を伴う手術不能の進行癌であった。

²⁰⁾ 639 日目 (治験薬最終投与後 50 日目) に死亡。生の山羊ミルクを摂取したことによる脳炎による敗血症と推察された。

²¹⁾ 1255 日目 (治験薬最終投与後 723 日目) に死亡。UC 罹患歴 14 年、854 日目 (治験薬最終投与後 322 日目) に転移性直腸癌が明らかとなった。

²²⁾ 1562 日目 (治験薬最終投与後 1000 日目) に死亡。UC 罹患歴 22 年、原疾患の悪化と転移性結腸腺癌により治験薬投与中止となった。原疾患や、もともと使用していた他の UC 治療薬が発癌リスクとなったと考察。

²³⁾ 1111 日目 (治験薬最終投与後 13 日目) に死亡

²⁴⁾ 1145 日目 (治験薬最終投与後 146 日目) に死亡。待機的結腸切除術の合併症により誤嚥が生じた。

²⁵⁾ 771 日目 (治験薬最終投与後 12 日目) に死亡

表 29 いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な副作用

	プラセボ群 ^{a)} (96 例)	本薬群	
		50 mg 群 ^{b)} (94 例)	100 mg 群 ^{c)} (524 例)
重篤な副作用	0 (0)	2.1 (2)	5.7 (30)
肛門膿瘍	0 (0)	0 (0)	0.4 (2)
带状疱疹	0 (0)	0 (0)	0.4 (2)
ウイルス性髄膜炎	0 (0)	0 (0)	0.4 (2)
肺炎	0 (0)	0 (0)	0.4 (2)
肺結核	0 (0)	0 (0)	0.4 (2)
潰瘍性大腸炎	0 (0)	0 (0)	0.4 (2)
間質性肺炎	0 (0)	0 (0)	0.4 (2)

MedDRA/J ver. 17.1

割合 (例数)

- a) ①T18 継続投与試験開始時からプラセボ群で継続された症例のデータ、②T18 継続投与試験開始時にプラセボ投与群で、その後 100mg に増量した例における増量までのデータを含む
b) ①T18 継続投与試験開始時から 50 mg 群で継続された症例のデータ、②T18 継続投与試験開始時に本薬 50 mg 投与群で、その後 100mg に増量した例における増量までのデータを含む
c) ①T18 継続投与試験開始時から 100 mg 群で継続された症例のデータ、②T18 継続投与試験開始時にプラセボ群又は本薬 50 mg 群で、その後 100 mg に増量した例における増量以降のデータ、③200 mg へ増量した後に 100mg へ減量された例 (表 24 の注釈 a 参照) のデータを含む

全集団における中止に至った有害事象は、プラセボ群 5.2 % (5/96 例)、本薬 50 mg 群 7.4 % (7/94 例)、100 mg 群 12.0 % (63/524 例) であった。いずれかの群で 2 例以上に認められた中止に至った有害事象は表 30 のとおりであった。日本人集団における中止に至った有害事象は、プラセボ群 0 % (0/1 例)、本薬 100 mg 群 20.0 % (5/25 例) であった。いずれかの群で 2 例以上に認められた中止に至った有害事象はなかった。

表 30 いずれかの群で 2 例以上に認められた中止に至った有害事象

	プラセボ群 ^{a)} (96 例)	本薬群	
		50 mg 群 ^{b)} (94 例)	100 mg 群 ^{c)} (524 例)
中止に至った有害事象	5.2 (5)	7.4 (7)	12.0 (63)
潰瘍性大腸炎	2.1 (2)	2.1 (2)	2.9 (15)
妊娠	1.0 (1)	1.1 (1)	0.8 (4)
発熱	0 (0)	0 (0)	0.8 (4)
肺結核	0 (0)	0 (0)	0.6 (3)
アフタ性口内炎	0 (0)	0 (0)	0.4 (2)
口内炎	0 (0)	0 (0)	0.4 (2)
間質性肺炎	0 (0)	0 (0)	0.4 (2)
脱髄	0 (0)	0 (0)	0.4 (2)
子宮頸部上皮異形成	0 (0)	0 (0)	0.4 (2)

MedDRA/J ver. 17.1

割合 (例数)

- a) ①T18 継続投与試験開始時からプラセボ群で継続された症例のデータ、②T18 継続投与試験開始時にプラセボ投与群で、その後 100mg に増量した例における増量までのデータを含む
b) ①T18 継続投与試験開始時から 50 mg 群で継続された症例のデータ、②T18 継続投与試験開始時に本薬 50 mg 投与群で、その後 100mg に増量した例における増量までのデータを含む
c) ①T18 継続投与試験開始時から 100 mg 群で継続された症例のデータ、②T18 継続投与試験開始時にプラセボ群又は本薬 50 mg 群で、その後 100 mg に増量した例における増量以降のデータ、③200 mg へ増量した後に 100mg へ減量された例 (表 24 の注釈 a 参照) のデータを含む

7.4 国内第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1.5-1 及び 5.3.5.1.5-2 : 試験番号 CNT0148UCO3001<2013 年 2 月～2016 年 1 月>以下、「国内 3001 試験」)

18 歳以上の中等症から重症の活動期日本人 UC 患者 (表 31) (目標症例数 200 例、ランダム割付けされる被験者として 60 例 (1 群 30 例)) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 49 施設で実施された。

表 31 UC の活動性と前治療に関する主な選択・除外基準

- 以下のいずれにも該当する UC 患者
 - ・ベースライン（活動期 0 週）の Mayo スコアが 6～12 かつスクリーニング時の内視鏡検査サブスコアが 2 以上
 - ・経口 5-ASA 製剤、経口コルチコステロイド、AZA 又は 6-MP のうち 1 種類以上について、現在投与中、無効又は忍容性が不良であった患者、若しくはコルチコステロイド依存が現在認められる又は認められたことがある患者
 - ・6-MP、AZA 又は MTX の投与期間が 12 週間以上かつ 4 週以上一定量で投与、若しくは投与中止から 4 週以上経過
 - ・経口 5-ASA 製剤又は経口コルチコステロイドが 2 週以上一定量で投与、若しくは投与中止から 2 週以上経過
 - ・以下の薬剤の投与中止から 2 週間以上が経過
コルチコステロイド又は 5-ASA 非経口製剤、TPN、UC の治療を目的とした抗生物質
- 以下の前治療に該当する場合は除外
 - ・抗 TNF 製剤の投与歴を有する
 - ・プレドニゾン 40 mg/日超に相当する経口コルチコステロイドを投与中
 - ・治験薬投与前 8 週以内に免疫調節薬（シクロスポリン、タクロリムス等）を投与
 - ・治験薬投与前 2 週以内に血球成分除去療法を施行

用法・用量は、活動期 0 週に本薬 200 mg 及び活動期 2 週に本薬 100 mg を皮下投与し、活動期 6 週（維持期 0 週）に CR が認められた患者は、プラセボ又は本薬 100 mg のいずれかを維持期 52 週まで 4 週毎に皮下投与することとされた。維持期に CR の基準に合致しなくなった場合、表 32 に従い用量調節された。活動期 6 週（維持期 0 週）に CR が認められなかった患者は、ランダムに割り付けず、活動期 6 週（維持期 0 週）及び維持期 4 週に本薬 100 mg を皮下投与し、維持期 8 週までに CR が認められなければ中止、CR が認められた被験者は維持期 52 週まで 4 週毎に本薬 100 mg を皮下投与することとされた。

表 32 3001 試験における用量調節・中止基準

用量調節基準	
ランダム割付けされた被験者が維持期に CR の基準に合致しなくなった場合、試験中に 1 回のみ以下のように用量調節	
・プラセボ群：4 週毎に本薬 100 mg を皮下投与	
・100 mg 群：継続して 4 週毎に本薬 100 mg を皮下投与	
中止基準	
用量調節後の初回投与後 12 週までに、活動期 0 週の Mayo スコアと比較して CR が認められない場合	

活動期の総投与症例 144 例のうち、21 例（「有効性欠如」10 例、「有害事象」9 例、「同意撤回」2 例）を除いた 123 例（ランダム化例：63 例〈プラセボ群 31 例及び本薬 100 mg 群 32 例〉、非ランダム化例：60 例）が維持期に移行し、安全性解析対象集団とされ、ランダム化例 63 例が主たる有効性解析対象集団とされた。ランダム化例における中止例は 17 例で、中止理由は「有効性欠如」10 例（プラセボ群 7 例、100 mg 群 3 例）、「同意撤回」3 例（プラセボ群 2 例、100 mg 群 1 例）、「治験担当医師の判断」2 例（いずれもプラセボ群）、「有害事象」1 例（プラセボ群）、「妊娠」1 例（100 mg 群）であった。また、非ランダム化例における中止例は 43 例で、中止理由は「有効性欠如」38 例、「同意撤回」3 例、「有害事象」1 例、「治験担当医の判断」1 例であった。

有効性について、主要評価項目である「維持期 54 週まで CR が維持された割合」は表 33 のとおりであり、プラセボ群と本薬 100 mg 群の群間差は、予め規定された 8.5 %を上回った。

表 33 3001 試験における維持期 54 週までの CR の維持割合（主たる有効性解析対象集団）

	プラセボ群 (31 例)	本薬 100 mg 群 (32 例)
CR 率 ^{a)}	19.4 (6)	56.3 (18)
プラセボとの群間差 [95%信頼区間]	—	36.9 [14.8, 59.0]

割合（例数）

a) 54 週までに用量調節を行った場合や treatment failure の場合等に該当した被験者は CR 未達成例とする

安全性について、活動期における有害事象は 45.1 %（65/144 例）、副作用は 10.4 %（15/144 例）に認められた。活動期で 2 %以上に認められた有害事象は、「鼻咽頭炎」11.8 %（17/144 例）、「潰瘍性大腸炎」6.3 %（9/144 例）、「注射部位紅斑」3.5 %（5/144 例）、「上気道感染」2.1 %（3/144 例）、「頭痛」2.1 %（3/144 例）であり、2 %以上に認められた副作用は「注射部位紅斑」3.5 %（5/144 例）であった。

活動期において死亡例は認められなかった。

活動期における重篤な有害事象は 3.5 % (5/144 例：「潰瘍性大腸炎」2.8 % (4/144 例)、「サイトメガロウイルス性大腸炎」0.7 % (1/144 例)) に認められた²⁶⁾。活動期における重篤な副作用は「サイトメガロウイルス性大腸炎」が 0.7 % (1/144 例) に認められ、転帰は回復であった。活動期における中止に至った有害事象は 6.9 % (10/144 例：「潰瘍性大腸炎」5.6 % (8/144 例)、「貧血」0.7 % (1/144 例)、「サイトメガロウイルス性大腸炎」(1/144 例)) に認められた。活動期における中止に至った副作用は 2 例 (「潰瘍性大腸炎」0.7 % (1/144 例)、「サイトメガロウイルス性大腸炎」0.7 % (1/144 例)) に認められ、転帰は回復であった。

維持期における安全性解析対象集団の中でランダム化された集団 (以下、「安全性ランダム化例」) の有害事象は、プラセボ群 71.0 % (22/31 例)、本薬 100 mg 群 96.9 % (31/32 例) に、副作用はプラセボ群 6.5 % (2/31 例)、100 mg 群 34.4 % (11/32 例) に認められた。また、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は表 34、いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用は「注射部位紅斑」 (プラセボ群 0 % (0/31 例)、100 mg 群 15.6 % (5/32 例)) であった。

表 34 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象 (安全性ランダム化例、維持期 54 週まで)

	プラセボ群 ^{a)} (31 例)	本薬 100 mg 群 (32 例)
有害事象	71.0 (22)	96.9 (31)
鼻咽頭炎	22.6 (7)	53.1 (17)
注射部位紅斑	0 (0)	15.6 (5)
インフルエンザ	3.2 (1)	12.5 (4)
湿疹	6.5 (2)	6.3 (2)
上腹部痛	3.2 (1)	6.3 (2)
背部痛	3.2 (1)	6.3 (2)
咳嗽	3.2 (1)	6.3 (2)
発熱	0 (0)	6.3 (2)
注射部位疼痛	0 (0)	6.3 (2)
白血球数減少	0 (0)	6.3 (2)
口腔ヘルペス	9.7 (3)	3.1 (1)
頭痛	6.5 (2)	3.1 (1)
潰瘍性大腸炎	6.5 (2)	0 (0)

MedDRA/J ver. 18.1

割合 (例数)

a) 用量調節時点までのデータ

維持期において、安全性ランダム化例で死亡例は認められなかった。

維持期における安全性ランダム化例における重篤な有害事象は、プラセボ群 12.9 % (4/31 例、「潰瘍性大腸炎」、「手骨折」、「関節脱臼」、「脳梗塞」各 1 例)、本薬 100 mg 群 3.1 % (1/32 例、「高安動脈炎」) に認められた。維持期において安全性ランダム化例における重篤な副作用は、プラセボ群 3.2 % (1/32 例、「脳梗塞」)、100 mg 群 3.1 % (1/32 例、「高安動脈炎」) に認められ、転帰は「脳梗塞」は回復、「高安動脈炎」は未回復であった。

維持期における安全性ランダム化例で中止に至った有害事象は、プラセボ群 3.2 % (「脳梗塞」1/32 例) であり、治験薬との因果関係ありと判断され、転帰は回復であった。

維持期における安全性解析対象集団のうち、本薬投与集団で有害事象は 85.6 % (95/111 例) に、副作用は 21.6 % (24/111 例) に認められた。本薬投与集団で 5 % 以上に認められた有害事象は表 35 のとおりであり、5 % 以上に認められた副作用は「注射部位紅斑」8.1 % (9/111 例) であった。

²⁶⁾ 維持期に移行しなかった症例で活動期 6 週以降に、重篤な有害事象として、潰瘍性大腸炎 4 例、双極 1 型障害、細菌性肺炎、サイトメガロウイルス感染各 1 例が認められた。このうち、潰瘍性大腸炎 2 例、細菌性肺炎、サイトメガロウイルス感染は治験薬との因果関係ありと判断され、転帰は回復であった。

表 35 5 %以上に認められた有害事象
(安全性解析対象集団の本薬投与集団、維持期 54 週まで)

	本薬投与集団群 ^{a)} (111 例)
有害事象	85.6 (95)
鼻咽頭炎	32.4 (36)
注射部位紅斑	8.1 (9)
潰瘍性大腸炎	7.2 (8)
インフルエンザ	7.2 (8)

MedDRA/J ver. 18.1

割合 (例数)

a) プラセボ群の用量調節後、本薬 100 mg を投与された症例のデータを含む

維持期における安全性解析対象集団で、死亡例は認められなかった。

維持期における安全性解析対象集団のうち本薬投与集団で重篤な有害事象は 9.0 % (10/111 例) に (表 36)、重篤な副作用は 3.6 % (4/111 例: 「帯状疱疹」、「喉頭炎」、「咽頭炎」、「高安動脈炎」各 1 例) に認められ、このうち「高安動脈炎」は未回復、その他は回復であった。維持期 54 週以降 68 週まで²⁷⁾ における重篤な有害事象は「中毒性皮疹」1 例、「直腸腺癌」1 例に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

維持期における安全性解析対象集団のうち本薬投与集団で中止に至った有害事象は「潰瘍性大腸炎」1.8 % (2/111 例) であった。

表 36 重篤な有害事象
(安全性解析対象集団の本薬投与集団、維持期 54 週まで)

	本薬 100 mg 群 ^{a)} (111 例)
重篤な有害事象	9.0 (10)
潰瘍性大腸炎	6.3 (7)
帯状疱疹	1.8 (2)
喉頭炎	0.9 (1)
咽頭炎	0.9 (1)
高安動脈炎	0.9 (1)

MedDRA/J ver. 18.1

割合 (例数)

a) プラセボ群の用量調節後、本薬 100 mg を投与された症例のデータを含む

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床データパッケージについて

本申請の臨床データパッケージは国際共同試験と国内試験により構成されているが、申請者は国際共同試験に参加したことの妥当性及び国内 3001 試験を実施した経緯について、以下のように説明した。

本邦と国際共同試験の主な参加国である欧米との内因性民族的要因の差異について、本薬はモノクローナル抗体であり、代謝及び排泄における人種差はほとんどないと考えられた。また、薬物動態について、外国人と日本人の薬物動態に大きな差異は認められなかった (6.2 参照)。外因性民族的要因については、UC の診断基準及び治療法は、日本と欧米で概ね同様である。また、有効性評価の指標とした Mayo スコアは世界的に広く使用されている UC の活動性評価法であり、Mayo スコアを用いて本薬の有効性評価を行うことは問題ないと考えられる。

以上より、国際共同試験に日本からも参加することに問題はないと考え、国際共同治験である T17 試験及び T18 試験に参加した。

しかし、T17 試験の結果、6 週時点で CR を示した日本人被験者が想定より少なかったため (表 37)、T18 試験の開始 0 週時点でランダム化された日本人被験者数は 12 例 (プラセボ群 4 例、本薬 50 mg 群 3

²⁷⁾ 維持期 54 週以降 68 週までが後観察期とされ、安全性は 68 週まで評価された

例、100 mg 群 5 例）と非常に少数となり、日本人集団の有効性、安全性及び用量反応関係が全集団と同様の傾向であるかを検討することが困難となった。そのため、日本人患者を対象に本薬の維持効果等を検討する国内 3001 試験を実施することにした。本薬の UC に対する維持効果を検討する試験は、本薬により CR に至った UC 患者を対象とする必要があるが、国内の UC 患者数が限られること等を踏まえると、日本人患者のみで T18 試験に準じた規模の臨床試験を実施することは困難であった。そのため、国内 3001 試験は、実施可能性を考慮し、T18 試験の全集団と有効性及び安全性等が類似していることの確認及び日本人患者における一定の有効性の確認を目的として実施した。

機構は、以下のように考える。

国際共同試験に日本が参加したことは問題ない。国内 3001 試験について、日本人患者単独での維持期の追加試験の実施可能性を踏まえると、国内 3001 試験は T18 試験との類似性の確認が可能な規模で実施したことはやむを得ない。以下の項では、日本人における本薬の有効性について、活動期については T17 試験、維持期については T18 試験及び国内 3001 試験から評価することとした。

7.R.2 有効性について

機構は、7.R.2.1～7.R.2.2 の検討より、既存治療で効果不十分な中等症から重症の活動性 UC 患者に対する本薬の改善効果及び維持効果は示されたと考える。

本薬の有効性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.2.1 活動期について

7.R.2.1.1 主要評価項目について

申請者は、T17 試験の主要評価項目の結果について、以下のように説明した。

T17 試験（Part 2）の全集団における主要評価項目である 6 週時点の CR 率は、本薬 200→100 mg 群及び 400→200 mg 群のいずれもプラセボ群に対する優越性が検証された（7.1 参照）。また、T17 試験（Part 2）における全集団及び日本人集団のプラセボ群に対するオッズ比は、表 37 のとおりであり、全集団と日本人集団の間に大きな差は認められなかった。

以上から、中等症から重症の活動期 UC 患者における本薬の改善効果は示されたと考える。

表 37 T17 試験（Part 2）における 6 週時点の Clinical response（CR）率²⁸⁾

	全集団			日本人集団		
	プラセボ群 (251 例)	本薬群		プラセボ群 (30 例)	本薬群	
		200→100 mg 群 (253 例)	400→200 mg 群 (257 例)		200→100 mg 群 (23 例)	400→200 mg 群 (19 例)
CR 率	30.3 (76)	51.0 (129)	54.9 (141)	13.3 (4)	26.1 (6)	31.6 (6)
プラセボ群に対する オッズ比 [95 %信頼区間]	—	2.4 [1.66, 3.45]	2.8 [1.94, 4.03]	—	2.3 [0.56, 9.35]	3.0 [0.72, 12.53]

割合（例数）

²⁸⁾ 全集団におけるプラセボ群と本薬 200→100 mg 群の群間差 [95 %信頼区間] は 20.7 % [12.3, 29.1]、プラセボ群と本薬 400→200 mg 群の群間差は 24.6 % [16.3, 32.9]、日本人集団におけるプラセボ群と本薬 200→100 mg 群の群間差は 12.8 % [−8.9, 34.4]、プラセボ群と本薬 400→200 mg 群の群間差は 18.3 % [−5.9, 42.4]

7.R.2.1.2 主な副次評価項目について

申請者は、T17 試験（Part 2）の主な副次評価項目の結果について以下のように説明した。

T17 試験（Part 2）の全集団における寛解及び mucosal healing が認められた被験者の割合は表 38 のとおりであり、いずれの評価項目も、プラセボ群に比べて本薬群で高い傾向が認められた。日本人集団も、いずれの評価項目についても、プラセボ群に比べて本薬群の方が高い傾向が認められた。

表 38 T17 試験における 6 週時点で寛解、mucosal healing が認められた被験者の割合（有効性解析対象集団）

	全集団			日本人集団		
	プラセボ群 (251 例)	本薬群		プラセボ群 (30 例)	本薬群	
		200→100mg 群 (253 例)	400→200mg 群 (257 例)		200→100mg 群 (23 例)	400→200mg 群 (19 例)
寛解	6.4 (16)	17.8 (45)	17.9 (46)	0.0 (0)	8.7 (2)	15.8 (3)
mucosal healing	28.7 (72)	42.3 (107)	45.1 (116)	6.7 (2)	34.8 (8)	26.3 (5)

割合（例数）

7.R.2.1.3 患者背景別の有効性について

申請者は、T17 試験（Part 2）の患者背景別の有効性の結果について、以下のように説明した。

T17 試験（Part 2）における患者背景別の 6 週時点の CR 率は表 39 のとおりであり、特定の集団で有効性が低くなる傾向は認められなかった。

表 39 T17 試験（Part 2）における患者背景別の 6 週時点の CR 率

患者背景		プラセボ群 (251 例)	本薬群	
			200→100mg 群 (253 例)	400→200mg 群 (257 例)
全体		30.3 (76/251)	51.0 (129/253)	54.9 (141/257)
性別	男性	22.4 (28/125)	47.1 (65/138)	46.8 (72/154)
	女性	38.1 (48/126)	55.7 (64/115)	67.0 (69/103)
年齢	50 歳未満	29.3 (54/184)	53.0 (97/183)	56.3 (103/183)
	50 歳以上	32.8 (22/67)	45.7 (32/70)	51.4 (38/74)
体重	75kg 未満	28.2 (44/156)	52.9 (73/138)	58.9 (83/141)
	75kg 以上	33.0 (31/94)	48.7 (56/115)	50.0 (58/116)
罹病期間	5 年以下	32.2 (143)	52.4 (75/143)	51.1 (71/139)
	5 年超	27.8 (30/108)	49.1 (54/110)	59.3 (70/118)
Mayo スコア	9 未満	31.2 (44/141)	53.8 (63/117)	56.6 (73/129)
	9 以上	29.1 (32/110)	48.5 (66/136)	53.1 (68/128)
経口コルチコステ ロイド併用	20mg/日以上	49.2 (29/59)	66.1 (41/62)	63.9 (46/72)
	20mg/日未満	19.0 (8/42)	46.9 (23/49)	61.7 (29/47)
	ブデソニド	0.0 (0/3)	50.0 (2/4)	75.0 (6/8)
	無	26.5 (39/147)	45.7 (63/138)	46.2 (60/130)
6-MP/AZA/MTX 併用	有	23.0 (17/74)	49.3 (36/73)	50.0 (39/78)
	無	33.3 (59/177)	51.7 (93/180)	57.0 (102/179)

割合（例数）

機構は、7.R.2.1.1～7.R.2.1.3 を踏まえ、活動期の本薬の有効性について以下のように考える。

T17 試験（Part 2）において、主要評価項目である 6 週時点の CR 率は、全集団について、本薬 200→100 mg 群及び 400→200 mg 群のいずれもプラセボ群に対する優越性が検証された。日本人集団についても、200→100 mg 群及び 400→200 mg 群のいずれもプラセボ群に比べて CR 率は高い傾向が認められた（表 37）。

また、T17 試験（Part 2）の副次評価項目の結果及び患者背景別の結果についても、特に問題となる傾向は認められなかった。

以上より、中等症から重症の活動期 UC 患者における本薬の改善効果は示された。

7.R.2.2 維持期について

7.R.2.2.1 主要評価項目について

申請者は、T18 試験及び国内 3001 試験の主要評価項目の結果について、以下のように説明した。

T18 試験の全集団における主要評価項目である「54 週まで CR が維持された被験者の割合」は、本薬 50 mg 群 47.0 % (71/151 例) 及び 100 mg 群 49.7 % (75/151 例) であり、いずれもプラセボ群 31.2 % (48/154 例) に対する優越性が検証された (表 17)。

日本人集団については、T18 試験の開始 0 週時点でランダム化された例数は 12 例 (プラセボ群 4 例、本薬 50 mg 群 3 例、100 mg 群 5 例) と少なく、「54 週まで CR が維持された被験者の割合」は、プラセボ群 25.0 % (1/4 例)、50 mg 群 0 % (0/3 例) 及び 100 mg 群 60.0 % (3/5 例) であり、全集団と日本人集団との間で有効性、安全性及び用量反応関係が同様の傾向であるかを検討することは困難であったため、日本人 UC 患者を対象とした国内 3001 試験を行った (7.R.1 参照)。国内 3001 試験の主要評価項目である「54 週まで CR が維持された被験者の割合」は、100 mg 群 56.3 % (18/32 例) 及びプラセボ群 19.4 % (6/31 例) であり、プラセボ群との群間差 [95 %信頼区間] は 36.9 % [14.8, 59.0] で、群間差の点推定値は、事前に定めた有効性の判断基準であるプラセボ群との群間差 8.5 %²⁹⁾ を上回った。また、3001 試験のプラセボ群と 100 mg 群の群間差は、T18 試験の結果よりも大きい傾向が認められた。

以上から、維持期における中等症から重症の UC 患者における本薬の改善維持効果は示された。

7.R.2.2.2 主な副次評価項目について

申請者は、T18 試験及び国内 3001 試験の主な副次評価項目の結果について、以下のように説明した。

T18 試験及び国内 3001 試験の寛解及び mucosal healing が認められた被験者の割合は表 40 のとおりであり、いずれの評価項目についても、プラセボ群に比べて本薬群で有効率が高い傾向が認められた。

また、T18 継続投与試験において、長期投与時に本薬の効果が低下する傾向は特に認められなかった (表 25)。

表 40 T18 試験及び国内 3001 試験における 30 週及び 54 週ともに寛解、mucosal healing が認められた被験者の割合

	T18 試験			国内 3001 試験 (FAS-DB)	
	プラセボ群 (154 例)	本薬群		プラセボ群 (31 例)	本薬群 100 mg 群 (32 例)
		50 mg 群 (151 例)	100 mg 群 (151 例)		
寛解	15.6 (24)	23.2 (35)	27.8 (42)	6.5 (2)	50.0 (16)
mucosal healing	26.6 (41)	41.7 (63)	42.4 (64)	16.1 (5)	59.4 (19)

割合 (例数)

7.R.2.2.3 患者背景別の有効性について

申請者は、維持期における患者背景別の有効性について、以下のように説明した。

T18 試験における患者背景別の有効性は、表 41 のとおりであり、問題となる傾向は認められなかった。

²⁹⁾ T18 試験において、本薬 100 mg 群とプラセボ群における、54 週まで CR が維持された被験者の割合の差の 95 %信頼区間の下限値が 8.5 %であったことから、この値を国内 3001 試験における有効性の閾値と設定した

表 41 T18 試験開始 0 週時点の患者背景別の 54 週まで CR が維持された被験者の割合（ランダム化例）

患者背景		プラセボ群 (154 例)	本薬群	
			50 mg 群 (151 例)	100 mg 群 (151 例)
T18 試験開始 0 週時点の寛解	有	33.9 (19/56)	47.1 (24/51)	48.0 (24/50)
	無	29.6 (29/98)	47.0 (47/100)	50.5 (51/101)
コルチコステロイド併用	有	29.6 (24/81)	52.0 (39/75)	42.9 (33/77)
	無	32.9 (24/73)	42.1 (32/76)	56.8 (42/74)

割合（例数）

7.R.2.2.1～7.R.2.2.3 を踏まえ、機構は以下のように考える。

T18 試験の全集団において、主要評価項目である「54 週まで CR が維持された被験者の割合」は、本薬 50 mg 群及び 100 mg 群のいずれもプラセボ群に対する優越性が検証された。

日本人については、国内 3001 試験において、主要評価項目である「54 週まで CR が維持された被験者の割合」の結果は、事前に定めた有効性の判断基準を達成し、T18 試験の全集団の結果と比べて矛盾する傾向は認められなかった。

また、副次評価項目、長期投与時の有効性及び患者背景別の有効性について、特に問題となる傾向は認められなかった。

以上より、中等症から重症の UC 患者における本薬の改善維持効果は示された。

7.R.3 安全性について

機構は、本薬の安全性を評価する上で、プラセボ群との比較の観点からは T17 試験、T18 試験及び国内 3001 試験において無作為化された集団（ランダム化例）の結果を主として評価することとした。また、無作為化されなかった集団及び複数の試験の成績を併合した集団の結果についても、長期投与時の安全性及び発現頻度の低い重要な有害事象等を評価する上で参考とした。

機構は、7.R.3.1～7.R.3.5 の検討から、UC の臨床試験で得られた安全性情報は既承認の効能・効果である「既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）」に比べて、大きく異なる傾向は認められていないと考えることから、既承認の効能・効果である「既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）」に準じて適切な注意喚起を行うことにより、本薬の安全性は許容可能と考える。

本薬の安全性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.3.1 有害事象の発現状況の概要について

申請者は、UC を対象とした臨床試験における有害事象の発現状況の概要について、以下のように説明した。

活動期（初回投与から 6 週後まで）の安全性について、T17 試験及び国内 3001 試験の初回投与から 6 週までに認められた有害事象及び副作用の発現状況の概要を表 42～表 43 に示した。T17 試験の安全性解析対象集団（全集団）において、プラセボ群に比べて本薬群で有害事象及び副作用が多い傾向は認められなかった。重篤な有害事象及び副作用についても本薬群で多い傾向は認められなかった（表 42）。T17 試験の日本人集団においても、安全性解析対象集団（全集団）と比較して問題となる傾向は認められなかった（表 43）。国内 3001 試験（活動期）の有害事象及び副作用は、T17 試験の安全性解析対象集団（全集団）の本薬 200→100 mg 群及び日本人集団の 200 mg→100 mg 群と比べ、問題となるような差異は認められなかった（表 44）。

表 42 T17 試験（6 週まで：活動期）の有害事象及び副作用の発現状況の概要
＜安全性解析対象集団（全集団）＞

	T17 試験（6 週まで：活動期）			
	全集団			
	プラセボ群 (330 例)	本薬群		
		100→50 mg 群 (71 例)	200→100 mg 群 (331 例)	400→200 mg 群 (332 例)
全有害事象	38.2 (126)	47.9 (34)	37.5 (124)	38.9 (129)
全副作用	15.5 (51)	15.5 (11)	16.3 (54)	17.5 (58)
重篤な有害事象	6.1 (20)	2.8 (2)	2.7 (9)	3.3 (11)
重篤な副作用	3.0 (10)	0 (0)	0.3 (1)	0.3 (1)
感染症	12.1 (40)	11.3 (8)	11.8 (39)	12.3 (41)
重篤な感染症	1.8 (6)	0 (0)	0.3 (1)	0.9 (3)
中止に至った有害事象	0.9 (3)	2.8 (2)	0.3 (1)	0.3 (1)

割合（例数）

表 43 T17 試験（6 週まで：活動期）の有害事象及び副作用の発現状況の概要＜日本人集団^{a)}＞

	T17 試験（6 週まで：活動期）		
	日本人集団		
	プラセボ群 (30 例)	本薬群	
		200→100 mg 群 (23 例)	400→200 mg 群 (19 例)
全有害事象	60.0 (18)	56.5 (13)	31.6 (6)
全副作用	23.3 (7)	30.4 (7)	26.3 (5)
重篤な有害事象	10.0 (3)	8.7 (2)	5.3 (1)
重篤な副作用	3.3 (1)	4.3 (1)	0 (0)
感染症	26.7 (8)	26.1 (6)	21.1 (4)
重篤な感染症	6.7 (2)	4.3 (1)	0 (0)
中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)

割合（例数）

a) T17 試験の Part 1 で検討された本薬 100→50 mg 群には日本人は組み入れられなかった

表 44 国内 3001 試験（6 週まで：活動期）の
有害事象及び副作用の発現状況の概要

	国内 3001 試験 (6 週まで：活動期)
	日本人
	本薬 200→100 mg 群 (144 例)
全有害事象	45.1 (65)
全副作用	10.4 (15)
重篤な有害事象	3.5 (5)
重篤な副作用	0.7 (1)
感染症	16.0 (23)
重篤な感染症	0.7 (1)
中止に至った有害事象	6.9 (10)

割合（例数）

維持期の安全性について、T18 試験及び国内 3001 試験（維持期）（いずれも安全性ランダム化例、54 週又は用量調節時点まで）の有害事象及び副作用の発現状況の概要を表 45 に示した。

T18 試験の安全性ランダム化例（全集団）では、プラセボ群と比較して本薬 100 mg 群で有害事象及び副作用の発現割合がやや高かったが、プラセボ群より 5 %以上発現割合が高い有害事象は「鼻咽頭炎」（プラセボ群 7.1 % 〈11/156 例〉、50 mg 群 9.1 % 〈14/154 例〉、100 mg 群 13.6 % 〈21/154 例〉）のみであった（表 18）。また、国内 3001 試験の安全性ランダム化例でも、プラセボ群と比較して 100 mg 群で有害事象及び副作用の発現割合が高かったが、プラセボ群より 5 %以上発現割合が高い有害事象は「鼻咽頭炎」（プラセボ群 22.6 % 〈7/31 例〉、100 mg 群 53.1 % 〈17/32 例〉）、「注射部位紅斑」（プラセボ群 0 % 〈0/31 例〉、100 mg 群 15.6 % 〈5/32 例〉）、「インフルエンザ」（プラセボ群 3.2 % 〈1/31 例〉、100 mg 群 12.5 % 〈4/32 例〉）、「発熱」（プラセボ群 0 % 〈0/31 例〉、100 mg 群 6.3 % 〈2/32 例〉）、

「注射部位疼痛」（プラセボ群 0 % 〈0/31 例〉、100 mg 群 6.3 % 〈2/32 例〉）及び「白血球数減少」（プラセボ群 0 % 〈0/31 例〉、100 mg 群 6.3 % 〈2/32 例〉）であった（表 34 参照）。重篤な有害事象の発現割合は、T18 試験の安全性ランダム化例（全集団）ではプラセボ群に比べ 100 mg 群で高かったが、国内試験ではプラセボ群に比べ 100 mg 群は低かった。重篤な副作用は、T18 試験の安全性ランダム化例（全集団）、安全性ランダム化例（日本人集団）及び国内 3001 試験の安全性ランダム化例ともに、プラセボ群に比べて本薬各群で多い傾向は認められなかった。感染症は、T18 試験の安全性ランダム化例（全集団）、安全性ランダム化例（日本人集団）、及び国内 3001 試験の安全性ランダム化例ともに、本薬投与群はプラセボ群に比べ多い傾向が認められたが、重篤な感染症の発現割合には大きな違いは認められなかった。

表 45 維持期における有害事象及び副作用の発現状況の概要（安全性ランダム化例、54 週又は用量調節時点まで）

	T18 試験						国内 3001 試験（維持期）	
	全集団			日本人集団			日本人	
	プラセボ群 (156 例)	本薬群		プラセボ群 (4 例)	本薬群		プラセボ群 (31 例)	本薬群
		50 mg 群 (154 例)	100 mg 群 (154 例)		50 mg 群 (3 例)	100 mg 群 (5 例)		100 mg 群 (32 例)
投与期間（週）	32.7	44.3	46.3	23.6	18.5	47.2	24.2	49.0
全有害事象	66.0 (103)	72.7 (112)	73.4 (113)	50.0 (2)	100 (3)	100 (5)	71.0 (22)	96.9 (31)
全副作用	28.2 (44)	25.3 (39)	35.7 (55)	50.0 (2)	0 (0)	40.0 (2)	6.5 (2)	34.4 (11)
重篤な有害事象	7.7 (12)	8.4 (13)	14.3 (22)	25.0 (1)	33.3 (1)	20.0 (1)	12.9 (4)	3.1 (1)
重篤な副作用	1.9 (3)	0.6 (1)	1.9 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3.2 (1)	3.2 (1)
感染症	28.2 (44)	39.0 (60)	39.0 (60)	50.0 (2)	33.3 (1)	80.0 (4)	35.5 (11)	65.6 (21)
重篤な感染症	1.9 (3)	3.2 (5)	3.2 (5)	25.0 (1)	0 (0)	20.0 (1)	0 (0)	0 (0)
中止に至った有害事象	6.4 (10)	5.2 (8)	9.1 (14)	25.0 (1)	0 (0)	0 (0)	3.2 (1)	0 (0)

割合（例数）

なお、T18 試験及び国内 3001 試験（維持期）において、ランダム化されなかった患者も含めた全投与被験者における有害事象の発現状況は、表 46 のとおりであった。有害事象は T18 試験では全集団及び日本人集団ともに、プラセボ投与集団に比べ本薬投与集団でやや多い傾向が認められたが、副作用が多い傾向はなかった。感染症は本薬投与集団で多い傾向が認められた。

表 46 維持期における有害事象及び副作用の発現状況の概要（全投与被験者、54 週まで）

	T18 試験（維持期）				国内 3001 試験（維持期）
	全集団		日本人集団		日本人
	プラセボ 投与集団 (285 例)	本薬投与集団 (1,075 例)	プラセボ 投与集団 (8 例)	本薬投与集団 (60 例)	本薬投与集団 (111 例)
投与期間（週）	34.4	41.6	26.5	42.6	30.6
全有害事象	63.9 (182)	74.5 (801)	62.5 (5)	86.7 (52)	85.6 (95)
副作用	24.9 (71)	28.9 (311)	37.5 (3)	28.3 (17)	21.6 (24)
重篤な有害事象	6.7 (19)	14.1 (152)	12.5 (1)	15.0 (9)	9.0 (10)
重篤な副作用	1.1 (3)	1.8 (19)	0 (0)	0 (0)	3.6 (4)
感染症	26.7 (76)	37.0 (398)	37.5 (3)	53.3 (32)	49.5 (55)
重篤な感染症	1.1 (3)	3.1 (33)	12.5 (1)	1.7 (1)	3.6 (4)
中止に至った有害事象	5.6 (16)	12.0 (129)	12.5 (1)	10.0 (6)	1.8 (2)

割合（例数）

機構は以下のように考える。

活動期について、T17 試験では安全性解析対象集団（全集団）及び日本人集団ともに、プラセボ群と本薬群で有害事象の発現傾向に問題となる差異は認められず、3001 試験の 6 週までの有害事象は T17 試験と比べて問題となる傾向はなかった。維持期について、T18 試験の安全性ランダム化例では全集団及

び日本人集団ともに、プラセボ群に比べて本薬群で有害事象が多い傾向が認められ、国内 3001 試験の安全性ランダム化例でも同様の傾向が認められた。本薬群あるいは本薬投与集団で多く認められた有害事象のうち、感染症及び注射部位反応については、7.R.3.3 で議論する。

7.R.3.2 長期投与における安全性について

長期投与例における安全性について、申請者は以下のように説明した。

活動期試験（T16 試験〈参考資料〉³⁰⁾ 及び T17 試験）及び維持試験（T18 試験）を併合し、本薬 54 週投与例と 54 週～228 週継続投与例の有害事象の発現頻度（発現例数/100 人・年）を表 47 に示した。全体として明らかな有害事象の増加は認められなかった。

表 47 長期投与例における安全性

	本薬 54 週投与例 ^{a)} (1,233 例)	本薬継続投与例 (54～228 週) ^{b)} (599 例)
投与期間 (年)	0.9	2.7
有害事象	406.3	207.9
重篤な有害事象	24.3	9.9
感染症	95.7	65.0
重篤な感染症	5.2	2.4
悪性腫瘍	0.5	0.8

(発現例数/100 人・年)

a) 本薬投与開始以降 54 週までのデータを集計

b) T18 試験の継続投与期 (54～228 週) のデータを集計

機構は以下のように考える。

長期投与により有害事象の発現が増加する傾向は認められなかった。感染症及び悪性腫瘍については、7.R.3.3 で議論する。

7.R.3.3 重要な有害事象について

申請者は、本薬の添付文書の警告等で注意喚起されている、「感染症」、「悪性腫瘍」及び「脱髄疾患」並びに国内 3001 試験で比較的多く認められた「注射部位反応」について以下のように説明した。

7.R.3.3.1 感染症について

申請者は、UC を対象とした臨床試験における感染症の発現状況について以下のように説明した。

感染症については、MedDRA で定義された「感染症および寄生虫症」に分類される事象に限定せず、治験担当医師が感染症と判断した有害事象を集計して検討した。

活動期について、T17 試験の安全性解析対象集団（全集団）における感染症の発現状況は表 48 のとおりであった。安全性解析対象集団（全集団）に認められた重篤な感染症（表 48）のうち、治験薬との因果関係が否定されなかったのは、プラセボ群の「肺炎」、「ウイルス感染」、「単純ヘルペス・カンジダ症」及び「肛門膿瘍」、本薬 100 mg 群の「肺炎」、200 mg 群の「気管支炎」であった。転帰は、200 mg 群の「直腸膿瘍」（未回復）を除き、回復であった。T17 試験の日本人集団における感染症の発現状況は、表 49 のとおりであった。日本人集団に認められた重篤な感染症（表 49）のうち、「肛門膿瘍」及び「肺炎」は治験薬との因果関係は否定されなかったが、転帰はいずれの事象も回復であった。

³⁰⁾ T16 試験は、18 歳以上の中等症から重症の UC 患者を対象に活動期の UC に対する本薬の静脈内投与時の有効性及び安全性を検討した試験である（実施期間 2007 年 8 月～2009 年 5 月）。用法・用量は、本薬 1 mg/kg、2 mg/kg、4 mg/kg 又はプラセボを単回静脈内投与することとされた。T16 試験実施中に、T17 試験の Part 1 の結果が得られ、申請者は、T16 試験の用法・用量よりも T17 試験の用法・用量の方が、有効性が高く、単回静脈内投与では 6 週での効果を得るために必要な血清中濃度が十分に得られていないと考えたため、T16 試験の Part 2 の途中で新たな被験者登録を中止した。

また、国内 3001 試験（活動期）では、本薬群（200→100 mg）において、全感染症は 16.0 %（23/144 例）、重篤な感染症は 0.7 %（1/144 例、「サイトメガロウイルス感染」）に認められた。「サイトメガロウイルス感染」の 1 例は、治験薬との因果関係は否定されなかったが、転帰は回復であった。

表 48 T17 試験（活動期：6 週まで）における感染症の発現状況＜安全性解析対象集団（全集団）＞

	T17 試験（活動期：6 週まで）			
	プラセボ群 (330 例)	本薬群		
		100→50 mg 群 (71 例)	200→100 mg 群 (331 例)	400→200 mg 群 (332 例)
感染症	12.1 (40)	11.3 (8)	11.8 (39)	12.3 (41)
重篤な感染症	1.8 (6)	0 (0)	0.3 (1)	0.9 (3)
気管支炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.3 (1)
ウイルス性胃腸炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.3 (1)
直腸膿瘍	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.3 (1)
肺炎	0.3 (1)	0 (0)	0.3 (1)	0 (0)
肛門膿瘍	0.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
カンジダ症	0.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
感染性小腸結腸炎	0.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血腫感染	0.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
単純ヘルペス	0.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ウイルス感染	0.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

割合（例数）

MedDRA/J ver. 13.0

表 49 T17 試験（活動期：6 週まで）における感染症の発現状況＜日本人集団^{a)}＞

	T17 試験（活動期：6 週まで）		
	プラセボ群 (30 例)	本薬群	
		200→100 mg 群 (23 例)	400→200 mg 群 (19 例)
感染症	26.7 (8)	26.1 (6)	21.1 (4)
重篤な感染症	6.7 (2)	4.3 (1)	0 (0)
肺炎	0 (0)	4.3 (1)	0 (0)
肛門膿瘍	3.3 (1)	0 (0)	0 (0)
感染性小腸結腸炎	3.3 (1)	0 (0)	0 (0)

割合（例数）

MedDRA/J ver. 13.0

a) T17 試験の Part 1 で検討された本薬 100→50 mg 群には日本人は組み入れられなかった

維持期について、T18 試験の安全性ランダム化例（全集団）における感染症の発現状況は、表 50 のとおりであった。安全性ランダム化例（全集団）に認められた重篤な感染症（表 50）のうち、治験薬との因果関係が否定されなかったのは、プラセボ群の「播種性結核・発熱・水腎症」及び「脳膿瘍」、本薬 50 mg 群の「膿瘍」、100 mg 群の「虫垂炎（1 例）」及び「心膜炎」であった。転帰は、プラセボ群の「播種性結核・発熱・水腎症」（未回復）を除き、回復であった。T18 試験の安全性ランダム化例（日本人集団）における感染症の発現状況は、表 51 のとおりであった。安全性ランダム化例（日本人集団）に認められた重篤な感染症（表 51）はいずれも治験薬との因果関係が否定された。

表 50 維持期を含めた感染症の発現状況
 <安全性ランダム化例、T18 試験、54 週又は用量調節時点まで、全集団>

	維持期 (54 週又は用量調節時点まで)		
	プラセボ群 (156 例)	本薬群	
		50 mg 群 (154 例)	100 mg 群 (154 例)
感染症	28.2 (44)	39.0 (60)	39.0 (60)
重篤な感染症	1.9 (3)	3.2 (5)	3.2 (5)
虫垂炎	0 (0)	0 (0)	1.9 (3)
感染性小腸結腸炎	0 (0)	0 (0)	0.6 (1)
心膜炎	0 (0)	0 (0)	0.6 (1)
膿瘍	0 (0)	0.6 (1)	0 (0)
気管支炎	0 (0)	0.6 (1)	0 (0)
ロタウイルス胃腸炎	0 (0)	0.6 (1)	0 (0)
带状疱疹	0 (0)	0.6 (1)	0 (0)
外耳炎	0 (0)	0.6 (1)	0 (0)
ブドウ球菌感染	0 (0)	0.6 (1)	0 (0)
リンパ節症	0 (0)	0.6 (1)	0 (0)
結膜炎	0 (0)	0.6 (1)	0 (0)
脳膿瘍	0.6 (1)	0 (0)	0 (0)
サイトメガロウイルス感染	0.6 (1)	0 (0)	0 (0)
播種性結核	0.6 (1)	0 (0)	0 (0)
発熱	0.6 (1)	0 (0)	0 (0)
水腎症	0.6 (1)	0 (0)	0 (0)

割合 (例数)

MedDRA/J ver. 14.0

表 51 維持期を含めた感染症の発現状況
 <安全性ランダム化例、T18 試験、54 週又は用量調節時点まで、日本人集団>

	維持期 (54 週又は用量調節時点まで)		
	プラセボ群 (4 例)	本薬群	
		50 mg 群 (3 例)	100 mg 群 (5 例)
感染症	50.0 (2)	33.3 (1)	80.0 (4)
重篤な感染症	25.0 (1)	0 (0)	20.0 (1)
感染性小腸結腸炎	0 (0)	0 (0)	20.0 (1)
サイトメガロウイルス感染	25.0 (1)	0 (0)	0 (0)

割合 (例数)

MedDRA/J ver. 14.0

また、国内 3001 試験（維持期）の安全性ランダム化例において、維持期 54 週までに認められた全感染症は、プラセボ群 35.5 % (11/31 例) 及び本薬 100 mg 群 65.6 % (21/32 例) であった。重篤な感染症は認められなかった。国内 3001 試験（維持期）の本薬投与集団において、54 週までに認められた全感染症は 49.5 % (55/111 例)、重篤な感染症は 3.6 % (4/111 例、「带状疱疹」2 例、「喉頭炎」及び「咽頭炎」各 1 例) であった。重篤な感染症のうち、「喉頭炎」、「带状疱疹 (1 例)」及び「咽頭炎」は治験薬との因果関係が否定されなかったが、転帰は回復であった。

なお、T16 試験、T17 試験及び T18 試験を併合した 54 週までの全投与被験者（全集団）における、本薬投与集団では、全感染症は 40.6 % (500/1233 例)、重篤な感染症は 4.0 % (49/1233 例) に認められた。以下では重要な感染症として、「肺炎」1.4 % (17/1,233 例)、「蜂巣炎」0.9 % (11/1,233 例)、「敗血症」0.5 % (6/1,233 例)、「結核」0.3 % (4/1,233 例) 及び「日和見感染」0.2 % (3/1233 例) の検討を行った。

「肺炎」の 17 例のうち、重篤とされたのは 4 例、このうち治験薬との因果関係が否定されなかったのは 3 例（転帰はいずれも回復、日本人 1 例を含む）であった。

「蜂巣炎」の 11 例のうち、重篤とされたのは 2 例で、このうち治験薬との因果関係が否定されなかったのは 1 例（転帰は回復）であった。

「敗血症」の6例はすべて重篤とされ、このうち2例の転帰は死亡であったが、治験薬との因果関係は否定された。残りの4例のうち、治験薬との因果関係が否定されなかったのは2例（転帰は回復1例、未回復1例）であった。

「結核」の4例のうち、重篤とされたのは3例で、いずれも播種性結核であった。重篤とされた3例のうち、1例の転帰は死亡であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。残りの2例についても、治験薬との因果関係は否定されなかった（転帰は回復1例及び未回復1例）。3例はいずれもコルチコステロイド及び免疫調節薬を投与されていた。死亡例の1例は、T17試験参加時に、結核診断補助試薬（QuantiFERON-TB Gold）陽性で潜在性結核と診断され、イソニアジドによる治療を受けていた。T17試験で本薬群（200→100 mg）の投与を受け、T18試験で本薬 100mg を投与されていたが、本薬投与開始後 169 日に播種性結核と診断され、T18 試験開始 206 日目（治験薬最終投与後 37 日）に死亡した。なお、T18 継続投与試験（54 週～228 週まで）において、さらに本薬 100 mg を投与中に4例の活動性結核（肺結核3例、肺外結核1例）が発現した。肺結核の3例は治験中に回復したが、肺外結核の1例は最終調査時まで回復しなかった。

「日和見感染」の3例のうち、重篤とされたのは1例（「脳膿瘍」）であり、治験薬との因果関係は否定された。

日本人では、「敗血症」、「結核」及び「日和見感染」は、T17試験、T18試験及び国内3001試験のいずれにおいても認められなかった。「肺炎」は、T17試験及び国内3001試験で各1例に認められた。T17試験の1例は治験薬との因果関係は否定されなかったが転帰は回復であった。「蜂巣炎」は、T18試験で2例及び国内3001試験で1例に認められた。いずれも非重篤であり、治験薬との因果関係は否定された。

現行の本薬の国内添付文書では、感染症に関して、「警告」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」等で注意喚起しており、UC患者に対しても同様に注意が必要と考える。また、感染症の発現状況については、製造販売後も引き続き注視する。

機構は、以下のように考える。

結核については、抗TNF製剤を投与する際には注意が必要であり、投与前の結核感染の確認等について本薬の臨床試験でも規定されていた。しかし、海外の症例ではあるものの、8例（T18試験4例及びT18試験継続投与試験4例）に結核が発症し、このうち3例は播種性結核で、抗結核薬の予防投与を行っていたにもかかわらず、死亡例が1例認められた。死亡例を含む播種性結核の3例はいずれもステロイドと免疫調節薬を併用しており、感染症の発現には特に十分な注意と対策が必要である。本邦では欧米に比べ結核の感染率が高いことから、本薬投与開始前の結核の評価の徹底と、投与開始後も結核を考慮した慎重な経過観察が必要なこと等を、医療従事者及び患者に対し周知徹底する必要がある。

また、T17試験、T18試験及び国内3001試験では、結核の他にも死亡例を含む重篤な感染症が認められていることから、既承認の効能・効果である関節リウマチと同様に、UCにおいても、感染症の発現には十分に注意する必要がある。また、製造販売後調査等において、感染症の発現状況について引き続き情報収集する必要がある。

7.R.3.3.2 悪性腫瘍について

申請者は、UCを対象とした臨床試験における悪性腫瘍の発現状況について、以下のように説明した。

T16 試験、T17 試験及び T18 試験（54 週まで）で、「悪性腫瘍」は 6 例に認められた。このうち 5 例は本薬を投与された被験者で、1 例はプラセボのみ投与された被験者であった。本薬を投与された 5 例は、「非黒色腫皮膚癌（扁平上皮癌）」（T16 試験で本薬 4 mg/kg、T18 試験で 100 mg を投与）、「肺腺癌」（T17 試験で本薬 200→100 mg、T18 試験で 100 mg を投与）、「結腸癌」（T17 試験で本薬 400→200 mg 投与、T18 試験では本薬投与前に診断され本薬の投与は受けていない）、「甲状腺癌」（T17 試験でプラセボ投与、T18 試験で本薬 100 mg を投与）、「直腸癌」（T17 試験でプラセボ投与、T18 試験で本薬 100 mg を投与）であった。このうち、「肺腺癌」及び「甲状腺癌」については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

T18 継続投与試験（54 週から 228 週まで）では、「悪性腫瘍」は本薬投与集団 13 例に認められた。癌腫の内訳は非黒色腫皮膚癌（「基底細胞癌」3 例及び「扁平上皮癌」1 例）、リンパ腫（「ホジキン病」及び「T 細胞リンパ腫」各 1 例）、固形腫瘍（「右卵巣癌」、「胆嚢癌」、「前立腺癌」、「卵巣腺癌」、「肝転移を伴う結腸直腸癌」、「遠隔転移を伴う結腸腺癌」及び「遠隔転移を伴う腎癌」各 1 例）であった。このうち、「基底細胞癌」2 例、「ホジキン病」、「T 細胞リンパ腫」、「卵巣腺癌」及び「肝転移を伴う結腸直腸癌」については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

日本人については、「直腸癌」が 1 例（T17 試験でプラセボ投与、T18 試験で本薬 100 mg を投与）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。また、「直腸腺癌」が 1 例（国内 3001 試験〈維持期〉の 100 mg 投与例）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

現行の国内添付文書では、悪性腫瘍に関して、「警告」及び「重要な基本的注意」等で注意喚起している。現時点では、本薬と悪性腫瘍との関連性は明確ではないものの、本薬は選択的な免疫抑制作用を有し、悪性腫瘍の発現リスクを増大させる可能性があるため、製造販売後も悪性腫瘍の発現状況を注視していく。

機構は、以下のように考える。

T16 試験、T17 試験、T18 試験、T18 継続投与試験及び国内 3001 試験では特定の悪性腫瘍が多く発現する傾向は認められなかった。現時点では本薬と悪性腫瘍との関連性は明確ではないものの、悪性腫瘍については、既承認の効能・効果である関節リウマチの添付文書で注意喚起されており、UC においても同様に注意が必要である。また、製造販売後調査等において引き続き情報収集する必要がある。

7.R.3.3.3 脱髄疾患について

申請者は、UC を対象とした臨床試験における脱髄疾患の発現状況について以下のように説明した。

T16 試験、T17 試験及び T18 試験（54 週まで）では、脱髄疾患が 1 例（T17 試験で本薬 400→200 mg 群、T18 試験でプラセボを投与）に認められた。T18 継続投与試験（54 週から 228 週まで）では、「脱髄」が 1 例（T16 試験で本薬 1 mg/kg、T18 試験で 100 mg を投与）、「多発性硬化症」が 1 例（T16 試験で本薬 4 mg/kg、T18 試験で 50mg 及び 100 mg を投与）に認められ、いずれも重篤とされ、治験薬の投与を中止した。転帰はいずれも回復であった。日本人症例における脱髄疾患の報告はなかった。

機構は、以下のように考える。

現時点では、UC 患者に本薬を投与した場合に重篤な神経学的疾患の発現リスクが明らかに高まる傾向は特に認められていないが、製造販売後調査等において引き続き情報収集する必要がある。

7.R.3.3.4 注射部位反応等について

申請者は、注射部位反応の発現状況について、以下のように説明した。

注射部位反応は、治験担当医師が各有害事象を注射部位反応と判断した記録に基づき集計した。T17 試験（6 週まで）、T18 試験（54 週まで）及び T18 継続投与試験（54 週から 228 週まで）における「注射部位反応」の発現割合について表 51 に示した。重篤及び高度な注射部位反応の報告はなかった。

表 51 各試験における注射部位反応の発現割合

	T17 試験 ^{a)} (6 週まで)				T18 試験 ^{a)} (54 週まで)		T18 試験 (54 週～228 週まで)	
	プラセボ群 (330 例)	本薬群			プラセボ 投与集団 (285 例)	本薬投与 集団 (1,075 例)	本薬群	
		100→ 50 mg 群 (71 例)	200→ 100 mg 群 (331 例)	400→ 200 mg 群 (332 例)			50 mg 群 (94 例)	100 mg 群 (524 例)
注射部位反応	1.5 (5)	5.6 (4)	3.3 (11)	3.0 (10)	2.1 (6)	2.9 (31)	1.1 (1)	2.3 (12)

割合（例数）

a) 安全性解析対象集団（全集団）

日本人症例について「注射部位反応」は、T17 試験ではみられず、T18 試験（54 週まで）で、プラセボ投与集団 0 %（0/8 例）及び本薬投与集団 1.7 %（1/60 例）、国内 3001 試験の活動期（6 週まで）の本薬群（200→100 mg）で 4.9 %（7/144 例）、維持期のプラセボ投与集団 0 %（0/31 例）及び本薬投与集団 9.9 %（11/111 例）に認められたが、重篤及び高度なものはなかった。

なお、アナフィラキシー反応については、T16 試験、T17 試験（6 週まで）、T18 試験（54 週まで）及び T18 継続投与試験（54 週から 228 週まで）及び国内 3001 試験ともに認められなかった。

機構は、T17 試験、T18 試験及び国内 3001 試験では、重篤な注射部位反応及びアナフィラキシー反応の報告はなかったものの、製造販売後調査等において注射部位反応について引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.3.4 抗ゴリムマブ抗体について

申請者は、UC 患者に本薬を投与したときの抗ゴリムマブ抗体の発現状況について、以下のように説明した。

T17 試験で抗ゴリムマブ抗体陽性の被験者の割合は 0.4 %（3/721³¹⁾ 例：本薬 200→100 mg 群 1 例、400→200 mg 群 2 例）であり、抗体価はいずれも低かった。

T18 試験（54 週まで）で抗ゴリムマブ抗体陽性の割合は 2.5 %（25/1,020²⁵⁾ 例）であった。抗ゴリムマブ抗体陽性 25 例について、注射部位反応の報告はなかった。日本人については、T17 試験では抗ゴリムマブ抗体陽性の被験者は認められず、T18 試験（54 週まで）で抗ゴリムマブ抗体陽性の被験者が 2 例（「T17 試験で本薬 400→200 mg、T18 試験で 100 mg を投与」及び「T17 試験でプラセボ、T18 試験でプラセボ投与を受けた後、本薬 100 mg を投与」、各 1 例）であった。国内 3001 試験では抗ゴリムマブ抗体陽性例は活動期では認められず、維持期（54 週まで）では、プラセボ群 12.9 %（4/31 例）、100 mg 群 1.1 %（1/92 例）に認められたが、抗ゴリムマブ抗体陽性例で注射部位反応の報告はなかった。ただし、抗ゴリムマブ抗体が陽性となった被験者が少なかったため、抗ゴリムマブ抗体と治験薬投与に関連した有害事象のデータに関する明確な解釈は困難であった。

³¹⁾ 評価可能な検体が採取された例

機構は、現時点では、抗体陽性例における安全性に大きな問題は認められていないと考える。

7.R.3.5 市販後安全性情報について

申請者は、本薬の市販後の安全性情報について以下のように説明した。

本薬の最新の PBRER/PSUR (Periodic Benefit Risk Evaluation Report/Periodic Safety Update Report、調査対象期間：2015 年 4 月 7 日～2016 年 4 月 6 日)によると、臨床試験での本薬の累積投与数は 11,990 例、市販後の本薬の投与数は累積 446,445 例と推計される。2009 年 4 月 7 日以降 2016 年 4 月 6 日までに報告された重篤な有害事象は 9,749 件で、件数の多い重篤な有害事象は「肺炎」284 件、「下気道感染」280 件、「関節リウマチ」185 件、「尿路感染」143 件、「死亡」99 件であった。

本邦では、「既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）」の効能・効果にて、2011 年 9 月から販売され、製造販売後調査を実施している。最新の安全性定期報告書によると、2016 年 4 月 6 日までに、製造販売後調査において収集された安全性解析対象症例 6,024 例のうち、重篤な有害事象は 8.98 % (541/6,024 例) に認められ、比較的多い重篤な有害事象は「肺炎」0.90 % (54/6,024 例)、「間質性肺疾患」0.50 % (30/6,024 例)、「肝機能異常」0.40 % (24/6,024 例)、「転倒」0.33 % (20/6,024 例) であった。

現時点までに得られている市販後安全性情報において、特段問題は認められていないと考える。

機構は、本薬の現時点における市販後の安全性情報等において、特段問題は認められていないことを確認した。

7.R.4 効能又は効果について

機構は、既存治療で効果不十分な中等症から重症の潰瘍性大腸炎患者を対象とした T17 試験及び T18 試験成績より、本薬の改善効果及び維持効果は示され、国内 3001 試験の結果も踏まえると、日本人患者についても同様の効果が期待できると考える。

以上を踏まえ、本薬の効能・効果は、国内外の臨床試験の対象患者、主要評価項目等の結果を反映して適切に設定する必要があると考える。

本薬の効能・効果については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 用法及び用量について

7.R.5.1 投与開始時の用法・用量について

申請者は、活動期の UC に対する本薬開始時の申請用法・用量において「200 mg を初回投与時に皮下注射し、2 週後に 100 mg を皮下注射」と設定した根拠について、以下のように説明した。

活動期の本薬開始時の用量を探索した T17 試験の Part 1 では、6 週の Mayo スコアのベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ群 -1.8 ± 3.0 、本薬 100→50 mg 群で -2.7 ± 3.0 、200→100 mg 群で -2.6 ± 2.7 、400→200 mg 群で -3.1 ± 3.1 であり、400→200 mg 群が最も大きかった。投与 6 週時点の血清中本薬濃度（平均値±標準偏差）は、100→50 mg 群で $1.03 \pm 0.75 \mu\text{g/mL}$ 、200→100 mg 群で $2.35 \pm 1.87 \mu\text{g/mL}$ 、400→200 mg 群で $4.48 \pm 2.93 \mu\text{g/mL}$ であった。投与 6 週時点の血清中本薬濃度が $0.78 \mu\text{g/mL}$ 未満の患者における Mayo スコアの変化量（平均値±標準偏差）は -1.9 ± 2.9 であるのに対し、 $0.78 \sim 1.72 \mu\text{g/mL}$ の患者では -2.8 ± 2.4 、 $1.72 \sim 3.82 \mu\text{g/mL}$ の患者では -3.2 ± 3.2 及び $3.82 \mu\text{g/mL}$ 以上の

患者では -3.7 ± 2.7 と、血清中本薬濃度が高い方で Mayo スコアの変化量が大きい傾向が認められた³²⁾。100→50 mg 群及び 200→100 mg 群は Mayo スコアの変化量は同程度であったが、血清中本薬濃度と効果の関係を踏まえ、T17 試験の Part 2 で検討する用量としては、比較的高い血清中本薬濃度が得られる 200→100 mg 群及び 400→200 mg 群を設定した。

T17 試験の Part 2 では、主要評価項目である 6 週時点の CR 率について、本薬 200→100 mg 群及び 400→200 mg 群ともにプラセボ群に対する優越性が検証され、安全性は 200→100 mg 群及び 400→200 mg 群で大きな差異は認められなかった (7.2 参照)。T17 試験の Part 2 の日本人集団における有効性及び安全性は、全集団の傾向と比べて大きな差異は認められなかった。

なお、欧米の添付文書では、活動期の UC に対する本薬開始時の用法・用量は、初回投与時に 200 mg、2 週後に 100 mg を皮下注射するとされている。

以上より、本邦における活動期の UC に対する本薬開始時の申請用法・用量を「200 mg を初回投与時に皮下注射し、2 週後に 100 mg を皮下注射する」とした。

7.R.5.2 維持期の用法・用量について

申請者は、維持期の UC に対する申請用法・用量を「100 mg を 4 週に 1 回皮下注射」と設定した根拠について、以下のように説明した。

T16 試験及び T17 試験の 6 週に CR が認められた被験者を有効性の主要解析対象集団とした T18 試験で、主要評価項目である「54 週まで CR が維持された被験者の割合」は、本薬 50 mg 群及び 100 mg 群のいずれもプラセボ群に対する優越性が検証された (表 17 参照)。また、T18 試験において、30 及び 54 週ともに寛解が認められた被験者の割合並びに 30 及び 54 週ともに mucosal healing が認められた被験者の割合は、100 mg 群の方が 50 mg 群よりも高い傾向が認められた (表 40 参照)。維持期 0 週で寛解の患者で最初に寛解を満たさなくなるまでの期間 (中央値) については、プラセボ群で 27 週、50 mg 群で 52 週、100 mg 群で 54 週以上であり、100 mg 群の方が 50 mg 群より長い傾向が認められた。さらに、54 週時点の Mayo score の変化量 (平均値±標準偏差) はプラセボ群 -2.4 ± 3.3 、50 mg 群で -3.4 ± 3.5 、100 mg 群で -3.9 ± 3.4 と 100 mg 群で大きい傾向があった。安全性については、50 mg 及び 100 mg いずれも大きな差異は認められなかった (7.R.3.1 参照)。以上の結果から、米国の添付文書において、維持期の用法・用量は 100 mg を 4 週に 1 回皮下注射するとされている。

日本人については、T18 試験では日本人の組入れが少なく評価が困難であり、国内 3001 試験 (維持期) を実施した (7.R.1 参照)。実施可能性の観点から本薬群を 2 用量設定することは困難であったため、T18 試験の結果を踏まえ、国内 3001 試験 (維持期) における用法・用量を「本薬 100 mg を 4 週に 1 回皮下注射する」とした。国内 3001 試験の結果、日本人における一定の有効性が確認され、また、T18 試験の 100 mg 群の全集団と同様の傾向であり、安全性についても大きな問題は認められなかった (7.R.2 参照)。

以上より、本邦における維持期の UC に対する申請用法・用量を「100 mg を 4 週に 1 回皮下注射する」と設定した。

機構は、投与開始時及び維持期における本薬の申請用法・用量の設定について、申請者の考え方は理解できると考えるが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

³²⁾ 血清中本薬濃度を、四分位点で区切った範囲 (最小値から 25 パーセント点、25 パーセント点から中央値、中央値から 75 パーセント点、75 パーセント点から最大値)

7.R.5.3 治療継続の判断時期について

申請者は、本薬に対する治療反応がない場合の本薬による治療継続の判断時期について、以下のよう
に説明した。

活動期を対象とした T16 及び T17 試験において、本薬の投与により CR を示さなかった被験者（以下、
「活動期 non-responder」）に対しては、維持期を対象とした T18 試験で、本薬 100 mg を 4 週毎に投与
した。その後、T18 試験開始 16 週時点の来院時に、治験担当医師により、投与継続の必要性が判断され
た。T18 試験開始 16 週までに partial Mayo スコアで改善が認められれば 52 週まで本薬の投与を継続し、
認められなければ本薬の投与は中止した。

T18 試験で本薬 100 mg を 4 週毎に投与した活動期 non-responder について、T18 試験開始 16 週までに
partial response、partial remission が認められた割合を表 53 に示した。

表 53 活動期 non-responder において T18 試験開始 16 週までに
partial response、partial remission が認められた割合

T18 試験開始からの週数 ^{a)} (T16 又は T17 試験からの週数)	導入 non-responder で本薬継続例 (401 例)	
	partial response ^{b)}	partial remission ^{c)}
0 週 (投与 6 週)	3.5 (14)	1.7 (7)
4 週 (投与 10 週)	22.9 (92)	11.7 (47)
8 週 (投与 14 週)	27.9 (112)	15.5 (62)
12 週 (投与 18 週)	32.2 (129)	19.2 (77)
16 週 (投与 22 週)	32.4 (130)	21.2 (85)

割合 (例数)

a) T16 又は T17 試験 (活動期試験) における本薬投与開始からの週数

b) 導入試験 0 週から partial mayo スコア 3 点以上改善した例

c) partial mayo スコア 2 点以下の症例

T18 試験開始 8 週～12 週時点 (T16 又は T17 試験 (活動期試験) における本薬の投与開始から 14 週
～18 週時点) までは、本薬の継続投与で partial response、partial remission の割合が増加する傾向にあっ
た。

国内 3001 試験では、T18 試験成績を踏まえ、活動期 non-responder に対して、本薬 100 mg を継続し維
持期開始 8 週時点 (活動期における本薬の投与開始から 14 週時点) までに CR が認められた場合はさら
に継続し、認められなかった場合は維持期開始 8 週以降の治験薬投与を中止することとした。維持期開
始 8 週時点で、活動期 non-responder の 38.3 % (18/47 例) で CR が認められた。

以上から、国内 3001 試験に準じ、本薬投与開始後 14 週までに効果が認められない場合には本薬の投
与継続の必要性を検討する必要があると考える。

機構は、申請者の説明は理解できると考えるが、治療継続の判断時期については、専門協議での議論
を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、表 54 のような製造販売後調査計画 (案) を提示している。

表 54 特定使用成績調査実施計画骨子（案）

目的	本薬の使用実態下における安全性及び有効性の検討
調査方法	中央登録方式
調査実施期間	3 年 6 カ月（登録期間：1 年 6 カ月）予定
予定症例数	300 例
予定施設数	約 200 施設
対象患者	既存治療で効果不十分な中等症から重症の潰瘍性大腸炎患者
観察期間	投与開始日より 52 週間
主な調査項目	・患者背景（病型分類、重症度、合併症、既往歴等） ・潰瘍性大腸炎に対する前治療（生物学的製剤含む）、併用薬、併用療法 ・本薬の使用状況（投与量、休薬の有無及び理由、休薬後再投与の理由） ・有効性（partial Mayo スコア、内視鏡検査、CRP、全般的改善度） ・有害事象（感染症の発現状況〈日和見感染症及び結核を含む〉、脱髄疾患、悪性腫瘍等、高齢者、妊産婦・授乳婦、腎機能障害患者、肝機能障害患者での安全性） ・注射部位反応、間質性肺炎の有無

機構は、長期投与時の悪性腫瘍の発現状況についても情報収集し検討すべきと考えるが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の既存治療で効果不十分な中等症から重症の潰瘍性大腸炎に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は潰瘍性大腸炎における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。また機構は、有効性、安全性、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 29 年 2 月 16 日

申請品目

〔販 売 名〕 シンポニー皮下注 50 mg シリンジ、同皮下注 100 mg シリンジ
〔一 般 名〕 ゴリムマブ（遺伝子組換え）
〔申 請 者〕 ヤンセンファーマ株式会社
〔申請年月日〕 平成 28 年 4 月 22 日

1. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性、安全性、効能又は効果について

専門協議では、審査報告 (1) に記載した、「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」「7.R.4 効能又は効果について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.2 用法及び用量について

専門協議では、審査報告 (1) に記載した、「7.R.5 用法及び用量について」に関する機構の意見に対して、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 本薬の用法及び用量を、「通常、成人にはゴリムマブ（遺伝子組換え）として初回投与時に 200 mg、初回投与 2 週後に 100 mg を皮下注射する。初回投与 6 週目以降は 100 mg を 4 週に 1 回、皮下注射する。」とする機構の意見に特に異論はない。
- ・ 「初回投与時に 200 mg、初回投与 2 週後に 100 mg」の用法・用量は妥当と考える。維持期の本薬の用量については、国内 3001 試験の維持期の用量を 100 mg として実施されたことから、本邦における維持期の申請用量を 100 mg としたことは理解できるが、T18 試験の結果を考慮すると、国内 3001 試験における維持期の用量として 50 mg を選択しなかった理由について確認したい。

申請者は、国内 3001 試験における維持期の用量として 50mg ではなく、100 mg を設定した理由を以下のように説明した。

T18 試験では、主要評価項目である「54 週まで clinical response（以下、「CR」）が維持された被験者の割合」、副次評価項目である「30 及び 54 週ともに寛解が認められた被験者の割合」並びに「30 及び 54 週ともに mucosal healing が認められた被験者の割合」等は、いずれも本薬 100 mg 群の方が 50mg 群よりも高い傾向が認められた（審査報告 (1) 7.R.5.2、表 17 及び表 40 参照）。また、T18 試験において、「0 週時点で寛解が認められていた被験者のうち 30 及び 54 週ともに clinical remission が継続した被験者の割合」は、100 mg 群の方が 50 mg 群に比べて高い傾向が認められた（100 mg 群 38.9 % 〈21/54 例〉及び 50 mg 群 36.5 % 〈19/52 例〉）。さらに、T18 試験に組み入れられた日本人症例について、主要評価

項目である「54 週まで CR が維持された被験者の割合」は、本薬 100 mg 群では 60.0 % (3/5 例) であったのに対し、50 mg 群では 0 % (0/3 例) であったことから（審査報告 (1) 7.R.2.2.1）、本薬 100 mg 群の方がより確実に有効性が得られると考えた。

安全性について、T18 試験においてランダム化された被験者における有害事象の発現割合（全集団、54 週又は用量調節時点まで）は、プラセボ群 66.0 % (103/156 例)、本薬 50 mg 群 72.7 % (112/154 例) 及び 100 mg 群 73.4 % (113/154 例) であった（表 45）。また、T18 継続投与試験における有害事象の発現割合（全集団、54 週から 228 週まで）は、プラセボ群 54.2 % (52/96 例)、50 mg 群 76.6 % (72/94 例) 及び 100 mg 群 79.4 % (416/524 例) であった（表 26）。以上から、50 mg 群と 100 mg 群の安全性に大きな差異は認められないと考えた。

国内 3001 試験計画の立案時には、維持期において 3 群（プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群）を設定する試験デザインについても検討した。国内 3001 試験は、T18 試験と同様に、抗 TNF 薬の治療歴のない、中等症から重症の UC 患者を対象とした試験であり、国内 3001 試験の立案当時の本邦における UC 患者数及び既承認の他の抗 TNF 薬の普及状況や活動期試験である T17 試験において日本人症例 72 例を組み入れるのに時間を要したことを勘案すると、T17 及び T18 試験開始時と比較して被験者登録がさらに困難になることが予想された。さらに、維持期における本薬の有効性を検討するためには、活動期において本薬により CR が得られた患者を対象とする必要があるため、国内 3001 試験の維持期における用量群を 2 群として、目標症例数を合計 60 例（各群 30 例）とした場合でも、国内 3001 試験の活動期に登録が必要な症例数は合計 200 例と想定された。このような状況を踏まえると、実施可能性の点から、国内 3001 試験の維持期において 3 群（プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群）を設定した試験を実施することには限界があると考えられた。なお、国内 3001 試験の開始時には、本薬の維持期の用量を 100mg として欧米で承認申請していた。

以上の点を踏まえ、国内 3001 試験では、プラセボ群と本薬 100 mg 群の 2 群を設定した。

機構は、申請者の説明は理解できるため、国内 3001 試験における本薬の用法・用量に基づき、維持期の用量は「100 mg を 4 週に 1 回皮下注射する」とすることが妥当と考える旨を専門委員に説明したところ、機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、専門協議を踏まえ、【効能又は効果】、＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞、【用法及び用量】、＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞を以下のようにすることが適切と考えた。

【効能又は効果】

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の改善及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞

過去の治療において、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。

【用法及び用量】

通常、成人にはゴリムマブ（遺伝子組換え）として初回投与時に 200 mg、初回投与 2 週後に 100 mg を皮下注射する。初回投与 6 週目以降は 100 mg を 4 週に 1 回、皮下注射する。

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

本剤の投与開始後、14 週目の投与までに治療反応が得られない場合、本剤の継続の可否も含め、治療法を再考すること。

(本申請に係る部分のみ記載)

1.3 医薬品リスク管理計画（案）について

審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項に示した機構の判断は支持された。

機構は、審査報告（1）及び専門協議における議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 55 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 56 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施すること並びに表 57 に示す特定使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 55 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ 重篤な感染症 ・ 結核 ・ 脱髄疾患 ・ B 型肝炎ウイルス再活性化 ・ うっ血性心不全 ・ ループス様症候群 ・ 重篤な血液障害 ・ 重篤なアレルギー反応 ・ 間質性肺炎	・ 悪性腫瘍 ・ 肝機能障害 ・ 乾癬（新規発症又は既存症状の増悪） ・ 血清病様反応	・ 該当なし
有効性に関する検討事項		
・ 使用実態下における潰瘍性大腸炎への有効性		

表 56 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・ 市販直後調査（潰瘍性大腸炎） ・ 特定使用成績調査（潰瘍性大腸炎）	・ 市販直後調査（潰瘍性大腸炎） ・ 医療関係者向け資材の作成と提供 ・ 患者向け資材の作成と提供 ・ 納入前の確実な情報提供

表 57 特定使用成績調査計画骨子（案）

目的	本薬の使用実態下における安全性及び有効性の検討
調査方法	中央登録方式
調査実施期間	5 年 6 カ月（登録期間：1 年 6 カ月）予定
予定症例数	300 例
予定施設数	約 200 施設
対象患者	既存治療で効果不十分な中等症から重症の潰瘍性大腸炎患者
観察期間	投与開始日より 52 週間（悪性腫瘍の発現状況については 3 年間追跡調査を行う）
主な調査項目	・ 患者背景（病型分類、重症度、合併症、既往歴等） ・ 潰瘍性大腸炎に対する前治療（生物学的製剤含む）、併用薬、併用療法 ・ 本薬の使用状況（投与量、休薬の有無及び理由、休薬後再投与の理由） ・ 有効性（partial Mayo スコア、内視鏡検査、CRP、全般改善度） ・ 有害事象（感染症の発現状況〈日和見感染症及び結核を含む〉、脱髄疾患、悪性腫瘍など、高齢者、妊産婦・授乳婦、腎機能障害患者、肝機能障害患者での安全性） ・ 注射部位反応、間質性肺炎の有無 ・ 重点調査項目：重篤な感染症、結核、脱髄疾患、重篤なアレルギー反応、悪性腫瘍

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1 適合性書面調査に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.2、CTD 5.3.5.1.3-1、CTD 5.3.5.1.3-2、CTD 5.3.5.1.4、CTD 5.3.5.1.5-1、CTD 5.3.5.1.5-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能又は効果並びに用法及び用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新効能・新用量医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能・効果及びその用法・用量の再審査期間は4年、シンボニー皮下注 100 mg シリンジについて、生物由来製品に該当し、製剤は劇薬に該当すると判断する。

[効能又は効果]

既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の改善及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

（下線部追加）

[用法及び用量]

関節リウマチ

メトトレキサートを併用する場合

通常、成人にはゴリムマブ（遺伝子組換え）として 50 mg を4週に1回、皮下注射する。なお、患者の状態に応じて1回 100 mg を使用することができる。

メトトレキサートを併用しない場合

通常、成人にはゴリムマブ（遺伝子組換え）として 100 mg を4週に1回、皮下注射する。

潰瘍性大腸炎

通常、成人にはゴリムマブ（遺伝子組換え）として初回投与時に 200 mg、初回投与2週後に 100 mg を皮下注射する。初回投与6週目以降は 100 mg を4週に1回、皮下注射する。

（下線部追加）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上