目次

2.5.1 製品開発の根拠 3
2.5.1.1 臨床薬理学的分類 3
2.5.1.2 目的とする適応症 3
2.5.1.3 開発の科学的根拠 3
2.5.1.4 規制当局によるガイダンス及び助言 5
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 7
2.5.2.1 製剤開発過程 7
2.5.2.2 絶対的バイオアベイラビリティ 7
2.5.2.3 生物薬剤学試験の結論 7
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 9
2.5.3.1 薬物動態 9
2.5.3.2 薬力学 12
2.5.3.3 免疫原性 13
2.5.3.4 臨床薬理に関する結論 14
2.5.4 有効性の概括評価 16
2.5.4.1 統計学的手法 16
2.5.4.2 試験対象集団 19
2.5.4.3 人口統計学的特性及び疾患特性 19
2.5.4.4 重要な有効性の結果 20
2.5.5 安全性の概括評価 31
2.5.5.1 薬理学的分類に基づく安全性プロファイル 31
2.5.5.2 ゴリムマブの安全性 31
2.5.5.3 有害事象 32
2.5.5.4 臨床検査値の評価 41
2.5.5.5 その他の安全性所見 43
2.5.5.6 市販後使用経験 45
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 47
2.5.6.1 ベネフィット 47
2.5.6.2 リスク 48
2.5.7 参考文献 50

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
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）
ANOVA	analysis of variance（分散分析）
AUC_{inf}	area under the serum concentration‐time curve from time 0 to the last quantifiable time（0 時間から無限大時間までの血清中濃度－時間曲線下面積）
AZA	azathioprine（アザチオプリン）
CI	confidence interval（信頼区間）
CL	total body clearance（全身クリアランス）
CL/F	apparent total body clearance after extravascular administration（血管外投与後のみかけの全身クリアランス）
C_{max}	maximum serum concentration（最高血清中濃度）
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CRP	C-reactive protein（C 反応性たん白）
dsDNA	double-stranded DNA（二本鎖 DNA）
FDA	Food and Drug Administration（米国食品医薬品局）
IBDQ	inflammatory bowel disease questionnaire（炎症性腸疾患調査票）
IgG1	immunoglobulin G1（免疫グロブリン G1）
LIV	liquid in vial（バイアルに充填した液剤）
MTX	methotrexate（メトトレキサート）
NONMEM	non-linear mixed effect model（非線形混合効果モデル）
PFS	prefilled syringe（プレフィルドシリンジ）
PK	pharmacokinetic(s)（薬物動態）
PPK	population pharmacokinetics（母集団薬物動態）
QOL	quality of life（生活の質）
$T_{1/2}$	elimination half-life（消失半減期）
TNF	tumor necrosis factor（腫瘍壊死因子）
UC	ulcerative colitis（潰瘍性大腸炎）
V_2	volume of distribution of the central compartment（中枢コンパートメントの分布容積）
V_3	volume of distribution of the peripheral compartment（末梢コンパートメントの分布容積）
V_z/F	apparent volume of distribution at the terminal phase after extravascular administration（血管外投与後の最終相におけるみかけの分布容積）

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　臨床薬理学的分類

ゴリムマブ（遺伝子組換え）は，免疫グロブリン G1 (IgG1) 重鎖（G1m [z]アロタイプ）及びκ軽鎖を有するヒト型抗モノクローナル抗体である。可溶性及び膜結合型の腫瘍壊死因子α（TNFα）に高い親和性を有し，TNFα の生物活性を阻害する。ゴリムマブは，Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System［解剖治療化学（ATC）分類法］に従って TNFα 阻害薬（ATC コード：L04AB06）に分類される。この薬効に分類される薬物は，インフリキシマブ，エタネルセプト，アダリムマブ，セルトリズマブ ペゴルなどである。ゴリムマブは，日本では，関節リウマチの治療薬として承認されており，海外では，関節リウマチ，関節症性乾癬，軸性脊椎関節炎，non-radiographic 軸性脊椎関節炎及び潰瘍性大腸炎（UC）の治療薬として承認されている。

2.5.1.2　目的とする適応症

本申請は，中等症から重症の UC に対する適応追加承認申請である。

UC は，主として大腸の粘膜にびらんや潰瘍を形成する原因不明のびまん性非特異性炎症である。UC の症状は，下痢や粘血便（血液・粘液・膿の混じった軟便），発熱や体重減少などが主体であり，経過中に寛解と再燃を繰り返す。重症の場合は手術を余儀なくされる場合もある [1)]。若年者から高齢者まで発症し，日本では 25～30 歳に発症年齢のピークがみられる。性差はみられないが，やや男性に多い傾向がある [1)]。平成 26 年度の国内 UC 患者数は約 18 万人であり [2)]，患者数は毎年増加している。

2.5.1.3　開発の科学的根拠

2.5.1.3.1　潰瘍性大腸炎の治療薬としてのゴリムマブの薬理学的特性

TNFα は多種多様な機能的活性を示す重要な炎症性メディエーターであると考えられ，UC の病態において重要な役割を果たすと考えられている。げっ歯類の慢性大腸炎のモデルでは，抗 TNFα 抗体は炎症性サイトカインの産生又は活性化を下方制御し，腸炎の重症化の抑制が示された [3)，4)]。UC 患者において粘膜固有層内の TNFα 陽性細胞の密度の増加が報告され [5)]，更に TNFα 及び IL-6 の血清中濃度が疾患活動期に上昇し，寛解期に減少することが示されている [6)，7)，8)]。Braegger らは，UC 患者の糞便中の TNFα が疾患活動性の指標となることを実証し，疾患活動性がない患者と対照群との間で TNFα 濃度に有意な差は認められないことを示した [9)]。ゴリムマブは，TNFα に高い親和性を有し，TNFα の TNFα 受容体への結合を阻害し，細胞傷害及び内皮細胞活性化を阻害する。

2.5.1.3.2　潰瘍性大腸炎の治療法

UC に対する根治的な内科治療は確立されておらず，現状では，内科治療の目標は早期の寛解導入と長期の寛解維持である [10)]。重症度と罹患範囲に応じて薬剤が選択され，軽症から中等症の治療には主に 5-アミノサリチル酸製剤及びステロイドが用いられ，ステロイド抵抗例や依存例などの難治例や重症例には，免疫調節薬（アザチオプリン，6-メルカプトプリン），血球成分除去療法，シクロスポリン持続静注療法，タクロリムス経口投与，抗 TNFα 療法が用いられる [11)]。

抗 TNFα 製剤は，既存治療に効果不十分な中等症から重症の UC の治療薬として，2010 年にインフリキシマブ，2013 年にアダリムマブが承認された。しかし，インフリキシマブは点滴静注用のバイアル製剤であり，投与に際して薬液の調製及び原則 2 時間以上の点滴時間が必要である。また，アダリムマブは皮下投与ではあるが 2 週ごとの投与が必要である。一方，ゴリムマブは，薬液の調製が不要な皮下注製剤であり，初回と 2 週後の投与以降は 4 週ごとの投与となることから，より利便性が向上すると考えられる。

2.5.1.3.3　臨床開発経緯

UC を対象としたゴリムマブの臨床試験は，健康被験者にゴリムマブ 200 mg 及び 400 mg を皮下投与したときの薬物動態及び安全性を評価する第 I 相試験（CNTO148NAP1001 試験，以下 NAP1001 試験），静脈内投与による寛解導入療法試験（C0524T16 試験，以下 T16 試験），皮下投与による寛解導入療法試験（C0524T17 試験，以下 T17 試験）並びに皮下投与による寛解維持療法試験（C0524T18 試験，以下 T18 試験，及び CNTO148UCO3001 試験，以下 UCO3001 試験）である（表 2.5.1-1）。

表 2.5.1-1 潰瘍性大腸炎を対象としたゴリムマブの臨床試験

試験番号 （資料番号）	相	対象	投与群	有効性の 主要評価項目
NAP1001 （評価：5.3.3.3.1）	I	白人／日本人 健康成人	単回皮下投与 ● プラセボ群 ● 200 mg 群 ● 400 mg 群	－
T16 （参考：5.3.5.1.1）	II/III	外国人 UC 患者	寛解導入：0 週に単回静脈内投与 Part 1 ● プラセボ群 ● 1 mg/kg 群 ● 2 mg/kg 群 ● 4 mg/kg 群 Part 2 ● プラセボ群 ● 2 mg/kg 群 ● 4 mg/kg 群	6 週の clinical response
T17 （評価：5.3.5.1.2, 5.3.5.1.4）	II/III	外国人／日本人 UC 患者	寛解導入：0 週及び 2 週に皮下投与 Part 1 ● プラセボ群 ● 100→50 mg 群 ● 200→100 mg 群 ● 400→200 mg 群 Part 2 ● プラセボ群 ● 200→100 mg 群 ● 400→200 mg 群	6 週の clinical response
T18 （評価：5.3.5.1.3, 5.3.5.1.4）	III	外国人／日本人 UC 患者	寛解維持：4 週に 1 回皮下投与 ● プラセボ群 ● 50 mg 群 ● 100 mg 群	54 週までの clinical response の維持
UCO3001 （評価：5.3.5.1.5）	III	日本人 UC 患者	寛解導入：0 週及び 2 週に皮下投与 ● 200→100 mg 群 寛解維持：4 週に 1 回皮下投与 ● プラセボ群 ● 100 mg 群	54 週までの clinical response の維持

NAP1001 試験は，関節リウマチの開発では投与経験のなかったより高用量のゴリムマブ（200 mg 又は 400 mg）を日本人及び白人健康被験者に単回皮下投与した第 I 相試験である。いずれの投与量でも，日本人及び白人での薬物動態は線形性を示し，体重を考慮すると，日本人と白人で類似していた。

T16 及び T17 試験は，それぞれゴリムマブを静脈内投与及び皮下投与する寛解導入試験であり，いずれもランダム化，二重盲検，プラセボ対照試験である。T18 試験は，ゴリムマブを皮下投与する寛解維持試験であり，T16 又は T17 試験において，6 週に clinical response が認められた被験者を対象としたランダム化，二重盲検，プラセボ対照試験である。

T16 及び T17 試験では，いずれも Part 1 データの解析にて投与量を選択し，Part 2 にて有効性等を検証する計画であった。しかし，T16 試験 Part 1 の有効性は予測より低い結果であったこと，T16 試験 Part 1 と比べて T17 試験 Part 1 の結果が良好であったこと，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ないと考えられたことから，T16 試験の Part 2 への新たな被験者の登録を中止した。そのため，Part 2 検証パートを完了したのは T17 試験のみである。

日本は，T17 試験 Part 2（投与量選択後）及び T18 試験に参加した。T17 試験 Part 2（投与量選択後）の主要評価項目及び主な副次評価項目の日本人集団の結果は，いずれも試験全体より低かったが，試験全体の結果とおおむね一貫していた。また，400→200 mg 群の 6 週を除き，いずれの投与量及び時点においても，日本人における血清中ゴリムマブ濃度の範囲は外国人における血清中ゴリムマブ濃度の範囲内であった。一方，T18 試験で維持期 0 週にランダム化された日本人は 12 例と少数であったため，試験全体との比較が困難であった。そこで，日本人の活動期 UC 患者を対象とした UCO3001 試験を実施し，ゴリムマブ皮下投与による寛解維持療法の有効性及び安全性を評価した。その結果，T18 試験と UCO3001 試験の有効性の結果は類似しており，日本人患者においてもゴリムマブによる寛解維持効果が期待できると判断した。

2.5.1.4 規制当局によるガイダンス及び助言

ゴリムマブの UC を対象とした開発を実施するにあたり，医薬品医療機器総合機構との対面助言を 3 回実施した（医薬品[redacted]相談：[redacted]年[redacted]月[redacted]日，医薬品[redacted]相談：[redacted]年[redacted]月[redacted]日，医薬品[redacted]相談：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した医薬品[redacted]（#[redacted]）では，[redacted]について相談した。この助言（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日薬機審長発第[redacted]号）を踏まえ，日本では，[redacted]。また，[redacted]を実施した。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した医薬品[redacted]相談（#[redacted]）では，[redacted]について相談した。この助言（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日薬機審長発第[redacted]号）を受け，国内で追加試験を実施することとした。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した医薬品[redacted]相談（#[redacted]）では，医薬品[redacted]相談での助言を受けて，[redacted]について相談した。この助言（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日薬機審長発第[redacted]号）に基づいて，UCO3001 試験を実施した。

参考文献

1） 仲瀬裕志. 潰瘍性大腸炎とは. 日比紀文 監修. チェックリストでわかる！IBD 治療薬の選び方・使い方. 羊土社; 2015. p. 24-7.

2） 厚生労働省. 平成 26 年度衛生行政報告例の概況. 7 特定疾患（難病）関係

3） Neurath MF, et al. Predominant pathogenic role of tumor necrosis factor in experimental colitis in mice. Eur J Immunol. 1997;27(7):1743-50.

4） Powrie F, et al. Inhibition of Th1 responses prevents inflammatory bowel disease in scid mice reconstituted with CD45RB^{hi} CD4^{+}T cells. Immunity. 1994;1(7):553-62.

5） Murch SH, et al. Location of tumour necrosis factor α by immunohistochemistry in chronic inflammatory bowel disease. Gut. 1993;34(12):1705-09.

6） Maeda M, et al. Serum tumor necrosis factor activity in inflammatory bowel disease. Immunopharmacol Immunotoxicol. 1992;14(3):451-61.

7） Murch SH, et al. Serum concentrations of tumour necrosis factor α in childhood chronic inflammatory bowel disease. Gut. 1991;32(8):913-7.

8） Schürmann G, et al. Soluble interleukin-2 receptor, interleukin-6 and interleukin-1 β in patients with Crohn’s disease and ulcerative colitis: preoperative levels and postoperative changes of serum concentrations. Digestion. 1992;51(1):51-9.

9） Braegger CP, et al. Tumour necrosis factor alpha in stool as a marker of intestinal inflammation. Lancet. 1992;339(8785):89-91.

10） 仲瀬裕志. 潰瘍性大腸炎治療の概観. 日比紀文 監修. チェックリストでわかる！IBD 治療薬の選び方・使い方. 羊土社; 2015. p. 28-33.

11） 潰瘍性大腸炎治療指針（2015 年 3 月改訂）. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」（鈴木班）平成 26 年度分担研究報告書 別冊; 2015. p. 4-11.

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 製剤開発過程

今回のデータパッケージに含まれる国内，海外及び国際共同試験で用いた製剤一覧を表 2.5.2-1 に示す。いずれの製剤も，化学的に組成が明らかな培地（動物由来成分を含有しない化学的に合成された培地）を用いて培養した[redacted]細胞株から作成したゴリムマブの液剤（ゴリムマブ 100 mg/mL）であり，現在，国内で市販されているものと同一である。皮下投与試験ではプレフィルドシリンジ（prefilled syringe，以下 PFS）を，静脈内投与試験ではバイアル（liquid in vial，以下 LIV）を用いた。

表 2.5.2-1 国内，海外及び国際共同臨床試験で使用したゴリムマブ製剤

細胞株 （培地）	製剤 （剤型）	治験実施 計画書番号 [資料番号]	開発 の相	国内/ 海外	投与方法	試験対象集団
[redacted] （化学的に組成が明らかな培地）	液剤 （PFS）	CNTO148NAP1001 【5.3.3.3.1】	I	海外	単回皮下投与	健康成人（日本人及び外国人）
		C0524T17 【5.3.5.1.2】	II/III	国際 共同	反復皮下投与	潰瘍性大腸炎患者（日本人及び外国人）
		C0524T18 【5.3.5.1.3-1】 【5.3.5.1.3-2】	III	国際 共同	反復皮下投与	潰瘍性大腸炎患者（日本人及び外国人）
		CNTO148UCO3001 【5.3.5.1.5】	III	国内	反復皮下投与	潰瘍性大腸炎患者（日本人）
	液剤 （LIV）	C0524T16 【5.3.5.1.1】	II/III	海外	単回静脈内投与	潰瘍性大腸炎患者（外国人）

2.5.2.2 絶対的バイオアベイラビリティ

潰瘍性大腸炎患者にゴリムマブを単回静脈内（C0524T16 試験）又は反復皮下投与（C0524T17 試験及び C0524T18 試験）したときの血清中ゴリムマブ濃度データ（解析対象被験者数：1227 例，測定ポイント数：11280 ポイント）を用いて，非線形混合効果モデル（NONMEM）により，母集団薬物動態解析（以下，PPK 解析）を実施した結果，ゴリムマブを皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは 52.2%であった【2.7.2.3.1.2】。健康成人にゴリムマブ 100 mg を単回皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティの中央値は 52.09%であり【初回申請時 CTD 2.7.1.2.1】，健康成人と潰瘍性大腸炎患者で同程度であった。

2.5.2.3 生物薬剤学試験の結論

潰瘍性大腸炎患者にゴリムマブを皮下投与したとき，絶対的バイオアベイラビリティは 52.2%であった。

参考文献

該当なし

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

ゴリムマブの薬物動態及び免疫原性について，中等症から重症の潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外第 II/III 相試験（C0524T16 試験，静脈内投与による寛解導入療法試験），国際共同第 II/III 相試験（C0524T17 試験，皮下投与による寛解導入療法試験），国際共同第 III 相試験（C0524T18 試験，寛解維持療法試験），及び国内第 III 相試験（CNTO148UCO3001 試験），並びに日本人及び外国人（白人）健康成人を対象とした海外第 I 相試験（CNTO148NAP1001 試験）で検討した。なお，C0524T16 試験及び C0524T17 試験に組み入れられた被験者が引き続き，C0524T18 試験に組み入れられた。

C0524T16 試験及び C0524T17 試験では，潰瘍性大腸炎患者におけるゴリムマブの薬力学についても検討した。

なお，関節リウマチの適応症による申請時に，ゴリムマブ 50 mg 又は 100 mg を日本人及び外国人健康成人に単回皮下投与したときのゴリムマブの薬物動態及び免疫原性を検討した（C0524T23 試験）【初回申請時 CTD 2.7.2.2.2 (1)】。

血清中ゴリムマブ濃度と有効性の相関及び有効性に対する抗ゴリムマブ抗体の影響の検討については，重大な逸脱が認められた施設（施設番号 6706，7257 及び 7407）を除いたデータを用いた。血清中ゴリムマブ濃度，免疫原性及び薬力学については上述の施設を含むすべてのデータを記載した。なお，施設番号 6706，7257 及び 7407 を除外したとき，除外される被験者数は少数であるため，薬物動態成績及び免疫原性の結果への影響は限定的であり，当該被験者を除外する前と除外した後で臨床薬理に関する結論に違いはなかった。

2.5.3.1 薬物動態

2.5.3.1.1 潰瘍性大腸炎患者における薬物動態

潰瘍性大腸炎患者にゴリムマブを皮下又は静脈内投与したとき（C0524T16 試験，C0524T17 試験及び C0524T18 試験）の血清中ゴリムマブ濃度は用量におおむね比例して増加した（【2.7.2 表 2.7.2-付録-1】，【2.7.2 表 2.7.2-付録-2】及び【2.7.2 表 2.7.2-付録-3】）。

寛解維持療法（C0524T18 試験）において，ゴリムマブの単回静脈内（C0524T16 試験）及び反復皮下投与（C0524T17 試験）による寛解導入療法により clinical response が認められた被験者（ランダム化された被験者）にゴリムマブ 50 mg 又は 100 mg，あるいは，寛解導入療法により clinical response が認められなかった被験者にゴリムマブ 100 mg を 4 週ごとに反復皮下投与したときの血清中ゴリムマブのトラフ濃度の中央値は 8 週から 44 週までおおむね一定の濃度で推移したことから（【2.7.2.2.1.2 図 2.7.2-1】及び【2.7.2.2.1.2 図 2.7.2-2】），寛解維持 8 週（寛解導入開始から 14 週）までに血清中ゴリムマブ濃度は定常状態に達していると考えられた。

日本人潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内第 III 相試験（CNTO148UCO3001 試験）にて寛解導入期にゴリムマブを 200→100 mg 投与した後，寛解維持療法としてゴリムマブ 100 mg を 4 週ごとに反復皮下投与したときの血清中ゴリムマブ濃度は，国際共同試験で得られた結果と同様，寛解維持 8 週（寛解導入開始から 14 週）までに定常状態に達していると考えられた（【2.7.2.2.2.1 図 2.7.2-3】）。

2.5.3.1.2 母集団薬物動態解析

潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同第 II/III 相試験（C0524T17 試験）及び第 III 相試験（C0524T18 試験）並びに海外第 II/III 相試験（C0524T16 試験）で得られた血清中ゴリムマブ濃度データ（1227 例 11280 ポイント）を用いて母集団薬物動態（PPK）解析を実施し，PPK パラメータを算出した。ゴリムマブを潰瘍性大腸炎患者に皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは 52.2%と推定された。ゴリムマブを体重 70 kg の潰瘍性大腸炎患者に皮下投与したときの中枢コンパートメント（V_2）及び末梢コンパートメント（V_3）の分布容積はそれぞれ 3.43 L 及び 2.27 L（=49.0 mL/kg 及び 32.4 mL/kg）と推定され，定常状態における分布容積（=V_2+V_3）が 5.7 L（=81.4 mL/kg）と小さいことから，潰瘍性大腸炎患者においても，ゴリムマブは主として，循環血中に局在しており，血管外への分布が小さいことが示唆された。体重 70 kg の潰瘍性大腸炎患者における $T_{1/2}$ 及び CL はそれぞれ 10.5 日及び 0.544 L/day と推定された。

2.5.3.1.3 日本人と外国人のゴリムマブの薬物動態の比較

ゴリムマブ 200 mg 又は 400 mg を単回皮下投与したとき，日本人での C_{max} 及び AUC_{inf} の平均値は外国人と比較して若干高かったものの，分布範囲はおおむね外国人の分布範囲と重なっていた。また，体重あたりの CL/F 及び体重あたりの V_z/F は，日本人と外国人はおおむね一致していた。$T_{1/2}$ の平均値も日本人と外国人でおおむね同程度であった（【2.7.2.2.4.1 表 2.7.2-3】）。

国際共同試験（C0524T17 試験及び C0524T18 試験）にて日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者にゴリムマブを反復皮下投与したとき，日本人の血清中ゴリムマブ濃度の中央値は，外国人と比較して同程度か若干高値を示す傾向が認められたが，6 週を除き，いずれの用量及び時点においても，日本人の血清中ゴリムマブ濃度の範囲は外国人の血清中ゴリムマブ濃度の範囲内であった【2.7.2 表 2.7.2-付録-6】及び【2.7.2 表 2.7.2-付録-7】）。また，異なる試験間の比較ではあるが，日本人潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内試験（CNTO148UCO3001 試験）で得られた血清中ゴリムマブ濃度も，試験期間を通じて国際共同試験で得られた結果とおおむね同程度であった【2.7.2 表 2.7.2-付録-4】。

C0524T16 試験，C0524T17 試験及び C0524T18 試験の血清中ゴリムマブ濃度データを用いた PPK 解析において，人種（日本人及び非日本人）は，CL 及び V_2 に対して統計学的に有意な共変量ではなかった。

以上のことから，ゴリムマブの薬物動態には，日本人と外国人の間で大きな差はないと考えられた。

2.5.3.1.4 用量比例性

日本人及び外国人健康成人にゴリムマブ 200 mg 又は 400 mg を単回皮下投与したときの C_{max} 及び AUC_{inf} はいずれも用量におおむね比例して増加した。また，日本人及び外国人健康成人にゴリムマブ 50 mg 又は 100 mg を単回皮下投与したときの C_{max} 及び AUC_{inf} も用量におおむね比例して増加した（C0524T23 試験）【初回申請時 CTD 2.7.2.3.4】。

日本人及び外国人健康成人にゴリムマブ 200 mg 又は 400 mg を単回皮下投与したときと，ゴリムマブ 50 mg 又は 100 mg を単回皮下投与したときの成績は，異なる臨床試験での成績であり，血清中ゴリムマブ濃度の測定方法も異なっていることから，直接比較することには注意が必要であるものの，血清中ゴリムマブの薬物動態は，50 mg～400 mg の用量範囲において，非線形性は認められなかった【2.7.2.3.1.4】。

また，潰瘍性大腸炎患者を対象とした試験（C0524T16 試験，C0524T17 試験及び C0524T18 試験）にてゴリムマブを皮下又は静脈内投与したときの血清中ゴリムマブのトラフ濃度は用量におおむね比例して増加した。

2.5.3.1.5 ゴリムマブの薬物動態に影響を及ぼす因子の検討

潰瘍性大腸炎患者にゴリムマブを単回静脈内（C0524T16 試験）又は反復皮下投与（C0524T17 試験及び C0524T18 試験）したときの血清中ゴリムマブ濃度データを用いた PPK 解析を実施した結果，血清中ゴリムマブの CL に対し，体重，血清アルブミン，アルカリホスファターゼ（ALK），C-反応性たん白（CRP）及び抗ゴリムマブ抗体陽性が統計学的に有意（$p<0.001$）な共変量であった。体重は，中枢コンパートメントと末梢コンパートメント間のクリアランス（Q），V_2 及び V_3 に対しても，統計学的に有意な共変量であった。

体重及び抗ゴリムマブ抗体陽性の影響について検討するため，寛解維持療法としてプラセボ又はゴリムマブを反復皮下投与したときの血清中ゴリムマブ濃度について，部分集団解析を実施した。その結果，体重 75 kg 未満及び 75 kg 以上の部分集団に層別したとき，血清中ゴリムマブ濃度の中央値は，いずれの投与群においても，体重 75 kg 以上の被験者群と比較して体重 75 kg 未満の被験者群の方が，若干高値を示した。また，抗ゴリムマブ抗体陽性の被験者群の血清中ゴリムマブ濃度は，抗ゴリムマブ抗体陰性の被験者群と比較して低値を示した。しかしながら，抗ゴリムマブ抗体陽性であった被験者は限られていたことから，血清中ゴリムマブ濃度に対する抗ゴリムマブ抗体の影響を明確にすることはできなかった。

2.5.3.1.6 血清中ゴリムマブ濃度と有効性との相関

ゴリムマブの皮下投与による寛解導入療法（C0524T17 試験）において，ゴリムマブを反復皮下投与したときの 6 週の血清中ゴリムマブ濃度を統合し，四分位値（第 1 四分位：1.17 μg/mL，中央値：2.40 μg/mL，第 3 四分位：4.27 μg/mL）を用いて層別したときの各部分集団における 6 週の Mayo スコアのベースラインからの改善量の中央値，並びに clinical response 及び clinical remission が認められた被験者の割合は，いずれも，血清中ゴリムマブ濃度が最も高かった被験者群において，他の被験者群と比較して高値を示した【2.7.2.3.1.6 図 2.7.2-16】及び【2.7.2.3.1.6 図 2.7.2-17】）。日本人潰瘍性大腸炎患者においても，血清中ゴリムマブ濃度が高値の群において，6 週の Mayo スコアのベースラインからの改善量の中央値並びに clinical response 及び clinical remission が認められた被験者の割合は高値を示したが，被験者数が限られていたため，明確な結論は見出せなかった（【2.7.2.3.1.6 表 2.7.2-6】）。

同様に，寛解維持療法（C0524T18 試験）において，ランダム化された被験者にゴリムマブを反復皮下投与したときの 6 週の血清中ゴリムマブ濃度を統合し，四分位値（第 1 四分位：1.63

μg/mL，中央値：2.51 μg/mL，第 3 四分位：4.13 μg/mL）を用いて部分集団化したときの各部分集団における 54 週までの clinical response 及び 30 週と 54 週の clinical remission が認められた被験者の割合は，いずれも，血清中ゴリムマブ濃度が最も高かった被験者群で最高値を示した（【2.7.2.3.1.6 図 2.7.2-18】）。

日本人潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内試験（CNTO148UCO3001 試験）の寛解維持期において，ランダム化された被験者にゴリムマブを反復皮下投与したときの 54 週の血清中ゴリムマブ濃度を統合し，四分位値（第 1 四分位：3.26 μg/mL，中央値：4.81 μg/mL，第 3 四分位：6.04 μg/mL）を用いて部分集団化したときの各部分集団における 54 週までの clinical response 及び 30 週と 54 週の clinical remission が認められた被験者の割合は，いずれも，血清中ゴリムマブ濃度が最も高かった被験者群で最高値を示した（【2.7.2.3.1.6 図 2.7.2-19】及び【2.7.2.3.1.6 図 2.7.2-20】）。しかしながら，各群の被験者数がそれぞれ 4～8 例と限られていたことから，明確な結論は見出せなかった。

2.5.3.2 薬力学

2.5.3.2.1 QT/QTc 間隔に対する影響

日本人及び外国人（白人）健康成人にゴリムマブ 200 mg 又は 400 mg を単回皮下投与したとき，QTcF 間隔を含む心電図の所見において臨床的に問題となる変化は認められなかった。

また，日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者にゴリムマブを反復皮下又は単回静脈内投与したとき，QT/QTc 間隔延長が疑われる有害事象は認められなかった。ゴリムマブはヒト型 IgG_1 モノクローナル抗体であり，投与後，主として循環血中に局在し，血管外への分布が小さいと考えられることから，心筋細胞内への分布は制限されると考えられる。したがって，低分子化合物とは異なり，ゴリムマブが hERG チャネル機能を直接阻害する可能性は小さい。

2.5.3.2.2 潰瘍性大腸炎に関するバイオマーカー

寛解導入試験（C0524T16 試験及び C0524T17 試験）で得られた血清検体及び C0524T17 試験で得られた直腸組織検体を用いて，潰瘍性大腸炎患者におけるバイオマーカーについて探索的に検討した。その結果，中等症から重症の潰瘍性大腸炎患者において，全身性の炎症症状及び組織リモデリングの兆候を有していることが示唆された。一方で疾患の重症度とバイオマーカーの相関についての結論は見出せなかった。また，6 週の clinical response の有無とベースラインのバイオマーカーとの相関を検討したが，clinical response の有無と相関のあるバイオマーカーは認められなかった。一方で，clinical response が認められた被験者でのみ，ベースラインと比較してゴリムマブ投与後に好中球の活性化及び炎症に関与する複数の遺伝子で遺伝子発現の変化が認められた。

2.5.3.3 免疫原性

2.5.3.3.1 抗ゴリムマブ抗体陽性率

寛解導入療法（C0524T16 試験又は C0524T17 試験）及び寛解維持療法（C0524T18 試験）において，寛解導入開始から寛解維持の 54 週までに 1198 例中 34 例（2.8%）で抗ゴリムマブ抗体陽性が認められた【2.7.2.4.1.1 表 2.7.2-7】。日本人被験者では，62 例中 2 例（3.2%）で抗ゴリムマブ抗体陽性が認められた。

日本人潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内試験（CNTO148UCO3001 試験）の寛解維持期において，ランダム化された被験者にゴリムマブを反復皮下投与したとき，144 例中 13 例（9.0%）で抗ゴリムマブ抗体陽性が認められた【2.7.2.2.2.1 表 2.7.2-2】）。

免疫抑制薬 6-MP，AZA 及び MTX を併用したとき，抗ゴリムマブ抗体陽性率は，非併用時と比較して低値を示す傾向が認められた【2.7.2.4.1.2 表 2.7.2-8】。

2.5.3.3.2 有効性に対する抗ゴリムマブ抗体の影響

寛解導入療法（C0524T16 試験及び C0524T17 試験）により，6 週に clinical response が認められた被験者に，寛解維持療法（C0524T18 試験）において，プラセボ，ゴリムマブ 50 mg 及び 100 mg を 4 週ごとに反復皮下投与したときの 54 週までの clinical response について，抗ゴリムマブ抗体陽性の影響を検討した。その結果，ゴリムマブを 4 週ごとに反復皮下投与したときの 54 週まで clinical response が維持された被験者の割合は抗ゴリムマブ抗体陽性被験者群で，抗ゴリムマブ抗体陰性被験者群と比較して低値を示した（【2.7.2.4.1.3 表 2.7.2-9】）。このことから，抗ゴリムマブ抗体陽性被験者群では，抗ゴリムマブ抗体陰性被験者群と比較して効果が低い傾向が示唆されたものの，抗ゴリムマブ抗体陽性被験者は限られていたために，明確な結論は見出せなかった。

なお，日本人潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内試験（CNTO148UCO3001 試験）では，13 例の抗ゴリムマブ抗体陽性被験者が認められたものの，寛解導入後にゴリムマブ群にランダム化された被験者では，有効性の最終評価時点である寛解維持 54 週までに抗ゴリムマブ抗体陽性被験者は認められなかったため，有効性に対する抗ゴリムマブ抗体の影響は評価できなかった。

2.5.3.3.3 抗ゴリムマブ抗体測定法の変更

初回申請時に提出した血清中抗ゴリムマブ抗体測定法（旧測定法）は，血清検体中のゴリムマブの影響を受けるため，その影響を受けにくい新たな測定法（Drug-Tolerant EIA 法）を開発した。C0524T16 試験，C0524T17 試験及び C0524T18 試験では旧測定法で，CNTO148UCO3001 試験では Drug-Tolerant EIA 法を用いてそれぞれ抗ゴリムマブ抗体を測定した。C0524T16 試験，C0524T17 試験及び C0524T18 試験で得られた検体を Drug-Tolerant EIA 法でも測定し，旧測定法の結果と比較した。その結果 Drug-Tolerant EIA 法では抗ゴリムマブ抗体陽性と判定された被験者が多かったものの，そのほとんどは抗体価が低く，薬物動態への影響はほとんど認められなかった。すなわち，測定法の変更によって測定感度が高くなり，より多くの被験者が抗ゴリムマブ抗体陽性と判定されたものの，旧測定法から得られた結論を変更するものではなかった。

2.5.3.4 臨床薬理に関する結論

日本人及び外国人（白人）健康成人にゴリムマブ 200 mg 又は 400 mg 単回皮下投与したとき，ゴリムマブは緩徐に吸収され，血清中ゴリムマブは投与後 3.5～5.0 日に C_{max} に達した後，12.10～13.65 日の $T_{1/2}$ で消失した。また，みかけの分布容積が小さかったことから，ゴリムマブは投与後，主として循環血液中に局在することが示唆された。これらの結果は，日本人及び外国人（白人）健康成人にゴリムマブ 50 mg 又は 100 mg を単回皮下投与したときと同様であった。

日本人及び外国人健康成人にゴリムマブ 200 mg 又は 400 mg を単回皮下投与したときの C_{max} 及び AUC_{inf} はいずれも用量におおむね比例して増加した。同様に，潰瘍性大腸炎患者に寛解導入療法として，ゴリムマブ 1 mg/kg，2 mg/kg，4 mg/kg を単回静脈内又は 0 週/2 週にゴリムマブ 100 mg→50 mg，200 mg→100 mg，400 mg→200 mg を反復皮下投与したときの血清中ゴリムマブ濃度は，用量におおむね比例して増加した。寛解導入療法後に寛解維持療法としてゴリムマブ 50 mg 又は 100 mg を 4 週ごとに反復皮下投与したときの血清中ゴリムマブ濃度は用量におおむね比例して増加し，寛解維持開始 8 週までに定常状態に達した。

潰瘍性大腸炎患者にゴリムマブを単回静脈内又は反復皮下投与したときの血清中ゴリムマブ濃度データを用いて PPK 解析を実施した結果，ゴリムマブを皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは 52.2%と推定された。また，CL に対し，体重，血清アルブミン，アルカリホスファターゼ，CRP 及び抗ゴリムマブ抗体陽性が統計学的に有意な共変量であった。体重は，Q，V_2 及び V_3 に対しても，統計学的に有意な共変量であった。人種は統計学的に有意な共変量ではなかった。また，健康成人にゴリムマブを単回皮下投与したときのゴリムマブの薬物動態には，日本人と外国人の間で大きな差はなかった。

潰瘍性大腸炎患者にゴリムマブを反復皮下投与したときの clinical response 及び clinical remission が認められた被験者の割合は，いずれも血清中ゴリムマブ濃度が高かった被験者群において，最も高値を示した。また，寛解導入療法において clinical response が認められなかった被験者群の血清中ゴリムマブ濃度は，clinical response が認められた被験者群と比較して低値であった。

潰瘍性大腸炎患者にゴリムマブを反復皮下投与したとき，寛解導入療法から寛解維持療法の 54 週までに 1198 例中 34 例（2.8%）で抗ゴリムマブ抗体陽性が認められた。また，国内試験（CNTO148UCO3001 試験）にて日本人潰瘍性大腸炎患者にゴリムマブを反復皮下投与したとき，144 例中 13 例（9.0%）で抗ゴリムマブ抗体陽性が認められた。6-MP，AZA 又は MTX の併用により抗ゴリムマブ抗体陽性の被験者の割合が低下する傾向が認められた。また，抗ゴリムマブ抗体陽性被験者群での有効性は抗ゴリムマブ抗体陰性被験者群と比較して低い傾向が認められた。しかしながら，抗ゴリムマブ抗体陽性被験者が限られていたため結論は見出せなかった。

参考文献

該当なし

2.5.4 有効性の概括評価

中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎（UC）患者にゴリムマブを皮下投与したときの有効性は，国際共同試験 2 試験［C0524T17 及び C0524T18 試験（T17 及び T18 試験）］及び国内臨床試験［CNTO148UCO3001 試験（UCO3001 試験）］の成績に基づいて評価した（評価資料）。中等症から重症の活動期 UC 患者にゴリムマブを単回静脈内投与した臨床試験［C0524T16 試験（T16 試験）］の成績は参考資料とした。2.5.4 では，主に T17，T18 及び UCO3001 試験の有効性の結果を示す。

T16 及び T17 試験は，いずれも寛解導入療法時のゴリムマブの安全性及び有効性を評価する試験である。いずれも，ベースラインの Mayo スコアが 6～12 点かつ内視鏡検査サブスコアが 2 点以上で，生検により UC と確定診断された外来患者であり，経口 5-アミノサリチル酸（5-ASA），経口コルチコステロイド，アザチオプリン（AZA）若しくは 6-メルカプトプリン（6-MP）の効果が不十分であった患者，又はこれらの薬剤に対する忍容性が不良であった患者を対象とした。また，コルチコステロイドを漸減すると UC の症状が再燃する患者も対象とした。ただし，抗 TNFα 薬の投与歴を有する患者は対象としなかった。T16 試験ではゴリムマブを単回静脈内投与し，T17 試験ではゴリムマブを 0 及び 2 週に皮下投与した。

T18 試験は，T16 又は T17 試験のゴリムマブ群で clinical response が認められた被験者（ゴリムマブ寛解導入 responder）にゴリムマブを最長 212 週まで皮下投与したときの寛解維持療法の安全性及び有効性を評価する試験である。

UCO3001 試験は，日本人患者にゴリムマブを皮下投与したときの寛解維持療法の安全性及び有効性を評価する試験であり，T18 試験に先行して実施された T16 及び T17 試験と同様の組入れ基準とした。

T17，T18 及び UCO3001 試験の主要評価項目によりゴリムマブによる寛解導入療法及び寛解維持療法の有効性が示され，その他の有効性評価項目でも同様の結果が得られた。なお，T17 試験 Part 2（投与量選択後）の主要評価項目及び主な副次評価項目の日本人集団の結果は，いずれも試験全体より低かったが，試験全体の結果とおおむね一貫していた【2.7.3.3.3.1 (1)】。また，T18 試験と UCO3001 試験の有効性の結果は類似しており，日本人患者においてもゴリムマブによる寛解維持効果が期待できると判断した【2.7.3.3.2.2】。

なお，T16 及び T17 試験の Part 1 の解析後に，T16 試験は実施していた Part 2 への被験者の登録を中止したため，主要評価項目等を解析していない。

2.5.4.1 統計学的手法

統計学的手法の詳細は【2.7.3.1.4】に示した。

統計学的検定は有意水準両側 5%で実施し，群間比較した場合には p 値を記載した。

有効性の主要解析対象集団は，T17 試験では投与量選択後の Part 2 でランダム化された被験者，T18 及び UCO3001 試験ではランダム化された被験者とした。

なお，FDA（Food and Drug Administration）への申請時には，有効性データから重大な逸脱が認められた 2 施設（施設番号 6706 及び 7257）の被験者を除外していたが，申請後に重大な逸脱が新たに認められた（施設番号 7407）。そこで，今回提出する有効性については，重大な逸脱が認められた 3 施設（施設番号 6706，7257 及び 7407）の被験者を除外した解析結果を記載した。

なお，これら 3 施設の被験者を除外した解析結果は，2 施設の被験者を除外した解析結果と大きな違いはなく，結論は変わらなかった。【2.7.3.1】

2.5.4.1.1 主な有効性評価項目

評価資料である T17，T18 及び UCO3001 試験の主な有効性評価項目を表 2.5.4-1 に示す。

- Clinical response の定義：Mayo スコアが導入期 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導入期 0 週から 1 点以上減少するか，若しくは 0 又は 1 の場合，clinical response が認められたと定義した。
- Clinical remission の定義：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，clinical remission が認められたと定義した。
- Mucosal healing の定義：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，mucosal healing が認められたと定義した。

表 2.5.4-1 主な有効性評価項目

	T17 試験 Part2 寛解導入	T18 試験 寛解維持	UCO3001 試験 寛解維持
clinical response at Week 6	◎		
clinical remission at Week 6	○		
mucosal healing at Week 6	○		
mean change from baseline in the IBDQ at Week 6	○		
>20 points improvement from baseline in the IBDQ at Week 6	△		
clinical response through Week 54		◎	◎
clinical remission at both Week 30 and Week 54		○	○
mucosal healing at both Week 30 and Week 54		○	○
clinical remission at both Week 30 and Week 54 among subjects in remission at Week 0		○	△
clinical remission and elimination of corticosteroid use at Week 54 among subjects receiving corticosteroid at Week 0		○	△
>20 points improvement from Week 0 of induction in the IBDQ through Week 54		△	▽

◎：主要評価項目，○：主な副次評価項目，△：その他の評価項目，▽：追加解析項目

2.5.4.1.2 主要評価項目及び主な副次評価項目の統計解析

T17 及び T18 試験の主要評価項目及び主な副次評価項目は，固定順序法にて解析した。T17 及び T18 試験の検定順序を以下に示す。

(1) T17 試験 Part 2（投与量選択後）

1) 主要評価項目（6 週に clinical response が認められた被験者の割合）

固定順序法にて，まず，400→200 mg 群とプラセボ群と比較し，この検定で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した。200→100 mg 群の検定結果にかかわらず，400→200 mg 群の検定で統計学的に有意な差が認められた場合，ゴリムマブの有効性が認められたと判断した。

2) 主な副次評価項目

主要評価項目の 400→200 mg 群の検定で統計学的に有意な差が認められた場合のみ，次の主な副次評価項目の検定を実施した。

主な副次評価項目の検定順序を以下に示す。

1. 6 週に clinical remission が認められた被験者の割合

2. 6 週に mucosal healing が認められた被験者の割合
3. 6 週の IBDQ のベースラインからの平均変化量

(2) T18 試験

1) 主要評価項目（54 週まで clinical response が維持された被験者の割合）

固定順序法にて，まず，100 mg 群とプラセボ群を比較し，この検定で統計学的に有意な差が認められた場合のみ，50 mg 群とプラセボ群を比較した。50 mg 群の検定結果にかかわらず，100 mg 群の検定で統計学的に有意な差が認められた場合，ゴリムマブの有効性が認められたと判断した。

2) 主な副次評価項目

主要評価項目の 100 mg 群の検定で統計学的に有意な差が認められた場合のみ，主な副次評価項目を検定した。

固定順序法にて，まず，100 mg 群とプラセボ群を比較し，この検定で統計学的に有意な差が認められた場合のみ，50 mg 群の検定結果にかかわらず，次の主な副次評価項目の 100 mg 群の検定を実施した。主な副次評価項目の 100 mg 群の検定で統計学的に有意な差が認められ，かつ前の評価項目の 50 mg 群の検定で統計学的に有意な差が認められた場合のみ，該当する主な副次評価項目の 50 mg 群の検定を実施した。

主な副次評価項目の検定順序を以下に示す。

1. 30 及び 54 週ともに clinical remission が認められた被験者の割合
2. 30 及び 54 週ともに mucosal healing が認められた被験者の割合
3. 0 週に clinical remission が認められていた被験者のうち，30 及び 54 週ともに clinical remission が認められた被験者の割合
4. 0 週にコルチコステロイドを併用していた被験者のうち，54 週に clinical remission が認められ，かつコルチコステロイドを併用していなかった被験者の割合

(3) UCO3001 試験

1) 主要評価項目（54 週まで clinical response が維持された被験者の割合）

UCO3001 試験では，主要評価項目の群間差及び 95%信頼区間（95%CI）を算出し，事前に定義した基準（群間差≥8.5%）を達成した場合，ゴリムマブの有効性が認められたと判断した。

2) 主な副次評価項目

副次評価項目においては，特別な統計解析は実施しなかった。

2.5.4.1.3 Treatment Failure 及び欠測値の取扱い基準

(1) Treatment failure の取扱い基準

以下の事象が認められた被験者は，発現時以降 treatment failure として取り扱った。

・ 結腸切除術（部分切除又は全摘）又は造瘻術の実施
・ 効果不十分による治験薬投与中止
・ 投与量の調節（T18 及び UCO3001 試験で適用）

・ UC に対する併用薬の変更

2 値変数の評価項目では，あらかじめ規定した解析時点より前に treatment failure となった被験者の当該評価項目は未達成とみなした。連続変数の評価項目では，treatment failure となった被験者の導入期 0 週の値で treatment failure となった時点及びそれ以降の時点の値を補完した。

Treatment failure の取扱い基準は，他のデータの取扱いに関する基準よりも優先して適用した。

(2) 欠測値の取扱い基準

2 値変数の評価項目が欠測の場合，該当する項目は欠測とした。連続変数の評価項目が欠測の場合，該当する項目を利用可能な最終値で補完した。

Mayo スコアは，4 つの Mayo サブスコアがいずれも欠測の場合，該当する来院時のスコアは欠測とし，clinical response 及び clinical remission も未達成とした。

2.5.4.2 試験対象集団

T17 及び UCO3001 試験は，いずれも，ベースラインの Mayo スコアが 6～12 点かつ内視鏡検査サブスコアが 2 点以上で，生検により UC と確定診断された外来患者であり，経口 5-ASA，経口コルチコステロイド，AZA 若しくは 6-MP の効果が不十分であった患者，又はこれらの薬剤に対する忍容性が不良であった患者を対象とした。また，コルチコステロイドを漸減すると UC の症状が再燃する患者も対象とした。ただし，抗 TNFα 薬の投与歴を有する患者は対象としなかった。

T18 試験は，T16 又は T17 試験を完了した被験者を対象とした。

なお，T18 試験は，T16 又は T17 試験のゴリムマブ寛解導入 responder を，UCO3001 試験は，当該試験のゴリムマブ寛解導入 responder を対象に主な有効性を解析した。

2.5.4.3 人口統計学的特性及び疾患特性

T16 試験及び T17 試験 Part 2（投与量選択後）の人口統計学的特性，疾患特性及び UC 治療薬併用は，おおむね一致していた［それぞれ，男性：59.8%及び 56.0%，白人：82.1%及び 82.1%，年齢（中央値）：40.0 歳及び 38.0 歳，体重（中央値）：70.0 kg 及び 72.0 kg，UC 罹病期間（中央値）：4.57 年及び 4.30 年，Mayo スコア（中央値）：8.0 及び 8.0，UC 治療薬併用：94.2%及び 92.1%］。Prednisone 換算で 20 mg/day 以上のコルチコステロイドを併用していた被験者の割合は，T17 試験（25.1%）と比べて，T16 試験（36.1%）で高かった。

T18 試験には，T16 及び T17 試験の被験者を組み入れており，T18 試験の維持期 0 週でランダム化された被験者の背景（T16 又は T17 試験のゴリムマブ寛解導入 responder の導入期 0 週の被験者背景）は，T16 及び T17 試験とおおむね一致していた。

UCO3001 試験に組み入れた被験者の背景［年齢（中央値）42.0 歳，UC 罹病期間（中央値）5.08 年，Mayo スコア（中央値）8.0，UC 治療薬併用 97.9%］は，性別（男性 68.1%），人種，体重（中央値 60.75 kg）及び prednisone 換算で 20 mg/day 以上のコルチコステロイドを併用していた被験者の割合（8.3%）を除いて，T16 及び T17 試験とおおむね一致していた。

UCO3001 試験の維持期 0 週でランダム化された被験者の背景［年齢（中央値）40.0 歳，UC 罹病期間（中央値）5.66 年，Mayo スコア（中央値）8.0，UC 治療薬併用 98.4%］は，性別（男性 60.3%），人種，体重（中央値 60.70 kg）及び prednisone 換算で 20 mg/day 以上のコルチコステロイドを併用していた被験者の割合（14.3%）を除いて，T18 試験とおおむね一致していた。

2.5.4.4 重要な有効性の結果

T17 試験 Part 2（投与量選択後），T18 及び UCO3001 試験により，中等症から重症の活動期 UC の日本人患者に対するゴリムマブの有効性が示唆された。

寛解導入療法（T17 試験 Part 2 投与量選択後）

- 主要評価項目である 6 週に clinical response が認められた被験者の割合及び主な副次評価項目等で，プラセボ群と比べて，200→100 mg 群及び 400→200 mg 群に統計学的に有意な有効性が認められた。
- 日本人集団の結果は，試験全体とおおむね一貫していた。
  - 6 週に clinical response が認められた被験者の割合のプラセボ群に対するオッズ比（日本人集団及び試験全体）：200→100 mg 群 2.3 及び 2.4，400→200 mg 群 3.0 及び 2.8
  - 主な有効性評価項目のゴリムマブ併合群とプラセボ群の差［日本人集団（D_{Japan}）／試験全体（D_{all}）］：6 週の IBDQ のベースラインからの平均変化量を除いて，いずれも> 0.5

寛解維持療法（T18 及び UCO3001 試験）

- ゴリムマブ寛解導入 responder において，主要評価項目（54 週まで clinical response が維持された被験者の割合）及び主な副次評価項目等で，プラセボ群と比べて，100 mg 群で統計学的に有意な有効性が認められた（T18 試験）。
- 日本人のゴリムマブ寛解導入 responder において，維持期 54 週まで clinical response が維持された被験者の割合の 100 mg 群とプラセボ群の差は，あらかじめ設定した値を大きく上回った（UCO3001 試験）。
- T18 及び UCO3001 試験の 54 週まで clinical response が維持された被験者の割合，30 及び 54 週ともに clinical remission 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における各群の点推定値（95%CI）及びプラセボ群との差の点推定値（95%CI）から，T18 試験及び UCO3001 試験の有効性は類似していた。

T17，T18 及び UCO3001 試験の主な有効性の結果を以下に示す。

2.5.4.4.1 ゴリムマブ皮下投与による寛解導入療法［T17 試験 Part 2（投与量選択後）］

T17 試験 Prat 2（投与量選択後）の結果より，ゴリムマブ皮下投与による寛解導入効果が示され，日本人集団の結果も試験全体とおおむね一貫していることが示されたことから，日本人患者に対するゴリムマブ皮下投与による寛解導入効果が期待できると考えられた。

(1) 主要評価項目

主要評価項目である 6 週に clinical response が認められた被験者の割合は，200→100 mg 群 51.0%（129/253 例）及び 400→200 mg 群 54.9%（141/257 例）であり，プラセボ群 30.3%（76/251 例）と比べて，いずれも統計学的に有意な差が認められた（いずれも p<0.0001，カイ二乗検定，図 2.5.4-1）。

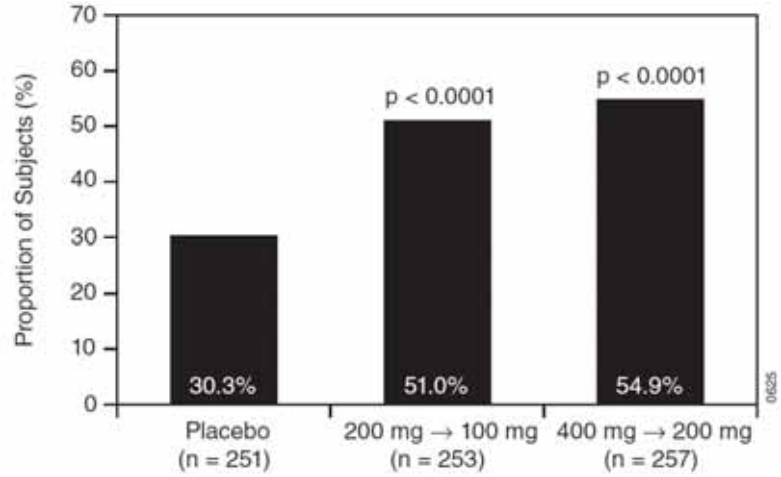


図 2.5.4-1 6 週に clinical response が認められた被験者の割合
（T17 試験，Part 2 投与量選択後）

(2) 主な副次評価項目及び IBDQ

主な副次評価項目である 6 週に clinical remission が認められた被験者の割合，6 週に mucosal healing が認められた被験者の割合及び 6 週の IBDQ のベースラインからの平均変化量，並びにその他の副次評価項目である 6 週の IBDQ がベースラインより 21 以上改善した被験者の割合についても，200→100 mg 群及び 400→200 mg 群では，プラセボ群と比べて，いずれも統計学的に有意な差が認められた。

- clinical remission：200→100 mg 群 17.8%（45/253 例），400→200 mg 群 17.9%（46/257 例），プラセボ群 6.4%（16/251 例）；いずれも p<0.0001（カイ二乗検定）
- mucosal healing：200→100 mg 群 42.3%（107/253 例），400→200 mg 群 45.1%（116/257 例），プラセボ群 28.7%（72/251 例）；それぞれ p=0.0014 及び p=0.0001（カイ二乗検定）
- IBDQ の平均変化量（SD）：200→100 mg 群 27.0（33.72），400→200 mg 群 26.9（34.28），プラセボ群 14.8（31.25）；いずれも p<0.0001（van der Waerden 正規スコアに基づく ANOVA）
- IBDQ の 21 以上の改善：200→100 mg 群 50.6%（128/253 例），400→200 mg 群 51.0%（131/257 例），プラセボ群 35.5%（89/251 例）；それぞれ p=0.0006 及び p=0.0004（カイ二乗検定）

(3) 日本人部分集団及び試験全体の有効性の比較

T17 試験 Part 2（投与量選択後）の 6 週に clinical response が認められた被験者の割合について，日本人集団及び試験全体の結果を表 2.5.4-2 及び表 2.5.4-3 に示す。また，オッズ比を図 2.5.4-2 に示す。

T17 試験 Part 2（投与量選択後）の 6 週に clinical response が認められた日本人の割合は，プラセボ群 13.3%（4/30 例），200→100 mg 群 26.1%（6/23 例）及び 400→200 mg 群 31.6%（6/19 例）であり，試験全体では，プラセボ群 30.3%（76/251 例），200→100 mg 群 51.0%（129/253 例）及び 400→200 mg 群 54.9%（141/257 例）であった。日本人集団におけるプラセボ群に対するオッ

ズ比は，200→100 mg 群 2.3 及び 400→200 mg 群 3.0 であり，試験全体のオッズ比（200→100 mg 群 2.4 及び 400→200 mg 群 2.8）と同様であった。

表 2.5.4-2 6 週に clinical response が認められた被験者
（T17 試験，Part 2 投与量選択後，日本人集団）

		Golimumab		
	Placebo	200 mg → 100 mg	400 mg → 200 mg	Combined
Randomized Japanese subjects in Part 2 after the dose selection in C0524T17	30	23	19	42
Week 6				
n	30	23	19	42
Subjects in clinical response[a,b]	4 (13.3%)	6 (26.1%)	6 (31.6%)	12 (28.6%)
p-value[c]		0.2395	0.1226	0.1252

[a] Subjects who had a prohibited change in concomitant UC medication, an ostomy or colectomy, or discontinued study agent due to lack of therapeutic effect prior to the Week 6 visit are considered not to be in clinical response.
[b] Subjects who had all 4 Mayo subscores missing at Week 6 are considered not to be in clinical response.
[c] Based on chi-square test.

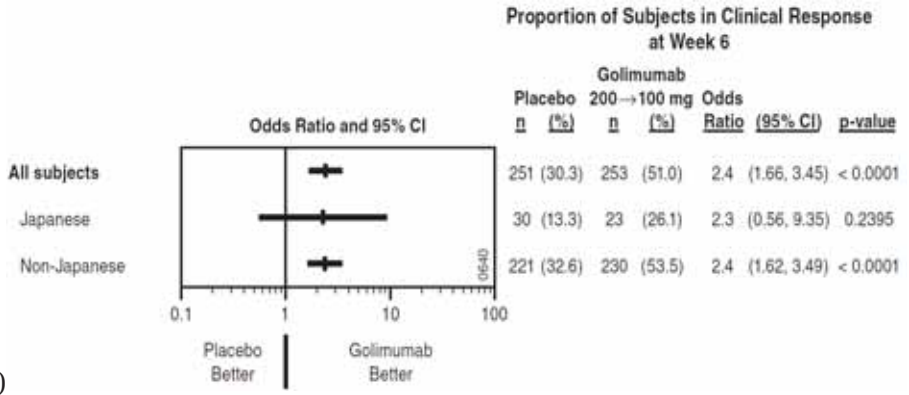
RE630:[E CRES 93 M JJ], 01MAY2015 11:28

表 2.5.4-3 6 週に clinical response が認められた被験者（T17 試験，Part 2 投与量選択後）

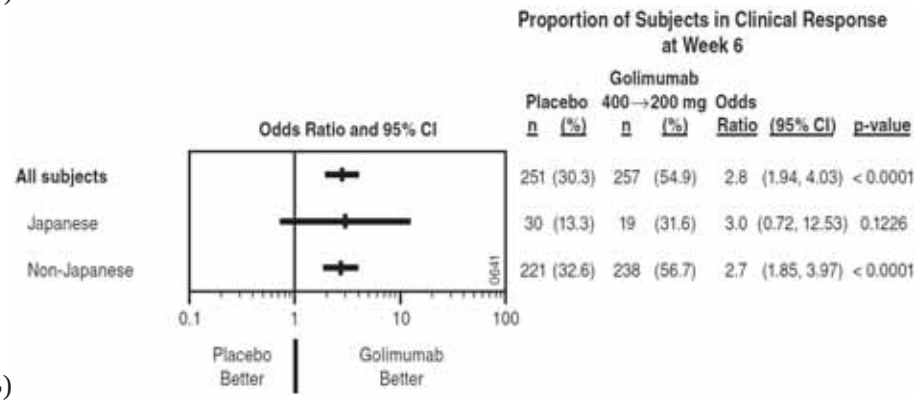
		Golimumab		
	Placebo	200 mg → 100 mg	400 mg → 200 mg	Combined
Randomized subjects in Part 2 after the dose selection (excluding sites 6706, 7257 and 7407)	251	253	257	510
Week 6				
n	251	253	257	510
Subjects in clinical response[a,b]	76 (30.3%)	129 (51.0%)	141 (54.9%)	270 (52.9%)
p-value		< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001

[a] Subjects who had a prohibited change in concomitant UC medication, an ostomy or colectomy, or discontinued study agent due to lack of therapeutic effect prior to the Week 6 visit are considered not to be in clinical response.
[b] Subjects who had all 4 Mayo subscores missing at Week 6 are considered not to be in clinical response.

RE630:[E CRES 93 B BB], 01MAY2015 11:18



(A)



(B)

(A) 200→100 mg 群，(B) 400→200 mg 群

図 2.5.4-2 6 週に clinical response が認められた被験者の割合のオッズ比
（T17 試験，Part 2 投与量選択後）

T17 試験 Part 2（投与量選択後）における日本人集団及び試験全体の有効性の結果を表 2.5.4-4 に示す。

有効性の主な評価項目のゴリムマブ併合群とプラセボ群の差についての日本人集団（D_{Japan}）と試験全体（D_{all}）の比（D_{Japan}/D_{all}）は，6 週の IBDQ のベースラインからの変化量を除いて，いずれも 0.5 を上回っていた。

表 2.5.4-4 日本人集団及び試験全体の有効性（T17 試験，Part 2 投与量選択後）

	T17 Japanese			T17 Overall			
	Placebo	Combined	D_{Japan}	Placebo	Combined	D_{all}	D_{Japan}/D_{all}
Clinical response	13.3% (4/30)	28.6% (12/42)	15.2%	30.3% (76/251)	52.9% (270/510)	22.7%	0.67
Clinical remission	0.0% (0/30)	11.9% (5/42)	11.9%	6.4% (16/251)	17.8% (91/510)	11.5%	1.04
Mucosal healing	6.7% (2/30)	31.0% (13/42)	24.3%	28.7% (72/251)	43.7% (223/510)	15.0%	1.61
IBDQ[d] (Change from baseline)	10.9±19.46 7.5	10.0±26.18 5.0	-2.5	14.8±31.25 11.0	26.9±33.96 22.0	11.0	-0.23
Mayo score[d] (change from baseline)	-0.5±1.41 0.0	-1.8±2.83 -1.0	-1.2	-1.6±2.53 -1.0	-3.1±2.93 -3.0	-1.5	0.82

a) Subjects who had a prohibited change in concomitant UC medication, an ostomy or colectomy, or discontinued study agent due to lack of therapeutic effect prior to the Week 6 visit are considered not to be in clinical response.
b) Subjects who had all 4 Mayo subscores missing at Week 6 are considered not to be in clinical response.
c) Mean and median of change from baseline. D_{Japan} and D_{all} are median difference between Combined and Placebo group.
d) Mean of change from baseline. D_{Japan} and D_{all} are mean difference between Combined and Placebo group.
program: P_C0524T17_Consist-Excl.sas
date: 2015/07/17 9:52

2.5.4.4.2 ゴリムマブ皮下投与による寛解維持療法（T18 及び UCO3001 試験）

UCO3001 試験の有効性の結果は T18 試験と類似しており，日本人患者でもゴリムマブ皮下投与による寛解維持効果が期待できると考えられた。

2.5.4.4.2.1 T18 試験

(1) 主要評価項目

主要評価項目である 54 週まで clinical response が維持された被験者の割合は，50 mg 群 47.0%（71/151 例）及び 100 mg 群 49.7%（75/151 例）であり，プラセボ群 31.2%（48/154 例）と比べて，いずれも統計学的に有意な差が認められた［それぞれ，p=0.010 及び p<0.001，維持期 0 週の clinical remission の有無及び寛解導入時の投与量を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）カイ二乗検定，図 2.5.4-3］。

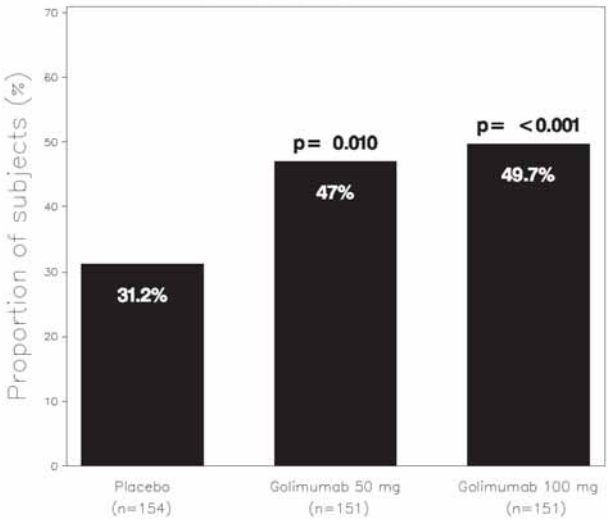


図 2.5.4-3 54 週まで clinical response が維持された被験者の割合（T18 試験）

(2) 主な副次評価項目及び IBDQ

主な副次評価項目及び IBDQ の結果を以下に示す。

- 30 及び 54 週ともに clinical remission が認められた被験者の割合は，50 mg 群 23.2%（35/151 例）及び 100 mg 群 27.8%（42/151 例）であり，100 mg 群では，プラセボ群 15.6%（24/154 例）と比べて統計学的に有意な差が認められた（p=0.004，維持期 0 週の clinical remission の有無及び寛解導入時の投与量を層別因子とした CMH カイ二乗検定）。
- 30 及び 54 週ともに mucosal healing が認められた被験者の割合は，50 mg 群 41.7%（63/151 例）及び 100 mg 群 42.4%（64/151 例）であり，100 mg 群では，プラセボ群 26.6%（41/154 例）と比べて，統計学的に有意な差が認められた（p=0.002，維持期 0 週の clinical remission の有無及び寛解導入時の投与量を層別因子とした CMH カイ二乗検定）。
- 維持期 0 週に clinical remission が認められていた被験者のうち，30 及び 54 週ともに clinical remission が認められた被験者の割合は，50 mg 群 36.5%（19/52 例）及び 100 mg 群 38.9%（21/54 例）であり，プラセボ群 24.1%（11/54 例）と比べて高かった（それぞれ p=0.365 及び p=0.098，寛解導入時の投与量を層別因子とした CMH カイ二乗検定）。

・ 維持期 0 週にコルチコステロイドを併用していた被験者のうち，54 週に clinical remission が認められ，かつコルチコステロイドを併用していなかった被験者の割合は，50 mg 群 28.2%（22/78 例）及び 100 mg 群 23.2%（19/82 例）であり，50 mg 群では，プラセボ群 18.4%（16/87 例）と比べて高かった（それぞれ p=0.279 及び p=0.423，維持期 0 週の clinical remission の有無及び寛解導入時の投与量を層別因子とした CMH カイ二乗検定）。

・ 導入期 0 週と比べて，維持期 0 週に IBDQ が 21 以上改善した被験者のうち，54 週の IBDQ も 21 以上改善していた被験者の割合は，50 mg 群 44.5%（57/128 例）及び 100 mg 群 40.0%（46/115 例）であり，プラセボ群 27.8%（30/108 例）と比べて高かった（それぞれ p=0.026 及び p=0.051，維持期 0 週の clinical remission の有無及び寛解導入時の投与量を層別因子とした CMH カイ二乗検定）。

2.5.4.4.2.2 UCO3001 試験

(1) 主要評価項目

主要評価項目である維持期 54 週まで clinical response 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）であった（図 2.5.4-4）。その差は 36.9%（95%CI：14.8;59.0）であり，T18 試験で 54 週まで clinical response が維持された被験者の割合の 100 mg 群及びプラセボ群の差 19.2%の 95%CI（8.5;29.9）の下限値 8.5%を大きく上回った。

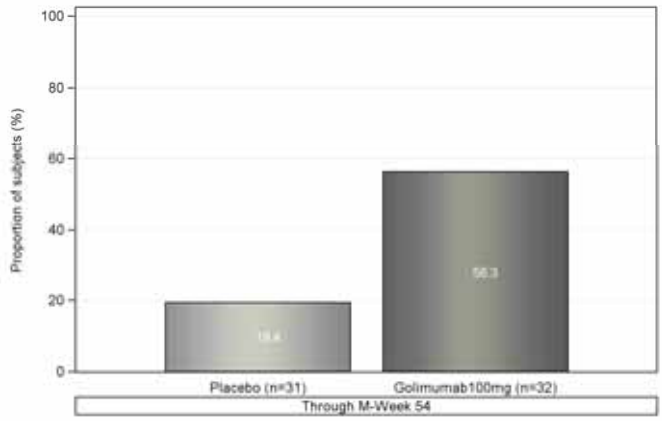


図 2.5.4-4 54 週まで clinical response が維持された被験者の割合（UCO3001 試験）

(2) 主な副次評価項目及び IBDQ

主な副次評価項目及び IBDQ の結果を以下に示す。

・ 維持期 30 及び 54 週ともに clinical remission が認められた被験者の割合は，100 mg 群 50.0%（16/32 例）であり，プラセボ群 6.5%（2/31 例）と比べて高かった。

・ 維持期 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 59.4%（19/32 例）であり，プラセボ群 16.1%（5/31 例）と比べて高かった。

・ 維持期 0 週に clinical remission が認められていた被験者のうち，維持期 30 及び 54 週ともに clinical remission が認められた被験者の割合は，100 mg 群 64.3%（9/14 例）であり，プラセボ群 15.4%（2/13 例）と比べて高かった。

・ 維持期 0 週にコルチコステロイドを併用していた被験者のうち，維持期 54 週に clinical remission が認められ，かつコルチコステロイドを併用していなかった被験者の割合は，100 mg 群 55.6%（5/9 例）であり，プラセボ群 11.1%（1/9 例）と比べて高かった。

・ 導入期 0 週と比べて，維持期 0 週に IBDQ が 21 以上改善した被験者のうち，54 週の IBDQ も 21 以上改善していた被験者の割合は，100 mg 群 55.0%（11/20 例）であり，プラセボ群 22.2%（6/27 例）と比べて高かった。

(3) T18 試験との比較

下記の結果から，平成 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日付けの医薬品[redacted]相談での結果（薬機審長発第 [redacted] 号）に基づいて，T18 試験と UCO3001 試験の有効性の結果は類似しており，日本人患者においてもゴリムマブによる寛解維持効果が期待できると判断した。

・ UCO3001 試験において，維持期 54 週まで clinical response が維持された被験者の割合の 100 mg 群とプラセボ群の差は 36.9%であり，事前に設定した 8.5%を大きく上回った。

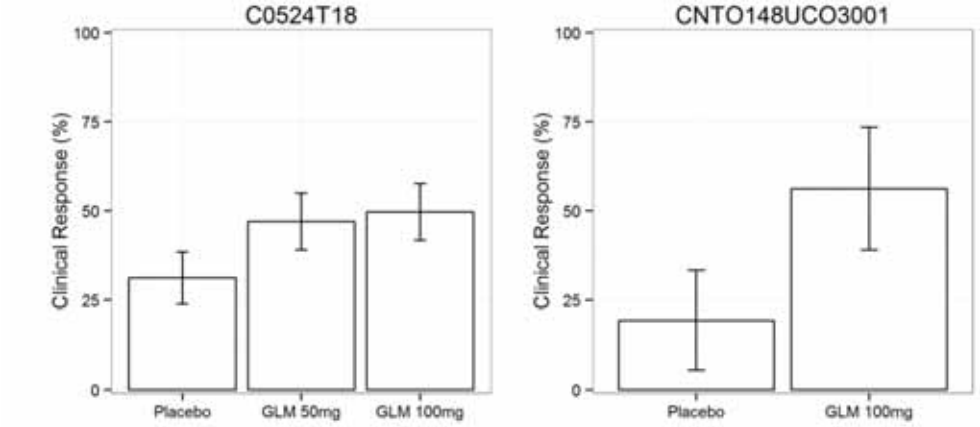
・ 主要評価項目及び主な副次評価項目において，T18 試験の 100 mg 群とプラセボ群の差が> 0, かつ UCO3001 試験の 100 mg 群とプラセボ群の差が> 0 であった［「国際共同治験に関する基本的考え方について（平成 19 年 9 月 28 日薬食審査発第 0928010 号）」における「方法 2」］。

・ T18 及び UCO3001 試験の 54 週まで clinical response が維持された被験者の割合，30 及び 54 週ともに clinical remission 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における，各群の点推定値（95%CI）及びプラセボ群との差の点推定値（95%CI）から，T18 試験及び UCO3001 試験の有効性は類似していた。

1) 54 週まで clinical response が維持された被験者の割合

T18 及び UCO3001 試験の 54 週まで clinical response が維持された被験者の割合における，各群の点推定値（95%CI）及びプラセボ群との差の点推定値（95%CI）を図 2.5.4-5 に示す。

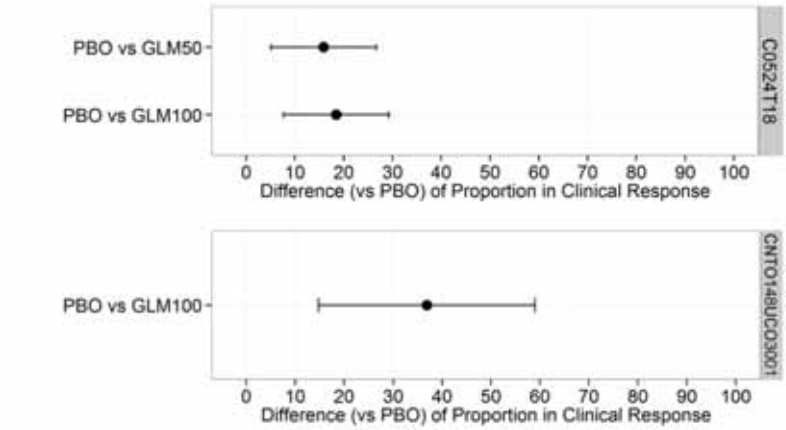
T18 試験の点推定値（95%CI）は，プラセボ群 31.2%（23.9; 38.5），50 mg 群 47.0%（39.1; 55.0）及び 100 mg 群 49.7%（41.7; 57.6），UCO3001 試験では，プラセボ群 19.4%（5.4; 33.3）及び 100 mg 群 56.3%（39.1; 73.4）であった。T18 及び UCO3001 試験の 54 週まで clinical response が維持された被験者の割合は同程度であった。



Group	Placebo	GLM 50mg	GLM 100mg	Placebo	GLM 100mg
N	154	151	151	31	32
Subjects in Response	48 (31.2%)	71 (47.0%)	75 (49.7%)	6 (19.4%)	18 (56.3%)
95%CI	(23.9, 38.5)	(39.1, 55.0)	(41.7, 57.6)	(5.4, 33.3)	(39.1, 73.4)

Reference: C0524T18 Week 54 (E_CRES_93_A_AA, excluding sites 6706, 7257 & 7407), CNTO148UCO3001 Week 54 (TEFCR01)

(A)



Study	C0524T18			CNTO148UCO3001	
Group	Placebo	GLM 50mg	GLM 100mg	Placebo	GLM 100mg
N	154	151	151	31	32
Subjects in Response	48 (31.2%)	71 (47.0%)	75 (49.7%)	6 (19.4%)	18 (56.3%)
Point estimate [95%CI] (Treatment Difference)	---	15.9 [5.0, 26.7]	18.5 [7.7, 29.3]	---	36.9 [14.8, 59.0]

Reference: C0524T18 Week 54 (E_CRES_93_A_AA, excluding sites 6706, 7257 & 7407), CNTO148UCO3001 Week 54 (TEFCR01)

(B)

(A) 点推定値及び 95%CI，(B) プラセボとの差及び 95%CI

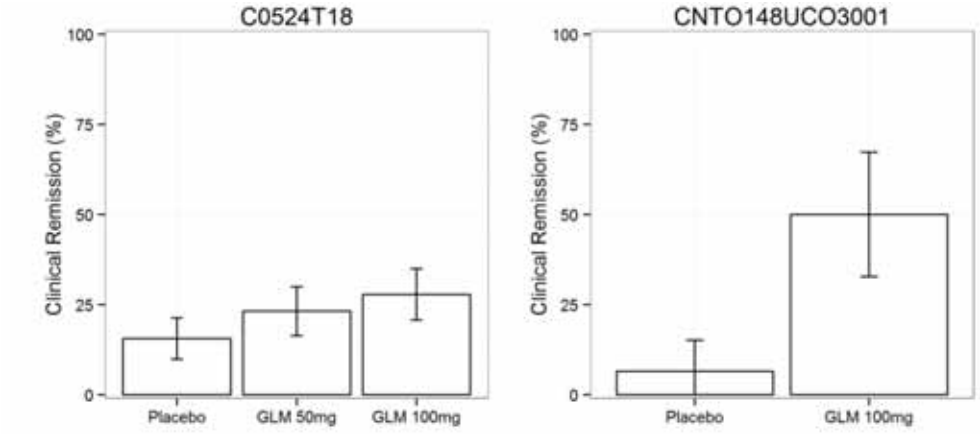
図 2.5.4-5 54 週まで clinical response が維持された被験者の割合（T18 及び UCO3001 試験）

2) 30 及び 54 週ともに clinical remission が認められた被験者の割合

T18 及び UCO3001 試験の 30 及び 54 週ともに clinical remission が認められた被験者の割合における，各群の点推定値（95%CI）及びプラセボ群との差の点推定値（95%CI）を図 2.5.4-6 に示す。

T18 試験の点推定値（95%CI）は，プラセボ群 15.6%（9.9; 21.3），50 mg 群 23.2%（16.4; 29.9）及び 100 mg 群 27.8%（20.7; 35.0），UCO3001 試験では，プラセボ群 6.5%（0.0; 15.1）及び 100 mg 群 50.0%（32.7; 67.3）であった。T18 及び UCO3001 試験の 30 及び 54 週ともに clinical remission が認められた被験者の割合は，少なくとも同程度であった。

(A)

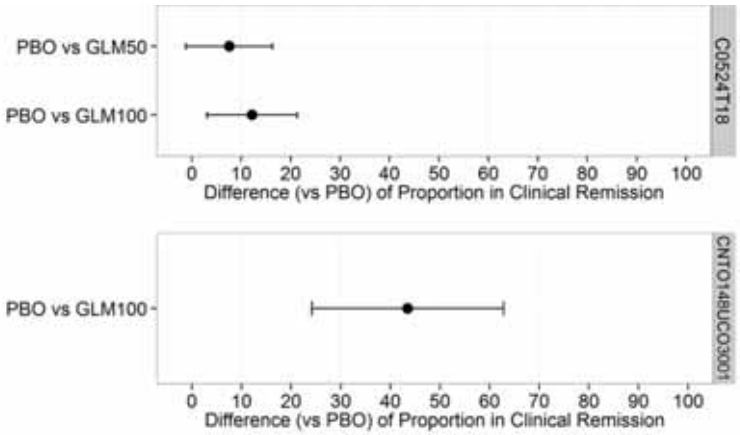


Group	Placebo	GLM 50mg	GLM 100mg	Placebo	GLM 100mg
N	154	151	151	31	32
Subjects in Clinical Remission	24 (15.6%)	35 (23.2%)	42 (27.8%)	2 (6.5%)	16 (50.0%)
95%CI	(9.9, 21.3)	(16.4, 29.9)	(20.7, 35.0)	(0.0, 15.1)[a]	(32.7, 67.3)

a) Lower limit is set to 0 because lower limit by asymptotic approximation becomes negative

Reference: C0524T18 Week 54 (E_CREM_1_A_AA, excluding sites 6706, 7257 & 7407), CNTO148UCO3001 Week 54 (TEFREM01)

(B)



Study	C0524T18			CNTO148UCO3001	
Group	Placebo	GLM 50mg	GLM 100mg	Placebo	GLM 100mg
N	154	151	151	31	32
Subjects in Clinical Remission	24 (15.6%)	35 (23.2%)	42 (27.8%)	2 (6.5%)	16 (50.0%)
Point estimate [95%CI] (Treatment Difference)	---	7.6 [-1.2, 16.4]	12.2 [3.1, 21.4]	---	43.5 [24.2, 62.9]

Reference: C0524T18 Week 54 (E_CREM_1_A_AA, excluding sites 6706, 7257 & 7407), CNTO148UCO3001 Week 54 (TEFREM01)

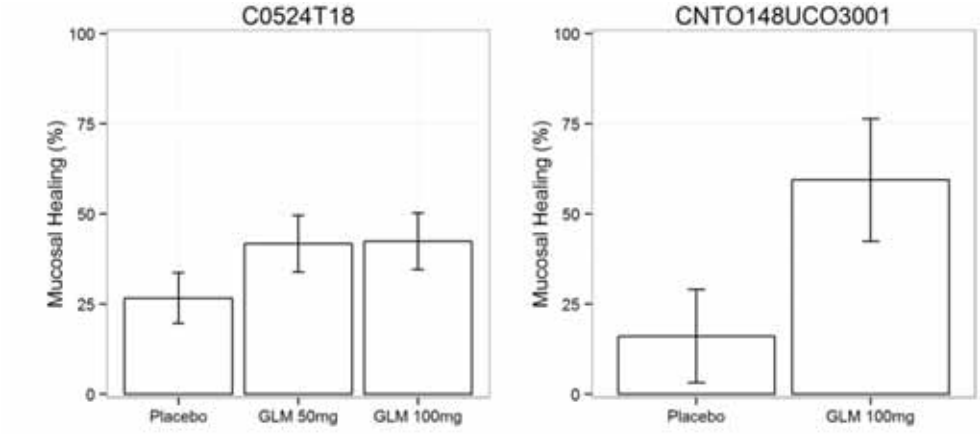
(A) 点推定値及び 95%CI，(B) プラセボとの差及び 95%CI

図 2.5.4-6 30 及び 54 週ともに clinical remission が認められた被験者の割合（T18 及び UCO3001 試験）

3) 30 及び 54 週ともに mucosal healing が認められた被験者の割合

T18 及び UCO3001 試験の 30 及び 54 週ともに mucosal healing が認められた被験者の割合における，各群の点推定値（95%CI）及びプラセボ群との差の点推定値（95%CI）を図 2.5.4-7 に示す。

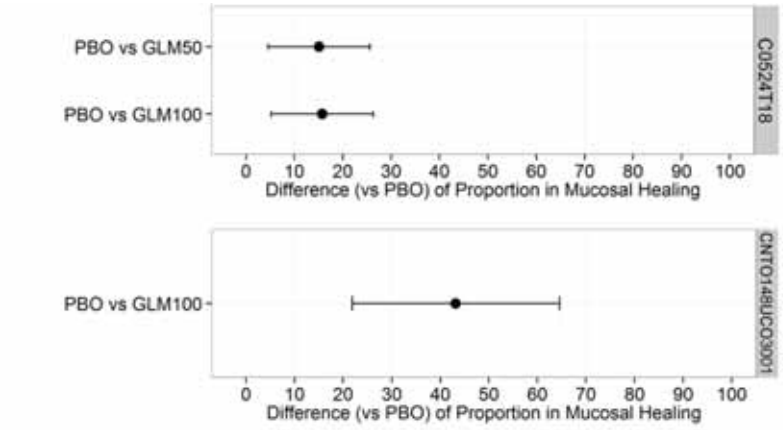
T18 試験の点推定値（95%CI）は，プラセボ群 26.6%（19.6; 33.6），50 mg 群 41.7%（33.9; 49.6）及び 100 mg 群 42.4%（34.5; 50.3），UCO3001 試験では，プラセボ群 16.1%（3.2; 29.1）及び 100 mg 群 59.4%（42.4; 76.4）であった。T18 及び UCO3001 試験の 30 及び 54 週ともに mucosal healing が認められた被験者の割合は同程度であった。



Group	Placebo	GLM 50mg	GLM 100mg	Placebo	GLM 100mg
N	154	151	151	31	32
Subjects with Mucosal Healing	41 (26.6%)	63 (41.7%)	64 (42.4%)	5 (16.1%)	19 (59.4%)
95%CI	(19.6, 33.6)	(33.9, 49.6)	(34.5, 50.3)	(3.2, 29.1)	(42.4, 76.4)

Reference: C0524T18 Week 54 (E_MUCO_2_A_AA, excluding sites 6706, 7257 & 7407), CNTO148UCO3001 Week 54 (TEFMUCO01)

(A)



Study	C0524T18			CNTO148UCO3001	
Group	Placebo	GLM 50mg	GLM 100mg	Placebo	GLM 100mg
N	154	151	151	31	32
Subjects with Mucosal Healing	41 (26.6%)	63 (41.7%)	64 (42.4%)	5 (16.1%)	19 (59.4%)
Point estimate [95%CI] (Treatment Difference)	---	15.1 [4.6, 25.6]	15.8 [5.2, 26.3]	---	43.2 [21.9, 64.6]

Reference: C0524T18 Week 54 (E_MUCO_2_A_AA, excluding sites 6706, 7257 & 7407), CNTO148UCO3001 Week 54 (TEFMUCO01)

(B)

(A) 点推定値及び 95%CI，(B) プラセボとの差及び 95%CI

図 2.5.4-7 30 及び 54 週ともに mucosal healing が認められた被験者の割合
（T18 及び UCO3001 試験）

2.5.4.4.3　薬物動態と有効性との関連

T17 試験 Part 2（投与量選択後），T18 及び UCO3001 試験において，血清中ゴリムマブ濃度の四分位別の有効性は，いずれも，血清中ゴリムマブ濃度が第 1 及び第 2 四分位の被験者と比べて，第 3 及び第 4 四分位の被験者で有効性評価項目（clinical response 及び clinical remission）を達成した被験者の割合が高く，血清中ゴリムマブ濃度と有効性との関連が認められた。

T17 試験 Part 2（投与量選択後）の第 3 又は第 4 四分位に該当する被験者の割合は，200→100 mg 群と比べて，400→200 mg 群で高かったものの，両群の有効性は同程度であった。

2.5.4.4.4 抗ゴリムマブ抗体と有効性との関連

T17 試験 part 2（投与量選択後），T18 及び UCO3001 試験において，抗ゴリムマブ抗体陽性の被験者は少数であり，明確な結論は導くことはできなかった。

参考文献

該当なし

2.5.5 安全性の概括評価

潰瘍性大腸炎（UC）の寛解導入試験及び寛解維持試験でのゴリムマブの安全性，及び他疾患でのゴリムマブの安全性を含めた統合データに関する詳細な情報は，2.7.4 臨床的安全性に示した。

本項では，主にゴリムマブの皮下投与による寛解導入療法及び寛解維持療法での安全性の概括評価を示した。また，ゴリムマブの既知の安全性プロファイルと比較するため，UC 患者を対象とした試験に加え，他疾患（関節リウマチ，関節症性乾癬，軸性脊椎関節炎，non-radiographic 軸性脊椎関節炎）を対象とした海外臨床試験との統合データを適宜用いた。試験間及び投与群間の観察期間の違いを調整するため，観察期間 100 人年あたりの有害事象の発現率を比較した。

なお本項では，重大な逸脱が認められた施設（施設番号 6706，7257 及び 7407）の被験者を含めた結果を記述した。当該 3 施設の被験者を除外した集団と除外しない集団との間で，安全性プロファイルに大きな違いがないことを確認している【5.3.5.1.4】。

2.5.5.1 薬理学的分類に基づく安全性プロファイル

ゴリムマブは TNFα の生物学的阻害薬である。抗 TNFα 薬と関連がある主要な有害事象は感染症（結核及び日和見感染を含む）である。抗 TNFα 薬で認められるその他の注目すべき有害事象としては，肝毒性，うっ血性心不全，血液学的毒性，神経学的事象又は脱髄事象，悪性腫瘍，自己免疫障害，注射部位反応，アナフィラキシー反応，遅延型過敏症反応などがある。

ゴリムマブの他疾患を含めた統合データから，ゴリムマブの UC での安全性プロファイルは，ゴリムマブ及び他の抗 TNFα 薬で認められている安全性プロファイルと一致しており，UC 患者特有の新たな安全性シグナルは確認されなかった。

2.5.5.2 ゴリムマブの安全性

ゴリムマブの皮下投与による寛解導入療法及び寛解維持療法での安全性を，T17 及び T18 試験でそれぞれ評価した。T17 試験は，Part 2 で選択された 200→100 mg 群及び 400→200 mg 群のデータを主に示した。T18 試験は，治験実施計画書 3 版発行以降はゴリムマブ 200 mg への増量を中止したため，50 mg 群及び 100 mg 群のデータを主に示した。また，T16，T17 及び T18 試験を統合し，寛解導入期から寛解維持期までの安全性を評価した。さらに，日本人の安全性を，T17 及び T18 試験の日本人集団並びに UCO3001 試験により評価した。

2.5.5.2.1 曝露量及び安全性の観察期間

T16 試験では 290 例（プラセボ群 77 例，全ゴリムマブ群 213 例）に治験薬を単回静脈内投与した。全ゴリムマブ群の内訳を以下に示す。

- 1 mg/kg 群：63 例
- 2 mg/kg 群：74 例
- 4 mg/kg 群：76 例

T17 試験では 1064 例（プラセボ群 330 例，全ゴリムマブ群 734 例）に治験薬を皮下投与した。全ゴリムマブ群の内訳を以下に示す。

- 100 → 50 mg 群：71 例

・ 200 → 100 mg 群：331 例

・ 400 → 200 mg 群：332 例

T18 試験（54 週まで）では 1228 例に治験薬を皮下投与した。このうち 1075 例に少なくとも 1 回ゴリムマブを投与した。各群の被験者数，平均投与回数及び平均観察期間を以下に示す。投与量調節により投与量を変更した被験者は，変更前後の投与群で重複して集計した。

・ プラセボ群：285 例，8.5 回，34.4 週

・ 50 mg 群：154 例，11.1 回，44.3 週

・ 100 mg 群：946 例，9.2 回，39.7 週

・ 200 mg 群：14 例，6.9 回，27.5 週

T18 試験（54 週から 228 週まで）では，666 例に治験薬を皮下投与した。各群の被験者数及び平均投与回数及び平均観察期間を以下に示す。投与量調節により投与量を変更した被験者は，変更前後の投与群で重複して集計した。

・ プラセボ群：96 例，12.4 回，57.1 週

・ 50 mg 群：94 例，30.6 回，134.1 週

・ 100 mg 群：524 例，30.3 回，134.8 週

UCO3001 試験では，寛解導入期に 144 例にゴリムマブを皮下投与した。このうち 123 例が寛解維持期に移行し，111 例に少なくとも 1 回ゴリムマブを投与した。寛解維持期の各群の被験者数，平均投与回数及び平均観察期間を以下に示す。投与量調節により投与量を変更した被験者は，変更前後の投与群で重複して集計した。

・ プラセボ群：31 例，6.4 回，24.2 週

・ 100 mg 群：111 例，7.9 回，30.6 週

2.5.5.3 有害事象

2.5.5.3.1 治験薬投与後に発現したすべての有害事象

(1) 国際共同試験

1) 寛解導入試験及び寛解維持試験

T17 試験（6 週まで）の有害事象発現割合は，プラセボ群 38.2%（126/330 例），200→100 mg 群 37.5%（124/331 例），400→200 mg 群 38.9%（129/332 例）であり，同程度であった。発現割合が高い有害事象は頭痛，悪心，発熱，鼻咽頭炎及び潰瘍性大腸炎であった。用量反応性は認められなかった。

T18 試験（54 週まで）の，ランダム化された被験者の有害事象発現割合は，プラセボ群 66.0%（103/156 例），50 mg 群 72.7%（112/154 例）及び 100 mg 群 73.4%（113/154 例）であり，ゴリムマブ群がプラセボ群よりわずかに高かった。平均観察期間はそれぞれ 32.7 週，44.3 週及び 46.3 週であり，プラセボ群がゴリムマブ群より短かった。100 人年あたりの有害事象発現率は，プラセボ群，50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 211.22，187.16 及び 172.68 であった。すべての投与

群で最も発現割合が高い有害事象は潰瘍性大腸炎であった。このほかに発現割合が高い有害事象は鼻咽頭炎，頭痛，関節痛，腹痛及び上気道感染であった。鼻咽頭炎の発現割合が 50 mg 群より 100 mg 群で高かったことを除き，ゴリムマブ群で用量反応性は認められなかった。

2) 寛解導入試験及び寛解維持試験の統合データ

T16，T17 及び T18 試験（54 週まで）の，全投与被験者の有害事象発現割合は，プラセボ群 73.2%（115/157 例），50 mg 群 77.9%（120/154 例）及び 100 mg 群 78.6%（519/660 例）であり，群間でおおむね同程度であった。全ゴリムマブ群で最も発現割合が高い有害事象は潰瘍性大腸炎であり，次いで鼻咽頭炎であった。いずれのゴリムマブ群においても新たな安全性シグナルは認められなかった。

3) 継続投与試験

T18 試験（54 週から 228 週まで）の有害事象発現割合は，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。100 人年あたりの有害事象の発現率（95%CI）は，それぞれ 187.71（162.47，215.76），187.68（170.83，205.74）及び 211.45（203.78，219.32）であった。100 mg 群で発現率が高い傾向が認められたが，プラセボ群の観察期間が短く，また，プラセボ群及び 50 mg 群と比較して 100 mg 群の被験者数が多かったことが影響している可能性がある。発現割合が高い有害事象は潰瘍性大腸炎及び鼻咽頭炎であった。いずれのゴリムマブ群においても新たな安全性シグナルは認められなかった。

(2) 日本人集団

1) T17 及び T18 試験の日本人部分集団

T17 試験（6 週まで）の日本人の有害事象発現割合は，プラセボ群 60.0%（18/30 例）及び全ゴリムマブ群 45.2%（19/42 例）であり，プラセボ群でわずかに高かった。全ゴリムマブ群で発現割合が高い有害事象は鼻咽頭炎，潰瘍性大腸炎及び発熱であった。ゴリムマブ群で用量反応性は認められなかった。

T18 試験（54 週まで）の日本人の有害事象発現割合は，プラセボ群 62.5%（5/8 例）及び全ゴリムマブ群 86.7%（52/60 例）であった。全ゴリムマブ群で最も発現割合が高い有害事象は鼻咽頭炎であった。

T16，T17 及び T18 試験（54 週まで）では，日本人及び外国人の有害事象の発現割合は，日本人ではプラセボ群 66.7%（20/30 例）及び全ゴリムマブ群 88.2%（60/68 例），外国人ではプラセボ群 46.2%（174/377 例）及び全ゴリムマブ群 77.6%（904/1165 例）であった。いずれの投与群でも外国人と比較し日本人での発現割合が高い傾向が認められたが，鼻咽頭炎を除き，ゴリムマブ群での発現割合が外国人と比較して顕著に高い有害事象は認められなかった。

2) UCO3001 試験

寛解導入期の有害事象の発現割合は 45.1%（65/144 例）であった。発現割合が高い有害事象は鼻咽頭炎及び潰瘍性大腸炎であった。

寛解維持期の 54 週まででは，ランダム化された被験者の有害事象の発現割合はプラセボ群 71.0%（22/31 例）及び 100 mg 群 96.9%（31/32 例）であった。100 mg 群で発現率が高い傾向が認められたが，プラセボ群の観察期間が短かったことが影響している可能性がある。100 mg 群で最も発現割合が高い有害事象は，鼻咽頭炎及び注射部位紅斑であった。

UCO3001 試験の寛解導入期 0 週から維持期 54 週まででは，全投与被験者の有害事象の発現割合は 88.9%（128/144 例）であった。発現割合が高い有害事象は鼻咽頭炎及び潰瘍性大腸炎であった。

UCO3001 試験の有害事象の発現割合は T17 及び T18 試験より高い傾向がみられたが，鼻咽頭炎以外の発現傾向に大きな違いはなかった。また，UCO3001 試験と T17 及び T18 試験の日本人の有害事象の発現割合及び発現傾向はおおむね同様であった。

2.5.5.3.2 死亡

(1) 国際共同試験

1) 寛解導入試験及び寛解維持試験の統合データ

T16 試験では死亡は報告されなかった。T17 試験では，400→200 mg 群の 1 例が，重篤な坐骨直腸膿瘍で死亡した。T18 試験（54 週まで）では，3 例の死亡が報告され，いずれもゴリムマブによる寛解導入後，寛解維持期に 100 mg を投与されていた被験者であった。当該 3 例の死因は，1 例が栄養障害及び敗血症性ショック，1 例が心不全，1 例が播種性結核であった。

T16，T17 及び T18 試験（54 週まで）に報告された 4 例の死亡のうち，3 例が T18 試験の 100 mg 群であった。100 mg 群の曝露量及び投与期間は，プラセボ群及び 50 mg 群と比較して被験者間での差異が大きいため，用量反応関係について結論を出すことは困難であった。

T16，T17 及び T18 試験（54 週まで）の，全ゴリムマブ群の 100 人年あたりの死亡率（95%CI）は 0.37（0.10，0.95）であった。

2) 継続投与試験

T18 試験（54 週から 228 週まで）に 9 例の死亡が報告された。9 例の死因は，心不全及び肺炎（プラセボのみ投与された 1 例），心室機能不全（50 mg 群だが継続投与試験では投与されていない 1 例），遠隔転移を伴う大腸癌（100 mg 群の 2 例），胆嚢癌，敗血症，急性心筋梗塞，亜酸化窒素の偶発的過量投与及び待機的結腸切除術の合併症により生じた誤嚥（100 mg 群の各 1 例）であった。

T18 試験（54 週から 228 週まで）の 100 人年あたりの死亡率（95%CI）は，プラセボ群 0.95（0.02，5.28）及び 100 mg 群 0.52（0.21，1.06）であり，プラセボ群と 100 mg 群でおおむね同様であった。

T18 試験（0 週から 228 週まで）の 100 mg 群の 100 人年あたりの死亡率（95%CI）は 0.49（0.23，0.90）であり，他疾患を対象とした臨床試験との統合データの 50 mg 群 0.32（0.17，0.56）及び 100 mg 群 0.46（0.32，0.64）と大きな違いはなかった。

(2) 日本人集団

1) T17 及び T18 試験の日本人部分集団

T17 及び T18 試験に参加した日本人では死亡例の報告はなかった。

2) UCO3001 試験

UCO3001 試験では死亡例の報告はなかった。

2.5.5.3.3 重篤な有害事象

(1) 国際共同試験

1) 寛解導入試験及び寛解維持試験

T17 試験（6 週まで）の重篤な有害事象発現割合は，プラセボ群 6.1%（20/330 例），200→100 mg 群 2.7%（9/331 例）及び 400→200 mg 群 3.3%（11/332 例）であった。ゴリムマブを投与された被験者で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は，潰瘍性大腸炎及び貧血であった。

T18 試験（54 週まで）の，ランダム化された被験者の重篤な有害事象発現割合は，プラセボ群 7.7%（12/156 例），50 mg 群 8.4%（13/154 例）及び 100 mg 群 14.3%（22/154 例）であり，平均観察期間はそれぞれ 32.7 週，44.3 週及び 46.3 週であった。100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，それぞれ 12.62，10.41 及び 17.09 であった。ランダム化された被験者で，最も発現割合が高い重篤な有害事象は潰瘍性大腸炎であった。このほかにいずれかの投与群で 2 例以上に報告された重篤な有害事象は，100 mg 群の虫垂炎 3 例（発現割合 1.9%）のみであった。

2) 寛解導入試験及び寛解維持試験の統合データ

T16，T17 及び T18 試験（54 週まで）の，全投与被験者の重篤な有害事象の発現割合は，プラセボ群 8.3%（13/157 例），50 mg 群 8.4%（13/154 例）及び 100 mg 群 15.6%（103/660 例）であり，平均観察期間はそれぞれ 39.0 週間，50.4 週間及び 45.1 週間であった。最も発現割合が高い重篤な有害事象は潰瘍性大腸炎であった。いずれのゴリムマブ群においても新たな安全性シグナルは認められなかった。

3) 継続投与試験

T18 試験（54 週から 228 週まで）の，重篤な有害事象の発現割合はプラセボ群 8.3%（8/96 例），50 mg 群 11.7%（11/94 例）及び 100 mg 群 19.1%（100/524 例）であった。100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率（95%CI）はそれぞれ 9.48（4.55，17.43），7.84（4.72，12.24）及び 10.23（8.60，12.08）であった。全ゴリムマブ群で最も発現割合が高い重篤な有害事象は潰瘍性大腸炎であった。いずれのゴリムマブ群においても新たな安全性シグナルは認められなかった。

(2) 日本人集団

1) T17 及び T18 試験の日本人部分集団

T17 試験（6 週まで）の，日本人の重篤な有害事象発現割合は，プラセボ群 10.0%（3/30 例），200→100 mg 群 8.7%（2/23 例）及び 400→200 mg 群 5.3%（1/19 例）であり，プラセボ群がゴリムマブ群よりわずかに高かった。日本人のゴリムマブ群で発現した重篤な有害事象は，潰瘍性大腸炎 2 例，肺炎 1 例であった。

T18 試験（54 週まで）の日本人の重篤な有害事象の発現割合はプラセボ群 12.5%（1/8 例），全ゴリムマブ群 15.0%（9/60 例）であった。日本人の全ゴリムマブ群で発現した重篤な有害事象は，潰瘍性大腸炎 6 例，結腸ポリープ，感染性小腸結腸炎及び直腸癌が各 1 例であった。

T16，T17 及び T18 試験（54 週まで）の重篤な有害事象の発現割合は，日本人ではプラセボ群 10.0%（3/30 例）及び全ゴリムマブ群 20.6%（14/68 例），外国人ではプラセボ群 7.2%（27/377 例）及び全ゴリムマブ群 15.6%（182/1165 例）であり，日本人と外国人の間では発現割合に大きな違いはなかった。

2) UCO3001 試験

寛解導入期の重篤な有害事象の発現割合は 3.5%（5/144 例）であった。発現した重篤な有害事象は潰瘍性大腸炎 4 例（発現割合 2.8%）及びサイトメガロウイルス性大腸炎 1 例（0.7%）であった。

寛解維持期の 54 週までの，ランダム化された被験者の重篤な有害事象の発現割合は，プラセボ群 12.9%（4/31 例）及び 100 mg 群 3.1%（1/32 例）であった。100 mg 群で発現した重篤な有害事象は高安動脈炎 1 例であった。

UCO3001 試験の寛解導入期 0 週から維持期 54 週までの，全投与被験者の重篤な有害事象の発現割合は 13.2%（19/144 例）であった。最も発現割合が高い重篤な有害事象は潰瘍性大腸炎であり，次いで帯状疱疹であった。

UCO3001 試験の重篤な有害事象の発現割合は，T17 及び T18 試験と大きな違いはなかった。

2.5.5.3.4 治験薬の投与中止に至った有害事象

(1) 国際共同試験

1) 寛解導入試験及び寛解維持試験

T17 試験（6 週まで）の投与中止に至った有害事象発現割合は，プラセボ群 0.9%（3/330 例），200→100 mg 群 0.3%（1/331 例）及び 400→200 mg 群 0.3%（1/332 例）であった。いずれかの投与群で 2 例以上に報告された投与中止に至った有害事象はなかった。

T18 試験（54 週まで）の，ランダム化された被験者の投与中止に至った有害事象発現割合は，プラセボ群 6.4%（10/156 例），50 mg 群 5.2%（8/154 例）及び 100 mg 群 9.1%（14/154 例）であり，平均観察期間はそれぞれ 32.7 週，44.3 週及び 46.3 週であった。100 人年あたりの発現率はそれぞれ 10.43，6.16 及び 10.44 であった。最も発現割合が高い投与中止に至った有害事象は潰瘍性大腸炎であった。

2) 継続投与試験

T18 試験（54 週から 228 週まで）の投与中止に至った有害事象発現割合はプラセボ群 5.2%（5/96 例），50 mg 群 7.4%（7/94 例）及び 100 mg 群 12.0%（63/524 例）であった。100 人年あたりの発現率（95%CI）はそれぞれ 6.64（2.67，13.67），2.89（1.16，5.95）及び 6.18（4.93，7.66）であった。最も発現割合が高い投与中止に至った有害事象は潰瘍性大腸炎であった。

(2) 日本人集団

1) T17 及び T18 試験の日本人部分集団

T17 試験（6 週まで）に日本人の投与中止に至った有害事象の報告はなかった。

T18 試験（54 週まで）の日本人の投与中止に至った有害事象発現割合は，プラセボ群 12.5%（1/8 例）及び全ゴリムマブ群 10.0%（6/60 例）であった。最も発現割合が高い投与中止に至った有害事象は，潰瘍性大腸炎であった。

2) UCO3001 試験

寛解導入期の投与中止に至った有害事象の発現割合は 6.9%（10/144 例）であった。最も発現割合が高い投与中止に至った有害事象は潰瘍性大腸炎であった。

寛解維持期のランダム化された被験者で発現した投与中止に至った有害事象は，プラセボ群で発現した脳梗塞 1 例のみであった。

UCO3001 試験の寛解導入期 0 週から維持期 54 週までの，全投与被験者の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 9.0%（13/144 例）であった。発現した中止に至った有害事象は，潰瘍性大腸炎，貧血，サイトメガロウイルス性大腸炎及び脳梗塞であった。

UCO3001 試験の投与中止に至った有害事象の発現割合は，寛解導入期では T17 試験より高く，寛解維持期では T18 試験より低かったが，寛解導入期 0 週から維持期 54 週まででは，T17 及び T18 試験と大きな違いはなかった。

2.5.5.3.5 感染症

治験担当医師により感染症と判断された感染症について示す。

2.5.5.3.5.1 すべての感染症

(1) 国際共同試験

1) 寛解導入試験及び寛解維持試験

T17 試験（6 週まで）の感染症の発現割合は，プラセボ群 12.1%（40/330 例），200→100 mg 群 11.8%（39/331 例）及び 400→200 mg 群 12.3%（41/332 例）であり，群間でおおむね同程度であった。発現割合が高い感染症は，鼻咽頭炎，上気道感染及び副鼻腔炎であった。

T18 試験（54 週まで）の，ランダム化された被験者の感染症の発現割合は，プラセボ群 28.2%（44/156 例），50 mg 群 39.0%（60/154 例）及び 100 mg 群 39.0%（60/154 例）であり，平均観察期間はそれぞれ 32.7 週間，44.3 週間及び 46.3 週間であった。100 人年あたりの発現率はそれぞれ 55.09，61.06 及び 60.39 であった。最も発現割合が高い感染症は，鼻咽頭炎［プラセボ群 6.4%（10/156 例），50 mg 群 9.1%（14/154 例）及び 100 mg 群 11.0%（17/154 例）］及び上気道感染［2.6%（4/156 例），5.2%（8/154 例）及び 5.8%（9/154 例）］であった。

2) 寛解導入試験及び寛解維持試験の統合データ

T16，T17 及び T18 試験（54 週まで）の，全投与被験者の感染症の発現割合は，プラセボ群 35.0%（55/157 例），50 mg 群 43.5%（67/154 例）及び 100 mg 群 38.9%（257/660 例）であった。感染症の発現傾向は群間でおおむね同様であった。

3) 継続投与試験

T18 試験（54 週から 228 週まで）の感染症の発現割合は，プラセボ群 30.2%（29/96 例），50 mg 群 50.0%（47/94 例）及び 100 mg 群 55.7%（292/524 例）であった。100 人年あたりの発現率（95%CI）はそれぞれ 38.87（27.89，52.73），51.97（43.29，61.88）及び 67.37（63.07，71.88）であり，プラセボ群及び 50 mg 群より 100 mg 群で発現率が高かった。全ゴリムマブ群で最も発現割合が高い感染症は，鼻咽頭炎，次いで上気道感染であった。

(2) 日本人集団

1) T17 及び T18 試験の日本人部分集団

T17 試験（6 週まで）の日本人の感染症の発現割合は，プラセボ群 26.7%（8/30 例），200→100 mg 群 26.1%（6/23 例）及び 400→200 mg 群 21.1%（4/19 例）であった。全ゴリムマブ群で最も発現割合が高い感染症は鼻咽頭炎であった。

T18 試験（54 週まで）の日本人の感染症の発現割合は，プラセボ群 37.5%（3/8 例）及び全ゴリムマブ群 53.3%（32/60 例）であった。全ゴリムマブ群で最も発現割合が高い感染症は鼻咽頭炎であった。

T16，T17 及び T18 試験（54 週まで）の，日本人及び外国人の感染症の発現割合は，日本人の全ゴリムマブ群で 60.3%（41/68 例）及び外国人の全ゴリムマブ群で 39.4%（459/1165 例）であった。いずれの群でも最も発現割合が高い感染症は鼻咽頭炎であった。鼻咽頭炎以外は，日本人と外国人の感染症の発現割合はおおむね同程度であった。

2) UCO3001 試験

寛解導入期の感染症の発現割合は 16.0%（23/144 例）であった。最も発現割合が高い感染症は鼻咽頭炎であった。

寛解維持期の，ランダム化された被験者の感染症の発現割合は，プラセボ群 35.5%（11/31 例）及び 100 mg 群 65.6%（21/32 例）であった。すべての投与群で最も発現割合が高い感染症は鼻咽頭炎であった。

UCO3001 試験の感染症の発現割合は，T17 及び T18 試験と比較して高い傾向にあったが，鼻咽頭炎以外は，UCO3001 試験と T17 及び T18 試験の感染症の発現割合に大きな違いは認められなかった。

2.5.5.3.5.2 重篤な感染症

(1) 国際共同試験

1) 寛解導入試験及び寛解維持試験

T17 試験（6 週まで）の重篤な有害事象の発現割合は，プラセボ群 1.8%（6/330 例），200→100 mg 群 0.3%（1/331 例）及び 400→200 mg 群 0.9%（3/332 例）であり，いずれの群でも低かった。2 例以上で発現した重篤な感染症は肺炎のみであり，プラセボ群及び 200→100 mg 群で各 1 例に報告された。

T18 試験（54 週まで）のランダム化された被験者の重篤な感染症の発現割合は，プラセボ群 1.9%（3/156 例），50 mg 群 3.2%（5/154 例）及び 100 mg 群 3.2%（5/154 例）であり，平均観察期間はそれぞれ 32.7 週間，44.3 週間及び 46.3 週間であった。100 人年あたりの発現率はそれぞれ 3.08，3.88 及び 3.73 であった。ランダム化された被験者で 2 例以上に報告された重篤な感染症は，100 mg 群の虫垂炎 3 例のみであった。

2) 寛解導入試験及び寛解維持試験の統合データ

T16，T17 及び T18 試験（54 週まで）の，全投与被験者の重篤な感染症の発現割合は，プラセボ群 2.5%（4/157 例），50 mg 群 3.2%（5/154 例）及び 100 mg 群 3.3%（22/660 例）であった。全ゴリムマブ群で最も発現割合が高い重篤な感染症は，虫垂炎，気管支炎，播種性結核，肺炎及び

潰瘍性大腸炎［各 0.2%（3/1233）］であった。100 人年あたりの重篤な感染症の発現率（95%CI）は 50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 5.36（2.31，10.55）及び 3.84（2.41，5.82）であった。重篤な感染症の発現傾向は群間でおおむね同様であり，重篤な感染症と投与量との関連は認められなかった。

3) 継続投与試験

T18 試験（54 週から 228 週まで）の重篤な感染症の発現割合は，プラセボ群 1.0%（1/96 例），50 mg 群 3.2%（3/94 例）及び 100 mg 群 6.1%（32/524 例）であった。最も発現割合が高い重篤な感染症は肺炎［プラセボ群 1.0%（1/96 例），50 mg 群 1.1%（1/94 例）及び 100 mg 群 1.1%（6/524 例）］，次いで 100 mg 群で発現した肛門膿瘍及び肺結核が各 0.6%（3/524 例）であった。100 人年あたりの発現率（95%CI）は，それぞれ 0.95（0.02，5.28），1.24（0.26，3.62）及び 2.65（1.86，3.67）であり，いずれも低かった。プラセボ群及び 50 mg 群より 100 mg 群で発現率が高い傾向が認められたが，95％CI は重なっていた。

T18 試験（0 週から 228 週まで）の 100 mg 群の 100 人年あたりの重篤な感染症の発現率（95%CI）は 3.12（2.40，3.98）であり，他疾患を対象とした臨床試験との統合データの 50 mg 群 2.51（2.03，3.07）及び 100 mg 群 4.05（3.61，4.53）と大きな違いはなかった。

(2) 日本人集団

1) T17 及び T18 試験の日本人部分集団

T17 試験（6 週まで）の日本人のゴリムマブ群で発現した重篤な感染症は，200→100 mg 群で報告された肺炎 1 例（発現割合 4.3%）であった。

T18 試験（54 週まで）の日本人のゴリムマブ群で発現した重篤な感染症は，100 mg 群で報告された感染性小腸結腸炎 1 例（発現割合 1.7%）であった。

2) UCO3001 試験

寛解導入期に発現した重篤な感染症はサイトメガロウイルス性大腸炎 1 例（発現割合 0.7%）のみであった。

UCO3001 試験の寛解導入期 0 週から維持期 54 週までに発現した重篤な感染症は，帯状疱疹 2 例（発現割合 1.4%），サイトメガロウイルス性大腸炎，喉頭炎，咽頭炎が各 1 例（0.7%）であった。

2.5.5.3.6 特に注目すべき有害事象

(1) 国際共同試験

T18 試験（0 週から 228 週まで）の 100 mg 群の敗血症，肺炎，結核，日和見感染，蜂巣炎，脱髄疾患，うっ血性心不全，過敏症反応，血清病様反応及びアナフィラキシー反応の 100 人年あたりの発現率は，他疾患を対象とした臨床試験との統合データと大きな違いはなかった。

T16，T17 及び T18 試験（54 週まで）の全ゴリムマブ群の 4 例に活動性結核（うち 3 例は播種性結核）が報告された。この 4 例中 3 例は，寛解維持期に 100 mg が投与されていた。T18 試験（54 週から 228 週まで）では，4 例の活動性結核が報告された。いずれも発現時はゴリムマブ 100 mg を投与されていた。しかしながら，100 mg 群の曝露量及び投与期間は，プラセボ群及び

50 mg 群と比較して被験者間での差異が大きいため，結核と投与量との関連を結論づけることは困難であった。

(2) 日本人集団

1) T17 及び T18 試験の日本人部分集団

T17 試験に参加した日本人では，重篤な肺炎が 200→100 mg 群の 1 例で報告された。敗血症，結核，日和見感染，蜂巣炎，脱髄疾患，うっ血性心不全，過敏症反応，血清病様反応及びアナフィラキシー様反応の報告はなかった。

T18 試験に参加した日本人では，54 週までに，非重篤の過敏症反応がプラセボ群 1 例で報告された。継続投与期では，非重篤の過敏症反応が 1 例で，非重篤の蜂巣炎が 2 例で報告された。敗血症，肺炎，結核，日和見感染，脱髄疾患，うっ血性心不全，血清病様反応及びアナフィラキシー様反応の報告はなかった。

2) UCO3001 試験

UCO3001 試験では，54 週までに，非重篤の過敏症反応が 4 例で，非重篤の蜂巣炎が 1 例で報告された。後観察期では，非重篤の過敏症反応が 1 例で，重篤な肺炎が 1 例で報告された。敗血症，結核，日和見感染，脱髄疾患，うっ血性心不全，血清病様反応及びアナフィラキシー様反応の報告はなかった。

2.5.5.3.7 悪性腫瘍

(1) 国際共同試験

T16，T17 及び T18 試験（54 週まで）に，悪性腫瘍は 6 例報告され，そのうち 5 例は少なくとも 1 回ゴリムマブが投与された被験者であり，1 例はプラセボのみが投与された被験者であった。ゴリムマブを投与された 5 例のうち，2 例は寛解導入療法でプラセボを投与されている間に症状が発現し，1 例は治験薬投与前に採取された結腸生検により結腸癌と診断されたものであった。1 例の扁平上皮癌が寛解導入期に発現したが，ゴリムマブとの関連性は「多分なし」と判断された。1 例の肺腺腫が T18 試験の 287 日目に報告された。

T18 試験（54 週から 228 週まで）では，悪性腫瘍が計 13 例に 14 件報告された。内訳は，非黒色腫皮膚癌が 4 例（5 件），リンパ腫が 2 例，固形腫瘍が 7 例であった。13 例のうち 3 例が 50 mg 群，10 例が 100 mg 群であった。100 人年あたりの悪性腫瘍の発現率（95%CI）は 50 mg 群 1.26（0.26，3.67），100 mg 群 0.74（0.35，1.36）であり，用量反応性は認められなかった。

T18 試験（0 週から 228 週まで）の 100 mg 群の 100 人年あたりの悪性腫瘍発現率（95%CI）は 0.64（0.34，1.09）であり，他疾患を対象とした臨床試験との統合データの 50 mg 群 0.86（0.59，1.21）及び 100 mg 群 1.01（0.80，1.26）と大きな違いはなかった。

(2) 日本人集団

1) T17 及び T18 試験の日本人部分集団

T17 及び T18 試験に参加した日本人 1 例に直腸癌が報告された。本被験者は，プラセボ寛解導入 nonresponder であり，T18 試験でゴリムマブ 100 mg が投与された。直腸癌は T18 試験のゴリムマブ初回投与日に実施した大腸内視鏡検査にて発見され，初回投与後に確定診断された。治験薬との関連性は「関連なし」と判断された。

2) UCO3001 試験

寛解維持期にゴリムマブ 100mg を投与された被験者に直腸腺癌が発現した。治験薬との関連性は「多分なし」と判断された。

2.5.5.4 臨床検査値の評価

2.5.5.4.1 血液学的検査

(1) 国際共同試験

1) 寛解導入試験及び寛解維持試験

T17 試験（6 週まで）の最も発現割合が高い血液学的検査値の顕著な異常はリンパ球数減少であり，プラセボ群 18.3%（60/327 例）及び全ゴリムマブ群 11.6%（84/727 例）であった。

T18 試験（54 週まで）の最も発現割合が高い血液学的検査値の顕著な異常はリンパ球数減少であり，プラセボ群 34.9%（98/281 例），全ゴリムマブ群 24.3%（257/1058 例）で，群間でおおむね同様であった。

2) 継続投与試験

T18 試験（54 週から 228 週まで）の最も発現割合が高い血液学的検査値の顕著な異常はリンパ球数減少であり，プラセボ群 21.9%（21/96 例）及び全ゴリムマブ群 22.1%（132/598 例）であった。

(2) 日本人集団

1) T17 及び T18 試験

T17 試験（6 週まで）の日本人で最も発現割合が高い血液学的検査値の顕著な異常は，リンパ球数減少であり，プラセボ群 6.7%（2/30 例）及び全ゴリムマブ群 4.8%（2/42 例）であった。

T18 試験（54 週まで）の日本人で最も発現割合が高い血液学的検査値の顕著な異常は，リンパ球数減少であり，プラセボ群 62.5%（5/8 例）及び全ゴリムマブ群 16.7%（10/60 例）であった。

2) UCO3001 試験

寛解導入期の最も発現割合が高い血液学的検査値の顕著な異常はリンパ球数減少［8.3%（12/144 例）］であった。

寛解維持期の最も発現割合が高い血液学的検査値の顕著な異常はリンパ球数減少であり，発現割合は，プラセボ群 40.0%（12/30 例）及び 100 mg 群（投与量調節後の被験者を含む）22.9%（25/109 例）であった。

同一被験者で 2 回以上のリンパ球数減少の発現割合は，UCO3001 試験の寛解維持期では，プラセボ群 20.0%（6/30 例）及び 100 mg 群 9.2%（10/109 例），T18 試験（54 週まで）では，プラセボ群 19.2%（54/281 例），100 mg 群 11.1%（103/929 例）及び全ゴリムマブ群 12.1%（128/1058 例）であり，UCO3001 試験と T18 試験で大きな違いは認められなかった。

また，同一被験者で 2 回以上の好中球絶対数減少の発現割合は，UCO3001 試験の維持期では，プラセボ群 0%（0/30 例）及び 100 mg 群（投与量調節後の被験者を含む）4.6%（5/109 例）であり，T18 試験（54 週まで）では，プラセボ群 1.1%（3/281 例），100 mg 群 1.8%（17/926 例）及

び全ゴリムマブ群 1.8%（19/1055 例）であり，T18 試験と比較し UCO3001 試験で発現割合が高かった。

2.5.5.4.2 血液生化学検査

(1) 国際共同試験

1) 寛解導入試験及び寛解維持試験の統合データ

T17 試験（6 週まで）に認められた血液生化学検査の顕著な異常は少なく，群間でおおむね同程度であった。ALT 及び AST の最大値が基準値上限の 3 倍を超えた被験者は少数であり，群間でおおむね同程度であった。

T18 試験（54 週まで）に認められた血液生化学検査値の顕著な異常は少なく，群間でおおむね同程度であった。ALT 及び AST の最大値が基準値上限の 3 倍以上となった被験者は少数であり，群間でおおむね同程度であった。プラセボ群の 1 例及び 50 mg 群の 2 例で，ALT の最大値が基準値上限の 3 倍を超え，かつ，総ビリルビンの最大値が基準値上限の 2 倍を超えた。これらはいずれも一過性であり治験薬投与中に消失したため，薬物性肝障害とは考えられなかった。

2) 継続投与試験

T18 試験（54 週から 228 週まで）に認められた血液生化学検査値の顕著な異常は少なく，群間でおおむね同程度であった。ALT 及び AST の最大値が基準値上限の 3 倍を超え，かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍を超えた被験者 1 例が，重篤な急性 A 型肝炎のため治験薬投与を中止した。

(2) 日本人集団

1) T17 及び T18 試験の日本人部分集団

T17 試験（6 週まで）の日本人に認められた血液生化学検査値の顕著な異常はわずかであり，ALT 及び AST の最大値が基準値上限の 3 倍を超えた被験者及び総ビリルビンの最大値が基準値上限の 2 倍を超えた被験者はいなかった。

T18 試験（54 週まで）の日本人に認められた血液生化学検査値の顕著な異常はわずかであり，ALT 及び AST の最大値が基準値上限の 3 倍を超えた被験者はいなかった。総ビリルビンの最大値が基準値上限の 2 倍を超えた被験者は，全ゴリムマブ群の 3 例であった。

2) UCO3001 試験

寛解導入期に発現した血液生化学検査値の顕著な異常はわずかであった。

総ビリルビンの最大値が基準値上限を超えた被験者の割合は，UCO3001 試験の維持期では，プラセボ群 6.6%（2/30 例）及び 100 mg 群（投与量調節後の被験者を含む）11.0%（12/109 例），T18 試験（54 週まで）では，プラセボ群 6.4%（10/156 例），100 mg 群 9.8%（15/153 例）及び全ゴリムマブ群 11.5%（44/381 例）であり，UCO3001 試験と T18 試験で大きな違いは認められなかった。

また，維持期 0 週に AST が正常範囲内だった被験者のうち，維持期 54 週までに AST の最大値が基準値上限の 2 倍を超えた被験者の割合は，UCO3001 試験では，プラセボ群 0%（0/29 例）及び 100 mg 群（投与量調節後の被験者を含む）1.9%（2/106 例），T18 試験（54 週まで）では，プ

ラセボ群 2.6%（4/155 例），100 mg 群 1.3%（2/149 例）及び全ゴリムマブ群 2.2%（8/366 例）であり，UCO3001 試験と T18 試験で大きな違いは認められなかった。

UCO3001 試験の維持期 0 週に ALT が正常範囲内だった被験者のうち，維持期 54 週までに ALT の最大値が基準値上限の 2 倍を超えた被験者はいなかった。

2.5.5.5 その他の安全性所見

2.5.5.5.1 抗核抗体及び抗 double-stranded DNA 抗体

2.5.5.5.1.1 国際共同試験

(1) 寛解導入試験及び寛解維持試験

T17 試験の 0 週に抗核抗体陰性であった被験者のうち，6 週までに抗核抗体陽性（抗体価 1:160 以上）を示した被験者の割合は，プラセボ群 2.4%（7/293 例），200 mg→100 mg 群 0.7%（2/295 例）及び 400 mg→200 mg 群 0.7%（2/298 例）であった。

T17 試験では，抗 double-stranded DNA（dsDNA）抗体陽性の被験者はいなかった。

T18 試験の 0 週に抗核抗体陰性であった被験者のうち，54 週までのいずれかの時点で抗核抗体陽性を示した被験者の割合は，プラセボ群 2.7%（6/219 例），50 mg 群 4.3%（6/139 例）及び 100 mg 群 3.8%（31/819 例）であった。

T18 試験の 0 週に抗 dsDNA 抗体陽性の被験者はいなかった。54 週までに抗 dsDNA 抗体陽性を示した被験者の割合は，50 mg 群 0.7%（1/140 例）及び 100 mg 群 0.4%（3/855 例）であった。

(2) 継続投与試験

T18 試験の 54 週時に抗核抗体陰性であった被験者のうち，54 週以降のいずれかの時点で抗核抗体陽性であった被験者の割合は，50 mg 群では 4.7%（4/86 例），100 mg 群では 5.1%（24/474 例）であった。

T18 試験の 54 週に抗 dsDNA 抗体陰性であった被験者のうち，54 週以降に抗 dsDNA 抗体が陽性であった被験者の割合は，100 mg 群で 1.2%（6/497 例）であった。

2.5.5.5.1.2 日本人集団

(1) UCO3001 試験

UCO3001 試験では抗 dsDNA 抗体陽性の被験者はいなかった。

2.5.5.5.2 免疫原性及び注射部位反応

2.5.5.5.2.1 国際共同試験

T17 試験では，全ゴリムマブ群で評価可能な検体が採取された 721 例中 3 例（0.4%）が抗ゴリムマブ抗体陽性であった。この 3 例（200→100 mg 群 1 例，400→200 mg 群 2 例）の抗体価はいずれも低かった。

T18 試験では，評価可能な検体が採取された 1103 例中 32 例（2.9%）が，T18 試験 54 週までのいずれかの時点でゴリムマブ抗体陽性であった。

抗ゴリムマブ抗体と注射部位反応との関連を，全ゴリムマブ群で評価可能な検体が採取された 1020 例で評価した。抗ゴリムマブ抗体陽性の 25 例は，いずれも注射部位反応が認められなかっ

た。抗ゴリムマブ抗体陰性の 995 例中 31 例（3.1%）に注射部位反応が発現したが，いずれも高度又は重篤とは判断されず，また，治験薬の投与中止には至らなかった。

2.5.5.5.2.2 日本人集団

(1) T17 及び T18 試験

T17 試験の日本人 72 例に抗ゴリムマブ抗体陽性の被験者はいなかった。

T18 試験（54 週まで）の日本人で評価可能な検体が採取された被験者のうち，抗ゴリムマブ抗体陽性を示した被験者は 2 例であった。1 例は 100 mg 群であり，1 例はプラセボのみ投与された被験者であった。

(2) UCO3001 試験

UCO3001 試験の寛解導入期に，抗ゴリムマブ抗体陽性の被験者はいなかった。

寛解維持期では，評価可能な検体が採取された被験者のうち，54 週までのいずれかの時点で抗ゴリムマブ抗体陽性を示した被験者の割合は，プラセボ群 12.9%（4/31 例）及び全投与被験者の 100 mg 群 1.1%（1/92 例）であった。

寛解維持期に評価可能な検体が採取された被験者のうち，抗ゴリムマブ抗体陽性の被験者に注射部位反応の報告はなかった。

抗ゴリムマブ抗体陽性の被験者は少数であったが，抗ゴリムマブ抗体陽性の被験者に注射部位反応は発現しておらず，抗ゴリムマブ抗体と注射部位反応との関連は示唆されなかった。

2.5.5.5.3 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.5.3.1 国際共同試験

ベースライン時の人口統計学的特性（性別，体重，人種）又は UC の疾患特性（疾患の重症度，罹病期間，罹患範囲）による臨床的に意義のある安全性の違いは認められなかった。65 歳以上の割合は 4.1%（51/1,233 例）と少なく，18～64 歳の被験者との比較の解釈は慎重に行う必要がある。ベースライン時の免疫調節剤（6-MP/AZA/MTX）の使用の有無による，死亡，治験薬の投与中止に至った有害事象，有害事象，重篤な有害事象，感染症，重篤な感染症，悪性腫瘍，及び注射部位反応の発現傾向はおおむね同様であった。

T18 試験（54 週から 228 週まで）の有害事象，重篤な有害事象，感染症，重篤な感染症，治験薬の投与中止に至った有害事象及び死亡の 100 人年あたりの発現率は，T18 試験（54 週まで）と同程度であった。T18 試験（54 週から 228 週まで）でも，T18 試験（54 週まで）と同様にゴリムマブの忍容性はおおむね良好であり，新たな安全性シグナルは認められなかった。

2.5.5.5.3.2 日本人集団

国際共同試験の日本人部分集団の解析結果及び UCO3001 試験の結果から，日本人 UC 患者でも本剤の忍容性はおおむね良好であると考えられ，他の抗 TNF 薬同様，感染症及び悪性腫瘍に注意を要するものの，日本人に特徴的と考えられる安全性プロファイルは認められなかった。

2.5.5.6 市販後使用経験

2.5.5.6.1 海外における市販後使用経験

本剤は，海外では 2009 年 4 月 24 日から市販され，現在，関節リウマチ，関節症性乾癬，軸性脊椎関節炎，non-radiographic 軸性脊椎関節炎及び潰瘍性大腸炎を適応症として承認されている。世界全体で市販のゴリムマブの投与数は，2016 年 4 月 6 日までの累積で 446445 例と推計される。市販後の安全性プロファイルは臨床試験で認められたものと同様であり，Periodic Benefit Risk Evaluation Report/Periodic Safety Update Report に記載されている。【5.3.6.1】

2.5.5.6.2 日本における市販後使用経験

日本では，2011 年 7 月 1 日に「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，2011 年 9 月から市販されている。

2011 年 9 月から 2014 年 10 月まで実施された使用成績調査において，新たな安全性の懸念は認められなかった。【5.3.6.2】

参考文献

該当なし

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

UC は，主として大腸の粘膜にびらんや潰瘍を形成する原因不明のびまん性非特異性炎症である。UC の症状は，下痢や粘血便，発熱や体重減少などが主体であり，経過中に寛解と再燃を繰り返す。重症の場合は手術を余儀なくされる場合もある【2.5.1.2】。

UC に対する根治的な内科治療は確立されておらず，現状では，内科治療の目標は早期の寛解導入と長期の寛解維持である。重症度と罹患範囲に応じて薬剤が選択され，軽症から中等症の治療には主に 5-アミノサリチル酸製剤及びステロイドが用いられ，ステロイド抵抗例や依存例などの難治例や重症例には，免疫調節薬，血球成分除去療法，シクロスポリン持続静注療法，タクロリムス経口投与，抗 TNFα 療法が用いられる【2.5.1.3.2】。

T17，T18 及び UCO3001 試験の結果から，中等症から重症の UC 患者に対するゴリムマブ皮下投与による寛解導入療法及び寛解維持療法において，ゴリムマブのベネフィットは，そのリスクを明らかに上回ると考えられた。以下に，期待されるベネフィット及び予想されるリスクを示す。

2.5.6.1 ベネフィット

(1) ゴリムマブ皮下投与の寛解導入療法によって臨床上意義のある治療効果が期待できる

T17 試験の主要評価項目（6 週に clinical response が認められた被験者の割合）及び主な副次評価項目（6 週に clinical remission が認められた被験者の割合，6 週に mucosal healing が認められた被験者の割合及び 6 週の IBDQ のベースラインからの平均変化量）は，いずれも，プラセボ群と比べて 200→100 mg 群で高く，統計学的に有意な差が認められた。また，日本人集団の結果は試験全体とおおむね一貫しており【2.5.4.4.1】，日本人 UC 患者に対するゴリムマブの寛解導入効果が確認された。

(2) ゴリムマブ皮下投与の寛解維持療法によって臨床上意義のある治療効果が期待できる

T18 試験の主要評価項目（54 週まで clinical response が維持された被験者の割合）は，プラセボ群と比べて 100 mg 群で高く，統計学的に有意な差が認められた。主な副次評価項目である 30 及び 54 週ともに clinical remission 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，いずれもプラセボ群と比べてゴリムマブ群で高く，100 mg 群では統計学的に有意な差が認められた。維持期 0 週に clinical remission が認められていた被験者のうち，30 及び 54 週ともに clinical remission が認められた被験者の割合も，プラセボ群と比べてゴリムマブ群で高かった【2.5.4.4.2.1】。

UCO3001 試験の主要評価項目（維持期 54 週まで clinical response が維持された被験者の割合）は，プラセボ群と比べてゴリムマブ群（100 mg）で高かった。維持期 30 及び 54 週ともに clinical remission が認められた被験者の割合，維持期 30 及び 54 週ともに mucosal healing が認められた被験者の割合，維持期 0 週に clinical remission が認められていた被験者のうち，維持期 30 及び 54 週ともに clinical remission が認められた被験者の割合も，いずれもプラセボ群と比べてゴリムマブ群が高かった【2.5.4.4.2.2】。

T18 試験と UCO3001 試験の有効性の結果は類似しており，日本人患者においてもゴリムマブによる寛解維持効果が期待できる【2.5.4.4.2.2 (3)】。

なお，インフリキシマブ及びアダリムマブの添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意には，寛解維持効果は確認されていない旨が記載されている。

(3) ゴリムマブ皮下投与の寛解維持療法によってコルチコステロイドの減量が期待できる

T18 及び UCO3001 試験において，維持期 0 週にコルチコステロイドを併用していた被験者のうち，維持期 54 週に clinical remission が認められ，かつコルチコステロイドを併用していなかった被験者の割合は，いずれの試験でも，プラセボ群と比べてゴリムマブ群がおおむね高かった【2.5.4.4.2.1 (2)】【2.5.4.4.2.2 (2)】。

(4) ゴリムマブ皮下投与の寛解維持療法によって QOL 改善維持が期待できる

T18 及び UCO3001 試験において，導入期 0 週と比べて維持期 0 週に IBDQ が 21 以上改善した被験者のうち，54 週の IBDQ も 21 以上改善していた被験者の割合は，いずれの試験でも，プラセボ群と比べてゴリムマブ群が高かった【2.5.4.4.2.1 (2)】【2.5.4.4.2.2 (2)】。

(5) ゴリムマブ皮下投与の寛解維持療法によって長期の寛解維持が期待できる

T18 試験（維持期 54 週から 216 週まで）の医師による全般評価（疾患活動性なしの被験者の割合）から，216 週まで効果はおおむね持続すると考えられた【2.7.3.5】。

(6) ゴリムマブ皮下投与の寛解導入及び寛解維持療法によって，より利便性の高い新たな治療選択肢を提供できる

既存治療に効果不十分な中等症から重症の UC に対する抗 TNFα 製剤の治療薬として，2010 年にインフリキシマブ，2013 年にアダリムマブが承認されている。しかし，インフリキシマブは点滴静注用のバイアル製剤であり，投与に際して薬液の調製及び原則 2 時間以上の点滴時間が必要である。また，アダリムマブは皮下投与ではあるが 2 週ごとの投与が必要である。一方，ゴリムマブは，薬液の調製が不要な皮下注製剤であり，初回と 2 週後の投与以降は 4 週ごとの投与となることから，より利便性の向上が期待できる【2.5.1.3.2】。

2.5.6.2　リスク

中等症から重症の UC 患者に寛解導入療法及び寛解維持療法としてゴリムマブを皮下投与したときの忍容性はおおむね良好であった。しかし，抗 TNFα 製剤で報告されているリスク及びゴリムマブの添付文書に記載されている下記事象について，ゴリムマブによる治療中は特に注意を払って観察し，事象又はその兆候が認められたときは，適切な処置ができるよう準備しておくことが重要と考える。

重篤な感染症（敗血症，肺炎，日和見感染，蜂巣炎等），結核，B 型肝炎，脱髄疾患（多発性硬化症等），重篤な血液疾患（汎血球減少症，白血球減少，好中球減少，血小板減少等），間質性肺炎，悪性腫瘍（悪性リンパ腫，白血病，結腸癌，結腸異形成等），抗核抗体（ループス様症候群等），アナフィラキシー反応，うっ血性心不全，肝胆道系障害

なお，添付文書の警告欄に既に記載している事項に加え，「潰瘍性大腸炎患者では，本剤の治療を行う前に，ステロイド又は免疫調整剤等の使用を十分勘案すること。また，本剤についての十分な知識と潰瘍性大腸炎治療の経験をもつ医師が使用すること。」を追加し，注意喚起する予定である。

参考文献

該当なし

2.5.7 参考文献

2.5 臨床に関する概括評価の参考文献の掲載先を以下に示す。

2.5.1 製品開発の根拠：「参考文献」の項
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価：「参考文献」の項
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価：「参考文献」の項
2.5.4 有効性の概括評価：「参考文献」の項
2.5.5 安全性の概括評価：「参考文献」の項
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論：「参考文献」の項