

## 審議結果報告書

平成 29 年 2 月 17 日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ステラーラ点滴静注130mg、同皮下注45mgシリンジ  
[一 般 名] ウステキヌマブ（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 3 月 30 日

### [審議結果]

平成 29 年 2 月 9 日に開催された医薬品第一部会において、ステラーラ点滴静注 130mg の承認申請及び同皮下注 45mg シリンジの一部変更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。

ステラーラ点滴静注 130mg は生物由来製品に該当し、製剤は劇薬に該当するとされ、同点滴静注 130mg 及び同皮下注 45mg シリンジの再審査期間は 6 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 1 月 27 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] ステラーラ点滴静注 130 mg、ステラーラ皮下注 45 mg シリンジ
- [一 般 名] ウステキヌマブ（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 3 月 30 日
- [剤形・含量] ステラーラ点滴静注 130 mg :  
1 バイアル中にウステキヌマブ（遺伝子組換え）130 mg を含有する注射剤  
ステラーラ皮下注 45 mg シリンジ :  
1 シリンジ中にウステキヌマブ（遺伝子組換え）45 mg を含有する注射剤
- [申 請 区 分] ステラーラ点滴静注 130 mg :  
医療用医薬品（3）新投与経路医薬品  
ステラーラ皮下注 45 mg シリンジ :  
医療用医薬品（4）新効能医薬品及び（6）新用量医薬品
- [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、本品目の既存治療に効果不十分の中等症から重症の活動期クローン病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]

ステラーラ点滴静注 130 mg :

中等症から重症の活動期クローン病の導入療法（既存治療で効果不十分な場合に限り）

ステラーラ皮下注 45 mg シリンジ :

既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、関節症性乾癬

中等症から重症の活動期クローン病の維持療法（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]

ステラーラ点滴静注 130 mg :

通常、成人にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）として、導入療法の初回に、以下に示す用量を単回点滴静注する。

患者体重／投与量

55 kg 以下／260 mg

55 kg を超える 85 kg 以下／390 mg

85 kg を超える／520 mg

ステラーラ皮下注 45 mg シリンジ :

尋常性乾癬及び関節症性乾癬

通常、成人にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）として 1 回 45 mg を皮下投与する。初回投与及びその 4 週後に投与し、以降 12 週間隔で投与する。

ただし、効果不十分な場合には 1 回 90 mg を投与することができる。

クローン病

ウステキヌマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤を投与 8 週後に、通常、成人にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）として 90 mg を皮下投与し、以降は 12 週間隔で 90 mg を皮下投与する。なお、効果が減弱した場合には、投与間隔を 8 週間に短縮できる。

（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28年12月9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] ステラーラ点滴静注 130 mg、ステラーラ皮下注 45 mg シリンジ
- [一般名] ウステキヌマブ（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3月30日
- [剤形・含量] ステラーラ点滴静注 130 mg :  
1 バイアル中にウステキヌマブ（遺伝子組換え）130 mg を含有する注射剤  
ステラーラ皮下注 45 mg シリンジ :  
1 シリンジ中にウステキヌマブ（遺伝子組換え）45 mg を含有する注射剤

- [申請時の効能又は効果] ステラーラ点滴静注 130 mg :  
中等症から重症の活動期にあるクローン病の寛解導入
- ステラーラ皮下注 45 mg シリンジ :  
既存治療で効果不十分な下記疾患  
尋常性乾癬、関節症性乾癬
- 中等症から重症の活動期にあるクローン病のウステキヌマブ点滴静注製剤による導入療法後の維持
- (下線部追加)

- [申請時の用法及び用量] ステラーラ点滴静注 130 mg :  
通常、成人にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）として、治療の初回に以下に示す1回の投与量を点滴静注する。
- 患者体重／投与量  
55 kg 以下／260 mg  
55 kg を超える 85 kg 以下／390 mg  
85 kg を超える／520 mg
- ステラーラ皮下注 45 mg シリンジ :  
乾癬

通常、成人にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）として1回45 mgを皮下投与する。初回投与及びその4週後に投与し、以降12週間隔で投与する。

ただし、効果不十分な場合には1回90 mgを投与することができる。

#### クローン病

ウステキヌマブによる点滴静注の初回投与8週後、通常、成人にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）として、1回90 mgを皮下投与し、以降8週間隔で90 mgを皮下投与する。

なお、炎症の活動性が低い患者では、点滴静注8週後、1回90 mgを皮下投与し、以降12週間隔で90 mgの皮下投与を行うことができる。効果が不十分な場合は、8週間隔での90 mgの皮下投与に変更することも可能である。

（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 .....	6
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 .....	6
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	6
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 .....	7
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 .....	10
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 .....	10
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 .....	45

#### [略語等一覧]

略語	英語	日本語
3001 試験	—	国際共同第 III 相試験（CTD 5.3.5.1.1：試験番号 CRD3001）
3002 試験	—	国際共同第 III 相試験（CTD 5.3.5.1.2：試験番号 CRD3002）
3003 試験	—	国際共同第 III 相試験（CTD 5.3.5.1.3-1：試験番号 CRD3003）
5-ASA	5-aminosalicylate acid	5-アミノサリチル酸
6 mg/kg 群	—	以下の本薬用量を単回静脈内投与した群 体重 55 kg 以下は 260 mg、55 kg 超 85 kg 以下は 390 mg、85 kg 超は 520 mg
6-MP	6-mercaptopurine	6-メルカプトプリン
90 mg/q12w 群	—	本薬 90 mg を 12 週毎に皮下投与した群
90 mg/q8w 群	—	本薬 90 mg を 8 週毎に皮下投与した群

AUC	Area under the curve	濃度-時間曲線下面積
AZA	Azathioprine	アザチオプリン
C0743T26 試験	—	海外第 II 相試験 (CTD 5.3.5.1.5 : 試験番号 C0743T26)
C30379T07 試験	—	海外第 II 相試験 (CTD 5.3.5.1.4 : 試験番号 C30379T07)
CD	Crohn's disease	クローン病
CDAI	Crohn's disease activity index	—
CE-SDS	Capillary electrophoresis sodium dodecyl sulfate	キャピラリーSDS 電気泳動
cIEF	Capillary isoelectric focusing	キャピラリー等電点電気泳動
CR	Clinical response	臨床的反応
CRP	C-reactive protein	C 反応性タンパク質
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
■-SE-HPLC	■ size exclusion high performance liquid chromatography	■ サイズ排除高速液体クロマトグラフィー
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
Ht	Hematocrit	ヘマトクリット
IL	Interleukin	インターロイキン
IV	Intravenous injection	静脈内投与
LOCF	Last observation carried forward	—
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
RH	Relative humidity	相対湿度
SC	Subcutaneous injection	皮下投与
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
シリンジ製剤	—	ステラーラ皮下注 45 mg シリンジ (承認番号 : 22300AMX00422000)
バイアル製剤	—	ステラーラ点滴静注 130 mg
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本薬	—	ウステキヌマブ (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

クローン病（以下、「CD」）は、消化管粘膜に多発するアフタやアフタ様潰瘍から始まり、縦走潰瘍、敷石像、線維化を伴う病変に進展し、口腔から肛門までの全消化管が非連続的に、全層にわたって侵される肉芽腫性炎症性腸疾患である。下痢、腹痛、血便・下血、肛門病変、外瘻等の消化器症状とともに、発熱、倦怠感、貧血等の全身症状を呈し、再燃・再発を繰り返す。

本邦では、潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針 平成 26 年度改訂版（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 ;19-22, 2015）等に従って、重症度等に応じた治療法（栄養療法、薬物療法、外科的治療等）が選択されている。比較的軽症の活動期 CD に対してはメサラジン製剤が使用され、軽症から中等症ではステロイド、ステロイドの減量・離脱が困難な場合には免疫調節薬が使用される。また、メサラジン製剤やステロイド等による既存治療で効果不十分な中等症から重症の活動期にある CD には生物学的製剤（抗 TNF 製剤）の使用が考慮される。しかし、抗 TNF 製剤等の治療によっても十分な効果が得られない患者が存在することから、新たな治療選択肢が必要とされている。

ウステキヌマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）は、ヒトインターロイキン（以下、「IL」）-12/23 p40 に対するヒト免疫グロブリン G1k モノクローナル抗体である。CD 患者では、腸の抗原提示細胞による IL-12 及び IL-23 の分泌が増加しているという報告がある（Gastroenterology 112: 1169-1178, 1997、J Leukoc Biol 89: 597-606, 2011）。また、大腸炎モデルマウスに抗 IL-12/23 p40 抗体を投与したところ、有効性が認められたという報告（J. Immunol 161: 3143-3149, 1998、J Exp Med 203: 2473-2483, 2006 等）があることから、申請者は本薬の CD に対する開発に着手し、今般、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静注製剤（バイアル製剤）の製造販売承認申請並びに皮下注製剤（シリンジ製剤）の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、本薬の皮下注製剤は、2011 年 1 月に「既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬、関節症性乾癬」の効能・効果で承認されている。

また、海外では、本薬の皮下注製剤が、2008 年 12 月にカナダで乾癬に係る適応で承認されて以降、2016 年 3 月現在、欧米を含む 80 カ国以上で承認されている。CD の適応については、米国で 2016 年 9 月及び欧州で 2016 年 11 月に、既存治療で効果不十分な中等症から重症の活動期にある CD を適応症として、本薬の静注製剤及び皮下注製剤が承認されている。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本項では、新たに新投与経路医薬品として承認申請された静注製剤（バイアル製剤）について記載する。

### 2.1 原薬

静注製剤（バイアル製剤）の原薬は、既承認の皮下注製剤（シリンジ製剤）の原薬と同一であることから、本申請において、原薬の品質に係る新たな資料は提出されていない。

### 2.2 製剤

#### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

静注製剤（バイアル製剤）は、26 mL あたり本薬 130 mg を含有する注射剤であり、精製白糖、L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物、ポリソルベート 80、L-メチオニン、エドト酸ナトリウム水和物及び注射用水が添加剤として含まれる。

## 2.2.2 製造方法

静注製剤（バイアル製剤）の製造工程は、原薬融解、混合、XXXXXXXXXX調製、XXXXXX調製、ろ過滅菌、充填、二次包装及び試験・保管工程からなる。重要工程は、XXXXXXXXXXとされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

## 2.2.3 製造工程の開発の経緯

静注製剤（バイアル製剤）とは異なる処方 of 5 mg/mL 製剤を用いて国際共同第 III 相試験（CRD3001 試験、CRD3002 試験及び CRD3003 試験）が開始された。しかしながら、当該製剤の一部のロットでXXXXXXXXXXによるXXXXXXXXXXの経時的なXXXXXXが認められたため、既承認の皮下注製剤（シリンジ製剤）と同一の薬液をバイアルに充填したバイアル製剤（FVP 製剤、90 mg/mL）で代替された。その後、処方を最適化した 5 mg/mL 製剤について、安定性試験（2.2.5 参照）及び海外第 I 相試験（NAP1002 試験）が実施され（6.2.1 参照）、本申請の静注製剤（バイアル製剤）とされた。

## 2.2.4 製剤の管理

静注製剤（バイアル製剤）の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ドットプロット法）、浸透圧、pH、純度試験（濁度、CE-SDS〈非還元及び還元〉及びXXXXXX-SE-HPLC）、電荷不均一性（cIEF）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、半透明物質（XXXXXXXXXX法）、不溶性微粒子、無菌、生物活性（培養細胞法）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

## 2.2.5 製剤の安定性

静注製剤（バイアル製剤）について実施された主要な安定性試験は、表 1 のとおりである。

表 1 製剤の主要な安定性試験の概略

試験名	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	5	5±3°C	24 カ月 <sup>a)</sup>	ブチルゴム製ゴム栓付き ガラスバイアル
加速試験	5	25±2°C /60±5 %RH	■ カ月	
苛酷試験	8	■°C /■ %RH	■ カ月	
光安定性試験	1	■°C、総照度 120 万 lux・h 及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m <sup>2</sup>		ブチルゴム製ゴム栓付き ガラスバイアル（一次包装品）及び その紙箱包装品（二次包装品）

a) ■ カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、CE-SDS（還元）のXXXXXXとXXXXXXのXXXXXX（純度）、cIEF の主ピーク（XXXXXX）及び含量の経時的な減少傾向並びにXXXXXX-SE-HPLC におけるXXXXXXの経時的な増加傾向が認められたが、他の試験項目では実施期間を通じて明確な変化は認められなかった。

加速試験では、XXXXXX-SE-HPLC におけるXXXXXXの減少及びXXXXXXの増加が認められた。

苛酷試験では、加速試験で認められた変化に加えて、CE-SDS（還元）のXXXXXXとXXXXXXのXXXXXX（純度）、cIEF のXXXXXXのXXXXXX及び主ピーク（XXXXXX）並びに生物活性の減少が認められた。

光安定性試験の結果、バイアル製剤（一次包装品）は光に不安定であった。



以上の結果より、静注製剤（バイアル製剤）の有効期間は、ブチルゴム製ゴム栓付きガラスバイアルを用いて、遮光下、2～8℃で保存するとき、24 カ月とされた。

## 2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料、以下の検討結果等から、静注製剤（バイアル製剤）の品質は適切に管理されていると判断した。

### 2.R.1 新添加剤について

静注製剤（バイアル製剤）には、L-ヒスチジン塩酸塩水和物が使用されている。

#### 2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

L-ヒスチジン塩酸塩水和物は日本薬局方適合品であり、機構は、規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと判断した。

#### 2.R.1.2 安全性について

L-ヒスチジン塩酸塩水和物について、提出された資料に基づき、機構は、今回の使用量における安全性上の問題はないものと判断した。

以上、機構は、静注製剤（バイアル製剤）における L-ヒスチジン塩酸塩水和物の使用において、特段の問題はないと判断した。

## 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、本薬が中和活性を示すのはヒト及び一部のサル IL-12 及び IL-23 のみであり、炎症性腸疾患の病態モデル動物として用いられるげっ歯類の IL-12 及び IL-23 に対して中和活性を示さないことから、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（IL-12 及び IL-23 に対する結合能及び中和活性等）については、初回承認審査時に評価済みである（「ステラーラ皮下注 45 mg シリンジ審査報告書」〈平成 22 年 11 月 10 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

本薬の非臨床薬物動態試験成績については、初回承認審査時に静脈内投与及び皮下投与にかかる資料も提出されており、評価済みである（「ステラーラ皮下注 45mg シリンジ審査報告書」〈平成 22 年 11 月 10 日〉参照）

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験成績については、初回承認審査時に静脈内投与及び皮下投与について評価が行われており（「ステラーラ皮下注 45mg シリンジ審査報告書」〈平成 22 年 11 月 10 日〉参照）、今般の申請用法・用量における曝露量で安全域が十分であることが示されていることから、本申請に際して新たな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

本申請において評価資料として提出された国際共同試験 (CRD3001 試験、CRD3002 試験及び CRD3003 試験) では、本薬の血清中濃度及び血清中の抗本薬抗体は電気化学発光免疫測定法で測定された。血清中本薬濃度の定量下限値は 16.88 ng/mL であった。

### 6.2 臨床薬理試験

#### 6.2.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.2.1 : 試験番号 NAP1002 <2014 年 6 月～2014 年 12 月> (参考資料))

18 歳以上 55 歳以下の外国人健康成人 (目標症例数 : 140 例、各群 70 例) を対象に本薬を単回静脈内投与したときの薬物動態が検討された。

用法・用量は、本薬 5 mg/mL 又は 90 mg/mL 製剤<sup>1)</sup> を 6 mg/kg で単回静脈内投与することとされた。

総投与症例 140 例 (各群 70 例) 全例が薬物動態及び安全性解析対象集団とされた。

本薬の薬物動態パラメータについて、本薬 5 mg/mL 製剤群の AUC<sub>∞</sub>は 3132.4 ± 690.2 µg・日/mL、半減期は 24.7 ± 6.2 日、90 mg/mL 製剤群の AUC<sub>∞</sub>は 3218.3 ± 661.1 µg・日/mL、半減期は 25.1 ± 6.1 日であった (以上、平均値 ± 標準偏差)。

安全性について、有害事象は、本薬 5 mg/mL 製剤群及び 90 mg/mL 製剤群とともに 57.1 % (40/70 例)、副作用は、本薬 5 mg/mL 製剤群で 27.1 % (19/70 例) 及び 90 mg/mL 製剤群 35.7 % (25/70 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 2 のとおりであった。

表 2 いずれかの群で 5 % 以上に認められた有害事象

	5 mg/mL 製剤群 (70 例)	90 mg/mL 製剤群 (70 例)
全有害事象	57.1 (40)	57.1 (40)
頭痛	12.9 (9)	12.9 (9)
悪心	8.6 (6)	7.1 (5)
背部痛	7.1 (5)	4.3 (3)
嘔吐	5.7 (4)	2.9 (2)
血管穿刺部位出血	2.9 (2)	7.1 (5)
上気道感染	1.4 (1)	8.6 (6)
口腔咽頭痛	1.4 (1)	5.7 (4)

MedDRA ver.17.1 発現割合% (例数)

いずれかの群で 5 % 以上に認められた副作用は、背部痛 (本薬 5 mg/mL 製剤群 7.1 % (5/70 例)、90 mg/mL 製剤群 2.9 % (2/70 例)、以下、同順)、頭痛 (5.7 % (4/70 例)、8.6 % (6/70 例)) 及び上気道感染 (0 % (0/70 例)、7.1 % (5/70 例)) であった。

死亡例及び有害事象による中止例は認められなかった。重篤な有害事象は、本薬 90 mg/mL 製剤群で 1 例に流産が認められ、副作用とされた。

#### 6.2.2 国際共同第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : 試験番号 CRD3001 <2011 年 6 月～2013 年 7 月>、以下、「3001 試験」)

試験の概略は 7.1 参照。

<sup>1)</sup> 市販予定の静注製剤は 5 mg/mL である。なお、国際共同第 III 相試験 (CRD3001 試験、CRD3002 試験及び CRD3003 試験) で静注用の 5 mg/mL 製剤に安定性上の問題があることが確認され、20■■年■■月に試験が一時中断されたが (7.1～7.3 参照)、5 mg/mL 製剤の代替として、90 mg/mL 製剤を静注用を使用することとし、約 1 ヶ月後\* に試験が再開された。

18 歳以上の抗 TNF 製剤治療で効果不十分又は忍容性のない中等症から重症の活動期 CD 患者における本薬の薬物動態が検討された。本薬 130 mg 又は 6 mg/kg（体重 55 kg 以下は 260 mg、55 kg 超 85 kg 以下は 390 mg、85 kg 超は 520 mg）のいずれかを 1 時間以上かけて単回静脈内投与したときの、日本人及び外国人における血清中本薬濃度推移は図 1 のとおりであった。

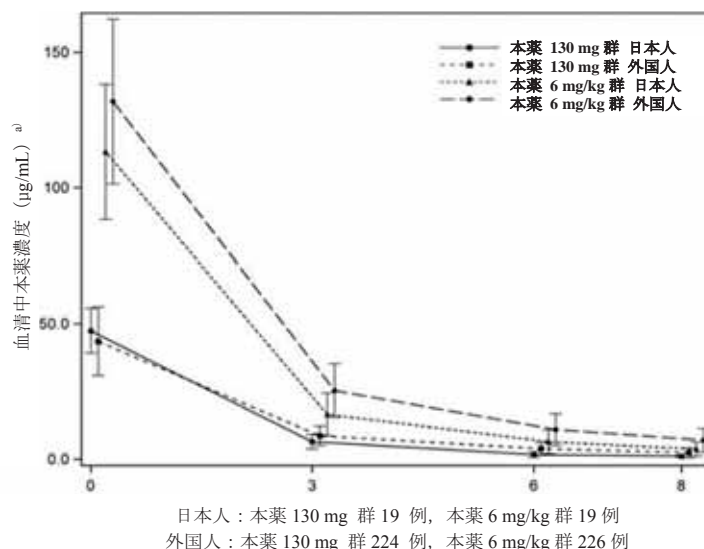


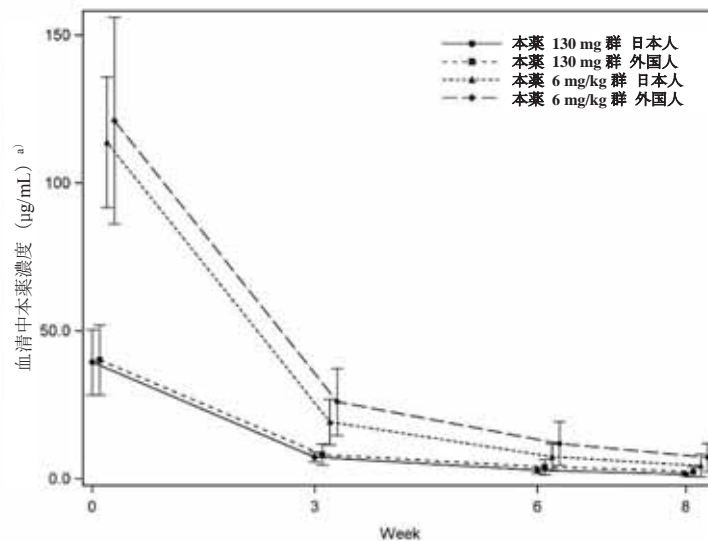
図 1 日本人及び外国人における血清中本薬濃度推移<sup>b)</sup>

- a) 平均値±標準偏差  
b) 試験中断前に組み入れられた患者（7.1 参照）及び投与前試料の血清中本薬濃度が投与 1 時間後の濃度の 5%以上である患者は集計から除外した

### 6.2.3 国際共同第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1.2: 試験番号 CRD3002<2011 年 6 月～2014 年 10 月>、以下、「3002 試験」)

試験の概略は 7.2 参照。

18 歳以上の中等症から重症の活動期 CD 患者における本薬の薬物動態が検討された。本薬 130 mg 又は 6 mg/kg（体重 55 kg 以下は 260 mg、55 kg 超 85 kg 以下は 390 mg、85 kg 超は 520 mg）のいずれかを 1 時間以上かけて単回静脈内投与したときの、日本人及び外国人における血清中本薬濃度推移は図 2 のとおりであった。



日本人：本薬 130 mg 群 8 例、本薬 6 mg/kg 群 9 例  
 外国人：本薬 130 mg 群 199 例、本薬 6 mg/kg 群 197 例

図 2 日本人及び外国人における血清中本薬濃度推移<sup>a)</sup>

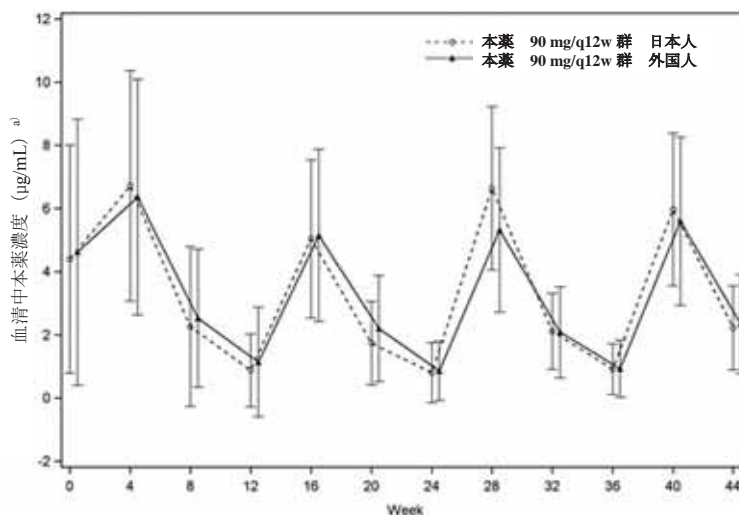
- a) 平均値±標準偏差  
 b) 試験中断前に組み入れられた患者 (7.1 参照) 及び投与前試料の血清中本薬濃度が投与 1 時間後の濃度の 5%以上である患者は集計から除外した

#### 6.2.4 国際共同第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1.3-1 : 試験番号 CRD3003<2011 年 9 月~2015 年 6 月>、以下、「3003 試験」)

試験の概略は 7.3 参照。

3001 試験又は 3002 試験で本薬 (130 mg 又は 6 mg/kg) を静脈内投与され clinical response が得られた CD 患者における本薬の薬物動態が検討された。

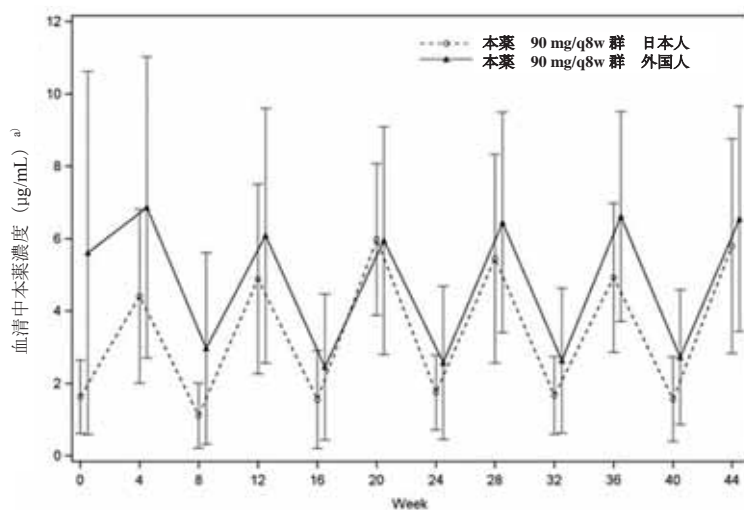
本薬 90 mg を 12 週毎 (以下、「90 mg/q12w 群」) 又は本薬 90 mg を 8 週毎 (以下、「90 mg/q8w 群」) に 44 週目まで (最終投与は 90 mg/q12w 群が 36 週目、90 mg/q8w 群が 40 週目) 皮下投与したときの、日本人及び外国人の血清中本薬濃度推移はそれぞれ図 3 及び図 4 のとおりであった。



日本人：8 例、外国人：124 例

図 3 本薬 90 mg/q12w 群における日本人及び外国人の血清中本薬濃度推移

- a) 平均値±標準偏差



日本人：9 例、外国人：122 例

図4 本薬 90 mg/q8w 群における日本人及び外国人の血清中本薬濃度推移  
a) 平均値±標準偏差

## 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。

3001 試験及び 3002 試験における本薬静脈内投与後の血清中本薬濃度推移、3003 試験における本薬皮下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臨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、国際共同第 III 相試験 3 試験（CRD3001 試験、CRD3002 試験及び CRD3003 試験）が提出された。

有効性評価に用いられた CDAI スコア及び効果判定基準は表 3 及び表 4 のとおりであった。

表3 CDAIスコア

CDAI (以下の項目について、各係数を乗じた合計とする)		係数
排便	過去1週間の軟便又は下痢の合計回数	×2
腹痛	過去1週間の腹痛(下記スコアで腹痛の状態を毎日評価し、7日分を合計する) 0:なし、1:軽度、2:中等度、3:高度	×5
全般的な健康状態	過去1週間の主観的な一般状態(下記スコアで一般状態を毎日評価し、7日分を合計する) 0:良好、1:軽度不良、2:不良、3:重症、4:激症	×7
消化管外の症状	現在認められている下記項目の数 1) 関節炎/関節痛、2) 虹彩炎/ブドウ膜炎、 3) 結節性紅斑/壊疽性膿皮症/アフタ性口内炎、4) 裂肛、痔瘻または肛門周囲膿瘍、 5) その他の瘻孔、6) 過去1週間の37.8℃以上の発熱	×20
下痢への対応	止瀉薬又はオピオイド受容体作動薬の使用 0:なし、1:あり	×30
腹部腫瘍	0:なし、2:疑い、5:確実にあり	×10
ヘマトクリット(Ht)	男性:47-Ht、女性:42-Ht	×6
体重	100×(1-体重/標準体重)	×1

表4 CDAIに基づく効果判定基準

CR (clinical response)	CDAIスコアがベースラインから100以上減少 (ベースラインのCDAIスコアが220以上248以下の場合はCDAIが150未満を達成した場合)
寛解 (clinical remission)	CDAIスコアが150未満
効果減弱	CDAIスコアがベースライン <sup>a)</sup> から100以上増加、かつ220以上(responseの消失)

a) 3003試験の0週目(3001試験又は3002試験の8週目)

### 7.1 国際共同第III相試験(CTD 5.3.5.1.1:試験番号 CRD3001 <2011年6月~2013年7月>、以下、「3001試験」)

18歳以上で、抗TNF製剤治療で効果不十分又は忍容性のない中等症から重症の活動期CD患者(表5)(目標症例数675例:1群225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23カ国178施設(日本13施設)で実施された。

表5 CDの活動性と前治療に関する主な選択・除外基準

<ul style="list-style-type: none"> <li>● 以下のいずれにも該当するCD患者</li> <li>● CDAIスコアが220以上、450以下</li> <li>● インフリキシマブ、アダリムマブ又はcertolizumab pegolの投与を受けたことがあり、a)~c)のいずれかに該当する場合               <ul style="list-style-type: none"> <li>a) 治療反応がなかった(一次無効)、b) 効果が減弱した(二次無効)、c) 忍容性がなかった</li> </ul> </li> <li>● 以下の前治療薬が治療薬投与の少なくとも3週間前から一定用量で投与されている又は投与されていない               <ul style="list-style-type: none"> <li>経口5-ASA製剤</li> <li>経口ステロイド(プレドニゾロン換算で40mg/日以下又はブデゾニド9mg/日以下)</li> <li>CD治療のための抗生物質</li> </ul> </li> <li>● 免疫調節薬(AZA、6-MP又はMTX)が投与されている場合は、治療薬投与の12週間以上前から投与され、少なくとも4週間前から一定用量で使用していること</li> <li>● 以下の前治療に該当する場合は除外               <ul style="list-style-type: none"> <li>● 治療薬投与前3週間以内の静注ステロイド投与</li> <li>● 治療薬投与前6週間以内のシクロスポリン、タクロリムス等の投与</li> <li>● 治療薬投与前8週間以内の抗TNF製剤の投与</li> </ul> </li> </ul>
--

用法・用量は、プラセボ、本薬130mg又は6mg/kg(体重55kg以下は260mg、55kg超85kg以下は390mg、85kg超は520mg)のいずれかを1時間以上かけて単回静脈内投与することとされた。

試験開始後、製剤に安定性上の問題があることが確認され、2011年12月に試験が一時中断されたが、約1ヵ月後に試験が再開された<sup>1)</sup>。

有効性解析対象集団は、無作為化された769例のうち、試験中断までに無作為化された28例(プラセボ群9例、130mg群9例及び6mg/kg群10例)を除外した741例(プラセボ群247例、130mg群245



例及び 6 mg/kg 群 249 例) とされた<sup>2)</sup>。安全性解析対象集団は、治験薬が投与されなかったプラセボ群の 1 例を除外した 768 例 (プラセボ群 254 例、130 mg 群 255 例及び 6 mg/kg 群 259 例) であった<sup>3)</sup>。

中止例は、試験中断前が 4 例 (プラセボ群 2 例 (いずれも同意撤回) 及び 130 mg 群 2 例 (同意撤回及び追跡不能各 1 例)) であった。また、試験再開後の中止例は 33 例 (プラセボ群 10 例、130 mg 群 9 例及び 6 mg/kg 群 14 例) で、中止理由は同意撤回 21 例 (プラセボ群 6 例、130 mg 群 5 例及び 6 mg/kg 群 10 例)、追跡不能 5 例 (プラセボ群 2 例、130 mg 群 1 例及び 6 mg/kg 群 2 例)、その他 7 例 (プラセボ群 2 例、130 mg 群 3 例及び 6 mg/kg 群 2 例) であった。

有効性について、主要評価項目である 6 週目の Clinical Response (以下、「CR」) 率は表 6 のとおりであり、130 mg 群及び 6 mg/kg 群のいずれもプラセボ群に対する優越性が検証された (有意水準両側 5%、Cochran-Mantel Haenszel 検定、閉検定手順により検定の多重性を調整)。

表 6 6 週目の CR 率 (有効性解析対象集団 (全集団))

	導入期 (単回静脈内投与)		
	プラセボ群	本薬群	
		130 mg 群	6 mg/kg 群
解析対象例数	247	245	249
CR 率 <sup>a)</sup> (%) (例数)	21.5 (53)	34.3 (84)	33.7 (84)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	—	12.8 [5.0, 20.7]	12.3 [4.5, 20.1]
p 値 <sup>b),c)</sup>	—	0.002	0.003

a) 6 週目の CDAI スコアが欠測の場合は非 CR とされた。

b) Cochran-Mantel Haenszel 検定 (地域 (アジア、東欧、その他の地域) 及び抗 TNF 製剤治療の有無を層別因子と設定)

c) 有意水準両側 5%、検定の多重性の調整方法として、閉検定手順 (6mg/kg 群とプラセボ群の比較において統計学的有意差が認められた場合に、130mg 群とプラセボ群の比較が行われることとされた) が用いられた。

安全性について、治験薬が投与された 768 例について、治験薬投与 8 週間までに、有害事象はプラセボ群 65.4% (166/254 例)、130 mg 群 65.9% (168/255 例) 及び 6 mg/kg 群 64.9% (168/259 例) に、副作用はプラセボ群 26.4% (67/254 例)、130 mg 群 25.5% (65/255 例) 及び 6 mg/kg 群 28.6% (74/259 例) に認められた。日本人集団 (56 例) では、有害事象はプラセボ群 61.1% (11/18 例)、130 mg 群 52.6% (10/19 例) 及び 6 mg/kg 群 47.4% (9/19 例)、副作用はプラセボ群 16.7% (3/18 例)、130 mg 群 10.5% (2/19 例) 及び 6 mg/kg 群 10.5% (2/19 例) に認められた。

全集団で、治験薬投与 8 週間までに、いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象は表 7、いずれかの群で 2%以上に認められた副作用は表 8 のとおりであった。

<sup>2)</sup> 申請者は、中断までに無作為化された症例 (日本人患者は含まれていない) は、試験の中断により有効性評価にバイアスが生じる可能性があると判断し、主たる有効性解析対象から除外することとした。

<sup>3)</sup> プラセボ群に割り付けられたが実際には本薬 36.9 mg を投与された 1 例は 130 mg 群として解析、130 mg 群に割り付けられたが実際には 3.5 mg/kg の量が投与された 1 例は 6 mg/kg 群として解析、6 mg/kg 群に割り付けられたが実際には 3.1 mg が投与された 1 例は 130 mg/kg 群として解析

表7 いずれかの群で2%以上に認められた有害事象（治験薬が投与された全集団）

	導入期（単回静脈内投与）		
	プラセボ群（254例）	本薬群	
		130 mg 群（255例）	6 mg/kg 群（259例）
全有害事象	65.4 (166)	65.9 (168)	64.9 (168)
頭痛	8.7 (22)	7.8 (20)	7.7 (20)
関節痛	7.5 (19)	11.0 (28)	5.8 (15)
悪心	7.1 (18)	7.8 (20)	5.8 (15)
発熱	5.9 (15)	5.9 (15)	5.8 (15)
腹痛	5.5 (14)	3.9 (10)	5.4 (14)
鼻咽頭炎	5.5 (14)	4.7 (12)	4.6 (12)
上気道感染	3.5 (9)	4.7 (12)	3.9 (10)
クローン病	11.4 (29)	5.9 (15)	2.3 (6)
嘔吐	3.5 (9)	3.5 (9)	4.2 (11)
疲労	5.1 (13)	2.4 (6)	3.9 (10)
口腔咽頭痛	2.8 (7)	1.2 (3)	3.1 (8)
発疹	2.8 (7)	2.0 (5)	2.7 (7)
背部痛	2.4 (6)	1.2 (3)	2.7 (7)
下痢	3.5 (9)	0.8 (2)	1.2 (3)
便秘	0.8 (2)	2.7 (7)	0.8 (2)
咳嗽	2.8 (7)	3.1 (8)	0.4 (1)
副鼻腔炎	2.4 (6)	1.2 (3)	0.4 (1)

MedDRA ver.17.1 発現割合%（例数）

表8 いずれかの群で2%以上に認められた副作用（治験薬が投与された全集団）

	導入期（単回静脈内投与）		
	プラセボ群（254例）	本薬群	
		130 mg 群（255例）	6 mg/kg 群（259例）
全副作用	26.4 (67)	25.5 (65)	28.6 (74)
頭痛	2.4 (6)	2.7 (7)	3.5 (9)
疲労	2.8 (7)	0 (0)	2.3 (6)
悪心	3.5 (9)	0.8 (2)	2.3 (6)
嘔吐	0.8 (2)	0.8 (2)	2.3 (6)
腹痛	2.4 (6)	0 (0)	1.2 (3)

MedDRA ver.17.1 発現割合%（例数）

日本人集団で、治験薬投与8週間までに、いずれかの群で2例以上に認められた有害事象は表9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なかった。

表9 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）

	導入期（単回静脈内投与）		
	プラセボ群（18例）	本薬群	
		130 mg 群（19例）	6 mg/kg 群（19例）
全有害事象	61.1 (11)	52.6 (10)	47.4 (9)
発熱	5.6 (1)	0 (0)	10.5 (2)
鼻咽頭炎	0 (0)	15.8 (3)	5.3 (1)
悪心	5.6 (1)	10.5 (2)	0 (0)
上腹部痛	0 (0)	10.5 (2)	0 (0)
クローン病	11.1 (2)	0 (0)	0 (0)

MedDRA ver.17.1 発現割合%（例数）

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群7.1%（18/254例）、130 mg 群5.5%（14/255例）及び6 mg/kg 群6.9%（18/259例）に（表10-1）、重篤な副作用はプラセボ群0.8%（2/254例）、130 mg 群0.4%（1/255例）及び6 mg/kg 群1.9%（5/259例）に認められた（表10-2）。重篤な副作用の転帰はいずれも回復であった。



表 10-1 重篤な有害事象（全集団）

	導入期（単回静脈内投与）		
	プラセボ群（254 例）	本薬群	
		130 mg 群（255 例）	6 mg/kg 群（259 例）
重篤な有害事象	7.1 %（18 例）	5.5 %（14 例）	6.9 %（18 例）
事象名（例数）	クローン病（8） クローン病*（2） ウイルス性肺炎（1） 栄養障害（1） 下痢（1） 大腸穿孔（1） 低カリウム血症（1） 肛門膿瘍（1） 下痢・発熱（1） 感染性瘻孔・術後膿瘍*・心臓内血栓*・齧歯*（1）	クローン病（5） ウイルス性胃腸炎（1） 外陰部膿瘍（1） 骨盤膿瘍（1） 腎結石症（1） 腎盂腎炎（1） 腸管膿瘍（1） 表在性静脈炎（1） クローン病・脱水・喘息*・肺塞栓症*（1） クローン病・低カルシウム血症・低カリウム血症・低マグネシウム血症・血中電解質異常*（1）	クローン病（3） クロストリジウム感染（1） リステリア菌性髄膜炎（1） リンパ嚢腫（1） 過敏症（1） 結腸瘻（1） 交通事故（1） 出血性胃潰瘍（1） 小腸閉塞（1） 胆管炎（1） 腸管膿瘍（1） クローン病・腹痛（1） クローン病・腹膜炎（1） 会陰膿瘍・女性生殖器瘻（1） 心房細動・心不全（1） 大腸菌性敗血症・椎間板炎・多発性骨髄腫*（1）

MedDRA ver.17.1

\*：3003 試験に移行しなかった例で治験薬投与 8 週後以降に発現した事象

表 10-2 重篤な副作用（全集団）

	導入期（単回静脈内投与）		
	プラセボ群（254 例）	本薬群	
		130 mg 群（255 例）	6 mg/kg 群（259 例）
重篤な副作用	0.8 %（2 例）	0.4 %（1 例）	1.9 %（5 例）
事象名（例数）	ウイルス性肺炎（1） 感染性瘻孔・術後膿瘍*（1）	腸管膿瘍（1）	リステリア菌性髄膜炎（1） 結腸瘻（1） 多発性骨髄腫*（1） 胆管炎（1） 腸管膿瘍（1）

MedDRA ver.17.1

\*：3003 試験に移行しなかった例で治験薬投与 8 週後以降に発現した事象

中止に至った有害事象は、プラセボ群 6.3 %（16/254 例）、130 mg 群 1.6 %（4/255 例）及び 6 mg/kg 群 2.7 %（7/259 例）に認められた（表 11-1）。中止に至った副作用はプラセボ群 1.6 %（4/254 例）、130 mg 群 0.4 %（1/255 例）及び 6 mg/kg 群 1.2 %（3/259 例）に認められ（表 11-2）、転帰は、「白血球破碎性血管炎」の 1 例（未回復）を除き、回復であった。

表 11-1 中止に至った有害事象（全集団）

	導入期（単回静脈内投与）		
	プラセボ群（254 例）	本薬群	
		130 mg 群（255 例）	6 mg/kg 群（259 例）
有害事象	6.3 %（16 例）	1.6 %（4 例）	2.7 %（7 例）
事象名（例数）	クローン病（12） クローン病*（1） 感染性瘻孔（1） 糖尿病性足病変（1） 妊娠（1）	クローン病（2） 腸管膿瘍（1） 発熱（1）	クローン病（1） リステリア菌性髄膜炎（1） 会陰膿瘍（1） 結腸瘻（1） 血中免疫グロブリン E 増加（1） 白血球破碎性血管炎（1） 単径ヘルニア（1）

MedDRA ver.17.1

\*：3003 試験に移行しなかった例で治験薬投与 8 週後以降に発現した事象

表 11-2 中止に至った副作用（全集団）

副作用	導入期（単回静脈内投与）		
	プラセボ群（254 例）	本薬群	
		130 mg 群（255 例）	6 mg/kg 群（259 例）
1.6 %（4 例）	0.4 %（1 例）	1.2 %（3 例）	
事象名（例数）	クローン病（2） 感染性瘻孔（1） 糖尿病性足病変（1）	腸管膿瘍（1）	リステリア菌性髄膜炎（1） 結腸瘻（1） 白血球破砕性血管炎（1）

MedDRA ver.17.1

\*：3003 試験に移行しなかった例で治験薬投与 8 週後以降に発現した事象

日本人集団については、重篤な有害事象はプラセボ群の 2 例（「クローン病」）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。日本人集団で中止に至った有害事象はプラセボ群の 1 例（「クローン病」）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

## 7.2 国際共同第 III 相試験（CTD 5.3.5.1.2：試験番号 CRD3002<2011 年 6 月～2014 年 10 月>、以下、「3002 試験」）

18 歳以上で中等症から重症の活動期 CD 患者（表 12）（目標症例数 600 例：1 群 200 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 23 カ国の 175 施設（日本 16 施設）で実施された。

表 12 CD の活動性と前治療に関する主な選択・除外基準

<ul style="list-style-type: none"> <li>● 以下のいずれにも該当する CD 患者</li> <li>● CDAI スコアが 220 以上、450 以下</li> <li>● 以下のいずれかに該当             <ul style="list-style-type: none"> <li>CRP 0.3 mg/dL 超、便中カルプロテクチン 250 mg/kg 超、ベースライン 3 ヶ月以内に実施した内視鏡検査で活動性病変が確認される</li> <li>● ステロイドか免疫調節薬（AZA、6-MP、MTX）で無効または忍容性がない場合、またはステロイド依存性</li> <li>● 過去に抗 TNF 製剤に効果不十分又は忍容性がないことを示されていない</li> <li>● 以下の前治療が、治験薬投与の少なくとも 3 週間前から、一定量で投与されている、または投与されていない                 <ul style="list-style-type: none"> <li>経口 5-ASA 製剤</li> <li>経口ステロイド（プレドニゾン 40 mg/日以下、ブデゾニド 9 mg/日以下）</li> <li>CD 治療のための抗生物質</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>● 免疫調節薬（AZA、6-MP、MTX）が投与されている場合は、治験薬投与の 12 週間以上前から投与され、少なくとも 4 週間前から一定用量で使用していること</li> <li>● 以下の前治療に該当する場合は除外             <ul style="list-style-type: none"> <li>● 治験薬投与前 3 週間以内の静注ステロイド投与</li> <li>● 治験薬投与前 6 週間以内のシクロスポリン、タクロリムス等の投与</li> <li>● 治験薬投与前 8 週間以内の抗 TNF 製剤の投与</li> </ul> </li> </ul>
---

用法・用量は、プラセボ、本薬 130 mg 又は本薬 6 mg/kg（体重 55 kg 以下は 260 mg、55 kg 超 85 kg 以下は 390 mg、85 kg 超は 520 mg）のいずれかを 1 時間以上かけて単回静脈内投与することとされた。

試験開始後、製剤に安定性上の問題があることが確認され、20 年 月に試験が一時中断されたが、約 1 ヶ月後に試験が再開された<sup>1)</sup>。

有効性解析対象集団は、無作為化された 640 例のうち、試験中断までに無作為化された 12 例（プラセボ群 4 例、130 mg 群 4 例及び 6 mg/kg 群 4 例）を除外した 628 例から、さらにデータの正確性が担保できないとされたプラセボ群の 1 例を除外した 627 例（プラセボ群 209 例、130 mg 群 209 例及び 6 mg/kg 群 209 例）とされた。安全性の解析対象集団は、治験薬が投与された 639 例（プラセボ群 212 例、130 mg 群 216 例及び 6 mg/kg 群 211 例）であった<sup>4)</sup>。

中止例は、試験中断前が 2 例（プラセボ群 1 例〈追跡不能〉及び 6 mg/kg 群 1 例〈同意撤回〉）、試験再開後が 23 例（プラセボ群 12 例、130 mg 群 9 例及び 6 mg/kg 群 2 例）で、試験再開後の中止理由は

<sup>4)</sup> プラセボ群に割り付けられたが実際には本薬 130 mg を投与された 1 例は 130 mg 群として解析、6 mg/kg 群に割り付けられたが実際には 130 mg が投与された 2 例は 130 mg 群として解析

同意撤回 15 例（プラセボ群 7 例、130 mg 群 7 例及び 6 mg/kg 群 1 例）、追跡不能 7 例（プラセボ群 4 例、130 mg 群 2 例及び 6 mg/kg 群 1 例）、その他 1 例（プラセボ群）であった。

有効性について、主要評価項目である 6 週目の CR 率は表 13 のとおりであり、130 mg 群及び 6 mg/kg 群のいずれもプラセボ群に対する優越性が検証された（有意水準両側 5%、Cochran-Mantel Haenszel 検定、閉検定手順により検定の多重性を調整）。

表 13 6 週目の CR 率（有効性解析対象集団〈全集団〉）

	導入期（単回静脈内投与）		
	プラセボ群	本薬群	
		130 mg 群	6 mg/kg 群
例数	209	209	209
CR 率 <sup>a)</sup> (%) (例数)	28.7 (60)	51.7 (108)	55.5 (116)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	—	23.0 [13.8, 32.1]	26.8 [17.7, 35.9]
p 値 <sup>b),c)</sup>	—	<0.001	<0.001

a) 6 週目の CDAI スコアが欠測の場合は非 CR とされた。

b) Cochran-Mantel Haenszel 検定（地域〈アジア、東欧、その他の地域〉及び CDAI スコア（300 以下、300 超）を層別因子と設定）

c) 有意水準両側 5%、検定の多重性の調整方法として、閉検定手順（6 mg/kg 群とプラセボ群の比較において統計学的有意差が認められた場合に、130 mg 群とプラセボ群の比較が行われることとされた）が用いられた。

安全性について、治験薬が投与された 639 例で、治験薬投与 8 週間までに、有害事象はプラセボ群 55.2%（117/212 例）、130 mg 群 49.1%（106/216 例）及び 6 mg/kg 群 55.9%（118/211 例）に、副作用はプラセボ群 17.5%（37/212 例）、130 mg 群 13.0%（28/216 例）及び 6 mg/kg 群 12.3%（26/211 例）に認められた。日本人集団（26 例）では、有害事象はプラセボ群 44.4%（4/9 例）、130 mg 群 37.5%（3/8 例）及び 6 mg/kg 群 55.6%（5/9 例）、副作用はプラセボ群 22.2%（2/9 例）、130 mg 群 12.5%（1/8 例）及び 6 mg/kg 群 0%（0/9 例）に認められた。

全集団で、いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象は表 14 のとおりであった。いずれかの群で 2%以上に認められた副作用は「頭痛」（プラセボ群 2.8%（6/212 例）、130 mg 群 3.2%（7/216 例）及び 6 mg/kg 群 2.8%（6/211 例））であった。

表 14 いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象（治験薬が投与された全集団）

	導入期（単回静脈内投与）		
	プラセボ群（212 例）	本薬群	
		130 mg 群（216 例）	6 mg/kg 群（211 例）
全有害事象	55.2 (117)	49.1 (106)	55.9 (118)
鼻咽頭炎	4.7 (10)	4.6 (10)	6.6 (14)
悪心	2.4 (5)	3.2 (7)	5.2 (11)
発熱	4.7 (10)	2.8 (6)	5.2 (11)
頭痛	6.6 (14)	9.3 (20)	4.7 (10)
関節痛	1.9 (4)	3.7 (8)	4.7 (10)
腹痛	3.3 (7)	2.3 (5)	4.7 (10)
嘔吐	1.4 (3)	2.3 (5)	4.3 (9)
クローン病	4.7 (10)	3.7 (8)	3.8 (8)
上気道感染	5.2 (11)	1.9 (4)	3.3 (7)
咳嗽	1.9 (4)	0.9 (2)	3.3 (7)
気管支炎	2.8 (6)	1.4 (3)	1.9 (4)
背部痛	1.4 (3)	2.8 (6)	1.4 (3)
消化不良	2.4 (5)	1.4 (3)	0.9 (2)
筋肉痛	1.9 (4)	2.3 (5)	0.5 (1)

MedDRA ver.17.1 発現割合%（例数）

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 15 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 2 例）であった。

表 15 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）

	導入期（単回静脈内投与）		
	プラセボ群（9 例）	本薬群	
		130 mg 群（8 例）	6 mg/kg 群（9 例）
全有害事象	44.4（4）	37.5（3）	55.6（5）
鼻咽頭炎	22.2（2）	12.5（1）	11.1（1）
発熱	22.2（2）	12.5（1）	0（0）

MedDRA ver.17.1 発現割合%（例数）

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群 7.1%（15/212 例）、130 mg 群 4.6%（10/216 例）及び 6 mg/kg 群 4.3%（9/211 例）に認められた（表 16-1）。重篤な副作用はプラセボ群 0.5%（1/212 例）と 130 mg 群 0.9%（2/216 例）に認められたが（表 16-2）。重篤な副作用の転帰はいずれも回復であった。

表 16-1 重篤な有害事象（全集団）

	導入期（単回静脈内投与）		
	プラセボ群（212 例）	本薬群	
		130 mg 群（216 例）	6 mg/kg 群（211 例）
重篤な有害事象	7.1%（15 例）	4.6%（10 例）	4.3%（9 例）
事象名（例数）	クローン病（3） 肛門膿瘍*（2） 肛門膿瘍（1） 月経困難症（1） 胆管結石（1） 腸閉塞（1） 頭痛*（1） 汎血球減少症（1） 貧血（1） クローン病・陰部ヘルペス*（1） 小腸閉塞・小腸穿孔（1） クローン病・心房細動・肺炎（1）	クローン病（3） 肛門膿瘍（2） 自然気胸（1） 非心臓性胸痛（1） クローン病・限局性腹腔内液貯留*（1） 癒痕ヘルニア・治癒不良（1） クローン病・下痢・小腸閉塞・貧血（1）	クローン病（2） 小腸閉塞（2） 胃腸炎（1） 胸痛*（1） 自然気胸（1） 大腸炎（1） 肺肉芽腫*（1）

MedDRA ver.17.1

\*：3003 試験に移行しなかった例で治験薬投与 8 週後以降に発現した事象

表 16-2 重篤な副作用（全集団）

	導入期（単回静脈内投与）		
	プラセボ群（212 例）	本薬群	
		130 mg 群（216 例）	6 mg/kg 群（211 例）
重篤な副作用	0.5%（1 例）	0.9%（2 例）	0%（0 例）
事象名（例数）	汎血球減少症（1）	下痢（1） 肛門膿瘍（1）	なし

MedDRA ver.17.1

\*：3003 試験に移行しなかった例で治験薬投与 8 週後以降に発現した事象

中止に至った有害事象は、プラセボ群 2.4%（5/212 例：「クローン病」2 例、「C 型肝炎」、「小腸閉塞」及び「肛門膿瘍」各 1 例）、130 mg 群 1.9%（4/216 例：「クローン病」2 例、「胸部不快感」及び「肛門膿瘍」各 1 例）及び 6 mg/kg 群 0.5%（1/211 例：「発疹」）に、中止に至った副作用は 130 mg 群 0.5%（1/216 例：「胸部不快感」）及び 6 mg/kg 群 0.5%（1/211 例：「発疹」）に認められ、転帰は、「胸部不快感」は回復、「発疹」は未回復であった。

日本人集団については、重篤な有害事象は 6 mg/kg 群で 2 例（「小腸閉塞」及び「クローン病」、いずれも転帰は回復）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。日本人集団で中止に至った有害事象はなかった。

### 7.3 国際共同第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1.3-1 : 試験番号 CRD3003<2011 年 9 月～2015 年 6 月>、以下、「3003 試験」)

3001 試験又は 3002 試験を終了した CD 患者 (表 17) (目標症例数 1275 例) を対象に、本薬の維持期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 27 カ国の 260 施設 (日本 20 施設) で実施された。

表 17 主な選択・除外基準

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>● 以下に該当する CD 患者</li><li>● 3001 試験または 3002 試験の 0 週目に治験薬の投与を受け、8 週の評価を完了</li><li>● 3001 試験または 3002 試験の 0 週目以降、以下に該当する場合は除外</li><li>● ステロイド剤、AZA、6-MP または MTX を開始/増量が行われた</li><li>● シクロスポリン、タクロリムス等の免疫抑制作用を有する薬剤の開始</li><li>● 抗 TNF 製剤等の生物学的製剤の開始</li></ul> |
|--|

用法・用量の概要は、図 5 のとおりであり、3001 試験又は 3002 試験における投与群及び CR の有無に応じて設定された。3001 試験又は 3002 試験で本薬を静脈内投与され (130 mg 群又は 6 mg/kg 群) CR が得られた患者は、プラセボ、本薬 90 mg を 12 週毎 (以下、「90 mg/q12w 群」) 又は本薬 90 mg を 8 週毎 (以下、「90 mg/q8w 群」) に皮下投与するいずれかの群に無作為に割り付けられ、44 週目まで観察する (最終投与は 90 mg/q12w 群が 36 週目、90 mg/q8w 群が 40 週目) こととされた (図 5 の①)。無作為化された当該集団 (図 5 の①) が主たる解析対象集団とされ、有効性及び安全性が評価された。

また、3001 試験又は 3002 試験のプラセボ群で CR が得られた患者は、プラセボを皮下投与するとされた (図 5 の②)。3001 試験又は 3002 試験で本薬が投与され (130 mg 群又は 6 mg/kg 群) CR が得られなかった患者は、0 週目に本薬 90 mg を皮下投与し、8 週目に CR が得られた場合は 40 週目まで本薬 90 mg を 8 週毎に皮下投与することとされ、8 週目に CR が得られなかった場合には中止するとされた (図 5 の③)。3001 試験又は 3002 試験のプラセボ群で CR が得られなかった患者は、0 週目に本薬 130 mg を静脈内投与し、8 週目に CR が得られた場合は本薬 90 mg を 12 週毎に皮下投与することとされ、8 週目に CR が得られなかった場合には中止するとされた (図 5 の④)。



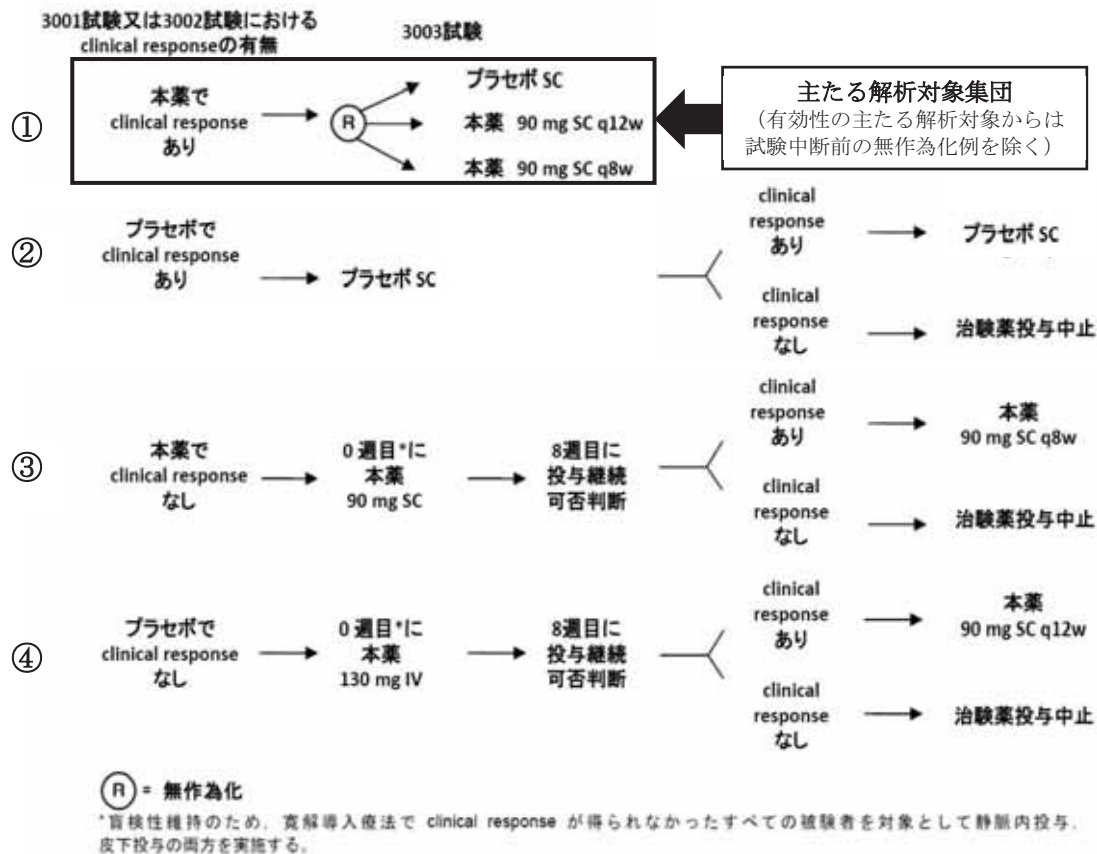


図5 投与群と投与方法の概要

さらに、3001 試験又は 3002 試験で本薬を静脈内投与され CR が得られた患者 (図 5 の①) については、8 週目から 32 週目の来院日までに効果減弱の基準 (CDAI スコアが 220 以上及び 3003 試験の開始時から 100 以上の増加、表 4) を満たした場合に用量調節が可能とされた。効果減弱時の用量調節方法の概要を図 6 に示した。プラセボ群又は 90 mg/q12w 群の患者が効果減弱を満たした場合は、本薬 90 mg を 8 週毎に皮下投与へ変更するとされた (図 6 の①)。90 mg/q8w 群に割り付けられた患者が効果減弱を満たした場合は、同じ用法・用量 (90 mg/q8w) で継続することとされた (図 6 の②)。いずれの場合も、効果減弱となってから 16 週後に治験担当医が病態の改善がないと判断した場合は治験薬の投与を中止するとされた。

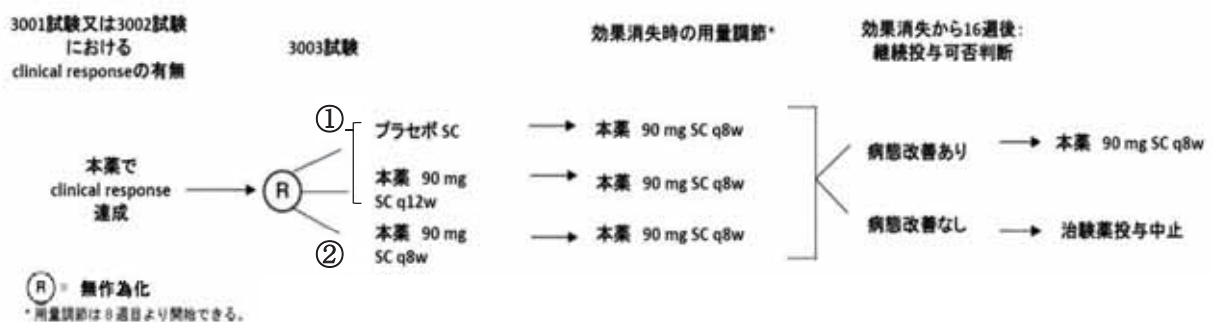


図6 用量調節方法の概要

なお、継続投与期として最長 272 週まで投与が行われたが、継続投与期では用量調節は行わないこととされた<sup>5)</sup>。

3001 試験又は 3002 試験を完了した 1,281 例が 3003 試験に組み入れられた。試験開始後、静脈内投与製剤に安定性上の問題があることが確認され、20██年██月に試験が一時中断されたが、約 1 ヶ月後に試験が再開された。

主たる有効性解析対象集団は、3001 試験又は 3002 試験で本薬を静脈内投与され CR が得られ、本試験で無作為化された 397 例から、試験中断前に組み入れられた 9 例を除いた 388 例（プラセボ群 131 例、90 mg/q12w 群 129 例及び 90 mg/q8w 群 128 例）とされた<sup>2)</sup>。主たる安全性解析対象集団は、無作為化例 397 例から治験薬が投与されなかった 90 mg/q8w 群の 1 例を除外した 396 例（プラセボ群 133 例、90 mg/q12w 群 132 例及び 90 mg/q8w 群 131 例）とされた。

無作為化例における試験中断前の中止例は 2 例（プラセボ群 1 例〈同意撤回〉及び 90 mg/q8w 群 1 例〈有効性欠如〉）、試験再開後の中止例は 88 例（プラセボ群 30 例、90 mg/q12w 群 29 例及び 90 mg/q8w 群 29 例）であった。試験再開後の中止理由は有効性欠如 44 例（プラセボ群 15 例、90 mg/q12w 群 14 例及び 90 mg/q8w 群 15 例）、有害事象 27 例（プラセボ群 9 例、90 mg/q12w 群 12 例及び 90 mg/q8w 群 6 例）、同意撤回 15 例（プラセボ群 6 例、90 mg/q12w 群 2 例及び 90 mg/q8w 群 7 例）、追跡不能 2 例（プラセボ群 1 例及び 90 mg/q8w 群 1 例）、プロトコル逸脱 2 例（90 mg/q12w 群 1 例及び 90 mg/q8w 群 1 例）であった（以上、重複あり）。なお、安全性については、無作為化されなかった症例（884 例、図 5 の②～④）を含めた解析も行われた<sup>6)</sup>。

有効性について、主要評価項目である「投与 44 週目の寛解率」は表 18 のとおりであり、90 mg/q12w 群及び 90 mg/q8w 群のプラセボ群に対する優越性が検証された（有意水準両側 5%、Cochran-Mantel Haenszel 検定、閉検定手順により検定の多重性を調整）。

表 18 44 週目の寛解率（主たる有効性解析対象集団）

	維持期（皮下投与）		
	プラセボ群	本薬群	
		90 mg/q12w 群	90 mg/q8w 群
例数	131	129	128
寛解率 <sup>a)</sup> (%) (例数)	35.9 (47)	48.8 (63)	53.1 (68)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	—	13.0 [1.1, 24.9]	17.2 [5.3, 29.2]
p 値 <sup>b), c)</sup>	—	0.040	0.005

- a) 44 週目の CDAI スコアが欠測又は効果減弱と判断された場合は非寛解とされた。  
 b) Cochran-Mantel Haenszel 検定（3003 試験の開始時の寛解の有無、3001 試験又は 3002 試験における本剤投与群、3003 試験に組み入れられる前の試験（3001 試験、3002 試験）を層別因子と設定）  
 c) 有意水準両側 5%、検定の多重性の調整方法として、閉検定手順（90 mg/q8w 群とプラセボ群の比較において統計学的有意差が認められた場合に、90 mg/q12w 群とプラセボ群の比較が行われることとされた）が用いられた。

安全性について、主たる安全性解析対象集団である、無作為化後に治験薬が投与された全集団における 44 週目又は用量調節時点までの有害事象は、プラセボ群 83.5%（111/133 例）、90 mg/q12w 群 80.3%（106/132 例）及び 90 mg/q8w 群 81.7%（107/131 例）に、副作用はプラセボ群 31.6%（42/133 例）、90 mg/q12w 群 25.8%（34/132 例）及び 90 mg/q8w 群 29.8%（39/131 例）に認められた。

<sup>5)</sup> 用法・用量は 44 週までの最終投与時に実施されていた方法（プラセボ又は本薬 90 mg を 8 週間隔か 12 週間隔で皮下投与）で投与することとされ、用量調節は行わないこととされた。盲検性は、最後の患者の 44 週目評価及び解析が終了するまで維持され、盲検が解除された時点でプラセボを投与されている患者は中止とされた。

<sup>6)</sup> 無作為化されなかった 884 例のうち試験中断前に組み入れられたのは 17 例であった。無作為化されなかった症例の中止例は 455 例で、中止理由は有効性欠如 358 例、有害事象 46 例、同意撤回 36 例、追跡不能 13 例、プロトコル逸脱 2 例であった。

無作為化後に治験薬が投与された全集団で、44 週目又は用量調節時点までにいずれかの群で 5%以上に認められた有害事象は表 19、副作用は表 20 のとおりであった。

表 19 いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象（無作為化後に治験薬が投与された全集団）  
＜44 週目又は用量調節時点まで＞

	維持期（皮下投与）		
	プラセボ群（133 例）	本薬群	
		90 mg/q12w 群（132 例）	90 mg/q8w 群（131 例）
全有害事象	83.5 (111)	80.3 (106)	81.7 (107)
関節痛	14.3 (19)	16.7 (22)	13.7 (18)
クローン病	14.3 (19)	12.1 (16)	12.2 (16)
頭痛	11.3 (15)	11.4 (15)	12.2 (16)
鼻咽頭炎	7.5 (10)	12.9 (17)	10.7 (14)
上気道感染	15.8 (21)	6.8 (9)	9.9 (13)
腹痛	12.0 (16)	9.8 (13)	8.4 (11)
発熱	7.5 (10)	8.3 (11)	6.1 (8)
発疹	3.8 (5)	3.0 (4)	5.3 (7)
咳嗽	2.3 (3)	3.0 (4)	5.3 (7)
注射部位紅斑	0 (0)	0.8 (1)	5.3 (7)
疲労	4.5 (6)	6.1 (8)	4.6 (6)
下痢	5.3 (7)	8.3 (11)	3.8 (5)
インフルエンザ	3.8 (5)	6.1 (8)	3.8 (5)
悪心	6.8 (9)	7.6 (10)	3.1 (4)
尿路感染	2.3 (3)	6.1 (8)	3.1 (4)
嘔吐	6.8 (8)	3.8 (5)	3.1 (4)

MedDRA ver.17.1 発現割合%（例数）

表 20 いずれかの群で 5%以上に認められた副作用（無作為化後に治験薬が投与された全集団）  
＜44 週目又は用量調節時点まで＞

	維持期（皮下投与）		
	プラセボ群（133 例）	本薬群	
		90 mg/q12w 群（132 例）	90 mg/q8w 群（131 例）
全副作用	31.6 (42)	25.8 (34)	29.8 (39)
注射部位紅斑	0 (0)	0.8 (1)	5.3 (7)
上気道感染	6.8 (9)	1.5 (2)	4.6 (6)
関節痛	5.3 (7)	0.8 (1)	0.8 (1)

MedDRA ver.17.1 発現割合%（例数）

無作為化後に治験薬が投与された日本人集団（21 例）における 44 週目又は用量調節時点までの有害事象は、プラセボ群 100.0%（4/4 例）、90 mg/q12w 群 100.0%（8/8 例）及び 90 mg/q8w 群 88.9%（8/9 例）、副作用はプラセボ群と 90 mg/q12w 群では認められず、90 mg/q8w 群では 55.6%（5/9 例）に認められた。無作為化後に治験薬が投与された日本人集団で、44 週目又は用量調節時点までにいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は表 21 のとおりであり、2 例以上に認められた副作用は 90 mg/q8w 群の「鼻咽頭炎」22.2%（2/9 例）であった。

表 21 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象（無作為化後に治験薬が投与された日本人集団）  
＜44 週目又は用量調節時点まで＞

	維持期（皮下投与）		
	プラセボ群（4 例）	本薬群	
		90 mg/q12w 群（8 例）	90 mg/q8w 群（9 例）
全有害事象	100.0 (4)	100.0 (8)	88.9 (8)
鼻咽頭炎	25.0 (1)	25.0 (2)	44.4 (4)
外陰部腔カンジダ症	0 (0)	0 (0)	22.2 (2)
頭痛	0 (0)	37.5 (3)	11.1 (1)
肛門膿瘍	0 (0)	25.0 (2)	0 (0)

MedDRA ver.17.1 発現割合%（例数）

無作為化後に治験薬が投与された全集団で、死亡例は認められなかった。



無作為化後に治験薬が投与された全集団で、44 週目又は用量調節時点までに重篤な有害事象は、プラセボ群 15.0 % (20/133 例)、90 mg/q12w 群 12.1 % (16/132 例) 及び 90 mg/q8w 群 9.9 % (13/131 例) で認められたが、原疾患である「クローン病」以外に特定の事象が多く発現する傾向は認められなかった (表 22)。重篤な副作用はプラセボ群 1.5 % (2/133 例、「クローン病」及び「肺炎」各 1 例)、90 mg/q12w 群 1.5 % (2/132 例、「腹部感染」及び「小腸閉塞」各 1 例) 及び 90 mg/q8w 群 2.3 % (3/131 例、「ウイルス感染」、「肺炎」及び「眼帯状疱疹」各 1 例) に認められたが、転帰は、「腹部感染」の 1 例 (未回復) を除いて回復した。

表 22 いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象 (無作為化後に治験薬が投与された全集団) <44 週目又は用量調節時点まで>

	維持期 (皮下投与)		
	プラセボ群 (133 例)	本薬群	
		90 mg/q12w 群 (132 例)	90 mg/q8w 群 (131 例)
全重篤有害事象	15.0 (20)	12.1 (16)	9.9 (13)
クローン病	5.3 (7)	3.8 (5)	3.1 (4)
大腸狭窄	0 (0)	0 (0)	1.5 (2)
肺炎	1.5 (2)	0 (0)	0.8 (1)
虫垂炎	0 (0)	1.5 (2)	0 (0)
痔瘻	1.5 (2)	0 (0)	0 (0)

MedDRA ver.17.1 発現割合% (例数)

無作為化後に治験薬が投与された全集団で、44 週目又は用量調節時点までに中止に至った有害事象は、プラセボ群 6.0 % (8/133 例)、90 mg/q12w 群 7.6 % (10/132 例) 及び 90 mg/q8w 群 3.1 % (4/131 例) に認められたが、原疾患である「クローン病」以外に特定の事象が多く発現する傾向は認められなかった (表 23)。中止に至った副作用はプラセボ群 0.8 % (1/133 例、「結核」) 及び 90 mg/q12w 群 3.0% (4/132 例: 「甲状腺炎」、「クローン病・大腸狭窄・腹部感染」、「発疹」及び「せつ」各 1 例) に認められ、転帰は「甲状腺炎」、「発疹」及び「結核」は回復、「クローン病・大腸狭窄・腹部感染」及び「せつ」は未回復であった。

表 23 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 (無作為化後に治験薬が投与された全集団) <44 週目又は用量調節時点まで>

	維持期 (皮下投与)		
	プラセボ群 (133 例)	本薬群	
		90 mg/q12w 群 (132 例)	90 mg/q8w 群 (131 例)
全有害事象	6.0 (8)	7.6 (10)	3.1 (4)
妊娠	0.8 (1)	0.8 (1)	1.5 (2)
クローン病	2.3 (3)	2.3 (3)	0.8 (1)

MedDRA ver.17.1 発現割合% (例数)

無作為化後に治験薬が投与された日本人集団で、44 週目又は用量調節時点までに重篤な有害事象は、プラセボ群では認められず、90 mg/q12w 群 25.0 % (2/8 例、「虫垂炎・菌血症」及び「肛門膿瘍」) 及び 90 mg/q8w 群 11.1 % (1/9 例、「大腸閉塞」) で認められたが、副作用は認められなかった。

無作為化後に治験薬が投与された日本人集団で 44 週目又は用量調節時点までに中止に至った有害事象は、90 mg/q12w 群で 12.5 % (1/8 例: 「肛門膿瘍」) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

無作為化されなかった症例も含めた治験薬が投与された全集団 (以下、「治験薬が投与された全集団」) における 44 週までの有害事象及び副作用の発現状況は表 24 及び表 25 のとおりであった。

表 24 いずれかの集団で 3%以上に認められた有害事象（治験薬が投与された全集団）＜44 週目まで＞

	導入期+維持期			導入期+維持期	
	プラセボ投与集団 (242 例) <sup>a)</sup>	本薬投与集団 (1,157 例) <sup>b)</sup>		プラセボ投与集団 (242 例) <sup>a)</sup>	本薬投与集団 (1,157 例) <sup>b)</sup>
全有害事象	81.8 (198)	75.1 (869)	下痢	6.6 (16)	3.9 (45)
クローン病	14.0 (34)	13.0 (150)	発疹	3.3 (8)	3.9 (45)
関節痛	16.1 (39)	11.5 (133)	副鼻腔炎	2.9 (7)	3.8 (44)
鼻咽頭炎	9.1 (22)	10.7 (124)	背部痛	2.9 (7)	3.8 (44)
頭痛	9.5 (23)	9.7 (112)	胃腸炎	3.3 (8)	3.2 (37)
腹痛	10.7 (26)	8.6 (99)	尿路感染	3.7 (9)	3.2 (37)
上気道感染	9.5 (23)	7.7 (89)	インフルエンザ	2.9 (7)	3.1 (36)
悪心	7.9 (19)	7.3 (85)	上腹部痛	3.3 (8)	2.9 (33)
発熱	8.3 (20)	6.0 (69)	鼻閉	3.7 (9)	1.4 (16)
嘔吐	5.4 (13)	4.8 (56)	関節炎	3.7 (9)	1.3 (15)
疲労	4.5 (11)	4.1 (47)	インフルエンザ様疾患	3.7 (9)	1.2 (14)
咳嗽	3.7 (9)	4.1 (48)	肛門膿瘍	3.3 (8)	1.2 (14)

MedDRA ver.17.1 発現割合% (例数)

a) 3003 試験においてプラセボ投与を受けた患者（3001 試験及び 3002 試験で本薬の単回静脈内投与により CR が得られ、3003 試験でプラセボ群に割り付けられた患者については 3003 試験の 8 週以降のデータを含む）

b) 3003 試験において本薬投与を受けた患者（3001 試験及び 3002 試験で本薬の単回静脈内投与により CR が得られ、3003 試験でプラセボ群に割り付けられた患者における 3003 試験の 0～8 週までのデータを含む）

表 25 いずれかの集団で 3%以上に認められた副作用（治験薬が投与された全集団）＜44 週目まで＞

	導入期+維持期	
	プラセボ投与集団 (242 例) <sup>a)</sup>	本薬投与集団 (1,157 例) <sup>b)</sup>
全副作用	27.7 (67)	27.5 (318)
頭痛	2.5 (6)	3.2 (37)
上気道感染	3.3 (8)	2.9 (33)
悪心	3.3 (8)	1.7 (20)
関節痛	4.5 (11)	1.5 (17)

MedDRA ver.17.1 発現割合% (例数)

a) 3003 試験においてプラセボ投与を受けた患者（3001 試験及び 3002 試験で本薬の単回静脈内投与により CR が得られ、3003 試験でプラセボ群に割り付けられた患者については 3003 試験の 8 週以降のデータを含む）

b) 3003 試験において本薬投与を受けた患者（3001 試験及び 3002 試験で本薬の単回静脈内投与により CR が得られ、3003 試験でプラセボ群に割り付けられた患者における 3003 試験の 0～8 週までのデータを含む）

治験薬が投与された全集団において 44 週目までに死亡例は認められなかった。

治験薬が投与された全集団において 44 週目までに認められた重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ投与集団 15.3% (37/242 例) 及び本薬投与集団 14.7% (170/1,157 例) であった。このうち、いずれかの集団で 3%以上に認められた重篤な有害事象は「クローン病」（プラセボ投与集団 4.5% (11/242 例)、本薬投与集団 5.5% (64/1,157 例)）であった。原疾患である「クローン病」及び「クローン病」に関連する事象以外に特定の事象が多く発現する傾向は認められなかった。治験薬が投与された全集団において 44 週目までに認められた重篤な副作用の発現割合はプラセボ投与集団 0.8% (2/242 例) 及び本薬投与集団 1.6% (18/1,157 例) であった。いずれかの集団で 3%以上に認められた重篤な副作用はなかった。

治験薬が投与された全集団において 44 週目までに中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ投与集団 6.2% (15/242 例) 及び本薬投与集団 5.1% (59/1,157 例) であった。このうち、いずれかの集団で 3%以上に認められた中止に至った有害事象はなかった。原疾患である「クローン病」及び「クローン病」に関連する事象以外に特定の事象が多く発現する傾向は認められなかった。治験薬が投与された全集団において 44 週目までに中止に至った副作用の発現割合はプラセボ投与集団 1.7% (4/242 例) 及び本薬投与集団 1.0% (12/1,157 例) であった。いずれかの集団で 3%以上に認められた中止に至った副作用はなかった。

無作為化されなかった症例も含めた治験薬が投与された日本人集団（以下、「治験薬が投与された日本人集団」）における 44 週までの有害事象の発現状況は表 26 のとおりであった。治験薬が投与された日本人集団における 44 週までの副作用発現状況について、プラセボ投与集団及び本薬投与集団のいずれかで 2 例以上に認められた副作用は「鼻咽頭炎」（プラセボ投与集団 0 % 〈0/8 例〉、本薬投与集団 4.3 % 〈3/70 例〉）であった。

表 26 いずれかの集団で 2 例以上に認められた有害事象（治験薬が投与された日本人集団）〈44 週目まで〉

	導入期+維持期			導入期+維持期	
	プラセボ投与集団 (8 例) <sup>a)</sup>	本薬投与集団 (70 例) <sup>b)</sup>		プラセボ投与集団 (8 例) <sup>a)</sup>	本薬投与集団 (70 例) <sup>b)</sup>
全有害事象	87.5 (7)	80.0 (56)	インフルエンザ	0 (0)	4.3 (3)
鼻咽頭炎	25.0 (2)	40.0 (28)	咽頭炎	0 (0)	4.3 (3)
クローン病	12.5 (1)	12.9 (9)	上腹部痛	0 (0)	2.9 (2)
頭痛	0 (0)	8.6 (6)	痔瘻	0 (0)	2.9 (2)
肛門膿瘍	12.5 (1)	7.1 (5)	肛門狭窄	0 (0)	2.9 (2)
脱水	0 (0)	7.1 (5)	関節痛	12.5 (1)	2.9 (2)
発熱	0 (0)	7.1 (5)	挫傷	0 (0)	2.9 (2)
貧血	0 (0)	5.7 (4)	胃腸炎	0 (0)	2.9 (2)
背部痛	0 (0)	5.7 (4)	鉄欠乏性貧血	12.5 (1)	2.9 (2)
咳嗽	0 (0)	5.7 (4)	蕁麻疹	0 (0)	2.9 (2)
齲蝕	0 (0)	5.7 (4)	嘔吐	0 (0)	2.9 (2)
ウイルス性胃腸炎	0 (0)	4.3 (3)	外陰部腫カンジダ症	0 (0)	2.9 (2)

MedDRA ver.17.1 発現割合% (例数)

- a) 3003 試験においてプラセボ投与を受けた患者（3001 試験及び 3002 試験で本薬の単回静脈内投与により CR が得られ、3003 試験でプラセボ群に割り付けられた患者については 3003 試験の 8 週以降のデータを含む）  
b) 3003 試験において本薬投与を受けた患者（3001 試験及び 3002 試験で本薬の単回静脈内投与により CR が得られ、3003 試験でプラセボ群に割り付けられた患者における 3003 試験の 0～8 週までのデータを含む）

治験薬が投与された日本人集団において 44 週目までに死亡例は認められなかった。治験薬が投与された日本人集団において 44 週目までに認められた重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ投与集団 0 % (0/8 例) 及び本薬投与集団 24.3 % (17/70 例) であった。このうち、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「クローン病」（プラセボ投与集団 0 % 〈0/8 例〉、本薬投与集団 12.9 % 〈9/70 例〉）、「肛門膿瘍」（プラセボ投与集団 0 % 〈0/8 例〉、本薬投与集団 2.9 % 〈2/70 例〉）であった。原疾患である「クローン病」及び「クローン病」に関連する事象以外に特定の事象が多く発現する傾向は認められなかった。治験薬が投与された日本人集団において 44 週目までに認められた重篤な副作用の発現割合はプラセボ投与集団 0 % (0/8 例) 及び本薬投与集団 1.4 % (1/70 例) であり、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なかった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 国際共同試験による臨床データパッケージについて

本申請の評価資料として提出された 3001、3002 及び 3003 試験はいずれも国際共同試験として実施された。申請者は、日本と主な参加国である欧米との内因性及び外因性民族的要因の違いについて、以下のように説明した。

内因性民族的要因について、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、3001、3002 及び 3003 試験にお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、CD の診断基準は、日本と欧米で概ね同様である。また、疾患活動性に合わせた活動期と維持期の治療法に関しては、欧米と比較して日本では経腸栄養療法が比較的良好に用いられる傾向があるものの、3001、3002 及び 3003 試験では使用を制限することとしたため、薬物療法を主体

とする欧米と大きな差は生じないと考えられた。また、有効性評価の指標としたCDAIは世界的に広く使用されているCDの活動性評価法であり、CDAI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た。なお、CDは患者数が少なく、試験立案当時<sup>7)</sup>の日本におけるCD患者数は特定疾患医療受給者証の交付数から約3万人と推計された。3001試験の対象となる抗TNF製剤で効果不十分な患者又は忍容性のない患者数は、類薬の製造販売後調査の状況や公表文献（レミケード点滴静注用100使用成績調査 中間報告、THE LANCET 359: 1541-49, 2002）等から、日本では約500～5,600人程度と想定され、さらに実施可能性を踏まえ、3001試験の目標症例数を60例とした。3002試験については、日本では抗TNF製剤が広く使用されていることから患者の組入れはさらに困難で少数となると考えられた。このような検討から国際共同試験期間内での組入れ可能性を考慮し、日本人の目標症例数を3001試験は60例、3002試験は20例とした。

機構は、以下のように考える。

試験立案当時の本邦におけるCD患者数等の状況を踏まえると、国際共同試験の実施期間内での組み入れ症例数に限界があったことは、やむを得なかった。国際共同試験に日本が参加したことは特に問題ない。また、日本人の症例数は限られているものの、試験立案当時の状況も勘案すると、日本を含む3001試験、3002試験及び3003試験の結果に基づき有効性及び安全性について評価を行うことは差し支えない。

## 7.R.2 有効性について

機構は、7.R.2.1及び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期CD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 導入期について

#### 7.R.2.1.1 導入期のCDに対する本薬の有効性について

申請者は、導入期におけるCDに対する本薬の有効性について、以下のように説明した。

導入期におけるCDに対する本薬の有効性は、既存治療で効果不十分な中等症から重症の活動期CD患者を対象とした3001試験及び3002試験から検討した。なお、GCP 実地調査において、3001試験において、ベースラインのCDAIスコアの入力データが誤っていた日本人症例（1例〈本薬6 mg/kg群〉）が認められたことから、以下の検討では、修正したCDAIスコアに基づいた解析も行った（以下、「修正したCDAIスコアに基づく解析」）。

全集団における結果について、主要評価項目である6週目のCR率は、3001試験及び3002試験ともに、プラセボ群に対する各本薬群の優越性が示された（表6及び表13）。なお、修正したCDAIスコアに基づく解析においても、3001試験の全集団の有効性の結果に大きな差異は認められなかった（表27）。日本人集団における結果について、3001試験及び3002試験の主要評価項目（6週目のCR率）の結果は表28のとおりであった。3001試験の日本人集団の結果では、本薬6 mg/kg群とプラセボ群の6週目の

---

<sup>7)</sup> 2009年度



CR 率は同程度であった。3002 試験の日本人集団の結果では、各本薬群における 6 週目の CR 率はプラセボ群に比べて高い傾向が認められた。

表 27 3001 試験及び 3002 試験の全集団における 6 週目の CR 率

	導入期 (単回静脈内投与)					
	3001 試験 <sup>a)</sup>			3002 試験		
	プラセボ群	本薬群		プラセボ群	本薬群	
130 mg 群		6 mg/kg 群	130 mg 群		6 mg/kg 群	
例数	247	245	249	209	209	209
CR 率	21.5 (53)	34.3 (84)	33.3 (83)	28.7 (60)	51.7 (108)	55.5 (116)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	—	12.8 [5.0, 20.7]	11.9 [4.1, 19.7]	—	23.0 [13.8, 32.1]	26.8 [17.7, 35.9]

割合% (例数)

a) 修正した CDAI スコアに基づく解析

表 28 3001 試験及び 3002 試験の日本人集団における 6 週目の CR 率

	導入期 (単回静脈内投与)					
	3001 試験 <sup>a)</sup>			3002 試験		
	プラセボ群	本薬群		プラセボ群	本薬群	
130 mg 群		6 mg/kg 群	130 mg 群		6 mg/kg 群	
例数	18	19	19	9	8	9
CR 率	27.8 (5)	36.8 (7)	26.3 (5)	11.1 (1)	37.5 (3)	55.6 (5)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	—	9.1 [-20.9, 39.0]	-1.5 [-30.1, 27.2]	—	26.4 [-12.9, 65.7]	44.4 [6.0, 82.9]

割合% (例数)

a) 修正した CDAI スコアに基づく解析

3001 試験の日本人集団で本薬 6 mg/kg 群とプラセボ群との群間差が全集団とは異なる傾向が認められた理由について、患者背景因子の差異を検討した。全集団と日本人集団でベースライン値が異なる傾向であったのは、主に体重 (全集団  $69.8 \pm 18.2$  kg、日本人集団  $55.8 \pm 9.7$  kg) 及び CRP (全集団  $1.9 \pm 2.4$  mg/dL、日本人集団  $2.0 \pm 2.4$  mg/dL) (以上、平均値  $\pm$  標準偏差) であり、これらの違いが影響した可能性が考えられたものの、日本人の症例数が限られていることから、明確な結論は得られなかった。

副次評価項目ではあるものの、3001 試験及び 3002 試験における全集団及び日本人集団の 8 週目の寛解率は表 29 及び表 30 のとおりであり、3001 試験及び 3002 試験ともに、全集団と日本人集団で各本薬群とプラセボ群の群間差に大きな差異は認められなかった。

表 29 8 週目の寛解率 (3001 試験及び 3002 試験の全集団)

	導入期 (単回静脈内投与)					
	3001 試験 <sup>a)</sup>			3002 試験		
	プラセボ群	本薬群		プラセボ群	本薬群	
130 mg 群		6 mg/kg 群	130 mg 群		6 mg/kg 群	
例数	247	245	249	209	209	209
寛解率	7.3 (18)	15.9 (39)	20.9 (52)	19.6 (41)	30.6 (64)	40.2 (84)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	—	8.6 [3.0, 14.2]	13.6 [7.6, 19.6]	—	11.0 [2.8, 19.3]	20.6 [12.0, 29.1]

割合% (例数)

a) 修正した CDAI スコアに基づく解析

表 30 8 週目の寛解率 (3001 試験及び 3002 試験の日本人集団)

	導入期 (単回静脈内投与)					
	3001 試験 <sup>a)</sup>			3002 試験		
	プラセボ群	本薬群		プラセボ群	本薬群	
130 mg 群		6 mg/kg 群	130 mg 群		6 mg/kg 群	
例数	18	19	19	9	8	9
寛解率	5.6 (1)	10.5 (2)	26.3 (5)	0 (0)	25.0 (2)	22.2 (2)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	—	5.0 [-12.4, 22.4]	20.8 [-1.7, 43.2]	—	25.0 [-5.0, 55.0]	22.2 [-4.9, 49.4]

割合% (例数)

a) 修正した CDAI スコアに基づく解析

以上より、3001 試験及び 3002 試験の全集団の結果から、既存治療で効果不十分な活動期の CD 患者に対する有効性は示され、日本人集団についても有効性は期待できると考える。

機構は、7.R.2.1.1及び7.R.2.1.2を踏まえ、以下のように考える。

主要評価項目である 6 週目の CR 率について、3001 試験及び 3002 試験のいずれにおいても、全集団において、本薬 130 mg 群及び 6 mg/kg 群のプラセボ群に対する優越性が示され (表 6 及び表 13)、修正した CDAI スコアに基づく解析においても、全集団の有効性に特段の問題は認められなかった (表 27)。以上より、導入期において、全集団における既存治療で効果不十分な中等症から重症の活動期 CD 患者に対する本薬の改善効果は示された。

日本人集団における有効性については、3001 試験では、主要評価項目である 6 週目の CR 率 (修正した CDAI スコアに基づく解析) において、本薬 130 mg 群はプラセボ群と比べて高い傾向が認められたが、本薬 6 mg/kg 群とプラセボ群は同程度であった。3001 試験において、日本人集団では 6 週目の CR 率がプラセボ群と同程度となった原因は不明であるが、日本人の症例数が少ないことが影響した可能性がある。一方、3002 試験では、6 週目の CR 率 (主要評価項目) は、日本人集団の各本薬群とプラセボ群の群間差は全集団と比べ問題となる傾向はなかった。また、副次評価項目ではあるが 8 週目の寛解率は 3001 試験及び 3002 試験のいずれにおいても、日本人集団の各本薬群とプラセボ群の群間差は全集団と比べ小さい傾向はない (表 29 及び表 30)。以上を踏まえると、導入期において、日本人の既存治療で効果不十分な中等症から重症の活動期 CD 患者においても本薬の有効性は期待できる。

ただし、3001 試験及び 3002 試験の日本人症例数は限られていることから、日本人 CD 患者における有効性については、製造販売後調査等で情報収集する必要がある。

#### 7.R.2.1.2 抗 TNF 製剤に対する反応性別の有効性について

申請者は、抗 TNF 製剤に対する反応性別の有効性について、3001 試験の結果から以下のように説明した。

3001 試験は、抗 TNF 製剤 (インフリキシマブ、アダリムマブ又は certolizumab pegol) の投与を過去に受け、治療反応がなかった患者 (一次無効)、初期に抗 TNF 製剤で効果が得られたもののその後効果が消失した患者 (二次無効) 又は忍容性がなかった患者を対象とした。抗 TNF 製剤に対する反応性の違いにより、本薬に対する治療反応性も異なる可能性があることから、抗 TNF 製剤に対する反応性別の有効性について検討した。

3001 試験における、抗 TNF 製剤に対する反応性別の 6 週目の CR 率は表 31 のとおりであった。全集団における二次無効又は忍容性なしの患者の各本薬群の CR 率は、プラセボ群に比べて高い傾向が認められた。一方、一次無効の患者については、各本薬群の CR 率はプラセボ群の結果と同程度であったが、

これは、症例数が十分でなかったことが影響した可能性があると考えられた。なお、欧米の添付文書において、一次無効の患者に対して本薬の使用は制限されていない。

表 31 抗 TNF 製剤に対する反応性別の 6 週目の CR 率 (3001 試験) <sup>a)</sup>

	導入期 (単回静脈内投与)					
	全集団			日本人集団		
	プラセボ群 (247 例)	本薬群		プラセボ群 (18 例)	本薬群	
130 mg 群 (245 例)		6 mg/kg 群 (249 例)	130 mg 群 (19 例)		6 mg/kg 群 (19 例)	
一次無効						
例数	74	70	72	0	1	0
CR 率	23.0 (17)	28.6 (20)	23.6 (17)	—	0 (0)	—
二次無効						
例数	170	173	171	18	18	18
CR 率	20.0 (34)	31.8 (55)	36.3 (62)	27.8 (5)	33.3 (6)	22.2 (4)
忍容性なし						
例数	87	78	105	2	1	3
CR 率	24.1 (21)	38.5 (30)	34.3 (36)	0 (0)	100 (1)	33.3 (1)

割合% (例数)

a) 修正した CDAI スコアに基づく解析

機構は、以下のように考える。

表 31 から、全集団の抗 TNF 製剤に対する二次無効又は忍容性がなかった患者における有効性について、プラセボ群に対する各本薬群の有効性に特段問題となる傾向は認められていない。一方、一次無効の患者における結果に対する申請者の説明については、各群の症例数が少ないことが影響したかは現時点で不明である。抗 TNF 製剤に対する反応性別の有効性について、製造販売後調査等で情報収集する必要がある。

### 7.R.2.1.3 抗 TNF 製剤以外の前治療薬別の有効性について

申請者は、抗 TNF 製剤以外の前治療薬別の有効性について、3002 試験の結果から以下のように説明した。

3002 試験は、既存治療 (免疫調節薬及び/又はステロイド (ステロイド依存を含む)) が効果不十分であった患者が対象とされた。なお、抗 TNF 製剤治療歴を有する場合は、一次無効、二次無効又は忍容性なしに合致しない患者 (3001 試験の対象とはならない患者) が組入れ可能とされた。

3002 試験における、ベースラインの併用薬別の 6 週目の CR 率は表 32 のとおりであり、ベースラインの治療薬の違いによらず、各本薬群の CR 率はプラセボ群に比べて高かった。

表 32 既存治療別の 6 週目の CR 率 (3002 試験)

	導入期 (単回静脈内投与)					
	全集団			日本人集団		
	プラセボ群 (209 例)	本薬群		プラセボ群 (9 例)	本薬群	
130 mg 群 (209 例)		6 mg/kg 群 (209 例)	130 mg 群 (8 例)		6 mg/kg 群 (9 例)	
5-ASA						
併用あり	29.2 (26/89)	48.3 (43/89)	60.2 (56/93)	14.3 (1/7)	28.6 (2/7)	42.9 (3/7)
併用なし	28.3 (34/120)	54.2 (65/120)	51.7 (60/116)	0.0 (0/2)	100.0 (1/1)	100.0 (2/2)
ステロイド						
併用あり	34.7 (26/75)	48.8 (39/80)	56.5 (52/92)	0.0 (0/2)	— (0/0)	0 (0/1)
併用なし	25.4 (34/134)	53.5 (69/129)	54.7 (64/117)	14.3 (1/7)	37.5 (3/8)	62.5 (5/8)
6-MP/AZA/MTX						
併用あり	28.8 (21/73)	58.1 (43/74)	65.3 (47/72)	0 (0/3)	33.3 (1/3)	100.0 (4/4)
併用なし	28.7 (39/136)	48.1 (65/135)	50.4 (69/137)	16.7 (1/6)	40.0 (2/5)	20.0 (1/5)

割合% (例数)

機構は、抗 TNF 製剤以外の前治療薬別の有効性について、現時点では特段問題となる傾向は認められていないと考える。

#### 7.R.2.1.4 ベースラインの CDAI スコアによる活動性別の有効性について

申請者は、ベースラインの CDAI スコアによる活動性別の有効性について以下のように説明した。

3001 試験及び 3002 試験における、ベースラインの CDAI スコアによる活動性別の 6 週目の CR 率は、表 33 のとおりであった。全集団ではベースラインの CDAI が 300 以下及び 300 超のいずれの集団においても、本薬 130 mg 群及び 6 mg/kg 群はプラセボ群に比べて 6 週目の CR 率が高かった。

表 33 ベースラインの CDAI スコア別の 6 週目の CR 率 (3001 試験及び 3002 試験)

試験名	ベースラインの CDAI	導入期 (単回静脈内投与)					
		全集団			日本人集団		
		プラセボ群	本薬群		プラセボ群	本薬群	
		130 mg 群	6 mg/kg 群		130 mg 群	6 mg/kg 群	
3001 試験 <sup>a)</sup>	300 以下	17.3 (18/104)	32.7 (33/101)	28.4 (27/95)	10.0 (1/10)	25.0 (2/8)	30.0 (3/10)
	300 超	24.5 (35/143)	35.4 (51/144)	36.4 (56/154)	50.0 (4/8)	45.5 (5/11)	22.2 (2/9)
3002 試験	300 以下	24.4 (30/123)	39.8 (45/113)	51.3 (61/119)	14.3 (1/7)	33.3 (2/6)	50.0 (3/6)
	300 超	34.9 (30/86)	65.6 (63/96)	61.1 (55/90)	0.0 (0/2)	50.0 (1/2)	66.7 (2/3)

割合% (例数)

a) 修正した CDAI スコアに基づく解析

機構は、全集団のベースラインの CDAI スコアによる活動性別の有効性について、現時点では特段問題となる傾向は認められていないと考える。

#### 7.R.2.2 維持期について

##### 7.R.2.2.1 維持期の CD に対する本薬の有効性について

申請者は、維持期の CD に対する本薬の有効性について以下のように説明した。

維持期の CD に対する本薬の有効性は、3003 試験から検討した。なお、GCP 実地調査において、3001 試験で、ベースラインの CDAI スコアの入力データが誤っていた日本人症例 (1 例) が認められた。当該症例は、誤ったベースラインの CDAI スコアに基づき、3001 試験のレスポンドーとして 3003 試験の本薬 90 mg/q8w 群に組み入れられたが、正しいベースラインの CDAI スコアに基づく、3001 試験のレスポンドーではなく、本来であれば 3003 試験の主要な解析対象集団には含まれないことから、当該症例を除外した解析も行った (以下、「修正した CDAI スコアに基づく解析」)。

3003 試験の全集団において、主要評価項目である 44 週目の寛解率は、本薬 90 mg/q12w 群及び 90 mg/q8w 群のプラセボ群に対する優越性が示された (表 18)。なお、修正した CDAI スコアに基づく解析においても、3003 試験の全集団の有効性の結果に大きな差異は認められなかった (表 34)。また、3003 試験の主要な解析対象とされた日本人症例数は限られているものの、日本人集団の結果は全集団と比べ、大きな差異は認められなかった (表 34)。



表 34 3003 試験の全集団及び日本人集団における 44 週目の寛解率 (主要な解析対象集団) a)

	維持期 (皮下投与)					
	全集団			日本人集団		
	プラセボ群	本薬群		プラセボ群	本薬群	
90mg/q12w 群		90mg/q8w 群	90mg/q12w 群		90mg/q8w 群	
例数	131	129	127	4	8	8
寛解率 (例数)	35.9 (47)	48.8 (63)	53.5 (68)	25.0 (1)	50.0 (4)	62.5 (5)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	—	13.0 [1.1, 24.9]	17.7 [5.7, 29.6]	—	25.0 [-29.8, 79.8]	37.5 [-16.6, 91.6]

割合% (例数)

a) 修正した CDAI スコアに基づく解析

機構は、以下のように考える。

主要評価項目である 44 週目の寛解率について、全集団において、本薬 90 mg/q12w 群及び 90 mg/q8w 群のプラセボ群に対する優越性が示されたことから、本薬の維持効果が示された。

日本人集団における有効性については、症例数が限られていることに留意が必要であるが、全集団と日本人集団で有効性の傾向に大きな差異は認められなかった。また、ベースラインの CDAI スコアの入力データが誤っていた日本人症例を含めた場合と除外した場合で、有効性の結果に特段の差異は認められないことを確認した。ただし、3003 試験における日本人症例数は限られていることから、日本人 CD 患者における本薬の維持効果については、製造販売後調査等で情報収集する必要がある。

#### 7.R.2.2.2 CDAI スコアの推移について

申請者は、3003 試験における CDAI スコアの推移について、以下のように説明した。

3003 試験の CDAI スコアの平均値の推移は図 7 のとおりであり、プラセボ群では経時的に増加する傾向が認められたのに対し、本薬 90 mg/q12w 群と 90 mg/q8w 群では 44 週目まで維持された。

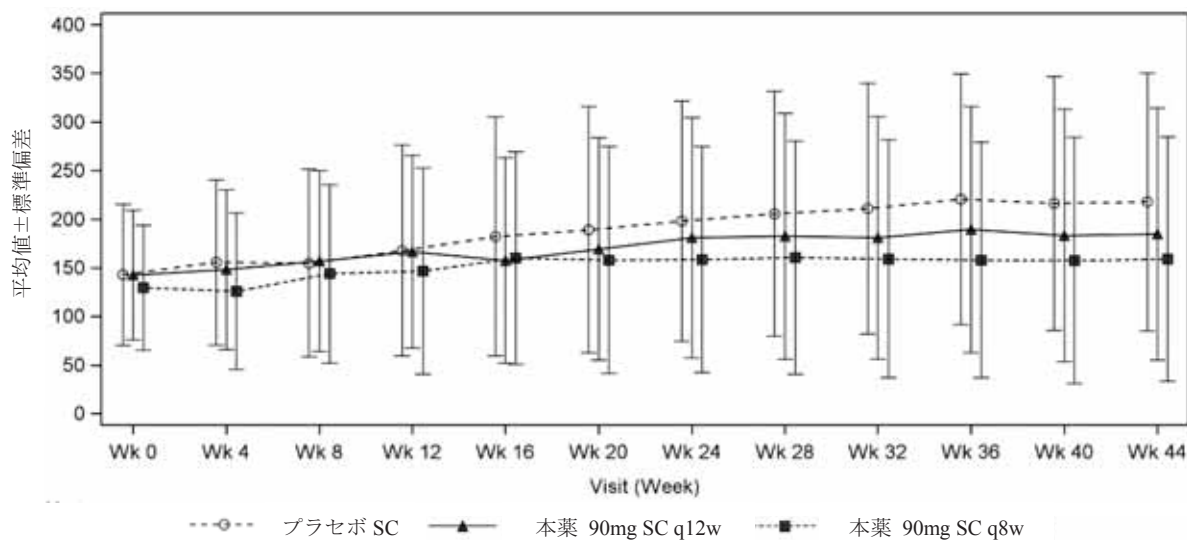


図 7 3003 試験の CDAI の推移 (主要な解析対象集団、LOCF)

※修正した CDAI スコアに基づく解析

機構は、3003 試験における各本薬群の CDAI スコアの推移について、現時点では、特段問題となる傾向はないと考える。

### 7.R.2.2.3 ステロイド離脱について

申請者は、本薬投与後のステロイド離脱の状況について、以下のように説明した。

3003 試験の主要な解析対象集団におけるベースラインのステロイド使用率は 45.7% (181/396 例) (プラセボ群 44.4% (59/133 例)、本薬 90 mg/q12w 群 43.9% (58/132 例) 及び 90 mg/q8w 群 48.9% (64/131 例)) であった。ステロイド使用例で 44 週目にステロイドから離脱かつ寛解であった症例の割合は、プラセボ群 15.5% (9/58 例)、本薬 90 mg/q12w 群 29.8% (17/57 例) 及び 90 mg/q8w 群 30.5% (18/59 例) であり、プラセボ群に比べ 90 mg/q12w 群と 90 mg/q8w 群で高い傾向が示唆された<sup>8)</sup>。

機構は、申請者の説明に特に問題はないと考える。

### 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、3001 試験、3002 試験及び 3003 試験において無作為化された集団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、既承認の効能・効果である尋常性乾癬、関節症性乾癬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。しかし、日本人 CD 患者に本薬が投与された例数は限られていることから、製造販売後調査等においてさらに本薬の安全性情報を収集する必要がある。

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 プラセボとの比較

申請者は、プラセボと比較した本薬の安全性の概要について、以下のように説明した。

活動期の患者に対する安全性について、3001 試験及び 3002 試験は抗 TNF 製剤に関する選択除外基準以外は同様の試験デザインであったことから、2 試験を併合し、治験薬を投与した全例（治験中断前の症例を含む）を対象に検討した。有害事象の発現状況の概要は表 35 のとおりであり、プラセボ群と本薬 130 mg 群及び 6 mg/kg 群で大きな差異はなかった。投与中止に至った有害事象はプラセボ群で多い傾向が認められた。日本人集団についても、同様の傾向であった。

表 35 初回投与 8 週間までの有害事象の概要 (3001 試験と 3002 試験の併合解析)

	導入期 (単回静脈内投与)					
	プラセボ群	全集団		プラセボ群	日本人集団	
		130 mg 群	6 mg/kg 群		130 mg 群	6 mg/kg 群
例数	466	471	470	27	27	28
全有害事象	60.5 (282)	58.4 (275)	60.4 (284)	55.6 (15)	44.4 (12)	50.0 (14)
全副作用	22.5 (105)	19.5 (92)	20.4 (96)	18.5 (5)	11.1 (3)	10.7 (3)
重篤な有害事象	6.0 (28)	4.9 (23)	5.3 (25)	7.4 (2)	0 (0)	7.1 (2)
中止に至った有害事象	4.1 (19)	1.7 (8)	1.7 (8)	3.7 (1)	0 (0)	0 (0)
感染症	23.2 (108)	19.5 (92)	23.6 (111)	22.2 (6)	18.5 (5)	25.0 (7)
重篤な感染症	1.3 (6)	1.5 (7)	1.7 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
投与時反応	2.4 (11)	3.6 (17)	2.6 (12)	3.7 (1)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (例数)

<sup>8)</sup> 修正した CDAI スコアに基づく解析

初回投与 8 週以降の維持期について、3003 試験において無作為化後に治験薬が投与された症例を対象に検討した。44 週目（初回投与から 52 週目）又は用量調節時点まで（図 5 及び 6 参照）に発現した有害事象の概要は表 36 のとおりであり、プラセボ群と本薬 90 mg/q12w 群及び 90 mg/q8w 群で大きな差異はなかった。日本人集団については、90 mg/q8w 群で副作用の発現割合が高い傾向があったが、2 例以上に認められたのは「鼻咽頭炎」（90 mg/q8w 群 22.2%〈2/9 例〉）のみであった。また、90 mg/q8w 群で感染症の発現割合が高い傾向が認められたが、比較的多く認められたのは「鼻咽頭炎」であった（7.R.3.3.1 参照）。

表 36 44 週目又は用量調節時点までの有害事象の概要（3003 試験：無作為化され治験薬を投与された症例）

	維持期（皮下投与）					
	全集団			日本人集団		
	プラセボ群	本薬群		プラセボ群	本薬群	
		90 mg/q12w 群	90 mg/q8w 群		90 mg/q12w 群	90 mg/q8w 群
例数	133	132	131	4	8	9
全有害事象	83.5 (111)	80.3 (106)	81.7 (107)	100.0 (4)	100.0 (8)	88.9 (8)
全副作用	31.6 (42)	25.8 (34)	29.8 (39)	0 (0)	0 (0)	55.6 (5)
重篤な有害事象	15.0 (20)	12.1 (16)	9.9 (13)	0 (0)	25.0 (2)	11.1 (1)
中止に至った有害事象	6.0 (8)	7.6 (10)	3.1 (4)	0 (0)	12.5 (1)	0 (0)
感染症	49.6 (66)	46.2 (61)	48.1 (63)	50.0 (2)	62.5 (5)	88.9 (8)
重篤な感染症	2.3 (3)	5.3 (7)	2.3 (3)	0 (0)	25.0 (2)	0 (0)

発現割合%（例数）

3001 試験、3002 試験及び 3003 試験の治験薬投与開始後から 52 週目までの有害事象の時期別発現割合は表 37 のとおりであり、プラセボ集団と本薬集団のいずれにおいても投与期間と有害事象の発現状況に明らかな関連は認められず、プラセボ集団に比べ本薬集団で臨床的に問題となるような差異は認められなかった。

表 37 いずれかの集団で 3%以上に発現した有害事象の時期別発現割合  
(3001 試験、3002 試験及び 3003 試験、全集団)

週数 <sup>a)</sup>	導入期 (単回静脈内投与)		維持期 (反復皮下投与)					
	3001 試験/3002 試験		3003 試験					
	0-8 週		9-20 週 <sup>a)</sup> (0-12 週)		21-32 週 <sup>a)</sup> (13-24 週)		33-52 週 <sup>a)</sup> (25-44 週)	
集団	プラセボ <sup>b)</sup>	本薬 <sup>c)</sup>	プラセボ <sup>d)</sup>	本薬 <sup>e)</sup>	プラセボ <sup>d)</sup>	本薬 <sup>e)</sup>	プラセボ <sup>d)</sup>	本薬 <sup>e)</sup>
例数	466	941	123	1,157	121	1,056	112	832
全有害事象	60.5 (282)	59.4 (559)	57.7 (71)	59.6 (690)	64.5 (78)	50.5 (533)	61.6 (69)	60.7 (505)
クローン病	7.5 (35)	3.8 (36)	8.1 (10)	6.0 (69)	5.0 (6)	5.6 (59)	6.3 (7)	6.5 (54)
鼻咽頭炎	4.9 (23)	5.0 (47)	4.1 (5)	5.3 (61)	5.0 (6)	4.6 (49)	6.3 (7)	6.0 (50)
関節痛	4.7 (22)	6.4 (60)	7.3 (9)	6.5 (75)	9.1 (11)	4.1 (43)	9.8 (11)	5.9 (49)
腹痛	4.3 (20)	4.0 (38)	3.3 (4)	4.3 (50)	5.0 (6)	2.6 (27)	4.5 (5)	5.3 (44)
頭痛	7.9 (37)	7.5 (71)	5.7 (7)	5.4 (62)	6.6 (8)	3.0 (32)	1.8 (2)	4.9 (41)
上気道感染	4.3 (20)	3.6 (34)	2.4 (3)	3.6 (42)	0.8 (1)	3.2 (34)	3.6 (4)	4.2 (35)
悪心	4.7 (22)	5.5 (52)	0.8 (1)	4.0 (46)	6.6 (8)	2.2 (23)	4.5 (5)	3.7 (31)
発熱	5.4 (25)	5.1 (48)	5.7 (7)	3.3 (38)	3.3 (4)	2.3 (24)	5.4 (6)	3.2 (27)
嘔吐	2.6 (12)	3.6 (34)	0.8 (1)	2.0 (23)	0.8 (1)	2.5 (26)	2.7 (3)	3.0 (25)
下痢	2.1 (10)	0.7 (7)	2.4 (3)	1.1 (13)	1.7 (2)	1.9 (20)	4.5 (5)	2.2 (18)
尿路感染	1.1 (5)	0.6 (6)	1.6 (2)	1.6 (19)	3.3 (4)	0.9 (9)	1.8 (2)	1.6 (13)
上腹部痛	0.6 (3)	1.0 (9)	1.6 (2)	1.1 (13)	3.3 (4)	1.2 (13)	1.8 (2)	1.3 (11)
疲労	3.4 (16)	2.4 (23)	4.1 (5)	2.4 (28)	1.7 (2)	1.1 (12)	2.7 (3)	1.4 (12)
関節炎	1.5 (7)	1.0 (9)	0.8 (1)	0.7 (8)	4.1 (5)	0.4 (4)	0.9 (1)	0.7 (6)
貧血	1.7 (8)	1.3 (12)	0.8 (1)	0.7 (8)	3.3 (4)	1.1 (12)	0.9 (1)	0.6 (5)
肛門膿瘍	1.3 (6)	0.6 (6)	0 (0)	0.7 (8)	3.3 (4)	0.5 (5)	1.8 (2)	0.6 (5)

発現割合% (例数)

a) 3001 試験又は 3002 試験の治験薬投与からの週数。( ) 内は 3003 試験の治験薬投与開始からの週数。

b) 3001 試験又は 3002 試験のプラセボ群

c) 3001 試験又は 3002 試験の本薬 130 mg 群又は 6 mg/kg 群

d) 3003 試験においてプラセボ皮下投与のみ受けた症例

e) 3001 試験又は 3002 試験で本薬の投与を受け、3003 試験でも本薬を投与された症例

機構は、以下のように考える。

表 35、表 36 及び表 37 から、全集団における本薬投与例とプラセボ投与例で有害事象の発現状況に問題となるような差異は認められなかった。また、日本人集団については、症例数が限られているものの、プラセボ投与例に比べ、本薬投与例で問題となるような差異は認められなかった。

### 7.R.3.2 長期投与時の安全性

申請者は、長期投与時の死亡例及び重篤な有害事象の発現状況について、以下のように説明した。

3003 試験では、44 週目 (3001 試験又は 3002 試験の治験薬投与からは 52 週目) の評価を終えた時点で、治験担当医の判断に基づき、272 週までの長期継続投与期<sup>9)</sup>に移行することが可能とされていた。

3003 試験において 44 週目以降も本薬が継続投与された 605 例 (うち日本人 41 例) (平均追跡期間 68.8 週) について、44 週目のデータベース固定から 2015 年 10 月 1 日までに死亡例は 6 例 (「心肺停止」、「慢性腎不全」、「急性心筋梗塞」、「突然死」、「窒息 (自殺)」及び「敗血症性ショック」) 認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定され、日本人の死亡例はなかった。重篤な有害事象は全集団では 16.7% (101/605 例)、日本人集団では 29.3% (12/41 例) に認められた。全集団で 1%以上に認められた重篤な有害事象は、「クローン病」5.0% (30/605 例)、「小腸閉塞」1.5% (9/605 例) 及び「肛門膿瘍」1.3% (8/605 例) であった。日本人集団では、「クローン病」は 4 例、「小腸閉塞」

<sup>9)</sup> 用法用量は 44 週までの最終投与時に実施されていた方法 (プラセボ又は本薬 90 mg を 8 週間隔か 12 週間隔で皮下投与) で投与することとされ、用量調節は行わないこととされた。盲検性は、最後の患者の 44 週目評価及び解析が終了するまで維持され、盲検が解除された時点でプラセボを投与されている患者は中止とされた。

は1例及び「肛門膿瘍」は1例に認められた。さらに、2015年10月1日から2016年8月31日までに、重篤な有害事象は全集団で68例及び日本人集団で4例報告された。全集団で2例以上に認められたのは、「クローン病」9例、「小腸閉塞」及び「変形性関節症」3例、「肛門膿瘍」、「蜂巣炎」、「胃腸炎」及び「直腸周囲膿瘍」各2例であった。日本人集団で2例以上に認められた事象はなかった。

機構は、長期投与時の安全性について、原疾患である「クローン病」及び「クローン病」に関連する事象以外に特定の事象が多く発現する傾向は認められず、現時点では特に問題となる傾向は認められていないと考える。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

申請者は、本薬で特に注意すべき有害事象として、添付文書で注意喚起されている、感染症、infusion reaction 及びアナフィラキシー、注射部位反応、悪性腫瘍及び重篤な神経学的疾患の発現状況について、以下のように説明した。

#### 7.R.3.3.1 感染症

申請者は、3001試験、3002試験及び3003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、治験担当医が感染症と判断した有害事象を集計して検討した。

初回投与から8週間まで（3001試験及び3002試験の併合解析）において、全集団の重篤な感染症の発現状況は表38のとおりであり、各群間で大きな差異は認められず、特定の事象が多い傾向は認められなかった。日本人集団の感染症の発現割合はプラセボ群22.2%（6/27例）、本薬130mg群18.5%（5/27例）及び6mg/kg群25.0%（7/28例）で、各群間で大きな差異は認められなかった。重篤な感染症は、日本人集団では認められなかった。

表 38 初回投与 8 週後までの重篤な感染症 (3001 試験と 3002 試験の併合解析、全集団)

	導入期 (単回静脈内投与)		
	プラセボ群 (466 例)	本薬群	
		130 mg 群 (471 例)	6 mg/kg 群 (470 例)
全感染症	23.2 (108)	19.5 (92)	23.6 (111)
重篤な感染症	1.3 (6)	1.5 (7)	1.7 (8)
腸管膿瘍	0 (0)	0.2 (1)	0.2 (1)
クロストリジウム・ ディフィシレ感染	0 (0)	0 (0)	0.2 (1)
大腸菌性敗血症	0 (0)	0 (0)	0.2 (1)
胃腸炎	0 (0)	0 (0)	0.2 (1)
椎間板炎	0 (0)	0 (0)	0.2 (1)
リステリア菌性髄膜炎	0 (0)	0 (0)	0.2 (1)
会陰膿瘍	0 (0)	0 (0)	0.2 (1)
腹膜炎	0 (0)	0 (0)	0.2 (1)
胆管炎	0 (0)	0 (0)	0.2 (1)
肛門膿瘍	0.4 (2)	0.4 (2)	0 (0)
ウイルス性胃腸炎	0 (0)	0.2 (1)	0 (0)
骨盤膿瘍	0 (0)	0.2 (1)	0 (0)
外陰部膿瘍	0 (0)	0.2 (1)	0 (0)
下痢	0 (0)	0.2 (1)	0 (0)
感染性瘻孔	0.2 (1)	0 (0)	0 (0)
肺炎	0.2 (1)	0 (0)	0 (0)
ウイルス性肺炎	0.2 (1)	0 (0)	0 (0)
小腸穿孔	0.2 (1)	0 (0)	0 (0)

MedDRA ver.17.1 発現割合% (例数)

3003 試験で無作為化後に治験薬が投与された症例における 44 週目 (初回投与から 52 週目) 又は用量調節時点までの感染症及び重篤な感染症の発現割合は、全集団では、いずれの群でも同程度であり、特定の事象が多い傾向は認められなかった (表 39)。日本人集団では、感染症の発現割合はプラセボ群 50.0% (2/4 例)、本薬 90 mg/q12w 群 62.5% (5/8 例) 及び 90 mg/q8w 群 88.9% (8/9 例) で、90 mg/q8w 群の発現割合が高かったが、感染症で比較的多く認められたのは「鼻咽頭炎」であった (プラセボ群 25.0% (1/4 例)、90 mg/q12w 群 25.0% (2/8 例) 及び 90 mg/q8w 群 44.4% (4/9 例))。日本人集団における重篤な感染症は 90 mg/q12w 群にのみ 2 例 (「肛門膿瘍」及び「菌血症」各 1 例) 認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定され、転帰は「肛門膿瘍」は未回復、「菌血症」は回復であった。

表 39 44 週目又は用量調節時点までの重篤な感染症 (3003 試験：無作為化され治験薬を投与された症例)

	維持期 (皮下投与)		
	プラセボ群 (133 例)	本薬群	
		90 mg/q12w 群 (132 例)	90 mg/q8w 群 (131 例)
感染症	49.6 (66)	46.2 (61)	48.1 (63)
重篤な感染症	2.3 (3)	5.3 (7)	2.3 (3)
肺炎	1.5 (2)	0 (0)	0.8 (1)
眼帯状疱疹	0 (0)	0 (0)	0.8 (1)
ウイルス感染	0 (0)	0 (0)	0.8 (1)
肛門膿瘍	0.8 (1)	0.8 (1)	0 (0)
腹部感染	0 (0)	0.8 (1)	0 (0)
虫垂炎	0 (0)	0.8 (1)	0 (0)
菌血症	0 (0)	0.8 (1)	0 (0)
カンピロバクター胃腸炎	0 (0)	0.8 (1)	0 (0)
胃腸炎	0 (0)	0.8 (1)	0 (0)
ウイルス性胃腸炎	0 (0)	0.8 (1)	0 (0)
術後創感染	0 (0)	0.8 (1)	0 (0)

MedDRA ver.17.1 発現割合% (例数)

3003 試験において無作為化されなかった症例も含めた治験薬が投与された全集団における、44 週目 (初回投与から 52 週目) までの感染症及び重篤な感染症の発現状況は次のとおりであった。感染症は、



プラセボ投与集団で 50.0 % (121/242 例) 及び本薬投与集団 42.2 % (488/1,157 例)、重篤な感染症はプラセボ投与集団で 2.1 % (5/242 例) 及び本薬投与集団で 3.2 % (37/1,157 例) に認められ、特定の事象が多く発現する傾向は認められなかった。日本人集団では、感染症は、プラセボ投与集団で 50.0 % (4/8 例) 及び本薬投与集団 67.1 % (47/70 例)、重篤な感染症はプラセボ投与集団で 0 % (0/8 例) 及び本薬投与集団で 8.6 % (6/70 例) に認められた。日本人集団で 2 例以上に認められた重篤な感染症は「肛門膿瘍」で、いずれも副作用とはされず、転帰は 1 例が回復、他の 1 例は未回復であった。

3003 試験において本薬が 44 週目以降も継続投与された 605 例 (平均追跡期間 68.8 週) について、44 週目のデータベース固定から 2015 年 10 月 1 日までに、重篤な感染症<sup>10)</sup> は、全集団では 4.5 % (27/605 例)、日本人集団では 4.9 % (2/41 例) に認められた。全集団で 2 例以上に認められた重篤な感染症は、「肛門膿瘍」8 例、「肺炎」2 例及び「腎盂腎炎」2 例であった。日本人集団で認められた重篤な感染症は「肛門膿瘍」及び「クロストリジウム・ディフィシレ感染」各 1 例であった。2015 年 10 月 1 日から 2016 年 8 月 31 日までに、重篤な感染症は全集団で 16 例及び日本人で 1 例報告された。全集団で 2 例以上に認められたのは、「肛門膿瘍」、「蜂巣炎」、「胃腸炎」及び「直腸周囲膿瘍」各 2 例であった。日本人集団で 2 例以上に認められた事象はなかった。

結核を含む重篤な感染症は重要な本薬の潜在的リスクであり、定期的に評価している。最新の Periodic Benefit Risk Evaluation Report/Periodic Safety Update Report (調査単位期間 2015 年 1 月 1 日～2015 年 12 月 31 日) 及び安全性定期報告書 (第 6 回: 調査単位期間 2014 年 1 月 1 日～2014 年 12 月 31 日) によると、国内外ともに本薬による結核を含む重篤な感染症のリスク上昇は認められていない。なお、結核は、3003 試験のプラセボ群で 1 例に認められた。また、日和見感染は 3001 試験の 6 mg/kg 群で 1 例 (「リステリア菌性髄膜炎」重篤、転帰は回復)、3002 試験のプラセボ群で 1 例 (「食道カンジダ症」非重篤)、3003 試験の本薬投与集団で 1 例 (「食道カンジダ症」非重篤) に認められた。

現行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、CD 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。

3001 試験、3002 試験及び 3003 試験における感染症の発現状況は、プラセボ群と本薬群で大きな差異は認められず (表 38、表 39)、日本人集団の感染症の発現状況についても全集団に比べて特に問題となる傾向はなかった。

3001 試験、3002 試験及び 3003 試験では感染症について大きな問題は認められなかったものの、既承認の効能・効果である尋常性乾癬、関節症性乾癬の添付文書での注意喚起に準じ、CD 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情報収集する必要がある。

#### 7.R.3.3.2 静脈内投与時の infusion reaction

申請者は、本薬の静脈内投与時に認められた infusion reaction 等の発現状況について、以下のように説明した。

<sup>10)</sup> 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

治験薬の静脈内投与中又は静脈内投与後 1 時間以内に発現した有害事象（臨床検査値異常を除く）を infusion reaction として検討した。3001 試験及び 3002 試験では、infusion reaction はプラセボ群 2.4 %（11/466 例）、本薬 130 mg 群 3.6 %（17/471 例）及び 6 mg/kg 群 2.6 %（12/470 例）に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた事象は表 40 のとおりであった。

表 40 いずれかの群で 2 例以上に認められた infusion reaction  
(3001 試験と 3002 試験の併合解析)

	導入期（単回静脈内投与）		
	プラセボ群（466 例）	本薬群	
		130 mg 群（471 例）	6 mg/kg 群（470 例）
infusion reaction 全体	2.4 (11)	3.6 (17)	2.6 (12)
悪心	0.2 (1)	0 (0)	0.9 (4)
味覚異常	0 (0)	0 (0)	0.4 (2)
発熱	0.2 (1)	0.4 (2)	0.2 (1)
蕁麻疹	0 (0)	0.4 (2)	0.2 (1)
潮紅	0.4 (2)	0.2 (1)	0.2 (1)
頭痛	0.6 (3)	0.6 (3)	0 (0)
そう痒症	0.2 (1)	0.6 (3)	0 (0)
体温上昇	0 (0)	0.4 (2)	0 (0)

MedDRA ver.17.1 発現割合% (例数)

なお、3003 試験で治験薬の静脈内投与<sup>11)</sup>を受けた患者における infusion reaction の発現状況は、3001 試験及び 3002 試験において本薬により CR が得られず、3003 試験においてプラセボの静脈内投与を受けた患者で 2.5 %（12/476 例）、3001 試験及び 3002 試験においてプラセボにより CR が得られず、3003 試験において本薬 130 mg の静脈内投与を受けた患者で 1.8 %（5/285 例）であり、本薬の静脈内投与を受けた患者で発現割合が多い傾向は認められなかった。

また、3001 試験、3002 試験及び 3003 試験で認められた infusion reaction のうち、アナフィラキシー又はアナフィラキシー様反応に相当する有害事象<sup>12)</sup>を検討した。その結果、プラセボ静脈内投与を受けた患者で「呼吸困難・潮紅・咽喉絞扼感」が 1 例、本薬の静脈内投与を受けた患者で「失神寸前の状態・潮紅・味覚異常」及び「体温上昇・胸部不快感・潮紅・注入部血管外漏出・蕁麻疹」が各 1 例（それぞれ本薬 6 mg/kg 群及び 130 mg 群）に認められたが、重症度は、プラセボ静脈内投与を受けた患者で認められた「呼吸困難」の 1 例（高度）以外は軽度又は中等度であった。

3001 試験、3002 試験及び 3003 試験で治験薬の静脈内投与を受けた日本人集団で、本薬投与後に infusion reaction が認められた患者はいなかった。

機構は、以下のように考える。

3001 試験及び 3002 試験では、プラセボ群に比べて本薬群で静脈内投与後の infusion reaction が多く発現する傾向は認められなかった（表 40）。また、アナフィラキシー関連の有害事象について、3001 試験、3002 試験及び 3003 試験において重篤な事象は認められなかった。しかし、本薬の静脈内投与時には infusion reaction やアナフィラキシーが発現する可能性があることから、本薬は infusion reaction 及びアナフィラキシー等に対する迅速な対処が可能な施設において投与し、投与開始後は患者の状態を十分に観察する必要がある。また、製造販売後調査等において infusion reaction 及びアナフィラキシー関連事象について情報収集する必要がある。

<sup>11)</sup> 3001 試験及び 3002 試験において CR が得られなかった患者に対し、盲検性維持のため、治験薬の皮下投与と静脈内投与が実施された

<sup>12)</sup> アナフィラキシー反応、発熱、悪寒 (chills)、悪寒 (rigors)、低血圧、高血圧、気管支痙攣、喉頭痙攣、喘鳴、呼吸困難、失神、失神寸前の状態、蕁麻疹、血管浮腫、全身性そう痒症、潮紅、発疹、悪心



### 7.R.3.3.3 皮下投与時の注射部位反応及び過敏症

申請者は、本薬皮下投与後の注射部位反応及び過敏症の発現状況について、以下のように説明した。

3003 試験で無作為化され治験薬を投与された症例における 44 週又は用量調節時点までの注射部位反応の発現割合は表 41 のとおりであった。また、過敏症（発疹又は蕁麻疹）の発現割合は、発疹はプラセボ群 3.8%（5/133 例）、本薬 90 mg/q12w 群 3.0 %（4/132 例）、90 mg/q8w 群 5.3 %（7/131 例）であった。

表 41 44 週目又は用量調節時点までの注射部位反応<sup>a)</sup>の発現割合（3003 試験：無作為化され治験薬を投与された症例）

	維持期（皮下投与）		
	プラセボ群	本薬群	
		90 mg/q12w 群	90 mg/q8w 群
例数	133	132	131
注射部位紅斑	0 (0)	0.8 (1)	5.3 (7)
注射部位内出血	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)
注射部位神経損傷	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)
注射部位知覚異常	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)
注射部位発疹	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)
注射部位腫脹	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)
注射部位疼痛	0.8 (1)	1.5 (2)	0 (0)
注射部位蕁麻疹	0 (0)	0.8 (1)	0 (0)
注射部位小水疱	0 (0)	0 (0)	0.8 (1)

MedDRA ver.17.1 発現割合%（例数）

a) PT に「injection site」が含まれる事象

なお、3003 試験で治験薬の皮下投与が行われた全集団において 44 週目までに認められた注射部位反応の発現状況はプラセボ集団では 1.7 %（18/1032 例）及び本薬皮下投与例では 3.0 %（28/947 例）であり、主に認められたのは注射部位紅斑であった。

重症度について、重篤や高度の事象は認められなかった。日本人集団では、投与部位反応は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

3003 試験における注射部位反応及び過敏症の発現割合は、プラセボに比べて本薬で明らかに高い傾向は認められなかったが、製造販売後調査等において投与部位反応の発現状況について情報収集する必要がある。

### 7.R.3.3.4 悪性腫瘍

申請者は、悪性腫瘍の発現状況について、以下のように説明した。

3001 試験及び 3002 試験の治験薬投与後 8 週までの本薬投与群において、悪性腫瘍の発現は認められなかった。3003 試験において無作為化され治験薬を投与された症例における 44 週までの悪性腫瘍の発現状況について、「基底細胞癌」がプラセボ群 1 例、本薬 90 mg/q8w 群 1 例で認められた。いずれも因果関係が否定され副作用とはされなかった。また、3003 試験において無作為化されなかった症例では、本薬投与集団に「基底細胞癌」、「皮膚有棘細胞癌」及び「小腸腺癌・カルチノイド腫瘍」が各 1 例、プラセボ投与集団に「扁平上皮癌」が 1 例に認められ、「小腸腺癌・カルチノイド腫瘍」については副作用とされた。

3003 試験において本薬が 44 週目以降も継続投与された 605 例（平均追跡期間 68.8 週）について、44 週目のデータベース固定から 2015 年 10 月 1 日までに、悪性腫瘍は「基底細胞癌」、「慢性骨髄性白血病」及び「セミノーマ」が各 1 例に認められたが、特定の事象の発現が増える傾向は認められなかった。2015 年 10 月 1 日から 2016 年 8 月 31 日までに、悪性腫瘍は全グループで「基底細胞癌」が 1 例報告された。

日本人集団については、3001 試験、3002 試験及び 3003 試験（44 週目以降の継続投与期含む〈2016 年 8 月 31 日まで〉）のいずれにおいても悪性腫瘍が認められた症例はなかった。

CD 患者を対象とした臨床試験<sup>13)</sup>を併合した集団における悪性腫瘍は、プラセボ投与を受けた期間のデータを併合したプラセボ投与例では 2/943 例（0.58 例/100 人年）、本薬投与を受けた期間のデータを併合した本薬投与例では 7/1749 例（0.63 例/100 人年）に認められ、両集団間に大きな差異は認められなかった。また、本薬の既承認の効能・効果である尋常性乾癬と関節症性乾癬の患者を対象とした臨床試験での悪性腫瘍は、尋常性乾癬患者を対象とした臨床試験<sup>14)</sup>では、プラセボ投与例で 3/733 例（1.65 例/100 人年）及び本薬投与例で 35/3117 例（1.37 例/100 人年）、関節症性乾癬患者を対象とした臨床試験<sup>15)</sup>では、プラセボ投与例で 0/379 例（0 例/100 人年）及び本薬投与例で 3/1018 例（0.35 例/100 人年）で認められた。尋常性乾癬患者に比べて、CD 患者で悪性腫瘍の発現頻度が高くなる傾向は認められなかった。

現行の国内添付文書では、悪性腫瘍に関して、「警告」、「慎重投与」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。

現時点では、CD 患者に本薬を投与した場合に悪性腫瘍の発現リスクが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.3.3.5 重篤な神経学的疾患

申請者は、重篤な神経学的疾患の発現状況について、以下のように説明した。

CD 患者を対象とした臨床試験では、進行性多巣性白質脳症、多発性硬化症、末梢性脱髄等の重篤な神経疾患は認められなかったが、3003 試験の 1 例（外国人患者）で「脱髄」（非重篤）が認められ、除外基準である脱髄性疾患に該当することから当該被験者は試験を中止した<sup>16)</sup>。本薬の既承認の効能・効果を対象とした臨床試験では、尋常性乾癬を対象とした C0743T09 試験で 1 例に「可逆性後白質脳症症候群」が認められたが、転帰は回復であった（Arch Dermatol. 147: 1197-1202, 2011）。

機構は、以下のように考える。

現時点では、CD 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。

<sup>13)</sup> C0379T07 試験（28 週間）、C0743T26 試験（36 週間）、3001 試験から 3003 試験に移行しなかった症例（20 週まで）、3002 試験から 3003 試験に移行しなかった症例（20 週まで）及び 3003 試験（44 週まで）

<sup>14)</sup> C0379T04 試験（52 週間）、C0743T08 試験（52 週間）、C0743T09 試験（52 週間）及び C0743T12 試験（52 週間）

<sup>15)</sup> C0743T10 試験（36 週間）、CNT01275PSA3001 試験（52 週間）及び CNT01275PSA3002 試験（60 週間）

<sup>16)</sup> 3001 試験においてプラセボの静脈内投与を受け CR が得られず、3003 試験開始時に本薬 130 mg を静脈内投与され、その 8 週後に本薬 90 mg の単回皮下投与を受けた。3003 試験開始から約 2 カ月後に浮動性めまい、口腔のしびれ感及び視覚症状等が発現した。

#### 7.R.3.4 抗ウステキヌマブ抗体について

申請者は、CD 患者に本薬を投与した時の抗ウステキヌマブ抗体の発現状況について、以下のように説明した。

3001 試験、3002 試験及び 3003 試験で本薬が投与され抗ウステキヌマブ抗体の評価が可能であった 1,154 例のうち 2.3% (27 例) が抗ウステキヌマブ抗体陽性となったが、infusion reaction 等は認められなかった。日本人で抗ウステキヌマブ抗体が陽性となった患者は 3001 試験及び 3002 試験では認められず、3003 試験で 1 例に認められた。抗ウステキヌマブ抗体陽性かつ治験薬投与に関連した有害事象を発現した患者は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

3001 試験、3002 試験及び 3003 試験における CD 患者の抗ウステキヌマブ抗体陽性率は、既承認の効能・効果である尋常性乾癬と関節症性乾癬の国内臨床試験での抗ウステキヌマブ抗体陽性率 (6.5% (ステララー皮下注 45mg シリンジ添付文書)) に比べて高い傾向は認められなかった。現時点では、CD 患者における抗ウステキヌマブ抗体の発現について特に問題はない。

#### 7.R.3.5 市販後の安全性情報

本薬の市販後の安全性情報について、申請者は以下のように説明した。

最新の Periodic Benefit Risk Evaluation Report/Periodic Safety Update Report (調査単位期間 2015 年 1 月 1 日～2015 年 12 月 31 日) によると、2008 年 12 月 31 日から 2015 年 12 月 31 日の期間に本薬を投与された患者数は、世界全体で 551,966 人年と推計される。2015 年 12 月 31 日までに報告された市販後の重篤な有害事象は合計 6,692 件で、主な有害事象は乾癬 (218 件)、心筋梗塞 (128 件)、肺炎 (108 件)、乾癬性関節症 (94 件)、うつ病 (82 件)、死亡 (69 件)、脳血管発作 (67 件)、蜂巣炎 (54 件) 及び前立腺癌 (52 件) であった。

また、海外では、全身療法が可能な乾癬患者を対象に長期間の安全性及び臨床状態を追跡する多施設プロスペクティブ観察研究 (Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry) が実施されている (J Drugs Dermatol. 11: 1210-1217, 2012)。本観察研究には本薬投与を受けている患者のほか、本薬以外の生物学的製剤を投与されている患者や生物学的製剤による治療を受けていない患者が含まれている。最新のデータカットオフ日である 2014 年 8 月 23 日時点では、12,093 例が登録され、追跡期間の中央値は 3.3 年、累積で 40,388 人年のデータが得られた。その結果、有害事象、重篤な有害事象、原因を問わない死亡、重篤な心血管イベント、悪性腫瘍及び重篤な感染症の発現状況は、本薬投与を受けた集団と他の集団で大きな差異は認められなかった。

以上より、現時点における本薬の市販後安全性情報において新たな安全性の問題は認められていないと考える。

機構は、本薬の既承認の効能・効果における本薬の市販後安全性情報において、現時点では、新たな安全性の問題は認められていないことを確認した。

#### 7.R.4 臨床的位置づけについて

申請者は、本薬の臨床的位置づけについて、以下のように説明した。

本邦におけるCDの治療は、治療指針（潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療指針 平成26年度改訂版 平成27年3月31日 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 19-22）等に基づき、寛解導入時の薬物療法として、重症度に応じ5-アミノサリチル酸（5-ASA）製剤、ステロイド、抗菌薬、アザチオプリン（AZA）、6-メルカプトプリン（6-MP）及び抗TNF製剤が用いられる。寛解維持期の薬物療法としては、5-ASA製剤、AZA、6-MPに加え、抗TNF製剤により寛解導入が得られた場合は抗TNF製剤が用いられている。現在、国内において既存の全身療法（5-ASA、ステロイド、免疫調節薬等）で効果不十分又は忍容性がない患者が使用できる生物学的製剤は抗TNF製剤のみであるが、抗TNF製剤の治療を受けるCD患者の20～40%は効果が認められないnon-responderであり、また、抗TNF製剤に効果を示した患者であっても約40%は時間経過とともにその効果が消失するため、新たな治療選択肢が必要とされている。本薬は、IL-12及びIL-23の選択的阻害剤であり、抗TNF製剤とは異なる作用を有するため、新たな治療の選択肢となり得ると考える。

機構は、以下のように考える。

3001 試験及び3002 試験の対象患者（表5及び表12）も考慮すると、本薬の投与対象は、既存の生物学的製剤である抗TNF製剤と同様に、既存治療（5-ASA、ステロイド、免疫調節薬等）で効果不十分な患者と考えられる。また、3001 試験では抗TNF製剤が無効であった患者を対象として有効性及び安全性が確認されたものの、抗TNF製剤が一次無効であった患者に対する有効性は現時点で明らかにされていないこと（7.R.2.1.3 参照）、抗TNF製剤と本薬の有効性及び安全性を直接比較した試験成績はないこと等を考慮すると、本薬を生物学的製剤の中での第一選択薬として積極的に推奨する根拠はない。しかし、本薬は抗TNF製剤とは作用機序が異なることから、生物学的製剤の新たな選択肢の1つとはなり得る。なお、CD患者に対して生物学的製剤である抗TNF製剤と本薬を併用した際の有効性及び安全性は確認されていないことから、現時点では本薬と他の生物学的製剤の併用はすべきではない。

#### 7.R.5 効能又は効果について

3001 試験、3002 試験及び3003 試験から、本薬の改善効果と維持効果は示され（7.R.2 参照）、安全性については適切に注意喚起を行うことで許容可能と考えられたことから（7.R.3 参照）、機構は、本薬の投与対象は既存治療で効果不十分な中等症から重症の活動期CD患者とすることは問題ないと考える。ただし、本薬は初回投与に用いる静注製剤と維持に用いる皮下注製剤があることから、効能・効果は、3001 試験、3002 試験及び3003 試験の対象患者や主要評価項目等の結果を踏まえ、静注製剤と皮下注製剤それぞれに適切に設定する必要がある。

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.6 用法及び用量について

##### 7.R.6.1 導入期における初回用法・用量について

申請者は、活動期のCD患者の導入期における本薬の申請用法・用量を「通常、成人にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）として、治療の初回に以下に示す1回の投与量を点滴静注する。患者体重/投与量 55 kg 以下/260 mg 55 kg を超える 85 kg 以下/390 mg 85 kg を超える/520 mg」とした根拠について、以下のように説明した。



3001 試験及び 3002 試験の本薬の用法・用量は、中等症から重症の活動期 CD 患者を対象とした海外第 II 相試験 (C0379T07 試験〈CTD5.3.5.1.4〉及び C0743T26 試験〈CTD5.3.5.1.5〉：参考資料) の結果から設定した。C0379T07 試験では、本薬 4.5 mg/kg の静脈内投与と本薬 90 mg の皮下投与を比較し、CR 率等の有効性が静脈内投与で高く、炎症に関連するマーカーが速やかに低下する傾向が認められたことから、C0743T26 試験の本薬の投与方法は静脈内投与とした。C0743T26 試験における本薬の静脈内投与の用量は 1 mg/kg、3 mg/kg 及び 6 mg/kg とした。C0743T26 試験の主要評価項目である「6 週目の CR 率」は、プラセボ群 23.5 % (31/132 例)、本薬 1 mg/kg 群 36.6 % (48/131 例)、3 mg/kg 群 34.1 % (45/132 例) 及び 6 mg/kg 群 39.7 % (52/131 例) であり、寛解率やその他の有効性評価項目の結果も含め、6 mg/kg 群が最も有効性が高かった。また、安全性については、C0743T26 試験では用量依存的に有害事象が増加する傾向は認められなかった。以上から、3001 試験及び 3002 試験の用量としては 6 mg/kg を設定することとした。なお、3001 試験では、投与の簡便性を考慮し、概ね 6 mg/kg になるよう体重区分に応じた投与量 (55 kg 以下 : 260 mg、55 kg 超 85 kg 以下 : 390 mg、85 kg 超 520 mg) を設定した。また、6 mg/kg より低用量で、1~3 mg/kg の中間に相当する用量として 130 mg 群を設定した。

3001 試験及び 3002 試験において、主要評価項目である 6 週目の CR 率は 130 mg 群と 6 mg/kg 群で同程度であったものの、8 週目の寛解率は 3001 試験及び 3002 試験のいずれも本薬 130 mg 群に比べて 6 mg/kg 群の方が高く (7.R.2.1 参照)、安全性は 6 mg/kg 群及び 130 mg 群間で大きな差異は認められなかったことから (7.1 及び 7.2 参照)、本薬の導入期における初回用法・用量は 6 mg/kg (55 kg 以下 : 260 mg、55 kg 超 85 kg 以下 : 390 mg、85 kg 超 520 mg) を 1 回静脈内投与とすることが妥当と考えた。

機構は、導入期における本薬の初回用法・用量について以下のように考える。

3001 試験及び 3002 試験において、本薬 130 mg 群と 6 mg/kg 群の有効性が検証され、8 週目の寛解率は 130 mg 群よりも 6 mg/kg の方が高い傾向が認められたこと (7.R.2 参照)、安全性については 130 mg 群と 6 mg/kg 群で問題となる差異はないことから (7.R.3 参照)、導入期の CD 患者に対する初回の用法・用量を 6 mg/kg とすること及び概ね 6 mg/kg になるよう体重区分に応じた投与量 (55 kg 以下 : 260 mg、55 kg 超 85 kg 以下 : 390 mg、85 kg 超 520 mg) を設定することは差し支えない。

導入期における本薬の初回の用法・用量については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

#### 7.R.6.2 維持期における用法・用量について

申請者は、維持期における本薬の申請用法・用量を「ウステキヌマブによる点滴静注の初回投与 8 週後、通常、成人にはウステキヌマブ (遺伝子組換え) として、1 回 90 mg を皮下投与し、以降 8 週間隔で 90 mg を皮下投与する。なお、炎症の活動性が低い患者では、点滴静注 8 週後、1 回 90 mg を皮下投与し、以降 12 週間隔で 90 mg の皮下投与を行うことができる。効果が不十分な場合は、8 週間隔での 90 mg の皮下投与に変更することも可能である。」とした根拠について、以下のように説明した。

海外第 II 相試験 (C0743T26 試験〈CTD5.3.5.1.5〉：参考資料) では、本薬の静脈内投与によるレスポonderを無作為化し、本薬 90 mg 又はプラセボを 8 週目と 16 週目に皮下投与したところ、22 週目に寛解効果が確認された。したがって、3003 試験における用法・用量として、90 mg を 8 週間隔で皮下投与する本薬 90 mg/q8w 群を設定した。また、90 mg/q8w より低用量の検討を目的として、既承認の乾癬に対する用法・用量の範囲に含まれる 90 mg/q12w 群を設定した。

3003試験の結果において、本薬90 mg/q12w群及び90 mg/q8w群のいずれもプラセボ群と比較して高い有効性が認められたが、以下の理由から、維持期における本薬の通常用法・用量は、90 mgを8週間隔（90 mg/q8w）で皮下投与することと設定した。

- ・ 主要評価項目である44週目の寛解率は、90 mg/q12w群及び90 mg/q8w群のいずれもプラセボ群に対する有意差が認められたが、プラセボ群35.9%（47/131例）、90 mg/q12w群48.8%（63/129例）及び90 mg/q8w群53.1%（68/128例）と、90 mg/q8w群の方が高い傾向が認められた。
- ・ 3002試験から移行した患者のうち、抗TNF製剤未治療患者における44週目の寛解率は、プラセボ群49.0%（25/51例）、90 mg/q12w群56.6%（30/53例）及び90 mg/q8w群65.4%（34/52例）と、90 mg/q8w群の方が高い傾向が認められた。
- ・ 3003試験のベースライン時に寛解が得られていた患者における44週目の寛解率は、プラセボ群45.6%（36/79例）、90 mg/q12w群56.4%（44/78例）及び90 mg/q8w群66.7%（52/78例）と、90 mg/q8w群の方が高い傾向が認められた。

なお、3001試験及び3002試験のベースライン時の血清中CRP濃度別の44週目の寛解率は、CRP 1.0 mg/dL超の部分集団では90 mg/q12w群43.9%（25/57例）及び90 mg/q8w群53.3%（32/60例）と8週間隔投与の方が寛解率は高かったのに対し、CRP 0.5 mg/dL以下の部分集団では90 mg/q12w群50.0%（22/44例）及び90 mg/q8w群53.5%（23/43例）と大きな差異は認められなかった。そのため、炎症の活動性が低い患者については、導入期の初回用量として本薬を点滴静注した8週後に本薬90 mgを皮下投与し、以降12週間隔で90 mgを皮下投与する用法・用量を承認申請時の用法・用量に設定した。

機構は、維持期における本薬の用法・用量について、以下のように考える。

3003試験の主要評価項目である44週目の寛解率は、本薬90 mg/q8w群では90 mg/q12w群に比べやや高い傾向はあるものの（それぞれ53.1%及び48.8%<sup>17)</sup>）、明確な差が認められているわけではない。また、申請者は維持期における本薬の用法・用量として本薬90 mgの8週間隔を設定した根拠としてサブグループ解析結果を用いているが、一部のサブグループ解析結果を根拠に用法・用量の妥当性を説明することについては限界がある。

3003試験の32週間までに効果減弱（表4）の基準に該当した患者の割合は、本薬90 mg/q8w群21.9%（28/128例）及び90 mg/q12w群22.5%（29/129例）と大きな差異はなかった。さらに、3003試験において効果減弱の基準に該当した患者の用量調節後のデータも含めた解析<sup>18)</sup>では、44週目の寛解率は、90 mg/q12w群で58.1%（75/129例）及び90 mg/q8w群で60.2%（77/128例）と大きな差異はなく、90 mgを12週間隔で投与し、効果が減弱した患者では投与間隔を8週に短縮することで、始めから8週間隔で皮下投与した患者と同程度の寛解率に達していた。

なお、欧州の添付文書では、維持期における本薬の用法・用量は、「90 mgを12週間の投与間隔で皮下投与とし、効果が減弱した場合に投与間隔を8週間に短縮する」とされている。

以上から、維持期における本薬の通常用法・用量として、90 mgを12週間の投与間隔で皮下投与とし、効果が減弱した場合に投与間隔を8週間に短縮する用法・用量とすることも特に問題はないと考えるが（7.R.6.3参照）、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

<sup>17)</sup> 修正した CDAI に基づく解析ではそれぞれ 53.5%及び 48.8%（表 34）

<sup>18)</sup> 主要な解析では、効果減弱の基準に該当した患者は一律に「非寛解例」として扱ったが、本解析では、効果減弱の基準に該当した患者の以下①及び②のデータも評価に加えた。①90 mg/q12w 群で効果減弱の基準に該当し 90 mg 8 週間隔投与に用量調節した患者の用量調節時点以降のデータ、②90 mg/q8w 群で効果減弱の基準に該当した患者の効果減弱時点以降のデータ



### 7.R.6.3 効果減弱時における投与間隔の短縮について

申請者は、本薬 90 mg を 12 週間隔で投与中に効果が減弱した場合に、90 mg の 8 週間隔へ投与間隔を短縮することの妥当性について以下のように説明した。

3003 試験では、効果が減弱した場合、本薬 90 mg/q12w 群では 90 mg の投与間隔を 12 週から 8 週に短縮するとされていた (7.3 参照)。3003 試験の主要な解析対象集団のうち、90 mg/q12w 群で効果減弱の基準に該当し 8 週間隔投与に変更されたのは 22.5% (29/129 例) であった。29 例のうち、投与間隔短縮 16 週後に再度 CR に至った患者の割合は 55.2% (16/29 例)、寛解に至った患者の割合は 41.4% (12/29 例) であった。また、29 例における投与間隔短縮時点と比較した 16 週後の CDAI の変化量 (平均値±標準偏差) は  $-124.5 \pm 98.4$  であった。以上から、本薬投与により CR に至り、その後、効果が減弱した場合には、本薬の投与間隔を 12 週間から 8 週間に短縮することで一定の改善効果があることが示唆された。また、投与間隔短縮時の安全性は、90 mg/q12w 群と 90 mg/q8w 群の有害事象の発現状況に問題となる違いは認められなかったことから (7.R.3 参照)、8 週間隔投与時も 12 週間隔投与時と同様の対応をとることで、問題ないと考える。

機構は、本薬 90 mg を 12 週間隔で投与中に効果が減弱した場合に、投与間隔を 8 週間隔に短縮することは差し支えないと考えるが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

### 7.R.6.4 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、又は効果が減弱した場合の本薬の投与中止の判断時期について、以下のように説明した。

3001 試験及び 3002 試験において、本薬の初回静脈内投与 8 週後に CR が得られなかった患者 467 例が、3003 試験の 0 週目に本薬 90 mg の皮下投与を受けた。これらの患者のうち 50.5% (236/467 例) で本薬 90 mg の皮下投与 8 週間後に CR が得られた。このうち、本薬 90 mg の皮下投与を 8 週間隔で継続した患者で 44 週目に寛解であった患者は 50.2% (126/251 例) であった。また、3003 試験中に効果減弱の基準 (表 4) に該当した場合、90 mg/q12w 群では投与間隔が 12 週から 8 週に短縮されたが、用量調節 16 週間後に疾患活動性に改善がみられないと治験担当医師が判断した場合は治験薬の投与を中止する規定であった。

以上より、本薬の有効性の評価及び投与継続の要否の判断は、皮下投与開始後 2 回目の皮下投与までの間あるいは投与間隔の短縮後 16 週間までを目安に行うことが適当と考える。

機構は、本薬の治療効果を評価し、投与継続の要否を判断する時期については、3003 試験の結果及び申請者の説明を踏まえ、皮下投与開始後 2 回目の皮下投与までの間あるいは投与間隔の短縮後 16 週間までを目安に行うことが適当と考えるが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

### 7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、表 42 のような製造販売後調査を計画している。

表 42 特定使用成績調査実施計画骨子（案）

目 的	本薬の長期使用実態下における安全性及び有効性を検討する
調査方法	中央登録方式
調査実施期間	4年間（患者登録期間2年間）予定
予定症例数	300例
予定施設数	約100施設
対象患者	既存治療で効果不十分な中等症又は重症の活動期CD患者
観察期間	52週間
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・患者背景（合併症、既往歴等）</li> <li>・CDに対する前治療、併用薬、併用療法</li> <li>・本薬の投与量、休薬の有無及び理由</li> <li>・CDAI、内視鏡検査、全般改善度</li> <li>・有害事象の有無</li> <li>・特に注意して情報収集する事項：重篤な過敏症、重篤な感染症、悪性腫瘍等</li> </ul>

機構は、申請者の提示した特定使用成績調査の実実施計画骨子（案）について、以下の点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。

- ・本薬の投与間隔及び投与間隔を変更した場合の有効性
- ・ステロイド剤を併用している場合はステロイド剤の投与量（ステロイド離脱状況）
- ・本薬の長期投与時の悪性腫瘍の発現状況

## 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、本品目の既存治療に効果不十分な中等症から重症の活動期クローン病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。本品目はクローン病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。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 1 月 27 日

### 申請品目

[販 売 名]	ステラーラ点滴静注 130 mg、ステラーラ皮下注 45 mg シリンジ
[一 般 名]	ウステキヌマブ (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 3 月 30 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、用法及び用量等について

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.5 効能又は効果について」及び「7.R.6 用法及び用量について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。その他、有効性について、前治療薬別の有効性（審査報告 (1) 表 31 及び表 32）について、医療従事者向け資材等で医療現場に情報提供することが有用であるとの意見があった。

機構は、審査報告 (1) 及び専門協議における議論を踏まえ、ステラーラ点滴静注 130 mg 及びステラーラ皮下注 45 mg シリンジの【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。

ステラーラ点滴静注 130 mg :

#### 【効能又は効果】

中等症から重症の活動期クローン病の導入療法（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、栄養療法、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）等による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投与すること。

#### 【用法及び用量】

通常、成人にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）として、導入療法の初回に、以下に示す用量を単回点滴静注する。

患者体重／投与量

55 kg 以下／260 mg

55 kg を超える 85 kg 以下／390 mg

85 kg を超える / 520 mg

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

- ・ 維持療法については、本剤初回投与の 8 週後、ウステキヌマブ（遺伝子組換え）皮下投与用製剤の投与を行う。維持療法における用法及び用量は、ウステキヌマブ（遺伝子組換え）皮下投与用製剤の添付文書を参照すること。

ステララーラ皮下注 45 mg シリンジ：

【効能又は効果】

中等症から重症の活動期クローン病の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限り）

<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、栄養療法、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）等による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投与すること。

【用法及び用量】

ウステキヌマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤を投与 8 週後に、通常、成人にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）として 90 mg を皮下投与し、以降は 12 週間隔で 90 mg を皮下投与する。なお、効果が減弱した場合には、投与間隔を 8 週間に短縮できる。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

1. ウステキヌマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤による導入療法の初回投与 8 週後に、本剤の皮下投与を開始すること。〔導入療法における用法及び用量は、ウステキヌマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤の添付文書を参照すること。〕
2. 本剤の 8 週間隔への投与間隔短縮は、本剤の皮下投与中に効果が減弱した患者に対し、本剤の皮下投与開始から 8 週以降に行うことができる。本剤の投与間隔を短縮しても 16 週以内に治療効果が得られない場合、投与を継続しても効果が得られない可能性があることから、本剤の投与継続の必要性を検討すること。
3. 本剤の皮下投与開始後、本剤の 2 回目の皮下投与までに治療反応がない場合、投与を継続しても効果が得られない可能性があることから、本剤の投与継続の必要性を検討すること。

（本申請に係る部分のみ記載）

## 1.2 本薬の 90 mg 皮下注シリンジの開発について

クローン病の維持療法に対する本薬の通常用量は 90 mg であるが、本邦で市販されている本薬の皮下注シリンジは 45 mg のみであり、45 mg 皮下注シリンジを用いた場合、本薬を 90 mg 投与するために二度皮下に注射する必要がある。今般の承認申請において本薬の 90 mg 皮下注シリンジの剤形追加に係る承認申請はなされていないことから、機構は、本邦における、本薬の 90 mg 皮下注シリンジの開発予定について説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように説明した。

本薬の 90 mg 皮下注シリンジの剤形追加を行った場合、導入療法に用いる点滴静注用のバイアル製剤、維持療法に用いる 45 mg 皮下注シリンジ及び 90 mg 皮下注シリンジの 3 製剤が存在することになる。今般の承認申請にあたり、本薬の 90 mg 皮下注シリンジの必要性について、本邦の医師及び薬剤師<sup>19)</sup> に調査を行った結果、医療機関で採用できる医薬品数に制限があることや、医療機関での在庫管理への懸念から、導入療法に用いる点滴静注用のバイアル製剤及び 45 mg 皮下注シリンジに加えて、90 mg 皮下注シリンジを採用するという意見は少数であった。以上より、現時点における本薬の 90 mg 皮下注シリンジの医療ニーズは低いと考え、今般の承認申請には 90 mg 皮下注シリンジを含めなかったが、90 mg 皮下注シリンジの剤形追加については、患者や医療従事者等の要望を踏まえ、引き続き検討する。

機構は、本薬の 90 mg 皮下注シリンジの剤形追加については、医療ニーズを踏まえて、今後も引き続き検討する必要があると考える。

### 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.7 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 43 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 44 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 45 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 43 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
<ul style="list-style-type: none"> <li>重篤な過敏反応</li> <li>重篤な感染症</li> <li>結核</li> <li>間質性肺炎</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>悪性腫瘍</li> <li>心血管系事象</li> <li>膿毒性乾癬・乾癬性紅皮症の悪化及び新規発現</li> <li>免疫原性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>該当なし</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>使用実態下における尋常性乾癬・関節症性乾癬への有効性</li> <li>使用実態下における中等症から重症の活動期のクローン病への有効性</li> </ul>		

表 44 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
<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査（クローン病）</li> <li>特定使用成績調査（尋常性乾癬・関節症性乾癬）</li> <li>特定使用成績調査（クローン病）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査（クローン病）</li> <li>医療従事者向け資材の作成と提供</li> <li>患者向け資材の作成と提供</li> <li>適正使用に関する納入前の確実な情報提供</li> </ul>

<sup>19)</sup> 炎症性腸疾患の診療経験のある医師及び病院薬剤師等



表 45 特定使用成績調査計画骨子（案）

目的	本薬の長期使用実態下における安全性及び有効性を検討する
調査方法	中央登録方式
調査実施期間	4～5年間（患者登録期間2年間）予定
予定症例数	300例
予定施設数	約100施設
対象患者	既存治療で効果不十分な中等症又は重症の活動期クローン病患者
観察期間	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	<ul style="list-style-type: none"> <li>・患者背景（合併症、既往歴等）</li> <li>・クローン病に対する前治療、併用薬、併用療法</li> <li>・本薬の投与量、休薬の有無及び理由</li> <li>・CDAI、内視鏡検査、全般改善度</li> <li>・有害事象の有無</li> <li>・重点調査項目：重篤な過敏反応、重篤な感染症、結核、悪性腫瘍、間質性肺炎、脱髄疾患</li> </ul>

## 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<sup>20)</sup>。その結果、実施医療機関において Interactive Voice Response System/ Interactive Web Response System に入力された有効性に係るデータを治験責任医師が確認した上で電子症例報告書に署名することについて説明した記録を、治験依頼者は作成していなかった。以上の改善すべき事項が発見されたものの、試験の信頼性あるいは結果の評価への影響は認められなかったことから、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 5.3.5.1.1、CTD 5.3.5.1.2、CTD 5.3.5.1.3-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、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。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関及び治験依頼者において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長及び申請者（治験依頼者）に改善すべき事項として各々通知した。

〈改善すべき事項〉

#### 実施医療機関

- ・ 治験実施計画書からの逸脱（結核スクリーニング検査に係る規定の不遵守）
- ・ 原資料と症例報告書等の不整合（Crohn's Disease Activity Index 評価における軟便回数、全般的健康状態及び身長）

#### 治験依頼者

- ・ 重篤で予測できない副作用等の情報のうち一部が、治験責任医師及び実施医療機関の長に適切に通知されていない

<sup>20)</sup> CTD 5.3.5.1.2 の海外 1 実施医療機関において、虚偽のデータがあった旨が報告された（7.2 項参照）。機構は、本承認申請に係る他の試験において、同様の状況が生じていないこと等を確認した。

- ・ 原資料と症例報告書等の不整合に関し、モニタリングで把握していたにもかかわらず必要な対応を講じていなかった

### 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。ステラーラ点滴静注 130 mg は新投与経路医薬品であることから、再審査期間は 6 年と判断する。ステラーラ皮下注 45 mg シリンジは、ステラーラ点滴静注 130 mg の投与後に使用する薬剤であることから、ステラーラ点滴静注 130 mg と同様に、再審査期間は 6 年と判断する。ステラーラ点滴静注 130 mg 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]

ステラーラ点滴静注 130 mg :

中等症から重症の活動期クローン病の導入療法（既存治療で効果不十分な場合に限り）

ステラーラ皮下注 45 mg シリンジ :

既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、関節症性乾癬

中等症から重症の活動期クローン病の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限り）

（下線部追加）

#### [用法及び用量]

ステラーラ点滴静注 130 mg :

通常、成人にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）として、導入療法の初回に、以下に示す用量を単回点滴静注する。

患者体重／投与量

55 kg 以下／260 mg

55 kg を超える 85 kg 以下／390 mg

85 kg を超える／520 mg

ステラーラ皮下注 45 mg シリンジ :

尋常性乾癬及び関節症性乾癬

通常、成人にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）として 1 回 45 mg を皮下投与する。初回投与及びその 4 週後に投与し、以降 12 週間隔で投与する。

ただし、効果不十分な場合には 1 回 90 mg を投与することができる。

クローン病

ウステキヌマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤を投与 8 週後に、通常、成人にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）として 90 mg を皮下投与し、以降は 12 週間隔で 90 mg を皮下投与する。なお、効果が減弱した場合には、投与間隔を 8 週間に短縮できる。

（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