目次

2.5.1 製品開発の根拠 4
2.5.1.1 薬理学的分類 4
2.5.1.2 申請効能・効果 4
2.5.1.3 開発の科学的根拠 4
2.5.1.4 臨床開発経緯 5
2.5.1.5 規制当局によるガイダンス及び助言 7
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 11
2.5.2.1 製剤開発 11
2.5.2.2 分析方法 12
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 14
2.5.3.1 薬物動態 14
2.5.3.2 曝露量－薬物応答の関係 17
2.5.3.3 バイオマーカー 20
2.5.3.4 免疫原性 20
2.5.4 有効性の概括評価 23
2.5.4.1 試験対象集団 23
2.5.4.2 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 24
2.5.4.3 統計学的手法 25
2.5.4.4 有効性の結果 27
2.5.5 安全性の概括評価 44
2.5.5.1 薬理クラスでの安全性プロファイル 44
2.5.5.2 ウステキヌマブの安全性 46
2.5.5.3 臨床検査値 58
2.5.5.4 その他の安全性に関する考察 59
2.5.5.5 ウステキヌマブの既承認適応症における使用経験 60
2.5.5.6 世界における市販後使用経験 64
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 66
2.5.6.1 ベネフィット 66
2.5.6.2 リスク 68
2.5.6.3 用量・用法 70
2.5.6.4 他の既承認療法との比較 73
2.5.6.5 結論 76
2.5.7 参考文献 79

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）
ACCENT	A Crohn's Disease Clinical Trial Evaluating Infliximab in a New Long-term Treatment Regimen
ADR	adverse drug reaction
AE	adverse event（有害事象）
AZA	azathioprine（アザチオプリン）
CDAI	Crohn's Disease Activity Index
CI	confidence interval（信頼区間）
CRP	C-reactive protein（C 反応性たん白）
CSR	Clinical Study Report（治験総括報告書）
ECLIA	electrochemiluminescent immunoassay（電気化学発光免疫測定）
EMA	European Medicines Agency（欧州医薬品庁）
FDA	Food and Drug Administration（米国食品医薬品局）
HSTCL	hepatosplenic T-cell lymphoma（肝脾 T 細胞リンパ腫）
IBD	inflammatory bowel disease（炎症性腸疾患）
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire（炎症性腸疾患質問票）
ICH	International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use（日米 EU 医薬品規制調和国際会議）
IL	interleukin（インターロイキン）
IV	intravenous（静脈内投与）
LIV	liquid in vial（液体バイアル製剤）
LOR	loss of response（response の消失）
MACE	major adverse cardiovascular event（主要心血管イベント）
MCS	Mental Component Summary（精神的側面の QOL サマリー）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities（医薬品規制用語集）
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency（英国医薬品庁）
MTX	methotrexate（メトトレキサート）
NMSC	nonmelanoma skin cancer（非メラノーマ性皮膚癌）
PCS	Physical Component Summary（身体的側面の QOL サマリー）
PFS	prefilled syringe（プレフィルドシリンジ）
PHOENIX 1	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Ustekinumab (CNTO 1275) in the Treatment of Subjects With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis
PHOENIX 2	Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial
PK	pharmacokinetic(s)（薬物動態）
PsA	psoriatic arthritis（関節症性乾癬）
PSUR	Periodic Safety Update Report（定期的安全性最新報告）
q8w	every 8 weeks（8 週間に 1 回）
q12w	every 12 weeks（12 週間に 1 回）
QOL	quality of life（生活の質）
RPLS	reversible posterior leukoencephalopathy syndrome（可逆性後白質脳症症候群）
SC	subcutaneous（皮下投与）
SES-CD	Simplified Endoscopic Activity Score for Crohn's Disease
SF-36	36-item Short-form Health Survey
SIR	standardized incidence ratios（標準化罹患比）

略号又は略称	名称及び内容
SmPC	Summary of Product Characteristics
SOC	system organ class（器官別大分類）
Th	T-helper cell（ヘルパーT 細胞）
TNF	tumor necrosis factor（腫瘍壊死因子）

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類

ウステキヌマブ（以下，本剤）は，ヒトインターロイキン（IL）-12 及び IL-23 p40 に対する完全ヒト免疫グロブリン G1κ（Ig G1κ）モノクローナル抗体である。本剤は，p40 を共通のサブユニットとして持つヒト IL-12 及び IL-23 に高い親和性で結合する。

2.5.1.2 申請効能・効果

本剤の点滴静注製剤の申請効能・効果は，「中等症から重症の活動期にあるクローン病の寛解導入」，皮下投与製剤の申請効能・効果は，「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」である。

本剤は，国内で「既存治療で効果不十分な尋常性乾癬，関節症性乾癬」の効能・効果で 2011 年 1 月に承認されている。

2.5.1.3 開発の科学的根拠

2.5.1.3.1 クローン病の治療法及び未充足医療ニーズ

クローン病は慢性の炎症性腸疾患（IBD）で，15～30 歳に好発し，就学や就労への影響も生じている[1) 2)]。国内におけるクローン病患者数は年々増加しており，平成 26 年度の特定疾患医療受給者証交付件数は 40,885 件であり，患者数としては約 4 万人と推計される[3)]。

クローン病は回腸末端部及び結腸起始部に発生することが多く，再燃と寛解を繰り返す難治性疾患である。腹痛及び下痢などの臨床症状や悪液質，発熱，貧血及び体重減少などの全身性徴候を伴い，壊疽性膿皮症，ぶどう膜炎及び関節炎などもみられる[4)]。腸管瘻孔，膿瘍及び管腔狭窄などの合併症が生じると，しばしば複数回の手術が必要になり，短腸症候群に至ることがある[5)]。IBD 患者では，生活の質（QOL）の低下や鬱病のリスクの増加も報告されている[6)]。

現在，海外におけるクローン病に対する標準的な治療として，5-アミノサリチル酸（5-ASA）製剤，コルチコステロイド，免疫調節薬［アザチオプリン（AZA），6-メルカプトプリン（6-MP）及びメトトレキサート（MTX）等］及び抗腫瘍壊死因子（TNF）薬及び抗インテグリン薬等の生物学的製剤が用いられている。国内でも，寛解導入時の薬物療法として，5-ASA 製剤，ステロイド，抗菌薬，AZA，6-MP 及び抗 TNF 薬（インフリキシマブ及びアダリムマブ）が用いられており，寛解維持期には，5-ASA 製剤，AZA，6-MP 及び抗 TNF 薬（インフリキシマブ及びアダリムマブ）が用いられている[7)]。これらの治療を組み合わせた場合でも，臨床効果を得られない又は忍容性がない患者が多く存在する。

コルチコステロイドは，寛解導入効果に優れるが，寛解維持の効果は最終的に認められず，また，長期投与による副作用が問題となる[8) 9)]。免疫調節薬は，効果が現れるまでに約 3 カ月かかり，十分な効果が得られない場合もある。また，好中球減少症，汎血球減少症，膵炎，腎毒性又は肝毒性が発現することがあるため，血清モニタリングや頻回の血液検体採取が必要である[9)]

[10) 11)]。さらに，チオプリン（AZA／6-MP）は，成人においてリンパ腫のリスクを増大させる可能性があることが報告されている[12) 13) 14) 15)]。

抗 TNF 薬（インフリキシマブ及びアダリムマブ）は，クローン病治療において第一選択の生物学的製剤である。しかしながら，クローン病に対して抗 TNF 薬治療を受ける患者の 20～40%が初めから効果がみられない non-responder であり，また，効果を示した患者の約 40%で時間経過とともにその効果が消失する[16)]。

抗 TNF 薬治療で効果不十分であった患者に対し，海外で中等症から重症のクローン病治療に使用できる他のクラスの生物学的製剤はインテグリン阻害薬のナタリズマブ及び vedolizumab のみである。ナタリズマブ及び vedolizumab の国内承認状況（2016 年 3 月時点）については，ナタリズマブは多発性硬化症治療薬として 2014 年 3 月に承認済であるが，クローン病治療薬としては承認されていない。また，vedolizumab は国内未承認薬である。

国内で既存の全身療法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 薬のみであり，良好なベネフィット・リスクプロファイルを有する更なる治療選択肢が必要とされている。

2.5.1.3.2　クローン病治療薬としてのウステキヌマブ

本剤は，p40 を共通のサブユニットとして持つヒト IL-12 及び IL-23 に高い親和性で結合し，これらのサイトカインの IL-12 受容体 β1（IL-12Rβ1）鎖への結合を阻害することで，以降の細胞内シグナル伝達を阻害する。IL-12 は免疫細胞のヘルパーT 細胞 1（Th1）への分化を誘導し，IL-23 はヘルパーT 細胞 17（Th17）経路を誘導する。これらのサイトカインは，TNF の産生を促進し，クローン病に大きく関与していると考えられている。

クローン病患者では，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[17) 18)]。げっ歯類の大腸炎モデルに抗 IL-12/23 p40 抗体を初期又は末期に投与したところ，臨床的及び組織学的変化に改善がみられ[19) 20)]，また，IL-23 p19 鎖の遺伝子欠損マウスでは複数の腸炎症モデルにおいて発症が抑制されたことが報告されている[21) 22) 23)]。

以上より，本剤は IL-12 及び IL-23 の活性阻害という既存治療法と異なるメカニズムを有しており，クローン病に対する有望な治療になり得ると考えられる。

2.5.1.4　臨床開発経緯

クローン病に対する本剤の開発では，海外第 IIa 相試験（C0379T07 試験），海外第 IIb 相試験（C0743T26 試験），第 III 相国際共同試験 3 試験［寛解導入試験 2 試験：CNTO1275CRD3001 試験（以下，CRD3001 試験）及び CNTO1275CRD3002 試験（以下，CRD3002 試験），寛解維持試験 1 試験：CNTO1275CRD3003 試験（以下，CRD3003 試験）］及び海外第 I 相試験［CNTO1275NAP1002 試験（以下，NAP1002 試験）］を実施した（図 2.5.1.4-1）。第 III 相国際共同試験 3 試験には日本からも参加した。

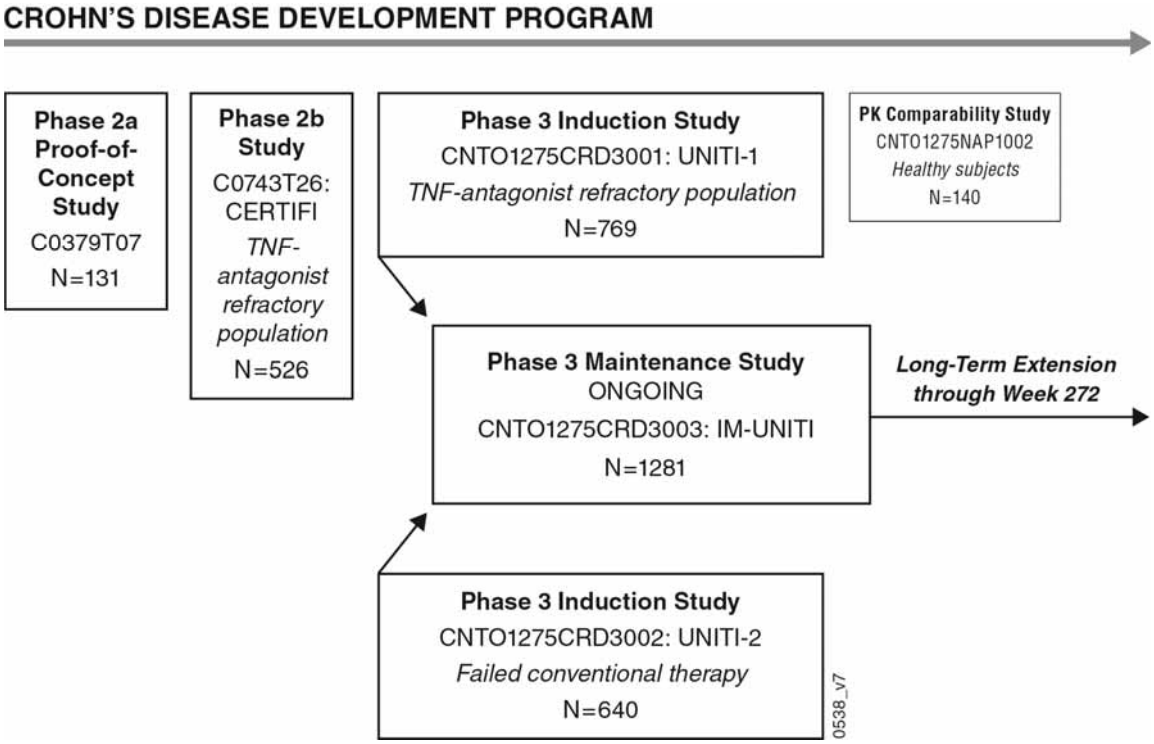


図 2.5.1.4-1 クローン病を対象とした臨床開発

海外第 IIa 相試験（C0379T07 試験）では，既存治療で効果不十分なクローン病患者を対象に，寛解導入療法として本剤の静脈内投与及び皮下投与を評価した[24)]。本試験の結果より，本剤の寛解導入療法として静脈内投与が選択された。C0379T07 試験の結果より効果が示唆されたことから，抗 TNF 薬治療で効果不十分又は忍容性がなかったクローン病患者を対象に，本剤の静脈内投与による寛解導入療法の用量範囲及び皮下投与による寛解維持療法のベネフィットを確認するため，海外第 IIb 相試験（C0743T26 試験）が実施された[25)]。これらの試験に基づき，第 III 相試験の用法・用量を選択し，第 III 相国際共同試験として，本剤の静脈内投与による寛解導入試験 2 試験（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）及び本剤の皮下投与による寛解維持試験 1 試験（CRD3003 試験）を実施した。本申請では，第 III 相試験の計 52 週間（寛解導入期 8 週間及び寛解維持期 44 週間）の有効性及び安全性データを主として示した。なお，海外第 IIa 相試験（C0379T07 試験）及び海外第 IIb 相試験（C0743T26 試験）の有効性及び安全性データも参考に示した。

寛解導入試験 2 試験（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）の試験デザインは基本的に同様であったが，異なる患者集団を対象とした（両試験の対象集団を合わせて，生物学的製剤の適用となるクローン病患者全体となる）。CRD3001 試験は，抗 TNF 薬で効果不十分又は忍容性がなかった中等症から重症の活動期クローン病患者を対象とし，CRD3002 試験は，コルチコステロイド又は免疫調節薬で効果不十分又は忍容性がなかった中等症から重症の活動期クローン病患者を対象とした。なお，CRD3002 試験には，抗 TNF 薬治療歴を有する患者も含まれたが，抗 TNF 薬で効果不十分又は忍容性がないという基準に合致しない患者を対象とした。CRD3001 試験及び CRD3002 試験では，被験者を 0 週目に，プラセボ群，本剤 130 mg 群及び本剤の体重別用量（～

6 mg/kg）群（いずれも単回静脈内投与）のいずれかにランダムに割り付け，6 週目に主要評価項目である clinical response を評価した。0 週目に本剤群に割り付けられ，かつ 8 週目に clinical response が認められた被験者を，寛解維持試験（CRD3003 試験）へ主要な対象集団として移行可能とした。なお，1 番目の主要な副次評価項目である clinical remission についても 8 週目に評価した。

寛解維持試験である CRD3003 試験に主要な対象集団として組み入れられた被験者は，本試験の 0 週目に，プラセボ群，本剤 90 mg SC q12w（本剤 90 mg を 12 週間隔で皮下投与）群及び本剤 90 mg SC q8w（本剤 90 mg を 8 週間隔で皮下投与）群のいずれかにランダムに割り付けられた。主要評価項目は 44 週目の clinical remission であった。ランダム化された被験者が，その後 response 消失（LOR）基準に該当した場合は，8 週目から 32 週目まで各被験者で 1 回のみ本剤 90 mg SC q8w への用量調節を可能とした。用量調節を行った被験者については，16 週間後にその効果を評価し，改善が認め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こととした。なお，寛解導入試験（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）の本剤群で clinical response が得られなかった被験者及びプラセボ群に割り付けられた被験者についても CRD3003 試験へ移行可能としたが，主要な対象集団には含めなかった。

CRD3003 試験の被験者は，長期の安全性を評価するため，長期継続投与期として最長 272 週目まで試験を継続することとした（試験継続中）。

また，第 III 相国際共同試験において，内視鏡サブ試験への参加に同意した被験者を対象に内視鏡サブ試験を実施し，内視鏡的粘膜治癒を定量的に評価した。

第 III 相国際共同試験では，当初，静脈内投与製剤として 1 バイアルあたり 130 mg を含有する 5 mg/mL 製剤が使用されたが，寛解導入試験の実施中に安定性上の問題が確認され，試験を一時中断した。その時点までに計 40 例（CRD3001 試験 28 例，CRD3002 試験 12 例）がランダム化されていた。大幅な遅延を避けるため，静脈内投与製剤として 90 mg/mL 液体バイアル製剤（LIV）を用い，試験を再開した。その後，新たに開発した 5 mg/mL の LIV と第 III 相国際共同試験で使用した 90 mg/mL LIV の薬物動態を比較することを目的として，健康被験者を対象とした海外第 I 相試験（NAP1002 試験）を実施した。申請者は，寛解導入用の静脈内投与製剤として 5 mg/mL LIV を申請予定である。

本申請に含めたすべての臨床試験は，ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則に従い，ICH の医薬品の臨床試験の実施基準（GCP），適用される規制要件を遵守し，それぞれの治験実施計画書に従って実施及び報告された。

本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼし得る外因性民族的要因に関して，クローン病に対する治療環境は，欧米と比べ，日本では栄養療法及び血球成分除去療法も比較的よく用いられる傾向にあるものの，疾患活動性に合わせた寛解導入・維持療法の考え方，薬物療法等については，日本と欧米で大きな差異はない。

第 III 相国際共同試験 3 試験において，クローン病に対する併用薬又は治療歴が，本剤の薬物動態，有効性及び安全性に与える影響は認められなかった【2.5.3.1.5】，【2.7.2.3.1.4(1)】，

【2.5.4.4.2(1)1)a)】，【 2.7.3.2.2.1(1)2)】，【2.7.3.2.2.2(1)2)】，【 2.7.3.3.4.1】，【2.7.3.3.4.2】，【2.5.5.4.1】，【2.7.4.1.1.3(3)】，【2.7.4.5.2】。また，プラセボ対照寛解導入期（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）の日本人被験者を対象とした部分集団解析の結果も試験全体の結果と大きく異ならなかった。なお，寛解維持期（CRD3003 試験）では，日本人被験者が少なかったため外因性要因別の部分集団解析は行わなかった【2.7.4.5.2.2】。

以上より，日本と欧米において，本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼしうる外因性民族的要因に関する差異はなく，本邦の臨床現場での一般化可能性が示され，国際共同試験による開発は妥当であったと考える。

2.5.1.5　規制当局によるガイダンス及び助言

国内のクローン病に対する開発に際し，独立行政法人医薬品医療機器総合機構と 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に医薬品[redacted]相談（受付番号 [redacted]）を実施した。[redacted]について助言を得て，第 III 相国際共同試験（CRD3001，CRD3002 及び CRD3003 試験）へ参加した。

欧州では，第 III 相臨床開発計画の検討に際し，20[redacted] 年 [redacted] 月に Icelandic Medicines Control Agency（IMCA）及び英国 Medicines and Healthcare products Regulatory Agency（MHRA）からの，20[redacted] 年 [redacted] 月に英国 MHRA 及びスウェーデン Medical Products Agency（MPA）からの助言を受けた。また，20[redacted] 年 [redacted] 月に英国 MHRA と[redacted]相談を実施した。これらの助言を踏まえ，臨床開発計画及び申請資料を作成した。

参考文献

1） Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2015; 12:205-17.

2） Talley NJ, Abreu MT, Achkar JP, et al. An evidence-based systematic review on medical therapies for inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol. 2011; 106 Suppl 1:S2-S25.

3） 特定疾患医療受給者証所持者数 公益財団法人難病医学研究財団/難病情報センター http://www.nanbyou.or.jp/entry/1356 Accessed on 26 February 2016.

4） Glickman RM. Inflammatory bowel disease: ulcerative colitis and Crohn’s disease. In: Faluce AS, Braunwald E, eds. Harrison’s Principles of Internal Medicine, 14th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 1998:1633-45.

5） Schalamon J, Mayr J, Höllwarth M. Mortality and economics in short bowel syndrome. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2003; 17(6):931-42.

6） Helzer JE, Chammas S, Norland CC, et al. A study of the association between Crohn’s disease and psychiatric illness. Gastroenterology. 1984; 86(2):324-30.

7） 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.

8） Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, Harmsen WS, et al. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. Gastroenterology. 2001; 121:255-60.

9） Carter MJ, Lobo AJ, Travis SPL. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut. 2004; 53(suppl 5):v1-v16.

10） Bousvaros A. Use of immunomodulators and biologic therapies in children with inflammatory bowel disease. Expert Rev Clin Immunol. 2010; 6(4):659-66.

11） Chaparro M, Trapero-Marugán M, Moreno-Otero R, Gisbert JP. Azathioprine plus ribavirin treatment and pancytopenia. Aliment Pharmacol Ther. 2009; 30:962-3.

12） Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, et al. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. Gut. 2005; 54:1121-5.

13） Kotlyar DS, Osterman MT, Diamond RH, et al. A systematic review of factors contribute to hepatosplenic T-cell lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011; 9(1):36-41.

14） Mackey AC, Green L, Liang LC, et al. Hepatosplenic T cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2007; 44:265-7.

15） Mackey AC, Green L, Leptak C, Avigan M. Hepatosplenic T cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease: update. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2009; 48:386-8.

16） Ha C, Kornbluth A. Vedolizumab as a treatment for Crohn’s disease and ulcerative colitis. Gastroenterol Hepatol. 2014; 10:793-800.

17） Monteleone G, Biancone L, Marasco R, et al. Interleukin 12 is expressed and actively released by Crohn's disease intestinal lamina propria mononuclear cells. Gastroenterology. 1997; 112(4):1169-78.

18） Liu Z, Yadav PK, Xu X, et al. The increased expression of IL-23 in inflammatory bowel disease promotes intraepithelial and lamina propria lymphocyte inflammatory responses and cytotoxicity. J Leukoc Biol. 2011; 89:597-606.

19） Davidson NJ, Hudak SA, Lesley RE, Menon S, Leach MW, Rennick DM. IL-12, but not IFN-gamma, plays a major role in sustaining the chronic phase of colitis in IL-10-deficient mice. J Immunol. 1998; 161:3143-9.

20） Neurath MF. IL-23: a master regulator in Crohn disease. Nat Med. 2007; 13(1):26-8.

21） Hue S, Ahern P, Buonocore S, et al. Interleukin-23 drives innate and T cell-mediated intestinal inflammation. J Exp Med. 2006; 203:2473-83.

22） Kullberg MC, Jankovic D, Feng CG, et al. IL-23 plays a key role in *Helicobacter hepaticus*-induced T cell-dependent colitis. J Exp Med. 2006; 203:2485-94.

23） Yen D, Cheung J, Scheerens H, et al. IL-23 is essential for T cell- mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6. J Clin Invest. 2006; 116:1310-6.

24） Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN, et al. A randomized trial of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate to severe Crohn's disease. Gastroenterology. 2008; 135(4):1130-41.

25） Sandborn WJ, Gasink C, Gao L-L, et al, for the CERTIFI Study Group. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn’s disease. N Engl J Med. 2012; 367:1519-28.

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 製剤開発

2.5.2.1.1 臨床試験で使用した製剤

中等症から重症の活動期のクローン病患者を対象とした，第 II 相試験 2 試験及び第 III 相試験 3 試験では本剤の静脈内投与（IV）製剤，又は皮下投与（SC）製剤を使用した。本承認申請に含まれる臨床試験で使用された製剤の種類を表 2.5.2-1 に示す。

表 2.5.2-1 臨床試験で使用した CNTO 1275 製剤一覧

試験	海外第 I 相	海外第 II 相		国際共同第 III 相		
	CNTO1275 NAP1002	C0379T07[a]	C0743T26	CNTO1275 CRD3001	CNTO1275 CRD3002	CNTO1275 CRD3003
90 mg（凍結乾燥バイアル製剤）		IV, SC				
90 mg/mL（バイアル製剤）	IV		IV	IV	IV	IV
90 mg/mL（シリンジ）			SC			SC
5 mg/mL（バイアル製剤）				IV	IV	
市販予定製剤 5 mg/mL（バイアル製剤）	IV					

IV=静脈内投与，SC=皮下投与
a: 動物由来原材料の使用を除くため， C0379T07 試験と C0743T26 試験の間で細胞株を [redacted] から [redacted] に変更した

第 IIa 相試験（C0379T07 試験）では，90 mg 凍結乾燥バイアル製剤を用いた。第 IIb 相試験（C0743T26 試験）では 90 mg/mL バイアル液体製剤（LIV）及び 90 mg/mL プレフィルドシリンジ（PFS）を用いた。

第 III 相試験［CNTO1275CRD3001 試験（CRD3001 試験），CNTO1275CRD3002 試験（CRD3002 試験）及び CNTO1275CRD3003 試験（CRD3003 試験）］では以下の製剤を用いた。

- 1 バイアルあたり本剤 130 mg を含有する 5 mg/mL 製剤（IV）
- 本剤 90 mg/mL LIV（IV）
- 本剤 90 mg/mL PFS（SC）

寛解導入期の IV 投与には，当初，1 バイアルあたり本剤 130 mg を含有する 5 mg/mL 製剤を使用した。しかしながら安定性の問題のため使用を中止し，90 mg/mL LIV で代替した。

2.5.2.1.2 市販予定製剤

クローン病を適応とする臨床開発にあたり，新たに IV 製剤を開発した。第 II 相試験及び第 III 相試験では IV 製剤として 90 mg/mL LIV を使用した。市販予定の IV 製剤は 1 バイアル（26 mL）

あたりウステキヌマブ 130 mg を含有する新規 5 mg/mL 製剤である。市販予定の 5 mg/mL LIV と第 III 相寛解導入試験で使用された 90 mg/mL LIV との薬物動態の類似性は，CNTO1275NAP1002 試験（NAP1002 試験）で確認した。

NAP1002 試験では健康成人被験者 140 例を 90 mg/mL LIV 投与群又は 5 mg/mL LIV 投与群のいずれかに 70 例ずつ割り付け，6 mg/kg の用量で単回 IV 投与した。その結果，血清中ウステキヌマブ濃度推移及び薬物動態パラメータはいずれの製剤の投与後もほぼ同様であった。また，90 mg/mL LIV 投与に対する 5 mg/mL LIV 投与の最高血清中濃度（C_{max}）と血清中濃度－時間曲線下面積（AUC）の幾何平均値の比は約 1 であり，これらの比の 90%信頼区間は，生物学的同等性の標準的な範囲である 0.80－1.25 内であった。【2.7.1.2.1】いずれの製剤についても健康成人被験者における忍容性が示され，安全性上の新たな知見は認められなかった。【5.3.1.2.1】

2.5.2.2 分析方法

評価資料である第 III 相国際共同試験 3 試験（CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験），並びに参考資料である海外第 IIa 相試験（C0379T07 試験），海外第 IIb 相試験（C0743T26 試験）及び海外第 I 相試験（NAP1002 試験）では，バリデートされた測定法を用いて薬物動態及び免疫原性を評価した。

C0743T26 試験，CRD3001 試験，CRD3002 試験，CRD3003 試験及び NAP1002 試験の血清中ウステキヌマブ濃度測定には Meso Scale Discovery 社プラットフォームを用いた電気化学発光免疫測定（electrochemiluminescent immunoassay，ECLIA）法を用いた。C0379T07 試験の血清中ウステキヌマブ濃度の測定には酵素結合免疫吸着測定（enzyme-linked immunosorbent assay，ELISA）法を用いた。【2.7.1.1.2.1】

CRD3001 試験，CRD3002 試験，CRD3003 試験及び NAP1002 試験における血清試料中の抗ウステキヌマブ抗体の検出には，試料中のウステキヌマブ共存の影響が小さい，ECLIA 法を用いた。抗ウステキヌマブ抗体陽性試料については，さらに抗体価及び中和能を検討した。C0379T07 試験及び C0743T26 試験では，血清試料中の抗ウステキヌマブ抗体の検出に酵素免疫測定（enzyme immunoassay，EIA）法を用いた。【2.7.1.1.2.2】

参考文献

該当なし

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 薬物動態

クローン病患者におけるウステキヌマブ（以下，本剤）の臨床薬理は，中等症から重症の活動期のクローン病患者を対象とする 5 つの臨床試験で評価した。すなわち，評価資料である第 III 相国際共同試験 3 試験［CNTO1275CRD3001 試験（CRD3001 試験），CNTO1275CRD3002 試験（CRD3002 試験），及び CNTO1275CRD3003 試験（CRD3003 試験）］，並びに参考資料である海外第 IIa 相試験（C0379T07 試験）及び海外第 IIb 相試験（C0743T26 試験）において薬物動態，免疫原性及び薬力学的バイオマーカーを検討した。さらに，CRD3001 試験， CRD3002 試験，CRD3003 試験，及び C0743T26 試験の薬物動態データから母集団薬物動態解析モデルを構築し，クローン病患者における薬物動態と共変量を検討した。また，寛解導入期，寛解維持期のそれぞれについて，薬物曝露量と薬物応答の関係を検討した。

また参考資料である海外第 I 相試験［CNTO1275NAP1002 試験（NAP1002 試験）］では濃度の異なるバイアル液体製剤（LIV）を健康成人に投与した後の薬物動態を検討した。健康成人に 90 mg/mL LIV 又は 5 mg/mL LIV を，6 mg/kg の用量で単回静脈内（IV）投与した結果，血清中ウステキヌマブ濃度推移及び薬物動態パラメータはいずれの製剤もほぼ同様であった。

2.5.3.1.1 本剤を静脈内投与した後のクローン病患者における薬物動態

C0743T26 試験においてクローン病患者に本剤 1，3 又は 6 mg/kg を単回 IV 投与した後の血清中ウステキヌマブ濃度は用量比例性を示した。【2.7.2.2.2.1(2)】

CRD3001 試験及び CRD3002 試験ではプラセボ又は本剤 2 用量［130 mg 又は体重別用量（~6 mg/kg）］のいずれかを単回 IV 投与した。体重別用量（~6 mg/kg）として，体重 55 kg 以下の被験者には本剤 260 mg，体重 55 kg 超 85 kg 以下の被験者には本剤 390 mg，体重 85 kg 超の被験者には本剤 520 mg を投与した。抗 TNF 薬の投与を受けたが一次無効であったか，初期に効果を示したもののその後効果が消失した患者，又は忍容性がなかったクローン病患者（CRD3001 試験）と既存治療（コルチコステロイド及び／又は免疫調節薬）に対して効果不十分又は忍容性がなかったクローン病患者（CRD3002 試験）において，本剤の同用量を投与した後の血清中ウステキヌマブ濃度は類似していた。【2.7.2.3.1.1 (1)】CRD3001 試験及び CRD3002 試験において，体重別用量（～6 mg/kg）群の被験者における血清中ウステキヌマブ濃度は 130 mg 群の被験者における血清中ウステキヌマブ濃度に比べて約 3 倍高値であった。両試験を併合したとき，0 週目の投与 1 時間後における血清中ウステキヌマブ濃度の平均値（標準偏差）は本剤 130 mg 群で 41.9 (12.8) μg/mL，体重別用量（～6 mg/kg）群で 125.2 (33.6) μg/mL であった。寛解導入の終了時（8 週目）における血清中ウステキヌマブ濃度の平均値（標準偏差）は本剤 130 mg 群で 2.38 (1.73) μg/mL，体重別用量（～6 mg/kg）群で 6.94 (4.54) μg/mL であった。【2.7.2.3.1.1 (1)】

CRD3001 試験及び CRD3002 試験において，体重別用量（～6 mg/kg）群では，本剤の投与量の絶対量の増加に伴って血清中ウステキヌマブ濃度の中央値が増加する傾向が認められた。また，本剤 130 mg 群では被験者の体重によらずほぼ同様の血清中ウステキヌマブ濃度が認められた。

すなわち，本試験で検討された被験者の体重範囲では体重と血清中ウステキヌマブ濃度の間には直線的な関係は認められなかった。（【2.7.2.2.2.2 (1)】及び【2.7.2.2.2.2 (2)】）

CRD3001 試験では日本人［本剤 130 mg 群：19 例，本剤の体重別用量（～6 mg/kg）群：19 例］及び日本人以外［本剤 130 mg 群：224 例，本剤の体重別用量（～6 mg/kg）群：226 例］の血清中ウステキヌマブ濃度を比較した。CRD3002 試験では日本人［本剤 130 mg 群：8 例，本剤の体重別用量（～6 mg/kg）群：9 例］及び日本人以外［本剤 130 mg 群：199 例，本剤の体重別用量（～6 mg/kg）群：197 例］の血清中ウステキヌマブ濃度を比較した。両試験において，日本人及び日本人以外ともに血清中ウステキヌマブ濃度には個体間差があり，その分布に明確な人種（日本人又は日本人以外）による差は認められなかった。（【2.7.2.2.2.2 (1)】及び【2.7.2.2.2.2 (2)】）

2.5.3.1.2　本剤を皮下投与した後のクローン病患者における薬物動態

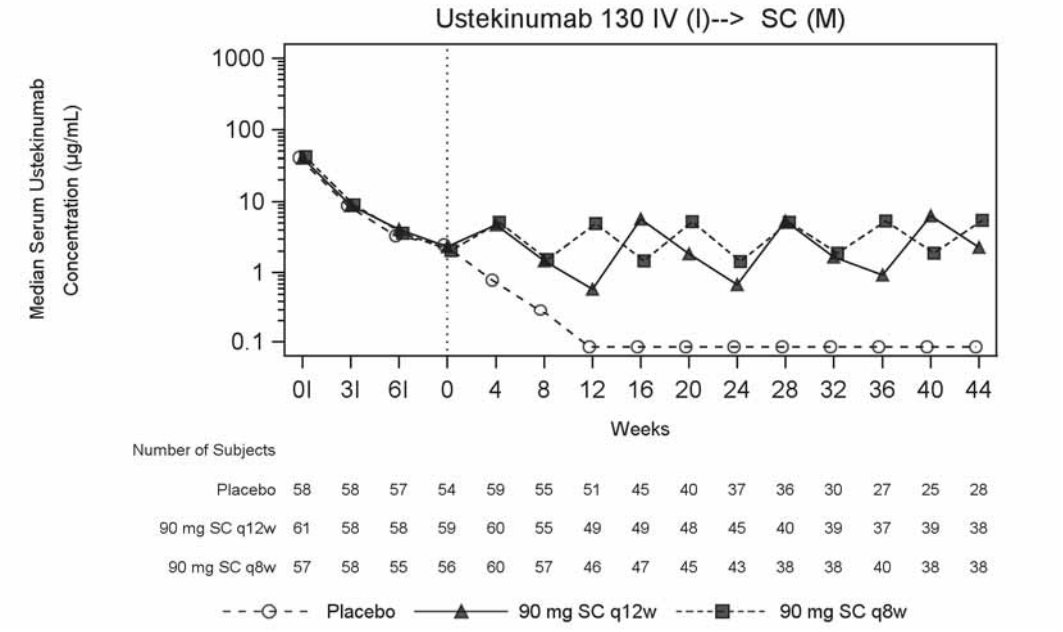
CRD3003 試験における血清中ウステキヌマブ濃度を図 2.5.3-1 に示す。本剤 90 mg を 12 週間隔で皮下（SC）投与した群（本剤 90 mg SC q12w 群）及び 8 週間隔で SC 投与した群（本剤 90 mg SC q8w 群）のいずれにおいても，血清中ウステキヌマブ濃度は 2 回目の投与前に定常状態に達し，44 週目まで維持された。定常状態の血清中トラフ濃度の中央値は，本剤 90 mg SC q12w 群に比べて本剤 90 mg SC q8w 群では約 3 倍高かった（それぞれ 0.61－0.76 μg/mL 及び 1.97－2.24 μg/mL）。CRD3003 試験での血清中ウステキヌマブ濃度に対する，寛解導入試験の投与量の影響は 16 週目までに認められなくなった。CRD3003 試験でプラセボ群に割り付けられた被験者における血清中ウステキヌマブ濃度は，16 週目以降ほとんど定量下限を下回った。
【2.7.2.2.2.2(3)1)】

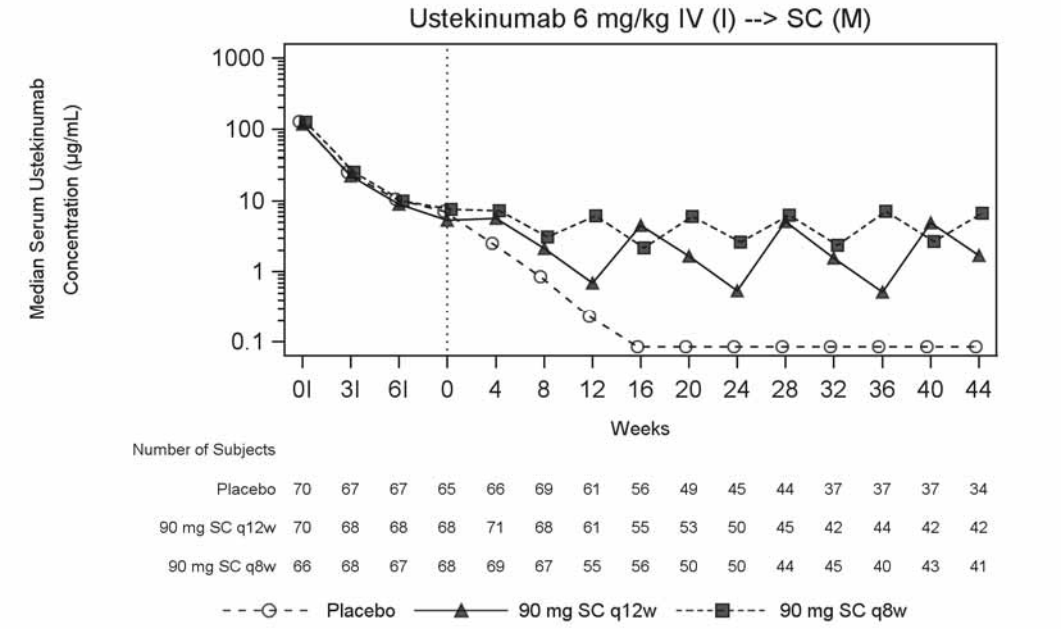
本剤 90 mg SC q12w 群では，体重が最も軽い集団と比べて，最も重い集団のウステキヌマブの血清中トラフ濃度の中央値は低値であった。本剤 90 mg SC q8w 群では体重に関して明らかな傾向は認められなかった。【2.7.2.3.1.3(1)】

CRD3003 試験において，日本人（本剤 90 mg SC q12w 群：8 例，本剤 90 mg SC q8w 群：9 例）及び日本人以外（本剤 90 mg SC q12w 群：124 例，本剤 90 mg SC q8w 群：122 例）の血清中ウステキヌマブ濃度を比較した。日本人及び日本人以外ともに血清中ウステキヌマブ濃度には個体間差があり，その分布に明確な人種（日本人又は日本人以外）による差は認められなかった。
【2.7.2.2.2.2(3)1)】

CRD3003 試験で response の消失の基準を満たし，用量調節を受けた被験者の血清中ウステキヌマブ濃度は，基準を満たさなかった被験者に比べて低値である傾向を示した。本剤 90 mg SC q12w 投与から本剤 90 mg SC q8w 投与へ変更されることで血清中ウステキヌマブ濃度は増加した。
【2.7.2.2.2.2(3)1)】

寛解導入試験で本剤を IV 投与され clinical response が認められなかった被験者には，CRD3003 試験の 0 週目に本剤 90 mg を SC 投与した。その後，8 週目に clinical response が認められ，SC 投与が継続された被験者における血清中ウステキヌマブ濃度は，主要な対象集団（寛解導入試験で本剤 IV 投与後に clinical response が認められ，ランダム化された被験者）のうち本剤 90 mg SC q8w 群に割り付けられた被験者における血清中ウステキヌマブ濃度と類似していた。
【2.7.2.2.2.2(3)2)】





I：寛解導入期，M：寛解維持期
効果消失の基準を満たし用量調節されるまでのデータも含む。
参照元：[GPKCONC07.rtf] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\gpkconc07.sas] 20OCT2015, 09:47

図 2.5.3-1 主要な対象集団における血清中ウステキヌマブ濃度推移（中央値）

2.5.3.1.3 母集団薬物動態解析

C0743T26 試験，CRD3001 試験， CRD3002 試験及び CRD3003 試験の薬物動態データから母集団薬物動態解析モデルを構築し，クローン病患者におけるウステキヌマブの薬物動態と内因性要因及び外因性要因が及ぼす影響を検討した。なお，これら 4 試験では，血清中ウステキヌマブ濃

度は同一の方法（Meso Scale Discovery 社のプラットフォームを用いた電気化学発光免疫測定法）で測定した。【2.7.1.1.2.1.(2)】

本解析の結果，体重 70 kg のクローン病患者でのウステキヌマブの CL は 0.191 L/day，定常状態における分布容積は 4.62 L と推定された。分布容積の推定値は血管系容積（体重 70 kg のヒトで 5 L）に近く，ウステキヌマブは主に血管内に分布することが示唆された。これは，内因性免疫グロブリン G やほかの治療用モノクローナル抗体の性質と一致するものであった。クローン病患者に SC 投与後のバイオアベイラビリティは 78%，終末相の消失半減期は 19 日と推定された。【2.7.2.3.1.2】

母集団薬物動態モデルを用いたシミュレーションの結果，寛解導入期の投与量にかかわらず寛解維持期で同じ用法・用量であれば，血清中ウステキヌマブ濃度は寛解維持期開始から 16 週目には同様の定常状態レベルに達することが示された。したがって，CRD3003 試験における寛解維持の評価，特に 44 週目の有効性評価には，寛解導入試験における投与量の差異の影響はほとんどないと考える。

2.5.3.1.4 内因性要因の影響

母集団薬物動態解析の結果，体重，血清アルブミン，C 反応性たん白（CRP），抗 TNF 薬治療無効経験の有無，性別，人種（アジア人又はアジア人以外），及び抗ウステキヌマブ抗体の有無によってウステキヌマブの薬物動態の変動の一部が説明できることが示された。これらの内因性要因について，今回検討した範囲／カテゴリー内ではウステキヌマブの母集団薬物動態パラメータに及ぼす影響は±20%内であり，ウステキヌマブの薬物動態のばらつきの範囲内であった。【2.7.2.3.1.3】

さらに人種の影響について，第 III 相試験での日本人クローン病患者と日本人以外のクローン病患者における血清中ウステキヌマブ濃度の観測値を比較した。いずれも被験者間での変動が大きく，日本人と日本人以外との間での明確な違いは認められなかった。（2.5.3.1.1 及び 2.5.3.1.2）

2.5.3.1.5 外因性要因の影響

C0743T26 試験，CRD3001 試験， CRD3002 試験及び CRD3003 試験において，免疫調節薬を併用した被験者と併用しなかった被験者とでは血清中ウステキヌマブ濃度は同様であった。さらに母集団薬物動態解析で免疫調節薬の影響を検討した結果，ウステキヌマブの薬物動態に対する有意な影響は認められなかった。【2.7.2.3.1.4(1)】

2.5.3.2 曝露量－薬物応答の関係

有効性及び安全性について，曝露量と薬物応答の関係を検討した。有効性については記述統計とモデル解析を用いて曝露量との関係を検討した。安全性については記述統計により検討した。

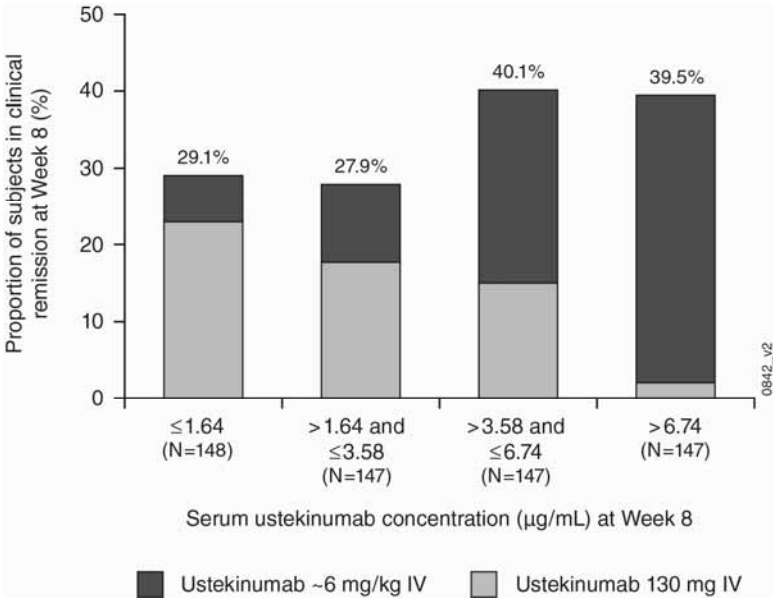
2.5.3.2.1 有効性

寛解導入期及び寛解維持期のそれぞれにおいて，クローン病患者におけるウステキヌマブの曝露量と薬物応答の関係性を検討した。

2.5.3.2.1.1 寛解導入期における曝露量－薬物応答の関係

8 週目の血清中ウステキヌマブ濃度と 8 週目に clinical remission が得られた割合とには正の相関があり，その関係は E_{max} モデルによるロジスティック回帰分析で説明が可能であった。【2.7.2.3.3.1(1)】

血清中ウステキヌマブ濃度を 4 分割して各範囲での clinical remission が得られた割合を算出した（図 2.5.3-2）。本剤 130 mg 群に比べて本剤の体重別用量（～6 mg/kg）群では血清中ウステキヌマブ濃度の高い範囲に含まれる被験者の割合が大きく，血清中ウステキヌマブ濃度の高い範囲では clinical remission が得られた割合が高かった。【2.7.3.3.2.6 (1)】また，本剤 130 mg 群では 6 週目と 8 週目の clinical remission が得られた割合が不変であるのに対して，本剤の体重別用量（～6 mg/kg）群では 6 週目から 8 週目でその割合が増加した。（【2.7.3.3.2.1 (4)2)】表 2.7.3.6-付録-90）これは，本剤の体重別用量（～6 mg/kg）群の被験者では，本剤 130 mg 群の被験者に比べて，8 週目までの曝露量が高いことに起因する可能性がある。抗 TNF 薬治療無効経験のある被験者と比べて，抗 TNF 薬治療無効経験のない被験者では曝露量と薬物応答の相関がより強いことが示唆された。【2.7.2.3.3.1(1)】

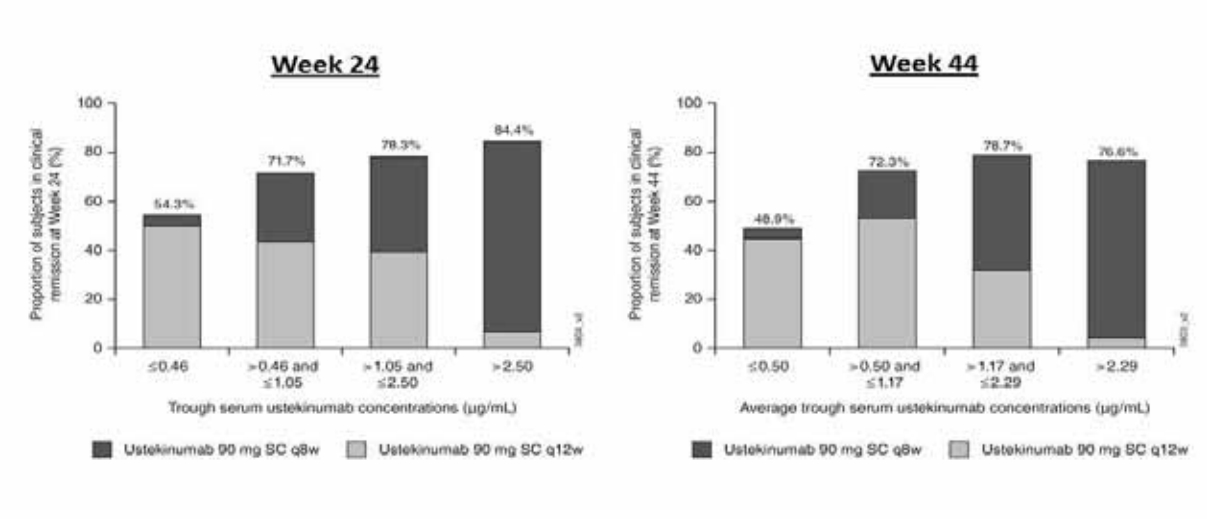


参照元： [TEFCREM07Y.rtf] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\tefcrem07y.sas] 28OCT2015, 10:54

図 2.5.3-2 血清中ウステキヌマブ濃度（8 週目）別の 8 週目の clinical remission が得られた被験者の割合（CRD3001 試験及び CRD3002 試験の併合）

2.5.3.2.1.2 寛解維持期における曝露量－薬物応答の関係

定常状態の血清中ウステキヌマブ濃度と 24 週目（有効性と血清中トラフ濃度とを同時に評価した時点）に clinical remission が得られた割合，及び 44 週目（主要評価項目と平均血清中トラフ濃度を評価した時点）に clinical remission が得られた割合とには正の相関があった。血清中ウステキヌマブ濃度を 4 分割して各範囲での clinical remission が得られた割合を算出した（図 2.5.3-3）。【2.7.3.2.2.3 (1)8)】本剤 90 mg SC q12w 投与に比べて本剤 90 mg SC q8w 投与では定常状態の血清中ウステキヌマブのトラフ濃度が高値を示し，clinical remission が得られた割合も高かった。この関係性は E_{max} モデルによるロジスティック回帰分析でも確認された。寛解維持期のモデルでは，検出力が不十分であり抗 TNF 薬治療無効経験のある被験者における曝露量と薬物応答との相関は確認できなかったが，抗 TNF 薬治療無効経験のない被験者においては曝露量と薬物応答との間に正の相関が認められた。【2.7.2.3.3.1(2)】



参照元：[TEFCREM10Y.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_CSR\TEFCREM10Y.sas] 19OCT2015, 13:54，[TEFCREM09X.rtf] [CNTO1275\Z_SCP\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB\TEFCREM09X.sas] 20OCT2015, 09:48

図 2.5.3-3 CRD3003 試験における血清中ウステキヌマブ濃度（24 週目トラフ濃度又はトラフ濃度の平均値）別の，24 週目及び 44 週目に clinical remission が得られた被験者の割合（ランダム化された被験者）

2.5.3.2.1.3 ウステキヌマブの曝露量と CRP との関係

CRP は炎症性腸疾患における炎症マーカーとして広く使われている。ウステキヌマブの曝露量と CRP の関係を検討した結果，寛解導入試験及び寛解維持試験のいずれにおいても血清中ウステキヌマブ濃度と CRP との間には負の相関が認められた。（【2.7.2.3.1.3(7)】，【2.7.3.2.2.3 (1)8)】及び【2.7.3.3.2.6(3)】）従って，CRP 値が高値の被験者では，炎症を低下させるためにより高濃度の血清中ウステキヌマブ濃度が必要である可能性が示唆された。

2.5.3.2.2 安全性

寛解導入試験及び寛解維持試験について，ウステキヌマブの曝露量と安全性（感染症，重篤な感染症及び重篤な有害事象）との関係を検討した。寛解導入試験については 8 週目の血清中ウステキヌマブ濃度と 8 週目までの安全性イベントの発現との関係を，寛解維持試験については血清中ウステキヌマブの平均トラフ濃度と 44 週目までの安全性イベントの発現との関係を，それぞれ検討した。寛解導入試験及び寛解維持試験のいずれにおいても，安全性イベントを発現した被験者の割合は血清中ウステキヌマブ濃度の区分によらず，ほぼ一定であった。すなわち，評価した投与量の範囲では，ウステキヌマブ曝露量と安全性イベントの発現との間に明確な関連性は認められなかった。【2.7.2.3.3.2】

2.5.3.3 バイオマーカー

クローン病に関連するバイオマーカー（CRP 等）や本剤の作用機序に関連するバイオマーカー（IL-17A，IL-17F，IL-23 等）に対する，本剤の影響を検討するため，C0743T26 試験，CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験において血清バイオマーカーを評価した。（【2.7.2.3.4.1】及び【2.7.3.3.2.6(3)】）

血清中ウステキヌマブ濃度高値は炎症バイオマーカー低値と相関が認められた。例えば，血清中ウステキヌマブ濃度がより高値の被験者では CRP 濃度はより低値であった。【2.7.3.3.2.6(3)】

IFN-γ については，プラセボを投与された被験者では変化が認められなかったのに対し，本剤を投与された被験者では，本剤の投与で clinical response が認められた被験者及び clinical response が認められなかった被験者のいずれにおいても寛解導入期に IFN-γ レベルの低下が認められ，寛解維持期にも低レベルが持続した。IL-17A については，本剤の投与で clinical response が認められなかった被験者では低下しなかったのに対し，clinical response が認められた被験者では寛解維持期に有意な低下が認められた。【2.7.2.3.4.1】

投与 6 週目の大腸炎症病変組織中の遺伝子発現を検討した結果，本剤の投与によって，clinical response が認められた被験者では *IL-12Rβ1* や *IL-23* の遺伝子発現は低下したが，clinical response が認められなかった被験者では明らかな変化は認められなかった。【2.7.2.3.4.2】

クローン病患者の血清及び大腸組織におけるバイオマーカーの検討から，本剤の抗炎症作用，並びに兆候や症状の改善についての生理学的反応が認められた。

2.5.3.4 免疫原性

第 III 相試験（CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験）では，血清中ウステキヌマブ共存下で抗ウステキヌマブ抗体が高感度で検出できる測定法により評価した。その結果，本剤が投与されたクローン病患者での抗ウステキヌマブ抗体陽性の割合は小さかった。寛解導入期又は寛解維持期に本剤が投与され，寛解導入期 0 週目から寛解維持期 44 週目までに抗ウステキヌマブ抗体の評価が可能であった被験者 1154 例のうち，27 例（2.3%）が抗ウステキヌマブ抗体陽性例であった。【2.7.2.4.1.1】陽性例 27 例のうち，17 例（63.0%）が中和抗体陽性を示した。【2.7.2.4.1.4】

寛解導入試験で clinical response が認められた被験者で寛解維持試験において本剤投与群に割り付けられた被験者では，寛解維持試験においてプラセボ群に割り付けられた被験者と比較して抗ウステキヌマブ抗体陽性を示した割合が小さかった［それぞれ 263 例中 7 例（2.7%）及び 133 例中 7 例（5.3%）］。【2.7.2.4.1.1】

抗ウステキヌマブ抗体陽性を示した被験者の割合は，免疫調節薬の併用があった被験者では 1.9%，免疫調節薬の併用がなかった被験者では 2.6%であった。【2.7.2.4.1.2】

抗ウステキヌマブ抗体産生による臨床的有効性に対する明らかな影響は認められなかった。しかしながら，寛解導入試験で clinical response が認められ，寛解維持試験でプラセボ群に割り付けられた被験者での clinical remission の割合は，抗ウステキヌマブ抗体陰性例での 37.1%（124 例中 46 例）に比べて抗ウステキヌマブ抗体陽性例では 14.3%（7 例中 1 例）と，数字の上では小さかった。(【5.3.5.1.3-1】CRD3003/CSR/Sec6.9)

抗ウステキヌマブ抗体産生による注射部位反応に対する明らかな影響は認められなかった。しかしながら，いずれの事象もすべての試験の対象集団で発現が少なかった。【2.7.4.4.2】

なお，抗ウステキヌマブ抗体陽性を示した症例数は非常に限られたため，有効性や安全性に対する抗体産生の影響は慎重に解釈すべきである。

参考文献

該当なし

2.5.4 有効性の概括評価

本剤のクローン病に対する有効性は，第 III 相国際共同試験 3 試験（寛解導入試験 2 試験：CRD3001 試験及び CRD3002 試験，寛解維持試験 1 試験：CRD3003 試験）を評価資料として，海外第 IIa 相試験（C0379T07 試験）及び海外第 IIb 相試験（C0743T26 試験）は参考資料として評価した。有効性の概括評価では，評価資料である第 III 相国際共同試験 3 試験の成績を主として示した。これらの第 III 相国際共同試験 3 試験には日本からも参加している。

2.5.4.1 試験対象集団

第 III 相国際共同試験 3 試験では，Crohn’s Disease Activity Index（CDAI）スコアが 220 以上 450 以下と定義される中等症から重症の活動期のクローン病に 3 カ月以上罹患している 18 歳以上の患者を対象とした。CRD3001 試験では，クローン病の治療における承認用量でインフリキシマブ，アダリムマブ又は certolizumab pegol の投与を過去に受けたが，一次無効であったか，初期に効果を示したもののその後効果が消失した患者，又はこれらの薬剤に対して忍容性がなかった患者を対象とした。CRD3002 試験では，活動性の炎症の徴候［C 反応性たん白（CRP）> 3.0 mg/L，便中カルプロテクチン> 250 mg/kg，又はベースライン前 3 カ月以内に実施した内視鏡検査で確認された潰瘍］がみられ，既存治療［免疫調節薬及び／又はコルチコステロイド（コルチコステロイド依存の患者を含む）］が効果不十分であった患者を対象とした。なお，CRD3002 試験には，抗 TNF 薬治療歴を有する患者も含まれたが，抗 TNF 薬で効果不十分又は忍容性がないという基準に合致しない患者を対象とした。

クローン病の治療薬の併用は許容されたが，ベースライン前の一定期間中，用量変更がされていないこととし，各寛解導入試験（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）の開始時から寛解維持試験（CRD3003 試験）の 44 週目まで，投与を開始又は増量することなく，一定用量で投与することとした。ただし，コルチコステロイドについては，寛解導入試験中は一定用量とするが，寛解導入試験の 8 週目（寛解維持試験の 0 週目）に clinical response が得られた被験者では，寛解維持試験の 0 週目からコルチコステロイドの漸減を開始することとした。

CRD3001 試験では，試験再開後にランダム化された 741 例（プラセボ群：247 例，本剤～6 mg/kg 群：249 例，本剤 130 mg 群：245 例）を有効性の解析対象とした。このうち，日本人は 56 例（プラセボ群：18 例，本剤～6 mg/kg 群 ：19 例，本剤 130 mg 群：19 例）であった。

CRD3002 試験では，試験再開後にランダム化された 628 例のうち，治験実施医療機関 1127 の 1 例を除く 627 例（プラセボ群：209 例，本剤～6 mg/kg 群：209 例，本剤 130 mg 群：209 例）を有効性の解析対象とした。このうち，日本人は 26 例（プラセボ群：9 例，本剤～6 mg/kg 群：9 例，本剤 130 mg 群：8 例）であった。

CRD3003 試験では，寛解導入試験（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）から移行した被験者を対象とした。主要な対象集団（寛解導入試験において本剤の静脈内投与により clinical response が得られた被験者）として，試験再開後にランダム化された 388 例（プラセボ群：131 例，本剤 90 mg SC q12w 群：129 例，本剤 90 mg SC q8w 群：128 例）を有効性の主たる解析対象とした。このうち，日本人は 21 例（プラセボ群：4 例，本剤 90 mg SC q12w 群：8 例，本剤 90 mg SC q8w

群：9 例）であった。21 例のうち，CRD3001 試験から移行した被験者は 13 例，CRD3002 試験から移行した被験者は 8 例であった。なお，寛解導入試験においてプラセボ投与により clinical response が得られた被験者，及び本剤又はプラセボ投与により clinical response が得られなかった被験者は，その他の対象集団として，ランダム化されずに CRD3003 試験へ組み入れられた（53 例）。

2.5.4.2 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

寛解導入試験 2 試験（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性はおおむね同様であった（表 2.5.4.2-1）。両試験とも，女性が半数よりわずかに多く，多くの被験者が白人で，年齢の中央値は 30 代半ばであった。体重の中央値は，CRD3001 試験で 67.0 kg，CRD3002 試験で 70.8 kg であった。両試験とも，CRP 値が 3.0 mg/L を超えていた被験者の割合は 75%を超えており，便中カルプロテクチンが 250 mg/kg を超えていた被験者の割合は約 63%であった。

CRD3001 試験では，抗 TNF 薬で効果不十分又は忍容性がなかった被験者を対象としており，CRD3002 試験の被験者と比較して，より重症で（CDAI スコアの中央値：CRD3001 試験 317.0 vs. CRD3002 試験 292.5，以下同順），罹病期間も長かった（10.1 年 vs. 6.4 年）。ベースライン時にコルチコステロイドを併用していた被験者の割合も CRD3001 試験でやや高かった（45.9% vs. 39.3%）。

CRD3002 試験では，既存治療で効果不十分又は忍容性がなかった被験者を対象としており，99.4%の被験者がコルチコステロイド又は免疫調節薬に対して効果不十分又は忍容性がなかった。68.6%の被験者は抗 TNF 薬による治療歴がなく，31.4%の被験者は抗 TNF 薬による治療歴があった（ただし，抗 TNF 薬で効果不十分又は忍容性がないという基準に合致しない）。

寛解維持試験（CRD3003 試験）のランダム化対象集団は，本剤の寛解導入療法で 8 週目に clinical response が得られた被験者であった。人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は，寛解導入試験の対象集団の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を反映していた。

日本人集団の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は，全体集団よりも体重の中央値が 10 kg 程度軽く，CRP が高い傾向がみられたものの，全体集団とおおむね同様であった【2.7.3.2.2.1(2)1)，2.7.3.2.2.2(2)1)，2.7.3.2.2.3(2)1)】。

表 2.5.4.2-1 人口統計学的特性，ベースラインの疾患特性，クローン病の前治療及び併用薬
［ランダム化された被験者］

	Induction[a]		Maintenance[b]
	CRD3001	CRD3002	CRD3003
Randomized subjects	741	628	397
Demographic characteristics			
Sex, % female	57.2	53.3	56.4
Race, % white	84.1	83.8	84.9
Median age, years	36.0	37.0	36.0
Median weight, kg	67.0	70.8	69.0[e]
Crohn's disease characteristics			
Median disease duration, years	10.14[d]	6.40	7.57
Median CDAI	317.0	292.5	311.0
Median CRP, mg/L	9.88	8.05	9.27
Abnormal CRP (>3.0 mg/L), %	78.3	76.8	76.8[f]
Fecal calprotectin >250 mg/kg, %	63.4	62.9	68.8[f]
Any extraintestinal manifestations, %	50.8[d]	55.6	51.9
Current fistula, %	19.3	15.6	14.9
Baseline concomitant medications for Crohn's disease, %			
Corticosteroids[c]	45.9	39.3	45.6
Immunomodulators (6-MP/AZA, MTX)	31.4	34.9	36.0
Crohn's disease-related medication history, %			
Previously treated with and failed full/adequate course of:			
Corticosteroids	70.3	80.9	77.7
Immunomodulators	78.9	67.5	76.9
Corticosteroids or immunomodulators	89.3	99.4	94.7
Inadequate initial response, loss of response, or intolerance to 1 or more TNF antagonists:	99.2	NA	44.6
TNF-antagonist naïve	NA	68.6	39.5
Previously received but not failed a TNF antagonist	NA	31.4	15.6

6-MP=6-mercaptopurine; AZA=azathioprine; CDAI=Crohn's Disease Activity Index; CRP=C-reactive protein; MTX=methotrexate; NA=not applicable; TNF=tumor necrosis factor.

a: Excludes subjects enrolled before study restart.

b: Primary population, ie, subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing; includes 9 subjects enrolled before study restart.

c: Including budesonide.

d: n=740

e: n=389

f: n=388

Adapted from TSIDEM02, TSIDEM03, TSICM01, TSICM02B, TSICM03 [CNTO1275\CRD3001\DBR_W8_W20\RE_W8_W20] TSIDEM09 [CNTO1275\Z_SCE\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB]; TSIDEM02, TSIDEM03, TSIDEM09, TSICM01, TSICM02 [CNTO1275\CRD3002\DBR_W20\RE_W20]; TSIDEM02A, TSIDEM03A, TSICM01A, TSICM02A, TSICM03A, TSIDEM09[CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_CSR].

2.5.4.3　統計学的手法

第 II 相試験及び第 III 相試験の有効性の主な解析方法は 2.7.3 項に示した【2.7.3.1.2】。第 III 相試験（寛解導入試験：CRD3001 試験及び CRD3002 試験，寛解維持試験：CRD3003 試験）の主要評価項目及び主要な副次評価項目を，データの取り扱い，主たる解析対象集団及び第 I 種の過誤をコントロールするために使用した検定手順とともに以下に示す。

寛解導入試験（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）で当初使用された 130 mg（5 mg/mL）静脈内投与製剤に安定性上の問題が認められたため，試験を一時中断した【2.5.1.4】。試験中断前に

計 40 例（CRD3001 試験 28 例，CRD3002 試験 12 例）がランダム化されていたが，評価のバイアスとなる可能性が懸念されたため，これらの被験者のデータは有効性の解析には含めなかった。

すべての統計学的検定は両側有意水準 0.05 で実施した。また，すべての投与群間の比較について名目 p 値を示した。主要評価項目及び主要な副次評価項目以外の評価項目に関する統計学的な有意差は名目 p 値に基づき，多重性の調整は行わなかった。

2.5.4.3.1 第 III 相寛解導入試験（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）

CRD3001 試験及び CRD3002 試験の主要評価項目及び主要な副次評価項目は同一であった。

主要評価項目

6 週目の clinical response（CDAI スコアのベースラインからの 100 ポイント以上の減少。ベースラインの CDAI スコアが 220 ポイント以上 248 ポイント以下の被験者については，CDAI スコアが 150 ポイント未満を達成していた場合，clinical response が得られたとみなした。）

主要な副次評価項目（統計学的検定を行う順に以下に示す）

1. 8 週目の clinical remission（CDAI スコア 150 ポイント未満）
2. 8 週目の clinical response
3. 6 週目の 70-point response（CDAI スコアのベースラインからの 70 ポイント以上の減少）
4. 3 週目の 70-point response

規定した評価時点以前に，treatment failure となった被験者（クローン病治療のための併用薬に特定の変更があった場合，又はクローン病関連の手術を受けた場合）については，当該評価項目を満たさなかったものとみなした。また，規定した評価時点のこれらの評価項目判定のためのデータが十分でない被験者（CDAI データが 8 項目中 4 項目に満たない場合）も当該評価項目を満たさなかったとみなした。

有効性の解析は，ランダム化された被験者を主たる解析対象集団として実施した（試験中断前にランダム化された被験者を除く）。なお，実際に受けた投与にかかわらず，割り付けられた投与群に従って解析した。

治験実施計画書で規定したとおり，主要評価項目及び主要な副次評価項目について，全体の第 I 種の過誤の水準をコントロールするため，固定順序法を用いて階層的に検定した【図 2.7.3.1-4】。すなわち，高用量群（本剤～6 mg/kg 群）で主要評価項目が達成された場合にのみ，1 番目の主要な副次評価項目の検定を行い，以降の主要な副次評価項目はその前の段階の評価項目が高用量群で達成された場合にのみ検定することとした。更に，各評価項目について，低用量群（本剤 130 mg 群）の検定は，高用量群で当該評価項目が達成された場合にのみ実施することとした。ただし，低用量群の検定は，低用量群で前の段階の主要な副次評価項目が達成されない限り，実施できないこととした。

2.5.4.3.2 第 III 相寛解維持試験（CRD3003 試験）

寛解維持試験（CRD3003 試験）では，寛解導入試験（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）において，本剤による寛解導入療法で 8 週目に clinical response が得られた被験者をランダム化し，主要な対象集団として解析に用いた（試験中断前にランダム化された被験者を除く）。

主要評価項目

44 週目の clinical remission（CDAI スコア 150 ポイント未満）

主要な副次評価項目（統計学的検定を行う順に以下に示す）

1. 44 週目の clinical response
2. 本剤により 0 週目に clinical remission が得られている被験者における 44 週目の clinical remission
3. 44 週目の corticosteroid-free remission
4. 抗 TNF 薬治療で効果不十分又は忍容性がない被験者（CRD3001 試験からの被験者）における 44 週目の clinical remission

本寛解維持試験でも，寛解導入試験で用いた treatment failure に関する基準及び評価データの不足に関する基準を適用し，更に treatment failure に関する基準に，以下の 2 点を追加した。

- 効果不十分又はクローン病の悪化の有害事象により治験薬の投与を中止した場合。
- 8 週目から 32 週目までに response の消失（LOR）［CDAI スコアが 220 ポイント以上，かつ 0 週目（CRD3001 試験又は CRD3002 試験の 8 週目）から 100 ポイント以上の増加］が認められた場合。

解析は，実際に受けた投与にかかわらず，割り付けられた投与群に従って解析した。

治験実施計画書で規定したとおり，主要評価項目及び主要な副次評価項目について，全体の第 I 種の過誤の水準をコントロールするため，固定順序法を用いて階層的に検定した【図 2.7.3.1-5】。本手順は上記の寛解導入試験での検定手順と同様であり，詳細は 2.7.3 項に記載した【2.7.3.1.2.1(2)3)】。

2.5.4.4 有効性の結果

第 III 相試験 3 試験（寛解導入試験： CRD3001 試験及び CRD3002 試験，寛解維持試験： CRD3003 試験）の結果より，クローン病に対する本剤の有効性が示された。

2.5.4.4.1 寛解導入療法（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）

寛解導入試験（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）の両試験で，本剤の寛解導入療法による clinical response 及び clinical remission，炎症マーカーの改善並びに健康関連 QOL の改善が認められた。両本剤群（130 mg 群及び～6 mg/kg 群）とも主要評価項目である clinical response 及び 4 つの主要な副次評価項目のすべてを達成したが，両試験で得られた有効性の結果より，本剤 130 mg 群と比較して本剤～6 mg/kg 群で概してより大きなベネフィットが得られると考えられた【2.7.3.3.2，2.7.3.4.1】。したがって，寛解導入療法における本剤の用量として体重別用量（～6 mg/kg）が適切であると考えられた。

(1) 試験全体

1) 臨床転帰の改善

寛解導入試験 CRD3001 試験及び CRD3002 試験で，主要評価項目である 6 週目の clinical response 及び 4 つすべての主要な副次評価項目について，プラセボ群と比較して両本剤群（130 mg 群及び～6 mg/kg 群）で有意な改善が認められた（表 2.5.4.4-1）。

表 2.5.4.4-1 主要な有効性の結果

［CRD3001 試験及び CRD3002 試験，ランダム化された被験者］

	CRD3001 (TNF-antagonist failures)			CRD3002 (Conventional therapy failures)		
		Ustekinumab			Ustekinumab	
	Placebo	130 mg	~6 mg/kg	Placebo	130 mg	~6 mg/kg
Subjects randomized*	247	245	249	209	209	209
PRIMARY ENDPOINT						
Clinical response at Week 6	21.5%	34.3%[b]	33.7%[b]	28.7%	51.7%[a]	55.5%[a]
MAJOR SECONDARY ENDPOINTS						
Clinical remission at Week 8	7.3%	15.9%[b]	20.9%[a]	19.6%	30.6%[b]	40.2%[a]
Clinical response at Week 8	20.2%	33.5%[b]	37.8%[a]	32.1%	47.4%[a]	57.9%[a]
70-point response at Week 6	30.4%	46.1%[a]	43.8%[b]	38.8%	58.9%[a]	64.6%[a]
70-point response at Week 3	27.1%	38.4%[b]	40.6%[b]	31.6%	49.3%[a]	50.7%[a]

Clinical response=reduction in CDAI ≥100 points; clinical remission=CDAI score <150.
* Excludes subjects randomized before study restart and Site 1127.
a: p<0.001 vs placebo.
b: p<0.01 vs placebo.

Adapted from: TEFFDAL01, TEFFDAL02 [CNTO1275\Z_SCE\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB]

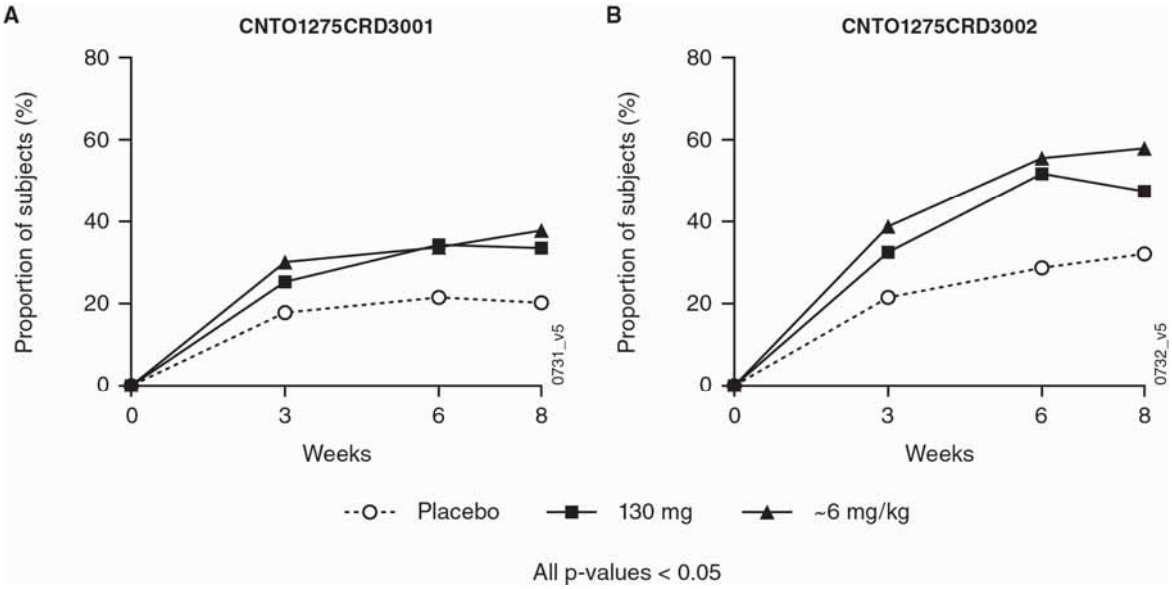
a) Clinical Response

Clinical response は，CDAI スコアのベースラインからの 100 ポイント以上の減少と定義した。両試験とも，主要評価項目である 6 週目に clinical response が得られた被験者の割合は，プラセボ群と比較して両本剤群で有意に高かった。

主要評価項目のすべての感度分析で一貫した有効性が認められた【2.7.3.2.2.1(1)2)a), 2.7.3.2.2.2(1)2)a)】。また，あらかじめ規定した部分集団解析でもおおむね一貫した有効性が認められた【2.7.3.3.4.1】。

Clinical response は 3 週目より認められた。高用量群（本剤～6 mg/kg 群）では 8 週目まで改善が持続したが，低用量群（本剤 130 mg 群）では 6 週目まで改善が持続し，特に CRD3002 試験に

おいて 6 週目から 8 週目にかけて効果が低下した。Clinical response が得られた被験者の割合の推移は両試験でおおむね同様であったが，clinical response が得られた被験者の割合は，すべての投与群において CRD3002 試験で高かった（図 2.5.4.4-1）【2.7.3.3.2.1(4)1)】。



Excludes subjects randomized before study restart and Site 1127. *Adapted from*: TEFCRES06 [CNTO1275\CRD3001\DBR_W8_W20\RE_W8_W20 and CNTO1275\CRD3002\DBR_W20\RE_W20]

図 2.5.4.4-1 8 週目までの clinical response
［CRD3001 試験及び CRD3002 試験，ランダム化された被験者］

b) Clinical Remission

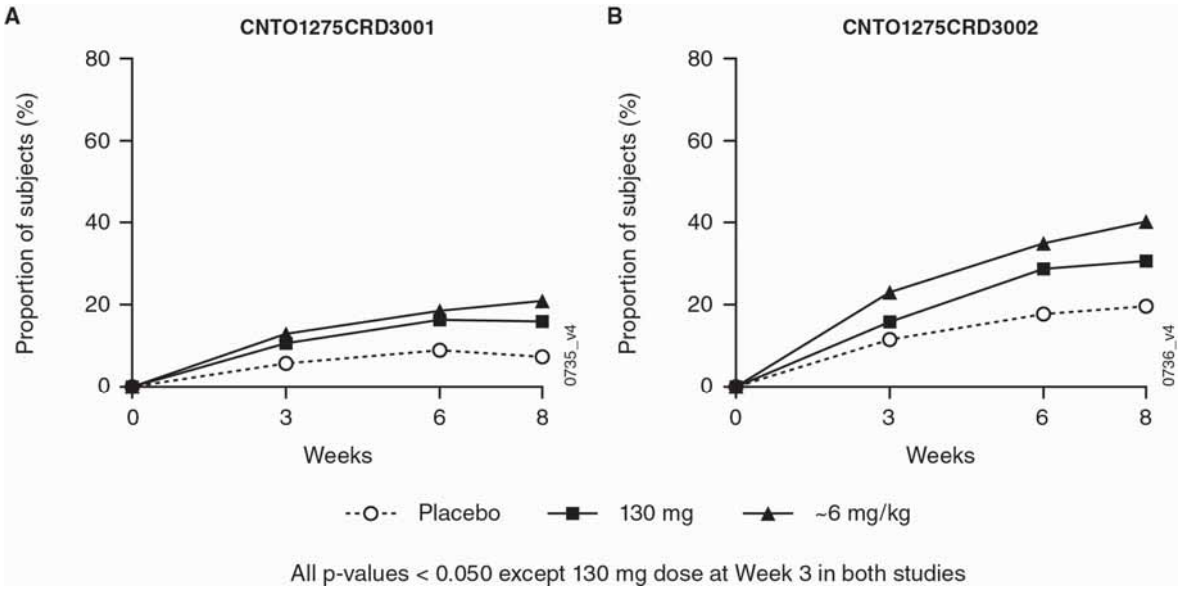
両試験とも，6 週目及び 8 週目に clinical remission が得られた被験者の割合は，プラセボ群と比較して両本剤群で有意に高かった。

両試験とも，8 週目に clinical remission が得られた被験者の割合は，本剤 130 mg 群と比較して本剤～6 mg/kg 群で高かった。CRD3002 試験における 8 週目に clinical remission が得られた被験者の割合は，本剤 130 mg 群で 30.6%（プラセボ群との差 11.0%），本剤～6 mg/kg 群で 40.2%（プラセボ群との差 20.6%）であり，治療効果（プラセボ群との差）には投与群間で約 2 倍の差が認められた。CRD3001 試験における 8 週目に clinical remission が得られた被験者の割合は，本剤 130 mg 群で 15.9%（プラセボ群との差 8.6%），本剤～6 mg/kg 群で 20.9%（プラセボ群との差 13.6%）であり，8 週目に clinical remission が得られた被験者の割合の投与群間の差（5.0%）は CRD3002 試験よりも小さかったが，治療効果（プラセボ群との差）には投与群間で 1.5 倍を超える差が認められた。この差は，治療困難な中等症から重症の患者集団において臨床的に意味のあるものと考えられる。

あらかじめ規定した clinical remission の部分集団解析で，おおむね一貫した有効性が認められた【2.7.3.3.4.1】。

Clinical remission が得られた被験者の割合の推移は両試験でおおむね同様であったが，clinical remission が得られた被験者の割合は，CRD3002 試験で一貫してより高かった。Clinical remission

が得られた被験者の割合は，両試験とも，3 つの評価時点（3，6 及び 8 週目）すべてにおいて本剤 130 mg 群と比較して本剤～6 mg/kg 群で大きく，両群の差は特に CRD3002 試験の 8 週目で最も大きかった。両試験とも，clinical remission が得られた被験者の割合の増加は，本剤～6 mg/kg 群では 8 週目まで持続したが，130 mg 群では 6 週目から 8 週目にかけて維持又はわずかな増加となった（図 2.5.4.4-2）【2.7.3.3.2.1(4)2)】。



Excludes subjects randomized before study restart and Site 1127. *Adapted from*: TEFCREM02 [CNTO1275\CRD3001\DBR_W8_W20\RE_W8_W20 and CNTO1275\CRD3002\DBR_W20\RE_W20]

図 2.5.4.4-2 8 週目までの clinical remission
［CRD3001 試験及び CRD3002 試験，ランダム化された被験者］

2) 炎症マーカーの改善

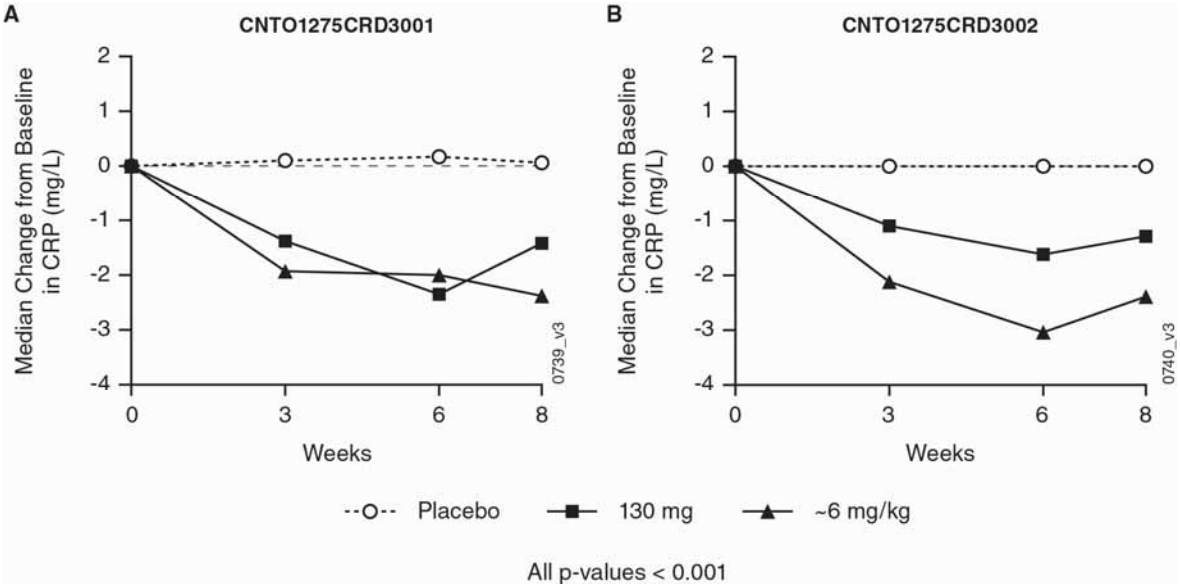
本剤により，炎症マーカー（血清 CRP，便中ラクトフェリン及びカルプロテクチン）の低下が認められた。本剤の寛解導入療法による炎症マーカーの低下又は正常化は，臨床転帰に関する有効性の結果を支持するものであった。

a) CRP

CRP は，IBD 患者における炎症マーカーとしての有用性，並びに転帰及び治療効果の予測因子としての有用性が示されている[1)]。両試験とも，3，6 及び 8 週目における CRP 濃度のベースラインからの低下量（中央値）は，プラセボ群と比較して両本剤群で有意に大きかった（図 2.5.4.4-3）。CRP 濃度が正常化した被験者の割合についても，同様の結果が認められた【2.7.3.3.2.2(1)】。

本剤～6 mg/kg 群では，CRP 濃度のベースラインからの低下量（中央値）はいずれの時点でも CRD3001 試験と比較して CRD3002 試験で大きかった。さらに，本剤 130 mg 群では，両試験と

も，6 週目と比較して 8 週目で効果が低下した。CRD3002 試験では，CRP 濃度のベースラインからの低下量（中央値）は全時点で本剤 130 mg 群と比較して本剤～6 mg/kg 群で大きかった。



Excludes subjects randomized before study restart and Site 1127. *Adapted from*: TEFCRP02 [CNTO1275\CRD3001\DBR_W8_W20\RE_W8_W20 and CNTO1275\CRD3002\DBR_W20\RE_W20]

図 2.5.4.4-3 8 週目までの CRP 濃度の変化量
［CRD3001 試験及び CRD3002 試験，ランダム化された被験者］

b) 便中炎症マーカー

便中ラクトフェリン及びカルプロテクチンは，腸の炎症及び IBD 患者における治療効果を推定できる高感度かつ特異的なマーカーであることが示されている[2) 3) 4)]。

両試験とも，6 週目の便中カルプロテクチン濃度のベースラインからの低下量（中央値）は，プラセボ群と比較して両本剤群で有意に大きかった。6 週目の便中ラクトフェリン濃度についても，同様の結果が認められた【2.7.3.2.2.1(1)3)a)，2.7.3.2.2.2(1)3)a)】。

3) 患者報告アウトカムの改善

本剤の投与により，Inflammatory Bowel Disease Questionnaire（IBDQ）スコア及び 36-item Short-form Health Survey（SF-36）スコアにより評価した生活の質（QOL）の改善が認められた【2.7.3.3.2.3】。

両試験とも，8 週目の IBDQ スコアのベースラインからの変化量（平均値）は，プラセボ群と比較して両本剤群で有意に大きかった。また，両試験とも，8 週目に IBDQ スコアの臨床的に意味のある改善（ベースラインから 16 ポイント以上の改善）が認められた被験者の割合は，プラセボ群と比較して両本剤群で高く，本剤 130 mg 群と比較して本剤～6 mg/kg 群で高かった。CRD3001 試験の本剤～6 mg/kg 群及び CRD3002 試験の両本剤群では，8 週目の IBDQ の 4 項目

（腸症状，情緒機能，社会機能及び全身症状）のすべてについて，プラセボと比較して有意な改善が認められた。

8 週目の SF-36 の身体的側面の QOL サマリー（PCS）スコアと精神的側面の QOL サマリー（MCS）スコアの両スコアにおけるベースラインからの変化量（平均値）は，プラセボ群と比較して両本剤群で大きかった。本剤～6 mg/kg 群で臨床的に意味のある改善（ベースラインから 5 ポイント以上の改善）が認められた被験者の割合は，CRD3002 試験では PCS 及び MCS の両スコアともプラセボ群と比較して有意に高く，CRD3001 試験では MCS スコアでのみプラセボ群と比較して有意に高かった。また，本剤 130 mg 群で臨床的に意味のある改善が認められた被験者の割合は，CRD3002 試験では PCS 及び MCS スコアともプラセボ群と比較して有意に高かったが，CRD3001 試験では有意差は認められなかった。本剤 130 mg 群と本剤～6 mg/kg 群の差は，CRD3001 試験の MCS スコア（6%）及び CRD3002 試験の PCS スコア（5%）で大きかった。

(2) 日本人集団

日本人集団でも，両寛解導入試験（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）において，主要評価項目及び 4 つの主要な副次評価項目の大部分について，両本剤群でプラセボ群と比較して改善が認められ，また，本剤 130 mg 群と比較して本剤～6 mg/kg 群でより改善が認められた【2.7.3.2.2.1(2)，2.7.3.2.2.2(2)】。本剤の静脈内投与による寛解導入療法の有効性は，日本人集団と全体集団でおおむね一貫していた。

1) 臨床転帰の改善

- 6 週目に clinical response が得られた被験者の割合（主要評価項目）は，CRD3001 試験において，プラセボ群で 27.8%（5/18 例），本剤～6 mg/kg 群で 31.6%（6/19 例），本剤 130 mg 群で 36.8%（7/19 例）（以下，同順）であった。CRD3002 試験では，それぞれ 11.1%（1/9 例），55.6%（5/9 例），37.5%（3/8 例）であった。
- 8 週目に clinical remission が得られた被験者の割合（主要な副次評価項目）は，CRD3001 試験において，プラセボ群で 5.6%（1/18 例），本剤～6 mg/kg 群で 26.3%（5/19 例），本剤 130 mg 群で 10.5%（2/19 例）（以下，同順）であった。CRD3002 試験では，それぞれ 0%（0/9 例），22.2%（2/9 例），25.0%（2/8 例）であった。
- 8 週目に clinical response が得られた被験者の割合（主要な副次評価項目）は，CRD3001 試験において，プラセボ群で 27.8%（5/18 例），本剤～6 mg/kg 群で 52.6%（10/19 例），本剤 130 mg 群で 21.1%（4/19 例）（以下，同順）であった。CRD3002 試験では，それぞれ 0%（0/9 例），66.7%（6/9 例），37.5%（3/8 例）であった。
- 3 週目に 70-point response が得られた被験者の割合（主要な副次評価項目）は，CRD3001 試験において，プラセボ群で 27.8%（5/18 例），本剤～6 mg/kg 群で 42.1%（8/19 例），本剤 130 mg 群で 42.1%（8/19 例）（以下，同順）であった。CRD3002 試験では，それぞれ 11.1%（1/9 例），44.4%（4/9 例），25.0%（2/8 例）であった。

・ 6 週目に 70-point response が得られた被験者の割合（主要な副次評価項目）は，CRD3001 試験において，プラセボ群で 44.4%（8/18 例），本剤～6 mg/kg 群で 52.6%（10/19 例），本剤 130 mg 群で 42.1%（8/19 例）（以下，同順）であった。CRD3002 試験では，それぞれ 11.1%（1/9 例），77.8%（7/9 例），50.0%（4/8 例）であった。

2) 炎症マーカーの改善

・ 3，6 及び 8 週目における CRP 濃度のベースラインからの変化量（中央値）はそれぞれ，CRD3001 試験において，プラセボ群で 2.17，1.62，2.21 mg/L，本剤～6 mg/kg 群で-3.20，-3.83，-3.80 mg/L，本剤 130 mg 群で-2.30，-1.81，-1.61 mg/L（以下，同順）であった。CRD3002 試験では，プラセボ群で 0.55，3.30，3.06 mg/L，本剤～6 mg/kg 群で-7.20，-7.59，-7.10 mg/L，本剤 130 mg 群で-1.78，-3.22，-2.24 mg/L であった。

・ 6 週目の便中カルプロテクチン濃度のベースラインからの変化量（中央値）は，CRD3001 試験において，プラセボ群で 15.84 mg/kg，本剤～6 mg/kg 群で 2.11 mg/kg，本剤 130 mg 群で-6.15 mg/kg（以下，同順）であった。CRD3002 試験では，それぞれ 2.97 mg/kg，-108.23 mg/kg，0 mg/kg であった。

3) 患者報告アウトカムの改善

・ 8 週目に IBDQ スコアの臨床的に意味のある改善（ベースラインから 16 ポイント以上の改善）が認められた被験者の割合は，CRD3001 試験において，プラセボ群で 50.0%（9/18 例），本剤～6 mg/kg 群で 68.4%（13/19 例），本剤 130 mg 群で 52.6%（10/19 例）（以下，同順）であった。CRD3002 試験では，それぞれ 22.2%（2/9 例），66.7%（6/9 例），25.0%（2/8 例）であった。

2.5.4.4.2 寛解維持療法（CRD3003 試験）

クローン病は慢性疾患であり，疾患のコントロールには維持療法が必要であることが寛解維持試験である CRD3003 試験の結果より示された。本剤の寛解導入療法で clinical response が得られた被験者において，本剤の皮下投与による寛解維持療法［90 mg の 12 週ごと投与（90 mg q12w）又は 8 週ごと投与（90 mg q8w）］により，中等症から重症のクローン病の徴候及び症状の改善，炎症マーカーの改善並びに健康関連 QOL の改善が持続された。

また，44 週目の評価において，clinical remission に関する評価項目［clinical remission（特に抗 TNF 薬の投与歴がない被験者），0 週目に clinical remission が得られていた被験者での 44 週目の clinical remission，corticosteroid-free clinical remission 及び sustained clinical remission］，健康関連 QOL（IBDQ，SF-36 PCS）の臨床的に意味のある改善及び炎症マーカー（CRP）低下の維持について，本剤 90 mg SC q12w 群と比較して 90 mg SC q8w 群でより良好な有効性が認められた。

これらの結果から，中等症から重症のクローン病患者に対する維持療法として，本剤 90 mg の 8 週ごと皮下投与が望ましいレジメンであると考えられた。なお，炎症の程度が低い被験者につ

いては，本剤 90 mg SC q12w から開始し，十分な効果がみられない場合に q8w に調節することが可能と考えられた。

(1) 試験全体

1) 臨床転帰改善の維持

CRD3003 試験の主要な対象集団（本剤の寛解導入療法により clinical response が得られた被験者）に含まれる幅広い被験者集団において，本剤の皮下投与による寛解維持療法により，clinical remission 及び clinical response について，プラセボ群と比較して本剤群（90 mg SC q12w 群及び 90 mg SC q8w 群）で良好な結果が得られた。本試験の主な有効性の結果を表 2.5.4.4-2 に示す。

表 2.5.4.4-2 44 週目（寛解導入試験の開始から 52 週目）の clinical remission 及び clinical response［CRD3003 試験，ランダム化された被験者］

	Placebo	Ustekinumab 90 mg q12w	Ustekinumab 90 mg q8w
Subjects randomized*	131	129	128
Clinical remission	36%	49%[b]	53%[a]
Clinical response	44%	58%[b]	59%[b]
Corticosteroid-free clinical remission	30%	43%[c]	47%[a]
Sustained clinical remission	26%	40%[c]	46%[c]
Clinical remission in patients:			
in remission at the start of maintenance therapy	46% (36/79)	56% (44/78)	67% (52/78)[a]
who are TNF-antagonist-refractory/intolerant	26% (16/61)	39% (22/57)	41% (23/56)
who failed conventional therapy	44% (31/70)	57% (41/72)	63% (45/72)[c]
who are TNF-antagonist-naïve	49% (25/51)	57% (30/53)	65% (34/52)[c]

Clinical remission=CDAI score <150; clinical response=reduction in CDAI of at least 100 points or being in clinical remission; sustained clinical remission=clinical remission at Weeks 36, 40, and 44.
* Subjects who were in clinical response to ustekinumab induction dosing at start of maintenance therapy; excludes subjects randomized before study restart.
a: p<0.01.
b: p<0.05.
c: Nominally significant (p<0.05).

Adapted from: TEFFDAL03 [CNTO1275\Z_SCE\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB]; TEFCREM13A, TEFCREM09, TEFCREM13B [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_CSR]

a) Clinical Remission

主要評価項目は 44 週目に clinical remission が得られた被験者の割合であり，clinical remission は CDAI スコア 150 ポイント未満と定義した。本剤の皮下投与による寛解維持療法は，本試験の主要な対象集団（本剤の寛解導入療法により clinical response が得られた被験者）において一貫した有効性を示した【2.7.3.2.2.3(1)2)a)】。

- 主要評価項目である 44 週目に clinical remission が得られた被験者の割合は，プラセボ群と比較して両本剤群（90 mg SC q12w 群及び 90 mg SC q8w 群）で有意に高かった。また，sustained clinical remission が得られた被験者（36，40 及び 44 週目に clinical remission が得

られた被験者）の割合は，プラセボ群と比較して両本剤群（90 mg SC q12w 群及び 90 mg SC q8w 群）で有意に高かった。

- 主要評価項目の感度分析の結果，本剤 90 mg SC q8w 群で頑健性が示された。本剤 90 mg SC q12w 群では概して有意差は認められなかったが，治療効果の傾向及び大きさは主解析の結果とおおむね同様であった【2.7.3.2.2.3(1)2)a)】。
- 寛解維持期の clinical remission における本剤の有効性は，部分集団間でおおむね同様であった。コルチコステロイド又は免疫調節薬の併用投与を受けていなかった被験者とコルチコステロイド又は免疫調節薬の併用投与を受けていた被験者の有効性は一貫していた。また，部分集団解析の結果より，体重及び炎症マーカー（CRP 及び便中カルプロテクチン）が有効性の投与群間の差に影響を与える可能性が示唆された【2.7.3.3.4.2, 2.7.3.4.2】。

- 経時的な clinical remission の解析より，特に抗 TNF 薬で効果不十分又は忍容性がなかった被験者において，本剤 90 mg SC q12w 群では本剤の血清中濃度がトラフ値となる測定ポイント（12，24，36 週目）で clinical remission が得られた被験者の割合が低下した。本剤 90 mg SC q8w 群ではこの変動が 90 mg SC q12w 群よりも小さかった【2.7.3.2.2.3(1)4)】。
- ベースライン時に clinical remission が得られていた被験者の割合は約 60%であり，このうち 44 週目に clinical remission が維持されていた被験者の割合（2 番目の主要な副次評価項目）は，プラセボ群と比較して本剤 90 mg SC q8w 群で有意に高かった。本剤 90 mg SC q12w 群では，プラセボ群と比較して高かったが，有意差は認められなかった。
- 抗 TNF 薬で効果不十分又は忍容性がなかった被験者における 44 週目に clinical remission が得られた被験者の割合（4 番目の主要な副次評価項目）は，プラセボ群と比較して両本剤群（90 mg SC q12w 群及び 90 mg SC q8w 群）で高かったが，有意差は認められなかった。抗 TNF 薬で効果不十分又は忍容性がなかった被験者は本試験の主要な対象集団の約 45%であったため，プラセボ群との有意差を検出するための十分な検出力がなかった（表 2.5.4.2-1）。なお，この部分集団における有効性は，第 IIb 相試験である C0743T26 試験の寛解維持期の結果からも確認された【2.7.3.2.1.2(2)1)】。
- 既存治療で効果不十分であった被験者及び抗 TNF 薬の投与歴がなかった被験者では，44 週目に clinical remission が得られた被験者の割合は，プラセボ群と比較して両本剤群（90 mg SC q12w 群及び 90 mg SC q8w 群）で高く，本剤 90 mg SC q8w 群では有意差が認められた。

b)　Clinical Response

44 週目に clinical response が得られた被験者の割合（1 番目の主要な副次評価項目）は，プラセボ群と比較して両本剤群（90 mg SC q12w 群及び 90 mg SC q8w 群）で有意に高かった。また，sustained clinical response が得られた被験者（36，40 及び 44 週目に clinical response が得られた被

験者）の割合も，プラセボ群と比較して両本剤群（90 mg SC q12w 群及び 90 mg SC q8w 群）で有意に高かった【2.7.3.2.2.3(1)2)b)】。

c) Corticosteroid-Related Outcomes

コルチコステロイドは，様々な副作用があるにも関わらず，クローン病の治療で幅広く使用されている。コルチコステロイド療法からの離脱は困難で，コルチコステロイド依存に至る患者も多い。本剤の有効性がコルチコステロイドを併用せずに認められるかについても評価した【2.7.3.2.2.3(1)2)d)】。

- 44 週目に corticosteroid-free remission が得られた被験者（clinical remission が得られ，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 番目の主要な副次評価項目）は，プラセボ群と比較して両本剤群（90 mg SC q12w 群及び 90 mg SC q8w 群）で高かった。プラセボ群に対する各本剤群の名目 p 値はいずれも 0.05 未満であったが，検定手順に従い，本剤 90 mg SC q8w 群でのみプラセボ群との有意差が認められたとみなした（p=0.004）。Corticosteroid-free remission が得られた被験者の割合に再現性があり，また，臨床的に意味のあるコルチコステロイド非併用期間が反映されていることを確認するため，非併用期間が 44 週目の前 30 日以上又は 90 日以上あることを条件としてそれぞれ追加した場合の corticosteroid-free remission に関する解析を実施した。30 日以上及び 90 日以上のいずれの非併用期間を条件とした場合も，44 週目に corticosteroid-free remission が得られた被験者の割合は，プラセボ群と比較して両本剤群（90 mg SC q12w 群及び 90 mg SC q8w 群）で有意に高かった。
- 本試験の 0 週目にコルチコステロイドの併用投与を受けていた被験者の割合は，主要な対象集団の約 46%であった。これらの被験者で，44 週目に corticosteroid-free remission 及び corticosteroid-free response が得られた被験者の割合は，いずれもプラセボ群と比較して本剤併合群で有意に高かった。Corticosteroid-free remission 及び corticosteroid-free response が得られた被験者の割合は，いずれも 90 mg SC q12w 群と 90 mg SC q8w 群で同様であった。

2) 患者報告アウトカム改善の維持

本剤の寛解導入療法で得られた QOL（IBDQ スコア及び SF-36 スコアにより評価）の改善は，プラセボ群と比較して本剤群でより良好に維持された【2.7.3.2.2.3(1)6)b)】。

- 44 週目の IBDQ スコアの 0 週目からの変化量及び IBDQ の 4 項目すべてのスコアの 0 週目からの変化量は，プラセボ群と比較して両本剤群（90 mg SC q12w 群及び 90 mg SC q8w 群）で有意に小さかった。
- 44 週目に IBDQ スコアの寛解導入試験のベースラインからの臨床的に意味のある改善（16 ポイント以上の改善）が認められた被験者の割合は，プラセボ群と比較して両本

剤群（90 mg SC q12w 群及び 90 mg SC q8w 群）で高く，本剤 90 mg SC q8w 群では有意な差が認められた。

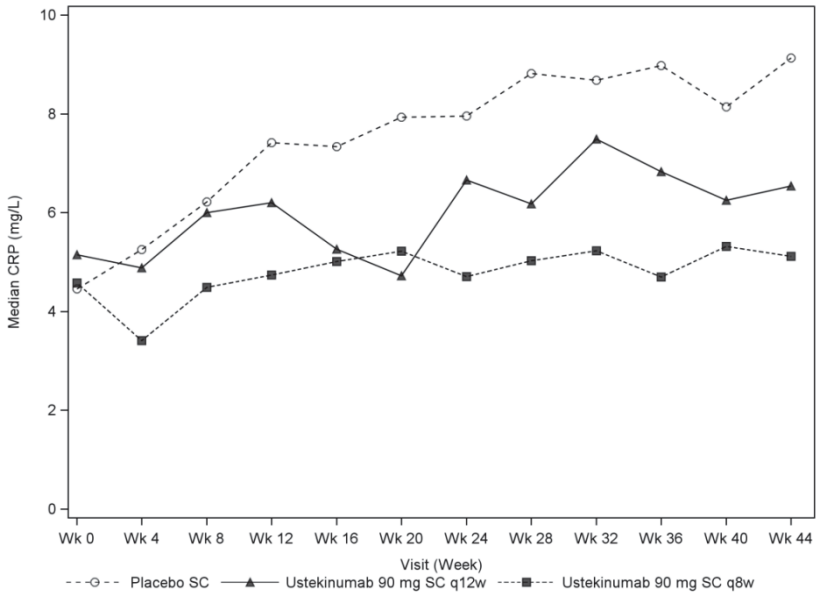
・ 44 週目の SF-36 の分野別スコアの 0 週目からの変化量（平均値）は，プラセボ群と比較して本剤 90 mg SC q8w 群でおおむね小さかった［General health 及び Role-emotional を除き $p<0.05$］。

・ 44 週目に SF-36 PCS スコアの寛解導入試験のベースラインからの臨床的に意味のある改善（5 ポイント以上の改善）が認められた被験者の割合は，プラセボ群と比較して本剤 90 mg SC q8w 群で有意に高かった。44 週目に SF-36 MCS スコアの臨床的に意味のある改善（5 ポイント以上の改善）が認められた被験者の割合は，プラセボ群と比較して両本剤群（90 mg SC q12w 群及び 90 mg SC q8w 群）で有意に高かった。

3) 炎症マーカー改善の維持

本剤の寛解導入療法で得られた CRP 濃度及び便中カルプロテクチン濃度の低下は，プラセボ群と比較して両本剤群（90 mg SC q12w 群及び 90 mg SC q8w 群）で 44 週目まで維持された【2.7.3.2.2.3(1)3)】。

また，CRP 濃度の経時的な推移より，本剤 90 mg SC q12w 群と比較して 90 mg SC q8w 群で，変動が小さくより良好な炎症コントロールが確認された（図 2.5.4.4-4）。



Excludes subjects randomized before study restart and Site 1127. *Adapted from*: GEFCRP03 [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_CSR]

図 2.5.4.4-4 44 週目までの CRP 濃度（中央値）の推移
［CRD3003 試験，ランダム化された被験者］

4) 用量調節

本剤の寛解導入療法により clinical response が得られた被験者として CRD3003 試験でランダム化された被験者が，8 週目から 32 週目の来院日に LOR 基準に該当した場合は，用量調節を可能とした。

本剤 90 mg SC q12w 群の被験者 129 例のうち，LOR 基準に該当し，本剤 90 mg SC q8w への用量調節を行った被験者は 29 例であった。また，本剤 90 mg SC q8w 群の被験者 128 例のうち，LOR 基準に該当したが，治験実施計画書に従い本剤 90 mg SC q8w を継続した被験者は 28 例であった。本剤 90 mg SC q12w 群の被験者のうち，LOR 基準に該当し，本剤 90 mg SC q8w への用量調節を行った被験者の多くで，用量調節後 16 週の評価において clinical remission（41.4%）及び clinical response（55.2%）が得られた。一方，正確な対照群とは言えないものの，LOR 基準を満たしたものの治験実施計画書に従い用量調節が行われなかった被験者（q8w→q8w）では，用量調節後 16 週の評価において clinical remission 及び clinical response が得られた被験者の割合（それぞれ 32.1%及び 46.4%）は，用量調節を行った被験者（q12w→q8w）よりも低かった。

これらの結果より，本剤 90 mg q12w から q8w への用量調節は，一部の被験者にベネフィットをもたらすことが示された。対象被験者数が少なく，ランダム化対照データではないものの，投与間隔を短くすることによりベネフィットが得られることが示唆された。また，PK データでは，本剤 90 mg q12w から q8w へ用量調節した被験者の血清中濃度の中央値が増加することが確認された【2.7.2.2.2.2(3)1)】。

これらの結果はランダム化データではなく観察データに基づいているため，追加の事後解析を実施した。この事後解析では，投与群間のより妥当な比較を可能にするため，ランダム化された最初の投与群を保持することとした。本解析結果より，本剤 90 mg q12w で開始し LOR に該当した場合に q8w へ用量調節した被験者では，最初から本剤 90 mg q8w で投与を受けた被験者とおおむね同様の clinical response 及び clinical remission が得られることが示唆された【2.7.3.2.2.3(1)5)b)】。

5) 投与間隔に関する部分集団解析

主要評価項目である 44 週目の clinical remission について，寛解導入試験と寛解維持試験の両方のベースラインの疾患特性に基づく部分集団解析の結果は，全体集団の結果とおおむね一貫していた【2.7.3.3.4.2(1)】。しかし，一部の部分集団［体重及び炎症マーカー（CRP 及び便中カルプロテクチン）］では，本剤 90 mg SC q12w 群と 90 mg SC q8w 群の間に注目すべき差が認められた。

寛解導入試験又は寛解維持試験のいずれかのベースライン時に体重が中央値を上回っている被験者及び炎症マーカー値の上昇が認められる被験者では，本剤 90 mg SC q12w 群よりも 90 mg SC q8w 群でプラセボ群と比較した際のベネフィットがより大きかった。一方，低体重の被験者及び炎症マーカー値が低い被験者では，本剤 90 mg SC q12w 群でも同様のベネフィットが得られる可能性が示唆された【2.7.3.3.4.2(2)】。

さらに，これらの因子を組み合わせた事後解析の結果より，体重よりも炎症の程度の方が重要な因子である可能性が示唆された。低体重の被験者，特に炎症マーカー値が低い被験者では，主な評価項目のいずれについても本剤 90 mg SC q12w 群と 90 mg SC q8w 群で大きな差は認められ

なかったが，炎症マーカー値の上昇が認められる被験者では，本剤 90 mg SC q12w 群よりも 90 mg SC q8w 群でより大きなベネフィットが得られることが示唆された。これらの解析結果より，炎症の程度が低い被験者では本剤 90 mg SC q12w から開始し，十分な効果がみられない場合に q8w に調節することが可能であると考える。しかし，炎症の程度が高い被験者（CRP 又は便中カルプロテクチンに基づく）については，本剤 90 mg SC q8w が推奨される【2.7.3.3.4.2(2), 2.7.3.4.2】。

6) Delayed Responder における有効性

本剤の静脈内投与による寛解導入療法で clinical response が得られなかった被験者（本寛解維持試験の非ランダム化集団）は，0 週目に本剤 90 mg の追加の皮下投与を受けた。このうち半数以上の被験者で 8 週目に clinical response が得られた。その後，本剤 90 mg SC q8w による寛解維持療法を継続した被験者のうち，44 週目に clinical response が得られた被験者の割合は 68.1%であり，44 週目に clinical remission が得られた被験者の割合は 50.2%であった【2.7.3.2.2.3(1)7)】。

7) 投与中断後の再開

本剤の静脈内投与による寛解導入療法で clinical response が認められ，プラセボ群にランダム化された被験者については，本寛解維持試験で LOR 基準に該当した場合，本剤 90 mg SC q8w での投与を行った。これらの被験者の多くは，静脈内投与による再寛解導入をせずに，皮下投与による本剤の投与再開により再度ベネフィットが得られることが示された。本剤の静脈内投与による寛解導入療法で clinical response が認められ，プラセボ群にランダム化された被験者のうち，LOR 基準に該当し，本剤 90 mg SC q8w での維持療法を開始した被験者で，用量調節から 16 週後の評価時に，再度 clinical response が得られた被験者の割合は 70.6%で，clinical remission が得られた被験者の割合は 39.2%であった。また，121.0 ポイントの CDAI スコア（中央値）の改善が認められた。これらの結果より，本剤の投与中断後も，静脈内投与による寛解導入を再度実施することなく，多くの被験者で投与再開により再度ベネフィットを得ることが可能であることが示された【2.7.3.2.2.3(1)5)c)】。

(2) 日本人集団

CRD3003 試験の主要な対象集団に含まれる日本人被験者は 21 例であった。各投与群の被験者数は少ないものの，日本人集団でも主要評価項目及び 4 つの主要な副次評価項目の大部分について両本剤群でプラセボ群と比較して改善が認められた【2.7.3.2.2.3(2)】。本剤の皮下投与による寛解維持療法の有効性は，日本人集団と全体集団でおおむね一貫していた。

1) 臨床転帰改善の維持

- 44 週目に clinical remission が得られた被験者の割合（主要評価項目）は，プラセボ群で 25.0%（1/4 例），本剤 90 mg SC q12w 群で 50.0%（4/8 例），本剤 90 mg SC q8w 群で 55.6%（5/9 例）であった。

- Sustained clinical remission が得られた被験者（36，40 及び 44 週目に clinical remission が得られた被験者）の割合は，プラセボ群で 25.0%（1/4 例），本剤 90 mg SC q12w 群で 37.5%（3/8 例），本剤 90 mg SC q8w 群で 55.6%（5/9 例）であった。
- 44 週目に clinical response が得られた被験者の割合（1 番目の主要な副次評価項目）は，プラセボ群で 25.0%（1/4 例），本剤 90 mg SC q12w 群で 75.0%（6/8 例），本剤 90 mg SC q8w 群で 66.7%（6/9 例）であった。
- ベーススライン時に clinical remission が得られていた被験者における 44 週目に clinical remission が得られた被験者の割合（2 番目の主要な副次評価項目）は，プラセボ群で 100%（1/1 例），本剤 90 mg SC q12w 群で 50.0%（2/4 例），本剤 90 mg SC q8w 群で 80.0%（4/5 例）であった。
- 44 週目に corticosteroid-free remission が得られた被験者の割合（3 番目の主要な副次評価項目）は，プラセボ群で 25.0%（1/4 例），本剤 90 mg SC q12w 群で 50.0%（4/8 例），本剤 90 mg SC q8w 群で 55.6%（5/9 例）であった。
- 抗 TNF 薬で効果不十分又は忍容性がなかった被験者（CRD3001 試験からの被験者）における 44 週目に clinical remission が得られた被験者の割合（4 番目の主要な副次評価項目）は，プラセボ群で 0%（0/3 例），本剤 90 mg SC q12w 群で 33.3%（2/6 例），本剤 90 mg SC q8w 群で 50.0%（2/4 例）であった。

2) 患者報告アウトカム改善の維持

- 44 週目に IBDQ スコアの寛解導入試験のベースラインからの臨床的に意味のある改善（16 ポイント以上の改善）が認められた被験者の割合は，プラセボ群で 50.0%（2/4 例），本剤 90 mg SC q12w 群及び本剤 90 mg SC q8w 群でともに 75.0%（6/8 例）であった。
- 44 週目に SF-36 PCS スコア及び MCS スコアの寛解導入試験のベースラインからの臨床的に意味のある改善（5 ポイント以上の改善）が認められた被験者の割合は，プラセボ群でそれぞれ 25.0%（1/4 例），0%（0/4 例），本剤 90 mg SC q12w 群でいずれも 62.5%（5/8 例），本剤 90 mg SC q8w 群でいずれも 44.4%（4/9 例）であった。

3) 炎症マーカー改善の維持

- 寛解導入試験のベースライン時に CRP>3 mg/L であった被験者において，44 週目に CRP 濃度が正常化した被験者の割合は，プラセボ群で 0%（0/3 例），本剤 90 mg SC q12w 群で 42.9%（3/7 例），本剤 90 mg SC q8w 群で 0%（0/8 例）であった。
- 44 週目の便中カルプロテクチン濃度のベースラインからの変化量（中央値）は，プラセボ群で 168.15 μg/g，本剤 90 mg SC q12w 群で-102.30 μg/g，本剤 90 mg SC q8w 群で -17.90 μg/g であった。44 週目の便中ラクトフェリン濃度のベースラインからの変化量

（中央値）は，プラセボ群で 35.38 μg/g，本剤 90 mg SC q12w 群で-6.76 μg/g，本剤 90 mg SC q8w 群で-8.71 μg/g であった。

4) Delayed Responder における有効性

本剤の静脈内投与による寛解導入療法で clinical response が得られなかった被験者（本寛解維持試験の非ランダム化集団）は，0 週目に本剤 90 mg の追加の皮下投与を受けた。このうち 61.3%（19/31 例）の被験者で 8 週目に clinical response が得られた。その後，本剤 90 mg SC q8w による寛解維持療法を継続した被験者 22 例のうち，44 週目に clinical response が得られた被験者の割合は 54.5%（12/22 例）であり，44 週目に clinical remission が得られた被験者の割合は 36.4%（8/22 例）であった。

2.5.4.4.3　内視鏡サブ試験

粘膜治癒に関する本剤の治療効果を検討するため，第 III 相試験 3 試験（CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験）で得られた内視鏡サブ試験のデータについて包括的な解析を実施した。

表 2.5.4.4-3 寛解導入療法の 8 週目の内視鏡的粘膜治癒に関する評価項目
［CRD3001 試験及び CRD3002 試験，ランダム化された被験者］

	Placebo	Ustekinumab[a]
Randomized subjects with eligible SES-CD score at baseline, combined CRD3001 and CRD3002 studies	97	155
Change from baseline in SES-CD, mean (SD)	-0.7 (4.97)	-2.8 (5.68)
p-value		0.012
Subjects with ≥3 point reduction from baseline in SES-CD score, n (%)	29 (29.9%)	74 (47.7%)
p-value		0.005
Subjects in endoscopic response, n (%)	13 (13.4%)	32 (20.6%)
p-value		0.144
Subjects in endoscopic remission, n (%)	4 (4.1%)	12 (7.7%)
p-value		0.252
Subjects in mucosal healing, n (%)	4 (4.1%)	14 (9.0%)
p-value		0.141

Endoscopic response=reduction ≥50% from baseline in SES-CD score; endoscopic remission=total SES-CD score ≤2; mucosal healing=complete absence of any mucosal ulcerations among subjects with ulceration in at least 1 ileocolonic segment at induction baseline; SES-CD=Simplified Endoscopic Activity Score for Crohn's Disease.
a: Ustekinumab 130 mg and tiered ustekinumab doses ~6 mg/kg combined.

Adapted from: TEFSES01A, TEFSES07, TEFSES15, TEFSES11, TEFMH03A
[CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_ENDOSCOPY\PROD]

寛解導入試験 CRD3001 試験及び CRD3002 試験の 252 例（プラセボ群：97 例，本剤併合群：155 例）がベースライン時に Simplified Endoscopic Activity Score for Crohn's Disease（SES-CD）スコアの基準（3 ポイント以上）を満たしていた。内視鏡的及び組織学的な評価により，中等症から重症の活動期のクローン病を有する被験者において，内視鏡的粘膜治癒における本剤の有効性が確認された【2.7.3.2.2.4】。

・ 主要評価項目である寛解導入期の 8 週目における SES-CD スコアのベースラインからの変化量（平均値）は，プラセボ群と比較して本剤併合群で有意に大きかった。感度分析

（欠測値の取扱いに関する感度分析）の結果並びに寛解導入試験別及び本剤の投与量別による部分集団解析の結果は主解析の結果と一貫していた。

・ 寛解導入期の 8 週目に臨床的に意味のある内視鏡的粘膜改善（SES-CD スコアのベースラインから 3 ポイント以上の減少）が得られた被験者の割合は，プラセボ群と比較して本剤併合群で有意に高かった。

・ 本剤の寛解導入療法による内視鏡的疾患活動性の低下は，根底にある組織学的な炎症の減少により裏付けられた。寛解導入期の 8 週目に，本剤併合群では Global Histology Activity Score（GHAS）のベースラインからの有意な減少が認められたが，プラセボ群では認められなかった。寛解導入試験別及び本剤の投与量別の部分集団解析でも一貫した結果が認められた。

寛解維持期における内視鏡的粘膜治癒に関する評価項目について，あらかじめ計画した解析及び事後解析を実施した結果，内視鏡的及び組織学的な評価より，本剤の寛解維持療法により粘膜の炎症を長期的にコントロールできる傾向が示唆された。しかし，本内視鏡サブ試験の寛解維持期の被験者数は少なく，内視鏡的粘膜治癒に関する評価項目における本剤の寛解維持療法の有効性について明確な結論は得られなかった。

2.5.4.4.4　瘻孔の評価

寛解維持試験 CRD3003 試験の主要な対象集団 388 例のうち，寛解導入試験のベースライン時に排膿性瘻孔が認められた被験者は 34 例（8.8%）であった。CRD3003 試験の 0 週目の瘻孔反応例（寛解導入試験のベースラインから 50%以上の瘻孔の減少）の割合は，プラセボ群で 23.1%（3/13 例），本剤併合群で 42.9%（9/21 例）であった。44 週目の瘻孔反応例の割合は，プラセボ群と比較して本剤併合群で高かった［45.5%（5/11 例）vs. 80.0 %（12/15 例）］【2.7.3.2.2.3(1)6)a)】。

参考文献

1） Mosli MH, Zou G, Garg SK, et al. C-reactive protein, fecal calprotectin, and stool lactoferrin for detection of endoscopic activity in symptomatic inflammatory bowel disease patients: a systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2015; 110:802-19.

2） Buderus S, Boone J, Lyerly D, et al. Fecal lactoferrin: a new parameter to monitor infliximab therapy. Dig Dis Sci. 2004; 49(6):1036-9.

3） Costa F, Mumolo MG, Ceccarelli L, et al. Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn’s disease. Gut. 2005; 54:364-8.

4） Kane SV, Sandborn WJ, Rufo PA, et al. Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker in identifying intestinal inflammation. Am J Gastroenterol. 2003; 98(6):1309-14.

2.5.5 安全性の概括評価

クローン病を有する被験者におけるウステキヌマブ（以下，本剤）の忍容性は，寛解導入療法から寛解維持療法で最高用量（静脈内投与による～6 mg/kg 後，本剤 90 mg SC q8w）を投与した被験者を含め，良好であった。また，寛解導入療法（静脈内投与による本剤 130 mg 及び本剤～6 mg/kg）及び寛解維持療法（本剤 90 mg SC q8w 又は本剤 90 mg SC q12w）の 1 年間の安全性プロファイルにおいても，本剤群とプラセボ群との間に意義のある差はないことが示唆された。明らかな用量相関性も認められなかった。既承認適応症の尋常性乾癬及び関節症性乾癬から得た安全性データとも一致していた。重篤な感染症，悪性腫瘍，インフュージョンリアクション及び重篤な主要心血管イベント（MACE）に対しても，本剤の明らかな影響は認められなかった。したがって，中等症から重症の活動期のクローン病を有する被験者に対する，本剤の良好な安全性プロファイルが示され，また既承認適応症の乾癬に対する安全性プロファイルとも，顕著な差はみられなかった。海外においては，ざ瘡，無力症，嘔吐及び外陰膣真菌感染が本剤特有の新たな ADR として特定された。

日本人集団においても，投与群間に意義のある差，及び用量の影響は認められず，全般的な安全性プロファイルは試験全体と比べ，顕著な相違はみられなかった。

本剤の総合的な安全性の解析結果については，臨床的安全性【2.7.4】に記載した。

本剤のクローン病患者に対する安全性評価に用いた臨床試験の要約を表 2.5.5-1 に示す。

本剤の臨床的安全性は，いずれも中等症から重症の活動期のクローン病患者を対象とした臨床試験 5 試験の結果により評価した。このうち，第Ⅲ相国際共同試験［寛解導入試験（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）及び寛解維持試験（CRD3003 試験）］の結果を主として評価し，海外第 II 相試験（C0379T07 試験及び C0743T26 試験）を参考資料とした。日本人被験者は，第Ⅲ相国際共同試験 3 試験に組み入れられたため，日本人での安全性はこの 3 試験により検討した。

表 2.5.5-1 安全性評価に用いた臨床試験

試験 資料区分 観察期間	対象	用法用量	安全性解析 対象集団 （被験者数）
海外第 II a 相試験			
C0379T07 参考 28 週間 （完了）	6 週間以上持続する中等症から重症の活動期のクローン病患者	集団 1： 5-ASA 化合物，抗生物質，コルチコステロイド及び／又は免疫調節薬（抗 TNF 薬を含む）による治療を受けた患者 ・0，1，2，3 週目及び 8，9，10，11 週目にプラセボ又は本剤 90 mg を皮下投与（8 週目にクロスオーバー） ・0 週目及び 8 週目に，本剤 4.5 mg/kg 又はプラセボを静脈内投与（8 週目にクロスオーバー） 集団 2：米国添付文書に規定されているクローン病に対する最大承認用量及び用法のインフリキシマブ投与を受けたが，効果不十分又は効果を示したもののその後効果が消失した患者 ・0，1，2 及び 3 週目に本剤 90 mg を皮下投与 ・0 週目に本剤 4.5 mg/kg を静脈内投与	131 例 （集団 1: n=104, 集団 2: n=27）
海外第 IIb 相試験			
C0743T26 参考 36 週間 （完了）	過去に抗 TNF 薬治療において効果不十分又は忍容性のない中等症から重症の活動期のクローン病患者	寛解導入期： ・0 週目にプラセボ又は本剤 1, 3, 6 mg/kg のいずれかを静脈内投与 寛解維持期： （6 週目の clinical response に基づく） Responder： ・8 及び 16 週目にプラセボを皮下投与 ・8 及び 16 週目に本剤 90 mg を皮下投与 Non-responder： ・8 及び 16 週目にプラセボを皮下投与 ・8 及び 16 週目に本剤 90 mg を皮下投与 ランダム化されなかった被験者 （寛解導入療法でプラセボ静脈内投与） ・responder に 8 及び 16 週目にプラセボ皮下投与 ・non-responder に 8 週目に本剤 270 mg，16 週目に本剤 90 mg を皮下投与	寛解導入期： 526 例 寛解維持期： 477 例
第 III 相国際共同試験			
CRD3001 評価 8 週間 （完了）	抗 TNF 薬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のクローン病患者	0 週目に，以下の単回静脈内投与群にランダム化 ・プラセボ群 ・本剤 130 mg 群 ・体重別用量群（本剤～6 mg/kg）	741 例 [a] （日本人 56 例）
CRD3002 評価 8 週間 （完了）	既存治療（コルチコステロイド及び／又は免疫調節薬）が効果不十分又は忍容性のない中等症から重症の活動期のクローン病患者	0 週目に，以下の単回静脈内投与群にランダム化 ・プラセボ群 ・本剤 130 mg ・体重別用量群（本剤～6 mg/kg）	628 例 [a] （日本人 26 例）

試験 資料区分 観察期間	対象	用法用量	安全性解析 対象集団 （被験者数）
CRD3003 評価 44 週間 （継続中）	第 III 相寛解導入試験 2 試験で，本寛解維持試験への移行が適格と判断された中等症から重症の活動期のクローン病患者	寛解導入療法（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）による responder が，以下のいずれかの皮下投与群にランダム化 ・プラセボ群 ・本剤 90 mg SC q12w 群 ・本剤 90 mg SC q8w 群 ランダム化されなかった被験者： ・プラセボによる寛解導入療法の responder ・本剤 90 mg SC q8w（寛解導入療法 non-responder） ・本剤 130 mg 静脈内投与→本剤 90 mg SC q12w［プラセボ寛解導入療法（静脈内投与）による non-responder］	寛解導入療法 responder (randomized)：397 例 （日本人 21 例） Non-randomized：884 例 （日本人 53 例）

[a] 本試験で使用する静脈内投与製剤（ウステキヌマブ 130 mg：表示量 5 mg/mL）に安定性上の問題が確認されたため，寛解導入試験を一時中断した。その後，45 mg（表示量 0.5 mL）又は 90 mg（表示量 1 mL）を含有する液体バイアル製剤を用いて本治験を再開した。寛解導入試験が一時中断される以前に，CRD3001 試験では合計 28 例，CRD3002 試験では合計 12 例（そのうち，日本人被験者は 0 例）がランダム化された。これらの被験者は，各試験の治験総括報告書で検討した主要な対象集団からは除外したが，2.7.4 臨床的安全性では，当該被験者も対象集団に含めた（2.7.4.1.1.3(1)2)a)①）。

5-ASA = 5-アミノサリチル酸， q8w = 8 週間に 1 回，q12w = 12 週間に 1 回，TNF = 腫瘍壊死因子

2.5.5.1　薬理クラスでの安全性プロファイル

本剤は，ヒト IL（インターロイキン）-12 及び IL-23 に対して高い結合親和性を有する，完全ヒト型イムノグロブリン G1 kappa（IgG1k）の抗ヒト IL-12/23 p40 mAb であり，海外における多数の適応症に対する臨床試験データ，及び既承認適応症である尋常性乾癬及び関節症性乾癬での市販後データにより，本剤の安全性プロファイルは確認されている。

2.5.5.2　ウステキヌマブの安全性

2.5.5.2.1　安全性解析対象集団

本剤の安全性は，中等症から重症の活動期のクローン病患者を対象とした海外第 II 相及び第 III 相国際共同試験の 5 試験で，主に有害事象及び臨床検査，更に注目すべき有害事象とした特定の有害事象により評価した。本剤の安全性データ解析のためのデータセットについては，臨床的安全性に示す【2.7.4】。

本 2.5.5 では，以下の解析対象集団に注目し，有害事象，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，死亡，感染症，重篤な感染症及びインフュージョンリアクションについて提示する：

・ 静脈内投与（IV）による寛解導入療法の集団：被験者をプラセボ，あるいは本剤 2 用量［固定用量（130 mg）又は体重別用量（～6 mg/kg）］のいずれかにランダム化した第 III 相の寛解導入試験（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）の併合解析対象集団。

・ 皮下投与（SC）による寛解維持療法の集団：寛解導入療法で clinical response が得られた被験者を，プラセボ，あるいは本剤 90 mg の 8 週ごと（q8w）又は 12 週ごと（q12w）の投与群にランダム化した第 III 相寛解維持試験（CRD3003 試験）の主要な対象集団。

さらに，クローン病を対象とした第 II 相及び第 III 相試験の併合データ，並びに既承認の適応症である尋常性乾癬及び関節症性乾癬の併合データを用いて，特定の事象［作用機序による発現の可能性に基づき評価対象としたまれな事象（例：悪性腫瘍，結核，日和見感染），又は乾癬で過去に特定されている潜在的な安全性，又は集団でのリスク（例：MACE，神経障害）］を適宜提示する。

日本人被験者については，試験全体と同様にクローン病を対象とした第 III 相国際共同試験の寛解導入試験（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）の結果を併合解析した集団，並びに寛解維持試験（CRD3003 試験）の集団により安全性を検討した。また，国内での既承認の適応症である乾癬（尋常性乾癬及び関節症性乾癬）を対象とした NS009-JPN-02 試験（以下，JPN-02 試験）のデータと比較した。

2.5.5.2.2　曝露状況及び安全性の追跡調査

(1) 試験全体

本剤は，既承認の適応症（尋常性乾癬及び関節症性乾癬）の臨床試験から得た膨大な安全性データを有しているが，今回追加予定の適応症であるクローン病に対する第 III 相国際共同試験からも多くの安全性データが得られた。

クローン病を対象とした臨床試験 5 試験の安全性データベースは，本剤の投与を受けた 1749 例からなり，これらには寛解導入療法として本剤を単回で静脈内投与した 1664 例（～6 mg/kg 投与 601 例，130 mg 投与 754 例，他の用量 309 例），及び寛解維持療法として本剤 90 mg の皮下投与を受けた 1205 例が含まれる【図 2.7.4.1-5】【表 2.7.4.7-付録-96】。この 1749 例のうち，6 ヵ月以上投与を受けた被験者は 849 例，1 年以上投与を受けた被験者は 464 例で，人年単位では 1106 人年であった（表 2.5.5-2）。3 つの適応症における曝露状況（クローン病と関節症性乾癬については 1 年間，尋常性乾癬は 5 年間）を表 2.5.5-2 に示す。全適応症の併合解析では，約 1 年間の調査期間中に 5884 例に本剤が投与され，人年単位に換算すると 4521 人年であった【表 2.7.4.2-15】【表 2.7.4.7-付録-95】。これらの被験者のうち 3503 例が，本剤 90 mg を q8w 又は q12w で皮下投与した（クローン病試験の併合集団の 1205 例，尋常性乾癬試験の併合集団の 1801 例，関節症性乾癬試験の併合集団の 497 例）【表 2.7.4.7-付録-96】。

また，5 年間の全適応症（尋常性乾癬，関節症性乾癬及びクローン病）の併合解析では，5884 例に本剤を投与し［クローン病試験の併合集団の 1749 例，尋常性乾癬試験の併合集団の 3117 例（90 mg SC q8w が 533 例），関節症性乾癬試験の併合集団の 1018 例］，人年単位に換算すると 10954 人年であった（表 2.5.5-2）。

表 2.5.5-2 クローン病及び乾癬（尋常性乾癬及び関節症乾癬）に対する臨床試験での曝露の概要

	Crohn's Disease [a]	Psoriasis[b]	PsA[c]
	Ustekinumab	Ustekinumab	Ustekinumab
Subjects treated with ustekinumab	1749	3117	1018
Subject years of follow-up	1106	8998	850
Duration of ustekinumab exposure			
Single IV	1664 (95.1%)	0	0
At least 6 months	849 (48.5%)	2413 (77.4%)	842 (82.7%)
At least 1 year	464 (26.5%)	1855 (59.5%)[d]	527 (51.8%)
At least 2 years	NA	1653 (53.0%)	NA
At least 3 years	NA	1569 (50.3%)	NA
At least 4 years	NA	1482 (47.5%)	NA
At least 5 years	NA	838 (26.9%)	NA
Avg duration of treatment (weeks)	19.48	128.89	27.66

IV=intravenous; NA=not applicable; Pbo=placebo; PsA=psoriatic arthritis; UST=ustekinumab; W=week.
a: C0379T07 (only pbo-controlled IV population in Population 1; through W28), C0743T26 (through W36), CRD3001 and CRD3002 (through W8 for subjects who entered CRD3003; through W20 for subjects who did not enter CRD3003), CRD3003 (through W44).
b: C0379T04 (through W52), C0743T08 (through W264), C0743T09 (through W264), C0743T12 (through W64).
c: C0743T10 (through W36), CNTO1275PSA3001 (through W52), CNTO1275PSA3002 (through W60).
d: Psoriasis data for at least 1 year and onward as reported in 5-year Update.

Adapted from [TSFEXP02A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_2015_07\PROD\TSFEXP02A.SAS] 09OCT2015, 16:01;
5-Yr Update PSO –EU/MOW RE603:[S_EXP_73_A]

(2) 日本人集団

第 III 相国際共同試験のうち，寛解導入療法として本剤による単回の静脈内投与を受けた日本人被験者は 73 例で，このうち，45 例が本剤固定用量（130 mg）で，28 例が体重別用量（~6 mg/kg）であった【図 2.7.4.1-6】。

寛解導入試験で clinical response が得られ，寛解維持療法試験（観察期間 44 週間）でランダム化された日本人被験者は 21 例で，内訳はプラセボ群が 4 例，本剤 90 mg SC q12w 群が 8 例，本剤 90 mg SC q8w 群が 9 例であった【表 2.7.4.7-付録-3】。

本邦における既承認の適応症である乾癬（尋常性乾癬及び関節症性乾癬）に対する JPN-02 試験では，調査期間 72 週間のうち本剤を 1 回以上投与した被験者は 154 例で，本剤併合集団での平均投与期間が 46.3 週，平均観察期間は 68.6 週であった。

2.5.5.2.3　有害事象

本剤の安全性評価では，治験薬を投与されたすべての被験者を対象とし，解析は実際の投与に基づき実施した。

すべての有害事象は，治験担当医師が症例報告書に記載した事象名を MedDRA（Medical Dictionary for Regulatory Activities）の Ver. 17.1 でコード化し，同バージョンの MedDRA/J を用いて和訳した。

2.5.5.2.3.1 有害事象の概要

(1) 試験全体

第 III 相寛解導入試験の併合集団（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）における静脈内投与による本剤 130 mg 群及び～6 mg/kg 群の忍容性は良好で，8 週目までの安全性プロファイルはプラセボとおおむね同様であった（表 2.5.5-3）。

表 2.5.5-3 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）の安全性の要約
（CRD3001 試験及び 3002 試験併合，治験薬を投与された被験者）

		Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
Subjects treated	466	471	470	941
Avg duration of follow-up (weeks)	8.18	8.22	8.16	8.19
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00	1.00	1.00
Subjects who died	0	0	0	0
Subjects who discontinued because of 1 or more AEs	19 (4.1%)	8 (1.7%)	8 (1.7%)	16 (1.7%)
Total number of subjects with:				
Adverse events	282 (60.5%)	275 (58.4%)	284 (60.4%)	559 (59.4%)
Serious adverse events	28 (6.0%)	23 (4.9%)	25 (5.3%)	48 (5.1%)
Infections[a]	108 (23.2%)	92 (19.5%)	111 (23.6%)	203 (21.6%)
Serious infections[a]	6 (1.3%)	7 (1.5%)	8 (1.7%)	15 (1.6%)
AEs temporally related to infusion	11 (2.4%)	17 (3.6%)	12 (2.6%)	29 (3.1%)

a: Infection as assessed by the investigator.

Adapted from [TSFKEY01A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_2015_07\PROD]

第 III 相寛解維持試験（CRD3003 試験）のランダム化された被験者における本剤 90 mg SC q12w 群と 90 mg SC q8w 群の忍容性は同様に良好で，44 週目までの安全性プロファイルはプラセボとおおむね同様であった（表 2.5.5-4）。

表 2.5.5-4 寛解維持期（44 週目又は用量調節時まで）
の安全性の要約（CRD3003 試験，ランダム化された被験者）

		Ustekinumab[b]		
	Placebo SC[a,b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Treated subjects who were randomized	133	132	131	263
Average duration of follow-up (weeks)	32.0	36.6	35.2	35.9
Subjects who died	0	0	0	0
Total number of subjects with treatment-emergent:				
Adverse events	111 (83.5%)	106 (80.3%)	107 (81.7%)	213 (81.0%)
Serious adverse events	20 (15.0%)	16 (12.1%)	13 (9.9%)	29 (11.0%)
Infections [c]	66 (49.6%)	61 (46.2%)	63 (48.1%)	124 (47.1%)
Serious infections [c]	3 (2.3%)	7 (5.3%)	3 (2.3%)	10 (3.8%)
AEs leading to discontinuation of study agent	8 (6.0%)	10 (7.6%)	4 (3.1%)	14 (5.3%)

a: Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into the maintenance study.
b: Includes data up to the time of dose adjustment (ie, time of meeting loss of response criteria).
c: Infection as assessed by the investigator.

Adapted from [TSFAE13A.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_CSR]

(2) 日本人集団

試験全体と同様に，寛解導入試験における静脈内投与による本剤 130 mg 群及び～6 mg/kg 群の忍容性は良好で，8 週目までの安全性プロファイルはプラセボ群とおおむね同様であった（表 2.5.5-5）。

表 2.5.5-5 プラセボ対照寛解導入期（0～8 週目）の安全性の要約
（CRD3001 試験及び CRD3002 試験併合，治験薬を投与された被験者）

		Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
Subjects treated (Japanese subjects only)	27	27	28	55
Avg duration of follow-up (weeks)	7.80	7.93	8.10	8.02
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00	1.00	1.00
Subjects who died	0	0	0	0
Subjects who discontinued because of 1 or more adverse events	1 (3.7%)	0	0	0
Total number of subjects with				
Adverse events	15 (55.6%)	12 (44.4%)	14 (50.0%)	26 (47.3%)
Serious adverse events	2 (7.4%)	0	2 (7.1%)	2 (3.6%)
Infections[b]	6 (22.2%)	5 (18.5%)	7 (25.0%)	12 (21.8%)
Serious Infections[b]	0	0	0	0
Infusion reactions	1 (3.7%)	0	0	0
Malignancies (excluding NMSC)	0	0	0	0

[b] Infection as assessed by the investigator.

[TJPKEY01A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_JPKK\PROD\TJPKEY01A.SAS] 28OCT2015, 23:47

寛解維持試験においても，皮下投与による本剤 90 mg SC q12w 群及び 90 mg SC q8w 群での忍容性はおおむね良好で，44 週目又は用量調整までの安全性プロファイルは，試験全体と同様の傾向であった（表 2.5.5-6）。

表 2.5.5-6 寛解維持期（44 週目又は用量調節まで）の
安全性の要約（CRD3003 試験，ランダム化された被験者）

		ustekinumab[b]		
	placebo SC[a,b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Analysis set: Treated subjects who were randomized (Japanese subjects only)	4	8	9	17
Average duration of follow-up (weeks)	30.2	39.3	36.0	37.6
Subjects who died	0	0	0	0
Total number of subjects with treatment emergent				
Adverse events	4 (100.0%)	8 (100.0%)	8 (88.9%)	16 (94.1%)
Serious adverse events	0	2 (25.0%)	1 (11.1%)	3 (17.6%)
Infections [c]	2 (50.0%)	5 (62.5%)	8 (88.9%)	13 (76.5%)
Serious infections [c]	0	2 (25.0%)	0	2 (11.8%)
Adverse events leading to discontinuation of study agent	0	1 (12.5%)	0	1 (5.9%)

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into the maintenance study.
[b] Includes data up to the time of dose adjustment (i.e., time of meeting loss of response criteria).
[c] Infection as assessed by the investigator.

[TJPAE13A.rtf] [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_JPKK\tjpae13a.sas] 28OCT2015, 23:37

なお，ランダム化された被験者，及び寛解導入療法の non-responder として本剤を投与されたすべての被験者の安全性プロファイルに大きな差はなかった【表 2.7.4.7-付録-173】。

2.5.5.2.3.2 有害事象

(1) 試験全体

第 III 相の寛解導入試験（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）の併合解析対象集団，及び寛解維持試験（CRD3003 試験）にランダム化された被験者における有害事象の発現割合は，投与群間で同様であり，用量による影響はみられなかった（表 2.5.5-3，表 2.5.5-4）。また，治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合も投与群間で同様であり，本剤群とプラセボ群間でも同程度で，用量による影響もみられなかった（表 2.5.5-3，表 2.5.5-4）。

重篤な有害事象の発現割合も投与群間で同様であり，用量の影響はみられなかった（表 2.5.5-3，表 2.5.5-4）。主な重篤な有害事象は，基礎疾患であるクローン病の増悪，もしくはそれに関連した症状及び合併症であった【2.7.4.2.1.3】。

有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象及び重篤な有害事象について，第 II 相試験の安全性データと第 III 相試験のデータと併合して検討したが，結果は第 III 相試験での所見とおおむね一致していた【2.7.4.2.1.1】，【2.7.4.2.1.4】及び【2.7. 4.2.1.3】。

(2) 日本人集団

第 III 相寛解導入試験の併合対象集団，及び寛解維持試験にランダム化された被験者における有害事象の発現割合は，試験全体と同様に投与群間で同程度であり，用量による影響もみられなかった（表 2.5.5-5，表 2.5.5-6）。治験薬の投与中止に至った有害事象は，寛解導入試験ではプラセボ群で 1 例，寛解維持試験では 90 mg SC q12w 群で 1 例のみと，試験全体同様に発現割合は低く，用量による影響もみられなかった（表 2.5.5-5，表 2.5.5-6）。

重篤な有害事象の発現割合も試験全体と大きな相違はなかった（表 2.5.5-5，表 2.5.5-6）。寛解導入試験で発現した重篤な有害事象の発現割合は，プラセボ群と本剤併合群で同様であった。また，寛解維持試験における重篤な有害事象において，試験全体と比べ顕著な差はみられず，主な重篤な有害事象は基礎疾患であるクローン病の増悪又は関連した疾患であった【表 2.7.4.7-付録-31】【表 2.7.4.7-付録-37】。

2.5.5.2.3.3 死亡

(1) 試験全体

クローン病を対象とした海外第 II 相試験及び第 III 相国際共同試験では，プラセボ対照期間及び観察期間終了までに死亡例の報告はなかった【表 2.7.4.7-付録-99】【表 2.7.4.7-付録-100】。

寛解維持試験では，44 週目のデータ固定後から長期継続投与期の 2015 年 9 月 1 日までに，5 例の死亡例が報告された。これら 5 例の死亡に関する，これまでに入手した情報は，統合解析概要（【5.3.5.3.3】ISS/App A）に示した。これらの症例の簡潔な要約を以下に示す：

・ 男性 5[redacted]歳：冠動脈性心疾患の既往歴に加えて，2 種の心血管系のリスク因子を有する被験者において，腸の手術後に心肺停止し，死亡。

・ 女性 7[redacted]歳：慢性腎疾患の既往歴を有する被験者において。脱水に伴う慢性腎不全の急性増悪により入院し，人工透析の拒否後に死亡。

・ 男性 4[redacted]歳：3 種の心血管系のリスク因子を有する被験者における不安定狭心症の発現約 10 日後に，急性心筋梗塞により死亡。

・ 男性 6[redacted]歳：喫煙歴を有する被験者における突然死。死亡している状態で発見され，心室性不整脈によると推測されたが剖検は実施されなかった。

・ 男性 2[redacted]歳：クローン病以外に既往歴がない被験者が，飲酒運転で投獄された直後に自殺（首吊りによる窒息）。

これらの事象に関するこれまでに収集した情報をみる限り，死因（心血管系と推定される 3 例，腎不全 1 例及び自殺 1 例）は炎症性腸疾患患者集団における消化管の異常によるものではなく，懸念すべき発現パターンは認められなかった【2.7.4.2.1.2】。

なお，日本人被験者では，第 III 相寛解維持試験のデータベース固定以降（2015 年 9 月 1 日時点）においても，死亡は報告されていない【2.7.4.2.1.2】。

2.5.5.2.3.4 感染症

本試験では，治験担当医師によって感染症，経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症，及び重篤な感染症と判断された有害事象について報告した。したがって，MedDRA で定義された SOC「感染症および寄生虫症」に分類される事象に限定しない。

1) 試験全体

寛解導入試験の併合集団，及び寛解維持試験に移行しランダム化された被験者における感染症及び抗菌薬を必要とした感染症の発現割合は，投与群間で同様で，用量による影響は認められなかった（表 2.5.5-3，表 2.5.5-4）。但し，新たな ADR として外陰腟真菌感染が特定された。

2) 日本人集団

寛解導入試験の併合解析で認められた感染症の発現割合は，いずれの投与群でも同程度であった。試験全体と同様に本剤群間で用量の影響はみられなかった。【表 2.7.4.7-付録-49】。

寛解維持試験（44 週目又は用量調節まで）で 2 例以上にみられた感染症の内訳は，鼻咽頭炎 6 例（35.3%）で，次いで肛門膿瘍，咽頭炎，及び外陰部腟カンジダ症がそれぞれ 2 例（11.8%）であり，試験全体と異なる傾向はみられなかった【表 2.7.4.7-付録-56】。

なお，寛解導入療法の non-responder として，寛解維持試験でランダム化されなかった被験者を含め，寛解維持期に本剤を投与されたすべての被験者でよくみられた感染症は，鼻咽頭炎 28 例（40%），次いで肛門膿瘍 5 例（7.1%）であった【表 2.7.4.7-付録-174】。

(1) 重篤な感染症

1) 試験全体

寛解導入試験の併合集団における重篤な感染症の発現割合は低く，投与群間で同様であった（表 2.5.5-3）。基礎疾患のクローン病の症状とみなされた肛門膿瘍を除き，いずれかの投与群で 2 例以上に発現した特定の重篤な感染症はなかった。本剤を投与した被験者で 1 例のみに発現したクローン病に関連がないと判断された重篤な感染症には，クロストリジウム・ディフィシレ感染，大腸菌性敗血症，胃腸炎，ウイルス性胃腸炎，椎間板炎，リステリア菌性髄膜炎，下痢及び胆管炎があった【表 2.7.4.2-9】。日和見感染と考えられた重篤な感染症は，リステリア菌性髄膜炎のみであった【2.7.4.2.1.5(4)2)】。

寛解維持試験でランダム化された被験者では，44 週目又は用量調節時までに報告された重篤な感染症の発現割合は，プラセボ群 2.3%，本剤 90 mg SC q12w 群 5.3%，及び本剤 90 mg SC q8w 群 2.3%であった。2 例以上の被験者で報告された重篤な感染症は，肺炎（3 例；プラセボ群 2 例，本剤 90 mg SC q8w 群 1 例）及び肛門膿瘍（2 例；プラセボ群 1 例，90 mg SC q12w 群 1 例）であった。注目すべき重篤な感染症は，眼帯状疱疹（寛解導入療法～6 mg/kg で，寛解維持療法 90 mg q8w の 1 例）及び菌血症（寛解導入療法 130 mg で，寛解維持療法 90 mg q12w の 1 例）であった【表 2.7.4.2-10】。

注目すべき有害事象として，全適応症の臨床試験のデータを併合して，重篤な感染症に関する解析も実施した。プラセボ対照期間及び投与 1 年後までを，調査期間のばらつきを調整するために 100 人年あたりで算出した重篤な感染症の発現例数は，プラセボを投与した被験者と本剤を投与した被験者でおおむね同様であった。クローン病試験の併合集団における発現割合は，全適応症の併合集団よりも高かったが，クローン病試験の併合集団では，プラセボを投与した被験者と本剤を投与した被験者で同様であったことから，全適応症の併合集団と比べて重篤な感染症の発現割合が高かったのは，本剤の投与によるものではなく，基礎疾患のクローン病によるものであったことが示唆された【表 2.7.4.7-付録-107】。

2) 日本人集団

第 III 相寛解導入試験の併合解析では，重篤な感染症を発現した日本人被験者は認められなかった（表 2.5.5-5）。

寛解維持試験の 44 週目又は用量調節までに，日本人被験者に発現した重篤な感染症は 2 例で，本剤 90 mg SC q12w 群で発現した肛門膿瘍及び菌血症であった【表 2.7.4.7-付録-73】。

なお，寛解導入療法の non-responder として寛解維持試験でランダム化はされず，本剤を投与された被験者では，肛門膿瘍，ウイルス性胃腸炎，及び敗血症がそれぞれ 1 例発現した【表 2.7.4.7-付録-175】。

(2) 結核及び日和見感染

1) 試験全体

第 III 相寛解導入試験期間に活動性結核は報告されず，第Ⅱ相の C0379T07 試験及び C0743T26 試験でも結核の症例は報告されなかった。

第 III 相寛解維持試験の 44 週目までに，原発性の活動性結核と推定される事象 1 例が，本剤（130 mg）による寛解導入療法から 10 ヵ月後に報告された【表 2.7.4.7-付録-77】。全適応症の併合集団では，投与 1 年後までにこれ以外の活動性結核の症例は報告されなかった【2.7.4.2.1.5(4)1)】。

CRD3001 試験，CRD3002 試験，C0379T07 試験，及び C0743T26 試験の試験終了まで，並びに CRD3003 試験の 44 週目までに報告された日和見感染の発現件数は低く 8 件であった（重篤な症例 2 件［2 件とも本剤群］及び非重篤な症例 6 件［本剤群 4 件，プラセボ群 2 件］）【2.7.4.2.1.5(4) 2)】。プラセボを投与した 2 例及び本剤を投与した 3 例で発現した非重篤な食道カンジダ症を除き，本剤のクローン病試験で 2 例以上に発現した日和見感染はなかった。日和見感染が報告された症例の大部分は，治験薬と同時に免疫調整薬を投与されていた。【2.7.4.2.1.5(4)2)】

注目すべき有害事象として，全適応症の臨床試験のデータを併合して，日和見感染に関する解析も実施した。クローン病以外の適応症で，非重篤の日和見感染は報告されず，尋常性乾癬の試験で本剤を投与した 1 例に重篤な日和見感染の可能性がある皮膚播種性帯状疱疹が 1 件のみ報告された【2.7.4.2.3.1(8)4)】。

2) 日本人集団

第Ⅲ相国際共同試験において，結核及び日和見感染の報告はなかった。

2.5.5.2.3.5 悪性腫瘍

(1) 試験全体

クローン病に対する寛解導入試験において，悪性腫瘍は報告されなかったが，これらの試験は追跡調査期間が 8 週間で，発現まで長い時間を有する可能性のある事象を評価するには短すぎると考えられる。

寛解導入試験から寛解維持試験までの約 1 年間のデータに基づいた，100 人年あたりの悪性腫瘍の発現割合は低く，プラセボ群で 0.58［95% 信頼区間（CI）：0.07，2.09］，本剤併合群で 0.63（95% CI：0.25，1.31）と同様であった。発現した悪性腫瘍の種類は，安全性の解析対象集団における人口統計学的特性及び基礎疾患から予測されたものと一致した。非メラノーマ性皮膚癌（NMSC）を除く悪性腫瘍の発現割合も少なく，プラセボ群は 0.00（95% CI：0.00，0.86），本剤併合群は 0.27（95% CI：0.06, 0.79）で CI は重なっていた。被験者 3 例において，以下の 4 件の悪性腫瘍（NMSC を除く）が報告された：多発性骨髄腫（1 例），小腸腺癌及び偶発的なカルチノイド腫瘍（1 例），及び前立腺癌（1 例）【2.7.4.2.3.1(8)b)】。1 件以上の NMSC が認められた被験者数は少なく，投与群間で同様であった。

既承認の適応症を含め，プラセボ又は本剤を投与した被験者の両方を対象とした，約 1 年間の投与データに基づいた 100 人年あたりのすべての悪性腫瘍の発現例数では，発現の大部分を占める NMSC 以外は少なく，投与群間でおおむね同様で，CI は重なっていた［プラセボ群は 0.15（0.00，0.83），併合本剤群は 0.33（0.19，0.55）］。NMSC の発現は，乾癬の治療に紫外線療法が使用されることから予測されるものであった。

本剤の臨床試験における悪性腫瘍の発現割合をさらに評価するため，米国国立衛生研究所が癌に関する疫学，及び転帰を調査した SEER プログラムのデータベースを用い米国の一般人口で予測される発現割合の標準化罹患比（SIR）と比較した。【2.7.4.2.3.1(8)1)c)】。悪性腫瘍は発現までの時間が比較的長い事象であるため，尋常性乾癬における 5 年間のデータを関節症性乾癬及びクローン病における 1 年間のデータと併合したところ，併合した本剤群で 0.87（CI：0.66, 1.14）の総 SIR が得られた。この SIR は米国の一般人口で予測される発現割合に一致していることから，悪性腫瘍の発現に関する懸念がないことがさらに示された【2.7.4.2.3.1(8)1)c)】。

以上の解析から，試験期間を通しクローン病及び他の適応症を有する被験者において，本剤による悪性腫瘍のリスクに対する明らかな影響は示唆されなかった。

(2) 日本人集団

試験全体と同様に寛解導入試験から寛解維持試験までの約 1 年間のデータに基づいた 100 人年あたりの評価では，日本人被験者においても NMSC 以外の悪性腫瘍の発現はなかった【2.7.4.2.3.1(10)】。

2.5.5.2.3.6　主要心血管イベント（MACE）

(1) 試験全体

尋常性乾癬及び関節症性乾癬の患者は，高血圧や高脂血症などのリスク因子を有する割合が高く，心筋梗塞及び脳卒中を含む閉塞性血管疾患のリスクが高いことが報告されていることから[1)][2)]，これまでに乾癬の被験者を対象に MACE を評価してきたが，本剤が心血管系のリスクを増大させることを示すような一貫したエビデンスは認められていない【2.7.4.2.3.1(8)2)】。

クローン病を有する被験者は，心血管系のリスク（ベースライン時の心血管系のリスク因子）が乾癬（尋常性乾癬及び関節症性乾癬）の被験者集団と比べて全般的に低かった【表 2.7.4.7-付録-110】。クローン病対象試験では，プラセボ対照期間に重篤な MACE は報告されなかった【表 2.7.4.7-付録-110】。

また，本剤による約 1 年間の治療でみられた重篤な MACE は，脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血 1 件であり，寛解導入療法で clinical response が得られず，寛解維持試験の 0 週目に本剤 90 mg を皮下投与された 1 例で報告され，非致死性の脳卒中と判断された【表 2.7.4.7-付録-111】。

注目すべき事象として，全適応症の臨床試験の併合データを用いた MACE の解析も実施した。全適応症の併合集団における 100 人年あたりの重篤な MACE の発現例数は，プラセボを投与した被験者と本剤を投与した被験者で同様であった［それぞれ 0.30（CI：0.04，1.07）及び 0.46（CI：0.29，0.71）］【2.7.4.7-付録-111】。

したがって，重篤な MACE に対する本剤の影響に関して，1 年間のクローン病試験の結果は，これまでの評価を変えるものではなかった。

(2) 日本人集団

第Ⅲ相国際共同試験において，重篤な MACE の報告はなかった。

2.5.5.2.3.7 重篤な神経学的疾患

(1) 試験全体

いずれの適応症においても，プラセボ対照期間中及び約 1 年の治療期間に，可逆性後白質脳症症候群（RPLS）は報告されなかった【2.7.4.2.3.1(8)5)】。尋常性乾癬を対象とした C0743T09 試験での 1 年後以降の追跡調査では，乾癬の被験者に RPLS が 1 件報告された[3)]。

(2) 日本人集団

第Ⅲ相国際共同試験において，RPLS の報告はなかった。

2.5.5.2.3.8 過敏症反応

いずれの適応症においても，約 1 年の治療期間に本剤に対するアナフィラキシー反応又は血清病様反応は，日本人を含むすべての被験者で認められなかった【2.7.4.2.3.1(8)3)】。

1) インフュージョンリアクション

a) 試験全体

治験薬の静脈内投与中又は静脈内投与後 1 時間以内に生じたすべての有害事象（臨床検査値異常を除く）をインフュージョンリアクションとし，包括的な解析を実施して評価した結果を臨床的安全性に示した【2.7.4.2.1.5 (5)】。クローン病に対する臨床試験（C0379T07 試験，C0743T26 試験，CRD3001 試験，CRD3002 試験，CRD3003 試験）の併合解析では，インフュージョンリアクションを発現した被験者の割合は低く，投与群間でおおむね同程度であった（プラセボ群 2.9%，本剤群 3.4%）。これらのうち，本剤を投与した被験者において重篤又は重症度が高度と判定された事象はなかった【表 2.7.4.7-付録-78】。

上述のインフュージョンリアクションの定義によって収集されたすべての有害事象を，実際に投与による反応であることを示唆する事象であるか，レトロスペクティブに検討した。この結果，4 例（プラセボ 2 例及び本剤 2 例）のみが，実際のインフュージョンリアクションである可能性を示唆する複数の有害事象を同時に発現していた【表 2.7.4.2-11】。この評価は，計 2790 回の投与を対象としており，その中で特定された例数が 4 例と極めて少なかったことから，本剤の静脈内投与によるインフュージョンリアクションへの関連性はないことが示唆された【2.7.4.2.1.5 (5)】。

b) 日本人集団

第 III 相寛解導入試験の併合解析では，上述の定義によるインフュージョンリアクションを発現した日本人被験者はプラセボ群の 1 例のみであった。当該被験者では発熱及び頭痛が認められた。本剤群でインフュージョンリアクションを発現した日本人被験者はいなかった。また，寛解維持試験を併合した解析でも同様の結果であった【表 2.7.4.7-付録-82】【表 2.7.4.7-付録-83】。

2.5.5.2.4 Adverse Drug Reactions（ADR）

海外において，日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）E6 による ADR の定義に従い，本剤と有害事象との因果関係を示す何らかの根拠がある場合に，当該有害事象を ADR として特定した【2.7.4.1.1.5】。安全性データ（クローン病のデータセットを含む）の解析により，新たな ADR が 4 つ特定されており（無力症，嘔吐，ざ瘡及び外陰腟真菌感染），これらの ADR を企業中核データシート（CCDS）に追加している【2.7.4.2.4】。

クローン病の臨床試験では，尋常性乾癬及び関節症性乾癬の申請時に使用した方法を用いて ADR を特定した。この評価に使用する主要なデータセットには，第 III 相寛解導入試験の併合データ及び寛解維持試験のランダム化被験者のデータを含めた。プラセボ対照期間のデータセットを用いることにより，プラセボと本剤，及び本剤の用量群間の差を評価することが可能である。この評価には，尋常性乾癬及び関節症性乾癬の第 II 相及び第 III 相試験の併合データを含む他の補助的なデータも考慮に入れた。

さらに，ADR の発現頻度は，プラセボ対照，第 II 相及び第 III 相の尋常性乾癬に対する臨床試験（C0379T04 試験，C0743T08 試験，C0743T09 試験及び C0743T12 試験），関節症性乾癬に対する臨床試験（C0379T10 試験，CNTO1275PSA3001 試験及び CNTO1275PSA3002 試験），及びクローン病に対する臨床試験（C0379T07 試験，C0743T26 試験，CRD3001 試験及び CRD3002 試験）の併合集団における，全本剤投与被験者でのプラセボ対照期間中の有害事象の発現割合に基づいて評価した。全般的な安全性プロファイルは各適応症とも同様で，データの併合により ADR の発現頻度の推定精度が上昇することから，適応症間のデータ併合は適切であると考えられた。こうした ADR の発現頻度の検討方法は，生物学的製剤で使用される標準的な方法（FDA Guidance for Industry, Adverse Reactions Sections for Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products-Content and Format；2006 年 1 月，及び European Commission Guideline on Summary of Product Characteristics［SmPC］；改訂 2，2009 年 9 月）とも一致している。

臨床試験で一度もみられなかった ADR の発現頻度は，3/X 未満と推定した。この X は，尋常性乾癬，関節症性乾癬及びクローン病の第 II 相及び第 III 相試験の総被験者数を表し，上述の SmPC に準拠している。

現在提案されている，臨床試験からの導き出された ADR の要約を表 2.5.5-7 に示す。

ADR は，以下の発現頻度分類を用いている：

- Very Common（≥ 1/10）
- Common (frequent)（≥ 1/100，< 1/10）
- Uncommon (infrequent)（≥ 1/1,000，< 1/100）

・ Rare（≥ 1/10,000，< 1/1,000）

・ Very rare（< 1/10,000，散発症例を含む）

ADR の分類は，尋常性乾癬，関節症性乾癬及びクローン病の 11 試験のプラセボ対照期間中に 1 件以上の有害事象を発現した本剤投与被験者の割合に基づいた（【5.3.5.3.3】ISS/TSFAE72）。なお，歯牙感染（dental infections）の ADR 発現頻度を，Common から Uncommon に変更した。

表 2.5.5-7 本剤の海外臨床試験及び国際共同試験（日本を含む）での ADR の要約

Infections and infestations	Common: Upper respiratory tract infection, nasopharyngitis Uncommon: Cellulitis, dental infections, herpes zoster, viral upper respiratory tract infection, vulvovaginal mycotic infection
Psychiatric disorders	Uncommon: Depression
Nervous system disorders	Common: Dizziness, headache
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Common: Oropharyngeal pain Uncommon: Nasal congestion
Gastrointestinal disorders	Common: Diarrhea, nausea, vomiting
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common: Pruritus Uncommon: Acne
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Common: Back pain, myalgia, arthralgia
General disorders and administration site conditions	Common: Fatigue, injection site erythema,* injection site pain* Uncommon: Injection site reactions* (including hemorrhage, hematoma, induration, swelling, and pruritus), asthenia
*Frequency calculated excluding Crohn's IV induction studies (CRD3001 and CRD3002).	

海外における本剤の市販後調査に基づく ADR の要約を表 2.5.5-8 に示す。

表 2.5.5-8 本剤の市販後調査での ADR の要約

Immune system disorders	Uncommon: Hypersensitivity reactions (including rash, urticaria) Rare: Serious hypersensitivity reactions (including anaphylaxis and angioedema)
Skin and subcutaneous tissue disorders	Uncommon: Pustular psoriasis Rare: Erythrodermic psoriasis

2.5.5.3 臨床検査値

クローン病に対する臨床試験における詳細な臨床検査所見は，各試験の治験総括報告書に示し，臨床的安全性【2.7.4.3】に要約している。臨床検査値の解析では，複数の臨床検査値異常が認められた被験者の割合に焦点を当てて検討した。臨床検査値異常の基準は，各試験の統計解析計画書に規定した。

(1) 試験全体

クローン病に対する第 II 相及び第 III 相臨床試験において，血液学的検査値及び血液生化学検査で認められた臨床検査値異常の発現割合は低く，投与群間（プラセボ群及び全本剤群）で同程度であった。本剤と臨床検査値の変化との関連性を示唆する傾向は認められなかった。これらの結果は，既承認適応症の尋常性乾癬及び関節症性乾癬に対する試験での所見に一致している。本

剤投与中のモニタリングすべき臨床検査値項目はない【表 2.7.4.7-付録-126】【表 2.7.4.7-付録-127】【表 2.7.4.7-付録-133】【表 2.7.4.7-付録-134】。

(2) 日本人集団

第 III 相の寛解導入試験及び寛解維持試験で，治験薬を投与された全被験者を対象とした併合解析の結果に基づき，日本人被験者での臨床検査値を評価した。

試験全体と同様，試験期間中に認められた血液学的検査値及び血液生化学検査値の顕著な異常変動はまれであり，臨床検査値異常の発現割合はいずれもプラセボ群及び本剤群で同程度であった。また，臨床的に問題となる傾向はみられなかった【表 2.7.4.7-付録-122】【表 2.7.4.7-付録-123】【表 2.7.4.7-付録-124】【表 2.7.4.7-付録-125】【表 2.7.4.7-付録-128】【表 2.7.4.7-付録-129】【表 2.7.4.7-付録-130】【表 2.7.4.7-付録-131】【表 2.7.4.7-付録-132】【表 2.7.4.7-付録-135】。

2.5.5.4 その他の安全性に関する考察

2.5.5.4.1 部分集団解析

人口統計学的特性（性別，人種，年齢，体重）及びベースラインの疾患特性（CDAI スコア，罹病期間，疾患の程度）などの内因性要因，並びにクローン病併用薬（ベースライン時の免疫調節薬又は経口コルチコステロイド）又はクローン病治療薬の投薬歴（抗 TNF 薬）などの外因性要因の安全性に対する影響を評価するために，クローン病試験の対象集団において部分集団解析を実施した【2.7.4.1.1.3(3)】。プラセボを投与した被験者と本剤を投与した被験者を比較し，臨床的安全性【2.7.4.5.1】【2.7.4.5.2】と同様に，寛解導入期と寛解維持期についてデータを解析した。

第Ⅲ相の寛解導入試験（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）及び寛解維持試験（CRD3003 試験）における有害事象，重篤な有害事象，感染症，又は治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者の割合を内因性要因及び外因性要因によって評価したが，投与群間差に特別な傾向は認められなかった。

臨床的安全性【2.7.4.2.1.7】に記載したように，寛解導入試験の用量（130 mg 又は～6 mg/kg）が寛解維持試験の安全性に及ぼす影響（キャリーオーバー効果）について，寛解維持試験でランダム化された被験者を対象に補助解析をした。寛解維持試験の 0～8 週目にプラセボ群及び本剤群で発現した主な有害事象を，寛解導入試験の用量（130 mg 又は～6 mg/kg）に基づいて比較した。寛解維持試験の本剤群による有害事象，重篤な有害事象及び感染症の発現割合は，寛解導入試験での用量との相関はみられず，おおむね同様であった。寛解維持試験のプラセボ群の結果からも，キャリーオーバー効果はないことが示唆された。なお，有害事象以外の分類では，発現数が少ないためデータの解釈には限界がある。

2.5.5.4.2 特別な患者集団及び状況下での安全性

妊娠

妊婦又は授乳婦を被験者に含めた臨床試験は実施されていない。本剤の全臨床試験中では，試験期間中には有効な避妊法を使用することを治験実施計画書で義務付けており，被験者が妊娠した場合には治験薬の投与を中止しなければならないこととした。2015 年 7 月 8 日現在，本剤の完了済み及び進行中のクローン病，尋常性乾癬，関節症性乾癬，多発性硬化症を有する被験者及び健康被験者を対象とした試験から 137 例の妊娠が報告された（女性被験者の妊娠 67 件，男性被験者のパートナーの妊娠 70 件）。本剤投与中の妊娠で報告された転帰は，一般母集団で予測される転帰におおむね一致している【2.7.4.5.4】。

2.5.5.5 ウステキヌマブの既承認適応症における使用経験

(1) 海外

現在までの本剤に関する最大の安全性情報は，既承認の乾癬（尋常性乾癬及び関節症性乾癬）の臨床試験から得ている。尋常性乾癬では，第 III 相試験 C0743T08 試験（PHOENIX 1）及び C0743T09 試験（PHOENIX 2）の 5 年間のデータ，並びに第 III 相試験 C0743T12 試験（ACCEPT）及び第 II 相試験 C0379T04 試験のデータがあり，関節症性乾癬については，第 II 相及び第 III 相試験（C0743T10 試験の 36 週目，CNTO1275PSA3001 試験の 52 週目及び CNTO1275PSA3002 試験の 60 週目）での 1 年間のデータが得られている。乾癬に対する国際共同試験において，重篤な有害事象，感染症及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 45 mg と 90 mg でおおむね同様で，経時的にも安定しており，投与期間の増加に伴うリスクは認められなかった。

全適応症で共通した調査期間 1 年間の追跡調査では，計 5884 例が本剤の投与を受け，人年単位では計 4521 人となる 2.5.5.2.2：

- クローン病試験の併合集団の 1749 例
- 尋常性乾癬試験の併合集団の 3117 例
- 関節症性乾癬試験の併合集団の 1018 例

本剤の投与を受けたこの 5884 例のうち，3503 例が 90 mg SC q8w 又は 90 mg SC q12w の投与を受けた（90 mg SC q8w を 5 年間投与した被験者は 533 例）。

全適応症における安全性データの解析の詳細は，臨床的安全性【2.7.4.2.3】に記載した。全般的には，2.5.5.2.3 に記載されたクローン病の臨床試験で得た安全性データが，既承認適応症の乾癬で確立された本剤の安全性プロファイルに，大きな影響を与えないことが示唆された。1 年間の追跡調査終了時までの 100 人年あたりの主な有害事象の発現例数を表 2.5.5-9 に要約する。

クローン病に対する全臨床試験の投与開始後 1 年間のデータを他の適応症と比較すると，有害事象（重篤な有害事象及び重篤な感染症を含む）の発現割合は，乾癬に比べて高いが，これはクローン病の被験者集団の様々な合併症に対して，免疫調整薬及びコルチコステロイドが標準治療となっている背景から予測可能である。全適応症における有害事象，重篤な有害事象及び重篤な感染症の発現割合は，本剤群とプラセボ群で同様であった。死亡，悪性腫瘍及び MACE の発現

はまれで，いずれの適応症においても意義のある結論を下すには発現例数が少ないが，全適応症で発現割合を比較すると，本剤を投与した被験者とプラセボを投与した被験者でおおむね同様であることが示唆された。本剤 90 mg を投与された被験者（45 mg 投与の被験者は除外）の 1 年間の安全性を要約すると，結果は上記とおおむね同様であった【2.7.4.2.3.1 (5) 2)】【5.3.5.3.3】。5 年間の尋常性乾癬に対する国際共同試験における，重篤な有害事象，感染症，及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合も，45 mg と 90 mg でおおむね同様で，経時的にも安定しており，投与期間の延長に伴う安全性のリスクの増加は認められなかった【2.7.4.2.3.2】。これは，クローン病に対する第 III 相寛解維持試験（CRD3003 試験）にランダム化された被験者（寛解導入試験での responder）において，本剤 90 mg の q12w 又は q8w での投与の忍容性が同様に良好であったことからも示され，44 週目までの本剤の安全性プロファイルはプラセボとおおむね同様であった【2.7.4.2.1.1(1)2)】。

クローン病治療の併用薬（ベースライン時の免疫調節薬及び／又はコルチコステロイド）の有無別に評価したが，有害事象，重篤な有害事象，感染症，又は治験薬の投与中止に至った有害事象が報告された被験者の割合の群間差に，特別な傾向は認められなかった【2.7.4.5.2】【2.7.4.5.3】。

これは，ベースライン時のメトトレキサート併用の有無別に評価した場合も，45 mg と 90 mg で安全性はおおむね同様であることが認められた関節症性乾癬試験の結果と同様である。

クローン病における本剤の安全性プロファイルは，中等症から重症の乾癬患者を対象に実施した 5 年間臨床試験からの最新のデータ，及び関節症性乾癬の申請資料で報告された安全性プロファイルに一致している。

(2) 日本

本邦において既承認である乾癬（尋常性乾癬及び関節症性乾癬）を対象として実施された JPN-02 試験の 72 週間のデータと，クローン病を対象とした第Ⅲ相の寛解導入試験及び寛解維持試験の 52 週目までの併合データを， 100 人年単位を用いて比較し，日本人被験者における長期安全性を検討した。

本解析の対象となる JPN-02 試験の被験者は，プラセボ群（0～12 週目）が 32 例，本剤群（0～72 週目）が 154 例で，クローン病を対象とした第 III 相国際共同試験ではプラセボ群（0～52 週目）が 27 例，本剤群（0～52 週目）が 73 例であった。【表 2.7.4.7-付録-113】。

クローン病に対する臨床試験での有害事象の発現件数は，乾癬に比べ低かった【表 2.7.4.7-付録-113】。重篤な有害事象の発現件数は，乾癬に比べクローン病で高いが，主な重篤な有害事象は，基礎疾患であるクローン病であった【表 2.7.4.7-付録-115】。感染症の発現件数は，クローン病の臨床試験で多かったが，全適応症の併合集団では，プラセボ群と本剤群で同様であった【表 2.7.4.7-付録-117】。重篤な感染症の発現件数は，クローン病を対象とした第 III 相国際共同試験で高かったが，主な重篤な感染症は肛門膿瘍で基礎疾患の増悪と考えられた【表 2.7.4.7-付録-118】。死亡はいずれも報告されず，悪性腫瘍，MACE 並びにアナフィラキシー及び血清病様反応は，クローン病対象試験では認められなかった。【表 2.7.4.7-付録-119】【表 2.7.4.7-付録-120】【表 2.7.4.7-付録-121】。

日本人のクローン病における本剤の安全性プロファイルは，乾癬（尋常性乾癬及び関節症性乾癬）患者を対象とした JPN-02 試験の結果とおおむね一致していた。

表 2.5.5-9 クローン病及び既承認適応症における投与開始後 1 年間の安全性の要約（100 人年）

Table 1: Summary of key safety events per hundred subject-years of follow-up through 1 year of follow up; treated subjects in psoriasis, PsA, and Crohn's disease studies

	Psoriasis		PsA		Crohn's		All Diseases Pooled	
	Placebo[b]	Ustekinumab[c]	Placebo[d]	Ustekinumab[e]	Placebo[f]	Ustekinumab[g]	Placebo	Ustekinumab
Subjects treated[a]	733	3117	379	1018	943	1749	2055	5884
Avg duration of follow-up (weeks)	12.93	42.80	19.90	43.40	19.12	32.89	17.05	39.96
Avg duration of treatment (weeks)[h]	4.90	26.49	11.96	27.66	9.87	18.80	8.41	24.41
Subjects who discontinued study agent because of adverse events	17 (2.3%)	86 (2.8%)	22 (5.8%)	31 (3.0%)	45 (4.8%)	108 (6.2%)	84 (4.1%)	225 (3.8%)
Total subject-years of follow-up	182	2566	145	850	347	1106	674	4521
Event rate per 100 subject-years								
AEs	414.81	390.60	343.41	254.24	712.16	641.63	552.41	426.39
SAEs	8.78	8.77	13.79	9.30	43.84	35.35	27.89	15.37
Infections[i]	120.71	137.40	102.75	78.04	145.09	133.98	129.38	125.41
Serious infections[i]	1.65	1.40	0.69	0.94	6.92	6.42	4.15	2.54
Adjudicated serious MACE	0.55	0.55	0.69	0.71	0.00	0.09	0.30	0.46
Deaths	0.00	0.19	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.11
Malignancies (excluding NMSC)	0.55	0.43	0.00	0.12	0.00	0.27	0.15	0.35

AE=adverse event; MACE=major adverse cardiovascular events; NMSC=nonmelanoma skin cancer; PsA=psoriatic arthritis; W=Week.
a: Crohn's: C0379T07 (only placebo-controlled IV population in population 1; through W28), C0743T26 (through W36), CRD3001 and CRD3002 (through W8 for subjects who entered CRD3003; through W20 for subjects who did not enter CRD3003), CRD3003 (through W44); Psoriasis: C0379T04, C0743T08, C0743T09, and C0743T12 (through W52); PsA: C0743T10 (through W36), CNTO1275PSA3001 (through W52), CNTO1275PSA3002 (through W60).
b: Includes data up to the time of crossover.
c: Includes data from the first ustekinumab dose onward for subjects who crossed over from placebo.
d: Includes data up to the time of early escape or crossover.
e: Includes data from the first ustekinumab dose onward for subjects who early escaped or crossed over from placebo.
f: Includes data up to the first ustekinumab dose for subjects who were initially treated with placebo; includes data on or after 16 weeks from the first ustekinumab dose for subjects who were initially treated with ustekinumab and were crossed over or rerandomized to placebo.
g: Includes data up to 16 weeks from the first ustekinumab dose for subjects who were crossed over or rerandomized to placebo.
h: Total number of IV and SC administrations.
i: Infection as assessed by the investigator.

Adapted from TSFKEY81A.RTF [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2015_07\RE_2015_07\PROD]

2.5.5.6 世界における市販後使用経験

2.5.5.6.1 海外での市販後安全性情報

市販後情報は，本剤の国際誕生日である 2008 年 12 月 31 日から収集している。2014 年 12 月 31 日現在，本剤は 84 の国と地域で承認されている。全世界における 2014 年 12 月 31 日までの市販後の総曝露は 379,596 人年と推定される。臨床試験の安全性解析に記載した注目すべき有害事象について能動的に実施している市販後調査並びに広範囲の全般的安全性調査による定期的安全性最新報告（PSUR）を毎年作成している。

市販後データのカットオフ日である 2014 年 12 月 31 日までに 11 報の PSUR が作成され，乾癬性紅皮症，膿疱性乾癬，過敏症反応（発疹，蕁麻疹）及び重篤な過敏症反応（アナフィラキシー，血管浮腫）が本剤特有の ADR として特定された。発現頻度を含む当該事象の一覧は【2.5.5.2.4】に示した。

2.5.5.6.2 国内市販後安全性情報

本邦においては，2011 年 1 月に成人に対する既存治療で効果不十分な『尋常性乾癬及び関節症性乾癬』を効能・効果とし，承認を取得した。

2015 年 1 月から 12 月まで実施された最新の使用成績調査において，特に新たな安全性の懸念は認められなかった【2.7.4.6.2.1】。

参考文献

1） Li WQ, Han JL, Manson JE, et al. Psoriasis and risk of nonfatal cardiovascular disease in U.S. women: a cohort study. Br J Dermatol. 2012;166(4):811-8.

2） Tobin AM, Veale DJ, Fitzgerald O, et al. Cardiovascular disease and risk factors in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. J Rheumatol. 2010;37(7):1386-94.

3） Gratton D, Szapary P, Goyal K, et al. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in a patient treated with ustekinumab: case report and review of the literature. Arch Dermatol. 2011;147(10):1197-202.

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

1 年間の臨床試験の結果，ウステキヌマブ（以下，本剤）を寛解導入療法として単回静脈内投与し，また寛解維持療法として 8 週ごと（q8w）又は 12 週ごと（q12w）に皮下投与することにより，クローン病の炎症及び症状のコントロールに対する，良好なベネフィット・リスクプロファイルが示された。

2.5.6.1 ベネフィット

- 臨床的に意味のある多様な以下の評価項目によって，寛解導入療法及び寛解維持療法におけるクローン病の徴候及び症状の改善が示された【2.5.4.4】。
  - clinical remission：CDAI スコアが 150 ポイント未満
  - 本剤による寛解導入療法により，寛解維持試験の 0 週目に clinical remission が得られている被験者における 44 週目の clinical remission
  - sustained remission：36，40 及び 44 週目のすべてにおいて clinical remission を維持
  - corticosteroid-free remission：コルチコステロイド非併用での clinical remission
- 抗 TNF 薬による治療歴，及びコルチコステロイド／免疫調節薬の併用の有無を含め，第 III 相試験すべての解析対象集団で有効性が示された。
- Inflammatory Bowel Disease Questionnaire（IBDQ）及び 36-item Short-form Health Survey（SF-36）で表される，疾患特異的 QOL 及び健康関連 QOL において，臨床的に意味のある改善が示された。
- 炎症マーカーで，炎症の改善が示された。
- 寛解導入療法後の内視鏡的粘膜治癒のエビデンスが示された。
- 1 年間の治療期間を通しての瘻孔反応（ベースラインから 50%以上の減少）のエビデンスが示された。

徴候及び症状の改善

中等症から重症の活動期のクローン患者において，異なる患者集団（抗 TNF 薬で効果不十分又は忍容性がなかった患者，及び既存治療により効果不十分な患者）を対象とした寛解導入試験 2 試験（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）で投与した本剤 2 用量（130 mg，～6 mg/kg）において，ともに一貫した有効性が示され，すべての主要評価項目及び主要な副次評価項目が達成された。

単回の静脈内投与による寛解導入療法において，ベースライン後の初回来院時（3 週目）にすでに効果が認められた。本剤 130 mg 群では 6 週目まで，また本剤～6 mg/kg 群では 8 週目まで，改善の持続が認められた。改善はいずれの評価項目においても認められ，それらには評価項目としての定義がより厳しい clinical remission，及び臨床的な意味のある clinical response においても含まれていた【2.7.3.3.2】。

慢性炎症性疾患であるクローン病は，症状をコントロールするために寛解維持療法の継続が必要である。この寛解維持療法は，生物学的製剤に適格とされた広範な被験者集団を対象とした大規模な寛解維持試験（CRD3003 試験）で評価された。本剤の寛解導入療法で clinical response が得られた被験者は寛解維持試験に移行し，プラセボを対照として本剤 90 mg を q8w 又は q12w で皮下投与する寛解維持療法を継続した。寛解維持療法では，プラセボと比較して clinical response を有意に維持し，clinical remission を維持し，また持続させた。本剤両用量群でともに clinical remission に達し，また corticosteroid-free remission に達した被験者の割合は，プラセボと比較し有意に増加した。クローン病の患者にとって，合併症予防の観点からステロイドの使用を止めることが可能となる本剤の有効性は，臨床的に重要なベネフィットである。本剤の有効性は，免疫調節薬又はコルチコステロイド併用の有無にかかわらず，寛解導入療法及び寛解維持療法のいずれにおいても一貫していた【2.7.3.3.4.1(2)3)b)】【2.7.3.2.2.3(1)2)】。

患者報告アウトカムの改善

本剤群で，IBDQ の「腸症状」「全身症状」「社会機能」「情緒機能」の 4 分野の合計スコアの平均変化量，並びに 52 週間の投与期間に IBDQ のスコアで臨床的に意味のある改善が認められた被験者の割合がプラセボと比較しともに高かった。従って，クローン病患者における炎症性腸疾患（IBD）特異的な健康関連 QOL においても，本剤により大きなベネフィットが得られたと考えられた【2.7.3.3.2.3(1)】【2.7.3.2.2.3(1)6)b)】。

SF-36 により評価される健康状態においても，本剤によるベネフィットが得られた。SF-36 のスコアのベースラインからの平均変化量，並びに身体健康度スケール（PCS）及び精神的健康度スケール（MCS）の両方で，臨床的に意味のある改善が認められた被験者の割合の評価結果により，本剤のベネフィットが示された【2.7.3.3.2.3(2)】。

炎症マーカーの改善

本剤の抗炎症性作用は，単回の静脈内投与後早期に認められた。CRP のような血清中炎症マーカーの低下，及び便中カルプロテクチン及び便中ラクトフェリンのような腸の炎症の減少を反映する炎症マーカーによって本剤のベネフィットが示された【2.7.3.3.2.2】。これらの炎症マーカーの改善は，寛解維持療法開始後 44 週目まで維持された【2.7.3.2.2.3(1)3)】。CRP は IBD 患者における炎症マーカーとしての有用性が実証されており，多くの消化器内科医により臨床的に用いられている。クローン病では，CRP 高値は高度の臨床活動性と相関しており，臨床転帰及び手術リスクの予測や，治療選択肢の中からもっともベネフィットが得られる可能性のある患者の特定に役立つと考えられる[1) 2) 3) 4) 5)]。

内視鏡的粘膜治癒

内視鏡的粘膜治癒は，活動期の回腸末端部又は結腸にクローン病を有する患者に対する治療における重要な目標であり，クローン病の徴候と症状及び患者報告アウトカムの双方の改善に寄与するものである。寛解導入療法中に示された，本剤による内視鏡的粘膜治癒は，内視鏡の評価により確認された有意な粘膜改善に加え，組織学的治癒の定量的な結果，及び IL-12Rβ1 や IL-23 を含むクローン病で知られているトランスクリプトームシグネチャーの正常化により裏付けられた

【2.5.3.3】。本剤による投与開始後，早期の 8 週目に内視鏡的治癒が明らかに示された。この内視鏡サブ試験から得られたデータに基づくと，本剤は抗 TNF 薬とは異なる作用機序によって，内視鏡的粘膜治癒を示す生物学的製剤であると考えらえる【5.3.5.3.2】。

内視鏡的及び組織学的炎症の改善は，寛解維持療法で本剤を投与した被験者でも認められた。しかし，症例数が少なかったため，本剤の内視鏡的治癒の維持に関する有効性を明確にすることはできなかった【2.5.4.4.3】。

瘻孔反応

排膿性瘻孔はクローン病の重要な症状であり，新たな治療法が必要な医療上の大きな課題である。ベースライン時に瘻孔を有した被験者で，臨床的に意味のある瘻孔反応（ベースラインから 50%以上の減少）が，本剤の投与を 1 年間受けた被験者の 80%で認められた。しかし，全体の症例数が少なかったため，単回静脈内投与による寛解導入療法のみの被験者と比較した療法間の差では，統計学的有意差は認められなかった【2.7.3.3.2.5】。それでもなお，この効果は重要で，他の生物学的製剤との比較においても良好であり[6) 7)]，この合併症の管理における本剤の潜在的ベネフィットを示唆している。

日本人集団におけるベネフィット

日本人被験者においても，試験全体と同様のベネフィットが示された【2.5.4.4.1(2)】【2.5.4.4.2(2)】。なお，日本人集団では，被験者が少なかったため，内視鏡的粘膜治癒及び瘻孔反応の解析は実施しなかった。

2.5.6.2　リスク

本申請で提示した安全性データから，以下が示された【2.7.4.2】。

- 単回静脈内投与による寛解導入療法で，本剤両用量の安全性はプラセボと同様であり，本剤の良好な安全性プロファイルが示された。
- 静脈内投与によるアナフィラキシー又は重篤なインフュージョンリアクションの発現はなかった。
- 静脈内投与の安全性プロファイルは，既承認を含む本剤のすべての適応症の皮下投与による安全性プロファイルと同様であった。
- 本剤 90 mg を q8w 又は q12w で皮下投与する 44 週間の寛解維持療法は，投与間隔による用量の差の影響はみられず，良好な安全性プロファイルを示した。
- 抗 TNF 薬治療歴別，コルチコステロイド又は免疫調節薬の併用の有無別を含め，試験の対象集団全体で本剤の安全性が示された。
- クローン病での安全性プロファイルは，既承認適応症の大規模な臨床試験及び市販後のデータベースで示される安全性プロファイルと同様であった。

本剤の新たな静脈内投与製剤の安全性プロファイルは，寛解導入試験のプラセボ対照期間（8週間）において，乾癬を適応とした試験で以前に使用された用量より高い用量が検討され，有害事象（重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象を含む）の発現に関しては，プラセボと同様であった。本剤 130 mg 群と～6 mg/kg 群で用量相関性はなかった。アナフィラキシーが認められなかったことは重要な点である。インフュージョンリアクションは，本剤とプラセボで同程度であった。8 週間の寛解導入期に重篤な感染症のリスク上昇は認められなかった。更に，寛解維持期の 0～8 週目を通して，寛解導入療法が寛解維持試験の安全性に及ぼす明らかな影響は認められなかった【2.5.5.4.1】。

本剤 90 mg の皮下投与による寛解維持療法の安全性を評価するために，寛解維持試験にランダム化された被験者（寛解導入療法で clinical response が得られた被験者）を対象に，44 週目までのデータを用い詳細な解析を実施した。この解析でも，プラセボと比較して安全性に重要な差は認められず，また q8w と q12w でも顕著な差はみられなかった。

発現割合の低い有害事象，又は死亡，重篤な感染症，悪性腫瘍，神経学的事象，及び MACE を含む注目すべき有害事象に関して，クローン病の第 II 相及び第 III 相試験 5 試験のデータを統合し，本剤の安全性を評価した。このクローン病被験者集団において，新たに重大な安全性上のリスクは認められず，安全性プロファイルは全体的に他の適応症と同様であった【2.5.5.2.3】。内因性要因（人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性），及び外因性要因（ベースライン時の免疫調節薬／経口コルチコステロイド，抗 TNF 薬の治療歴など）によって解析したサブグループのいずれにおいても，安全性に関する特別な傾向は認められなかった【2.7.4.5】。

クローン病に対する本剤の安全性を，使用経験が長い乾癬での安全性と比較すると，有害事象の発現割合は乾癬に比べ高かったが，クローン病のみでの発現割合は本剤とプラセボで同程度であった。したがって，有害事象の発現は本剤によるものではなく，クローン病被験者集団の基礎疾患に関連している可能性が高いと考えられる。本剤のクローン病に対する 1 年間の安全性プロファイルは，乾癬での安全性プロファイルと非常によく一致しており，新たに重大な安全性リスク，又は潜在的なリスクはなかった。クローン病における安全性データのレビューから，ざ瘡，無力症，外陰腟真菌感染，及び嘔吐の 4 つの新たな ADR が特定され，これらは添付文書案に追加した。

本剤の安全性プロファイルは，既承認適応症の乾癬で 45 mg 又は 90 mg の用量を投与された被験者計 4135 名の最長 5 年間の臨床試験データにより裏付けられている。これらの被験者のうち 2298 名に，今回申請予定である寛解維持療法と同量の用量 90 mg が投与され，そのうち 533 名は本剤 90 mg を q8w で治療した。5 年間の乾癬の治療では 45 mg と 90 mg の安全性は同様であった。クローン病被験者集団（第 II 相及び第 III 相の 5 試験で最長 1 年間の追跡調査対象の本剤投与被験者 1749 名）で示された安全性データは，乾癬で得られたデータと同様で，中等症から重症の活動期のクローン病患者に対する本剤の安全性が示された【2.7.4.2.3.1(9)】。

日本人集団におけるリスク

日本人被験者においても，寛解導入療法及び寛解維持療法での安全性プロファイルは，試験全体と同様であった。また，乾癬（尋常性乾癬及び関節症性乾癬）患者を対象とした JPN-02 試験の安全性プロファイルともおおむね一致していた【2.7.4.2.3.1(10)】。

2.5.6.3 用量・用法

上述したベネフィット及びリスクに基づき，中等症から重症の活動期にあるクローン病の成人患者に対して，以下を用量・用法として提案する。

クローン病患者に対し，以下に示す本剤～6 mg/kg を単回静脈内投与し，その 8 週後に本剤 90 mg を皮下投与し，以降 8 週間隔で本剤 90 mg を皮下投与する。

初回静脈内投与	
患者の体重	**推奨用量**
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

炎症の活動性が低い患者では，静脈内投与 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。なお，12 週間隔での 90 mg の皮下投与にて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。

単回静脈内投与による寛解導入療法

初回投与については，第Ⅲ相試験で検討された本剤～6 mg/kg 群を申請予定である。クローン病集団に対する幅広い評価項目で，本剤 130 mg 群及び本剤～6 mg/kg 群のいずれも早期に有効性を示したが，臨床転帰，患者報告アウトカム，及び炎症性マーカーまで総合的に検討した場合，本剤～6 mg/kg が本剤 130 mg 群に比べて良好であった【2.7.3.4.1】。これらの違いは 8 週目の clinical remission でもっとも顕著であり，特に本剤 130 mg 群では 6 週目から 8 週目にかけて維持又はわずかな増加であったのに対し，本剤～6 mg/kg 群では持続又は継続した改善が認められた。これらの差は，既存治療（免疫調整薬及び／又はコルチコステロイド）で効果不十分であった集団において最も顕著であったが，より重症の抗 TNF 薬治療に効果不十分又は忍容性のない患者集団においても認められた【表 2.5.4.4-1】【図 2.5.4.4-2】。また，薬物応答の解析により，本剤～6 mg/kg 群で曝露量と反応性の正の相関が認められたが，安全性においては相関が認められなかった【2.7.3.4.1】。統合解析においても，本剤～6 mg/kg 群と本剤 130 mg 群との 8 週間の比較では，安全性に明らかな差は認められなかった【2.7.4.2.1(1)】。また，市販予定である 1 バイアルあたり本剤 130 mg を含有する 5 mg/mL の希釈製剤を使用することは，本剤～6 mg/kg による投与量の計算を簡便にし，かつ投薬過誤の可能性を最小にすると考えられる。寛解導入試験で用いた既承認の 90 mg/mL 製剤と 5 mg/mL 製剤の生物学的同等性は，2 製剤の薬物動態を比較した海外第 I 相試験（NAP1002 試験）で示された【2.7.1.2.1】。重大な又は新たな安全性所見は認められなかった。

これらの結果から，本剤の体重別用量の〜6 mg/kg による寛解導入療法を推奨する。

皮下投与による寛解維持療法

提示したデータより，総合的にすべての患者に対して，q8w による投与がもっとも推奨される用法・用量であると考えられる。追加的解析により次に示す 2 つの投与方法が考えられた。ひとつは，response の消失時の用量調節に基づくもので，もう一つは初回から q12w で投与を開始した被験者部分集団に基づくものである。それぞれの根拠は臨床的有効性【2.7.3.4.2】に詳細を記載し，以下に要約する。

本剤 90 mg SC q8w が至適用量・用法である根拠

単回静脈内投与による寛解導入の 8 週間後に 90 mg を皮下投与，以降は 8 週間隔での投与を申請予定である。臨床転帰，患者報告アウトカム，及び客観的な炎症マーカーのデータを総合的に考察すると，最も有効な寛解維持療法は q8w であり，安全性は q8w と q12w を比較し，明らかな差は認められなかった。本剤 90 mg SC q12w も clinical response を維持し，clinical remission 及び corticosteroid-free remission を達成したが，全体的には q12w より q8w の結果が良好であった。最も顕著な違いは，以下に示す有効性評価項目において，44 週目に q8w が q12w より 4%〜10%高かったことである。

- clinical remission が得られた被験者の割合，特に抗 TNF 薬未治療の部分集団における clinical remission。
- 本剤により 0 週目に clinical remission が得られている被験者における 44 週目の clinical remission（remitter における clinical remission）及び 36，40 及び 44 週目のすべてにおいて clinical remission が維持された被験者の割合（sustained remission）。
- corticosteroid-free remission が得られた被験者の割合。
- 臨床的に意味のある（16 ポイントの）IBDQ の改善が得られた被験者の割合。
- 臨床的に意味のある（5 ポイントの）SF-36 PCS の改善が得られた被験者の割合。

更に，寛解維持期の経時的解析で，以下が示されたことにより，q12w 投与に比べ q8w 投与がより一貫性のある炎症及び症状のコントロールが可能であることが示唆された。

- q12w の血清中ウステキヌマブ濃度がトラフ値となる評価時点（12，24，36 週目）で，clinical remission が得られた被験者の割合が低下する場合があった。これは抗 TNF 薬治療に効果不十分又は忍容性のない被験者でより顕著であった。
- q12w の血清中ウステキヌマブ濃度がトラフ値となる評価時点（12，24 週目）の CRP 濃度の中央値にばらつきがみられた。

この CRP の中央値及び clinical remission が得られた被験者の割合の周期的なわずかな上昇又は低下は，薬物応答に関連する可能性が高く，この関係においては，血清中ウステキヌマブのトラフ濃度が CRP 及び clinical remission と関連しており，第一四分位数より小さいか，又は検出限界以下のトラフ濃度を示した被験者は CRP がより高く clinical remission が得られた割合はより低か

った。予想されるとおり，q12w では q8w と比較して，血清中ウステキヌマブ濃度が下四分位値側に分布しており，より多くの被験者において検出限界以下であった。これらのデータは，投与間隔が q12w と延びたことで生じたトラフ濃度の低下が，q8w と q12w 間の有効性の差の要因となったことを示唆している【2.7.3.4.2】。

また，q8w と q12w で安全性に明らかな差は認められなかった。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象を含む，有害事象の詳細な解析により，薬物応答は特定されず，両用法・用量は主要な安全性の対象集団においてプラセボとほぼ同じであった【2.7.4.2.1(2)】。

LOR に対する用量調節での臨床転帰の改善

寛解維持試験の全対象集団において，LOR 基準を満たした被験者は，q12w から q8w へ用量調節を受けた。これらの被験者データから，以下のとおり用量調節の包括的結果を示す。

- 本剤 90 mg q12w 群で，LOR 基準に該当したため 90 mg q8w に用量調節された被験者に対する解析では，用量調節 16 週後に clinical remission，clinical response，及び CDAI 中央値による評価で，臨床効果が認められた。
- 寛解維持試験でランダム化された群に基づくデータを経時解析（LOR 基準に該当したため用量調節を受けた被験者を treatment failure と考えない）した。その結果，clinical remission 及び clinical response における有効性は，q8w のみの投与方法と q12w から q8w へ用量調節した投与方法で同程度の有効性が示された。
- q12w から q8w への用量調節は臨床転帰の改善だけでなく，本剤の血清中ウステキヌマブのトラフ濃度中央値の上昇も伴ったことから，投与頻度を上げることによる薬物動態的なベネフィットが裏付けられ，用量反応性がさらに支持された。

本剤 90 mg SC q12w 投与による臨床効果が期待できる患者

主要評価項目及び副次評価項目において，q8w 及び q12w の 2 つの投与方法で同様のベネフィットが得られた集団の存在を確認するため，寛解維持試験データを詳細に評価した。サブグループ解析により，ベースライン時の体重及び炎症マーカー（CRP 又は便中カルプロテクチン）が，有効性に影響を及ぼす共変量であることが示唆された。更なる事後解析により，寛解導入療法又は寛解維持療法のベースライン時における CRP 値が，最も重要な予測因子であり，より炎症の程度が低い患者は，寛解維持療法を q12w の投与方法で開始することでも，response 及び remission を維持できることが示された。

寛解維持療法の要約

寛解維持試験より総合的に，中等症から重症の活動期のクローン病患者に対し，q8w による投与が最適なベネフィット・リスクバランスを提供することが示された。q8w により，安全性上の懸念なしに，q12w に比べてより一貫した炎症のコントロール及びより良好な臨床転帰が得られた。これにより，上述の部分集団のように炎症の程度が低く（例：CRP が 1.0 mg/dL 以下），より頻回な投与を必要としない患者には，q8w とおおむね同様の有効性を示した q12w で寛解維持療法を開始することも可能である。更に，全体集団のデータから，q12w で効果不十分であった

被験者は，q8w へ用量調節することで効果が得られる可能性が示唆されているため，治療成績を最適化するために柔軟な用法の選択が可能である。クローン病においては，このような柔軟性は重要な選択肢として認識されており，クローン病の他の既承認療法の製品情報にも記載されている[8) 9) 10)]。

以上をまとめると，本療法はクローン病患者にとって必要な炎症のコントロールが可能であり，炎症の程度が低い患者に対してはより低い用量の投与も可能となり，かつ最適な臨床転帰を得るために医師による用量調節が可能であるという柔軟性も提供する。

寛解導入療法後 8 週目に，clinical response が得られなかった被験者に対しては，寛解維持試験の 0 週目に本剤 90 mg を追加皮下投与した。これらの被験者の半数以上で，寛解維持期 8 週目（寛解導入療法から 16 週目）に clinical response が得られた。この結果に基づき，有効性の最終評価及び治療継続についての決定は，寛解導入療法開始から 16 週間後まで待つことが適切であると考えられた【2.7.3.4.2】。

寛解維持試験の主要な対象集団のプラセボ群の結果も，大半の被験者は，最長 32 週間の本剤の休薬に対して，静脈内投与による寛解導入療法を再度実施することなく，本剤の皮下投与による寛解維持療法により再び治療効果が得られたことが示された【2.5.4.4.2(1)7)】。

推奨用量

上述のとおり，本剤～6 mg/kg による単回静脈内投与による寛解導入療法に続き，本剤 90 mg SC q8w による寛解維持療法が，すべての患者に最適な治療方法であることが示唆された。また，炎症の活動性が低い（CRP が 1.0 mg/dL 以下）患者に対しては，90 mg SC q12w による寛解維持療法によって，同様の臨床転帰をもたらすと考えられる。

2.5.6.4　他の既承認療法との比較

直接的な比較ではないが，既に承認されている他の生物学的製剤との試験間比較により，中等症から重症の活動期のクローン病患者の治療における，本剤の有効性と安全性を相対的に検討した。広く認識されているとおり，このような間接的比較には対象集団，実施時期及び試験デザインの違いによる制限がある。しかしながら，海外において過去 15 年以内に承認され，比較可能なデータがある vedolizumab（国内未承認），アダリムマブ及び certolizumab pegol を含む，生物学的製剤の第 III 相試験結果の公表文献レビューから，本剤による治療の有効性及び安全性は良好であることが示唆された。

インフリキシマブはクローン病に対して初めて承認された生物学的製剤であり，クローン病に広く使用されているが，比較データは抗 TNF 薬未治療集団のみに限られる。インフリキシマブの現在承認されている寛解導入療法（0，2，及び 6 週目に 5 mg/kg）を，ACCENT 1 試験で用いられた単回の非盲検下投与と比較した。寛解導入療法による投与 10 週目に，単回投与で clinical response を得た被験者の割合は 59%であったのに対し，現在承認されている用量（5 mg/kg）では 69%の被験者が responder（CDAI がベースラインから 70 ポイント以上の減少及び 25%以上減少と定義）であった[11)]。この値は，寛解導入試験 CRD3002 試験の本剤～6 mg/kg 群で，8 週目の CDAI-70 response が得られた被験者の割合 66.5%と同様である。寛解維持療法に関しては，CRD3003 試験が抗 TNF 薬未治療集団と抗 TNF 薬に効果不十分又は忍容性がない集団の両方を含

んだのに対し，ACCENT 1 試験の対象集団では，抗 TNF 薬未治療集団のみで構成されていたため，これら 2 試験のデータは比較できなかった。このように，データの比較に制約はあったが，本剤で観察された有効性は，インフリキシマブで観察された抗 TNF 薬未治療集団における有効性と同様であることが示唆された。

インフリキシマブとの比較は上述のとおり制約があるので，以下に記述する寛解導入療法（表 2.5.6-1）及び寛解維持療法（表 2.5.6-2）における比較では，アダリムマブ， vedolizumab 及び certolizumab pegol に焦点をあてた。対象となる患者集団のデータが公表されている第 III 相試験結果を抽出し，主要評価項目の評価時点での clinical response（100 ポイント）及び clinical remission を比較した。

寛解導入療法

抗 TNF 薬に効果不十分又は忍容性がない集団

寛解導入療法の評価項目である clinical response 及び clinical remission に関しては，本剤の結果はアダリムマブの結果と類似していたが，注目すべきは，アダリムマブは 160/80 mg のより高い寛解導入用量のみによる試験であり，対象がより狭い治療抵抗性集団（一次無効は除外され，当時はインフリキシマブが唯一の既承認抗 TNF 薬であったため，インフリキシマブで効果不十分となった患者のみが含められた）であったことである。対照的に，本剤の寛解導入試験は 1 剤以上の抗 TNF 薬（インフリキシマブ，アダリムマブ，又は certolizumab pegol）で効果不十分となった被験者を評価し，一次無効及び二次無効の両方を含めた。Vedolizumab は，10 週目における remission に関しては有意であったが，これより早期の 6 週目時点（GEMINI III の主要評価項目の評価時点）では有意水準に達しなかった [12)] 。これは，本剤と比較して vedolizumab による早期の寛解導入効果が低い可能性を示唆し，効果の発現がより緩徐と考えられた。CRD3001 試験の主要評価項目及び他剤の臨床試験の対応する評価項目の値を表 2.5.6-1 に示す。

既存治療で効果不十分であった集団

生物学的製剤による治療で効果不十分を示さなかった被験者，及び抗 TNF 薬未治療の被験者を含む集団において，本剤の有効性がアダリムマブ，vedolizumab 及び certolizumab pegol と比較して良好であったことから，本剤の第一選択の生物学的製剤としての可能性が示された。CRD3002 試験の主要評価項目及び他剤の臨床試験の対応する評価項目の値を表 2.5.6-1 に示す。

表 2.5.6-1 クローン病に対する寛解導入療法の比較

	TNF Antagonist Failures						TNF Antagonist Non-failures		
	100-point Response			Remission			100-point Response		
	Pbo	Drug	Trt Effect	Pbo	Drug	Trt Effect	Pbo	Drug	Trt Effect
Ustekinumab*** (~6 mg/kg IV x 1) [a]	21.5	33.7*	12.2	7.3	20.9*	13.6	28.7	55.5*	26.8
Vedolizumab II (W6) (300 mg IV at W0 and W2) [b,c]	22.9	23.8	0.9	4.3	10.5	6.2	30.3	42.2**	11.9
Vedolizumab III (W6) (300 mg at W0, W2) [d]	22.3	39.2*	16.9	12.1	15.2	3.1	24.0	39.2*	15.2
Adalimumab (W4) (80/40 mg SC at W0 and W2)[e,f]	NA	NA	NA	NA	NA	NA	25	40	15
Adalimumab (W4) (160/80 mg SC at W0 and W2)[e,f,g]	24.7	38.4*	13.7	7.2	21.4*	14.2	25	50*	25
Certolizumab pegol (W6) (400 mg at W0, 2, 4) [h]	20.0	24.5	4.5	NA	NA	NA	29.2	39.7*	10.5

IV=intravenous; NA=not applicable; Pbo=placebo; TNF=tumor necrosis factor; SC=subcutaneous; Trt Effect=treatment effect; W=Week.
* p-value significant at <0.05.
** Intent-to-treat population, no testing performed.
*** 100-point Response at W6, Remission at W8
a: CRD3001 and CRD3002.
b: GEMINI II [Sandborn et al NEJM 2013].[13)]
c: EMA Assessment Report, ENTYVIO.[14)]
d: GEMINI III [Sands et al Gastroenterology 2014].[12)]
e: CLASSIC I [Hanauer et al Gastroenterology 2006].[15)]
f: HUMIRA SmPC[9)]
g: GAIN [Sandborn et al Ann Int Med 2007].[16)]
h: Precise I [Sandborn et al NEJM 2007].[18)]

寛解維持療法

寛解維持療法データの他剤との比較では，類似したパターンが示されたが，試験対象集団それぞれで寛解導入療法による組入れ基準が，異なっていることに注意が必要である（表 2.5.6-2）。本剤については，CRD3003 試験の主要な対象集団から得られた 90 mg SC q8w（申請予定の用法・用量）のデータを示す。試験期間が約 1 年間で盲検，及びプラセボ対照の寛解維持試験のデータのみを示した。

表 2.5.6-2 クローン病に対する寛解維持療法の比較

Drug	Previous biologic failure criteria	100-point Response			Remission		
		Pbo	Drug	Trt Effect	Pbo	Drug	Trt Effect
Ustekinumab (W44) 90 mg SC q8w[a]	Anti-TNF-naïve, failed anti-TNF therapy, or had not previously demonstrated inadequate response or intolerance to anti-TNF	44.3	59.4*	15.1	35.9	53.1*	17.2
Vedolizumab II (W52) 300 mg IV q8w [b]	Anti-TNF naïve and failed previous anti-TNF therapy	30.1	43.5*	13.4	21.6	39.0*	17.4
Adalimumab (W56) 40 mg q2w SC[c]	Anti-TNF naïve and any previous exposure to anti-TNF agent excluding initial nonresponders	16.5	41.3*	24.8	12	36*	24

IV=intravenous; Pbo=placebo; TNF=tumor necrosis factor; q2w=every 2 weeks; q8w=every 8 weeks; q12w=every 12 weeks; SC=subcutaneous; Trt Effect=treatment effect; W=Week.
* p-value significant at <0.05.
a: CRD3003.
b: GEMINI II [Sandborn et al NEJM 2013].[13)]
c: CHARM [Colombel Gastroenterology 2007].[17)]

クローン病の広範な患者集団を対象とした寛解維持療法では，本剤による治療約 1 年後の clinical remission を得た被験者の割合は，他の生物学的製剤よりも高かったが，治療効果は同程度であった。これは，試験デザイン及び薬の属性の違いによるものと考えられる。

本剤の寛解維持試験 CRD3003 への移行の選択基準である clinical response は，寛解導入療法による CDAI のベースラインからの 100 ポイント以上の減少とし，被験者をランダム化し長期の寛解維持療法を評価した。一方，アダリムマブの臨床試験の評価項目では，70-points response とされていた。この定義の差は，寛解維持試験に移行した被験者の clinical remission の割合に反映され，CRD3003 試験でランダム化された主要な対象集団で，clinical remission が得られた被験者は 60%であったのに対し，アダリムマブでは約 30%～40%であった。本剤については，主要な対象集団に高いレベルの clinical response 及び clinical remission を得た多数の被験者が存在し，また本剤の半減期が長いことも加わって，プラセボ群でも 44 週目に clinical remission が得られた被験者の高い割合が示された可能性が高い。

安全性

臨床試験間の間接的比較は，安全性評価では更に困難である。新たに承認された vedolizumab の安全性プロファイルは，まだ明らかになっていない。抗 TNF 薬の添付文書のレビューから，本剤の安全性プロファイルは，侵襲性又は播種性真菌感染，うっ血性心不全の初発／悪化，肝脾 T 細胞リンパ腫（HSTCL）を含むリンパ腫，B 型肝炎再燃，ループス様症候群，及び血球減少症を含むいくつかの重要な安全性上のリスクをもつ抗 TNF 薬[9) 10)]とは異なることが示唆された。

要約

全体として，中等症から重症の活動期のクローン病に対する既承認の生物学的製剤と本剤の間接的比較では，有効性は同程度であるが，本剤ではやや早期に効果がみられるという点で他剤より優れた有効性を有すると考えられる。これらは，本剤が抗 TNF 薬に効果不十分又は忍容性がない患者におけるニーズを満たし，第一選択の生物学的製剤としての可能性を有することを示唆している。

2.5.6.5　結論

本剤は，クローン病の患者に対し，良好なベネフィット・リスクバランスを有すると考える。既存治療又は抗 TNF 薬に対し効果不十分又は忍容性がない中等症から重症の活動期のクローン病患者に対し，本剤は新たな治療選択肢であり，新規の作用機序を有する新たな治療の選択肢を提供し，重要な医学的ニーズを満たすことが可能であると考える。国内においても同様に，クローン病に対する良好なベネフィット・リスクバランスが示されたことから，中等症から重症の活動期のクローン病患者に対して，本剤が有益で新しい選択肢となり得ると考える。

参考文献

1） Hibi T, Sakuraba A, Watanabe M, et al. C-reactive protein is an indicator of serum infliximab level in predicting loss of response in patients with Crohn's disease. J Gastroenterol 2014 Feb; 49(2):254-62.

2） Mosli MH, Zou G, Garg SK, et al. C-reactive protein, fecal calprotectin, and stool lactoferrin for detection of endoscopic activity in symptomatic inflammatory bowel disease patients: a systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2015 Jun; 110:802-19.

3） Sandborn WJ, Colombel JF, D'Haens G, et al. Association of baseline C-reactive protein and prior anti-tumor necrosis factor therapy with need for weekly dosing during maintenance therapy with adalimumab in patients with moderate to severe Crohn's disease. Curr Med Res Opin. 2013 May; 29(5):483-93.

4） Solem CA, Loftus EV, Tremaine WJ, et al. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2005 Aug; 11(8):707-12.

5） Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker of inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2004 Sep; 10(5):661-5.

6） Colombel JF, Schwartz DA, Sandborn WJ, et al. Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn’s disease. Gut. 2009 Jul; 58(7):940-8.

7） Sands B, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn’s disease. N Engl J Med. 2004 Feb26; 350(9):876-85.

8） ENTYVIO Summary of Product Characteristics. Takeda Pharma A/S, 2630 Taastrup, Denmark. 2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002782/WC500168528.pdf, accessed 13 Nov 2015.

9） HUMIRA Summary of Product Characteristics. AbbVie Ltd. Maidenhead, SL6 4UB, United Kingdom. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf, accessed 13 Nov 2015.

10） REMICADE® Summary of Product Characteristics. Janssen Biologics B.V. Einsteinweg 101, 2333 CB, Leiden, The Netherlands. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf, accessed 13 Nov 2015.

11） Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Comparison of Scheduled and Episodic Treatment Strategies of Infliximab in Crohn’s Disease. Gastroenterology. 2004 Feb; 126(2): 402-13

12） Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment had failed. Gastroenterology. 2014 Sep; 147(3):618-27.

13） Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al, and the GEMINI 2 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. N Engl J Med. 2013 Aug22; 369(8):711-21.

14） ENTYVIO EMA Assessment Report, 20 March 2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002782/WC500168530.pdf, accessed 13 Nov 2015.

15） Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. Gastroenterology. 2006 Feb; 130(2):323-33.

16） Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab. Ann Intern Med. 2007 Jun19; 146(12):829-38.

17） Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. Gastroenterology. 2007 Jan; 132(1):52-65.

18） Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn’s disease. N Engl J Med. 2007 Jul19; 357(3):228-38.

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