

審議結果報告書

平成 30 年 5 月 10 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ゼルヤンツ錠5 mg
[一 般 名] トファシチニブクエン酸塩
[申 請 者 名] ファイザー株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 5 月 31 日

[審 議 結 果]

平成 30 年 4 月 27 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 4 年とされた。

[承 認 条 件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書

平成 30 年 4 月 18 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販売名] ゼルヤンツ錠 5 mg
[一般名] トファシチニブクエン酸塩
[申請者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 5 月 31 日
[剤形・含量] 1 錠中にトファシチニブクエン酸塩をトファシチニブとして 5 mg 含有する錠剤
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第一部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の「中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）」に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、本薬の安全性及び有効性について、本薬が投与された全症例を対象とした製造販売後調査等においてさらに検討が必要と考える。

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

[効能又は効果]

既存治療で効果不十分な関節リウマチ

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

(下線部追加)

[用法及び用量]

関節リウマチ

通常、トファシチニブとして 1 回 5 mg を 1 日 2 回経口投与する。

潰瘍性大腸炎

導入療法では、通常、成人にトファシチニブとして 1 回 10 mg を 1 日 2 回 8 週間経口投与する。なお、効果不十分な場合はさらに 8 週間投与することができる。

維持療法では、通常、成人にトファシチニブとして1回5mgを1日2回経口投与する。なお、維持療法中に効果が減弱した患者では、1回10mgの1日2回投与に増量することができる。また、過去の薬物治療において難治性の患者（TNF阻害剤無効例等）では、1回10mgを1日2回投与することができる。

（下線部追加）

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

平成 30 年 3 月 28 日

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

申請品目

[販売名] ゼルヤンツ錠 5 mg

[一般名] トファシチニブクエン酸塩

[申請者] ファイザー株式会社

[申請年月日] 平成 29 年 5 月 31 日

[剤形・含量] 1 錠中にトファシチニブクエン酸塩をトファシチニブとして 5 mg 含有する錠剤

[申請時の効能又は効果] 既存治療で効果不十分な関節リウマチ
中等症又は重症の活動期にある潰瘍性大腸炎の寛解導入及び寛解維持療法
(既存治療で効果不十分な場合に限る)

(下線部追加)

[申請時の用法及び用量] 関節リウマチ

通常、トファシチニブとして 1 回 5 mg を 1 日 2 回経口投与する。

潰瘍性大腸炎

通常、寛解導入療法ではトファシチニブとして 1 回 10 mg を 1 日 2 回経口投与する。寛解導入後は、1 回 5 mg の 1 日 2 回経口投与を標準とする。なお、過去の薬物治療において難治性の患者では、1 回 10 mg を 1 日 2 回継続投与することができ、1 回 5 mg の 1 日 2 回投与による寛解維持療法中に効果が減弱した患者では、1 回 10 mg の 1 日 2 回投与に増加することができる。

(下線部追加)

[目次]

| | |
|--|----|
| 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 | 3 |
| 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 | 3 |
| 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 | 3 |
| 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 | 3 |
| 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 | 3 |
| 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 | 3 |
| 7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 | 6 |
| 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 | 40 |
| 9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 | 41 |

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

潰瘍性大腸炎（以下、「UC」）は、主として粘膜を侵し、びらんや潰瘍を形成する原因不明の大腸の非特異性炎症性疾患であり、本邦において UC は指定難病（平成 26 年 10 月 21 日付け 厚生労働省告示第 393 号 告示番号 97）に指定されている。臨床症状として、血便、下痢等を呈する活動期と、それらの症状及び病変が消失又は軽快している寛解期を長期にわたり繰り返す。

UC の薬物治療として、メサラジン製剤、ステロイド製剤、免疫抑制剤及び生物学的製剤等があり、重症度等に応じて薬剤が選択されている。活動期には、軽症から中等症にはメサラジン製剤が広く用いられ、中等症から重症にはステロイド剤等が、ステロイド抵抗例ではタクロリムスや抗 TNF 製剤等が使用されている。また、寛解期には主にメサラジン製剤が用いられているが、ステロイド依存例ではアザチオプリン等の免疫抑制剤が、抗 TNF 製剤で活動性が改善した場合には引き続き抗 TNF 製剤が用いられる（『潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針 平成 28 年度改訂版（平成 29 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 28 年度分担研究報告書 別冊、以下、「治療指針」）。

トファシチニブ（以下、「本薬」）はヤヌスキナーゼ（以下、「JAK」）ファミリーの選択的阻害薬であり、炎症性サイトカインの発現を抑制する。本邦では、本薬は 2013 年 3 月に「既存治療で効果不十分な関節リウマチ」の効能・効果で承認されている。申請者は、本薬は中等症から重症の活動期 UC に対する治療薬として既承認の UC 治療薬と異なる作用機序を有しており、また、経口剤のため患者の利便性向上等が期待できることから開発に至った。

なお、本薬は、2018 年 3 月現在、既存治療で効果不十分な関節リウマチ等に対して欧米 80 カ国以上で承認されているが、UC の適応を承認している国はない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能・新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能・新用量に係るものであるが、本薬の薬理作用を適切に評価するための病態モデル動物が存在しないとして、新たな「非臨床薬理試験に関する資料」は提出されていない。なお、本薬が JAK ファミリー（JAK1、JAK2、JAK3、TYK2）を阻害し、炎症性サイトカインの発現を抑制することは初回承認時に評価済みである。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能・新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みである。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能・新用量に係るものであり、「非臨床毒性試験に関する資料」は提出されていない。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

海外第 II 相試験 (A3921063 試験)、国際共同第 III 相寛解導入試験 (A3921094 試験)、国際共同第 III 相寛解維持試験 (A3911096 試験) 及び海外第 III 相寛解導入試験 (A3921095 試験) における血漿中本薬濃度の測定には高速液体クロマトグラフィ/タンデム質量分析法 (LC-MS/MS 法) が用いられ、定量下限値は 0.1 ng/mL であった。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 海外第 II 相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : 試験番号 A3921063 <2009 年 1 月~2010 年 9 月>)

18 歳以上の中等症から重症の活動期の外国人 UC 患者を対象に、本薬を反復経口投与時の血漿中薬物濃度が検討された。本薬の用法・用量は 0.5、3、10 又は 15 mg を 1 日 2 回 8 週間反復経口投与することとされた。試験の概略、有効性及び安全性の結果については 7.1 を参照。

薬物動態について、投与開始 1 日目及び 8 週目の本薬の血漿中薬物動態パラメータは表 1 のとおりであった。

表 1 UC 患者に本薬を反復投与した時の本薬の血漿中薬物動態パラメータ a)

| 本薬の用法・用量 | 測定時点 | 例数 | C _{max} ^{b)} (ng/mL) | t _{max} ^{c)} (h) |
|----------------------|---------|----|---|---------------------------------------|
| 1 回 0.5 mg を 1 日 2 回 | 投与 1 日目 | 31 | 5.4 (15.7) | 1.0 [0.5, 2.7] |
| | 投与 8 週目 | 23 | 6.3 (34.3) | 0.6 [0.3, 2.2] |
| 1 回 3 mg を 1 日 2 回 | 投与 1 日目 | 31 | 27.8 (31.4) | 1.0 [0.3, 2.0] |
| | 投与 8 週目 | 26 | 29.3 (9.81) | 1.0 [0.3, 2.3] |
| 1 回 10 mg を 1 日 2 回 | 投与 1 日目 | 31 | 87.8 (15.2) | 1.0 [0.3, 3.8] |
| | 投与 8 週目 | 25 | 80.8 (22.0) | 0.5 [0.3, 3.1] |
| 1 回 15 mg を 1 日 2 回 | 投与 1 日目 | 48 | 136 (12.5) | 1.0 [0.3, 3.0] |
| | 投与 8 週目 | 41 | 112 (22.6) | 1.0 [0.2, 2.8] |

a) AUC 及び t_{1/2} は当該パラメータを算出するために十分なデータが得られていないため算出していない。

b) 幾何平均値 (%変動係数)

c) 中央値 [最小値, 最大値]

6.2.2 国際共同第 III 相寛解導入試験 (CTD 5.3.5.1.2 : 試験番号 A3921094 <2012 年 4 月~2015 年 5 月>)

18 歳以上の中等症から重症の活動期の日本人及び外国人 UC 患者を対象に、本薬を反復経口投与した時の血漿中本薬濃度が検討された。本薬の用法・用量は 10 mg を 1 日 2 回 9 週間反復経口投与することとされた。試験の概略、有効性及び安全性の結果については 7.2.1 を参照。

薬物動態について、本薬投与 2 週目及び 8 週目の本薬の血漿中トラフ濃度は表 2 のとおりであった。

表 2 UC 患者における血漿中本薬濃度 (トラフ濃度^{a)} (ng/mL)

| 本薬の用法・用量 | 週 | 外国人 | | 日本人 | |
|---------------------|---------|-----|------------------|-----|-------------------|
| | | 例数 | 血漿中本薬濃度 | 例数 | 血漿中本薬濃度 |
| 1 回 10 mg を 1 日 2 回 | 投与 2 週目 | 391 | 5.07 [0.00, 199] | 46 | 4.78 [0.45, 21.9] |
| | 投与 8 週目 | 388 | 4.78 [0.00, 133] | 46 | 4.46 [0.00, 112] |

中央値 [最小値, 最大値]

a) その日の最初の治験薬投与前の濃度

6.2.3 国際共同第 III 相寛解維持試験 (CTD 5.3.5.1.4 : 試験番号 A3921096 <2012 年 7 月~2016 年 5 月>)

18 歳以上の中等症から重症の活動期の日本人及び外国人 UC 患者を対象に、本薬を反復経口投与した時の血漿中本薬濃度が検討された。本薬の用法・用量は 5 又は 10 mg を 1 日 2 回 53 週間反復経口投与することとされた。試験の概略、有効性及び安全性の結果については 7.2.3 を参照。

薬物動態について、本薬投与 8 週目、24 週目及び 52 週目の本薬の血漿中トラフ濃度は表 3 のとおりであった。

表 3 UC 患者における血漿中本薬濃度（トラフ濃度^{a)} (ng/mL)

| 本薬の用法・用量 | 週 | 外国人 | | 日本人 | |
|---------------------|----------|-----|-------------------|-----|-------------------|
| | | 例数 | 血漿中本薬濃度 | 例数 | 血漿中本薬濃度 |
| 1 回 5 mg を 1 日 2 回 | 投与 8 週目 | 162 | 3.17 [0.00, 48.2] | 15 | 2.60 [0.80, 8.74] |
| | 投与 24 週目 | 123 | 2.59 [0.00, 46.2] | 12 | 2.63 [0.86, 39.0] |
| | 投与 52 週目 | 98 | 2.18 [0.00, 21.0] | 11 | 3.81 [0.56, 9.18] |
| 1 回 10 mg を 1 日 2 回 | 投与 8 週目 | 167 | 5.44 [0.00, 130] | 11 | 8.94 [1.00, 120] |
| | 投与 24 週目 | 135 | 4.77 [0.00, 93.7] | 10 | 5.58 [1.90, 9.81] |
| | 投与 52 週目 | 113 | 3.92 [0.00, 90.8] | 10 | 8.16 [2.37, 25.7] |

中央値 [最小値, 最大値]

a) その日の最初の治験薬投与前の濃度

6.2.4 海外第 III 相寛解導入試験（CTD 5.3.5.1.3：試験番号 A3921095 <2012 年 6 月～2015 年 6 月>）

18 歳以上の中等症から重症の活動期の外国人 UC 患者を対象に、本薬を反復経口投与した時の血漿中本薬濃度が検討された。本薬の用法・用量は、10 mg を 1 日 2 回 9 週間反復経口投与することとされた。試験の概略、有効性及び安全性の結果については 7.2.2 を参照。

薬物動態について、本薬投与 2 週目及び 8 週目の本薬の血漿中トラフ濃度は表 4 のとおりであった。

表 4 UC 患者における血漿中本薬濃度（トラフ濃度^{a)} (ng/mL)

| 本薬の用法・用量 | 週 | 例数 | 血漿中本薬濃度 |
|---------------------|---------|-----|------------------|
| 1 回 10 mg を 1 日 2 回 | 投与 2 週目 | 389 | 5.46 [0.00, 127] |
| | 投与 8 週目 | 389 | 4.88 [0.00, 114] |

中央値 [最小値, 最大値]

a) その日の最初の治験薬投与前の濃度

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 UC 患者における本薬の国内外の薬物動態の差異について

申請者は、国内外の UC 患者における本薬の薬物動態について、以下のように説明した。

日本人及び外国人 UC 患者を対象とした国際共同第 III 相寛解導入試験（A3921094 試験）において、本薬 10 mg を 1 日 2 回 2 週間又は 8 週間投与したときの血漿中本薬濃度（n=43～46）は、いずれの時点でも日本人及び外国人で同程度であった（表 2）。一方、日本人及び外国人 UC 患者を対象とした国際共同第 III 相寛解維持試験（A3921096 試験）において、本薬 10 mg を 1 日 2 回投与したときの血漿中本薬濃度の中央値（n=10～11）は、外国人に比較して日本人でやや高かった（表 3）が、以下の理由等から、日本人及び外国人 UC 患者における本薬の薬物動態に臨床上問題となるような大きな差異はないと考える。

- ・日本人健康成人において本薬 15 mg を 1 日 2 回で 5 日間反復投与したとき、血漿中本薬濃度は本薬の反復投与開始後 24 時間以内に定常状態に達していたこと（「ゼルヤンツ錠 5 mg 審査報告書」平成 25 年 2 月 28 日）から、国際共同第 III 相寛解導入試験（A3921094 試験）における UC 患者に対し本薬 10 mg を 1 日 2 回 2 週間投与したときの血漿中本薬濃度は既に定常状態に達している値を示したと考えられること。
- ・日本人及び外国人 UC 患者を対象とした国際共同第 III 相寛解維持試験（A3921096 試験）において本薬 10 mg を 1 日 2 回投与時の血漿中本薬濃度の中央値は、外国人に比べ日本人でやや高かった（表 3）が、この日本人のデータは 10 例程度の非常に限られたデータであった。したがって、外国人 UC 患者における血漿中本薬濃度と比較する上で、日本人 UC 患者の十分な血漿中本薬濃度（中央値等）の情報が得られていないと考えられること。

- ・日本人及び外国人健康成人に本薬 1~30 mg を投与したときの薬物動態パラメータ (C_{max} , t_{max} , AUC, $t_{1/2}$ 等) は、いずれのパラメータも日本人と外国人で類似しており、本薬の薬物動態で民族差が認められていないこと (「ゼルヤンツ錠 5 mg 審査報告書」平成 25 年 2 月 28 日)。

機構は、申請者の説明を了承した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性の評価資料として、日本人及び外国人 UC 患者を対象とした国際共同及び海外臨床試験 5 試験が提出された (表 5)。各臨床試験の有効性評価に用いられた Mayo スコア及び Mayo スコアに基づく効果判定基準は、それぞれ表 6 及び表 7 のとおりであった。なお、有害事象の集計において、UC が悪化した場合も「潰瘍性大腸炎」に含むこととした。

表 5 有効性及び安全性に関する評価資料の概略

| 相 | 試験番号 | 対象患者 | 試験デザイン | 投与期間 | 群 ^{a)} (投与例数) | 主な評価項目 |
|-------------|----------|---|------------------------|--------------------|--|---|
| 海外第 II 相 | A3921063 | 中等症から重症の活動期 UC 患者 | 二重盲検 並行群間比較 | 8 週間 | プラセボ: 48 例 本薬 0.5 mg: 31 例 本薬 3 mg: 33 例 本薬 10 mg: 33 例 本薬 15 mg: 49 例 | 8 週時の臨床反応率 プラセボ: 47.5% 本薬 0.5 mg: 29.6% 本薬 3 mg: 51.6% 本薬 10 mg: 63.3% 本薬 15 mg: 80.0% |
| 国際共同第 III 相 | A3921094 | 中等症から重症の活動期 UC 患者 | 二重盲検 並行群間比較 寛解導入 | 9 週間 | プラセボ: 122 例 (日本人 13 例) 本薬 10 mg: 476 例 (日本人 49 例) | 8 週時の寛解率 プラセボ: 8.2% 本薬 10 mg: 18.5% |
| 海外第 III 相 | A3921095 | 中等症から重症の活動期 UC 患者 | 二重盲検 並行群間比較 寛解導入 | 9 週間 | プラセボ: 112 例 本薬 10 mg: 429 例 | 8 週時の寛解率 プラセボ: 3.6% 本薬 10 mg: 16.6% |
| 国際共同第 III 相 | A3921096 | A3921094 又は A3921095 試験を完了した UC 患者 | 二重盲検 並行群間比較 寛解維持 | 53 週間 | プラセボ: 198 例 (日本人 11 例) 本薬 5 mg: 198 例 (日本人 16 例) 本薬 10 mg: 196 例 (日本人 12 例) | 52 週時の寛解率 プラセボ: 11.1% 本薬 5 mg: 34.3% 本薬 10 mg: 40.6% |
| 国際共同第 III 相 | A3921139 | A3921094、A3921095 試験を完了しノンレスポonderであった又は A3921096 試験を完了又は中止した UC 患者 | 非盲検 非対照 | 承認まで ^{b)} | 本薬 5 mg: 156 例 (日本人 10 例) 本薬 10 mg: 758 例 (日本人 40 例) | 安全性 |

a) 各群いずれも 1 日 2 回経口投与

b) 世界の主要市場における最初の販売承認を取得するまで継続。

表 6 Mayo スコア

| Mayo スコア: 以下の 4 項目のサブスコアの合計値 (0~12) | |
|--|--|
| 部分 Mayo スコア: 内視鏡サブスコアを除いた 3 項目のサブスコアの合計値 (0~9) | |
| 排便回数 | 0: この患者の通常通りの排便回数 1: 通常より 1~2 回排便回数が多い 2: 通常より 3~4 回排便回数が多い 3: 通常より 5 回以上排便回数が多い |
| 直腸出血 | 0: 出血は認められない 1: 排便回数の半分未満でわずかに血液が認められる 2: ほとんどの排便時に明らかに出血がある 3: 血液のみが排出される |
| 内視鏡所見 ^{a)} | 0: 正常又は非活動性所見 1: 軽度 (発赤、血管透見像の減少、軽度の脆弱 ^{b)}) 2: 中等度 (著明な発赤、血管透見像の消失、脆弱、びらん) 3: 重度 (自然出血、潰瘍) |
| 医師による全般的評価 | 0: 正常 1: 軽度 2: 中等度 3: 重度 |

a) 海外第 II 相試験 (A3921063 試験) では治験実施施設による読影結果が、海外第 III 相試験 (A3921095 試験) 及び国際共同第 III 相試験 (A3921094、A3921096 及び A3921139 試験) では中央読影機関による読影結果が用いられた。

b) 海外第 II 相試験 (A3921063 試験) では、「軽度の脆弱化」はスコア 1、「中等度の脆弱化」はスコア 2 とされた。海外第 III 相試験 (A3921095 試験) 及び国際共同第 III 相試験 (A3921094、A3921096 及び A3921139 試験) では、いかなる脆弱化所見もスコア 2 とされた。

表7 Mayoスコアに基づく効果判定基準

| | |
|-------|---|
| 寛解 | Mayoスコアが2点以下で、個々のサブスコアが1点以下、直腸出血サブスコアが0点 |
| 臨床的寛解 | Mayoスコアが2点以下で、個々のサブスコアが1点以下 |
| 粘膜治癒 | 内視鏡サブスコアが0又は1点 |
| 臨床反応 | Mayoスコアがベースラインから3点以上かつ30%以上低下し、直腸出血サブスコアが1点以上低下又は直腸出血サブスコアが1点以下 |

7.1 第II相試験

7.1.1 海外第II相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : 試験番号 A3921063 <2009年1月~2010年9月>)

18歳以上の中等症から重症の活動期の外国人UC患者(表8)(目標症例数192例)を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が海外17カ国51施設で実施された。

表8 主な選択・除外基準

| |
|---|
| <p><主な選択基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ベースラインのMayoスコアが6点以上かつ内視鏡サブスコアが2点以上の患者 <p><主な除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・過去にUCの治療を受けていない又は特定の期間に以下の治療を受けた患者 <ul style="list-style-type: none"> ・ベースライン前7日以内のAZA、6-MP又はMTX経口投与 ・ベースライン前2週間以内のステロイド静脈内又は直腸内投与若しくは5-ASAの直腸内投与 ・ベースライン前4週間以内のシクロスポリン、ミコフェノール酸又はタクロリムス経口投与 ・ベースライン前8週間以内の抗TNF製剤、インターフェロン投与 |
|---|

用法・用量は、プラセボ、本薬0.5、3、10又は15mgのいずれかを1日2回8週間経口投与することとされた。なお、UC治療のために経口5-ASA、経口スルファサラジン及び経口ステロイド(プレドニゾン換算30mg/日以下)を使用している患者では用量を変更しない場合継続投与できることとされた。

ランダムに割り付けられた195例(プラセボ群49例、本薬0.5mg群31例、3mg群33例、10mg群33例、15mg群49例)のうち、治験薬投与前に試験を中止したプラセボ群の1例を除外した194例(プラセボ群48例、本薬0.5mg群31例、3mg群33例、10mg群33例、15mg群49例)に治験薬が投与され、FAS及び安全性解析対象集団とされ、FASが主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は37例(プラセボ群13例、本薬0.5mg群11例、3mg群7例、10mg群2例、15mg群4例)であり、中止理由の内訳は「効果不十分」19例(プラセボ群5例、本薬0.5mg群6例、3mg群5例、10mg群2例、15mg群1例)、「有害事象」7例(プラセボ群3例、本薬0.5mg群2例、15mg群2例)、「同意撤回」6例(プラセボ群2例、本薬0.5mg群2例、3mg群2例)、「治験実施計画書からの逸脱」4例(プラセボ群2例、本薬0.5mg群1例、15mg群1例)、「追跡調査不能」1例(プラセボ群1例)であった。

有効性について、主要評価項目である「8週時の臨床反応率」はプラセボ群47.5%(19/40例)、本薬0.5mg群29.6%(8/27例)、3mg群51.6%(16/31例)、10mg群63.3%(19/30例)及び15mg群80.0%(36/45例)であった。

安全性について、有害事象はプラセボ群47.9%(23/48例)、本薬0.5mg群61.3%(19/31例)、3mg群33.3%(11/33例)、10mg群42.4%(14/33例)、15mg群40.8%(20/49例)に認められ、いずれかの群で5.0%以上に認められた有害事象は表9のとおりであった。副作用はプラセボ群16.7%(8/48例)、本薬0.5mg群19.4%(6/31例)、3mg群12.1%(4/33例)、10mg群24.2%(8/33例)、15mg群16.3%(8/49例)に認められ、いずれかの群で5.0%以上に認められた副作用は、「潰瘍性大腸炎」(プラセボ

群 6.3% (3/48 例)、本薬 0.5 mg 群 3.2% (1/31 例)、3 mg 群 6.1% (2/33 例)、10 mg 群 0% (0/33 例)、15 mg 群 0% (0/49 例)) 及び「頭痛」 (プラセボ群 0% (0/48 例)、本薬 0.5 mg 群 3.2% (1/31 例)、3 mg 群 3.0% (1/33 例)、10 mg 群 6.1% (2/33 例)、15 mg 群 4.1% (2/49 例)) であった。

表 9 いずれかの群で 5.0%以上認められた有害事象

| 有害事象 | プラセボ群 (48 例) | 本薬群 | | | |
|---------|-----------------|------------------|------------------|-------------------|-------------------|
| | | 0.5 mg (31 例) | 3 mg 群 (33 例) | 10 mg 群 (33 例) | 15 mg 群 (49 例) |
| 有害事象 | 47.9 (23) | 61.3 (19) | 33.3 (11) | 42.4 (14) | 40.8 (20) |
| 頭痛 | 4.2 (2) | 6.5 (2) | 9.1 (3) | 9.1 (3) | 8.2 (4) |
| 潰瘍性大腸炎 | 18.8 (9) | 16.1 (5) | 9.1 (3) | 6.1 (2) | 6.1 (3) |
| 腹痛 | 2.1 (1) | 3.2 (1) | 0 (0) | 0 (0) | 6.1 (3) |
| 関節痛 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 6.1 (2) | 4.1 (2) |
| 浮動性めまい | 2.1 (1) | 6.5 (2) | 0 (0) | 3.0 (1) | 4.1 (2) |
| 鼻咽頭炎 | 2.1 (1) | 6.5 (2) | 3.0 (1) | 3.0 (1) | 2.0 (1) |
| インフルエンザ | 6.3 (3) | 6.5 (2) | 0 (0) | 0 (0) | 2.0 (1) |
| 四肢痛 | 0 (0) | 3.2 (1) | 0 (0) | 6.1 (2) | 0 (0) |
| 発疹 | 0 (0) | 0 (0) | 6.1 (2) | 3.0 (1) | 0 (0) |
| 消化不良 | 0 (0) | 6.5 (2) | 3.0 (1) | 0 (0) | 0 (0) |
| 副鼻腔炎 | 0 (0) | 6.5 (2) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |

MedDRA/J ver.13.0 発現割合% (発現例数)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群 8.3% (4/48 例: 「潰瘍性大腸炎」 3 例及び「虚血性脳卒中」 1 例)、本薬 0.5 mg 群 3.2% (1/31 例: 「全身健康状態低下」)、3 mg 群 3.0% (1/33 例: 「潰瘍性大腸炎」)、10 mg 群 6.1% (2/33 例: 「薬物過敏症・潰瘍性大腸炎・腹部膿瘍」 1 例及び「肛門膿瘍」 1 例)、15 mg 群 4.1% (2/49 例: 「潰瘍性大腸炎」 2 例) に認められ、プラセボ群の「潰瘍性大腸炎」 1 例、本薬 0.5 mg 群の「全身健康状態低下」 1 例及び 3 mg 群の「潰瘍性大腸炎」 1 例は副作用とされた。重篤な副作用のうち、プラセボ群の「潰瘍性大腸炎」 1 例及び本薬 0.5 mg 群の「全身健康状態低下」 1 例の転帰は回復であった。本薬 3 mg 群の「潰瘍性大腸炎」 1 例¹⁾も転帰は回復であったが後遺症ありであった。

投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 8.3% (4/48 例: 「潰瘍性大腸炎」 3 例及び「虚血性脳卒中」 1 例)、本薬 0.5 mg 群 6.5% (2/31 例: 「潰瘍性大腸炎」 2 例)、3 mg 群 0% (0/33 例)、10 mg 群 3.0% (1/33 例: 「肛門膿瘍」)、15 mg 群 4.1% (2/49 例: 「潰瘍性大腸炎・嘔吐」 1 例及び「潰瘍性大腸炎」 1 例) に認められ、プラセボ群の「潰瘍性大腸炎」 1 例は副作用とされたが、転帰は回復であった。

7.2 第 III 相試験

7.2.1 国際共同第 III 相寛解導入試験 (CTD 5.3.5.1.2: 試験番号 A3921094 <2012 年 4 月~2015 年 5 月>)

18 歳以上の中等症から重症の活動期の日本人及び外国人 UC 患者 (表 10) (目標症例数 545 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本を含む 28 カ国 113 施設 (国内 23 施設) で実施された。

¹⁾48 歳白人男性。治験薬投与終了後 11 日目に「潰瘍性大腸炎」の悪化が認められた。結腸全摘除、予防的回腸囊肛門吻合術及び一時的な回腸瘻造設が実施された。その結果、後遺症が生じたものの、「潰瘍性大腸炎」は回復した。

表 10 主な選択・除外基準

| |
|---|
| <p><主な選択基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ベースラインの Mayo スコアが 6 点以上で、直腸出血サブスコアが 1 点以上かつ内視鏡サブスコアが 2 点以上 ・経口又は静注ステロイド、AZA、6-MP、抗 TNF 製剤の少なくとも 1 つに対して効果不十分又は忍容性が認められない患者 <p><主な除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・過去に UC の治療を受けていない又は特定の期間に以下の治療を受けた患者 <ul style="list-style-type: none"> ・ベースライン前 2 週間以内の AZA、6-MP 又は MTX 経口投与、ステロイド静脈内又は直腸内投与、5-ASA の直腸内投与 ・ベースライン前 4 週間以内のシクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル/ミコフェノール酸又はタクロリムス経口投与 ・ベースライン前 8 週間以内の抗 TNF 製剤、インターフェロン投与 |
|---|

用法・用量は、プラセボ又は本薬 10 mg を 1 日 2 回 9 週間経口投与することとされた²⁾。なお、UC 治療のために経口 5-ASA、経口スルファサラジン、経口ステロイド（プレドニゾン換算 25 mg/日以下又はブデソニド 9 mg/日以下）及び抗生物質を使用している患者では当該治療薬の用量を変更しない場合継続投与できることとされた。

ランダムに割り付けられた 598 例（プラセボ群 122 例〈日本人 13 例〉、本薬 10 mg 群 476 例〈日本人 49 例〉）に治験薬が投与され、FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 35 例（プラセボ群 4 例、本薬 10 mg 群 31 例）であり、中止理由の内訳は「効果不十分」12 例（プラセボ群 1 例、本薬 10 mg 群 11 例）、「有害事象」10 例（プラセボ群 1 例、本薬 10 mg 群 9 例）、「同意撤回」5 例（プラセボ群 1 例、本薬 10 mg 群 4 例）、「治験実施計画書からの逸脱」5 例（プラセボ群 1 例、本薬 10 mg 群 4 例）、「死亡」1 例（本薬 10 mg 群 1 例）、「その他」2 例（本薬 10 mg 群 2 例）であった。

有効性について、主要評価項目である「8 週時の寛解率」は表 11 のとおりであり、本薬 10 mg 群においてプラセボ群と比較して統計学的に有意な差が認められた（ $p=0.007$ 、Cochran-Mantel-Haenszel の χ^2 検定、有意水準両側 5%）。

表 11 8 週時の寛解率 (FAS)

| | プラセボ群 (122 例) | 本薬 10 mg 群 (476 例) |
|--|-------------------|-----------------------|
| 8 週時の寛解率 (例数) ^{a)} | 8.2% (10 例) | 18.5% (88 例) |
| 群間差 (本薬群－プラセボ群) [95%CI] ^{b)} | 10.3% [4.3, 16.3] | |
| p 値 ^{c)} ^{d)} | 0.007 | |

- a) 欠測値は寛解に至っていない症例（ノンレスポnder）として取り扱った。
 b) 95%CI は、差に対する正規近似を用いて算出。
 c) 抗 TNF 製剤による前治療歴、ベースライン時のステロイド使用状況及び地域に基づき層別した Cochran-Mantel-Haenszel の χ^2 検定を用いて算出。
 d) 有意水準両側 5%

安全性について、全集団における有害事象はプラセボ群 59.8% (73/122 例)、本薬 10 mg 群 56.5% (269/476 例) に、全集団における副作用はプラセボ群 26.2% (32/122 例)、本薬 10 mg 群 30.3% (144/476 例) に認められた。日本人集団における有害事象はプラセボ群 69.2% (9/13 例)、本薬 10 mg 群 55.1% (27/49 例) に、日本人集団における副作用はプラセボ群 30.8% (4/13 例)、本薬 10 mg 群 28.6% (14/49 例) に認められた。全集団のいずれかの群で 2.0% 以上に認められた又は日本人集団のいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用は表 12 及び表 13 のとおりであった。

²⁾ 試験開始時にはプラセボ、本薬 10 mg 又は 15 mg を 1 日 2 回 9 週間経口投与すると計画された。しかしながら、海外第 II 相試験 (A3921063 試験) において本薬 10 mg 群と 15 mg 群の有効性は同程度であったこと等から、本薬 10 mg 群のプラセボ群に対するリスク・ベネフィットをより明確にする目的で、本薬 15 mg 群を削除し、本薬 10 mg 群の症例数を増やすよう、2012 年 11 月に治験実施計画書が改訂された。なお、本薬 15 mg 群には 16 例が組み入れられ、有害事象は全集団で 75.0% (12/16 例)、日本人集団で 100% (3/3 例) に認められたが、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象はなかった。

表 12 全集団のいずれかの群で 2.0%以上又は日本人集団のいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象

| 有害事象 | 全集団 | | 日本人集団 | |
|-------------|------------------|-----------------------|-----------------|----------------------|
| | プラセボ群 (122 例) | 本薬 10 mg 群 (476 例) | プラセボ群 (13 例) | 本薬 10 mg 群 (49 例) |
| 全事象 | 59.8 (73) | 56.5 (269) | 69.2 (9) | 55.1 (27) |
| 頭痛 | 6.6 (8) | 7.8 (37) | 0 (0) | 4.1 (2) |
| 鼻咽頭炎 | 7.4 (9) | 7.1 (34) | 23.1 (3) | 12.2 (6) |
| 腹痛 | 3.3 (4) | 3.4 (16) | 0 (0) | 2.0 (1) |
| 悪心 | 4.1 (5) | 3.2 (15) | 7.7 (1) | 2.0 (1) |
| 上気道感染 | 0.8 (1) | 3.2 (15) | 0 (0) | 2.0 (1) |
| 関節痛 | 4.9 (6) | 2.9 (14) | 0 (0) | 0 (0) |
| 発熱 | 2.5 (3) | 2.9 (14) | 0 (0) | 2.0 (1) |
| 貧血 | 4.9 (6) | 2.3 (11) | 7.7 (1) | 2.0 (1) |
| 潰瘍性大腸炎 | 4.1 (5) | 2.3 (11) | 0 (0) | 2.0 (1) |
| 血中 CK 増加 | 0 (0) | 2.5 (12) | 0 (0) | 0 (0) |
| 疲労 | 3.3 (4) | 2.1 (10) | 0 (0) | 0 (0) |
| 血中コレステロール増加 | 0 (0) | 2.1 (10) | 0 (0) | 6.1 (3) |
| ざ瘡 | 0 (0) | 2.1 (10) | 0 (0) | 4.1 (2) |
| 咳嗽 | 2.5 (3) | 1.5 (7) | 15.4 (2) | 2.0 (1) |
| 上腹部痛 | 1.6 (2) | 1.5 (7) | 7.7 (1) | 4.1 (2) |
| 胃腸炎 | 1.6 (2) | 1.5 (7) | 0 (0) | 4.1 (2) |
| 背部痛 | 2.5 (3) | 1.3 (6) | 0 (0) | 0 (0) |
| 単純ヘルペス | 0 (0) | 0.4 (2) | 0 (0) | 4.1 (2) |
| 不正子宮出血 | 2.2 (1) | 0 (0) | 33.3 (1) | 0 (0) |
| 外陰部腫カンジダ症 | 2.2 (1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| 外陰嚢胞 | 2.2 (1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |

MedDRA/J ver.18.0 発現割合% (発現例数)

表 13 全集団のいずれかの群で 2.0%以上又は日本人集団のいずれかの群で 2 例以上に認められた副作用

| 副作用 | 全集団 | | 日本人集団 | |
|-------------|------------------|-----------------------|-----------------|----------------------|
| | プラセボ群 (122 例) | 本薬 10 mg 群 (476 例) | プラセボ群 (13 例) | 本薬 10 mg 群 (49 例) |
| 全副作用 | 26.2 (32) | 30.3 (144) | 30.8 (4) | 28.6 (14) |
| 頭痛 | 3.3 (4) | 4.4 (21) | 0 (0) | 4.1 (2) |
| 悪心 | 2.5 (3) | 1.9 (9) | 7.7 (1) | 2.0 (1) |
| 血中コレステロール増加 | 0 (0) | 1.9 (9) | 0 (0) | 6.1 (3) |
| 鼻咽頭炎 | 3.3 (4) | 1.7 (8) | 7.7 (1) | 4.1 (2) |
| 疲労 | 2.5 (3) | 1.3 (6) | 0 (0) | 0 (0) |
| 単純ヘルペス | 0 (0) | 0.4 (2) | 0 (0) | 4.1 (2) |
| 外陰部腫カンジダ症 | 2.2 (1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |

MedDRA/J ver.18.0 発現割合% (発現例数)

全集団において、本薬 10 mg 群 1 例が「大動脈解離」³⁾により死亡したが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、プラセボ群 4.1% (5/122 例：「潰瘍性大腸炎」2 例、「外陰嚢胞」、「動物咬傷」及び「肺塞栓症」各 1 例)、本薬 10 mg 群 3.4% (16/476 例：「潰瘍性大腸炎」4 例、「外耳炎」、「倦怠感」、「急性冠動脈症候群」、「肺炎」、「関節損傷」、「腸管穿孔」、「大動脈解離」、「熱性感染症」、「潰瘍性大腸炎・薬疹・関節痛・薬物過敏症・蜂巣炎」、「クロストリジウム・ディフィシル感染」、「肛門膿瘍」及び「側頭動脈炎」各 1 例)に認められ、プラセボ群の「肺塞栓症」1 例、本薬 10 mg 群の「潰瘍性大腸炎」、「肺炎」、「腸管穿孔」、「熱性感染症」及び「側頭動脈炎」各 1 例が副作用とされたが、転帰はいずれも回復であった。

投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 1.6% (2/122 例：「肝酵素上昇」、「潰瘍性大腸炎」各 1 例)、本薬 10 mg 群 3.8% (18/476 例：「潰瘍性大腸炎」8 例、「リンパ球減少症」、「腸管穿孔」、「上

³⁾ 39 歳白人男性。治験薬投与開始後 24 日目に大動脈解離が発現し、31 日目に大動脈解離、大動脈瘤破裂及び心タンポナーデによる急性心血管不全の増悪のため死亡。治験薬との因果関係は否定された。

腹部痛」、「肺炎」、「熱性感染症」、「肛門膿瘍」、「血中CK増加」、「高トリグリセリド血症」、「脱毛症」及び「側頭動脈炎」各1例)に認められ、プラセボ群の「肝酵素上昇」1例、本薬10mg群の「潰瘍性大腸炎」、「リンパ球減少症」、「腸管穿孔」、「上腹部痛」、「肺炎」、「熱性感染症」、「血中CK増加」、「高トリグリセリド血症」、「脱毛症」及び「側頭動脈炎」各1例が副作用とされた。プラセボ群の「肝酵素上昇」1例及び本薬10mg群の「血中CK増加」1例⁴⁾の転帰は未回復であり、それ以外の9例の転帰は回復であった。

日本人集団において、死亡例は認められなかった。日本人集団における重篤な有害事象は、プラセボ群では認められず、本薬10mg群4.1% (2/49例:「クロストリジウム・ディフィシレ感染」及び「潰瘍性大腸炎」各1例)に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。日本人集団における投与中止に至った有害事象は、プラセボ群では認められず、本薬10mg群2.0% (1/49例:「リンパ球減少症」)に認められ、副作用とされたが、転帰は回復であった。

7.2.2 海外第III相寛解導入試験 (CTD 5.3.5.1.3: 試験番号 A3921095 <2012年6月~2015年6月>)

18歳以上の中等症から重症の活動期の外国人UC患者(表10)(目標症例数545例)を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が海外29カ国124施設で実施された。

用法・用量はプラセボ又は本薬10mgを1日2回9週間経口投与することとされた。なお、UC治療のために経口5-ASA、経口スルファサラジン、経口ステロイド(プレドニゾン換算25mg/日以下又はブデソニド9mg/日以下)及び抗生物質を使用している患者では当該治療薬の用量を変更しない場合継続投与できるとされた。

ランダムに割り付けられた541例(プラセボ群112例、本薬10mg群429例)に治験薬が投与され、FAS及び安全性解析対象集団とされ、FASが主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は47例(プラセボ群15例、本薬10mg群32例)であり、中止理由の内訳は「効果不十分」28例(プラセボ群11例、本薬10mg群17例)、「有害事象」9例(プラセボ群2例、本薬10mg群7例)、「治験実施計画書からの逸脱」5例(本薬10mg群5例)、「同意撤回」4例(プラセボ群2例、本薬10mg群2例)、「その他」1例(本薬10mg群1例)であった。

有効性について、主要評価項目である「8週時の寛解率」は表14のとおりであり、本薬10mg群においてプラセボ群と比較して統計学的に有意な差が認められた(p=0.0005、Cochran-Mantel-Haenszelの χ^2 検定、有意水準両側5%)。

表14 8週時の寛解率(FAS)

| | プラセボ群 (112例) | 本薬10mg群 (429例) |
|---|-------------------|-------------------|
| 8週時の寛解率(例数) ^{a)} | 3.6% (4例) | 16.6% (71例) |
| 群間差(本薬群-プラセボ群) [95%CI] ^{b)} | 13.0% [8.1, 17.9] | |
| p値 ^{c) d)} | 0.0005 | |

- a) 欠測値は寛解に至っていない症例(ノンレスポnder)として取り扱った。
b) 95%CIは、差に対する正規近似を用いて算出。
c) 抗TNF製剤による前治療歴、ベースライン時のステロイド使用状況及び地域に基づき層別したCochran-Mantel-Haenszelの χ^2 検定を用いて算出。
d) 有意水準両側5%

⁴⁾24歳白人男性。本薬10mg群に割り付けられ、治験薬投与開始後30日目に血中CK増加が発現し、37日目に治験薬の投与が中止された。最終報告時点(43日目)においても事象は継続していた。

安全性について、有害事象はプラセボ群 52.7% (59/112 例)、本薬 10 mg 群 54.1% (232/429 例⁵⁾) に認められ、いずれかの群で 2.0%以上認められた有害事象は表 15 のとおりであった。また、副作用はプラセボ群 22.3% (25/112 例)、本薬 10 mg 群 26.8% (115/429 例) に認められ、いずれかの群で 2.0%以上認められた副作用は「頭痛」(プラセボ群 5.4% (6/112 例)、本薬 10 mg 群 6.1% (26/429 例))、「血中 CK 増加」(プラセボ群 1.8% (2/112 例)、本薬 10 mg 群 2.6% (11/429 例))及び「鼻咽頭炎」(プラセボ群 1.8% (2/112 例)、本薬 10 mg 群 2.1% (9/429 例))であった。

表 15 いずれかの群で 2.0%以上認められた有害事象

| 有害事象 | プラセボ群 (112 例) | 本薬 10 mg 群 (429 例) |
|----------|------------------|-----------------------|
| 全有害事象 | 52.7 (59) | 54.1 (232) |
| 頭痛 | 8.0 (9) | 7.7 (33) |
| 鼻咽頭炎 | 3.6 (4) | 4.9 (21) |
| さ瘡 | 0.9 (1) | 3.5 (15) |
| 潰瘍性大腸炎 | 5.4 (6) | 3.0 (13) |
| 血中 CK 増加 | 2.7 (3) | 3.0 (13) |
| 浮動性めまい | 2.7 (3) | 3.0 (13) |
| 悪心 | 3.6 (4) | 2.8 (12) |
| 関節痛 | 5.4 (6) | 2.6 (11) |
| 貧血 | 2.7 (3) | 2.6 (11) |
| 上気道感染 | 4.5 (5) | 2.3 (10) |
| 発熱 | 0.9 (1) | 2.3 (10) |
| 腹痛 | 5.4 (6) | 2.1 (9) |
| 末梢性浮腫 | 3.6 (4) | 1.4 (6) |
| 咳嗽 | 2.7 (3) | 1.4 (6) |
| 口腔咽頭痛 | 2.7 (3) | 0.7 (3) |
| 結節性紅斑 | 2.7 (3) | 0.5 (2) |
| ほてり | 3.6 (4) | 0 (0) |

MedDRA/J ver. 18.0 発現割合% (発現例数)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群 8.0% (9/112 例「潰瘍性大腸炎」4 例、「貧血」、「痔瘻」、「脱水」、「腸管穿孔」及び「結腸新生物」各 1 例)、本薬 10 mg 群 4.2% (18/429 例⁶⁾ : 「潰瘍性大腸炎」9 例、「無力症」、「うっ血性心不全」、「悪寒」、「クローン病・せつ」、「大腿骨骨折」、「肛門周囲痛」、「高血圧」、「大腸腺腫」、「股関節部骨折・腹痛・便秘」及び「腹痛」各 1 例) に認められ、本薬 10 mg 群の「潰瘍性大腸炎」2 例、「うっ血性心不全」及び「せつ」各 1 例は副作用とされたが、転帰はいずれも回復であった。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 7.1% (8/112 例 : 「潰瘍性大腸炎」6 例、「腸管穿孔」及び「無力症・胸痛・血中 CK 増加・労作性呼吸困難」各 1 例)、本薬 10 mg 群 4.0% (17/429 例 : 「潰瘍性大腸炎」8 例、「貧血」、「うっ血性心不全」、「無力症」、「顔面浮腫」、「せつ」、「大腿骨骨折」、「肝機能検査異常」、「リンパ球数減少」及び「大腸腺腫」各 1 例) に認められ、プラセボ群の「血中 CK 増加」1 例、本薬 10 mg 群の「潰瘍性大腸炎」2 例、「貧血」、「うっ血性心不全」、「顔面浮腫」、「せつ」及び「リンパ球数減少」各 1 例は副作用とされたが、プラセボ群の「血中 CK 増加」1 例を除き、転帰はいずれも回復であった。

⁵⁾ 本薬 10 mg 群の 1 例で治験薬投与後に重度の「潰瘍性大腸炎」が重篤な有害事象として報告されたが、割付け前にも重度の「潰瘍性大腸炎」を認めていたため、有害事象とはみなさず、本集計には含めなかった。

⁶⁾ 本薬 10 mg 群の 1 例で治験薬投与後に重度の「潰瘍性大腸炎」が重篤な有害事象として報告されたが、割付け前にも重度の「潰瘍性大腸炎」を認めていたため、有害事象とはみなさず、本集計には含めなかった。

7.2.3 国際共同第 III 相寛解維持試験 (CTD 5.3.5.1.4 : 試験番号 A3921096 <2012 年 7 月~2016 年 5 月>)

国際共同第 III 相寛解導入試験 (A3921094 試験) 及び海外第 III 相寛解導入試験 (A3921095 試験) のいずれか 1 試験を完了し臨床反応が認められた UC 患者 (目標症例数 654 例) を対象に、維持期における本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本を含む 31 カ国 195 施設 (国内 20 施設) で実施された。

用法・用量は、プラセボ、本薬 5 mg 又は 10 mg を 1 日 2 回 53 週間経口投与することとされた。なお、UC 治療のために経口 5-ASA、経口スルファサラジン及び抗生物質を使用している患者では当該治療薬の用量を変更しない場合継続投与できることとされた。また、経口ステロイド (プレドニゾン換算 25 mg/日以下又はブデソニド 9 mg/日以下) を使用している患者では、経口ステロイドの 1 日量が 20 mg/日になるまで毎週 5 mg ずつ、10 mg/日になるまで毎週 2.5~5.0 mg ずつ、0 mg になるまで毎週 2.5 mg ずつ漸減することとされた (経口ブデソニド (9 mg/日以下) を使用している患者では 3 週間ごとに 3 mg ずつ漸減することとされた)。

ランダムに割り付けられた 593 例 (プラセボ群 198 例 (日本人 11 例)、本薬 5 mg 群 198 例 (日本人 16 例)、10 mg 群 197 例 (日本人 12 例)) が FAS とされ、主たる有効性解析対象集団とされた⁷⁾。また、治験薬が 1 回以上投与された患者 592 例 (プラセボ群 198 例 (日本人 11 例)、本薬 5 mg 群 198 例 (日本人 16 例)、10 mg 群 196 例 (日本人 12 例)⁸⁾) が安全性対象集団とされた。中止例は 303 例 (プラセボ群 145 例、本薬 5 mg 群 87 例、10 mg 群 71 例) であり、中止理由の内訳は「効果不十分」255 例 (プラセボ群 132 例、本薬 5 mg 群 70 例、10 mg 群 53 例)、「有害事象」21 例 (プラセボ群 7 例、本薬 5 mg 群 5 例、10 mg 群 9 例)、「同意撤回」15 例 (プラセボ群 5 例、本薬 5 mg 群 6 例、10 mg 群 4 例)、「追跡調査不能」6 例 (プラセボ群 1 例、本薬 5 mg 群 3 例、10 mg 群 2 例)、「妊娠」2 例 (本薬 5 mg 群 1 例、10 mg 群 1 例)、「治験実施計画書からの逸脱」1 例 (本薬 10 mg 群 1 例)、「その他」3 例 (本薬 5 mg 群 2 例、10 mg 群 1 例) であった。

有効性について、主要評価項目である「52 週時の寛解率」は表 16 のとおりであり、本薬 5 mg 群及び 10 mg 群いずれにおいてもプラセボ群と比較して統計学的に有意な差が認められた (いずれも $p < 0.0001$ 、Cochran-Mantel-Haenszel の χ^2 検定、有意水準両側 5%)。

表 16 52 週時の寛解率 (FAS)

| | プラセボ群 (198 例) | 本薬群 | |
|--|------------------|--------------------|--------------------|
| | | 5 mg 群 (198 例) | 10 mg 群 (197 例) |
| 52 週時の寛解率 (例数) ^{a)} | 11.1% (22 例) | 34.3% (68 例) | 40.6% (80 例) |
| 群間差 (本薬群-プラセボ群) [95%CI] ^{b)} | — | 23.2% [15.3, 31.2] | 29.5% [21.4, 37.6] |
| p 値 ^{c,d)} | — | <0.0001 | <0.0001 |

a) 欠測値は寛解に至っていない症例 (ノンレスポンド) として取り扱った。

b) 95%CI は、差に対する正規近似を用いて算出。

c) 国際共同第 III 相寛解導入試験 (A3921094 試験) 及び海外第 III 相寛解導入試験 (A3921095 試験) の投与群 (本薬 10 mg 群、プラセボ群) 及びベースラインの寛解達成の有無に基づき層別した Cochran-Mantel-Haenszel の χ^2 検定を用いて算出。

d) 有意水準両側 5%、10 mg 群が有意であった場合のみ 5 mg 群の検定を行う閉検定手順を含むグラフィカルアプローチにより検定の多重性を調整。

⁷⁾ 寛解導入試験で臨床反応を未達成の 1 例が誤って本薬 5 mg 群へ割り付けられ、治験薬の投与 2 日後に割り付けが解除された。当該患者は FAS に含めなかったが、有害事象の報告はなかった。

⁸⁾ 本薬 10 mg 群に割り付けられた 1 例は、同意を撤回し、治験薬の投与を受けなかった。

安全性について、全集団における有害事象はプラセボ群 75.3% (149/198 例)、本薬 5 mg 群 72.2% (143/198 例)、10 mg 群 79.6% (156/196 例) に、副作用はプラセボ群 31.8% (63/198 例)、本薬 5 mg 群 36.9% (73/198 例)、10 mg 群 49.5% (97/196 例) に認められた。日本人集団における有害事象はプラセボ群 72.7% (8/11 例)、本薬 5 mg 群 87.5% (14/16 例)、10 mg 群 100% (12/12 例) に、日本人集団における副作用はプラセボ群 45.5% (5/11 例)、本薬 5 mg 群 50.0% (8/16 例)、10 mg 群 58.3% (7/12 例) に認められた。全集団のいずれかの群で 5.0%以上認められた又は日本人集団のいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用は表 17 及び表 18 のとおりであった。

表 17 全集団のいずれかの群で 5.0%以上又は日本人集団のいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象

| 有害事象 | 全集団 | | | 日本人集団 | | |
|-------------|------------------|-------------------|--------------------|-----------------|------------------|-------------------|
| | プラセボ群 (198 例) | 本薬群 | | プラセボ群 (11 例) | 本薬群 | |
| | | 5 mg 群 (198 例) | 10 mg 群 (196 例) | | 5 mg 群 (16 例) | 10 mg 群 (12 例) |
| 全事象 | 75.3 (149) | 72.2 (143) | 79.6 (156) | 72.7 (8) | 87.5 (14) | 100 (12) |
| 潰瘍性大腸炎 | 35.9 (71) | 18.2 (36) | 14.8 (29) | 36.4 (4) | 31.3 (5) | 0 (0) |
| 鼻咽頭炎 | 5.6 (11) | 9.6 (19) | 13.8 (27) | 18.2 (2) | 25.0 (4) | 41.7 (5) |
| 関節痛 | 9.6 (19) | 8.6 (17) | 8.7 (17) | 18.2 (2) | 0 (0) | 0 (0) |
| 血中 CK 増加 | 2.0 (4) | 3.0 (6) | 6.6 (13) | 0 (0) | 0 (0) | 16.7 (2) |
| 上気道感染 | 3.5 (7) | 6.6 (13) | 6.1 (12) | 0 (0) | 6.3 (1) | 0 (0) |
| 発疹 | 4.0 (8) | 3.0 (6) | 5.6 (11) | 0 (0) | 0 (0) | 16.7 (2) |
| 高コレステロール血症 | 1.0 (2) | 2.0 (4) | 5.6 (11) | 0 (0) | 0 (0) | 8.3 (1) |
| 帯状疱疹 | 0.5 (1) | 1.0 (2) | 5.1 (10) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| 腹痛 | 5.6 (11) | 2.5 (5) | 3.6 (7) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| 頭痛 | 6.1 (12) | 8.6 (17) | 3.1 (6) | 0 (0) | 12.5 (2) | 0 (0) |
| 疲労 | 5.6 (11) | 4.0 (8) | 2.0 (4) | 0 (0) | 6.3 (1) | 0 (0) |
| 不眠症 | 0.5 (1) | 1.5 (3) | 0.5 (1) | 0 (0) | 12.5 (2) | 8.3 (1) |
| 血中コレステロール増加 | 0 (0) | 1.5 (3) | 0.5 (1) | 0 (0) | 12.5 (2) | 8.3 (1) |
| 下肢静止不能症候群 | 0 (0) | 1.0 (2) | 0 (0) | 0 (0) | 12.5 (2) | 0 (0) |

MedDRA/J ver. 19.0 発現割合% (発現例数)

表 18 全集団のいずれかの群で 5.0%以上又は日本人集団のいずれかの群で 2 例以上に認められた副作用

| 副作用 | 全集団 | | | 日本人集団 | | |
|-------------|------------------|-------------------|--------------------|-----------------|------------------|-------------------|
| | プラセボ群 (198 例) | 本薬群 | | プラセボ群 (11 例) | 本薬群 | |
| | | 5 mg 群 (198 例) | 10 mg 群 (196 例) | | 5 mg 群 (16 例) | 10 mg 群 (12 例) |
| 全副作用 | 31.8 (63) | 36.9 (73) | 49.5 (97) | 45.5 (5) | 50.0 (8) | 58.3 (7) |
| 高コレステロール血症 | 0.5 (1) | 2.0 (4) | 5.1 (10) | 0 (0) | 0 (0) | 8.3 (1) |
| 鼻咽頭炎 | 1.5 (3) | 4.5 (9) | 4.6 (9) | 0 (0) | 12.5 (2) | 0 (0) |
| 潰瘍性大腸炎 | 5.1 (10) | 4.0 (8) | 3.6 (7) | 18.2 (2) | 0 (0) | 0 (0) |
| 血中コレステロール増加 | 0 (0) | 1.5 (3) | 0.5 (1) | 0 (0) | 12.5 (2) | 8.3 (1) |

MedDRA/J ver. 19.0 発現割合% (発現例数)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群 6.6% (13/198 例: 「潰瘍性大腸炎」7 例、「倦怠感」、「潰瘍性大腸炎・皮下組織膿瘍」、「腭炎」、「静脈塞栓症」、「憩室炎」及び「浸潤性乳管癌」各 1 例)、本薬 5 mg 群 5.1% (10/198 例: 「潰瘍性大腸炎」2 例、「扁桃周囲膿瘍」、「脊椎すべり症」、「下肢骨折」、「腰椎骨折」、「胸痛」、「自然流産」、「心筋梗塞・胃腸出血」及び「尿路感染」各 1 例)、10 mg 群 5.6% (11/196 例: 「下痢」、「ボーエン病・皮膚有棘細胞癌」、「細菌性下痢」、「出血性卒中」、「坐骨神経痛」、「ざ瘡様皮膚炎」、「痙攣発作・全身性強直性間代性発作・斑状丘疹状皮疹」、「急性胆嚢炎・変形性関節症・疾患進行」、「脊椎圧迫骨折」、「潰瘍性大腸炎」及び「腹痛」各 1 例) に認められ、プラセボ群の「皮下組織膿瘍」及び「憩室炎」各 1 例、本薬 5 mg 群の「扁桃周囲膿瘍」1 例、10 mg 群の「ボーエン病・皮膚有棘細胞癌」、「全身性強直性間代性発作」、「細菌性下痢」、「出血性卒中」、「ざ瘡様皮膚炎」及び「痙攣発作・全身性強直性間代性発作」各 1 例

が副作用とされた。本薬 10 mg 群の「ざ瘡様皮膚炎」⁹⁾ の転帰は未回復であり、「出血性卒中」1 例¹⁰⁾ の転帰は回復したが後遺症ありとされ、その他の 7 例の転帰は回復又は軽快であった。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 18.7% (37/198 例：「潰瘍性大腸炎」30 例、「関節痛・筋肉痛」、「関節痛」、「血中 CK 増加」、「腭炎」、「末梢腫脹」、「憩室炎」及び「浸潤性乳管癌」各 1 例)、本薬 5 mg 群 9.1% (18/198 例：「潰瘍性大腸炎」13 例、「皮膚炎」、「扁桃周囲膿瘍」、「尿路感染」、「筋肉痛」及び「疲労」各 1 例)、10 mg 群 9.7% (19/196 例「潰瘍性大腸炎」10 例、「皮膚有棘細胞癌」、「細菌性下痢」、「出血性卒中」、「全身性強直性間代性発作」、「ざ瘡様皮膚炎」、「結腸異形成」、「貧血」、「ALT 増加・AST 増加・血中 ALP 増加・GGT 増加」及び「血中 CK 増加」各 1 例) に認められ、このうち「潰瘍性大腸炎」を除くプラセボ群の「血中 CK 増加」及び「憩室炎」各 1 例、本薬 5 mg 群の「皮膚炎」、「扁桃周囲膿瘍」、「筋肉痛」、「疲労」各 1 例、10 mg 群の「皮膚有棘細胞癌」、「細菌性下痢」、「出血性卒中」、「全身性強直性間代性発作」「ざ瘡様皮膚炎」、「貧血」、「AST 増加・ALT 増加・血中 ALP 増加・GGT 増加」及び「血中 CK 増加」各 1 例が副作用とされた。プラセボ群の「血中 CK 増加」1 例、本薬 5 mg 群の「皮膚炎」¹¹⁾ 及び「筋肉痛」¹²⁾ 各 1 例、10 mg 群の「出血性卒中」¹⁰⁾、「貧血」¹³⁾、「AST 増加・ALT 増加・血中 ALP 増加・GGT 増加」¹⁴⁾ 及び「血中 CK 増加」¹⁵⁾ の転帰が未回復であり、その他の 7 例は回復であった。

日本人集団における重篤な有害事象は、プラセボ群 18.2% (2/11 例：「静脈塞栓症」及び「憩室炎」各 1 例)、本薬 5 mg 群 0% (0/16 例)、10 mg 群 0% (0/12 例) に認められた。プラセボ群の「憩室炎」1 例が重篤な副作用とされたが、転帰は回復であった。

日本人集団における投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 36.4% (4/11 例)、本薬 5 mg 群 25.0% (4/16 例)、10 mg 群 0% (0/12 例) に認められた。このうち「潰瘍性大腸炎」を除いた投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 9.1% (1/11 例：「憩室炎」)、本薬 5 mg 群 0% (0/16 例)、10 mg 群 0% (0/12 例) であり、当該 1 例は副作用とされ、重篤な副作用にも該当したが、転帰は回復であった。

⁹⁾ 31 歳白人女性。国際共同第 III 相寛解導入試験 (A3921094 試験) で本薬 10 mg 群に、国際共同第 III 相寛解維持試験 (A3921096 試験) で本薬 10 mg 群に割り付けられた。国際共同第 III 相寛解維持試験 (A3921096 試験) における 91 日目に軽度の顔面皮疹、112 日目に軽度の顔の腫脹が発現し、281 日目に治験薬の投与を中止した。国際共同第 III 相寛解維持試験 (A3921096 試験) における 283 日目に重篤なざ瘡様皮膚炎が発現した。292 日目に本被験者に対する治験を中止した。311 日目に被験者は本事象から回復した。

¹⁰⁾ 56 歳白人女性。国際共同第 III 相寛解導入試験 (A3921094 試験) で本薬 10 mg 群に、国際共同第 III 相寛解維持試験 (A3921096 試験) で本薬 10 mg 群に割り付けられた。国際共同第 III 相寛解維持試験 (A3921096 試験) における 85 日目に右不全麻痺を主症状とする出血性卒中を発現し、治験薬の投与を中止した。101 日目に、後遺症を残し「回復」と判断された。

¹¹⁾ 47 歳白人女性。国際共同第 III 相寛解導入試験 (A3921094 試験) で本薬 10 mg 群に、国際共同第 III 相寛解維持試験 (A3921096 試験) で本薬 5 mg 群に割り付けられた。国際共同第 III 相寛解導入試験 (A3921094 試験) における 62 日目 (A3921096 試験) における 2 日目に軽度の眼周囲皮膚炎が発現し、国際共同第 III 相寛解維持試験 (A3921096 試験) における 48 日目に治験薬の投与を中止した。最終報告時点 (55 日目) においても事象は継続していた。

¹²⁾ 44 歳白人女性。海外第 III 相寛解導入試験 (A3921095 試験) で本薬 10 mg 群に、国際共同第 III 相寛解維持試験 (A3921096 試験) で本薬 5 mg 群に割り付けられた。国際共同第 III 相寛解維持試験 (A3921096 試験) における 355 日目に筋肉痛が発現し、357 日目に治験薬の投与を中止した。最終報告時点 (393 日目) においても事象は継続していた。

¹³⁾ 18 歳白人女性。海外第 III 相寛解導入試験 (A3921095 試験) で本薬 10 mg 群に、国際共同第 III 相寛解維持試験 (A3921096 試験) で本薬 10 mg 群に割り付けられた。寛解維持試験における 300 日目に貧血が発現し、320 日目に治験薬の投与を中止した。最終報告時点 (356 日目) においても事象は継続していた。

¹⁴⁾ 54 歳白人女性。海外第 III 相寛解導入試験 (A3921095 試験) で本薬 10 mg 群に、国際共同第 III 相寛解維持試験 (A3921096 試験) で本薬 10 mg 群に割り付けられた。寛解維持試験における 123 日目に、AST 増加・ALT 増加・血中 ALP 増加・GGT 増加が発現し、237 日目に治験薬の投与を中止した。最終報告時点 (267 日目) においても事象は継続していた。

¹⁵⁾ 65 歳男性 (人種不明)。海外第 III 相寛解導入試験 (A3921095 試験) で本薬 10 mg 群に、国際共同第 III 相寛解維持試験 (A3921096 試験) で本薬 10 mg 群に割り付けられた。寛解維持試験における 26 日目に中等度の血中 CK 増加が発現した。283 日目に重度の血中 CK 増加となったため、290 日目に治験薬の投与を中止した。最終報告時点 (326 日目) においても事象は継続していた。

7.2.4 国際共同長期投与試験（CTD 5.3.5.2.1：試験番号 A3921139 <2012年10月～2016年7月（承認日¹⁶⁾まで継続中（予定）>）

国際共同第 III 相寛解導入試験（A3921094 試験）及び海外第 III 相寛解導入試験（A3921095 試験）のいずれか 1 試験を完了し臨床反応が認められなかった患者、国際共同第 III 相寛解維持試験（A3921096 試験）にて治療不成功のため試験を早期中止した患者、及び国際共同第 III 相寛解維持試験（A3921096 試験）を完了した患者（表 19）を対象に、本薬を長期投与した際の安全性等を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が日本を含む 31 カ国 215 施設（国内 21 施設）で実施された。

表 19 主な選択基準^{a)}

| |
|---|
| <p>以下の基準のいずれかを満たす患者</p> <ul style="list-style-type: none"> 国際共同第 III 相寛解維持試験（A3921096 試験）に参加した患者のうち、52 週間の維持治療を完了した患者又は治療不成功の基準を満たし、早期中止した患者。 治療不成功：治験薬を 8 週間以上投与後に、Mayo スコアがベースラインから 3 点以上上昇、直腸出血サブスコアが 1 点以上上昇、内視鏡サブスコアが 1 点以上上昇かつ内視鏡サブスコアの絶対値が 2 点以上^{b)} 国際共同第 III 相寛解導入試験（A3921094 試験）又は海外第 III 相寛解導入試験（A3921095 試験）に参加した患者のうち、8 週間の投与を完了した後に臨床反応を示さず、8 週時の内視鏡サブスコアがベースラインのスコア以上であった患者 |
|---|

a) 本試験の患者の適格性は、第 III 相寛解導入試験（A3921094 試験及び A3921095 試験）では 8 週時/9 来院時（ノンレスポonderの場合）、国際共同第 III 相寛解維持試験（A3921096 試験）では 52 又は 53 週の来院時（試験を完了した患者の場合）、又は早期中止来院時（治療不成功のために早期中止した患者の場合）に評価された。

b) 2015 年 8 月 6 日に治験計画書が改訂され、内視鏡サブスコアが 3 点（最大値）であり、ベースラインも 3 点であった場合には、内視鏡サブスコア以外の他の基準をすべて満たしていれば治療不成功とされた。

用法・用量は、表 20 に従い本試験のベースライン時に寛解状態にある患者は本薬 5 mg（本薬 5 mg 群）、寛解状態でなかった患者は 10 mg（本薬 10 mg 群）を 1 日 2 回経口投与することとされた。また、用量調節基準に該当した場合には用量調節が可能とされた¹⁷⁾。なお、UC 治療のために経口 5-ASA、経口スルファサラジン及び抗生物質を使用している患者では当該治療薬の用量を変更しない場合継続投与できることとされた。また、経口ステロイド（プレドニゾン換算 25 mg/日以下又はブデソニド 9 mg/日以下）を使用している患者では、経口ステロイドの 1 日量が 20 mg/日になるまで毎週 5 mg ずつ、10 mg/日になるまで毎週 2.5～5.0 mg ずつ、0 mg になるまで毎週 2.5 mg ずつ漸減することとされた（経口ブデソニド（9 mg/日以下）を使用している患者では 3 週間ごとに 3 mg ずつ漸減することとされた）。

表 20 国際共同長期投与試験（A3921139 試験）の本薬の用法・用量

| | |
|--------|---|
| 開始用量 | <p>本試験のベースライン時の寛解状態により以下のとおり開始用量を決定</p> <p><本薬 5 mg から開始：本試験のベースライン時に寛解に至っていた患者></p> <ul style="list-style-type: none"> 国際共同第 III 相寛解維持試験（A3921096 試験）の 52 週時に寛解であった患者 <p><本薬 10 mg から開始：本試験のベースライン時に寛解に至っていない患者></p> <ul style="list-style-type: none"> 国際共同第 III 相寛解維持試験（A3921096 試験）の 52 週時に寛解でなかった患者又は治療不成功のため試験を早期中止となった患者 第 III 相寛解導入試験（A3921094 試験及び A3921095 試験）を完了しノンレスポonderであった患者 |
| 用量調節方法 | <p>本試験で 8 週間以上本薬が投与された患者では、試験中 1 度のみ以下のとおり用量調節することができる</p> <p><本薬 5 mg から 10 mg への増量></p> <p>臨床反応の消失が認められ、内視鏡検査にて再燃が確認された場合、本薬の用量を 5 mg から 10 mg に増量することができる。</p> <p><本薬 10 mg から 5 mg への減量></p> <p>安全性又は忍容性に関連する問題が発生した場合には、本薬の用量を 10 mg から 5 mg に減量することができる。</p> |

本試験に組み入れられた 914 例（本薬 5 mg 群 156 例〈日本人 10 例〉、10 mg 群 758 例〈日本人 40

¹⁶⁾ 世界の主要市場における最初の販売承認を取得するまで継続。

¹⁷⁾ 治験開始時は 1 度のみ用量調節が可能とされたが、2015 年 8 月 6 日に治験計画書が改訂され、2 回以上の用量調節が可能となり、3 回目以降の用量調節が必要な場合は治験依頼者と協議を行うこととされた。

例)) に治験薬が投与され、FAS 及び安全性解析対象集団とされた。中止例は 381 例 (本薬 5 mg 群 17 例、10 mg 群 364 例) であり、中止理由の内訳は「効果不十分」283 例 (本薬 5 mg 群 7 例、10 mg 群 276 例)、「同意撤回」42 例 (本薬 5 mg 群 2 例、10 mg 群 40 例)、「有害事象」39 例 (本薬 5 mg 群 6 例、10 mg 群 33 例)、「治験実施計画書からの逸脱」5 例 (本薬 5 mg 群 1 例、10 mg 群 4 例)、「追跡調査不能」4 例 (本薬 5 mg 群 1 例、10 mg 群 3 例)、「妊娠」(本薬 10 mg 群 4 例)、「その他」4 例 (10 mg 群 4 例) であった。

有効性について、「24 カ月時の寛解率」は本薬 5 mg 群 46.7% (7/15 例)、10 mg 群 27.5% (93/338 例) であった。

安全性について、全集団における有害事象は本薬 5 mg 群 64.7% (101/156 例)、10 mg 群 74.1% (562/758 例) に、副作用は本薬 5 mg 群 37.2% (58/156 例)、10 mg 群 44.2% (335/758 例) に認められた。日本人集団における有害事象は本薬 5 mg 群 80.0% (8/10 例)、10 mg 群 82.5% (33/40 例) に、副作用は本薬 5 mg 群 60.0% (6/10 例)、10 mg 群 47.5% (19/40 例) に認められた。

全集団のいずれかの群で 5.0%以上認められた又は日本人集団のいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用は表 21 及び表 22 のとおりであった。

表 21 全集団のいずれかの群で 5.0%以上又は日本人集団のいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象

| 有害事象 | 全集団 | | 日本人集団 | |
|-------------|----------------------|-----------------------|---------------------|----------------------|
| | 本薬 5 mg 群 (156 例) | 本薬 10 mg 群 (758 例) | 本薬 5 mg 群 (10 例) | 本薬 10 mg 群 (40 例) |
| 全事象 | 64.7 (101) | 74.1 (562) | 80.0 (8) | 82.5 (33) |
| 鼻咽頭炎 | 11.5 (18) | 14.5 (110) | 30.0 (3) | 42.5 (17) |
| 潰瘍性大腸炎 | 12.2 (19) | 13.9 (105) | 10.0 (1) | 10.0 (4) |
| 血中 CK 増加 | 5.1 (8) | 7.7 (58) | 0 (0) | 5.0 (2) |
| 上気道感染 | 4.5 (7) | 7.0 (53) | 0 (0) | 0 (0) |
| 関節痛 | 4.5 (7) | 6.7 (51) | 0 (0) | 5.0 (2) |
| 腹痛 | 2.6 (4) | 5.1 (39) | 0 (0) | 0 (0) |
| インフルエンザ | 6.4 (10) | 4.4 (33) | 0 (0) | 5.0 (2) |
| 帯状疱疹 | 4.5 (7) | 4.1 (31) | 10.0 (1) | 12.5 (5) |
| 胃腸炎 | 2.6 (4) | 4.1 (31) | 0 (0) | 5.0 (2) |
| 口腔ヘルペス | 0.6 (1) | 2.2 (17) | 10.0 (1) | 7.5 (3) |
| 痔核 | 0.6 (1) | 2.1 (16) | 10.0 (1) | 5.0 (2) |
| 上腹部痛 | 0 (0) | 2.1 (16) | 0 (0) | 5.0 (2) |
| 不眠症 | 0 (0) | 1.8 (14) | 0 (0) | 5.0 (2) |
| 血中コレステロール増加 | 0 (0) | 1.7 (13) | 0 (0) | 12.5 (5) |
| 咽頭炎 | 2.6 (4) | 1.1 (8) | 20.0 (2) | 0 (0) |
| 腹部膨満 | 0 (0) | 1.1 (8) | 0 (0) | 5.0 (2) |
| 齲歯 | 0.6 (1) | 0.9 (7) | 0 (0) | 10.0 (4) |
| 白内障 | 0 (0) | 0.5 (4) | 0 (0) | 5.0 (2) |
| 単純ヘルペス | 0 (0) | 0.5 (4) | 0 (0) | 5.0 (2) |
| 喘息 | 0.6 (1) | 0.4 (3) | 10.0 (1) | 5.0 (2) |

MedDRA/J ver. 19.0 発現割合% (発現例数)

表 22 全集団のいずれかの群で 5.0%以上又は日本人集団のいずれかの群で 2 例以上に認められた副作用

| 副作用 | 全集団 | | 日本人集団 | |
|-------------|----------------------|-----------------------|---------------------|----------------------|
| | 本薬 5 mg 群 (156 例) | 本薬 10 mg 群 (758 例) | 本薬 5 mg 群 (10 例) | 本薬 10 mg 群 (40 例) |
| 全副作用 | 37.2 (58) | 44.2 (335) | 60.0 (6) | 47.5 (19) |
| 鼻咽頭炎 | 4.5 (7) | 5.9 (45) | 10.0 (1) | 12.5 (5) |
| 血中 CK 増加 | 3.8 (6) | 5.7 (43) | 0 (0) | 2.5 (1) |
| 帯状疱疹 | 3.2 (5) | 2.9 (22) | 10.0 (1) | 12.5 (5) |
| 口腔ヘルペス | 0.6 (1) | 2.0 (15) | 10.0 (1) | 5.0 (2) |
| 血中コレステロール増加 | 0 (0) | 1.3 (10) | 0 (0) | 12.5 (5) |
| 単純ヘルペス | 0 (0) | 0.5 (4) | 0 (0) | 5.0 (2) |

MedDRA/J ver. 19.0 発現割合% (発現例数)

死亡例は、本薬 10 mg 群 3 例（「急性骨髄性白血病」¹⁸⁾、「肝血管肉腫」¹⁹⁾、「肺塞栓症」²⁰⁾）に認められ、「肝血管肉腫」1 例が副作用とされた。重篤な有害事象は、本薬 5 mg 群 7.1%（11/156 例）、10 mg 群 11.1%（84/758 例²¹⁾）に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、「潰瘍性大腸炎」（本薬 5 mg 群 1.3%〈2/156 例〉、10 mg 群 4.1%〈31/758 例〉）、「肺塞栓症」（本薬 5 mg 群 0%〈0/156 例〉、10 mg 群 0.5%〈4/758 例〉）、「虫垂炎」（本薬 5 mg 群 0.6%〈1/156 例〉、10 mg 群 0.3%〈2/758 例〉）及び「貧血」、「腹痛」、「直腸炎」、「腎臓痛」、「尿管結石症」（本薬 5 mg 群 0%〈0/156 例〉、10 mg 群 0.3%〈2/758 例〉）であった。重篤な副作用は、本薬 5 mg 群 1.3%（2/156 例）：「扁桃炎・心筋炎」及び「肺腫瘍」各 1 例）、10 mg 群 2.1%（16/758 例）：「潰瘍性大腸炎」2 例、「尿路結石症・尿管閉塞・血栓症」、「下気道感染」、「胸痛」、「肝血管肉腫」、「細菌性関節炎」、「結核」、「肝内胆管癌・腹膜転移」、「扁平上皮癌」、「平滑筋肉腫」、「EBV 関連リンパ腫」、「サイトメガロウイルス肝炎」、「腎細胞癌」、「異型肺炎」及び「ヒストプラズマ症」各 1 例）に認められた。そのうち、本薬 10 mg 群の「肝血管肉腫」¹⁹⁾ 1 例の転帰が死亡、5 mg 群の「肺腫瘍」²²⁾、10 mg 群の「結核」²³⁾ 及び「肝内胆管癌・腹膜転移」²⁴⁾ 各 1 例の転帰が未回復とされ、その他の 14 例の転帰は回復又は軽快であった。投与中止に至った有害事象は、本薬 5 mg 群 4.5%（7/156 例）、10 mg 群 12.1%（92/758 例）に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は「潰瘍性大腸炎」（本薬 5 mg 群 0.6%〈1/156 例〉、10 mg 群 7.8%〈59/758 例〉）、「疲労」（本薬 5 mg 群 0%〈0/156 例〉、10 mg 群 0.4%〈3/758 例〉）、「貧血」（本薬 5 mg 群 0%〈0/156 例〉、10 mg 群 0.3%〈2/758 例〉）、「腹痛」（本薬 5 mg 群 0%〈0/156 例〉、10 mg 群 0.3%〈2/758 例〉）、「血中 CK 増加」（本薬 5 mg 群 0%〈0/156 例〉、10 mg 群 0.3%〈2/758 例〉）であった。投与中止に至った副作用は、本薬 5 mg 群 2.6%（4/156 例）、10 mg 群 3.8%（29/758 例）に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた投与中止に至った副作用は、「潰瘍性大腸炎」（本薬 5 mg 群 0%〈0/156 例〉、10 mg 群 1.5%〈11/758 例〉）及び「疲労」（本薬 5 mg 群 0%〈0/156 例〉、10 mg 群 0.3%〈2/758 例〉）、「血中 CK 増加」（本薬 5 mg 群 0%〈0/156 例〉、10 mg 群 0.3%〈2/758 例〉）であった。

¹⁸⁾ 52 歳白人男性。海外第 III 相寛解導入試験（A3921095 試験）で本薬 10 mg 群に、国際共同第 III 相寛解維持試験（A3921096 試験）でプラセボ群に、国際共同長期投与試験（A3921139 試験）で本薬 10 mg 群に割り付けられた。長期投与試験における治験薬投与開始後 267 日目に発現した白血球減少症及び好中球減少症により、治験薬投与開始後 283 日目に治験薬の投与を中止した。投与終了後 27 日目に急性骨髄性白血病が発現し、投与終了後 51 日目に本件事象のため死亡した。治験薬との因果関係は否定された。

¹⁹⁾ 53 歳白人男性。国際共同第 III 相寛解導入試験（A3921094 試験）で本薬 10 mg 群に、国際共同第 III 相寛解維持試験（A3921096 試験）でプラセボ群に、国際共同長期投与試験（A3921139 試験）で本薬 10 mg 群に割り付けられた。長期投与試験における治験薬投与開始後 120 日目に認められた肝血管肉腫により、123 日目に治験薬の投与を中止した。治験薬投与開始後 164 日目に肝生検を施行後、腹膜腔出血が発現した。168 日目に肝血管肉腫のため死亡した。治験薬との因果関係は否定されなかった。

²⁰⁾ 68 歳白人男性。国際共同第 III 相寛解導入試験（A3921094 試験）で本薬 15 mg 群に、国際共同第 III 相寛解維持試験（A3921096 試験）でプラセボ群に、国際共同長期投与試験（A3921139 試験）で本薬 10 mg 群に割り付けられた。長期投与試験における治験薬投与開始後 368 日目に肝内胆管癌が認められた。378 日目に腹痛を訴えて入院し、治験薬の投与を中止した。383 日目に腹膜転移及び肺塞栓症が認められ、384 日目に肺塞栓症のため死亡した。治験薬との因果関係は否定された。

²¹⁾ 本薬 10 mg 群の 1 例で治験薬投与後に重度の潰瘍性大腸炎が重篤な有害事象として認められたが、割付け前にも重度の潰瘍性大腸炎が認められたため、試験治療下での有害事象とされず、本集計には含まれていない。

²²⁾ 74 歳白人男性。海外第 III 相寛解導入試験（A3921095 試験）で本薬 10 mg 群に、国際共同第 III 相寛解維持試験（A3921096 試験）で本薬 10 mg 群に、国際共同長期投与試験（A3921139 試験）で本薬 5 mg 群に割り付けられた。長期投与試験における 226 日目に多発性肺結節が認められ、237 日目に治験薬投与を中止した。269 日目に実施された肺生検で、低分化癌及びリンパ管浸潤が認められた。最終報告時点（274 日目）においても事象は継続していた。

²³⁾ 57 歳白人男性。国際共同第 III 相寛解導入試験（A3921094 試験）でプラセボ群に、国際共同長期投与試験（A3921139 試験）で本薬 10 mg 群に割り付けられた。長期投与試験における 391 日目に腹痛、嘔吐及び発熱が認められた。434 日目に Quantiferon TB Gold 検査の陽性が確認され、435 日目に治験薬の投与を中止した。451 日目に結核と診断された。本件事象の転帰は未回復であった。

²⁴⁾ 68 歳白人男性。国際共同第 III 相寛解導入試験（A3921094 試験）で本薬 15 mg 群に、国際共同第 III 相寛解維持試験（A3921096 試験）でプラセボ群に、国際共同長期投与試験（A3921139 試験）で本薬 10 mg 群に割り付けられた。長期投与試験における 368 日目に肝内胆管癌が認められ、378 日目に治験薬の投与を中止した。383 日目に腹膜転移及び肺塞栓症が認められ、384 日目に肺塞栓症のため死亡した。肝内胆管癌及び腹膜転移は治験薬との因果関係ありとされたが、肺塞栓症について治験薬との因果関係は否定された。

日本人集団における重篤な有害事象は、本薬 5 mg 群 10.0% (1/10 例：「扁桃炎・心筋炎・潰瘍性大腸炎」)、10 mg 群 12.5% (5/40 例：「潰瘍性大腸炎」2 例、「腎前性腎不全」、「感染性腸炎」及び「白内障」各 1 例) に認められた。本薬 5 mg 群の「扁桃炎・心筋炎」1 例及び 10 mg 群の「潰瘍性大腸炎」1 例が重篤な副作用とされたが、いずれも転帰は回復であった。日本人集団における投与中止に至った有害事象は、本薬 5 mg 群 10.0% (1/10 例：「心筋炎・潰瘍性大腸炎」)、10 mg 群 12.5% (5/40 例：「潰瘍性大腸炎」3 例、「感染性腸炎」及び「感覚鈍麻」各 1 例) であり、本薬 5 mg 群の「心筋炎」及び 10 mg 群の「感覚鈍麻」各 1 例は副作用とされ、転帰はそれぞれ回復及び未回復であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 UC 患者を対象とした国際共同試験第 III 相試験に日本人患者を組み入れたことについて

申請者は、国際共同第 III 相試験に日本人患者を組み入れたことについて、以下のように説明した。

内因性民族的要因について、本薬の薬物動態は、国内外の健康成人を対象とした臨床試験において、臨床的に問題となる違いは認められないことを初回申請時の審査において確認している（「ゼルヤンツ錠 5 mg 審査報告書」平成 25 年 2 月 28 日）。また、国内外の UC 患者における本薬の薬物動態についても、临床上問題となるような大きな差異は認められなかった (6.R.1)。外因性民族的要因については、UC における医療環境は本邦と欧米で類似している。また、有効性評価の指標とした Mayo スコアは世界的に広く使用されている UC の活動性評価法であり、新薬開発を目的とした臨床試験で用いられてきた実績もあり、Mayo スコアを用いて本薬の有効性評価を行うことは問題ないと考えられる。以上より、国際共同第 III 相試験に日本人患者を組み入れたことは問題ないとする。

機構は、UC 患者対象の国際共同第 III 相試験に日本人患者を組み入れたことは差し支えないとする。

7.R.2 有効性について

機構は、7.R.2.1 及び 7.R.2.2 の検討及び確認から、既存治療で効果不十分な中等症から重症の UC 患者に対する本薬の寛解導入効果及び維持効果は示されたと考える。

本薬の有効性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.2.1 活動期について

7.R.2.1.1 主要評価項目について

申請者は、国際共同第 III 相寛解導入試験 (A3921094 試験) 及び海外第 III 相寛解導入試験 (A3921095 試験) の主要評価項目の結果について、以下のように説明している。

国際共同第 III 相寛解導入試験 (A3921094 試験) 及び海外第 III 相寛解導入試験 (A3921095 試験) の主要評価項目である「8 週時の寛解率」について、いずれの試験においても本薬 10 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証された (7.2.1 及び 7.2.2 参照)。また、国際共同第 III 相寛解導入試験 (A3921094 試験) における全集団と日本人集団の主要評価項目の結果は表 23 のとおりであり、全集団と日本人集団の間に大きな差は認められなかった。なお、国際共同第 III 相寛解導入試験 (A3921094 試験) では、日本人患者 3 例について盲検性が維持されていなかった可能性が懸念されたため²⁵⁾、当該 3 例を FAS か

²⁵⁾ 日本の治験実施施設を担当したモニター 1 名に誤って非盲検情報の閲覧権限が付与された期間に当該モニターがモニタリングを実施した 3 例について、盲検性が維持されなかった可能性が懸念された。そのため、FAS から当該 3 例を除いた mFAS を設定し有効性に関する解析 (感度分析) を追加で実施することについて、開鍵前に決定した。

ら除外した集団を mFAS と定義し、追加の有効性解析（感度分析）を実施した。国際共同第 III 相寛解導入試験（A3921094 試験）の mFAS における「8 週時の寛解率」は表 24 のとおりであり、FAS と同様の結果であった。

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

表 23 国際共同第 III 相寛解導入試験（A3921094 試験）及び海外第 III 相寛解導入試験（A3921095 試験）における 8 週時の寛解率（FAS）

| | 国際共同第 III 相寛解導入試験 (A3921094 試験) | | | | 海外第 III 相寛解導入試験 (A3921095 試験) | |
|--|------------------------------------|-----------------------|-----------------|-----------------------|----------------------------------|-----------------------|
| | 全集団 | | 日本人集団 | | 全集団 | |
| | プラセボ群 (122 例) | 本薬 10 mg 群 (476 例) | プラセボ群 (13 例) | 本薬 10 mg 群 (49 例) | プラセボ群 (112 例) | 本薬 10 mg 群 (429 例) |
| 8 週時の寛解率 (例数) ^{a)} | 8.2% (10) | 18.5% (88) | 7.7% (1) | 22.4% (11) | 3.6% (4) | 16.6% (71) |
| 群間差 (本薬群－プラセボ群) [95%CI] ^{b)} | － | 10.3% [4.3, 16.3] | － | 14.8% [-3.9, 33.4] | － | 13.0% [8.1, 17.9] |

a) 欠測値は寛解に至っていない症例（ノンレスポonder）として取り扱った。

b) 95%CI は、差に対する正規近似を用いて算出。

表 24 国際共同第 III 相寛解導入試験（A3921094 試験）における 8 週時の寛解率（mFAS）

| | 全集団 | | 日本人集団 | |
|--|------------------|-----------------------|-----------------|-----------------------|
| | プラセボ群 (122 例) | 本薬 10 mg 群 (473 例) | プラセボ群 (13 例) | 本薬 10 mg 群 (46 例) |
| 8 週時の寛解率 (例数) ^{a)} | 8.2% (10) | 18.6% (88) | 7.7% (1) | 23.9% (11) |
| 群間差 (本薬群－プラセボ群) [95%CI] ^{b)} | － | 10.4% [4.4, 16.4] | － | 16.2% [-2.8, 35.2] |

a) 欠測値は寛解に至っていない症例（ノンレスポonder）として取り扱った。

b) 95%CI は、差に対する正規近似を用いて算出。

7.R.2.1.2 主な副次評価項目について

申請者は、国際共同第 III 相寛解導入試験（A3921094 試験）及び海外第 III 相寛解導入試験（A3921095 試験）の主な副次評価項目の結果について、以下のように説明している。

国際共同第 III 相寛解導入試験（A3921094 試験）及び海外第 III 相寛解導入試験（A3921095 試験）の主な副次評価項目である「8 週時の粘膜治癒率」及び「8 週時の臨床反応率」は表 25 のとおりであり、いずれの評価項目もプラセボ群に比べて本薬 10 mg 群で高い傾向が認められた。日本人集団においても全集団と同様にいずれの評価項目もプラセボ群に比べて本薬 10 mg 群で高い傾向が認められた。

表 25 国際共同第 III 相寛解導入試験（A3921094 試験）及び海外第 III 相寛解導入試験（A3921095 試験）の 8 週時の粘膜治癒率及び臨床反応率（FAS）

| | 国際共同第 III 相寛解導入試験 (A3921094 試験) | | | | 海外第 III 相寛解導入試験 (A3921095 試験) | |
|--|------------------------------------|-----------------------|-----------------|-----------------------|----------------------------------|-----------------------|
| | 全集団 | | 日本人集団 | | 全集団 | |
| | プラセボ群 (122 例) | 本薬 10 mg 群 (476 例) | プラセボ群 (13 例) | 本薬 10 mg 群 (49 例) | プラセボ群 (112 例) | 本薬 10 mg 群 (429 例) |
| 8 週時の粘膜治癒率 (例数) ^{a)} | 15.6% (19) | 31.3% (149) | 15.4% (2) | 30.6% (15) | 11.6% (13) | 28.4% (122) |
| 群間差 (本薬群－プラセボ群) [95%CI] ^{b)} | － | 15.7% [8.1, 23.4] | － | 15.2% [-8.2, 38.7] | － | 16.8% [9.5, 24.1] |
| 8 週時の臨床反応率 (例数) ^{a)} | 32.8% (40) | 59.9% (285) | 23.1% (3) | 69.4% (34) | 28.6% (32) | 55.0% (236) |
| 群間差 (本薬群－プラセボ群) [95%CI] ^{b)} | － | 27.1% [17.7, 36.5] | － | 46.3% [20.0, 72.6] | － | 26.4% [16.8, 36.0] |

a) 欠測値は粘膜治癒/臨床反応の改善に至っていない症例（ノンレスポonder）として取り扱った。

b) 95%CI は、差に対する正規近似を用いて算出。

7.R.2.1.3 患者背景別の有効性について

申請者は、国際共同第 III 相寛解導入試験（A3921094 試験）及び海外第 III 相寛解導入試験（A3921095 試験）の患者背景別の寛解率について、以下のように説明している。

国際共同第 III 相寛解導入試験（A3921094 試験）及び海外第 III 相寛解導入試験（A3921095 試験）の併合解析データにおける主な患者背景別の「8 週時の寛解率」は表 26 のとおりであり、いずれの部分集団でも本薬 10 mg 群ではプラセボ群と比較して寛解率が高い傾向が認められた。

表 26 主な患者背景別の 8 週時の寛解率
(国際共同第 III 相寛解導入試験 (A3921094 試験) 及び海外第 III 相寛解導入試験 (A3921095 試験) の併合解析データ) (FAS)

| 患者背景 | プラセボ群 (234 例) | 本薬 10 mg 群 (905 例) | 群間差 (本薬群－プラセボ群) [95%CI] |
|---------------------------------|------------------|-----------------------|----------------------------|
| 性別 | | | |
| 男性 | 5.3 (7/132) | 15.3 (82/536) | 10.0 [5.1, 14.9] |
| 女性 | 6.9 (7/102) | 20.9 (77/369) | 14.0 [7.6, 20.4] |
| 罹病期間 | | | |
| 6 年未満 | 8.7 (10/115) | 19.0 (83/437) | 10.3 [4.0, 16.6] |
| 6 年以上 | 3.4 (4/119) | 16.2 (76/468) | 12.9 [8.2, 17.5] |
| 病型 | | | |
| 直腸 S 状結腸炎 | 14.3 (5/35) | 19.7 (26/132) | 5.4 [-8.0, 18.8] |
| 左側大腸炎 | 7.9 (6/76) | 19.9 (61/307) | 12.0 [4.4, 19.5] |
| 広範囲大腸炎／全大腸炎 | 2.5 (3/122) | 15.6 (72/463) | 13.1 [8.8, 17.4] |
| ベースライン時の Mayo スコア | | | |
| 8 点未満 | 7.5 (3/40) | 33.6 (48/143) | 26.1 [14.8, 37.3] |
| 8 点以上 11 点未満 | 7.2 (11/152) | 16.2 (100/618) | 8.9 [3.9, 14.0] |
| 11 点以上 | 0.0 (0/41) | 7.7 (11/142) | 7.7 [3.3, 12.1] |
| ベースライン時の経口ステロイド使用 | | | |
| なし | 5.0 (6/121) | 18.1 (89/493) | 13.1 [7.9, 18.2] |
| あり | 7.1 (8/113) | 17.0 (70/412) | 9.9 [4.0, 15.9] |
| 抗 TNF 製剤による前治療歴 | | | |
| なし | 12.5 (13/104) | 23.7 (99/417) | 11.2 [3.7, 18.8] |
| あり | 0.8 (1/130) | 12.3 (60/488) | 11.5 [8.2, 14.8] |
| 抗 TNF 製剤無効歴^{a)} | | | |
| なし | 11.8 (13/110) | 24.1 (106/440) | 12.3 [5.0, 19.5] |
| あり | 0.8 (1/124) | 11.4 (53/465) | 10.6 [7.3, 13.9] |
| 抗 TNF 製剤無効の理由 | | | |
| 一次無効 ^{b)} | 1.4 (1/74) | 7.5 (19/253) | 6.2 [2.0, 10.3] |
| 二次無効 ^{c)} | 0.0 (0/43) | 16.6 (31/187) | 16.6 [11.2, 21.9] |

寛解率% (例数)

a) 2 種類以上の抗 TNF 製剤無効の患者及び抗 TNF 製剤に一次無効の患者を含む。

b) 抗 TNF 製剤による導入療法で効果不十分又は忍容性不良により臨床反応が得られなかった患者

c) 抗 TNF 製剤による導入療法で効果が認められたが、維持療法で効果減弱若しくは薬効消失又は忍容性不良となった患者

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

国際共同第 III 相寛解導入試験（A3921094 試験）において、主要評価項目である「8 週時の寛解率」について本薬 10 mg 群のプラセボ群に対する優越性が示された。日本人集団においても、症例数は限られていることに留意する必要があるものの、本薬 10 mg 群ではプラセボ群よりも寛解率は高く、全集団の結果と矛盾する傾向は認められなかった（表 23 及び表 24）。また、主な副次評価項目（粘膜治癒率及び臨床反応率）及び患者背景別の有効性について特段問題は認められなかった（表 25 及び表 26）。以上より、既存治療で効果不十分な中等症から重症の活動期 UC 患者における本薬の寛解導入効果は示され、日本人集団についても有効性は期待できる。ただし、国際共同第 III 相寛解導入試験（A3921094 試験）における日本人 UC 患者は極めて限られていることから、日本人 UC 患者における有効性については、製造販売後調査で引き続き情報収集する必要がある。

7.R.2.2 維持期について

7.R.2.2.1 主要評価項目について

申請者は、国際共同第 III 相寛解維持試験（A3921096 試験）における主要評価項目の結果について、以下のように説明している。

国際共同第 III 相寛解維持試験（A3921096 試験）の主要評価項目である「52 週時の寛解率」について、本薬 5 mg 群及び 10 mg 群いずれもプラセボ群に対する優越性が検証された（7.2.3 参照）。また、日本人集団で全集団の結果と矛盾する傾向は認められなかった（表 27）。

国際共同第 III 相寛解維持試験（A3921096 試験）には、国際共同第 III 相寛解導入試験（A3921094 試験）及び海外第 III 相寛解導入試験（A3921095 試験）のプラセボ群で臨床反応が認められた患者も組み入れられていた。したがって、国際共同第 III 相寛解導入試験（A3921094 試験）及び海外第 III 相寛解導入試験（A3921095 試験）の本薬 10 mg 群で臨床反応が認められ、国際共同第 III 相寛解維持試験（A3921096 試験）に移行した集団（プラセボ群 174 例、本薬 5 mg 群 176 例、10 mg 群 173 例）における「52 週時の寛解率」についても検討した（表 28）。その結果、当該集団においても FAS と同様に、本薬 5 mg 群及び 10 mg 群いずれもプラセボ群と比較して寛解率が高かった。

以上より、UC 患者における本薬の維持効果は示されたと考える。

表 27 国際共同第 III 相寛解維持試験（A3921096 試験）における 52 週時の寛解率（FAS）

| | 全集団 | | | 日本人集団 | | |
|--|------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------|-----------------------|-----------------------|
| | プラセボ群 (198 例) | 本薬群 | | プラセボ群 (11 例) | 本薬群 | |
| | | 5 mg 群 (198 例) | 10 mg 群 (197 例) | | 5 mg 群 (16 例) | 10 mg 群 (12 例) |
| 寛解率 (例数) ^{a)} | 11.1% (22) | 34.3% (68) | 40.6% (80) | 9.1% (1) | 31.3% (5) | 66.7% (8) |
| 群間差 (本薬群－プラセボ群) [95%CI] ^{b)} | — | 23.2% [15.3, 31.2] | 29.5% [21.4, 37.6] | — | 22.2% [-6.2, 50.5] | 57.6% [26.0, 89.2] |

a) 欠測値は寛解に至っていない症例（ノンレスポンド）として取り扱った。

b) 95%CI は、差に対する正規近似を用いて算出。

表 28 国際共同第 III 相寛解導入試験（A3921094 試験）及び海外第 III 相寛解導入試験（A3921095 試験）の本薬群で臨床反応が認められた患者の国際共同第 III 相寛解維持試験（A3921096 試験）における 52 週時の寛解率

| | 全集団 | | | 日本人集団 | | |
|--|------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------|-----------------------|-----------------------|
| | プラセボ群 (198 例) | 本薬群 | | プラセボ群 (11 例) | 本薬群 | |
| | | 5 mg 群 (198 例) | 10 mg 群 (197 例) | | 5 mg 群 (16 例) | 10 mg 群 (12 例) |
| 寛解率 (例数) ^{a)} | 10.3% (18) | 32.4% (57) | 41.0% (71) | 9.1% (1) | 38.5% (5) | 66.7% (8) |
| 群間差 (本薬群－プラセボ群) [95%CI] ^{b)} | — | 22.0% [13.8, 30.3] | 30.7% [22.1, 39.3] | — | 29.4% [-2.1, 60.8] | 57.6% [26.0, 89.2] |

a) 欠測値は寛解に至っていない症例（ノンレスポンド）として取り扱った。

b) 95%CI は、差に対する正規近似を用いて算出。

7.R.2.2.2 主な副次評価項目について

申請者は、国際共同第 III 相寛解維持試験（A3921096 試験）における主な副次評価項目の結果について、以下のように説明している。

国際共同第 III 相寛解維持試験（A3921096 試験）の主な副次評価項目である「52 週時の粘膜治癒率」及び「52 週時の臨床反応率」は表 29 のとおりであり、いずれの評価項目も本薬 5 mg 群及び 10 mg 群でプラセボ群と比べて高い傾向が認められた。日本人集団においても全集団と同様にいずれの評価項目も本薬 5 mg 群及び 10 mg 群ではプラセボ群に比べて高い傾向が認められた。

表 29 国際共同第 III 相寛解維持試験 (A3921096 試験) における 52 週時の粘膜炎治癒率及び臨床反応率 (FAS)

| | 全集団 | | | 日本人集団 | | |
|--|------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------|------------------------|-----------------------|
| | プラセボ群 (198 例) | 本薬群 | | プラセボ群 (11 例) | 本薬群 | |
| | | 5 mg 群 (198 例) | 10 mg 群 (197 例) | | 5 mg 群 (16 例) | 10 mg 群 (12 例) |
| 52 週時の粘膜炎治癒率 (例数) ^{a)} | 13.1% (26) | 37.4% (74) | 45.7% (90) | 18.2% (2) | 31.3% (5) | 66.7% (8) |
| 群間差 (本薬群-プラセボ群) [95%CI] ^{b)} | — | 24.2% [16.0, 32.5] | 32.6% [24.2, 41.0] | — | 13.1% [-19.1, 45.2] | 48.5% [13.4, 83.6] |
| 52 週時の臨床反応率 (例数) ^{a)} | 20.2% (40) | 51.5% (102) | 61.9% (122) | 27.3% (3) | 56.3% (9) | 83.3% (10) |
| 群間差 (本薬群-プラセボ群) [95%CI] ^{b)} | — | 31.3 [22.4, 40.2] | 41.7 [32.9, 50.5] | — | 29.0 [-6.8, 64.8] | 56.1 [22.3, 89.8] |

a) 欠測値は粘膜炎治癒/臨床反応の改善に至っていない症例 (ノンレスポンド) として取り扱った。

b) 95%CI は、差に対する正規近似を用いて算出。

7.R.2.2.3 患者背景別の有効性について

申請者は、国際共同第 III 相寛解維持試験 (A3921096 試験) における患者背景別の寛解率について、以下のように説明している。

国際共同第 III 相寛解維持試験 (A3921096 試験) における主な患者背景別の「52 週時の寛解率」は表 30 のとおりであり、いずれの部分集団でも本薬 5 mg 群及び 10 mg 群ではプラセボ群と比較して寛解率が高い傾向が認められた。

表 30 国際共同第 III 相寛解維持試験 (A3921096 試験) における主な患者背景別の 52 週時の寛解率 (FAS)

| 患者背景 | プラセボ群 (198 例) | 本薬群 | | | |
|---|------------------|-------------------|---------------------|--------------------|---------------------|
| | | 5 mg 群 (198 例) | | 10 mg 群 (197 例) | |
| | | 寛解率 | プラセボ群との差 [95%CI] | 寛解率 | プラセボ群との差 [95%CI] |
| 性別 | | | | | |
| 男性 | 9.5 (11/116) | 38.8 (40/103) | 29.4 [18.5, 40.2] | 36.4 (40/110) | 26.9 [16.4, 37.3] |
| 女性 | 13.4 (11/82) | 29.5 (28/95) | 16.1 [4.3, 27.8] | 46.0 (40/87) | 32.6 [19.8, 45.4] |
| 罹病期間 ^{a)} | | | | | |
| 6 年未満 | 14.4 (13/90) | 39.2 (38/97) | 24.7 [12.6, 36.9] | 41.3 (38/92) | 26.9 [14.5, 39.3] |
| 6 年以上 | 8.3 (9/108) | 29.7 (30/101) | 21.4 [11.0, 31.7] | 40.0 (42/105) | 31.7 [20.9, 42.4] |
| ベースライン時 ^{b)} の寛解 | | | | | |
| なし | 11.5 (16/139) | 28.6 (38/133) | 17.1 [7.7, 26.4] | 34.5 (49/142) | 23.0 [13.5, 32.4] |
| あり | 10.2 (6/59) | 46.2 (30/65) | 36.0 [21.6, 50.3] | 56.4 (31/55) | 46.2 [31.0, 61.4] |
| ベースライン時 ^{b)} の経口ステロイド使用 | | | | | |
| なし | 11.3 (11/97) | 40.2 (39/97) | 28.9 [17.2, 40.5] | 50.0 (55/110) | 38.7 [27.4, 49.9] |
| あり | 10.9 (11/101) | 28.7 (29/101) | 17.8 [7.1, 28.5] | 28.7 (25/87) | 17.8 [6.6, 29.1] |
| 抗 TNF 製剤による前治療歴 ^{a)} | | | | | |
| なし | 10.4 (11/106) | 40.7 (44/108) | 30.4 [19.4, 41.3] | 44.8 (43/96) | 34.4 [22.9, 45.9] |
| あり | 12.0 (11/92) | 26.7 (24/90) | 14.7 [3.4, 26.0] | 36.6 (37/101) | 24.7 [13.2, 36.2] |
| 抗 TNF 製剤無効歴 ^{a)c)} | | | | | |
| なし | 11.0 (12/109) | 41.7 (48/115) | 30.7 [20.0, 41.5] | 44.2 (46/104) | 33.2 [22.0, 44.4] |
| あり | 11.2 (10/89) | 24.1 (20/83) | 12.9 [1.6, 24.2] | 36.6 (34/93) | 25.3 [13.5, 37.1] |
| 抗 TNF 製剤無効の理由 ^{a)} | | | | | |
| 一次無効 ^{d)} | 10.9 (5/46) | 23.1 (9/39) | 12.2 [-3.8, 28.2] | 30.6 (15/49) | 19.7 [4.0, 35.5] |
| 二次無効 ^{e)} | 11.8 (4/34) | 25.0 (9/36) | 13.2 [-4.6, 31.0] | 41.5 (17/41) | 29.7 [11.1, 48.3] |

寛解率% (例数)

a) 国際共同第 III 相寛解導入試験 (A3921094 試験) 及び海外第 III 相寛解導入試験 (A3921095 試験) のベースライン時のデータ

b) 国際共同第 III 相寛解維持試験 (A3921096 試験) のベースライン時のデータ

c) 2 種類以上の抗 TNF 製剤無効の患者及び抗 TNF 製剤に一次無効の患者を含む。

d) 抗 TNF 製剤による寛解導入療法で効果不十分又は忍容性不良により臨床反応が得られなかった患者

e) 抗 TNF 製剤による寛解導入療法で効果が認められたが、維持療法で効果減弱若しくは薬効消失又は忍容性不良となった患者

機構は、7.R.2.2.1~7.R.2.2.3 を踏まえ、維持期における本薬の有効性について以下のように考える。

国際共同第 III 相寛解維持試験 (A3921096 試験) において、主要評価項目である「52 週時の寛解率」について本薬 5 mg 群及び 10 mg 群いずれもプラセボ群に対する優越性が示された。日本人集団においても、症例数は限られていることに留意する必要があるものの、本薬 5 mg 群及び 10 mg 群ではプラセ

ボ群よりも寛解率は高く、全集団の結果と矛盾する傾向は認められなかった（表 27 及び表 28）。また、主な副次評価項目（52 週時の粘膜治癒率及び臨床反応率）及び患者背景別の有効性について特段問題は認められなかった（表 29 及び表 30）。以上より、UC 患者における本薬の維持効果は示され、日本人集団についても有効性は期待できる。ただし、国際共同第 III 相寛解維持試験（A3921096 試験）における日本人 UC 患者は極めて限られていることから、日本人 UC 患者における有効性については、製造販売後調査で引き続き情報収集する必要がある。

7.R.3 安全性について

機構は、7.R.3.1～7.R.3.4 の検討及び確認から、既承認効能である関節リウマチ（以下、「RA」）と同様に、本薬の十分な知識及び UC 治療の経験を有する医師が安全性に留意しながら慎重に使用する必要があると考える。また、臨床試験で検討された日本人症例数は限られており、特に本薬 10 mg の 1 日 2 回投与は RA では承認されておらず、本薬 10 mg を 1 日 2 回長期投与した際の安全性情報は UC 患者を対象に実施した臨床試験成績に限定されることから、製造販売後調査等で引き続き情報収集し検討する必要があると考える。

本薬の安全性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.3.1 プラセボと比較した本薬の安全性について

7.R.3.1.1 全集団の安全性について

申請者は、活動期及び維持期の UC 患者に対する本薬の安全性について、以下のように説明している。

活動期 UC 患者に対する本薬の安全性については、海外第 II 相試験（A3921063 試験）、国際共同第 III 相寛解導入試験（A3921094 試験）及び海外第 III 相寛解導入試験（A3921095 試験）の 3 試験の併合解析データに基づき検討した。海外第 II 相試験（A3921063 試験）、国際共同第 III 相寛解導入試験（A3921094 試験）及び海外第 III 相寛解導入試験（A3921095 試験）の併合解析データにおける有害事象及び副作用の発現状況は表 31 及び 32 のとおりであり、本薬 10 mg 群はプラセボ群と比較して発現傾向に臨床上前問題となるような大きな違いは認められなかった。死亡例はプラセボ群では認められず、本薬 10 mg 群で 1 例（「大動脈解離」³⁾）認められたものの、本薬との因果関係は否定された。また、重篤な副作用及び試験中止に至った副作用について本薬 10 mg 群とプラセボ群で臨床上前問題となる差は認められなかった。

表 31 いずれかの群で 2.0%以上に認められた有害事象
（海外第 II 相試験〈A3921063 試験〉、国際共同第 III 相寛解導入試験〈A3921094 試験〉
及び海外第 III 相寛解導入試験〈A3921095 試験〉の併合解析データ）

| 有害事象 | プラセボ群 (282 例) | 本薬 10 mg 群 (938 例) |
|----------|------------------|-----------------------|
| 全有害事象 | 55.0 (155) | 54.9 (515) |
| 頭痛 | 6.7 (19) | 7.8 (73) |
| 鼻咽頭炎 | 5.0 (14) | 6.0 (56) |
| 悪心 | 3.9 (11) | 3.0 (28) |
| 関節痛 | 4.3 (12) | 2.9 (27) |
| 潰瘍性大腸炎 | 7.1 (20) | 2.8 (26) |
| 上気道感染 | 2.1 (6) | 2.8 (26) |
| 腹痛 | 3.9 (11) | 2.7 (25) |
| 血中 CK 増加 | 1.1 (3) | 2.7 (25) |
| ざ瘡 | 0.4 (1) | 2.7 (25) |
| 発熱 | 1.4 (4) | 2.6 (24) |
| 貧血 | 3.2 (9) | 2.4 (22) |
| 咳嗽 | 2.5 (7) | 1.4 (13) |

MedDRA/J ver. 19.0 発現割合%（発現例数）

表 32 いずれかの群で 2.0%以上に認められた副作用
 (海外第 II 相試験〈A3921063 試験〉、国際共同第 III 相寛解導入試験〈A3921094 試験〉
 及び海外第 III 相寛解導入試験〈A3921095 試験〉の併合解析データ)

| 有害事象 | プラセボ群 (282 例) | 本薬 10 mg 群 (938 例) |
|----------|------------------|-----------------------|
| 全副作用 | 23.0 (65) | 28.5 (267) |
| 頭痛 | 3.5 (10) | 5.2 (49) |
| 血中 CK 増加 | 0.7 (2) | 2.1 (20) |
| 鼻咽頭炎 | 2.1 (6) | 1.8 (17) |

MedDRA/J ver. 19.0 発現割合% (発現例数)

維持期の UC 患者に対する本薬の安全性は、国際共同第 III 相寛解維持試験 (A3921096 試験) に基づき検討した。国際共同第 III 相寛解維持試験 (A3921096 試験) における有害事象及び副作用の発現状況は表 17 及び 18 のとおりであり、プラセボ群と比較して本薬 5 mg 群及び 10 mg 群で臨床上問題となる傾向は認められなかった (7.2.3 参照)。死亡例はいずれの群でも認められず、重篤な副作用及び試験中止に至った副作用に臨床上問題となる事象は認められなかった。

機構は、活動期及び維持期の UC 患者において、プラセボ群と比較して、本薬群で臨床的に問題となる傾向は認められていないことを確認した。なお、「感染症」、「ヘモグロビン・好中球・リンパ球減少」、「主要な心血管系事象」及び「悪性腫瘍」等の本薬で注目すべき有害事象については 7.R.3.3 で検討する。

7.R.3.1.2 日本人集団の安全性について

申請者は、活動期及び維持期の日本人集団における本薬の安全性について、以下のように説明している。

活動期の日本人 UC 患者に対する本薬の安全性については、国際共同第 III 相寛解導入試験 (A3921094 試験) に基づき検討した。国際共同第 III 相寛解導入試験 (A3921094 試験) における有害事象及び副作用の発現状況は表 12 及び 13 のとおりであり、日本人集団においても本薬 10 mg 群とプラセボ群で有害事象の発現状況に大きな違いはなく、また全集団と日本人集団で臨床上問題となる差異は認められなかった (7.2.1 参照)。

維持期の日本人 UC 患者に対する本薬の安全性は、国際共同第 III 相寛解維持試験 (A3921096 試験) に基づき検討した。国際共同第 III 相寛解維持試験 (A3921096 試験) における有害事象及び副作用の発現状況は表 17 及び 18 のとおりであり、本薬 5 mg 群及び 10 mg 群いずれもプラセボ群と比較して臨床上問題となる傾向は認められなかった (7.2.3 参照)。死亡例はいずれの群でも認められず、重篤な副作用及び試験中止に至った副作用に臨床上問題となる事象は認められなかった。

機構は、活動期及び維持期の日本人 UC 患者において、全集団と比較して有害事象の発現傾向に大きな差異はないことを確認した。ただし、臨床試験において検討された日本人 UC 患者の症例数は限られていることから、日本人 UC 患者における安全性については製造販売後調査等で引き続き情報収集し検討する必要があると考える。

7.R.3.2 長期投与時の安全性について

国際共同第 III 相寛解維持試験 (A3921096 試験) における時期別の有害事象の発現状況は表 33 のとおりであり、投与期間の長期化に伴い有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。また、本

薬 5 mg 群と 10 mg 群で有害事象の発現状況に大きな差異は認められなかった。

表 33 時期別の有害事象の発現状況（国際共同第 III 相寛解維持試験（A3921096 試験））

| 投与群 | | 1～13 週 (592 例) | 14～26 週 (458 例) | 27～39 週 (363 例) | 40 週以降 (308 例) | 全期間 (592 例) |
|----------|----------------------|----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|----------------------|
| プラセボ | 有害事象 | 63.1% (125/198 例) | 50.0% (61/122 例) | 31.3% (25/80 例) | 25.9% (15/58 例) | 75.3% (149/198 例) |
| | 感染症 ^{a)} | 16.2% (32/198 例) | 13.1% (16/122 例) | 11.3% (9/80 例) | 8.6% (5/58 例) | 24.2% (48/198 例) |
| | 重篤な感染症 ^{b)} | 0.5% (1/198 例) | 0.0% (0/122 例) | 0.0% (0/80 例) | 1.7% (1/58 例) | 1.0% (2/198 例) |
| 本薬 5 mg | 有害事象 | 51.0% (101/198 例) | 41.3% (71/172 例) | 36.3% (49/135 例) | 31.9% (37/116 例) | 72.2% (143/198 例) |
| | 感染症 ^{a)} | 17.7% (35/198 例) | 15.1% (26/172 例) | 14.8% (20/135 例) | 12.9% (15/116 例) | 35.9% (71/198 例) |
| | 重篤な感染症 ^{b)} | 1.0% (2/198 例) | 0.0% (0/172 例) | 0.0% (0/135 例) | 0.0% (0/116 例) | 1.0% (2/198 例) |
| 本薬 10 mg | 有害事象 | 57.7% (113/196 例) | 43.9% (72/164 例) | 44.6% (66/148 例) | 36.6% (49/134 例) | 79.6% (156/196 例) |
| | 感染症 ^{a)} | 26.0% (51/196 例) | 17.1% (28/164 例) | 17.6% (26/148 例) | 11.9% (16/134 例) | 39.8% (78/196 例) |
| | 重篤な感染症 ^{b)} | 0.5% (1/196 例) | 0.0% (0/164 例) | 0.0% (0/148 例) | 0.0% (0/134 例) | 0.5% (1/196 例) |

MedDRA/J ver.19.0 発現割合%（例数）

- a) MedDRA の「感染症および寄生虫症（SOC）」の基本語に合致した有害事象
b) 重篤な有害事象の報告基準に合致した「感染症および寄生虫症（SOC）」の有害事象

また、国際共同長期投与試験（A3921139 試験）における有害事象の発現状況は表 21 のとおりであり、国際共同第 III 相寛解維持試験（A3921096 試験）と比較して、特に問題となる有害事象の発現は認められなかった。

7.R.3.3 注目すべき有害事象について

申請者は、本薬の非臨床データ及び UC を含む複数の適応症の臨床データに基づき、本薬で特に注目すべき有害事象として、「感染症」、「悪性腫瘍」、「ヘモグロビン・好中球・リンパ球減少」、「主要な心血管系事象」、「間質性肺疾患」、「消化管穿孔」、「肝機能障害関連事象」及び「CK 増加及び横紋筋融解症に関連する事象」の発現状況について検討し、以下のとおり説明している。

UC 患者対象の臨床試験全試験²⁶⁾で本薬 5 mg 又は 10 mg が投与された患者において、「間質性肺疾患」は認められなかった。「消化管穿孔」の発現割合は 0.3%（3/1,123 例²⁷⁾：「消化管穿孔」、「腸管穿孔」及び「虫垂炎」各 1 例²⁸⁾）と低く、また日本人集団では認められなかった。

「肝機能障害関連事象」について、UC 患者対象の臨床試験全試験²⁶⁾において本薬 5 mg 又は 10 mg が投与された患者で肝不全を示唆する有害事象は認められなかった。活動期及び維持期における ALT、AST 及び総ビリルビンが基準範囲上限の 2 倍以上となった患者割合は、それぞれ表 34 及び表 35 のとおりであり、本薬により ALT、AST 及び総ビリルビンが顕著に増加する傾向は認められなかった。また、日本人集団においても本薬により ALT、AST 及び総ビリルビンが顕著に増加する傾向は認められなかった。

²⁶⁾ 海外第 II 相試験（A3921063 試験）、国際共同第 III 相寛解導入試験（A3921094 試験）、海外第 III 相寛解導入試験（A3921095 試験）、国際共同第 III 相寛解維持試験（A3921096 試験）及び国際共同長期投与試験（A3921139 試験）

²⁷⁾ 海外第 II 相試験（A3921063 試験）では「日和見感染」、「悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌含む）」、「主要な心血管系事象」及び「消化管穿孔」の判定委員会を設置していなかったため、これらの事象の評価の際には海外第 II 相試験（A3921063 試験）は含めなかった。

²⁸⁾ 「消化管穿孔」は国際共同長期投与試験（A3921139 試験）の本薬 10 mg 群、「腸管穿孔」は国際共同第 III 相寛解導入試験（A3921094 試験）の本薬 10 mg 群、「虫垂炎」は国際共同長期投与試験（A3921139 試験）の本薬 5 mg 群で認められた。

表 34 海外第 II 相試験 (A3921063 試験)、国際共同第 III 相寛解導入試験 (A3921094 試験) 及び海外第 III 相寛解導入試験 (A3921095 試験) において各肝機能検査値が基準範囲上限の 2 倍以上であった患者割合

| 各肝機能検査値 | 基準範囲上限の 2 倍以上となった患者割合 | |
|---------|-----------------------|-----------------------|
| | プラセボ群 (282 例) | 本薬 10 mg 群 (938 例) |
| ALT | 2.5 (7) | 1.5 (14) |
| AST | 1.8 (5) | 0.9 (8) |
| 総ビリルビン | 1.1 (3) | 0.7 (7) |

患者割合% (例数)

表 35 国際共同第 III 相寛解維持試験 (A3921096 試験) において各肝機能検査値が基準範囲上限の 2 倍以上であった患者割合

| 各肝機能検査値 | 基準範囲上限の 2 倍以上となった患者割合 | | |
|---------|-----------------------|-------------------|--------------------|
| | プラセボ群 (198 例) | 本薬群 | |
| | | 5 mg 群 (198 例) | 10 mg 群 (196 例) |
| ALT | 0 (0) | 2.5 (5) | 3.6 (7) |
| AST | 1.0 (2) | 1.5 (3) | 2.6 (5) |
| 総ビリルビン | 1.5 (3) | 1.5 (3) | 2.0 (4) |

患者割合% (例数)

「CK 増加及び横紋筋融解症に関連する事象」について、国際共同第 III 相寛解導入試験 (A3921094 試験) 及び海外第 III 相寛解導入試験 (A3921095 試験) で CK 値が基準範囲上限の 3 倍以上となった患者割合は、プラセボ群 3.0% (7/234 例)、本薬 10 mg 群 4.3% (39/905 例) であり、本薬 10 mg 群とプラセボ群で差はなかった。一方、国際共同第 III 相寛解維持試験 (A3921096 試験) で CK 値が基準範囲上限の 3 倍以上となった患者割合は、プラセボ群 5.1% (10/198 例)、本薬 5 mg 群 7.6% (15/198 例)、本薬 10 mg 群 13.3% (26/196 例) であり、用量依存的に増加する傾向が認められた。「CK 増加に関連する有害事象」について、国際共同第 III 相寛解維持試験 (A3921096 試験) における「血中 CK 増加」の発現割合は、プラセボ群 2.0% (4/198 例)、本薬 5 mg 群 3.0% (6/198 例)、本薬 10 mg 群 6.6% (13/196 例) であり、用量依存的に増加する傾向が認められた。また、国際共同第 III 相寛解維持試験 (A3921096 試験) における日本人集団の「血中 CK 増加」の発現割合はプラセボ群 0% (0/11 例)、本薬 5 mg 群 0% (0/16 例)、本薬 10 mg 群 16.7% (2/12 例) であり、全集団と同様に日本人集団でも本薬 10 mg 群で「血中 CK 増加」の発現割合が高かった。しかしながら、国際共同第 III 相寛解維持試験 (A3921096 試験) で認められた「血中 CK 増加」は本薬 10 mg 群 1 例を除き軽度又は中等度であり、また本薬 10 mg 群の重度 1 例も投与中止後に回復したため、臨床上大きな問題はないと考えた。また、UC 患者対象の臨床試験全試験²⁶⁾における本薬が投与された患者で横紋筋融解症/ミオパチーに関連する有害事象は認められなかった。

以上より、「間質性肺疾患」、「消化管穿孔」、「肝機能障害関連事象」及び「CK 増加及び横紋筋融解症に関連する事象」については、UC 患者対象の臨床試験において特段問題となる傾向は認められなかった。

「感染症」、「ヘモグロビン・好中球・リンパ球減少」、「主要な心血管系事象」及び「悪性腫瘍」についてはそれぞれ以下の 7.R.3.3.1~4 で検討した。

7.R.3.3.1 感染症について

7.R.3.3.1.1 感染症の発現状況について

申請者は、本薬は免疫抑制作用を有することから、UC 患者対象の臨床試験における感染症の発現状

況について検討し、以下のように説明している。

活動期について、海外第 II 相試験（A3921063 試験）、国際共同第 III 相寛解導入試験（A3921094 試験）及び海外第 III 相寛解導入試験（A3921095 試験）の併合解析データにおいて、全集団及び日本人集団の感染症の発現状況は表 36 のとおりであった。全集団及び日本人集団において、感染症及び重篤な感染症の発現割合は本薬 10 mg 群とプラセボ群で臨床問題となる差異は認められなかった。なお、重篤な感染症は本薬 10 mg 群 8 例に認められたが、いずれも転帰は回復又は軽快であった。

表 36 活動期における感染症の発現状況（海外第 II 相試験〈A3921063 試験〉、国際共同第 III 相寛解導入試験〈A3921094 試験〉及び海外第 III 相寛解導入試験〈A3921095 試験〉の併合解析データ）

| | 全集団 | | 日本人集団 | |
|-------------------|------------------|-----------------------|-----------------|----------------------|
| | プラセボ群 (282 例) | 本薬 10 mg 群 (938 例) | プラセボ群 (13 例) | 本薬 10 mg 群 (49 例) |
| 感染症 | 15.2 (43) | 21.1 (198) | 23.1 (3) | 24.5 (12) |
| 重篤な感染症 | 0 (0) | 0.9 (8) ^{a)} | 0 (0) | 2.0 (1) |
| 肛門膿瘍 | 0 (0) | 0.2 (2) | 0 (0) | 0 (0) |
| クロストリジウム・ディフィシル感染 | 0 (0) | 0.1 (1) | 0 (0) | 2.0 (1) |
| 熱性感染症 | 0 (0) | 0.1 (1) | 0 (0) | 0 (0) |
| せつ | 0 (0) | 0.1 (1) | 0 (0) | 0 (0) |
| 外耳炎 | 0 (0) | 0.1 (1) | 0 (0) | 0 (0) |
| 肺炎 | 0 (0) | 0.1 (1) | 0 (0) | 0 (0) |
| 術後膿瘍 | 0 (0) | 0.1 (1) | 0 (0) | 0 (0) |

MedDRA/J ver. 19.0 発現割合%（発現例数）

a) 本薬 10 mg 群に 9 例の重篤な感染症が報告されたが、このうち本薬の投与を 1 日受けた後に投与を中止した患者で本薬の最終投与 61 日後に報告された蜂巣炎（1 例）は、重篤な感染症の発現割合の算出に含めなかった。

維持期について、国際共同第 III 相寛解維持試験（A3921096 試験）における全集団及び日本人集団の感染症の発現状況は表 37 のとおりであった。全集団及び日本人集団において、感染症の発現割合はプラセボ群よりも本薬 5 mg 群及び 10 mg 群で高い傾向が認められたが、重篤な感染症の発現割合に大きな差異は認められなかった。

表 37 維持期における感染症の発現状況（国際共同第 III 相寛解維持試験〈A3921096 試験〉）

| | 全集団 | | | 日本人集団 | | |
|--------|------------------|-------------------|--------------------|-----------------|------------------|-------------------|
| | プラセボ群 (198 例) | 本薬群 | | プラセボ群 (11 例) | 本薬群 | |
| | | 5 mg 群 (198 例) | 10 mg 群 (196 例) | | 5 mg 群 (16 例) | 10 mg 群 (12 例) |
| 感染症 | 24.2 (48) | 35.9 (71) | 39.8 (78) | 36.4 (4) | 50.0 (8) | 66.7 (8) |
| 重篤な感染症 | 1.0 (2) | 1.0 (2) | 0.5 (1) | 9.1 (1) | 0 (0) | 0 (0) |
| 細菌性下痢 | 0 (0) | 0 (0) | 0.5 (1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| 憩室炎 | 0.5 (1) | 0 (0) | 0 (0) | 9.1 (1) | 0 (0) | 0 (0) |
| 扁桃周囲膿瘍 | 0 (0) | 0.5 (1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| 皮下組織膿瘍 | 0.5 (1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| 尿路感染 | 0 (0) | 0.5 (1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |

MedDRA/J ver. 19.0 発現割合%（発現例数）

UC 患者対象の臨床試験全試験²⁶⁾の併合解析データにおける重篤な感染症の時期別の発現状況は表 38 のとおりであり、全集団及び日本人集団で重篤な感染症の発現割合が投与期間の長期化に伴い増加する傾向は認められなかった。

表 38 UC 患者対象試験全試験の併合解析データ^{a)}における時期別の重篤な感染症の発現状況

| 投与期間 | 全集団 | | | 日本人集団 | | |
|----------|----------------------|-----------------------|-------------------|---------------------|----------------------|----------------|
| | 本薬 5 mg 群 (172 例) | 本薬 10 mg 群 (984 例) | 全用量群 (1,156 例) | 本薬 5 mg 群 (13 例) | 本薬 10 mg 群 (52 例) | 全用量群 (65 例) |
| 0～6 カ月 | 1.2 (2/172) | 1.2 (12/984) | 1.2 (14/1,156) | 0 (0/13) | 1.9 (1/52) | 1.5 (1/65) |
| 6～12 カ月 | 0.6 (1/164) | 0.7 (4/606) | 0.6 (5/770) | 0 (0/12) | 3.0 (1/33) | 2.2 (1/45) |
| 12～18 カ月 | 0.7 (1/138) | 0.8 (4/501) | 0.8 (5/639) | 0 (0/11) | 0 (0/31) | 0 (0/42) |
| 18～24 カ月 | 0 (0/99) | 0.3 (1/331) | 0.2 (1/430) | 0 (0/7) | 0 (0/19) | 0 (0/26) |
| 24 カ月超 | 3.8 (2/52) | 1.1 (2/183) | 1.7 (4/235) | 20.0 (1/5) | 0 (0/15) | 5.0 (1/20) |

発現割合% (発現例数)

a) 海外第 II 相試験 (A3921063 試験)、国際共同第 III 相寛解導入試験 (A3921094 試験) 海外第 III 相寛解導入試験 (A3921095 試験)、国際共同第 III 相寛解維持試験 (A3921096 試験) 及び国際共同長期投与試験 (A3921139 試験) の併合解析データ。本薬投与期間中の 1 日平均投与量 (1 日 2 回投与) が 15 mg 未満を本薬 5 mg 群、15 mg 以上を本薬 10 mg 群とした。

次に、申請者は、UC 患者対象の臨床試験における日和見感染の発現状況について、以下のように説明している。

RA 患者対象の臨床試験において重篤な日和見感染が認められたこと (「ゼルヤンツ錠 5 mg 審査報告書」平成 25 年 2 月 28 日)、日和見感染は致命的な経過をたどることがあることから、本薬投与中は日和見感染症の発現に注意するよう添付文書で注意喚起されている。

活動期について、国際共同第 III 相寛解導入試験 (A3921094 試験) 及び海外第 III 相寛解導入試験 (A3921095 試験) の併合解析データにおいて、日和見感染の発現割合は、プラセボ群 0% (0/234 例)、本薬 10 mg 群 0.3% (3/905 例: 「带状疱疹」2 例及び「サイトメガロウイルス感染」1 例) であり、本薬 10 mg 群とプラセボ群で臨床問題となる差は認められなかった。なお、日本人集団において日和見感染の発現は認められなかった。

維持期について、国際共同第 III 相寛解維持試験 (A3921096 試験) において、日和見感染の発現割合は、プラセボ群 0.5% (1/198 例: 「带状疱疹」)、本薬 5 mg 群 1.0% (2/198 例: 「带状疱疹」及び「皮膚播種性带状疱疹」各 1 例)、10 mg 群 2.0% (4/196 例: 「带状疱疹」4 例) であり、プラセボ群よりも本薬 5 mg 群及び 10 mg 群で高い傾向が認められた。なお、日本人集団において、日和見感染の発現は認められなかった。

UC 患者対象の第 III 相試験全試験²⁹⁾における日和見感染の時期別の発現状況は表 39 のとおりであり、全集団及び日本人集団で日和見感染の発現割合が投与期間の長期化に伴い増加する傾向は認められなかった。

表 39 UC 患者対象第 III 相試験全試験の併合解析データ^{a)}における時期別の日和見感染の発現状況

| 投与期間 | 全集団 | | | 日本人集団 | | |
|----------|----------------------|-----------------------|-------------------|---------------------|----------------------|----------------|
| | 本薬 5 mg 群 (172 例) | 本薬 10 mg 群 (951 例) | 全用量群 (1,123 例) | 本薬 5 mg 群 (13 例) | 本薬 10 mg 群 (52 例) | 全用量群 (65 例) |
| 0～6 カ月 | 2.3 (4/172) | 0.7 (7/951) | 1.0 (11/1,123) | 0 (0/13) | 0 (0/52) | 0 (0/65) |
| 6～12 カ月 | 0 (0/162) | 0.3 (2/604) | 0.3 (2/766) | 0 (0/12) | 3.0 (1/33) | 2.2 (1/45) |
| 12～18 カ月 | 0 (0/134) | 0.2 (1/500) | 0.2 (1/634) | 0 (0/11) | 0 (0/30) | 0 (0/41) |
| 18～24 カ月 | 0 (0/95) | 0.3 (1/331) | 0.2 (1/426) | 0 (0/7) | 0 (0/18) | 0 (0/25) |
| 24 カ月超 | 2.0 (1/50) | 0.5 (1/182) | 0.9 (2/232) | 0 (0/5) | 0 (0/14) | 0 (0/19) |

発現割合% (発現例数)

a) 国際共同第 III 相寛解導入試験 (A3921094 試験)、海外第 III 相寛解導入試験 (A3921095 試験)、国際共同第 III 相寛解維持試験 (A3921096 試験) 及び国際共同長期投与試験 (A3921139 試験) の併合解析データ。本薬投与期間中の 1 日平均投与量 (1 日 2 回投与) が 15 mg 未満を本薬 5 mg 群、15 mg 以上を本薬 10 mg 群とした。

なお、結核については、UC 患者対象の臨床試験全試験で本薬が投与されていた患者のうち、国際共同

²⁹⁾ 国際共同第 III 相寛解導入試験 (A3921094 試験)、海外第 III 相寛解導入試験 (A3921095 試験)、国際共同第 III 相寛解維持試験 (A3921096 試験) 及び国際共同長期投与試験 (A3921139 試験)

長期投与試験（A3921139 試験）で本薬 10 mg の投与を受けていた患者 1 例で活動性結核の疑い³⁰⁾ が認められたのみであった。日本人集団において結核は認められなかった。

7.R.3.3.1.2 帯状疱疹の発現状況について

申請者は、UC 患者における帯状疱疹の発現状況について、以下のように説明している。

RA 患者対象の臨床試験において、日本人患者で認められた重篤な日和見感染の多くが重篤な「帯状疱疹」であり（「ゼルヤンツ錠 5 mg 審査報告書」平成 25 年 2 月 28 日）、「播種性帯状疱疹」も認められたことから、添付文書の「重要な基本的注意」項で、本薬投与中は帯状疱疹等に注意するよう注意喚起している。また、UC 患者対象の臨床試験における日和見感染の多くも「帯状疱疹」であった（7.R.3.3.1.1 参照）。

活動期について、海外第 II 相試験（A3921063 試験）、国際共同第 III 相寛解導入試験（A3921094 試験）及び海外第 III 相寛解導入試験（A3921095 試験）の併合解析データにおいて、「帯状疱疹」の発現割合は、プラセボ群 0.4%（1/282 例）、本薬 10 mg 群 0.6%（6/938 例）であり、本薬 10 mg 群とプラセボ群で臨床問題となる差は認められなかった。なお、日本人集団において「帯状疱疹」の発現は認められなかった。

維持期について、国際共同第 III 相寛解維持試験（A3921096 試験）において、「帯状疱疹」の発現割合はプラセボ群 0.5%（1/198 例）、本薬 5 mg 群 1.5%（3/198 例）、10 mg 群 5.1%（10/196 例）であり、プラセボ群よりも本薬 5 mg 群及び 10 mg 群で高い傾向が認められた。日本人集団において、「帯状疱疹」の発現は認められなかった。

UC 患者対象の臨床試験全試験²⁶⁾における「帯状疱疹」の時期別発現状況は表 40 のとおりであり、全集団で「帯状疱疹」の発現割合が投与期間の長期化に伴い増加する傾向は認められなかった。一方、日本人集団では本薬 10 mg 群で 12 カ月以降に 6 例で「帯状疱疹」が発現したが、いずれも軽度であり、一つ又は隣接する二つの皮膚分節の病変に限局され、帯状疱疹後神経痛に関連するものではなかった。

表 40 UC 患者対象試験全試験の併合解析データ^{a)}における時期別の帯状疱疹の発現状況

| 投与期間 | 全集団 | | | 日本人集団 | | |
|----------|----------------------|-----------------------|-------------------|---------------------|----------------------|----------------|
| | 本薬 5 mg 群 (172 例) | 本薬 10 mg 群 (984 例) | 全用量群 (1,156 例) | 本薬 5 mg 群 (13 例) | 本薬 10 mg 群 (52 例) | 全用量群 (65 例) |
| 0～6 カ月 | 4.1 (7/172) | 1.4 (14/984) | 1.8 (21/1,156) | 0 (0/13) | 0 (0/52) | 0 (0/65) |
| 6～12 カ月 | 0.6 (1/159) | 2.0 (12/599) | 1.7 (13/758) | 0 (0/12) | 3.0 (1/33) | 2.2 (1/45) |
| 12～18 カ月 | 1.5 (2/130) | 2.3 (11/485) | 2.1 (13/615) | 0 (0/11) | 16.7 (5/30) | 12.2 (5/41) |
| 18～24 カ月 | 0 (0/91) | 2.9 (9/315) | 2.2 (9/406) | 0 (0/7) | 0 (0/14) | 0 (0/21) |
| 24 カ月超 | 2.2 (1/46) | 1.2 (2/169) | 1.4 (3/215) | 0 (0/5) | 9.1 (1/11) | 6.3 (1/16) |

発現割合%（発現例数）

a) 海外第 II 相試験（A3921063 試験）、第 III 相寛解導入試験（A3921094 試験及び A3921095 試験）、第 III 相寛解維持試験（A3921096 試験）及び長期投与試験（A3921139 試験）の併合解析データ。本薬投与期間中の 1 日平均投与量（1 日 2 回投与）が 15 mg 未満を本薬 5 mg 群、15 mg 以上を本薬 10 mg 群とした。

機構は、以下のように考える。

³⁰⁾ 57 歳男性（セルビア）。国際共同長期投与試験（A3921139 試験）の 451 日目に結核と診断された。スクリーニング時の Quantiferon TB Gold 検査は陰性であった。本被験者は、国際共同寛解導入試験（A3921094）でプラセボを 74 日間投与され、国際共同長期非盲検試験（A3921139）に移行し、本薬 10 mg の投与を受けた。長期非盲検試験の 391 日目から腹痛、嘔吐及び発熱が認められた。406 日目に施行した胸部 X 線及びツベルクリン反応検査は陰性であった。416 日目に腹水が認められ、腹水の塗抹及び培養検査により結核菌は検出されなかった。434 日目に Quantiferon TB Gold 検査の陽性が確認され、翌日に本薬の投与を中止された。451 日目に、被験者はセルビアでの標準処方に従い 4 剤の投与を受けた。本事象（結核）は重篤な有害事象と評価され、治験担当医師により治験薬との関連ありと判断された。データカットオフ（2016 年 7 月 8 日）時点で、本事象は日和見感染評価委員会による判定評価中であった。

UC 患者対象の臨床試験では重篤な感染症及び「帯状疱疹」について、現時点では臨床上大きな問題は認められていない。しかしながら、全集団及び日本人集団における感染症の発現割合は、プラセボ群と比較して本薬 5 mg 群及び 10 mg 群で高い傾向が認められたこと、日本人集団で軽度又は中等度であるものの「帯状疱疹」が 7 例発現していることから、RA と同様に、UC においても感染症及び「帯状疱疹」の発現について、本薬使用時に注意が必要であり、製造販売後調査等において感染症及び帯状疱疹の発現状況について引き続き情報収集する必要がある。

7.R.3.3.2 ヘモグロビン・好中球・リンパ球減少について

申請者は、UC 患者における「ヘモグロビン・好中球・リンパ球減少」の発現状況について、以下のよう

に説明している。
本薬の薬理作用により血球減少が惹起される可能性が想定されること（「ゼルヤンツ錠 5 mg 審査報告書」平成 25 年 2 月 28 日）から、添付文書の「重要な基本的注意」の項で、本薬投与開始時及び投与中にヘモグロビン値、好中球数及びリンパ球数について確認するよう注意喚起している。

7.R.3.3.2.1 ヘモグロビン減少及び貧血の発現状況について

申請者は、UC 患者におけるヘモグロビン減少及び「貧血」の発現状況について、以下のよう

に説明している。
活動期について、海外第 II 相試験（A3921063 試験）、国際共同第 III 相寛解導入試験（A3921094 試験）及び海外第 III 相寛解導入試験（A3921095 試験）の併合解析データにおいて、「貧血」はプラセボ群 3.2%（9/282 例）及び本薬 10 mg 群 2.3%（22/938 例）に認められたが、いずれも軽度又は中等度であった。日本人集団において「貧血」はプラセボ群 7.7%（1/13 例）及び本薬 10 mg 群 2.0%（1/49 例）に認められたが、いずれも軽度であった。

維持期について、国際共同第 III 相寛解維持試験（A3921096 試験）において、「貧血」はプラセボ群 1.5%（3/198 例）、本薬 5 mg 群 4.0%（8/198 例）、10 mg 群 2.0%（4/196 例）に認められたが、本薬 10 mg 群 1 例を除き軽度又は中等度であった。本薬 10 mg 群の重度 1 例は副作用とされ、転帰は未回復であったが、非重篤であり、血小板数は基準範囲内で、貧血に関連するそのほかの有害事象は認められなかったことから、臨床上大きな問題にならないと考える。日本人集団において「貧血」はプラセボ群、本薬 5 mg 群及び 10 mg 群のいずれにおいても認められなかった。

また、国際共同長期投与試験（A3921139 試験）において、「貧血」は本薬 5 mg 群 0.6%（1/156 例）、10 mg 群 3.7%（28/758 例）に認められたが、本薬 10 mg 群 2 例を除き軽度又は中等度であった。本薬 10 mg 群の重度 2 例については本薬との因果関係は否定され、また転帰は回復であった。日本人集団において「貧血」は本薬 5 mg 群では認められず、本薬 10 mg 群 2.5%（1/40 例）に認められたが、軽度であった。

UC 患者対象の臨床試験全試験²⁶⁾で、「赤血球減少症」は認められなかった。

7.R.3.3.2.2 好中球減少の発現状況について

申請者は、UC 患者における「好中球減少症」及び「好中球数減少」の発現状況について、以下のよう

に説明している。
活動期について、海外第 II 相試験（A3921063 試験）、国際共同第 III 相寛解導入試験（A3921094 試験）及び海外第 III 相寛解導入試験（A3921095 試験）の併合解析データにおいて、「好中球減少症」及

び「好中球数減少」はプラセボ群及び本薬 10 mg 群いずれにおいても認められなかった。

維持期について、国際共同第 III 相寛解維持試験（A3921096 試験）において、「好中球減少症」はプラセボ群では認められず、本薬 5 mg 群 0.5%（1/198 例：「好中球減少症」）、10 mg 群 0.5%（1/196 例：「好中球数減少」）に認められたが、いずれも軽度又は中等度であった。日本人集団においていずれの群でも「好中球減少症」及び「好中球数減少」は認められなかった。

また、国際共同長期投与試験（A3921139 試験）では、本薬 5 mg 群 0.6%（1/156 例：「好中球減少症」）、10 mg 群 0.3%（2/758 例：「好中球減少症」）に認められたが、いずれも中等度であった。日本人集団においていずれの群でも「好中球減少症」及び「好中球数減少」は認められなかった。

7.R.3.3.2.3 リンパ球減少の発現状況について

申請者は、UC 患者における「リンパ球減少症」及び「リンパ球数減少」の発現状況について、以下のように説明している。

活動期について、海外第 II 相試験（A3921063 試験）、国際共同第 III 相寛解導入試験（A3921094 試験）及び海外第 III 相寛解導入試験（A3921095 試験）の併合解析データにおいて、「リンパ球減少症」又は「リンパ球数減少」はプラセボ群 0.4%（1/282 例：「リンパ球数減少」）及び本薬 10 mg 群 0.3%（3/938 例：「リンパ球減少症」2 例、「リンパ球数減少」1 例）に認められたが、いずれも軽度であった。日本人集団において本薬 10 mg 群 1 例で「リンパ球減少症」が認められたが、軽度であった。

維持期について、国際共同第 III 相寛解維持試験（A3921096 試験）において、「リンパ球減少症」又は「リンパ球数減少」はプラセボ群、本薬 5 mg 群及び 10 mg 群いずれにおいても認められなかった。

また、国際共同長期投与試験（A3921139 試験）では、本薬 5 mg 群 1.3%（2/156 例：「リンパ球減少症」及び「リンパ球数減少」各 1 例）、10 mg 群 1.6%（12/758 例：「リンパ球数減少」9 例、「リンパ球減少症」3 例）に認められたが、本薬 10 mg 群 1 例（「リンパ球数減少」）が重度であり、それ以外は軽度又は中等度であった。本薬 10 mg 群で認められた重度 1 例（「リンパ球数減少」）は副作用とされたが、転帰は回復であった。日本人集団では本薬 5 mg 群で「リンパ球数減少」1 例、10 mg 群で「リンパ球数減少」1 例が認められたが、いずれも軽度であった。

機構は、7.R.3.3.2.1～3 から、UC 患者を対象とした臨床試験において、「ヘモグロビン・好中球・リンパ球減少」について、臨床上大きな問題が認められていないことを確認した。ただし、現時点までに UC 患者で得られている情報には限りがあることから、製造販売後調査で引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.3.3.3 主な心血管系事象について

申請者は、UC 患者における「主要な心血管系事象」の発現状況について検討し、以下のとおり説明している。

本薬投与により総コレステロール等の血清脂質の上昇が認められたこと（「ゼルヤンツ錠 5 mg 審査報告書」平成 25 年 2 月 28 日）から、主要な心血管系事象として、「心血管系死亡（急性心筋梗塞による死亡、心突然死、心不全による死亡、脳卒中による死亡、心血管系の処置による死亡、心血管系の出血による死亡、その他の心血管系の原因による死亡）」、「非致死性心筋梗塞」及び「分類を問わない非致死性脳卒中」に該当する MedDRA PT を抽出し、検討した。

活動期について、国際共同第 III 相寛解導入試験（A3921094 試験）及び海外第 III 相寛解導入試験

(A3921095 試験)の併合解析データにおいて、「主要な心血管系事象」はプラセボ群では認められず、本薬 10 mg 群 0.2% (2/905 例:「大動脈解離」及び「急性冠動脈症候群」各 1 例)に認められたが、本薬との因果関係は否定された。日本人集団においていずれの群でも「主要な心血管系事象」は認められなかった。

維持期について、国際共同第 III 相寛解維持試験 (A3921096 試験)において、「主要な心血管系事象」はプラセボ群では認められず、本薬 5 mg 群 0.5% (1/198 例:「心筋梗塞」)、10 mg 群 0.5% (1/196 例:「出血性卒中」)に認められた。本薬 5 mg 群の「心筋梗塞」は本薬との因果関係は否定されたが、本薬 10 mg 群の「出血性卒中」¹⁰⁾は副作用とされ、転帰は回復したが後遺症ありと判断された。日本人集団においていずれの群でも「主要な心血管系事象」は認められなかった。

国際共同長期投与試験 (A3921139 試験)では、本薬 5 mg 群及び 10 mg 群いずれにおいても「主要な心血管系事象」は認められなかった。

以上より、UC 患者対象の臨床試験全試験における「主要な心血管系事象」の発現割合は低く、日本人集団では認められなかったこと、また本薬 5 mg 群と 10 mg 群で発現状況に差は認められなかったことから、安全性上問題ないと考える。

機構は、UC 患者を対象とした臨床試験において、「主要な心血管系事象」について、現時点では臨床上大きな問題が認められていないことを確認した。ただし、現時点までに UC 患者で得られている情報には限りがあることから、製造販売後調査で引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.3.3.4 悪性腫瘍について

申請者は、UC 患者における悪性腫瘍の発現状況について、以下のように説明している。

本薬の RA に係る承認審査において、本薬に起因して悪性腫瘍が発現するリスクは否定できないとされ(「ゼルヤンツ錠 5 mg 審査報告書」平成 25 年 2 月 28 日)、添付文書の「警告」、「重要な基本的注意」の項で、悪性腫瘍の発現に注意するよう注意喚起している。

活動期について、国際共同第 III 相寛解導入試験 (A3921094 試験)及び海外第 III 相寛解導入試験 (A3921095 試験)の併合解析データにおいて、悪性腫瘍はプラセボ群では認められず、本薬 10 mg 群 0.2% (2/905 例:「皮膚有棘細胞癌」及び「基底細胞癌」各 1 例)に認められた。日本人集団においていずれの群でも悪性腫瘍は認められなかった。

維持期について、国際共同第 III 相寛解維持試験 (A3921096 試験)において、悪性腫瘍は本薬 5 mg 群では認められず、プラセボ群 1.0% (2/198 例:「浸潤性乳管癌」及び「基底細胞癌」各 1 例)、本薬 10 mg 群 1.5% (3/196 例:「皮膚有棘細胞癌」、「扁平上皮癌」及び「基底細胞癌」各 1 例)に認められた。日本人集団においていずれの群でも悪性腫瘍は認められなかった。

また、国際共同長期投与試験 (A3921139 試験)では、本薬 5 mg 群 0.6% (1/156 例:「基底細胞癌」)、10 mg 群 1.8% (14/758 例:「扁平上皮癌」3 例、「基底細胞癌」2 例、「子宮頸部上皮異形成」、「肝血管肉腫」、「本態性血小板血症」、「急性骨髄性白血病」、「肝内胆管癌」、「平滑筋肉腫」、「EBV 関連リンパ腫」、「腎細胞癌」及び「結腸腺癌」各 1 例)に認められた。日本人集団においていずれの群でも悪性腫瘍は認められなかった。

UC 患者対象の第 III 相試験全試験²⁹⁾で本薬 5 mg 又は 10 mg を 1 回以上投与された患者集団において、悪性腫瘍は 19 例に認められたが、いずれも外国人集団であり、日本人集団では悪性腫瘍は認められなかった。発現が認められた悪性腫瘍の内訳は、非黒色腫皮膚癌 10 例(「皮膚有棘細胞癌」1 例、「基

底細胞癌」3例、「扁平上皮癌」4例、「皮膚有棘細胞癌・基底細胞癌」及び「皮膚有棘細胞癌・扁平上皮癌」各1例）、固形癌4例（「子宮頸部上皮異形成」、「肝内胆管癌」、「腎細胞癌」及び「結腸腺癌」各1例）、造血器腫瘍3例（「EBV関連リンパ腫」、「本態性血小板血症」及び「急性骨髄性白血病」各1例）、肉腫2例（「肝血管肉腫」及び「平滑筋肉腫」各1例）であり、多くが非黒色腫皮膚癌であり、非黒色腫皮膚癌以外の悪性腫瘍については特定の癌腫が増加する傾向はなかった。

非黒色腫皮膚癌については、国際共同第III相寛解維持試験（A3921096試験）における発現割合はプラセボ群1.0%（2/198例）、本薬5mg群0%（0/198例）及び本薬10mg群1.5%（3/196例）であり、明確な用量反応性は認められなかった。また、非黒色腫皮膚癌の発現率はUC患者対象の臨床試験では0.71/100人・年、RA患者対象の臨床試験では0.55/100人・年であり、UC患者とRA患者の非黒色腫皮膚癌の発現率は同程度であった。

非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率はUC患者対象の臨床試験では0.50/100人・年、RA患者対象の臨床試験では0.75/100人・年であり、UC患者とRA患者の非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率も同程度であった。

以上、UC患者においてRA患者と比較して悪性腫瘍の発現状況に特段大きな差異は認められなかったことも考慮すると、UCにおける本薬の使用について現時点で特段問題ないと考える。ただし、RAと同様に、UCにおいて本薬を使用する際にも悪性腫瘍の発現に注意が必要と考える。

機構は、以下のように考える。

UC患者を対象とした臨床試験において、悪性腫瘍の発現状況に臨床上大きな問題が認められていないことを確認した。ただし、現時点までにUC患者で得られている情報には限りがあることから、製造販売後に本薬をUCに使用する際には、RAと同様に、悪性腫瘍の発現に十分注意する必要がある。また、UC患者における本薬使用時の悪性腫瘍の発現状況については、製造販売後も引き続き情報収集し検討する必要がある。

7.R.3.4 市販後の安全性情報について

申請者は、本薬の市販後の安全性情報について、以下のように説明している。

本薬は国内外で、既存治療で効果不十分なRAに対する適応で承認されている。最新のPeriodic Safety Update Report（調査単位期間2012年11月6日～2017年11月5日）によると、2012年11月6日から2017年11月5日までの期間で、全世界における本薬の市販後使用経験は累積で約105,385人・年と推計される。2017年11月5日までに報告された市販後の重篤な有害事象は合計14,745件であった。主な有害事象は「薬効欠如」14.3%、「関節痛」8.2%、「頭痛」7.3%、「状態悪化」7.0%、「疼痛」6.2%、「疲労」6.1%、「未承認の適応に対する製品使用」6.1%、「四肢痛」4.9%、「下痢」4.7%、「悪心」4.6%、「倦怠感」及び「関節腫脹」各4.2%、「筋骨格硬直」3.9%、「上咽頭炎」3.8%、「末梢腫脹」3.6%、「薬効不十分」及び「帯状疱疹」各2.8%、「咳嗽」2.7%、「関節リウマチ」2.6%、「投薬欠落」2.5%、「浮動性めまい」2.4%、「背部痛」、「腹部不快感」及び「上腹部痛」各2.3%、「体重増加」2.2%、「副鼻腔炎」、「尿路感染」、「肺炎」及び「発疹」各2.1%並びに「呼吸困難」2.0%であった。主な重篤な有害事象は「関節リウマチ」2.6%、「状態悪化」2.2%及び「肺炎」2.1%であった。

また、本邦で実施中のRAを対象とした特定使用成績調査について、最新の安全性定期報告（調査単位期間：2016年11月6日～2017年11月5日）によると、2013年7月30日から2017年11月5日までに収集された安全性解析対象集団3,929例のうち、重篤な副作用は339例（499件）であり、比較的多く

認められた重篤な副作用は「帯状疱疹」1.2%（48例）、「肺炎」1.0%（39例）、「間質性肺疾患」0.7%（28例）、「ニューモシスチス・イロベチイ肺炎」0.5%（20例）、「細菌性肺炎」0.4%（16例）、「気管支炎」0.3%（13例）、「蜂巣炎」0.3%（11例）、「状態悪化」0.3%（10例）、「敗血症」0.2%（9例）、「胃癌」及び「発熱」各0.2%（8例）、「細菌性関節炎」、「尿路感染」及び「播種性血管内凝固」各0.2%（6例）並びに「腎盂腎炎」、「乳癌」及び「リンパ球数減少」各0.1%（5例）であった。

以上より、現時点における本薬の市販後の安全性情報について、特段安全性の問題は認められていないと考える。

機構は、本薬の既承認の効能・効果における本薬の市販後の安全性情報について、現時点で特段安全性の問題は認められていないことを確認した。

7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、UC治療における本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。

本邦では、治療指針等に基づき、UCの活動期における薬物療法として、5-ASA製剤、ステロイド、免疫抑制剤及び抗TNF製剤が用いられており、主に重症度に応じて治療法が選択される。また、UCの維持期における薬物療法として、主に寛解導入時の治療内容や治療抵抗性に基づき5-ASA製剤、免疫抑制剤及び抗TNF製剤が用いられている。

本薬は、本薬の治療を行う前に、少なくとも1剤の既存治療薬（ステロイド、免疫抑制剤又は生物製剤）の使用を十分勘案した上で使用する薬剤である。既承認薬と異なる作用機序を有するJAK阻害薬であることから、既存治療で効果不十分な中等症から重症のUC患者に対する新たな治療選択肢となり得る。

機構は、本薬は、本薬の治療を行う前に、少なくとも1剤の既存治療薬（ステロイド、免疫抑制剤又は生物製剤）の使用を十分勘案した上で使用する薬剤であると考ええる。

7.R.5 効能又は効果について

国際共同第III相寛解導入試験（A3921094試験）及び国際共同第III相寛解維持試験（A3921096試験）において、本薬の寛解導入効果及び維持効果は示され（7.R.2参照）、実施したUC患者対象の臨床試験で安全性は許容可能であった（7.R.3参照）。国際共同第III相寛解導入試験（A3921094試験）の対象患者は、既存治療で効果不十分な中等症から重症のUC患者であることから、機構は、本薬の効能・効果は、「中等症又は重症の活動期にある潰瘍性大腸炎の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）」とすることが妥当と考える。

本薬の効能・効果については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6 用法及び用量等について

7.R.6.1 活動期UCにおける本薬の用法・用量等について

7.R.6.1.1 活動期UCにおける本薬の用法・用量について

申請者は、活動期UCにおける本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

海外第II相試験において、主要評価項目である「8週時の臨床反応率」は、プラセボ群47.5%（19/40例）、本薬0.5mg群29.6%（8/27例）、3mg群51.6%（16/31例）、10mg群63.3%（19/30例）及び15mg

群 80.0% (36/45 例) であった。副次評価項目である「8 週時の臨床的寛解率」は、プラセボ群 12.2% (5/41 例)、本薬 0.5 mg 群 7.4% (2/27 例)、3 mg 群 35.5% (11/31 例)、10 mg 群 50.0% (15/30 例) 及び 15 mg 群 42.2% (19/45 例) であった。本薬 10 mg 群及び 15 mg 群では「8 週時の臨床反応率」及び「8 週時の臨床的寛解率」のいずれもプラセボ群より高い傾向が認められた。

安全性について、有害事象の発現割合は、プラセボ群 47.9% (23/48 例)、本薬 0.5 mg 群 61.3% (19/31 例)、3 mg 群 33.3% (11/33 例)、10 mg 群 42.4% (14/33 例) 及び 15 mg 群 40.8% (20/49 例)、副作用の発現割合は、プラセボ群 16.7% (8/48 例)、本薬 0.5 mg 群 19.4% (6/31 例)、3 mg 群 12.1% (4/33 例)、10 mg 群 24.2% (8/33 例) 及び 15 mg 群 16.3% (8/49 例) であり、有害事象及び副作用の発現割合に用量依存性は認められなかった。

以上より、申請者は、国際共同第 III 相寛解導入試験 (A3921094 試験) 及び海外第 III 相寛解導入試験 (A3921095 試験) における本薬の用法・用量を本薬 10 mg を 1 日 2 回経口投与することとした。その結果、国際共同第 III 相寛解導入試験 (A3921094 試験) 及び海外第 III 相寛解導入試験 (A3921095 試験) いずれにおいても本薬 10 mg 群のプラセボ群に対する優越性が示され、安全性も許容可能であることから、国際共同第 III 相寛解導入試験 (A3921094 試験) 及び海外第 III 相寛解導入試験 (A3921095 試験) に準じて、本薬の寛解導入療法における用法・用量を本薬 10 mg を 1 日 2 回経口投与と設定することは妥当と考えた。

7.R.6.1.2 本薬の寛解導入療法の投与期間について

申請者は、本薬の寛解導入療法の投与期間について、以下のように説明している。

国際共同第 III 相寛解導入試験 (A3921094 試験) 及び海外第 III 相寛解導入試験 (A3921095 試験) では、8 週時に治験薬の効果を判定し、臨床反応が認められた患者は国際共同第 III 相寛解維持試験 (A3921096 試験) に移行することとされた。国際共同第 III 相寛解導入試験 (A3921094 試験) 及び海外第 III 相寛解導入試験 (A3921095 試験) で本薬 10 mg の投与を受けた患者のうち 57.6% (521/905 例) が 8 週時に臨床反応を示したことから、本薬の治療効果を判断する時期は 8 週時が適切であると考えた。

一方、国際共同第 III 相寛解導入試験 (A3921094 試験) 及び海外第 III 相寛解導入試験 (A3921095 試験) で 8 週時に臨床反応が認められなかった患者は、国際共同長期投与試験 (A3921139 試験) に移行して本薬 10 mg の投与を受けることが可能であった。国際共同第 III 相寛解導入試験 (A3921094 試験) 及び海外第 III 相寛解導入試験 (A3921095 試験) で本薬 10 mg を 1 日 2 回 8 週間経口投与しても臨床反応が認められず、国際共同長期投与試験 (A3921139 試験) に移行し引き続き本薬 10 mg の投与を受けた集団 (以下、「本薬 10 mg 延長投与集団」) は 295 例であった。国際共同長期投与試験 (A3921139 試験) の本薬 10 mg 延長投与集団における「8 週時 (本薬投与開始後 16 又は 17 週時) の寛解率、粘膜治癒率及び臨床反応率」は表 41 のとおりであり、国際共同第 III 相寛解導入試験 (A3921094 試験) 及び海外第 III 相寛解導入試験 (A3921095 試験) で臨床反応が認められなかった患者に対してさらに 8 週間継続投与 (本薬投与開始後 16 又は 17 週まで) を行うことで治療効果が期待できると考えた。

表 41 国際共同長期投与試験（A3921139 試験）の本薬 10 mg 延長投与集団における 8 週時（本薬投与開始後 16 又は 17 週時）の寛解率、粘膜治癒率及び臨床反応率

| 評価項目 | ベースライン ^{b)} | 8 週時 ^{c)} |
|----------------------------|----------------------|--------------------|
| 寛解率（例数） ^{a) d)} | 0% (0/293) | 8.7% (25/289) |
| 粘膜治癒率（例数） ^{a) d)} | 2.4% (7/293) | 13.8% (40/290) |
| 臨床反応率（例数） ^{a) d)} | 0% (0/293) | 51.6% (149/289) |

a) 欠測値は寛解/臨床反応/粘膜治癒に至っていない症例（ノンレスポnder）として取り扱った。

b) 国際共同長期投与試験（A3921139 試験）の組入れ時

c) 国際共同第 III 相寛解導入試験（A3921094 試験）及び海外第 III 相寛解導入試験（A3921095 試験）の投与開始から 16 又は 17 週時に相当

d) Mayo スコア（粘膜治癒率は内視鏡サブスコア）が測定された例数

また、本薬 10 mg 延長投与集団における国際共同長期投与試験（A3921139 試験）開始後 8 週時まで（本薬投与開始後 8 又は 9 週から 16 又は 17 週まで）の有害事象の発現状況は、表 42 のとおりであり、海外第 II 相試験（A3921063 試験）、国際共同第 III 相寛解導入試験（A3921094 試験）及び海外第 III 相寛解導入試験（A3921095 試験）の併合解析データにおけるプラセボ群及び本薬 10 mg 群（いずれの群も治験薬投与開始後 8 又は 9 週まで）と比較して大きな差異は認められなかった。

表 42 国際共同長期投与試験（A3921139 試験）の本薬 10 mg 延長投与集団における 8 週時（本薬投与開始後 8 週又は 9 週から 16 又は 17 週）までの有害事象の発現状況

| | 海外第 II 相試験（A3921063 試験）、国際共同第 III 相寛解導入試験（A3921094 試験）及び海外第 III 相寛解導入試験（A3921095 試験）併合解析データ（治験薬投与開始後 8 又は 9 週まで） | | 国際共同長期投与試験（A3921139 試験）（本薬投与開始後 8 又は 9 週から 16 又は 17 週まで） |
|-----------------|--|-------------------|--|
| | プラセボ群（282 例） | 本薬 10 mg 群（938 例） | 本薬 10 mg 延長投与集団（295 例） |
| 有害事象 | 55.0 (155) | 54.9 (515) | 52.2 (154) |
| 重篤な有害事象 | 6.4 (18) | 3.8 (36) | 3.7 (11) |
| 投与中止に至った有害事象 | 5.0 (14) | 3.8 (36) | 2.4 (7) |
| 重篤な感染症 | 0 (0) | 0.9 (8) | 0.7 (2) |
| 带状疱疹 | 0.4 (1) | 0.6 (6) | 0.3 (1) |
| 悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌除く） | 0 (0) | 0 (0) | 0.3 (1) |
| 非黒色腫皮膚癌 | 0 (0) | 0.2 (2) | 0 (0) |
| 主要な心血管系事象 | 0 (0) | 0.2 (2) | 0 (0) |
| 消化管穿孔 | 0.4 (1) | 0.1 (1) | 0.3 (1) |

MedDRA/J ver. 19.0 発現割合%（発現例数）

以上より、申請者は、本薬の寛解導入療法としての投与期間は、通常 8 週間とするものの、本薬を 8 週間投与しても臨床症状の改善が認められない場合にはさらに本薬 10 mg を 1 日 2 回 8 週間投与することを考慮し、それでも臨床反応が得られない場合には本薬の投与を中止し、他の治療法への切替えを考慮することが適切と考えた。

機構は、国際共同長期投与試験（A3921139 試験）の本薬 10 mg 延長投与集団において、臨床反応に至った患者と至らなかった患者で患者背景等に差異はなかったか説明を求め、申請者は以下のように回答した。

国際共同長期投与試験（A3921139 試験）の本薬 10 mg 延長投与集団で臨床反応に至った患者と至らなかった患者について、患者背景（年齢、体重、性別等）、国際共同第 III 相寛解導入試験（A3921094 試験）及び海外第 III 相寛解導入試験（A3921095 試験）組入れ時の Mayo スコア、UC 治療薬の治療歴等について検討したものの、大きな差異は認められなかった。

国際共同第 III 相寛解導入試験（A3921094 試験）及び海外第 III 相寛解導入試験（A3921095 試験）で臨床反応には至らなかったものの、8 週時の Mayo スコアがベースラインから改善した患者集団及び不変又は悪化した患者集団における、国際共同長期投与試験（A3921139 試験）の「8 週時の（本薬投与開

始後 16 又は 17 週時)の寛解率、粘膜治癒率及び臨床反応率」は表 43 のとおりであった。国際共同第 III 相寛解導入試験 (A3921094 試験) 及び海外第 III 相寛解導入試験 (A3921095 試験) で不変又は悪化した患者で 38.3% (49/128 例) に臨床反応が得られたこと、当該患者は既存治療で効果不十分な患者であり治療選択肢は限られていることから、本薬 10 mg を 1 日 2 回 8 週間投与しても不変又は悪化した場合においても更に本薬 10 mg を 1 日 2 回 8 週間投与することは臨床的意義があると考ええる。

表 43 国際共同長期投与試験 (A3921139 試験) の本薬 10 mg 延長投与集団における 8 週時 (本薬投与開始後 16 又は 17 週時) の寛解率、粘膜治癒率及び臨床反応率

| 評価項目 | 国際共同第 III 相寛解導入試験 (A3921094 試験) 及び海外第 III 相寛解導入試験 (A3921095 試験) で臨床反応には至らなかったが、スコアが改善した集団 | | 国際共同第 III 相寛解導入試験 (A3921094 試験) 及び海外第 III 相寛解導入試験 (A3921095 試験) で不変又は悪化した集団 | |
|-----------------------------|---|--------------------|---|--------------------|
| | ベースライン ^{b)} | 8 週時 ^{c)} | ベースライン ^{b)} | 8 週時 ^{c)} |
| 寛解率 (例数) ^{a) d)} | 0% (0/164) | 10.6% (17/161) | 0% (0/129) | 6.3% (8/128) |
| 粘膜治癒率 (例数) ^{a) d)} | 3.7% (6/164) | 18.0% (29/161) | 0.8% (1/129) | 8.5% (11/129) |
| 臨床反応率 (例数) ^{a) d)} | 0% (0/164) | 62.1% (100/161) | 0% (0/129) | 38.3% (49/128) |

a) 欠測値は寛解/臨床反応/粘膜治癒に至っていない症例 (ノンレスポonder) として取り扱った。

b) 国際共同長期投与試験 (A3921139 試験) の組入れ時

c) 国際共同第 III 相寛解導入試験 (A3921094 試験) 及び海外第 III 相寛解導入試験 (A3921095 試験) の投与開始から 16 又は 17 週時に相当

d) Mayo スコア (粘膜治癒率は内視鏡サブスコア) が測定された例数

機構は、7.R.6.1.1~2 を踏まえ、活動期における本薬の用法・用量について以下のように考える。

本薬の寛解導入療法における用法・用量を国際共同第 III 相寛解導入試験 (A3921094 試験) に準じて、本薬 10 mg を 1 日 2 回経口投与と設定することは差し支えない。また、本薬 10 mg を 1 日 2 回 8 週間経口投与しても効果不十分な場合は、更に 8 週間継続投与することができるかと設定することは差し支えない。

本薬の寛解導入療法における用法・用量、本薬の寛解導入療法の投与期間については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6.2 維持期における用法・用量について

申請者は、維持期の UC における本薬の用法・用量を以下のように説明している。

国際共同第 III 相寛解導入試験 (A3921094 試験) 及び海外第 III 相寛解導入試験 (A3921095 試験) の本薬の用法・用量は 10 mg を 1 日 2 回投与であったことから、国際共同第 III 相寛解維持試験 (A3921096 試験) の用法・用量は寛解導入療法の用量を超えない範囲とすることが適切と考え、本薬 5 mg 及び 10 mg を 1 日 2 回と設定した。

国際共同第 III 相寛解維持試験 (A3921096 試験) において、主要評価項目である「52 週時の寛解率」について、本薬 5 mg 群及び 10 mg 群いずれもプラセボ群に対する優越性が検証された (7.R.2.2 参照)。また、安全性について、本薬 5 mg 群及び 10 mg 群はプラセボ群と比較して臨床上的問題となる傾向は認められなかった (7.R.3.2 参照)。維持期では本薬が長期にわたり投与されると想定されることから、安全性に配慮し、本薬の通常用量としては 5 mg とすることが適切と考えた。

維持療法中における本薬の増量について、国際共同長期投与試験 (A3921139 試験) では、国際共同第 III 相寛解維持試験 (A3921096 試験) 完了時に寛解に至っていた患者では本薬 5 mg を 1 日 2 回投与することとされた。ただし、本薬 5 mg を 1 日 2 回 8 週間以上投与した結果、臨床反応の消失 (2 週間以上空いている連続した 2 回の来院時に、部分的 Mayo スコアがベースラインから 2 点以上上昇した場合) が認められ、内視鏡検査で再燃 (Mayo スコアがベースラインから 3 点以上上昇し、直腸出血サブスコア

が 1 点以上上昇し、内視鏡サブスコアが 1 点以上上昇した場合) が確認された場合に本薬を 5 mg から 10 mg へ増量することが可能であった。国際共同長期投与試験 (A3921139 試験) において、本薬 5 mg から開始した患者 144 例のうち、10 mg へ増量した患者は 1 例であり、ほとんどの患者では 5 mg の用量で継続投与されていた。

次に、国際共同第 III 相寛解維持試験 (A3921096 試験) の本薬 5 mg 群で有効性が不十分であったため早期中止し、国際共同長期投与試験 (A3921139 試験) で本薬 10 mg を 1 日 2 回投与された患者について検討した。国際共同第 III 相寛解導入試験 (A3921094 試験) 及び海外第 III 相寛解導入試験 (A3921095 試験) で本薬 10 mg を 1 日 2 回投与し、国際共同第 III 相寛解維持試験 (A3921096 試験) で本薬 5 mg 群に割り付けられたものの早期中止 (少なくとも 8 週間投与) した患者は 58 例であった。当該患者に国際共同長期投与試験 (A3921139 試験) で本薬 10 mg を 1 日 2 回投与した結果、各評価時点の寛解率は、ベースライン 0% (0/58 例)、2 カ月時 34.5% (20/58 例)、12 カ月時 52.1% (25/48 例)、24 カ月時 31.3% (5/16 例) であり、維持期に本薬 5 mg を投与したとき有効性が不十分であった患者に対する本薬 10 mg の有効性が示唆された (表 44)。また、粘膜治癒率及び臨床反応率についても同様の傾向が認められた。さらに、本薬 5 mg 群と 10 mg 群で安全性に臨床で大きな問題は認められていない。以上より、維持療法中に本薬 5 mg 1 日 2 回投与で効果不十分となった患者に対して本薬 10 mg 1 日 2 回に増量することにより、一定の改善効果が期待できると考えた。

表 44 国際共同寛解維持試験 (A3921096 試験) の本薬 5 mg で効果不十分により早期中止し国際共同長期投与試験 (A3921139 試験) で本薬 10 mg の投与を受けた患者における各評価時点の寛解率、粘膜治癒率及び臨床反応率

| 評価項目 | ベースライン | 2 カ月時 | 12 カ月時 | 24 カ月時 |
|--------------------------|-------------|---------------|---------------|--------------|
| 寛解率 (例数) ^{a)} | 0% (0/58) | 34.5% (20/58) | 52.1% (25/48) | 31.3% (5/16) |
| 粘膜治癒率 (例数) ^{a)} | 5.2% (3/58) | 41.4% (24/58) | 60.4% (29/48) | 43.8% (7/16) |
| 臨床反応率 (例数) ^{a)} | 5.2% (3/58) | 58.6% (34/58) | 68.8% (33/48) | 50.0% (8/16) |

a) 欠測値は寛解/粘膜治癒/臨床反応に至っていない症例 (ノンレスポnder) として取り扱った。

抗 TNF 製剤無効歴を有する難治性の UC 患者では、他に残された数少ない治療選択肢の中で、適切かつ十分な有効性が期待できる治療法を選択することが求められる。国際共同第 III 相寛解維持試験 (A3921096 試験) において、抗 TNF 製剤無効歴の有無別の「52 週時の寛解率」について、本薬 5 mg 群では抗 TNF 製剤無効歴なし 41.7% (48/115 例)、あり 24.1% (20/83 例)、10 mg 群では抗 TNF 製剤無効歴なし 44.2% (46/104 例)、あり 36.6% (34/93 例) であり、本薬 10 mg 群においては抗 TNF 製剤無効歴の有無によらず全集団とほぼ同様の結果を示したものの、本薬 5 mg 群の抗 TNF 製剤無効歴ありの集団では治療効果が小さい傾向が認められた。したがって、抗 TNF 製剤無効歴を有する難治性の UC 患者においては本薬 10 mg 1 日 2 回投与の継続を考慮することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

国際共同第 III 相寛解維持試験 (A3921096 試験) において、本薬 5 mg 及び 10 mg 群でプラセボ群に対する優越性が示され (7.R.2.2 参照)、安全性も許容可能であったこと (7.R.3 参照)、有効性が期待できる用量範囲内でより低用量として曝露を減らすことが適切であることから、維持療法における通常用法・用量として、本薬 5 mg を 1 日 2 回経口投与と設定することは差し支えない。また、維持療法中に本薬 5 mg 1 日 2 回投与で効果が減弱した患者に対して本薬 10 mg を 1 日 2 回投与することができることは差し支えない。さらに、維持療法に係る用法・用量で、過去の薬物治療において難治性の患者 (TNF 阻害剤無効例等) に対しては、本薬 10 mg を 1 日 2 回投与することができることは差し支えない。

本薬の維持療法における用法・用量（本薬 10 mg の取扱いも含む）については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.7 既存の UC 治療薬との併用について

申請者は、本薬と既存の UC 治療薬との併用について以下のように説明している。

UC 患者対象の臨床試験では、本薬の有効性及び安全性評価に影響を及ぼすと考えられる既存の生物学的製剤及び免疫抑制剤は併用を禁止されていた。また、RA 患者対象の臨床試験においてもこれらの薬剤と併用されたデータは得られていない。本薬の作用機序を考慮すると、本薬は免疫抑制作用を有することから、既存の生物学的製剤及び免疫抑制剤と併用することで、免疫抑制作用が増強され、感染症等のリスクが増加することが予想される。したがって、既存の生物学的製剤及び免疫抑制剤と併用しないように添付文書で注意喚起する必要があると考える。

機構は、本薬と既存の UC 治療薬を併用することで感染症等のリスクが増加する可能性があるため、本薬と既存の生物学的製剤（抗 TNF 製剤等）及び免疫抑制剤（タクロリムス、アザチオプリン等）と併用しないように添付文書で注意喚起する必要があると考える。

7.R.8 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後に表 45 のような特定使用成績調査を計画している。

表 45 特定使用成績調査実施計画骨子（案）

| | |
|--------|---|
| 目的 | UC 患者を対象に、使用実態下における本薬の長期投与時の安全性及び有効性の検討 |
| 調査方法 | 全例調査方式 |
| 対象患者 | 既存治療で効果不十分な中等症から重症の活動期 UC 患者 |
| 目標症例数 | 全症例（目標症例数 470 例） |
| 観察期間 | 60 週間 |
| 主な調査項目 | <ul style="list-style-type: none"> ・患者背景（年齢、性別、UC の病歴〈罹患期間、病変範囲、重症度等〉、合併症・既往歴等） ・本薬の使用状況（1 回投与量、1 日投与回数、投与期間等） ・UC の併用療法（薬剤名、投与経路、投与期間） ・有害事象（発現日、重篤性、転帰、処置、本薬との因果関係等） ・臨床検査値 ・有効性（部分 Mayo スコア） |

機構は、UC 患者を対象とした臨床試験における日本人症例数は極めて限られていること及び本薬は長期の使用が想定されることから、申請者が計画するとおり、製造販売後調査では全症例を対象とした本薬の長期使用時の安全性及び有効性等を検討する必要があると考える。詳細については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.2、CTD 5.3.5.1.4、CTD 5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・ 治験実施計画書からの逸脱（層別化因子の誤登録）

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の潰瘍性大腸炎に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。潰瘍性大腸炎は指定難病に指定されており、現時点で治療選択肢が限られていること、本品目は既存の UC 治療薬と異なる作用機序を有することから、潰瘍性大腸炎における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え。また機構は、有効性、安全性、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項については、さらに検討が必要と考える。

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

審査報告 (2)

平成 30 年 4 月 17 日

申請品目

[販 売 名] ゼルヤンツ錠 5 mg
 [一 般 名] トファシチニブクエン酸塩
 [申 請 者] ファイザー株式会社
 [申請年月日] 平成 29 年 5 月 31 日

1. 審査内容

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

1.1 本薬 10 mg の RA 等における審査経緯について

専門協議では、機構は、本薬 10 mg の RA 等における審査経緯を以下のとおり説明した。

本薬は、本邦や欧米において「既存治療で効果不十分な関節リウマチ」に対して承認されており、RA の承認用量はいずれの国も本薬 5 mg を 1 日 2 回投与となっている。米国及び本邦の RA の承認申請時に、本薬 10 mg を 1 日 2 回投与する用法・用量が含まれていたが、RA の承認審査の過程で、本薬の有害事象は用量依存的に増加することが認められていること、本薬 10 mg については 5 mg と比較して重篤な感染症及び悪性腫瘍の有害事象の発現率が高い傾向が認められたこと、結核及び悪性腫瘍についてはアダリムマブ(遺伝子組換え)群と比較して本薬 10 mg 群で発現割合が高い可能性が否定できないこと(表 46~49)等から、米国及び本邦で本薬 10 mg の 1 日 2 回投与を承認することは困難と判断された(「ゼルヤンツ錠 5 mg 審査報告書」平成 25 年 2 月 28 日)。

表 46 RA 患者対象の臨床試験における重篤な感染症の発現状況

| | 第 III 相試験 (投与開始後 12 カ月まで) ^{a)} | | | | 長期投与試験 ^{b)} | |
|------------------------------|---|----------------------|----------------------|---------------------------------|----------------------|----------------------|
| | プラセボ群 (681 例) | 本薬群 | | アダリムマブ (遺伝子組換え) 群 (204 例) | 本薬群 | |
| | | 5 mg 群 (1,216 例) | 10 mg 群 (1,214 例) | | 5 mg 群 (1,321 例) | 10 mg 群 (1,906 例) |
| 発現割合 (発現例数) | 0.4% (3 例) | 2.4% (29 例) | 2.2% (27 例) | 1.5% (3 例) | 3.8% (50 例) | 2.3% (43 例) |
| 発現率 (/100 人・年) [95%CI] | 1.48 [0.48, 4.59] | 3.22 [2.24, 4.63] | 2.97 [2.04, 4.33] | 1.68 [0.54, 5.21] | 2.25 [1.71, 2.97] | 4.89 [3.63, 6.60] |

a) RA 患者対象の海外第 III 相試験 (A3921032 試験、A3921045 試験、A3921046 試験及び A3921064 試験) 及び国際共同第 III 相試験 (A3291044 試験)

b) RA 患者対象の海外長期投与試験 (A3921024 試験) 及び国内長期投与試験 (A3921041 試験)

表 47 RA 患者対象の臨床試験における日和見感染症の発現状況

| | 第 III 相試験 (投与開始後 12 カ月まで) ^{a)} | | | | 長期投与試験 ^{b)} | |
|------------------------------|---|----------------------|----------------------|---------------------------------|----------------------|----------------------|
| | プラセボ群 (681 例) | 本薬群 | | アダリムマブ (遺伝子組換え) 群 (204 例) | 本薬群 | |
| | | 5 mg 群 (1,216 例) | 10 mg 群 (1,214 例) | | 5 mg 群 (1,321 例) | 10 mg 群 (1,906 例) |
| 発現割合 (発現例数) | 0% (0 例) | 0.2% (3 例) | 0.8% (10 例) | 0% (0 例) | 0.6% (8 例) | 0.3% (5 例) |
| 発現率 (/100 人・年) [95%CI] | 0 | 0.33 [0.11, 1.03] | 1.10 [0.59, 2.04] | 0 | 0.36 [0.18, 0.72] | 0.57 [0.24, 1.36] |

a) RA 患者対象の海外第 III 相試験 (A3921032 試験、A3921045 試験、A3921046 試験及び A3921064 試験) 及び国際共同第 III 相試験 (A3291044 試験)

b) RA 患者対象の海外長期投与試験 (A3921024 試験) 及び国内長期投与試験 (A3921041 試験)

表 48 RA 患者対象の臨床試験における結核の発現状況

| | 第 III 相試験 (投与開始後 12 カ月まで) ^{a)} | | | | 長期投与試験 ^{b)} | |
|------------------------------|---|---------------------|----------------------|---------------------------------|----------------------|----------------------|
| | プラセボ群 (681 例) | 本薬群 | | アダリムマブ (遺伝子組換え) 群 (204 例) | 本薬群 | |
| | | 5 mg 群 (1,216 例) | 10 mg 群 (1,214 例) | | 5 mg 群 (1,321 例) | 10 mg 群 (1,906 例) |
| 発現割合 (発現例数) | 0% (0 例) | 0% (0 例) | 0.5% (6 例) | 0% (0 例) | <0.1% (1 例) | <0.1% (1 例) |
| 発現率 (/100 人・年) [95%CI] | 0 | 0 | 0.66 [0.30, 1.47] | 0 | 0.05 [0.01, 0.32] | 0.11 [0.02, 0.81] |

a) RA 患者対象の海外第 III 相試験 (A3921032 試験、A3921045 試験、A3921046 試験及び A3921064 試験) 及び国際共同第 III 相試験 (A3291044 試験)

b) RA 患者対象の海外長期投与試験 (A3921024 試験) 及び国内長期投与試験 (A3921041 試験)

表 49 RA 患者対象の臨床試験における悪性腫瘍 (非黒色腫皮膚癌除く) の発現状況

| | 第 III 相試験 (投与開始後 12 カ月まで) ^{a)} | | | | 長期投与試験 ^{b)} | |
|------------------------------|---|----------------------|----------------------|---------------------------------|----------------------|----------------------|
| | プラセボ群 (681 例) | 本薬群 | | アダリムマブ (遺伝子組換え) 群 (204 例) | 本薬群 | |
| | | 5 mg 群 (1,216 例) | 10 mg 群 (1,214 例) | | 5 mg 群 (1,321 例) | 10 mg 群 (1,906 例) |
| 発現割合 (発現例数) | 0% (0 例) | 0.4% (5 例) | 0.7% (8 例) | 0.5% (1 例) | 1.7% (23 例) | 0.6% (12 例) |
| 発現率 (/100 人・年) [95%CI] | 0 | 0.55 [0.23, 1.33] | 0.88 [0.44, 1.76] | 0.56 [0.08, 3.97] | 1.03 [0.68, 1.55] | 1.36 [0.77, 2.40] |

a) RA 患者対象の海外第 III 相試験 (A3921032 試験、A3921045 試験、A3921046 試験及び A3921064 試験) 及び国際共同第 III 相試験 (A3291044 試験)

b) RA 患者対象の海外長期投与試験 (A3921024 試験) 及び国際共同長期投与試験 (A3921041 試験)

また、申請者は、過去に本薬を [] 乾癬 [] に対しても開発しており、米国において、 [] 承認申請を行った ([])。米国食品医薬品局 (以下、「FDA」) は「 []、当該時点では承認することはできない」と判断した。申請者は、 [] ことから、米国 [] にて承認申請の取下げに至った。その後、申請者は、米国において、2017 年 2 月に「関節症性乾癬」の承認申請を行い、2017 年 12 月に承認に至っている (本薬 5 mg 錠の承認用法・用量は、本薬 5 mg を 1 日 2 回、非生物学的疾患修飾抗リウマチ薬と併用投与。なお、本薬の徐放製剤も米国で同時に承認されており、この徐放製剤の用法・用量は 11 mg を 1 日 1 回、非生物学的疾患修飾抗リウマチ薬と併用投与)。

本薬の「既存治療で効果不十分な潰瘍性大腸炎」について、申請者は、米国で 2017 年 5 月に承認申請を行っている (現在国内外で承認審査中の UC に係る申請用法・用量は [] 同)。

なお、FDA は、2018 年 3 月 8 日に UC の承認審査に係る Advisory Committee を開催し、本薬の UC の用法・用量について、以下の点を議論している。

- 本薬の UC の導入療法において、8 週時までに十分な治療効果を達成していない成人患者に対して、本薬 10 mg の 1 日 2 回投与を 16 週まで延長することについて、議論を行った。UC の導入療法として、本薬 10 mg を 8 週間延長投与することは、UC 対象の国際共同第 III 相寛解導入試験 (A3921094 試験) 及び海外第 III 相寛解導入試験 (A3921095 試験) から国際共同長期投与試験 (A3921139 試験) に移行した患者で 8 週間延長投与により臨床反応を示したこと、8 週間延長投与することによる安全性に特段問題が認められなかったことから、支持された (賛成 : 15 票、反対 : 0 票)。
- 抗 TNF 製剤無効例における維持療法として、本薬 10 mg を 1 日 2 回投与とすることについて、議論を行った。UC 対象の国際共同第 III 相寛解維持試験 (A3921096 試験) において、抗 TNF 製剤無効例における「52 週時の寛解率」は本薬 5 mg 群と比較して 10 mg 群で有効性が期待できること、安全性について UC の維持療法として本薬 10 mg 投与時に帯状疱疹の発現は特段問題とならなかったこと (7.R.3.3.1.2 参照)、UC における悪性腫瘍の発現割合は本薬 5 mg 群と 10 mg で用量の関連性は認められなかったこと (7.R.3.3.4 参照) から、支持された (賛成 : 15 票、反対 : 0 票)。

1.2 UC における有効性、安全性、効能又は効果、用法及び用量について

専門協議では、審査報告 (1) に記載した「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」、「7.R.5 効能又は効果について」及び「7.R.6 用法及び用量について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

専門協議を踏まえ、機構は、【効能又は効果】及び【用法及び用量】並びに添付文書の [効能又は効果に関連する使用上の注意] 及び [用法及び用量に関連する使用上の注意] を以下のように整備するよう申請者に求めたところ、適切に対応されたため、機構はこれを了承した。

【効能又は効果】

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

[効能又は効果に関連する使用上の注意]

潰瘍性大腸炎

過去の治療において、他の薬物療法 (ステロイド、免疫抑制剤又は生物製剤) による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。

【用法及び用量】

導入療法では、通常、成人にトファシチニブとして 1 回 10 mg を 1 日 2 回 8 週間経口投与する。なお、効果不十分な場合はさらに 8 週間投与することができる。

維持療法では、通常、成人にトファシチニブとして 1 回 5 mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、維持療法中に効果が減弱した患者では、1 回 10 mg の 1 日 2 回投与に増量することができる。また、過去の薬物治療において難治性の患者 (TNF 阻害剤無効例等) では、1 回 10 mg を 1 日 2 回投与することができる。

[用法及び用量に関連する使用上の注意]

1. 本剤の導入療法の開始後 16 週時点で臨床症状や内視鏡所見等による治療反応が得られない場合は、他の治療法への切り替えを考慮すること。

2. 本剤の維持療法中に本剤 1 回 10 mg を 1 日 2 回経口投与しても臨床症状の改善が認められない場合は、本剤の継続投与の必要性を慎重に検討し、他の治療法への切り替えを考慮すること。
3. 中等度又は重度の腎機能障害を有する潰瘍性大腸炎患者、中等度の肝機能障害を有する潰瘍性大腸炎患者には、減量し（1 回投与量を減量。1 回投与量を減量することができない場合は投与回数を減らす。）、本剤を慎重に投与すること [「薬物動態」の項参照]
4. 免疫抑制作用が増強されると感染症のリスクが増加することが予想されるので、本剤と TNF 阻害剤等の生物製剤や、タクロリムス、アザチオプリン等の強力な免疫抑制剤（局所製剤以外）との併用はしないこと。なお、本剤とこれらの生物製剤及び免疫抑制剤との併用経験はない。

（本申請に係る部分のみ記載）

1.3 医薬品リスク管理計画（案）について

審査報告（1）の「7.R.8 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断に対し、専門委員から以下の意見が出され、機構の判断は支持された。

- ・国際共同第 III 相寛解導入試験（A3921094 試験）及び海外第 III 相寛解導入試験（A3921095 試験）並びに国際共同第 III 相維持試験（A3921096 試験）において、本薬 10 mg 群はプラセボ群と比較して悪性腫瘍の発現状況に大きな差異は認められていないこと等から（7.R.3.3.4 参照）、現時点では本薬 10 mg の悪性腫瘍の発現リスクに臨床上大きな問題はないと考える。ただし、本薬 10 mg を 1 日 2 回長期投与した際の安全性情報は UC 患者対象の臨床試験成績に限られていること、当該国際共同治験に組み入れられた日本人 UC 患者は限られていること、本薬 10 mg の 1 日 2 回投与は RA では承認されていないことから、UC 患者対象の特定使用成績調査において、可能な症例では 60 週間よりも長期間観察を行い、長期投与時（特に本薬 10 mg 長期投与時）の悪性腫瘍の発現状況について情報収集することが適切である。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 50 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 51 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施すること並びに表 52 に示す特定使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 50 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

| 安全性検討事項 | | |
|--|---|---|
| 重要な特定されたリスク | 重要な潜在的リスク | 重要な不足情報 |
| <ul style="list-style-type: none"> ・重篤な感染症（結核、肺炎、ニューモシスチス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む） ・带状疱疹 ・好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン減少 ・肝機能障害 ・B 型肝炎ウイルスの再活性化 ・消化管穿孔 ・間質性肺疾患 | <ul style="list-style-type: none"> ・悪性腫瘍 ・心血管系事象 ・横紋筋融解症、ミオパチー | <ul style="list-style-type: none"> ・該当なし |
| 有効性に関する検討事項 | | |
| <ul style="list-style-type: none"> ・該当なし | | |

表 51 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

| 追加の医薬品安全性監視活動 | 追加のリスク最小化活動 |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査（UC） ・特定使用成績調査（RA） ・特定使用成績調査（UC） ・製造販売後臨床試験（UC）^{a)} | <ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査による情報提供（UC） ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（RA、UC） ・患者向け資材（ゼルヤンツを服用される患者さんご家族の方へ）の作成と提供（RA、UC） ・適正使用に関する納入前の確実な情報提供 |

a) 本薬の承認取得後に国際共同長期投与試験（A3921139 試験）を製造販売後臨床試験（UC）に切り替えて市販品を患者に提供できるまで継続する。

表 52 特定使用成績調査実施計画骨子（案）

| | |
|--------|---|
| 目的 | UC 患者を対象に、使用実態下における本薬の長期投与時の安全性及び有効性の検討 |
| 調査方法 | 全例調査方式 |
| 対象患者 | 既存治療で効果不十分な中等症から重症の活動期 UC 患者 |
| 目標症例数 | 全症例（目標症例数 470 例） |
| 観察期間 | 60 週間（60 週を超えて本薬が継続された患者は調査期間終了時まで観察） |
| 主な調査項目 | <ul style="list-style-type: none"> ・患者背景（年齢、性別、UC の病歴〈罹患期間、病変範囲、重症度等〉、合併症・既往歴等） ・本薬の使用状況（1 回投与量、1 日投与回数、投与期間等） ・UC の併用療法（薬剤名、投与経路、投与期間） ・有害事象（発現日、重篤性、転帰、処置、本薬との因果関係等） ・臨床検査値 ・有効性（部分 Mayo スコア） |

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能又は効果並びに用法及び用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新効能・新用量医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能・効果及びその用法・用量の再審査期間は 4 年間と設定することが適切と判断する。

[効能又は効果]

既存治療で効果不十分な関節リウマチ

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限り）

（下線部追加）

[用法及び用量]

関節リウマチ

通常、トファシチニブとして 1 回 5 mg を 1 日 2 回経口投与する。

潰瘍性大腸炎

導入療法では、通常、成人にトファシチニブとして 1 回 10 mg を 1 日 2 回 8 週間経口投与する。なお、効果不十分な場合はさらに 8 週間投与することができる。

維持療法では、通常、成人にトファシチニブとして 1 回 5 mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、維持療法中に効果が減弱した患者では、1 回 10 mg の 1 日 2 回投与に増量することができる。また、過去の薬物治療において難治性の患者（TNF 阻害剤無効例等）では、1 回 10 mg を 1 日 2 回投与することができる。

（下線部追加）

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

- 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

以上

[略語等一覧]

| 略語 | 英語 | 日本語 |
|------------------|---|---|
| 5-ASA | 5-aminosalicylic acid | 5-アミノサリチル酸 |
| 6-MP | 6-mercaptopurine | 6-メルカプトプリン |
| ALP | Alkaline phosphatase | アルカリホスファターゼ |
| ALT | Alanine aminotransferase | アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| AST | Aspartate aminotransferase | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| AUC | Area under concentration-time curve | 濃度-時間曲線下面積 |
| AZA | Azathioprine | アザチオプリン |
| CI | Confidence interval | 信頼区間 |
| CK | Creatine kinase | クレアチンキナーゼ |
| C _{max} | Maximum plasma concentration | 最高血漿中濃度 |
| EBV | Epstein-Barr-virus | エプスタイン・バー・ウイルス |
| FAS | Full analysis set | 最大の解析対象集団 |
| FDA | US Food and Drug Administration | 米国食品医薬品局 |
| GCP | Good clinical practice | 医薬品の臨床試験の実施の基準 |
| GGT | γ -glutamyltransferase | γ -グルタミルトランスフェラーゼ |
| ICH | International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use | 日米 EU 医薬品規制調和国際会議 |
| JAK | Janus kinase | ヤヌスキナーゼ |
| LC/MS/MS | Liquid chromatography / tandem mass spectrometry | 液体クロマトグラフィ/タンデム質量分析 |
| MedDRA | Medical dictionary for regulatory activities | ICH 国際医薬用語集 |
| MedDRA/J | Medical dictionary for regulatory activities Japanese version | ICH 国際医薬用語集日本語版 |
| mFAS | Modified full analysis set | 改変した最大の解析対象集団 |
| MTX | Methotrexate | メトトレキサート |
| PT | Preferred term | 基本語 |
| PSUR | Periodic safety update report | 定期的安全性最新報告 |
| RA | Rheumatoid arthritis | 関節リウマチ |
| SOC | System organ class | 器官別大分類 |
| t _{1/2} | Terminal half-life | 消失相半減期 |
| t _{max} | Time to maximum plasma concentration | 最高血漿中濃度到達時間 |
| TNF | Tumor necrosis factor | 腫瘍壊死因子 |
| TYK2 | Tyrosine kinase 2 | チロシンキナーゼ 2 |
| UC | Ulcerative colitis | 潰瘍性大腸炎 |
| 機構 | — | 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 |
| 治療指針 | — | 潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療指針 平成 28 年度改訂版 平成 29 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 28 年度分担研究報告書 別冊 |
| 副作用 | — | 薬剤との因果関係が否定できない有害事象 |
| 本薬 | — | トファシチニブ |