

審議結果報告書

平成 30 年 6 月 11 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] エンタイビオ点滴静注用300mg
[一 般 名] ベドリズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] 武田薬品工業株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 29 年 8 月 21 日

[審議結果]

平成 30 年 6 月 8 日に開催された医薬品第一部会において、本品目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。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

平成 30 年 5 月 25 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] エンタイビオ点滴静注用 300 mg
[一般名] ベドリズマブ（遺伝子組換え）
[申請者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 8 月 21 日
[剤形・含量] 1 バイアル中にベドリズマブ（遺伝子組換え）331.2 mg¹⁾ を含有する用時溶解注射剤
[申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[本質] ベドリズマブは遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト $\alpha_4\beta_7$ インテグリン抗体の相補性決定部、並びにヒト IgG1 のフレームワーク及び定常部からなり、H鎖の 239 及び 241 番目のアミノ酸残基が Ala に置換されている。ベドリズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ベドリズマブは、451 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ_1 鎖) 2 本及び 219 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 150,000）である。

Vedolizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human $\alpha_4\beta_7$ integrin monoclonal antibody and framework regions and constant regions derived from human IgG1, whose amino acid residues at positions 239 and 241 in the H-chains are substituted by Ala. Vedolizumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Vedolizumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 150,000) composed of 2 H-chains (γ_1 -chains) consisting of 451 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 219 amino acid residues each.

¹⁾ 表示量の 10.4%が過量充填量として含まれている

[構造]

アミノ酸配列：

L鎖

DVVMTQSPLS LPVTPGEPAS ISCRSSQSLA KSYGNTYLSW YLQKPGQSPQ
 LLIYGISNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCLQGTHQP
 YTFGQGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYBREAK
 VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE
 VTHQGLSSPV TKSFNREGC

H鎖

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKGSGYTFT SYWMHWVRQA PGQRLEWIGE
 IDPSESNTNY NQKFKGRVTL TVDISASTAY MELSSLRSED TAVYYCARGG
 YDGWDYAIDY WGQGTLLVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV
 KDYFPEPVTV SWNSGALTSV VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ
 TYICNVNHKP SNTKVDKKVE PKSCDKHTC PPCPAPELAG APSVFLFPPK
 PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY
 NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP
 QVYTLPPSRD ELTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTPP
 VLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFCSS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG
 K

鎖内ジスルフィド結合：実線

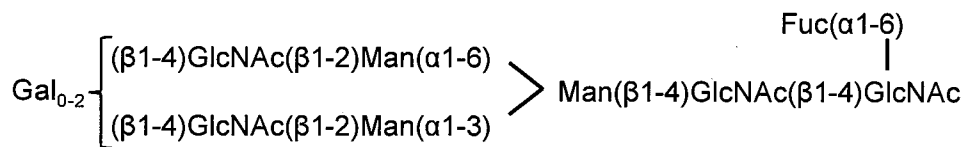
鎖間ジスルフィド結合：L鎖 C219-H鎖 C224、H鎖 C230-H鎖 C230、H鎖 C233-H鎖 C233

部分的ピログルタミン酸：H鎖 Q1

糖鎖結合：H鎖 N301

部分的プロセッシング：H鎖 K451

主な糖鎖の推定構造



Gal：ガラクトース、GlcNAc：N-アセチルグルコサミン、Man：マンノース、Fuc：フコース

分子式：C₆₅₂₈H₁₀₀₈₀N₁₇₃₂O₂₀₄₂S₄₂（タンパク質部分）

分子量：約 150,000

[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治療及び維持療法（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、期待できるベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

[効能又は効果]

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

[用法及び用量]

通常、成人にはベドリズマブ（遺伝子組換え）として1回 300 mg を点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以降8週間隔で点滴静注する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 30 年 4 月 26 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] エンタイビオ点滴静注用 300 mg
[一般名] ベドリズマブ (遺伝子組換え)
[申請者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 8 月 21 日
[剤形・含量] 1 バイアル中にベドリズマブ (遺伝子組換え) 331.2 mg²⁾ を含有する用時溶解注射剤
[申請時の効能・効果] 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の改善及び維持療法 (既存治療で効果不十分な場合に限る)
[申請時の用法・用量] 通常、成人には 300 mg を 1 回の投与量として点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。

[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	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	10
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	12
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 ..	17
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	22
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	50
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	50

[略語等一覧]

別記のとおり。

²⁾ 表示量の 10.4%が過量充填量として含まれている

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、活動期には下痢、血便、腹痛や発熱等を伴い、寛解と再燃を繰り返す炎症性腸疾患であり、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。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、効果がみられない場合や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 製剤等が使用される。また、寛解期には主にメサラジン製剤が用いられるが、ステロイド依存例ではアザチオプリン等の免疫調節薬が、抗 TNF 製剤で活動性が改善した場合には引き続き抗 TNF 製剤が用いられる（潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針 平成 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）。

ベドリズマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）は、ヒト化抗ヒト $\alpha_4\beta_7$ インテグリンモノクローナル抗体であり、ヒトリンパ球の $\alpha_4\beta_7$ インテグリンに特異的に結合し、 $\alpha_4\beta_7$ インテグリンと消化管粘膜の血管内皮細胞表面に発現する粘膜アドレシリン細胞接着分子-1（以下、「MAdCAM-1」）との接着に拮抗することにより、消化管粘膜及び腸管関連リンパ系組織へのリンパ球浸潤を抑制し、抗炎症作用を発揮すると考えられる。また、他の α_4 又は β_7 インテグリンのヘテロ二量体には結合しないため、消化管選択的な免疫調整作用を示すことが期待される。

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、新たな治療選択肢になりうるとして開発に至った。

なお、本薬は、UC を適応として 2014 年 5 月に米国及び欧州で承認され、2018 年 2 月現在、60 カ国以上で承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

存在下でにて活性化されたで免疫した細胞を用いてハイブリドーマが作製され、ヒトリンパ球 $\alpha_4\beta_7$ インテグリンに結合活性を有するマウスモノクローナル抗体を産生するクローンが選択された。当該クローンから調製した cDNA を基に、マウス由来のアミノ酸配列を一部残してヒト化された可変部配列を、Fc γ 受容体との結合を防ぐために改変されたヒト IgG1 の定常部配列を含むプラスミドに挿入することにより、遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体が導入されたチャイニーズハムスター卵巣（以下、「CHO」）細胞株より、マスターセルバンク（以下、「MCB」）及びワーキングセルバンク（以下、「WCB」）が調製された。

MCB、WCB 及び生産終了後のセルバンク（以下、「PPCB」）について、特性解析及び純度試験が ICH Q5A (R1)、Q5B 及び Q5D に従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、実施された試験項目の範囲で外来性ウイルス及び非ウイルス性感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は液体窒素の気相中で保管される。MCB の更新予定はないが、WCB は必要に応じて更新される。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、拡大培養、生産培養、ハーベスト、クロマトグラフィー、ウイルス不活化、クロマトグラフィー、クロマトグラフィー、

クロマトグラフィー・ウイルスろ過、限外ろ過／透析ろ過、及び試験・保管工程からなる。

重要工程は、ウイルス不活化、クロマトグラフィー、クロマトグラフィー・ウイルスろ過及び工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

生物由来原料等として、原薬の製造工程では、宿主細胞である CHO 細胞及び培養工程に用いる培地に含まれるの製造にウシ乳由来のカゼイン水解物が使用されている。は WCB 調製時の培地にも使用されている。また、MCB 及び WCB 調製時の培地に含まれるの製造にブタ膵臓由来のトリプシンが使用されている。これらの原料等は、いずれも生物由来原料基準に適合することが確認されている。

MCB、WCB 及び PPCB について純度試験が実施されており (2.1.1)、実施された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質による汚染は認められなかった。また、実生産スケールで得られたハーベスト前の未精製バルクに対して、エンドトキシン試験、微生物限度試験、電子顕微鏡観察、マウス微小ウイルス試験、マイコプラズマ否定試験及び *in vitro* 外来性ウイルス試験が実施され、検討された試験項目の範囲ではウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質による汚染は認められなかった。なお、ハーベスト前の未精製バルクについて、マウス微小ウイルス試験、マイコプラズマ否定試験及び *in vitro* 外来性ウイルス試験が工程内管理試験として設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された (表 1)。

表 1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)			
	異種指向性マウス白血球ウイルス	仮性狂犬病ウイルス	レオウイルス 3 型	マウス微小ウイルス
クロマトグラフィー	●	●	●	●
ウイルス不活化	●	●	●	●
クロマトグラフィー	●	●	●	●
クロマトグラフィー	●	●	●	●
ウイルスろ過	●	●	●	●
総ウイルスクリアランス指数	>20.2	>22.5	>14.1	4.3

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更点は、以下のとおりである (それぞれの製法を製法 A、製法 B 及び申請製法とする)。国内外の第 III 相試験では申請製法の原薬を用いて製造された製剤が使用されている。

- 製法 A から製法 B : の変更
- 製法 B から申請製法 : の変更

これらの製法変更時には品質特性に関する同等性／同質性評価が実施された。これに加え、宿主細胞が NS0 細胞から CHO 細胞に変更された製法 A から製法 B への変更時にはサル 2 週間静脈内反復投与毒性試験等が、処方の変更された製法 B から申請製法への変更時には健康成人を対象とした単回静脈内投与による海外第 I 相試験 (C13009 試験) が実施された。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主な安定性試験は、表3のとおりである。

表3 原薬の主な安定性試験の概略

	ロット数*	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	4	●●●℃	60 カ月	シリコーンポリマー／ポリプロピレンフィルムライナー付きポリプロピレン共重合体樹脂製キャップ及びポリカーボネート製容器
		●●●℃		
		-20±5℃		
加速試験	5±3℃	12 カ月		

*：申請製法で製造された原薬

長期保存試験では、いずれの保存条件においても実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、●●●クロマトグラフィーにおける●●●及び●●●における●●●の増加傾向が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、シリコーンポリマー／ポリプロピレンフィルムライナー付きポリプロピレン共重合体樹脂製キャップ及びポリカーボネート製容器を用いて●●●℃以下で保存するとき、48 カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 ガラスバイアルあたり本薬 331.2 mg を含有する凍結乾燥注射剤である。製剤には、L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物、L-アルギニン塩酸塩、精製白糖及びポリソルベート 80 が添加剤として含まれる。なお、本薬は、注射用水 4.8 mL を用いて溶解したときに本薬表示量 300 mg (5 mL) を採取できるよう、表示量に対して 10.4%過量充填されている。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、原薬の解凍・貯留、希釈、無菌ろ過、●●●、●●●、●●●、●●●、バルク製剤の保管及び表示・包装・試験工程からなる。

重要工程は、無菌ろ過、●●●及び●●●工程とされている。

製剤の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発段階における主な変更は、以下のとおりである。なお、当該変更は、いずれも原薬の製法変更 (2.1.4) と同時期に実施された (原薬の製法変更と同様に、それぞれの製法を製法 A、製法 B 及び申請製法とする)。

- ・ 製法 A から製法 B：●●●、●●●、●●●、●●●及び●●●の変更
- ・ 製法 B から申請製法：●●●、●●●、●●●、●●●、●●●及び●●●の変更

製剤の製法変更時には品質特性に関する同等性／同質性評価等が実施され、変更前後の製剤の同等性／同質性が確認されている (2.1.4)。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (等電点電気泳動、陽イオン交換クロマトグラフィー)、pH、純度試験 (溶状、CE-SDS〈非還元及び還元〉)、SEC、陽イオン交換クロマトグラフィー)、

水分、エンドトキシン、製剤均一性、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、再調製時間、生物活性（HuT78 結合アッセイ、接着阻害アッセイ）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主な安定性試験は、表 4 のとおりである。

表 4 製剤の主な安定性試験の概略

	ロット数*	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	4	5±3℃	60 カ月	クロロブチルゴム栓 及びガラスバイアル
加速試験	4	25±2℃/ 60±5 %RH	60 カ月	
	2	40±2℃/ 75±5 %RH	12 カ月	
光安定性試験	1	総照度 120 万 lux・h 以上 及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上		

*：原薬及び製剤ともに申請製法で製造されたものが用いられた

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、いずれの保存条件においても、**〇**、**〇**クロマトグラフィーにおける**〇**
〇及び**〇**における**〇**の増加傾向が認められた。

光安定性試験の結果、**〇**クロマトグラフィーにおける**〇**の減少傾向及び**〇**におけ
る**〇**の増加傾向が認められた。

以上より、製剤の有効期間は、一次容器としてクロロブチルゴム栓付きのガラスバイアルを用い、紙箱で遮光下、2～8℃で保存するとき、36 カ月とされた。

2.R 機構における評価の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の効力を裏付ける試験として、 $\alpha_4\beta_7$ インテグリンに対する結合特異性、種特異性、T リンパ球活性化、増殖及びサイトカイン産生に対する作用、Fc 領域を介した CDC 及び ADCC 作用、 $\alpha_4\beta_7$ インテグリンーリガンド相互作用に対する拮抗阻害作用等が検討された。その他、サル慢性大腸炎モデルに対する抗炎症作用を検討した公表文献が参考資料として提出された。また、安全性薬理試験として、心血管系に及ぼす影響が検討された。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 結合特異性 (CTD 4.2.1.1-1 : 試験番号 RPT-01097 Amendment 1)

本薬 (5 µg/mL) のヒト B 細胞リンパ腫由来 RPMI8866 細胞株 (インテグリン α_4 鎖及び β_7 鎖を発現するが、 α_E 鎖及び β_1 鎖を発現しない)、ヒト B 細胞リンパ腫由来 RAMOS 細胞株 (インテグリン α_4 鎖及び β_1 鎖を発現するが、 β_7 鎖を発現しない) 及びマウス前駆 B 細胞リンパ腫由来 L1.2 細胞株 (インテグリン α_E 鎖及び β_7 鎖を発現するが、 α_4 鎖を発現しない) に対する結合親和性をフローサイトメトリー (以下、「FCM」) 解析により検討した。本薬は RPMI8866 細胞に結合したが、RAMOS 細胞及び L1.2 細胞には結合しなかったことから、本薬は $\alpha_4\beta_7$ インテグリンに特異的に結合し、 $\alpha_4\beta_1$ インテグリン及び $\alpha_E\beta_7$ インテグリンには結合しないことが示唆された。

3.1.2 種特異性 (CTD 4.2.1.1-16～18、19 : 試験番号 RPT-00709、RPT-01101 Amendment 1 及び RPT-01052、RPT-01337 (参考資料))

本薬 (10 及び 100 ng/mL) のマウス、ラット、モルモット、ウサギ、カニクイザル及びヒトにおける全血中 $\alpha_4\beta_7$ インテグリン発現リンパ球に対する結合親和性を FCM 解析により検討したところ、本薬はウサギ、カニクイザル及びヒト全血中の $\alpha_4\beta_7$ インテグリン発現リンパ球に結合したが、マウス、ラット及びモルモット全血中の $\alpha_4\beta_7$ インテグリン発現リンパ球には結合しなかった。

また、本薬のウサギ、アカゲザル、カニクイザル及びヒトにおける $\alpha_4\beta_7$ インテグリン発現 B リンパ球及び CD4⁺ T リンパ球に対する結合親和性を FCM 解析により検討した結果、本薬の $\alpha_4\beta_7$ インテグリンに対する結合親和性はいずれの種においても同程度であった。

3.1.3 T リンパ球活性化、増殖及びサイトカイン産生に対する作用 (CTD 4.2.1.1-4 及び 4.2.1.1-5 : 試験番号 RPT-01140 及び RPT-01954 (参考資料))

本薬 (400 $\mu\text{g/mL}$) をヒト全血に添加し、T リンパ球活性化マーカーである CD25 及び CD69 の発現を FCM 解析により検討したところ、本薬は CD25 及び CD69 の発現に影響を及ぼさなかった。また、本薬 (400 $\mu\text{g/mL}$) をヒト全血に添加し、IFN γ 、TNF α 、IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-6、IL-8、IL-12p40、IL-12p70、IL-17 及び IL-23 の産生に対する影響を酵素免疫測定法 (以下、「ELISA 法」) により検討したところ、本薬はいずれのサイトカインの産生に対しても影響を及ぼさなかった。

本薬 (0.002、0.02 及び 0.2 $\mu\text{g/mL}$) の植物性血球凝集素 (PHA、2 $\mu\text{g/mL}$) 又は抗 CD3/CD28 ビーズで刺激したヒト末梢血 T リンパ球の増殖に及ぼす影響を FCM 解析により検討したところ、本薬はいずれの濃度においても T リンパ球の増殖に影響を及ぼさなかった。

3.1.4 Fc 領域を介した CDC 及び ADCC 作用 (CTD 4.2.1.1-6 及び 4.2.1.1-7 : 試験番号 RPT-1139 及び RPT-1138 (参考資料))

ウサギの補体の存在下で本薬 (0.0032～10 $\mu\text{g/mL}$) のヒト末梢血単核球 (以下、「PBMC」) に対する CDC 作用を検討した結果、本薬の CDC 作用は認められなかった。

また、エフェクター細胞 (ヒト PBMC) の存在下で本薬 (0.0032～10 $\mu\text{g/mL}$) の RPMI8866 細胞株 ($\alpha_4\beta_7$ インテグリンを発現) に対する ADCC 作用を検討した結果、本薬の ADCC 作用は認められなかった。

3.1.5 $\alpha_4\beta_7$ インテグリンーリガンド相互作用に対する拮抗阻害作用 (CTD 4.2.1.1-8 : 試験番号 RPT-01098 (参考資料))

本薬を RPMI8866 細胞株 ($\alpha_4\beta_7$ インテグリンを発現) に添加したところ、本薬 0～2 $\mu\text{g/mL}$ の範囲内で $\alpha_4\beta_7$ インテグリンと MAdCAM-1 の結合を拮抗阻害し、IC₅₀ は 0.058±0.024 $\mu\text{g/mL}$ であった。また本薬 0～1 $\mu\text{g/mL}$ の範囲内で $\alpha_4\beta_7$ インテグリンとフィブロネクチンの結合を拮抗阻害し、IC₅₀ は 0.020±0.012 $\mu\text{g/mL}$ であった。一方、本薬は 400 $\mu\text{g/mL}$ においても $\alpha_4\beta_7$ インテグリンと VCAM-1 の結合を阻害しなかった。

また、本薬を RAMOS 細胞 ($\alpha_4\beta_1$ インテグリンを発現) に添加したところ、本薬は 400 $\mu\text{g/mL}$ においても $\alpha_4\beta_1$ インテグリンと VCAM-1 又はフィブロネクチンの結合を阻害しなかった³⁾。

³⁾ RAMOS 細胞は MAdCAM-1 に結合しなかった

3.1.6 ヒトメモリーT リンパ球における $\alpha_4\beta_7$ インテグリン機能の回復性 (CTD 4.2.1.1-15 : 試験番号 RPT-01436 (参考資料))

蛍光標識した本薬をヒトメモリーT リンパ球 ($CD4^+CD45RO^+$) に添加後 24 時間インキュベートし、細胞表面の本薬/ $\alpha_4\beta_7$ インテグリン複合体の発現を FCM 解析により確認することにより、本薬/ $\alpha_4\beta_7$ インテグリン複合体の内在化を検討したところ、24 時間以内に本薬/ $\alpha_4\beta_7$ インテグリン複合体の細胞表面での発現が消失した。

本薬 (500 ng/mL) を添加 24 時間後に除去し、除去 1 及び 4 日後における $\alpha_4\beta_7$ インテグリンの細胞表面での発現を FCM 解析により検討した。また、本薬 (1~1,000 ng/mL) で同様に処理した後、細胞表面に再発現した $\alpha_4\beta_7$ インテグリンとそのリガンドである MAdCAM-1 との結合活性を検討した。細胞表面に $\alpha_4\beta_7$ インテグリンの発現を認める細胞の割合は、本薬除去 1 及び 4 日後において $\alpha_4\beta_7$ インテグリン陽性細胞全体の 50~58% 及び 74~90% に増加し、また、 $\alpha_4\beta_7$ インテグリンとそのリガンドである MAdCAM-1 との結合活性についても経時的に増加した。

3.1.7 サル慢性大腸炎モデルに対する作用 (CTD 4.2.1.1-22 : Gastroenterology. 111:1373-1380, 1996 (参考資料))

慢性大腸炎を自然発症したワタボウシタマリン (タマリン類のサル) に本薬のマウス相同抗体である Act-1 2.0 mg/kg 又は非特異型マウス IgG1 抗体を 8 日間投与 (初回 : 静脈内、2 日目以降 : 筋肉内) し、便の状態並びに大腸粘膜生検組織における炎症活性⁴⁾ 及び炎症性細胞密度の変化等を検討した。

便の状態は、Act-1 投与により投与開始 3 日後までにすべての個体で下痢が改善し固形便となり、下痢の改善効果は試験終了 (投与開始 20 日後) まで持続した一方、対照群では下痢の改善は認められなかった。また、Act-1 群では Act-1 投与前と比較して投与開始 5、10 及び 20 日後の大腸粘膜生検組織における炎症活性が低下し、組織中の炎症性細胞である $\alpha_4\beta_7$ インテグリン陽性リンパ球並びに $\alpha_4\beta_7$ 陰性好中球及びマクロファージの密度が低下した一方、対照群では免疫組織学的な変化は認められなかった。

3.1.8 サル実験的自己免疫性脳脊髄炎モデルに対する抗炎症作用 (CTD 4.2.1.1-23 : 試験番号 RPT-01673 (参考資料))

中枢神経系における免疫監視機能に対する本薬の影響を検討するために、アカゲザルにミエリンオリゴデンドロサイトを免疫することにより実験的自己免疫性脳脊髄炎 (以下、「EAE」) を誘導し、同時に免疫時から本薬 30 mg/kg、ヒト化抗ヒト α_4 インテグリンモノクローナル抗体であるナタリズマブ (遺伝子組換え)⁵⁾ (以下、「ナタリズマブ」) 30 mg/kg 又は溶媒 (生理食塩液) を週 1 回 3 週間反復静脈内投与し、EAE の発症⁶⁾ 並びに剖検時⁷⁾ の T2 病変量スコア (大脳白質病変を示す指標)、脳炎症スコア、脱髄スコア及び脳脊髄液中白血球数 (中枢神経系への白血球浸潤を示す指標) を評価した。EAE の発症は、溶媒対照群、本薬群及びナタリズマブ群で 4/8 例、4/7 例及び 1/7 例に認められ、ナタリズマブ

⁴⁾ 投与開始前、開始後 5、10 及び 20 日に大腸粘膜生検を行い、病理組織学的に腸粘膜固有層の白血球浸潤を 0~3 のスコアで評価した

⁵⁾ ヒト α_4 インテグリンに特異的に結合する遺伝子組換え型ヒト化 IgG₄ モノクローナル抗体であり、 $\alpha_4\beta_7$ 及び $\alpha_4\beta_1$ インテグリンの両方に結合し、MAdCAM-1 及び VCAM-1 を介した細胞接着を阻害する (タイサブリエ点滴静注 300 mg 審査報告書 (平成 26 年 2 月 4 日))

⁶⁾ 剖検前に EAE 臨床症状スコア (EAE の臨床症状を 0、0.5、1、2、2.5、3、4、5 の 8 段階で評価) が 0.5 以上の動物を EAE 発症例とした

⁷⁾ 被験動物を 2~3 例ずつランダムにグループ化し、グループ内のいずれかの動物の EAE 臨床症状スコアが 2 を超えた時点でグループ内の全動物を剖検した

は EAE の発症を抑制した一方、本薬は EAE の発症に影響を及ぼさなかった。また、EAE に関連する変化を示す各スコアは表 5 のとおりであり、溶媒対照群と比較してナタリズマブ群では各スコアを抑制した一方、本薬群では各スコアに影響を及ぼさなかった。

表 5 EAE を誘導したアカゲザルにおける T2 病変量スコア、脳炎症スコア及び脱髄スコア

投与群	全体 (EAE 非発症例+EAE 発症例)			EAE 発症例		
	T2 病変量スコア	脳炎症スコア	脱髄スコア	T2 病変量スコア	脳炎症スコア	脱髄スコア
溶媒対照群	2.25±0.99 (8)	0.81±0.30 (8)	0.69±0.31 (8)	4.38±1.25 (4)	1.38±0.38 (4)	1.38±0.38 (4)
本薬群	2.14±1.26 (7)	0.86±0.32 (7)	0.64±0.36 (7)	3.75±1.89 (4)	1.38±0.38 (4)	1.13±0.52 (4)
ナタリズマブ群	0.29±0.18 (7)	0.11±0.11 (7)	0.11±0.11 (7)	0.00 (1)	0.75 (1)	0.75 (1)

平均値±標準偏差 (例数)

また、EAE 発症例において脳脊髄液中の白血球数について検討した結果、本薬群及び溶媒対照群では脳脊髄液中の白血球数が増加した一方、ナタリズマブ群では白血球数の増加は認められなかった。

3.2 安全性薬理試験

安全性薬理試験の結果は表 6 のとおりであった。

表 6 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	本薬投与量	投与経路	所見	添付資料 CTD
心血管系	カニクイザル (雄各群 4 例)	心拍数、血圧及び心電図 (無麻酔下)	10、100 mg/kg	静脈内	影響はなし	4.2.1.3-1

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 薬理作用について

申請者は、本薬の薬理作用について、以下のように説明している。

ヒトリンパ球の $\alpha_4\beta_7$ インテグリンは、消化管や所属リンパ節の血管内皮に局限して発現する血管細胞接着分子である MAdCAM-1 に接着することにより、消化管粘膜及び腸管関連リンパ系組織へのリンパ球の遊走を補助する腸管免疫及び炎症における重要なメディエーターである (J Immunol. 153: 517-528, 1994, Adv Immunol. 72: 209-253, 1999 等)。

本薬は $\alpha_4\beta_7$ インテグリンに対するヒト化 IgG1 モノクローナル抗体であり、 $\alpha_4\beta_7$ インテグリンに特異的に結合し、 $\alpha_4\beta_7$ インテグリンと MAdCAM-1 の接着を拮抗阻害することにより、UC の病変部へのリンパ球浸潤を抑制し、抗炎症作用を発揮する。

機構は、今般提出された効力を裏付ける試験成績から、UC に対する本薬の効果は期待できると考える。

3.R.2 本薬の中樞神経系における免疫監視機構に対する影響について

申請者は、本薬の中樞神経系における免疫監視機構に対する影響について、以下のように説明している。

本薬は $\alpha_4\beta_7$ インテグリンに特異的に結合し、 $\alpha_4\beta_7$ インテグリンと MAdCAM-1 の結合を拮抗阻害することにより、消化管選択的な作用を有すると考えられる。一方、ナタリズマブは、 $\alpha_4\beta_7$ 及び $\alpha_4\beta_1$ インテグリンの両方に結合するインテグリン二重拮抗薬であり、MAdCAM-1 に加え、中樞神経系や皮膚の血管内腔表面に存在する VCAM-1 を介した細胞接着も阻害することから、影響を及ぼす組織の範囲が広く、中樞神経系へのリンパ球浸潤も抑制する。ナタリズマブでは中樞神経系のリンパ球浸潤抑制を抑制し、

ジョン・カニンハムウイルスによる中枢神経系の致死的な日和見感染症である進行性多巣性白質脳症(以下、「PML」)のリスクを伴うことが問題となっている(タイサブリエ点滴静注 300 mg 審査報告書(平成 26 年 2 月 4 日))。

アカゲザル EAE モデルを用いた検討において、ナタリズマブは EAE に関連する変化を抑制したが、本薬は抑制しなかったことから、本薬の中枢神経系の免疫監視機構に対する影響はナタリズマブよりも限定的であることが示唆された(3.1.8)。また、本薬は健康成人における脳脊髄液中の CD4⁺及び CD8⁺リンパ球数及び CD4⁺/CD8⁺比に影響を及ぼさなかった(CTD 5.3.4.1-1:試験番号 C13012)。

以上から、本薬は消化管選択的な薬理学的プロファイルを有し、ナタリズマブで報告されているような PML が発現する可能性は低いと考えられる。

機構は、本薬の中枢神経系における免疫監視機構に対する影響について、申請者の考察は理解できると考える。

3.R.3 安全性薬理試験について

申請者は、中枢神経系及び呼吸系に対する本薬の影響について、以下のように説明している。

中枢神経系及び呼吸系への影響は、ウサギ(12 週間)及びサル(13 及び 26 週間)における反復投与毒性試験において評価した(5.2)。いずれの試験においても本薬 100 mg/kg/日まで一般状態観察及び病理組織学的検査で本薬に起因した変化は認められなかった。ウサギ及びサルに無毒性量(100 mg/kg)投与時の C_{max} は 9,890 µg/mL 及び 5,070~5,260 µg/mL である一方、ヒトに臨床推奨用量(300 mg)投与時の C_{max} は 126.5 µg/mL であることから、臨床使用時に本薬が中枢神経系及び呼吸系へ影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

本薬の中枢神経系及び呼吸系への影響を一般毒性試験において評価することについては問題ない。ただし、一般状態観察及び病理組織学的検査のみから評価することには限界がある。一般毒性試験における本薬の曝露量は臨床使用時と比較し十分な安全域が担保されていること、臨床試験成績においても中枢神経系及び呼吸系に特段問題は認められていないこと(7.R.3)及び 3.R.2 における検討を踏まえると、臨床使用時に本薬が中枢神経系及び呼吸系に対して重大な薬理作用を示す可能性は低い。また、今般提出された安全性薬理試験成績から、本薬が臨床使用時に心血管系に対して重大な薬理作用を示す可能性は低い。

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

サルに本薬を静脈内投与したときの薬物動態が検討された。血清又は乳汁中の本薬の濃度は、ELISA 法で測定され、定量下限値はいずれも 0.125 µg/mL であった。

4.1 吸収

4.1.1 単回静脈内投与試験(CTD 4.2.2.7-6:試験番号 ██████████ (参考資料))

雌性サルに本薬を単回静脈内投与したときの本薬の血清中薬物動態パラメータは表 7 のとおりであり、AUC_{0-84day} は本薬の用量に応じて増加した。

表7 サル単回静脈内投与時における血清中本薬薬物動態パラメータ

本薬投与量 (mg/kg)	例数	AUC _{0-84day} ^{a)} ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	t _{1/2} (day)
10	3	1,363±354	14.0±5.8
100	3	22,583±2,521	15.1±5.5

平均値±標準偏差

a) 10 mg/kg 群では2例で投与後15日目まで、1例で29日目まで本薬が検出された。

100 mg/kg 群では1例で投与後43日目まで、2例で85日目まで本薬が検出された。

4.1.2 反復静脈内投与試験 (CTD 4.2.2.7-15 及び 4.2.2.7-16 : 試験番号 [REDACTED] 及び [REDACTED])

毒性試験において、雌雄サルに本薬を2週間に1回、13週間及び26週間反復静脈内投与したときのトキシコキネティクスが検討された。本薬の血清中薬物動態パラメータは表8のとおりであり、いずれの試験においてもAUC_{0-14day}は本薬の用量に応じて増加し、性差は認められなかった。また、26週間反復静脈内投与した試験において、本薬100 mg/kg 群における投与141、169及び183日目の平均トラフ濃度はそれぞれ1,740、1,850及び1,750 $\mu\text{g/mL}$ であり、本薬の反復投与による蓄積は認められなかった。

表8 サル反復静脈内投与時の血清中本薬薬物動態パラメータ^{a)}

	本薬投与量 (mg/kg)	性別	例数	測定時点 (日目)	AUC _{0-14day} ^{b)} ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)
13週間反復静脈内投与試験 (試験番号 [REDACTED])	10	雄	6	1	1,296±233
			2	85	5 ^{c,d)}
		雌	6	1	1,413±149
			2	85	2,367 ^{o)}
	30	雄	6	1	5,125±1,821
			2	85	5,833 ^{o)}
		雌	6	1	4,625±458
			2	85	3,379 ^{o)}
	100	雄	6	1	17,750±2,608
			2	85	30,167 ^{o)}
		雌	6	1	16,125±2,371
			2	85	39,333 ^{o)}
26週間反復静脈内投与試験 (試験番号 [REDACTED])	10	雄	4	1	1,838±600
			4	169	1,775±2,129
		雌	4	1	1,346±321
			3	169	1,071±1,854
	30	雄	4	1	4,625±667
			4	169	7,958±4,133
		雌	4	1	4,792±1,233
			4	169	4,958±5,708
	100	雄	6	1	15,750±2,158
			6	169	40,167±14,583
		雌	6	1	15,583±929
			6	169	32,875±5,125

平均値±標準偏差

a) 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) 26週間反復投与試験における169日目のデータはAUC_{0-333h}

c) 2例の平均値

d) サル抗ヒト抗体発現により低下したと申請者は考察している

4.2 分布

本薬は、①ヒト化IgG1モノクローナル抗体であり、抗原非特異的な分布は内因性IgG1と同様であると考えられたこと、② $\alpha_4\beta_7$ インテグリンに対して結合特異性が高く、ヒトに投与された本薬は標的タンパクである $\alpha_4\beta_7$ インテグリンを発現している消化管等に主に分布していると考えられたこと、③本薬のヒトにおける分布容積⁸⁾を踏まえると、組織移行性は高くないと考えられたことから、本薬の分布に関する非臨床薬物動態試験は実施されていない。

⁸⁾ 国内第1相試験 (CPH-001 試験) において、日本人UC患者に本薬150~300 mgを静脈内投与したときの分布容積は3.16~3.50 Lと算出された

4.3 代謝

本薬はヒト化 IgG1 モノクローナル抗体であり、本薬を静脈内投与した後はペプチドやアミノ酸に分解されると考えられたことから、代謝に関する非臨床薬物動態試験は実施されていない。

4.4 排泄

4.4.1 サルにおける乳汁中排泄 (CTD 4.2.2.7-17: 試験番号 ██████████)

妊娠サルに、妊娠 20 日目から 140 日目まで 2 週に 1 回、本薬 10 又は 100 mg/kg を反復静脈内投与したときの分娩後 28 日目の乳汁中本薬濃度が測定され、100 mg/kg 群が投与された 11 例中 3 例で本薬が検出された ($0.217 \pm 0.052 \mu\text{g/mL}$ (3 例の平均値 \pm 標準偏差))。また、妊娠期間中に本薬 10 又は 100 mg/kg を投与したサルの母体から産まれた乳仔の血清中にも本薬が検出された (分娩後 28 日目: 10 mg 群 3.2 ± 2.8 , 100 mg 群 $30.3 \pm 17.7 \mu\text{g/mL}$ (それぞれ 4 例及び 11 例の平均値 \pm 標準偏差)、分娩後 120 日目: 100 mg 群 $0.166 \mu\text{g/mL}$ (1 例))。申請者は、サル乳仔の血清中に本薬が検出されたのは、本薬が胎盤を通過したためと説明している。

4.R 機構における審査の概略

機構は、本薬の非臨床薬物動態について、特段の問題はないと考える。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験 (免疫毒性試験及び組織交差反応性試験) が実施された。毒性試験には、本薬に薬理学的応答を示す動物種として New Zealand White ウサギ (NZW) 及びカニクイザルが用いられた。GLP 非適用で実施された一部の試験は、参考資料として提出された。なお、製造工程等が異なる 3 つの製剤 (製法 A、B 及び申請製法) が毒性試験に用いられたが、製剤間で毒性学的な差異は特段認められなかった。

5.1 単回投与毒性試験

単回投与毒性については、カニクイザルを用いた静脈内投与試験が実施された (表 9)。

表 9 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	本薬の用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄 カニクイザル	静脈内 ^{a)}	0 ^{b)} , 10, 30	毒性変化なし	>30	4.2.3.1-2

a) 30 分間持続静注

b) 50 mM ヒスチジン、125 mM アルギニン、100 mg/mL スクロース及び 0.6 mg/mL ポリソルベート 80 含有液

5.2 反復投与毒性試験

ウサギ (12 週間) 及びサル (2、13 及び 26 週間) における反復静脈内投与毒性試験が実施された (表 10)。主な変化として、本薬の薬理学的作用 (腸管への末梢リンパ球の遊走抑制) に関連すると考えられるパイエル板におけるリンパ球の軽微から軽度の減少等が認められたが、全身性の免疫抑制を示唆する変化は認められず、本薬に起因する毒性ではないと判断された。

ウサギ (12 週間、84 日目) 及びサル (26 週間、169 日目) の無毒性量 (100 mg/kg) 投与時の本薬の AUC はそれぞれ $51,250 \mu\text{g} \cdot \text{day/mL}$ 及び $36,500 \mu\text{g} \cdot \text{day/mL}$ であり、日本人 UC 患者に本薬 300 mg を 1、

15 及び 43 日目に反復静脈内投与した際の AUC_{0-14day} 1,176 µg・day/mL (6.2.2) のそれぞれ約 44 倍及び約 31 倍であった。

表 10 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	本薬の用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 ウサギ (NZW)	静脈内 ^{a)}	12 週 (1 回 /2 週) + 休薬 4 週 ^{g)}	0 ^{h)} 、30、100	毒性変化なし 死亡 ^{l)} : 30 (雌 1/5 例)、100 (雌 1/5 例) ≥30: リンパ球・白血球数の高値、回腸 (正円小囊) パイエル板のリンパ濾胞の縮小、グロブリン・総タンパクの高値、アルブミン/グロブリン比 (A/G 比) の低値 ^{m)} 、脾臓重量増加・リンパ組織過形成・脾臓動脈周囲リンパ鞘のアミロイドーシス増加 ⁿ⁾ 回復性: リンパ濾胞の縮小は 100 mg/kg 群の雄 1 匹を除き回復した。グロブリンの高値、アルブミン/グロブリン比 (A/G 比) の低値 ^{m)} 、脾臓重量増加・リンパ組織過形成・脾臓動脈周囲リンパ鞘のアミロイドーシス増加 ⁿ⁾ は休薬期間終了後も持続して認められた。	100	4.2.3.2-1
雌雄 カニクイザル	静脈内 ^{b)}	2 週 (1 回/日)	2.5	毒性変化なし 2.5: リンパ組織過形成 ⁿ⁾	—	4.2.3.2-2
雄 カニクイザル	静脈内 ^{c)}	2 週 ^{b)}	10	毒性変化なし 10: 嘔吐 ^{o)} 、片側性の眼の腫脹 ^{o)} 、ALT・AST 値の増加等 ^{o)}	—	参考 4.2.3.2-3
雌雄 カニクイザル	静脈内 ^{d)}	13 週 ^{h)} + 休薬 10 週 ^{h)}	0 ^{k)} 、2.5、10	毒性変化なし ≥2.5: 一般状態変化 ^{p)} (嘔吐、顔面腫脹、皮膚 (顔面) 紅斑、粘膜蒼白) 回復性: 特記すべき変化なし	10	4.2.3.2-4
雌雄 カニクイザル	静脈内 ^{e)}	13 週 (1 回 /2 週) + 休薬 12 週	0 ^{k)} 、10、30、100	毒性変化なし ≥30: 盲腸及び結腸のバランチジウム属原虫数の増加 ^{o)} 回復性: 特記すべき変化なし	100	4.2.3.2-5
雌雄 カニクイザル	静脈内 ^{f)}	26 週 (1 回 /2 週) + 休薬 12 週 ^{h)}	0 ^{k)} 、10、30、100	毒性変化なし ≥10: 消化管パイエル板におけるリンパ球減少、リンパ球形質細胞性胃炎部位における粘膜再生の程度の増加傾向 ^{o)} 回復性: 特記すべき変化なし	100	4.2.3.2-6

a) 60 分間持続静注

b) 1 日目: 60 分間、2 日目: 30 分間、3~14 日目: 15 分間持続静注

c) 1 日目: 30 分間持続静注、4、8、11 及び 15 日目: 約 1 分間静脈内投与

d) 1 日目: 30 分間持続静注、その他の投与日: 約 1 分間静脈内投与

e) 10 分間持続静注

f) 20 分間持続静注

g) 30 mg/kg 群は設定されていない

h) 1、4、8、11 及び 15 日目に投与

i) 0 及び 10 mg/kg 群: 1、4、8 日目、以降 1 週間ごとに 1 回投与

2.5 mg/kg 群: 1~8、11、15、18、22、25、29 日目、以後 1 週間に 1 回投与

j) 2.5 mg/kg 群は設定されていない

k) 生理食塩液

l) いずれの死亡例も死因は不明であったが、持続投与時の拘束ストレスが死亡に関与した可能性があると申請者は考察している

m) 本薬の薬理作用に関連した変化であると申請者は考察している

n) 異種タンパク質に対する反応性変化である可能性が高いと申請者は考察している

o) 本薬投与との関連は明確でなく、その後の試験では再現しなかったと申請者は考察している

p) サル抗ヒト抗体に起因すると考えられる間欠的及び一過性的変化

q) 本薬との関連性は明確でないが、対照群にも認められた

r) 10 及び 30 mg/kg 群は設定されていない

5.3 遺伝毒性試験

本薬はヒト化 IgG1 モノクローナル抗体であり、核酸や染色体と直接相互作用する可能性は低いと考えられたことから、遺伝毒性試験は実施されていない。

5.4 がん原性試験

本薬はげっ歯類に対して薬理学的に応答せず (3.1.2)、げっ歯類を用いたがん原性試験を実施できないことから、 $\alpha_4\beta_7$ インテグリンを発現するヒト腫瘍細胞が造血細胞由来に限定されることを確認するとともに、造血細胞由来のヒト腫瘍細胞株に対する本薬の影響を評価することで、そのがん原性が評価された。

ヒト固形腫瘍 (結腸粘膜由来の悪性腫瘍) 上の $\alpha_4\beta_7$ インテグリンの発現が評価され、成熟白血球上に染色性が認められたが、腫瘍細胞上には発現は認められなかった (CTD 4.2.3.4.3-1 (参考資料))。また、本薬の $\alpha_4\beta_7$ インテグリンを発現する造血細胞由来 RPMI8866 ヒト B 細胞リンパ腫細胞株に対する細胞増殖及び細胞死に対する影響が評価され、細胞増殖及び細胞死に影響を及ぼさなかった (CTD 4.2.3.4.3-2 (参考資料))。その他、本薬の $\alpha_4\beta_7$ インテグリンを発現するヒト T リンパ球に対する活性化、サイトカイン産生又は細胞増殖能等の腫瘍形成に影響を及ぼす因子に影響は認められなかった (3.1.3)。また、ウサギ 12 週間反復投与毒性試験においてヒト化抗体を投与したことによる反応性変化と考えられるリンパ組織過形成が認められたものの、サル 26 週間反復投与毒性試験では、臨床予定用量の本薬を投与したときの曝露量を大きく上回る曝露量においても、細胞増殖及び細胞死並びに全身性免疫調節への影響を示す変化は認められなかった (5.2)。

以上より、申請者は、本薬のヒトにおける発がん性リスクは低いと説明している。

5.5 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性は、ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験、カニクイザルにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験、幼若カニクイザルを用いた 13 週間静脈内投与毒性試験及び 12 週間回復性試験が実施された (表 11)。

受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験は実施されていない。本薬の受胎能及び着床までの初期胚発生に対する影響について、申請者は、以下のように説明している。

ヒト生殖系組織に $\alpha_4\beta_7$ インテグリンの交差反応性がないこと (5.7.3)、ウサギ及びサルを用いた反復投与毒性試験において生殖系組織に病理組織学的所見が認められなかったこと及び β_7 インテグリンホモ接合体性 null マウス (*Itgb7^{-/-}*) ($\alpha_4\beta_7$ 及び $\alpha_E\beta_7$ インテグリン機能が欠損しているマウス) の受胎能が正常であったとの報告があること (Nature 382: 366-370, 1996) から、本薬が受胎能に影響する可能性はないと判断されている。

胚・胎児発生に関する試験では催奇形性は認められず、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験においても、母動物及び乳児に本薬投与による影響は認められなかった。ウサギ (妊娠 20 日) の無毒性量 (100 mg/kg) 投与時の本薬の AUC は 15,250 $\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$ であり、日本人 UC 患者に本薬 300 mg を 1、15 及び 43 日目に反復静脈内投与した時の AUC_{0-14day} 1,176 $\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$ (6.2.2) の約 13 倍であった。また、カニクイザル (妊娠 132 日) の無毒性量 (100 mg/kg) 投与時の本薬の AUC は 28,833 $\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$ であり、日本人 UC 患者に本薬 300 mg を 1、15 及び 43 日目に静脈内投与した時の AUC_{0-14day} 1,176 $\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$ (6.2.2) の約 25 倍であった。さらに、本薬 100 mg/kg を投与した母動物 (カニクイザル) の乳仔

の血中（分娩後 28 日目：30.3 µg/mL 〈11 例の平均値〉、120 日目：0.166 µg/mL 〈1 例〉、181 日目：定量限界未満）及び乳汁（0.217 µg/mL 〈3 例の平均値〉）に本薬が検出された。

幼若カニクイザル（11～15 カ月齢）を用いた反復静脈内投与試験において本薬投与による影響は認められなかった。無毒性量（100 mg/kg/日）投与時の本薬の AUC は 12,958～15,083 µg・day/mL であり、日本人 UC 患者に 300 mg を静脈内投与した際の AUC_{0-14day} 1,176 µg・day/mL（6.2.2）の約 11～13 倍であった。

表 11 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	本薬の用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
胚・胎児発生試験	雌 ウサギ (NZW)	静脈内 ^{a)}	妊娠 7 日目 (1 回)	0 ^{d)} 、10、30、 100	母動物、胚・胎児：毒性変化なし	母動物（一般毒性）：100 胚・胎児発生：100	4.2.3.5.2-2
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	雌 カニクイザル	静脈内 ^{b)}	母動物： 妊娠 20 日～ 140 日 (1 回/2 週)	0 ^{d)} 、10、100	母動物：毒性変化なし 100：下痢・体重減少・脱水を伴う状態悪化のため途中剖検（2/12 例） ^{c)} F1 出生児：毒性変化なし	母動物（一般毒性、生殖能）：100 F1 出生児の発生、生殖能：100	4.2.3.5.3-1
幼若動物を用いた試験	雌雄 幼若カニクイザル	静脈内 ^{e)}	13 週 (1 回/2 週) + 休薬 12 週 ^{f)}	0 ^{d)} 、10、30、 100	毒性変化なし 回復性：異常なし	100	4.2.3.5.4-1

a) 60 分間持続静注

b) 20～30 分間持続静注

c) 30 分間持続静注

d) 生理食塩液

e) 分娩後 35 日あるいは 53 日目に途中剖検を実施した。これらの動物の病理組織学的検査で、大腸に炎症性変化が認められたが、サルにしばしば認められる細菌感染症に起因する変化であり、本薬との関連はないと判断された。

f) 10 及び 30 mg/kg 群は設定されていない

5.6 局所刺激性試験

ウサギの単回投与局所刺激性試験（皮下及び筋肉内）が実施され、局所忍容性は良好であると判断された（表 12）。また、ウサギ及びサルの反復投与毒性試験（5.2）における投与部位の病理組織学的検査において本薬の局所刺激性が評価され、最高用量である本薬の 100 mg/kg 投与において、本薬に関連する変化は観察されず、本薬の静脈内投与に起因した局所刺激性は認められなかった。

表 12 局所刺激性試験

試験系	適用局所	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雄 ウサギ (NZW)	背部皮下又は大腿部筋肉内	本薬 0 ^{a)} 、30、60 mg/mL を単回投与	穿刺時の物理的刺激に伴う変化が認められたが、その頻度及び程度に群間で差は認められなかった	4.2.3.6-1

a) 低濃度溶媒：ヒスチジン/ヒスチジン塩酸塩 25 mM、アルギニン塩酸塩 62.5 mM、0.03%ポリソルベート 80、5%スクロース含有液（pH 6.3、315 mOsm/kg）

高濃度溶媒：ヒスチジン/ヒスチジン塩酸塩 50 mM、アルギニン塩酸塩 125 mM、0.06%ポリソルベート 80、10%スクロース含有液（pH 6.3、655 mOsm/kg）

5.7 その他の試験

5.7.1 免疫原性評価

各種毒性試験における免疫原性評価の結果、ウサギ抗ヒト抗体（以下、「RAHA」）あるいはサル抗ヒト抗体（以下、「PAHA」）の発現が認められた。本薬の低用量及び中用量（10 及び 30 mg/kg）を投与した一部の動物において、RAHA あるいは PAHA は本薬に対し中和作用を示し、本薬のトキシコキネティクス及び薬力学パラメータに影響を及ぼしたが、本薬の高用量（100 mg/kg）投与時にはほとんど影

響を及ぼさなかった。RAHA あるいは PAHA の中和作用が認められない動物では、 $\alpha_4\beta_7$ インテグリンの持続的な結合飽和が認められた。また、反復投与毒性試験における無毒性量 (100 mg/kg) において、ほぼすべての動物で、投与期間及び休薬期間を通じて、標的である $\alpha_4\beta_7$ インテグリンへの持続的な結合が維持されていた。

5.7.2 免疫毒性試験

カニクイザルを用いた免疫毒性試験が実施された (表 13)。

表 13 免疫毒性試験

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雌雄 カニクイザル	本薬 0 ^{a)} 、10、30 又は 100 mg/kg/日が 2 週間に 1 回 13 週間反復静脈内投与 (10 分間持続静注) され、血液及び脳脊髄液のリンパ球イムノフェノタイピング、ナチュラルキラー細胞活性及び T 細胞依存性抗体産生 (以下、「TDAR」) 試験 (抗キーホールリンパットヘモシアニン抗体測定) が実施された。	毒性変化なし	4.2.3.7.2-1
雌雄 カニクイザル	本薬 0 ^{a)} 、30 mg/kg、ナタリズマブ 30 mg/kg が 1 週間に 1 回、3 週間静脈内投与 (30 分間持続静注) され、リンパ球イムノフェノタイピング、TDAR 試験 (抗キーホールリンパットヘモシアニン抗体及び抗破傷風トキソイド抗体測定) が実施された。	毒性変化なし	4.2.3.7.2-2

a) 生理食塩液

5.7.3 組織交差反応性試験

サル及びヒトの正常組織を用いた組織交差反応性試験が実施された (表 14)。サル組織及びヒト組織は類似の組織交差反応性を示し、本薬の主要な薬理学的標的は白血球のサブセット (リンパ組織内の白血球、血管腔内の白血球又は非リンパ系組織における浸潤白血球) であった。これらの結果は、既知の $\alpha_4\beta_7$ のインテグリン発現パターン (Immunol Today 20: 267-277, 1999, Gut 49: 519-525, 2001) と一致した。

表 14 組織交差反応性試験

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
サル正常 組織切片	本薬 (2 及び 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$) の交差反応性が免疫組織化学染色法により検討された。	結合パターンはリンパ組織中のリンパ球、血管腔内のリンパ球又は様々な非リンパ系組織において認められた浸潤リンパ球に限定され、血液中のリンパ球、結腸 (粘膜固有層及び粘膜下リンパ小節)、小腸 (上皮内、粘膜固有層及び粘膜下リンパ小節)、胃 (粘膜固有層)、心臓 (心筋間質)、肺 (気管支/細気管支近傍の気管支関連リンパ組織)、リンパ節、唾液腺 (間質の浸潤細胞巢)、脾臓 (動脈周囲リンパ鞘)、胸腺 (髄質で顕著)、扁桃 (主に濾胞間領域及び粘膜下組織) 並びに膀胱 (主に固有層-粘膜下層内の浸潤細胞巢) 内のリンパ球等に陽性反応が認められた。	4.2.3.7.7-2
ヒト正常 組織切片	本薬 (2 及び 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$) の交差反応性が免疫組織化学染色法により検討された。	結合パターンはリンパ組織中のリンパ球、血管腔内のリンパ球又は様々な非リンパ系組織において認められた浸潤リンパ球に限定され、リンパ節の T 細胞領域 (傍皮質/マントル帯)、扁桃 (濾胞間領域/マントル帯)、脾臓 (動脈周囲リンパ鞘)、リンパ節又は腸管関連リンパ組織におけるリンパ小節、胸腺髄質及び骨髄のリンパ球、肝臓及びリンパ節の血管内腔のリンパ球、並びに肝臓の静脈周囲、前立腺内の浸潤リンパ球等に陽性反応が認められた。	4.2.3.7.7-5

5.R 機構における審査の概略

申請者は、本薬の毒性プロファイルについて以下のように説明している。

本薬の投与により、薬理学的作用 ($\alpha_4\beta_7$ インテグリン発現白血球の消化管への遊走を抑制する作用) に起因すると考えられるパイエル板におけるリンパ球の軽微から軽度の減少等が認められたが、全身性の免疫抑制を示唆する変化は認められなかった。また、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験等においても、懸念すべき変化は認められなかった。さらに、本薬は *in vitro* で $\alpha_4\beta_7$ インテグリンを発現する造血細胞由来の腫瘍細胞株の細胞増殖又は細胞死に影響しなかったこと、反復投与毒性試験において細胞増殖

及び細胞死に影響を及ぼさなかったこと、全身性の免疫抑制を示唆する変化は認められなかったことから、発がん性を有する可能性は低いと考える。

以上より、本薬の毒性試験成績について、現時点で毒性学的に特に問題はないと考える。

機構は、非臨床毒性試験において、ヒトの安全性に対し懸念されるような特記すべき知見は認められていないと考える。なお、全身性の免疫抑制に関連した感染症リスク等については、臨床の項において引き続き検討を行った（7.R.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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請に際して評価資料として提出された臨床試験では、申請製剤と同一の凍結乾燥製剤が用いられた。なお、海外第 I 相試験（C13009 試験）では、本薬の凍結溶解製剤（製法 B、以下、「旧製剤」）も用いられた。

本薬のヒト血清中濃度は ELISA 法により測定され、定量下限は 0.125 µg/mL であった。抗ベドリズマブ抗体（以下、「AVA」）及びその中和能は、電気化学発光（ECL）法により測定された。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 外国人健康成人を対象とした海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.1-1：試験番号 C13009 <20●●年●●月～20●●年●●月>）

18～45 歳の外国人健康成人を対象に、本薬を静脈内投与したときの薬物動態、薬力学的効果及び安全性を検討する目的で、非盲検試験（Part 1）及び無作為化二重盲検並行群間比較試験（Part 2）が海外 1 施設で実施された。用法・用量は、Part 1 では本薬 300 mg を単回静脈内投与、Part 2 ではプラセボ又は本薬 600 mg を単回静脈内投与することとされた。なお、Part 2 では本薬の旧製剤を 600 mg 投与する群も設定された。

治験薬が投与された 87 例（Part 1：本薬 300 mg 群 13 例、Part 2：74 例〈プラセボ群：25 例、本薬 600 mg 群：26 例、旧製剤 600 mg 群：23 例〉）全例が安全性解析対象集団とされた。また、本薬の薬物動態評価が可能な血液検体が得られ、かつ AVA が陰性であった 56 例（Part 1：本薬 300 mg 群 10 例、Part 2：46 例〈本薬 600 mg 群：24 例、旧製剤 600 mg 群：22 例〉）が薬物動態及び薬力学的効果解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬の血清中薬物動態パラメータは表 15 のとおりであった。

表 15 外国人健康成人における単回静脈内投与時の本薬の血清中薬物動態パラメータ

	本薬投与量 (mg)	例数	AUC _{0-∞} (µg·day/mL)	t _{1/2} (day)
Part1	300	8	2,020±266	18.3±4.1
Part2	600	22	3,970±823	21.0±4.4
	(参考) 旧製剤 600	19	4,080±658	19.4±4.1

平均値±標準偏差

薬力学的効果について、Part 1 及び Part 2 本薬又は旧製剤投与群のいずれにおいても、静脈内投与後 24 時間以内に、MAdCAM-1 の α₄β₇ インテグリンに対する結合はほぼ完全に阻害され、141 日間にわたり 90%以上の阻害が持続した。

AVA の発現状況について、Part 1 の本薬 300 mg 群では 23.1% (3/13 例) に AVA が検出され、いずれも中和抗体陽性であった。また、Part 2 では旧製剤 600 mg 群では AVA は検出されず、本薬 600 mg 群で 7.7% (2/26 例) に AVA が検出され、そのうち 1 例は中和抗体陽性であった。

安全性について、各パートにおける有害事象及び本薬との因果関係が否定できない有害事象（以下、「副作用」）の発現状況は表 16 及び表 17 のとおりであった。死亡例及び重篤な有害事象、中止に至った有害事象は認められなかった。

表 16 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象

	Part 1		Part 2	
	本薬 300 mg 群 (13 例)	プラセボ群 (25 例)	本薬 600 mg 群 (26 例)	(参考) 旧製剤 600 mg 群 (23 例)
全有害事象	61.5 (8)	80.0 (20)	73.1 (19)	69.6 (16)
上気道感染	30.8 (4)	4.0 (1)	26.9 (7)	13.0 (3)
頭痛	23.1 (3)	24.0 (6)	26.9 (7)	30.4 (7)
悪心	15.4 (2)	16.0 (4)	3.8 (1)	8.7 (2)
鼓腸	7.7 (1)	12.0 (3)	3.8 (1)	4.3 (1)
関節痛	7.7 (1)	8.0 (2)	3.8 (1)	4.3 (1)
嘔吐	0 (0)	16.0 (4)	0 (0)	4.3 (1)
腹痛	0 (0)	12.0 (3)	0 (0)	8.7 (2)
四肢痛	0 (0)	12.0 (3)	0 (0)	0 (0)
下痢	0 (0)	8.0 (2)	0 (0)	4.3 (1)
皮膚裂傷	0 (0)	8.0 (2)	0 (0)	4.3 (1)
浮動性めまい	0 (0)	8.0 (2)	0 (0)	4.3 (1)
ウイルス性胃腸炎	0 (0)	8.0 (2)	0 (0)	0 (0)
関節捻挫	0 (0)	0 (0)	7.7 (2)	0 (0)
ウイルス性上気道感染	0 (0)	0 (0)	0 (0)	13.0 (3)
錯感覚	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8.7 (2)

発現割合 (例数)
MedDRA/J ver.9.1

表 17 いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用

	Part 1		Part 2	
	本薬 300 mg 群 (13 例)	プラセボ群 (25 例)	本薬 600 mg 群 (26 例)	(参考) 旧製剤 600 mg 群 (23 例)
全副作用	53.8 (7)	48.0 (12)	38.5 (10)	30.4 (7)
上気道感染	23.1 (3)	0 (0)	11.5 (3)	4.3 (1)
頭痛	15.4 (2)	0 (0)	7.7 (2)	13.0 (3)
鼓腸	7.7 (1)	8.0 (2)	3.8 (1)	4.3 (1)
悪心	0 (0)	8.0 (2)	3.8 (1)	0 (0)
嘔吐	0 (0)	8.0 (2)	0 (0)	0 (0)
浮動性めまい	0 (0)	8.0 (2)	0 (0)	0 (0)
ウイルス性上気道感染	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8.7 (2)

発現割合 (例数)
MedDRA/J ver.9.1

6.2.2 日本人 UC 患者を対象とした第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2-1 : 試験番号 CPH-001 試験 <20 年 月 ~20 年 月>)

18~70 歳の日本人 UC 患者を対象に、本薬を静脈内投与したときの薬物動態、薬力学的効果及び安全性を検討する目的で、非盲検非対照反復投与試験が国内 3 施設で実施された。用法・用量は、本薬 150 mg 又は 300 mg をそれぞれ 1、15 及び 43 日目に静脈内投与することとされた。

治験薬が投与された 9 例(本薬 150 mg 群 3 例及び本薬 300 mg 群 6 例) 全例が薬物動態解析対象集団、薬力学的効果解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬の血清中薬物動態パラメータは表 18 のとおりであった。

表 18 日本人 UC 患者における反復静脈内投与時の本薬の血清中薬物動態パラメータ

本薬投与量 (mg)	日数	例数	AUC _{0-14day} (μg·day/mL)	AUC _{0-56day} (μg·day/mL)	t _{1/2} (day)
150	1	3	408.0±48.2	—	10.4±2.5
	43	3	582.0±55.3	1,154.3±296.8	15.7±4.9
300	1	6	743.7±92.0	—	9.5±1.0
	43	6	1,176.3±261.3	2,621.0±868.4	17.4±3.8

平均値±標準偏差、—算出せず

薬力学的効果について、本薬による MAdCAM-1 と α₄β₇ インテグリンの結合阻害率は表 19 のとおりであり、本薬 150 mg 群及び本薬 300 mg 群間で大きな差は認められなかった。また、本薬 150 mg 群及び本薬 300 mg 群のいずれにおいても投与 1 回目 (1 日目) と 3 回目 (43 日目) に大きな差は認められなかった。

表 19 日本人 UC 患者における本薬による MAdCAM-1 と α₄β₇ インテグリンの結合阻害率

本薬投与量 (mg)	日数	例数	E _{max} (%)	AUEC _{0-14day} (%·day)
150	1	3	99.1±1.0	1,237±154
	43	3	95.5 ^{a)}	1,117±237
300	1	5	95.3±2.9	1,009±204
	43	6	98.1±1.4	1,178±163

平均値±標準偏差

a) 2 例の平均値

AVA の発現状況について、本薬 150 mg 群の 33.3% (1/3 例) 及び本薬 300 mg 群の 16.7% (1/6 例) で AVA が認められ、いずれも中和抗体陽性であった。

安全性について、有害事象は本薬 150 mg 群 100.0% (3/3 例) 及び本薬 300 mg 群 100.0% (6/6 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、「鼻咽頭炎」(本薬 150 mg 群 0% <0/3 例) 及び本薬 300 mg 群 66.7% <4/6 例)、 「潰瘍性大腸炎」(本薬 150 mg 群 33.3% <1/3 例) 及び本薬 300 mg 群 33.3% <2/6 例)、 「頭痛」(本薬 150 mg 群 66.7% <2/3 例) 及び本薬 300 mg 群 16.7% <1/6 例)、 「上気道の炎症」(本薬 150 mg 群 66.7% <2/3 例) 及び本薬 300 mg 群 0% <0/6 例) であった。副作用は、本薬 150 mg 群 100.0% (3/3 例) 及び本薬 300 mg 群 33.3% (2/6 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用は、「上気道の炎症」(本薬 150 mg 群 66.7% <2/3 例) 及び本薬 300 mg 群 0% <0/6 例) であった。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本薬 150 mg 群 33.3% (1/3 例、「結腸異形成」) 及び本薬 300 mg 群 16.7% (1/6 例、「イレウス」) に認められ、転帰はいずれも回復であった。中止に至った有害事象は認められなかった。

6.2.3 国内第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : 試験番号 CCT-101 <20 年 月 ~ 20 年 月 日カットオフ> (20 年 月時点で継続中))

15 歳以上 80 歳以下の中等症から重症の活動期の日本人 UC 患者に、本薬を静脈内投与したときの本薬の血清中濃度が検討された。

本薬の用法・用量は、導入期 (コホート 1 : 二重盲検下、コホート 2 : 非盲検下) では、本薬 300 mg を 0、2、6 週目に静脈内投与することとされた。維持期では、導入期における本薬投与群の 10 週目改善例が再ランダム化され (コホート A)、プラセボ又は本薬 300 mg を 14 週目以降 8 週ごとに 54 週目まで二重盲検下で静脈内投与することとされた。試験の概略、有効性及び安全性の結果については 7.1 参照。

薬物動態について、導入期及び維持期において、本薬の血清中濃度が適切に測定された被験者における血清中本薬濃度の推移はそれぞれ表 20 及び表 21 のとおりであった。

表 20 日本人 UC 患者における本薬 300 mg 静脈内投与時の血清中本薬濃度（導入期）（ $\mu\text{g/mL}$ ）

		週	2 週 ^{a)}	6 週 ^{a)}	10 週 ^{b)}
コホート 1 本薬群	例数		104	96	110
	血清中本薬濃度		31.93 \pm 9.06	29.58 \pm 12.97	31.42 \pm 14.46
コホート 2 本薬群	例数		31	28	29
	血清中本薬濃度		33.96 \pm 7.70	31.53 \pm 12.94	36.63 \pm 16.06

平均値 \pm 標準偏差

a) 本薬投与直前の血清中本薬濃度

b) 導入期の本薬最終投与から 4 週後

表 21 日本人 UC 患者における本薬 300 mg 静脈内投与時の血清中本薬濃度（維持期 コホート A）（ $\mu\text{g/mL}$ ）

		週	14 週 ^{a) b)}	22 週 ^{a)}	30 週 ^{a)}	60 週 ^{c)}
本薬群	例数		30	26	25	25
	血清中本薬濃度		17.31 \pm 7.19	14.45 \pm 6.03	13.77 \pm 6.37	21.16 \pm 8.91
プラセボ群 ^{d)}	例数		27	25	25	14
	血清中本薬濃度		16.05 \pm 7.42	2.91 \pm 2.32	0.22 \pm 0.48	0.00 \pm 0.00

平均値 \pm 標準偏差

a) 本薬投与直前の血清中本薬濃度

b) 導入期の本薬最終投与から 8 週後

c) 投与終了 6 週後

d) 導入期に本薬が投与され、維持期にプラセボ投与された被験者

AVA の発現状況は、本薬が投与された被験者のうち AVA 及び中和抗体が測定された被験者について検討され、導入期では 2.0% (3/152 例：コホート 1：1.7% (2/116 例)、コホート 2：2.8% (1/36 例)) で AVA が認められ、いずれも中和抗体陽性であった。維持期（コホート A）の本薬群及びプラセボ群では、それぞれ 0% (0/33 例) 及び 15.6% (5/32 例) に AVA が検出され、プラセボ群の 5 例は中和抗体陽性であった。

6.2.4 海外第 III 相試験（CTD 5.3.5.1-2：試験番号 C13006 <20 年 月～20 年 月>）

18 歳以上 80 歳以下の中等症から重症の活動期の外国人 UC 患者に、本薬を静脈内投与したときの血清中本薬濃度が検討された。

本薬の用法・用量は、導入期（コホート 1：二重盲検下、コホート 2：非盲検下）では、本薬 300 mg を 0 及び 2 週目に静脈内投与することとされた。維持期では、導入期における本薬投与群の 6 週目改善例が再ランダム化され（コホート A）、プラセボ又は本薬 300 mg を 6 週目以降 50 週目まで、プラセボは 4 週ごと、本薬は 8 週ごと（Q8W）又は 4 週ごと（Q4W）に二重盲検下で静脈内投与することとされた。

試験の概略、有効性及び安全性の結果については 7.2 参照。

薬物動態について、導入期及び維持期において、本薬の血清中濃度が適切に測定された被験者における血清中本薬濃度の推移はそれぞれ表 22 及び表 23 のとおりであった。

表 22 外国人 UC 患者における本薬 300 mg 静脈内投与時の血清中本薬濃度（導入期）（ $\mu\text{g/mL}$ ）

		週	2 週 ^{a)}	6 週 ^{b)}
コホート 1 本薬群	例数		214	210
	血清中本薬濃度		30.0 \pm 11.24	26.3 \pm 12.87
コホート 2 本薬群	例数		496	471
	血清中本薬濃度		31.6 \pm 17.84	28.2 \pm 16.36

平均値 \pm 標準偏差

a) 本薬投与直前の血清中本薬濃度

b) 導入期の本薬投与終了 4 週後（維持期移行直前）

表 23 外国人 UC 患者における本薬 300 mg 静脈内投与時の血清中本薬濃度 (維持期 コホート A) ($\mu\text{g/mL}$)

	週	6 週 ^{a)}	14 週 ^{a)}	22 週 ^{a)}	38 週 ^{a)}	46 週 ^{a)}	52 週 ^{b)}
本薬 Q8W 群	例数	119	110	86	79	77	76
	血清中本薬濃度	29.2 \pm 14.06	13.7 \pm 17.52	10.9 \pm 6.48	12.6 \pm 18.62	11.2 \pm 7.24	17.2 \pm 9.36
本薬 Q4W 群	例数	122	115	98	87	82	82
	血清中本薬濃度	32.3 \pm 18.55	36.4 \pm 22.58	38.4 \pm 19.71	39.9 \pm 21.32	42.8 \pm 28.03	63.7 \pm 29.39
プラセボ群 ^{c)}	例数	101	84	67	47	38	40
	血清中本薬濃度	32.6 \pm 14.85	6.4 \pm 7.52	0.8 \pm 1.28	0.1 \pm 0.80	0.0 \pm 0.03	0.0 \pm 0.21

平均値 \pm 標準偏差

a) 本薬投与直前の血清中本薬濃度

b) 投与終了 2 週 (本薬 Q4W 群及びプラセボ群) 又は 6 週後 (本薬 Q8W 群)

c) 導入期に本薬が投与され、維持期にプラセボ投与された被験者

全期間 (導入期及び維持期) における AVA の発現状況は、本薬 Q8W 群、本薬 Q4W 群及びプラセボ群で、それぞれ 5.7% (7/122 例)、4.8% (6/125 例) 及び 24.6% (31/126 例) に AVA が検出され、このうち 34 例 (各群それぞれ 4 例、4 例及び 26 例) は中和抗体陽性であった。

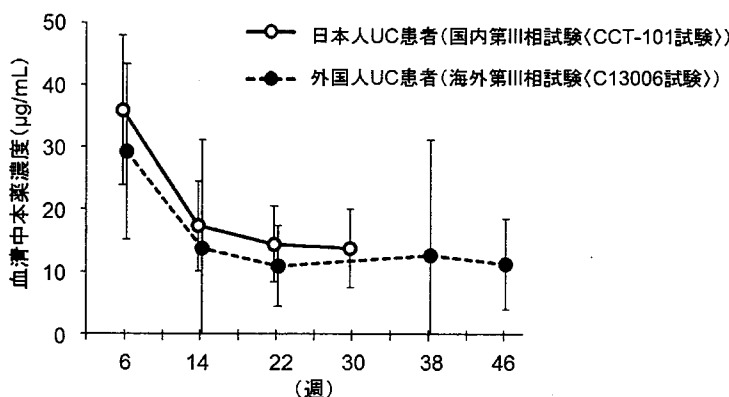
6.R 機構における審査の概略

6.R.1 日本人及び外国人 UC 患者における本薬の薬物動態の差異について

申請者は、日本人及び外国人 UC 患者における本薬の薬物動態の差異について、以下のように説明した。

日本人 UC 患者を対象とした国内第 I 相試験 (CPH-001 試験) の本薬 150 mg 群と海外第 II 相試験 (C13002 試験) の本薬 2.0 mg/kg 投与群⁹⁾ の $\text{AUC}_{0-14\text{day}}$ を比較したところ、それぞれ 406 (11.8) 及び 370 (16) $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$ であり (それぞれ 3 例及び 10 例の幾何平均値 (CV%))、大きな差異は認められなかった。また、UC 患者を対象とした国内第 III 相試験 (CCT-101 試験) 及び海外第 III 相試験 (C13006 試験) において、本薬 300 mg を 0 及び 2 週目、6 週目から 8 週ごとに投与したときの血清中本薬濃度は図 1 のとおりであり、国内外で大きな差異は認められなかった。

以上より、国内外で本薬の薬物動態に臨床上問題となるような差異はないと考える。



※ 国内第 III 相試験 (CCT-101 試験) は、維持期コホート A に組み入れられた本薬群 (30 例) のデータ
海外第 III 相試験 (C13006 試験) は、維持期コホート A の本薬 Q8W 群に組み入れられた本薬群 (119 例) のデータ

図 1 日本人及び外国人 UC 患者における本薬 300 mg 静脈内投与時の血清中本薬濃度推移 (平均値 \pm 標準偏差)

機構は、申請者の説明を了承した。

⁹⁾ 海外第 II 相試験 (C13002 試験) の 2.0 mg/kg 群の薬物動態データの解析対象集団 10 例について、体重の平均値は 71.81kg、実際の投与量の平均値は 143.62 mg であり、国内第 I 相試験 (CPH-001 試験) での投与量 (150 mg) と同程度であった

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

主な有効性及び安全性に関する評価資料として表 24 に示す 2 試験が提出された。

表 24 臨床試験一覧 (評価資料)

実施地域	試験名	相	対象患者	群、例数	用法・用量の概略	主要評価項目
国内	CCT-101	III	中等症から重症の UC 患者	<導入期> コホート 1 (二重盲検) プラセボ群: 82 例 本薬群: 164 例 コホート 2 (非盲検) 本薬群: 46 例	0, 2 及び 6 週目に、プラセボ又は本薬 300 mg を静脈内投与	10 週目改善率
				<維持期> コホート A (二重盲検) プラセボ群: 42 例 本薬群: 41 例 コホート B (二重盲検) プラセボ群: 26 例	14~54 週目に、プラセボ又は本薬 300 mg を 8 週ごとに静脈内投与	60 週目寛解率
				<非盲検コホート> ^{a)} 本薬群: 258 例	各被験者における非盲検コホート組入れ時を 0*週目とし、本薬 300 mg を 0*, 2*, 6*週目及び以降 8 週ごとに静脈内投与	—
海外	C13006	III	中等症から重症の UC 患者	<導入期> コホート 1 (二重盲検) プラセボ群: 149 例 本薬群: 225 例 コホート 2 (非盲検) 本薬群: 521 例	0 及び 2 週目に、プラセボ又は本薬 300 mg を静脈内投与	6 週目改善率
				<維持期> コホート A (二重盲検) プラセボ群: 126 例 本薬 Q8W 群: 122 例 本薬 Q4W 群: 125 例 コホート B (二重盲検) プラセボ群: 149 例 本薬 Q4W 群: 373 例	6~50 週目に、プラセボ又は本薬 300 mg を 8 週ごと (Q8W) 又は 4 週ごと (Q4W) に投与 (プラセボ群は Q4W のみ)	52 週目寛解率

a) 導入期における非改善例、維持期における疾患悪化例、救済治療例、維持期 60 週目完了例に対して、最短 46 週間、最長 94 週間の本薬の投与が可能とされた

* 非盲検コホートの組入れ時点を 0 週時とした週

提出された臨床試験の有効性評価の指標に用いられた Mayo スコアは表 25、主な有効性評価項目及び効果判定基準は表 26 のとおりであった。

表 25 Mayo スコア

完全 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: 粘膜所見サブスコアを除く 3 項目のサブスコアの合計値 (0~9)	
排便回数サブスコア ^{a)}	0: 正常回数 1: 正常回数よりも 1~2 回/日多い 2: 正常回数よりも 3~4 回/日多い 3: 正常回数よりも 5 回/日以上多い
血便サブスコア ^{a)}	0: なし 1: 排便時の半分以下でわずかに血液が付着する 2: ほとんどの排便時に明らかな血液の混入 3: 大部分が血液
粘膜所見サブスコア	0: 正常又は非活動性所見 1: 軽症 (発赤、血管透見像の減少、軽度脆弱) 2: 中等症 (著明に発赤、血管透見像の消失、脆弱、びらん) 3: 重症 (自然出血、潰瘍)
医師の全般的評価サブスコア	0: 正常 1: 軽症 2: 中等症 3: 重症

a) 各サブスコアは以下を除く評価日直近 3 日分の患者日誌の内容に基づき算出

- ・内視鏡検査のための前処置日
- ・内視鏡検査日及びその翌日
- ・止瀉薬が使用されていた場合、止瀉薬の使用日及びその翌日

表 26 主な有効性評価項目及び効果判定基準

評価	定義
改善	完全 Mayo スコアがベースラインから 3 ポイント以上かつ 30%以上減少 (完全 Mayo スコアが実施されない来院日の場合は、部分 Mayo スコアがベースラインから 2 ポイント以上減少かつ 25%以上減少)、かつ血便サブスコアがベースラインから 1 ポイント以上減少又は血便サブスコアが 1 以下
寛解	完全 Mayo スコアが 2 以下かつすべてのサブスコアが 1 以下
粘膜治癒	粘膜所見サブスコアが 1 以下
ステロイドフリー寛解	治験薬投与開始時にステロイドを使用していたが、評価時点でステロイドの使用を中止しており、かつ寛解状態

7.1 国内第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : 試験番号 CCT-101 <20 年 月 ~ 20 年 月 日カットオフ¹⁰⁾ (20 年 月時点で継続中¹¹⁾) >)

15 歳以上 80 歳以下の中等症から重症の活動期の日本人 UC 患者 (表 27) (目標症例数: 導入期のコホート 1 のランダム化例数 246 例) を対象に、本薬の導入療法及び維持療法における有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 86 施設で実施された。

表 27 UC の活動性と前治療に関する主な選択・除外基準

<p>●主な選択基準</p> <ul style="list-style-type: none"> ・治験薬投与開始時の完全 Mayo スコアが 6 以上 12 以下かつ粘膜所見サブスコアが 2 以上 ・同意取得前 5 年以内に使用した前治療薬のうち、少なくとも以下の 1 剤について治療失敗基準のいずれかを満たす者 <ul style="list-style-type: none"> i) ステロイド (投与量はプレドニゾロン換算量) <ul style="list-style-type: none"> ・ステロイド抵抗例: 40 mg/日以上 (経口又は静注) を 1 週間以上、又は 30 mg/日以上 40 mg/日未満 (経口又は静注) を 2 週間以上投与したが、効果不十分であった者 ・ステロイド依存例: 経口又は静注のステロイド漸減中に症状が再燃し、10 mg/日未満への減量が困難な者 ・ステロイド不耐例: 副作用 (クッシング症候群、骨減少症/骨粗鬆症、高血糖、不眠症、感染症等) により投与を継続できなかった者 ii) 免疫調節薬 (アザチオプリン (以下、「AZA」) 又は 6-メルカプトプリン (以下、「6-MP」)) <ul style="list-style-type: none"> ・免疫調節薬不応例: 12 週間以上投与したが、効果不十分であった者 ・免疫調節薬不耐例: 副作用 (悪心/嘔吐、腹痛、肺炎、肝機能検査異常、リンパ球減少症、TPMT 遺伝子変異、感染症等) により投与を継続できなかった者 iii) 抗 TNFα 抗体 <ul style="list-style-type: none"> ・抗 TNFα 抗体一次無効例: 承認用法・用量で導入療法を実施したが効果不十分であった者 ・抗 TNFα 抗体二次無効例: 効果を認めた後の計画的維持療法中に症状が再燃した者 (再燃していないにもかかわらず投与を中止した場合は該当しない) ・抗 TNFα 抗体不耐例: 副作用 (投与時反応、脱髄疾患、うつ血性心不全、感染症等) により投与を継続できなかった者
<p>●主な除外基準</p> <ul style="list-style-type: none"> ・治験薬投与開始前 13 日以内に 5-ASA 経口剤、プロバイオティクス又は 30 mg/日以下のステロイド経口剤を開始した者。治験薬投与開始 14 日以上前からこれらの薬剤を使用している場合、治験薬投与開始前 13 日以内に投与量変更又は中止した者 ・治験薬投与開始前 13 日以内に 5-ASA 又はステロイドの注腸剤・坐剤、ステロイド静注剤、30 mg/日超のステロイド経口剤、下痢型過敏性腸症候群治療薬又は UC 治療を目的とした漢方薬 (大建中湯等) を使用した者 ・治験薬投与開始前 27 日以内に AZA 又は 6-MP を使用した者。ただし、治験薬投与開始 83 日以上前からこれらの薬剤を使用し、かつ治験薬投与開始 27 日以上前から投与量不変で投与継続している場合は除く ・治験薬投与開始前 27 日以内にシクロスポリン、タクロリムス、メトトレキサート、トファシチニブ又は UC 治療を目的とした低分子化合物の治験薬を使用した者 ・治験薬投与開始前 27 日以内にアダリムマブを使用した者又は治験薬投与開始前 55 日以内にその他の生物学的製剤を使用した者 ・治験薬投与開始前 27 日以内に血球成分除去療法をした者 ・ナタリズマブ、Efalizumab^{a)}又はリツキシマブの投与歴がある者

a) 国内未承認薬

試験デザインの概略を図 2 に示す。

導入期のコホート 1 では、プラセボ又は本薬 300 mg を 0、2、6 週目に二重盲検下で静脈内投与することとされた。導入期のコホート 2 (コホート 1 の組入れ完了後に組入れを開始) では、本薬 300 mg を 0、2 及び 6 週目に非盲検下で静脈内投与することとされた。

¹⁰⁾ 維持期 (二重盲検) に組み入れられた最後の被験者の 60 週目完了時点

¹¹⁾ 非盲検コホートに組み入れられた最後の被験者の 46^{*}週目 (※非盲検コホートでの治験薬投与開始後 46 週目) 時点で全被験者の投与が終了予定。すべての治験薬投与例について、治験薬最終投与後 16 週目に終了時検査を実施し、さらに治験薬の最終投与日から 6 カ月ごとに、最長 2 年間又は本薬の製造販売承認日のいずれか早い日まで安全性追跡調査を実施する。

維持期のコホート A については、導入期（コホート 1 及びコホート 2）において本薬を投与された 10 週目改善例が 14 週目に組み入れられ、再ランダム化され、プラセボ又は本薬 300 mg をそれぞれ 14 週目以降 8 週ごとに 54 週目まで二重盲検下で静脈内投与することとされた。また、維持期のコホート B については、導入期（コホート 1）においてプラセボを投与された 10 週目改善例が、14 週目に組み入れられ、プラセボを 14 週目以降 8 週ごとに 54 週目まで二重盲検下で静脈内投与することとされた（図 2）。

非盲検コホートについては、導入期の 10 週目非改善例、維持期中の疾患悪化例、救済治療例又は維持期 60 週目完了例が組入れ可とされ、各被験者における非盲検コホート組入れ時を 0*週目とし、本薬 300 mg を 0*、2*、6*週目及び以降 8 週ごとに非盲検下で最長 94 週間（二重盲検期〈60 週〉を含めると最長 154 週間）静脈内投与することとされた（図 2）。

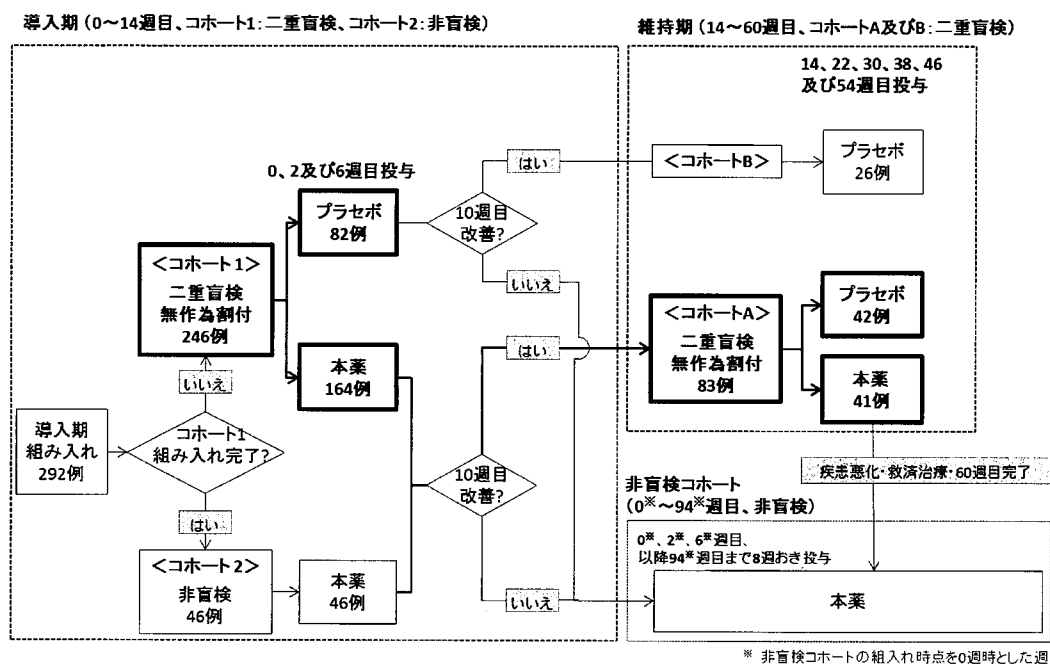


図 2 試験デザイン（国内第 III 相試験：CCT-101 試験）

導入期に 292 例（コホート 1：246 例〈プラセボ群 82 例、本薬群 164 例〉、コホート 2：本薬群 46 例）が組み入れられ、全例に治験薬が投与され、「導入期の安全性解析対象集団」とされた。コホート 1 の 246 例全例が「導入期の最大の解析対象集団」とされ、主たる有効性解析対象集団とされた。

導入期中止例は、7.9%（23/292 例、コホート 1：プラセボ群 4.9%〈4/82 例〉、本薬群 5.5%〈9/164 例〉、コホート 2：本薬群 21.7%〈10/46 例〉）であった。中止理由は、「治験薬投与前に発現した事象又は有害事象」17 例（コホート 1：プラセボ群 2 例、本薬群 8 例、コホート 2：本薬群 7 例）、「有効性の欠如」5 例（コホート 1：プラセボ群 1 例、本薬群 1 例、コホート 2：本薬群 3 例）、「治験実施計画書からの重大な逸脱」1 例（コホート 1：プラセボ群）であった。

維持期には、導入期を完了した 269 例のうち 10 週目改善が認められた 111 例中 109 例（コホート 1：プラセボ群 26/27 例、本薬群 65/65 例、コホート 2：本薬群 18/19 例）が移行し（コホート A：プラセボ群 42 例、本薬群 41 例、コホート B：プラセボ群：26 例）、「維持期の安全性解析対象集団」とされた。

コホート A の 83 例全例が「維持期の最大の解析対象集団」とされ、主たる有効性解析対象集団とされた。

維持期の中止例は、45.0% (49/109 例、コホート A：プラセボ群 57.1% (24/42 例)、本薬群 26.8% (11/41 例)、コホート B：プラセボ群 53.8% (14/26 例)) であった。中止理由は、「有効性の欠如」33 例 (コホート A：プラセボ群 13 例、本薬群 8 例、コホート B：プラセボ群 12 例)、「治験薬投与前に発現した事象又は有害事象」8 例 (コホート A：プラセボ群 6 例、本薬群 1 例、コホート B：プラセボ群 1 例)、「自発的な中止」が 6 例 (コホート A：プラセボ群 3 例、本薬群 2 例、コホート B：プラセボ群 1 例)、「妊娠」が 2 例 (コホート A：プラセボ群) であった。

非盲検コホートには、本試験に参加した被験者の 88.7% (259/292 例) が組み入れられ、非盲検コホートで本薬が投与された 258 例が「非盲検コホートの最大の解析対象集団」及び「非盲検コホートの安全性解析対象集団」とされた。

非盲検コホート組入れまでの経路別の組入れ状況は表 28 のとおりであった。

表 28 非盲検コホートの組入れ状況

非盲検コホート組入れまでの経路	割合 (例数) (全体 259)
導入期で本薬投与を受けた 10 週目非改善例	41.7 (108)
導入期でプラセボ投与を受けた 10 週目非改善例	20.1 (52)
導入期で本薬投与を受けた 10 週目改善例で、維持期で本薬投与を完了	10.8 (28)
導入期で本薬投与を受けた 10 週目改善例で、維持期で本薬投与を中止	3.5 (9)
導入期で本薬投与を受けた 10 週目改善例で、維持期でプラセボ投与を完了	6.9 (18)
導入期で本薬投与を受けた 10 週目改善例で、維持期でプラセボ投与を中止	7.3 (19)
導入期でプラセボ投与を受けた 10 週目改善例で、維持期でプラセボ投与を完了	4.6 (12)
導入期でプラセボ投与を受けた 10 週目改善例で、維持期でプラセボ投与を中止	5.0 (13)

2022年12月31日 (データカットオフ時点) までの非盲検コホートの中止例は 23.9% (62/259 例) であった。中止理由は、「有効性の欠如」40 例、「治験薬投与前に発現した事象又は有害事象」17 例、「自発的な中止」4 例、「治験実施計画書からの重大な逸脱」1 例であった。

導入期の有効性について、主要評価項目である「10 週目改善率」は表 29 のとおりであり、本薬群のプラセボ群に対する統計学的有意差は示されなかった ($p=0.272$ 、有意水準両側 5%、Cochran Mantel Haenszel (以下、「CMH」) 検定)。

表 29 10 週目改善率 (導入期の最大の解析対象集団)

	コホート 1	
	プラセボ群 (82 例)	本薬群 (164 例)
10 週目改善率 (例数)	32.9% (27)	39.6% (65)
群間差 (本薬群-プラセボ群) [95%信頼区間]	6.7% [-5.99, 19.34]	
調整オッズ比 ^{a)} [95%信頼区間]	1.37 [0.78, 2.40]	
p 値 ^{a) b)}	0.272	

a) 本薬群/プラセボ群、抗 TNF α 抗体前治療歴の有無を層別因子とした CMH 検定

b) 有意水準両側 5%

維持期の有効性について、主要評価項目である「60 週目寛解率」は、表 30 のとおりであり、本薬群のプラセボ群に対する統計学的有意差が認められた ($p=0.021$ 、有意水準両側 5%、CMH 検定)。

表 30 60 週目寛解率 (維持期の最大の解析対象集団)

	コホート A	
	プラセボ群 (42 例)	本薬群 (41 例)
60 週目寛解率 (例数)	31.0% (13)	56.1% (23)
群間差 (本薬群-プラセボ群) [95%信頼区間]	25.1% [4.50, 45.79]	
調整オッズ比 ^{a)} [95%信頼区間]	2.88 [1.17, 7.11]	
p 値 ^{a) b)}	0.021	

a) 本薬群/プラセボ群、抗 TNF α 抗体前治療歴の有無を層別因子とした CMH 検定

b) 有意水準両側 5%

安全性について、導入期における有害事象の発現割合は、コホート 1 のプラセボ群 52.4% (43/82 例) 及び本薬群 50.0% (82/164 例)、コホート 2 の本薬群 71.7% (33/46 例) に、副作用の発現割合は、コホート 1 のプラセボ群 14.6% (12/82 例) 及び本薬群 10.4% (17/164 例)、コホート 2 の本薬群 15.2% (7/46 例) であった。導入期においていずれかの群で 3%以上に認められた有害事象を表 31 に示した。いずれかの群で 3%以上に認められた副作用は「潰瘍性大腸炎」(コホート 1 のプラセボ群 0% (0/82 例) 及び本薬群 0.6% (1/164 例)、コホート 2 の本薬群 4.3% (2/46 例)) であった。

表 31 導入期にいずれかの群で 3%以上に認められた有害事象 (導入期の安全性解析対象集団)

	コホート 1		コホート 2
	プラセボ群 (82 例)	本薬群 (164 例)	本薬群 (46 例)
全有害事象	52.4 (43)	50.0 (82)	71.7 (33)
鼻咽頭炎	11.0 (9)	14.0 (23)	26.1 (12)
貧血	2.4 (2)	4.9 (8)	0 (0)
潰瘍性大腸炎	3.7 (3)	4.3 (7)	10.9 (5)
頭痛	2.4 (2)	3.7 (6)	6.5 (3)
上気道の炎症	4.9 (4)	3.0 (5)	4.3 (2)
発熱	2.4 (2)	2.4 (4)	4.3 (2)
不眠症	0 (0)	1.8 (3)	4.3 (2)
悪心	0 (0)	1.2 (2)	6.5 (3)
発疹	4.9 (4)	1.2 (2)	0 (0)
口腔咽頭痛	1.2 (1)	0.6 (1)	4.3 (2)
胃腸炎	0 (0)	0 (0)	6.5 (3)
脱水	1.2 (1)	0 (0)	4.3 (2)
口内炎	4.9 (4)	0 (0)	0 (0)

MedDRA/J ver. 19.0
発現割合% (例数)

導入期において死亡例は認められなかった。導入期で認められた重篤な有害事象は、コホート 1 のプラセボ群 4.9% (4/82 例: 「潰瘍性大腸炎」2 例、「肛門膿瘍」及び「クロストリジウム・ディフィシレ感染」各 1 例) 及び本薬群 6.1% (10/164 例: 「潰瘍性大腸炎」3 例、「結節性紅斑・潰瘍性大腸炎」、「白血球数減少・潰瘍性大腸炎」、「肺炎・潰瘍性大腸炎」、「貧血」、「子宮平滑筋腫」、「子宮頸部上皮異形成」及び「深部静脈血栓症」各 1 例)、コホート 2 の本薬群 13.0% (6/46 例: 「潰瘍性大腸炎」2 例、「潰瘍性大腸炎・脱水・急性腎前性腎不全・ヘノッホ・シェーンライン紫斑病」、「潰瘍性大腸炎・脱水」、「糖尿病」及び「高血糖」各 1 例) であった。このうち重篤な副作用は、コホート 1 のプラセボ群 2.4% (2/82 例: 「肛門膿瘍」及び「クロストリジウム・ディフィシレ感染」各 1 例) 及び本薬群 0.6% (1/164 例: 「潰瘍性大腸炎」)、コホート 2 の本薬群 2.2% (1/46 例: 「潰瘍性大腸炎」) に認められたが、転帰はいずれも回復であった。

導入期において治験薬の投与中止に至った有害事象は、コホート 1 のプラセボ群 2.4% (2/82 例) 及び本薬群 4.9% (8/164 例)、コホート 2 の本薬群 13.0% (6/46 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた事象は「潰瘍性大腸炎」で、コホート 1 のプラセボ群 2.4% (2/82 例) 及び本薬群 3.0% (5/164 例)、コホート 2 の本薬群 10.9% (5/46 例) に認められた。

維持期における有害事象の発現割合は、コホート A のプラセボ群 78.6% (33/42 例) 及び本薬群 87.8% (36/41 例)、コホート B のプラセボ群 69.2% (18/26 例) であり、副作用の発現割合はコホート A のプラセボ群 14.3% (6/42 例) 及び本薬群 9.8% (4/41 例)、コホート B のプラセボ群 11.5% (3/26 例) であった。維持期においていずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象を表 32 に示した。いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用はなかった。

表 32 維持期におけるいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象 (維持期の安全性解析対象集団)

	コホート A		コホート B		コホート A		コホート B
	プラセボ群 (42 例)	本薬群 (41 例)	プラセボ群 (26 例)		プラセボ群 (42 例)	本薬群 (41 例)	プラセボ群 (26 例)
全有害事象	78.6 (33)	87.8 (36)	69.2 (18)	接触性皮膚炎	0 (0)	4.9 (2)	0 (0)
鼻咽頭炎	21.4 (9)	43.9 (18)	30.8 (8)	肝障害	0 (0)	4.9 (2)	0 (0)
関節痛	0 (0)	9.8 (4)	3.8 (1)	下痢	4.8 (2)	2.4 (1)	3.8 (1)
齲歯	0 (0)	9.8 (4)	0 (0)	発疹	4.8 (2)	2.4 (1)	0 (0)
上気道の炎症	2.4 (1)	7.3 (3)	7.7 (2)	咽頭炎	4.8 (2)	2.4 (1)	0 (0)
嘔吐	2.4 (1)	7.3 (3)	3.8 (1)	背部痛	4.8 (2)	2.4 (1)	0 (0)
咳嗽	0 (0)	7.3 (3)	3.8 (1)	湿疹	7.1 (3)	0 (0)	0 (0)
潰瘍性大腸炎	14.3 (6)	4.9 (2)	3.8 (1)	貧血	4.8 (2)	0 (0)	0 (0)
白血球数減少	4.8 (2)	4.9 (2)	7.7 (2)	肝機能異常	4.8 (2)	0 (0)	0 (0)
胃腸炎	4.8 (2)	4.9 (2)	3.8 (1)	マイコプラズマ肺炎	4.8 (2)	0 (0)	0 (0)
頭痛	2.4 (1)	4.9 (2)	7.7 (2)	扁桃炎	4.8 (2)	0 (0)	0 (0)
白内障	0 (0)	4.9 (2)	0 (0)	高血圧	4.8 (2)	0 (0)	0 (0)
眼乾燥	0 (0)	4.9 (2)	0 (0)	痔核	0 (0)	0 (0)	7.7 (2)
発熱	0 (0)	4.9 (2)	0 (0)				

MedDRA/J ver. 19.0
発現割合% (例数)

維持期において死亡例は認められなかった。維持期で認められた重篤な有害事象は、コホート A のプラセボ群 7.1% (3/42 例: 「潰瘍性大腸炎・肉芽腫性皮膚炎」、「潰瘍性大腸炎・細菌性腸炎」及び「子宮内膜症」各 1 例) 及び本薬群 9.8% (4/41 例: 「潰瘍性大腸炎」2 例、「発熱・関節痛・筋肉痛」及び「虫垂炎」各 1 例)、コホート B のプラセボ群 3.8% (1/26 例: 「細菌性腸炎」) であった。このうち重篤な副作用は、コホート A の本薬群 1 例「発熱・関節痛・筋肉痛」で、転帰は回復であった。

維持期において治験薬の投与中止に至った有害事象は、コホート A のプラセボ群 14.3% (6/42 例) 及び本薬群 4.9% (2/41 例)、コホート B のプラセボ群 3.8% (1/26 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた事象は「潰瘍性大腸炎」で、コホート A のプラセボ群 14.3% (6/42 例) 及び本薬群 2.4% (1/41 例)、コホート B のプラセボ群 3.8% (1/26 例) に認められた。

非盲検コホートにおける 20 年 月 日 (データカットオフ時点) までの有害事象は 84.1% (217/258 例) に、副作用は 18.6% (48/258 例) に認められた。非盲検コホートで 3% 以上認められた有害事象を表 33 に示した。3% 以上認められた副作用はなかった。

表 33 非盲検コホートで 3% 以上に認められた有害事象^{a)} (非盲検コホートの安全性解析対象集団)

	本薬投与例 (258 例)		本薬投与例 (258 例)
全有害事象	84.1 (217)	発熱	3.9 (10)
鼻咽頭炎	36.8 (95)	悪心	3.5 (9)
潰瘍性大腸炎	10.9 (28)	気管支炎	3.5 (9)
上気道の炎症	9.7 (25)	咽頭炎	3.5 (9)
背部痛	5.8 (15)	不眠症	3.5 (9)
頭痛	5.4 (14)	上腹部痛	3.1 (8)
インフルエンザ	5.0 (13)	齲歯	3.1 (8)
胃腸炎	4.7 (12)	嘔吐	3.1 (8)
関節痛	4.7 (12)	感染性腸炎	3.1 (8)
湿疹	4.7 (12)	扁桃炎	3.1 (8)
口内炎	3.9 (10)		

MedDRA/J ver. 19.0
発現割合% (例数)

a) 20 年 月 日 (データカットオフ時点) までのデータ

非盲検コホートにおいて死亡例は認められなかった。非盲検コホートで認められた重篤な有害事象は14.7% (38/258例)であり、このうち重篤な副作用は3.9% (10/258例)で、転帰はいずれも回復であった。2例以上に認められた重篤な副作用は「潰瘍性大腸炎」1.2% (3/258例)であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は7.0% (18/258例)で、2例以上に認められた事象は「潰瘍性大腸炎」5.0% (13/258例)であった。

7.2 海外第III相試験 (CTD 5.3.5.1-2 : 試験番号 C13006 <20●●年●月~20●●年●月>)

18歳以上80歳以下の中等症から重症の活動期UC患者(表34)(目標症例数:導入期のコホート1のランダム化例数374例)を対象に、本薬の導入療法及び維持療法における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34カ国、211施設で実施された。

表34 UCの活動性と前治療に関する主な選択・除外基準

<p>●主な選択基準</p> <ul style="list-style-type: none"> ・治験薬投与開始前7日以内の完全Mayoスコアが6以上12以下かつ粘膜所見サブスコアが2以上 ・過去5年間に、少なくとも以下の1剤について効果不十分、効果減弱又は不耐であった者 <ul style="list-style-type: none"> i) 免疫調節薬 <ul style="list-style-type: none"> ・AZA (1.5 mg/kg 以上) 又は6-MP (0.75 mg/kg 以上) を8週間投与したにもかかわらず、持続的に疾患活動性を示す徴候及び症状が認められた場合 ・少なくとも1つの免疫調節薬について、悪心/嘔吐、腹痛、肺炎、肝機能検査異常、リンパ球減少、TPMT遺伝子変異及び感染症等に起因する不耐が認められた場合 ii) 抗TNFα抗体 <ul style="list-style-type: none"> ・インフリキシマブについて、4週間の導入療法(5 mg/kg を2週間以上の間隔をあけて2回静脈内投与)を実施したにもかかわらず、持続的に疾患活動性を示す徴候及び症状が認められた場合 ・効果が認められた後の維持療法中に症状の再燃した場合(投与中止した場合の症状の再燃は該当しない) ・インフリキシマブについて、投与時反応、脱髄疾患、うっ血性心不全及び感染症等に起因する不耐が認められた場合 iii) ステロイド(米国以外^{a)}) <ul style="list-style-type: none"> ・導入療法として、プレドニゾン30 mg/日の2週間経口投与又は1週間静脈内投与に相当する治療を4週間実施したにもかかわらず、持続的に疾患活動性を示す徴候及び症状が認められた場合 ・プレドニゾン10 mg/日の経口投与に相当する投与量以下への漸減を2回失敗した場合 ・ステロイドについて、クッシング症候群、骨減少症/骨粗鬆症、高血糖、不眠症及び感染症等に起因する不耐が認められた場合 iv) 以下の薬物治療を受けていてもよい <ul style="list-style-type: none"> ・5-ASA経口剤。ただし、組入れ前2週間は一定用量とする ・ステロイド経口剤(プレドニゾン30 mg/日以下又は等量のステロイド)。ただし、ステロイド投与が既に開始されている場合には組入れ前4週間一定用量とし、漸減中の場合には組入れ前2週間一定用量とする ・プロバイオティクス。ただし、組入れ前2週間は一定用量とする ・AZA又は6-MP。ただし、組入れ前8週間は一定用量とする(米国ではコホート1のみ許容) <p>●主な除外基準</p> <ul style="list-style-type: none"> ・組入れ前30日以内に以下のいずれかによる基礎疾患治療を受けた者 <ul style="list-style-type: none"> 本治験で許容されているもの以外の非生物学的製剤(シクロスポリン、サリドマイド等) 治験用の非生物学的製剤 既承認の非生物学的製剤の治験での使用 ・組入れ前60日以内に以下のいずれかの投与を受けた者 <ul style="list-style-type: none"> インフリキシマブ 他の治験用又は既承認の生物学的製剤 ・ナタリズマブ、Efalizumab^{b)} 又はリツキシマブの投与歴がある者 ・治験薬投与開始前2週以内に5-ASA又はステロイドの注腸剤/坐剤を使用した者

a) 治験実施計画書改訂版2(米国のみ適用:20●●年●月●日作成)にて削除され、米国では免疫調節薬又は抗TNFα抗体による治療失敗歴がある被験者のみを対象とすることに変更された

b) 国内未承認薬

試験デザインの概略を図3に示す。

導入期のコホート1では、プラセボ又は本薬300 mgを0及び2週目に二重盲検下で静脈内投与することとされた。導入期のコホート2(コホート1の組入れ完了後に組入れを開始)では、本薬300 mgを0及び2週目に非盲検下で静脈内投与することとされた(図3)。

維持期のコホート A については、導入期（コホート 1 及びコホート 2）において本薬を投与された 6 週目改善例が、6 週目に組み入れられ、再ランダム化され、プラセボ 4 週ごと、本薬 300 mg 8 週ごと（Q8W）又は本薬 300 mg 4 週ごと（Q4W）のいずれかを二重盲検下で 6 週目以降 50 週目まで、静脈内投与することとされた。また、維持期のコホート B については、導入期（コホート 1 及びコホート 2）において本薬を投与された 6 週目非改善例が 6 週目に組み入れられ、本薬 300 mg を 6 週目以降 4 週ごとに 50 週目まで二重盲検下で静脈内投与することとされた。また、維持期のコホート B には、導入期（コホート 1）のプラセボ群も組み入れられ、プラセボを 6 週目以降 4 週ごとに 50 週目まで二重盲検下で静脈内投与することとされた（図 3）。

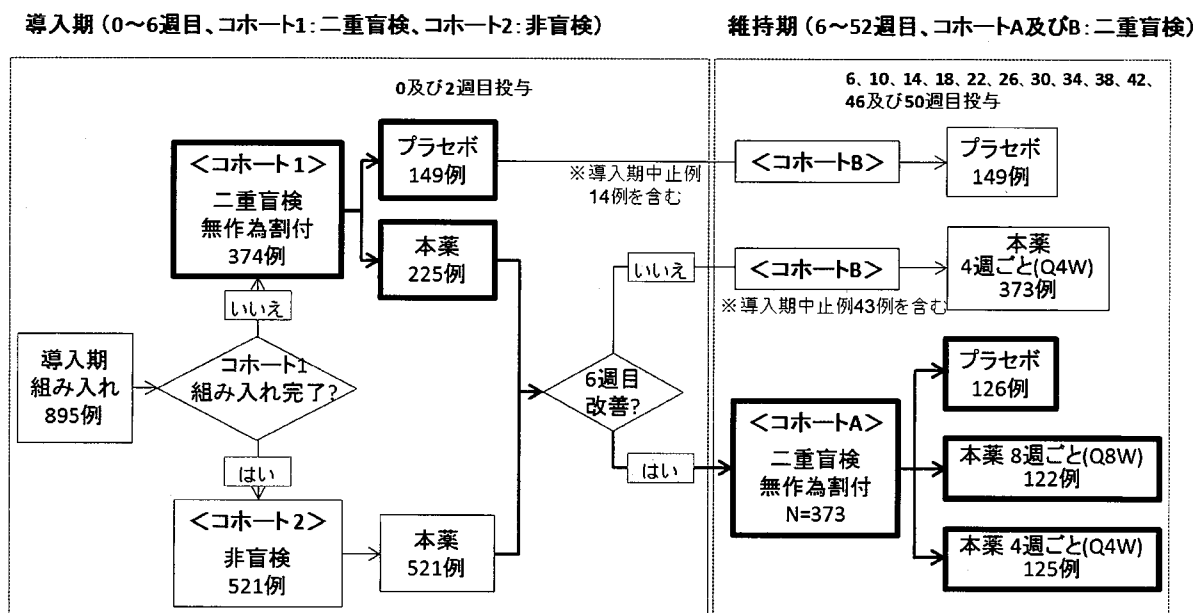


図 3 試験デザイン（海外第 III 相試験：C13006 試験）

導入期に 895 例（コホート 1：374 例〈プラセボ群 149 例、本薬群 225 例〉、コホート 2：本薬群 521 例）が組み入れられ、全例に治験薬が投与され、「導入期の安全性解析対象集団」とされた。コホート 1 の 374 例全例が「導入期 Intention-to-treat（以下、「ITT」）解析対象集団」とされ、主たる有効性解析対象集団とされた。

導入期中止例は、6.4%（57/895 例、コホート 1：プラセボ群 9.4%〈14/149 例〉、本薬群 3.1%〈7/225 例〉、コホート 2：本薬群 6.9%〈36/521 例〉）であった。中止理由は、「有効性の欠如」21 例（コホート 1：プラセボ群 5 例、本薬群 2 例、コホート 2：本薬群 14 例）、「自発的な中止」15 例（コホート 1：プラセボ群 3 例、本薬群 4 例、コホート 2：本薬群 8 例）、「有害事象」11 例（コホート 1：プラセボ群 4 例、コホート 2：本薬群 7 例）、「治験実施計画書からの逸脱」8 例（コホート 1：プラセボ群 1 例、本薬群 1 例、コホート 2：本薬群 6 例）、「追跡不能」2 例（コホート 1：プラセボ群 1 例、コホート 2：本薬群 1 例）であった。

維持期の解析対象集団は、「維持期 ITT 解析対象集団」（コホート A：プラセボ群、本薬 Q4W 群及び本薬 Q8W 群）及び「維持期非 ITT 解析対象集団」（コホート B：プラセボ群及び本薬 Q4W 群）から構

成された。なお、導入期に早期中止となった 57 例¹²⁾（コホート 1：プラセボ群 14 例、本薬群 43 例〈コホート 1 及びコホート 2 の本薬群の合計〉）は、それぞれコホート B のプラセボ群及び本薬 Q4W 群に含めるとされた。

「維持期の安全性解析対象集団」は、導入期を完了し維持期に移行した 838 例（コホート 1：プラセボ群 135 例、本薬群：218 例、コホート 2：本薬群 485 例）と、導入期に投与中止となった 57 例を合わせた 895 例（「維持期 ITT 解析対象集団」及び「維持期非 ITT 解析対象集団」）とされた。このうち、「維持期 ITT 解析対象集団」373 例（コホート A：プラセボ群 126 例、本薬 Q8W 群 122 例及び本薬 Q4W 群 125 例）が、有効性の主たる解析対象集団とされた。「維持期非 ITT 解析対象集団」は、522 例（コホート B：プラセボ群 149 例〈導入期からプラセボ継続 135 例、導入期中止 14 例〉及び本薬 Q4W 群 373 例〈導入期から本薬継続 330 例、導入期中止 43 例〉）であった。

維持期中止例（導入期中止例を含む）は、58.2%（521/895 例、コホート A：プラセボ群 61.9%〈78/126 例〉、本薬 Q8W 群 36.9%〈45/122 例〉及び本薬 Q4W 群 32.8%〈41/125 例〉、コホート B：プラセボ群 79.9%〈119/149 例：導入期中止例 14 例含む〉及び本薬 Q4W 群 63.8%〈238/373 例：導入期中止例 43 例含む〉）であった。中止理由は、「有効性の欠如」384 例（コホート A：プラセボ群 61 例、本薬 Q8W 群 31 例及び本薬 Q4W 群 33 例、コホート B：プラセボ群 88 例及び本薬 Q4W 群 171 例）、「有害事象」67 例（コホート A：プラセボ群 15 例、本薬 Q8W 群 7 例及び本薬 Q4W 群 6 例、コホート B：プラセボ群 16 例及び本薬 Q4W 群 23 例）、「自発的な中止」50 例（コホート A：プラセボ群 2 例、本薬 Q8W 群 5 例及び本薬 Q4W 群 2 例、コホート B：プラセボ群 9 例及び本薬 Q4W 群 32 例）、「治験実施計画書からの逸脱」11 例（コホート B：プラセボ群 2 例及び本薬 Q4W 群 9 例）、「追跡不能」9 例（コホート A：本薬 Q8W 群 2 例、コホート B：プラセボ群 4 例及び本薬 Q4W 群 3 例）であった。

導入期の有効性について、主要評価項目である「6 週目改善率」は表 35 のとおりであり、本薬群のプラセボ群に対する統計学的有意差が認められた（ $p < 0.0001$ 、有意水準両側 5%、CMH χ^2 検定）。

表 35 6 週目改善率（導入期 ITT 解析対象集団）

	コホート 1	
	プラセボ群 (149 例)	本薬群 (225 例)
6 週目改善率 (例数)	25.5% (38)	47.1% (106)
調整済み改善率の群間差 (本薬群－プラセボ群) [95%信頼区間] ^{a)}	21.7% [11.6, 31.7]	
p 値 ^{a) b)}	<0.0001	

a) 経ロステロイド使用の有無、抗 TNF α 抗体前治療歴又は免疫調節薬使用の有無を層別因子とした CMH χ^2 検定

b) 有意水準両側 5%

維持期の有効性について、主要評価項目である「52 週目寛解率」は表 36 のとおりであり、本薬 Q8W 群及び本薬 Q4W 群のプラセボ群に対する統計学的有意差が認められた（いずれも $p < 0.0001$ 、有意水準両側 5%、CMH χ^2 検定、Hochberg 法による検定の多重性の調整）。

¹²⁾ 維持期では治験薬は投与されていない

表 36 52 週目寛解率 (維持期 ITT 解析対象集団)

	コホート A		
	プラセボ群 (126 例)	本薬 Q8W 群 (122 例)	本薬 Q4W 群 (125 例)
52 週目寛解率 (例数)	15.9% (20)	41.8% (51)	44.8% (56)
調整済み寛解率のプラセボ群との差 ^{a)} [95%信頼区間]		26.1% [14.9, 37.2]	29.1% [17.9, 40.4]
p 値 ^{a) b)}		<0.0001	<0.0001

a) 導入期のコホート (コホート 1 又はコホート 2)、経ロステロイド使用の有無、抗 TNF α 抗体前治療歴又は免疫調節薬使用の有無を層別因子とした CMH χ^2 検定

b) 有意水準両側 5%、Hochberg 法による検定の多重性の調整

安全性について、導入期における有害事象の発現割合は、コホート 1 のプラセボ群 46.3% (69/149 例) 及び本薬群 40.0% (90/225 例)、コホート 2 の本薬群 47.4% (247/521 例) であり、副作用の発現割合は、コホート 1 のプラセボ群 16.8% (25/149 例) 及び本薬群 15.6% (35/225 例)、コホート 2 の本薬群 19.6% (102/521 例) であった。導入期においていずれかの群で 3%以上に認められた有害事象を表 37 に示した。いずれかの群で 3%以上に認められた副作用は、「頭痛」(コホート 1: プラセボ群 2.0% (3/149 例) 及び本薬群 3.1% (7/225 例)、コホート 2: 本薬群 3.5% (18/521 例)) であった。

表 37 導入期におけるいずれかの群で 3%以上に認められた有害事象 (導入期の安全性解析対象集団)

	コホート 1		コホート 2
	プラセボ群 (149 例)	本薬群 (225 例)	本薬群 (521 例)
全有害事象	46.3 (69)	40.0 (90)	47.4 (247)
頭痛	4.7 (7)	6.7 (15)	8.1 (42)
悪心	2.7 (4)	3.6 (8)	2.1 (11)
インフルエンザ	1.3 (2)	3.6 (8)	1.0 (5)
鼻咽頭炎	3.4 (5)	3.1 (7)	4.4 (23)
疲労	2.0 (3)	3.1 (7)	2.5 (13)
浮動性めまい	0 (0)	3.1 (7)	1.2 (6)
潰瘍性大腸炎	5.4 (8)	2.7 (6)	2.7 (14)
関節痛	1.3 (2)	1.8 (4)	3.5 (18)
貧血	4.0 (6)	1.3 (3)	2.1 (11)
腹痛	3.4 (5)	0.9 (2)	0.8 (4)

MedDRA/J ver. 14.0

発現割合% (例数)

導入期において死亡例は 1 例 (コホート 2 の本薬群: 「冠動脈硬化症」¹³⁾) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。導入期で認められた重篤な有害事象は、コホート 1 のプラセボ群 6.7% (10/149 例: 「潰瘍性大腸炎」5 例、「潰瘍性大腸炎・脱水・敗血症・尿路感染」、「潰瘍性大腸炎・リパーゼ増加・骨盤膿瘍・小腸閉塞」、「急性膵炎」、「直腸周囲膿瘍」及び「肺塞栓症」各 1 例) 及び本薬群 2.2% (5/225 例: 「潰瘍性大腸炎」2 例、「直腸出血」、「気管支炎」及び「頭位性回転性めまい」各 1 例)、コホート 2 の本薬群 3.8% (20/521 例: 「潰瘍性大腸炎」10 例、「潰瘍性大腸炎・多臓器不全・敗血症」、「潰瘍性大腸炎・肺塞栓症」、「肛門膿瘍」、「尿路感染」、「ヘモグロビン減少」、「脱水」、「冠動脈硬化症」、「恥骨骨折」、「骨粗鬆症」及び「腎不全」各 1 例) であった。このうち重篤な副作用は、コホート 1 のプラセボ群 2.0% (3/149 例: 「潰瘍性大腸炎」2 例及び「潰瘍性大腸炎・脱水」1 例) 及び本薬群 0.4% (1/225 例: 「頭位性回転性めまい」)、コホート 2 の本薬群 0.6% (3/521 例: 「潰瘍性大腸炎・肺塞栓症」、「尿路感染」及び「腎不全」各 1 例) であった。重篤な副作用の転帰は、コホート 1 のプラセボ群の「潰瘍性大腸炎」の 1 例と、コホート 2 の本薬群の「潰瘍性大腸炎・

¹³⁾ 本薬単回投与後 14 日目に突然死。虚血性心疾患の既往歴あり。剖検で「び慢性多病巣性心臓硬化症」が死因と報告された

肺塞栓症」及び「腎不全」の2例は未回復、コホート2の本薬群「尿路感染」の1例は回復したが後遺症あり、その他は回復であった。

導入期において治験薬の投与中止に至った有害事象は、コホート1のプラセボ群2.7% (4/149例) 及び本薬群0% (0/225例)、コホート2の本薬群1.5% (8/521例) に認められ、いずれかの群で2例以上に認められた事象は「潰瘍性大腸炎」で、コホート1のプラセボ群2.7% (4/149例) 及び本薬群0% (0/225例)、コホート2の本薬群0.4% (2/521例) であった。

維持期 ITT 解析対象集団における全試験期間（導入期及び維持期）の有害事象の発現割合は、コホートAのプラセボ群84.1% (106/126例)、本薬Q8W群82.0% (100/122例) 及び本薬Q4W群80.8% (101/125例) であり、副作用の発現割合はプラセボ群31.7% (40/126例)、本薬Q8W群30.3% (37/122例) 及び本薬Q4W群29.6% (37/125例) であった。いずれかの群で3%以上に認められた有害事象を表38に、いずれかの群で3%以上に認められた副作用を表39に示した。

表38 全試験期間（導入期及び維持期）にいずれかの群で3%以上に認められた有害事象（維持期 ITT 解析対象集団）

	コホートA				コホートA		
	プラセボ群 (126例)	本薬Q8W群 (122例)	本薬Q4W群 (125例)		プラセボ群 (126例)	本薬Q8W群 (122例)	本薬Q4W群 (125例)
全有害事象	84.1 (106)	82.0 (100)	80.8 (101)	結膜炎	0 (0)	3.3 (4)	1.6 (2)
鼻咽頭炎	11.9 (15)	15.6 (19)	14.4 (18)	湿疹	1.6 (2)	3.3 (4)	0.8 (1)
頭痛	11.9 (15)	13.1 (16)	13.6 (17)	胃腸炎	4.0 (5)	2.5 (3)	4.0 (5)
潰瘍性大腸炎	23.0 (29)	12.3 (15)	14.4 (18)	上腹部痛	2.4 (3)	2.5 (3)	3.2 (4)
上気道感染	10.3 (13)	9.8 (12)	9.6 (12)	発熱	5.6 (7)	2.5 (3)	1.6 (2)
関節痛	11.9 (15)	9.0 (11)	10.4 (13)	下痢	4.8 (6)	2.5 (3)	1.6 (2)
腹痛	1.6 (2)	7.4 (9)	7.2 (9)	発疹	1.6 (2)	1.6 (2)	4.0 (5)
咳嗽	4.8 (6)	7.4 (9)	4.0 (5)	口腔ヘルペス	1.6 (2)	1.6 (2)	3.2 (4)
インフルエンザ	2.4 (3)	6.6 (8)	1.6 (2)	鼻閉	1.6 (2)	1.6 (2)	3.2 (4)
気管支炎	5.6 (7)	5.7 (7)	4.8 (6)	消化不良	0.8 (1)	1.6 (2)	3.2 (4)
口腔咽頭痛	0.8 (1)	5.7 (7)	4.8 (6)	副鼻腔炎	4.8 (6)	1.6 (2)	2.4 (3)
高血圧	1.6 (2)	4.9 (6)	0 (0)	背部痛	0 (0)	0.8 (1)	5.6 (7)
貧血	4.0 (5)	4.1 (5)	4.0 (5)	記憶障害	0.8 (1)	0.8 (1)	4.0 (5)
疲労	4.0 (5)	4.1 (5)	3.2 (4)	末梢性浮腫	1.6 (2)	0.8 (1)	4.0 (5)
インフルエンザ様疾患	3.2 (4)	4.1 (5)	1.6 (2)	脱毛症	1.6 (2)	0.8 (1)	3.2 (4)
尿路感染	4.8 (6)	4.1 (5)	0.8 (1)	嘔吐	0.8 (1)	0 (0)	4.8 (6)
悪心	6.3 (8)	3.3 (4)	7.2 (9)	片頭痛	3.2 (4)	0 (0)	0 (0)
不眠症	2.4 (3)	3.3 (4)	3.2 (4)				

MedDRA/J ver. 14.0
発現割合% (例数)

表39 全試験期間（導入期及び維持期）にいずれかの群で3%以上に認められた副作用（維持期 ITT 解析対象集団）

	コホートA				コホートA		
	プラセボ群 (126例)	本薬Q8W群 (122例)	本薬Q4W群 (125例)		プラセボ群 (126例)	本薬Q8W群 (122例)	本薬Q4W群 (125例)
全副作用	31.7 (40)	30.3 (37)	29.6 (37)	上気道感染	3.2 (4)	2.5 (3)	2.4 (3)
鼻咽頭炎	4.8 (6)	4.1 (5)	0.8 (1)	関節痛	3.2 (4)	1.6 (2)	1.6 (2)
インフルエンザ様疾患	1.6 (2)	3.3 (4)	0 (0)	悪心	4.0 (5)	0.8 (1)	2.4 (3)
頭痛	5.6 (7)	2.5 (3)	5.6 (7)				

MedDRA/J ver. 14.0
発現割合% (例数)

維持期 ITT 解析対象集団において、全試験期間（導入期及び維持期）に死亡例は認められなかった。全試験期間（導入期及び維持期）で認められた重篤な有害事象は、プラセボ群15.9% (20/126例)：「潰瘍性大腸炎」7例、「虫垂炎」2例、「結腸異形成」、「直腸出血」、「感染」、「肺炎」、「脳震盪」、「恥骨骨折」、「胸水」、「大動脈弁狭窄」、「発熱」、「ヘモグロビン減少」、「体重減少」、「結

腸癌)、「移行上皮癌)、「静脈血栓症)、「良性前立腺肥大症)、「貧血)及び「骨粗鬆症)各1例、重複あり)、本薬 Q8W 群 8.2% (10/122 例:「潰瘍性大腸炎)3例、「気管支炎)、「下気道感染)、「蜂巣炎)、「腓骨骨折)、「転倒)、「硬化性胆管炎)、「結腸癌)及び「月経過多)各1例、重複あり)及び本薬 Q4W 群 8.8% (11/125 例:「潰瘍性大腸炎)4例、「腹痛)、「クレブシエラ感染)、「扁桃炎)、「手首関節骨折)、「発疹)、「深部静脈血栓症)、「頭位性回転性めまい)、「失神)及び「自然流産)各1例、重複あり)であった。このうち重篤な副作用は、プラセボ群 3.2% (4/126 例:「発熱・貧血・体重減少)、「潰瘍性大腸炎・胸水)、「肺炎)及び「静脈血栓症)各1例)、本薬 Q8W 群 2.5% (3/122 例:「下気道感染)、「蜂巣炎)及び「結腸癌)各1例)及び本薬 Q4W 群 0.8% (1/125 例:「頭位性回転性めまい))であった。重篤な副作用の転帰は、プラセボ群の「潰瘍性大腸炎)が回復したが後遺症あり、本薬 Q8W 群の「結腸癌)が未回復、その他は回復であった。

維持期 ITT 解析対象集団において、全試験期間(導入期及び維持期)に治験薬の投与中止に至った有害事象は、コホート A のプラセボ群 11.9% (15/126 例)、本薬 Q8W 群 5.7% (7/122 例)及び本薬 Q4W 群 4.8% (6/125 例)に認められた。いずれかの群で2例以上に認められた有害事象は「潰瘍性大腸炎)で、プラセボ群 7.9% (10/126 例)、本薬 Q8W 群 4.1% (5/122 例)及び本薬 Q4W 群 2.4% (3/125 例)に認められた。

維持期非 ITT 解析対象集団における全試験期間(導入期及び維持期)の有害事象の発現割合は、コホート B のプラセボ群 76.5% (114/149 例)及び本薬 Q4W 群 79.4% (296/373 例)に、副作用の発現割合はプラセボ群 25.5% (38/149 例)及び本薬 Q4W 群 33.8% (126/373 例)であった。いずれかの群で3%以上に認められた有害事象を表 40 に示した。いずれかの群で3%以上に認められた副作用は「頭痛)で、プラセボ群 3.4% (5/149 例)及び本薬 Q4W 群 5.9% (22/373 例)に認められた。

表 40 全試験期間(導入期及び維持期)にいずれかの群で3%以上に認められた有害事象(維持期非 ITT 解析対象集団)

	コホート B			コホート B	
	プラセボ群 (149 例)	本薬 Q4W 群 (373 例)		プラセボ群 (149 例)	本薬 Q4W 群 (373 例)
全有害事象	76.5 (114)	79.4 (296)	発熱	3.4 (5)	5.1 (19)
潰瘍性大腸炎	19.5 (29)	17.2 (64)	腹痛	5.4 (8)	4.6 (17)
頭痛	8.7 (13)	12.6 (47)	背部痛	3.4 (5)	4.3 (16)
鼻咽頭炎	7.4 (11)	11.5 (43)	浮動性めまい	0.7 (1)	4.0 (15)
関節痛	6.7 (10)	8.6 (32)	口腔咽頭痛	1.3 (2)	3.5 (13)
上気道感染	5.4 (8)	7.5 (28)	無力症	0 (0)	3.5 (13)
悪心	7.4 (11)	6.7 (25)	気管支炎	3.4 (5)	2.9 (11)
貧血	7.4 (11)	6.7 (25)	末梢性浮腫	3.4 (5)	2.4 (9)
疲労	3.4 (5)	6.4 (24)	尿路感染	3.4 (5)	2.1 (8)
咳嗽	4.7 (7)	5.9 (22)	下痢	3.4 (5)	2.1 (8)
嘔吐	4.0 (6)	5.4 (20)	好中球数増加	3.4 (5)	1.3 (5)
インフルエンザ	2.0 (3)	5.4 (20)			

MedDRA/J ver. 14.0
発現割合% (例数)

維持期非 ITT 解析対象集団において、全試験期間(導入期及び維持期)に死亡例は導入期で1例(本薬 Q4W 群:「冠動脈硬化症)認められた¹³⁾。重篤な有害事象はプラセボ群 11.4% (17/149 例)及び本薬 Q4W 群 15.0% (56/373 例)に、重篤な副作用はプラセボ群 2.0% (3/149 例:「潰瘍性大腸炎)2例、「潰瘍性大腸炎・脱水)1例)及び本薬 Q4W 群 2.4% (9/373 例:「潰瘍性大腸炎・肺塞栓症)、「肺塞栓症)、「尿路感染)、「イレウス)、「尿細管間質性腎炎)、「腎不全)、「疲労)、「急性肝炎)及び「類天疱瘡)に認められた。重篤な副作用の転帰は、プラセボ群の「潰瘍性大腸炎)の1例と本薬 Q4W 群の「潰瘍性大腸炎・肺塞栓症)、「類天疱瘡)、「急性肝炎)、「腎不全)及び「疲労)が未

回復、本薬 Q4W 群の「尿路感染」と「肺塞栓症」が回復したが後遺症あり、本薬 Q4W 群の「尿細管間質性腎炎」が不明、その他は回復であった。維持期非 ITT 解析対象集団において治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 10.7% (16/149 例) 及び本薬 Q4W 群 6.2% (23/373 例) で、2 例以上に認められた有害事象は「潰瘍性大腸炎」(プラセボ群 9.4% (14/149 例) 及び本薬 Q4W 群 2.7% (10/373 例))、「そう痒症」及び「腎不全」(いずれもプラセボ群 0% (0/149 例) 及び本薬 Q4W 群 0.5% (2/373 例)) 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内外の臨床試験成績を比較し本薬の評価を行うことの妥当性について

申請者は、UC 患者を対象とした国内第 III 相試験 (CCT-101 試験) 成績と海外第 III 相試験 (C13006 試験) 成績を比較し、本薬の評価を行うことの妥当性について、以下のように説明した。

本薬はヒト化 IgG1 モノクローナル抗体であり、主に血液及び標的組織に分布することから全身への分布について民族間での違いはないと考える。本薬の主な消失経路は内因性の免疫グロブリンと同じ蛋白質分解、受容体を介した細胞内取り込みであることを踏まえると、本薬の薬物動態は、肝機能、腎機能、薬物代謝の遺伝子多型、飲酒及び喫煙といった要因の影響を受けにくいと考える。また、外国人及び日本人 UC 患者における本薬の薬物動態に臨床問題となるような大きな差異は認められていない (6.R.1)。

国内外の医療環境は、厚生労働省の難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班により作成された本邦の潰瘍性大腸炎診断基準 (2010 年 2 月改訂¹⁴⁾) 及び潰瘍性大腸炎治療指針 (2016 年 1 月改訂¹⁵⁾) と、米国消化器病学会 (ACG) や欧州クローン病・大腸炎学会 (ECCO) が公表している欧米の主要ガイドライン¹⁶⁾では、本邦で血球成分除去療法が行われることがある点を除いて、本邦と欧米で UC の診断基準及び治療内容に大きな違いはないと考える。

以上より、国内第 III 相試験 (CCT-101 試験) 成績と海外第 III 相試験 (C13006 試験) 成績を比較し、本薬の評価を行うことは妥当と考える。

機構は、UC 患者を対象とした国内第 III 相試験 (CCT-101 試験) 成績と海外第 III 相試験 (C13006 試験) を比較し、本薬の評価を行うことは差し支えないと考える。

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 患者に対する本薬の改善効果は期待できると考える。また、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維持効果は示されたと考える。ただし、国内第 III 相試験 (CCT-101 試験) の導入期で本薬の有効性が統計学的には検証されなかったことから、本薬の有効性について製造販売後調査等で引き続き情報収集し、確認する必要があると考える。

本薬の有効性について、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

¹⁴⁾ 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 平成 27 年度 分担研究報告書別冊. 2016. p. 1-3

¹⁵⁾ 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 平成 27 年度 分担研究報告書別冊. 2016. p. 4-11.

¹⁶⁾ Am J Gastroenterol. 105: 501-523, 2010; J Crohns Colitis. 2017;1-39; J Crohns Colitis. :1-24, 2017

7.R.2.1 導入期について

7.R.2.1.1 主要評価項目について

(1) 主要評価項目の評価時期について

国内第 III 相試験 (CCT-101 試験) と海外第 III 相試験 (C13006 試験) の導入期の主要評価項目はいずれも改善率であるが、海外第 III 相試験 (C13006 試験) は「6 週目改善率」で、国内第 III 相試験 (CCT-101 試験) は「10 週目改善率」と設定した。申請者は、国内第 III 相試験 (CCT-101 試験) の導入期の主要評価項目の評価時期を 10 週目と設定した理由について、次のように説明した。

先行して実施した海外第 III 相試験 (C13006 試験) では、導入期 (コホート 1 及びコホート 2) において本薬を投与された 6 週目非改善例には維持期 (コホート B) で本薬が二重盲検下で継続投与され、導入期 (コホート 1) のプラセボ群の患者には維持期 (コホート B) でプラセボが二重盲検下で継続投与された (7.2 図 3)。探索的ではあるが、本薬またはプラセボが投与されたこれらの症例について 6 週目以降の部分 Mayo スコアによる改善率の推移を検討した結果、10 週目まで改善率が上昇した。0、6 週目の完全 Mayo スコアと部分 Mayo スコアの相関は高く、完全 Mayo スコアによる改善率も同様に推移すると考え、国内第 III 相試験 (CCT-101 試験) では導入期の主要評価項目の評価時期を 10 週目とした。

機構は、国内第 III 相試験 (CCT-101 試験) における導入期の主要評価項目の評価時期を 10 週目としたことについて、申請者の説明は理解できると考える。

(2) 主要評価項目の結果について

国内第 III 相試験 (CCT-101 試験) の主要評価項目である「10 週目改善率」及び海外第 III 相試験 (C13006 試験) の主要評価項目である「6 週目改善率」は表 41 のとおりであった。海外第 III 相試験 (C13006 試験) では本薬群とプラセボ群の間で有意差が認められた ($p < 0.0001$ 、CMH χ^2 検定) が、国内第 III 相試験 (CCT-101 試験) では有意差は認められなかった。

表 41 導入期の改善率

	国内第 III 相試験 (CCT-101 試験)		海外第 III 相試験 (C13006 試験)	
	10 週目改善率 (コホート 1)		6 週目改善率 (コホート 1)	
	プラセボ群 (82 例)	本薬群 (164 例)	プラセボ群 (149 例)	本薬群 (225 例)
改善率 (例数)	32.9% (27)	39.6% (65)	25.5% (38)	47.1% (106)
群間差 (本薬群-プラセボ群) ^{a)} [95%信頼区間]	6.7% [-5.99, 19.34]		21.7% [11.6, 31.7]	
調整オッズ比 ^{b)} [両側 95%信頼区間]	1.37 [0.78, 2.40]			
p 値 ^{c)}	0.272		<0.0001	

a) 海外第 III 相試験 (C13006 試験) は以下のとおり

調整済み改善率の群間差

経口ステロイド使用の有無、抗 TNF α 抗体前治療歴又は免疫調節薬使用の有無を層別因子とした CMH χ^2 検定

b) 本薬群/プラセボ群、抗 TNF α 抗体前治療歴の有無を層別因子とした CMH 検定

c) 有意水準両側 5%

申請者は、国内第 III 相試験 (CCT-101 試験) の主要評価項目「10 週目改善率」では本薬群とプラセボ群の間に有意差が認められなかった理由について、以下のように説明した。

国内第 III 相試験 (CCT-101 試験) 及び海外第 III 相試験 (C13006 試験) の導入期の主要評価項目の評価時期は、それぞれ 10 週及び 6 週と異なる設定であったが、国内第 III 相試験 (CCT-101 試験) においてプラセボ群における改善率の推移は一定であり (部分 Mayo スコアに基づく改善率: 6 週目 47.6%

(39/82 例) 及び 10 週目 43.9% (36/82 例))、本薬群の改善率は 6 週目よりも 10 週目のほうが高い値を示した (部分 Mayo スコアに基づく改善率: 6 週目 42.7% (70/164 例) 及び 10 週目 46.3% (76/164 例))。したがって、国内第 III 相試験 (CCT-101 試験) と海外第 III 相試験 (C13006 試験) の導入期の評価時期が異なる設定をしたことが、国内第 III 相試験 (CCT-101 試験) の「10 週目改善率」で本薬群とプラセボ群の間に有意差が認められない結果となった原因ではないと考える。

次に、国内外の臨床試験における背景項目の影響を検討した結果、改善率は「抗 TNF α 抗体治療歴なし」の集団では本薬群がプラセボ群を上回っていたのに対し、「抗 TNF α 抗体治療歴あり」の集団では本薬群はプラセボ群と差がなかった (表 42)。一般的に抗 TNF α 抗体の前治療歴の有無等により、治療薬に対する反応性に違いがあることが報告されている。これまでに、本薬の臨床試験と同様に既存薬で効果不十分な UC 患者を対象として実施された他剤の臨床試験において、抗 TNF α 抗体治療歴の有無別の成績が報告されている。抗 TNF α 抗体治療歴の有無別の結果では、「抗 TNF α 抗体治療歴あり」の集団に比べ、「抗 TNF α 抗体治療歴なし」の集団の方がプラセボ群と実薬群の群間差が大きかった (Gastroenterology. 142: 257-265, 2012、N Engl J Med. 376: 1723-1736, 2017、Lancet. 390: 135-144, 2017)。したがって、国内第 III 相試験 (CCT-101 試験) の導入期で本薬群とプラセボ群の間に有意差が認められなかった主な要因は、抗 TNF α 抗体治療歴の有無別で本薬の改善率に違いがあったことが可能性として考えられる。

表 42 抗 TNF α 抗体治療歴の有無別の改善率

	国内第 III 相試験 (CCT-101 試験)		海外第 III 相試験 (C13006 試験)	
	10 週目改善率 (コホート I)		6 週目改善率 (コホート I)	
	プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群
抗 TNF α 抗体治療歴なし	36.6% (15/41)	53.2% (42/79)	26.3% (20/76)	53.1% (69/130)
抗 TNF α 抗体治療歴あり	29.3% (12/41)	27.1% (23/85)	24.7% (18/73)	38.9% (37/95)

改善率% (改善した例数/各サブグループの例数)

7.R.2.1.2 主な副次評価項目について

国内第 III 相試験 (CCT-101 試験) の 10 週目及び海外第 III 相試験 (C13006 試験) の 6 週目における「寛解率」及び「粘膜治癒率」は表 43 のとおりであった。「寛解率」及び「粘膜治癒率」のいずれについても、海外第 III 相試験 (C13006 試験) では本薬群はプラセボ群より高い傾向が認められたが、国内第 III 相試験 (CCT-101 試験) では本薬群とプラセボ群に明確な差は認められなかった。

表 43 導入期の寛解率及び粘膜治癒率

	国内第 III 相試験 (CCT-101 試験)		海外第 III 相試験 (C13006 試験)	
	評価時点: 10 週目		評価時点: 6 週目	
	プラセボ群 (82 例)	本薬群 (164 例)	プラセボ群 (149 例)	本薬群 (225 例)
寛解率 (例数)	12.2% (10)	18.3% (30)	5.4% (8)	16.9% (38)
群間差 (本薬群-プラセボ群) [95%信頼区間]	6.1% [-3.13, 15.33]		11.5% [4.7, 18.3]	
粘膜治癒率 (例数)	30.5% (25)	36.6% (60)	24.8% (37)	40.9% (92)
群間差 (本薬群-プラセボ群) [95%信頼区間]	6.1% [-6.30, 18.49]		16.1% [6.4, 25.9]	

また、抗 TNF α 抗体治療歴の有無別の「寛解率」及び「粘膜治癒率」は表 44 のとおりであり、いずれの試験でも「抗 TNF α 抗体治療歴なし」の集団では本薬群がプラセボ群を上回っていた。一方、「抗 TNF α 抗体治療歴あり」の集団では、国内第 III 相試験 (CCT-101 試験) は「寛解率」及び「粘膜治癒率」ともに本薬群がプラセボ群と差がなく (表 44)、主要評価項目である「改善率」と同様の傾向であった。

表 44 抗 TNF α 抗体治療歴の有無別の寛解率及び粘膜治癒率

	国内第 III 相試験 (CCT-101 試験)		海外第 III 相試験 (C13006 試験)	
	評価時点：10 週目		評価時点：6 週目	
	プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群
寛解率				
抗 TNF α 抗体治療歴なし	14.6% (6/41 例)	27.8% (22/79 例)	6.6% (5/76 例)	23.1% (30/130 例)
抗 TNF α 抗体治療歴あり	9.8% (4/41 例)	9.4% (8/85 例)	4.1% (3/73)	8.4% (8/95)
粘膜治癒率				
抗 TNF α 抗体治療歴なし	31.7% (13/41 例)	48.1% (38/79 例)	25.0% (19/76 例)	49.2% (64/130 例)
抗 TNF α 抗体治療歴あり	29.3% (12/41 例)	25.9% (22/85 例)	24.7% (18/73 例)	29.5% (28/95 例)

申請者は、国内第 III 相試験 (CCT-101 試験) の導入期の成績等を踏まえ、本薬の有効性について、以下のように説明した。

国内第 III 相試験 (CCT-101 試験) の導入期の主要評価項目で本薬の有効性が統計学的には検証できなかったが、その要因の一つとして抗 TNF α 抗体前治療歴の有無により、本薬の反応性に違いがあることが影響した可能性があると考えられる。しかしながら、国内第 III 相試験 (CCT-101 試験) において、本薬 (実薬) の導入期 (本薬 3 回投与) で改善が確認された被験者に対し、維持期で本薬の有効性 (維持効果) が検証されており、維持期の本薬の有効性は、抗 TNF α 抗体治療歴の有無にかかわらず、良好な成績が得られたこと (7.R.2.2) から、抗 TNF α 抗体治療歴の有無にかかわらず、本薬 3 回投与で本薬の治療反応が確認できた UC 患者に対し、本薬は臨床的意義があると考えられる。また、添付文書において、本薬を 3 回投与しても治療反応が確認できない場合には、漫然と継続投与しない旨を注意喚起する必要があると考えられる。

機構は、7.R.2.1.1 及び 7.R.2.1.2 を踏まえ、導入期における本薬の有効性について以下のように考える。

国内第 III 相試験 (CCT-101 試験) の導入期の主要評価項目で本薬群とプラセボ群の間に統計学的な有意差が認められなかったことの要因の一つとして抗 TNF α 抗体前治療歴の有無により、本薬の反応性に違いがあることが影響した可能性は理解できると考えるが、国内第 III 相試験 (CCT-101 試験) の導入期に本薬群とプラセボ群の間に有意差が認められなかった原因は結論付けられないと考える。

しかしながら、i) 本薬の導入期の改善効果が検証されている海外第 III 相試験 (C13006 試験) と国内第 III 相試験 (CCT-101 試験) の試験成績を比較したところ、「抗 TNF α 抗体治療歴なし」の患者について、海外第 III 相試験 (C13006 試験) と国内第 III 相試験 (CCT-101 試験) で同様の傾向であり、本薬群がプラセボ群を上回っていたこと (表 42)、ii) 国内第 III 相試験 (CCT-101 試験) において、本薬 (実薬) の導入期 (本薬 3 回投与) で改善が確認された被験者に対し、維持期で本薬の有効性 (維持効果) が検証されており、維持期の本薬の有効性は、抗 TNF α 抗体治療歴の有無にかかわらず、良好な成績が得られたこと (7.R.2.2) 等を踏まえると、本邦においても、中等症から重症の活動期日本人 UC 患者に対する本薬の導入期 (本薬 3 回投与) の有効性は期待でき、本薬の導入期 (本薬 3 回投与) に治療反応が確認できた UC 患者に対し本薬は臨床的意義があると考えられる。

ただし、本薬の中等症から重症の活動期日本人 UC 患者における本薬の有効性に影響を及ぼす因子 (患者背景等) について、製造販売後調査で検討する必要がある。また、添付文書において、国内第 III 相試験 (CCT-101 試験) の導入期の主要評価項目では本薬群とプラセボ群の間に統計学的な有意差が認められなかったことについて情報提供する必要がある。また、本薬を 3 回投与しても治療に対する反応が認められなかった場合には、治療法を再考するよう注意喚起する必要があると考えられる。

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

(1) 主要評価項目について

申請者は、維持期の主要評価項目について、以下のように説明した。

維持期の主要評価項目は、国内第 III 相試験（CCT-101 試験）では「60 週目寛解率」、海外第 III 相試験（C13006 試験）では「52 週目寛解率」と設定した。

先行して実施された海外第 III 相試験（C13006 試験）では、維持期に移行した時点（6 週目）から 46 週後の 52 週目の寛解率を主要評価項目と設定した。国内第 III 相試験（CCT-101 試験）においても、維持期に移行した時点（14 週目）から 46 週間後の維持効果を評価することとし、60 週目寛解率を主要評価項目とすることとした。

機構は、国内第 III 相試験（CCT-101 試験）における維持期の主要評価項目を 60 週目寛解率としたことについて、申請者の説明に特段問題はないと考える。

(2) 主要評価項目の結果について

国内第 III 相試験（CCT-101 試験）の主要評価項目である「60 週目寛解率」及び海外第 III 相試験（C13006 試験）の主要評価項目である「52 週目寛解率」は表 45 のとおりであり、いずれの試験においても、本薬各群とプラセボ群の間で有意差がみられた。

表 45 維持期の寛解率

	国内第 III 相試験（CCT-101 試験）		海外第 III 相試験（C13006 試験）		
	60 週目寛解率（コホート A）		52 週目寛解率（コホート A）		
	プラセボ群 (42 例)	本薬群 (41 例)	プラセボ群 (126 例)	本薬 Q8W 群 (122 例)	本薬 Q4W 群 (125 例)
寛解率（例数）	31.0% (13)	56.1% (23)	15.9% (20)	41.8% (51)	44.8% (56)
群間差（本薬群－プラセボ群） ^{a)} [両側 95%信頼区間]	25.1% [4.50, 45.79]			26.1% [14.9, 37.2]	29.1% [17.9, 40.4]
調整オッズ比 ^{b)} [95%信頼区間]	2.88 [1.17, 7.11]				
p 値 ^{c)}	0.021			<0.0001	<0.0001

a) 海外第 III 相試験（C13006 試験）は以下のとおり

調整済み寛解率の群間差

導入期のコホート（コホート 1 又はコホート 2）、経ロステロイド使用の有無、抗 TNF α 抗体前治療歴又は免疫調節薬使用の有無を層別因子とした CMH χ^2 検定

b) 本薬群/プラセボ群、抗 TNF α 抗体前治療歴の有無を層別因子とした CMH 検定

c) 有意水準両側 5%

なお、抗 TNF α 抗体治療歴の有無別の寛解率は表 46 のとおりであり、国内第 III 相試験（CCT-101 試験）と海外第 III 相試験（C13006 試験）のいずれの試験においても、抗 TNF α 抗体治療歴の有無にかかわらず寛解率は本薬群がプラセボ群を上回っていた。

表 46 抗 TNF α 抗体治療歴の有無別の維持期の寛解率

	国内第 III 相試験（CCT-101 試験）		海外第 III 相試験（C13006 試験）		
	60 週目寛解率（コホート A）		52 週目寛解率（コホート A）		
	プラセボ群 (42 例)	本薬群 (41 例)	プラセボ群 (126 例)	本薬 Q8W 群 (122 例)	本薬 Q4W 群 (125 例)
抗 TNF α 抗体治療歴なし	35.7% (10/28)	54.2% (13/24)	19.0% (15/79)	45.8% (33/72)	47.9% (35/73)
抗 TNF α 抗体治療歴あり	21.4% (3/14)	58.8% (10/17)	10.6% (5/47)	36.0% (18/50)	40.4% (21/52)

寛解率%（寛解した例数/各集団の例数）

機構は、国内第 III 相試験（CCT-101 試験）で、主要評価項目である寛解率について、本薬群のプラセボ群に対する有意差が認められたことから、本薬の維持効果は示されたと考える。

7.R.2.2.2 主な副次評価項目について

国内第 III 相試験 (CCT-101 試験) の 60 週目及び海外第 III 相試験 (C13006 試験) の 52 週目の「粘膜治癒率」は表 47 のとおりであり、いずれの試験においても、本薬各群はプラセボ群に比べて「粘膜治癒率」が高い傾向が認められた。また、抗 TNF α 抗体治療歴の有無別の「粘膜治癒率」は表 48 のとおりであり、いずれの試験においても、抗 TNF α 抗体前治療歴の有無にかかわらず本薬各群がプラセボ群を上回っていた。

表 47 維持期の粘膜治癒率

	国内第 III 相試験 (CCT-101 試験)		海外第 III 相試験 (C13006 試験)		
	60 週目粘膜治癒率 (コホート A)		52 週目粘膜治癒率 (コホート A)		
	プラセボ群 (42 例)	本薬群 (41 例)	プラセボ群 (126 例)	本薬 Q8W 群 (122 例)	本薬 Q4W 群 (125 例)
粘膜治癒率 (例数)	33.3% (14)	63.4% (26)	19.8% (25)	51.6% (63)	56.0% (70)
本薬群-プラセボ群 [両側 95%信頼区間]	30.1% [9.57, 50.59]			32.0% [20.3, 43.8]	36.3% [24.4, 48.3]

表 48 抗 TNF α 抗体治療歴の有無別の維持期の粘膜治癒率

	国内第 III 相試験 (CCT-101 試験)		海外第 III 相試験 (C13006 試験)		
	60 週目粘膜治癒率 (コホート A)		52 週目粘膜治癒率 (コホート A)		
	プラセボ群 (42 例)	本薬群 (41 例)	プラセボ群 (126 例)	本薬 Q8W 群 (122 例)	本薬 Q4W 群 (125 例)
抗 TNF α 抗体治療歴なし	35.7% (10/28)	62.5% (15/24)	24.1% (19/79)	59.7% (43/72)	60.3% (44/73)
抗 TNF α 抗体治療歴あり	28.6% (4/14)	64.7% (11/17)	12.8% (6/47)	40.0% (20/50)	50.0% (26/52)

粘膜治癒率% (粘膜治癒した例数/各層の例数)

国内第 III 相試験 (CCT-101 試験) の 60 週目及び海外第 III 相試験 (C13006 試験) の 52 週目における「ステロイドフリー寛解率」は表 49 のとおりであった。海外第 III 相試験 (C13006 試験) の本薬各群はプラセボ群に比べてステロイドフリー寛解率が高い傾向が認められた。国内第 III 相試験 (CCT-101 試験) では、症例数が少なく、十分な検討は困難であった。

表 49 維持期のステロイドフリー寛解率

	国内第 III 相試験 (CCT-101 試験)		海外第 III 相試験 (C13006 試験)		
	評価時点: 60 週目 (コホート A)		評価時点: 52 週目 (コホート A)		
	プラセボ群 (15 例)	本薬群 (13 例)	プラセボ群 (72 例)	本薬 Q8W 群 (70 例)	本薬 Q4W 群 (73 例)
ステロイドフリー寛解率 (例数)	20.0% (3)	46.2% (6)	13.9% (10)	31.4% (22)	45.2% (33)
本薬群-プラセボ群 [両側 95%信頼区間]	26.2% [-7.67, 59.98]			17.6% [3.9, 31.3]	31.4% [16.6, 46.2]

申請者は、国内第 III 相試験 (CCT-101 試験) の維持期における本薬の有効性について、以下のように説明した。

国内第 III 相試験 (CCT-101 試験) において、導入期 (本薬 3 回投与) で改善が確認された被験者を対象に 60 週時点で本薬の有効性 (維持効果) が検証できた。60 週時点での本薬の有効性は「抗 TNF α 抗体治療歴なし」、「抗 TNF α 抗体治療歴あり」の部分集団においても全集団の結果と矛盾せず、良好な成績が得られたことから、本薬 3 回投与で治療反応が得られた UC 患者に対する有効性 (維持効果) が確認できた。

機構は、7.R.2.2.1 及び 7.R.2.2.2 を踏まえ、本薬の維持期における有効性について以下のように考える。

国内第 III 相試験 (CCT-101 試験) において、維持効果が検証され、抗 TNF α 抗体前治療歴の有無にかかわらず本薬群がプラセボ群を上回っていたこと等を踏まえると、本薬の中等症から重症の日本人 UC 患者に対する維持効果は示されたと判断する。

7.R.3 安全性について

機構は、本薬の安全性を評価する上で、国内第 III 相試験 (CCT-101 試験) 及び海外第 III 相試験 (C13006 試験) について、導入期と維持期に分けて本薬各群とプラセボ群の比較を中心に検討した。

機構は、7.R.3.1~7.R.3.5 の検討から、本薬の安全性は許容可能と考えるが、製造販売後調査等において本薬の安全性情報を収集する必要がある。

本薬の安全性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.3.1 導入期について

申請者は、UC 患者を対象とした国内外の本薬の臨床試験における導入期の安全性について、以下のように説明した。

国内第 III 相試験 (CCT-101 試験) 及び海外第 III 相試験 (C13006 試験) の導入期の有害事象及び副作用等の発現状況の概要は表 50 のとおりであり、いずれの試験においても本薬群とプラセボ群に問題となるような大きな違いは認められなかった。また、国内第 III 相試験 (CCT-101 試験) 及び海外第 III 相試験 (C13006 試験) いずれの試験においても、抗 TNF α 抗体前治療歴の有無別で大きな違いは認められなかった。

表 50 導入期の有害事象及び副作用等の概要^{a)}

	国内第 III 相試験 (CCT-101 試験) (導入期の安全性解析対象集団)			海外第 III 相試験 (C13006 試験) (導入期の安全性解析対象集団)		
	コホート 1		コホート 2	コホート 1		コホート 2
	プラセボ群 (82 例)	本薬群 (164 例)	本薬群 (46 例)	プラセボ群 (149 例)	本薬群 (225 例)	本薬群 (521 例)
全有害事象	52.4 (43)	50.0 (82)	71.7 (33)	46.3 (69)	40.0 (90)	47.4 (247)
全副作用	14.6 (12)	10.4 (17)	15.2 (7)	16.8 (25)	15.6 (35)	19.6 (102)
重篤な有害事象	4.9 (4)	6.1 (10)	13.0 (6)	6.7 (10)	2.2 (5)	3.8 (20)
中止に至った有害事象	2.4 (2)	4.9 (8)	13.0 (6)	2.7 (4)	0 (0)	1.5 (8)
感染症	20.7 (17)	20.7 (34)	37.0 (17)	14.8 (22)	14.2 (32)	13.8 (72)
重篤な感染症	2.4 (2)	0.6 (1)	0 (0)	2.0 (3)	0.4 (1)	0.6 (3)
Infusion reaction	2.4 (2)	3.0 (5)	0 (0)	0.7 (1)	2.7 (6)	2.1 (11)

発現割合% (例数)

a) 国内第 III 相試験 (CCT-101 試験) は 14 週まで、海外第 III 相試験 (C13006 試験) は 6 週まで

また、国内第 III 相試験 (CCT-101 試験) 及び海外第 III 相試験 (C13006 試験) の導入期で、いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象 (表 31 及び表 37) について、本薬各群とプラセボ群で問題となるような違いは認められなかった。

なお、国内第 III 相試験 (CCT-101 試験) のコホート 2 の本薬群において、「鼻咽頭炎」及び「潰瘍性大腸炎」の発現割合がコホート 1 のプラセボ群及び本薬群に比べてやや高かった (表 31)。

機構は、導入期の安全性について、国内第 III 相試験 (CCT-101 試験) と海外第 III 相試験 (C13006 試験) のいずれにおいても、プラセボ群と比較して、本薬各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。

7.R.3.2 維持期について

申請者は、UC 患者を対象とした国内外の本薬の臨床試験における維持期の安全性について、以下のように説明した。

国内第 III 相試験 (CCT-101 試験) 及び海外第 III 相試験 (C13006 試験) における維持期の有害事象及

副作用の発現状況の概要は表 51 のとおりであり、いずれの試験においても本薬各群とプラセボ群に問題となるような大きな違いは認められなかった。また、維持期の有害事象及び副作用等の発現状況について、国内第 III 相試験 (CCT-101 試験) 及び海外第 III 相試験 (C13006 試験) いずれの試験においても、抗 TNF α 抗体前治療歴の有無別で大きな違いは認められなかった。

表 51 維持期の有害事象及び副作用等の概要^{a)}

	国内第 III 相試験 (CCT-101 試験) (維持期の安全性解析対象集団)			海外第 III 相試験 (C13006 試験) (維持期 ITT 解析対象集団)		
	コホート A		コホート B	コホート A		
	プラセボ群 (42 例)	本薬群 (41 例)	プラセボ群 (26 例)	プラセボ群 (126 例)	本薬 Q8W 群 (122 例)	本薬 Q4W 群 (125 例)
全有害事象	78.6 (33)	87.8 (36)	69.2 (18)	84.1 (106)	82.0 (100)	80.8 (101)
全副作用	14.3 (6)	9.8 (4)	11.5 (3)	31.7 (40)	30.3 (37)	29.6 (37)
重篤な有害事象	7.1 (3)	9.8 (4)	3.8 (1)	15.9 (20)	8.2 (10)	8.8 (11)
中止に至った有害事象	14.3 (6)	4.9 (2)	3.8 (1)	11.9 (15)	5.7 (7)	4.8 (6)
感染症	42.9 (18)	53.7 (22)	38.5 (10)	41.3 (52)	52.5 (64)	46.4 (58)
重篤な感染症	2.4 (1)	2.4 (1)	3.8 (1)	3.2 (4)	2.5 (3)	1.6 (2)
Infusion reaction	0 (0)	0 (0)	3.8 (1)	1.6 (2)	4.1 (5)	6.4 (8)

発現割合% (例数)

a) 国内第 III 相試験 (CCT-101 試験) は維持期 (60 週まで)、海外第 III 相試験 (C13006 試験) は導入期及び維持期 (52 週まで) の全試験期間で集計

国内第 III 相試験 (CCT-101 試験) の維持期において、いずれかの集団で 2 例以上に認められた有害事象 (表 32) について、コホート A の本薬群における「鼻咽頭炎」の発現割合がプラセボ群に比べてやや高かったが、すべて軽度であった。なお、非盲検コホート (最長 94 週間投与) の本薬投与例において認められた有害事象 (表 33) は、維持期の安全性解析対象集団の本薬群 (表 32) と比べて大きな違いは認められなかった。

海外第 III 相試験 (C13006 試験) の維持期において、いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象 (表 38) について、本薬各群 (本薬 Q8W 群、本薬 Q4W 群) とプラセボ群で問題となるような違いは認められなかった。なお、維持期非 ITT 解析対象集団 (コホート B) において認められた有害事象 (表 40) は、本薬 Q4W 群とプラセボ群で問題となるような違いは認められなかった。

機構は、維持期の安全性について、国内第 III 相試験 (CCT-101 試験) では、感染症の発現割合が本薬群はプラセボ群に比べて高い傾向があるものの (表 51)、その他に本薬群でプラセボ群と比べて臨床的に問題となるような傾向はないことを確認した。感染症については、7.R.3.3.1 にて検討する。海外第 III 相試験 (C13006 試験) では、infusion reaction の発現割合が本薬各群 (本薬 Q8W 群、本薬 Q4W 群) はプラセボ群に比べてやや高いものの (表 51)、その他に本薬各群 (本薬 Q8W 群、本薬 Q4W 群) でプラセボ群と比べて臨床的に問題となるような傾向はないことを確認した。Infusion reaction については、7.R.3.3.2 で検討する。また、国内第 III 相試験 (CCT-101 試験) の非盲検コホート (表 33 等) 及び海外第 III 相試験 (C13006 試験) の維持期非 ITT 解析対象集団 (表 40 等) における有害事象の発現状況についても、臨床的に大きな問題となるような傾向は認められていないことを確認した。

7.R.3.3 重要な有害事象

申請者は、本薬の作用機序、非臨床試験、臨床試験及び海外の市販後データから特に注意すべき有害事象及び類薬で報告されている注目すべき有害事象を中心に、以下の検討を行った。

7.R.3.3.1 感染症について

申請者は、感染症について、以下のように説明した。

国内第 III 相試験 (CCT-101 試験) で「導入期の安全性解析対象集団」の感染症関連有害事象は、コホート 1 のプラセボ群 20.7% (17/82 例) 及び本薬群 20.7% (34/164 例)、コホート 2 の本薬群 37.0% (17/46 例) に認められた。感染症関連の重篤な有害事象は、コホート 1 のプラセボ群で 2 例 (「肛門膿瘍」及び「クロストリジウム・ディフィシレ感染」各 1 例) 及び本薬群で 1 例 (「肺炎」) に認められ、いずれも転帰は回復であった。コホート 2 の本薬群では感染症関連の重篤な有害事象は見られなかった。感染症関連の治験薬の投与中止に至った有害事象は、コホート 2 の本薬群の 1 例 (「サイトメガロウイルス感染」) に認められた。

国内第 III 相試験 (CCT-101 試験) で「維持期の安全性解析対象集団」の感染症関連有害事象は、コホート A のプラセボ群 42.9% (18/42 例) 及び本薬群 53.7% (22/41 例) 及びコホート B のプラセボ群 38.5% (10/26 例) であり、コホート A のプラセボ群に比べて本薬群で発現割合が高かったが、重症度はいずれも軽度又は中等度であった。感染症関連の重篤な有害事象は、コホート A のプラセボ群で 1 例 (「細菌性腸炎」) 及び本薬群で 1 例 (「虫垂炎」)、コホート B のプラセボ群で 1 例 (「細菌性腸炎」) に認められ、転帰はいずれも回復であった。感染症関連の治験薬の投与中止に至った有害事象は、コホート A のプラセボ群で 1 例 (「細菌性腸炎」) 及び本薬群で 1 例 (「鼻咽頭炎・肺炎」) であり、コホート B のプラセボ群では認められなかった。また、本薬が投与された「非盲検コホートの安全性解析対象集団」については、感染症関連有害事象は 58.1% (150/258 例) に認められたが、高度な事象はなく、いずれも軽度又は中等度であった。このうち、感染症関連の重篤な有害事象は 2.7% (7/258 例) に認められたが、転帰はいずれも回復であった。また、感染症関連の治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

海外第 III 相試験 (C13006 試験) で「導入期の安全性解析対象集団」の感染症関連有害事象は、コホート 1 のプラセボ群 14.8% (17/82 例) 及び本薬群 14.2% (34/164 例)、コホート 2 の本薬群 13.8% (17/46 例) に認められた。感染症関連の重篤な有害事象はコホート 1 のプラセボ群 3 例 (「敗血症・尿路感染」、「骨盤膿瘍」及び「直腸周囲膿瘍」各 1 例) 及び本薬群 1 例 (「気管支炎」)、コホート 2 の本薬群 3 例 (「肛門膿瘍」、「敗血症」及び「尿路感染」各 1 例) に認められた。感染症関連の治験薬の投与中止に至った有害事象は、コホート 2 の本薬群 2 例 (「敗血症」及び「尿路感染」各 1 例) に認められた。

海外第 III 相試験 (C13006 試験) で「維持期 ITT 解析対象集団」の感染症関連有害事象は、コホート A のプラセボ群 41.3% (52/126 例)、本薬 Q8W 群 52.5% (64/122 例) 及び本薬 Q4W 群 46.4% (58/125 例) に認められた。感染症関連の重篤な有害事象は、コホート A のプラセボ群 4 例 (「虫垂炎」2 例、「感染」及び「肺炎」各 1 例)、本薬 Q8W 群 3 例 (「下気道感染」、「蜂巣炎」及び「気管支炎」各 1 例) 及び本薬 Q4W 群 2 例 (「クレブシエラ感染」及び「扁桃炎」各 1 例) に認められた。感染症関連の治験薬の投与中止に至った有害事象は、コホート A のプラセボ群 2 例 (「带状疱疹」及び「肺炎」各 1 例) 及び本薬 Q8W 群 1 例 (「癩風」) に認められ、本薬 Q4W 群では認められなかった。

海外第 III 相試験 (C13006 試験) で「維持期非 ITT 解析対象集団」の感染症関連有害事象は、コホート B のプラセボ群 32.2% (48/149 例) 及び本薬 Q4W 群 39.4% (147/373 例) に認められた。感染症関連の重篤な有害事象は、コホート B のプラセボ群 2.7% (4/149 例: 「直腸周囲膿瘍」、「敗血症」、「尿路感染」、「骨盤膿瘍」及び「歯冠周囲炎」各 1 例、重複あり) 及び本薬 Q4W 群 1.9% (7/373 例: 「肛門膿瘍」及び「創傷感染」各 2 例、「感染性胆管炎」、「直腸周囲膿瘍」、「歯髄炎」、「敗血症」及び「尿路感染」各 1 例、重複あり) に認められた。感染症関連の治験薬の投与中止に至った有害事象は、

コホート B の本薬 Q4W 群 0.5% (2/373 例：「敗血症」及び「尿路感染」各 1 例) に認められ、プラセボ群では認められなかった。

以上より、重篤な感染症の発現頻度は高くないものの、発現した場合には早期の対応が必要であり、添付文書で感染症について注意喚起が必要と考える。

機構は、以下のように考える。

感染症の発現状況について、導入期において国内第 III 相試験 (CCT-101 試験) と海外第 III 相試験 (C13006 試験) のいずれにおいても、本薬群はプラセボ群と比較し臨床的に問題となるような大きな違いはないことを確認した。維持期について、国内第 III 相試験 (CCT-101 試験) と海外第 III 相試験 (C13006 試験) のいずれにおいても、本薬各群はプラセボ群に比べて感染症の発現割合がやや高い傾向があるものの、重篤な感染症の発現状況は本薬各群とプラセボ群で臨床的に問題となるような違いは認められなかった。ただし、本薬は免疫に影響することから、添付文書で感染症について注意喚起する必要があると考える。

7.R.3.3.2 Infusion reaction について

申請者は、infusion reaction について以下のように説明した。

本薬の臨床試験では、治験薬の注入に伴う反応関連有害事象として、治験担当医師が注入に伴う反応と判断した有害事象を評価した。

国内第 III 相試験 (CCT-101 試験) で「導入期の安全性解析対象集団」の注入に伴う反応関連の有害事象は、コホート 1 のプラセボ群 2.4% (2/82 例：「心室性期外収縮」及び「咳嗽」各 1 例) 及び本薬群 3.0% (5/164 例：「紅斑・そう痒症」、「頭痛・発熱」、「注射部位紅斑」、「紅斑」、「血管穿刺部位腫脹」各 1 例) に認められ、コホート 2 の本薬群では認められなかった。注入に伴う反応関連の重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

国内第 III 相試験 (CCT-101 試験) で「維持期の安全性解析対象集団」の注入に伴う反応関連の有害事象は、コホート A のプラセボ群及び本薬群では認められず、コホート B のプラセボ群で 3.8% (1/26 例：「冷汗」) に認められた。また、「非盲検コホートの安全性解析対象集団」の注入に伴う反応関連の有害事象は 3.5% (9/258 例) に認められ、いずれも軽度であった。「維持期の安全性解析対象集団」及び「非盲検コホートの安全性解析対象集団」で、注入に伴う反応関連の重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

海外第 III 相試験 (C13006 試験) で「導入期安全性解析対象集団」の注入に伴う反応関連の有害事象の発現は、コホート 1 のプラセボ群 0.7% (1/149 例) 及び本薬群 2.7% (6/225 例)、コホート 2 の本薬群 2.1% (11/521 例) に認められた。注入に伴う反応関連の重篤な有害事象は認められなかった。注入に伴う反応関連の治験薬の投与中止に至った有害事象はコホート 2 の本薬群の 0.2% (1/521 例：「そう痒症・感覚鈍麻・眼瞼浮腫」) であった。

海外第 III 相試験 (C13006 試験) で「維持期 ITT 解析対象集団」の注入に伴う反応関連の有害事象は、コホート A のプラセボ群 1.6% (2/126 例)、本薬 Q8W 群 4.1% (5/122 例) 及び本薬 Q4W 群 6.4% (8/125 例) に認められた。注入に伴う反応関連の重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った注入に伴う反応関連の有害事象は、コホート A の本薬 Q8W 群 0.8% (1/122 例：「蕁麻疹」) に認められ、転帰は回復であった。「維持期の非 ITT 解析対象集団」の注入に伴う反応関連の有害事象は、コホート B のプラセボ群 0.7% (1/149 例) 及び本薬 Q4W 群 4.0% (15/373 例) に認められた。注入に伴う

反応関連の重篤な有害事象は認められなかった。注入に伴う反応関連の治験薬の投与中止に至った有害事象は、コホート B の本薬 Q4W 群 0.5% (2/373 例：「眼そう痒症・そう痒症・眼瞼浮腫・感覚鈍麻」及び「潮紅・舌障害・耳鳴・そう痒症・紅斑」) であった。

以上より、注入に伴う反応関連の有害事象の発現に注意は要するものの、国内外の臨床試験において、注入に伴う反応関連の有害事象に関するプロファイルは類似しており、本薬の安全性に大きな問題はなく、忍容性は特に問題がないと考えられた。しかしながら、海外製造販売後においてアナフィラキシー等の重篤な事象が報告されていることから、添付文書にて注意喚起する。

機構は、国内第 III 相試験 (CCT-101 試験) と海外第 III 相試験 (C13006 試験) において、注入に伴う反応関連で臨的に問題となる事象は認められていないと考える。ただし、海外の本薬の市販後情報においてアナフィラキシーや infusion reaction の発現が報告されていることを踏まえ、添付文書においてアナフィラキシーや infusion reaction の発現について注意喚起が必要と考える。

7.R.3.3.3 進行性多巣性白質脳症 (PML) について

申請者は、本薬の PML 発症リスクについて、以下のように説明した。

本薬と作用機序が類似する薬剤として、 $\alpha 4$ インテグリン拮抗薬のナタリズマブ¹⁷⁾があるが、ナタリズマブが投与された患者において PML の発現が報告されている。本薬は $\alpha 4\beta 7$ インテグリンに特異的に結合、消化管選択的に作用するため (3.R.2)、PML リスク上昇をもたらす可能性は低いと考えられるが、本薬の潜在的な PML リスクを評価するため、臨床試験では PML リスク評価・最小化計画に基づき、PML の評価を行った。PML リスク評価・最小化計画では、PML 自覚症状チェックリストを用いて、PML が疑われる自覚症状の有無を確認した。何らかの自覚症状が認められる場合は、PML 他覚所見チェックリストを用いて、対応する他覚所見の有無を確認し、異常が見られる場合は、評価アルゴリズムに従い、検査・観察・診察を行った。

国内第 I 相反復投与試験 (CPH-001 試験) では、PML チェックリストによる自覚症状又は他覚所見は認められなかった。

国内第 III 相試験 (CCT-101 試験) では、治験期間中に 292 例が PML 自覚症状チェックリストを実施した。このうち、本薬を 1 回以上投与された被験者は 284 例であり、PML チェックリストで自覚症状が認められた被験者は 7 例であった。7 例中 2 例は他覚所見チェックリストも陽性で、評価アルゴリズムに基づき独立判定委員会によるレビューを受けたが、最終的に PML と診断された被験者はいなかった。

UC 患者を対象とした海外臨床試験¹⁸⁾において、PML 自覚症状チェックリストを 1 回以上実施した 1,142 例のうち、自覚症状が認められた被験者は 110 例であった。110 例中 23 例は他覚所見チェックリストも陽性で、評価アルゴリズムに従い独立判定委員会によるレビューを受けたが、最終的に PML と診断された被験者はいなかった。

なお、2017 年 11 月 19 日までの本薬の定期的安全性最新報告 (PSUR) で、本薬の臨床試験全体では健康成人と患者 (国内外の臨床試験の対象患者：UC、クローン病) の合計 6,138 例が治験に組み入れられ、5,224 例が本薬の投与を受けた。また、製造販売後では、発売以後、全世界の本薬曝露の累計は 158,859 人年と推定されている。臨床試験全体及び製造販売後において、これまでに PML の症例は報告されて

¹⁷⁾ 本邦での承認効能・効果は「多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制」

¹⁸⁾ 海外第 II 相試験 (C13002 試験及び C13004 試験)、海外第 III 相試験 (C13006 試験及び C13008 試験) <20 年 月 日までのデータ>

いない。

多発性硬化症と UC を併発している場合は、ナタリズマブの使用歴のある患者に本薬が投与される可能性は否定できない。本薬の国内外の臨床試験及び海外製造販売後において PML の発現は報告されていないものの、ナタリズマブによる前治療歴のある患者を対象とした本薬の国内外の臨床試験を実施していないことについて注意喚起が必要と考える。

機構は、現時点までに本薬投与後に PML を発症した被験者はいないことを確認した。ただし、ナタリズマブの使用歴がある患者に対して本薬を投与した場合、PML のリスクが上昇する可能性は否定できないことから、添付文書においてナタリズマブの使用歴のある患者に対する本薬の使用について注意喚起が必要と考える。また、ナタリズマブを投与されている患者では、本薬とナタリズマブの併用は避けることを注意喚起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、悪性腫瘍関連の有害事象について、以下のように説明した。

国内第 III 相試験 (CCT-101 試験) で「導入期の安全性解析対象集団」の悪性腫瘍関連の有害事象は、コホート 1 のプラセボ群 0% (0/82 例) 及び本薬群 0.6% (1/164 例: 子宮平滑筋腫) コホート 2 の本薬群で 2.2% (1/46 例: 「骨髄異形成症候群」) に認められた。「維持期の安全性解析対象集団」では、悪性腫瘍関連の有害事象は認められなかった。「非盲検コホートの安全性解析対象集団」では、悪性腫瘍関連の有害事象は 1.9% (5/258 例: 「前立腺癌」、「大腸腺腫」、「肛門性器疣贅」、「血管腫」及び「口腔乳頭腫」各 1 例) に認められた。

海外第 III 相試験 (C13006 試験) で「導入期の安全性解析対象集団」の悪性腫瘍関連の有害事象は、コホート 1 の本薬群 0.9% (2/225 例: 「皮膚乳頭腫」2 例) に認められた。

海外第 III 相試験 (C13006 試験) で「維持期 ITT 解析対象集団」の悪性腫瘍関連の有害事象は、コホート A のプラセボ群 1.6% (2/126 例: 「大腸腺腫」、「移行上皮癌」及び「結腸腺癌」各 1 例、重複あり)、本薬 Q8W 群 3.3% (4/122 例: 「皮膚乳頭腫」、「脂肪腫」、「結腸癌」及び「子宮平滑筋腫」各 1 例) 及び本薬 Q4W 群で 0.8% (1/125 例: 「皮膚乳頭腫」) に認められた。「維持期非 ITT 解析対象集団」の悪性腫瘍関連の有害事象は、コホート B のプラセボ群 0.7% (1/149 例: 「基底細胞癌・扁平上皮癌」) 及び本薬 Q4W 群 0.5% (2/373 例: 「皮膚乳頭腫」及び「脂肪腫」各 1 例) に認められた。

本薬の安全性評価に用いた臨床試験では、悪性腫瘍関連の有害事象の発現例数自体が少なく、悪性腫瘍の明らかな発現傾向は認められず、本薬の国内外臨床試験では、現時点までに悪性腫瘍の発現頻度の上昇は示唆されていない。ただし、現時点までに検討した日本人 UC 患者数には限りがあるため、引き続き製造販売後調査等において情報収集を行う。

機構は、国内第 III 相試験 (CCT-101 試験) と海外第 III 相試験 (C13006 試験) において、悪性腫瘍の発現状況に問題となる傾向は認められていないと考える。ただし、現時点までに検討した日本人 UC 患者数には限りがあるため、引き続き製造販売後調査等において情報収集を行う必要があると考える。

7.R.3.4 抗ベドリズマブ抗体 (AVA) 及び中和抗体について

申請者は、本薬を投与したときの AVA 及び中和抗体の発現状況について、以下のように説明した。

国内第 III 相試験 (CCT-101 試験) における AVA 陽性の被験者の割合は、導入期のコホート 1 では本

薬群 1.7% (2/116 例)、維持期のコホート A では本薬群 0% (0/33 例) 及びプラセボ群 15.6% (5/32 例) であった。いずれも中和抗体陽性であった。AVA 陽性となった被験者では、注入に伴う反応関連の有害事象は認められなかった。国内第 III 相試験 (CCT-101 試験) の維持期の本薬群で血清中本薬濃度を測定したが AVA 陽性の被験者がいなかったため、日本人における本薬の薬物動態への AVA の影響は評価していない。

海外第 III 相試験 (C13006 試験) における AVA 陽性の被験者の割合は、導入期のコホート 1 では本薬群 3.6% (8/223 例) であった。導入期又は維持期を含めた全期間で本薬が投与されたコホート A の本薬 Q8W 群、本薬 Q4W 群及びコホート B の本薬 Q4W 群の全期間での AVA 陽性の被験者の割合は 6.3% (39/620 例) であった。このうち 27 例では中和抗体陽性であった。また、コホート A のプラセボ群における AVA 陽性の被験者の割合は 24.6% (31/126 例) であり、うち 26 例で中和抗体陽性であった。導入期又は維持期のいずれかで少なくとも 1 回以上本薬が投与された 746 例のうち、いずれかの時点で AVA 陽性が認められた被験者は 9.4% (70/746 例) であり、このうち、6 例で注入に伴う反応として、蕁麻疹、潮紅、そう痒症、紅斑、舌障害及び呼吸困難等の有害事象が認められた。血清中本薬濃度は AVA 陰性例と比較して AVA 陽性例で低かった (投与 52 週時点の血清中本薬濃度: AVA 陰性例 $32.9 \pm 33.3 \mu\text{g/mL}$ 、AVA 陽性例 $14.8 \pm 29.7 \mu\text{g/mL}$ (平均値 \pm 標準偏差))。

いずれの試験においても、本薬群において AVA 陽性の被験者の数が少なかったことから、本薬投与時の有効性及び安全性との関係について十分な評価は困難であったが、AVA の発現率は、国内第 III 相試験 (CCT-101 試験) と海外第 III 相試験 (C13006 試験) との間に大きな差異はないと考えられた。また、AVA 陽性によって、血清中本薬濃度が低下することが示唆された。なお、両試験成績をもとに AVA 及び中和抗体の発現状況に及ぼす TNF α 抗体治療歴の有無の影響を評価することに限界はあるものの、TNF α 抗体治療歴ありの被験者において抗 TNF α 抗体治療歴なしの被験者と比較して、AVA 及び中和抗体の発現状況が増加するといった明確な傾向もなかった。

機構は、国内第 III 相試験 (CCT-101 試験) と海外第 III 相試験 (C13006 試験) の AVA の発現率は高くなく、現時点で AVA が本薬の有効性及び安全性に大きく影響する傾向は認められていないと考える。

7.R.3.5 海外における本薬の市販後の安全性情報

申請者は、海外における本薬の市販後の安全性情報について、以下のように説明した。

本薬の最新の定期的安全性最新報告 (PSUR) (調査期間: 2017 年 5 月 20 日から 2017 年 11 月 19 日) では、これまでに実施された本薬の最初の承認日 (国際誕生日: 2014 年 5 月 20 日) 以降に集積された副作用に関する安全性データが含まれている。本薬は、PSUR の集計時点 (2017 年 11 月 19 日) までに、中等症から重症の UC 及びクローン病の成人患者の治療薬として、62 カ国で承認を取得した。臨床試験では、2017 年 11 月 19 日までに健康成人及び患者を含む合計 6,138 例が組み入れられ、5,224 例が本薬の投与を受けた。本薬の海外での発売後から 2017 年 11 月 19 日までの累計曝露は、全世界で約 158,859 人年と推定された。これまでに得られた臨床試験における安全性データ、公表文献及び海外市販後の安全性データを評価した結果、本薬の安全性に関する新たな懸念は見られなかった。

機構は、現時点までの海外における本薬の市販後情報からは、新たな安全性の問題は認められていないことを確認した。

7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、本薬の臨床的位置づけについて、以下のように説明した。

本薬は、ヒトリンパ球上の $\alpha_4\beta_7$ インテグリンに特異的に結合し、 $\alpha_4\beta_7$ インテグリンと消化管粘膜の血管内皮細胞表面に発現する MAdCAM-1 との接着を拮抗することで、消化管粘膜及び腸管関連リンパ系組織へのリンパ球浸潤を抑制し、UC で見られる消化管粘膜の炎症を低減させる新しい作用機序の薬剤である。したがって、本薬は UC 治療において新たな治療選択肢となると考える。

国内第 III 相試験 (CCT-101 試験) の導入期の主要評価項目 (10 週目改善率) で、本薬群とプラセボ群の間で統計学的に有意な差は認められなかった。しかしながら、i) 本薬の導入期の改善効果が検証されている海外第 III 相試験 (C13006 試験) と国内第 III 相試験 (CCT-101 試験) の試験成績を比較したところ、「抗 TNF α 抗体治療歴なし」の患者について、海外第 III 相試験 (C13006 試験) と国内第 III 相試験 (CCT-101 試験) で同様の傾向であり、本薬群がプラセボ群を上回っていたこと (表 42)、ii) 国内第 III 相試験 (CCT-101 試験) において、本薬 (実薬) の導入期 (本薬 3 回投与) で改善が確認された被験者に対し、維持期で本薬の有効性 (維持効果) が検証されており、維持期の本薬の有効性は、抗 TNF α 抗体治療歴の有無にかかわらず、良好な成績が得られたこと (7.R.2.2) 等を踏まえると、本邦においても、中等症から重症の活動期日本人 UC 患者に対する導入期 (本薬 3 回投与) の有効性は期待でき、本薬の導入期 (本薬 3 回投与) に治療反応が確認できた UC 患者に対し本薬は臨床的意義があると考えられる。安全性については、国内第 III 相試験 (CCT-101 試験) 及び海外第 III 相試験 (C13006 試験) とともに臨床特段問題となる点は認められなかった。

なお、欧州クローン病・大腸炎学会議 (以下、「ECCO」) から発出されたガイドラインでは、ステロイド抵抗性又は依存性の患者、若しくは免疫調節薬による治療に失敗した UC 患者に対する導入療法として、本薬や抗 TNF α 抗体等の使用が推奨されており、抗 TNF α 抗体による治療に失敗した場合においても、本薬又は他の抗 TNF α 抗体による治療を考慮することとされている (J Crohns Colitis. 11: 769-784, 2017)。また、英国国立医療技術評価機構 (以下、「NICE」) における Evidence Review Group は、結果解釈の限界を示しつつも、中等症又は重症の活動期の UC 患者のうち既存治療又は抗 TNF α 抗体に対する効果不十分例 (一次無効例)、効果減弱例 (二次無効例) 又は不耐例において、導入期及び維持期の両方で本薬はプラセボに比べ有効であると結論づけており、NICE のガイダンスでは、本薬は抗 TNF α 抗体治療歴を有する患者を含む中等症から重症の活動期の UC に対する治療選択肢として推奨されている (Pharmacoeconomics. 34: 245-257, 2016、Technology appraisal guidance 2015)。その他、複数の公表論文において、海外における市販後の情報等として本薬は抗 TNF α 抗体治療歴の有無にかかわらず有効性が認められており、UC に対する導入療法及び維持療法の治療薬として推奨される旨が報告されている (Dig Liver Dis. 48: 360-370, 2016、J Crohns Colitis. 9: 356-366, 2015、Drugs Ther Perspect. 32: 265-275, 2016)。

以上より、本薬は国内外の臨床試験で有効性が確認され、現時点で安全性に特段の問題がないこと、さらに海外のガイドラインや公表論文の内容も踏まえると、既存治療で効果不十分の中等症から重症の UC 患者に対する治療選択肢として、新たな作用機序を有する本薬の有用性は高いと考える。

機構は、国内第 III 相試験 (CCT-101 試験) 及び海外におけるエビデンスも踏まえると、新たな作用機序を有する本薬は、既存治療で効果不十分な中等症から重症の UC 患者に対する治療選択肢の一つとなると考える。

7.R.5 効能・効果について

機構は、本薬の効能・効果について、以下のように考える。

既存治療で効果不十分な中等症から重症の活動期の UC 患者を対象とした国内第 III 相試験 (CCT-101 試験) において、本薬の改善効果が期待され、維持効果が検証されたこと (7.R.2)、安全性は許容可能と考えられることから (7.R.3)、本薬の投与対象を「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」とすることは差し支えない。

ただし、本薬の効能・効果は、国内外の臨床試験の対象患者、主要評価項目等の結果を適切に反映する必要がある。

本薬の効能・効果については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6 用法・用量について

申請者は、国内第 III 相試験 (CCT-101 試験) における本薬の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明した。

外国人 UC 患者対象の海外第 II 相用量反応性試験 (M200-022 試験 (参考資料)) において、プラセボ、本薬 0.5 又は 2.0 mg/kg を 1 日目と 29 日目に投与した。43 日目の寛解率は、プラセボ群、本薬 0.5 mg/kg 群及び本薬 2.0 mg/kg 群でそれぞれ 14%、33%及び 32%であった。本薬 0.5 mg/kg 以上で有効性が確認されたものの、AVA の抗体価が 5 以上となった被験者の割合は、本薬 0.5 mg/kg 群 66%及び本薬 2.0 mg/kg 群 24%であった。また、外国人健康成人対象の海外第 I 相単回投与試験 (C13001 試験 (参考資料)) において、本薬 0.2~10.0 mg/kg を投与したとき、高用量群で持続的な AVA 発現が低くなる傾向が認められた。これらの結果から、より高用量を用いることで、AVA 発現率の低下及びより高い有効性が期待できると考えた。外国人 UC 患者対象の海外第 II 相反復投与試験 (C13002 試験 (参考資料)) では、本薬 2.0~10.0 mg/kg を 1、15、29 及び 85 日目に投与したとき、本薬の投与量の増加に伴う有害事象の発現頻度の増加は見られず、本薬 10.0 mg/kg まで安全性に大きな問題がないことが確認できた。外国人健康成人対象の海外第 I 相試験 (C13005 試験)¹⁹⁾では、低体重及び高体重の被験者に対して本薬を体重換算の用量で投与したとき、低体重の被験者に比較して高体重の被験者で血清中本薬濃度が高くなったことから、本薬を体重換算の用量で投与する意義は高くないと考えた。

以上の検討を踏まえ、海外第 III 相試験 (C13006 試験) では、本薬の投与量を固定用量の 300 mg (2.0 mg/kg の 2 倍量である 4.0 mg/kg を体重 75 kg で換算) とした。また、他の生物学的製剤では負荷投与方法 (loading regimen) を用いることで免疫原性の低下が見られることを考慮し、導入療法として初回投与後は 2 週目に投与を行い、6 週目以降は 4 又は 8 週ごとに投与した。海外第 III 相試験 (C13006 試験) の結果、本薬の導入期の改善効果及び維持期の維持効果が検証され、安全性に大きな問題は見られなかった (7.2)。また、維持期 (コホート A) の本薬 Q8W 群と本薬 Q4W 群の安全性プロファイルに明らかな違いは認められなかった。

本邦では、海外第 III 相試験 (C13006 試験) の結果を踏まえ、国内第 I 相反復投与試験 (CPH-001 試験) で、日本人 UC 患者を対象に本薬 300 mg と半量である 150 mg を 1、15 及び 43 日目に投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を検討した。いずれの投与量でも忍容性は良好であり (6.2.2)、日本人及び外国人 UC 患者において、血清中本薬濃度で大きな差異は認められなかった (6.R.1)。

以上を踏まえ、国内第 III 相試験 (CCT-101 試験) では、海外第 III 相試験 (C13006 試験) と同様に本

¹⁹⁾ 低体重群 (女性 60 kg 以下、男性 70 kg 以下) と高体重群 (女性 90 kg 以上、130 kg 以下、男性では 100 kg 以上、140 kg 以下) のいずれかに組み入れ、本薬 6.0 mg/kg を単回静脈内投与時の薬物動態を検討した試験

薬 300 mg を 0、2、6 週目及び以降 8 週ごとに投与する用法・用量を設定した。国内第 III 相試験（CCT-101 試験）の結果、本薬の改善効果は期待でき、維持効果が示され（7.R.2）、安全性に臨床上大きな問題は見られなかった（7.R.3）。

したがって、国内第 III 相試験（CCT-101 試験）成績を踏まえ、日本人 UC 患者に対する本薬の申請用法・用量は、本薬 300 mg を 0、2、6 週目及び以降 8 週ごとに投与とした。

機構は、国内第 III 相試験（CCT-101 試験）成績を踏まえ、本薬の用法・用量を設定することに特段の問題はないと考えるが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.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た。

国内第 III 相試験（CCT-101 試験）及び海外第 III 相試験（C13006 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は併用を禁止されており、UC 患者に本薬と他の生物学的製剤を併用した際の有効性及び安全性は確立していない。したがって、添付文書において本薬と他の生物学的製剤の併用を避けるよう、注意喚起をすることが適切と考える。他の UC 治療薬（免疫抑制剤、5-ASA 及びステロイド）については一定条件を満たした場合に（表 27 及び表 34）併用することが可能とされ、これらの薬剤の併用により安全性に大きな違いは認められなかったことから、現時点では本薬の添付文書で注意喚起する必要はないと考える。

機構は、添付文書において本薬と生物学的製剤を併用しないように注意喚起することは妥当と考える。また、他の UC 治療薬（免疫抑制剤、5-ASA 及びステロイド）については、現時点では本薬の添付文書で注意喚起する必要はないと考える。

7.R.8 製造販売後の検討事項について

申請者は、表 52 のような製造販売後調査計画（案）を提示している。

表 52 特定使用成績調査実施計画（案）

目的	日常診療における使用実態下での UC 患者に対する本薬長期投与時の安全性及び有効性を検討する
調査方法	中央登録方式
予定症例数	1,000 例（抗 TNF α 抗体治療歴ありの症例 300 例以上、抗 TNF α 抗体治療歴なしの症例 300 例以上）
予定施設数	約 250 施設
対象患者	既存治療で効果不十分な中等症から重症の UC 患者
観察期間	54 週間
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・患者背景（性別、生年月、抗 TNFα 抗体治療歴の有無、重症度、病変範囲、既往歴・合併症、ステロイド抵抗性/依存性、UC に対する前治療歴、等） ・本薬の投与状況、併用薬（UC 治療薬、UC 治療薬以外）の投与状況、併用療法の実施状況、外科的処置の実施状況 ・有害事象（発現日、重篤性、処置、転帰、本薬との因果関係等） ・有効性（治療反応の有無、治療の継続、Mayo スコア、QOL 調査、カルプロテクチン）

機構は、国内第 III 相試験（CCT-101 試験）の導入期において本薬の改善効果は検証されなかったことから、中等症から重症の日本人潰瘍性大腸炎患者における本薬の有効性に及ぼす因子（患者背景等）について、製造販売後調査で検討する必要があると考えるが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

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 5.3.5.1-1）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

- ・ 治験薬の管理に係る不備（保管温度を逸脱し使用可否が確認されていない治験薬の払い出し）
- ・ 治験実施計画書からの逸脱（重篤な有害事象の報告に係る規定の不遵守）

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

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

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

以上

審査報告 (2)

平成 30 年 5 月 25 日

申請品目

[販 売 名] エンタイビオ点滴静注用 300 mg
[一 般 名] ベドリズマブ (遺伝子組換え)
[申 請 者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 8 月 21 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

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 有効性について

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」に関する機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 国内第 III 相試験 (CCT-101 試験) の導入期の主要評価項目では本薬群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差が認められなかった要因について、国内外の臨床試験成績から検討することには限りがあるため、本薬の中等症から重症の日本人 UC 患者における本薬の有効性に影響を及ぼす因子 (患者背景等) について、製造販売後調査で検討する必要がある。
- ・ 国内第 III 相試験 (CCT-101 試験) の導入期の主要評価項目では本薬群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差が認められなかったことから、添付文書において当該臨床成績を情報提供する必要がある。

以上の点について申請者は適切に対応し、機構は了承した。

1.2 安全性について

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

1.3 効能・効果について

機構は、国内第 III 相試験 (CCT-101 試験) における設定及び試験成績に基づき、本薬の投与対象を「既存治療で効果不十分な中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者」とし、添付文書において「過去の治療において、他の薬物療法 (ステロイド、アザチオプリン等) 等による適切な治療を行っても、疾

患に起因する明らかな臨床症状が残り、本剤の投与が適切と判断した場合に投与すること」と注意喚起する必要があると考えた。

また、本薬の添付文書の警告欄には、潰瘍性大腸炎の効能・効果で承認されている他の生物学的製剤の添付文書と同様に、「本剤の治療を行う前に、ステロイド又は免疫調節剤等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と潰瘍性大腸炎治療の経験をもつ医師が使用する」旨を記載することが適切と考えた。

専門協議では、以上の機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、専門協議での検討を踏まえ、本薬の【効能又は効果】、＜効能又は効果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治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞

過去の治療において、他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残り、本剤の投与が適切と判断した場合に投与すること。

1.4 用法・用量について

機構は、国内第 III 相試験（CCT-101 試験）に準じて、本薬 300 mg を 0、2、6 週目及び以降 8 週ごとに点滴静注することは妥当と考えた。また、治療効果の判定と他の治療法を考慮すべき時期については、国内第 III 相試験（CCT-101 試験）と海外第 III 相試験（C13006 試験）の結果から、添付文書において、本薬を 3 回投与しても治療反応が得られない場合、治療法を再考する旨注意喚起する必要があると考えた。

専門協議では、以上の機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、専門協議での検討を踏まえ、本薬の【用法及び用量】、＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞を以下のように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。

【用法及び用量】

通常、成人にはベドリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 300 mg を点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以降 8 週間隔で点滴静注する。

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

- (1) 本剤を 3 回投与しても治療反応が得られない場合、治療法を再考すること。
- (2) 本剤は、凍結乾燥製剤（注射剤）であり、投与前に日局注射用水を用いて溶解した後、日局生理食塩液で希釈する。調製後の希釈液を 30 分以上かけて点滴静脈内投与すること。

1.5 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は、専門委員から支持された。

機構は、審査報告（1）及び専門協議における議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 53 に示す安全性検討事項を設定すること、表 54 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 55 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 53 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
・ 過敏性反応を伴う infusion reaction	・ 感染症（進行性多巣性白質脳症以外） ・ 進行性多巣性白質脳症 ・ 悪性腫瘍	・ 該当なし
有効性に関する検討事項		
・ 該当なし		

表 54 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・ 市販直後調査 ・ 特定使用成績調査	・ 市販直後調査による情報提供 ・ 医療従事者向け資材の作成及び提供 ・ 患者向け資材の作成及び提供

表 55 特定使用成績調査実施計画（案）

目的	日常診療における使用実態下での UC 患者に対する本薬長期投与時の安全性及び有効性を検討する
調査方法	中央登録方式
予定症例数	1,000 例（抗 TNF α 抗体治療歴ありの症例 300 例以上、抗 TNF α 抗体治療歴なしの症例 300 例以上）
予定施設数	約 250 施設
対象患者	既存治療で効果不十分な中等症から重症の UC 患者
観察期間	54 週間
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 患者背景（性別、生年月、抗 TNFα 抗体治療歴の有無、重症度、病変範囲、既往歴・合併症、ステロイド抵抗性／依存性、UC に対する前治療歴、等） ・ 本薬の投与状況、併用薬（UC 治療薬、UC 治療薬以外）の投与状況、併用療法の実施状況、外科的処置の実施状況 ・ 有害事象（発現日、重篤性、処置、転帰、本薬との因果関係等） ・ 有効性（治療反応の有無、治療の継続、Mayo スコア、QOL 調査、カルプロテクチン）

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。本申請は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は 8 年、生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能又は効果]

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

[用法及び用量]

通常、成人にはベドリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 300 mg を点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以降 8 週間隔で点滴静注する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[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
ACG	American college of Gastroenterology	米国消化器病学会
Act-1	—	ベドリズマブ（遺伝子組換え）のマウス相同抗体
A/G	Albumin/globulin ratio	アルブミン・グロブリン比
ADCC	Antibody dependent cellular cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
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 the concentration-versus-time curve	血中濃度-時間曲線下面積
AUEC	Area under the effect-time curve	効果-時間曲線下面積
AVA	Anti-vedolizumab antibody	抗ベドリズマブ抗体
AZA	Azathioprine	アザチオプリン
CD	Cluster of differentiation	—
CDC	Complement dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
cDNA	Complementary DNA	相補的 DNA
CE-SDS	Capillary electrophoresis – sodium dodecyl sulfate	SDS キャピラリー電気泳動
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
C _{max}	Maximum concentration	最高血中濃度
CMH	Cochran Mantel Haenszel	—
CRP	C-reactive protein	C 反応性タンパク質
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CV	Coefficient of variation	変動係数
EAE	Experimental autoimmune encephalomyelitis	実験的自己免疫性脳脊髄炎
ECL	Electrochemiluminescence	電気化学発光
ECCO	European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis	欧州クローン病・大腸炎学会議
ELISA	Enzyme-linked immunosolvent assay	酵素免疫測定
E _{max}	Maximum effect	最大効果
F1	First filial	雑種第一代
Fc	Fragment crystallizable	—
Fcγ 受容体		免疫グロブリン IgG の Fc 部位に対する受容体
FCM	Flow cytometry	フローサイトメトリー
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HuT78 細胞	Human T cell lymphoma derived from peripheral blood of a patient with Sezary syndrome.	Sezary 症候群患者の T 細胞に由来する細胞株（IL-2 を産生する細胞株）
IC ₅₀	Concentration producing 50% inhibition	50%阻害濃度
ICH	International council for harmonisation of technical	日米 EU 医薬品規制調和国際会議

	requirements for pharmaceuticals for human use	
ICH Q5A (R1)	Viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin	ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価
ICH Q5B	Quality of biotechnological products: analysis of the expression construct in cells used for production of r-DNA derived protein products	組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析
ICH Q5D	Derivation and characterization of cell substrates used for production of biotechnological/biological products	生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基材の由来、調製及び特性解析
IFN	Interferon	インターフェロン
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IL	Interleukin	インターロイキン
ITT	Intention-to-treat	—
L1.2 細胞株	L1.2 cells (murine pre-B cell lymphoma cell line)	マウス前駆 B 細胞リンパ腫由来 L1.2 細胞株
Lys	lysine	リジン（必須アミノ酸）
MAdCAM-1	Mucosal addressin cell adhesion molecule-1	粘膜アドレシン細胞接着分子-1
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
NICE	National Institute for Health and Care Excellence	英国国立医療技術評価機構
NZW	New Zealand white rabbit	ニュージーランド白色ウサギ
PAHA	Primate antihuman antibodies	サル抗ヒト抗体
PBMC	Peripheral blood mononuclear cells	末梢血単核球
PHA	Passive hemmagglutination test	受身血球凝集反応
PML	Progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
PPCB	Post-production cell bank	生産終了後のセルバンク
PSUR	Periodic safety update report	定期的安全性最新報告
Q4W	Once every 8 weeks	4 週ごと（投与）
Q8W	Once every 4 weeks	8 週ごと（投与）
QOL	Quality of life	生活の質
RAHA	Rabbit antihuman antibodies	ウサギ抗ヒト抗体
RAMOS 細胞株	RAMOS cells (a human B cell lymphoma-derived cell line)	ヒト B 細胞リンパ腫由来 RAMOS 細胞株
RH	Relative humidity	相対湿度
RPMI8866 細胞株	Roswell Park Memorial Institute 8866 cells (a human B cell lymphoma-derived cell line)	ヒト B 細胞リンパ腫由来 RPMI8866 細胞株
SDS	Sodium dodecyl sulfate	硫酸ドデシルナトリウム
SEC	Size exclusion chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
t _{1/2}	Elimination half life	消失半減期
TDAR	T cell-dependent antigen response	T 細胞依存性抗体産生
TNF	Tumor Necrosis Factor	腫瘍壊死因子

TPMT	Thioprine methyltransferase	チオプリンメチル基転移酵素
UC	Ulcerative colitis	潰瘍性大腸炎
VCAM-1	Vascular cell adhesion molecule-1	血管細胞接着分子-1
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
維持期 ITT 解析対象集 団	—	海外第 III 相試験 (C13006 試験) の維持期のコホー ト A (プラセボ群、本薬 Q4W 群及び本薬 Q8W 群) 〈主たる有効性解析対象集団〉
維持期非 ITT 解析対 象集団	—	海外第 III 相試験 (C13006 試験) の維持期のコホー ト B (プラセボ群及び本薬 Q4W 群)
維持期の安 全性解析対 象集団	—	海外第 III 相試験 (C13006 試験) の「維持期 ITT 解 析対象集団」及び「維持期非 ITT 解析対象集団」
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
旧製剤	—	製法 B で製造された本薬の凍結溶解製剤
ステロイド	—	副腎皮質ホルモン剤
導入期 ITT 解析対象集 団	—	海外第 III 相試験 (C13006 試験) の導入期の主たる 有効性解析対象集団
導入期の安 全性解析対 象集団	—	海外第 III 相試験 (C13006 試験) の導入期に治験薬 が投与された集団
ナタリズマ ブ	—	ナタリズマブ (遺伝子組換え)
副作用	—	本薬との因果関係が否定できない有害事象
本薬	—	ベドリズマブ (遺伝子組換え)