C13008 試験では、「安全性データの解析対象集団」において、先行試験を含めた治験期間中に発現した有害事象を評価した（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。

評価方法の詳細は 2.7.4.1.1.2 に示した。

### （1）比較的よく見られる有害事象

#### 1）比較的よく見られる有害事象

##### ① 国内第 III 相 導入・維持検証試験（CCT-101：評価）

「維持期の安全性データの解析対象集団」における有害事象の発現頻度は、維持期無作為化例のプラセボ群、維持期無作為化例の本剤群及びプラセボ継続例でそれぞれ 78.6%（33/42 例）、87.8%（36/41 例）及び 69.2%（18/26 例）であり、投与群間で発現頻度に大きな違いは見られなかった。

いずれかの投与群で発現頻度が 5%以上であった PT 別の有害事象は、鼻咽頭炎（維持期無作為化例のプラセボ群、維持期無作為化例の本剤群及びプラセボ継続例でそれぞれ 21.4%、43.9%及び 30.8%）、潰瘍性大腸炎（それぞれ 14.3%、4.9%及び 3.8%）、上気道の炎症（それぞれ 2.4%、7.3%及び 7.7%）、白血球数減少（それぞれ 4.8%、4.9%及び 7.7%）、関節痛（それぞれ 0%、9.8%及び 3.8%）、頭痛（それぞれ 2.4%、4.9%及び 7.7%）、嘔吐（それぞれ 2.4%、7.3%及び 3.8%）、咳嗽（それぞれ 0%、7.3%及び 3.8%）、齲歯（それぞれ 0%、9.8%及び 0%）、湿疹（それぞれ 7.1%、0%及び 0%）及び痔核（それぞれ 0%、0%及び 7.7%）であった。維持期無作為化例の鼻咽頭炎の発現頻度は、プラセボ群に比べ本剤群で高かったものの、程度はすべて軽度であった。その他、いずれかの投与群で 5%以上に見られた有害事象について、投与群間で発現頻度に大きな違いは見られなかった。

また、「非盲検コホートの安全性データの解析対象集団」における有害事象発現頻度は、84.1%（217/258 例）であった。

発現頻度が 5%以上であった有害事象は、鼻咽頭炎（36.8%）、潰瘍性大腸炎（10.9%）、上気道の炎症（9.7%）、背部痛（5.8%）、頭痛（5.4%）及びインフルエンザ（5.0%）であり、導入期と比較して特に問題となる有害事象は見られなかった。

##### ② 海外第 III 相 導入・維持検証試験（C13006：評価）

「維持試験の ITT 解析対象集団」における有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群でそれぞれ 84.1%（106/126 例）、82.0%（100/122 例）及び 80.8%（101/125 例）であり、投与群間で発現頻度に大きな違いは見られなかった。

「維持試験の ITT 解析対象集団」のいずれかの投与群で発現頻度が 5%以上であった有害事象は、潰瘍性大腸炎（プラセボ群、本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群でそれぞれ 23.0%、12.3%及び 14.4%）、頭痛（それぞれ 12.7%、13.1%及び 13.6%）、鼻咽頭炎（それぞれ 11.9%、15.6%及び 14.4%）、関節痛（それぞれ 11.9%、9.0%及び 10.4%）、上気道感染（それぞれ 10.3%、9.8%及び 9.6%）、悪心（それぞれ 6.3%、3.3%及び 7.2%）、腹痛（それぞれ 1.6%、7.4%及び 7.2%）、咳嗽（それぞれ 4.8%、7.4%及び 4.0%）、インフルエンザ（それぞれ 2.4%、6.6%及び 1.6%）、口腔咽頭痛（それぞれ 0.8%、5.7%及び 4.8%）、発熱（それぞれ 5.6%、2.5%及び 1.6%）、気管支炎（それぞれ 5.6%、5.7%及び 4.8%）及び背部痛（それぞれ 0%、0.8%

及び5.6%）であった。「維持試験のITT解析対象集団」のいずれかの投与群で5%以上に見られた有害事象について、投与群間で発現頻度に大きな違いは見られなかった。

**③ 海外第III相 長期投与試験（C13008：参考）**

「安全性データの解析対象集団」のうち、潰瘍性大腸炎患者における有害事象の発現頻度は92%（821/894例）であった。

潰瘍性大腸炎患者で発現頻度が5%以上であった有害事象は、潰瘍性大腸炎（33%）、鼻咽頭炎（27%）、頭痛（18%）、上気道感染（17%）、関節痛（16%）、咳嗽（13%）、腹痛（11%）、悪心（11%）、インフルエンザ（10%）、貧血（10%）、疲労（9%）、背部痛（9%）、胃腸炎（9%）、下痢（9%）、副鼻腔炎（9%）、発熱（9%）、口腔咽頭痛（8%）、気管支炎（8%）、発疹（7%）、尿路感染（6%）、浮動性めまい（6%）、上腹部痛（6%）、嘔吐（6%）、筋肉痛（5%）、インフルエンザ様疾患（5%）及び四肢痛（5%）であった。

**2）比較的よく見られる治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象**

**① 国内第III相 導入・維持検証試験（CCT-101：評価）**

「維持期の安全性データの解析対象集団」における治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象の発現頻度は、維持期無作為化例のプラセボ群、維持期無作為化例の本剤群及びプラセボ継続例でそれぞれ14.3%（6/42例）、9.8%（4/41例）及び11.5%（3/26例）であり、投与群間で発現頻度に大きな違いは見られなかった。

いずれかの投与群で発現頻度が5%以上であった治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象はなく、いずれの事象も各1例の発現で、特記すべき有害事象は見られなかった。

また、「非盲検コホートの安全性データの解析対象集団」における治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象の発現頻度は、18.6%（48/258例）であった。発現頻度が5%以上であった有害事象はなかった。

**② 海外第III相 導入・維持検証試験（C13006：評価）**

「維持試験のITT解析対象集団」における治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤Q8W群及び本剤Q4W群でそれぞれ31.7%（40/126例）、30.3%（37/122例）及び29.6%（37/125例）であり、投与群間で発現頻度に大きな違いは見られなかった。

「維持試験のITT解析対象集団」のいずれかの投与群で発現頻度が5%以上であった治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象は、頭痛（プラセボ群、本剤Q8W群及び本剤Q4W群でそれぞれ5.6%、2.5%及び5.6%）のみであった。

**③ 海外第III相 長期投与試験（C13008：参考）**

「安全性データの解析対象集団」のうち、潰瘍性大腸炎患者における治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象の発現頻度は38%（340/894例）であった。

潰瘍性大腸炎患者で発現頻度が5%以上であった治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象は、頭痛（6%）及び鼻咽頭炎（5%）であった。

## (2) 死亡、その他の重篤及び重要な有害事象

### 1) 死亡

維持期（長期投与を含む）の安全性評価に用いたCCT-101試験の維持期並びに非盲検コホート、C13006試験の維持期及びC13008試験において、治験期間中に死亡した被験者は、C13008試験で4例（肺塞栓、脳血管発作、呼吸不全及びウエストナイルウイルス感染が各1例）報告された。ウエストナイルウイルス感染による死亡例は、治験担当医師により治験薬との因果関係は「関連あり」と判断されたが、他の3例は治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

なお、C13006試験の治験終了後に2例の死亡が報告された。1例は導入期で本剤が単回投与された後、自発的な中止により治験中止となった症例であり、本剤投与後192日目に敗血症及び多臓器不全による心停止のため死亡した。これらの事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。他の1例は、導入期及び維持期で本剤が計7回投与された後、本剤の最終投与後552日目に転移性結腸癌（重篤な有害事象）により死亡した。本事象と治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。

死亡例の個別報告は、2.7.6及び第5部の個々の総括報告書に記載した。

### 2) その他の重篤な有害事象

#### ① 国内第III相 導入・維持検証試験（CCT-101：評価）

「維持期の安全性データの解析対象集団」における重篤な有害事象の発現頻度は、維持期無作為化例のプラセボ群、維持期無作為化例の本剤群及びプラセボ継続例でそれぞれ7.1%（3/42例）、9.8%（4/41例）及び3.8%（1/26例）であった。いずれかの投与群で2例以上に発現した重篤な有害事象は、潰瘍性大腸炎〔維持期無作為化例のプラセボ群、維持期無作為化例の本剤群及びプラセボ継続例でそれぞれ2例（4.8%）、2例（4.9%）及び0例〕のみであった。

治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象は、維持期無作為化例の本剤群で発熱、関節痛及び筋肉痛を発現した1例(2.4%)のみであった(個別症例の詳細は2.7.6.9.3.5参照）。

また、「非盲検コホートの安全性データの解析対象集団」における重篤な有害事象の発現頻度は14.7%（38/258例）であった。2例以上に発現した重篤な有害事象は、潰瘍性大腸炎〔20例（7.8%）〕、狭心症、白内障、虫垂炎〔以上、いずれも各2例（0.8%）〕であった。

治験薬との因果関係が「関係あり」である重篤な有害事象の発現頻度は3.9%（10/258例）であり、2例以上で発現したものは潰瘍性大腸炎〔3例（1.2%）〕のみであった（個別症例の詳細は2.7.6.9.4.4参照）。

#### ② 海外第III相 導入・維持検証試験（C13006：評価）

「維持試験のITT解析対象集団」における重篤な有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤Q8W群及び本剤Q4W群でそれぞれ15.9%(20/126例)、8.2%(10/122例)及び8.8%(11/125例）であった。プラセボ群の発現頻度は本剤Q8W群及び本剤Q4W群に比べて約2倍高かった。

「維持試験のITT解析対象集団」のいずれかの投与群で2例以上に発現した重篤な有害事象は、潰瘍性大腸炎〔プラセボ群、本剤Q8W群及び本剤Q4W群でそれぞれ7例（5.6%）、3例（2.5%）及び4例（3.2%）〕及び虫垂炎〔それぞれ2例（1.6%）、0例及び0例）〕のみであった。

「維持試験のITT解析対象集団」における治験薬との因果関係が「関係あり」である重篤な有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤Q8W群及び本剤Q4W群でそれぞれ3%（4例）、2%（3例）及び<1%（1例）に見られた。いずれかの投与群で2例以上に発現したものはなかった（個別症例の詳細は2.7.6.10.3.4参照）。

**③ 海外第III相 長期投与試験（C13008：参考）**

「安全性データの解析対象集団」のうち、潰瘍性大腸炎患者における重篤な有害事象の発現頻度は28%（250/894例）であった。潰瘍性大腸炎患者において最も多く見られた重篤な有害事象は潰瘍性大腸炎であり、112例（13%）に見られた。その他、2例以上で見られたものは、貧血（10例）、腹痛（8例）、肺炎（8例）、虫垂炎（7例）、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎（7例）胃腸炎（5例）、小腸閉塞（4例）、下痢（4例）、肺塞栓症（4例）、脱水（4例）、嘔吐（3例）、結腸異形成（3例）、蜂巣炎（3例）、椎間板突出（3例）、非心臓性胸痛（3例）、脳血管発作（3例）、腎結石症（3例）、大腸炎（2例）、腸閉塞（2例）、悪心（2例）、上部消化管出血（2例）、胃炎（2例）、痔核（2例）、大葉性肺炎（2例）、尿路感染（2例）、サイトメガロウイルス性大腸炎（2例）、関節損傷（2例）、結腸癌（2例）、悪性黒色腫（2例）、変形性関節症（2例）、急性胆嚢炎（2例）、胆管結石（2例）、無力症（2例）、気胸（2例）、一過性脳虚血発作（2例）、機能障害性子宮出血（2例）、心筋梗塞（2例）、心筋虚血（2例）及び壊疽性膿皮症（2例）であり、いずれも発現頻度は1%未満であった。

潰瘍性大腸炎患者において、治験薬との因果関係が「関係あり」である重篤な有害事象は34例（4%）で見られた。そのうち、2例以上で見られたものは潰瘍性大腸炎（5例）、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎（4例）、肺炎（3例）、蜂巣炎（3例）、虫垂炎（2例）及び大葉性肺炎（2例）で、いずれも発現頻度は1%未満であった。

**3）治験薬の投与中止に至った有害事象**

**① 国内第III相 導入・維持検証試験（CCT-101：評価）**

「維持期の安全性データの解析対象集団」における治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は、維持期無作為化例のプラセボ群、維持期無作為化例の本剤群及びプラセボ継続例でそれぞれ14.3%（6/42例）、4.9%（2/41例）及び3.8%（1/26例）であり、維持期無作為化例のプラセボ群では、維持期無作為化例の本剤群に比べて発現頻度が高かった。

いずれかの投与群で2例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は、潰瘍性大腸炎〔維持期無作為化例のプラセボ群及び本剤群並びにプラセボ継続群でそれぞれ6例（14.3%）、1例（2.4%）及び1例（3.8%）〕のみであった。

「非盲検コホートの安全性データの解析対象集団」における治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は7.0%（18/258例）であった。2例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は、潰瘍性大腸炎〔13例（5.0%）〕のみであった。

② 海外第 III 相 導入・維持検証試験（C13006：評価）

「維持試験の ITT 解析対象集団」における治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群でそれぞれ 11.9%（15/126 例）、5.7%（7/122 例）及び 4.8%（6/125 例）であり、プラセボ群の発現頻度は本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群に比べて約 2 倍高かった。

「維持試験の ITT 解析対象集団」のいずれかの投与群で 2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は、潰瘍性大腸炎〔プラセボ群、本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群でそれぞれ 10 例（7.9%）、5 例（4.1%）及び 3 例（2.4%）〕のみであった。

③ 海外第 III 相 長期投与試験（C13008：参考）

「安全性データの解析対象集団」のうち、潰瘍性大腸炎患者における治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は 14%（126/894 例）であった。潰瘍性大腸炎患者において最も多く見られた治験薬の投与中止に至った有害事象は潰瘍性大腸炎であり、72 例（8%）に見られた。その他、潰瘍性大腸炎患者の 2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は、結腸異形成（8 例）、下痢（4 例）、大腸炎（2 例）、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎（2 例）、サイトメガロウイルス性大腸炎（2 例）、結腸癌（2 例）、脳血管発作（2 例）、リパーゼ増加（2 例）及び肺塞栓症（2 例）であり、いずれも発現頻度は 1%未満であった。

(3) 本剤投与で注意すべき有害事象

本剤の作用機序、非臨床・臨床試験及び海外の市販後データから注意すべき有害事象並びに類薬で報告されている有害事象について、以下にまとめた。

1) 感染症

各試験の以下に該当する有害事象について評価した。

- SOC が「感染症および寄生虫症」の有害事象
- 上気道感染関連の有害事象
- 腸管防御機構に関連する感染症関連の有害事象
- 日和見感染症関連の有害事象
- PML 関連の有害事象

① 国内第 III 相 導入・維持検証試験（CCT-101：評価）

「維持期の安全性データの解析対象集団」における SOC が「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現頻度は、維持期無作為化例のプラセボ群、維持期無作為化例の本剤群及びプラセボ継続例でそれぞれ 42.9%（18/42 例）、53.7%（22/41 例）及び 38.5%（10/26 例）であり、維持期無作為化例の本剤群では、維持期無作為化例のプラセボ群に比べ、発現頻度が高かった。SOC が「感染症および寄生虫症」の治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象の発現頻度は、維持期無作為化例のプラセボ群、維持期無作為化例の本剤群及びプラセボ継続例でそれぞれ 4.8%（2/42 例）、2.4%（1/41 例）及び 0%であり、投与群間で大きな違いは見られなかった。SOC が「感染症および寄生虫症」の重篤な有害事象は、維持期無作為化例

のプラセボ群の1例（細菌性腸炎）、維持期無作為化例の本剤群の1例（虫垂炎）及びプラセボ継続例の1例（細菌性腸炎）に見られ、いずれも転帰は回復、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。SOCが「感染症および寄生虫症」の投与中止に至った有害事象は、維持期無作為化例のプラセボ群の1例（細菌性腸炎）及び維持期無作為化例の本剤群の1例（鼻咽頭炎及び肺炎）で見られ、いずれも転帰は回復、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

上気道感染関連の有害事象の発現頻度は、維持期無作為化例のプラセボ群、維持期無作為化例の本剤群及びプラセボ継続例でそれぞれ26.2%（11/42例）、48.8%（20/41例）及び34.6%（9/26例）であり、維持期無作為化例の本剤群では、維持期無作為化例のプラセボ群に比べ、発現頻度が高かった。治験薬との因果関係が「関連あり」である上気道感染関連の有害事象は、維持期無作為化例の本剤群及びプラセボ継続例でそれぞれ2.4%（1/42例）、2.4%（1/41例）及び0%（0/26例）であり、投与群間で大きな違いは見られなかった。上気道感染関連の重篤な有害事象は見られなかった。上気道感染関連の治験薬の投与中止に至った有害事象は、維持期無作為化例のプラセボ群の1例（鼻咽頭炎）で見られ、転帰は回復、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

腸管防御機構に関連する感染症関連の有害事象の発現頻度は、維持期無作為化例のプラセボ群、維持期無作為化例の本剤群及びプラセボ継続例でそれぞれ、11.9%（5/42例）、9.8%（4/41例）及び7.7%（2/26例）であり、投与群間で大きな違いは見られなかった。治験薬との因果関係が「関連あり」である腸管防御機構に関連する感染症関連の有害事象は見られなかった。腸管防御機構に関連する感染症関連の重篤な有害事象は、維持期無作為化例のプラセボ群の1例（細菌性腸炎）及び維持期無作為化例の本剤群の1例（虫垂炎）であり、いずれも転帰は回復、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。腸管防御機構に関連する感染症関連の治験薬の投与中止に至った有害事象は、維持期無作為化例のプラセボ群の1例（細菌性腸炎）のみであった。

日和見感染症及びPML関連の有害事象は見られなかった。

「非盲検コホートの安全性データの解析対象集団」におけるSOCが「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現頻度は58.1%（150/258例）であった。また、SOCが「感染症および寄生虫症」の治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象の発現頻度は18.6%（48/258例）であった。SOCが「感染症および寄生虫症」の重篤な有害事象は7例（虫垂炎が2例、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、感染性腸炎、ウイルス性腸炎、胃腸炎及び上気道感染が各1例）に見られた。転帰はいずれも回復であった。このうち4例（虫垂炎、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、感染性腸炎及びウイルス性腸炎が各1例）は治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された。SOCが「感染症および寄生虫症」の治験薬の投与中止に至った有害事象は見られなかった。非盲検コホートの感染症関連の有害事象について、維持期の結果と比べて特記すべき事象は見られなかった。

なお、治験薬最終投与後に実施した追跡調査では、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（データカットオフ日）までに治験薬最終投与6ヵ月後の調査を完了した80例において、入院を必要とする感染症は報告されなかった。

② 海外第 III 相 導入・維持検証試験（C13006：評価）

「維持試験の ITT 解析対象集団」における SOC が「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群でそれぞれ 41.3%（52/126 例）、52.5%（64/122 例）及び 46.4%（58/125 例）であり、本剤 Q8W 群はプラセボ群に比べ発現頻度が高かったものの、本剤 Q4W 群とプラセボ群では大きな違いは見られなかった。SOC が「感染症および寄生虫症」の治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群でそれぞれ 15.1%（19/126 例）、14.8%（18/122 例）及び 12.8%（16/125 例）であり、投与群間で大きな違いは見られなかった。SOC が「感染症および寄生虫症」の重篤な有害事象は、プラセボ群 4 例（虫垂炎が 2 例、感染及び肺炎が各 1 例）、本剤 Q8W 群 3 例（下気道感染、蜂巣炎及び気管支炎が各 1 例）及び本剤 Q4W 群 2 例（クレブシエラ感染及び扁桃炎が各 1 例）に見られ、本剤 Q4W 群 1 例（クレブシエラ感染）の転帰が未回復であったが、それ以外の事象は回復であった。これら重篤な有害事象のうち、プラセボ群 1 例（肺炎）及び本剤 Q8W 群 2 例（下気道感染及び蜂巣炎が各 1 例）が治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された。また、SOC が「感染症および寄生虫症」の治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 2 例（帯状疱疹及び肺炎が各 1 例）及び本剤 Q8W 群 1 例（癜風）で見られ、プラセボ群で見られた帯状疱疹及び肺炎の各 1 例は、治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された。

上気道感染関連の有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群でそれぞれ 30.2%（38/126 例）、38.5%（47/122 例）及び 31.2%（39/125 例）であり、投与群間で大きな違いは見られなかった。治験薬との因果関係が「関連あり」である上気道感染関連の有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群でそれぞれ 10.3%（13/126 例）、7.4%（9/122 例）及び 5.6%（7/125 例）であり、投与群間で大きな違いは見られなかった。上気道感染関連の重篤な有害事象は、本剤 Q8W 群 1 例（気管支炎）及び本剤 Q4W 群 1 例（扁桃炎）に見られ、いずれも転帰は回復、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。上気道感染関連の治験薬の投与中止に至った有害事象は見られなかった。

腸管防御機構に関連する感染症関連の有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群でそれぞれ 7.1%（9/126 例）、4.1%（5/122 例）及び 4.8%（6/125 例）であり、投与群間で大きな違いは見られなかった。治験薬との因果関係が「関連あり」である腸管防御機構に関連する感染症関連の有害事象は、本剤 Q8W 群の 1 例（0.8%）で見られたクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎のみであった。腸管防御機構に関連する感染症関連の重篤な有害事象は、プラセボ群の 2 例（いずれも虫垂炎）で見られ、2 例とも転帰は回復、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。治験薬の投与中止に至った腸管防御機構に関連する有害事象は見られなかった。

日和見感染症関連の有害事象は、プラセボ群の 1 例（0.8%）及び本剤 Q8W 群の 1 例（0.8%）で見られたクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎のみであった。プラセボ群の 1 例は軽度であり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。本剤 Q8W 群の 1 例は中等度と判断され、治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。いずれの症例も転帰は回復であり、治験薬の投与中止には至らなかった。

PML 関連の有害事象は見られなかった。

なお、治験薬最終投与後に実施した追跡調査では、C13006 試験の治験薬最終投与 6 ヵ月後の調査を完了した被験者（C13008 試験に移行した被験者は含まない）のうち、入院を必要とする感染症が報告された被験者は 6 例（5%）であった。

### ③ 海外第 III 相 長期投与試験（C13008：参考）

「安全性データの解析対象集団」のうち、潰瘍性大腸炎患者における SOC が「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現頻度は 65%（579/894 例）であった。また、潰瘍性大腸炎患者で見られた SOC が「感染症および寄生虫症」の治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象の発現頻度は 17%（149/894 例）であった。

潰瘍性大腸炎患者における SOC が「感染症および寄生虫症」の重篤な有害事象は 54 例（6%）に見られた。また、SOC が「感染症および寄生虫症」の治験薬の投与中止に至った有害事象は 5 例（<1%）に見られた。

## 2）悪性腫瘍

各試験の悪性腫瘍関連の有害事象について評価した。

### ① 国内第 III 相 導入・維持検証試験（CCT-101：評価）

「維持期の安全性データの解析対象集団」において、悪性腫瘍関連の有害事象は見られなかった。

「非盲検コホートの安全性データの解析対象集団」では、悪性腫瘍関連の有害事象の発現頻度は 1.9%（5/258 例）であった。治験薬との因果関係が「関連あり」である悪性腫瘍関連の有害事象は 0.4%（1/258 例）であった。

悪性腫瘍関連の重篤な有害事象は 2 例（前立腺癌 1 例及び大腸腺腫 1 例）に見られた。前立腺癌の 1 例は、治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。大腸腺腫の 1 例は、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。いずれも転帰は回復とされた。

悪性腫瘍関連の治験薬の投与中止に至った有害事象は見られなかった。

なお、治験薬最終投与後に実施した追跡調査では、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（データカットオフ日）までに治験薬最終投与 6、12、18 及び 24 ヵ月後の調査を完了した被験者はそれぞれ 80、52、26 及び 8 例であり、そのうち癌の診断を受けた被験者はいなかった。

### ② 海外第 III 相 導入・維持検証試験（C13006：評価）

「維持試験の ITT 解析対象集団」における悪性腫瘍関連の有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群でそれぞれ 1.6%（2/126 例）、3.3%（4/122 例）及び 0.8%（1/125 例）であり、投与群間で大きな違いは見られなかった。「維持試験の ITT 解析対象集団」における悪性腫瘍関連の治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群でそれぞれ 0%（0/126 例）、0.8%（1/122 例）及び 0.8%（1/125 例）であり、投与群間で大きな違いは見られなかった。

「維持試験の ITT 解析対象集団」における悪性腫瘍関連の重篤な有害事象は、プラセボ群の 2 例（結腸腺癌及び移行上皮癌が各 1 例）及び本剤 Q8W 群の 1 例（結腸癌）で見られた。転帰は、プラセボ群で見られた結腸腺癌の 1 例は回復、移行上皮癌の 1 例は不明であり、い

ずれも治験薬との因果関係が「関連なし」と判断された。また、本剤 Q8W 群で見られた結腸癌の 1 例は、転帰は未回復、治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された。

「維持試験の ITT 解析対象集団」において、悪性腫瘍関連の治験薬の投与中止に至った有害事象は、上述のプラセボ群の 1 例で見られた結腸腺癌のみであった。

なお、治験薬最終投与後に実施した追跡調査では、C13006 試験の治験薬最終投与 6、12、18 及び 24 ヵ月後の調査を完了した被験者（C13008 試験に移行した被験者は含まない）のうち、前回の調査以降に癌の診断を受けた被験者はそれぞれ 3/133 例（2%）、1/127 例（<1%）、3/129 例（2%）及び 2/142 例（1%）であった。18 及び 24 ヵ月時点の各 1 例では癌の種類が特定できなかったが、それ以外の被験者はすべて大腸又は直腸の dysplasia であった。

**③ 海外第 III 相 長期投与試験（C13008：参考）**

「安全性データの解析対象集団」のうち、潰瘍性大腸炎患者における悪性腫瘍関連の有害事象の発現頻度は 5%（45/894 例）であった。また、悪性腫瘍関連の治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された有害事象の発現頻度は 1%（12/894 例）であった。

潰瘍性大腸炎患者における悪性腫瘍関連の重篤な有害事象は 14 例（2%）に見られた。また、悪性腫瘍関連の治験薬の投与中止に至った有害事象は 7 例（<1%）に見られた。

### 3) Infusion-Related Reactions

各試験の注入に伴う反応関連の有害事象について評価した。

**① 国内第 III 相 導入・維持検証試験（CCT-101：評価）**

「維持期の安全性データの解析対象集団」における注入に伴う反応関連の有害事象は、維持期無作為化例のプラセボ群及び本剤群では見られず、プラセボ継続例の 1 例（3.8%）に見られた冷汗のみであった。本事象は軽度であり、転帰は回復、治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。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見られなかった。

「非盲検コホートの安全性データの解析対象集団」における注入に伴う反応関連の有害事象の発現頻度は 3.5%（9/258 例）であった。そのうち、治験薬との因果関係が「関連あり」である注入に伴う反応関連の有害事象は 8 例に見られた。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見られなかった。

**② 海外第 III 相 導入・維持検証試験（C13006：評価）**

「維持試験の ITT 解析対象集団」における注入に伴う反応関連の有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群でそれぞれ 1.6%（2/126 例）、4.1%（5/122 例）及び 6.4%（8/125 例）であり、投与群間で大きな違いは見られなかった。

なお、「維持期の非 ITT 解析対象集団」のプラセボ群及び本剤 Q4W 群でそれぞれ 0.7%（1/149 例）及び 4.0%（15/373 例）であった。導入期及び維持期を通して本剤が投与された集団である「維持試験の ITT 解析対象集団」の本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群、並びに「維持期の非 ITT 解析対象集団」の本剤 Q4W 群を合わせた発現頻度は 4.5%（28/620 例）であった。

「維持試験の ITT 解析対象集団」における治験薬との因果関係が「関連あり」である注入に伴う反応関連の有害事象は、プラセボ群 1 例、本剤 Q8W 群 5 例及び本剤 Q4W 群 7 例に見られた。

「維持試験の ITT 解析対象集団」における注入に伴う反応関連の重篤な有害事象は見られなかった。「維持試験の ITT 解析対象集団」における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、本剤 Q8W 群の 1 例（0.8%）で見られた蕁麻疹のみであった。本事象は、中等度の事象であり、転帰は回復、治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。

**③ 海外第 III 相 長期投与試験（C13008：参考）**

「安全性データの解析対象集団」のうち、潰瘍性大腸炎患者における注入に伴う反応関連の有害事象の発現頻度は 4%（32/894 例）であった。

潰瘍性大腸炎患者において、治験薬の投与中止に至った有害事象は見られなかった。

**4）肝障害**

各試験の肝障害関連の有害事象について評価した。

**① 国内第 III 相 導入・維持検証試験（CCT-101：評価）**

「維持期の安全性データの解析対象集団」における肝障害関連の有害事象の発現頻度は、維持期無作為化例のプラセボ群、維持期無作為化例の本剤群及びプラセボ継続例でそれぞれ 4.8%（2/42 例）、4.9%（2/41 例）及び 3.8%（1/26 例）であり、投与群間で大きな違いは見られなかった。治験薬との因果関係が「関連あり」である肝障害関連の有害事象は、プラセボ継続例 1 例（血中アルカリホスファターゼ増加及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加）のみで見られた。肝障害関連の重篤な事象はなく、肝障害関連の治験薬の投与中止に至った有害事象は、維持期無作為化例の本剤群の 1 例で見られた肝障害のみであった。

「非盲検コホートの安全性データの解析対象集団」における肝障害関連の有害事象の発現頻度は 3.1%（8/258 例）であった。治験薬との因果関係が「関連あり」である肝障害関連の有害事象、肝障害関連の重篤な有害事象はなく、肝障害関連の治験薬の投与中止に至った有害事象は、血中アルカリホスファターゼ増加の 1 例のみであった。

**② 海外第 III 相 導入・維持検証試験（C13006：評価）**

「維持試験の ITT 解析対象集団」における肝障害関連の有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群でそれぞれ 5.6%（7/126 例）、4.1%（5/122 例）及び 3.2%（4/125 例）であり、投与群間で大きな違いは見られなかった。治験薬との因果関係が「関連あり」である肝障害関連の有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群でそれぞれ 0.8%（1/126 例）、0.8%（1/122 例）及び 1.6%（2/125 例）であり、投与群間で大きな違いは見られなかった。肝障害関連の重篤な有害事象は見られなかった。治験薬の投与中止に至った肝障害関連の有害事象は、本剤 Q4W 群の 1 例（胆汁うっ滞性肝炎）に見られ、転帰は未回復、治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。

### ③ 海外第 III 相 長期投与試験（C13008：参考）

「安全性データの解析対象集団」のうち、潰瘍性大腸炎患者における SOC が「肝胆道系障害」の有害事象の発現頻度は 3%（26/894 例）であった。SOC が「肝胆道系障害」の治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象の発現頻度は<1%（2/894 例）であった。

SOC が「肝胆道系障害」の重篤な有害事象は 10 例（1%）に見られ、内訳は、急性胆嚢炎及び胆管結石が各 2 例（各<1%）で、胆石症、胆嚢炎、胆道仙痛、硬化性胆管炎、黄疸及び急性肝炎が各 1 例（各<1%）であった。

SOC が「肝胆道系障害」の治験薬の投与中止に至った有害事象は 2 例（<1%）に見られ、内訳は、硬化性胆管炎及び急性肝炎が各 1 例（各<1%）であった。

## 2.5.5.4.3 有害事象のまとめ

導入期及び維持期（長期投与を含む）の有害事象の評価を以下に要約した。

### （1）比較的よく見られる有害事象

CCT-101 試験の「導入期の安全性データの解析対象集団」において、コホート 1 の本剤群で発現頻度が 3%以上であった有害事象は、鼻咽頭炎、潰瘍性大腸炎、頭痛、貧血及び上気道の炎症であり、コホート 1 のプラセボ群と比べ、発現頻度に大きな違いは見られなかった。これらの有害事象は C13006 試験でも比較的高い頻度で見られており、導入期の有害事象は国内外の臨床試験で類似していると考えられた。

また、CCT-101 試験の「維持期の安全性データの解析対象集団」において、維持期無作為化例の本剤群で発現頻度が 5%以上であった有害事象は、鼻咽頭炎、上気道の炎症、関節痛、嘔吐、咳嗽及び齲歯であり、鼻咽頭炎の発現頻度が維持期無作為化例のプラセボ群と比べて高かったものの、程度はすべて軽度であった。これらの事象は C13006 試験でも比較的高い頻度で見られており、維持期の有害事象も国内外の臨床試験で類似していた。

CCT-101 試験の非盲検コホート及び C13008 試験で見られた有害事象は、CCT-101 試験及び C13006 試験の導入期及び維持期で見られた有害事象と同様であり、長期投与による影響は見られなかった。

### （2）本剤投与で注意すべき有害事象

#### 1）感染症

CCT-101 試験の「導入期の安全性データの解析対象集団」において、SOC が「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現頻度は、導入期のコホート 1 のプラセボ群、コホート 1 の本剤群及びコホート 2 でそれぞれ 20.7%、20.7%及び 37.0%であり、コホート 2 で発現頻度が高かったものの、コホート 1 のプラセボ群及びコホート 1 の本剤群で大きな違いは見られなかった。また、「維持期の安全性データの解析対象集団」において、SOC が「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現頻度は、維持期無作為化例のプラセボ群、維持期無作為化例の本剤群及びプラセボ継続例でそれぞれ 42.9%、53.7%及び 38.5%であり、維持期無作為化例の本剤群では、維持期無作為化例のプラセボ群に比べ、発現頻度が高かった。「非盲検コホートの安全性データの解析対象集団」における SOC が「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現頻度は 58.1%であった。

CCT-101 試験で本剤を少なくとも 1 回以上投与された被験者において、SOC が「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現頻度は 67.6%（194/287 例）であった。SOC が「感染症および寄生虫症」の重篤な有害事象は 10 例〔虫垂炎（3 例）、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、感染性腸炎、細菌性腸炎、ウイルス性腸炎、胃腸炎、肺炎及び上気道感染（各 1 例）〕に見られ、いずれも転帰は回復であった。治験薬との因果関係が「関連あり」である SOC が「感染症および寄生虫症」の重篤な有害事象は 4 例〔虫垂炎、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、感染性腸炎及びウイルス性腸炎（各 1 例）〕で見られた。また、SOC が「感染症および寄生虫症」の治験薬の投与中止に至った有害事象は 3 例〔サイトメガロウイルス感染、細菌性腸炎、鼻咽頭炎及び肺炎（各 1 例）〕に見られ、いずれも転帰は回復であった。

PML 関連の有害事象は見られなかった。

感染症関連の有害事象の発現に注意は要するものの、本剤の国内外で臨床試験において、感染症に関する安全性プロファイルは類似しており、本剤の安全性に大きな問題はなく、忍容性は良好と考えられた。

### 2）悪性腫瘍

CCT-101 試験の「導入期の安全性データの解析対象集団」における悪性腫瘍関連の有害事象の発現頻度は、コホート 1 のプラセボ群、コホート 1 の本剤群及びコホート 2 でそれぞれ 0%、0.6%及び 2.2%であり、投与群間で大きな違いは見られなかった。また、「維持期の安全性データの解析対象集団」において、悪性腫瘍関連の有害事象は見られなかった。「非盲検コホートの安全性データの解析対象集団」における悪性腫瘍関連の有害事象の発現頻度は 1.9%であった。

CCT-101 試験で本剤を少なくとも 1 回以上投与された被験者において、悪性腫瘍関連の有害事象の発現頻度は 2.4%（7/287 例）であった。悪性腫瘍関連の重篤な有害事象は 3 例〔大腸腺腫、前立腺癌及び子宮平滑筋腫（各 1 例）〕に見られ、いずれも転帰は回復であった。治験薬との因果関係が「関連あり」である悪性腫瘍関連の重篤な有害事象は 1 例（前立腺癌）に見られた。また、悪性腫瘍関連の治験薬の投与中止に至った有害事象は 3 例〔大腸腺腫、前立腺癌及び子宮平滑筋腫（各 1 例）〕に見られ、上述の悪性腫瘍関連の重篤な有害事象が見られた被験者と同一症例であった。

本剤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、明らかな傾向は見られなかった。

### 3）Infusion-Related Reactions

CCT-101 試験の「導入期の安全性データの解析対象集団」における注入に伴う反応関連の有害事象の発現頻度は、コホート 1 のプラセボ群、コホート 1 の本剤群及びコホート 2 でそれぞれ 2.4%、3.0%及び 0%であり、投与群間で大きな違いは見られなかった。また、「維持期の安全性データの解析対象集団」における注入に伴う反応関連の有害事象の発現頻度は、維持期無作為化例のプラセボ群、維持期無作為化例の本剤群及びプラセボ継続例でそれぞれ 0%、0%及び 3.8%であり、投与群間で大きな違いは見られなかった。「非盲検コホートの安

全性データの解析対象集団」における注入に伴う反応関連の有害事象の発現頻度は3.5%であった。

CCT-101試験で本剤を少なくとも1回以上投与された被験者における注入に伴う反応関連の有害事象の発現頻度は4.2%（12/287例）であり、2例以上に見られたPT別の有害事象は、注射部位紅斑3例（1.0%）、悪心、紅斑及び蕁麻疹各2例（0.7%）であった。いずれの事象も軽度であり、転帰は回復であった。CCT-101試験で本剤を少なくとも1回以上投与された被験者において、注入に伴う反応関連の重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象は見られなかった。

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、本剤の安全性に大きな問題はなく、忍容性は良好と考えられた。

#### 4）肝障害

CCT-101試験の「導入期の安全性データの解析対象集団」における肝障害関連の有害事象の発現頻度は、コホート1のプラセボ群、コホート1の本剤群及びコホート2でそれぞれ4.9%、1.8%及び0%であり、投与群間で大きな違いは見られなかった。また、「維持期の安全性データの解析対象集団」における肝障害関連の有害事象の発現頻度は、維持期無作為化例のプラセボ群、維持期無作為化例の本剤群及びプラセボ継続例でそれぞれ4.8%、4.9%及び3.8%であり、投与群間で大きな違いは見られなかった。「非盲検コホートの安全性データの解析対象集団」における肝障害関連の有害事象の発現頻度は3.1%であった。

CCT-101試験で本剤を少なくとも1回以上投与された被験者における肝障害関連の有害事象の発現頻度は5.2%（15/287例）であった。肝障害関連の重篤な有害事象は見られず、肝障害関連の治験薬の投与中止に至った有害事象は3例（肝障害、血中アルカリホスファターゼ増加及び肝機能検査値上昇が各1例）に見られた。

肝障害関連の有害事象に関するプロファイルは国内外の臨床試験で類似しており、本剤の安全性に大きな問題はなく、忍容性は良好と考えられた。

### 2.5.5.4.4 有害事象の追加データ

CCT-101試験の非盲検コホートにおいて、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ日以降、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに報告された有害事象を含めて、有害事象の解析及び評価を行った。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点の「非盲検コホートの安全性データの解析対象集団」における有害事象発現頻度は、93.0%（240/258例）であった。

発現頻度が5%以上であった有害事象は、鼻咽頭炎（47.7%）、潰瘍性大腸炎（15.9%）、上気道の炎症（11.2%）、頭痛（8.9%）、インフルエンザ（8.5%）、背部痛（7.8%）、咽頭炎（6.2%）、発熱（6.2%）、口内炎（5.4%）、胃腸炎（5.4%）、関節痛（5.4%）及び湿疹（5.0%）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点の「非盲検コホートの安全性データの解析対象集団」における治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象の発現頻度は、19.8%（51/258例）であった。発現頻度が5%以上であった有害事象はなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点の「非盲検コホートの安全性データの解析対象集団」における重篤な有害事象の発現頻度は18.6%（48/258例）であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ日以降では、新たに11例（潰瘍性大腸炎5例、小腸穿孔、胃腸炎、下肢骨折、胆石症、顔面麻痺及び内ヘルニア各1例）で重篤な有害事象が報告された。これらはいずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断され、治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象は潰瘍性大腸炎の2例のみであった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点の「非盲検コホートの安全性データの解析対象集団」における治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は8.9%（23/258例）であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ日以降では、新たに5例（潰瘍性大腸炎2例、汎血球減少症及び肝機能異常を発現した1例、気管支炎1例、蜂巣炎1例）で治験薬の投与中止に至った有害事象が報告された。

注意すべき有害事象（感染症、悪性腫瘍、Infusion-Related Reactions及び肝障害）について20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点のデータと比較した結果、有害事象の傾向に大きな違いは見られなかった。

非盲検コホートにおいて、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日以降の有害事象が追加報告されたものの、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で確認された傾向と大きく異なるものではなく、本剤長期投与時の安全性に大きな問題はないと考えられた（2.7.4.2.3）。

### 2.5.5.5 臨床検査値の評価

血液学的検査、血液生化学検査、尿検査及び血液凝固系検査は、評価時点別の測定値、ベースラインからの変化量及び正異判定等により評価した。

CPH-001試験、CCT-101試験、C13006試験及びC13008試験では、すべての検査項目で投与前後差の平均値の変動は小さく、臨床的に問題となる変化はほとんど見られなかった。

### 2.5.5.6 バイタルサインの評価

バイタルサイン（体温、呼吸数、収縮期／拡張期血圧及び脈拍数又は心拍数）は、評価時点別の測定値及びベースラインからの変化量により評価した。

CPH-001試験、CCT-101試験、C13006試験及びC13008試験では、すべての項目で投与前後差の平均値の変動は小さく、臨床的に問題となる変化はほとんど見られなかった。

### 2.5.5.7 心電図の評価

心電図は、評価時点別の心電図データ及び心電図判定により評価した。

CPH-001試験では、臨床的に問題となる心電図パラメータの異常は見られなかった。

CCT-101試験の導入期では、コホート1の本剤群の1例が、10週目に異常かつ臨床的に問題ありと判断され、右脚ブロックの有害事象としても報告された。本症例は維持期で無作為化され本剤群に割り付けられたが、60週目にも異常かつ臨床的に問題ありと判断された。また、コホート1の本剤群の別の1例は、0週目及び10週目ともに異常かつ臨床的に問題ありと判断されたが、治験薬投与による重大な変化又は悪化はないと判断された。維持期では、プラセボ継続例の1例が60週目に異常かつ臨床的に問題ありと判断され、心房細動の有害事象として報告された。非盲検コホートでは、1例が中止時検査で異常かつ臨床的に問題あり

と判断され、心電図再分極の有害事象として報告された。CCT-101 試験で見られた心電図異常に関連した有害事象はいずれも軽度又は中等度の非重篤な事象であり、治験薬の投与中止に至ったものは見られなかった。その他の被験者では、異常かつ臨床的に問題ありと判断された心電図所見は見られなかった。

C13006 試験の導入期では、臨床的に意味のある心電図異常がコホート 2 の 1 例で見られ、心室性期外収縮及び洞性頻脈の有害事象として報告された。また、維持期では、臨床的に意味のある心電図異常が、非 ITT 解析対象集団のプラセボ群の 2 例（上室性期外収縮及び左室肥大）及び非 ITT 解析対象集団の本剤 Q4W 群の 2 例（心室性期外収縮及び心房細動）で見られ、それぞれ有害事象として報告された。これらの心電図異常に関連した有害事象により、治験薬の投与中止に至った被験者は見られなかった。

また、C13008 試験では、潰瘍性大腸炎患者の 3 例に臨床的に意味のある心電図異常が見られた。このうち 1 例では、先行試験である C13006 試験の終了時の心電図検査で前壁虚血と考えられる T 波異常及び洞性徐脈が見られた。他の 1 例では、本剤の最終投与後 26 日目（初回投与後 237 日目）の心電図検査で高度の心筋梗塞が見られ、重篤な有害事象と判断されたが、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。また、残りの 1 例では、52 週目に異常 P 波、右心房異常の疑い、中隔性 Q 波及び ST 上昇が見られた。

QT/QTc 間隔に及ぼす本剤の影響を評価するため、海外で健康成人を対象に実施した C13009 試験では、本剤を投与したときの QTc 間隔に対する影響は見られなかった。

### 2.5.5.8 PML の評価

$\alpha_4$ インテグリン拮抗薬の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。本剤は $\alpha_4\beta_7$ インテグリンに特異的に結合するため、PML リスク上昇をもたらす可能性は低いと考えられるが、本剤の潜在的な PML リスクを評価するため、PML リスク評価・最小化計画に従い、PML 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見られる場合は、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た。他覚所見でも異常が見られる場合は、PML 症例評価アルゴリズム（2.7.4.1.1.2）に従い、検査・観察・診察を行った。

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見られなかった。

CCT-101 試験では、治験期間中に PML 自覚症状チェックリストを 1 回以上実施した 292 例のうち、自覚症状が見られた被験者は 7 例（2.4%）であった。これらのうち、2 例（0.7%）は他覚所見チェックリストも陽性であった。これら 2 例は PML 症例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見られなかった。

潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外試験[1]では、PML 自覚症状チェックリストを 1 回以上実施した 1142 例のうち、自覚症状が見られた被験者は 110 例（10%）であった。これらのう

[1] C13002試験、C13006試験、C13004試験及びC13008試験。C13004試験は本剤長期投与時の安全性を検討する第II相非盲検試験であり、C13002試験を完了した潰瘍性大腸炎患者及び新規の潰瘍性大腸炎患者のデータが含まれる。

ち、23 例（2%）は他覚所見チェックリストも陽性であった。PML 症例評価アルゴリズムに従い、32 例が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見られなかった。

なお、本剤の臨床試験全体では、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 例が本剤の投与を受けた。また、製造販売後では、発売以後、2017 年 11 月 19 日までの全世界の本剤曝露の累計は 158,859 人年と推定されている〔定期的安全性最新報告（PSUR）（5.3.6-1）〕。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 1 例も報告されていない。

### 2.5.5.9 免疫原性の評価

AVA 及び中和抗体の発現を新測定法である ECL 法を用いて評価した。さらに、AVA 及び中和抗体が陽性となった被験者について、注入に伴う反応を含む、安全性評価を行った。

CPH-001 試験では、本剤 150 mg 群及び本剤 300 mg 群の各 1 例で AVA 陽性が認められ、両被験者ともに中和抗体も陽性であった。その他の被験者では AVA 及び中和抗体の発現は見られなかった。また、全ての被験者で注入に伴う反応関連の有害事象は見られなかった。

CCT-101 試験では、導入期で本剤が投与された 152 例（コホート 1 の本剤群 116 例及びコホート 2 の 36 例）のうち、導入期のいずれかの時点で AVA 陽性となった被験者は 3 例（2.0%）であった。また、維持期無作為化例のうち、維持期のいずれかの時点で AVA 陽性となった被験者は、プラセボ群及び本剤群でそれぞれ 5/32 例（15.6%）及び 0/33 例（0%）であった。導入期及び維持期又は非盲検コホートにおいて継続的に本剤を投与された 167 例のうち、治験期間中のいずれかの時点で AVA 陽性となった被験者は 5 例（3.0%）であった。これらの 5 例はいずれも一過性陽性であり、このうち 1 例で中和抗体が見られた。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見られなかった。

C13006 試験では、コホート 1 の本剤群 225 例のうち、導入期のいずれかの時点で AVA 陽性となった被験者は 8 例（4%）であった。また、導入期で本剤を投与され、維持期でプラセボを投与された被験者（「維持試験の ITT 解析対象集団」のプラセボ群）では 31/126 例（25%）、導入期及び維持期で継続的に本剤を投与された被験者（「維持試験の ITT 解析対象集団」の本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群並びに「維持期の非 ITT 解析対象集団」の本剤 Q4W 群）では 39/620 例（6%）が導入期又は維持期いずれかの時点で AVA 陽性となった。導入期又は維持期を含めた全治験期間で本剤を少なくとも 1 回以上投与された 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 70 例（9%）であり、このうち、6/70 例（9%）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見られた。6 例の内訳は持続性陽性となった被験者が 4/36 例、一過性陽性となった被験者が 2/34 例であった。

### 2.5.5.10 特別な患者集団及び状況下における安全性の評価

#### 2.5.5.10.1 内因性要因

CCT-101 試験の導入期、維持期及び非盲検コホートの安全性に対する内因性要因の影響を検討するため、年齢、性別、体重及びベースラインの疾患重症度（完全 Mayo スコア）が有害事象の発現頻度に及ぼす影響について評価した。一部の部分集団は被験者数が限られてい

たため結果の解釈には限界があるものの、これらの項目別の有害事象発現頻度は全体の結果と類似しており、明らかな傾向は見られなかった（2.7.4.5.1）。

また、C13006 試験の導入期及び維持期において、年齢、性別、人種、体重及びベースラインの疾患活動性（完全 Mayo スコア）が有害事象の発現頻度に及ぼす影響について評価したところ、一部の部分集団は被験者数が限られていたため結果の解釈には限界があるものの、これらの項目別の有害事象発現頻度は全体の結果と類似しており、明らかな傾向は見られなかった（2.7.4.5.1）。

### 2.5.5.10.2 外因性要因

CCT-101 試験の導入期、維持期及び非盲検コホートの安全性に対する外因性要因の影響を検討するため、抗 TNFα 抗体治療歴の有無、抗 TNFα 抗体治療失敗歴の有無、併用薬（5-ASA、免疫調節薬及び副腎皮質ステロイド）の有無が有害事象発現頻度に及ぼす影響について評価した。一部の部分集団は被験者数が限られていたため結果の解釈には限界があるものの、これらの項目別の有害事象の発現頻度は全体の結果と類似しており、明らかな傾向は見られなかった（2.7.4.5.2）。

また、C13006 試験の導入期及び維持期において、抗 TNFα 抗体治療歴の有無、抗 TNFα 抗体治療失敗歴の有無、併用薬（5-ASA、免疫調節薬及び副腎皮質ステロイド）の有無が有害事象の発現頻度に及ぼす影響について評価したところ、一部の部分集団は被験者数が限られていたため結果の解釈には限界があるものの、これらの項目別の有害事象の発現頻度は全体の結果と類似しており、明らかな傾向は見られなかった（2.7.4.5.2）。

### 2.5.5.10.3 薬物相互作用

本剤は抗体製剤であることから、本剤が CYP に直接影響を及ぼす可能性、又は影響を受ける可能性は低い。海外第 III 相試験のデータを用いた母集団薬物動態解析では、5-ASA 製剤又は免疫調節薬の併用は、本剤のクリアランスに影響を及ぼす因子ではないことが示された（2.7.2.3.5.1）。その他、薬物相互作用の検討を目的とした臨床試験は実施していない。

健康成人を対象とした免疫応答検討試験（C13013 試験）では、本剤は非経口の抗原投与に対する適応免疫応答には影響しないものの、経口での抗原投与に対する適応免疫応答を減弱させることが示された（2.7.6.8）。

なお、免疫調節薬等を併用した部分集団における安全性成績は 2.7.4.5.2 に示した。

### 2.5.5.10.4 妊娠及び授乳時の使用

国内及び海外において、妊婦及び授乳時の安全性の検討を目的とした本剤の臨床試験は実施しておらず、これまでに実施したいずれの臨床試験においても妊婦又は授乳婦は組み入れていない。しかしながら、安全性評価に用いた臨床試験で、治験期間中の被験者の妊娠が、健康成人で計 6 例（C13009 試験で 3 例、C13001 試験、C13005 試験及び C13013 試験で各 1 例）、潰瘍性大腸炎患者で計 15 例（CCT-101 試験で 2 例、C13006 試験で 6 例、C13008 試験で 7 例）報告されている（2.7.4.5.5）。

これら計 21 例の妊娠例のうち、8 例（C13009 試験の 1 例、C13001 試験の 1 例、CCT-101 試験の 2 例、C13006 試験で 2 例、C13008 試験で 2 例）が正常出産で、1 例（C13008 試験の

1例）が帝王切開であった。このうち、C13001試験の1例は男児を出産し、出生時は健康であったが、生後1.5ヵ月時に中枢神経系の先天性異常（左前多小脳回を伴う脳梁欠損症）が確認された。本事象は最終の追跡調査時に未回復であり、治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。

また、自然流産が3例（C13013試験の1例、C13006試験の1例、C13008試験の1例）に見られたが、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。このうち、C13008試験の1例は治験薬最終投与の17日後に子宮外妊娠が判明し、自然流産に至った。子宮外妊娠は、重篤な有害事象として報告された。本事象の程度は軽度、治験薬の処置は投与延期であり、転帰は回復したが後遺症ありと報告された。

5例（C13009試験の1例、C13005試験の1例、C13006試験の1例、C13008試験の2例）は人工中絶を実施し、4例（C13009試験の1例、C13005試験の1例、C13006試験の1例、C13008試験の1例）は転帰が不明であった。

なお、海外の本剤既承認国で実施中の非介入観察研究では、2017年11月21日時点で、妊娠中の潰瘍性大腸炎又はクローン病患者119例（本剤群50例、他の生物学的製剤群69例）が登録されており、安全性に関する新たな懸念は見られていない〔PSUR（5.3.6-1）〕。

ウサギ及びサルを用いた生殖発生毒性試験では胎児への影響は見られなかった。また、ヒトで乳汁中への本剤の移行が報告されているが、本剤の哺乳中の児への影響は不明である。

以上のことから、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与することが望ましいと考え、添付文書（案）の使用上の注意「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」において注意喚起することとした。

### 2.5.5.10.5 過量投与

C13008試験では、クローン病患者で企図的過量投与1例及び過量投与1例が見られ、いずれも重篤な有害事象として報告された。過量投与の1例は、治験薬の投与の中止に至った。いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。その他、本剤の臨床試験では、過量投与の事例は報告されていない。なお、臨床試験では最大10 mg/kg（体重75 kgとした場合、申請用量である300 mgの約2.5倍量に相当）までの用量が投与されているが、用量制限毒性は見られなかった。

### 2.5.5.10.6 薬物乱用

本剤の臨床試験において、薬物乱用及び依存の可能性を示唆する成績は得られていない。

### 2.5.5.10.7 離脱症状及び反跳現象

C13008試験では、潰瘍性大腸炎患者の1例で薬物離脱性頭痛、クローン病患者の1例で薬剤離脱症候群が見られたが、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と報告された。その他に本剤の臨床試験において、離脱症状及び反跳現象を示唆する成績は得られていない。

### 2.5.5.10.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本剤の臨床試験において、本剤の自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能への影響を示唆する成績は得られていない。

### 2.5.5.11 市販後データ

最新の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剤の臨床試験の安全性データ及び本剤の最初の承認日（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。

本剤は、PSURの集計時点（2017年11月19日）までに、中等症から重症の潰瘍性大腸炎及びクローン病の成人患者の治療薬として、62ヵ国で承認を取得した。

2017年11月19日までに、臨床試験では、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例が本剤の投与を受けた。また、製造販売後では、本剤の発売後からの累計曝露は、アジアで2,987人年、オーストラリアで2,708人年、ヨーロッパで59,567人年、及び北・南米で93,597人年であり、全世界では合計約158,859人年と推定された。

これまでに得られた臨床試験データ、公表文献及び製造販売後の安全性データを評価した結果、安全性に関する新たな懸念は見られなかった〔PSUR（5.3.6-1）〕。

## 2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

### 2.5.6.1 治療の背景

#### 2.5.6.1.1 疾患又は症状

潰瘍性大腸炎は、直腸から結腸にかけての連続的な粘膜の炎症を特徴とし、しばしばびらんや潰瘍を形成するびまん性非特異性炎症である[1]。遺伝因子、免疫因子、環境因子等が組み合わさって発症すると考えられているが、病因は未だ十分に解明されていない。若年者から高齢者まで幅広い年齢層で発症し、発症年齢のピークは男性で20～24歳、女性で25～29歳である。若年者にも多い疾患であるため、疾患の発症が患者の社会生活に著しい影響を与えることが少なくない。

病態は寛解と再燃を繰り返し、活動期の主な症状としては、慢性の血便や粘血便、頻回の下痢、腹痛といった消化器症状の他、発熱、倦怠感、体重減少、貧血等の全身症状、その他に関節炎、壊疽性膿皮症等の腸管外合併症が見られる。中等症から重症の患者では、左側結腸に病変が見られることが多く、排便回数の増加、血便、それに関連する腹部不快感を伴う。頻回の下痢の場合は外出も不自由になり、QOLも低下する。

#### 2.5.6.1.2 現行の治療

潰瘍性大腸炎の内科的治療戦略の基本は、速やかな寛解導入を図り、寛解状態を長期に維持することである。さらに望ましくはステロイド不使用状態で寛解を維持し、合併症を抑制するとともに、入院や手術の必要性を低減することである。

潰瘍性大腸炎の導入治療は、通常5-ASA製剤又はステロイド局所投与から開始し、効果の見られない患者に対しては全身性ステロイド等のより強力な治療薬を用いる。また、ステロイド依存例や抵抗例などの難治例に対しては、免疫調節薬、タクロリムス、シクロスポリン（保険適応外）又は抗TNFα抗体の投与、若しくは血球成分除去療法を行い、それでも改善が見られない場合には、手術を考慮することとされている。

寛解維持では、非難治例には5-ASA製剤、難治例には免疫調節薬を投与し、寛解導入で抗TNFα抗体を投与した場合は、引き続き、抗TNFα抗体による寛解維持を行うとされている。

しかしながら、潰瘍性大腸炎については、既存治療で十分な効果が得られない患者も多く存在し、また既存治療では全身性の免疫作用に基づく安全性の問題があることから、これらを克服できる、より有効で安全な治療が大いに求められている。

本剤は、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、潰瘍性大腸炎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。本剤は消化管選択的に免疫システムを調節することにより、既存治療で十分な効果が得られなかったり、全身免疫作用に基づく副作用の問題から治療を継続できないような潰瘍性大腸炎患者にとって、新たな治療選択肢となる可能性がある。

臨床試験成績を踏まえた本剤のベネフィットとリスクを以下に示した。

### 2.5.6.2 ベネフィット

#### (1) 既存治療で効果不十分な潰瘍性大腸炎患者に対する導入療法において、新たな治療選択肢になり得る

国内の潰瘍性大腸炎治療指針（2016 年 1 月改訂）[2]では、潰瘍性大腸炎の治療の基本は、主に薬物治療によって速やかな寛解導入を図ることであり、改善が見られない場合は手術を考慮することとされている。回腸嚢肛門吻合術等の結腸切除術は、潰瘍性大腸炎において根治的と考えられているが、術後合併症を含む様々なリスクが伴う。そのため、既存治療で十分な効果が得られない、又は副作用のため治療を継続できないという患者に対して、寛解導入のための新たな薬物治療の選択肢を提供することは臨床的にも重要である。

既存治療で効果不十分な中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内第 III 相試験（CCT-101 試験）では、導入療法として本剤 300 mg を 0、2 及び 6 週目に静脈内投与したとき、導入期の主要評価項目である 10 週目改善率について、本剤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ものの、本剤群はプラセボ群を上回っていた（2.7.3.3.2.1）。また、副次評価項目である 10 週目寛解率及び 10 週目粘膜治癒率についても、統計学的に有意な差は認められなかったものの、本剤群はプラセボ群を上回っていた。また、海外の潰瘍性大腸炎患者を対象とした第 III 相試験（C13006 試験）では、導入期の主要評価項目である 6 週目改善率、副次評価項目である 6 週目寛解率について、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証され、その他の評価項目においても一貫して本剤の有効性が示された。

このように本剤の導入効果については、海外の臨床試験で十分なエビデンスが得られており、また、国内の臨床試験では導入療法の有効性は検証されなかったものの、主要及び副次評価項目のいずれも本剤群がプラセボ群を上回っていた。また、CCT-101 試験及び C13006 試験ともに、導入期の安全性に大きな問題は見られなかった。以上を考慮すると、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患者に対する導入療法において、本剤は新たな治療選択肢になり得ると考えられる。

#### (2) 本剤による導入療法で症状改善が見られた潰瘍性大腸炎患者に対する維持療法で、優れた維持効果を示す

国内の潰瘍性大腸炎治療指針（2016 年 1 月改訂）では、潰瘍性大腸炎の寛解導入後は、長期にわたって寛解状態を維持することが治療の基本とされている。

CCT-101 試験において、本剤 300 mg による導入療法（0、2 及び 6 週目に静脈内投与）で 10 週目に改善が見られた被験者に本剤 300 mg を 14、22、30、38、46 及び 54 週目に静脈内投与した群では、プラセボを投与した群に比べ、維持期の主要評価項目である 60 週目寛解率が統計学的に有意に高く、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証された（2.7.3.3.2.1）。更に、10 週目及び 60 週目の両時点で、改善状態だった被験者の割合も有意に高く、寛解状態だった被験者の割合もプラセボ群を上回っていた。また、海外の潰瘍性大腸炎患者を対象とした第 III 相試験（C13006 試験）では、本剤 300 mg による導入療法（0 及び 2 週目に静脈内投与）で 6 週目に改善が見られた被験者に本剤 300 mg を 6、14、22、30、38 及び 46 週目に静脈内投与したところ、本剤群はプラセボ群に比べ、維持期の主要評価項目である 52 週目寛解率が有意に高かった。更に、6 週目及び 52 週目の両時点で、改善又は寛解状態だった被験者の割合も有意に高かった。

このように本剤は、維持効果について国内外臨床試験で十分なエビデンスが得られており、これらの結果から、本剤による導入療法で症状改善が見られた潰瘍性大腸炎患者に対する維持療法において、本剤は優れた維持効果を発揮すると考えられる。

なお、生物学的製剤の長期投与時には、抗薬物抗体の発現による効果減弱がしばしば臨床上の問題点となるが、CCT-101 試験の導入期及び維持期又は非盲検コホートで継続的に本剤を投与された被験者のうち、治験期間中のいずれかの時点で抗ベドリズマブ抗体が検出された被験者の割合は 3.0%（5/167 例）であった。また、C13006 試験の導入期及び維持期で継続的に本剤を投与された被験者のうち、治験期間中のいずれかの時点で抗ベドリズマブ抗体が検出された被験者の割合は 6%（39/620 例）であった。

### （3）抗 TNFα 抗体の使用が推奨されるような患者に対する新規作用機序の治療選択肢となり得る

潰瘍性大腸炎の治療は、抗 TNFα 抗体の登場により、特に難治例における入院及び手術移行率が低下し、治療状況は大きく改善された。しかしながら、抗 TNFα 抗体を投与しても効果が見られない症例（一次無効例）や、抗 TNFα 抗体に対する抗体の形成又はその他原因不明の抵抗性により寛解維持療法中に無効となる症例（二次無効例）が見られることが問題となっており、既存薬と異なる新規作用機序の治療に対するニーズは高い。

既存治療で効果不十分な中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者を対象として実施した CCT-101 試験及び C13006 試験において、抗 TNFα 抗体治療歴の有無別に本剤による導入及び維持効果を検討した。CCT-101 試験において、抗 TNFα 抗体治療歴ありの患者集団では、10 週目改善率は本剤群とプラセボ群との差は認められなかったものの、60 週目寛解率は本剤群はプラセボ群を上回っており（2.7.3.3.3 (1)）、導入期で改善が認められた患者に対して継続投与することによる本剤のベネフィットが示された。また、抗 TNFα 抗体治療歴なしの患者集団では、導入期の主要評価項目である 10 週目改善率及び維持期の主要評価項目である 60 週目寛解率ともに、本剤群はプラセボ群を上回っていた。なお、C13006 試験では、抗 TNFα 抗体治療歴の有無にかかわらず、導入期の主要評価項目である 6 週目改善率及び維持期の主要評価項目である 52 週目寛解率ともに、本剤群はプラセボ群を上回っていた（2.7.3.3.3 (2)）。

また、CCT-101 試験及び C13006 試験ともに、抗 TNFα 抗体治療歴の有無にかかわらず、安全性に大きな問題は見られず、忍容性は良好であった（2.7.4.5.2）。

以上より、既存薬と異なる作用機序を有する本剤は、抗 TNFα 抗体の使用が推奨されるような患者に対する新たな治療選択肢となり得ることが考えられる。

### （4）粘膜治癒効果を示す

潰瘍性大腸炎では、臨床症状が寛解となっても大腸粘膜等に内視鏡的に活動性病変が認められる症例が 39%～60%程度見られ、このような症例では長期間の寛解が得られにくいことが報告されている[3]。また、Colombel らの報告では、インフリキシマブによる寛解導入を受けた患者の 8 週目時点の Mayo 粘膜所見スコアとその後の非手術率の関連を検討した結果、Mayo 粘膜所見スコアが 0（正常又は非活動性所見）及び 1（軽症）の患者では 54 週目時点の非手術率が 95%であったのに対し、Mayo 粘膜所見スコアが 2（中等症）の患者では 87%、Mayo 粘膜所見スコアが 3（重症）の患者では 80%と、粘膜の重症度が高いほど、その後の非

手術率が有意に低下することが示された[4]。このような結果を踏まえ、潰瘍性大腸炎の治療においては「粘膜治癒」も重要と考えられている。

粘膜治癒の判定方法や判定時期については諸議論があり、明確な粘膜治癒の定義は確立していないものの、CCT-101 試験及び C13006 試験では、Colombel ら[4]が提唱する Mayo 粘膜所見スコアが 0 又は 1 の場合を粘膜治癒と定義し、粘膜治癒率を検討した。CCT-101 試験において、導入期では有意な差は認められなかったものの本剤群はプラセボ群を上回っており、維持期では、本剤群はプラセボ群に比べて有意に優れた粘膜治癒率を示した（2.7.3.3.2.1）。また、C13006 試験において、導入期及び維持期ともに、本剤群はプラセボ群に比べて、有意に優れた粘膜治癒率を示した。これらの結果から、本剤は臨床症状の改善のみならず、内視鏡的な粘膜病変の改善も期待できるものと考えられる。また、このような本剤の粘膜治癒効果は、潰瘍性大腸炎の治療目標である長期的な寛解状態の維持及び手術の回避という点にも、大いに貢献するものであると考えられる。

### （5）ステロイドからの離脱又は減量を可能にする

ステロイドは強力な抗炎症作用を有し、多くの臨床試験で潰瘍性大腸炎に対する寛解導入効果が示されている[5]。一方で、国内の潰瘍性大腸炎治療指針（2016 年 1 月改訂）[2]では、ステロイドでの治療は寛解維持効果はなく、易感染性、耐糖能低下、創傷治癒遅延、骨粗鬆症等の問題となる副作用も多いことから、長期投与は避けるべきとされている。そのため、通常、臨床的改善後はステロイドの漸減を考慮するが、ステロイド依存（ステロイドの減量に伴って潰瘍性大腸炎の増悪又は再燃が起こり、離脱が困難な場合）の場合には、免疫調節薬、血球成分除去療法又は抗 TNFα 抗体等を用いながらステロイドの減量及び中止を図り、ステロイド不使用状態（ステロイドフリー）での寛解維持が目標となる。

CCT-101 試験において、治験薬投与開始時にステロイドを使用していた被験者のうち、10 週目に改善を認め、その後ステロイドを漸減して 60 週目にステロイド不使用かつ寛解状態を達成した被験者の割合（ステロイドフリー寛解率）を検討した。CCT-101 試験において、維持期に本剤を投与した群では、維持期にプラセボを投与した群に比べ、ステロイドフリー寛解率が高かった（2.7.3.3.2.1）。また、C13006 試験においても、維持期に本剤を投与した群では、維持期にプラセボを投与した群に比べ、ステロイドフリー寛解率が高く、統計学的に有意であった。これは、本剤が単純な維持効果のみならず、ステロイド依存のためにステロイドの長期投与を余儀なくされている患者においては、ステロイド離脱を達成し、その副作用のリスクから開放することにより、より望ましい形で導入療法後の状態を維持できることを示唆しており、本剤がステロイド依存の場合の新たな治療選択肢になると考えられる。

### （6）QOL の改善が期待できる

潰瘍性大腸炎における、血便、頻回の下痢、腹痛等の症状は、患者の日常生活にも大きな影響を与える。欧州で実施された大規模調査では、潰瘍性大腸炎患者のおよそ 4 分の 3 が潰瘍性大腸炎の症状のためにレジャー活動が制限されたとしており、約 7 割が仕事のパフォーマンスにも悪影響があったと回答している[6]。患者の QOL は疾患活動性の変動と必ずしも一致しないことがあり、疾患活動性が低いときでも患者は QOL が低いと感じることもあるため[7][8][9]、QOL を指標に治療効果を検討することは臨床的に重要である。

CCT-101 試験及び C13006 試験では、炎症性腸疾患患者の QOL を評価するために開発された IBDQ を用いて、本剤の導入療法及び維持療法における QOL を検討した。CCT-101 試験において、導入期では本剤群とプラセボ群の差は有意ではなかったものの、維持期では、本剤群はプラセボ群に比べて有意に優れた QOL の改善を示した（2.7.6.9.3.3）。また、C13006 試験において、導入期及び維持期ともに、本剤群はプラセボ群に比べて優れた QOL の改善を示した（2.7.6.10.2.3、2.7.6.10.3.3）。これらの結果から、本剤は臨床症状の改善のみならず、QOL の改善も期待できるものと考えられる。

**（7）全身免疫抑制を伴わない消化管選択的な免疫調節作用が期待できる**

本剤は $\alpha_4\beta_7$ インテグリンを標的とした新規モノクローナル抗体であり、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 MAdCAM-1 の接着に拮抗することで、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、潰瘍性大腸炎で見られる消化管粘膜の炎症を低減させる。一方、本剤は他の $\alpha_4$ 又は $\beta_7$ インテグリンのヘテロ二量体（$\alpha_4\beta_1$ インテグリンや $\alpha_E\beta_7$ インテグリン等）には結合せず、中枢神経、皮膚等多くの臓器に発現する VCAM-1 との接着には拮抗しないため、全身的な免疫応答は阻害しないと考えられる。

免疫抑制薬による治療ではリンパ腫発症リスクが上昇することが報告されており、抗 TNFα 抗体では結核の再発[10]、日和見感染症[11]、悪性腫瘍[12]といった重大な有害事象との関連も指摘されている。

後述のように本剤でも感染症関連有害事象の発現に注意は要するものの、本剤の臨床試験において、感染症に関する安全性プロファイルは国内外で類似しており、本剤の忍容性及び安全性は良好と考えられた。また、重篤な感染症や悪性腫瘍の発現頻度についても、本剤の投与により明らかな増加傾向は見られなかった。本剤と同様にインテグリンを標的とする $\alpha_4$ インテグリン拮抗薬であるナタリズマブは PML との関連が示唆されているが、本剤ではこれまでの国内外での使用において PML は報告されておらず、実施した全ての非臨床及び臨床試験で PML リスクの上昇を示唆する所見は見られていない[13][14]。以上の結果は、本剤が全身的な免疫応答を阻害しないことの傍証と考えられ、(1)～(6)に挙げたような消化管に対する有効性の結果と合わせると、本剤の作用は消化管選択的と考えられる。そのため、全身免疫作用に基づく副作用の問題から治療を継続できない患者にとっては、本剤が新たな治療選択肢となる可能性がある。

## 2.5.6.3 リスク

CCT-101 試験では、潰瘍性大腸炎患者 292 例に治験薬を投与し、維持期 60 週目までのすべての安全性データ、及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（データカットオフ日）までに得られた非盲検下の長期投与（非盲検コホート）を含む最長 170 週間の安全性データに基づき安全性を評価した。

導入期で無作為化された被験者の有害事象発現頻度は、プラセボ群及び本剤群でそれぞれ 52.4%及び 50.0%（2.7.4.2.1.1）、維持期で無作為化された被験者の有害事象発現頻度は、プラセボ群及び本剤群でそれぞれ 78.6%及び 87.8%であり（2.7.4.2.1.2）、全体的に投与群間で大きな違いは見られなかった。導入期と維持期で見られた有害事象は類似しており、本剤群

で多く見られた有害事象は鼻咽頭炎、潰瘍性大腸炎であった。また、治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象（副作用）の発現頻度は、導入期で無作為化されたプラセボ群及び本剤群でそれぞれ14.6%及び10.4%（2.7.4.2.1.1）、維持期で無作為化されたプラセボ群及び本剤群でそれぞれ14.3%及び9.8%であり（2.7.4.2.1.2）、投与群間で大きな違いは見られなかった。本剤群で見られた副作用は、大部分が軽度又は中等度であり、回復が見られていることから、管理可能なリスクと考えられた。さらに、年齢、性別、体重、ベースライン時の疾患活動性、抗TNFα抗体治療歴の有無、併用薬の有無による安全性への影響は見られず、非盲検コホートを含めた本剤の安全性成績は一貫していた。以上の結果から、本剤の忍容性は良好と考えられた。

なお、CCT-101試験で得られた本剤の安全性成績は、C13006試験を含む海外臨床試験及び市販後データに基づく本剤の安全性プロファイルと比較して大きな違いは見られなかった。

ただし、本剤の作用機序、非臨床・臨床試験及び海外の市販後データを踏まえ、本剤投与時の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクとして以下の事象が挙げられており、本剤の投与対象となる日本人潰瘍性大腸炎患者においても同様のリスクが考えられる。それぞれのリスクに関してこれまでに得られているエビデンス、及びリスクを管理するための方策を以下に示す。

### （1）重要な特定されたリスク

#### 1）過敏性反応を含むInfusion reaction

CCT-101試験における治験担当医師がInfusion reactionと判断した有害事象の発現頻度は、導入期で無作為化された被験者では、プラセボ群及び本剤群でそれぞれ2.4%及び3.0%であり、投与群間で発現頻度に大きな違いは見られなかった。維持期で無作為化された被験者では、いずれの投与群でもInfusion reactionと判断された有害事象は見られなかった。CCT-101試験で本剤を少なくとも1回以上投与された被験者における注入に伴う反応関連の有害事象の発現頻度は4.2%（12/287例）であり、2例以上に見られたPT別の有害事象は、注射部位紅斑3例（1.0%）、悪心、紅斑及び蕁麻疹各2例（0.7%）であった。いずれの事象も軽度であり、転帰は回復であった。重篤な事象、治験薬の投与中止に至った事象は見られなかった。C13006試験の導入期及び維持期においても、治験担当医師がInfusion reactionと判断した有害事象の発現頻度は、本剤群とプラセボ群で大きな違いは見られなかった。以上のことから、臨床試験で見られたInfusion reactionは医学的に管理可能であり、許容可能なリスクと考えられた。

しかしながら、海外製造販売後において一部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、医薬品リスク管理計画において過敏性反応を含むInfusion reactionを重要な特定されたリスクとして設定した。また、添付文書の「禁忌」、「重要な基本的注意」及び「副作用」にて注意喚起することとした。

### （2）重要な潜在的リスク

#### 1）感染症（進行性多巣性白質脳症以外）

本剤の免疫調節作用は全身免疫抑制を伴わないと考えられるが、鼻咽頭等を含む消化管では免疫機能が低下する可能性がある。

CCT-101 試験で本剤を少なくとも 1 回以上投与された 287 例のうち、SOC が「感染症および寄生虫症」の有害事象は 67.6%（194 例）に見られ、このうち 3%以上発現した事象は、鼻咽頭炎 45.6%（131 例）、胃腸炎 6.6%（19 例）、インフルエンザ 4.9%（14 例）、気管支炎 3.8%（11 例）、感染性腸炎 3.5%（10 例）、咽頭炎 3.5%（10 例）及び扁桃炎 3.1%（9 例）であった。また、そのうち重篤な事象は 3.5%（10 例）に見られ、内訳は虫垂炎 3 例（1.0%）、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 1 例（0.3%）、感染性腸炎 1 例（0.3%）、細菌性腸炎 1 例（0.3%）、ウイルス性腸炎 1 例（0.3%）、胃腸炎 1 例（0.3%）、肺炎 1 例（0.3%）及び上気道感染 1 例（0.3%）であった。

CCT-101 試験において発現した感染症に関連する事象の大半は軽度又は中等度であり、医学的に管理可能であることを考慮すると、このリスクは許容可能と考えられる。しかし一部重篤な感染症の発現も見られており、発現した場合には早期の対応が必要であり、その際直ちに適切な処置を行うよう医療従事者に対して注意喚起するとともに、疑われる事象が見られた際には速やかに医療機関を受診するように患者又はその家族（介護者）に対して指導することが重要である。そのため、医薬品リスク管理計画において感染症（進行性多巣性白質脳症以外）を重要な潜在的リスクとして設定した。また、添付文書の「警告」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「副作用」にて注意喚起することとした。

### 2）進行性多巣性白質脳症

本剤ではこれまでに国内外臨床試験及び海外市販後データにおいて PML は報告されておらず、実施した全ての非臨床及び臨床試験で PML リスクの上昇を示唆する所見は見られていないが、$\alpha_4$ インテグリン拮抗薬であるナタリズマブは PML との関連が示唆されており、作用機序の観点から本剤の製造販売後において PML の発現リスクは否定できない。本剤の製造販売後における PML の発現頻度は極めて低いと考えられるものの、発現した場合には早期の対応が必要であり、その際直ちに適切な処置を行うよう医療従事者に対して注意喚起するとともに、疑われる事象が見られた際には速やかに医療機関を受診するように患者又はその家族（介護者）に対して指導することが重要である。PML の臨床的重要性も鑑み、医薬品リスク管理計画において進行性多巣性白質脳症を重要な潜在的リスクとして設定した。また、添付文書の「重要な基本的注意」及び「副作用」にて注意喚起することとした。

### 3）悪性腫瘍

炎症性腸疾患患者では、一般的な集団と比較して結腸癌及び非黒色腫皮膚癌を発現するリスクが高いことが報告されている。また、抗 TNFα 抗体は全身の免疫を抑制するため、悪性腫瘍との関連性が指摘されており、免疫調節薬でも長期投与に伴うリンパ腫の発現増加を引き起こす可能性が知られている。

本剤の国内外臨床試験では、これまでに悪性腫瘍の発現頻度の上昇は示唆されていないが、悪性腫瘍の発現件数自体が少なく、長期曝露も限定的である。悪性腫瘍は、患者に与える身体的、精神的な影響も大きいことから、医薬品リスク管理計画において悪性腫瘍を重要な潜在的リスクとして設定した。

### 2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

中等症又は重症の日本人潰瘍性大腸炎患者を対象としたCCT-101試験では、維持期の主要評価項目である60週目寛解率について本剤群とプラセボ群の間で統計学的に有意な差が見られ、維持期の有効性が検証された。また、維持期の主要及び副次評価項目は、抗TNFα抗体治療歴の有無にかかわらず、本剤群がプラセボ群を上回っており、加えて粘膜治癒効果が認められること、ステロイド依存から離脱し、ステロイド不使用状態での寛解が望めること、患者のQOL改善が見られること等の付加的な有効性の結果も本剤の臨床試験成績から示された。

一方、導入期の主要評価項目である10週目改善率については、本剤群とプラセボ群の間で統計学的に有意な差は見られず、本剤群のプラセボ群に対する優越性は検証されなかった。その理由として、抗TNFα抗体治療歴なしの被験者ではC13006試験と同様に本剤群がプラセボ群を上回っていたものの、抗TNFα抗体治療歴ありの被験者では本剤群とプラセボ群の差が見られなかったことが考えられる。しかしながら、維持期では抗TNFα抗体治療歴の有無にかかわらず有効性が見られていること、導入期及び維持期を通じて抗TNFα抗体治療歴の有無にかかわらず安全性に大きな問題は見られていないことから、抗TNFα抗体治療歴ありの被験者においても投与継続によりベネフィットを享受できる場合が少なからず存在し、導入療法としての本剤の投与には意義があると考えられた。なお、長期にわたり治療効果が認められない患者に漫然と投与されることがないよう、本剤による治療反応を適切な時期に判定し、治療反応が得られない場合には、治療法を再考する旨を添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」にて注意喚起することとした。さらに、製造販売後調査を通じて、日本の実臨床における本剤の有効性に関する情報も収集する予定である。

以上のことから、本剤は、中等症から重症の潰瘍性大腸炎患者で、他の薬物療法（副腎皮質ステロイド、AZA等）等の適切な治療を行っても改善が見られず、抗TNFα抗体の使用が推奨されるような患者において、新たな治療選択肢になり得るものと考えられる。

一方で、本剤の作用機序、国内外臨床試験成績及び市販後データから、本剤投与時の重要な特定されたリスクとして過敏性反応を含むInfusion reaction、重要な潜在的リスクとして感染症（進行性多巣性白質脳症以外）、進行性多巣性白質脳症及び悪性腫瘍が挙げられる。しかしながら、医薬品リスク管理計画において、これらの有害事象を安全性検討事項とし、製造販売後も引き続き情報収集、添付文書及び患者向け医薬品ガイドでの注意喚起等を行うことから、これらのリスクは十分に管理できると考えられる。

本剤で示されたベネフィットは、潰瘍性大腸炎の既存治療では十分な効果が得られない、又は全身性の免疫抑制作用に基づく副作用のため治療を継続できないといった患者における臨床上のニーズに応えるものである。一方、本剤のリスクや使用にあたっては添付文書及び患者向け医薬品ガイドでの注意喚起等で十分に管理できることから、本剤のベネフィットはリスクを上回るものであると考えられる。以上のことから、既存治療で十分な効果が得られない中等症から重症の活動期の潰瘍性大腸炎患者の導入療法及び維持療法のための新たな作用機序による治療選択肢の一つとして本剤を医療現場に提供することは、大いに意義があると考えられる。

### 2.5.6.5 補遺

ベネフィット・リスク評価に関する報告書は作成されていない。

## 2.5.7 参考文献

### 2.5.7.1 「2.5.1 製品開発の根拠」で使用した参考文献

[1] 「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班（鈴木班）. 潰瘍性大腸炎診断基準（2010年2月改訂）. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究 平成27年度 分担研究報告書 別冊. 2016. p.1-3.

[2] 難病情報センター 特定医療費（指定難病）受給者証所持者数. 2017年5月10日閲覧. http://www.nanbyou.or.jp/entry/5354.

[3] 「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班（鈴木班）. 潰瘍性大腸炎治療指針（2016年1月改訂）. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究 平成27年度 分担研究報告書 別冊. 2016. p.4-11.

[4] Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med. 2005;353:2462-76.

[5] Ma C, Huang V, Fedorak DK, Kroeker KI, Dieleman LA, Halloran BP, et al. Outpatient Ulcerative Colitis Primary Anti-TNF Responders Receiving Adalimumab or Infliximab Maintenance Therapy Have Similar Rates of Secondary Loss of Response. J Clin Gastroenterol. 2015;49(8):675-82.

[6] Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. N Engl J Med. 2001;345(15):1098-104.

[7] Ford AC, Peyrin-Biroulet L. Opportunistic infections with anti-tumor necrosis factor-α therapy in inflammatory bowel disease: meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Gastroenterol. 2013;108(8):1268-76.

[8] Long MD, Martin CF, Pipkin CA, Herfarth HH, Sandler RS, Kappelman MD. Risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer among patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2012;143(2):390-9.

[9] 河口貴昭, 髙添正和. 炎症性腸疾患の自然史と生命予後. 日本臨牀. 2012;70(Suppl 1):48-51.

[10] Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Colorectal cancer risk and mortality in patients with ulcerative colitis. Gastroenterology. 1992;103(5):1444-51.

[11] Dayan B, Turner D. Role of surgery in severe ulcerative colitis in the era of medical rescue therapy. World J Gastroenterol. 2012;18(29):3833-8.

[12] Cornish JA, Tan E, Teare J, Teoh TG, Rai R, Darzi AW, et al. The effect of restorative proctocolectomy on sexual function, urinary function, fertility, pregnancy and delivery: a systematic review. Dis Colon Rectum. 2007;50(8):1128-38.

[13] Hahnloser D, Pemberton JH, Wolff BG, Larson DR, Crownhart BS, Dozois RR. Results at up to 20 years after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. Br J Surg. 2007;94(3):333-40.

[14] de Silva S, Ma C, Proulx MC, Crespin M, Kaplan BS, Hubbard J, et al. Postoperative complications and mortality following colectomy for ulcerative colitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011;9(11):972-80.

[15] Tøttrup A, Erichsen R, Sværke C, Laurberg S, Srensen HT. Thirty-day mortality after elective and emergency total colectomy in Danish patients with inflammatory bowel disease: a population-based nationwide cohort study. BMJ Open. 2012;2(2):e000823.

[16] 杉田昭. 潰瘍性大腸炎手術後患者の QOL—SF36 を用いた回腸嚢肛門吻合術と回腸嚢肛門管吻合術の縦断的比較—. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服対策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班 平成 16 年度 分担研究報告書. 2005. p.53-5.

[17] von Andrian UH, Engelhardt B. Alpha4 integrins as therapeutic targets in autoimmune disease. N Engl J Med. 2003;348(1):68-72.

[18] Engelhardt B, Ransohoff RM. The ins and outs of T-lymphocyte trafficking to the CNS: anatomical sites and molecular mechanisms. Trends Immunol. 2005;26(9):485-95.

[19] Major EO. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients on immunomodulatory therapies. Annu Rev Med. 2010;61:35-47.

[20] Steiner I, Berger JR. Update on progressive multifocal leukoencephalopathy. Curr Neurol Neurosci Rep. 2012;12(6):680-6.

[21] Bonig H, Wundes A, Chang KH, Lucas S, Papayannopoulou T. Increased numbers of circulating hematopoietic stem/progenitor cells are chronically maintained in patients treated with the CD49d blocking antibody natalizumab. Blood. 2008;111(7):3439-41.

[22] Zohren F, Toutzaris D, Klärner V, Hartung HP, Kieseier B, Haas R. The monoclonal anti-VLA-4 antibody natalizumab mobilizes CD34+ hematopoietic progenitor cells in humans. Blood. 2008;111(7):3893-5.

[23] Krumbholz M, Meinl I, Kümpfel T, Hohlfeld R, Meinl E. Natalizumab disproportionately increases circulating pre-B and B cells in multiple sclerosis. Neurology. 2008;71(17):1350-4.

[24] Wehner NG, Gasper C, Shopp G, Nelson J, Draper K, Parker S, et al. Immunotoxicity profile of natalizumab. J Immunotoxicol. 2009;6(2):115-29.

[25] Sathish JG, Sethu S, Bielsky MC, de Haan L, French NS, Govindappa K, et al. Challenges and approaches for the development of safer immunomodulatory biologics. Nat Rev Drug Discov. 2013;12(4):306-24.

### 2.5.7.2 「2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価」で使用した参考文献

該当なし

### 2.5.7.3 「2.5.3 臨床薬理に関する概括評価」で使用した参考文献

[1] Keizer RJ, Huitema AD, Schellens JH, Beijnen JH. Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet. 2010;49(8):493-507.

[2] U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry: Drug Interaction Studies – Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations. 2012 February.（添付なし）

[3] Lee JI, Zhang L, Men AY, Kenna LA, Huang SM. CYP-mediated therapeutic protein-drug interactions: clinical findings, proposed mechanisms and regulatory implications. Clin Pharmacokinet. 2010;49(5):295-310.

[4] Kraynov E, Martin SW, Hurst S, Fahmi OA, Dowty M, Cronenberger C, et al. How current understanding of clearance mechanisms and pharmacodynamics of therapeutic proteins can be applied for evaluation of their drug-drug interaction potential. Drug Metab Dispos. 2011;39(10):1779-83.

[5] Girish S, Martin SW, Peterson MC, Zhang LK, Zhao H, Balthasar J, et al. AAPS Workshop Report: Strategies to Address Therapeutic Protein–Drug Interactions during Clinical Development. AAPS J. 2011;13(3):405-16.

[6] Fasanmade AA, Adedokun OJ, Olson A, Strauss R, Davis HM. Serum albumin concentration: a predictive factor of infliximab pharmacokinetics and clinical response in patients with ulcerative colitis. Int J Clin Pharmacol Ther. 2010;48(5):297-308.

[7] Ordás I, Mould DR, Feagan BG, Sandborn WJ. Anti-TNF monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: pharmacokinetics-based dosing paradigms. Clin Pharmacol Ther. 2012;91(4):635-46.

[8] Ternant D, Aubourg A, Magdelaine-Beuzelin C, Degenne D, Watier H, Picon L, et al. Infliximab pharmacokinetics in inflammatory bowel disease patients. Ther Drug Monit. 2008;30(4):523-9.

[9] Rodriguez I, Erdman A, Padhi D, Garnett CE, Zhao H, Targum SL, et al. Electrocardiographic assessment for therapeutic proteins--scientific discussion. Am Heart J. 2010;160(4):627-34.

### 2.5.7.4 「2.5.4 有効性の概括評価」で使用した参考文献

[1] レミケード点滴静注用 100 添付文書　田辺三菱製薬株式会社　2017 年 5 月改訂.　（添付なし）

[2] ヒュミラ皮下注 20 mg シリンジ 0.4 mL、ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL、ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL、ヒュミラ皮下注 80 mg シリンジ 0.8 mL 添付文書　アッヴィ合同会社　2016 年 11 月改訂.　（添付なし）

[3] 「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班（鈴木班）. 潰瘍性大腸炎診断基準（2010 年 2 月改訂）. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究 平成 27 年度 分担研究報告書 別冊. 2016. p. 1-3

[4] 「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班（鈴木班）. 潰瘍性大腸炎治療指針（2016 年 1 月改訂）. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究 平成 27 年度 分担研究報告書 別冊. 2016. p. 4-11.

[5] Kornbluth A, Sachar DB; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. Am J Gastroenterol. 2010;105(3):501-23.

[6] Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part

1: Definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. J Crohns Colitis. 2017:1-39.

[7] Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. J Crohns Colitis. 2017:1-24.

[8] Fefferman DS, Farrell RJ. Immunogenicity of biological agents in inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2005;11(5):497-503.

### 2.5.7.5 「2.5.5 安全性の概括評価」で使用した参考文献

該当なし

### 2.5.7.6 「2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論」で使用した参考文献

[1] 「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班（鈴木班）. 潰瘍性大腸炎診断基準（2010年2月改訂）. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究 平成27年度 分担研究報告書 別冊. 2016. p.1-3.

[2] 「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班（鈴木班）. 潰瘍性大腸炎治療指針（2016年1月改訂）. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究 平成27年度 分担研究報告書 別冊. 2016. p.4-11.

[3] 藤谷幹浩、高後裕. 潰瘍性大腸炎と粘膜治癒. 日本消化器病学会雑誌. 2013;110(11):1900-8.

[4] Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, Esser D, Wang Y, Lang Y, et al. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. Gastroenterology. 2011;141(4):1194-201.

[5] Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, Abreu MT, Marshall JK, Talley NJ, et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2011;106(4):590-9.

[6] Ghosh S, Mitchell R. Impact of inflammatory bowel disease on quality of life: Results of the European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associations (EFCCA) patient survey. J Crohns Colitis. 2007;1(1):10-20.

[7] Irvine EJ. Quality of life of patients with ulcerative colitis: past, present, and future. Inflamm Bowel Dis. 2008;14(4):554-65.

[8] Casellas F, Barreiro de Acosta M, Iglesias M, Robles V, Nos P, Aguas M, et al. Mucosal healing restores normal health and quality of life in patients with inflammatory bowel disease. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2012;24(7):762-9.

[9] Rochelle TL, Fidler H. The importance of illness perceptions, quality of life and psychological status in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. J Health Psychol. 2013;18(7):972-83.

[10] Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. N Engl J Med. 2001;345(15):1098-104.

[11] Ford AC, Peyrin-Biroulet L. Opportunistic infections with anti-tumor necrosis factor-α therapy in inflammatory bowel disease: meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Gastroenterol. 2013;108(8):1268-76.

[12] Long MD, Martin CF, Pipkin CA, Herfarth HH, Sandler RS, Kappelman MD. Risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer among patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2012;143(2):390-9.

[13] Milch C, Wyant T, Xu J, Parikh A, Kent W, Fox I, et al. Vedolizumab, a monoclonal antibody to the gut homing α4β7 integrin, does not affect cerebrospinal fluid T-lymphocyte immunophenotype. J Neuroimmunol. 2013;264(1-2):123-6.

[14] Haanstra KG, Hofman SO, Lopes Estêvão DM, Blezer EL, Bauer J, Yang LL, et al. Antagonizing the α4β1 integrin, but not α4β7, inhibits leukocytic infiltration of the central nervous system in rhesus monkey experimental autoimmune encephalomyelitis. J Immunol. 2013;190(5):1961-73.