

審査報告書

平成 31 年 4 月 11 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 30 年 7 月 18 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（4）新効能医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第一部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の既存治療に効果不十分の中等症から重症の活動期クローン病に対する有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

[効能又は効果]

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り）

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

（下線部追加）

[用法及び用量]

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。

（変更なし）

[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。

¹⁾ 表示量の 10.4%が過量充填量として含まれている。

審査報告 (1)

平成 31 年 3 月 25 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 30 年 7 月 18 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治療及び維持療法 (既存治療で効果不十分な場合に限る)

中等症から重症の活動期クローン病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)

(下線部追加)

[申請時の用法・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。

(変更なし)

[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	2
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	2
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	2
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	2
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	4
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	30
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	30

[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

クローン病（以下、「CD」）は原因不明の肉芽腫性炎症性疾患で、主に小腸や大腸の消化管粘膜に潰瘍等が生じるが、病変は口腔から肛門までの全消化管に非連続的に起こりうる。腹痛、下痢、肛門病変、外瘻等の消化器症状とともに、体重減少、発熱等の全身症状を呈し、再燃・再発を繰り返す。

本邦では、クローン病治療指針（2018年3月改訂）³⁾等に基づき、重症度等に応じた治療法（栄養療法、薬物療法、外科的治療等）が選択されている。軽症から中等症の活動期CDに対してはブデソニドやメサラジンが使用され、中等症から重症では経口ステロイド（プレドニゾロン）が、ステロイドの減量・離脱が困難な場合には免疫調節薬が使用される。また、ステロイド等による既存治療で効果不十分又は不耐の場合には抗TNF α 抗体製剤等の生物学的製剤の使用が考慮される。しかし、生物学的製剤等の治療によっても十分な効果が得られない患者が存在することから、新たな治療選択肢が必要とされている。

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る。本薬はヒトリンパ球の $\alpha_4\beta_7$ インテグリンと消化管粘膜の粘膜アドレシン細胞接着分子-1（以下、「MAdCAM-1」）の接着を拮抗阻害することにより、CD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と考えられる。本邦では、本薬は2018年7月に「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）」の効能・効果で承認されている。申請者は、本薬は中等症から重症の活動期CDに対する治療薬として既承認の治療薬と異なる作用機序を有する新たな治療選択肢となり得るとして開発に至った。

なお、本薬は、2019年1月現在、CDに対する治療薬として米国及び欧州を含む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

本申請は新効能に係るものであり、品質に関する資料は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、本薬の薬理作用については初回承認時に審査済みであること⁴⁾から、新たな試験成績は提出されていない。

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

本申請は新効能に係るものであり、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、新たな試験成績は提出されていない。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請で提出された臨床試験における本薬の血清中濃度及び抗ベドリズマブ抗体（以下、「AVA」）

³⁾ 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29年度 分担研究報告書 別冊. 2018; 20-23

⁴⁾ 「エンタイビオ点滴静注用300mg 審査報告書」（平成30年5月25日）

の測定法は初回承認時と同一であること⁴⁾から、生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する新たな資料は提出されていない。なお、本申請に際し提出された国内第 III 相試験 (CCT-001 試験) において、本薬の血清中濃度は酵素免疫測定法 (ELISA 法) により測定され、定量下限は 0.200 µg/mL であった。また、AVA 及びその中和能は電気化学発光法 (ECL 法) により測定された。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 国内第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : 試験番号 CCT-001 <2014 年 2 月~20 年 月 日カットオフ⁵⁾ (2019 年 3 月時点で継続中⁶⁾) >)

15~80 歳の中等症から重症の活動期 CD 患者を対象に、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、導入期では、プラセボ又は本薬 300 mg を 0、2、6 週目に静脈内投与することとされた。導入期における本薬投与群の 10 週目での改善例が維持期に移行し (再ランダム化され)、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、血清中本薬濃度の推移はそれぞれ表 1 (導入期) 及び表 2 (維持期) のとおりであった。

表 1 日本人 CD 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) (µg/mL)

本薬群	週	2 週 ^{a),b)}	6 週 ^{a),c)}	10 週 ^{d)}
	例数	57	50	60
血清中本薬濃度		28.23±11.02	21.01±14.08	22.31±14.05

平均値±標準偏差

- a) 本薬投与直前の血清中本薬濃度
- b) 本薬投与 2 週後の血清中本薬濃度
- c) 本薬投与 4 週後の血清中本薬濃度

表 2 日本人 CD 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) (µg/mL)

本薬群	週	14 週 ^{a),b)}	22 週 ^{a),c)}	30 週 ^{a),c)}	60 週 ^{d)}
	例数	10	9	8	6
血清中本薬濃度		11.20±8.58	9.10±6.18	9.01±6.88	13.68±4.27
プラセボ群 ^{e)}	例数	7	7	4	3
	血清中本薬濃度	13.72±13.07	1.50±2.83	0.00±0.00	0.00±0.00

平均値±標準偏差

- a) 本薬 (本薬群) 又はプラセボ (プラセボ群) 投与直前の血清中本薬濃度
- b) 本薬投与 8 週後の血清中本薬濃度
- c) 本薬 (本薬群) 又はプラセボ (プラセボ群) 投与 8 週後の血清中本薬濃度
- d) 本薬 (本薬群) 又はプラセボ (プラセボ群) 投与終了 6 週後の血清中本薬濃度
- e) 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た。導入期の AVA 検出割合は 1.6% (1/63 例) であり、当該 1 例は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における AVA 検出割合は、それぞれ 0% (0/11 例) 及び 22.2% (2/9 例) であり、プラセボ群の 2 例は中和抗体陽性であった。なお、AVA 及び中和抗体については、7.R.2.3 で引き続き検討を行った。

⁵⁾ 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。

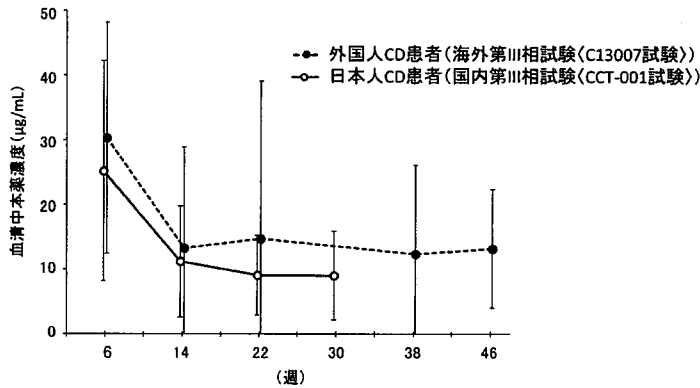
⁶⁾ 非盲検コホートに組み入れられた最後の被験者の 46^{*}週目 (※非盲検コホートでの治験薬投与開始後 46 週目) 時点で全被験者の投与終了予定。すべての治験薬投与例について、治験薬最終投与後 16 週目に終了時検査を実施し、さらに治験薬の最終投与日から 6 カ月ごとに、最長 2 年間又は本薬の本邦における製造販売承認日のいずれか早い日まで安全性追跡調査を実施する。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 CD 患者における本薬の薬物動態の民族差について

申請者は、CD 患者における本薬の薬物動態の民族差について、以下のように説明した。

CD 患者を対象とした国内第 III 相試験 (CCT-001 試験) 及び海外第 III 相試験 (C13007 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、日本人 CD 患者と外国人 CD 患者の血清中本薬濃度の推移で大きな差異は認められなかった。したがって、日本人 CD 患者と外国人 CD 患者における本薬の薬物動態に臨床上問題となるような差異はないと考える。



※ 国内第 III 相試験 (CCT-001 試験) は、維持期コホート A に組み入れられた本薬群 10 例のデータ
海外第 III 相試験 (C13007 試験) は、本薬 300 mg を 0 及び 2 週目に静脈内投与し、6 週目に改善が認められ、維持期で本薬が 6 週目から 8 週ごとに投与された 142 例のデータ

図 1 日本人及び外国人 CD 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±標準偏差)

機構は、申請者の説明を了承した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内臨床試験 (表 3) 及び海外臨床試験 (表 4) の成績が提出された。

表 3 国内臨床試験

実施地域	試験名	相	対象患者	群、例数	用法・用量の概略	有効性の主要評価項目
国内	CCT-001	III	中等症から重症の CD 患者	<導入期> (二重盲検) プラセボ群: 78 例 本薬群: 79 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 CDAI - 100 改善率
				<維持期> コホート A (二重盲検) プラセボ群: 12 例 本薬群: 12 例 コホート B (二重盲検) プラセボ群: 17 例	14~54 週に、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: 133 例	各被験者の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	-

a) 導入期における非改善例、維持期中の疾患悪化例、救済治療例、維持期 60 週目完了例が対象とされ、最長 94 週間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

表4 海外臨床試験

実施地域	試験名	相	対象患者	群、例数	用法・用量の概略	有効性の主要評価項目
海外	C13007	III	中等症から重症のCD患者	<導入期> コホート1 (二重盲検) プラセボ群: 148例 本薬群: 220例 コホート2 (非盲検) 本薬群: 747例	0及び2週目に、プラセボ又は本薬300mgを静脈内投与	6週目寛解率 6週目 CDAI-100改善率
				<維持期> コホートA (二重盲検) プラセボ Q4W ^{a)} 群: 153例 本薬 Q8W ^{b)} 群: 154例 本薬 Q4W ^{a)} 群: 154例 コホートB (二重盲検 ^{d)}) プラセボ群: 148例 本薬 Q4W 群: 506例	6~50週に、プラセボ又は本薬300mgを8週ごと又は4週ごとに静脈内投与	52週目寛解率
海外	C13011	III	中等症から重症のCD患者	<導入期> (二重盲検) プラセボ群: 207例 本薬群: 209例	0、2及び6週目に、プラセボ又は本薬300mgを静脈内投与	抗TNF α 抗体治療失敗歴ありの被験者における6週目寛解率

a) 治験薬の4週ごとの投与

b) 治験薬の8週ごとの投与

c) 米国及び欧州におけるCDに対する本薬の推奨用法・用量は、「0、2、6週目及びその後8週ごとに本薬300mgを静脈内点滴投与する」

d) コホート2から移行した被験者は非盲検

提出された臨床試験の有効性評価に用いられた Crohn's disease activity index (以下、「CDAI」) スコアは表5、主な有効性評価項目の効果判定基準は表6のとおりであった。

表5 CDAIスコア

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

表6 効果判定基準

評価	定義
CDAI - 70改善	CDAIスコアがベースラインから70以上減少
CDAI - 100改善	CDAIスコアがベースラインから100以上減少
寛解	CDAIスコアが150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不使用かつ寛解状態

7.1 国内第III相試験 (CTD 5.3.5.1-1: 試験番号 CCT-001 <2014年2月~2019年3月31日カットオフ⁷⁾ (2019年3月時点で継続中⁸⁾) >)

15歳以上80歳以下で中等症から重症の活動期の日本人CD患者(表7)(目標症例数: 導入期のランダム化例数110~152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60施設で実施された。

⁷⁾ 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。

⁸⁾ 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。

表7 CD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 CDAI スコアが 220 以上 450 以下かつ以下のいずれかを満たす者 <ul style="list-style-type: none"> ースクリーニング検査時の C 反応性タンパク質（以下、「CRP」）値が 0.30 mg/dL を超える者 ー治験薬投与開始前 4 カ月以内に、小腸又は大腸の広範囲に不整形～類円形潰瘍又は多発アフタ（10 カ所以上）が内視鏡検査又は画像検査により確認された者 ー治験薬投与開始前 4 カ月以内に、小腸又は大腸の縦走潰瘍又は数石像が内視鏡検査又は画像検査により確認された者 ・同意取得前 5 年以内に使用した前治療薬のうち、少なくとも下記の 1 剤について以下の条件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：副作用により投与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」）、6-メルカプトプリン（以下、「6-MP」）又はメトトレキサート（以下、「MTX」）） <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：副作用により投与できなかった者 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 ・抗 TNFα 抗体不耐例：副作用により投与継続できなかった者 <p>●主な除外基準</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ナタリズマブ、Efalizumab[®]又はリツキシマブの投与歴がある者 ・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、CD 治療を目的とした抗菌薬又は 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 CD 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、6-MP 又は MTX 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、トファシチニブ又は CD 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 ・治験薬投与開始前 20 日以内に中心静脈栄養療法又は完全経腸栄養療法をした者又は絶食した者 ・治験薬投与開始前 20 日以内に 900 kcal/日超の経腸栄養剤を使用した者、900 kcal/日以下の経腸栄養剤を開始した者。治験薬投与開始 21 日以上前から 900 kcal/日以下の経腸栄養剤を使用している場合、治験薬投与開始前 20 日以内に用量変更又は中止した者 <p>a) 国内未承認薬、尋常性乾癬に対する治療薬（抗 CD11 抗体）であり、進行性多巣性白質脳症（PML）発症リスクが知られている</p>
--

試験デザインの概略を図 2 に示す。

導入期では、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。

維持期のコホート A については、導入期に本薬を投与された 10 週目 CDAI - 70 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 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、導入期にプラセボを投与された 10 週目 CDAI - 70 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。

非盲検コホートには、導入期の 10 週目 CDAI - 70 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 週目完了例が組み入れ可とされ、各被験者における非盲検コホート組み入れ時を 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。

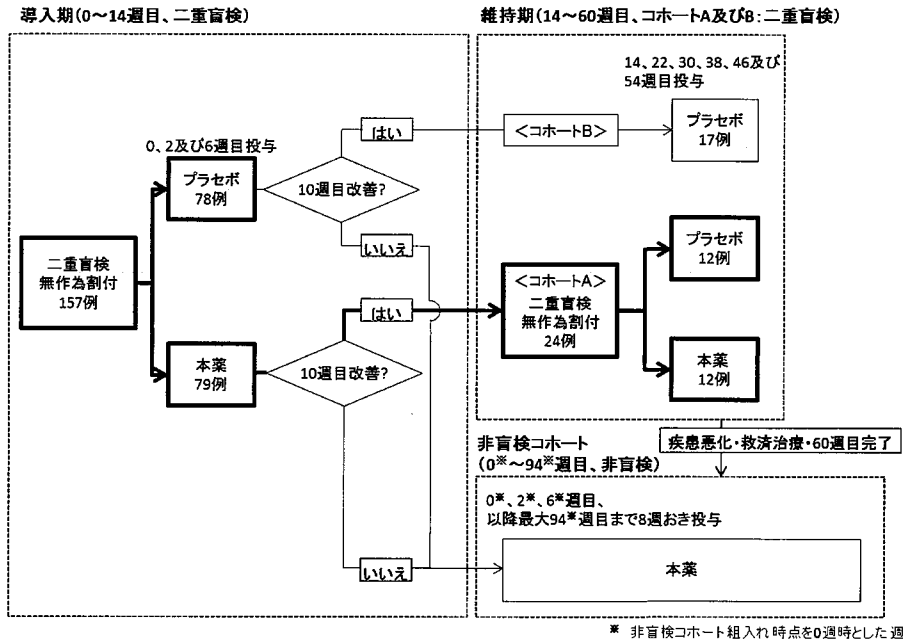


図2 試験デザイン (国内第III相試験: CCT-001 試験)

導入期に157例(プラセボ群78例、本薬群79例)が組み入れられ、全例に治験薬が投与され、「導入期の最大の解析対象集団」及び「導入期の安全性解析対象集団」とされ、「導入期の最大の解析対象集団」が導入期の主たる有効性解析対象集団とされた。

導入期中止例は、11.5% (18/157例、プラセボ群15.4% (12/78例)、本薬群7.6% (6/79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」14例(プラセボ群11例、本薬群3例)、「自発的な中止」2例(本薬群2例)、「有効性の欠如」2例(プラセボ群1例、本薬群1例)であった。

維持期には、導入期を完了した139例のうち10週目にCDCAI-70改善が認められた43例中42例(プラセボ群18/18例、本薬群24/25例)が移行し、導入期のプラセボ群から組み入れられ維持期で治験薬を投与されなかった1例を除く41例(コホートA:24例(プラセボ群12例、本薬群12例)、コホートB:プラセボ群17例)が「維持期の安全性解析対象集団」とされた。コホートAの24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。

維持期中止例は、61.0% (25/41例、コホートA:プラセボ群66.7% (8/12例)、本薬群41.7% (5/12例)、コホートB:プラセボ群70.6% (12/17例))であった。中止理由は、「有効性の欠如」16例(コホートA:プラセボ群4例、本薬群2例、コホートB:プラセボ群10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4例、本薬群2例、コホートB:プラセボ群2例)、「追跡不能」が1例(コホートA:本薬群1例)であった。

非盲検コホート(図2)には、本試験に参加した被験者の85.4% (134/157例)が組み入れられ、非盲検コホートで本薬が投与された133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。

非盲検コホートの組入れまでの経路別の組入れ状況は表8のとおりであった。

表8 非盲検コホートの組入れ状況

非盲検コホートの組入れまでの経路	割合% (例数) (全体 134)
導入期で本薬が投与された 10 週目非改善例	36.6 (49)
導入期でプラセボが投与された 10 週目非改善例	35.8 (48)
導入期で本薬が投与された 10 週目改善例で、維持期で本薬投与を完了	5.2 (7)
導入期で本薬が投与された 10 週目改善例で、維持期で本薬投与を中止	3.0 (4)
導入期で本薬が投与された 10 週目改善例で、維持期でプラセボ投与を完了	2.2 (3)
導入期で本薬が投与された 10 週目改善例で、維持期でプラセボ投与を中止	4.5 (6)
導入期でプラセボが投与された 10 週目改善例で、維持期でプラセボ投与を完了	3.7 (5)
導入期でプラセボが投与された 10 週目改善例で、維持期でプラセボ投与を中止	9.0 (12)

2020年12月1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 52.2% (70/134 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」41 例、「有効性の欠如」21 例、「自発的な中止」4 例、「その他」2 例、「追跡不能」、「妊娠」各 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 CDAI - 100 改善率」は表 9 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認められなかった (p=0.1448、有意水準両側 10%、Cochran Mantel Haenszel (以下、「CMH」) 検定)。

表9 10 週目 CDAI - 100 改善率 (導入期の最大の解析対象集団)

	プラセボ群 (78 例)	本薬群 (79 例)
10 週目 CDAI-100 改善率 (例数)	16.7% (13)	26.6% (21)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	9.9% [-2.86%, 22.69%]	
調整オッズ比 ^{a)} [95%信頼区間]	1.80 [0.82, 3.96]	
p 値 ^{a) b)}	0.1448	

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

b) 有意水準両側 10%

導入期の有効性について抗 TNF α 抗体治療歴の影響を検討した結果、「抗 TNF α 抗体治療歴なし」及び「抗 TNF α 抗体治療歴あり」の集団において、「10 週目 CDAI - 100 改善率」で本薬群はプラセボ群に比べ高い傾向が認められた (表 10)。

表10 導入期の抗 TNF α 抗体治療歴の有無別の 10 週目 CDAI - 100 改善率

	プラセボ群	本薬群
抗 TNF α 抗体治療歴なし	25.0% (4/16)	50.0% (9/18)
抗 TNF α 抗体治療歴あり	14.5% (9/62)	19.7% (12/61)

割合 (改善した例数/各サブグループの例数)

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 11 のとおりであった。なお、本邦における CD 患者数は限られており、本薬の国内臨床試験で維持期に移行する症例数も限られることが想定されたこと等から、維持期の有効性を統計学的に検証することを目的としていなかった。

表11 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 (12 例)	本薬群 (12 例)
60 週目寛解率 (例数)	16.7% (2)	41.7% (5)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	25.0% [-9.97%, 59.97%]	

安全性について、導入期における有害事象の発現割合は、プラセボ群 53.8% (42/78 例) 及び本薬群 62.0% (49/79 例)、本薬との因果関係が否定できない有害事象 (以下、「副作用」) の発現割合は、プラセボ群 14.1% (11/78 例) 及び本薬群 12.7% (10/79 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 12 に示した。いずれかの群で 3% 以上に認められた副作用は「クローン

病」（プラセボ群 3.8%（3/78 例）及び本薬群 0%（0/79 例））であった。

表 12 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）

	プラセボ群 (78 例)		本薬群 (79 例)		
	発現割合 (%)	例数	発現割合 (%)	例数	
全有害事象	53.8	(42)	62.0	(49)	
ウイルス性上気道感染	14.1	(11)	15.2	(12)	
感染性腸炎	0	(0)	5.1	(4)	
感覚鈍麻	0	(0)	5.1	(4)	
発熱	1.3	(1)	3.8	(3)	
			咽頭炎	0 (0)	3.8 (3)
			クローン病	19.2 (15)	2.5 (2)
			頭痛	5.1 (4)	1.3 (1)
			痔瘻	5.1 (4)	0 (0)

MedDRA/J ver. 20.0
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、プラセボ群 12.8%（10/78 例：「クローン病」10 例、「痔瘻」、「肝機能異常」及び「アナフィラキシー様反応」各 1 例、重複あり）及び本薬群 10.1%（8/79 例：「クローン病」2 例、「腹水」、「腸閉塞」、「亜イレウス」、「肛門膿瘍」、「ウイルス性胃腸炎」、「脱水」及び「甲状腺腺腫」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 5.1%（4/78 例：「クローン病」3 例、「痔瘻」及び「肝機能異常」各 1 例、重複あり）及び本薬群 1.3%（1/79 例：「甲状腺腺腫」）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、プラセボ群 15.4%（12/78 例：「クローン病」11 例、「肝機能障害」及び「四肢痛」各 1 例、重複あり）及び本薬群 3.8%（3/79 例：「クローン病」、「腸管狭窄」、「嘔吐」及び「筋肉痛」各 1 例、重複あり）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 83.3%（10/12 例）及び本薬群 75.0%（9/12 例）、コホート B のプラセボ群 70.6%（12/17 例）であり、副作用の発現割合は、コホート A のプラセボ群 8.3%（1/12 例）及び本薬群 16.7%（2/12 例）、コホート B のプラセボ群 0%（0/17 例）であった。維持期においていずれかの群で 10%以上に認められた有害事象を表 13 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 13 維持期にいずれかの群で 10%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			
	プラセボ群 (12 例)	本薬群 (12 例)	プラセボ群 (17 例)			
全有害事象	83.3	(10)	75.0	(9)	70.6	(12)
ウイルス性上気道感染	33.3	(4)	33.3	(4)	23.5	(4)
クローン病	16.7	(2)	8.3	(1)	17.6	(3)
結膜炎	0	(0)	0	(0)	11.8	(2)

MedDRA/J ver. 20.0
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 33.3%（4/12 例：「クローン病」2 例、「亜イレウス」及び「結節性紅斑」各 1 例）及び本薬群 16.7%（2/12 例：「クローン病」及び「腹部癒着」各 1 例）、コホート B のプラセボ群 11.8%（2/17 例：「クローン病」及び「蜂巣炎」各 1 例）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（「腹部癒着」）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 33.3%（4/12 例：「クローン病」2 例、「亜イレウス」及び「結節性紅斑」各 1 例）及び本薬群 16.7%（2/12 例：「クローン病」及び「腹部癒着」各 1 例）、コホート B のプラセボ群 11.8%（2/17 例：「クローン病」2 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 94.0%(125/133 例)に、副作用は 23.3% (31/133 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 14 に示した。3%以上認められた副作用は「クローン病」 3.0% (4/133 例) であった。

表 14 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 (133 例)		本薬投与例 (133 例)		本薬投与例 (133 例)
全有害事象	94.0 (125)	不眠症	6.0 (8)	鉄欠乏性貧血	3.0 (4)
クローン病	40.6 (54)	胃腸炎	5.3 (7)	腸閉塞	3.0 (4)
ウイルス性上気道感染	36.8 (49)	咽喉炎	5.3 (7)	異常感	3.0 (4)
発熱	14.3 (19)	背部痛	5.3 (7)	倦怠感	3.0 (4)
インフルエンザ	11.3 (15)	痔瘻	4.5 (6)	季節性アレルギー	3.0 (4)
齧歯	10.5 (14)	口内炎	4.5 (6)	気管支炎	3.0 (4)
貧血	9.8 (13)	上気道の炎症	4.5 (6)	医療機器関連感染	3.0 (4)
肝機能異常	7.5 (10)	発疹	4.5 (6)	挫傷	3.0 (4)
上気道感染	7.5 (10)	嘔吐	3.8 (5)	脱水	3.0 (4)
悪心	6.8 (9)	口腔ヘルペス	3.8 (5)	高尿酸血症	3.0 (4)
肛門膿瘍	6.8 (9)	アレルギー性鼻炎	3.8 (5)	湿疹	3.0 (4)
上腹部痛	6.0 (8)	ざ瘡	3.8 (5)		
頭痛	6.0 (8)	蕁麻疹	3.8 (5)		

MedDRA/J ver. 20.0

発現割合% (例数)

a) 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 (133 例) で認められた重篤な有害事象は 47.4% (63 例) であり、このうち重篤な副作用は 12.8% (17 例) であった。重篤な副作用の転帰は、2 例 (「腹部膿瘍」及び「構音障害」各 1 例) が軽快、その他は回復であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は 30.8% (41 例) で、2 例以上に認められた事象は「クローン病」 24.8% (33 例) 及び「腹部膿瘍」 1.5% (2 例) であった。

7.2 海外第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-2 : 試験番号 C13007 <2008 年 12 月~2012 年 5 月>)

18 歳以上 80 歳以下の中等症から重症の活動期 CD 患者 (表 15) (目標症例数 : 導入期のコホート 1 のランダム化例数 370 例 (プラセボ群 148 例及び本薬群 222 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 39 カ国、285 施設で実施された。

表 15 CD の活動性と前治療に関する主な選択・除外基準

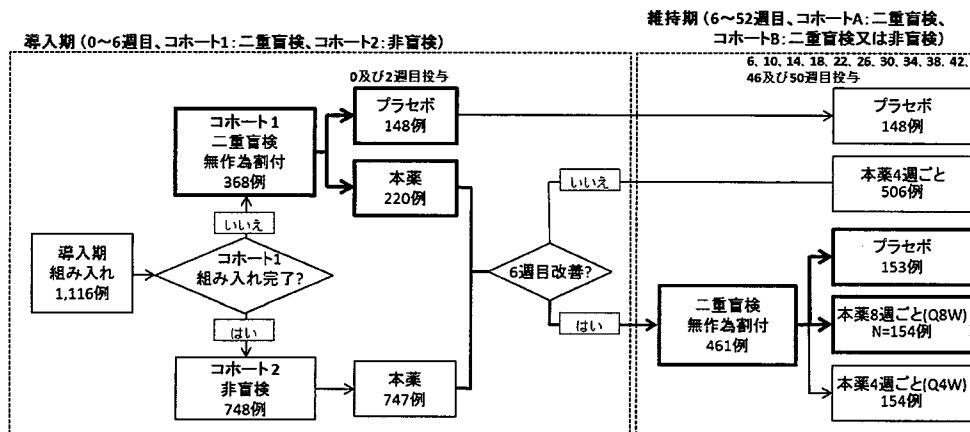
<p>●主な選択基準</p> <ul style="list-style-type: none"> ・治験薬投与開始前 7 日以内の CDAI スコアが 220 以上 450 以下^{a)}かつ以下のいずれかを満たす者 <ul style="list-style-type: none"> －スクリーニング検査時の CRP 値が 2.87 mg/L を超える者 －ランダム化前 4 カ月以内に、大腸内視鏡検査により 3 カ所以上の非吻合部潰瘍（直径 0.5 cm 超）又は 10 カ所以上の 10 cm 以上の範囲にわたるアフタ性潰瘍が確認された者 －スクリーニング開始前 4 カ月以内に、CT エンテログラフィー、MRI エンテログラフィー、小腸 X 線造影検査又はカプセル内視鏡検査により、CD に特徴的な潰瘍の所見（アフタでは不十分）が確認され、かつスクリーニング期間中の便中カルプロテクチンが 250 µg/g を超える者（狭窄前拡張を伴う過去の器質的狭窄又は小腸狭窄を有する者は除く） ・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 ・MTX (1 週間あたり 12.5 mg 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 剤の免疫調節薬について、不耐が認められた場合 ii) 抗 TNFα 抗体 <ul style="list-style-type: none"> ・以下のいずれか 1 剤で 4 週間の導入療法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 <ul style="list-style-type: none"> ・インフリキシマブ 5 mg/kg を 2 週間以上の間隔をあけて 2 回静脈内点滴投与 ・アダリムマブ 80 mg を皮下投与後、2 週間以上の間隔をあけて同 40 mg を皮下投与 ・セルトリズマブ ペゴル 400 mg を 2 週間以上の間隔をあけて 2 回皮下投与 ・効果が認められた後の維持療法中に症状が再燃した場合 ・少なくとも 1 剤の抗 TNFα 抗体で、不耐が認められた場合 iii) ステロイド (米国以外^{b)}) <ul style="list-style-type: none"> ・導入療法として、Prednisone^{b)} 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 ・Prednisone 10 mg/日 の経口投与に相当する投与量未満への漸減を 2 回失敗した場合 ・ステロイドについて、不耐が認められた場合 ・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) ・ステロイド経口剤 (Prednisone 30 mg/日以下、ブデソニド 9 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) ・AZA、6-MP 又は MTX (ただし、組入れ前 8 週間は一定用量 (米国ではコホート 1 のみ許容)) ・CD の治療に用いる抗菌薬 (シプロフロキサシン、メトロニダゾール等) (ただし、組入れ前 2 週間は一定用量) <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 ・アダリムマブ ・組入れ前 60 日以内^{c)}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 ・セルトリズマブ ペゴル ・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), d), e)}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 ・治験薬投与開始前 21 日以内に経管栄養、規定の調整食又は非経口栄養を受けた者 <p>a) 治験実施計画書改訂版 5 及び 6 (20●●年●●月●●日作成) にて、「220 以上 480 以下」から変更された</p> <p>b) 国内未承認薬</p> <p>c) 治験実施計画書改訂版 1 (20●●年●●月●●日作成) にて、「90 日以内」から変更された</p> <p>d) 尋常性乾癬に対する治療薬 (抗 CD11 抗体) であり、進行性多巣性白質脳症 (PML) 発症リスクが知られている</p> <p>e) 治験実施計画書改訂版 3 (20●●年●●月●●日作成) 及び治験実施計画書改訂版 4 (米国のみに適用: 20●●年●●月●●日作成) にて、Efalizumab が追加された</p>
--

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、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、2 週目に非盲検下で静脈内投与することとされた。

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 CDAI - 70 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 (以下、「Q8W」) 又は本薬 300 mg 4 週ごと (以下、「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 CDAI - 70 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 (コホート 2 から移行した被験者は非盲検下) 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。



※米国及び欧州における CD に対する本薬の推奨用法・用量は、「0、2、6 週目及びその後 8 週ごとに本薬 300 mg を静脈内点滴投与する」

図 3 試験デザイン (海外第 III 相試験: C13007 試験)

導入期に 1,116 例 (コホート 1: 368 例 (プラセボ群 148 例、本薬群 220 例)、コホート 2: 本薬群 748 例) が組み入れられ、コホート 2 の治験薬投与前に自発的な中止により治験中止となった 1 例を除く 1,115 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 368 例全例が「導入期 Intent-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。

導入期中の中止例は、9.4% (105/1115 例、コホート 1: プラセボ群 7.4% (11/148 例)、本薬群 9.5% (21/220 例)、コホート 2: 本薬群 9.8% (73/747 例)) であった。中止理由は、「有害事象」40 例 (コホート 1: プラセボ群 7 例、本薬群 9 例、コホート 2: 本薬群 24 例)、「有効性の欠如」32 例 (コホート 1: プラセボ群 1 例、本薬群 3 例、コホート 2: 本薬群 28 例)、「自発的な中止」27 例 (コホート 1: プラセボ群 3 例、本薬群 9 例、コホート 2: 本薬群 15 例)、「追跡不能」3 例 (コホート 2: 本薬群 3 例)、「その他」2 例 (コホート 2: 本薬群 2 例)、「治験実施計画書からの逸脱」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 105 例⁹⁾ (コホート 1: プラセボ群 11 例、本薬群 94 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 1,010 例 (コホート 1: プラセボ群 137 例、本薬群: 199 例、コホート 2: 本薬群 674 例) と、導入期に投与中止となった 105 例を合わせた 1,115 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、

⁹⁾ 維持期では治験薬は投与されていない。

「維持期 ITT 解析対象集団」461 例（コホート A：プラセボ群 153 例、本薬 Q8W 群 154 例及び本薬 Q4W 群 154 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、654 例（コホート B：プラセボ群 148 例〈導入期からプラセボ継続 137 例、導入期中止 11 例〉及び本薬 Q4W 群 506 例〈導入期から本薬継続 412 例、導入期中止 94 例〉）であった。

維持期中止例（導入期中止例を含む）は、62.0%（691/1115 例、コホート A：プラセボ群 58.2%〈89/153 例〉、本薬 Q8W 群 52.6%〈81/154 例〉及び本薬 Q4W 群 46.8%〈72/154 例〉、コホート B：プラセボ群 71.6%〈106/148 例：導入期中止例 11 例を含む〉及び本薬 Q4W 群 67.8%〈343/506 例：導入期中止例 94 例を含む〉）であった。中止理由は、「有効性の欠如」458 例（コホート A：プラセボ群 64 例、本薬 Q8W 群 58 例及び本薬 Q4W 群 48 例、コホート B：プラセボ群 80 例及び本薬 Q4W 群 208 例）、「有害事象」121 例（コホート A：プラセボ群 15 例、本薬 Q8W 群 12 例及び本薬 Q4W 群 9 例、コホート B：プラセボ群 14 例及び本薬 Q4W 群 71 例）、「自発的な中止」80 例（コホート A：プラセボ群 7 例、本薬 Q8W 群 6 例及び本薬 Q4W 群 9 例、コホート B：プラセボ群 10 例及び本薬 Q4W 群 48 例）、「追跡不能」16 例（コホート A：プラセボ群 1 例、本薬 Q8W 群 3 例及び本薬 Q4W 群 2 例、コホート B：プラセボ群 2 例及び本薬 Q4W 群 8 例）、「治験実施計画書からの逸脱」11 例（コホート A：プラセボ群 1 例、本薬 Q8W 群 2 例及び本薬 Q4W 群 3 例、コホート B：本薬 Q4W 群 5 例）、「その他」5 例（コホート A：プラセボ群 1 例及び本薬 Q4W 群 1 例、コホート B：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 週目寛解率」及び「6 週目 CDAI - 100 改善率」はそれぞれ表 16 及び表 17 のとおりであった。「6 週目寛解率」について、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、「6 週目 CDAI - 100 改善率」については、本薬群のプラセボ群に対する統計学的有意差は認められなかった。二つの主要評価項目のうち一つを達成し、導入期の有効性は統計学的に検証された（「6 週目寛解率」 $p=0.0206$ 、「6 週目 CDAI - 100 改善率」 $p=0.2322$ 、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）。

表 16 6 週目寛解率（導入期 ITT 解析対象集団）

	コホート 1	
	プラセボ群 (148 例)	本薬群 (220 例)
6 週目寛解率 (例数)	6.8% (10)	14.5% (32)
調整済み寛解率のプラセボ群との差 ^{a)} [95%信頼区間]	7.8% [1.2%, 14.3%]	
p 値 ^{a), b)}	0.0206	

a) 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) 有意水準両側 5%、2 つの主要評価項目に対し Hochberg 法により検定の多重性の調整

表 17 6 週目 CDAI - 100 改善率（導入期 ITT 解析対象集団）

	コホート 1	
	プラセボ群 (148 例)	本薬群 (220 例)
6 週目 CDAI - 100 改善率 (例数)	25.7% (38)	31.4% (69)
調整済み CDAI - 100 改善率のプラセボ群との差 ^{a)} [95%信頼区間]	5.7% [-3.6%, 15.0%]	
p 値 ^{a), b)}	0.2322	

a) 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) 有意水準両側 5%、2 つの主要評価項目に対し Hochberg 法により検定の多重性の調整

維持期の主要評価項目である「52 週目寛解率」は表 18 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（本薬 Q8W 群 $p=0.0007$ 及び本薬 Q4W 群 $p=$

0.0042、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)。

表 18 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 (153 例)	本薬 Q8W 群 (154 例)	本薬 Q4W 群 (154 例)
52 週目寛解率 (例数)	21.6% (33)	39.0% (60)	36.4% (56)
調整済み寛解率のプラセボ群との差 ^{a)} [95%信頼区間]		17.4% [7.3%, 27.5%]	14.7% [4.6%, 24.7%]
p 値 ^{a), b)}		0.0007	0.0042

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、導入期のコホート (コホート 1 又はコホート 2) を層別因子とした CMH χ^2 検定

b) 有意水準両側 5%、プラセボ群と本薬各用量群との比較に対し Hochberg 法により検定の多重性を調整

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 59.5% (88/148 例) 及び本薬群 56.4% (124/220 例)、コホート 2 の本薬群 57.0% (426/747 例) であり、副作用の発現割合は、コホート 1 のプラセボ群 20.9% (31/148 例) 及び本薬群 23.2% (51/220 例)、コホート 2 の本薬群 22.1% (165/747 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 19 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 2.7% (4/148 例) 及び本薬群 4.1% (9/220 例)、コホート 2: 本薬群 3.6% (27/747 例)) 及び「悪心」(コホート 1: プラセボ群 4.7% (7/148 例) 及び本薬群 2.3% (5/220 例)、コホート 2: 本薬群 3.3% (25/747 例)) であった。

表 19 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 (148 例)	本薬群 (220 例)	本薬群 (747 例)
全有害事象	59.5 (88)	56.4 (124)	57.0 (426)
頭痛	8.1 (12)	8.6 (19)	7.2 (54)
クローン病	7.4 (11)	6.8 (15)	5.5 (41)
悪心	6.1 (9)	5.0 (11)	6.3 (47)
発熱	1.4 (2)	4.1 (9)	5.4 (40)
関節痛	2.7 (4)	4.1 (9)	3.9 (29)
疲労	2.0 (3)	3.6 (8)	4.0 (30)
腹痛	2.7 (4)	3.6 (8)	2.4 (18)
上気道感染	3.4 (5)	3.6 (8)	2.1 (16)
嘔吐	2.0 (3)	2.7 (6)	3.2 (24)

MedDRA/J ver. 20.0
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: 「心筋炎」¹⁰⁾) 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 6.1% (9/148 例) 及び本薬群 9.1% (20/220 例)、コホート 2 の本薬群 7.0% (52/747 例) であった。いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、「クローン病」(コホート 1: プラセボ群 3.4% (5/148 例) 及び本薬群 5.0% (11/220 例)、コホート 2: 本薬群 3.7% (28/747 例))、「小腸閉塞」(コホート 1: プラセボ群 0.7% (1/148 例) 及び本薬群 0.5% (1/220 例)、コホート 2: 本薬群 0.4% (3/747 例)) 及び「肛門膿瘍」(コホート 1: プラセボ群 0.7% (1/148 例) 及び本薬群 0% (0/220 例)、コホート 2: 本薬群 0.7% (5/747 例)) であった。重篤な副作用は、コホート 1 のプラセボ群 0% (0/148 例) 及び本薬群 1.4% (3/220 例): 「クローン病」、「霧視」及び「腎仙痛」各 1 例)、コホート 2 の本薬群 0.5% (4/747 例): 「クローン病」、「肛門膿瘍」、「肺炎」、「肝細胞損傷」、「注入に伴う反応」及び「肺塞栓症」各 1 例) で認められ、重篤な副作用の転帰はいずれも回復であった。

¹⁰⁾ 本薬を 2 回 (0 週、2 週) 投与後 75 日目に胸痛、息切れが出現し、死亡。僧帽弁心内膜炎、生体弁置換術後、うっ血性心不全、硬化性胆管炎等の既往歴あり。剖検で、リンパ球性心筋炎、拡張型心筋症の所見が認められた。

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 6.1% (9/148 例) 及び本薬群 4.1% (9/220 例)、コホート2の本薬群 3.2% (24/747 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「クローン病」(コホート1: プラセボ群 4.7% (7/148 例) 及び本薬群 2.3% (5/220 例)、コホート2: 本薬群 1.3% (10/747 例))、「小腸閉塞」(コホート1: プラセボ群 0.7% (1/148 例) 及び本薬群 0% (0/220 例)、コホート2: 本薬群 0.3% (2/747 例))、「悪心」(コホート1: プラセボ群 0% (0/148 例) 及び本薬群 0% (0/220 例)、コホート2: 本薬群 0.3% (2/747 例))であった。

維持期 ITT 解析対象集団(コホートA)における全試験期間(導入期+維持期)の有害事象の発現割合は、プラセボ群 83.7% (128/153 例)、本薬 Q8W 群 87.7% (135/154 例) 及び本薬 Q4W 群 84.4% (130/154 例) であり、副作用の発現割合はプラセボ群 33.3% (51/153 例)、本薬 Q8W 群 40.9% (63/154 例) 及び本薬 Q4W 群 40.9% (63/154 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20に、いずれかの群で3%以上に認められた副作用を表21に示した。

表20 全試験期間(導入期+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 (153 例)	本薬 Q8W 群 (154 例)	本薬 Q4W 群 (154 例)		プラセボ群 (153 例)	本薬 Q8W 群 (154 例)	本薬 Q4W 群 (154 例)
全有害事象	83.7 (128)	87.7 (135)	84.4 (130)	ざ瘡	2.6 (4)	3.2 (5)	1.3 (2)
クローン病	19.0 (29)	16.2 (25)	15.6 (24)	季節性アレルギー	1.3 (2)	3.2 (5)	0.6 (1)
ウイルス性 上気道感染	8.5 (13)	14.3 (22)	14.3 (22)	ウイルス性胃腸炎	0.7 (1)	3.2 (5)	0 (0)
頭痛	18.3 (28)	13.0 (20)	16.9 (26)	裂肛	2.0 (3)	2.6 (4)	4.5 (7)
発熱	15.0 (23)	11.7 (18)	18.8 (29)	アフタ性潰瘍	2.0 (3)	2.6 (4)	3.9 (6)
悪心	11.8 (18)	11.7 (18)	14.3 (22)	上腹部痛	5.2 (8)	2.6 (4)	3.2 (5)
関節痛	13.7 (21)	11.0 (17)	13.6 (21)	不眠症	2.0 (3)	2.6 (4)	3.2 (5)
腹痛	11.8 (18)	9.7 (15)	12.3 (19)	うつ病	0.7 (1)	2.6 (4)	3.2 (5)
背部痛	4.6 (7)	9.1 (14)	5.8 (9)	四肢痛	4.6 (7)	2.6 (4)	1.9 (3)
疲労	5.9 (9)	7.1 (11)	7.1 (11)	筋痙攣	2.0 (3)	1.9 (3)	4.5 (7)
嘔吐	8.5 (13)	5.8 (9)	5.2 (8)	筋肉痛	1.3 (2)	1.9 (3)	3.2 (5)
浮動性めまい	3.9 (6)	5.2 (8)	4.5 (7)	リンパ節症	0 (0)	1.9 (3)	3.2 (5)
上気道感染	3.9 (6)	4.5 (7)	8.4 (13)	食欲減退	3.3 (5)	1.9 (3)	1.9 (3)
咳嗽	2.6 (4)	4.5 (7)	4.5 (7)	リンパ球減少症	3.3 (5)	1.9 (3)	1.3 (2)
インフルエンザ様 疾患	4.6 (7)	4.5 (7)	3.2 (5)	無力症	1.3 (2)	1.3 (2)	4.5 (7)
インフルエンザ	4.6 (7)	4.5 (7)	3.2 (5)	錯感覚	1.3 (2)	1.3 (2)	3.9 (6)
尿路感染	2.6 (4)	4.5 (7)	3.2 (5)	口腔咽頭痛	3.3 (5)	1.3 (2)	3.2 (5)
胃腸炎	3.3 (5)	4.5 (7)	2.6 (4)	痔瘻	0 (0)	1.3 (2)	3.2 (5)
感覚鈍麻	3.3 (5)	4.5 (7)	2.6 (4)	末梢性浮腫	3.9 (6)	0.6 (1)	2.6 (4)
下痢	8.5 (13)	3.9 (6)	3.9 (6)	視力障害	2.0 (3)	0.6 (1)	3.2 (5)
気管支炎	2.6 (4)	3.2 (5)	5.8 (9)	筋力低下	2.0 (3)	0.6 (1)	3.2 (5)
副鼻腔炎	2.6 (4)	3.2 (5)	5.2 (8)	不安	3.3 (5)	0.6 (1)	1.9 (3)
発疹	3.3 (5)	3.2 (5)	3.9 (6)	紅斑	3.3 (5)	0.6 (1)	0.6 (1)
貧血	3.3 (5)	3.2 (5)	2.6 (4)	腹部膨満	2.6 (4)	0 (0)	3.9 (6)
関節炎	1.3 (2)	3.2 (5)	2.6 (4)	下腹部痛	0.7 (1)	0 (0)	3.2 (5)

MedDRA/J ver. 20.0
発現割合% (例数)

表21 全試験期間(導入期+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 (153 例)	本薬 Q8W 群 (154 例)	本薬 Q4W 群 (154 例)		プラセボ群 (153 例)	本薬 Q8W 群 (154 例)	本薬 Q4W 群 (154 例)
全副作用	33.3 (51)	40.9 (63)	40.9 (63)	クローン病	4.6 (7)	2.6 (4)	3.2 (5)
悪心	4.6 (7)	5.8 (9)	6.5 (10)	関節痛	3.9 (6)	2.6 (4)	2.6 (4)
頭痛	7.8 (12)	3.9 (6)	7.1 (11)	発熱	2.6 (4)	1.3 (2)	5.2 (8)
疲労	3.9 (6)	3.2 (5)	3.2 (5)				

MedDRA/J ver. 20.0
発現割合% (例数)

維持期 ITT 解析対象集団（コホート A）において、全試験期間（導入期＋維持期）に死亡は 1 例（本薬 Q8W 群：「クローン病・敗血症」¹¹⁾）認められ、治験薬との因果関係は関連ありとされた。全試験期間（導入期＋維持期）において重篤な有害事象は、プラセボ群 15.0% (23/153 例)、本薬 Q8W 群 18.2% (28/154 例) 及び本薬 Q4W 群 16.2% (25/154 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、「クローン病」（プラセボ群 5.2% (8/153 例)、本薬 Q8W 群 7.8% (12/154 例) 及び本薬 Q4W 群 3.9% (6/154 例)）、「腸閉塞」（プラセボ群 0% (0/153 例)、本薬 Q8W 群 1.3% (2/154 例) 及び本薬 Q4W 群 0.6% (1/154 例)）、「腎結石症」（プラセボ群 0% (0/153 例)、本薬 Q8W 群 1.3% (2/154 例) 及び本薬 Q4W 群 0% (0/154 例)）、「肛門膿瘍」（プラセボ群 0% (0/153 例)、本薬 Q8W 群 0.6% (1/154 例) 及び本薬 Q4W 群 1.3% (2/154 例)）、「腹部膿瘍」（プラセボ群 1.3% (2/153 例)、本薬 Q8W 群 0.6% (1/154 例) 及び本薬 Q4W 群 0% (0/154 例)）、「腹痛」（プラセボ群 1.3% (2/153 例)、本薬 Q8W 群 0% (0/154 例) 及び本薬 Q4W 群 0.6% (1/154 例)）及び「回腸狭窄」（プラセボ群 1.3% (2/153 例)、本薬 Q8W 群 0% (0/154 例) 及び本薬 Q4W 群 0.6% (1/154 例)）であった。重篤な副作用は、プラセボ群 2.6% (4/153 例：「クローン病」3 例、「医療機器関連感染」及び「創傷感染」各 1 例、重複あり）、本薬 Q8W 群 3.2% (5/154 例：「クローン病」2 例、「肛門膿瘍」、「細菌性敗血症」、「敗血症」及び「末梢性浮腫」各 1 例、重複あり) 及び本薬 Q4W 群 3.9% (6/154 例：「肛門膿瘍」、「虫垂炎」、「感染性下痢」、「消化管感染」、「直腸膿瘍」、「潜伏結核」各 1 例) であった。重篤な副作用の転帰は、本薬 Q8W 群の「クローン病・敗血症」¹¹⁾ の死亡例の他は、本薬 Q8W 群の「クローン病」及び本薬 Q4W 群の「潜伏結核」が未回復、プラセボ群の「クローン病」1 例、「創傷感染」及び本薬 Q4W 群の「肛門膿瘍」が回復したが後遺症あり、その他は回復であった。

維持期 ITT 解析対象集団（コホート A）において、全試験期間（導入期＋維持期）に治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 9.8% (15/153 例)、本薬 Q8W 群 7.8% (12/154 例) 及び本薬 Q4W 群 5.8% (9/154 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「クローン病」（プラセボ群 5.2% (8/153 例)、本薬 Q8W 群 3.9% (6/154 例) 及び本薬 Q4W 群 1.9% (3/154 例)）、「腹痛」（プラセボ群 1.3% (2/153 例)、本薬 Q8W 群 0% (0/154 例) 及び本薬 Q4W 群 0% (0/154 例)）であった。

維持期非 ITT 解析対象集団（コホート B）における全試験期間（導入期＋維持期）の有害事象の発現割合は、プラセボ群 79.7% (118/148 例) 及び本薬 Q4W 群 87.2% (441/506 例) に、副作用の発現割合はプラセボ群 30.4% (45/148 例) 及び本薬 Q4W 群 37.7% (191/506 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 22 に示した。いずれかの群で 3% 以上に認められた副作用は「悪心」（プラセボ群 5.4% (8/148 例) 及び本薬 Q4W 群 3.8% (19/506 例)）、「頭痛」（プラセボ群 4.1% (6/148 例) 及び本薬 Q4W 群 3.4% (17/506 例)）、「ウイルス性上気道感染」（プラセボ群 1.4% (2/148 例) 及び本薬 Q4W 群 3.2% (16/506 例)）及び「クローン病」（プラセボ群 3.4% (5/148 例) 及び本薬 Q4W 群 2.4% (12/506 例)）であった。

¹¹⁾ 本薬を 8 回投与（最終投与）後 22 日目に CD 悪化と敗血症で入院。腹部 CT で横隔膜下にガス像を認め、便培養からカンジダ、挿管中に除去した粘液栓の培養からアスペルギルス、血液培養から MRSA が検出された。消費性凝固障害、真菌性敗血症及び免疫不全状態の CD を伴う多臓器不全で治験薬最終投与後 67 日目に死亡。

表 22 全試験期間（導入期＋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 (148 例)	本薬 Q4W 群 (506 例)		プラセボ群 (148 例)	本薬 Q4W 群 (506 例)
全有害事象	79.7 (118)	87.2 (441)	下痢	3.4 (5)	3.8 (19)
クローン病	24.3 (36)	22.7 (115)	気管支炎	3.4 (5)	3.8 (19)
関節痛	12.8 (19)	14.2 (72)	リンパ球減少症	3.4 (5)	3.2 (16)
発熱	11.5 (17)	11.1 (56)	副鼻腔炎	0.7 (1)	3.2 (16)
頭痛	12.8 (19)	10.1 (51)	四肢痛	2.0 (3)	3.0 (15)
悪心	8.1 (12)	9.9 (50)	背部痛	3.4 (5)	3.0 (15)
ウイルス性上気道感染	4.1 (6)	9.5 (48)	関節炎	6.1 (9)	2.8 (14)
腹痛	14.2 (21)	8.9 (45)	浮動性めまい	4.7 (7)	2.8 (14)
上気道感染	7.4 (11)	6.7 (34)	末梢性浮腫	4.1 (6)	2.2 (11)
嘔吐	6.8 (10)	6.3 (32)	筋肉痛	3.4 (5)	2.2 (11)
疲労	3.4 (5)	6.1 (31)	霧視	3.4 (5)	2.0 (10)
貧血	6.1 (9)	4.9 (25)	食欲減退	3.4 (5)	1.8 (9)
肛門膿瘍	2.0 (3)	4.5 (23)	アフタ性潰瘍	4.7 (7)	1.6 (8)
尿路感染	2.0 (3)	4.5 (23)	体重減少	3.4 (5)	1.6 (8)
痔瘻	4.7 (7)	4.0 (20)	結節性紅斑	4.1 (6)	1.4 (7)
咳嗽	2.0 (3)	4.0 (20)	無力症	3.4 (5)	1.4 (7)
そう痒症	1.4 (2)	4.0 (20)	不眠症	3.4 (5)	1.4 (7)
インフルエンザ様疾患	4.7 (7)	3.8 (19)			

MedDRA/J ver. 20.0

発現割合% (例数)

維持期非 ITT 解析対象集団（コホート B）において、全試験期間（導入期＋維持期）に死亡例は 4 例（プラセボ群：「肺炎」、本薬 Q4W 群：「筋筋炎」¹²⁾、「敗血症性ショック」¹³⁾、「企图的過量投与」¹⁴⁾）認められ、本薬 Q4W 群の「敗血症性ショック」は関連あり、その他は関連なしとされた。重篤な有害事象はプラセボ群 15.5% (23/148 例) 及び本薬 Q4W 群 28.9% (146/506 例) に、重篤な副作用はプラセボ群 1.4% (2/148 例：「クローン病」及び「女性生殖器瘻」各 1 例) 及び本薬 Q4W 群 4.7% (24/506 例：「クローン病」7 例、「肛門膿瘍」及び「肺炎」各 2 例、「敗血症性ショック」、「クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎」、「腰筋膿瘍」、「急性副鼻腔炎」、「副鼻腔炎」、「ウイルス性胃腸炎」、「膵炎」、「結腸異形成」、「低カリウム血症」、「脱水」、「認知障害」、「一過性脳虚血発作」、「腎腫瘍」、「腎仙痛」、「貧血」、「心室性期外収縮」、「霧視」、「肝細胞融解性肝炎」、「注入に伴う反応」、「感情障害」及び「肺塞栓症」、重複あり) に認められた。重篤な副作用の転帰は、本薬 Q4W 群の「敗血症性ショック」の死亡例の他は、本薬 Q4W 群の「クローン病」及び「肺炎」の各 1 例、「腎腫瘍」及び「認知障害」が未回復、プラセボ群の「女性生殖器瘻」と本薬 Q4W 群の「クローン病」及び「肛門膿瘍」各 1 例、「貧血」が回復したが後遺症あり、その他は回復であった。

維持期非 ITT 解析対象集団（コホート B）において全試験期間（導入期＋維持期）に治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 9.5% (14/148 例) 及び本薬 Q4W 群 13.8% (70/506 例) で、2 例以上に認められた有害事象は「クローン病」（プラセボ群 7.4% (11/148 例) 及び本薬 Q4W 群 6.7% (34/506 例) ）、「肛門膿瘍」（プラセボ群 0% (0/148 例) 及び本薬 Q4W 群 0.8% (4/506 例) ）、「腹部膿瘍」（プラセボ群 0% (0/148 例) 及び本薬 Q4W 群 0.6% (3/506 例) ）、「小腸閉塞」（プラセボ群 0.7% (1/148 例) 及び本薬 Q4W 群 0.4% (2/506 例) ）、「悪心」、「嘔吐」、「発熱」、「関節痛」、「錯感覚」及び「浮動性めまい」（プラセボ群 0% (0/148 例) 及び本薬 Q4W 群 0.4% (2/506 例) ）であった。

¹²⁾ 導入期（コホート 2）における死亡例。

¹³⁾ 栄養不良による低アルブミン血症及び浮腫で入院を繰り返していた。本薬を 4 回投与（最終投与）後 27 日目に状態が悪化し入院、腸閉塞、肺炎が認められ、敗血症性ショックとなり本薬最終投与 28 日目に死亡。

¹⁴⁾ うつ病、自殺企図等の既往歴あり。10 週目に精神科受診を指示されたが、受診せず。14 週目は自殺念慮を否定したがうつ状態は持続。本薬を 5 回投与（最終投与）後 6 日目に死亡。アルプラゾラム、アセトアミノフェン、hydrocodone 及び neбиволol の空瓶があり、多剤過量摂取による自殺とされた。

7.3 海外第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-3 : 試験番号 C13011 <2010 年 11 月~2012 年 4 月>)

18 歳以上 80 歳以下の中等症から重症の活動期 CD 患者 (表 23) (目標症例数 : 396 例¹⁵⁾ (プラセボ群 198 例及び本薬群 198 例)) を対象に、本薬の導入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 19 カ国、107 施設で実施された。

表 23 CD 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">・組入れ前 7 日以内の CDAI スコアが 220 以上 400 以下かつ以下のいずれかを満たす者<ul style="list-style-type: none">－スクリーニング期間中の CRP 値が 2.87 mg/L を超える者－組入れ前 4 カ月以内に、大腸内視鏡検査により 3 カ所以上の非吻合部潰瘍 (直径 0.5 cm 超) 又は 10 カ所以上の 10 cm 以上の範囲にわたるアフタ性潰瘍が確認された者－スクリーニング開始前 4 カ月以内に、CT エンテログラフィー、MR エンテログラフィー、小腸 X 線造影検査又はカプセル内視鏡検査により、クローン病に特徴的な潰瘍の所見 (アフタでは不十分) が確認され、かつスクリーニング期間中の便中カルプロテクチンが 250 µg/g を超える者 (狭窄前拡張を伴う過去の器質的狭窄又は小腸狭窄を有する者は除く)・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・MTX (1 週間あたり 12.5 mg 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 剤の免疫調節薬について、不耐が認められた場合ii) 抗 TNFα 抗体<ul style="list-style-type: none">・以下のいずれか 1 剤で 4 週間の導入療法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<ul style="list-style-type: none">－インフリキシマブ 5 mg/kg を 2 週間以上の間隔をあけて 2 回静脈内点滴投与－アダリムマブ 80 mg を皮下投与後、2 週間以上の間隔をあけて同 40 mg を皮下投与－セルトリズマブ ペゴル 400 mg を 2 週間以上の間隔をあけて 2 回皮下投与・効果が認められた後の維持療法中に症状が再燃した場合 (投与中止した場合の症状の再燃は該当しない)・少なくとも 1 剤の抗 TNFα 抗体で、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)<ul style="list-style-type: none">・導入療法として、Prednisone[®] 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・Prednisone 10 mg/日の経口投与に相当する投与量未満への漸減を 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・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 (Prednisone 30 mg/日以下、ブデソニド 9 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)・AZA、6-MP 又は MTX (ただし、組入れ前 8 週間は一定用量)・CD の治療に用いる抗菌薬 (シプロフロキサシン、メトロニダゾール) (ただし、組入れ前 2 週間は一定用量) <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・アダリムマブ・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・セルトリズマブ ペゴル・他の治験用又は既承認の生物学的製剤・ナタリズマブ、Efalizumab[®] 又は リツキシマブの投与歴がある者・組入れ前 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・組入れ前 21 日以内に経管栄養、規定の栄養調整食又は非経口栄養を受けた者
--

a) 国内未承認薬

b) 国内未承認薬、尋常性乾癬に対する治療薬 (抗 CD11 抗体) であり、進行性多巣性白質脳症 (PML) 発症リスクが知られている

用法・用量は、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。

ランダム化された 416 例 (プラセボ群 207 例及び本薬群 209 例) 全例に治験薬が投与され、「ITT 解

¹⁵⁾ 抗 TNFα 抗体治療失敗 (疾患悪化、救済治療又は治験薬に関連した有害事象による中止) 歴ありの被験者 296 例 (各群 148 例)。

析対象集団」及び「安全性解析対象集団」とされた。

中止例は、6.7% (28/416 例：プラセボ群 7.2% (15/207 例)、本薬群 6.2% (13/209 例)) であった。中止理由は、「有害事象」8 例 (プラセボ群 6 例、本薬群 2 例)、「自発的な中止」5 例 (プラセボ群 2 例、本薬群 3 例)、「有効性の欠如」4 例 (プラセボ群 4 例)、「治験実施計画書からの逸脱」1 例 (本薬群 1 例)、「追跡不能」1 例 (本薬群 1 例) であった。

有効性について、主要評価項目である「ITT 解析対象集団」のうち「抗 TNF α 抗体治療失敗歴ありの被験者における 6 週目寛解率」は表 24 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認められなかった (p=0.4332、有意水準両側 5%、CMH χ^2 検定)。

表 24 抗 TNF α 抗体治療失敗歴ありの被験者における 6 週目寛解率 (ITT 解析対象集団)

	コホート 1	
	プラセボ群 (157 例)	本薬群 (158 例)
6 週目寛解率 (例数)	12.1% (19)	15.2% (24)
調整済み寛解率のプラセボ群との差 ^{a)} [95%信頼区間]	3.0% [-4.5%, 10.5%]	
p 値 ^{a), b)}	0.4332	

a) 経口ステロイド使用の有無及び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%

安全性について、有害事象はプラセボ群 59.9% (124/207 例) 及び本薬群 56.0% (117/209 例) に、副作用はプラセボ群 16.4% (34/207 例) 及び本薬群 16.3% (34/209 例) に認められた。いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象を表 25 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」(プラセボ群 3.9% (8/207 例) 及び本薬群 1.9% (4/209 例) であった。

表 25 いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (207 例)	本薬群 (209 例)
全有害事象	59.9 (124)	56.0 (117)
悪心	2.4 (5)	5.7 (12)
頭痛	7.2 (15)	5.3 (11)
関節痛	4.3 (9)	4.8 (10)
腹痛	2.9 (6)	4.3 (9)
上気道感染	2.4 (5)	4.3 (9)
嘔吐	2.4 (5)	4.3 (9)
発熱	6.3 (13)	3.3 (7)
ウイルス性上気道感染	3.9 (8)	3.3 (7)
クローン病	10.1 (21)	2.9 (6)

MedDRA/J ver. 20.0
発現割合% (例数)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群 7.7% (16/207 例：「クローン病」11 例、「腹痛」、「脱水」、「多発性関節炎」、「全身健康状態低下」、「脱髄」及び「蕁麻疹」各 1 例、重複あり) 及び本薬群 6.2% (13/209 例：「クローン病」2 例、「腹痛」、「脾炎」、「小腸閉塞」、「胃潰瘍」、「胃炎」、「肛門膿瘍」、「尿路感染」、「低カリウム血症」、「関節滲出液」、「貧血」、「急性胆嚢炎」及び「脳室上衣細胞腫」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 0.5% (1/207 例：「クローン病」) 及び本薬群 0.5% (1/209 例：「胃潰瘍」) に認められ、転帰は「クローン病」は回復したが後遺症あり、「胃潰瘍」は回復であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 3.9% (8/207 例：「クローン病」7 例、「リンパ球減少症」1 例) 及び本薬群 1.9% (4/209 例：「クローン病」、「小腸閉塞」、「腹痛」及び「脳室上衣細胞腫」各 1 例) に認められ、プラセボ群の「クローン病」1 例は因果関係ありとされた。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

申請者は、CD に対する本薬の有効性について、以下のように説明した。

- ① 海外第 III 相試験 (C13007 試験及び C13011 試験) に基づく欧米の承認内容及び欧米の CD 治療ガイドラインにおける本薬の記載状況について

海外第 III 相試験 (C13011 試験) の主要評価項目である「抗 TNF α 抗体治療失敗歴ありの被験者における 6 週目寛解率」では本薬群とプラセボ群の間で有意差は認められなかった。また、海外第 III 相試験 (C13007 試験) の導入期の主要評価項目の一つである「6 週目 CDAI - 100 改善率」では本薬群とプラセボ群の間で有意差が認められなかった。CD 患者における本薬の有効性に及ぼす因子 (患者背景等) は結論付けられなかった。しかしながら、海外第 III 相試験 (C13007 試験) の導入期のもう片方の主要評価項目である「6 週目寛解率」では有意差が認められ、海外第 III 相試験 (C13007 試験) の二つの主要評価項目の一つを達成し導入期の有効性が統計学的に検証されたこと等から、導入期でも一定の有効性が確認されている。海外第 III 相試験 (C13007 試験) の維持期には、導入期 (コホート 1 及びコホート 2) で本薬投与により改善が認められた患者が組み入れられ (7.2 図 3 コホート A)、当該試験の維持期の主要評価項目である「52 週目寛解率」は、本薬群とプラセボ群の間で有意差が認められ、維持期の有効性は統計学的に検証された。したがって、本薬の導入期で治療反応が確認できた CD 患者に対し、本薬は臨床的意義があると考えられる。

欧米では、海外第 III 相試験 (C13007 試験及び C13011 試験) に基づき CD に対して承認されており、欧米の本薬の添付文書では、用法・用量において、「14 週まで¹⁶⁾ に治療的有用性がみられない患者に対しては投与を中止すること」と注意喚起されている。また、米国消化器病学会 (ACG) 及び欧州クローン病・大腸炎学会 (ECCO) のガイドライン¹⁷⁾、¹⁸⁾ で、本薬の投与により改善が得られた CD 患者に対して本薬の維持療法が適している旨が記載されている。なお、本邦と欧米で CD の診断基準等に大きな違いはない。

- ② 国内第 III 相試験 (CCT-001 試験) における CD 患者に対する有効性について

中等症から重症の活動期 CD 患者を対象とした国内第 III 相試験 (CCT-001 試験) の導入期の主要評価項目である「10 週目 CDAI - 100 改善率」について、本薬群のプラセボ群に対する優越性は検証されなかったが、導入期の「10 週目 CDAI - 100 改善率」は本薬群で 26.6% (21/79 例) 及びプラセボ群 16.7% (13/78 例) であり、本薬群はプラセボ群に比べ高い傾向が確認された (表 9)。また、導入期の副次評価項目である「10 週目寛解率」についても、本薬群 17.7% (14/79 例) 及びプラセボ群 10.3% (8/78 例) であり、本薬群はプラセボ群に比べ高い傾向が確認された。

国内第 III 相試験 (CCT-001 試験) の維持期には、導入期で本薬投与により改善が認められた患者が組み入れられ、維持期の主要評価項目である「60 週目寛解率」¹⁹⁾ は、本薬群 41.7% 及びプラセボ群 16.7% であり、本薬群がプラセボ群よりも高い傾向が確認された (表 26)。国内第 III 相試験 (CCT-001 試験) の維持期については症例数が限られることから、維持期の有効性を統計学的に検証することを目的としていなかったが、海外第 III 相試験 (C13007 試験) の維持期では、主要評価項目である「52 週目寛解

¹⁶⁾ 本薬を 3 回投与 (0、2、6 週に投与し、次の 8 週後の投与までの時点) における治療反応

¹⁷⁾ Am J Gastroenterol. 2018; 113: 481-517

¹⁸⁾ J Crohn's Colitis. 2017; 11: 3-25

¹⁹⁾ 国内第 III 相試験 (CCT-001 試験) における維持期 (コホート A) 移行後 46 週目の寛解率

率」²⁰⁾ は本薬群 39.0%及びプラセボ群 21.6%であり、本薬群のプラセボ群に対する調整済み投与群間差は有意に高かった (表 26)。国内第 III 相試験 (CCT-001 試験) の維持期の寛解率は海外第 III 相試験 (C13007 試験) の維持期の寛解率と類似していた (表 26)。

表 26 維持期の寛解率

	国内第 III 相試験 (CCT-001 試験)		海外第 III 相試験 (C13007 試験)	
	60 週目寛解率		52 週目寛解率	
	プラセボ群 (12 例)	本薬群 (12 例)	プラセボ群 (153 例)	本薬群 (154 例)
寛解率 (例数)	16.7% (2)	41.7% (5)	21.6% (33)	39.0% (60)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	25.0% ^{a)} [-9.97, 59.97]		17.4% [7.3%, 27.5%]	
p 値	— ^{b)}		0.0007 ^{c), d)}	

a) 本薬群-プラセボ群の点推定値

b) 有効性の検証を目的としていない

c) 本薬群の調整済み寛解率-プラセボ群の調整済み寛解率及びその両側 95%信頼区間、経口ステロイド併用の有無、抗 TNF α 抗体治療歴の有無及び/又は免疫調節薬併用の有無、並びに導入期のコホートを層別因子とした CMH χ^2 検定

d) 有意水準両側 5%、プラセボ群と本薬各用量群との比較に対し Hochberg 法により検定の多重性を調整

維持期の有効性について抗 TNF α 抗体治療歴の影響を検討した結果、国内第 III 相試験 (CCT-001 試験) における症例数が少なく十分な検討は困難であったが、「抗 TNF α 抗体治療歴なし」及び「抗 TNF α 抗体治療歴あり」の集団において、寛解率で本薬群はプラセボ群に比べ高い傾向が認められた (表 27)。

表 27 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-001 試験)		海外第 III 相試験 (C13007 試験)	
	60 週目寛解率		52 週目寛解率	
	プラセボ群 (12 例)	本薬群 (12 例)	プラセボ群 (153 例)	本薬群 (154 例)
抗 TNF α 抗体治療歴なし	40.0% (2/5)	50.0% (2/4)	26.8% (19/71)	51.5% (34/66)
抗 TNF α 抗体治療歴あり	0% (0/7)	37.5% (3/8)	17.1% (14/82)	29.5% (26/88)

寛解率% (寛解した例数/各集団の例数)

また、維持期の有効性について「ステロイドフリー寛解率²¹⁾」を検討した結果、国内第 III 相試験 (CCT-001 試験) における症例数が少なく十分な検討は困難であったが、本薬群はプラセボ群に比べて高い傾向が認められた (表 28)。

表 28 維持期のステロイドフリー寛解率

	国内第 III 相試験 (CCT-001 試験)		海外第 III 相試験 (C13007 試験)	
	60 週目		52 週目	
	プラセボ群 (3 例)	本薬群 (5 例)	プラセボ群 (82 例)	本薬群 (82 例)
ステロイドフリー寛解率 (例数)	0% (0)	40.0% (2)	15.9% (13)	31.7% (26)

以上より、国内第 III 相試験 (CCT-001 試験) の成績を踏まえ、0、2 及び 6 週に本薬を 3 回投与 (導入期) で治療反応が認められた患者において本薬の維持効果が期待できると考える。また、欧米では既存薬で効果不十分な中等症から重症の活動期 CD 患者を対象に本薬が承認されており、欧米の治療ガイドラインで本薬の投与により改善が得られた患者に対して本薬の維持療法が適している旨が記載されていること、本邦における中等症から重症の活動期 CD 患者に対する生物学的製剤は抗 TNF α 抗体製剤及び抗ヒトインターロイキン (以下、「IL」) -12/23p40 モノクローナル抗体製剤のみであり、現時点で治療選択肢は限られていることも踏まえると、本邦において本薬の 3 回投与で治療反応が確認できた CD 患者に対し、本薬は臨床的意義があると考えられる。

²⁰⁾ 海外第 III 相試験 (C13007 試験) における維持期 (コホート A) 移行後 46 週目の寛解率

²¹⁾ 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不使用かつ寛解状態。

機構は、以下の点等も踏まえると、欧米と同様に、本薬の導入期（本薬3回投与）に治療反応が認められた CD 患者に対して、本薬の維持効果が期待でき、本薬の臨床的意義があると考えられる。

- ・ 国内第 III 相試験（CCT-001 試験）では、導入期の主要評価項目である「10 週目 CDAI - 100 改善率」で本薬群のプラセボ群に対する統計学的に有意差は示されなかったが、当該評価項目において本薬群はプラセボ群よりも高い傾向が確認されたこと（表 9）。
- ・ 国内第 III 相試験（CCT-001 試験）の維持期には、導入期で本薬投与により改善が認められた患者が組み入れられ（図 2 コホート A）、症例数が限られることから統計学的に検証を目的としていなかったものの、維持期の主要評価項目である「60 週目寛解率」において本薬群がプラセボ群よりも高い傾向が確認されたこと（表 26）。
- ・ 海外第 III 相試験（C13007 試験）の維持期では主要評価項目である「52 週目寛解率」²⁰⁾で本薬の有効性が検証されており、国内第 III 相試験（CCT-001 試験）の維持期の寛解率は海外第 III 相試験（C13007 試験）の維持期の寛解率と類似していたこと（表 26）。
- ・ 本邦における中等症から重症の活動期 CD 患者に対する生物学的製剤は抗 TNF α 抗体製剤及び抗ヒト IL-12/23p40 モノクローナル抗体製剤のみであり、現時点で治療選択肢は限られていること。

ただし、国内第 III 相試験（CCT-001 試験）で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から、添付文書の臨床成績項に当該情報を提示した上で、製造販売後調査等において日本人 CD 患者における本薬の有効性に及ぼす因子（患者背景等）について検討する必要があると考える。本薬の既承認効能（潰瘍性大腸炎（以下、「UC」））の添付文書（以下、「現行の添付文書」）の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に記載があるように、CD においても、本薬を 3 回投与しても治療反応が認められなかった場合には、治療法を再考する必要があると考える。

7.R.2 安全性について

機構は、7.R.2.1～7.R.2.4 の検討から、国内第 III 相試験（CCT-001 試験）で認められた事象はいずれも、本邦における本薬の現行の添付文書で注意喚起されている事象であり、UC と比較して CD において安全性プロファイルが大きく異なる傾向は認められていないこと等から、安全性は許容可能と考える。ただし、国内第 III 相試験（CCT-001 試験）の症例数は限られていたことから、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と考える。

7.R.2.1 有害事象の発現状況について

申請者は、CD 対象の臨床試験における有害事象の発現状況の概要について、以下のように説明した。

国内第 III 相試験（CCT-001 試験）及び海外第 III 相試験（C13007 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 29 のとおりであった。国内第 III 相試験（CCT-001 試験）の導入期において、本薬群の有害事象と感染症の発現割合はプラセボ群に比べやや高かったものの、本薬群の副作用や重篤な有害事象等はプラセボ群に比べ差は認められなかった。海外第 III 相試験（C13007 試験）の導入期（コホート 1）では、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。

表 29 導入期の有害事象の概要^{a)}

	国内第 III 相試験 (CCT-001 試験) (導入期の安全性解析対象集団)		海外第 III 相試験 (C13007 試験) コホート 1	
	プラセボ群 (78 例)	本薬群 (79 例)	プラセボ群 (148 例)	本薬群 (220 例)
有害事象	53.8 (42)	62.0 (49)	59.5 (88)	56.4 (124)
副作用	14.1 (11)	12.7 (10)	20.9 (31)	23.2 (51)
重篤な有害事象	12.8 (10)	10.1 (8)	6.1 (9)	9.1 (20)
投与中止に至った有害事象	15.4 (12)	3.8 (3)	6.1 (9)	4.1 (9)
感染症	23.1 (18)	30.4 (24)	17.6 (26)	16.4 (36)
重篤な感染症	0 (0)	2.5 (2)	1.4 (2)	0.9 (2)
Infusion reaction	1.3 (1)	5.1 (4)	4.7 (7)	2.7 (6)

発現割合% (例数)

a) 国内第 III 相試験 (CCT-001 試験) : 維持期 (14 週目~) 移行まで又は非盲検コホート (10 週目~) 移行まで維持期又は非盲検コホートに移行しなかった被験者は、治験薬最終投与 16 週後まで

海外第 III 相試験 (C13007 試験) : 維持期 (6 週目~) 移行まで又は導入期終了時点又は中止時点まで

国内第 III 相試験 (CCT-001 試験) の維持期及び海外第 III 相試験 (C13007 試験) の全試験期間 (導入期+維持期) の有害事象及び副作用等の発現状況の概要は表 30 のとおりであった。いずれの試験においても、本薬群の副作用の発現割合がプラセボ群に比べやや高かったが、本薬群の重篤な有害事象や投与中止に至った有害事象の発現割合はプラセボ群に比べ臨床的に特段問題となるような違いは認められなかった。

表 30 維持期の有害事象の概要^{a)}

	国内第 III 相試験 (CCT-001 試験) (維持期の安全性解析対象集団)			海外第 III 相試験 (C13007 試験) ^{b)}	
	コホート A		コホート B	コホート A	
	プラセボ群 (12 例)	本薬群 (12 例)	プラセボ群 (17 例)	プラセボ群 (153 例)	本薬 Q8W 群 ^{c)} (154 例)
有害事象	83.3 (10)	75.0 (9)	70.6 (12)	83.7 (128)	87.7 (135)
副作用	8.3 (1)	16.7 (2)	0 (0)	33.3 (51)	40.9 (63)
重篤な有害事象	33.3 (4)	16.7 (2)	11.8 (2)	15.0 (23)	18.2 (28)
中止に至った有害事象	33.3 (4)	16.7 (2)	11.8 (2)	9.8 (15)	7.8 (12)
感染症	50.0 (6)	50.0 (6)	52.9 (9)	41.8 (64)	45.5 (70)
重篤な感染症	0 (0)	0 (0)	5.9 (1)	3.3 (5)	3.9 (6)
Infusion reaction	8.3 (1)	0 (0)	0 (0)	3.9 (6)	4.5 (7)

発現割合% (例数)

a) 国内第 III 相試験 (CCT-001 試験) : 維持期の治験薬投与開始時点から、非盲検コホートの治験薬投与開始時点まで非盲検コホートに移行しなかった被験者は、治験薬最終投与 16 週後まで

海外第 III 相試験 (C13007 試験) : 導入期の治験薬投与開始時点から 66 週目まで又は継続投与試験である海外第 III 相試験 (C13008 試験) 組入れまで

b) 全試験期間 (導入期+維持期)

c) 維持期コホート A で本薬が 8 週ごとに投与された被験者

機構は、CD 対象の臨床試験における有害事象の発現状況について、本薬群はプラセボ群と比較し臨床的に特段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.2.2 重要な有害事象

申請者は、本薬の添付文書において重大な副作用として注意喚起されている事象、医薬品リスク管理計画 (以下、「RMP」) に設定されている事象等を中心に、以下の検討を行った。

7.R.2.2.1 感染症について

申請者は、感染症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-001 試験) の「導入期の安全性解析対象集団」におけるの感染症関連の事象は、プラセボ群 23.1% (18/78 例) 及び本薬群 30.4% (24/79 例) に認められた。重篤な感染症関連の事象

は、プラセボ群では認められず、本薬群で2例（「肛門膿瘍」及び「ウイルス性胃腸炎」各1例）に認められたが、いずれも治験薬との関連は否定された。

国内第III相試験（CCT-001試験）の「維持期の安全性解析対象集団」における感染症関連の事象は、コホートAのプラセボ群50.0%（6/12例）、本薬群50.0%（6/12例）及びコホートBのプラセボ群52.9%（9/17例）に認められた。重篤な感染症関連の事象は、コホートBのプラセボ群で1例（「蜂巣炎」）に認められた。感染症関連の治験薬の投与中止に至った事象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」では、感染症関連の事象は63.2%（84/133例）に認められた。重篤な感染症関連の事象は12.0%（16/133例：「肛門膿瘍」4例、「腹部膿瘍」2例、「医療機器関連感染」、「感染性腸炎」、「縦隔炎」、「腸間膜膿瘍」、「真菌性眼内炎」、「中耳炎」、「直腸周囲膿瘍」、「臍帯周囲膿瘍」、「直腸膿瘍」、「敗血症」及び「敗血症性ショック」各1例、重複あり）に認められ、「腹部膿瘍」、「縦隔炎」、「中耳炎」、「直腸周囲膿瘍」、「敗血症」及び「敗血症性ショック」は副作用とされた。治験薬の投与中止に至った事象は3.8%（5/133例：「腹部膿瘍」2例、「肛門膿瘍」、「縦隔炎」及び「尿路感染」各1例）に認められた。

海外第III相試験（C13007試験）の導入期における感染症関連の事象は、コホート1のプラセボ群17.6%（26/148例）及び本薬群16.4%（36/220例）、コホート2の本薬群17.3%（129/747例）に認められた。重篤な感染症関連の事象は、コホート1のプラセボ群2例（「肛門膿瘍」及び「医療機器関連敗血症」各1例）及び本薬群2例（「腹膜炎」及び「ブドウ球菌性菌血症」各1例）、コホート2の本薬群10例（「肛門膿瘍」5例、「腸管膿瘍」、「胃腸炎」、「インフルエンザ」、「肺炎」及び「上気道感染」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事象は、コホート2の本薬群5例（「肛門膿瘍」、「毛包炎」、「带状疱疹」、「口腔ヘルペス」及び「肺炎」各1例）に認められた。

海外第III相試験（C13007試験）の維持期（コホートA）における全期間（導入期+維持期）の感染症関連の事象は、プラセボ群41.8%（64/153例）及び本薬Q8W群45.5%（70/154例）に認められた。重篤な感染症関連の事象は、プラセボ群3.3%（5/153例：「腹部膿瘍」2例、「胃腸炎」、「医療機器関連感染」、「腹膜炎」、「骨盤膿瘍」、「上気道感染」及び「創傷感染」各1例、重複あり）及び本薬Q8W群3.9%（6/154例：「肛門膿瘍」、「腹部膿瘍」、「胃腸炎」、「ウイルス性胃腸炎」、「細菌性敗血症」、「インフルエンザ」及び「敗血症」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事象は、プラセボ群2.0%（3/153例：「肛門膿瘍」、「腹部膿瘍」及び「腹膜炎」各1例）及び本薬群2.6%（4/154例：「腹部膿瘍」、「クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎」、「直腸膿瘍」及び「細菌性敗血症」各1例）に認められた。なお、維持期コホートAで本薬が4週ごとに投与された被験者及び維持期コホートBの被験者において、臨床的に特段問題となるような傾向はなかった。

以上より、感染症関連の有害事象の発現に注意は要するものの、本薬の国内外で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類似しており、本薬の安全性に特段大きな問題はないと考えられた。

機構は、感染症の発現状況について、国内第III相試験（CCT-001試験）と海外第III相試験（C13007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違いはないことを確認した。ただし、本薬は免疫系に影響を及ぼすことから、本薬の現行の添付文書で注意喚起しているように、CDにおいても感染症について注意が必要と考える。

7.R.2.2.2 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。

CD 患者を対象とした本薬の臨床試験では、infusion reaction は治験担当医師が注入に伴う反応と判断した有害事象として評価した。

国内第 III 相試験 (CCT-001 試験) の「導入期の安全性解析対象集団」における注入に伴う反応関連の事象は、プラセボ群 1.3% (1/78 例: 「頭痛」及び「咽喉刺激感」各 1 例、重複あり) 及び本薬群 5.1% (4/79 例: 「注射部位疼痛」、「注入に伴う反応」、「体温上昇」、「発疹」及び「蕁麻疹」各 1 例、重複あり) に認められた。重篤な事象及び治験薬の投与中止に至った事象はなかった。

国内第 III 相試験 (CCT-001 試験) の「維持期の安全性解析対象集団」における注入に伴う反応関連の事象は、コホート A のプラセボ群 1 例 (「発熱」) に認められた。「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事象は 5.3% (7/133 例: 「発熱」、「異常感」、「注入部位血管外漏出」、「注入に伴う反応」、「咽喉刺激感」、「発疹」及び「蕁麻疹」各 1 例) に認められたが、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、重篤な事象及び治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。

海外第 III 相試験 (C13007 試験) の導入期における注入に伴う反応関連の事象は、コホート 1 のプラセボ群 4.7% (7/148 例) 及び本薬群 2.7% (6/220 例)、コホート 2 の本薬群 2.8% (21/747 例) に認められた。重篤な事象は、コホート 2 の本薬群で 1 例 (「注入に伴う反応」) 認められたが、転帰は回復であった。治験薬の投与中止に至った事象は、重篤な事象の「注入に伴う反応」と同一症例のみであった。

海外第 III 相試験 (C13007 試験) の維持期 (コホート A) における全期間 (導入期+維持期) の注入に伴う反応関連の事象は、プラセボ群 3.9% (6/153 例) 及び本薬 Q8W 群 4.5% (7/154 例) に認められたが、重篤な事象及び治験薬の投与中止に至った事象は見られなかった。なお、維持期コホート A で本薬が 4 週ごとに投与された被験者及び維持期コホート B の被験者において、臨床的に問題となるような維持期 (コホート A) と異なる傾向はなかった。

国内第 III 相試験 (CCT-001 試験) 及び海外第 III 相試験 (C13007 試験) のいずれにおいても、治験担当医師が注入に伴う反応と判断した有害事象について本薬各群とプラセボ群で発現割合に大きな違いは見られず、臨床試験で見られた注入に伴う反応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、本薬の海外の市販後ではアナフィラキシー等の重篤な有害事象が報告されていることから、本薬の既承認の UC では RMP 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に設定し、本薬の現行の添付文書でも注意喚起しているように、CD においても同様の対応が必要と考える。

機構は、国内第 III 相試験 (CCT-001 試験) と海外第 III 相試験 (C13007 試験) において認められた infusion reaction 関連の有害事象について、本薬群はプラセボ群と比較し臨床的に特段問題となるような違いは認められていないことを確認した。ただし、本薬の海外の市販後においてアナフィラキシー等の重篤な有害事象が報告されていることから、本薬の現行の添付文書で注意喚起しているように、CD においてもアナフィラキシーや infusion reaction について注意が必要であると考えられる。

7.R.2.2.3 進行性多巣性白質脳症について

申請者は、本薬の進行性多巣性白質脳症 (以下、「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である α_4 インテグリン拮抗薬のナタリズマブ²²⁾ 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し、消化管選択的に作用するため、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。また、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。異常が認められた場合は、評価アルゴリズムに従い、検査・観察・診察を行った。

国内第 III 相試験 (CCT-001 試験) では、本薬を 1 回以上投与され自覚症状チェックリストを記入した被験者 144 例のうち、PML チェックリストで自覚症状が陽性であった被験者は 4 例であった。4 例中 2 例は他覚所見チェックリストも陽性であった。また自覚症状チェックリストでは陰性であったが、他覚所見チェックリストで陽性であった被験者は 1 例であった。他覚所見チェックリストで陽性であった 3 例は評価アルゴリズムに基づき治験依頼者が設置した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。CD 患者を対象とした海外臨床試験 (C13004 試験²³⁾、C13007 試験²⁴⁾、C13011 試験²⁵⁾ 及び C13008 試験²⁶⁾) では、1 回以上 PML 自覚症状チェックリストを記入した 1,771 例のうち、自覚症状が認められた被験者は 216 例であった。216 例中 53 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治験依頼者が設置した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、本薬の最新の定期的安全性最新報告 (PSUR、調査期間：2018 年 5 月 20 日から 2018 年 11 月 19 日) において、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、CD) の合計 7,201 例が治験に組み入れられ、6,174 例が本薬の投与を受けており、海外で本薬が発売されて以降、全世界の本薬曝露の累計は 267,514 人・年と推定されている。現時点までの情報で、海外の市販後において 1 例の PML が報告されたが、合併疾患と長期の免疫抑制剤の服用歴²⁷⁾ による影響が考えられ、本薬のベネフィットリスクバランスに影響するものではないと考える。

以上より、現時点までの情報では、国内外の臨床試験において本薬投与により PML リスクの上昇を示唆する所見は認められておらず、海外の市販後で本薬投与後に PML を発症した患者が 1 例報告されているものの、合併していた疾患と長期の免疫抑制剤の服用歴による影響が考えられた。RMP において PML は重要な潜在的リスクに設定しているが、現時点までに得られている情報では本薬の投与による PML の発現頻度は極めて低いと考えられることから、引き続き RMP において PML を重要な潜在的リスクに設定することが妥当と考える。ただし、本薬の現行の添付文書で注意喚起しているように、多発性硬化症治療薬のナタリズマブの使用歴がある CD 患者に本薬を投与する際には PML の発現に注意する必要がある、ナタリズマブを投与されている患者には本薬との併用を避ける必要がある。

機構は、現時点までに得られている国内外の本薬の安全性情報を踏まえると、引き続き RMP におい

²²⁾ 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」

²³⁾ 本薬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、海外第 II 相試験 (C13002 試験) を完了した UC 患者及び新規の UC 患者のデータが含まれる。

²⁴⁾ 中等症又は重症の活動期 CD 患者を対象にプラセボ又は本薬を 0、2 及び 6 週に静脈内投与し、以降プラセボを 4 週ごとあるいは本薬を 4 週ごと又は 8 週ごとに静脈内投与した海外第 III 相試験 (7.2 参照)。

²⁵⁾ 中等症又は重症の活動期 CD 患者を対象にプラセボ又は本薬を 0、2 及び 6 週に静脈内投与した海外第 III 相試験 (7.3 参照)。

²⁶⁾ 海外第 III 相試験 (C13007 試験及び C13011 試験) を完了又は中止した患者、又は本薬の未投与の CD 患者を対象に本薬が居住国で承認されるまで本薬を 4 週ごとに静脈内投与された長期投与試験。

²⁷⁾ HIV 感染症を合併した CD 患者で、3 種類の生物学的製剤の投与歴があり、アザチオプリンの長期 (20 年間超) 投与とステロイドの間歇投与を受けていた。

て PML を重要な潜在的リスクに設定することが妥当と考える。本薬の現行の添付文書で注意喚起しているように、多発性硬化症治療薬のナタリズマブの使用歴のある CD 患者に本薬を投与する際には PML の発現に注意する必要があり、ナタリズマブを投与されている患者には本薬との併用を避ける必要があると考える。

7.R.2.2.4 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-001 試験) の「導入期の安全性解析対象集団」における悪性腫瘍関連の事象は、プラセボ群 1 例 (「化膿性肉芽腫」) 及び本薬群 1 例 (「甲状腺腺腫」) に認められた。「維持期の安全性解析対象集団」における悪性腫瘍関連の事象は、コホート B のプラセボ群で 1 例 (「皮膚乳頭腫」) に認められた。「非盲検コホートの安全性解析対象集団」では、悪性腫瘍関連の事象は 1 例 (「肛門性器疣贅」) に認められた。

海外第 III 相試験 (C13007 試験) の導入期における悪性腫瘍関連の事象は、コホート 1 のプラセボ群で 1 例 (「メラノサイト性母斑」) 及びコホート 2 の本薬群で 1 例 (「乳癌」) に認められた。維持期 (コホート A) における全期間 (導入期+維持期) の悪性腫瘍関連の事象は、プラセボ群 1 例 (「軟部組織の良性新生物」) 及び本薬 Q8W 群 1 例 (「基底細胞癌」) に認められた。なお、維持期コホート A で本薬が 4 週ごとに投与された被験者及び維持期コホート B の被験者において、悪性腫瘍関連の事象が増多する傾向は認められなかった。

炎症性腸疾患患者では、一般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知られている。本薬の国内外臨床試験では、現時点で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 CD 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-001 試験) と海外第 III 相試験 (C13007 試験) において、悪性腫瘍の発現状況に臨床的に特段問題となる傾向は認められていないことを確認した。ただし、現時点までに本薬が投与された日本人 CD 患者数には限りがあるため、引き続き、情報収集を行う必要があると考える。

7.R.2.3 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-001 試験) における AVA 陽性の被験者の割合は、導入期では 1.6% (1/63 例)、維持期 (コホート A) では本薬群 0% (0/11 例) 及びプラセボ群 22.2% (2/9 例) であった。AVA 陽性となった被験者では、いずれも中和抗体陽性であったが、注入に伴う反応関連の事象は認められなかった。国内第 III 相試験 (CCT-001 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 陽性の被験者はいなかったため、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 (C13007 試験) において、導入期又は維持期のいずれかで 1 回以上本薬が投与された被験者で、いずれかの時点で AVA 陽性が認められた被験者は 7.9% (76/967 例) であった。AVA 陽性となった被験者のうち、49 例が中和抗体陽性であったが、infusion reaction 関連の有害事象は認められなかった。

機構は、国内第 III 相試験 (CCT-001 試験) 及び海外第 III 相試験 (C13007 試験) において、AVA の

発現率は高くなく、現時点でAVAが本薬の安全性に影響する傾向は認められていないと考える。

7.R.2.4 本薬の市販後の安全性情報

申請者は、本薬の市販後の安全性情報について、以下のように説明した。

本薬の最新の定期的安全性最新報告（PSUR、調査期間：2018年5月20日から2018年11月19日）では、海外で本薬が最初に承認された日（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、当該PSURの集計時点（2018年11月19日）までに、中等症から重症のUC及びCDの成人患者の治療薬として、68カ国で承認を取得した。本薬の臨床試験では、2018年11月19日までに健康成人及び患者を含む合計7,201例が組み入れられ、6,174例が本薬の投与を受けた。本薬の海外での発売以降、当該PSURの集計時点（2018年11月19日）までの累計曝露は、全世界で約267,514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認められなかった。また、本邦において本薬は2018年6月に中等症から重症のUCに対し承認されたが、2019年1月までに新たな安全対策が必要となるような事象は認められていない。

機構は、現時点までの国内外の本薬の安全性情報からは、安全性で特段問題となる事象は認められていないことを確認した。

7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、本邦における本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。

現時点では、本邦において既存治療で効果不十分又は不耐のCD患者に対する治療薬は、抗TNF α 抗体や抗ヒトIL-12/23p40モノクローナル抗体があるが、当該CD患者に対する治療選択肢が限られている。本薬の作用機序は、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、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消化管粘膜の炎症を低減させる機序であり、既存のCDの治療薬とは作用機序が異なる。

国内第III相試験（CCT-001試験）の成績を踏まえると、本薬の導入期（本薬3回投与）に治療反応が認められたCD患者に対し本薬の維持効果が期待でき（7.R.1）、安全性は臨床上大きな問題は認められなかったこと（7.R.2）から、本薬の臨床的意義があると考ええる。

機構は、本薬は本邦における既存のCD治療薬とは異なる作用機序を有することから、既存治療で効果不十分な中等症から重症の活動期CD患者に対する治療選択肢の一つになると考える。

なお、国内第III相試験（CCT-001試験）を踏まえ、本薬の添付文書において、「過去の治療において、栄養療法、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」と注意喚起する必要があると考える。

7.R.4 効能・効果について

機構は、国内第III相試験（CCT-001試験）の成績を踏まえると、本薬の有効性が期待でき（7.R.1）、安全性は許容可能と考えられること（7.R.2）から、本薬の効能・効果を「中等症から重症の活動期クローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限り）」とすることは差し支えないと考える。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、国内第 III 相試験（CCT-001 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 CD 患者対象の海外第 II 相用量反応性試験（L299-016 試験〈参考資料〉）において、プラセボ、本薬 0.5 又は 2 mg/kg を 1 及び 29 日目に投与したときの 57 日目の寛解率は、プラセボ群、本薬 0.5 mg/kg 群及び本薬 2 mg/kg 群でそれぞれ 20.7%、29.5%及び 36.9%であり、本薬 2 mg/kg 群ではプラセボ群に比べ、高い傾向が認められた。また、本薬の健康成人及び UC 患者の海外臨床試験成績から、本薬 10 mg/kg までの忍容性は良好であり、より高用量を用いることで、AVA 発現率は低下し、より高い有効性が期待できると考えられた⁴⁾。したがって、本薬の健康成人の海外臨床試験成績から、UC⁴⁾と同様に CD でも本薬を体重換算の用量で投与する必要性は高くないと考えた。

以上の検討を踏まえ、CD を対象とした海外第 III 相試験（C13007 試験）で、本薬の投与量を固定用量の 300 mg（2 mg/kg の倍量である 4 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、導入期において初回投与後は 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（C13007 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。

国内第 III 相試験（CCT-001 試験）では、海外第 III 相試験（C13007 試験）と同様に本薬 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-001 試験）の結果、本薬の有効性が期待でき（7.R.1）、安全性は許容可能と考えられた（7.R.2）。

したがって、国内第 III 相試験（CCT-001 試験）の成績を踏まえ、本邦における本薬の申請用法・用量は、「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。」と設定した。

機構は、国内第 III 相試験（CCT-001 試験）の成績を踏まえ、本薬の CD に対する用法・用量を「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。」と設定することは差し支えないと考える。本薬の現行の添付文書の〈用法・用量に関連する使用上の注意〉に記載してあるように CD においても、本薬を 3 回投与しても治療反応が得られない場合、治療法を再考する必要があると考える。

7.R.6 CD に対する既存の治療薬との併用について

申請者は、CD に対する既存の治療薬と本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-001 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、CD 患者に本薬と抗 TNF α 抗体製剤等の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、本薬の現行の添付文書で注意喚起しているように、CD においても本薬と他の免疫抑制作用を有する生物学的製剤の併用を避ける必要があると考える。

機構は、本薬の現行の添付文書で注意喚起しているように、CD においても本薬と免疫抑制作用を有する生物学的製剤との併用を避ける必要があると考える。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、表 31 のような製造販売後調査計画（案）を提示している。

表 31 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 CD 患者に対する本薬長期投与時の安全性及び有効性を評価・検討する
登録方法	中央登録方式
予定症例数	300 例
予定施設数	約 80 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活動期 CD 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、生年月日、重症度、発症時期、病変の広がりによる病型分類、ステロイド治療歴、投与開始前 3 カ月以内の前療法歴、既往歴・合併症、抗 TNFα 抗体治療歴等）本薬の投与状況、併用薬（CD の治療薬、CD 以外の治療薬）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、本薬投与中止の原因、処置、転帰、本薬との因果関係等）CDAI スコアQOL、臨床検査値（CRP、カルプロテクチン等）

機構は、申請者の提示している調査計画案に特段大きな問題はないと考える。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の既存治療に効果不十分の中等症から重症の活動期クローン病に対する有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目はクローン病における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。

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 31 年 4 月 10 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 30 年 7 月 18 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 有効性及び安全性について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 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。

1.2 効能・効果について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した「7.R.4 効能・効果について」に関する機構の判断は専門委員から支持され、機構は、本薬の【効能又は効果】、<効能又は効果に関連する注意>を以下のように設定することが適切と判断した。

【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)

中等症から重症の活動期クローン病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)

(下線部追加)

<効能又は効果に関連する注意>

潰瘍性大腸炎

過去の治療において、他の薬物療法 (ステロイド、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。(【臨床成績】の項参照)

クローン病

過去の治療において、栄養療法、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。（【臨床成績】の項参照）

（下線部追加）

1.3 用法・用量について

専門協議において、審査報告（1）に記載した「7.R.5 用法・用量について」に関する機構の判断は専門委員から支持され、機構は、本薬の【用法及び用量】、＜用法及び用量に関連する注意＞を以下のよう

【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。（【臨床成績】の項参照）
- （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。（「適用上の注意」の項参照）

（変更なし）

1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）の「7.R.6 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、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 32 に示す安全性検討事項を設定すること、表 33 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 34 に示す使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 32 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
・過敏性反応を含む 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 33 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（UC） ・特定使用成績調査（UC） ・特定使用成績調査（CD）	・市販直後調査による情報提供（UC） ・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と提供

表 34 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 CD 患者に対する本薬長期投与時の安全性及び有効性を評価・検討する
登録方法	中央登録方式
予定症例数	300 例
予定施設数	約 80 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活動期 CD 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、生年月日、重症度、発症時期、病変の広がりによる病型分類、ステロイド治療歴、投与開始前 3 カ月以内の前療法歴、既往歴・合併症、抗 TNFα 抗体治療歴、抗 IL-12/23p40 抗体治療歴等) ・本薬の投与状況、併用薬の投与状況、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、本薬投与中止の原因、処置、転帰、本薬との因果関係等) ・CDAI スコア ・QOL、臨床検査値 (CRP、カルプロテクチン等)

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

2.1 適合性書面調査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。

2.2 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

- ・原資料の一部 (HIV 抗体検査結果報告書) の保存不備

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果並びに用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新効能医薬品としての申請であるものの、既に付与されている再審査期間の残余期間が 4 年以上であることから、再審査期間は残余期間 (平成 38 年 7 月 1 日まで) と設定することが適切と判断する。

[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)

中等症から重症の活動期クローン病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)

(下線部追加)

[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。

(変更なし)

[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
AVA	Anti-vedolizumab antibody	抗ベドリズマブ抗体
AZA	Azathioprine	アザチオプリン
CD	Crohn's disease	クローン病
CDAI	Crohn's disease activity index	—
CMH	Cochran mantel haenszel	—
CRP	C-reactive protein	C 反応性タンパク質
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
ECCO	European crohn's and colitis organization	欧州クローン病・大腸炎学会議
ECL	Electrochemiluminescence	電気化学発光
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
Ht	Hematocrit	ヘマトクリット
ICH	International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
IL	Interleukin	インターロイキン
ITT	Intention-to-treat	—
ITT 解析対象集団	—	海外第 III 相試験 (C13011 試験) の導入期 (プラセボ群及び本薬群)
MAAdCAM-1	Mucosal addressin cell adhesion molecule-1	粘膜アドレシン細胞接着分子-1
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MRI	Magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像
MRSA	Methicillin - resistant staphylococcus aureus	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
PML	Progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
PSUR	Periodic safety update report	定期的安全性最新報告
Q4W	Once every 4 weeks	海外第 III 相試験 (C13007 試験) の維持期における治験薬の 4 週ごとの投与
Q8W	Once every 8 weeks	海外第 III 相試験 (C13007 試験) の維持期における治験薬の 8 週ごとの投与
QOL	Quality of life	生活の質
RMP	Risk management plan	医薬品リスク管理計画
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
UC	Ulcerative colitis	潰瘍性大腸炎

安全性解析対象集団	—	海外第 III 相試験 (C13011 試験) の導入期 (プラセボ群及び本薬群)
維持期 ITT 解析対象集団	—	海外第 III 相試験 (C13007 試験) の維持期のコホート A (プラセボ群及び本薬群)
維持期の安全性解析対象集団	—	国内第 III 相試験 (CCT-001 試験) の維持期のコホート A (プラセボ群及び本薬群) 及びコホート B (プラセボ群)
維持期の最大の解析対象集団	—	国内第 III 相試験 (CCT-001 試験) の維持期のコホート A (プラセボ群及び本薬群) 海外第 III 相試験 (C13007 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」
維持期非 ITT 解析対象集団	—	海外第 III 相試験 (C13007 試験) の維持期のコホート B (プラセボ群及び本薬 Q4W 群)
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
現行の添付文書	—	本邦における本薬の既承認の潰瘍性大腸炎の添付文書
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 (C13007 試験) の導入期のコホート 1 (プラセボ群及び本薬群)
導入期の安全性解析対象集団	—	国内第 III 相試験 (CCT-001 試験) の導入期 (プラセボ群及び本薬群) 海外第 III 相試験 (C13007 試験) の導入期 (コホート 1 (プラセボ群及び本薬群) 及びコホート 2 (本薬群))
導入期の最大の解析対象集団	—	国内第 III 相試験 (CCT-001 試験) の導入期 (プラセボ群及び本薬群)
ナタリズマブ	—	ナタリズマブ (遺伝子組換え)
非盲検コホートの安全性解析対象集団	—	国内第 III 相試験 (CCT-001 試験) の非盲検コホートで本薬が投与された集団
非盲検コホートの最大の解析対象集団	—	国内第 III 相試験 (CCT-001 試験) の非盲検コホートで本薬が投与された集団
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)
本剤	—	エンタイビオ点滴静注用 300 mg