

審議結果報告書

令和 2 年 3 月 6 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ステラーラ点滴静注130 mg、同皮下注45 mgシリンジ
[一 般 名] ウステキヌマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 31 年 3 月 28 日

[審 議 結 果]

令和 2 年 2 月 28 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 4 年とされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和2年2月10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] ステラーラ点滴静注 130 mg、同皮下注 45 mg シリンジ
[一般名] ウステキヌマブ（遺伝子組換え）
[申請者] ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日] 平成31年3月28日
[剤形・含量] ステラーラ点滴静注 130 mg :
1 バイアル中にウステキヌマブ（遺伝子組換え）130 mg を含有する水性注射剤
ステラーラ皮下注 45 mg シリンジ :
1 シリンジ中にウステキヌマブ（遺伝子組換え）45 mg を含有する水性注射剤
[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、本品目の中等症から重症の潰瘍性大腸炎に対する有効性は示され、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]

ステラーラ点滴静注 130 mg :

中等症から重症の活動期クローン病の導入療法（既存治療で効果不十分な場合に限り）

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

ステラーラ皮下注 45 mg シリンジ :

既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、関節症性乾癬

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

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の維持療法（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]

ステラーラ点滴静注 130 mg :

通常、成人にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）として、導入療法の初回に、以下に示す用量を単回点滴静注する。

患者体重／投与量

55 kg 以下／260 mg

55 kg を超える 85 kg 以下／390 mg

85 kg を超える／520 mg

ステラーラ皮下注 45 mg シリンジ :

尋常性乾癬及び関節症性乾癬

通常、成人にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）として 1 回 45 mg を皮下投与する。初回投与及びその 4 週後に投与し、以降 12 週間隔で投与する。

ただし、効果不十分な場合には 1 回 90 mg を投与することができる。

クローン病／潰瘍性大腸炎

ウステキヌマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤を投与 8 週後に、通常、成人にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）として 90 mg を皮下投与し、以降は 12 週間隔で 90 mg を皮下投与する。なお、効果が減弱した場合には、投与間隔を 8 週間に短縮できる。

（下線部追加）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和元年 12 月 19 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] ステラーラ点滴静注 130 mg、同皮下注 45 mg シリンジ
- [一般名] ウステキヌマブ（遺伝子組換え）
- [申請者] ヤンセンファーマ株式会社
- [申請年月日] 平成 31 年 3 月 28 日
- [剤形・含量] ステラーラ点滴静注 130 mg :
1 バイアル中にウステキヌマブ（遺伝子組換え）130 mg を含有する水性注射剤
ステラーラ皮下注 45 mg シリンジ :
1 シリンジ中にウステキヌマブ（遺伝子組換え）45 mg を含有する水性注射剤

- [申請時の効能・効果] ステラーラ点滴静注 130 mg :
中等症から重症の活動期クローン病の導入療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

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

- ステラーラ皮下注 45 mg シリンジ :
既存治療で効果不十分な下記疾患
尋常性乾癬、関節症性乾癬

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

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の維持療法（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] ステラーラ点滴静注 130 mg :
通常、成人にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）として、導入療法の初回に、以下に示す用量を単回点滴静注する。

患者体重／投与量
55 kg 以下／260 mg
55 kg を超える 85 kg 以下／390 mg
85 kg を超える／520 mg

ステラーラ皮下注 45 mg シリンジ：

尋常性乾癬及び関節症性乾癬

通常、成人にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）として1回 45 mg を皮下投与する。初回投与及びその4週後に投与し、以降12週間隔で投与する。ただし、効果不十分な場合には1回 90 mg を投与することができる。

クローン病／潰瘍性大腸炎

ウステキヌマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤を投与8週後に、通常、成人にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）として90 mg を皮下投与し、以降は12週間隔で90 mg を皮下投与する。なお、効果が減弱した場合には、投与間隔を8週間に短縮できる。

（下線部追加）

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.4	
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.....	6
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	30
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	31

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

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

UC の薬物治療は、主として重症度と罹患範囲に応じて薬剤が選択されている。活動期には、軽症から中等症にはメサラジン製剤が広く用いられ、効果がみられない場合や重症にはステロイド等が、ステロイド抵抗例ではタクロリムスや抗 TNF α 抗体等が使用される。また、寛解期には主にメサラジン製剤が用いられるが、ステロイド依存例ではアザチオプリン等の免疫調節薬が、抗 TNF α 抗体で活動性が改善した場合には引き続き抗 TNF α 抗体が用いられる（『潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針 平成 30 年度改訂版（平成 31 年 3 月 31 日）』厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」（鈴木班）平成 30 年度分担研究報告書別冊）。

ウステキヌマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）は、ヒトインターロイキン（以下、「IL」）-12/23 p40 に対するヒト免疫グロブリン G1k モノクローナル抗体である。本邦において 2011 年 1 月に本薬の皮下注製剤が「既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬、関節症性乾癬」を効能・効果として承認されて以降、2017 年 3 月に本薬の静注製剤及び皮下注製剤がそれぞれ「中等症から重症の活動期クローン病の導入療法（既存治療で効果不十分な場合に限り）」及び「中等症から重症の活動期クローン病の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限り）」を効能・効果として承認されている。

今般、申請者は、中等症から重症の UC 患者を対象とした国際共同第 III 相試験を実施し、有効性及び安全性が確認できたとして、医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

なお、海外では、本薬は 2008 年 12 月にカナダで乾癬に係る適応で承認されて以降、2019 年 10 月現在、欧米を含む 90 カ国以上で承認されている。UC の適応については、2019 年 9 月に欧州で、2019 年 10 月に米国で承認されている。

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¹⁾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。

¹⁾ 「ステラーラ皮下注 45 mg シリンジ 審査報告書」（平成 22 年 11 月 10 日）

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血清中本薬濃度及び抗本薬抗体の測定法はクローン病（以下、「CD」）に係る製造販売承認事項一部変更承認時と同一であること²⁾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、中等症から重症の UC 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（CNT01275UCO3001）では、血清中本薬濃度及び血清中の抗本薬抗体は電気化学発光免疫測定法（ECLIA 法）で測定され、血清中本薬濃度の定量下限値は 16.88 ng/mL であった。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 国際共同第 III 相試験（CTD 5.3.5.1.1-1 及び 5.3.5.1.1-2：試験番号 CNT01275UCO3001 <2015 年 8 月～■■■年■月■日カットオフ>）

18 歳以上の中等症から重症の UC 患者における本薬の薬物動態が検討された（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）。

本薬 130 mg 又は本薬 6 mg/kg（体重 55 kg 以下は本薬 260 mg、体重 55 kg 超 85 kg 以下は本薬 390 mg、体重 85 kg 超は本薬 520 mg）のいずれかを単回静脈内投与したときの、血清中本薬濃度推移は図 1 のとおりであった。

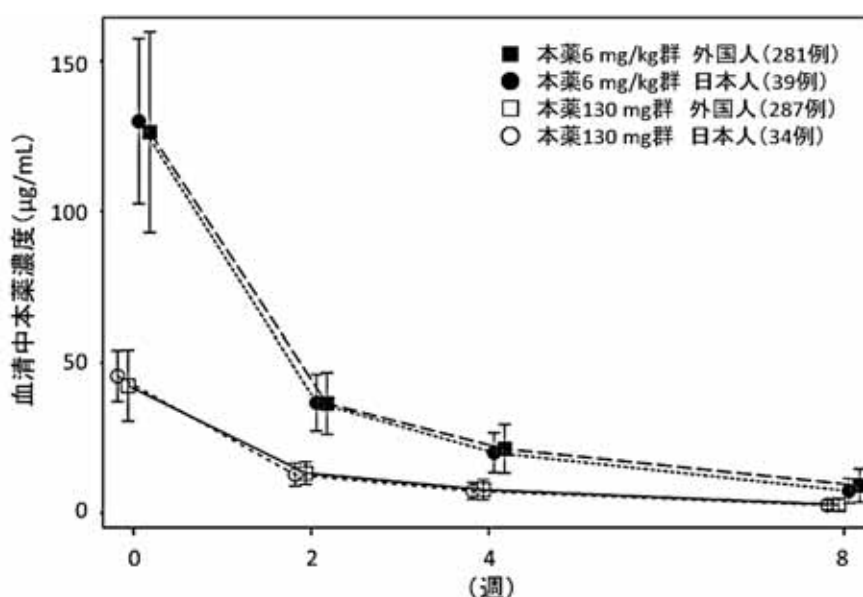


図 1 本薬 6 mg/kg 又は本薬 130 mg を単回静脈投与したときの血清中本薬濃度推移（平均値±標準偏差）

単回静脈内投与により 8 週目に臨床反応が認められた被験者を対象に、本薬 90 mg を 12 週間隔又は本薬 90 mg を 8 週間隔で反復皮下投与したときの、血清中本薬濃度推移は図 2 及び図 3 のとおりであった。

²⁾ 「ステラーラ点滴静注 130 mg、同皮下注 45 mg シリンジ 審査報告書」（平成 29 年 1 月 27 日）

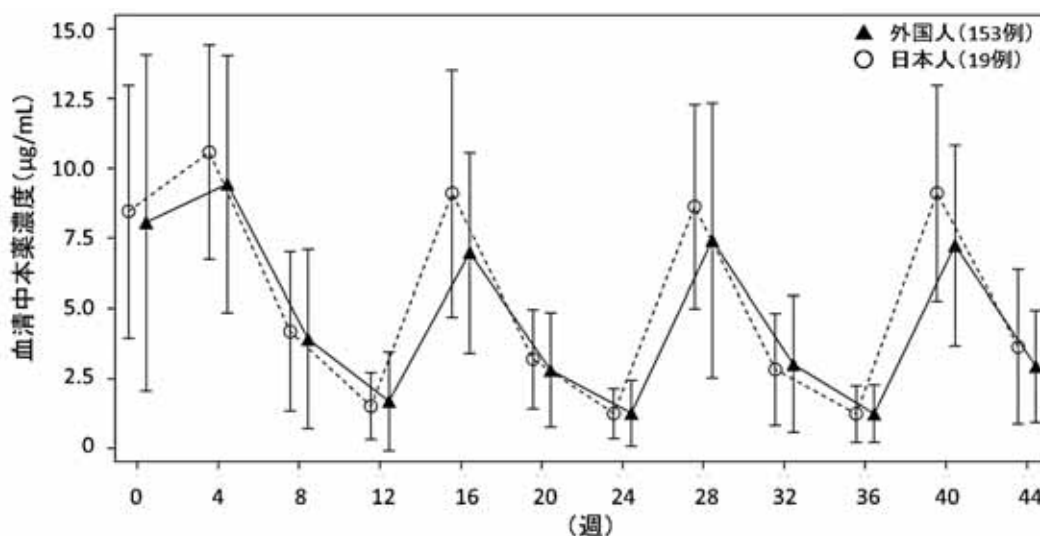


図2 本薬 90 mg を 12 週間隔で反復皮下投与したときの血清中本薬濃度推移 (平均値±標準偏差)

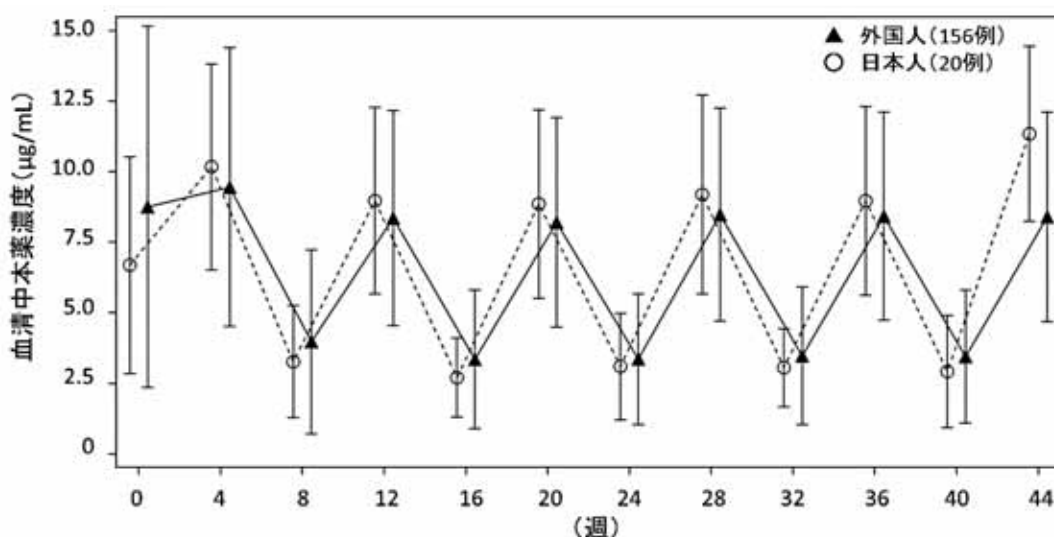


図3 本薬 90 mg を 8 週間隔で反復皮下投与したときの血清中本薬濃度推移 (平均値±標準偏差)

本薬が投与された被験者において、維持期終了時までの抗本薬抗体の発現割合は 5.7% (39/680 例) であり、11 例が中和抗体陽性であった。日本人集団については、抗本薬抗体の発現割合は 3.5% (3/85 例) であり、2 例が中和抗体陽性であった。

なお、抗本薬抗体及び中和抗体については、7.R.2.4 で引き続き検討を行った。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 UC 患者における本薬の薬物動態の民族差について

申請者は、UC 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。

UC 患者を対象とした国際共同第 III 相試験について、本薬単回静脈内投与時の血清中本薬濃度推移 (図 1) 及び単回静脈内投与後に本薬反復皮下投与時の血清中本薬濃度推移 (図 2 及び図 3) について、個体間変動が大きいものの、日本人と外国人の血清中本薬濃度推移の分布は概ね重なっていることから、日本人と外国人における本薬の薬物動態に臨床上問題となるような大きな差異はないと考える。

機構は申請者の説明を了承した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性の評価資料として、日本人 UC 患者を含む国際共同第 III 相試験が提出された(表 1)。

表 1 臨床試験

実施地域	相	試験名	対象患者	群、例数	用法・用量の概略	導入期及び維持期の有効性の主要評価項目
国際共同	III	CNT01275 UCO3001	中等症から重症の UC 患者	<導入期> (二重盲検) プラセボ群：319 例 (日本人 34 例) 130 mg 群：320 例 (日本人 34 例) 6 mg/kg 群：322 例 (日本人 39 例)	プラセボ、本薬 130 mg 又は本薬 6 mg/kg のいずれかを単回静脈内投与	8 週目の臨床的寛解率
				8 週目に臨床反応が認められなかった被験者への追加投与 (二重盲検) プラセボ群：184 例 (日本人 24 例) 本薬 (130 mg 又は 6 mg/kg) 群：233 例 (日本人 23 例)	プラセボ群： 本薬 6 mg/kg 単回静脈内投与 本薬群： 本薬 90 mg 単回皮下投与	—
				<維持期> (二重盲検) 再ランダム化集団 ^{a)} プラセボ群：175 例 (日本人 28 例) 90 mg/q12w 群：172 例 (日本人 19 例) 90 mg/q8w 群：176 例 (日本人 20 例)	プラセボ又は本薬 90 mg を 12 週間隔又は 8 週間隔で皮下投与	維持期 44 週目 (導入期の本薬投与から 52 週目) の臨床的寛解率
				非再ランダム化集団 (二重盲検) ・導入期プラセボ群で 8 週に臨床反応が認められた被験者：103 例 (日本人 7 例) ・導入期 130 mg 群又は 6 mg/kg 群の遅延反応者 ^{b)} ：157 例 (日本人 18 例)	導入期プラセボ群 8 週臨床反応あり： プラセボ皮下投与 導入期本薬群の遅延反応者： 本薬 90 mg を 8 週間隔で皮下投与	—
		<継続投与期> (二重盲検) 維持期 44 週を終了した被験者	維持期終了時と同じ投与方法で継続 (維持期投与開始から 200 週後まで投与) 維持期プラセボ群： 本薬 90 mg を 8 週間隔で皮下投与 維持期 90 mg/q12w 群： 本薬 90 mg を 12 週間隔で皮下投与 維持期 90 mg/q8w 群： 本薬 90 mg を 8 週間隔で皮下投与 なお、疾患活動性が悪化した場合は「本薬 90 mg を 8 週間隔で皮下投与」に変更が可能 ^{c)}	—		

a) 再ランダム化集団：導入期に 130 mg 群及び 6 mg/kg 群で 8 週に臨床反応が認められた被験者並びに導入期にプラセボ群で 8 週に臨床反応が認められず 8 週に本薬 6 mg/kg が単回静脈内投与され 16 週に臨床反応が認められた被験者

b) 8 週に臨床反応が認められず本薬 90 mg 皮下投与し、16 週に臨床反応が認められた被験者

c) 維持期の再ランダム化集団からの移行例のみ

7.1 国際共同第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1.1-1 及び 5.3.5.1.1-2 : 試験番号 CNT01275UCO3001 <2015 年 8 月～■■■■ 年 ■ 月 ■ 日カットオフ³⁾ (維持期開始から 220 週後まで継続中) >

18 歳以上の中等症から重症の UC 患者 (表 2 及び表 3) (目標症例数：導入期におけるランダム化例数として 951 例 (各群 317 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日本を含む 24 カ国 244 施設 (国内 50 施設) で実施された。

³⁾ 登録された最後の被験者の維持期の最終観察日。

表2 主な選択基準

<p>以下のすべてを満たす患者 (Mayo スコアは表4 参照)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ベースライン時 (0 週) の Mayo スコアが 6 以上 12 以下 ・内視鏡検査サブスコア (中央判定) が 2 以上 ・次のいずれかに該当 <ul style="list-style-type: none"> ・生物学的製剤 (抗 TNFα 抗体又はベドリズマブ (遺伝子組換え)) の投与歴があり、無効、効果不十分、効果消失又は不忍容 ・経口又は静注ステロイド、AZA、6-MP のいずれかで無効、効果不十分又は不忍容 ・治験薬の初回投与前に、以下を満たしていること <ul style="list-style-type: none"> ・免疫調節薬 (AZA、6-MP、MTX 等) が投与されている場合は、投与期間が 12 週間以上であり、かつ投与量が 4 週間以上一定であること ・AZA、6-MP 又は MTX の投与が最近中止された場合は、投与中止から 4 週間以上経過していること ・経口 5-ASA 製剤を投与されている場合は、投与量が 2 週間以上一定であること ・経口コルチコステロイドを投与されている場合は、プレドニゾン 20 mg/日以下又はこれに相当する投与量 2 週間以上一定であること ・ブデソニドを投与されている場合は、投与量が 2 週間以上一定であること ・経口 5-ASA 又は経口コルチコステロイド (ブデソニドを含む) の投与が最近中止された場合は、投与中止から 2 週間以上経過していること ・治験薬の初回投与前、以下のように薬剤を中止していること <ul style="list-style-type: none"> ・ベドリズマブ (遺伝子組換え) を中止してから 4 カ月以上経過 ・抗 TNFα 抗体を中止してから 8 週間以上経過 ・シクロスポリン、タクロリムス又はシロリムスを中止してから 4 週間以上経過 ・コルチコステロイド直腸製剤又は 5-ASA 直腸製剤を中止してから 2 週間以上経過

表3 主な除外基準

<ul style="list-style-type: none"> ・スクリーニング時又はベースライン時に、以下 5 項目のうち 4 項目以上を認める <ol style="list-style-type: none"> 1) 6 回/日以上肉眼的血便を伴う下痢 2) 局所性重症傾向又は腹壁反跳痛 3) 持続性の発熱 (37.5°C 以上) 4) 頻脈 (90 回/分超) 5) 貧血 (ヘモグロビン 8.5 g/dL 未満) ・IL-12 及び/又は IL-23 を標的とする生物学的治療、ナタリズマブ (遺伝子組換え)、リツキシマブ (遺伝子組換え) 等の投与を受けたことがある ・治験薬の初回投与前 2 週間以内にアフエレーシスを行っている
--

表4 Mayo スコア

<ul style="list-style-type: none"> ・Mayo スコア：以下の 4 つのサブスコアの合計 (0~12) ・部分 Mayo スコア：Mayo スコアから内視鏡検査サブスコアを除いたもの (0~9) 	
排便回数	<p>0：正常時の 1 日排便回数と同程度</p> <p>1：正常時の 1 日排便回数より 1~2 回多い</p> <p>2：正常時の 1 日排便回数より 3~4 回多い</p> <p>3：正常時の 1 日排便回数より 5 回以上多い</p>
直腸出血	<p>毎日の出血スコアは、1 日で最も重度の出血を表す</p> <p>0：血液を認めず</p> <p>1：少量の血液、排便回数の半分以下</p> <p>2：はっきりした血液、ほぼ毎回</p> <p>3：ほぼ血液ばかり</p>
内視鏡検査	<p>0：正常又は寛解期</p> <p>1：軽症 (紅斑、血管透見の減少、軽度脆弱化)</p> <p>2：中等症 (顕著な紅斑、血管透見の消失、脆弱性、びらん)</p> <p>3：重症 (自然出血又は潰瘍)</p>
医師包括的評価 Physician's Global Assessment (PGA)	<p>他 3 つの基準、腹部不快感及び全体的な健康生活感に関する患者の想起、並びに身体所見や患者のパフォーマンスステータス等その他の観察を取り入れる。</p> <p>0：正常</p> <p>1：軽症</p> <p>2：中等症</p> <p>3：重症</p>

有効性評価項目の定義は表 5 のとおりとされた。

表 5 主な有効性評価項目及び効果判定基準

臨床的寛解 (Clinical remission)	Mayo スコアが 2 以下、かついずれのサブスコアも 1 を超えない
臨床反応 (Clinical response)	Mayo スコアがベースラインから 30% 以上かつ 3 ポイント以上減少するとともに、Mayo 直腸出血サブスコアが 1 ポイント以上減少する、若しくは 0 又は 1 になった場合
部分 Mayo 寛解 (Partial Mayo remission)	部分 Mayo スコアが 2 以下
コルチコステロイドフリー寛解	寛解維持期終了時に臨床的寛解が得られ、コルチコステロイドが完全に不要となったか (寛解維持期ベースラインでコルチコステロイドを併用している被験者)、コルチコステロイドの併用を開始しなかった場合 (寛解維持期ベースラインで投与されていない被験者)
内視鏡的治癒	Mayo 内視鏡検査サブスコアが 0 又は 1
組織学的治癒	陰窩における好中球浸潤 5% 未満、陰窩破壊なし、びらん、潰瘍形成又は肉芽組織なし
粘膜治癒	組織学的治癒及び内視鏡的治癒のいずれも得られた場合
臨床的再燃	部分 Mayo スコアが 4 以上かつ寛解維持期のベースラインから比較し部分 Mayo スコアが 2 ポイント以上増加、又は部分 Mayo スコアが 7 以上

試験のデザインの概略を図 4 に示す。本試験では最大 16 週間の導入期、44 週間の維持期及び 176 週間の継続投与期が設定された。

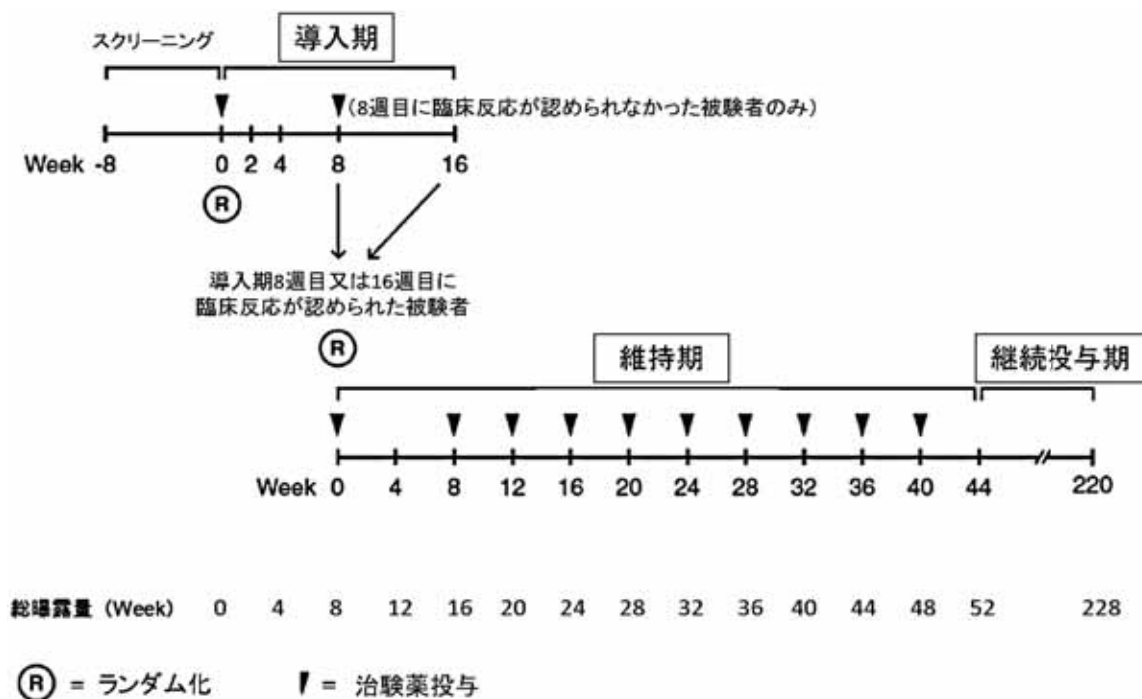


図 4 試験のデザイン

導入期の用法・用量は、プラセボ、本薬 130 mg 又は本薬 6 mg/kg (体重 55 kg 以下は本薬 260 mg、体重 55 kg 超 85 kg 以下は本薬 390 mg、体重 85 kg 超は本薬 520 mg) を 1 時間以上かけて単回静脈内投与することとされた。導入期 8 週目に臨床反応が認められなかった被験者は、8 週時に治験薬を追加投与 (プラセボ群は本薬 6 mg/kg を単回静脈内投与⁴⁾ (以下、「プラセボ→6 mg/kg IV 追加投与例」)、本薬群 (130 mg 又は 6 mg/kg) は本薬 90 mg を単回皮下投与⁵⁾ (以下、「本薬→90 mg SC 追加投与例」) することとされた。

⁴⁾ 盲検性を維持するため、本薬 6 mg/kg を単回静脈内投与に加え、プラセボを単回皮下投与。

⁵⁾ 盲検性を維持するため、本薬 90 mg を単回皮下投与に加え、プラセボを単回静脈内投与。

維持期における用法・用量の概要は図5のとおりであり、導入期における投与群及び臨床反応の有無に応じて投与することとされた。

維持期の再ランダム化集団には、導入期に本薬単回静脈内投与により8週目に臨床反応が認められた被験者⁶⁾が組み入れられ、再ランダム化された。用法・用量は、プラセボ、本薬90mgを12週間隔（以下、「90mg/q12w群」）又は本薬90mgを8週間隔（以下、「90mg/q8w群」）のいずれかで皮下投与する（最終投与は90mg/q12w群が36週目、90mg/q8w群が40週目）こととされた。

維持期の非再ランダム化集団には、導入期にプラセボ単回静脈内投与により臨床反応が認められた被験者及び導入期に本薬（130mg又は6mg/kg）単回静脈内投与により8週目に臨床反応が認められず、8週時に本薬90mgを単回皮下投与され16週目に臨床反応が認められた被験者（以下、「導入期の遅延反応者」）が組み入れられた。用法・用量は、導入期にプラセボ単回静脈内投与により臨床反応が認められた被験者はプラセボを、導入期の遅延反応者は本薬90mgを8週間隔で皮下投与することとされた。

なお、盲検性を維持するため、維持期の8週目からすべての被験者に対し4週ごとに治験薬が皮下投与された。

継続投与期の用法・用量は、維持期の用法・用量を継続することとされ、維持期投与開始から220週までとされた。なお、維持期の再ランダム化集団から移行した被験者のうち、疾患活動性が悪化した場合は、56週目以降に、用法・用量を「本薬90mgを8週間隔で皮下投与」に変更することが可能とされ、投与間隔変更後16週までに治療効果が認められなかった場合は、治験薬の投与を中止することとされた。

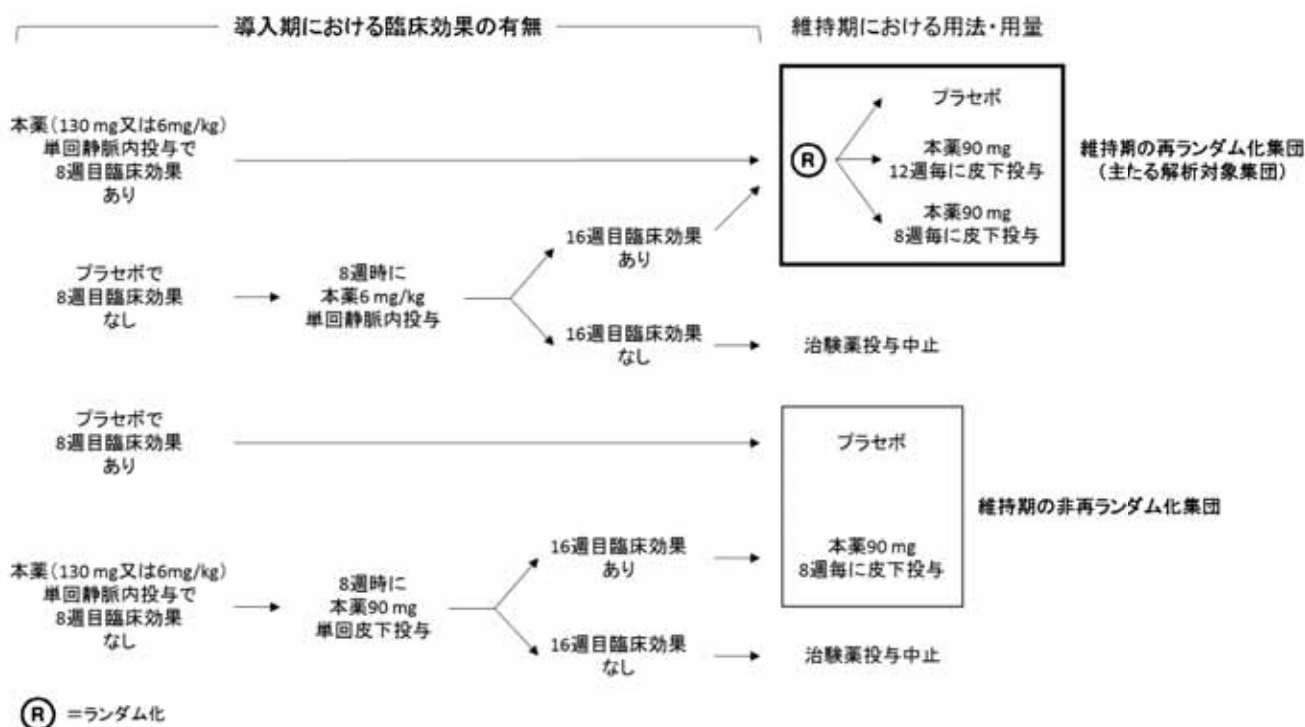


図5 維持期の用法・用量の概略

⁶⁾ 130mg群及び6mg/kg群で8週目に臨床反応が認められた被験者並びにプラセボ群で8週目に臨床反応が認められず、8週目に本薬6mg/kgが単回静脈内投与され16週目に臨床反応が認められた被験者。

導入期に 961 例（プラセボ群 319 例〈日本人 34 例〉、130 mg 群 320 例〈日本人 34 例〉及び 6 mg/kg 群 322 例〈日本人 39 例〉）がランダム化され、「導入期の有効性解析対象集団」とされた。治験薬が投与されなかった本薬 130 mg/kg 群の 1 例（外国人）を除いた 960 例（プラセボ群 319 例、130 mg 群 321 例及び 6 mg/kg 群 320 例）が「導入期の安全性解析対象集団」とされた⁷⁾。なお、導入期 8 週目に臨床効果が認められず、本薬を追加投与された被験者は、417 例（日本人 47 例）（プラセボ群 184 例〈日本人 24 例〉及び 130 mg 群又は 6 mg/kg 群 233 例〈日本人 23 例〉）であった。

導入期中の中止例は、5.1% (49/961 例) であり、このうち 8 週までの中止例は 20 例（プラセボ群 12 例、130 mg 群 6 例及び 6 mg/kg 群 2 例）、8 週目以降の中止例は 29 例⁸⁾（プラセボ群 11 例、130 mg 群 5 例及び 6 mg/kg 群 13 例）であった。8 週までの中止例における中止理由は、「同意撤回」14 例（プラセボ群 9 例及び 130 mg 群 5 例）、「有害事象」2 例（プラセボ群 2 例）、「追跡不能」1 例（6 mg/kg 群）、「治験依頼者の判断」1 例（130 mg 群）、「死亡」1 例（6 mg/kg 群）及び「その他」1 例（プラセボ群）であった。日本人の中止例はなかった。導入期 8 週時から最終評価時点⁹⁾までの中止例における中止理由は、「同意撤回」19 例（プラセボ群 8 例、130 mg 群又は 6 mg/kg 群 11 例）、「有害事象」2 例（プラセボ群 1 例、130 mg 群又は 6 mg/kg 群 1 例）、「治験依頼者の判断」1 例（プラセボ群）及び「その他」7 例（プラセボ群 1 例、130 mg 群又は 6 mg/kg 群 6 例）であった。日本人の中止例は、プラセボ群 1 例で、中止理由は「その他」であった。

維持期には 783 例が組み入れられ、このうち再ランダム化集団の 523 例（プラセボ群 175 例〈日本人 28 例〉、90 mg/q12w 群 172 例〈日本人 19 例〉及び 90 mg/q8w 群 176 例〈日本人 20 例〉）が「維持期の主要な有効性解析対象集団」及び「維持期の主要な安全性解析対象集団」とされた。

維持期の再ランダム化集団における中止例は、5.5% (29/523 例 (プラセボ群 5.7% (10/175 例)、90 mg/q12w 群 6.4% (11/172 例) 及び 90 mg/q8w 群 4.5% (8/176 例)) であった。中止理由は、「同意撤回」23 例（プラセボ群 8 例、90 mg/q12w 群 10 例及び 90 mg/q8w 群 5 例）、「追跡不能」2 例（プラセボ群 1 例及び 90 mg/q8w 群 1 例）、「治験依頼者の判断」2 例（プラセボ群 1 例及び 90 mg/q8w 群 1 例）、「その他」2 例（90 mg/q12w 群 1 例及び 90 mg/q8w 群 1 例）であった。日本人の中止例は、90 mg/q12w 群 1 例で、中止理由は「同意撤回」であった。

維持期の非再ランダム化集団 260 例（プラセボ群 103 例〈日本人 7 例〉及び 90 mg/q8w 群 157 例〈日本人 18 例〉）における中止例は、プラセボ群 8.7% (9/103 例) 及び 90 mg/q8w 群 5.1% (8/157 例) であった。中止理由は、「同意撤回」12 例（プラセボ群 7 例及び 90 mg/q8w 群 5 例）、「追跡不能」及び「死亡」各 1 例、「その他」3 例（プラセボ群 2 例及び 90 mg/q8w 群 1 例）であった。日本人の中止例はなかった。

導入期の有効性について、主要評価項目である「8 週目の臨床的寛解率」は表 6 のとおりであり、130 mg 群及び 6 mg/kg 群のいずれもプラセボ群に対する優越性が検証された（いずれも $p < 0.001$ 、有意水準両側 5%、Cochran-Mantel Haenszel 検定、Hochberg 法による検定の多重性の調整）。なお、日本人集団の結果については 7.R.1.1 参照。

⁷⁾ 6 mg/kg 群にランダム化された 2 例の本薬投与量が 130 mg に近似していたことから、有効性及び安全性の解析では 130 mg 群に含めて解析された。

⁸⁾ 8 週時に追加投与を受けずに中止した例及び 8 週時に追加投与を受けた後に中止した例を含む。

⁹⁾ 16 週に臨床反応が認められた場合は 16 週まで、認められなかった場合は安全性評価最終時点の治験薬最終投与から 20 週まで。以下、最終評価時点と記載する箇所はいずれも同様。

表 6 8 週目の臨床的寛解率（導入期の有効性解析対象集団）

	プラセボ群 (319 例)	本薬群	
		130 mg 群 (320 例)	6 mg/kg 群 (322 例)
8 週目の臨床的寛解率 ^{a)}	5.3% (17 例)	15.6% (50 例)	15.5% (50 例)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	—	10.3% [5.7, 14.9]	10.2% [5.6, 14.8]
p 値 ^{b), c)}	—	<0.001	<0.001

a) 8 週目の 4 つの Mayo サブスコアが欠測の場合は臨床的寛解ではないとされた

b) 生物学的製剤に対する治療無効歴の有無及び地域（東欧、アジア、その他）を層別因子とした Cochran-Mantel Haenszel 検定

c) 有意水準両側 5%、検定の多重性の調整方法として、Hochberg 法が用いられた

維持期の有効性について、主要評価項目である「維持期 44 週目¹⁰⁾の臨床的寛解率」は表 7 のとおりであり、90 mg/q12w 群及び 90 mg/q8w 群のいずれもプラセボ群に対する優越性が検証された（90 mg/q12w 群 $p < 0.01$ 、90 mg/q8w 群 $p < 0.001$ 、有意水準両側 5%、Cochran-Mantel Haenszel 検定、閉検定手順により検定の多重性を調整）。なお、日本人集団の結果については 7.R.1.2 参照。

表 7 44 週目^{a)}の臨床的寛解率（維持期の有効性解析対象集団）

	プラセボ群 (175 例)	本薬群	
		90 mg/q12w 群 (172 例)	90 mg/q8w 群 (176 例)
44 週目の臨床的寛解率 ^{b)}	24.0% (42 例)	38.4% (66 例)	43.8% (77 例)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	—	14.5% [5.5, 23.6]	19.7% [10.3, 29.0]
p 値 ^{c), d)}	—	<0.01	<0.001

a) 導入期の本薬投与から 52 週目

b) 44 週目の 4 つの Mayo サブスコアが欠測の場合は臨床的寛解ではないとされた

c) 維持期ベースライン時の寛解の有無、導入期の群を層別因子とした Cochran-Mantel Haenszel 検定

d) 有意水準両側 5%、検定の多重性の調整方法として、閉検定手順（90 mg/q8w 群とプラセボ群の比較において統計学的有意差が認められた場合に、90 mg/q12w 群とプラセボ群の比較が行う）が用いられた

安全性について、全集団における導入期 8 週までの有害事象はプラセボ群 48.9% (156/319 例)、130 mg 群 41.4% (133/321 例) 及び 6 mg/kg 群 50.0% (160/320 例) に、副作用はプラセボ群 11.6% (37/319 例)、130 mg 群 11.2% (36/321 例) 及び 6 mg/kg 群 13.8% (44/320 例) に認められた。日本人集団について、導入期 8 週までの有害事象はプラセボ群 44.1% (15/34 例)、130 mg 群 41.2% (14/34 例) 及び 6 mg/kg 群 48.7% (19/39 例) に、副作用はプラセボ群 8.8% (3/34 例)、130 mg 群 2.9% (1/34 例) 及び 6 mg/kg 群 7.7% (3/39 例) に認められた。

導入期 8 週までに全集団のいずれかの群で 2%以上又は日本人集団のいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は表 8 のとおりであった。全集団において、導入期 8 週までにいずれかの群で 2%以上に認められた副作用は「頭痛」（プラセボ群 1.3% (4/319 例)、130 mg 群 2.2% (7/321 例) 及び 6 mg/kg 群 0.9% (3/320 例)）であった。日本人集団で、8 週までにいずれかの群で 2 例以上に認められた副作用はなかった。

¹⁰⁾ 導入期の本薬投与から 52 週目。以下、44 週目と記載する箇所はいずれも同様。

表 8 全集団のいずれかの群で 2%以上又は日本人集団のいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象（導入期 8 週まで、導入期の安全性解析対象集団）

	全集団			日本人集団		
	プラセボ群 (319 例)	本薬群		プラセボ群 (34 例)	本薬群	
		130 mg 群 (321 例)	6 mg/kg 群 (320 例)		130 mg 群 (34 例)	6 mg/kg 群 (39 例)
全有害事象	48.9 (156)	41.4 (133)	50.0 (160)	44.1 (15)	41.2 (14)	48.7 (19)
上咽頭炎	2.8 (9)	4.0 (13)	5.6 (18)	2.9 (1)	11.8 (4)	12.8 (5)
頭痛	4.4 (14)	6.9 (22)	4.1 (13)	0 (0)	2.9 (1)	2.6 (1)
貧血	3.4 (11)	2.2 (7)	2.5 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
疲労	1.6 (5)	1.9 (6)	2.5 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
口腔咽頭痛	0.3 (1)	0.3 (1)	2.5 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
潰瘍性大腸炎	5.6 (18)	2.8 (9)	2.2 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
悪心	2.2 (7)	2.5 (8)	2.2 (7)	5.9 (2)	0 (0)	0 (0)
腹痛	2.5 (8)	2.5 (8)	1.9 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
そう痒症	1.3 (4)	2.5 (8)	0.9 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
湿疹	1.6 (5)	0.3 (1)	0.6 (2)	8.8 (3)	0 (0)	0 (0)
ざ瘡	0.9 (3)	0.3 (1)	0.6 (2)	5.9 (2)	2.9 (1)	0 (0)

MedDRA/J ver.20.0
発現割合 (%) (例数)

全集団において、導入期 8 週までに死亡例は 6 mg/kg 群で 1 例（食道静脈瘤出血）¹¹⁾ 認められた。重篤な有害事象は、プラセボ群 6.6% (21/319 例)、130 mg 群 3.7% (12/321 例) 及び 6 mg/kg 群 3.1% (10/320 例) に認められたが、原疾患である「潰瘍性大腸炎」以外に特定の事象が多く発現する傾向は認められなかった（表 9）。重篤な副作用はプラセボ群 0.9% (3/319 例：肛門膿瘍、壊疽性膿皮症及びアナフィラキシー反応 各 1 例)、130 mg 群 0.6% (2/321 例：潰瘍性大腸炎及び自己免疫性溶血性貧血 各 1 例) 及び 6 mg/kg 群 0.3% (1/320 例：血性下痢・腹痛) に認められたが、130 mg 群及び 6 mg/kg 群で認められた副作用の転帰はいずれも回復であった。日本人集団について、導入期 8 週までに死亡例は認められず、重篤な有害事象はプラセボ群の 2 例（潰瘍性大腸炎及び胸膜炎 各 1 例）に認められた。

表 9 重篤な有害事象（導入期 8 週まで、導入期の安全性解析対象集団）

投与群	事象名
プラセボ群 (319 例)	潰瘍性大腸炎 11 例、裂孔、大腸穿孔、肛門膿瘍、クロストリジウム・ディフィシレ感染、C 型肝炎、胸膜炎、損傷、処置による腸管穿孔、てんかん、虚血性脳卒中、壊疽性膿皮症、アナフィラキシー反応 各 1 例
130 mg 群 (321 例)	潰瘍性大腸炎 4 例、過換気 2 例、胃腸炎、肺炎、腎結石症、自己免疫性溶血性貧血、失語症、認知障害、運動機能障害、発疹 各 1 例
6 mg/kg 群 (320 例)	潰瘍性大腸炎 3 例、深部静脈血栓症 2 例、腹痛、血性下痢、食道静脈瘤出血、肺塞栓症、足関節部骨折、尿管結石症、片頭痛、壊疽性膿皮症 各 1 例

MedDRA/J ver.20.0

導入期 8 週目に臨床反応が認められず、8 週時に本薬が追加投与された被験者 417 例（プラセボ群 184 例、130 mg 群又は 6 mg/kg 群 233 例）について、全集団において、導入期 8 週時から最終評価時点までに、有害事象はプラセボ→6 mg/kg IV 追加投与例 29.9% (55/184 例) 及び本薬→90 mg SC 追加投与例 27.5% (64/233 例) に、副作用はプラセボ→6 mg/kg IV 追加投与例 8.2% (15/184 例) 及び本薬→90 mg SC 追加投与例 6.4% (15/233 例) に認められた。日本人集団 47 例（プラセボ群 24 例、130 mg 群又は 6 mg/kg 群 23 例）について、導入期 8 週時から最終評価時点までに、有害事象はプラセボ→6 mg/kg IV 追加投与例 33.3% (8/24 例) 及び本薬→90 mg SC 追加投与例 26.1% (6/23 例) に、副作用はプラセボ→6 mg/kg IV 追加投与例 12.5% (3/24 例) 及び本薬→90 mg SC 追加投与例 0% (0/23 例) に認められた。

導入期 8 週時から最終評価時点までに全集団のいずれかの群で 2%以上又は日本人集団のいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は表 10 のとおりであり、全集団のいずれかの集団で 2%以上に認め

¹¹⁾ 4 歳外国人男性。治験薬投与後 42 日目に突然死し、剖検の結果、死因は食道静脈瘤出血による出血性ショックとされた。約 1 年前の内視鏡検査では食道静脈瘤は認められず、門脈圧亢進症又は肝硬変の既往はなかったが、剖検で脂肪肝と診断された。治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された。

られた副作用はなかった。日本人集団で、導入期 8 週時から最終評価時点までにいずれかの群で 2 例以上に認められた副作用は「ウイルス性上気道感染」（プラセボ→6 mg/kg IV 追加投与例の 2 例）であった。

表 10 全集団のいずれかの集団で 2%以上又は日本人集団のいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象（導入期 8 週時から最終評価時点まで^{a)}、導入期 8 週時追加投与例）

	全集団		日本人集団	
	プラセボ→6 mg/kg IV 追加投与例 (184 例)	本薬→90 mg SC 追加投与例 (233 例)	プラセボ→6 mg/kg IV 追加投与例 (24 例)	本薬→90 mg SC 追加投与例 (23 例)
全有害事象	29.9 (55)	27.5 (64)	33.3 (8)	26.1 (6)
ウイルス性上気道感染	3.8 (7)	0.4 (1)	16.7 (4)	4.3 (1)
潰瘍性大腸炎	3.3 (6)	3.0 (7)	4.2 (1)	0 (0)
貧血	2.2 (4)	0.4 (1)	4.2 (1)	4.3 (1)
上気道感染	1.1 (2)	2.1 (5)	0 (0)	0 (0)

MedDRA/J ver.20.0

発現割合% (例数)

a) 16 週に臨床反応が認められた場合は 16 週まで、認められなかった場合は安全性評価最終時点の治験薬最終投与から 20 週まで

全集団において、導入期 8 週時から最終評価時点までに死亡例はいなかった。重篤な有害事象は、プラセボ→6 mg/kg IV 追加投与例 3.8% (7/184 例) 及び本薬→90 mg SC 追加投与例 5.2% (12/233 例) に認められた (表 11)。このうち重篤な副作用は、プラセボ→6 mg/kg IV 追加投与例の 1 例 (レジオネラ菌性肺炎) 及び本薬→90 mg SC 追加投与例の 1 例 (腎盂腎炎) に認められたが、転帰はいずれも回復であった。日本人集団について、重篤な有害事象は、プラセボ→6 mg/kg IV 追加投与例 3.8% (7/184 例) 及び本薬→90 mg SC 追加投与例 5.2% (12/233 例) に認められたが、重篤な副作用は認められなかった。

表 11 重篤な有害事象 (導入期 8 週時から最終評価時点まで^{a)}、導入期 8 週時追加投与例)

投与群	事象名
プラセボ→6 mg/kg IV 追加投与例 (184 例)	潰瘍性大腸炎 5 例、肺炎、サルモネラ胃腸炎、レジオネラ菌性肺炎、腎結石症 各 1 例
本薬→90 mg SC 追加投与例 (233 例)	潰瘍性大腸炎 4 例、結腸異形成、大腸ポリープ、胃腸炎、腎盂腎炎、腎結石症、尿失禁、肺好酸球増多症、失神寸前の状態、前立腺癌、直腸腺癌、深部静脈血栓症 各 1 例

MedDRA/J ver.20.0

a) 16 週に臨床反応が認められた場合は 16 週まで、認められなかった場合は安全性評価最終時点の治験薬最終投与から 20 週まで

維持期の安全性について、再ランダム化集団 (維持期の主要な安全性解析対象集団) の有害事象は、プラセボ群 78.9% (138/175 例)、90 mg/q12w 群 69.2% (119/172 例) 及び 90 mg/q8w 群 77.3% (136/176 例) に、副作用はプラセボ群 28.6% (50/175 例)、90 mg/q12w 群 17.4% (30/172 例) 及び 90 mg/q8w 群 26.1% (46/176 例) に認められた。日本人集団では、有害事象はプラセボ群 92.9% (26/28 例)、90 mg/q12w 群 78.9% (15/19 例) 及び 90 mg/q8w 群 80.0% (16/20 例) に、副作用はプラセボ群 17.9% (5/28 例)、90 mg/q12w 群 5.3% (1/19 例) 及び 90 mg/q8w 群 15.0% (3/20 例) に認められた。

再ランダム化集団において、維持期に全集団のいずれかの群で 3%以上又は日本人集団のいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用は表 12 及び表 13 のとおりであった。

表 12 全集団のいずれかの群で 3%以上又は日本人集団のいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象（維持期の主要な安全性解析対象集団）

	全集団			日本人集団		
	プラセボ群 (175 例)	本薬群		プラセボ群 (28 例)	本薬群	
		90 mg/q12w 群 (172 例)	90 mg/q8w 群 (176 例)		90 mg/q12w 群 (19 例)	90 mg/q8w 群 (20 例)
全有害事象	78.9 (138)	69.2 (119)	77.3 (136)	92.9 (26)	78.9 (15)	80.0 (16)
上咽頭炎	16.0 (28)	18.0 (31)	14.8 (26)	39.3 (11)	21.1 (4)	35.0 (7)
潰瘍性大腸炎	28.6 (50)	11.0 (19)	10.2 (18)	17.9 (5)	5.3 (1)	10.0 (2)
頭痛	4.0 (7)	6.4 (11)	10.2 (18)	0 (0)	10.5 (2)	10.0 (2)
上気道感染	4.6 (8)	2.9 (5)	9.1 (16)	3.6 (1)	0 (0)	0 (0)
インフルエンザ	4.6 (8)	3.5 (6)	5.7 (10)	7.1 (2)	10.5 (2)	5.0 (1)
発熱	4.0 (7)	0.6 (1)	5.1 (9)	10.7 (3)	0 (0)	5.0 (1)
関節痛	8.6 (15)	8.7 (15)	4.5 (8)	3.6 (1)	0 (0)	0 (0)
腹痛	2.3 (4)	3.5 (6)	4.5 (8)	3.6 (1)	5.3 (1)	0 (0)
胃腸炎	3.4 (6)	2.9 (5)	4.5 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
貧血	6.9 (12)	5.2 (9)	4.0 (7)	10.7 (3)	10.5 (2)	10.0 (2)
ALT 増加	2.3 (4)	2.9 (5)	4.0 (7)	7.1 (2)	0 (0)	0 (0)
下痢	1.1 (2)	2.9 (5)	4.0 (7)	0 (0)	10.5 (2)	0 (0)
口腔咽頭痛	2.9 (5)	2.3 (4)	4.0 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
疲労	2.3 (4)	2.3 (4)	4.0 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
咳嗽	2.9 (5)	1.2 (2)	4.0 (7)	3.6 (1)	5.3 (1)	0 (0)
副鼻腔炎	1.1 (2)	1.2 (2)	4.0 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
背部痛	4.0 (7)	0.6 (1)	4.0 (7)	3.6 (1)	0 (0)	5.0 (1)
発疹	3.4 (6)	2.9 (5)	3.4 (6)	3.6 (1)	5.3 (1)	5.0 (1)
気管支炎	3.4 (6)	2.9 (5)	3.4 (6)	3.6 (1)	0 (0)	0 (0)
悪心	2.3 (4)	2.3 (4)	3.4 (6)	3.6 (1)	5.3 (1)	10.0 (2)
痔核	0.6 (1)	1.7 (3)	3.4 (6)	0 (0)	5.3 (1)	0 (0)
AST 増加	2.3 (4)	2.9 (5)	2.8 (5)	7.1 (2)	0 (0)	0 (0)
便秘	3.4 (6)	0 (0)	1.7 (3)	3.6 (1)	0 (0)	0 (0)
湿疹	2.9 (5)	0 (0)	1.7 (3)	7.1 (2)	0 (0)	5.0 (1)
白血球数減少	2.9 (5)	1.7 (3)	1.1 (2)	7.1 (2)	5.3 (1)	0 (0)
嘔吐	3.4 (6)	0.6 (1)	1.1 (2)	7.1 (2)	5.3 (1)	0 (0)
そう痒症	2.3 (4)	0 (0)	0.6 (1)	7.1 (2)	0 (0)	0 (0)
感覚鈍麻	1.1 (2)	1.2 (2)	0 (0)	7.1 (2)	5.3 (1)	0 (0)
脂肪肝	1.1 (2)	0.6 (1)	0 (0)	7.1 (2)	0 (0)	0 (0)

MedDRA/J ver.21.0
発現割合% (例数)

表 13 全集団のいずれかの群で 3%以上又は日本人集団のいずれかの群で 2 例以上に認められた副作用（維持期の主要な安全性解析対象集団）

	全集団			日本人集団		
	プラセボ群 (175 例)	本薬群		プラセボ群 (28 例)	本薬群	
		90 mg/q12w 群 (172 例)	90 mg/q8w 群 (176 例)		90 mg/q12w 群 (20 例)	90 mg/q8w 群 (19 例)
全副作用	28.6 (50)	17.4 (30)	26.1 (46)	17.9 (5)	5.3 (1)	15.0 (3)
上咽頭炎	1.1 (2)	1.7 (3)	4.0 (7)	3.6 (1)	0 (0)	5.0 (1)
潰瘍性大腸炎	6.3 (11)	2.9 (5)	1.7 (3)	3.6 (1)	0 (0)	0 (0)
ALT 増加	1.7 (3)	1.2 (2)	1.7 (3)	7.1 (2)	0 (0)	0 (0)
AST 増加	1.7 (3)	1.2 (2)	1.1 (2)	7.1 (2)	0 (0)	0 (0)

MedDRA/J ver.21.0
発現割合% (例数)

維持期の主要な安全性解析対象集団において、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 9.7% (17/175 例)、90 mg/q12w 群 7.6% (13/172 例) 及び 90 mg/q8w 群 8.5% (15/176 例) で認められたが、原疾患である「潰瘍性大腸炎」以外に特定の事象が多く発現する傾向は認められなかった (表 14)。このうち重篤な副作用は、プラセボ群 3 例 (咽頭膿瘍、上腹部痛及び肛門膿瘍 各 1 例)、90 mg/q12w 群 1 例 (インフルエンザ) 及び 90 mg/q8w 群 2 例 (眼窩周囲蜂巣炎及び自然流産 各 1 例) で、転帰はいずれも回復であった。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 11.4% (20/175 例)、90 mg/q12w 群 5.2% (9/172 例) 及び 90 mg/q8w 群 2.8% (5/176 例) に認められ (表 15)、このうちプラセボ群 3 例 (潰瘍性大腸炎 2 例及び肛門膿瘍 1 例)、90 mg/q12w 群 3 例 (潰瘍性大腸炎 2 例及び回転性めまい 1 例) 及

び 90 mg/q8w 群 1 例 (発疹) は副作用とされたが、転帰はいずれも回復であった。日本人集団について、重篤な有害事象は、プラセボ群 10.7% (3/28 例：潰瘍性大腸炎 2 例及び腹痛 1 例)、90 mg/q12w 群 5.3% (1/19 例：小腸炎) 及び 90 mg/q8w 群 15.0% (3/20 例：潰瘍性大腸炎、結腸癌・皮膚炎及び直腸腺腫 各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 14.3% (4/28 例：いずれも潰瘍性大腸炎) 及び 90 mg/q8w 群 5.0% (1/20 例：結腸癌) に認められ、プラセボ群の 1 例は副作用とされた。

表 14 重篤な有害事象 (維持期の主要な安全性解析対象集団)

投与群	事象名
プラセボ群 (175 例)	潰瘍性大腸炎 8 例、腹痛、上腹部痛、虫垂炎、肛門直腸障害、結腸異形成、胃腸炎、肛門膿瘍、咽頭膿瘍、卵巣腺腫、出血、心停止、肝障害、全身性強直性間代性発作、感音性難聴、急性腎障害、糖尿病性代謝代償不全 各 1 例
90 mg/q12w 群 (172 例)	サイトメガロウイルス性大腸炎、貧血 各 2 例、潰瘍性大腸炎、小腸炎、腰ヘルニア、腎盂腎炎、腸間膜線維症、憩室炎、インフルエンザ、乳管内乳頭腫、皮膚乳頭腫、肺塞栓症 各 1 例
90 mg/q8w 群 (176 例)	潰瘍性大腸炎、自然流産 各 2 例、腸膀胱瘻、嘔吐、憩室炎、胃腸炎、眼窩周囲蜂巣炎、卵管炎、結腸癌、直腸腺腫、股関節部骨折、腰椎骨折、心膜炎、発熱、皮膚炎 各 1 例

MedDRA/J ver.21.0

表 15 投与中止に至った有害事象 (維持期の主要な安全性解析対象集団)

投与群	事象名
プラセボ群 (175 例)	潰瘍性大腸炎 15 例、結腸異形成、妊娠、肛門膿瘍、卵管卵巣炎、ALT 増加 各 1 例
90 mg/q12w 群 (172 例)	潰瘍性大腸炎 4 例、腸間膜線維症、直腸ポリープ、予定外妊娠、乳頭状腎細胞癌、回転性めまい 各 1 例
90 mg/q8w 群 (176 例)	結腸異形成、自然流産、結腸癌、発疹、組織学的検査異常 各 1 例

MedDRA/J ver.21.0

維持期の非再ランダム化集団について、全集団における有害事象はプラセボ群 76.7% (79/103 例) 及び 90 mg/q8w 群 74.5% (117/157 例) に、副作用はプラセボ群 23.3% (24/103 例) 及び 90 mg/q8w 群 24.2% (38/157 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は表 16 のとおりであった。いずれかの群で 3%以上に認められた副作用は潰瘍性大腸炎 (プラセボ群 3.9% (4/103 例) 及び 90 mg/q8w 群 0.6% (1/157 例)) であった。日本人集団では、有害事象はプラセボ群 100% (7/7 例) 及び 90 mg/q8w 群 72.2% (13/18 例) に、副作用はプラセボ群 14.3% (1/7 例) 及び 90 mg/q8w 群 16.7% (3/18 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、上咽頭炎 (プラセボ群 4 例及び 90 mg/q8w 群 4 例)、貧血 (プラセボ群 1 例及び 90 mg/q8w 群 3 例)、関節痛 (プラセボ群 1 例及び 90 mg/q8w 群 2 例)、アレルギー性鼻炎 (90 mg/q8w 群 2 例) 及び潰瘍性大腸炎 (プラセボ群 3 例及び 90 mg/q8w 群 1 例) であった。2 例以上に認められた副作用はなかった。

表 16 全集団のいずれかの群で 3%以上に認められた有害事象 (維持期の非再ランダム化集団)

	プラセボ群 (103 例)	90 mg/q8w 群 (157 例)		プラセボ群 (103 例)	90 mg/q8w 群 (157 例)
全有害事象	76.7 (79)	74.5 (117)	下痢	1.9 (2)	3.8 (6)
潰瘍性大腸炎	27.2 (28)	16.6 (26)	発熱	4.9 (5)	3.2 (5)
鼻咽頭炎	12.6 (13)	12.1 (19)	背部痛	3.9 (4)	3.2 (5)
上咽頭炎	12.6 (13)	12.1 (19)	腹痛	2.9 (3)	3.2 (5)
関節痛	8.7 (9)	8.3 (13)	悪心	2.9 (3)	3.2 (5)
貧血	8.7 (9)	5.7 (9)	胃腸炎	1.9 (2)	3.2 (5)
頭痛	3.9 (4)	5.7 (9)	AST 増加	3.9 (4)	2.5 (4)
インフルエンザ	6.8 (7)	4.5 (7)	咳嗽	3.9 (4)	2.5 (4)
上気道感染	3.9 (4)	4.5 (7)	咽頭炎	3.9 (4)	1.3 (2)
気管支炎	4.9 (5)	3.8 (6)	ざ瘡	3.9 (4)	0 (0)
白血球減少症	3.9 (4)	3.8 (6)	不安	3.9 (4)	0 (0)

MedDRA/J ver.21.0
発現割合% (例数)

非再ランダム化集団において、死亡例は 90 mg/q8w 群で 1 例（急性呼吸不全）¹²⁾ 認められた。重篤な有害事象は、プラセボ群 7.8% (8/103 例) 及び 90 mg/q8w 群 7.0% (11/157 例) に認められた (表 17)。このうちプラセボ群 3 例 (いずれも潰瘍性大腸炎) 及び 90 mg/q8w 群 1 例 (肺炎) は副作用とされたが、転帰はいずれも回復であった。

表 17 重篤な有害事象 (維持期の非再ランダム化集団)

投与群	事象名
プラセボ群 (103 例)	潰瘍性大腸炎 3 例、虫垂炎、精巣癌、貧血、損傷、心房細動、錯乱状態 各 1 例
90 mg/q8w 群 (157 例)	潰瘍性大腸炎 7 例、肺炎、亜イレウス、基底細胞癌、橈骨骨折、急性呼吸不全 各 1 例

MedDRA/J ver.21.0

非再ランダム化集団のうち日本人集団で維持期 (44 週まで) の重篤な有害事象は、非再ランダム化プラセボ群の 1 例 (損傷) のみで、治験薬との因果関係は否定された。

非再ランダム化集団について、維持期 (44 週まで) に投与中止に至った有害事象は、非再ランダム化プラセボ群 12.6% (13/103 例) 及び非再ランダム化 90 mg/q8w 群 7.6% (12/157 例) に認められ、原疾患である「潰瘍性大腸炎」以外は複数例で認められた事象はなかった (表 18)。投与中止に至った副作用は、非再ランダム化プラセボ群の潰瘍性大腸炎 2 例のみで、転帰は回復であった。日本人集団において、投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 2 例及び 90 mg/q8w 群 1 例 (いずれも潰瘍性大腸炎) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 18 投与中止に至った有害事象 (維持期の非再ランダム化集団)

投与群	事象名
プラセボ群 (103 例)	潰瘍性大腸炎 10 例、精巣癌、錯乱状態、前立腺異形成 各 1 例
90 mg/q8w 群 (157 例)	潰瘍性大腸炎 8 例、扁平上皮癌、体重減少、強直性脊椎炎、急性呼吸不全 各 1 例

MedDRA/J ver.21.0

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、7.R.1.1 及び 7.R.1.2 の検討から、既存治療で効果不十分な中等症から重症の UC 患者に対する本薬の導入効果及び維持効果は示されたと考える。

7.R.1.1 導入期について

7.R.1.1.1 有効性に関する主な評価項目について

申請者は、国際共同第 III 相試験の主な有効性評価項目の結果について、以下のように説明した。

主要評価項目である「8 週目の臨床的寛解率」は表 6 のとおりであり、130 mg 群及び 6 mg/kg 群のいずれもプラセボ群に対する優越性が検証された。

また、全集団と日本人集団の主要評価項目の結果は表 19 のとおりであり、プラセボ群と本薬各群との差について、全集団と日本人集団で異なる傾向は認められなかった。

以上より、中等症から重症の UC 患者における本薬の寛解導入効果が示されたと考える。

¹²⁾ 51 歳外国人男性。治験薬の初回投与後 179 日目、多結節性甲状腺腫 (非重篤、治験薬との関連性なし) に対する甲状腺手術中に低酸素血症が発現し、急性呼吸窮迫症候群に進展した。前壁心筋梗塞を併発しており、治験薬の初回投与後 197 日目 (維持期 85 日目) に死亡した。剖検は実施されなかった。当該事象は治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された。

表 19 8週目の臨床的寛解率（導入期の有効性解析対象集団）

	全集団			日本人集団		
	プラセボ群 (319 例)	本薬群		プラセボ群 (34 例)	本薬群	
		130 mg 群 (320 例)	6 mg/kg 群 (322 例)		130 mg 群 (34 例)	6 mg/kg 群 (39 例)
臨床的寛解率 ^{a)}	5.3% (17 例)	15.6% (50 例)	15.5% (50 例)	0% (0 例)	14.7% (5 例)	10.3% (4 例)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	—	10.3% [5.7, 14.9]	10.2% [5.6, 14.8]	—	14.7% [3.0, 26.4]	10.3% [0.8, 19.9]

a) 8週目の4つの Mayo サブスコアが欠測の場合は臨床的寛解ではないとされた

主な副次評価項目である「8週目の臨床反応率」及び「8週目の内視鏡的治癒率」は表 20 のとおりであり、いずれの評価項目もプラセボ群に比べて 130 mg 群及び 6 mg/kg 群で高い傾向が認められた。

日本人集団においても、全集団と同様に、いずれの評価項目もプラセボ群に比べて 130 mg 群及び 6 mg/kg 群で高い傾向が認められた。

表 20 8週目の主な副次評価項目の結果（導入期の有効性解析対象集団）

	全集団			日本人集団		
	プラセボ群 (319 例)	本薬群		プラセボ群 (34 例)	本薬群	
		130 mg 群 (320 例)	6 mg/kg 群 (322 例)		130 mg 群 (34 例)	6 mg/kg 群 (39 例)
臨床反応率	31.3% (100 例)	51.3% (164 例)	61.8% (199 例)	20.6% (7 例)	55.9% (19 例)	59.0% (23 例)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	—	19.9% [12.5, 27.3]	30.5% [23.2, 37.8]	—	35.3% [14.2, 56.4]	38.8% [18.7, 58.9]
内視鏡的治癒率	13.8% (44 例)	26.3% (84 例)	27.0% (87 例)	0% (0 例)	26.5% (9 例)	17.9 (7 例)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	—	12.4% [6.5, 18.4]	13.3% [7.3, 19.3]	—	26.5% [9.6, 43.4]	18.0% [6.0, 30.1]

7.R.1.1.2 生物学的製剤に対する反応性別の有効性について

申請者は、国際共同第 III 相試験における生物学的製剤に対する反応性別の有効性の結果について、以下のように説明した。

国際共同第 III 相試験の被験者のうち、生物学的製剤の治療歴がある被験者の割合は 53.9% (518/961 例)、生物学的製剤の治療歴がなしの被験者の割合は 46.1% (443/961 例) であった。

生物学的製剤の治療歴がある被験者のうち、無効歴ありの被験者は 94.8% (491/518 例)、無効歴なしの被験者は 5.2% (27/518 例) であり、生物学的製剤の治療歴がある被験者のほとんどが無効例であった。したがって、生物学的製剤に対する反応性別の有効性の検討は、生物学的製剤の投与歴がない被験者を含めた「生物学的製剤治療に対する無効歴なしの集団」(491 例)と「生物学的製剤治療に対する無効歴ありの集団」(470 例)を比較した。

各有効性評価項目を達成した被験者の割合は表 21 のとおりであり、「生物学的製剤治療に対する無効歴あり」の集団と比較して、プラセボ群及び本薬各群いずれにおいても「生物学的製剤治療に対する無効歴なし」の集団で各有効性評価項目の達成した被験者の割合が高かったが、生物学的製剤治療に対する無効歴の有無にかかわらず、プラセボ群に対して本薬各群で上回った。

表 21 生物学的製剤治療に対する無効歴の有無別の 8週目の有効性の結果（導入期の有効性解析対象集団）

有効性評価項目	生物学的製剤治療に対する無効歴あり			生物学的製剤治療に対する無効歴なし		
	プラセボ群 (161 例)	本薬群		プラセボ群 (158 例)	本薬群	
		130 mg 群 (164 例)	6 mg/kg 群 (166 例)		130 mg 群 (156 例)	6 mg/kg 群 (156 例)
臨床的寛解率	1.2% (2 例)	11.6% (19 例)	12.7% (21 例)	9.5% (15 例)	19.9% (31 例)	18.6% (29 例)
臨床反応率	27.3% (44 例)	45.1% (74 例)	57.2% (95 例)	35.4% (56 例)	57.7% (90 例)	66.7% (104 例)
内視鏡的治癒率	6.8% (11 例)	18.3% (30 例)	21.1% (35 例)	20.9% (33 例)	34.6% (54 例)	33.3% (52 例)

日本人集団についても、生物学的製剤治療に対する無効歴の有無別の有効性の結果は、全体集団の結

果と異なる傾向は認められなかった（表 22）。

表 22 生物学的製剤治療に対する無効歴の有無別の 8 週目の有効性の結果（導入期の有効性解析対象、日本人集団）

有効性評価項目	生物学的製剤治療に対する無効歴あり			生物学的製剤治療に対する無効歴なし		
	プラセボ群 (21 例)	本薬群		プラセボ群 (13 例)	本薬群	
		130 mg 群 (21 例)	6 mg/kg 群 (25 例)		130 mg 群 (13 例)	6 mg/kg 群 (14 例)
臨床的寛解率	0 (0 例)	9.5 (2 例)	8.0 (2 例)	0 (0 例)	23.1 (3 例)	14.3 (2 例)
臨床反応率	14.3 (3 例)	47.6 (10 例)	52.0 (13 例)	30.8 (4 例)	69.2 (9 例)	71.4 (10 例)
内視鏡的治癒率	0 (0 例)	23.8 (5 例)	16.0 (4 例)	0 (0 例)	30.8 (4 例)	21.4 (3 例)

7.R.1.1.3 患者背景別の有効性について

申請者は、国際共同第 III 相試験の生物学的製剤に対する反応性以外の患者背景別の有効性について、以下のように説明した。

国際共同第 III 相試験における主な患者背景別の「8 週目の臨床的寛解率」は表 23 のとおりであった。一部の部分集団は症例数が限られることに留意が必要であるが、特定の集団で有効性が低くなる傾向やプラセボ群に比べて本薬各群で劣る傾向はなかった。

表 23 患者背景別の 8 週目の臨床的寛解率（導入期の有効性解析対象集団）

患者背景		プラセボ群 (319 例)	本薬群	
			130 mg 群 (320 例)	6 mg/kg 群 (322 例)
全体		5.3 (17/319)	15.6 (50/320)	15.5 (50/322)
性別	男性	4.6 (9/197)	14.2 (27/190)	13.8 (27/195)
	女性	6.6 (8/122)	17.7 (23/130)	18.1 (23/127)
体重	55 kg 以下	7.1 (3/42)	25.7 (9/35)	24.1 (14/58)
	55 kg 超 85 kg 以下	5.7 (12/212)	14.0 (30/214)	11.9 (23/193)
	85 kg 超	3.1 (2/65)	15.5 (11/71)	18.3 (13/71)
罹病期間	5 年以下	7.2 (10/139)	17.5 (24/137)	17.8 (26/146)
	5 年超 15 年以下	2.3 (3/131)	14.5 (19/131)	12.6 (16/127)
	15 年超	8.2 (4/49)	13.5 (7/52)	16.3 (8/49)
病変範囲	左側結腸まで	5.4 (9/167)	13.7 (25/183)	15.5 (26/168)
	非湾曲部を超える	5.4 (8/149)	18.5 (25/135)	15.8 (24/152)
ベースライン時の Mayo スコア	6 以上 10 未満	6.1 (16/263)	16.6 (45/271)	16.7 (46/276)
	10 以上	0 (0/54)	8.3 (4/48)	8.9 (4/45)
導入期における併用薬				
経口コルチコステロイド	併用あり	7.0 (11/157)	19.7 (34/173)	16.1 (27/168)
	併用なし	3.7 (6/162)	10.9 (16/147)	14.9 (23/154)
6-MP/AZA/MTX	併用あり	6.7 (6/89)	12.9 (12/93)	19.1 (17/89)
	併用なし	4.8 (11/230)	16.7 (38/227)	14.2 (33/233)

臨床的寛解率 (%)（臨床的寛解が認められた例数/各集団の例数）

機構は、7.R.1.1.1~7.R.1.1.3 を踏まえ、導入期における本薬の有効性について、以下のように考える。

国際共同第 III 相試験において、主要評価項目である 8 週目の臨床的寛解率について、130 mg 群及び 6 mg/kg 群のいずれもプラセボ群に対する優越性が示された（表 6）。主な副次評価項目について、いずれもプラセボ群に比べて 130 mg 群及び 6 mg/kg 群で高い傾向が認められたことを確認した（表 20）。過去の生物学的製剤に対する反応性別の有効性及びその他の患者背景別の有効性に問題となる傾向は認められなかった（表 21~表 23）。日本人集団においても、症例数は限られていることに留意する必要があるものの、全集団の結果と矛盾する傾向は認められなかった。

以上より、既存治療で効果不十分な中等症から重症の UC 患者における本薬の導入効果は示され、日本人 UC 患者においても本薬の有効性は期待できる。

7.R.1.2 維持期について

7.R.1.2.1 有効性に関する主な評価項目について

申請者は、国際共同第 III 相試験の主な有効性評価項目の結果について、以下のように説明した。

主要評価項目である「44 週目の臨床的寛解率」は表 7 のとおりであり、90 mg/q12w 群及び 90 mg/q8w 群のいずれもプラセボ群に対する優越性が検証された。また、全集団と日本人集団の主要評価項目の結果は表 24 のとおりであり、プラセボ群と 90 mg/q12w 群との差について、全集団と日本人集団で異なる傾向は認められなかったが、90 mg/q8w 群についてはプラセボ群と差がなかった。日本人集団でプラセボ群と 90 mg/q8w 群との間に差が認められなかった要因について、ベースラインの患者背景の影響等を検討したが、症例数が少なく、有効性に影響を及ぼしたと考えられる背景因子の特定を行うことは困難であった。

表 24 44 週目^{a)}の臨床的寛解率（維持期の有効性解析対象集団）

	全集団			日本人集団		
	プラセボ群 (175 例)	本薬群		プラセボ群 (28 例)	本薬群	
		90 mg/q12w 群 (172 例)	90 mg/q8w 群 (176 例)		90 mg/q12w 群 (19 例)	90 mg/q8w 群 (20 例)
臨床的寛解率 ^{b)}	24.0% (42 例)	38.4% (66 例)	43.8% (77 例)	25.0% (7 例)	47.4% (9 例)	25.0% (5 例)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	—	14.5% [5.5, 23.6]	19.7% [10.3, 29.0]	—	22.4% [-6.0, 49.6]	0% [-25.4, 26.5]

a) 導入期の本薬投与から 52 週目

b) 44 週目の 4 つの Mayo サブスコアが欠測の場合は臨床的寛解ではないとされた

国際共同第 III 相試験の主な副次評価項目である「44 週目までの臨床反応維持率」、「44 週目の内視鏡的治癒率」及び「44 週目のコルチコステロイドフリー臨床的寛解率」は表 25 のとおりであり、90 mg/q12w 群及び 90 mg/q8w 群のいずれもプラセボ群に比べ有効な割合が高かった。日本人集団においても、臨床的反応率及び内視鏡的治癒率のプラセボ群に対する本薬群各群の結果は、全集団と異なる傾向は認められなかった。

表 25 44 週目^{a)}の主な副次評価項目の結果（維持期の有効性解析対象集団）

	全集団			日本人集団		
	プラセボ群 (175 例)	本薬群		プラセボ群 (28 例)	本薬群	
		90 mg/q12w 群 (172 例)	90 mg/q8w 群 (176 例)		90 mg/q12w 群 (19 例)	90 mg/q8w 群 (20 例)
臨床反応維持率	44.6% (78 例)	68.0% (117 例)	71.0% (125 例)	39.3% (11 例)	78.9% (15 例)	55.0% (11 例)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	—	23.5% [13.7, 33.3]	26.4% [16.6, 36.1]	—	39.7% [8.0, 63.1]	15.7% [-14.0, 43.7]
内視鏡的治癒率	28.6% (50 例)	43.6% (75 例)	51.1% (90 例)	28.6% (8 例)	47.4% (9 例)	40.0% (8 例)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	—	15.2% [5.8, 24.6]	22.5% [12.8, 32.2]	—	18.8% [-10.0, 46.4]	11.4% [-16.2, 39.0]
コルチコステロイドフリー 臨床的寛解率	23.4% (41 例)	37.8% (65 例)	42.0% (74 例)	21.4% (6 例)	47.4% (9 例)	25.0% (5 例)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	—	14.5% [5.5, 23.6]	18.5% [9.3, 27.8]	—	25.9% [-2.1, 52.7]	3.6% [-22.1, 30.0]

a) 導入期の本薬投与から 52 週目

7.R.1.2.2 患者背景別の有効性について

申請者は、国際共同第 III 相試験の患者背景別の有効性について、以下のように説明した。

患者背景別の「44 週目の臨床的寛解率」は表 26 のとおりであった。結果に違いが認められた患者背景は、「維持期ベースライン時の臨床的寛解」の有無と「体重」であった。「維持期ベースライン時の臨床的寛解」について、無の集団に比較して有の集団で「44 週目の臨床的寛解率」が高い傾向が認められたものの、無の集団においても本薬群はプラセボ群よりも高い傾向が認められた。「体重」について

は、55 kg 以下の集団のプラセボ群で臨床的寛解率が高かったが、本薬群では体重区分により臨床的緩解率に違いはなかった。その他、一部の部分集団は症例数が限られることに留意が必要であるが、プラセボ群に比べて本薬各群で「44 週目の臨床的寛解率」が劣る傾向は認められなかった。

表 26 患者背景別の 44 週目^{a)}の臨床的寛解（維持期有効性解析対象集団：再ランダム化集団）

患者背景		プラセボ群	本薬群	
			90 mg/q12w 群	90 mg/q8w 群
全体		24.0 (42/175)	38.4 (66/172)	43.8 (77/176)
性別	男性	22.4 (24/107)	34.4 (33/96)	41.5 (39/94)
	女性	26.5 (18/68)	43.4 (33/76)	46.3 (38/82)
体重	55 kg 以下	40.9 (9/22)	50.0 (13/26)	36.4 (12/33)
	55 kg 超 85 kg 以下	20.2 (25/124)	34.3 (37/108)	44.3 (47/106)
	85 kg 超	27.6 (8/29)	42.1 (16/38)	48.6 (18/37)
罹病期間	5 年以下	33.8 (27/80)	43.2 (32/74)	50.0 (35/70)
	5 年超 15 年以下	19.4 (14/72)	35.4 (23/65)	37.0 (30/81)
	15 年超	4.3 (1/23)	33.3 (11/33)	48.0 (12/25)
病変範囲	左側結腸まで	31.5 (28/89)	41.3 (38/92)	46.3 (44/95)
	非湾曲部を超える	16.3 (14/86)	35.0 (28/80)	41.3 (33/80)
生物学的製剤無効歴	有	17.0 (15/88)	22.9 (16/70)	39.6 (36/91)
	無	31.0 (27/87)	49.0 (50/102)	48.2 (41/85)
臨床的寛解 ^{b)}	有	42.0 (21/50)	60.4 (29/48)	62.7 (32/51)
	無	16.8 (21/125)	29.8 (37/124)	36.0 (45/125)
維持期ベースラインにおける経口コルチコステロイド	併用あり	21.4 (18/84)	33.3 (27/81)	41.7 (35/84)
	併用なし	26.4 (24/91)	42.9 (39/91)	45.7 (42/92)

臨床的寛解率（%）（臨床的寛解が認められた例数／各集団の例数）

a) 導入期の本薬投与から 52 週目

b) 維持期ベースライン時の IWRS に登録されたデータ

機構は、7.R.1.2.1 及び 7.R.1.2.2 を踏まえ、維持期における本薬の有効性について、以下のように考える。

国際共同第 III 相試験において、主要評価項目である「44 週目の臨床的寛解率」は、90 mg/q12w 群及び 90 mg/q8w 群のいずれもプラセボ群に対する優越性が示された（表 7）。また、主な副次評価項目について、いずれもプラセボ群に比べて 130 mg 群及び 6 mg/kg 群で高い傾向が認められた（表 25）。患者背景別の有効性に問題となる傾向は認められなかった（表 26）。

日本人集団では、44 週目の臨床的寛解率について、90 mg/q8w 群のプラセボ群と差が認められなかったが、90 mg/q12w 群はプラセボ群と比較して高く、全集団と異なる傾向は認められなかった（表 24）。また、主な副次評価項目である「44 週目臨床的反応率」及び、「44 週目内視鏡的治癒率」は、プラセボ群に比べて 90 mg/q12w 群及び 90 mg/q8w 群で高く、全集団と異なる傾向は認められなかった（表 25）。日本人集団の症例数は少なく、結果の解釈には限界があるが、日本人集団における有効性は、全集団と比較し劣る傾向は認められなかった。

以上より、既存治療で効果不十分な中等症から重症の UC 患者における本薬の維持効果は示され、日本人集団においても UC 患者においても本薬の有効性は期待できる。

7.R.2 安全性について

機構は、本薬の安全性を評価する上で、国際共同第 III 相試験のランダム化された集団の結果を主として評価することとした。また、ランダム化されなかった集団の結果についても、長期投与時の安全性及び発現頻度の低い重要な有害事象等を評価する上で参考とした。

機構は、7.R.2.1～7.R.2.5 の検討から、国際共同第 III 相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、既承認の効能・効果と比較して UC 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、国際共同第 III 相試験で検討された日本人 UC 患者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。

7.R.2.1 プラセボ群との比較について

申請者は、国際共同第 III 相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。

導入期（8 週まで）の有害事象の発現状況の概要は表 27 のとおりであった。全集団において、プラセボ群と 130 mg 群及び 6 mg/kg 群で有害事象等の発現割合に大きな違いは認められなかった。日本人症例数は限られていることに留意する必要があるものの、全集団と比較して臨床上問題となる傾向はなかった。

表 27 導入期の有害事象の発現状況概要（導入期 8 週まで、導入期の安全性解析対象集団）

	全集団			日本人集団		
	プラセボ群 (319 例)	本薬群		プラセボ群 (34 例)	本薬群	
		130 mg 群 (321 例)	6 mg/kg 群 (320 例)		130 mg 群 (34 例)	6 mg/kg 群 (39 例)
全有害事象	48.9 (156)	41.4 (133)	50.0 (160)	44.1 (15)	41.2 (14)	48.7 (19)
全副作用	11.6 (37)	11.2 (36)	13.8 (44)	8.8 (3)	2.9 (1)	7.7 (3)
重篤な有害事象	6.6 (21)	3.7 (12)	3.1 (10)	5.9 (2)	0 (0)	0 (0)
感染症 ^{a)}	15.0 (48)	16.5 (53)	15.3 (49)	17.6 (6)	20.6 (7)	20.5 (8)
重篤な感染症 ^{a)}	1.3 (4)	0.6 (2)	0.3 (1)	2.9 (1)	0 (0)	0 (0)
infusion reaction	1.9 (6)	2.2 (7)	0.9 (3)	0 (0)	2.9 (1)	2.6 (1)

発現割合% (例数)

a) MedDRA の「感染症および寄生虫症」に限定せず治験担当医が感染症と判断した事象

維持期の有害事象の発現状況の概要は表 28 のとおりであった。全集団において、プラセボ群と 90 mg/q12w 群及び 90 mg/q8w 群で有害事象等の発現割合に大きな違いはなかった。日本人症例数は限られていることに留意する必要があるものの、全集団と比較して臨床上問題となる傾向はなかった。

表 28 維持期の有害事象等の概要（維持期の主要な安全性解析対象集団）

	全集団			日本人集団		
	プラセボ群 (175 例)	本薬群		プラセボ群 (28 例)	本薬群	
		90 mg/q12w 群 (172 例)	90 mg/q8w 群 (176 例)		90 mg/q12w 群 (19 例)	90 mg/q8w 群 (20 例)
全有害事象	78.9 (138)	69.2 (119)	77.3 (136)	92.9 (26)	78.9 (15)	80.0 (16)
全副作用	28.6 (50)	17.4 (30)	26.1 (46)	17.9 (5)	5.3 (1)	15.0 (3)
重篤な有害事象	9.7 (17)	7.6 (13)	8.5 (15)	10.7 (3)	5.3 (1)	15.0 (3)
中止に至った有害事象	11.4 (20)	5.2 (9)	2.8 (5)	14.3 (4)	0 (0)	5.0 (1)
感染症 ^{a)}	46.3 (81)	33.7 (58)	48.9 (86)	64.3 (18)	36.8 (7)	60.0 (12)
重篤な感染症 ^{a)}	2.3 (4)	3.5 (6)	1.7 (3)	0 (0)	5.3 (1)	0 (0)

発現割合% (例数)

a) MedDRA の「感染症および寄生虫症」に限定せず治験担当医が感染症と判断した事象

機構は、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て臨的に特段問題となる傾向は認められていないこと、また、日本人集団において全集団と比べて問題となる傾向はないことを確認した。

7.R.2.2 長期投与時の安全性

国際共同第 III 相試験の継続投与期では、維持期の再ランダム化集団から移行した被験者のうち、疾患活動性が悪化した場合は、56 週目以降に、用法・用量を「本薬 90 mg を 8 週間隔で皮下投与」に変更す

ることが可能とされ、変更後 16 週までに治療効果が認められなかった場合は、治験薬の投与を中止することとされた。

申請者は、56 週目以降の安全性について、以下のように説明した。

■■■ 年 ■ 月時点で、維持期開始から 96 週目までの継続投与期の試験成績（■■■ 年 ■ 月 ■ 日データベースロック）が得られている。

継続投与期には、維持期の再ランダム化集団から 399 例（プラセボ群 115 例〈日本人 22 例〉、90 mg/q12w 群 141 例〈日本人 17 例〉及び 90 mg/q8w 群 143 例〈日本人 17 例〉）、非再ランダム化集団から 189 例（プラセボ群 73 例〈日本人 5 例〉及び 90 mg/q8w 群 116 例〈日本人 14 例〉）が移行した。

継続投与期（維持期開始から 96 週目まで）の安全性について、死亡例は 1 例（心停止）¹³⁾ 認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、維持期の再ランダム化集団からの移行例では、プラセボ群 4.3%（5/115 例）、90 mg/q12w 群 8.5%（12/141 例）及び 90 mg/q8w 群 4.9%（7/143 例）、非再ランダム化集団からの移行例では、プラセボ群 12.3%（9/73 例）及び 90 mg/q8w 群 5.2%（6/116 例）に認められた。日本人集団について、重篤な有害事象は維持期の再ランダム化集団からの移行例では 3 例（90 mg/q12w 群 2 例及び 90 mg/q8w 群 1 例）に認められ、非再ランダム化集団からの移行例では認められなかった。

有害事象により中止となったのは、維持期の再ランダム化集団からの移行例では 16 例（プラセボ群 5 例、90 mg/q12w 群 9 例及び 90 mg/q8w 群 2 例）、非再ランダム化集団からの移行例では 9 例（プラセボ群 7 例及び 90 mg/q8w 群 2 例）であり、主な有害事象は原疾患である UC の悪化であった。日本人集団について、有害事象により中止となったのは維持期の再ランダム化集団からの移行例では 2 例（プラセボ群 1 例及び 90 mg/q8w 群 1 例）、非再ランダム化集団からの移行例では 1 例（90 mg/q8w 群）であった。

56 週目以降の継続投与期の有害事象の発現状況は、維持期に比べ問題となる傾向はなかった。

機構は、56 週目以降の 96 週目までの長期投与時の安全性について、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.2.3 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.2.3.1 感染症について

申請者は、国際共同第 III 相試験における感染症関連の有害事象（重篤な感染症、結核及び日和見感染）について、以下のように説明した。

感染症関連の有害事象として、MedDRA で定義された「感染症および寄生虫症」に分類される事象に限定せず、治験担当医師が感染症と判断した事象について検討した。

¹³⁾ 71 歳外国人男性。導入期はプラセボ群に割付けられ、8 週目に治療反応を認めず本薬 6 mg/kg が投与され、16 週目に治療反応あり、維持期の再ランダム化集団のプラセボ群から継続投与期に移行した。UC が悪化したため用量調節を受け、本薬 90 mg の投与を 1 度受けたが、投与 10 日後よりサイトメガロウイルス性大腸炎を併発し治験薬の投与は中止された。その後、腰椎圧迫骨折等による入院を経てリハビリ施設に転院したが、本薬初回投与から 563 日後に意識不明状態であるところを看護師が発見し、救急隊による心肺蘇生処置が行われたが死亡に至った。

「導入期の安全性解析対象集団」における導入期（8 週まで）の感染症関連の有害事象は、プラセボ群 15.0%（48/319 例）、130 mg 群 16.5%（53/321 例）及び 6 mg/kg 群 15.3%（49/320 例）に認められた。重篤な感染症関連の有害事象は、プラセボ群 1.3%（4/319 例：肛門膿瘍、クロストリジウム・ディフィシレ感染、C 型肝炎及び胸膜炎 各 1 例）、130 mg 群 0.6%（2/321 例：胃腸炎及び肺炎 各 1 例）及び 6 mg/kg 群 0.3%（1/320 例：壊疽性膿皮症）に認められ、プラセボ群と比較して本薬各群で重篤な感染症の発現割合が高くなる傾向はなかった。日本人集団について、重篤な感染症はプラセボ群の 1 例（胸膜炎）のみで本薬群では認められなかった。

「維持期の主要な安全性解析対象集団」における維持期の感染症関連の有害事象は、プラセボ群 46.3%（81/175 例）、90 mg/q12w 群 33.7%（58/172 例）及び 90 mg/q8w 群 48.9%（86/176 例）に認められた。重篤な感染症関連の有害事象は、プラセボ群 2.3%（4/175 例：肛門膿瘍、虫垂炎、胃腸炎及び咽頭膿瘍 各 1 例）、90 mg/q12w 群 3.5%（6/172 例：サイトメガロウイルス性大腸炎 2 例、憩室炎、インフルエンザ、腎盂腎炎及び小腸炎 各 1 例）及び 90 mg/q8w 群 1.7%（3/176 例：眼窩周囲蜂巣炎、卵管炎及び発熱）に認められ、プラセボ群と比較して本薬各群で重篤な感染症の発現割合が高くなる傾向はなかった。日本人集団について、重篤な感染症は 90 mg/q12w 群の 1 例（小腸炎）に認められたが、治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。

「維持期の非再ランダム化集団」における維持期の感染症関連の有害事象は、非再ランダム化プラセボ群 42.7%（44/103 例）及び非再ランダム化 90 mg/q8w 群 36.9%（58/157 例）に認められた。重篤な感染症は非再ランダム化プラセボ群 1.9%（2/103 例：虫垂炎及び潰瘍性大腸炎 各 1 例）及び非再ランダム化 90 mg/q8w 群 1.3%（2/157 例：肺炎及び急性呼吸不全 各 1 例）に認められ、非再ランダム化プラセボ群と比較して非再ランダム化 90 mg/q8w 群で重篤な感染症の発現割合が高くなる傾向はなかった。日本人集団について、重篤な感染症は認められなかった。

結核については、国際共同第 III 相試験の導入期及び維持期で本薬が投与された症例で認められなかった。また、日和見感染症については、導入期のプラセボ→本薬 6 mg/kg IV 追加投与例でレジオネラ菌性肺炎が 1 例、維持期の 90 mg/q12w 群でサイトメガロ性大腸炎が 2 例、90 mg/q8w 群で眼部単純ヘルペス及び口腔ヘルペスの併発が 1 例に認められたが、いずれも治療により回復した。日本人集団について、日和見感染は認められなかった。

機構は、感染症の発現状況について、国際共同第 III 相試験においてプラセボ群と比較して本薬各群で臨床的に問題となるような違いはないことを確認した。日本人集団についても全集団に比べて特に問題となる傾向はなかった。ただし、本薬の免疫抑制作用により感染のリスクを増大させる可能性等があることから、本薬の現行の添付文書で注意喚起しているように、UC においても感染症について注意が必要と考える。

7.R.2.3.2 静脈内投与時の infusion reaction 等について

申請者は、国際共同第 III 相試験における本薬の静脈内投与時の infusion reaction 等について、以下のように説明した。

infusion reaction 関連の有害事象として、治験薬の静脈内投与中又は静脈内投与後 1 時間以内に発現した事象について検討した。

「導入期の安全性解析対象集団」における 0 週目の静脈内投与時の infusion reaction 関連の有害事象

は、プラセボ群 1.9% (6/319 例)、130 mg 群 2.2% (7/321 例) 及び 6 mg/kg 群 0.9% (3/320 例) に認められた。本薬が投与された被験者で 2 例以上に認められた infusion reaction 関連の有害事象は、発疹 (130 mg 群及び 6 mg/kg 群各 1 例) のみであった。重篤な infusion reaction 関連の有害事象は、プラセボ群 1 例 (アナフィラキシー反応)、130 mg 群 1 例 (過換気) 及び 6 mg/kg 群 1 例 (片頭痛) に認められ、プラセボ群と比較して本薬各群で重篤な infusion reaction 関連の有害事象の発現割合が高くなる傾向はなかった。日本人集団について、infusion reaction 関連の有害事象は 130 mg 群 1 例 (ほてり) 及び 6 mg/kg 群 1 例 (口腔咽頭痛) に認められたが、いずれも非重篤であった。

導入期 8 週目に臨床反応が得られなかった被験者には、8 週時に本薬が追加投与された。「プラセボ→6 mg/kg IV 追加投与例」では 8 週目に本薬 6 mg/kg 単回静脈内投与+プラセボ単回皮下投与、「本薬→90 mg SC 追加投与例」では本薬 90 mg 単回皮下投与+プラセボ単回静脈内投与された。8 週目投与時の infusion reaction 関連の有害事象は、プラセボ→6 mg/kg IV 追加投与例で 2.7% (5/184 例) 及び本薬→90 mg SC 追加投与例で 2.6% (6/233 例) に認められたが、いずれも非重篤であった。2 例以上に認められた有害事象は、胸部不快感 (プラセボ→6 mg/kg IV 追加投与例 2 例) のみであった。日本人集団について、infusion reaction 関連の有害事象はプラセボ→6 mg/kg IV 追加投与例の 1 例 (注射部位紅斑、非重篤) のみであった。

機構は、静脈内投与時の infusion reaction 関連の有害事象の発現状況について、プラセボ群と比較して本薬各群で臨床的に問題となるような違いはなく、臨床的に問題となるような infusion reaction も認められなかったことを確認した。日本人集団についても全集団に比べて特に問題となる傾向はなかった。ただし、本薬の静脈内投与時に infusion reaction やアナフィラキシーが発現する可能性があることから、本薬の現行の添付文書で注意喚起しているように、UC においても infusion reaction やアナフィラキシーについて注意が必要と考える。

7.R.2.3.3 皮下投与時の注射部位反応及び遅発性の過敏症について

申請者は、国際共同第 III 相試験における本薬皮下投与時の注射部位反応及び遅発性の過敏症について、以下のように説明した。

導入期 8 週目に臨床反応が得られなかった被験者には、8 週時に本薬が追加投与された。「プラセボ→6 mg/kg IV 追加投与例」では 8 週目に本薬 6 mg/kg 単回静脈内投与+プラセボ単回皮下投与、「本薬→90 mg SC 追加投与例」では本薬 90 mg 単回皮下投与+プラセボ単回静脈内投与がされた。8 週目投与時の注射部位反応は、プラセボ→6 mg/kg IV 追加投与例で 1.1% (2/184 例)、本薬→90 mg SC 追加投与例で 0.4% (1/233 例) に認められたが、いずれも非重篤であった。日本人集団について、注射部位反応はプラセボ→6 mg/kg IV 追加投与例の 1 例 (注射部位紅斑、非重篤) のみであった。

「維持期の主要な安全性解析対象集団」における注射部位反応は、プラセボ群 2.3% (4/175 例)、90 mg/q12w 群 0.6% (1/172 例) 及び 90 mg/q8w 群 2.8% (5/176 例) に認められたが、いずれも非重篤であった。本薬が投与された被験者で 2 例以上に認められた注射部位反応関連の有害事象は、注射部位紅斑 (90 mg/q12w 群 1 例及び 90 mg/q8w 群 3 例) のみであった。日本人集団について、注射部位反応は認められなかった。

「維持期の非再ランダム化集団」における注射部位反応は、プラセボ群 0% (0/103 例) 及び 90 mg/q8w 群 2.5% (4/157 例) に認められたが、いずれも非重篤であった。本薬が投与された被験者 2 例以上に認

められた注射部位反応関連の有害事象は、注射部位紅斑（3例）のみであった。日本人集団について、注射部位反応は認められなかった。

なお、遅発性の過敏症反応は認められなかった。

機構は、皮下投与時の注射部位反応及び遅発性の過敏症について、プラセボ群と比較して本薬各群で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、本薬の皮下投与時に注射部位反応や遅発性の過敏症が発現する可能性があることから、本薬の現行の添付文書で注意喚起しているように、UCにおいても注意が必要と考える。

7.R.2.3.4 悪性腫瘍について

申請者は、国際共同第 III 相試験における悪性腫瘍の発現状況について、以下のように説明した。

導入期における悪性腫瘍は、本薬→90 mg SC 追加投与例の 2 例（前立腺癌及び直腸腺癌）に認められた。

維持期において、悪性腫瘍関連の事象は 6 例に認められた。維持期の主要な安全性解析対象集団では、90 mg/q12w 群 2 例（乳頭状腎細胞癌及び皮膚扁平上皮癌）及び 90 mg/q8w 群の 1 例（結腸癌、日本人）に認められた。維持期の非再ランダム化集団では、プラセボ群 1 例（精巣癌）及び 90 mg/q8w 群 2 例（皮膚扁平上皮癌及び基底細胞癌）に認められた。

悪性腫瘍について、プラセボが投与された期間のデータを併合したプラセボ投与では 1/446 例（0.40 例/100 人年）、本薬が投与された期間のデータを併合した本薬投与例では 7/825 例（1.12 例/100 人年）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。また、既承認効能・効果である CD 及び乾癬（尋常性乾癬と関節症性乾癬）の臨床試験¹⁴⁾での悪性腫瘍は、CD ではプラセボ投与例 2/943 例（0.58 例/100 人年）及び本薬投与例 7/1,749 例（0.63 例/100 人年）、乾癬（尋常性乾癬と関節症性乾癬）ではプラセボ投与例 3/1,112 例（0.92 例/100 人年）及び本薬投与例 38/4,135 例（1.12 例/100 人年）であった。既承認効能・効果である CD 及び乾癬（尋常性乾癬と関節症性乾癬）と比べて、UC 患者で悪性腫瘍の発現頻度が高くなる傾向は認められなかった。

機構は、国際共同第 III 相試験において、UC 患者で悪性腫瘍の発現状況に問題となる傾向は認められていないことを確認した。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、UC においても注意が必要と考える。

7.R.2.4 抗本薬抗体及び中和抗体について

申請者は、UC 患者に本薬を投与したときの抗本薬抗体及び中和抗体の発現状況と有効性及び安全性への影響について、次のように説明した。

本薬が投与された被験者において、維持期終了時までの抗本薬抗体陽性の発現割合は 5.7% (39/680 例) であり、11 例が中和抗体陽性であった。日本人集団については、抗本薬抗体の検出割合は 3.5% (3/85 例) であり、2 例が中和抗体陽性であった。なお、既承認の効能・効果における抗本薬抗体陽性率（尋常性乾

¹⁴⁾ 以下の臨床試験が対象とされた。

CD : C0379T07 試験、C0743T26 試験、CRD3001 試験、CRD3002 試験及び CRD3003 試験

尋常性乾癬 : C0379T04 試験、C0743T08 試験、C0743T09 試験及び C0743T12 試験

関節症性乾癬 : C0743T10 試験、PSA3001 試験及び PSA3002 試験

癬と関節症性乾癬患者を対象とした国内臨床試験:6.5%及び CD 患者を対象とした国際共同試験:2.9%)と比べて高い傾向はなかった。血清中本薬濃度は抗本薬抗体陰性例と比較して、抗本薬抗体陽性例で低かった。

導入期では、本薬 130 mg 又は本薬 6 mg/kg (体重 55 kg 以下は本薬 260 mg、体重 55 kg 超体重 85 kg 以下は本薬 390 mg、体重 85 kg 超は本薬 520 mg) が単回静脈投与された被験者のうち、0.6% (4/635 例) で抗本薬抗体陽性であった。抗本薬抗体陽性の被験者が少なかったため、本薬の有効性及び安全性への抗本薬抗体の影響の評価は注意を要するものの、導入期における本薬の有効性への抗本薬抗体の明らかな影響は認められず、本薬の静脈内投与時に infusion reaction 等を発現した被験者はいなかったことから、導入期における本薬の安全性への抗本薬抗体の影響は認められなかった。

維持期では、再ランダム化集団において、本薬 90 mg/q12w 又は本薬 90 mg/q8w が皮下投与された被験者のうち、3.4% (12/348 例、各群 6 例) で抗本薬抗体陽性であった。維持期の主要評価項目である「44 週目の臨床的寛解率」は、抗本薬抗体陽性例 25.0% (3/12 例) 及び抗本薬抗体陰性例 41.7% (140/336 例) であった。また、「44 週目の臨床反応率」は、抗本薬抗体陽性例 75.0% (9/12 例) 及び抗本薬抗体陰性例 74.1% (249/336 例)、「44 週目の内視鏡的治癒率」は、抗本薬抗体陽性例 50.0% (6/12 例) 及び抗本薬抗体陰性例 47.3% (159/336 例) であった。症例数は限られていることに留意する必要があるものの、維持期における本薬の有効性への抗本薬抗体の明らかな影響は認められなかった。安全性については、本薬の皮下投与後に注射部位反応を示した抗本薬抗体陽性例はいなかったことから、維持期における本薬の安全性への抗本薬抗体の影響は認められなかった。

機構は、抗本薬抗体陽性となった被験者は少なく、UC 患者を対象とした国際共同第 III 相試験において現時点で抗本薬抗体が本薬の有効性及び安全性に大きく影響する傾向は認められていないと考える。ただし、UC においても抗本薬抗体が陽性となった患者では効果が減弱化する可能性があることは情報提供する必要がある。

7.R.2.5 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 Periodic Benefit Risk Evaluation Report/Periodic Safety Update Report (調査単位期間 2018 年 1 月 1 日~2018 年 12 月 31 日)によると、海外で本薬が最初に承認された日(国際誕生日:2008 年 12 月 31 日)から 2018 年 12 月 31 日の期間に本薬を投与された患者数は、日本人も含め、世界全体で 1,375,007 人年と推計される。これまでに得られた臨床試験における安全性データ、海外市販後の安全性データ等において、本薬の安全性に関する新たな懸念は報告されていない。

機構は、現時点までの国内外の本薬の安全性情報からは、新たな安全対策が必要となるような問題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な UC 患者に対する治療薬は、抗 TNF α 抗体、ヒト化抗ヒト α 4 β 7 インテグリン抗体、JAK 阻害剤があるが、当該 UC 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、IL-12 及び IL-23 を標的としており、既存の UC の治療薬とは作用機序が異なる。

既存治療で効果不十分な中等症から重症の UC 患者を対象に実施した国際共同第 III 相試験の成績を踏まえると、本薬の導入効果及び維持効果が示され（7.R.1 参照）、安全性については臨床上特段問題となる点は認められなかった（7.R.2 参照）。したがって、本薬は既存治療で効果不十分な中等症から重症の UC 患者における、新たな治療選択肢の一つになると考える。

機構は、本薬は本邦における既存の UC 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又は忍容性がない中等症から重症の UC 患者に対する治療選択肢の一つになると考える。

なお、国際共同第 III 相試験を踏まえ、本薬の添付文書において、「過去の治療において、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る場合」と注意喚起する必要があると考える。また、国際共同第 III 相試験において、UC 患者に対して既存の生物学的製剤と本薬を併用した際の有効性及び安全性は確認されていないことから、現時点では本薬と他の生物学的製剤の併用はすべきではないと考える。

7.R.4 効能・効果について

機構は、既存治療で効果不十分な中等症から重症の UC 患者を対象とした国際共同第 III 相試験の結果を踏まえると、本薬の導入効果と維持効果は示され（7.R.1 参照）、安全性は許容可能と考えられること（7.R.2 参照）から、本薬の効能・効果を、静注製剤は「中等症から重症の寛解導入療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）」とすること、皮下注製剤は「中等症から重症の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）」とすることは差し支えないと考える。

また、本薬の添付文書の警告欄には、UC の効能・効果で承認されている他の生物学的製剤の添付文書と同様に、「本剤の治療を行う前に、UC の既存治療の適応を十分勘案する」旨及び「本剤についての十分な知識と UC の治療の知識・経験をもつ医師が使用する」旨を注意喚起した上で、効能・効果に関連する注意の項において「過去の治療において、他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン等）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること」と注意喚起することが適切と考える。

7.R.5 用法・用量について

7.R.5.1 導入期及び維持期の用法・用量について

申請者は、本薬の導入期及び維持期の用法・用量について、以下のように説明した。

UC 患者を対象とした国際共同第 III 相試験の用法・用量は、UC と CD が病態生理学的に類似していること、UC と CD の治療に用いる薬剤が類似していること等から、CD を対象とした国際共同第 III 相試験の用法・用量と同様の設定とした（CD を対象とした国際共同第 III 相試験における用法・用量の設定根拠は「ステラーラ点滴静注 130 mg、同皮下注 45 mg シリンジ 審査報告書」〈平成 29 年 1 月 27 日〉参照）。

① 導入期の用法・用量について

国際共同第 III 相試験の導入期において、主要評価項目である「8 週目の臨床的寛解率」は、130 mg 群

及び 6 mg/kg 群のいずれもプラセボ群に対する優越性が検証された (表 6)。以下の点等を踏まえると、本薬の導入期における初回用法・用量は、本薬 6 mg/kg (体重 55 kg 以下は本薬 260 mg、体重 55 kg 超 85 kg 以下は本薬 390 mg、体重 85 kg 超は本薬 520 mg) を 1 回静脈内投与とすることが妥当と考えた。

- ・副次評価項目の一つである「8 週目の臨床反応率」は 6 mg/kg 群の方が 130 mg 群より高い傾向が認められたこと (表 20)。
- ・アンメットニーズが高い「生物学的製剤治療に対する無効歴ありの集団」において、臨床反応率は 130 mg 群より 6 mg/kg 群で高い傾向が認められたこと (表 21)。
- ・安全性は 6 mg/kg 群及び 130 mg 群間で大きな差異は認められなかったこと (表 27)。
- ・全集団と日本人集団で有効性及び安全性に異なる傾向は認められなかったこと。

② 維持期の用法・用量について

国際共同第 III 相試験の維持期では、導入期に本薬単回静脈内投与により 8 週目に臨床反応が認められた被験者を対象に、本薬 90 mg を 12 週間隔 (90 mg/q12w 群) 又は本薬 90 mg を 8 週間隔 (90 mg/q8w 群) のいずれかで皮下投与された。主要評価項目である「44 週目の臨床的寛解率」は、90 mg/q12w 群及び 90 mg/q8w 群のいずれもプラセボ群に対する優越性が検証された (表 7)。副次評価項目である「44 週目までの臨床反応維持率」、「44 週目の内視鏡的治癒率」、「44 週目のコルチコステロイドフリー臨床的寛解率」は、90 mg/q8w 群の方が 90 mg/q12w 群に比べやや高い傾向であったが、以下の点等を踏まえると、本薬の維持期における用法・用量は、本薬 90 mg を 12 週間隔で皮下投与とすることが妥当と考えた。

- ・「維持期ベースライン時の臨床的寛解がありの集団」において、44 週目の臨床的寛解率は 90 mg/q12w 群と 90 mg/q8w 群で同様であったこと (表 26)。
- ・日本人集団における有効性は、90 mg/q12w 群では一貫して全集団と異なる傾向は認められなかったこと。
- ・安全性は 90 mg/q12w 群及び 90 mg/q8w 群間で大きな差異は認められなかったこと (表 28)。
- ・全集団と日本人集団で安全性に異なる傾向は認められなかったこと。

ただし、以下の継続投与期における検討を踏まえると、本薬 90 mg を 12 週間隔で投与中に効果が減弱した場合に、本薬 90 mg を 8 週間隔へ投与間隔を短縮することが妥当と考えた。

国際共同第 III 相試験の継続投与期では、維持期の再ランダム化集団から移行した被験者のうち、疾患活動性が悪化したと治験担当医師が判断した場合は、56 週目以降に、用法・用量を「本薬 90 mg を 8 週間隔で皮下投与」に変更することが可能とされ、変更後 16 週までに治療効果が認められなかった場合は、治験薬の投与を中止することとされた。なお、継続投与期における有効性は、部分 Mayo スコアを用いて 3 カ月ごとに評価することとされた。

維持期の再ランダム化集団から継続投与期に 399 例 (プラセボ群 115 例 (日本人 22 例)、90 mg/q12w 群 141 例 (日本人 17 例) 及び 90 mg/q8w 群 143 例 (日本人 17 例)) が移行した。

■■■■ 年 ■ 月時点で、維持期開始から 96 週目までの継続投与期の試験成績 (■■■■ 年 ■ 月 ■ 日データベースロック) が得られており、90 mg/q12w 群で用法・用量を「本薬 90 mg を 8 週間隔で皮下投与」に変更 (投与間隔を 12 週間から 8 週間に短縮) した被験者の割合は 28.4% (40/141 例、うち日本人 2 例) であった。

投与間隔短縮後の有効性について、90 mg/q12w 群で投与間隔を 12 週間から 8 週間に短縮した 40 例のうち、投与間隔変更後の有効性が 92 週目までに評価可能であった被験者における有効性について、「部分 Mayo スコア寛解割合」は、投与間隔変更前は 55.0% (11/20 例) であったのに対し、投与間隔変更後 16 週以降は 70.0% (14/20 例) に上昇した。投与間隔変更後 16 週までに治療効果が認められず、治験薬の投与を中止した症例は 1 例のみであった。したがって、本薬 90 mg を 12 週間隔で皮下投与中に、疾患活動性が悪化した場合には投与間隔を 12 週間から 8 週間に短縮することで、疾患活動性がコントロールできる可能性が示唆された。

投与間隔短縮後の安全性について、有害事象の発現件数 (100 人年あたり) は「90 mg/q12w 群で投与間隔変更なしの集団」¹⁵⁾ (以下、「投与間隔変更なしの集団」) で 223.82 件/100 人年、「90 mg/q12w 群で投与間隔を 12 週間から 8 週間に短縮した集団」¹⁶⁾ (以下、「投与間隔短縮ありの集団」) で 344.26 件/100 人年であり、投与間隔短縮ありの集団の方が多かった。投与間隔変更なし集団に比べ、投与間隔短縮ありの集団で発現件数が多かった主な有害事象は、潰瘍性大腸炎 (投与間隔変更なしの集団 15.75 件/100 人年、投与間隔短縮ありの集団 45.90 件/100 人年、以下同順)、感染症関連有害事象 (81.24 件/100 人年、114.75 件/100 人年)、関節痛 (4.14 件/100 人年、28.69 件/100 人年) 等であったが、いずれの事象も投与間隔短縮なしの集団でも認められており、また、導入期及び維持期でも認められていた事象であったことから、本薬の安全性プロファイルが大きく変わるものではない。また、「潰瘍性大腸炎」は、投与間隔短縮ありの集団では UC の病状が悪化したことによると考えられた。感染症関連の有害事象は、治験薬との因果関係は否定され、重篤な感染症の発現も認められていないことから、臨床的に大きな問題となるものではなかった。

効果減弱については一定の基準を設けず治験担当医師の判断で投与間隔の変更が実施されたこと、また、投与間隔を 12 週間から 8 週間に短縮した症例数は限られていることに留意する必要があるものの、本薬 90 mg を 12 週間隔で投与中に効果が減弱した場合に、本薬の投与間隔を 12 週間から 8 週間に短縮することで一定の治療効果があることが示唆され、安全性についても投与間隔短縮後に大きな問題となる傾向は認められなかった。

以上より、本薬の推奨すべき維持用法・用量として、本薬 90 mg を 12 週間隔で投与を基本とし、効果が減弱した場合に 8 週間隔投与を可能とすることは一定のベネフィットをもたらすと考える。また、投与間隔短縮後 16 週以内に治療効果が得られない場合、本薬の投与継続の必要性を検討することが適切と考えた。

機構は、国際共同第 III 相試験の有効性及び安全性の結果を踏まえると、導入期における本薬の用法・用量として、本薬 6 mg/kg (体重 55 kg 以下は本薬 260 mg、体重 55 kg 超 85 kg 以下は本薬 390 mg、体重 85 kg 超は本薬 520 mg) を 1 回静脈内投与とすること、維持期における本薬の用法・用量として、本薬 90 mg を 12 週間隔で皮下投与とし、効果が減弱した場合に投与間隔を 8 週に短縮することは差し支えないと考える。また、投与間隔短縮後 16 週以内に治療効果が得られない場合、投与を継続しても効果が得られない可能性があることから、本薬の投与継続の必要性を判断するよう注意喚起することは妥当と考える。

¹⁵⁾ 投与間隔を短縮しなかった 101 例のデータ及び投与間隔を短縮した 40 例の投与間隔短縮前のデータを含めて算出した。

¹⁶⁾ 投与間隔を短縮した 40 例の投与間隔短縮後のデータから算出した。

7.R.5.2 治療継続の判断時期について

申請者は、本薬に対する治療反応がない場合、又は効果が減弱した場合の本薬の投与中止の判断時期について、以下のように説明した。

本薬に対する治療反応を確認し、治療継続の判断をする時期については、導入期の遅延反応者の評価から検討した。国際共同第 III 相試験において、導入期に本薬（130 mg 群又は 6 mg/kg）単回静脈内投与により 8 週目に臨床反応が認められず、8 週目に本薬 90 mg が皮下投与された被験者において、16 週目に臨床反応が認められた被験者（導入期の遅延反応者）の割合は 59.7%（139/233 例）であった。したがって、静脈内投与による導入後 8 週目に本薬 90 mg を皮下投与し、2 回目の皮下投与までに治療反応がない場合、本薬の投与継続の必要性を検討することが適切と考えた。

機構は、本薬に対する治療反応を確認し投与継続の判断する時期について、国際共同第 III 相試験の結果を踏まえ、本薬 2 回目の皮下投与までに治療反応がない場合、投与を継続しても効果が得られない可能性があることから、本薬の投与継続の必要性を判断するよう注意喚起することは妥当と考える。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、表 29 に示す製造販売後調査を計画している。

表 29 特定使用成績調査実施計画（案）

目的	日常診療における使用実態下での UC 患者に対する本薬長期投与時の安全性及び有効性を検討する
調査方法	中央登録方式
予定症例数	300 例
予定施設数	約 100 施設
対象患者	既存治療で効果不十分な中等症から重症の UC 患者
観察期間	52 週間
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none">患者背景：性別、年齢、体重、UC の重症度、UC の発症時期、UC の病型分類、治療反応性に基づく難治性 UC の有無（有の場合；ステロイド抵抗例、ステロイド依存例、その他）、投与開始前 3 カ月以内の UC に対する前療法歴、既往歴・合併症等本薬の投与状況、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、本薬との因果関係安全性検討事項：重篤な過敏反応、重篤な感染症、結核、間質性肺炎、悪性腫瘍、心血管系事象等部分 Mayo スコア、全般改善度等投与間隔を変更した場合の安全性及び有効性

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

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1-1、CTD 5.3.5.1.1-2）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、治験依頼者において以下の事項が認められたため、治験依頼者に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

治験依頼者

- ・ 治験薬管理手順書の規定と合致しない治験薬調製用フィルターの実施医療機関への交付

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の既存治療で効果不十分な中等症から重症の潰瘍性大腸炎に対する有効性は期待でき、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。本品目は潰瘍性大腸炎における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

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

以上

審査報告 (2)

令和2年2月7日

申請品目

[販売名] ステラーラ点滴静注 130 mg、同皮下注 45 mg シリンジ
[一般名] ウステキヌマブ (遺伝子組換え)
[申請者] ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日] 平成31年3月28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、安全性、効能・効果、用法・用量等について

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」、「7.R.2 安全性について」、「7.R.4 効能・効果について」及び「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た。機構は、ステラーラ点滴静注 130 mg 及びステラーラ皮下注 45 mg シリンジの中等症から重症の潰瘍性大腸炎に係る【効能・効果】、[効能・効果に関連する注意]、【用法・用量】並びに[用法・用量に関連する注意]を以下のようにすることが適切と考えた。

ステラーラ点滴静注 130 mg :

【効能・効果】

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

[効能・効果に関連する注意]

過去の治療において、他の薬物療法(ステロイド、アザチオプリン等)等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。

【用法・用量】

通常、成人にはウステキヌマブ(遺伝子組換え)として、導入療法の初回に、以下に示す用量を単回点滴静注する。

患者体重/投与量

55 kg 以下/260 mg

55 kg を超える 85 kg 以下 / 390 mg

85 kg を超える / 520 mg

[用法・用量に関連する注意]

- ・維持療法については、本剤初回投与の 8 週後、ウステキヌマブ（遺伝子組換え）皮下投与用製剤の投与を行う。維持療法における用法及び用量は、ウステキヌマブ（遺伝子組換え）皮下投与用製剤の添付文書を参照すること。
- ・本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

ステラーラ皮下注 45 mg シリンジ：

【効能・効果】

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

[効能・効果に関連する注意]

過去の治療において、他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン等）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。

【用法・用量】

ウステキヌマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤を投与 8 週後に、通常、成人にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）として 90 mg を皮下投与し、以降は 12 週間隔で 90 mg を皮下投与する。なお、効果が減弱した場合には、投与間隔を 8 週間に短縮できる。

[用法・用量に関連する注意]

- ・本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。
- ・ウステキヌマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤による導入療法の初回投与 8 週後に、本剤の皮下投与を開始すること。（導入療法における用法及び用量は、ウステキヌマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤の添付文書を参照すること。）
- ・本剤の 8 週間隔への投与間隔短縮は、本剤の皮下投与中に効果が減弱した患者に対し、本剤の皮下投与開始から 8 週以降に行うことができる。本剤の投与間隔を短縮しても 16 週以内に治療効果が得られない場合、投与を継続しても効果が得られない可能性があることから、本剤の投与継続の必要性を検討すること。
- ・本剤の皮下投与開始後、本剤の 2 回目の皮下投与までに治療反応がない場合、投与を継続しても効果が得られない可能性があることから、本剤の投与継続の必要性を検討すること。

（本申請に係る部分のみ記載）

1.2 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、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 30 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 31 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 32 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 30 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 重篤な過敏反応 重篤な感染症 結核 間質性肺炎 	<ul style="list-style-type: none"> 悪性腫瘍 心血管系事象 膿疱性乾癬・乾癬性紅皮症の悪化及び新規発現 免疫原性 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 使用実態下における尋常性乾癬・関節症性乾癬への有効性 使用実態下における中等症から重症の活動期のクローン病への有効性 		

表 31 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査（CD） 特定使用成績調査（UC） 	<ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資材の作成と提供 患者向け資材の作成と提供 適正使用に関する納入前の確実な情報提供

表 32 使用成績調査実施計画（案）

目的	日常診療における使用実態下での UC 患者に対する本薬長期投与時の安全性及び有効性を検討する
調査方法	中央登録方式
予定症例数	300 例
予定施設数	約 100 施設
対象患者	既存治療で効果不十分な中等症から重症の UC 患者
観察期間	52 週間
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> 患者背景：性別、年齢、体重、UC の重症度、UC の発症時期、UC の病型分類、治療反応性に基づく難治性 UC の有無（有の場合；ステロイド抵抗例、ステロイド依存例、その他）、投与開始前 3 カ月以内の UC に対する前療法歴、既往歴・合併症等 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 安全性検討事項：重篤な過敏反応、重篤な感染症、結核、間質性肺炎、悪性腫瘍、心血管系事象等 部分 Mayo スコア、全般改善度等 投与間隔を変更した場合の安全性及び有効性

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・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ことから、本申請に係る効能・効果の再審査期間は 4 年間と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

ステラーラ点滴静注 130 mg：

中等症から重症の活動期クローン病の導入療法（既存治療で効果不十分な場合に限り）

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

ステラーラ皮下注 45 mg シリンジ：

既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、関節症性乾癬

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

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

（下線部追加）

[用法・用量]

ステラーラ点滴静注 130 mg :

通常、成人にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）として、導入療法の初回に、以下に示す用量を単回点滴静注する。

患者体重／投与量

55 kg 以下／260 mg

55 kg を超える 85 kg 以下／390 mg

85 kg を超える／520 mg

ステラーラ皮下注 45 mg シリンジ :

尋常性乾癬及び関節症性乾癬

通常、成人にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）として 1 回 45 mg を皮下投与する。初回投与及びその 4 週後に投与し、以降 12 週間隔で投与する。

ただし、効果不十分な場合には 1 回 90 mg を投与することができる。

クローン病／潰瘍性大腸炎

ウステキヌマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤を投与 8 週後に、通常、成人にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）として 90 mg を皮下投与し、以降は 12 週間隔で 90 mg を皮下投与する。なお、効果が減弱した場合には、投与間隔を 8 週間に短縮できる。

（下線部追加）

[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-Aminosalicylate acid	5-アミノサリチル酸
6 mg/kg 群	—	以下の本薬用量を単回静脈内投与した群 体重 55 kg 以下は本薬 260 mg、体重 55 kg 超 85 kg 以下は本薬 390 mg、体重 85 kg 超は本薬 520 mg
6-MP	6-Mercaptopurine	6-メルカプトプリン
90 mg/q12w 群	—	本薬 90 mg を 12 週間隔で皮下投与した群
90 mg/q8w 群	—	本薬 90 mg を 8 週間隔皮下投与した群
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AZA	Azathioprine	アザチオプリン
CD	Crohn's disease	クローン病
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
ECLIA	Electrochemiluminescence immunoassay	電気化学発光免疫測定法
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
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
IV	Intravenous injection	静脈内投与
IWRS	Interactive Web Response System	治験薬登録・割付システム
JAK	Janus kinase	ヤヌスキナーゼ
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
PGA	Physician's Global Assessment	医師包括的評価
SC	Subcutaneous injection	皮下投与
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
UC	Ulcerative colitis	潰瘍性大腸炎
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
導入期の遅延 反応者	—	導入期に本薬 (130 mg 又は 6 mg/kg) の単回静脈 内投与により 8 週目に臨床反応が認められず、8 週 時に本薬 90 mg を単回皮下投与され 16 週目に臨 床反応が認められた被験者
投与間隔短縮 ありの集団	—	継続投与期に 90 mg/q12w 群で投与間隔を 12 週間 から 8 週間に短縮した集団
投与間隔短縮 なしの集団	—	継続投与期に 90 mg/q12w 群で投与間隔を 12 週間 から 8 週間に短縮しなかった集団
副作用	—	治験薬と因果関係の否定できない有害事象
プラセボ→ 6 mg/kg IV 追加投与例	—	導入期プラセボ群で導入期 8 週目に臨床反応が認 められず、8 週時に本薬 6 mg/kg を単回静脈内投与 された被験者

本剤	—	ステラーラ点滴静注 130 mg、同皮下注 45 mg シリンジ
本薬	—	ウステキヌマブ（遺伝子組換え）
本薬→ 90 mg/kg SC 追加投与例	—	導入期本薬群（130 mg 又は 6 mg/kg）で導入期 8 週目に臨床反応が認められず、8 週時に本薬 90 mg を単回皮下投与投与された被験者

以上