目次

2.5.1 製品開発の根拠 3
2.5.1.1 臨床薬理学的分類及び申請効能・効果 3
2.5.1.2 開発の科学的根拠 3
2.5.1.3 臨床開発経緯 6
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 11
2.5.2.1 製剤開発 11
2.5.2.2 分析方法 11
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 13
2.5.3.1 薬物動態 13
2.5.3.2 曝露量－薬物応答の関係 17
2.5.3.3 クローン病患者との薬物動態の比較 17
2.5.3.4 免疫原性 18
2.5.3.5 バイオマーカー 19
2.5.4 有効性の概括評価 21
2.5.4.1 試験対象集団 21
2.5.4.2 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 22
2.5.4.3 統計学的手法 23
2.5.4.4 有効性の結果 26
2.5.5 安全性の概括評価 47
2.5.5.1 薬理クラスでの安全性プロファイル 47
2.5.5.2 ウステキヌマブの安全性 48
2.5.5.3 臨床検査値の評価 69
2.5.5.4 その他の安全性に関する考察 70
2.5.5.5 世界における市販後使用経験 72
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 74
2.5.6.1 治療の背景 74
2.5.6.2 ベネフィット 74
2.5.6.3 リスク 75
2.5.6.4 推奨される用法・用量 76
2.5.6.5 ベネフィットとリスクに関する結論 82
2.5.7 参考文献 85

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
ADR	adverse drug reaction
ATC	anatomical therapeutic chemical（解剖治療化学）
AZA	azathioprine（アザチオプリン）
CCDS	company core data sheet（企業中核データシート）
CI	confidence interval（信頼区間）
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CRP	C-reactive protein（C 反応性たん白）
CTD	Common Technical Document（コモン・テクニカル・ドキュメント）
ECLIA	electrochemiluminescent immunoassay（電気化学発光免疫測定）
EQ-5D	EuroQoL-5D Health Questionnaire
GCP	Good Clinical Practice（医薬品の臨床試験の実施の基準）
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
IBDU	inflammatory bowel disease unclassified
IC	indeterminate colitis
ICH	International Council for Harmonization 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）
MACE	major adverse cardiovascular event（主要心血管イベント）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities（ICH 国際医薬用語集）
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
NMSC	nonmelanoma skin cancer（非メラノーマ性皮膚癌）
PFS	prefilled syringe（プレフィルドシリンジ）
q8w	every 8 weeks（8 週間に 1 回）
q12w	every 12 weeks（12 週間に 1 回）
QOL	quality of life（生活の質）
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
SF-36	36-item short form health survey
SIR	standardized incidence ratio（標準化罹患比）
SmPC	Summary of Product Characteristics
SOC	system-organ class（器官別大分類）
TNF	tumor necrosis factor（腫瘍壊死因子）
VAS	Visual Analog Scale
WPAI-GH	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire General Health（仕事の生産性及び活動障害に関する質問票：健康全般）

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 臨床薬理学的分類及び申請効能・効果

2.5.1.1.1 臨床薬理学的分類

ウステキヌマブ（以下，本剤）は，ヒトインターロイキン（IL）-12 及び IL-23 を構成する p40 サブユニットタンパク質と高い親和性及び特異性で結合するヒト型免疫グロブリン G1κ モノクローナル抗体である。本剤は，解剖治療化学（ATC）分類法に基づき，IL 阻害薬に分類される（ATC 分類コード：L04AC05）。

2.5.1.1.2 申請効能・効果

本承認申請で予定する効能・効果は，点滴静注製剤で「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）」及び皮下注製剤で「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）」である。

なお，本剤の点滴静注製剤は「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）」，皮下注製剤は「既存治療で効果不十分な尋常性乾癬，関節症性乾癬」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る）」として本邦で承認されている。

2.5.1.2 開発の科学的根拠

2.5.1.2.1 潰瘍性大腸炎

潰瘍性大腸炎は，原因不明の慢性炎症性腸疾患である。本邦での潰瘍性大腸炎の患者数は，平成 25 年度末の医療受給者証及び登録者証交付件数の合計から 166,060 人と見積もられ，人口 10 万人あたり 100 人程度であり，男女比は 1:1 で性差はないと報告されている[1)]。いずれの年齢でも発症する可能性があるが，青年後期及び成年初期に診断されることが最も多く[2)]，本邦での発症年齢のピークは男性で 20～24 歳，女性では 25 歳～29 歳である[1)]。このように潰瘍性大腸炎は働き盛りの世代で発症することが多いため，社会に及ぼす影響は大きい。

潰瘍性大腸炎は，臨床的に大腸の粘膜表面，陰窩上皮及び粘膜下層に影響を及ぼす炎症性疾患である[3)]。潰瘍性大腸炎患者では，下痢，直腸出血，体重減少，腹痛，発熱がみられ，顕著な腸管外部症状，一般的には強直性脊椎炎等の大腸炎性関節炎がみられる場合もある[3)]。潰瘍性大腸炎の診断は本邦と欧米で大差はなく，臨床症状，内視鏡検査を含む画像評価，組織学的評価，及び他の疾患である可能性を除外できる各種検査を経て診断される[4) 5) 6)]。潰瘍性大腸炎は，生涯にわたり慢性的な寛解と増悪を繰り返す特徴があり，潰瘍性大腸炎患者の 15%で入院を要する急性発作が発現する[7)]。重症の潰瘍性大腸炎では，腸管壁が極度に薄くなり，粘膜が剥皮し，また炎症が漿膜へ拡大すると，膨張，中毒性巨大結腸や穿孔に至ることもある。中毒性巨大結腸では，穿孔，腹膜炎及び敗血症を回避するため，緊急結腸切除術を要する場合が多い[8)]。潰瘍性大腸炎を有する成人患者の約 20%が，診断から 10 年以内に結腸切除術を受けることが報告されている[9)]。

2.5.1.2.2　潰瘍性大腸炎の治療の現状

潰瘍性大腸炎に対する根治的な内科治療は確立されておらず，本邦では，原則として重症度や罹患範囲，生活の質（QOL）の状態などを考慮し，活動期には寛解導入療法が行われ，その後寛解維持療法が長期間継続して行われている[4]。治療内容は，本邦ではステロイド抵抗例に対して血球成分除去療法が用いられることがあるが，それ以外は本邦と欧米でおおむね類似している[4][5][10]。従来の薬物療法としては，軽症から中等症の治療には主に 5-アミノサリチル酸製剤やステロイドが用いられ，ステロイド依存例やステロイド抵抗例などの難治例に対しては，免疫調節薬［アザチオプリン（AZA），6-メルカプトプリン］，血球成分除去療法，タクロリムス経口及びシクロスポリン持続静注療法（ただし保険未収載）が用いられている。このように，重症度や罹患範囲によって薬剤が選択されるが，効果不十分であったり，副作用により長期投与が困難となる場合がある。これらの治療法に加えて，従来の薬物療法に対して効果不十分の中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療薬として，2010 年以降に生物学的製剤である抗腫瘍壊死因子（TNF）薬（レミケード®，ヒュミラ®及びシンポニー®）[11][12][13]が，また 2017 年には重症を除く潰瘍性大腸炎の治療薬としてブデソニド注腸フォーム剤（レクタブル®）[14]が承認され，治療指針にも加えられている[4]。2018 年には，抗 TNF 薬を含むその他の薬物療法に対して効果不十分の中等症から重症の潰瘍性大腸炎に対する治療薬として $\alpha_4\beta_7$ インテグリン拮抗薬であるベドリズマブ（エンタイビオ®）[15]及びヤヌスキナーゼ阻害剤であるトファシチニブ（ゼルヤンツ®）[16]が承認され，現在，臨床応用されている。しかし，このように新規治療薬が登場しているにも関わらず，既承認の薬剤による寛解導入療法で効果が得られない（一次無効）又は効果が得られても後に消失する（二次無効）場合もある[17][5][18]。また，抗 TNF 薬はすべての患者で充分な効果が得られるわけではなく，一般的に免疫抑制に関する安全性リスクがある。トファシチニブでは，帯状疱疹などの重篤な感染症，悪性腫瘍，消化管穿孔及び臨床検査値異常等がリスクとして挙げられており，また効果が得られないことによる中止率も高い[19][20]。したがって，生物学的製剤を含む既存治療が適さない患者に対しては代替療法が必要であり，既承認薬とは異なる作用機序を有し，患者にとってのベネフィットがリスクを上回る新規薬剤に対するアンメット・ニーズが存在する。

2.5.1.2.3　潰瘍性大腸炎治療薬としてのウステキヌマブ

炎症性腸疾患である潰瘍性大腸炎及びクローン病は，いずれも消化管炎症という特徴を有し，症状は類似している[21][22][23][24]。潰瘍性大腸炎及びクローン病は，粘膜表層疾患（従来の潰瘍性大腸炎）から全身性病変を伴う多くの浸潤性疾患（従来のクローン病）まで一連の疾患と考えられ，通常は同じ医師によって治療されている。本邦でも潰瘍性大腸炎及びクローン病の鑑別困難例が報告されており，治療指針によると，まず経過観察を行い，内視鏡や生検所見を含めた臨床像で確定診断が得られない場合は inflammatory bowel disease unclassified（IBDU）とし，切除術後標本の病理組織学的な検索を行っても確定診断が得られない場合は indeterminate colitis（IC）とすることとされている。IBDU や IC は経過観察により，いずれかの疾患のより特徴的な所見が出現する場合がある[4]ことから，これらの症例に対しては治療全体を通じて一貫した治療が行えることが望ましいと考えられている。さらに，潰瘍性大腸炎の治療に使用されている薬物療法は，クローン病の治療とおおむね同様であり[5][6][10][25][26]，既承認の生物学的製剤の用法・用量は，潰瘍性大腸炎とクローン病で類似している。

潰瘍性大腸炎とクローン病は病態生理学的にも類似している[21) 22) 23) 24)]。炎症性腸疾患の発症機序における IL-12/23 経路の関与は確立されている。初期の研究では，大腸炎の実験モデルにおいて，抗 IFNγ モノクローナル抗体又は抗 IL-12p40 モノクローナル抗体で処置したところ，疾患の発症が抑制されたことから，消化管の炎症誘発における Th1 細胞の重要な役割が示唆された[27)]。その後，消化管炎症での IL-23 の重要な役割が大腸炎で解明された[28) 29) 30) 31)]。ヒトゲノムワイド解析から，IL-12/23 伝達経路において潰瘍性大腸炎やクローン病に対する感受性亢進に関連した数種の遺伝子座が示唆された[32) 33)]。活動期の潰瘍性大腸炎患者では，非活動期の潰瘍性大腸炎患者及び健康成人と比較して IL-23，IL-22，IL-22R1 及び p-STAT3 陽性細胞が大幅に増加していることが示されている[34)]。潰瘍性大腸炎及びクローン病のいずれの患者でも，Th1 及び Th17 関連遺伝子が粘膜で同程度に発現が亢進しており，疾患が確立してしまえば，潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者の粘膜レベルでの炎症メカニズムは，両疾患間でほぼ同一であることが示唆され[22)]，Jostins らによる炎症性腸疾患患者に対するゲノムワイド解析でも同様の結論が得られている[23)]。

IL-12/23p40 サブユニットの結合及び抑制がクローン病の治療に有効であることは，本剤によるクローン病患者を対象とした第 III 相試験［寛解導入試験：CNTO1275CRD3001 試験及び CNTO1275CRD3002 試験（以下，CRD3001 試験及び CRD3002 試験），寛解維持試験：CNTO1275CRD3003 試験（以下，CRD3003 試験）］の結果により示されている。寛解導入試験は，抗 TNF 薬で効果不十分又は忍容性がなかった患者（CRD3001 試験）及び既存治療により効果不十分な患者（CRD3002 試験）を対象として実施し，寛解導入療法（130 mg 及び～6 mg/kg，単回静脈内投与）による clinical response 及び clinical remission の達成が認められた。ランダム化治療中止試験である CRD3003 試験では，寛解導入試験から移行した被験者で寛解維持療法［90 mg を 12 週間に 1 回（q12w）及び 90 mg を 8 週間に 1 回（q8w），皮下投与］による clinical remission 及び clinical response の維持が認められた。CRD3003 試験での 92 週目までの継続投与の結果，寛解維持試験で再ランダム化された被験者での clinical remission は，両本剤群でおおむね維持された。

潰瘍性大腸炎に対する第 III 相試験では，クローン病に対する第 III 相試験と同様の用法・用量を用いた。潰瘍性大腸炎及びクローン病の病態生理学的類似性，潰瘍性大腸炎治療とクローン病治療に用いる薬剤の類似性，並びにクローン病の試験で得られた有効性の結果に基づき，両疾患で同じ用法・用量を評価することは合理的であると考えた。また，クローン病の寛解導入試験及び寛解維持試験と類似した試験デザインを用い，同様の患者集団（例えば，生物学的製剤治療無効例や既存治療に対する無効例）を対象とした。

潰瘍性大腸炎を適応とする既存の生物学的製剤（例えば，抗 TNF 薬及びベドリズマブ）は，静脈内投与による寛解維持療法又は皮下投与（2 週間又は 4 週間に 1 回）による寛解維持療法として使用されている。これに対し，本剤は，単回静脈内投与による寛解導入療法の後，皮下投与（8 週間又は 12 週間に 1 回）による寛解維持療法として使用されるため，より利便性の高い治療レジメンが提供できる。さらに本剤は，乾癬で得られた 5 年にわたる臨床試験の結果，関節症性乾癬及びクローン病で得られた 2 年間の臨床試験の結果，並びに既承認の適応症患者で得られた 100 万人年超に相当する市販後調査データにより確立された長期安全性プロファイルを有してい

る。本剤は IL-12 及び IL-23 を標的とした新規作用機序をもち，潰瘍性大腸炎治療に対する新たな治療選択肢になり得ると考える。

2.5.1.3 臨床開発経緯

2.5.1.3.1 本剤の臨床開発計画

潰瘍性大腸炎に対する本剤の開発では，第 III 相国際共同試験 2 試験［CNTO1275UCO3001 試験（以下，UCO3001 試験）：寛解導入試験 1 試験，寛解維持試験 1 試験］を実施し，両試験に日本からも参加した。

寛解導入試験では，中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎を対象とし，0 週目に被験者をプラセボ群，130 mg 群及び～6 mg/kg 群（体重別用量）のいずれかにランダムに割り付け，治験薬を単回静脈内投与した。本試験の主要評価項目は 8 週目の clinical remission であった。また，8 週目に clinical response を評価し clinical response が得られなかった被験者には 8 週目に本剤を追加投与し 16 週目に clinical response を評価した。8 週目又は 16 週目に clinical response が得られた被験者を寛解維持試験の対象とし，そのうち寛解導入試験でいずれかの本剤群に割り付けられ 8 週目に clinical response が得られた被験者及び寛解導入試験でプラセボ群に割り付けられ 8 週目に clinical response が得られず 16 週目に得られた被験者を，寛解維持試験の主要な対象集団とし再ランダム化した【図 2.7.3.1-2，図 2.7.3.1-3】。また，寛解導入試験でいずれかの本剤群に割り付けられ 8 週目に clinical response が得られなかったが 16 週目に得られた被験者を delayed-responder，寛解導入試験でプラセボ群に割り付けられ 8 週目に clinical response が得られた被験者を placebo-responder として寛解維持試験で評価した。

寛解維持試験では，主要な対象集団として組み入れられた被験者をプラセボ群，90 mg q12w 群，90 mg q8w 群のいずれかに再ランダム化し，治験薬を皮下投与した【図 2.7.3.1-4】。寛解導入試験の delayed-responder 及び placebo-responder は再ランダム化せず，delayed-responder には本剤 90 mg q8w，placebo-responder にはプラセボを投与した。本試験の主要評価項目は 44 週目の clinical remission であった。なお，寛解維持試験の 44 週目までの評価を終えた一部の被験者を対象に，さらに 3 年間の長期投与を継続中である。

本申請に含めたすべての臨床試験は，ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則に従い，医薬品規制調和国際会議（ICH）の医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP），適用される規制要件を遵守し，それぞれの治験実施計画書に従って実施及び報告された。

2.5.1.3.2 規制当局によるガイダンス及び助言

本邦における潰瘍性大腸炎に対する本剤の開発に際し，独立行政法人医薬品医療機器総合機構と[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品[redacted]相談（受付番号[redacted]）を実施し，1)[redacted]及び[redacted]について，2)[redacted]及び[redacted]の妥当性について，3)[redacted]を目

的とし，[redacted]の適切性について助言を得て，第 III 相国際共同試験に参加した。

参考文献

1） 潰瘍性大腸炎（指定難病 97）. 難病情報センター. http://www.nanbyou.or.jp/entry/62, (参照 2019-2)

2） Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. Gastroenterology. 2004;126(6):1504-17.

3） Stenson WF. Inflammatory bowel disease. In: Goldman l, Bennett, JC, editors. Cecil Textbook of Medicine, 21st ed. Philadelphia (PA): WB Saunders Co; 2000. p.722-9.

4） 潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針 平成 29 年度 改訂版（平成 30 年 3 月），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 29 年度分担研究報告書 別冊；2018.

5） Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. Am J Gastroenterol. 2010 Mar;105(3):501-23; quiz 524. Erratum in: Am J Gastroenterol. 2010 Mar;105(3):500.

6） Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. J Crohns Colitis. 2017 Jun;11(6):649-70.

7） Willert RP, Lawrance IC. Use of infliximab in the prevention and delay of colectomy in severe steroid dependant and refractory ulcerative colitis. World J Gastroenterol. 2008 Apr;14(16):2544-9.

8） Glickman RM. Inflammatory bowel disease: ulcerative colitis and Crohn’s disease. In: Faluce AS, Braunwald E, editors. Harrison’s Principles of Internal Medicine, 14th ed. New York (NY): McGraw-Hill;1998;1633-45.

9） Van Limbergen J, Russell RK, Drummond HE, et al. Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2008 Oct;135(4):1114-22.

10） Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis an management of ulcerative colitis. Part 2: current management. J Crohns Colitis. 2017 Jul;11(7):769-84.

11） レミケード添付文書（2018 年 8 月改訂，第 35 版）

12） ヒュミラ添付文書（2018 年 9 月改訂，第 32 版）

13） シンポニー添付文書（2018 年 4 月改訂，第 10 版）

14） レクタブル添付文書（2017 年 12 月改訂，第 2 版）

15） エンタイビオ添付文書（2018 年 11 月改訂，第 2 版）

16） ゼルヤンツ添付文書（2018 年 10 月改訂，第 6 版）

17） de Lange KM, Moutsianas L, Lee JC, et al. Genome-wide association study implicates immune activation of multiple integrin genes in inflammatory bowel disease. Nat Genet. 2017 Feb;49(2):256-61.

18） Ordás I, Eckmann L, Talamini M, et al. Ulcerative colitis. Lancet. 2012 Nov;380(9853):1606-19.

19） European Public Assessment Report [EPAR] for Tofacitinib: EPAR summary for the public. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/overview/xeljanz-epar-medicine-overview_en.pdf. Accessed December 02, 2018.

20） Sandborn WJ, Su C, Sands BE, et al. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med. 2017 May;376(18):1723-36.

21） Geremia A, Biancheri P, Allan P, et al. Innate and adaptive immunity in inflammatory bowel disease. Autoimmun Rev. 2014 Jan;13(1):3-10.

22） Granlund Av, Flatberg A, Østvik AE, et al. Whole genome gene expression meta-analysis of inflammatory bowel disease colon mucosa demonstrates lack of major differences between Crohn's disease and ulcerative colitis. PLoS One. 2013;8(2):e56818.

23） Jostins L, Ripke S, Weersma RK, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. Nature. 2012 Nov;491(7422):119-24.

24） Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel disease. Nat Rev Immunol. 2014 May;14(5):329-42.

25） Gomollón F, Dignass A, Annese V, et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn’s disease 2016: Part 1: diagnosis and medical management. J Crohns Colitis. 2017 Jan;11(1):3-25.

26） Terdiman JP, Gruss CB, Heidelbaugh JJ, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the use of thiopurines, methotrexate, and anti-TNF-α biologic drugs for the induction and maintenance of remission in inflammatory Crohn’s disease. Gastroenterology. 2013 Dec;145(6):1459-63.

27） Neurath MF, Fuss I, Kelsall BL, et al. Antibodies to interleukin 12 abrogate established experimental colitis in mice. J Exp Med. 1995 Nov;182(5):1281-90.

28） Ahern PP, Schiering C, Buonocore S, et al. Interleukin-23 drives intestinal inflammation through direct activity on T cells. Immunity. 2010 Aug;33(2):279-88.

29） Izcue A, Hue S, Buonocore S, et al. Interleukin-23 restrains regulatory T cell activity to drive T cell-dependent colitis. Immunity. 2008 Apr;28(4):559-70.

30） Uhlig HH, McKenzie BS, Hue S, et al. Differential activity of IL-12 and Il-23 in mucosal and systemic innate immune pathology. Immunity. 2006 Aug;25(2):309-18.

31） Yen D, Cheung J, Scheerens H, et al. IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6. J Clin Invest. 2006 May;116(5):1310-6.

32） Anderson CA, Boucher G, Lees CW, et al. Meta-analysis identifies 29 additional ulcerative colitis risk loci, increasing the number of confirmed associations to 47. Nat Genet. 2011 Mar;43(3):246-52.

33） Brant SR. Promises, delivery, and challenges of inflammatory bowel disease risk gene discovery. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013 Jan;11(1):22-6.

34） Yu LZ, Wang HY, Yang SP, et al. Expression of interleukin-22/STAT3 signaling pathway in ulcerative colitis and related carcinogenesis. World J Gastroenterol. 2013 May;19(17):2638-49.

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 製剤開発

2.5.2.1.1 臨床試験で使用した製剤

本承認申請にあたり新たな製剤は開発せず，生物薬剤学試験は実施していない。

UCO3001 試験では，本剤の点滴静注製剤，又は皮下投与製剤を使用した。点滴静注製剤は既承認のバイアル製剤と同一の，1 バイアル（26 mL）あたりウステキヌマブ 130 mg を含有する 5 mg/mL 製剤を用いた。皮下投与製剤は 90 mg/mL プレフィルドシリンジ（PFS）を用いた。PFS は，L-ヒスチジン，ショ糖，ポリソルベート 80 を含む pH6.0 の水性媒体にウステキヌマブ 90 mg（1 mL）を含有する。防腐剤は非添加である。

2.5.2.2 分析方法

血清中ウステキヌマブ濃度の測定には， Meso Scale Discovery 社のプラットフォームを用いた電気化学発光免疫測定（ECLIA）法を用いた。本法における定量下限値は 0.1688 μg/mL である【2.7.1.1.2.1】。

抗ウステキヌマブ抗体の検出には，試料中のウステキヌマブ共存の影響が小さい，ECLIA 法を用いた【2.7.1.1.2.2】。抗ウステキヌマブ抗体陽性試料については，さらに抗体価及び中和能を検討した【2.7.1.1.2.3】。

参考文献

該当なし

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 薬物動態

中等症から重症の潰瘍性大腸炎患者を対象とする寛解導入試験及び寛解維持試験の 2 つの試験からなる第 III 相国際共同試験 UCO3001 試験において本剤の薬物動態，免疫原性及び薬力学的バイオマーカーを検討した。潰瘍性大腸炎患者における薬物動態をクローン病患者における薬物動態と比較するために，既提出である中等症から重症の活動期クローン病患者を対象とした第 III 相国際共同試験 3 試験（CRD3001 試験，CRD3002 試験，及び CRD3003 試験）を参考資料として含めた。

また，UCO3001 試験の薬物動態データから母集団薬物動態解析モデルを構築し，潰瘍性大腸炎患者における薬物動態と内因性要因及び外因性要因の影響を検討した。さらに，寛解導入試験，寛解維持試験のそれぞれについて，薬物曝露量と薬物応答の関係を検討した。

2.5.3.1.1 寛解導入試験における静脈内投与後の血清中ウステキヌマブ濃度

本剤 130 mg（約 2 mg/kg に相当する）又は体重別用量（～6 mg/kg）を静脈内投与した後の血清中ウステキヌマブ濃度は投与 8 週目まで評価可能であり，ほぼ用量比例性を示した。

投与 1 時間後における血清中ウステキヌマブ濃度の中央値は，130 mg 群で 43.16 μg/mL（平均値±標準偏差： 43.79±9.196 μg/mL），～6 mg/kg 群で 127.0 μg/mL（平均値±標準偏差： 129.13±27.589 μg/mL）であった。また，8 週目の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値は，130 mg 群で 2.51 μg/mL（平均値±標準偏差： 2.75±1.812 μg/mL），～6 mg/kg 群で 8.59 μg/mL（平均値±標準偏差： 8.86±5.340 μg/mL）であった【2.7.2.2.1.1.(1)】。

寛解導入試験における被験者の体重の範囲では，血清中ウステキヌマブ濃度と被験者の体重には直線的な関係は認められなかった。130 mg 群では被験者の体重の四分位で分けた部分集団間で，寛解導入試験 8 週目の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値はほぼ同様であった。また，体重別用量である ～6 mg/kg 群では，本剤の用量の絶対量の増加に伴って血清中ウステキヌマブ濃度の中央値が増加する傾向が認められたが，有効性への影響は認められなかった。【2.7.2.2.1.1.(1)】。

～6 mg/kg 群で 8 週目に clinical response が認められた被験者の 8 週目の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値（9.42 μg/mL）に比べて，8 週目に clinical response が認められなかった被験者（delayed-responder）の 8 週目の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値（5.92 μg/mL）は低かった【2.7.2.2.1.1.(1)】。

免疫調節薬を併用している集団と併用していない集団の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値は同程度であった【2.7.2.3.1.3】。

本試験における日本人（130 mg 群：34 例，～6 mg/kg 群：39 例）及び日本人以外（130 mg 群：287 例，～6 mg/kg 群：281 例）の血清中ウステキヌマブ濃度を比較した。日本人及び日本人以外の血清中ウステキヌマブ濃度の分布はほとんどが重なっており，明確な人種（日本人又は日本人以外）による差は認められなかった。【2.7.2.2.1.1 (1)】。

2.5.3.1.2 寛解維持試験における皮下投与後の血清中ウステキヌマブ濃度

寛解維持試験における血清中ウステキヌマブ濃度推移を寛解導入試験の用量別に図 2.5.3-1 に示す。

90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群のいずれにおいても，血清中ウステキヌマブ濃度は 2 回目の皮下投与前に定常状態に達し，以降，血清中トラフ濃度値は 44 週目までほぼ一定であった。血清中トラフ濃度の中央値は，90 mg q12w 群（0.92 μg/mL－1.19 μg/mL）に比べて 90 mg q8w 群（2.69 μg/mL－3.09 μg/mL）で約 3 倍高値であった【2.7.2.2.1.1.(2) 1)】。

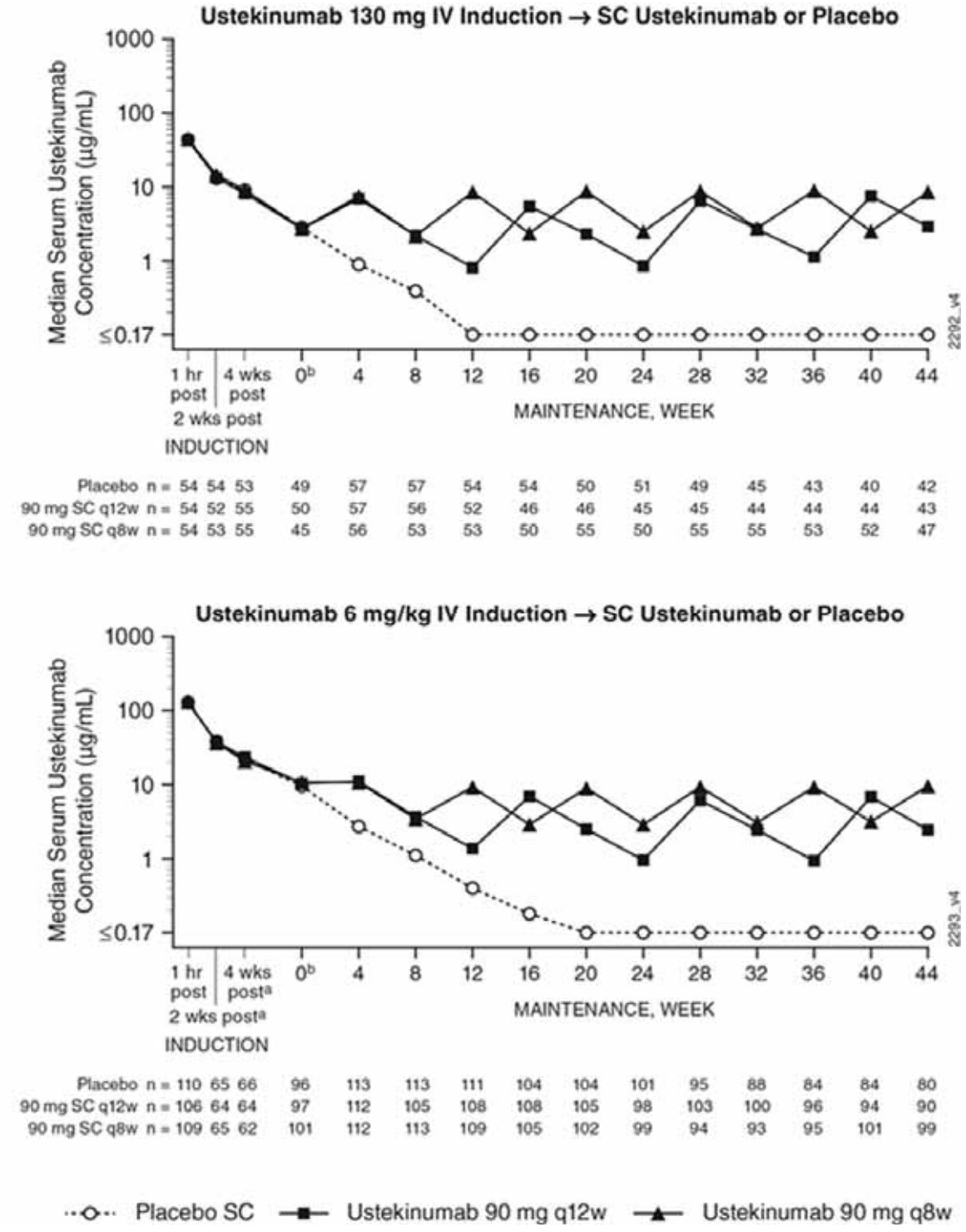
90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群のいずれにおいても血清中ウステキヌマブ濃度に明らかな蓄積は認められなかった。両群で共通した投与前の時点である 24 週目の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値［平均値（標準偏差）］は，90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群でそれぞれ 0.92 μg/mL［1.26（1.146）］及び 2.74 μg/mL［3.33（2.265）］であった。寛解維持試験にプラセボ群に割り付けられた被験者における血清中ウステキヌマブ濃度の中央値は，16 週目以降は定量下限（0.1688 μg/mL）を下回った。

寛解維持試験における日本人（90 mg q12w 群 19 例，本剤 90 mg q8w 群 20 例）及び日本人以外（本剤 90 mg q12w 群 153 例，本剤 90 mg q8w 群 156 例）の血清中ウステキヌマブ濃度を比較した。日本人及び日本人以外の血清中ウステキヌマブ濃度の分布はほとんどが重なっており，明確な人種（日本人又は日本人以外）による差は認められなかった【2.7.2.2.1.1 (2) 1)】。

寛解維持試験 0 週目の皮下投与前の血清中ウステキヌマブ濃度は寛解導入試験の投与量に依存し，～6 mg/kg の投与を受けた被験者の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値（9.54－10.75 μg/mL）は，130 mg の投与を受けた被験者の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値（2.71－2.83 μg/mL）に比べて高値であった【2.7.2.2.1.1.(2) 1)】。寛解導入試験において 130 mg 又は～6 mg/kg の投与を受け，寛解維持試験にプラセボ皮下投与を受けた被験者では，それぞれ 12 週目又は 20 週目に血清中ウステキヌマブ濃度が定量下限値以下となったことから，この期間以降は寛解導入試験の投与量の影響はなくなると考えた（図 2.5.3-1）。

寛解維持試験で clinical response の消失が認められた被験者のウステキヌマブの血清中トラフ濃度の中央値は，clinical response の消失が認められなかった被験者に比べて低値である傾向を示した【2.7.2.2.1.1.(2) 2)】。各評価時点における血清中ウステキヌマブ濃度の中央値は，生物学的製剤治療無効歴がある被験者と，生物学的製剤治療無効歴がない被験者で同様であり【2.7.2.3.1.2 (9)】，免疫調節薬を併用している被験者としていない被験者の間でも同様であった【2.7.2.3.1.3 (1)】。

潰瘍性大腸炎の寛解維持試験において，再ランダム化されなかった被験者集団（寛解導入試験の delayed-responder）の血清中ウステキヌマブ濃度は，再ランダム化された被験者集団（寛解導入試験の responder）と比較して，低値である傾向を示した【2.7.2.2.1.1.(2) 3)】。



Key: IV=intravenous; q8w=every 8 weeks; q12w=every 12 weeks; SC=subcutaneous
[a] Includes only subjects who received IV ustekinumab ～6 mg/kg at induction Week 0
[b] Data at Week 0 of the maintenance study is the same as 8 weeks post IV ustekinumab dose in induction study

Adapted from: UC/Mod2.7.2/Fig6

図 2.5.3-1 寛解導入試験の用量別の寛解維持試験における血清中ウステキヌマブ濃度推移 (中央値)

2.5.3.1.3 母集団薬物動態解析

寛解導入試験及び寛解維持試験の薬物動態データから母集団薬物動態解析モデルを構築し，潰瘍性大腸炎患者におけるウステキヌマブの薬物動態と内因性要因及び外因性要因の及ぼす影響を検討した【2.7.2.3.1】。

潰瘍性大腸炎患者から得られた，静脈内投与及び皮下投与後の血清中ウステキヌマブ濃度データを用いた本解析において，最終の構造モデルとして一次吸収過程及び一次消失過程付き線形 2-コンパートメントモデルが選択された。本解析の結果，体重 71.2 kg（解析対象集団における中央値）の潰瘍性大腸炎患者でのウステキヌマブのクリアランスは 0.186 L/day，定常状態における分布容積は 4.44 L と推定された。定常状態における分布容積は血管系容積（体重 70 kg のヒトで 5 L）に近く，ウステキヌマブは主に血管内に分布することが示唆された。これは，内因性免疫グロブリン G や他の治療用モノクローナル抗体の性質と一致するものであった。皮下投与後のバイオアベイラビリティは 87.2 %，終末相の消失半減期は 19 日と推定された【2.7.2.3.1.1】。

母集団薬物動態モデルを用いたシミュレーションの結果，寛解維持試験の血清中ウステキヌマブ濃度は，寛解維持試験開始から 2 度目の投与時点には寛解導入試験の投与量にかかわらず同様の定常状態レベルに達することが示された【2.7.2.3.1.4 (1)】。また，シミュレーションに基づき，90 mg q12w 群において clinical response が消失した被験者と clinical response を維持した被験者のウステキヌマブの血清中トラフ濃度を比較した。その結果，clinical response が消失した被験者における血清中トラフ濃度の中央値は，clinical response を維持した被験者よりも約 36 %低いと予測された。この 90 mg q12w 群において clinical response が消失した被験者の投与間隔を 12 週間隔から 8 週間隔に調整した場合，血清中トラフ濃度の中央値は約 3 倍に増加すると予測された【2.7.2.3.1.4 (2)】。

2.5.3.1.4 内因性要因

寛解維持試験において 90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群のいずれにおいてもウステキヌマブの血清中トラフ濃度の中央値は，体重が大きい集団で低くなる傾向が認められたが【2.7.2.3.1.2.(1)】，臨床的に意義のある影響はないと考えた。また，人種の影響について，寛解導入試験及び寛解維持試験における日本人及び日本人以外の潰瘍性大腸炎患者の血清中ウステキヌマブ濃度の実測値を比較した結果，明確な違いは認められなかった（2.5.3.1.1 及び 2.5.3.1.2）。

母集団薬物動態解析の結果，体重，血清アルブミン，性別，抗ウステキヌマブ抗体の有無が本剤の薬物動態に影響を与える共変量であることが示された。これらの内因性要因について，今回検討した範囲／カテゴリー内では薬物動態パラメータに及ぼす影響は±20%以内であり，臨床的に意義のある影響はないと考えた。そのため，これら内因性要因に基づく用量調節は不要である【2.7.2.3.1.2】。年齢，人種，C 反応性たん白（CRP），便中バイオマーカー，Mayo スコアのベースライン，病期，生物学的製剤治療無効歴の有無などの内因性要因についても検討を行ったが，本剤の薬物動態に対する有意な影響は認められなかった【2.7.2.3.1.2】。

2.5.3.1.5 外因性要因

母集団薬物動態解析において，免疫調節薬もしくはコルチコステロイドの併用の有無が本剤の薬物動態に及ぼす影響を検討した結果，有意な影響は認められなかった。

2.5.3.2 曝露量－薬物応答の関係

曝露量と薬物応答の関係をモデル解析により検討した。実測値に基づく血清中ウステキヌマブ濃度と臨床効果との関係については【2.5.4.4.1.8】及び【2.5.4.4.2.7】に記載する。

2.5.3.2.1 寛解導入試験における曝露量—薬物応答の関係

E_{max} モデルを用いたロジスティック回帰分析の結果，寛解導入試験における投与 8 週後の血清中ウステキヌマブ濃度と clinical response の割合との間には正の相関が認められた【2.5.4.4.1.8】。また，130 mg 投与群に比べて，～6 mg/kg 投与群において寛解導入試験の 8 週目に clinical response の割合が最大となる高曝露量域に達した被験者の割合が高かった【2.7.2.3.2.1(1)】。

また，寛解導入試験 8 週目の clinical remission 及び内視鏡的治癒を達成した被験者の割合を薬物応答指標として同様に検討した場合においても，ウステキヌマブの曝露量と薬物応答との間には正の関係が認められた。

2.5.3.2.2 寛解維持試験における曝露量—薬物応答の関係

E_{max} モデルを用いたロジスティック回帰分析の結果，寛解維持試験における定常状態の血清中ウステキヌマブ濃度と寛解維持試験の 44 週目の clinical remission が得られた被験者の割合には正の相関が認められた。

90 mg q8w 群では，90 mg q12w 群に比べて，44 週目に clinical remission が得られた被験者の割合が高値となるウステキヌマブの曝露量範囲が得られることが示された。しかしながら，90 mg q12w 群においても，寛解導入試験で clinical remission を達成した被験者など，特定の集団においては 90 mg q8w 群と同程度の有効性が得られると考えられた【2.5.4.4.2.7】。再ランダム化された際の clinical remission ステータスと 44 週目の clinical remission が得られた被験者の割合には関係性が認められ，ランダム化された際に clinical remission を達成している被験者は，44 週目に clinical remission を達成する可能性が高いと考えられた。この検討の結果から，再ランダム化の時点で clinical remission を達成しており，第 1 四分位点以上のウステキヌマブ濃度を示した患者集団においては，90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群で同様にベネフィットを示すことが示唆された【2.7.2.3.2.1 (2)】。

2.5.3.3 クローン病患者との薬物動態の比較

クローン病患者を対象とした 2 つの第 III 相寛解導入試験（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）と潰瘍性大腸炎患者を対象とした第 III 相寛解導入試験において，これらの寛解導入試験の被験者では，静脈内投与による同一用量でのピーク濃度値は同様であった【2.7.2.3.1.5 (1)】。クローン病患者を対象とした第 III 相寛解維持試験（CRD3003 試験）と潰瘍性大腸炎患者を対象とした第 III 相寛解維持試験において，潰瘍性大腸炎の被験者の血清中ウステキヌマブ濃度は，同投与

量のクローン病の被験者と比較してわずかに高くなる傾向が認められたが，この差異は生物学的製剤の試験間比較で一般的に認められるばらつきの範囲内であると考えた【2.7.2.3.1.5 (2)】。

母集団薬物動態解析において，クローン病の被験者及び潰瘍性大腸炎の被験者の母集団薬物動態パラメータ推定値に明確な差は認められず，本剤の薬物動態に影響を与える共変量も類似していることが示された【2.7.2.3.1.6】。

2.5.3.4 免疫原性

抗ウステキヌマブ抗体の評価では，血清中ウステキヌマブ共存下でも抗ウステキヌマブ抗体が検出できる高感度な測定法を用いた。この測定法はクローン病患者を対象とした試験における測定法と同じものであった。

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験及び寛解維持試験共に，潰瘍性大腸炎患者において抗ウステキヌマブ抗体が認められた割合は低かった。

寛解導入試験において，抗ウステキヌマブ抗体の評価が可能であった被験者 635 例のうち，4 例（0.6%）が 8 週目までに抗ウステキヌマブ抗体陽性を示した【2.7.2.4.1.1】。また，抗体陽性を示した 4 例のうち，2 例が中和抗体陽性を示した【2.7.2.4.1.4】。

寛解維持試験にて再ランダム化され，抗ウステキヌマブ抗体の評価が可能であった被験者 523 例において，90 mg q12w 群の抗体陽性率（3.5%）と 90 mg q8w 群の抗体陽性率（3.4%）に大きな差は認められず，プラセボ群の抗体陽性率（9.1%）が最も高かった。

寛解導入試験と寛解維持試験の両方で本剤が投与され，抗ウステキヌマブ抗体の評価が可能であった被験者 505 例のうち，4.6%が寛解維持試験の 44 週目までに抗ウステキヌマブ抗体陽性を示した。この対象集団は寛解導入試験で clinical response が得られ寛解維持試験で再ランダム化された集団と，寛解導入試験 16 週目の delayed-responder としてその後に寛解維持試験で再ランダム化された集団を含んでおり，この集団における抗体陽性率が実臨床の所見を最も反映するものと考えられる【2.7.2.4.1.1】。

寛解導入試験又は寛解維持試験で本剤の投与を受け，抗ウステキヌマブ抗体の評価が可能であった被験者 680 例において，44 週目までに抗体陽性を示した被験者は 39 例（5.7%）であった。delayed-responder の 157 例においては，11 例（7.0%）が抗体陽性であった。

本剤の 1 年間の投与で抗体陽性を示した被験者 39 例のうち，11 例（28.2%）が中和抗体陽性を示した【2.7.2.4.1.4】。

日本人被験者では，寛解導入試験に本剤の投与を受け，抗ウステキヌマブ抗体の評価が可能であった被験者 73 例のうち，8 週目までに抗ウステキヌマブ抗体が陽性となった被験者は 1 例（1.4%），寛解維持試験において 44 週目の最終来院時までに抗ウステキヌマブ抗体が陽性となった被験者は 3 例（3.5%）であった【2.7.2.4.1.1】。

血清中ウステキヌマブ濃度と抗ウステキヌマブ抗体の有無の関連性について，ランダム化された被験者を対象に評価した。抗ウステキヌマブ抗体陽性の被験者では，陰性の被験者に比べて血清中ウステキヌマブ濃度の中央値が低値を示した。抗ウステキヌマブ抗体の発現が血清中ウステキヌマブ濃度に与える影響は大きくはなく，母集団薬物動態解析で抗ウステキヌマブ抗体陽性被験者のクリアランスの増加が 14 %程度であると推定された結果とも一致した【2.7.2.4.1.3】。

抗ウステキヌマブ抗体陽性を示した被験者の割合を，寛解導入試験ベースラインでの免疫調節薬併用の有無ごとに評価した。免疫調節薬併用ありの被験者 193 例のうち，抗ウステキヌマブ抗体陽性を示した被験者は 6 例（3.1 %），免疫調節薬併用なしの被験者 487 例のうち，抗ウステキヌマブ抗体陽性を示した被験者は 33 例（6.8 %）であった【2.7.2.4.1.2】。

2.5.3.5 バイオマーカー

IL-12 及び IL-23 阻害による生物学的応答や，潰瘍性大腸炎に関連するバイオマーカーに対する本剤の影響を評価するため，UCO3001 試験に参加した被験者の血清中及びバイオプシー検体中のバイオマーカーを評価した【2.7.2.3.3】。

血清中バイオマーカーを検討した結果，寛解導入試験の本剤による治療は，IL-12（IFNγ 等）及び IL-23（IL-17A 及び IL-22）経路の阻害に一致して，疾患に関連したサイトカインを減少させることが示された。また，clinical response が認められた被験者では，本剤による寛解維持治療によって，バイオマーカーの変化の継続やより一層の変化が認められた【2.7.2.3.3.1】。潰瘍性大腸炎患者の結腸の遺伝子発現プロファイルについても，寛解維持試験に本剤またはプラセボ投与で clinical response が認められた被験者では，寛解導入試験に健康成人のレベルへと変化し，寛解維持試験で正常化することが認められた。

UCO3001 試験では組織中の遺伝子発現を評価するために，550 例の潰瘍性大腸炎患者から粘膜炎症が認められた部位のバイオプシー試料を収集し，潰瘍性大腸炎に関連する網羅的な遺伝子発現プロファイルを評価した。

疾患関連バイオマーカープロファイルは，本剤の治療によりベースライン時と比較して，寛解導入試験 8 週目に改善が認められ，寛解維持試験 44 週目にさらなる改善が認められた。

また，プラセボ群と比較して本剤投与群では，寛解導入試験及び寛解維持試験のいずれにおいても改善の程度が大きかった。これらの結果は網羅的（全遺伝子発現解析）で客観的な測定によっても，本剤の有効性が支持されており，組織学的所見を反映していることを示すものである。この遺伝子発現プロファイルの評価には，ランダム化された被験者の 60%（550 例）のベースライン及び健康成人（18 例）のバイオプシー試料を用いた。本疾患領域での最大のトランスクリプトームデータセットであり，膨大なデータ数により，2,454 遺伝子のシグネチャー解析が可能であった。これらの遺伝子には，潰瘍性大腸炎の様々な病態生理を包含する，炎症反応遺伝子，組織リモデリングや創傷治癒，宿主－微生物相互作用，腸透過性に関連する遺伝子を含む。【2.7.2.3.3.2】。

この遺伝子発現プロファイルは，遺伝子セット変異解析の手法を用いた。この手法は，選択した個々のマーカーではなく，客観的基準に基づいて分子的な疾患活動性を一つの指標で評価できる利点がある。

これらのバイオマーカー解析結果は，潰瘍性大腸炎患者の血清及び大腸組織における本剤の抗炎症作用の客観的根拠，並びに症状や内視鏡検査で認められた症状改善の生物学的な反応の基礎を与えるものである。

参考文献

該当なし

2.5.4　有効性の概括評価

本剤の潰瘍性大腸炎患者に対する有効性は，寛解導入試験及び寛解維持試験の 2 つの試験からなる第 III 相国際共同試験 UCO3001 試験を評価資料として評価した。本試験には日本人被験者も含まれている。

寛解導入試験では，既存治療又は生物学的治療で効果不十分又は忍容性がない中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした。寛解維持試験は，本剤の寛解導入試験で clinical response（【2.7.3.1.2】に定義）が得られた被験者を対象とするランダム化治療中止試験であった。

なお，寛解維持試験の長期投与継続期の 92 週までの有効性については，【2.7.3.7.2】に示した。

2.5.4.1　試験対象集団

【2.7.3.1.1】

(1) 全体集団

本試験の対象集団は，既存治療［コルチコステロイド又は免疫調節薬（コルチコステロイド依存の患者も含む）］又は生物学的製剤で効果不十分又は忍容性がない中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者であった。

本試験は，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間，多施設共同試験であった。対象は，18 歳以上の男性又は女性で，Mayo スコア 6 以上 12 以下，かつ中央判定者の評価を経て内視鏡検査サブスコアが 2 以上と定義される，中等症から重症の潰瘍性大腸炎患者とした。

寛解導入試験では，被験者 961 例をプラセボ群，130 mg 群，～6 mg/kg 群のいずれかに 1：1：1 の比でランダムに割り付け（プラセボ群 319 例，130 mg 群 320 例，～6 mg/kg 群 322 例），本剤を静脈内投与した。

寛解維持試験では，寛解導入試験で clinical response が得られた被験者 523 例が主要な対象集団として再ランダム化された。そのうち，380 例は寛解導入試験でいずれかの本剤群に割り付けられ 8 週目に clinical response が得られた被験者，143 例は寛解導入試験でプラセボ群に割り付けられ 8 週目に clinical response が得られず～6 mg/kg を追加投与されたのち 16 週目に clinical response が得られた被験者であった。これらの被験者は，寛解維持試験ベースライン時に，プラセボ群，90 mg q12w 群，90 mg q8w 群のいずれかに 1：1：1 の比でランダムに割り付けられ（プラセボ群 175 例，90 mg q12w 群 172 例，90 mg q8w 群 176 例），本剤を皮下投与された。

また，寛解導入試験で本剤を静脈内投与されたが 8 週目に clinical response が得られず本剤を皮下投与された後 16 週目に clinical response が得られた被験者（delayed-responder）は 157 例であった。

(2) 日本人集団

寛解導入試験でランダム化された日本人被験者は 107 例（プラセボ群 34 例，130 mg 群 34 例，～6 mg/kg 群 39 例）であった。このうち 8 週目に clinical response が得られず本剤を追加投与された被験者は 47 例であり，プラセボに対する non-responder（24 例）は本剤～6 mg/kg を静脈内投与され，本剤に対する non-responder（23 例）は本剤 90 mg を皮下投与された。寛解維持試験に移

行した日本人被験者は 92 例であり，そのうち，再ランダム化された被験者は 67 例（プラセボ群 28 例，90 mg q12w 群 19 例，90 mg q8w 群 20 例），再ランダム化されなかった被験者は 25 例（寛解導入試験の placebo-responder 7 例，delayed-responder 18 例）であった。

2.5.4.2 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

【2.7.3.2.1】【2.7.3.2.2】【2.7.3.3.1】

(1) 全体集団

寛解導入試験の対象集団の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は投与群間でおおむね同様であり，中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者集団の特性の代表的なものであった。被験者の年齢の中央値は 41.0 歳で，男性は 60.6%，白人は 76.0%，体重の中央値は 71.2 kg であった【表 2.7.3.3-1】。罹患期間の中央値は約 6 年であり，被験者の 45.7%が広範囲の疾患を有し，Mayo スコアの中央値は 9.0 であった。なお，被験者の 84.4%が中等症の潰瘍性大腸炎（Mayo スコア 6 以上 10 以下），15.3%が重症の潰瘍性大腸炎（Mayo スコア 10 超）であった。ベースラインの便中ラクトフェリン及び便中カルプロテクチン濃度の中央値は，プラセボ群と比較して両本剤群で高く，～6 mg/kg 群で最も高かった（プラセボ群，130 mg 群及び～6 mg/kg 群で，便中ラクトフェリン濃度がそれぞれ 152.0 μg/g，190.1 μg/g 及び 226.9 μg/g，便中カルプロテクチン濃度がそれぞれ 1224.0 mg/kg，1382.0 mg/kg 及び 1506.5 mg/kg）。また，内視鏡検査サブスコア 3（疾患が重症であることを示す）の被験者の割合は，プラセボ群 67.7%，130 mg 群 65.9%及び～ 6 mg/kg 群 74.8%であり，～6 mg/kg 群で高かった。ベースラインで生物学的製剤治療無効歴ありであった被験者は 51.1%であった。また，被験者の 51.8%がベースラインでコルチコステロイドを使用しており，28.2%が免疫調節薬を使用していた。

寛解維持試験に組み入れられた全被験者が寛解導入試験からの移行であり，寛解維持試験では，寛解導入療法により clinical response が得られた被験者を主要な有効性解析対象集団とし，再ランダム化した。再ランダム化集団の寛解導入試験ベースラインでの人口統計学的特性，疾患特性，併用薬及び前治療薬は，寛解導入試験の全体集団で認められたこれらの特性とおおむね一致していた（ただし，再ランダム化集団には寛解導入療法に対する non-responder が含まれないため，寛解導入試験の全体集団とのわずかな相違はみられた）【表 2.7.3.3-1】。再ランダム化集団では，被験者間でわずかな被験者特性の相違もみられており，例えばコルチコステロイドの併用あり及び生物学的製剤治療無効歴ありの被験者の割合は，他の投与群と比較して 90 mg q12w 群で低かった。

寛解維持試験ベースラインの疾患特性は，再ランダム化集団のすべての投与群でおおむね同様であった。しかし，ベースラインの便中カルプロテクチン及び便中ラクトフェリン濃度の中央値は，プラセボ群と比較して両本剤群で高かった（便中カルプロテクチン濃度では両本剤群でほぼ同程度であったが，便中ラクトフェリン濃度では 90 mg q8w 群が最も高かった）。また，寛解維持試験ベースラインで内視鏡的治癒（内視鏡検査サブスコア 0 又は 1）が得られていた被験者の割合は，90 mg q12w 群及びプラセボ群と比較して 90 mg q8w 群で低かった。便中炎症マーカー及び内視鏡的治癒の状態による投与群間の不均衡は，寛解維持試験の開始時に 90 mg q12w 群及びプラセボ群と比較して 90 mg q8w 群でやや高い炎症状態がみられたことを示している。

(2) 日本人集団

寛解導入試験でランダム化された日本人被験者の人口統計学的特性，潰瘍性大腸炎に対する併用薬及び潰瘍性大腸炎の治療歴は全体集団と大きな差異はなく，投与群間でほぼ均衡がとれていた。しかし，～6 mg/kg 群を除き，全体集団と比較して日本人集団では疾患活動性が低い傾向が認められた。ベースラインでの Mayo スコア，CRP，便中カルプロテクチン及び便中ラクトフェリンの中央値は，全体集団と比較して日本人集団で低かった。また，重症の潰瘍性大腸炎（Mayo スコア 10 超）の被験者の割合も，全体集団と比較して日本人集団で低かった。これは，日本人集団では～6 mg/kg 群と比較して 130 mg 群及びプラセボ群で疾患活動性が低かったことを示している（ベースラインの Mayo スコア，CRP，便中カルプロテクチン，便中ラクトフェリンはいずれも～6 mg/kg 群と比較して 130 mg 群及びプラセボ群で低かった）。なお，日本人集団の～6 mg/kg 群の疾患活動性は全体集団と同程度であった。また，ベースラインで内視鏡的疾患が重症（内視鏡検査サブスコア 3）である被験者は，全体集団と同様に日本人集団でプラセボ群及び 130 mg 群と比較して～6 mg/kg 群で多かった。寛解導入試験ベースラインで生物学的製剤治療無効歴ありであった被験者の割合は 62.6%であった。

寛解維持試験で再ランダム化された日本人被験者の人口統計学的特性，ベースラインの潰瘍性大腸炎の疾患特性，潰瘍性大腸炎に対する併用薬及び潰瘍性大腸炎の治療歴は，全体集団と同様に寛解導入試験でみられた特徴を反映していたが，投与群間に若干の不均衡が認められた。寛解維持試験ベースラインで clinical remission 及び内視鏡的治癒が得られていた被験者の割合は両本剤群と比較してプラセボ群で高かった。寛解導入試験ベースラインでコルチコステロイドを使用していた被験者の割合は，90 mg q12w 群及びプラセボ群と比較して 90 mg q8w 群で高かった。また，生物学的製剤未治療の被験者の割合は 90 mg q8w 群及びプラセボ群と比較して 90 mg q12w 群で高かったのに対し，生物学的製剤に効果不十分又は忍容性がなかった被験者の割合は 90 mg q8w 群及びプラセボ群と比較して 90 mg q12w 群で低かった【表 2.7.3.6-付録-97】。

2.5.4.3 統計学的手法

【2.7.3.1.2】

寛解導入試験及び寛解維持試験の有効性評価項目について，主要な有効性解析対象集団，解析方法，及び第一種の過誤を調整するために用いた検定手順とともに以下に示した。

2.5.4.3.1 寛解導入試験

寛解導入試験での主要な有効性解析対象集団は，寛解導入試験でランダムに割り付けられたすべての被験者とした。被験者は，実際の投与にかかわらず割り付けられた投与群に従って解析された。以下の評価項目は，主要な有効性解析対象集団を対象として解析した。各評価項目の定義は【2.7.3.1.2】に示した。

主要評価項目

8 週目の clinical remission

主な副次評価項目（以下の順序で階層的検定を行い，多重性を調整した）

1. 8 週目の内視鏡的治癒（粘膜の内視鏡像の改善）
2. 8 週目の clinical response
3. 寛解導入試験ベースラインから 8 週目までの Inflammatory Bowel Disease Questionnaire（IBDQ）総スコア変化量

その他の多重性を調整した評価項目

4. 8 週目の粘膜治癒

これらの評価項目について，8 週目の来院前に treatment failure とみなされた被験者（造瘻術又は結腸切除術を行った被験者（部分的又は全体），若しくは治験実施計画書で禁止されている併用薬に変更を行った被験者）は，2 値変数の評価項目を達成しなかったものとし，連続変数である IBDQ 総スコアに関しては，treatment failure と判定された時点以降はベースライン値を割り当てた。さらに，8 週目の評価項目を算出するためのデータが不十分な被験者では，2 値変数の評価項目については達成しなかったものとして扱い，IBDQ 総スコアについては last observation carried forward 法を用いた。Treatment failure に関する規定は，欠測値の取扱いの規則よりも優先された。

上記の 2 値変数の評価項目では，生物学的製剤治療無効歴の有無及び地域（東欧，アジア，その他）で層別化された Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）χ^2 検定を用いて各本剤群とプラセボ群を比較した。また，主な副次評価項目である 8 週目の IBDQ 総スコアのベースラインからの変化量では，ベースラインの IBDQ 総スコア，生物学的製剤治療無効歴の有無，地域及び投与群を共変量とした van der Waerden ノーマルスコアに対する共分散分析を用いて，各本剤群とプラセボ群を比較した。

Hochberg のステップ法による多重検定を用いて，主要評価項目全体で，第一種の過誤を両側 0.05 に調整した【図 2.7.3.1-5】。主要評価項目で有意差が認められた各用量について，階層的検定手順を用いて，残りの多重性を調整した評価項目の第一種の過誤の有意水準が両側 0.05 になるように多重性の調整を行った【図 2.7.3.1-6】。多重性を調整した評価項目の投与群は，その上の階層のすべての評価項目及び当該評価項目が肯定的な結果である場合にのみ有意であるとみなされた。1 つの評価項目が有意でない場合，それ以下の階層の検定はすべて有意でないものとした。すべての群間比較には，名目 p 値を示した。

主要評価項目の解析の頑健性を確認するために，主要評価項目について 9 つの感度分析を行った。

その他の有効性評価項目の解析では多重性を調整しなかった。これらの評価項目の有意差は名目 p 値（有意水準 0.05）に基づき示した。

本剤の静脈内投与から 8 週目に clinical response が得られなかった被験者については，16 週目の臨床的有効性に関する特定の評価項目の結果を示した。

2.5.4.3.2　寛解維持試験

寛解維持試験の主要な有効性解析対象集団は，寛解導入試験で clinical response が得られ寛解維持試験で再ランダム化されたすべての被験者とした。被験者は，実際の投与にかかわらず割り付けられた投与群に従って解析された。以下の評価項目は，主要な有効性解析対象集団を対象として解析した。各評価項目の定義は【2.7.3.1.2】に示した。

主要評価項目

44 週目の clinical remission

主な副次評価項目（以下の順序で階層的検定を行い，多重性を調整した）

1. 44 週目までの clinical response の維持：clinical response は，44 週目及びその他内視鏡スコア測定時（例えば，clinical response の消失の確認を必要とする臨床的再燃時，治験薬投与の中止又は治験参加の終了時）に測定した。これらの時点のいずれかで clinical response が認められなかった被験者は，44 週目まで clinical response が維持されなかったものと評価した。
2. 44 週目の内視鏡的治癒（粘膜の内視鏡像の改善）
3. 44 週目のコルチコステロイド free remission
4. 寛解維持試験ベースラインで clinical remission が得られていた被験者での 44 週目までの clinical remission の維持（以下，44 週目までの clinical remission の維持）

これらの評価項目について，44 週目の来院前に treatment failure［造瘻術又は結腸切除術を行った被験者（部分的又は全体），治療効果が認められない又は潰瘍性大腸炎悪化の有害事象による治験薬投与の中止，clinical response 消失に対する救済薬の使用（ベースライン時の用量を超えた場合），潰瘍性大腸炎治療薬の併用禁止薬への変更］に該当した被験者は，上記評価項目を達成しなかったものとした。さらに，評価項目を算出するためのデータが不十分な被験者は，評価項目を達成しなかったものとした。

主要評価項目及び 1 番目から 3 番目の主な副次評価項目について，寛解維持試験ベースラインの clinical remission の状態（達成の有無）及び寛解導入試験の投与群で層別化された CMH χ^2 検定を用いて，各本剤群とプラセボ群を 0.05 の有意水準で比較した。4 番目の主な副次評価項目である 44 週目までの clinical remission の維持では，寛解維持試験ベースラインで clinical remission が得られていた被験者のみを解析対象としており，層別因子に寛解維持試験ベースラインの clinical remission は使用しなかった。

階層的検定手順を用いて，主要評価項目及び 4 つの主な副次評価項目全体で，第一種の過誤の有意水準が 0.05 になるように調整した【図 2.7.3.1-7】。具体的には，主要評価項目の高用量群（90 mg q8w）では，$p<0.05$ である場合に有意であるとみなした。主要評価項目の低用量群（90 mg q12w）では，高用量群及び低用量群のいずれも $p<0.05$ である場合に有意とした。次に，主要評価項目が達成された用量について，主な副次評価項目をその用量群内で階層的検定手順を用いて検定した。主な副次評価項目は，両側 0.05 の有意水準で当該用量群の上の階層と現在の階層の評価項目が達成された場合にのみ有意であるとした。1 つの評価項目が有意でない場合，

その用量の階層内のそれ以下のすべての検定は有意ではないものとした。すべての群間比較には，名目 p 値を示した。

主要評価項目の解析の頑健性を確認するために，主要評価項目について 8 つの感度分析を行った。

その他の有効性評価項目の解析では多重性を調整しなかった。これらの評価項目の有意差は名目 p 値（有意水準 0.05）に基づき示した。

上記の再ランダム化された被験者の解析に加えて，特定の評価項目について delayed-responder（寛解維持試験で再ランダム化されなかった被験者）での結果を要約した。

日本人集団に対する解析は，全体集団で実施した臨床転帰，炎症マーカー，健康関連 QOL について行い，全体集団と日本人集団で同様の傾向を示したかどうかを評価した。日本人集団での部分集団解析は，臨床的に重要である生物学的製剤治療無効歴の有無について実施した。また，寛解維持試験では，ベースラインでの臨床転帰の達成の有無が本剤の寛解維持療法による有効性の評価に大きく影響することが示唆されたことから，全体集団と同様に日本人集団でも寛解維持試験ベースラインでの臨床転帰の達成の有無ごとに有効性の評価を行った。

2.5.4.4 有効性の結果

潰瘍性大腸炎患者を対象とした第 III 相試験では，本剤による寛解導入療法及び寛解維持療法が，中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者に有効であることが示された。寛解導入試験では，主要評価項目とすべての主な副次評価項目が達成された。寛解維持試験では，主要評価項目と 4 つの主な副次評価項目のうち 3 つの評価項目が両本剤群で達成された。4 番目の主な副次評価項目である寛解維持試験ベースラインで clinical remission が得られていた被験者での 44 週目までの clinical remission の維持は，90 mg q12w 群で認められた。

2.5.4.4.1 寛解導入試験

【2.7.3.2.1】

本剤による寛解導入療法（130 mg 又は～6 mg/kg，静脈内投与）は，中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者での臨床転帰の改善に有効であることが示された。臨床転帰の改善に伴い，炎症状態［炎症マーカー（CRP，便中カルプロテクチン，便中ラクトフェリン）による評価］及び健康関連 QOL の改善も認められた。症状の改善（直腸出血サブスコア，排便回数サブスコア，partial Mayo スコアで評価）及び CRP の低下は 2 週目から認められた。また，本剤の寛解導入療法により，潰瘍性大腸炎に関連して入院した又は手術を受けた被験者の割合の大幅な減少が認められた。

両本剤群で主要評価項目及び多重性を調整したすべての評価項目を達成した（表 2.5.4-1）。

表 2.5.4-1 寛解導入試験 8 週目の主要な臨床転帰：主要な有効性解析対象集団

		Ustekinumab IV	
	Placebo IV	130 mg	6 mg/kg [a]
Primary efficacy analysis set	319	320	322
PRIMARY ENDPOINT			
N	319	320	322
Subjects in clinical remission [b]	**17 (5.3%)**	**50 (15.6%)**	**50 (15.5%)**
Adjusted treatment difference (95% CI)		10.3 (5.7, 14.9) *	10.2 (5.6, 14.8) *
MAJOR SECONDARY ENDPOINTS			
N	319	320	322
Subjects with endoscopic healing [c]	**44 (13.8%)**	**84 (26.3%)**	**87 (27.0%)**
Adjusted treatment difference (95% CI)		12.4 (6.5, 18.4) *	13.3 (7.3, 19.3) *
N	319	320	322
Subjects in clinical response [d]	**100 (31.3%)**	**164 (51.3%)**	**199 (61.8%)**
Adjusted treatment difference (95% CI)		19.9 (12.5, 27.3) *	30.5 (23.2, 37.8) *
N	317	316	321
Median change from baseline in total IBDQ score	**10.0**	**31.5 ***	**31.0 ***
IQ range	(-2.0; 34.0)	(7.5; 53.5)	(11.0; 56.0)
OTHER MULTIPLICITY-CONTROLLED ENDPOINT			
N	316	316	315
Subjects with mucosal healing [e]	**28 (8.9%)**	**64 (20.3%)**	**58 (18.4%)**
Adjusted treatment difference (95% CI)		11.3 (6.0, 16.6) *	9.7 (4.5, 14.9) *

* p<0.001.
CI=confidence interval; IV=intravenous.
a: Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤55 kg), 390 mg (weight >55 kg and ≤85 kg), 520 mg (weight >85 kg).
b: A Mayo score ≤2 points, with no individual subscore >1.
c: A Mayo endoscopy subscore of 0 or 1.
d: A decrease from baseline in the Mayo score by ≥30% and ≥3 points, with either a decrease from baseline in the rectal bleeding subscore ≥1 or a rectal bleeding subscore of 0 or 1.
e: A combination of endoscopic healing (Mayo endoscopy score of 0 or 1) and histologic healing (neutrophil infiltration in <5% of crypts, no crypt destruction, and no erosions, ulcerations, or granulation tissue).

【表 2.7.3.2-1】

以下の評価項目で，130 mg 群と比較して～6 mg/kg 群で重要かつ臨床的に意味のある差が認められた【2.7.3.4.1】。

・ clinical response 及び直腸出血サブスコア 0 の被験者の割合

・ 便中炎症マーカーの低下

・ 抗 TNF 薬に一次無効の被験者（高い unmet need を持つ臨床的に重要なサブグループ）における有効性

曝露量と薬物応答の関係は，本剤の曝露量が高いほど，clinical remission，clinical response，内視鏡的治癒，組織学的治癒及び粘膜治癒が得られた被験者の割合が高くなることが示唆された。寛解導入試験での用量と有効性の関連について，潰瘍性大腸炎とクローン病ではおおむね同様の傾向が認められた［【1.13-1】「ステラーラ点滴静注 130 mg，同皮下注 45 mg シリンジ」平成 28 年 3 月 30 日承認申請コモン・テクニカル・ドキュメント（CTD）2.5.6 参照］。

日本人集団でも，全体集団とおおむね同様の結果が認められた（2.5.4.4.1.1(2)）。

2.5.4.4.1.1　臨床転帰の改善

【2.7.3.2.1.1】

(1) 全体集団

本剤投与により clinical remission，clinical response，内視鏡的治癒，及び粘膜治癒で改善が認められた（表 2.5.4-1）。これらの多重性を調整した各評価項目については，事前に規定した多重検定手順に基づき，本剤 130 mg 及び～6 mg/kg の投与によりプラセボと比較して統計学的に有意（p<0.001）かつ臨床的に意味のある改善が認められた。

1) Clinical Remission

主要評価項目である 8 週目に clinical remission が得られた被験者の割合は，プラセボ群と比較して 130 mg 群及び～6 mg/kg 群で有意に高かった（いずれも p<0.001）（表 2.5.4-1）。また，事前に規定した感度分析の結果は主要解析の結果を支持するものであった。

寛解導入試験での clinical remission に対する本剤の効果は，サブグループ全体で一貫していた（2.5.4.4.1.7）。

8 週目に symptomatic remission が得られた被験者の割合は，プラセボ群と比較して 130 mg 群及び～6 mg/kg 群で有意に高かった（いずれも p<0.001）。Symptomatic remission が得られた被験者の割合の本剤群とプラセボ群との差は 2 週目から認められた。また，symptomatic remission と内視鏡的治癒の複合評価でも，プラセボ群と比較して 130 mg 群及び～6 mg/kg 群で有意に高かった（いずれも p<0.001）（表 2.5.4-2）。

8 週目に partial Mayo remission が得られた被験者の割合は，プラセボ群と比較して 130 mg 群及び～6 mg/kg 群で有意に高かった（いずれも p<0.001）。Partial Mayo remission が得られた被験者の割合の本剤群とプラセボ群との差は 2 週目から認められた。

表 2.5.4-2 寛解導入試験 8 週目のその他の臨床転帰：主要な有効性解析対象集団

		Ustekinumab IV	
	Placebo IV	130 mg	6 mg/kg [a]
Primary efficacy analysis set	319	320	322
Subjects in symptomatic remission [b]	72 (22.6%)	132 (41.3%) *	144 (44.7%) *
Subjects with combined symptomatic remission[b] and endoscopic healing [c]	25 (7.8%)	60 (18.8%) *	67 (20.8%) *
Subjects with endoscopic normalization [d]	12 (3.8%)	33 (10.3%) *	25 (7.8%) †

* p≤0.001.
† p=0.028.
a: Weight-range based ustekinumab doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤55 kg), 390 mg (weight >55 kg and ≤85 kg), 520 mg (weight >85 kg).
b: A Mayo stool frequency subscore of 0 or 1 and a rectal bleeding subscore of 0.
c: A Mayo endoscopy subscore of 0 or 1.
d: A Mayo endoscopy subscore of 0.
Adapted from【5.3.5.1.1-1】UCO3001/Induction/CSR/AttTEFCREM15, AttTEFCREM13, AttTEFENDO06

2) Clinical Response

8 週目に clinical response が得られた被験者の割合（2 番目の主な副次評価項目）は，プラセボ群と比較して 130 mg 群及び～6 mg/kg 群で有意に高く（いずれも p<0.001），130 mg 群と比較して～6 mg/kg 群で約 10%高かった（表 2.5.4-1）。

3) 内視鏡的治癒，組織学的治癒及び粘膜治癒

8 週目に内視鏡的治癒（1 番目の主な副次評価項目）が得られた被験者の割合は，プラセボ群と比較して 130 mg 群及び～6 mg/kg 群で有意に高かった（いずれも p<0.001）（表 2.5.4-1）。また，内視鏡検査正常化（内視鏡検査サブスコア 0）及び組織学的治癒についても同様であった。

粘膜治癒（多重性を調整した 4 番目の評価項目）は，内視鏡的治癒及び組織学的治癒の両方が得られた場合と定義した（粘膜治癒の定義の設定根拠は【2.7.3.2.4】に示した）。8 週目に粘膜治癒が得られた被験者の割合は，プラセボ群と比較して 130 mg 群及び～6 mg/kg 群で有意に高かった（いずれも p<0.001）（表 2.5.4-1）。8 週目の生検試料が評価不能であった被験者を粘膜治癒が認められなかったものとして扱った事後感度解析も，上記と同様の結果であった。

4) Mayo サブスコア

直腸出血サブスコア，排便回数サブスコア，及び排便回数（絶対値）では，2 週目からプラセボ群と比較して本剤群で改善が認められ，8 週目では大きな改善が認められた。

(2) 日本人集団

全体集団と同様に，本剤投与により clinical remission，clinical response，内視鏡的治癒，組織学的治癒及び粘膜治癒で改善が認められた。

1) Clinical Remission

8 週目に clinical remission が得られた被験者は，プラセボ群では認められなかったが，両本剤群で認められた［プラセボ群 0 例，130 mg 群 14.7%（5/34 例），～6 mg/kg 群 10.3%（4/39 例）］。

8 週目に symptomatic remission が得られた被験者の割合は，プラセボ群と比較して両本剤群で高かった［プラセボ群 29.4%（10/34 例），130 mg 群 50.0%（17/34 例），～6 mg/kg 群 46.2%（18/39 例）］。

Partial Mayo remission が得られた被験者の割合は，プラセボ群と比較して両本剤群で高かった［プラセボ群 20.6%（7/34 例），130 mg 群 50.0%（17/34 例），～6 mg/kg 群 43.6%（17/39 例）］。

2) Clinical Response

8 週目に clinical response が得られた被験者の割合は，プラセボ群と比較して両本剤群で高く，両本剤群の半数以上で clinical response が認められた［プラセボ群 20.6%（7/34 例），130 mg 群 55.9%（19/34 例），～6 mg/kg 群 59.0%（23/39 例）］。

3) 内視鏡的治癒，組織学的治癒，及び粘膜治癒

8 週目の内視鏡的治癒は，プラセボ群では認められなかったが，両本剤群で認められた［プラセボ群 0 例，130 mg 群 26.5%（9/34 例），～6 mg/kg 群 17.9%（7/39 例）］。また，内視鏡検査正常化及び組織学的治癒でも本剤による改善が認められた。

8 週目の粘膜治癒は，プラセボ群では認められなかったが，両本剤群で認められた［プラセボ群 0 例，130 mg 群 23.5%（8/34 例），～6 mg/kg 群 12.8%（5/39 例）］。

4) Mayo サブスコア

各 Mayo サブスコアにおいて，プラセボ群と比較して両本剤群で高い改善が認められた。直腸出血サブスコア 0 の被験者の割合は，ベースラインでプラセボ群 20.6%（7/34 例），130 mg 群 23.5%（8/34 例），～ 6 mg/kg 群 17.9%（7/39 例），8 週目でプラセボ群 38.2%（13/34 例），130 mg 群 70.6%（24/34 例），～6 mg/kg 群 71.8%（28/39 例）であり，0 週目から 8 週目への改善は 130 mg 群と比較して～6 mg/kg 群でやや大きかった。

2.5.4.4.1.2　炎症マーカーの低下

【2.7.3.2.1.2】

(1) 全体集団

本剤の寛解導入療法により，炎症マーカー（CRP，便中カルプロテクチン及び便中ラクトフェリン）の低下が認められた【表 2.7.3.2-5】。

1) CRP

CRP は炎症性腸疾患患者での炎症マーカーとしての有用性，並びに転帰及び治療効果の予測因子としての有用性が示されている[1)]。CRP のベースラインからの変化量の中央値は，2 週目，4 週目及び 8 週目で，プラセボ群と比較して両本剤群で高かった【図 2.7.3.2-1】。

2) 便中炎症マーカー

便中カルプロテクチン及び便中ラクトフェリンは，腸の炎症及び炎症性腸疾患患者での治療効果を推定できる高感度かつ特異的なマーカーであることが示されている[2) 3) 4)]。

便中カルプロテクチン濃度のベースラインからの変化量の中央値は，4 週目及び 8 週目で，プラセボ群と比較して両本剤群で大きかった【図 2.7.3.2-2】。便中ラクトフェリンの結果も同様であった。

いずれの便中炎症マーカーも，8 週目までのすべての時点で 130 mg 群と比較して～6 mg 群でベースラインからの変化量が大きかった。寛解導入療法でのこれら炎症マーカーの低下は，臨床転帰で認められた有効性を裏付けるものであった。

(2) 日本人集団

全体集団と同様に，本剤の寛解導入療法により炎症マーカー（CRP，便中カルプロテクチン及び便中ラクトフェリン）の低下が認められた。また，便中炎症マーカー（便中カルプロテクチン及び便中ラクトフェリン）では，130 mg 群と比較して～6 mg/kg 群で改善が認められた。

2.5.4.4.1.3　健康関連 QOL の改善

【2.7.3.2.1.3】

(1) 全体集団

潰瘍性大腸炎に対する臨床転帰の改善が認められたのと同様に，炎症性腸疾患に特異的かつ全般的な健康関連 QOL［IBDQ，36-item short form health survey（SF-36），EuroQoL-5D Health Questionnaire（EQ-5D）スコア，EQ-5D 健康状態 Visual Analog Scale（VAS）］においても臨床的に意味のある改善が認められた。IBDQ の 4 つの下位尺度スコア及び SF-36 の 8 項目の各下位尺度スコアでも同様の改善が認められた。ベースラインから 8 週目までの IBDQ 総スコアの変化量（3 番目の主な副次評価項目）の中央値は，プラセボ群と比較して両本剤群で有意に高かった（いずれも $p<0.001$）（表 2.5.4-1）。

(2) 日本人集団

全体集団と同様に，健康関連 QOL（IBDQ，SF-36，EQ-5D スコア，EQ-5D 健康状態 VAS）で改善が認められた。ベースラインから 8 週目までの IBDQ 総スコアの変化量の中央値は，プラセボ群と比較して両本剤群で高かった（プラセボ群 2.0，130 mg 群 30.0，～6 mg/kg 群 26.0）。

2.5.4.4.1.4　8 週目に Clinical Response が得られなかった被験者に対する有効性

【2.7.3.2.1.4】

(1) 全体集団

本剤群にランダム化された 642 例の被験者のうち，8 週目に clinical response が得られなかった被験者は 233 例であった。これらの被験者には，本剤 90 mg を追加投与し 16 週目に clinical response を評価した。16 週目に clinical response が得られた被験者（delayed-responder）の割合は 59.7%であった【表 2.7.3.2-7】。Delayed-responder による有効性の結果は 2.5.4.4.2.4 項に示した。なお，16 週目に各臨床評価項目を達成した被験者の割合は，本剤群のいずれかにかかわらず，おおむね類似していた。臨床転帰に加えて，これらの被験者で便中ラクトフェリン及び便中カルプロテクチン濃度のさらなる低下が認められた。しかし，8 週目以降に CRP 濃度の低下は見られなかった。これらの被験者の約 60%で，16 週目の IBDQ 総スコアのベースラインからの臨床的に重要な改善（16 ポイント以上の改善）を示した。

(2) 日本人集団

寛解導入試験で本剤又はプラセボを投与された non-responder のうち，16 週目に clinical remission，clinical response 及び内視鏡的治癒が得られた被験者の割合を【2.7.3.2.1.4(2)】に示し

た。本剤群にランダム化された 73 例【表 2.7.3.6-付録-5】のうち，non-responder は 23 例であった。これらの non-responder のうち，16 週目に clinical response が得られた被験者（delayed-responder）は 12 例（52.2%）であった。

2.5.4.4.1.5　本剤群にランダム化された被験者の寛解導入試験での Clinical Response 及び Clinical Remission の割合

【2.7.3.2.1.5】

本剤群にランダムに割付けられた 642 例のうち，16 週目までに clinical remission が得られた被験者の割合は 18.8%（130 mg 群 19.7%，～6 mg/kg 群 18.0%），16 週目までに clinical response が得られた被験者の割合は 77.6%（130 mg 群 75.6%，～6 mg/kg 群 79.5%）であった。また，16 週目までに clinical response が得られた被験者の割合は，生物学的製剤治療無効歴ありの被験者（70.6%）と比較して無効歴なしの被験者（84.9%）で高かった。

2.5.4.4.1.6　医療資源の利用と健康経済への本剤の影響

【2.7.3.2.1.6】

8 週目までに潰瘍性大腸炎関連で入院した被験者又は手術（結腸切除術等）を受けた被験者は少なかった。潰瘍性大腸炎関連で入院した被験者の割合は，130 mg 群及び～6 mg/kg 群でそれぞれ 0.6%（2 例）及び 1.6%（5 例）であり，プラセボ群の 4.4%（14 例）と比較して有意に低かった（それぞれ p=0.002 及び p=0.038）。8 週目までに結腸切除を受けた被験者は，プラセボ群の 2 例（0.6%）であり，130 mg 群及び～6 mg/kg 群ではいなかった。

仕事の生産性及び活動障害に対する本剤の影響について，仕事の生産性及び活動障害に関する質問票：健康全般（WPAI-GH）により評価した。8 週目の WPAI-GH の 4 項目すべてで，ベースラインからの減少の平均値が，プラセボ群と比較して 130 mg 群及び～6 mg/kg 群で有意に高く（p<0.05），臨床的に意味のある差であった。

2.5.4.4.1.7　サブグループ解析

【2.7.3.3.3.1】

(1)　全体集団

1)　ベースラインの内視鏡検査サブスコアに基づくサブグループ解析

ベースラインの内視鏡検査サブスコア［2 又は 3（中等症又は重症）］に基づくサブグループ解析では，各サブグループでの本剤の治療効果は全体集団と同様であった。しかし，各投与群ともに，8 週目に clinical remission が得られた被験者の割合は，ベースラインの内視鏡検査サブスコア 2 の被験者と比較してサブスコア 3 の被験者で低かった。Clinical remission（内視鏡検査サブスコア 1 以下）の達成には，ベースラインで重症の内視鏡的疾患がみられる被験者ではサブスコアが少なくとも 2 ポイント低下しなければならないため，早期（8 週目）に clinical remission を達成することが困難であることを示唆している。8 週目に clinical remission が得られた被験者の

割合は，ベースラインの内視鏡検査サブスコア 2 の被験者では 130 mg 群と比較して～6 mg/kg 群で高かったが，サブスコア 3 の被験者では 130 mg 群と～6 mg/kg 群で同程度であった。

2) 生物学的製剤治療無効歴の有無による臨床転帰

寛解導入試験の被験者のうち，生物学的製剤治療無効歴ありが 51.1%，無効歴なしが 48.9%であった【2.7.3.2.1】。主要評価項目である 8 週目の clinical remission，主な副次評価項目である 8 週目の内視鏡的治癒，8 週目の clinical response 及び粘膜治癒（事後解析）では，生物学的製剤治療無効歴の有無でサブグループ解析を行った。無効歴あり又は無効歴なしのいずれにおいても，8 週目で clinical remission，内視鏡的治癒，clinical response 及び粘膜治癒が得られた被験者の割合は，プラセボ群と比較して 130 mg 群及び～6 mg/kg 群で高かった【表 2.7.3.3-2】。相対的な治療効果は生物学的製剤治療無効歴ありの被験者と無効歴なしの被験者との間でおおむね同様であった。しかし，各評価項目を達成した被験者の割合は，いずれの投与群でも生物学的製剤治療無効歴ありの被験者と比較して生物学的製剤治療無効歴なしの被験者及び生物学的製剤未治療の被験者（事後解析，【表 2.7.3.3-3】）で一貫して高かった。

1 つ以上の抗 TNF 薬（ベドリズマブの治療歴を問わない）の治療無効歴のある被験者のうち，48.5%（235/485 例）が 1 つ以上の抗 TNF 薬に対する一次無効の被験者であった。このサブグループで 8 週目に clinical remission が得られた被験者の割合は，プラセボ群（2.6%）と比較して 130 mg 群（6.4%）及び～6 mg/kg 群（13.8%）で数値的に高く，～6 mg/kg 群の被験者の割合は 130 mg 群の 2 倍であった。

抗 TNF 薬及びベドリズマブの両者に対して治療無効歴のあった被験者は，寛解導入試験でランダム化された被験者の 16.6%（160/961 例）であり，生物学的製剤治療無効歴ありの被験者の 32.6%（160/491 例）であった。これらの被験者は，これまでに実施された潰瘍性大腸炎の臨床試験に組み入れられた被験者集団の中で最も効果が得られにくい集団であったと考えられる。このサブグループでは，8 週目で臨床転帰の各評価項目を達成した被験者の割合が，プラセボ群と比較して両本剤群で数値的に高かった【表 2.7.3.3-3】。ただし，症例数が少ないため，これらのデータの解釈には限界がある。

(2) 日本人集団

1) ベースラインの内視鏡検査サブスコアに基づくサブグループ解析

全体集団と同様に，ベースラインの内視鏡検査サブスコア 3 の被験者で clinical remission が得られにくい傾向が認められた。また，130 mg 群と比較して～6 mg/kg 群で内視鏡検査サブスコア 3 の被験者の割合が高かった。

2) 生物学的製剤治療無効歴の有無による臨床転帰

全体集団と同様に，生物学的製剤治療無効歴なしの被験者及び無効歴ありの被験者のいずれにおいても，プラセボ群と比較して両本剤群で clinical remission 及び clinical response の大きな改善が認められた。また，生物学的製剤治療無効歴なしの被験者では，生物学的製剤治療無効歴ありの被験者と比較して clinical remission 及び clinical response が得られた被験者の割合が高かった。

2.5.4.4.1.8　有効性及び薬物動態

【2.7.3.2.1.7】

(1) 全体集団

8 週目の血清中ウステキヌマブ濃度が高いほど 8 週目に clinical response，clinical remission，内視鏡的治癒，組織学的治癒及び粘膜治癒が得られた被験者の割合が高く，正の曝露量－薬物応答関係が認められた【図 2.7.3.2-3】。また，Mayo スコアのベースラインからの平均変化量は，ウステキヌマブ濃度四分位数の最小濃度の区分と比較して最高濃度の区分で高かった。

上記の結果と同様に，生物学的製剤治療無効歴の有無によるサブグループで，8 週目の clinical remission，clinical response，内視鏡的治癒，組織学的治癒及び粘膜治癒について，おおむね正の曝露量－薬物応答関係が認められた。

(2) 日本人集団

日本人集団では，clinical response が得られた被験者の割合及び Mayo スコアのベースラインからの平均変化量については，全体集団と同様に正の曝露量－薬物応答関係の傾向が認められたが，clinical remission 又は内視鏡的治癒が得られた被験者の割合については，被験者数が少なく，明確な傾向はみられなかった。

2.5.4.4.1.9　有効性と免疫原性

【2.7.3.2.1.8】

(1) 全体集団

本剤を投与され適切な測定用検体が得られた 635 例のうち 4 例（0.6%）が，0 週目から 8 週目までに抗ウステキヌマブ抗体陽性となった。抗ウステキヌマブ抗体陽性となった 4 例のうち 1 例は 8 週目に clinical remission が得られ，4 例のうち 2 例は 8 週目に clinical response が得られたため，抗ウステキヌマブ抗体の発現は有効性に影響を及ぼさなかったと考えられる。ただし，抗ウステキヌマブ抗体を発現した被験者数が少ないため，本データの解釈は限定的である。

(2) 日本人集団

本剤を投与された日本人被験者のうち，8 週目までに抗ウステキヌマブ抗体陽性となった被験者は少なかった（1 例）ため，本剤の有効性への影響は評価しなかった。

2.5.4.4.2　寛解維持試験

【2.7.3.2.2】

寛解維持試験の結果，本剤による寛解維持療法（90 mg q8w 又は 90 mg q12w，皮下投与）は中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者での臨床転帰の維持に有効であることが示された。

本剤の寛解維持療法の有効性は両本剤群で認められ，以下の評価項目については 90 mg q12w 群と比較して 90 mg q8w 群で臨床的に意味のある差が認められた。

・ 客観性の高い評価項目（内視鏡的治癒，粘膜治癒など）

・ 厳密な評価項目（partial Mayo remission の維持，コルチコステロイド free remission，寛解維持試験ベースラインでコルチコステロイドを使用していた被験者におけるコルチコステロイドの中止など）

・ 経時的な徴候及び症状（partial Mayo remission，symptomatic remission，排便回数サブスコア，直腸出血サブスコアで疾患が非活動期又は疾患活動期が軽症であることを示した被験者の割合）

・ 便中炎症マーカーの寛解維持試験ベースラインからの変化量の中央値

さらに，寛解維持試験ベースラインで clinical remission，symptomatic remission 又は内視鏡的治癒が得られていなかった被験者，treatment failure に該当した被験者，及び寛解導入試験ベースライン又は寛解維持試験ベースラインのいずれかで高い炎症状態にあった被験者（CRP 又は便中炎症マーカーの上昇）で，44 週目の各評価項目について 90 mg q12w 群と比較して 90 mg q8w 群で高い有効性が認められた。

本項では，主に寛解維持試験で再ランダム化された被験者における有効性の結果を示し，delayed-responder での結果を 2.5.4.4.2.4 項に示した。

日本人集団でも，本剤の寛解維持療法の有効性が両本剤群で認められた。

2.5.4.4.2.1　臨床転帰の改善

【2.7.3.2.2.1】

(1) 全体集団

寛解維持試験で再ランダム化された被験者では，本剤の寛解維持療法により臨床転帰での改善が認められ，両本剤群で主要評価項目（44 週目の clinical remission）及び 1 番目～3 番目の主な副次評価項目（44 週目までの clinical response の維持，44 週目の内視鏡的治癒，コルチコステロイド free remission）を達成し，90 mg q12w 群で 4 番目の主な副次評価項目（44 週目までの clinical remission の維持）を達成した（表 2.5.4-3）。

表 2.5.4-3 寛解維持試験 44 週目の主要な臨床転帰：主要な有効性解析対象集団

	Placebo SC [a]	Ustekinumab SC	
		90 mg q12w	90 mg q8w
Primary efficacy analysis set	175	172	176
PRIMARY ENDPOINT			
Subjects in clinical remission [b]	**42 (24.0%)**	**66 (38.4%)**	**77 (43.8%)**
Adjusted treatment difference (95% CI)		14.5 (5.5, 23.6) †	19.7 (10.3, 29.0) *
MAJOR SECONDARY ENDPOINTS			
Subjects maintaining clinical response [c]	**78 (44.6%)**	**117 (68.0%)**	**125 (71.0%)**
Adjusted treatment difference (95% CI)		23.5 (13.7, 33.3) *	26.4 (16.6, 36.1) *
Subjects with endoscopic healing [d]	**50 (28.6%)**	**75 (43.6%)**	**90 (51.1%)**
Adjusted treatment difference (95% CI)		15.2 (5.8, 24.6) †	22.5 (12.8, 32.2) *
Subjects in clinical remission [b] and not receiving concomitant corticosteroids	**41 (23.4%)**	**65 (37.8%)**	**74 (42.0%)**
Adjusted treatment difference (95% CI)		14.5 (5.5, 23.6) †	18.5 (9.3, 27.8) *
Subjects in clinical remission at maintenance baseline	45 (25.7%)	40 (23.3%)	38 (21.6%)
Subjects maintaining clinical remission [b, e]	**17 (37.8%)**	**26 (65.0%)**	**22 (57.9%)**
Adjusted treatment difference (95% CI)		28.4 (8.0, 48.9) ‡	20.3 (0.0, 40.6)

* p<0.001.
† p<0.01.
‡ p<0.05.
CI=confidence interval; IV=intravenous; q8w=every 8 weeks; q12w=every 12 weeks; SC=subcutaneous.
a: Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
b: A Mayo score ≤2 points, with no individual subscore >1.
c: A decrease from induction baseline in the Mayo score by ≥30% and ≥3 points, with either a decrease from induction baseline in the rectal bleeding subscore ≥1 or a rectal bleeding subscore of 0 or 1.
d: A Mayo endoscopy subscore of 0 or 1.
e: Denominator is the number of subjects in clinical remission at maintenance baseline.

Adapted from 【表 2.7.3.2-8】

1) Clinical Remission

本剤の寛解導入療法で clinical response が得られた被験者において，寛解維持試験での有効性が認められた。44 週目に clinical remission が得られた被験者の割合は，プラセボ群と比較して 90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群で有意に高かった（いずれも p<0.01）（表 2.5.4-3）。この結果（44 週目に clinical remission が得られた被験者の割合）により，寛解維持試験ベースラインで clinical response は得られていたものの clinical remission は得られなかった被験者において，継続的な寛解維持療法により両本剤群で clinical remission が得られたことが示された。事前に規定された感度分析の結果は， 90 mg q12w 群とプラセボ群を比較した最悪値法の解析を除き，主要評価項目のすべての感度分析で，再ランダム化された被験者での解析結果を裏付けるものであった。

寛解維持試験ベースラインで clinical remission が得られていた被験者のうち，44 週目まで clinical remission を維持した被験者の割合（4 番目の主な副次評価項目）は，プラセボ群と比較して 90 mg q12w 群で有意に高く，90 mg q8w 群では数値的に高かった（表 2.5.4-3）。

Symptomatic remission と内視鏡的治癒の複合評価項目（排便回数サブスコアが 0 又は 1，直腸出血サブスコアが 0，かつ内視鏡検査サブスコアが 0 又は 1）でも，プラセボ群と比較して 90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群で有意な差が認められた（p<0.03 及び p≤0.001）（表 2.5.4-4）。

Symptomatic remission が得られた被験者の割合は，両本剤群で経時的に維持され，プラセボ群では減少した【図 2.7.3.2-6】。また，12 週目から 44 週目まで一貫して，90 mg q12w 群と比較して 90 mg q8w 群で高かった。44 週目に symptomatic remission が得られた被験者の割合は，プラセボ群と比較して両本剤群で高かった（いずれも p≤0.001）（表 2.5.4-4）。

Partial Mayo remission が得られた被験者の経時的推移は，symptomatic remission の結果と同様の傾向が認められた【図 2.7.3.2-5】。44 週目までの partial Mayo remission の維持については，44 週目より前の全来院の 80%以上（11 回の来院のうち 9 回以上）及び最終来院時点（44 週目）に partial Mayo remission が得られた被験者の割合により評価した。44 週目まで partial Mayo remission が維持された被験者の割合は，プラセボ群と比較して 90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群で有意に高かった（p<0.03 及び p≤0.001）（表 2.5.4-4）。

表 2.5.4-4 寛解維持試験 44 週目のその他の臨床転帰：主要な有効性解析対象集団

		Ustekinumab 90 mg SC	
	Placebo SC [a]	q12w	q8w
Primary efficacy analysis set	175	172	176
Subjects in symptomatic remission [b]	79 (45.1%)	107 (62.2%) *	119 (67.6%) *
Subjects with durable partial Mayo remission through Week 44 [c]	62 (35.4%)	83 (48.3%) †	101 (57.4%) *
Subjects with endoscopic normalization [d]	32 (18.3%)	41 (23.8%)	51 (29.0%) †
Subjects with combined symptomatic remission[b] and endoscopic healing [e]	49 (28.0%)	70 (40.7%) †	84 (47.7%) *
Subjects with mucosal healing [f]	41 (24.1%)	66 (38.8%) ‡	79 (45.9%) *

* p≤0.001; ‡ p=0.002; † p<0.03
a: Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
b: A Mayo stool frequency subscore of 0 or 1 and a rectal bleeding subscore of 0.
c: Durable partial Mayo remission was defined as partial Mayo remission (partial Mayo score ≤2) at ≥80% of all visits prior to Week 44 and in partial Mayo remission at last visit (Week 44).
d: A Mayo endoscopy subscore of 0.
e: A Mayo endoscopy subscore of 0 or 1.
f: A combination of endoscopic healing and histologic healing (defined as neutrophil infiltration in <5% of crypts, no crypt destruction, and no erosions, ulcerations, or granulation tissue).
Adapted from: 【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/AttTEFMAYO05, AttTEFCREM07, AttTEFMUCO01, 【5.3.5.3.5】AttTEFMAIN01

2) Clinical Response

44 週目まで clinical response を維持した被験者の割合（1 番目の主な副次評価項目）は，プラセボ群と比較して両本剤群で有意に高かった（いずれも p<0.001）（表 2.5.4-3）。

3) 内視鏡的治癒，組織学的治癒及び粘膜治癒

44 週目に内視鏡的治癒が得られた被験者の割合（2 番目の主要副次評価項目）は，プラセボ群と比較して 90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群で有意に高く（それぞれ p=0.002 及び p<0.001），90 mg q12w 群と比較して 90 mg q8w 群で約 7%高かった（表 2.5.4-3）。また，内視鏡検査正常化

が認められた被験者の割合は，プラセボ群と比較して 90 mg q12w 群では数値的に高く，90 mg q8w 群では有意に高かった（表 2.5.4-4）。

44 週目に組織学的治癒が得られた被験者の割合は，プラセボ群（32.9%）と比較して 90 mg q12w 群（54.0%）及び 90 mg q8w 群（59.3%）で有意に高かった（いずれも p<0.001）。

44 週目に粘膜治癒が得られた被験者の割合は，プラセボ群と比較して 90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群で有意に高かった（それぞれ p=0.002 及び p<0.001）（表 2.5.4-4）。この結果（44 週目に粘膜治癒が得られた被験者の割合）から，寛解維持試験ベースラインで clinical response は得られていたが粘膜治癒は得られなかった被験者の一部で，本剤の寛解維持療法の継続により，両本剤群で 44 週目に粘膜治癒が得られたことが示された【表 2.7.3.2-12】。事後解析では，44 週目に粘膜治癒を維持していた被験者の割合は，プラセボ群（31.9%）と比較して 90 mg q12w 群（60.9%）及び 90 mg q8w 群（64.3%）で高かった（それぞれ p=0.005 及び p=0.002）。

4) コルチコステロイド関連の臨床転帰

本剤の寛解維持療法では，コルチコステロイドを併用しない場合に臨床的に意味のある有効性が維持された。

44 週目にコルチコステロイド free remission が得られた被験者の割合（3 番目の主な副次評価項目）は，プラセボ群と比較して 90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群で有意に高かった（それぞれ p=0.002 及び p<0.001）（表 2.5.4-3）。

コルチコステロイド free remission の有効性を支持するその他の指標，コルチコステロイド free response 又はコルチコステロイドの併用が不要となった被験者の割合でも同様の結果が得られた。

寛解維持試験ベースラインでコルチコステロイドを使用していた被験者のサブグループでは，44 週目にコルチコステロイド free remission が得られた被験者の割合及びコルチコステロイドの併用が不要となった被験者の割合が 90 mg q12w 群と比較して 90 mg q8w 群で高い傾向が認められた。

5) Mayo サブスコア

排便回数サブスコア及び直腸出血サブスコアについて，不活動又は疾患状態が軽度（サブスコア 0 又は 1）となった被験者の割合は，経時的に，プラセボ群と比較して本剤群で全体的に高かった【2.7.3.2.2.3】。44 週目の排便回数（絶対値）は，両本剤群で改善を維持していたが，プラセボ群では悪化した【2.7.3.2.2.2】。

(2) 日本人集団

寛解導入試験で clinical response が得られた被験者を対象とした寛解維持試験の結果，本剤の寛解導入療法により得られた臨床転帰などの改善は，本剤の維持療法により維持された。

1) Clinical Remission

44 週目に clinical remission が得られた被験者の割合は，プラセボ群 25.0%（7/28 例），90 mg q12w 群 47.4%（9/19 例），90 mg q8w 群 25.0%（5/20 例）であった。寛解維持試験ベース

ラインで clinical remission が得られていた被験者の割合と 44 週目に clinical remission が得られた被験者の割合を比較すると，プラセボ群では同一であったのに対し両本剤群では増加が認められた［プラセボ群 25.0%（7/28 例）→25.0%，90 mg q12w 群 15.8%（3/19 例）→47.4%（9/19 例），90 mg q8w 群 15.0%（3/20 例）→25.0%（5/20 例）］。寛解維持試験ベースラインで clinical remission が得られていた被験者のうち，44 週目まで clinical remission を維持した被験者の割合は，プラセボ群 42.9%（3/7 例），q12w 群 66.7%（2/3 例），q8w 群 33.3%（1/3 例）であった。

44 週目に symptomatic remission が得られた被験者の割合は，プラセボ群と比較して両本剤群で高かった［プラセボ群 46.4%（13/28 例），90 mg q12w 群 73.7%（14/19 例），90 mg q8w 群 60.0%（12/20 例）］。

44 週目に partial Mayo remission が得られた被験者の割合は，プラセボ群と比較して両本剤群で高かった［プラセボ群 53.6%（15/28 例），90 mg q12w 群 73.7%（14/19 例），90 mg q8w 群 60.0%（12/20 例）］。

2) Clinical Response

44 週目まで clinical response を維持した被験者の割合は，プラセボ群と比較して両本剤群で高かった［プラセボ群 39.3%（11/28 例），90 mg q12w 群 78.9%（15/19 例），90 mg q8w 群 55.0%（11/20 例）］。

3) 内視鏡的治癒，組織学的治癒及び粘膜治癒

44 週目に内視鏡的治癒が認められた被験者の割合は，プラセボ群と比較して両本剤群で高かった［プラセボ群 28.6%（8/28 例），90 mg q12w 群 47.4%（9/19 例），90 mg q8w 群 40.0%（8/20 例）］。また，組織学的治癒でも本剤による改善が認められた。

44 週目に粘膜治癒が得られた被験者の割合は，プラセボ群と比較して両本剤群で高かった［プラセボ群 25.9%（7/27 例），90 mg q12w 群 47.4%（9/19 例），90 mg q8w 群 40.0%（8/20 例）］。

4) コルチコステロイド関連の臨床転帰

寛解維持試験ベースラインでコルチコステロイドを使用していた被験者の割合は，プラセボ群及び 90 mg q12w 群と比較して 90 mg q8w 群で高かった［プラセボ群 35.7%（10/28 例），90 mg q12w 群 36.8%（7/19 例），90 mg q8w 群 45.0%（9/20 例）］。

寛解導入試験ベースラインでコルチコステロイドを使用していた被験者のうち，44 週目にコルチコステロイドの投与が不要となった被験者の割合は，プラセボ群と比較して両本剤群で高かった［プラセボ群 30.0%（3/10 例），90 mg q12w 群 71.4%（5/7 例），90 mg q8w 群 77.8%（7/9 例）］。

44 週目にコルチコステロイド free remission が得られた被験者の割合は，プラセボ群と比較して 90 mg q12w 群で高かった［プラセボ群 21.4%（6/28 例），90 mg q12w 群 47.4%（9/19 例），90 mg q8w 群 25.0%（5/20 例）］。

5) Mayo サブスコア

各 Mayo サブスコアにおいて，プラセボ群と比較して両本剤群で改善が認められた。

2.5.4.4.2.2 炎症マーカーの低下

【2.7.3.2.2.2】

(1) 全体集団

臨床転帰で認められた有効性の結果と同様に，本剤の寛解導入療法で認められた炎症マーカー（CRP，便中カルプロテクチン及び便中ラクトフェリン）の低下は，両本剤群で寛解維持試験の 44 週目まで維持されたが，プラセボ群ではわずかに上昇した。便中炎症マーカーでは，90 mg q12w 群と比較して 90 mg q8w 群でより大きな低下が認められた。

(2) 日本人集団

全体集団と同様に，本剤の寛解導入療法で認められた炎症マーカー（CRP，便中カルプロテクチン及び便中ラクトフェリン）の低下は，両本剤群で寛解維持試験の 44 週目まで維持されたが，プラセボ群では上昇した。

2.5.4.4.2.3 健康関連 QOL の改善

【2.7.3.2.2.4】

(1) 全体集団

臨床転帰で改善の維持が認められたのと同様に，IBDQ 及び全般的な健康関連 QOL の評価（SF-36，EQ-5D スコア及び健康状態 VAS）でも，本剤の寛解導入療法で得られた改善の維持が認められた。これらの評価項目の改善は，プラセボ群と比較して両本剤群で有意に維持された。

(2) 日本人集団

本剤の寛解導入療法により認められた IBDQ 及び全般的な健康関連 QOL の改善は，プラセボ群と比較して両本剤群で維持される傾向がみられた。

2.5.4.4.2.4 Delayed-Responder での有効性

【2.7.3.2.2.5】

(1) 全体集団

寛解導入試験ベースラインで本剤 130 mg 又は～6 mg/kg のいずれかを投与され，8 週目に clinical response が得られず本剤 90 mg を皮下投与された被験者のうち，各施設の内視鏡医の評価による内視鏡検査サブスコアに基づいて 16 週目に clinical response が得られ，寛解維持試験に移行した被験者（delayed-responder）は 157 例であった。これらの被験者は，寛解維持試験では本剤 90 mg q8w を皮下投与された。

Delayed-responder に対する本剤（90 mg q8w）の寛解維持療法ではベネフィットが認められたが，この結果はランダム化されていない観察データに基づくものである。これらの被験者のうち，44 週目まで clinical response が維持された被験者の割合は 62.4%であった。これらの被験者は寛解

維持試験の他の有効性評価項目も達成したが，その割合は，寛解導入試験での本剤に対する responder や，その後，寛解維持試験で 90 mg q8w 群に再ランダム化された被験者で認められたものよりわずかに低かった【表 2.7.3.2-13】。

寛解維持試験開始時に partial Mayo remission が得られていた被験者の割合は，再ランダム化された両本剤群と比較して delayed-responder で低かったが，delayed-responder の partial Mayo remission も 44 週目まで経時的に維持され，再ランダム化された両本剤群とほぼ同様のプロファイルを示した【図 2.7.3.2-9】。

(2) 日本人集団

Delayed-responder の 11.1%（2/18 例）で 44 週目に clinical remission が得られ，55.6%（10/18 例）で 44 週目まで clinical response の維持が認められた。

2.5.4.4.2.5 医療資源の利用及び医療経済に及ぼす本剤の影響

【2.7.3.2.2.6】

44 週目までの潰瘍性大腸炎関連の入院又は手術（結腸切除術等）を受けた被験者の割合は，投与群全体で低かった。潰瘍性大腸炎関連で入院した被験者の割合は，プラセボ群（10 例，5.7%）と比較して本剤群（7 例，2.0%）で低かった（p=0.035）。潰瘍性大腸炎関連で手術を受けた被験者の割合は，プラセボ群（3 例，1.7%）と比較して本剤群（2 例，0.6%）で低かった（p=0.340）。

WPAI-GH の 4 項目で，寛解維持試験ベースラインからの変化の平均値（健康上の問題で仕事を休んだ時間を除く）が，プラセボ群と比較して 90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群で有意な改善が認められた（いずれも p<0.05）。

2.5.4.4.2.6 サブグループ解析

【2.7.3.3.3.2】

(1) 全体集団

1) 寛解維持試験ベースラインの臨床転帰で層別化した 44 週目の臨床転帰

寛解維持試験の 2 つの投与方法の有効性を比較するため，以下のサブグループ解析を実施した。

- 寛解維持試験ベースラインでの clinical remission 達成の有無による 44 週目の clinical remission
- 寛解維持試験ベースラインでの symptomatic remission 達成の有無による 44 週目の symptomatic remission
- 寛解維持試験ベースラインでの内視鏡的治癒達成の有無による 44 週目の内視鏡的治癒

これらの解析は，寛解維持試験ベースラインで内視鏡的治癒が得られていた被験者での 44 週目までの内視鏡的治癒を除き，すべて事後解析であった。なお，寛解維持試験は，寛解維持試験ベースラインの clinical remission によって層別化された。

これらの解析で，寛解維持試験ベースラインで clinical remission，symptomatic remission 又は内視鏡的治癒が得られていた被験者での，44 週目のそれぞれの評価項目に対する本剤 90 mg q12w 投与及び 90 mg q8w 投与による有効性は同様であった。しかし，寛解維持試験ベースラインで評価項目を達成しなかった被験者では，90 mg q12w 群と比較して 90 mg q8w 群で 44 週目の評価項目の有効性が高いことが示された【図 2.7.3.3-1】。

2) ベースラインの炎症マーカーで層別化した臨床転帰

44 週目の clinical remission，44 週目までの clinical response の維持，44 週目の内視鏡的治癒，44 週目のコルチコステロイド free remission，及び 44 週目までの clinical remission の維持について，寛解導入試験及び寛解維持試験ベースラインの炎症マーカー（CRP，便中カルプロテクチン，便中ラクトフェリン）濃度に基づき，本剤 90 mg q12w 及び 90 mg q8w 投与の有効性を比較した。

全体的に，寛解導入試験又は寛解維持試験ベースラインのいずれかで高い炎症状態（CRP 又は便中炎症マーカーが高濃度）にあった被験者では，いずれの臨床評価項目でもプラセボ群と比較して両本剤群で高い有効性が認められ，90 mg q12w 群と比較して 90 mg q8w 群で一貫して有効性が高かった。一方，ベースラインで低い炎症状態にあった被験者では，90 mg q12w 群及び 90 mg q8w 群でほぼ同様の有効性が示された。

3) 生物学的製剤治療無効歴の有無による臨床転帰

寛解維持試験の被験者のうち，生物学的製剤治療無効歴ありは 47.6%，無効歴なしは 52.4%であった。寛解維持試験では，生物学的製剤治療無効歴の有無はランダム化の層別因子ではなかったが，事後の要約により，人口統計学的特性，寛解導入試験及び寛解維持試験ベースラインの潰瘍性大腸炎の疾患特性，寛解導入試験ベースラインの潰瘍性大腸炎に対する併用薬の使用，潰瘍性大腸炎に対する前治療歴が，被験者の生物学的製剤治療無効歴の有無による投与群間で均衡がとれていることが示された。

生物学的製剤治療無効歴あり又はなしのいずれの被験者においても，主要評価項目及び主な副次評価項目を達成した被験者の割合，並びに 44 週目に粘膜治癒が得られた被験者の割合は，プラセボ群と比較して両本剤群で高かった【表 2.7.3.3-4】。

生物学的製剤治療無効歴のある被験者では，90 mg q12w 群と比較して 90 mg q8w 群で治療効果が高いという一貫した傾向が認められた。この傾向は無効歴なしの集団では認められなかった。90 mg q8w 群では，治療効果は生物学的製剤治療無効歴ありと無効歴なしの集団で類似していた。

4 番目の主な副次評価項目である 44 週目までの clinical remission の維持は，寛解維持試験ベースラインで clinical remission が得られていた被験者（再ランダム化された被験者の約 25%）の集団に基づくため（すなわち，これはサブグループの中のサブグループ解析である），44 週目までの clinical remission の維持の解釈は被験者数が少ないことによる限界がある。

寛解導入試験の結果と同様に，生物学的製剤治療無効歴なしの被験者では，各評価項目を達成した被験者の割合はすべての投与群で一貫して高かった。

(2) 日本人集団

44 週目の clinical remission，symptomatic remission，及び内視鏡的治癒などの臨床転帰が得られた被験者の割合の本剤群の群間差は，寛解維持試験ベースラインでこれらの臨床転帰が得られていた被験者集団と比較して，得られていなかった被験者集団で小さくなる傾向が認められ，この傾向は全体集団で認められた傾向と類似していた。また，44 週目のこれらの臨床転帰が得られた被験者の割合は，寛解維持試験ベースラインでこれらの臨床転帰が得られていなかった被験者集団と比較して，得られていた被験者集団でより高かった。

全体集団と同様に，生物学的製剤治療無効歴なしの被験者において，生物学的製剤治療無効歴ありの被験者と比較して，clinical remission 及び clinical response を達成した被験者の割合が高かった。

2.5.4.4.2.7 有効性と薬物動態

【2.7.3.2.2.7】

(1) 全体集団

寛解維持試験に再ランダム化された被験者について，44 週目の有効性とウステキヌマブ濃度との関係を評価した。寛解維持試験で両本剤群に共通する定常状態トラフ時点は 24 週目のみであったため，評価には 24 週目及び 44 週目のウステキヌマブ濃度データを用いた。臨床転帰と 24 週目及び 44 週目の血清中ウステキヌマブ濃度との間に正の相関が認められた。さらに，血清中ウステキヌマブ濃度四分位数による区分で濃度区分が高いほど CRP 濃度が低下し，炎症マーカーが改善することが示された。

有効性とウステキヌマブ濃度との関係をさらに評価するために，平均トラフ濃度四分位数による区分のサブグループで臨床転帰を達成した被験者の割合を要約した。ランダム化された被験者のうち，平均血清中トラフ濃度が高い四分位数区分で，低い区分と比較して，44 週目に臨床的有効性評価項目（clinical remission，内視鏡的治癒，組織学的治癒及び粘膜治癒）が得られた被験者の割合が高く，正の曝露量－薬物応答関係が示された【図 2.7.3.2-10】。

生物学的製剤治療無効歴の有無別のサブグループについて，平均ウステキヌマブトラフ濃度の四分位数による区分で解析した場合でも，44 週目の clinical remission，内視鏡的治癒，組織学的治癒及び粘膜治癒について，全体の集団と一致した正の曝露量－薬物応答関係が認められた。

44 週目の clinical remission 及び 44 週目の symptomatic remission について寛解維持試験ベースラインのそれぞれの remission の有無で評価すると，ベースラインで remission が得られていない被験者に対して正の曝露量－薬物応答関係が顕著となる傾向が認められた。この傾向は，ベースラインで remission が得られていた被験者では明らかではなかった【図 2.7.3.2-11】。これらのデータから，寛解導入療法で remission が得られなかった被験者では 90 mg q12w 投与よりも 90 mg q8w 投与でより多くのベネフィットを得ることができ，寛解導入療法で remission が得られていた被験者では 90 mg q12w 投与及び 90 mg q8w 投与でおおむね同等のベネフィットを得る可能性があることが示唆された。

(2) 日本人集団

曝露量と clinical remission を達成した被験者の割合には明確な正の関係が認められなかったが，Mayo スコアの減少については，高曝露量の集団で Mayo スコアがより減少する傾向が認められた。

2.5.4.4.2.8 有効性と免疫原性

【2.7.3.2.2.8】

(1) 全体集団

寛解維持試験の主要な有効性解析対象集団 523 例のうち，44 週目までに 28 例（5.4%）が抗ウステキヌマブ抗体陽性を示した（プラセボ群 16 例，90 mg q12w 群 6 例，90 mg q8w 群 6 例）。全体として，抗ウステキヌマブ抗体の発現は，44 週目の clinical remission，44 週目までの clinical response の維持及び 44 週目の内視鏡的治癒など複数の評価項目で評価される臨床効果に顕著な影響は及ぼさなかった【表 2.7.3.2-14】。

再ランダム化された被験者における 44 週目までの寛解維持試験期間の抗ウステキヌマブ抗体陽性の被験者が少数であるため，これらの解釈には限界がある。

(2) 日本人集団

本剤を投与された被験者のうち，抗ウステキヌマブ抗体陽性となった被験者の数が少なかった（プラセボ群 2 例，90 mg q12w 群 1 例）ため，有効性への影響は評価しなかった。

2.5.4.4.3 内視鏡検査の施設評価を用いた臨床評価項目の解析

【2.7.3.2.3】

(1) 全体集団

内視鏡検査サブスコアは，各施設の内視鏡医による評価と中央判定者による内視鏡検査ビデオでの評価の両方に基づいて最終的に報告されたスコアを用いた。内視鏡検査サブスコアを用いた有効性の評価は，潰瘍性大腸炎患者を対象とした従来の第 III 相試験では各施設の内視鏡医による評価を用いて行っており，中央判定者による評価を含めることは比較的新しい手順となる。したがって，他剤の過去の試験結果との比較を容易にするために，寛解導入試験 8 週目及び寛解維持試験 44 週目の clinical remission，内視鏡的治癒，clinical response，粘膜治癒及び内視鏡検査正常化について各施設の内視鏡検査サブスコアに基づく解析を実施した。

各施設の内視鏡検査サブスコアに基づく寛解導入試験 8 週目及び寛解維持試験 44 週目の主要な臨床転帰の結果を，それぞれ【表 2.7.3.2-15】及び【表 2.7.3.2-16】に示した。

寛解導入試験及び寛解維持試験のいずれも，内視鏡検査サブスコアを用いて算出した各評価項目を達成した被験者の割合は，中央判定者による評価を含む最終報告の内視鏡検査サブスコアを用いた結果と比較して各施設の内視鏡検査サブスコアを用いた結果が，すべての投与群で総じて高かった。

寛解導入試験では，各施設の内視鏡検査サブスコアに基づく治療効果（本剤群とプラセボ群の差）は，最終報告の内視鏡検査サブスコアに基づく結果と比較して，内視鏡的治癒ではわずかに大きく，その他の評価項目ではおおむね類似していた。

寛解維持試験では，各施設の内視鏡検査サブスコアに基づく治療効果は，中央判定者による評価を含む最終報告の内視鏡検査サブスコアに基づく結果とおおむね一致していた。

(2) 日本人集団

日本人集団においても各施設で評価した内視鏡検査サブスコアを用いて算出した clinical remission が得られた被験者の割合は，中央判定を通して評価されたものと比較して，寛解導入試験及び寛解維持試験のいずれにおいても高い傾向を示し，clinical remission が得られた被験者の割合はプラセボ群と比較して両本剤群で高かった。

参考文献

1） Mosli MH, Zou G, Garg SK, et al. C-reactive protein, fecal calprotectin, and stool lactoferrin for detection of endoscopic activity in symptomatic inflammatory bowel disease patients: a systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2015;110:802-19.

2） Buderus S, Boone J, Lyerly D, et al. Fecal lactoferrin: a new parameter to monitor infliximab therapy. Dig Dis Sci. 2004;49(6):1036-9.

3） Costa F, Mumolo MG, Ceccarelli L, et al. Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn’s disease. Gut. 2005;54(3):364-8.

4） Kane SV, Sandborn WJ, Rufo PA, et al. Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker in identifying intestinal inflammation. Am J Gastroenterol. 2003;98(6);1309-14.

2.5.5 安全性の概括評価

潰瘍性大腸炎を有する被験者に対するウステキヌマブ（以下，本剤）の忍容性は，寛解導入試験から寛解維持試験までに最高用量（本剤～6 mg/kg を静脈内投与後， 本剤 90 mg q8w で皮下投与）を投与した被験者を含め良好であった。また，寛解導入療法（130 mg 又は～6 mg/kg を静脈内投与）及び寛解維持療法（90 mg q12w 又は 90 mg q8w を皮下投与）での 1 年間の安全性プロファイルも，本剤群とプラセボ群との間に臨床的に意味のある差はないことが示唆された。

なお，長期継続投与期にて治験薬の投与を受けた被験者の 44 週目から 96 週目までの安全性プロファイルは，本剤の既知の安全性プロファイルとおおむね一致しており，安全性に関する新たな所見は認められなかった（【2.7.4.7】）。

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験及び寛解維持試験の安全性データは，既承認適応症のクローン病に対する試験から得た安全性データともおおむね一致していた。潰瘍性大腸炎とクローン病では病態生理学的類似性が確認されている。また，両疾患を対象とした試験で用いた試験デザイン，用法・用量，人口統計学及び対象集団の類似性に基づき，潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者を対象とした試験から得られた安全性データを，炎症性腸疾患患者の安全性プロファイルとして検討することとした。したがって，寛解導入試験のプラセボ対照期（0～8 週）及び寛解維持試験のプラセボ対照期（0～44 週）の安全性データを，潰瘍性大腸炎のデータ並びに炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎及びクローン病）の第 III 相試験の併合データとしてそれぞれ要約した。

潰瘍性大腸炎の試験から得た安全性データ及び炎症性腸疾患としての併合データは，既承認適応症の乾癬（尋常性乾癬及び関節症性乾癬）の試験から得た安全性データと類似していた（2.5.5.4.5）。潰瘍性大腸炎の試験で新たに認められた安全性の重大な所見はなかったが，海外では副鼻腔炎が新たに非重篤な Adverse Drug Reaction（ADR）とされた（【2.7.4.2.4】）。また，重篤な感染症，主要心血管イベント（MACE），悪性腫瘍のリスクに対する安全性プロファイルにも変更はなかった。安全性の解析結果は，中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎の成人患者に対する本剤の良好な安全性プロファイルを裏付け，既承認適応症のクローン病及び乾癬（尋常性乾癬及び関節症性乾癬）での安全性プロファイルとも同様であることを示した。

日本人集団においても，プラセボ群を含む投与群間に臨床的に意味のある差及び用量の影響は認められず，全般的な安全性プロファイルは全体集団と顕著な相違はみられなかった。

本剤の総合的な安全性の解析結果については，臨床的安全性の概要【2.7.4】に記載した。

2.5.5.1 薬理クラスでの安全性プロファイル

ヒト型抗ヒト IL-12/23p40 モノクローナル抗体である本剤の安全性プロファイルは，多数の適応症に対する臨床試験データ，及び既承認適応症である尋常性乾癬及び関節症性乾癬での約 10 年の市販後データにより確認されている。発売から 2018 年 12 月 31 日までに，本剤が投与された患者数は，世界全体で 1,375,007 人年と推計される。

本剤は，中等症から重症の尋常性乾癬又は関節症性乾癬，及び中等症から重症の活動期クローン病患者の治療に対して良好なベネフィット・リスクプロファイルを継続して示している。

この薬理クラスで承認されている他の生物学的製剤はない。

2.5.5.2 ウステキヌマブの安全性

2.5.5.2.1 安全性の解析対象集団

本剤の安全性は，中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした第 III 相国際共同試験の寛解導入試験及び寛解維持試験で，主に有害事象及び臨床検査，並びに注目すべき有害事象とした特定の有害事象により評価した。

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験及び寛解維持試験の安全性データを以下の期間別に示した。

- 寛解導入試験のプラセボ対照期（0～8 週目）：治験薬（本剤又はプラセボ）が投与された被験者
- 寛解維持試験のプラセボ対照期（0～44 週目）：寛解導入試験の 8 週目に clinical response が得られ，寛解維持試験で再ランダム化された被験者

また，潰瘍性大腸炎及びクローン病それぞれの第 III 相試験について，寛解導入試験及び寛解維持試験の各プラセボ対照期の安全性データを，炎症性腸疾患として併合した［以下，炎症性腸疾患（第 III 相併合）］。炎症性腸疾患（第 III 相併合）について，寛解導入試験及び寛解維持試験の最長 52 週間の曝露期間（潰瘍性大腸炎の寛解導入試験 16 週目に寛解維持試験に移行した被験者は最長 60 週間）のデータを併合して補助的解析を実施した。これらの総合的な評価により，潰瘍性大腸炎に対する試験で得られた安全性プロファイルとクローン病に対する試験で確認された安全性プロファイルの一貫性を評価可能とし，加えてより大きな対象集団である炎症性腸疾患について，本剤の総合的な安全性評価が可能となった。

安全性の検討には，潰瘍性大腸炎患者を対象とした第 III 相 UCO3001 試験の寛解導入試験及び寛解維持試験，クローン病患者を対象とした寛解導入試験（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）並びに寛解維持試験（CRD3003 試験）の安全性データを併合して，炎症性腸疾患（第 III 相併合）として参照した。

2.5.5.2.2 曝露状況及び安全性の追跡調査

【2.7.4.1.2】【2.7.4.2.3.1】

(1) 全体集団

潰瘍性大腸炎を対象とした第 III 相の 2 試験（寛解導入試験及び寛解維持試験）の安全性データベースは，本剤の投与を受けた 825 例からなり，全例が寛解導入試験で本剤の単回静脈内投与を受けた（表 2.5.5-1）。本剤の投与（静脈内及び皮下）を 6 カ月間以上受けた被験者は 491 例で，1 年間以上投与を受けた被験者は 442 例であった。

全適応症について 1 年間までの安全性データでは，本剤の投与を受けた被験者は 6,709 例で，その内訳は，炎症性腸疾患（全相併合）の試験 2,574 例［潰瘍性大腸炎（第 III 相）の試験 825 例，クローン病（全相併合）の試験 1,749 例］及び乾癬（尋常性乾癬及び関節症性乾癬）（全相併合）の試験 4,135 例であった。また，6 カ月間以上本剤の投与を受けた被験者は 4,577 例であり，1 年間以上投与を受けた被験者は 3,253 例であった（表 2.5.5-1）。

表 2.5.5-1 潰瘍性大腸炎，クローン病及び乾癬（尋常性乾癬及び関節症性乾癬）に対する臨床試験での本剤の曝露（全体集団）

	Ulcerative Colitis[a]	Crohn's Disease[b]	Psoriasis[c]	PsA[d]
Subjects treated with ustekinumab	825	1749	3117	1018
Subject-years of follow-up	627	1106	8998	850
Duration of ustekinumab exposure				
Single IV	825 (100.0%)	1664 (95.1%)	0	0
At least 6 months	491 (59.5%)	831 (47.5%)	2413 (77.4%)	842 (82.7%)
At least 1 year	442 (53.6%)	429 (24.5%)	1855 (59.5%)[e]	527 (51.8%)
At least 2 years	NA	NA	1653 (53.0%)	NA
At least 3 years	NA	NA	1569 (50.3%)	NA
At least 4 years	NA	NA	1482 (47.5%)	NA
At least 5 years	NA	NA	838 (26.9%)	NA
Average duration of treatment (weeks)	28.82	18.80	128.89	27.66

IV=intravenous; NA=not applicable;; PsA=psoriatic arthritis;.
a. CNTO1275UCO3001 (through induction Week 20 for subjects who did not enter maintenance and did not receive treatment at induction Week 8; through induction Week 28 for subjects who did not enter maintenance and received treatment at induction Week 8; through maintenance Week 44 for subjects who entered maintenance);
b: C0379T07 (only pbo-controlled IV population in Population 1; through W28), C0743T26 (through W36), CRD3001 and CRD3002 (through W8 for subjects who entered CRD3003; through W20 for subjects who did not enter CRD3003), CRD3003 (through W44).
c: C0379T04 (through W52), C0743T08 (through W264), C0743T09 (through W264), C0743T12 (through W64).
d: C0743T10 (through W36), CNTO1275PSA3001 (through W52), CNTO1275PSA3002 (through W60).
e: Psoriasis data for at least 1 year and onward as reported in 5-year Update.

Adapted from: UC/Mod2.7.4/Tab4 and /Tab14; 5YRPSO/Mod2.7.4/Tab4 and /Tab10

(2) 日本人集団

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験 0 週目に本剤を単回投与した被験者 73 例のうち，～6 mg/kg 群が 39 例，130 mg 群が 34 例であった。寛解導入試験で clinical response が得られ，寛解維持試験で再ランダム化され本剤を投与した被験者は 39 例で，その内訳は 90 mg q8w 群 20 例，90 mg q12w 群 19 例であった。39 例のうち，35 例（89.7%）が本剤の投与を 6 カ月間以上受けた。

炎症性腸疾患の寛解導入試験（第 III 相併合）で，本剤を投与した被験者は 128 例（～6 mg/kg 群 67 例，130 mg 群 61 例）であった。また，炎症性腸疾患の寛解維持試験（第 III 相併合）で再ランダム化された日本人被験者は 56 例（90 mg q8w 群 29 例，90 mg q12w 群 27 例）で，このうち 50 例（89.3%）が 6 カ月間以上本剤の投与を受けた（【表 2.7.4-付録-1】）。

2.5.5.2.3　安全性データの収集及び集計・解析方法

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験及び寛解維持試験，加えて炎症性腸疾患（第 III 相併合）の寛解導入試験及び寛解維持試験について，これらの試験でランダム化された被験者から得られたデータを解析することは安全性の重要な検討であると考えられる。これらの解析は，プラセボ対照期のデータに基づき，潰瘍性大腸炎及びクローン病での寛解導入療法の用法・用量（～6 mg/kg 及び 130 mg）又は寛解維持療法の用法・用量（90 mg q8w 及び 90 mg q12w）での安全性を裏付けるものである。

2.5.5.2.3.1 有害事象の概要

【2.7.4.2.1】

(1) 全体集団

中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした寛解導入試験での本剤 130 mg 及び本剤～6 mg/kg の静脈内投与，及び寛解維持試験での本剤 90 mg q12w 群及び本剤 90 mg q8w 群の皮下投与に対する忍容性は良好であり，本剤の安全性プロファイルは既知の安全性プロファイルと同様であった。新たに認められた安全性の重大な所見はなかったが，新たに副鼻腔炎が ADR とされた。潰瘍性大腸炎の寛解導入試験及び寛解維持試験の安全性の要約を，それぞれ表 2.5.5-2 及び表 2.5.5-3 に示した。

本剤とプラセボの比較による有害事象の発現パターン及び最もよくみられる有害事象は，各試験特有の疾患（潰瘍性大腸炎又はクローン病）に関連する有害事象を除き，潰瘍性大腸炎及びクローン病の両対象集団でおおむね同様であった。寛解導入試験及び寛解維持試験の各プラセボ対照期では，有害事象の発現例数／発現割合は，投与群にかかわらず潰瘍性大腸炎に比べクローン病で高かったが，プラセボ群との比較の観点では全体の結果に影響しなかった。

炎症性腸疾患の寛解導入試験（第 III 相併合）のプラセボ対照期について，安全性の要約を表 2.5.5-2 に示した。また，炎症性腸疾患の寛解維持試験（第 III 相併合）で再ランダム化された被験者についてプラセボ対照期（44 週目まで）の要約を表 2.5.5-4 に示した。炎症性腸疾患の寛解維持試験（第 III 相併合）の安全性は，100 人年あたりの有害事象の発現件数及び発現例数に基づいて評価した。

表 2.5.5-2 寛解導入試験プラセボ対照期（0〜8 週目）の安全性の要約［潰瘍性大腸炎の寛解導入試験，
クローン病の寛解導入試験（第 III 相併合），炎症性腸疾患の寛解導入試験（第 III 相併合）：全体集団，治験薬を投与された被験者］

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease				Inflammatory Bowel Disease			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
Subjects treated	319	321	320	641	466	471	470	941	785	792	790	1582
Avg duration of follow-up (weeks)	7.96	8.11	8.16	8.13	8.18	8.22	8.16	8.19	8.09	8.18	8.16	8.17
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Subjects who died	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
Number of subjects with 1 or more												
Adverse events	156 (48.9%)	133 (41.4%)	160 (50.0%)	293 (45.7%)	282 (60.5%)	275 (58.4%)	285 (60.6%)	560 (59.5%)	438 (55.8%)	408 (51.5%)	445 (56.3%)	853 (53.9%)
Serious adverse events	21 (6.6%)	12 (3.7%)	10 (3.1%)	22 (3.4%)	28 (6.0%)	23 (4.9%)	25 (5.3%)	48 (5.1%)	49 (6.2%)	35 (4.4%)	35 (4.4%)	70 (4.4%)
Infections[b]	48 (15.0%)	53 (16.5%)	49 (15.3%)	102 (15.9%)	108 (23.2%)	92 (19.5%)	111 (23.6%)	203 (21.6%)	156 (19.9%)	145 (18.3%)	160 (20.3%)	305 (19.3%)
Serious Infections[b]	4 (1.3%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	3 (0.5%)	6 (1.3%)	7 (1.5%)	8 (1.7%)	15 (1.6%)	10 (1.3%)	9 (1.1%)	9 (1.1%)	18 (1.1%)
AEs within 1 hour of infusion	6 (1.9%)	7 (2.2%)	3 (0.9%)	10 (1.6%)	11 (2.4%)	17 (3.6%)	12 (2.6%)	29 (3.1%)	17 (2.2%)	24 (3.0%)	15 (1.9%)	39 (2.5%)
Malignancies (excluding NMSC)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

[a] Ulcerative Colitis: CNTO1275UCO3001; Crohn's disease: CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002.
[b] Infection as assessed by the investigator.

[TSFKEY01A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2017_12\RE_2017_12\PROD\TSFKEY01A.SAS] 14AUG2018, 19:29

表 2.5.5-3 潰瘍性大腸炎の寛解維持試験（44 週目まで）の安全性の要約
（全体集団，寛解維持試験で再ランダム化された被験者）

	Randomized subjects			
	Responders to ustekinumab IV induction			
		Ustekinumab		
	Placebo SC [a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Safety Analysis Set	175	172	176	348
Avg duration of follow-up (weeks)	42.3	41.8	42.2	42.0
Avg exposure (number of administrations)	7.1	7.3	7.4	7.4
Subjects who died	0	0	0	0
Subjects with 1 or more				
Adverse events	138 (78.9%)	119 (69.2%)	136 (77.3%)	255 (73.3%)
Serious adverse events	17 (9.7%)	13 (7.6%)	15 (8.5%)	28 (8.0%)
Infections [d]	81 (46.3%)	58 (33.7%)	86 (48.9%)	144 (41.4%)
Serious Infections [d]	4 (2.3%)	6 (3.5%)	3 (1.7%)	9 (2.6%)
Adverse events leading to discontinuation of study agent	20 (11.4%)	9 (5.2%)	5 (2.8%)	14 (4.0%)
Malignancies (excluding nonmelanoma skin cancer)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Infection as assessed by the investigator.

Adapted from: [TSFAE21A.RTF] [CNTO1275\UCO3001\DBR_CSRWEEK44\RE_CSRWEEK44\PROD\TSFAE21.SAS] 20AUG2018, 16:12

表 2.5.5-4 寛解維持試験（第 III 相併合）の 0～44 週目の安全性の要約（100 人年あたり）

［潰瘍性大腸炎の寛解維持試験，クローン病の寛解維持試験（第 III 相併合），炎症性腸疾患の寛解維持試験（第 III 相併合）

：全体集団，各寛解維持試験で再ランダム化され治験薬を投与した被験者］

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease[c]				Inflammatory Bowel Disease[c]			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Subjects treated	175	172	176	348	133	132	131	263	308	304	307	611
Avg duration of follow-up (weeks)	42.30	41.80	42.20	42.00	31.96	36.73	35.21	35.97	37.84	39.60	39.22	39.40
Avg duration of treatment (weeks)	35.30	32.53	37.29	34.94	26.62	26.52	28.99	27.75	31.56	29.92	33.75	31.84
Total subject-years of follow-up	142	138	143	281	82	93	89	182	224	231	232	463
Number of subjects with events per 100 subject-years (number of subjects with events)												
Adverse events	96.94 (138)	86.07 (119)	95.22 (136)	90.72 (255)	135.77 (111)	113.70 (106)	120.65 (107)	117.08 (213)	111.10 (249)	97.20 (225)	104.96 (243)	101.08 (468)
Serious adverse events	11.94 (17)	9.40 (13)	10.50 (15)	9.96 (28)	24.46 (20)	17.16 (16)	14.66 (13)	15.94 (29)	16.51 (37)	12.53 (29)	12.09 (28)	12.31 (57)
Infections[d]	56.90 (81)	41.95 (58)	60.21 (86)	51.23 (144)	80.73 (66)	66.50 (62)	71.03 (63)	68.71 (125)	65.59 (147)	51.84 (120)	64.36 (149)	58.10 (269)
Serious infections[d,e]	2.81 (4)	4.34 (6)	2.10 (3)	3.20 (9)	3.67 (3)	7.51 (7)	3.38 (3)	5.50 (10)	3.12 (7)	5.62 (13)	2.59 (6)	4.10 (19)
Discontinuation of study agents because of 1 or more adverse events	14.05 (20)	6.51 (9)	3.50 (5)	4.98 (14)	12.23 (10)	10.73 (10)	4.51 (4)	7.70 (14)	13.39 (30)	8.21 (19)	3.89 (9)	6.05 (28)
Death	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)
Malignancies (excluding NMSC)	0.00 (0)	0.72 (1)	0.70 (1)	0.71 (2)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.43 (1)	0.43 (1)	0.43 (2)

[a] Ulcerative Colitis: CNTO1275UCO3001; Crohn's disease: CNTO1275CRD3003.
[b] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[c] Includes data up to the time of meeting loss of response criteria for subjects who had a dose adjustment in Crohn's disease.
[d] Infection as assessed by the investigator.
[e] The events of serious infection were reviewed by clinical.

[TSFKEY02B.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2017_12\RE_2017_12\PROD\TSFKEY02B.SAS] 15OCT2018, 14:42

(2) 日本人集団

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験のプラセボ対照期について，本剤静脈内投与による～6 mg/kg 群及び 130 mg 群の忍容性は良好で，8 週目までの安全性プロファイルは，全体集団とおおむね同様であった（表 2.5.5-5）。

潰瘍性大腸炎の寛解維持試験で再ランダム化された被験者では， 90 mg q8w 群及び 90 mg q12w 群での忍容性はおおむね良好で，プラセボ対照期の安全性プロファイルは，全体集団とおおむね同様であった（表 2.5.5-6）。

炎症性腸疾患の寛解導入試験（第 III 相併合）プラセボ対照期の安全性の要約を表 2.5.5-5 に，また炎症性腸疾患の寛解維持試験（第 III 相併合）で再ランダム化された被験者について，プラセボ対照期の安全性の要約を表 2.5.5-7 に示した。

表 2.5.5-5 寛解導入試験プラセボ対照期（0～8 週目）の安全性の要約［潰瘍性大腸炎の寛解導入試験，
クローン病の寛解導入試験（第 III 相併合），炎症性腸疾患（第 III 相併合）：日本人集団，治験薬を投与された被験者］

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease				Inflammatory Bowel Disease			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined	Placebo	130 mg	6 mg/kg	Combined
Subjects treated	34	34	39	73	27	27	28	55	61	61	67	128
Avg duration of follow-up (weeks)	8.17	8.11	8.12	8.12	7.80	7.93	8.10	8.02	8.01	8.03	8.12	8.07
Avg exposure (number of administrations)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Subjects who died	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Number of subjects with 1 or more												
Adverse events	15 (44.1%)	14 (41.2%)	19 (48.7%)	33 (45.2%)	15 (55.6%)	12 (44.4%)	14 (50.0%)	26 (47.3%)	30 (49.2%)	26 (42.6%)	33 (49.3%)	59 (46.1%)
Serious adverse events	2 (5.9%)	0	0	0	2 (7.4%)	0	2 (7.1%)	2 (3.6%)	4 (6.6%)	0	2 (3.0%)	2 (1.6%)
Infections[b]	6 (17.6%)	7 (20.6%)	8 (20.5%)	15 (20.5%)	6 (22.2%)	5 (18.5%)	7 (25.0%)	12 (21.8%)	12 (19.7%)	12 (19.7%)	15 (22.4%)	27 (21.1%)
Serious Infections[b]	1 (2.9%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0
AEs within 1 hour of infusion	0	1 (2.9%)	1 (2.6%)	2 (2.7%)	1 (3.7%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	1 (1.5%)	2 (1.6%)
Malignancies (excluding NMSC)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

[a] Ulcerative Colitis: CNTO1275UCO3001; Crohn's disease: CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002.
[b] Infection as assessed by the investigator.

[TJPSFKEY01A.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2017_12\RE_JPKK\PROD\TJPSFKEY01A.SAS] 19NOV2018, 02:59

表 2.5.5-6 潰瘍性大腸炎の寛解維持試験（44 週目まで）の安全性の要約（日本人集団，寛解維持試験で再ランダム化された被験者）

	Randomized subjects				Non-randomized subjects	
	Responders to ustekinumab IV induction				Responders to placebo IV induction	Delayed responders [c]
		Ustekinumab				
	Placebo SC [a]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC [b]	Ustekinumab 90 mg SC q8w
Safety Analysis Set	28	19	20	39	7	18
Avg duration of follow-up (weeks)	43.1	42.6	40.1	41.3	42.2	42.8
Avg exposure (number of administrations)	7.5	7.6	7.0	7.3	7.3	7.4
Subjects who died	0	0	0	0	0	0
Subjects with 1 or more						
Adverse events	26 (92.9%)	15 (78.9%)	16 (80.0%)	31 (79.5%)	7 (100.0%)	13 (72.2%)
Serious adverse events	3 (10.7%)	1 (5.3%)	3 (15.0%)	4 (10.3%)	1 (14.3%)	0
Infections [d]	18 (64.3%)	7 (36.8%)	12 (60.0%)	19 (48.7%)	4 (57.1%)	8 (44.4%)
Serious Infections [d]	0	1 (5.3%)	0	1 (2.6%)	0	0
Adverse events leading to discontinuation of study agent	4 (14.3%)	0	1 (5.0%)	1 (2.6%)	2 (28.6%)	1 (5.6%)
Malignancies (excluding nonmelanoma skin cancer)	0	0	1 (5.0%)	1 (2.6%)	0	0

[a] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Subjects who were in clinical response to placebo IV induction dosing and received placebo SC on entry into this maintenance study.
[c] Subjects who were not in clinical response to ustekinumab at I-8 but were in clinical response at I-16 after a SC administration of ustekinumab at I-8.
[d] Infection as assessed by the investigator.

[TJPSFAE21A.RTF] [CNTO1275\UCO3001\DBR_CSRWEEK44\RE_JPKK\PROD\TJPSFAE21.SAS] 16NOV2018, 00:54

表 2.5.5-7 寛解維持試験（第 III 相併合）の 0～44 週目の安全性の要約（100 人年あたり）［潰瘍性大腸炎の寛解維持試験，クローン病の寛解維持試験（第 III 相併合），炎症性腸疾患の寛解維持試験（第 III 相併合）
：日本人集団，各寛解維持試験で再ランダム化され治験薬を投与した被験者］

	Ulcerative Colitis				Crohn's Disease[c]				Inflammatory Bowel Disease[c]			
		Ustekinumab				Ustekinumab				Ustekinumab		
	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined	Placebo SC[b]	90 mg SC q12w	90 mg SC q8w	Combined
Subjects treated	28	19	20	39	4	8	9	17	32	27	29	56
Avg duration of follow-up (weeks)	43.11	42.59	40.14	41.33	30.21	39.34	36.03	37.59	41.50	41.62	38.87	40.20
Avg duration of treatment (weeks)	37.24	34.38	34.74	34.56	25.14	29.04	31.17	30.17	35.73	32.79	33.63	33.23
Total subject-years of follow-up	23	16	15	31	2	6	6	12	26	22	22	43
Number of subjects with events per 100 subject-years (number of subjects with events)												
Adverse events	112.01 (26)	96.40 (15)	103.63 (16)	100.00 (31)	172.10 (4)	132.18 (8)	128.28 (8)	130.20 (16)	117.48 (30)	106.42 (23)	110.72 (24)	108.57 (47)
Serious adverse events	12.92 (3)	6.43 (1)	19.43 (3)	12.90 (4)	0.00 (0)	33.05 (2)	16.04 (1)	24.41 (3)	11.75 (3)	13.88 (3)	18.45 (4)	16.17 (7)
Infections[d]	77.55 (18)	44.99 (7)	77.72 (12)	61.29 (19)	86.05 (2)	82.61 (5)	128.28 (8)	105.79 (13)	78.32 (20)	55.52 (12)	92.27 (20)	73.92 (32)
Serious infections[d,e]	0.00 (0)	6.43 (1)	0.00 (0)	3.23 (1)	0.00 (0)	33.05 (2)	0.00 (0)	16.28 (2)	0.00 (0)	13.88 (3)	0.00 (0)	6.93 (3)
Discontinuation of study agents because of 1 or more adverse events	17.23 (4)	0.00 (0)	6.48 (1)	3.23 (1)	0.00 (0)	16.52 (1)	0.00 (0)	8.14 (1)	15.66 (4)	4.63 (1)	4.61 (1)	4.62 (2)
Death	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)
Malignancies (excluding NMSC)	0.00 (0)	0.00 (0)	6.48 (1)	3.23 (1)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	4.61 (1)	2.31 (1)

[a] Ulcerative Colitis: CNTO1275UCO3001; Crohn's disease: CNTO1275CRD3003.
[b] Subjects who were in clinical response to ustekinumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[c] Includes data up to the time of meeting loss of response criteria for subjects who had a dose adjustment in Crohn's disease.
[d] Infection as assessed by the investigator.
[e] The events of serious infection were reviewed by clinical.

[TJPSFKEY02B.RTF] [CNTO1275\Z_SCS\DBR_2017_12\RE_JPKK\PROD\TJPSFKEY02B.SAS] 19NOV2018, 02:59

2.5.5.2.3.2　有害事象

【2.7.4.2.1.1】【2.7.4.2.1.3】【2.7.4.2.1.4】

(1) 潰瘍性大腸炎

1) 全体集団

寛解導入試験

寛解導入試験で本剤を投与された被験者について，全般的な有害事象の発現プロファイルは，本剤群とプラセボ群でおおむね同様であったが，有害事象の発現割合は～6 mg/kg 群及びプラセボ群と比較して 130 mg 群で低かった。発現割合が高かった器官別大分類（SOC）は「感染症および寄生虫症」並びに「胃腸障害」であった。いずれかの投与群で 2%以上に認められた有害事象のうち，上咽頭炎と口腔咽頭痛を除き，用量による影響は認められなかった。治験薬と関連性がある有害事象の発現割合は投与群間で同程度であり，治験薬と関連性がある有害事象が最もよく認められた SOC は「胃腸障害」であった。プラセボ群に比べ本剤群で認められた重篤な有害事象は少なかった（表 2.5.5-2）。寛解導入試験は単回投与試験であるため，治験薬の投与中止に至った有害事象は要約しなかった。

寛解維持試験

寛解維持試験で再ランダム化された 523 例での有害事象の発現割合は，90 mg q8w 群 77.3%，90 mg q12w 群 69.2%，プラセボ群 78.9%であった。有害事象の発現割合が高かった SOC は「感染症および寄生虫症」並びに「胃腸障害」であった。最も発現割合が高かった有害事象は上咽頭炎であり，有害事象の発現割合は投与群間でおおむね同程度であった。有害事象がよくみられた SOC（特に「感染症および寄生虫症」，「皮膚および皮下組織障害」，「一般・全身障害および投与部位の状態」並びに「臨床検査」）で，有害事象の発現割合は 90 mg q8w 群及びプラセボ群で同程度であり，90 mg q12w 群で低かった。「胃腸障害」及び「血液およびリンパ系障害」の有害事象が認められた被験者の割合は，プラセボ群と比較して本剤群で低かった。SOC 別の有害事象について，90 mg q8w 群及び 90 mg q12w 群で重要な違いは認められなかった。

寛解維持試験で認められた重篤な有害事象の発現割合は投与群間で同程度であり，用量による明確な影響は認められなかった（表 2.5.5-3）。最もよくみられた重篤な有害事象は潰瘍性大腸炎であり，プラセボ群で多く認められた。治験薬の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 90 mg q8w 群及び 90 mg q12w 群で低かった。最も多く認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は潰瘍性大腸炎であり，90 mg q8w 群では認められず，90 mg q12w 群に比べプラセボ群でより多く認められた。治験薬と関連性がある有害事象の発現割合は，90 mg q8w 群とプラセボ群が同程度で，90 mg q12w 群で低かった。

2) 日本人集団

寛解導入試験

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験でランダム化された被験者での有害事象の発現割合は，本剤群及びプラセボ群でおおむね同様であった（表 2.5.5-5）。有害事象の発現割合が高かった SOC は「感染症および寄生虫症」及び「血液およびリンパ系障害」であった。上咽頭炎（～6 mg/kg 群

5 例，130 mg 群 4 例）を除き，各本剤群で 2 例以上に認められた有害事象はなかった。各投与群で 2 例以上認められた治験薬と関連性がある有害事象はなかった。寛解導入試験で発現した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）のみであった。

寛解維持試験

寛解維持試験で再ランダム化された 67 例での有害事象の発現割合は，90 mg q8w 群 80.0%，90 mg q12w 群 78.9%，プラセボ群 92.9%（以下，同順）であった。有害事象の発現割合が高かった SOC は，全体集団と同様に「感染症および寄生虫症（55.0%, 36.8%, 57.1%）」並びに「胃腸障害（25.0%, 36.8%, 32.1%）」であり，最も発現割合が高かった有害事象も全体集団と同様に上咽頭炎であった。「胃腸障害」で最も発現割合が高かった有害事象は，潰瘍性大腸炎であった。これらの SOC に分類される有害事象の発現割合は，全体集団と同様に 90 mg q8w 群と 90 mg q12w で臨床的に意味のある一貫した相違は日本人集団でも認められず，特に「血液およびリンパ系障害」及び「臨床検査」で認められた有害事象の発現割合は，プラセボ群と比較して本剤群で低かった。寛解維持試験で認められた重篤な有害事象は，潰瘍性大腸炎又は潰瘍性大腸炎に関連した有害事象が多かった。本剤群で認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は，90 mg q8w 群で認められた結腸癌 1 例のみで，プラセボ群で最も多く認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は，潰瘍性大腸炎であった。治験薬と関連性がある有害事象の発現割合は，全体集団と同様に 90 mg q8w 群とプラセボ群で同程度，90 mg q12w 群で低かった。

(2) 炎症性腸疾患（第 III 相併合）

1) 全体集団

寛解導入試験

8 週目までの有害事象，治験薬と関連性がある有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は，投与群間で同程度であり，用量による影響は認められなかった。発現割合が高かった SOC は「感染症および寄生虫症」並びに「胃腸障害」であった。有害事象の発現割合は，投与群にかかわらず潰瘍性大腸炎の被験者と比べて，全般的にクローン病の被験者で高かった。

寛解維持試験

炎症性腸疾患の寛解維持試験（第 III 相併合）では，有害事象を 1 件以上発現した被験者数（100 人年あたり），及び治験薬と関連性のある有害事象は，投与群間で同程度であった（表 2.5.5-4）。治験薬の投与中止に至った有害事象及び重篤な有害事象を発現した被験者数（100 人年あたり）は，プラセボ群に比べて本剤群で少なく，用量による影響も認められなかった。

2) 日本人集団

寛解導入試験

炎症性腸疾患の各寛解導入試験でランダム化された 189 例で，8 週目までに認められた有害事象は，全体集団と同様に各投与群で同程度であった。治験薬と関連性がある有害事象も，全体集団と同様に投与群間で顕著な差は認められなかった。

寛解維持試験

炎症性腸疾患の各寛解維持試験で再ランダム化された 88 例のうち，有害事象が 1 件以上認められた被験者数（100 人年あたり）は，全体集団と同様に投与群間で同程度であった。最も有害事象の発現例数が多かった SOC は「感染症および寄生虫症」並びに「胃腸障害」であった。重篤な有害事象が 1 件以上認められた被験者数（100 人年あたり）は，プラセボ群と比較して本剤群で高く，治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた被験者数（100 人年あたり）は，本剤群でプラセボ群と比較して本剤群で少なく，用量による影響もみられなかった。

2.5.5.2.3.3　死亡

【2.7.4.2.1.2】

(1) 全体集団

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験では，1 例（～6 mg/kg 群）の死亡が報告された。本被験者は，食道静脈瘤出血のため，治験薬の初回投与後 42 日目に突然死した。当該事象は重篤な有害事象として報告され，治験担当医師により治験薬との関連性なしと判断された。

潰瘍性大腸炎の寛解維持試験では，44 週目までに 1 例（90 mg q8w 群）の死亡が報告された。本被験者は，寛解導入試験の delayed-responder（8 週目に clinical response が得られなかったが，8 週目に本剤 90 mg 皮下投与を受けた後，16 週目に clinical response が得られた被験者）で，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急性呼吸不全を発現し，手術後に前壁心筋梗塞を併発して寛解維持試験 85 日目（本剤の初回投与後 197 日目）に死亡した。当該事象は治験担当医師により治験薬との関連性なしと判断された。

潰瘍性大腸炎の臨床試験データに基づき，潰瘍性大腸炎を有する被験者で，本剤の投与による死亡リスクの増加を示唆する明確な根拠はない。

(2) 日本人集団

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験及び寛解維持試験，また寛解維持試験 44 週目のデータベース固定から 2018 年 10 月 1 日までの期間に，日本人被験者の死亡は認められていない。

2.5.5.2.3.4　感染症

【2.7.4.2.1.5(1)1)】

本試験では，治験担当医師によって感染症，経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症，及び重篤な感染症と判断された有害事象について報告した。したがって，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）で定義された SOC「感染症および寄生虫症」に分類される事象に限定しない。

1) 全体集団

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験のプラセボ対照期に認められた感染症の発現割合は，投与群間で同程度であり，用量による影響はなかった（表 2.5.5-2）。発現割合が高かった感染症は，上咽頭炎及び上気道感染であった。

潰瘍性大腸炎の寛解維持試験で再ランダム化され，治験薬が投与された被験者での感染症の発現割合は，90 mg q8w 群とプラセボ群で同程度，90 mg q12w 群では低かった（表 2.5.5-3）。発現割合が高かった感染症は，上咽頭炎及び上気道感染であった。

炎症性腸疾患の寛解導入試験（第 III 相併合）での感染症の発現割合は，投与群間で同程度であった（表 2.5.5-2）。潰瘍性大腸炎の寛解導入試験と同様に，発現割合が高かった感染症は，上咽頭炎及び上気道感染であった。

炎症性腸疾患の寛解維持試験（第 III 相併合）で再ランダム化され，治験薬が投与された被験者で，感染症が 1 件以上認められた被験者数（100 人年あたり）は，90 mg q8w 群とプラセボ群で同程度，90 mg q12w 群で低かった（表 2.5.5-4）。また，発現例数が多かった感染症は，上咽頭炎及び上気道感染であった。

2) 日本人集団

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験のプラセボ対照期に認められた感染症の発現割合は，投与群間で同程度であり，全体集団と同様に用量の影響はみられなかった（表 2.5.5-5）。最も発現割合が高かった感染症は，上咽頭炎であった（【表 2.7.4-付録-31】）。

潰瘍性大腸炎の寛解維持試験で再ランダム化され，治験薬が投与された被験者での感染症の発現割合は，全体集団と同様に，90 mg q8w 群とプラセボ群で同程度，90 mg q12w 群では低かった（表 2.5.5-6）。最も発現割合が高かった感染症は，上咽頭炎であった（【表 2.7.4-付録-33】）。

炎症性腸疾患の寛解導入試験（第 III 相併合）での感染症の発現割合は，全体集団と同様に投与群間で同程度であった（表 2.5.5-5）。また，最も発現割合が高かった感染症は，潰瘍性大腸炎の寛解導入試験と同様の上咽頭炎であった（【表 2.7.4-付録-31 】）。

炎症性腸疾患の寛解維持試験（第 III 相併合）の各試験で再ランダム化され，治験薬が投与された被験者で，最も発現例数（100 人年あたり）が多かった感染症は，潰瘍性大腸炎の寛解維持試験と同様の上咽頭炎であった（【表 2.7.4-付録-33】）。

(1) 経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症

【2.7.4.2.1.5(1)2)】

1) 全体集団

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験のプラセボ対照期に，経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症の発現割合は，投与群間で同程度であった。発現割合が高かった経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症は，副鼻腔炎及び尿路感染であった。

潰瘍性大腸炎の寛解維持試験で再ランダム化され，治験薬が投与された被験者で認められた経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症の発現割合は，90 mg q8w 群とプラセボ群で同程度であり，90 mg q12w 群で低かった。最も発現割合が高かった経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症は，気管支炎であった。

炎症性腸疾患の寛解導入試験（第 III 相併合）のプラセボ対照期に，経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症の発現割合は，投与群間で同程度であった。発現割合が高かった経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症は，副鼻腔炎及び尿路感染であった。

炎症性腸疾患の寛解維持試験（第 III 相併合）で再ランダム化され，治験薬が投与された被験者で，経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症が 1 件以上認められた被験者数（100 人年あたり）は，投与群間で同程度であり，最も発現例数が多かった経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症は気管支炎であった。

2) 日本人集団

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験のプラセボ対照期に経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症の発現割合は，130 mg 群（5.9%）とプラセボ群（5.9%）で同等，～6 mg/kg 群（2.6%）で低かった。本剤群で認められた経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症は，上咽頭炎，感染性大腸炎及び副鼻腔炎の各 1 例のみで，2 例以上発現した経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症はなかった。

潰瘍性大腸炎の寛解維持試験で再ランダム化され，治験薬が投与された被験者で認められた経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症の発現割合は，本剤群に比べプラセボ群で高かった。本剤群で 2 例以上に発現した経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症はなかった（【5.3.5.3.3】TJPSFINFE03b）。

炎症性腸疾患の寛解導入試験（第 III 相併合）で経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症が 1 例以上認められた被験者の割合は，本剤群では同程度であり，プラセボ群でわずかに高かった。最も発現割合が高かった経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症は，上咽頭炎であった。

炎症性腸疾患の寛解維持試験（第 III 相併合）で再ランダム化され，治験薬が投与された被験者で，経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症が 1 件以上認められた被験者数（100 人年あたり）は，90 mg q8w 群及びプラセボ群で同程度，90 mg q12w 群で少なかった。最も発現例数が多かった経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症は，上咽頭炎であった。

(2) 重篤な感染症

【2.7.4.2.1.5(1)3)】

1) 全体集団

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験のプラセボ対照期に認められた重篤な感染症は少なく，投与群間で同程度であった（表 2.5.5-2）。～6 mg/kg 群で 1 例に認められた重篤な感染症は，壊疽性膿皮症であった（治験担当医師により感染症に分類された）。130 mg 群に認められた重篤な感染症は，胃腸炎及び肺炎（各 1 例）であった。

潰瘍性大腸炎の寛解維持試験で再ランダム化され，治験薬が投与された被験者で認められた重篤な感染症の発現割合は全体として低く，90 mg q8w 群とプラセボ群で同程度であり，90 mg q12w 群でわずかに高かった（表 2.5.5-3）。2 例以上に認められた重篤な感染症は，90 mg q12w 群の 2 例（1.2%）で認められたサイトメガロウイルス性大腸炎のみであったが，この 2 例が潜伏感染の活性化によるものかは不明であった。

炎症性腸疾患の寛解導入試験（第 III 相併合）のプラセボ対照期に重篤な感染症が 1 件以上認められた被験者は 28 例で，重篤な感染症の発現割合は投与群間で同程度であった。

炎症性腸疾患の寛解維持試験（第 III 相併合）で再ランダム化され，治験薬が投与された被験者で，重篤な感染症が認められた被験者数（100 人年あたり）は，90 mg q12w 群に比べて 90 mg q8w 群及びプラセボ群で低かった（表 2.5.5-4）。

2) 日本人集団

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験のプラセボ対照期で，本剤群の被験者に重篤な感染症は認められなかった（表 2.5.5-5）。潰瘍性大腸炎の寛解維持試験で再ランダム化され，治験薬が投与された被験者では，重篤な感染症が 90 mg q12w 群の 1 例（小腸炎）にのみ認められた。

炎症性腸疾患の寛解導入試験（第 III 相併合）のプラセボ対照期では，本剤群の被験者に重篤な感染症は認められなかった（表 2.5.5-5）。炎症性腸疾患の寛解維持試験（第 III 相併合）にランダム化された被験者では，肛門膿瘍，菌血症，小腸炎の 3 件（100 人年あたり 13.88 例）のみであった。

(3) 結核及び日和見感染症

【2.7.4.2.1.5(1)4)】

1) 全体集団

結核

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験及び寛解維持試験では，本剤群で活動性結核は認められなかった。

日和見感染症

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験では，重篤な日和見感染症（レジオネラ菌性肺炎）が，プラセボ（寛解導入試験 0 週目）→本剤～6 mg/kg（寛解導入試験 8 週目）群の 1 例に認められた。

潰瘍性大腸炎の寛解維持試験の 44 週目までに，治験依頼者により日和見感染症と特定された感染症が 90 mg q12w 群で 2 例，90 mg q8w 群の 1 例で認められた。

2) 日本人集団

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験及び寛解維持試験のいずれでも，日和見感染症は認められなかった。

2.5.5.2.3.5　静脈内投与後 1 時間以内に発現した有害事象

【2.7.4.2.1.5(1)5)】

1) 全体集団

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験及びクローン病の寛解導入試験（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）では，治験薬を単回で静脈内投与した。治験薬の静脈内投与中又は静脈内投与後 1 時間以内に生じたすべての有害事象（臨床検査値異常を除く）をインフュージョンリアクションとし，包括的な解析結果を臨床的安全性の概要【2.7.4】に示した。

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験では，0 週目の静脈内投与後 1 時間以内に発現した有害事象の発現割合は，すべての投与群で低く，最も発現割合が高かった SOC は「呼吸器，胸郭および縦郭障害」であった。本剤群で 2 例以上に認められた有害事象は発疹（～6 mg/kg 群及び 130 mg 群各

1 例）のみであった。静脈内投与後 1 時間以内に発現した有害事象のうち，重篤な有害事象は 3 例［片頭痛（～6 mg/kg 群），過換気（治療なしで回復）（130 mg 群），アナフィラキシー反応（治験担当医師による報告）（プラセボ群）］であった。

炎症性腸疾患の寛解導入試験（第 III 相併合）では，静脈内投与後 1 時間以内に発現した有害事象の発現割合は全般的に低く，～6 mg/kg 群 1.9%，130 mg 群 3.0%，プラセボ群 2.2%であり，投与群間で同程度であった。発現割合が高かった SOC は「神経系障害」で，当該 SOC で発現割合が高かった有害事象は浮動性めまい及び頭痛であった。本剤群で 5 例以上に認められた有害事象はなかった。

2) 日本人集団

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験のプラセボ対照期で，静脈内投与後 1 時間以内に発現した有害事象は，口腔咽頭痛（～6 mg/kg 群 1 例）及びほてり（130 mg 群 1 例）であり，いずれの事象も非重篤であった。

2.5.5.2.3.6　注射部位反応

【2.7.4.2.1.5(1)6)】

1) 全体集団

炎症性腸疾患の寛解維持試験（第 III 相併合）で再ランダム化され，治験薬が投与された被験者のうち，44 週目までに本剤に対する注射部位反応が認められた被験者の割合は，全般的に低かった。最も発現割合が高かった本剤に対する注射部位反応は注射部位紅斑であった。潰瘍性大腸炎の寛解維持試験で認められた注射部位反応の重症度は，いずれも軽度であった。

2) 日本人集団

炎症性腸疾患の寛解維持試験（第 III 相併合）で，本剤群で発現した注射部位反応はなかった。潰瘍性大腸炎の寛解維持試験で認められた注射部位反応は，プラセボ群の注射部位紅斑（1 例）のみであった。

2.5.5.2.3.7　アナフィラキシー反応及び遅発性の過敏症反応（血清病様反応）

【2.7.4.2.1.5(1)7)】

1) 全体集団

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験及び寛解維持試験の 44 週目までに，治験依頼者により特定された本剤に対するアナフィラキシー反応又は遅発性の過敏症反応（血清病様反応）は認められなかった。

既承認のクローン病の約 1 年間に渡る寛解導入試験及び寛解維持試験でも，アナフィラキシー反応及び遅発性の過敏症反応（血清病様反応）は認められなかった（【1.13-1】「ステラーラ点滴静注 130 mg，同皮下注 45 mg シリンジ」平成 28 年 3 月 30 日承認申請 CTD 2.7.4 参照）。

2) 日本人集団

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験及び寛解維持試験のいずれでもアナフィラキシー反応又は遅発性の過敏症反応（血清病様反応）は認められなかった。

2.5.5.2.3.8　悪性腫瘍

【2.7.4.2.1.5(1)8)】

1) 全体集団

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験では，プラセボ対照期に悪性腫瘍は認められなかったが，安全性評価の最終来院までに，寛解維持試験に移行しなかった 2 例に重篤な悪性腫瘍が認められた。前立腺癌 1 例及び直腸腺癌 1 例が認められ，いずれの被験者も 0 週目に本剤 130 mg の静脈内投与を受け，8 週目に本剤 90 mg の皮下投与を受けていた。

潰瘍性大腸炎の寛解維持試験では，44 週目までに悪性腫瘍［非メラノーマ性皮膚癌（NMSC）を含む］が 6 例に認められた。寛解維持試験で再ランダム化され，治験薬が投与された被験者では，3 例で悪性腫瘍が報告された。内訳は，結腸癌 1 例（90 mg q8w 群），乳頭状腎細胞癌 1 例（90 mg q12w 群）及び皮膚の扁平上皮癌（2 カ所）1 例（90 mg q12w 群）であった。皮膚の扁平上皮癌の被験者は，は 2 年を超える AZA の治療歴を有しており，寛解維持試験中も AZA を併用していた。

寛解維持試験で再ランダム化されなかった被験者では，3 例の悪性腫瘍が報告された。寛解導入試験の placebo-responder（プラセボ皮下投与のみの被験者）で精巣癌が 1 例，寛解導入試験の delayed-responder（8 週目に clinical response が得られなかったが，8 週目に本剤 90 mg q8w 投与を受けた後，16 週目に clinical response が得られた被験者）で，皮膚の扁平上皮癌の再発及び基底細胞癌（2 カ所）が各 1 例認められ，NMSC を発現した両被験者ともに 2 年を超える免疫調整薬（AZA 又は 6-メルカプトプリン）による治療歴があった。

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験から寛解維持試験までの約 1 年間の観察期間で，すべての悪性腫瘍の発現例数（100 人年あたり）は本剤群 1.12 例（95%CI：0.45, 2.31）及びプラセボ群 0.40 例（95%CI：0.01, 2.23）であった。NMSC を 1 件以上発現した被験者は少なく，発現例数（100 人年あたり）は本剤群 0.48 例（95%CI: 0.10, 1.40）及びプラセボ群 0.00 例（95%CI：0.00, 1.20）であった。本剤を投与した潰瘍性大腸炎の寛解導入試験及び寛解維持試験の被験者での NMSC の発現例数は，クローン病を含む炎症性腸疾患（全相併合）での発現例数と顕著な差はなく，潰瘍性大腸炎での NMSC の発現リスク増加は示されなかった[1) 2)]。NMSC を除いた悪性腫瘍も発現例数（100 人年あたり）は少なく，本剤群 0.64 例（95%CI：0.17, 1.64），プラセボ群 0.40 例（95%CI：0.01, 2.23）であった（【表 2.7.4-付録-44】）。

炎症性腸疾患（全相併合）についての 1 年間の観察期間で，すべての悪性腫瘍の発現例数（100 人年あたり）は少なく，本剤群 0.81 例（95%CI：0.44, 1.36）及びプラセボ群 0.50 例（95%CI：0.10, 1.47）と同程度であった。NMSC を発現した被験者は少なく，本剤群 0.40 例（95%CI：0.16, 0.83）及びプラセボ群 0.34 例（95%CI：0.04, 1.21）と同程度であった。また，NMSC を除いた悪性腫瘍の発現例数も，本剤群 0.40 例（95%CI：0.16, 0.83）及びプラセボ群 0.17 例（95%CI：0.00, 0.93）と少なかった（【表 2.7.4-付録-44】）。

既承認の乾癬（尋常性乾癬及び関節症性乾癬）及びクローン病を含めた全適応症対象集団（全相併合）での観察期間 1 年間でのすべての悪性腫瘍の発現例数（100 人年あたり）は少なく，本剤群 1.01 例（95%CI：0.76, 1.33）及びプラセボ群 0.65 例（95%CI：0.24, 1.42）とおおむね同程度であった。NMSC の発現例数（100 人年あたり）は本剤群 0.64 例（95%CI：0.44, 0.90），プラセボ群 0.43 例（95%CI：0.12, 1.11）で，NMSC を除く悪性腫瘍の発現例数（100 人年あたり）は，本剤群 0.37 例（95%CI：0.22, 0.58），プラセボ群 0.22 例（95%CI：0.03, 0.78）であった（【表 2.7.4-付録-44】）。

悪性腫瘍は潜伏期間が長いため，炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎及びクローン病）並びに関節症性乾癬を対象とした臨床試験の 1 年間のデータ，及び尋常性乾癬を対象とした臨床試験の 5 年間のデータの併合解析による悪性腫瘍（NMSC を除く）の発現割合を，米国国立衛生研究所の SEER（Surveillance, Epidemiology, and End Results）プログラムのデータベースを用い米国の一般人口で予測される発現割合の標準化罹患比（SIR）を用いて検討したところ，一般人口の発現割合とおおむね同程度であった（【5.3.5.3.1】ISS/Correction Report/TSFMAL73C,【5.3.5.3.1】ISS/TSFMAL74C）。

これらの解析から，本剤の投与を受けた潰瘍性大腸炎を有する被験者，並びに炎症性腸疾患及び全適応症対象集団について，試験期間を通し本剤による悪性腫瘍のリスクに対する明らかな影響は示されなかった。

2) 日本人集団

潰瘍性大腸炎の寛解維持試験で，90 mg q8w 群に重篤な有害事象として結腸癌及び直腸腺腫（各 1 例）が認められたが，直腸腺腫は病理所見に基づき，治験担当医師により良性と判断された（【2.7.6.2.2.1】）。また，いずれの事象も治験薬との関連性なしと判断された。

2.5.5.2.3.9 重篤な主要心血管イベント（MACE）

【2.7.4.2.1.5(1)9)】

1) 全体集団

尋常性乾癬の被験者を対象とした海外での 5 年間のデータ，及び国内既承認のクローン病を対象とした試験での 1 年間のデータでは，本剤が心血管系のリスクを増大させることを示すようなエビデンスは認められていない（【1.13-1】「ステラーラ点滴静注 130 mg，同皮下注 45 mg シリンジ」平成 28 年 3 月 30 日承認申請 CTD 2.7.4 参照）。

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験のプラセボ対照期に，治験依頼者により特定された重篤な MACE は本剤群では認められず，非致死性の脳卒中がプラセボ群 1 例に認められた。

全適応症対象集団（全相併合）のプラセボ対照期に認められた重篤な MACE（非致死性の心筋梗塞，非致死性の脳卒中，心血管系の死亡）の発現例数（100 人年あたり）は少なく，本剤群 0.54 例（95%CI: 0.17, 1.26）及びプラセボ群 0.46 例（95%CI: 0.06, 1.67）で同程度であった（【5.3.5.3.1】ISS/TSFMACE71A）。

潰瘍性大腸炎の寛解維持試験の 44 週目までに，再ランダム化された被験者及び再ランダム化されなかった被験者の各 1 例に，治験依頼者により特定された重篤な MACE が認められた。当

該各例の詳細は，臨床的安全性の概要【2.7.4】に示した。潰瘍性大腸炎の寛解導入試験から寛解維持試験までの重篤な MACE の発現例数（100 人年あたり）は，本剤群 0.16 例（95%CI: 0.00, 0.89）及びプラセボ群 0.80 例（95%CI: 0.10, 2.89）と少なかった（【5.3.5.3.1】ISS/TSFMACE71C】）。

炎症性腸疾患（全相併合）での重篤な MACE の発現例数（100 人年あたり）は，本剤群 0.12 例（95%CI: 0.01, 0.42）及びプラセボ群 0.34 例（95%CI: 0.04, 1.21）と本剤群の発現頻度はプラセボ群を超えるものではなかった。同様に，全適応症対象集団（全相併合）でも 100 人年あたりの発現例数は，本剤群 0.43 例（95%CI: 0.27, 0.65）及びプラセボ群 0.43 例（95%CI: 0.12, 1.11）と同程度であった（【5.3.5.3.1】ISS/TSFMACE71C】）。

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験及び寛解維持試験の約 1 年間の観察期間では，心血管イベントのリスク増加のエビデンスは認められず，重篤な MACE に対する本剤の影響に関しても，これまでの評価を変えるものではなかった。

2) 日本人集団

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験及び寛解維持試験のいずれでも重篤な MACE は認められなかった。

2.5.5.2.3.10 重篤な神経疾患

【2.7.4.2.1.5(1)10)】

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験及び寛解維持試験では，重篤な神経疾患は認められなかった。

2.5.5.2.3.11 潰瘍性大腸炎の寛解維持試験で再ランダム化されなかった被験者の安全性

【2.7.4.2.1.7】

潰瘍性大腸炎の寛解維持試験で再ランダム化されなかった被験者（寛解導入試験の placebo-responder 及び delayed-responder を含む）の安全性データの要約を，寛解維持試験の治験総括報告書に示した（【5.3.5.1.1-2】UCO3001/Maintenance/CSR/Sec7.2）。これらの被験者で認められた安全性のプロファイルは，寛解維持試験で再ランダム化された被験者で認められる有害事象と同様であった。

2.5.5.2.3.12 寛解導入試験及び寛解維持試験の併合データ（1 年間）

【2.7.4.2.1.8】

臨床的安全性の概要【2.7.4】に提示した寛解導入試験及び寛解維持試験の解析に加えて，潰瘍性大腸炎の寛解導入試験 0 週目から寛解維持試験 44 週目まで，及び炎症性腸疾患（第 III 相併合）について，補助的解析を実施した。これらの解析は，炎症性腸疾患の寛解維持試験で再ランダム化された被験者について実施され，最長 52 週間のデータを提示した。

最長 52 週間（潰瘍性大腸炎の寛解維持試験で 16 週目に寛解導入試験に移行した被験者は最長 60 週間）の安全性の主要な事象の 100 人年あたりの発現例数を【表 2.7.4.2-2】に示した。これは，

炎症性腸疾患の寛解維持試験（第 III 相併合）の結果とおおむね同様であった（【5.3.5.3.1】ISS/TSFKEY02B）。

2.5.5.2.3.13　寛解導入試験から寛解維持試験へのキャリーオーバー効果の解析（UCO3001 試験）

【2.7.4.2.1.9】

寛解維持試験の本剤併合で，有害事象，重篤な有害事象，感染症，重篤な感染症，治験薬の投与中止に至った有害事象，悪性腫瘍（非メラノーマ性皮膚癌を除く）及び死亡が認められた被験者の割合は，寛解導入試験での本剤投与量（130 mg 又は～6 mg/kg）にかかわらず同程度であった（【表 2.7.4.2-3】）。プラセボ群でも本剤併合と同様に，キャリーオーバー効果は認められなかった。

2.5.5.2.4　Adverse Drug Reaction (ADR)

【2.7.4.1.1.7】【2.7.4.2.4】

海外において，医薬品規制調和国際会議（ICH）E6 による ADR の定義に従い，本剤と有害事象との因果関係を示す何らかの根拠がある場合に，当該有害事象を ADR として特定した。全適応症の安全性データ（潰瘍性大腸炎のデータセットを含む）の解析により，新たな ADR として副鼻腔炎が特定されており，企業中核データシート（CCDS）に追加している。

潰瘍性大腸炎の試験では，尋常性乾癬及び関節症性乾癬，並びにクローン病の申請時と同様の方法で ADR を特定した。本評価に用いた主要なデータセットには，潰瘍性大腸炎の寛解導入試験及び寛解維持試験で再ランダム化された被験者のデータを含めた。ランダム化，プラセボ対照のデザインに基づいたデータセットは，プラセボと本剤，及び本剤の用量群間差を評価可能にした。これらのデータは，第 III 相のクローン病を対象とした試験（CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験）のデータと比較し，また単独で潰瘍性大腸炎の試験として検討し，加えてクローン病と併合した炎症性腸疾患として評価した。この評価には，尋常性乾癬及び関節症性乾癬の第 II 相及び第 III 相試験の併合データ，更にクローン病を対象とした第 II 相試験データを含む補助的データも考慮に入れて評価した。

さらに，ADR の発現頻度は，プラセボ対照，実薬対照の第 II 相及び第 III 相の尋常性乾癬に対する臨床試験［C0379T04 試験，C0743T08 試験，C0743T09 試験及び C0743T12 試験（実薬対象のみ）］，関節症性乾癬に対する臨床試験（C0379T10 試験，CNTO1275PSA3001 試験及び CNTO1275PSA3002 試験），並びにクローン病に対する臨床試験（C0379T07 試験，C0743T26 試験，CRD3001 試験及び CRD3002 試験），潰瘍性大腸炎の試験（UCO3001 寛解導入試験及び寛解維持試験）の併合集団の，全本剤投与被験者でのプラセボ対照期の有害事象の発現割合に基づいて評価した。これらの 12 試験の全般的な安全性プロファイルは各適応症とも同様で，データの併合により ADR の発現頻度の推定精度が上昇することから，適応症間のデータ併合は適切であると考えられた。こうした ADR の発現頻度の検討方法は，生物学的製剤で使用される標準的な方法（FDA Guidance for Industry, Adverse Reactions Sections for Labeling for Human Prescription Drug

and Biological Products-Content and Format；2006 年 1 月，及び European Commission Guideline on Summary of Product Characteristics［SmPC］；改訂 2，2009 年 9 月）とも一致している。

臨床試験で一度も認められなかった ADR の発現頻度は，3/X よりも低いと推定した。X は，尋常性乾癬，関節症性乾癬，クローン病及び潰瘍性大腸炎の第 II 相及び第 III 相試験の総被験者数を表し，上述の SmPC の作成ガイドラインに準拠している。

現在提案されている，臨床試験から導き出された ADR の要約を表 2.5.5-8 に示す。

ADR は，以下の発現頻度分類を用いている：

Very Common（≥ 1/10）

Common (frequent)（≥ 1/100，< 1/10）

Uncommon (infrequent)（≥ 1/1,000，< 1/100）

Rare（≥ 1/10,000，< 1/1,000）

Very rare（< 1/10,000，散発症例を含む）

表 2.5.5-8 本剤の臨床試験結果に基づく ADR の要約

Infections and infestations	Common: Upper respiratory tract infection, nasopharyngitis, **sinusitis** Uncommon: Cellulitis, dental infections, herpes zoster, viral upper respiratory tract infection, vulvovaginal mycotic infection
Psychiatric disorders	Uncommon: Depression
Nervous system disorders	Common: Dizziness, headache
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Common: Oropharyngeal pain Uncommon: Nasal congestion
Gastrointestinal disorders	Common: Diarrhea, nausea, vomiting
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common: Pruritus Uncommon: Acne
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Common: Back pain, myalgia, arthralgia
General disorders and administration site conditions	Common: Fatigue, injection site erythema,* injection site pain* Uncommon: Injection site reactions* (including hemorrhage, hematoma, induration, swelling, and pruritus), asthenia
*Frequency calculated excluding Crohn's disease and UC IV induction studies (CRD3001, CRD3002, and UCO3001).	

2.5.5.3　臨床検査値の評価

【2.7.4.3】

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験及び寛解維持試験の詳細な臨床検査所見は，各試験の治験総括報告書に示し，臨床的安全性の概要【2.7.4】に要約している。主にベースライン後の臨床検査値の National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events （NCI-CTCAE）に従った最大グレードに基づき解析した。

(1) 全体集団

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験及び寛解維持試験では，血液学的検査及び血液生化学検査で認められたグレード 3 又は 4 の臨床検査値異常の発現割合は低く，本剤群及びプラセボ群で同程度であった。本剤の投与と臨床検査値の変動との関連を示す傾向はみられなかった。これらの結果は，

既承認の適応症であるクローン病及び乾癬（尋常性乾癬及び関節症性乾癬）患者を対象とした試験結果と一致しており，臨床検査値の評価に本剤の影響は示されなかった（【1.13-1】「ステラーラ皮下注 45 mg シリンジ」平成 22 年 1 月 21 日承認申請 CTD 2.7.4 参照，「ステラーラ点滴静注 130 mg，同皮下注 45 mg シリンジ」平成 28 年 3 月 30 日承認申請 CTD 2.7.4 参照）。本剤投与中のモニタリングすべき臨床検査値項目はない。

(2) 日本人集団

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験及び寛解維持試験で，各ベースライン後の血液学的検査値の変動に臨床的に重要なものはなく，経時的変化に明らかな傾向は認められなかった。

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験及び寛解維持試験で，各ベースライン後の血液生化学検査値の変動に臨床的に重要なものはなく，経時的変化に明らかな傾向は認められなかった。

2.5.5.4 その他の安全性に関する考察

2.5.5.4.1 部分集団解析

【2.7.4.5】

人口統計学的特性（性別，人種，年齢，体重）及びベースラインの疾患特性（Mayo スコアによる疾患重症度，罹患期間，疾患の程度）などの内因性要因，並びに潰瘍性大腸炎治療の併用薬（ベースライン時の免疫調節薬又は経口コルチコステロイド）又は生物学的製剤治療無効歴などの外因性要因の安全性に対する影響を評価するために，潰瘍性大腸炎に対する試験の対象集団で部分集団解析を実施した。プラセボを投与した被験者と本剤を投与した被験者を比較し，寛解導入試験と寛解維持試験でそれぞれデータを解析した。

各部分集団での本剤の安全性プロファイルは，潰瘍性大腸炎と既承認の適応症でおおむね同様であった。

2.5.5.4.2 血清中ウステキヌマブ濃度と安全性

【2.7.4.4.3】

本剤の曝露量と安全性項目（重篤な有害事象，感染症，重篤な感染症）の関連について，潰瘍性大腸炎の寛解導入試験（8 週目まで）及び寛解維持試験（44 週目まで）それぞれで，血清中ウステキヌマブ濃度と安全性項目の発現割合を用いて評価した。寛解導入試験及び寛解維持試験のいずれの期間でも，血清中ウステキヌマブ濃度にかかわらず，これらの安全性項目の発現割合は同程度であり，本剤の曝露量と安全性に関連は認められなかった。

2.5.5.4.3 抗ウステキヌマブ抗体が安全性に与える影響

【2.7.2.4.1.7】

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験及び寛解維持試験で，本剤の静脈内投与後 1 時間以内の有害事象又は皮下投与による注射部位反応が認められた抗ウステキヌマブ抗体陽性の被験者はいなかった。

2.5.5.4.4 特別な患者集団及び状況下での安全性

妊娠

【2.7.4.5.4】

妊娠及び授乳中の女性に対して，本剤を投与する試験は実施しなかった。本剤の治験実施計画書では，試験期間中は有効な避妊法を用いるよう規定し，被験者が妊娠した場合は治験薬の投与を中止することとした。2018 年 8 月 31 日時点で，潰瘍性大腸炎，クローン病，尋常性乾癬，関節症性乾癬，多発性硬化症及び強直性脊椎炎患者，並びに健康被験者を対象とした試験で 154 例の妊娠が報告された。報告の内訳は被験者の妊娠が 81 例，本剤を投与した被験者のパートナーの妊娠が 73 例であった。本剤投与中の妊娠の転帰は，一般母集団で予想される転帰とおおむね一致している。

高齢者での使用

【2.7.4.5.1(1)1)c)】

寛解導入試験では，65 歳以上の被験者が少数であったため（65～74 歳 43 例，75～84 歳 7 例，85 歳以上 0 例），安全性に及ぼす年齢の影響に関する解釈は困難であった。

潰瘍性大腸炎の寛解導入試験では，65 歳以上の集団内で本剤を投与された被験者はプラセボを投与された被験者と比較して，有害事象，重篤な有害事象及び感染症の発現割合に増加がみられた。ただし，特にプラセボ群では 65 歳以上の被験者が少数であったこと，投与群間で免疫調節薬の使用に不均衡がみられたことから，高齢者に対する有害事象及び感染症のリスクに及ぼす本剤の影響について確定的な結論は得られていない。

潰瘍性大腸炎の寛解維持試験では，有害事象，重篤な有害事象，感染症及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現例数（100 人年あたり）を年齢別に集計した結果，いずれも部分集団間で異なる傾向は認められなかった。

2.5.5.4.5 ウステキヌマブの既承認適応症における使用経験

【2.7.4.2.3.1】

現在までの本剤に関する最大の安全性情報は，既承認の乾癬（尋常性乾癬及び関節症性乾癬）及びクローン病の臨床試験から得ている。そのため，炎症性腸疾患の第 II 相及び第 III 相の臨床試験（潰瘍性大腸炎及びクローン病の試験）での本剤の使用経験を，乾癬（尋常性乾癬及び関節症性乾癬）に対する第 II 相及び第 III 相の臨床試験での使用経験とともに，プラセボ対照期及び観察期間約 1 年間について評価した。同様に，全適応症対象集団［炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎及びクローン病の試験）並びに乾癬（尋常性乾癬及び関節症性乾癬）］での使用経験を評価した。

全適応症での観察期間約 1 年間で 6,709 例，5,149 人年の被験者が本剤投与を受けた。

- 炎症性腸疾患（全相併合）：2,574 例（潰瘍性大腸炎：825 例，クローン病：1,749 例）。
- 乾癬（全相併合）：4,135 例（尋常性乾癬 3,117 例，関節症性乾癬 1,018 例）。

全般的には 2.5.5.2.3 に記載された潰瘍性大腸炎の試験で得た安全性データが，既承認適応症の乾癬（尋常性乾癬及び関節症性乾癬）及びクローン病で確立された本剤の安全性プロファイルに

大きな影響を与えないことが示唆された。観察期間約 1 年間の主な有害事象の発現例数（100 人年あたり）を【表 2.7.4.2-4】に要約している。

潰瘍性大腸炎（第 III 相併合）での有害事象の発現割合は，クローン病（全相併合）での発現割合よりも低かった。プラセボ対照期及び観察期間約 1 年間のいずれでも，本剤の投与の有無を問わず，炎症性腸疾患（全相併合）での有害事象の発現割合は，乾癬（全相併合）での発現割合よりも高かった。

炎症性腸疾患（全相併合）の観察期間約 1 年間のデータを他の適応症と比較すると，有害事象（重篤な有害事象及び重篤な感染症を含む）の発現割合は，乾癬（全相併合）に比べ高く，またクローン病（全相併合）での発現割合は，潰瘍性大腸炎（第 III 相併合）より高かった。観察期間約 1 年間の重篤な感染症の発現例数（100 人年あたり）は，全適応症対象集団（全相併合）での本剤群とプラセボ群で同程度であった。各試験の対象集団で同様の傾向がみられた。重篤な感染症に対する炎症性腸疾患（全相併合）と乾癬（全相併合）での発現割合の差異は，炎症性腸疾患を有する被験者が乾癬とは異なる様々な合併症を有していることや，炎症性腸疾患の治療に対してコルチコステロイドを含む免疫抑制療法が，併用治療として一般的に用いられることから考えても予測可能である。全適応症対象集団（全相併合）での有害事象，重篤な有害事象及び重篤な感染症の発現割合は，プラセボ群と比較して本剤群で低かった。観察期間約 1 年間では，死亡，悪性腫瘍及び MACE の発現はまれで，いずれの適応症も意義のある結論を下すには発現例数が少ないが，併合データでは本剤を投与した被験者とプラセボを投与した被験者でおおむね同様であることが示唆された。

潰瘍性大腸炎に対する試験で得られた安全性データによって，既承認の乾癬（尋常性乾癬，関節症性乾癬）及びクローン病で確立された本剤の安全性プロファイルに影響を及ぼすことはなかった。

2.5.5.5 世界における市販後使用経験

【2.7.4.6】

本剤の国際誕生日は 2008 年 12 月 31 日であり，現在まで中等症から重症の尋常性乾癬又は関節症性乾癬，及び中等症から重症の活動期クローン病患者の治療に対して良好なベネフィット・リスクプロファイルを継続して示している。

参考文献

1） Kappleman MD, et al. Risk of cancer in patients with inflammatory bowel diseases: a nationwide population-based cohort study with 30 years of follow-up evaluation. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014;12(2):265-73.

2） Leiter U, et al. Epidemiology of skin cancer. Adv Exp Med Biol. 2014;810:120-40.

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

潰瘍性大腸炎は大腸の粘膜に影響を及ぼす原因不明の慢性炎症性疾患である。症状として，下痢，直腸出血，体重減少，腹痛，発熱等がみられ，重症の場合は結腸切除術を要することもある。発症年齢は，青年後期及び成年初期に診断されることが最も多く，社会に及ぼす影響は大きい【2.5.1.2.1】。

2.5.6.1.2 現行の治療

潰瘍性大腸炎に対する根治的な内科治療は確立されておらず，現状では，重症度，罹患範囲等に合わせた薬剤が選択されており，活動期には寛解導入療法が行われ，その後に寛解維持を目的とした維持療法が行われている。近年，抗 TNF 薬，$\alpha_4\beta_7$インテグリン拮抗薬及びヤヌスキナーゼ阻害剤等が使用可能となり，潰瘍性大腸炎に対する治療選択肢は増えたが，既承認の薬剤による寛解導入療法で効果が得られない又は効果が得られても後に消失する場合がある。さらに，既承認薬には，免疫抑制に関連する安全性リスク，悪性腫瘍や重篤な感染症等のリスクが挙げられており，治療を継続できない患者が存在する。これらのことから，既承認薬では効果不十分な患者や，安全性上の理由でその治療が適さないと考えられる患者に対しては依然アンメット・ニーズが存在し，既承認薬とは異なる作用機序を有する本剤が良好なベネフィット・リスクプロファイルを示すことができれば，新たな治療選択肢の一つとなり得ると考えられる【2.5.1.2.2】。

2.5.6.2 ベネフィット

潰瘍性大腸炎患者に本剤を約 1 年間投与することにより，以下に示す臨床転帰，QOL 評価項目及び炎症バイオマーカーなどで本剤の有効性が示された。

- 以下の評価項目で，本剤の寛解導入療法による臨床転帰の改善及び寛解維持療法による臨床転帰の改善の維持【2.7.3.2.1.1，2.7.3.2.2.1】
  - Clinical remission，clinical response，コルチコステロイド free remission，symptomatic remission
  - 内視鏡的治癒，内視鏡検査正常化，組織学的治癒及び粘膜治癒などの客観性の高い評価項目
  - Partial Mayo remission の維持，コルチコステロイド free remission，寛解維持試験のベースラインでコルチコステロイドを併用していた被験者におけるコルチコステロイドの中止などの厳密な評価項目
  - 投与開始後 2 週目から認められた，症状の改善に関連する評価項目（Mayo 直腸出血サブスコア，Mayo 排便回数サブスコア，partial Mayo スコアなど）及び CRP の減少
- 臨床的に意義の高い評価項目（clinical remission，内視鏡的治癒，粘膜治癒など）において，寛解維持試験で認められたさらなる効果の改善

- 生物学的製剤による治療で効果不十分又は忍容性がない被験者，及び生物学的製剤治療無効歴はないが既存治療で効果不十分又は忍容性がない被験者の両方で認められた有効性
- 血清中及び便中炎症マーカー及び組織中の遺伝子発現プロファイルなどの客観性の高い指標で認められた改善【2.7.2.3.3.2，2.7.3.2.1.2，2.7.3.2.2.2】
- 炎症性腸疾患特異的健康関連 QOL（IBDQ）及び SF-36 などの全般的な健康関連 QOL で認められた臨床的に意味のある改善【2.7.3.2.1.3，2.7.3.2.2.4】
- 寛解導入療法の初回投与後に認められた潰瘍性大腸炎に関連する入院又は手術を受けた被験者の割合の減少【2.7.3.2.1.6，2.7.3.2.2.6】
- Delayed-responder で認められた本剤 90 mg q8w 投与を継続することのベネフィット【2.7.3.2.2.5】
- 臨床転帰，健康関連 QOL 及び炎症マーカーを指標とし，本剤の静脈内投与による寛解導入療法を受けた後に治療を中止した被験者と比較した場合の，本剤の維持療法を継続した被験者で認められたベネフィット

2.5.6.3　リスク

本申請に含まれる安全性データは以下のとおりである【2.7.4.2】。

- 寛解導入療法としての本剤静脈内投与及び寛解維持療法としての本剤皮下投与を行った際の安全性プロファイルは，プラセボ投与による安全性プロファイルと同様であり，1 年間を通して両本剤群に臨床的に意味のある安全性の違いは認められなかった。
- 重篤な感染症，MACE 及び悪性腫瘍のリスクの増加は認められなかった。
- 静脈内投与又は皮下投与によってアナフィラキシー反応を発現した症例はなく，静脈内投与後 1 時間以内に発現した有害事象及び注射部位反応の割合は低かった。
- 本剤の安全性プロファイルは，生物学的製剤治療無効歴の有無，経口コルチコステロイド又は免疫調節薬の併用の有無などを含む，様々な部分集団で一貫していた。
- 本剤の潰瘍性大腸炎患者における安全性プロファイルは，クローン病患者において確立された安全性プロファイル及び既承認の適応症に対する大規模臨床試験並びに市販後データから得られる安全性プロファイルと一貫していた。

クローン病の試験と同一の用法・用量で実施した潰瘍性大腸炎の寛解導入試験において，8 週間にわたりプラセボを対照として評価した静脈内投与時の本剤群の安全性プロファイルは，プラセボ群と同様であることが確認され，130 mg 群と～6 mg/kg 群で用量による影響は認められなかった。静脈内投与後 1 時間以内に発現した有害事象は本剤群及びプラセボ群で同様であった。アナフィラキシー反応は認められず，重篤な感染症，MACE 及び悪性腫瘍のリスク増加は，プラセボ対照期を通して認められなかった。

寛解維持試験では，本剤 90 mg の皮下投与による寛解維持療法の安全性を 44 週を通じて評価した。さらに，寛解維持試験に再ランダム化された集団に対して，寛解導入試験及び寛解維持試

験を含めた約 1 年間の評価も実施した。寛解維持試験の結果から，全体的にクローン病患者での安全性プロファイルと一貫性が認められ，両本剤群とプラセボ群の間に重要な安全性の相違は認められなかった。寛解維持試験の 8 週目までの評価から，安全性に関する寛解導入療法の明らかなキャリーオーバー効果はなかった。有害事象の発現割合は，90 mg q8w 群とプラセボ群で同様であり，90 mg q12w 群で 90 mg q8w 群及びプラセボ群と比較して低かったものの，重篤な有害事象又は重篤な感染症ではその傾向は認められず，臨床的に重要な差とは考えられなかった。

発現頻度が低い有害事象又は死亡，重篤な感染症，悪性腫瘍及び MACE など注目すべき有害事象について本剤の安全性を評価するため，潰瘍性大腸炎の寛解導入試験及び寛解維持試験の個別の評価に加え，第 III 相の炎症性腸疾患の試験を併合した評価，さらにクローン病及び乾癬疾患の適応に関するすべての第 II 相及び第 III 相試験を併合した評価を行った。潰瘍性大腸炎患者において，新規の重要な安全性リスクは認められず，潰瘍性大腸炎患者で認められた安全性データは，クローン病及びその他の適応症で認められた安全性データとおおむね一貫していた。

本剤の使用経験が最も多い乾癬患者と潰瘍性大腸炎患者での本剤の安全性について比較したところ，有害事象の発現頻度は潰瘍性大腸炎患者において全般的に高く，これは乾癬患者とクローン病患者を比較した際に認められたものと同様であった。この原因は，対象疾患が異なっても本剤とプラセボを比較した有害事象の発現パターンがおおむね一貫していることから，本剤に起因するというよりも対象集団の基礎疾患に関連する可能性があると考えられた。1 年を通した潰瘍性大腸炎患者における本剤の安全性プロファイルは，クローン病及び乾癬患者にて確立された安全性プロファイルと極めて一貫していた。1 件の非重篤な新規 ADR である副鼻腔炎が追加されたものの，潰瘍性大腸炎患者に対する安全性データを追加しても確立された本剤の安全性プロファイルの変更は必要なかった。

2.5.6.4 推奨される用法・用量

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の成人患者において推奨される用法・用量として以下を提案する。

寛解導入療法の初回に，以下の体重に基づく単回静脈内投与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*

本剤の点滴静注製剤を投与 8 週後に本剤 90 mg を皮下投与し，以降は 12 週間隔で本剤 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。

これは，前述のベネフィットとリスクに関する評価，及び以下に示す追加評価に基づき決定した。

・ 潰瘍性大腸炎の様々な患者集団において，本剤～6 mg/kg 投与での寛解導入療法は，本剤 130 mg 投与での寛解導入療法より高い有効性を示した。日本人集団においても全体集団とおおむね一貫した有効性が認められた（2.5.6.4.1）。

・ 本剤 90 mg q8w 及び q12w 投与での寛解維持療法は，いずれも臨床的に意味のあるベネフィットをもたらした。しかしながら，本剤 90 mg q8w 投与は全体集団におけるいくつかの重要な評価項目でより高い有効性を示した。日本人集団においても本剤の寛解維持療法により一定の有効性が示され，その中でもいくつかの全体集団と類似した有効性に関する傾向が認められた（2.5.6.4.2）。

  ・ 寛解導入療法で clinical response 以上の有効性が得られなかった部分集団（例えば，寛解維持試験のベースラインにおいて clinical response は達成していたものの，clinical remission，内視鏡的治癒，又は symptomatic remission を達成していなかった被験者集団）では，90 mg q8w 群及び 90 mg q12w 群の間に臨床的に意味のある有効性の差が認められ，これらの被験者では寛解維持療法として本剤 90 mg q8w 投与が至適用法・用量と考えられた。

  ・ 寛解導入療法で clinical response 以上の有効性が得られた部分集団では，90 mg q8w 群及び 90 mg q12w 群で認められた有効性には差がなく，これらの被験者では寛解維持療法として本剤 90 mg q12w 投与が適切であると考えられた。しかしながら，本試験は 90 mg q8w 群及び 90 mg q12w 群の間の真の有効性の差をこれらの部分集団解析にて検出するだけの検出力はもっていない。

・ 全体的に，寛解導入試験の～6 mg/kg 群及び 130 mg 群並びに寛解維持試験の 90 mg q8w 群及び 90 mg q12w 群の間に臨床的に意味のある安全性の違いはなく，両試験で得られた本剤の安全性プロファイルは，クローン病患者で確立された本剤の安全性プロファイルと一貫していた。日本人の安全性プロファイルについては，全体集団で認められたものと類似していた。

さらに，推奨される用法・用量を決定する上で重要な点として，以下が挙げられる。

・ 潰瘍性大腸炎とクローン病の病態生理学的特徴は類似しており，特に疾患が確立してしまえば，一連の疾患として類似した徴候や症状を呈する【2.5.1.2.3】。

・ 潰瘍性大腸炎の寛解導入試験及び寛解維持試験で認められた本剤の有効性に関する知見【2.5.4.4.1，2.5.4.4.2】及び安全性に関する知見【2.5.5.2】は，クローン病に対する臨床試験で認められたものと同様であった。

・ 曝露量と薬物応答の関係，及び薬物動態評価から，本剤～6 mg/kg 静脈内投与及び本剤 90 mg q8w 皮下投与によって，本剤 130 mg 静脈内投与及び本剤 90 mg q12w 皮下投与と比較して曝露量の増加が認められ，この曝露量の増加が高い有効性に繋がることが示唆された。この傾向は潰瘍性大腸炎及びクローン病の両試験で認められた【2.5.3.1，2.5.3.2，2.5.3.3】。日本人と日本人以外の集団の間に明確な曝露量の違いは認められず【2.5.3.1】，日本人集団においても高曝露量で高い有効性が示唆された【2.5.4.4】。

潰瘍性大腸炎及びクローン病の開発プログラムで認められた有効性及び安全性に関する知見，並びに医師及び患者に対して考えられ得る以下のベネフィットから，両疾患に対して，共通の用法・用量を使用することは適切と考えられる。

・ 多くの場合，炎症性腸疾患患者（潰瘍性大腸炎又はクローン病患者）は同じ医師により診察を受け，同様の治療薬の用法・用量が用いられている。治療薬は通常低用量（又は低頻度）から開始され，効果不十分な場合，用量又は頻度を上げるといった治療方針は両疾患でおおむね類似している。これはクローン病におけるインフリキシマブ及びアダリムマブ，潰瘍性大腸炎におけるトファシチニブといった，クローン病及び潰瘍性大腸炎の適応症で承認されているその他の薬剤の添付文書にも反映されている。

・ 炎症性腸疾患の患者の中には診断時に IC と診断される患者もおり，その治療初期には，クローン病と潰瘍性大腸炎を明確に区別できないケースも存在する【2.5.1.2.3】。

2.5.6.4.1 単回静脈内投与による寛解導入療法

様々な背景の潰瘍性大腸炎患者を対象に，本剤 130 mg 及び本剤～6 mg/kg のいずれの投与によっても幅広い評価項目で早期かつ臨床的に意味のある有効性が認められたが，全体的には，本剤 130 mg 投与に比べ本剤～6 mg/kg 投与により高い有効性を示した。以下に，いくつかの重要な評価項目で，低用量である本剤 130 mg 投与と比較して本剤～6 mg/kg 投与のベネフィットが上回っていたことを示す【2.7.3.4】。

・ Clinical response 及び Mayo 直腸出血サブスコアが 0 の被験者の割合がより高かった。

・ 便中炎症バイオマーカーの低下量がより大きかった。

・ 抗 TNF 薬が一次無効の被験者（アンメットニーズが高く，臨床的に重要な部分集団）で有効性がより高かった。

・ 曝露量と薬物応答の関係から，本剤～6 mg/kg 投与によって得られるより高い曝露量が，clinical remission，clinical response 及び内視鏡的治癒などの臨床転帰において，より高い改善率を示すことが示唆された。

潰瘍性大腸炎患者へ本剤 130 mg 又は本剤～6 mg/kg を単回静脈内投与した際の安全性は良好であり，用量による違いはなく，加えて，有効性については，曝露量と薬物応答の間に正の関係及び一部の重要な評価項目において～6 mg/kg 群でより高い有効性が得られたことから，本剤～6 mg/kg の単回静脈内投与が寛解導入療法の推奨用法・用量と考えられた。

日本人集団においては，寛解導入療法として本剤 130 mg 又は本剤～6 mg/kg を単回静脈内投与した結果，臨床転帰，炎症マーカー及び健康関連 QOL に関する有効性評価項目で，全体集団とおおむね一貫した有効性が認められた。

日本人集団においても，全体集団と同様に Mayo 直腸出血サブスコアが 0 の被験者の割合のベースラインからの増加，炎症マーカーの低下量など一部の重要な有効性評価項目で，～6 mg/kg 群は 130 mg 群と比較して高い有効性が認められた。また，曝露量と薬物応答の関係の結果から，高曝露量の集団で clinical response が得られた被験者の割合がより高くなる傾向，及び Mayo スコ

アのベースラインからの変化量がより大きくなる傾向が認められ，全体集団と同様に高曝露量で高い有効性が期待できると考えられた。

日本人の安全性プロファイルについては，全体集団で認められたものと類似しており，両本剤群でプラセボ群と比較して大きな懸念は認められず，用量による影響も認められなかった。

日本人集団で全体集団とおおむね一貫した結果が認められたことから，日本人に対しても本剤～6 mg/kg の単回静脈内投与を寛解導入療法における用法・用量とすることは妥当と考えた。この用法・用量はクローン病にて承認されている用法・用量と同じである。

2.5.6.4.2　皮下投与による寛解維持療法

本剤 90 mg q8w 及び q12w 投与は，いずれも臨床的に意味のあるベネフィットをもたらした。しかしながら，本剤 90 mg q8w 投与は以下に示す一部の重要な評価項目において，全体集団にてより高い有効性を示した【2.7.3.4】。

- 内視鏡的治癒及び粘膜治癒などの客観性の高い評価項目
- Partial Mayo remission の維持，コルチコステロイド free remission，寛解維持試験のベースラインでコルチコステロイドを併用していた被験者におけるコルチコステロイドの中止などの厳密な評価項目
- 経時的に有効性を評価する評価項目（symptomatic remission など）
- Treatment failure の基準に該当した被験者の割合
- 定常状態の血清中ウステキヌマブのトラフ濃度と clinical remission，内視鏡的治癒及び粘膜治癒にて認められた曝露量と薬物応答の間の正の関係

これらのことから，全体的には本剤 90 mg q8w 投与が有効性の対象集団全体でより高い有効性を示し，必要に応じてすべての患者が利用可能な用法・用量であるべきと考える。

患者の状態に応じた用量選択の必要性

有効性の対象集団全体では，おおむね本剤 90 mg q8w 投与が本剤 90 mg q12w 投与に比べ，得られるベネフィットは大きかったが，一部の部分集団では本剤 90 mg q12w 投与が寛解維持療法の開始レジメンとして適切と考えられる場合も認められた。本剤 90 mg q8w 投与が本剤 90 mg q12w 投与よりベネフィットが大きいという傾向は，寛解導入療法で clinical response 以上の有効性が得られなかった部分集団（例えば，寛解維持試験のベースラインにおいて clinical response は達成していたものの，clinical remission，内視鏡的治癒，又は symptomatic remission を達成していなかった被験者集団）で認められた一方で，寛解導入療法で clinical response 以上の有効性が得られた部分集団においては認められず，本剤 90 mg q8w 及び本剤 90 mg q12w 投与による有効性は同様であった【2.5.4.4.2.6，2.7.3.4.1.2】。この傾向は曝露量と薬物応答の関係でも認められており，寛解維持試験のベースラインの clinical remission 及び symptomatic remission の達成/非達成のステータスによる部分集団で 44 週目のそれぞれの指標を評価した場合，ベースラインで達成していなかった被験者においては明確な曝露量と薬物応答の間に正の関係がみられたが，ベースラインで達成していた被験者においては明確な正の関係がみられなかった【2.7.3.2.2.7】。

寛解維持試験の結果より，通常診療の一部として確認されている排便回数や直腸出血などの有効性評価を通じて，本剤 90 mg q8w 投与及び 90 mg q12w 投与のいずれがより維持療法として適切であるかは，患者の状態に応じて選択される必要性が示唆された。そのため，一つの固定された投与レジメンだけではなく，患者の状態に応じた投与レジメンを選択可能とすべきと考えられた。

用量調整

潰瘍性大腸炎患者では本剤 90 mg q12w 投与から本剤 90 mg q8w 投与への投与頻度の調整を寛解維持試験で検討していないが，以下の理由から，クローン病と同様に本剤 90 mg q12w 投与にて response が消失する，又は効果が不十分である患者に対して，本剤 90 mg q8w 投与への用量調整を行うことは妥当であると考えられる。

- 潰瘍性大腸炎の試験においても，クローン病の試験と同様に，clinical response を消失した被験者での血清中ウステキヌマブのトラフ濃度が clinical response を消失していない被験者に比べて低かった【2.5.3.1.2，2.7.2.3.1.4】。また，潰瘍性大腸炎の試験データを用いた母集団薬物動態解析の結果，潰瘍性大腸炎患者においても用量調整により高い血清中ウステキヌマブ濃度が得られ，理論的により高い有効性が期待されることが示された【2.5.3.1.3，2.7.2.3.1.4】。
- 寛解維持試験において曝露量と薬物応答の間に正の関係が認められ，本剤の高い曝露量が有効性の改善（特に clinical remission，内視鏡的治癒及び粘膜治癒等の評価項目）に繋がることが示され，より高頻度の投与が高い曝露量と関連していることが示された【2.5.3.2】。
- クローン病の第 III 相寛解維持試験において，本剤 90 mg q12w から本剤 90 mg q8w 投与への用量調整により血清中ウステキヌマブのトラフ濃度中央値が増加し，臨床転帰の改善を示した用量調整データが得られており，これは投与頻度の増加によって得られるベネフィット及び曝露量と薬物応答の関係のさらなる裏付けになると考える。
- 寛解維持試験のベースライン時に再ランダム化された被験者において，長期継続投与期で用量調節が行われた被験者では用量調節によるベネフィットが認められた【2.7.3.7.2】。長期継続投与期にて治験薬の投与を受けた被験者の 44 週目から 96 週目までの安全性プロファイルは，本剤の既知の安全性プロファイルとおおむね一致していた【2.7.4.7】。

中止規定

一部の患者においては，寛解導入療法として本剤投与後 8 週目に最適な有効性が得られない可能性がある。寛解導入試験では，本剤投与により 8 週目に clinical response が得られなかった被験者は，8 週目に本剤 90 mg を追加投与され，一部の被験者で 16 週目にて clinical response が得られた。このことから本剤投与後 8 週目に clinical response が得られなかった場合でも，本剤 90 mg を追加投与することで，寛解導入療法の有効性が達成される可能性が示された【2.5.4.4.1.4】。その後，本剤 90 mg q8w 投与を継続することで，一定数の被験者は 44 週を通じて clinical response を維持し，さらには 44 週目の clinical remission の達成を含む，その他の有効性指標を達成した【2.5.4.4.2.4】。したがって，本剤の有効性の最終評価及び投与継続の決定は，寛解導入

療法の開始後 16 週目（8 週目に本剤 90 mg を追加皮下投与）を目処に実施することが適切であると考える。

安全性

寛解維持試験において，90 mg q8w 群で有害事象を発現した被験者の割合は，プラセボ群とおおむね同様であった。しかしながら，90 mg q12w 群で有害事象を発現した被験者の割合は，90 mg q8w 群又はプラセボ群よりも低かった。両本剤群間で重篤な有害事象又は重篤な感染症の発現頻度に大きな違いは認められず，全投与群を通じてこれら事象の発現頻度は低かった。全体として，本剤 90 mg を q8w と q12w の間隔で投与した際の本剤の安全性プロファイルに臨床的に意味のある差は認められなかった。

日本人集団の結果における寛解維持療法の用法・用量の考察

日本人集団においても，寛解導入療法で clinical response が達成された中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者に対し，本剤の寛解維持療法により一定の有効性が示された。特に 90 mg q12w 群では一貫して全体集団と同程度の有効性が認められたため，日本人ではクローン病と同様に本剤 90 mg q12w 投与が，基本となる維持療法であると考えられた。ただし，全体集団では 90 mg q8w 群で 90 mg q12w 群と比較して一貫して高い有効性が認められ，日本人集団においてもいくつかの評価項目で全体集団と類似した傾向が認められた。安全性及び薬物動態に関しては，全体集団と同様の傾向が認められた。

主要評価項目である clinical remission においては，日本人集団で 90 mg q8w 群とプラセボ群の有効性に差が認められなかった。その原因の一つとして，寛解維持試験における投与群間の不均衡が影響している可能性が推察された。clinical remission 以外のその他の臨床転帰では，90 mg q8w 群はプラセボ群より高い効果を示しており，中止基準に該当した被験者の割合もプラセボ群より低かった。有効性評価項目を総合的にみると，プラセボと比較して本剤 90 mg q8w 投与が有効性を示す一定のエビデンスは得られたと考える。

全体集団と異なり日本人集団では，多くの評価項目において，90 mg q12w 群が 90 mg q8w 群の有効性を上回っていたことについては，寛解維持試験のベースラインの異なる被験者特性が複合的に影響した可能性が考えられたが，明確な要因は特定されなかった。ただし，全体集団においては，90 mg q8w 群は 90 mg q12w 群と比較して，客観性の高い評価項目（内視鏡的治癒等）及び厳密な評価項目（partial Mayo remission の維持等）において 90 mg q8w 群で高い有効性を示し，日本人集団においてもこれらの指標でみられた 90 mg q8w 群と 90 mg q12w 群の両本剤群間差は，clinical remission で認められた群間差と比較して小さかったことから，全体集団と日本人集団で一定の類似性は認められた【2.7.3.4.2.2】。また，全体集団の 90 mg q8w 群で，寛解維持試験のベースラインで clinical remission，symptomatic remission 及び内視鏡的治癒などの臨床転帰を達成していなかった被験者では，44 週目のこれらの臨床転帰で 90 mg q12w 群と比較して大きな改善が認められたが，日本人集団でも，同じ部分集団で 90 mg q8w 群と 90 mg q12w 群の 44 週目のこれらの臨床転帰における群間差が小さくなる傾向が認められ，これは全体集団の傾向と矛盾していないと考える【2.7.3.3.3.2 (1)】。また，曝露量と薬物応答の解析の結果（血清中ウステキヌマブ濃度の四分位値で区分した集団ごとの有効性評価項目の達成割合）から，全体集団において，曝

露量と薬物応答の間に正の関係が認められ，高曝露量で高い有効性が期待できると考えられた。90 mg q8w 群と 90 mg q12w 群のトラフ値の比較から，日本人集団においても全体集団と同様に，高用量群である 90 mg q8w 群では 90 mg q12w 群と比較し，約 3 倍の曝露量が認められている【2.7.2.2.1.1】。日本人集団においては，四分位区分ごとの被験者数が少なく，曝露量と clinical remission を達成した被験者の割合には明確な正の関係が認められなかったが，連続値である Mayo スコアの減少については，日本人の高曝露量の集団で Mayo スコアがより減少する傾向が認められた【2.7.3.2.2.7】。これらのことから，日本人集団においても高曝露量によって高い有効性が期待できると考えられた。加えて，両本剤群はプラセボ群と比較して大きな安全性の懸念は認められず，用量による違いは認められなかった。日本人集団で認められた安全性プロファイルは，全体集団で認められた安全性プロファイルと類似していた。

以上より，全体集団と日本人集団で有効性，安全性及び薬物動態におおむね類似した傾向が認められたことから，日本人集団においても全体集団と同様に本剤 90 mg q8w 投与で一定のベネフィットが得られると考えられる。また，クローン病患者を対象とした国際共同第 III 相試験においても，全体集団と日本人集団では一貫した結果が示されている。これらのことを総合的に踏まえると，全体集団で認められた本剤 90 mg q8w 投与の有用性を日本人集団にも適応することは適切と考えられ，日本人においては，本剤 90 mg q12w 投与による治療を基本とした上で，効果が減弱し，コントロール不十分な患者においては 90 mg q8w 投与に投与間隔を短縮できるクローン病と同一の用法・用量を設定することは妥当と考える。

2.5.6.5　ベネフィット・リスク評価

本剤の寛解導入試験及び寛解維持試験を通じて，既存治療で効果不十分又は忍容性がない，若しくは抗 TNF 薬及びベドリズマブなどの生物学的製剤で効果不十分又は忍容性がない中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者に対して，本剤のベネフィット・リスクプロファイルを評価した。その結果，本剤による寛解導入療法，それに続く寛解維持療法によって，一貫して統計学的に有意かつ臨床的に意味のあるベネフィットが示され，また良好な安全性プロファイルが示された。これらのことから，本剤は潰瘍性大腸炎の様々な患者集団に対して，新規の作用機序を有する新たな治療の選択肢になると考えられる。

潰瘍性大腸炎に対する本剤の寛解導入療法の推奨用法・用量は，～6 mg/kg の体重別用量に基づく単回静脈内投与とした。寛解維持療法の推奨用法・用量については，全体集団で 90 mg q8w 群が 90 mg q12w 群と比較して一貫して高い有効性を示したことから，本剤 90 mg q8w 投与が多くの患者にベネフィットを与える用法・用量であることが示された。一方で，一部の患者集団では，本剤 90 mg q8w 投与と本剤 90 mg q12w 投与で同様の有効性が認められたことから，本剤 90 mg q12w での皮下投与を基本とし，効果不十分な患者に対しては，本剤 90 mg q8w 投与に投与間隔を調節することを可能とする用法・用量が適切であると考えた。炎症性腸疾患として類似した徴候や症状を呈する潰瘍性大腸炎とクローン病において同一の用法・用量とすることは，多くの薬剤が両疾患で同様の用法・用量で使用されている現状や IC の患者がいることを考慮した場合に，医師及び患者の混乱を防ぐなどの一定のベネフィットがあると考えることから，既承認のクローン病に対する用法・用量を潰瘍性大腸炎にも適応することは妥当と考える。

結論として，本剤は潰瘍性大腸炎患者に対して良好なベネフィット・リスクプロファイルを有し，そのプロファイルは既に確立されたクローン病患者におけるベネフィット・リスクプロファイルと一致していることが示された。

参考文献

該当なし

2.5.7 参考文献

2.5 臨床に関する概括評価の参考文献の掲載先を以下に示す。

2.5.1 製品開発の根拠：「参考文献」の項

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価：「参考文献」の項

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価：「参考文献」の項

2.5.4 有効性の概括評価：「参考文献」の項

2.5.5 安全性の概括評価：「参考文献」の項

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論：「参考文献」の項