フィルゴチニブ

潰瘍性大腸炎

第 2 部 CTD の概要

2.5 臨床に関する概括評価

ギリアド・サイエンシズ株式会社

目次

頁

略号一覧表 8
1　製品開発の根拠 11
1.1　科学的根拠 11
1.1.1　潰瘍性大腸炎 11
1.1.2　潰瘍性大腸炎に対する既存の治療選択肢 12
1.1.3　潰瘍性大腸炎に対するフィルゴチニブ開発の根拠 12
1.2　臨床開発プログラムの概要 13
1.2.1　用量の選択 16
1.2.1.1　第 2b/3 相試験の用量の選択 16
1.2.1.2　申請する用法及び用量の設定根拠 16
1.2.2　規制当局のガイドライン及び助言 18
2　生物薬剤学に関する概括評価 20
3　臨床薬理に関する概括評価 21
3.1　臨床薬物動態 21
3.1.1　内因性要因の影響 21
3.1.2　臨床薬物動態／薬力学 21
4　有効性の概括評価 22
4.1　有効性評価のための試験対象集団 22
4.2　臨床有効性データを提供する臨床試験の概要 24
4.3　有効性評価項目の設定根拠 24
4.4　第 2b/3 相試験の有効性の結果 27
4.4.1　コホート A 寛解導入試験 – 生物学的製剤に未治療の被験者（GS-US-418-3898 試験） 27
4.4.1.1　主要評価項目及び主な副次評価項目 27
4.4.1.2　探索的評価項目 28
4.4.2　コホート B 寛解導入試験 – 生物学的製剤に既治療の被験者（GS-US-418-3898 試験） 31
4.4.2.1　主要評価項目及び主な副次評価項目 31
4.4.2.2　探索的評価項目 33
4.4.3　寛解維持試験（GS-US-418-3898 試験） 36
4.4.3.1　主要評価項目及び主な副次評価項目 36
4.4.3.2　探索的評価項目 38
4.5　サブグループにおける有効性の結果 41
4.5.1　コホート A 寛解導入試験 – 生物学的製剤に未治療の被験者（GS-US-418-3898 試験） 41
4.5.2　コホート B 寛解導入試験 – 生物学的製剤に既治療の被験者（GS-US-418-3898 試験） 41
4.5.3　寛解維持試験（GS-US-418-3898 試験） 41

4.6 有効性の考察及び結論 45
5 安全性の概括評価 47
5.1 序文 47
5.2 臨床試験の安全性情報に関する概要 48
5.2.1 曝露状況 48
5.2.1.1 全体集団 48
5.2.1.2 日本人集団 49
5.2.2 被験者の人口統計学的特性 50
5.2.2.1 全体集団 50
5.2.2.2 日本人集団 50
5.2.3 有害事象 50
5.2.3.1 有害事象の概要 50
5.2.3.1.1 全体集団 50
5.2.3.1.2 日本人集団 55
5.2.3.2 最もよくみられた有害事象の要約 59
5.2.3.2.1 全体集団 59
5.2.3.2.2 日本人集団 64
5.2.4 死亡、重篤な有害事象及び有害事象による投与中止 65
5.2.4.1 全体集団 65
5.2.4.2 日本人集団 66
5.2.5 注目すべき有害事象 66
5.2.5.1 全体集団 66
5.2.5.2 日本人集団 72
5.2.6 臨床検査値異常 77
5.2.6.1 Grade 1 以上の臨床検査値異常 77
5.2.6.2 注目すべき臨床検査値の評価 78
5.2.6.2.1 肝機能に関する臨床検査値異常 78
5.2.6.2.2 全血球計算値に関する臨床検査値の評価 78
5.2.6.2.3 脂質 78
5.2.6.2.4 クレアチンキナーゼ 79
5.2.7 副作用の分析 79
5.3 特別な患者集団における安全性 79
5.3.1 人口統計学的要因及び外因性要因に基づくサブグループ別の安全性 79
5.3.2 肝機能障害患者及び腎機能障害患者における安全性 80
5.3.3 小児における安全性 80
5.3.4 妊娠、授乳及び生殖能 80
5.3.4.1 妊娠 80
5.3.4.2 授乳 80
5.3.4.3 生殖能 80
5.4 市販後データ 81

5.5　安全性に関する結論 81
6　ベネフィットとリスクに関する結論 83
6.1　治療の背景 83
6.1.1　潰瘍性大腸炎 83
6.1.2　既存の治療法 83
6.2　ベネフィット 84
6.3　リスク 86
6.4　ベネフィット／リスク評価 89
7　参考文献 90

表目次

頁
表 1　UC を対象としたフィルゴチニブの臨床開発プログラムを裏付ける第 2b/3 相臨床試験及び長期継続投与試験の概要 14
表 2　GS-US-418-3898 試験：寛解導入試験における主要評価項目、主な副次評価項目及び特定の探索的評価項目の定義 25
表 3　GS-US-418-3898 試験：寛解維持試験における主要評価項目、主な副次評価項目及び特定の探索的評価項目の定義 26
表 4　GS-US-418-3898 試験（コホート A 寛解導入試験）：階層的検定：フィルゴチニブのプラセボに対する優越性検定（Week 10）（NRI、FAS） 27
表 5　GS-US-418-3898 試験（コホート A 寛解導入試験）：日本人集団における Week 10 時点でのフィルゴチニブとプラセボの対比較（NRI、FAS） 28
表 6　GS-US-418-3898 試験（コホート A 寛解導入試験）：Week 10 時点での 2 値変数による特定の探索的評価項目に関するフィルゴチニブとプラセボの対比較（NRI、FAS） 29
表 7　GS-US-418-3898 試験（コホート A 寛解導入試験）：日本人集団における Week 10 時点での 2 値変数による特定の探索的評価項目に関するフィルゴチニブとプラセボの対比較(NRI、FAS） 30
表 8　GS-US-418-3898 試験（コホート B 寛解導入試験）：階層的検定：フィルゴチニブのプラセボに対する優越性検定（Week 10）（NRI、FAS） 32
表 9　GS-US-418-3898 試験（コホート B 寛解導入試験）：日本人集団における Week 10 時点でのフィルゴチニブとプラセボの対比較（NRI、FAS） 33
表 10　GS-US-418-3898 試験（コホート B 寛解導入試験）：Week 10 時点での 2 値変数による特定の探索的評価項目に関するフィルゴチニブとプラセボの対比較（NRI、FAS） 34
表 11　GS-US-418-3898 試験（コホート B 寛解導入試験）：日本人集団における Week 10 時点での 2 値変数による特定の探索的評価項目に関するフィルゴチニブとプラセボの対比較（NRI、FAS） 35
表 12　GS-US-418-3898 試験（寛解維持試験）：階層的検定：フィルゴチニブのプラセボに対する優越性検定（Week 58）（NRI、FAS） 37
表 13　GS-US-418-3898 試験（寛解維持試験）：日本人集団における Week 58 時点でのフィルゴチニブとプラセボの対比較（NRI、FAS） 38
表 14　GS-US-418-3898 試験（寛解維持試験）：Week 58 時点での 2 値変数による特定の探索的評価項目に関するフィルゴチニブとプラセボの対比較（NRI、FAS） 39
表 15　GS-US-418-3898 試験（寛解維持試験）：日本人集団における Week 58 時点での 2 値変数による特定の探索的評価項目に関するフィルゴチニブとプラセボの対比較（NRI、FAS） 40
表 16　UC を対象とした臨床開発プログラムでの併合安全性解析の概要 48
表 17　コホート 1（コホート A 寛解導入試験及びコホート B 寛解導入試験の併合；安全性解析対象集団）の被験者における有害事象の EAIR の概要 52
表 18　コホート 2（寛解維持試験；安全性解析対象集団）の被験者における有害事象の EAIR の概要 53

表 19　コホート 3（GS-US-418-3898 試験及び GS-US-418-3899 試験の併合;安全性解析対象集団）の被験者における有害事象の EAER の概要 55
表 20　コホート 1（コホート A 寛解導入試験及びコホート B 寛解導入試験の併合；安全性解析対象集団）の日本人被験者における有害事象の EAIR の概要 56
表 21　コホート 2（寛解維持試験；安全性解析対象集団）の日本人被験者における有害事象の EAIR の概要 57
表 22　コホート 3（GS-US-418-3898 試験及び GS-US-418-3899 試験の併合;安全性解析対象集団）の日本人被験者における有害事象の EAER の概要 59
表 23　コホート 1（コホート A 寛解導入試験及びコホート B 寛解導入試験の併合；安全性解析対象集団）の被験者における有害事象（いずれかの投与群で 10 / 100 PYE 以上）の EAIR（PT 別） 60
表 24　コホート 2（寛解維持試験；安全性解析対象集団）の被験者における有害事象（いずれかの投与群で 10 / 100 PYE 以上）の EAIR（PT 別） 62
表 25　コホート 3（GS-US-418-3898 試験及び GS-US-418-3899 試験の併合;安全性解析対象集団）の被験者における有害事象（いずれかの投与群で 4 / 100 PYE 以上）の EAER（PT 別） 64
表 26　コホート 1（コホート A 寛解導入試験及びコホート B 寛解導入試験の併合；安全性解析対象集団）の被験者における注目すべき有害事象の EAIR の要約 69
表 27　コホート 2（寛解維持試験；安全性解析対象集団）の被験者における注目すべき有害事象の EAIR の要約 70
表 28　コホート 3（GS-US-418-3898 試験及び GS-US-418-3899 試験の併合;安全性解析対象集団）の被験者における注目すべき有害事象の EAER の要約 72
表 29　コホート 1（コホート A 寛解導入試験及びコホート B 寛解導入試験の併合；安全性解析対象集団）の日本人被験者における注目すべき有害事象の EAIR の要約 74
表 30　コホート 2（寛解維持試験；安全性解析対象集団）の日本人被験者における注目すべき有害事象の EAIR の要約 75
表 31　コホート 3（GS-US-418-3898 試験及び GS-US-418-3899 試験の併合;安全性解析対象集団）の日本人被験者における注目すべき有害事象の EAER の要約 77

図目次

頁

図 1　GS-US-418-3898 試験（寛解維持試験）：Week 58 時点での EBS 寛解についてのフィルゴチニブ 200 mg 群とプラセボ切替え群との群間差に関するフォレストプロット（層別因子に基づくサブグループ別、FAS）.....43
図 2　GS-US-418-3898 試験（寛解維持試験）：Week 58 時点での EBS 寛解についてのフィルゴチニブ 200 mg 群とプラセボ切替え群との群間差に関するフォレストプロット（生物学的製剤による前治療歴に基づくサブグループ別、FAS）.....44

略号一覧表

略号	英語	日本語
5-ASA	5-aminosalicylate	5-アミノサリチル酸
6-MP	6-mercaptopurine	6-メルカプトプリン
AE	adverse event	有害事象
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	Adult Treatment Panel	－
AUC_{eff}	weighted sum of steady-state AUC_{tau} values of filgotinib and GS-829845 based on their relative potencies on JAK1 inhibition and differences in molecular weight	フィルゴチニブと GS-829845 の JAK1 阻害に対する相対的作用強度及び分子量の差に基づいて重み付けした定常状態における AUC_{tau} の合算値
AUC_{tau}	area under the concentration versus time curve over the dosing interval	投与間隔の濃度-時間曲線下面積
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte	ドイツ連邦医薬品医療機器研究所
CD	Crohn's disease	クローン病
CDAI	Crohn's Disease Activity Index	－
C_{eff}	weighted sum of steady-state C_{tau} values of filgotinib and GS-829845 based on their relative potencies on JAK1 inhibition and differences in molecular weight	フィルゴチニブと GS-829845 の JAK1 阻害に対する相対的作用強度及び分子量の差に基づいて重み付けした定常状態における C_{tau} の合算値
CFR	Code of Federal Regulations	連邦規則集
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	欧州医薬品庁ヒト用医薬品委員会
CI	confidence interval	信頼区間
CK	creatine kinase	クレアチンキナーゼ
C_{max}	maximum observed concentration of drug	最高薬物濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	－
CRP	C-reactive protein	C反応性タンパク
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
Diff	difference	差
EAER	exposure-adjusted event rate	曝露量で調整したイベント発現率

略号	英語	日本語
EAIR	exposure-adjusted incidence rate	曝露量で調整した発現率
EBS	endoscopy/bleeding/stool frequency	内視鏡所見／直腸出血／排便回数
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EQ-5D	EuroQoL (5 dimensions)	EuroQOL の 5 項目健康調査
EQ-VAS	EuroQol visual analogue scale	EuroQOL の視覚的アナログ尺度
ER	exposure-response	曝露-反応
EU	European Union	－
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FIL	filgotinib	フィルゴチニブ
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GEE	generalized estimating equation	一般化推定方程式
Gilead	Gilead Sciences	ギリアド・サイエンシズ（ギリアド）社
HDL	high-density lipoprotein	高密度リポタンパク質
hs-CRP	high-sensitivity C-reactive protein	高感度 C 反応性タンパク
IBD	inflammatory bowel disease	炎症性腸疾患
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire	炎症性腸疾患質問票
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IL	interleukin	インターロイキン
JAK	Janus kinase	ヤヌスキナーゼ
LDL	low-density lipoprotein	低密度リポタンパク質
LOCF	last-observation-carried-forward	－
LTE	long-term extension	長期継続投与
Maint	maintenance	寛解維持
MCS	Mayo Clinic Score	Mayo スコア
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency	イギリス医薬品・医療製品規制庁
MTX	methotrexate	メトトレキサート
NA	not applicable	該当なし
NEst	not estimable	算出不能
NMSC	nonmelanoma skin cancer	非黒色腫皮膚癌
NRI	nonresponder imputation	ノンレスポンダー補完

略号	英語	日本語
NUDT15	nucleoside diphosphate-linked moiety X-type motif 15	－
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学
PGA	physician's global assessment	医師による全般評価
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
PopPK	population PK	母集団 PK
PT	preferred term	基本語
PY	person-years	人年
PYE	patient-years of exposure	患者年
QD	once daily	1 日 1 回
QOL	quality of life	生活の質
RA	rheumatoid arthritis	関節リウマチ
SF-36	36-Item Short Form Survey	36 項目 Short Form 健康調査
SOC	system organ class	器官別大分類
STAT	signal transducer and activator of transcription	シグナル伝達兼転写活性化因子
TE	treatment-emergent	試験治療下
TEAE	treatment-emergent adverse event	試験治療下で発現した有害事象
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
TYK	tyrosine kinase	チロシンキナーゼ
UC	ulcerative colitis	潰瘍性大腸炎
ULN	upper limit of normal	基準値上限
US	United States	米国
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment	仕事の生産性及び活動障害

1　製品開発の根拠

ギリアド・サイエンシズ株式会社は、今般、ジセレカ®（フィルゴチニブ［GS-6034、旧称GLPG0634］）200 mg 錠及び同 100 mg 錠について、中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎（UC）を有する成人患者の治療薬としての効能を追加するための製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととし、本臨床概括評価資料を提出する。

フィルゴチニブは、UC を含む多くの慢性炎症性疾患に関連するシグナル伝達経路の重要なメディエーターとなる、ヤヌスキナーゼ（JAK）1 に対する新規の阻害剤である。現在、フィルゴチニブ（200 mg 及び 100 mg）は中等度から重度の活動性関節リウマチ（RA）を有する成人患者の治療薬として、日本及び欧州で承認されている。

申請するフィルゴチニブの適応症は、既存治療（従来治療及び生物学的製剤を含む）で効果不十分若しくは無効又は不耐容であった中等症から重症の活動性 UC を有する成人患者に対する治療である。申請する用法及び用量は、「通常、成人にはフィルゴチニブとして 200 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、維持療法では、患者の状態に応じて 100 mg を 1 日 1 回投与できる。」とする。

本申請は、第 2b/3 相 GS-US-418-3898（SELECTION）試験から得られたデータにより裏付けられており、本臨床概括評価で詳述する。また、長期継続投与（LTE）試験として実施した GS-US-418-3899（SELECTION LTE）試験から得られたデータにより、UC 患者におけるフィルゴチニブの長期投与時の安全性が裏付けられた。

本臨床概括評価では、本剤の製品開発に関する臨床的根拠を示すとともに、中等症から重症の活動性 UC を有する成人患者に対する治療としてフィルゴチニブを投与したときのベネフィット／リスク評価に関連する情報について考察する。また、本臨床概括評価には、UC に対するフィルゴチニブの使用に関する添付文書及び患者向け情報の裏付けとなる生物薬剤学、臨床薬理、有効性及び安全性データが含まれる。

1.1　科学的根拠

1.1.1　潰瘍性大腸炎

UC は、大腸で起きる慢性かつ特発性の炎症性疾患であり、発症は 30 歳から 40 歳が最も多く、身体的障害を来す。UC は粘膜炎症の再燃と寛解を特徴とし、病変は直腸から始まり、結腸近位部へと進展する。21 世紀に入り UC の患者数は世界的に増加しており、特に新興国での罹患率に急激な増加がみられる。西欧諸国では、現在、罹患率は一定に保たれているものの、有病率は 0.3%を上回り、疾病負担は依然として大きい。これらの疫学データは、UC の発症予防に関する研究に加え、複雑かつ医療経済的負担の大きな本疾患を管理するための革新的な医療制度が必要であることを示している [15]。本邦では、UC は厚生労働省の定める指定難病の 1 つとされ、2014 年に実施された全国調査によれば、国内の推定患者数は 219,685 人、年間有病率は人口 10 万人対 172.9 人（男性：192.3 人、女性：154.5 人）と報告されている [14]。

UC の発症には免疫機構のほか、遺伝的要因や環境的要因、腸内細菌叢等の多くの病因が関与している。自然免疫系及び獲得免疫系の両応答の協調が乱れ、上皮バリア機構の破綻や腸内細菌叢の異常が伴うと炎症カスケードが惹起され、UC の臨床徴候及び症状が出現する [29]。UC の特徴的な症状は血性下痢、便意切迫、しぶり腹であり、通常、臨床経過は寛解期と活動期を繰り返す。

また、腸外症状を伴う場合があり、眼病変、皮膚病変、関節炎、原発性硬化性胆管炎などがみられる。さらに、UC では大腸癌のリスクが増加する。

1.1.2　潰瘍性大腸炎に対する既存の治療選択肢

従来、UC の治療パラダイムは、臨床的寛解状態の導入を治療目標とした疾患急性期に対する初期治療とその後の寛解維持を目的とする治療的介入から構成される。日本消化器病学会の炎症性腸疾患（IBD）診療ガイドライン 2020 によれば、軽症から中等症の疾患活動性を有する患者には、通常、初期治療として 5-アミノサリチル酸（5-ASA）誘導体などの抗炎症剤が投与される。次いで、5-ASA 併用下又は非併用下でのステロイドの投与が治療選択肢となるが、副作用に対する懸念から長期のステロイドの使用は避ける必要がある。一方、初期治療が効果不十分若しくは不耐容であった患者、又は中等症から重症の疾患活動性を有する患者に対しては、より高い効果をもたらす薬剤での治療が必要である。これらの患者にはアザチオプリンやカルシニューリン阻害剤などの免疫調節剤が治療選択肢となり得るが、日本人を含む東アジア系の患者では、nucleoside diphosphate-linked moiety X-type motif 15（*NUDT15*）遺伝子多型に伴い、アザチオプリンの投与により白血球減少症や全脱毛などの重大な副作用が発現する可能性がある。本邦では、中等症から重症の活動性 UC 患者、特にステロイド抵抗例とステロイド依存例に対し、白血球除去療法も治療選択肢とされている[9]。近年、UC の治療法は著しく進歩しており、従来の免疫抑制剤（ステロイド剤及び免疫調節剤）に代わり、特定の標的に対する生物学的製剤が使用されるようになった。ほぼ 20 年近くにわたり、腫瘍壊死因子（TNF）α 阻害剤が生物学的治療の主流を占めていたが、最近は抗インテグリン及び抗インターロイキン（IL）-12/IL-23 抗体も使用されている[5,21]。

生物学的製剤の導入により UC 患者に対する治療は大幅に向上し、今や標準療法として不可欠な選択肢となったが、これら治療法によって全ての患者がベネフィットを得られるわけではない[22]。治療期間及び指標とする臨床的評価項目により異なるものの、生物学的製剤による治療開始後、約 3 分の 1 の患者では治療効果は認められない（一次無効）。また、生物学的製剤によって一度効果がみられた患者でも、その 30%～50%では最終的に治療効果は消失し（二次無効）、持続的な臨床的ベネフィットなく、潜在的副作用及び毒性のリスクにさらされることとなる。したがって、依然、これら患者におけるアンメットメディカルニーズが明白に存在している。

1.1.3　潰瘍性大腸炎に対するフィルゴチニブ開発の根拠

新規治療に対する臨床的必要性は、JAK 阻害剤を含む UC の発症機序に関与するシグナル伝達経路を標的とし、経口投与でも生物学的に利用可能な低分子阻害薬の開発につながっている。JAK は細胞内タンパク質チロシンキナーゼ（TYK）であり、膜受容体からのサイトカインシグナルをシグナル伝達兼転写活性化因子（STAT）へと伝達する。JAK ファミリーとして、JAK1、JAK2、JAK3 及び TYK2 の 4 種類が知られている。サイトカインの結合により JAK は自己リン酸化及び／又はトランスリン酸化して膜受容体に STAT との結合部位を形成する。次いで STAT がリン酸化され、二量体を形成した後、核内へと移行し、エフェクター遺伝子群の転写を制御する。これまでに、JAK 阻害剤のうちトファシチニブのみが UC に対する治療薬として唯一承認されている。

フィルゴチニブは強力な JAK 阻害剤であり、451 種類のキナーゼ遺伝子産物を使用した in vitro での検討の結果、JAK1 に対する高い選択性を示した。JAK1 を選択的に阻害することで、臨床的

有効性のみならず、JAK ファミリーをより広範に阻害する他の薬剤と比較して安全性プロファイルの改善が期待される。すなわち、JAK1 をより選択的に阻害することにより、サイトカイン（IL-6 を含む）誘導性の炎症性シグナル伝達の調節を可能とする一方で、JAK2 及び JAK3 の下流に位置するシグナル伝達の阻害によって生じる可能性のある望ましくない作用を最小限に抑えることができると考えられる。

フィルゴチニブのグローバル UC 開発プログラムは、第 2b/3 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験（GS-US-418-3898［SELECTION］試験）及び第 3 相 LTE 試験（GS-US-418-3899［SELECTION-LTE］試験）から構成される。GS-US-418-3898 試験は、中等症から重症の活動性 UC 被験者を対象とした、寛解導入試験 2 試験（コホート A［生物学的製剤に未治療の被験者］及びコホート B［生物学的製剤に既治療の被験者］）並びに寛解維持試験 1 試験より構成される。GS-US-418-3898 試験を完了した被験者、又は治験実施計画書に規定された有効性に関する中止基準により当該主試験を中止した被験者は、進行中の LTE 試験の適格被験者として登録され、これら被験者を対象にフィルゴチニブ長期投与時の安全性が評価された。今般、これら GS-US-418-3898 試験及び GS-US-418-3899 試験で得られたデータに基づき、既存治療で効果不十分な中等症から重症の活動性 UC を有する成人患者における寛解導入及び維持療法を目的としたフィルゴチニブの使用に関する承認申請を行うものとした。

1.2　臨床開発プログラムの概要

本一部変更承認申請により提出するフィルゴチニブの有効性、安全性及び薬物動態（PK）に関する情報を提供した臨床試験の試験識別番号、投与方法及び被験者集団を表 1 に示す。

表 1　UC を対象としたフィルゴチニブの臨床開発プログラムを裏付ける第 2b/3 相臨床試験及び長期継続投与試験の概要

Study Number	Treatment Regimens	Subject Population	No. of Subjects Who Received Study Drug	Region	Location of Study Summary and CSR
Phase 2b/3 Studies					
GS-US-418-3898 (SELECTION)	Cohort A Induction Study[a] 2:2:1 ratio to filgotinib 200 mg, filgotinib 100 mg, or placebo QD Cohort B Induction Study[a] 2:2:1 ratio to filgotinib 200 mg, filgotinib 100 mg, or placebo QD Maintenance Study Subjects who received filgotinib in the induction studies were randomized 2:1 to either continue on the assigned filgotinib regimen or switch to placebo. Subjects who received placebo in the induction studies continued on placebo.	Cohort A Induction Study Biologic naive Cohort B Induction Study Biologic experienced Maintenance Study Biologic naive and biologic experienced	Cohort A Induction Study 659 total: 245 filgotinib 200 mg 277 filgotinib 100 mg 137 placebo Japan: 37 total: 15 filgotinib 200 mg 16 filgotinib 100 mg 6 placebo Cohort B Induction Study 689 total: 262 filgotinib 200 mg 285 filgotinib 100 mg 142 placebo Japan: 72 total: 29 filgotinib 200 mg 29 filgotinib 100 mg 14 placebo Maintenance Study 664 total: 202 filgotinib 200 mg 179 filgotinib 100 mg 283 placebo Japan: 54 total: 20 filgotinib 200 mg 14 filgotinib 100 mg 20 placebo	Asia, Australia, Eastern and Western Europe, New Zealand, South Africa, and Central, North, and South America	CTD 2.7.3, Section 2.1 GS-US-418-3898 Final (CTD 5.3.5.1.1)

Study Number	Treatment Regimens	Subject Population	No. of Subjects Who Received Study Drug	Region	Location of Study Summary and CSR
Phase 3 LTE Study					
GS-US-418-3899 (SELECTION LTE)	Filgotinib 200 mg, filgotinib 100 mg, or placebo	Biologic-naive and biologic-experienced subjects who completed or met protocol-specified efficacy discontinuation criteria in Study GS-US-418-3898	1161 total: 871 filgotinib 200 mg 157 filgotinib 100 mg 133 placebo Japan: 86 filgotinib 200 mg 7 filgotinib 100 mg 6 placebo	Asia, Australia, Eastern and Western Europe, New Zealand, South Africa, and Central, North, and South America	CTD 2.7.4, Section 1.1.3.1 GS-US-418-3899 Interim (CTD 5.3.5.1.2)

CSR = clinical study report; LTE = long-term extension; QD = once daily; TNF = tumor necrosis factor; US = United States
a US and Korea males who were not dual refractory (having failed any TNF-α antagonist and vedolizumab) were randomized 2:1 to either filgotinib 100 mg or placebo.
Source: m2.7.3, Table 1; GS-US-418-3898 Final; and GS-US-418-3899 Interim

1.2.1 用量の選択

1.2.1.1 第 2b/3 相試験の用量の選択

中等症から重症の活動性 UC の被験者を対象としたフィルゴチニブの第 2 相用量設定試験は実施しなかった。UC を対象とした臨床開発プログラムとしての用量の評価は、中等症から重症の活動性クローン病（CD）の被験者を対象としてフィルゴチニブの安全性及び有効性を評価した第 2 相 GLPG0634-CL-211（FITZROY）試験の結果に基づいて行った（RA の適応症に対する初回申請 CTD 2.7.6、2.24 項及び CTD 5.3.5.4.1）。本試験はそれぞれ 10 週間の 2 つの Part から構成された。投与群への割り付けは、20 週間の試験期間全体を通して盲検化された。Part 1 では、計 174 例の被験者をフィルゴチニブ 200 mg 1 日 1 回投与（QD）又はプラセボのいずれかを 10 週間投与する群に 3:1 の比率でランダム割り付けした。Part 2 では、Part 1 での臨床的応答性に基づき、被験者を現行の治療又は別の治療（フィルゴチニブ 100 mg 又はプラセボ）に再割り付けし、更に 10 週間にわたって投与を継続した。なお、GLPG0634-CL-211 試験では日本人被験者の組入れはなかった。

主要評価項目は、Week 10 時点での臨床的寛解（Crohn's Disease Activity Index［CDAI］スコア 150 未満）とした。Week 10 時点で臨床的寛解を達成した被験者の割合は、フィルゴチニブ 200 mg 群の 60/128 例（46.9%）に対し、プラセボ群では 10/44 例（22.7%）であり（p = 0.0077）、フィルゴチニブ 200 mg の有効性が確認された。Part 2 では、Part 1 のプラセボ群のうち、Week 10 時点で臨床的寛解を達成せず、Part 2 でフィルゴチニブ 100 mg 群に再割り付けされた 7/22 例（31.8%）が、Week 20 時点で臨床的寛解を達成した。探索的ではあるが、Part 2 でのフィルゴチニブ 100 mg 群の有効性の結果は、フィルゴチニブ 100 mg の治療効果を示唆している。

CD と UC では標的とする炎症経路が類似していることから、CD と UC に対する既存の治療法はこれら 2 つの疾患で概ね類似している（例：インフリキシマブ、アダリムマブ、ベドリズマブ及びウステキヌマブ）。UC 被験者を対象としたフィルゴチニブの第 2 相用量設定試験のデータは得られていないが、CD 被験者を対象とした GLPG0634-CL-211 試験において探索的に行われた 10～20 週間の投与でフィルゴチニブの有効性が認められており、これは GS-US-418-3898 試験で各寛解導入試験に無益性の中間解析を設定したうえでフィルゴチニブ 100 mg 及び 200 mg の QD 投与を評価することの妥当性を支持していた。GS-US-418-3898 試験の無益性の中間解析は、約 175 例が各寛解導入試験で Week 10 時点までを完了又は同試験を中止した後に実施し、データモニタリング委員会により内視鏡的改善を指標とした有効性（すなわち、各投与群で内視鏡サブスコア 0 又は 1 を達成した被験者の割合）及び全体的安全性が検討された。その結果、コホート A 寛解導入試験及びコホート B 寛解導入試験はいずれも事前に規定した無益性の基準に該当せず、各寛解導入試験及び寛解維持試験で中等症から重症の活動性 UC 被験者におけるフィルゴチニブ両用量の有効性及び安全性が評価された。

詳細は臨床的有効性の概要（CTD 2.7.3）、4.1 項に示した。

1.2.1.2 申請する用法及び用量の設定根拠

申請する本剤の用法及び用量は、「通常、成人にはフィルゴチニブとして 200 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、維持療法では、患者の状態に応じて 100 mg を 1 日 1 回投与できる。」とする。

GS-US-418-3898 試験では、コホート A 寛解導入試験（生物学的製剤に未治療の被験者）、コホート B 寛解導入試験（生物学的製剤に既治療の被験者）及び寛解維持試験が設定され、これらの試験においてそれぞれフィルゴチニブ 200 mg 及びフィルゴチニブ 100 mg の 2 用量の QD 投与を評価した。

生物学的製剤に未治療の被験者にフィルゴチニブ 200 mg を 10 週間投与した結果、主要評価項目（内視鏡所見／直腸出血／排便回数［EBS］寛解）及び全ての主な副次評価項目（Mayo スコア［MCS］寛解、内視鏡サブスコア 0、Geboes 組織学的寛解及び MCS 寛解［別の定義］）において、プラセボ投与に対する統計学的優越性が示された。全体として、日本人集団と全体集団における結果との間には一貫性がみられた。

1.2.2 項に記載するが、コホート B 寛解導入試験では、主要評価項目に関する解析は global analysis と国内申請を目的とした Japan specific analysis で異なっていた。コホート B 寛解導入試験において、生物学的製剤に既治療の被験者にフィルゴチニブ 200 mg を 10 週間投与した結果、global analysis では主要評価項目（EBS 寛解）を達成した被験者の割合はプラセボ投与と比較して統計学的に有意に高かったものの、Japan specific analysis ではプラセボ投与に対して統計学的に有意な差は認められなかった。Week 10 時点での EBS 寛解率に関するフィルゴチニブ 200 mg 群とプラセボ群との推定された群間差は、global analysis（7.2%）と Japan specific analysis（6.8%）で類似していた。日本人集団でフィルゴチニブ 200 mg の 10 週間投与により Geboes 組織学的寛解及び MCS 改善を達成した被験者の割合はプラセボ投与と比較して数値的に高く、全体集団における結果との間に一貫性がみられた。

コホートB寛解導入試験に組み入れられた生物学的製剤に既治療の被験者の炎症負荷及び疾患活動性は高く、大部分（77.8%）がベースラインでの内視鏡サブスコア 3 の被験者であった。これらの被験者のうち約 40%が TNFα 阻害剤及びベドリズマブの両剤に対する治療不成功歴を有しており、UC を対象としたこれまでの臨床試験で最も難治性の高い集団の組入れを示唆している。これら被験者集団での高い難治性にもかかわらず、フィルゴチニブ 200 mg による 10 週間の治療により全体集団における被験者の半数以上（53.1%）に MCS 改善を指標とした臨床的ベネフィットが認められた。これに対し、プラセボ群での MCS 改善率は 17.6%であった。MCS 改善に関するこの好ましい傾向は、日本人集団の生物学的製剤に既治療の被験者でも認められ、フィルゴチニブ 200 mg 群及びプラセボ群での MCS 改善率は、それぞれ 62.1%及び 14.3%であった。

寛解維持試験において、フィルゴチニブ 200 mg を 47 週間投与した結果、Week 58 に主要評価項目（EBS 寛解）及び全ての主な副次評価項目、すなわち、6 ヵ月間のステロイドフリーEBS 寛解、持続的 EBS 寛解、MCS 寛解、内視鏡サブスコア 0、Geboes 組織学的寛解及び MCS 寛解（別の定義）を達成した被験者の割合は、フィルゴチニブ 200 mg からのプラセボ切替え投与と比較して統計学的に有意に高かった。IBD 患者におけるステロイド剤の長期使用に関連して重篤な感染症や死亡などの副作用が発現する可能性があるため [13]、ステロイドフリーによる寛解維持は有効性の重要なエンドポイントの 1 つとみなされる。さらに、UC の組織学的寛解が、ステロイドフリー寛解及び無再発生存期間の重要な予測因子であることが報告されている [8, 16]。全体として、日本人集団と全体集団における結果との間には一貫性がみられた。また、注目すべき点として、Week 58 時点の EBS 寛解の達成を指標としたとき、フィルゴチニブ 200 mg の治療効果は、生物学的製剤に未治療及び既治療の被験者のいずれにおいても一貫していた。これは、生物学的製剤に既治療の日本人被験者のうち、フィルゴチニブによる短期間の寛解導入治療により臨床ベネフ

ィット（MCS 改善）が得られ、寛解維持試験で EBS 寛解を達成した被験者の割合はプラセボと比較して高かったことを示している。同様の傾向は、Geboes 組織学的寛解の評価項目でも認められた。

寛解維持試験の主要評価項目に関するサブグループ解析の結果、フィルゴチニブ 200 mg の治療効果は、生物学的製剤に対する治療不成功歴を有する被験者に加え、TNFα 阻害剤及びベドリズマブの両剤に対する治療不成功歴（dual refractory）を有する被験者を含め、全てのサブグループを通じて一貫していた。

フィルゴチニブ 100 mg は、生物学的製剤に未治療又は既治療の被験者のいずれに対する寛解導入治療でも主要評価項目を達成しなかった。フィルゴチニブ 100 mg は、Week 58 時点で寛解維持治療に関する主要評価項目を達成したものの、寛解維持治療に関する主な副次評価項目（6 ヵ月間のステロイドフリーEBS 寛解、持続的 EBS 寛解、MCS 寛解、内視鏡サブスコア 0、Geboes 組織学的寛解及び MCS 寛解［別の定義］）を達成することはできなかった。

中等症から重症の活動性 UC 被験者におけるフィルゴチニブの忍容性は、200 mg 及び 100 mg のいずれの用量でも良好であり、プラセボ対照の寛解導入試験及び寛解維持試験で、臨床的に重要なフィルゴチニブと関連のある毒性は認められなかった（臨床的安全性の概要［CTD 2.7.4］）。さらに、評価したいずれの有害事象又は臨床検査値異常でも、フィルゴチニブの 100 mg から 200 mg までの投与で曝露-安全性関係は認められなかった。フィルゴチニブによるこれらの安全性プロファイルは、日本人集団でも同様に認められた。

以上より、中等症から重症の活動性 UC 患者におけるフィルゴチニブ 200 mg 投与のベネフィット／リスク評価は良好であると考えられる（6 項）。

詳細は CTD 2.7.3、4.3 項に示した。曝露-反応（ER）解析の概要は臨床薬理の概要（CTD 2.7.2）に示した。

1.2.2　規制当局のガイドライン及び助言

フィルゴチニブの UC を対象とした臨床開発プログラムに含まれる試験は、全て医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドラインの要件を満たして実施され、得られたデータは地域間で相互に利用可能と考えられる。治験責任医師は、21 連邦規則集（CFR）312、サブパート D の記載に沿って「医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）」の基本原則を遵守することが求められた。これら基準は European Community Directive 2001/20/EC とも一致する。ギリアド社は、UC の適応症を目的とするフィルゴチニブの開発計画に関して、第 2b/3 相試験（GS-US-418-3898 試験）の開始に先立ち各規制当局と協議を行い、以下のとおり、各規制当局からの科学的アドバイスを得た。

- 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、[redacted]：[redacted] Meeting
- 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、[redacted]：[redacted] Meeting
- 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、[redacted]：[redacted] Meeting

当初、ギリアド社では、[redacted]計画であったが、これら[redacted]及び[redacted]に基づき試験計画を再考し、[redacted]へと変更した。改訂後の試験デザインは、試験開始時点の欧州医薬品庁（EMA）ヒト用医薬品委員会（CHMP）による UC の治療を目的とした新規医薬品の開発に関するガイドライン（CHMP/EWP/18463/2006）及びその

後 2018 年 6 月 28 日発出された同改訂ガイドライン（CHMP/EWP/18463/2006 Rev. 1）の要件とも一致する[2,3]。

治験実施計画書初版の完成後、日本国内においても医薬品医療機器総合機構（PMDA）による[redacted]相談（書面による助言）を 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに実施し、[redacted]及び[redacted]について特に異論はなく、[redacted]旨の見解を得た。ただし、[redacted]において[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、その評価には限界がある。したがって、[redacted]とすることが適切と考えるとの助言を受けた。

2　　生物薬剤学に関する概括評価

本申請には、生物薬剤学（製剤設計又は溶出性データ等）に関する新規情報は含まれていない。

3　臨床薬理に関する概括評価

本申請には、臨床薬理に関連した in vitro 若しくは非臨床データ、吸収、分布、代謝及び排泄に関するデータ、又は健康被験者及び UC 被験者間での PK プロファイルの比較試験若しくは解析に関する新規情報は含まれていない。

母集団 PK（PopPK）及び PK／薬力学（PD）解析に関する新規データは 3.1 項に要約し、CTD 2.7.2 にその詳細を示した。

3.1　臨床薬物動態

GS-US-418-3898 試験の UC 被験者を対象として、フィルゴチニブ及びその主要代謝物 GS-829845 の PK プロファイルを評価した。

PopPK 解析により、内因性要因が UC 被験者におけるフィルゴチニブ及び GS-829845 の PK に及ぼす影響を評価した。さらに、フィルゴチニブ及び GS-829845 の曝露量と有効性及び安全性に関するアウトカムの関係を評価し、用量選択の裏付けとした。

3.1.1　内因性要因の影響

UC 被験者において性別、体重及び人種を含む内因性要因の影響を検討した結果、フィルゴチニブ及び GS-829845 の PK に臨床的に意味のある差をもたらす要因は特定されなかった。この結果は、先に評価した RA 被験者での結果と同様であった。

3.1.2　臨床薬物動態／薬力学

有効性に関する各評価項目について、フィルゴチニブ及び GS-829845 の合算した曝露量（AUC_{eff} 及び C_{eff}）による曝露-有効性関係を用量別に検討した結果、寛解導入試験及び寛解維持試験における有効性の主要評価項目及び副次評価項目のいずれについても一貫性のある曝露-有効性関係は認められなかった。また、フィルゴチニブの 2 用量のデータを併合して曝露-有効性解析を行った結果、寛解導入試験及び寛解維持試験において、PK の曝露量と EBS 寛解を達成した被験者の割合との間に正の相関関係が認められた。この相関関係は、寛解維持試験においてより顕著に認められ、フィルゴチニブ 200 mg 投与による曝露量での有効性のベネフィットが示された。

曝露-安全性解析の結果、フィルゴチニブ及び GS-829845 の曝露量（AUC_{tau} 及び C_{max}）は、最もよくみられた有害事象又は Grade 3 若しくは 4 の臨床検査値異常が発現した被験者と発現しなかった被験者との間でほぼ一致していた。このことから、寛解導入試験及び寛解維持試験において曝露-安全性関係はないことが示された。

臨床開発プログラム全体を通して、広域なフィルゴチニブ及び GS-829845 の曝露量範囲が検討された。用量別の解析で曝露-有効性関係がないこと、また広範な曝露量範囲において曝露-安全性関係がないことより、内因性又は外因性要因によるフィルゴチニブ及び GS-829845 の曝露量の僅かな変動は、臨床的に重要ではないと結論された。以上、ER 関係の評価結果並びに第 2b/3 相試験でのフィルゴチニブ 200 mg 群で認められた良好な有効性及び安全性プロファイルから、UC に対する寛解導入及び維持療法におけるフィルゴチニブの通常用法及び用量として、200 mg 1 日 1 回投与が支持されている。

4　有効性の概括評価

4.1　有効性評価のための試験対象集団

本項では、本剤の申請用法及び用量を裏付ける第 2b/3 相 GS-US-418-3898 試験の有効性データ解析の概要を提示する。

本試験では、1300 例を超える UC 被験者（日本人被験者 109 例を含む）に治験薬（フィルゴチニブ又はプラセボ）が投与された。本試験は国際共同治験プログラムとして実施され、アジア、オーストラリア、東西ヨーロッパ、ニュージーランド、南アフリカ及び北中南米の各施設で被験者が登録された（CTD 5.3.5.1.1、GS-US-418-3898 試験、Final CSR 及び CTD 5.3.5.1.2、GS-US-418-3899 試験、Interim CSR）。

GS-US-418-3898 試験の寛解導入試験に組み入れられた被験者は、生物学的製剤に未治療又は既治療であり、中等症から重症の活動性 UC の患者集団を代表していた。

コホート A 寛解導入試験は、生物学的製剤に未治療の、過去にステロイド剤又は免疫調節剤に対して効果不十分若しくは無効又は不耐容であった被験者を対象とした。全体集団における過半数の被験者（55.7%）が男性であり、年齢の平均値は 42 歳、体重の平均値は 69.7 kg、UC の罹患期間の平均値は 6.8 年であった。約半数の被験者（52.4%）でベースライン時点の MCS が 9 以上であり、55.8%の被験者で内視鏡サブスコアが 3 であった。全投与群を通じて、ベースライン時点で全身性ステロイド剤のみ又は免疫調節剤のみを投与されていた被験者の割合はそれぞれ 23.5%及び 22.6%であった。全体で、7.1%の被験者が全身性ステロイド剤及び免疫調節剤の両剤を投与されており、46.7%の被験者は全身性ステロイド剤及び免疫調節剤のいずれも投与されていなかった。また、88.3%の被験者が 5-ASA を併用していた。

日本人集団では、過半数の被験者（64.9%）が男性であり、年齢の平均値は 50 歳、体重の平均値は 61.2 kg、UC の罹患期間の平均値は 8.4 年であった。日本人集団では、45.9%の被験者でベースライン時点の MCS が 9 以上であり、64.9%の被験者で内視鏡サブスコアが 3 であった。全投与群を通じて、ベースライン時点で全身性ステロイド剤のみ又は免疫調節剤のみを投与されていた被験者の割合はいずれも 32.4%であった。日本人集団全体で、10.8%の被験者が全身性ステロイド剤及び免疫調節剤の両剤を投与されており、24.3%の被験者は全身性ステロイド剤及び免疫調節剤のいずれも投与されていなかった。また、81.1%の被験者が 5-ASA を併用していた。日本人集団におけるベースライン時点の内視鏡サブスコアが 3 であった被験者の割合は、全体集団と比較して高かった。

コホート B 寛解導入試験は、生物学的製剤に既治療の、過去に TNFα 阻害剤又はベドリズマブに対して効果不十分若しくは無効又は不耐容であった被験者を対象とした。全体集団における過半数の被験者（61.0%）が男性であり、年齢の平均値は 43 歳、体重の平均値は 73.8kg、UC の罹患期間の平均値は 9.8 年であった。大部分の被験者（73.7%）でベースライン時点の MCS が 9 以上であり、77.8%の被験者で内視鏡サブスコアが 3 であった。コホート B 寛解導入試験では、92.6%の被験者に TNFα 阻害剤による前治療歴が、85.5%の被験者に少なくとも 1 剤の TNFα 阻害剤に対する治療不成功歴が認められた。また、57.2%の被験者にベドリズマブによる前治療歴が、51.7%の被験者にベドリズマブに対する治療不成功歴が認められた。また、約半数の被験者（50.9%）で TNFα 阻害剤及びベドリズマブの両剤による前治療歴が、43.1%の被験者で TNFα 阻害剤及びベドリズマブの両剤に対する治療不成功歴（dual refractory）が認められた。全投与群を通じて、ベー

スライン時点で全身性ステロイド剤のみ又は免疫調節剤のみを投与されていた被験者の割合はそれぞれ 36.0%及び 12.9%であった。全体で、9.7%の被験者が全身性ステロイド剤及び免疫調節剤の両剤を投与されており、41.4%の被験者は全身性ステロイド剤及び免疫調節剤のいずれも投与されていなかった。また、58.5%の被験者が 5-ASA を併用していた。

日本人集団では、過半数の被験者（69.4%）が男性であり、年齢の平均値は 44 歳、体重の平均値は 59.3 kg、UC の罹患期間の平均値は 9.3 年であった。大部分の被験者（62.5%）でベースライン時点の MCS が 9 以上であり、84.7%の被験者で内視鏡サブスコアが 3 であった。コホート B 寛解導入試験の日本人集団では、97.2%の被験者に TNFα 阻害剤による前治療歴が、87.5%の被験者に少なくとも 1 剤の TNFα 阻害剤に対する治療不成功歴が認められた。また、16.7%の被験者にベドリズマブによる前治療歴が、5.6%の被験者にベドリズマブに対する治療不成功歴が認められた。また、13.9%の被験者で TNFα 阻害剤及びベドリズマブの両剤による前治療歴が、2.8%の被験者で TNFα 阻害剤及びベドリズマブの両剤に対する治療不成功歴（dual refractory）が認められた。全投与群を通じて、ベースライン時点で全身性ステロイド剤のみ又は免疫調節剤のみを投与されていた被験者の割合はそれぞれ 20.8%及び 23.6%であった。日本人集団全体で、16.7%の被験者が全身性ステロイド剤及び免疫調節剤の両剤を投与されており、38.9%の被験者は全身性ステロイド剤及び免疫調節剤のいずれも投与されていなかった。また、84.7%の被験者が 5-ASA を併用していた。人口統計学的特性及び他のベースラインの疾患特性から、日本人集団における免疫調節剤又は 5-ASA を併用していた被験者の割合が全体集団と比較して高いことが示された。日本人集団でのフィルゴチニブ 200 mg 群とプラセボ群の比較では、3 剤以上の TNFα 阻害剤による前治療歴を有する被験者の割合はそれぞれ 17.2%及び 7.1%、ベースライン時点の C 反応性タンパク（CRP）の平均値はそれぞれ 6.99 mg/L 及び 3.36 mg/L、ベースライン時点の CRP 値が 3 mg/L を超えていた被験者の割合はそれぞれ 55.2%及び 35.7%、ベースライン時点のプレドニゾン換算での用量の平均値はそれぞれ 11.1 mg/日及び 6.0 mg/日であった。

寛解維持試験では、全体集団における約半数の被験者（51.5%）が男性であり、FAS に含まれる被験者の UC の罹患期間（診断日から寛解導入試験のベースラインまでの期間）の平均値は 8.4 年であった。全体として、寛解維持試験の FAS に含まれる被験者のうち、57.3%がコホート A 寛解導入試験から移行した被験者、42.7%がコホート B 寛解導入試験から移行した被験者であった。39.1%の被験者に TNFα 阻害剤による前治療歴が、21.0%の被験者にベドリズマブによる前治療歴が認められた。また、17.9%の被験者に TNFα 阻害剤及びベドリズマブの両剤による前治療歴が認められた。26.3%の被験者に 2 剤以上の生物学的製剤による前治療歴が認められた。全投与群を通じて、FAS に含まれる被験者の 57.7%が全身性ステロイド剤若しくは免疫調節剤のいずれか又はこれら両剤を併用していた。

日本人集団では、約半数の被験者（57.4%）が男性であり、FAS に含まれる被験者の UC の罹患期間（診断日から寛解導入試験のベースラインまでの期間）の平均値は 8.7 年であった。日本人集団全体では、寛解維持試験の FAS に含まれる被験者のうち、40.8%がコホート A 寛解導入試験から移行した被験者、59.2%がコホート B 寛解導入試験から移行した被験者であった。59.2%の被験者に TNFα 阻害剤による前治療歴が、6.1%の被験者にベドリズマブによる前治療歴が認められた。また、6.1%の被験者に TNFα 阻害剤及びベドリズマブの両剤による前治療歴が認められた。36.8%の被験者に 2 剤以上の生物学的製剤による前治療歴が認められた。全投与群を通じて、FAS に含まれる被験者の 67.3%が全身性ステロイド剤若しくは免疫調節剤のいずれか又はこれら両剤

を併用していた。

GS-US-418-3898 試験の全体集団及び日本人集団の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を CTD 2.7.3、3.2 項に示した。

なお、日本人被験者のサンプルサイズは小さいことを考慮し、日本人集団の結果の解釈は慎重に行うべきである。

4.2　臨床有効性データを提供する臨床試験の概要

本申請の有効性データを提供する臨床試験 2 試験の概要を 1.2 項に示した。

これら 2 試験の有効性解析の結果を 4.4 項に示す。

4.3　有効性評価項目の設定根拠

主要評価項目及び主な副次評価項目は、FDA の UC を対象とした臨床試験における評価項目に関する企業向けガイダンス（案）及び EMA の UC の治療を目的とした新規医薬品の開発に関するガイドライン（CHMP/EWP/18463/2006）を基に設定した[2, 26]。

有効性の主要評価項目は、Week 10 時点（寛解導入試験）及び Week 58 時点（寛解維持試験）で EBS 寛解を達成した被験者の割合とした。EBS 寛解は、MCS に基づく内視鏡サブスコアが 0 又は 1、直腸出血サブスコアが 0、及び排便回数サブスコアがベースラインから 1 ポイント以上減少して 0 又は 1 を達成した場合と定義した（表 2）。

また、GS-US-418-3898 試験では、主な副次評価項目として UC の重要な治療目標である内視鏡的寛解（内視鏡サブスコア 0）、Geboes 組織学的寛解、6 ヵ月間のステロイドフリーEBS 寛解及び持続的 EBS 寛解も含めて評価した。

上記に加え、EU 規制当局による治験実施計画の審査及び同局との協議を受けて、MCS 寛解（別の定義）を寛解導入試験及び寛解維持試験の副次評価項目として追加した。

また、GS-US-418-3898 試験の統計解析計画に関する FDA との協議を受けて、EBS 寛解（別の定義）を寛解導入試験及び寛解維持試験の探索的評価項目として追加した。MCS 改善は、寛解維持試験への移行基準の 1 つであり、UC の徴候及び症状の臨床的改善に関する重要な評価項目と認識されていることから、寛解導入試験及び寛解維持試験の両試験で探索的評価項目として設定した。また、内視鏡的改善も、内視鏡評価により粘膜像の改善を評価できることから、寛解導入試験及び寛解維持試験の探索的評価項目として追加した。

GS-US-418-3898 試験の寛解導入試験及び寛解維持試験における有効性の主要評価項目、副次評価項目及び特定の探索的評価項目の定義をそれぞれ表 2 及び表 3 に示す。

これらの評価項目については、本邦においても広く受け入れられており、医薬品第 II 相試験終了後相談により機構の了承が得られている。

表 2　GS-US-418-3898 試験：寛解導入試験における主要評価項目、主な副次評価項目及び特定の探索的評価項目の定義

評価項目	定義
主要評価項目	
Week 10 時点での EBS 寛解	内視鏡サブスコアが 0 又は 1[a]、直腸出血サブスコアが 0、及び排便回数サブスコアがベースラインから 1 ポイント以上減少して 0 又は 1 を達成した場合
主な副次評価項目	
Week 10 時点での MCS 寛解	MCS の合計が 2 以下で、いずれのサブスコアも 1 を超えなかった場合
Week 10 時点での内視鏡サブスコア 0	内視鏡サブスコアが 0[a]であった場合
Week 10 時点での Geboes 組織学的寛解	Geboes スケールに基づき以下の全てを満たした場合 Grade 0 : ≤ 0.3、Grade 1 : ≤ 1.1、Grade 2a : ≤ 2A.3、Grade 2b : 2B.0、Grade 3 : 3.0、Grade 4 : 4.0、Grade 5 : 5.0
Week 10 時点での MCS 寛解（別の定義）	直腸出血、排便回数及び PGA サブスコアが 0、かつ、内視鏡サブスコアが 0 又は 1[a]で、MCS の合計が 1 以下であった場合
特定の探索的評価項目	
Week 10 時点での内視鏡的改善	内視鏡サブスコアが 0 又は 1[a]であった場合
Week 10 時点での MCS 改善	MCS がベースラインから 3 ポイント以上かつ 30%以上減少し、うち直腸出血サブスコアが 1 ポイント以上減少又はそのサブスコアが 0 若しくは 1 であった場合
Week 10 時点での EBS 寛解（別の定義）	内視鏡サブスコアが 0 又は 1[a]、直腸出血サブスコアが 0、かつ排便回数サブスコアが 0 又は 1 であった場合
各来院時での部分 MCS のベースラインからの変化量	直腸出血、排便回数及び PGA サブスコアの合計
Week 10 時点での健康関連 QOL スコアのベースラインからの変化量	SF-36、WPAI、EQ-5D 及び IBDQ
各来院時でのバイオマーカーのベースラインからの変化量	血清中 hs-CRP 及び便中カルプロテクチン

EBS = endoscopy/bleeding/stool frequency; EQ-5D = EuroQoL (5 dimensions); hs-CRP = high-sensitivity C-reactive protein; IBDQ = Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; MCS = Mayo Clinic Score; PGA = physician's global assessment; SF-36 = 36-Item Short Form Survey; WPAI = Work Productivity and Activity Impairment

a 中央判定による内視鏡サブスコア

Source: m2.7.3, Table 2

表 3　GS-US-418-3898 試験：寛解維持試験における主要評価項目、主な副次評価項目及び特定の探索的評価項目の定義

評価項目	定義
主要評価項目	
Week 58 時点での EBS 寛解	内視鏡サブスコアが 0 又は 1[a]、直腸出血サブスコアが 0、及び排便回数サブスコアが寛解導入試験のベースラインから 1 ポイント以上減少して 0 又は 1 を達成した場合
主な副次評価項目	
Week 58 時点での 6 ヵ月間のステロイドフリーEBS 寛解[b]	寛解維持試験のベースライン時点でステロイド剤を投与されていた被験者が、Week 58 までの少なくとも 6 ヵ月間にわたって、UC に対するステロイド剤非併用下で EBS 寛解を達成した場合
Week 58 時点での持続的 EBS 寛解	Week 10 及び Week 58 の両時点で EBS 寛解を達成した場合
Week 58 時点での MCS 寛解	MCS の合計が 2 以下で、いずれのサブスコアも 1 を超えなかった場合
Week 58 時点での内視鏡サブスコア 0	内視鏡サブスコアが 0[a]であった場合
Week 58 時点での Geboes 組織学的寛解	Geboes スケールに基づき以下の全てを満たした場合 Grade 0：≤ 0.3、Grade 1：≤ 1.1、Grade 2a：≤ 2A.3、Grade 2b：2B.0、Grade 3：3.0、Grade 4：4.0、Grade 5：5.0
Week 58 時点での MCS 寛解（別の定義）	直腸出血、排便回数及び PGA サブスコアが 0、かつ、内視鏡サブスコアが 0 又は 1[a]で、MCS の合計が 1 以下であった場合
特定の探索的評価項目	
Week 58 時点での内視鏡的改善	内視鏡サブスコアが 0 又は 1[a]であった場合
Week 58 時点での MCS 改善	MCS が寛解導入試験のベースラインから 3 ポイント以上かつ 30%以上減少し、うち直腸出血サブスコアが 1 ポイント以上減少又はそのサブスコアが 0 若しくは 1 であった場合
Week 58 時点での EBS 寛解（別の定義）	内視鏡サブスコアが 0 又は 1[a]、直腸出血サブスコアが 0、かつ排便回数サブスコアが 0 又は 1 であった場合
各来院時での部分 MCS のベースラインからの変化量	直腸出血、排便回数及び PGA サブスコアの合計
各来院時での健康関連 QOL スコアのベースラインからの変化量	SF-36、WPAI、EQ-5D 及び IBDQ
各来院時でのバイオマーカーのベースラインからの変化量	血清中 hs-CRP 及び便中カルプロテクチン

EBS = endoscopy/bleeding/stool frequency; EQ-5D = EuroQoL (5 dimensions); hs-CRP = high-sensitivity C-reactive protein; IBDQ = Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; MCS = Mayo Clinic Score; PGA = physician's global assessment; SF-36 = 36-Item Short Form Survey; UC = ulcerative colitis; WPAI = Work Productivity and Activity Impairment

a 中央判定による内視鏡サブスコア

b ステロイド剤を中止したが、Week 58 の評価前の 6 ヵ月以内に投与を再開した被験者については、本評価項目を達成したとはみなさなかった。
Source: m2.7.3, Table 3

4.4 第 2b/3 相試験の有効性の結果

4.4.1 コホート A 寛解導入試験 – 生物学的製剤に未治療の被験者（GS-US-418-3898 試験）

4.4.1.1 主要評価項目及び主な副次評価項目

コホート A 寛解導入試験の全体集団を対象に、有効性の主要解析及び主な副次解析の結果を CTD 2.7.3、3.3.1.2 項及び 3.3.1.3 項に要約し、詳細を治験総括報告書（CSR）に記載した（CTD 5.3.5.1.1、GS-US-418-3898 試験、Final CSR、Section 9.1）。

コホート A 寛解導入試験の全体集団における主要評価項目及び主な副次評価項目の結果を表 4 に要約する。

事前に規定した仮説検定の順序（CTD 2.7.3、3.1.1.1 項）に基づくと、Week 10 時点での主要評価項目及び全ての主な副次評価項目について、フィルゴチニブ 200 mg 群とプラセボ群との間に統計学的に有意な群間差（$p < 0.02499$）が認められた。一方、Week 10 時点の主要評価項目及び主な副次評価項目に関するフィルゴチニブ 100 mg 群とプラセボ群との群間差は統計学的に有意ではなかった。

表 4　GS-US-418-3898 試験（コホート A 寛解導入試験）：階層的検定：フィルゴチニブのプラセボに対する優越性検定（Week 10）（NRI、FAS）

Endpoint	Filgotinib vs Placebo (n/N) Difference (95% CI)	P-Value
Filgotinib 200 mg vs Placebo		
EBS Remission (%)[a]	26.1% (64/245) vs 15.3% (21/137) 10.8% (2.1%, 19.5%)	0.0157[b]
MCS Remission (%)	24.5% (60/245) vs 12.4% (17/137) 12.1% (3.8%, 20.4%)	0.0053[b]
Endoscopic Subscore of 0 (%)	12.2% (30/245) vs 3.6% (5/137) 8.6% (2.9%, 14.3%)	0.0047[b]
Geboes Histologic Remission (%)	35.1% (86/245) vs 16.1% (22/137) 19.0% (9.9%, 28.2%)	< 0.0001[b]
MCS Remission (Alternative Definition) (%)	12.2% (30/245) vs 4.4% (6/137) 7.9% (1.9%, 13.8%)	0.0105[b]
Filgotinib 100 mg vs Placebo		
EBS Remission (%)[a]	19.1% (53/277) vs 15.3% (21/137) 3.8% (−4.3%, 12.0%)	0.3379
MCS Remission (%)	17.0% (47/277) vs 12.4% (17/137) 4.6% (−3.1%, 12.2%)	0.2295
Endoscopic Subscore of 0 (%)	5.8% (16/277) vs 3.6% (5/137) 2.1% (−2.6%, 6.8%)	0.3495
Geboes Histologic Remission (%)	23.8% (66/277) vs 16.1% (22/137) 7.8% (−0.7%, 16.2%)	0.0672
MCS Remission (Alternative Definition) (%)	8.7% (24/277) vs 4.4% (6/137) 4.3% (−1.0%, 9.6%)	0.1062

CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; EBS = endoscopy/bleeding/stool frequency; MCS = Mayo Clinic Score
a Primary endpoint
b Statistically significant P-value
The 95% CIs are calculated based on normal approximation with a continuity correction. P-values are based on CMH test stratified by concomitant use of oral, systemic corticosteroids (Yes or No) and of immunomodulators (Yes or No) at Day 1.
Source: m2.7.3, Table 20

コホート A 寛解導入試験の日本人集団を対象に、有効性の主要解析及び主な副次解析の結果を CTD 2.7.3、3.3.1.2 項及び 3.3.1.3 項に要約し、詳細を CTD 5.3.5.1.1、Japan analysis output に示した。日本人集団における主要評価項目及び主な副次評価項目の結果を表 5 に要約する。

全体として、日本人集団の結果は全体集団の結果と概ね一致していた。

表 5　GS-US-418-3898 試験（コホート A 寛解導入試験）：
日本人集団における Week 10 時点でのフィルゴチニブとプラセボの対比較（NRI、FAS）

Endpoint	Filgotinib vs Placebo (n/N) Difference (95% CI)	Nominal P-Value
Filgotinib 200 mg vs Placebo		
EBS Remission (%)[a]	26.7% (4/15) vs 0% (0/6) 26.7% (-7.4% to 60.7%)	0.2807
MCS Remission (%)	26.7% (4/15) vs 0% (0/6) 26.7% (-7.4% to 60.7%)	0.2807
Endoscopic Subscore of 0 (%)	13.3% (2/15) vs 0% (0/6) 13.3% (-15.5% to 42.2%)	1.0000
Geboes Histologic Remission (%)	46.7% (7/15) vs 0% (0/6) 46.7% (9.8% to 83.6%)	0.0609
MCS Remission (Alternative Definition) (%)	13.3% (2/15) vs 0% (0/6) 13.3% (-15.5% to 42.2%)	1.0000
Filgotinib 100 mg vs Placebo		
EBS Remission (%)[a]	6.3% (1/16) vs 0% (0/6) 6.3% (-17.1% to 29.6%)	1.0000
MCS Remission (%)	6.3% (1/16) vs 0% (0/6) 6.3% (-17.1% to 29.6%)	1.0000
Endoscopic Subscore of 0 (%)	0% (0/16) vs 0% (0/6) NA	NA
Geboes Histologic Remission (%)	25.0% (4/16) vs 0% (0/6) 25.0% (-7.7% to 57.7%)	0.5407
MCS Remission (Alternative Definition) (%)	6.3% (1/16) vs 0% (0/6) 6.3% (-17.1% to 29.6%)	1.0000

CI = confidence interval; EBS = endoscopy/bleeding/stool frequency; MCS = Mayo Clinic Score; NA = not applicable
a Primary endpoint
The 95% CIs were calculated based on normal approximation with a continuity correction. P-values were based on Fisher's exact test.
Source: m2.7.3, Table 21

4.4.1.2　探索的評価項目

コホート A 寛解導入試験の全体集団における特定の探索的評価項目の結果を CTD 2.7.3、3.3.1.4.1 項に要約し、詳細を CSR に記載した（CTD 5.3.5.1.1、GS-US-418-3898 試験、Final CSR、Section 9.1）。

コホート A 寛解導入試験の全体集団における特定の探索的評価項目の結果を表 6 に要約する。

内視鏡的改善率、MCS 改善率及び EBS 寛解（別の定義）率は、フィルゴチニブ 200 mg 群の方がプラセボ群よりも数値的に高かった。

表 6　GS-US-418-3898 試験（コホート A 寛解導入試験）：Week 10 時点での 2 値変数による特定の探索的評価項目に関するフィルゴチニブとプラセボの対比較（NRI、FAS）

Endpoint	Filgotinib vs Placebo (n/N) Difference (95% CI)	Nominal P-Value
Filgotinib 200 mg vs Placebo		
Endoscopic Response (%)	33.9% (83/245) vs 20.4% (28/137) 13.4% (3.9%, 23.0%)	0.0055
MCS Response (%)	66.5% (163/245) vs 46.7% (64/137) 19.8% (9.0%, 30.6%)	0.0002
EBS Remission (Alternative Definition) (%)	27.8% (68/245) vs 15.3% (21/137) 12.4% (3.6%, 21.2%)	0.0063
Filgotinib 100 mg vs Placebo		
Endoscopic Response (%)	26.4% (73/277) vs 20.4% (28/137) 5.9% (−3.1%, 15.0%)	0.1760
MCS Response (%)	59.2% (164/277) vs 46.7% (64/137) 12.5% (1.8%, 23.2%)	0.0173
EBS Remission (Alternative Definition) (%)	20.9% (58/277) vs 15.3% (21/137) 5.6% (−2.6%, 13.9%)	0.1694

CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; EBS = endoscopy/bleeding/stool frequency; MCS = Mayo Clinic Score
Endoscopic response was defined as having endoscopic subscore of 0 or 1. MCS response was defined as having an MCS reduction of ≥ 3 points and at least 30% from induction baseline score with an accompanying decrease in rectal bleeding subscore of ≥ 1 point or an absolute rectal bleeding subscore of 0 or 1. EBS remission (alternative definition) was defined as having an endoscopic subscore of 0 or 1, rectal bleeding subscore of 0, and stool frequency subscore of 0 or 1. The 95% CIs were calculated based on normal approximation with a continuity correction. CMH test was stratified by concomitant use of oral, systemic corticosteroids (Yes or No) and of immunomodulators (Yes or No) at Day 1.
Source: m2.7.3, Table 32

コホート A 寛解導入試験の日本人集団を対象に、特定の探索的評価項目の結果を CTD 2.7.3、3.3.1.4.2 項に要約し、詳細を CTD 5.3.5.1.1、Japan analysis output に示した。日本人集団における特定の探索的評価項目の結果を表 7 に要約する。

全体として、日本人集団の結果は全体集団の結果と概ね一致していた。

表 7　GS-US-418-3898 試験（コホート A 寛解導入試験）：日本人集団における Week 10 時点での 2 値変数による特定の探索的評価項目に関するフィルゴチニブとプラセボの対比較（NRI、FAS）

Endpoint	Filgotinib vs Placebo (n/N) Difference (95% CI)	Nominal P-Value
Filgotinib 200 mg vs Placebo		
Endoscopic Response (%)	33.3% (5/15) vs 0% (0/6) 33.3% (-2.2%, 68.9%)	0.2621
MCS Response (%)	73.3% (11/15) vs 33.3% (2/6) 40.0% (-15.5%, 95.5%)	0.1462
EBS Remission (Alternative Definition) (%)	26.7% (4/15) vs 0% (0/6) 26.7% (-7.4%, 60.7%)	0.2807
Filgotinib 100 mg vs Placebo		
Endoscopic Response (%)	6.3% (1/16) vs 0% (0/6) 6.3% (-17.1%, 29.6%)	1.0000
MCS Response (%)	56.3% (9/16) vs 33.3% (2/6) 22.9% (-33.4%, 79.2%)	0.6351
EBS Remission (Alternative Definition) (%)	6.3% (1/16) vs 0% (0/6) 6.3% (-17.1%, 29.6%)	1.0000

CI = confidence interval; EBS = endoscopy/bleeding/stool frequency; MCS = Mayo Clinic Score
Endoscopic response was defined as having endoscopic subscore of 0 or 1. MCS response was defined as having an MCS reduction of ≥ 3 points and at least 30% from induction baseline score with an accompanying decrease in rectal bleeding subscore of ≥ 1 point or an absolute rectal bleeding subscore of 0 or 1. EBS remission (alternative definition) was defined as having an endoscopic subscore of 0 or 1, rectal bleeding subscore of 0, and stool frequency subscore of 0 or 1. The 95% CIs were calculated based on normal approximation with a continuity correction. P-values were based on Fisher's exact test.
Source: m2.7.3, Table 33

部分 MCS

コホート A 寛解導入試験では、フィルゴチニブの投与により、早期の Week 2 時点から UC の症状の改善が認められた。コホート A 寛解導入試験において、Week 2 から Week 10 までの各評価時点での部分 MCS のベースラインからの平均減少量（改善幅）は、フィルゴチニブ 200 mg 群及び 100 mg 群の方がプラセボ群よりも数値的に大きかった（観測値及び Last Observation Carried Forward［LOCF］法による補完に基づく）。また、排便回数及び直腸出血サブスコアのベースラインからの平均減少量（改善幅）は、早期の Week 2 時点からフィルゴチニブ 200 mg 群の方がプラセボ群よりも数値的に大きく、Week 10 時点まで持続した（CTD 2.7.3、3.3.1.4.1.4 項）。全体として、日本人集団の結果は全体集団の結果と概ね一致していた（CTD 5.3.5.1.1、GS-US-418-3898 試験、Final、Table 15.9.3.6.3.1-J 及び Table 15.9.3.6.4.1-J）。

健康関連 QOL

Week 10 時点での 36 項目 Short Form 健康調査（SF-36）身体的側面及び精神的側面の QOL サマリースコア、EuroQOL の視覚的アナログ尺度（EQ-VAS）スコア、炎症性腸疾患質問票（IBDQ）の 4 つのドメインスコア（腹部症状、全身症状、精神状態、社会活動）及び IBDQ 総スコアのベースラインからの増加量（改善幅）は、フィルゴチニブ 200 mg 群及び 100 mg 群の方がプラセボ群よりも数値的に大きかった。また、Week 10 時点での仕事の生産性及び活動障害（WPAI）の出勤時の障害、労働生産性の損失及び活動障害に関する各ドメインスコアのベースラインからの減

少量（改善幅）は、フィルゴチニブ 200 mg 群及び 100 mg 群の方がプラセボ群よりも数値的に大きかった（CTD 2.7.3、3.3.1.4.1.5 項）。全体として、日本人集団の結果は全体集団の結果と概ね一致していた（CTD 5.3.5.1.1、GS-US-418-3898 試験、Final、Table 15.9.3.8.1.1.1-J、Table 15.9.3.8.1.2.1-J、Table 15.9.3.8.1.3.1-J、Table 15.9.3.8.2.1-J、Table 15.9.3.8.3.1.1-J、Table 15.9.3.8.3.2.1-J、Table 15.9.3.8.4.1.1-J 及び Table 15.9.3.8.4.2.1-J）。

バイオマーカー

フィルゴチニブ 200 mg 群及び 100 mg 群では、フィルゴチニブの投与開始後 2 週間経過時の早期から高感度 C 反応性タンパク（hs-CRP）値のベースラインからの減少が認められた。また、ベースラインから Week 10 までの便中カルプロテクチンの減少量は、フィルゴチニブ 200 mg 群及び 100 mg 群の方がプラセボ群よりも大きかった（CTD 2.7.3、3.3.1.4.1.6 項）。

4.4.2　コホート B 寛解導入試験 – 生物学的製剤に既治療の被験者（GS-US-418-3898 試験）

4.4.2.1　主要評価項目及び主な副次評価項目

コホート B 寛解導入試験の全体集団を対象に、有効性の主要解析及び主な副次解析の結果を CTD 2.7.3、3.3.2.2 項及び 3.3.2.3 項に要約し、詳細を CSR に記載した（CTD 5.3.5.1.1、GS-US-418-3898 試験、Final CSR、Section 9.2）。

コホートB寛解導入試験の全体集団における主要評価項目及び主な副次評価項目の結果を表　8 に要約する。

事前に規定した仮説検定の順序（CTD 2.7.3、3.1.1.1 項）に基づくと、Week 10 時点での主要評価項目に関するフィルゴチニブ 200 mg 群とプラセボ群との群間差は、プラセボ群における米国／韓国の dual refractory ではない男性被験者を FAS に含めた global analysis では統計学的に有意（$p < 0.02499$）であったものの、国内申請用の主要解析、すなわち、プラセボ群から米国／韓国の dual refractory ではない男性被験者を除外した FAS を対象とした Japan specific analysis では統計学的に有意ではなかった。Week 10 時点での EBS 寛解率に関するフィルゴチニブ 200 mg 群とプラセボ群との推定された群間差は、global analysis（7.2%）と Japan specific analysis（6.8%）で類似していた。主な副次評価項目に関するフィルゴチニブ 200 mg 群とプラセボ群との群間差は統計学的に有意ではなかった。また、Week 10 時点でのフィルゴチニブ 100 mg 群とプラセボ群との群間差は、主要評価項目及び主な副次評価項目のいずれでも統計学的に有意ではなかった。

表 8　GS-US-418-3898 試験（コホート B 寛解導入試験）：階層的検定：
フィルゴチニブのプラセボに対する優越性検定（Week 10）（NRI、FAS）

Endpoint	Filgotinib vs Placebo (n/N) Difference (95% CI)	P-Value
Filgotinib 200 mg vs Placebo		
EBS Remission (%)[a]	11.5% (30/262) vs 4.7% (6/128) 6.8% (0.9%, 12.7%)	0.0261
EBS Remission (%)[b]	11.5% (30/262) vs 4.2% (6/142) 7.2% (1.6%, 12.8%)	0.0103[c]
MCS Remission (%)	9.5% (25/262) vs 4.2% (6/142) 5.3% (−0.1%, 10.7%)	0.0393
Endoscopic Subscore of 0 (%)	3.4% (9/262) vs 2.1% (3/142) 1.3% (−2.5%, 5.1%)	0.4269
Geboes Histologic Remission (%)	19.8% (52/262) vs 8.5% (12/142) 11.4% (4.2%, 18.6%)	0.0019
MCS Remission (Alternative Definition) (%)	3.8% (10/262) vs 2.1% (3/142) 1.7% (−2.2%, 5.6%)	0.3084
Filgotinib 100 mg vs Placebo		
EBS Remission (%)[b]	9.5% (27/285) vs 4.2% (6/142) 5.2% (−0.0%, 10.5%)	0.0645
MCS Remission (%)	6.0% (17/285) vs 4.2% (6/142) 1.7% (−3.1%, 6.6%)	0.5308
Endoscopic Subscore of 0 (%)	2.1% (6/285) vs 2.1% (3/142) −0.0% (−3.4%, 3.4%)	0.9987
Geboes Histologic Remission (%)	13.7% (39/285) vs 8.5% (12/142) 5.2% (−1.4%, 11.8%)	0.1286
MCS Remission (Alternative Definition) (%)	2.1% (6/285) vs 2.1% (3/142) −0.0% (−3.4%, 3.4%)	0.9109

CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; EBS = endoscopy/bleeding/stool frequency; MCS = Mayo Clinic Score
a Primary endpoint for the Japan regulatory submission (based on FAS excluding non-dual refractory US and Korea male subjects from the placebo group)
b Primary endpoint for the global analysis (based on FAS)
c Statistically significant P-value for the global analysis
The 95% CIs were calculated based on normal approximation with a continuity correction. The CMH test was stratified by concomitant use of oral, systemic corticosteroids (Yes or No) and of immunomodulators (Yes or No) at Day 1, and number of prior exposures to biologic agent (≤1, >1).
Source: m2.7.3, Tables 34 and 36

コホート B 寛解導入試験の日本人集団を対象に、有効性の主要解析及び主な副次解析の結果を CTD 2.7.3、3.3.2.2 項及び 3.3.2.3 項に要約し、詳細を CTD 5.3.5.1.1、Japan analysis output に示した。日本人集団における主要評価項目及び主な副次評価項目の結果を表 9 に要約する。

日本人集団で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数は、Geboes 組織学的寛解を除き、いずれの投与群でも少なかった。日本人集団において、フィルゴチニブ 200 mg の 10 週間投与により Geboes 組織学的寛解を達成した被験者の割合はプラセボ投与と比較して数値的に高く、全体集団の結果との一貫性を示した。

表 9　GS-US-418-3898 試験（コホート B 寛解導入試験）：
日本人集団における Week 10 時点でのフィルゴチニブとプラセボの対比較（NRI、FAS）

Endpoint	Filgotinib vs Placebo (n/N) Difference (95% CI)	Nominal P-Value
Filgotinib 200 mg vs Placebo		
EBS Remission (%)[a]	3.4% (1/29) vs 7.1% (1/14) -3.7% (-24.0% to 16.6%)	1.0000
MCS Remission (%)	3.4% (1/29) vs 7.1% (1/14) -3.7% (-24.0% to 16.6%)	1.0000
Endoscopic Subscore of 0 (%)	0% (0/29) vs 0% (0/14) NA	NA
Geboes Histologic Remission (%)	27.6% (8/29) vs 7.1% (1/14) 20.4% (-6.0% to 46.9%)	0.2307
MCS Remission (Alternative Definition) (%)	3.4% (1/29) vs 7.1% (1/14) -3.7% (-24.0% to 16.6%)	1.0000
Filgotinib 100 mg vs Placebo		
EBS Remission (%)[a]	6.9% (2/29) vs 7.1% (1/14) -0.2% (-21.9% to 21.4%)	1.0000
MCS Remission (%)	6.9% (2/29) vs 7.1% (1/14) -0.2% (-21.9% to 21.4%)	1.0000
Endoscopic Subscore of 0 (%)	3.4% (1/29) vs 0% (0/14) 3.4% (-8.5% to 15.4%)	1.0000
Geboes Histologic Remission (%)	17.2% (5/29) vs 7.1% (1/14) 10.1% (-14.5% to 34.7%)	0.6455
MCS Remission (Alternative Definition) (%)	0% (0/29) vs 7.1% (1/14) -7.1% (-25.9% to 11.6%)	0.3256

CI = confidence interval; EBS = endoscopy/bleeding/stool frequency; MCS = Mayo Clinic Score; NA = not applicable.
a. Primary endpoint
The 95% CIs were calculated based on normal approximation with a continuity correction. P-values were based on Fisher's exact test.
Source: m2.7.3, Table 35

4.4.2.2　探索的評価項目

コホート B 寛解導入試験の全体集団における特定の探索的評価項目の結果を CTD 2.7.3、3.3.2.4.1 項に要約し、詳細を CSR に記載した（CTD 5.3.5.1.1、GS-US-418-3898 試験、Final CSR、Section 9.2）。

コホート B 寛解導入試験の全体集団における特定の探索的評価項目の結果を表 10 に要約する。内視鏡的改善率、MCS 改善率及び EBS 寛解（別の定義）率は、フィルゴチニブ 200 mg 群の方がプラセボ群よりも数値的に高かった。

主要評価項目に関する国内申請用の解析（Japan specific analysis）は、プラセボ群に含まれる米国／韓国の dual refractory ではない男性被験者を除外した FAS を対象として行ったことから、探索的評価項目についても全体集団のプラセボ群から米国／韓国の dual refractory ではない男性被験者を除外した FAS を対象として追加解析を実施した。その結果、Week 10 時点での MCS 改善率（ノンレスポンダー補完［NRI］）は、フィルゴチニブ 200 mg 群で 53.1%、プラセボ群で 18.0%（GS-US-418-3898 試験、Final、Table 15.9.1.9.1-J）、Week 10 時点での内視鏡的改善率（NRI）は、フィルゴチニブ 200 mg 群で 17.2%、プラセボ群で 8.6%（GS-US-418-3898 試験、Final、Table 15.9.1.9.2-J）であり、Week 10 時点での MCS 改善率及び内視鏡的改善率のいずれにおいても、フィルゴチニブ 200 mg 群の方がプラセボ群よりも数値的に高く、プラセボ群における米国／韓国

の dual refractory ではない男性被験者を含めた FAS に基づく解析結果（global analysis）との一貫性を示した。

表 10　GS-US-418-3898 試験（コホート B 寛解導入試験）：Week 10 時点での 2 値変数による特定の探索的評価項目に関するフィルゴチニブとプラセボの対比較（NRI、FAS）

Endpoint	Filgotinib vs Placebo (n/N) Difference (95% CI)	Nominal P-Value
Filgotinib 200 mg vs Placebo		
Endoscopic Response (%)	17.2% (45/262) vs 7.7% (11/142) 9.4% (2.5%, 16.3%)	0.0053
MCS Response (%)	53.1% (139/262) vs 17.6% (25/142) 35.4% (26.2%, 44.7%)	< 0.0001
EBS Remission (Alternative Definition) (%)	13.0% (34/262) vs 4.9% (7/142) 8.0% (2.1%, 14.0%)	0.0062
Filgotinib 100 mg vs Placebo		
Endoscopic Response (%)	13.0% (37/285) vs 7.7% (11/142) 5.2% (−1.2%, 11.6%)	0.1138
MCS Response (%)	35.8% (102/285) vs 17.6% (25/142) 18.2% (9.3%, 27.1%)	0.0001
EBS Remission (Alternative Definition) (%)	9.5% (27/285) vs 4.9% (7/142) 4.5% (−0.9%, 10.0%)	0.1174

CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; EBS = endoscopy/bleeding/stool frequency; MCS = Mayo Clinic Score
Endoscopic response was defined as having endoscopic subscore of 0 or 1. MCS response was defined as having an MCS reduction of ≥ 3 points and at least 30% from induction baseline score with an accompanying decrease in rectal bleeding subscore of ≥ 1 point or an absolute rectal bleeding subscore of 0 or 1. EBS remission (alternative definition) was defined as having an endoscopic subscore of 0 or 1, rectal bleeding subscore of 0, and stool frequency subscore of 0 or 1. The 95% CIs were calculated based on normal approximation with a continuity correction. CMH test was stratified by concomitant use of oral, systemic corticosteroids (Yes or No) and of immunomodulators (Yes or No) at Day 1, and number of prior exposures to biologic agent (≤ 1, > 1).
Source: m2.7.3, Table 46

コホート B 寛解導入試験の日本人集団を対象に、特定の探索的評価項目の結果を CTD 2.7.3、3.3.2.4.2 項に要約し、詳細を CTD 5.3.5.1.1、Japan analysis output に示した。日本人集団における特定の探索的評価項目の結果を表 11 に要約する。

日本人集団での MCS 改善の結果は、全体集団の結果と概ね一致していた。日本人集団で他の探索的評価項目を達成した被験者の数はいずれの投与群でも少なかった。

表 11　GS-US-418-3898 試験（コホート B 寛解導入試験）：日本人集団における Week 10 時点での 2 値変数による特定の探索的評価項目に関するフィルゴチニブとプラセボの対比較（NRI、FAS）

Endpoint	Filgotinib vs Placebo (n/N) Difference (95% CI)	Nominal P-Value
Filgotinib 200 mg vs Placebo		
Endoscopic Response (%)	3.4% (1/29) vs 7.1% (1/14) -3.7% (-24.0%, 16.6%)	1.0000
MCS Response (%)	62.1% (18/29) vs 14.3% (2/14) 47.8% (17.0%, 78.5%)	0.0040
EBS Remission (Alternative Definition) (%)	3.4% (1/29) vs 7.1% (1/14) -3.7% (-24.0%, 16.6%)	1.0000
Filgotinib 100 mg vs Placebo		
Endoscopic Response (%)	10.3% (3/29) vs 7.1% (1/14) 3.2% (-19.6%, 26.0%)	1.0000
MCS Response (%)	37.9% (11/29) vs 14.3% (2/14) 23.6% (-7.1%, 54.4%)	0.1635
EBS Remission (Alternative Definition) (%)	6.9% (2/29) vs 7.1% (1/14) -0.2% (-21.9%, 21.4%)	1.0000

CI = confidence interval; EBS = endoscopy/bleeding/stool frequency; MCS = Mayo Clinic Score
Endoscopic response was defined as having endoscopic subscore of 0 or 1. MCS response was defined as having an MCS reduction of ≥ 3 points and at least 30% from induction baseline score with an accompanying decrease in rectal bleeding subscore of ≥ 1 point or an absolute rectal bleeding subscore of 0 or 1. EBS remission (alternative definition) was defined as having an endoscopic subscore of 0 or 1, rectal bleeding subscore of 0, and stool frequency subscore of 0 or 1. The 95% CIs were calculated based on normal approximation with a continuity correction. P-values were based on Fisher's exact test.
Source: m2.7.3, Table 47

部分 MCS

コホート B 寛解導入試験では、フィルゴチニブの投与により、早期の Week 2 時点から UC の症状の改善が認められた。コホート B 寛解導入試験において、Week 2 から Week 10 までの各評価時点での部分 MCS のベースラインからの平均減少量（改善幅）は、フィルゴチニブ 200 mg 群及び 100 mg 群の方がプラセボ群よりも数値的に大きかった（観測値及び LOCF 法による補完に基づく）。また、排便回数及び直腸出血サブスコアのベースラインからの平均減少量（改善幅）は、早期の Week 2 時点からフィルゴチニブ 200 mg 群及び 100 mg 群の方がプラセボ群よりも数値的に大きく、Week 10 時点まで持続した（CTD 2.7.3、3.3.2.4.1.4 項）。日本人集団の結果は全体集団の結果と概ね一致していた（CTD 5.3.5.1.1、GS-US-418-3898 試験、Final、Table 15.9.3.6.3.2-J 及び Table 15.9.3.6.4.2-J）。

健康関連 QOL

Week 10 時点での SF-36 身体的側面及び精神的側面の QOL サマリースコア、EQ-VAS スコア、IBDQ の 4 つのドメインスコア（腹部症状、全身症状、精神状態、社会活動）及び IBDQ 総スコアのベースラインからの増加量（改善幅）は、フィルゴチニブ 200 mg 群及び 100 mg 群の方がプラセボ群よりも数値的に大きかった。また、Week 10 時点での WPAI の出勤時の障害、労働生産性の損失及び活動障害に関する各ドメインスコアのベースラインからの減少量（改善幅）は、フィルゴチニブ 200 mg 群及び 100 mg 群の方がプラセボ群よりも数値的に大きかった（CTD 2.7.3、

3.3.2.4.1.5 項)。日本人集団の結果は全体集団の結果と概ね一致していた（CTD 5.3.5.1.1、GS-US-418-3898 試験、Final、Table 15.9.3.8.1.1.2-J、Table 15.9.3.8.1.2.2-J、Table 15.9.3.8.1.3.2-J、Table 15.9.3.8.2.2-J 、Table 15.9.3.8.3.1.2-J 、Table 15.9.3.8.3.2.2-J 、Table 15.9.3.8.4.1.2-J 及び Table 15.9.3.8.4.2.2-J)。

バイオマーカー

フィルゴチニブ 200 mg 群及び 100 mg 群では、フィルゴチニブの投与開始後 2 週間経過時の早期から hs-CRP 値のベースラインからの減少が認められた。また、ベースラインから Week 10 までの期間で便中カルプロテクチンはフィルゴチニブ 200 mg 群及び 100 mg 群のいずれにおいても減少した（CTD 2.7.3、3.3.2.4.1.6 項)。

4.4.3　寛解維持試験（GS-US-418-3898 試験）

4.4.3.1　主要評価項目及び主な副次評価項目

寛解維持試験の全体集団を対象に、有効性の主要解析及び主な副次解析の結果を CTD 2.7.3、3.3.3.2 項及び 3.3.3.3 項に要約し、詳細を CSR に記載した（CTD 5.3.5.1.1、GS-US-418-3898 試験、Final CSR、Section 9.3)。

寛解維持試験の全体集団における主要評価項目及び主な副次評価項目の結果を表 12 に要約する。

事前に規定した仮説検定の順序（CTD 2.7.3、3.1.1.1 項）に基づくと、Week 58 時点での主要評価項目及び全ての主な副次評価項目について、フィルゴチニブ 200 mg 群とフィルゴチニブ 200 mg からのプラセボ切替え群との間に統計学的に有意な群間差（$p < 0.025$）が認められた。一方、Week 58 時点でのフィルゴチニブ 100 mg 群とフィルゴチニブ 100 mg からのプラセボ切替え群との群間差は、主要評価項目では統計学的に有意（$p < 0.05$）であったものの、主な副次評価項目では統計学的に有意ではなかった。

表 12　GS-US-418-3898 試験（寛解維持試験）：階層的検定：
フィルゴチニブのプラセボに対する優越性検定（Week 58）（NRI、FAS）

Endpoint	Filgotinib vs Placebo (n/N) Difference (95% CI)	P-Value
Filgotinib 200 mg vs Placebo		
EBS Remission (%)[a]	37.2% (74/199) vs 11.2% (11/98) 26.0% (16.0%, 35.9%)	< 0.0001[b]
6-month Corticosteroid-free EBS Remission (%)[c]	27.2% (25/92) vs 6.4% (3/47) 20.8% (7.7%, 33.9%)	0.0055[b]
Sustained EBS Remission (%)	18.1% (36/199) vs 5.1% (5/98) 13.0% (5.3%, 20.6%)	0.0024[b]
MCS Remission (%)	34.7% (69/199) vs 9.2% (9/98) 25.5% (16.0%, 35.0%)	< 0.0001[b]
Endoscopic Subscore of 0 (%)	15.6% (31/199) vs 6.1% (6/98) 9.5% (1.8%, 17.1%)	0.0157[b]
Geboes Histologic Remission (%)	38.2% (76/199) vs 13.3% (13/98) 24.9% (14.6%, 35.2%)	< 0.0001[b]
MCS Remission (Alternative Definition) (%)	22.1% (44/199) vs 6.1% (6/98) 16.0% (7.8%, 24.2%)	0.0005[b]
Filgotinib 100 mg vs Placebo		
EBS Remission (%)[a]	23.8% (41/172) vs 13.5% (12/89) 10.4% (−0.0%, 20.7%)	0.0420[b]
6-month Corticosteroid-free EBS Remission (%)[c]	13.6% (11/81) vs 5.4% (2/37) 8.2% (−4.2%, 20.6%)	0.1265
Sustained EBS Remission (%)	8.7% (15/172) vs 7.9% (7/89) 0.9% (−7.0%, 8.7%)	0.7951
MCS Remission (%)	22.7% (39/172) vs 13.5% (12/89) 9.2% (−1.1%, 19.5%)	0.0658
Endoscopic Subscore of 0 (%)	13.4% (23/172) vs 7.9% (7/89) 5.5% (−2.9%, 13.9%)	0.1808
Geboes Histologic Remission (%)	27.9% (48/172) vs 18.0% (16/89) 9.9% (−1.3%, 21.2%)	0.0521
MCS Remission (Alternative Definition) (%)	12.2% (21/172) vs 7.9% (7/89) 4.3% (−3.9%, 12.6%)	0.2946

CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; EBS = endoscopy/bleeding/stool frequency; MCS = Mayo Clinic Score
a Primary endpoint
b Statistically significant P-value
c Denominator of percentage is the number of Full Analysis Set subjects who were on corticosteroid at maintenance baseline.
The 95% CIs were calculated based on normal approximation with a continuity correction. The CMH test was stratified by concomitant use of oral, systemic corticosteroids (Yes or No) and of immunomodulators (Yes or No) at maintenance baseline, and by participation in the Cohort A Induction Study or Cohort B Induction Study.
Source: m2.7.3, Table 48

寛解維持試験の日本人集団を対象に、有効性の主要解析及び主な副次解析の結果を CTD 2.7.3、3.3.3.2 項及び 3.3.3.3 項に要約し、詳細を CTD 5.3.5.1.1、Japan analysis output に示した。日本人集団における主要評価項目及び主な副次評価項目の結果を表 13 に要約する。

全体として、日本人集団の結果は全体集団の結果と概ね一致していた。寛解維持試験の日本人集団では、Week 58 時点で EBS 寛解を達成した被験者の割合は、フィルゴチニブ 200 mg 群の方がフィルゴチニブ 200 mg 群からのプラセボ切替え群よりも高く、コホート A 寛解導入試験から

移行した生物学的製剤に未治療の被験者では、フィルゴチニブ 200 mg 群で 28.6%、プラセボ切替え群で 0%、また、コホート B 寛解導入試験から移行した生物学的製剤に既治療の被験者では、フィルゴチニブ 200 mg 群で 23.1%、プラセボ切替え群で 0%であった（GS-US-418-3898 試験、Final、Table 15.9.1.10.5.3-J）。

表 13　GS-US-418-3898 試験（寛解維持試験）：日本人集団における Week 58 時点でのフィルゴチニブとプラセボの対比較（NRI、FAS）

Endpoint	Filgotinib vs Placebo (n/N) Difference (95% CI)	Nominal P-Value
Filgotinib 200 mg vs Placebo		
EBS Remission (%)[a]	25.0% (5/20) vs 0% (0/9) 25.0% (-2.0% to 52.0%)	0.1528
6-month Corticosteroid-free EBS Remission (%)[b]	11.1% (1/9) vs 0% (0/4) 11.1% (-27.5% to 49.7%)	1.0000
Sustained EBS Remission (%)	0% (0/20) vs 0% (0/9) NA	NA
MCS Remission (%)	20.0% (4/20) vs 0% (0/9) 20.0% (-5.6% to 45.6%)	0.2800
Endoscopic Subscore of 0 (%)	5.0% (1/20) vs 0% (0/9) 5.0% (-12.6% to 22.6%)	1.0000
Geboes Histologic Remission (%)	30.0% (6/20) vs 0% (0/9) 30.0% (1.9% to 58.1%)	0.1375
MCS Remission (Alternative Definition) (%)	20.0% (4/20) vs 0% (0/9) 20.0% (-5.6% to 45.6%)	0.2800
Filgotinib 100 mg vs Placebo		
EBS Remission (%)[a]	21.4% (3/14) vs 16.7% (1/6) 4.8% (-43.9% to 53.4%)	1.0000
6-month Corticosteroid-free EBS Remission (%)[b]	33.3% (2/6) vs 0% (0/1) 33.3% (-62.7% to 100.0%)	1.0000
Sustained EBS Remission (%)	0% (0/14) vs 0% (0/6) NA	NA
MCS Remission (%)	21.4% (3/14) vs 16.7% (1/6) 4.8% (-43.9% to 53.4%)	1.0000
Endoscopic Subscore of 0 (%)	14.3% (2/14) vs 0% (0/6) 14.3% (-15.9% to 44.5%)	1.0000
Geboes Histologic Remission (%)	21.4% (3/14) vs 16.7% (1/6) 4.8% (-43.9% to 53.4%)	1.0000
MCS Remission (Alternative Definition) (%)	7.1% (1/14) vs 0% (0/6) 7.1% (-18.3% to 32.5%)	1.0000

CI = confidence interval; EBS = endoscopy/bleeding/stool frequency; MCS = Mayo Clinic Score; NA = not applicable
a. Primary endpoint
b. Denominator of percentage is the number of Full Analysis Set subjects who were on corticosteroid at maintenance baseline.
The 95% CIs were calculated based on normal approximation with a continuity correction. P-values were based on Fisher's exact test.
Source: m2.7.3, Table 49

4.4.3.2　探索的評価項目

寛解維持試験の全体集団における特定の探索的評価項目の結果を CTD 2.7.3、3.3.3.4.1 項に要約し、詳細を CSR に記載した（CTD 5.3.5.1.1、GS-US-418-3898 試験、Final CSR、Section 9.3）。

寛解維持試験の全体集団における特定の探索的評価項目の結果を表 14 に要約する。内視鏡的

改善率、MCS 改善率及び EBS 寛解（別の定義）率は、フィルゴチニブ 200 mg 群の方がプラセボ群よりも数値的に高かった。

表 14　GS-US-418-3898 試験（寛解維持試験）：Week 58 時点での 2 値変数による特定の探索的評価項目に関するフィルゴチニブとプラセボの対比較（NRI、FAS）

Endpoint	Filgotinib vs Placebo (n/N) Difference (95% CI)	Nominal P-Value
Filgotinib 200 mg vs Placebo		
Endoscopic Response	40.7% (81/199) vs 15.3% (15/98) 25.4% (14.8%, 36.0%)	< 0.0001
MCS Response	66.8% (133/199) vs 32.7% (32/98) 34.2% (22.1%, 46.3%)	< 0.0001
EBS Remission (Alternative Definition)	37.2% (74/199) vs 12.2% (12/98) 24.9% (14.8%, 35.0%)	< 0.0001
Filgotinib 100 mg vs Placebo		
Endoscopic Response	26.7% (46/172) vs 19.1% (17/89) 7.6% (−3.7%, 19.0%)	0.1625
MCS Response	50.6% (87/172) vs 39.3% (35/89) 11.3% (−2.2%, 24.7%)	0.0703
EBS Remission (Alternative Definition)	24.4% (42/172) vs 13.5% (12/89) 10.9% (0.5%, 21.4%)	0.0331

CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; EBS = endoscopy/bleeding/stool frequency; MCS = Mayo Clinic Score
Endoscopic response was defined as having endoscopic subscore of 0 or 1. MCS response was defined as having an MCS reduction of ≥ 3 points and at least 30% from induction baseline score with an accompanying decrease in rectal bleeding subscore of ≥ 1 point or an absolute rectal bleeding subscore of 0 or 1. EBS remission (alternative definition) was defined as having an endoscopic subscore of 0 or 1, rectal bleeding subscore of 0, and stool frequency subscore of 0 or 1. The 95% CIs were calculated based on normal approximation with a continuity correction. The CMH test was stratified by concomitant use of oral, systemic corticosteroids (Yes or No) and of immunomodulators (Yes or No) at maintenance baseline, and participation in the Cohort A Induction Study or Cohort B Induction Study.
Source: m2.7.3, Table 64

寛解維持試験の日本人集団を対象に、特定の探索的評価項目の結果を CTD 2.7.3、3.3.3.4.2 項に要約し、詳細を CTD 5.3.5.1.1、Japan analysis output に示した。日本人集団における特定の探索的評価項目の結果を表 15 に要約する。

全体として、日本人集団の結果は全体集団の結果と概ね一致していた。

表 15　GS-US-418-3898 試験（寛解維持試験）：日本人集団における Week 58 時点での 2 値変数による特定の探索的評価項目に関するフィルゴチニブとプラセボの対比較（NRI、FAS）

Endpoint	Filgotinib vs Placebo (n/N) Difference (95% CI)	Nominal P-Value
Filgotinib 200 mg vs Placebo		
Endoscopic Response	25.0% (5/20) vs 11.1% (1/9) 13.9% (-22.1%, 49.9%)	0.6328
MCS Response	65.0% (13/20) vs 11.1% (1/9) 53.9% (16.5%, 91.2%)	0.0142
EBS Remission (Alternative Definition)	25.0% (5/20) vs 0% (0/9) 25.0% (-2.0% to 52.0%)	0.1528
Filgotinib 100 mg vs Placebo		
Endoscopic Response	21.4% (3/14) vs 16.7% (1/6) 4.8% (-43.9%, 53.4%)	1.0000
MCS Response	50.0% (7/14) vs 50.0% (3/6) 0.0% (-59.7%, 59.7%)	1.0000
EBS Remission (Alternative Definition)	21.4% (3/14) vs 16.7% (1/6) 4.8% (-43.9%, 53.4%)	1.0000

CI = confidence interval; EBS = endoscopy/bleeding/stool frequency; MCS = Mayo Clinic Score
Endoscopic response was defined as having endoscopic subscore of 0 or 1. MCS response was defined as having an MCS reduction of ≥ 3 points and at least 30% from induction baseline score with an accompanying decrease in rectal bleeding subscore of ≥ 1 point or an absolute rectal bleeding subscore of 0 or 1. EBS remission (alternative definition) was defined as having an endoscopic subscore of 0 or 1, rectal bleeding subscore of 0, and stool frequency subscore of 0 or 1. The 95% CIs were calculated based on normal approximation with a continuity correction. P-values were based on Fisher's exact test.
Source: m2.7.3, Table 65

部分 MCS

フィルゴチニブ 200 mg 群では、寛解維持試験のベースラインから寛解維持試験の Week 47 時点までの期間で、部分 MCS に概ね変化はみられなかった。一方、フィルゴチニブ 200 mg からのプラセボ切替え群では、全期間を通して、部分 MCS は寛解維持試験のベースラインと比べ増加した。寛解維持試験では、フィルゴチニブ 200 mg 群及び 100 mg 群のいずれにおいても排便回数及び直腸出血サブスコアに概ね変化はみられなかった（CTD 2.7.3、3.3.3.4.1.4 項）。全体として、日本人集団の結果は全体集団の結果と概ね一致していた（CTD 5.3.5.1.1、GS-US-418-3898 試験、Final、Table 15.9.3.6.3.3-J 及び Table 15.9.3.6.4.3-J）。

健康関連 QOL

寛解維持試験の Week 15 及び Week 47 時点で、フィルゴチニブ 200 mg 群では、SF-36 身体的側面及び精神的側面の QOL サマリースコア並びに EQ-VAS スコアがベースラインからわずかに増加（改善）した。一方、フィルゴチニブ 100 mg 群では、寛解維持試験の Week 15 時点でのみ、EQ-VAS スコアの改善幅がフィルゴチニブ 100 mg からのプラセボ切換え群と比較して大きかった。寛解維持試験の Week 15 及び Week 47 時点で、フィルゴチニブ 200 mg 群及び 100 mg 群では、IBDQ の 4 つのドメインスコア（腹部症状、全身症状、精神状態、社会活動）及び IBDQ 総スコアがベースラインからわずかに増加（改善）した。また、寛解維持試験の Week 15 及び Week 47 時点で、フィルゴチニブ 200 mg 群及び 100 mg 群では、WPAI の出勤時の障害、労働生産性の損失及び活動障害に関する各ドメインスコアがベースラインからわずかに減少（改善）した（CTD 2.7.3、

3.3.3.4.1.5 項）。全体として、日本人集団の結果は全体集団の結果と概ね一致していた（CTD 5.3.5.1.1、GS-US-418-3898 試験、Final、Table 15.9.3.8.1.1.3-J、Table 15.9.3.8.1.2.3-J、Table 15.9.3.8.1.3.3-J、Table 15.9.3.8.2.3-J、Table 15.9.3.8.3.1.3-J、Table 15.9.3.8.3.2.3-J、Table 15.9.3.8.4.1.3-J 及び Table 15.9.3.8.4.2.3-J）。

バイオマーカー

寛解導入試験で認められた hs-CRP 値の減少は、寛解維持試験期間を通して、フィルゴチニブ 200 mg 群及び 100 mg 群で概ね維持された。フィルゴチニブ 200 mg 群及び 100 mg 群のいずれにおいても寛解維持試験期間を通して便中カルプロテクチン値に概ね変化はみられなかった（CTD 2.7.3、3.3.3.4.1.6 項）。

4.5 サブグループにおける有効性の結果

4.5.1 コホート A 寛解導入試験 – 生物学的製剤に未治療の被験者（GS-US-418-3898 試験）

コホート A 寛解導入試験の全体集団を対象に、主要評価項目に関するサブグループ解析の結果を CTD 2.7.3、3.4.1 項に要約し、詳細を CSR に記載した（CTD 5.3.5.1.1、GS-US-418-3898 試験、Final CSR、Section 9.1.4）。

Week 10 時点での EBS 寛解率について、層別因子（ステロイド剤又は免疫調節剤の併用）、人口統計学的因子及びベースラインの疾患特性に基づく各サブグループで比較した結果、EBS 寛解導入におけるフィルゴチニブ 200 mg のプラセボに対する優越性が示された。

4.5.2 コホート B 寛解導入試験 – 生物学的製剤に既治療の被験者（GS-US-418-3898 試験）

コホート B 寛解導入試験の全体集団を対象に、主要評価項目に関するサブグループ解析の結果を CTD 2.7.3、3.4.2 項に要約し、詳細を CSR に記載した（CTD 5.3.5.1.1、GS-US-418-3898 試験、Final CSR、Section 9.2.4）。

Week 10 時点での EBS 寛解率について、層別因子（ステロイド剤又は免疫調節剤の併用、生物学的製剤による前治療歴）、人口統計学的因子、ベースラインの疾患特性及び生物学的製剤による前治療歴に基づく各サブグループで比較した結果、EBS 寛解導入におけるフィルゴチニブ 200 mg のプラセボに対する優越性が示された。

4.5.3 寛解維持試験（GS-US-418-3898 試験）

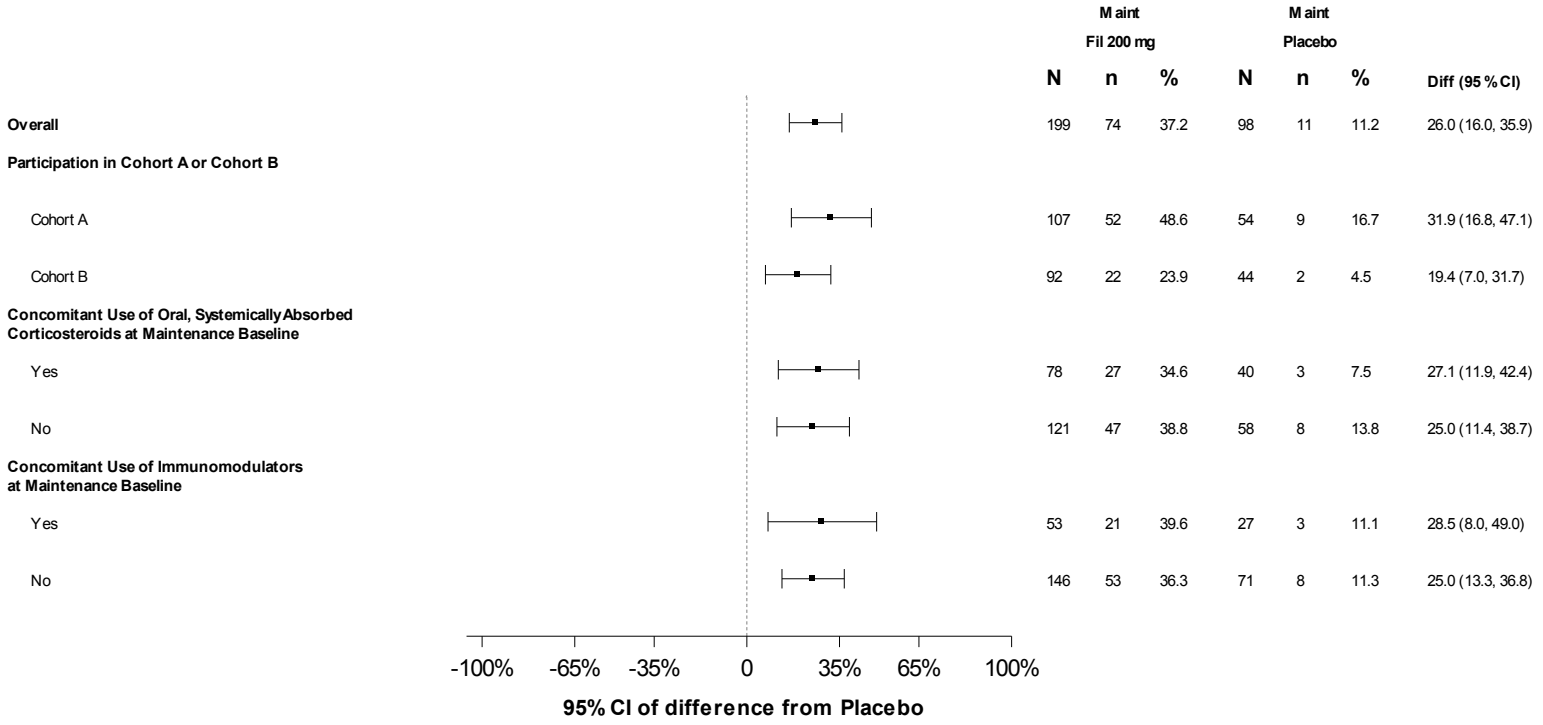
寛解維持試験の全体集団を対象に、主要評価項目に関するサブグループ解析の結果を CTD 2.7.3、3.4.3 項に要約し、詳細を CSR に記載した（CTD 5.3.5.1.1、GS-US-418-3898 試験、Final CSR、Section 9.3.4）。

寛解維持試験の EBS 寛解率に関するサブグループ解析の結果、層別因子、人口統計学的因子、ベースラインの疾患特性及び生物学的製剤による前治療歴に基づく全てのサブグループを通じて、フィルゴチニブ 200 mg 群の一貫した治療効果が示された。

Week 58 時点で EBS 寛解を達成した被験者の割合について、フィルゴチニブ 200 mg 群とプラセボ切替え群の群間差に関するフォレストプロットを層別因子に基づくサブグループ別に図 1 に示す。フィルゴチニブ 200 mg のプラセボ切替え投与に対する治療効果は、寛解導入試験のコホート A（生物学的製剤に未治療）又はコホート B（生物学的製剤に既治療）の組入れ別、及び寛解維持試験のベースライン時点での全身性経口ステロイド剤又は免疫調節剤の併用の有無に基づくサブグループを通じて一貫していた。

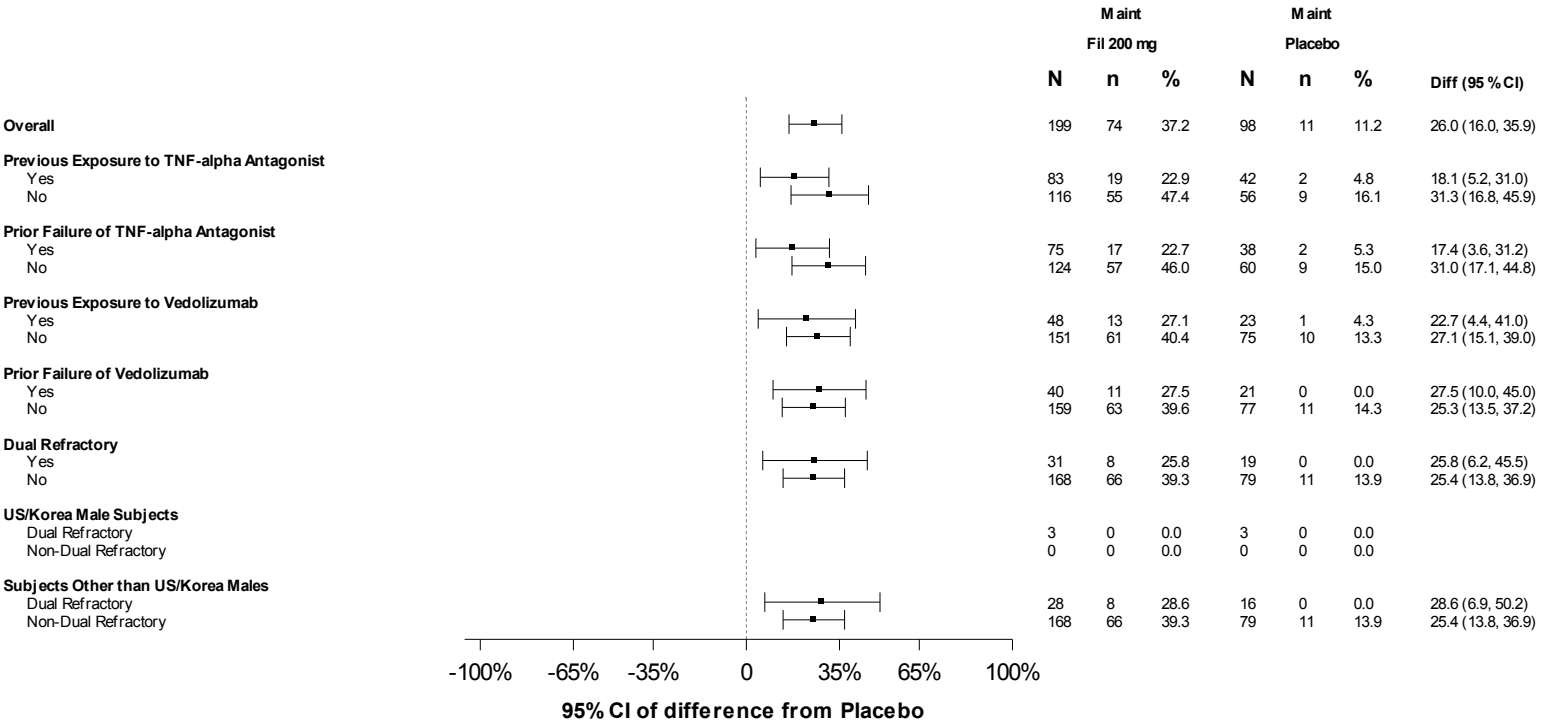
Week 58 時点で EBS 寛解を達成した被験者の割合について、フィルゴチニブ 200 mg 群とプラセボ切替え群の群間差に関するフォレストプロットを生物学的製剤による前治療歴に基づくサブグループ別に図 2 に示す。フィルゴチニブ 200 mg のプラセボ切替え投与に対する治療効果は、生物学的製剤に対する治療不成功歴を有する被験者並びに TNFα 阻害剤及びベドリズマブの両剤に対する dual refractory の被験者を含め、サブグループを通じて一貫していた。

図 1　GS-US-418-3898 試験（寛解維持試験）：Week 58 時点での EBS 寛解についてのフィルゴチニブ 200 mg 群とプラセボ切替え群との群間差に関するフォレストプロット（層別因子に基づくサブグループ別、FAS）



CI = confidence interval; Diff = difference; EBS = endoscopy/bleeding/stool frequency; Fil = filgotinib; Maint = Maintenance
Randomization stratum was based on clinical database value. EBS remission was defined as having an endoscopic subscore of 0 or 1, rectal bleeding subscore of 0, and at least a 1-point decrease in stool frequency subscore from induction baseline to achieve 0 or 1. The 95% CIs were calculated based on normal approximation with a continuity correction.
Source: m2.7.3, Figure 5

図 2　GS-US-418-3898 試験（寛解維持試験）：Week 58 時点での EBS 寛解についてのフィルゴチニブ 200 mg 群とプラセボ切替え群との群間差に関するフォレストプロット（生物学的製剤による前治療歴に基づくサブグループ別、FAS）



CI = confidence interval; Diff = difference; EBS = endoscopy/bleeding/stool frequency; Fil = filgotinib; Maint = Maintenance; TNF = tumor necrosis factor; US = United States
Randomization stratum was based on clinical database value. EBS remission was defined as having an endoscopic subscore of 0 or 1, rectal bleeding subscore of 0, and at least a 1-point decrease in stool frequency subscore from induction baseline to achieve 0 or 1. The 95% CIs were calculated based on normal approximation with a continuity correction. Dual refractory means having failed both TNF-alpha antagonist and vedolizumab treatment prior to induction baseline.
Source: m2.7.3, Figure 11

4.6　有効性の考察及び結論

第 2b/3 相 GS-US-418-3898 試験では、1300 例を超える中等症から重症の活動性 UC を有する被験者（日本人被験者 109 例を含む）に対し最長 58 週間にわたり治験薬（フィルゴチニブ又はプラセボ）が投与された。寛解導入試験に組み入れられた被験者は、生物学的製剤に未治療又は既治療であり、中等症から重症の活動性 UC の患者集団を代表していた。注目すべき点として、本試験に組み入れられた生物学的製剤に既治療の被験者（コホート B 寛解導入試験）は、UC を対象としたこれまでの臨床試験で最も難治性の高い患者集団の特性を有していた。

本試験は、フィルゴチニブの 2 つの用量、すなわち、200 mg 1 日 1 回及び 100 mg 1 日 1 回により、プラセボに対する優越性を検証する目的でデザインされた。全体として、本試験の有効性データは、フィルゴチニブの通常用法及び用量として、200 mg 1 日 1 回投与の妥当性を支持している。

生物学的製剤に未治療の被験者に対する寛解導入療法について、結論を以下に示す。

- フィルゴチニブ 200 mg を 10 週間投与した結果、EBS 寛解、MCS 寛解、内視鏡サブスコア 0、Geboes 組織学的寛解及び MCS 寛解（別の定義）を達成した被験者の割合は、プラセボ投与と比較して有意に高かった。
- フィルゴチニブ 200 mg を 10 週間投与した結果、内視鏡的改善、MCS 改善及び EBS 寛解（別の定義）を達成した被験者の割合は、プラセボ投与と比較して数値的に高かった。
- フィルゴチニブ 200 mg 又は 100 mg の投与により、UC の症状の改善（排便回数及び直腸出血サブスコアに関するプラセボよりも大きなベースラインからの平均減少量［改善幅］）が寛解導入試験早期の Week 2 時点から認められた。
- フィルゴチニブ 200 mg 又は 100 mg の投与により、QOL 及び労働生産性の改善が認められた。
- フィルゴチニブ 200 mg 又は 100 mg の投与により、hs-CRP 及び便中カルプロテクチンの減少が認められ、hs-CRP は寛解導入試験早期の Week 2 時点から減少した。
- 有効性の評価項目の結果は、日本人集団と全体集団で一貫性がみられた。ただし、日本人被験者のサンプルサイズは小さいことを考慮し、結果の解釈は慎重に行うべきである。

生物学的製剤に既治療の被験者に対する寛解導入療法について、結論を以下に示す。

- フィルゴチニブ 200 mg を 10 週間投与した結果、EBS 寛解（主要評価項目）を達成した被験者の割合はプラセボ投与と比較して有意に高かった（global analysis）。一方、主要評価項目に関する国内申請目的で実施した Japan specific analysis では、フィルゴチニブ 200 mg 群とプラセボ群との群間差は統計学的に有意ではなかった。Week 10 時点での EBS 寛解率に関するフィルゴチニブ 200 mg 群とプラセボ群との推定された群間差は、global analysis と Japan specific analysis で類似していた。これらの結果の相違は、国内申請目的で実施した Japan specific analysis に用いた解析対象集団のサンプルサイズはより小さかったため（プラセボ群に含まれた米国／韓国の dual refractory ではない男性被験者 14 例を除外した FAS を対象）、p 値が若干高くなったことに起因した可能性がある。
- フィルゴチニブ 200 mg を 10 週間投与した結果、内視鏡的改善、MCS 改善及び EBS 寛解（別

の定義）を達成した被験者の割合は、プラセボ投与と比較して数値的に高かった。

- フィルゴチニブ 200 mg 又は 100 mg の投与により、UC の症状の改善（排便回数及び直腸出血サブスコアに関するプラセボよりも大きなベースラインからの平均減少量［改善幅］）が寛解導入試験早期の Week 2 時点から認められた。
- フィルゴチニブ 200 mg 又は 100 mg の投与により、QOL 及び労働生産性の改善が認められた。
- フィルゴチニブ 200 mg 又は 100 mg の投与により、hs-CRP 及び便中カルプロテクチンの減少が認められ、hs-CRP は寛解導入試験早期の Week 2 時点から減少した。
- 日本人集団で主要評価項目の EBS 寛解を達成した被験者の割合は、いずれの投与群でもわずかであった。
- 日本人集団でフィルゴチニブ 200 mg の 10 週間投与により Geboes 組織学的寛解及び MCS 改善を達成した被験者の割合はプラセボ投与と比較して数値的に高く、全体集団における結果との一貫性がみられた。
- 試験に組み入れられた日本人集団のうち、治療抵抗例のサンプルサイズは限られていたことから、10 週間の投与期間は、より厳格な基準である臨床的寛解ではポジティブな結果を示すには十分ではなかった可能性が考えられる。しかし、注目すべき結果として、日本人集団では、寛解維持試験の Week 58 時点で EBS 寛解を達成した被験者の割合は、コホート A 寛解導入試験から寛解維持試験に移行した生物学的製剤に未治療の被験者及びコホート B 寛解導入試験から寛解維持試験に移行した生物学的製剤に既治療の被験者のいずれにおいても、フィルゴチニブ 200 mg 群の方がプラセボ切替え群よりも高かった。

フィルゴチニブの寛解導入療法により臨床的改善を達成した生物学的製剤に未治療及び既治療の被験者に対する寛解維持療法について、結論を以下に示す。

- フィルゴチニブ 200 mg を 47 週間投与した結果、Week 58 時点で EBS 寛解、6 ヵ月間のステロイドフリーEBS 寛解、持続的 EBS 寛解、MCS 寛解、内視鏡サブスコア 0、Geboes 組織学的寛解及び MCS 寛解（別の定義）を達成した被験者の割合は、プラセボ切替え投与と比較して有意に高かった。
- EBS 寛解の達成を指標としたとき、フィルゴチニブ 200 mg の治療効果は、生物学的製剤に対する治療不成功歴を有する被験者並びに TNFα 阻害剤及びベドリズマブの両剤に対する dual refractory の被験者を含め、全てのサブグループを通じて一貫していた。
- フィルゴチニブ 100 mg を 47 週間投与した結果、EBS 寛解を達成した被験者の割合はプラセボ切替え投与と比較して有意に高かった。
- フィルゴチニブ 200 mg を投与した結果、内視鏡的改善、MCS 改善及び EBS 寛解（別の定義）を達成した被験者の割合はプラセボ切替え投与と比較して数値的に高かった。
- フィルゴチニブ 200 mg 又は 100 mg の投与により、QOL 及び労働生産性の改善が認められた。

● 有効性評価項目の結果は、日本人集団と全体集団で一貫性がみられた。重要なこととして、寛解維持試験の EBS 寛解に関する結果は、生物学的製剤による前治療歴を問わず（すなわち、生物学的製剤に未治療の被験者及び生物学的製剤に既治療の被験者のいずれにおいても）、日本人集団と全体集団で一貫性がみられた。

5　安全性の概括評価

5.1　序文

中等症から重症の活動性 UC 被験者を対象とした本申請における臨床的安全性解析の概観を表 16 に示す。本申請の安全性解析は、第 2b/3 相試験として実施した GS-US-418-3898 試験のコホート A 寛解導入試験（生物学的製剤に未治療の被験者）、コホート B 寛解導入試験（生物学的製剤に既治療の被験者）及び寛解維持試験に加え、第 3 相 LTE 試験（GS-US-418-3899 試験）から得られた併合データに基づく。本概括評価では、治療期に基づく 3 つのコホート別に、すなわち、寛解導入療法（コホート 1）、寛解維持療法（コホート 2）及び全治療期間（コホート 3：コホート 1、コホート 2 及び GS-US-418-3899 試験を含む）での安全性解析の結果を提示する。

本併合安全性データセットには、GS-US-418-3898 試験で得られた全てのデータに加え、GS-US-418-3899 試験のデータカットオフ日（20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日）までに得られた全てのデータが含まれる。本概括評価で提示する曝露量で調整した併合安全性解析は、安全性解析対象集団に基づき、GS-US-418-3898 試験又は GS-US-418-3899 試験に組み入れられ、治験薬を少なくとも 1 回投与された全ての被験者を対象とした。また、全ての安全性データを投与群別（フィルゴチニブ 200 mg 群、100 mg 群又はプラセボ群）に集計・表示した。これらの安全性データ解析の要約は、CTD 2.7.4、1.1.2 項に示した。なお、特に指定のない限り、本概括評価で提示する有害事象は、いずれも試験治療下で発現したものであり、単に有害事象と称する。

コホート 1 及びコホート 2 では、有害事象、注目すべき有害事象、遅発性の有害事象（感度分析）及び臨床検査値異常について、曝露量で調整した発現率（EAIR）を投与群別に要約する。また、CTD 2.7.4 に示すように、各コホート内の投与群間（フィルゴチニブ 200 mg 群対プラセボ群、フィルゴチニブ 100 mg 群対プラセボ群、フィルゴチニブ 200 mg 群対 100 mg 群）の対比較のため、EAIR の群間差及び 95%信頼区間（CI）を提示する。コホート 1 及びコホート 2 は、フィルゴチニブの UC 臨床開発プログラムでのランダム化、二重盲検、プラセボ対照期間における安全性解析の結果を示しており、また、コホート 2 によって長期の投与期間での安全性が評価可能であることから、本概括評価では主にこれら 2 つのコホートに焦点を当てて結果を提示する。

コホート 3 では、有害事象及び注目すべき有害事象について、曝露量で調整したイベント発現率（EAER）を投与群別に要約する。EAER 比（95% CI）の算出には、経時的測定データの一般化推定方程式（generalized estimating equation［GEE］）モデルを適用した。また、投与群間（フィルゴチニブ 200 mg 群対プラセボ群、フィルゴチニブ 100 mg 群対プラセボ群、フィルゴチニブ 200 mg 群対 100 mg 群）の比較では、2 群間の推定 EAER 比（95% CI）を示す。

日本人被験者におけるフィルゴチニブの安全性を評価するため、日本人集団（日本国内の施設で登録された被験者集団と定義する）における安全性データの追加解析を、全体集団（全施設で登録された被験者集団と定義する）と同様の解析及び集計・表示方法により実施した。ただし、日本人集団の被験者数は少なかったことから、日本人集団での結果の解釈は慎重に行うべきである。

表 16　UC を対象とした臨床開発プログラムでの併合安全性解析の概要

Safety Analysis Cohort	Study Period	Treatment Duration	Treatment Regimens	Subject Population (Safety Analysis Set)
Cohort 1	Cohort A and Cohort B Induction Studies combined from Study GS-US-418-3898	Up to 11 weeks	Filgotinib 200 mg QD, filgotinib 100 mg QD[a], or placebo QD (2:2:1 ratio)	Cohort A Induction Study: biologic-naive adult subjects with moderately to severely active UC (N = 659) (Japan, N = 37) Cohort B Induction Study: biologic-experienced adult subjects with moderately to severely active UC (N = 689) (Japan, N = 72)
Cohort 2	Maintenance Study from Study GS-US-418-3898	Up to 47 weeks	Filgotinib 200 mg QD and respective placebo; filgotinib 100 mg QD[a] and respective placebo (2:1 filgotinib to placebo), or placebo QD	Subjects who achieved EBS remission or MCS response at Week 10 in the induction studies (N = 664) (Japan, N = 54)
Cohort 3	Studies GS-US-418-3898 and GS-US-418-3899 combined	Entire safety experience in the UC development program	Filgotinib 200 mg QD, filgotinib 100 mg QD, or placebo QD[b]	Biologic-naive and biologic-experienced subjects with moderately to severely active UC from Studies GS-US-418-3898 and GS-US-418-3899 (N = 1348) (Japan, N = 109)

EBS = endoscopy/bleeding/stool frequency; MCS = Mayo Clinic Score; QD = once daily; UC = ulcerative colitis
a US and Korea males who were not dual refractory (having failed any TNF-α antagonist and vedolizumab) were randomized 2:1 to either filgotinib 100 mg or placebo.
b For Cohort 3, safety events that occurred while on a given treatment were assigned to that corresponding treatment. Details are described in m2.7.4, Section 1.1.2.
Source: m2.7.4, Table 1

5.2　臨床試験の安全性情報に関する概要

5.2.1　曝露状況

5.2.1.1　全体集団

コホート 1 の全体集団では、1069 例の被験者にフィルゴチニブが少なくとも 1 回投与され、曝露期間の合計は 221.1 人年（PY）であった（CTD 2.7.4、1.2 項）。その内訳は、フィルゴチニブ 200 mg を投与された被験者 507 例の 105.2 PY、フィルゴチニブ 100 mg を投与された被験者 562 例の 115.8 PY であった。また、279 例にプラセボが投与され、曝露期間の合計は 57.0 PY であった。

コホート 2 の全体集団では、381 例の被験者にフィルゴチニブが少なくとも 1 回投与され、曝露期間の合計は 270.7 PY であった。その内訳は、フィルゴチニブ 200 mg を投与された被験者 202

例の 152.4 PY、フィルゴチニブ 100 mg を投与された被験者 179 例の 118.3 PY であった。また、寛解導入試験のフィルゴチニブ 200 mg 及びフィルゴチニブ 100 mg 投与から寛解維持試験のプラセボ投与への切替えはそれぞれ計 99 例及び 91 例であり、それら被験者でのプラセボの曝露期間は 54.6 PY 及び 50.9 PY であった。

コホート 3 の全体集団では、データカットオフ時点で、GS-US-418-3898 試験及び GS-US-418-3899 試験を含めた併合安全性データセットにおいて、計 1253 例の UC 被験者にフィルゴチニブが少なくとも 1 回投与され、曝露期間の合計は 1567.4 PY であった（中央値 = 68.1 週間、範囲 = 0.3～166.7 週間）。このうち 800 例（63.8%）の被験者にフィルゴチニブ 200 mg 又は 100 mg が少なくとも 1 年間投与された。コホート 3 では、大部分の被験者にフィルゴチニブ 200 mg が投与された。971 例にフィルゴチニブ 200 mg が少なくとも 1 回投与され、曝露期間の合計は 1207.4 PY であった。これらの被験者の大部分（621 例、64.0%）にフィルゴチニブ 200 mg が少なくとも 1 年間投与された。また、583 例にフィルゴチニブ 100 mg が少なくとも 1 回投与され、曝露期間の合計は 360.0 PY であった。このうち 24.2%の被験者にフィルゴチニブ 100 mg が少なくとも 1 年間投与された。469 例にプラセボが投与され、曝露期間の合計は 318.0 PY であった。このうち 27.7%の被験者にプラセボが少なくとも 1 年間投与された。

5.2.1.2　日本人集団

コホート 1 では、89 例の日本人被験者にフィルゴチニブが少なくとも 1 回投与され、曝露期間の合計は 18.5 PY であった（CTD 2.7.4、1.2 項）。その内訳は、フィルゴチニブ 200 mg を投与された被験者 44 例の 9.1 PY、フィルゴチニブ 100 mg を投与された被験者 45 例の 9.4 PY であった。また、20 例にプラセボが投与され、曝露期間の合計は 3.6 PY であった。

コホート 2 では、34 例の日本人被験者にフィルゴチニブが少なくとも 1 回投与され、曝露期間の合計は 23.8 PY であった。その内訳は、フィルゴチニブ 200 mg を投与された被験者 20 例の 14.6 PY、フィルゴチニブ 100 mg を投与された被験者 14 例の 9.1 PY であった。また、計 9 例及び 6 例の被験者が、フィルゴチニブ 200 mg 及び 100 mg からプラセボ投与に切り替えられ、それら被験者でのプラセボの曝露期間は、それぞれ 4.4 PY 及び 3.2 PY であった。

コホート 3 では、データカットオフ時点で、GS-US-418-3898 試験及び GS-US-418-3899 試験を含めた日本人集団の併合安全性データセット全体で、計 103 例の日本人 UC 被験者にフィルゴチニブが少なくとも 1 回投与され、曝露期間の合計は 149.3 PY であった（中央値 = 82.1 週間、範囲 = 1.3～134.6 週間）。このうち 82 例（79.6%）の被験者にフィルゴチニブ 200 mg 又は 100 mg が少なくとも 1 年間投与された。コホート 3 では、ほとんどの日本人被験者にフィルゴチニブ 200 mg が投与された。88 例にフィルゴチニブ 200 mg が少なくとも 1 回投与され、曝露期間の合計は 127.1 PY であった。これらの被験者の大部分（69 例、78.4%）にフィルゴチニブ 200 mg が少なくとも 1 年間投与された。また、45 例にフィルゴチニブ 100 mg が少なくとも 1 回投与され、曝露期間の合計は 22.2 PY であった。このうち 8 例（17.8%）の被験者にフィルゴチニブ 100 mg が少なくとも 1 年間投与された。また、35 例にプラセボが投与され、曝露期間の合計は 16.3 PY であった。このうち 6 例（17.1%）の被験者にプラセボが少なくとも 1 年間投与された。

計 103 例の日本人被験者にフィルゴチニブが少なくとも 1 回投与され、フィルゴチニブ 200 mg を 1 年以上投与された日本人被験者は 69 例であった。この被験者数は、長期投与が想定される医薬品に求められる 100 例以上の安全性情報に達していない。しかし、UC は本邦で指定難病の 1

つであり、日本人の患者数は限られているため、国内で実施する UC の臨床試験において症例集積は容易ではないことを考慮すると、この被験者数は許容可能と考える。また、フィルゴチニブが投与された UC 被験者における全体的な安全性プロファイルは、RA 被験者で観察された安全性プロファイルと概ね一致していた。日本人被験者における安全性評価として、フィルゴチニブ 200 mg を 1 年以上投与したときの忍容性は 94 例の日本人 RA 被験者で評価済みである。なお、これらの大部分は高齢かつ併存疾患を有する被験者であった。当該データは RA を適応症としたフィルゴチニブの使用に関する承認申請資料に含まれており、機構に提出済みである。UC 又は RA 日本人集団のいずれにおいても、全体集団との比較により新たに認められた安全性所見はなかった。

5.2.2　被験者の人口統計学的特性

5.2.2.1　全体集団

全体として、第 2b/3 相試験に組み入れられた被験者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性に基づくと、本試験対象集団は、中等症から重症の活動性 UC を有する患者集団を代表しており、多数の前治療歴を有する生物学的製剤既治療の被験者の割合が高かった（4.1 項）。コホート 1（コホート A 寛解導入試験及びコホート B 寛解導入試験の併合）及びコホート 2（寛解維持試験）のいずれについても、各ランダム割り付けにおける投与群間で人口統計学的特性及び他のベースライン特性は概ね同様であった。

GS-US-418-3898 試験では、18～75 歳の成人患者に限定して被験者の組入れを行った。全体として、大部分の被験者は 65 歳未満であった（CTD 2.7.3、3.2 項）。また、大部分の被験者が白人又はアジア系であり、被験者の組入れを行った地域を反映していた。

5.2.2.2　日本人集団

コホート 1 及び 2 の日本人集団における人口統計学的特性（年齢及び出生時の性別を含む）に、投与群間での顕著な差は認められなかった。

第 2b/3 相試験に組み入れられた日本人被験者 109 例の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性に基づくと、全体集団と同様、本試験対象集団は中等症から重症の活動性 UC を有する患者集団を代表しており、生物学的製剤による治療歴があり、多くの前治療歴を有する被験者の割合が高かった。全体集団と比較したとき、日本人集団での安全性評価において重要な因子は特定されなかった。

5.2.3　有害事象

本項では有害事象の概要を示す。本 UC 開発プログラムにおける総括的安全性評価計画は CTD 2.7.4、1.1 項に示し、より詳細な安全性データの要約を CTD 2.7.4 で提示した。

5.2.3.1　有害事象の概要

5.2.3.1.1　全体集団

コホート 1（コホート A 寛解導入試験及びコホート B 寛解導入試験の併合）及びコホート 2（寛

解維持試験）の全体集団で報告された有害事象の EAIR の概要を表 17 及び表 18 にそれぞれ示す。また、コホート 3 で報告された有害事象の EAER を表 19 に要約する。

コホート 1 及びコホート 2 では、フィルゴチニブ 200 mg 及び 100 mg の忍容性は良好であった。いずれのコホートでも、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の EAIR は低く、フィルゴチニブ群と各プラセボ群で類似していた。なお、コホート 1 では、Grade 3 以上の有害事象の EAIR は、フィルゴチニブ 200 mg 群の方がプラセボ群よりも低かった。コホート 2 では、有害事象全体での EAIR に、フィルゴチニブ群とそれぞれのプラセボ切替え群との間で差は認められなかった。

コホート 3 では、追加の安全性所見は特定されなかった。有害事象、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の EAER は、少数の例外を除き、投与群間で概ね類似していた。フィルゴチニブ 200 mg 群とプラセボ群を比較したところ、全ての有害事象又は Grade 3 以上の有害事象の EAER は、フィルゴチニブ 200 mg 群の方が低かった。また、フィルゴチニブ 200 mg 群と 100 mg 群の比較では、Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の EAER はフィルゴチニブ 200 mg 群の方が低かった。

3 つのコホートを通じて死亡の発現頻度は低かった。計 3 件の死亡が報告され、死亡に至った有害事象はいずれもフィルゴチニブと関連なしと判断された（5.2.4.1 項）。

表 17　コホート 1（コホート A 寛解導入試験及びコホート B 寛解導入試験の併合；安全性解析対象集団）の被験者における有害事象の EAIR の概要

Subjects with Any	Filgotinib 200 mg (N=507)	Filgotinib 100 mg (N=562)	Placebo (N=279)	EAIR Difference (95% CI)		
	n/PYE EAIR (95% CI)	n/PYE EAIR (95% CI)	n/PYE EAIR (95% CI)	Filgotinib 200 mg vs Placebo	Filgotinib 100 mg vs Placebo	Filgotinib 200 mg vs 100 mg
TEAE	271/69.3	282/80.0	156/37.0			
	391.0 (345.8,440.4)	352.4 (312.5,396.0)	422.1 (358.5,493.8)	-31.1 (-115.8,49.5)	-69.7 (-151.8,7.4)	38.6 (-24.2,102.1)
TEAE with Grade 3 or Higher	35/104.7	47/115.4	31/55.4			
	33.4 (23.3,46.5)	40.7 (29.9,54.2)	56.0 (38.0,79.5)	-22.6 (-48.2,-0.4)	-15.3 (-41.1,7.1)	-7.3 (-24.1,9.6)
TE Serious AE	22/106.9	28/117.6	13/58.1			
	20.6 (12.9,31.2)	23.8 (15.8,34.4)	22.4 (11.9,38.3)	-1.8 (-19.4,13.1)	1.4 (-16.3,16.3)	-3.2 (-16.3,10.0)
TEAE Leading to Premature Discontinuation of Study Drug	22/106.8	19/118.5	14/58.0			
	20.6 (12.9,31.2)	16.0 (9.7,25.0)	24.2 (13.2,40.5)	-3.6 (-21.6,11.7)	-8.1 (-25.7,6.1)	4.6 (-7.3,16.9)
TE Serious AE Leading to Death	0	0	0			
Death	0	0	0			

AE = adverse event; EAIR = exposure-adjusted incidence rate per 100 PYE; PYE = patient-years of exposure; TE = treatment-emergent; TEAE = treatment-emergent adverse event

Treatment-emergent adverse events were defined as any AEs that began on or after the study first dose date and up to 30 days after the last dose date within the same study and prior to the first dose date of the next study, whichever was earlier.

Death included any death that occurred during the study.

Adverse events were coded according to Medical Dictionary for Regulatory Activities, Version 22.1. Severity grades were defined by the Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.03. Multiple AEs were counted only once per subject for the highest severity grade for each preferred term.

Exact Poisson distribution method was applied to compute the 95% CI of EAIR; the Method of Variance Estimates Recovery was used to compute the 95% CI of the difference between 2 EAIRs.

Source: m2.7.4, Table 9

表 18　コホート 2（寛解維持試験；安全性解析対象集団）の被験者における有害事象の EAIR の概要

Subjects with Any	Induction Filgotinib 200 mg			Induction Filgotinib 100 mg				Induction Placebo
	Maintenance Filgotinib 200 mg (N=202) n/PYE EAIR (95% CI)	Maintenance Placebo (N=99) n/PYE EAIR (95% CI)	Maintenance Filgotinib 200 mg vs Placebo EAIR Diff (95% CI)	Maintenance Filgotinib 100 mg (N=179) n/PYE EAIR (95% CI)	Maintenance Placebo (N=91) n/PYE EAIR (95% CI)	Maintenance Filgotinib 100 mg vs Placebo EAIR Diff (95% CI)	Maintenance Filgotinib 200 mg vs 100 mg EAIR Diff (95% CI)	Maintenance Placebo (N=93) n/PYE EAIR (95% CI)
TEAE	134/80.1	57/31.4		107/72.7	60/30.3			57/40.6
	167.4	181.4	-14.0	147.2	198.3	-51.1	20.2	140.2
	(140.2,198.2)	(137.4,235.0)	(-74.1,39.8)	(120.7,177.9)	(151.3,255.3)	(-113.9,5.0)	(-20.8,60.9)	(106.2,181.7)
TEAE with Grade 3 or Higher	16/147.7	7/54.0		11/117.2	10/50.9			9/66.6
	10.8	13.0	-2.1	9.4	19.6	-10.3	1.5	13.5
	(6.2,17.6)	(5.2,26.7)	(-16.6,8.2)	(4.7,16.8)	(9.4,36.1)	(-27.4,2.4)	(-7.3,9.7)	(6.2,25.7)
TE Serious AE	9/151.5	0/55.3		8/118.7	7/51.8			4/67.9
	5.9	0.0	5.9	6.7	13.5	-6.8	-0.8	5.9
	(2.7,11.3)	(0.0,6.7)	(-1.5,11.3)	(2.9,13.3)	(5.4,27.8)	(-21.6,3.6)	(-8.1,5.8)	(1.6,15.1)
TEAE Leading to Premature Discontinuation of Study Drug	8/153.2	3/55.2		13/119.3	4/51.9			6/68.7
	5.2	5.4	-0.2	10.9	7.7	3.2	-5.7	8.7
	(2.3,10.3)	(1.1,15.9)	(-11.1,6.4)	(5.8,18.6)	(2.1,19.7)	(-9.9,12.7)	(-14.0,1.5)	(3.2,19.0)
TE Serious AELeading to Death	2/154.0	0/55.3		0/120.4	0/52.3			0/69.0
	1.3	0.0	1.3	0.0	0.0	0.0	1.3	0.0
	(0.2,4.7)	(0.0,6.7)	(-5.5,4.7)	(0.0,3.1)	(0.0,7.1)	(-7.1,3.1)	(-2.0,4.7)	(0.0,5.3)

Subjects with Any	Induction Filgotinib 200 mg			Induction Filgotinib 100 mg				Induction Placebo
	Maintenance Filgotinib 200 mg (N=202) n/PYE EAIR (95% CI)	Maintenance Placebo (N=99) n/PYE EAIR (95% CI)	Maintenance Filgotinib 200 mg vs Placebo EAIR Diff (95% CI)	Maintenance Filgotinib 100 mg (N=179) n/PYE EAIR (95% CI)	Maintenance Placebo (N=91) n/PYE EAIR (95% CI)	Maintenance Filgotinib 100 mg vs Placebo EAIR Diff (95% CI)	Maintenance Filgotinib 200 mg vs 100 mg EAIR Diff (95% CI)	Maintenance Placebo (N=93) n/PYE EAIR (95% CI)
	2/154.0	0/55.3		0/120.4	0/52.3			0/69.0
Death	1.3	0.0	1.3	0.0	0.0	0.0	1.3	0.0
	(0.2,4.7)	(0.0,6.7)	(-5.5,4.7)	(0.0,3.1)	(0.0,7.1)	(-7.1,3.1)	(-2.0,4.7)	(0.0,5.3)

AE = adverse event; Diff = difference; EAIR = exposure-adjusted incidence rate per 100 PYE; PYE = patient-years of exposure; TE = treatment-emergent; TEAE = treatment-emergent adverse event

Treatment-emergent adverse events were defined as any AEs that began on or after the study first dose date and up to 30 days after the last dose date within the same study and prior to the first dose date of the next study, whichever was earlier.

Death included any death that occurred during the study.

Adverse events were coded according to the Medical Dictionary for Regulatory Activities, Version 22.1.

Severity grades were defined by the Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.03. Multiple AEs were counted only once per subject for the highest severity grade for each preferred term.

Exact Poisson distribution method was applied to compute the 95% CI of EAIR; the Method of Variance Estimates Recovery was used to compute the 95% CI of the difference between 2 EAIRs.

Source: m2.7.4, Table 23

表 19　コホート 3（GS-US-418-3898 試験及び GS-US-418-3899 試験の併合；安全性解析対象集団）の被験者における有害事象の EAER の概要

	Non-model-based Descriptive Statistics			Model-based EAER Ratio (95% CI)		
Subjects with Any	Filgotinib 200 mg (N=971) (PYE=1233.9) n (EAER*)	Filgotinib 100 mg (N=583) (PYE=370.7) n (EAER*)	Placebo (N=469) (PYE=324.7) n (EAER*)	Filgotinib 200 mg vs Placebo	Filgotinib 100 mg vs Placebo	Filgotinib 200 mg vs 100 mg
TEAE	3280 (265.8)	1182 (318.9)	1004 (309.2)	0.8 (0.7,0.9)	0.9 (0.7,1.0)	0.9 (0.8,1.0)
TEAE with Grade 3 or Higher	226 (18.3)	107 (28.9)	81 (24.9)	0.7 (0.5,0.9)	1.0 (0.7,1.6)	0.6 (0.5,0.9)
TE Serious AE	147 (11.9)	68 (18.3)	40 (12.3)	0.8 (0.5,1.3)	1.4 (0.8,2.5)	0.6 (0.4,0.9)
TEAE Leading to Premature Discontinuation of Study Drug	171 (13.9)	69 (18.6)	43 (13.2)	0.9 (0.6,1.4)	1.3 (0.8,2.1)	0.7 (0.5,1.0)
TE Serious AE Leading to Death	4 (0.3)	0	0	NEst	NEst	NEst
Death	3 (0.2)	0	0	NEst	NEst	NEst

AE = adverse event; EAER = exposure-adjusted event rate per 100 PYE; EAER* = (number of events/PYE)*100; GEE = generalized estimating equations; NEst = not estimable; PYE = patient-years of exposure; TE = treatment-emergent; TEAE = treatment-emergent adverse event
Adverse events were coded according to the Medical Dictionary for Regulatory Activities, Version 22.1.
Severity grades were defined by the Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.03.
Death includes any death that occurred during the study.
Model-based EAER ratio and corresponding 95% CI were estimated using GEE model for longitudinal count data including treatment group adjusted for treatment period and patient population (biologic naive or biologic experienced) with an offset of natural log of exposure time.
Source: m2.7.4, Table 36

5.2.3.1.2　日本人集団

コホート 1（コホート A 寛解導入試験及びコホート B 寛解導入試験の併合）及びコホート 2（寛解維持試験）の日本人集団で報告された有害事象の EAIR の概要を表 20 及び表 21 にそれぞれ示す。また、コホート 3 で報告された有害事象の EAER を表 22 に要約する。

日本人集団では、有害事象（死亡を含む）、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の EAIR は概ね低かった。日本人集団において、全体集団との比較により新たに特定された所見はなかった。

表 20　コホート 1（コホート A 寛解導入試験及びコホート B 寛解導入試験の併合；安全性解析対象集団）の日本人被験者における有害事象の EAIR の概要

	Japan Subjects					
	Filgotinib 200 mg (N=44)	Filgotinib 100 mg (N=45)	Placebo (N=20)	EAIR Difference (95% CI)		
Subjects with any	n/PYE EAIR (95% CI)	n/PYE EAIR (95% CI)	n/PYE EAIR (95% CI)	Filgotinib 200 mg vs Placebo	Filgotinib 100 mg vs Placebo	Filgotinib 200 mg vs 100 mg
TEAE	24/6.1	23/7.1	10/2.8			
	395.9 (253.7,589.1)	322.9 (204.7,484.4)	356.7 (171.0,656.0)	39.2 (-292.1,307.2)	-33.8 (-355.6,212.3)	73.1 (-142.2,299.6)
TEAE with Grade 3 or Higher	2/9.0	3/9.3	3/3.7			
	22.1 (2.7,79.9)	32.2 (6.6,94.1)	81.2 (16.7,237.2)	-59.0 (-216.3,27.5)	-49.0 (-207.1,40.4)	-10.1 (-75.0,53.1)
TE Serious AE	1/9.2	2/9.4	3/3.7			
	10.9 (0.3,60.5)	21.3 (2.6,76.8)	81.2 (16.7,237.2)	-70.3 (-226.7,11.0)	-59.9 (-217.0,25.2)	-10.4 (-67.0,42.6)
TEAE Leading to Premature Discontinuation of Study Drug	1/9.1	1/9.4	3/3.7			
	10.9 (0.3,60.9)	10.6 (0.3,59.0)	82.1 (16.9,240.0)	-71.2 (-229.5,11.0)	-71.6 (-229.8,9.6)	0.3 (-49.2,51.4)
TE Serious AE Leading to Death	0	0	0			
Death	0	0	0			

AE = adverse event; CI = confidence interval; EAIR = exposure-adjusted incidence rate per 100 PYE; PYE = patient-years of exposure; TE = treatment-emergent; TEAE = treatment-emergent adverse event
Treatment-emergent adverse events were defined as any AEs that began on or after the study first dose date up to 30 days after the last dose date within the same study and prior to the first dose date of the next study, whichever was earlier.
Death included any death that occurred during the study.
Adverse events were coded according to Medical Dictionary for Regulatory Activities, Version 22.1. Severity grades were defined by the Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.03. Multiple AEs were counted only once per subject for the highest severity grade for each preferred term.
Exact Poisson distribution method was applied to compute the 95% CI of EAIR; the Method of Variance Estimates Recovery was used to compute the 95% CI of the difference between 2 EAIRs.
Source: m2.7.4, Table 10

表 21　コホート 2（寛解維持試験；安全性解析対象集団）の日本人被験者における有害事象の EAIR の概要

Subjects with any	Japan Subjects							
	Induction Filgotinib 200 mg			Induction Filgotinib 100 mg				Induction Placebo
	Maintenance Filgotinib 200 mg (N=20) n/PYE EAIR (95% CI)	Maintenance Placebo (N=9) n/PYE EAIR (95% CI)	Maintenance Filgotinib 200 mg vs Placebo EAIR Diff (95% CI)	Maintenance Filgotinib 100 mg (N=14) n/PYE EAIR (95% CI)	Maintenance Placebo (N=6) n/PYE EAIR (95% CI)	Maintenance Filgotinib 100 mg vs Placebo EAIR Diff (95% CI)	Maintenance Filgotinib 200 mg vs 100 mg EAIR Diff (95% CI)	Maintenance Placebo (N=5) n/PYE EAIR (95% CI)
TEAE	16/2.7	7/2.1		10/4.9	4/1.7			5/0.6
	591.5	328.6	262.9	205.9	229.7	-23.8	385.6	804.5
	(338.1,960.6)	(132.1,677.1)	(-168.0,681.0)	(98.7,378.6)	(62.6,588.2)	(-398.0,216.5)	(78.9,769.9)	(261.2,1877.5)
TEAE with Grade 3 or Higher	2/12.9	1/4.3		1/9.2	1/3.1			0/2.6
	15.6	23.3	-7.8	10.8	32.3	-21.4	4.7	0.0
	(1.9,56.2)	(0.6,129.9)	(-115.2,38.8)	(0.3,60.3)	(0.8,179.8)	(-169.3,37.2)	(-46.6,46.7)	(0.0,140.6)
TE Serious AE	1/13.8	0/4.4		1/9.2	1/3.1			0/2.6
	7.3	0.0	7.3	10.8	32.3	-21.4	-3.6	0.0
	(0.2,40.5)	(0.0,84.6)	(-77.7,40.5)	(0.3,60.3)	(0.8,179.8)	(-169.3,37.2)	(-53.5,31.3)	(0.0,140.6)
TEAE Leading to Premature Discontinuation of Study Drug	0/14.7	0/4.4		2/9.2	0/3.2			0/2.6
	0.0	0.0	0.0	21.8	0.0	21.8	-21.8	0.0
	(0.0,25.2)	(0.0,84.6)	(-84.6,25.2)	(2.6,78.8)	(0.0,114.9)	(-94.6,78.8)	(-78.8,9.8)	(0.0,140.6)
TE Serious AE Leading to Death	0	0		0	0			0
	0	0		0	0			0
Death	0	0		0	0			0

	Japan Subjects							
	Induction Filgotinib 200 mg			Induction Filgotinib 100 mg				Induction Placebo
Subjects with any	Maintenance Filgotinib 200 mg (N=20) n/PYE EAIR (95% CI)	Maintenance Placebo (N=9) n/PYE EAIR (95% CI)	Maintenance Filgotinib 200 mg vs Placebo EAIR Diff (95% CI)	Maintenance Filgotinib 100 mg (N=14) n/PYE EAIR (95% CI)	Maintenance Placebo (N=6) n/PYE EAIR (95% CI)	Maintenance Filgotinib 100 mg vs Placebo EAIR Diff (95% CI)	Maintenance Filgotinib 200 mg vs 100 mg EAIR Diff (95% CI)	Maintenance Placebo (N=5) n/PYE EAIR (95% CI)
	0	0		0	0			0

AE = adverse event; CI = confidence interval; Diff = difference; EAIR = exposure-adjusted incidence rate per 100 PYE; PYE = patient-years of exposure; TE = treatment-emergent; TEAE = treatment-emergent adverse event
Treatment-emergent adverse events were defined as any AEs that began on or after the study first dose date up to 30 days after the last dose date within the same study or 1 day before the first dose date of next study, whichever was earlier.
Death included any death that occurred during the study.
Adverse events were coded according to the Medical Dictionary for Regulatory Activities, Version 22.1.
Severity grades were defined by the Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.03. Multiple AEs were counted only once per subject for the highest severity grade for each preferred term.
Exact Poisson distribution method was applied to compute the 95% CI of EAIR; the Method of Variance Estimates Recovery was used to compute the 95% CI of the difference between 2 EAIRs.
Source: m2.7.4, Table 24

表 22　コホート 3（GS-US-418-3898 試験及び GS-US-418-3899 試験の併合；安全性解析対象集団）の日本人被験者における有害事象の EAER の概要

	Japan Subjects					
	Non-model-based Descriptive Statistics			Model-based EAER Ratio (95% CI)		
Number of Events	Filgotinib 200 mg (N=88) (PYE=128.2) n (EAER*)	Filgotinib 100 mg (N=45) (PYE=22.7) n (EAER*)	Placebo (N=35) (PYE=16.7) n (EAER*)	Filgotinib 200 mg vs Placebo	Filgotinib 100 mg vs Placebo	Filgotinib 200 mg vs 100 mg
TEAE	375 (292.6)	80 (352.3)	59 (353.9)	0.9 (0.6,1.4)	1.1 (0.6,1.9)	0.9 (0.6,1.3)
TEAE with Grade 3 or Higher[a]	15 (11.7)	6 (26.4)	6 (36.0)	0.3 (0.1,1.0)	0.9 (0.2,4.5)	0.4 (0.1,1.4)
TE Serious AE[a]	11 (8.6)	3 (13.2)	5 (30.0)	0.3 (0.1,0.9)	0.4 (0.1,2.7)	0.6 (0.1,2.7)
TEAE Leading to Premature Discontinuation of Study Drug[a]	11 (8.6)	4 (17.6)	3 (18.0)	0.4 (0.1,2.0)	1.3 (0.1,10.7)	0.4 (0.1,1.2)
TE Serious AE Leading to Death	0	0	0	NEst	NEst	NEst
Death	0	0	0	NEst	NEst	NEst

AE = adverse event; CI = confidence interval; EAER = exposure-adjusted event rate per 100 PYE; EAER* = (number of events/PYE)*100; GEE = generalized estimating equations; NEst = not estimable; PYE = patient-years of exposure; TE = treatment-emergent; TEAE = treatment-emergent adverse event

a. Data contributing to the zero event count for a period across all treatment groups were removed from the model-based analysis, so EAER could be estimated.

Adverse events were coded according to the Medical Dictionary for Regulatory Activities, Version 22.1.
Severity grades were defined by the Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.03.
Death includes any death that occurred during the study.
Model-based EAER ratio and corresponding 95% CI were estimated using GEE model for longitudinal count data including treatment group adjusted for treatment period and patient population (biologic naive or biologic experienced) with an offset of natural log of exposure time.
Source: m2.7.4, Table 37

5.2.3.2　最もよくみられた有害事象の要約

5.2.3.2.1　全体集団

コホート 1（コホート A 寛解導入試験及びコホート B 寛解導入試験の併合）及びコホート 2（寛解維持試験）の全体集団で報告されたよくみられた有害事象の EAIR を基本語（PT）別に表 23 及び表 24 にそれぞれ要約する。また、コホート 3 で報告されたよくみられた有害事象の EAER を PT 別に表 25 に要約する。

コホート 1 及びコホート 2 の全体集団で最もよくみられた有害事象は、投与群間で概ね類似していた。最もよくみられた有害事象は、コホート 1 では上咽頭炎、頭痛及び潰瘍性大腸炎、コホート 2 では潰瘍性大腸炎、上咽頭炎及び関節痛であった。コホート 1 及びコホート 2 でよくみられた有害事象の EAIR は、フィルゴチニブ 200 mg 群及び 100 mg 群と各プラセボ群で概ね類似していた。コホート 2 では、潰瘍性大腸炎の EAIR は、フィルゴチニブ 200 mg 群の方がフィルゴチ

ニブ 200 mg からのプラセボ切替え群よりも低かった。

コホート 3 の全体集団でよくみられた有害事象は、潰瘍性大腸炎、上咽頭炎及び頭痛であり、これらの有害事象はコホート 1 又はコホート 2 でもよくみられた有害事象であった。コホート 3 でよくみられた有害事象の EAER は、投与群間で概ね類似していた。フィルゴチニブ 200 mg 群とプラセボ群又はフィルゴチニブ 100 mg 群とプラセボ群の比較で、EAER に 4 / 100 患者年（PYE）以上の差がみられた（95% CI が 1 を含まない）有害事象は、潰瘍性大腸炎、関節痛、腹痛及び下痢であり、これらの有害事象の EAER は、フィルゴチニブ 200 mg 群の方がプラセボ群よりも低かった（CTD 2.7.4、2.3.2.1 項）。

表 23　コホート 1（コホート A 寛解導入試験及びコホート B 寛解導入試験の併合；安全性解析対象集団）の被験者における有害事象（いずれかの投与群で 10 / 100 PYE 以上）の EAIR（PT 別）

	Filgotinib 200 mg (N=507)	**Filgotinib 100 mg (N=562)**	**Placebo (N=279)**	**EAIR Difference (95% CI)**		
Preferred Term	**n/PYE EAIR (95% CI)**	**n/PYE EAIR (95% CI)**	**n/PYE EAIR (95% CI)**	**Filgotinib 200 mg vs. Placebo**	**Filgotinib 100 mg vs. Placebo**	**Filgotinib 200 mg vs. 100 mg**
Subjects with TEAE	271/69.3	282/80.0	156/37.0			
	391.0 (345.8,440.4)	352.4 (312.5,396.0)	422.1 (358.5,493.8)	-31.1 (-115.8,49.5)	-69.7 (-151.8,7.4)	38.6 (-24.2,102.1)
上咽頭炎	27/105.6	29/116.8	13/57.6			
	25.6 (16.9,37.2)	24.8 (16.6,35.7)	22.6 (12.0,38.6)	3.0 (-15.2,18.7)	2.3 (-15.7,17.4)	0.7 (-13.2,15.0)
頭痛	30/104.4	23/116.9	15/57.4			
	28.7 (19.4,41.0)	19.7 (12.5,29.5)	26.1 (14.6,43.1)	2.6 (-16.8,19.4)	-6.4 (-24.9,8.7)	9.1 (-4.5,23.3)
潰瘍性大腸炎	26/106.8	21/117.8	18/57.4			
	24.3 (15.9,35.7)	17.8 (11.0,27.2)	31.3 (18.6,49.5)	-7.0 (-27.1,10.1)	-13.5 (-32.9,2.3)	6.5 (-6.1,19.7)
貧血	19/106.2	22/116.9	15/57.9			
	17.9 (10.8,27.9)	18.8 (11.8,28.5)	25.9 (14.5,42.7)	-8.0 (-26.3,7.2)	-7.1 (-25.3,7.9)	-0.9 (-12.9,11.3)
悪心	15/106.5	19/117.2	7/58.1			
	14.1 (7.9,23.2)	16.2 (9.8,25.3)	12.0 (4.8,24.8)	2.0 (-12.2,13.7)	4.2 (-10.2,15.8)	-2.1 (-13.1,9.1)
腹痛	12/107.6	10/118.8	11/57.4			
	11.2 (5.8,19.5)	8.4 (4.0,15.5)	19.2 (9.6,34.3)	-8.0 (-24.1,4.7)	-10.8 (-26.5,1.2)	2.7 (-6.1,12.1)
関節痛	8/108.1	14/118.1	9/58.2			
	7.4 (3.2,14.6)	11.9 (6.5,19.9)	15.5 (7.1,29.4)	-8.1 (-22.6,3.0)	-3.6 (-18.5,8.0)	-4.5 (-13.5,4.5)

Preferred Term	Filgotinib 200 mg (N=507)	Filgotinib 100 mg (N=562)	Placebo (N=279)	EAIR Difference (95% CI)		
	n/PYE EAIR (95% CI)	n/PYE EAIR (95% CI)	n/PYE EAIR (95% CI)	Filgotinib 200 mg vs. Placebo	Filgotinib 100 mg vs. Placebo	Filgotinib 200 mg vs. 100 mg
上気道感染	15/106.7	6/119.6	5/58.7			
	14.1 (7.9,23.2)	5.0 (1.8,10.9)	8.5 (2.8,19.9)	5.5 (-7.4,16.3)	-3.5 (-15.3,4.7)	9.0 (0.5,18.7)
発熱	11/107.6	4/119.8	9/58.3			
	10.2 (5.1,18.3)	3.3 (0.9,8.6)	15.4 (7.1,29.3)	-5.2 (-20.0,6.4)	-12.1 (-26.2,-2.2)	6.9 (-0.4,15.3)
嘔吐	8/108.0	7/119.5	8/58.3			
	7.4 (3.2,14.6)	5.9 (2.4,12.1)	13.7 (5.9,27.1)	-6.3 (-20.3,4.3)	-7.9 (-21.7,2.1)	1.6 (-6.0,9.6)
無力症	5/108.1	5/119.6	9/58.3			
	4.6 (1.5,10.8)	4.2 (1.4,9.8)	15.4 (7.1,29.3)	-10.8 (-25.0,-0.4)	-11.2 (-25.4,-1.2)	0.4 (-5.9,7.2)

EAIR = exposure-adjusted incidence rate per 100 PYE; PYE = patient-years of exposure; TEAE = treatment-emergent adverse event
Adverse events (AEs) were coded according to the Medical Dictionary for Regulatory Authorities, Version 22.1.
Treatment-emergent adverse events were defined as any AEs that began on or after the study first dose date and up to 30 days after the last dose date within the same study and prior to the first dose date of the next study, whichever was earlier.
Multiple AEs were counted only once per subject for each preferred term. Preferred terms were presented by descending order of the total frequencies.
Exact Poisson distribution method was applied to compute the 95% CI of EAIR; the Method of Variance Estimates Recovery was used to compute the 95% CI of the difference between two EAIRs.
Source: Filgotinib UC ISS, Table 2.1.7

表 24　コホート 2（寛解維持試験；安全性解析対象集団）の被験者における有害事象（いずれかの投与群で 10 / 100 PYE 以上）の EAIR（PT 別）

Preferred Term	Induction Filgotinib 200 mg			Induction Filgotinib 100 mg				Induction Placebo
	Maintenance Filgotinib 200 mg (N=202) n/PYE EAIR (95% CI)	Maintenance Placebo (N=99) n/PYE EAIR (95% CI)	Maintenance Filgotinib 200 mg vs. Placebo EAIR Diff (95% CI)	Maintenance Filgotinib 100 mg (N=179) n/PYE EAIR (95% CI)	Maintenance Placebo (N=91) n/PYE EAIR (95% CI)	Maintenance Filgotinib 100 mg vs. Placebo EAIR Diff (95% CI)	Maintenance Filgotinib 200 mg vs. 100 mg EAIR Diff (95% CI)	Maintenance Placebo (N=93) n/PYE EAIR (95% CI)
Subjects with TEAE	134/80.1	57/31.4		107/72.7	60/30.3			57/40.6
	167.4	181.4	-14.0	147.2	198.3	-51.1	20.2	140.2
	(140.2,198.2)	(137.4,235.0)	(-74.1,39.8)	(120.7,177.9)	(151.3,255.3)	(-113.9,5.0)	(-20.8,60.9)	(106.2,181.7)
潰瘍性大腸炎	21/150.6	18/54.1		19/118.3	16/49.8			10/67.8
	13.9	33.3	-19.3	16.1	32.1	-16.1	-2.1	14.7
	(8.6,21.3)	(19.7,52.6)	(-39.4,-3.9)	(9.7,25.1)	(18.4,52.2)	(-37.1,0.4)	(-12.6,7.6)	(7.1,27.1)
上咽頭炎	22/142.7	6/52.2		12/115.0	6/50.9			5/66.6
	15.4	11.5	3.9	10.4	11.8	-1.4	5.0	7.5
	(9.7,23.3)	(4.2,25.0)	(-10.8,14.7)	(5.4,18.2)	(4.3,25.7)	(-16.1,9.4)	(-4.7,14.4)	(2.4,17.5)
関節痛	8/149.8	7/52.2		6/117.7	3/51.1			4/67.3
	5.3	13.4	-8.1	5.1	5.9	-0.8	0.2	5.9
	(2.3,10.5)	(5.4,27.6)	(-22.6,1.5)	(1.9,11.1)	(1.2,17.1)	(-12.5,6.8)	(-6.5,6.4)	(1.6,15.2)
腹痛	8/150.9	6/53.2		6/117.1	2/50.9			4/67.6
	5.3	11.3	-6.0	5.1	3.9	1.2	0.2	5.9
	(2.3,10.4)	(4.1,24.6)	(-19.6,2.8)	(1.9,11.1)	(0.5,14.2)	(-9.6,8.1)	(-6.6,6.3)	(1.6,15.2)

Diff = difference; EAIR = exposure-adjusted incidence rate per 100 PYE; PYE = patient-years of exposure; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Adverse events (AEs) were coded according to the Medical Dictionary for Regulatory Activities, Version 22.1.
Treatment-emergent adverse events were defined as any AEs that began on or after the study first dose date and up to 30 days after the last dose date within the same study and prior to the first dose date of the next study, whichever was earlier.
Multiple AEs were counted only once per subject for each preferred term. Preferred terms were presented by descending order of the total frequencies.
Exact Poisson distribution method was applied to compute the 95% CI of EAIR; the Method of Variance Estimates Recovery was used to compute the 95% CI of the difference between two EAIRs.

Source: Filgotinib UC ISS, Table 2.1.8

表 25　コホート 3（GS-US-418-3898 試験及び GS-US-418-3899 試験の併合；安全性解析対象集団）の被験者における有害事象（いずれかの投与群で 4 / 100 PYE 以上）の EAER（PT 別）

	Non-Model-based descriptive statistics			Model-based EAER Ratio (95% CI)		
Preferred Term	Filgotinib 200 mg (N=971) (PYE=1233.9) n(EAER*)	Filgotinib 100 mg (N=583) (PYE=370.7) n(EAER*)	Placebo (N=469) (PYE=324.7) n(EAER*)	Filgotinib 200 mg vs. Placebo	Filgotinib 100 mg vs. Placebo	Filgotinib 200 mg vs. 100 mg
Number of TEAEs	3280 (265.8)	1182 (318.9)	1004 (309.2)	0.8 (0.7,0.9)	0.9 (0.7,1.0)	0.9 (0.8,1.0)
潰瘍性大腸炎	213 (17.3)	82 (22.1)	86 (26.5)	0.6 (0.4,0.7)	0.8 (0.6,1.1)	0.7 (0.5,0.9)
上咽頭炎	186 (15.1)	56 (15.1)	37 (11.4)	1.1 (0.7,1.6)	1.0 (0.6,1.6)	1.0 (0.7,1.5)
頭痛	93 (7.5)	50 (13.5)	39 (12.0)	0.6 (0.3,1.1)	0.8 (0.4,1.6)	0.8 (0.5,1.2)
上気道感染	84 (6.8)	23 (6.2)	19 (5.9)	1.0 (0.5,1.9)	0.9 (0.4,2.0)	1.1 (0.6,2.1)
貧血	70 (5.7)	30 (8.1)	19 (5.9)	1.0 (0.5,1.7)	1.2 (0.6,2.3)	0.8 (0.5,1.3)
関節痛	69 (5.6)	25 (6.7)	25 (7.7)	0.6 (0.4,0.9)	0.7 (0.4,1.3)	0.8 (0.5,1.3)
腹痛	46 (3.7)	25 (6.7)	33 (10.2)	0.3 (0.2,0.6)	0.5 (0.3,1.0)	0.6 (0.3,1.1)
悪心	52 (4.2)	30 (8.1)	13 (4.0)	0.9 (0.5,1.8)	1.5 (0.7,3.0)	0.6 (0.4,1.1)
発熱	49 (4.0)	12 (3.2)	18 (5.5)	0.6 (0.3,1.2)	0.5 (0.2,1.1)	1.3 (0.6,2.7)
背部痛	47 (3.8)	13 (3.5)	13 (4.0)	1.0 (0.5,2.0)	0.8 (0.4,2.0)	1.2 (0.6,2.3)
高血圧	36 (2.9)	12 (3.2)	13 (4.0)	0.7 (0.3,1.4)	0.7 (0.3,1.7)	1.0 (0.5,2.2)
尿路感染	49 (4.0)	6 (1.6)	5 (1.5)	2.4 (0.9,6.3)	0.8 (0.2,2.8)	3.1 (1.1,8.5)
低リン酸血症	39 (3.2)	15 (4.0)	5 (1.5)	1.5 (0.5,4.5)	2.1 (0.6,7.5)	0.7 (0.3,1.7)
リンパ球減少症 [a]	23 (1.9)	15 (4.0)	16 (4.9)	0.4 (0.1,1.5)	0.8 (0.2,3.3)	0.5 (0.2,1.3)
嘔吐	27 (2.2)	11 (3.0)	15 (4.6)	0.5 (0.2,1.2)	0.5 (0.2,1.4)	1.0 (0.4,2.2)
下痢 [a]	24 (1.9)	12 (3.2)	13 (4.0)	0.4 (0.2,0.8)	0.7 (0.2,1.7)	0.6 (0.2,1.5)

EAER = exposure-adjusted event rate per 100 PYE; EAER* = (number of events/PYE)*100; GEE = generalized estimating equation; PYE = patient-years of exposure; TEAE = treatment-emergent adverse event
a Data contributing to the zero event count for a period across all treatment groups were removed from the model-based analysis, so that the ratio of EAER could be estimated.
Adverse events were coded according to the Medical Dictionary for Regulatory Activities, Version 22.1.
Model-based EAER ratio and corresponding 95% CI were estimated using GEE model for longitudinal count data including treatment group adjusted for treatment period and patient population (biologic naive or biologic experienced) with an offset of natural log of exposure time.
Source: Filgotinib UC ISS, Table 2.4.2.1

5.2.3.2.2　日本人集団

コホート 1（コホート A 寛解導入試験及びコホート B 寛解導入試験の併合）及びコホート 2（寛解維持試験）の日本人集団で報告されたよくみられた有害事象の EAIR を PT 別に CTD 5.3.5.3.1、フィルゴチニブ UC Japan ISS、Table 2.1.7-J 及び Table 2.1.8-J にそれぞれ要約した。また、コホート 3 で報告されたよくみられた有害事象の EAER を PT 別にフィルゴチニブ UC Japan ISS、Table 2.4.2.1-J に要約した。

コホート 1、2 及び 3 の日本人集団において最もよくみられた有害事象は投与群間で概ね類似しており、全体集団で最もよくみられた有害事象と同様であった。日本人集団で最もよくみられた有害事象は、上咽頭炎及び潰瘍性大腸炎であった。

5.2.4　死亡、重篤な有害事象及び有害事象による投与中止

5.2.4.1　全体集団

3 つのコホートを通じて、フィルゴチニブを投与された被験者における死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は低かった（5.2.3.1.1 項）。

UC を対象とした臨床開発プログラムでは、死亡の発現頻度は低かった。全体で 3 件の死亡が発現し、そのうち 2 例はコホート 2 のフィルゴチニブ 200 mg 群の被験者（左室不全 1 例、喘息 1 例）で報告された。他の 1 例はコホート 3 の被験者で（心筋梗塞及び虚血性脳卒中）、当該被験者は GS-US-418-3898 試験ではフィルゴチニブ 100 mg を、GS-US-418-3899 試験ではフィルゴチニブ 200 mg を投与されていた（CTD 2.7.4、2.1.5 項、2.2.5.1 項及び 2.3.3.1 項）。死亡の詳細は以下のとおりであった。

- 被験者 [redacted]：6[redacted] 歳男性。病歴は慢性気管支炎、非アルコール性脂肪性肝疾患、嚢胞性肺疾患及び深部静脈血栓症であった。GS-US-418-3898 試験の寛解維持試験 Day 81 に左室不全のため死亡した（CTD 5.3.5.1.1、GS-US-418-3898 試験、Final CSR、Section 11.3.5）。剖検所見に基づき判定された死因は、冠動脈硬化症及び左室不全であった。
- 被験者 [redacted]：6[redacted] 歳男性。病歴は喘息、強直性脊椎炎、高血圧及び鼻ポリープ切除であった。GS-US-418-3898 試験の寛解維持試験 Day 302 に喘息のため死亡した（GS-US-418-3898 試験、Final CSR、Section 11.3.5）。本被験者は[redacted]で死亡したため、剖検は実施されなかった。
- 被験者 [redacted]：5[redacted] 歳男性。病歴は慢性胆嚢炎、慢性膵炎、慢性胃炎、十二指腸炎及び脂肪肝であった。GS-US-418-3899 試験の Day 343 に心筋梗塞及び虚血性脳卒中のため死亡した（GS-US-418-3899 試験、Interim CSR、Section 11.4）。剖検所見に基づき判定された死因は、大動脈アテローム硬化症であった。

3 件の死亡はフィルゴチニブ 200 mg が投与された被験者で発現したものの、これら 3 例にはいずれも、死亡に至った事象発現の要因となり得るリスク因子又は医学的基礎疾患が認められた。また、フィルゴチニブ及びプラセボが投与された被験者での死亡の発現率の比較では、死亡件数が少なかったこと、フィルゴチニブ 200 mg が投与された被験者での全体の曝露量が高いことが交絡要因となる。死亡に至った有害事象はいずれも治験責任医師によりフィルゴチニブと関連なしと判断された。要約すると、UC を対象とした臨床開発プログラムで発現した死亡とフィルゴチニブ 200 mg との因果関係を示すエビデンスは認められない。

コホート 1 及びコホート 2 では、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の EAIR は低かった。重篤な有害事象の PT 別 EAIR は、フィルゴチニブ群と各プラセボ群で類似していた（CTD 2.7.4、2.1.4.1 項及び 2.2.4.1 項）。同様に、治験薬の投与中止に至った有害事象の PT 別 EAIR は、フィルゴチニブ群と各プラセボ群で類似していた（CTD 2.7.4、2.1.6.1 項及び 2.2.6.1 項）。

コホート 3 では、フィルゴチニブ群とプラセボ群の EAER 比から、全ての重篤な有害事象の発現率は同程度であることが示された（CTD 2.7.4、2.3.1.1 項）。同様に、治験薬の投与中止に至った各有害事象についても、フィルゴチニブ群とプラセボ群で発現率は同程度であることが示された。

死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象に関する個々の被験者の叙述は CTD 2.7.4、2.4 項に示した。

5.2.4.2　　日本人集団

3 つのコホートを通じて、フィルゴチニブを投与された日本人被験者における重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は低かった（5.2.3.1.2 項）。

データカットオフ時点までに、GS-US-418-3898 試験及び GS-US-418-3899 試験の日本人集団において死亡の報告はなかった。

コホート 1 及び 2 では、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の PT 別 EAIR は低かった（CTD 2.7.4、2.1.4.2 項、2.2.4.2 項、2.1.6.2 項及び 2.2.6.2 項）。日本人集団に固有の安全性の傾向は特定されなかった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象に関する個々の被験者の叙述は CTD 2.7.4、2.4 項に示した。

5.2.5　　注目すべき有害事象

UC の治療薬として使用される免疫調節剤又は既承認の JAK 阻害剤との関連性が知られている安全性事象の発現状況を検討するため、包括的解析を実施した。注目すべき有害事象は、全ての感染症（器官別大分類［SOC］の「感染症および寄生虫症」に分類される全 PT）、重篤な感染症（SOC の「感染症および寄生虫症」に分類される全 PT のうち重篤な事象）、帯状疱疹感染、日和見感染、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌［NMSC］を除く）、NMSC、消化管穿孔並びに血栓塞栓症イベント（静脈血栓症、肺塞栓症、動脈血栓症及び脳血管イベントを含む）とした。本項では注目すべき有害事象の概要を示す。より詳細な要約は、CTD 2.7.4、2.1.7 項、2.2.7 項及び 2.3.4 項に示した。

5.2.5.1　　全体集団

コホート 1（コホート A 寛解導入試験及びコホート B 寛解導入試験の併合）及びコホート 2（寛解維持試験）の全体集団で報告された注目すべき有害事象の EAIR の概要を表 26 及び表 27 にそれぞれ示す。また、コホート 3 で報告された注目すべき有害事象の EAER を表 28 に要約する。

全体として、コホート 1 及びコホート 2 では、フィルゴチニブ群で認められた注目すべき有害事象の EAIR は感染症を除いて低く、各プラセボ群と比較すると概ね類似していた。特に、大部分の被験者が寛解導入療法の開始時点でステロイド剤又は免疫調節剤を投与されていたにもかかわらず、重篤な感染症及び日和見感染の EAIR は低かった。日和見感染の報告は 1 例のみで、コホート 1 のフィルゴチニブ 200 mg 群の 1 例で Grade 1 の食道カンジダ症が発現し、その後回復した。フィルゴチニブ群での帯状疱疹感染の EAIR は低く、いずれも非重篤であり、合併症を伴わず、重症度は Grade 1 又は 2 であった。NMSC を含む悪性腫瘍の EAIR は低かった。コホート 1 及びコホート 2 では、血栓塞栓症イベントの EAIR は低かった。コホート 1 のフィルゴチニブ 200 mg 群の 1 例で Grade 3 の肺塞栓症が発現した。コホート 2 のフィルゴチニブ 100 mg 群の 1 例で一過性脳虚血発作が発現し、本事象は動脈血栓症及び脳血管イベントの両カテゴリーに分類された。フィルゴチニブ群で消化管穿孔の報告はなかった。

コホート 1 及びコホート 2 では、潜在的な遅発性の事象を評価するため感度分析を実施した。

本感度分析の結果、NMSC を含む悪性腫瘍又は血栓塞栓症イベントについて、主要解析で報告された事象以外に、30 日間の追跡調査期間後に発現した追加の事象は特定されなかった。

コホート 3 では、注目すべき有害事象の EAER は感染症を除いて低く、フィルゴチニブ 200 mg 群、100 mg 群及びプラセボ群で類似していた。特筆すべき点として、重篤な感染症、日和見感染及び帯状疱疹の EAER は低く、プラセボ群と同程度であった。NMSC を含む悪性腫瘍の発現頻度は概ね低く、リンパ腫の報告はなかった。血栓塞栓症イベントの EAER は低かった。コホート 1 で肺塞栓症がフィルゴチニブ 200 mg 群の 1 例のみで報告されたものの、コホート 3 のフィルゴチニブ群でその他の静脈血栓塞栓症イベントは報告されなかった。動脈血栓症及び脳血管イベントの EAER に投与群間での差は認められなかった。フィルゴチニブ群で消化管穿孔の報告はなかった。

上述したように、UC を対象とした臨床開発プログラムでは、血栓塞栓症イベントの発現頻度は低かった。UC 開発プログラム全体で、フィルゴチニブが投与された被験者のうち 1 例で静脈血栓塞栓症イベント（肺塞栓症）が報告された。また、プラセボ群の 2 例で、GS-US-418-3898 試験の寛解維持試験期間に静脈血栓症が報告された（1 例で大脳静脈洞血栓症及び静脈血栓症、1 例で深部静脈血栓症）（CTD 2.7.4、2.2.7.5.1.1 項）。

静脈血栓塞栓症イベントの詳細は以下のとおりであった（CTD 5.3.5.1.1、GS-US-418-3898 試験、Final CSR、Listing 16.2.7.6.9、Listing 16.2.7.6.8 及び Listing 16.2.4.3.1）。

- 被験者 [redacted]：フィルゴチニブ 200 mg 群の 2[redacted] 歳男性。病歴は甲状腺機能低下症及び肺障害であった。GS-US-418-3898 試験のコホート B 寛解導入試験 Day 19 に肺塞栓症が発現した。
- 被験者 [redacted]：プラセボ群（寛解導入試験及び寛解維持試験）の 3[redacted] 歳女性。UC 以外に特記すべき病歴はなかった。GS-US-418-3898 試験の寛解維持試験 Day 267 に大脳静脈洞血栓症及び静脈血栓症が発現した。
- 被験者 [redacted]：プラセボ群（寛解導入試験及び寛解維持試験）の 3[redacted] 歳男性。病歴は貧血、不安、うつ病及び薬物依存であった。GS-US-418-3898 試験の寛解維持試験 Day 94 に深部静脈血栓症が発現した。

UC を対象とした臨床開発プログラムでは、7 例で動脈血栓症又は脳血管イベントが報告された。その内訳は、フィルゴチニブ群 6 例での動脈血栓症又は脳血管イベント、GS-US-418-3898 試験のコホート B 寛解導入試験期間におけるプラセボ群 1 例での脳血管イベント（脳血管発作）であった。

動脈血栓症の詳細は以下のとおりであった。

- 被験者 [redacted]：フィルゴチニブ 100 mg 群の 4[redacted] 歳男性。GS-US-418-3898 試験の寛解維持試験 Day 313 に一過性脳虚血発作が発現した（GS-US-418-3898 試験、Final CSR、Listing 16.2.7.6.10）。本事象発現時において、本被験者は能動喫煙者であった（GS-US-418-3898 試験、Final CSR、Listing 16.2.4.1）。
- 被験者 [redacted]：フィルゴチニブ 200 mg 群の 7[redacted] 歳男性。病歴は高血圧、高コレステロール血症及び冠動脈疾患であった。GS-US-418-3899 試験の Day 366 に心筋梗塞が発現した（GS-US-418-3899 試験、Interim CSR、Listing 16.2.7.6.10；GS-US-418-3898 試験、Final CSR、Listing 16.2.4.3.1）。

- 被験者 [redacted]：フィルゴチニブ 200 mg 群の 5[redacted] 歳男性。病歴は慢性胆嚢炎、慢性膵炎、慢性胃炎、十二指腸炎及び脂肪肝であった。5.2.4 項で述べたように、本被験者は心筋梗塞及び虚血性脳卒中を発現し、GS-US-418-3899 試験の Day 343 に死亡した。

脳血管イベントの詳細は以下のとおりであった（GS-US-418-3898 試験、Final CSR、Listing 16.2.7.6.11 及び Listing 16.2.4.3.1；CTD 5.3.5.1.2、GS-US-418-3899 試験、Interim CSR、Listing 16.2.7.6.11）。

- 被験者 [redacted]：フィルゴチニブ 100 mg 群の 4[redacted] 歳男性。動脈血栓症のカテゴリーで述べたように、GS-US-418-3898 試験の寛解維持試験 Day 313 に一過性脳虚血発作が発現した。
- 被験者 [redacted]：フィルゴチニブ 100 mg 群の 6[redacted] 歳男性。病歴は高血圧、2 型糖尿病、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、不整脈、心臓アブレーション、関節損傷、関節炎及び肥満であった。GS-US-418-3899 試験の Day 506 に脊髄梗塞が発現した。
- 被験者 [redacted]：フィルゴチニブ 200 mg 群の 6[redacted] 歳男性。元喫煙者。病歴は冠動脈疾患、洞房ブロック及び心臓ペースメーカー挿入であった。GS-US-418-3899 試験の Day 376 に頚動脈狭窄が発現した（GS-US-418-3898 試験、Final CSR、Listing 16.2.4.1）。
- 被験者 [redacted]：フィルゴチニブ 200 mg 群の 6[redacted] 歳女性。病歴は高血圧性心疾患、血中コレステロール増加及び慢性腎盂腎炎であった。GS-US-418-3899 試験の Day 88 に腕頭動脈硬化症が発現した（GS-US-418-3899 試験、Interim CSR、Listing 16.2.4.3）。
- 被験者 [redacted]：フィルゴチニブ 200 mg 群の 5[redacted] 歳男性。病歴は慢性胆嚢炎、慢性膵炎、慢性胃炎、十二指腸炎及び脂肪肝であった。動脈血栓症のカテゴリー及び 5.2.4.1 項で述べたように、本被験者は心筋梗塞及び虚血性脳卒中を発現し、GS-US-418-3899 試験の Day 343 に死亡した。
- 被験者 [redacted]：プラセボ群の 3[redacted] 歳男性。UC 以外に特記すべき病歴はなかった。GS-US-418-3898 試験のコホート B 寛解導入試験 Day 65 に脳血管発作が発現した。

血栓塞栓症イベントの全体での発現件数は少なく、投与群間での比較には限界がある。動脈血栓症又は脳血管イベントを発現した被験者の大部分は、既知の心血管リスク因子（年齢、喫煙、慢性炎症性疾患、高血圧、糖尿病、高コレステロール血症又は冠動脈疾患など）を有していた。血栓塞栓症イベントを発現した被験者の病歴及び併存疾患、並びに UC 患者では血栓塞栓症イベントの発現リスクが高いこと（プラセボが投与された被験者での血栓塞栓症イベントの発現により裏付けられる）を考慮すると、フィルゴチニブの投与と血栓塞栓症イベントの発現リスクとの関連性を示すエビデンスは認められない。

注目すべき有害事象に関する個々の被験者の叙述は CTD 2.7.4、2.4 項に示した。

表 26　コホート 1（コホート A 寛解導入試験及びコホート B 寛解導入試験の併合；安全性解析対象集団）の被験者における注目すべき有害事象の EAIR の要約

Adverse Events of Interest	Filgotinib 200 mg (N=507) n/PYE EAIR (95% CI)	Filgotinib 100 mg (N=562) n/PYE EAIR (95% CI)	Placebo (N=279) n/PYE EAIR (95% CI)	EAIR Difference (95% CI) Filgotinib 200 mg vs Placebo	EAIR Difference (95% CI) Filgotinib 100 mg vs Placebo	EAIR Difference (95% CI) Filgotinib 200 mg vs 100 mg
感染症						
全ての感染症	92/98.1 93.8 (75.6,115.0)	82/111.6 73.5 (58.4,91.2)	39/54.3 71.8 (51.0,98.1)	22.0 (-10.0,51.7)	1.7 (-28.6,29.0)	20.3 (-5.1,46.3)
重篤な感染症	3/108.6 2.8 (0.6,8.1)	6/119.6 5.0 (1.8,10.9)	3/59.0 5.1 (1.0,14.9)	-2.3 (-12.3,4.3)	-0.1 (-10.3,7.1)	-2.3 (-8.5,3.9)
帯状疱疹	3/108.4 2.8 (0.6,8.1)	1/120.1 0.8 (0.0,4.6)	0/59.3 0.0 (0.0,6.2)	2.8 (-3.8,8.1)	0.8 (-5.4,4.6)	1.9 (-2.5,7.3)
日和見感染	1/108.6 0.9 (0.0,5.1)	0/120.2 0.0 (0.0,3.1)	0/59.3 0.0 (0.0,6.2)	0.9 (-5.4,5.1)	0.0 (-6.2,3.1)	0.9 (-2.3,5.1)
NMSC を除く悪性腫瘍	1/108.7 0.9 (0.0,5.1)	1/120.2 0.8 (0.0,4.6)	0/59.3 0.0 (0.0,6.2)	0.9 (-5.4,5.1)	0.8 (-5.4,4.6)	0.1 (-3.8,4.4)
NMSC	2/108.6 1.8 (0.2,6.7)	0/120.2 0.0 (0.0,3.1)	1/59.2 1.7 (0.0,9.4)	0.2 (-7.7,5.2)	-1.7 (-9.4,1.8)	1.8 (-1.6,6.7)
消化管穿孔	0/108.9 0.0 (0.0,3.4)	0/120.2 0.0 (0.0,3.1)	1/59.2 1.7 (0.0,9.4)	-1.7 (-9.4,2.1)	-1.7 (-9.4,1.8)	0.0 (-3.1,3.4)
血栓塞栓症イベント						
静脈血栓症	0	0	0	---	---	---
肺塞栓症	1/108.8 0.9 (0.0,5.1)	0/120.2 0.0 (0.0,3.1)	0/59.3 0.0 (0.0,6.2)	0.9 (-5.4,5.1)	0.0 (-6.2,3.1)	0.9 (-2.3,5.1)
動脈血栓症	0	0	0	---	---	---
脳血管イベント	0/108.9 0.0 (0.0,3.4)	0/120.2 0.0 (0.0,3.1)	1/59.2 1.7 (0.0,9.4)	-1.7 (-9.4,2.1)	-1.7 (-9.4,1.8)	0.0 (-3.1,3.4)

EAIR = exposure-adjusted incidence rate; NMSC = nonmelanoma skin cancer; PYE = patient-years of exposure
Source: m2.7.4, Table 11

表 27　コホート 2（寛解維持試験；安全性解析対象集団）の被験者における注目すべき有害事象の EAIR の要約

Adverse Events of Interest	Induction Filgotinib 200 mg			Induction Filgotinib 100 mg				Induction Placebo
	Maintenance FIL 200 mg (N=202) n/PYE EAIR (95% CI)	Maintenance Placebo (N=99) n/PYE EAIR (95% CI)	Maintenance FIL 200 mg vs Placebo EAIR Diff (95% CI)	Maintenance FIL 100 mg (N=179) n/PYE EAIR (95% CI)	Maintenance Placebo (N=91) n/PYE EAIR (95% CI)	Maintenance FIL 100 mg vs Placebo EAIR Diff (95% CI)	Maintenance FIL 200 mg vs 100 mg EAIR Diff (95% CI)	Maintenance Placebo (N=93) n/PYE EAIR (95% CI)
感染症								
全ての感染症	71/118.6 59.9 (46.8,75.5)	25/41.8 59.8 (38.7,88.2)	0.1 (-31.2,26.4)	46/102.5 44.9 (32.9,59.9)	27/43.2 62.5 (41.2,91.0)	-17.6 (-48.5,8.4)	15.0 (-4.9,34.7)	21/59.8 35.1 (21.8,53.7)
重篤な感染症	2/153.9 1.3 (0.2,4.7)	0/55.3 0.0 (0.0,6.7)	1.3 (-5.5,4.7)	3/120.2 2.5 (0.5,7.3)	2/52.1 3.8 (0.5,13.9)	-1.3 (-11.6,4.5)	-1.2 (-6.1,2.7)	1/68.9 1.5 (0.0,8.1)
帯状疱疹	1/153.9 0.6 (0.0,3.6)	0/55.3 0.0 (0.0,6.7)	0.6 (-6.0,3.6)	0/120.4 0.0 (0.0,3.1)	1/51.6 1.9 (0.0,10.8)	-1.9 (-10.8,1.7)	0.6 (-2.5,3.6)	0/69.0 0.0 (0.0,5.3)
日和見感染	0	0	---	0	0	---	---	0
NMSC を除く悪性腫瘍	1/153.9 0.6 (0.0,3.6)	0/55.3 0.0 (0.0,6.7)	0.6 (-6.0,3.6)	1/120.3 0.8 (0.0,4.6)	0/52.3 0.0 (0.0,7.1)	0.8 (-6.3,4.6)	-0.2 (-4.0,2.9)	0/69.0 0.0 (0.0,5.3)
NMSC	0/154.0 0.0 (0.0,2.4)	0/55.3 0.0 (0.0,6.7)	0.0 (-6.7,2.4)	1/120.1 0.8 (0.0,4.6)	0/52.3 0.0 (0.0,7.1)	0.8 (-6.3,4.6)	-0.8 (-4.6,1.7)	0/69.0 0.0 (0.0,5.3)
消化管穿孔	0	0	---	0	0	---	---	0

Adverse Events of Interest	Induction Filgotinib 200 mg			Induction Filgotinib 100 mg				Induction Placebo
	Maintenance FIL 200 mg (N=202) n/PYE EAIR (95% CI)	Maintenance Placebo (N=99) n/PYE EAIR (95% CI)	Maintenance FIL 200 mg vs Placebo EAIR Diff (95% CI)	Maintenance FIL 100 mg (N=179) n/PYE EAIR (95% CI)	Maintenance Placebo (N=91) n/PYE EAIR (95% CI)	Maintenance FIL 100 mg vs Placebo EAIR Diff (95% CI)	Maintenance FIL 200 mg vs 100 mg EAIR Diff (95% CI)	Maintenance Placebo (N=93) n/PYE EAIR (95% CI)
血栓塞栓症イベント								
静脈血栓症	0/154.0 0.0 (0.0,2.4)	0/55.3 0.0 (0.0,6.7)	0.0 (-6.7,2.4)	0/120.4 0.0 (0.0,3.1)	0/52.3 0.0 (0.0,7.1)	0.0 (-7.1,3.1)	0.0 (-3.1,2.4)	2/68.1 2.9 (0.4,10.6)
肺塞栓症	0	0	---	0	0	---	---	0
動脈血栓症	0/154.0 0.0 (0.0,2.4)	0/55.3 0.0 (0.0,6.7)	0.0 (-6.7,2.4)	1/120.3 0.8 (0.0,4.6)	0/52.3 0.0 (0.0,7.1)	0.8 (-6.3,4.6)	-0.8 (-4.6,1.7)	0/69.0 0.0 (0.0,5.3)
脳血管イベント	0/154.0 0.0 (0.0,2.4)	0/55.3 0.0 (0.0,6.7)	0.0 (-6.7,2.4)	1/120.3 0.8 (0.0,4.6)	0/52.3 0.0 (0.0,7.1)	0.8 (-6.3,4.6)	-0.8 (-4.6,1.7)	0/69.0 0.0 (0.0,5.3)

Diff = difference; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; FIL = filgotinib; NMSC = nonmelanoma skin cancer; PYE = patient-years of exposure
Source: m2.7.4, Table 26

表 28　コホート 3（GS-US-418-3898 試験及び GS-US-418-3899 試験の併合；安全性解析対象集団）の被験者における注目すべき有害事象の EAER の要約

Adverse Events of Interest	Non-model-based Descriptive Statistics			Model-based EAER Ratio (95% CI)		
	Filgotinib 200 mg (N=971) (PYE=1233.9) n (EAER*)	Filgotinib 100 mg (N=583) (PYE=370.7) n (EAER*)	Placebo (N=469) (PYE=324.7) n (EAER*)	Filgotinib 200 mg vs Placebo	Filgotinib 100 mg vs Placebo	Filgotinib 200 mg vs 100 mg
感染症						
全ての感染症	857 (69.5)	217 (58.5)	198 (61.0)	1.0 (0.8,1.2)	0.8 (0.7,1.1)	1.2 (0.9, 1.4)
重篤な感染症	27 (2.2)	13 (3.5)	7 (2.2)	1.0 (0.3,2.8)	2.0 (0.6,6.9)	0.5 (0.2,1.2)
帯状疱疹	22 (1.8)	1 (0.3)	1 (0.3)	5.3 (0.7,37.7)	0.8 (0.1,12.5)	6.2 (0.8,47.4)
日和見感染	3 (0.2)	1 (0.3)	0	NEst	NEst	0.7 (0.1,7.3)
NMSCを除く悪性腫瘍	10 (0.8)	5 (1.3)	0	NEst	NEst	0.7 (0.2,3.0)
NMSC	8 (0.6)	3 (0.8)	1 (0.3)	1.6 (0.2,10.8)	3.6 (0.2,79.2)	0.4 (0.0,4.8)
消化管穿孔	0	0	1 (0.3)	NEst	NEst	NEst
血栓塞栓症イベント						
静脈血栓症	0	0	3 (0.9)	NEst	NEst	NEst
肺塞栓症	1 (0.1)	0	0	NEst	NEst	NEst
動脈血栓症	3 (0.2)	1 (0.3)	0	NEst	NEst	NEst
脳血管イベント	3 (0.2)	2 (0.5)	1 (0.3)	1.0 (0.1,12.8)	1.9 (0.1,35.2)	0.5 (0.1,2.8)

EAER = exposure-adjusted event rate per 100 PYE; EAER* = (number of events/PYE)*100; GEE = generalized estimating equation; NEst = not estimable; NMSC = nonmelanoma skin cancer; PYE = patient-years of exposure
Model-based EAER ratio and corresponding 95% CI were estimated using GEE model for longitudinal count data including treatment group adjusted for treatment period and patient population (biologic naive or biologic experienced) with an offset of natural log of exposure time.
Source: m2.7.4, Table 39

5.2.5.2　日本人集団

コホート 1（コホート A 寛解導入試験及びコホート B 寛解導入試験の併合）及びコホート 2（寛解維持試験）の日本人集団で報告された注目すべき有害事象の EAIR の概要を表 29 及び表 30 にそれぞれ示す。コホート 3 で報告された注目すべき有害事象の EAER を表 31 に要約する。

全体として、日本人集団で報告された注目すべき有害事象の件数は非常に少なかった。

コホート 1 及び 2 のいずれにおいても、全ての感染症の EAIR はフィルゴチニブ 200 mg 群又は 100 mg 群とプラセボ群との間で概ね類似していた。最もよくみられた感染症は上咽頭炎であった。コホート 1 の日本人集団で重篤な感染症の報告はなかった。コホート 1 の日本人集団では、フィ

ルゴチニブ 200 mg 群の 1 例で帯状疱疹感染（非重篤）が発現し、重症度は Grade 2 であった。コホート 2 の日本人集団では、フィルゴチニブ 200 mg 群の 1 例で帯状疱疹感染（非重篤）が発現し、重症度は Grade 2 であった。コホート 1 及び 2 の日本人集団で日和見感染の報告はなかった。

フィルゴチニブ 100 mg 群では、コホート A 寛解導入試験の被験者 1 例で結腸内視鏡検査により粘膜異常が検出された際に結腸癌が報告された。その後、本被験者は寛解維持試験で内視鏡的粘膜下層剥離術を含む精査を受け、結腸癌と診断された。コホート 1 及び 2 の日本人集団では、NMSC、消化管穿孔及び血栓塞栓症イベントの報告はなかった。

コホート 3 の日本人集団では、全ての感染症の EAER はフィルゴチニブ 200 mg 群及び 100 mg 群の方がプラセボ群よりも低かった。最もよくみられた感染症は、上咽頭炎、咽頭炎及びインフルエンザであった。コホート 3 の日本人集団では、フィルゴチニブ 200 mg 群の 1 例で重篤な感染症である憩室炎が、フィルゴチニブ 200 mg 群の 7 例で帯状疱疹感染が、フィルゴチニブ 200 mg 群の 1 例で日和見感染であるサイトメガロウイルス性小腸炎が発現した。日本人集団における各事象の発現率を解析した結果、フィルゴチニブ 200 mg 又は 100 mg が投与された被験者とプラセボが投与された被験者との比較で、重篤な感染症又は日和見感染の発現率に増加は認められなかった。

フィルゴチニブ 100 mg 群の日本人被験者 1 例は、コホート A 寛解導入試験で結腸癌を認め、寛解維持試験でも結腸癌が報告された。したがって、コホート 3 では NMSC を除く悪性腫瘍が 2 件（いずれも結腸癌）報告された。コホート 3 の日本人集団では、NMSC、消化管穿孔及び血栓塞栓症イベントの報告はなかった。

注目すべき有害事象に関する個々の被験者の叙述は CTD 2.7.4、2.4 項に示した。

表 29　コホート 1（コホート A 寛解導入試験及びコホート B 寛解導入試験の併合；安全性解析対象集団）の日本人被験者における注目すべき有害事象の EAIR の要約

Preferred Term	Japan Subjects					
	Filgotinib		Placebo	EAIR Difference (95% CI)		
	200 mg (N=44) n/PYE EAIR (95% CI)	100 mg (N=45) n/PYE EAIR (95% CI)	(N=20) n/PYE EAIR (95% CI)	Filgotinib 200 mg vs Placebo	Filgotinib 100 mg vs Placebo	Filgotinib 200 mg vs 100 mg
感染症						
全ての感染症	8/8.2 97.4 (42.1,192.0)	7/9.1 77.3 (31.1,159.2)	3/3.6 83.3 (17.2,243.3)	14.2 (-155.2,129.5)	-6.0 (-172.6,99.3)	20.2 (-78.7,125.4)
重篤な感染症	0	0	0	---	---	---
帯状疱疹	1/9.1 11.0 (0.3,61.4)	0/9.5 0.0 (0.0,38.7)	0/3.9 0.0 (0.0,94.2)	11.0 (-83.7,61.4)	0.0 (-94.2,38.7)	11.0 (-29.2,61.4)
日和見感染	0	0	0	---	---	---
NMSC を除く悪性腫瘍	0/9.2 0.0 (0.0,40.0)	1/9.5 10.5 (0.3,58.6)	0/3.9 0.0 (0.0,94.2)	0.0 (-94.2,40.0)	10.5 (-84.2,58.6)	-10.5 (-58.6,30.8)
NMSC	0	0	0	---	---	---
消化管穿孔	0	0	0	---	---	---
血栓塞栓症イベント						
静脈血栓症	0	0	0	---	---	---
肺塞栓症	0	0	0	---	---	---
動脈血栓症	0	0	0	---	---	---
脳血管イベント	0	0	0	---	---	---

CI = confidence interval; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; NMSC = nonmelanoma skin cancer; PYE = patient-years of exposure
Source: m2.7.4, Table 12

表 30　コホート 2（寛解維持試験；安全性解析対象集団）の日本人被験者における注目すべき有害事象の EAIR の要約

Adverse Events of Interest	Japan Subjects							
	Induction Filgotinib 200 mg			Induction Filgotinib 100 mg				Induction Placebo
	Maintenance FIL 200 mg (N=20) n/PYE EAIR (95% CI)	Maintenance Placebo (N=9) n/PYE EAIR (95% CI)	Maintenance FIL 200 mg vs Placebo EAIR Diff (95% CI)	Maintenance FIL 100 mg (N=14) n/PYE EAIR (95% CI)	Maintenance Placebo (N=6) n/PYE EAIR (95% CI)	Maintenance FIL 100 mg vs Placebo EAIR Diff (95% CI)	Maintenance FIL 200 mg vs 100 mg EAIR Diff (95% CI)	Maintenance Placebo (N=5) n/PYE EAIR (95% CI)
感染症								
全ての感染症	10/8.7 115.3 (55.3,212.0)	3/3.0 100.2 (20.7,292.7)	15.1 (-186.6,140.3)	6/7.4 81.3 (29.8,177.0)	2/2.5 78.6 (9.5,284.0)	2.7 (-209.1,120.7)	33.9 (-79.0,143.5)	4/1.7 236.0 (64.3,604.3)
重篤な感染症	0	0	---	0	0	---	---	0
帯状疱疹	1/14.5 6.9 (0.2,38.4)	0/4.4 0.0 (0.0,84.6)	6.9 (-78.0,38.4)	0/9.4 0.0 (0.0,39.4)	0/3.2 0.0 (0.0,114.9)	0.0 (-114.9,39.4)	6.9 (-33.1,38.4)	0/2.6 0.0 (0.0,140.6)
日和見感染	0	0	---	0	0	---	---	0
NMSC を除く悪性腫瘍	0/14.7 0.0 (0.0,25.2)	0/4.4 0.0 (0.0,84.6)	0.0 (-84.6,25.2)	1/9.2 10.8 (0.3,60.3)	0/3.2 0.0 (0.0,114.9)	10.8 (-104.5,60.3)	-10.8 (-60.3,16.5)	0/2.6 0.0 (0.0,140.6)
NMSC	0	0	---	0	0	---	---	0
消化管穿孔	0	0	---	0	0	---	---	0

Adverse Events of Interest	Japan Subjects							
	Induction Filgotinib 200 mg			Induction Filgotinib 100 mg				Induction Placebo
	Maintenance FIL 200 mg (N=20) n/PYE EAIR (95% CI)	Maintenance Placebo (N=9) n/PYE EAIR (95% CI)	Maintenance FIL 200 mg vs Placebo EAIR Diff (95% CI)	Maintenance FIL 100 mg (N=14) n/PYE EAIR (95% CI)	Maintenance Placebo (N=6) n/PYE EAIR (95% CI)	Maintenance FIL 100 mg vs Placebo EAIR Diff (95% CI)	Maintenance FIL 200 mg vs 100 mg EAIR Diff (95% CI)	Maintenance Placebo (N=5) n/PYE EAIR (95% CI)
血栓塞栓症イベント								
静脈血栓症	0	0	---	0	0	---	---	0
肺塞栓症	0	0	---	0	0	---	---	0
動脈血栓症	0	0	---	0	0	---	---	0
脳血管イベント	0	0	---	0	0	---	---	0

CI = confidence interval; Diff = difference; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; FIL = filgotinib; NMSC = nonmelanoma skin cancer; PYE = patient-years of exposure
Source: m2.7.4, Table 27

表 31　コホート 3（GS-US-418-3898 試験及び GS-US-418-3899 試験の併合；安全性解析対象集団）の日本人被験者における注目すべき有害事象の EAER の要約

	Japan Subjects					
	Non-model-based Descriptive Statistics			Model-based EAER Ratio (95% CI)		
Preferred Term	Filgotinib 200 mg (N=88) (PYE=128.2) n (EAER*)	Filgotinib 100 mg (N=45) (PYE=22.7) n (EAER*)	Placebo (N=35) (PYE=16.7) n (EAER*)	Filgotinib 200 mg vs Placebo	Filgotinib 100 mg vs Placebo	Filgotinib 200 mg vs 100 mg
感染症						
全ての感染症	123 (96.0)	15 (66.1)	21 (126.0)	0.8 (0.4,1.5)	0.5 (0.2,1.2)	1.5 (0.8,2.8)
重篤な感染症	1 (0.8)	0	0	NEst	NEst	NEst
帯状疱疹	7 (5.5)	0	0	NEst	NEst	NEst
日和見感染	1 (0.8)	0	0	NEst	NEst	NEst
NMSC を除く悪性腫瘍	0	2 (8.8)	0	NEst	NEst	NEst
NMSC	0	0	0	---	---	---
消化管穿孔	0	0	0	---	---	---
血栓塞栓症イベント						
静脈血栓症	0	0	0	---	---	---
肺塞栓症	0	0	0	---	---	---
動脈血栓症	0	0	0	---	---	---
脳血管イベント	0	0	0	---	---	---

CI = confidence interval; EAER = exposure-adjusted event rate per 100 PYE; EAER* = (number of events/PYE)*100; GEE = generalized estimating equations; NEst = not estimable; NMSC = nonmelanoma skin cancer; PYE = patient-years of exposure
Model-based EAER ratio and corresponding 95% CI were estimated using GEE model for longitudinal count data including treatment group adjusted for treatment period and patient population (biologic naive or biologic experienced) with an offset of natural log of exposure time.
Source: m2.7.4, Table 40

5.2.6　臨床検査値異常

フィルゴチニブの UC を対象とした臨床開発プログラムでは、臨床検査値の定期的な観察及び評価が行われた。全ての臨床検査項目の解析結果は、CTD 2.7.4、3 項で詳述した。なお、特に指定のない限り、本概括評価で提示する臨床検査値異常は、いずれも試験治療下で発現したものであり、単に臨床検査値異常と称する。本概括評価では、プラセボ対照コホートであるコホート 1 及びコホート 2 について、臨床検査値の解析結果を示す。GS-US-418-3899 試験では、臨床検査値異常に関して臨床的に重要な安全性シグナルは特定されなかった。本 LTE 試験の臨床検査値の解析結果は、CSR に示した（CTD 5.3.5.1.2、GS-US-418-3899 試験、Interim CSR、Section 11.7.3）。

5.2.6.1　Grade 1 以上の臨床検査値異常

以下の項では、注目すべき臨床検査項目について、Grade 1 以上の臨床検査値異常の発現状況を

要約する。

全体として、コホート 1 及びコホート 2 の全体集団では、報告された臨床検査値異常の大部分は重症度が Grade 1 又は 2 であり、Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常の発現頻度は低かった（CTD 2.7.4、3.1.2 項及び 3.2.2 項）。日本人集団でも同様の結果が認められた。

5.2.6.2　注目すべき臨床検査値の評価

5.2.6.2.1　肝機能に関する臨床検査値異常

コホート 1 の寛解導入試験期間及びコホート 2 の寛解維持試験期間において、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及び総ビリルビンの中央値は安定しており、投与群間で類似していた（CTD 2.7.4、3.1.1.2 項及び 3.2.1.2 項）。

コホート 1 及びコホート 2 では、Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常である AST 増加、ALT 増加及び総ビリルビン増加の EAIR は低く、フィルゴチニブ群と各プラセボ群で類似していた（CTD 2.7.4、3.1.2.1 項及び 3.2.2.1 項）。

LTE 試験である GS-US-418-3899 試験を含むフィルゴチニブの UC 臨床開発プログラムを通じて、ALT 又は AST が基準値上限（ULN）の 3 倍を上回り、同時に総ビリルビンが ULN の 2 倍を上回った被験者はいなかった（CTD 2.7.4、3.1.2.3 項及び 3.2.2.3 項；CTD 5.3.5.1.2、GS-US-418-3899 試験、Interim CSR、Section 11.7.3.1.1）。

5.2.6.2.2　全血球計算値に関する臨床検査値の評価

コホート 1 の寛解導入試験期間及びコホート 2 の寛解維持試験期間において、ヘモグロビン、リンパ球数及び血小板数の中央値は安定しており、投与群間で類似していた（CTD 2.7.4、3.1.1.1 項及び 3.2.1.1 項）。白血球数及び好中球数の中央値は、コホート 1 ではフィルゴチニブ群でプラセボ群と比較してわずかに減少したが、コホート 2 ではフィルゴチニブ群とそれぞれのプラセボ切替え群で類似しており、安定していた。

コホート 1 及びコホート 2 では、Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常であるヘモグロビン減少の EAIR は低く、投与群間で類似していた（CTD 2.7.4、3.1.2.1 項及び 3.2.2.1 項）。Grade 3 又は 4 の白血球減少及び好中球減少の発現頻度は低く、フィルゴチニブ群と各プラセボ群との間で EAIR に差は認められなかった。

5.2.6.2.3　脂質

コホート 1 では、空腹時総コレステロール及び空腹時高密度リポタンパク質（HDL）コレステロールは、フィルゴチニブ群でプラセボ群と比較してわずかに増加し、空腹時低密度リポタンパク質（LDL）コレステロールは全ての投与群でわずかに増加した（CTD 2.7.4、3.1.1.2 項）。コホート 2 では、空腹時総コレステロール、空腹時 LDL コレステロール及び空腹時 HDL コレステロールは、フィルゴチニブ群とそれぞれのプラセボ切替え群で概ね類似しており安定していたが、例外としてフィルゴチニブ 200 mg 群では、空腹時 LDL コレステロールがプラセボ切替え群と比較してわずかに増加した（CTD 2.7.4、3.2.1.2 項）。ただし、コホート 1 及びコホート 2 のいずれにおいても、空腹時 LDL/HDL コレステロール比は投与群を通じて安定していた。

有害事象共通用語規準（CTCAE）に基づく空腹時総コレステロールの重症度 Grade は、コホー

ト 1 及びコホート 2 のいずれの投与群でも被験者の大部分では各ベースライン時点から悪化しなかった（CTD 2.7.4、3.1.2.5 項及び 3.2.2.5 項）。Adult Treatment Panel III（ATP III）カテゴリーに基づく空腹時 LDL コレステロール値の悪化（すなわち、ベースライン時点で正常値［100 mg/dL 未満］又は正常値付近［100 mg/dL～130 mg/dL］であり Week 10 時点で境界高値［130 mg/dL～160 mg/dL］、高値［160 mg/dL～190 mg/dL］又は非常に高値［190 mg/dL 以上］へ悪化）がみられた被験者の割合は、フィルゴチニブ 200 mg 群及び 100 mg 群と各プラセボ群との間で概ね同程度であった。コホート 1 及びコホート 2 では、空腹時 HDL コレステロールが正常値（40 mg/dL～60 mg/dL）又は高値（60 mg/dL 以上）から低値（40 mg/dL 未満）となった被験者の割合は低く、全ての投与群間で類似していた。

5.2.6.2.4　クレアチンキナーゼ

コホート 1 及びコホート 2 では、クレアチンキナーゼ（CK）の中央値はフィルゴチニブ群で各プラセボ群と比較してわずかに増加したが、Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常の発現率は低く、投与群間で類似していた（CTD 2.7.4、3.1.1.2 項、3.1.2.1 項、3.2.1.2 項及び 3.2.2.1 項）。フィルゴチニブの UC 臨床開発プログラムを通じ、フィルゴチニブが投与された被験者での横紋筋融解症の報告はなかった（CTD 5.3.5.1.1、GS-US-418-3898 試験、Final CSR、Section 11.4；CTD 5.3.5.1.2、GS-US-418-3899 試験、Interim CSR、Section 11.7.3）。

5.2.7　副作用の分析

UC を対象とした臨床開発プログラムでの安全性データに基づき、副作用の評価を行った。概して、フィルゴチニブ 200 mg 及び 100 mg が投与された UC 被験者における全体的な安全性プロファイルは、RA 臨床開発プログラムで観察された RA 被験者における安全性プロファイルと一致していた。フィルゴチニブで特定されている副作用として、帯状疱疹、肺炎、上気道感染、尿路感染、好中球減少症、浮動性めまい、悪心及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加が挙げられる。UC 臨床開発プログラムにおいて、新たな副作用は特定されなかった。また、日本人集団に特有の安全性シグナルは認められなかった。

5.3　特別な患者集団における安全性

5.3.1　人口統計学的要因及び外因性要因に基づくサブグループ別の安全性

コホート 1 及びコホート 2 では、EAIR に基づきサブグループ解析を実施した。なお、一部のサブグループの被験者数は少なかったことから、サブグループ間での安全性の結果の直接比較は慎重に解釈すべきである。特別な患者集団及び状況下における安全性は、CTD 2.7.4、5 項に要約した。

年齢（65 歳未満又は 65 歳以上）、出生時の性別（男性又は女性）、人種（アジア系、黒人又はアフリカ系アメリカ人、白人及びその他）、地理的地域（米国又は米国以外）、生物学的製剤による前治療歴（ベースライン時点での TNFα 阻害剤若しくはベドリズマブに対する治療不成功歴の有無又は dual refractory/non-dual refractory 別）及び寛解導入試験のベースライン時点での全身性ステロイド剤及び／又は免疫調節剤の使用の有無に基づいて分類したサブグループを含め、解析

したいずれのサブグループでも、全ての有害事象、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現リスクが、フィルゴチニブ 200 mg 群又は 100 mg 群で各プラセボ群と比較して増加することを示すエビデンスは認められなかった。

寛解導入試験及び寛解維持試験のベースライン時点での全身性ステロイド剤又は免疫調節剤の使用の有無に基づくサブグループ解析の結果、全身性ステロイド剤又は免疫調節剤の併用の有無にかかわらず、フィルゴチニブ 200 mg 群又は 100 mg 群での感染症の EAIR は各プラセボ群と比較して増加しなかった。

コホート 1 及びコホート 2 の年齢に基づくサブグループ解析の結果、有害事象全体での EAIR は、65 歳以上の被験者の方が 65 歳未満の被験者よりも数値的に高かった。また、コホート 2 では、SOC「感染症および寄生虫症」の EAIR は、65 歳以上の被験者の方が 65 歳未満の被験者よりも数値的に高かった。ただし、コホート 1 及びコホート 2 のいずれにおいても、年齢に基づく両サブグループ（65 歳以上又は 65 歳未満）で有害事象の EAIR を SOC 及び PT レベルで評価した場合、フィルゴチニブ 200 mg 群又は 100 mg 群と各プラセボ群で概ね類似していた。

5.3.2　肝機能障害患者及び腎機能障害患者における安全性

本申請において、肝機能障害又は腎機能障害を有する患者における安全性について、新たな情報は得られていない。

5.3.3　小児における安全性

これまでに 18 歳未満の被験者におけるフィルゴチニブの安全性は検討されていない。

5.3.4　妊娠、授乳及び生殖能

5.3.4.1　妊娠

妊娠中の女性を対象とした適切かつ十分に管理されたフィルゴチニブの試験はない。

フィルゴチニブは胎児に有害な影響を及ぼす可能性があるため、妊娠期間中の本剤の使用は禁忌である。妊娠可能な女性は、フィルゴチニブの投与中及び投与中止後少なくとも 1 週間は有効な避妊法を用いるべきである。

UC 臨床開発プログラムでは、異性間での性交渉を行う生殖能力を有する男性及び女性被験者は、治験実施計画書に規定された避妊法の順守に同意することとされた。UC を対象とした臨床試験全体で、被験者本人の妊娠が 4 件（うち 1 件はフィルゴチニブ 100 mg 群の被験者 1 例での異所性妊娠）、被験者のパートナーの妊娠が 5 件報告された（CTD 2.7.4、5.4.1 項）。

妊娠（パートナーの妊娠を含む）に関する個々の被験者の叙述は CTD 2.7.4、2.4 項に示した。

5.3.4.2　授乳

本申請において、フィルゴチニブが授乳に及ぼす影響について、新たな情報は得られていない。

5.3.4.3　生殖能

本申請において、フィルゴチニブが非臨床モデルの生殖能に及ぼす影響について、新たな情報は得られていない。

ヒトの精子生成量及び男性生殖能に対するフィルゴチニブの潜在的影響は現時点では不明である。ヒト男性でのリスクを評価するために、ギリアド社は 2 つの臨床試験（GS-US-418-4279［MANTA］試験及び GLPG0634-CL-227［MANTA-RAy］試験）を実施中である。

5.4　市販後データ

本申請時点において、収載すべき市販後安全性データはない。

5.5　安全性に関する結論

中等症から重症の活動性 UC を有する生物学的製剤に未治療及び既治療の被験者での安全性に関する結論は以下のとおりであった。

- GS-US-418-3898 試験及び GS-US-418-3899 試験を含めたフィルゴチニブ UC 併合データセットにおいて、計 1253 例の被験者にフィルゴチニブが少なくとも 1 回投与され、曝露期間の合計は 1567.4 PY であった（中央値 = 68.1 週間、範囲 = 0.3～166.7 週間）。このうち 800 例（63.8%）の被験者にフィルゴチニブが少なくとも 1 年間投与された。大部分の被験者（971 例）にフィルゴチニブ 200 mg が投与され、曝露期間の合計は 1207.4 PY であった。これらの被験者の大部分（621 例、64.0%）にフィルゴチニブ 200 mg が少なくとも 1 年間投与された。
- フィルゴチニブ 200 mg 及び 100 mg の忍容性は、生物学的製剤に未治療の被験者及び生物学的製剤に既治療の被験者のいずれにおいても概ね良好であった。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は低く、フィルゴチニブ 200 mg 群、100 mg 群及びプラセボ群での発現率は類似していた。
- 最もよくみられた有害事象は、潰瘍性大腸炎及び上咽頭炎であった。
- GS-US-418-3898 試験及び GS-US-418-3899 試験では、死亡はまれであった。全体で 3 件の死亡が報告され、死亡に至った有害事象のうち、フィルゴチニブと関連ありと判断されたものはなかった。
- 大部分の被験者が寛解導入療法の開始時に免疫抑制剤（ステロイド剤又は免疫調節剤）を投与されていたにもかかわらず、フィルゴチニブの UC 臨床開発プログラムでの EAIR 及び EAER を解析した結果、重篤な感染症、帯状疱疹及び日和見感染の発現率が、フィルゴチニブ 200 mg 群又は 100 mg 群でプラセボ群と比較して増加することを示唆するエビデンスは認められなかった。報告された帯状疱疹感染は非重篤で、合併症を伴わず、ほとんどが Grade 1 又は 2 であった。
- 年齢、性別、人種、地理的地域又は寛解導入試験及び寛解維持試験のベースライン時点での免疫抑制剤（ステロイド剤又は免疫調節剤）の併用の有無に基づく各サブグループにおいて、感染症の発現率がフィルゴチニブ 200 mg 群又は 100 mg 群でプラセボ群と比較して増加することを示唆するエビデンスは認められなかった。
- NMSC を含む悪性腫瘍の発現頻度は低かった。30 日間の追跡調査期間後に発現した可能性のある悪性腫瘍（NMSC を含む）を分析した結果、追加の事象は特定されなかった。
- 血栓塞栓症イベントの発現頻度は低かった。GS-US-418-3898 試験及び GS-US-418-3899 試験でフィルゴチニブが投与された被験者のうち、フィルゴチニブ 200 mg が投与された 1 例で

肺塞栓症が報告された。30 日間の追跡調査期間後に発現した可能性のある肺塞栓症を分析した結果、追加の事象は特定されなかった。

- フィルゴチニブ群ではプラセボ群と比較して白血球数中央値及び好中球数中央値がわずかに減少し、CK の中央値がわずかに増加したが、白血球減少、好中球減少及び CK 増加に関する Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常の発現率は低く、投与群間で類似していた。
- HDL コレステロール及び LDL コレステロールの中央値は、フィルゴチニブ 200 mg 群ではプラセボ群と比較してわずかに増加した。しかし、HDL コレステロール及び LDL コレステロールに臨床的に重要な変化がみられた被験者の割合は投与群間で類似していた。
- フィルゴチニブで特定されている副作用として、帯状疱疹、肺炎、上気道感染、尿路感染、好中球減少症、浮動性めまい、悪心及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加が挙げられる。UC を対象とした第 2b/3 相試験の安全性の結果の評価において、フィルゴチニブによる新たな副作用は特定されなかった。
- 日本人集団におけるフィルゴチニブの忍容性は良好であった。ただし、日本人集団の被験者数は少なかったことから、結果の解釈は慎重に行うべきである。
- 日本人集団での治験薬の曝露状況、人口統計学的特性及び他のベースライン特性、有害事象、重篤な有害事象、死亡、治験薬の投与中止に至った有害事象、注目すべき有害事象及び臨床検査値を解析した結果、日本人集団におけるフィルゴチニブの安全性プロファイルは全体集団と概ね一致していることが示された。
- 日本人集団に固有の新たな安全性シグナルは認められなかった。

6　ベネフィットとリスクに関する結論

6.1　治療の背景

中等症から重症の活動性 UC の成人患者における寛解導入及び維持療法に対するフィルゴチニブの良好なベネフィット／リスクプロファイルについて、以下に考察する。

6.1.1　潰瘍性大腸炎

従来の治療では十分な効果が得られなかった中等症から重症の活動性 UC の成人患者に対し、生物学的製剤による分子標的治療として最初にインフリキシマブが承認され、以降、今日では 4 種類の異なる作用機序に基づく薬剤が使用可能となっている。しかしながら、中等症から重症の活動性 UC は、疾患経過の予測が困難であるほか、効果予測バイオマーカーが確立されておらず、生物学的製剤では一次無効又は二次無効がみられるため、未だ治療の難しい疾患である [6]。したがって、治療効果が見込まれ、持続的に使用可能で、かつ忍容性にも優れた新規の治療選択肢に対するニーズが依然として存在する。本邦においては、UC は厚生労働省の定める指定難病の 1 つとされている。

UC の自然史及び疾患経過に関して数十年にわたって知見が蓄積され、UC の治療目標は、症状のコントロール（直腸出血及び用便習慣の改善）から長期での関連合併症の予防へと変遷してきた [28]。最近の報告より、粘膜治癒と臨床的アウトカムの改善（疾患再発、手術、入院及び結腸直腸癌のリスク低減など）との関連性が示唆されている [10, 25]。UC の治療では、内視鏡所見などの客観的エビデンスに基づいて炎症領域の経過を観察し、治療目標を設定することが重要視されてきている。また、UC の組織学的寛解が、ステロイドフリー寛解及び無再発生存期間の重要な予測因子であることが報告されている [8, 16]。

6.1.2　既存の治療法

中等症から重症の活動性 UC の患者に対する寛解導入及び維持療法として抗 TNFα 製剤が有効であり、現在、インフリキシマブ、アダリムマブ及びゴリムマブが使用されている。また、近年、抗インテグリン抗体（ベドリズマブ）や抗 IL-12/IL-23 抗体（ウステキヌマブ）などの新しいクラスの生物学的製剤も中等症から重症の活動性 UC の治療において有効であることが示されている。

一方で、標準治療の 1 つとなった生物学的製剤には、一次無効及び二次無効の問題が未だ残されている。また、生物学的製剤による治療におけるデメリットとして、非経口投与や冷所保存に伴う不都合のほか、免疫原性の出現や患者が内服治療を希望するといった可能性が挙げられる。

これらの新規治療に対する臨床上のニーズに基づき、JAK 阻害剤などの新規作用機序を有する経口投与可能な治療法が開発された。これまでに、JAK 阻害剤では、トファシチニブのみが UC に対する治療薬として唯一承認されている。

トファシチニブ（ゼルヤンツ®）は、本邦では 2018 年に中等症から重症の活動性 UC（既存治療で効果不十分な患者に限る）に対する寛解導入及び維持療法として承認された。米国では、TNFα 阻害剤に対し効果不十分又は不耐容の中等症から重症の活動性 UC の成人患者に対する治療薬として承認されている。欧州では、2018 年に従来治療又は生物学的製剤のいずれかに対し効果不十分若しくは無効又は不耐容であった中等症から重症の活動性 UC の成人患者に対する治療薬として承認された。一方で、トファシチニブの使用と重篤な感染症及び悪性腫瘍のリスク増加との関

連性が認められている。また、近年、トファシチニブを投与中の患者で、肺塞栓症（致死例を含む）や深部静脈血栓症を含む重篤な静脈血栓塞栓症イベントが報告され、トファシチニブの各国・地域の添付文書に警告や使用上の注意が追加された。

6.2　ベネフィット

GS-US-418-3898 試験は、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、第 2b/3 相試験であり、生物学的製剤に未治療及び既治療の中等症から重症の活動性 UC の成人被験者を対象とした寛解導入及び維持療法におけるフィルゴチニブの有効性及び安全性の評価を目的としてデザインされた。

今般、従来治療又は生物学的製剤のいずれかに対し効果不十分若しくは無効又は不耐容の中等症から重症の活動性 UC の成人患者に対する治療として、フィルゴチニブの承認申請を行う。本承認申請は、GS-US-418-3898 試験の寛解導入期及び寛解維持期で示された臨床的ベネフィットに基づいている。本試験には、難治性かつ炎症負荷の高い被験者集団が組み入れられた。

現在、複数かつ異なるクラスの既存治療で効果が得られない UC 患者が認められるが、UC の臨床試験でも、以前に比べ、難治性の高い被験者集団が対象とされるようになっている[20]。本試験でも、組入れ被験者の約半数は生物学的製剤に未治療（コホート A 寛解導入試験）であったが、これらの被験者は免疫調節剤などの従来の治療が不成功又はステロイド依存性であり、また、その約半数ではベースライン時の内視鏡所見で潰瘍（内視鏡サブスコア 3）が認められた。これら被験者における UC の高い疾患活動性及び炎症負荷を考慮すると、コホート A の被験者での生物学的製剤による治療が行われていなかったこと（未治療）は、当該集団での疾患の重症度よりも各国・地域での生物学的製剤の使用可否の差に影響を受けた可能性があり、コホート A 寛解導入試験での被験者の組入れはポーランド、インド及びウクライナで最も多かった（CTD 5.3.5.1.1、GS-US-418-3898 試験、Final CSR、Table 15.8.1.1.1）。高い疾患活動性及び炎症負荷にもかかわらず、生物学的製剤に未治療の被験者のうち約 3 分の 2（66.5%）がフィルゴチニブ 200 mg QD による 10 週間の治療により MCS 改善を指標とする臨床的ベネフィットを達成し、また、約 4 分の 1（26.1%）では EBS 寛解の達成に至った。また、生物学的製剤に未治療の被験者の約半数（48.6%）は Week 58 時点で臨床的寛解を達成しており、フィルゴチニブ 200 mg による寛解維持療法の持続的な有効性が示された。なお、有効性評価項目に関する結果は、日本人集団と全体集団で概ね一貫性がみられた。

GS-US-418-3898 試験に組み入れられた生物学的製剤に既治療の被験者（コホート B 寛解導入試験）の炎症負荷及び疾患活動性は高く、大部分（77.8%）がベースラインでの内視鏡サブスコア 3 の被験者であった。これらの被験者のうち約 40%が TNFα 阻害剤及びベドリズマブの両剤に対する治療不成功歴を有しており、UC を対象としたこれまでの臨床試験で最も難治性の高い集団が組み入れられたことを示唆している。これら被験者集団での高い難治性にもかかわらず、フィルゴチニブ 200 mg による 10 週間の治療により、被験者の半数以上（53.1%）に MCS 改善を指標とする臨床的ベネフィットが認められた。MCS 改善に関するこの好ましい傾向は、日本人集団の生物学的製剤に既治療の被験者でも認められ、フィルゴチニブ 200 mg 群及びプラセボ群での MCS 改善率は、それぞれ 62.1%及び 14.3%であった。生物学的製剤に既治療の被験者では、大部分が寛解導入療法により臨床的寛解には至らなかったものの、症状及び徴候に臨床的改善が認められ、JAK1 阻害剤により他の作用機序を有する薬剤で治療不成功となった患者の疾患状態が改

善されることが示唆された。これらの生物学的製剤に既治療の被験者に対する寛解維持療法では、フィルゴチニブ 200 mg により UC の症状及び徴候は更に改善し、被験者のほぼ 4 分の 1（23.9%）が Week 58 時点で EBS 寛解を達成した。日本人集団でも同様の傾向がみられ、生物学的製剤に既治療の被験者における Week 58 時点での EBS 寛解率は、フィルゴチニブ 200 mg 群の 23.1%に対し、プラセボ切替え群では 0%であった。注目すべき点として、全体集団の生物学的製剤に既治療の被験者のうち EBS 寛解を達成した被験者の割合は、TNFα 阻害剤、ベドリズマブ又はそれら両剤に対する治療不成功歴を有する被験者を通じて同程度であった。

生物学的製剤に未治療の中等症から重症の活動性 UC の被験者におけるサブグループ解析では、Week 10 時点の EBS 寛解を指標とする臨床的寛解導入効果は、層別因子（ステロイド剤又は免疫調節剤の併用の有無）、人口統計学的因子及びベースラインの疾患特性に基づくいずれのサブグループでも、フィルゴチニブ 200 mg の方がプラセボよりも良好な結果を示した。同様に、生物学的製剤に既治療の中等症から重症の活動性 UC の被験者では、Week 10 時点の EBS 寛解を指標とする臨床的寛解導入効果は、層別因子（ステロイド剤又は免疫調節剤の併用の有無、前治療の生物学的製剤に対する曝露状況）、人口統計学的因子、ベースラインの疾患特性及び生物学的製剤による前治療歴に基づくいずれのサブグループでも、フィルゴチニブ 200 mg の方がプラセボよりも良好な結果を示した。また、Week 58 時点の EBS 寛解を指標とする寛解維持について、層別因子（寛解導入試験の参加コホート［コホート A 又は B］、ステロイド剤又は免疫調節剤の併用の有無）、人口統計学的因子、ベースラインの疾患特性及び生物学的製剤による前治療歴に基づくサブグループで比較したところ、フィルゴチニブ 200 mg の方がプラセボよりも一貫して良好な結果を示した。また、上述のように、生物学的製剤に既治療の被験者のうち EBS 寛解を達成した被験者の割合は、TNFα 阻害剤、ベドリズマブ又はそれら両剤に対する治療不成功歴を有する被験者を通じて同程度であった。

生物学的製剤に未治療及び既治療の被験者を対象としたいずれの寛解導入試験においても、フィルゴチニブは速やかに効果を発現し、早期の Week 2 時点から直腸出血及び排便回数の改善が認められた。また、寛解導入試験の Week 10 までに、IBDQ、SF-36、EQ-VAS 及び WPAI を指標とする QOL の改善が認められた。

さらに、フィルゴチニブの投与により、炎症マーカーである hs-CRP の減少（寛解導入試験の Week 2 から減少）及び便中カルプロテクチンの減少が認められ、寛解維持試験を通して維持された。

UC の寛解維持療法における第一の目標はステロイドフリー寛解の維持であり、長期のステロイド剤の使用に伴う副作用や合併症のリスクを軽減する。このため、各国・地域の治療ガイドラインは、UC の患者に対する寛解維持目的のステロイド剤の使用を推奨していない[11, 18]。寛解維持試験への登録時点でステロイド剤を使用していた被験者のうち、フィルゴチニブ 200 mg 群では約 4 分の 1（27.2%）が Week 58 時点で 6 ヵ月間のステロイドフリーEBS 寛解を達成した。GS-US-418-3898 試験に設定されたステロイドフリー寛解の基準を達成するためには Week 58 前の 6 ヵ月間にわたり完全にステロイド剤の使用を中止する必要があり、これは UC を対象としたこれまでの臨床試験では最も厳格なもので、臨床的に重要な注目すべき結果を示していると考えられる。

組織学的寛解は、エビデンスの増加に伴い、疾患の改善をあらわす新たな潜在的治療目標として認識されつつある[28]。また、組織学的寛解は、3 年間に及ぶ追跡調査によりステロイドフリー

寛解及び臨床的再発との高い相関を示す予測因子であることが確認されており、中央値で 6 年間に及ぶ追跡調査でも入院率及びステロイド剤の使用率の低下との相関がみられた。GS-US-418-3898 試験に設定された Geboes 組織学的寛解もまた、粘膜固有層の好中球の消失を指標とする厳格な評価項目であったが、フィルゴチニブ 200 mg による寛解維持療法での Geboes 組織学的寛解率は 38.2%であった。日本人集団でも同様の結果が認められ、フィルゴチニブ 200 mg による寛解維持療法での Geboes 組織学的寛解率は 30.0%であった。これらのデータは、中等症から重症の活動性 UC 患者の多くでフィルゴチニブ 200 mg の寛解維持療法により長期アウトカムの改善が期待できる可能性を示唆している。

本邦における現時点で使用可能な中等症から重症の活動性 UC に対する治療薬として、5-ASA 製剤、ステロイド剤、免疫調節剤及び抗体製剤（生物学的製剤）が挙げられる。生物学的製剤は、従来の治療で効果が得られなかった患者に対し臨床的ベネフィットをもたらすものの、デメリットとして、非経口投与や、しばしば毒性や治療効果の消失がみられる。免疫原性の出現は生物学的製剤の効果の減弱／消失に寄与し得る。生物学的製剤の使用による免疫原性は経時的に低下する傾向があるものの、一度免疫原性が出現すると、治療中止後も数年間にわたり持続する場合もある。また、モノクローナル抗体の使用では、薬物曝露量の患者個体内及び個体間変動が大きく、治療効果の最適化を図るためには、多くの場合、抗体の全身血中濃度のモニタリングが必要となる。経口投与可能なフィルゴチニブは、注射剤の投薬に伴う来院や苦痛などの患者負担を軽減し、至適濃度の維持を目的とする薬物モニタリングも不要となることから、患者への更なる臨床的ベネフィットをもたらすものと考えられる。

6.3　リスク

中等症から重症の活動性 UC の被験者において、フィルゴチニブは 200 mg 及び 100 mg のいずれの用量でも良好な忍容性を示した（5.2.3.1 項）。データカットオフ時点で 1253 例の UC 被験者（日本人被験者 103 例を含む）にフィルゴチニブが少なくとも 1 回投与され、曝露期間の合計は 1567.4 PY（中央値 = 68.1 週間、範囲 = 0.3～166.7 週間）、その内訳は、フィルゴチニブ 200 mg が 1207.4 PY、フィルゴチニブ 100 mg が 360.0 PY であった。寛解導入試験及び寛解維持試験における死亡、重篤な有害事象、Grade 3 以上の有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の EAIR は低く、フィルゴチニブ各群とプラセボ群（フィルゴチニブからのプラセボ切替え群を含む）で概ね同程度であった。GS-US-418-3898 試験及び GS-US-418-3899 試験で報告された全有害事象に関する EAER を解析した結果、更なる安全性の問題は認められず、プラセボ対照寛解導入試験及び寛解維持試験で観察された安全性プロファイルを裏付けるものであった。また、日本人被験者における安全性プロファイルは、全体集団と概ね同様であった。

現時点で使用可能な中等症から重症の活動性 UC に対する治療薬はいずれも免疫を抑制することから、使用によって感染症のリスクは増加する。ステロイド剤、免疫調節剤及び TNFα 阻害剤は感染症のリスクをそれぞれ増加させるが、それらの併用により、IBD 患者での日和見感染のリスクが著しく増加することが報告されている [7, 17, 23, 24]。また、日本人を含む東アジア系の患者では、チオプリン製剤の投与により、*NUDT15* 遺伝子多型に伴う白血球減少症や全脱毛などの重大な副作用がみられる。JAK 阻害剤も免疫調節作用を有し、また、フィルゴチニブの UC に対する第 2b/3 相試験では免疫調節剤（アザチオプリン、6-メルカプトプリン［6-MP］、メトトレキサー

ト［MTX］）及びステロイド剤の併用を許容していたことから、UC 臨床開発プログラムで報告された感染症及び重篤な感染症を注目すべき有害事象として取り扱い、評価を行った。しかし、寛解導入試験及び寛解維持試験のいずれにおいても、感染症及び重篤な感染症の発現率はフィルゴチニブを投与された被験者とプラセボを投与された被験者で同程度であった。また、65 歳超の被験者やステロイド剤又は免疫調節剤を併用する被験者を含む高リスク集団において、フィルゴチニブの投与に伴い重篤な感染症のリスクが増加することを示すエビデンスは認められなかった。プラセボ対照投与期に報告された日和見感染は 1 件のみで、軽度の食道カンジダ症であった。帯状疱疹の発現はまれで、他の JAK 阻害剤での報告[19]と比較して発現率は低く、報告された帯状疱疹感染のほとんどは非重篤で合併症を伴わず、重症度は Grade 1 又は 2 であった。コホート 3 の解析結果でも、フィルゴチニブ各群での重篤な感染症及び日和見感染の発現率は両投与期を通して一貫して低かった。

近年、心血管系のリスク因子を 1 つ以上有する 50 歳以上の RA 患者を対象とした市販後データで、JAK 阻害剤と静脈血栓塞栓症のリスク及び死亡率の増加との関連性が示された[4, 27]。フィルゴチニブの UC を対象とした臨床開発プログラムでは血栓塞栓症イベントの発現はまれであり、寛解導入試験のフィルゴチニブ 200 mg 群の 1 例で肺塞栓症が認められた。フィルゴチニブ群ではこれ以外に血栓塞栓症イベントは認められなかったが、プラセボ群では 2 例で静脈血栓症が認められた。また、動脈血栓症又は脳血管イベントを発現した被験者のほとんどは、既知の心血管リスク因子を有していた。

フィルゴチニブの UC 臨床開発プログラム（寛解導入試験、寛解維持試験及び LTE 試験）を通して、3 件の死亡が認められた。死亡した 3 例のいずれの被験者にも死亡に至った有害事象の発現に寄与し得るリスク因子又は医学的な状態が認められ、死亡に至ったいずれの有害事象も治験責任医師によりフィルゴチニブとの関連性は否定された。

IBD 患者での悪性腫瘍のリスクは、近年の生物学的製剤の使用増加に加え、生物学的製剤はしばしば免疫調節剤と併用されることから、新たな安全性の懸念となりつつある。フィルゴチニブの UC 臨床開発プログラムでは、NMSC を含む悪性腫瘍の発現はまれであり、悪性腫瘍の種類や発現時期にフィルゴチニブとの関連を示唆する傾向は認められなかった。また、リンパ腫の報告はなかった。

他の JAK 阻害剤の臨床試験において、消化管穿孔が報告されており、また、トシリズマブが投与された患者では消化管穿孔のリスクが増加することから、JAK 阻害剤による IL-6 経路の阻害は潜在的な発現機序となり得る[12]。しかしながら、フィルゴチニブの UC に対する第 2b/3 相試験を通して、フィルゴチニブ群に消化管穿孔は認められなかった。

安全性に関するサブグループ解析の結果、年齢、性別、人種、地理的地域又は寛解導入試験及び寛解維持試験のベースライン時点の免疫調節剤及び／又はステロイド剤の併用の有無に基づくいずれのサブグループでも、感染症の EAIR がフィルゴチニブ 200 mg 群又は 100 mg 群でプラセボ群と比較して増加することを示唆するエビデンスは認められなかった。

血液学的パラメータにフィルゴチニブの投与と関連する臨床的に重要な変化は認められなかった。ただし、登録時の組入れ基準でヘモグロビン 8 g/dL 未満、好中球数 1.5×10^9/L 未満又はリンパ球数 0.75×10^9/L 以下の患者の組入れを除外していたほか、治験薬の投与中止基準としてヘモグロビン 7.5 g/dL 未満の症候性貧血、発熱性好中球減少症（体温 38.3℃ 超かつ好中球絶対数 1,000/mm^3 未満）又は 2 回連続での好中球数 0.75×10^9/L 未満を設けていた。寛解導入試験及び寛

解維持試験において、ヘモグロビン、リンパ球数及び血小板数は安定しており、投与群間で同程度であったが、白血球数及び好中球数の中央値は、フィルゴチニブ群の方がプラセボ群よりもわずかに減少した。臨床検査値異常の重症度は全体的に低く、Grade 3 又は 4 の白血球減少及び好中球減少の EAIR は低かった。同様に、生化学的パラメータにフィルゴチニブの投与と関連する臨床的に重要な変化は認められなかった。CK の中央値は、フィルゴチニブ群ではプラセボ群に比べわずかに増加したが、フィルゴチニブの UC に対する第 2b/3 相試験を通して、フィルゴチニブを投与された被験者に横紋筋融解症は認められなかった。空腹時 HDL コレステロール及び空腹時 LDL コレステロールは、フィルゴチニブ 200 mg の投与により増加したが、空腹時 LDL/HDL 比は安定していた。総コレステロールの変動が認められた被験者の割合は低く、ベースラインにおける ATP III 分類に基づく空腹時 LDL コレステロールのベースラインからの悪化がみられた被験者の割合は投与群間で概ね同程度であった。また、空腹時 HDL コレステロールのベースラインからの悪化がみられた被験者の割合は低く、投与群間で類似していた。脂質の変動が認められたが、炎症性疾患の患者に JAK 阻害剤を投与した場合にみられる所見と一致していた[1]。

計 103 例の日本人被験者にフィルゴチニブが少なくとも 1 回投与され、フィルゴチニブ 200 mg を 1 年以上投与された日本人被験者は 69 例であった。この被験者数は、長期投与が想定される医薬品に求められる 100 例以上の安全性情報に達していない。しかし、UC は本邦で指定難病の 1 つであり、日本人の患者数は限られているため、国内で実施する UC の臨床試験において症例集積は容易ではないことを考慮すると、この被験者数は許容可能と考える。また、フィルゴチニブが投与された UC 被験者における全体的な安全性プロファイルは、RA 被験者で観察された安全性プロファイルと概ね一致していた。日本人被験者における安全性評価として、フィルゴチニブ 200 mg を 1 年以上投与したときの忍容性は 94 例の日本人 RA 被験者で評価済みである。なお、これらの大部分は高齢かつ併存疾患を有する被験者であった。当該データは RA を適応症としたフィルゴチニブの使用に関する承認申請資料に含まれており、機構に提出済みである。UC 又は RA 日本人集団のいずれにおいても、全体集団との比較により新たに認められた安全性所見はなかった。

非臨床試験のフィルゴチニブが投与された動物で、受胎能の低下、精子形成障害及び雄の生殖器への病理組織学的影響が認められた。ヒト男性でのリスクを評価するため、ギリアド社は GS-US-418-4279（MANTA）試験及び GLPG0634-CL-227（MANTA-RAy）試験の 2 つの臨床試験を実施中である。現時点ではこれら臨床試験の結果は得られていないことから、受胎能低下の潜在的リスクの最小化のため、動物試験での所見を本剤の添付文書に適切に記載するとともに、追加のリスク最小化策として医療従事者及び患者向けの資材により注意喚起を行い、適正使用を確保してきた。

65 歳以上の患者でのデータは限られており、また、GS-US-418-3898 試験では被験者の組入れを 18 歳から 75 歳までに限定していたため、現時点では 75 歳以上の患者での使用経験はない。これまでに得られたデータでは、高齢者でのリスクの増加は示唆されておらず、高齢者への投与において用量調節は推奨されていない。現時点で、小児又は 18 歳未満の患者を対象にフィルゴチニブの有効性及び忍容性を評価した臨床開発プログラムは実施されておらず、これら患者集団における本剤の使用は推奨されない。

6.4　ベネフィット／リスク評価

UC 患者に対する治療法の著しい進歩にもかかわらず、治療ガイドラインで推奨される既存の治療法が無効又は効果不十分の患者が依然として存在し、安全かつ有効な新たな治療選択肢に対するアンメットメディカルニーズが残されている。

今般、申請する本剤の通常の用法及び用量は、フィルゴチニブ 200 mg の 1 日 1 回投与による寛解導入及び維持療法である。フィルゴチニブ 200 mg は、生物学的製剤に未治療及び既治療の両被験者集団の寛解導入及び維持において、global analysis ではプラセボと比較して優れた有効性を示した。一方、Japan specific analysis では、生物学的製剤に既治療の被験者集団における寛解導入に関してプラセボとの有意差を認めなかった。フィルゴチニブ 200 mg の治療効果は、生物学的製剤に対する治療不成功歴を有する被験者及び TNFα 阻害剤及びベドリズマブの両剤に対する dual refractory の被験者を含め、全てのサブグループを通じて一貫していた。

フィルゴチニブ 100 mg は、生物学的製剤に未治療又は既治療の中等症から重症の活動性 UC 患者のいずれにおいても、寛解導入に関する主要評価項目を達成しなかった。一方、フィルゴチニブ 100 mg は、Week 58 時点で寛解維持に関する主な副次評価項目、すなわち、持続的 EBS 寛解、6 ヵ月間のステロイドフリーEBS 寛解、内視鏡サブスコア 0 及び Geboes 組織学的寛解は達成しなかったが、主要評価項目を達成した。以上より、申請用法及び用量は「通常、成人にはフィルゴチニブとして 200 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、維持療法では、患者の状態に応じて 100 mg を 1 日 1 回投与できる。」とした。

中等症から重症の活動性 UC の被験者において、フィルゴチニブは 200 mg 及び 100 mg のいずれの用量でも良好な忍容性を示し、プラセボ対照の寛解導入試験及び寛解維持試験において、フィルゴチニブに関連した臨床的に重要な毒性は認められなかった。また、安全性に関するサブグループ解析の結果、年齢、性別、人種、地理的地域及び UC に対する併用薬の有無に基づくいずれのサブグループでも、フィルゴチニブの投与と有害事象の発現との間に関連性は示唆されなかった。感染症の発現率は、全体的に高齢被験者で高かったが、フィルゴチニブでの有害事象の発現率がプラセボと比較して増加する傾向はみられなかった。

全体として、フィルゴチニブのベネフィット／リスクプロファイルは、全体集団と日本人集団で同様であった。

GS-US-418-3898 試験及び GS-US-418-3899 試験で観察されたフィルゴチニブの有効性及び安全性の結果は、JAK1 活性の調節によって、重要な安全性のリスクを引き起こすことなく、UC 患者に臨床的ベネフィットをもたらすことが可能であることを示した。また、フィルゴチニブによる薬物相互作用の可能性は低く、本剤は経口投与であることから注射剤の投薬に伴う来院や苦痛などの患者負担は軽減される。フィルゴチニブは至適濃度の維持を目的とする薬物モニタリングが不要であることから、中等症から重症の活動性 UC の治療薬としてより広範に使用できる可能性がある。

結論として、これまでに得られた有効性及び安全性のデータから、フィルゴチニブの良好なベネフィット／リスク関係が確認された。フィルゴチニブによって、UC に対する既存治療（従来治療及び生物学的製剤を含む）で効果不十分の中等症から重症の活動性 UC 患者に対する新しい治療選択肢が提供され、重要なアンメットニーズが充足されると考える。

7　参考文献

1 Choy EH. Clinical Significance of Janus Kinase Inhibitor Selectivity. Rheumatology (Oxford) 2019;58:953-62.

2 European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Ulcerative Colitis. London. January, 2008.

3 European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Ulcerative Colitis. Draft Rev 1. July, 2016.

4 European Medicines Agency (EMEA). EMA Confirms Xeljanz to Be Used With Caution in Patients at High Risk of Blood Clots [Press Release]. 15 November. 2019:

5 Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med 2013;369 (8):699-710.

6 Feuerstein JD, Cheifetz AS. Ulcerative colitis: epidemiology, diagnosis, and management. Mayo Clin Proc 2014;89 (11):1553-63.

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

8 Frieri G, Galletti B, Di Ruscio M, Tittoni R, Capannolo A, Serva D, et al. The prognostic value of histology in ulcerative colitis in clinical remission with mesalazine. Therapeutic advances in gastroenterology 2017;10 (10):749-59.

9 Fukunaga K, Matsumoto T. Current status and future perspectives of leukocytapheresis for inflammatory bowel disease. J Gastroenterol Hepatol 2012;27 (6):997-1003.

10 Gupta RB, Harpaz N, Itzkowitz S, Hossain S, Matula S, Kornbluth A, et al. Histologic Inflammation Is a Risk Factor for Progression to Colorectal Neoplasia in Ulcerative Colitis: A Cohort Study. Gastroenterology 2007;133 (4):1099-105; quiz 340-1.

11 Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. Journal of Crohn's & colitis 2017;11 (7):769-84.

12 Harigai M. Growing Evidence of the Safety of JAK Inhibitors in Patients with Rheumatoid Arthritis. Rheumatology 2019;58:i34-i42.

13 Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Chen DM, et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4 (5):621-30.

14 Murakami Y, Nishiwaki Y, Oba MS, Asakura K, Ohfuji S, Fukushima W, et al. Estimated prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in Japan in 2014: an analysis of a nationwide survey. J Gastroenterol 2019;54 (12):1070-7.

15 Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide Incidence and Prevalence of Inflammatory Bowel Disease in the 21st Century: A Systematic Review of Population-Based Studies. Lancet 2017;390:2769-78.

16 Ponte A, Pinho R, Fernandes S, Rodrigues A, Alberto L, Silva JC, et al. Impact of Histological and Endoscopic Remissions on Clinical Recurrence and Recurrence-free Time in Ulcerative Colitis. Inflammatory bowel diseases 2017;23 (12):2238-44.

17 Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S, Chowers Y, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. Journal of Crohn's & colitis 2014;8 (6):443-68.

18 Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. Am J Gastroenterol 2019;114:384-413.

19 Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. N Engl J Med 2017;376 (18):1723-36.

20 Sands BE, Cheifetz AS, Nduaka CI, Quirk D, Wang W, Maller E, et al. The Impact of Raising the Bar for Clinical Trials in Ulcerative Colitis. Journal of Crohn's & colitis 2019a;13 (9):1217-26.

21 Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johanns J, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. N Engl J Med 2019b;381 (13):1201-14.

22 Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, Murad MH. Systematic Review with Network Meta-Analysis: First- and Second-Line Pharmacotherapy for Moderate-Severe Ulcerative Colitis. Aliment Pharmacol Ther 2018;47 (2):162-75.

23 Targownik LE, Bernstein CN. Infectious and malignant complications of TNF inhibitor therapy in IBD. Am J Gastroenterol 2013;108 (12):1835-42, quiz 43.

24 Toruner M, Loftus EV, Jr., Harmsen WS, Zinsmeister AR, Orenstein R, Sandborn WJ, et al. Risk Factors for Opportunistic Infections in Patients With Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology 2008;134 (4):929-36.

25 Travis SP, Higgins PD, Orchard T, Van Der Woude CJ, Panaccione R, Bitton A, et al. Review article: defining remission in ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2011;34 (2):113-24.

26 U.S. Department of Health and Human Services (DHHS), Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Ulcerative Colitis: Clinical Trial Endpoints Guidance for Industry. Draft Guidance. August, 2016.

27 U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA approves Boxed Warning about increased risk of blood clots and death with higher dose of arthritis and ulcerative colitis medicine tofacitinib (Xeljanz, Xeljanz XR). Available at: https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-approves-boxed-warning-about-increased-risk-blood-clots-and-death-higher-dose-arthritis-and. Accessed: 24 August 2020. Last Updated: 26 July. 2019:

28 Ungaro R, Colombel JF, Lissoos T, Peyrin-Biroulet L. A Treat-to-Target Update in Ulcerative Colitis: A Systematic Review. Am J Gastroenterol 2019;114:874-83.

29 Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. Lancet 2016:1-15.