

審議結果報告書

令和4年8月29日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] スキリージ点滴静注600mg、同皮下注360mgオートドージャー
[一般名] リサンキズマブ（遺伝子組換え）
[申請者名] アッヴィ合同会社
[申請年月日] 令和3年11月12日

[審議結果]

令和4年8月25日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は6年、製剤は劇薬に該当するとされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和4年8月10日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] ①スキリージ点滴静注 600 mg、②同皮下注 360 mg オートドージャー
- [一般名] リサンキズマブ（遺伝子組換え）
- [申請者] アッヴィ合同会社
- [申請年月日] 令和3年11月12日
- [剤形・含量] ①1バイアル中にリサンキズマブ（遺伝子組換え）600 mg を含有する水性注射剤
②1カートリッジ（2.4 mL）中にリサンキズマブ（遺伝子組換え）360 mg を含有する水性注射剤
- [申請区分] ①医療用医薬品（3）新投与経路医薬品
②医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品、（8）剤形追加に係る医薬品
- [特記事項] なし
- [審査担当部] 新薬審査第一部

[審査結果]

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

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

[効能又は効果]

- ①中等症から重症の活動期クローン病の寛解導入療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）
- ②中等症から重症の活動期クローン病の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

[用法及び用量]

- ①通常、成人にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として、600 mg を4週間隔で3回（初回、4週、8週）点滴静注する。なお、リサンキズマブ（遺伝子組換え）の皮下投与用製剤による維持療法開始16週以降に効果が減弱した場合、1200 mg を単回点滴静注することができる。
- ②リサンキズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤による導入療法終了4週間後から、通常、成人にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として360 mg を8週間隔で皮下投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

令和4年7月11日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] ①スキリージ点滴静注 600 mg、②同皮下注 360 mg オートドージャー
- [一般名] リサンキズマブ（遺伝子組換え）
- [申請者] アッヴィ合同会社
- [申請年月日] 令和3年11月12日
- [剤形・含量] ①1バイアル中にリサンキズマブ（遺伝子組換え）600 mg を含有する水性注射剤
②1カートリッジ（2.4 mL）中にリサンキズマブ（遺伝子組換え）360 mg を含有する水性注射剤

[申請時の効能・効果]

- ①中等症から重症の活動期クローン病の寛解導入療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）
②中等症から重症の活動期クローン病の寛解維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

[申請時の用法・用量]

- ①通常、成人にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として、導入療法の初回、4週、8週に600 mg を点滴静注する。なお、皮下投与用製剤による維持療法で効果が減弱した場合、1200 mg を単回点滴静注にて再投与することができる。
- ②リサンキズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤を初回投与12週間後に、通常、成人にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として360 mg を皮下投与し、以降は8週間隔で360 mg を皮下投与する。なお、リサンキズマブ（遺伝子組換え）皮下投与用製剤による維持療法にて効果が減弱した患者では、リサンキズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤による再投与（1200 mg 単回投与）の8週後、本剤360 mg を皮下投与し、以降は8週間隔で360 mg を皮下投与することができる。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	5
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	10
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	52

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	52
-------------------------------	----

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

クローン病（CD）は原因不明の肉芽腫性炎症性疾患であり、主に小腸や大腸の消化管粘膜に潰瘍等が生じるが、病変は口腔から肛門までの全消化管に非連続的に発現し得る。腹痛、下痢等の消化器症状とともに、体重減少、発熱等の全身症状を呈し、再燃と寛解を繰り返すが、高度な狭窄や瘻孔、膿瘍等の合併症が生じると、高率に外科的治療が必要となる。

現時点で CD を完治させる治療法はなく、日常診療では、病期、病型、重症度等を総合的に評価した上で、栄養療法、薬物療法、外科治療等が組み合わせも含めて検討される（「潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療指針 令和3年度改訂版（令和4年3月31日）」：厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」（久松班）令和3年度分担研究報告書）。

リサンキズマブ（遺伝子組換え）（本薬）は、ヒト IL-23 p19 サブユニットに対するヒト化 IgG1 モノクローナル抗体である。IL-23 は炎症性反応を惹起する IL-17A、IL-17F 及び IL-22 を産生するヘルパー T17 細胞の生存及び増殖を促進させるが、本薬は IL-23 に結合することにより、IL-23 の活性を中和する。本邦では、本薬の皮下注 75 mg 製剤（スキリージ皮下注 75 mg シリンジ 0.83 mL）が 2019 年 3 月に「既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症」の効能・効果で承認され、2021 年 9 月に本薬の皮下注 150 mg 製剤（スキリージ皮下注 150 mg シリンジ 1 mL、同皮下注 150 mg ペン 1 mL）が承認されている。

今般、申請者は、既存治療で効果不十分な中等症から重症の活動期 CD 患者を対象とした本薬の臨床試験を実施し、本薬の有効性及び安全性が確認できたとして、医薬品製造販売承認申請を行った。

なお、本薬は、2022 年 7 月現在、尋常性乾癬に係る効能・効果では 80 の国又は地域、関節症性乾癬に係る効能・効果では 53 の国又は地域で承認されており、CD に係る効能・効果では、2022 年 6 月に米国で承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は、静注製剤の新投与経路並びに皮下注製剤（オートドージャー製剤）の新効能及び新用量に係るものである。

静注製剤について、品質に関する資料及び機構における審査の概略は以下のとおりである。

なお、オートドージャー製剤については、剤形追加に係る医薬品としても申請されており、

、製造方法並びに規格及び試験方法（）の変更に関する品質に係る資料が提出されている。機構においてオートドージャー製剤の剤形追加に係る医薬品としての品質に関する審査を行った結果、問題は認められなかった。

2.1 原薬

静注製剤の原薬は、既承認製剤の皮下注製剤（150 mg シリンジ製剤及びペン製剤）に用いられる原薬から、製造方法並びに規格及び試験方法が変更されている。

製造方法については、が変更され、規格及び試験方法については、が変更されている。工程は、として変更された。変更前後の原薬について、品質に関する同等性／同質性が確認されている。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 ガラスバイアル (13.5 mL) に、内容量 10 mL あたり本薬 600 mg を含有する水性注射剤である。製剤には、酢酸ナトリウム水和物、氷酢酸、トレハロース水和物、ポリソルベート 20 及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、原薬の解凍・均一化、プール、バルク溶液の調製・混合、ろ過、プール・混合、ろ過、充填・打栓、巻締め、表示・包装及び保管・試験工程からなる。

重要工程は、ろ過、ろ過及び打栓工程とされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程における製造方法の主な変更は、以下のとおりである（それぞれの製法を製法 1、製法 2 及び申請製法とする）。なお、第 I 相試験では製法 2 及び申請製法の製剤が使用され、第 II 相試験では製法 1 の製剤が使用され、第 III 相試験では製法 2 の製剤が使用された。

• 製法 1 から製法 2 : 製法 2 の変更

• 製法 2 から申請製法 : 申請製法に変更、並びに

これらの製法変更に伴い、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、変更前後の製剤の同等性/同質性が確認されている。なお、相対的バイオアベイラビリティ試験 (M19-128 試験) が実施され、製法 2 で製造された製剤と申請製法で製造された製剤の生物学的同等性が検討されている (6.1.1 及び 6.R.1 参照)。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (CE-SDS)、浸透圧、pH、純度試験 (CEX、SEC 及び CE-SDS)、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、生物活性 (中和アッセイ) 及び定量法 (紫外可視吸光度測定法) が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は表 1 のとおりである。

表 1 製剤の主要な安定性試験の概略

試験名	ロット数 ^{a)}	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3	5±3℃	24 カ月 ^{b)}	フッ素樹脂プロモブチルゴム栓 及びガラスバイアル
加速試験	3	25±2℃/60±5%RH	6 カ月	
苛酷試験	3	40±2℃/75±5%RH	6 カ月	
光安定性試験	1	総照度 120 万 lux・h 以上 及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上曝光		

a) 申請製法で製造された製剤

b) 36 カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、CEXにおける主ピークの減少及び██████ピークの増加、SECにおける主ピークの減少傾向及び高分子量種の増加傾向、並びに██████ CE-SDSにおける主ピークの減少及び低分子量種の増加が認められた。

苛酷試験では、CEXにおける主ピークの減少及び██████ピークの増加、SECにおける主ピークの減少及び高分子量種の増加、並びに██████ CE-SDSにおける主ピークの減少及び低分子量種の増加が認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、一次容器としてフッ素樹脂プロモブチルゴム栓及びガラスバイアルを用い、紙箱で遮光下、2～8℃で保存するとき、24カ月とされた。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料より、静注製剤の原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬が中和活性を示すのはヒト及びサルのみであり、炎症性腸疾患の病態モデル動物として汎用されるげっ歯類の IL-23 に対して中和活性を示さないことから、新たな試験成績は提出されていない。なお、本薬の IL-23 に対する結合能、中和活性等は初回承認時に評価済みである（「スキリージ皮下注 75 mg シリンジ 0.83 mL 審査報告書」〈平成 31 年 2 月 13 日〉）。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は、新投与経路、新効能及び新用量に係るものであるが、静脈内投与時及び皮下投与時の非臨床薬物動態は初回承認時に評価済みであるとされ（「スキリージ皮下注 75 mg シリンジ 0.83 mL 審査報告書」〈平成 31 年 2 月 13 日〉）、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は、新投与経路、新効能及び新用量に係るものであるが、静脈内投与時及び皮下投与時の毒性は初回承認時に評価済みであるとされ（「スキリージ皮下注 75 mg シリンジ 0.83 mL 審査報告書」〈平成 31 年 2 月 13 日〉）、新たな試験成績は提出されていない。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請に際し評価資料として提出された臨床試験においては、300 mg バイアル製剤（90 mg/mL、静脈内投与）及び 90 mg/mL シリンジ製剤（皮下投与）が用いられた。市販予定製剤は 600 mg バイアル製剤（60 mg/mL、静脈内投与）及び 360 mg オートドージャー製剤（150 mg/mL、皮下投与）であり、臨床試験において用いられた製剤との生物学的同等性は第 I 相試験（M19-128 試験）にて検討されている（6.1.1、6.R.1 参照）。

第 I 相試験（M16-533 試験）、第 II 相試験（M15-993 試験及び M15-989 試験）における本薬の血漿中濃度は、初回承認時と同一の酵素結合免疫吸着法で測定され、定量下限値は 5 ng/mL であった。第 I 相

試験 (M19-128 試験)、第 III 相試験 (M15-991 試験、M16-006 試験及び M16-000 試験) における本薬の血清中濃度は ECL 法で測定され、定量下限値は 4.34 ng/mL であった。また、抗本薬抗体は、ECL 法により測定され、第 I 相試験 (M16-533 試験) 及び第 III 相試験 (M15-991 試験、M16-006 試験及び M16-000 試験) における検出感度はそれぞれ 0.15 及び 1.25 ng/mL であった。

6.1.1 相対的バイオアベイラビリティ試験 (CTD 5.3.1.2-1 : 試験番号 M19-128 <2020 年 9 月~2021 年 7 月>)

日本人及び外国人健康成人 (目標症例数 388 例 : 皮下投与群 282 例及び静脈内投与群 106 例) を対象に、本薬の臨床試験製剤 (90 mg/mL シリンジ製剤及び 300 mg バイアル製剤) と申請製剤 (360 mg オートドージャー製剤及び 600 mg バイアル製剤) との生物学的同等性及びオートドージャー製剤投与時の薬物動態を検討するため、無作為化非盲検試験が海外 8 施設で実施された。

用法・用量は、皮下投与に関しては、本薬 360 mg (90 mg/mL シリンジ製剤 1 mL×4 又は 360 mg オートドージャー製剤 <150 mg/mL> 2.4 mL) 又は 180 mg (360 mg オートドージャー製剤 <150 mg/mL> 1.2 mL) を単回投与することとされた。静脈内投与に関しては、本薬 1,800 mg (300 mg バイアル製剤 <90 mg/mL> を 6 バイアル又は 600 mg バイアル製剤 <60 mg/mL> を 3 バイアル) を単回投与することとされた。

治験薬が投与され、薬物動態評価が可能とされた 356 例が薬物動態解析対象集団とされた。

本薬を単回皮下投与又は単回静脈内投与したときの本薬の薬物動態パラメータはそれぞれ表 2 及び表 3 のとおりであった。皮下投与製剤 (本薬投与量 360 mg) について、90 mg/mL シリンジ製剤に対する 360 mg オートドージャー製剤 (150 mg/mL) の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、それぞれ 1.26 [1.18, 1.35] 及び 1.07 [1.01, 1.13] であり、360 mg オートドージャー製剤の C_{max} で高値を示した。静脈内投与製剤について、300 mg バイアル製剤 (90 mg/mL) に対する 600 mg バイアル製剤 (60 mg/mL) の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、それぞれ 1.00 [0.95, 1.05] 及び 1.04 [0.98, 1.12] であった。

表 2 単回皮下投与時の本薬の薬物動態パラメータ

製剤	本薬投与量	例数	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$t_{max}^{a)}$ (day)	AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	$t_{1/2}^{b)}$ (day)
90 mg/mL シリンジ	360 mg	116	34 (32)	7.0 (2.0-30.0)	1,570 (30)	27.0 (5.5)
	360 mg オートドージャー	114	42 (39)	5.0 (2.0-14.0)	1,640 (37)	26.2 (5.9)
	180 mg	28	20 (45)	5.0 (2.0-28.0)	902 (50)	27.8 (6.3)

幾何平均値 (変動係数%)

a) 中央値 (最小値-最大値)

b) 調和平均値 (疑似標準偏差)

表 3 単回静脈内投与時の本薬の薬物動態パラメータ

製剤	本薬投与量	例数	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	$t_{1/2}^{a)}$ (day)
300 mg バイアル	1,800 mg	48	723 (25)	12,000 (29)	27.1 (6.2)
600 mg バイアル	1,800 mg	50	716 (20)	12,300 (25)	28.3 (6.7)

幾何平均値 (変動係数%)

a) 調和平均値 (疑似標準偏差)

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 第 I 相単回投与試験 (CTD 5.3.3.3-1 : 試験番号 M16-533 <2017 年 10 月~2018 年 6 月>)

日本人及び外国人健康成人 (目標症例数 16 例 : 本薬群 12 例及びプラセボ群 4 例) を対象に、本薬を単回静脈内投与したときの薬物動態等を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本薬 1,800 mg を単回静脈内投与することとされた。
 本薬が投与された 12 例全例が薬物動態解析対象集団とされた。
 本薬を単回静脈内投与したときの本薬の薬物動態パラメータは表 4 のとおりであった。

表 4 単回静脈内投与時の本薬の薬物動態パラメータ

人種	本薬投与量	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{inf} (µg·day/mL)	t _{1/2} ^{a)} (day)
日本人	1,800 mg	6	684 (16)	11,100 (15)	28.2 (5.7)
外国人		6	602 (10)	10,400 (18)	28.6 (2.2)

幾何平均値 (変動係数%)

a) 調和平均値 (疑似標準偏差)

抗本薬抗体の発現状況について、抗本薬抗体が検出された被験者は、日本人被験者 1/6 例及び外国人被験者 2/6 例であった。

6.2.2 国際共同第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-2 : 試験番号 M16-006 <2017 年 5 月~2021 年 4 月>)

中等症から重症の活動期 CD 患者を対象に、本薬を投与したときの血清中本薬濃度が検討された。

用法・用量は、プラセボ、本薬 600 又は 1,200 mg を 0、4 及び 8 週目に静脈内投与することとされた。
 試験の概略、有効性及び安全性の結果については 7.2.1 参照。

薬物動態について、投与開始 4、8 及び 12 週後の C_{trough} は表 5 のとおりであり、日本人と外国人とで明らかな差異は認められなかった。

表 5 CD 患者に静脈内投与した時の C_{trough} (µg/mL)

人種	本薬投与量	週	4 週	8 週	12 週
日本人	600 mg	例数	29	31	30
		C _{trough}	22.2 (37)	33.4 (38)	36.7 (39)
	1,200 mg	例数	21	27	28
		C _{trough}	42.3 (39)	55.0 (44)	67.0 (42)
外国人	600 mg	例数	311	308	302
		C _{trough}	23.8 (65)	34.6 (60)	39.6 (48)
	1,200 mg	例数	313	322	312
		C _{trough}	45.7 (90)	66.1 (46)	73.7 (43)

幾何平均値 (変動係数%)

本薬投与開始後に免疫原性が評価された被験者における抗本薬抗体の発現状況について、投与 12 週までに抗本薬抗体が検出された被験者の割合は 1.4% (10/736 例) であり、このうち 1 例が中和抗体陽性と判定された。また、投与 12 週時に臨床的改善の判定基準を満たさなかったものの、それ以降も本薬の投与を継続した被験者¹⁾ 269 例のうち、投与 24 週までに抗本薬抗体が検出された被験者の割合は 1.1% (3/269 例) であり、このうち 1 例が中和抗体陽性と判定された。

6.2.3 国際共同第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-3 : 試験番号 M16-000 <2018 年 4 月~2018 年 12 月>)

国際共同第 III 相試験 (M16-006 試験) 又は海外第 III 相試験 (M15-991 試験 (7.2.3 参照)) において臨床的改善を示した患者を対象に、本薬を投与したときの血清中本薬濃度が検討された。

用法・用量は、プラセボ、本薬 180 又は 360 mg を 8 週ごとに皮下投与することとされた。試験の概略、有効性及び安全性の結果については 7.2.2 参照。

薬物動態について、本薬 180 又は 360 mg を 8 週ごとに皮下投与したときの、維持期の投与開始から

¹⁾ 投与 12 週時に臨床的改善が認められなかった被験者について、本薬を投与していた被験者では本薬 1,200 mg を 12、16 及び 20 週目に静脈内投与又は本薬 180 若しくは 360 mg を 12 及び 20 週目に皮下投与することとされ、プラセボを投与していた被験者では本薬 1,200 mg を 12、16 及び 20 週目に静脈内投与することとされた。

16、32、48 及び 52 週後の血清中本薬濃度は表 6 のとおりであり、日本人と外国人とで明らかな差異は認められなかった。

表 6 CD 患者に皮下投与した時の血清中本薬濃度 (µg/mL)

人種	本薬投与量	週 ^{a)}	16 週 ^{b)}	32 週 ^{b)}	48 週 ^{b)}	52 週 ^{c)}
日本人	180 mg	例数	6	3	4	4
		血清中本薬濃度	3.84 (101)	2.63 (80)	2.62 (82)	6.50 (66)
	360 mg	例数	7	4	5	5
		血清中本薬濃度	5.22 (66)	4.86 (55)	5.93 (49)	17.0 (42)
外国人	180 mg	例数	58	46	34	28
		血清中本薬濃度	4.82 (78)	3.45 (60)	3.01 (65)	8.02 (43)
	360 mg	例数	44	30	28	25
		血清中本薬濃度	8.41 (61)	7.96 (45)	8.70 (49)	16.4 (38)

幾何平均値 (変動係数%)

a) 維持期の投与開始時点をもととしたときの週数

b) 本薬投与 8 週後の血清中本薬濃度

c) 本薬投与 4 週後の血清中本薬濃度

本薬投与開始後に免疫原性が評価された被験者における抗本薬抗体の発現状況について、抗本薬抗体が検出された被験者の割合は 1.8% (4/224 例) であり、1 例が中和抗体陽性と判定された。

6.2.4 母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.3.5-1)

CD 患者を対象とした第 II 相試験 (M15-993 試験 (7.1.1 参照)、M15-989 試験²⁾) 及び第 III 相試験 (M16-006 試験、M16-000 試験及び M15-991 試験) 並びに健康成人を対象とした第 I 相試験 (M16-533 試験) で得られた本薬の薬物動態データ (本薬: 1,404 例、6,851 測定時点) を用いて母集団薬物動態解析が実施された。検討には、尋常性乾癬患者及び CD 患者から得られた母集団薬物動態モデル (Clin pharmacokinetic 2019; 58, 375-87) を基にして、CD 患者及び健康成人のデータに適合するよう改良したモデルが用いられた (使用ソフトウェア: NONMEM Version 7.4.4)。

本薬の CD 患者における皮下投与時の薬物動態は、一次吸収及び一次消失過程を含む 2-コンパートメントモデルにより記述された。共変量の検討³⁾の結果、本薬の CL に対してベースライン時の便中カルプロテクチン、副腎皮質ステロイドの使用、クレアチニンクリアランス及び性別が共変量として選択された。また、開始モデルに引き続き、本薬の CL に対して体重及びベースライン時の血清アルブミン値が選択され、 V_c に対して体重が選択された。最終モデルから推定された体重 70 kg の CD 患者における母集団薬物動態パラメータは、CL: 0.296 L/day、 V_{ss} : 7.68 L、 $t_{1/2}$: 21 日であった。本薬 600 mg を 0、4 及び 8 週時に静脈内投与し、360 mg を投与 12 週時、以降 8 週間隔で皮下投与したときの、導入期 (投与 8~12 週時) における本薬の C_{max} 、 C_{trough} 及び AUC の最大値の中央値はそれぞれ 156 µg/mL、38.8 µg/mL 及び 2,010 µg·day/mL であった。また、維持期 (投与 40~48 週時) の定常状態における本薬の C_{max} 、 C_{trough} 及び AUC の中央値はそれぞれ 28.0 µg/mL、8.13 µg/mL 及び 985 µg·day/mL であった。

6.2.5 曝露-反応解析 (CTD 5.3.4.2-1)

CD 患者を対象とした M15-993 試験、M15-991 試験、M16-006 試験及び M16-000 試験から得られた有

²⁾ 海外第 II 相試験 (M15-993 試験 (7.1.1 参照)) で本薬投与により臨床的改善又は臨床的寛解を示した CD 患者を対象に、本薬長期投与時の安全性の検討を目的とした海外第 II 相試験。

³⁾ 本薬の CL に対して、年齢、性、人種、国、AST、ALT、総ビリルビン、クレアチニンクリアランス、血清クレアチニン値、高感度 CRP 値、便中カルプロテクチン値、CDAI スコアのベースライン値、SES-CD のベースライン値、罹患期間、ベースラインの副腎皮質ステロイド使用の有無、生物学的製剤無効歴の有無、過去に使用した生物学的製剤治療数、副腎皮質ステロイドの使用の有無、免疫抑制剤の使用の有無、抗本薬抗体の抗体価、抗本薬抗体の有無、経時的な抗本薬抗体の有無、中和抗体の有無及び経時的な中和抗体の有無、 V_c に対して、年齢、性及び人種、絶対的バイオアベイラビリティに対して原薬の製造方法が共変量として検討された。

効性及び血中本薬濃度データを用いて、曝露—反応関係が検討された。CD患者における、投与0～12週の C_{avg} と投与12週時の有効性評価項目（臨床的寛解達成割合及び内視鏡的改善達成割合）の関係は図1のとおりであり、本薬を0、4及び8週時に静脈内投与したとき、600 mg投与時の曝露量で有効性がほぼ一定となることが示唆された。また、投与40～48週の C_{avg} と投与52週時の有効性評価項目の関係は図2のとおりであり、本薬を8週間隔で皮下投与したとき、臨床的寛解達成割合では本薬の曝露量と有効性の関係性は明確ではなかったものの、内視鏡的改善達成割合では高い曝露量範囲（360 mg皮下投与相当）で高い反応率を示す傾向が認められた。

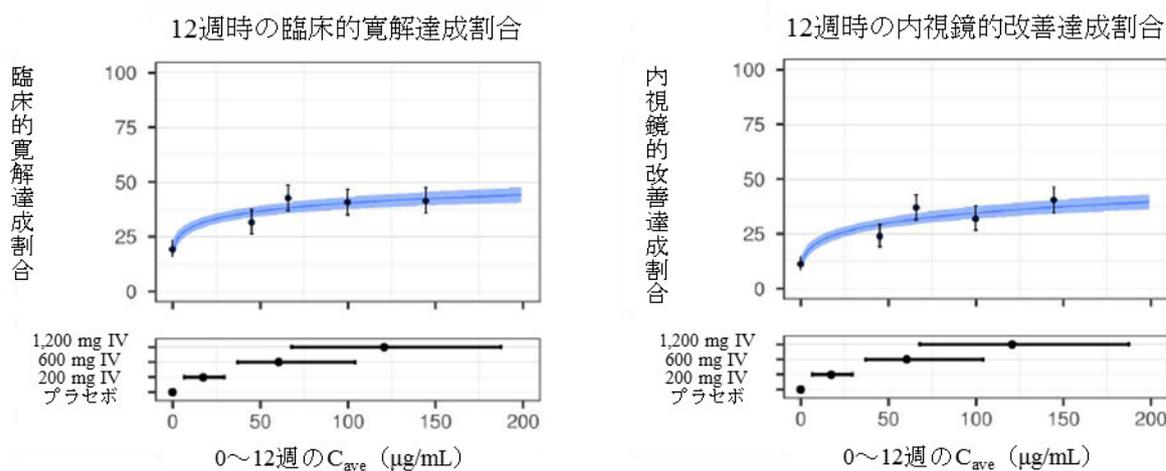


図1 CD患者における投与12週時の本薬の有効性に関する曝露—反応関係及び C_{ave} の推定値

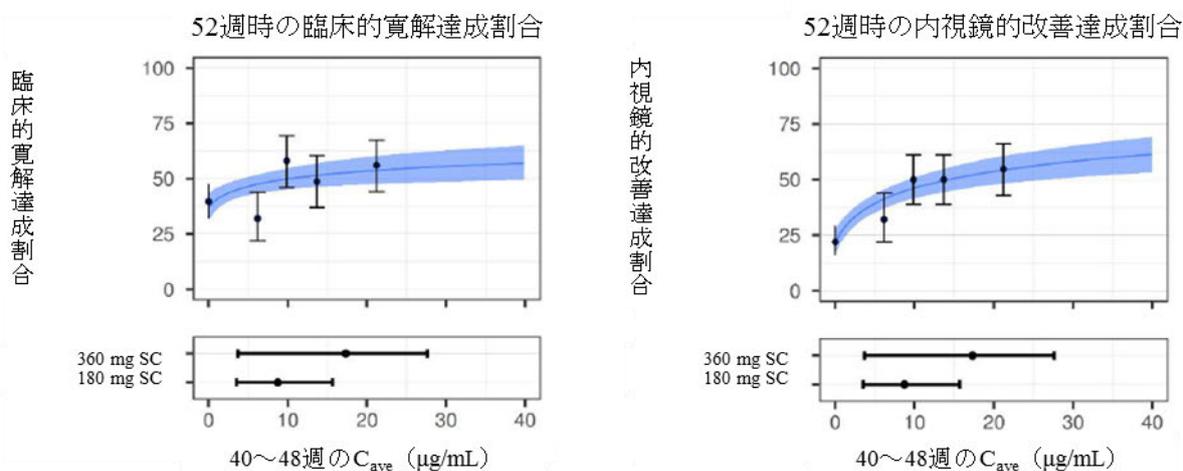


図2 CD患者における投与52週時の本薬の有効性に関する曝露—反応関係及び C_{ave} の推定値

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 90 mg/mL シリンジ製剤と 360 mg オートドーズ製剤 (150 mg/mL) の生物学的同等性について

第I相試験 (M19-128 試験) において、臨床試験で使用した 90 mg/mL シリンジ製剤に対する、申請製剤である 360 mg オートドーズ製剤 (150 mg/mL) の C_{max} の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は 1.26 [1.18, 1.35] であり、生物学的同等性を判定するための基準 (0.80-1.25) を僅かに上回った (6.1.1 参照)。申請者は、両製剤間の C_{max} の差が本薬の安全性に及ぼす影響について、以下のように説明した。

健康成人に対して本薬を単回静脈内投与（最大 1,800 mg）した際、及び CD 患者に対して本薬を反復静脈内投与（最大 1,200 mg）した際の本薬の忍容性は良好であり、これらの用量で投与した際の C_{max} は CD 患者に本薬 360 mg を 8 週間隔で皮下投与した際の C_{max} （6.2.4 項参照）を大きく上回ることから、M19-128 試験で両製剤間に認められた C_{max} の差は、本薬の安全性に著しい影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

機構は、以下のように考える。

臨床試験で使用した 90 mg/mL シリンジ製剤と申請製剤の 360 mg オートドローザ製剤（150 mg/mL）との生物学的同等性について、 AUC_{inf} は生物学的同等性を判定するための基準（0.80-1.25）の範囲内であったものの、 C_{max} は当該基準を満たさなかった。しかしながら、両製剤の C_{max} の違いが本薬の CD 患者に対する安全性に著しい影響を及ぼす可能性は低いとの申請者の説明は理解でき、加えて AUC_{inf} は同等性の基準の範囲内であったことを踏まえると、90 mg/mL シリンジ製剤を用いた臨床試験成績により申請製剤の有効性及び安全性を評価することは可能と考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な評価資料として、表 7 に示す 3 試験の成績が提出された。また、参考資料として海外第 III 相試験（M15-991 試験）が提出された。

表7 有効性及び安全性に関する主な臨床試験の概略

相	実施地域	試験番号	対象患者	群 (投与例数)	有効性の主要評価項目	
評価	II	海外	M15-993	中等症から重症の活動期CD患者	<第1期> (二重盲検) プラセボ群: 39例 200 mg IV 群: 41例 600 mg IV 群: 41例	導入期 ・12週時の臨床的CDAI寛解
					<第2期> (非盲検) 600 mg IV 群: 101例 休業群: 6例	—
					<第3期> (非盲検) 180 mg SC 群: 62例	—
評価	III	国際共同	M16-006	既存治療で効果不十分又は不耐容の中等症から重症の活動期CD患者	<導入期1> (二重盲検) プラセボ群: 186例 (日本人16例) 600 mg IV 群: 373例 (日本人31例) 1,200 mg IV 群: 372例 (日本人28例)	導入期 ・12週時の臨床的寛解 ・12週時の内視鏡的改善
					<導入期2> (二重盲検) 1,200 mg IV 群: 67例 (日本人4例) 180 mg SC 群: 67例 (日本人5例) 360 mg SC 群: 68例 (日本人4例)	—
					プラセボ→1,200 mg IV 群: 76例 (日本人8例)	—
評価	III	国際共同	M16-000 ^{a)}	M16-006 試験又は M15-991 試験で臨床的改善を達成した患者	<無作為化> (二重盲検) プラセボ群: 184例 (日本人14例) 180 mg SC 群: 179例 (日本人13例) 360 mg SC 群: 179例 (日本人13例)	維持期 ・52週時の臨床的寛解 ・52週時の内視鏡的改善
					<非無作為化> (二重盲検) プラセボ群: 106例 (日本人3例) 180 mg SC 群: 31例 (日本人3例) 360 mg SC 群: 33例 (日本人2例)	—
参考	III	海外	M15-991	生物学的製剤が効果不十分又は不耐容の中等症から重症の活動期CD患者	<導入期1> (二重盲検) プラセボ群: 207例 600 mg IV 群: 206例 1,200 mg IV 群: 205例	導入期 ・12週時の臨床的寛解 ・12週時の内視鏡的改善
					<導入期2> (二重盲検) 1,200 mg IV 群: 42例 180 mg SC 群: 41例 360 mg SC 群: 42例	—
					プラセボ→1,200 mg IV 群: 86例	—

a) M16-000 試験はサブスタディ 1~3 から構成され、本申請ではサブスタディ 1 の試験成績が提出された。

提出された臨床試験の有効性評価に用いられた Crohn's disease activity index (CDAI) スコアは表 8、Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD) スコアは表 9、主な有効性評価項目の効果判定基準は表 10 のとおりであった。

表8 CDAI スコア

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

表9 SES-CD スコア

5 部位（直腸、S 状結腸及び左結腸、横行結腸、右結腸、回腸）の合計				
	0	1	2	3
潰瘍の大きさ	なし	アフタ様潰瘍（直径 0.1～0.5cm）	潰瘍（直径 0.5～2.0cm）	大潰瘍（直径 2.0cm 超）
潰瘍面積	なし	10%未満	10～30%	30%超
病変面積	なし	50%未満	50～75%	75%超
狭窄の有無	なし	1カ所、通過可能	多発、通過可能	通過不能

表10 効果判定基準

評価	定義
臨床的寛解	平均 1 日排便回数が 2.8 回以下でベースラインより悪化していない、かつ平均 1 日腹痛スコア（表 8 の腹痛スコアの過去 7 日間の平均値）が 1 以下でベースラインより悪化していない
臨床的改善	平均 1 日排便回数が 30%以上減少又は平均 1 日腹痛スコア（表 8 の腹痛スコアの過去 7 日間の平均値）が 30%以上減少、かついずれもベースラインより悪化していない
内視鏡的寛解	SES-CD スコア（表 9）が 4 以下、ベースラインからの減少が 2 以上で、サブスコアが 1 を超える個別項目なし
内視鏡的改善	SES-CD スコア（表 9）がベースラインから 50%超減少（病変が回腸に限局している被験者でベースラインの SES-CD が 4 の場合、ベースラインからの減少が 2 以上）
臨床的 CDAI 寛解	CDAI スコアが 150 未満
ステロイドフリー寛解	治験薬投与開始時に副腎皮質ステロイドを使用していたが、評価時点で 90 日間以上副腎皮質ステロイド不使用かつ寛解状態
効果不十分	臨床症状：平均 1 日排便回数が 3.3 回以上又は平均 1 日腹痛スコア（表 8 の腹痛スコアの過去 7 日間の平均値）が 1.5 以上 炎症マーカー：高感度 CRP が 5 mg/L 以上又は便中カルプロテクチンが 250 µg/g 以上 狭窄の有無の項目を除く SES-CD（表 9）が 6 以上（病変が回腸に限局している場合は 4 以上）

7.1 第 II 相試験

7.1.1 海外第 II 相試験（CTD 5.3.5.1-1：試験番号 M15-993 <2014 年 2 月～2016 年 11 月>）

中等症から重症の活動期 CD 成人患者（表 11）（目標症例数：約 120 例〈各群 40 例〉⁴⁾）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が海外 9 カ国 36 施設で実施された。

表 11 主な選択・除外基準

<p><主な選択基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 18 歳以上 75 歳以下 ・ CDAI スコアが 220 以上 450 以下 ・ 回腸又は結腸の少なくとも 1 つの部位に粘膜潰瘍があり、Crohn's Disease Endoscopic Activity Index of Severity（CDEIS）スコア*が 7 以上（病変が回腸に限局している場合は 4 以上） ・ *CDEIS スコア：5 つのセグメント（直腸、S 状結腸及び左結腸、横行結腸、右結腸、回腸）ごとに 6 つの変数（深層潰瘍の頻度、表層潰瘍の頻度、病変の広がり、潰瘍病変の広がり、非潰瘍性狭窄の有無、潰瘍性狭窄の有無）を評価 <p><主な除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 手術を必要とする合併症を有する ・ 過去に膿瘍が認められた又は現在膿瘍が認められる（ただし、少なくとも 6 週間前に膿瘍の排出と治療が行われ、手術が必要でない場合を除く） ・ スクリーニング後 2 週以内に中心静脈栄養を受けた ・ 生物学的製剤（治験薬投与前 8 週又は生物学的製剤の半減期の 5 倍）が投与された ・ ナタリズマブ（遺伝子組換え）、エファリズマブ（遺伝子組換え）又は B 細胞/T 細胞を枯渇させる薬剤が投与された

本試験は、12 週間の二重盲検 IV 投与期（第 1 期）、14 週間の非盲検 IV 投与又は休薬期（第 2 期）、26 週間の SC 投与期（第 3 期）及び 15 週間の追跡期が設定された。

用法・用量について、第 1 期では、プラセボ、本薬 200 又は 600 mg を 0、4 及び 8 週目に点滴静注することとされた。第 2 期では、第 1 期終了時に完全寛解⁵⁾を達成しなかった被験者は本薬 600 mg を 12、16 及び 20 週目に点滴静注することとされ、第 1 期に完全寛解を達成した被験者は休薬することとされ

⁴⁾ 12 週時に臨床的寛解を達成する被験者の割合を本薬併合群で 30%、プラセボ群で 9%と仮定した場合、症例数 120 例（本薬併合群とプラセボ群の割付比率 2：1（本薬各群とプラセボ群の割付比率 1：1：1））であれば、有意水準両側 10%のもとで検出力が 82%となる。

⁵⁾ 臨床的 CDAI 寛解かつ CDEIS に基づく内視鏡的寛解（CDEIS スコアが 4 以下、病変が回腸に限局している場合は CDEIS スコアが 2 以下）

た。第3期では、第2期終了時に非盲検下で臨床的 CDAI 寛解を達成した被験者を対象に、本薬 180 mg を8週ごとに4回皮下投与することとされた。

第1期では、121例（プラセボ群39例、200 mg IV群41例、600 mg IV群41例）が無作為化された。121例全例に治験薬が投与され、第1期の Full Analysis Set (FAS-P1) 及び安全性解析対象集団とされ、FAS-P1 が主たる有効性解析対象集団とされた。

第1期中止例は、13例（プラセボ群6例、200 mg IV群6例、600 mg IV群1例）であり、中止理由は、「有害事象」12例（プラセボ群6例、200 mg IV群5例、600 mg IV群1例）及び「その他」1例（200 mg IV群1例）であった。

第2期では、第1期を完了し、治験継続を希望した107例⁶⁾（プラセボ群33例、200 mg IV群35例、600 mg IV群39例）が組み入れられ、第2期の Full Analysis Set (FAS-P2) とされた。このうち、第1期の12週時に完全寛解を達成しなかった101例（プラセボ群33例、200 mg IV群34例、600 mg IV群34例）に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。

第2期中止例は、7例であり、中止理由は、「同意撤回」3例、「有害事象」1例及び「その他」3例であった。

第3期では、26週時に臨床的 CDAI 寛解を達成した被験者61例（第2期で治験薬が投与された55例及び休薬例6例）、及び臨床的 CDAI 寛解を達成しなかったものの、治験実施計画書の規定から逸脱して組み入れられた1例（第2期で治験薬が投与された1例）に治験薬が投与され、第3期の FAS (FAS-P3) 及び安全性解析対象集団とされた。

第3期中止例は、8例であり、中止理由は、「同意撤回」3例、「有害事象」2例、「プロトコル違反」2例及び「その他」1例であった。

有効性について、主要評価項目は FAS-P1 における12週時の「臨床的 CDAI 寛解を達成した被験者の割合」とされ、主解析は本薬併合群とプラセボ群の比較とされた。結果は表12のとおりであり、本薬併合群のプラセボ群に対する統計学的有意差が認められた (p=0.0955、CMH 検定、有意水準両側10%)。

表12 主要評価項目の結果 (FAS-P1、NRI)

	プラセボ群 (39例)	本薬群		
		200 mg IV群 (41例)	600 mg IV群 (41例)	本薬併合群 (82例)
12週時の臨床的 CDAI 寛解達成割合% (例数)	15.4 (6)	19.5 (8)	36.6 (15)	28.0 (23)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)}	—	4.1 [-12.4, 20.6]	20.9 [2.6, 39.2]	12.6 [-2.2, 27.5]
p値 ^{a) b)}	—	—	—	0.0955

a) 抗TNF製剤による治療歴の有無を層別因子としたCMH検定

b) 有意水準両側10%

第1期の安全性について、有害事象はプラセボ群82.1% (32/39例)、200 mg IV群82.9% (34/41例)、600 mg IV群75.6% (31/41例) に、副作用はプラセボ群17.9% (7/39例)、200 mg IV群26.8% (11/41例)、600 mg IV群14.6% (6/41例) に認められた。いずれかの群で5%以上に認められた有害事象を表13に示した。いずれかの群で5%以上に認められた副作用は、クローン病（プラセボ群5.1%〈2/39例〉、200 mg IV群0%〈0/41例〉、600 mg IV群0%〈0/41例〉）、注入に伴う反応（プラセボ群5.1%〈2/39例〉、200 mg IV群2.4%〈1/41例〉、600 mg IV群0%〈0/41例〉）であった。

⁶⁾ 第1期を完了した108例中1例は治験継続を希望せず、治験を終了した。

表 13 いずれかの群で5%以上に認められた有害事象（第1期の安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (39例)	本薬群			プラセボ群 (39例)	本薬群	
		200 mg IV 群 (41例)	600 mg IV 群 (41例)			200 mg IV 群 (41例)	600 mg IV 群 (41例)
全有害事象	82.1 (32)	82.9 (34)	75.6 (31)	下痢	5.1 (2)	4.9 (2)	7.3 (3)
クローン病	15.4 (6)	4.9 (2)	2.4 (1)	背部痛	5.1 (2)	2.4 (1)	7.3 (3)
頭痛	12.8 (5)	14.6 (6)	12.2 (5)	インフルエンザ様疾患	5.1 (2)	2.4 (1)	4.9 (2)
腹痛	12.8 (5)	14.6 (6)	9.8 (4)	血便排泄	5.1 (2)	0	4.9 (2)
関節痛	10.3 (4)	14.6 (6)	19.5 (8)	四肢痛	5.1 (2)	4.9 (2)	2.4 (1)
悪心	10.3 (4)	22.0 (9)	9.8 (4)	注入に伴う反応	5.1 (2)	2.4 (1)	0
貧血	10.3 (4)	0	7.3 (3)	栄養障害	5.1 (2)	2.4 (1)	0
嘔吐	10.3 (4)	9.8 (4)	4.9 (2)	睡眠障害	5.1 (2)	2.4 (1)	0
咳嗽	10.3 (4)	2.4 (1)	0	食欲減退	5.1 (2)	0	2.4 (1)
発熱	7.7 (3)	7.3 (3)	7.3 (3)	脱毛症	5.1 (2)	0	2.4 (1)
無力症	7.7 (3)	9.8 (4)	4.9 (2)	痔瘻	5.1 (2)	0	0
鼻咽頭炎	7.7 (3)	4.9 (2)	4.9 (2)	アフタ性潰瘍	5.1 (2)	0	0
疲労	7.7 (3)	0	4.9 (2)	末梢腫脹	5.1 (2)	0	0
低カリウム血症	7.7 (3)	0	4.9 (2)	浮動性めまい	2.6 (1)	2.4 (1)	7.3 (3)
嗜眠	7.7 (3)	0	0	不眠症	0	2.4 (1)	7.3 (3)

MedDRA/J ver. 19.1
発現割合（例数）

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群 33.3%（13/39 例）、200 mg IV 群 24.4%（10/41 例）、600 mg IV 群 9.8%（4/41 例）に、重篤な副作用は、プラセボ群 5.1%（2/39 例）、200 mg IV 群 2.4%（1/41 例）、600 mg IV 群 2.4%（1/41 例）に認められた（表 14）。

表 14 重篤な有害事象（第1期の安全性解析対象集団）

群	重篤な有害事象
プラセボ群	クローン病 ^{a)} 5例、貧血2例、好中球減少症、頻脈、痔瘻、アフタ性潰瘍、腸閉塞、腸管穿孔、無力症、胆石症、アナフィラキシー反応、腹部膿瘍、肛門膿瘍、肺炎、直腸膿瘍、腔膿瘍、栄養障害、気胸、深部静脈血栓症各1例（重複あり）
200 mg IV 群	クローン病2例、複視 ^{a)} 、腸管穿孔、小腸閉塞、疼痛、肺炎、低ナトリウム血症、栄養障害、代謝性アシドーシス、急性腎障害、腎仙痛、腎不全各1例（重複あり）
600 mg IV 群	クローン病、肛門膿瘍、骨髄炎 ^{a)} 、血中マグネシウム減少、低カリウム血症、低リン酸血症各1例（重複あり）

MedDRA/J ver. 19.1

a) 副作用とされた事象（プラセボ群のクローン病のみ2例、他の事象は各1例）

投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 15.4%（6/39 例：クローン病 4 例、腸閉塞、腹部膿瘍各 1 例）、200 mg IV 群 12.2%（5/41 例：複視、クローン病、腸管穿孔、全身健康状態低下、注入に伴う反応各 1 例）、600 mg IV 群 4.9%（2/41 例：疾患進行、膿疱性乾癬各 1 例）に認められた。投与中止に至った副作用は、プラセボ群 5.1%（2/39 例：クローン病 2 例）、200 mg IV 群 4.9%（2/41 例：複視、注入に伴う反応各 1 例）、600 mg IV 群 2.4%（1/41 例：膿疱性乾癬）に認められた。

第 2 期で治験薬が投与（本薬 600 mg IV 投与）された 101 例における安全性について、有害事象は 75.2%（76/101 例）、副作用は 15.8%（16/101 例）に認められた。5%以上に認められた有害事象は、腹痛 10.9%（11/101 例）、頭痛、上咽頭炎各 7.9%（8/101 例）、関節痛、発熱、嘔吐各 6.9%（7/101 例）、悪心 5.9%（6/101 例）であった。5%以上に認められた副作用はなかった。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、10.9%（11/101 例：クローン病 3 例、腸閉塞、小腸閉塞各 2 例、一過性失明、腸管穿孔、肛門周囲痛、発熱、切開部位膿瘍、栄養障害、脳脊髄液漏、頭痛、人工流産、循環虚脱各 1 例〈重複あり〉）に認められ、クローン病及び切開部位膿瘍（各 1 例）は重篤な副作用と判断された。

投与中止に至った有害事象は、1.0%（1/101 例：状態悪化）に認められたが、治験薬との因果関係は否

定された。

第3期で治験薬が投与(本薬 180 mg SC 投与)された62例における安全性について、有害事象は74.2% (46/62例)に、副作用は17.7% (11/62例)に認められた。5%以上に認められた有害事象は、上咽頭炎14.5% (9/62例)、関節痛、頭痛各9.7% (6/62例)、腹痛、クローン病、疲労各8.1% (5/62例)であった。5%以上に認められた副作用はなかった。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、11.3% (7/62例：突発性難聴、クローン病、腸閉塞、虫垂炎、椎間板突出、不全片麻痺、片頭痛、精神的機能代償不全、自殺企図各1例〈重複あり〉)に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は、3.2% (2/62例：クローン病2例)に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.2 第III相試験

7.2.1 国際共同第III相試験 (CTD 5.3.5.1-2 : 試験番号 M16-006 <2017年5月~2021年4月>)

既存治療で効果不十分又は不耐容の中等症から重症の活動期 CD 成人患者 (表 15) (目標症例数 : 約 855 例〈プラセボ群 171 例及び本薬各群 342 例⁷⁾) を対象に、本薬の導入療法における有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本を含む 39 カ国 297 施設 (国内 36 施設) で実施された。

表 15 主な選択・除外基準

<主な選択基準>

- ・18歳以上80歳以下
- ・CDAI スコアが220以上450以下
- ・SES-CD が以下に該当する
 - ・狭窄の有無の項目を除き、SES-CD スコアが6以上 (病変が回腸に局限している場合は4以上) (治験開始後に、比較的活動性の低い内視鏡病変を有する患者での使用データを得るために以下に変更) 狭窄の有無の項目を除き、SES-CD スコアが3以上
 - ただし、SES-CD スコアが小腸大腸型病変又は大腸型病変の場合は3以上6未満、病変が回腸に局限している場合は3に該当する被験者の組入れは全集団の10%以下とする
- ・平均1日排便回数が4回以上又は平均1日腹痛スコアが2以上
- ・少なくとも下記の1剤について、不耐容又は効果不十分
 - ・経口アミノサリチル酸製剤：メサラジン 2.4 g/日、サラゾスルファピリジン 4 g/日、olsalazine^{a)} 1 g/日又は balsalazide^{a)} 6.75 g/日を4週間以上投与
 - ・局所作用型副腎皮質ステロイドの経口剤：
 - ・ブデソニド 9 mg/日又はベクロメタゾン 5 mg/日を4週間以上投与
 - ・再燃することなく経口ブデソニドを6 mg/日以下まで漸減できない
 - ・全身性副腎皮質ステロイドのIV投与及び経口投与：
 - ・プレドニゾン換算 40 mg/日以上3週間の経口投与又は1週間のIV投与
 - ・全身性副腎皮質ステロイドの経口剤をプレドニゾン換算 10 mg/日以下まで漸減できない
 - ・免疫調節薬：アザチオプリン 2.0 mg/kg/日以上、6-MP 1 mg/kg/日以上又はMTX 15 mg/週以上のいずれかを90日以上投与
 - ・生物学的製剤：インフリキシマブ (遺伝子組換え)、アダリムマブ (遺伝子組換え)、セルトリズマブ ペゴル (遺伝子組換え)、ベドリズマブ (遺伝子組換え)、ナタリズマブ (遺伝子組換え) 又はウステキヌマブ (遺伝子組換え) (治験実施中に追加) のいずれかによる導入療法を実施

<主な除外基準>

- ・経口のアミノサリチル酸製剤を投与中の場合、15日以上前から用量が一定ではない、又は14日前以降に投与を中止した
- ・以下の用量を超える副腎皮質ステロイドの経口剤を投与中、14日以上前から以下の副腎皮質ステロイドによる治療を実施していない、又は7日以上前から以下の副腎皮質ステロイドの用量が一定でない
 - ・9 mg/日を超えるブデソニド

⁷⁾ 試験開始時の目標症例数は940例 (プラセボ群 188例及び本薬各群 376例) とされたが、実施可能性を踏まえて、選択基準を変更し、主たる有効性解析対象集団であるITT 1Aの目標症例数は855例 (プラセボ群 171例及び本薬各群 342例) に変更された。目標症例数855例 (本薬各群及びプラセボ群の割合比率2:2:1) は、12週時に臨床的寛解を達成する被験者の割合を本薬の用量群の一つで27.8%、プラセボ群で12%と仮定した場合、有意水準両側2.5%のもとでFisherの正確検定を適用したとき97%の検出力を保持している。また、この症例数で、12週時に内視鏡的改善を達成する被験者の割合を本薬の用量群の一つで25.5%、プラセボ群で8%と仮定した場合の検出力は、有意水準両側2.5%のもとでFisherの正確検定を適用したとき99%となる。

- ・ 5 mg/日を超えるベクロメタゾン
- ・ 20 mg/日を超えるプレドニゾン又は等価の副腎皮質ステロイド
- ・ 免疫調節薬（アザチオプリン、6-MP、MTX）を投与中の場合、以下に該当する
 - ・ 42 日以上前から現行の治療を継続していない
 - ・ 35 日以上前から一定の用量ではない
- ・ 35 日前以降に抗感染症薬の IV 投与を受けた、又は 14 日前以降に抗感染症薬（CD 治療に関連しない）の経口投与を受けた

a) 国内未承認

試験の概略を図 3 に示す。本試験では 12 週間の「導入期 1」及び導入期 1 で臨床的改善が認められなかった被験者を対象とした 12 週間の「導入期 2」が設定された。

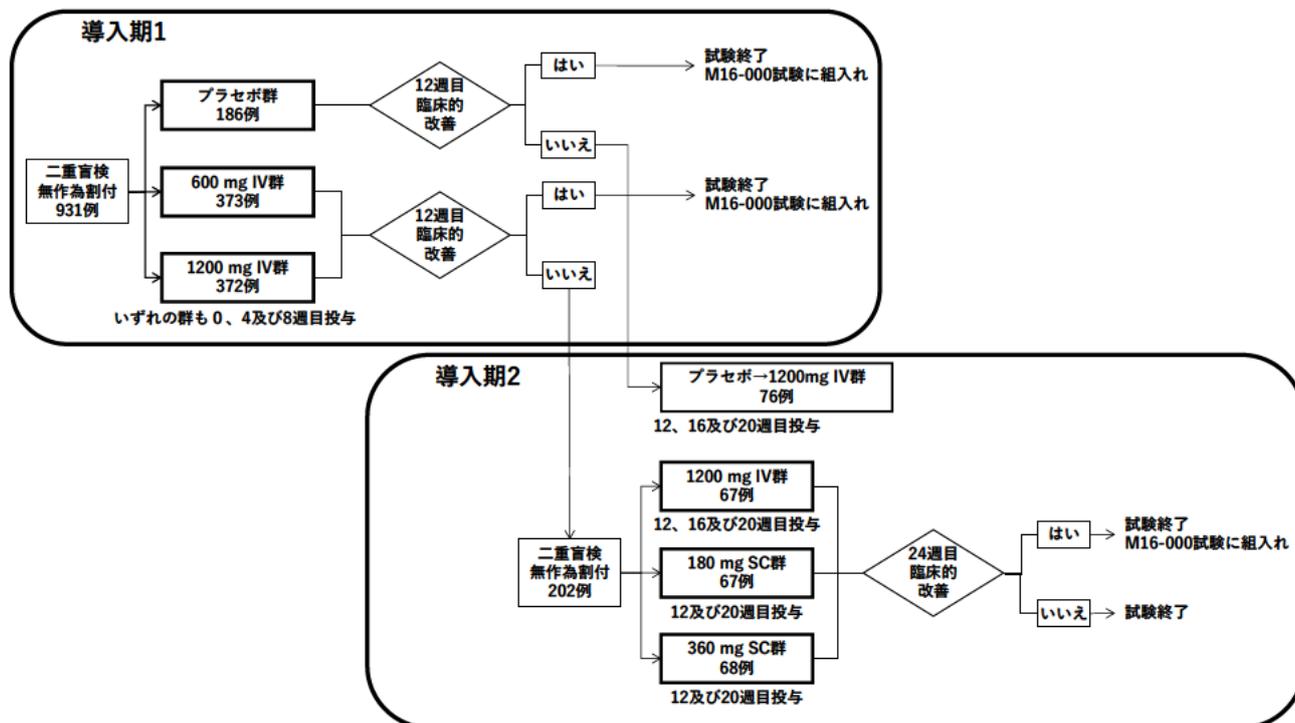


図 3 試験の概略 (M16-006 試験)

用法・用量について、導入期 1 では、プラセボ、本薬 600 又は 1,200 mg を 0、4 及び 8 週目に点滴静注することとされた。導入期 2 では、導入期 1 に本薬が投与され、12 週時点で臨床的改善が認められなかった被験者は、再無作為化され、本薬 1,200 mg を 12、16 及び 20 週目に点滴静注、又は本薬 360 若しくは 180 mg を 12 及び 20 週目に皮下投与することとされた。導入期 1 にプラセボが投与され、12 週時点で臨床的改善が認められなかった被験者は、本薬 1,200 mg を 12、16 及び 20 週目に点滴静注することとされた。

導入期 1 では、931 例（プラセボ群 186 例〈日本人 16 例〉、600 mg IV 群 373 例〈日本人 31 例〉、1,200 mg IV 群 372 例〈日本人 28 例〉）が無作為化された。931 例全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団から GCP 上の逸脱があった治験実施医療機関 1 施設⁸⁾で登録されていた被験者を除外し、ベースライン時の SES-CD が 6 以上（病変が回腸に局限している場合は 4 以上）であった 850 例（プラセボ群 175 例〈日本人 16 例〉、600 mg IV 群 336 例〈日本人 28 例〉、1,200 mg IV 群 339 例〈日本人 27 例〉）が Intent-to-treat (ITT) 1A とされ、主たる有効性解析対象集団とされた。

導入期 1 の中止例は、37 例（プラセボ群 23 例〈日本人 3 例〉、600 mg IV 群 8 例〈日本人 0 例〉、1,200 mg IV 群 6 例〈日本人 0 例〉）であり、中止理由は、「有害事象」23 例（プラセボ群 14 例〈日本人

⁸⁾ 同意説明文書等への不適切な署名等があり、治験責任医師の監査が不適切であった施設

3例)、600 mg IV 群 5例、1,200 mg IV 群 4例)、「同意撤回」7例(プラセボ群 4例、600 mg IV 群 3例)、「有効性欠如」6例(プラセボ群 4例(日本人 1例)、1,200 mg IV 群 2例)、「COVID-19による治験実施上の制約」3例(プラセボ群 2例、1,200 mg IV 群 1例)及び「その他」5例(プラセボ群 1例、600 mg IV 群 1例、1,200 mg IV 群 3例)であった(重複あり)。

導入期 2 には、278 例⁹⁾ が移行し、全例に治験薬が投与され(1,200 mg IV 群 67 例(日本人 4 例)、180 mg SC 群 67 例(日本人 5 例)、360 mg SC 群 68 例(日本人 4 例)、プラセボ→1,200 mg IV 群 76 例(日本人 8 例))、導入期 2 の安全性解析対象集団とされた。

導入期 2 の中止例は、13 例(1,200 mg IV 群 3 例(日本人 0 例)、180 mg SC 群 5 例(日本人 0 例)、360 mg SC 群 3 例(日本人 0 例)、プラセボ→1,200 mg IV 群 2 例(日本人 0 例))であり、中止理由は、「同意撤回」4 例(1,200 mg IV 群 1 例、180 mg SC 群 2 例、360 mg SC 群 1 例)、「有効性欠如」3 例(1,200 mg IV 群 1 例、180 mg SC 群 2 例)、「COVID-19による治験実施上の制約」3 例(1,200 mg IV 群 2 例、180 mg SC 群 1 例)、「有害事象」2 例(360 mg SC 群 2 例)及び「その他」2 例(プラセボ→1,200 mg IV 群 2 例)であった(重複あり)。

有効性について、主要評価項目(co-primary endpoints)は ITT 1A における 12 週時の「臨床的寛解を達成した被験者の割合」及び「内視鏡的改善を達成した被験者の割合」とされた。結果は表 16 のとおりであり、いずれの評価項目においても本薬各群のプラセボ群に対する統計学的有意差が示され、優越性が検証された(本薬各群いずれも $p < 0.001$ 、CMH 検定、有意水準両側 2.5%)。なお、日本人集団の結果については 7.R.2.1 参照。

表 16 主要評価項目の結果 (ITT 1A、NRI-C^{a)})

	プラセボ群 (175 例)	本薬群	
		600 mg IV 群 (336 例)	1,200 mg IV 群 (339 例)
12 週時の臨床的寛解達成割合% (例数) ^{b)}	21.7 (38)	43.5 (146)	41.0 (139)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{c)}	—	21.9 [13.8, 29.9]	18.8 [10.8, 26.8]
p 値 ^{c)d)}	—	<0.001	<0.001
12 週時の内視鏡的改善達成割合% (例数) ^{b)}	12.0 (21)	40.3 (135)	32.1 (109)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{c)}	—	28.3 [21.2, 35.4]	20.3 [13.6, 27.1]
p 値 ^{c)d)}	—	<0.001	<0.001

a) COVID-19 関連の欠測を多重代入法で補完する規定を組み込んだノンレスポonder補完法

b) 達成割合は欠測値を NRI-C で補完し Rubin's rule を用いて算出されていることから、達成した被験者例数は達成割合と評価人数により算出された。

c) 生物学的製剤無効歴 (0、1、>1) 及びステロイド使用の有無を層別因子とした CMH 検定

d) 有意水準両側 2.5%、検定の多重性の調整方法として、本薬各群に有意水準を分割した上で、グラフィカルアプローチによって有意水準を再利用し、副次評価項目を含めた試験全体の第一種の過誤確率が 5%となるように調整された。

導入期 1 の安全性について、有害事象はプラセボ群 56.5% (105/186 例)、600 mg IV 群 56.3% (210/373 例)、1,200 mg IV 群 51.3% (191/372 例) に、副作用はプラセボ群 21.0% (39/186 例)、600 mg IV 群 22.5% (84/373 例)、1,200 mg IV 群 18.5% (69/372 例) に認められた。日本人集団における有害事象はプラセボ群 62.5% (10/16 例)、600 mg IV 群 51.6% (16/31 例)、1,200 mg IV 群 42.9% (12/28 例) に、副作用はプラセボ群 12.5% (2/16 例)、600 mg IV 群 19.4% (6/31 例)、1,200 mg IV 群 3.6% (1/28 例) に認められた。全集団のいずれかの群で 2%以上に認められた有害事象及び副作用を表 17 及び表 18 に示した。

⁹⁾ 導入期 1 の 12 週時点で臨床的改善が認められなかった 244 例中 234 例(プラセボ群 66 例(日本人 8 例)、600 mg IV 群 87 例(日本人 5 例)、1,200 mg IV 群 81 例(日本人 8 例))が導入期 2 に移行した。移行しなかった 10 例の内訳は、有効性の欠如により投与 12 週時に早期中止が 1 例、治験実施医療機関の誤認により国際共同第 III 相試験 (M16-000 試験) への登録が 9 例であった。また、導入期 1 の 12 週時点で臨床的改善が認められた被験者のうち、44 例(プラセボ群 10 例(日本人 0 例)、600 mg IV 群 15 例(日本人 0 例)、1,200 mg IV 群 19 例(日本人 0 例))が治験実施医療機関の誤認により導入期 2 に登録された。

表 17 全集団のいずれかの群で2%以上に認められた有害事象（導入期1 安全性解析対象集団）

	全集団			日本人集団		
	プラセボ群 (186例)	本薬群		プラセボ群 (16例)	本薬群	
		600 mg IV 群 (373例)	1,200 mg IV 群 (372例)		600 mg IV 群 (31例)	1,200 mg IV 群 (28例)
全有害事象	56.5 (105)	56.3 (210)	51.3 (191)	62.5 (10)	51.6 (16)	42.9 (12)
上咽頭炎	2.7 (5)	5.9 (22)	5.9 (22)	6.3 (1)	12.9 (4)	14.3 (4)
頭痛	4.3 (8)	6.4 (24)	5.4 (20)	0	0	0
疲労	3.2 (6)	4.3 (16)	4.0 (15)	0	0	0
発熱	3.2 (6)	3.8 (14)	3.8 (14)	12.5 (2)	3.2 (1)	3.6 (1)
悪心	5.4 (10)	4.6 (17)	3.5 (13)	6.3 (1)	0	0
上気道感染	1.1 (2)	2.9 (11)	3.2 (12)	6.3 (1)	0	0
関節痛	3.8 (7)	4.0 (15)	3.0 (11)	0	0	0
貧血	3.2 (6)	2.9 (11)	2.7 (10)	6.3 (1)	6.5 (2)	7.1 (2)
浮動性めまい	1.1 (2)	2.4 (9)	2.7 (10)	0	0	0
腹痛	5.4 (10)	2.1 (8)	2.7 (10)	0	0	0
クローン病	13.4 (25)	2.7 (10)	1.6 (6)	25.0 (4)	3.2 (1)	7.1 (2)
下痢	2.2 (4)	0.5 (2)	1.3 (5)	6.3 (1)	0	0
発疹	1.1 (2)	3.2 (12)	1.1 (4)	0	0	0
嘔吐	3.8 (7)	2.7 (10)	1.1 (4)	12.5 (2)	3.2 (1)	0
肺炎	2.2 (4)	0.3 (1)	0.8 (3)	0	0	3.6 (1)
脱毛症	0	2.4 (9)	0.5 (2)	0	0	0
関節障害	2.7 (5)	1.3 (5)	0.5 (2)	6.3 (1)	0	0
口腔咽頭痛	2.2 (4)	0.5 (2)	0.5 (2)	6.3 (1)	0	0
咳嗽	2.2 (4)	1.1 (4)	0	0	0	0
消化不良	2.2 (4)	0.5 (2)	0	0	0	0

MedDRA/J ver. 23.1

発現割合 (例数)

表 18 全集団のいずれかの群で2%以上に認められた副作用（導入期1 安全性解析対象集団）

	全集団			日本人集団		
	プラセボ群 (186例)	本薬群		プラセボ群 (16例)	本薬群	
		600 mg IV 群 (373例)	1,200 mg IV 群 (372例)		600 mg IV 群 (31例)	1,200 mg IV 群 (28例)
全副作用	21.0 (39)	22.5 (84)	18.5 (69)	12.5 (2)	19.4 (6)	3.6 (1)
疲労	0	2.9 (11)	2.4 (9)	0	0	0
頭痛	1.6 (3)	2.1 (8)	2.2 (8)	0	0	0
上咽頭炎	1.1 (2)	2.4 (9)	1.3 (5)	0	6.5 (2)	0
クローン病	2.2 (4)	0	0.3 (1)	0	0	0

MedDRA/J ver. 23.1

発現割合 (例数)

導入期1の死亡例は、プラセボ群で2例（肺炎・肺敗血症1例¹⁰⁾、消化管壊死・回腸穿孔・腸管狭窄1例¹¹⁾）認められた。日本人集団では死亡例は認められなかった。

導入期1の重篤な有害事象は、プラセボ群15.1%(28/186例)、600 mg IV 群7.2%(27/373例)、1,200 mg IV 群3.8%(14/372例)、重篤な副作用は、プラセボ群2.7%(5/186例)、600 mg IV 群0.8%(3/373例)、1,200 mg IV 群1.1%(4/372例)に認められた(表19)。日本人集団における導入期1の重篤な有害事象は、プラセボ群18.8%(3/16例:クローン病3例)、600 mg IV 群9.7%(3/31例:クローン病、イレウス、胆管結石、胆管炎各1例〈重複あり〉)に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

¹⁰⁾ 4歳男性。治験薬投与開始40日目に肺炎・肺敗血症を発現し、翌日死亡した。治験薬との因果関係は関連なしとされた。

¹¹⁾ 5歳男性。治験薬投与開始7日目に消化管壊死・回腸穿孔・腸管狭窄を発現し、翌日死亡した。治験薬との因果関係は関連なしとされた。

表 19 重篤な有害事象（導入期 1 安全性解析対象集団）

群	重篤な有害事象
プラセボ群	クローン病 ^{a)} 15 例、腹痛、腸閉塞、腸管狭窄各 2 例、貧血、大腸炎、胃腸の炎症、消化管壊死、回腸穿孔、小腸閉塞、嘔吐、無力症、腹壁膿瘍、腸管膿瘍、肛門膿瘍、胃腸炎 ^{a)} 、肺炎、肺敗血症、腎盂腎炎 ^{a)} 、扁桃炎、女性外陰部蜂巣炎 ^{a)} 、体重減少、脊椎炎、浮動性めまい、失神、腎結石症 ^{a)} 各 1 例（重複あり）
600 mg IV 群	クローン病 5 例、イレウス、尿管結石症各 2 例、心室性頻脈、下痢 ^{a)} 、胃腸出血、腸閉塞、大腸穿孔、悪心、急性膵炎、小腸閉塞、嘔吐、胆管結石、胆管炎、肝機能異常 ^{a)} 、食物アレルギー、虫垂炎、レプトスピラ症、下気道感染、転倒、前腕骨折、強直性脊椎炎、関節痛 ^{a)} 、線維筋痛、水腎症、喘息、発疹 ^{a)} 、人工流産、高血圧各 1 例（重複あり）
1,200 mg IV 群	クローン病 ^{a)} 2 例、貧血、回腸狭窄 ^{a)} 、大腸穿孔、小腸閉塞 ^{a)} 、末端回腸炎、全身性炎症反応症候群 ^{a)} 、肝障害、肺炎、尿路感染、体温上昇 ^{a)} 、ヘモグロビン減少、瘻孔 ^{a)} 、腎結石症、肺塞栓症、深部静脈血栓症各 1 例（重複あり）

MedDRA/J ver. 23.1

a) 副作用とされた事象（プラセボ群のクローン病のみ 2 例、他の事象は各 1 例（重複あり））

導入期 1 の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 7.5%（14/186 例：クローン病 7 例、肺炎 2 例、下痢、消化管壊死、回腸穿孔、腸管狭窄、小腸閉塞、嘔吐、発熱、腹部膿瘍、肛門膿瘍、肺敗血症、失見当識、そう痒症、そう痒性皮疹、蕁麻疹各 1 例（重複あり））、600 mg IV 群 2.4%（9/373 例：クローン病 2 例、発熱、肝機能異常、注入に伴う反応、AST 増加、関節痛、水疱、発疹、人工流産各 1 例（重複あり））、1,200 mg IV 群 1.9%（7/372 例：クローン病 2 例、小腸閉塞、全身性炎症反応症候群、注入に伴う反応、ホルモン値異常、瘻孔、斑状丘疹状皮疹各 1 例（重複あり））に認められた。投与中止に至った副作用は、プラセボ群 2.7%（5/186 例：クローン病 2 例、肺炎、失見当識、そう痒症、そう痒性皮疹、蕁麻疹各 1 例（重複あり））、600 mg IV 群 1.1%（4/373 例：肝機能異常、注入に伴う反応、関節痛、水疱、発疹各 1 例、（重複あり））、1,200 mg IV 群 1.3%（5/372 例：クローン病、小腸閉塞、全身性炎症反応症候群、注入に伴う反応、瘻孔、斑状丘疹状皮疹各 1 例（重複あり））に認められた。日本人集団における導入期 1 の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 12.5%（2/16 例：クローン病 2 例、下痢、嘔吐、発熱各 1 例（重複あり））に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

導入期 2 の安全性について、有害事象は 1,200 mg IV 群 52.2%（35/67 例）、180 mg SC 群 46.3%（31/67 例）、360 mg SC 群 50.0%（34/68 例）、プラセボ→1,200 mg IV 群 52.6%（40/76 例）に、副作用は 1,200 mg IV 群 13.4%（9/67 例）、180 mg SC 群 13.4%（9/67 例）、360 mg SC 群 22.1%（15/68 例）、プラセボ→1,200 mg IV 群 22.4%（17/76 例）に認められた。日本人集団における有害事象は 1,200 mg IV 群 50.0%（2/4 例）、180 mg SC 群 20.0%（1/5 例）、360 mg SC 群 25.0%（1/4 例）、プラセボ→1,200 mg IV 群 50.0%（4/8 例）に、副作用は 1,200 mg IV 群 0%（0/4 例）、180 mg SC 群 0%（0/5 例）、360 mg SC 群 25.0%（1/4 例）、プラセボ→1,200 mg IV 群 12.5%（1/8 例）に認められた。全集団のいずれかの群で 2%以上に認められた有害事象及び副作用を表 20 及び表 21 に示した。日本人集団でいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用はなかった。

表 20 全集団のいずれかの群で2%以上に認められた有害事象（導入期2 安全性解析対象集団）

	1,200 mg IV 群 (67 例)	180 mg SC 群 (67 例)	360 mg SC 群 (68 例)	プラセボ→ 1,200 mg IV 群 (76 例)
全有害事象	52.2 (35)	46.3 (31)	50.0 (34)	52.6 (40)
湿疹	4.5 (3)	0	0	0
頭痛	3.0 (2)	1.5 (1)	4.4 (3)	6.6 (5)
嘔吐	3.0 (2)	3.0 (2)	1.5 (1)	0
筋肉痛	3.0 (2)	0	1.5 (1)	1.3 (1)
関節痛	3.0 (2)	4.5 (3)	0	3.9 (3)
胃腸炎	3.0 (2)	1.5 (1)	0	0
ALT 増加	3.0 (2)	0	0	0
γGTP 増加	3.0 (2)	0	0	0
気管支炎	1.5 (1)	1.5 (1)	2.9 (2)	1.3 (1)
背部痛	1.5 (1)	1.5 (1)	2.9 (2)	1.3 (1)
貧血	1.5 (1)	0	2.9 (2)	5.3 (4)
リンパ球減少症	1.5 (1)	0	2.9 (2)	0
下痢	1.5 (1)	1.5 (1)	1.5 (1)	2.6 (2)
上咽頭炎	1.5 (1)	1.5 (1)	1.5 (1)	2.6 (2)
不眠症	1.5 (1)	0	1.5 (1)	2.6 (2)
発疹	1.5 (1)	1.5 (1)	0	2.6 (2)
上気道感染	0	3.0 (2)	4.4 (3)	1.3 (1)
インフルエンザ	0	0	4.4 (3)	0
疲労	0	0	2.9 (2)	3.9 (3)
発声障害	0	0	2.9 (2)	0
クローン病	0	4.5 (3)	1.5 (1)	1.3 (1)
アフタ性潰瘍	0	3.0 (2)	1.5 (1)	0
血便排泄	0	0	1.5 (1)	2.6 (2)
関節障害	0	0	1.5 (1)	2.6 (2)
尿路結石	0	3.0 (2)	0	0
脱毛症	0	3.0 (2)	0	0
悪心	0	1.5 (1)	0	3.9 (3)
浮動性めまい	0	0	0	3.9 (3)
無力症	0	0	0	2.6 (2)
ざ瘡	0	0	0	2.6 (2)

MedDRA/J ver. 23.1

発現割合（例数）

表 21 全集団のいずれかの群で2%以上に認められた副作用（導入期2の安全性解析対象集団）

	1,200 mg IV 群 (67 例)	180 mg SC 群 (67 例)	360 mg SC 群 (68 例)	プラセボ→ 1,200 mg IV 群 (76 例)
全副作用	13.4 (9)	13.4 (9)	22.1 (15)	22.4 (17)
関節痛	1.5 (1)	0	0	3.9 (3)
インフルエンザ	0	0	4.4 (3)	0
気管支炎	0	1.5 (1)	2.9 (2)	0
リンパ球減少症	0	0	2.9 (2)	0
発声障害	0	0	2.9 (2)	0
頭痛	0	0	1.5 (1)	3.9 (3)
悪心	0	0	0	2.6 (2)
浮動性めまい	0	0	0	2.6 (2)

MedDRA/J ver. 23.1

発現割合（例数）

導入期2の死亡例は認められなかった。導入期2の重篤な有害事象は、1,200 mg IV 群 6.0% (4/67 例：腹部ヘルニア、消化管壊死、腸管虚血、小腸閉塞、嘔吐、急性胆嚢炎、強迫性障害、尿管結石症各1例〈重複あり〉)、180 mg SC 群 4.5% (3/67 例：クローン病、腸閉塞、尿路結石各1例)、360 mg SC 群 4.4% (3/68 例：腸閉塞、大腸穿孔、腹膜炎、精神障害各1例〈重複あり〉)、プラセボ→1,200 mg IV 群 5.3% (4/76 例：網膜障害、腸閉塞、亜イレウス、ノロウイルス性胃腸炎各1例)に認められた。重篤な副作用は、プラセボ→1,200 mg IV 群 1.3% (1/76 例：ノロウイルス性胃腸炎)に認められた。日本人集団における導入期2の重篤な有害事象は、1,200 mg IV 群 25.0% (1/4 例：急性胆嚢炎)、プラセボ→1,200 mg IV

群 12.5% (1/8 例：亜イレウス) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

導入期 2 の投与中止に至った有害事象は、360 mg SC 群 1.5% (1/68 例：腸閉塞) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。日本人集団では導入期 2 に投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2.2 国際共同第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-3:試験番号 M16-000 サブスタディ 1¹²⁾ <2018 年 4 月～20 年 月>)

本試験のサブスタディ (SS) 1 には、M16-006 試験 (7.2.1 参照) 又は M15-991 試験 (7.2.3 参照) において臨床的改善を達成した CD 患者 (表 22) (SS1 の無作為化例 (図 4) の目標症例数：450 例 (各群 150 例)¹³⁾) を対象に、本薬の維持療法における有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検 (一部非無作為化非盲検) 並行群間比較試験が日本を含む 44 カ国 273 施設 (国内 30 施設) で実施された。

表 22 主な選択・除外基準

<主な選択基準>

- M16-006 試験又は M15-991 試験の最終来院時点で臨床的改善を達成

<主な除外基準>

- M16-006 試験又は M15-991 試験の最終来院時の内視鏡検査で、高グレードの大腸上皮異形成又は大腸癌が認められた

試験の概略を図 4 に示す。M16-006 試験又は M15-991 試験における投与群に応じ、無作為化又は非無作為化された。

¹²⁾ 国際共同第 III 相試験 (M16-000 試験) は 3 つのサブスタディ (SS) で構成された。SS2 は、2 種類の維持期の投与レジメン (治療薬物モニタリングと臨床評価による用量漸増) の探索的評価を目的とする 52 週間の無作為化試験であり、SS3 は最大 220 週間の長期継続投与時の安全性の評価を目的として実施された。本承認申請には、SS1 の試験成績が評価資料として提出された。

¹³⁾ 52 週時に臨床的寛解を達成する被験者の割合を本薬の用量群の一つで 38.7%、プラセボ群で 20% と仮定した場合、有意水準両側 5% のもとで Fisher の正確検定を適用したとき、93% の検出力を確保するには 450 例 (各群 150 例) が必要と算出された。また、この症例数で、52 週時に内視鏡的改善を達成する被験者の割合を本薬の用量群の一つで 32.6%、プラセボ群で 10% と仮定した場合、有意水準両側 5% のもとで Fisher の正確検定を適用したときの検出力は 95% 超となる。

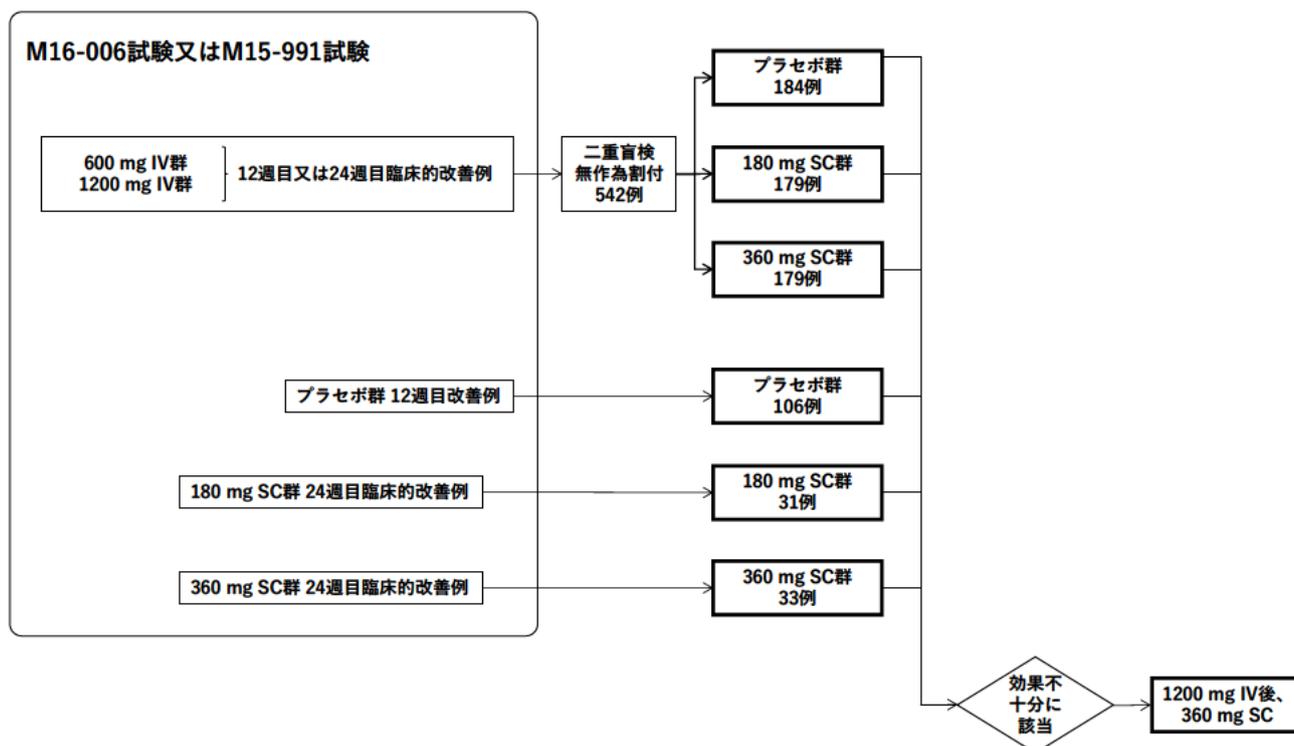


図4 試験の概略 (M16-000 試験 SS1)

用法・用量は、M16-006 試験又は M15-991 試験において本薬 IV 投与により臨床的改善を達成した被験者は、プラセボ、本薬 180 又は 360 mg を 8 週ごとに 48 週目まで皮下投与することとされた。M16-006 試験又は M15-991 試験においてプラセボ、本薬 180 又は 360 mg SC 投与のいずれかにより臨床的改善を達成した被験者は、盲検下で同じ治験薬（プラセボ、本薬 180 又は 360 mg）を 8 週ごとに 48 週目まで維持して皮下投与することとされた。なお、16 週以降、効果不十分の基準（表 10）に該当した被験者は、非盲検下で本薬 1,200 mg を単回点滴静注した後、試験終了まで本薬 360 mg を 8 週ごとに皮下投与することが可能とされた。

本試験に組み入れられた 712 例（無作為化 542 例：プラセボ群 184 例〈日本人 14 例〉、180 mg SC 群 179 例〈日本人 13 例〉、360 mg SC 群 179 例〈日本人 13 例〉、非無作為化 170 例：プラセボ群 106 例〈日本人 3 例〉、180 mg SC 群 31 例〈日本人 3 例〉、360 mg SC 群 33 例〈日本人 2 例〉）全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団から GCP 上の逸脱があった治験実施医療機関 1 施設¹⁴⁾ で登録されていた被験者を除外し、M16-006 試験又は M15-991 試験においてベースライン時の SES-CD が 6 以上（病変が回腸に局限している場合は 4 以上）で、本薬 IV 投与で 12 週時に臨床的改善を達成し無作為化された 462 例（プラセボ群 164 例〈日本人 14 例〉、180 mg SC 群 157 例〈日本人 12 例〉、360 mg SC 群 141 例〈日本人 10 例〉）が ITT 1A とされ、主たる有効性解析対象集団とされた。

中止例は、87 例（無作為化 58 例：プラセボ群 24 例〈日本人 2 例〉、180 mg SC 群 15 例〈日本人 1 例〉、360 mg SC 群 19 例〈日本人 0 例〉、非無作為化 29 例：プラセボ群 24 例〈日本人 1 例〉、180 mg SC 群 5 例〈日本人 0 例〉、360 mg SC 群 0 例）であり、中止理由は、「有効性欠如」29 例（無作為化 21 例：プラセボ群 11 例〈日本人 1 例〉、180 mg SC 群 4 例、360 mg SC 群 6 例、非無作為化 8 例：プラセボ群 8 例）、

¹⁴⁾ 同意説明文書等への不適切な署名等があり、治験責任医師の監査が不適切であった施設（M16-006 試験で GCP 上の逸脱があった実施医療機関と同一施設）

「同意撤回」25例（無作為化12例：プラセボ群4例、180 mg SC群5例〈日本人1例〉、360 mg SC群3例、非無作為化13例：プラセボ群12例〈日本人1例〉、180 mg SC群1例）、「有害事象」22例（無作為化14例：プラセボ群7例〈日本人1例〉、180 mg SC群2例、360 mg SC群5例、非無作為化8例：プラセボ群6例〈日本人1例〉、180 mg SC群2例）、「追跡不能」8例（無作為化4例：180 mg SC群2例、360 mg SC群2例、非無作為化4例：プラセボ群2例、180 mg SC群2例）、「COVID-19による治験実施上の制約」2例（無作為化2例：360 mg SC群2例）及び「その他」15例（無作為化13例：プラセボ群4例、180 mg SC群3例、360 mg SC群6例、非無作為化2例：プラセボ群2例）であった（重複あり）。

有効性について、主要評価項目（co-primary endpoints）はITT 1Aにおける52週時の「臨床的寛解を達成した被験者の割合」及び「内視鏡的改善を達成した被験者の割合」とされた。結果は表23のとおりであり、360 mg SC群ではいずれの評価項目についてもプラセボ群に対する統計学的有意差が示され、優越性が検証された（ $p=0.004$ 及び $p<0.001$ 、CMH検定、有意水準両側5%）。180 mg SC群では、「内視鏡的改善を達成した被験者の割合」についてはプラセボに対する統計学的有意差が示されたものの（ $p=0.004$ 、CMH検定、有意水準両側5%）、「臨床的寛解を達成した被験者の割合」についてはプラセボ群に対する統計学的有意差が示されず（ $p=0.124$ 、CMH検定、有意水準両側5%）、優越性は検証されなかった。なお、日本人集団の結果については7.R.2.2参照。

表 23 主要評価項目の結果 (ITT 1A、NRI-C^{a)})

	プラセボ群 (164例)	本薬群	
		180 mg SC群 (157例)	360 mg SC群 (141例)
52週時の臨床的寛解達成割合% (例数) ^{b)}	39.6 (65)	46.5 (73)	51.8 (73)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{c)}	—	7.7 [-2.1, 17.5]	15.2 [4.9, 25.4]
p値 ^{c)d)}	—	0.124	0.004
52週時の内視鏡的改善達成割合% (例数) ^{b)}	22.0 (36)	47.1 (74)	46.5 (66)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{c)}	—	26.0 [17.2, 34.7]	27.8 [18.7, 37.0]
p値 ^{c)d)}	—	<0.001	<0.001

a) COVID-19関連の欠測を多重代入法で補完する規定を組み込んだノンレスポonder補完法

b) 達成割合は欠測値をNRI-Cで補完しRubin's ruleを用いて算出されていることから、達成した被験者例数は達成割合と評価人数により算出された。

c) 0週時の臨床的寛解の有無、0週時の内視鏡的改善の有無及び導入療法での本薬用量（1,200又は600mg）を層別因子としたCMH検定

d) 有意水準両側5%、多重性の調整方法として、本薬高用量群、低用量群の順で検定を行い、グラフィカルアプローチによって有意水準を再利用することで、副次評価項目を含めた試験全体の第一種の過誤確率が5%となるように調整された。

安全性について、有害事象は無作為化安全性解析対象集団のプラセボ群73.4%（135/184例）、180 mg SC群71.5%（128/179例）、360 mg SC群72.1%（129/179例）に、非無作為化安全性解析対象集団のプラセボ群77.4%（82/106例）、180 mg SC群87.1%（27/31例）、360 mg SC群78.8%（26/33例）に認められた。副作用は、無作為化安全性解析対象集団のプラセボ群25.0%（46/184例）、180 mg SC群27.4%（49/179例）、360 mg SC群25.1%（45/179例）に、非無作為化安全性解析対象集団のプラセボ群18.9%（20/106例）、180 mg SC群29.0%（9/31例）、360 mg SC群30.3%（10/33例）に認められた。

日本人集団における有害事象は、無作為化安全性解析対象集団のプラセボ群71.4%（10/14例）、180 mg SC群61.5%（8/13例）、360 mg SC群84.6%（11/13例）に、非無作為化安全性解析対象集団のプラセボ群66.7%（2/3例）、180 mg SC群66.7%（2/3例）、360 mg SC群100%（2/2例）に認められた。日本人集団における副作用は、無作為化安全性解析対象集団のプラセボ群7.1%（1/14例）、180 mg SC群15.4%（2/13例）、360 mg SC群30.8%（4/13例）、非無作為化安全性解析対象集団のプラセボ群33.3%（1/3例）、180 mg SC群33.3%（1/3例）、360 mg SC群0%（0/2例）に認められた。

無作為化安全性解析対象集団のいずれかの群で2%以上に認められた有害事象及び副作用を表24及び表25に示した。また、非無作為化安全性解析対象集団のいずれかの群で5%以上に認められた有害事象及び副作用を表26及び表27に示した。

表24 全集団のいずれかの群で2%以上に認められた有害事象（無作為化安全性解析対象集団）

	全集団			日本人集団		
	プラセボ群 (184例)	本薬群		プラセボ群 (14例)	本薬群	
		180 mg SC 群 (179例)	360 mg SC 群 (179例)		180 mg SC 群 (13例)	360 mg SC 群 (13例)
全有害事象	73.4 (135)	71.5 (128)	72.1 (129)	71.4 (10)	61.5 (8)	84.6 (11)
クローン病	17.4 (32)	10.6 (19)	11.7 (21)	35.7 (5)	0	0
上咽頭炎	13.6 (25)	9.5 (17)	9.5 (17)	42.9 (6)	30.8 (4)	23.1 (3)
関節痛	10.9 (20)	8.4 (15)	9.5 (17)	0	15.4 (2)	7.7 (1)
頭痛	6.0 (11)	5.0 (9)	6.1 (11)	7.1 (1)	7.7 (1)	0
腹痛	7.1 (13)	4.5 (8)	5.0 (9)	0	0	0
貧血	4.3 (8)	5.0 (9)	4.5 (8)	0	7.7 (1)	0
発熱	3.3 (6)	3.9 (7)	4.5 (8)	7.1 (1)	15.4 (2)	15.4 (2)
背部痛	2.2 (4)	1.7 (3)	4.5 (8)	0	0	0
注射部位紅斑	2.7 (5)	3.9 (7)	3.9 (7)	7.1 (1)	0	0
関節障害	3.3 (6)	1.1 (2)	3.9 (7)	0	0	0
尿路感染	3.3 (6)	0.6 (1)	3.9 (7)	0	0	0
疲労	2.2 (4)	3.9 (7)	2.8 (5)	0	7.7 (1)	0
悪心	7.1 (13)	5.0 (9)	2.2 (4)	0	7.7 (1)	0
下痢	5.4 (10)	3.4 (6)	2.2 (4)	7.1 (1)	0	0
高血圧	2.2 (4)	2.8 (5)	2.2 (4)	7.1 (1)	0	7.7 (1)
胃腸炎	2.2 (4)	1.7 (3)	2.2 (4)	0	0	0
アフタ性潰瘍	1.6 (3)	1.1 (2)	2.2 (4)	0	7.7 (1)	7.7 (1)
筋痙攣	0	1.1 (2)	2.2 (4)	0	0	0
四肢痛	0.5 (1)	0.6 (1)	2.2 (4)	0	0	15.4 (2)
COVID-19	0	0.6 (1)	2.2 (4)	0	0	0
上気道感染	3.8 (7)	3.9 (7)	1.7 (3)	0	7.7 (1)	0
口腔ヘルペス	1.1 (2)	2.2 (4)	1.7 (3)	0	0	0
そう痒症	1.1 (2)	2.2 (4)	1.7 (3)	0	0	0
嘔吐	4.3 (8)	0.6 (1)	1.7 (3)	0	0	0
発疹	2.7 (5)	0.6 (1)	1.7 (3)	0	0	0
痔瘻	2.2 (4)	0.6 (1)	1.7 (3)	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	3.3 (6)	2.8 (5)	1.1 (2)	0	0	0
湿疹	2.2 (4)	2.8 (5)	1.1 (2)	0	0	7.7 (1)
消化不良	1.6 (3)	2.2 (4)	1.1 (2)	0	0	0
胃食道逆流性疾患	2.2 (4)	2.2 (4)	1.1 (2)	0	0	0
便秘	3.8 (7)	3.9 (7)	0.6 (1)	0	0	0
インフルエンザ	3.3 (6)	2.2 (4)	0.6 (1)	0	7.7 (1)	0
排便回数増加	1.6 (3)	2.2 (4)	0.6 (1)	0	0	0
不眠症	2.2 (4)	2.8 (5)	0	7.1 (1)	7.7 (1)	0
変形性関節症	0	2.2 (4)	0	0	0	0
不安	1.1 (2)	2.2 (4)	0	0	0	0
筋肉痛	2.2 (4)	1.7 (3)	0	0	0	0

MedDRA/J ver. 23.1
発現割合 (例数)

表25 全集団のいずれかの群で2%以上に認められた副作用（無作為化安全性解析対象集団）

	全集団			日本人集団		
	プラセボ群 (184例)	本薬群		プラセボ群 (14例)	本薬群	
		180 mg SC 群 (179例)	360 mg SC 群 (179例)		180 mg SC 群 (13例)	360 mg SC 群 (13例)
全副作用	25.0 (46)	27.4 (49)	25.1 (45)	7.1 (1)	15.4 (2)	30.8 (4)
注射部位紅斑	2.2 (4)	3.9 (7)	3.4 (6)	7.1 (1)	0	0
上咽頭炎	1.1 (2)	1.7 (3)	2.8 (5)	0	7.7 (1)	15.4 (2)
関節痛	2.2 (4)	1.1 (2)	2.2 (4)	0	0	0
頭痛	0	2.8 (5)	0.6 (1)	0	7.7 (1)	0
クローン病	3.3 (6)	2.2 (4)	0.6 (1)	0	0	0
疲労	0	2.2 (4)	0.6 (1)	0	7.7 (1)	0

MedDRA/J ver. 23.1
発現割合 (例数)

表 26 全集団のいずれかの群で5%以上に認められた有害事象（非無作為化安全性解析対象集団）

	全集団			日本人集団		
	プラセボ群 (106例)	本薬群		プラセボ群 (3例)	本薬群	
		180 mg SC 群 (31例)	360 mg SC 群 (33例)		180 mg SC 群 (3例)	360 mg SC 群 (2例)
全有害事象	77.4 (82)	87.1 (27)	78.8 (26)	66.7 (2)	66.7 (2)	100 (2)
クローン病	29.2 (31)	19.4 (6)	18.2 (6)	66.7 (2)	0	0
上咽頭炎	6.6 (7)	9.7 (3)	18.2 (6)	33.3 (1)	0	100 (2)
関節痛	0.9 (1)	9.7 (3)	12.1 (4)	0	0	0
頭痛	3.8 (4)	3.2 (1)	12.1 (4)	0	0	0
上気道感染	1.9 (2)	9.7 (3)	9.1 (3)	0	0	0
腹痛	5.7 (6)	16.1 (5)	6.1 (2)	0	0	0
注射部位紅斑	0.9 (1)	6.5 (2)	6.1 (2)	0	33.3 (1)	0
背部痛	3.8 (4)	3.2 (1)	6.1 (2)	0	0	0
真菌感染	0	0	6.1 (2)	0	0	0
悪心	3.8 (4)	12.9 (4)	3.0 (1)	0	0	0
インフルエンザ	1.9 (2)	6.5 (2)	3.0 (1)	0	0	0
胃腸炎	0.9 (1)	6.5 (2)	3.0 (1)	0	0	0
発疹	0.9 (1)	6.5 (2)	3.0 (1)	0	0	0
疲労	2.8 (3)	12.9 (4)	0	0	0	0
低カリウム血症	0.9 (1)	9.7 (3)	0	0	0	0
不眠症	0	9.7 (3)	0	0	0	0
嘔吐	0.9 (1)	6.5 (2)	0	0	0	0
胸痛	0	6.5 (2)	0	0	0	0
リンパ節症	0	6.5 (2)	0	0	0	0
気管支炎	0	6.5 (2)	0	0	0	0
呼吸困難	0	6.5 (2)	0	0	0	0

MedDRA/J ver. 23.1
発現割合 (例数)

表 27 全集団のいずれかの群で5%以上に認められた副作用（非無作為化安全性解析対象集団）

	全集団			日本人集団		
	プラセボ群 (106例)	本薬群		プラセボ群 (3例)	本薬群	
		180 mg SC 群 (31例)	360 mg SC 群 (33例)		180 mg SC 群 (3例)	360 mg SC 群 (2例)
全副作用	18.9 (20)	29.0 (9)	30.3 (10)	33.3 (1)	33.3 (1)	0
クローン病	8.5 (9)	0	3.0 (1)	33.3 (1)	0	0
関節痛	0	3.2 (1)	6.1 (2)	0	0	0
注射部位紅斑	0.9 (1)	6.5 (2)	3.0 (1)	0	33.3 (1)	0
発疹	0	6.5 (2)	3.0 (1)	0	0	0

MedDRA/J ver. 23.1
発現割合 (例数)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、無作為化安全性解析対象集団のプラセボ群 12.5% (23/184例)、180 mg SC 群 12.3% (22/179例)、360 mg SC 群 13.4% (24/179例) に、非無作為化安全性解析対象集団のプラセボ群 14.2% (15/106例)、180 mg SC 群 16.1% (5/31例)、360 mg SC 群 12.1% (4/33例) に認められた(表 28)。重篤な副作用は、無作為化安全性解析対象集団のプラセボ群 1.1% (2/184例)、180 mg SC 群 0.6% (1/179例)、360 mg SC 群 2.2% (4/179例) に、非無作為化安全性解析対象集団のプラセボ群 2.8% (3/106例)、180 mg SC 群 3.2% (1/31例)、360 mg SC 群 3.0% (1/33例) に認められた。日本人集団における重篤な有害事象は、無作為化安全性解析対象集団のプラセボ群 14.3% (2/14例：肛門狭窄、クローン病、回腸狭窄各1例〈重複あり〉)、180 mg SC 群 0% (0/13例)、360 mg SC 群 23.1% (3/13例：小腸閉塞、発熱、マイコプラズマ性肺炎各1例) に、非無作為化安全性解析対象集団のプラセボ群 33.3% (1/3例：クローン病)、180 mg SC 群 33.3% (1/3例：大腸狭窄)、360 mg SC 群 0% (0/2例) に認められ、非無作為化安全性解析対象集団のプラセボ群の1例(クローン病)は重篤な副作用とされた。

表 28 重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

	重篤な有害事象
無作為化安全性解析対象集団	
プラセボ群	クローン病 4 例、痔瘻 ^{a)} 、肛門膿瘍 ^{a)} 、憩室炎各 2 例、心不全、腹部ヘルニア、肛門狭窄、結腸異形成、回腸狭窄、腸閉塞 ^{a)} 、肛門周囲痛、虫垂炎、腰筋膿瘍、ウイルス性上気道感染、創部炎症、骨粗鬆症、基底細胞癌、脳梗塞、腎結石症、慢性閉塞性肺疾患、汗腺炎、人工流産各 1 例（重複あり）
180 mg SC 群	クローン病、大腸狭窄、虫垂炎各 2 例、貧血、急性心不全、うっ血性心不全、上室性頻脈、肛門狭窄、下痢、イレウス ^{a)} 、腸管穿孔、腹膜障害、小腸閉塞、亜イレウス、胸痛、疼痛、ウイルス性胃腸炎、肺炎、尿路感染、手骨折、肥満、子宮平滑筋腫、坐骨神経痛、急性腎障害、尿管結石症、子宮内膜症、慢性閉塞性肺疾患各 1 例（重複あり）
360 mg SC 群	痔瘻、小腸閉塞、ウイルス感染 ^{a)} 各 3 例、クローン病 ^{a)} 、背部痛各 2 例、貧血、急性心筋梗塞、心機能障害、便秘、イレウス、大腸狭窄、亜イレウス、高体温症、発熱、四肢膿瘍 ^{a)} 、肛門膿瘍、感染性胸水 ^{a)} 、肝膿瘍 ^{a)} 、腹膜炎、マイコプラズマ肺炎、靭帯断裂、関節炎、腱障害、HER2 陽性乳癌各 1 例（重複あり）
非無作為化安全性解析対象集団	
プラセボ群	クローン病 ^{a)} 7 例、貧血、胃腸管瘻、胃腸の炎症、直腸炎、胆石症 ^{a)} 、腹部膿瘍、クロストリジウム・ディフィシル感染、胃腸炎、肺炎、低カリウム血症、アルコール離脱症候群、低血圧各 1 例（重複あり）
180 mg SC 群	クローン病 2 例、大腸閉塞、大腸穿孔、胃腸吻合部狭窄 ^{a)} 、痙攣発作各 1 例（重複あり）
360 mg SC 群	腹痛、クローン病、ウイルス性気管支炎 ^{a)} 、処置による腸管穿孔各 1 例

MedDRA/J ver. 23.1

a) 副作用とされた事象（非無作為化プラセボ群のクローン病のみ 2 例、他の事象は各 1 例〈重複あり〉）

投与中止に至った有害事象は、無作為化安全性解析対象集団のプラセボ群 3.3%（6/184 例：クローン病 3 例、結腸異形成、憩室炎、蕁麻疹各 1 例）、180 mg SC 群 1.7%（3/179 例：肛門狭窄、AST 増加、血中ビリルビン増加、易刺激性各 1 例〈重複あり〉）、360 mg SC 群 3.4%（6/179 例：クローン病 2 例、直腸狭窄、小腸閉塞、亜イレウス、高体温症、クロストリジウム・ディフィシル感染、HER2 陽性乳癌各 1 例〈重複あり〉）に認められた。非無作為化解析対象集団では、プラセボ群 4.7%（5/106 例：クローン病 4 例、胃腸管瘻、胃腸の炎症、腹部膿瘍各 1 例〈重複あり〉）、180 mg SC 群 3.2%（1/31 例：関節腫脹、呼吸困難各 1 例〈重複あり〉）、360 mg SC 群 0%（0/33 例）に認められた。このうち無作為化安全性解析対象集団の 360 mg SC 群のクローン病、直腸狭窄、クロストリジウム・ディフィシル感染各 1 例、非無作為化安全性解析対象集団のプラセボ群のクローン病 2 例、180 mg SC 群の関節腫脹、呼吸困難各 1 例は副作用とされた。日本人集団における投与中止に至った有害事象は、無作為化安全性解析対象集団のプラセボ群 7.1%（1/14 例：クローン病）、非無作為化安全性解析対象集団のプラセボ群 33.3%（1/3 例：クローン病）に認められた。このうち非無作為化安全性解析対象集団のプラセボ群のクローン病 1 例は副作用とされた。

効果不十分の基準（表 10）に該当し、本薬 1,200 mg を単回点滴静注した後に、本薬 360 mg を 8 週ごとに皮下投与された被験者（レスキュー治療を施行した被験者）は、211 例（無作為化 150 例：プラセボ群 70 例〈日本人 6 例〉、180 mg SC 群 41 例〈日本人 3 例〉、360 mg SC 群 39 例〈日本人 4 例〉、非無作為化 61 例：プラセボ群 46 例〈日本人 2 例〉、180 mg SC 群 9 例〈日本人 1 例〉、360 mg SC 群 6 例〈日本人 0 例〉）であった。これらの集団のレスキュー治療施行後の安全性について、有害事象は、無作為化例 61.3%（92/150 例）、非無作為化例 59.0%（36/61 例）に認められ、副作用は、無作為化例 17.3%（26/150 例）、非無作為化例 21.3%（13/61 例）に認められた。日本人集団において、有害事象は、無作為化例 69.2%（9/13 例）、非無作為化例 66.7%（2/3 例）に認められ、副作用は、無作為化例 23.1%（3/13 例）、非無作為化例 0%（0/3 例）に認められた。2%以上に認められた有害事象を表 29 に示した。2%以上に認められた副作用は、注射部位紅斑（無作為化例 4.0%〈6/150 例〉、非無作為化例 3.3%〈2/61 例〉）、そう痒症（無作為化例 2.0%〈3/150 例〉、非無作為化例 1.6%〈1/61 例〉）であった。日本人集団で 2 例以上に認められた副作用はなかった。

表 29 全集団のいずれかで2%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団〈レスキュー治療を施行した被験者〉）

	全集団		日本人集団	
	無作為化例 (150 例)	非無作為化例 (61 例)	無作為化例 (13 例)	非無作為化例 (3 例)
全有害事象	61.3 (92)	59.0 (36)	69.2 (9)	66.7 (2)
クローン病	10.7 (16)	11.5 (7)	7.7 (1)	33.3 (1)
上咽頭炎	6.7 (10)	11.5 (7)	7.7 (1)	33.3 (1)
注射部位紅斑	4.0 (6)	3.3 (2)	7.7 (1)	0
関節痛	4.0 (6)	6.6 (4)	0	0
貧血	3.3 (5)	4.9 (3)	0	33.3 (1)
腹痛	3.3 (5)	1.6 (1)	0	0
上気道感染	3.3 (5)	1.6 (1)	0	0
そう痒症	3.3 (5)	1.6 (1)	0	0
悪心	2.7 (4)	1.6 (1)	0	0
発熱	2.7 (4)	4.9 (3)	7.7 (1)	0
COVID-19	2.7 (4)	3.3 (2)	0	0
口腔ヘルペス	2.7 (4)	1.6 (1)	7.7 (1)	0
頭痛	2.7 (4)	1.6 (1)	0	0
尿路感染	2.7 (4)	0	0	0
発疹	2.7 (4)	1.6 (1)	0	0
上腹部痛	2.0 (3)	0	7.7 (1)	0
痔瘻	2.0 (3)	1.6 (1)	7.7 (1)	0
便秘	2.0 (3)	0	0	0
下痢	2.0 (3)	0	0	0
回腸狭窄	2.0 (3)	0	7.7 (1)	0
注射部位反応	2.0 (3)	0	0	0
インフルエンザ	2.0 (3)	0	0	0
ALT 増加	2.0 (3)	0	15.4 (2)	0
関節障害	2.0 (3)	1.6 (1)	0	0
背部痛	2.0 (3)	3.3 (2)	0	33.3 (1)
浮動性めまい	2.0 (3)	0	7.7 (1)	0
高血圧	2.0 (3)	1.6 (1)	0	0
肛門直腸不快感	0	3.3 (2)	0	0
嚥下障害	0	3.3 (2)	0	0
胃食道逆流性疾患	1.3 (2)	3.3 (2)	0	0
気管支炎	0	3.3 (2)	0	0
筋骨格硬直	0	3.3 (2)	0	0

MedDRA/J ver. 23.1
発現割合（例数）

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、無作為化例 12.0%（18/150 例：クローン病 6 例、回腸狭窄 3 例、敗血症 2 例、虚血性心筋症、心嚢液貯留、イレウス、小腸閉塞、COVID-19、クロストリジウム・ディフィシレ感染、赤痢菌性胃腸炎、播種性ヒストプラズマ症、卵管卵巣膿瘍、肺腺癌、慢性閉塞性肺疾患各 1 例〈重複あり〉）、非無作為化例 13.1%（8/61 例：クローン病 2 例、腹痛、腹膜垂炎、腸管狭窄、足関節部骨折、関節障害、高窒素血症、尿路結石、肺塞栓症各 1 例〈重複あり〉）に認められた。重篤な副作用は、無作為化例 2.7%（4/150 例：クロストリジウム・ディフィシレ感染、赤痢菌性胃腸炎、播種性ヒストプラズマ症、敗血症各 1 例）、非無作為化例 1.6%（1/61 例：高窒素血症）に認められた。日本人集団において、重篤な有害事象は、無作為化例 23.1%（3/13 例：クローン病、回腸狭窄、クロストリジウム・ディフィシレ感染各 1 例）、非無作為化例 33.3%（1/3 例：クローン病）に認められ、このうちクロストリジウム・ディフィシレ感染は重篤な副作用とされた。

投与中止に至った有害事象は、無作為化例 2.0%（3/150 例：クローン病、肺腺癌、骨転移、アレルギー性皮膚炎各 1 例〈重複あり〉）、非無作為化例 1.6%（1/61 例：クローン病）に認められ、このうちアレルギー性皮膚炎は副作用とされた。日本人集団において、投与中止に至った有害事象は、無作為化例 7.7%（1/13 例：アレルギー性皮膚炎）に認められ、当該事象は副作用とされた。

7.2.3 海外第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-4 : 試験番号 M15-991 <2017 年 12 月~2021 年 5 月> (参考資料))

生物学的製剤で効果不十分又は不耐容の中等症から重症の活動期 CD 成人患者 (表 30) (目標症例数: 約 579 例 (各群 193 例)¹⁵⁾) を対象に、本薬の導入療法における有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が海外 40 カ国 214 施設で実施された。

表 30 主な選択・除外基準

<p><主な選択基準></p> <ul style="list-style-type: none">・ 18 歳以上 80 歳以下・ CDAI スコアが 220 以上 450 以下・ SES-CD が以下に該当する<ul style="list-style-type: none">・ 狭窄の有無の項目を除き、内視鏡の SES-CD スコアが 6 以上 (病変が回腸に限局している場合は 4 以上) (治験開始後に、比較的活動性の低い内視鏡病変を有する患者での使用データを得るために以下に変更)・ 狭窄の有無の項目を除き、SES-CD スコアが 3 以上<ul style="list-style-type: none">ただし、SES-CD スコアが小腸大腸型病変又は大腸型病変の場合は 3 以上 6 未満、病変が回腸に限局している場合は 3 に該当する被験者の組入れは全集団の 10%以下とする・ 平均 1 日排便回数が 4 回以上又は平均 1 日腹痛スコアが 2 以上・ 少なくとも下記の 1 剤について、不耐容又は効果不十分<ul style="list-style-type: none">・ 生物学的製剤: インフリキシマブ (遺伝子組換え)、アダリムマブ (遺伝子組換え)、セルトリズマブ ペゴル (遺伝子組換え)、ベドリズマブ (遺伝子組換え) 又はナタリズマブ (遺伝子組換え) のいずれかによる導入療法 <p><主な除外基準></p> <ul style="list-style-type: none">・ 経口のアミノサリチル酸製剤を投与中の場合、15 日以上前から用量が一定ではない、又は 14 日前以降に投与を中止・ 以下の用量を超える副腎皮質ステロイドの経口剤を投与中、14 日以上前から以下の副腎皮質ステロイドによる治療を実施していない、又は 7 日以上前から以下の副腎皮質ステロイドの用量が一定でない<ul style="list-style-type: none">・ 9 mg/日を超えるブデソニド・ 5 mg/日を超えるベクロメタゾン・ 20 mg/日を超えるプレドニゾン又は等価の副腎皮質ステロイド・ 免疫調節薬 (アザチオプリン、6-MP、MTX) を投与中の場合、以下に該当する<ul style="list-style-type: none">・ 42 日以上前から治療を継続していない・ 35 日以上前から一定の用量ではない・ 35 日前以降に抗感染症薬の IV 投与を受けた患者、又は 14 日前以降に抗感染症薬 (CD 治療に関連しない) の経口投与を受けた
--

本試験の概略は、対象患者を除き、国際共同第 III 相試験 (M16-006 試験) と同様 (7.2.1 図 3 参照) であり、12 週間の「導入期 1」及び導入期 1 で臨床的改善が認められなかった被験者を対象とした 12 週間の「導入期 2」が設定された。

用法・用量について、導入期 1 では、プラセボ、本薬 600 又は 1,200 mg を 0、4 及び 8 週目に点滴静注することとされた。導入期 2 では、導入期 1 に本薬が投与され、12 週時点で臨床的改善が認められなかった被験者は、再無作為化され、本薬 1,200 mg を 12、16 及び 20 週目に点滴静注、又は本薬 360 若しくは 180 mg を 12 及び 20 週目に皮下投与することとされた。導入期 1 にプラセボが投与され、12 週時点で臨床的改善が認められなかった被験者は、本薬 1,200 mg を 12、16 及び 20 週目に点滴静注することとされた。

導入期 1 に 618 例 (プラセボ群 207 例、600 mg IV 群 206 例、1,200 mg IV 群 205 例) が無作為化された。618 例全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団から重大な逸脱があった治験実施医療機関 1 施設¹⁶⁾ の被験者を除外し、ベースライン時の SES-CD が 6 以上 (病変が回腸に限局している場合は 4 以上) であった 569 例 (プラセボ群 187 例、本薬 600 mg IV 群 191 例、1,200 mg IV 群 191 例) が ITT 1A とされ、主たる有効性解析対象集団とされた。

¹⁵⁾ 12 週時に臨床的寛解を達成する被験者の割合を本薬の用量群の一つで 23.5%、プラセボ群で 10%と仮定した場合、有意水準両側 2.5%のもとで Fisher の正確検定を適用すると約 89%の検出力を確保するには 579 例 (各群 193 例) が必要と算出された。また、この症例数で、12 週時に内視鏡的改善を達成する被験者の割合を本薬の用量群の一つで 17%、プラセボ群で 5%と仮定した場合、有意水準両側 2.5%のもとでの Fisher の正確検定を適用すると検出力は 93%となる。

¹⁶⁾ 同意説明文書等への不適切な署名等があり、治験責任医師の監査が不適切であった施設 (M16-006 試験で重大な逸脱があった実施医療機関と同一施設)

導入期 1 の中止例は、31 例（プラセボ群 21 例、600 mg IV 群 4 例、1,200 mg IV 群 6 例）であり、中止理由は、「有害事象」15 例（プラセボ群 11 例、1,200 mg IV 群 4 例）、「有効性欠如」10 例（プラセボ群 7 例、600 mg IV 群 1 例、1,200 mg IV 群 2 例）、「同意撤回」6 例（プラセボ群 4 例、600 mg IV 群 1 例、1,200 mg IV 群 1 例）、「追跡不能」2 例（プラセボ群 2 例）及び「その他」5 例（プラセボ群 3 例、600 mg IV 群 2 例）であった（重複あり）。

導入期 2 には、211 例¹⁷⁾ が移行し、全例に治験薬が投与され（1,200 mg IV 群 42 例、180 mg SC 群 41 例、360 mg SC 群 42 例、プラセボ→1,200 mg IV 群 86 例）、導入期 2 の安全性解析対象集団とされた。

導入期 2 の中止例は、18 例（1,200 mg IV 群 4 例、180 mg SC 群 2 例、360 mg SC 群 3 例、プラセボ→1,200 mg IV 群 9 例）であり、中止理由は、「同意撤回」7 例（1,200 mg IV 群 2 例、360 mg SC 群 1 例、プラセボ→1,200 mg IV 群 4 例）、「有効性欠如」6 例（1,200 mg IV 群 1 例、180 mg SC 群 1 例、360 mg SC 群 1 例、プラセボ→1,200 mg IV 群 3 例）、「有害事象」5 例（1,200 mg IV 群 1 例、180 mg SC 群 1 例、360 mg SC 群 1 例、プラセボ→1,200 mg IV 群 2 例）、「追跡不能」1 例（プラセボ→1,200 mg IV 群 1 例）及び「COVID-19 感染」1 例（プラセボ→1,200 mg IV 群 1 例）であった（重複あり）。

有効性について、主要評価項目（co-primary endpoints）は ITT 1A における 12 週時の「臨床的寛解を達成した被験者の割合」及び「内視鏡的改善を達成した被験者の割合」とされた。結果は表 31 のとおりであり、いずれの評価項目においても本薬各群のプラセボ群に対する統計学的有意差が示され、優越性が検証された（600mg IV 群：p=0.001 及び p<0.001、1,200mg IV 群：いずれも p<0.001、CMH 検定、有意水準両側 2.5%）。

表 31 主要評価項目の結果 (ITT 1A、NRI-C^{a)})

	プラセボ群 (187 例)	本薬群	
		600 mg IV 群 (191 例)	1,200 mg IV 群 (191 例)
12 週時の臨床的寛解達成割合% (例数) ^{b)}	19.3 (36)	34.6 (66)	39.8 (76)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{c)}	—	15.2 [6.4, 24.0]	20.4 [11.5, 29.3]
p 値 ^{c)d)}	—	0.001	<0.001
12 週時の内視鏡的改善達成割合% (例数) ^{b)}	11.2 (21)	28.8 (55)	34.2 (65)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{c)}	—	17.6 [9.9, 25.4]	23.1 [15.1, 31.1]
p 値 ^{c)d)}	—	<0.001	<0.001

a) COVID-19 関連の欠測を多重代入法で補完する規定を組み込んだノンレスボンダー補完法

b) 達成割合は欠測値を NRI-C で補完し Rubin's rule を用いて算出されていることから、達成した被験者例数は達成割合と評価人数により算出された。

c) 生物学的製剤無効歴 (≤1, >1) 及びステロイド使用の有無を層別因子とした CMH 検定

d) 有意水準両側 2.5%、検定の多重性の調整方法として、本薬各群に有意水準を分割した上で、グラフィカルアプローチによって有意水準を再利用し、副次評価項目を含めた試験全体の第一種の過誤確率が 5%となるように調整された。

導入期 1 の安全性について、有害事象はプラセボ群 66.2% (137/207 例)、600 mg IV 群 47.6% (98/206 例)、1,200 mg IV 群 59.0% (121/205 例) に、副作用はプラセボ群 21.7% (45/207 例)、600 mg IV 群 13.1% (27/206 例)、1,200 mg IV 群 19.0% (39/205 例) に認められた。いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象を表 32 に示した。いずれかの群で 2%以上に認められた副作用は、クローン病（プラセボ群 2.4% <5/207 例>、600 mg IV 群 0.5% <1/206 例>、1,200 mg IV 群 0% <0/205 例>）、関節痛（プラセボ群 0.5% <1/207 例>、600 mg IV 群 2.4% <5/206 例>、1,200 mg IV 群 0.5% <1/205 例>）であった。

¹⁷⁾ 導入期 1 の 12 週時点で臨床的改善が認められなかった 191 例中 182 例（プラセボ群 76 例、600 mg IV 群 52 例、1,200 mg IV 群 54 例）が導入期 2 に移行した。移行しなかった 9 例の内訳は、投与 12 週時に早期中止が 3 例（有効性の欠如 1 例、有害事象 1 例、被験者の申し出による治験中止 1 例）、治験実施医療機関の誤認により国際共同第 III 相試験（M16-000 試験）への登録が 6 例であった。また、導入期 1 の 12 週時点で臨床的改善が認められた被験者のうち、29 例（プラセボ群 10 例、600 mg IV 群 10 例、1,200 mg IV 群 9 例）が治験実施医療機関の誤認により導入期 2 に登録された。

表 32 いずれかの群で2%以上に認められた有害事象（導入期1 安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (207例)	本薬群			プラセボ群 (207例)	本薬群	
		600 mg IV 群 (206例)	1,200 mg IV 群 (205例)			600 mg IV 群 (206例)	1,200 mg IV 群 (205例)
全有害事象	66.2 (137)	47.6 (98)	59.0 (121)	悪心	5.3 (11)	2.4 (5)	1.5 (3)
頭痛	5.3 (11)	5.3 (11)	4.9 (10)	疲労	3.9 (8)	1.9 (4)	1.5 (3)
関節痛	4.3 (9)	3.9 (8)	4.4 (9)	発熱	4.3 (9)	1.9 (4)	1.5 (3)
上咽頭炎	5.3 (11)	3.9 (8)	3.9 (8)	関節障害	2.4 (5)	1.5 (3)	1.5 (3)
貧血	5.3 (11)	2.4 (5)	2.9 (6)	消化不良	2.4 (5)	1.0 (2)	1.5 (3)
クローン病	15.9 (33)	3.9 (8)	2.0 (4)	浮動性めまい	2.4 (5)	1.0 (2)	1.0 (2)
上気道感染	1.9 (4)	1.5 (3)	2.0 (4)	背部痛	2.4 (5)	0	1.0 (2)
発疹	1.4 (3)	1.0 (2)	2.0 (4)	不眠症	2.9 (6)	1.5 (3)	0.5 (1)
無力症	0.5 (1)	0.5 (1)	2.0 (4)	咳嗽	2.9 (6)	0.5 (1)	0
腹痛	5.3 (11)	2.4 (5)	1.5 (3)				

MedDRA/J ver. 23.1
発現割合（例数）

導入期1の死亡例は、1,200 mg IV 群に1例（急性呼吸不全）¹⁸⁾認められた。

導入期1の重篤な有害事象は、プラセボ群 12.6% (26/207例)、600 mg IV 群 4.9% (10/206例)、1,200 mg IV 群 4.4% (9/205例) に、重篤な副作用は、プラセボ群 2.4% (5/207例)、600 mg IV 群 0% (0/206例)、1,200 mg IV 群 1.0% (2/205例) に認められた（表 33）。

表 33 重篤な有害事象（導入期1 安全性解析対象集団）

群	重篤な有害事象
プラセボ群	クローン病 ^{a)} 20例、小腸閉塞 2例、骨髄機能不全、骨髄抑制、腹痛 ^{a)} 、肛門括約筋無緊張症 ^{a)} 、肛門直腸障害 ^{a)} 、細菌叢異常、回腸狭窄、麻痺性イレウス、悪心、発熱 ^{a)} 、腹部膿瘍 ^{a)} 、男性外性器蜂巣炎、好中球減少性敗血症、直腸周囲膿瘍、敗血症 ^{a)} 、ウイルス性心筋炎、悪液質、関節痛、急性腎障害、尿路結石各1例（重複あり）
600 mg IV 群	貧血 2例、心房粗動、痔瘻、クローン病、血便排泄、イレウス、小腸閉塞、胆管狭窄、ウイルス性咽頭炎、椎間板突出各1例（重複あり）
1,200 mg IV 群	貧血 ^{a)} 2例、クローン病、発熱、大腸菌性胃腸炎、敗血症、肺扁平上皮癌、腎結石症、急性呼吸不全、肺塞栓症、癒痕ヘルニア修復、ルリッシュ症候群各1例（重複あり）

MedDRA/J ver. 23.1

a) 副作用とされた事象（プラセボ群のクローン病 3例、1,200 mg IV 群の貧血 2例、他の事象は各1例（重複あり））

導入期1の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 8.2% (17/207例：クローン病 13例、肛門括約筋無緊張症、肛門直腸障害、直腸炎、小腸閉塞、腹部膿瘍、直腸周囲膿瘍、ウイルス性心筋炎、脱水、関節痛各1例（重複あり））、600 mg IV 群 1.0% (2/206例：クローン病、大腸狭窄、大腸潰瘍各1例（重複あり））、1,200 mg IV 群 2.4% (5/205例：薬物過敏症 2例、腹部腫瘤、大腸炎、クローン病、骨盤腔内腫瘤、肺扁平上皮癌各1例（重複あり））に認められた。投与中止に至った副作用は、プラセボ群 1.4% (3/207例：クローン病 2例、肛門括約筋無緊張症、肛門直腸障害、腹部膿瘍各1例（重複あり））、600 mg IV 群 0% (0/206例)、1,200 mg IV 群 1.0% (2/205例：薬物過敏症 2例) に認められた。

導入期2の安全性について、有害事象は 1,200 mg IV 群 57.1% (24/42例)、180 mg SC 群 46.3% (19/41例)、360 mg SC 群 47.6% (20/42例)、プラセボ→1,200 mg IV 群 50.0% (43/86例) に、副作用は 1,200 mg IV 群 9.5% (4/42例)、180 mg SC 群 17.1% (7/41例)、360 mg SC 群 26.2% (11/42例)、プラセボ→1,200 mg IV 群 19.8% (17/86例) に認められた。いずれかの群で5%以上に認められた有害事象を表 34 に示した。いずれかの群で5%以上に認められた副作用はなかった。

¹⁸⁾ 71歳女性。肺扁平上皮癌を合併しており、治験薬との関連なしと判断された。

表 34 いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象 (導入期 2 安全性解析対象集団)

	1,200 mg IV 群 (42 例)	180 mg SC 群 (41 例)	360 mg SC 群 (42 例)	プラセボ→1,200 mg IV 群 (86 例)
全有害事象	57.1 (24)	46.3 (19)	47.6 (20)	50.0 (43)
クローン病	9.5 (4)	2.4 (1)	0	5.8 (5)
頭痛	7.1 (3)	2.4 (1)	2.4 (1)	4.7 (4)
悪心	7.1 (3)	2.4 (1)	2.4 (1)	0
発熱	4.8 (2)	7.3 (3)	4.8 (2)	2.3 (2)
腹痛	4.8 (2)	7.3 (3)	2.4 (1)	3.5 (3)
関節痛	2.4 (1)	4.9 (2)	2.4 (1)	5.8 (5)

MedDRA/J ver. 23.1
発現割合 (例数)

導入期 2 の死亡例は、1,200 mg IV 群に 1 例 (敗血症)¹⁹⁾ 認められた。

導入期 2 の重篤な有害事象は、1,200 mg IV 群 7.1% (3/42 例：クローン病 2 例、敗血症、吻合部漏出各 1 例)、180 mg SC 群 4.9% (2/41 例：腹痛 2 例、悪心、発熱各 1 例 (重複あり))、360 mg SC 群 4.8% (2/42 例：腸閉塞、自然流産各 1 例)、プラセボ→1,200 mg IV 群 10.5% (9/86 例：クローン病 2 例、貧血、肛門狭窄、回腸狭窄、空腸狭窄、臍ヘルニア、肛門膿瘍、気管支肺アスペルギルス症、サイトメガロウイルス感染、ブドウ球菌性肺炎、処置後出血、急性腎障害各 1 例 (重複あり)) に認められた。重篤な副作用は、プラセボ→1,200 mg IV 群 2.3% (2/86 例：気管支肺アスペルギルス症、サイトメガロウイルス感染症、ブドウ球菌性肺炎、急性腎障害各 1 例 (重複あり)) に認められた。

導入期 2 の投与中止に至った有害事象は、1,200 mg IV 群 2.4% (1/42 例：吻合部漏出)、180 mg SC 群 2.4% (1/41 例：クローン病)、360 mg SC 群 2.4% (1/42 例：自然流産)、プラセボ→1,200 mg IV 群 1.2% (1/86 例：クローン病) であり、180 mg SC 群の 1 例 (クローン病) は副作用とされた。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 国際共同試験による臨床データパッケージについて

本申請で提出された評価資料のうち、検証的試験である M16-006 試験及び M16-000 試験は国際共同試験として実施された。申請者は、日本と主な参加国である欧米との内因性及び外因性民族的要因の差異について、以下のように説明している。

内因性民族的要因について、本薬はモノクローナル抗体であり、代謝及び排泄に大きな人種差はないと考えられ、M16-533 試験において、日本人及び白人の健康成人に本薬を単回静脈内投与したときの薬物動態、忍容性及び免疫原性に、臨床的に問題となる差異は認められなかった (6.2.1 参照)。また、M16-006 試験及び M16-000 試験における本薬の薬物動態について、日本人と外国人とで明らかな差異は認められなかった (6.2.2 及び 6.2.3 参照)。

外因性民族的要因について、日本の CD の発生率及び有病率は欧米に比べて低いが、近年いずれも増加している。診断基準、臨床症状、重症度分類等は国内外で類似しており、治療法に関しては、日本では欧米と比較して経腸栄養療法が比較的汎用される傾向があるものの、M16-006 試験及び M16-000 試験では併用を制限しており、薬物療法は欧米と大きな差異はないと考えられた。

以上より、国際共同試験に日本からも参加することに問題はないと考えた。

機構は、以下のように考える。

国際共同試験に日本が参加したことに問題はなく、M16-006 試験及び M16-000 試験の SS1 の成績に基づき、日本人 CD 患者における本薬の有効性及び安全性を評価することは差し支えない。

¹⁹⁾ 31 歳男性。治験薬の最終投与から 119 日後に発現。クローン病の増悪が原因とされ、治験薬との関連なしと判断された。

7.R.2 有効性について

機構は、7.R.2.1 及び 7.R.2.2 の検討より、既存治療で効果不十分な中等症から重症の活動期 CD 患者に対する本薬の有効性は示されたと考える。

7.R.2.1 導入期について

7.R.2.1.1 主要評価項目について

申請者は、本薬の導入期における効果の検証を目的とした M16-006 試験における対象被験者と主要評価項目について、以下のように説明している。

M16-006 試験の対象は、既存治療で効果不十分な中等症から重症の活動期 CD 患者とした（表 15）。中等症から重症の基準には、CD に対する薬剤の有効性評価指標として広く使用実績のある CDAI スコア（表 8）で中等症から重症に該当する 220 以上 450 以下であることに加え、臨床症状として、一定以上の排便回数又は腹痛を有すること（平均 1 日排便回数 4 回以上又は平均 1 日腹痛スコア 2 以上）、炎症性病変の客観的指標として、内視鏡所見で SES-CD スコア（表 9）が 6 以上（「狭窄の有無」の項目を除く）であることを設定した。臨床症状（排便回数及び腹痛）と SES-CD スコアの設定根拠は、以下のとおりである。

重症度分類や有効性評価指標として使用されてきた CDAI スコアは臨床症状の加重スコアと臨床検査値等の組み合わせにより構成されているが、主観的要素の重み付けが高く観察者間変動が生じうることや、客観的に腸管病変を評価できる内視鏡所見との相関関係が必ずしも強くない等の報告がある。CD 患者を対象に実施された複数の臨床試験の検討から、CDAI スコアを構成する項目のうち排便回数と腹痛が疾患活動性に対する寄与が大きいことが明らかになってきたことから、中等症から重症の CD 患者を対象としたアダリブマブ（遺伝子組換え）の臨床試験（M02-403 試験、M02-404 試験、M04-691 試験及び M05-769 試験）の成績を基に、排便回数と腹痛に関する検討を行った。各臨床試験のベースライン時の平均 1 日排便回数の中央値は 4.29～5.71 であり、75%の被験者では平均 1 日排便回数が 2.57～3.86 の範囲より上であった。腹痛については、ベースライン時の平均 1 日腹痛スコアの中央値は 2.0 で、75%の被験者ではベースライン時の腹痛スコアは 1.43～1.71 の範囲より上であった。以上より、選択基準は 1 日排便回数 4 回以上、1 日腹痛スコア 2 以上とすることが妥当と考えた。ただし、M02-404 試験及び M05-769 試験における排便回数 4 以上かつ腹痛スコア 2 以上の被験者の割合は 37.9%（344/907 例）に留まったことから、選択基準は排便回数 4 回以上と腹痛スコア 2 以上の両方あるいはいずれかに該当している場合とした。

SES-CD スコアについては、CD 患者を対象とした内視鏡検査の結果があるアダリブマブ（遺伝子組換え）の M05-769 試験と本薬の第 II 相試験（M15-993 試験）を基に検討したところ、「狭窄の有無」の項目を除いた SES-CD スコアが 6 以上（又は病変が回腸に局限している場合は 4 以上）の場合には、排便回数 4 以上又は腹痛スコア 2 以上と 88%以上一致した。

以上より、M16-006 試験の主たる有効性解析対象の被験者は、平均 1 日排便回数 4 回以上又は平均 1 日腹痛スコア 2 以上と、SES-CD スコアが 6 以上（「狭窄の有無」の項目を除く）とした。

M16-006 試験の主要評価項目は、12 週時の臨床的寛解と内視鏡的改善（表 10）の co-primary endpoints とした。臨床的寛解と内視鏡的改善の設定根拠は、次のとおりである。

臨床的寛解の基準は、次のような理由から「平均 1 日排便回数が 2.8 回以下でベースラインより悪化していない、かつ平均 1 日腹痛スコアが 1 以下でベースラインより悪化していない」とした。

- ・対象被験者（排便回数4回以上又は腹痛スコア2以上）において臨床的意義のある効果の大きさで
あると考えられること
- ・アダリムマブ（遺伝子組換え）の臨床試験（M02-403試験、M02-404試験、M04-691試験及びM05-
769試験）の解析結果から、CDAIスコア150未満（臨床的CDAI寛解）に該当する被験者と臨床的
寛解に該当する被験者が80%以上一致したこと
- ・本薬の第II相試験（M15-993試験）の臨床的CDAI寛解と臨床的寛解の結果が類似していたこと
- ・アダリムマブ（遺伝子組換え）のM05-769試験において、臨床的寛解に該当した被験者は、該当し
なかった被験者に比べIBDQ²⁰⁾スコアが25%程度増加しており、被験者にとって意義のある改善効
果と考えられること
- ・腹痛スコアの寛解を0（腹痛なし）と定義すると、CDAIに基づく寛解の定義（CDAIスコア150未
満）に合致した被験者の50%以上が腹痛スコア0に該当せず、過剰に厳格な評価項目とした場合に
は、実薬とプラセボ間で臨床的に意義のある疾患活動の改善効果の差を評価することが困難となる
こと

内視鏡的改善の基準は、一定以上の改善に達していることを明確にするため、「SES-CDスコアがベ
ースラインから50%超減少（病変が回腸に局限している被験者でベースラインのSES-CDスコアが4の場
合、ベースラインからの減少が2以上）」とした。

M16-006試験の主要評価項目である12週時の臨床的寛解及び内視鏡的改善を達成した被験者の割合
について、600 mg IV群及び1,200 mg IV群のプラセボ群に対する優越性が検証された（7.2.1参照）。ま
た、全集団と日本人集団の主要評価項目の結果は表35のとおりであり、日本人集団の結果は全集団と同
様の傾向であった。

以上から、中等症から重症の活動期CD患者における本薬600 mg IV及び1,200 mg IVによる導入療法
としての効果は示されたと考える。

表35 主要評価項目の結果（M16-006試験 ITT 1A、NRI-C^{a)}）

	全集団			日本人集団		
	プラセボ群 (175例)	600 mg IV群 (336例)	1,200 mg IV群 (339例)	プラセボ群 (16例)	600 mg IV群 (28例)	1,200 mg IV群 (27例)
12週時の臨床的寛解達成割合% (例数) ^{b)}	21.7 (38)	43.5 (146)	41.0 (139)	18.8 (3)	67.9 (19)	37.0 (10)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{c)}	—	21.9 [13.8, 29.9]	18.8 [10.8, 26.8]	—	49.1 [23.3, 74.9]	18.3 [-8.1, 44.7]
12週時の内視鏡的改善達成割合% (例数) ^{b)}	12.0 (21)	40.3 (135)	32.1 (109)	6.3 (1)	35.7 (10)	22.2 (6)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{c)}	—	28.3 [21.2, 35.4]	20.3 [13.6, 27.1]	—	29.5 [8.1, 50.8]	16.0 [-3.7, 35.6]

a) COVID-19関連の欠測を多重代入法で補完する規定を組み込んだノンレスポンス補完法

b) 達成割合は欠測値をNRI-Cで補完しRubin's ruleを用いて算出されていることから、達成した被験者例数は達成割合と評価人数により算出された。

c) 生物学的製剤無効歴（0、1、>1）及びステロイド使用の有無を層別因子としたCMH検定

機構は、以下のように考える。

M16-006試験の対象被験者と主要評価項目の設定は受入れ可能である。M16-006試験において、主要
評価項目である12週時の臨床的寛解及び内視鏡的改善を達成した被験者の割合について、600 mg IV群

²⁰⁾ 炎症性腸疾患患者のQOLを評価する指標。4ドメイン（腸管症状、全身症状、社会生活及び精神状態）32項目の質問で構成され、
個々の項目は1（最悪）～7（最良）で評価される。

及び 1,200 mg IV 群のプラセボ群に対する優越性が検証されたことから、本薬各群の有効性が示された。また、日本人集団においても全集団と比べ問題となる傾向は認められなかったことを確認した。

7.R.2.1.2 主な副次評価項目について

申請者は、M16-006 試験の主な副次評価項目の結果について、以下のように説明している。

M16-006 試験の主な副次評価項目の結果は表 36 のとおりであり、いずれの評価項目においてもプラセボ群に比べて本薬 600 mg IV 群及び本薬 1,200 mg IV 群で高い傾向が認められ、日本人集団においても全集団と同様の傾向が認められた。

表 36 主な副次評価項目の結果 (M16-006 試験 ITT 1A、NRI-C^{a)})

	全集団			日本人集団		
	プラセボ群 (175 例)	600 mg IV 群 (336 例)	1,200 mg IV 群 (339 例)	プラセボ群 (16 例)	600 mg IV 群 (28 例)	1,200 mg IV 群 (27 例)
12 週時の臨床的 CDAI 寛解達成割合% (例数) ^{b)}	24.6 (43)	45.2 (152)	41.6 (141)	18.8 (3)	53.6 (15)	25.9 (7)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	—	[12.4, 29.0]	[8.5, 24.9]	—	[8.2, 61.4]	[-18.1, 32.5]
12 週時の内視鏡的寛解達成割合% (例数) ^{b)}	9.1 (16)	24.2 (81)	23.9 (81)	6.3 (1)	21.4 (6)	14.8 (4)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	—	[9.0, 21.2]	[9.4, 21.4]	—	[-4.1, 34.5]	[-9.3, 26.5]

a) COVID-19 関連の欠測を多重代入法で補完する規定を組み込んだノンレスポonder補完法

b) 達成割合は欠測値を NRI-C で補完し Rubin's rule を用いて算出されていることから、達成した被験者例数は達成割合と評価人数により算出された。

機構は、主な副次評価項目について、12 週時の臨床的 CDAI 寛解の達成割合は主要評価項目である臨床的寛解の達成割合と類似していたこと、12 週時の内視鏡的寛解の達成割合はプラセボ群に比べ本薬各群で高い傾向が認められたことを確認した。また、日本人集団の結果においても全集団と比べ問題となる傾向は認められなかったことを確認した。

7.R.2.1.3 被験者背景別の有効性について

申請者は、M16-006 試験の被験者背景別の有効性について、以下のように説明している。

M16-006 試験における主な被験者背景別の 12 週時の臨床的寛解及び内視鏡的改善を達成した被験者の割合は表 37 及び表 38 のとおりであり、いずれの部分集団においても、600 mg IV 群及び 1,200 mg IV 群はプラセボ群と比較して高い傾向が認められた。

表 37 主な被験者背景別の 12 週時の臨床的寛解達成割合 (M16-006 試験 ITT 1A、NRI-C^{a)})

被験者背景		プラセボ群 (175 例)	本薬群	
			600 mg IV 群 (336 例)	1,200 mg IV 群 (339 例)
体重	60 kg 未満	15.5 (9/58)	60.6 (66/109)	48.3 (56/116)
	60 kg 以上	24.8 (29/117)	35.2 (80/227)	37.2 (83/223)
生物学的製剤無効歴	なし	20.6 (16/78)	47.5 (67/141)	44.3 (62/140)
	あり	22.7 (22/97)	40.5 (79/195)	38.7 (77/199)
ベースライン時のステロイド使用	なし	24.0 (30/125)	46.2 (108/234)	41.2 (98/238)
	あり	16.1 (8/50)	37.3 (38/102)	40.6 (41/101)
ベースライン時の免疫調節剤使用	なし	21.1 (28/133)	43.5 (108/248)	36.5 (97/266)
	あり	23.8 (10/42)	43.2 (38/88)	57.5 (42/73)
ベースライン時の CDAI スコア	300 以下	37.3 (25/67)	45.3 (72/159)	46.1 (77/167)
	300 超	12.1 (13/108)	41.8 (74/177)	36.0 (62/172)
ベースライン時の 1 日排便回数	中央値 (5.43) 以下	31.6 (25/79)	50.8 (92/181)	50.8 (95/177)
	中央値 (5.43) 超	13.6 (13/96)	34.8 (54/155)	28.9 (44/152)
ベースライン時の腹痛スコア	中央値 (2.0) 以下	23.9 (26/109)	41.9 (93/222)	41.6 (97/233)
	中央値 (2.0) 超	18.2 (12/66)	46.5 (53/114)	39.6 (42/106)
ベースライン時の SES-CD スコア	中央値 (12.0) 以下	23.0 (20/87)	42.7 (70/164)	42.1 (75/178)
	中央値 (12.0) 超	20.5 (18/88)	44.2 (76/172)	39.8 (64/161)
罹病期間	5 年以下	19.8 (14/71)	45.7 (64/140)	49.0 (70/143)
	5 年超	23.1 (24/104)	41.8 (82/196)	35.2 (69/196)
病型	大腸型	22.9 (16/70)	53.9 (62/115)	44.9 (53/118)
	小腸型	21.2 (4/19)	32.7 (17/52)	29.6 (16/54)
	大腸小腸型	20.9 (18/86)	39.6 (67/169)	41.9 (70/167)

a) COVID-19 関連の欠測を多重代入法で補完する規定を組み込んだノンレスポンス補完法割合% (達成例数/評価人数)、達成割合は欠測値を NRI-C で補完し Rubin's rule を用いて算出されていることから、達成した被験者例数は達成割合と評価人数により算出

表 38 主な被験者背景別の 12 週時の内視鏡的改善達成割合 (M16-006 試験 ITT 1A、NRI-C^{a)})

被験者背景		プラセボ群 (175 例)	本薬群	
			600 mg IV 群 (336 例)	1,200 mg IV 群 (339 例)
体重	60 kg 未満	13.8 (8/58)	44.3 (48/109)	34.9 (40/116)
	60 kg 以上	11.1 (13/117)	38.3 (87/227)	30.7 (68/223)
生物学的製剤無効歴	なし	12.8 (10/78)	50.5 (71/141)	43.9 (61/140)
	あり	11.4 (11/97)	32.9 (64/195)	23.8 (47/199)
ベースライン時のステロイド使用	なし	9.6 (12/125)	42.7 (100/234)	32.2 (77/238)
	あり	18.1 (9/50)	34.7 (35/102)	31.9 (32/101)
ベースライン時の免疫調節剤使用	なし	12.1 (16/133)	38.4 (95/248)	31.4 (84/266)
	あり	11.9 (5/42)	45.5 (40/88)	34.6 (25/73)
ベースライン時の CDAI スコア	300 以下	16.5 (11/67)	39.1 (62/159)	36.1 (60/167)
	300 超	9.3 (10/108)	41.3 (73/177)	28.3 (49/172)
ベースライン時の 1 日排便回数	中央値 (5.43) 以下	20.3 (16/79)	44.4 (80/181)	31.1 (58/187)
	中央値 (5.43) 超	5.2 (5/96)	35.5 (55/155)	33.4 (51/152)
ベースライン時の腹痛スコア	中央値 (2.0) 以下	11.0 (12/109)	37.3 (83/222)	32.9 (77/233)
	中央値 (2.0) 超	13.6 (9/66)	46.0 (52/114)	30.5 (32/106)
ベースライン時の SES-CD スコア	中央値 (12.0) 以下	11.5 (10/87)	33.7 (55/164)	33.8 (60/178)
	中央値 (12.0) 超	12.5 (11/88)	46.6 (80/172)	30.3 (49/161)
罹病期間	5 年以下	14.1 (10/71)	42.4 (59/140)	40.2 (58/143)
	5 年超	10.6 (11/104)	38.7 (76/196)	26.2 (51/196)
病型	大腸型	15.7 (11/70)	48.9 (56/115)	30.7 (36/118)
	小腸型	10.5 (2/19)	17.4 (9/52)	24.2 (13/54)
	大腸小腸型	9.3 (8/86)	41.4 (70/169)	35.6 (60/167)

a) COVID-19 関連の欠測を多重代入法で補完する規定を組み込んだノンレスポンス補完法割合% (達成例数/評価人数)、達成割合は欠測値を NRI-C で補完し Rubin's rule を用いて算出されていることから、達成した被験者例数は達成割合と評価人数により算出

機構は、被験者背景別の 12 週時の臨床的寛解及び内視鏡的改善を達成した被験者の割合について、いずれの部分集団においても本薬各群はプラセボ群と比較して高い傾向が認められたことを確認した。

7.R.2.2 維持期について

7.R.2.2.1 主要評価項目について

申請者は、本薬の維持期における効果の検証を目的とした M16-000 試験 SS1 の対象被験者と主要評価項目について、以下のように説明している。

M16-000 試験 SS1 の有効性の主たる解析対象は、本薬 IV 投与による導入療法に対して一定の治療反応が認められた被験者に対する維持期における効果を評価するために、M16-006 試験又は M15-991 試験において、ベースライン時の SES-CD が 6 以上（病変が回腸に局限している場合は 4 以上）で、本薬 IV 投与で 12 週時に臨床的改善を達成し無作為化された被験者（ITT 1A）とした。主要評価項目は、M16-006 試験と同様の理由（7.R.2.1.1 参照）から 52 週時の臨床的寛解と内視鏡的改善の co-primary endpoints とした。主要評価項目である 52 週時の臨床的寛解及び内視鏡的改善を達成した被験者の割合について、360 mg SC 群のプラセボ群に対する優越性が検証された（7.2.3 参照）。180 mg SC 群では、「内視鏡的改善を達成した被験者の割合」についてはプラセボに対する統計学的有意差が示されたものの、「臨床的寛解を達成した被験者の割合」についてはプラセボ群に対する統計学的有意差は認められなかった。また、全集団と日本人集団の主要評価項目の結果は表 39 のとおりであり、日本人集団の結果は全集団と同様の傾向であった。

以上から、本薬の導入療法で治療反応が認められた被験者において、本薬 360 mg SC による維持療法としての効果は示されたと考える。

表 39 主要評価項目の結果（M16-000 試験 SS1 ITT 1A、NRI-C^{a)}）

	全集団			日本人集団		
	プラセボ群 (164 例)	180 mg SC 群 (157 例)	360mg SC 群 (141 例)	プラセボ群 (14 例)	180 mg SC 群 (12 例)	360 mg SC 群 (10 例)
52 週時の臨床的寛解達成割合% (例数) ^{b)}	39.6 (65)	46.5 (73)	51.8 (73)	50.0 (7)	58.3 (7)	60.0 (6)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{c)}	—	7.7 [-2.1, 17.5]	15.2 [4.9, 25.4]	—	8.3 [-29.9, 46.6]	10.0 [-30.1, 50.1]
52 週時の内視鏡的改善達成割合% (例数) ^{b)}	22.0 (36)	47.1 (74)	46.5 (66)	35.7 (5)	58.3 (7)	50.0 (5)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{c)}	—	26.0 [17.2, 34.7]	27.8 [18.7, 37.0]	—	22.6 [-14.9, 60.1]	14.3 [-25.6, 54.2]

a) COVID-19 関連の欠測を多重代入法で補完する規定を組み込んだノンレスポンス補完法

b) 達成割合は欠測値を NRI-C で補完し Rubin's rule を用いて算出されていることから、達成した被験者例数は達成割合と評価人数により算出された。

c) 0 週時の臨床的寛解の有無、0 週時の内視鏡的反応の有無及び導入療法での本薬用量（1,200 又は 600 mg）を層別因子とした CMH 検定

機構は、以下のように考える。

M16-000 試験 SS1 の対象被験者と主要評価項目の設定は受入れ可能である。M16-000 試験 SS1 において、主要評価項目である 52 週時の臨床的寛解及び内視鏡的改善を達成した被験者の割合について、360 mg SC 群のプラセボ群に対する優越性が検証されたことから、本薬 360 mg SC の有効性は示された。また、日本人集団についても全集団と比べ問題となる傾向は認められなかったことを確認した。

7.R.2.2.2 主な副次評価項目について

申請者は、M16-000 試験 SS1 の主な副次評価項目の結果について、以下のように説明している。

M16-000 試験 SS1 の主な副次評価項目の結果は表 40 のとおりであり、全集団ではいずれの評価項目においてもプラセボ群に比べて本薬各群は高い傾向が認められた。日本人集団については、症例数が限られており、検討が困難であった。

表 40 主な副次評価項目の結果 (M16-000 試験 SS1 ITT 1A、NRI-C^{a)})

	全集団			日本人集団		
	プラセボ群 (164 例)	180 mg SC 群 (157 例)	360 mg SC 群 (141 例)	プラセボ群 (14 例)	180 mg SC 群 (12 例)	360 mg SC 群 (10 例)
52 週時の臨床的 CDAI 寛解達成割合% (例数) ^{b)}	40.9 (67)	55.4 (87)	52.2 (74)	57.1 (8)	41.7 (5)	60.0 (6)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	—	14.7 [5.0, 24.5]	14.6 [4.3, 25.0]	—	-15.5 [-53.6, 22.6]	2.9 [-37.1, 42.8]
52 週時の内視鏡的寛解達成割合% (例数) ^{b)}	12.8 (21)	29.9 (47)	39.1 (55)	21.4 (3)	33.3 (4)	50.0 (5)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	—	17.2 [9.3, 25.0]	28.5 [19.9, 37.0]	—	11.9 [-22.3, 46.2]	28.6 [-9.1, 66.3]
0 週時臨床的寛解例における 52 週時の臨床的寛解達成割合% (例数/評価人数) ^{b)}	50.5 (46/91)	64.1 (59/92)	69.2 (50/72)	54.5 (6/11)	77.8 (7/9)	66.7 (4/6)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	—	14.4 [0.5, 28.3]	21.0 [6.5, 35.5]	—	23.2 [-16.8, 63.3]	12.1 [-35.7, 60.0]
ステロイドフリー寛解達成割合% (例数/評価人数) ^{b)}	23.5 (12/51)	43.1 (22/51)	34.0 (14/42)	25.0 (1/4)	66.7 (2/3)	25.0 (1/4)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	—	19.3 [3.3, 35.2]	11.4 [-3.3, 26.1]	—	41.7 [-26.5, 100.0]	0.0 [-60.0, 60.0]

a) COVID-19 関連の欠測を多重代入法で補完する規定を組み込んだノンレスポンス補完法

b) 達成割合は欠測値を NRI-C で補完し Rubin's rule を用いて算出されていることから、達成した被験者例数は達成割合と評価人数により算出された。

機構は、主な副次評価項目について、52 週時の臨床的 CDAI 寛解の達成割合は、主要評価項目である臨床的寛解の達成割合と矛盾した傾向はないこと、その他の副次評価項目についても、プラセボ群に比べ本薬各群で達成割合が高い傾向が認められたことを確認した。日本人集団については、症例数が限られており十分な評価は困難であったが、全集団の結果と概ね矛盾した傾向はないことを確認した。

7.R.2.2.3 被験者背景別の有効性について

申請者は、M16-000 試験 SS1 の被験者背景別の有効性の結果について、以下のように説明している。

M16-000 試験 SS1 における主な被験者背景別の 52 週時の臨床的寛解及び内視鏡的改善を達成した被験者の割合は表 41 及び表 42 のとおりであり、一部の部分集団は症例数が限られることに留意が必要であるが、本薬各群はプラセボ群と比較して概ね高い傾向が認められた。

表 41 主な被験者背景別の 52 週時の臨床的寛解達成割合 (M16-000 試験 SS1 ITT 1A、NRI-C^{a)})

被験者背景		プラセボ群 (164 例)	本薬群	
			180 mg SC 群 (157 例)	360 mg SC 群 (141 例)
体重	60 kg 未満	36.7 (18/49)	37.5 (18/48)	45.7 (18/40)
	60 kg 以上	40.9 (47/115)	50.5 (55/109)	54.3 (55/101)
生物学的製剤無効歴	なし	56.1 (23/41)	61.4 (27/44)	61.5 (24/39)
	あり	34.1 (42/123)	40.7 (46/113)	48.1 (49/102)
ベースライン時のステロイド使用	なし	46.0 (52/113)	43.4 (46/106)	57.4 (57/99)
	あり	25.5 (13/51)	52.9 (27/51)	38.7 (16/42)
ベースライン時の免疫調節剤使用	なし	37.9 (47/124)	45.7 (53/116)	50.6 (51/101)
	あり	45.0 (18/40)	48.8 (20/41)	55.0 (22/40)
ベースライン時の CDAI スコア	300 以下	48.9 (43/88)	56.1 (37/66)	49.6 (31/63)
	300 超	28.9 (22/76)	39.6 (36/91)	53.6 (42/78)
ベースライン時の 1 日排便回数	中央値 (5.43) 以下	50.0 (46/92)	60.0 (48/80)	63.6 (43/68)
	中央値 (5.43) 超	26.4 (19/72)	32.5 (25/77)	40.8 (30/73)
ベースライン時の腹痛スコア	中央値 (2.0) 以下	41.2 (49/119)	49.5 (46/93)	54.1 (54/100)
	中央値 (2.0) 超	35.6 (16/45)	42.2 (27/64)	46.3 (19/41)
ベースライン時の SES-CD スコア	中央値 (13.0) 以下	43.5 (37/85)	42.7 (35/82)	47.5 (38/80)
	中央値 (13.0) 超	35.4 (28/79)	50.7 (38/75)	57.5 (35/61)
罹病期間	5 年以下	46.0 (29/63)	59.6 (34/57)	51.0 (26/51)
	5 年超	35.6 (36/101)	39.0 (39/100)	52.3 (47/90)
病型	大腸型	33.9 (21/62)	45.7 (32/70)	59.0 (35/59)
	小腸型	56.5 (13/23)	20.0 (3/15)	40.0 (6/15)
	大腸小腸型	39.2 (31/79)	52.8 (38/72)	48.2 (32/67)
導入期における本薬 IV の最終投与量	600 mg	48.0 (36/75)	46.4 (32/69)	51.2 (33/65)
	1,200 mg	32.6 (29/89)	46.6 (41/88)	52.4 (40/76)

a) COVID-19 関連の欠測を多重代入法で補完する規定を組み込んだノンレスポonder補完法割合% (達成例数/評価人数)、達成割合は欠測値を NRI-C で補完し Rubin's rule を用いて算出されていることから、達成した被験者例数は達成割合と評価人数により算出
ベースライン: M16-006 試験又は M15-991 試験のベースライン

表 42 主な被験者背景別の 52 週時の内視鏡的改善達成割合 (M16-000 試験 SS1 ITT 1A、NRI-C^{a)})

被験者背景		プラセボ群 (164 例)	本薬群	
			180 mg SC 群 (157 例)	360 mg SC 群 (141 例)
体重	60 kg 未満	28.6 (14/49)	47.9 (23/48)	42.5 (17/40)
	60 kg 以上	19.1 (22/115)	46.8 (51/109)	48.1 (49/101)
生物学的製剤無効歴	なし	26.8 (11/41)	63.6 (28/44)	53.8 (21/39)
	あり	20.3 (25/123)	40.7 (46/113)	43.7 (45/102)
ベースライン時のステロイド使用	なし	23.0 (26/113)	46.2 (49/106)	51.1 (51/99)
	あり	19.6 (10/51)	49.0 (25/51)	35.7 (15/42)
ベースライン時の免疫調節剤使用	なし	16.9 (21/124)	48.3 (56/116)	39.2 (40/101)
	あり	37.5 (15/40)	43.9 (18/41)	65.0 (26/40)
ベースライン時の CDAI スコア	300 以下	23.9 (21/88)	53.0 (35/66)	47.6 (30/63)
	300 超	19.7 (15/76)	42.9 (39/91)	45.6 (36/78)
ベースライン時の 1 日排便回数	中央値 (5.43) 以下	25.0 (23/92)	52.5 (42/80)	42.6 (29/68)
	中央値 (5.43) 超	18.1 (13/72)	41.6 (32/77)	50.1 (37/73)
ベースライン時の腹痛スコア	中央値 (2.0) 以下	23.5 (28/119)	44.1 (41/93)	48.6 (49/100)
	中央値 (2.0) 超	17.8 (8/45)	51.6 (33/64)	41.5 (17/41)
ベースライン時の SES-CD スコア	中央値 (13.0) 以下	15.3 (13/85)	37.8 (31/82)	45.0 (36/80)
	中央値 (13.0) 超	29.1 (23/79)	57.3 (43/75)	48.5 (30/61)
罹病期間	5 年以下	31.7 (20/63)	54.4 (31/57)	54.9 (28/51)
	5 年超	15.8 (16/101)	43.0 (43/100)	41.8 (38/90)
病型	大腸型	27.4 (17/62)	50.0 (35/70)	46.8 (28/59)
	小腸型	8.7 (2/23)	20.0 (3/15)	26.7 (4/15)
	大腸小腸型	21.5 (17/79)	50.0 (36/72)	50.7 (34/67)
導入期における本薬 IV の最終投与量	600 mg	29.3 (22/75)	43.5 (30/69)	52.3 (34/65)
	1,200 mg	15.7 (14/89)	50.0 (44/88)	41.6 (32/76)

a) COVID-19 関連の欠測を多重代入法で補完する規定を組み込んだノンレスポonder補完法割合% (達成例数/評価人数)、達成割合は欠測値を NRI-C で補完し Rubin's rule を用いて算出されていることから、達成した被験者例数は達成割合と評価人数により算出
ベースライン: M16-006 試験又は M15-991 試験のベースライン

機構は、被験者背景別の 52 週時の臨床的寛解及び内視鏡的改善を達成した被験者の割合について、特

に症例数が限られている部分集団では十分な検討ができないことに留意する必要があるものの、本薬各群はプラセボ群を概ね上回る傾向があり、臨床的大きな問題となる傾向は認められていないことを確認した。

7.R.3 安全性について

機構は、7.R.3.1～7.R.3.4 の検討から、本薬についての十分な知識と CD に関する十分な知識・経験をもつ医師が使用することを前提とすれば、既承認の効能・効果である尋常性乾癬等に準じて適切な注意喚起を行うことにより、本薬の安全性は許容可能と考える。

7.R.3.1 有害事象の発現状況の概要

国際共同第 III 相試験（M16-006 試験及び M16-000 試験 SS1）における有害事象の発現状況の概要は以下のとおりであった。

7.R.3.1.1 導入期について

M16-006 試験における 12 週まで（導入期 1 安全性解析対象集団）の有害事象の発現状況の概要は表 43 のとおりであり、本薬各群とプラセボ群とで臨床問題となるような違いは認められなかった。日本人集団においても、全集団と比較して問題となる傾向は認められなかった。

表 43 M16-006 試験 12 週までの有害事象の概要（導入期 1 安全性解析対象集団）

	全集団			日本人集団		
	プラセボ群 (186 例)	600 mg IV 群 (373 例)	1,200 mg IV 群 (372 例)	プラセボ群 (16 例)	600 mg IV 群 (31 例)	1,200 mg IV 群 (28 例)
全有害事象	56.5 (105)	56.3 (210)	51.3 (191)	62.5 (10)	51.6 (16)	42.9 (12)
全副作用	21.0 (39)	22.5 (84)	18.5 (69)	12.5 (2)	19.4 (6)	3.6 (1)
死亡	1.1 (2)	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	15.1 (28)	7.2 (27)	3.8 (14)	18.8 (3)	9.7 (3)	0
重篤な副作用	2.7 (5)	0.8 (3)	1.1 (4)	0	0	0
投与中止に至った有害事象	7.5 (14)	2.4 (9)	1.9 (7)	12.5 (2)	0	0

割合% (例数)

M16-006 試験の導入期 1（12 週時点）で臨床的改善が認められなかった被験者が移行した、導入期 2（7.2.2 図 3）における有害事象の発現状況の概要は表 44 のとおりであった。導入期 1 から 1,200 mg IV を 4 週ごとに合計 6 回投与した 1,200 mg IV 群の有害事象の発現状況は、導入期 1 でプラセボを投与したプラセボ→1,200 mg IV 群と比べ問題となる傾向は認められなかった。360 mg SC 群は 180 mg SC 群に比べ副作用の発現割合がやや高かった。

表 44 M16-006 試験 12 週以降^{a)}の有害事象の概要（導入期 2 安全性解析対象集団）

	全集団				日本人集団			
	1,200 mg IV 群 (67 例)	180 mg SC 群 (67 例)	360 mg SC 群 (68 例)	プラセボ→ 1,200 mg IV 群 (76 例)	1,200 mg IV 群 (4 例)	180 mg SC 群 (5 例)	360 mg SC 群 (4 例)	プラセボ→ 1,200 mg IV 群 (8 例)
全有害事象	52.2 (35)	46.3 (31)	50.0 (34)	52.6 (40)	50.0 (2)	20.0 (1)	25.0 (1)	50.0 (4)
全副作用	13.4 (9)	13.4 (9)	22.1 (15)	22.4 (17)	0	0	25.0 (1)	12.5 (1)
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	6.0 (4)	4.5 (3)	4.4 (3)	5.3 (4)	25.0 (1)	0	0	12.5 (1)
重篤な副作用	0	0	0	1.3 (1)	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	1.5 (1)	0	0	0	0	0

割合% (例数)

a) 導入期 2 の初回の治験薬投与から、M16-000 試験に移行した場合は M16-000 試験の初回の治験薬投与まで、M16-000 試験に移行しなかった場合は導入期 2 の最終治験薬投与から 140 日後まで

機構は、導入期の 600 mg IV 群及び 1,200 mg IV 群における有害事象の発現状況について、プラセボ群と比べ臨床的に問題となるような傾向はないこと、日本人集団について全集団と比べ問題となる傾向は認められないことを確認した。また、導入期 2 の 1,200 mg IV 群の安全性に問題となる傾向はないことを確認した。180 mg SC 及び 360 mg SC の安全性については、7.R.3.1.2 で検討する。

7.R.3.1.2 維持期について

M16-000 試験 SS1 の無作為化安全性解析対象集団における有害事象の発現状況の概要は表 45 のとおりであり、180 mg SC 群及び 360 mg SC 群について、プラセボ群と比較して臨床上問題となる傾向は認められず、180 mg SC 群と 360 mg SC 群の有害事象の発現状況にも大きな違いは認められなかった。日本人集団について、全集団と比較して 360 mg SC 群の有害事象、副作用及び重篤な有害事象の発現割合がやや高い傾向が認められたものの、臨床上大きな問題となる傾向は認められなかった。

表 45 M16-000 試験 SS1 の有害事象の概要（無作為化安全性解析対象集団）

	全集団			日本人集団		
	プラセボ群 (184 例)	180 mg SC 群 (179 例)	360 mg SC 群 (179 例)	プラセボ群 (14 例)	180 mg SC 群 (13 例)	360 mg SC 群 (13 例)
全有害事象	73.4 (135)	71.5 (128)	72.1 (129)	71.4 (10)	61.5 (8)	84.6 (11)
全副作用	25.0 (46)	27.4 (49)	25.1 (45)	7.1 (1)	15.4 (2)	30.8 (4)
死亡	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	12.5 (23)	12.3 (22)	13.4 (24)	14.3 (2)	0	23.1 (3)
重篤な副作用	1.1 (2)	0.6 (1)	2.2 (4)	0	0	0
投与中止に至った有害事象 割合% (例数)	3.3 (6)	1.7 (3)	3.4 (6)	7.1 (1)	0	0

M16-000 試験 SS1 の非無作為化安全性解析対象集団における有害事象の発現状況の概要は表 46 のとおりであり、180 mg SC 群及び 360 mg SC 群における副作用の発現割合はプラセボ群と比べ高い傾向が認められたが、重篤な有害事象及び副作用の発現割合は本薬各群とプラセボ群で同程度であった。日本人集団について、症例数は限られていることに留意する必要があるものの、問題となる傾向は認められなかった。

表 46 M16-000 試験 SS1 の有害事象の概要（非無作為化安全性解析対象集団）

	全集団			日本人集団		
	プラセボ群 (106 例)	180 mg SC 群 (31 例)	360 mg SC 群 (33 例)	プラセボ群 (3 例)	180 mg SC 群 (3 例)	360 mg SC 群 (2 例)
全有害事象	77.4 (82)	87.1 (27)	78.8 (26)	66.7 (2)	66.7 (2)	100 (2)
全副作用	18.9 (20)	29.0 (9)	30.3 (10)	33.3 (1)	33.3 (1)	0
死亡	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	14.2 (15)	16.1 (5)	12.1 (4)	33.3 (1)	33.3 (1)	0
重篤な副作用	2.8 (3)	3.2 (1)	3.0 (1)	33.3 (1)	0	0
投与中止に至った有害事象 割合% (例数)	4.7 (5)	3.2 (1)	0	33.3 (1)	0	0

M16-000 試験 SS1 では、16 週以降、効果不十分の基準（表 10）に該当した被験者は、非盲検下で本薬 1,200 mg を単回 IV 投与（レスキュー治療）し、試験終了まで本薬 360 mg を 8 週ごとに皮下投与することが可能とされた。レスキュー治療を施行した被験者における有害事象の発現状況の概要は表 47 のとおりであった。レスキュー治療を施行した被験者（無作為化例及び非無作為化例）で、無作為化安全性解析対象集団の 360 mg SC 群（レスキュー治療なし又はレスキュー治療施行前まで）と比べ問題となる傾向はなかった。日本人集団について、症例数が非常に限られていることに留意する必要があるものの、臨床上大きな問題となる傾向は認められなかった。

表 47 M16-000 試験 SS1 においてレスキュー治療を施行した被験者の有害事象の概要

	全集団		日本人集団		参考：360 mg SC 群 ^{a)}
	無作為化例 (150 例)	非無作為化例 (61 例)	無作為化例 (13 例)	非無作為化例 (3 例)	全集団 (179 例)
全有害事象	61.3 (92)	59.0 (36)	69.2 (9)	66.7 (2)	72.1 (129)
全副作用	17.3 (26)	21.3 (13)	23.1 (3)	0	25.1 (45)
死亡	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	12.0 (18)	13.1 (8)	23.1 (3)	33.3 (1)	13.4 (24)
重篤な副作用	2.7 (4)	1.6 (1)	7.7 (1)	0	2.2 (4)
投与中止に至った有害事象	2.0 (3)	1.6 (1)	7.7 (1)	0	3.4 (6)

割合% (例数)

a) 無作為化安全性解析対象集団の 360 mg SC 群 (レスキュー治療なし又は施行前まで)

機構は、有害事象の発現状況について、本薬各群はプラセボ群と比較して臨床的に特段問題となる傾向は認められず、また、180 mg SC 群と 360 mg SC 群でも特段の差異は認められなかったこと、日本人集団について全集団と比較して問題となる傾向はないことを確認した。レスキュー治療を施行した集団についても、全集団及び日本人集団で臨床的に大きな問題となるような傾向は認められていないことを確認した。

7.R.3.1.3 期間別の有害事象の発現状況について

M16-000 試験 SS1 における期間別の有害事象の発現状況について、無作為化安全性解析対象集団の結果は表 48、非無作為化安全性解析対象集団の結果は表 49 のとおりであった。

表 48 M16-000 試験期間別の有害事象の発現状況 (SS1 無作為化安全性解析対象集団)

	0~18 週			19~36 週			37 週~		
	プラセボ群 (184 例)	180 mg SC 群 (179 例)	360 mg SC 群 (179 例)	プラセボ群 (167 例)	180 mg SC 群 (164 例)	360 mg SC 群 (165 例)	プラセボ群 (125 例)	180 mg SC 群 (140 例)	360 mg SC 群 (136 例)
全有害事象	55.4 (102)	55.9 (100)	54.2 (97)	37.1 (62)	42.7 (70)	37.0 (61)	46.4 (58)	39.3 (55)	39.0 (53)
全副作用	16.8 (31)	20.1 (36)	17.3 (31)	8.4 (14)	8.5 (14)	10.9 (18)	11.2 (14)	9.3 (13)	8.1 (11)
重篤な有害事象	5.4 (10)	7.3 (13)	8.4 (15)	3.0 (5)	4.3 (7)	4.2 (7)	8.0 (10)	3.6 (5)	4.4 (6)
重篤な副作用	0.5 (1)	0	2.2 (4)	0.6 (1)	0	0.6 (1)	0	0.7 (1)	0
投与中止に至った有害事象	1.6 (3)	0.6 (1)	1.7 (3)	0	0.6 (1)	1.8 (3)	2.4 (3)	0.7 (1)	0
感染症	27.2 (50)	19.0 (34)	19.0 (34)	13.8 (23)	11.6 (19)	14.5 (24)	17.6 (22)	14.3 (20)	14.7 (20)
重篤な感染症	1.6 (3)	1.1 (2)	2.8 (5)	0	0.6 (1)	2.4 (4)	3.2 (4)	1.4 (2)	0
全期間にいずれかの群で 5%以上に認められた有害事象									
クローン病	7.1 (13)	7.3 (13)	8.4 (15)	8.4 (14)	1.8 (3)	2.4 (4)	5.6 (7)	2.1 (3)	2.2 (3)
上咽頭炎	9.2 (17)	6.1 (11)	3.4 (6)	5.4 (9)	3.0 (5)	4.8 (8)	0.8 (1)	2.9 (4)	3.7 (5)
関節痛	6.0 (11)	4.5 (8)	3.9 (7)	1.2 (2)	1.2 (2)	3.6 (6)	5.6 (7)	4.3 (6)	2.9 (4)
頭痛	3.8 (7)	3.4 (6)	2.8 (5)	3.0 (5)	2.4 (4)	1.2 (2)	1.6 (2)	0.7 (1)	2.9 (4)
腹痛	3.3 (6)	2.8 (5)	1.7 (3)	3.0 (5)	1.8 (3)	2.4 (4)	3.2 (4)	0.7 (1)	1.5 (2)
貧血	3.3 (6)	2.2 (4)	1.1 (2)	0	1.2 (2)	2.4 (4)	2.4 (3)	2.1 (3)	1.5 (2)
悪心	5.4 (10)	2.2 (4)	1.1 (2)	0.6 (1)	1.8 (3)	0	3.2 (4)	1.4 (2)	1.5 (2)
下痢	4.3 (8)	2.8 (5)	0.6 (1)	1.2 (2)	0.6 (1)	0.6 (1)	0.8 (1)	0.7 (1)	1.5 (2)

MedDRA/J ver. 23.1

発現割合 (例数)

表 49 M16-000 試験期間別の有害事象の発現状況 (SS1 非無作為化安全性解析対象集団)

	0～18 週			19～36 週			37 週～		
	プラセボ群 (106 例)	180 mg SC 群 (31 例)	360 mg SC 群 (33 例)	プラセボ群 (88 例)	180 mg SC 群 (30 例)	360 mg SC 群 (30 例)	プラセボ群 (54 例)	180 mg SC 群 (21 例)	360 mg SC 群 (28 例)
全有害事象	62.3 (66)	67.7 (21)	57.6 (19)	38.6 (34)	40.0 (12)	30.0 (9)	35.2 (19)	57.1 (12)	46.4 (13)
全副作用	13.2 (14)	9.7 (3)	21.2 (7)	8.0 (7)	10.0 (3)	3.3 (1)	3.7 (2)	14.3 (3)	14.3 (4)
重篤な有害事象	8.5 (9)	3.2 (1)	6.1 (2)	3.4 (3)	3.3 (1)	0	7.4 (4)	14.3 (3)	7.1 (2)
重篤な副作用	2.8 (3)	0	3.0 (1)	0	0	0	0	4.8 (1)	0
投与中止に至った有害事象	3.8 (4)	0	0	0	3.3 (1)	0	1.9 (1)	0	0
感染症	22.6 (24)	12.9 (4)	33.3 (11)	10.2 (9)	16.7 (5)	3.3 (1)	14.8 (8)	28.6 (6)	25.0 (7)
重篤な感染症	1.9 (2)	0	3.0 (1)	1.1 (1)	0	0	1.9 (1)	0	0
全期間にいずれかの群で 10%以上に認められた有害事象									
クローン病	19.8 (21)	12.9 (4)	12.1 (4)	11.4 (10)	3.3 (1)	6.7 (2)	7.4 (4)	9.5 (2)	3.6 (1)
上咽頭炎	4.7 (5)	0	15.2 (5)	1.1 (1)	0	0	1.9 (1)	14.3 (3)	7.1 (2)
関節痛	0.9 (1)	6.5 (2)	3.0 (1)	0	0	6.7 (2)	0	4.8 (1)	7.1 (2)
頭痛	2.8 (3)	3.2 (1)	6.1 (2)	0	0	3.3 (1)	1.9 (1)	0	3.6 (1)
腹痛	3.8 (4)	6.5 (2)	3.0 (1)	2.3 (2)	10.0 (3)	0	0	0	3.6 (1)
悪心	1.9 (2)	9.7 (3)	0	1.1 (1)	0	3.3 (1)	1.9 (1)	4.8 (1)	0
疲労	0.9 (1)	6.5 (2)	0	2.3 (2)	0	0	0	9.5 (2)	0

MedDRA/J ver. 23.1
発現割合 (例数)

機構は、投与期間が長い方が有害事象の発現が増えるような傾向はないことを確認した。

7.R.3.2 注目すべき有害事象

申請者は、本薬で特に注目すべき有害事象として、感染症（重篤な感染症、活動性結核、日和見感染、帯状疱疹）、主要心血管イベント（MACE）、過敏症及びアナフィラキシー反応、注射部位反応、肝関連事象、並びに悪性腫瘍について検討している。また、各事象の検討は、12 週導入療法安全性併合解析集団、52 週維持療法安全性解析集団及び全安全性併合解析集団を対象に実施された。検討に用いられた解析対象集団の構成は、表 50 のとおりである。

表 50 安全性解析対象集団の構成

解析対象集団	臨床試験
12 週導入療法安全性併合解析集団	M15-993 第 1 期 (600 mg IV 群及びプラセボ群) M16-006 試験及び M15-991 試験の導入期 1
52 週維持療法安全性解析集団	M16-000 試験 SS1 の無作為化安全性解析対象集団 (レスキュー治療を含む)
全安全性併合解析集団	M15-993 第 1 期/第 2 期/第 3 期 M16-006 試験及び M15-991 試験の導入期 1/導入期 2 M16-000 試験の SS1/SS2/SS3 ^{a)} M15-989 試験 (M15-993 試験で臨床的 CDAI 改善又は寛解を達成した患者を対象とした非盲検単群長期継続投与試験)

a) M16-000 試験の SS2 は治療薬物モニタリング及び臨床評価による用量漸増に関する探索的な評価、SS3 は最大 220 週間の長期継続投与時の安全性の評価が目的

7.R.3.2.1 感染症

申請者は、感染症について、以下のように説明している。

感染症（器官別大分類「感染症および寄生虫症」）のうち、特に注目すべき事象として、重篤な感染症、活動性結核²¹⁾、日和見感染²²⁾ 及び帯状疱疹²³⁾ について検討した。

導入期について、注目すべき感染症の発現割合は表 51 のとおりであり、本薬各群でプラセボ群に比べ

²¹⁾ 活動性結核に関連する基本語を広く収集

²²⁾ 結核及び帯状疱疹を除いた、日和見感染に関連する細菌感染、ウイルス感染、真菌感染、非定型抗酸菌感染等の基本語を広く収集

²³⁾ 帯状疱疹に関連する基本語を広く収集

発現割合が高くなる傾向はなかった。日本人集団において認められた注目すべき感染症は、600 mg IV 群の帯状疱疹 1 例のみであった。

表 51 導入期における注目すべき感染症の発現割合（12 週導入療法安全性併合解析集団）

	全集団			日本人集団		
	プラセボ群 (432 例)	600 mg IV 群 (620 例)	1,200 mg IV 群 (577 例)	プラセボ群 (16 例)	600 mg IV 群 (31 例)	1,200 mg IV 群 (28 例)
全感染症	24.8 (107)	19.7 (122)	18.4 (106)	25.0 (4)	29.0 (9)	14.3 (4)
重篤な感染症	3.7 (16)	1.0 (6)	0.7 (4)	0	0	0
活動性結核	0.2 (1)	0.2 (1)	0	0	0	0
日和見感染	0.7 (3)	0	0.2 (1)	0	0	0
帯状疱疹	0.2 (1)	0.3 (2)	0.2 (1)	0	3.2 (1)	0

割合% (例数)

維持期について、注目すべき感染症の発現割合は表 52 のとおりであり、本薬各群とプラセボ群の発現割合は概ね同程度であった。日本人集団で認められた注目すべき感染症は、360 mg SC 群の重篤な感染症 1 例（マイコプラズマ肺炎）のみであった。

表 52 維持期における注目すべき感染症の発現割合（52 週維持療法安全性解析集団）

	全集団				日本人集団			
	プラセボ群 (184 例)	180 mg SC 群 (179 例)	360 mg SC 群 (179 例)	レスキュー治療 (150 例)	プラセボ群 (14 例)	180 mg SC 群 (13 例)	360 mg SC 群 (13 例)	レスキュー治療 (13 例)
全感染症	40.2 (74)	33.5 (60)	34.1 (61)	28.0 (42)	42.9 (6)	38.5 (5)	38.5 (5)	38.5 (5)
重篤な感染症	3.8 (7)	2.8 (5)	4.5 (8)	4.0 (6)	0	0	7.7 (1)	7.7 (1)
活動性結核	0	0	0	0	0	0	0	0
日和見感染	0	0.6 (1)	0.6 (1)	0.7 (1)	0	0	0	0
帯状疱疹	0.5 (1)	1.1 (2)	0	0	0	0	0	0

割合% (例数)

全安全性併合解析集団における注目すべき感染症の発現状況（曝露期間で調整した 100 人年あたりの件数）は表 53 のとおりであり、本薬各投与集団でプラセボを上回る傾向はなかった。

表 53 全安全性併合解析集団における注目すべき感染症（曝露期間で調整した 100 人年あたりの件数）

	プラセボ (432 例)	600 mg IV (688 例)	1,200 mg IV (1,023 例)	180 mg SC (1,096 例)	360 mg SC (533 例)	全本薬投与例 (1,574 例)
総曝露期間 (人年)	199.4	200.8	299.3	1,104.4	442.6	2,059.2
全感染症	96.3	98.6	92.5	54.5	61.9	66.6
重篤な感染症	12.5	3.5	5.3	2.6	4.5	3.5
活動性結核	0.5	0.5	0	<0.1	0	<0.1
日和見感染	2.0	0	1.0	0.5	0.7	0.5
帯状疱疹	0.5	1.5	1.0	0.9	0.5	0.9

集団の重複あり

機構は、重篤な感染症、活動性結核、日和見感染、帯状疱疹について、本薬各投与群又は投与集団でプラセボと比べて発現が増加する傾向はないことを確認した。

7.R.3.2.2 心血管系事象

申請者は、CD 患者における主要心血管イベント (MACE)²⁴⁾ の発現状況について検討し、以下のとおり説明している。

CD 患者を対象とした本薬の臨床試験において、MACE は治験依頼者が独立した外部委員会として設置した心血管イベント判定委員会により盲検下で判定された。12 週導入療法安全性併合解析集団において、MACE の発現は認められなかった。52 週維持療法安全性解析集団において、プラセボ群 1 例及び

²⁴⁾ 非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中及び心血管イベントによる死亡

360 mg SC 群 1 例に MACE が認められた。全安全性併合解析集団において、本薬投与集団 4 例及び休薬群（プラセボ群）1 例に MACE が認められた。本薬投与集団 4 例の事象は、360 mg SC 投与で非致死性心筋梗塞 1 例、180 mg SC 投与で非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中及び心血管イベントによる死亡各 1 例であった。日本人集団では、MACE の発現は認められなかった。全安全性併合解析集団における 100 人年あたりの発現数は全本薬投与例で 0.2 例/100 人年であり、CD 患者を対象とした他の生物学的製剤であるウステキヌマブ（遺伝子組換え）（0.28 件/100 人年²⁵⁾）やアダリムマブ（遺伝子組換え）（0.1 件/100 人年²⁶⁾）と同程度であった。また、乾癬患者を対象とした本薬の臨床試験における MACE の発現件数は、初回承認申請時では 0.5 件/100 人年（総曝露期間 2,179 人年）、2021 年 3 月時点では 0.5 件/100 人年（総曝露期間が 9,982.6 人年）であり、曝露期間が増加しても MACE の発現頻度は一定であった。

以上より、本薬投与による MACE のリスク上昇は認められていないと考える。

機構は、現時点では、CD 患者に本薬を投与した場合に MACE の発現リスクが高まる傾向は認められていないことを確認した。

7.R.3.2.3 過敏症及びアナフィラキシー反応

申請者は、過敏症及びアナフィラキシー反応について、以下のように説明している。

CD 患者を対象とした本薬の臨床試験において、アナフィラキシー反応は独立した外部委員会であるアナフィラキシー判定委員会により盲検下で判定された。過敏症及びアナフィラキシー反応の発現割合は、導入期及び維持期でそれぞれ表 54 及び表 55 のとおりであった。過敏症の発現割合は本薬各群とプラセボ群は概ね同程度であり、アナフィラキシー反応はいずれの群においても認められなかった。

表 54 導入期における過敏症及びアナフィラキシー反応の発現割合（12 週導入療法安全性併合解析集団）

	全集団			日本人集団		
	プラセボ群 (432 例)	600 mg IV 群 (620 例)	1,200 mg IV 群 (577 例)	プラセボ群 (16 例)	600 mg IV 群 (31 例)	1,200 mg IV 群 (28 例)
過敏症	4.9 (21)	4.8 (30)	5.2 (30)	0	0	10.7 (3)
重篤な過敏症	0.2 (1)	0.2 (1)	0	0	0	0
アナフィラキシー反応	0	0	0	0	0	0

割合% (例数)

表 55 維持期における過敏症及びアナフィラキシー反応の発現割合（52 週維持療法安全性解析集団）

	全集団				日本人集団			
	プラセボ群 (184 例)	180 mg SC 群 (179 例)	360 mg SC 群 (179 例)	レスキュー治療 (150 例)	プラセボ群 (14 例)	180 mg SC 群 (13 例)	360 mg SC 群 (13 例)	レスキュー治療 (13 例)
過敏症	9.2 (17)	10.1 (18)	6.7 (12)	8.0 (12)	7.1 (1)	15.4 (2)	15.4 (2)	7.7 (1)
重篤な過敏症	0	0	0	0	0	0	0	0
アナフィラキシー反応	0	0	0	0	0	0	0	0

割合% (例数)

全安全性併合解析集団における過敏症及びアナフィラキシー反応の発現状況（曝露期間で調整した 100 人年あたりの件数）は表 56 のとおりであり、過敏症の発現頻度は本薬各投与集団とプラセボで同程度であった。アナフィラキシー反応はいずれの投与集団においても認められなかった。

²⁵⁾ Gastroenterology.2021;160(6 Suppl):S-37

²⁶⁾ 社内資料

表 56 全安全性併合解析集団における過敏症及びアナフィラキシー反応
(曝露期間で調整した 100 人年あたりの件数)

	プラセボ (432 例)	600 mg IV (688 例)	1,200 mg IV (1,023 例)	180 mg SC (1,096 例)	360 mg SC (533 例)	全本薬投与例 (1,574 例)
総曝露期間 (人年)	199.4	200.8	299.3	1,104.4	442.6	2,059.2
過敏症	17.6	21.4	23.1	9.0	12.0	13.1
重篤な過敏症	0.5	1.0	0	<0.1	0	0.1
アナフィラキシー反応	0	0	0	0	0	0

集団の重複あり

機構は、臨床試験において本薬投与によるアナフィラキシーは認められておらず、重篤な過敏症の発現割合も低いことを確認した。

7.R.3.2.4 注射部位反応

申請者は、注射部位反応について、以下のように説明している。

注射部位反応の発現割合は、導入期及び維持期でそれぞれ表 57 及び表 58 のとおりであり、本薬各群とプラセボ群で概ね同程度であった。

表 57 導入期における注射部位反応の発現割合 (12 週導入療法安全性併合解析集団)

	全集団			日本人集団		
	プラセボ群 (432 例)	600 mg IV 群 (620 例)	1,200 mg IV 群 (577 例)	プラセボ群 (16 例)	600 mg IV 群 (31 例)	1,200 mg IV 群 (28 例)
注射部位反応	1.2 (5)	0.8 (5)	2.1 (12)	0	3.2 (1)	0

割合% (例数)

表 58 維持期における注射部位反応の発現割合 (52 週維持療法安全性解析集団)

	全集団				日本人集団			
	プラセボ群 (184 例)	180 mg SC 群 (179 例)	360 mg SC 群 (179 例)	レスキュー治療 (150 例)	プラセボ群 (14 例)	180 mg SC 群 (13 例)	360 mg SC 群 (13 例)	レスキュー治療 (13 例)
注射部位反応	4.9 (9)	5.0 (9)	6.1 (11)	6.0 (9)	7.1 (1)	0	7.7 (1)	7.7 (1)

割合% (例数)

全安全性併合解析集団における注射部位反応の発現状況 (曝露期間で調整した 100 人年あたりの件数) は表 59 のとおりであり、360 mg SC 投与集団でやや多かったものの、重篤な事象や投与中止に至った事象は認められなかった。

表 59 全安全性併合解析集団における注射部位反応 (曝露期間で調整した 100 人年あたりの件数)

	プラセボ (432 例)	600 mg IV (688 例)	1,200 mg IV (1,023 例)	180 mg SC (1,096 例)	360 mg SC (533 例)	全本薬投与例 (1,574 例)
総曝露期間 (人年)	199.4	200.8	299.3	1,104.4	442.6	2,059.2
注射部位反応	5.5	7.5	8.0	6.5	16.9	9.1

集団の重複あり

機構は、注射部位反応は、全安全性併合解析集団では 360 mg SC 投与集団でやや多いものの、維持期の検討では本薬各群とプラセボ群の発現割合は同程度であり、現時点では臨床的に問題となる傾向はないと考える。

7.R.3.2.5 肝関連事象

申請者は、肝関連事象について、以下のように説明している。

肝関連事象²⁷⁾ の発現割合は、導入期は表 60、維持期は表 61 のとおりであり、本薬各群とプラセボ群で概ね同程度であった。

²⁷⁾ SMQ: 「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞傷害」、「非感染性肝炎」、「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸」、「肝臓関連臨床検査、徴候および症状」、「肝臓に関連する凝固および出血障害」

表 60 導入期における肝関連事象の発現割合（12 週導入療法安全性併合解析集団）

	全集団			日本人集団		
	プラセボ群 (432 例)	600 mg IV 群 (620 例)	1,200 mg IV 群 (577 例)	プラセボ群 (16 例)	600 mg IV 群 (31 例)	1,200 mg IV 群 (28 例)
肝関連事象	1.6 (7)	1.6 (10)	1.4 (8)	0	0	0

割合% (例数)

表 61 維持期における肝関連事象の発現割合（52 週維持療法安全性解析集団）

	全集団				日本人集団			
	プラセボ群 (184 例)	180 mg SC 群 (179 例)	360 mg SC 群 (179 例)	レスキュー治療 (150 例)	プラセボ群 (14 例)	180 mg SC 群 (13 例)	360 mg SC 群 (13 例)	レスキュー治療 (13 例)
肝関連事象	2.2 (4)	2.8 (5)	3.9 (7)	2.7 (4)	0	7.7 (1)	7.7 (1)	15.4 (2)

割合% (例数)

全安全性併合解析集団における肝関連事象の発現状況（曝露期間で調整した 100 人年あたりの件数）は表 62 のとおりであり、600 mg IV 投与集団でやや頻度が高かった。

表 62 全安全性併合解析集団における肝関連事象（曝露期間で調整した 100 人年あたりの件数）

	プラセボ (432 例)	600 mg IV (688 例)	1,200 mg IV (1,023 例)	180 mg SC (1,096 例)	360 mg SC (533 例)	全本薬投与例 (1,574 例)
総曝露期間 (人年)	199.4	200.8	299.3	1,104.4	442.6	2,059.2
肝関連事象	4.0	10.5	6.7	4.1	4.1	5.1

集団の重複あり

機構は、肝関連事象は、全安全性併合解析集団では 600 mg IV 投与集団でやや頻度が高いものの、導入期の検討では本薬各群とプラセボ群の発現割合は同程度であり、現時点では臨床的に問題となる傾向はないと考える。

7.R.3.2.6 悪性腫瘍

申請者は、悪性腫瘍の発現状況について、以下のように説明している。

悪性腫瘍は、12 週導入療法安全性併合解析集団において、1,200 mg IV 群 1 例（肺扁平上皮癌）、52 週維持療法安全性解析集団において、360 mg SC 群 1 例（乳癌）及びプラセボ群 1 例（基底細胞癌）に認められたが、日本人集団では認められなかった。全安全性併合解析集団において、悪性腫瘍は前述の 2 例以外に、9 例（肺悪性腫瘍、乳癌、基底細胞癌各 2 例、消化器癌、乳頭様甲状腺癌、黒色腫各 1 例）に認められた。

全安全性併合解析集団における悪性腫瘍の発現状況（曝露期間で調整した 100 人年あたりの件数）は表 63 のとおりであった。

表 63 全安全性併合解析集団の悪性腫瘍（曝露期間で調整した 100 人年あたりの件数）

	プラセボ (432 例)	600 mg IV (688 例)	1,200 mg IV (1,023 例)	180 mg SC (1,096 例)	360 mg SC (533 例)	全本薬投与例 (1,574 例)
総曝露期間 (人年)	199.4	200.8	299.3	1,104.4	442.6	2,059.2
悪性腫瘍	0	0	0.7	0.6	0.7	0.6

集団の重複あり

機構は、現時点では、CD 患者に本薬を投与した場合に悪性腫瘍の発現リスクが高まる傾向は認められていないことを確認した。

7.R.3.3 抗本薬抗体

申請者は、CD 患者に本薬を投与した際の抗本薬抗体の発現状況と安全性について、以下のように説明している。

導入期について、12 週導入療法安全性併合解析集団のうち、本薬群で抗本薬抗体検査を受け陽性であった被験者は、600 mg IV 群 2.1% (13/607 例) 及び 1,200 mg IV 群 0.7% (4/565 例) であり、これらの被験者における過敏症の発現割合は、600 mg IV 群 7.7% (1/13 例) 及び 1,200 mg IV 群 0% (0/4 例) であった。抗本薬抗体陰性であった被験者における過敏症発現割合は 600 mg IV 群 4.7% (28/596 例) 及び 1,200 mg IV 群 5.0% (28/561 例) であった。抗本薬抗体陽性の被験者に発現した事象（発疹）は軽度で、治験薬の投与中止には至らなかった。注射部位反応は、抗本薬抗体陽性の被験者では認められなかった。

維持期について、52 週維持療法安全性解析集団のうち、本薬群で抗本薬抗体検査を受け陽性であったの被験者は、180 mg SC 群 2.6% (3/117 例)、360 mg SC 群 0.9% (1/107 例) であり、このうち 180 mg SC 群 1 例で軽度の皮膚炎が発現したが、治験薬の投与中止には至らなかった。本被験者は、中和抗体も陽性であった。注射部位反応は、抗本薬抗体陽性の被験者では認められなかった。

全安全性併合解析集団について、全本薬投与例で抗本薬抗体検査を受けた被験者における過敏症の発現割合は、陽性例 17.1% (6/35 例)、陰性例 11.1% (150/1,349 例) であった。抗本薬抗体陽性の被験者に発現した事象で重篤な事象はなく、治験薬の投与中止に至ったのは 1 例であった。注射部位反応の発現割合は、抗本薬抗体陽性例で 11.4% (4/35 例)、陰性例で 5.3% (72/1,349 例) であった。抗本薬抗体陽性の被験者に発現した事象で重篤な事象はなく、治験薬の投与中止に至ったのは 1 例（過敏症での投与中止と同一症例）であった。

また、臨床試験において申請用法・用量（600 mg を投与 0、4 及び 8 週時に IV 投与し、12 週時から 360 mg を 8 週間ごとに SC 投与）での投与が行われた被験者では、64 週間の曝露期間で抗本薬抗体は 3.4% (2/58 例) で検出され、中和抗体は認められなかった。

以上より、抗本薬抗体が陽性となる割合は低く、また、陽性例の有害事象の発現状況は陰性例と比べて問題となる傾向はないことから、本薬の免疫原性は臨床的に重要な影響はないことが示唆された。

なお、既承認の効能・効果である尋常性乾癬における抗本薬抗体及び中和抗体発現割合（海外及び国際共同臨床試験における発現割合：抗本薬抗体 24.4% (263/1,079 例)、中和抗体 13.9% (150/1,079 例)）と比べて CD 患者で高い傾向は認められなかった。

機構は、CD 患者における抗本薬抗体の発現は限定的であり、現時点で抗本薬抗体が本薬の安全性に影響する傾向は認められていないと考える。

7.R.3.4 製造販売後の安全性情報

本薬の製造販売後の安全性情報について、申請者は以下のように説明している。

本邦では、2019 年 3 月 26 日（国際誕生日）に既存治療で効果不十分な尋常性乾癬等に対し、本薬 75 mg 及び 150 mg の SC 投与（0 週、4 週、以降 12 週間隔）が承認された。本薬は、2022 年 3 月 25 日までに 80 の国又は地域で承認されており、そのうち 67 の国又は地域における製造販売後の推定累積使用患者数は 179,992 人年であった。本薬の安全性（尋常性乾癬等に対する通常用量は 150 mg）について、2019 年 3 月 26 日から 2022 年 3 月 25 日までに入手した製造販売後の報告（自発報告、文献報告等）に基づき評価した。その結果、新たな安全性上の懸念は認められず、調査単位期間中に本邦において措置報告の対象となる安全性情報はなかった。

機構は、現時点までの国内外の本薬の製造販売後安全性情報からは、新たな対応が必要となるような安全性の問題は認められていないことを確認した。

7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

本邦における CD の治療は、重症度、病変部位、狭窄病変等の患者の状態に応じ、栄養療法、薬物療法、外科的治療等の治療法を選択するとされている（「潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針 令和 3 年度 改訂版（令和 4 年 3 月 31 日）」：厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」（久松班）令和 3 年度分担研究報告書）。活動期の薬物療法としては、重症度に応じ 5-アミノサリチル酸（5-ASA）製剤、ステロイド、ステロイド減量・離脱が困難な場合はアザチオプリン等の免疫調節薬に加え、治療抵抗例には生物学的製剤（インフリキシマブ（遺伝子組換え）、アダリムマブ（遺伝子組換え）、ウステキヌマブ（遺伝子組換え）、ベドリズマブ（遺伝子組換え））が使用される。維持療法としては、5-ASA 製剤、免疫調節薬、生物学的製剤により寛解導入された場合はその薬剤が継続して使用される。

CD の治療目標は、従来は臨床症状のコントロールに重点が置かれていたが、現在では、粘膜治癒が、再発リスクの減少、入院の減少、手術の減少等の長期転帰の改善と関連することから、重要な治療目標と認識されている。本薬の国際共同第 III 相試験（M16-006 試験及び M16-000 試験 SS1）は、臨床的寛解に加え、内視鏡的に腸管粘膜の潰瘍病変の減少を検証した最初の試験である。本薬は、既存治療で効果不十分な中等症から重症の活動期 CD 患者における新たな治療薬となると考える。

機構は、国際共同第 III 相試験（M16-006 試験及び M16-000 試験 SS1）の対象患者と試験成績を踏まえると、本薬は既存の生物学的製剤と同様に、既存治療で効果不十分な中等症から重症の活動期 CD 患者に対する治療選択肢の一つになると考える。

7.R.5 効能・効果について

機構は、本薬の効能・効果について、以下のように考える。

国際共同第 III 相試験（M16-006 試験及び M16-000 試験 SS1）において、既存治療で効果不十分な中等症から重症の活動期 CD 患者に対する本薬の有効性（導入期及び維持期における効果）は示され（7.R.2 参照）、安全性は許容可能であった（7.R.3 参照）。

したがって本薬の投与対象を既存治療で効果不十分な中等症から重症の活動期 CD 患者とすることは妥当である。また、既存治療については、効能・効果に関連する注意において、「過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合」に投与する旨を注意喚起することが適切と考える。

本薬は、CD に対して導入に用いる静注製剤と維持に用いる皮下注製剤があることから、効能・効果は静注製剤と皮下注製剤それぞれについて適切に設定する必要がある。申請者は、静注製剤の効能・効果（案）を「中等症から重症の活動期クローン病の寛解導入療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）」としている。M16-006 試験の主要評価項目は臨床的寛解及び内視鏡的改善であり、それぞれの定義は症状消失や粘膜治癒ではないため、完全な寛解状態とは異なる。しかしながら、臨床的寛解はこれまで CD の寛解を示す指標として広く用いられてきた CDAI スコア 150 未満に相当すること（7.R.2.1.1 参照）、結果として一定の CDAI 寛解達成が認められたこと（表 36）を考慮すると、効能・効果に「寛解導入療法」と記載することは許容可能と考える。皮下注製剤の効能・効果については、M16-000 試験 SS1 では、

本薬 IV 投与により臨床的改善に至った患者を対象としていたことを踏まえると、「中等症から重症の活動期クローン病の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）」と記載整備することが適切と考える。

7.R.6 用法・用量について

7.R.6.1 導入期

申請者は、導入期の用法・用量について、以下のように説明している。

海外第 II 相試験（M15-993 試験）において、導入期の用量として 200 mg と 600 mg（0、4 及び 8 週時に投与）を検討した結果、200 mg と比較して 600 mg で有効性が高い傾向が認められた。より高用量の投与により、さらなるベネフィットが得られる可能性があると考え、導入期における効果を検討した M16-006 試験では、600 mg IV と更に高用量である 1,200 mg IV の 2 つの用量について検討した。主要評価項目である投与 12 週時の「臨床的寛解を達成した被験者の割合」及び「内視鏡的改善を達成した被験者の割合」については、600 mg IV 群及び 1,200 mg IV 群のいずれにおいてもプラセボ群に対する優越性が検証され、600 mg IV 群と 1,200 mg IV 群の結果は同程度であった（7.R.2.1.1 参照）。また、副次評価項目や部分集団解析の結果も、600 mg IV 群と 1,200 mg IV 群で同程度であった（7.R.2.1.2 及び 7.R.2.1.3 参照）。さらに、曝露－反応関係を検討したところ、本薬を 0、4 及び 8 週時に静脈内投与したとき、600 mg 投与時の曝露量で有効性がほぼ一定となることが示唆された（6.2.5 参照）。安全性については、600 mg IV 群及び 1,200 mg IV 群のいずれにおいてもプラセボ群と比べて臨床的に問題となる傾向は認められなかった（7.R.3.1.1 参照）。

以上の結果を踏まえ、導入療法の用量として本薬 600 mg を選択し、4 週間ごとに 3 回（0 週、4 週、8 週）静脈内投与と設定した。

機構は、M16-006 試験の成績と申請者の説明を踏まえると、導入期における本薬の用法・用量として、600 mg を 0、4 及び 8 週に静脈内投与とすることは妥当と考える。

7.R.6.2 維持期

申請者は、維持期の用法・用量について、以下のように説明している。

海外第 II 相試験（M15-993 試験）の第 3 期では、26 週時に臨床的 CDAI 寛解を達成した被験者を対象に、本薬 180 mg を 8 週毎に SC 投与した。M15-993 試験の結果、本薬 180 mg SC による維持期間中に、3 割程度の被験者で臨床的 CDAI 寛解が消失したこと等から、より高い用量での維持療法により、さらなるベネフィットが得られる可能性があると考えた。そのため、維持期における効果を検討した M16-000 試験 SS1 では、180 mg SC と更に高用量である 360 mg SC の 2 つの用量について検討した。主要評価項目である 52 週時の「臨床的寛解を達成した被験者の割合」及び「内視鏡的改善を達成した被験者の割合」については、360 mg SC 群ではいずれの評価項目についてもプラセボ群に対する統計学的有意差が示され、優越性が検証された。一方、180 mg SC 群では、「内視鏡的改善を達成した被験者の割合」についてはプラセボ群に対する統計学的有意差が示されたものの、「臨床的寛解を達成した被験者の割合」についてはプラセボ群に対する統計学的有意差は認められなかった（7.R.2.2.1 参照）。また、副次評価項目や部分集団解析（7.R.2.2.2 及び 7.R.2.2.3 参照）、曝露－反応関係（6.2.5 参照）についても、180 mg SC 群と比べて 360 mg SC 群で効果が高い傾向が認められた。安全性については、180 mg SC 群及び 360 mg SC 群のいずれにおいても、プラセボ群と比べて臨床的に問題となる傾向は認められなかった（7.R.3.1.2

参照)。

以上の結果を踏まえ、維持療法の用量として本薬 360 mg を選択し、8 週間隔で皮下投与することと設定した。

また、本薬により治療反応が得られない場合には、本薬の投与継続の必要性を検討するよう注意喚起する必要があると考え、本薬に対する治療反応の有無を判断するタイミングについて検討を行った。導入期における効果を検討した M16-006 試験では、12 週時点で臨床的改善の有無を評価しているが、臨床的改善が認められなかった被験者に対しては、導入期 2 において、さらに 12 週間本薬の投与を継続した。導入期 2 に移行し、24 週時点で臨床的改善が認められた被験者の割合は、180 mg SC 群 86.7% (39/45 例)、360 mg SC 群 72.5% (37/51 例)、1,200 mg IV 群 81.0% (34/42 例)、プラセボ→1,200 mg IV 群 84.5% (49/58 例) であった。導入期 2 において維持療法と同一の 360 mg SC 投与により 24 週時に臨床的改善例が一定割合認められたことから、維持療法 (360 mg SC) の投与間隔が 8 週間であることも踏まえ、維持療法の 3 回目の投与 (本薬投与開始後 28 週時点) までに本薬の効果を判断することが適切と考える。

機構は、M16-000 試験 SS1 の成績と申請者の説明を踏まえ、本薬 600 mg IV の 3 回 (0 週、4 週、8 週) 投与による導入療法終了 4 週以降の維持期における本薬の用法・用量として 360 mg を 8 週間隔で皮下投与とすることは妥当と考える。

本薬に対する治療反応の有無、すなわち本薬による治療を継続するか否かを判断するタイミングについては、申請者の説明も踏まえると、維持療法 (本薬 360 mg SC) の 3 回目の投与 (本薬 600 mg IV による導入療法開始後 28 週) までに本薬の治療反応を確認し、投与継続の必要性を判断するよう注意喚起することは適切と考える。

7.R.6.3 効果減弱時

申請者は、維持期に本薬の効果が減弱した場合の用法・用量について、以下のように説明している。

維持期における効果を検討した M16-000 試験 SS1 では、16 週以降、効果不十分の基準 (表 10) に該当した被験者は、非盲検下で本薬 1,200 mg を単回 IV 投与 (レスキュー治療) し、試験終了まで本薬 360 mg を 8 週ごとに皮下投与することを可能とした。レスキュー治療の用法・用量は、導入期における効果を検討した M16-006 試験の結果が得られる前に設定しており、1,200 mg 単回 IV 投与とした理由は、効果減弱が認められた被験者に対し、臨床的改善及び寛解の達成が可能な限り最大となるよう考慮したためである。レスキュー治療を 16 週以降と設定した根拠は、16 週以降であれば、導入期の本薬 IV 投与による曝露量が低下していると考えたためである。また、レスキュー治療後に再び効果が減弱した場合、前回のレスキュー治療から 16 週間以上経過していれば再度のレスキュー治療を可能としたが、この根拠も同様である。なお、レスキュー治療の回数は、試験期間中は 2 回までとした。

ITT 1A においてレスキュー治療を施行した被験者の割合は、プラセボ群 40.2% (66/164 例)、180 mg SC 群 24.2% (38/157 例)、360 mg SC 群 21.3% (30/141 例) であり、このうち 2 回目のレスキュー治療を受けた被験者の割合はプラセボ群 12.1% (8/66 例)、180 mg SC 群 26.3% (10/38 例)、360 mg SC 群 13.3% (4/30 例) であった。レスキュー治療を施行した被験者における 52 週時の有効性の結果は表 64 のとおりであり、臨床的寛解又は内視鏡的改善を達成した被験者が一定割合認められた。レスキュー治療を 2 回施行した 22 例では、52 週時の臨床的寛解は 2 例、内視鏡的改善は 6 例であった。安全性については、臨床的に問題となる傾向は認められなかった (7.R.3.1.2.3 参照)。

表 64 レスキュー治療を施行した被験者における 52 週時の有効性 (ITT 1A)

	全集団			日本人集団		
	プラセボ群	180 mgSC 群	360 mgSC 群	プラセボ群	180 mgSC 群	360 mgSC 群
臨床的寛解達成割合	32.2 (19/59)	28.1 (9/32)	20.0 (6/30)	40.0 (2/5)	0 (0/3)	0 (0/3)
内視鏡的改善達成割合	26.7 (16/60)	36.4 (12/33)	34.5 (10/29)	20.0 (1/5)	0 (0/3)	33.3 (1/3)

割合% (達成例数/レスキュー治療後に有効性評価が行われた例数)

以上の結果を踏まえ、360 mg SC による維持療法開始後 16 週以降に効果が減弱した場合、1,200 mg IV を単回投与することができると設定した。また、効果減弱時に再び 1,200 mg を投与する場合には、臨床試験における投与間隔の設定に準じ、用法・用量に関連する注意の項に、前回の 1,200 mg 投与から少なくとも 16 週間あける旨を注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

レスキュー治療の用量について、M16-006 試験の結果、本薬 600 mg と 1,200 mg の有効性が示され、導入療法は本薬 600 mg (4 週間ごとに 3 回 IV 投与) が選択されたことを踏まえると、本薬 600 mg も検討することが望ましかった。しかし、M16-000 試験 SS1 のレスキュー治療の成績から、本薬 1,200 mg 単回 IV 投与の安全性に問題はなく、レスキュー治療後に効果が認められた被験者がいることを踏まえると、360 mg を 8 週間隔で皮下投与する維持療法を開始後 16 週以降に効果が減弱した場合に、1,200 mg の単回静脈内投与を設定することは可能と考える。ただし、レスキュー治療を施行した被験者のうち、52 週時に臨床的寛解や内視鏡的改善に至った被験者は 2~3 割程度であり、効果には限界がある。安易なレスキュー治療は推奨できないため、レスキュー治療の必要性を慎重に検討する旨、レスキュー治療後に再び効果が減弱した場合の 2 回目のレスキュー治療は 1 回目から 16 週間以上の間隔をあける旨、3 回以上のレスキュー治療に関する試験成績はないことから、漫然と繰り返さない旨を注意喚起することが適切である。

7.R.7 CD に対する既存の治療薬との併用について

申請者は、CD に対する既存の治療薬と本薬との併用について、以下のように説明している。

CD 患者を対象とした本薬の臨床試験では、本薬の有効性及び安全性評価に影響を及ぼすと考えられる既存の生物学的製剤の併用を禁止しており、CD 患者に本薬と他の生物学的製剤を併用した際の有効性及び安全性は確立していない。したがって、本薬と他の生物学的製剤の併用を避けるように添付文書で注意喚起することとする。

免疫調節薬との併用について、12 週導入療法安全性併合解析集団では、ベースラインで免疫調節薬(アザチオプリン、6-MP 及び MTX) を使用していた被験者の割合は約 25%であった。免疫調節薬を使用していた集団と使用していない集団とで、有害事象の発現状況に、臨床的に問題となるような違いは認められなかった。全安全性併合解析集団の全本薬群についても、問題となる傾向はなかった。また、有効性について、免疫調節薬使用の有無によらず、本薬各群はプラセボ群より高い傾向が認められた (7.R.2.1.3 及び 7.R.2.2.3 参照)。以上より、免疫調節薬との併用は、特に問題はないと考える。

ステロイドとの併用について、12 週導入療法安全性併合解析集団では、ベースラインでステロイドを使用していた被験者の割合は約 30%であった。ステロイドを使用していた集団と使用していない集団とで、有害事象の発現状況に、臨床的に問題となるような違いは認められなかった。全安全性併合解析集団の全本薬群についても、ステロイド使用の有無で問題となる傾向はなかった。また、有効性について、ステロイド使用の有無によらず、本薬各群はプラセボ群より概ね高い傾向が認められた (7.R.2.1.3 及び 7.R.2.2.3 参照)。以上より、ステロイドとの併用は、特に問題ないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.8 製造販売後の検討事項について

申請者は、本薬の製造販売後調査について、以下のように説明している。

本薬の国際共同第 III 相試験（M16-006 試験及び M16-000 試験 SS1）では、本薬の医薬品リスク管理計画における安全性検討事項のうち、発現割合が最も高かった副作用は重篤な感染症であったこと、本薬はヒト IL-23 p19 サブユニットに対するモノクローナル抗体であり、感染症発現のリスクを上昇させる可能性があることから、本薬の使用実態下における重篤な感染症の検討を目的とした製造販売後データベース調査を検討している。

機構は、以下のように考える。

本薬の国際共同第 III 相試験において臨床上問題となるような安全性の懸念は認められず、既承認の尋常性乾癬等の製造販売後においても現時点までに新たな対応が必要な安全性の問題は認められていないこと（7.R.3 参照）を踏まえると、製造販売後調査では、データベースを用いて国際共同第 III 相試験で最も発現割合が高かった副作用である重篤な感染症について検討することは許容可能とであるが、調査計画の詳細については今後検討が必要である。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-2、CTD 5.3.5.1-3）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

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

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

以上

審査報告 (2)

令和4年8月10日

申請品目

[販売名] ①スキリージ点滴静注 600 mg、②同皮下注 360 mg オートドージャー
[一般名] リサンキズマブ (遺伝子組換え)
[申請者] アッヴィ合同会社
[申請年月日] 令和3年11月12日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付け 20達第8号)の規定により、指名した。

1.1 有効性及び安全性について

専門協議において、審査報告(1)に記載した「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.2 効能・効果について

専門協議において、審査報告(1)に記載した「7.R.5 効能・効果について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、スキリージ点滴静注 600 mg 及びスキリージ皮下注 360 mg オートドージャーの効能・効果及び効能・効果に関連する注意を以下のように設定することが適切と判断した。

[効能・効果]

スキリージ点滴静注 600 mg :

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

スキリージ皮下注 360 mg オートドージャー :

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

[効能・効果に関連する注意]

スキリージ点滴静注 600 mg 及びスキリージ皮下注 360 mg オートドージャー :

過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。

1.3 用法・用量について

専門協議において、審査報告（1）の「7.R.6 用法・用量について」に記載した導入期及び維持期の用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持された。維持期に本薬の効果が減弱した場合の用法・用量について、専門委員から支持する意見があった一方、以下のような意見も出された。

- 維持期に効果が減弱した場合の再導入（レスキュー治療）について、臨床試験における投与実績を踏まえると、本薬によるレスキュー治療を設定すること自体を否定するものではないが、臨床試験におけるエビデンスは限られていること、及び本薬 600 mg が検討されておらず、投与量を導入期の倍量である 1,200 mg と設定する積極的な理由が乏しいこと等から、レスキュー治療に関する用量としては 1,200 mg のみに限定せず、「1,200 mg までを単回点滴静注することができる」と情報提供することが適切ではないかと考える。

機構は、専門協議における議論等を踏まえ、以下のように考える。

レスキュー治療における本薬の用量（1,200 mg）については、臨床試験において一定の有効性及び安全性は確認されている。一方で、現時点で 1,200 mg 以外の用量は検討されていないため、レスキュー治療における本薬の用量は 1,200 mg のみを設定せざるを得ない。ただし、臨床試験の導入期において、600 mg と 1,200 mg の有効性は同程度であったことを踏まえると、1,200 mg よりも低い用量でレスキュー治療を施行した場合に効果が得られる可能性も残るため、レスキュー治療の用量については引き続き検討していく必要があると考え、申請者にその旨指示した。

また、レスキュー治療に関するエビデンスは限られていることから、個々の患者の状態や臨床試験成績等を踏まえて投与の要否を検討する必要がある、添付文書の用法・用量に関連する注意の項において、レスキュー治療の必要性を慎重に検討する旨を注意喚起することが適切と判断した。

以上より、スキリージ点滴静注 600 mg 及びスキリージ皮下注 360 mg オートドーズの用法・用量及び用法・用量に関連する注意を以下のように設定することが適切と判断した。

[用法・用量]

スキリージ点滴静注 600 mg :

通常、成人にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として、600 mg を 4 週間隔で 3 回（初回、4 週、8 週）点滴静注する。なお、リサンキズマブ（遺伝子組換え）の皮下投与用製剤による維持療法開始 16 週以降に効果が減弱した場合、1200 mg を単回点滴静注することができる。

スキリージ皮下注 360 mg オートドーズ :

リサンキズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤による導入療法終了 4 週間後から、通常、成人にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として 360 mg を 8 週間隔で皮下投与する。

[用法・用量に関連する注意]

スキリージ点滴静注 600 mg :

- 維持療法については、3回目投与の4週後から、リサンキズマブ（遺伝子組換え）の皮下投与用製剤の投与を開始すること（維持療法における用法及び用量は、リサンキズマブ（遺伝子組換え）の皮下投与用製剤の添付文書を参照すること）。
- リサンキズマブ（遺伝子組換え）の皮下投与製剤による維持療法中に効果が減弱した場合の1200 mg 単回投与については、その必要性を慎重に検討すること。また、以下の点に注意すること。
 - 1200 mg 単回投与を行った8週後からリサンキズマブ（遺伝子組換え）の皮下投与製剤の投与を再開すること。
 - 1200 mg の再投与を行う場合は、前回の1200 mg 投与から16週以上の間隔をあけること。
 - 1200 mg の投与を3回以上行った場合の有効性及び安全性を評価する臨床試験は実施していないため、漫然と繰り返さないこと。
- 本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

スキリージ皮下注 360 mg オートドージャー：

- リサンキズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤による導入療法にて効果不十分な患者では、本剤の皮下投与開始後、3回目の投与までに治療反応がない場合、投与を継続しても効果が得られない可能性があることから、本剤の投与継続の必要性を検討すること。
- 維持療法において効果減弱時にリサンキズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤を単回投与した場合は、8週後から本剤の皮下投与を再開すること（効果減弱時における用法及び用量は、リサンキズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤の添付文書を参照すること）。
- 本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）に記載した「7.R.8 製造販売後の検討事項について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 65 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 66 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

なお、製造販売後データベース調査の実施計画の詳細については引き続き検討し、適切な計画に基づいて当該調査を実施する必要があると考える。

表 65 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 重篤な感染症 重篤な過敏症 	<ul style="list-style-type: none"> 心血管系事象 悪性腫瘍 免疫原性 好中球数減少 	<ul style="list-style-type: none"> なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> なし 		

（現行から変更なし）

表 66 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査（CD） ・製造販売後臨床試験（M15-988 試験）（乾癬） ・製造販売後臨床試験（M15-997 試験）（乾癬） ・製造販売後データベース調査〔重篤な感染症〕（CD） 	<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査による情報提供（CD） ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 ・納入前の確実な情報提供

（下線部追加）

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。スキリージ点滴静注 600 mg は新投与経路医薬品であることから、再審査期間は 6 年と設定することが適切と判断する。スキリージ皮下注 360 mg オートドージャーは、スキリージ点滴静注 600 mg の投与後に使用する薬剤であることから、スキリージ点滴静注 600 mg と同様に、再審査期間は 6 年と設定することが適切と判断する。いずれの品目も生物由来製品に該当し、製剤は劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

スキリージ点滴静注 600 mg :

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

スキリージ皮下注 360 mg オートドージャー :

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

[用法・用量]

スキリージ点滴静注 600 mg :

通常、成人にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として、600 mg を 4 週間隔で 3 回（初回、4 週、8 週）点滴静注する。なお、リサンキズマブ（遺伝子組換え）の皮下投与用製剤による維持療法開始 16 週以降に効果が減弱した場合、1200 mg を単回点滴静注することができる。

スキリージ皮下注 360 mg オートドージャー :

リサンキズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤による導入療法終了 4 週間後から、通常、成人にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として 360 mg を 8 週間隔で皮下投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	Alanin aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
5-ASA	5-Aminosalicylate acid	5-アミノサリチル酸
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-versus-time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC _{inf}	AUC up to infinity	投与開始時から投与後無限大時間までのAUC
BLQ	Below limit of quantitation	定量下限未満
C _{avg}	Average concentration	平均濃度
CD	Crohn's disease	クローン病
CDAI	Crohn's disease activity index	クローン病活動度指数
CDEIS	Crohn's Disease Endoscopic Activity Index of Severity	クローン病内視鏡指数
CE-SDS	Capillary SDS gel Electrophoresis	SDS キャピラリーゲル電気泳動
CEX	Cation exchange chromatography	陽イオン交換クロマトグラフィー
CL	Clearance	クリアランス
C _{max}	Maximum plasma/serum concentration	最高血漿中（血清中）濃度
CMH	Cochran mantel haenszel	－
COVID-19	Coronavirus disease	SARS-CoV-2 による感染症
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CRP	C-reactive protein	C 反応性タンパク
C _{trough}	Trough serum concentration	血清中トラフ濃度
ECL	Electrochemiluminescence	電気化学発光
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FAS-P1	－	海外第 II 相試験（M15-993 試験）第 1 期における FAS
FAS-P2	－	海外第 II 相試験（M15-993 試験）第 2 期における FAS
FAS-P3	－	海外第 II 相試験（M15-993 試験）第 3 期における FAS
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
γGTP	γ-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2	ヒト上皮増殖因子受容体 2 型
Ht	Hematocrit	ヘマトクリット
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IL	Interleukin	インターロイキン
ITT	Intent-to-treat	－
ITT1	－	国際共同第 III 相試験（M16-000 試験）サブスタディ 1 における ITT

ITT 1A	—	国際共同第 III 相試験 (M16-006 試験) 及び海外第 III 相試験 (M15-991 試験) における主たる有効性解析対象集団とされた ITT
IV	Intravenous	静脈内
MACE	Major adverse cardiovascular events	主要心血管イベント
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
6-MP	6-Mercaptopurine	6-メルカプトプリン
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
NRI	Non-responder imputation	ノンレスポonder補完法
NRI-C	—	COVID-19 関連の欠測を多重代入法で補完する規定を組み込んだノンレスポonder補完法
SC	Subcutaneous	皮下
SEC	Size exclusion chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
SES-CD	Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease	—
SMQ	Standardized MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SS	Sub-study	サブスタディ
$t_{1/2}$	Elimination half life	消失半減期
t_{max}	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
V_c	Central volume of distribution	中央コンパートメントの分布容積
V_{ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
副作用	—	治験薬と因果関係の否定できない有害事象
本薬	—	リサンキズマブ (遺伝子組換え)