

## 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]      リンヴォック錠7.5mg、同錠15mg、同錠30mg、同錠45mg  
[一 般 名]      ウパダシチニブ水和物  
[申 請 者 名]    アッヴィ合同会社  
[申請年月日]    令和3年10月27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、リンヴォック錠7.5mg、同錠15mg、同錠30mgの一部変更承認申請及びリンヴォック錠45mgの承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

リンヴォック錠45mgは生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は劇薬に該当するとされ、リンヴォック錠7.5mg、同錠15mg、同錠30mg及び同錠45mgの再審査期間は残余期間（令和10年1月22日まで）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リンヴォック錠 7.5 mg、②同錠 15 mg、③同錠 30 mg、④同錠 45 mg  
[一 般 名] ウパダシチニブ水和物  
[申 請 者] アッヴィ合同会社  
[申請年月日] 令和3年10月27日  
[剤形・含量] 1錠中にウパダシチニブ水和物 7.7 mg、15.4 mg、30.7 mg 及び 46.1 mg（ウパダシチニブとして 7.5 mg、15.0 mg、30.0 mg 及び 45.0 mg）を含有する錠剤  
[申 請 区 分] ①②③医療用医薬品（4）新効能医薬品（6）新用量医薬品  
④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、本品目の中等症から重症の潰瘍性大腸炎に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

### [効能又は効果]

①②既存治療で効果不十分な下記疾患

関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

関節症性乾癬

強直性脊椎炎

アトピー性皮膚炎

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

③既存治療で効果不十分な下記疾患

アトピー性皮膚炎

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

④中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

（下線部追加、点線部は令和4年5月26日付け一部変更承認済み）

[用法及び用量]

①②関節リウマチ

通常、成人にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 7.5 mg を 1 日 1 回投与することができる。

関節症性乾癬、強直性脊椎炎

通常、成人にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。

アトピー性皮膚炎

通常、成人にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 30 mg を 1 日 1 回投与することができる。

通常、12 歳以上かつ体重 30 kg 以上の小児にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。

潰瘍性大腸炎

導入療法では、通常、成人にはウパダシチニブとして 45 mg を 1 日 1 回 8 週間経口投与する。なお、効果不十分な場合はさらに 8 週間投与することができる。

維持療法では、通常、成人にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 30 mg を 1 日 1 回投与することができる。

③アトピー性皮膚炎

通常、成人にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 30 mg を 1 日 1 回投与することができる。

通常、12 歳以上かつ体重 30 kg 以上の小児にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。

潰瘍性大腸炎

導入療法では、通常、成人にはウパダシチニブとして 45 mg を 1 日 1 回 8 週間経口投与する。なお、効果不十分な場合はさらに 8 週間投与することができる。

維持療法では、通常、成人にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 30 mg を 1 日 1 回投与することができる。

④潰瘍性大腸炎

通常、成人にはウパダシチニブとして 45 mg を 1 日 1 回 8 週間経口投与する。なお、効果不十分な場合はさらに 8 週間投与することができる。

(下線部追加、点線部は令和 4 年 5 月 26 日付け一部変更承認済み)

[承認条件]

1. 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 19 日

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

## 申請品目

- [販 売 名] ①リンヴォック錠 7.5 mg、②同錠 15 mg、③同錠 30 mg、④同錠 45 mg
- [一 般 名] ウパダシチニブ水和物
- [申 請 者] アッヴィ合同会社
- [申請年月日] 令和 3 年 10 月 27 日
- [剤形・含量] 1 錠中にウパダシチニブ水和物 7.7 mg、15.4 mg、30.7 mg 及び 46.1 mg (ウパダシチニブとして 7.5 mg、15.0 mg、30.0 mg 及び 45.0 mg) を含有する錠剤
- [申請時の効能・効果] ①②既存治療で効果不十分な下記疾患
- 関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む)
  - 関節症性乾癬
  - アトピー性皮膚炎
  - 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入及び維持療法 (既存治療で効果不十分な場合に限る)
- ③既存治療で効果不十分な下記疾患
- アトピー性皮膚炎
  - 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入及び維持療法 (既存治療で効果不十分な場合に限る)
- ④中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入及び維持療法 (既存治療で効果不十分な場合に限る)

(下線部追加)

- [申請時の用法・用量] ①②関節リウマチ
- 通常、成人にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。  
なお、患者の状態に応じて 7.5 mg を 1 日 1 回投与することができる。
- 関節症性乾癬
- 通常、成人にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。
- アトピー性皮膚炎
- 通常、成人にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。  
なお、患者の状態に応じて 30 mg を 1 日 1 回投与することができる。

通常、12 歳以上かつ体重 30 kg 以上の小児にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。

#### 潰瘍性大腸炎

導入療法では、通常、成人にウパダシチニブとして 1 回 45 mg を 1 日 1 回 8 週間経口投与する。なお、十分な治療効果が得られない場合はさらに 8 週間投与することができる。

維持療法では、通常、成人には患者の状態に応じてウパダシチニブとして 1 回 30 mg 又は 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、疾患の負荷が低い患者には 1 日 1 回 15 mg 投与することができる。

#### ③アトピー性皮膚炎

通常、成人にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。  
なお、患者の状態に応じて 30 mg を 1 日 1 回投与することができる。  
通常、12 歳以上かつ体重 30 kg 以上の小児にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。

#### 潰瘍性大腸炎

導入療法では、通常、成人にウパダシチニブとして 1 回 45 mg を 1 日 1 回 8 週間経口投与する。なお、十分な治療効果が得られない場合はさらに 8 週間投与することができる。

維持療法では、通常、成人には患者の状態に応じてウパダシチニブとして 1 回 30 mg 又は 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、疾患の負荷が低い患者には 1 日 1 回 15 mg 投与することができる。

#### ④潰瘍性大腸炎

導入療法では、通常、成人にウパダシチニブとして 1 回 45 mg を 1 日 1 回 8 週間経口投与する。なお、十分な治療効果が得られない場合はさらに 8 週間投与することができる。

維持療法では、通常、成人には患者の状態に応じてウパダシチニブとして 1 回 30 mg 又は 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、疾患の負荷が低い患者には 1 日 1 回 15 mg 投与することができる。

(下線部追加)

[目 次]

|                                                      |    |
|------------------------------------------------------|----|
| 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....                | 4  |
| 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....                       | 4  |
| 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 .....                  | 4  |
| 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 .....                | 4  |
| 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 .....          | 7  |
| 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 .....         | 63 |
| 9. 審査報告（1）作成時における総合評価 .....                          | 64 |

[略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

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

UC の薬物治療は、主として重症度と罹患範囲に応じて薬剤が選択されている。活動期には、軽症から中等症の症例には 5-アミノサリチル酸製剤が汎用され、当該治療で十分な効果がみられない場合や重症例にはステロイド等が、またステロイド抵抗例ではタクロリムスや生物学的製剤、ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤等が使用される。また、寛解期には主に 5-アミノサリチル酸製剤が用いられるが、ステロイド依存例ではアザチオプリン等の免疫調節薬が、また生物学的製剤等で活動性が改善した場合には引き続き同一の薬剤等が用いられる（『潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針 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）。

ウパダシチニブ（本薬）水和物は、JAK 阻害剤であり、自然免疫及び獲得免疫に関与するサイトカイン、成長因子及びケモカイン受容体の下流にあるシグナル伝達のメディエーターである JAK を阻害することで、これらのシグナル伝達を調節する。本邦において、本薬は 2020 年 1 月に関節リウマチに係る効能・効果で承認され、2021 年 5 月には関節症性乾癬、同年 8 月にはアトピー性皮膚炎、2022 年 5 月には強直性脊椎炎に係る効能・効果がそれぞれ追加承認されている。

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

なお、本薬は、2022 年 3 月時点までに、関節リウマチに係る効能・効果は欧米等 77 カ国で、関節症性乾癬に係る効能・効果は欧米等 67 カ国で、強直性脊椎炎に係る効能・効果は EU 等 61 カ国で、アトピー性皮膚炎に係る効能・効果は欧米等 60 カ国で、UC に係る効能・効果は米国を含む 2 カ国でそれぞれ承認されている。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能・新用量に係るものであるが、リンヴォック錠 45 mg 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、品質及び生物学的同等性に係る資料が提出されている。機構において剤形追加に係る医薬品として審査を行った結果、大きな問題は認められなかった。

## 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

本申請は新効能・新用量に係るものであるが、本薬の非臨床薬物動態プロファイルを検討したラットにおいて、適切な炎症性腸疾患病態モデルが存在しないため、新たな試験成績は提出されていない。なお、本薬が JAK を阻害し、炎症性腸疾患の病態に関与する炎症性サイトカインの発現を抑制することは初回承認時に評価済みである（「リンヴォック錠 7.5 mg、同錠 15 mg」審査報告書〈令和元年 11 月 14 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

本申請は新効能・新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ（「リンヴォック錠 7.5 mg、同錠 15 mg」審査報告書〈令和元年 11 月 14 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

本申請は新効能・新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ（「リンヴォック錠 7.5 mg、同錠 15 mg」審査報告書〈令和元年 11 月 14 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

評価資料として、相対的バイオアベイラビリティ試験に関する資料が提出された。

国際共同第 II/III 相試験（M14-234 試験）の第 II 相導入期試験（サブスタディ〈SS〉1）では 7.5 mg、15 mg 及び 30 mg 錠、第 III 相導入期試験（SS 2）では 45 mg 錠、第 III 相維持期試験（SS 3）では 15 mg 及び 30 mg 錠が用いられた。申請製剤は、第 III 相試験用製剤とコーティング組成のみが異なり、素錠の組成は同一であった。45 mg 錠に関して、第 III 相試験用製剤と申請製剤は溶出試験により溶出挙動の同等性が確認され、また両製剤を用いた相対的バイオアベイラビリティ試験の結果、絶食及び食後のいずれの条件下においても、第 III 相試験用製剤投与時に対する申請製剤投与時の  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  の幾何平均値の比の 90%信頼区間は生物学的同等性の判定基準（0.80～1.25）の範囲内であった（6.1.2 参照）。30 mg 錠及び 15 mg 錠に関して、第 III 相試験用製剤と申請製剤の生物学的同等性は既に評価済みである（「リンヴォック錠 7.5 mg、同錠 15 mg」審査報告書〈令和 3 年 4 月 9 日〉）。

血漿中本薬濃度の測定には高速液体クロマトグラフィ／タンデム質量分析（LC-MS/MS）法が用いられ、定量下限値はウパダシチニブとして 0.05 ng/mL であった。

なお、以降の記載においては、製剤の投与量及び生体試料中濃度はウパダシチニブとして記載する。

### 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 M21-561 試験 <20 年 月～20 年 月>）

外国人健康被験者（60 例）を対象に、本薬の既承認 15 mg 錠及び第 III 相試験用製剤 45 mg 錠の生物学的同等性を検討するため、無作為化非盲検 4 群 4 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本薬の既承認 15 mg 錠 3 錠又は第 III 相試験用製剤 45 mg 錠 1 錠を、空腹時又は食後に単回経口投与することとされ、各期の休薬期間は 4 日間と設定された。 $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  は表 1 の通りであり、15 mg 錠 3 錠と 45 mg 錠 1 錠の生物学的同等性が示された。

表 1 単回経口投与時の本薬の薬物動態パラメータ

| 食事条件 | 用法・用量        | 例数 | $C_{max}$<br>(ng/mL) | $AUC_{inf}$<br>(ng・h/mL) | 45 mg 1 錠投与時に対する 15 mg 3 錠投与時の幾何平均値の比 [90%信頼区間] |                      |
|------|--------------|----|----------------------|--------------------------|-------------------------------------------------|----------------------|
|      |              |    |                      |                          | $C_{max}$                                       | $AUC_{inf}$          |
| 空腹時  | 45 mg 1 錠 単回 | 59 | 93.0                 | 785                      | —                                               | —                    |
|      | 15 mg 3 錠 単回 | 60 | 95.1                 | 812                      | 1.02<br>[0.94, 1.11]                            | 1.03<br>[0.98, 1.09] |
| 食後   | 45 mg 1 錠 単回 | 58 | 138                  | 965                      | —                                               | —                    |
|      | 15 mg 3 錠 単回 | 60 | 125                  | 969                      | 0.91<br>[0.85, 0.97]                            | 1.00<br>[0.96, 1.05] |

幾何平均値

### 6.1.2 相対的バイオアベイラビリティ試験（CTD 5.3.1.2-4：試験番号 M19-376 <20 年 月～20 年 月>〈参考資料〉）

外国人健康被験者（68 例）を対象に、本薬 45 mg 錠の第 III 相試験用製剤と申請製剤の生物学的同等性及び申請製剤投与時の食事の影響を検討するため、無作為化非盲検 4 群 4 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、第 III 相試験用製剤 45 mg 錠 1 錠と申請製剤 45 mg 錠 1 錠を、空腹時又は食後<sup>1)</sup> に単回経口投与することとされ、各期の休薬期間は 4 日間と設定された。 $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  は表 2 のとおりであり、本薬 45 mg 錠の第 III 相試験用製剤 1 錠と申請製剤 1 錠の生物学的同等性が示された。

申請製剤について、空腹時投与に対する食後投与の  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  の幾何平均値の比〔90%信頼区間〕は、それぞれ 1.60 [1.51, 1.69] 及び 1.26 [1.21, 1.31] であり、食後投与で高値を示した。

表 2 単回経口投与時の本薬の薬物動態パラメータ

| 食事条件 | 製剤          | 例数 | $C_{max}$<br>(ng/mL) | $AUC_{inf}$<br>(ng・h/mL) | 第 III 相試験製剤投与時に対する申請製剤投与時の幾何平均値の比〔90%信頼区間〕 |                      |
|------|-------------|----|----------------------|--------------------------|--------------------------------------------|----------------------|
|      |             |    |                      |                          | $C_{max}$                                  | $AUC_{inf}$          |
| 空腹時  | 第 III 相試験製剤 | 64 | 87.9                 | 723                      | —                                          | —                    |
|      | 申請製剤        | 64 | 85.7                 | 714                      | 0.98<br>[0.92, 1.04]                       | 0.99<br>[0.95, 1.03] |
| 食後   | 第 III 相試験製剤 | 66 | 134                  | 912                      | —                                          | —                    |
|      | 申請製剤        | 66 | 137                  | 898                      | 1.02<br>[0.97, 1.07]                       | 0.99<br>[0.96, 1.01] |

幾何平均値

## 6.2 臨床薬理試験

### 6.2.1 母集団薬物動態解析（CTD 5.3.5.3.5～7）

UC 患者を対象とした第 II 相試験（M14-234 試験 SS 1）及び第 III 相導入療法試験（M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験）から得られた血漿中本薬濃度のデータ並びに健康被験者、関節リウマチ、クローン病及びアトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床試験<sup>2)</sup> から得られた血漿中本薬濃度のデータ（合計 1,927 例、13,704 測定点）を用いて、母集団薬物動態解析（使用ソフトウェア：NONMEM version 7.4.4）が実施された。

本薬の UC 患者における薬物動態は、ラグ時間を有する 0 次及び 1 次混合吸収過程を含む 2 コンパートメントモデルにより記述された。共変量<sup>3)</sup>として、 $CL/F$  に対してクレアチニンクリアランス、被験者集団（UC、アトピー性皮膚炎、クローン病患者／健康被験者／関節リウマチ患者）、性及び AST が選択され、中央コンパートメントの分布容積 ( $V_d/F$ ) に対して性及び体重が選択された。最終モデルから推定された、日本人及び外国人 UC 患者に本薬を反復経口投与したときの定常状態における本薬の薬物動態パラメータは表 3 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。

<sup>1)</sup> 食事のカロリーは 800～1,000 kcal とされ、その約 50%が脂質由来とされた。

<sup>2)</sup> 健康成人又は関節リウマチ患者を対象とした第 I 相試験（M13-401 試験、M13-543 試験、M13-845 試験及び M14-680 試験）、関節リウマチ患者を対象とした第 II 相試験（M13-537 試験及び M13-550 試験）、クローン病患者を対象とした第 II 相試験（M13-740 試験）、アトピー性皮膚炎患者を対象とした第 II 相試験（M16-048 試験）

<sup>3)</sup> 共変量として、本薬の  $CL/F$  に対し、年齢、性、体重、人種（白人／黒人／アジア人／その他）、地域（米国／米国以外、アジア（日本・中国・韓国・台湾）／アジア以外）、ベースライン時の血清ビリルビン、ベースライン時の ALT、ベースライン時の AST、ベースライン時のアルブミン、クレアチニンクリアランス及び UC の有無が、中央コンパートメントの分布容積 ( $V_d/F$ ) に対し、年齢、性、体重、人種（白人／黒人／アジア人／その他）及び地域（米国／米国以外、アジア（日本・中国・韓国・台湾）／アジア以外）がそれぞれ検討された。

表 3 母集団薬物動態モデルを用いて推定した定常状態における本薬の薬物動態パラメータ

| 本薬の用法・用量         | 人種  | 例数  | C <sub>max</sub> (ng/mL) | C <sub>avg</sub> (ng/mL) | AUC <sub>t</sub> (ng・h/mL) |
|------------------|-----|-----|--------------------------|--------------------------|----------------------------|
| 15 mg<br>1 日 1 回 | 日本人 | 5   | 46.1 [37.8–55.3]         | 14.9 [12.6–22.3]         | 358 [302–535]              |
|                  | 外国人 | 41  | 41.3 [26.3–57.2]         | 14.0 [9.0–26.2]          | 336 [216–629]              |
| 30 mg<br>1 日 1 回 | 日本人 | 9   | 92.6 [71.9–143]          | 30.7 [18.8–52.5]         | 737 [451–1,260]            |
|                  | 外国人 | 105 | 77.9 [57.3–118]          | 27.0 [18.0–46.7]         | 648 [432–1,121]            |
| 45 mg<br>1 日 1 回 | 日本人 | 117 | 133 [99.1–185]           | 46.4 [31.7–69.3]         | 1,114 [761–1,663]          |
|                  | 外国人 | 654 | 120 [84.4–182]           | 40.8 [25.5–70.2]         | 979 [612–1,685]            |

中央値 [5 パーセンタイル値–95 パーセンタイル値]

## 6.R 機構における審査の概略

本項では、申請製剤 45 mg 錠の食事の影響について記載する。腎機能障害を有する患者における用量調節の適切性、強い CYP3A4 阻害薬を投与中の患者における用量調節の適切性についての議論は、それぞれ 7.R.6.3、7.R.6.4 を参照。

### 6.R.1 食事の影響について

申請者は、本薬の薬物動態に食事が及ぼす影響について、以下のように説明している。

申請製剤 45 mg 錠について、空腹時投与に対する食後投与の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>inf</sub> は高値を示した（6.1.2 参照）。高脂肪／カロリー食の摂取後は胃内容排出が遅れ、消化管上部での通過時間が延長するため、徐放性製剤である申請製剤 45 mg 錠を高脂肪／カロリー食の摂取後に投与すると、吸収部位での本薬の吸収増加を促進すると考えられる。また、食後条件下による胃内 pH の上昇が放出制御性賦形剤（ヒドロキシプロピルメチルセルロース）の特性に影響を及ぼすことにより、本薬の放出速度が増加すると考えられる。国際共同第 II/III 相試験（M14-234 試験）及び国際共同第 III 相試験（M14-675 試験及び M14-533 試験）では、本薬は食事の摂取の有無にかかわらず投与され、有効性及び安全性に特段の問題は認められなかったこと（7.1～7.5 参照）から、外国人健康被験者を対象とした M19-376 試験で観察された食事摂取後投与による C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>inf</sub> の増加は、臨床上大きな影響を及ぼさないと考えられる。したがって、本薬は食事の摂取の有無にかかわらず投与可能と考える。

機構は、以下のように考える。

本薬の食事の影響について、初回申請時に提出された試験成績（M15-878 試験）においても空腹時投与と比較して食後投与で C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>inf</sub> は高値を示しており（「リンヴォック錠 7.5 mg、同錠 15 mg」審査報告書〈令和元年 11 月 14 日〉）、申請製剤 45 mg においても同様の傾向が認められた。UC 患者を対象とした臨床試験において、治験薬は食事のタイミングを規定せずに投与され、有効性及び安全性に特段の問題は認められなかったこと（7.1～7.5 参照）等も踏まえると、本薬は食事の摂取の有無にかかわらず投与可能とすることは妥当である。

## 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

有効性及び安全性の評価資料として、日本人 UC 患者を含む国際共同第 II/III 相試験及び国際共同第 III 相試験の 3 試験が提出された（表 4）。なお、国際共同第 II/III 相試験（M14-234 試験）は、第 II 相部分のサブスタディ（SS）1 及び第 III 相部分の SS 2 及び SS 3 から構成されるシームレス試験として計画、実施された。

表 4 臨床試験

| 実施地域 | 相   | 試験名          | 対象患者                                                                                                                                                                                                                                                                                | 群、例数                                                                                                                                                                                                                                                            | 投与期間                            | 有効性の主要評価項目                           |
|------|-----|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|
| 国際共同 | II  | M14-234 SS 1 | 中等症から重症の UC 患者                                                                                                                                                                                                                                                                      | 主要被験者（二重盲検）<br>プラセボ群：46 例（日本人 4 例）<br>本薬 7.5 mg 群：47 例（日本人 4 例）<br>本薬 15 mg 群：49 例（日本人 5 例）<br>本薬 30 mg 群：52 例（日本人 9 例）<br>本薬 45 mg 群：56 例（日本人 10 例）<br>追加被験者 <sup>a)</sup> （二重盲検）<br>本薬 30 mg 群：65 例（日本人 5 例）<br>本薬 45 mg 群：67 例（日本人 8 例）                      | プラセボ又は本薬のいずれかを 1 日 1 回 8 週間     | 導入期 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率  |
| 国際共同 | III | M14-234 SS 2 | 中等症から重症の UC 患者                                                                                                                                                                                                                                                                      | パート 1（二重盲検）<br>プラセボ群：155 例（日本人 23 例）<br>本薬 45 mg 群：319 例（日本人 55 例）<br>パート 2 <sup>b)</sup> （非盲検）<br>プラセボ/45 mg 群：85 例（日本人 15 例）<br>45 mg/45 mg 群：59 例（日本人 7 例）                                                                                                   | プラセボ又は本薬のいずれかを 1 日 1 回 8 週間     | 導入期 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率  |
| 国際共同 | III | M14-675      | 中等症から重症の UC 患者                                                                                                                                                                                                                                                                      | パート 1（二重盲検）<br>プラセボ群：177 例（日本人 29 例）<br>本薬 45 mg 群：345 例（日本人 52 例）<br>パート 2 <sup>b)</sup> （非盲検）<br>プラセボ/45 mg 群：116 例（日本人 20 例）<br>45 mg/45 mg 群：68 例（日本人 7 例）                                                                                                  | プラセボ又は本薬のいずれかを 1 日 1 回 8 週間     | 導入期 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率  |
| 国際共同 | III | M14-234 SS 3 | M14-234 試験 SS 1、M14-234 試験 SS 2 又は M14-675 試験を完了し、8 週間又は 16 週間の導入療法で臨床的改善の基準を満たした被験者                                                                                                                                                                                                | コホート 1（二重盲検）<br>プラセボ群：282 例（日本人 44 例）<br>本薬 15 mg 群：289 例（日本人 51 例）<br>本薬 30 mg 群：276 例（日本人 48 例）<br>コホート 2（二重盲検）<br>プラセボ群：104 例（日本人 12 例）<br>コホート 3（二重盲検）<br>本薬 15 mg 群：35 例（日本人 1 例）<br>本薬 30 mg 群：40 例（日本人 9 例）<br>コホート 4（二重盲検）<br>本薬 7.5 mg 群：20 例（日本人 1 例） | プラセボ又は本薬のいずれかを 1 日 1 回 52 週間    | 維持期 52 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率 |
| 国際共同 | III | M14-533      | <ul style="list-style-type: none"> <li>M14-234 試験 SS 1 の導入期終了時に効果不十分であった被験者</li> <li>M14-234 試験 SS 3 で効果減弱した被験者</li> <li>M14-234 試験 SS 3 を完了した被験者</li> <li>M14-234 試験 SS 2 又は M14-675 試験で内視鏡検査が欠測となり M14-234 試験 SS 3 への移行の適格性判定のための Adapted Mayo スコアによる臨床的改善の評価不能であった被験者</li> </ul> | コホート 1 <sup>c)</sup> （非盲検）<br>本薬 15 mg 群：340 例（日本人 41 例）<br>15 mg/30 mg 群：222 例（日本人 18 例）<br>コホート 2（盲検）<br>プラセボ群：36 例（日本人 7 例）<br>本薬 7.5 mg 群：1 例（日本人 0 例）<br>本薬 15 mg 群：136 例（日本人 24 例）<br>本薬 30 mg 群：178 例（日本人 29 例）                                          | プラセボ又は本薬のいずれかを 1 日 1 回最大 288 週間 | —                                    |

- a) 有効性を評価するための対象被験者（主要被験者）における試験結果に基づく解析の実施期間中に試験への組入れが中断されることを回避するために、追加被験者の組入れがされた。
- b) パート 1 で 8 週時に Adapted Mayo スコアによる臨床的改善の基準を満たさなかった被験者は、本薬 45 mg を非盲検下で 8 週間延長投与するパート 2 に組み入れられた。
- c) コホート 1 では、0 週時から本薬 15 mg を 1 日 1 回非盲検下で投与し、2 週目又はそれ以降に、治験責任医師により効果不十分、かつ安全性に懸念がないと判断された場合には、本薬 30 mg を 1 日 1 回に増量可能とされた。

提出された臨床試験の有効性評価に用いられた Adapted Mayo スコアは表 5、主な有効性評価項目の効果判定基準は表 6 のとおりであった。

表 5 Adapted Mayo スコア

| Adapted Mayo スコア：以下の 3 つのサブスコアの合計（0～9） |                                                                                                        |
|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 排便回数                                   | 0：正常時の 1 日排便回数と同程度<br>1：正常時の 1 日排便回数より 1～2 回多い<br>2：正常時の 1 日排便回数より 3～4 回多い<br>3：正常時の 1 日排便回数より 5 回以上多い |
| 直腸出血                                   | 毎日の出血スコアは、1 日で最も重度の出血を表す<br>0：血液を認めず<br>1：少量の血液、排便回数の半分以下<br>2：はっきりした血液、ほぼ毎回<br>3：ほぼ血液ばかり              |
| 内視鏡検査                                  | 0：正常又は寛解期<br>1：軽症（紅斑、血管透見の減少）<br>2：中等症（著明な紅斑、血管透見の消失、脆弱性、びらん）<br>3：重症（自然出血又は潰瘍）                        |

表 6 主な有効性評価項目及び効果判定基準

|        |                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 臨床的寛解  | <M14-234 試験 SS 1><br>Adapted Mayo スコアが 2 以下で、排便回数サブスコア（SFS）が 1 以下、直腸出血サブスコア（RBS）が 0、かつ内視鏡サブスコア <sup>a)</sup> が 1 以下<br><M14-234 試験 SS 1 以外><br>Adapted Mayo スコアが 2 以下で、SFS が 1 以下かつベースラインを超えない、RBS が 0、かつ内視鏡サブスコア <sup>a)</sup> が 1 以下 |
| 内視鏡的改善 | 内視鏡サブスコア <sup>a)</sup> が 0 又は 1                                                                                                                                                                                                        |
| 内視鏡的寛解 | 内視鏡サブスコア <sup>a)</sup> が 0                                                                                                                                                                                                             |
| 臨床的改善  | Adapted Mayo スコアのベースラインからの減少が 2 以上かつ 30%以上、更に RBS の減少が 1 以上又は RBS が 1 以下                                                                                                                                                               |

a) 中央判定による

## 7.1 国際共同第 II 相寛解導入期試験（CTD 5.3.5.1-1：試験番号 M14-234 サブスタディ 1 <2016 年 9 月～20 年 月>）

中等症から重症の UC 患者（表 7 及び表 8）（目標症例数 350 例：主要被験者 250 例〈各群 50 例〉及び追加被験者 100 例<sup>4)</sup>）を対象に、本薬の有効性、安全性及び用量反応性を検討する目的で、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 28 の国又は地域 142 施設（国内 20 施設）で実施された。

表 7 主な選択基準

|                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 以下のすべてを満たす患者（Adapted Mayo スコアは表 5 参照）                                                                                                                                                                                                                    |
| ○18 歳以上 75 歳以下の男女                                                                                                                                                                                                                                        |
| ○Adapted Mayo スコアが 5-9、かつ内視鏡サブスコアが 2-3（中央判定による評価）                                                                                                                                                                                                        |
| ○過去に、以下の薬剤のうち少なくとも 1 剤に対して効果不十分、効果減弱又は不耐容である                                                                                                                                                                                                             |
| ・ステロイド：プレドニゾン換算で 40 mg/日の 3-4 週間経口投与若しくは 1 週間静脈内投与による寛解導入レジメン施行にもかかわらず疾患活動性を認めた、又はプレドニゾン換算で 10 mg/日未満へのステロイド漸減が不能であった、又はステロイド不耐容歴がある。                                                                                                                    |
| ・免疫調節剤：経口アザチオプリン（1.5 mg/kg/日以上、日本は 1 mg/kg/日以上）、6-MP（1 mg/kg/日以上、日本は 0.6 mg/kg/日以上）、6-TGN 値（230-450 pmol/8×10 <sup>8</sup> RBC 以上）、MTX（15 mg/週以上を皮下又は筋肉内投与）若しくはタクロリムス（日本はトラフレベル 5-10 ng/mL）による 90 日間以上の治療歴を有するにもかかわらず疾患活動を認めた、又は 1 剤以上の免疫調節剤に対する不耐容歴がある。 |
| ・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）、ゴリムマブ（遺伝子組換え）又はベドリズマブ（遺伝子組換え）の導入療法施行にもかかわらず疾患活動性を認めた、又は不耐容歴を有する。                                                                                                                                                 |

表 8 主な除外基準

|                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------|
| ○クローン病と診断されている患者                                                |
| ○劇症の大腸炎及び/又は中毒性巨大結腸症と診断されている患者                                  |
| ○病変が直腸のみに限局している患者                                               |
| ○結腸全摘術若しくは結腸亜全摘術、回腸瘻、Kock パウチ又は回腸ストマ造設の既往がある患者、又は腸管の手術を予定している患者 |
| ○ステロイド、免疫調節剤等の治験実施計画書に規定された併用禁止薬を投与された患者                        |

試験の概略を図 1 に示す。本試験では 8 週間の導入期が設定された。

<sup>4)</sup> 主要被験者における試験結果に基づく解析の実施期間中に試験への組入れが中断されることを回避するために、追加被験者の組入れが実施された。

用法・用量は、プラセボ、本薬 7.5 mg、15 mg、30 mg 又は 45 mg を 1 日 1 回経口投与することとされた。また、追加被験者は本薬 30 mg 又は 45 mg が投与された。

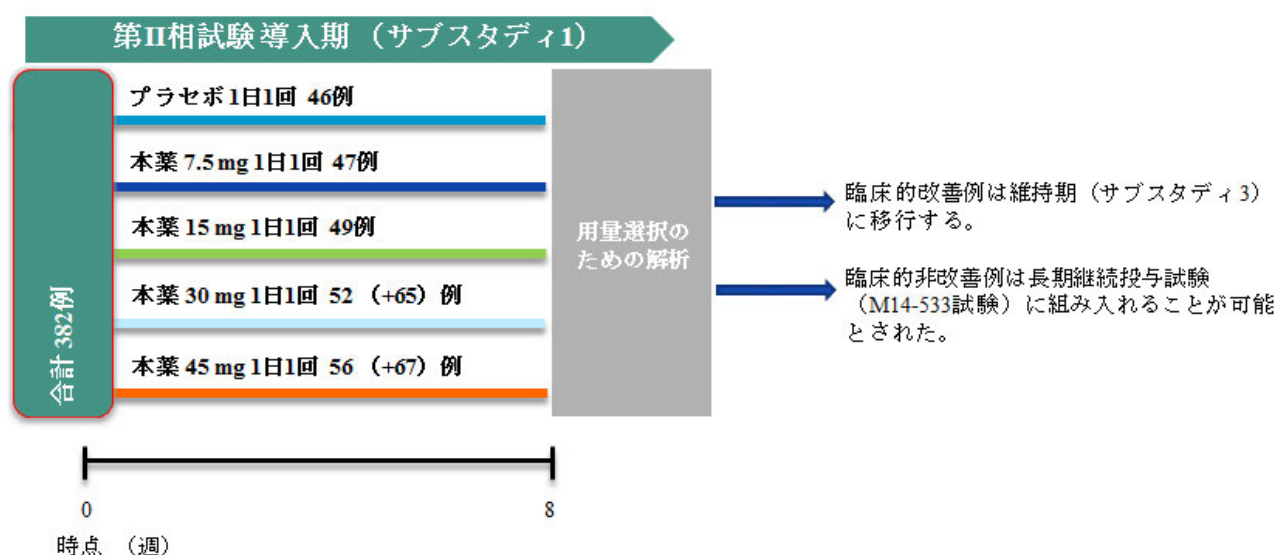


図1 M14-234 試験 SS 1 の概略

主要被験者 250 例（プラセボ群 46 例〈日本人 4 例〉、本薬 7.5 mg 群 47 例〈日本人 4 例〉、本薬 15 mg 群 49 例〈日本人 5 例〉、本薬 30 mg 群 52 例〈日本人 9 例〉及び本薬 45 mg 群 56 例〈日本人 10 例〉）及び追加被験者 132 例（本薬 30 mg 群 65 例〈日本人 5 例〉及び本薬 45 mg 群 67 例〈日本人 8 例〉）がランダム化され、全例に治験薬が投与された。主要被験者と追加被験者の全例がそれぞれ主要安全性解析対象集団及び追加安全性解析対象集団とされ、主要被験者が主たる有効性解析対象集団とされた。

中止例は、主要被験者で 9.2%（23/250 例、プラセボ群 5 例、7.5 mg 群 2 例、15 mg 群 4 例、30 mg 群 6 例及び 45 mg 群 6 例）、追加被験者で 5.3%（7/132 例、30 mg 群 3 例及び 45 mg 群 4 例）であった。主要被験者における中止理由は、「有害事象」17 例（プラセボ群 4 例、7.5 mg 群 1 例、15 mg 群 3 例、30 mg 群 4 例及び 45 mg 群 5 例）、「有効性の欠如」9 例（プラセボ群 2 例、7.5 mg 群 1 例、15 mg 群 1 例、30 mg 群 1 例及び 45 mg 群 4 例）、「その他」3 例（15 mg 群 2 例及び 30 mg 群 1 例）であった（重複あり）。追加被験者における中止理由は、「有害事象」3 例（30 mg 群 1 例及び 45 mg 群 2 例）、「有効性の欠如」4 例（30 mg 群 1 例及び 45 mg 群 3 例）、「その他」3 例（30 mg 群 1 例及び 45 mg 群 2 例）であった（重複あり）。日本人の中止例は、主要被験者で 12.5%（4/32 例、プラセボ群 1 例、30 mg 群 2 例及び 45 mg 群 1 例）、追加被験者で 7.7%（1/13 例、45 mg 群 1 例）であった。主要被験者における中止理由は、「有害事象」3 例（プラセボ群、30 mg 群及び 45 mg 群各 1 例）、「有効性の欠如」1 例（45 mg 群 1 例）、「その他」1 例（30 mg 群 1 例）であった（重複あり）。追加被験者における中止理由は、「有害事象」1 例（45 mg 群 1 例）、「有効性の欠如」1 例（45 mg 群 1 例）であった（同一被験者）。

有効性について、主要評価項目である「8 週時の臨床的寛解率」は、表 9 のとおりであり、プラセボ群と比較して本薬群で統計学的に有意な用量反応性が示された。臨床的寛解率は、本薬 7.5 mg 群、15 mg 群、30 mg 群及び 45 mg 群でプラセボ群と比較して高かった（日本人集団の結果については 7.R.2.1.1 参照）。

表 9 8 週時の臨床的寛解率（有効性解析対象集団、NRI）

|                       | プラセボ群<br>(46 例)           | 本薬群                |                     |                     |                     |
|-----------------------|---------------------------|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
|                       |                           | 7.5 mg 群<br>(47 例) | 15 mg 群<br>(49 例)   | 30 mg 群<br>(52 例)   | 45 mg 群<br>(56 例)   |
| 寛解率% (例数)             | 0                         | 8.5 (4)            | 14.3 (7)            | 13.5 (7)            | 21.4 (12)           |
| プラセボ群との差<br>[95%信頼区間] | —                         | 8.5<br>[0.0, 16.8] | 14.3<br>[3.3, 23.8] | 13.5<br>[3.8, 23.9] | 21.4<br>[8.6, 33.6] |
| 調整 p 値 <sup>a)</sup>  | Exponential model         | 0.0791             |                     |                     |                     |
|                       | Logistic model            | 0.0725             |                     |                     |                     |
|                       | E <sub>max</sub> model    | 0.0237             |                     |                     |                     |
|                       | SigE <sub>max</sub> model | 0.0384             |                     |                     |                     |
|                       | Log-linear model          | 0.0195             |                     |                     |                     |

a) 有意水準両側 5%、MCP-Mod 法の枠組みで 5 つの用量反応関係モデルに対応した多重性を調整した対比検定が行われた。1 つ以上の対比検定で帰無仮説が棄却された場合、統計学的に有意な用量反応性があることを示す。

安全性について、主要安全性解析対象集団における有害事象はプラセボ群 71.7% (33/46 例)、7.5 mg 群 66.0% (31/47 例)、15 mg 群 63.3% (31/49 例)、30 mg 群 71.2% (37/52 例) 及び 45 mg 群 64.3% (36/56 例) に、副作用はプラセボ群 37.0% (17/46 例)、7.5 mg 群 17.0% (8/47 例)、15 mg 群 26.5% (13/49 例)、30 mg 群 34.6% (18/52 例) 及び 45 mg 群 35.7% (20/56 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 75.0% (3/4 例)、7.5 mg 群 25.0% (1/4 例)、15 mg 群 40.0% (2/5 例)、30 mg 群 66.7% (6/9 例) 及び 45 mg 群 70.0% (7/10 例) に、副作用はプラセボ群 75.0% (3/4 例)、15 mg 群 20.0% (1/5 例)、30 mg 群 33.3% (3/9 例) 及び 45 mg 群 30.0% (3/10 例) に認められた。

追加安全性解析対象集団における有害事象は 30 mg 群 69.2% (45/65 例) 及び 45 mg 群 65.7% (44/67 例) に、副作用は 30 mg 群 32.3% (21/65 例) 及び 45 mg 群 34.3% (23/67 例) に認められた。日本人集団における有害事象は 30 mg 群 100% (5/5 例) 及び 45 mg 群 87.5% (7/8 例) に、副作用は 30 mg 群 40.0% (2/5 例) 及び 45 mg 群 37.5% (3/8 例) に認められた。

主要安全性解析対象集団のいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用は表 10 及び表 11 のとおりであった。

追加安全性解析対象集団のいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用は表 12 及び表 13 のとおりであった。

表 10 全集団のいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象  
(主要安全性解析対象集団)

|           | 全集団             |                    |                   |                   |                   | 日本人集団          |                   |                  |                  |                   |
|-----------|-----------------|--------------------|-------------------|-------------------|-------------------|----------------|-------------------|------------------|------------------|-------------------|
|           | プラセボ群<br>(46 例) | 本薬群                |                   |                   |                   | プラセボ群<br>(4 例) | 本薬群               |                  |                  |                   |
|           |                 | 7.5 mg 群<br>(47 例) | 15 mg 群<br>(49 例) | 30 mg 群<br>(52 例) | 45 mg 群<br>(56 例) |                | 7.5 mg 群<br>(4 例) | 15 mg 群<br>(5 例) | 30 mg 群<br>(9 例) | 45 mg 群<br>(10 例) |
| 全有害事象     | 71.7 (33)       | 66.0 (31)          | 63.3 (31)         | 71.2 (37)         | 64.3 (36)         | 75.0 (3)       | 25.0 (1)          | 40.0 (2)         | 66.7 (6)         | 70.0 (7)          |
| 頭痛        | 10.9 (5)        | 8.5 (4)            | 8.2 (4)           | 9.6 (5)           | 8.9 (5)           | 0              | 25.0 (1)          | 0                | 0                | 0                 |
| 血中 CPK 増加 | 0               | 0                  | 6.1 (3)           | 3.8 (2)           | 8.9 (5)           | 0              | 0                 | 0                | 0                | 0                 |
| 潰瘍性大腸炎    | 13.0 (6)        | 2.1 (1)            | 6.1 (3)           | 11.5 (6)          | 7.1 (4)           | 50.0 (2)       | 0                 | 0                | 11.1 (1)         | 10.0 (1)          |
| 上咽頭炎      | 6.5 (3)         | 2.1 (1)            | 6.1 (3)           | 5.8 (3)           | 5.4 (3)           | 0              | 0                 | 0                | 0                | 20.0 (2)          |
| AST 増加    | 2.2 (1)         | 4.3 (2)            | 0                 | 0                 | 5.4 (3)           | 25.0 (1)       | 0                 | 0                | 0                | 0                 |
| 腹痛        | 2.2 (1)         | 0                  | 2.0 (1)           | 1.9 (1)           | 3.6 (2)           | 0              | 0                 | 0                | 0                | 0                 |
| 腹部圧痛      | 2.2 (1)         | 0                  | 0                 | 1.9 (1)           | 3.6 (2)           | 0              | 0                 | 0                | 0                | 0                 |
| 肛門周囲痛     | 0               | 2.1 (1)            | 0                 | 0                 | 3.6 (2)           | 0              | 0                 | 0                | 0                | 0                 |
| 発熱        | 2.2 (1)         | 2.1 (1)            | 0                 | 9.6 (5)           | 1.8 (1)           | 0              | 0                 | 0                | 11.1 (1)         | 0                 |
| ざ瘡        | 0               | 2.1 (1)            | 2.0 (1)           | 7.7 (4)           | 1.8 (1)           | 0              | 0                 | 0                | 0                | 0                 |
| 発疹        | 0               | 2.1 (1)            | 0                 | 5.8 (3)           | 1.8 (1)           | 0              | 0                 | 0                | 0                | 0                 |
| 疲労        | 2.2 (1)         | 4.3 (2)            | 2.0 (1)           | 3.8 (2)           | 1.8 (1)           | 0              | 0                 | 0                | 0                | 0                 |
| 咳嗽        | 2.2 (1)         | 2.1 (1)            | 2.0 (1)           | 3.8 (2)           | 1.8 (1)           | 0              | 0                 | 0                | 0                | 0                 |
| 偶発的過量投与   | 6.5 (3)         | 0                  | 4.1 (2)           | 1.9 (1)           | 1.8 (1)           | 0              | 0                 | 0                | 0                | 0                 |
| 上気道感染     | 0               | 2.1 (1)            | 8.2 (4)           | 0                 | 1.8 (1)           | 0              | 0                 | 0                | 0                | 0                 |
| 腹部膨満      | 0               | 6.4 (3)            | 2.0 (1)           | 0                 | 1.8 (1)           | 0              | 0                 | 0                | 0                | 0                 |
| 四肢痛       | 6.5 (3)         | 0                  | 0                 | 0                 | 1.8 (1)           | 0              | 0                 | 0                | 0                | 0                 |
| 悪心        | 4.3 (2)         | 2.1 (1)            | 2.0 (1)           | 11.5 (6)          | 0                 | 0              | 0                 | 0                | 11.1 (1)         | 0                 |
| 疼痛        | 2.2 (1)         | 2.1 (1)            | 0                 | 5.8 (3)           | 0                 | 0              | 0                 | 0                | 0                | 0                 |
| 口腔咽頭痛     | 0               | 2.1 (1)            | 4.1 (2)           | 3.8 (2)           | 0                 | 0              | 0                 | 0                | 0                | 0                 |
| 鼓腸        | 4.3 (2)         | 4.3 (2)            | 0                 | 3.8 (2)           | 0                 | 0              | 0                 | 0                | 0                | 0                 |
| 低リン血症     | 4.3 (2)         | 0                  | 0                 | 3.8 (2)           | 0                 | 0              | 0                 | 0                | 0                | 0                 |
| 悪寒        | 2.2 (1)         | 0                  | 0                 | 3.8 (2)           | 0                 | 0              | 0                 | 0                | 0                | 0                 |
| 呼吸困難      | 0               | 0                  | 0                 | 3.8 (2)           | 0                 | 0              | 0                 | 0                | 0                | 0                 |
| 貧血        | 6.5 (3)         | 0                  | 6.1 (3)           | 1.9 (1)           | 0                 | 50.0 (2)       | 0                 | 0                | 11.1 (1)         | 0                 |
| 関節痛       | 2.2 (1)         | 4.3 (2)            | 0                 | 1.9 (1)           | 0                 | 0              | 0                 | 0                | 0                | 0                 |
| 気管支炎      | 4.3 (2)         | 0                  | 0                 | 1.9 (1)           | 0                 | 0              | 0                 | 0                | 0                | 0                 |
| 食欲減退      | 4.3 (2)         | 0                  | 2.0 (1)           | 0                 | 0                 | 0              | 0                 | 0                | 0                | 0                 |
| ALT 増加    | 2.2 (1)         | 4.3 (2)            | 0                 | 0                 | 0                 | 25.0 (1)       | 0                 | 0                | 0                | 0                 |
| クッシング様症状  | 0               | 4.3 (2)            | 0                 | 0                 | 0                 | 0              | 0                 | 0                | 0                | 0                 |
| 動悸        | 4.3 (2)         | 0                  | 0                 | 0                 | 0                 | 0              | 0                 | 0                | 0                | 0                 |

発現割合% (例数)  
MedDRA/J ver.23.0

表 11 全集団のいずれかの群で 2 例以上に認められた副作用  
(主要安全性解析対象集団)

|           | 全集団             |                    |                   |                   |                   | 日本人集団          |                   |                  |                  |                   |
|-----------|-----------------|--------------------|-------------------|-------------------|-------------------|----------------|-------------------|------------------|------------------|-------------------|
|           | プラセボ群<br>(46 例) | 本薬群                |                   |                   |                   | プラセボ群<br>(4 例) | 本薬群               |                  |                  |                   |
|           |                 | 7.5 mg 群<br>(47 例) | 15 mg 群<br>(49 例) | 30 mg 群<br>(52 例) | 45 mg 群<br>(56 例) |                | 7.5 mg 群<br>(4 例) | 15 mg 群<br>(5 例) | 30 mg 群<br>(9 例) | 45 mg 群<br>(10 例) |
| 全副作用      | 37.0 (17)       | 17.0 (8)           | 26.5 (13)         | 34.6 (18)         | 35.7 (20)         | 75.0 (3)       | 0                 | 20.0 (1)         | 33.3 (3)         | 30.0 (3)          |
| 頭痛        | 8.7 (4)         | 0                  | 6.1 (3)           | 3.8 (2)           | 5.4 (3)           | 0              | 0                 | 0                | 0                | 0                 |
| 潰瘍性大腸炎    | 2.2 (1)         | 0                  | 0                 | 0                 | 3.6 (2)           | 25.0 (1)       | 0                 | 0                | 0                | 0                 |
| 偶発的過量投与   | 6.5 (3)         | 0                  | 4.1 (2)           | 1.9 (1)           | 1.8 (1)           | 0              | 0                 | 0                | 0                | 0                 |
| 血中 CPK 増加 | 0               | 0                  | 6.1 (3)           | 0                 | 1.8 (1)           | 0              | 0                 | 0                | 0                | 0                 |
| 悪心        | 0               | 0                  | 0                 | 7.7 (4)           | 0                 | 0              | 0                 | 0                | 0                | 0                 |
| 鼓腸        | 2.2 (1)         | 2.1 (1)            | 0                 | 3.8 (2)           | 0                 | 0              | 0                 | 0                | 0                | 0                 |
| 発疹        | 0               | 0                  | 0                 | 3.8 (2)           | 0                 | 0              | 0                 | 0                | 0                | 0                 |

発現割合% (例数)  
MedDRA/J ver.23.0

表 12 全集団のいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象  
(追加安全性解析対象集団)

|            | 全集団               |                   | 日本人集団            |                  |
|------------|-------------------|-------------------|------------------|------------------|
|            | 30 mg 群<br>(65 例) | 45 mg 群<br>(67 例) | 30 mg 群<br>(5 例) | 45 mg 群<br>(8 例) |
| 全有害事象      | 69.2 (45)         | 65.7 (44)         | 100.0 (5)        | 87.5 (7)         |
| 上気道感染      | 4.6 (3)           | 7.5 (5)           | 0                | 12.5 (1)         |
| ざ瘡         | 3.1 (2)           | 7.5 (5)           | 0                | 25.0 (2)         |
| 頭痛         | 6.2 (4)           | 4.5 (3)           | 0                | 0                |
| 血中 CPK 増加  | 3.1 (2)           | 4.5 (3)           | 20.0 (1)         | 12.5 (1)         |
| インフルエンザ    | 1.5 (1)           | 4.5 (3)           | 0                | 12.5 (1)         |
| 関節痛        | 1.5 (1)           | 4.5 (3)           | 0                | 12.5 (1)         |
| 咳嗽         | 1.5 (1)           | 4.5 (3)           | 0                | 12.5 (1)         |
| 偶発的過量投与    | 6.2 (4)           | 3.0 (2)           | 0                | 0                |
| 潰瘍性大腸炎     | 3.1 (2)           | 3.0 (2)           | 0                | 12.5 (1)         |
| 鼓腸         | 3.1 (2)           | 3.0 (2)           | 0                | 0                |
| 血中クレアチニン増加 | 1.5 (1)           | 3.0 (2)           | 0                | 12.5 (1)         |
| リンパ球数減少    | 1.5 (1)           | 3.0 (2)           | 0                | 12.5 (1)         |
| 好中球減少症     | 1.5 (1)           | 3.0 (2)           | 0                | 0                |
| 毛包炎        | 1.5 (1)           | 3.0 (2)           | 0                | 0                |
| 筋痙攣        | 1.5 (1)           | 3.0 (2)           | 0                | 0                |
| 鉄欠乏性貧血     | 0                 | 3.0 (2)           | 0                | 0                |
| 腹痛         | 0                 | 3.0 (2)           | 0                | 0                |
| ヘモグロビン減少   | 0                 | 3.0 (2)           | 0                | 0                |
| 脱毛症        | 0                 | 3.0 (2)           | 0                | 0                |
| 貧血         | 4.6 (3)           | 1.5 (1)           | 0                | 0                |
| 尿路感染症      | 4.6 (3)           | 1.5 (1)           | 0                | 0                |
| 筋肉痛        | 3.1 (2)           | 1.5 (1)           | 20.0 (1)         | 0                |
| 胃食道逆流性疾患   | 3.1 (2)           | 1.5 (1)           | 0                | 0                |
| 胃腸炎        | 3.1 (2)           | 1.5 (1)           | 0                | 0                |
| 発疹         | 3.1 (2)           | 0                 | 20.0 (1)         | 0                |
| 消化不良       | 3.1 (2)           | 0                 | 0                | 0                |
| 悪心         | 3.1 (2)           | 0                 | 0                | 0                |
| 口腔ヘルペス     | 3.1 (2)           | 0                 | 0                | 0                |
| ビタミン D 欠乏  | 3.1 (2)           | 0                 | 0                | 0                |
| 口腔咽頭痛      | 3.1 (2)           | 0                 | 0                | 0                |

発現割合% (例数)

MedDRA/J ver.23.0

表 13 全集団のいずれかの群で 2 例以上に認められた副作用  
(追加安全性解析対象集団)

|           | 全集団               |                   | 日本人集団            |                  |
|-----------|-------------------|-------------------|------------------|------------------|
|           | 30 mg 群<br>(65 例) | 45 mg 群<br>(67 例) | 30 mg 群<br>(5 例) | 45 mg 群<br>(8 例) |
| 全副作用      | 32.3 (21)         | 34.3 (23)         | 40.0 (2)         | 37.5 (3)         |
| 血中 CPK 増加 | 3.1 (2)           | 4.5 (3)           | 20.0 (1)         | 12.5 (1)         |
| ざ瘡        | 1.5 (1)           | 4.5 (3)           | 0                | 12.5 (1)         |
| 偶発的過量投与   | 6.2 (4)           | 3.0 (2)           | 0                | 0                |
| 頭痛        | 4.6 (3)           | 3.0 (2)           | 0                | 0                |
| 上気道感染     | 1.5 (1)           | 3.0 (2)           | 0                | 12.5 (1)         |
| 好中球減少症    | 1.5 (1)           | 3.0 (2)           | 0                | 0                |
| 脱毛症       | 0                 | 3.0 (2)           | 0                | 0                |
| 発疹        | 3.1 (2)           | 0                 | 20.0 (1)         | 0                |

発現割合% (例数)

MedDRA/J ver.23.0

主要安全性解析対象集団において、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群 10.9% (5/46 例)、15 mg 群 4.1% (2/49 例)、30 mg 群 5.8% (3/52 例) 及び 45 mg 群 5.4% (3/56 例) に認められたが、原疾患である「潰瘍性大腸炎」以外に特定の事象が多く発現する傾向は認められなかった (表 14)。重篤な副作用は、プラセボ群 4.3% (2/46 例：蜂巣炎及び低リン血症各 1 例)、15 mg 群 2.0% (1/49 例：尿路性敗血症) 及び 45 mg 群 5.4% (3/56 例：潰瘍性大腸炎、RS ウイルス感染、敗血症、肺塞栓症及び深部静脈血栓症各 1 例〈重複あり〉) に認められ、転帰は、プラセボ群の低リン血症が未回復であつ

たことを除き、いずれも回復であった。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 8.7% (4/46 例)、7.5 mg 群 4.3% (2/47 例)、15 mg 群 4.1% (2/49 例)、30 mg 群 7.7% (4/52 例) 及び 45 mg 群 8.9% (5/56 例) に認められた (表 15)。投与中止に至った副作用は、プラセボ群 4.3% (2/46 例：大腸炎及び低リン血症各 1 例)、7.5 mg 群 2.1% (1/47 例、AST 増加及び ALT 増加)、30 mg 群 2.0% (1/49 例：上腹部痛、悪心、悪寒及び発熱) 及び 45 mg 群 5.4% (3/56 例：リンパ球減少症、肛門潰瘍及び好中球数減少各 1 例) に認められ、転帰は、プラセボ群の大腸炎及び低リン血症、並びに 45 mg 群のリンパ球減少症及び肛門潰瘍が未回復であったことを除き、いずれも回復であった。日本人集団について、重篤な有害事象は、プラセボ群 25.0% (1/4 例：潰瘍性大腸炎) に認められたが、副作用とはされなかった。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 25.0% (1/4 例：潰瘍性大腸炎)、7.5 mg 群 25.0% (1/4 例：頭痛)、30 mg 群 11.1% (1/9 例：潰瘍性大腸炎) 及び 45 mg 群 10.0% (1/10 例：潰瘍性大腸炎) に認められ、いずれも副作用とはされなかった。

表 14 重篤な有害事象 (主要安全性解析対象集団)

| 投与群            | 事象名                                                         |
|----------------|-------------------------------------------------------------|
| プラセボ群 (46 例)   | 潰瘍性大腸炎 2 例、蜂巣炎、副鼻腔炎、低リン血症 各 1 例                             |
| 15 mg 群 (49 例) | 潰瘍性大腸炎、尿路性敗血症 各 1 例                                         |
| 30 mg 群 (52 例) | 潰瘍性大腸炎 3 例                                                  |
| 45 mg 群 (56 例) | 潰瘍性大腸炎 2 例、RS ウイルス感染、敗血症、ウイルス性咽頭炎、AST 増加、肺塞栓症、深部静脈血栓症 各 1 例 |

MedDRA/J ver. 23.0

表 15 投与中止に至った有害事象 (主要安全性解析対象集団)

| 投与群             | 事象名                                           |
|-----------------|-----------------------------------------------|
| プラセボ群 (46 例)    | 潰瘍性大腸炎 2 例、大腸炎、低リン血症 各 1 例                    |
| 7.5 mg 群 (47 例) | AST 増加、ALT 増加、頭痛 各 1 例                        |
| 15 mg 群 (49 例)  | 潰瘍性大腸炎 2 例                                    |
| 30 mg 群 (52 例)  | 潰瘍性大腸炎 3 例、上腹部痛、悪心、悪寒、発熱 各 1 例                |
| 45 mg 群 (56 例)  | 潰瘍性大腸炎 2 例、リンパ球減少症、肛門潰瘍、ウイルス性咽頭炎、好中球数減少 各 1 例 |

MedDRA/J ver. 23.0

追加安全性解析対象集団において、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、30 mg 群 3.1% (2/65 例：潰瘍性大腸炎、イレウス及び出血性膀胱炎各 1 例〈重複あり〉) 及び 45 mg 群 4.5% (3/67 例：腹痛、潰瘍性大腸炎、結腸異形成及び発熱各 1 例〈重複あり〉) に認められた。重篤な副作用は、30 mg 群 1.5% (1/65 例：出血性膀胱炎) 及び 45 mg 群 1.5% (1/67 例：結腸異形成) に認められ、転帰はいずれも回復であった。投与中止に至った有害事象は、30 mg 群 1.5% (1/65 例：直腸出血) 及び 45 mg 群 4.5% (3/67 例：潰瘍性大腸炎、結腸異形成及び過量投与各 1 例) に認められた。このうち、45 mg 群の結腸異形成が副作用とされ、転帰は回復であった。日本人集団について、重篤な有害事象は、45 mg 群 12.5% (1/8 例：潰瘍性大腸炎) に認められたが、副作用とはされなかった。投与中止に至った有害事象は、45 mg 群 12.5% (1/8 例：潰瘍性大腸炎) に認められたが、副作用とはされなかった。

## 7.2 国際共同第 III 相寛解導入期試験 (CTD 5.3.5.1-1 : 試験番号 M14-234 サブスタディ 2 <20 年 月～20 年 月>)

中等症から重症の UC 患者（表 16 及び表 17）（目標症例数 462 例<sup>5)</sup>：プラセボ群 154 例及び本薬群 308 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、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 の国又は地域 199 施設（国内 50 施設）で実施された。

表 16 主な選択基準

以下のすべてを満たす患者（Adapted Mayo スコアは表 5 参照）

- 16 歳以上 75 歳以下の男女
- Adapted Mayo スコアが 5-9、かつ内視鏡サブスコアが 2-3（中央判定による評価）
- 過去に、以下の薬剤のうち少なくとも 1 剤に対して効果不十分、効果減弱又は不耐容である
  - ・経口アミノサリチル酸製剤：メサラジン（2.4 g/日）、スルファサラジン（4 g/日）、olsalazine<sup>a)</sup>（1 g/日）又は balsalazine<sup>a)</sup>（6.75 g/日）による少なくとも 4 週間の治療歴を有するにもかかわらず疾患活動性を認めた
  - ・ステロイド：プレドニゾン換算で 40 mg/日の 3-4 週間経口投与若しくは 1 週間静脈内投与による寛解導入レジメン施行にもかかわらず疾患活動性を認めた、又はプレドニゾン換算で 10 mg/日未満へのステロイド漸減が不能であった、又はステロイド不耐容歴がある
  - ・免疫調節剤：経口アザチオプリン（1.5 mg/kg/日以上、日本は 1 mg/kg/日以上）、6-MP（1 mg/kg/日以上、日本は 0.6 mg/kg/日以上）、6-TGN 値（230-450 pmol/8×10<sup>8</sup>RBC 以上）、MTX（15 mg/週以上を皮下又は筋肉内投与）若しくはタクロリムス（日本はトラフレベル 5-10 ng/mL）による 90 日間以上の治療歴を有するにもかかわらず疾患活動性を認めた、又は 1 剤以上の免疫調節剤に対する不耐容歴がある
  - ・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）、ゴリムマブ（遺伝子組換え）又はベドリズマブ（遺伝子組換え）の導入療法施行にもかかわらず疾患活動性を認めた、又は不耐容歴を有する

a) 本邦では未承認。

表 17 主な除外基準

- クローン病と診断されている患者
- 劇症の大腸炎及び/又は中毒性巨大結腸症と診断されている患者
- 病変が直腸のみに限局している患者
- 結腸全摘術若しくは結腸亜全摘術、回腸瘻、Kock パウチ又は回腸ストマ造設の既往がある患者、又は腸管の手術を予定している患者
- ステロイド、免疫調節剤等の治験実施計画書に規定された併用禁止薬を投与された患者

試験の概略を図 2 に示す。本試験では、8 週間の導入期間であるパート 1 と 8 週時点で臨床的改善の基準を満たさなかった被験者が組み入れられる 8 週間の延長投与期間であるパート 2 から構成された。

なお、8 週時に臨床的改善の基準を満たした被験者は、M14-234 試験 SS 3 に移行することとされた。8 週時に効果不十分でパート 2 に移行した被験者のうち、16 週時に臨床的改善の基準を満たした被験者は、M14-234 試験 SS 3 に移行することとされ、16 週時に臨床的改善が認められなかった被験者は試験を中止した。

<sup>5)</sup> 主要評価項目である 8 週時の臨床的寛解率について、本薬 45 mg 群とプラセボ群の群間差を 13%（本薬 45 mg 群 18%、プラセボ群 5%）と仮定し、両側有意水準 0.05 の下で Fisher の正確検定を適用すると、検出力を 95%より高く確保するために必要な症例数は、割付比率を 1:2 としたとき、プラセボ群 154 例、本薬 45 mg 群 308 例、計 462 例と算出された。

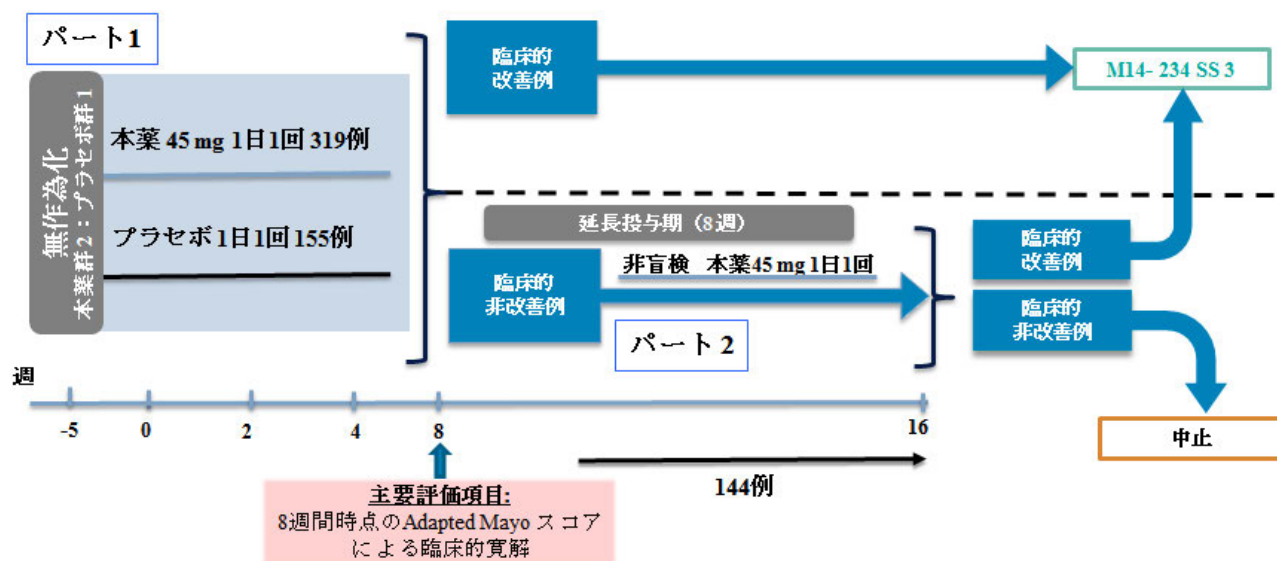


図2 M14-234 試験 SS2 の概略

用法・用量は、パート1では、プラセボ又は本薬 45 mg を 1 日 1 回経口投与することとされた。パート2では、すべての被験者に非盲検下で本薬 45 mg を 1 日 1 回経口投与することとされた。

パート1では、474 例（プラセボ群 155 例〈日本人 23 例〉及び 45 mg 群 319 例〈日本人 55 例〉）がランダム化され、全例が安全性解析対象集団とされた。このうち、治験実施計画書に対する重大な不遵守<sup>6)</sup>が認められた 1 例を除いた 473 例が主たる有効性解析対象集団（ITT1 集団）とされた。パート2では、パート1でプラセボが投与された 85 例（プラセボ/45 mg 群〈日本人 15 例〉）とパート1で本薬 45 mg を投与された 59 例（45 mg/45 mg 群〈日本人 7 例〉）の計 144 例が安全性解析対象集団とされ、治験実施計画書に対する重大な不遵守<sup>6)</sup>が認められた 1 例を除いた 143 例が有効性解析対象集団（ITT2 集団）とされた。

パート1の中止例は、6.6%（31/473 例、プラセボ群 19 例及び 45 mg 群 12 例）であり、中止理由は「有害事象」20 例（プラセボ群 13 例及び 45 mg 群 7 例）、「有効性の欠如」12 例（プラセボ群 10 例及び 45 mg 群 2 例）、「同意撤回」3 例（プラセボ群 2 例及び 45 mg 群 1 例）、「追跡不能」1 例（45 mg 群 1 例）、「その他」2 例（プラセボ群 1 例及び 45 mg 群 1 例）であった（重複あり）。日本人の中止例は、9.0%（7/78 例、プラセボ群 3 例及び 45 mg 群 4 例）であり、中止理由は、「有害事象」6 例（プラセボ群 2 例及び 45 mg 群 4 例）、「有効性の欠如」2 例（プラセボ群 2 例）であった（重複あり）。また、パート2の中止例は、14.0%（20/143 例、プラセボ/45 mg 群 9 例及び 45 mg/45 mg 群 11 例）であり、中止理由は「有害事象」4 例（プラセボ/45 mg 群 4 例）、「有効性の欠如」14 例（プラセボ/45 mg 群 4 例及び 45 mg/45 mg 群 10 例）、「同意撤回」4 例（プラセボ/45 mg 群 3 例及び 45 mg/45 mg 群 1 例）、「追跡不能」1 例（45 mg/45 mg 群 1 例）、「その他」3 例（プラセボ/45 mg 群 1 例及び 45 mg/45 mg 群 2 例）であった（重複あり）。日本人の中止例は、4.5%（1/22 例、プラセボ/45 mg 群 1 例）であり、中止理由は、「有害事象」及び「同意撤回」であった（同一被験者）。

パート1（ITT1 集団）における有効性について、主要評価項目である「8 週時の臨床的寛解率」は、

<sup>6)</sup> 同意説明文書等の署名が治験責任医師の署名ではなかった。

表 18 のとおりであり、本薬 45 mg 群でプラセボ群に対する優越性が検証された ( $p < 0.001$ , Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。パート 2 (ITT2 集団) における有効性について、16 週時の臨床的改善率は、プラセボ/45 mg 群 68.9% (58/84 例)、45 mg /45 mg 群で 50.8% (30/59 例)<sup>7)</sup>であった (日本人集団の結果は 7.R.2.1.1 参照)。

表 18 8 週時の臨床的寛解率 (ITT1 集団、NRI-C<sup>a)</sup>)

|                                     | プラセボ群<br>(154 例) | 45 mg 群<br>(319 例)   |
|-------------------------------------|------------------|----------------------|
| 寛解率% (例数) <sup>b)</sup>             | 4.8 (7)          | 26.1 (83)            |
| プラセボ群との差<br>[95%信頼区間] <sup>c)</sup> | —                | 21.6<br>[15.8, 27.4] |
| p 値 <sup>c), d)</sup>               | <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nder補完法

b) 寛解率は欠測値を NRI-C で補完し Rubin's rule を用いて算出されたため、寛解を達成した被験者例数は、寛解率と評価人数により算出された。

c) ベースラインでの Bio-IR の別 (Bio-IR/Non-bio-IR)、ベースラインでのステロイドの使用 (あり/なし)、ベースラインでの Adapted Mayo スコア (7 以下/7 超) を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

d) 有意水準両側 5%

安全性について、パート 1 における有害事象はプラセボ群 61.9% (96/155 例) 及び 45 mg 群 56.4% (180/319 例) に、副作用はプラセボ群 23.2% (36/155 例) 及び 45 mg 群 27.6% (88/319 例) に認められた。日本人集団について、パート 1 における有害事象はプラセボ群 43.5% (10/23 例) 及び 45 mg 群 56.4% (31/55 例) に、副作用はプラセボ群 13.0% (3/23 例) 及び 45 mg 群 32.7% (18/55 例) に認められた。パート 2 における有害事象はプラセボ/45 mg 群 60.0% (51/85 例) 及び 45 mg /45 mg 群 52.5% (31/59 例) に、副作用はプラセボ/45 mg 群 31.8% (27/85 例) 及び 45 mg /45 mg 群 23.7% (14/59 例) に認められた。日本人集団について、パート 2 における有害事象はプラセボ/45 mg 群 53.3% (8/15 例) 及び 45 mg /45 mg 群 42.9% (3/7 例) に、副作用はプラセボ/45 mg 群 33.3% (5/15 例) 及び 45 mg /45 mg 群 14.3% (1/7 例) に認められた。

全集団においてパート 1 及びパート 2 のいずれかの群で 3%以上又は日本人集団のいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用は表 19 及び表 20 のとおりであった。

<sup>7)</sup> 改善率は欠測値を NRI-C で補完し Rubin's rule を用いて算出されたため、改善を達成した被験者例数は、改善率と評価人数により算出された。

表 19 全集団のいずれかの群で 3%以上又は日本人集団のいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象  
(安全性解析対象集団)

|           | 全集団              |                    |                            |                             | 日本人集団           |                   |                            |                            |
|-----------|------------------|--------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------|-------------------|----------------------------|----------------------------|
|           | パート 1            |                    | パート 2                      |                             | パート 1           |                   | パート 2                      |                            |
|           | プラセボ群<br>(155 例) | 45 mg 群<br>(319 例) | プラセボ/<br>45 mg 群<br>(85 例) | 45 mg/<br>45 mg 群<br>(59 例) | プラセボ群<br>(23 例) | 45 mg 群<br>(55 例) | プラセボ/<br>45 mg 群<br>(15 例) | 45 mg/<br>45 mg 群<br>(7 例) |
| 全有害事象     | 61.9 (96)        | 56.4 (180)         | 60.0 (51)                  | 52.5 (31)                   | 43.5 (10)       | 56.4 (31)         | 53.3 (8)                   | 42.9 (3)                   |
| 血中 CPK 増加 | 1.9 (3)          | 5.0 (16)           | 5.9 (5)                    | 6.8 (4)                     | 0               | 1.8 (1)           | 26.7 (4)                   | 0                          |
| 上咽頭炎      | 3.9 (6)          | 4.7 (15)           | 4.7 (4)                    | 1.7 (1)                     | 4.3 (1)         | 10.9 (6)          | 6.7 (1)                    | 0                          |
| さ瘡        | 0.6 (1)          | 4.7 (15)           | 2.4 (2)                    | 1.7 (1)                     | 0               | 3.6 (2)           | 0                          | 0                          |
| 頭痛        | 2.6 (4)          | 4.1 (13)           | 4.7 (4)                    | 3.4 (2)                     | 0               | 1.8 (1)           | 6.7 (1)                    | 0                          |
| 好中球数減少    | 0                | 3.1 (10)           | 2.4 (2)                    | 1.7 (1)                     | 0               | 5.5 (3)           | 6.7 (1)                    | 0                          |
| 発熱        | 1.3 (2)          | 2.8 (9)            | 7.1 (6)                    | 0                           | 4.3 (1)         | 1.8 (1)           | 13.3 (2)                   | 0                          |
| 貧血        | 5.8 (9)          | 2.5 (8)            | 8.2 (7)                    | 1.7 (1)                     | 8.7 (2)         | 5.5 (3)           | 6.7 (1)                    | 0                          |
| 上気道感染     | 3.9 (6)          | 2.5 (8)            | 0                          | 0                           | 4.3 (1)         | 1.8 (1)           | 0                          | 0                          |
| 便秘        | 0                | 1.9 (6)            | 2.4 (2)                    | 0                           | 0               | 5.5 (3)           | 0                          | 0                          |
| 好中球減少症    | 0.6 (1)          | 1.9 (6)            | 3.5 (3)                    | 0                           | 0               | 3.6 (2)           | 6.7 (1)                    | 0                          |
| 口腔咽頭痛     | 0.6 (1)          | 1.9 (6)            | 1.2 (1)                    | 0                           | 0               | 3.6 (2)           | 0                          | 0                          |
| リンパ球減少症   | 0.6 (1)          | 1.9 (6)            | 0                          | 0                           | 0               | 3.6 (2)           | 0                          | 0                          |
| 白血球数減少    | 0.6 (1)          | 1.6 (5)            | 3.5 (3)                    | 0                           | 0               | 3.6 (2)           | 13.3 (2)                   | 0                          |
| 関節痛       | 4.5 (7)          | 1.6 (5)            | 0                          | 0                           | 4.3 (1)         | 0                 | 0                          | 0                          |
| 白血球減少症    | 0                | 1.3 (4)            | 0                          | 0                           | 0               | 3.6 (2)           | 0                          | 0                          |
| 腹痛        | 0.6 (1)          | 1.3 (4)            | 1.2 (1)                    | 3.4 (2)                     | 0               | 0                 | 0                          | 0                          |
| リンパ球数増加   | 0                | 0.9 (3)            | 0                          | 0                           | 0               | 3.6 (2)           | 0                          | 0                          |
| 潰瘍性大腸炎    | 13.5 (21)        | 0.9 (3)            | 3.5 (3)                    | 3.4 (2)                     | 13.0 (3)        | 1.8 (1)           | 0                          | 0                          |
| 咽頭炎       | 0.6 (1)          | 0.6 (2)            | 3.5 (3)                    | 1.7 (1)                     | 0               | 0                 | 0                          | 0                          |
| 帯状疱疹      | 0                | 0.3 (1)            | 5.9 (5)                    | 5.1 (3)                     | 0               | 1.8 (1)           | 6.7 (1)                    | 14.3 (1)                   |
| 脱毛症       | 0                | 0.3 (1)            | 3.5 (3)                    | 3.4 (2)                     | 0               | 1.8 (1)           | 0                          | 0                          |
| 不眠症       | 1.3 (2)          | 0.3 (1)            | 0                          | 3.4 (2)                     | 4.3 (1)         | 0                 | 0                          | 0                          |
| そう痒症      | 2.6 (4)          | 0.3 (1)            | 0                          | 0                           | 8.7 (2)         | 0                 | 0                          | 0                          |

発現割合% (例数)

MedDRA/J ver.23.0

表 20 全集団のいずれかの群で 3%以上又は日本人集団のいずれかの群で 2 例以上に認められた副作用  
(安全性解析対象集団)

|           | 全集団              |                    |                            |                             | 日本人集団           |                   |                            |                            |
|-----------|------------------|--------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------|-------------------|----------------------------|----------------------------|
|           | パート 1            |                    | パート 2                      |                             | パート 1           |                   | パート 2                      |                            |
|           | プラセボ群<br>(155 例) | 45 mg 群<br>(319 例) | プラセボ/<br>45 mg 群<br>(85 例) | 45 mg/<br>45 mg 群<br>(59 例) | プラセボ群<br>(23 例) | 45 mg 群<br>(55 例) | プラセボ/<br>45 mg 群<br>(15 例) | 45 mg/<br>45 mg 群<br>(7 例) |
| 全副作用      | 23.2 (36)        | 27.6 (88)          | 31.8 (27)                  | 23.7 (14)                   | 13.0 (3)        | 32.7 (18)         | 33.3 (5)                   | 14.3 (1)                   |
| 血中 CPK 増加 | 0.6 (1)          | 4.1 (13)           | 2.4 (2)                    | 6.8 (4)                     | 0               | 1.8 (1)           | 6.7 (1)                    | 0                          |
| 好中球数減少    | 0                | 3.1 (10)           | 2.4 (2)                    | 1.7 (1)                     | 0               | 5.5 (3)           | 6.7 (1)                    | 0                          |
| さ瘡        | 0.6 (1)          | 2.8 (9)            | 0                          | 0                           | 0               | 3.6 (2)           | 0                          | 0                          |
| 好中球減少症    | 0.6 (1)          | 1.9 (6)            | 3.5 (3)                    | 0                           | 0               | 3.6 (2)           | 6.7 (1)                    | 0                          |
| 白血球数減少    | 0.6 (1)          | 1.6 (5)            | 3.5 (3)                    | 0                           | 0               | 3.6 (2)           | 13.3 (2)                   | 0                          |
| 便秘        | 0                | 1.3 (4)            | 1.2 (1)                    | 0                           | 0               | 3.6 (2)           | 0                          | 0                          |
| 白血球減少症    | 0                | 1.3 (4)            | 0                          | 0                           | 0               | 3.6 (2)           | 0                          | 0                          |
| 上咽頭炎      | 0.6 (1)          | 0.6 (2)            | 3.5 (3)                    | 0                           | 0               | 0                 | 6.7 (1)                    | 0                          |
| 帯状疱疹      | 0                | 0.3 (1)            | 5.9 (5)                    | 3.4 (2)                     | 0               | 1.8 (1)           | 6.7 (1)                    | 0                          |
| 潰瘍性大腸炎    | 7.1 (11)         | 0                  | 0                          | 0                           | 13.0 (3)        | 0                 | 0                          | 0                          |

発現割合% (例数)

MedDRA/J ver.23.0

パート 1 において、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群 5.8% (9/155 例) 及び 45 mg 群 2.5% (8/319 例) に認められたが、原疾患である「潰瘍性大腸炎」以外に特定の事象が多く発現する傾向は認められなかった (表 21)。重篤な副作用は、プラセボ群 1.9% (3/155 例：潰瘍性大腸炎 3 例) 及び 45 mg 群 1.3% (4/319 例：発熱、虫垂炎、肺炎及びウイルス感染各 1 例) に認められ、転帰は、プラセボ群の潰瘍性大腸炎 2 例が未回復であったことを除き、いずれも回復であった。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 9.0% (14/155 例) 及び 45 mg 群 1.9% (6/319 例) に認められた (表 22)。このうち、プラセボ群の潰瘍性大腸炎 8 例及びそう痒症、並びに 45 mg 群の発熱、帯状疱疹、ウ

ウイルス感染及び慢性腎臓病が副作用とされ、転帰は、プラセボ群の潰瘍性大腸炎 6 例及びそう痒症、並びに 45 mg 群の帯状疱疹が未回復であったことを除き、いずれも回復だった。日本人集団について、重篤な有害事象は、プラセボ群 4.3% (1/23 例：低アルブミン血症) 及び 45 mg 群 7.3% (4/55 例：潰瘍性大腸炎、発熱、虫垂炎及びウイルス感染各 1 例) に認められた。重篤な副作用は、45 mg 群 5.5% (3/55 例：発熱、虫垂炎及びウイルス感染各 1 例) に認められた。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 8.7% (2/23 例：潰瘍性大腸炎 2 例) 及び 45 mg 群 7.3% (4/55 例：潰瘍性大腸炎、発熱、帯状疱疹、ウイルス感染及び慢性腎臓病各 1 例〈重複あり〉) に認められた。このうち、プラセボ群の潰瘍性大腸炎 2 例並びに 45 mg 群の発熱、帯状疱疹、ウイルス感染及び慢性腎臓病が副作用とされ、転帰は、プラセボ群の潰瘍性大腸炎 2 例及び 45 mg 群の帯状疱疹が未回復であったことを除き、いずれも回復であった。

表 21 重篤な有害事象 (安全性解析対象集団〈パート 1〉)

| 投与群             | 事象名                                            |
|-----------------|------------------------------------------------|
| プラセボ群 (155 例)   | 潰瘍性大腸炎 5 例、大腸炎、横隔膜ヘルニア、筋膿瘍、低アルブミン血症 各 1 例      |
| 45 mg 群 (319 例) | 潰瘍性大腸炎、虫垂炎 各 2 例、発熱、ノロウイルス性胃腸炎、肺炎、ウイルス感染 各 1 例 |

MedDRA/J ver. 23.0

表 22 投与中止に至った有害事象 (安全性解析対象集団〈パート 1〉)

| 投与群             | 事象名                                         |
|-----------------|---------------------------------------------|
| プラセボ群 (155 例)   | 潰瘍性大腸炎 11 例、大腸炎、筋膿瘍、ヘモグロビン減少、そう痒症 各 1 例     |
| 45 mg 群 (319 例) | 潰瘍性大腸炎 2 例、直腸異形成、発熱、帯状疱疹、ウイルス感染、慢性腎臓病 各 1 例 |

MedDRA/J ver. 23.0

パート 2 において、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ/45 mg 群 2.4% (2/85 例：貧血 2 例及び潰瘍性大腸炎 1 例〈重複あり〉) 及び 45 mg/45 mg 群 3.4% (2/59 例：潰瘍性大腸炎及び低血圧各 1 例) に認められた。重篤な副作用は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、プラセボ/45 mg 群 5.9% (5/85 例：帯状疱疹 2 例、潰瘍性大腸炎、血中 CPK 増加及び胞隔炎各 1 例) に認められた。このうち、帯状疱疹 2 例及び血中 CPK 増加 1 例が副作用とされ、転帰は、帯状疱疹 1 例及び血中 CPK 増加は未回復、もう 1 例の帯状疱疹は回復であった。日本人集団について、重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、プラセボ/45 mg 群 6.7% (1/15 例：帯状疱疹) に認められた。当該事象は副作用とされ、転帰は未回復であった。

### 7.3 国際共同第 III 相寛解導入期試験 (CTD 5.3.5.1-2 : 試験番号 M14-675 <2018 年 12 月～2021 年 1 月>)

中等症から重症の UC 患者 (表 16 及び表 17 〈M14-234 試験 SS 2 と同じ設定〉) (目標症例数 462 例<sup>8)</sup> : プラセボ群 154 例及び本薬群 308 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、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 40 の国又は地域 204 施設 (国内 42 施設) で実施された。

本試験では、M14-234 SS 2 と同様に、8 週間の導入療法であるパート 1 と、8 週時点で臨床的改善を達成しなかった被験者が組み入れられる 8 週間の投与延長期間であるパート 2 から構成された (図 3)。

<sup>8)</sup> 主要評価項目である 8 週時の臨床的寛解率について、本薬 45 mg 群とプラセボ群の群間差を 13% (本薬 45 mg 群 18%、プラセボ群 5%) と仮定し、両側有意水準 0.05 の下で Fisher の正確検定を適用すると、検出力を 95% より高く確保するために必要な症例数は、割付比率を 1 : 2 としたとき、プラセボ群 154 例、本薬 45 mg 群 308 例、計 462 例と算出された。

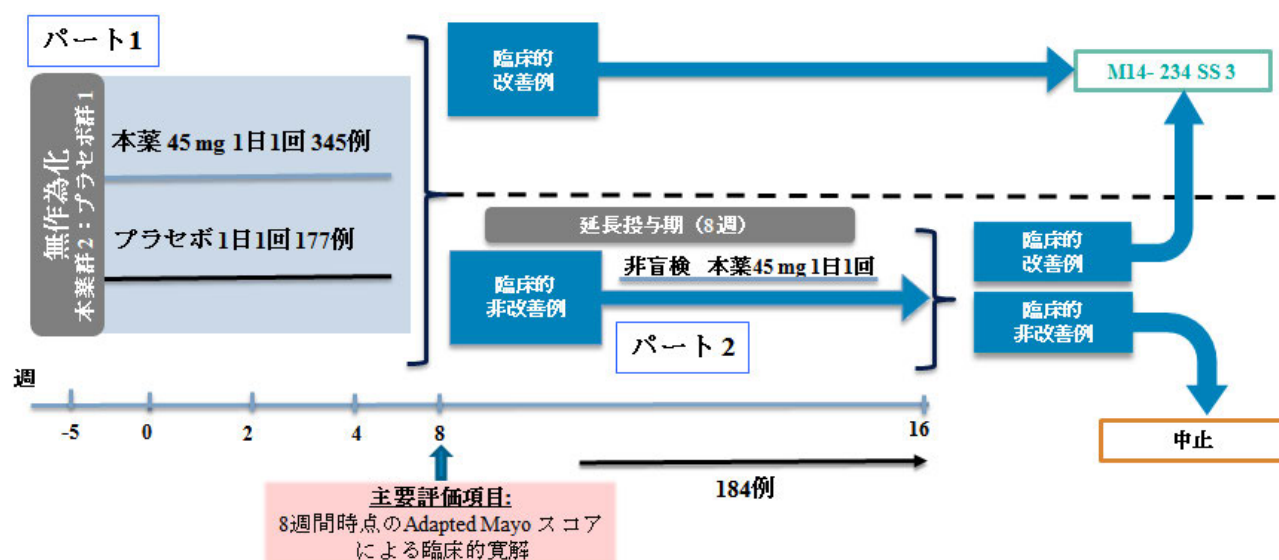


図3 M14-675 試験の概略

用法・用量は、パート1では、プラセボ又は本薬 45 mg を 1 日 1 回経口投与することとされた。パート2では、すべての被験者に非盲検下で本薬 45 mg を 1 日 1 回経口投与することとされた。

パート1では、522 例（プラセボ群 177 例〈日本人 29 例〉及び 45 mg 群 345 例〈日本人 52 例〉）がランダム化され、治験薬未投与の 45 mg 群の 1 例を除いた 521 例が安全性解析対象集団とされた。このうち、治験実施計画書に対する重大な不遵守<sup>9)</sup> が認められた 6 例を除く 515 例（プラセボ群 174 例及び 45 mg 群 341 例）が主たる有効性解析対象集団（ITT1 集団）とされた。パート2では、パート1でプラセボを投与された 116 例（プラセボ/45 mg 群〈日本人 20 例〉）とパート1で本薬 45 mg を投与された 68 例（45 mg/45 mg 群〈日本人 7 例〉）の計 184 例が安全性解析対象集団とされ、治験実施計画書に対する重大な不遵守<sup>9)</sup> が認められた 5 例を除いた 179 例が有効性解析対象集団（ITT2 集団）とされた。

パート1の中止例は、4.7%（24/515 例、プラセボ群 13 例及び 45 mg 群 11 例）であり、中止理由は「有害事象」15 例（プラセボ群 9 例及び 45 mg 群 6 例）、「同意撤回」10 例（プラセボ群 4 例及び 45 mg 群 6 例）、「有効性の欠如」6 例（プラセボ群 5 例及び 45 mg 群 1 例）であった（重複あり）。日本人の中止例は、4.9%（4/81 例、プラセボ群 2 例及び 45 mg 群 2 例）であり、中止理由は、「同意撤回」3 例（プラセボ群 1 例及び 45 mg 群 2 例）、「有害事象」2 例（プラセボ群 1 例及び 45 mg 群 1 例）、「有効性の欠如」2 例（プラセボ群 2 例）であった（重複あり）。また、パート2の中止例は、5.0%（9/179 例、プラセボ/45 mg 群 5 例及び 45 mg/45 mg 群 4 例）であり、中止理由は「有害事象」4 例（プラセボ/45 mg 群 2 例及び 45 mg/45 mg 群 2 例）、「同意撤回」3 例（プラセボ/45 mg 群 2 例及び 45 mg/45 mg 群 1 例）、「有効性の欠如」2 例（プラセボ/45 mg 群 1 例及び 45 mg/45 mg 群 1 例）、「その他」2 例（プラセボ/45 mg 群 1 例及び 45 mg/45 mg 群 1 例）であった（重複あり）。日本人の中止例は認められなかった。

パート1（ITT1 集団）における有効性について、主要評価項目である「8 週時の臨床的寛解率」は、表 23 のとおりであり、本薬 45 mg 群でプラセボ群に対する優越性が検証された ( $p < 0.001$ , Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。パート2（ITT2 集団）における有効性について、16 週時の臨床的改善率は、プラセボ/45 mg 群 64.5%（73/113 例）、45 mg/45 mg 群で 45.5%（30/66 例）<sup>10)</sup> であった（日本人集団の結果は

<sup>9)</sup> 同意説明文書等の署名が治験責任医師の署名ではなかった。

<sup>10)</sup> 改善率は欠測値を NRI-C で補完し Rubin's rule を用いて算出されたため、改善を達成した被験者例数は、改善率と評価人数により算出された。

7.R.2.1.1 参照)。

表 23 8 週時の臨床的寛解率 (ITT1 集団、NRI-C <sup>a)</sup>)

|                                     | プラセボ群<br>(174 例) | 45 mg 群<br>(341 例)   |
|-------------------------------------|------------------|----------------------|
| 寛解率% (例数) <sup>b)</sup>             | 4.1 (7)          | 33.5 (114)           |
| プラセボ群との差<br>[95%信頼区間] <sup>c)</sup> | —                | 29.0<br>[23.2, 34.7] |
| p 値 <sup>c), d)</sup>               | <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) 寛解率は欠測値を NRI-C で補完し Rubin's rule を用いて算出されたため、寛解を達成した被験者例数は、寛解率と評価人数により算出された

c) ベースラインでの Bio-IR の別 (Bio-IR/Non-bio-IR)、ベースラインでのステロイドの使用状況 (あり/なし)、ベースラインでの Adapted Mayo スコア (7 以下/7 超) を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

d) 有意水準両側 5%

安全性について、パート 1 における有害事象はプラセボ群 39.5% (70/177 例) 及び 45 mg 群 52.9% (182/344 例) に、副作用はプラセボ群 6.8% (12/177 例) 及び 45 mg 群 23.5% (81/344 例) に認められた。日本人集団について、パート 1 における有害事象はプラセボ群 37.9% (11/29 例) 及び 45 mg 群 61.5% (32/52 例) に、副作用はプラセボ群 0% 及び 45 mg 群 32.7% (17/52 例) に認められた。パート 2 における有害事象はプラセボ/45 mg 群 44.8% (52/116 例) 及び 45 mg /45 mg 群 41.2% (28/68 例) に、副作用はプラセボ/45 mg 群 14.7% (17/116 例) 及び 45 mg /45 mg 群 16.2% (11/68 例) に認められた。日本人集団について、パート 2 における有害事象はプラセボ/45 mg 群 45.0% (9/20 例) 及び 45 mg /45 mg 群 57.1% (4/7 例) に、副作用はプラセボ/45 mg 群 10.0% (2/20 例) 及び 45 mg /45 mg 群 28.6% (2/7 例) に認められた。

パート 1 及びパート 2 のいずれかの群で 3%以上又は日本人集団のいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用は表 24 及び表 25 のとおりであった。

表 24 全集団のいずれかの群で 3%以上又は日本人集団のいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象  
(安全性解析対象集団)

|           | 全集団              |                    |                             |                             | 日本人集団           |                   |                            |                            |
|-----------|------------------|--------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------|-------------------|----------------------------|----------------------------|
|           | パート 1            |                    | パート 2                       |                             | パート 1           |                   | パート 2                      |                            |
|           | プラセボ群<br>(177 例) | 45 mg 群<br>(344 例) | プラセボ/<br>45 mg 群<br>(116 例) | 45 mg/<br>45 mg 群<br>(68 例) | プラセボ群<br>(29 例) | 45 mg 群<br>(52 例) | プラセボ/<br>45 mg 群<br>(20 例) | 45 mg/<br>45 mg 群<br>(7 例) |
| 全有害事象     | 39.5 (70)        | 52.9 (182)         | 44.8 (52)                   | 41.2 (28)                   | 37.9 (11)       | 61.5 (32)         | 45.0 (9)                   | 57.1 (4)                   |
| ざ瘡        | 1.7 (3)          | 7.0 (24)           | 5.2 (6)                     | 0                           | 0               | 11.5 (6)          | 10.0 (2)                   | 0                          |
| 血中 CPK 増加 | 1.1 (2)          | 4.7 (16)           | 4.3 (5)                     | 5.9 (4)                     | 0               | 7.7 (4)           | 5.0 (1)                    | 28.6 (2)                   |
| 貧血        | 2.3 (4)          | 4.1 (14)           | 2.6 (3)                     | 5.9 (4)                     | 0               | 0                 | 0                          | 0                          |
| 上咽頭炎      | 2.3 (4)          | 3.8 (13)           | 1.7 (2)                     | 1.5 (1)                     | 6.9 (2)         | 5.8 (3)           | 0                          | 0                          |
| 好中球数減少    | 0                | 2.6 (9)            | 0                           | 1.5 (1)                     | 0               | 7.7 (4)           | 0                          | 14.3 (1)                   |
| 発熱        | 1.7 (3)          | 2.3 (8)            | 3.4 (4)                     | 5.9 (4)                     | 3.4 (1)         | 7.7 (4)           | 0                          | 0                          |
| 頭痛        | 5.1 (9)          | 2.3 (8)            | 1.7 (2)                     | 2.9 (2)                     | 0               | 3.8 (2)           | 0                          | 0                          |
| 発疹        | 0.6 (1)          | 2.3 (8)            | 3.4 (4)                     | 0                           | 0               | 1.9 (1)           | 0                          | 0                          |
| 毛包炎       | 0                | 2.0 (7)            | 1.7 (2)                     | 0                           | 0               | 5.8 (3)           | 0                          | 0                          |
| 好中球減少症    | 0                | 1.7 (6)            | 0.9 (1)                     | 0                           | 0               | 7.7 (4)           | 0                          | 0                          |
| 潰瘍性大腸炎    | 4.5 (8)          | 1.7 (6)            | 1.7 (2)                     | 4.4 (3)                     | 6.9 (2)         | 0                 | 0                          | 0                          |
| 口内炎       | 0.6 (1)          | 1.2 (4)            | 2.6 (3)                     | 0                           | 3.4 (1)         | 7.7 (4)           | 5.0 (1)                    | 0                          |
| 口腔ヘルペス    | 0                | 1.2 (4)            | 1.7 (2)                     | 1.5 (1)                     | 0               | 3.8 (2)           | 5.0 (1)                    | 0                          |
| 脂漏性皮膚炎    | 0                | 0.9 (3)            | 0.9 (1)                     | 0                           | 0               | 3.8 (2)           | 5.0 (1)                    | 0                          |
| インフルエンザ   | 0                | 0.9 (3)            | 2.6 (3)                     | 1.5 (1)                     | 0               | 1.9 (1)           | 10.0 (2)                   | 0                          |
| 関節炎       | 0                | 0.6 (2)            | 0                           | 0                           | 0               | 3.8 (2)           | 0                          | 0                          |

発現割合% (例数)

MedDRA/J ver.23.0

表 25 全集団のいずれかの群で 3%以上又は日本人集団のいずれかの群で 2 例以上に認められた副作用  
(安全性解析対象集団)

|           | 全集団              |                    |                             |                             | 日本人集団           |                   |                            |                            |
|-----------|------------------|--------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------|-------------------|----------------------------|----------------------------|
|           | パート 1            |                    | パート 2                       |                             | パート 1           |                   | パート 2                      |                            |
|           | プラセボ群<br>(177 例) | 45 mg 群<br>(344 例) | プラセボ/<br>45 mg 群<br>(116 例) | 45 mg/<br>45 mg 群<br>(68 例) | プラセボ群<br>(29 例) | 45 mg 群<br>(52 例) | プラセボ/<br>45 mg 群<br>(20 例) | 45 mg/<br>45 mg 群<br>(7 例) |
| 全副作用      | 6.8 (12)         | 23.5 (81)          | 14.7 (17)                   | 16.2 (11)                   | 0               | 32.7 (17)         | 10.0 (2)                   | 28.6 (2)                   |
| ざ瘡        | 0.6 (1)          | 4.1 (14)           | 2.6 (3)                     | 0                           | 0               | 5.8 (3)           | 5.0 (1)                    | 0                          |
| 血中 CPK 増加 | 0                | 3.5 (12)           | 1.7 (2)                     | 4.4 (3)                     | 0               | 3.8 (2)           | 0                          | 14.3 (1)                   |
| 好中球数減少    | 0                | 2.6 (9)            | 0                           | 1.5 (1)                     | 0               | 7.7 (4)           | 0                          | 14.3 (1)                   |
| 好中球減少症    | 0                | 1.7 (6)            | 0                           | 0                           | 0               | 7.7 (4)           | 0                          | 0                          |
| 発疹        | 0.6 (1)          | 1.2 (4)            | 3.4 (4)                     | 0                           | 0               | 1.9 (1)           | 0                          | 0                          |

発現割合% (例数)

MedDRA/J ver.23.0

パート 1 において、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群 4.5% (8/177 例) 及び 45 mg 群 3.2% (11/344 例) に認められたが、原疾患である「潰瘍性大腸炎」以外に特定の事象が多く発現する傾向は認められなかった (表 26)。重篤な副作用は、プラセボ群 1.1% (2/177 例：貧血、肺塞栓症及び骨盤静脈血栓症各 1 例〈重複あり〉) 及び 45 mg 群 0.3% (1/344 例：潰瘍性大腸炎) に認められ、転帰はいずれも未回復であった。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 5.1% (9/177 例) 及び 45 mg 群 1.7% (6/344 例) に認められた (表 27)。投与中止に至った副作用は、プラセボ群 1.1% (2/177 例：無力症、疲労、肺塞栓症及び骨盤静脈血栓症各 1 例〈重複あり〉) 及び 45 mg 群 0.9% (3/344 例：リンパ球減少症、耳鳴、霧視、潰瘍性大腸炎、関節痛及び灼熱感各 1 例〈重複あり〉) に認められ、転帰はいずれも未回復であった。日本人集団について、重篤な有害事象は、プラセボ群 6.9% (2/29 例：潰瘍性大腸炎及び壊疽性膿皮症各 1 例) 及び 45 mg 群 3.8% (2/52 例：胸痛及び栄養障害各 1 例) に認められた。重篤な副作用は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 3.4% (1/29 例：潰瘍性大腸炎) 及び 45 mg 群 1.9% (1/52 例：関節炎及び弾発指各 1 例) に認められた。投与中止に至った副作用は認められなかった。

表 26 重篤な有害事象（安全性解析対象集団＜パート 1＞）

| 投与群            | 事象名                                                                    |
|----------------|------------------------------------------------------------------------|
| プラセボ群（177 例）   | 潰瘍性大腸炎 3 例、貧血、大腸炎、大腸穿孔、腸球菌感染、大腸菌感染、消化管ストーマ壊死、肺塞栓症、壊疽性膿皮症、骨盤静脈血栓症 各 1 例 |
| 45 mg 群（344 例） | 潰瘍性大腸炎 4 例、貧血、胸痛、COVID-19 肺炎、デング熱、手骨折、栄養障害、急性精神病 各 1 例                 |

MedDRA/J ver. 23.0

表 27 投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団＜パート 1＞）

| 投与群            | 事象名                                                                    |
|----------------|------------------------------------------------------------------------|
| プラセボ群（177 例）   | 潰瘍性大腸炎 5 例、大腸穿孔、無力症、疲労、腸球菌感染、大腸菌感染、消化管ストーマ壊死、頭痛、片頭痛、肺塞栓症、骨盤静脈血栓症 各 1 例 |
| 45 mg 群（344 例） | 潰瘍性大腸炎 3 例、リンパ球減少症、耳鳴、霧視、関節痛、関節炎、弾発指、灼熱感 各 1 例                         |

MedDRA/J ver. 23.0

パート 2 において、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ/45 mg 群 3.4%（4/116 例：腹部不快感、下腹部痛、潰瘍性大腸炎、COVID-19 肺炎及び慢性閉塞性肺疾患各 1 例〈重複あり〉）及び 45 mg/45 mg 群 1.5%（1/68 例：潰瘍性大腸炎）に認められた。重篤な副作用は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、プラセボ/45 mg 群 1.7%（2/116 例：潰瘍性大腸炎、発熱及び発疹各 1 例〈重複あり〉）及び 45 mg/45 mg 群 2.9%（2/68 例：潰瘍性大腸炎 2 例）に認められた。投与中止に至った副作用は、プラセボ/45 mg 群 1.7%（2/116 例：潰瘍性大腸炎、発熱及び発疹各 1 例〈重複あり〉）及び 45 mg/45 mg 群 1.5%（1/68 例：潰瘍性大腸炎）に認められ、転帰は、プラセボ/45 mg 群の発熱が回復、残りはいずれも未回復であった。日本人集団について、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

#### 7.4 国際共同第 III 相維持期試験（CTD 5.3.5.1-3: 試験番号 M14-234 サブスタディ 3 <20 年 月～2021 年 12 月>）

M14-234 試験 SS 1、M14-234 試験 SS 2 又は M14-675 試験において、本薬投与により臨床的改善の基準を満たした UC 患者（表 28）（目標症例数 750 例、うち、主たる有効性解析対象集団 450 例〈プラセボ群 150 例及び本薬各群 150 例〉<sup>11)</sup>）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並行群間比較試験が日本を含む 43 の国又は地域 299 施設（国内 59 施設）で実施された。

表 28 主な選択・除外基準

|                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>&lt;主な選択基準&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ M14-234 試験 SS 1、M14-234 試験 SS 2 又は M14-675 試験での 8 週間又はその後の 8 週間の延長投与後に臨床的改善の基準を満たす</li> </ul> <p>&lt;主な除外基準&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 内視鏡検査で、大腸上皮異形成又は大腸癌が認められた</li> </ul> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

試験デザインの概略を図 4 に示す。本試験は、移行前の治験薬の投与状況に従い図 4 のようにコホート 1～4 に区分され、コホート 1 と 3 では再ランダム化が実施された。

<sup>11)</sup> 主要評価項目である 52 週時の臨床的寛解率について、本薬群（30 mg 群又は 15 mg 群）のうち 1 群とプラセボ群の群間差を 28%（本薬群 40%、プラセボ群 12%）と仮定したとき、両側有意水準 0.025 の下で Fisher の正確検定を適用すると、検出力を 95%確保するために必要な症例数はプラセボ群 150 例、本薬各群 150 例、合計 450 例と算出された。

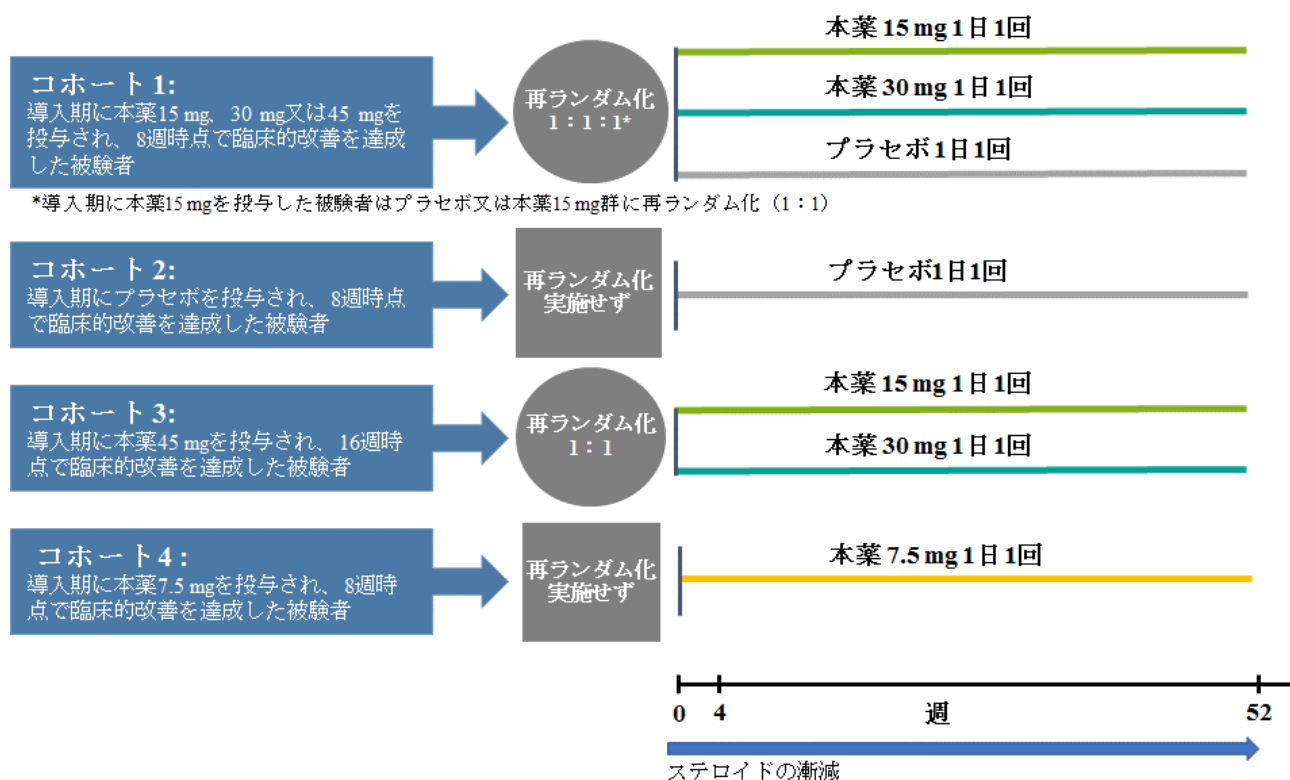


図 4 M14-234 試験 SS 3 の概略

コホート 1 では、847 例（プラセボ群 282 例〈日本人 44 例〉、15 mg 群 289 例〈日本人 51 例〉及び 30 mg 群 276 例〈日本人 48 例〉）がランダム化され、845 例に治験薬が投与された。維持期を 52 週間とした治験実施計画書に基づき<sup>12)</sup> 導入期に本薬 45 mg の 8 週間投与で臨床的改善を達成し、コホート 1 に組み入れた最初の 451 例（プラセボ群 149 例〈日本人 23 例〉、15 mg 群 148 例〈日本人 26 例〉及び 30 mg 群 154 例〈日本人 26 例〉）が主たる有効性解析対象集団（ITTA 集団）とされた。コホート 2 では、104 例（日本人 12 例）全例にプラセボが投与された。コホート 3 では、75 例（15 mg 群 35 例〈日本人 1 例〉及び 30 mg 群 40 例〈日本人 9 例〉）が組み入れられ、全例に治験薬が投与され、治験実施計画書に対する重大な不遵守<sup>13)</sup> 2 例を除いた 73 例が有効性解析対象集団（ITTB 集団）とされた。コホート 4 では、20 例（日本人 1 例）が組み入れられ、全例に本薬 7.5 mg が投与された。本試験の安全性解析対象集団は、表 29 のとおりとされた。

表 29 M14-234 試験 SS 3 の安全性解析対象集団

|                     |                                                                                  |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| 安全性解析対象集団 A (746 例) | 本試験移行前（導入期）に本薬 45 mg 8 週間投与により臨床的改善を達成し、コホート 1 に組み入れられた被験者集団。                    |
| 安全性解析対象集団 B (75 例)  | 本試験コホート 3 に組み入れられた被験者集団。                                                         |
| 安全性解析対象集団 C (223 例) | 本試験コホート 2 及びコホート 4 に組み入れられた被験者、並びに本試験コホート 1 に組み入れられた被験者のうち、安全性解析対象集団 A 以外の被験者集団。 |

中止例は、コホート 1 で 39.6%（333/841 例、プラセボ群 185 例、15 mg 群 89 例及び 30 mg 群 59 例）、コホート 2 で 55.8%（58/104 例）、コホート 3 で 30.1%（22/73 例、15 mg 群 14 例、30 mg 群 8 例）、コホート 4 で 45.0%（9/20 例）であり、中止理由の内訳は表 30 のとおりであった（重複あり）。

<sup>12)</sup> 本試験の治験実施計画書では、初版、改訂 1 版及び 2 版においては、維持期は 44 週間と規定され、以降の版では維持期は 52 週間と規定された。M14-234 試験 SS 1 に組み入れられた被験者が、維持期が 44 週間とされた被験者集団に該当した。

<sup>13)</sup> 同意説明文書等の署名が治験責任医師の署名ではなかった。

表 30 M14-234 試験 SS 3 の中止例

|                              | コホート 1           |                    |                    | コホート 2           | コホート 3            |                   | コホート 4             |
|------------------------------|------------------|--------------------|--------------------|------------------|-------------------|-------------------|--------------------|
|                              | プラセボ群<br>(279 例) | 15 mg 群<br>(286 例) | 30 mg 群<br>(276 例) | プラセボ群<br>(104 例) | 15 mg 群<br>(34 例) | 30 mg 群<br>(39 例) | 7.5 mg 群<br>(20 例) |
| 中止例全体                        | 66.3 (185)       | 31.1 (89)          | 21.4 (59)          | 55.8 (58)        | 41.2 (14)         | 20.5 (8)          | 45.0 (9)           |
| 有効性の欠如                       | 50.2 (140)       | 21.7 (62)          | 9.4 (26)           | 43.3 (45)        | 35.3 (12)         | 15.4 (6)          | 25.0 (5)           |
| 有害事象                         | 9.3 (26)         | 4.2 (12)           | 6.9 (19)           | 10.6 (11)        | 0                 | 2.6 (1)           | 20.0 (4)           |
| 同意撤回                         | 1.8 (5)          | 1.0 (3)            | 2.2 (6)            | 1.0 (1)          | 0                 | 5.1 (2)           | 5.0 (1)            |
| 追跡不能                         | 0.4 (1)          | 0                  | 0.4 (1)            | 0                | 0                 | 0                 | 0                  |
| COVID-19 感染                  | 0                | 0                  | 0.4 (1)            | 0                | 0                 | 0                 | 0                  |
| COVID-19 感染拡大に関連<br>する物流上の制限 | 0                | 0                  | 0.4 (1)            | 0                | 0                 | 0                 | 0                  |
| その他                          | 8.6 (24)         | 6.3 (18)           | 4.3 (12)           | 8.7 (9)          | 8.8 (3)           | 0                 | 5.0 (1)            |

中止割合% (例数)

日本人の中止例について、コホート 1 では 32.2% (46/143 例、プラセボ群 32 例、15 mg 群 6 例、30 mg 群 8 例) であり、中止理由は「有効性の欠如」32 例 (プラセボ群 26 例、15 mg 群 4 例及び 30 mg 群 2 例)、「有害事象」10 例 (プラセボ群 4 例、15 mg 群 1 例及び 30 mg 群 5 例)、「同意撤回」4 例 (プラセボ群 2 例及び 30 mg 群 2 例)、「その他」3 例 (プラセボ群 1 例、15 mg 群 1 例及び 30 mg 群 1 例)であった (重複あり)。コホート 2 では 41.7% (5/12 例) であり、中止理由は「有効性の欠如」5 例であった。コホート 3 では 20.0% (2/10 例、30 mg 群 2 例) であり、中止理由は「有効性の欠如」1 例、「有害事象」1 例、「同意撤回」1 例であった (重複あり)。コホート 4 では 100% (1/1 例) であり、中止理由は「有害事象」1 例及び「同意撤回」1 例であった (同一被験者)。

有効性について、主要評価項目であるコホート 1 (ITTA 集団) における「52 週時の臨床的寛解率」は表 31 のとおりであり、本薬 15 mg 群及び 30 mg 群でプラセボ群に対する優越性が検証された ( $p < 0.001$ 、Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。コホート 3 (ITTb 集団) における「52 週時の臨床的寛解率」は、本薬 15 mg 群で 19.0% (4/21 例)、30 mg 群で 33.3% (8/24 例) であった。日本人集団の結果については 7.R.2.2.1 参照。

表 31 52 週時の臨床的寛解率 (ITTA 集団、NRI-C<sup>a)</sup>)

|                                     | プラセボ群<br>(149 例) | 15 mg 群<br>(148 例)   | 30 mg 群<br>(154 例)   |
|-------------------------------------|------------------|----------------------|----------------------|
| 寛解率% (例数) <sup>b)</sup>             | 12.1 (18)        | 42.3 (63)            | 51.7 (80)            |
| プラセボ群との差<br>[95%信頼区間] <sup>c)</sup> | -                | 30.7<br>[21.7, 39.8] | 39.0<br>[29.7, 48.2] |
| p 値 <sup>c), d)</sup>               | -                | <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nder補完法

b) 寛解率は欠測値を NRI-C で補完し Rubin's rule を用いて算出されたため、寛解を達成した被験者例数は、寛解率と評価人数により算出された

c) 寛解導入期試験のベースライン時の Bio-IR の別 (Bio-IR/Non-bio-IR)、投与 0 週時点の臨床的寛解の状態 (あり/なし) 及び投与 0 週時点のステロイドの使用 (あり/なし) を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 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、本薬各群で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。

安全性について、安全性解析対象集団 A における有害事象はプラセボ群 75.9% (186/245 例)、15 mg 群 77.2% (193/250 例) 及び 30 mg 群 78.9% (198/251 例) に、副作用はプラセボ群 34.3% (84/245 例)、15 mg 群 34.8% (87/250 例) 及び 30 mg 群 38.2% (96/251 例) に認められた。日本人集団について、有害事象はプラセボ群 85.4% (35/41 例)、15 mg 群 75.6% (34/45 例) 及び 30 mg 群 91.1% (41/45 例) に、副作用はプラセボ群 31.7% (13/41 例)、15 mg 群 35.6% (16/45 例) 及び 30 mg 群 48.9% (22/45 例) に認められた。安全性解析対象集団 B における有害事象は 15 mg 群 57.1% (20/35 例) 及び 30 mg 群 65.0% (26/40 例) に、副作用は 15 mg 群 20.0% (7/35 例) 及び 30 mg 群 32.5% (13/40 例) に認められた。日本

人集団について、有害事象は 15 mg 群 0% (0/1 例)、30 mg 群 55.6% (5/9 例) に、副作用は 30 mg 群 33.3% (3/9 例) に認められた。安全性解析対象集団 C における有害事象はプラセボ群 72.9% (102/140 例)、7.5 mg 群 90.0% (18/20 例)、15 mg 群 84.2% (32/38 例) 及び 30 mg 群 80.0% (20/25 例) に、副作用はプラセボ群 23.6% (33/140 例)、7.5 mg 群 30.0% (6/20 例)、15 mg 群 44.7% (17/38 例) 及び 30 mg 群 36.0% (9/25 例) に認められた。日本人集団について、有害事象はプラセボ群 60.0% (9/15 例)、7.5 mg 群 100% (1/1 例)、15 mg 群 83.3% (5/6 例) 及び 30 mg 群 100% (3/3 例) に、副作用はプラセボ群 6.7% (1/15 例)、7.5 mg 群 0% (0/1 例)、15 mg 群 33.3% (2/6 例) 及び 30 mg 群 33.3% (1/3 例) に認められた。

安全性解析対象集団 A のいずれかの群で 3%以上又は日本人集団のいずれかの群で 3 例以上に認められた有害事象及び副作用は表 32 及び表 33 のとおりであった。

表 32 全集団のいずれかの群で 3%以上又は日本人集団のいずれかの群で 3 例以上に認められた有害事象  
(安全性解析対象集団 A)

|           | 全集団              |                    |                    | 日本人集団           |                   |                   |
|-----------|------------------|--------------------|--------------------|-----------------|-------------------|-------------------|
|           | プラセボ群<br>(245 例) | 本薬群                |                    | プラセボ群<br>(41 例) | 本薬群               |                   |
|           |                  | 15 mg 群<br>(250 例) | 30 mg 群<br>(251 例) |                 | 15 mg 群<br>(45 例) | 30 mg 群<br>(45 例) |
| 全有害事象     | 75.9 (186)       | 77.2 (193)         | 78.9 (198)         | 85.4 (35)       | 75.6 (34)         | 91.1 (41)         |
| 上咽頭炎      | 8.2 (20)         | 9.2 (23)           | 10.4 (26)          | 12.2 (5)        | 17.8 (8)          | 24.4 (11)         |
| 血中 CPK 増加 | 2.0 (5)          | 6.0 (15)           | 7.6 (19)           | 2.4 (1)         | 11.1 (5)          | 13.3 (6)          |
| 潰瘍性大腸炎    | 30.2 (74)        | 11.6 (29)          | 7.6 (19)           | 31.7 (13)       | 2.2 (1)           | 0                 |
| 発熱        | 2.9 (7)          | 3.2 (8)            | 6.0 (15)           | 2.4 (1)         | 4.4 (2)           | 15.6 (7)          |
| 带状疱疹      | 0                | 4.4 (11)           | 5.6 (14)           | 0               | 8.9 (4)           | 11.1 (5)          |
| 上気道感染     | 3.3 (8)          | 4.8 (12)           | 4.4 (11)           | 0               | 6.7 (3)           | 2.2 (1)           |
| 発疹        | 3.7 (9)          | 3.2 (8)            | 4.4 (11)           | 4.9 (2)         | 2.2 (1)           | 2.2 (1)           |
| COVID-19  | 3.3 (8)          | 2.0 (5)            | 4.0 (10)           | 0               | 0                 | 0                 |
| ざ瘡        | 3.3 (8)          | 2.4 (6)            | 3.6 (9)            | 7.3 (3)         | 2.2 (1)           | 6.7 (3)           |
| 毛包炎       | 1.6 (4)          | 1.6 (4)            | 3.6 (9)            | 2.4 (1)         | 2.2 (1)           | 6.7 (3)           |
| 頭痛        | 4.5 (11)         | 3.2 (8)            | 3.6 (9)            | 0               | 4.4 (2)           | 4.4 (2)           |
| 好中球数減少    | 0.8 (2)          | 2.0 (5)            | 3.2 (8)            | 2.4 (1)         | 2.2 (1)           | 8.9 (4)           |
| インフルエンザ   | 1.2 (3)          | 2.8 (7)            | 3.2 (8)            | 0               | 2.2 (1)           | 4.4 (2)           |
| 不眠症       | 2.9 (7)          | 0.8 (2)            | 3.2 (8)            | 7.3 (3)         | 0                 | 4.4 (2)           |
| ALT 増加    | 0.4 (1)          | 2.8 (7)            | 2.8 (7)            | 0               | 2.2 (1)           | 8.9 (4)           |
| 口腔ヘルペス    | 1.2 (3)          | 2.0 (5)            | 2.8 (7)            | 0               | 4.4 (2)           | 8.9 (4)           |
| 貧血        | 4.1 (10)         | 3.6 (9)            | 2.8 (7)            | 4.9 (2)         | 2.2 (1)           | 4.4 (2)           |
| 関節痛       | 10.2 (25)        | 5.6 (14)           | 2.8 (7)            | 9.8 (4)         | 4.4 (2)           | 2.2 (1)           |
| 好中球減少症    | 1.2 (3)          | 1.2 (3)            | 2.4 (6)            | 2.4 (1)         | 0                 | 8.9 (4)           |
| 便秘        | 0.8 (2)          | 1.2 (3)            | 2.4 (6)            | 0               | 2.2 (1)           | 6.7 (3)           |
| AST 増加    | 0.8 (2)          | 3.6 (9)            | 2.0 (5)            | 0               | 4.4 (2)           | 6.7 (3)           |
| 蕁麻疹       | 0.8 (2)          | 0                  | 1.6 (4)            | 0               | 0                 | 8.9 (4)           |
| 脂漏性皮膚炎    | 2.9 (7)          | 0.8 (2)            | 0.8 (2)            | 9.8 (4)         | 4.4 (2)           | 2.2 (1)           |
| 背部痛       | 4.1 (10)         | 2.8 (7)            | 0.4 (1)            | 7.3 (3)         | 6.7 (3)           | 0                 |
| γ-GTP 増加  | 0.4 (1)          | 2.0 (5)            | 0.4 (1)            | 0               | 6.7 (3)           | 0                 |
| 脂質異常症     | 0                | 1.6 (4)            | 0.4 (1)            | 0               | 6.7 (3)           | 0                 |
| 鉄欠乏性貧血    | 2.0 (5)          | 0                  | 0                  | 7.3 (3)         | 0                 | 0                 |

MedDRA/J ver. 23.0  
発現割合 (例数)

表 33 全集団のいずれかの群で 3%以上又は日本人集団のいずれかの群で 3 例以上に認められた副作用  
(安全性解析対象集団 A)

|           | 全集団              |                    |                    | 日本人集団           |                   |                   |
|-----------|------------------|--------------------|--------------------|-----------------|-------------------|-------------------|
|           | プラセボ群<br>(245 例) | 本薬群                |                    | プラセボ群<br>(41 例) | 本薬群               |                   |
|           |                  | 15 mg 群<br>(250 例) | 30 mg 群<br>(251 例) |                 | 15 mg 群<br>(45 例) | 30 mg 群<br>(45 例) |
| 全副作用      | 34.3 (84)        | 34.8 (87)          | 38.2 (96)          | 31.7 (13)       | 35.6 (16)         | 48.9 (22)         |
| 血中 CPK 増加 | 1.6 (4)          | 4.0 (10)           | 5.2 (13)           | 2.4 (1)         | 4.4 (2)           | 11.1 (5)          |
| 带状疱疹      | 0                | 3.6 (9)            | 4.8 (12)           | 0               | 8.9 (4)           | 11.1 (5)          |
| 発疹        | 1.2 (3)          | 1.6 (4)            | 4.0 (10)           | 0               | 0                 | 2.2 (1)           |
| 好中球数減少    | 0.8 (2)          | 1.6 (4)            | 2.8 (7)            | 2.4 (1)         | 2.2 (1)           | 8.9 (4)           |
| ALT 増加    | 0.4 (1)          | 2.4 (6)            | 2.0 (5)            | 0               | 2.2 (1)           | 6.7 (3)           |
| 好中球減少症    | 1.2 (3)          | 0.8 (2)            | 2.0 (5)            | 2.4 (1)         | 0                 | 6.7 (3)           |
| 上咽頭炎      | 2.0 (5)          | 3.6 (9)            | 1.6 (4)            | 0               | 6.7 (3)           | 0                 |
| 潰瘍性大腸炎    | 9.4 (23)         | 2.4 (6)            | 1.2 (3)            | 7.3 (3)         | 0                 | 0                 |

MedDRA/J ver. 23.0

発現割合 (例数)

安全性解析対象集団 B のいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用は表 34 及び表 35 のとおりであった。

表 34 全集団のいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団 B)

|               | 全集団               |                   | 日本人集団            |                  |
|---------------|-------------------|-------------------|------------------|------------------|
|               | 15 mg 群<br>(35 例) | 30 mg 群<br>(40 例) | 15 mg 群<br>(1 例) | 30 mg 群<br>(9 例) |
| 全有害事象         | 57.1 (20)         | 65.0 (26)         | 0                | 55.6 (5)         |
| 頭痛            | 0                 | 12.5 (5)          | 0                | 11.1 (1)         |
| 疲労            | 0                 | 7.5 (3)           | 0                | 0                |
| 浮動性めまい        | 0                 | 7.5 (3)           | 0                | 0                |
| 上咽頭炎          | 8.6 (3)           | 5.0 (2)           | 0                | 0                |
| 背部痛           | 8.6 (3)           | 5.0 (2)           | 0                | 0                |
| 歯痛            | 5.7 (2)           | 5.0 (2)           | 0                | 11.1 (1)         |
| 血中 CPK 増加     | 5.7 (2)           | 5.0 (2)           | 0                | 11.1 (1)         |
| 高血圧           | 5.7 (2)           | 5.0 (2)           | 0                | 11.1 (1)         |
| 発熱            | 2.9 (1)           | 5.0 (2)           | 0                | 0                |
| 筋肉痛           | 2.9 (1)           | 5.0 (2)           | 0                | 0                |
| 带状疱疹          | 0                 | 5.0 (2)           | 0                | 11.1 (1)         |
| 胸痛            | 0                 | 5.0 (2)           | 0                | 0                |
| 無症候性 COVID-19 | 0                 | 5.0 (2)           | 0                | 0                |
| 毛包炎           | 0                 | 5.0 (2)           | 0                | 0                |
| ALT 増加        | 0                 | 5.0 (2)           | 0                | 0                |
| 嚥下痛           | 0                 | 5.0 (2)           | 0                | 0                |
| 潰瘍性大腸炎        | 22.9 (8)          | 2.5 (1)           | 0                | 0                |
| 関節痛           | 8.6 (3)           | 2.5 (1)           | 0                | 0                |
| 悪心            | 5.7 (2)           | 0                 | 0                | 0                |
| 副鼻腔炎          | 5.7 (2)           | 0                 | 0                | 0                |

発現割合% (例数)

MedDRA/J ver.23.0

表 35 全集団のいずれかの群で 2 例以上に認められた副作用 (安全性解析対象集団 B)

|           | 全集団               |                   | 日本人集団            |                  |
|-----------|-------------------|-------------------|------------------|------------------|
|           | 15 mg 群<br>(35 例) | 30 mg 群<br>(40 例) | 15 mg 群<br>(1 例) | 30 mg 群<br>(9 例) |
| 全有害事象     | 20.0 (7)          | 32.5 (13)         | 0                | 33.3 (3)         |
| 血中 CPK 増加 | 5.7 (2)           | 2.5 (1)           | 0                | 0                |
| 潰瘍性大腸炎    | 8.6 (3)           | 0                 | 0                | 0                |
| 副鼻腔炎      | 5.7 (2)           | 0                 | 0                | 0                |

発現割合% (例数)

MedDRA/J ver.23.0

安全性解析対象集団 C のいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用は表 36 及び表 37 のとおりであった。

表 36 全集団のいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団 C）

|                   | 全集団              |                    |                   |                   | 日本人集団           |                   |                  |                  |
|-------------------|------------------|--------------------|-------------------|-------------------|-----------------|-------------------|------------------|------------------|
|                   | プラセボ群<br>(140 例) | 7.5 mg 群<br>(20 例) | 15 mg 群<br>(38 例) | 30 mg 群<br>(25 例) | プラセボ群<br>(15 例) | 7.5 mg 群<br>(1 例) | 15 mg 群<br>(6 例) | 30 mg 群<br>(3 例) |
| 全有害事象             | 72.9 (102)       | 90.0 (18)          | 84.2 (32)         | 80.0 (20)         | 60.0 (9)        | 100 (1)           | 83.3 (5)         | 100 (3)          |
| 潰瘍性大腸炎            | 25.7 (36)        | 15.0 (3)           | 10.5 (4)          | 28.0 (7)          | 20.0 (3)        | 0                 | 0                | 33.3 (1)         |
| 上気道感染             | 2.1 (3)          | 10.0 (2)           | 18.4 (7)          | 16.0 (4)          | 0               | 0                 | 16.7 (1)         | 0                |
| 肝酵素上昇             | 0                | 0                  | 2.6 (1)           | 12.0 (3)          | 0               | 0                 | 0                | 0                |
| 発疹                | 3.6 (5)          | 10.0 (2)           | 0                 | 12.0 (3)          | 0               | 0                 | 0                | 0                |
| 四肢痛               | 0                | 0                  | 0                 | 12.0 (3)          | 0               | 0                 | 0                | 0                |
| 上咽頭炎              | 5.0 (7)          | 0                  | 13.2 (5)          | 8.0 (2)           | 6.7 (1)         | 0                 | 16.7 (1)         | 66.7 (2)         |
| 高血圧               | 2.9 (4)          | 0                  | 2.6 (1)           | 8.0 (2)           | 6.7 (1)         | 0                 | 0                | 33.3 (1)         |
| 口腔咽頭痛             | 0.7 (1)          | 5.0 (1)            | 5.3 (2)           | 8.0 (2)           | 0               | 0                 | 0                | 0                |
| さ瘡                | 0                | 0                  | 2.6 (1)           | 8.0 (2)           | 0               | 0                 | 0                | 0                |
| 悪心                | 0.7 (1)          | 5.0 (1)            | 0                 | 8.0 (2)           | 0               | 0                 | 0                | 0                |
| 嘔吐                | 0                | 5.0 (1)            | 0                 | 8.0 (2)           | 0               | 0                 | 0                | 0                |
| レンサ球菌性咽頭炎         | 0                | 0                  | 0                 | 8.0 (2)           | 0               | 0                 | 0                | 0                |
| 白血球数減少            | 1.4 (2)          | 0                  | 0                 | 4.0 (1)           | 0               | 0                 | 0                | 33.3 (1)         |
| 尿路感染              | 2.1 (3)          | 10.0 (2)           | 7.9 (3)           | 4.0 (1)           | 0               | 0                 | 0                | 0                |
| 副鼻腔炎              | 2.1 (3)          | 0                  | 5.3 (2)           | 4.0 (1)           | 0               | 0                 | 0                | 0                |
| 口腔ヘルペス            | 2.9 (4)          | 5.0 (1)            | 2.6 (1)           | 4.0 (1)           | 0               | 0                 | 16.7 (1)         | 0                |
| 発熱                | 3.6 (5)          | 5.0 (1)            | 2.6 (1)           | 4.0 (1)           | 6.7 (1)         | 0                 | 0                | 0                |
| 背部痛               | 3.6 (5)          | 5.0 (1)            | 2.6 (1)           | 4.0 (1)           | 6.7 (1)         | 0                 | 0                | 0                |
| 腹痛                | 1.4 (2)          | 5.0 (1)            | 2.6 (1)           | 4.0 (1)           | 0               | 0                 | 0                | 0                |
| 関節障害              | 2.1 (3)          | 0                  | 2.6 (1)           | 4.0 (1)           | 6.7 (1)         | 0                 | 0                | 0                |
| 筋肉痛               | 2.1 (3)          | 0                  | 2.6 (1)           | 4.0 (1)           | 0               | 0                 | 0                | 0                |
| 蜂巣炎               | 2.1 (3)          | 0                  | 0                 | 4.0 (1)           | 0               | 0                 | 0                | 0                |
| インフルエンザ           | 0.7 (1)          | 5.0 (1)            | 7.9 (3)           | 0                 | 0               | 0                 | 0                | 0                |
| 血中 CPK 増加         | 1.4 (2)          | 0                  | 7.9 (3)           | 0                 | 0               | 0                 | 0                | 0                |
| 好中球数増加            | 0.7 (1)          | 0                  | 5.3 (2)           | 0                 | 0               | 0                 | 16.7 (1)         | 0                |
| 関節痛               | 2.1 (3)          | 20.0 (4)           | 5.3 (2)           | 0                 | 0               | 0                 | 0                | 0                |
| 咳嗽                | 2.1 (3)          | 10.0 (2)           | 5.3 (2)           | 0                 | 0               | 0                 | 0                | 0                |
| 低カリウム血症           | 1.4 (2)          | 5.0 (1)            | 5.3 (2)           | 0                 | 0               | 0                 | 0                | 0                |
| 酒さ                | 0                | 5.0 (1)            | 5.3 (2)           | 0                 | 0               | 0                 | 0                | 0                |
| 頭痛                | 3.6 (5)          | 0                  | 5.3 (2)           | 0                 | 0               | 0                 | 0                | 0                |
| 上腹部痛              | 1.4 (2)          | 0                  | 5.3 (2)           | 0                 | 0               | 0                 | 0                | 0                |
| 胃食道逆流性疾患          | 0.7 (1)          | 0                  | 5.3 (2)           | 0                 | 0               | 0                 | 0                | 0                |
| 肺炎                | 0.7 (1)          | 0                  | 5.3 (2)           | 0                 | 0               | 0                 | 0                | 0                |
| うつ病               | 0.7 (1)          | 0                  | 5.3 (2)           | 0                 | 0               | 0                 | 0                | 0                |
| 肝炎                | 0                | 0                  | 5.3 (2)           | 0                 | 0               | 0                 | 0                | 0                |
| 鼻出血               | 0                | 0                  | 5.3 (2)           | 0                 | 0               | 0                 | 0                | 0                |
| 副鼻腔うっ血            | 0                | 0                  | 5.3 (2)           | 0                 | 0               | 0                 | 0                | 0                |
| 皮膚乾燥              | 1.4 (2)          | 0                  | 2.6 (1)           | 0                 | 0               | 0                 | 16.7 (1)         | 0                |
| 便秘                | 0                | 10.0 (2)           | 2.6 (1)           | 0                 | 0               | 0                 | 0                | 0                |
| 貧血                | 7.1 (10)         | 5.0 (1)            | 2.6 (1)           | 0                 | 0               | 0                 | 0                | 0                |
| クロストリジウム・ディフィシレ感染 | 1.4 (2)          | 0                  | 2.6 (1)           | 0                 | 0               | 0                 | 0                | 0                |
| 脱毛症               | 1.4 (2)          | 0                  | 2.6 (1)           | 0                 | 0               | 0                 | 0                | 0                |
| 下痢                | 1.4 (2)          | 10.0 (2)           | 0                 | 0                 | 0               | 0                 | 0                | 0                |
| そう痒症              | 2.1 (3)          | 5.0 (1)            | 0                 | 0                 | 0               | 0                 | 0                | 0                |
| 痔核                | 2.1 (3)          | 0                  | 0                 | 0                 | 0               | 0                 | 0                | 0                |
| 疲労                | 2.1 (3)          | 0                  | 0                 | 0                 | 0               | 0                 | 0                | 0                |
| COVID-19          | 2.1 (3)          | 0                  | 0                 | 0                 | 0               | 0                 | 0                | 0                |
| ALT 増加            | 2.1 (3)          | 0                  | 0                 | 0                 | 0               | 0                 | 0                | 0                |
| 口内炎               | 1.4 (2)          | 0                  | 0                 | 0                 | 6.7 (1)         | 0                 | 0                | 0                |
| 腹部不快感             | 1.4 (2)          | 0                  | 0                 | 0                 | 0               | 0                 | 0                | 0                |
| 食中毒               | 1.4 (2)          | 0                  | 0                 | 0                 | 0               | 0                 | 0                | 0                |
| 口腔内潰瘍形成           | 1.4 (2)          | 0                  | 0                 | 0                 | 0               | 0                 | 0                | 0                |
| 歯膿瘍               | 1.4 (2)          | 0                  | 0                 | 0                 | 0               | 0                 | 0                | 0                |
| 挫傷                | 1.4 (2)          | 0                  | 0                 | 0                 | 0               | 0                 | 0                | 0                |
| AST 増加            | 1.4 (2)          | 0                  | 0                 | 0                 | 0               | 0                 | 0                | 0                |
| γ-GTP 増加          | 1.4 (2)          | 0                  | 0                 | 0                 | 0               | 0                 | 0                | 0                |
| 高血糖               | 1.4 (2)          | 0                  | 0                 | 0                 | 0               | 0                 | 0                | 0                |
| 頸部痛               | 1.4 (2)          | 0                  | 0                 | 0                 | 0               | 0                 | 0                | 0                |
| 脊椎関節障害            | 1.4 (2)          | 0                  | 0                 | 0                 | 0               | 0                 | 0                | 0                |
| 不安                | 1.4 (2)          | 0                  | 0                 | 0                 | 0               | 0                 | 0                | 0                |
| 紅斑                | 1.4 (2)          | 0                  | 0                 | 0                 | 0               | 0                 | 0                | 0                |

表 37 全集団のいずれかの群で 2 例以上に認められた副作用 (安全性解析対象集団 C)

|                   | 全集団              |                    |                   |                   | 日本人集団           |                   |                  |                  |
|-------------------|------------------|--------------------|-------------------|-------------------|-----------------|-------------------|------------------|------------------|
|                   | プラセボ群<br>(140 例) | 7.5 mg 群<br>(20 例) | 15 mg 群<br>(38 例) | 30 mg 群<br>(25 例) | プラセボ群<br>(15 例) | 7.5 mg 群<br>(1 例) | 15 mg 群<br>(6 例) | 30 mg 群<br>(3 例) |
| 全副作用              | 23.6 (33)        | 30.0 (6)           | 44.7 (17)         | 36.0 (9)          | 6.7 (1)         | 0                 | 33.3 (2)         | 33.3 (1)         |
| 上気道感染             | 1.4 (2)          | 0                  | 10.5 (4)          | 12.0 (3)          | 0               | 0                 | 0                | 0                |
| 潰瘍性大腸炎            | 6.4 (9)          | 5.0 (1)            | 2.6 (1)           | 8.0 (2)           | 0               | 0                 | 0                | 0                |
| 肝酵素上昇             | 0                | 0                  | 2.6 (1)           | 8.0 (2)           | 0               | 0                 | 0                | 0                |
| 白血球数減少            | 1.4 (2)          | 0                  | 0                 | 4.0 (1)           | 0               | 0                 | 0                | 33.3 (1)         |
| 口腔ヘルペス            | 1.4 (2)          | 5.0 (1)            | 0                 | 4.0 (1)           | 0               | 0                 | 0                | 0                |
| 筋肉痛               | 1.4 (2)          | 0                  | 0                 | 4.0 (1)           | 0               | 0                 | 0                | 0                |
| 血中 CPK 増加         | 0.7 (1)          | 0                  | 5.3 (2)           | 0                 | 0               | 0                 | 16.7 (1)         | 0                |
| クロストリジウム・ディフィシル感染 | 1.4 (2)          | 0                  | 2.6 (1)           | 0                 | 0               | 0                 | 0                | 0                |
| ALT 増加            | 1.4 (2)          | 0                  | 0                 | 0                 | 0               | 0                 | 0                | 0                |
| γ-GTP 増加          | 1.4 (2)          | 0                  | 0                 | 0                 | 0               | 0                 | 0                | 0                |
| 頭痛                | 1.4 (2)          | 0                  | 0                 | 0                 | 0               | 0                 | 0                | 0                |

発現割合% (例数)  
MedDRA/J ver.23.0

安全性解析対象集団 A において、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群 9.4% (23/245 例)、15 mg 群 8.4% (21/250 例) 及び 30 mg 群 8.4% (21/251 例) に認められ、特定の事象が多く発現する傾向は認められなかった (表 38)。重篤な副作用は、プラセボ群 4.5% (11/245 例)、15 mg 群 1.6% (4/250 例) 及び 30 mg 群 2.8% (7/251 例) に認められ (表 39)、転帰は、プラセボ群の結節性紅斑、肺炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、潰瘍性大腸炎及び浸潤性乳癌各 1 例、15 mg 群の脂肪組織炎及び細菌性関節炎各 1 例、並びに 30 mg 群のクリプトкокカス性肺炎 2 例及び非感染性気管支炎 1 例が未回復であったことを除き、いずれも回復であった。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 10.2% (25/245 例)、15 mg 群 4.0% (10/250 例) 及び 30 mg 群 7.2% (18/251 例) に認められた (表 40)。投与中止に至った副作用は、プラセボ群 4.9% (12/245 例)、15 mg 群 2.0% (5/250 例) 及び 30 mg 群 4.0% (10/251 例) に認められ (表 41)、転帰は、プラセボ群の脾炎、発熱及び間質性肺疾患各 1 例、並びに 30 mg 群のヘモグロビン減少、帯状疱疹性髄膜炎及び COVID-19 肺炎各 1 例が回復であり、残りは全て未回復であった。日本人集団について、重篤な有害事象は、プラセボ群 12.2% (5/41 例：潰瘍性大腸炎 2 例、脾炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び肺炎各 1 例)、15 mg 群 6.7% (3/45 例：細菌性関節炎、大腸感染、肺挫傷、胸椎骨折及び脂肪組織炎各 1 例〈重複あり〉) 及び 30 mg 群 6.7% (3/45 例：帯状疱疹性髄膜炎、結腸腺癌及びくも膜下出血各 1 例) に認められた。重篤な副作用は、プラセボ群 7.3% (3/41 例：脾炎、肺炎及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎各 1 例)、15 mg 群 2.2% (1/45 例：脂肪組織炎及び細菌性関節炎)、30 mg 群 2.2% (1/45 例：帯状疱疹性髄膜炎) に認められ、転帰は、プラセボ群の脾炎及び肺炎、並びに 30 mg 群の帯状疱疹性髄膜炎は回復、残りは全て未回復であった。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 9.8% (4/41 例：潰瘍性大腸炎 2 例、脾炎及び静脈血栓症各 1 例)、15 mg 群 2.2% (1/45 例：細菌性関節炎及び脂肪組織炎) 及び 30 mg 群 11.1% (5/45 例：帯状疱疹 2 例、帯状疱疹性髄膜炎、血中 CPK 増加、好中球数減少及び結腸腺癌各 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 4.9% (2/41 例：脾炎及び静脈血栓症各 1 例)、15 mg 群 2.2% (1/45 例：脂肪組織炎及び細菌性関節炎)、30 mg 群 6.7% (3/45 例：帯状疱疹 2 例、血中 CPK 増加及び帯状疱疹性髄膜炎各 1 例〈重複あり〉) に認められ、転帰は、プラセボ群の脾炎及び 30 mg 群の帯状疱疹性髄膜炎は回復、残りは全て未回復であった。

表 38 重篤な有害事象（安全性解析対象集団 A）

| 投与群            | 事象名                                                                                                                                                      |
|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| プラセボ群（245 例）   | 潰瘍性大腸炎 5 例、肺炎 3 例、鉄欠乏性貧血、急性心筋梗塞、心房細動、大腸炎、膵炎、医療機器に対する不耐性、発熱、腹部膿瘍、急性心内膜炎、COVID-19 肺炎、ニューモシスチス・イロペチイ肺炎、扁桃炎、浸潤性乳癌、不安、うつ病、精神障害、自殺念慮、急性呼吸不全、間質性肺疾患、結節性紅斑 各 1 例 |
| 15 mg 群（250 例） | 肺塞栓症、人工流産 各 2 例、白内障、潰瘍性大腸炎、肛門膿瘍、細菌性関節炎、乳房膿瘍、気管支炎、クロストリジウム・ディフィシル感染、COVID-19 肺炎、帯状疱疹、インフルエンザ、大腸感染、乳腺炎、肺挫傷、皮膚裂傷、胸椎骨折、関節炎、浸潤性乳癌、尿閉、慢性閉塞性肺疾患、脂肪織炎 各 1 例      |
| 30 mg 群（251 例） | 潰瘍性大腸炎、COVID-19 肺炎、クリプトコッカス性肺炎、子宮頸部上皮異形成 各 2 例、貧血、痔瘻、肝障害、感染性滑液包炎、COVID-19、帯状疱疹性髄膜炎、軟骨軟化症、結腸腺癌、小細胞癌、くも膜下出血、不安、うつ病、急性呼吸不全、非感染性気管支炎 各 1 例                   |

MedDRA/J ver. 23.0

表 39 重篤な副作用（安全性解析対象集団 A）

| 投与群            | 事象名                                                                 |
|----------------|---------------------------------------------------------------------|
| プラセボ群（245 例）   | 潰瘍性大腸炎、肺炎 各 2 例、大腸炎、膵炎、発熱、ニューモシスチス・イロペチイ肺炎、浸潤性乳癌、間質性肺疾患、結節性紅斑 各 1 例 |
| 15 mg 群（250 例） | 細菌性関節炎、気管支炎、帯状疱疹、肺塞栓症、脂肪織炎 各 1 例                                    |
| 30 mg 群（251 例） | クリプトコッカス性肺炎 2 例、肝障害、感染性滑液包炎、COVID-19 肺炎、帯状疱疹性髄膜炎、非感染性気管支炎 各 1 例     |

MedDRA/J ver. 23.0

表 40 投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団 A）

| 投与群            | 事象名                                                                                                                                     |
|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| プラセボ群（245 例）   | 潰瘍性大腸炎 13 例、急性心筋梗塞、大腸穿孔、膵炎、発熱、腹部膿瘍、急性心内膜炎、肺炎、浸潤性乳癌、間質性肺疾患、結節性紅斑、そう痒症、高血圧、静脈血栓症 各 1 例                                                    |
| 15 mg 群（250 例） | 潰瘍性大腸炎 5 例、腸閉塞、細菌性関節炎、浸潤性乳癌、腎機能障害、紅斑、脂肪織炎 各 1 例                                                                                         |
| 30 mg 群（251 例） | 潰瘍性大腸炎 3 例、帯状疱疹、クリプトコッカス性肺炎 2 例、薬物性肝障害、COVID-19 肺炎、帯状疱疹性髄膜炎、血中 CPK 増加、ヘモグロビン減少、B 型肝炎 DNA 測定陽性、好中球数減少、結腸腺癌、小細胞癌、肺浸潤、脂漏性皮膚炎、深部静脈血栓症 各 1 例 |

MedDRA/J ver. 23.0

表 41 投与中止に至った副作用（安全性解析対象集団 A）

| 投与群            | 事象名                                                                                             |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| プラセボ群（245 例）   | 潰瘍性大腸炎 3 例、膵炎、発熱、肺炎、浸潤性乳癌、間質性肺疾患、結節性紅斑、そう痒症、高血圧、静脈血栓症 各 1 例                                     |
| 15 mg 群（250 例） | 潰瘍性大腸炎 2 例、細菌性関節炎、腎機能障害、紅斑、脂肪織炎 各 1 例                                                           |
| 30 mg 群（251 例） | 帯状疱疹、クリプトコッカス性肺炎 2 例、薬物性肝障害、COVID-19 肺炎、帯状疱疹性髄膜炎、血中 CPK 増加、ヘモグロビン減少、B 型肝炎 DNA 測定陽性、脂漏性皮膚炎 各 1 例 |

MedDRA/J ver. 23.0

安全性解析対象集団 B において、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、15 mg 群 2.9%（1/35 例：COVID-19 肺炎）及び 30 mg 群 10.0%（4/40 例：潰瘍性大腸炎、帯状疱疹、肺炎、基底細胞癌、脂漏性角化症及び脳血管発作各 1 例〈重複あり〉）に認められた。重篤な副作用は、30 mg 群 5.0%（2/40 例：帯状疱疹及び肺炎各 1 例）に認められ、転帰は、帯状疱疹は回復、肺炎は未回復であった。投与中止に至った有害事象は、15 mg 群 2.9%（1/35 例：潰瘍性大腸炎）及び 30 mg 群 5.0%（2/40 例：潰瘍性大腸炎及び肺炎各 1 例）に認められた。投与中止に至った副作用は、30 mg 群 2.5%（1/40 例：肺炎）に認められ、転帰は未回復であった。日本人集団について、重篤な有害事象は、30 mg 群 22.2%（2/9 例：帯状疱疹及び肺炎各 1 例）に認められ、いずれも副作用であった。投与中止に至った有害事象は、30 mg 群 11.1%（1/9 例：肺炎）に認められ、副作用であった。

安全性解析対象集団 C において、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群 6.4%（9/140 例：潰瘍性大腸炎 4 例、腸閉塞、蜂巣炎、クロストリジウム・ディフィシル感染、処置後感染、股関節部骨折、手根管症候群、皮膚潰瘍及び深部静脈血栓症各 1 例〈重複あり〉）、及び 15 mg 群 5.3%（2/38 例：肝炎、伝染性単核症及び肺炎球菌性肺炎各 1 例〈重複あり〉）に認められた。重篤な副作用はプラセボ群 2.9%（4/140 例：潰瘍性大腸炎 2 例、蜂巣炎、クロストリジウム・ディフィシル感染及び処置後感染各 1 例〈重複あり〉）及び 15 mg 群 2.6%（1/38 例：肝炎及び肺炎球菌性肺炎）に認められ、

転帰は、プラセボ群の潰瘍性大腸炎 1 例及び 15 mg 群の肺炎球菌性肺炎が未回復であったのを除き、いずれも回復であった。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 9.3% (13/140 例：潰瘍性大腸炎 11 例、B 型肝炎 DNA 測定陽性及び斑状丘疹状皮疹各 1 例)、7.5 mg 群 15.0% (3/20 例：視力障害、潰瘍性大腸炎、悪性黒色腫、抑うつ気分及び易刺激性各 1 例〈重複あり〉)、15 mg 群 5.3% (2/38 例：潰瘍性大腸炎及び肝炎各 1 例) 及び 30 mg 群 4.0% (1/25 例：肝酵素上昇) に認められた。投与中止に至った副作用は、プラセボ群 5.0% (7/140 例：潰瘍性大腸炎 5 例、B 型肝炎 DNA 測定陽性及び斑状丘疹状皮疹各 1 例)、7.5 mg 群 10.0% (2/20 例：視力障害、潰瘍性大腸炎、抑うつ気分及び易刺激性各 1 例〈重複あり〉)、15 mg 群 5.3% (2/38 例：潰瘍性大腸炎及び肝炎各 1 例) 及び 30 mg 群 4.0% (1/25 例：肝酵素上昇) に認められ、転帰は、プラセボ群の潰瘍性大腸炎 2 例及び B 型肝炎 DNA 測定陽性、7.5 mg 群の潰瘍性大腸炎並びに 15 mg 群の潰瘍性大腸炎が未回復であったことを除き、いずれも回復であった。日本人集団について、重篤な有害事象は、プラセボ群 6.7% (1/15 例：手根管症候群) に認められ、重篤な副作用は認められなかった。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

#### 7.5 長期継続投与試験 (CTD 5.3.5.2-1 : 試験番号 M14-533 <2017 年 1 月～20 年 月 日データカットオフ<sup>14)</sup> (20 年 月時点で継続中) >)

M14-234 試験 SS 1 の導入期終了時に効果不十分であった UC 患者、M14-234 試験 SS 3 の維持期間中に効果減弱した UC 患者、又は M14-234 試験 SS 3 を完了した UC 患者 (目標症例数 : 950 例) を対象に、本薬の長期安全性等を評価する目的で、長期継続投与試験が日本を含む 43 の国又は地域 308 施設 (国内 56 施設) で実施された。

試験の概略を図 4 に示す。本試験には 2 つのコホートで構成され、コホート 1 には、M14-234 試験 SS 1 の導入療法期間終了時に効果不十分であった被験者、M14-234 試験 SS 3 の維持療法期間中に効果が減弱した被験者、又は M14-234 試験 SS 2 若しくは M14-675 試験で内視鏡検査が欠測となり M14-234 試験 SS 3 への移行の適格性判定のための Adapted Mayo スコアによる臨床的改善の評価不能であった被験者が組み入れられた。コホート 1 では、本薬 15 mg 1 日 1 回を非盲検下で投与し、投与 2 週時以降、治験責任医師により効果不十分かつ安全性の懸念がないと判断された場合、本薬 30 mg 1 日 1 回に増量可能 (15 mg/30 mg 群) とされた。コホート 2 には、M14-234 試験 SS 3 を投与 52 週時まで完了した被験者が組み入れられた。M14-234 試験 SS 3 の投与 52 週時に臨床的寛解の基準を満たした被験者は、M14-234 試験 SS 3 の用量 (プラセボ、本薬 7.5 mg、15 mg 又は 30 mg 1 日 1 回) を継続することとされた。M14-234 試験 SS 3 の投与 52 週時に臨床的寛解の基準を満たさなかった被験者は、盲検下<sup>15)</sup> で図 5 のとおりに用量を増量して投与することとされた (本薬 30 mg 投与の場合は変更なし)。

<sup>14)</sup> 事前の規定によるものではなく、M14-234 試験の最終被験者の最終来院日に合わせて実施された。

<sup>15)</sup> M14-234 試験 SS3 の盲検が解除されるまで、M14-533 試験コホート 2 の盲検性が維持された。

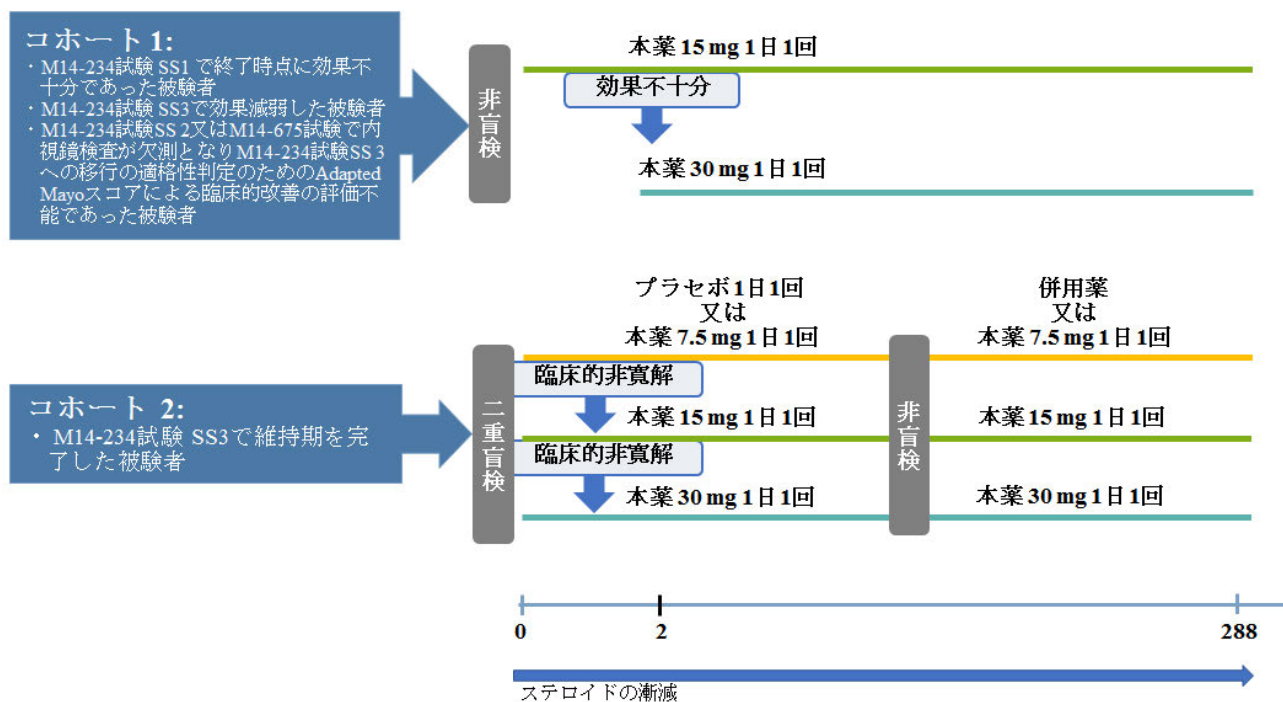


図 5 M14-533 試験の概略

本試験に組み入れられた 1,088 例（日本人 160 例）の全員に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。コホート 1 に 574 例（15 mg 群 574 例〈日本人 61 例〉<sup>16)</sup> 及び 15 mg/30 mg 群 249 例〈日本人 19 例〉）が組み入れられ SA1 集団とされ、コホート 2 に 514 例（プラセボ群 51 例〈日本人 10 例〉、7.5 mg 群 1 例、15 mg 群 190 例〈日本人 40 例〉及び 30 mg 群 272 例〈日本人 49 例〉）が組み入れられ SA2 集団とされた。

中止例は、コホート 1 で 27.7%（159/574 例、15 mg 群 78 例及び 15 mg/30 mg 群 81 例）、コホート 2 で 9.5%（49/514 例、プラセボ群 6 例、15 mg 群 17 例及び 30 mg 群 26 例）であり、中止理由の内訳は表 42 のとおりであった（重複あり）。

表 42 M14-533 試験の中止例

|             | コホート 1             |                          | コホート 2          |                   |                    |                    |
|-------------|--------------------|--------------------------|-----------------|-------------------|--------------------|--------------------|
|             | 15 mg 群<br>(325 例) | 15 mg/30 mg 群<br>(249 例) | プラセボ群<br>(51 例) | 7.5 mg 群<br>(1 例) | 15 mg 群<br>(190 例) | 30 mg 群<br>(272 例) |
| 中止例全体       | 24.0 (78)          | 32.5 (81)                | 11.8 (6)        | 0                 | 8.9 (17)           | 9.6 (26)           |
| 有害事象        | 11.1 (36)          | 13.3 (33)                | 5.9 (3)         | 0                 | 5.3 (10)           | 4.0 (11)           |
| 同意撤回        | 5.2 (17)           | 4.8 (12)                 | 2.0 (1)         | 0                 | 0.5 (1)            | 3.3 (9)            |
| 追跡不能        | 0.6 (2)            | 0.8 (2)                  | 0               | 0                 | 0.5 (1)            | 0.4 (1)            |
| COVID-19 感染 | 0                  | 0                        | 0               | 0                 | 0.5 (1)            | 0.4 (1)            |
| その他         | 8.9 (29)           | 16.1 (40)                | 3.9 (2)         | 0                 | 3.7 (7)            | 3.3 (9)            |

中止割合（例数）

日本人の中止例は、コホート 1 では 15 mg 群 9.5%（4/42 例）及び 15 mg/30 mg 群 26.3%（5/19 例）であり、中止理由は「有害事象」6 例（15 mg 群 3 例及び 15 mg/30 mg 群 3 例）、「同意撤回」1 例（15 mg/30 mg 群 1 例）及び「その他」2 例（15 mg 群 1 例及び 15 mg/30 mg 群 1 例）であった。コホート 2 では、プラセボ群 20.0%（2/10 例）、15 mg 群 7.5%（3/40 例）及び 30 mg 群 10.2%（5/49 例）であり、中止理由は「有害事象」6 例（プラセボ群 1 例、15 mg 群 2 例及び 30 mg 群 3 例）、「同意撤回」3 例（プラセボ群

<sup>16)</sup> 2 週目以降に本薬の用量が 30 mg に増加した被験者の、本薬 15 mg を投与されていた時期を含む。

1 例及び 30 mg 群 2 例）及び「その他」3 例（15 mg 群 1 例及び 30 mg 群 2 例）であった。

安全性について、SA1 集団における有害事象は 86.6%（497/574 例、15 mg 群 73.0%（419/574 例）及び 15 mg/30 mg 群 74.3%（185/249 例））に、副作用は 46.0%（264/574 例、15 mg 群 33.6%（193/574 例）及び 15 mg/30 mg 群 41.8%（104/249 例））に認められた。日本人集団について、有害事象は 91.8%（56/61 例、15 mg 群 77.0%（47/61 例）及び 15 mg/30 mg 群 84.2%（16/19 例））に、副作用は 55.7%（34/61 例、15 mg 群 39.3%（24/61 例）及び 15 mg/30 mg 群 57.9%（11/19 例））に認められた。SA2 集団における有害事象はプラセボ群 58.8%（30/51 例）、7.5 mg 群 100%（1/1 例）、15 mg 群 62.6%（119/190 例）及び 30 mg 群 62.5%（170/272 例）に、副作用はプラセボ群 25.5%（13/51 例）、15 mg 群 18.9%（36/190 例）及び 30 mg 群 26.1%（71/272 例）に認められた。日本人集団について、有害事象はプラセボ群 60.0%（6/10 例）、15 mg 群 67.5%（27/40 例）及び 30 mg 群 73.5%（36/49 例）に、副作用はプラセボ群 30.0%（3/10 例）、15 mg 群 17.5%（7/40 例）及び 30 mg 群 30.6%（15/49 例）に認められた。

SA1 集団のいずれかの群で 2%以上又は日本人集団のいずれかの群で 3 例以上に認められた有害事象は表 43、SA1 集団のいずれかの群で 2%以上又は日本人集団のいずれかの群で 2 例以上に認められた副作用は表 44 のとおりであった。

表 43 全集団のいずれかの群で 2%以上又は日本人集団のいずれかの群で 3 例以上に認められた有害事象 (SA1 集団)

|            | 全集団                |                          |               | 日本人集団             |                         |              |
|------------|--------------------|--------------------------|---------------|-------------------|-------------------------|--------------|
|            | 15 mg 群<br>(574 例) | 15 mg/30 mg 群<br>(249 例) | 合計<br>(574 例) | 15 mg 群<br>(61 例) | 15 mg/30 mg 群<br>(19 例) | 合計<br>(61 例) |
| 全有害事象      | 73.0 (419)         | 74.3 (185)               | 86.6 (497)    | 77.0 (47)         | 84.2 (16)               | 91.8 (56)    |
| 潰瘍性大腸炎     | 17.2 (99)          | 14.5 (36)                | 22.0 (126)    | 6.6 (4)           | 5.3 (1)                 | 8.2 (5)      |
| 上咽頭炎       | 9.4 (54)           | 10.0 (25)                | 13.2 (76)     | 29.5 (18)         | 26.3 (5)                | 34.4 (21)    |
| 血中 CPK 増加  | 7.0 (40)           | 9.6 (24)                 | 10.8 (62)     | 8.2 (5)           | 15.8 (3)                | 13.1 (8)     |
| 関節痛        | 5.7 (33)           | 9.6 (24)                 | 9.9 (57)      | 4.9 (3)           | 5.3 (1)                 | 6.6 (4)      |
| COVID-19   | 6.1 (35)           | 8.0 (20)                 | 9.6 (55)      | 0                 | 5.3 (1)                 | 1.6 (1)      |
| 上気道感染      | 7.0 (40)           | 4.8 (12)                 | 8.9 (51)      | 3.3 (2)           | 10.5 (2)                | 6.6 (4)      |
| 頭痛         | 6.1 (35)           | 5.6 (14)                 | 8.4 (48)      | 4.9 (3)           | 5.3 (1)                 | 6.6 (4)      |
| 帯状疱疹       | 5.6 (32)           | 6.4 (16)                 | 8.2 (47)      | 16.4 (10)         | 5.3 (1)                 | 18.0 (11)    |
| 疲労         | 4.5 (26)           | 4.4 (11)                 | 6.3 (36)      | 0                 | 0                       | 0            |
| 発熱         | 4.5 (26)           | 4.0 (10)                 | 6.1 (35)      | 16.4 (10)         | 5.3 (1)                 | 18.0 (11)    |
| 悪心         | 4.5 (26)           | 4.0 (10)                 | 5.9 (34)      | 0                 | 0                       | 0            |
| 背部痛        | 3.5 (20)           | 4.0 (10)                 | 5.2 (30)      | 4.9 (3)           | 0                       | 4.9 (3)      |
| 尿路感染       | 4.2 (24)           | 2.4 (6)                  | 5.1 (29)      | 0                 | 0                       | 0            |
| 高血圧        | 3.1 (18)           | 4.0 (10)                 | 4.9 (28)      | 6.6 (4)           | 5.3 (1)                 | 8.2 (5)      |
| 発疹         | 3.3 (19)           | 4.0 (10)                 | 4.9 (28)      | 3.3 (2)           | 0                       | 3.3 (2)      |
| 貧血         | 4.2 (24)           | 1.6 (4)                  | 4.9 (28)      | 1.6 (1)           | 0                       | 1.6 (1)      |
| インフルエンザ    | 3.1 (18)           | 3.2 (8)                  | 4.5 (26)      | 6.6 (4)           | 10.5 (2)                | 9.8 (6)      |
| 下痢         | 3.7 (21)           | 2.0 (5)                  | 4.5 (26)      | 1.6 (1)           | 0                       | 1.6 (1)      |
| 筋肉痛        | 3.1 (18)           | 2.8 (7)                  | 4.4 (25)      | 1.6 (1)           | 0                       | 1.6 (1)      |
| 咳嗽         | 3.7 (21)           | 1.6 (4)                  | 4.4 (25)      | 1.6 (1)           | 0                       | 1.6 (1)      |
| 注射部位疼痛     | 1.7 (10)           | 5.6 (14)                 | 4.2 (24)      | 3.3 (2)           | 0                       | 3.3 (2)      |
| 気管支炎       | 3.5 (20)           | 1.6 (4)                  | 4.2 (24)      | 3.3 (2)           | 0                       | 3.3 (2)      |
| 腹痛         | 3.5 (20)           | 1.2 (3)                  | 4.0 (23)      | 3.3 (2)           | 0                       | 3.3 (2)      |
| 口腔咽頭痛      | 3.5 (20)           | 1.2 (3)                  | 4.0 (23)      | 1.6 (1)           | 5.3 (1)                 | 3.3 (2)      |
| ざ瘡         | 2.6 (15)           | 2.8 (7)                  | 3.8 (22)      | 4.9 (3)           | 0                       | 4.9 (3)      |
| 四肢痛        | 1.7 (10)           | 4.0 (10)                 | 3.3 (19)      | 1.6 (1)           | 5.3 (1)                 | 3.3 (2)      |
| 副鼻腔炎       | 2.3 (13)           | 2.4 (6)                  | 3.3 (19)      | 1.6 (1)           | 0                       | 1.6 (1)      |
| 胃腸炎        | 1.7 (10)           | 3.2 (8)                  | 3.1 (18)      | 1.6 (1)           | 5.3 (1)                 | 3.3 (2)      |
| 不眠症        | 2.1 (12)           | 2.0 (5)                  | 2.8 (16)      | 1.6 (1)           | 10.5 (2)                | 4.9 (3)      |
| AST 増加     | 1.9 (11)           | 2.0 (5)                  | 2.8 (16)      | 1.6 (1)           | 0                       | 1.6 (1)      |
| 消化不良       | 1.6 (9)            | 2.4 (6)                  | 2.6 (15)      | 3.3 (2)           | 5.3 (1)                 | 4.9 (3)      |
| 嘔吐         | 2.3 (13)           | 0.8 (2)                  | 2.6 (15)      | 1.6 (1)           | 0                       | 1.6 (1)      |
| ALT 増加     | 2.3 (13)           | 0.8 (2)                  | 2.6 (15)      | 1.6 (1)           | 0                       | 1.6 (1)      |
| 湿疹         | 1.6 (9)            | 2.0 (5)                  | 2.4 (14)      | 8.2 (5)           | 10.5 (2)                | 11.5 (7)     |
| 口腔ヘルペス     | 1.6 (9)            | 2.4 (6)                  | 2.4 (14)      | 4.9 (3)           | 5.3 (1)                 | 6.6 (4)      |
| 高コレステロール血症 | 1.9 (11)           | 1.2 (3)                  | 2.4 (14)      | 6.6 (4)           | 0                       | 6.6 (4)      |
| 好中球減少症     | 1.6 (9)            | 1.6 (4)                  | 2.3 (13)      | 4.9 (3)           | 5.3 (1)                 | 6.6 (4)      |
| 胃食道逆流性疾患   | 1.9 (11)           | 0.4 (1)                  | 2.1 (12)      | 6.6 (4)           | 0                       | 6.6 (4)      |
| 肺炎         | 1.0 (6)            | 2.4 (6)                  | 2.1 (12)      | 0                 | 10.5 (2)                | 3.3 (2)      |
| そう痒症       | 1.2 (7)            | 2.0 (5)                  | 2.1 (12)      | 1.6 (1)           | 5.3 (1)                 | 3.3 (2)      |
| 白血球数減少     | 1.6 (9)            | 0.4 (1)                  | 1.7 (10)      | 6.6 (4)           | 0                       | 6.6 (4)      |
| 椎間板突出      | 1.2 (7)            | 0.8 (2)                  | 1.6 (9)       | 6.6 (4)           | 5.3 (1)                 | 8.2 (5)      |
| 腎結石症       | 0.7 (4)            | 2.0 (5)                  | 1.6 (9)       | 1.6 (1)           | 0                       | 1.6 (1)      |
| 大腸ポリープ     | 1.0 (6)            | 0.8 (2)                  | 1.4 (8)       | 6.6 (4)           | 5.3 (1)                 | 8.2 (5)      |
| 歯痛         | 0.5 (3)            | 2.0 (5)                  | 1.4 (8)       | 1.6 (1)           | 0                       | 1.6 (1)      |
| 頸部痛        | 0.3 (2)            | 2.0 (5)                  | 1.2 (7)       | 0                 | 0                       | 0            |
| 口内炎        | 0.9 (5)            | 0.4 (1)                  | 1.0 (6)       | 4.9 (3)           | 5.3 (1)                 | 6.6 (4)      |
| アレルギー性鼻炎   | 0.3 (2)            | 1.2 (3)                  | 0.9 (5)       | 0                 | 15.8 (3)                | 4.9 (3)      |
| 肝機能異常      | 0.5 (3)            | 0.4 (1)                  | 0.7 (4)       | 4.9 (3)           | 5.3 (1)                 | 6.6 (4)      |

発現割合% (例数)、MedDRA/J ver.23.0

本試験のコホート 1 では、2 週目以降に本薬 15 mg から 30 mg への増量が可能であり、15 mg を投与していた期間に発現した有害事象は「15 mg 群」、30 mg へ増量後に発現した有害事象は「15 mg/30 mg 群」で集計された。

表 44 全集団のいずれかの群で 2%以上又は日本人集団のいずれかの群で 2 例以上に認められた副作用 (SA1 集団)

|            | 全集団                |                          |               | 日本人集団             |                         |              |
|------------|--------------------|--------------------------|---------------|-------------------|-------------------------|--------------|
|            | 15 mg 群<br>(574 例) | 15 mg/30 mg 群<br>(249 例) | 合計<br>(574 例) | 15 mg 群<br>(61 例) | 15 mg/30 mg 群<br>(19 例) | 合計<br>(61 例) |
| 全副作用       | 33.6 (193)         | 41.8 (104)               | 46.0 (264)    | 39.3 (24)         | 57.9 (11)               | 55.7 (34)    |
| 血中 CPK 増加  | 5.2 (30)           | 7.6 (19)                 | 8.2 (47)      | 4.9 (3)           | 15.8 (3)                | 9.8 (6)      |
| 带状疱疹       | 4.9 (28)           | 4.8 (12)                 | 7.0 (40)      | 14.8 (9)          | 5.3 (1)                 | 16.4 (10)    |
| 上気道感染      | 4.5 (26)           | 2.4 (6)                  | 5.6 (32)      | 3.3 (2)           | 5.3 (1)                 | 4.9 (3)      |
| 上咽頭炎       | 1.9 (11)           | 3.6 (9)                  | 3.5 (20)      | 4.9 (3)           | 5.3 (1)                 | 6.6 (4)      |
| 潰瘍性大腸炎     | 2.3 (13)           | 2.8 (7)                  | 3.3 (19)      | 0                 | 0                       | 0            |
| 好中球減少症     | 1.4 (8)            | 1.6 (4)                  | 2.1 (12)      | 4.9 (3)           | 5.3 (1)                 | 6.6 (4)      |
| リンパ球減少症    | 1.6 (9)            | 1.6 (4)                  | 2.1 (12)      | 3.3 (2)           | 0                       | 3.3 (2)      |
| 白血球減少症     | 0.9 (5)            | 1.2 (3)                  | 1.4 (8)       | 3.3 (2)           | 10.5 (2)                | 6.6 (4)      |
| 白血球数減少     | 1.2 (7)            | 0                        | 1.2 (7)       | 6.6 (4)           | 0                       | 6.6 (4)      |
| 肺炎         | 0.7 (4)            | 1.2 (3)                  | 1.2 (7)       | 0                 | 10.5 (2)                | 3.3 (2)      |
| 口腔ヘルペス     | 0.5 (3)            | 1.2 (3)                  | 1.0 (6)       | 3.3 (2)           | 5.3 (1)                 | 4.9 (3)      |
| 高コレステロール血症 | 0.9 (5)            | 0.4 (1)                  | 1.0 (6)       | 3.3 (2)           | 0                       | 3.3 (2)      |
| 好中球数減少     | 1.0 (6)            | 0                        | 1.0 (6)       | 3.3 (2)           | 0                       | 3.3 (2)      |
| 脂質異常症      | 0.3 (2)            | 0                        | 0.3 (2)       | 3.3 (2)           | 0                       | 3.3 (2)      |
| 腎機能障害      | 0.3 (2)            | 0                        | 0.3 (2)       | 3.3 (2)           | 0                       | 3.3 (2)      |

発現割合% (例数)、MedDRA/J ver.23.0

本試験のコホート 1 では、2 週目以降に本薬 15 mg から 30 mg への増量が可能であり、15 mg を投与していた期間に発現した有害事象は「15 mg 群」、30 mg へ増量後に発現した有害事象は「15 mg/30 mg 群」で集計された。

SA2 集団のいずれかの群で 5%以上又は日本人集団のいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び SA2 集団のいずれかの群で 3 例以上又は日本人集団のいずれかの群で 2 例以上に認められた副作用は表 45 及び表 46 のとおりであった。

表 45 全集団のいずれかの群で 5%以上又は日本人集団のいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象 (SA2 集団)

|           | 全集団             |                   |                    |                    | 日本人集団           |                   |                   |                   |
|-----------|-----------------|-------------------|--------------------|--------------------|-----------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|           | プラセボ群<br>(51 例) | 7.5 mg 群<br>(1 例) | 15 mg 群<br>(190 例) | 30 mg 群<br>(272 例) | プラセボ群<br>(10 例) | 7.5 mg 群<br>(0 例) | 15 mg 群<br>(40 例) | 30 mg 群<br>(49 例) |
| 全有害事象     | 58.8 (30)       | 100 (1)           | 62.6 (119)         | 62.5 (170)         | 60.0 (6)        | 0                 | 67.5 (27)         | 73.5 (36)         |
| COVID-19  | 5.9 (3)         | 0                 | 6.8 (13)           | 7.7 (21)           | 0               | 0                 | 0                 | 0                 |
| 血中 CPK 増加 | 3.9 (2)         | 0                 | 1.6 (3)            | 7.4 (20)           | 0               | 0                 | 2.5 (1)           | 6.1 (3)           |
| 潰瘍性大腸炎    | 7.8 (4)         | 0                 | 5.8 (11)           | 5.1 (14)           | 10.0 (1)        | 0                 | 5.0 (2)           | 2.0 (1)           |
| 上咽頭炎      | 3.9 (2)         | 0                 | 5.8 (11)           | 4.0 (11)           | 10.0 (1)        | 0                 | 10.0 (4)          | 6.1 (3)           |
| 注射部位疼痛    | 2.0 (1)         | 0                 | 3.2 (6)            | 3.3 (9)            | 0               | 0                 | 5.0 (2)           | 6.1 (3)           |
| 帯状疱疹      | 2.0 (1)         | 0                 | 3.2 (6)            | 3.3 (9)            | 10.0 (1)        | 0                 | 2.5 (1)           | 6.1 (3)           |
| 関節痛       | 5.9 (3)         | 0                 | 3.7 (7)            | 2.9 (8)            | 0               | 0                 | 2.5 (1)           | 2.0 (1)           |
| 好中球数減少    | 0               | 0                 | 3.2 (6)            | 2.6 (7)            | 0               | 0                 | 2.5 (1)           | 6.1 (3)           |
| 頭痛        | 3.9 (2)         | 0                 | 3.7 (7)            | 2.6 (7)            | 0               | 0                 | 0                 | 4.1 (2)           |
| 発熱        | 5.9 (3)         | 0                 | 3.2 (6)            | 2.6 (7)            | 10.0 (1)        | 0                 | 7.5 (3)           | 4.1 (2)           |
| 白血球数減少    | 2.0 (1)         | 0                 | 2.1 (4)            | 2.6 (7)            | 0               | 0                 | 2.5 (1)           | 4.1 (2)           |
| 口腔ヘルペス    | 2.0 (1)         | 0                 | 0.5 (1)            | 2.2 (6)            | 0               | 0                 | 0                 | 8.2 (4)           |
| 好中球減少症    | 2.0 (1)         | 0                 | 0.5 (1)            | 2.2 (6)            | 0               | 0                 | 0                 | 4.1 (2)           |
| 四肢痛       | 3.9 (2)         | 0                 | 1.6 (3)            | 1.8 (5)            | 10.0 (1)        | 0                 | 0                 | 4.1 (2)           |
| リンパ球数減少   | 0               | 0                 | 1.6 (3)            | 1.5 (4)            | 0               | 0                 | 2.5 (1)           | 4.1 (2)           |
| AST 増加    | 0               | 0                 | 0                  | 1.5 (4)            | 0               | 0                 | 0                 | 4.1 (2)           |
| 高脂血症      | 0               | 0                 | 2.6 (5)            | 1.5 (4)            | 0               | 0                 | 7.5 (3)           | 2.0 (1)           |
| 悪心        | 2.0 (1)         | 0                 | 3.2 (6)            | 1.5 (4)            | 0               | 0                 | 5.0 (2)           | 0                 |
| ALT 増加    | 0               | 0                 | 1.1 (2)            | 1.1 (3)            | 0               | 0                 | 0                 | 4.1 (2)           |
| 痔核        | 0               | 0                 | 2.1 (4)            | 1.1 (3)            | 0               | 0                 | 5.0 (2)           | 0                 |
| 椎間板突出     | 2.0 (1)         | 0                 | 1.6 (3)            | 0.7 (2)            | 0               | 0                 | 2.5 (1)           | 4.1 (2)           |
| 咽頭炎       | 2.0 (1)         | 0                 | 0.5 (1)            | 0.7 (2)            | 0               | 0                 | 0                 | 4.1 (2)           |
| 心室性期外収縮   | 0               | 0                 | 0                  | 0.7 (2)            | 0               | 0                 | 0                 | 4.1 (2)           |
| 腸炎        | 0               | 0                 | 0                  | 0.7 (2)            | 0               | 0                 | 0                 | 4.1 (2)           |
| 歯周炎       | 0               | 0                 | 0                  | 0.7 (2)            | 0               | 0                 | 0                 | 4.1 (2)           |
| 皮脂欠乏性湿疹   | 0               | 0                 | 0                  | 0.7 (2)            | 0               | 0                 | 0                 | 4.1 (2)           |
| 背部痛       | 5.9 (3)         | 0                 | 1.1 (2)            | 0.7 (2)            | 0               | 0                 | 2.5 (1)           | 0                 |

発現割合% (例数)

MedDRA/J ver.23.0

表 46 全集団のいずれかの群で 3 例以上又は日本人集団のいずれかの群で 2 例以上に認められた副作用（SA2 集団）

|           | 全集団             |                   |                    |                    | 日本人集団           |                   |                   |                   |
|-----------|-----------------|-------------------|--------------------|--------------------|-----------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|           | プラセボ群<br>(51 例) | 本薬群               |                    |                    | プラセボ群<br>(10 例) | 本薬群               |                   |                   |
|           |                 | 7.5 mg 群<br>(1 例) | 15 mg 群<br>(190 例) | 30 mg 群<br>(272 例) |                 | 7.5 mg 群<br>(0 例) | 15 mg 群<br>(40 例) | 30 mg 群<br>(49 例) |
| 全副作用      | 25.5 (13)       | 0                 | 18.9 (36)          | 26.1 (71)          | 30.0 (3)        | 0                 | 17.5 (7)          | 30.6 (15)         |
| 血中 CPK 増加 | 2.0 (1)         | 0                 | 0.5 (1)            | 4.4 (12)           | 0               | 0                 | 0                 | 2.0 (1)           |
| 帯状疱疹      | 2.0 (1)         | 0                 | 2.6 (5)            | 2.9 (8)            | 10.0 (1)        | 0                 | 2.5 (1)           | 6.1 (3)           |
| 白血球減少症    | 2.0 (1)         | 0                 | 1.1 (2)            | 2.2 (6)            | 0               | 0                 | 2.5 (1)           | 2.0 (1)           |
| 好中球数減少    | 0               | 0                 | 2.1 (4)            | 1.8 (5)            | 0               | 0                 | 0                 | 6.1 (3)           |
| 好中球減少症    | 2.0 (1)         | 0                 | 0.5 (1)            | 1.8 (5)            | 0               | 0                 | 0                 | 2.0 (1)           |
| 潰瘍性大腸炎    | 3.9 (2)         | 0                 | 0.5 (1)            | 1.8 (5)            | 10.0 (1)        | 0                 | 0                 | 0                 |
| 白血球数減少    | 2.0 (1)         | 0                 | 1.6 (3)            | 1.5 (4)            | 0               | 0                 | 0                 | 4.1 (2)           |
| リンパ球数減少   | 0               | 0                 | 1.1 (2)            | 1.5 (4)            | 0               | 0                 | 0                 | 4.1 (2)           |
| AST 増加    | 0               | 0                 | 0                  | 1.1 (3)            | 0               | 0                 | 0                 | 2.0 (1)           |
| 発疹        | 0               | 0                 | 0                  | 1.1 (3)            | 0               | 0                 | 0                 | 2.0 (1)           |
| ざ瘡        | 0               | 0                 | 2.6 (5)            | 1.1 (3)            | 0               | 0                 | 2.5 (1)           | 0                 |
| 関節痛       | 3.9 (2)         | 0                 | 1.1 (2)            | 1.1 (3)            | 0               | 0                 | 0                 | 0                 |
| 尿蛋白       | 2.0 (1)         | 0                 | 0                  | 1.1 (3)            | 0               | 0                 | 0                 | 0                 |
| COVID-19  | 0               | 0                 | 0                  | 1.1 (3)            | 0               | 0                 | 0                 | 0                 |
| 便秘        | 0               | 0                 | 1.6 (3)            | 0.4 (1)            | 0               | 0                 | 2.5 (1)           | 0                 |

発現割合% (例数)

MedDRA/J ver.23.0

SA1 集団において、死亡例は本薬 15 mg で 1 例（脳損傷<sup>17)</sup>）及び 15 mg/30 mg 群で 1 例（血管肉腫<sup>18)</sup>）に認められた。重篤な有害事象は、16.4%（94/574 例、15 mg 群 10.6%〈61/574 例〉及び 15 mg/30 mg 群 15.3%〈38/249 例〉）に認められた（表 47）。重篤な副作用は、4.5%（26/574 例、15 mg 群 2.1%〈12/574 例〉及び 15 mg/30 mg 群 6.4%〈16/249 例〉）に認められ、転帰は、帯状疱疹及び深部静脈血栓症各 2 例並びに低リン血症、肺塞栓症、伝染性単核症、直腸膿瘍、心嚢液貯留、心膜炎及び胸水未回復であったことを除き、いずれも回復であった（表 48）。投与中止に至った有害事象は、15 mg 群 6.3%（36/574 例）及び 15 mg/30 mg 群 10.8%（27/249 例）に認められた（表 49）。投与中止に至った副作用は、4.0%（23/574 例、15 mg 群 1.7%〈10/574 例〉及び 15 mg/30 mg 群 5.2%〈13/249 例〉）に認められ、転帰は、リンパ球減少症、潰瘍性大腸炎及び ALT 増加各 2 例並びに帯状疱疹 1 例、肝酵素上昇、結核、大腸ポリープ、硬化性胆管炎、深部静脈血栓症、肺塞栓症、腹部痛、低リン血症、リンパ球数減少、結腸異形成、真菌性性器感染及び AST 増加が未回復であったことを除き、いずれも回復であった（表 50）。日本人集団について、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、13.1%（8/61 例、15 mg 群 11.5%〈7/61 例：帯状疱疹 2 例、腹部痛、胃食道逆流性疾患、大腸ポリープ、腎盂腎炎、背部痛、椎間板突出、腰部脊柱管狭窄症、大脳障害、頭痛及び腎結石症各 1 例、重複あり〉及び 15 mg/30 mg 群 10.5%〈2/19 例：潰瘍性大腸炎、COVID-19、骨壊死及び尿管結石症各 1 例、重複あり〉）に認められた。重篤な副作用は、4.9%（3/61 例、15 mg 群 3.3%〈2/61 例：帯状疱疹 2 例〉及び 15 mg/30 mg 群 5.2%〈1/19 例：COVID-19〉）に認められ、転帰は、帯状疱疹 1 例が未回復であったことを除き、いずれも回復であった。投与中止に至った有害事象は、9.8%（6/61 例、15 mg 群 4.9%〈3/61 例：γ-GTP 増加、ざ瘡及び深部静脈血栓症各 1 例〉及び 15 mg/30 mg 群 15.8%〈3/19 例：潰瘍性大腸炎、肺炎及びリンパ球数減少各 1 例〉）に認めら

<sup>17)</sup> 5 歳外国人女性。本薬投与開始 1181 日目にオピオイド過量投与により、救急搬送された。ナロキソンを投与され、同日退院したものの、本薬投与開始後 1186 日目に心停止状態で救急搬送され、ナロキソンを投与されたものの反応がなく、CT でびまん性酸素欠乏障害が認められ、翌日死亡した。いずれの死亡に至った有害事象も、治験薬との因果関係は治験責任医師により「関連なし」と判断された。

<sup>18)</sup> 2 歳外国人男性。本薬投与開始 546 日目に自転車乗車時に息切れ、胸部重圧感及び失神を発現し、救急搬送された。心膜炎及び心タンポナーデを伴う心嚢液貯留と診断され、心嚢液穿刺の結果、培養でキューティバクテリウム・アクネス（グラム陽性桿菌）が検出され、心膜切開が行われ、本薬投与開始 562 日目に退院した。その後、本薬投与開始 623 日目に息切れ及び動悸を突然発症したため再入院となった。PET/CT で心臓周囲の腫瘍量の増加が認められ、類上皮血管肉腫と診断された。当該診断後 40 日後に、腫瘍進展によると考えられるショックが原因で死亡した。血管肉腫と治験薬との因果関係は治験責任医師により「関連あり」と判断された。

れた。投与中止に至った副作用は、3.3%（2/61 例、15 mg/30 mg 群 10.5%（2/19 例：肺炎及びリンパ球数減少））に認められ、転帰は肺炎が回復、リンパ球数減少は未回復であった。

表 47 重篤な有害事象（SA1 集団）

| 事象名                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 潰瘍性大腸炎 18 例、COVID-19、胃腸炎、肺炎 各 4 例、COVID-19 肺炎、帯状疱疹、腎結石症 各 3 例、イレウス、単径ヘルニア、クロストリジウム・ディフィシル感染、敗血症、頭痛、失神、腎仙痛、尿管結石症、肺塞栓症、深部静脈血栓症 各 2 例、小球性貧血、急性心筋梗塞、不安定狭心症、心房細動、心筋梗塞、心嚢液貯留、心膜炎、心室性頻脈、腹痛、裂肛、下痢、胃炎、胃食道逆流性疾患、腸閉塞、大腸穿孔、大腸ポリープ、悪心、嘔吐、胸痛、異形成、疲労、倦怠感、疼痛、腹部膿瘍、虫垂炎、気管支炎、感染性胆嚢炎、医療機器関連敗血症、大腸菌感染、大腸菌性敗血症、消化管感染、ヘリコバクター性胃炎、伝染性単核症、精巣炎、毛嚢嚢胞、細菌性肺炎、ウイルス性肺炎、腎盂腎炎、直腸膿瘍、挫傷、腓骨骨折、過量投与、処置後出血、術後イレウス、処置による腸管穿孔、橈骨骨折、肋骨骨折、腱断裂、脛骨骨折、子宮穿孔、低リン血症、背部痛、椎間板障害、椎間板突出、腰部脊柱管狭窄症、骨壊死、四肢痛、横紋筋融解症、肩回旋筋腱板症候群、脊柱変形、変形性脊椎症、結腸膿瘍、血管肉腫、基底細胞癌、乳癌、精巣（純粋）セミノーマ、精巣癌、甲状腺腫、健忘、脳損傷、手根管症候群、大脳障害、構語障害、ラクナ梗塞、片頭痛、発作様現象、自然流産、双極 1 型障害、うつ病、自殺企図、膀胱タンポナーデ、尿路結石、尿管閉塞、子宮頸部障害、子宮頸部の炎症、前立腺炎、口腔咽頭痛、喘息、胸水、肺腫瘍、静脈瘤、静脈血栓症 各 1 例 |

MedDRA/J ver. 23.0

本試験のコホート 1 では、2 週目以降に本薬 15 mg から 30 mg への増量が可能であるが、増量前後で群を分けず合計（574 例）として集計した結果を示した。

表 48 重篤な副作用（SA1 集団）

| 事象名                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 帯状疱疹 3 例、肺炎、潰瘍性大腸炎、深部静脈血栓症 各 2 例、低リン血症、COVID-19 肺炎、静脈血栓症、急性心筋梗塞、気管支炎、口腔咽頭痛、構語障害、腸閉塞、下痢、疲労、倦怠感、嘔吐、片頭痛、感染性胆嚢炎、肺塞栓症、伝染性単核症、失神、腹部膿瘍、腎仙痛、直腸膿瘍、心嚢液貯留、心膜炎、胸水、血管肉腫、COVID-19、胃腸炎、基底細胞癌、前立腺炎、敗血症、クロストリジウム・ディフィシル感染、横紋筋融解症 各 1 例 |

MedDRA/J ver. 23.0

本試験のコホート 1 では、2 週目以降に本薬 15 mg から 30 mg への増量が可能であるが、増量前後で群を分けず合計（574 例）として集計した結果を示した。

表 49 投与中止に至った有害事象（SA1 集団）

| 事象名                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 潰瘍性大腸炎 23 例、リンパ球減少症、結腸異形成、帯状疱疹、ALT 増加、深部静脈血栓症 各 2 例、小球性貧血、急性心筋梗塞、腹痛、クローン病、イレウス、大腸ポリープ、悪心、脾炎、異形成、硬化性胆管炎、腹部膿瘍、真菌性性器感染、肺炎、結核、処置による腸管穿孔、子宮穿孔、AST 増加、血中 CPK 増加、γ-GTP 増加、肝酵素上昇、B 型肝炎 DNA 測定陽性、リンパ球数減少、低リン血症、関節痛、筋肉痛、横紋筋融解症、結腸膿瘍、血管肉腫、乳癌、喉頭扁平上皮癌、精巣（純粋）セミノーマ、精巣癌、健忘、脳損傷、頭痛、ラクナ梗塞、発作様現象、自然流産、肺塞栓症、ざ瘡、静脈血栓症 各 1 例 |

MedDRA/J ver. 23.0

本試験のコホート 1 では、2 週目以降に本薬 15 mg から 30 mg への増量が可能であるが、増量前後で群を分けず合計（574 例）として集計した結果を示した。

表 50 投与中止に至った副作用（SA1 集団）

| 事象名                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| リンパ球減少症、潰瘍性大腸炎、ALT 増加、帯状疱疹 各 2 例、静脈血栓症、急性心筋梗塞、肝酵素上昇、結核、大腸ポリープ、硬化性胆管炎、深部静脈血栓症、肺塞栓症、腹痛、腹部膿瘍、血管肉腫、低リン血症、肺炎、リンパ球数減少、結腸異形成、真菌性性器感染、血中 CPK 増加、脾炎、AST 増加、横紋筋融解症 各 1 例 |

MedDRA/J ver. 23.0

本試験のコホート 1 では、2 週目以降に本薬 15 mg から 30 mg への増量が可能であるが、増量前後で群を分けず合計（574 例）として集計した結果を示した。

SA2 集団において、死亡例は本薬 30 mg 群で 2 例（膵腺癌<sup>19)</sup> 並びに COVID-19 及び肺塞栓症<sup>20)</sup>）認められた。重篤な有害事象は、プラセボ群 7.8%（4/51 例）、7.5 mg 群 100%（1/1 例）、15 mg 群 7.9%（15/190 例）及び 30 mg 群 10.7%（29/272 例）に認められた（表 51）。重篤な副作用は、プラセボ群 3.9%（2/51 例：帯状疱疹及び胃腸炎各 1 例）、15 mg 群 1.6%（3/190 例：耳帯状疱疹、蜂巣炎及び COVID-19 肺炎各 1 例）及び 30 mg 群 2.6%（7/272 例：帯状疱疹 2 例、頸髄圧迫、脊髄症、COVID-19 肺炎、サイトメガロウイルス感染、COVID-19 及び肺塞栓症各 1 例〈重複あり〉）に認められ、転帰は、15 mg 群の耳

<sup>19)</sup> 71 歳外国人女性。腹痛が持続し、本薬投与開始 403 日目に救急治療室を受診し、CT 及び MRI で、肝転移を有する膵癌（膵腺癌）と診断された。ゲムシタビンとアルブミン懸濁型パクリタキセルとの併用による化学療法が行われたものの、1 カ月後の本薬投与開始 434 日目に死亡した。膵腺癌と治験薬との因果関係は治験責任医師により「関連なし」と判断された。

<sup>20)</sup> 51 歳外国人男性。本薬投与開始 603 日目に COVID-19 が悪化し、本薬投与開始 619 日目に肺塞栓症を発現し、同日 COVID-19 及び肺塞栓症により死亡した。COVID-19 及び肺塞栓症と治験薬との因果関係は治験責任医師により「関連なし」と判断された。

带状疱疹及び肺塞栓症並びに 30 mg 群の带状疱疹 1 例及びサイトメガロウイルス感染が未回復であったことを除き、いずれも回復であった。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 5.9% (3/51 例)、15 mg 群 5.3% (10/190 例) 及び 30 mg 群 4.0% (11/272 例) に認められた (表 52)。投与中止に至った副作用は、プラセボ群 3.9% (2/51 例：潰瘍性大腸炎 2 例)、15 mg 群 1.6% (3/190 例：潰瘍性大腸炎、腹痛及び带状疱疹各 1 例) 及び 30 mg 群 1.5% (4/272 例：頸髄圧迫、脊髄症、白血球数減少、クロストリジウム・ディフィシレ感染及び肺塞栓症各 1 例〈重複あり〉) に認められ、転帰は、プラセボ群の潰瘍性大腸炎 1 例並びに 15 mg 群の潰瘍性大腸炎及び腹痛が未回復であったことを除き、いずれも回復であった。

日本人集団について、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群 10.0% (1/10 例：带状疱疹)、15 mg 群 5.0% (2/40 例：完全房室ブロック及び肛門性器疣贅各 1 例) 及び 30 mg 群 12.2% (6/49 例：潰瘍性大腸炎、埋伏歯、胆嚢炎、虫垂炎、サイトメガロウイルス感染及び带状疱疹各 1 例) に認められた。重篤な副作用は、プラセボ群 10.0% (1/10 例：带状疱疹) 及び 30 mg 群 4.1% (2/49 例：带状疱疹及びサイトメガロウイルス感染) に認められ、転帰は、30 mg 群のサイトメガロウイルス感染が未回復であったことを除き、いずれも回復であった。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 10.0% (1/10 例：潰瘍性大腸炎)、15 mg 群 5.0% (2/40 例：網膜静脈閉塞及び带状疱疹各 1 例) 及び 30 mg 群 6.1% (3/49 例：潰瘍性大腸炎、虫垂炎及び白血球数減少各 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 10.0% (1/10 例：潰瘍性大腸炎)、15 mg 群 2.5% (1/40 例：带状疱疹) 及び 30 mg 群 2.0% (1/49 例：白血球数減少) に認められ、転帰は、プラセボ群の潰瘍性大腸炎が未回復であったことを除き、いずれも回復であった。

表 51 重篤な有害事象 (SA2 集団)

| 投与群                | 事象名                                                                                                                                                                               |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| プラセボ群<br>(51 例)    | 潰瘍性大腸炎、胃腸炎、带状疱疹、頭痛 各 1 例                                                                                                                                                          |
| 7.5 mg 群<br>(1 例)  | 尿路性敗血症 1 例                                                                                                                                                                        |
| 15 mg 群<br>(190 例) | COVID-19 肺炎 4 例、完全房室ブロック、COVID-19、蜂巣炎、耳带状疱疹、術後創感染、企図の過量投与、脛骨骨折、エナメル上皮腫、肛門性器疣贅、前立腺癌、子宮平滑筋腫、不安、うつ病、自殺念慮、子宮内膜症、肺塞栓症 各 1 例                                                            |
| 30 mg 群<br>(272 例) | COVID-19 肺炎 7 例、COVID-19、肺塞栓症 各 4 例、肛門膿瘍、虫垂炎、带状疱疹 各 2 例、回転性めまい、無水晶体眼、角膜浮腫、痔瘻、潰瘍性大腸炎、単径ヘルニア、埋伏歯、胆嚢炎、サイトメガロウイルス感染、滑液包炎、膵腺癌、子宮頸部扁平上皮癌、頸髄圧迫、脊髄症、不安、うつ病、薬物依存、急性腎障害、膀胱結石、良性前立腺肥大症 各 1 例 |

MedDRA/J ver. 23.0

表 52 投与中止に至った有害事象 (SA2 集団)

| 投与群                | 事象名                                                                                                         |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| プラセボ群<br>(51 例)    | 潰瘍性大腸炎 3 例                                                                                                  |
| 15 mg 群<br>(190 例) | 潰瘍性大腸炎 3 例、網膜静脈閉塞、腹痛、直腸異形成、異形成、COVID-19 肺炎、带状疱疹、前立腺癌、末梢静脈疾患 各 1 例                                           |
| 30 mg 群<br>(272 例) | 肺塞栓症 3 例、潰瘍性大腸炎 2 例、虫垂炎、COVID-19、クロストリジウム・ディフィシレ感染、白血球数減少、高ナトリウム血症、膵腺癌、髄膜腫、子宮頸部扁平上皮癌、頸髄圧迫、脊髄症、深部静脈血栓症 各 1 例 |

MedDRA/J ver. 23.0

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 UC 患者を対象とした国際共同試験への日本人患者の組入れについて

申請者は、第 II 相及び第 III 相寛解導入期試験 (M14-234 試験 SS 1、M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験) に日本人患者を組み入れたことについて、以下のように説明した。

内因性民族的要因について、本薬の薬物動態は、国内外の健康成人を対象とした臨床試験において、臨床的に問題となる違いは認められないことを初回申請時の審査において確認されている (「リンヴォック錠」)

ク錠 7.5 mg、同錠 15 mg」審査報告書（令和元年 11 月 14 日）。また、国内外の UC 患者における本薬の薬物動態についても、臨床上問題となるような大きな差異は認められなかった（6.2.1 参照）。外因性民族的要因については、UC における医療環境は本邦と欧米で類似している。また、有効性評価の指標とした Adapted Mayo スコアは、UC の評価において一般的に用いられている Mayo スコアを構成するサブスコアのうち、医師による包括的評価を除く排便回数、直腸出血、内視鏡検査により評価するものであり、当該スコアを用いて本薬の有効性評価を行うことは問題ないと考えられる。以上より、国際共同試験に日本人患者を組み入れたことは問題ないとする。

機構は、UC 患者を対象とした国際共同試験に日本人患者を組み入れたことは差し支えないとする。

## 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 UC 患者に対する本薬の寛解導入効果及び維持効果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 主要評価項目の結果について

申請者は、第 II 相及び第 III 相寛解導入期試験（M14-234 試験 SS 1、M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験）の主要評価項目の結果について、以下のように説明している。

第 II 相及び第 III 相寛解導入期試験（M14-234 試験 SS 1、M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験）の主要評価項目である「8 週時の臨床的寛解率」について、第 II 相試験（M14-234 試験 SS 1）においてはプラセボ群に対し本薬 45 mg 群で高く（表 9）、第 III 相試験 2 試験（M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験）においては本薬 45 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証された（表 18 及び表 23）。また、第 II 相及び第 III 相寛解導入期試験（M14-234 試験 SS 1、M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験）における全集団及び日本人集団の主要評価項目の結果は表 53 のとおりであり、全集団と日本人集団とで同様の傾向が認められた。

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

表 53 第 II 相及び第 III 相寛解導入期試験（M14-234 試験 SS 1、M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験）における  
8 週時の臨床的寛解率

（有効性解析対象集団、NRI〈M14-234 試験 SS 1〉／ITT1 集団、NRI-C<sup>a)</sup>〈M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験〉）

|                               | M14-234 試験 SS 1     |                         |                      |                         | M14-234 試験 SS 2      |                          |                     |                         | M14-675 試験           |                          |                      |                         |
|-------------------------------|---------------------|-------------------------|----------------------|-------------------------|----------------------|--------------------------|---------------------|-------------------------|----------------------|--------------------------|----------------------|-------------------------|
|                               | 全集団                 |                         | 日本人集団                |                         | 全集団                  |                          | 日本人集団               |                         | 全集団                  |                          | 日本人集団                |                         |
|                               | プラセボ群<br>(46 例)     | 本薬<br>45 mg 群<br>(56 例) | プラセボ群<br>(4 例)       | 本薬<br>45 mg 群<br>(10 例) | プラセボ群<br>(154 例)     | 本薬<br>45 mg 群<br>(319 例) | プラセボ群<br>(23 例)     | 本薬<br>45 mg 群<br>(55 例) | プラセボ群<br>(174 例)     | 本薬<br>45 mg 群<br>(341 例) | プラセボ群<br>(29 例)      | 本薬<br>45 mg 群<br>(52 例) |
| 臨床的寛解率%<br>(例数) <sup>b)</sup> | 0                   | 21.4<br>(12)            | 0                    | 20.0<br>(2)             | 4.8<br>(7)           | 26.1<br>(83)             | 8.7<br>(2)          | 30.9<br>(17)            | 4.1<br>(7)           | 33.5<br>(114)            | 3.4<br>(1)           | 30.8<br>(16)            |
| プラセボ群との差<br>[95%信頼区間]         | 21.1<br>[8.6, 33.6] |                         | 20.0<br>[-4.8, 44.8] |                         | 21.6<br>[15.8, 27.4] |                          | 22.2<br>[5.4, 39.0] |                         | 29.0<br>[23.2, 34.7] |                          | 27.3<br>[13.1, 41.5] |                         |

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) M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験では、寛解率は欠測値を NRI-C で補完し Rubin's rule を用いて算出されたため、寛解を達成した被験者例数は、寛解率と評価人数により算出された

### 7.R.2.1.2 主な副次評価項目の結果について

申請者は、第 II 相及び第 III 相寛解導入期試験（M14-234 試験 SS 1、M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 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。

第 II 相及び第 III 相寛解導入期試験（M14-234 試験 SS 1、M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験）の主な副次評価項目である「8 週時の内視鏡的改善率」、「8 週時の臨床的改善率」及び「8 週時の内視鏡的寛解率」は表 54 のとおりであり、いずれの評価項目もプラセボ群に比べて本薬 45 mg 群で高い傾向が認められた。日本人集団においても全集団と同様にいずれの評価項目もプラセボ群に比べて本薬 45 mg 群で高い傾向が認められた。

表 54 第 II 相及び第 III 相寛解導入期試験（M14-234 試験 SS 1、M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験）の  
主な副次評価項目の結果

（有効性解析対象集団、NRI〈M14-234 試験 SS 1〉／ITT1 集団、NRI-C<sup>a)</sup>〈M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験〉）

|                                               | M14-234 試験 SS 1      |                         |                       |                         | M14-234 試験 SS 2      |                          |                      |                         | M14-675 試験           |                          |                      |                         |
|-----------------------------------------------|----------------------|-------------------------|-----------------------|-------------------------|----------------------|--------------------------|----------------------|-------------------------|----------------------|--------------------------|----------------------|-------------------------|
|                                               | 全集団                  |                         | 日本人集団                 |                         | 全集団                  |                          | 日本人集団                |                         | 全集団                  |                          | 日本人集団                |                         |
|                                               | プラセボ群<br>(46 例)      | 本薬<br>45 mg 群<br>(56 例) | プラセボ群<br>(4 例)        | 本薬<br>45 mg 群<br>(10 例) | プラセボ群<br>(154 例)     | 本薬<br>45 mg 群<br>(319 例) | プラセボ群<br>(23 例)      | 本薬<br>45 mg 群<br>(55 例) | プラセボ群<br>(174 例)     | 本薬<br>45 mg 群<br>(341 例) | プラセボ群<br>(29 例)      | 本薬<br>45 mg 群<br>(52 例) |
| 内視鏡的改善率 <sup>b)</sup> %<br>(例数) <sup>c)</sup> | 2.2<br>(1)           | 35.7<br>(20)            | 0                     | 20.0<br>(2)             | 7.4<br>(11)          | 36.3<br>(116)            | 8.7<br>(2)           | 36.4<br>(20)            | 8.3<br>(14)          | 44.0<br>(150)            | 6.9<br>(2)           | 38.5<br>(20)            |
| プラセボ群との差<br>[95%信頼区間]                         | 35.4<br>[19.2, 51.7] |                         | 20.0<br>[-4.8, 44.8]  |                         | 29.3<br>[22.6, 35.9] |                          | 27.7<br>[10.5, 44.8] |                         | 35.1<br>[28.6, 41.6] |                          | 31.6<br>[15.4, 47.7] |                         |
| 臨床的改善率 <sup>d)</sup> %<br>(例数) <sup>e)</sup>  | 13.0<br>(6)          | 55.4<br>(31)            | 0                     | 80.0<br>(8)             | 27.3<br>(42)         | 72.6<br>(232)            | 17.4<br>(4)          | 76.4<br>(42)            | 25.4<br>(44)         | 74.5<br>(254)            | 24.1<br>(7)          | 78.8<br>(41)            |
| プラセボ群との差<br>[95%信頼区間]                         | 45.1<br>[26.2, 63.9] |                         | 80.0<br>[55.2, 100.0] |                         | 46.3<br>[38.4, 54.2] |                          | 59.0<br>[39.8, 78.1] |                         | 49.4<br>[41.7, 57.1] |                          | 54.7<br>[35.6, 73.8] |                         |
| 内視鏡的寛解率 <sup>e)</sup> %<br>(例数) <sup>e)</sup> | 0                    | 17.9<br>(10)            | 0                     | 20.0<br>(2)             | 1.3<br>(2)           | 13.7<br>(44)             | 0                    | 12.7<br>(7)             | 1.7<br>(3)           | 18.2<br>(62)             | 0                    | 11.5<br>(6)             |
| プラセボ群との差<br>[95%信頼区間]                         | 17.8<br>[5.8, 29.9]  |                         | 20.0<br>[-4.8, 44.8]  |                         | 12.7<br>[8.4, 17.0]  |                          | 12.7<br>[3.9, 21.5]  |                         | 15.9<br>[11.4, 20.3] |                          | 11.5<br>[2.9, 20.2]  |                         |

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onder補完法

b) 内視鏡サブスコアが 0 又は 1 の場合

c) M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験では、寛解率又は改善率は欠測値を NRI-C で補完し Rubin's rule を用いて算出されたため、寛解又は改善を達成した被験者例数は、寛解率又は改善率と評価人数により算出された

d) Adapted Mayo スコアのベースラインからの減少が 2 以上かつ 30%以上、更に RBS の減少が 1 以上又は RBS が 1 以下

e) 内視鏡サブスコアが 0 の場合

### 7.R.2.1.3 患者背景別の有効性について

申請者は、第 II 相及び第 III 相寛解導入期試験（M14-234 試験 SS 1、M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験）における患者背景別の臨床的寛解率について、以下のように説明している。

導入期における主な患者背景別の「8 週時の臨床的寛解率」は表 55 のとおりであり、いずれの部分集団でも本薬 45 mg 群ではプラセボ群と比較して臨床的寛解率が高い傾向が認められた。

表 55 主な患者背景別の 8 週時の臨床的寛解率  
(第 II 相及び第 III 相寛解導入期試験 (M14-234 試験 SS 1、M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験)、  
有効性解析対象集団、NRI (M14-234 試験 SS 1) / ITT1 集団、NRI-C<sup>a)</sup> (M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験))

|                                  |                      | M14-234 試験 SS 1 |                      | M14-234 試験 SS 2  |                       | M14-675 試験       |                       |
|----------------------------------|----------------------|-----------------|----------------------|------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|
|                                  |                      | プラセボ群<br>(46 例) | 本薬 45 mg 群<br>(56 例) | プラセボ群<br>(154 例) | 本薬 45 mg 群<br>(319 例) | プラセボ群<br>(174 例) | 本薬 45 mg 群<br>(341 例) |
| 性                                | 男性                   | 0 (0/29)        | 10.8 (4/37)          | 6.5 (6/97)       | 24.4 (48/198)         | 4.8 (5/107)      | 26.6 (57/214)         |
|                                  | 女性                   | 0 (0/17)        | 42.1 (8/19)          | 1.8 (1/57)       | 28.9 (35/121)         | 3.0 (2/67)       | 45.0 (57/127)         |
| 年齢                               | 中央値 <sup>b)</sup> 以下 | 0 (0/24)        | 18.9 (7/37)          | 4.4 (3/75)       | 27.9 (46/164)         | 2.5 (2/85)       | 35.0 (62/177)         |
|                                  | 中央値 <sup>b)</sup> 超  | 0 (0/22)        | 26.3 (5/19)          | 5.1 (4/79)       | 24.3 (38/155)         | 5.6 (5/89)       | 31.8 (52/164)         |
| ベースライン時の<br>ステロイド使用              | なし                   | 0 (0/20)        | 28.6 (8/28)          | 5.4 (5/93)       | 27.3 (53/195)         | 4.1 (4/102)      | 35.9 (80/223)         |
|                                  | あり                   | 0 (0/26)        | 14.3 (4/28)          | 3.8 (2/61)       | 24.3 (30/124)         | 4.2 (3/72)       | 28.8 (34/118)         |
| ベースライン時の<br>Adapted Mayo スコア     | 7 点以下                | 0 (0/27)        | 26.3 (10/38)         | 5.3 (5/94)       | 26.6 (52/195)         | 2.1 (2/103)      | 38.1 (78/205)         |
|                                  | 8 点以上                | 0 (0/19)        | 11.8 (2/17)          | 3.9 (2/60)       | 25.6 (31/123)         | 7.0 (5/71)       | 26.7 (36/135)         |
| ベースライン時の Full<br>Mayo スコア        | 9 点以下                | 0 (0/20)        | 33.3 (10/30)         | 3.8 (3/79)       | 27.7 (45/162)         | 0.2 (0/86)       | 40.1 (64/160)         |
|                                  | 10 点以上               | 0 (0/26)        | 8.0 (2/25)           | 5.8 (4/75)       | 24.7 (38/156)         | 8.0 (7/88)       | 27.8 (50/180)         |
| 過去の抗 TNF 抗体<br>の使用 <sup>c)</sup> | なし                   | 0 (0/12)        | 37.5 (6/16)          | 9.7 (7/72)       | 34.3 (50/146)         | 6.0 (5/83)       | 37.7 (63/167)         |
|                                  | あり                   | 0 (0/34)        | 15.0 (6/40)          | 0 (0/4)          | 60.0 (3/5)            | 0 (0/2)          | 0 (0/1)               |
| 過去の生物学的製剤<br>の使用 <sup>c)</sup>   | なし                   | 0 (0/11)        | 46.2 (6/13)          | 9.7 (7/72)       | 33.9 (49/145)         | 6.2 (5/81)       | 38.0 (63/166)         |
|                                  | あり                   | 0 (0/35)        | 14.0 (6/43)          | 0 (0/4)          | 66.7 (4/6)            | 0 (0/4)          | 0 (0/2)               |
| 体重                               | 中央値 <sup>d)</sup> 以下 | 0 (0/20)        | 16.2 (6/37)          | 5.9 (4/74)       | 30.5 (49/162)         | 2.3 (2/87)       | 32.9 (57/173)         |
|                                  | 中央値 <sup>d)</sup> 超  | 0 (0/26)        | 31.6 (6/19)          | 3.8 (3/80)       | 21.6 (34/157)         | 5.9 (5/87)       | 34.0 (57/168)         |
| ベースライン時の<br>病型                   | 全大腸炎型                | 0 (0/28)        | 16.7 (5/30)          | 4.2 (3/80)       | 23.0 (37/161)         | 2.3 (2/86)       | 30.7 (54/176)         |
|                                  | 全大腸炎型以外              | 0 (0/18)        | 26.9 (7/26)          | 5.4 (4/74)       | 29.3 (46/158)         | 5.9 (5/88)       | 36.5 (60/165)         |
| 罹病期間                             | 中央値 <sup>e)</sup> 以下 | 0 (0/24)        | 18.5 (5/27)          | 7.7 (6/82)       | 32.8 (51/155)         | 3.4 (3/93)       | 27.7 (46/166)         |
|                                  | 中央値 <sup>e)</sup> 超  | 0 (0/22)        | 24.1 (7/29)          | 1.4 (1/72)       | 19.8 (32/164)         | 4.9 (4/81)       | 39.0 (68/175)         |
| ベースライン時の<br>高感度 CRP 値            | 5 mg/L 以下            | 0 (0/21)        | 20.8 (5/24)          | 2.9 (2/80)       | 31.0 (55/178)         | 3.6 (3/89)       | 36.3 (70/193)         |
|                                  | 5mg/L 超              | 0 (0/25)        | 21.9 (7/32)          | 6.8 (5/74)       | 20.0 (28/141)         | 4.7 (4/85)       | 29.8 (44/148)         |
| 生物学的製剤抵抗性 <sup>f)</sup>          | なし                   | 0 (0/12)        | 42.9 (6/14)          | 9.2 (7/76)       | 35.2 (53/151)         | 5.9 (5/85)       | 37.5 (63/168)         |
|                                  | あり                   | 0 (0/34)        | 14.3 (6/42)          | 0.4 (0/78)       | 17.9 (30/168)         | 2.4 (2/89)       | 29.6 (51/173)         |

寛解率% (例数)

寛解率は欠測値を NRI-C で補完し Rubin's rule を用いて算出されたため、M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験の臨床的寛解達成例数は、臨床的寛解率と評価例数により算出された

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nder補完法

b) 年齢の中央値: M14-234 試験 SS 1 41 歳、M14-234 試験 SS 2 43 歳、M14-675 試験 40 歳

c) 従来の治療に対して効果不十分、効果減弱又は不耐容を示すものの生物学的製剤は無効ではない被験者における臨床的寛解率

d) 体重の中央値: M14-234 試験 SS 1 72 kg、M14-234 試験 SS 2 69.6 kg、M14-675 試験 71.6 kg

e) 罹病期間の中央値: M14-234 試験 SS 1 6.3 年、M14-234 試験 SS 2 6.4 年、M14-675 試験 5.4 年

f) 生物学的製剤抵抗性ありは、生物学的製剤に対して効果不十分、効果減弱又は不耐容であった被験者、生物学的製剤抵抗性なしは、従来の治療に対して効果不十分、効果減弱又は不耐容を示すものの生物学的製剤は無効ではない被験者と定義された。

機構は、7.R.2.1.1~7.R.2.1.3 を踏まえ、導入期の本薬の有効性について以下のように考える。

第 II 相及び第 III 相寛解導入期試験 (M14-234 試験 SS 1、M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験) において、主要評価項目である「8 週時の臨床的寛解率」は、第 II 相試験 (M14-234 試験 SS 1) ではプラセボ群に対し本薬 45 mg 群で高く、第 III 相試験 2 試験 (M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験) では、本薬 45 mg 群のプラセボ群に対する優越性が示された。日本人集団においても、症例数が限られていることに留意する必要性はあるものの、本薬 45 mg 群ではプラセボ群よりも臨床的寛解率は高く、全集団の結果と矛盾する結果は認められなかった (表 53)。また、主な副次評価項目の結果及び患者背景別の結果について特段問題は認められなかった (表 54 及び表 55)。以上より、既存治療で効果不十分な中等症から重症の UC 患者における本薬 45 mg の寛解導入効果は示され、日本人集団についても有効性は期待できる。

## 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、第 III 相維持期試験 (M14-234 試験 SS 3) における主要評価項目の結果について、以下のよう

第 III 相維持期試験 (M14-234 試験 SS 3) の主要評価項目である「52 週時の臨床的寛解率」について、本薬 15 mg 群及び 30 mg 群のいずれもプラセボ群に対する優越性が検証された (表 31)。また、日本人集団について、主要評価項目である「52 週時の臨床的寛解率」は、全集団と同様に本薬 15 mg 群及び 30 mg 群のいずれもプラセボ群より高かった (表 56)。

以上より、中等症から重症の UC 患者における本薬の維持効果は示されたと考える。

表 56 第 III 相維持期試験 (M14-234 試験 SS 3) における 52 週時の臨床的寛解率 (ITTA 集団、NRI-C<sup>a)</sup>)

|                                | 全集団              |                       |                       | 日本人集団           |                      |                      |
|--------------------------------|------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------|----------------------|----------------------|
|                                | プラセボ群<br>(149 例) | 本薬 15 mg 群<br>(148 例) | 本薬 30 mg 群<br>(154 例) | プラセボ群<br>(23 例) | 本薬 15 mg 群<br>(26 例) | 本薬 30 mg 群<br>(26 例) |
| 臨床的寛解率<br>% (例数) <sup>b)</sup> | 12.1 (18)        | 42.3 (63)             | 51.7 (80)             | 17.4 (4)        | 57.7 (15)            | 42.3 (11)            |
| プラセボ群との差<br>[95%信頼区間]          | —                | 30.7<br>[21.7, 39.8]  | 39.0<br>[29.7, 48.2]  | —               | 40.3<br>[15.8, 64.8] | 24.9<br>[0.4, 49.4]  |

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) 寛解率は欠測値を NRI-C で補完し Rubin's rule を用いて算出されたため、寛解を達成した被験者例数は、寛解率と評価人数により算出された

#### 7.R.2.2.2 主な副次評価項目の結果について

申請者は、第 III 相維持期試験 (M14-234 試験 SS 3) 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。

第 III 相維持期試験 (M14-234 試験 SS 3) の主な副次評価項目である、52 週時点での「導入期試験で臨床的寛解を達成した被験者での臨床的寛解率」、「導入期試験で臨床的寛解を達成した被験者のうち、臨床的寛解を達成し、かつ副腎皮質ステロイドを 90 日間以上離脱している被験者の割合」及び「内視鏡的寛解率」は表 57 のとおりであり、いずれの評価項目も全集団では本薬 15 mg 群及び 30 mg 群でプラセボ群と比べて高い傾向が認められた。日本人集団において、被験者数が限られていたこともあり、内視鏡的寛解率では本薬 30 mg 群とプラセボ群に明確な差は認められなかったものの、その他の評価項目では全集団と同様に本薬 15 mg 群及び 30 mg 群でプラセボ群と比べて高い傾向が認められた。なお、日本人集団の一部の評価項目で、本薬 30 mg 群より 15 mg 群の方が、試験成績が高い傾向が認められている点については、ベースライン時の Adapted Mayo スコアによる重症度が中等症の被験者割合が、プラセボ群、本薬 15 mg 群、30 mg 群でそれぞれ 60.9%、80.8%、61.5%であり、比較的治療効果が得られやすい中等症の患者が本薬 15 mg 群に多く分布していた点が影響した可能性がある。

表 57 第 III 相維持期試験 (M14-234 試験 SS 3) の主な副次評価項目の結果 (52 週時、ITTA 集団、NRI-C<sup>a)</sup>)

|                                                                                       | 全集団              |                       |                       | 日本人集団           |                       |                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------|-----------------------|-----------------------|
|                                                                                       | プラセボ群<br>(149 例) | 本薬 15 mg 群<br>(148 例) | 本薬 30 mg 群<br>(154 例) | プラセボ群<br>(23 例) | 本薬 15 mg 群<br>(26 例)  | 本薬 30 mg 群<br>(26 例)  |
| 導入期試験で臨床的寛解を達成した被験者での臨床的寛解率% (例数) <sup>b)</sup>                                       | 22.2 (12/54)     | 59.2 (28/47)          | 69.7 (40/58)          | 33.3 (2/6)      | 70.0 (7/10)           | 62.5 (5/8)            |
| プラセボ群との差<br>[95%信頼区間]                                                                 | —                | 37.4<br>[20.3, 54.6]  | 47.0<br>[30.7, 63.3]  | —               | 36.7<br>[-10.6, 83.9] | 29.2<br>[-21.3, 79.6] |
| 導入期試験で臨床的寛解を達成した被験者のうち、臨床的寛解を達成し、かつ副腎皮質ステロイドを 90 日間以上離脱している被験者の割合% (例数) <sup>b)</sup> | 22.2 (12/54)     | 57.1 (27/47)          | 68.0 (39/58)          | 33.3 (2/6)      | 60.0 (6/10)           | 62.5 (5/8)            |
| プラセボ群との差<br>[95%信頼区間]                                                                 | —                | 35.4<br>[18.2, 52.7]  | 45.1<br>[28.7, 61.6]  | —               | 26.7<br>[-21.8, 75.1] | 29.2<br>[-21.3, 79.6] |
| 内視鏡的寛解率% (例数) <sup>b)</sup>                                                           | 5.6 (8/149)      | 24.2 (36/148)         | 25.9 (40/154)         | 4.3 (1/23)      | 34.6 (9/26)           | 3.8 (1/26)            |
| プラセボ群との差<br>[95%信頼区間]                                                                 | —                | 18.7<br>[11.0, 26.4]  | 19.4<br>[11.7, 27.2]  | —               | 30.3<br>[10.2, 50.4]  | -0.5<br>[-11.6, 10.6] |

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onder補完法

b) 基準を達成した被験者割合は欠測値を NRI-C で補完し Rubin's rule を用いて算出されたため、基準を達成した被験者例数は、達成率と評価人数により算出された

### 7.R.2.2.3 患者背景別の有効性について

申請者は、第 III 相維持期試験（M14-234 試験 SS 3）における患者背景別の臨床的寛解率について、以下のように説明している。

維持期における主な患者背景別の「52 週時の臨床的寛解率」は表 58 のとおりであり、いずれの部分集団でも本薬 15 mg 群及び 30 mg 群ではプラセボ群と比較して臨床的寛解率が高い傾向が認められた。

表 58 主な患者背景別の 52 週時の臨床的寛解率  
(第 III 相維持期試験 (M14-234 試験 SS 3)、ITTA 集団、NRI-C<sup>a)</sup>)

|                                             |                  | プラセボ群<br>(149 例) | 本薬 15 mg 群<br>(148 例) | 本薬 30 mg 群<br>(154 例) |
|---------------------------------------------|------------------|------------------|-----------------------|-----------------------|
| 性                                           | 男性               | 10.7 (9/85)      | 46.8 (44/95)          | 48.8 (42/86)          |
|                                             | 女性               | 14.1 (9/64)      | 34.2 (18/53)          | 55.3 (38/68)          |
| 年齢                                          | 中央値 (42 歳) 以下    | 11.5 (9/79)      | 36.9 (31/84)          | 45.4 (37/82)          |
|                                             | 中央値 (42 歳) 超     | 12.9 (9/70)      | 49.4 (32/64)          | 58.8 (42/72)          |
| ベースライン時 <sup>b)</sup> の<br>ステロイド使用          | なし               | 14.7 (13/89)     | 44.4 (41/93)          | 52.0 (50/97)          |
|                                             | あり               | 8.3 (5/60)       | 38.7 (21/55)          | 51.2 (29/57)          |
| ベースライン時 <sup>b)</sup> の<br>Adapted Mayo スコア | 7 点以下            | 9.2 (8/87)       | 47.0 (42/89)          | 55.4 (49/88)          |
|                                             | 8 点以上            | 16.2 (10/62)     | 35.2 (21/59)          | 48.2 (31/64)          |
| ベースライン時 <sup>b)</sup> の<br>Full Mayo スコア    | 9 点以下            | 9.5 (7/74)       | 53.1 (40/75)          | 54.5 (40/73)          |
|                                             | 10 点以上           | 14.8 (11/75)     | 31.2 (23/73)          | 50.4 (40/79)          |
| 過去の抗 TNF 抗体の使用 <sup>c)</sup>                | なし               | 18.6 (12/65)     | 42.3 (32/75)          | 54.6 (43/79)          |
|                                             | あり               | 0 (0/3)          | 100 (2/2)             | 31.7 (1/2)            |
| 過去の生物学的製剤の使用 <sup>c)</sup>                  | なし               | 18.6 (12/65)     | 42.3 (32/75)          | 56.0 (43/77)          |
|                                             | あり               | 0 (0/3)          | 100 (2/2)             | 15.8 (1/4)            |
| 体重                                          | 中央値 (70.2 kg) 以下 | 13.1 (10/77)     | 44.0 (31/71)          | 53.6 (46/85)          |
|                                             | 中央値 (70.2 kg) 超  | 11.1 (8/72)      | 40.7 (31/77)          | 49.3 (34/69)          |
| ベースライン時 <sup>b)</sup> の病型                   | 全大腸炎型            | 7.1 (5/70)       | 38.8 (32/82)          | 50.8 (44/86)          |
|                                             | 全大腸炎型以外          | 16.5 (13/79)     | 46.6 (31/66)          | 52.8 (36/68)          |
| 罹病期間                                        | 中央値 (6.1 年) 以下   | 8.2 (6/74)       | 40.9 (30/73)          | 49.6 (39/78)          |
|                                             | 中央値 (6.1 年) 超    | 16.0 (12/75)     | 43.7 (33/75)          | 53.8 (41/76)          |
| ベースライン時の<br>高感度 CRP 値                       | 5 mg/L 以下        | 14.9 (12/81)     | 44.4 (37/84)          | 61.1 (54/88)          |
|                                             | 5mg/L 超          | 8.8 (6/68)       | 39.5 (25/64)          | 39.1 (26/66)          |
| 生物学的製剤抵抗性 <sup>d)</sup>                     | なし               | 17.6 (12/68)     | 43.9 (34/77)          | 54.0 (44/81)          |
|                                             | あり               | 7.5 (6/81)       | 40.5 (29/71)          | 49.1 (36/73)          |

寛解率% (例数)

寛解率は欠測値を NRI-C で補完し Rubin's rule を用いて算出されたため、臨床的寛解達成例数は、臨床的寛解率と評価例数により算出された

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nder補完法

b) 導入期 0 週時点

c) 従来の治療に対して効果不十分、効果減弱又は不耐容を示すものの生物学的製剤は無効ではない被験者における臨床的寛解率

d) 生物学的製剤抵抗性ありは、生物学的製剤に対して効果不十分、効果減弱又は不耐容であった被験者、生物学的製剤抵抗性なしは、従来の治療に対して効果不十分、効果減弱又は不耐容を示すものの生物学的製剤は無効ではない被験者と定義された。

機構は、7.R.2.2.1～7.R.2.2.3 を踏まえ、維持期の本薬の有効性について以下のように考える。

第 III 相維持期試験（M14-234 試験 SS 3）において、主要評価項目である 52 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率について本薬 15 mg 群及び 30 mg 群のいずれもプラセボ群に対する優越性が示された。日本人集団においても、症例数が限られていることに留意する必要があるものの、本薬 15 mg 群及び 30 mg 群ではプラセボ群よりも臨床的寛解率は高く、全集団の結果と矛盾する結果は認められなかった（表 56）。また、主な副次評価項目の結果及び患者背景別の結果について特段問題は認められなかった（表 57 及び表 58）。以上より、既存治療で効果不十分な中等症から重症の UC で、本薬による導入治療で改善した患者における本薬 15mg と 30 mg の維持効果は示され、日本人集団についても有効性は期待できる。

### 7.R.3 安全性について

機構は、本薬の安全性を評価する上で、UC 患者を対象とした臨床試験（M14-234 試験及び M14-675 試験）について、導入期と維持期に分けて本薬各群とプラセボ群を比較して検討し、一部の検討については長期継続投与試験（M14-533 試験）も合わせて確認した。

機構は、7.R.3.1～7.R.3.3 の検討から、既承認効能である関節リウマチ、関節症性乾癬、アトピー性皮膚炎及び強直性脊椎炎と同様に、本薬の十分な知識及び UC 治療の経験を有する医師が安全性に留意しながら慎重に使用することを前提とすれば、本薬の安全性に大きな懸念はないと考える。なお、臨床試験で検討された日本人症例数は限られていることから、製造販売後調査等で引き続き情報収集し検討する必要があると考える。

### 7.R.3.1 有害事象の発現状況の概要について

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

導入期の安全性について、第 II 相及び第 III 相寛解導入期試験（M14-234 試験 SS 1、M14-234 試験 SS 2〈パート 1〉及び M14-675 試験〈パート 1〉）の 3 試験を併合して検討した。併合解析データ<sup>21)</sup>における初回投与から 8 週までに認められた有害事象及び副作用の発現状況の概要を表 59 に示した。第 II 相及び第 III 相寛解導入期試験（M14-234 試験 SS 1、M14-234 試験 SS 2〈パート 1〉及び M14-675 試験〈パート 1〉）の安全性解析対象集団において、プラセボ群に比べて本薬 45 mg 群で全有害事象及び全副作用の発現割合が高い傾向は認められたものの、重篤な有害事象及び副作用の発現割合について本薬 45 mg 群の方がプラセボ群より高い傾向は認められなかった。日本人集団においても全集団と同様の傾向が認められ、プラセボ群に比べ本薬 45 mg 群で临床上問題となる差は認められなかった。

表 59 導入期（8 週まで）における有害事象及び副作用の概要  
（M14-234 試験 SS 1、M14-234 試験 SS 2〈パート 1〉及び M14-675 試験〈パート 1〉の併合；安全性解析対象集団）

|              | 全集団              |                       | 日本人集団           |                       |
|--------------|------------------|-----------------------|-----------------|-----------------------|
|              | プラセボ群<br>(378 例) | 本薬 45 mg 群<br>(719 例) | プラセボ群<br>(56 例) | 本薬 45 mg 群<br>(117 例) |
| 全有害事象        | 52.6 (199)       | 55.4 (398)            | 42.9 (24)       | 59.8 (70)             |
| 全副作用         | 17.2 (65)        | 26.3 (189)            | 10.7 (6)        | 32.5 (38)             |
| 死亡           | 0                | 0                     | 0               | 0                     |
| 重篤な有害事象      | 5.8 (22)         | 3.1 (22)              | 7.1 (4)         | 5.1 (6)               |
| 重篤な副作用       | 1.9 (7)          | 1.1 (8)               | 0               | 2.6 (3)               |
| 投与中止に至った有害事象 | 7.1 (27)         | 2.4 (17)              | 7.1 (4)         | 5.1 (6)               |

発現割合％（例数）

維持期の安全性について、第 III 相維持期試験（M14-234 試験 SS 3〈コホート 1〉）の安全性解析対象集団 A（表 29）において、維持期の初回投与以降に認められた有害事象及び副作用の発現状況の概要を表 60 に示した。安全性解析対象集団 A において、プラセボ群と比較して本薬 15 mg 群及び 30 mg 群のいずれも临床上問題となる傾向は認められず、本薬 15 mg 群と 30 mg 群で有害事象の発現状況は同様であった。日本人集団においては、全有害事象及び全副作用はプラセボ群と比べて本薬 30 mg 群で多い傾向が認められたものの、重篤な有害事象及び重篤な副作用はプラセボ群と本薬 30 mg 群で临床上問題となる差は認められなかった。

<sup>21)</sup> M14-234 試験 SS 1 の追加被験者では、プラセボ群は設定されていない。

表 60 維持期における有害事象及び副作用の概要 (M14-234 試験 SS 3 〈コホート 1〉 ; 安全性解析対象集団 A)

|              | 全集団              |                       |                       | 日本人集団           |                      |                      |
|--------------|------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------|----------------------|----------------------|
|              | プラセボ群<br>(245 例) | 本薬 15 mg 群<br>(250 例) | 本薬 30 mg 群<br>(251 例) | プラセボ群<br>(41 例) | 本薬 15 mg 群<br>(45 例) | 本薬 30 mg 群<br>(45 例) |
| 全有害事象        | 75.9 (186)       | 77.2 (193)            | 78.9 (198)            | 85.4 (35)       | 75.6 (34)            | 91.1 (41)            |
| 全副作用         | 34.3 (84)        | 34.8 (87)             | 38.2 (96)             | 31.7 (13)       | 35.6 (16)            | 48.9 (22)            |
| 死亡           | 0                | 0                     | 0                     | 0               | 0                    | 0                    |
| 重篤な有害事象      | 9.4 (23)         | 8.4 (21)              | 8.4 (21)              | 12.2 (5)        | 6.7 (3)              | 6.7 (3)              |
| 重篤な副作用       | 4.5 (11)         | 1.6 (4)               | 2.8 (7)               | 7.3 (3)         | 2.2 (1)              | 2.2 (1)              |
| 投与中止に至った有害事象 | 10.2 (25)        | 4.0 (10)              | 7.2 (18)              | 9.8 (4)         | 2.2 (1)              | 11.1 (5)             |

発現割合% (例数)

## 7.R.3.2 投与期間別の安全性について

投与期間別の安全性について、申請者は以下のように説明した。

第 III 相維持期試験 (M14-234 試験 SS 3 〈コホート 1〉) の安全性解析対象集団 A について、本薬各群の投与期間別の有害事象の発現割合は表 61 のとおりであった。いずれの本薬群においても、投与期間の長期化に伴い有害事象の発現割合が増加することはなかった。

表 61 維持期の本薬各群における投与期間別の有害事象の発現状況  
(M14-234 試験 SS 3 〈コホート 1〉 ; 安全性解析対象集団 A)

|                     | 本薬 15 mg 群        |                    |                    |                    |                   |                | 本薬 30 mg 群        |                    |                    |                    |                   |                |
|---------------------|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-------------------|----------------|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-------------------|----------------|
|                     | 0~10 週<br>(250 例) | 11~20 週<br>(240 例) | 21~30 週<br>(214 例) | 31~40 週<br>(196 例) | 41 週以降<br>(180 例) | 全期間<br>(250 例) | 0~10 週<br>(251 例) | 11~20 週<br>(244 例) | 21~30 週<br>(226 例) | 31~40 週<br>(216 例) | 41 週以降<br>(210 例) | 全期間<br>(251 例) |
| 全有害事象               | 54.8<br>(137)     | 34.2<br>(82)       | 29.9<br>(64)       | 28.6<br>(56)       | 23.3<br>(42)      | 77.2<br>(193)  | 53.0<br>(133)     | 37.7<br>(92)       | 29.6<br>(67)       | 24.5<br>(53)       | 26.7<br>(56)      | 78.9<br>(198)  |
| 全副作用                | 19.6<br>(49)      | 12.1<br>(29)       | 8.4<br>(18)        | 9.2<br>(18)        | 5.6<br>(10)       | 34.8<br>(87)   | 23.5<br>(59)      | 13.9<br>(34)       | 10.2<br>(23)       | 7.4<br>(16)        | 7.6<br>(16)       | 38.2<br>(96)   |
| 死亡                  | 0                 | 0                  | 0                  | 0                  | 0                 | 0              | 0                 | 0                  | 0                  | 0                  | 0                 | 0              |
| 重篤な有害事象             | 3.2<br>(8)        | 2.1<br>(5)         | 2.3<br>(5)         | 1.5<br>(3)         | 0                 | 8.4<br>(21)    | 2.0<br>(5)        | 0.8<br>(2)         | 3.5<br>(8)         | 1.4<br>(3)         | 1.4<br>(3)        | 8.4<br>(21)    |
| 重篤な副作用              | 0                 | 0.8<br>(2)         | 0.9<br>(2)         | 0                  | 0                 | 1.6<br>(4)     | 0.4<br>(1)        | 0.4<br>(1)         | 1.3<br>(3)         | 0.9<br>(2)         | 0                 | 2.8<br>(7)     |
| 投与中止に至った有害事象        | 0.8<br>(2)        | 1.7<br>(4)         | 0.9<br>(2)         | 1.0<br>(2)         | 0                 | 4.0<br>(10)    | 1.6<br>(4)        | 1.6<br>(4)         | 2.2<br>(5)         | 0.9<br>(2)         | 1.4<br>(3)        | 7.2<br>(18)    |
| 感染症                 | 18.4<br>(46)      | 11.7<br>(28)       | 12.1<br>(26)       | 13.3<br>(26)       | 7.8<br>(14)       | 40.0<br>(100)  | 20.7<br>(52)      | 14.8<br>(36)       | 12.8<br>(29)       | 7.4<br>(16)        | 11.4<br>(24)      | 44.2<br>(111)  |
| 重篤な感染症              | 0.8<br>(2)        | 1.3<br>(3)         | 0.9<br>(2)         | 1.0<br>(2)         | 0                 | 3.6<br>(9)     | 0.4<br>(1)        | 0.4<br>(1)         | 1.3<br>(3)         | 0.9<br>(2)         | 0                 | 2.8<br>(7)     |
| 全期間に 5%以上に認められた有害事象 |                   |                    |                    |                    |                   |                |                   |                    |                    |                    |                   |                |
| 上咽頭炎                | 4.4<br>(11)       | 2.9<br>(7)         | 1.4<br>(3)         | 3.1<br>(6)         | 1.7<br>(3)        | 9.2<br>(23)    | 4.8<br>(12)       | 3.3<br>(8)         | 3.5<br>(8)         | 1.9<br>(4)         | 1.4<br>(3)        | 10.4<br>(26)   |
| 血中 CPK 増加           | 2.4<br>(6)        | 2.1<br>(5)         | 0.9<br>(2)         | 1.0<br>(2)         | 0.6<br>(1)        | 6.0<br>(15)    | 2.4<br>(6)        | 4.1<br>(10)        | 0.4<br>(1)         | 0.9<br>(2)         | 1.0<br>(2)        | 7.6<br>(19)    |
| 潰瘍性大腸炎              | 6.4<br>(16)       | 3.3<br>(8)         | 1.4<br>(3)         | 3.1<br>(6)         | 0.6<br>(1)        | 11.6<br>(29)   | 2.8<br>(7)        | 2.9<br>(7)         | 0.9<br>(2)         | 1.4<br>(3)         | 0.5<br>(1)        | 7.6<br>(19)    |
| 発熱                  | 1.2<br>(3)        | 0.4<br>(1)         | 0.9<br>(2)         | 0                  | 1.1<br>(2)        | 3.2<br>(8)     | 1.2<br>(3)        | 0.4<br>(1)         | 0.4<br>(1)         | 0.9<br>(2)         | 4.3<br>(9)        | 6.0<br>(15)    |
| 带状疱疹                | 0.8<br>(2)        | 0.4<br>(1)         | 1.4<br>(3)         | 1.5<br>(3)         | 1.1<br>(2)        | 4.4<br>(11)    | 1.6<br>(4)        | 0.4<br>(1)         | 2.2<br>(5)         | 0.5<br>(1)         | 1.9<br>(4)        | 5.6<br>(14)    |
| 関節痛                 | 1.2<br>(3)        | 0.8<br>(2)         | 2.3<br>(5)         | 1.0<br>(2)         | 1.1<br>(2)        | 5.6<br>(14)    | 0.8<br>(2)        | 0.4<br>(1)         | 0                  | 0.9<br>(2)         | 1.0<br>(2)        | 2.8<br>(7)     |

発現割合% (例数)

MedDRA/J ver.23.0

機構は、第 III 相維持期試験 (M14-234 試験 SS 3 〈コホート 1〉) の安全性解析対象集団 A において、いずれの本薬群についても各投与期間を通して有害事象の発現状況に問題となる傾向はないことを確認した。

## 7.R.3.3 注目すべき有害事象について

申請者は、本薬の非臨床データ及び UC を含む複数の適応症の臨床データに基づき、本薬で特に注目すべき有害事象として、「重篤な感染症」、「日和見感染（結核及び带状疱疹を除く）」、「带状疱疹」、「活動性結核」、「肝機能障害」、「貧血」、「好中球減少症」、「リンパ球減少症」、「消化管穿孔」、「静脈血栓閉塞症」、「悪性腫瘍」、「心血管系事象」、「CPK 増加」及び「腎機能障害」の発現状況について検討し、以下のとおり説明している。

### 7.R.3.3.1 重篤な感染症について

申請者は、UC 患者における重篤な感染症<sup>22)</sup>の発現状況について、以下のように説明している。

第 II 相及び第 III 相寛解導入期試験（M14-234 試験 SS 1、M14-234 試験 SS 2〈パート 1〉）及び M14-675 試験〈パート 1〉の 3 試験の併合解析データにおける重篤な感染症の発現状況は、表 62 のとおりであった。全集団及び日本人集団において、重篤な感染症の発現割合は低く、プラセボ群と本薬 45 mg 群の重篤な感染症の発現割合に大きな差異は認められなかった。

表 62 導入期の重篤な感染症の発現状況の要約  
(M14-234 試験 SS 1、M14-234 試験 SS 2〈パート 1〉及び M14-675 試験〈パート 1〉の併合；安全性解析対象集団)

|             | 全集団              |                       | 日本人集団           |                       |
|-------------|------------------|-----------------------|-----------------|-----------------------|
|             | プラセボ群<br>(378 例) | 本薬 45 mg 群<br>(719 例) | プラセボ群<br>(56 例) | 本薬 45 mg 群<br>(117 例) |
| 全事象         | 1.3 (5)          | 1.3 (9)               | 0               | 1.7 (2)               |
| 虫垂炎         | 0                | 0.3 (2)               | 0               | 0.9 (1)               |
| ウイルス感染      | 0                | 0.1 (1)               | 0               | 0.9 (1)               |
| COVID-19 肺炎 | 0                | 0.1 (1)               | 0               | 0                     |
| デング熱        | 0                | 0.1 (1)               | 0               | 0                     |
| ノロウイルス性胃腸炎  | 0                | 0.1 (1)               | 0               | 0                     |
| 肺炎          | 0                | 0.1 (1)               | 0               | 0                     |
| RS ウイルス感染   | 0                | 0.1 (1)               | 0               | 0                     |
| 敗血症         | 0                | 0.1 (1)               | 0               | 0                     |
| ウイルス性咽頭炎    | 0                | 0.1 (1)               | 0               | 0                     |
| 蜂巣炎         | 0.5 (2)          | 0                     | 0               | 0                     |
| 腸球菌感染       | 0.3 (1)          | 0                     | 0               | 0                     |
| 大腸菌感染       | 0.3 (1)          | 0                     | 0               | 0                     |
| 筋膿瘍         | 0.3 (1)          | 0                     | 0               | 0                     |
| 副鼻腔炎        | 0.3 (1)          | 0                     | 0               | 0                     |

発現割合% (例数)

MedDRA/J ver.23.0

第 III 相維持期試験（M14-234 試験 SS 3〈コホート 1〉）の安全性解析対象集団 A における重篤な感染症の発現状況は、表 63 のとおりであり、全集団及び日本人集団において、重篤な感染症の発現割合が本薬 15 mg 群及び 30 mg 群でプラセボ群と比較して高い傾向は認められなかった。

<sup>22)</sup> 肺炎、敗血症、真菌感染、ウイルス感染等の感染症関連の PT から構成される「感染症」（CMQ）に分類された事象のうち、重篤な事象。

表 63 維持期の重篤な感染症の発現状況の要約 (M14-234 試験 SS 3 〈コホート 1〉; 安全性解析対象集団 A)

|                   | 全集団              |                          |                          | 日本人集団           |                         |                         |
|-------------------|------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------|-------------------------|-------------------------|
|                   | プラセボ群<br>(245 例) | 本薬 15 mg<br>群<br>(250 例) | 本薬 30 mg<br>群<br>(251 例) | プラセボ群<br>(41 例) | 本薬 15 mg<br>群<br>(45 例) | 本薬 30 mg<br>群<br>(45 例) |
| 全事象               | 3.3 (8)          | 3.6 (9)                  | 2.8 (7)                  | 4.9 (2)         | 4.4 (2)                 | 2.2 (1)                 |
| COVID-19 肺炎       | 0.4 (1)          | 0.4 (1)                  | 0.8 (2)                  | 0               | 0                       | 0                       |
| クリプトコッカス性肺炎       | 0                | 0                        | 0.8 (2)                  | 0               | 0                       | 0                       |
| 帯状疱疹性髄膜炎          | 0                | 0                        | 0.4 (1)                  | 0               | 0                       | 2.2 (1)                 |
| 感染性滑液包炎           | 0                | 0                        | 0.4 (1)                  | 0               | 0                       | 0                       |
| COVID-19          | 0                | 0                        | 0.4 (1)                  | 0               | 0                       | 0                       |
| 細菌性関節炎            | 0                | 0.4 (1)                  | 0                        | 0               | 2.2 (1)                 | 0                       |
| 大腸感染              | 0                | 0.4 (1)                  | 0                        | 0               | 2.2 (1)                 | 0                       |
| 肛門膿瘍              | 0                | 0.4 (1)                  | 0                        | 0               | 0                       | 0                       |
| 乳房膿瘍              | 0                | 0.4 (1)                  | 0                        | 0               | 0                       | 0                       |
| 気管支炎              | 0                | 0.4 (1)                  | 0                        | 0               | 0                       | 0                       |
| クロストリジウム・ディフィシレ感染 | 0                | 0.4 (1)                  | 0                        | 0               | 0                       | 0                       |
| 帯状疱疹              | 0                | 0.4 (1)                  | 0                        | 0               | 0                       | 0                       |
| インフルエンザ           | 0                | 0.4 (1)                  | 0                        | 0               | 0                       | 0                       |
| 乳腺炎               | 0                | 0.4 (1)                  | 0                        | 0               | 0                       | 0                       |
| 肺炎                | 1.2 (3)          | 0                        | 0                        | 2.4 (1)         | 0                       | 0                       |
| ニューモシスチス・イロペチイ肺炎  | 0.4 (1)          | 0                        | 0                        | 2.4 (1)         | 0                       | 0                       |
| 腹部膿瘍              | 0.4 (1)          | 0                        | 0                        | 0               | 0                       | 0                       |
| 急性心内膜炎            | 0.4 (1)          | 0                        | 0                        | 0               | 0                       | 0                       |
| 扁桃炎               | 0.4 (1)          | 0                        | 0                        | 0               | 0                       | 0                       |

発現割合% (例数)

MedDRA/J ver.23.0

機構は、以下のように考える。

重篤な感染症の発現状況について、第 II 相及び第 III 相試験において、重篤な感染症の発現は少なく、本薬各群とプラセボ群を比較して臨床的に問題となるような違いはないことを確認した。しかしながら、本薬の免疫抑制作用により感染のリスクを増大させる可能性があること等から、既承認効能と同様に、UC においても引き続き添付文書で重篤な感染症について注意喚起する必要がある。なお、日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）、帯状疱疹及び活動性結核については、7.R.3.3.2～7.R.3.3.4 で別途検討する。

#### 7.R.3.3.2 日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）について

申請者は、UC 患者における日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）<sup>23)</sup> の発現状況について、以下のように説明している。

第 II 相及び第 III 相寛解導入期試験（M14-234 試験 SS 1、M14-234 試験 SS 2 〈パート 1〉）及び M14-675 試験（パート 1）の 3 試験の併合解析データにおける日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）の発現状況は、表 64 のとおりであった。全集団及び日本人集団において、日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）の発現割合は低く、プラセボ群と本薬 45 mg 群の日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）の発現割合に大きな差異は認められなかった。また、プラセボ群及び本薬 45 mg 群において認められた日和見感染はいずれも非重篤であった。

<sup>23)</sup> サイトメガロウイルス感染、ヘルペス感染、カンジダ感染等の PT から構成される「日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）」(CMQ) に分類された事象。

表 64 導入期の日和見感染（結核及び带状疱疹を除く）の発現状況の要約  
（M14-234 試験 SS 1、M14-234 試験 SS 2〈パート 1〉及び M14-675 試験〈パート 1〉の併合；安全性解析対象集団）

|                | 全集団              |                       | 日本人集団           |                       |
|----------------|------------------|-----------------------|-----------------|-----------------------|
|                | プラセボ群<br>(378 例) | 本薬 45 mg 群<br>(719 例) | プラセボ群<br>(56 例) | 本薬 45 mg 群<br>(117 例) |
| 全事象            | 0.3 (1)          | 0.4 (3)               | 0               | 0.9 (1)               |
| サイトメガロウイルス性大腸炎 | 0                | 0.1 (1)               | 0               | 0.9 (1)               |
| サイトメガロウイルス感染   | 0.3 (1)          | 0.1 (1)               | 0               | 0                     |
| 口腔真菌感染         | 0                | 0.1 (1)               | 0               | 0                     |

発現割合%（例数）

MedDRA/J ver.23.0

第 III 相維持期試験（M14-234 試験 SS 3〈コホート 1〉）の安全性解析対象集団 A における日和見感染（結核及び带状疱疹を除く）の発現状況は、表 65 のとおりであり、導入期と同様に全集団及び日本人集団において、日和見感染（結核及び带状疱疹を除く）の発現割合は低く、プラセボ群と本薬 45 mg 群の日和見感染（結核及び带状疱疹を除く）の発現割合に大きな差異は認められなかった。また、重篤な日和見感染（結核及び带状疱疹を除く）は、プラセボ群の 1 例（ニューモシスチス・イロベチイ肺炎）及び本薬 30 mg 群の 2 例（クリプトコッカス性肺炎）に認められ、いずれも副作用とされ、転帰は未回復であった。

表 65 維持期の日和見感染（結核及び带状疱疹を除く）の発現状況の要約  
（M14-234 試験 SS 3〈コホート 1〉；安全性解析対象集団 A）

|                  | 全集団              |                       |                       | 日本人集団           |                      |                      |
|------------------|------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------|----------------------|----------------------|
|                  | プラセボ群<br>(245 例) | 本薬 15 mg 群<br>(250 例) | 本薬 30 mg 群<br>(251 例) | プラセボ群<br>(41 例) | 本薬 15 mg 群<br>(45 例) | 本薬 30 mg 群<br>(45 例) |
| 全事象              | 0.8 (2)          | 0.8 (2)               | 0.8 (2)               | 2.4 (1)         | 0                    | 0                    |
| クリプトコッカス性肺炎      | 0                | 0                     | 0.8 (2)               | 0               | 0                    | 0                    |
| サイトメガロウイルス感染     | 0.4 (1)          | 0.4 (1)               | 0                     | 0               | 0                    | 0                    |
| 食道カンジダ症          | 0                | 0.4 (1)               | 0                     | 0               | 0                    | 0                    |
| ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 | 0.4 (1)          | 0                     | 0                     | 2.4 (1)         | 0                    | 0                    |

発現割合%（例数）

MedDRA/J ver.23.0

機構は、以下のように考える。

日和見感染（結核及び带状疱疹を除く）の発現状況について、第 II 相及び第 III 相試験において、日和見感染の発現は少なく、本薬各群とプラセボ群を比較して臨床的に問題となるような違いはないことを確認した。しかしながら、本薬の免疫抑制作用により日和見感染（結核及び带状疱疹を除く）のリスクを増大させる可能性があること等から、既承認効能と同様に、UC においても引き続き添付文書で日和見感染（結核及び带状疱疹を除く）について注意喚起する必要がある。

### 7.R.3.3.3 带状疱疹について

申請者は、UC 患者における带状疱疹<sup>24)</sup>の発現状況について、以下のように説明している。

第 II 相及び第 III 相寛解導入期試験（M14-234 試験 SS 1、M14-234 試験 SS 2〈パート 1〉）及び M14-675 試験〈パート 1〉の 3 試験の併合解析データにおける带状疱疹の発現状況は、表 66 のとおりであった。全集団及び日本人集団において、带状疱疹の発現割合は低く、プラセボ群と本薬 45 mg 群の带状疱疹の発現割合に大きな差異は認められなかった。また、プラセボ群及び本薬 45 mg 群において認められた带状疱疹はいずれも非重篤であった

<sup>24)</sup> 「带状疱疹」（CMQ）に分類された以下の事象（PT）。播種性水痘带状疱疹ワクチンウイルス感染、陰部带状疱疹、带状疱疹、皮膚播種性带状疱疹、播種性带状疱疹、神経合併症を伴う带状疱疹感染、带状疱疹性髄膜炎、带状疱疹性髄膜脳炎、带状疱疹性髄膜脊髄炎、带状疱疹性髄膜神経根炎、带状疱疹性壊死性網膜症、耳带状疱疹、带状疱疹性咽頭炎、带状疱疹再燃、眼带状疱疹、ヘルペス後神経痛、水痘ウイルス検査陽性、水痘带状疱疹性胃炎、水痘带状疱疹性食道炎、水痘带状疱疹性肺炎、水痘带状疱疹性敗血症、水痘带状疱疹ウイルス感染

表 66 導入期の带状疱疹の発現状況の要約  
(M14-234 試験 SS 1、M14-234 試験 SS 2 〈パート 1〉 及び M14-675 試験 〈パート 1〉) の併合；安全性解析対象集団)

|          | 全集団              |                       | 日本人集団           |                       |
|----------|------------------|-----------------------|-----------------|-----------------------|
|          | プラセボ群<br>(378 例) | 本薬 45 mg 群<br>(719 例) | プラセボ群<br>(56 例) | 本薬 45 mg 群<br>(117 例) |
| 全事象      | 0                | 0.6 (4)               | 0               | 0.9 (1)               |
| 带状疱疹     | 0                | 0.4 (3)               | 0               | 0.9 (1)               |
| ヘルペス後神経痛 | 0                | 0.1 (1)               | 0               | 0.9 (1)               |
| 播種性带状疱疹  | 0                | 0.1 (1)               | 0               | 0                     |

発現割合% (例数)

MedDRA/J ver.23.0

第 III 相維持期試験 (M14-234 試験 SS 3 〈コホート 1〉) の安全性解析対象集団 A における带状疱疹の発現状況は、表 67 のとおりであり、全集団及び日本人集団において、プラセボ群と比較して本薬 15 mg 群及び 30 mg 群で高い傾向が認められた。また、重篤な带状疱疹について、本薬 15 mg 群の 1 例 (带状疱疹)、本薬 30 mg 群の 1 例 (带状疱疹性髄膜炎) に認められ、いずれも副作用とされたものの、本薬休薬により回復した。

表 67 維持期の带状疱疹の発現状況の要約  
(M14-234 試験 SS 3 〈コホート 1〉；安全性解析対象集団 A)

|              | 全集団              |                       |                       | 日本人集団           |                      |                      |
|--------------|------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------|----------------------|----------------------|
|              | プラセボ群<br>(245 例) | 本薬 15 mg 群<br>(250 例) | 本薬 30 mg 群<br>(251 例) | プラセボ群<br>(41 例) | 本薬 15 mg 群<br>(45 例) | 本薬 30 mg 群<br>(45 例) |
| 全事象          | 0                | 4.8 (12)              | 5.6 (14)              | 0               | 8.9 (4)              | 11.1 (5)             |
| 带状疱疹         | 0                | 4.4 (11)              | 5.6 (14)              | 0               | 8.9 (4)              | 11.1 (5)             |
| 带状疱疹性髄膜炎     | 0                | 0                     | 0.4 (1)               | 0               | 0                    | 2.2 (1)              |
| 水痘带状疱疹ウイルス感染 | 0                | 0.4 (1)               | 0                     | 0               | 0                    | 0                    |

発現割合% (例数)

MedDRA/J ver.23.0

機構は、以下のように考える。

带状疱疹の発現状況について、第 II 相及び第 III 相試験においては臨床上大きな問題は認められていない。しかしながら、①特に維持期において、プラセボ群と比較して本薬各群の带状疱疹の発現割合が高い傾向を認めていること、及び②本薬各群で因果関係が否定できない重篤な带状疱疹が認められたことから、既承認効能と同様に、UC においても引き続き添付文書で带状疱疹について注意喚起する必要がある。

#### 7.R.3.3.4 活動性結核について

申請者は、UC 患者における活動性結核<sup>25)</sup> の発現状況について、以下のように説明している。

活動性結核は、提出した臨床試験で本薬が投与されていた患者のうち、長期継続投与試験 (M14-533 試験) で本薬 15 mg の投与を受けていた患者 1 例 (結核) で認められたのみであり、非重篤で、重症度は軽度であった。日本人集団において活動性結核は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

UC 患者を対象とした臨床試験において、活動性結核の発現状況に臨床上大きな問題が認められてい

<sup>25)</sup> 「活動性結核」 (CMQ) に分類された以下の事象 (PT)。副腎結核、骨結核、ウシ結核、脈絡膜結核結節、先天性結核症、結核性結膜炎、皮膚結核、播種性結核、耳結核、精巣上体結核、肺外結核、女性生殖器結核、免疫再構築炎症反応症候群関連結核、腸結核、関節結核、尋常性狼瘡、リンパ節結核、男性生殖器結核、乳腺結核、結核性髄膜炎、食道結核、口腔結核、結核性心膜炎、結核性腹膜炎、結核性前立腺炎、肺結核腫、肺結核、腎結核、結核性卵管炎、珪肺結核、脾臓結核、甲状腺結核、中枢神経系結核腫、結核、膀胱結核、消化器結核、肝結核、中枢神経系結核、眼結核、泌尿生殖器結核、胸腔内リンパ節結核、末梢リンパ節結核、尿管結核、中枢神経系結核性膿瘍、結核性子宮内膜炎、結核性喉頭炎、結核性胸膜炎、結核性腱鞘炎

ないことを確認した。しかしながら、現時点までに UC 患者で得られている情報には限りがあり、本薬の免疫抑制作用により活動性結核のリスクを増大させる可能性があること等から、既承認効能と同様に、UC においても引き続き添付文書で活動性結核について注意喚起する必要がある。

#### 7.R.3.3.5 肝機能障害について

申請者は、UC 患者における肝機能障害<sup>26)</sup>の発現状況について、以下のように説明している。

第 II 相及び第 III 相寛解導入期試験（M14-234 試験 SS 1、M14-234 試験 SS 2〈パート 1〉）及び M14-675 試験〈パート 1〉の 3 試験の併合解析データにおける肝機能障害の発現状況は、表 68 のとおりであった。全集団及び日本人集団において、プラセボ群と比較して本薬 45 mg 群の肝機能障害の発現割合は僅かに高い傾向が認められた。また、重篤な肝機能障害は本薬 45 mg 群において 1 例（AST 増加）に認められたものの、本薬との因果関係は否定され、本薬休薬により回復した。

表 68 導入期の肝機能障害の発現状況の要約  
（M14-234 試験 SS 1、M14-234 試験 SS 2〈パート 1〉）及び M14-675 試験〈パート 1〉の併合；安全性解析対象集団）

|              | 全集団              |                       | 日本人集団           |                       |
|--------------|------------------|-----------------------|-----------------|-----------------------|
|              | プラセボ群<br>(378 例) | 本薬 45 mg 群<br>(719 例) | プラセボ群<br>(56 例) | 本薬 45 mg 群<br>(117 例) |
| 全事象          | 2.4 (9)          | 3.5 (25)              | 1.8 (1)         | 5.1 (6)               |
| AST 増加       | 1.3 (5)          | 1.8 (13)              | 1.8 (1)         | 1.7 (2)               |
| ALT 増加       | 1.1 (4)          | 1.0 (7)               | 1.8 (1)         | 1.7 (2)               |
| 血中ビリルビン増加    | 0                | 0.6 (4)               | 0               | 0                     |
| 肝機能異常        | 0                | 0.3 (2)               | 0               | 1.7 (2)               |
| γ-GTP 増加     | 1.3 (5)          | 0.3 (2)               | 1.8 (1)         | 0.9 (1)               |
| 肝酵素上昇        | 0                | 0.3 (2)               | 0               | 0                     |
| 薬物性肝障害       | 0                | 0.1 (1)               | 0               | 0.9 (1)               |
| 血中非抱合ビリルビン増加 | 0                | 0.1 (1)               | 0               | 0                     |
| トランスアミナーゼ上昇  | 0                | 0.1 (1)               | 0               | 0                     |
| 胆汁うっ滞        | 0.3 (1)          | 0                     | 0               | 0                     |
| 高ビリルビン血症     | 0.3 (1)          | 0                     | 0               | 0                     |
| 肝機能検査値上昇     | 0.3 (1)          | 0                     | 0               | 0                     |

発現割合%（例数）  
MedDRA/J ver.23.0

第 III 相維持期試験（M14-234 試験 SS 3〈コホート 1〉）の安全性解析対象集団 A における肝機能障害の発現状況は、表 69 のとおりであり、全集団及び日本人集団において、プラセボ群と比較して本薬 15 mg 群及び 30 mg 群で肝機能障害の発現割合は高い傾向が認められた。また、重篤な肝機能障害は本薬 30 mg 群の 1 例（肝障害）に認められ、副作用とされたものの、本薬休薬後に回復し、その後の再投与では再燃は認められなかった。

<sup>26)</sup> 「薬剤に関連する肝障害 - 包括的検索」（SMQ（狭義））に該当する事象。

表 69 維持期の肝機能障害の発現状況の要約 (M14-234 試験 SS 3 〈コホート 1〉 ; 安全性解析対象集団 A)

|              | 全集団              |                       |                       | 日本人集団           |                      |                      |
|--------------|------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------|----------------------|----------------------|
|              | プラセボ群<br>(245 例) | 本薬 15 mg 群<br>(250 例) | 本薬 30 mg 群<br>(251 例) | プラセボ群<br>(41 例) | 本薬 15 mg 群<br>(45 例) | 本薬 30 mg 群<br>(45 例) |
| 全事象          | 2.4 (6)          | 7.2 (18)              | 5.2 (13)              | 4.9 (2)         | 11.1 (5)             | 8.9 (4)              |
| ALT 増加       | 0.4 (1)          | 2.8 (7)               | 2.8 (7)               | 0               | 2.2 (1)              | 8.9 (4)              |
| AST 増加       | 0.8 (2)          | 3.6 (9)               | 2.0 (5)               | 0               | 4.4 (2)              | 6.7 (3)              |
| 血中ビリルビン増加    | 0                | 0.8 (2)               | 1.2 (3)               | 0               | 0                    | 0                    |
| γ-GTP 増加     | 0.4 (1)          | 2.0 (5)               | 0.4 (1)               | 0               | 6.7 (3)              | 0                    |
| 薬物性肝障害       | 0                | 0.4 (1)               | 0.4 (1)               | 0               | 0                    | 0                    |
| 肝酵素上昇        | 0                | 0.4 (1)               | 0.4 (1)               | 0               | 0                    | 0                    |
| 肝障害          | 0                | 0                     | 0.4 (1)               | 0               | 0                    | 0                    |
| 肝機能検査値上昇     | 0                | 0                     | 0.4 (1)               | 0               | 0                    | 0                    |
| 脂肪肝          | 0                | 0.8 (2)               | 0                     | 0               | 2.2 (1)              | 0                    |
| 肝機能異常        | 0.8 (2)          | 0.4 (1)               | 0                     | 2.4 (1)         | 0                    | 0                    |
| 肝損傷          | 0.4 (1)          | 0.4 (1)               | 0                     | 2.4 (1)         | 0                    | 0                    |
| 高トランスアミナーゼ血症 | 0                | 0.4 (1)               | 0                     | 0               | 0                    | 0                    |

発現割合% (例数)

MedDRA/J ver.23.0

機構は、以下のように考える。

肝機能障害の発現状況について、第 II 相及び第 III 相試験においては臨床上大きな問題は認められていない。しかしながら、特に維持期において、プラセボ群と比較して本薬各群の肝機能障害の発現割合が高い傾向を認めていること等を踏まえると、既承認効能と同様に、UC においても引き続き添付文書で肝機能障害について注意喚起する必要がある。

#### 7.R.3.3.6 貧血について

申請者は、UC 患者における貧血<sup>27)</sup> の発現状況について、以下のように説明している。

第 II 相及び第 III 相寛解導入期試験 (M14-234 試験 SS 1、M14-234 試験 SS 2 〈パート 1〉 及び M14-675 試験 〈パート 1〉) の 3 試験の併合解析データにおける貧血の発現状況は、表 70 のとおりであった。プラセボ群と比較して本薬 45 mg 群の発現割合は低い傾向が認められた。Grade 3 以上のヘモグロビン減少はプラセボ群 2.1% (8/376 例) 及び本薬 45 mg 群 0.3% (2/717 例) に認められた。また、重篤な貧血はプラセボ群で 1 例 (貧血) 及び本薬 45 mg 群で 1 例 (貧血) に認められたものの、日本人集団で認められた貧血はいずれも非重篤であった。

<sup>27)</sup> 「非溶血性及び非再生不良性貧血」 (CMQ) に分類された以下の事象 (PT)。貧血、葉酸欠乏性貧血、大球性貧血、巨赤芽球性貧血、新生児貧血、慢性疾患の貧血、悪性疾患下の貧血、妊娠貧血、術後貧血、ビタミン B12 欠乏性貧血、ビタミン B6 欠乏性貧血、貧血性低酸素症、裂肛出血、自己免疫性溶血性貧血、常染色体劣性巨赤芽球性貧血、胆管血管痙、失血性貧血、気管支動脈瘤、心機能障害、腹腔動脈瘤、先天性貧血、欠乏性貧血、ヘマトクリット異常、ヘマトクリット減少、血液希釈導入法、ヘモグロビン異常、ヘモグロビン減少、出血性副腎梗塞、遺伝性鉄芽球性貧血、高悪性度 B 細胞リンパ腫、高色素性貧血、低色素性貧血、免疫性汎血球減少症、ABO 血液型不確定、鉄欠乏性貧血、白赤芽球性貧血、平均赤血球容積異常、平均赤血球容積減少、平均赤血球容積増加、腸間膜動脈瘤、小球性貧血、腎性貧血、正色素性貧血、正色素性正球性貧血、正球性貧血、末梢動脈瘤破裂、悪性貧血、蛋白欠乏性貧血、賦形剤に対する反応、赤血球検査異常、単系統の異形成を伴う不応性血球減少症、網状赤血球ヘモグロビン等量、鉄芽球性貧血、球状赤血球性貧血、軽症型サラセミア

表 70 導入期の貧血の発現状況の要約  
(M14-234 SS 1 試験、M14-234 SS 2 試験〈パート 1〉及び M14-675 試験〈パート 1〉)の併合；安全性解析対象集団)

|          | 全集団              |                       | 日本人集団           |                       |
|----------|------------------|-----------------------|-----------------|-----------------------|
|          | プラセボ群<br>(378 例) | 本薬 45 mg 群<br>(719 例) | プラセボ群<br>(56 例) | 本薬 45 mg 群<br>(117 例) |
| 全事象      | 5.6 (21)         | 3.5 (25)              | 7.1 (4)         | 3.4 (4)               |
| 貧血       | 4.2 (16)         | 3.1 (22)              | 7.1 (4)         | 2.6 (3)               |
| 鉄欠乏性貧血   | 0.3 (1)          | 0.3 (2)               | 0               | 0.9 (1)               |
| ヘモグロビン減少 | 0.8 (3)          | 0.1 (1)               | 0               | 0                     |
| 失血性貧血    | 0                | 0.1 (1)               | 0               | 0                     |
| 正球性貧血    | 0.3 (1)          | 0                     | 0               | 0                     |

発現割合% (例数)

MedDRA/J ver.23.0

第 III 相維持期試験 (M14-234 試験 SS 3〈コホート 1〉) の安全性解析対象集団 A における貧血の発現状況は、表 71 のとおりであり、全集団及び日本人集団において、プラセボ群と比較して本薬各群の貧血の発現割合は低い傾向が認められた。Grade 3 以上のヘモグロビン減少はプラセボ群 1.2% (3/244 例) 及び本薬 30 mg 群 0.8% (2/250 例) に認められた。また、重篤な貧血はプラセボ群で 1 例 (鉄欠乏性貧血) 及び本薬 30 mg 群で 1 例 (貧血) に認められたものの、日本人集団で認められた貧血はいずれも非重篤であった。

表 71 維持期の貧血の発現状況の要約 (M14-234 試験 SS 3〈コホート 1〉)；安全性解析対象集団 A)

|          | 全集団              |                       |                       | 日本人集団           |                      |                      |
|----------|------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------|----------------------|----------------------|
|          | プラセボ群<br>(245 例) | 本薬 15 mg 群<br>(250 例) | 本薬 30 mg 群<br>(251 例) | プラセボ群<br>(41 例) | 本薬 15 mg 群<br>(45 例) | 本薬 30 mg 群<br>(45 例) |
| 全事象      | 6.1 (15)         | 4.4 (11)              | 3.6 (9)               | 9.8 (4)         | 2.2 (1)              | 6.7 (3)              |
| 貧血       | 4.1 (10)         | 3.6 (9)               | 2.8 (7)               | 4.9 (2)         | 2.2 (1)              | 4.4 (2)              |
| 小球性貧血    | 0                | 0                     | 0.4 (1)               | 0               | 0                    | 2.2 (1)              |
| ヘモグロビン減少 | 0.4 (1)          | 0.8 (2)               | 0.4 (1)               | 0               | 0                    | 0                    |
| 鉄欠乏性貧血   | 2.0 (5)          | 0                     | 0                     | 7.3 (3)         | 0                    | 0                    |

発現割合% (例数)

MedDRA/J ver.23.0

機構は、以下のように考える。

第 II 相及び第 III 相試験において、本薬各群とプラセボ群を比較して臨床的に問題となるような違いはないことを確認した。日本人集団についても全集団と比べて特に問題となる傾向は認められなかった。しかしながら、既承認効能では貧血 (ヘモグロビン減少) が添付文書で注意喚起されていることを踏まえると、既承認効能と同様に、UC においても引き続き添付文書で貧血 (ヘモグロビン減少) について注意喚起する必要がある。

#### 7.R.3.3.7 好中球減少症について

申請者は、UC 患者における好中球減少症<sup>28)</sup> の発現状況について、以下のように説明している。

第 II 相及び第 III 相寛解導入期試験 (M14-234 試験 SS 1、M14-234 試験 SS 2〈パート 1〉) 及び M14-675 試験〈パート 1〉) の 3 試験の併合解析データにおける好中球減少症の発現状況は、表 72 のとおりであった。全集団及び日本人集団において、プラセボ群と比較して本薬 45 mg 群の好中球減少症の発現割合は高い傾向が認められた。Grade 3 以上の好中球数減少は本薬 45 mg 群 2.8% (20/717 例) に認められた。また、プラセボ群及び本薬 45 mg 群において認められた好中球減少症はいずれも非重篤であった。

<sup>28)</sup> 「血液学的毒性 - 好中球減少症」 (CMQ) に分類された以下の事象 (PT)。無顆粒球症、自己免疫性好中球減少症、杆状核好中球数減少、杆状核好中球百分率減少、良性民族性好中球減少症、周期性好中球減少症、発熱性好中球減少症、顆粒球数減少、顆粒球異常、顆粒球成熟停止、顆粒球減少症、新生児顆粒球減少症、特発性好中球減少症、後骨髄球数減少、単芽球数減少、骨髄芽球数減少、骨髄芽球百分率減少、骨髄球数減少、骨髄球百分率減少、骨髄系成熟停止、好中球減少症、新生児好中球減少症、好中球減少性感染、好中球減少性敗血症、好中球数異常、好中球数減少、好中球百分率減少、前骨髄球数減少

表 72 導入期の好中球減少症の発現状況の要約  
(M14-234 SS 1 試験、M14-234 SS 2 試験〈パート 1〉及び M14-675 試験〈パート 1〉)の併合；安全性解析対象集団)

|        | 全集団              |                       | 日本人集団           |                       |
|--------|------------------|-----------------------|-----------------|-----------------------|
|        | プラセボ群<br>(378 例) | 本薬 45 mg 群<br>(719 例) | プラセボ群<br>(56 例) | 本薬 45 mg 群<br>(117 例) |
| 全事象    | 0.3 (1)          | 4.6 (33)              | 0               | 12.0 (14)             |
| 好中球数減少 | 0                | 2.8 (20)              | 0               | 6.0 (7)               |
| 好中球減少症 | 0.3 (1)          | 1.8 (13)              | 0               | 6.0 (7)               |

発現割合% (例数)

MedDRA/J ver.23.0

第 III 相維持期試験 (M14-234 試験 SS 3〈コホート 1〉)における好中球減少症の発現状況は、表 73 のとおりであり、全集団及び日本人集団において、プラセボ群と比較して本薬 30 mg 群の好中球減少症の発現割合は高い傾向が認められた。Grade 3 以上の好中球数減少はプラセボ群 0.8% (2/244 例)、本薬 15 mg 群 0.8% (2/250 例) 及び本薬 30 mg 群 2.4% (6/249 例) に認められた。また、プラセボ群及び本薬各群において認められた好中球減少症はいずれも非重篤であった。

表 73 維持期の好中球減少症の発現状況の要約 (M14-234 試験 SS 3〈コホート 1〉；安全性解析対象集団 A)

|        | 全集団              |                       |                       | 日本人集団           |                      |                      |
|--------|------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------|----------------------|----------------------|
|        | プラセボ群<br>(245 例) | 本薬 15 mg 群<br>(250 例) | 本薬 30 mg 群<br>(251 例) | プラセボ群<br>(41 例) | 本薬 15 mg 群<br>(45 例) | 本薬 30 mg 群<br>(45 例) |
| 全事象    | 2.0 (5)          | 2.8 (7)               | 6.0 (18)              | 4.9 (2)         | 2.2 (1)              | 17.8 (8)             |
| 好中球数減少 | 0.8 (2)          | 2.0 (5)               | 3.2 (8)               | 2.4 (1)         | 2.2 (1)              | 8.9 (4)              |
| 好中球減少症 | 1.2 (3)          | 1.2 (3)               | 2.4 (6)               | 2.4 (1)         | 0                    | 8.9 (4)              |
| 顆粒球数減少 | 0                | 0                     | 0.4 (1)               | 0               | 0                    | 0                    |

発現割合% (例数)

MedDRA/J ver.23.0

機構は、以下のように考える。

好中球減少症の発現状況について、第 II 相及び第 III 相試験においては臨床上大きな問題は認められていない。しかしながら、導入期における本薬 45 mg 群及び維持期における本薬 30 mg 群の好中球減少症の発現割合がプラセボ群と比較してそれぞれ高い傾向を認めていること等を踏まえると、既承認効能と同様に、UC においても引き続き添付文書で好中球減少について注意喚起する必要がある。

#### 7.R.3.3.8 リンパ球減少症について

申請者は、UC 患者におけるリンパ球減少症<sup>29)</sup>の発現状況について、以下のように説明している。

第 II 相及び第 III 相寛解導入期試験 (M14-234 試験 SS 1、M14-234 試験 SS 2〈パート 1〉)及び M14-675 試験〈パート 1〉)の 3 試験の併合解析データにおけるリンパ球減少症の発現状況は、表 74 のとおりであった。全集団及び日本人集団において、プラセボ群と比較して本薬 45 mg 群のリンパ球減少症の発現割合は高い傾向が認められた。Grade 3 以上のリンパ球数減少はプラセボ群 0.8% (3/374 例) 及び本薬 45 mg 群 2.0% (14/717 例) に認められた。また、プラセボ群及び本薬 45 mg 群において認められたリンパ球減少症はいずれも非重篤であった。

<sup>29)</sup> 「血液学的毒性 - リンパ球減少症」 (CMQ) に分類された以下の事象 (PT)。B リンパ球異常、B リンパ球数減少、CD4 リンパ球異常、CD4 リンパ球減少、CD8 リンパ球異常、CD8 リンパ球減少、全血球数、リンパ球数異常、リンパ球数減少、リンパ球百分率異常、リンパ球百分率減少、リンパ球減少症、形質細胞障害、形質細胞欠損、形質細胞減少、T リンパ球数異常、T リンパ球数減少

表 74 導入期のリンパ球減少症の発現状況の要約  
(M14-234 試験 SS 1、M14-234 試験 SS 2 〈パート 1〉 及び M14-675 試験 〈パート 1〉) の併合；安全性解析対象集団)

|           | 全集団              |                       | 日本人集団           |                       |
|-----------|------------------|-----------------------|-----------------|-----------------------|
|           | プラセボ群<br>(378 例) | 本薬 45 mg 群<br>(719 例) | プラセボ群<br>(56 例) | 本薬 45 mg 群<br>(117 例) |
| 全事象       | 0.5 (2)          | 2.5 (18)              | 0               | 4.3 (5)               |
| リンパ球減少症   | 0.5 (2)          | 1.5 (11)              | 0               | 2.6 (3)               |
| リンパ球数減少   | 0                | 0.7 (5)               | 0               | 0.9 (1)               |
| リンパ球百分率減少 | 0                | 0.6 (4)               | 0               | 0.9 (1)               |

発現割合% (例数)

MedDRA/J ver.23.0

第 III 相維持期試験 (M14-234 試験 SS 3 〈コホート 1〉) の安全性解析対象集団 A におけるリンパ球減少症の発現状況は、表 75 のとおりであり、全集団及び日本人集団において、プラセボ群と本薬各群のリンパ球減少症の発現割合に大きな差異は認められなかった。Grade 3 以上のリンパ球数減少はプラセボ群 0.8% (2/244 例)、本薬 15 mg 群 1.6% (4/250 例) 及び本薬 30 mg 群 1.2% (3/249 例) に認められた。また、プラセボ群及び本薬各群において認められたリンパ球減少症はいずれも非重篤であった。

表 75 維持期のリンパ球減少症の発現状況の要約 (M14-234 試験 SS 3 〈コホート 1〉；安全性解析対象集団 A)

|           | 全集団              |                       |                       | 日本人集団           |                      |                      |
|-----------|------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------|----------------------|----------------------|
|           | プラセボ群<br>(245 例) | 本薬 15 mg 群<br>(250 例) | 本薬 30 mg 群<br>(251 例) | プラセボ群<br>(41 例) | 本薬 15 mg 群<br>(45 例) | 本薬 30 mg 群<br>(45 例) |
| 全事象       | 1.6 (4)          | 2.8 (7)               | 2.0 (5)               | 2.4 (1)         | 2.2 (1)              | 4.4 (2)              |
| リンパ球数減少   | 0.8 (2)          | 2.0 (5)               | 1.6 (4)               | 0               | 2.2 (1)              | 4.4 (2)              |
| リンパ球減少症   | 0.8 (2)          | 0.8 (2)               | 0.4 (1)               | 2.4 (1)         | 0                    | 0                    |
| リンパ球百分率減少 | 0                | 0.4 (1)               | 0.4 (1)               | 0               | 0                    | 0                    |

発現割合% (例数)

MedDRA/J ver.23.0

機構は、以下のように考える。

リンパ球減少症の発現状況について、第 II 相及第 III 相試験においては臨床上大きな問題は認められていない。しかしながら、導入期における本薬 45 mg 群のリンパ球減少症の発現割合がプラセボ群と比較してやや高い傾向を認めていること等を踏まえると、既承認効能と同様に、UC においても引き続き添付文書でリンパ球減少について注意喚起する必要がある。

#### 7.R.3.3.9 消化管穿孔について

申請者は、UC 患者における消化管穿孔<sup>30)</sup> の発現状況について、以下のように説明している。

消化管穿孔は、提出した臨床試験で本薬が投与されていた患者のうち、長期継続投与試験 (M14-533 試験) の本薬 15 mg 群 1 例 (大腸穿孔) 及び 15mg/30 mg 群 1 例 (腹部膿瘍) で認められ、いずれも重篤で、重症度は高度であった。日本人集団において消化管穿孔は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

UC 患者を対象とした臨床試験において消化管穿孔が認められており、本薬による IL-6 阻害作用から消化管穿孔の発現リスクが考えられ、本薬の既知のリスクであることを考慮すると、既承認効能と同様に、UC においても引き続き添付文書で消化管穿孔について注意喚起する必要がある。

#### 7.R.3.3.10 静脈血栓塞栓症について

<sup>30)</sup> 「消化管の穿孔」 (SMQ (狭義)) のうち、メディカルレビューで判定された事象。

申請者は、UC 患者における静脈血栓塞栓症<sup>31)</sup>の発現状況について、以下のように説明している。

第 II 相及び第 III 相寛解導入期試験（M14-234 試験 SS 1、M14-234 試験 SS 2〈パート 1〉）及び M14-675 試験〈パート 1〉）の 3 試験の併合解析データにおいて、静脈血栓塞栓症の発現割合は、プラセボ群で 0.3%（1/378 例：骨盤静脈血栓症及び肺塞栓症の併発）、本薬 45 mg 群で 0.1%（1/719 例：肺塞栓症及び深部静脈血栓症の併発）であり、静脈血栓塞栓症の発現割合は少なく、プラセボ群と本薬各群の静脈血栓塞栓症の発現割合に大きな差異は認められなかった。認められた事象はいずれも重篤であり、本薬群での事象は副作用とされた。なお、日本人集団において、静脈血栓塞栓症は認められなかった。

第 III 相維持期試験（M14-234 試験 SS 3〈コホート 1〉）の安全性解析対象集団 A において、静脈血栓塞栓症の発現割合は、本薬 15 mg 群で 2 例（いずれも非致死性の肺塞栓症）及び本薬 30 mg 群で 2 例（いずれも非致死性の深部静脈血栓症）であり、プラセボ群では静脈血栓塞栓症は認められなかった。本薬 15 mg 群の 2 例は重篤、本薬 30 mg 群の 2 例は非重篤であり、本薬 15 mg 群の 1 例を除き因果関係が否定された。なお、日本人集団において、静脈血栓塞栓症は認められなかった。

長期継続投与試験（M14-533 試験）を含む第 II 相及び第 III 相試験（M14-234 試験、M14-675 試験及び M14-533 試験）の 3 試験の併合解析データにおいて、静脈血栓塞栓症の 100 人年あたりの発現例数は、本薬 45 mg/15 mg 群（導入期：本薬 45 mg/維持期：本薬 15 mg）で 0.6 例/100 人年（非致死性の肺塞栓症 3 例、非致死性の深部静脈血栓症 1 例）、本薬 45 mg/30 mg 群（導入期：本薬 45 mg/維持期：本薬 30 mg）で 0.5 例/100 人年（非致死性の深部静脈血栓症 2 例、非致死性の肺塞栓症 1 例）であった。本薬 45 mg/15 mg 群で認められた静脈血栓塞栓症 4 例は、いずれも重篤であり、うち 2 例（非致死性の肺塞栓症及び非致死性の深部静脈血栓症）は副作用とされた。本薬 45 mg/30 mg 群では 1 例（非致死性の肺塞栓症）が重篤であり、副作用とされた。なお、日本人集団の本薬 45 mg/15 mg 群及び本薬 45 mg/30 mg 群において、静脈血栓塞栓症は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

UC 患者を対象とした臨床試験において得られた情報には限りがあるものの、静脈血栓塞栓症の発現状況に臨床的大きな問題が認められていないことを確認した。しかしながら、本薬と因果関係が否定できない重篤な静脈血栓塞栓症が認められたこと等を考慮すると、既承認効能と同様に、UC においても引き続き添付文書で静脈血栓塞栓症について注意喚起する必要がある。

#### 7.R.3.3.11 悪性腫瘍について

申請者は、UC 患者における悪性腫瘍<sup>32)</sup>の発現状況について、以下のように説明している。

第 II 相及び第 III 相寛解導入期試験（M14-234 試験 SS 1、M14-234 試験 SS 2〈パート 1〉）及び M14-675 試験〈パート 1〉）の 3 試験の併合解析データにおいて、悪性腫瘍（NMSC<sup>33)</sup>及びリンパ腫<sup>34)</sup>を含む）は認められなかった。

第 III 相維持期試験（M14-234 試験 SS 3〈コホート 1〉）における悪性腫瘍の発現状況は、表 76 のとおりであり、悪性腫瘍の発現割合は低かったものの、全集団では、プラセボ群と比較して本薬 30 mg 群で NMSC の発現割合はやや高い傾向が認められた。また、リンパ腫は認められなかった。

<sup>31)</sup> 深部静脈血栓症及び肺塞栓症

<sup>32)</sup> 「悪性腫瘍」（SMQ）に該当する事象。

<sup>33)</sup> 「悪性皮膚腫瘍」（SMQ（狭義））から「黒色腫」（CMQ）を除く。

<sup>34)</sup> 「悪性リンパ腫」（SMQ）に該当する事象。

表 76 維持期の悪性腫瘍の発現状況の要約  
(M14-234 試験 SS 3 〈コホート 1〉；安全性解析対象集団 A)

|                     | 全集団              |                       |                       | 日本人集団           |                      |                      |
|---------------------|------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------|----------------------|----------------------|
|                     | プラセボ群<br>(245 例) | 本薬 15 mg 群<br>(250 例) | 本薬 30 mg 群<br>(251 例) | プラセボ群<br>(41 例) | 本薬 15 mg 群<br>(45 例) | 本薬 30 mg 群<br>(45 例) |
| <b>NMSC を除く悪性腫瘍</b> |                  |                       |                       |                 |                      |                      |
| 結腸腺癌                | 0                | 0                     | 0.4 (1)               | 0               | 0                    | 2.2 (1)              |
| 浸潤性乳癌               | 0.4 (1)          | 0.4 (1)               | 0                     | 0               | 0                    | 0                    |
| 小細胞癌                | 0                | 0                     | 0.4 (1)               | 0               | 0                    | 0                    |
| <b>NMSC</b>         |                  |                       |                       |                 |                      |                      |
| 基底細胞癌               | 0                | 0                     | 1.2 (3)               | 0               | 0                    | 0                    |

発現割合% (例数)

MedDRA/J ver.23.0

長期継続投与試験 (M14-533 試験) を含む第 II 相及び第 III 相試験 (M14-234 試験、M14-675 試験及び M14-533 試験) の 3 試験の併合解析データの本薬 45 mg/15 mg 群 (導入期：本薬 45 mg/維持期：本薬 15 mg) 及び本薬 45 mg/30 mg 群 (導入期：本薬 45 mg/維持期：本薬 30 mg) における悪性腫瘍の発現状況は、表 77 のとおりであった。また、リンパ腫は認められなかった。

表 77 M14-234 試験、M14-675 試験及び M14-533 試験の併合解析データにおける  
悪性腫瘍の発現状況の要約 (安全性解析対象集団)

|                     | 全集団                         |                             | 日本人集団                      |                            |
|---------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|
|                     | 本薬 45 mg/15 mg 群<br>(306 例) | 本薬 45 mg/30 mg 群<br>(307 例) | 本薬 45 mg/15 mg 群<br>(49 例) | 本薬 45 mg/30 mg 群<br>(54 例) |
| <b>NMSC を除く悪性腫瘍</b> |                             |                             |                            |                            |
| 結腸腺癌                | 0                           | 1 (0.2)                     | 0                          | 1 (1.0)                    |
| 浸潤性乳癌               | 1 (0.2)                     | 0                           | 0                          | 0                          |
| 小細胞癌                | 0                           | 1 (0.2)                     | 0                          | 0                          |
| 子宮頸部扁平上皮癌           | 0                           | 1 (0.2)                     | 0                          | 0                          |
| 精巣 (純粋) セミノーマ       | 1 (0.2)                     | 0                           | 0                          | 0                          |
| 精巣癌                 | 0                           | 1 (0.2)                     | 0                          | 0                          |
| <b>NMSC</b>         |                             |                             |                            |                            |
| 基底細胞癌               | 0                           | 7 (1.2)                     | 0                          | 0                          |
| ボーエン病               | 0                           | 1 (0.2)                     | 0                          | 0                          |
| 皮膚有棘細胞癌             | 0                           | 1 (0.2)                     | 0                          | 0                          |

発現例数 (100 人年あたりの発現例数)

MedDRA/J ver.23.0

機構は、以下のように考える。

悪性腫瘍の発現状況について、長期継続投与試験を含む第 II 相及び第 III 相試験の併合解析において本薬各群で悪性腫瘍の発現が認められ、NMSC の発現は本薬 45 mg/15 mg 群に比べて本薬 45 mg/30 mg 群でやや高い傾向が認められた。現時点では悪性腫瘍と本薬との関連性は明確ではないものの、既承認効能で悪性腫瘍が添付文書で注意喚起されていること、既承認効能の臨床試験においても本薬 15 mg に比べて本薬 30 mg で NMSC の発現率が高い旨が添付文書で注意喚起されていることを踏まえると、既承認効能と同様に、UC においても引き続き添付文書で悪性腫瘍について注意喚起する必要がある。

#### 7.R.3.3.12 心血管系事象について

申請者は、UC 患者における心血管系事象<sup>35)</sup> の発現状況について、以下のように説明している。

第 II 相及び第 III 相寛解導入期試験 (M14-234 試験 SS 1、M14-234 試験 SS 2 〈パート 1〉) 及び M14-675 試験 (パート 1) の 3 試験の併合解析データにおいて、心血管系事象は認められなかった。

第 III 相維持期試験 (M14-234 試験 SS 3 〈コホート 1〉) の安全性解析対象集団 A において、主要な心

<sup>35)</sup> 主要心血管事象 (心血管事象による死亡、非致死性心筋梗塞及び非致死性脳卒中)、原因未特定又は不明の死亡、その他の心血管事象 (心血管手術、入院を必要とする不安定狭心症、心不全のための入院治療及び一過性脳虚血発作)、血栓症

血管系事象の発現割合は、プラセボ群で 0.4% (1/245 例：非致死性心筋梗塞) 及び 30 mg 群 0.4% (1/251 例：非致死性脳卒中) であり、その他の心血管事象の発現割合は、プラセボ群で 0.4% (1/245 例：心不全のための入院治療) であった。心血管系事象の発現例数は少なく、プラセボ群と本薬各群の心血管系事象の発現例数に大きな差異は認められなかった。また、プラセボ群及び本薬各群において認められた主要な心血管系事象はいずれも重篤であったものの、本薬との因果関係は否定された。なお、日本人集団において、心血管系事象の発現割合は、本薬 30 mg 群 2.2% (1/45 例：非致死性脳卒中) であり、プラセボ群及び本薬 15 mg 群では心血管系事象は認められなかった。

長期継続投与試験 (M14-533 試験) を含む第 II 相及び第 III 相試験 (M14-234 試験、M14-675 試験及び M14-533 試験) の 3 試験の併合解析データにおいて、心血管系事象の 100 人年あたりの発現例数は、本薬 45 mg/15 mg 群 (導入期：本薬 45 mg/維持期：本薬 15 mg) で 0.2 例/100 人年 (非致死性心筋梗塞 1 例)、本薬 45 mg/30 mg 群 (導入期：本薬 45 mg/維持期：本薬 30 mg) で 0.5 例/100 人年 (非致死性脳卒中 3 例) であった。なお、日本人集団における心血管系事象の 100 人年あたりの発現例数は、本薬 45 mg/30 mg 群 (導入期：本薬 45 mg/維持期：本薬 30 mg) で 1.0 例/100 人年 (非致死性脳卒中 1 例) であった。本薬 45 mg/30 mg 群で認められた心血管系事象はいずれも重篤であったものの、本薬との因果関係は否定された。

機構は、以下のように考える。

心血管系事象の発現状況について、第 II 相及び第 III 相試験において得られた情報には限りがあることに留意する必要があるものの、心血管系事象の発現は少なく、本薬各群とプラセボ群とを比較して臨床的に問題となるような違いはないことを確認した。

#### 7.R.3.3.13 CPK 増加について

申請者は、本薬の潜在的リスクに設定されている横紋筋融解症・ミオパチーに関連する事象である CPK 増加の UC 患者における発現状況について、以下のように説明している。

第 II 相及び第 III 寛解導入期試験 (M14-234 試験 SS 1、M14-234 試験 SS 2 (パート 1) 及び M14-675 試験 (パート 1)) の 3 試験の併合解析データにおける血中 CPK 増加の発現状況は、全集団でプラセボ群 1.3% (5/378 例) 及び本薬 45 mg 群 5.1% (37/719 例)、並びに日本人集団でプラセボ群 0% (0/56 例) 及び本薬群 4.3% (5/117 例) であり、プラセボ群と比較して本薬 45 mg 群の血中 CPK 増加の発現割合は高い傾向が認められた。Grade 3 以上の CPK 増加はプラセボ群 0.3% (1/376 例) 及び本薬 45 mg 群 2.2% (16/716 例) に認められた。プラセボ群及び本薬 45 mg 群において認められた CPK 増加はいずれも非重篤であった。

第 III 相維持期試験 (M14-234 試験 SS 3 (コホート 1)) の安全性解析対象集団 A における血中 CPK 増加の発現状況は、全集団でプラセボ群 2.0% (5/245 例)、本薬 15 mg 群 6.0% (15/250 例) 及び 30 mg 群 7.6% (19/251 例)、並びに日本人集団でプラセボ群 2.4% (1/41 例)、本薬 15 mg 群 11.1% (5/45 例) 及び 30 mg 群 13.3% (6/45 例) であり、全集団及び日本人集団において、プラセボ群と比較して本薬各群の血中 CPK 増加の発現割合は高い傾向が認められた。Grade 3 以上の CPK 増加はプラセボ群 1.2% (3/242 例)、本薬 15 mg 群 4.4% (11/250 例) 及び本薬 30 mg 群 6.8% (17/251 例) に認められた。また、プラセボ群及び本薬各群において認められた CPK 増加はいずれも非重篤であった。

機構は、以下のように考える。

CPK 増加の発現状況について、第 II 相及び第 III 相試験においては臨床上大きな問題は認められていない。しかしながら、導入期における本薬 45 mg 群の CPK 増加の発現割合がプラセボ群と比較して高い傾向を認めていること等を踏まえると、既承認効能と同様に、UC においても引き続き添付文書で CPK 増加について注意喚起する必要がある。

#### 7.R.3.3.14 腎機能障害について

申請者は、UC 患者における腎機能障害<sup>36)</sup>の発現状況について、以下のように説明している。

第 II 相及び第 III 相寛解導入期試験（M14-234 試験 SS 1、M14-234 試験 SS 2〈パート 1〉及び M14-675 試験〈パート 1〉）の 3 試験の併合解析データにおいて、Grade 3 以上のクレアチニン増加は本薬 45 mg 群で 0.1%（1/717 例）に認められたものの、腎機能障害は認められなかった。

第 III 相維持期試験（M14-234 試験 SS 3〈コホート 1〉）の安全性解析対象集団 A において、Grade 3 以上のクレアチニン増加は認めず、腎機能障害の発現状況は、プラセボ群 0.4%（1/245 例：急性腎障害）、本薬 15 mg 群 0.4%（1/250 例：腎機能障害）及び 30 mg 群 0.4%（1/251 例：急性腎障害）であり、腎機能障害の発現件数は少なく、プラセボ群と本薬各群の腎機能障害の発現件数に大きな差異は認められなかった。また、プラセボ群及び本薬各群において認められた腎機能障害はいずれも非重篤であった。なお、日本人集団において、腎機能障害の発現状況は本薬 30 mg 群で 2.2%（1/45 例）であり、プラセボ群及び本薬 15 mg 群では腎機能障害は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

腎機能障害の発現状況について、第 II 相及び第 III 相試験において、腎機能障害の発現は少なく、本薬各群とプラセボ群を比較して臨床的に問題となるような違いは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た。

本邦では、治療指針等に基づき、UC の薬物療法として、5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、免疫調節剤等が使用されており、効果が不十分な場合には JAK 阻害剤、生物学的製剤等が使用されている。

本薬は、JAK を阻害し、多くの炎症性サイトカインのシグナル伝達を阻害し、UC に対する有効な治療法となる可能性がある。

第 II 相及び第 III 相寛解導入期試験（M14-234 試験 SS 1、M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験）は、本薬投与前に少なくとも 1 剤の既存治療薬（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、免疫調節剤、生物学的製剤等）が使用され、効果が不十分であった中等症から重症の UC 患者を対象に実施された。当該試験及び第 III 相維持期試験（M14-234 試験 SS 3）において、既存治療で効果不十分な中等症から重症の UC 患者に対する本薬の寛解導入効果及び維持効果は示され、安全性については既知の本薬の安全性プロファイルと同様であり、臨床上問題となる事象は認められなかった。

本薬の位置付けは、1 剤以上の既存治療薬（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、免疫調節剤、生物学的製剤等）による治療を行っても効果不十分な中等症から重症の活動性 UC 患者に対する新たな治療選択肢となると考える。

<sup>36)</sup> 「急性腎不全」（SMQ（狭義））に該当する事象。

機構は、本薬の UC 患者を対象とした臨床試験において、既存の生物学的製剤及び JAK 阻害剤における臨床試験と同様の患者が組み入れられていること、並びに本薬の有効性 (7.R.2 参照) 及び安全性 (7.R.3 参照) の検討結果を踏まえると、本薬の臨床的位置付けは既存の生物学的製剤及び JAK 阻害剤と同様であり、本薬は既存治療で効果不十分な中等症から重症の UC 患者に対する治療選択肢の一つとなると考える。

## 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。

第 II 相及び第 III 相寛解導入期試験 (M14-234 試験 SS 1、M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験) 並びに第 III 相維持期試験 (M14-234 試験 SS 3) において、本薬の寛解導入効果及び維持効果はそれぞれ示され (7.R.2 参照)、当該試験及び長期継続投与試験 (M14-533 試験) において、安全性は許容可能であった (7.R.3 参照)。第 II 相及び第 III 相寛解導入期試験 (M14-234 試験 SS 1、M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験) 並びに第 III 相維持期試験 (M14-234 試験 SS 3) の対象患者は、既存治療で効果不十分な中等症から重症の UC 患者であることから、機構は、本薬の効能・効果は、45 mg 錠については、「中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入療法 (既存治療で効果不十分な場合に限る)」、7.5 mg 錠、15 mg 錠及び 30 mg 錠については、承認申請どおり「中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入及び維持療法 (既存治療で効果不十分な場合に限る)」とすることが妥当である。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、臨床試験における選択基準・除外基準を踏まえ、「過去の治療において、他の薬物療法 (5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、免疫調節薬、生物製剤等) 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。

## 7.R.6 用法・用量について

### 7.R.6.1 導入期 UC における用法・用量等について

#### 7.R.6.1.1 導入期 UC における用法・用量について

申請者は、導入期 UC における本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

第 II 相寛解導入期試験 (M14-234 試験 SS 1) において、プラセボ群、本薬 7.5 mg 群、15 mg 群、30 mg 群及び 45 mg 群が検討され、本薬群で統計学的に有意な用量反応性が示された。また、主要評価項目である「8 週時の臨床的寛解率」は、プラセボ群と比較して本薬 45 mg 群で最も高かった。安全性について、本薬の有害事象及び副作用の発現割合に用量依存性は認められなかった (7.1 参照)。

以上より、申請者は、第 III 相寛解導入期試験 (M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験) における本薬の用法・用量を本薬 45 mg を 1 日 1 回経口投与すること設定した。その結果、第 III 相寛解導入期試験 (M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験) のいずれにおいても本薬 45 mg 群のプラセボ群に対する優越性が示され (7.R.2.1.1 参照)、安全性も許容可能であったこと (7.R.3 参照) から、第 III 相寛解導入期試験 (M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験) に準じて、本薬の導入期における用法・用量を本薬 45 mg を 1 日 1 回経口投与と設定することとした。

#### 7.R.6.1.2 導入期の投与期間について

申請者は、本薬の導入期の投与期間について、以下のように説明している。

第 II 相及び III 相寛解導入期試験 (M14-234 試験 SS 1、M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験) では、8 週時に効果を判定し、臨床的改善の基準を満たした患者が第 III 相維持期試験 (M14-234 試験 SS 3) に

移行した。第 III 相寛解導入期試験（M14-234 試験 SS 2〈パート 1〉及び M14-675 試験〈パート 1〉）のいずれにおいても主要評価項目及び全ての主な副次評価項目に対して本薬 45 mg 群のプラセボ群に対する優越性が示されたことから、8 週時は本薬の治療効果を判断する時期として適切と考えた。

一方、第 III 相寛解導入期試験（M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験）で本薬投与開始後 8 週時に臨床的改善の基準を満たさなかった患者は、パート 2（延長投与期）で本薬 45 mg の 1 日 1 回経口投与を 8 週間延長（合計 16 週間）した。当該患者集団の本薬投与開始後 16 週時の臨床的改善率はそれぞれ、50.8%（30/59 例）及び 45.5%（30/66 例）であり、本薬投与開始投与後 8 週時に臨床的改善の基準を満たさなかった患者に対してさらに 8 週間継続投与（本薬投与開始 16 週まで）を行うことで導入効果が期待できると考えた。

また、第 III 相寛解導入期試験（M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験）のパート 2 に移行した延長投与集団における本薬投与開始から 8 週時及び 16 週時までの有害事象は表 78 のとおりであり、本薬投与開始から 8 週時までと 16 週時までを比較して大きな差異は認められなかった。

表 78 第 III 相寛解導入期試験（M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験）の本薬延長投与集団における本薬投与開始後 8 週時及び 16 週時までの有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

|              | 本薬投与開始から<br>8 週時まで<br>(127 例) | 本薬投与開始から<br>16 週時まで<br>(127 例) |
|--------------|-------------------------------|--------------------------------|
| 全有害事象        | 133 (665.0)                   | 259 (662.2)                    |
| 全副作用         | 45 (225.0)                    | 92 (235.2)                     |
| 重篤な有害事象      | 4 (20.0)                      | 7 (17.9)                       |
| 重篤な副作用       | 0                             | 0                              |
| 投与中止に至った有害事象 | 0                             | 2 (5.1)                        |
| 死亡           | 0                             | 0                              |

発現件数（100 人年あたりの発現件数）

以上より、申請者は、本薬の導入期としての投与期間は、通常 8 週間とするものの、本薬を 8 週間投与しても臨床症状の改善が認められない場合にはさらに本薬 45 mg を 1 日 1 回 8 週間投与することも可能とし、それでも臨床反応が得られない場合には本薬の投与を中止し、他の治療法への切替えを考慮することが適切と考えた。

機構は、本薬の導入期の用法・用量について、以下のように考える。

本薬の導入期の用法・用量を、第 III 相寛解導入期試験（M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験）に準じて本薬 45 mg を 1 日 1 回 8 週間経口投与とすることは差し支えない。また、8 週間の導入期で臨床症状の改善が認められない場合には、さらに本薬 45 mg を 1 日 1 回 8 週間の投与を可能とすること、それでも臨床反応が得られない場合には本薬の投与を中止し、他の治療法への切替えを考慮することは妥当と考える。

#### 7.R.6.2 維持期における用法・用量について

申請者は、維持期の UC における本薬の用法・用量を以下のように説明している。

第 II 相及び第 III 相寛解導入期試験（M14-234 試験 SS 1、M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験）の本薬の用法・用量は 45 mg を 1 日 1 回投与であったことから、第 III 相維持期試験（M14-234 試験 SS 3）の用法・用量は寛解導入療法より低い用量とすることが適切と考え、本薬 15 mg 及び 30 mg を 1 日 1 回と設定した。

第 III 相維持期試験（M14-234 試験 SS 3）の主要評価項目について、プラセボ群との群間差は、本薬

15 mg 群と比較して 30 mg 群の方が大きいものの、①本薬 15 mg 群及び 30 mg 群のいずれもプラセボ群に対する優越性が検証され、本薬 15 mg 群で得られた有効性の結果も臨床的に十分意義があるものと考えられること、及び②維持期では本薬が長期にわたり投与されると想定されることから、安全性に配慮し本薬の通常用量としては 15 mg を 1 日 1 回とすることが適切と考えた。ただし、主要評価項目について、本薬 30 mg 群は 15 mg 群に対して、重症度が重症（Adapted Mayo スコアが 7 超又は Full Mayo スコアが 9 超）の患者で高かったこと（7.R.2.2.3 参照）を考慮すると、30 mg を 1 日 1 回投与することが適切である患者も存在することが想定され、患者の状態に応じて 30 mg を 1 日 1 回投与することができると設定すべきと考える。

機構は、以下のように考える。

第 III 相維持期試験（M14-234 試験 SS 3）において、主要評価項目について本薬 15 mg 及び 30 mg 群のいずれもプラセボ群に対する優越性が示され（7.R.2.2.1 参照）、安全性も許容可能であったこと（7.R.3 参照）、及び一定の有効性が認められる用量範囲内では低用量を選択し曝露を減らすことが適切であることから、維持療法における通常の用法・用量として、本薬 15 mg を 1 日 1 回経口投与と設定することは差し支えない。また、患者の状態に応じて本薬 30 mg を 1 日 1 回投与することができると設定することは差し支えない。なお、高齢者への投与について、既承認効能の臨床試験では非高齢者と比較して重篤な感染症等の有害事象の発現率の上昇が認められていること、アトピー性皮膚炎を対象とした臨床試験では 65 歳以上は 15 mg と比較して、30 mg で重篤な有害事象の発現率の上昇が認められていることから、現行の添付文書において、患者の状態を観察しながら用量に留意して慎重に投与するよう注意喚起されている。導入期に本薬 45 mg が投与され第 III 相維持期試験（M14-234 試験 SS 3）でコホート 1 及びコホート 3 に組み入れられた 65 歳以上の集団について、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の 100 人年あたりの発現件数は、本薬 30 mg 群では本薬 15 mg 群よりも多い傾向が認められたこと（重篤な有害事象：本薬 15 mg 群 13.6 及び本薬 30 mg 群 31.0、投与中止に至った有害事象：本薬 15 mg 群 4.5 及び本薬 30 mg 群 18.1）を踏まえると、UC においても同様に、高齢者では用量に留意するよう注意喚起することが妥当と考える。

#### 7.R.6.3 腎機能障害を有する患者における用量調節について

機構は、腎機能障害を有する UC 患者における本薬の薬物動態について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

腎機能障害を有する被験者を対象とした海外第 I 相試験（M13-551 試験）において、軽度、中等度又は高度の腎機能障害を有する被験者に本薬 15 mg を単回経口投与したときの  $C_{max}$  は腎機能が正常な被験者と比較して明らかな差は認められなかったものの、 $AUC_{inf}$  はそれぞれ 1.18 倍、1.33 倍及び 1.44 倍高値を示した（「リンヴォック錠 7.5 mg、同錠 15 mg」審査報告書〈令和元年 11 月 14 日〉）。

軽度又は中等度の腎機能障害を有する UC 患者については、母集団薬物動態解析モデル（6.2.1 参照）における本薬の  $C_{max}$  は腎機能が正常な被験者と比較してそれぞれ 4%及び 9%高値を示し、 $C_{avg}$  はそれぞれ 10%及び 20%高値を示すと予測されたが、臨床的に問題のある上昇ではないと考える。したがって、軽度又は中等度の腎機能障害を有する UC 患者に対する本薬の用量調節は不要と考える。

高度の腎機能障害を有する UC 患者については、UC 患者を対象とした臨床試験に組み入れられておらず、本薬の薬物動態及び安全性に関するデータは得られていない。高度の腎機能障害を有する UC 患者における曝露量の増加が、海外第 I 相試験（M13-551 試験）における曝露量の増加と同程度であると

想定した場合、本薬 30 mg 投与時の曝露量は、UC 患者を対象とした臨床試験の導入期で安全性が確認された曝露量の範囲内となることが予測されるが、本薬 45 mg 投与時の曝露量は、この範囲を超える可能性がある。また、本薬 15 mg 投与時の曝露量は、UC 患者を対象とした臨床試験の維持期で安全性が確認された曝露量の範囲内となることが予測されるが、本薬 30 mg 投与時の曝露量は、この範囲を超える可能性がある。したがって、高度の腎機能障害を有する UC 患者に対する本薬の用量は、導入期は 30 mg 1 日 1 回、維持期は 15 mg 1 日 1 回とし、添付文書に注意喚起することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

高度の腎機能障害を有する UC 患者に対する本薬の用量について、導入期の用量を 30 mg とする申請者の説明は受入れ可能である。また、維持期の用量については、申請者の説明に加え、本薬が長期に投与されることから安全性に配慮し、30 mg を投与しない点を注意喚起することが適切である。なお、高度の腎機能障害を有する UC 患者に対する本薬の投与経験がないこと等から、製造販売後調査等において、腎機能障害を有する患者における安全性等について情報収集することが適切である。

#### 7.R.6.4 強い CYP3A4 阻害薬を投与中の患者における用量調節について

申請者は、強い CYP3A4 阻害薬を投与中の UC 患者における薬物動態について、以下のとおり説明している。

健康被験者を対象とした海外第 I 相試験（M13-401 試験）において、強い CYP3A4 阻害作用を有するケトコナゾール併用下で本薬 3 mg を単回経口投与したときの  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  は、非併用時と比較してそれぞれ 1.70 倍及び 1.75 倍高値を示した（「リンヴォック錠 7.5 mg、同錠 15 mg」審査報告書〈令和元年 11 月 14 日〉）。

強い CYP3A4 阻害作用を有する薬剤を投与中の患者については、UC 患者を対象とした臨床試験では除外されており、本薬の薬物動態及び安全性に関するデータは得られていない。強い CYP3A4 阻害作用を有する薬剤を投与中の UC 患者における曝露量の増加が海外第 I 相試験（M13-401 試験）における曝露量の増加と同程度であると想定した場合、本薬 30 mg 投与時の曝露量は、UC 患者を対象とした臨床試験の導入期で安全性が確認された曝露量の範囲内となることが予測されるが、本薬 45 mg 投与時の曝露量は、この範囲を超える可能性がある。また、本薬 15 mg 投与時の曝露量は、UC 患者を対象とした臨床試験の維持期で安全性が確認された曝露量の範囲内となることが予測されるが、本薬 30 mg 投与時の曝露量は、この範囲を超える可能性がある。したがって、強い CYP3A4 阻害作用を有する薬剤を投与中の UC 患者における本薬の用量は、導入期は 30 mg 1 日 1 回、維持期は 15 mg 1 日 1 回とし、添付文書に注意喚起することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

強い CYP3A4 阻害薬を投与中の UC 患者に対する本薬の用量について、導入期の用量を 30 mg とする申請者の説明は受入れ可能である。また、維持期の用量については、申請者の説明に加え、本薬が長期に投与されることから安全性に配慮し、30 mg を投与しない点を注意喚起することが適切である。なお、強い CYP3A4 阻害作用を有する薬剤を投与中の UC 患者に対する本薬の投与経験がないこと等から、製造販売後調査等において、強い CYP3A4 阻害作用を有する薬剤を投与中の患者における安全性等について情報収集することが適切である。

### 7.R.7 既存の UC 治療薬との併用について

申請者は、本薬と既存の UC 治療薬との併用について以下のように説明している。

UC 患者を対象に実施した臨床試験において、TNF $\alpha$  阻害剤、インテグリン阻害剤、インターロイキン阻害剤等の生物学的製剤や他の JAK 阻害剤、アザチオプリン等の免疫調節剤は併用を禁止しており、本薬とこれら UC 治療薬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、添付文書において本薬と生物学的製剤や他の JAK 阻害剤、アザチオプリン等の免疫調節剤との併用を避けるよう、添付文書で注意喚起をすることが適切と考える。

機構は、本薬と併用することで免疫抑制作用が増強され、感染症等のリスクが増加することが予想される TNF $\alpha$  阻害剤、インテグリン阻害剤、インターロイキン阻害剤等の生物学的製剤や他の JAK 阻害剤、アザチオプリン等の免疫調節剤とは併用しないよう添付文書で注意喚起する必要があると考える。

### 7.R.8 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後に表 79 のような特定使用成績調査を提示している。また、継続中の長期継続投与試験（M14-533 試験）（観察期間 288 週間）を、UC の承認取得日より製造販売後臨床試験として実施し、製造販売後の死亡、悪性腫瘍、静脈血栓症及び心血管系事象を含む長期投与時の安全性情報について、当該試験により情報を収集するものとしている。

表 79 特定使用成績調査実施計画骨子（案）

| 目的     | UC 患者を対象に、使用実態下における本薬を長期間投与した場合の安全性及び有効性の検討                                                                                                                                                                                              |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 調査方法   | 中央登録方式                                                                                                                                                                                                                                   |
| 対象患者   | 既存治療で効果不十分な中等症から重症の UC 患者                                                                                                                                                                                                                |
| 目標症例数  | 安全性解析対象例数として 300 例                                                                                                                                                                                                                       |
| 観察期間   | 60 週間                                                                                                                                                                                                                                    |
| 主な調査項目 | <ul style="list-style-type: none"><li>・患者背景（結核検査歴、B 型肝炎ウイルス検査、ワクチン接種歴を含む）</li><li>・本薬投与開始時の既往歴・合併症</li><li>・UC に対する前治療薬剤及び前治療法</li><li>・本薬の投与状況</li><li>・UC に対する併用薬剤及び併用療法</li><li>・UC 以外に対する併用薬剤</li><li>・有害事象</li><li>・有効性評価</li></ul> |

機構は、申請者の計画は妥当と考える。なお、製造販売後の検討事項の詳細については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

## 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 5.3.5.1-1、CTD 5.3.5.1-3、CTD 5.3.5.1-3-2）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潰瘍性大腸炎に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は潰瘍性大腸炎における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

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

以上

## 審査報告 (2)

令和4年8月10日

### 申請品目

|         |                                               |
|---------|-----------------------------------------------|
| 〔販 売 名〕 | ①リンヴォック錠 7.5 mg、②同錠 15 mg、③同錠 30 mg、④同錠 45 mg |
| 〔一 般 名〕 | ウパダシチニブ水和物                                    |
| 〔申 請 者〕 | アッヴィ合同会社                                      |
| 〔申請年月日〕 | 令和3年10月27日                                    |

### 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」に関する機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員からは以下のような意見が出された。

- ・ 本薬の第Ⅲ相寛解導入期試験（M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験）は、5-アミノサリチル酸製剤で効果不十分な患者も対象とされているが（表 16）、当該患者では、ステロイド剤、免疫調節剤又は生物学的製剤が効果不十分な患者に比べ、試験薬の有効率が一般的に高くなる可能性が考えられる。第Ⅲ相試験で当該患者の組入れ割合が高い場合、本薬の臨床的位置付け（7.R.4 参照）や既承認の JAK 阻害剤の治療対象を踏まえると、これらの試験において、本薬の有効性が UC の効能・効果を有する生物学的製剤又は JAK 阻害剤に比べ過大評価されていないかを確認する必要がある。

機構は、以下のように考える。

第Ⅲ相寛解導入期試験（M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験）の2試験の併合解析（プラセボ群 328 例、本薬 45 mg 群 660 例）において、アミノサリチル酸製剤にのみ効果不十分であった集団は、プラセボ群 4.9%（16/328 例）、本薬 45 mg 群 5.3%（35/660 例）であり、当該集団の登録割合は限定的であったことを確認した。また、当該集団における主要評価項目（8 週時の臨床的寛解率）の結果は、プラセボ群 12.5%（2/16 例）及び本薬 45 mg 群 45.7%（16/35 例）であり、各試験の全集団の結果（表 18 及び表 23）より高い傾向があるものの、当該集団の例数は限られており、試験成績全体に及ぼす影響は限定的で、各試験において本薬の有効性が過大評価されている懸念はない。

#### 1.2 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.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。また、専門委員からは以下のような意見が出された。

- ・ UC 患者における帯状疱疹（7.R.3.3.3）について、本薬の現在の添付文書での既承認の効能における発現割合（3.9%）や、類薬であるトファシチニブクエン酸（ゼルヤンツ錠）及びフィルゴチニ

ブマレイン酸塩（ジセレカ錠）の添付文書での発現割合（3.6%及び0.2%）に比べ、特に維持期の日本人患者で発現割合が高い（表 67）。JAK 阻害剤の使用下では带状疱疹に留意が必要なことは知られているが、本薬では類薬よりも注意が必要な可能性がある。

機構は、带状疱疹の発現状況（表 67）等については添付文書や医療従事者向け資材等でも適切に情報提供し、带状疱疹に留意するよう注意喚起する必要があると考える。また、製造販売後調査において、使用実態下での带状疱疹の発現状況について確認する必要があると考える。

### 1.3 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。また、専門委員からは以下のような意見が出された。

- ・ 本邦の UC の治療指針では、JAK 阻害剤はステロイド治療や免疫調節薬の治療を経てから選択するよう推奨されている。本薬は、既存治療で効果不十分な UC 患者に投与する JAK 阻害剤であり、添付文書の効能・効果に関連する注意の項における「他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、免疫調節薬又は生物製剤）」という注意喚起の記載は、5-アミノサリチル酸製剤のみに効果不十分な患者に対しても本薬の投与を推奨している意図ではないことを確認したい。

機構は、以下のように考える。

アミノサリチル酸製剤にのみ効果不十分な患者について、第 III 相寛解導入期試験（M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験）の当該症例数は限られており（審査報告（2）「1.1 有効性について」参照）、第 III 相維持期試験（M14-234 試験 SS 3）の主要な解析対象集団（ITTA 集団）の当該症例数はプラセボ群 5 例、本薬 15 mg 群 4 例、本薬 30 mg 群 9 例のみであった。本邦における UC の治療体系、既承認の JAK 阻害剤の臨床的位置付け、本薬の安全性（7.R.3 参照）、臨床試験の症例数等を踏まえると、5-アミノサリチル酸製剤にのみ効果不十分な患者を本薬の治療対象として推奨できる根拠は乏しい。

本薬の添付文書の＜効能・効果に関連する注意＞の項は、本薬と同様の位置付けである既存の生物学的製剤や JAK 阻害剤の添付文書等も参考に、「過去の治療において、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、免疫調節薬又は生物製剤）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。」と注意喚起することが妥当である。なお、「他の薬物療法」については本薬の臨床試験の対象患者等を踏まえて記載する。また、添付文書の警告において、「本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師が使用すること。」及び「本剤の治療を行う前に、既存治療薬（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、免疫調節薬又は生物製剤）の使用を十分勘案すること。」と記載し、本薬の投与対象は UC の診療に精通した医師により前治療薬の使用状況等を踏まえて患者の状態に応じて的確に判断されるよう注意喚起することが適切である。なお、本邦における現在の UC の治療指針では、本薬と同様の位置付けである既存の生物学的製剤及び JAK 阻害剤は、ステロイド抵抗例、ステロイド依存例等の難治例に使用が推奨されており、本薬を投与する際にも UC の治療指針等を参考に適切な患者選択がなされるよう、資材等も用いて情報提供することが重要である。

以上より、機構は、本薬の【効能・効果】は、45 mg 錠は導入療法での使用に限定するよう記載を整備し、その他は承認申請どおりとするとともに、添付文書の＜効能・効果に関連する注意＞の項は以下の

注意喚起を追記することが適切と考えた。

#### 【効能・効果】

##### ①②既存治療で効果不十分な下記疾患

関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

関節症性乾癬

強直性脊椎炎

アトピー性皮膚炎

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

##### ③既存治療で効果不十分な下記疾患

アトピー性皮膚炎

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

##### ④中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

（下線部追加、点線部は令和4年5月26日付け一部変更承認済み）

#### <効能・効果に関連する注意>

##### <関節リウマチ>

- ・ 過去の治療において、メトトレキサートをはじめとする少なくとも1剤の抗リウマチ薬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症状が残る場合に投与すること。

##### <関節症性乾癬>

- ・ 既存の全身療法（従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬（以下「csDMARD」）等）で十分な効果が得られない、難治性の関節症状を有する患者に投与すること。

##### <強直性脊椎炎>

- ・ 過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）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。

##### <アトピー性皮膚炎>

- ・ ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の抗炎症外用剤による適切な治療を一定期間施行しても、十分な効果が得られず、強い炎症を伴う皮疹が広範囲に及ぶ患者に用いること。
- ・ 原則として、本剤投与時にはアトピー性皮膚炎の病変部位の状態に応じて抗炎症外用剤を併用すること。
- ・ 本剤投与時も保湿外用剤を継続使用すること。

##### <潰瘍性大腸炎>

- ・ 過去の治療において、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、免疫調節薬又は生物製剤）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。

（下線部追加、点線部は令和4年5月26日付け一部変更承認に伴い追記）

#### 1.4 用法・用量について

専門協議において、審査報告（1）に記載した「7.R.6 用法・用量について」に係る機構の判断について、本薬の投与継続の判断時期の目安を最長で投与開始後 16 週とすること及び高度の腎機能障害を有

する UC 患者又は強い CYP3A4 阻害作用を有する薬剤を併用する UC 患者に対する本薬の用量調節（7.R.6.3 及び 7.R.6.4 参照）を含め、専門委員から支持された。

以上より、機構は、本薬の【用法・用量】は承認申請時から記載整備し、以下のとおりとすることが適当と考えた。また、添付文書の＜用法・用量に関連する注意＞の項は、新たに以下の注意喚起を追記することが適切と考えた。

## 【用法・用量】

### ①②関節リウマチ

通常、成人にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 7.5 mg を 1 日 1 回投与することができる。

### 関節症性乾癬、強直性脊椎炎

通常、成人にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。

### アトピー性皮膚炎

通常、成人にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 30 mg を 1 日 1 回投与することができる。

通常、12 歳以上かつ体重 30 kg 以上の小児にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。

### 潰瘍性大腸炎

導入療法では、通常、成人にはウパダシチニブとして 45 mg を 1 日 1 回 8 週間経口投与する。

なお、効果不十分な場合はさらに 8 週間投与することができる。

維持療法では、通常、成人にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 30 mg を 1 日 1 回投与することができる。

### ③アトピー性皮膚炎

通常、成人にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 30 mg を 1 日 1 回投与することができる。

通常、12 歳以上かつ体重 30 kg 以上の小児にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。

### 潰瘍性大腸炎

導入療法では、通常、成人にはウパダシチニブとして 45 mg を 1 日 1 回 8 週間経口投与する。なお、効果不十分な場合はさらに 8 週間投与することができる。

維持療法では、通常、成人にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 30 mg を 1 日 1 回投与することができる。

### ④潰瘍性大腸炎

通常、成人にはウパダシチニブとして 45 mg を 1 日 1 回 8 週間経口投与する。なお、効果不十分な場合はさらに 8 週間投与することができる。

(下線部追加、点線部は令和 4 年 5 月 26 日付け一部変更承認済み)

#### <用法・用量に関連する注意>

##### <効能共通>

- ・ 免疫抑制作用が増強されると感染症のリスクが増加することが予想されるので、本剤と適応疾患の生物製剤、他の経口ヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害剤、タクロリムス、シクロスポリン、アザチオプリン、ミゾリビン等のような免疫抑制剤 (局所製剤以外) との併用はしないこと。本剤とこれらの薬剤との併用経験はない。

##### <関節症性乾癬>

- ・ 治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。本剤による治療反応は、通常、投与開始から 12 週以内に得られる。

##### <強直性脊椎炎>

- ・ 治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。本剤による治療反応は、通常、投与開始から 16 週以内に得られる。

##### <アトピー性皮膚炎>

- ・ 強い CYP3A4 阻害剤を継続的に投与中の患者には、本剤 15 mg を 1 日 1 回投与すること。
- ・ 高度の腎機能障害患者には、本剤 15 mg を 1 日 1 回投与すること。
- ・ 本剤による治療反応は、通常投与開始から 12 週までには得られる。12 週までに治療反応が得られない場合は、用量調節又は投与中止を考慮すること。

##### <潰瘍性大腸炎>

- ・ 強い CYP3A4 阻害剤と併用する場合は、導入療法では本剤 30 mg を 1 日 1 回投与すること。維持療法では本剤 30 mg は投与しないこと。
- ・ 高度の腎機能障害患者には、導入療法では本剤 30 mg を 1 日 1 回投与すること。維持療法では本剤 30 mg は投与しないこと。
- ・ 本剤の導入療法の開始後 16 週時点で治療反応が得られない場合は、他の治療への切り替えを考慮すること。

(下線部追加、点線部は令和 4 年 5 月 26 日付け一部変更承認に伴い追記)

## 1.5 医薬品リスク管理計画 (案) について

専門協議において、審査報告 (1) の「7.R.8 製造販売後調査について」の項に記載した機構の判断は、専門委員から支持された。

機構は、現時点における本薬の RMP (案) について、表 80 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 81 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施すること並びに表 82 に示す使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 80 RMP（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"> <li>・ 重篤な感染症（結核、肺炎、ニューモシスチス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む）</li> <li>・ 帯状疱疹</li> <li>・ 静脈血栓塞栓症</li> <li>・ 消化管穿孔</li> <li>・ 肝機能障害</li> <li>・ 間質性肺炎</li> <li>・ 好中球数減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン値減少</li> <li>・ B型肝炎ウイルスの再活性化</li> <li>・ 重篤な過敏症</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 悪性腫瘍</li> <li>・ 心血管系事象</li> <li>・ 横紋筋融解症、ミオパチー</li> <li>・ 腎機能障害</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重 40 kg 未満の小児における安全性<sup>a)</sup></li> </ul> |
| 有効性に関する検討事項                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                     |                                                                                        |
| ・ 該当なし                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                     |                                                                                        |

a) アトピー性皮膚炎の効能

(既存の RMP から変更なし)

表 81 RMP（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"> <li>・ 市販直後調査（UC）</li> <li>・ 特定使用成績調査（長期調査）（関節リウマチ）</li> <li>・ 特定使用成績調査（強直性脊椎炎）</li> <li>・ 特定使用成績調査（12 歳以上 18 歳未満、長期調査）（アトピー性皮膚炎）</li> <li>・ 特定使用成績調査（長期調査）（UC）</li> <li>・ 製造販売後データベース調査〔悪性腫瘍〕（関節リウマチ）</li> <li>・ 製造販売後データベース調査〔心血管系事象及び静脈血栓塞栓症〕（関節リウマチ）</li> <li>・ 製造販売後データベース調査〔重篤な感染症〕（関節症性乾癬）</li> <li>・ 製造販売後臨床試験（M13-545 試験）（関節リウマチ）</li> <li>・ 製造販売後臨床試験（M15-555 試験）（関節リウマチ）</li> <li>・ 製造販売後臨床試験（M14-663 試験）（関節リウマチ）</li> <li>・ 製造販売後臨床試験（M15-554 試験）（関節症性乾癬）</li> <li>・ 製造販売後臨床試験（M15-572 試験）（関節症性乾癬）</li> <li>・ 製造販売後臨床試験（M14-533 試験）（UC）<sup>a)</sup></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 市販直後調査による情報提供（UC）</li> <li>・ 医療関係者向け資料の作成及び提供</li> <li>・ 患者向けカードの作成と提供</li> <li>・ 適正使用に関する納入前の確実な情報提供</li> </ul> |

a) 本剤の承認取得後に長期継続投与試験（継続中）を製造販売後臨床試験に読み替えて実施。

(下線部追加)

表 82 特定使用成績調査実施計画骨子（案）

| 目的     | UC 患者を対象に、使用実態下における本薬を長期間投与した場合の安全性及び有効性の検討                                                                                                                                                                                                              |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 調査方法   | 中央登録方式                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 対象患者   | 既存治療で効果不十分な中等症から重症の UC 患者                                                                                                                                                                                                                                |
| 目標症例数  | 安全性解析対象例数として 300 例                                                                                                                                                                                                                                       |
| 観察期間   | 60 週間                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 主な調査項目 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 患者背景（結核検査歴、B型肝炎ウイルス検査、ワクチン接種歴を含む）</li> <li>・ 本薬投与開始時の既往歴・合併症</li> <li>・ UC に対する前治療薬剤及び前治療法</li> <li>・ 本薬の投与状況</li> <li>・ UC に対する併用薬剤及び併用療法</li> <li>・ UC 以外に対する併用薬剤</li> <li>・ 有害事象</li> <li>・ 有効性評価</li> </ul> |

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新効能・新用量医薬品としての申請であるものの、既に付与されている再審査期間の残余期間が 4 年以上であることから、再審査期間は残余期間（令和 10 年

1月22日まで)、リンヴォック錠 45 mg は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

①②既存治療で効果不十分な下記疾患

関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

関節症性乾癬

強直性脊椎炎

アトピー性皮膚炎

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

③既存治療で効果不十分な下記疾患

アトピー性皮膚炎

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

④中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

（申請時より下線部追加<sup>37)</sup>）

[用法・用量]

①②関節リウマチ

通常、成人にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 7.5 mg を 1 日 1 回投与することができる。

関節症性乾癬、強直性脊椎炎

通常、成人にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。

アトピー性皮膚炎

通常、成人にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 30 mg を 1 日 1 回投与することができる。

通常、12 歳以上かつ体重 30 kg 以上の小児にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。

潰瘍性大腸炎

導入療法では、通常、成人にはウパダシチニブとして 45 mg を 1 日 1 回 8 週間経口投与する。なお、効果不十分な場合はさらに 8 週間投与することができる。

維持療法では、通常、成人にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 30 mg を 1 日 1 回投与することができる。

③アトピー性皮膚炎

---

<sup>37)</sup> 点線部は、令和 4 年 5 月 26 日付けで製造販売承認事項一部変更承認されたことによる追加部分を示す。

通常、成人にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 30 mg を 1 日 1 回投与することができる。

通常、12 歳以上かつ体重 30 kg 以上の小児にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。

#### 潰瘍性大腸炎

導入療法では、通常、成人にはウパダシチニブとして 45 mg を 1 日 1 回 8 週間経口投与する。なお、効果不十分な場合はさらに 8 週間投与することができる。

維持療法では、通常、成人にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 30 mg を 1 日 1 回投与することができる。

#### ④潰瘍性大腸炎

通常、成人にはウパダシチニブとして 45 mg を 1 日 1 回 8 週間経口投与する。なお、効果不十分な場合はさらに 8 週間投与することができる。

(申請時より下線部追加<sup>37)</sup>)

#### [承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## [略語等一覧]

| 略語               | 英語                                                                                                  | 日本語                                                                                                                                               |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ALT              | Alanine aminotransferase                                                                            | アラニンアミノトランスフェラーゼ                                                                                                                                  |
| AST              | Aspartate aminotransferase                                                                          | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ                                                                                                                               |
| AUC              | Area under the concentration versus time curve                                                      | 濃度－時間曲線下面積                                                                                                                                        |
| Bio-IR           | Biologic inadequate responders                                                                      | 生物学的製剤に対して効果不十分、効果減弱又は不耐容であった被験者                                                                                                                  |
| C <sub>avg</sub> | Average plasma concentration over a dosing interval                                                 | 投与間隔中の平均血漿中濃度                                                                                                                                     |
| CL/F             | Apparent oral clearance after administration of the drug                                            | 見かけの経口クリアランス                                                                                                                                      |
| C <sub>max</sub> | Maximum observed concentration of drug                                                              | 最高薬物濃度                                                                                                                                            |
| CMQ              | Company MedDRA query                                                                                | －                                                                                                                                                 |
| COVID-19         | Coronavirus disease 2019                                                                            | 新型コロナウイルス感染症                                                                                                                                      |
| CPK              | Creatine phosphokinase                                                                              | クレアチンホスホキナーゼ                                                                                                                                      |
| CT               | Computed tomography                                                                                 | コンピューター断層撮影                                                                                                                                       |
| CTD              | Common technical document                                                                           | コモン・テクニカル・ドキュメント                                                                                                                                  |
| CYP              | Cytochrome P450                                                                                     | チトクロム P450                                                                                                                                        |
| DNA              | Deoxyribonucleic acid                                                                               | デオキシリボ核酸                                                                                                                                          |
| EU               | European Union                                                                                      | 欧州連合                                                                                                                                              |
| GCP              | Good Clinical Practice                                                                              | 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令                                                                                                                              |
| γ-GTP            | Gamma glutamyl transpeptidase                                                                       | γ-グルタミルトランスペプチダーゼ                                                                                                                                 |
| ICH              | International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use | 医薬品規制調和国際会議                                                                                                                                       |
| IL               | Interleukin                                                                                         | インターロイキン                                                                                                                                          |
| ITT              | Intention-to-Treat                                                                                  | －                                                                                                                                                 |
| ITT1 集団          | －                                                                                                   | M14-234 試験 SS 2 又は M14-675 試験において、パート 1（8 週間の導入期）に組み入れられた被験者からなる主たる有効性解析対象集団                                                                      |
| ITT2 集団          | －                                                                                                   | M14-234 試験 SS 2 又は M14-675 試験において、パート 1 の 8 週時点で臨床的改善が得られず、パート 2 に組み入れられた被験者からなる有効性解析対象集団                                                         |
| ITTA 集団          | －                                                                                                   | M14-234 試験 SS 3 において、導入期に本薬 45 mg を 8 週間投与され臨床的改善を達成し、維持期を 52 週間とした M14-234 試験の治験実施計画書(改訂第 3 版以降)に基づきコホート 1 に組み入れられた最初の 451 例の被験者からなる主たる有効性解析対象集団 |
| ITTB 集団          | －                                                                                                   | M14-234 試験 SS 3 において、コホート 3 に組み入れられた被験者からなる有効性解析対象集団                                                                                              |
| JAK              | Janus kinase                                                                                        | ヤヌスキナーゼ                                                                                                                                           |
| LC-MS/MS         | Liquid chromatography with tandem mass spectrometry                                                 | 高速液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析                                                                                                                            |
| MCP              | Multiple comparison procedure                                                                       | 多重比較法                                                                                                                                             |

|               |                                                                                                   |                                                                                                                                                       |
|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| MCP-Mod       | Multiple comparison procedure-modeling                                                            | —                                                                                                                                                     |
| 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                                                                                                                                       |
| Non-bio-IR    | Non-biologic-inadequate responders                                                                | 従来の治療に対して効果不十分、効果減弱又は不耐容を示すものの生物学的製剤は無効ではない被験者                                                                                                        |
| 15 mg/30 mg 群 | —                                                                                                 | M14-533 試験のコホート 1 において、投与 2 週時以降、治験責任医師により効果不十分かつ安全性の懸念がないと判断され、本薬 15 mg の 1 日 1 回投与から本薬 30 mg の 1 日 1 回投与に増量された被験者群                                  |
| 6-MP          | 6-Mercaptopurine                                                                                  | 6-メルカプトプリン                                                                                                                                            |
| MRI           | Magnetic resonance imaging                                                                        | 磁気共鳴画像                                                                                                                                                |
| MTX           | Methotrexate                                                                                      | メトトレキサート                                                                                                                                              |
| NMSC          | Non-melanoma skin cancer                                                                          | 非黒色腫皮膚癌                                                                                                                                               |
| NRI           | Non-responder imputation                                                                          | ノンレスポonder補完法                                                                                                                                         |
| NRI-C         | Non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 | 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                                                                                                        |
| PET           | Positron emission tomography                                                                      | 陽電子放出断層撮影                                                                                                                                             |
| PT            | Preferred term                                                                                    | 基本語                                                                                                                                                   |
| RBC           | Red blood cell                                                                                    | 赤血球                                                                                                                                                   |
| RBS           | Rectal bleeding subscore                                                                          | 直腸出血サブスコア                                                                                                                                             |
| RMP           | Risk management plan                                                                              | 医薬品リスク管理計画                                                                                                                                            |
| RS            | Respiratory Syncytial                                                                             | —                                                                                                                                                     |
| SA1 集団        | —                                                                                                 | M14-533 試験において、コホート 1 に組み入れられた被験者からなる安全性解析対象集団                                                                                                        |
| SA2 集団        | —                                                                                                 | M14-533 試験において、コホート 2 に組み入れられた被験者からなる安全性解析対象集団                                                                                                        |
| 安全性解析対象集団 A   | —                                                                                                 | M14-234 試験 SS 3 において、導入期に本薬 45 mg を 8 週間投与され臨床的改善を達成し、コホート 1 に組み入れられた被験者からなる安全性解析対象集団                                                                 |
| 安全性解析対象集団 B   | —                                                                                                 | M14-234 試験 SS 3 において、コホート 3 に組み入れられた被験者からなる安全性解析対象集団                                                                                                  |
| 安全性解析対象集団 C   | —                                                                                                 | M14-234 試験 SS 3 において、コホート 2 及び 4 に組み入れられた被験者、並びにコホート 1 に組み入れられた被験者のうち、安全性解析対象集団 A 以外の被験者（導入期に本薬 15 mg 又は 30 mg を投与され、8 週時に臨床的改善を達成した被験者）からなる安全性解析対象集団 |
| SFS           | Stool frequency subscore                                                                          | 排便回数サブスコア                                                                                                                                             |
| SMQ           | Standardized MedDRA query                                                                         | MedDRA 標準検索式                                                                                                                                          |
| SS            | Substudy                                                                                          | サブスタディ                                                                                                                                                |
| 6-TGN         | 6-Thioguanine nucleotide                                                                          | 6-チオグアニンヌクレオチド                                                                                                                                        |
| TNF           | Tumor necrosis factor                                                                             | 腫瘍壊死因子                                                                                                                                                |

|                   |                                                     |                     |
|-------------------|-----------------------------------------------------|---------------------|
| UC                | Ulcerative colitis                                  | 潰瘍性大腸炎              |
| V <sub>c</sub> /F | apparent central volume of distribution of the drug | 見かけの中央コンパートメント分布容積  |
| 機構                | —                                                   | 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構  |
| 副作用               | —                                                   | 本薬との因果関係が否定できない有害事象 |
| 本薬                | —                                                   | ウパダシチニブ             |