

審議結果報告書

令和5年2月6日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] エンタイビオ皮下注108mgペン、同皮下注108mgシリンジ
[一般名] ベドリズマブ（遺伝子組換え）
[申請者名] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和元年8月8日

[審議結果]

令和5年1月27日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

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

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和5年1月13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] エンタイビオ皮下注 108 mg ペン、同皮下注 108 mg シリンジ
[一般名] ベドリズマブ（遺伝子組換え）
[申請者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和元年8月8日
[剤形・含量] 1キット（0.68 mL）中にベドリズマブ（遺伝子組換え）108 mg を含有する水性注射剤
[申請区分] 医療用医薬品（3）新投与経路医薬品
[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]

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

[用法及び用量]

通常、成人にはベドリズマブ（遺伝子組換え）として1回 108 mg を2週間隔で皮下注射する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和4年11月25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] エンタイビオ皮下注 108 mg ペン、同皮下注 108 mg シリンジ
[一般名] ベドリズマブ (遺伝子組換え)
[申請者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和元年8月8日
[剤形・含量] 1キット (0.68 mL) 中にベドリズマブ (遺伝子組換え) 108 mg を含有する水性注射剤
[申請時の効能・効果] 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の維持療法 (既存治療で効果不十分な場合に限る)
[申請時の用法・用量] ベドリズマブ (遺伝子組換え) の点滴静注製剤を少なくとも2回投与した後、通常、成人にはベドリズマブ (遺伝子組換え) として1回 108 mg を皮下注射し、以降2週間隔で皮下注射する。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
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	6
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	6
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
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	7
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	12
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	31
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	32

[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、活動期には下痢、血便、腹痛や発熱等を伴い、寛解と再燃を繰り返す炎症性腸疾患であり、本邦において指定難病（平成 26 年 10 月 21 日付け 厚生労働省告示第 393 号 告示番号 97）に指定されている。本邦では UC に対して重症度等に応じた治療法（薬物療法、外科的治療等）が選択されている。活動期には、軽症から中等症には 5-アミノサリチル酸（5-ASA）製剤が広く用いられ、効果がみられない場合や重症にはステロイド剤等が、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-ASA 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、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）。

ベドリズマブ（遺伝子組換え）（本薬）は、ヒト化抗ヒト $\alpha_4\beta_7$ インテグリンモノクローナル抗体である。本薬はヒトリンパ球の $\alpha_4\beta_7$ インテグリンに特異的に結合し、 $\alpha_4\beta_7$ インテグリンと消化管粘膜の血管内皮細胞表面に発現する粘膜アドレシン細胞接着分子-1（MAdCAM-1）との接着に拮抗することにより、消化管粘膜及び腸管関連リンパ系組織へのリンパ球浸潤を抑制し、抗炎症作用を発揮すると考えられる。本邦では、本薬の点滴静注製剤「エンタイビオ点滴静注用 300 mg」（本薬 IV 製剤）が 2018 年 7 月に「中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）」の効能・効果で承認され、2019 年 5 月には、「中等症から重症の活動期のクローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）」に対する効能・効果が追加承認された。

今般、申請者は、本薬 IV 製剤により導入療法が実施された中等症から重症の UC 患者を対象とした国際共同第 III 相試験を実施し、本薬皮下注製剤による維持効果が認められ、安全性が許容可能であったことから、「エンタイビオ皮下注 108 mg ペン」及び「同皮下注 108 mg シリンジ」（本剤）の医薬品製造販売承認申請を行った。

なお、本剤は、2022 年 10 月現在、UC に対する治療薬として EU を含む 49 カ国で承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本剤は、既承認の本薬 IV 製剤（バイアル製剤）と同一の有効成分を有する皮下注製剤（シリンジ製剤）である。

2.1 原薬

本剤の原薬は、既承認の本薬 IV 製剤に用いられる原薬とタンパク質濃度及び処方が異なる。また、製造方法並びに規格及び試験方法の一部が変更されている。製造方法については、 、 、 の条件及び一次容器が変更されている。規格及び試験方法での主な変更点は、確認試験（CEX）の削除、純度試験（CEX）を純度試験（cIEF）に変更、並びに pH、 、 及び含量の規格値の変更である。

本剤の原薬と既承認の IV 製剤に用いられる原薬の同等性／同質性が確認されている。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 シリンジ（薬液 0.68 mL）あたり原薬 108 mg を含有する水性注射剤である。製剤には、ク

エン酸水和物、クエン酸ナトリウム水和物、L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物、L-アルギニン塩酸塩、ポリソルベート 80 及び注射用水が添加剤として含まれる。製剤は、あらかじめ薬液を封入した針付きの 1.0 mL ガラス製シリンジ (PFS) に、ニードルセーフティーデバイス (NSD) 又はオートインジェクター (AI) が装着されたコンビネーション製品である (それぞれ NSD 製剤及び AI 製剤¹⁾)。

2.2.2 製造方法

NSD 製剤及び AI 製剤の製造工程は、原薬の解凍、貯留・攪拌、一次ろ過、無菌ろ過・ ・ 、 、試験・保管、 ・保管、 、表示及び試験・包装・保管工程からなる。

重要工程は、無菌ろ過・ ・ 、 ・保管、 、表示及び試験・包装・保管工程とされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発段階において、製造所及び製造スケールの変更が行われており、これらの変更が品質に影響を与えないことが示されている。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (cIEF)、pH、純度試験 (CE-SDS (非還元及び還元)、SEC、cIEF)、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、生物活性 (α 4 β 7 インテグリン陽性細胞結合アッセイ、接着阻害アッセイ)、定量法 (紫外可視吸光度測定法)、シリンジの機能性試験 (、 、) 及び機能性試験 (、 、 、 、 、 、 、) が設定されている。なお、エンドトキシンは審査の過程で設定された。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主な安定性試験は、表 1 のとおりである。

¹⁾ NSD 製剤が「エンタイビオ皮下注 108 mg シリンジ」、AI 製剤が「エンタイビオ皮下注 108 mg ペン」に相当する製剤。

表 1 製剤の主な安定性試験の概略

	試料	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	PFS ^{a)}	8	5±3℃	36 カ月 ^{e)}	PFS：臭化ブチルゴム製ストッパー及びステンレス鋼針付きガラス製シリンジ
	NSD 製剤 ^{b)}	6		36 カ月 ^{f)}	
	AI 製剤 ^{c)}	5		36 カ月 ^{g)}	
加速試験	PFS ^{a)}	8	25±2℃/60±5%RH	6 カ月	NSD 製剤：PFS の安定性試験に用いたロットと同一の PFS ロットに NSD を装着
	NSD 製剤 ^{b)}	6		6 カ月	
	AI 製剤 ^{c)}	5		3 カ月 ^{h)}	
苛酷試験	PFS ^{a)}	8	40±2℃/75±5%RH	1 カ月	
光安定性試験	PFS ^{d)}	1	総照度 120 万 lux・h 以上 及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上		AI 製剤：PFS の安定性試験に用いたロットと同一の PFS ロットに AI を装着
	NSD 製剤 ^{d)}	1			
	AI 製剤 ^{d)}	1			

- a) PFS の長期保存試験及び加速試験での試験項目：含量、性状（不溶性異物含む）、確認試験（cIEF）、pH、浸透圧、純度試験（CE-SDS〈非還元及び還元〉、SEC、cIEF）、エンドトキシン、採取容量、不溶性微粒子、無菌、生物活性（α4β7 インテグリン陽性細胞結合アッセイ、接着阻害アッセイ）、定量法（紫外可視吸光度測定法）、容器完全性、シリンジの機能性試験（XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX）。
- b) NSD 製剤の長期保存試験及び加速試験での試験項目：XXXXXXXXXX 及び容器完全性。ただし、1 ロットは PFS での試験項目も実施。
- c) AI 製剤の長期保存試験及び加速試験での試験項目：XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX 及び容器完全性。ただし、1 ロットは PFS での試験項目も実施。
- d) PFS、NSD 製剤及び AI 製剤の光安定性試験での試験項目：含量、性状、pH、浸透圧、純度試験（CE-SDS〈非還元及び還元〉、SEC、cIEF）、不溶性微粒子、生物活性（α4β7 インテグリン陽性細胞結合アッセイ、接着阻害アッセイ）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）。
- e) 申請時点での結果：2 ロットは 18 カ月、1 ロットは 12 カ月、5 ロットは 9 カ月まで。
- f) 申請時点での結果：2 ロットは 15 カ月、1 ロットは 12 カ月、3 ロットは 9 カ月まで。
- g) 申請時点での結果：2 ロットは 12 カ月、3 ロットは 6 カ月まで。
- h) 3 ロットは 4 週間まで。

* 新薬承認情報提供時に置き換え

長期保存試験について、申請時点で、PFS 及び NSD 製剤では 3 ロットの 12 カ月以上の試験成績、並びに AI 製剤では 3 ロットの 6 カ月以上の試験成績が提出され、実施期間を通して品質特性に明確な変化は認められなかった。

PFS に対する加速試験及び苛酷試験では、XXXXXXXXXX における XXXXXXXXXX の減少傾向、XXXXXXXXXX における XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX の減少、XXXXXXXXXX における XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX の増加傾向、XXXXXXXXXX における XXXXXXXXXX の減少及び XXXXXXXXXX の増加、並びに XXXXXXXXXX の低下が認められた。また、PFS に対する加速試験では、XXXX カ月時点の XXXXXXXXXX（XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX）において、針詰まりの影響により、XXXX ロットで試験結果が得られない事象、XXXX ロットの一部検体で異常値を示す事象が認められた。

NSD 製剤に対する加速試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

AI 製剤に対する加速試験では、XXXX カ月時点の XXXXXXXXXX（XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX）において、針詰まりの影響により、XXXX ロットで試験結果が得られない事象が認められた。

なお、NSD 製剤及び AI 製剤の設計検証のために実施されたデザインベリフィケーション試験（25±2℃/60±5%RH、実施期間：9 カ月〈NSD 製剤〉又は 6 カ月〈AI 製剤〉）では、NSD 製剤及び AI 製剤ともに XXXX カ月以降に針詰まりが認められた。

光安定性試験の結果、PFS、NSD 製剤及び AI 製剤は光に安定であった。

以上より、申請時点において、NSD 製剤及び AI 製剤の有効期間は、5±3℃で保存するとき XXXX カ月とされた。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 製剤の安定性について

申請者から申請後、製剤の安定性について、以下の説明及び追加資料の提出があった。

- 米国での本剤の承認申請において FDA から審査完了報告通知を受領し、[] [] 及び [] の [] [] 及び [] で [] に関して是正措置が要求されたこと。
- 上記に関連して米国に提出された [] 及び [] に関する詳細な試験成績の追加提出。
- 本邦での申請製剤には関連しないとされ、申請時に提出されていなかった以下の試験での針詰まりに関する情報。
 - 本邦での製造販売後のサプライチェーンに関連しない輸送のために実施された輸送バリデーション
 - PFS の試製ロットの加速試験（6 カ月時点）、及び当該 PFS に NSD を装着した NSD 製剤の長期保存試験（24 カ月時点）
 - 本邦以外への出荷を行う製造所で製造された AI 製剤の加速試験
- 申請時に継続中であった AI 製剤の長期保存試験の [] カ月時点で、針詰まりの影響により試験結果が得られなかったロットがあったこと。具体的には、[] [] [] の検体でオートインジェクター作動後に薬液が射出されず、注入時間、針露出長、作動力及び注入量の成績が得られなかった。また、調査の結果、針詰まりが原因であることが判明した。
- []、[]、[]、[] による解析の結果、針内の閉塞物は乾燥した薬液であること、また、広範な原因調査の結果、針詰まりの原因は、針キャップを介した水分の蒸発による薬液の乾燥であると考えられること。

機構は、針詰まりが加速試験等でも一定の頻度で発生していることから、長期保存試験で認められた針詰まりは偶発的なものではなく本剤の潜在的なリスクであるため、申請者が説明する針詰まりの原因を踏まえ、その発生リスクを低減させる方策を講じることが必要と考え、申請者に検討を求めた。

申請者は、最新の長期試験保存成績（PFS 〈9 ロット：36 カ月まで〉、NSD 製剤 〈6 ロット：36 カ月まで〉及び AI 製剤 〈10 ロット：36 カ月まで〉）及び以下の説明に基づき、ブリスター包装を変更した NSD 製剤及び AI 製剤の有効期間を、PFS が製造された日を起点として 24 カ月とすることを提案した。

- 最新の長期保存試験成績において、以下の点を含め、針詰まりを含む新たな問題は認められなかった。
 - 長期保存試験の [] カ月時点で針詰まりが認められた AI 製剤と同一ロットの AI 製剤について、その後の長期保存試験で [] カ月まで試験結果に問題は認められなかった。
 - 長期保存試験の [] カ月時点で針詰まりが認められた AI 製剤で用いられた PFS と同一ロットの PFS 及び同一ロットの PFS を用いた NSD 製剤の長期保存試験で [] カ月まで問題は認められなかった。
- NSD 製剤及び AI 製剤の有効期間は、PFS が製造された日を起点とする。長期保存試験の [] カ月時点で針詰まりが認められた AI 製剤は、製造から [] カ月間 2～8℃で保存した PFS を用いて製造されたため、PFS が製造された日を起点とすると [] カ月後の結果に該当する。また、試製 NSD 製剤に対する長期保存試験の [] カ月時点で認められた針詰まりについては、PFS が製造された日を起点とすると、[] カ月後の結果に該当する。したがって、AI 製剤の長期保存試験の [] カ月時点で認められた機能性試験の逸脱は、申請者が提案する NSD 製剤及び AI 製剤の有効期間（2～8℃、24 カ月）内で生

じた唯一の逸脱である。

- 以下の点を踏まえると、製造販売後の針詰まりによるリスクは低く抑えられると考える。
 - 上述のとおり、NSD 製剤及び AI 製剤の保存温度である 2～8℃での針詰まりの発生率は低いこと（約 ■■■ %）。また、25℃/60%RH 保存下における針詰まりの発生率も低いこと（約 ■■■ %）
 - 臨床試験用として PFS、NSD 製剤及び AI 製剤を ■■■■ 本以上出荷しており、長期保存された製剤も使用されているが、これまでに実施した臨床試験で針詰まりに関連する事象又は苦情は報告されていないこと
 - 欧州では 24 カ月の有効期間が設定されており、これまでに、■■■■ 本以上が出荷され、針詰まりに起因すると特定された不具合事象は発生していないこと
 - 貯法に従った管理が徹底されるように添付文書で注意喚起し、医療従事者向け及び患者向けの資料でも注意を促すこと
- 針詰まりの発生リスクを低減させる方策として、針キャップの変更と、NSD 製剤及び AI 製剤に用いられるプリスター包装の変更を検討し、本邦では、プリスター包装のトレー及び蓋の材質を変更し、水蒸気透過率が低い包装材料にする。実際に、変更後のプリスター包装を用いた NSD 製剤及び AI 製剤の加速試験（25℃/60%RH、6 カ月）を実施したところ、既存データと比較して針詰まりの発生率は低かった。

機構は、以下の理由から、変更後のプリスター包装を用いた NSD 製剤及び AI 製剤の有効期間を、PFS が製造された日を起点として 24 カ月とすることは受入れ可能と判断した。

- 針詰まりの原因を踏まえた発生リスクについて一定の低減策は取られたと考えること
- 貯法に従った管理が徹底される場合は針詰まりの発生リスクは低いと想定されること
- 添付文書並びに医療従事者向け及び患者向けの資料で貯法等の取扱いに関する注意がなされること
- 変更後のプリスター包装を用いた NSD 製剤及び AI 製剤について長期保存試験を開始し、当該長期保存試験成績の各測定時点での結果が得られ次第、速やかに評価の上、予期せぬ結果が得られた場合は、適切に機構に報告することを承認後のコミットメントとすることに申請者が合意したこと

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

本申請は新投与経路に係るものであるが、本薬の薬理作用については本薬 IV 製剤の初回承認時に審査済みであることから（「エンタイビオ点滴静注用 300 mg」審査報告書〈平成 30 年 5 月 25 日〉）、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新投与経路に係るものであるが、本薬の薬物動態特性については本薬 IV 製剤の初回承認時に審査済みであることから（「エンタイビオ点滴静注用 300 mg」審査報告書〈平成 30 年 5 月 25 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

本申請に際し、本薬の毒性試験として局所刺激性試験成績が提出された。なお、本薬の単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、及び生殖発生毒性試験は本薬 IV 製剤の初回承

認時に評価済みであることから（「エンタイビオ点滴静注用 300 mg」審査報告書〈平成 30 年 5 月 25 日〉）、新たな試験成績は提出されていない。

5.1 局所刺激性試験

雄ウサギを用いた局所刺激性試験が実施された（表 2）。本薬投与群で認められた所見は全て軽微な変化であったことから、本薬皮下投与時の局所忍容性は良好であると判断された。

表 2 局所刺激性試験の概略

試験系	適用局所	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雄ウサギ (Kbl:JW)	皮下	本薬 0 ^{a)} 、0 ^{b)} 、160 mg/mL を単回投与 2 又は 14 日後に投与部位の評価を実施	本薬 160 mg/mL 投与群の皮下組織に軽微な浮腫 ^{c)} 及び軽微な限局性線維化 ^{d)} が認められた。	4.2.3.6-1

a) 生理食塩水

b) 溶媒：L-ヒスチジン (5.725 mg/mL)、L-ヒスチジン塩酸塩 (2.746 mg/mL)、L-アルギニン塩酸塩 (26.332 mg/mL)、クエン酸ナトリウム二水和物 (6.975 mg/mL)、クエン酸一水和物 (0.269 mg/mL)、ポリソルベート 80 (2 mg/mL) 含有溶液

c) 投与 2 日後に認められた。

d) 投与 14 日後に認められた。

5.R 機構における審査の概略

機構は、毒性学的観点から、本剤の臨床使用時において新たな懸念が認められる可能性は低いと判断した。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請に際して評価資料として提出された臨床試験では、市販予定製剤と同一処方製の製剤が使用された。海外第 I 相単回投与試験 (MLN0002SC-101 試験)、国際共同第 III 相試験 (MLN0002SC-3027 試験及び MLN0002SC-3030 試験) では、デバイスとして PFS が使用された。また、国際共同第 III 相試験 (SC-3030 試験) において、日本人被験者を対象に PFS から市販予定のデバイスである NSD 製剤又は AI 製剤への切替えが実施された。

本申請で提出された臨床試験における本薬の血清中濃度及び抗ベドリズマブ抗体 (AVA) の測定法は本薬 IV 製剤の初回承認時と同一であることから（「エンタイビオ点滴静注用 300 mg」審査報告書〈平成 30 年 5 月 25 日〉）、生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する新たな資料は提出されていない。なお、本申請に際し提出された評価資料 (MLN0002SC-101 試験、MLN0002SC-3027 試験及び MLN0002SC-3030 試験) において、本薬の血清中濃度は酵素免疫測定法 (ELISA 法) により測定され、定量下限は 0.200 µg/mL であった。また、AVA 及びその中和能は電気化学発光法 (ECL 法) により測定された。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 第 I 相単回投与試験 (CTD 5.3.3.1-1 : 試験番号 MLN0002SC-101<2014 年 5 月~2015 年 1 月>)

18 歳以上 60 歳以下の日本人及び外国人健康成人 (目標症例数 48 例、各群 12 例) を対象に、本薬を単回皮下投与した際の薬物動態及び安全性を検討する目的で、本薬静脈内投与を対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 54 mg、108 mg、若しくは 160 mg を単回皮下投与 (SC)、又は本薬 300 mg を単回静脈内投与 (IV) することとされ、それぞれ 54 mg SC 群、108 mg SC 群、160 mg SC 群及び 300 mg IV 群とされた。

本試験に組み入れられた 48 例全例が薬物動態及び安全性解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬の血清中薬物動態パラメータは表 3 のとおりであった。検討された用量の範囲（54 mg～160 mg）において、本薬 54 mg SC 群を除き、本薬の薬物動態パラメータは外国人集団よりも日本人集団で高い傾向が認められたが、本薬 IV 製剤の初回承認時（「エンタイビオ点滴静注用 300 mg」審査報告書〈平成 30 年 5 月 25 日〉）と同様に、臨床上問題となるような差異ではなかった。

表 3 日本人及び外国人健康成人における単回投与時の本薬の血清中薬物動態パラメータ

対象集団	投与経路	本薬投与量	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{a)} (day)	AUC _{0-∞} (µg·day/mL)	t _{1/2} (day)
日本人 集団	皮下	54 mg	5	5.8±2.0	8.8 (7.0, 9.0)	212±65	13.3±2.0
		108 mg	5	16.8±5.5	7.0 (5.0, 7.0)	611±178	15.4±3.0
		160 mg	6	22.9±4.3	8.9 (7.0, 9.9)	921±198	17.3±4.1
	静脈内	300 mg	6	116.2±18.1	0.09 (0.02, 0.33)	2,265±347	19.8±2.8
外国人 集団	皮下	54 mg	5	7.2±1.4	5.0 (5.0, 7.0)	226±78	14.0±4.8
		108 mg	5	13.3±2.7	8.9 (3.0, 9.1)	441±74	14.6±2.6
		160 mg	6	17.4±6.3	8.9 (6.8, 9.3)	657±262	16.1±2.4
	静脈内	300 mg	6	95.9±19.3	0.05 (0.02, 0.33)	2,016±300	23.2±3.8

平均値±標準偏差

a) 中央値（最小値, 最大値）

日本人集団における AVA の発現割合は、54 mg SC 群 83.3%（5/6 例）、108 mg SC 群 66.7%（4/6 例）、160 mg SC 群 50.0%（3/6 例）及び 300 mg IV 群 50.0%（3/6 例）であり、中和抗体陽性は、54 mg SC 群 4 例、108 mg SC 群 4 例、160 mg SC 群 2 例、300 mg IV 群 2 例であった。外国人集団における AVA の発現割合は、54 mg SC 群 50.0%（3/6 例）、108 mg SC 群 100%（6/6 例）、160 mg SC 群 100%（6/6 例）及び 300 mg IV 群 33.3%（2/6 例）であり、中和抗体陽性は、54 mg SC 群 3 例、108 mg SC 群 5 例、160 mg SC 群 2 例、300 mg IV 群 2 例であった。

安全性について、全集団における有害事象は 54 mg SC 群の 66.7%（8/12 例）、108 mg SC 群 91.7%（11/12 例）、160 mg SC 群 66.7%（8/12 例）及び 300 mg IV 群 75.0%（9/12 例）に、副作用は 54 mg SC 群の 50.0%（6/12 例）、108 mg SC 群 41.7%（5/12 例）、160 mg SC 群 41.7%（5/12 例）及び 300 mg IV 群 33.3%（4/12 例）に認められた。日本人集団について、有害事象は 54 mg SC 群の 83.3%（5/6 例）、108 mg SC 群 100%（6/6 例）、160 mg SC 群 83.3%（5/6 例）及び 300 mg IV 群 66.7%（4/6 例）に、副作用は 54 mg SC 群の 50.0%（3/6 例）、108 mg SC 群 33.3%（2/6 例）、160 mg SC 群 66.7%（4/6 例）及び 300 mg IV 群 33.3%（2/6 例）に認められた。

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は、表 4 のとおりであった。全集団においていずれかの群で 2 例以上に認められた副作用は頭痛（54 mg SC 群 16.7%〈2/12 例〉及び 300 mg IV 群 16.7%〈2/12 例〉）、浮動性めまい（160 mg SC 群 16.7%〈2/12 例〉）、失神寸前の状態（54 mg SC 群の 16.7%〈2/12 例〉）であり、このうち頭痛 1 例（300 mg IV 群）、浮動性めまい 1 例（160 mg SC 群）及び失神寸前の状態 2 例（いずれも 54 mg SC 群）は日本人症例であった。また、全集団において、死亡例、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 4 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)

	全集団				日本人集団			
	54 mg SC 群 (12 例)	108 mg SC 群 (12 例)	160 mg SC 群 (12 例)	300 mg IV 群 (12 例)	54 mg SC 群 (6 例)	108 mg SC 群 (6 例)	160 mg SC 群 (6 例)	300 mg IV 群 (6 例)
全有害事象	66.7 (8)	91.7 (11)	66.7 (8)	75.0 (9)	83.3 (5)	100 (6)	83.3 (5)	66.7 (4)
頭痛	25.0 (3)	25.0 (3)	0	25.0 (3)	0	33.3 (2)	0	33.3 (2)
鼻咽頭炎	16.7 (2)	16.7 (2)	25.0 (3)	16.7 (2)	16.7 (1)	16.7 (1)	33.3 (2)	16.7 (1)
浮動性めまい	0	0	25.0 (3)	8.3 (1)	0	0	16.7 (1)	0
口腔咽頭痛	0	16.7 (2)	0	8.3 (1)	0	16.7 (1)	0	16.7 (1)
失神寸前の状態	16.7 (2)	0	0	0	33.3 (2)	0	0	0

MedDRA/J ver.17.0 発現割合% (例数)

6.2.2 第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : 試験番号 MLN0002SC-3027 <2015 年 12 月~2018 年 8 月>)

18 歳以上 80 歳以下で、本薬 300 mg を 0 週目及び 2 週目に非盲検下で静脈内投与し、6 週目に改善を認めた中等症から重症の活動期 UC 患者における、本薬皮下投与時の薬物動態が検討された (試験の概略、有効性及び安全性の結果については 7.1 参照)。

本薬 300 mg を 0 週目及び 2 週目に静脈内投与した時の全集団及び日本人集団における投与 6 週目の血清中本薬濃度は表 5 のとおりであった。また、6 週目に改善を認めた被験者に対し、プラセボ、本薬 108 mg を 2 週間隔で皮下投与、又は本薬 300 mg を 8 週間隔で点滴静注投与した時の本薬血清中濃度の推移は表 6 のとおりであった。

表 5 日本人を含む UC 患者における本薬 300 mg 静脈内投与時の血清中本薬濃度 (µg/mL)

		例数	血清中本薬濃度 ^{a)}
全集団	改善例	215	31.4±16.1
	非改善例	143	25.9±12.5
日本人集団	改善例	22	41.6±15.9
	非改善例	25	33.3±12.9

平均値±標準偏差

a) 投与 6 週目時点 (改善例では治験薬投与直前) の血清中本薬濃度

表 6 日本人を含む UC 患者 (6 週目改善例) におけるプラセボ、本薬 108 mg 皮下投与、又は本薬 300 mg 静脈内投与時の血清中本薬濃度 (µg/mL)

		6 週目 ^{a)}	14 週目 ^{a)}	22 週目 ^{a)}	30 週目 ^{a)}	38 週目 ^{a)}	46 週目 ^{a)}	
全集団	プラセボ ^{b)}	例数	56	54	52	41	29	
		血清中本薬濃度 ^{c)}	31.8±14.5	5.7±4.7	0.7±1.0	0.0±0.2	0.4±1.9	0±0
	本薬 108 mg 皮下投与 ^{d)}	例数	106	102	97	93	83	76
		血清中本薬濃度 ^{c)}	30.8±14.1	34.4±13.1	36.0±14.3	35.7±14.2	36.0±13.8	35.8±15.2
本薬 300 mg 静脈内投与	例数	53	50	47	46	43	41	
	血清中本薬濃度 ^{c)}	32.0±20.9	16.1±15.1	11.9±6.9	11.3±6.0	11.8±6.3	12.0±6.4	
日本人集団	プラセボ ^{b)}	例数	10	9	9	6	3	
		血清中本薬濃度 ^{c)}	43.2±14.6	7.7±3.6	0.6±0.5	0±0	0±0	0±0
	本薬 108 mg 皮下投与 ^{d)}	例数	10	10	10	9	8	
		血清中本薬濃度 ^{c)}	38.8±13.5	38.8±12.3	37.3±14.9	36.3±18.2	36.8±17.0	34.9±18.7
本薬 300 mg 静脈内投与	例数	2	1	1	1	1		
	血清中本薬濃度 ^{c)}	47.1 ^{e)}	12.3 ^{f)}	11.2 ^{f)}	14.3 ^{f)}	17.9 ^{f)}	16.2 ^{f)}	

平均値±標準偏差

a) 本薬 IV 製剤の投与開始時点をもとにしたときの週数

b) 6 週時点からプラセボの皮下投与を開始

c) 治験薬投与直前の血清中本薬濃度

d) 6 週時点から本薬 108 mg 皮下投与を開始

e) 2 例の平均値

f) 1 例の個別値

AVA の発現状況及び中和抗体陽性の割合については、7.R.2.4 を参照。

6.2.3 第 III 相試験 (CTD 5.3.5.2-1、5.3.5.2-2 及び 5.3.5.2-3 : 試験番号 MLN0002SC-3030 <2016 年 4 月 ~20 年 月 日カットオフ²⁾>)

MLN0002SC-3027 試験に組み入れられた日本人被験者において、本薬皮下投与時に使用したデバイスを切り替えた際の、切替え前後の薬物動態³⁾が検討された(試験の概略、有効性及び安全性の結果については 7.2、デバイス切替え後の安全性については 7.R.5.2 をそれぞれ参照)

PFS により本薬 108 mg を 2 週間隔で投与された日本人被験者のうち、その後 1 回以上 NSD 製剤又は AI 製剤により本薬投与を受けた被験者のデバイス切替え前後での血清中本薬濃度は表 7 のとおりであり、被験者間で血清中本薬濃度にばらつきが見られたものの、デバイス切替え前後で大きな違いは認められなかった。

表 7 日本人 UC 患者におけるデバイス切替え前後での血清中本薬濃度 (µg/mL)

		切替え前 (PFS)	切替え 8 週後	切替え 16 週目	
本薬 108 mg 2 週間隔 皮下投与	NSD 製剤 への切替え	例数	7	7	1
		血清中本薬濃度 ^{a)}	42.3±13.6	34.3±11.7	30.9 ^{b)}
	AI 製剤 への切替え	例数	5	5	3
		血清中本薬濃度 ^{a)}	37.9±15.5	38.6±6.10	35.0±6.66

平均値±標準偏差

a) 治験薬投与直前の血清中本薬濃度

b) 1 例の個別値

デバイス切替え対象被験者の AVA の発現状況について、NSD 製剤への切替え前に 1 例、AI 製剤に切替え前に 2 例、一過性の AVA 陽性が認められた。NSD 製剤又は AI 製剤切替え後において、AVA 陽性は認められなかった。

6.2.4 母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.3.5-2)

中等症から重症の UC 患者を対象に本薬 IV 製剤を投与した海外第 III 相試験 (C13006 試験)、中等症から重症の CD 患者を対象に本薬 IV 製剤を投与した海外第 III 相試験 (C13007 試験)、国際共同第 III 相試験 (MLN0002SC-3027 試験、検証的試験) 及び国際共同第 III 相継続投与試験 (MLN0002SC-3030 試験、継続試験)⁴⁾ で得られた血清中本薬濃度のデータ (2,085 例、18,171 測定時点) を用いて、母集団薬物動態解析 (使用ソフトウェア: NONMEM Version 7.3) が実施された。

本薬の薬物動態は、0 次吸収過程及び 1 次吸収過程を有する 2-コンパートメントモデルにより記述された。共変量⁵⁾ 検討の結果、体重、血清アルブミン及び AVA 陽性が本薬の CL_L に対して臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性が示唆された。最終モデルから推定された、各投与レジメンの定常状態における平均血清中本薬濃度 (C_{avg ss}) 及び血清中本薬トラフ濃度 (C_{trough ss}) は表 8 のとおりであった。

表 8 本薬を UC 患者に投与したときの本薬の血清中薬物動態パラメータ (推定値)

試験名	投与レジメン	例数	C _{avg ss} (µg/mL)	C _{trough ss} (µg/mL)
C13006 試験	本薬 300 mg IV 4 週間隔	1,000	59.5 [31.1, 114]	30.4 [9.31, 79.4]
	本薬 300 mg IV 8 週間隔	1,000	28.3 [14.7, 53.7]	8.49 [1.34, 28.1]
検証的試験	本薬 300 mg IV 8 週間隔	1,000	32.2 [16.5, 60.7]	11.1 [2.05, 34.2]
	本薬 108 mg SC 2 週間隔	1,000	39.8 [20.8, 75.4]	34.6 [15.5, 72.8]

中央値 [90%信頼区間]

6.R 機構における審査の概略

²⁾ 日本人被験者のデバイス切替えのデータを取得するためのカットオフ

³⁾ 日本人集団の薬物動態解析 (デバイス切り替え前後の血清中本薬濃度のデータを除く) は実施されていない。

⁴⁾ 当該試験には CD 患者も組み入れられているが (表 9 又は 7.2 参照)、本解析では UC 患者のデータのみを使用した。

⁵⁾ 共変量として、本薬の CL_L に対し、体重、アルブミン、AVA の有無、炎症性腸疾患の診断 (UC/CD)、人種 (アジア人/非アジア人)、V_{max}、V_c、V_p 及び Q に対して体重、K_a 及び F に対し投与部位 (腕/腹部/大腿部) がそれぞれ検討された。

本項では、本薬皮下投与時の日本人と外国人における薬物動態の差異について記載する。本剤の用法・用量の設定、本剤及び本薬 IV 製剤における AVA 及び中和抗体の発現状況の比較についての議論は、それぞれ 7.R.5.1、7.R.2.4 を参照。

6.R.1 日本人と外国人における本薬の薬物動態の差異について

申請者は、日本人と外国人における本薬の薬物動態の差異について、以下のように説明した。

第 I 相単回投与試験 (MLN0002SC-101 試験) において、本薬 54 mg SC 群を除き、本薬の薬物動態パラメータは外国人集団よりも日本人集団で高い傾向が認められたが、本薬 IV 製剤の初回承認時 (「エンタイビオ点滴静注用 300 mg」審査報告書〈平成 30 年 5 月 25 日〉) と同様に、臨床上問題となるような差異ではないと考える (6.2.1 項参照)。

MLN0002SC-3027 試験における本薬皮下投与後の血清中本薬トラフ濃度推移は図 1 のとおりであり、個体間差が大きいものの、日本人の血清中本薬濃度推移の分布は、外国人の血清中本薬濃度推移の分布と概ね重なっていることから、日本人と外国人における本薬の薬物動態に臨床上問題となるような大きな差異はないと考える。

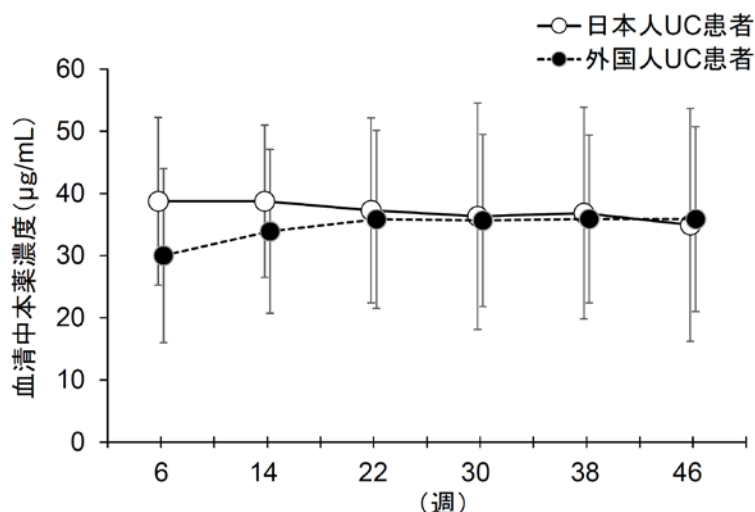


図 1 日本人及び外国人 UC 患者における本薬 108 mg 皮下投与時の血清中本薬濃度推移 (平均値±標準偏差)

機構は申請者の説明を了承した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 9 の 2 試験が提出された。

表 9 有効性及び安全性に関する評価資料の概略

実施地域	相	試験名	対象患者	群、例数	用法・用量の概略	主要評価項目
国際共同	III	MLN0002SC-3027 (検証的試験)	中等症から重症の UC 患者	<導入期> (非盲検) 383 例	0 ^{e)} 、2 週目に本薬 300mg を静脈内投与	—
				6 週目に改善が認められなかった被験者への追加投与 (非盲検) 143 例	6 週目に本薬 300 mg を静脈内投与	—
				<維持期> (二重盲検) ランダム化集団 ^{b)} プラセボ群： 56 例 (日本人 10 例) 本薬 SC 群： 106 例 (日本人 10 例) 本薬 IV 群： 54 例 (日本人 2 例)	6 週～50 週目に下記のいずれかを投与 プラセボ 本薬 108 mg を 2 週ごとに皮下投与 本薬 300 mg を 8 週ごとに静脈内投与	52 週目寛解率
国際共同	III	MLN0002SC-3030 (継続試験)	3027 試験及び 3031 試験 ^{a)} からの継続患者	(非盲検) UC 患者 ・ 52 週完了例 ^{c)} ：123 例 (日本人 9 例) ・ 維持期治療失敗例 ^{d)} ：57 例 (日本人 10 例) ・ 14 週改善例 ^{e)} ：107 例 (日本人 22 例) クローン病 (CD) 患者 ^{f)} 311 例 (日本人 11 例)	先行試験の 52 週完了例及び 14 週改善例： 本薬 108 mg を 2 週ごとに皮下投与 先行試験の維持期治療失敗例： 本薬 108 mg を 1 週ごとに皮下投与 本薬 108 mg を 2 週ごと皮下投与中に、疾患が悪化した場合又は救済治療が必要となった場合、「本薬 108 mg を 1 週ごとに皮下投与」に変更可能	—

a) 3031 試験は CD 患者を対象とした試験 (本申請の主な評価対象は 3030 試験の UC 患者集団で、CD 患者は含まない)

b) 導入期に本薬 300 mg を 0 週、2 週に静脈内投与し、6 週目に改善が認められた被験者

c) 3027 試験の維持期で 52 週目の評価を完了した被験者

d) 3027 試験の 6 週目から 52 週目の間に維持期の治療薬投与を早期に中止した被験者

e) 3027 試験の 6 週目に本薬 300 mg を追加投与し、14 週目に改善が認められた被験者

f) 3031 試験の 52 週完了例、維持期治療失敗例、14 週改善例が組み入れられた

g) 導入期の組入れ時点を 0 週時とした週

提出された臨床試験の有効性評価の指標に用いられた Mayo スコアは表 10、主な有効性評価項目の効果判定基準は表 11 のとおりであった。

表 10 Mayo スコア

完全 Mayo スコア：以下の 4 項目のサブスコアの合計値 (0~12)	
部分 Mayo スコア：粘膜所見サブスコアを除く 3 項目のサブスコアの合計値 (0~9)	
排便回数サブスコア ^{a)}	0：正常回数 1：正常回数よりも 1~2 回/日多い 2：正常回数よりも 3~4 回/日多い 3：正常回数よりも 5 回/日以上多い
血便サブスコア ^{a)}	0：なし 1：排便時の半分以下でわずかに血液が付着する 2：ほとんどの排便時に明らかな血液の混入 3：大部分が血液
粘膜所見サブスコア	0：正常又は非活動性所見 1：軽症 (発赤、血管透見像の減少、軽度脆弱) 2：中等症 (著明に発赤、血管透見像の消失、脆弱、びらん) 3：重症 (自然出血、潰瘍)
医師の全般的評価サブスコア	0：正常 1：軽症 2：中等症 3：重症

a) 各サブスコアは以下を除く評価日直近 3 日分の患者日誌の内容に基づき算出

- ・ 内視鏡検査のための前処置日
- ・ 内視鏡検査日及びその翌日
- ・ 止瀉薬が使用されていた場合、止瀉薬の使用日及びその翌日

表 11 効果判定基準

評価	定義
寛解	完全 Mayo スコアが 2 以下かつすべてのサブスコアが 1 以下
改善	完全 Mayo スコアがベースラインから 3 ポイント以上減少かつ 30%以上減少、かつ血便サブスコアがベースラインから 1 ポイント以上減少又は 1 以下
粘膜治癒	粘膜所見サブスコアが 1 以下
ステロイドフリー寛解	ベースラインで経ロステロイドを服用していたが、ステロイド不使用下で寛解を認めた場合

7.1 国際共同第 III 相試験（検証的試験）（CTD 5.3.5.1-1：試験番号 MLN0002SC-3027 <2015 年 12 月～2018 年 8 月>）

18 歳以上 80 歳以下の中等症から重症の活動期の UC 患者（表 12）（目標症例数 400 例、維持期無作為化例として 188 例⁶⁾）を対象に、本剤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、国際共同プラセボ対照⁷⁾ 無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本を含む 29 カ国 141 施設で実施された。

表 12 UC の活動性と前治療に関する主な選択・除外基準

<p>●主な選択基準</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 治験薬投与開始前 10 日以内の完全 Mayo スコアが 6 以上 12 以下、かつ粘膜所見サブスコアが 2 以上 ・ i～iii の少なくとも 1 剤で、以下のような効果不十分、効果減弱又は不耐を示した者 <ul style="list-style-type: none"> i) ステロイド（投与量はプレドニゾン換算量） <ul style="list-style-type: none"> ・ 30 mg/日以上を 2 週間経口又は 1 週間静脈内投与を含む 4 週間の導入レジメンを 1 回以上施行し、活動性疾患の徴候及び症状を示した者 ・ 経口投与で 10 mg/日未満までの漸減に 2 回失敗した者 ・ 日本では、経口又は静脈内投与で 10 mg/日未満までの漸減に 1 回以上失敗した者 ・ クッシング症候群、骨減少症／骨粗鬆症、高血糖、不眠症及び感染症等による不耐を示した者 ・ ステロイドの投与中止後 3 か月以内に症状が再燃した者 ii) 免疫調節薬（アザチオプリン〈AZA〉又は 6-メルカプトプリン〈6-MP〉） <ul style="list-style-type: none"> ・ 米国及び欧州では経口 AZA（1.5 mg/kg 以上）又は 6-MP（0.75 mg/kg 以上）を 12 週間以上、日本では経口 AZA（50 mg 以上）又は 6-MP（30 mg 以上）を 8 週間以上投与しても、活動性疾患の徴候及び症状を示した者 ・ 少なくとも 1 剤において、悪心／嘔吐、腹痛、肺炎、肝機能検査値異常、リンパ球減少症、チオプリン S-メチルトランスフェラーゼ遺伝子変異、感染症等による不耐が認められた者 iii) 抗 TNFα 抗体 <ul style="list-style-type: none"> ・ 以下の導入療法の少なくとも一つを行っても、活動性疾患の徴候及び症状を示した者 <ul style="list-style-type: none"> ・ インフリキシマブ 5 mg/kg を 2 週間隔で 2 回投与する 4 週間のレジメン ・ アダリムマブを 1 日目に 160 mg、15 日目に 80 mg を投与するレジメン ・ ゴリムマブを 0 週目に 200 mg、2 週目に 100 mg を投与するレジメン ・ 改善後、維持療法中に再燃した者 ・ 抗 TNFα 抗体の少なくとも 1 剤において、infusion reaction、脱髄、うっ血性心不全及び感染症等による不耐が認められた者 <p>●主な除外基準</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 生物学的製剤の投与を受け、スクリーニング時点でその投与から 60 日又はその薬剤の 5 半減期のいずれか長い方の期間を経過していない者 ・ 治験薬投与開始前 2 週間以内に 5-ASA 又はステロイドの注腸剤／坐剤を使用した者 ・ 過去に他の抗インテグリン抗体（ナタリズマブ、efalizumab^{a)}、etrolizumab^{a)}、AMG181^{a)} 等）若しくは抗 MAdCAM-1 抗体の既承認薬^{a)} 又は治験薬、又はリツキシマブの投与を受けた者
--

a) 国内未承認薬

試験デザインの概略を図 2 に示す。

導入期では、本薬 IV 製剤 300 mg を 0、2 週に非盲検で全例に静脈内投与することとされた。導入期の 6 週目に「改善」に該当した場合は、維持期に移行し、プラセボ（プラセボ群）、本剤 108 mg を 2 週ごとに皮下投与（本薬 SC 群）又は本薬 IV 製剤 300 mg を 8 週ごとに静脈内投与（本薬 IV 群）のいずれかに無作為化され、二重盲検下で 6 週目以降 50 週目まで投与することとされた⁸⁾。導入期 6 週目非改

⁶⁾ 主要評価項目である 52 週目寛解率について、プラセボ群で 16%、本薬 SC 群で 42%と仮定すると、両側有意水準 5%の下で、検出力 90%を確保するために必要な症例数はプラセボ群 47 例、本薬 SC 群 94 例と算出された。また、導入期に組み入れられた被験者の 47%が 6 週目改善例になると仮定した場合、参照群である本薬 IV 群をプラセボ群と同数の 47 例とするとときの維持期の無作為化例数 188 例（プラセボ群 47 例、本薬 SC 群 94 例、本薬 IV 群 47 例）を確保するための目標症例数として、約 400 例が必要と算出された。

⁷⁾ 主要評価項目である 52 週目寛解率について、プラセボと比較することで本剤の効果を評価することが主たる目的とされたが、参照群として、本薬 IV 群も設定され、ダブルダミーの二重盲検試験として実施された。

⁸⁾ 52 週目の評価を完了した被験者及び疾患増悪又は救済治療が必要のために早期中止した被験者は、その時点で非盲検継続投与試験（7.2 参照）への移行が可能とされた。

善例は、6週目に3回目の本薬 IV 製剤 300 mg の静脈内投与を行い、14週目改善例は非盲検継続投与試験（7.2 参照）への移行が可能とされ、14週目非改善例は治験を中止することとされた。

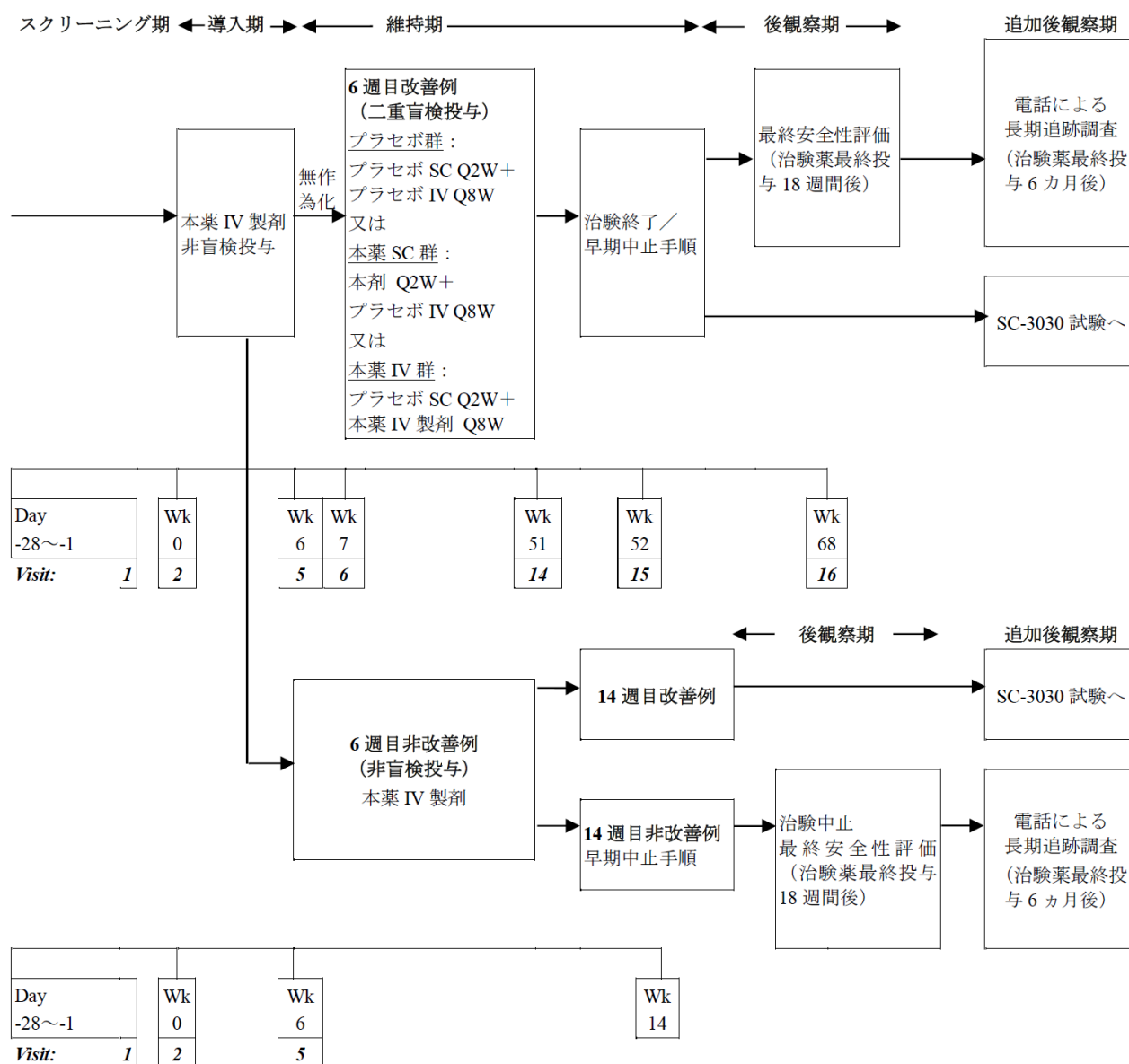


図2 試験デザイン (国際共同第 III 相試験 : MLN002SC-3027 試験)

導入期に組み入れられた 383 例 (日本人 49 例) が、治験薬の投与を受け、導入期の安全性解析対象集団とされた。導入期の治験中止例は 11.7% (45/383 例) で、中止理由は、「有効性の欠如」17 例、「有害事象」10 例、「自発的な中止」7 例、「重大な治験実施計画書からの逸脱」4 例⁹⁾、「追跡不能」2 例及び「その他」5 例であった。日本人の治験中止例は 2 例で、中止理由は「有害事象」であった。

導入期に本薬 IV 製剤を非盲検下で投与した 383 例のうち、6週目に改善を認めた被験者 (6週目改善例) 216 例 (プラセボ群 56 例、本薬 SC 群 106 例及び本薬 IV 群 54 例) が維持期に移行し無作為割付され、最大の解析対象集団及び維持期の安全性解析対象集団とされた。また、最大の解析対象集団が主たる解析対象集団とされた。このうち日本人は 22 例 (プラセボ群 10 例、本薬 SC 群 10 例及び本薬 IV 群 2 例) であった。維持期の治験薬投与中止例は、35.6% (77/216 例、プラセボ群 62.5% (35/56 例)、本薬

⁹⁾ いずれの症例も選択基準又は除外基準の違反による逸脱であった。

SC 群 27.4% (29/106 例) 及び本薬 IV 群 24.1% (13/54 例)) であった。中止理由は、「有効性の欠如」52 例 (プラセボ群 28 例、本薬 SC 群 18 例及び本薬 IV 群 6 例)、「有害事象」12 例 (プラセボ群 5 例、本薬 SC 群 5 例及び本薬 IV 群 2 例)、「自発的な中止」6 例 (プラセボ群 1 例、本薬 SC 群 1 例及び本薬 IV 群 4 例)、「治験実施計画書からの逸脱」2 例 (本薬 SC 群及び本薬 IV 群各 1 例)、「妊娠」1 例 (本薬 SC 群)、「その他」4 例 (プラセボ群 1 例及び本薬 SC 群 3 例) であった。日本人の治験薬投与中止例は 11 例 (プラセボ群 8 例、本薬 SC 群 2 例及び本薬 IV 群 1 例) で、中止理由は「有効性の欠如」10 例 (プラセボ群 8 例及び本薬 SC 群 2 例)、「有害事象」1 例 (本薬 IV 群) であった。

導入期に本薬 IV 製剤を 1 回以上投与されたが 6 週目に改善が認められず、維持期に無作為割付されなかった被験者 167 例が、非無作為化 IV 集団とされた。このうち日本人は、27 例であった。

有効性について、最大の解析対象集団における 52 週目寛解率は表 13 のとおりであり、本薬 SC 群のプラセボ群に対する統計学的な有意差が認められた ($p < 0.001$ 、有意水準両側 5%、CMH 検定)。日本人集団の結果は 7.R.1.1 参照。

表 13 52 週目寛解率 (維持期：最大の解析対象集団)

	プラセボ群 (56 例)	本薬 SC 群 (106 例)	本薬 IV 群 (54 例)
寛解率% (例数)	14.3 (8)	46.2 (49)	42.6 (23)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)}	—	32.3 [19.7, 45.0]	27.9 [12.3, 43.5]
p 値 ^{a) b)}	—	<0.001	—

52 週目の 4 つの Mayo サブスコアのいずれかが欠測の場合は寛解ではないとされた。
a) 経口ステロイド併用の有無、6 週目寛解の有無、抗 TNF α 抗体治療失敗歴又は免疫調節薬併用の有無を層別因子とした CMH 検定により算出
b) 有意水準両側 5%

安全性について、維持期の安全性解析対象集団における有害事象は、プラセボ群 76.8% (43/56 例)、本薬 SC 群 65.1% (69/106 例) 及び本薬 IV 群 75.9% (41/54 例) に、副作用はプラセボ群 17.9% (10/56 例)、本薬 SC 群 26.4% (28/106 例) 及び本薬 IV 群 16.7% (9/54 例) に認められた。いずれかの群で 2% 以上に認められた有害事象を表 14 に、いずれかの群で 2% 以上に認められた副作用を表 15 に示す。

表 14 いずれかの群で2%以上に認められた有害事象（維持期の安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (56例)	本薬 SC 群 (106例)	本薬 IV 群 (54例)
全有害事象	76.8 (43)	65.1 (69)	75.9 (41)
潰瘍性大腸炎	32.1 (18)	14.2 (15)	11.1 (6)
上咽頭炎	19.6 (11)	10.4 (11)	18.5 (10)
上気道感染	1.8 (1)	9.4 (10)	3.7 (2)
頭痛	10.7 (6)	8.5 (9)	0
貧血	3.6 (2)	5.7 (6)	9.3 (5)
関節痛	1.8 (1)	5.7 (6)	7.4 (4)
注射部位反応	0	4.7 (5)	0
咳嗽	3.6 (2)	3.8 (4)	3.7 (2)
腹痛	3.6 (2)	2.8 (3)	3.7 (2)
背部痛	3.6 (2)	2.8 (3)	1.9 (1)
肺炎	1.8 (1)	2.8 (3)	1.9 (1)
非心臓性胸痛	0	2.8 (3)	0
湿疹	0	2.8 (3)	0
高血圧	0	2.8 (3)	0
便秘	0	1.9 (2)	3.7 (2)
痔核	3.6 (2)	1.9 (2)	1.9 (2)
胃腸炎	1.8 (1)	1.9 (2)	3.7 (2)
気管支炎	0	1.9 (2)	3.7 (2)
血中 CPK 増加	1.8 (1)	0.9 (1)	5.6 (3)
発疹	1.8 (1)	0.9 (1)	5.6 (3)
不眠症	0	0.9 (1)	5.6 (3)
ALT 増加	0	0.9 (1)	5.6 (3)
胃食道逆流性疾患	0	0.9 (1)	3.7 (2)
不安	3.6 (2)	0.9 (1)	1.9 (1)
副鼻腔炎	5.4 (3)	0.9 (1)	0
嘔吐	3.6 (2)	0.9 (1)	0
下痢	3.6 (2)	0.9 (1)	0
尿路感染	3.6 (2)	0	7.4 (4)
白血球数減少	0	0	3.7 (2)
AST 増加	0	0	3.7 (2)
インフルエンザ様疾患	3.6 (2)	0	0

MedDRA/J ver.21.0 発現割合% (例数)

表 15 いずれかの群で2%以上に認められた副作用（維持期の安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (56例)	本薬 SC 群 (106例)	本薬 IV 群 (54例)
全副作用	17.9 (10)	26.4 (28)	16.7 (9)
潰瘍性大腸炎	3.6 (2)	5.7 (6)	1.9 (1)
頭痛	3.6 (2)	3.8 (4)	0
注射部位反応	0	3.8 (4)	0
上咽頭炎	7.1 (4)	0.9 (1)	0
白血球数減少	0	0	3.7 (2)

MedDRA/J ver.21.0 発現割合% (例数)

維持期の安全性解析対象集団のうち日本人集団では、有害事象は、プラセボ群 100% (10/10 例)、本薬 SC 群 90.0% (9/10 例) 及び本薬 IV 群 100% (2/2 例) に、副作用はプラセボ群 40.0% (4/10 例)、本薬 SC 群 30.0% (3/10 例) 及び本薬 IV 群 50.0% (1/2 例) に認められた。日本人集団でいずれかの群で2例以上に認められた有害事象を表 16 に示した。日本人集団でいずれかの群で 2 例以上に認められた副作用は、上咽頭炎 3 例（いずれもプラセボ群）、注射部位反応 2 例（いずれも本薬 SC 群）及び頭痛 2 例（いずれも本薬 IV 群）であった。

表 16 日本人集団でいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象（維持期の安全性解析対象集団:日本人集団）

	プラセボ群 (10 例)	本薬 SC 群 (10 例)	本薬 IV 群 (2 例)
全有害事象	100 (10)	90.0 (9)	100 (2)
上咽頭炎	40.0 (4)	40.0 (4)	50.0 (1)
注射部位反応	0	20.0 (2)	0
インフルエンザ	0	20.0 (2)	0
痔核	20.0 (2)	10.0 (1)	0
潰瘍性大腸炎	20.0 (2)	0	50.0 (1)
頭痛	30.0 (3)	0	0

MedDRA/J ver.21.0 発現割合% (例数)

本試験において、死亡例は認められなかった。

維持期の安全性解析対象集団における重篤な有害事象は、プラセボ群 10.7% (6/56 例)、本薬 SC 群 9.4% (10/106 例) 及び本薬 IV 群 13.0% (7/54 例) に認められ、いずれかの群で複数例に認められた重篤な有害事象は、潰瘍性大腸炎（プラセボ群 5 例、本薬 SC 群 3 例及び本薬 IV 群 1 例）と、貧血（プラセボ群 1 例及び本薬 SC 群 2 例）であった（表 17）。重篤な副作用はプラセボ群には認められず、本薬 SC 群 1 例（潰瘍性大腸炎）及び本薬 IV 群 1 例（潰瘍性大腸炎）に認められ、転帰は軽快と回復であった。日本人集団で重篤な有害事象は、プラセボ群 1 例（潰瘍性大腸炎）及び本薬 SC 群 1 例（扁桃炎）及び本薬 IV 群 1 例（潰瘍性大腸炎）に認められ、このうち本薬 IV 群の潰瘍性大腸炎は副作用とされたが、転帰は回復であった。

表 17 重篤な有害事象（維持期の安全性解析対象集団）

投与群	事象名
プラセボ群 (56 例)	潰瘍性大腸炎 5 例 血中 CPK 増加、貧血 各 1 例
本薬 SC 群 (106 例)	潰瘍性大腸炎 3 例、貧血 2 例 頻脈、急性腹痛、大腸穿孔、肛門膿瘍、腹膜炎、扁桃炎、顔面骨骨折、顎の骨折 各 1 例
本薬 IV 群 (54 例)	潰瘍性大腸炎、胆石症、頭蓋脳損傷、鎖骨骨折、肩甲骨骨折、靭帯断裂、交通事故、腰椎骨折、肋骨骨折、大うつ病、肺サルコイドーシス、気胸 各 1 例

MedDRA/J ver.21.0

維持期の安全性解析対象集団における治験薬投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 8.9% (5/56 例)、本薬 SC 群 4.7% (5/106 例) 及び本薬 IV 群 3.7% (2/54 例) に認められ、いずれかの群で複数例に認められた事象は、潰瘍性大腸炎（プラセボ群 5 例、本薬 SC 群 4 例及び本薬 IV 群 1 例）であった（表 18）。治験薬投与中止に至った副作用は本薬 SC 群の 1 例（AST 増加・ γ -GTP 増加・ALP 増加）のみであり、転帰は未回復であった。日本人集団で治験薬投与中止に至った有害事象は、本薬 IV 群 1 例（潰瘍性大腸炎）のみで、治験薬との関連はなしとされた。

表 18 治験薬投与中止に至った有害事象（維持期の安全性解析対象集団）

投与群	事象名
プラセボ群 (56 例)	潰瘍性大腸炎 5 例
本薬 SC 群 (106 例)	潰瘍性大腸炎 4 例、 ALT 増加、 γ -GTP 増加、血中 ALP 増加 各 1 例
本薬 IV 群 (54 例)	潰瘍性大腸炎、頭蓋脳損傷、鎖骨骨折、肩甲骨骨折、交通事故、肋骨骨折 各 1 例

MedDRA ver.21.0

非無作為化 IV 集団について、有害事象は 52.1% (87/167 例) に、副作用は 10.8% (18/167 例) に認められた。2%以上に認められた有害事象を表 19 に示す。

表 19 2%以上に認められた有害事象（非無作為化 IV 集団）

	非無作為化 IV 集団 (167 例)
全有害事象	52.1 (87)
潰瘍性大腸炎	11.4 (19)
貧血	6.6 (11)
白血球減少症	3.0 (5)
尿路感染	3.0 (5)
頭痛	3.0 (5)
咳嗽	3.0 (5)
上咽頭炎	2.4 (4)
関節痛	2.4 (4)

MedDRA/J ver.21.0 発現割合% (例数)

日本人の非無作為化 IV 集団において、有害事象は 74.1% (20/27 例) に、副作用は 3.7% (1/27 例) に認められた。2 例以上に認められた有害事象は、上咽頭炎 14.8% (4 例)、潰瘍性大腸炎 11.1% (3 例)、鉄欠乏性貧血、貧血、痔核及び気管支炎が各 7.4% (2 例) であった。

非無作為化 IV 集団において死亡例は認められず、重篤な有害事象は 10.2% (17/167 例) に認められた (表 20) が、いずれも治験薬との因果関係は否定された。日本人の非無作為化 IV 集団において、重篤な有害事象は 11.1% (3/27 例：潰瘍性大腸炎 3 例) に認められ、いずれも転帰は回復であった。

表 20 重篤な有害事象（非無作為化 IV 集団）

投与群	事象名
非無作為化 IV 集団 (167 例)	潰瘍性大腸炎 12 例、貧血 2 例、直腸腺癌、大腸炎、発熱、下腹部痛、薬剤耐性、処置後出血、クロストリジウム・ディフィシル感染 各 1 例

MedDRA/J ver.21.0

非無作為化 IV 集団において治験薬投与中止に至った有害事象は、5.4% (9/167 例) に認められた (表 21) が、下痢を除き治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。日本人の非無作為化 IV 集団において、治験薬投与中止に至った有害事象は、7.4% (2/27 例：潰瘍性大腸炎 2 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」とされ、転帰は回復であった。

表 21 治験薬投与中止に至った有害事象（非無作為化 IV 集団）

投与群	事象名
非無作為化 IV 集団 (167 例)	潰瘍性大腸炎 3 例、大腸炎/発熱、処置後出血、下痢、白血球減少症、陰部単純ヘルペス、せつ 各 1 例

MedDRA/J ver.21.0

7.2 国際共同第 III 相継続投与試験（継続試験）（CTD 5.3.5.2-1、5.3.5.2-2：試験番号 MLN0002SC-3030 <2016 年 4 月～20 年 月 日カットオフ¹⁰⁾ <20 年 月時点で継続中¹¹⁾>）

検証的試験又は CD 患者を対象とした MLN0002SC-3031 試験（3031 試験）に組み入れられた被験者（表 22）（目標症例数 692 例）を対象に、本剤を長期投与したときの安全性及び有効性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が日本を含む 30 カ国¹²⁾ 164 施設で実施された。

表 22 主な選択基準

<p>3027 試験又は CD 患者を対象とした 3031 試験に参加し、治験薬に対して忍容性が良好と治験担当医師が判断した者で、以下のいずれかに該当する場合</p> <ul style="list-style-type: none"> ・維持期（52 週目）を完了した被験者（52 週目完了例） ・疾患悪化若しくは救済治療が必要となったため維持期を早期に中止した被験者（維持期治療失敗例） ・導入期 6 週目非改善例となり本薬 IV 製剤の 3 回目の投与を受けた後、14 週目に改善が認められた被験者（14 週目改善例）

¹⁰⁾ 検証試験の最終被験者の 52 週来院時に合わせて実施された。なお、日本人デバイス切替えのデータカットオフ日は 20 年 月 日である（6.2.3 及び 7.R.5.2 参照）。

¹¹⁾ 最長 5 年が経過するか、治験への参加を中止するか、又は治験依頼者が治験を終了するまで治験薬の投与を継続

¹²⁾ 検証的試験の参加国数が 26 カ国、CD 患者を対象とした 3031 試験の参加国数は 28 カ国。

用法・用量は、先行試験の「52 週目完了例」及び「14 週目改善例」は本剤 108 mg を 2 週ごとに、先行試験の「維持期治療失敗例」は本剤 108 mg を 1 週ごとに皮下投与（自己投与）¹³⁾ することとされた。

データカットオフ時点で 598 例（UC 患者 287 例、CD 患者 311 例）が組み入れられ、最大の解析対象集団とされた。UC 患者 287 例の内訳は、52 週目完了例 123 例、維持期治療失敗例 57 例及び 14 週目改善例 107 例であった。また、検証的試験維持期の投与群別の内訳は、プラセボ群 52 例、本薬 SC 群 89 例及び本薬 IV 群 39 例であった。組み入れられた UC 患者 287 例のうち、治験薬を投与されなかった 2 例（検証的試験プラセボ群及び本薬 SC 群各 1 例）を除外した 285 例が安全性解析対象集団（UC）とされた。

データカットオフ時点で、治験を中止した UC 患者は 17.1%（49/287 例）で、中止理由は「有効性の欠如」26 例、「自発的な中止」12 例、「有害事象」5 例、「追跡不能」、「妊娠」及び「白血球減少又はリンパ球減少」各 1 例並びに「その他」3 例であった。

安全性について、データカットオフ時点で、安全性解析対象集団（UC）における有害事象は 52.3%（149/285 例）に、副作用は 14.7%（42/285 例）に認められた。安全性解析対象集団（UC）において 2%以上に認められた有害事象は表 23 に示した。2%以上に認められた副作用は、注射部位紅斑 2.5%（7/285 例）のみであった。

表 23 データカットオフ時点で 2%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団：UC）

	UC 患者 (285 例)		UC 患者 (285 例)
全有害事象	52.3 (149)	悪心	2.5 (7)
潰瘍性大腸炎	11.6 (33)	注射部位紅斑	2.5 (7)
上咽頭炎	7.4 (21)	インフルエンザ	2.5 (7)
上気道感染	6.3 (18)	咳嗽	2.5 (7)
貧血	5.6 (16)	リンパ球減少症	2.1 (6)
下痢	3.9 (11)	胃腸炎	2.1 (6)
関節痛	3.2 (9)	頭痛	2.1 (6)
血中 CPK 増加	2.8 (8)	口腔咽頭痛	2.1 (6)

MedDRA/J ver.21.0 発現割合% (例数)

データカットオフ時点で日本人の安全性解析対象集団（UC）において、有害事象は 73.2%（30/41 例）に、副作用は 26.8%（11/41 例）に認められた。日本人の安全性解析対象集団（UC）において 2 例以上に認められた有害事象は表 24 に示した。日本人の安全性解析対象集団（UC）において複数例に認められた副作用は、上咽頭炎 9.8%（4/41 例）及び注射部位反応 7.3%（3/41 例）であった。

表 24 データカットオフ時点で 2 例以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団：UC、日本人集団）

	UC 患者 (41 例)		UC 患者 (41 例)
全有害事象	73.2 (30)	齲歯	4.9 (2)
上咽頭炎	24.4 (10)	下痢	4.9 (2)
潰瘍性大腸炎	7.3 (3)	痔核	4.9 (2)
注射部位反応	7.3 (3)	口内炎	4.9 (2)
インフルエンザ	7.3 (3)	口角口唇炎	4.9 (2)
高血圧	7.3 (3)	帯状疱疹	4.9 (2)
貧血	4.9 (2)	口腔ヘルペス	4.9 (2)
上室性頻脈	4.9 (2)	上気道感染	4.9 (2)
眼乾燥	4.9 (2)	そう痒症	4.9 (2)

MedDRA/J ver.21.0 発現割合% (例数)

データカットオフ時点で安全性解析対象集団（UC）において、死亡例は認められなかった。

¹³⁾ 日本のみ：継続試験に 16 週間以上参加している被験者は、PFS による自己投与から NSD 又は AI デバイス付き PFS（それぞれ NSD 製剤、AI 製剤）への切替えが可能とされた。デバイス切替えを選択した被験者について UC 及び CD で層別した後、NSD 製剤群又は AI 製剤群のいずれかに 1：1 の比で無作為割付された。

安全性解析対象集団（UC）において、重篤な有害事象は、8.1%（23/285例）に認められ、複数例に認められた事象は、潰瘍性大腸炎 4.2%（12/285例）、貧血 3.2%（9/285例）及び虫垂炎 0.7%（2/285例）であった（表 25）。重篤な副作用は 0.7%（2/285例：潰瘍性大腸炎、咳嗽、各 1例）に認められ、転帰は、潰瘍性大腸炎は回復、咳嗽は未回復（データカットオフ時点で継続中）であった。

日本人の安全性解析対象集団（UC）において、重篤な有害事象は 9.8%（4/41例：潰瘍性大腸炎 3例及び急速進行性糸球体腎炎 1例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 25 重篤な有害事象（安全性解析対象集団：UC）

投与群	事象名
本薬 SC 群 (285 例)	潰瘍性大腸炎 12 例、貧血 9 例、虫垂炎 2 例、 大腸ポリープ、直腸ポリープ、脊椎圧迫骨折、急速進行性糸球体腎炎、咳嗽 各 1 例

MedDRA/J ver.21.0 発現割合%（例数）

安全性解析対象集団（UC）において、治験薬投与中止に至った有害事象は 2.5%（7/285例）に認められ、複数例で認められた事象は、潰瘍性大腸炎 3例及び貧血 2例であった（表 26）。副作用は認められなかった。

日本人の安全性解析対象集団（UC）において、治験薬投与中止に至った有害事象は、4.9%（2/41例：潰瘍性大腸炎、急速進行性糸球体腎炎、各 1例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 26 治験薬投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団：UC）

投与群	事象名
本薬 SC 群 (285 例)	潰瘍性大腸炎 3 例、貧血 2 例、B 細胞性リンパ腫/びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、急速進行性糸球体腎炎 各 1 例

MedDRA ver.21.0 発現割合%（例数）

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、7.R.1.1 及び 7.R.1.2 の検討より、既存治療で効果不十分な中等症から重症の活動期 UC 患者で、本薬 IV 製剤投与後に改善した患者における本剤の維持効果は示されたと考える。

7.R.1.1 主要評価項目及び主な副次評価項目の結果について

申請者は、検証的試験の主要評価項目及び副次評価項目の結果について、以下のように説明した。

主要評価項目である「52 週目の寛解率」は表 13 のとおりであり、本薬 SC 群のプラセボ群に対する統計学的な有意差が認められた。また、本薬 SC 群の有効性に本薬 IV 群と劣る傾向はみられなかった。

また、日本人集団の主要評価項目の結果は表 27 のとおりであり、全集団と同様の傾向が認められた。

表 27 52 週目寛解率（維持期：最大の解析対象集団）

	全集団			日本人集団		
	プラセボ群 (56 例)	本薬 SC 群 (106 例)	本薬 IV 群 (54 例)	プラセボ群 (10 例)	本薬 SC 群 (10 例)	本薬 IV 群 (2 例)
寛解率%（例数）	14.3 (8)	46.2 (49)	42.6 (23)	20.0 (2)	40.0 (4)	50.0 (1)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	—	32.3 [19.7, 45.0]	27.9 [12.3, 43.5]	—	20.0 [-27.9, 61.8] ^{a)}	30.0 [-52.5, 86.0] ^{a)}

52 週目の 4 つの Mayo サブスコアのいずれかが欠測の場合は寛解ではないとされた。

a) いずれかの投与群において寛解例が 5 例以下だったため、unconditional exact method により算出

副次評価項目である「52 週目の粘膜治癒率」と「52 週目のステロイドフリー寛解率」は表 28 のとおりであった。「52 週目の粘膜治癒率」について、本薬 SC 群はプラセボ群を上回っており、本薬 IV 群と同程度であった。また、日本人集団の結果は全集団と異なる傾向は認められなかった。ベースライン時

に経口ステロイドを服用していた被験者における「52週目のステロイドフリー寛解率」についても、本薬 SC 群はプラセボ群を上回っており、本薬 IV 群と同程度であった。日本人集団では、ベースライン時に経口ステロイドを服用していた被験者が限られており、検討が困難であった。

表 28 52 週目の「粘膜治癒率」及び「ステロイドフリー寛解率」（維持期：最大の解析対象集団）

	全集団			日本人集団		
	プラセボ群	本薬 SC 群	本薬 IV 群	プラセボ群	本薬 SC 群	本薬 IV 群
粘膜治癒率 ^{a)} % (例数)	21.4 (12/56)	56.6 (60/106)	53.7 (29/54)	20.0 (2/10)	40.0 (4/10)	50.0 (1/2)
プラセボ群との差 ^{b)} [95%信頼区間]	—	35.7 [22.1, 49.3]	32.2 [15.7, 48.7]	—	20.0 [-27.9, 61.8]	30.0 [-52.5, 86.0]
ステロイドフリー寛解率 ^{a)} % (例数)	8.3 (2/24)	28.9 (13/45)	28.6 (6/21)	33.3 (1/3)	25.0 (1/4)	0 (0/0)
プラセボ群との差 ^{b)} [95%信頼区間]	—	20.6 [-4.5, 43.7]	20.2 [-9.8, 47.8]	—	-8.3 [-75.5, 63.4]	

a) 52 週の粘膜所見サブスコアが欠測の場合は治癒でないとした

b) 52 週の 4 つの Mayo スコアのいずれかが欠測の場合は寛解でないとした

7.R.1.2 患者背景別の有効性について

申請者は、検証的試験の患者背景別の有効性について、以下のように説明した。

患者背景別の 52 週目の寛解率は表 29 のとおりであり、いずれの部分集団においても本薬 SC 群はプラセボ群より高く、本薬 IV 群に大きく劣る傾向はみられなかった。

表 29 患者背景別の 52 週目寛解率（維持期：最大の解析対象集団）

患者背景	区分	プラセボ群 (56 例)	本薬 SC 群 (106 例)	本薬 IV 群 (54 例)
性	男性	14.7 (5/34)	50.8 (33/65)	32.3 (10/31)
	女性	13.6 (3/22)	39.0 (16/41)	56.5 (13/23)
体重	60 kg 以下	12.2 (5/41)	47.3 (35/74)	44.2 (19/43)
	60 kg 超	20.0 (3/15)	43.8 (14/32)	36.4 (4/11)
罹病期間	3 年未満	21.1 (4/19)	50.0 (11/22)	54.5 (6/11)
	3 年以上 7 年未満	6.3 (1/16)	51.4 (19/37)	25.0 (4/16)
	7 年以上	14.3 (3/21)	40.4 (19/47)	48.1 (13/27)
病変範囲	直腸 S 状結腸炎	42.9 (3/7)	73.3 (11/15)	57.1 (4/7)
	左側大腸炎	12.5 (3/24)	39.1 (18/46)	57.1 (12/21)
	広範又は全大腸炎	8.0 (2/25)	45.5 (20/44)	26.9 (7/26)
抗 TNF 抗体 ^{a)}	naive	18.9 (7/37)	53.7 (36/67)	53.1 (17/32)
	failure	5.3 (1/19)	33.3 (13/39)	27.3 (6/22)
6 週目の寛解	有	20.0 (5/25)	57.4 (27/47)	58.3 (14/24)
	無	9.7 (3/31)	37.3 (22/59)	30.0 (9/30)
維持期における 経口コルチコステロイド	併用あり	8.3 (2/24)	28.9 (13/45)	28.6 (6/21)
	併用なし	18.8 (6/32)	59.0 (36/61)	51.5 (17/33)

寛解率% (52 週目寛解例数 / 各集団の例数)

a) naive : 抗 TNF 抗体の治療歴なし、failure : 抗 TNF 抗体で治療失敗歴あり (抗 TNF 抗体による治療歴はあるが治療失敗歴がない場合は検証的試験の対象外)

機構は、7.R.1.1 及び 7.R.1.2 を踏まえ、維持期における本剤の有効性について、以下のように考える。

主要評価項目である 52 週目の寛解率について、本薬 SC 群のプラセボ群に対する統計学的な有意差が認められ (表 13)、副次評価項目についても本薬 SC 群はプラセボ群よりも有効性が高い傾向が認められた (表 28)。また、本薬 SC 群の有効性は、本薬 IV 群に劣る傾向はなかった。日本人集団について、主要評価項目の結果は全集団と臨床的に問題となるような違いは認められず (表 27)、副次評価項目である粘膜治癒率についても全集団と矛盾しない結果であった (表 28)。患者背景別の有効性について、一部の部分集団は症例数が限られることに留意が必要であるが、問題となる傾向は認められなかった (表 29)。

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 IV 製剤投与後に改善した患者における本剤の維持効果は示され、日本人患者においても本剤の有効性は示唆されている。

7.R.2 安全性について

機構は、本剤の安全性について、検証的試験の維持期の無作為化された安全性解析対象集団から、本薬 SC 群とプラセボ群及び本薬 IV 群を比較し検討した。また、発現頻度は低いものの重要な有害事象等については、無作為化されなかった集団の結果と、継続試験の結果も含めて確認した。

機構は、7.R.2.1～7.R.2.5 の検討から、本剤の安全性は、既承認の本薬 IV 製剤と比べ注射部位反応以外は異なる傾向はなく、本薬 IV 製剤と同様の対応とすることで、許容可能と考える。

7.R.2.1 プラセボ群及び本薬 IV 製剤との比較

申請者は、検証的試験における有害事象の概要について、以下のように説明した。

維持期の安全性解析対象集団における有害事象の概要は表 30 のとおりであった。全集団において、プラセボ群に比べ本薬 SC 群で副作用の発現割合が高い傾向があるものの、皮下投与に伴う注射部位反応以外に特定の副作用が増加する傾向はなかった。日本人の安全性について、本薬 SC 群では全集団と比較して感染症の発現割合が高いものの重篤な感染症が増加する傾向はなかった。なお、日本人集団は症例数が限られていることから評価に限界がある。

表 30 有害事象の概要（検証的試験：維持期の安全性解析対象集団）

	全集団			日本人集団		
	プラセボ群 (56 例)	本薬 SC 群 (106 例)	本薬 IV 群 (54 例)	プラセボ群 (10 例)	本薬 SC 群 (10 例)	本薬 IV 群 (2 例)
全有害事象	76.8 (43)	65.1 (69)	75.9 (41)	100 (10)	90.0 (9)	100 (2)
全副作用	17.9 (10)	26.4 (28)	16.7 (9)	40.0 (4)	30.0 (3)	50.0 (1)
死亡	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	10.7 (6)	9.4 (10)	13.0 (7)	10.0 (1)	10.0 (1)	50.0 (1)
中止に至った有害事象	8.9 (5)	4.7 (5)	3.7 (2)	0	0	50.0 (1)
感染症	35.7 (20)	36.8 (39)	37.0 (20)	40.0 (4)	80.0 (8)	50.0 (1)
重篤な感染症	0	2.8 (3)	0	0	10.0 (1)	0
注射部位反応関連事象	0	10.4 (11)	1.9 (1)	0	20.0 (2)	0

発現割合% (例数)

7.R.2.2 期間別の有害事象の発現状況について

検証的試験の維持期における投与期間別の有害事象の発現状況について、維持期の安全性解析対象集団の結果は表 31 のとおりであった。

表 31 投与期間別の有害事象の発現状況（検証的試験：維持期の安全性解析対象集団）

	6～18 週			19～36 週			37 週～		
	プラセボ群 (56 例)	本薬 SC 群 (106 例)	本薬 IV 群 (54 例)	プラセボ群 (54 例)	本薬 SC 群 (104 例)	本薬 IV 群 (52 例)	プラセボ群 (36 例)	本薬 SC 群 (91 例)	本薬 IV 群 (47 例)
全有害事象	35.7 (20)	42.5 (45)	35.2 (19)	53.7 (29)	39.4 (41)	38.5 (20)	36.1 (13)	38.5 (35)	36.2 (17)
全副作用	3.6 (2)	11.3 (12)	3.7 (2)	14.8 (8)	13.5 (14)	3.8 (2)	5.6 (2)	11.0 (10)	6.4 (3)
重篤な有害事象	1.8 (1)	0.9 (1)	5.6 (3)	9.3 (5)	5.8 (6)	7.7 (4)	2.8 (1)	3.3 (3)	0
重篤な副作用	0	0.9 (1)	1.9 (1)	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0.9 (1)	1.9 (1)	5.6 (3)	2.9 (3)	1.9 (1)	5.6 (2)	1.1 (1)	0
感染症	21.4 (12)	13.2 (14)	9.3 (5)	20.4 (11)	12.5 (13)	17.3 (9)	8.3 (3)	16.5 (15)	21.3 (10)
重篤な感染症	0	0	0	0	19.2 (2)	0	0	1.1 (1)	0
全期間 ^{a)} にいずれかの群で5%以上に認められた有害事象									
潰瘍性大腸炎	0	3.8 (4)	7.4 (4)	22.2 (12)	4.8 (5)	1.9 (1)	19.4 (7)	6.6 (6)	2.1 (1)
上咽頭炎	7.1 (4)	2.8 (3)	7.4 (4)	9.3 (5)	4.8 (5)	1.9 (1)	2.8 (1)	4.4 (4)	8.5 (4)
上気道感染	1.8 (1)	2.8 (3)	0	0	1.0 (1)	3.8 (2)	0	3.3 (3)	0
頭痛	0	3.8 (4)	0	5.6 (3)	1.0 (1)	0	5.6 (2)	0	0
貧血	3.6 (2)	1.9 (2)	1.9 (1)	1.9 (1)	3.8 (4)	0	2.8 (1)	0	2.1 (1)
関節痛	0	1.9 (2)	5.6 (3)	0	2.9 (3)	0	0	1.1 (1)	2.1 (1)
血中 CPK 増加	0	0.9 (1)	0	1.9 (1)	0	3.8 (2)	0	0	4.3 (2)
発疹	1.8 (1)	0	3.7 (2)	0	0	1.9 (1)	0	1.1 (1)	0
不眠症	0	0	1.9 (1)	0	0	1.9 (1)	0	0	0
ALT 増加	0	0	0	1.0 (1)	0	0	0	0	4.3 (2)
副鼻腔炎	3.6 (2)	0	0	3.7 (2)	1.0 (1)	0	0	0	0
尿路感染	1.8 (1)	0	0	1.9 (1)	0	1.9 (1)	2.8 (1)	0	6.4 (3)

MedDRA/J ver. 21.0、発現割合%（例数）

a) 導入期（0～6 週）を含む

機構は、検証的試験の維持期の安全性解析対象集団における投与期間別の有害事象の発現状況について、いずれの群においても投与期間の長期化に伴い有害事象が増加する傾向は認められていないことを確認した。

7.R.2.3 注意すべき有害事象

申請者は、本薬の作用機序、投与部位に関する安全性、また、本薬 IV 製剤のデータから注意すべき有害事象及び類薬で報告されている注目すべき有害事象について、7.R.2.3.1～7.R.2.3.6 のように説明した。

7.R.2.3.1 感染症

申請者は、感染症関連事象を SOC が「感染症および寄生虫症」の有害事象と定義し、該当する有害事象について、以下のように説明した。

検証的試験の維持期の安全性解析対象集団において、感染症関連事象はプラセボ群 35.7%（20/56 例）、本薬 SC 群 36.8%（39/106 例）及び本薬 IV 群 37.0%（20/54 例）に認められ、各投与群で同程度であった（表 32）。

日本人集団において、感染症関連事象はプラセボ群 40.0%（4/10 例）、本薬 SC 群 80.0%（8/10 例）及び本薬 IV 群 50.0%（1/2 例）に認められ、最も多くみられた感染症関連事象（HLT）は「上気道感染」で、プラセボ群 40.0%（4/10 例）、本薬 SC 群 40.0%（4/10 例）及び本薬 IV 群 50.0%（1/2 例）で認められた。いずれかの群で 2 例以上にみられた感染症関連事象（PT）は、上咽頭炎（プラセボ群 4 例、本薬 SC 群 4 例及び本薬 IV 群 1 例）及びインフルエンザ（本薬 SC 群 2 例）で、いずれも軽度又は中等度であった。

維持期の安全性解析対象集団において、重篤な感染症関連事象は本薬 SC 群で 3 例（肛門膿瘍、腹膜炎及び扁桃炎、各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

このうち、日本人集団において認められた重篤な感染症関連事象は本薬 SC 群の 1 例（扁桃炎）で、転帰は回復であった。

維持期の安全性解析対象集団において、治験薬の投与中止に至った感染症関連事象はみられなかった。

表 32 検証的試験のいずれかの群で 2 例以上認められた感染症関連事象（HLT 別）
（維持期の安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (56 例)	本薬 SC 群 (106 例)	本薬 IV 群 (54 例)
全感染症関連事象	35.7 (20)	36.8 (39)	37.0 (20)
重篤な感染症関連事象	0	2.8 (3)	0
治験薬投与中止に至った 感染症関連事象	0	0	0
上気道感染	28.6 (16)	21.7 (23)	24.1 (13)
下気道および肺感染	1.8 (1)	4.7 (5)	5.6 (3)
腹部および消化管感染	1.8 (1)	4.7 (5)	3.7 (2)
歯牙および 口腔内軟部組織感染	1.8 (1)	3.8 (4)	0
ヘルペスウイルス感染	1.8 (1)	2.8 (3)	0
ウイルス感染 NEC	3.6 (2)	1.9 (2)	1.9 (1)
インフルエンザウイルス感染	1.8 (1)	1.9 (2)	1.9 (1)
皮膚組織および軟部組織感染	3.6 (2)	0.9 (1)	0
尿路感染	3.6 (2)	0	7.4 (4)
真菌感染 NEC	3.6 (2)	0	0

MedDRA/J ver.21.0 発現割合% (例数)

検証的試験の非無作為化 IV 集団において、感染症関連事象は 16.8% (28/167 例) に認められ、重篤な感染症関連事象は 1 例（クロストリジウム・ディフィシル感染）認められたが、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断され、転帰は回復であった。治験薬の投与中止に至った感染症関連事象は 2 例（せつ及び陰部単純ヘルペス、各 1 例）に認められたが、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断され、転帰は回復と軽快であった。日本人の無作為化 IV 集団において、感染症関連事象は 29.6% (8/27 例) に認められたが、重篤な事象や治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。

継続試験の安全性解析対象集団（UC）において、データカットオフ時点で、感染症関連事象は 28.1% (80/285 例) に認められ、程度の内訳は軽度 21.1% (60/285 例)、中等度 6.7% (19/285 例)、高度 0.4% (1/285 例) であった。重篤な感染症関連事象は虫垂炎が 2 例に認められたが、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。治験薬の投与中止に至った感染症関連事象はなかった。継続試験の日本人の安全性解析対象集団（UC）では、感染症関連事象は 53.7% (22/41 例) に認められたが、程度はいずれも軽度又は中等度で、重篤な有害事象は認められなかった。

機構は、検証的試験における感染症関連事象の発現割合及び HLT 別の各事象の発現割合は、プラセボ群と比較して本薬 SC 群及び本薬 IV 群で問題となるような違いはないことを確認した。重篤な感染症関連事象は本薬 SC 群でのみ 3 例に認められたものの、いずれも治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。日本人集団について、本薬 SC 群の感染症関連事象の発現割合はプラセボ群に比べ高い傾向はあるが、特定の事象や重篤な事象の発現が高くなる傾向はなかった。継続試験では、全集団に比べ日本人集団で感染症関連事象の発現割合は高かったが、重篤な事象は認められなかった。

以上より、本剤の感染症に関するリスクは許容可能と考えるが、本薬 IV 製剤に準じた注意と対応が必要と考える。

7.R.2.3.2 過敏症

申請者は、過敏症関連事象について、MedDRA 標準検索式「アナフィラキシー／アナフィラキシー様 ショック状態（広域）」、「血管浮腫（広域）」及び「過敏症（広域）」に該当する有害事象と定義し、該当する有害事象について、以下のように説明した。

検証的試験の維持期の安全性解析対象集団において、過敏症関連事象はプラセボ群 3.6%（2/56 例）、本薬 SC 群 15.1%（16/106 例）及び本薬 IV 群 13.0%（7/54 例）に認められ、プラセボ群に比べ本薬 SC 群及び本薬 IV 群で高く、本薬 SC 群と本薬 IV 群は同程度であった（表 33）。副作用は、プラセボ群 1.8%（1/56 例：膿疱性皮疹）、本薬 SC 群 5.7%（6/106 例：注射部位発疹及びそう痒症 各 2 例、末梢性浮腫、湿疹、紅斑及び蕁麻疹 各 1 例）であり、本薬 IV 群ではみられなかった。過敏症関連事象の程度はいずれも軽度又は中等度で、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

日本人集団において、過敏症関連事象は、本薬 SC 群 5 例及び本薬 IV 群 1 例に認められたが、いずれも軽度又は中等度であり、治験薬との因果関係は「関連なし」であった。

表 33 過敏症関連事象（検証的試験：維持期の安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (56 例)	本薬 SC 群 (106 例)	本薬 IV 群 (54 例)
全過敏症関連事象	3.6 (2)	15.1 (16)	13.0 (7)
全過敏症関連副作用	1.8 (1)	5.7 (6)	0
重篤な過敏症関連事象	0	0	0
治験薬投与中止に至った 過敏症関連事象	0	0	0
湿疹	0	2.8 (3)	0
そう痒症	0	1.9 (2)	1.9 (1)
末梢腫脹	0	1.9 (2)	0
注射部位発疹	0	1.9 (2)	0
全身性皮疹	0	0.9 (1)	0
発疹	1.8 (1)	0.9 (1)	5.6 (3)
口腔内潰瘍形成	0	0.9 (1)	0
末梢性浮腫	0	0.9 (1)	0
過敏症	0	0.9 (1)	0
くしゃみ	0	0.9 (1)	0
皮膚炎	0	0.9 (1)	0
アレルギー性皮膚炎	0	0.9 (1)	0
痒疹	0	0.9 (1)	0
紅斑	0	0.9 (1)	0
そう痒性皮疹	0	0.9 (1)	0
蕁麻疹	0	0.9 (1)	0
潮紅	0	0.9 (1)	0
急性呼吸不全	0	0	1.9 (1)
アトピー性皮膚炎	0	0	1.9 (1)
小水疱性皮疹	0	0	1.9 (1)
丘疹状蕁麻疹	0	0	1.9 (1)
膿疱性皮疹	1.8 (1)	0	0

MedDRA/J ver.21.0 発現割合%（例数）

検証的試験の非無作為化 IV 集団において、過敏症関連事象は 4.2%（7/167 例）に、過敏症関連副作用は 0.6%（1/167 例）に認められたが、重篤な事象及び治験薬の投与中止に至った事象はなかった。日本人の無作為化 IV 集団において、過敏症関連事象は 7.4%（2/27 例）に認められたが、副作用と判断された事象はなかった。

継続試験の安全性解析対象集団（UC）において、過敏症関連事象は 10.5%（30/285 例）に認められ、程度の内訳は軽度 8.8%（25/285 例）、中等度 1.8%（5/285 例）で、高度の事象はなかった。重篤な過敏症関連事象及び治験薬の投与中止に至った過敏症関連事象はなかった。継続試験の日本人の安全性解析対象集団（UC）では、過敏症関連事象は 26.8%（11/41 例）に認められたが、いずれも軽度又は中等度であった。

機構は、検証的試験の維持期安全性解析対象集団における過敏症関連事象の発現割合は、プラセボ群に比べ本薬 SC 群及び本薬 IV 群で高かったものの、本薬 SC 群と本薬 IV 群は同程度であり、重篤な事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかったことを確認した。継続試験においても、過敏症関連の重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

以上より、本剤の過敏症に関するリスクは許容可能と考えるが、本薬 IV 製剤の添付文書でアナフィラキシーについて注意喚起されており、本剤についてもアナフィラキシーや過敏症について同様に注意が必要と考える。

7.R.2.3.3 注射部位反応

申請者は、HLT が「注射部位反応」に該当する有害事象について、以下のように説明した。

検証的試験の維持期の安全性解析対象集団において、注射部位反応関連事象は本薬 SC 群 10.4% (11/106 例 61 件) 及び本薬 IV 群 1.9% (1/54 例) に認められ、プラセボ群ではみられなかった。本薬 SC 群で認められた注射部位反応関連事象 (重複例あり) は、注射部位反応 5 例、注射部位発疹及び注射部位腫脹各 2 例、注射部位内出血、注射部位紅斑、注射部位血腫、そう痒症及び紅斑が各 1 例であった。程度は、注射部位発疹 1 件及び注射部位反応 1 件の計 2 件が中等度であったが、他はいずれも軽度で、高度の有害事象はみられなかった。注射部位反応関連事象で、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象はみられなかった。

日本人集団において、注射部位反応関連事象は本薬 SC 群 2 例 (注射部位反応 2 例) に認められ、程度は軽度と中等度であった。

継続試験の安全性解析対象集団 (UC) において、注射部位反応関連事象は 4.2% (12/285 例) に認められ、程度の内訳は軽度 3.5% (10/285 例)、中等度 0.7% (2/285 例) で、高度の事象はなかった。重篤な注射部位反応関連事象及び治験薬の投与中止に至った注射部位関連事象はなかった。継続試験の日本人の安全性解析対象集団 (UC) では、注射部位反応関連事象は 7.3% (3/41 例: 注射部位反応 3 例) に認められたが、いずれも軽度又は中等度であった。

機構は、本剤の注射部位反応に関するリスクは許容可能と考える。

7.R.2.3.4 肝障害

申請者は、肝障害関連事象を MedDRA 標準検索式の「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸 (広域)」、「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害 (広域)」、「非感染性肝炎 (広域)」、「肝臓関連臨床検査、徴候および症状 (狭域)」及び「肝感染 (広域)」に該当する有害事象と定義し、該当する有害事象について、以下のように説明した。

検証的試験の維持期の安全性解析対象集団において、肝障害関連事象は本薬 SC 群 1.9% (2/106 例) 及び本薬 IV 群 7.4% (4/54 例) に認められ、プラセボ群ではみられなかった。有害事象の程度は、軽度 4 例、中等度 1 例、高度 1 例で、重篤な有害事象はみられなかった。治験薬の投与中止に至った肝障害関連事象は、本薬 SC 群で 1 例 (ALT 増加・ γ -GTP 増加) に認められ、転帰は ALT 増加が回復、 γ -GTP 増加は未回復であった。

日本人集団において、肝障害関連事象は本薬 SC 群では認められず、本薬 IV 群 1 例（肝機能異常）で認められたが、程度は軽度で、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

検証的試験の非無作為化 IV 集団において、肝障害関連事象は 2.4%（4/167 例）に、肝障害関連副作用は 1.2%（2/167 例）に認められたが、重篤な事象及び治験薬の投与中止に至った事象はなかった。日本人の無作為化 IV 集団では、肝障害関連事象は認められなかった。

継続試験の安全性解析対象集団（UC）において、肝障害関連事象は 0.7%（2/285 例）に認められ、程度はいずれも軽度で、治験薬の投与中止に至った肝障害関連事象はなかった。継続試験の日本人の安全性解析対象集団（UC）では、肝障害関連事象はみられなかった。

機構は、本剤の肝障害に関するリスクは許容可能と考える。

7.R.2.3.5 悪性腫瘍関連事象

申請者は、悪性腫瘍関連事象を SOC が「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」に該当する有害事象と定義し、該当する有害事象について、以下のように説明した。

検証的試験の維持期の安全性解析対象集団において、悪性腫瘍関連事象は本薬 SC 群では認められず、本薬 IV 群の 1 例で基底細胞癌が報告されたが、程度は軽度で非重篤であり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断され、治験薬投与は継続され、転帰は回復であった。日本人集団では、悪性腫瘍関連事象はみられなかった。

検証的試験の非無作為化 IV 集団では、悪性腫瘍関連事象は 1 例（直腸腺癌）認められたが、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。日本人集団では、悪性腫瘍関連事象はみられなかった。

継続試験の安全性解析対象集団（UC）において、データカットオフ時点で、悪性腫瘍関連事象は 1.1%（3/285 例：B 細胞性リンパ腫・びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、皮膚良性新生物及びメラノサイト性母斑、各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定され、程度は軽度 0.7%（2/285 例）、中等度 0.4%（1/285 例）で、転帰は回復（皮膚良性新生物及びメラノサイト性母斑）と軽快（B 細胞性リンパ腫・びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫）であった。継続試験の日本人の安全性解析対象集団（UC）では、悪性腫瘍関連事象はみられなかった。

機構は、検証的試験と継続試験において、悪性腫瘍の発現状況に臨床的に特段問題となる傾向は認められていないことを確認した。

7.R.2.3.6 進行性多巣性白質脳症

申請者は、進行性多巣性白質脳症（PML）関連事象を PT が「ヒトポリオーマウイルス感染」、「JC ウイルス感染」、「白質脳症」、「進行性多巣性白質脳症」、「CSF 中 JC ウイルス検査陽性」、「ポリオーマウイルス検査陽性」及び「JC ポリオーマウイルス検査陽性」に該当する有害事象と定義し、該当する有害事象について、以下のように説明した。

本剤と作用機序が類似する薬剤である α_4 インテグリン拮抗薬のナタリズマブ¹⁴⁾では、PML の発現が報告されている。本薬は $\alpha_4\beta_7$ インテグリンに特異的に結合し、消化管選択的に作用するため、PML リス

¹⁴⁾ 本邦での承認効能・効果は「多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制」

ク上昇をもたらす可能性は低いと考えられるが、臨床試験では、PML 自覚症状チェックリスト及び他覚所見チェックリストを用いて、異常が認められた場合は評価アルゴリズムに従い検査・観察・専門医による診察を行う、PML リスク評価・最小化計画を実施した。

その結果、検証的試験及び継続試験において、PML 関連事象はみられなかった。

機構は、検証的試験及び継続試験において、PML 関連事象の発現はないことを確認した。

7.R.2.4 抗ベドリズマブ抗体 (AVA) 及び中和抗体

申請者は、本剤を投与したときの AVA 及び中和抗体の発現状況について、以下のように説明した。

検証的試験の「維持期の最大の解析対象集団」における AVA 陽性の割合は、プラセボ群¹⁵⁾ 30.4% (17/56 例)、本薬 SC 群 5.7% (6/106 例) 及び本薬 IV 群 5.6% (3/54 例) であった。また、中和抗体陽性の割合はプラセボ群 21.4% (12/56 例)、本薬 SC 群 2.8% (3/106 例) 及び本薬 IV 群 5.6% (3/54 例) であった。AVA 陽性の割合及び中和抗体陽性の割合は、本薬 SC 群及び本薬 IV 群に比べ、プラセボ群で高い傾向がみられ、本薬 SC 群と本薬 IV 群は同程度であった。

AVA 陽性例における安全性について、注射部位反応関連事象は本薬 SC 群で 10.4% (11/106 例) に認められたが、このうち AVA 陽性例は 1 例であった。なお、本薬 IV 製剤を投与された患者において、Infusion reaction 関連事象は認められなかった。また、過敏症関連事象を発現した被験者は全例が AVA 陰性であった。

以上より、検証的試験において本剤又は本薬 IV 製剤の安全性に対する AVA の影響はみられなかった。

機構は、検証的試験の本剤と本薬 IV 製剤の AVA の発現率は高くはなく、現時点で AVA が本剤の安全性に影響する傾向は認められていないと考える。

7.R.2.5 製造販売後の安全性情報

申請者は、本薬の製造販売後の安全性情報について、以下のように説明した。

本薬 IV 製剤の海外の最初の承認日 (国際誕生日: 2014 年 5 月 20 日) 以降、PBRER の集計時点 (2022 年 5 月 19 日) までの全世界における本薬 (本剤及び本薬 IV 製剤) の累積曝露量は、アジアで 60,421 人年、豪州で 21,940 人年、欧州 391,659 人年、北米及び南米 534,825 人年であり、全世界における発売以降の総曝露量は約 1,009,237 人年と推定された。本剤は 2022 年 5 月 19 日時点で、欧州を含む 44 カ国で UC 又は CD の維持療法に係る効能・効果で承認されている。2019 年 4 月に本剤の臨床試験成績に基づいて「注射部位反応」を企業中核情報に追加記載した。

また、本薬 IV 製剤を投与した UC 患者を対象として実施中の特定使用成績調査 (予定症例数 1,000 例) について、最新のデータロック時点 (2022 年 5 月 19 日) の成績 (安全性評価対象症例として 642 例) において、新たな対応が必要となるような安全性の問題は認められていない。

以上より、現時点までに得られている製造販売後データから、本薬の安全性プロファイルに対する新たな懸念は認められていない。

¹⁵⁾ 導入期に本剤 IV 製剤を 2 回投与され、維持期でプラセボ群に割り付けられた被験者

機構は、現時点までの本剤及び本薬 IV 製剤の製造販売後の安全性情報から、新たに対応が必要となるような情報は集積されていないことを確認した。

7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。

本薬 IV 製剤は、本邦において 2018 年 7 月に「中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限り）」の効能・効果で承認を取得している。本剤は、本薬 IV 製剤と有効成分は同一であり、本薬 IV 製剤による導入療法で改善を認めた後の維持療法として、本薬 IV 製剤からの切替えを可能にすることを目的に開発した。本剤は充填済みシリンジ製剤であるため、本薬 IV 製剤で必要とされる薬液調製のための人員、器具、設備及び時間を削減できる。また、皮下投与のため、静脈内投与に比べて容易に投与することができ、かつ投与 1 回あたりの薬剤投与に要する時間も短くすることが可能である。なお、本剤は 2 週間ごとの投与が必要であるが、通院の負担を低減するため、在宅自己投与を前提として開発した。

機構は、検証的試験の成績等を踏まえると、本剤は、本薬 IV 製剤を投与し、症状が改善した後の維持療法において、選択肢となると考える。

7.R.4 効能・効果について

申請者は、本剤の効能・効果について、以下のように説明している。

検証的試験は、既存治療で効果不十分な中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象に、本薬 IV 製剤を 0 週目及び 2 週目に非盲検下で投与し、6 週目に改善を認めた場合に、プラセボを対照に本剤の維持療法の有効性及び安全性を検討した試験である。また、参照群として、既承認の本薬 IV 製剤投与群も設定した。その結果、主要評価項目である 52 週目寛解率について、本薬 SC 群のプラセボ群に対する有効性が検証され、粘膜治癒率等の副次評価項目についても本薬 SC 群が一貫してプラセボ群を上回った。日本人集団について、本薬 SC 群とプラセボ群の結果は、全集団の結果と矛盾する傾向は認められなかった。また、全集団において、本剤と参照群である本薬 IV 製剤の結果は、概ね同様であった。

安全性について、検証的試験では、安全性及び免疫原性のプロファイルは、本剤と本薬 IV 製剤で概ね類似しており、本剤の忍容性は良好であった。日本人集団についても、症例数が限られていることに留意が必要であるが、問題となる傾向は認められなかった。継続試験においても、本剤の忍容性に問題はなかった。

以上の臨床試験結果から、中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の維持療法における本剤の有効性は期待でき、安全性に大きな問題はないと考えられたため、本剤の効能又は効果（案）を「中等症から重症の潰瘍性大腸炎の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限り）」と設定した。

機構は、検証的試験の対象患者と試験成績を踏まえると、本剤の効能・効果を承認申請どおりとすることで問題ないとする。なお、本剤は、導入効果は確認されておらず、本薬 IV 製剤投与後に治療反応が認められた場合に本薬 IV 製剤から切り替え、維持目的で使用する薬剤であることを添付文書において注意喚起することが適切と考える（7.R.5）。

7.R.5 用法・用量について

7.R.5.1 本剤の用法・用量の設定について

申請者は、本剤の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

UC 患者及び CD 患者を対象とした本薬 IV 製剤における海外第 III 相試験では、本薬 IV 製剤の 4 週間隔又は 8 週間隔投与時の安全性及び有効性と関連する、末梢循環リンパ球上の $\alpha_4\beta_7$ インテグリンに拮抗作用を示す血中薬物濃度の範囲が明らかになっており、皮下投与においても点滴静注投与と同程度の曝露量が維持できることが重要である。この点を踏まえ、検証的試験の用法・用量は、皮下投与時の $C_{avg\ ss}$ が、本薬 IV 製剤 300 mg を 8 週間隔で投与した場合の $C_{avg\ ss}$ と同程度として、本剤 108 mg を 2 週間隔投与とされた。

母集団薬物動態解析の結果、検証的試験において本薬 108 mg を 2 週間隔で皮下投与したときの $C_{avg\ ss}$ は本薬 300 mg を 8 週間隔で静脈内投与したときの $C_{avg\ ss}$ と同程度であり、本薬 108 mg を 2 週間隔で皮下投与したときの $C_{trough\ ss}$ は海外第 III 相試験 (C13006 試験) で本薬 300 mg を 4 週間隔で静脈内投与したときの $C_{trough\ ss}$ と同程度であった (6.2.4 参照)。

検証的試験の結果、本薬 SC 群の有効性及び安全性が確認され、また、統計学的な比較は行っていないものの、本薬 SC 群と本薬 IV 群で同様の結果が示された。

以上より、本剤の用法・用量は、本薬 IV 製剤を少なくとも 2 回投与した後に、本剤 108 mg を 2 週間隔で投与するとした。

機構は、以下のように考える。

検証的試験の結果、本剤は本薬 IV 製剤投与時と同程度の曝露が得られ、維持効果及び安全性が確認されたことから、本剤の用法・用量を検証的試験の設定に準じ、108 mg を 2 週間隔で皮下投与とすることは問題ないと考える。

なお、本剤は、導入期の本薬 IV 製剤投与又は維持期の本薬 IV 製剤投与により治療反応が認められた場合に本薬 IV 製剤から切り替えて使用する薬剤であることから、その旨を添付文書において注意喚起する必要があると考える。

7.R.5.2 自己投与について

申請者は、日本人患者での自己投与時の安全性及び有効性について、以下のように説明している。

継続試験では、UC の病状が安定し治療担当医師が自己投与が可能と判断した被験者で自己投与が行われた。日本人 UC 患者のうち、NSD 製剤又は AI 製剤の自己投与に切り替え、20 年 月 日 (日本人デバイス切替えのデータカットオフ日) までにデバイス切替え後 16 週目の評価が完了したのは 22 例¹⁶⁾ (NSD 製剤群 12 例及び AI 製剤群 10 例) であった。デバイス切替え後 16 週間について、有害事象は NSD 製剤群で 4 例 (季節性アレルギー、肺炎、咽頭炎及び筋肉痛各 1 例) 認められ、AI 製剤群で 4 例 (好酸球増加症、潰瘍性大腸炎、上咽頭炎、大腸腺腫、不眠症及び皮膚乾燥各 1 例 (重複あり)) 認められた。認められた有害事象のうち、AI 製剤群の上咽頭炎及び大腸腺腫は治験薬との因果関係がありと判断されたものの、いずれも軽度であった。AI 製剤群の潰瘍性大腸炎は重篤な有害事象とされた。治験薬の投与中止に至った有害事象及び注射部位関連事象は認められなかった。また、デバイス切替え前後で AVA の発現状況に明確な変化は認められなかった (6.2.3 参照)。

¹⁶⁾ 本申請における用法・用量である「本薬 108 mg 2 週間隔投与」の被験者に加え、「本薬 108 mg 1 週間隔投与」の被験者成績を含む (7.2 参照)。

以上より、デバイス切替え後 16 週間のデータからは、安全性の明らかな懸念は示唆されなかった。また、有効性について、UC が悪化する傾向はなかった。

機構は、自己投与について、医師が患者に適切な指導を行い、自己投与可能と判断した場合には、本剤を自己投与することは許容可能と考える。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後調査は不要と考えている理由について、以下のように説明している。

本剤の安全性プロファイルは、既承認の本薬 IV 製剤の安全性プロファイルと比べると、投与経路に関連した有害事象の違い（IV 製剤の Infusion reaction と皮下注製剤の注射部位反応）以外は類似している。現在、本薬 IV 製剤を投与した UC 患者を対象とした特定使用成績調査（「エンタイビオ点滴静注用 300 mg」審査報告書 平成 30 年 5 月 25 日）を実施しており、通常の医薬品安全性監視活動と本薬 IV 製剤における特定使用成績調査により、本剤を含めたベドリズムブとしての安全性検討事項の評価は可能と考える。また、皮下注製剤特有のリスクである注射部位における有害事象について、臨床試験で認められた事象は軽度又は中等度で、投与を中止した事象はなかった。

以上より、平成 31 年 3 月 14 日付け薬生薬審発 0314 第 4 号/薬生安発 0304 第 4 号「医薬品の製造販売後調査等の実施計画の策定に関する検討の進め方について」に則り検討した結果、本薬 IV 製剤の製造販売後調査の他に、本剤において別途明らかにすべきリサーチクエスションはなく、本剤の製造販売後調査の実施は不要と判断している。

機構は、申請者の説明は妥当であり、本剤についての製造販売後調査は不要と考える。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1、CTD 5.3.5.2-1、CTD 5.3.5.2-3）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、治験依頼者において以下の事項が認められたため、治験依頼者に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

治験依頼者

- ・ 治験責任医師及び実施医療機関の長に対する安全性情報に係る年次報告の遅延

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5年1月11日

申請品目

[販 売 名] エンタイビオ皮下注 108 mg ペン、同皮下注 108 mg シリンジ
[一 般 名] ベドリズマブ (遺伝子組換え)
[申 請 者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和元年8月8日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性及び安全性について

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

1.2 効能・効果について

専門協議において、審査報告(1)に記載した「7.R.4 効能・効果について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、本剤の【効能・効果】は承認申請どおりとし、[効能・効果に関連する注意]は以下のとおり記載整備することが適切と考えた。

【効能・効果】

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の維持療法(既存治療で効果不十分な場合に限る)

[効能・効果に関連する注意]

- ・ 本剤は、ベドリズマブ(遺伝子組換え)の点滴静注製剤投与後に治療反応が認められた場合に投与すること¹⁷⁾。
- ・ ベドリズマブ(遺伝子組換え)は、過去の治療において、他の薬物療法(ステロイド、アザチオプリン等)等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残り、投与が適切と判断した場合に投与すること。

¹⁷⁾ 添付文書においては、検証的試験の臨床成績項を参照する。

1.3 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.5 用法・用量について」に関する機構の判断について、専門委員からは以下のような意見が出された。

- 本剤は、本薬 IV 製剤投与後に治療反応が認められた場合に投与することを明確にする必要があると考える。

機構は、以下のように考える。

本剤は、導入期又は維持期の本薬 IV 製剤投与により治療反応が認められた場合に、本薬 IV 製剤から切り替えて使用する製剤である。この点について、添付文書において明確に注意喚起しておく必要がある。

以上より、機構は、本剤の【用法・用量】を承認申請時から以下のように記載整備し、[用法・用量に関連する注意]を以下のようにすることが適切と考えた。

【用法・用量】

通常、成人にはベドリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 108 mg を 2 週間隔で皮下注射する。

[用法・用量に関連する注意]

- 本剤は、ベドリズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤を 2 回以上投与し治療反応が認められた場合に、点滴静注製剤の次の投与予定日から切り替えて投与を開始すること（ベドリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の電子添文の用法及び用量を参照すること）。
- 本剤と他の免疫抑制作用を有する生物製剤の併用について臨床試験は実施していないため、本剤との併用を避けること。

1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告(1)の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 34 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 35 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が適切と判断した。

表 34 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ <u>Infusion reaction</u> 及び過敏症反応	・ 感染症（進行性多巣性白質脳症以外） ・ 進行性多巣性白質脳症 ・ 悪性腫瘍	・ なし
有効性に関する検討事項		
・ なし		

（本薬 IV 製剤の現行の RMP に下線部分を追加）

表 35 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・ <u>市販直後調査（UC・皮下注）</u> ・ 特定使用成績調査（UC・点滴静注） ・ 特定使用成績調査（CD・点滴静注） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ <u>市販直後調査（皮下注）</u>による情報提供 ・ 医療従事者向け資材（点滴静注）の作成及び提供 ・ 医療従事者向け資材（皮下注）の作成及び提供 ・ 患者向け資材（点滴静注）の作成及び提供 ・ 患者向け資材（皮下注）、患者向け資材（自己注射ガイドブック）の作成及び提供

（本薬 IV 製剤の現行の RMP に下線部分を追加）

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、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、本品目は新投与経路医薬品であることから、再審査期間は6年、生物由来製品に該当し、製剤は劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

[用法・用量]

通常、成人にはベドリズマブ（遺伝子組換え）として1回 108 mg を2週間隔で皮下注射する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

別 記

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
5-ASA	5-Aminosalicylate acid	5-アミノサリチル酸
6-MP	6-mercaptopurine	6-メルカプトプリン
AI	Auto injector	オートインジェクター
AI 製剤	—	PFS と AI を組み合わせたペン型製剤
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
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 concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
AVA	Anti-vedolizumab antibody	抗ベドリズマブ抗体
AZA	Azathioprine	アザチオプリン
C _{avg ss}	Average concentration during a dosing interval at steady state	定常状態時の 1 投与間隔における平均血清中濃度
CD	Crohn's disease	クローン病
CE-SDS	Capillary electrophoresis – sodium dodecyl sulfate	ドデシル硫酸ナトリウムキャピラリー電気泳動
CEX	Cation exchange chromatography	陽イオン交換クロマトグラフィー
cIEF	Capillary isoelectric focusing	キャピラリー等電点電気泳動
CL _L	Clearance of linear elimination pathway	線形消失過程のクリアランス
C _{max}	Maximum concentration	最高血清中濃度
CMH	Cochran mantel haenszel	—
CPK	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CSF	Cerebrospinal fluid	脳脊髄液
C _{through ss}	Concentration at the end of dosing interval, at steady state	定常状態時の血清中トラフ濃度
ECL	Electrochemiluminescence	電気化学発光法
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
F	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
FDA	US Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GLP	Good laboratory practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
γ-GTP	Gamma glutamyltransfesease	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HLT	High level term	高位語
ICH	International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IL	Interleukin	インターロイキン
ITT	Intention-to-treat	—
IV	Intravenous injection	静脈内投与
JAK	Janus kinase	ヤヌスキナーゼ
K _a	Rate constant of absorption	吸収速度定数

MAdCAM-1	Mucosal addressin cell adhesion molecule-1	粘膜アドレシン細胞接着分子-1
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
NEC	Not Elsewhere Classified	—
NSD	Needle safety device	ニードルセーフティーデバイス
NSD 製剤	—	PFS と NSD を組み合わせたシリンジ型製剤
PBRER	Periodic benefit-risk evaluation report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PFS	Pre-filled syringe	プレフィルドシリンジ
PML	Progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
PT	Preferred term	基本語
Q	Inter-compartmental clearance	コンパートメント間クリアランス
QOL	Quality of life	生活の質
RMP	Risk management plan	医薬品リスク管理計画
SC	Subcutaneous injection	皮下投与
SEC	Size exclusion liquid chromatography	サイズ排除液体クロマトグラフィー
SOC	System organ class	器官別大分類
t _{1/2}	Elimination half life	消失半減期
t _{max}	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
UC	Ulcerative colitis	潰瘍性大腸炎
V _c	central volume of distribution	中心コンパートメントの分布容積
V _{max}	maximum elimination rate	最大消失速度
V _p	Peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントの分布容積
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
継続試験	—	検証的試験又は CD 患者を対象とした MLN0002SC-3031 試験に組み入れられた患者を対象に本剤の長期投与時の安全性等の検討を目的とした国際共同第 III 相試験 (CTD 5.3.5.2-1、5.3.5.2-2: 試験番号 MLN0002SC-3030)
検証的試験	—	中等症から重症の UC 患者を対象に本剤の維持療法における有効性及び安全性の検証を目的とした国際共同第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-1: 試験番号 MLN0002SC-3027)
非無作為化 IV 集団	—	検証的試験の導入期に本薬 IV 製剤を 1 回以上投与されたが維持期に無作為割付されなかった被験者集団
副作用	—	本薬との因果関係が否定できない有害事象
本剤	—	エンタイビオ皮下注 108 mg ペン、エンタイビオ皮下注 108 mg シリンジ又は本薬皮下注製剤
本薬	—	ベドリズマブ (遺伝子組換え)
本薬 IV 製剤	—	エンタイビオ点滴静注用 300 mg 又は本薬点滴静注製剤