

審議結果報告書

令和 5 年 3 月 8 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] オンボー点滴静注300mg、同皮下注100mgオートインジェクター、同皮下注100mgシリンジ
[一 般 名] ミリキズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] 日本イーライリリー株式会社
[申請年月日] 令和 4 年 5 月 27 日

[審 議 結 果]

令和 5 年 3 月 3 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 8 年、原体及び製剤はいずれも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2月16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オンボ一点滴静注 300 mg
②オンボ皮下注 100 mg オートインジェクター、同皮下注 100 mg シリンジ
- [一 般 名] ミリキズマブ（遺伝子組換え）
- [申 請 者] 日本イーライリリー株式会社
- [申請年月日] 令和4年5月27日
- [剤形・含量] ①1 バイアル中にミリキズマブ（遺伝子組換え）300 mg を含有する水性注射剤
②1 シリンジ中にミリキズマブ（遺伝子組換え）100 mg を含有する水性注射剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
- [本 質] ミリキズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトインターロイキン-23 α (p19) 抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部及びヒト IgG4 の定常部からなる。H 鎖の 223、229 及び 230 番目のアミノ酸残基は、それぞれ Pro、Ala 及び Ala に置換されており、C 末端の Lys は除去されている。ミリキズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ミリキズマブは、441 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（ γ 4 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（ κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 147,000）である。
- Mirikizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human interleukin-23 α (p19) monoclonal antibody, human framework regions and human IgG4 constant regions. In the H-chain, the amino acid residues at positions 223, 229 and 230 are substituted by Pro, Ala and Ala, respectively, and C-terminal Lys is deleted. Mirikizumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Mirikizumab is a glycoprotein (molecular weight: ca.147,000) composed of 2 H-chains (γ 4-chains) consisting of 441 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 214 amino acid residues each.

[構造]

アミノ酸配列：

L鎖

```

DIQMTQSPSS  LSASVGDRVT  ITCKASDHIL  KFLTWYQQKP  GKAPKLLIYG
          |-----|
ATSLETGVPS  RFSGSGSGTD  FTLTISLQP  EDFATYYCQM  YWSTPFTFGG
          |
GTKVEIKRTV  AAPSVFIFPP  SDEQLKSGTA  SVVCLLNIFY  PREAKVQWKV
          |-----|
DNALQSGNSQ  ESVTEQDSKD  STYSLSSTLT  LSKADYEKHK  VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN  RGEC
  
```

H鎖

```

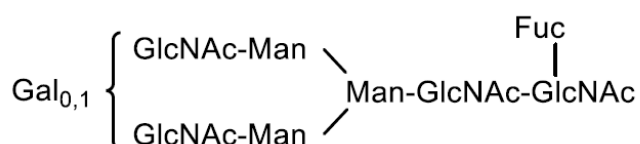
QVQLVQSGAE  VKKPGSSVKV  SCKASGYKFT  RYVMHWVRQA  PGQGLEWMGY
          |-----|
INPYNDGTNY  NEKFKGRVTI  TADKSTSTAY  MELSSLRSED  TAVYYCARNW
          |
DTGLWGQGTT  VTVSSASTKG  PSVFPLAPCS  RSTSESTAAL  GCLVKDYFPE
          |-----|
PVTVSWNSGA  LTSGVHTFPA  VLQSSGLYSL  SSVVTVPSST  LGTKTYTCNV
          |
DHKPSNTKVD  KRVESKYGPP  CPPCPAPEAA  GGPSVFLFPP  KPKDTLMISR
          |-----|
TPEVTCVVVD  VSQEDPEVQF  NWYVDGVEVH  NAKTKPREEQ  FNSTYRVVSV
          |-----|
LTVLHQDWLN  GKEYKCKVSN  KGLPSSIEKT  ISKAKGQPRE  PQVYTLPPSQ
          |-----|
EEMTKNQVSL  TCLVKGFYPS  DIAVEWESNG  QPENNYKTTP  PVLDSGDSFF
          |-----|
LYSRLTVDKS  RWQEGNVFSC  SVMHEALHNN  YTQKSLSLSL  G
  
```

鎖内ジスルフィド結合：図中の実線

鎖間ジスルフィド結合：L鎖 C214－H鎖 C129、H鎖 C221－H鎖 C221、H鎖 C224－H鎖 C224

部分的ピログルタミン酸：H鎖 Q1、糖鎖結合：H鎖 N292

主な糖鎖構造の推定構造



Gal：ガラクトース、GlcNAc：N-アセチルグルコサミン、Man：マンノース、Fuc：フコース

分子式：C₆₃₈₀H₉₈₄₂N₁₆₈₆O₂₀₀₄S₄₈（タンパク質部分、4本鎖）

（H鎖）C₂₁₅₂H₃₃₂₁N₅₇₃O₆₇₀S₁₇

（L鎖）C₁₀₃₈H₁₆₀₄N₂₇₀O₃₃₂S₇

分子量：約 147,000

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第一部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の既存治療で効果不十分な中等症から重症の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]

- ①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）
- ②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]

- ①通常、成人にはミリキズマブ（遺伝子組換え）として、1回 300 mg を 4 週間隔で 3 回（初回、4 週、8 週）点滴静注する。なお、12 週時に効果不十分な場合はさらに 1 回 300 mg を 4 週間隔で 3 回（12 週、16 週、20 週）投与することができる。
また、ミリキズマブ（遺伝子組換え）皮下投与用製剤による維持療法中に効果が減弱した場合には、1 回 300 mg を 4 週間隔で 3 回点滴静注することができる。
- ②ミリキズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤による導入療法終了 4 週間後から、通常、成人にはミリキズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 200 mg を 4 週間隔で皮下投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告（1）

令和 4 年 12 月 22 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オンボー点滴静注 300 mg
②オンボー皮下注 100 mg オートインジェクター、同皮下注 100 mg シリンジ
- [一 般 名] ミリキズマブ（遺伝子組換え）
- [申 請 者] 日本イーライリリー株式会社
- [申請年月日] 令和 4 年 5 月 27 日
- [剤形・含量] ①1 バイアル中にミリキズマブ（遺伝子組換え）300 mg を含有する水性注射剤
②1 シリンジ中にミリキズマブ（遺伝子組換え）100 mg を含有する水性注射剤

[申請時の効能・効果]

- ①中等症から重症の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り）
②中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限り）

[申請時の用法・用量]

- ①通常、成人にはミリキズマブ（遺伝子組換え）として、寛解導入療法の初回、4 週後及び 8 週後に、1 回 300 mg を点滴静注する。なお、12 週時点において、患者に十分な治療効果が認められない場合は寛解導入療法を継続し、初回投与から 12 週後、16 週後及び 20 週後に本剤を投与することができる。
- ②ミリキズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤を投与開始してから 12 週後（寛解導入療法完了後）に、通常、成人にはミリキズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 200 mg を皮下投与し、以降は 4 週間隔で 1 回 200 mg を皮下投与する。

[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	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	8
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	10
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	12
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..	14
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	19
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	61
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	62

[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-アセチルサリチル酸（5-ASA）製剤が広く用いられ、効果不十分例や重症例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ている。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）。

ミリキズマブ（遺伝子組換え）（本薬）は、米国 Eli Lilly and Company により創製された、ヒト IL-23 p19 サブユニットに対するヒト化 IgG4 モノクローナル抗体である。本薬は、UC の粘膜炎症に関与している IL-23 の活性を中和することによって、UC に対する効果を発揮することが期待され、開発に至った。

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

なお、2022 年 12 月現在、本薬は米国、欧州等において承認申請中であり、承認されている国又は地域はない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

ヒト IL-23 で免疫された[]の[]から、フローサイトメトリーを用いて IL-23 抗原活性又は[]結合活性を有する細胞が選別され、[]ときの培養上清を用いて、ヒト IL-23 への結合性及び[]への非結合性を指標として目的の活性を有する抗体を産生する細胞が選択された。当該細胞から得られた H 鎖及び L 鎖の可変領域をコードする遺伝子断片から複数の抗体が作製され、IL-23 受容体結合阻害能に基づき選択された抗体に対しヒト化及び最適化が行われた。当該抗体の H 鎖及び L 鎖の可変領域をコードする遺伝子断片並びにヒト IgG4 の定常領域をコードするプラスミドから、H 鎖及び L 鎖の全長をコードするプラスミドがそれぞれ得られ、本薬の遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体を CHO 細胞に導入し、本薬の製造に最適なクローンを起源として、MCB 及び WCB が作製された。

MCB、WCB 及び CAL に対する特性解析及び純度試験が ICH Q5A（R1）、Q5B 及び Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、かつ実施された試験項目の範囲では、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス様粒子以外に、ウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は液体窒素の気相中で保管される。MCB の更新予定はないが、WCB は必要に応じて更新される。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、フラスコ拡大培養、種培養、生産培養、初期回収、[REDACTED]によるウイルス不活化、[REDACTED]クロマトグラフィー、[REDACTED]によるウイルス不活化及び清澄化、[REDACTED]クロマトグラフィー、[REDACTED]ろ過、[REDACTED]ろ過及び分注・凍結・保管・試験工程からなる。

重要工程は、[REDACTED]、[REDACTED]による[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]による[REDACTED]、[REDACTED]及び[REDACTED]工程とされている。

原薬の製造工程について、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。

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では、宿主細胞である CHO 細胞以外の生物由来原料等は使用されていない。

MCB、WCB 及び CAL について純度試験が実施されている（2.1.1 参照）。また、実生産スケールで得られたハーベスト前の未加工／未精製バルクについて、バイオバーデン、マイコプラズマ否定試験、*in vitro* ウイルス試験及びマウス微小ウイルス試験が実施され、検討された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質による汚染は認められなかった。なお、ハーベスト前の未加工／未精製バルクに対するこれらの試験は、工程内管理試験として設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された（表 1）。

表 1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)			
	異種指向性マウス 白血病ウイルス	ブタバルボ ウイルス	仮性狂犬病 ウイルス	レオウイルス 3 型
[REDACTED]によるウイルス不活化	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]クロマトグラフィー	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]によるウイルス不活化及び清澄化	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]ろ過	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
総ウイルスクリアランス指数	≥16.67	5.88	≥8.70	≥6.27

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更点は以下のとおりである（それぞれの製法を製法 A、B、C、D、E、申請製法とする）。なお、第 I 相試験には製法 B、第 II 相試験には製法 B 及び製法 C、第 III 相試験には製法 D 及び製法 E の原薬を用いて製造された製剤が使用された。

- ・ 製法 A から製法 B：[REDACTED]の導入、製造スケール、[REDACTED]工程の変更
- ・ 製法 B から製法 C：製造スケールの変更
- ・ 製法 C から製法 D：[REDACTED]の導入、[REDACTED]工程、[REDACTED]工程、処方の変更
- ・ 製法 D から製法 E：製造所、製造スケール、[REDACTED]工程、[REDACTED]の変更
- ・ 製法 E から申請製法：製造所の変更

上記の各製法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価がそれぞれ実施され、変更前後の原薬の同等性／同質性が確認されている。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表 2 に示す特性解析が実施された。

表 2 特性解析における評価項目

一次／高次構造	アミノ酸配列、N 末端及び C 末端アミノ酸配列、翻訳後修飾（ピログルタミン酸化、N 結合型糖鎖付加、脱アミド化、異性化、酸化、N 末端及び C 末端不均一性）、ジスルフィド結合、遊離スルフヒドリル基、二次構造、三次構造、四次構造、熱安定性
物理的・化学的性質	分子量・分子サイズ、電荷バリエーション、サイズバリエーション、IgG サブクラス分析、吸光係数
糖鎖構造	糖鎖結合率、糖鎖プロファイル、糖鎖構造解析
生物学的性質	IL-23 阻害活性、Fcγ 受容体（I、IIa 及び IIIa）結合親和性、C1q 結合親和性、胎児性 Fc 受容体結合親和性

- 生物学的性質について、IL-23 阻害活性は、[] により [] 遺伝子を発現する [] 由来の [] 細胞株を用いて、[] の産生量に基づいて評価された。

2.1.5.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物

2.1.5.1 における特性解析結果等に基づき、*関連物質 A（[] 及び []）、*関連物質 B（[]）、*関連物質 C、*関連物質 D、*関連物質 E 及び *関連物質 F が目的物質関連物質とされた。また、凝集体、切断体、*不純物 A 及び *不純物 B が目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物のうち、凝集体、切断体及び *不純物 A は原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理される。なお、*不純物 B はこれまでの製造実績において一貫して低値で推移していることから、恒常的な管理は不要とされている。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

HCP、宿主細胞由来 DNA、*不純物 C、*不純物 D、元素不純物、*不純物 E、*不純物 F、*不純物 G 及び *不純物 H が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も製造工程で十分に除去されることが確認されている。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC、IL-23 結合阻害細胞アッセイ、ペプチドマップ）、純度試験（SE-HPLC 及び CE-SDS（[]））、電荷不均一性（cIEF）、エンドトキシン、微生物限度、力価（IL-23 結合阻害細胞アッセイ）及び定量法（UV／VIS）が設定されている。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表 3 のとおりである。

表 3 原薬の主要な安定性試験の概略

	原薬製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	製法 E	3	-75±10℃	36 カ月 ^{a)}	ポリプロピレン製キャップ及び 高密度ポリエチレン製容器
	製法 E	3		12 カ月 ^{b)}	■■■■
	申請製法	5			ポリプロピレンコポリマー製キャップ 及びポリカーボネート製容器
加速試験	製法 E	3	5±3℃	6 カ月	ポリプロピレン製キャップ及び 高密度ポリエチレン製容器
	製法 E	3			■■■■
	申請製法	3			ポリプロピレンコポリマー製キャップ 及びポリカーボネート製容器
光安定性	製法 E	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、 15℃		ポリカーボネート製容器

a) ■■■ カ月まで安定性試験継続中

b) ■ ロットが ■■■ カ月、■■ ロットが ■■■ カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験及び加速試験では、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。

光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

以上より、原薬の有効期間は、ポリプロピレン製キャップ及び高密度ポリエチレン製容器、又は■■■■
■■■■ポリプロピレンコポリマー製キャップ及びポリカーボネート製容器を用いて、-65～
-85°Cで保存するとき、36 カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

バイアル製剤は、1 ガラスバイアル（15 mL）あたり本薬 300 mg を含有する水性注射剤である。

シリンジ製剤及びオートインジェクター（AI）製剤は、いずれも 1 シリンジ（1 mL）あたり本薬 100 mg を含有する水性注射剤である。シリンジ製剤は針付きガラス製シリンジに薬液を充填したプレフィルドシリンジであり、AI 製剤は薬液を充填した同ガラス製シリンジにペン型注入器を取り付けたものであり、いずれもコンビネーション製品である。

いずれの製剤にも、クエン酸ナトリウム水和物、無水クエン酸、塩化ナトリウム、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。

2.2.2 製造方法

バイアル製剤の製造工程は、添加剤緩衝液調製、薬液調製、無菌ろ過、充填・打栓・閉栓、表示・包装及び試験工程からなる。

シリンジ製剤及び AI 製剤の製造工程は、添加剤緩衝液調製、薬液調製、無菌ろ過、充填・施栓、組立て、表示・包装及び試験工程からなる。

重要工程は、バイアル製剤、シリンジ製剤及び AI 製剤の■■■■、■■■■、バイアル製剤の■■■■
■■■■、シリンジ製剤及び AI 製剤の■■■■工程とされている。

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

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程において凍結乾燥製剤から市販用製剤（液剤）に変更され、それに伴い、■■■■、処方、
■■■■及び■■■■が変更された。申請製法により製造された製剤を用いて第 III 相試験が実施され

た。製法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の製剤の同等性／同質性が確認されている。

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（HPLC、IL-23 結合阻害細胞アッセイ）、純度試験（SE-HPLC 及び CE-SDS（XXXXXXXXXX））、電荷不均一性（cIEF）、不溶性異物、不溶性微粒子、エンドトキシン（XXXXXXXXXX）、無菌、力価（IL-23 結合阻害細胞アッセイ）及び定量法（UV／VIS）が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は表 4 のとおりである。

表 4 製剤の主要な安定性試験の概略

表4 表剤の主要な安定性試験の概略						
	剤形	製剤製法 ^{a)}	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	バイアル	申請製法	3	5±3℃	24 カ月 ^{b)}	バイアル製剤：ガラス製バイアル及びクロロブチルゴム栓
	シリンジ		1			
	AI		2			
加速試験	バイアル		3	30℃/75%RH	6 カ月	シリンジ製剤：ステンレス鋼製針付きガラス製シリンジ及びプロモブチルゴム製プランジャー
	シリンジ		1	30℃/65%RH		
	AI		2			
光安定性 ^{c)}	バイアル		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、15℃		AI 製剤：シリンジ製剤にペン型注入器を装着

a) 原薬の製法は製法 E である

b) XXXX カ月まで安定性試験継続中

c) 申請製剤と有効成分濃度が異なる XXXX mg/mL シリンジ製剤 2 ロットを用いて同様の条件で光安定性試験が実施され、バイアル製剤と同様の結果が認められた。

長期保存試験では、SE-HPLC におけるモノマーの減少傾向及び凝集体の増加傾向、CE-SDS（XXXXXXXXXX）における純度の低下傾向及び切断体の増加傾向、cIEF における主ピークの低下傾向及び XXXX バリエーションの増加傾向が認められた。

加速試験では、バイアル製剤において、SE-HPLC におけるモノマーの減少傾向、CE-SDS（XXXX）における純度の低下傾向、CE-SDS（XXXXXXXXXX）における純度の低下傾向及び切断体の増加傾向、cIEF における主ピークの低下及び XXXX バリエーションの増加が認められた。シリンジ製剤及び AI 製剤において、SE-HPLC におけるモノマーの減少傾向及び凝集体の増加傾向、CE-SDS（XXXX）における純度の低下傾向、CE-SDS（XXXXXXXXXX）における純度の低下傾向及び切断体の増加傾向、cIEF における主ピークの低下及び XXXX バリエーションの増加、XXXXXXXXXX の増加傾向、XXXX の増加傾向が認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、バイアル製剤の有効期間は、一次容器としてガラス製バイアル及びクロロブチルゴム栓を用い、遮光下、2～8℃で保存するとき、24 カ月とされた。また、シリンジ製剤及び AI 製剤の有効期間は、一次容器としてステンレス鋼製針付きガラス製シリンジ及びプロモブチルゴム製プランジャーを用い、遮光下、2～8℃で保存するとき、24 カ月とされた。

2.3 QbD

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築された。

- CQA の特定

目的物質由来不純物、製造工程由来不純物及び製剤特性を含む品質特性について、本薬の開発で得

られた情報、関連する知見等に基づき、以下の CQA が特定された。

CQA：力価、凝集体、切断体、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、宿主細胞由来 DNA、HCP、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、元素不純物、微生物学的安全性、外来性感感染性物質（ウイルス安全性）、不溶性微粒子、確認試験（同一性）、性状（外観）、タンパク質含量、XXXXXXXXXX 含量、pH、浸透圧、投与量

- 工程の特性解析

CQA に影響を及ぼす工程の特定、並びに当該工程において CQA 及び工程の性能に重要な影響を及ぼす工程管理パラメータをリスクアセスメント等から選定し、許容範囲が確認された。

- 管理方法の策定

上記の工程特性解析を含む工程知識、ロット分析結果、安定性試験結果等に基づき、工程パラメータ、工程内管理並びに規格及び試験方法等の組合せによる本薬の品質特性の管理方法が策定された（目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、2.1.5.2 及び 2.1.5.3 参照）。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、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。

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

効力を裏付ける試験として、IL-23 に対する結合能、中和作用等が検討された。また、安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響が検討された。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vitro* 試験

3.1.1.1 本薬の IL-23 に対する結合（CTD 4.2.1.1.1）

表面プラズモン共鳴法により、ヒト、カンクイザル、マウス、ラット及びウサギ IL-23、並びにヒト IL-12、IL-27 及び IL-35 に対する本薬の結合能が検討された。その結果、本薬のヒト、カンクイザル及びウサギ IL-23 に対する K_D は、それぞれ 21、55 及び 53,000 pmol/L であった。マウス及びラット IL-23、並びにヒト IL-12、IL-27 及び IL-35 に対して、本薬の結合は認められなかった。

3.1.1.2 本薬の *in vitro* エピトープマッピング（CTD 4.2.1.1.2～3）

水素重水素交換質量分析及び酵母ディスプレイを用いたアラニンスキャニングにより、本薬のエピトープが検討された。その結果、ヒト IL-23 p19 サブユニットの 94P、95S、97L、98P、99D、123W、130S、133P 及び 137W のアミノ酸が本薬の結合に重要であることが示された。

3.1.1.3 ヒト IL-23 と受容体の結合に対する本薬の影響（CTD 4.2.1.1.4）

IL-23 シグナル伝達には、IL-23R 及び IL-12R β 1 の 2 つのサブユニットから構成される受容体が関与している。表面プラズモン共鳴法により、ヒト IL-23 とヒト IL-23R 又はヒト IL-12R β 1 の細胞外ドメインの結合に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬はヒト IL-23 とヒト IL-23R の結合を阻害したが、ヒト IL-23 とヒト IL-12R β 1 の結合には影響を及ぼさなかった。

3.1.1.4 ヒト及びカニクイザル IL-23 に対する本薬の中和作用 (CTD 4.2.1.1.5～6)

ヒト IL-23 及びヒト IL-2 刺激、又はカニクイザル IL-23 及びヒト IL-2 刺激によるマウス脾臓細胞の IL-17 産生を指標として、本薬の IL-23 中和作用が検討された。本薬のヒト及びカニクイザル IL-23 に対する IC₅₀ 値は、それぞれ 82 及び 120 pmol/L であった。

抗ヒト CD3 抗体、抗ヒト CD28 抗体及びヒト IL-23 刺激によるヒト末梢血単核細胞の IL-17 産生を指標として、本薬の IL-23 中和作用が検討された。本薬の IC₅₀ 値は 25 ng/mL (177 pmol/L に相当) であった。

3.1.1.5 IL-12 シグナル伝達に対する本薬の影響 (CTD 4.2.1.1.7)

IL-23R、IL-12Rβ1 及び IL-12Rβ2 を発現しており、IL-12 刺激により STAT4 のリン酸化が認められる 2 種類のヒト T 細胞株 (KIT-225 及び TALL-104) を用いて、IL-12 シグナル伝達に対する本薬の影響が検討された。ヒト IL-23 の存在下又は非存在下で本薬とともにインキュベートした細胞株をヒト IL-12 で刺激し、リン酸化 STAT4 タンパク質の有無を SDS-PAGE ウェスタンブロットにより評価した。その結果、STAT4 を介した IL-12 シグナル伝達に対する本薬の影響は認められなかった。

3.1.1.6 本薬の Fc 受容体及び補体に対する結合 (CTD 4.2.1.1.8)

In vitro 結合アッセイにより、ヒト Fcγ 受容体 I、IIa 及び IIIa (それぞれ CD64、CD32a 及び CD16a) 並びに補体成分 C1q に対する本薬の結合能が検討された。CD64、CD32a、CD16a 及び C1q に対する本薬の結合はいずれも陰性対照抗体 (ヒト IgG4 抗体) と同程度であり、本薬が Fc 受容体又は補体を介して生物学的作用を及ぼす可能性は低いことが示唆された。

3.1.2 *In vivo* 試験

3.1.2.1 ヒト IL-23 に対する本薬の *in vivo* 中和作用 (CTD 4.2.1.1.9～10 (参考資料))

ヒト IL-23 (10 µg) 及びマウス IL-2 (3 µg) を反復腹腔内投与したマウスの脾臓細胞を *ex vivo* で抗 CD3 抗体及び抗 CD28 抗体により刺激すると、IL-17 が産生される。この実験系 (マウス各群 4 例) を用いて、本薬又は対照抗体 (ヒト IgG4 抗体) 1.5 mg を腹腔内投与した際の影響を検討した結果、本薬群では、対照抗体群と比較して、*ex vivo* でのマウス IL-17 産生に対する阻害作用が認められた。

また、マウス (各群 10 例) に本薬又は対照抗体 (ヒト IgG4 抗体) 0.54 mg を単回皮下投与し、その 2 日後にヒト IL-23 (1 µg) を皮内投与して乾癬様症状を誘発した。ヒト IL-23 の皮内投与 24 時間後に採取した皮膚検体において、IL-17A、IL-17F 及びケラチン-16 の mRNA 発現誘導が認められた。本薬群では、対照抗体群と比較して、これらの mRNA 発現に対する阻害作用が認められた。

3.1.2.3 マウス相同抗体を用いた検討 (CTD 4.2.1.1.11～14 (参考資料))

本薬はげっ歯類の IL-23 に結合しないことから (3.1.1.1 参照)、マウス IL-23p19 サブユニットに対する本薬の相同抗体が作製された。マウス相同抗体のマウス IL-23 に対する K_D は 103 pmol/L、マウス脾臓細胞の IL-17 産生に対する IC₅₀ 値は 400 pmol/L であった。

マウス (各群 6 例) にマウス相同抗体又は対照抗体 (マウス IgG1 抗体) 3 mg/kg を皮下投与し、その 48 時間後からイミキモド 62.5 mg/日を塗布して皮膚の炎症を誘発した。マウス相同抗体群では、対照抗体群と比較して、イミキモド塗布開始 48 及び 96 時間後の皮膚における IL-17A、IL-17F 及び IL-22 の mRNA 発現誘導に対する阻害作用が認められた。

重症複合免疫不全マウスに同系のナイーブ CD4⁺ T 細胞を腹腔内移植することにより腸管の炎症を誘発した。T 細胞移植 29 日後に生着が確認されたマウス (各群 7~8 例) にマウス相同抗体 1、3、10 mg/kg、又は対照抗体 (マウス IgG1 抗体) 10 mg/kg を週 1 回 5 週間皮下投与した。その結果、対照抗体と比較して、すべてのマウス相同抗体群で体重の減少を抑制する傾向が認められ、1 mg/kg 群及び 3 mg/kg 群では結腸の組織学的スコア (単核細胞浸潤、上皮過形成及びムチン減少の複合スコア) の改善が認められた。

3.2 安全性薬理試験

本薬の中樞神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響は、反復投与毒性試験 (5.2 参照) において評価された (表 5)。

表 5 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量 (mg/kg) (投与経路)	投与方法	所見	添付資料 CTD
中枢神経系 心血管系 呼吸系	カニクイザル (雌雄各 3 又は 5 例/群)	体温、神経学的検査、心電図、 呼吸評価 (深度)、呼吸数	1、30 (皮下) 100 (静脈内)	週 1 回 4 週間	影響なし	4.2.3.2.1
心血管系	カニクイザル (雌雄各 4 例/群)	心電図	10、100 (皮下)	週 1 回 6 カ月	影響なし	4.2.3.2.2
	カニクイザル (雌雄各 4 例/群)	心電図	100、300 (静脈内)	週 2 回 6 カ月	影響なし	4.2.3.2.3

3.R 機構における審査の概略

申請者は、本薬の薬理作用について、以下のように説明している。

動物モデルでは、IL-23 p19 サブユニットの遺伝的欠損又は阻害は腸管の炎症を改善又は予防することが示唆されている (J Clin Invest 2006; 116: 1310-6、Gastroenterology 2007; 132: 2359-70)。

効力を裏付ける試験の結果、ヒト IL-23 p19 サブユニットに対する IgG4 モノクローナル抗体である本薬はヒト IL-23 に対して結合することが示され、ヒト IL-23 に対する中和作用を示すことが確認されている (3.1.1 参照)。また、マウス炎症性腸疾患モデルにおいて、マウス相同抗体の効果が認められている (3.1.2.3 参照)。

以上を踏まえると、UC に対する本薬の効果は期待できると考える。

機構は、提出された効力を裏付ける試験成績から、UC に対する本薬の効果は期待できると考える。また、提出された安全性薬理試験成績から、臨床使用時に本薬が中枢神経系、心血管系及び呼吸系に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

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

サルに本薬を静脈内又は皮下投与したときの薬物動態が検討された。血清中の本薬の濃度は、ELISA 法で測定され、定量下限値は 200 ng/mL であった。また、ADA は ACE 法により測定された。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験 (CTD 4.2.2.2.2)

雄性サルに本薬を単回静脈内又は皮下投与したときの本薬の血清中薬物動態パラメータは表 6 のとおりであった。

表 6 サル単回投与時における血清中本薬薬物動態パラメータ

投与経路	本薬投与量 (mg/kg)	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-inf} (µg・h/mL)	t _{1/2} (day) ^{a)}	バイオアベイラビリティ (%) ^{b)}
静脈内	5	3	150±3	—	6,520±1,366	5±0.6	—
皮下	5	3	28±3	20±7	2,776±193	3±0.7	43±3

平均値±標準偏差、—：該当せず

a) 投与後 672 時間時点までのデータから算出

b) (本薬皮下投与時の AUC_{0-inf}/皮下投与量) / (本薬静脈内投与時の AUC_{0-inf}/静脈内投与量) ×100

4.1.2 反復投与試験

4.1.2.1 反復皮下投与試験 (CTD 4.2.3.2.2)

毒性試験において、雌雄サルに本薬を 1 週間に 1 回、6 カ月間反復皮下投与したときのトキシコキネティクスが検討された。本薬の血清中薬物動態パラメータは表 7 のとおりであり、C_{max} 及び AUC_{0-168h} は概ね本薬の用量に応じて増加し、明確な性差は認められなかった。また、反復投与による明確な蓄積性はないと考えられた。なお、本試験において ADA は測定されていない。

表 7 サル反復皮下投与時の血清中本薬薬物動態パラメータ

本薬投与量 (mg/kg)	性別	例数	測定時点 (日 目)	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-168h} (µg・h/mL)	t _{1/2} (h) ^{a)}
10	雄	4	1	36±12	16.0±9.2	2,420±733	34.6±7.0
		2	176	23 ^{b)}	24.0 ^{b)}	1,580 ^{b)}	30.6 ^{c)}
	雌	4	1	39±9	16.0±9.2	2,310±632	30.8±7.2
		4	176	44±10	16.0±9.2	2,990±744	32.7±4.2
100	雄	4	1	329±96	24.0±0.0	21,900±1,300	45.3±12.1
		4	176	417±252	36.0±24.0	25,000±11,500	31.5±10.6
	雌	4	1	288±103	20.0±8.0	16,300±6,590	32.6±5.3
		3	176	287±216	24.0±0.0	17,900±15,200	31.6 ^{b)}

平均値±標準偏差

a) 投与後 168 時間時点までのデータから算出

b) 2 例の平均値

c) 1 例の個別値

4.1.2.2 反復静脈内投与試験 (CTD 4.2.3.2.3)

毒性試験において、雌雄サルに本薬を 1 週間に 2 回、6 カ月間反復静脈内投与したときのトキシコキネティクスが検討された。本薬の血清中薬物動態パラメータは表 8 のとおりであり、C_{max} 及び AUC_{0-96h} は概ね本薬の用量に応じて増加し、明確な性差は認められなかった。また、反復投与による明確な蓄積性はないと考えられた。投与動物の 16 例中 7 例が ADA 陽性であった。

表 8 サル反復静脈内投与時の血清中本薬薬物動態パラメータ

本薬投与量 (mg/kg)	性別	例数	測定時点 (日 目)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-96h} (µg・h/mL)	t _{1/2} (h) ^{a)}
100	雄	4	1	2,810±515	55,000±4,500	14.9±2.0
		4	176	2,400±563	60,600±4,330	18.9±2.8
	雌	4	1	2,990±491	48,900±7,930	15.8±3.5
		4	176	2,110±406	49,400±21,100	15.2±7.3
300	雄	4	1	6,610±1,450	139,000±9,610	13.0±1.5
		4	176	7,580±585	198,000±12,900	16.6±4.0
	雌	4	1	6,470±843	126,000±21,500	12.2±0.5
		4	176	8,510±2,460	175,000±24,300	15.0±2.2

平均値±標準偏差

a) 投与後 96 時間時点までのデータから算出

4.2 分布

以下の点を踏まえ、本薬の分布に関する非臨床薬物動態試験は実施されていない。

- 本薬はヒト化 IgG4 モノクローナル抗体であり、抗原非特異的な分布は内因性 IgG4 と同様であると考えられたこと。

- 組織交差反応性試験（5.7.1 参照）において本薬のサル及びヒト正常組織への結合は認められず、本薬投与後は可溶性 IL-23 に特異的に結合すると考えられたこと。
 - 本薬のヒトにおける分布容積（6.2.4 参照）を踏まえると、組織移行性は低いと考えられたこと。
- 本薬の胎盤移行性に関する試験は実施されていないが、生殖発生毒性試験（5.5 参照）において、サル出生児から本薬が検出されたことから、本薬は胎盤に移行すると推測された。

4.3 代謝及び排泄

本薬はヒト化 IgG4 モノクローナル抗体であり、本薬を静脈内又は皮下投与した後はペプチドやアミノ酸に分解され、排泄されると考えられたことから、代謝及び排泄に関する非臨床薬物動態試験は実施されていない。

本薬の乳汁中排泄は検討されていないが、IgG 抗体はヒトの乳汁中に移行する旨が報告されていることから（J Hum Lact 2005; 21: 439-43）、IgG 抗体である本薬についても乳汁中に排泄される可能性がある。

4.R 機構における審査の概略

機構は、本薬の非臨床薬物動態について、特段の問題はないと考える。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験（組織交差性反応性試験）が実施された。特記しない限り、溶媒として 10 mmol/L クエン酸ナトリウム、150 mmol/L 塩化ナトリウム、0.02%ポリソルベート 80 を含む溶液（pH 6.0）が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施されていないが、サルを用いた 6 カ月反復投与毒性試験における初回投与後の結果から、本薬の急性毒性が評価された（表 9）。

表 9 反復投与毒性試験における初回投与時の成績の概略

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄 カニクイザル	皮下	0、10、100	特記所見なし	>100	4.2.3.2.2
雌雄 カニクイザル	静脈内	0 ^{a)} 、100、300	特記所見なし	>300	4.2.3.2.3

a) 10 mmol/L クエン酸ナトリウム、150 mmol/L 塩化ナトリウム、0.03%ポリソルベート 80 を含む溶液（pH 5.5）

5.2 反復投与毒性試験

サルを用いた最長 6 カ月の反復投与毒性試験が実施された（表 10）。本薬投与に起因した溶血性変化が認められたが、当該所見はバイオ医薬品で散発的に認められる免疫反応を介した変化であり（Toxicol Pathol 2013; 41: 280-302）、ヒトへの外挿性に乏しいと判断されている。

サルに 6 カ月反復静脈内投与したときの無毒性量は 100 mg/kg（2 回/週）であった。無毒性量における本薬の AUC_{0-96h} は 55,000 µg・h/mL であり、UC 患者に対する導入期における本薬の臨床用量である 300 mg を 4 週間間隔で静脈内投与したときの AUC（538 µg・day/mL）¹⁾ 及び維持期における本薬の臨床

¹⁾ 母集団薬物動態解析（6.2.4 参照）から推定された AUC_{tau, ss}

用量である 200 mg を 4 週間間隔で皮下投与したときの AUC (160 µg・day/mL)¹⁾ と投与間隔を補正して比較すると²⁾、約 30 倍及び約 100 倍であった。

表 10 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/回)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/回)	添付資料 CTD
雌雄 カニクイザル	皮下	4 週 (1 回/週) + 休薬 8 週	0、1、30	≥1: 注射部位皮下組織の血管周囲好酸球及び単核細胞浸潤	30 ^{a)}	4.2.3.2.1
	静脈内		100	特記所見なし	100	
雌雄 カニクイザル	皮下	6 カ月 (1 回/週)	0、10、100	≥10: 注射部位皮下組織の血管周囲好酸球及び単核細胞浸潤	100 ^{b)}	4.2.3.2.2
雌雄 カニクイザル	静脈内	6 カ月 (2 回/週)	0 ^{c)} 、100、 300	300: 赤血球数・ヘモグロビン値・ヘマトクリット値の低値(雌)、網状赤血球数の増加(雌)、軽度の赤血球凝集・形態学的変化(赤血球大小不同、小赤血球、多染性赤血球)(雌)、血中グルコース(雄)・コレステロール値の高値、ビリルビン値の高値(雌)、脾臓重量の高値(雌)、骨髓の軽微な赤血球系細胞数増加(雌)、鼠径リンパ節の髄外造血(雌)、脾臓の赤血球貪食/ヘモジデリン沈着及び肝臓のクッパー細胞におけるヘモジデリン色素(雌)	100	4.2.3.2.3

a) 注射部位皮下組織の血管周囲好酸球及び単核細胞浸潤は、重症度に用量依存性は認められず、軽微な変化であったことから毒性学的意義は低いと判断されている。また、当該所見の回復性を評価する群は設定しなかった。

b) 注射部位皮下組織の血管周囲好酸球及び単核細胞浸潤は軽微から軽度の変化であったことから、毒性学的意義は低いと判断されている。

c) 10 mmol/L クエン酸ナトリウム、150 mmol/L 塩化ナトリウム、0.03%ポリソルベート 80 を含む溶液 (pH 5.5)

5.3 遺伝毒性試験

本薬は核膜を通過せず細胞内の DNA 及び他の染色体に直接作用しないと考えられるモノクローナル抗体であることから、遺伝毒性試験は実施されていない。

5.4 がん原性試験

本薬はマウス及びラットの IL-23 には結合しないことから、げっ歯類を用いたがん原性試験は実施されていない。申請者は、以下の点を踏まえ、本薬の IL-23 阻害作用に関連したがん原性リスクは低いと考える旨を説明している。

- IL-23 p19 欠損マウスでは化学発がん物質による腫瘍発生率の低下が認められることが知られている (Nature 2006; 442: 461-5) 等、IL-23 は腫瘍微小環境内での局所的炎症の増加、免疫監視システムの抑制、血管新生促進因子の発現上昇、並びに腫瘍の浸潤性及び転移能の亢進等を介して腫瘍増殖及び進行を促進する作用を有することが示唆されており、本薬の IL-23 阻害作用に起因して本薬はがん原性リスクに対して抑制的に作用することが想定されること。
- 本薬は IL-23 以外のサイトカインへの結合や組織交差反応性は認められず (3.1.1.1 及び 5.7.1 参照)、サルを用いた反復投与毒性試験において本薬のオフターゲット作用を示唆する変化は認められなかったこと。
- 本薬のサルを用いた反復投与毒性試験において、細胞増殖亢進を示唆する所見及び免疫系への影響は認められなかったこと。
- 本薬及び本薬と同様に IL-23 阻害作用を有する薬剤 (チルドラキズマブ、リサンキズマブ、グセルクマブ及びウスチキヌマブ) の臨床試験成績において、本薬投与例における悪性腫瘍の発現率は類薬を上回らなかったこと。

²⁾ AUC を投与間隔 (サルで 96 時間、ヒトで 28 日間) で除した値に基づき、曝露量比を算出した。

5.5 生殖発生毒性試験

カニクイザルを用いた拡充型出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験が実施された（表 11）。胚・胎児への影響は認められず、胚・胎児発生に対する無毒性量は 300 mg/kg（2 回/週）であった。無毒性量における本薬の AUC_{0-96h} は 127,000 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、UC 患者に対する導入期における本薬の臨床用量である 300 mg を 4 週間間隔で静脈内投与したときの AUC（538 $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$ ）¹⁾ 及び維持期における本薬の臨床用量である 200 mg を 4 週間間隔で皮下投与したときの AUC（160 $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$ ）¹⁾ と投与間隔を補正して比較すると²⁾、約 69 倍及び約 232 倍であった。

以上の成績及び本薬の胎盤通過性（4.2 項）並びに乳汁移行性（4.3 項）を踏まえ、申請者は、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ投与すること、並びに授乳婦に対しては治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する旨を注意喚起すると説明している。

表 11 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/回)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/回)	添付資料 CTD
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌性 カニクイザル	静脈内	母動物： 妊娠 21 日～分娩 (2 回/週)	0 ^{a)} 、300	母動物： 特記所見なし F1 出生児： 特記所見なし	母動物（一般毒性）： 300 F1 出生児の発生： 300	4.2.3.5.3.1

a) 10 mmol/L クエン酸ナトリウム、150 mmol/L 塩化ナトリウム、0.03%ポリソルベート 80 を含む溶液（pH 5.5）

5.6 局所刺激性試験

カニクイザルを用いた反復投与毒性試験の一部として本薬の皮下投与及び静脈内投与による局所刺激性が評価され、本薬は皮下投与及び静脈内投与時に局所刺激性を示さないと判断されている。

5.7 その他の毒性試験

5.7.1 組織交差反応性試験

ヒト及びカニクイザルの正常組織パネルを用いた組織交差反応性試験が実施され、ヒト及びカニクイザルの組織において特異的な染色像は認められなかった（CTD 4.2.3.7.7.1）。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、毒性学的観点から本薬の臨床使用時において特段の懸念は認められないと判断した。また、本薬の添付文書において、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する旨を、授乳婦に対しては治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する旨をそれぞれ注意喚起するとの申請者の説明（5.5 参照）に特段の問題はないと考える。

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

国際共同第 III 相試験（AMAN 試験、AMBG 試験及び AMAP 試験）では、申請製剤と同一の溶液製剤であるバイアル製剤（300 mg/15 mL、静脈内投与）、シリンジ製剤（100 mg/mL、皮下投与）及び AI 製剤（100 mg/mL、皮下投与）が用いられた。また、海外第 I 相試験（AMAD 試験）及び国際共同第 II 相

試験（AMAC 試験）では、本薬の凍結乾燥製剤である 75 mg バイアル（静脈内投与及び皮下投与）が用いられた。

本薬のヒト血清中濃度は ELISA 法により測定され、定量下限値は 100 ng/mL であった。ADA 及びその中和抗体は、UFAT と ACE を組み合わせた UFAT ACE ブリッジングアッセイにより測定された。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 健康成人を対象とした第 I 相試験（CTD 5.3.3.1.1：試験番号 I6T-JE-AMAD <2015 年 11 月～2018 年 月>）

日本人及び外国人健康成人（目標症例数 60 例）を対象に、本薬を単回静脈内又は皮下投与したときの薬物動態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試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、静脈内投与に関しては、プラセボ、本薬 60、200、600、1,200 又は 2,400 mg を単回投与することとされた。皮下投与に関しては、プラセボ又は本薬 200 mg を単回投与することとされた。

治験薬が投与された 51 例（プラセボ IV 群 10 例、プラセボ SC 群 2 例、本薬 60 mg IV 群 6 例、200 mg IV 群 6 例、600 mg IV 群 9 例、1,200 mg IV 群 6 例、2,400 mg IV 群 6 例、200 mg SC 群 6 例）全例が安全性解析対象集団とされた。また、薬物動態評価が可能とされた 38 例が薬物動態解析対象集団とされた。

本薬を単回静脈内又は皮下投与したときの本薬の薬物動態パラメータは表 12 のとおりであり、本薬の C_{max} 及び AUC_{0-inf} は概ね用量に比例して増加した。また、皮下投与時のバイオアベイラビリティは 40% であった。

表 12 単回投与時の本薬の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

	投与経路	本薬投与量 (mg)	例数	C_{max} (μ g/mL)	$t_{max}^a)$ (h)	$t_{1/2}$ (day)	AUC_{0-inf} (μ g $\cdot$ day/mL)	CL (mL/day)
全集団	静脈内	60	6	23.1 (9)	1.3 (0.5-6.0)	10.4 (27)	148 (29)	404 (29)
		200	6	78.8 (13)	0.6 (0.5-2.0)	10.0 (17)	539 (12)	371 (12)
		600	8	250 (16)	0.5 (0.5-2.1)	11.2 (17)	1,970 (24)	305 (24)
		1,200	6	454 (11)	1.8 (1.5-2.1)	11.0 (15)	2,900 (14)	414 (14)
		2,400	6	985 (20)	2.0 (1.5-2.0)	10.6 (16)	5,990 (12)	401 (12)
	皮下	200	6	11.8 (39)	72.0 (72.0-168.0)	10.8 (13)	210 (29)	951 (29) ^{b)}
日本人 集団	静脈内	60	3	23.1 (14)	2.1 (0.5-6.0)	11.0 (36)	147 (32)	409 (32)
		200	3	79.3 (15)	0.7 (0.5-2.0)	9.0 (9)	542 (13)	369 (13)
		600	5	248 (16)	0.5 (0.5-2.0)	11.1 (20)	2,070 (14)	290 (14)
		1,200	3	475 (3)	1.5 (1.5-1.5)	11.9 (11)	3,080 (6)	389 (6)
		2,400	3	996 (19)	2.0 (1.5-2.0)	10.9 (12)	6,060 (13)	396 (13)
	皮下	200	3	11.3 (62)	72.0 (72.0-168.0)	10.2 (8)	217 (47)	922 (47) ^{b)}

幾何平均値（変動係数%）

a) 中央値（最小値-最大値）

b) CL/F

ADA の発現状況について、本薬が投与された 39 例のうち、ADA が検出された被験者の割合は、33.3%（13/39 例）であり、日本人では 55.0%（11/20 例）、外国人では 10.5%（2/19 例）であった。

安全性について、安全性解析対象集団における有害事象の発現は、プラセボ IV 群 5/10 例、プラセボ SC 群 2/2 例、本薬 60 mg IV 群 3/6 例、200 mg IV 群 2/6 例、600 mg IV 群 1/9 例、2,400 mg IV 群 1/6 例、200 mg SC 群 1/6 例に認められた。副作用、死亡例、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。

6.2.2 国際共同第 III 相導入期試験（CTD 5.3.5.1.2：試験番号 I6T-MC-AMAN <2018 年 6 月～2021 年 1 月>）

UC 患者を対象に、本薬を静脈内投与したときの血清中本薬濃度が検討された。

用法・用量は、プラセボ又は本薬 300 mg を 0、4 及び 8 週目に静脈内投与することとされた。試験の概略、有効性及び安全性の結果については 7.2.1 参照。

薬物動態について、投与開始 4、8 及び 12 週後の C_{trough} は表 13 のとおりであり、反復投与による明確な蓄積性は認められなかった。

表 13 導入期に本薬を静脈内投与した時の C_{trough} ($\mu\text{g/mL}$)

本薬投与量	週	4 週	8 週	12 週
300 mg	例数	930	891	836
	C_{trough}	2.30 (148)	2.69 (132)	3.08 (128)

幾何平均値 (変動係数%)

6.2.3 国際共同第 III 相維持期試験 (CTD 5.3.5.1.3: 試験番号 I6T-MC-AMBG <2018 年 10 月～2021 年 11 月>)

UC 患者を対象に、本薬を投与したときの血清中本薬濃度が検討された。

用法・用量は、AMAN 試験で本薬を投与し臨床的改善の基準を満たした被験者に対しては、AMBG 試験においてプラセボ又は本薬 200 mg を 4 週間ごとに皮下投与することとされた³⁾。また、AMAN 試験で臨床的改善の基準を満たさなかった被験者に対しては、AMBG 試験において継続導入として再度本薬 300 mg を 0、4 及び 8 週目に静脈内投与することとされ、臨床的改善の基準を満たした場合には、本薬 200 mg を 4 週間ごとに皮下投与することとされた。試験の概略、有効性及び安全性の結果については 7.2.2 参照。

薬物動態について、0、4、12、24 及び 40 週時の C_{trough} は表 14 のとおりであり、反復投与による明確な蓄積性はないと考えられた。

表 14 本薬を皮下投与又は静脈内投与した時の C_{trough} ($\mu\text{g/mL}$)^{a)}

投与経路	本薬投与量	週 ^{b)}	0 週	4 週	12 週	24 週	40 週
皮下	200 mg	例数	354	352	333	530	464
		C_{trough}	3.7 (110)	1.9 (101)	2.0 (99.7)	2.0 (102)	2.1 (103)
静脈内	300 mg	例数	284	432	327	—	—
		C_{trough}	2.1 (141)	2.2 (136)	2.6 (127)	—	—

幾何平均値 (変動係数%)、—: 測定せず

a) 本試験中に本薬の皮下投与により効果減弱が認められ、本薬の静脈内投与により再導入を実施した被験者データは本表には含まれない

b) AMBG 試験の投与開始時点を 0 週としたときの週数

6.2.4 母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.3.5.1)

UC 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (AMAN 試験及び AMBG 試験 (7.2.1 及び 7.2.2 参照)) で得られた本薬の薬物動態データ (1,129 例、7,578 測定時点) を用いて母集団薬物動態解析が実施された。検討においては、第 II 相試験 (AMAC 試験 (7.1.1 参照)) で得られた本薬の薬物動態データ (233 例、4,103 測定時点) により構築された母集団薬物動態モデルを基に、第 III 相試験のデータを用いて更新されたモデルが用いられた (使用ソフトウェア: NONMEM Version 7.4.2)。

本薬の UC 患者における薬物動態は、一次吸収過程を含む 2-コンパートメントモデルにより記述された。共変量の検討⁴⁾の結果、本薬の CL に対して体重及びアルブミン、分布容積に対して体重、バイオアベイラビリティに対して BMI が共変量として選択された。UC 患者に本薬を投与した際の薬物動態パ

³⁾ AMAN 試験でプラセボを投与し臨床的改善を達成した被験者に対しては、プラセボを投与することとされた。

⁴⁾ 共変量として、年齢、性、人種、体重、BMI、生物学的製剤による治療歴の有無、喫煙歴の有無、クレアチニンクリアランス、血清アルブミン値、CRP 値、ビリルビン値、便中カルプロテクチン値、UC の罹病期間、皮下投与部位、ベースラインの Modified Mayo スコア、ベースラインの排便回数サブスコア、ベースラインの直腸出血サブスコア、ベースラインの内視鏡所見サブスコア、併用療法 (副腎皮質ステロイド、免疫抑制剤及び 5-ASA) の使用及び ADA が検討された。

ラメータは、CL : 0.0229 L/h、中央コンパートメントの分布容積 : 3.10 L、末梢コンパートメントの分布容積 : 1.65 L、定常状態における総分布容積 : 4.83 L、 $t_{1/2}$: 9.33 日と推定された。

6.2.5 曝露－反応解析 (CTD 5.3.5.1.1)

UC 患者を対象とした AMAC 試験から得られた有効性及び血清中本薬濃度データを用いて、曝露－反応関係が検討された。

導入期の曝露－反応関係について、AMAC 試験の UC 患者における、投与 12 週時の血清中本薬濃度と投与 12 週時の有効性評価項目 (modified Mayo スコア) の関係は図 1 のとおりであり、生物学的製剤による治療歴の有無にかかわらず、本薬を 300 mg 以上の用量で 4 週間ごとに静脈内投与するとき、modified Mayo スコアがほぼ一定となることが示唆された。

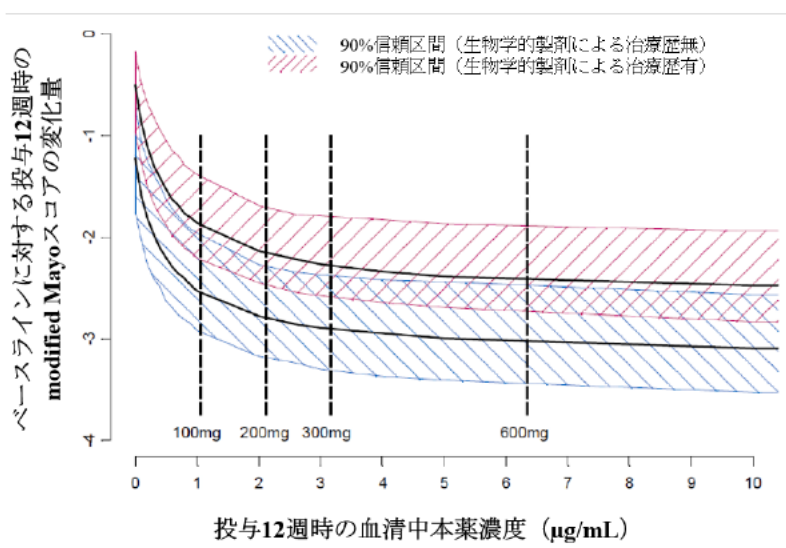


図 1 UC 患者における投与 12 週時の本薬の有効性に関する曝露－反応関係

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 日本人及び外国人 UC 患者における本薬の薬物動態の差異について

申請者は、日本人及び外国人 UC 患者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ている。

母集団薬物動態解析 (6.2.4 参照) に基づく本薬の薬物動態パラメータの推定値は表 15 のとおりであり、UC 患者に本薬 200 mg を 4 週間ごとに皮下投与又は本薬 300 mg を 4 週間ごとに静脈内投与したとき、外国人 UC 患者と比較して、日本人 UC 患者で曝露量が僅かに高い傾向が認められた。当該結果が得られた理由について、日本人と外国人における体格の違い (平均体重: 日本人 64.1 kg、外国人 73.6 kg) が影響していると考えられるものの、体重及び BMI に起因する曝露量の差は、曝露量の個体間変動 (AUC の変動係数% : 静脈内投与時 34%、皮下投与時 58%) と比較して小さいと考えられた。また、共変量解析の結果、民族差は薬物動態の共変量ではないことが確認されている (6.2.4 参照)。

以上より、日本人 UC 患者と外国人 UC 患者における曝露量の差異は、臨床的に大きな影響を及ぼさないと考える。

表 15 本薬を皮下投与又は静脈内投与した時の薬物動態パラメータ（推定値）

人種	投与経路	本薬投与量	例数	C _{max, ss} (µg/mL)	t _{max} ^{a)} (day)	AUC _{tau, ss} (µg・day/mL)	C _{trough} (µg/mL)
日本人	皮下	200 mg	121	12.4 (36)	5.2 (4.1-5.9)	205 (43)	2.5 (70)
	静脈内	300 mg	121	110 (14)	—	664 (31)	4.2 (95)
外国人	皮下	200 mg	1,008	10.1 (42)	5.0 (3.3-6.4)	158 (49)	1.7 (81)
	静脈内	300 mg	1,008	98.9 (19)	—	529 (33)	2.6 (115)

幾何平均値（変動係数％）、—：該当せず

a) 中央値（最小値-最大値）

機構は、申請者の説明を了承した。

6.R.2 免疫原性について

申請者は、ADA の発現状況並びに ADA が本薬の薬物動態に及ぼす影響について、以下のように説明している。

UC 患者を対象とした第 III 相試験（AMAN 試験及び AMBG 試験を通した 52 週間）において、申請用法・用量（導入期として 300 mg を 4 週間隔で 3 回 IV 投与し、12 週時から維持期として 200 mg を 4 週間隔で SC 投与）での投与が行われ、ADA 検査が可能であった患者集団（UC Treatment Regimen 併合解析集団）にて検討を行った。ADA の発現状況は表 16 のとおりであり、全集団と比較して日本人集団で ADA の発現割合が高いことが示唆された。

表 16 ADA の発現状況

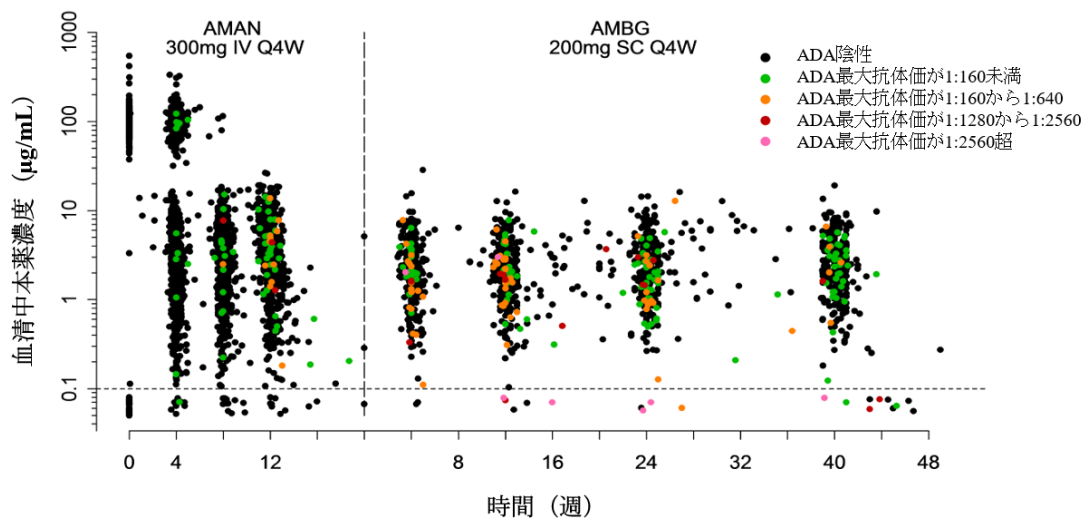
	全集団 ^{a)} (378 例)	日本人集団 (47 例)
ADA 陽性	88 (23.3)	25 (53.2)
ADA 陽性のうち中和抗体陽性	82 (21.7)	23 (48.9)
ADA 陽性のうち中和抗体陰性	6 (1.6)	2 (4.3)
ADA 陰性	290 (76.7)	22 (46.8)

例数（％）

a) ADA の測定方法が異なる中国の被験者を除く

また、ADA 抗体価別の血清中本薬濃度推移は図 2 のとおりであり、大部分の ADA 陽性被験者の血清中本薬濃度は、ADA 陰性被験者と同程度であったが、ADA 最大抗体価が 1:160 以上の一部の被験者では、血清中本薬濃度が低下する傾向が認められた。また、本薬の投与開始後 52 週間（導入期及び維持期）の血清中本薬濃度及び ADA の経時変化プロファイルより、ADA 最大抗体価が 1:160 以上の被験者 32 例のうち 10 例は、ADA の発現により血清中本薬濃度が低下したと判定された⁵⁾。

⁵⁾ 以下の条件のすべてに合致する場合、ADA に関連した血清中本薬濃度の低下があったと判定された。①ADA 最大抗体価が 1:160 以上。②維持期に本薬濃度がカットオフ値 (0.511 µg/mL) 未満に低下（カットオフ値は、AMBG 試験で本薬 200 mg を 4 週間ごとに皮下投与された ADA 陰性被験者の 4、12、24 及び 40 週時点における C_{trough} の 5 パーセンタイルから設定）。③ADA 発現後に血清中本薬濃度が変化している。



横破線は定量下限（100 ng/mL）を示す。

図2 本薬投与後における血清中本薬濃度と最大抗体価との関係

一方で、母集団薬物動態解析（6.2.4 参照）において、ADA は薬物動態の共変量でないことが確認された。また、ADA 陽性例と陰性例との間、及び ADA 抗体価別のグループ間で、推定された本薬の CL 値に差異は認められなかった。

ADA 発現に伴い本薬の曝露量の低下傾向を示した被験者は、日本人集団及び全集団いずれにおいても ADA 抗体価が高値となった被験者の一部に限られており、免疫原性が UC 患者における曝露量に及ぼす影響は非常に限定的と考える。

機構は、以下のように考える。

ADA 抗体価が高値となった被験者の一部で曝露量の低下傾向が認められたものの、その症例数は限られており、ADA の発現が本薬の薬物動態に及ぼす影響について、現在得られているデータでは結論付けることは困難であると考え。ADA の発現が本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響については、7.R.3 で議論する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、日本人 UC 患者を含む国際共同第 II 相試験 1 試験及び国際共同第 III 相試験 3 試験が提出された（表 17）。

表 17 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	有効性の主要評価項目
国際共同	II	AMAC	中等症から重症の UC 患者	<導入期> (二重盲検) プラセボ群：63 例 (日本人 8 例) 本薬 50 mg IV 群：63 例 (日本人 5 例) 本薬 200 mg IV 群：62 例 (日本人 13 例) 本薬 600 mg IV 群：61 例 (日本人 5 例)	プラセボ、本薬 50、200 又は 600 mg を 4 週間隔で 3 回 IV 投与 ^{a)}	導入期 12 週時の臨床的寛解を達成した被験者の割合
				<非盲検継続導入期> 導入期 12 週時点で臨床的改善の基準を満たさなかった被験者 本薬 600 mg IV 群：32 例 (日本人 3 例) 本薬 1,000 mg IV 群：96 例 (日本人 18 例)	本薬 600 又は 1,000 mg を 4 週間隔で 3 回 IV 投与 ^{b)}	—
				<維持期> (二重盲検) 導入期 12 週時点で臨床的改善の基準を満たした被験者 プラセボ群：13 例 (日本人 0 例) 本薬 SC Q4W 群：47 例 (日本人 4 例) 本薬 SC Q12W 群：46 例 (日本人 6 例)	プラセボ若しくは本薬 200 mg を 4 週間隔、又は本薬 200 mg を 12 週間隔で SC 投与	—
				<非盲検維持期> 非盲検継続導入期 12 週時点で臨床的改善の基準を満たした被験者：68 例 (日本人 9 例)	本薬 200 mg を 4 週間隔で SC 投与	—
	III	AMAN	中等症から重症の UC 患者	<導入期> (二重盲検) プラセボ群：322 例 (日本人 35 例) 本薬 IV 群：959 例 (日本人 102 例)	プラセボ又は本薬 300 mg を 4 週間隔で 3 回 IV 投与	導入期 12 週時の臨床的寛解を達成した被験者の割合
	III	AMBG	AMAN 試験を完了した被験者	<維持期> (二重盲検) 本薬導入レスポnderグループ (AMAN 試験の本薬 IV 群において臨床的改善の基準を満たした被験者) プラセボ群：179 例 (日本人 25 例) 本薬 SC 群：365 例 (日本人 47 例)	プラセボ又は本薬 200 mg を 4 週間隔で SC 投与 ^{c)}	維持期 40 週時の臨床的寛解を達成した被験者の割合
				プラセボ導入レスポnderグループ (AMAN 試験のプラセボ群において臨床的改善の基準を満たした被験者)：124 例 (日本人 8 例)	プラセボを 4 週間隔で SC 投与 ^{c)}	—
				<非盲検継続導入期> AMAN 試験の導入期 12 週時点で臨床的改善の基準を満たさなかった被験者：405 例 (日本人 43 例)	本薬 300 mg を 4 週間隔で 3 回 IV 投与	—
				<非盲検維持期> 非盲検継続導入期 12 週時点で臨床的改善の基準を満たした被験者：230 例 (日本人 22 例)	本薬 200 mg を 4 週間隔で SC 投与	—
	III	AMAP ^{d)}	AMAC 試験及び AMBG 試験を完了した被験者	AMAC 試験から移行した被験者：141 例 AMBG 試験から移行した被験者：751 例 AMAN 試験から移行した被験者：7 例 ^{e)}	本薬 200 mg を 4 週間隔で SC 投与	—

AMAC：I6T-MC-AMAC、AMAN：I6T-MC-AMAN、AMBG：I6T-MC-AMBG、AMAP：I6T-MC-AMAP

a) 本薬 50 mg IV 群及び本薬 200 mg IV 群における 2 及び 3 回目の投与では、推定トラフ濃度が事前に規定した閾値を下回った場合に投与量を増量した。

b) 試験開始時は本薬 600 mg を投与することとされていたが、AMAD 試験 (6.2.1 参照) で 1,200 mg 投与までの安全性データが得られたことから治験実施計画書が改訂され (2016 年 10 月 4 日付け)、以降は本薬 1,000 mg を投与することとされた。

c) 効果減弱が確認された場合は、非盲検再導入期に移行し、本薬 300 mg を 4 週間隔で 3 回 IV 投与することが可能とされた。

d) 本申請時には全集団の安全性データのみが提出された。

e) 例外として、AMAN 試験において電子臨床アウトカム評価 (eCOA) エラーの影響を受け、AMBG 試験に移行することができなかったポーランド及びトルコの被験者も組み入れられた。

提出された臨床試験の有効性評価に用いられた Mayo スコアは表 18、主な有効性評価項目の効果判定基準は表 19 のとおりであった。

表 18 Mayo スコア

・ Mayo スコア：以下の 4 つのサブスコアの合計 (0~12) ・ modified Mayo スコア：Mayo スコアから医師による全般的評価を除いたもの (0~9)	
排便回数	0：正常時の 1 日排便回数と同程度 1：正常時の 1 日排便回数より 1~2 回多い 2：正常時の 1 日排便回数より 3~4 回多い 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 0：血液を認めず 1：少量の血液、排便回数の半分以上 2：はっきりした血液、ほぼ毎回 3：ほぼ血液ばかり
内視鏡検査	0：正常又は寛解期 1：軽症（紅斑、血管透視の減少） 2：中等症（著明な紅斑、血管透視の消失、脆弱性、びらん） 3：重症（自然出血又は潰瘍）
医師による全般的評価	0：正常 1：軽症 2：中等症 3：重症

表 19 主な有効性評価項目及び効果判定基準^{a)}

臨床的寛解	排便回数サブスコアが 1 以下かつベースラインから 1 以上低下、直腸出血サブスコアが 0、かつ内視鏡所見サブスコアが 1 以下
症候的寛解	排便回数サブスコアが 1 以下かつベースラインから 1 以上低下、直腸出血サブスコアが 0
ステロイドフリー寛解	維持期 28 週目の症候的寛解かつ 40 週目の臨床的寛解を満たし、維持期 40 週時点で 12 週間以上の副腎皮質ステロイド不使用
臨床的改善	<AMAC 試験> Modified Mayo スコアのベースラインからの減少が 2 以上かつ 35%以上、更に直腸出血サブスコアの減少が 1 以上又は直腸出血サブスコアが 1 以下 <AMAN 試験及び AMBG 試験> Modified 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、更に直腸出血サブスコアの減少が 1 以上又は直腸出血サブスコアが 1 以下
内視鏡的改善	内視鏡所見サブスコアが 1 以下
症候的改善	排便回数サブスコアと直腸出血サブスコアの合計がベースラインから 30%以上低下
効果減弱	<AMBG 試験のみ> 7 日間以上間隔を空けた連続した 2 回の来院でクロストリジウム・ディフィシレ陰性が確認され、排便回数サブスコアと直腸出血サブスコアの合計が 4 以上かつ AMBG 試験のベースラインからの増加が 2 以上、かつ内視鏡所見サブスコアが 2 以上

a) 内視鏡所見サブスコアは中央判定による

7.1 第 II 相試験

7.1.1 国際共同第 II 相試験 (CTD 5.3.5.1.1: 試験番号 I6T-MC-AMAC <2018 年 1 月~2019 年 5 月>)

中等症から重症の UC 患者（表 20 及び表 21）（目標症例数：240 例〈各群 60 例〉^{6,7)}）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 14 カ国 85 施設（国内 17 施設）で実施された。

⁶⁾ 12 週時に臨床的寛解を達成する被験者の割合を本薬各群で 30%、プラセボ群で 7.5%と仮定した場合、症例数 240 例（本薬各群とプラセボ群の割付比率 1:1:1:1）であれば、有意水準両側 5%のもとでカイ二乗検定を適応した場合、本薬群とプラセボ群との比較でそれぞれの検出力が 89%となる。

⁷⁾ 各群において、生物学的製剤による治療歴を有さない被験者は約 3 分の 1（各群約 20 例）、生物学的製剤による治療歴を有する被験者は約 3 分の 2（各群約 40 例）とされた。

表 20 主な選択基準

以下のすべてを満たす患者（Mayo スコアは表 18 参照）

- 18 歳以上 75 歳以下の男女
- Mayo スコアが 6～12、かつ内視鏡所見サブスコアが 2～3（中央判定による評価）
- 下記のいずれかに該当
 - ・生物学的製剤（抗 TNF α 抗体、抗インテグリン抗体等）による治療歴がなく、①経口若しくは静脈内投与によるステロイドに対して効果不十分、不耐容若しくは依存性、又は②6-MP 若しくは AZA のいずれかに対して効果不十分若しくは不耐容
 - ・生物学的製剤（抗 TNF α 抗体、抗インテグリン抗体等）による治療歴を有する（当該治療に対する効果不十分又は不耐容に限らない）
- 下記を満たしていること
 - ・経口 5-ASA 製剤又は経口ステロイドを投与されている場合は、スクリーニングの内視鏡検査前 2 週間以上は投与量が一定
 - ・6-MP 又は AZA を投与されている場合は、治験薬の初回投与前 8 週間以上は投与量が一定
- 治験薬の初回投与時に下記のように薬剤を中止していること
 - ・抗 TNF α 抗体を中止してから 8 週間以上経過
 - ・抗インテグリン抗体を中止してから 12 週間以上経過
 - ・UC を対象として臨床試験中の生物学的製剤を中止してから 8 週間以上経過

表 21 主な除外基準

- クローン病と診断されている
- 病変が直腸のみに局限している
- 中毒性巨大結腸症と診断されている
- UC の治療を目的とする手術の既往を有する患者又は手術を予定している
- 結腸全摘術若しくは結腸亜全摘術、回腸人工肛門造設術又は結腸人工肛門造設術の既往を有する
- 症候性かつ不可逆性の腸管狭窄を有する
- スクリーニングの内視鏡検査前 30 日以内にシクロスポリン、サリドマイド、ステロイド注腸剤若しくは坐剤又は 5-ASA 局所製剤の投与による治療歴を有する
- スクリーニングの内視鏡検査前 2 週以内にアフレーシスによる治療歴を有する
- IL-23 を標的とする生物学的製剤（ウステキヌマブ等）による治療歴を有する

試験の概略を図 3 及び図 4 に示す。本試験では 12 週間の導入期が設定された。導入期で臨床的改善の基準を満たした被験者を対象とした 92 週間の維持期、導入期で臨床的改善の基準を満たさなかった被験者を対象とした継続投与期（12 週間の非盲検継続導入期及び 80 週間の非盲検維持期）がそれぞれ設定された。

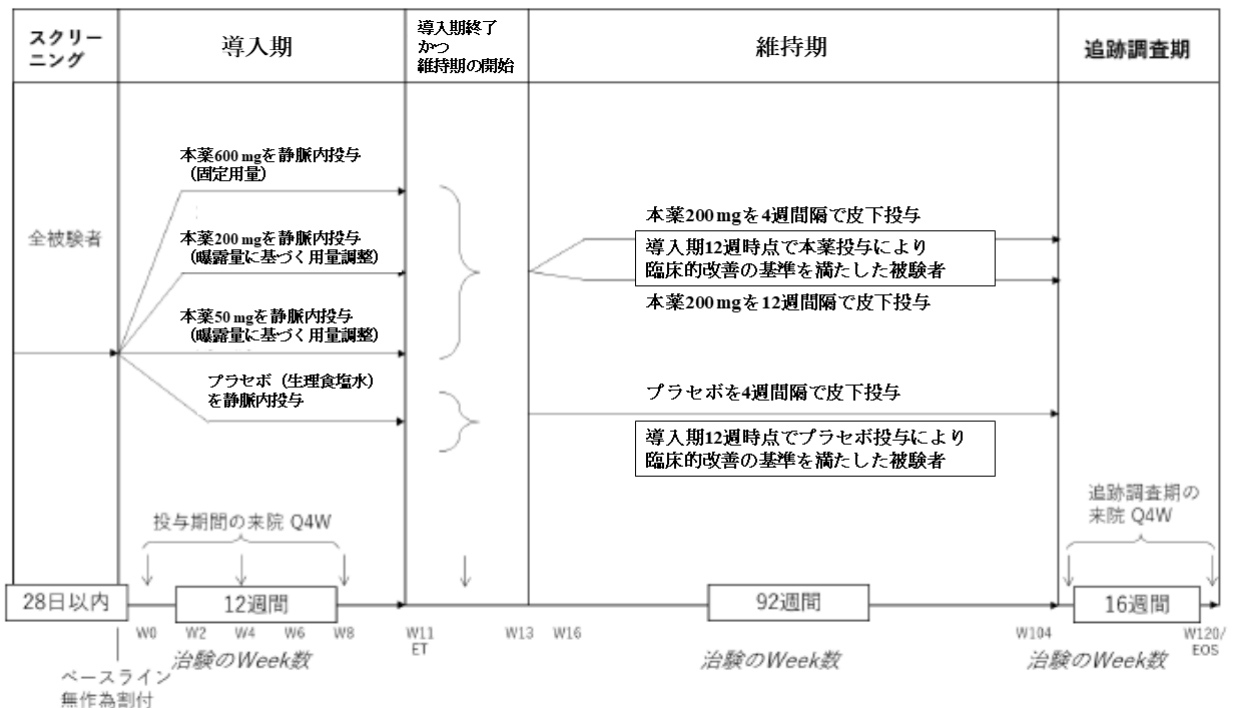


図 3 AMAC 試験の概略（導入期及び維持期）

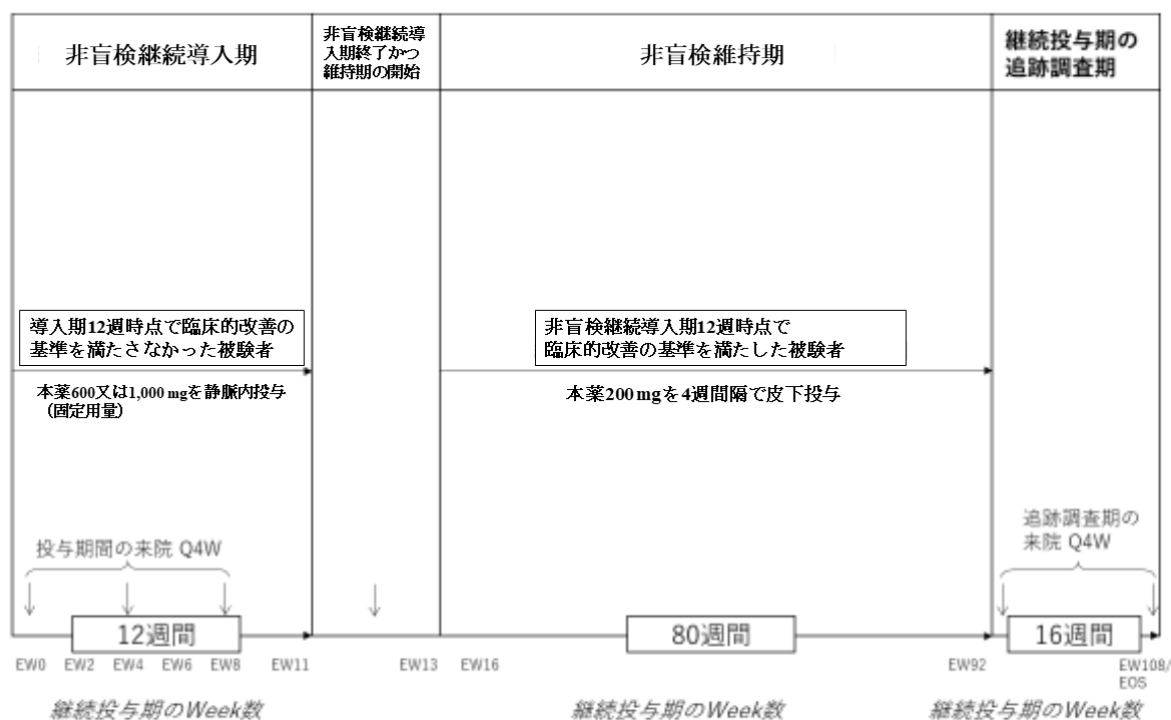


図4 AMAC試験の概略(継続投与期)

用法・用量について、導入期では、プラセボ、本薬 50、200 又は 600 mg のいずれかを 4 週間隔で 3 回 (0、4 及び 8 週目) IV 投与することとされた⁸⁾。導入期 12 週目に臨床的改善の基準を満たした被験者は維持期に移行することとされた。維持期では、導入期に本薬が投与された被験者は無作為化され、本薬 200 mg を 4 週間隔又は 12 週間隔で SC 投与することとされた。また、導入期にプラセボが投与された被験者はプラセボを 4 週間隔で SC 投与することとされた。導入期 12 週目に臨床的改善の基準を満たさなかった被験者は継続投与期(非盲検継続導入期及び非盲検維持期)に移行することとされ、非盲検継続導入期として本薬 600 又は 1,000 mg を 4 週間隔で 3 回 IV 投与することとされた⁹⁾。非盲検継続導入期 12 週目に臨床的改善の基準を満たした被験者は、非盲検維持期として本薬 200 mg を 4 週間隔で SC 投与することとされた。

導入期では、249 例(プラセボ群 63 例〈日本人 8 例〉、本薬 50 mg IV 群 63 例〈日本人 5 例〉、本薬 200 mg IV 群 62 例〈日本人 13 例〉、本薬 600 mg IV 群 61 例〈日本人 5 例〉)が無作為化された。249 例全例が ITT 集団とされ、主たる有効性解析対象集団とされた。治験薬が投与されなかった本薬 600 mg IV 群(外国人)の 1 例を除いた 248 例が安全性解析対象集団とされた。

導入期中止例は、10 例(プラセボ群 3 例、本薬 50 mg IV 群 2 例、本薬 200 mg IV 群 2 例、本薬 600 mg IV 群 3 例)であり、中止理由は、「有害事象」7 例(プラセボ群 3 例、本薬 200 mg IV 群 2 例、本薬 600 mg IV 群 2 例)、「同意撤回」2 例(本薬 50 mg IV 群 1 例、本薬 600 mg IV 群 1 例)及び「プロトコル逸脱」1 例(本薬 50 mg IV 群 1 例)であった。日本人の中止例は認められなかった。

維持期には、導入期 12 週目に臨床的改善の基準を満たした 106 例(プラセボ群 13 例、本薬 50 mg IV 群 27 例〈日本人 2 例〉、本薬 200 mg IV 群 37 例〈日本人 5 例〉、本薬 600 mg IV 群 29 例〈日本人 3

⁸⁾ 本薬 50 mg IV 群及び本薬 200 mg IV 群における 2 及び 3 回目の投与では、推定トラフ濃度が事前に規定した閾値を下回った場合に投与量を増量した。本薬 50 mg IV 群及び本薬 200 mg IV 群の 1 回あたりの平均用量はそれぞれ 100 mg 及び 250 mg であった。

⁹⁾ 試験開始時は本薬 600 mg を投与することとされていたが、AMAD 試験(6.2.1 参照)で 1,200 mg 投与までの安全性データが得られたことから治験実施計画書が改訂され(2016 年 10 月 4 日付け)、以降は本薬 1,000 mg を投与することとされた。

例) が組み入れられた。106 例全例に治験薬が投与され(プラセボ群 13 例、本薬 SC Q4W 群 47 例(日本人 4 例)、本薬 SC Q12W 群 46 例(日本人 6 例))、維持期の有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。

維持期中止例¹⁰⁾は、19 例(プラセボ群 6 例、本薬 SC Q4W 群 6 例、本薬 SC Q12W 群 7 例)であり、中止理由は、「同意撤回」10 例(プラセボ群 4 例、本薬 SC Q4W 群 2 例、本薬 SC Q12W 群 4 例)、「有効性の欠如」3 例(プラセボ群 2 例、本薬 SC Q4W 群 1 例)、「有害事象」2 例(本薬 SC Q12W 群 2 例)、「その他」2 例(本薬 SC Q4W 群 1 例、本薬 SC Q12W 群 1 例)、「追跡不能」1 例(本薬 SC Q4W 群 1 例)及び「治験責任医師の判断」1 例(本薬 SC Q4W 群 1 例)であった。日本人の中止例¹⁰⁾は認められなかった。

継続投与期には、導入期 12 週目に臨床的改善の基準を満たさなかった 132 例(プラセボ群 47 例(日本人 8 例)、本薬 50 mg IV 群 34 例(日本人 3 例)、本薬 200 mg IV 群 23 例(日本人 8 例)、本薬 600 mg IV 群 28 例(日本人 2 例))のうち、継続投与期への参加を希望した 128 例が非盲検継続導入期に組み入れられた。全例に治験薬が投与され(本薬 600 mg IV 群 32 例(日本人 3 例)、本薬 1,000 mg IV 群 96 例(日本人 18 例))⁹⁾、継続投与期の有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。

非盲検継続導入期中止例は、14 例(本薬 600 mg IV 群 2 例、本薬 1,000 mg IV 群 12 例)であり、中止理由は、「同意撤回」5 例(本薬 600 mg IV 群 2 例、本薬 1,000 mg IV 群 3 例)、「有害事象」4 例(本薬 1,000 mg IV 群 4 例)、「有効性の欠如」3 例(本薬 1,000 mg IV 群 3 例)、「治験責任医師の判断」1 例(本薬 1,000 mg IV 群 1 例)及び「その他」1 例(本薬 1,000 mg IV 群 1 例)であった。日本人の中止例は、4 例(本薬 1,000 mg IV 群 4 例)であり、中止理由は、「有効性の欠如」2 例、「有害事象」1 例及び「治験責任医師の判断」1 例であった。

非盲検維持期には、非盲検継続導入期 12 週目に臨床的改善の基準を満たした 68 例(本薬 600 mg IV 群 18 例(日本人 2 例)、本薬 1,000 mg IV 群 50 例(日本人 7 例))が組み入れられた。全例に治験薬が投与され、非盲検維持期の有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。

非盲検維持期中止例¹⁰⁾は、11 例であり、中止理由は、「有効性の欠如」4 例、「同意撤回」4 例、有害事象 2 例及び「その他」1 例であった。日本人の中止例¹⁰⁾は 1 例であり、中止理由は「有害事象」であった。

有効性について、主要評価項目である「導入期 12 週時の臨床的寛解を達成した被験者の割合」は、表 22 のとおりであり、最初の検定に設定された本薬 600 mg IV 群とプラセボ群との比較で統計学的な有意差が認められず($p=0.142$ 、有意水準両側 5%、投与群、生物学的製剤による治療歴の有無、地域を説明変数としたロジスティック回帰モデル)、以降の本薬 200 mg IV 群とプラセボ群との比較及び本薬 50 mg IV 群とプラセボ群との比較の検定は実施されなかった。

¹⁰⁾ AMAP 試験への移行以外による中止。

表 22 導入期 12 週時の臨床的寛解を達成した被験者の割合（導入期の ITT 集団、NRI）

	プラセボ群 (63 例)	本薬 IV 群		
		50 mg 群 (63 例)	200 mg 群 (62 例)	600 mg 群 (61 例)
臨床的寛解達成割合% (例数)	4.8 (3)	15.9 (10)	22.6 (14)	11.5 (7)
プラセボ群との未調整群間差 [95%信頼区間]	—	11.1 [0.7, 21.6]	17.8 [6.2, 29.5]	6.7 [-2.9, 16.3]
プラセボ群に対するオッズ比 [95%信頼区間] ^{a)}	—	3.61 [0.92, 14.17]	7.22 [1.88, 27.65]	2.93 [0.70, 12.27]
p 値 ^{a) b)}		—		0.142

a) 投与群、生物学的製剤による治療歴の有無、地域を説明変数としたロジスティック回帰モデル

b) 有意水準両側 5%、本薬 600 mg 群、本薬 200 mg 群、本薬 50 mg 群の順序でプラセボ群と検定を行う閉検定手順で第一種の過誤確率を 5%に制御する計画とされた。

導入期の安全性について、有害事象はプラセボ群 54.0% (34/63 例)、本薬 50 mg IV 群 57.1% (36/63 例)、本薬 200 mg IV 群 51.6% (32/62 例)、本薬 600 mg IV 群 53.3% (32/60 例) に、副作用はプラセボ群 15.9% (10/63 例)、本薬 50 mg IV 群 19.0% (12/63 例)、本薬 200 mg IV 群 11.3% (7/62 例)、本薬 600 mg IV 群 20.0% (12/60 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 5/8 例、本薬 50 mg IV 群 4/5 例、本薬 200 mg IV 群 9/13 例、本薬 600 mg IV 群 3/5 例に、副作用はプラセボ群 1/8 例、本薬 200 mg IV 群 1/13 例に認められた。全集団のいずれかの群で 2%以上に認められた有害事象及び副作用は表 23 及び表 24 のとおりであった。

表 23 全集団のいずれかの群で 2%以上に認められた有害事象（導入期の安全性解析対象集団）

	全集団				日本人集団			
	プラセボ群 (63 例)	本薬 IV 群			プラセボ群 (8 例)	本薬 IV 群		
		50 mg 群 (63 例)	200 mg 群 (62 例)	600 mg 群 (60 例)		50 mg 群 (5 例)	200 mg 群 (13 例)	600 mg 群 (5 例)
全有害事象	54.0 (34)	57.1 (36)	51.6 (32)	53.3 (32)	62.5 (5)	80.0 (4)	69.2 (9)	60.0 (3)
上咽頭炎	9.5 (6)	7.9 (5)	4.8 (3)	8.3 (5)	12.5 (1)	40.0 (2)	23.1 (3)	0
頭痛	4.8 (3)	4.8 (3)	1.6 (1)	6.7 (4)	0	0	0	0
胃腸炎	1.6 (1)	0	4.8 (3)	5.0 (3)	0	0	7.7 (1)	0
悪心	6.3 (4)	3.2 (2)	3.2 (2)	5.0 (3)	25.0 (2)	20.0 (1)	0	0
倦怠感	1.6 (1)	0	4.8 (3)	3.3 (2)	12.5 (1)	0	7.7 (1)	0
貧血	4.8 (3)	6.3 (4)	3.2 (2)	3.3 (2)	12.5 (1)	0	7.7 (1)	0
潰瘍性大腸炎	9.5 (6)	3.2 (2)	3.2 (2)	3.3 (2)	0	0	0	0
浮動性めまい	1.6 (1)	0	1.6 (1)	3.3 (2)	12.5 (1)	0	7.7 (1)	0
背部痛	0	1.6 (1)	0	3.3 (2)	0	0	0	20.0 (1)
咳嗽	6.3 (4)	0	0	3.3 (2)	0	0	0	20.0 (1)
腹部膨満	1.6 (1)	0	0	3.3 (2)	0	0	0	20.0 (1)
皮膚感染	0	0	0	3.3 (2)	0	0	0	20.0 (1)
そう痒症	1.6 (1)	1.6 (1)	3.2 (2)	1.7 (1)	0	0	7.7 (1)	0
疲労	3.2 (2)	4.8 (3)	1.6 (1)	1.7 (1)	0	0	0	0
関節痛	4.8 (3)	3.2 (2)	1.6 (1)	1.7 (1)	0	0	0	0
鉄欠乏性貧血	4.8 (3)	1.6 (1)	0	1.7 (1)	12.5 (1)	0	0	0
口腔咽頭痛	3.2 (2)	1.6 (1)	0	1.7 (1)	0	0	0	0
脱毛症	3.2 (2)	1.6 (1)	0	1.7 (1)	0	0	0	0
鉄欠乏	0	1.6 (1)	3.2 (2)	0	0	0	0	0
筋肉痛	1.6 (1)	0	3.2 (2)	0	0	0	0	0
体重増加	0	0	3.2 (2)	0	0	0	0	0
γGTP 増加	0	4.8 (3)	1.6 (1)	0	0	0	0	0
上気道感染	4.8 (3)	4.8 (3)	0	0	0	0	0	0
ALT 増加	0	4.8 (3)	0	0	0	0	0	0
変形性脊椎症	0	3.2 (2)	0	0	0	20.0 (1)	0	0
クロストリジウム・ ディフィシル感染	0	3.2 (2)	0	0	0	0	0	0
血尿	0	3.2 (2)	0	0	0	0	0	0
結腸異形成	3.2 (2)	0	0	0	0	0	0	0

発現割合% (例数)

MedDRA/J ver.22.0

表 24 全集団のいずれかの群で 2%以上に認められた副作用（導入期の安全性解析対象集団）

	全集団				日本人集団			
	プラセボ群 (63 例)	本薬 IV 群			プラセボ群 (8 例)	本薬 IV 群		
		50 mg 群 (63 例)	200 mg 群 (62 例)	600 mg 群 (60 例)		50 mg 群 (5 例)	200 mg 群 (13 例)	600 mg 群 (5 例)
全副作用	15.9 (10)	19.0 (12)	11.3 (7)	20.0 (12)	12.5 (1)	0	7.7 (1)	0
頭痛	1.6 (1)	1.6 (1)	0	5.0 (3)	0	0	0	0
倦怠感	0	0	3.2 (2)	3.3 (2)	0	0	7.7 (1)	0
筋肉痛	0	0	3.2 (2)	0	0	0	0	0
γGTP 増加	0	4.8 (3)	1.6 (1)	0	0	0	0	0
ALT 増加	0	3.2 (2)	0	0	0	0	0	0
脱毛症	3.2 (2)	1.6 (1)	0	0	0	0	0	0

発現割合%（例数）

MedDRA/J ver.22.0

導入期の死亡例は認められなかった。導入期の重篤な有害事象は、プラセボ群 3.2%（2/63 例：ウイルス性上気道感染、大腸穿孔各 1 例）、本薬 200 mg IV 群 3.2%（2/62 例：潰瘍性大腸炎、胃腸炎各 1 例）、本薬 600 mg IV 群 5.0%（3/60 例：皮膚有棘細胞癌、潰瘍性大腸炎、胃腸炎各 1 例）に認められ、本薬 200 mg IV 群の潰瘍性大腸炎 1 例は重篤な副作用とされた。日本人集団では導入期に重篤な有害事象は認められなかった。

導入期の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 4.8%（3/63 例：潰瘍性大腸炎、結腸異形成、乾癬性関節症各 1 例）、本薬 200 mg IV 群 3.2%（2/62 例：潰瘍性大腸炎 2 例）、本薬 600 mg IV 群 3.3%（2/60 例：皮膚有棘細胞癌、潰瘍性大腸炎各 1 例）に認められ、潰瘍性大腸炎 2 例（プラセボ群 1 例、本薬 200 mg IV 群 1 例）は副作用とされた。日本人集団では導入期に投与中止に至った有害事象は認められなかった。

維持期の安全性について、有害事象はプラセボ群 84.6%（11/13 例）、本薬 SC Q4W 群 80.9%（38/47 例）、本薬 SC Q12W 群 71.7%（33/46 例）に、副作用はプラセボ群 30.8%（4/13 例）、本薬 SC Q4W 群 38.3%（18/47 例）、本薬 SC Q12W 群 15.2%（7/46 例）に認められた。日本人集団における有害事象は、本薬 SC Q4W 群 4/4 例、本薬 SC Q12W 群 5/6 例に、副作用は本薬 SC Q4W 群 3/4 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及び副作用は表 25 及び表 26 のとおりであった。

表 25 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（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 (13 例)	本薬 SC 群		プラセボ群 (0 例)	本薬 SC 群	
		Q4W 群 (47 例)	Q12W 群 (46 例)		Q4W 群 (4 例)	Q12W 群 (6 例)
全有害事象	84.6 (11)	80.9 (38)	71.7 (33)	-	100 (4)	83.3 (5)
上咽頭炎	7.7 (1)	12.8 (6)	17.4 (8)	-	50.0 (2)	50.0 (3)
扁桃炎	0	0	4.3 (2)	-	0	0
潰瘍性大腸炎	53.8 (7)	8.5 (4)	15.2 (7)	-	0	0
インフルエンザ	0	6.4 (3)	8.7 (4)	-	50.0 (2)	33.3 (2)
副鼻腔炎	0	2.1 (1)	8.7 (4)	-	0	0
上気道感染	23.1 (3)	10.6 (5)	6.5 (3)	-	0	0
頭痛	7.7 (1)	10.6 (5)	6.5 (3)	-	25.0 (1)	0
咽頭炎	0	4.3 (2)	6.5 (3)	-	0	16.7 (1)
背部痛	23.1 (3)	2.1 (1)	6.5 (3)	-	0	0
疲労	15.4 (2)	2.1 (1)	6.5 (3)	-	0	0
尿路感染	7.7 (1)	2.1 (1)	6.5 (3)	-	0	0
高血圧	7.7 (1)	8.5 (4)	4.3 (2)	-	0	0
注射部位疼痛	15.4 (2)	6.4 (3)	4.3 (2)	-	0	0
注射部位紅斑	0	4.3 (2)	4.3 (2)	-	0	0
腹痛	7.7 (1)	2.1 (1)	4.3 (2)	-	0	0
口腔咽頭痛	0	0	4.3 (2)	-	0	0
関節痛	0	12.8 (6)	2.2 (1)	-	25.0 (1)	0
胃腸炎	0	8.5 (4)	2.2 (1)	-	25.0 (1)	0
注射部位反応	0	6.4 (3)	0	-	50.0 (2)	0
下痢	0	6.4 (3)	0	-	25.0 (1)	0
悪心	15.4 (2)	6.4 (3)	0	-	0	0
腹部膨満	7.7 (1)	4.3 (2)	0	-	25.0 (1)	0
膀胱炎	7.7 (1)	4.3 (2)	0	-	0	0
咳嗽	0	4.3 (2)	0	-	50.0 (2)	0
倦怠感	0	4.3 (2)	0	-	25.0 (1)	0
口腔ヘルペス	0	4.3 (2)	0	-	0	0
嘔吐	0	4.3 (2)	0	-	0	0
脱毛症	0	4.3 (2)	0	-	0	0
そう痒症	0	4.3 (2)	0	-	0	0
ALT 増加	0	4.3 (2)	0	-	0	0
γGTP 増加	0	4.3 (2)	0	-	0	0
不安	0	4.3 (2)	0	-	0	0
带状疱疹	15.4 (2)	2.1 (1)	0	-	0	0

MedDRA/J ver. 22.0

発現割合（例数）

表 26 全集団のいずれかの群で 2 例以上に認められた副作用（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 (13 例)	本薬 SC 群		プラセボ群 (0 例)	本薬 SC 群	
		Q4W 群 (47 例)	Q12W 群 (46 例)		Q4W 群 (4 例)	Q12W 群 (6 例)
全副作用	30.8 (4)	38.3 (18)	15.2 (7)	-	75.0 (3)	0
注射部位疼痛	15.4 (2)	6.4 (3)	4.3 (2)	-	0	0
注射部位紅斑	0	2.1 (1)	4.3 (2)	-	0	0
潰瘍性大腸炎	15.4 (2)	0	2.2 (1)	-	0	0
注射部位反応	0	6.4 (3)	0	-	50.0 (2)	0
上咽頭炎	0	4.3 (2)	0	-	25.0 (1)	0
ALT 増加	0	4.3 (2)	0	-	0	0
γGTP 増加	0	4.3 (2)	0	-	0	0
上気道感染	15.4 (2)	2.1 (1)	0	-	0	0

MedDRA/J ver. 22.0

発現割合（例数）

維持期の死亡例は認められなかった。維持期の重篤な有害事象は、プラセボ群 15.4%（2/13 例：頭部損傷、虫垂炎、レンサ球菌性菌血症各 1 例〈重複あり〉）、本薬 SC Q4W 群 4.3%（2/47 例：潰瘍性大腸炎、クロストリジウム・ディフィシレ感染各 1 例）、本薬 SC Q12W 群 2.2%（1/46 例：潰瘍性大腸炎 1 例）に認められ、プラセボ群の 1 例で認められた虫垂炎及びレンサ球菌性菌血症は重篤な副作用とされ

た。日本人集団では維持期に重篤な有害事象は認められなかった。

維持期の投与中止に至った有害事象は、本薬 SC Q12W 群 4.3% (2/46 例：注射部位過敏反応、潰瘍性大腸炎各 1 例) に認められ、注射部位過敏反応 1 例は副作用とされた。日本人集団では維持期に投与中止に至った有害事象は認められなかった。

継続投与期の安全性について、有害事象は非盲検継続導入期の本薬 600 mg IV 群 53.1% (17/32 例)、本薬 1,000 mg IV 群 46.9% (45/96 例)、非盲検維持期の 73.5% (50/68 例) に、副作用は非盲検継続導入期の本薬 600 mg IV 群 12.5% (4/32 例)、本薬 1,000 mg IV 群 13.5% (13/96 例)、非盲検維持期の 30.9% (21/68 例) に認められた。日本人集団における有害事象は、非盲検継続導入期の本薬 600 mg IV 群 3/3 例、本薬 1,000 mg IV 群 13/18 例、非盲検維持期の 8/9 例に、副作用は非盲検継続導入期の本薬 1,000 mg IV 群 3/18 例、非盲検維持期の 2/9 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及び副作用は表 27 及び表 28 のとおりであった。

表 27 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（継続投与期の安全性解析対象集団）

	全集団			日本人集団		
	非盲検継続導入期		非盲検 維持期 (68 例)	非盲検継続導入期		非盲検 維持期 (9 例)
	本薬 600 mg IV 群 (32 例)	本薬 1,000 mg IV 群 (96 例)		本薬 600 mg IV 群 (3 例)	本薬 1,000 mg IV 群 (18 例)	
全有害事象	53.1 (17)	46.9 (45)	73.5 (50)	100 (3)	72.2 (13)	88.9 (8)
上咽頭炎	15.6 (5)	7.3 (7)	20.6 (14)	0	27.8 (5)	55.6 (5)
インフルエンザ	9.4 (3)	0	2.9 (2)	33.3 (1)	0	0
皮膚乾燥	6.3 (2)	1.0 (1)	0	0	0	0
潰瘍性大腸炎	3.1 (1)	5.2 (5)	10.3 (7)	0	5.6 (1)	0
上気道感染	3.1 (1)	3.1 (3)	8.8 (6)	0	0	0
鉄欠乏性貧血	3.1 (1)	2.1 (2)	1.5 (1)	33.3 (1)	0	0
鼓腸	3.1 (1)	2.1 (2)	1.5 (1)	0	0	0
胃腸炎	3.1 (1)	1.0 (1)	4.4 (3)	0	5.6 (1)	0
副鼻腔炎	3.1 (1)	0	5.9 (4)	0	0	0
血中 CPK 増加	3.1 (1)	0	4.4 (3)	0	0	0
腹痛	3.1 (1)	0	2.9 (2)	0	0	0
関節痛	0	4.2 (4)	4.4 (3)	0	0	11.1 (1)
頭痛	0	4.2 (4)	4.4 (3)	0	0	0
悪心	0	3.1 (3)	2.9 (2)	0	0	11.1 (1)
嘔吐	0	3.1 (3)	1.5 (1)	0	5.6 (1)	0
咳嗽	0	2.1 (2)	4.4 (3)	0	0	0
貧血	0	2.1 (2)	1.5 (1)	0	5.6 (1)	0
リンパ球形態異常	0	2.1 (2)	0	0	11.1 (2)	0
直腸癌	0	2.1 (2)	0	0	11.1 (2)	0
注入に伴う反応	0	2.1 (2)	0	0	5.6 (1)	0
ブドウ球菌感染	0	2.1 (2)	0	0	0	0
下痢	0	1.0 (1)	2.9 (2)	0	0	11.1 (1)
尿路感染	0	1.0 (1)	2.9 (2)	0	0	0
口腔咽頭痛	0	1.0 (1)	2.9 (2)	0	0	0
背部痛	0	0	8.8 (6)	0	0	11.1 (1)
筋肉痛	0	0	7.4 (5)	0	0	11.1 (1)
上腹部痛	0	0	5.9 (4)	0	0	0
回転性めまい	0	0	4.4 (3)	0	0	22.2 (2)
大腸ポリープ	0	0	4.4 (3)	0	0	11.1 (1)
湿疹	0	0	2.9 (2)	0	0	11.1 (1)
直腸出血	0	0	2.9 (2)	0	0	0
AST 増加	0	0	2.9 (2)	0	0	0
γGTP 増加	0	0	2.9 (2)	0	0	0
発疹	0	0	2.9 (2)	0	0	0
インフルエンザ様疾患	0	0	2.9 (2)	0	0	0
注射部位紅斑	0	0	2.9 (2)	0	0	0
注射部位疼痛	0	0	2.9 (2)	0	0	0
勃起不全	0	0	2.9 (2)	0	0	0

MedDRA/J ver. 22.0

発現割合（例数）

表 28 全集団のいずれかの群で 2 例以上に認められた副作用（継続投与期の安全性解析対象集団）

	全集団			日本人集団		
	非盲検継続導入期		非盲検維持期 (68 例)	非盲検継続導入期		非盲検維持期 (9 例)
	本薬 600 mg IV 群 (32 例)	本薬 1,000 mg IV 群 (96 例)		本薬 600 mg IV 群 (3 例)	本薬 1,000 mg IV 群 (18 例)	
全副作用	12.5 (4)	13.5 (13)	30.9 (21)	0	16.7 (3)	22.2 (2)
皮膚乾燥	6.3 (2)	0	0	0	0	0
上気道感染	0	2.1 (2)	2.9 (2)	0	0	0
注入に伴う反応	0	2.1 (2)	0	0	5.6 (1)	0
関節痛	0	2.1 (2)	0	0	0	0
頭痛	0	2.1 (2)	0	0	0	0
上咽頭炎	0	1.0 (1)	5.9 (4)	0	5.6 (1)	11.1 (1)
血中 CPK 増加	0	0	2.9 (2)	0	0	0
注射部位紅斑	0	0	2.9 (2)	0	0	0
注射部位疼痛	0	0	2.9 (2)	0	0	0

MedDRA/J ver. 22.0

発現割合（例数）

継続投与期の死亡例は認められなかった。継続投与期の重篤な有害事象は、非盲検継続導入期の本薬 600 mg IV 群 3.1%（1/32 例：乳房新生物 1 例）、本薬 1,000 mg IV 群 5.2%（5/96 例：潰瘍性大腸炎、直腸癌各 2 例、血小板数増加、多発性関節炎各 1 例〈重複あり〉）、非盲検維持期の 4.4%（3/68 例：一過性脳虚血発作、股関節部骨折、腸閉塞、薬物依存各 1 例〈重複あり〉）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た。日本人集団における継続投与期の重篤な有害事象は、非盲検継続導入期の本薬 1,000 mg IV 群 2/18 例（直腸癌 2 例）に認められた。

継続投与期の投与中止に至った有害事象は、非盲検継続導入期の本薬 1,000 mg IV 群 4.2%（4/96 例：潰瘍性大腸炎 3 例、注入に伴う反応 1 例）、非盲検維持期の 2.9%（2/68 例：潰瘍性大腸炎、筋肉痛各 1 例）に認められ、非盲検継続導入期における本薬 1,000 mg IV 群の注入に伴う反応 1 例、非盲検維持期の潰瘍性大腸炎 1 例は副作用とされた。日本人集団における継続投与期の投与中止に至った有害事象は、非盲検継続導入期の本薬 1,000 mg IV 群 1/18 例（潰瘍性大腸炎 1 例）、非盲検維持期 1/9 例（筋肉痛 1 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た。

7.2 第 III 相試験

7.2.1 国際共同第 III 相導入期試験（CTD 5.3.5.1.2：試験番号 I6T-MC-AMAN <2018 年 6 月～2021 年 1 月>）

中等症から重症の UC 患者（表 29 及び表 30）（目標症例数：1160 例〈プラセボ群 290 例、本薬 IV 群 870 例^{11,12)}）を対象に、本薬の導入期における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 35 の国又は地域 471 施設（国内 49 施設）で実施された。

¹¹⁾ 従来治療不応の患者、生物学的製剤不応（効果不十分又は不耐容）の患者をそれぞれ約 50%ずつ組み入れることとされた。

¹²⁾ 主要評価項目である 12 週時の臨床的寛解を達成する被験者の割合について、本薬 IV 群 23%、プラセボ群 7.8%（①従来治療不応例：本薬 IV 群 30%、プラセボ群 12%、②生物学的製剤不応例：本薬 IV 群 16%、プラセボ群 3.5%でそれぞれ 50%ずつ組入れる）と仮定し、有意水準両側 0.00125 のもとでカイ二乗検定を適応すると、検出力を 90%より高く確保するために必要な症例数は、プラセボ群と本薬 IV 群の割合比率を 1：3 としたとき、プラセボ群 290 例、本薬 IV 群 870 例、計 1160 例と算出された。

表 29 主な選択基準

以下のすべてを満たす患者 (modified Mayo スコアは表 18 参照)
○18 歳以上 80 歳以下の男女
○modified Mayo スコアが 4~9、かつ内視鏡所見サブスコアが 2~3 (中央判定による評価)
○下記のいずれかに該当
・従来治療不応: 生物学的製剤 (抗 TNF α 抗体又は抗インテグリン抗体) 不応ではなく、①経口若しくは静脈内投与によるステロイドに対して効果不十分、不耐容若しくは依存性、又は②6-MP 若しくは AZA のいずれかに対して効果不十分若しくは不耐容
・生物学的製剤不応: 抗 TNF α 抗体、抗インテグリン抗体又は JAK 阻害剤 (トファシチニブ) に対して効果不十分又は不耐容
○下記を満たしていること
・経口 5-ASA 製剤又は経口ステロイドを投与されている場合は、スクリーニングの内視鏡検査前 2 週間以上は投与量が一定
・6-MP、AZA 又は MTX を投与されている場合は、スクリーニングの内視鏡検査前 8 週間以上は投与量が一定

表 30 主な除外基準

○クローン病と診断されている
○病変が直腸のみに局限している
○中毒性巨大結腸症と診断されている
○UC の治療等を目的とする広範な結腸切除術 (結腸全摘術等) の既往を有する患者又は予定がされている
○腸管狭窄を有する
○スクリーニングの内視鏡検査前 2 週以内にステロイド注射剤若しくは坐剤、経口ブデソニド又は静脈内投与によるステロイドの治療歴を有する
○スクリーニングの内視鏡検査前 4 週以内にシクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル、サリドマイド、JAK 阻害剤等 (AZA、6-MP 及び MTX は除く) の治療歴を有する
○スクリーニングの内視鏡検査前 8 週以内に抗インテグリン抗体の治療歴を有する
○スクリーニングの内視鏡検査前 3 週以内にアフエレーシスによる治療歴を有する
○抗 IL12 p40 抗体又は抗 IL-23 p19 抗体 (ウステキヌマブ等) による治療歴を有する
○3 種類以上の生物学的製剤不応の治療歴を有する

試験の概略を図 5 に示す。本試験では、12 週間の導入期が設定された。

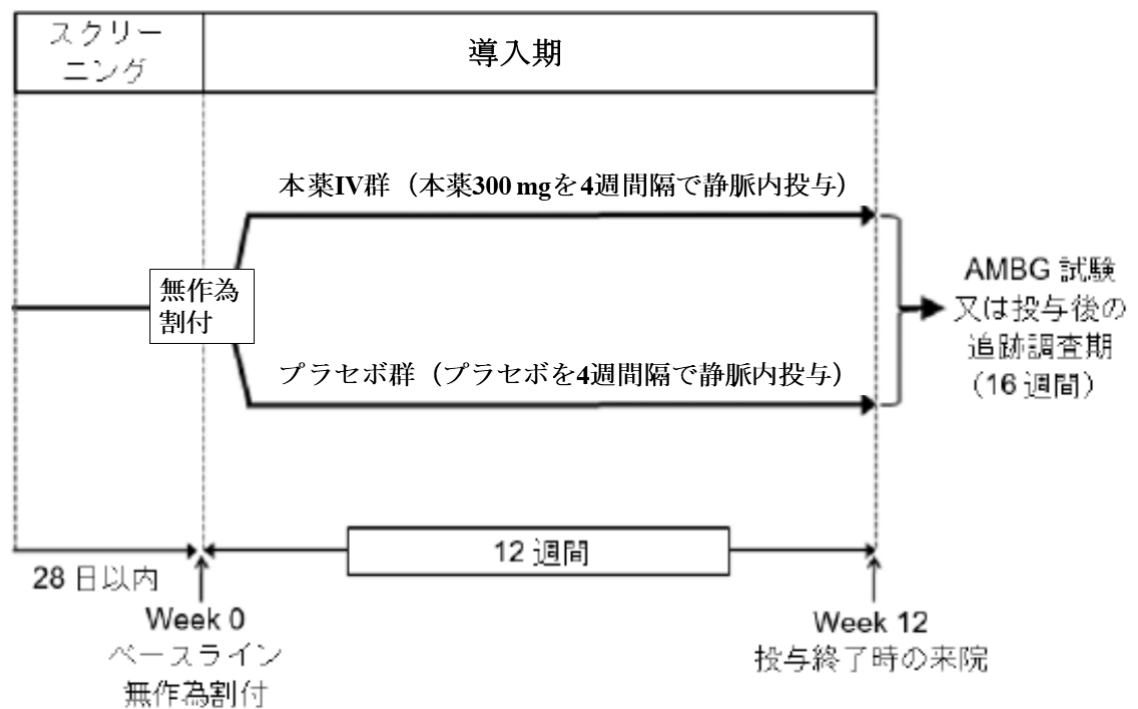


図 5 AMAN 試験の概略

用法・用量は、プラセボ又は本薬 300 mg を 4 週間隔で 3 回 (0、4 及び 8 週目) IV 投与することとされた。

試験開始後に、海外の一部の施設で患者報告アウトカム (PRO) 測定のためのデバイスの質問に誤記があり、正確な報告が得られなかった電子臨床アウトカム評価 (eCOA) エラーが発生したため、当該影響を受けた 118 例 (うち、117 例が治験薬を投与された) は有効性解析対象集団から除外することとさ

れた。これに伴い追加で 118 例の被験者を登録することが計画され、結果として 121 例が登録された。最終的に 1281 例（プラセボ群 322 例〈日本人 35 例〉、本薬 IV 群 959 例〈日本人 102 例〉）が無作為化され、ITT 集団とされた。治験薬が投与されなかった 2 例（プラセボ群 1 例、本薬 IV 群 1 例）を除いた 1279 例（プラセボ群 321 例〈日本人 35 例〉、本薬 IV 群 958 例〈日本人 102 例〉）が安全性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団から eCOA エラーの影響を受けた被験者を除いた 1162 例（プラセボ群 294 例〈日本人 35 例〉、本薬 IV 群 868 例〈日本人 102 例〉）が mITT 集団とされ、主たる有効性解析対象集団とされた。

中止例は、76 例（プラセボ群 37 例、本薬 IV 群 39 例）であり、中止理由は、「有害事象」38 例（プラセボ群 23 例、本薬 IV 群 15 例）、「同意撤回」13 例（プラセボ群 8 例、本薬 IV 群 5 例）、「有効性の欠如」10 例（プラセボ群 5 例、本薬 IV 群 5 例）、「プロトコル逸脱」6 例（プラセボ群 1 例、本薬 IV 群 5 例）、「追跡不能」3 例（本薬 IV 群 3 例）、「その他」3 例（本薬 IV 群 3 例）、「COVID-19 による治験実施上の制約」2 例（本薬 IV 群 2 例）、「治験依頼者による施設契約終了」1 例（本薬 IV 群 1 例）であった。日本人の中止例は、12 例（プラセボ群 9 例、本薬 IV 群 3 例）であり、中止理由は、「有害事象」8 例（プラセボ群 6 例、本薬 IV 群 2 例）及び「有効性の欠如」4 例（プラセボ群 3 例、本薬 IV 群 1 例）であった。

有効性について、主要評価項目である「12 週時の臨床的寛解を達成した被験者の割合」は、表 31 のとおりであり、本薬 IV 群のプラセボ群に対する優越性が検証された ($p=0.00006$ 、有意水準両側 0.00125、Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。日本人集団の結果は 7.R.2.1.1 参照。

表 31 12 週時の臨床的寛解を達成した被験者の割合 (mITT 集団、NRI)

	プラセボ群 (294 例)	本薬 IV 群 (868 例)
臨床的寛解達成割合% (例数)	13.3 (39)	24.2 (210)
プラセボ群との差 [99.875%信頼区間] ^{a)}	—	11.1 [3.2, 19.1]
p 値 ^{a), b)}	0.00006	

a) 生物学的製剤不応の有無、ベースラインでのステロイドの使用有無、ベースラインでの modified Mayo スコア (7 未満、7 以上)、地域 (北米、欧州又はその他) を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

b) 有意水準両側 0.00125

安全性について、有害事象はプラセボ群 46.1% (148/321 例)、本薬 IV 群 44.5% (426/958 例) に、副作用はプラセボ群 10.9% (35/321 例)、本薬 IV 群 10.3% (99/958 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 54.3% (19/35 例)、本薬 IV 群 47.1% (48/102 例) に、副作用はプラセボ群 5.7% (2/35 例)、本薬 IV 群 9.8% (10/102 例) に認められた。全集団のいずれかの群で 2% 以上に認められた有害事象は表 32 のとおりであった。全集団のいずれかの群で 2% 以上に認められた副作用はなかった。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、頭痛 (プラセボ群 0% 〈0/35 例〉、本薬 IV 群 2.9% 〈3/102 例〉)、そう痒症 (プラセボ群 0% 〈0/35 例〉、本薬 IV 群 2.0% 〈2/102 例〉) であった。

表 32 全集団のいずれかの群で 2%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	
	プラセボ群 (321 例)	本薬 IV 群 (958 例)	プラセボ群 (35 例)	本薬 IV 群 (102 例)
全有害事象	46.1 (148)	44.5 (426)	54.3 (19)	47.1 (48)
上咽頭炎	3.1 (10)	4.1 (39)	5.7 (2)	9.8 (10)
貧血	5.9 (19)	3.3 (32)	5.7 (2)	1.0 (1)
頭痛	2.8 (9)	3.3 (32)	0	4.9 (5)
潰瘍性大腸炎	7.5 (24)	1.8 (17)	14.3 (5)	3.9 (4)
鉄欠乏性貧血	2.2 (7)	1.0 (10)	2.9 (1)	2.0 (2)
腹痛	2.2 (7)	0.7 (7)	5.7 (2)	0
関節痛	1.2 (4)	2.1 (20)	0	2.0 (2)

発現割合% (例数)
MedDRA/J ver.24.0

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 5.3% (17/321 例)、本薬 IV 群 2.8% (27/958 例) に、重篤な副作用は、プラセボ群 1.6% (5/321 例)、本薬 IV 群 0.3% (3/958 例) に認められた (表 33)。日本人集団における重篤な有害事象は、プラセボ群 8.6% (3/35 例：潰瘍性大腸炎、副鼻腔炎、深部静脈血栓症各 1 例)、本薬 IV 群 2.9% (3/102 例：潰瘍性大腸炎 2 例、肺炎 1 例) に認められ、プラセボ群の副鼻腔炎 1 例、本薬 IV 群の潰瘍性大腸炎 1 例は重篤な副作用とされた。

表 33 重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

群	重篤な有害事象
プラセボ群	潰瘍性大腸炎 ^{a)} 10 例、貧血、副鼻腔炎 ^{a)} 、急性副鼻腔炎、陰茎静脈血栓症 ^{a)} 、深部静脈血栓症、急性心筋梗塞、栄養障害、腎臓痛各 1 例 (重複あり)
本薬 IV 群	潰瘍性大腸炎 ^{a)} 8 例、肺炎 2 例、サイトメガロウイルス性大腸炎、クレブシエラ感染 ^{a)} 、腸敗血症、ウイルス感染、ウイルス性胃腸炎、下部消化管出血、貧血、深部静脈血栓症 ^{a)} 、結腸腺癌、卵巣腫大、子宮平滑筋腫、動脈硬化症、高血圧、糖尿病、2 型糖尿病、強直性脊椎炎、脊椎圧迫骨折、脊椎骨折、回転性めまい各 1 例 (重複あり)

MedDRA/J ver. 24.0

a) 副作用とされた事象 (プラセボ群の潰瘍性大腸炎は 3 例、本薬 IV 群の潰瘍性大腸炎は 2 例、他の事象は各 1 例)

投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 7.2% (23/321 例：潰瘍性大腸炎 19 例、副鼻腔炎、急性心筋梗塞、アレルギー性結膜炎、関節炎各 1 例)、本薬 IV 群 1.6% (15/958 例：潰瘍性大腸炎 5 例、輸注関連過敏反応 3 例、リンパ球減少症 2 例、壊疽性膿皮症、皮膚潰瘍、腸敗血症、脊椎骨折、深部静脈血栓症各 1 例) に、投与中止に至った副作用は、プラセボ群 1.6% (5/321 例：潰瘍性大腸炎 3 例、副鼻腔炎、アレルギー性結膜炎各 1 例)、本薬 IV 群 0.6% (6/958 例：輸注関連過敏反応 3 例、潰瘍性大腸炎、皮膚潰瘍、深部静脈血栓症各 1 例) に認められた。日本人集団における投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 17.1% (6/35 例：潰瘍性大腸炎 4 例、副鼻腔炎、関節炎各 1 例)、本薬 IV 群 2.0% (2/102 例：潰瘍性大腸炎 2 例) に認められ、プラセボ群の副鼻腔炎 1 例、本薬 IV 群の潰瘍性大腸炎 1 例は副作用とされた。

7.2.2 国際共同第 III 相維持期試験 (CTD 5.3.5.1.3: 試験番号 I6T-MC-AMBG <2018 年 10 月～2021 年 11 月>)

AMAN 試験を完了した UC 患者 (表 34) (目標症例数：1044 例〈本薬導入レスポonder 集団 470 例：プラセボ群 157 例、本薬 SC 群 313 例〉¹³⁾) を対象に、本薬の維持期における有効性及び安全性を検討

¹³⁾ 40 週時に臨床的寛解を達成する被験者の割合を本薬 SC 群で 47%、プラセボ群で 27%と仮定した場合、本薬導入レスポonder 集団が症例数 470 例 (本薬 SC 群とプラセボ群の割付比率 2 : 1) であれば、有意水準両側 5%のもとでカイ二乗検定を適用すると検出力が 95%となる。本薬導入レスポonder 集団を 470 例確保するためには、AMAN 試験を完了した UC 患者のうち 60%が AMAN 試験導入期でレスポonder であり、さらに 75%が AMAN 試験で本薬群であると仮定すると、1044 例が AMBG 試験に組入れられる必要があると算出された。

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 34 の国又は地域 368 施設（国内 48 施設）で実施された。

表 34 主な選択基準・除外基準

<主な選択基準> - 以下のすべてを満たす患者 ○AMAN 試験で治験薬を少なくとも 1 回投与され、試験を完了した ○AMAN 試験の完了時に必要な modified Mayo スコアがすべて評価されている	
<主な除外基準> 本試験のベースライン時（AMAN 試験の 12 週時）の内視鏡検査で大腸上皮異形成が認められる、又は AMAN 試験中に消化器癌と診断された	

試験の概略を図 6 に示す。AMAN 試験の 12 週時に臨床的改善の基準を満たした被験者は、AMBG 試験の維持期に移行することとされた。AMAN 試験の 12 週時に臨床的改善の基準を満たさなかった被験者は、AMBG 試験の非盲検継続導入期に移行することとされた。

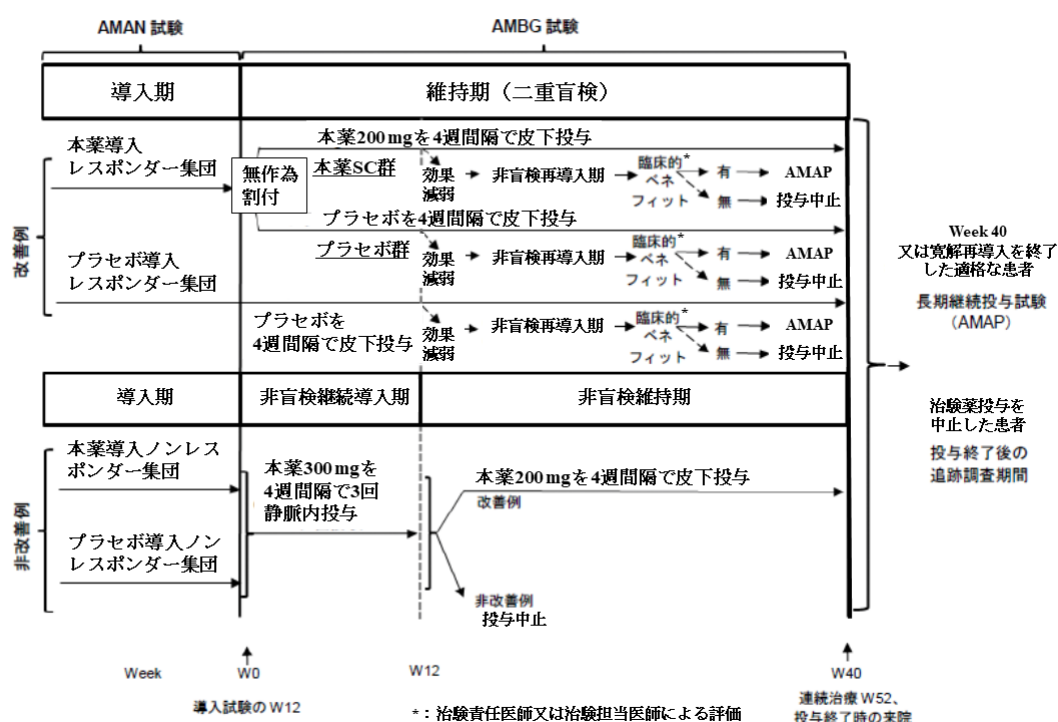


図 6 AMBG 試験の概略

用法・用量は、AMAN 試験において本薬投与により導入期 12 週目に臨床的改善の基準を満たした被験者（本薬導入レスポnderグループ）は、維持期に盲検下でプラセボ又は本薬 200 mg を 4 週間隔で SC 投与することとされた。AMAN 試験においてプラセボ投与により導入期 12 週目に臨床的改善の基準を満たした被験者（プラセボ導入レスポnderグループ）は、維持期に盲検下でプラセボを 4 週間隔で SC 投与することとされた。AMAN 試験において本薬又はプラセボ投与により導入期 12 週目に臨床的改善の基準を満たさなかった被験者（それぞれ本薬導入ノンレスポnderグループ及びプラセボ導入ノンレスポnderグループ）は、非盲検継続導入期に本薬 300 mg を 4 週間隔で 3 回 IV 投与することとされ、非盲検継続導入期 12 週目に臨床的改善の基準を満たした被験者は非盲検維持期に移行し、本薬 200 mg を 4 週間隔で SC 投与することとされた。なお、維持期において、効果減弱の基準（表 19）に該当した被験者は、非盲検再導入期として非盲検下で本薬 300 mg を 4 週間隔で 3 回 IV 投与することが可能とされた。

本薬導入レスポonderグループとして、581例（プラセボ群192例〈日本人25例〉、本薬SC群389例〈日本人47例〉）が無作為化され、全例に治験薬が投与され、ITT集団及び安全性解析対象集団とされた。ITT集団からeCOAエラーの影響（7.2.1参照）を受けた被験者を除いた544例（プラセボ群179例〈日本人25例〉、本薬SC群365例〈日本人47例〉）がmITT集団とされ、主たる有効性解析対象集団とされた。

本薬導入レスポonderグループにおける維持期中止例¹⁰⁾は115例（プラセボ群73例、本薬SC群42例）であり、中止理由は、「効果減弱（非盲検再導入期に移行）」61例（プラセボ群42例、本薬SC群19例）、「有害事象」22例（プラセボ群16例、本薬SC群6例）、「同意撤回」15例（プラセボ群7例、本薬SC群8例）、「有効性の欠如」14例（プラセボ群8例、本薬SC群6例）、「追跡不能」1例（本薬SC群1例）、「治験責任医師の判断」1例（本薬SC群1例）及び「プロトコル逸脱」1例（本薬SC群1例）であった。日本人における維持期中止例¹⁰⁾は、12例（プラセボ群8例、本薬SC群4例）であり、中止理由は、「効果減弱（非盲検再導入期に移行）」5例（プラセボ群4例、本薬SC群1例）、「有害事象」5例（プラセボ群3例、本薬SC群2例）及び「同意撤回」2例（プラセボ群1例、本薬SC群1例）であった。

プラセボ導入レスポonderグループでは、組み入れられた135例（日本人8例）全例に治験薬が投与され、ITT集団及び安全性解析対象集団とされた。

プラセボ導入レスポonderグループにおける維持期中止例¹⁰⁾は45例であり、中止理由は、「効果減弱（非盲検再導入期に移行）」29例、「有効性の欠如」7例、「同意撤回」6例、「有害事象」1例、「妊娠」1例及び「プロトコル逸脱」1例であった。日本人における維持期中止例¹⁰⁾は、「効果減弱（非盲検再導入期に移行）」1例であった。

本薬及びプラセボ導入ノンレスポonderグループでは、非盲検継続導入期に組み入れられた461例（本薬導入ノンレスポonderグループ313例〈日本人25例〉、プラセボ導入ノンレスポonderグループ148例〈日本人18例〉）全例に治験薬が投与され、ITT集団及び安全性解析対象集団とされた。

非盲検継続導入期における中止例は、190例（本薬導入ノンレスポonderグループ142例、プラセボ導入ノンレスポonderグループ48例）であり、中止理由は、「有効性の欠如」162例（本薬導入ノンレスポonderグループ122例、プラセボ導入ノンレスポonderグループ40例）、「有害事象」11例（本薬導入ノンレスポonderグループ10例、プラセボ導入ノンレスポonderグループ1例）、「同意撤回」6例（本薬導入ノンレスポonderグループ5例、プラセボ導入ノンレスポonderグループ1例）、「プロトコル逸脱」5例（本薬導入ノンレスポonderグループ3例、プラセボ導入ノンレスポonderグループ2例）、「COVID-19による治験実施上の制約」4例（本薬導入ノンレスポonderグループ1例、プラセボ導入ノンレスポonderグループ3例）、「治験責任医師の判断」1例（本薬導入ノンレスポonderグループ）及び「その他」1例（プラセボ導入ノンレスポonderグループ）であった。日本人の中止例は、21例（本薬導入ノンレスポonderグループ14例、プラセボ導入ノンレスポonderグループ7例）であり、中止理由は、「有効性の欠如」19例（本薬導入ノンレスポonderグループ13例、プラセボ導入ノンレスポonderグループ6例）、「有害事象」1例（本薬導入ノンレスポonderグループ）及び「COVID-19による治験実施上の制約」1例（プラセボ導入ノンレスポonderグループ）であった。

非盲検維持期では、非盲検継続導入期12週目に臨床的改善の基準を満たした271例（本薬導入ノンレスポonderグループ171例〈日本人11例〉、プラセボ導入ノンレスポonderグループ100例〈日本人11例〉）が組み入れられ、全例に治験薬が投与され、ITT集団及び安全性解析対象集団とされた。

非盲検維持期における中止例¹⁰⁾は、15例（本薬導入ノンレスポonderグループ10例、プラセボ導入ノンレスポonderグループ5例）であり、中止理由は、「有効性の欠如」9例（本薬導入ノンレスポonderグループ4例、プラセボ導入ノンレスポonderグループ5例）、「有害事象」4例（本薬導入ノンレスポonderグループ4例）、「COVID-19による治験実施上の制約」1例（本薬導入ノンレスポonderグループ）及び「プロトコル逸脱」1例（本薬導入ノンレスポonderグループ）であった。日本人の中止例は、3例（本薬導入ノンレスポonderグループ2例、プラセボ導入ノンレスポonderグループ1例）であり、中止理由は、「有害事象」1例（本薬導入ノンレスポonderグループ）、「COVID-19による治験実施上の制約」1例（本薬導入ノンレスポonderグループ）及び「有効性の欠如」1例（プラセボ導入ノンレスポonderグループ）であった。

有効性について、主要評価項目である「維持期40週時の臨床的寛解を達成した被験者の割合」は表35のとおりであり、本薬SC群のプラセボ群に対する優越性が検証された（ $p < 0.001$ 、有意水準両側0.05、Cochran-Mantel-Haenszel検定）。日本人集団の結果は7.R.2.2.1参照。

表35 40週時の臨床的寛解を達成した被験者の割合
(本薬導入レスポonderグループ、mITT集団、NRI)

	プラセボ群 (179例)	本薬SC群 (365例)
臨床的寛解達成割合% (例数)	25.1 (45)	49.9 (182)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)}	—	23.2 [15.2, 31.2]
p値 ^{a), b)}	<0.001	

a) 生物学的製剤不応の有無、AMAN試験ベースラインでのステロイドの使用有無、地域（北米、欧州又はその他）、AMAN試験12週時の臨床的寛解の有無を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定

b) 有意水準両側0.05

維持期の安全性について、本薬導入レスポonderグループでは、有害事象は、プラセボ群68.8%（132/192例）、本薬SC群64.5%（251/389例）に、副作用はプラセボ群16.7%（32/192例）、本薬SC群16.7%（65/389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88.0%（22/25例）、本薬SC群89.4%（42/47例）に、副作用はプラセボ群12.0%（3/25例）、本薬SC群21.3%（10/47例）に認められた。

また、プラセボ導入レスポonderグループでは、有害事象は60.7%（82/135例）、副作用は14.8%（20/135例）に認められた。日本人集団における有害事象は50.0%（4/8例）、副作用は12.5%（1/8例）に認められた。

全集団のいずれかの群で2%以上に認められた有害事象及び副作用は表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%以上に認められた有害事象（維持期、安全性解析対象集団）

	全集団			日本人集団		
	プラセボ導入 レスポンドー (135 例)	本薬導入レスポンドー		プラセボ導入 レスポンドー (8 例)	本薬導入レスポンドー	
		プラセボ群 (192 例)	本薬 SC 群 (389 例)		プラセボ群 (25 例)	本薬 SC 群 (47 例)
全有害事象	60.7 (82)	68.8 (132)	64.5 (251)	50.0 (4)	88.0 (22)	89.4 (42)
潰瘍性大腸炎	13.3 (18)	20.8 (40)	6.7 (26)	12.5 (1)	24.0 (6)	8.5 (4)
上咽頭炎	6.7 (9)	5.7 (11)	7.2 (28)	25.0 (2)	20.0 (5)	21.3 (10)
貧血	5.9 (8)	4.7 (9)	2.1 (8)	12.5 (1)	0	0
発熱	4.4 (6)	2.6 (5)	3.3 (13)	0	0	2.1 (1)
血中 CPK 増加	3.7 (5)	2.6 (5)	2.6 (10)	0	4.0 (1)	2.1 (1)
COVID-19	3.7 (5)	2.1 (4)	2.1 (8)	0	0	0
頭痛	3.7 (5)	1.0 (2)	4.1 (16)	0	0	4.3 (2)
関節痛	3.0 (4)	4.2 (8)	6.7 (26)	0	0	6.4 (3)
背部痛	3.0 (4)	2.1 (4)	1.8 (7)	0	0	2.1 (1)
腹痛	2.2 (3)	2.1 (4)	2.8 (11)	0	0	0
好中球減少症	2.2 (3)	1.0 (2)	0.3 (1)	0	0	0
下痢	2.2 (3)	0.5 (1)	2.6 (10)	12.5 (1)	0	0
高血糖	2.2 (3)	0.5 (1)	1.0 (4)	0	0	2.1 (1)
高トリグリセリド血症	2.2 (3)	0	0.5 (2)	0	0	0
注射部位疼痛	1.5 (2)	3.1 (6)	4.4 (17)	0	0	6.4 (3)
上気道感染	1.5 (2)	2.6 (5)	1.8 (7)	0	4.0 (1)	0
悪心	1.5 (2)	2.6 (5)	1.0 (4)	0	4.0 (1)	0
そう痒症	1.5 (2)	2.1 (4)	1.0 (4)	0	0	0
発疹	1.5 (2)	0	3.6 (14)	0	0	2.1 (1)
疲労	0.7 (1)	2.1 (4)	2.6 (10)	0	0	0
副鼻腔炎	0.7 (1)	2.1 (4)	0.8 (3)	0	4.0 (1)	2.1 (1)
注射部位反応	0.7 (1)	0.5 (1)	2.6 (10)	0	0	2.1 (1)
高血圧	0.7 (1)	0.5 (1)	2.3 (9)	0	0	4.3 (2)
注射部位紅斑	0.7 (1)	1.0 (2)	2.1 (8)	0	4.0 (1)	0
関節炎	0.7 (1)	2.1 (4)	0.5 (2)	0	0	0
胃食道逆流性疾患	0	0.5 (1)	2.6 (10)	0	0	2.1 (1)

MedDRA/J ver. 24.1

発現割合（例数）

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

	全集団			日本人集団		
	プラセボ導入 レスポンドー (135 例)	本薬導入レスポンドー		プラセボ導入 レスポンドー (8 例)	本薬導入レスポンドー	
		プラセボ群 (192 例)	本薬 SC 群 (389 例)		プラセボ群 (25 例)	本薬 SC 群 (47 例)
全副作用	14.8 (20)	16.7 (32)	16.7 (65)	12.5 (1)	12.0 (3)	21.3 (10)
潰瘍性大腸炎	2.2 (3)	2.6 (5)	0	0	0	0
注射部位疼痛	1.5 (2)	3.1 (6)	4.1 (16)	0	0	6.4 (3)
注射部位反応	0.7 (1)	0.5 (1)	2.6 (10)	0	0	2.1 (1)
注射部位紅斑	0.7 (1)	1.0 (2)	2.1 (8)	0	4.0 (1)	0

MedDRA/J ver. 24.1

発現割合（例数）

維持期の死亡例は、本薬導入レスポンドー集団のプラセボ群に 1 例（COVID-19）¹⁴⁾ 認められた。

維持期の重篤な有害事象は、本薬導入レスポンドー集団では、プラセボ群 7.8% (15/192 例)、本薬 SC 群 3.3% (13/389 例) に認められ、そのうちプラセボ群の 4 例が重篤な副作用とされた。また、プラセボ導入レスポンドー集団では、重篤な有害事象は 5.2% (7/135 例) に認められ、そのうち 1 例が重篤な副作用とされた（表 38）。日本人集団における重篤な有害事象は、本薬導入レスポンドー集団のプラセボ群 8.0% (2/25 例：潰瘍性大腸炎 2 例、自己免疫性甲状腺炎 1 例〈重複あり〉)、本薬 SC 群 4.3% (2/47 例：兎径ヘルニア、胃癌各 1 例) に認められ、プラセボ群の自己免疫性甲状腺炎 1 例は重篤な副作用と

¹⁴⁾ 55 歳外国人男性。AMBG 試験でのプラセボ投与開始 184 日目（AMAN 試験での本薬投与開始 282 日目かつ本薬最終投与から 220 日目）に COVID-19 が発現し、190 日目から重症化し、入院となった。198 日目に虚血性脳卒中を合併し、集中治療室に入室した。199 日目に集中治療室から感染症病棟に戻り、COVID-19 に対する治療を継続したものの、211 日目（AMAN 試験での本薬投与開始 309 日目かつ本薬最終投与から 247 日後）に、心原性ショックに至り、死亡した。COVID-19 と治験薬との因果関係は治験担当医師により「関連なし」と判断された。

された。

表 38 重篤な有害事象（維持期、安全性解析対象集団）

群	重篤な有害事象
プラセボ導入レスポonderグループ	潰瘍性大腸炎 ^{a)} 、サイトメガロウイルス性大腸炎、脳挫傷、膝蓋骨骨折、交通事故、深部静脈血栓症、肺炎、胃腸炎、仙骨痛各 1 例（重複あり）
本薬導入レスポonderグループ プラセボ群	潰瘍性大腸炎 6 例、直腸出血、直腸ポリープ、アナフィラキシー反応 ^{a)} 、自己免疫性甲状腺炎 ^{a)} 、失神寸前の状態 ^{a)} 、皮下組織膿瘍 ^{a)} 、大腸感染、喘息、COVID-19、虚血性脳卒中、低血糖各 1 例（重複あり）
本薬導入レスポonderグループ 本薬 SC 群	脂肪腫、直腸癌、COVID-19 肺炎、胃腸炎、脊椎圧迫骨折、片頭痛、憩室炎、血中ブドウ糖増加、兎径ヘルニア、胃癌、低カリウム血症、網膜剥離、網膜復位、背部痛、希死念慮を有するうつ病各 1 例（重複あり）

MedDRA/J ver. 24.1

a) 副作用とされた事象

維持期の投与中止に至った有害事象は、本薬導入レスポonderグループでは、プラセボ群 8.3%（16/192 例：潰瘍性大腸炎 11 例、アナフィラキシー反応、COVID-19、関節痛、失神寸前の状態、低血圧各 1 例）、本薬 SC 群 1.5%（6/389 例：潰瘍性大腸炎 2 例、注射部位過敏反応、末梢性浮腫、自己免疫性肝炎、胃癌各 1 例）に認められ、プラセボ群のアナフィラキシー反応、関節痛、失神寸前の状態、低血圧各 1 例、本薬 SC 群の末梢性浮腫 1 例は副作用とされた。また、プラセボ導入レスポonderグループでは、維持期の投与中止に至った有害事象は 0.7%（1/135 例：潰瘍性大腸炎 1 例）に認められ、当該事象は副作用とされた。日本人集団における投与中止に至った有害事象は、本薬導入レスポonderグループのプラセボ群 12.0%（3/25 例：潰瘍性大腸炎 3 例）、本薬 SC 群 4.3%（2/47 例：注射部位過敏反応、胃癌各 1 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た。

非盲検継続導入期の安全性について、プラセボ導入ノンレスポonderグループでは、有害事象は 29.1%（43/148 例）、副作用は 5.4%（8/148 例）に認められ、本薬導入ノンレスポonderグループでは、有害事象は 38.3%（120/313 例）、副作用は 7.3%（23/313 例）に認められた。日本人集団における安全性について、プラセボ導入ノンレスポonderグループでは、有害事象は 33.3%（6/18 例）、副作用は 11.1%（2/18 例）に認められ、本薬導入ノンレスポonderグループでは、有害事象は 44.0%（11/25 例）、副作用は 12.0%（3/25 例）に認められた。全集団におけるいずれかの集団で 2%以上に認められた有害事象は表 39 のとおりであった。全集団におけるいずれかの集団で 2%以上に認められた副作用、日本人集団におけるいずれかの集団で 2 例以上に認められた副作用はなかった。

表 39 全集団におけるいずれかの集団で 2%以上に認められた有害事象（非盲検継続導入期、安全性解析対象集団）

	全集団		日本人集団	
	プラセボ導入 ノンレスポonder (148 例)	本薬導入 ノンレスポonder (313 例)	プラセボ導入 ノンレスポonder (18 例)	本薬導入 ノンレスポonder (25 例)
全有害事象	29.1 (43)	38.3 (120)	33.3 (6)	44.0 (11)
上咽頭炎	4.7 (7)	2.6 (8)	11.1 (2)	12.0 (3)
頭痛	2.0 (3)	1.6 (5)	0	4.0 (1)
潰瘍性大腸炎	1.4 (2)	2.6 (8)	5.6 (1)	0
関節痛	0.7 (1)	4.5 (14)	0	4.0 (1)

MedDRA/J ver. 24.1

発現割合（例数）

非盲検継続導入期の死亡例は認められなかった。非盲検継続導入期において、プラセボ導入ノンレスポonderグループでは、重篤な有害事象は 2.7%（4/148 例）に認められ、そのうち 1 例は重篤な副作用とされた。本薬導入ノンレスポonderグループでは、重篤な有害事象は 5.4%（17/313 例）に認められ、そのうち 3 例は重篤な副作用とされた（表 40）。日本人集団における重篤な有害事象は、プラセボ導入ノンレス

ポンダー集団 5.6% (1/18 例：潰瘍性大腸炎 1 例)、本薬導入ノンレスポナー集団 4.0% (1/25 例：直腸癌 1 例) に認められ、直腸癌 1 例は重篤な副作用とされた。

表 40 重篤な有害事象 (非盲検継続導入期、安全性解析対象集団)

群	重篤な有害事象
プラセボ導入 ノンレスポナー集団	潰瘍性大腸炎 2 例、扁桃炎、肺炎 ^{a)} 各 1 例
本薬導入 ノンレスポナー集団	潰瘍性大腸炎 4 例、大腸炎、カンピロバクター胃腸炎、バチルス感染、大腸菌感染、クレブシエラ感染、虫垂炎 ^{a)} 、敗血症、気腹、イレウス、大腸穿孔、結腸全摘除、椎間板突出、免疫性血小板減少症 ^{a)} 、結腸腺癌、直腸癌 ^{a)} 、そう痒症、腎結石症、尿管結石症、消化性潰瘍、黄斑症、肺炎各 1 例 (重複あり)

MedDRA/J ver. 24.1

a) 副作用とされた事象

非盲検継続導入期の投与中止に至った有害事象は、プラセボ導入ノンレスポナー集団 0.7% (1/148 例：潰瘍性大腸炎 1 例)、本薬導入ノンレスポナー集団 3.2% (10/313 例：潰瘍性大腸炎 4 例、大腸炎、免疫性血小板減少症、過敏症、肝酵素上昇、結腸腺癌、結腸全摘除各 1 例) に認められ、本薬導入ノンレスポナー集団の免疫性血小板減少症、過敏症、肝酵素上昇各 1 例は副作用とされた。日本人集団における投与中止に至った有害事象は、本薬導入ノンレスポナー集団の 1 例 (過敏症) に認められ、当該事象は副作用とされた。

非盲検継続維持期の安全性について、プラセボ導入ノンレスポナー集団では、有害事象は 56.0% (56/100 例)、副作用は 12.0% (12/100 例) に認められ、本薬導入ノンレスポナー集団では、有害事象は 57.9% (99/171 例)、副作用は 13.5% (23/171 例) に認められた。日本人集団における安全性について、プラセボ導入ノンレスポナー集団では、有害事象は 54.5% (6/11 例) に認められ (副作用は認められず)、本薬導入ノンレスポナー集団では、有害事象は 81.8% (9/11 例)、副作用は 18.2% (2/11 例) に認められた。

全集団におけるいずれかの集団で 2%以上に認められた有害事象及び副作用は表 41 及び表 42 のとおりであった。

表 41 全集団のいずれかの群で 2%以上に認められた有害事象（非盲検継続維持期、安全性解析対象集団）

	全集団		日本人集団	
	プラセボ導入 ノンレスポonder (100 例)	本薬導入 ノンレスポonder (171 例)	プラセボ導入 ノンレスポonder (11 例)	本薬導入 ノンレスポonder (11 例)
全有害事象	56.0 (56)	57.9 (99)	54.5 (6)	81.8 (9)
関節痛	6.0 (6)	7.6 (13)	0	9.1 (1)
頭痛	6.0 (6)	4.1 (7)	9.1 (1)	18.2 (2)
上咽頭炎	5.0 (5)	5.3 (9)	0	18.2 (2)
上気道感染	4.0 (4)	2.9 (5)	0	0
注射部位反応	3.0 (3)	1.8 (3)	0	9.1 (1)
発熱	3.0 (3)	1.8 (3)	9.1 (1)	0
痔核	3.0 (3)	1.8 (3)	0	0
高血圧	3.0 (3)	0	0	0
ワクチン接種合併症	3.0 (3)	0	0	0
下痢	2.0 (2)	3.5 (6)	0	0
COVID-19	2.0 (2)	2.3 (4)	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	2.0 (2)	0.6 (1)	0	0
腹痛	2.0 (2)	0.6 (1)	0	0
口腔咽頭痛	2.0 (2)	0	0	0
消化不良	2.0 (2)	0	0	0
末梢性浮腫	2.0 (2)	0	0	0
肉離れ	2.0 (2)	0	0	0
潰瘍性大腸炎	1.0 (1)	6.4 (11)	0	18.2 (2)
貧血	1.0 (1)	4.7 (8)	0	18.2 (2)
注射部位疼痛	1.0 (1)	3.5 (6)	0	0
胃食道逆流性疾患	1.0 (1)	2.3 (4)	0	9.1 (1)

MedDRA/J ver. 24.1

発現割合（例数）

表 42 全集団のいずれかの群で 2%以上に認められた副作用（非盲検継続維持期、安全性解析対象集団）

	全集団		日本人集団	
	プラセボ導入 ノンレスポonder (100 例)	本薬導入 ノンレスポonder (171 例)	プラセボ導入 ノンレスポonder (11 例)	本薬導入 ノンレスポonder (11 例)
全副作用	12.0 (12)	13.5 (23)	0	18.2 (2)
注射部位反応	3.0 (3)	1.8 (3)	0	9.1 (1)
注射部位疼痛	1.0 (1)	3.5 (6)	0	0

MedDRA/J ver. 24.1

発現割合（例数）

非盲検継続維持期の死亡例は認められなかった。非盲検継続維持期の重篤な有害事象は、プラセボ導入ノンレスポonder集団 2.0%（2/100 例：大腸炎、インフルエンザ各 1 例）、本薬導入ノンレスポonder集団 3.5%（6/171 例：潰瘍性大腸炎 2 例、敗血症、蜂巣炎、急性冠動脈症候群、カポジ肉腫、抜歯各 1 例〈重複あり〉）に認められ、本薬導入ノンレスポonder集団の潰瘍性大腸炎、急性冠動脈症候群各 1 例は重篤な副作用とされた。日本人集団における重篤な有害事象は、本薬導入ノンレスポonder集団 8.0%（2/25 例：潰瘍性大腸炎、敗血症、抜歯各 1 例〈重複あり〉）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た。

非盲検継続維持期の投与中止に至った有害事象は、本薬導入ノンレスポonder集団 2.3%（4/171 例：潰瘍性大腸炎 3 例、カポジ肉腫 1 例）に認められ、潰瘍性大腸炎 1 例は副作用とされた。日本人集団における投与中止に至った有害事象は、本薬導入ノンレスポonder集団の 1 例（潰瘍性大腸炎）に認められたものの、治験薬との因果関係は否定された。

維持期において効果減弱の基準（表 20）に該当し、非盲検再導入期に移行した被験者（再導入を施行した被験者）は、90 例（プラセボ導入レスポonder集団 29 例〈日本人 1 例〉、本薬導入レスポonder

集団プラセボ群 42 例（日本人 4 例）、本薬導入レスポnderグループ本薬 SC 群 19 例（日本人 1 例））であり、非盲検再導入期の ITT 集団及び安全性解析対象集団とされた。

非盲検再導入期の安全性について、有害事象は 41.1%（37/90 例）、副作用は 8.9%（8/90 例）に認められた。日本人集団における有害事象は 3/6 例、副作用は 1/6 例に認められた。全集団で 2 例以上に認められた有害事象は、貧血、頭痛（各 5 例）、関節痛（4 例）、クロストリジウム・ディフィシル感染、副鼻腔炎、白血球減少症、胸痛、浮動性めまい（各 2 例）であった。全集団で 2 例以上に認められた副作用、日本人集団で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用はなかった。

非盲検再導入期の死亡例は認められなかった。非盲検再導入期の重篤な有害事象は、3.3%（3/90 例：潰瘍性大腸炎、肺炎、関節痛、神経学的身体症状症各 1 例〈重複あり〉）に認められ、いずれも重篤な副作用とされた。日本人集団における重篤な有害事象は、神経学的身体症状症 1 例であり、重篤な副作用とされた。

非盲検再導入期の投与中止に至った有害事象は、2.2%（2/90 例：潰瘍性大腸炎、肺炎各 1 例）に認められ、いずれも副作用とされた。日本人集団における投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3 長期継続投与試験（CTD 5.3.5.2.1：試験番号 I6T-MC-AMAP <20 年 月～20 年 月 日データカットオフ（20 年 月時点で継続中）>）

AMAC 試験において 40 週間の維持期又は非盲検維持期を完了した患者、AMBG 試験において 40 週間の維持期又は 28 週間の非盲検維持期を完了した患者、及び AMBG 試験の維持期において非盲検再導入期に移行し臨床的ベネフィットが得られたと判断された患者（目標症例数：800～960 例）を対象に、非盲検長期継続投与試験が日本を含む 36 の国又は地域 351 施設（国内 51 施設）で実施された。なお、AMAN 試験において eCOA エラーの影響（7.2.1 参照）を受け、AMBG 試験に移行することができなかった被験者も本試験に組み入れられた。

用法・用量について、本薬 200 mg を 4 週間隔で SC 投与することとされた。

本試験に組み入れられた 899 例（AMAC 試験からの移行 141 例、AMBG 試験からの移行 751 例、AMAN 試験からの移行 7 例）全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。

本申請では、データカットオフ（20 年 月 日）時点における全集団の安全性のデータのみが提出された。

中止例は 81 例であり、中止理由は、「有効性の欠如」25 例、「同意撤回」22 例、「有害事象」17 例、「治験責任医師の判断」7 例、「追跡不能」6 例、「その他」3 例、「死亡」1 例であった。

安全性について、有害事象は 59.1%（531/899 例）、副作用は 10.8%（97/899 例）に認められた。全集団の 2%以上に認められた有害事象は表 43 のとおりであった。全集団のいずれかの群で 2%以上に認められた副作用は、注射部位疼痛 2.2%（20/899 例）であった。

表 43 全集団のいずれかの群で 2%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	全集団 (899 例)
全有害事象	59.1 (531)
潰瘍性大腸炎	10.6 (95)
上咽頭炎	6.6 (59)
COVID-19	6.0 (54)
頭痛	5.0 (45)
関節痛	3.7 (33)
発熱	3.2 (29)
注射部位疼痛	2.3 (21)
上気道感染	2.1 (19)
高血圧	2.1 (19)
背部痛	2.0 (18)

発現割合%（例数）

MedDRA/J ver.24.1

死亡例は、1 例（COVID-19 肺炎）¹⁵⁾ に認められた。重篤な有害事象は、4.4%（40/899 例）に認められ、そのうち 1 例に認められた小脳卒中及び小脳症候群は重篤な副作用とされた（表 44）。

表 44 重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

事象名
子宮平滑筋腫、虫垂炎各 3 例、潰瘍性大腸炎、不安定狭心症、変形性関節症各 2 例、小脳卒中 ^{a)} 、小脳症候群 ^{a)} 、扁桃炎、処置後出血、結腸腺癌、半月板損傷、鹿角状結石、毛巣嚢胞、腹痛、頭蓋内動脈瘤、前立腺癌、脳血管不全、一過性脳虚血発作、挫傷、肋骨骨折、交通事故、肘部管症候群、術後創感染、梅毒、腸出血、上肢骨折、悪性黒色腫、COVID-19 肺炎、COVID-19、上腕骨骨折、関節脱臼、ラクナ梗塞、脳梗塞、寛骨臼骨折、顔面骨骨折、腸骨骨折、骨盤骨折、急性胆嚢炎、関節内遊離体、滑膜炎、鼠径ヘルニア、心房細動、急性心不全、心原性ショック、関節痛、意識消失、網膜剥離、前庭障害、子宮内膜症、大腸感染、発疹、呼吸困難、咽喉絞扼感各 1 例（重複あり）

MedDRA/J ver. 24.1

a) 副作用とされた事象

投与中止に至った有害事象は、2.4%（22/899 例：潰瘍性大腸炎 14 例、結腸腺癌、COVID-19 肺炎、皮膚炎、薬物過敏症、節外性辺縁帯 B 細胞リンパ腫（MALT 型）、肝酵素上昇、悪性黒色腫、強膜炎各 1 例）に、投与中止に至った副作用は、0.7%（6/899 例：潰瘍性大腸炎 3 例、皮膚炎、薬物過敏症、節外性辺縁帯 B 細胞リンパ腫（MALT 型）各 1 例）に認められた。

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

本申請において有効性及び安全性に関する評価資料として提出された第 II 相試験（AMAC 試験）並びに第 III 相試験（AMAN 試験、AMBG 試験及び AMAP 試験）は、いずれも国際共同試験として実施された。申請者は、日本と主な参加国である欧米との内因性及び外因性民族的要因の差異について、以下のように説明している。

内因性民族的要因について、第 I 相試験（AMAD 試験）において、国際共同第 II 相試験（AMAC 試験）で計画された最高用量である本薬 600 mg IV 単回投与の日本人での忍容性が確認され、日本人と外国人との薬物動態に明確な差異は認められなかった（6.2.1 参照）。この結果等を踏まえ、国際共同第 II 相試験（AMAC 試験）並びに国際共同第 III 相試験（AMAN 試験、AMBG 試験及び AMAP 試験）に日本人患者を組み入れ、国際共同第 III 相試験（AMAN 試験及び AMBG 試験）で得られた薬物動態データ

¹⁵⁾ 61 歳外国人男性。AMAN 試験の本薬 IV 群として導入期を完了、AMBG 試験の本薬導入ノンレスポnderグループとして維持期を完了し、AMAP 試験に移行した。AMAN 試験での本薬投与開始 433 日目（本薬最終投与から 2 日目）に COVID-19 肺炎が発現し、436 日目に呼吸困難を自覚し、入院となった。COVID-19 に対する薬物治療が行われたものの、酸素飽和度の低下等、状態が悪化し、457 日目（本薬最終投与から 26 日目）に、徐脈に至り、死亡した。COVID-19 肺炎と治験薬との因果関係は治験担当医師により「関連なし」と判断された。

を用いた母集団薬物動態解析（6.2.4 参照）の結果、日本人と外国人の UC 患者において、臨床的に問題となる薬物動態の差異は認められなかった（6.R.1 参照）。

外因性民族的要因については、UC の治療体系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 modified Mayo スコアは、UC の評価において国内外で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、医師による全般的評価を除く排便回数、直腸出血及び内視鏡検査により評価を行う UC の活動性評価指標であり、当該スコアを用いて本薬の有効性評価を行うことに問題はないと考える。

以上より、国際共同試験に日本人患者を組み入れたことに問題はないと考える。

機構は、国際共同試験に日本人患者を組み入れたことに問題はなく、国際共同第 III 相試験である AMAN 試験、AMBG 試験及び AMAP 試験の成績に基づき、日本人 UC 患者における本薬の有効性及び安全性を評価することは差し支えないと考える。

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、国際共同第 III 相導入期試験である AMAN 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。
AMAN 試験の主要評価項目である 12 週時の臨床的寛解を達成した被験者の割合について、全集団における本薬 IV 群のプラセボ群に対する優越性が検証された（表 31）。また、全集団と日本人集団の主要評価項目の結果は表 45 のとおりであり、日本人集団の結果は全集団と同様の傾向であった。

以上より、中等症から重症の UC 患者に対する本薬の導入期の効果は示されたと考える。

表 45 主要評価項目の結果（AMAN 試験、mITT 集団、NRI）

	全集団		日本人集団	
	プラセボ群 (294 例)	本薬 IV 群 (868 例)	プラセボ群 (35 例)	本薬 IV 群 (102 例)
12 週時の臨床的寛解達成割合%（例数）	13.3 (39)	24.2 (210)	2.9 (1)	32.4 (33)
プラセボ群との差 [99.875%信頼区間] ^{a)}	11.1 [3.2, 19.1]		30.0 [11.5, 48.5]	

a) 生物学的製剤不応の有無、ベースラインでのステロイドの使用有無、ベースラインでの modified Mayo スコア（7 未満、7 以上）、地域（北米、欧州又はその他）を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

7.R.2.1.2 主な副次評価項目の結果について

申請者は、AMAN 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。
AMAN 試験の主な副次評価項目の結果は表 46 のとおりであり、いずれの評価項目においてもプラセボ群に比べて本薬 IV 群で高い傾向が認められ、日本人集団においても全集団と同様の傾向が認められた。

表 46 主な副次評価項目の結果 (AMAN 試験、mITT 集団、NRI)

	全集団		日本人集団	
	プラセボ群 (294 例)	本薬 IV 群 (868 例)	プラセボ群 (35 例)	本薬 IV 群 (102 例)
12 週時の臨床的改善達成割合% (例数)	42.2 (124)	63.5 (551)	22.9 (8)	71.6 (73)
プラセボ群との差 [99.875%信頼区間]	21.4 [10.8, 32.0]		45.0 [15.9, 74.1]	
12 週時の内視鏡的改善達成割合% (例数)	21.1 (62)	36.3 (315)	8.6 (3)	41.2 (42)
プラセボ群との差 [99.875%信頼区間]	15.4 [6.3, 24.5]		31.6 [9.4, 53.8]	

7.R.2.1.3 被験者背景別の有効性について

申請者は、AMAN 試験における被験者背景別の有効性について、以下のように説明している。

AMAN 試験における主な被験者背景別の 12 週時の臨床的寛解を達成した被験者の割合は表 47 のとおりであり、一部の部分集団は症例数が限られることに留意が必要であるものの、いずれの部分集団においても本薬 IV 群はプラセボ群と比較して高い傾向が認められた。

表 47 主な被験者背景別の 12 週時の臨床的寛解を達成した被験者の割合 (AMAN 試験、mITT 集団、NRI)

		プラセボ群 (294 例)	本薬 IV 群 (868 例)
年齢	40 歳未満	15.5 (23/148)	27.7 (109/393)
	40 歳以上	11.0 (16/146)	21.3 (101/475)
性	男性	12.1 (20/165)	19.8 (105/530)
	女性	14.7 (19/129)	31.1 (105/338)
ベースライン時の BMI (kg/m ²) ^{a)}	18.5 以上 25 未満	12.8 (19/149)	27.7 (125/451)
	25 以上 30 未満	11.8 (9/76)	19.5 (46/236)
	30 以上 40 未満	15.4 (6/39)	19.3 (22/114)
生物学的製剤又は JAK 阻害剤の無効歴	あり	8.5 (10/118)	15.3 (55/361)
	なし	16.5 (29/176)	30.6 (155/507)
ベースライン時の 副腎皮質ステロイド使用	あり	16.8 (19/113)	20.2 (71/351)
	なし	11.0 (20/181)	26.9 (139/517)
ベースライン時の 免疫調節薬使用	あり	15.9 (11/69)	19.0 (40/211)
	なし	12.4 (28/225)	25.9 (170/657)
罹患期間	1 年未満	12.1 (4/33)	30.6 (26/85)
	1 年以上 3 年未満	16.7 (13/78)	25.6 (54/211)
	3 年以上 7 年未満	13.2 (10/76)	24.7 (58/235)
	7 年以上	11.2 (12/107)	21.4 (72/337)
ベースライン時の 病変の局在	左側大腸炎型	12.8 (24/188)	26.7 (145/544)
	全大腸炎型	14.6 (15/103)	19.5 (62/318)

a) 18.5 kg/m² 未満及び 40 kg/m² 以上の被験者は症例数が少ないため表の集計からは除外した。

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。

AMAN 試験の主要評価項目である 12 週時の臨床的寛解を達成した被験者の割合について、本薬 IV 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があるものの、本薬 IV 群ではプラセボ群よりも臨床的寛解を達成した被験者の割合は高く、全集団の結果と矛盾する結果は認められなかった (表 45)。また、主な副次評価項目の結果及び被験者背景別の結果についても特段問題となる傾向は認められなかった (表 46 及び表 47)。

以上より、既存治療で効果不十分な中等症から重症の UC 患者に対する本薬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、国際共同第 III 相維持期試験である AMBG 試験における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。

AMBG 試験の主要評価項目である維持期 40 週時の臨床的寛解を達成した被験者の割合について、全集団における本薬 SC 群のプラセボ群に対する優越性が検証された（表 35）。また、全集団と日本人集団の主要評価項目の結果は表 48 のとおりであり、日本人集団の結果は全集団と同様の傾向であった。

以上より、中等症から重症の UC 患者に対する本薬の維持期の効果は示されたと考える。

表 48 主要評価項目の結果（AMBG 試験 本薬導入レスポnderグループ、mITT 集団、NRI）

	全集団		日本人集団	
	プラセボ群 (179 例)	本薬 SC 群 (365 例)	プラセボ群 (25 例)	本薬 SC 群 (47 例)
維持期 40 週時の臨床的寛解達成割合%（例数）	25.1 (45)	49.9 (182)	28.0 (7)	48.9 (23)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)}	23.2 [15.2, 31.2]		16.2 [-6.8, 39.2]	

a) 生物学的製剤不応の有無、AMAN 試験ベースラインでのステロイドの使用有無、地域（北米、欧州又はその他）、AMAN 試験 12 週時の臨床的寛解の有無を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

7.R.2.2.2 主な副次評価項目の結果について

申請者は、AMBG 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。

AMBG 試験の主な副次評価項目の結果は表 49 のとおりであり、いずれの評価項目においてもプラセボ群に比べて本薬 SC 群で高い傾向が認められ、日本人集団においても全集団と同様の傾向が認められた。

表 49 主な副次評価項目の結果（AMBG 試験 本薬導入レスポnderグループ、mITT 集団、NRI）

	全集団		日本人集団	
	プラセボ群 (179 例)	本薬 SC 群 (365 例)	プラセボ群 (25 例)	本薬 SC 群 (47 例)
導入期 12 週時臨床的寛解例における維持期 40 週時の臨床的寛解達成割合%（例数/評価例数）	36.9 (24/65)	63.6 (91/143)	45.5 (5/11)	59.1 (13/22)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	24.8 [10.4, 39.2]		8.9 [-28.1, 46.0]	
維持期 40 週時の内視鏡的改善達成割合%（例数）	29.1 (52)	58.6 (214)	28.0 (7)	57.4 (27)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	28.5 [20.2, 36.8]		27.0 [4.0, 49.9]	
維持期 40 週時のステロイドフリー寛解達成割合%（例数）	21.8 (39)	44.9 (164)	28.0 (7)	44.7 (21)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	21.3 [13.5, 29.1]		13.0 [-10.4, 36.4]	

7.R.2.2.3 被験者背景別の有効性について

申請者は、AMBG 試験における被験者背景別の有効性について、以下のように説明している。

維持期における主な被験者背景別の維持期 40 週時の臨床的寛解を達成した被験者の割合は表 50 のとおりであり、一部の部分集団は症例数が限られることに留意が必要であるものの、いずれの部分集団においても本薬 SC 群はプラセボ群と比較して高い傾向が認められた。

表 50 主な被験者背景別の維持期 40 週時の臨床的寛解を達成した被験者の割合
(AMBG 試験 本薬導入レスポnderグループ、mITT 集団、NRI)

		プラセボ群 (179 例)	本薬 SC 群 (365 例)
年齢	40 歳未満	24.7 (23/93)	51.3 (81/158)
	40 歳以上	25.6 (22/86)	48.8 (101/207)
性	男性	24.0 (25/104)	50.9 (109/214)
	女性	26.7 (20/75)	48.3 (73/151)
ベースライン時の BMI (kg/m ²) ^{a)}	18.5 以上 25 未満	26.8 (26/97)	51.0 (100/196)
	25 以上 30 未満	17.4 (8/46)	46.4 (45/97)
	30 以上 40 未満	34.6 (9/26)	51.3 (20/39)
生物学的製剤又は JAK 阻害剤 の有効歴	あり	15.6 (10/64)	46.1 (59/128)
	なし	30.4 (35/115)	51.9 (123/237)
ベースライン時の 副腎皮質ステロイド使用	あり	17.6 (12/68)	45.2 (61/135)
	なし	29.7 (33/111)	52.6 (121/230)
ベースライン時の 免疫調節薬使用	あり	28.2 (11/39)	50.0 (39/78)
	なし	24.3 (34/140)	49.8 (143/287)
罹患期間	1 年未満	23.5 (4/17)	52.4 (22/42)
	1 年以上 3 年未満	25.0 (9/36)	50.5 (50/99)
	3 年以上 7 年未満	20.3 (12/59)	56.8 (54/95)
	7 年以上	29.9 (20/67)	43.4 (56/129)
ベースライン時の 病変の局在	左側大腸炎型	31.1 (37/119)	52.1 (122/234)
	全大腸炎型	13.6 (8/59)	46.1 (59/128)

a) 18.5 kg/m² 未満及び 40 kg/m² 以上の被験者は症例数が少ないため表の集計からは除外した。

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。

AMBG 試験の主要評価項目である維持期 40 週時の臨床的寛解を達成した被験者の割合について、本薬 SC 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があるものの、本薬 SC 群ではプラセボ群よりも臨床的寛解を達成した被験者の割合は高く、全集団の結果と矛盾する結果は認められなかった（表 48）。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となる傾向は認められなかった（表 49 及び表 50）。

以上より、本薬による導入療法で治療反応が認められた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 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（AMAN 試験及び AMBG 試験）について、導入期（非盲検継続導入期及び再導入期を含む）及び維持期のそれぞれにおい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国際共同第 II 相試験（AMAC 試験）及び長期継続投与試験（AMAP 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、本薬についての十分な知識と UC に関する十分な知識・経験をもち医師が使用することを前提とすれば、本薬の安全性は許容可能と考える。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

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

7.R.3.1.1 導入期について

AMAN 試験における有害事象の発現状況の概要は表 51 のとおりであり、本薬 IV 群とプラセボ群とで臨床問題となるような差異は認められなかった。日本人集団においても、全集団と比較して問題となる傾向は認められなかった。

表 51 導入期における有害事象及び副作用の概要 (AMAN 試験、安全性解析対象集団)

	全集団		日本人集団	
	プラセボ群 (321 例)	本薬 IV 群 (958 例)	プラセボ群 (35 例)	本薬 IV 群 (102 例)
全有害事象	46.1 (148)	44.5 (426)	54.3 (19)	47.1 (48)
全副作用	10.9 (35)	10.3 (99)	5.7 (2)	9.8 (10)
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	5.3 (17)	2.8 (27)	8.6 (3)	2.9 (3)
重篤な副作用	1.6 (5)	0.3 (3)	2.9 (1)	1.0 (1)
投与中止に至った有害事象	7.2 (23)	1.6 (15)	17.1 (6)	2.0 (2)

割合% (例数)

AMAN 試験において本薬が投与され、12 週時に臨床的改善の基準を満たさなかった被験者が移行した AMBG 試験の非盲検継続導入期、及び AMBG 試験の維持期に本薬が投与され、効果減弱の基準に該当した被験者が移行した非盲検再導入期における有害事象の発現状況の概要は表 52 のとおりであった。AMBG 試験の非盲検継続導入期 (本薬導入ノンレスポnder 集団) 及び非盲検再導入期 (本薬導入レスポnder 集団の本薬 SC 群) における有害事象の発現状況は、AMAN 試験の本薬 IV 群と比べ問題となる傾向は認められなかった。

表 52 非盲検継続導入期及び非盲検再導入期における有害事象及び副作用の概要 (AMBG 試験、安全性解析対象集団)

	非盲検継続導入期 (本薬導入ノンレスポnder 集団)		非盲検再導入期 (本薬導入レスポnder 集団 本薬 SC 群)		参考: AMAN 試験 本薬 IV 群
	全集団 (313 例)	日本人集団 (25 例)	全集団 (19 例)	日本人集団 (1 例)	全集団 (958 例)
全有害事象	38.3 (120)	44.0 (11)	31.6 (6)	0	44.5 (426)
全副作用	7.3 (23)	12.0 (3)	5.3 (1)	0	10.3 (99)
死亡	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	5.4 (17)	4.0 (1)	0	0	2.8 (27)
重篤な副作用	1.0 (3)	4.0 (1)	0	0	0.3 (3)
投与中止に至った有害事象	3.2 (10)	4.0 (1)	0	0	1.6 (15)

割合% (例数)

機構は、導入期の本薬 IV 群における有害事象の発現状況について、プラセボ群と比べ臨床的に問題となるような傾向はないこと、日本人集団について全集団と比べ問題となる傾向は認められなかったことを確認した。また、非盲検の継続導入及び再導入を施行した集団について、有害事象の発現状況は全集団及び日本人集団ともに導入期の本薬 IV 群と比べて臨床的に問題となるような傾向は認められなかったことを確認した。

7.R.3.1.2 維持期について

AMBG 試験における有害事象の発現状況の概要は表 53 のとおりであり、本薬 SC 群とプラセボ群とで臨床問題となるような差異は認められなかった。日本人集団においても、全集団と比較して問題となる傾向は認められなかった。

表 53 維持期における有害事象及び副作用の概要
(AMBG 試験、本薬導入レスポnderグループ、安全性解析対象集団)

	全集団		日本人集団	
	プラセボ群 (192 例)	本薬 SC 群 (389 例)	プラセボ群 (25 例)	本薬 SC 群 (47 例)
全有害事象	68.8 (132)	64.5 (251)	88.0 (22)	89.4 (42)
全副作用	16.7 (32)	16.7 (65)	12.0 (3)	21.3 (10)
死亡	0.5 (1)	0	0	0
重篤な有害事象	7.8 (15)	3.3 (13)	8.0 (2)	4.3 (2)
重篤な副作用	2.1 (4)	0	4.0 (1)	0
投与中止に至った有害事象	8.3 (16)	1.5 (6)	12.0 (3)	4.3 (2)

割合% (例数)

機構は、維持期の本薬 SC 群における有害事象の発現状況について、プラセボ群と比べ臨床的に問題となるような傾向はないこと、及び日本人集団について全集団と比べ問題となる傾向は認められなかったことを確認した。

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ている。

国際共同第 II 相試験 (AMAC 試験) 及び国際共同第 III 相試験 (AMAN 試験、AMBG 試験及び AMAP 試験) の 4 試験を併合し、投与期間別の安全性について検討した。本薬投与開始からの投与期間別の有害事象の発現状況は表 54 のとおりであり、全集団及び日本人集団のいずれにおいても、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 54 本薬投与開始からの投与期間別の有害事象の発現状況
(AMAC 試験、AMAN 試験、AMBG 試験及び AMAP 試験の併合集団)

	全集団						日本人集団					
	0～13 週 (1,442 例)	14～26 週 (1,395 例)	27～39 週 (1,283 例)	40～52 週 (1,133 例)	52 週以降 (1,004 例)	全期間 (1,442 例)	0～13 週 (158 例)	14～26 週 (153 例)	27～39 週 (138 例)	40～52 週 (125 例)	52 週以降 (107 例)	全期間 (158 例)
全有害事象	42.9 (619)	18.0 (251)	6.6 (85)	5.8 (66)	8.6 (86)	76.8 (1,107)	49.4 (78)	24.8 (38)	8.0 (11)	7.2 (9)	5.6 (6)	89.9 (142)
死亡	0	0.1 (2)	0	0.1 (1)	0.1 (1)	0.3 (4)	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象 ^{a)}	2.9 (42)	2.4 (34)	2.3 (29)	1.1 (13)	3.8 (38)	10.1 (145)	4.4 (7)	2.0 (3)	2.9 (4)	3.2 (4)	2.8 (3)	12.0 (19)
投与中止に至った有害事象	1.6 (23)	1.5 (21)	0.8 (10)	1.0 (11)	2.1 (21)	6.0 (86)	1.9 (3)	2.0 (3)	1.4 (2)	2.4 (3)	4.7 (5)	10.1 (16)
全集団で全期間に 5%以上に認められた有害事象												
潰瘍性大腸炎	2.1 (31)	3.1 (43)	3.0 (39)	2.1 (24)	8.3 (83)	15.3 (220)	4.4 (7)	3.9 (6)	2.9 (4)	1.6 (2)	4.7 (5)	15.2 (24)
上咽頭炎	4.6 (67)	2.9 (40)	1.7 (22)	1.8 (20)	2.9 (29)	12.3 (178)	12.0 (19)	11.1 (17)	4.3 (6)	3.2 (4)	7.5 (8)	34.2 (54)
関節痛	1.9 (28)	3.1 (43)	1.9 (25)	1.0 (11)	2.6 (26)	9.2 (133)	1.9 (3)	2.0 (3)	2.2 (3)	0	1.9 (2)	7.0 (11)
頭痛	3.4 (49)	1.5 (21)	1.2 (15)	0.8 (9)	3.6 (36)	9.0 (130)	3.8 (6)	1.3 (2)	0.7 (1)	2.4 (3)	4.7 (5)	10.8 (17)
貧血	3.0 (43)	1.2 (17)	0.8 (10)	0.8 (9)	1.0 (10)	6.2 (89)	1.9 (3)	0.7 (1)	1.4 (2)	0.8 (1)	0	4.4 (7)
COVID-19	0.3 (5)	0.9 (12)	0.6 (8)	1.1 (12)	5.0 (50)	6.0 (87)	0	0	0	0	0.9 (1)	0.6 (1)
上気道感染	1.3 (19)	1.2 (17)	0.8 (10)	0.6 (7)	2.0 (20)	5.1 (73)	0.6 (1)	0	0	0.8 (1)	0.9 (1)	1.9 (3)
発熱	1.2 (17)	1.0 (14)	0.5 (7)	0.8 (9)	2.5 (25)	5.0 (72)	1.9 (3)	0.7 (1)	0	1.6 (2)	8.4 (9)	9.5 (15)

発現割合% (例数)

MedDRA/J ver.24.1

a) 死亡を除く

機構は、国際共同第 II 相試験 (AMAC 試験) 及び国際共同第 III 相試験 (AMAN 試験、AMBG 試験及

び AMAP 試験) の 4 試験を併合した結果、全集団及び日本人集団のいずれにおいても、投与期間が長くなるに伴って有害事象の発現が増加す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

機構は、主に国際共同第 III 相試験 (AMAN 試験及び AMBG 試験) における安全性の結果を基に、申請者が注目すべき有害事象として規定した有害事象、プラセボ群と比較して本薬各群で発現割合が高かった有害事象及び本薬と同様に IL-23 阻害作用を有する薬剤 (ウステキヌマブ、リサンキズマブ等) で注意が必要とされている有害事象に注目して検討を行った。

7.R.3.3.1 感染症について

申請者は、感染症について、以下のように説明している。

感染症¹⁶⁾のうち、特に注目すべき感染症として、重篤な感染症及び日和見感染¹⁷⁾について検討した。

導入期について、感染症の発現状況は表 55 のとおりであり、全集団及び日本人集団において、重篤な感染症及び日和見感染の発現割合は低く、プラセボ群と本薬 IV 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が、本薬 IV 群の 1 例で投与中止に至った感染症 (腸敗血症) が認められた。

表 55 導入期における注目すべき感染症 (重篤な感染症及び日和見感染) の発現状況の要約 (AMAN 試験、安全性解析対象集団)

	全集団		日本人集団	
	プラセボ群 (321 例)	本薬 IV 群 (958 例)	プラセボ群 (35 例)	本薬 IV 群 (102 例)
感染症	14.0 (45)	15.1 (145)	17.1 (6)	17.6 (18)
重篤な感染症	0.6 (2)	0.7 (7)	2.9 (1)	1.0 (1)
肺炎	0	0.2 (2)	0	1.0 (1)
クレブシエラ感染	0	0.1 (1)	0	0
サイトメガロウイルス性大腸炎	0	0.1 (1)	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	0.1 (1)	0	0
腸敗血症	0	0.1 (1)	0	0
ウイルス感染	0	0.1 (1)	0	0
副鼻腔炎	0.3 (1)	0	2.9 (1)	0
急性副鼻腔炎	0.3 (1)	0	0	0
日和見感染	0.3 (1)	0.5 (5)	0	0
带状疱疹	0.3 (1)	0.1 (1)	0	0
サイトメガロウイルス性大腸炎	0	0.2 (2)	0	0
食道カンジダ症	0	0.1 (1)	0	0
腸結核	0	0.1 (1)	0	0

発現割合 % (例数)

MedDRA/J ver 24.0

維持期について、感染症の発現状況は表 56 のとおりであり、全集団及び日本人集団において、重篤な感染症及び日和見感染の発現割合は低く、プラセボ群と本薬 SC 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。注目すべき感染症に限らず、投与中止に至った感染症は認められなかった。

¹⁶⁾ 免疫性炎症疾患治療薬の臨床試験及び製造販売後調査における日和見感染の報告に関するコンセンサスに沿った MedDRA PT の一覧 (Ann Rheum Dis. 2015; 74:2107-16) を用いて特定した。ただし、口腔カンジダ症及び口腔真菌感染は、感染部位を確認した上で該当性を判断した。

¹⁷⁾ MedDRA SMQ の「日和見感染 (狭域)」に該当する事象。

表 56 維持期における注目すべき感染症（重篤な感染症及び日和見感染）の発現状況の要約
（AMBG 試験、本薬導入レスポnderグループ、安全性解析対象集団）

	全集団		日本人集団	
	プラセボ群 (192 例)	本薬 SC 群 (389 例)	プラセボ群 (25 例)	本薬 SC 群 (47 例)
感染症	22.9 (44)	23.9 (93)	44.0 (11)	42.6 (20)
重篤な感染症	1.6 (3)	0.8 (3)	0	0
COVID-19	0.5 (1)	0	0	0
大腸感染	0.5 (1)	0	0	0
皮下組織膿瘍	0.5 (1)	0	0	0
COVID-19 肺炎	0	0.3 (1)	0	0
憩室炎	0	0.3 (1)	0	0
胃腸炎	0	0.3 (1)	0	0
日和見感染	0	1.3 (5)	0	2.1 (1)
帯状疱疹	0	1.0 (4)	0	0
口腔カンジダ症	0	0.3 (1)	0	2.1 (1)

発現割合% (例数)

MedDRA/J ver.24.1

また、提出されたすべての臨床試験において、本薬投与による重篤な副作用とされた感染症を発現した被験者の詳細は表 57 のとおりであった。

表 57 本薬投与による重篤な副作用とされた感染症を発現した被験者の一覧

試験名	発現時期	年齢	性別	人種	PT ^{a)}	重症度	発現時期 (日) ^{b)}	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
AMAN 試験	導入期	5■	女	外国人	クレブシエラ感染	重度	83	152	継続	未回復
AMBG 試験	非盲検 継続導入期	2■	男	外国人	虫垂炎	重度	16	1	継続	回復
	非盲検 継続導入期	2■	女	外国人	肺炎	中等度	52	13	継続	回復
	非盲検 再導入期	6■	女	外国人	肺炎	重度	68	103	投与中 止	軽快

a) AMAN 試験は MedDRA/J ver.24.0、AMBG 試験及び AMAP 試験は MedDRA/J ver.24.1

b) 各試験における治験薬投与開始日からの日数

機構は、以下のように考える。

感染症の発現状況について、AMAN 試験及び AMBG 試験における重篤な感染症及び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。ただし、本薬の IL-23 阻害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、また、本薬投与との因果関係が否定できない重篤な感染症が認められていること等から、添付文書において重篤な感染症について注意喚起する必要がある。

7.R.3.3.2 過敏症反応について

申請者は、過敏症反応¹⁸⁾について、以下のように説明している。

治験薬投与日及び治験薬投与翌日以降に発現した過敏症反応について、それぞれ検討した。

導入期について、過敏症反応の発現状況は表 58 のとおりであり、全集団及び日本人集団における発現割合は低く、プラセボ群と本薬 IV 群の発現割合に大きな差異は認められなかった。本薬 IV 群において、治験薬投与日及び治験薬投与翌日以降に発現した重篤な過敏症反応は認められなかったものの、0.3% (3/958 例) に投与中止に至った治験薬投与日に発現した過敏症反応（いずれも輸注関連過敏反応）が認められた。

¹⁸⁾ MedDRA SMQ の「アナフィラキシー反応（狭域）」、「過敏症（狭域）」又は「血管浮腫（狭域）」に該当する事象。

表 58 導入期における過敏症反応の発現状況の要約
(AMAN 試験、安全性解析対象集団)

	全集団		日本人集団	
	プラセボ群 (321 例)	本薬 IV 群 (958 例)	プラセボ群 (35 例)	本薬 IV 群 (102 例)
治験薬投与日に発現した過敏症反応	0.3 (1)	1.0 (10)	0	1.0 (1)
輸注関連過敏反応	0.3 (1)	0.4 (4)	0	0
注入に伴う反応	0	0.3 (3)	0	1.0 (1)
ざ瘡様皮膚炎	0	0.1 (1)	0	0
湿疹	0	0.1 (1)	0	0
顔面腫脹	0	0.1 (1)	0	0
治験薬投与翌日以降に発現した過敏症反応	2.2 (7)	2.5 (24)	2.9 (1)	2.0 (2)
発疹	0.6 (2)	0.5 (5)	0	0
蕁麻疹	0.3 (1)	0.4 (4)	0	0
アレルギー性結膜炎	0.3 (1)	0.2 (2)	0	1.0 (1)
湿疹	0.3 (1)	0.1 (1)	2.9 (1)	1.0 (1)
接触皮膚炎	0.3 (1)	0.1 (1)	0	0
紅斑性皮疹	0.3 (1)	0.1 (1)	0	0
アレルギー性鼻炎	0.3 (1)	0	0	0
そう痒性皮疹	0	0.3 (3)	0	0
膿胞性皮疹	0	0.2 (2)	0	0
皮膚炎	0	0.1 (1)	0	1.0 (1)
ざ瘡様皮膚炎	0	0.1 (1)	0	0
薬物過敏症	0	0.1 (1)	0	0
特発性蕁麻疹	0	0.1 (1)	0	0
斑状皮疹	0	0.1 (1)	0	0
斑状丘疹状皮疹	0	0.1 (1)	0	0

発現割合% (例数)

MedDRA/J ver.24.0

維持期について、治験薬投与日及び治験薬投与翌日以降の過敏症反応の発現状況は表 59 のとおりであり、全集団及び日本人集団における発現割合は低かった。日本人集団において、プラセボ群では過敏症反応の発現が認められなかった一方、本薬 SC 群では発現が認められた。全集団の本薬 SC 群において、重篤な過敏症反応は認められなかったものの、治験薬投与翌日以降に投与中止に至った過敏症反応（注射部位過敏反応）が 0.3%（1/389 例）に認められた。

表 59 維持期における過敏症反応の発現状況の要約
(AMBG 試験、本薬導入レスポnderグループ、安全性解析対象集団)

	全集団		日本人集団	
	プラセボ群 (192 例)	本薬 SC 群 (389 例)	プラセボ群 (25 例)	本薬 SC 群 (47 例)
治験薬投与日に発現した過敏症反応	1.0 (2)	1.8 (7)	0	4.3 (2)
アナフィラキシー反応	0.5 (1)	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	0.5 (1)	0	0	0
過敏症	0	0.8 (3)	0	2.1 (1)
発疹	0	0.5 (2)	0	2.1 (1)
注射部位発疹	0	0.3 (1)	0	0
注射部位蕁麻疹	0	0.3 (1)	0	0
治験薬投与翌日以降に発現した過敏症反応	2.6 (5)	6.9 (27)	0	6.4 (3)
過敏症	0.5 (1)	0.5 (2)	0	2.1 (1)
そう痒性皮膚	0.5 (1)	0.3 (1)	0	0
口唇腫脹	0.5 (1)	0	0	0
紅斑性皮膚疹	0.5 (1)	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0.5 (1)	0	0	0
発疹	0	3.3 (13)	0	0
接触皮膚炎	0	0.5 (2)	0	4.3 (2)
アレルギー性結膜炎	0	0.3 (1)	0	0
皮膚炎	0	0.3 (1)	0	0
湿疹	0	0.3 (1)	0	0
手皮膚炎	0	0.3 (1)	0	0
注射部位皮膚炎	0	0.3 (1)	0	0
注射部位過敏反応	0	0.3 (1)	0	2.1 (1)
注射部位蕁麻疹	0	0.3 (1)	0	0
口囲皮膚炎	0	0.3 (1)	0	0
斑状丘疹状皮膚疹	0	0.3 (1)	0	0
眼瞼腫脹	0	0.3 (1)	0	0
蕁麻疹	0	0.3 (1)	0	0

発現割合% (例数)

MedDRA/J ver.24.1

なお、提出されたすべての臨床試験において、本薬投与による重篤な副作用とされた過敏症が 1 例（免疫性血小板減少症）に認められた。

機構は、以下のように考える。

過敏症の発現状況について、AMAN 試験及び AMBG 試験において重篤な副作用とされた過敏症は認められず、本薬投与による重篤なアナフィラキシーも認められなかったことを確認した。ただし、投与中止に至った輸注関連過敏反応等が認められていること、及び既存の IL-23 阻害作用を有する薬剤（ウスティヌマブ、リサンキズマブ等）において重篤な過敏症は既知のリスクであることを考慮すると、本薬の添付文書においても重篤な過敏症について注意喚起する必要がある。

7.R.3.3.3 注入部位反応及び注射部位反応について

申請者は、本薬 IV 投与時の注入部位反応¹⁹⁾及び本薬 SC 投与時の注射部位反応²⁰⁾について、以下のように説明している。

導入期における IV 投与について、注入部位反応の発現状況は表 60 のとおりであり、全集団及び日本人集団における発現割合は低く、プラセボ群と本薬 IV 群の発現割合に大きな差異は認められなかった。本薬 IV 群において、重篤な注入部位反応及び投与中止に至った注入部位反応は認められなかった。

¹⁹⁾ MedDRA HLT の「注入部位反応」に該当する事象のうち、関節関連以外の事象。

²⁰⁾ MedDRA HLT の「注射部位反応」に該当する事象のうち、関節関連以外の事象。

表 60 導入期における注入部位反応の発現状況の要約
(AMAN 試験、安全性解析対象集団)

	全集団		日本人集団	
	プラセボ群 (321 例)	本薬 IV 群 (958 例)	プラセボ群 (35 例)	本薬 IV 群 (102 例)
注入部位反応	0.3 (1)	0.4 (4)	0	1.0 (1)
注入部位異常感覚	0.3 (1)	0.1 (1)	0	0
注入部位紅斑	0	0.1 (1)	0	1.0 (1)
注入部位疼痛	0	0.1 (1)	0	0
注入部位そう痒感	0	0.1 (1)	0	0

発現割合% (例数)

MedDRA/J ver.24.0

維持期における SC 投与について、注射部位反応の発現状況は表 61 のとおりであり、全集団及び日本人集団における発現割合は低いものの、プラセボ群と比べて本薬 SC 群の発現割合が高い傾向が認められた。本薬 SC 群において、治験薬投与日及び治験薬投与翌日以降に発現した重篤な注射部位反応は認められなかったものの、治験薬投与翌日以降に投与中止に至った注射部位過敏反応が 0.3% (1/389 例) に認められた。なお、当該症例は過敏症反応の項における投与中止例と同一症例である。

表 61 維持期における注射部位反応の発現状況の要約
(AMBG 試験、本薬導入レスポnderグループ、安全性解析対象集団)

	全集団		日本人集団	
	プラセボ群 (192 例)	本薬 SC 群 (389 例)	プラセボ群 (25 例)	本薬 SC 群 (47 例)
注射部位反応	4.2 (8)	8.7 (34)	4.0 (1)	10.6 (5)
注射部位疼痛	3.1 (6)	4.4 (17)	0	6.4 (3)
注射部位紅斑	1.0 (2)	2.1 (8)	4.0 (1)	0
注射部位反応	0.5 (1)	2.6 (10)	0	2.1 (1)
注射部位内出血	0	0.5 (2)	0	0
注射部位そう痒感	0	0.5 (2)	0	0
注射部位皮膚炎	0	0.3 (1)	0	0
注射部位血腫	0	0.3 (1)	0	0
注射部位過敏反応	0	0.3 (1)	0	2.1 (1)
注射部位浮腫	0	0.3 (1)	0	0
注射部位知覚異常	0	0.3 (1)	0	0
注射部位発疹	0	0.3 (1)	0	0
注射部位蕁麻疹	0	0.3 (1)	0	0

発現割合% (例数)

MedDRA/J ver.24.1

なお、提出されたすべての臨床試験において、本薬投与による重篤な副作用とされた注入部位反応及び注射部位反応は認められなかった。

機構は、本薬 IV 投与時の注入部位反応及び本薬 SC 投与時の注射部位反応の発現状況について、AMAN 試験及び AMBG 試験において重篤な副作用とされた注入部位反応及び注射部位反応は認められなかったことを確認した。

7.R.3.3.4 肝障害に関連する事象について

申請者は、肝障害に関連する事象²¹⁾について、以下のように説明している。

導入期について、肝障害に関連する事象の発現状況は表 62 のとおりであり、全集団及び日本人集団における発現割合は低く、プラセボ群と本薬 IV 群の発現割合に大きな差異は認められなかった。本薬 IV 群において、重篤な肝障害に関連する事象及び投与中止に至った肝障害に関連する事象は認められなかつ

²¹⁾ MedDRA SMQ の「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸（狭域及び広域）」、「非感染性肝炎（狭域及び広域）」、「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害（狭域及び広域）」及び「肝臓に関連する凝固および出血障害（狭域）」に該当する事象。

った。

表 62 導入期における肝障害の発現状況の要約
(AMAN 試験、安全性解析対象集団)

	全集団		日本人集団	
	プラセボ群 (321 例)	本薬 IV 群 (958 例)	プラセボ群 (35 例)	本薬 IV 群 (102 例)
肝障害	1.6 (5)	1.6 (15)	0	1.0 (1)
γGTP 増加	0.6 (2)	0.4 (4)	0	0
AST 増加	0.3 (1)	0.5 (5)	0	0
ALT 増加	0.3 (1)	0.4 (4)	0	0
肝酵素上昇	0.3 (1)	0	0	0
肝腫大	0.3 (1)	0	0	0
肝機能検査値異常	0.3 (1)	0	0	0
血中ビリルビン上昇	0	0.3 (3)	0	0
肝機能異常	0	0.1 (1)	0	1.0 (1)
高ビリルビン血症	0	0.1 (1)	0	0
高トランスアミナーゼ血症	0	0.1 (1)	0	0
肝機能検査値上昇	0	0.1 (1)	0	0

発現割合% (例数)

MedDRA/J ver.24.0

維持期について、肝障害に関連する事象の発現状況は表 63 のとおりであり、全集団及び日本人集団における発現割合は低かった。日本人集団において、プラセボ群では肝障害に関連する事象の発現が認められなかった一方、本薬 SC 群では発現が認められた。本薬 SC 群において、重篤な肝障害に関連する事象は認められなかったものの、投与中止に至った事象（自己免疫性肝炎）が 0.3%（1/389 例）に認められた。

表 63 維持期における肝障害の発現状況の要約
(AMBG 試験、本薬導入レスポンドー集団、安全性解析対象集団)

	全集団		日本人集団	
	プラセボ群 (192 例)	本薬 SC 群 (389 例)	プラセボ群 (25 例)	本薬 SC 群 (47 例)
肝障害	2.1 (4)	3.1 (12)	0	6.4 (3)
γGTP 増加	0.5 (1)	1.0 (4)	0	2.1 (1)
ALT 増加	0.5 (1)	1.0 (4)	0	2.1 (1)
脂肪肝	0.5 (1)	0.3 (1)	0	2.1 (1)
肝酵素上昇	0.5 (1)	0.3 (1)	0	0
肝機能検査値異常	0.5 (1)	0	0	0
AST 増加	0	0.8 (3)	0	2.1 (1)
血中ビリルビン上昇	0	0.5 (2)	0	2.1 (1)
自己免疫性肝炎	0	0.3 (1)	0	0
非アルコール性脂肪性肝疾患	0	0.3 (1)	0	0
肝機能検査値上昇	0	0.5 (2)	0	0

発現割合% (例数)

MedDRA/J ver.24.1

なお、提出されたすべての臨床試験において、本薬投与による重篤な副作用とされた肝障害に関連する事象は認められなかったものの、Hy's law（Guidance for industry. Drug-Induced Liver Injury: premarketing Clinical Evaluation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. July 2009 に基づき定義）の臨床検査値の基準に該当する肝障害に関連する事象（肝酵素上昇）が AMBG 試験の非盲検継続導入期に 1 例²²⁾認められ、当該事象は副作用とされた。

²²⁾ AMAN 試験の導入期（本薬 IV 群）から AMBG 試験の非盲検継続導入期（本薬導入ノンレスポンドー集団）へ移行後、導入期の本薬投与開始後 122 日目に「肝酵素上昇」が発現し、本薬の投与は中止され、150 日目に Hy's law の臨床検査値の基準に該当する肝機能障害（AST：基準値上限の 3 倍超、ALT：基準値上限の 3 倍超、総ビリルビン：基準値上限の 2 倍超）が認められたものの、178 日目に AST、ALT 及び総ビリルビンのいずれも基準値まで回復した。AST、ALT 及び総ビリルビンの最大値は、それぞれ 9.9 倍超（導入期の本薬投与開始後 136 日目）、17.9 倍超（導入期の本薬投与開始後 136 日目）及び 2.4 倍超（導入期の本薬投与開始後 150 日目）であった。

機構は、以下のように考える。

肝障害に関連する事象の発現状況について、AMAN 試験及び AMBG 試験における発現は少なく、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。ただし、Hy's law の臨床検査値の基準に該当する肝酵素上昇が認められていること等から、肝機能検査を行う旨を添付文書において注意喚起する必要がある。また、製造販売後においても肝障害に関連する事象の発現状況等を注視し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に提供する必要がある。

7.R.3.3.5 悪性腫瘍について

申請者は、悪性腫瘍²³⁾について、以下のように説明している。

悪性腫瘍は、AMAN 試験における本薬 IV 群 2 例（結腸腺癌）、AMBG 試験におけるプラセボ群 1 例（基底細胞癌）及び本薬 SC 群 1 例（胃癌）に認められた。日本人集団では、AMBG 試験における本薬 SC 群 1 例（胃癌）に認められた。国際共同第 II 相試験（AMAC 試験）及び国際共同第 III 相試験（AMAN 試験、AMBG 試験及び AMAP 試験）の併合解析（全安全性併合解析）における全本薬投与例において、悪性腫瘍は、前述の AMAN 試験及び AMBG 試験の本薬各群における 3 例以外に、13 例（直腸癌、皮膚有棘細胞癌各 3 例、結腸腺癌、前立腺癌、消化管のカルチノイド腫瘍、節外性辺縁帯 B 細胞リンパ腫（MALT 型）、カポジ肉腫、悪性黒色腫、基底細胞癌各 1 例）に認められた。

全安全性併合解析集団を含む悪性腫瘍の発現状況（曝露期間で調整した 100 人年あたりの件数）は表 64 のとおりであった。

表 64 AMAN 試験、AMBG 試験及び全安全性併合解析集団における悪性腫瘍の発現状況
（曝露期間で調整した 100 人年あたりの件数）

	AMAN 試験		AMBG 試験		全安全性併合解析集団
	プラセボ群 (321 例)	本薬 IV 群 (958 例)	プラセボ群 (192 例)	本薬 SC 群 (389 例)	全本薬投与例 (1,442 例)
総曝露期間（人年）	72.1	221.8	119.3	286	2,250.9
悪性腫瘍	0	0.9	0.8	0.3	0.7
結腸腺癌	0	0.9	0	0	0.1
直腸癌	0	0	0	0	0.1
前立腺癌	0	0	0	0	0.1
胃癌	0	0	0	0.3	0.04
消化管のカルチノイド腫瘍	0	0	0	0	0.04
節外性辺縁帯 B 細胞リンパ腫 (MALT 型)	0	0	0	0	0.04
カポジ肉腫	0	0	0	0	0.04
悪性黒色腫	0	0	0	0	0.04
皮膚有棘細胞癌	0	0	0	0	0.1
基底細胞癌	0	0	0.8	0	0.04

機構は、以下のように考える。

現時点では、UC 患者に本薬を投与した場合に悪性腫瘍の発現リスクが高まる傾向は認められていないことを確認した。ただし、既承認の IL-23 阻害作用を有する薬剤（ウスティキマブ、リサンキズマブ等）において悪性腫瘍について注意喚起されていることを考慮すると、本薬においても添付文書で悪性腫瘍について注意喚起する必要がある。また、製造販売後も悪性腫瘍の発現状況等を注視し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に提供する必要がある。

²³⁾ MedDRA SMQ の「悪性腫瘍」に該当する事象。

7.R.3.3.6 心血管障害について

申請者は、心血管障害²⁴⁾について、以下のように説明している。

心血管障害は、導入期について、AMAN 試験におけるプラセボ群 2 例（心房細動、急性心筋梗塞各 1 例）及び本薬 IV 群 1 例（高血圧）に認められた。日本人集団では、心血管障害は認められなかった。重篤な心血管障害は、AMAN 試験における本薬 IV 群 1 例（高血圧）に認められた。AMBG 試験の維持期では、心血管障害は認められなかった。

また、提出されたすべての臨床試験において、本薬投与による重篤な副作用は AMBG 試験の非盲検継続維持期における 1 例（急性冠動脈症候群）²⁵⁾ のみであった。

機構は、以下のように考える。

心血管障害の発現について、AMAN 試験及び AMBG 試験における心血管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。現時点では、本薬投与による心血管障害の発現リスクについて明確に結論付けることは困難である。製造販売後においても心血管障害の発現状況等を注視し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に提供する必要がある。

7.R.3.3.7 抗薬物抗体（ADA）について

申請者は、UC 患者に本薬を投与したときの ADA の発現状況、並びに安全性及び有効性への影響について、次のように説明した。

AMAN 試験及び AMBG 試験の UC Treatment Regimen 併合解析集団（6.R.2 参照）において、ADA 陽性であった被験者は 23.3%（88/378 例）、中和抗体陽性であった被験者は 21.7%（82/378 例）であった。安全性については表 65 のとおりであり、ADA 陰性例と比較して ADA 陽性例の過敏症、注入部位反応及び注射部位反応の発現割合に大きな差異は認められず、本薬の安全性に対する ADA の明らかな影響は認められなかった。

表 65 ADA の有無別の有害事象の発現状況
(UC Treatment Regimen 併合解析集団)

PT (MedDRA/J ver.24.1)	陽性 (88 例)	陰性 (290 例)
過敏症 (SMQ 狭域又は広域)	15.9 (14)	15.2 (44)
過敏症 (SMQ 狭域)	5.7 (5)	11.0 (32)
注入部位反応 (HLT)	0	0.3 (1)
注射部位反応 (HLT)	10.2 (9)	8.3 (24)

発現割合% (例数)

UC Treatment Regimen 併合解析集団のうち、有効性及び ADA の評価が可能であった集団 (UC Treatment Regimen 免疫原性及び有効性解析集団) において、ADA 陽性であった被験者は 24.4%（87/356 例）、ADA 陰性であった被験者は 75.6%（269/356 例）であった。ADA 抗体価別の有効性については表 66 のとおりであり、ADA 抗体価の上昇に伴い有効性が減弱する傾向が示唆されたものの、抗体価が高値の症例数は限られていた。

²⁴⁾ 心血管系事象による死亡、心筋梗塞、不安定狭心症による入院、心不全による入院、高血圧による入院、重篤な不整脈、突然死からの蘇生、心原性ショック及び冠動脈血行再建に該当する事象。

²⁵⁾ 61歳外国人男性。AMBG 試験における本薬投与開始 127 日目及び 249 日目に重度の急性冠動脈症候群を発現し、それぞれ 5 日後及び 3 日後に回復した。いずれも本薬の投与は継続された。

表 66 ADA 抗体価別の維持期 40 週時の有効性の結果 (UC Treatment Regimen 免疫原性及び有効性解析集団)

	陽性 (87 例)	陰性 (269 例)	1 : 80		1 : 160		1 : 320		1 : 640		1 : 1280	
			未満 (307 例)	以上 (49 例)	未満 (324 例)	以上 (32 例)	未満 (338 例)	以上 (18 例)	未満 (344 例)	以上 (12 例)	未満 (349 例)	以上 (7 例)
臨床的寛解達成割合% (例数)	57.5 (50)	47.6 (128)	49.5 (152)	53.1 (26)	51.2 (166)	37.5 (12)	51.5 (174)	22.2 (4)	50.6 (174)	33.3 (4)	50.4 (176)	28.6 (2)
内視鏡的改善達成割合% (例数)	65.5 (57)	56.5 (152)	58.3 (179)	61.2 (30)	59.6 (193)	50.0 (16)	59.5 (201)	44.4 (8)	59.0 (203)	50.0 (6)	59.0 (206)	42.9 (3)
臨床的改善達成割合% (例数)	82.8 (72)	79.6 (214)	80.5 (247)	79.6 (39)	81.2 (263)	71.9 (23)	81.1 (274)	66.7 (12)	81.1 (279)	58.3 (7)	80.8 (282)	57.1 (4)

発現割合% (例数)

機構は、以下のように考える。

ADA の有無別の有害事象の発現状況に大きな差異は認められていないことを確認した。また、ADA の抗体価別の有効性においては、ADA 抗体価の上昇に伴い有効性が減弱する傾向は示唆されたものの、ADA 抗体価が高値となった症例数は限られることから、現時点で ADA が本薬の安全性及び有効性に大きく影響するとは考えにくい。ただし、ADA が陽性となった患者では効果が減弱化する可能性があることは情報提供する必要がある。

7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

本邦では、既存治療である 5-ASA 製剤、ステロイド、免疫調節薬等で効果不十分な UC 患者には、生物学的製剤（抗 TNF α 抗体〈インフリキシマブ、アダリムマブ、ゴリムマブ〉、抗 $\alpha_4\beta_7$ インテグリン抗体〈ベドリズマブ〉、抗 IL-12/23 p40 抗体〈ウスチキヌマブ〉）、JAK 阻害剤等が使用されているものの、いずれの治療においても一定の不应例及び不耐例が認められており、異なる作用機序を有する薬剤の必要性は依然として高い。

本薬は、大腸粘膜の炎症に関与するサイトカインである IL-23 の p19 サブユニットを標的とする IL-23 阻害剤であり、既存の UC の治療薬とは作用機序が異なる。

既存治療で効果不十分な中等症から重症の UC 患者を対象に実施した国際共同第 III 相試験（AMAN 試験、AMBG 試験及び AMAP 試験）において、本薬の寛解導入効果及び維持効果が示され（7.R.2 参照）、安全性については臨床上市段問題となる点は認められなかった（7.R.3 参照）。なお、AMAN 試験及び AMBG 試験においては、重要な副次評価項目の一つとして、Mayo スコアを構成する評価項目には含まれていない便意切迫感についても評価を行っており、AMAN 試験の導入期 12 週時及び AMBG 試験の維持期 40 週時のいずれにおいても、便意切迫感に関する NRS²⁶⁾ の改善が認められた（表 67）。以上より、本薬は既存治療で効果不十分な中等症及び重症の UC 患者に対する新たな治療選択肢の一つになると考える。

²⁶⁾ 過去 24 時間における患者の排便に対する切迫感を評価する目的で、申請者が新たに開発した数値評価スケール。0（便意切迫感なし）から 10（考えられる最も悪い便意切迫感）の 11 ポイントの範囲で連日電子日誌に記録された 7 日間のデータを平均して算出した。

表 67 第 III 相試験（AMAN 試験及び AMBG 試験）における便意切迫感に関する NRS の結果（mITT 集団）

	AMAN 試験（導入期 12 週時）		AMBG 試験（維持期 40 週時）	
	プラセボ群 (294 例)	本薬 IV 群 (868 例)	プラセボ群 (179 例)	本薬 SC 群 (365 例)
便意切迫感に関する NRS のベースラインからの変化量 (最小二乗平均値±標準誤差)	-1.63±0.14	-2.59±0.08	-2.74±0.20	-3.80±0.14
群間差 (本薬群－プラセボ群) (最小二乗平均値 [95%信頼区間])	-0.95 [-1.47, -0.44]		-1.06 [-1.51, -0.61]	
便意切迫感に関する NRS が 0 または 1 の患者の割合% (達成人数/評価人数) ^{a)}	-	-	25.0% (43/172 例)	42.9% (144/336 例)
群間差 (本薬群－プラセボ群) [95%信頼区間]	-		18.1 [9.8, 26.4]	

a) AMAN 試験のベースラインにおける NRS が 3 以上の患者における割合

機構は、国際共同第 III 相試験（AMAN 試験及び AMBG 試験）の対象患者及び試験成績を踏まえると、本薬は他の生物学的製剤及び JAK 阻害剤と同様に、既存治療（ステロイド、アザチオプリン等）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になると考える。

7.R.5 効能・効果について

機構は、本薬の効能・効果について、以下のように考える。

国際共同第 III 相試験（AMAN 試験及び AMBG 試験）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がそれぞれ示され（7.R.2 参照）、これらの試験及び長期継続投与試験（AMAP 試験）において、安全性は許容可能であった（7.R.3 参照）。

本薬 IV 製剤の効能・効果は、承認申請のとおり、「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）」とすることが妥当である。本薬 SC 製剤の効能・効果については、AMBG 試験では、本薬 IV 投与により臨床的改善に至った患者を主な有効性解析対象としていたことを踏まえると、「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）」と記載整備することが適当と考える。また、既存治療については、臨床試験における選択基準・除外基準を踏まえ、効能・効果に関連する注意において、「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 導入期について

7.R.6.1.1 導入期の用法・用量について

申請者は、導入期の用法・用量について、以下のように説明している。

国際共同第 II 相試験（AMAC 試験）の導入期において、プラセボ群、本薬 50 mg IV 群、本薬 200 mg IV 群及び本薬 600 mg IV 群を検討した⁸⁾。主要評価項目である「導入期 12 週時の臨床的寛解を達成した被験者の割合」について、本薬 200 mg IV 群と比較して本薬 600 mg IV 群の方が低く、本薬 200 mg 以上では用量に依存して有効性が高くなる傾向は認められなかった（表 22）。一方、AMAC 試験から得られた有効性及び血清中本薬濃度データを用いた曝露－反応解析の結果（6.2.5 参照）からは本薬 300 mg 以上の用量で有効性が一定となることが示唆された。これらを踏まえ、国際共同第 III 相導入期試験である AMAN 試験における本薬の用法・用量は、300 mg を 4 週間隔で 3 回 IV 投与と設定した。AMAN 試験の結果、本薬 IV 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（7.R.3 参照）。

AMAN 試験において、本薬 300 mg を 4 週間隔で 3 回 IV 投与後（導入期 12 週時）に臨床的改善の基

準を満たさなかった被験者は、AMBG 試験において非盲検継続導入期（本薬導入ノンレスポonderグループ）としてさらに本薬 300 mg を 4 週間隔で 3 回 IV 投与することとした（導入期として合計 24 週間）。

非盲検継続導入期終了時点（導入期 24 週時）で臨床的改善及び臨床的寛解の基準を満たした被験者の割合は、それぞれ 53.7%（146/272 例）及び 11.4%（31/272 例）であり、導入期 12 週時に臨床的改善の基準を満たさなかった被験者に対してさらに 4 週間隔で 3 回継続投与を行うことで一定の導入効果が期待できると考えた。安全性については、AMAN 試験の本薬 IV 群と AMBG 試験の非盲検継続導入期とで臨床上問題となる差異は認められなかった（7.R.3.1.1 参照）。

以上の結果を踏まえ、導入期における用法・用量は、本薬 300 mg を 4 週間隔で 3 回 IV 投与とし、12 週時点で十分な治療効果が認められない場合には、導入期を 24 週間まで継続可能（追加で本薬 300 mg を 4 週間隔で 3 回 IV 投与）と設定した。

機構は、以下のように考える。

AMAC 試験では導入期の用量として 300 mg は設定されていなかったこと、本薬 600 mg IV 群の有効性が本薬 200 mg IV 群を下回る傾向がみられていること（表 22）から、AMAN 試験における本薬の用法・用量を 300 mg と設定する根拠が十分であったとはいえない。しかしながら、AMAN 試験で得られた成績を踏まえると、導入期における用法・用量として、本薬 300 mg を 4 週間隔で 3 回 IV 投与と設定することは可能と考える。また、12 週時に十分な治療効果が認められない場合には、AMBG 試験の非盲検継続導入期で得られた成績を踏まえると、さらに本薬 300 mg を 4 週間隔で 3 回 IV 投与することは妥当である。ただし、本薬投与開始後 24 週までに治療効果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よう注意喚起することが適切である。

7.R.6.2 維持期について

7.R.6.2.1 維持期の用法・用量について

申請者は、維持期の用法・用量を以下のように説明している。

国際共同第 II 相試験（AMAC 試験）の維持期において、本薬 SC Q12W 群と比べて本薬 SC Q4W 群で維持期 40 週時の臨床的寛解を達成した被験者の割合が上回る傾向が認められたこと（本薬 SC Q12W 群：37.0%〈17/46 例〉、本薬 SC Q4W 群：46.8%〈22/47 例〉）等を踏まえ、国際共同第 III 相維持期試験である AMBG 試験における本薬の用法・用量は、200 mg を 4 週間隔で SC 投与と設定した。AMBG 試験の結果、本薬 SC 群の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）から、AMBG 試験の設定に準じて、維持期における用法・用量として、本薬 200 mg を 4 週間隔で SC 投与と設定した。

機構は、AMBG 試験で得られた成績を踏まえると、維持期における用法・用量として、本薬 200 mg を 4 週間隔で SC 投与とすることは妥当と考える。

7.R.6.2.2 効果減弱時の再導入について

申請者は、本薬の維持期における効果減弱時の再導入について、以下のように説明している。

AMBG 試験において効果減弱の基準に該当した被験者には、非盲検再導入期として本薬 300 mg を 4 週間隔で 3 回 IV 投与することを可能とした。再導入について、治験担当医師の判断により臨床的なベネフィットが認められた被験者は長期継続投与試験（AMAP 試験）へ移行し、再導入における 3 回目の

IV 投与から 4～8 週以内に再度本薬 200 mg を 4 週間隔で SC 投与することが可能とされた。なお、再導入の回数は 1 回（4 週間隔で 3 回 IV 投与）のみとし、治験担当医師の判断により臨床的なベネフィットが認められなかった被験者は本薬の投与を中止することとされた。

AMBG 試験で本薬 SC 群に割り付けられた本薬導入レスポnderグループのうち、再導入が行われた被験者の割合は 5.2%（19/365 例）であった。当該被験者のうち、再導入後（3 回目投与の 4 週後）に症候的改善及び症候的寛解の基準を満たした被験者の割合は、それぞれ 63.2%（12/19 例）及び 36.8%（7/19 例）であり、一定の有効性が認められた。安全性については、AMAN 試験の本薬 IV 群と AMBG 試験の非盲検再導入期とで臨床上問題となる差異は認められなかった（7.R.3.1.1 参照）。

以上の結果を踏まえ、本薬の SC 投与中に維持効果が減弱した場合、再導入として本薬 300 mg を 4 週間隔で 3 回 IV 投与することができると設定した。ただし、2 回以上の再導入に関する臨床試験成績はないことから、当該内容を用法・用量に関連する注意の項において注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明を踏まえると、本薬 SC 投与による維持療法中に効果が減弱した場合に、再導入として本薬 300 mg の 4 週間隔での 3 回 IV 投与を可能とすることは妥当である。ただし、臨床試験における設定を踏まえ、①再導入による治療反応が認められない場合は本薬の投与を中止する旨、②再導入により治療効果が認められた場合には再導入における 3 回目の IV 投与から 4 週後に本薬の SC 投与を再開する旨、③2 回以上の再導入に関する臨床試験成績はないことから、再び効果減弱が認められた場合には他の治療法への切替えを考慮する旨を用法・用量に関連する注意の項において注意喚起することが適切である。

7.R.6.3 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。

国際共同第 III 相試験（AMAN 試験、AMBG 試験及び AMAP 試験）において、UC 患者に対して既存 UC 治療薬のうち、生物学的製剤又は JAK 阻害剤と本薬とを併用した際の有効性及び安全性は確認されていないことから、現時点では本薬と他の生物学的製剤又は JAK 阻害剤との併用はすべきではないと考える。

ステロイド及び免疫調節薬との併用について、AMAN 試験の本薬 IV 群（mITT 集団）では、ベースラインでそれぞれ 40.4%（351/868 例）及び 24.3%（211/868 例）が使用しており、AMBG 試験維持期の本薬 SC 群（mITT 集団）では、ベースラインでそれぞれ 37.0%（135/365 例）及び 21.4%（78/365 例）が使用していた。安全性について、ベースラインのステロイド又は免疫調節薬使用の有無により、有害事象の発現状況に、臨床的に問題となるような違いは認められなかった。また、有効性について、ベースラインのステロイド又は免疫調節薬使用の有無によらず、本薬 IV 群及び本薬 SC 群はプラセボ群より高い傾向が認められた（7.R.2.1.3 及び 7.R.2.2.3 参照）。以上より、ステロイド及び免疫調節薬との併用は、特に問題ないと考える。

機構は、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又は JAK 阻害剤については、本薬との併用経験はないこと、併用により免疫抑制作用が増強され、感染症等のリスクが増加するおそれがあることから、用法・用量に関連する注意の項において併用を避ける旨を注意喚起することが適切であると考ええる。

7.R.6.4 維持期の自己投与について

申請者は、日本人 UC 患者における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。

長期継続投与試験（AMAP 試験）において、日本人 UC 患者でシリンジ製剤又は AI 製剤を用いてそれぞれ 3 回の自己投与が実施された（各製剤 10 例）。有効性について、シリンジ製剤又は AI 製剤を用いた 3 回の自己投与の前後で、直腸出血サブスコア、排便回数サブスコア及びこれらの合計スコアのいずれも増加する傾向はなく、有効性への影響は認められなかった。安全性について、3 回の自己投与の期間中に有害事象が認められた患者は、シリンジ製剤投与例では 4/10 例（発熱 2 例、倦怠感、便秘、縫合糸膿瘍、不眠症、股関節形成各 1 例〈重複あり〉）、AI 製剤投与例では 1/10 例（頭痛）であり、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。また、医療機器に関する有害事象は認められなかった。

以上より、シリンジ製剤又は AI 製剤を用いた維持期の自己投与による安全性の明らかな懸念は認められず、有効性への影響も認められなかった。

機構は、本薬の維持期における自己投与について、医師が患者に指導を行い、自己投与可能と判断された場合には、本剤を自己投与することは許容可能と考える。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、本薬の長期的な使用実態下における安全性については、製造販売後調査として検討する必要があるとし、重篤な感染症（日和見感染症を含む）、高度の肝障害、悪性腫瘍及び主要心血管事象の検討を目的とした製造販売後データベース調査を計画している。

機構は、以下のように考える。

製造販売後調査において、データベースを用いて申請者の提示した事象について検討する方針は許容可能であるものの、調査計画の詳細については今後検討が必要である。

7.R.8 小児開発について

申請者は、中等症から重症の小児 UC 患者を対象とした開発を行っており、現在、2 歳以上 18 歳未満の小児 UC 患者を対象とした臨床試験を実施中である。

機構は、小児における UC の罹患状況等を踏まえると、小児 UC 患者に対する本薬の開発の必要性はあると判断する。

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

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

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 2 月 15 日

申請品目

[販 売 名] ①オンボー点滴静注 300 mg
②オンボー皮下注 100 mg オートインジェクター、同皮下注 100 mg シリンジ
[一 般 名] ミリキズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] 日本イーライリリー株式会社
[申請年月日] 令和 4 年 5 月 27 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性及び安全性について

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

1.2 効能・効果について

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

機構は、効能・効果及び効能・効果に関連する注意を以下のように設定することが適切と判断した。

[効能・効果]

オンボー点滴静注 300 mg :

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）

オンボー皮下注 100 mg オートインジェクター、同皮下注 100 mg シリンジ :

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]

オンボー点滴静注 300 mg、同皮下注 100 mg オートインジェクター、同皮下注 100 mg シリンジ（共通） :

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）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。

1.3 用法・用量について

専門協議において、審査報告（1）に記載した「7.R.6 用法・用量について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、用法・用量及び用法・用量に関連する注意を以下のように設定することが適切と判断した。

[用法・用量]

オンボー点滴静注 300 mg :

通常、成人にはミリキズマブ（遺伝子組換え）として、1回 300 mg を4週間隔で3回（初回、4週、8週）点滴静注する。なお、12週時に効果不十分な場合はさらに1回 300 mg を4週間隔で3回（12週、16週、20週）投与することができる。

また、ミリキズマブ（遺伝子組換え）皮下投与用製剤による維持療法中に効果が減弱した場合には、1回 300 mg を4週間隔で3回点滴静注することができる。

オンボー皮下注 100 mg オートインジェクター、同皮下注 100 mg シリンジ :

ミリキズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤による導入療法終了4週間後から、通常、成人にはミリキズマブ（遺伝子組換え）として1回 200 mg を4週間隔で皮下投与する。

[用法・用量に関連する注意]

オンボー点滴静注 300 mg :

- 本剤の3回目又は6回目投与の4週後に治療効果が得られた場合には、維持療法としてミリキズマブ（遺伝子組換え）皮下投与用製剤の投与を開始すること（維持療法における用法及び用量は、ミリキズマブ（遺伝子組換え）皮下投与用製剤の電子添文を参照すること）。本剤の6回目投与の4週間までに治療効果が得られない場合には、本剤の投与を中止し、他の治療法への切替えを考慮すること。
- ミリキズマブ（遺伝子組換え）皮下投与用製剤による維持療法中に効果が減弱し、本剤の3回投与により治療効果が得られた場合には、3回目投与の4週間後から皮下投与用製剤の投与を再開すること。治療効果が得られない場合は、本剤の投与を中止し、他の治療法への切替えを考慮すること。また、皮下投与用製剤による維持療法中に再び効果が減弱した場合には、他の治療法への切替えを考慮すること。維持療法中の2回目以降の効果減弱時に、本剤を投与した場合の安全性及び有効性を評価する臨床試験は実施していない。
- 本剤と他の生物製剤又はヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤との併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

オンボー皮下注 100 mg オートインジェクター、同皮下注 100 mg シリンジ :

- 本剤による維持療法中に効果が減弱し、ミリキズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤3回投与により治療効果が得られた場合には、3回目投与の4週間後から本剤の投与を再開すること（効果減弱時における用法及び用量は、ミリキズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の電子添文を参照す

ること)。また、本剤による維持療法中に再び効果が減弱した場合には、他の治療法への切替えを考慮すること。維持療法中の2回目以降の効果減弱時に、ミリキズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤を投与した場合の安全性及び有効性を評価する臨床試験は実施していない。

- ミリキズマブ（遺伝子組換え）200 mg を投与するために、本剤2本を皮下に投与すること。
- 本剤と他の生物製剤又はヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤との併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

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

機構は、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表68に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表69に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

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

表68 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
・重篤な感染症 ・重篤な過敏症	・肝障害 ・心血管系事象 ・悪性腫瘍 ・免疫原性	・なし
有効性に関する検討事項		
・なし		

表69 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追加の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
・市販直後調査 ・製造販売後データベース調査（重篤な感染症、肝障害、心血管系事象、悪性腫瘍）	・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材の作成及び配布 ・患者向け資材の作成及び配布

2. 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

2.1 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。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.2、CTD 5.3.5.1.3）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、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。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関及び治験依頼者において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長及び治験依頼者に改善すべき事項として各々通知した。

〈改善すべき事項〉

5.3.5.1.3

実施医療機関

- ・ 治験参加に係る被験者からの同意取得に際し、同意文書に説明を行った治験責任医師等の記名押印又は署名がなされていなかった

治験依頼者

- ・ 当該治験に参加することに同意する旨を記載した文書に、説明を行った治験責任医師による署名が一部の被験者に対してなされていなかったことに関し、モニタリングで把握していなかった

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は8年、生物由来製品に該当し、原体及び製剤は劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

- ① 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）
- ② 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]

- ① 通常、成人にはミリキズマブ（遺伝子組換え）として、1回 300 mg を4週間隔で3回（初回、4週、8週）点滴静注する。なお、12週時に効果不十分な場合はさらに1回 300 mg を4週間隔で3回（12週、16週、20週）投与することができる。
また、ミリキズマブ（遺伝子組換え）皮下投与用製剤による維持療法中に効果が減弱した場合には、1回 300 mg を4週間隔で3回点滴静注することができる。
- ② ミリキズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤による導入療法終了4週間後から、通常、成人にはミリキズマブ（遺伝子組換え）として1回 200 mg を4週間隔で皮下投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACE	Affinity capture and elution	アフィニティー法による捕捉と溶出
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AMAC 試験	—	I6T-MC-AMAC 試験
AMAD 試験	—	I6T-JE-AMAD 試験
AMAN 試験	—	I6T-MC-AMAN 試験
AMAP 試験	—	I6T-MC-AMAP 試験
AMBG 試験	—	I6T-MC-AMBG 試験
AI	Autoinjector	オートインジェクター
5-ASA	5-Aminosalicylate acid	5-アミノサリチル酸
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration versus time curve	血中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-inf}	AUC up to infinity	投与開始時から投与後無限大時間までの AUC
AZA	Azathioprine	アザチオプリン
BMI	Body mass index	体格指数
C1q	Complement component 1, q subcomponent	—
CAL	Cells at the limit of in vitro cell age	<i>In vitro</i> 細胞齢の上限にまで培養された細胞
CD	Cluster of differentiation	白血球分化抗原
cDNA	Complementary DNA	相補的 DNA
CE-SDS	Capillary electrophoresis-sodium dodecyl sulfate	SDS キャピラリーゲル電気泳動
CHO 細胞	Chinese hamster ovary cells	チャイニーズハムスター卵巣細胞
cIEF	Capillary isoelectric focusing	キャピラリー等電点電気泳動
CL	Clearance	クリアランス
CL/F	Apparent clearance after administration of the drug	見かけのクリアランス
C _{max}	Maximum concentration	最高血清中濃度
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
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CRP	C-reactive protein	C 反応性タンパク
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
C _{trough}	Trough serum concentration	血清中トラフ濃度
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
eCOA	Electronic clinical outcome assessment	電子臨床アウトカム評価
■■■■■	■■■■■	■■■■■
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
γGTP	Gamma glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
HLT	High level term	高位語
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度

ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements of Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q5A (R1) ガイドライン	—	「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」について（平成 12 年 2 月 22 日付け医薬審第 329 号）
ICH Q5B ガイドライン	—	組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について（平成 10 年 1 月 6 日付け医薬審第 3 号）
ICH Q5D ガイドライン	—	「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」について（平成 12 年 7 月 14 日付け医薬審第 873 号）
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IL	Interleukin	インターロイキン
IL-12R β 1	Interleukin-12 receptor β -1	インターロイキン-12 β -1 受容体
IL-12R β 2	Interleukin-12 receptor β -2	インターロイキン-12 β -2 受容体
IL-23R	Interleukin-23 receptor	インターロイキン-23 受容体
ITT	Intention-to-Treat	—
IV	Intravenous	静脈内
JAK	Janus kinase	ヤヌスキナーゼ
K _D	Dissociation constant	解離定数
LC-MS	Liquid chromatography - mass spectrometry	液体クロマトグラフィー質量分析
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
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
mITT	Modified Intention-to-Treat	—
6-MP	6-Mercaptopurine	6-メルカプトプリン
mRNA	Messenger RNA	メッセンジャーRNA
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
NRI	Non-responder imputation	欠測例は評価項目未達成（ノンレスポnder）として補完
NRS	Numeric rating scale	—
PRO	Patient-reported outcome	患者報告アウトカム
PT	Preferred term	基本語
QbD	Quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
Q4W	Once every 4 weeks	4 週毎
Q12W	Once every 12 weeks	12 週毎
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
SC	Subcutaneous	皮下
SDS-PAGE	Sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis	SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動
SE-HPLC	Size exclusion high performance liquid chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
SMQ	Standardized MedDRA query	MedDRA 標準検索式
STAT	Signal transducer and activator of transcription	シグナル伝達兼転写活性化因子

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
UFAT	Up-front acid treatment	酸での前処理
UV／VIS	Ultraviolet-visible spectrophotometry	紫外可視吸光度測定法
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
ウステキヌマブ		ウステキヌマブ（遺伝子組換え）
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
トファシチニブ	—	トファシチニブクエン酸塩
副作用	—	治験薬との因果関係が否定できない有害事象
ベドリズマブ	—	ベドリズマブ（遺伝子組換え）
本薬	—	ミリキズマブ（遺伝子組換え）
リサンキズマブ	—	リサンキズマブ（遺伝子組換え）